臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成

平成27年度～令和元年度 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業

研 究 成 果 報 告 書

令和 2年 5月

学校法人名　学校法人東海大学

大学名　東海大学

研究組織名　マトリックス医学生物学センター

研究代表者　稲垣　豊

目 次

はしがき・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・1

本事業の背景と目的・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・2

研究体制・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・2

年次計画・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・4

本事業の学術的意義と期待される効果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・5

研究施設の整備・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・5

研究設備の整備・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・6

主たる研究成果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・7

若手研究者の育成・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・8

月例カンファレンスならびに外部講師によるセミナー・・・・・・・・・・・・・・・・ 10

共同研究の推進・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10

中間評価以降の重点課題・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 11

最終評価と今後の展望・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 11

研究成果の社会への還元・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 12

研究報告（紙谷聡英）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・13

研究報告（大塚正人）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・17

研究報告（浅野浩一郎）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・21

研究報告（住吉秀明）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・25

研究報告（稲垣　豊）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・29

研究報告（竹腰　進）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・33

研究報告（石井恭正）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・37

研究報告（秦野伸二）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・41

研究報告（松阪泰二）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・45

研究報告（深川雅史）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・49

研究報告（穂積勝人）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・53
研究報告（鬼塚真仁）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・57
業績一覧（雑誌論文）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・61
業績一覧（図書）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・93
業績一覧（学会主題発表・招待講演）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・97
研究成果の公開状況・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・108
別紙１：マトリックス医学生物学センター見取り図・・・・・・・・・・・・・・・・・114
別紙２：特許出願状況・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・115
別紙３：競争的外部研究費の獲得状況・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・116
別紙４：月例カンファレンス一覧・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・127
別紙５：公開研究報告会・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・131
別紙６：外部講師によるセミナー・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・134
別紙７：東海大学総合研究機構プロジェクト研究への採択状況・・・・・・・・・・・139
別紙８：コラーゲン産生細胞可視化マウスを用いた共同研究・・・・・・・・・・・・140
別紙９：東京工業大学バイオマトリックスイノベーションへ参画・・・・・・・・・・141
別紙１０：中間評価・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・142
別紙１１：最終評価・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・149
広報関連資料・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・156

はしがき

臓器線維症は、肝硬変に代表されるように、コラーゲンなどの細胞間物質（マトリックス成分）が過剰沈着し、臓器の機能不全をきたした病態である。線維症は、わが国において最も対応が急がれている、がん、糖尿病・高血圧症・脂質異常症に起因する循環器疾患、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患、アルコール性ならびに非アルコール性の脂肪肝疾患などの生活習慣病の罹患臓器に共通して認められ、癌の発生母地ともなることから、線維化の制御は医学的また社会的にも重要戦略と位置づけられる。全身臓器の線維症の病態や進展機序には多くの共通性があるが、これまで臓器線維症の系統的研究を行う施設は皆無であった。本支援事業では、臓器線維症について臓器横断的研究を行う唯一無二の研究拠点を形成し、多彩なバックグラウンドを有する基礎研究者と臨床医が系統的研究を推進することで、臓器線維症の新たな診断・予防・治療法の開発に繋げることを目的とした。

大学院医学研究科にマトリックス医学生物学センターを設置し、研究施設と研究設備の整備を行った。ここをプラットフォームとして、全身臓器の線維症に共通する病態や進展機序の統一的理解に努め、5 年間の助成期間内に臓器線維症の診断あるいは治療法開発に繋がる新たな分子を複数同定し、論文発表と特許出願を行った。本事業の研究成果をもとに日本医療研究開発機構(AMED)の事業にも複数課題が採択され、臨床応用をいっそう意識したトランスレーショナルリサーチを推進している。また、マトリックス研究が有する学際性を最大限活かした医工連携の推進にも力を注ぎ、本学のマイクロ・ナノ研究開発センターや他大学の理工系研究組織との間で、マイクロ流体デバイスやナノシートを用いた共同研究が進行中である。さらに、本センターにおいて樹立したコラーゲン可視化マウスを国内外の 26 研究グループに譲渡し、学内のみならずグローバルな臓器線維症の研究拠点形成を目指してきた。

これまで 6 名の特定研究員を雇用し、その研究成果の論文化やキャリア形成においても積極的支援を行い、いずれも日本学術振興会特別研究員や、本学の特任助教あるいは技術職員への採用などに繋がった。また、これらの特定研究員をはじめとして、本事業に参画する基礎系・臨床系の若手研究者の多くが自ら科研費を獲得し、その研究内容は関連学会から数多くの奨励賞等を授与されるなど、高い評価を受けている。

これらの研究成果を、本学ならびにマトリックス医学生物学センターのホームページやプレスリリース等を通じてわかりやすく発表・解説し、研究成果の社会および国民への還元に努めてきた。本事業終了後も、外部評価委員からの指摘・助言を活かして、5 年間の事業期間内に開発した臓器線維症の診断マーカーあるいは治療標的分子については、できるだけ早期に非臨床 POC を取得し、知財導出と臨床試験の実施に繋げられるよう精力的に取り組む。

本事業の背景と目的

臓器線維症とは、肝硬変に代表されるように、コラーゲンなどの細胞間物質（マトリックス成分）が過剰沈着し、臓器の機能不全をきたした病態である。現在わが国において最も対応が急がれている、がん、糖尿病・高血圧症・脂質異常症に起因する循環器疾患や慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患、アルコール性ならびに非アルコール性脂肪肝炎などの生活習慣病は、医療費の３割、全死亡者数の６割を占め、急速に進む超高齢化を背景にその対策は医学的また社会的に一層重要となっている。これらの疾患における罹患臓器には線維化病変が共通して認められ、とりわけ肝臓や膵臓、肺では癌の発生母地となるため、線維化制御はこれらの疾患の進展予防に直結する重要戦略と位置づけられる。全身臓器の線維症の病態や進展機序には多くの共通性があり、その統一的理解は共通の予防･治療法の開発に繋がるが、これまでわが国では臓器線維症の系統的研究を行う施設は皆無であった。

本研究プロジェクトは、臓器線維症について臓器横断的研究を行うわが国における唯一無二の研究拠点を形成し、多彩なバックグラウンドを有する研究者と臨床医が系統的研究を推進することにより、線維化病態の解明を通じて最終的に臓器線維症の診断・予防・治療法の開発に繋げることを目的とした。

研究体制

細胞の発生・分化や老化などの生命現象において細胞外マトリックスが果たす多彩な機能を解明する、「マトリックス医学生物学センター」を平成 26 年度に大学院医学研究科に設置した。私立大学戦略的研究基盤形成支援事業への採択を受けて、マトリックスの必要性と有害性の二面性を理解することで病気のメカニズムを解き明かし、治療に役立てるための拠点整備を新たに行った。また、学内外から多数の大学院生や研究員を積極的に受け入れ、この分野における若手研究者の育成に努めた。

本事業では、遺伝子改変マウスや発生、免疫、酸化ストレス等を専門とする基礎研究者と臓器線維症診療に関わる臨床各科の医師、計 13 名が集結し、以下の３つの研究テーマに取り組んだ（**図１**および**表 1**）。

テーマ①： 臓器線維症の病態解明と創薬に向けた基盤技術の確立
テーマ②： 組織の線維化を検出する特異的バイオマーカーの探索
テーマ③： 臓器線維症に対する新たな薬物治療法の開発

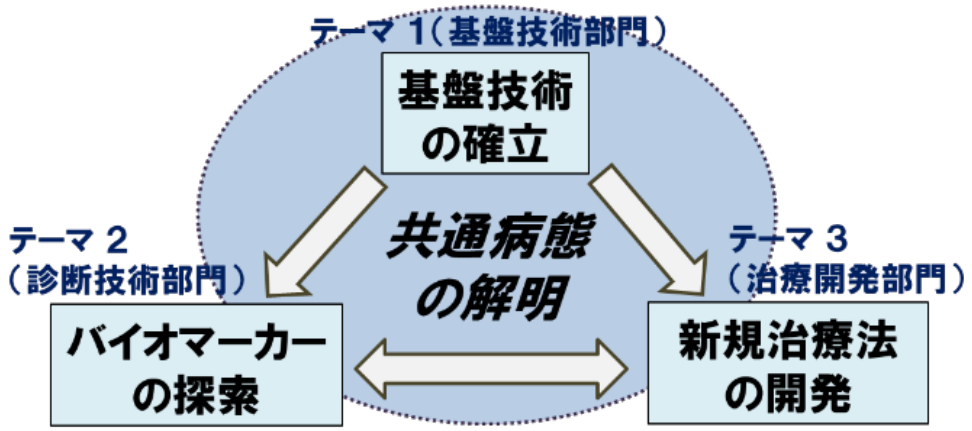


図１　本事業における研究テーマ

表１　本事業における構成メンバー（職名は、令和２年３月 31 日現在）

研究者名	所属・職名	プロジェクトでの研究課題	プロジェクトでの役割
紙谷聡英	医学部 医学科　・ 准教授	肝機能調節因子 Bc16 を標的とした新規肝炎治療法の開発	臓器線維症の病態評価 （テーマ１）
大塚正人	医学部 医学科・ 教授	疾患モデルマウスと病態評価系の開発	臓器線維症の病態評価 （テーマ１）
浅野浩一郎	医学部 医学科　・ 教授	肺線維化抑制因子の検討	線維症治療薬の *in vitro* スクリーニング系の構築 （テーマ１　統括リーダー）
住吉秀明	医学部 医学科　・ 講師	ミズクラゲコラーゲンに含まれる新しい皮膚再生促進因子の解明	線維症治療薬の *in vivo* スクリーニング系の構築 （テーマ１）
稲垣　豊	医学部 医学科　・ 教授	線維化と再生・発癌の病態連繋に立脚した肝線維症に対する新たな診断・治療法の開発	線維化診断マーカーの確立 （テーマ２　統括リーダー）
竹腰　進	医学部 医学科　・ 教授	脂溶性情報伝達分子の脂質過酸化による肝線維化の分子機構の解明と肝線維化分子マーカーの開発	線維化診断マーカーの確立　（テーマ２）
石井恭正	医学部 医学科　・ 准教授	内因性酸化ストレスによる加齢性臓器変容の生理基盤解明	新規バイオマーカーの探索　（テーマ２）
秦野伸二	医学部 医学科　・ 教授	神経変性疾患におけるオートファジー関連因子及びマトリックス分解酵素の発現動態	新規バイオマーカーの探索　（テーマ２）
松阪泰二	医学部 医学科　・ 教授	腎糸球体傷害におけるコラーゲン産生の分子細胞基盤の解明	新規薬物治療法の開発 （テーマ３）
深川雅史	医学部 医学科　・ 教授	腎臓病および関連病態における線維化機構と治療	新規薬物治療法の開発 （テーマ３　統括リーダー）

穂積勝人	医学部医学科・教授	クローン病における腸管線維性狭窄の病態と新規治療法の開発	新規薬物治療法の開発（テーマ３）
鬼塚真仁	医学部医学科・准教授	造血幹細胞移植後非感染性肺合併症とレニン・アンギオテンシン系の解析	新規薬物治療法の臨床応用（テーマ３）
小林広幸	医学部医学科・教授	臨床試験への橋渡しとデザイン	臨床試験の支援（テーマ３）

研究の進捗状況を毎月の定例検討会で報告し、評価指標の達成度を確認した。さらに、年１回の公開研究発表会を開催し、研究３年度目には複数の外部評価委員により研究成果の評価を受けることで、実験計画の調整や必要に応じての見直しを行った。

年次計画

上記の各研究テーマはお互いに密接に関連し、相補的にはたらきながら、以下に示す 5 年間の研究を計画した（**図２**）。

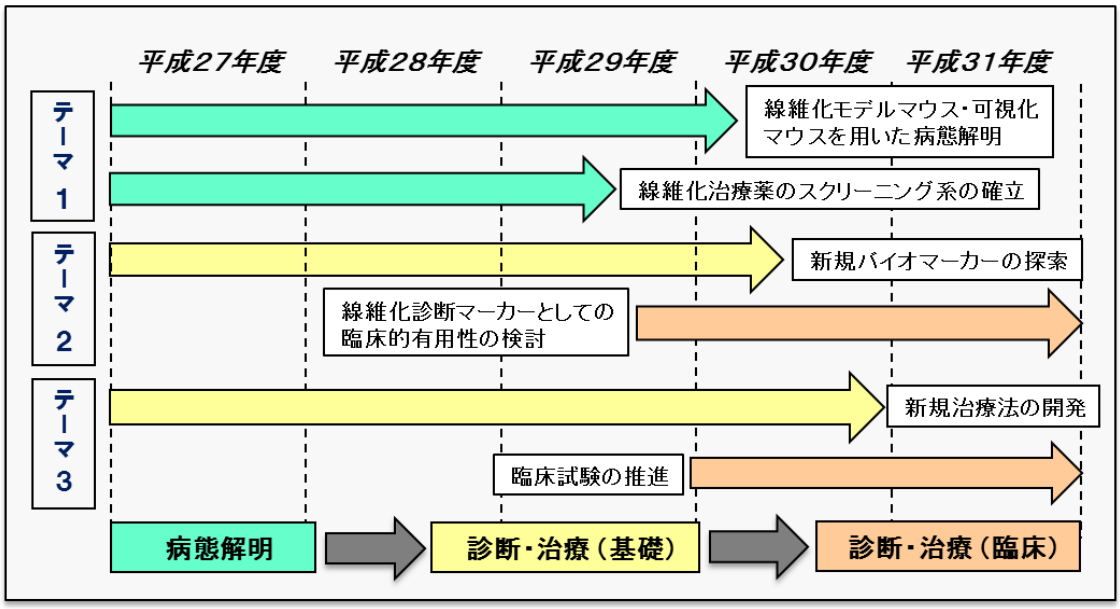


図２　各テーマの年次計画

１）平成 27 年度～29 年度： 遺伝子改変技術やゲノム編集技術を用いて臓器線維症の病態を解明するためのモニタリング細胞や線維化可視化マウスを作製するとともに、抗線維化効果を *in vitro* で効率よく評価する線維化治療薬のスクリーニング系を構築する。

２）平成 27 年度～30 年度： 線維症の診断に有用なバイオマーカーの探索や新規治療法の

開発を目的とする基礎実験を実施し、臓器線維症の診断ならびに予防・治療法の開発に向けた分子細胞基盤を創出する。

3）平成 30 年度～31 年度： 基礎実験で得られた有用な診断マーカーと新規治療法について、非臨床試験から臨床試験への橋渡しを支援する本学の総合臨床研究センターと連携し、臨床試験を積極的に推進する。

本事業の学術的意義と期待される効果

全身諸臓器に認められる臓器線維症の中でも、特発性肺線維症や全身性硬化症は原因も未だ不明の難治性疾患である。また、糖尿病人口の増加に伴って腎臓の線維化による透析患者数の急増は医療経済的にも大きな問題となっており、肺線維症は上記の特発性に加えてアスベストや PM2.5 などの環境中有害物質によってもたらされるなど、社会的関心も大きい。

本研究プロジェクトの学術的意義と波及効果として、とりわけ以下の４点を強調したい。

1）マトリックス研究が有する学際的特徴を最大限に活かして学内外との共同研究を積極的に推進し、臓器線維症の病態解明に系統的かつ臓器横断的に取り組む、わが国における唯一無二の研究拠点を形成する。

2）基礎医学と臨床医学の融合を強く促し、両者が一体となった研究体制を構築することで、「マトリックス医学生物学」という新たな学問分野を創生するとともに、臓器線維症の診断と予防・治療法の開発に繋がる医療基盤技術を創出する。

3）各臓器の専門家の連携により、新たに開発された診断ならびに予防･治療技術の他臓器への応用を積極的に推進する。

4）学内外から多くの大学院生や特定研究員を積極的に受け入れ、学会発表や国内外の専門家との研究交流の機会を与えることで、本事業終了後にも発展が期待できるような当該研究領域の若手研究者の育成拠点を形成する。

研究施設の整備

助成初年度に、既存区域（旧病棟）を利用して新たに研究目的に即した改修を行い、実験精度向上のための独立空調機の整備、電源や電話・LAN 配線の増設、給排水配管や実験

流し台の設置、室内･廊下の修繕等を行った（工事実施面積：273 ㎡）。また、本研究プロジェクトに関わる研究者が共同研究を実施するとともに、研究結果に関する日々の討論や定例の進捗報告会、さらに外部講師によるセミナーなどを行うためのカンファレンス室を整備した（**図３**および**別紙 1**）。

図３　マトリックス医学生物学センターの通路（左）およびカンファレンスルーム（右）

研究設備の整備

１）平成 27 年度：　生体内発光・蛍光イメージングシステム（**図４Ａ**）

作出した線維化可視化マウスにおいて、細胞外マトリックス成分や修復に関わる分子の動態を生きたままの状態で経時的に解析するために用いる。本学に既に導入済みである生体内発光・蛍光イメージングシステムに近赤外拡張励起光源およびフィルターセットを新たに購入･装着することで、複数分子の動態が同時に解析でき、研究精度のいっそうの向上と応用範囲の拡大が可能となった。また、テーマ２で新たに同定されたバイオマーカー分子の挙動を解析することで、線維化診断マーカーとしての意義がいっそう明らかになる。

２）平成 28 年度：　細胞蛍光動態解析システム（**図４Ｂ**）

培養細胞における細胞外マトリックス成分の発現動態を経時的に解析するために用いる。また、テーマ２によって新たに同定されたバイオマーカー分子の挙動の検証や、テーマ３で開発された新たな線維化治療薬の効果を細胞レベルで検証する上でも有用である。

３）平成 28 年度：小動物用呼吸機能測定設備（**図４Ｃ**）

線維化組織の生検診断が特に困難な肺線維症の診断において、呼吸機能から重症度を判定する場合に有用である。また、肺線維症に対する新規治療薬の開発において、その効果を評価するために呼吸機能の経時的変化を計測する際にも用いられる。

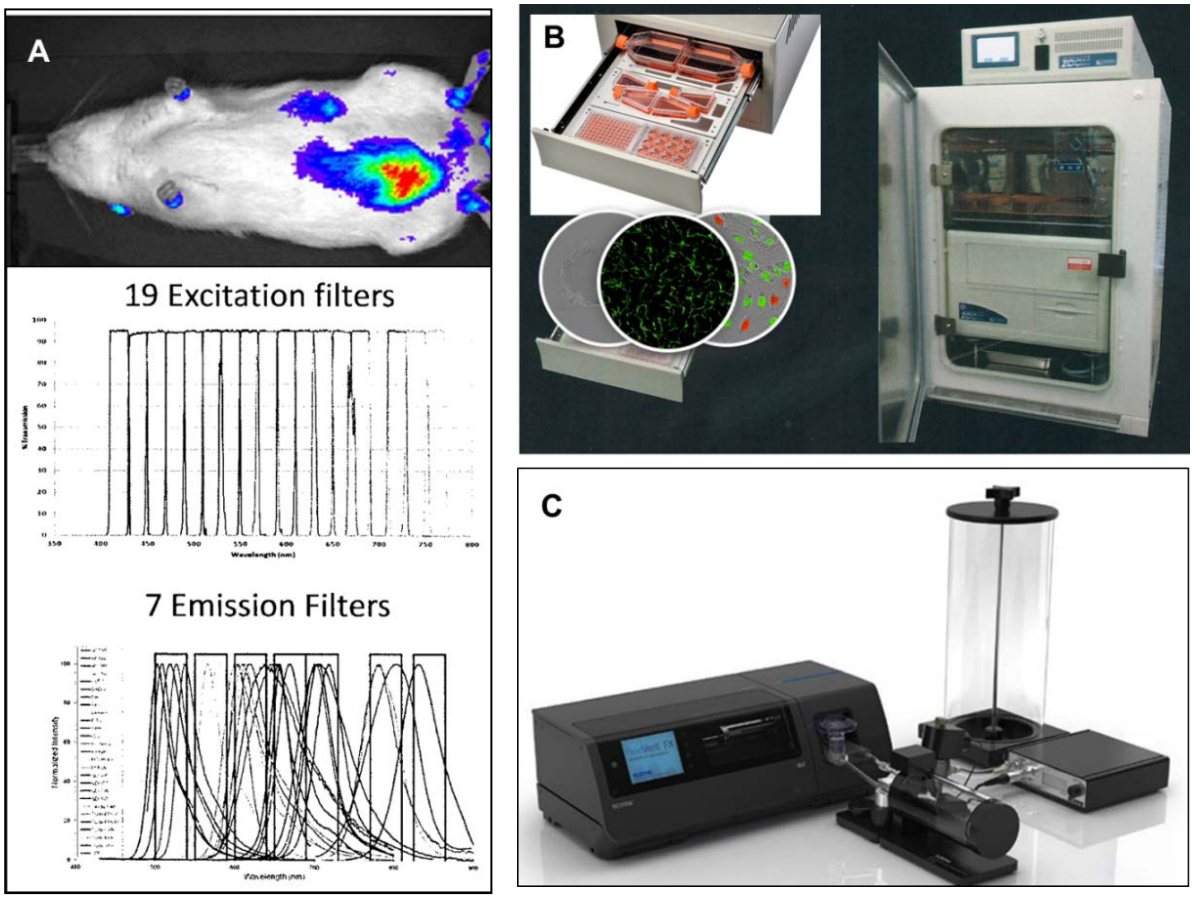


図４　平成 27 年度（A）および平成 28 年度（B，C）の導入設備

主たる研究成果

実質的に本助成事業が開始された平成 27 年 9 月からの 4 年半の期間において、当初の年次計画に対して概ね順調に進展した。

すなわち、テーマ①の「臓器線維症の病態解明と創薬に向けた基盤技術の確立」では、新たなゲノム編集技術を用いてマトリックスの分解や細胞の増殖・遊走を制御する MMP-9 および MMP-13 の可視化マウスの作出に成功した(*Nature Protocols* 2017)。また、コラーゲン産生細胞の cell fate mapping に有用な Col1a2/CreER マウスの作製にも取り組み、現在樹立に向けての最終段階にある。さらには、Col1a2/luciferase レポーターマウスから分離した肺線維芽細胞を用いて、抗線維化薬のハイスループット・スクリーニング系を確立した。この系を用いて、ドラッグリポジショニングによる線維化治療候補薬を複数選別した。今後、その in vivo における抗線維化効果についての検証を進める。

テーマ②の「組織の線維化を検出する特異的バイオマーカーの探索」では、新たな線維化マーカーとしての(過)酸化脂質の意義が明らかにされつつある。また、傷害・線維肝の再生を促す新規のエクソソーム内包分子として Opioid growth factor receptor like-1

(OGFRL1)が同定され、線維肝の再生能の評価や線維化治療効果の判定への応用が期待される。その診断的有用性について、産学連携のもとで 2017 年度に国内出願(特願 2017-176103)、次いで 2018 年度にはオーストラリア出願を行った（**別紙 2**)。さらに、OGFRL1 については本支援事業の研究成果により「エクソソーム内包再生促進因子に着目した線維肝再生の新たな診断・治療法の創出」が日本医療研究開発機構(AMED)の肝炎等克服緊急対策研究事業（2018 年度～2020 年度)に採択され、ヒト臨床検体を用いた検討が行われている(**別紙 3**)。

さらに、テーマ③の「臓器線維症に対する新たな薬物治療法の開発」では、先に述べたハイスループット・スクリーニングにより同定された化合物のドラッグリポジショニングや、上記の OGFRL1 内包エクソソームを用いた新たな肝線維化治療法の効果がモデル動物を用いて検証されつつある。また、肝線維化の発症および進展において中心的役割を果たす活性型星細胞を非活動型に「脱」活性化する新規分子として Tcf21 を同定し、これを用いた肝線維症に対する新たな治療戦略を提唱する（*Hepatology* 2019 published online）とともに、国際特許出願を行った（PCT/JP2018/45242）（**別紙 2** を参照)。本分子を標的とする「コラーゲン産生細胞の脱活性化を介した新規肝線維化治療法の開発」は、AMED の橋渡し研究戦略的推進プログラム・令和 2 年度橋渡し研究シーズ A への採択が決まった（**別紙 3**)。さらに、線維肝の再生を促進する Jagged1/Notch2 シグナルの役割や、肝腫瘍の発生や進展に及ぼす Delta-like 4/Notch3 や Bcl6 シグナルの影響も解明されるなど、線維化進展抑制とともに線維化臓器の再生促進や発癌抑止を見据えた研究が包括的に進められている。

若手研究者の育成

本事業の採択が決定した直後の平成 27 年 9 月から 1 名、同じく 10 月より 1 名、平成 28 年 4 月から 2 名、さらに平成 31 年 4 月から 2 名、のべ 6 名の特定研究員を雇用してきた。いずれも本事業の遂行にあたって中心的役割を果たし、以下に示すように関連学会および研究会より数多くの奨励賞等を授与されるなど、　その業績は高く評価されている（括弧内は在職期間)。

１）三浦浩美（平成 27 年 9 月～令和元年 5 月）:

- 第 108 回 繁殖生物学会大会（2015）優秀発表賞
  「CRISPR/Cas9 系を用いた新規ノックダウンマウス作製法の開発」
- Poster Award at the Transgenic Technology Meeting, 2016
  「Generation of knockdown mice by CRISPR/Cas9-based targeted insertion of artificial miRNA sequence」

・ 第 12 回加齢皮膚医学研究基金 ロート賞、2018 年 8 月
「皮膚への遺伝子導入系の開発と、老化抑制遺伝子導入による皮膚若返りの試み」

２）中野泰博（平成 27 年 10 月～平成 31 年 3 月）:

・ Distinguished Poster Award at the 67th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, 2016
「Contribution of Jagged1/Notch signaling to murine fibrotic liver regeneration through possible dedifferentiation of mature hepatocytes」
・ 肝臓フォーラム東部奨励賞、2018 年 6 月
「Identification of a novel alpha-fetoprotein-expressing cell population induced by the Jagged1/Notch2 signal in murine fibrotic liver」
・ 日本肝臓学会国際学会参加助成、2018 年 9 月
・ Distinguished Poster Award at the 69th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, 2018
「Treatment strategy of liver fibrosis using a novel reprogramming factor of fibrogenic hepatic stellate cells」

３）近田裕美（平成 28 年 4 月～現在）:

・ 第 24 回肝細胞研究会（2017）優秀ポスター賞
「肝臓における薬物代謝の性差を制御する分子メカニズム」

４）柳川享世（平成 28 年 4 月～現在）:

・ 第 49 回日本結合組織学会学術大会（2017）Young Investigator Award
・ 同上　International Travel Award
「線維肝の修復と再生を司る分子機構」
・ 第 50 回日本結合組織学会学術大会（2018）International Travel Award
「新規再生促進因子 Opioid growth factor receptor-like 1 に着目したエクソソーム医療の基盤構築」
・ 米国肝臓病学会 Single Topic Conference 2018: Hepatic Fibrosis, Trainee Travel Award、2018
「Opioid growth factor receptor-like 1; an extracellular vesicle-mediated crosstalk between hematopoietic cells and hepatocytes that accelerates regeneration of murine fibrotic liver」
・ 第 33 回肝類洞壁細胞研究会優秀演題賞、2019 年 12 月
「エクソソーム内包タンパク質 Opioid growth factor receptor like-1 を介した肝発生と再生の制御　機構」

5）安田純平（平成 31 年 4 月～現在）

6）久保田朋子（平成 31 年 4 月～現在）

このうち近田裕美は日本学術振興会特別研究員(RPD)に採択され、平成 30 年度以降は同特別研究員の立場で引き続き本事業に参画してきた。また、中野泰博についても日本学術振興会特別研究員(PD)に採択され、平成 31 年度以降は東京大学定量生命科学研究所に異動して共同研究を実施している。さらに、柳川享世は平成 31 年度から本学医学部の特任助教に採用され、本事業の研究成果をもとに採択された AMED の肝炎対策事業においても中心的役割を果たしている。また、上記の特定研究員をはじめとして、本事業に参画する多くの基礎部門・臨床部門の若手研究者が自ら科研費を獲得している（**別紙 3** を参照)。

月例カンファレンスならびに外部講師によるセミナーの開催

月 1 回の定例カンファレンスにおいて 1 ないし 2 名が研究発表を行い、活発な意見交換とともに評価指標の達成度を確認してきた（**別紙 4**)。また、年 1 回の公開研究報告会を開催し、研究内容と進捗状況について広く周知を行うとともに、さらなる共同研究の推進を図っている（**別紙 5**)。

また、助成初年度は 2 名、2 年度目から 5 年度目はそれぞれ 4 名の外部講師を招いて、マトリックス生物学や臓器線維症研究に関するセミナーを、東海医学会との共催の形で実施した。その範囲は、マトリックス分子の機能から肝・膵・肺・腎臓・心臓・皮膚線維症の病態まで、多岐にわたる。講演後の活発な質疑応答も含めて、関連領域の最新知識の習得に努めた（**別紙 6**)。

共同研究の推進

本助成事業に参画する研究者間では、情報共有や相互の技術支援はもとより、新たな遺伝子改変マウスやゲノム編集技術を用いた可視化マウスの作製など、多くの共同研究が実施されてきた。また、他機関の研究グループとの共同研究や産学連携のもとで、臓器線維症の病態解明や再生治療法の開発、さらには線維化を基盤とする発癌機序の解明など、多岐にわたるテーマに取り組んでおり、一部の成果は既に特許出願に結びついている。さらに、マトリックス研究が有する学際性を最大限に活かして医工連携の推進にも力を注いでおり、同じく私立大学戦略的研究基盤形成支援事業の助成を受けた本学のマイクロ・ナノ研究開発センターとの間でマイクロ流体デバイスやナノシートを用いた共同研究が活発に

行われている。これらの取り組みは、学内の学部間連携を推進する東海大学総合研究機構のプロジェクト研究への採択（計 4 件）に繋がり（**別紙 7**)、この共同研究により既に 4 報の論文発表がなされた。また、本事業への採択前から国内外の研究施設に対して、マトリックス医学生物学センターが独自に作製した Ⅰ 型コラーゲン産生細胞可視化マウス(Col1a2/EGFP）の提供を行っており、現在までの譲渡先は国内 19 機関・25 研究室と海外の 1 機関に及び、共同研究としての発表論文は既に 15 編を数える（**別紙 8**)。

加えて、学外の研究機関として、東京工業大学生命理工学院のオープンイノベーションハブ「バイオマトリックスイノベーション」ユニットと連携し、共同研究の推進と社会への情報発信を行っている（**別紙９**)。

中間評価以降の重点課題

助成 3 年度末に実施された中間研究評価会では、本支援事業の研究体制・研究成果・若手支援に対して、3 名の外部評価者より高い評価を頂くとともに、助成 4 年度目以降に向けてはこれまでの基礎的・探索的な研究から新たな診断・治療法の開発に繋がる臨床的な応用研究への発展が求められた。また、若手研究者に対しても研究成果の速やかな論文化や今後のキャリアパスについても、一層の支援の必要性が指摘された（**別紙 10**)。

これらの課題の中で、研究の臨床展開については新たな診断マーカーあるいは治療標的として有用な新規分子の同定を行い、いずれも特許出願に繋がった（**別紙 2**)。また、これらの研究成果をもとに、日本医療研究開発機構(AMED)の事業にも採択され、臨床応用をいっそう意識した研究を行った（**別紙 3**)。

また、本支援事業が開始された早期から雇用した特定研究員については、いずれも日本学術振興会特別研究員(PD および RPD)や本学特任助教への採択、海外留学など順調にキャリアパスを形成しており、今後もさらなる論文化に向けて引き続き積極的支援を行いたい。

最終評価と今後の展望

新型コロナウイルス感染症の拡大に伴って最終評価会が中止となったため、外部評価者からは当日発表予定であった研究内容と５年間にわたる事業成果の概要をもとに、書面による審査を受けた（**別紙 11**)。研究体制・若手支援・研究成果・総合評価のいずれにおいても高い評価を受け、とりわけ中間評価の際に求められた後半の助成期間における臨床的

な応用研究への発展と若手研究者へのいっそうの支援に関して充分な成果が上がったことが評価されたほか、医工連携の推進にも期待が寄せられた。

5 年間の助成期間内に、新たな診断マーカーあるいは治療標的として有用な新規分子の同定を行い、いずれも特許出願に繋がった。また、これらの研究成果をもとに、日本医療研究開発機構(AMED)の事業にも採択され、臨床応用をいっそう意識した研究が行われているが、現時点では臨床試験の実施には至っていない。今後は、できるだけ早期に非臨床 POC を取得して、知財導出と臨床試験の実施に繋げられるよう精力的に取り組むことが求められている。

研究成果の社会への還元

これらの研究成果は、国内外の学会や専門誌に積極的に発表を行うとともに、東海大学やマトリックス医学生物学センターのホームページ、さらにはプレスリリース等を通じてわかりやすく発表・解説し、研究成果の社会および国民への還元に努めてきた（巻末の**広報関連資料**を参照)。

肝機能調節因子 Bcl6 を標的とした新規肝炎治療法の開発

プロジェクトリーダー：紙谷聡英（医学部分子生命科学・准教授）
プロジェクトメンバー：
近田裕美（医学部再生医療科学・特定研究員）
井田絹代（医学部分子生命科学・実験補助員）
安藤えみ（医学部分子生命科学・実験補助員）

【研究の背景と目的】

肥満などを介するメタボリックシンドロームは、高カロリー食の過剰摂取や運動不足等による全身のエネルギー代謝の悪化が原因となり、内臓脂肪の過度な蓄積や炎症・インスリン抵抗性による血糖値コントロール不良からなる糖尿病症状等を発症する。肝臓では脂肪の過剰蓄積に伴う脂肪肝や非アルコール性脂肪肝炎（NASH）がメタボリックシンドロームの症状として知られる。内臓脂肪の炎症による血中遊離脂肪酸の増加に伴う肝臓への流入や肝臓における脂肪酸合成の促進によって過剰な脂肪の蓄積が生じ、脂質の過酸化等に伴う酸化ストレスが誘導される。機能細胞である肝細胞の壊死と再生が繰り返されることで、臓器の変性や細胞外マトリクスの蓄積による臓器の線維化（肝硬変）・肝癌の発症へと進行する。一方で、過剰に脂肪が蓄積した脂肪肝の状態でも 8 割程度は肝炎を発症しないことから、単純な脂肪の蓄積以外に NASH を発症する機構が存在すると推察される。抗ウイルス薬の開発の一方で、B、C 型肝炎ウイルスに由来しない、NASH 等を原因とする肝硬変・肝癌が増加しており治療法開発が喫緊の課題となっている。

そこで本研究では、我々が新規肝機能転写制御因子として見出した **B cell Lymphoma 6（Bcl6）**に着目し、Bcl6 およびその下流分子をターゲットとした脂肪肝炎さらにそれに伴う**肝線維化・肝癌の治療法**の確立を目的とした。

【研究の成果】

我々は発生過程の肝前駆細胞および成熟肝細胞における転写因子の発現変化をマイクロアレイを用いて網羅的に解析した。得られた候補転写因子群をマウス胎仔肝前駆細胞の *in vitro* 分化誘導系を用いてスクリーニングを行うことで、肝細胞の成熟化や肝機能の制御を行う転写調節因子として Bcl6 を同定した。Bcl6 は POZ/BTB ドメインと Zinc Finger ドメインをもつ転写抑制因子として報告され、B 細胞等の免疫系の発生に重要な転写抑制因子である（**Fukuda at al., 1997**）。また全身性欠損マウスの解析から、Bcl6 が脂肪組織の形成や肝臓における中性脂肪の合成などに関与することが報告されていた（**LaPensee et al., 2014**）。肝臓における脂質の合成や貯蔵は、脂肪肝や NASH の発症と密接に関係している。つまり、Bcl6 は脂質代謝の制御に関わる重要因子であり、NASH 由来肝癌のような重篤な肝病態と関係する可能性があった。しかし、既報の全身性 Bcl6 欠損マウスは生後 5 週前後で致死となり、病態モデルとしての解析が困難であった。

そこで本研究プロジェクトでは、Bcl6-Flox マウスと肝細胞で特異的に発現する Albumin-Cre マウスの交配によって、肝特異的 Bcl6 欠損マウス（Bcl6-LKO マウス）を作出した。このマウスは長期生存し、Bcl6 の成体肝機能に対する影響を解析可能になった。肝臓における薬物代謝活性などの一部の肝機能には性差がある

ことが知られている。Bcl6-野生型（WT）マウスおよびBcl6-LKOマウスの肝臓における薬物代謝関連遺伝子群の網羅的発現解析をマイクロアレイやリアルタイムPCRを用いて行った。Bcl6-LKOマウス肝臓では、オスマウス優位な遺伝子発現が抑制され、逆にメスマウス優位な遺伝子発現が誘導されることが明らかになった（**図1**）。一方で、性ホルモン（アンドロゲン、エストロゲン）の血清中濃度や生殖能力などは変化がないことから、Bcl6は肝臓の性差を特異的に制御する重要な因子であることを見出した（**Chikada et al., 2018**）。

食事等により吸収された脂肪類は、肝臓において代謝され脂肪酸等として蓄積され、またコレステロールに搭載され末梢組織へと輸送される。このコレステロール輸送を担うリポタンパク質であるVLDLの合成に必要なコリンやメチオニンを欠乏させたCDFHFD食をマウスに与えることで、肝臓における脂肪酸蓄積を誘導した。その結果、CDAHFD食によって誘導される肝臓内脂肪酸の蓄積がBcl6欠損によって顕著に抑制され、肝傷害マーカー（GPT）の上昇も抑制されることが分かった。CDAHFD食によって誘導される肝線維化や腫瘍形成もBcl6の肝特異的欠損によって抑制された（**図2**）。また、CDAHFD食によって誘導される肝傷害の程度や腫瘍形成は野生型オスマウスよりメスマウスの方が低値であった。つまり、Bcl6によって制御される性差特異的な肝機能などがNASHの発症や病態進行に関連する可能性が示唆された。さらに、Bcl6によって制御される脂肪酸代謝関連遺伝子を網羅的に探索した結果、脂肪酸の不飽和化を行うSCD1や脂肪酸伸張に関与するElovl3の発現がBcl6によって制御され、肝臓における脂肪酸プロファイルがBcl6欠損で変化することを見出した。以上の結果から、NASH肝発癌においてBcl6制御下の脂肪酸代謝メカニズム、特に肝臓内脂肪酸の蓄積量や質の調節分子が発症に関係する可能性が考えられた。

また、アデノ随伴ウイルスを用いてin vivoでBcl6の過剰発現を行い、Bcl6によって直接制御される下流因子の同定を行った。α1-antitrypsinプロモーターを用いて肝細胞特異的にBcl6を強制発現させた結果、通常の飼育条件でも強い肝傷害が誘導された。この際、Bcl6発現マウス由来の肝細胞では野生型肝細胞と比較して過剰な細胞質内の脂質が見られ、Bcl6の発現上昇により肝臓における脂肪酸蓄積が誘導されることが分かった（**図3**）。Bcl6過剰発現肝臓における遺伝子発現変化をマイクロアレイを用いて網羅的に解析した結果、エストロゲン受容体などの発現変化が見られることが分かった。女性ホルモンであるエストロゲンは男性の血清中にも微量に存在し様々な生理機能を果たすことが知られている（**Qiu et al., 2017**）。そこで、Bcl6-LKOオスマウスではESR1発現上昇により、肝臓におけるエストロゲンの感受性が亢進することで、全身の性は男性のままで肝臓だけが女性化し、NASHなどの病態を制御するという仮説の検証を現在行っている。

【考察および今後の展望】

本研究におけるBcl6-LKOマウスの解析結果から、Bcl6下流シグナルが脂肪酸蓄積量や蓄積される脂肪酸組成の変化の制御を通じて病態に影響を与えるという可能性が示唆された。ヒト臨床サンプルを用いた研究から、肝臓における蓄積脂肪酸の組成がNASHやメタボリックシンドロームの患者と正常人では異なるという報告がなされている（**Yamada et al., 2015など**）。つまりBcl6によって制御される脂質のModificationがNASH病態に関連する可能性が示唆された。また、CDAHFD食における腫瘍形成はオスマウスで特異的に観察され、野生型メスマウスでは見られない。肝臓癌は男性に多いことが知られており、アルコールの摂取量や性ホルモンの性差が発症と関係していると考えられている。本研究結果では、このような理由に加えて、Bcl6によって制御される肝機能の性差そのものが脂肪肝炎由来肝癌に関連する可能性が示唆された。

以上の結果から、Bcl6 下流シグナルの解析から**肝線維化・肝癌といった臓器変性の鍵となるシグナル伝達機構を同定**する。Bcl6 下流シグナルを NASH 創薬の新規ターゲットとして、活性を制御する低分子化合物のスクリーニングなどを通じて新規 NASH 治療薬の開発、知的財産の取得へと発展可能な研究と考えている。

【発表論文】(*Corresponding Author)

(1) **Kamiya A*,** Ito K, Yanagida A, Chikada H, Iwama A, Nakauchi H. MEK-ERK activity regulates the proliferative activity of fetal hepatoblasts through accumulation of p16/19cdkn2a. **Stem Cells Dev.** 24, 2525-35, 2015.

(2) Chikada H, Ito K, Yanagida A, Nakauchi H, and **Kamiya A***. The basic helix-loop-helix transcription factor, Mist1, induces maturation of mouse fetal hepatoblasts. **Sci. Rep.** 5, 14989, 2015. (*Corresponding Author)

(3) **Kamiya A***, Chikada H, Ida K, Ando E, Tsuruya K, Kagawa T, Inagaki Y. An in vitro model of polycystic liver disease using genome-edited human inducible pluripotent stem cells. **Stem Cell Res.** 32, 17-24, 2018.

(4) Chikada H, Ida K, Ando E, Inagaki Y, Sakamoto A, **Kamiya A***. Establishment and analysis of a mouse model that regulates sex-related differences in liver drug metabolism. **Lab Invest.** 98, 1500-1511, 2018

(5) Schwarz BA, Cetinbas M, Clement K, Walsh RM, Cheloufi S, Gu H, Langkabel J, **Kamiya A**, Schorle H, Meissner A, Sadreyev RI, Hochedlinger K. Prospective Isolation of Poised iPSC Intermediates Reveals Principles of Cellular Reprogramming. **Cell Stem Cell.** 23, 289-305, 2018.

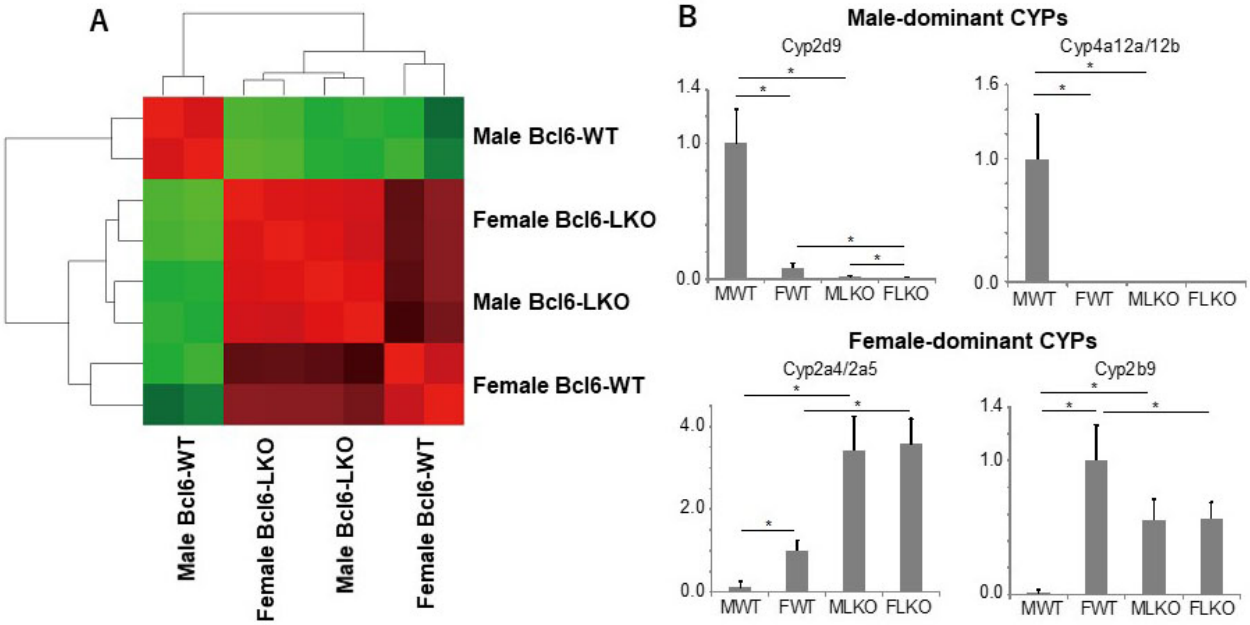


図1 Bcl6の肝臓特異的欠損（LKO）マウスにおける薬物代謝酵素（CYP）発現
(A)Bcl6-LKOマウスにおける薬物代謝酵素の網羅的発現パターン。(B) オス優位またはメス優位CYPの発現のリアルタイムPCR解析。オスLKOマウスではオス野生型（WT）マウスと比較して、CYPの発現がメスに近い発現パターンになっている。

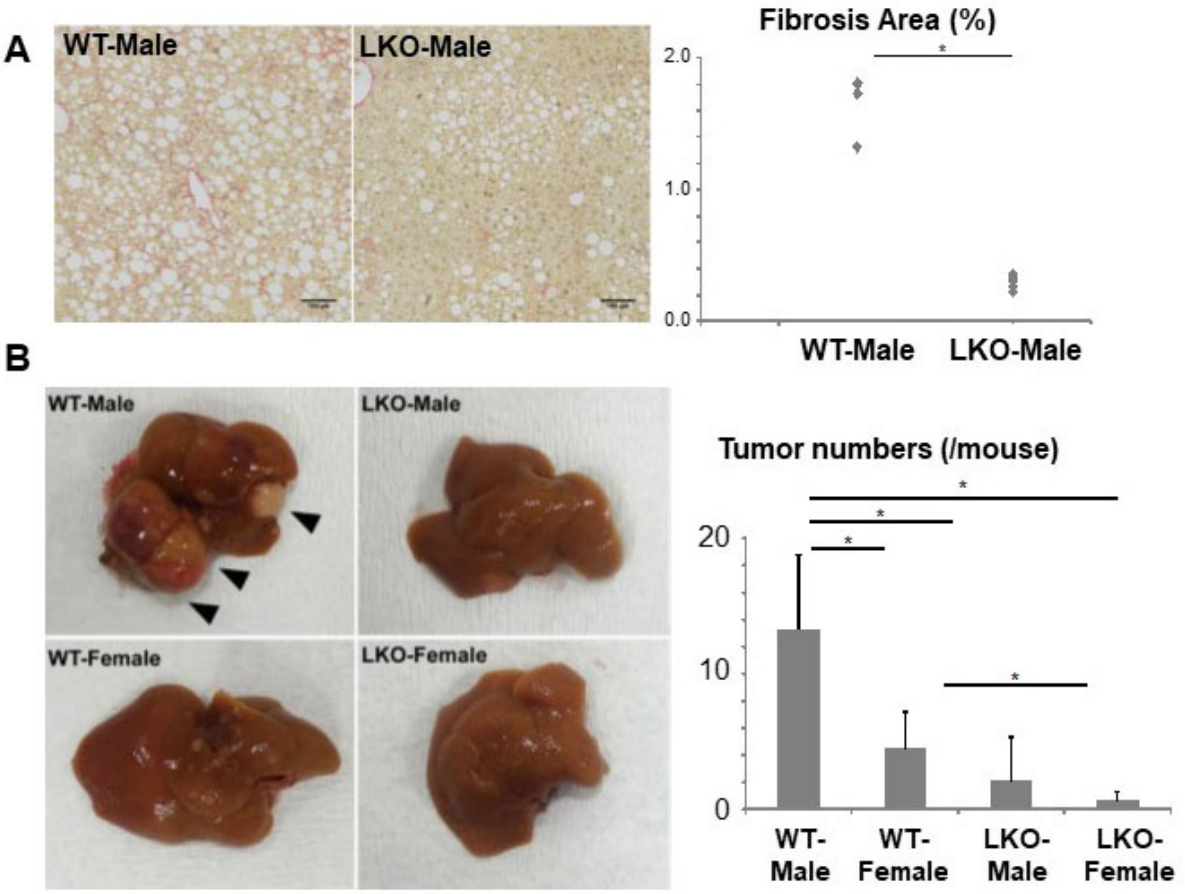


図2 CDAHFD食のNASH病態の誘導。(A)肝特異的Bcl6欠損マウス(LKO)では肝線維化(シリウスレッド染色)が野生型マウス(WT)に比べて抑制されている。(B)長期脂肪肝炎による発癌誘導。野生型オスマウス(WT-Male)でのみ、大型の腫瘍(矢印)が多数観察される。

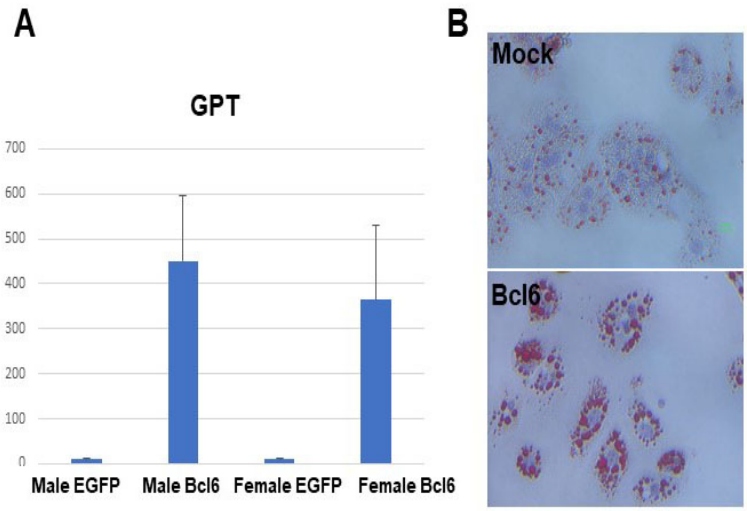


図3 AAVによるBcl6の肝細胞での強制発現系
(A)Bcl6による肝傷害マーカー(GPT)の誘導。(B)Bcl6誘導肝細胞での脂肪酸の蓄積誘導(Oil-Red-O染色)

疾患モデルマウスと病態評価系の開発

プロジェクトリーダー：大塚　正人（医学部基礎医学系・教授）
プロジェクトメンバー：
　三浦浩美（医学部基礎医学系・客員研究員）

【研究の背景と目的】

近年における臓器線維症や組織変性疾患の増加と社会的関心の高さにも関わらず、効果的な薬物治療法が未だに存在しない要因のひとつは、適切な疾患モデル動物や病態評価系の欠如にある。

我々はこれまでに、特定の遺伝子座に外来遺伝子を導入することで安定した発現を得る独自のトランスジェニックマウス作製系（PITT 法）を開発する（Ohtsuka et al. 2010）とともに、それを応用して各種疾患解析モデルマウスを作製してきた。さらに最近は、CRISPR/Cas ゲノム編集技術を活用し、より効率的に理想的なモデルマウス作製を可能とする手法の開発にも取り組んでいる。

本研究では、マウスゲノム改変手法を独自に開発するとともに、それらの技術を用いて組織リモデリング可視化マウスの作製を試みた。その一つは、*Col1a2* 遺伝子の組織特異的エンハンサー・プロモーターを用いて Cre 組換え酵素を発現させるマウスであり、*i*-PITT 法を利用して作製する。コラーゲン産生細胞において選択的に特定遺伝子を欠損ないし発現させることができると期待される。また、最近急速に発展しつつある CRISPR ゲノム編集技術を利用して、高効率な遺伝子ノックイン法を新規開発し、肝線維化に伴い発現が変動する遺伝子(*Mmp9*、*Mmp13*)の発現を蛍光でモニター可能なモデルマウスの作製を試みる。さらに、内在性の *Col1a2* 遺伝子座位に目的遺伝子をノックインすることで、コラーゲン産生細胞において目的遺伝子を発現させることを可能とする新システムの開発も進めることとした。

【研究の成果】

＜新規遺伝子ノックイン法（Easi-CRISPR 法）の開発＞

CRISPR/Cas9 ゲノム編集法は、ノックアウトやノックインを自在に行うことが可能な技術として様々な研究者が利用し始めているものの、遺伝子のノックイン効率は未だ低いものであり（～10%程度)、その効率向上はチャレンジングな研究課題の一つであった。そのような背景の中、我々は、in vitro 転写で合成した RNA を鋳型として cDNA を合成する古典的な分子生物学的手法を応用することで、より長い ssDNA を合成する方法（*iv*TRT 法：図１）を開発し、それを用いて高効率(10-80%)にノックインマウスが作製できる新手法（Efficient additions with ssDNA inserts-CRISPR (Easi-CRISPR)法）の開発に成功した(Miura et al. 2015, Quadros and Miura et al. 2017, Miura et al. 2018 ; 特許 : PCT/US2016/035660)。

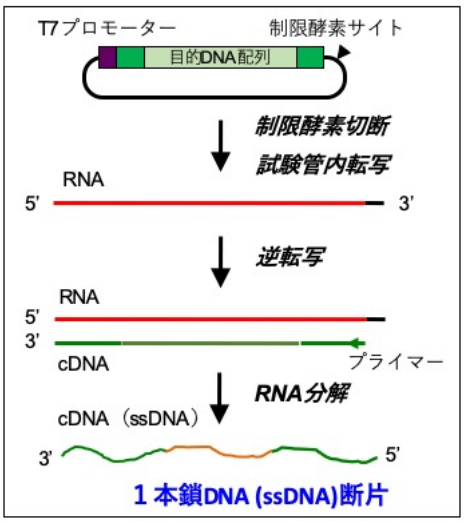
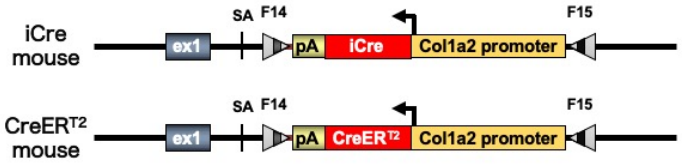


図１：長いssDNA作製法（*iv*TRT法）

＜*Col1a2* 遺伝子の組織特異的エンハンサー・プロモーターによる Cre 発現マウス＞

Col1a2-iCre と Col1a2-CreER^{T2} の両コンストラクトを作製し、*i*-PITT 法を可能とする TOKMO-3 マウス由来の受精卵に、PhiC31o インテグラーゼ mRNA と iCre mRNA とともに顕微注入した(Ohtsuka et al. 2015)。その結果、両方のコンストラクトについてターゲット Tg マウスが得られた（図２）。

まず Col1a2-iCre Tg マウスについて、Cre レポーターマウスと交配することで評価を行った。その結果、当初の期待とは異なり、肝実質細胞を含む多くの組織で loxP 組換え後に得られる緑蛍光が観察された。また、薬剤投与によって Cre 発現を制御可能な Col1a2-CreER^{T2} Tg マウスについても、期待される組織以外で異所的に緑蛍光が観察された。これらの理由として、１）発生初期に Cre が発現してしまい、その子孫の細胞では全て組換え後の産物のみとなっている可能性、２）発現カセットを挿入した *Rosa26* 座位は、今回用いた *Col1a2* プロモーターの組織特異的な発現に適さない可能性、が考えられた。



	注入胚数	移植胚数	産仔数	目的個体	
1st	119	84	9	2 (22%)	⇒ iCre
2nd	128	110	24	4 (17%)	⇒ CreER^{T2}

図２：Col1a2-iCreとCol1a2-CreER^{T2} トランスジェニックマウス作製

＜CRISPR を用いたノックインによる *Mmp9*、*Mmp13* レポーターマウス＞

今回、肝線維化に関連する遺伝子の発現を可視化するモデルマウスの作製を目指し、*Mmp9* と *Mmp13* 遺伝子の停止コドン直前に“T2A-mCherry”や“T2A-mCitrine”のレポーター遺伝子配列を *Easi*-CRISPR 法を用いて挿入した(図３A)。具体的には、調製した長い ssDNA を、Cas9 タンパク質と crRNA/tracrRNA と混合し、C57BL/6N マウスから得た受精卵に顕微注入した。その結果、40～67%の効率で目的の組換え体を得ることができた（図３A)。この中で、“T2A-mCitrine”を挿入した *Mmp9* レポーターマウスについては、期待通りの蛍光発現が得られることを確認済みである（図３B)。

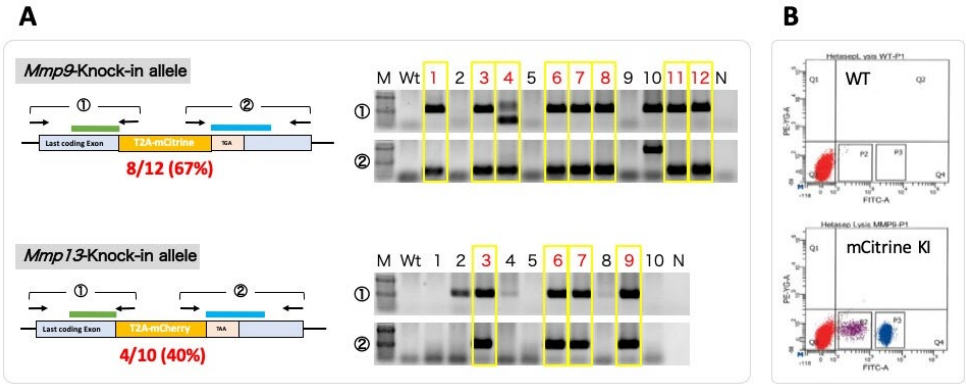


図３：*Mmp*レポーターマウス

＜内在性の *Col1a2* 遺伝子座位へのノックインシステムの開発＞

上記結果から、コラーゲン産生細胞で目的遺伝子を発現するマウスを得るためには、内在性のコラーゲン遺伝子そのものに目的遺伝子カセットを挿入することが理想的であると考えた。本研究では CreER^{T2} カセットの挿入を予定しているが、CreER^{T2} を IRES や他の配列とともに挿入する場合、サイズが 3kb ほどの大きさになってしまい 2kb 以内の配列の挿入を得意とする *Easi*-CRISPR 法でのノックインが困難であると予想された。そこで、最初に *Easi*-CRISPR 法を利用して変異 loxP 等のタグを *Col1a2* 遺伝子座位に付加し、次に *i*-PITT 法

を用いてより大きなカセットを挿入するという２段階のノックイン戦略を考案し（図４）、必要なコンストラクトをデザインした。

まず１段階目のステップとして、変異 loxP や attB などのタグとともに mCherry 蛍光遺伝子を *Easi*-CRISPR 法で挿入することとした。*iv*TRT 法にて調製した長い ssDNA を、Cas9 タンパク質と crRNA/tracrRNA と混合し、C57BL/6J マウスから得た受精卵に顕微注入した。その結果、29%の効率で目的のノックイン個体を得ることができた。遺伝子の次世代への伝搬も確認し、系統化することに成功した。しかしながら、*Col1a2* 遺伝子が発現しているであろう細胞で mCherry 蛍光を確認することはできなかった。一方で、期待される遺伝子発現自体は RT-PCR 法で確認できたことから、蛍光検出（感度等）か mCherry タンパク質自体に何らかの問題があったものと考えている。２段階目の *i*-PITT 法のステップで mCherry 遺伝子領域を $CreER^{T2}$ に置き換えることで、コラーゲン産生細胞での $CreER^{T2}$ の発現が得られるものと期待し、現在 *i*-PITT 法での $CreER^{T2}$ の挿入実験を計画しているところである。

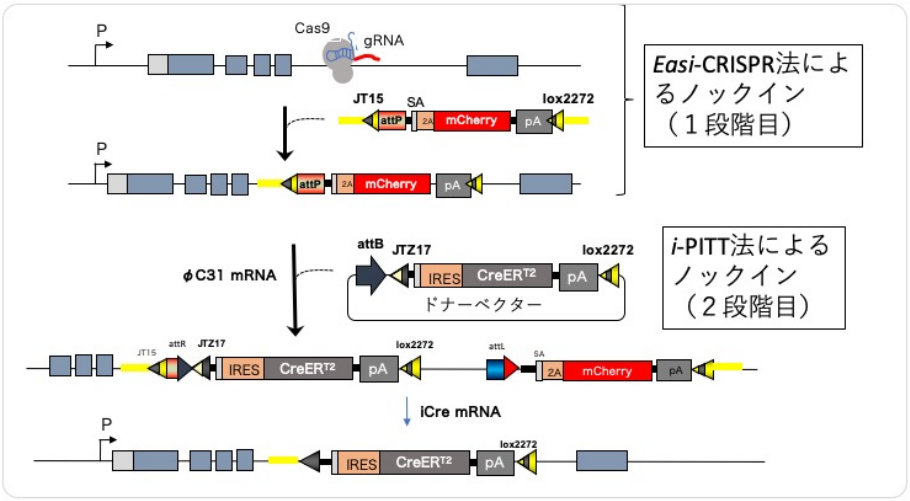


図４．*Col1a2*ノックインシステムの開発

【考察および今後の展望】

コラーゲン産生細胞において選択的に特定遺伝子を欠損ないし発現させることを目的として作製した Cre 発現マウスについては、残念ながら線維化の解析に用いることは困難であると結論付けた。一方で、並行して進めていた CRISPR ノックイン手法開発研究により、我々が確立した *Easi*-CRISPR 法がノックインマウス作製に最も効率の良い方法であると考えられた。現在、*Easi*-CRISPR 法は世界中で使用される手法となっている。今回樹立に成功した *Mmp9* レポーターマウスに関しては、実際に *in vivo* での肝線維化解析に活用しているところである。現在、*Mmp13* レポーターマウスの評価も進めているところであり、これらのマウスモデルは臓器線維症の in vivo 解析ツールとして今後有効活用されるものと期待される。

また、*Easi*-CRISPR 法と *i*-PITT 法という、ともに独自の手法を併用して内在性のコラーゲン遺伝子そのものに目的遺伝子を挿入する新規手法も開発中である。１段階目のステップにて一旦タグを挿入しまえば、次は２段階目のステップから開始することができ、様々なカセットを自在に挿入可能であるといった利点を有しているなど、将来的な汎用性も考慮してデザインされたものである。本システムが機能すれば、コラーゲン産生細胞で様々な遺伝子を発現させたマウスを簡便に作製可能であり、臓器線維症解析モデル動物作製のための強力なリソースになるものと考える。

【発表論文】

1. Ohtsuka M., Miura H., Mochida K., Hirose M., Hasegawa A., Ogura A., Mizutani R., Kimura M., Isotani A., Ikawa M., Sato M. and Gurumurthy C.B. One-step generation of multiple transgenic mouse lines

using an improved Pronuclear Injection-based Targeted Transgenesis (i-PITT). BMC Genomics 16:274 (2015)

2. Miura H., Gurumurthy C. B., Sato T., Sato M. and Ohtsuka M. CRISPR/Cas9-based generation of knockdown mice by intronic insertion of artificial microRNA using longer single-stranded DNA. Sci Rep. 5: 12799 (2015)
3. Quadros RM.†, Miura H.†, Harms DW., Akatsuka H., Sato T., Aida T., Redder R., Richardson GP., Inagaki Y., Sakai D., Buckley SM., Seshacharyulu P., Batra SK., Behlke MA., Zeiner SA., Jacobi AM., Izu Y., Thoreson WB., Urness LD., Mansour SL.*, Ohtsuka M.* and Gurumurthy CB.* *Easi*-CRISPR: a robust method for one-step generation of mice carrying conditional and insertion alleles using long ssDNA donors and CRISPR ribonucleoproteins. Genome Biol. 18: 92 (2017) †equal contribution, *correspondence
4. Miura H.†, Quadros RM.†, Gurumurthy CB.* and Ohtsuka M.* *Easi*-CRISPR for creating knock-in and conditional knockout mouse models using long ssDNA donors. Nat Protoc., in press †equal contribution, *correspondence
5. Gurumurthy CB., Sato M., Nakamura A., Inui M., Kawano N., Islam MA., Ogiwara S., Takabayashi S., Matsuyama M., Nakagawa S., Miura H. and Ohtsuka M. Creation of CRISPR-based germline-genome-engineered mice without ex vivo handling of zygotes by i-GONAD. Nat Protoc. 14: 2452-2482, 2019

＜図の説明＞

図１．長い ssDNA 作製法（*iv*TRT 法）

試験管内転写で合成した RNA を鋳型として cDNA を合成する古典的な分子生物学的手法を用い、長い ssDNA を合成できる（*iv*TRT 法）。長い ssDNA をドナーDNA としてゲノム編集に応用することで、高効率なノックインが可能となる。

図２．Col1a2-iCre と Col1a2-CreER^{T2} トランスジェニックマウス作製

独自の *i*-PITT 法を用いて、２種類の *Col1a2*-Cre 発現カセットの *Rosa26* 遺伝子座位への挿入を試みた。その結果、それぞれ 22%、17%の効率で目的のマウスを得ることに成功した。

図３．*Mmp*レポーターマウス

独自のノックイン手法である *Easi*-CRISPR 法を用いて、*Mmp9* 遺伝子と *Mmp13* 遺伝子の発現をモニター可能なレポーター遺伝子ノックインマウスの作製を試みた。その結果、それぞれ 67%、40%の効率で目的のマウスを得ることに成功した(**A**)。*Mmp9* 遺伝子に mCitrine をノックインしたマウスでは、血球細胞で期待通りの mCitrine 発現が得られた（**B**)。

図４．*Col1a2* ノックインシステムの開発

独自のマウス作製手法である *Easi*-CRISPR 法と *i*-PITT 法を段階的に使用することで、*Col1a2* 遺伝子座位への効率的なノックインを可能にするシステムを考案した。本システムを利用し、コラーゲン産生細胞で CreER^{T2} を発現するマウスを作製中である。

肺線維化制御因子の検討

プロジェクトリーダー：浅野　浩一郎（医学部呼吸器内科学・教授）
プロジェクトメンバー：
伊藤洋子（医学部呼吸器内科学・講師）
滝原崇久（医学部呼吸器内科学・助教）

プロジェクト1：プロスタグランジン D_2 受容体 CRTH2 を介する肺線維化抑制機序

【研究の背景と目的】

プロスタグランジン D_2（PGD2）受容体 CRTH2 は Th2 細胞、２型自然リンパ球などに発現し、IL-13 などの線維化サイトカイン産生に関与すると考えられていることから、肺線維化への影響について検討した。

【研究の成果】

6 週齢の雄性 CRTH2 ノックアウトマウス及び野生型 Balb/c マウスにブレオマイシン（5-10 mg/kg）を気道内投与し、肺線維症モデルを作成した。投与 21 日後までの体重、生存率、肺機能、気管支肺胞洗浄（BAL）液および組織所見、肺総蛋白量、肺コラーゲン量について評価した。CRTH2 ノックアウトマウスでは、野生型マウスに比して高用量ブレオマイシン投与後の体重減少、死亡率が顕著であり、また中用量ブレオマイシン投与 21 日後の肺コンプライアンス低下、肺の炎症及び線維化、肺総蛋白量・肺コラーゲン量増加が野生型マウスよりも高度であった。

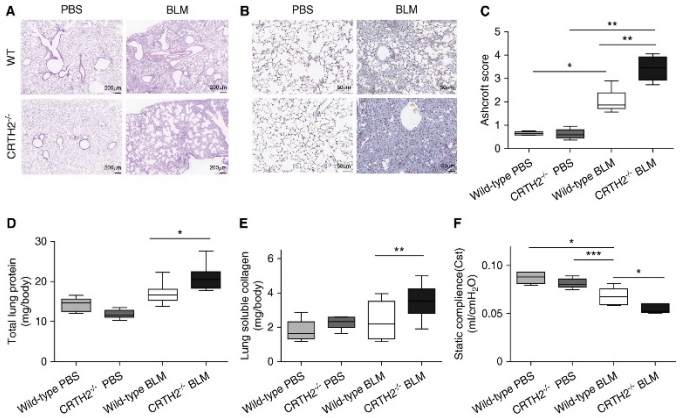


図１
野生型マウス（WT）と CRTH2 ノックアウトマウス（$CRTH2^{-/-}$）における肺病理像（A：HE 染色、B:EWG 染色）と Ashcroft スコア（C）、肺蛋白量（D）、肺コラーゲン量（E）、肺コンプライアンス（F）

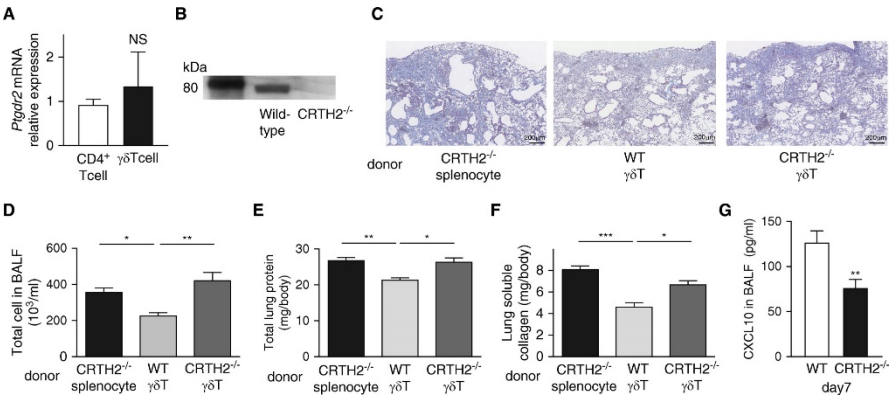


図２　CD4T 細胞とγδT 細胞における CRTH2 遺伝子(Ptgdr2)発現(A)、γδT 細胞における CRTH2 蛋白の発現（B)、野生型マウス（WT）あるいは CRTH2 ノックアウトマウス（$CRTH2^{-/-}$）の脾細胞あるいはγδT 細胞を養子移入した時の肺組織像（C)、BAL 中総細胞中（D)、肺蛋白量（E)、肺コラーゲン量（F)

CRTH2 ノックアウトマウスの BAL 液中 IL-10、IL-17A 濃度は野生型マウスと比べ有意に低値であったことから、それらのサイトカイン産生細胞としてγ/δT 細胞の関与が考えられた。実際にγ/δT 細胞に CRTH2 の mRNA、蛋白が発現していることが確認され、野生型マウスの脾細胞あるいはγ/δT 細胞を CRTH2 ノックアウトマウスに移入すると肺臓炎は軽減した。CRTH2 ノックアウトマウス由来のγ/δT 細胞にはその作用はなかった。

【考察および今後の展望】

CRTH2 は IL-13 産生 T 細胞、自然リンパ球を介して肺線維化を増悪させるのではなく、γ/δT 細胞を介して肺線維化の抑制に寄与していることが示唆された。

プロジェクト2：EGFR-TKI の肺胞上皮細胞のバリア機能への影響

【研究の背景と目的】

特発性肺線維症(Idiopathic Pulmonary Fibrosis: IPF) は、原因不明で予後不良の難治性肺疾患で、診断からの平均生存期間が約 3 年である。IPF の死因には急性増悪、緩徐に進行する慢性呼吸不全、肺癌の合併があるが、急性増悪が 40%と最も多い。さらには、肺癌の治療によって急性増悪を起こすリスクが高い。そこで、IPF の急性増悪の肺病理像が成人呼吸促迫症候群 (Acute Respiratory Distress Syndrome: ARDS) と類似しており、ARDS は肺胞領域の蛋白液の滲出による急性呼吸不全で肺胞上皮のバリア機能障害が生じていること、肺癌治療薬のひとつである上皮増殖因子受容体阻害薬 (EGFR-TKI) が急性増悪の誘因となることから、EGFR-TKI が急性増悪において肺胞上皮バリアの機能障害をおこすとの仮説をたて、検討を進める。さらに、肺胞上皮バリアの機能障害をおこす tight junction 蛋白や molecule を同定することによって、IPF の急性増悪の病態解明および急性増悪発症防止の一助となることを目標とする。

【研究の成果】

IPF の病態の根本に繰り返される肺胞上皮細胞障害とその修復障害があり、肺胞上皮細胞は IPF の病態において中心的な役割を果たす細胞である。そこで、4−8 週齢の雄の Sprague-Dawley Rat (SD ラット) から肺胞 2 型上皮細胞分離培養し monolayer を形成させ、Transepithelial electrical resistance (TEER)を測定して肺胞上皮細胞のバリア機能が構築されたと判断できた時点で (day3 から day5) EGFR-TKI のひとつである肺癌治療薬の gefitinib(0, 0.1, 1.0, 10uM)で刺激し、24 時間後および 48 時間後に TEER および FITC-Dextran を用いて Permeability を測定した (図 1)。Gefitinib 投与 48 時間後に TEER 測定したところ、1 および 10uM gefitinib 刺激で TEER の

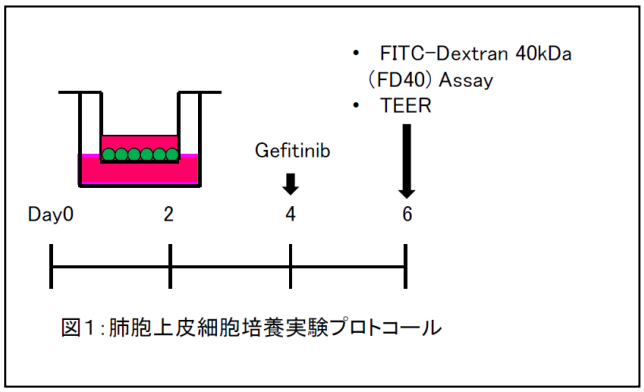


図1：肺胞上皮細胞培養実験プロトコール

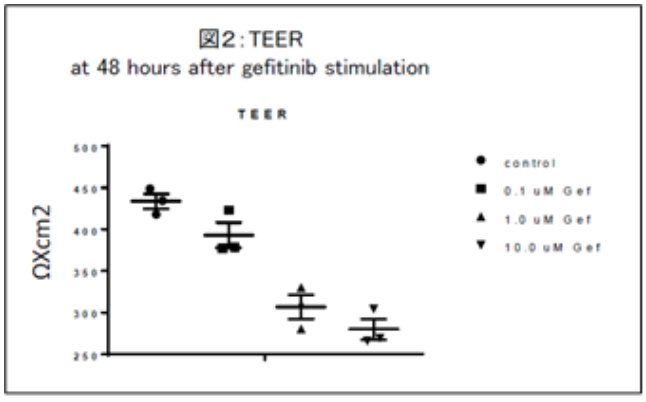


図2：TEER
at 48 hours after gefitinib stimulation

低下がみられ（n=1, triplicate; 図２）、Permeability を測定するために、FITC Dextran 40kDa (FD40)を transwell に加えて、30 分、60 分、90 分後に plate reader で basal side のサンプルを測定したところ、1.0 および 10uM の gefitinib 刺激で FD40 の透過性の亢進を認めた。

【考察および今後の展望】

以上の結果より、gefitinib が肺胞上皮細胞のバリア機能を障害する可能性が示唆された。
今後は、その機序として、細胞間バリア機能に重要である tight junction の発現が、gefitinib 刺激によって変化するのではないかと考えており、その機序の解明、及び、肺線維症の in vivo モデルであるブレオマイシンラットモデルに gefitinib を投与し、gefitinib による急性肺障害の評価とその機序を検討する予定である。

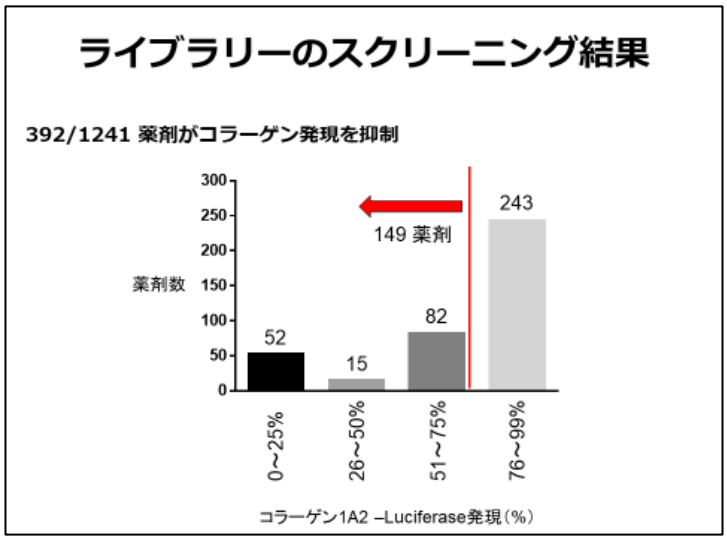
プロジェクト３：ドラッグリポジショニングのための抗線維化薬新規ハイスループットスクリーニング法の開発

【研究の背景と目的】

特発性肺線維症（idiopathic pu l monary fibrosis：IPF）に代表される間質性肺炎は現在のところ有効な治療法が確立していない難治性の肺に線維化をきたす疾患群である。2014 年 5 月に IPF に対する新規抗線維化薬であるピルフェニドン、ニンテダニブの有効性が *N Engl J Med* 誌に報告されたものの、5 年生存率 30～50%と悪性疾患に匹敵する予後不良の疾患で、依然として治療に使用できる薬剤が限られている。線維化の病態は、コラーゲン、フィブロネクチンなどの細胞外基質の沈着による組織構築の破壊により特徴づけられる。従来の抗線維化薬の探索は DNA マイクロアレイ法等で治療標的のスクリーニングを行ない、さらに同定された分子に作用する薬剤の抗線維化作用を検討する方法で行われてきたが、この方法では効率が低いことが問題であった。今回の研究では、既知の薬剤・化合物・天然分子の中から肺線維症に対して有効な薬剤を見いだすため、コラーゲン産生を指標としたハイスループット・スクリーニング法を開発し、抗線維化薬を同定することを目的とした。

【研究の成果】

共同研究者の稲垣 豊 教授より譲り受けた、Collagen (COL1A2) -Luciferase トランスジェニックマウスの摘出肺から線維芽細胞を分離、マイクロプレート上で培養し、線維化のフェノタイプを誘導する因子として TGF-β（10 ng/mL）を添加した後、さらに下記の既知薬剤ライブラリーに含まれる薬剤を添加し、コラーゲン発現を Luciferase 発光シグナルで定量した。既知薬剤ライブラリーは、共同研究契約を締結した LTT バイオファーマ社より提供されており、96 ウェルマイクロプレートに分注された 1241 薬剤（水溶媒 353 薬剤、DMSO



溶媒 888 薬剤）で構成される。コラーゲン 1A2 遺伝子の発現抑制をアウトカムとして上記ライブラリーのスクリーニングを行ったところ、392 薬剤で TGF-β単独処置と比較してコラーゲン遺伝子の発現抑制を認め、25%以上のコラーゲン遺伝子発現抑制効果を認めた 149 薬剤のうち 45 薬剤で細胞のバイアビリティーに影響がないことを確認した。再現性を確認した一部の薬剤については、*in vitro* の系において、ヒト由来肺線維芽細胞を用いてコラーゲン遺伝子の発現抑制効果の検証を行った。

【考察および今後の展望】

既知の薬剤を新たな薬効により異なる目的に使用できるかを探索する drug repositioning のアプローチは、より安全な薬剤を速やかに臨床応用できるメリットがある。そのため、本研究による抗線維化薬のハイスループット・スクリーニング法の開発応用は臨床的にも重要であると考える。今回の研究により、間質性肺炎の新たな治療法の開発に重要な知見が得られる可能性があるのみならず、その成果は気管支喘息のリモデリングなど他の呼吸器疾患および肝硬変、強皮症、心臓や腎臓の線維化など他臓器疾患の治療にも応用できる可能性がある。すでに終了したマウス肺線維芽細胞を用いたスクリーニングでは、安全性が高く、かつ経口投与が可能な薬剤で抗線維化作用を示す候補薬剤が見出されており、今後、スクリーニングで同定された薬剤の抗線維化作用を、(1) *in vivo* のマウスブレオマイシン肺臓炎モデル、ならびに、(2) *in vitro* の間質性肺炎患者由来 肺線維芽細胞において検証することで臨床応用につなげることを目的としたい。

【発表論文】

1. S. Ueda, K. Fukunaga, T. Takihara, Y. Shiraishi, T. Oguma, T. Shiomi, Y. Suzuki, M. Ishii, K. Sayama, S. Kagawa, H. Hirai, K. Nagata, M. Nakamura, T. Miyasho, T. Betsuyaku, K. Asano. CRTH2 deficiency aggravates bleomycin-induced lung injury. Am J Respir Cell Mol Biol 60:289-298, 2019
2. S. Sato, M. Hirakata, K. Asano, M. Kuwana. Anti-aminoacyl tRNA synthetases antibodies in Japanese patients with interstitial lung disease. Open J Rheumatol Autoimmune Dis 8: 34-42, 2018
3. T. Oguma, T. Nagaoka, M. Kurahashi, N. Kobayashi, S. Yamamori, C. Tsuji, H. Takiguchi, K. Niimi, H. Tomomatsu, K. Tomomatsu, N. Hayama, T. Aoki, T. Urano, K. Magatani, S. Takeda, T. Abe, K. Asano. Clinical contributions of exhaled volatile organic compounds in the diagnosis of lung cancer. PLoS ONE 12(4): e0174802, 2017
4. K. Moro, H. Kabata, M. Tanabe, S. Koga, N. Takeno, M. Mochizuki, K. Fukunaga, K. Asano, T. Betsuyaku, and S. Koyasu. Interferon and IL-27 antagonize ILC2 function and type 2 innate immune responses. Nat Immunol 17:76-86, 2016.

ミズクラゲコラーゲンに含まれる新しい皮膚再生促進因子の解明

プロジェクトリーダー：住吉　秀明（医学部先端医療科学・講師、マトリックス医学生物学センター）
プロジェクトメンバー：
柳川享世（医学部先端医療科学・特任助教）2015~
久保田朋子（医学部先端医療科学・特定研究員）2019~
茂呂　忠（医学部先端医療科学・受託研究員）2015~
中野泰博（医学部先端医療科学・特定研究員）2015~2018
笠原大瑚（医学部先端医療科学・受託研究員）2015~
中尾祥絵（医学部先端医療科学・実験補助員）2015~
鈴木悠平（工学部生命化学科・4 年次学部学生）2016
山本直樹（工学部機械工学科・4 年次学部学生）2017
名取龍生（工学部材料科学科・4 年次学部学生）2019~

【研究の背景と目的】

細胞外マトリックス (ECM) は細胞が自ら形成する外部環境であり、ECM 合成･分解のバランスは常に細胞の生育と機能が最適化するよう構築される。臓器線維症は ECM バランスが喪失した病態といえる。
本研究では先行研究として ECM 構築と細胞生着に影響を与える物質を探すため、候補因子を人工 ECM 複合材として生体内に埋め込む実験を行い、ミズクラゲコラーゲンに皮膚の創傷治癒と再生を促進する効果を見出していた。ミズクラゲコラーゲンとブタ I 型アテロコラーゲンの複合材として開発した人工真皮は、迅速な表皮の再生をもたらし、創傷部の宿主細胞をより多く遊走･生着させることで創傷治癒を促進する。現在再生医療に広く用いられている人工グラフト材は宿主細胞の生着と自己組織化の速さが治療の成否を分ける重要な要素となっており、特に人工真皮では表皮の形成が起こり難いことが課題であった。我々はミズクラゲコラーゲンの成果を出発点とし、人工 ECM 上で細胞の速い動員･配置を促すことが出来る再生促進薬として、応用と最適化を進める実験を行なった。達成目標として 【1】表皮が再生する新しい機能を付加した人工真皮の開発。【2】ミズクラゲコラーゲンの再上皮化促進作用のメカニズムの解明と低分子再生促進薬開発。【3】生体に近い構造･型枠と耐久性を持ち、コスメトロジーの観点からも満足できる、より綺麗な創傷回復をもたらす人工 ECM の開発。これらを掲げて 5 年間の研究活動を行ってきた。その成果を以下に示す。

【研究の成果】

【1】表皮が再生する新しい機能を付加した人工真皮の開発

ミズクラゲコラーゲンは水溶性を示し、単独では生体内で形状を保てないため、ブタ I 型コラーゲンに一定量混合し複合材とした。ミズクラゲコラーゲンは線維束を形成せず、コラーゲン線維の隙間を埋めるように配置しており、ブタ I 型コラーゲンの線維束形成を妨げることなく

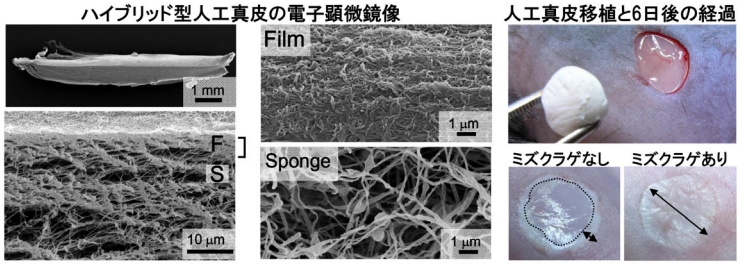


図1　フィルム･スポンジ ハイブリッド型人工真皮の開発

安定な複合材を形成することが可能であった。このコラーゲン複合材をフィルムとスポンジに成型し、人工真皮としてマウスの背部皮膚全層欠損創に移植した。表皮再生、宿主細胞の遊走数の定量を行い、表皮の再生はフィルム形状、細胞の遊走はスポンジ形状が望ましいこと、総コラーゲン量に対しミズクラゲコラーゲンを 45%含む複合材で最大の促進効果が得られることが明らかになった。この結果を受けて、上面を薄いフイルムでコーティングしたスポンジの構造体というハイブリッド型人工真皮を開発し、移植実験によって効果を確認した（図 1)。

ハイブリッド型人工真皮はミズクラゲコラーゲンを含まないサンプルと総コラーゲンの 45% をミズクラゲコラーゲンにしたサンプルにおいて表皮の再生、細胞の遊走･生着状況の定量化と比較を行なった。移植後 3 日から 6 日目に人工真皮のサンプリングを行ない、再上皮化領域の可視化と創閉鎖率の算出、病理･組織学的解析による人工真皮内部へ遊走した宿主細胞の数の計測を行なった。その結果、ミズクラゲコラーゲンの添加により再上皮化と宿主細胞の遊走･生着が同時に促進されることを確認した（図 2)。

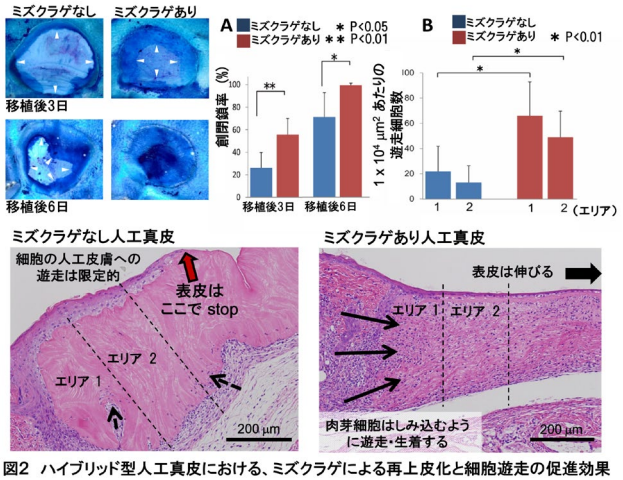


図2 ハイブリッド型人工真皮における、ミズクラゲによる再上皮化と細胞遊走の促進効果

【2】ミズクラゲコラーゲンの再上皮化促進作用のメカニズムの解明。ミズクラゲコラーゲンの添加により形成された再生上皮は通常の創傷治癒時に見られるものより、薄く伸びていく独特の形状を示していた。この再生上皮において表皮細胞の分化ステップを表皮階層分化マーカー抗体により確認した（図 3)。その結果、基底細胞（keratin 5)から直接、角質様細胞への分化がみられ、特に表皮伸張の前線部は基底層と角質層の 2 層のみで形成されており、有棘細胞（keratin 1)、顆粒細胞（Loricrin)の存在が確認されなかった。角質様分化した上部細胞層には表皮バリアの形成に必須である claudin-1 の発現が確認できた。このことから再上皮化促進効果は、応急的な表皮を薄く速く形成することによるものと考えられる。

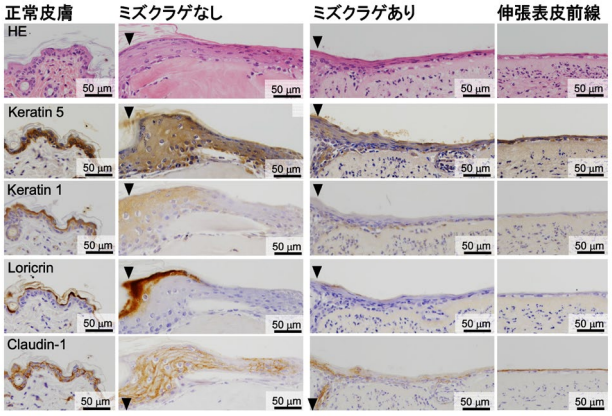


図3 ミズクラゲコラーゲンによって伸張促進される表皮の組織学的解析

人工真皮内部に遊走してくる多数の宿主由来細胞について、組成と細胞数を計測を行なった（図 4)。その結果、遊走細胞のおよそ半数は F4/80 陽性であり、マクロファージであった。サンプリングが移植後 6 日の時点であり、炎症期においてミズクラゲコラーゲンの存在により多数の炎症系細胞の動員が成されると考えられる。また可溶性のミズクラゲコラーゲンを含む足場材は易分解性で間隙が拡がることが観察されている。人工真皮に宿主細胞が生着して真皮様組織が再構築される過程で、中心的な役割を果たすのは線維芽細胞と新生血管であるが、コラーゲンプロモーターEGFP トランスジェニックマウスを用

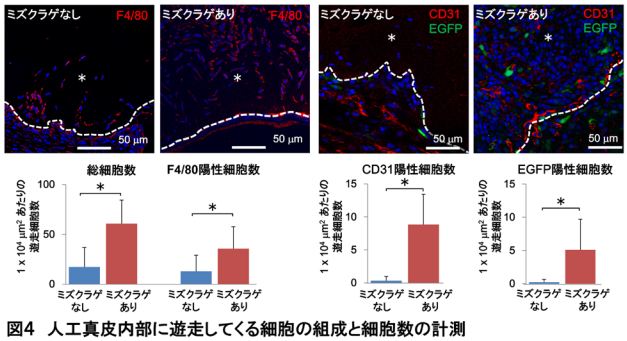


図4 人工真皮内部に遊走してくる細胞の組成と細胞数の計測

いて動員された細胞中のコラーゲン産生細胞を、CD31 抗体を用いて新生血管の可視化を行なったところ、ミズクラゲコラーゲン添加群の方が有意に多かった。これら細胞が遊走することで新生肉芽の形成を早め実際に真皮様組織の早期構築をもたらしていると考えられた。

【3】生体に近い構造･型枠と耐久性を持ちコスメトロジーの観点からも満足できる人工 ECM の開発。我々がここまで開発してきた新型人工真皮は易分解性であり、移植後 2 週目以降には吸収され消失する。しかしながら架橋の導入等による耐久性を有した素材の開発も本プロジェクトで取り組まれており、既に解決策を見出している。本プロジェクトを出発点とした次世代の研究は発展し継続されていく。

【考察および今後の展望】

上述した本プロジェクト達成目標のなかで**【1】「表皮が再生する新しい機能を付加した人工真皮の開発」**はミズクラゲコラーゲンの創傷治癒に与える促進的効果の現象を、再上皮化と宿主細胞遊走数について数値化し、人工 ECM の形状の最適化に繋げることで短期創閉鎖を可能とするハイブリッド型人工真皮として開発ができた。**【2】「ミズクラゲコラーゲンの再上皮化促進作用のメカニズムの解明と低分子再生促進薬開発」**について、表皮細胞の角質分化ステップの短縮や人工真皮構造体の溶解、炎症系細胞の遊走数の増加等、現象を説明できる事象の解明ができた。一方、それをもたらす細胞内の分子基盤機序はまだ明らかでない。これらは、薬理学的効果として捉えられる細胞の変化であり、これを指標にミズクラゲコラーゲン分解産物の成分内から低分子再生促進薬をスクリーニングする手法を開発している。創薬は今後の課題として引き継がれる。**【3】「生体に近い構造･型枠と耐久性を持ち、コスメトロジーの観点からも満足できる、より綺麗な創傷回復をもたらす人工 ECM の開発」**について、開発した人工真皮が生分解性である。再生した肉芽組織は組織学的に瘢痕と見分けられないため、人工 ECM 構造上の改変が必要である。人工真皮に耐久性を導入し、生体に近い真皮の構造を型枠として遺せる人工 ECM を実現するため、架橋の導入を検討し新たな試作品を作製している。長期的に正常な表皮構造に回復していくのかを確認する必要があるため、現時点でその完成を宣言できないが、近日中にに公益性の高いプロダクトが開発される見込みがある。

広範囲の火傷や難治性潰瘍性壊死の症例では皮膚の構造が失われ、細胞と ECM も消滅する。胎生･新生児期に真皮を創り出した細胞は成体期に創傷部に動員される線維芽細胞と異なることが真皮構造が再生しない理由として考えられる。失われた細胞が形成した ECM は再現されないが、人工的に類似構造に再建した人工 ECM を「マトリックス移植」し宿主細胞を速やかに定住させ、自己組織化によって再建させることは理想の再生医療となる。ミズクラゲコラーゲンに認められた創傷治癒促進効果はその鍵を握るものであり、特に再上皮化を先に起こせるのなら患者の予後と QOL にもたらす意義は計り知れないと考えられる。ミズクラゲに由来する再生促進剤開発と理想の人工 ECM 構造体の実験テーマは本事業研究プロジェクトから生まれた新規シーズとして、育てていきたいと考えている。

【発表論文】

1. Imai J, Hozumi K, **Sumiyoshi H**, Yazawa M, Hirano K, Abe J, Higashi K, Inagaki Y, Mine T. Anti-fibrotic effects of a novel small compound on the regulation of cytokine production in a mouse model of colorectal fibrosis. ***Biochem Biophys Res Commun*** 468: 554-560, 2015
2. Komachi T, **Sumiyoshi H**, Inagaki Y, Takeoka S, Nagase Y, and Okamura Y. Adhesive and robust multi-layered poly(lactic acid) nanosheets for hemostatic dressing in liver injury model. ***J Biomed Mater Res Part B*** 105: 1747-1757, 2017

3. Fukui T, Kawaguchi TA, Takekoshi S, Miyasaka M, **Sumiyoshi H**, Tanaka R. Liposome- encapsulated hemoglobin accelerates skin wound healing in diabetic dB/dB mice. ***Artif Organs*** 41: 319-326, 2017
4. **Sumiyoshi H**, Nakao S, Endo H, Yanagawa T, Nakano Y, Okamura Y, Kawaguchi AT, Inagaki Y. A novel composite biomaterial made of jellyfish and porcine collagens accelerates dermal wound healing by enhancing re-epithelization and granulation tissue formation in mice. ***Adv Wound Care*** 2019 (in press) DOI:10.1089/wound.2019.1014

＜図の説明＞

図１．フィルム･スポンジハイブリッド型人工真皮の開発

左列上に新規開発したフィルム･スポンジハイブリッド型人工真皮の走査電子顕微鏡による外見を示す。同列下は拡大写真、F はフィルム部、S はスポンジ部を指し、フィルムの厚さは約 5 μm である。中列はそれぞれフィルム部とスポンジ部の拡大写真である。右列上は人工真皮をマウス背部創傷モデルへ移植する手術の情景、同列下段は移植手術 6 日目の人工皮膚上の再上皮化の経過を示す。左側ミズクラゲコラーゲン非添加サンプルでは上皮化は外周部のみ、右側ミズクラゲコラーゲン添加サンプルは全面が上皮形成されている。

図２．ハイブリッド型人工真皮におけるミズクラゲによる再上皮化と細胞遊走の促進効果

図左上 4 枚の写真はミズクラゲコラーゲン非添加、添加の人工真皮サンプル上での再上皮化進行をメイ･ギムザ染色で可視化したもの、移植後 3 日目（上段）と 6 日目（下段）白矢頭は上皮形成の縁を表示する。ミズクラゲコラーゲン添加群の 6 日目の写真では全面が上皮形成をしている。図上段中のグラフ A は前述画像より面積を解析し創閉鎖率として表示したものである。ミズクラゲコラーゲン添加群（赤）は非添加群（青）に対し有意に速い創閉鎖であった（N=6）。図下段 2 枚の組織写真はミズクラゲコラーゲン非添加､添加の人工真皮をそれぞれ移植した後 6 日目の創断面 HE 染色像である｡創部辺縁部から内側 200 μm の領域をエリア 1、更に内側に 200 μm の領域をエリア 2 として、細胞数をカウントした。図右上のグラフ B に各エリア内の単位面積あたり細胞数を表示した｡両方のエリアともミズクラゲコラーゲン添加群（赤）は非添加群（青）に対し有意に多数の遊走細胞数を示した（N=4~6）。

図３．ミズクラゲコラーゲンによって伸張促進される表皮の組織学的解析

図左列が正常皮膚､残りの写真はミズクラゲコラーゲン非添加､添加の人工真皮をそれぞれ移植した後、6 日目の創断面連続切片である｡ミズクラゲコラーゲン添加サンプルは伸張距離が長いので伸張表皮の前線部を図右列に示す。表皮細胞の分化マーカーである、Keratin 5（基底細胞）、 Keratin 1（有棘細胞）、Loricrin（顆粒細胞）、Claudin-1（密着結合）の抗体染色像を各段に表示した。

図４．人工真皮内部に遊走してくる細胞の組成と細胞数の計測

図上段にミズクラゲコラーゲン非添加、添加の人工真皮をそれぞれ移植した後 6 日目の創断面の凍結切片に対しての、F4/80、CD31 の抗体染色像と EGFP 蛍光観察像を示す。本実験に使用したマウスはコラーゲンプロモーターEGFP トランスジェニックマウスであり、コラーゲン産生細胞が緑色蛍光で可視化される。各人工真皮内部の陽性細胞数をカウントし、単位面積あたりの細胞数を図下段のグラフに表示した。図下段のグラフは左から総細胞数（細胞核）、F4/80 陽性細胞数、CD31 陽性細胞数、EGFP 陽性細胞数である。いずれのグラフもミズクラゲコラーゲン添加群（赤）は非添加群（青）に対し有意に多数の遊走細胞数を示した（N=4~5）。

線維化と再生・発癌の病態連携に立脚した肝線維症に対する新たな診断・治療法の開発

プロジェクトリーダー：稲垣　　豊（医学部先端医療科学・教授、マトリックス医学生物学センター長）
プロジェクトメンバー：
柳川　享世（医学部先端医療科学・助教）
中野　泰博（医学部先端医療科学・特定研究員）～2019. 3.31.
安田　純平（医学部先端医療科学・特定研究員）2019. 4. 1.～
久保田朋子（医学部先端医療科学・特定研究員）2019. 4. 1.～
茂呂　　忠（医学部先端医療科学・受託研究員）
笠原　大瑚（医学部先端医療科学・受託研究員）
松木　勇樹（大学院医学研究科・先端医科学専攻）2018. 4. 1.～
小川はる美（医学部先端医療科学・研究技術員）2019. 4. 1.～
中尾　祥絵（医学部先端医療科学・実験補助員）

【研究の背景と目的】

我が国の肝臓病に対する治療戦略として、線維化進展を抑制するとともに、硬変肝の再生を促進し肝発癌を抑止する治療法の開発が喫緊の課題である。肝臓は元来、再生能力の高い臓器として広く知られている。しかしながら、肝炎ウイルス感染やアルコールの過剰摂取、メタボリックシンドローム等によって引き起こされる慢性炎症により肝線維化が進行し、肝硬変になると再生能が著しく低下すると同時に高率に肝細胞癌を合併する。また、早期に肝細胞癌を発見しても切術後の肝再生不全の懸念から外科的切除が困難な症例もあり、線維肝の再生能を評価する新たなバイオマーカーや、線維肝の再生を促す新たな治療法が切望されている。

硬変肝では成熟肝細胞の細胞増殖能が顕著に低下する一方で、肝前駆細胞が動員されて再生に寄与するとされるが、その詳細は分かっていない。そこで本研究課題では、肝前駆細胞の動員や増殖を促す分子として Notch 受容体のリガンドである Jagged1 (Jag1)と、線維肝組織に浸潤した骨髄細胞由来の新規再生促進因子として我々が独自に同定した Opioid growth factor receptor like-1 (OGFRL1)が果たすに注目した。また、肝線維化の進展において中心的役割を果たす活性型星細胞は、線維化刺激が消失し肝線維化が可逆的に改善する過程で「脱活性化」することが明らかとなった。我々は最近、この星細胞の脱活性化因子として新たに Tcf21 を同定した。そこで本研究では、肝線維化の進展や線維肝の再生、さらには肝発癌過程においてこれらの分子が果たす役割を明らかにすることで、肝線維症に対する新たな診断・治療法の開発に結びつけることを目的にした。

【研究の成果】

１）Notch シグナルを介した線維肝の再生と発癌の病態連繋

肝線維化の進展に伴い、線維束に近接してα-fetoprotein (AFP)陽性細胞が出現した。線維束に存在するコラーゲン産生性の活性型星細胞は Notch リガンドである Jagged1 (Jag1)を発現し、これが近接する肝細胞の Notch2 シグナルを活性化して AFP 陽性の未熟肝細胞へと脱分化させることが明らかになった（図 1AB)。Jag1 欠失マウスでは線維肝組織における AFP 陽性細胞が顕著に減少しており、部分肝切除後の生存率が有意

に低下した（図 1CD）ことから、Jag1/Notch2 シグナルを介する AFP 陽性の肝前駆細胞の動員が部分切除後の線維肝再生に重要であることが明らかになった[1)]。

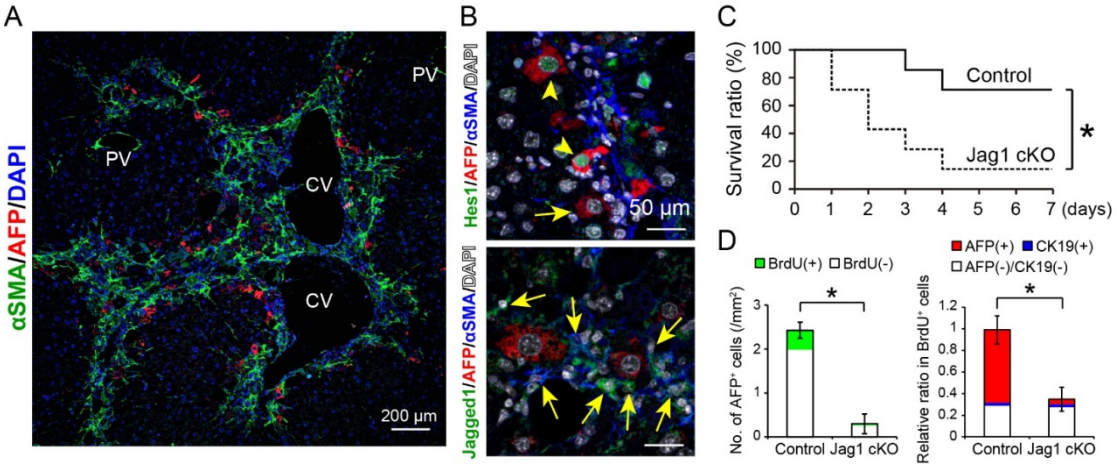


図 1　Jagged1/Notch2 シグナルによる AFP 陽性細胞の動員と線維肝の再生促進

(A) 四塩化炭素の反復投与により誘導されたマウス線維肝組織における α 平滑筋アクチン(αSMA)と AFP との二重染色（蛍光免疫染色法)。(B) 活性型星細胞（筋線維芽細胞）における Jag1 発現と近傍の AFP 陽性細胞における Hes1 の発現（蛍光免疫染色法)。(C) 対照マウスおよび Jag1 欠失マウスの線維肝を 70%部分切除した後の生存曲線。(D) 部分肝切除から 2 日目の肝組織における AFP および BrdU 陽性細胞の定量解析。*P ＜ 0.05.

一方、Jag1 欠失マウスでは diethylnitrosamine (DEN)誘導性肝癌の発生率が有意に増加した。DEN 投与後の野生型マウスの肝組織を観察すると、初期癌病巣の一部において間葉系細胞による Jag1 発現が顕著に低下し、同部位では肝細胞が他の Notch リガンドである Delta-like 4 (Dll4)を発現して自らの Notch3 シグナルを活性化していた。

2）エクソソーム内包タンパク質 OGFRL1 による線維肝の再生機構

OGFRL1 は、我々によって独自に同定された線維肝に対する新規の再生促進因子である。内因性 OGFRL1 は血球細胞や神経系組織において高発現しており、OGFRL1 発現細胞を外来的に投与した肝線維症モデルマウスでは肝前駆細胞の動員とともに 70%部分切除後の肝再生が促進した。四塩化炭素の単回投与を行うと、24 時間後をピークに末梢血エクソソーム分画中の OGFRL1 が増加した（図 2)。この時の肝組織では、壊死部を取り囲む肝細胞の細胞質内に OGFRL1 が細顆粒状ないし網目状に観察された（図 2)。免疫電顕観察では肝細胞内のエンドソームに取り込まれたエクソソーム内に OGFR1 の局在が確認され、肝傷害に際して血球系細胞から分泌された OGFRL1 内包エクソソームが壊死部近傍の肝細胞に取り込まれるシグナル伝達が証明された。

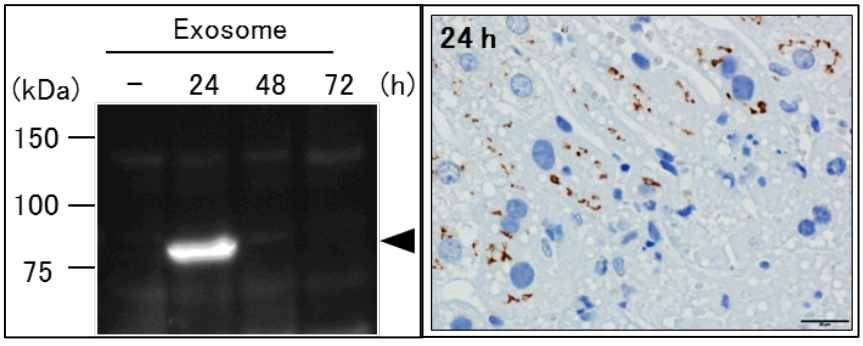


図 2　四塩化炭素単回投与 24 時間後の血中エクソソーム分画中(左)と肝組織（右）に検出された OGFRL1 タンパク質

ウェスタンブロット解析により検出された OGFRL1（矢印）と免疫染色像所見を示す。*Scale bar*, 50 μm.

次いで 48 時間後になると、分裂肝細胞の染色体上に OGFRL1 の局在が変化した。また、四塩化炭素の反復投与により作製した線維肝組織では OGFRL1 は線維束周囲の肝細胞にその存在が確認され、線維肝を部分切除するとエクソソーム内包 OGFRL1 の末梢血への分泌が誘導された。

四塩化炭素の反復投与により作製した肝硬変モデルマウスに対して OGFRL1 を過剰発現させた骨髄間葉系幹細胞を経脾臓的に投与すると、部分切除後の線維肝組織中に AFP 陽性の肝前駆細胞が動員され、肝細胞の BrdU 取り込みが有意に増加した。これに一致して、OGFRL1 により線維肝組織中の *Afp* 遺伝子や Cyclin 等の細胞周期・細胞増殖関連遺伝子群の発現誘導が確認された[2)]。

3）活性型星細胞の脱活性化を介した肝線維症に対する新たな治療戦略

Tcf21 は、マウス胎仔の発生に伴って肝星細胞での発現が上昇する転写因子群の中から同定された（図 3A）。生体マウスの肝臓から星細胞を分離し、プラスチック皿上での培養により活性化させると、Tcf21 の発現は顕著に低下した（図 3B）。

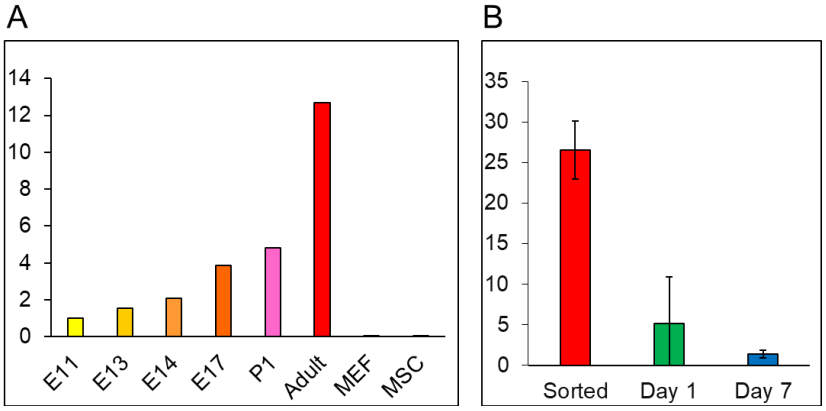


図 3 マウス胎仔期の発生過程（A）と培養肝星細胞の活性化（B）に伴う *Tcf21* 遺伝子の発現変動

肝星細胞における Tcf21 遺伝子の発現をリアルタイム OCR により定量解析した。
MEF, mouse embryonic fibroblasts;
MSC, mesenchymal stem cells;
Sorted, 分離直後の静止期星細胞;
Day 1 & 7, 培養 1 日ないし 7 日目.

活性型星細胞に Tcf21 を過剰発現させると、Ⅰ型コラーゲンやα平滑筋アクチンの遺伝子発現が低下する一方で、静止期星細胞のマーカーである *Gfap* や *Ngfr* 遺伝子の発現が増加した。四塩化炭素の反復投与による実験的肝線維症やヒトの肝硬変組織においても、Tcf21 発現は低下していた。肝線維症モデルマウスに Tcf21 発現アデノ随伴ウイルスを投与すると、活性型星細胞が静止期星細胞様に脱活性化するとともに、肝線維化の改善が認められた（図 4C）。興味深いことに、Tcf21 の抗線維化効果は、メチオニン・コリン欠乏食給餌により作製した非アルコール性脂肪肝炎のモデルマウスでも確認された[3)]。

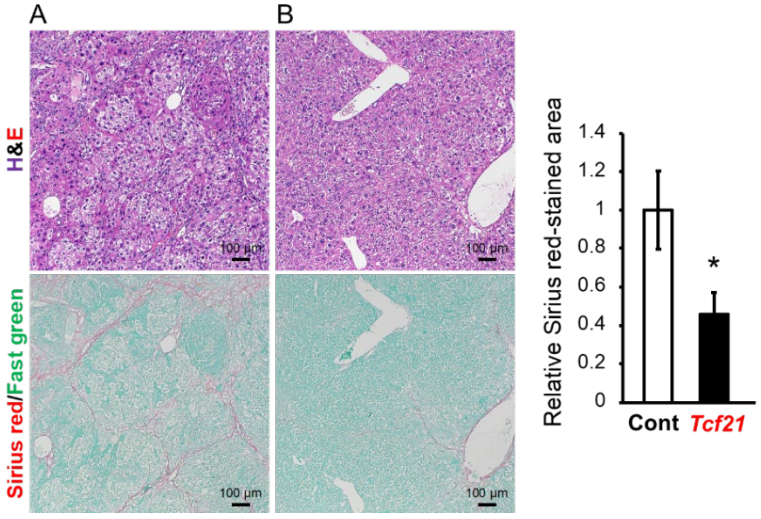


図 4 四塩化炭素誘導性の肝線維症モデルマウスに対する Tcf21 発現アデノ随伴ウイルスの投与効果

Tcf21 の抗線維化効果（B）を、対照の空ウイルスを投与した場合（A）と比較した。
（上段）ヘマトキシリンエオジン染色
（下段）シリウスレッド染色
組織所見の右に、シリウスレッド染色による線維化面積の定量結果を示す。 *P ＜ 0.05.

【考察および今後の展望】

１）Notch シグナルを介した線維肝の再生と発癌の病態連繋

Jagged1/Notch2 シグナルが線維肝の再生において重要な役割を果たすのに対して、肝癌細胞では Jagged1/Notch2 から Dll4/Notch3 へのシグナル転換がその進展に深く関わる可能性が示唆された。しかも、Notch2 シグナルと Notch3 シグナルとは互いに拮抗することが知られている。したがって、Jag1/Notch2 シグナルの誘導もしくは Dll4/Notch3 シグナルの抑制は、① AFP 陽性肝前駆細胞の動員を介した線維肝の再生促進と、②肝細胞および肝癌細胞における Dll4/Notch3 の発現抑制による肝細胞癌の進展抑止、の両者の観点から、肝硬変のマネジメントを行う上で重要な標的分子となりうることが示された。

２）エクソソーム内包タンパク質 OGFRL1 による線維肝の再生機構

マウスに準致死量の四塩化炭素を単回投与した場合には、末梢血エクソソーム分画中に OGFRL1 は検出されず、OGFRL1 は単なる傷害マーカーではなく、肝障害からの修復・再生を反映する可能性が示唆された。すなわち、肝傷害や線維化に際して血球系細胞から分泌されたエクソソーム内包 OGFRL1 は末梢血および肝組織中で特異な発現・局在の変化を示し、線維肝再生のバイオマーカーや治療効果の判定指標、さらには肝硬変に対する新たな治療分子となる可能性が示唆された。その診断的有用性について特許出願（特願 2017-176103 号「生体の組織再生状態の判定方法」、2017 年 9 月 13 日）を行うとともに、日本医療研究開発機構(AMED)の肝炎等克服緊急対策研究事業(2018-2020 年度)のもとで臨床検体を用いて OGFRL1 の診断および治療的意義に関する validation を行っている。

３）活性型星細胞の脱活性化を介した肝線維症に対する新たな治療戦略

Tcf21 発現アデノ随伴ウイルスの肝線維症モデルマウスへの投与は、活性型星細胞の脱活性化を介した肝線維化の顕著な改善とともに、肝細胞の脂肪蓄積や肝小葉構造のリモデリング所見が改善し、血清トランスアミナーゼ値も顕著に低下した。さらに、脱活性化誘導された星細胞では肝細胞増殖を促進する pleiotrophin や midkine の発現が上昇するなど、これらの液性因子が線維肝組織の修復において肝再生を促進する可能性が示唆された。この Tcf21 の抗線維化作用についても国際特許出願（PCT/JP2018/45242「活性型肝星細胞の脱活性化方法」、2018 年 12 月 10 日）を行い、肝線維化と再生の病態連携に立脚した新たな治療戦略が 2020 年度の橋渡し研究戦略的推進プログラム（橋渡し研究シーズ A）に採択された。

【発表論文】

1. Nakano Y, Nakao S, Sumiyoshi H, Mikami K, Tanno Y, Sueoka M, Kasahara D, Kimura H, Moro T, Kamiya A, Hozumi K, Inagaki Y. Identification of a novel alpha-fetoprotein-expressing cell population induced by Jagged1/Notch2 signal in murine fibrotic liver. *Hepatol Commun* 1: 215-229, 2017
2. Yanagawa T, Sumiyoshi H, Higashi K, Nakao S, Higashiyama R, Fukumitsu H, Minakawa K, Chiba, Y Suzuki Y, Sumida K, Saito K, Kamiya A, Inagaki Y. Identification of a novel bone marrow cell-derived accelerator of fibrotic liver regeneration through mobilization of hepatic progenitor cells in mice. *Stem Cells* 37: 89-101, 2019
3. Nakano Y, Kamiya A, Sumiyoshi H, Tsuruya K, Kagawa T, Inagaki Y. A deactivation factor of fibrogenic hepatic stellate cells induces regression of liver fibrosis in mice. Hepatology 2019 (online published) DOI:10.1002/hep.30965

脂溶性情報伝達分子の脂質過酸化による肝線維化の分子機構の解明と新しい肝線維化分子マーカーの開発

プロジェクトリーダー：竹腰　進（医学部基礎医学系生体防御学・教授）
プロジェクトメンバー
加藤俊治（医学部基礎医学系生体防御学・研究員、東北大学農学研究科・助教）
北谷佳那恵（医学部基礎医学系生命科学統合支援センター・専任技術職員）
桐村有紀子（医学部基礎医学系生体防御学・実験補助員）
鈴木優里（東北大学・大学院生）
宇野絹子（東京農業大学・大学院生）

【研究の背景と目的】

ジアシルグリセロール（DAG）は、protein kinase c（PKC）の活性化作用を有する脂溶性情報伝達物質である。我々は酸化された DAG（酸化型 DAG）が強力な PKC 活性化物質に変質することを発見し、また、この酸化型 DAG が酸化ストレスを基盤とする様々な病態で重要な役割を果たしていることを報告してきた。一方、四塩化炭素投与により線維化を呈したマウス(肝線維化モデル動物)肝臓中では酸化型 DAG が著明に増加するとともに PKC シグナル伝達系が過剰に活性化されていることが判明している。本研究では、酸化型 DAG による肝線維化の分子機構の解明を目的とした。また、質量分析器を用いた酸化型 DAG の超高感度・精密分析法を開発し、肝線維化の新しい分子マーカーの開発を目指した。

【研究の成果】

肝線維化モデル動物肝組織では、過酸化脂質の蓄積とともに酸化型 DAG が経時的に増加することが確認された。この動物に酸化型 DAG の還元消去活性を有する薬剤であるエブセレン（EbSe）を投与すると、肝組織中の酸化型 DAG が減少するとともに、αSMA および collagen I の発現が顕著に減少するとともに肝線維化が著明に抑制されることが判明した（図１）。さらに肝線維化に重要な役割を果たしている肝星細胞に及ぼす酸化型 DAG の作用を検討するため、正常マウス肝組織から肝星細胞を単離し、これに酸化型 DAG を作用させαSMA および collagen I の mRNA 発現を観察した。その結果、培地中への酸化型 DAG の添加によりαSMA および collagen I mRNA の発現が有意に増加した(図２)。また、PKC 阻害剤によりこれらの分子の発現増加は抑制された。

生体内で脂質の過酸化を引き起こす原因は、①ラジカル酸化、②酵素酸化、③一重項酸素酸化、に分ける事が出来る。各々の原因で生じる脂質の過酸化物は、特有の異性体構造を有する（図３）。これまでの質量分析器による過酸化脂質の分析方法では、これらの異性体を分けて測定することは出来なかった(各々の異性体の質量は同一であるため)。本研究では、試料にナトリウムイオンを加えることで、これらの異性体を別々に解析することを可能とする革新的分析法（過酸化脂質異性体分析法：発表論文５）を開発することに成功した。実際に本分析法を用いて四塩化炭素(ラジカル脂質過酸化反応を誘導する)により線維化が生じた肝組織を分析した結果、酸化型 DAG はラジカル酸化ばかりでなく、一重項酸素酸化、酵素酸化によっても生じていることが判明した。

【考察および今後の展望】

モデル動物及び肝星細胞を用いた実験の結果から、酸化型 DAG が肝星細胞に直接作用して活性化を促すことで肝線維化が誘導することが明らかとなった。また、酸化型 DAG の消去薬剤である EbSe が肝線維化の治療薬として有効であることが判明した。今後、EbSe の誘導体を含めた酸化型 DAG を標的とする薬剤による肝線維化抑制・治療を目指した研究を進める予定である。

質量分析器を用いた新しい脂質過酸化物の分析法（過酸化脂質異性体分析法）を開発に成功した。本法により酸化型 DAG を含む過酸化脂質脂質の異性体を個別に分析することが可能となり、脂質過酸化反応の初期反応の原因を明らかにすることが出来るようになった。肝線維化を含めた様々な疾病の原因となる“脂質過酸化反応”を標的とする際に、原因別に最適な抗酸化分子(ラジカル：ラジカルスキャベンジャー、一重項酸素：βカロテン、酵素：リポキシゲナーゼ等の酵素阻害剤）を選択することで、極めて効果的な抗酸化療法を実施することが可能となると考えられる。また、本分析法は感度も極めて高く、将来、肝線維化を含め酸化ストレスを基盤とする疾患の新しい分析法となることが期待される。

【発表論文】

1) Horikoshi Y, Kitatani K, Toriumi K, Fukunishi N, Itoh Y, Nakamura N, Ohno S, Matsura T, Takekoshi S. Aberrant Activation of Atypical Protein Kinase C in Carbon Tetrachloride-Induced Oxidative Stress Provokes a Disturbance of Cell Polarity and Sealing of Bile Canalicular Lumen. American Journal of Pathology. 2015 85 (4) : 958-968

2) Kobayashi M, Kawabata K, Kusaka-Kikushima A, Sugiyama Y, Mabuchi T, Takekoshi S, Miyasaka M, Ozawa A, Sakai S. Cartilage Oligomeric Matrix Protein Increases in Photodamaged Skin. J Invest Dermatol. 2016 Jun;136(6):1143-9

3) Fukui T, Kawaguchi AT, Takekoshi S, Miyasaka M, Sumiyoshi H, Tanaka R. Liposome-Encapsulated Hemoglobin Accelerates Skin Wound Healing in Diabetic dB/dB Mice. Artif Organs. 2017 Apr;41(4):319-326.

4) Suzuki S, Ayukawa N, Okada C, Tanaka M, Takekoshi S, Iijima Y, Iijima T. Spatio-temporal and dynamic regulation of neurofascin alternative splicing in mouse cerebellar neurons. Sci Rep. 2017 Sep 12;7(1):11405. doi: 10.1038/s41598-017-11319-5.

5) Kato S, Shimizu N, Hanzawa Y, Otoki Y, Ito J, Kimura F, Takekoshi S, Sakaino M, Sano T, Eitsuka T, Miyazawa T, Nakagawa K. Determination of triacylglycerol oxidation mechanisms in canola oil using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. npj Science of Food

6) Goda K, Muta K, Yasui Y, Oshida S, Kitatani K, Takekoshi S. Selenium and Glutathione-Depleted Rats as a Sensitive Animal Model to Predict Drug-Induced Liver Injury in Humans. Int J Mol Sci. 2019 Jun 27;20(13). pii: E3141. doi: 10.3390/ijms20133141.

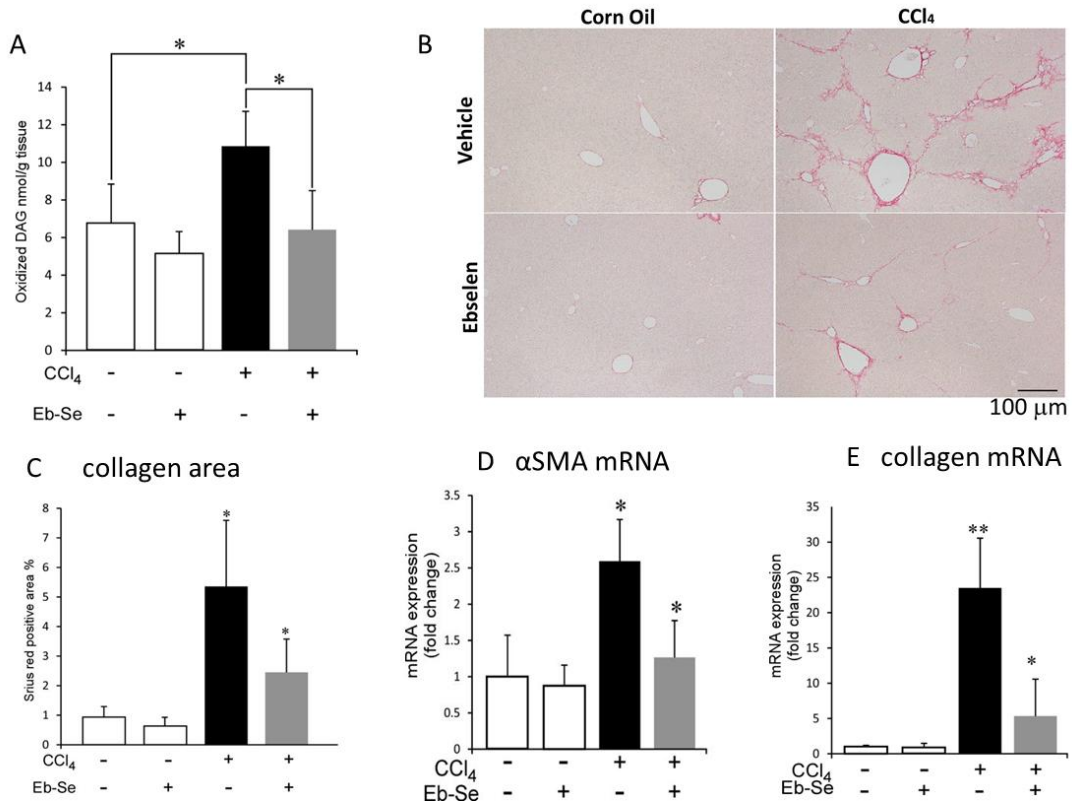


図１（A）高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて CCl_4 投与により肝線維化を呈した肝臓内の酸化型 DAG 量を測定した。CCl_4 の投与により酸化型 DAG が増加し、Ebselen の投与により酸化型 DAG の産生が抑制された。**(B)** シリウスレッド染色によるコラーゲン線維の観察結果。**(C)** シリウスレッドで染色された面積を画像解析により数値化した。CCl_4 投与で染色面積が増加しており、Ebselen の投与で減少した。**(D)** 肝星細胞の活性化マーカーであるα smooth muscle actin（αSMA）mRNA 発現量 **(E)** I 型コラーゲンの mRNA 発現量を解析した。CCl_4 投与群によりαSMA と I 型コラーゲンの発現量が増加し、Ebselen 投与によって発現が減少した。

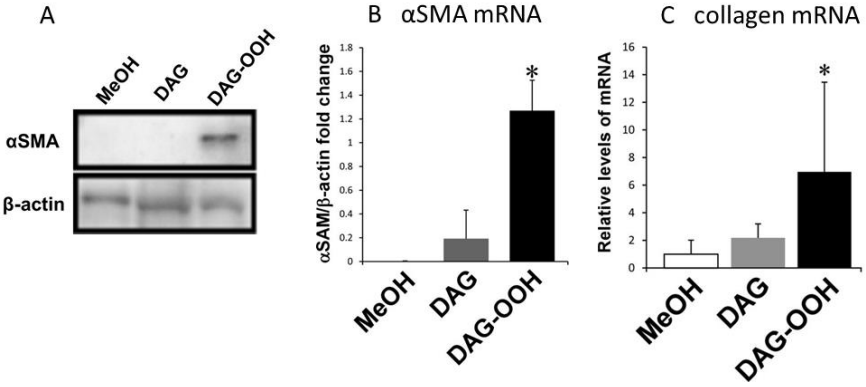


図２（A）肝星細胞の活性化マーカーであるαSMA の発現を、ウエスタンブロット法を用いて解析した。酸化型 DAG を作用させた肝星細胞において、αSMA の発現が増加した。（B）定量的リアルタイム PCR によりαSMA と I 型コラーゲンの発現解析を行ったところ、酸化型 DAG を作用させた肝星細胞においてαSMA と I 型コラーゲンの発現が増加した。

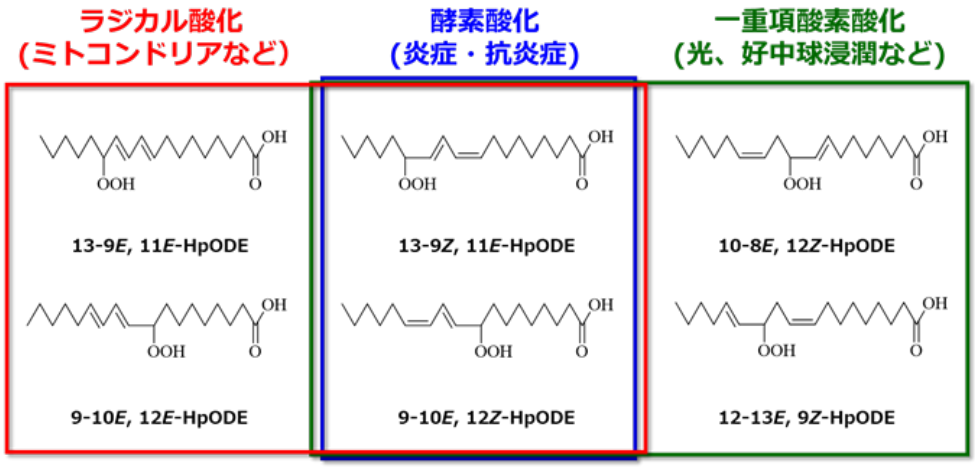


図３ ラジカル酸化、酵素酸化、一重項酸化により異なる過酸化脂質異性体が生じる。

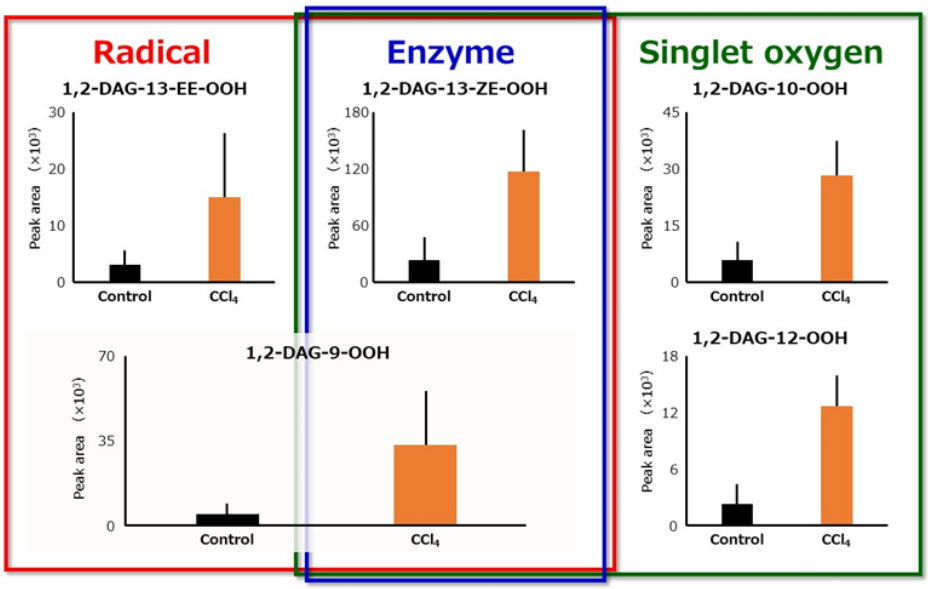


図４ 四塩化炭素（CCl4）投与による各過酸化脂質異性体量の産生量

内因性酸化ストレスによる加齢性臓器変容の生理基盤解明

プロジェクトリーダー：石井恭正（医学部分子生命科学・准教授）
プロジェクトメンバー：
石井直明（健康学部健康マネジメント学科・特任教授）
安田佳代（健康学部健康マネジメント学科・講師）
尾内宏美（医学部眼科学・講師）
山門一平（医学部医学教育学・助教）

【研究の背景と目的】

現在、日本人の平均寿命は 80 歳（男性が 80.79 歳、女性が 87.05 歳）を超え、日本社会は超高齢社会（65 歳以上が 27.3%）に直面している。さらに、少子高齢化が進み、医療費や介護費の削減が社会的課題になっている。このような社会背景において、科学分野では医学・薬学から健康科学へと展開される研究成果が多くなった。

生物は内外環境から絶えず様々な刺激を受けており、過度な刺激はストレスとなり細胞・組織・器官レベルで様々な機能障害を起こすが、その分子機構には未だ不明な点が多い。我々は、内的環境ストレスのうち「代謝産物の偏重と酸化ストレス」および「クロマチン再構築不全と複製ストレス」に着目し、加齢依存的な生体恒常性の変容（個体および組織機能低下機構）の分子生理基盤解明の下、その制御因子を明らかにすることを目指している。

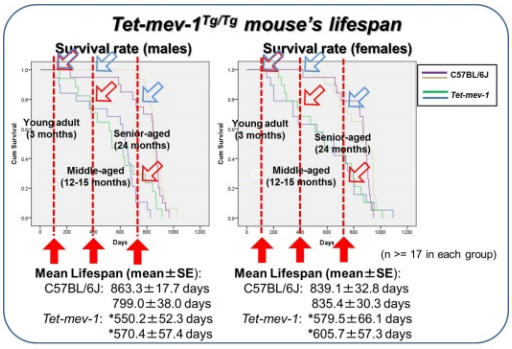
酸化ストレスが細胞・組織傷害を介し、生体機能障害を起こすことは明らかにされているが、その詳細な分子機構は不明である。本プロジェクトでは、内的酸化ストレスによる加齢性組織変容に焦点を置いた。ミトコンドリア電子伝達系を部分的に阻害することで、ミトコンドリア活性酸素種（ROS）産生を誘導するモデル *Tet-mev-1* マウスをもちい、酸化ストレスによる加齢性組織変容の分子生理基盤を明らかにすることを目的とした。

【研究の成果】

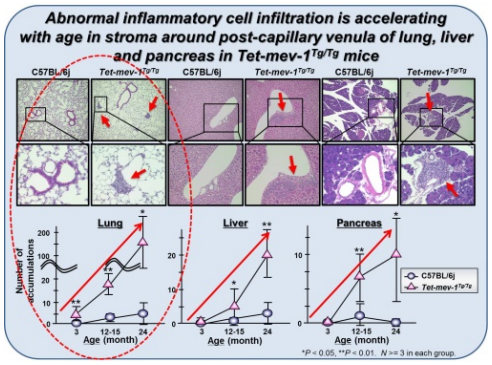
先ず、研究課題①酸化ストレスによる加齢性記憶障害の機序解明において、脳海馬領域における加齢依存的な組織変容について検証した。その結果、ミトコンドリア ROS 由来の酸化ストレスの蓄積は、神経細胞以上にグリア細胞のアストロサイトで著しく高くなることを明らかにした。さらに、アストロサイトでは、ストレスシグナル伝達系で中心的な役割を担う SAPK/JNK タンパク質が活性化し、細胞内カルシウムイオンの過剰流入を伴い細胞構造が脆弱化していることを明らかにした。この結果、新規記憶固定に必須となる CREB 転写因子の活性が抑圧され、短期記憶形成は正常であるが、長期記憶形成のみが損なわれる加齢性記憶障害を起すことを明らかにした（Ishii T., et al. *Aging Cell* 16:39-51, 2017）。

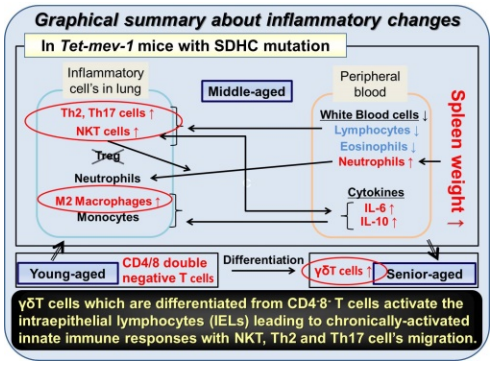
次に、本プロジェクトの主要テーマとなった研究課題②ミトコンドリア ROS 由来の酸化ストレスの蓄積に伴い慢性化する炎症応答の実態解明において、組織間質に集積するリンパ球サブタイプの解析を中心に加齢依存的な炎症応答の変容について検証した。先ず、本プロジェクト研究期間中に、寿命測定を完遂し、各月齢での生存率を明らかにした（次項上段図（図 1），論文執筆中）。その結果、ミトコンドリア ROS 由来の生体内酸化ストレスが亢進した *Tet-mev-1* モデルマウスの平均寿命は、標準マウスと比較し 7 割程度まで低下す

ることを明らかにした。興味深いことに、最大寿命に変化は確認されず、ミトコンドリア ROS 由来の酸化ストレスは、中齢期での生存率に影響していることを明らかにした。これまで報告してきた加齢性組織変性の表現型が、標準マウスと比較し顕著に現れていた 12-15 か月齢の *Tet-mev-1* マウスの生存率は 80%程度（標準マウスの生存率はほぼ 100%）であった。そこで、*Tet-mev-1* マウスで性成熟後に生存率が低下し始める若齢期（マウス 3-6 ヶ月齢、ヒト 15-29 歳相当）、生存率が 80%程度となる中齢期（マウス 12-15 ヶ月齢、ヒト 45-64 歳相当）、生存率が 20-40%程度となる高齢期（マウス 24-30 ヶ月齢、ヒト 65-84 歳相当）において、加齢依存的なリンパ球集積機構および炎症応答の慢性化機構の解明に着手した。

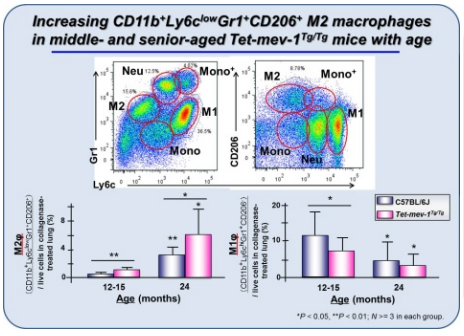


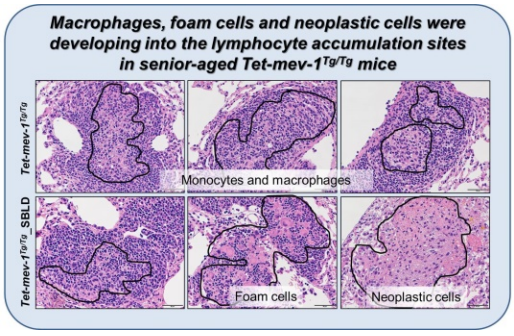
C57BL/6J 標準マウスの肺・肝臓・膵臓間質において中齢期以降に加齢依存的に増加するリンパ球集積が、平均寿命が約 30%低下した *Tet-mev-1* マウスでは、若齢期から出現し、三次リンパ組織様の特徴を呈し、加齢依存的な内的酸化ストレスの蓄積に伴って、著しく増大することを見出した（中段左図（図 2），論文執筆中）。リンパ球集積の初期像は CD45+CD3+CD4-CD8- T 細胞を主体としていた。さらに、灌流後コラゲナーゼ処理した肺組織の FACS 解析で、組織間質に浸潤・集積したリンパ球サブタイプを特定した結果、リンパ球集積が増大する中齢期以降には、末梢分化型 T 細胞（γδT 細胞）およびエフェクターヘルパーT 細胞（NKT, Th2, Th17 細胞）が増加し、自然免疫応答が亢進していることを見出した（中段右図（図 3），論文執筆中）。さらに高齢期には、M1→M2 サブタイプのマクロファージ転換が顕著になり、リンパ球集積像の中央にマクロファージが増大していることを見出した（下段図（図 4, 5），論文執筆中）。以上、*Tet-mev-1* マウスにおいて、加齢性疾患との関わりが示唆される炎症の惹起→慢性化（遷延化）→破綻（不可逆化）の変遷を示唆する結果を得た。





さらに、C57BL/6J 標準マウスでも大豆レシチンを過剰摂取させることで、ω-6 脂肪酸過酸化の最終産物 4-ヒドロキシ-2-ノニナール（4-HNE）の蓄積と共に γδT 細胞が出現し、自然免疫応答が遷延化することを見出した。また、内的酸化ストレス傷害が重度の中齢期 *Tet-mev-1* マウスでの大豆レシチンの過剰摂取は、樹状細胞の活性化と共に NKT, Th2, Th17 細胞の浸潤をより深刻にし、一部のリンパ球集積像の中央に泡沫化マクロファージや CD44high 陽性腫瘍性新生細胞を出現させ、





自然免疫応答を不可逆化させることを見出した（下段右図（図 5），論文執筆中）。一連の結果を踏まえ、SDHC^{V69E}変異を誘導しミトコンドリア ROS を過剰発生させた *Tet-mev-1* マウスを、内的酸化ストレスに起因した自然免疫応答を担う三次リンパ組織様の加齢性炎症細胞社会の変遷をモデル化した遺伝子組換え動物と位置づけた。

研究期間の終盤には、生体のストレス応答に着目し、研究課題③視床下部－下垂体－副腎系の HPA 軸ストレス応答と代謝変動の解明において、副腎・脳・血中カテコールアミン量の解析およびメタボローム解析を実施した。その結果、標準マウスと比較し加齢性組織変性が顕著に現れ、生存率が 80%程度となる中齢期の *Tet-mev-1* マウスは、副腎髄質内分泌系による生体応答を交感神経系優位な状態で維持していることを明らかにした。また、メタボローム解析の結果から、エネルギー代謝が副腎髄質の内分泌支配によって異化に傾倒していることを明らかにしつつある。

【考察および今後の展望】

我々は、上記報告と共に、稲垣豊教授グループとの共同研究において、ミトコンドリア ROS 由来の酸化ストレスが脂肪肝を伴う臓器線維化の引き金になっていることを報告している（Moro T., et al. *PLoS One* 11: e0146592, 2016)。本プロジェクトにおいて、ミトコンドリア ROS 由来の酸化ストレスによる脳と肝臓の臓器加齢変容を報告し、生体は加齢依存的に自然発生する内的酸化ストレスに適応するため、臓器特異的な分子生理基盤を構築していることを明らかにした。現在、肺・肝臓・膵臓で同様に生じる組織間質へのリンパ球浸潤・集積および自然免疫応答の慢性化の分子機構について論文執筆中である。

既に、これらの臓器線維化における炎症応答の寄与およびその分子機構の詳細が国内外の多くの研究グループによって明らかにされつつあるが、本プロジェクトにより、ミトコンドリア ROS 由来の酸化ストレスに惹起される自然免疫応答の慢性化が、臓器線維化の病態生理基盤となる炎症応答に派生していることを示唆する成果を得た。一方で、一部のリンパ球集積像の中央に泡沫化マクロファージや CD44high 陽性腫瘍性新生細胞が出現していたことから、今後の研究により、臓器線維化からガン化の分子機構の解明に迫る病態生理基盤が明らかにできると期待している。

本研究成果において、三次リンパ組織様のリンパ球集積部位で惹起された初期の自然免疫応答は、加齢依存的に生じる内的酸化ストレスによる組織変容に抵抗する適応応答であり、この自然免疫応答の慢性化が臓器線維化の病態基盤となる炎症応答を惹起し、さらに、その免疫応答の寛容化がガン化の病態生理基盤の形成を促進することを示唆する結果を得た。近年、医学から健康科学へと展開される研究の躍進が目覚ましいが、我々の研究成果は、対処医療のみならず予防医療への貢献を迫られている現代の医科学研究において布石になると期待している。

【発表論文】

1. Yanase S., Ishii T., Yasuda K., Ishii N. (2019) Metabolic biomarkers in nematode C. elegans during aging. *Adv Exp Med Biol.* 1134: 163-175.
2. Ishii T., Takanashi Y., Sugita K., Miyazawa M., Yanagihara R., Yasuda K., Onouchi H., Kawabe N., Nakata M., Yamamoto Y., Hartman P.S. and Ishii N. (2017) Endogenous reactive oxygen species cause astrocyte defects and neuronal dysfunctions in the hippocampus: a new model for aging brain. *Aging Cell* 16: 39-51.

3. Moro T., Nakao S., Sumiyoshi H., Ishii T., Miyazawa M., Ishii N., Sato T., Iida Y., Okada Y., Tanaka M., Hayashi H., Ueha S., Matsushima K., Inagaki Y. (2016) A Combination of Mitochondrial Oxidative Stress and Excess Fat/Calorie Intake Accelerates Steatohepatitis by Enhancing Hepatic CC Chemokine Production in Mice. *PLoS One* 11: e0146592.
4. Ishii T., Yasuda K., Miyazawa M., Mitsushita J., Johnson T.E., Hartman P.S., Ishii N. (2016) Infertility and recurrent miscarriage with complex II deficiency-dependent mitochondrial oxidative stress in animal models. *Mech. Ageing Dev.* 155: 22-35.
5. Sukmawati D., Fujimura S., Jitsukawa S., Ito-Hirano R., Ishii T., Sato T., Hayashi A., Itoh S., Mizuno H., Daida H., Tanaka R. (2015) Oxidative stress tolerance of early stage diabetic endothelial progenitor cell. *Regeneration Therapy*. 1: 38-44.

＜図の説明＞

図１．ミトコンドリア活性酸素種（ROS）産生を誘導した *Tet-mev-1* モデルマウスの寿命曲線

Tet-mev-1 モデルマウスの平均寿命（緑と青線）は、雌雄（右グラフ：雌，左グラフ：雄）共に C57BL/6J 標準マウス（紫と黄線）と比較し 70%程度まで低下した。一方、最大寿命は、雌雄共に変化は確認されなかった。(論文執筆中)。

図２．組織間質におけるリンパ球集積像の加齢変化

C57BL/6J 標準マウスの肺・肝臓・膵臓間質（左グラフ：肺，中央グラフ：肝臓，右グラフ：膵臓）において、中年期以降に加齢依存的に増加するリンパ球集積像が、ミトコンドリア ROS を過剰発生した *Tet-mev-1* モデルマウスでは、若齢期に既に出現し、中齢期には標準マウスの高齢期と同等あるいはそれ以上の量に増大することを見出した（論文執筆中)。

図３．組織間質に集積するリンパ球サブタイプの加齢変化

リンパ球集積の初期像は CD45+CD3+CD4-CD8- T 細胞を主体としていた。リンパ球集積が増大する中齢期以降には、CD45+CD3+CD4-CD8- T 細胞から分化した末梢分化型 γδT 細胞、およびエフェクターヘルパーT 細胞（NKT, Th2, Th17 細胞）が増加し、自然免疫応答が亢進していることを見出した（論文執筆中)。

図４．組織間質でのマクロファージ転換の加齢変化

高齢期の組織間質において、M1 マクロファージ転換が減少し、M2 マクロファージへの転換が優位になっていることを見出した（論文執筆中)。

図５．高齢マウスの組織間質におけるリンパ球集積像

高齢期 *Tet-mev-1* モデルマウスの組織間質において、リンパ球集積像の中央にマクロファージが増大していることを見出した。さらに、大豆レシチンを過剰摂取させることで、ω-6 脂肪酸過酸化を亢進させた高齢期 *Tet-mev-1* モデルマウスの組織間質では、一部のリンパ球集積像の中央で泡沫化マクロファージや CD44high 陽性腫瘍性新生細胞が出現し、自然免疫応答が破綻していることを示唆する結果を得た（論文執筆中)。

神経変性疾患におけるオートファジー関連因子及びマトリックス分解酵素の発現動態

プロジェクトリーダー：秦野伸二（医学部医学科基礎医学系分子生命科学・教授）
プロジェクトメンバー：
大友麻子（医学部医学科基礎医学系分子生命科学・助教）
野崎昌久（医学部医学科外科学系麻酔科学・助教）
小野鈴花（大学院医学研究科先端医科学専攻・博士課程大学院生）
佐藤　海（大学院医学研究科先端医科学専攻・博士課程大学院生）
三井　駿（大学院医学研究科先端医科学専攻・博士課程大学院生）
白川涼平（大学院医学研究科医科学専攻・修士課程大学院生）
串田隆志（大学院工学研究科・修士課程大学院生）
島倉健人（大学院医学研究科医科学専攻・修士課程大学院生）
藤田紘暉（工学部機械工学科・卒研生）

【研究の背景と目的】

近年、筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis; ALS）の発症・進行要因の一つとして、オートファジー機能障害による運動ニューロンの選択的変性が注目されている。特に、オートファジー系調節因子である SQSTM1 は、末梢組織における線維化ならびに腫瘍形成等に重要な役割を果たしているだけでなく、神経変性疾患である ALS 並びに前頭側頭型認知症（frontotemporal dementia; FTD）の原因遺伝子であることも知られている。しかし、これら神経系におけるオートファジー障害及び ALS における運動ニューロン変性の選択性との相互関連は未だ全く不明である。本研究では、変異型 SOD1 発現 ALS マウスモデル（$SOD1^{H46R}$）を用いて、出生後から死亡に至るまでの脳・脊髄神経組織を含めた各種臓器の採材を行い、分子生物学的・生化学的及び組織学的手法により SQSTM1 及びその他疾患関連因子の発現動態解析を行うことにより、疾患発症に至る過程における当該因子群の相互関連を明らかにすることを目的とした。また、新たな ALS 治療薬スクリーニング法の開発に向けて、発症初期段階のオートファジー系変動の検出を可能とする新たな神経細胞培養系デバイスの開発にも併せて着手した。

【研究の成果】

本研究では、まず変異 SOD1 による疾患発症・進行に及ぼす SQSTM1 機能喪失の影響を明らかにするため、$SOD1^{H46R}$ 遺伝子発現 ALS マウスモデルと *Sqstm1* 欠損マウスの交配を行い、二重遺伝子変異マウスにおける疾患表現型の解析を行った（発表論文 1)。その結果、*Sqstm1* 遺伝子を欠損した $SOD1^{H46R}$ マウスは、$SOD1^{H46R}$ マウスより疾患発症が著しく早期化し、且つ寿命が短縮することが判明した（H46R vs H46R;Sqstm1;176.1±15.6 日 vs 152.8±7.9 日, Log-rank test, $p < 0.0001$)。*Sqstm1* 欠損による早期発症の要因を解明するため、発症初期及び終末期のマウスの脊髄前角領域における Ubiquitin の組織内分布を免疫組織学的手法により解析した。その結果、$SOD1^{H46R}$ マウスは、Ubiquitin 陽性凝集体の数が疾患の進行と共に増加することが明らかとなった（**図 1a**)。興味深いことに、Ubiquitin 陽性の凝集体は、$SOD1^{H46R}$ マウスでは脊髄全体に観察されるが、細胞外あるいは DAPI 陽性の非神経細胞（図 1a, b;図中の白色矢印、MAP2 陰性）に局在した。一方、*Sqstm1* 欠損型 $SOD1^{H46R}$ マウスにおいては、細胞外 Ubiquitin 凝集体凝集体の頻度は低く、むしろ MAP2 陽性の大型運

動ニューロンの細胞質に顕著な蓄積を示した（図 1b, c）。

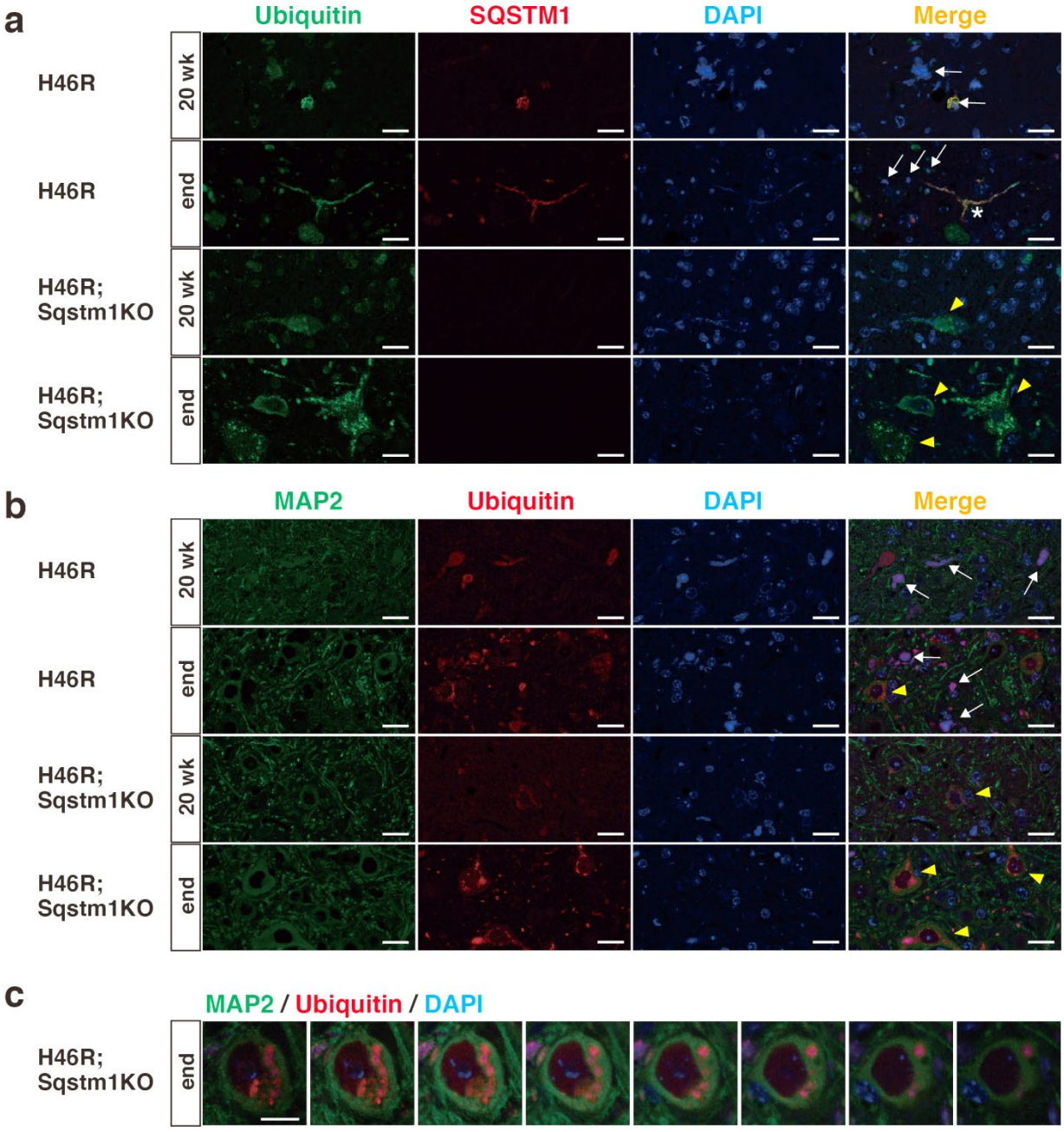


図 1．SQSTM1 欠損が SOD1^{H46R}マウス脊髄における Ubiquitin 化タンパク質凝集体蓄積に及ぼす影響

20 週齢（20 wk）及び終末期（end stage）の SOD1^{H46R}(H46R)及び Sqstm1$^{-/-}$;SOD1^{H46R}(H46R;Sqstm1KO)マウスの腰髄前角領域の免疫二重染色。(**a**)Ubiquitin（緑）及び SQSTM1（赤）、 (**b**)MAP2（緑）及び Ubiquitin（赤）。DAPI により核染色を行った（青）。Ubiquitin 陽性凝集体は、H46R マウスの非神経細胞あるいは細胞外領域において頻繁に観察された（白色矢印）。Ubiquitin 陽性凝集体は H46R;Sqstm1KO マウスの神経細胞の細胞体細胞質で観察された（黄色矢頭）。スケールバー；20μm (**c**) H46R;Sqstm1KO マウス運動ニューロン細胞質における Ubiquitin 陽性凝集体の高解像度の連続切片イメージ。スケールバー；10μm

次に、SQSTM1 発現の影響をさらに解析するため、SOD1^{H46R}遺伝子発現 ALS マウスモデルと SQSTM1 過剰発現マウスの交配を行い、二重トランスジェニックマウスにおける疾患表現型の解析を行った（発表論文 2)。その結果、SQSTM1 の過剰発現は、*Sqstm1* 欠損と同様に寿命が短縮する一方で（H46R vs SQSTM1;H46R; 189.3±2.2 日 vs 179.3±2.6 日, Log-rank test, p = 0.0013 ）、Ubiquitin 陽性凝集体は MAP2 陽性運動ニューロン内には蓄積せず、むしろ細胞外あるいはニューロピルに過剰に蓄積することが明らかとなった（**図 2a, b**)。

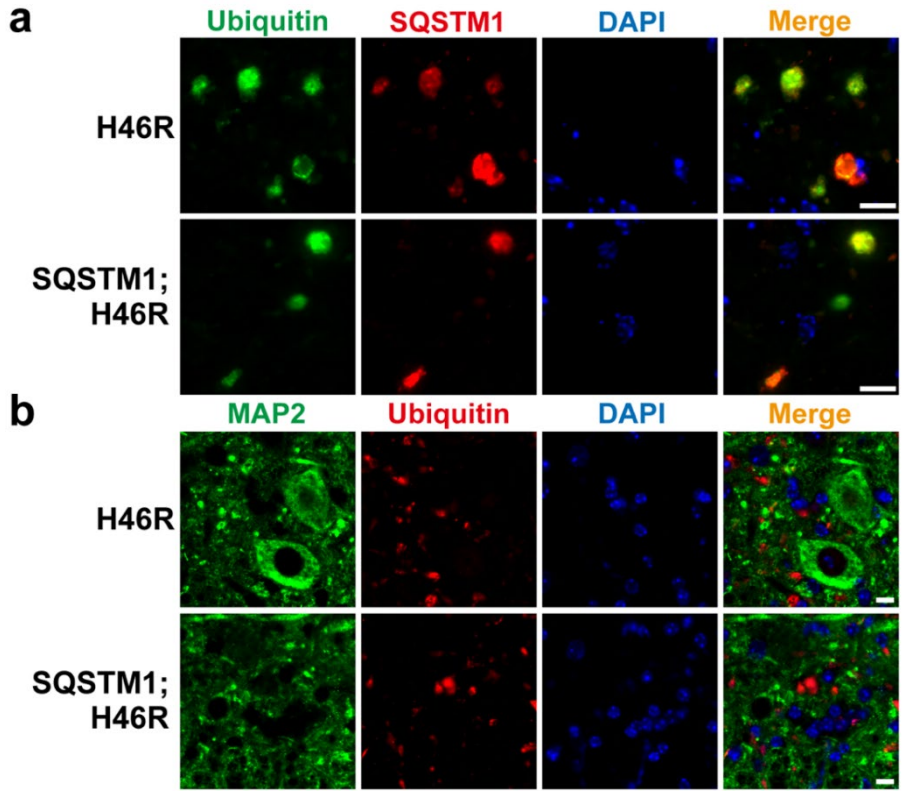


図２．SQSTM1 過剰発現が SOD1^{H46R}マウス脊髄における Ubiquitin 化タンパク質凝集体蓄積に及ぼす影響
終末期の SOD1^{H46R}(H46R)及び SQSTM1;SOD1^{H46R}(SQSTM1;H46R)マウスの腰髄前角領域の免疫二重染色。(**a**)Ubiquitin（緑）及び SQSTM1（赤)、 (**b**)MAP2（緑）及び Ubiquitin（赤)。DAPI により核染色を行った（青)。スケールバー；10μm

一方、神経細胞内オートファジー系変動の検出を可能とする新たな培養系デバイスの開発については、医工連携研究体制のもと、新たな設計に基づくデバイスの開発に成功した（発表論文 5)。

【考察および今後の展望】

以上の結果から、変異型 SOD1 を発現する ALS マウスモデルにおいて、SQSTM1 欠損状況下では、Ubiquitin 化タンパク質凝集体は運動ニューロン内に蓄積するのに対し、SQSTM1 発現あるいは過剰発現下では細胞外領域あるいは非神経細胞に蓄積してゆくことが明らかとなった（**図 3**)。したがって、オートファジー調節因子である SQSTM1 は、Ubiquitin 化タンパク質凝集体の蓄積、特にその局在を制御していることから、運動ニューロンの選択的変性において重要な役割を果たしていると考えられた。今後、これらタンパク質凝集体の蓄積ならびに挙動についてのその分子調節機構を明らかにするとともに、新たに開発した培養系デバイスを用

いて、疾患発症の初期症状の検出に基づく新規 ALS 治療薬スクリーニング系の開発を進めてゆく計画である。

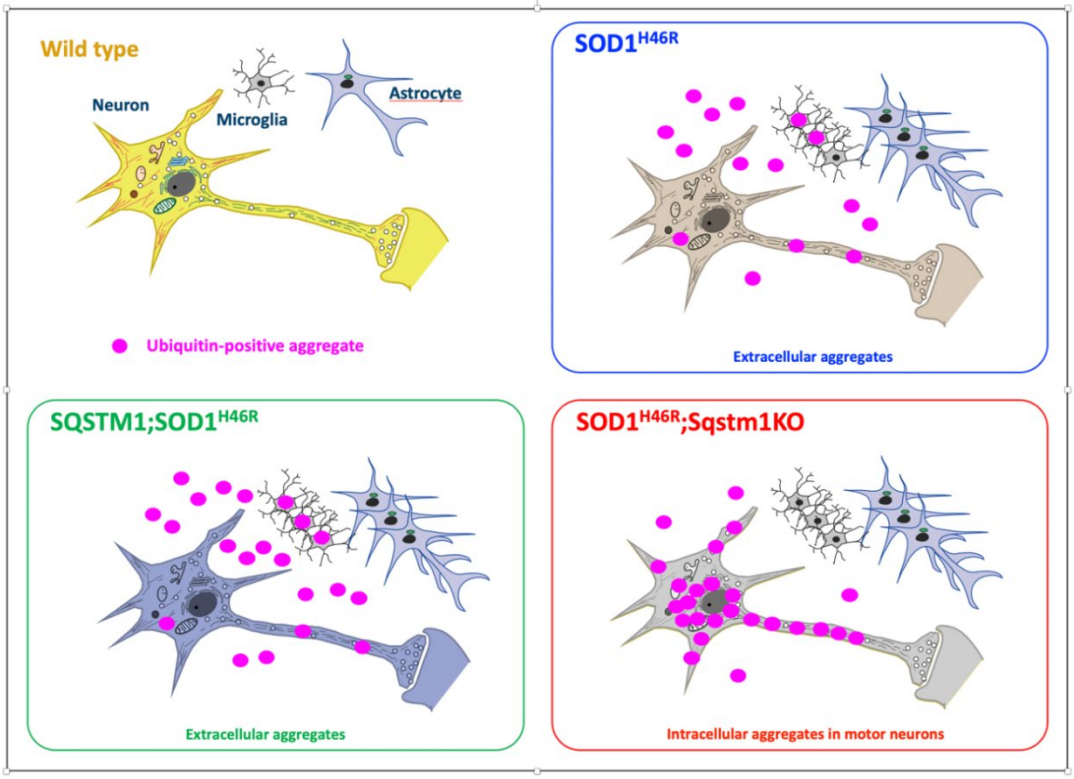


図３．SQSTM1 発現と脊髄運動ニューロンにおける Ubiquitin 化タンパク質凝集体の蓄積局在の変化

【発表論文】

1. Hadano S, Mitsui S, Pan L, Otomo A, Kubo M, Sato K, Ono S, Onodera W, Abe K, Chen XP, Koike M, Uchiyama Y, Aoki M, Warabi E, Yamamoto M, Ishii T, Yanagawa T, Shang HF, Yoshii F. Functional links between SQSTM1 and ALS2 in the pathogenesis of ALS: cumulative impact on the protection against mutant SOD1-mediated motor dysfunction in mice. *Hum Mol Genet* 25: 3321-3340, 2016.
2. Mitsui S, Otomo A, Nozaki M, Ono S, Sato K, Shirakawa R, Adachi H, Aoki M, Sobue G, Shang H-F, Hadano S. Systemic overexpression of SQSTM1/p62 accelerates disease onset in a SOD1^{H46R}-expressing ALS mouse model. Mol Brain 11: 30, 2018
3. Fujimori K, Ishikawa M, Otomo A, Atsuta N, Nakamura R, Akiyama T, Hadano S, Aoki M, Saya H, Sobue G, Okano H. Modeling sporadic ALS in iPSC-derived motor neurons identifies a potential therapeutic agent. Nat Med 24: 1579-1589, 2018
4. Sato K, Otomo A, Ueda MT, Hiratsuka Y, Suzuki-Utsunomiya K, Sugiyama J, Murakoshi S, Mitsui S, Ono S, Nakagawa S, Shang H-F, Hadano S. Altered oligomeric states in pathogenic ALS2 variants associated with juvenile motor neuron diseases cause loss of ALS2-mediated endosomal function. J Biol Chem 293: 17135-17153, 2018
5. Yokoyama S, Otomo A, Hadano S, Kimura H. An open-type microdevice to improve the quality of fluorescence labeling for axonal transport analysis in neurons. Biomicrofluidics 13: 034104, 2019

腎糸球体傷害におけるコラーゲン産生の分子細胞基盤の解明

プロジェクトリーダー：松阪泰二 (生体構造機能学・教授)
プロジェクトメンバー：
本島英 (臨床薬理学・准教授)
小泉賢洋（腎臓代謝内分泌内科・講師）
今井志穂（(生体構造機能学・実験補助員）
田中景子 (生体構造機能学・客員研究員)
山本和佳（東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科・大学院生）

【研究の背景と目的】

国民健康上の大きな問題である慢性腎不全の多くは、糸球体の広範な破壊を原因とし、形態的には特殊な線維化である糸球体硬化症を示す。糸球体構成細胞の１つであるポドサイトが傷害されると、ポドサイトは新たに再生する事なく、他の細胞の二次的傷害を起こし、最終的には、糸球体は硬化症を、糸球体外では間質の線維化を起こす。いずれにおいても、I 型コラーゲン等の細胞外マトリックスの蓄積が認められる。

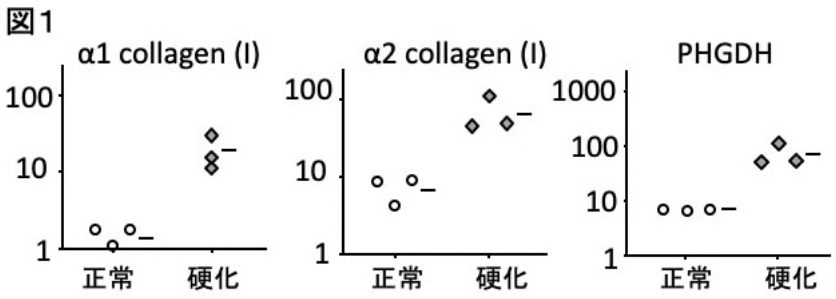
我々は、独自に開発したポドサイトに傷害を誘導可能なマウスモデルを使用して、ポドサイト傷害から糸球体硬化症への過程における RNA の解析を行った。その結果、ポドサイトの傷害直後から大規模な遺伝子発現変化が起こり、その変化は当初傷害を受けなかったポドサイトにも二次的に伝搬する事が判明した。本プロジェクトでは、これらのデータをもとにポドサイト傷害から糸球体硬化症へいたる分子機序を明らかにし、制御可能なポイントを見出す事を目的とした。あわせて、ポドサイト傷害の結果としておこる腎臓内 angiotesin II 産生増加の機序に関する研究を、前プロジェクトから継続して行った。

【研究の成果】

1. 硬化糸球体における I 型コラーゲンの変容

I 型コラーゲンは、*Col1a1*, *Col1a2* 産物 (α1(I), α2(I)鎖) の heterotrimer である。ポドサイト傷害後に、糸球体において *Col1a1* mRNA は増加したものの、意外な事に *Col1a2* mRNA は著減を示した。これらの事から、硬化糸球体においては、*Col1a2* RNA 産生が積極的に抑制され、*Col1a1* 産物が homotrimer として蓄積している可能性が考えられた。*Col1a1* homotrimer の形成は、ある種の癌で報告されていて、分解されにくい事が示されている。

抗体の感度と特異性に問題があり、α1(I)とα2(I)の個別定量は困難を極めた。熊本大学の大槻純男、増田豪両先生の協力のもと、正常および硬化糸球体蛋白の質量分析を行った。その結果、mRNA とは異なり、α1(I)もα2(I)どちらのたんぱく質も、10 倍以上に増加していた（図 1)。したがって、当初の仮説とは異なり、RNA とたんぱく質量に乖離があり、homotrimer の形成は証明できなかった。



網羅的質量分析の結果、コラーゲン産生の律速酵素 PHDGH がコラーゲンと同程度に硬化糸球体で

増加している事を見出された (図 1)。この酵素が糸球体硬化症の制御点になる可能性が示唆された。

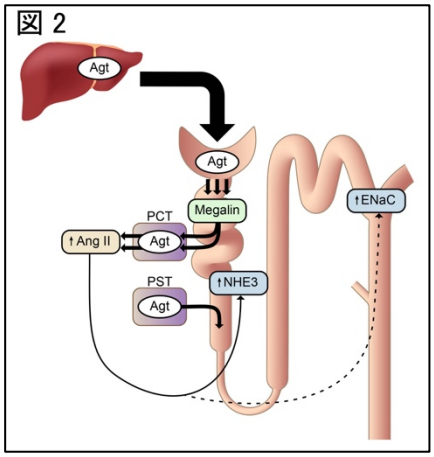
2. 傷害ポドサイトの網羅的ポリゾーム解析

マウス生体から正常および傷害ポドサイトのポリゾーム RNA を単離する技術を確立し、遺伝子発現プロフィールを解析した。傷害早期から大規模かつ広範な遺伝子発現変化が認められた。興味深い事に、傷害がない状態でもポドサイトを糸球体基底膜から解離させるだけで、少なからぬ数の遺伝子発現が増加し、その中には傷害によっても誘導されるものが存在した。このように解離によっても傷害によっても誘導される遺伝子のうち、転写因子 *Maff* と *Egr1* に着目した。*Maff, Egr1* は、それぞれ MafB、WT1 という正常ポドサイトの維持に必須の転写因子を阻害する可能性が考えられた。初代培養ポドサイトで、siRNA により *Maff, Egr1* を抑制したところ、MafB 標的の *Nphs2,* および WT1 標的の *Ptpro* 等の発現が増加した。したがって、ポドサイトは解離や、傷害の初期に、*Maff* や *Egr1* を発現し、積極的に脱分化が助長されると考えられた。

またポドサイトに濃縮して発現する転写因子 *Dach1* は、傷害とともに発現が減弱し、正常なポドサイトの維持に不可欠な転写因子と推定された。

3. *Foxc1/Foxc2* の機能

Foxc1 と *Foxc2* は、尿管芽の発芽位置の決定や糸球体の発生に重要である。生後においては、*Foxc1/Foxc2* の発現はポドサイトに限定されるが、その機能は十分にはわかっていなかった。我々は、*Foxc1 /Foxc2* のダブルコンディショナルノックアウトマウスを作製し、生後 8 週において全身性にノックアウトを誘導した。その結果、ポドサイト傷害と、蛋白尿と糸球体硬化が発症した。ポドサイト傷害の程度は、*Foxc1/Foxc2* のコピー数に依存的であり、*Foxc2* の方がポドサイトの維持に重要であった。培養ポドサイトにおける遺伝子発現を、*Foxc1 /Foxc2* ノックアウト群と対照群で網羅的に解析し、*Nphs2*、*Cxcl12*、*Clic5* 等ポドサイトの機能発現に重要な遺伝子の発現が *Foxc1/2* によって維持されていることを明らかにした。

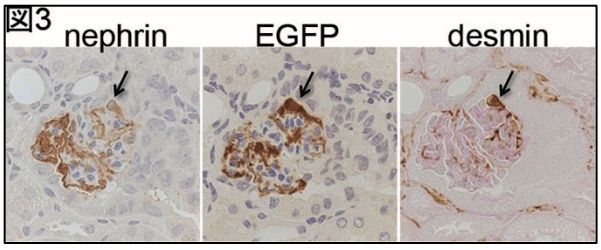


4.ポドサイト傷害による腎内 angiotensin II の増加の機序と意義

ポドサイト傷害後に、腎臓内 angiotensin II が増加する。我々は、近位尿細管特異的 megalin ノックアウトマウスを利用して、尿細管腔へ漏出した肝臓由来の angiotensinogen が megalin 依存的に再吸収される事が腎臓内 angiotensin II の産生に必須である事を示した。また産生された angiotensin II が NHE3 と ENaC の活性化を介してネフローゼ時の NaCl 貯留に関与している可能性を示された（図 2)。

5.ポドサイト傷害伝搬を再現するモデルの作製と解析

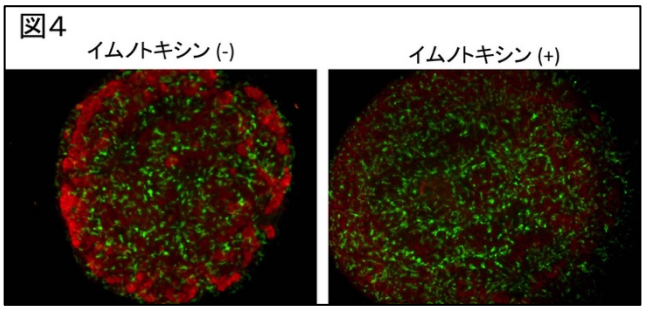
約 50%のポドサイトが hCD25 を発現し、hCD25 特異的イムノトキシン LMB2 により傷害され、残りのポドサイトが hCD25 を発現しないモザイクマウスを作成した。前者は tdTomato により、後者は EGFP により標識され、FACS により採取が可能である。モザイクマウスに LMB2 を投与後、hCD25 発現ポドサイトのみならず、非発現ポドサイトも二次的に傷害され、全節性糸球体硬化症を示した。傷害前後の２種類のポドサイトを採取し、RNA 解析を行った。間接的傷害ポドサイトには、炎症類似の反応がおこり、エピゲノム変化が関与している可能



性が考えられた。Angiotensin II 阻害薬により、糸球体傷害は顕著に軽減された。（投稿準備中）

6. ポドサイト傷害を再現する *in vitro* オルガノイドモデルの作製

ポドサイトにイムノトキシン LMB2 の受容体 hCD25 を発現させた NEP25 マウスと、HA タグがポドサイト特異的にリボゾーム蛋白に付加される Ribotag マウスから、Nephron progenitor cells (NPC)を樹立し、腎オルガノイドを作成し、*in vitro* でポドサイト傷害を再現する事を試みた。胎生 12.5 日の NEP25/Ribotag マウス腎から culture-dependent purification (CDP)法により NPC を樹立した。NPC 集塊を FGF2 と CHIR99021 で一過性に刺激後、8 日間培養し腎オルガノイドを作製した。抗 HA 抗体の免疫沈降でポドサイトのポリゾームを回収し、RT-qPCR により解析した。腎オルガノイドに糸球体や尿細管様構造が構築され、免疫染色により前者に nephrin、WT1、hCD25、HA の、後者に LTL の発現を確認した。オルガノイドに LMB2 を添加する事により、ポドサイトマーカーである WT1 染色が消失し、*Wt1,* nephin mRNA の減少、*Cxcl1*, *Epha8* mRNA の増加が認められた。したがって、選択的ポドサイト障害を誘導可能な腎オルガノイドを確立し、*in vivo* の現象の一部を再現する事ができた。（研究継続中）



7. ポドサイトの細胞死の特徴

培養ポドサイトにおける apoptosis の誘導は広く報告されているが、in vivo でポドサイトの apoptosis を観察する事は極めてまれである。この乖離は、長年無視されてきたが、その疑問を解明すべく hCD25 特異的イムノトキシン LMB2 によるポドサイト傷害を *in vitro* と *in vivo* で解析した。hCD25 発現 plasmid を導入した初代培養ポドサイト、LMB2 1000pM を添加したところ、20 時間後に 57%の細胞で細胞膜の破綻が観察されたが、上清中の LDH 活性は上昇しなかった。caspase3 阻害薬は EGFP の消失を 38.2%抑制したが、caspase1 阻害薬は効果なかった。上清中に浮遊細胞や細胞残骸が存在していた。

hCD25 をポドサイトに発現する NEP25 マウスに LMB2 を投与し、7 日後において、41.8%の糸球体で caspase3 が活性化したポドサイトが存在したが、TUNEL 陽性ポドサイトは存在しなかった。尿には重量 1 mg あたり 2.6 個のポドサイトが存在し、そのうち 39.1%に caspase3 の活性化が、21.7%に TUNEL 染色が認められた。

これらの事から、LMB2 は caspase3 依存的細胞死を誘導するが、TUNEL が陽性になる前に脱落し、典型的な apoptosis 像を呈さない事が示唆された。（研究継続中）

【考察および今後の展望】

プロジェクト開始時には中核と想定していた計画 1（硬化糸球体のコラーゲン）に関しては、当初の仮説とは異なり、硬化糸球体において *Col1a2* mRNA は低下するものの、*Col1a2* 蛋白産物は顕著に増加している事が、質量分析により明らかになった。しかしながら、同時にコラーゲンに必須の glycine 合成の律速酵素である PHDGH が顕著に増加している事が判明した。PHDGH の阻害により肺線維症が軽減できる事が報告されているので、今後は PHDGH による糸球体コラーゲン蓄積が制御可能かどうかを検証していく。また、上記計画 2、5 から糸球体硬化症の進展に大きな影響を与える可能性のある個別の遺伝子の機能を検証中である。それに加えて上記 6 を完成させて、*in vitro* でポドサイト傷害を再現できる系の確立をすすめてゆきたい。

【発表論文】

1: Okabe M, Miyazaki Y, Niimura F, Pastan I, Nishiyama A, Yokoo T, Ichikawa I, Matsusaka T. Unilateral ureteral obstruction attenuates intrarenal angiotensin II generation induced by podocyte injury. Am J Physiol Renal Physiol. 2015;308(8):F932-7.

2: Motojima M, Ogiwara S, Matsusaka T, Kim SY, Sagawa N, Abe K, Ohtsuka M. Conditional knockout of Foxc2 gene in kidney: efficient generation of conditional alleles of single-exon gene by double-selection system. Mamm Genome. 2016 ;27(1-2):62-9.

3: Motojima M, Tanimoto S, Ohtsuka M, Matsusaka T, Kume T, Abe K. Characterization of Kidney and Skeleton Phenotypes of Mice Double Heterozygous for Foxc1 and Foxc2. Cells Tissues Organs. 2016;201(5):380-9.

4: Motojima M, Kume T, Matsusaka T. Foxc1 and Foxc2 are necessary to maintain glomerular podocytes. Exp Cell Res. 352:265-272 (2017) doi: 10.1016/j.yexcr.2017.02.016.

5: Koizumi M, Ueda K, Niimura F, Nishiyama A, Yanagita M, Saito A, Pastan I, Fujita T, Fukagawa M, Matsusaka T. Podocyte injury augments intrarenal angiotensin II generation and sodium retention in a megalin-dependent manner. Hypertension. 2019; 74(3): 509-517

＜図の説明＞

図1. 硬化糸球体における1型コラーゲン蛋白と PHDGH の増加

質量分析により、硬化糸球体では、α1(I)、α2(I)蛋白がともに増加している事が判明した。また、コラーゲンの主たる構成アミノ酸の glycine 合成の律速酵素である PHGDH が顕著に増加していた。

図2. ポドサイト傷害時の腎内 angiotensin Ⅱ

ポドサイト傷害時に、濾過バリアの破綻により、肝臓由来の血漿中 angiotensinogen が多量に尿細管腔に漏出する。それは近位尿細管に megalin 依存性に再吸収され、angiotensin II に変換される。Angiotensin II は、NHE3 や ENaC の活性化を行い、NaCl の再吸収を促進し、浮腫の形成の原因となる。

図3. モザイクマウスに認められた間接的ポドサイト傷害

EGFP 染色（中）陽性の細胞（矢印）は、イムノトキシン LMB2 の受容体を持たないが、LMB2 投与後に、隣接切片のポドサイト蛋白 nephrin 染色（左）が減弱し、またポドサイト傷害マーカーである desmin 染色（右）が陽性であり、間接的傷害が示されている。

図 4. 腎オルガノイドで再現されたポドサイト傷害

正常腎オルガノイド（左）は、ポドサイト蛋白である WT1(赤)と尿細管マーカーである LTL（緑）を発現している。LMB2 で選択的ポドサイト傷害を起こしたオルガノイド（右）では、WT1 のみ消失し、LTL は保存されている。

腎臓病および関連病態における線維化機構と治療

プロジェクトリーダー：深川雅史（医学部腎内分泌代謝内科・教授）

プロジェクトメンバー：

角田隆俊（医学部八王子病院腎内分泌代謝内科・教授）

駒場大峰（医学部腎内分泌代謝内科・准教授）

和田健彦（医学部腎内分泌代謝内科・准教授）

森良孝（医学部腎内分泌代謝内科・講師）

田中寿絵（医学部腎内分泌代謝内科・助教）

中川洋佑（医学部腎内分泌代謝内科・助教）

【研究の背景と目的】

慢性腎臓病は、何らかの腎障害が３ヶ月以上持続する状態で、末期腎不全や心血管イベントの高いリスクに関連している。慢性腎臓病の患者は、日本人の成人人口の約１３％を占め、その原因としては、高齢化の進行に伴い、糸球体腎炎だけでなく、糖尿病、高血圧などの生活習慣病が重要視されている。慢性腎臓病の進行の進行には、各病態に共通する糸球体の硬化や間質の線維化による進展を予防することが極めて重要であり、その解決のための新しい方法論が求められている。

末期腎不全に至った患者には、血液透析などの腎代替療法が必要となる。我が国ではすでに慢性透析患者が３０万人以上に達しており、医療費の増大が大きな問題である。さらに、彼らは慢性腎臓病の病態や長期の腎代替療法にともなう様々な関連病態を抱えており、その解決が患者の社会復帰にも影響を与えるQOLの改善に極めて重要である。

以上を踏まえ、当プロジェクトでは、以下に詳述する３つのテーマを中心に研究を進めた。

（１） 慢性腎臓病の進行機序を解明するための実験手法として、臓器透明化により３次元構造を可視化し、その機能障害を解析する。その例として、虚血再灌流後の交感神経系の変化を検討した。東京大学との共同研究として行う。

（２） 腹膜透析は、腎代替療法の一つであるが、腹膜機能の低下、腸管と一体化した被嚢性硬化腹膜炎などによって長期の透析が不可能になることも多い。我々は、動物モデルを用いて、腹膜透析を行うことによって局所に生ずるカルボニルストレスが、これらの根本にある腹膜の線維化の機序の一つであることを解明してきた。これに対する、治療法を開発するために、腹膜透析で治療している　　腎不全ラットにカルボニルスカベンジャーであるピリドキサミンを経口投与し、その腹膜線維化予防効果を検討する。

（３） 長期透析患者には、骨・ミネラル代謝異常は必発であり、異常が続くことで、血管石灰化をきたし心血管イベントリスクを上げるだけでなく、骨折を起こしQOLの低下につながる。骨折は骨密度の低下によるものと考えられていたが、それとは別に、骨質の劣化も大きな役割を果たすことが明らかになってきている。我々は、腎不全状態の低回転骨モデルラットを用いて、骨質の劣化の分子レベルでの解析を行ってきたが、この研究では、高回転骨病変も合わせて解析し、腎不全で潜在する異常を明らかにする。

【研究の成果】

（１） 腎不全における骨質劣化の分子機構

二次性副甲状腺機能亢進症による高回転骨を呈する部分腎摘による腎不全ラットならびに、副甲状腺摘出を行い副甲状腺機能低下症による低回転骨と呈する腎不全ラットを作成し、脛骨を摘出して解析した。また、高リン負荷もしくは副甲状腺摘出を行なった、腎機能正常ラットをコントロールとした。

まず、力学的特性を検討したところ、高回転か低回転かに関わらず、腎不全ラットの骨は正常ラットの骨と比較して脆弱性を呈した（図 1)。我々はさらに、ラマン分光法などを用いて、骨の化学特性も解析したところ、骨回転に関係なく、腎不全ラットの骨では、ペントシジンによるコラーゲンの非生理的架橋が増えるとともに、結晶度の低下、アパタイト配向性の乱れが見られた（図 2)。

（２） 経口ピリドキサミンによる腹膜線維化の抑制

部分腎摘によって作成した腎不全ラットを３週間グルコース由来のカルボニルストレスとなる methylglyoxal を加えた液で腹膜透析を行なった。これに対してカルボニルストレススカベンジャーであるピリドキサミンを経口投与したところ、腹膜透析液中にも十分達することがわかったため、腹膜の解析をさらに行なった。ピリドキサミンによる治療は、腸間膜における血管やリンパ管の増加を抑制したが（図 3)、腹膜の肥厚には有効に作用しなかった。

（３） 臓器透明化による３次元構造解析

CUBIC 法による臓器透明化（図 3）と３次元免疫染色により、腎臓内部の交感神経が動脈周囲を取り巻くように走行していることを可視化した。さらに、同手法を用いて、虚血再灌流障害後の腎臓では交感神経の機能異常が生じ、それが長期に遷延していることを示した。

【考察および今後の展望】

（１） 腎不全における骨の脆弱性は、骨回転に依存する部分だけでなく、コラーゲン架橋、結晶度、ハイドロキシアパタイトの配向性の異常などにも起因することが初めて詳細に証明された（発表論文１)。このことは、骨回転を調節する治療以外に、尿毒症物質の蓄積を防ぐなど、全く別の予防が必要なことを意味するため、今後検討を要する。

（２） 実臨床を考え、経口のピリドキサミン投与により、透析液にその他に起因するカルボニルストレスを消去して、腹膜の線維化を防ぐという試みは、一部改善したが、十分な効果をあげることができなかった（発表論文２)。今後さらに、新しいカルボニルストレス消去薬の開発が待たれる。

（３） 腎臓の透明化により、その病態における異常を、３次元に捉えることが可能となった（発表論文３)。この技術の応用による、新しい研究、開発が期待される。

【発表論文】

1. Iwasaki Y, Kazama JJ, Yamato H, Matsugaki A, Nakano T, Fukagawa M: Altered material properties are response for bone fragilty in rats with chronic kidney injury. Bone 81(12): 247-254, 2015.
2. Mori Y, Kakuta T, Miyakogawa S, Yuzawa H, Kobayashi H, Kawakami A, Miyata T, Fukagawa M: Effect of scavenging circulating reactive carbonyl by oral pyridoxamine in uremic rats on peritoneal dialysis. Ther Apher Dial 20(6): 645-654, 2016.

3. Hasegawa S, Susaki EA, Tanaka T, Komaba H, Wada T, Fukagawa M, Ueda HR, Nangaku M: Comprehensive three-dimensional analysis (CUBIC-kidney) reveals abnormal renal sympathetic nerves after ischemia-reperfusion injury. Kidney Int, 96(1): 129-138, 2019.

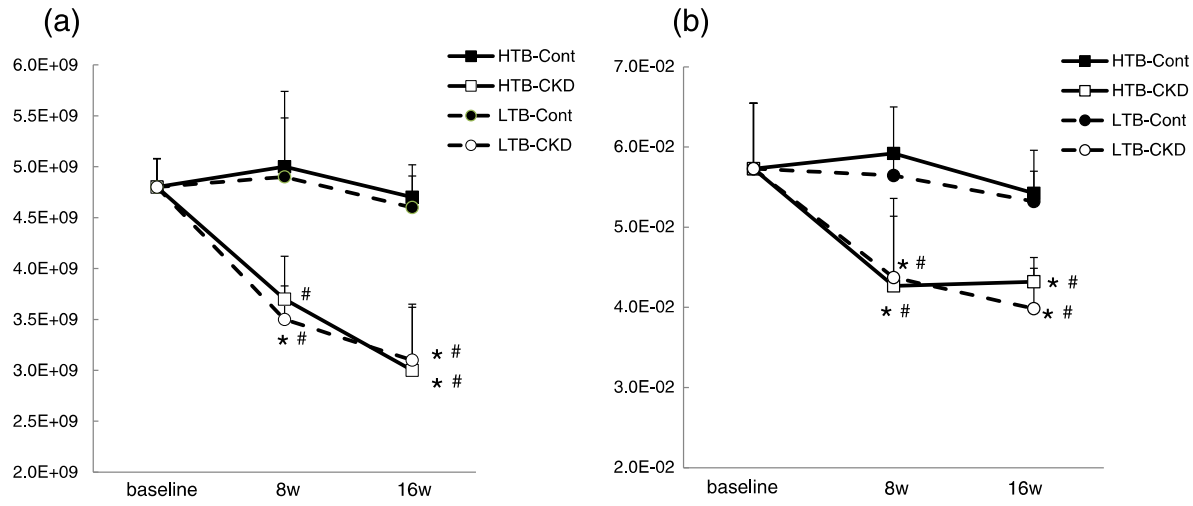


図１．脛骨の力学的特性

骨回転の状態に関わらず、腎不全動物では、骨の脆弱性が見られた。（発表論文１より）

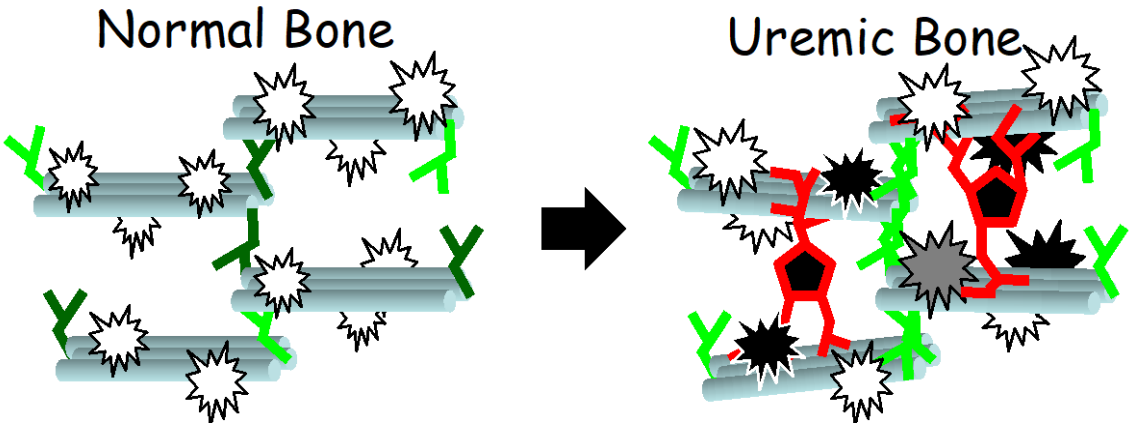


図２．腎不全における骨質劣化

腎不全の骨では、非生理的コラーゲン架橋の増加、結晶度の異常、ハイドロキシアパタイトの配向性の異常が脆弱性に貢献している。（発表論文１より）

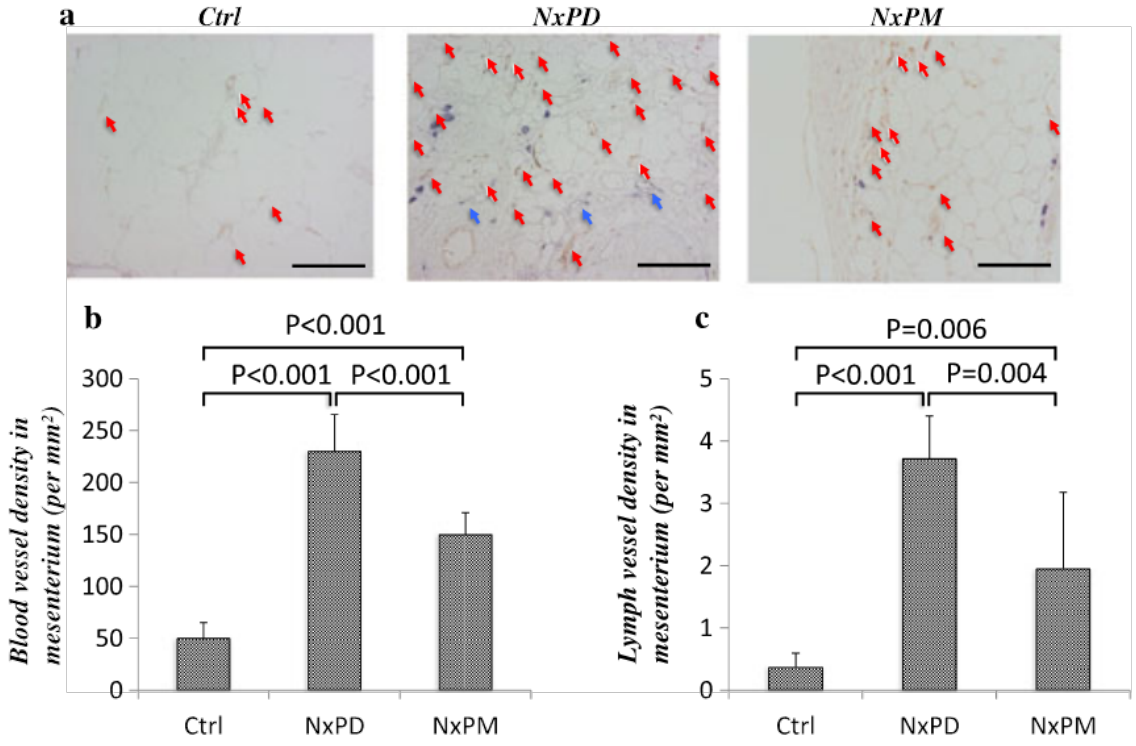


図３．腸間膜における血管、リンパ管の増生

腹膜透析を持続することにより腸間膜の血管ならびリンパ管の増生が生ずるが、経口のピリドキサミン投与により、改善がみられる。しかし、コラーゲンの蓄積には効果が十分ではない。（発表論文２より）

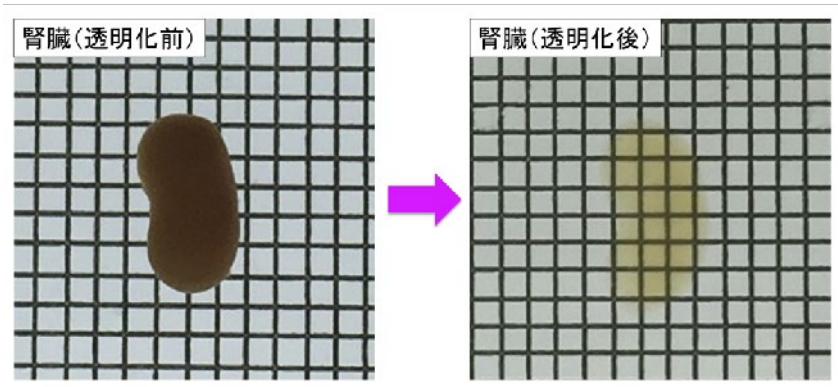


図 4. 腎臓の透明化

臓器内部のタンパク質の抗原性を維持しながら透明 NI することにより、臓器を薄切せずに内部構造が観察可能となる（発表論文３より）。

プロジェクト１ クローン病における腸管線維性狭窄と腸内細菌の分子機構

プロジェクトリーダー：穂積　勝人（医学部生体防御学・教授）
プロジェクトメンバー：
今井　仁（医学部消化器内科学・助教）

【研究の背景と目的】

炎症性腸疾患(IBD)は、主にクローン病と潰瘍性大腸炎の２つの難病指定疾患を示し、先進国を中心に患者数は増加の一途を辿っており、本邦も例外ではない。特に、クローン病は潰瘍性大腸炎と比較して全層性炎症を繰り返すことで線維性変化を伴い、約 40%の患者に腸管合併症として線維性の狭窄をきたすことが臨床的に大きな問題となっている。その治療には、内視鏡的拡張術あるいは外科手術のみが適応となっている。しかし、拡張術は圧負荷による消化管穿孔が、繰り返される手術は短腸症候群や腹腔内癒着が、それぞれ生じるリスクがある。一方、非侵襲的な分子的抗線維化治療はいまだ困難である。近年、新規治療手段として抗 TNFα抗体がクローン病治療の中心となったが、導入前後での線維性合併症を中心とした手術率には大きな変化がなかったことから、線維性合併症に対する安全な新規治療戦略の確立が望まれている。

近年、IBD の発症や進展に腸内細菌叢が重要な役割を持つことが数多く報告されている。IBD 患者においては、腸内細菌叢の乱れ（dysbiosis）が生じ、結果として、潜在的な病原性を有する共生菌（病原性共生菌、pathobiont）が相対的に増加し、腸管の保護に寄与する共生菌が減少する。特にクローン病については、接着性侵入性大腸菌（adherent-invasive E. coli、AIEC）と呼ばれる病原性共生菌が、患者回腸末端部に高頻度に検出されることが知られている。これまで、AIEC のマウスへの感染はきわめて微弱な炎症を惹起するのみであるが、その存在が、実験的腸炎モデル（DSS 誘導、サルモネラ感染）を悪化させることが示され、炎症性腸疾患の増悪因子と考えられている。しかし、クローン病の QOL を低下させる腸管線維化と AIEC 感染の関係はいまだに明らかではなく、今回、AIEC の病原性の詳細とともに、宿主の線維化への影響を検討した。

【研究の成果】

(1)　ヒトクローン病由来のAIEC（LF82）を先行感染させた群に持続炎症を起こすSalmonella感染を追加で行うと、control群、Salmonella（ST）単感染群、および非AIECの大腸菌（HS）を先行投与させた群に比して著明な腸管線維化の増悪を認めた（**図1a-b**）。

(2) さらに、そのメカニズムとして臓器線維化との関わりで近年報告されているIL-33/ST2シグナルに注目し、同モデルではST2、IL-33が上昇しており、また、抗ST2抗体にて線維化が抑制されることから、同シグナルの関与を示した（**図1c-d**）。

(3) 腸管のどの細胞が最もST2発現をしているのかを検討した結果、腸管上皮細胞においてAIEC（LF82）との共培養でST2の発現が上昇することをin vitroで示した。

(4) AIEC（LF82）の菌成分のうち、ST2発現に寄与するのはflagellinであることをLF82のflagellin変異株（ΔFliC）を用いてin vitroおよびin vivoで示した（**図1e)**。

以上より、我々は、CD 特有の腸内細菌である AIEC が IL-33/ST2 シグナルを通して、腸管線維化に寄与する可能性を見出した（*Mucosal Immunology*, 2019)。

【考察および今後の展望】

腸管線維化のメカニズムとして腸内細菌と宿主との関連応答がはじめて示された。この結果を踏まえ、

① 実際に腸管狭窄を有する症例の回腸末端より頻度高くAIECが検出されるのか？という臨床研究への発展

② AIEC に対する除菌治療やAIECの抗原特異的治療、または、IL-33/ST2 シグナル制御による新規の抗線維化治療の開発の可能性

などが今後の展望として考えられる。また、この研究を通し、他臓器の線維性疾患おいても、外来抗原に対する免疫応答が背景に存在する可能性が検討されることが期待できればと考えられる。

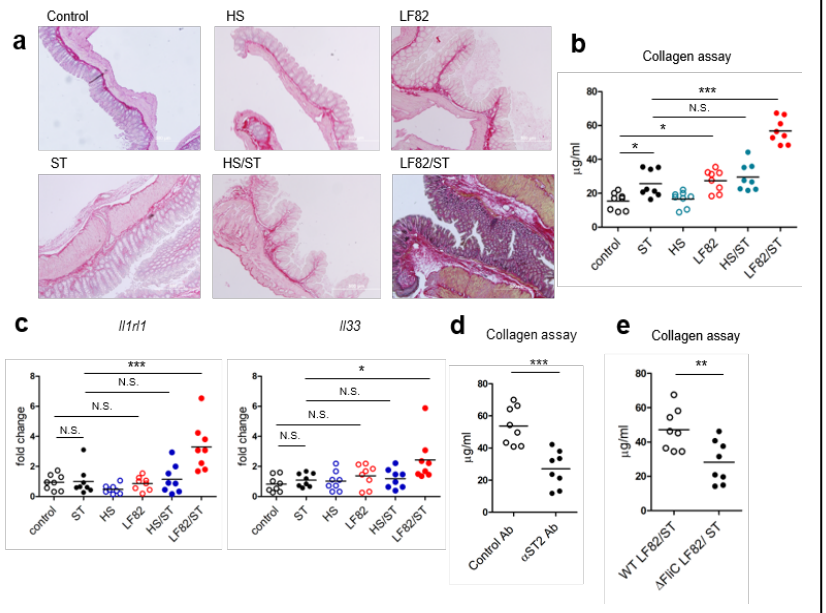


図 1 クローン病における腸管線維性狭窄と腸内細菌の分子機構

＜図の説明＞

図1（a, b） コラーゲン染色(シリウスレッド)とコラーゲン定量にて、LF82とSalmonellaの共感染群で著明な線維化を認めた。

(c) qPCRでIl1rl1(ST2), IL-33の上昇を認めた。

(d) 抗ST2抗体で同モデルの抗線維化効果を認めた。

(e) LF82のFlagellin変異株で線維化は認めなかった。

プロジェクト 2

線溶系酵素活性を用いたクローン病における腸管線維性狭窄に対する治療の可能性

プロジェクトリーダー：穂積　勝人（医学部生体防御学・教授）

プロジェクトメンバー：

今井　仁（医学部消化器内科学・助教）

【研究の背景と目的】

我々はこれまで、独自に改良したマウス慢性腸炎モデルを用いて、TGFβ依存的なコラーゲンの過剰産生による腸管組織の線維化を観察可能な実験系を確立した。これを用いて、本学稲垣グループと共同で、IFNγシグナル伝達分子：YB-1 とその抑制分子（PABP）の結合を阻害し、YB-1 の核内移行を促すことでコラーゲン遺伝子発現を抑制する新規化合物：HSc026（J Biol Chem 278:5166, 2003）の経口投与により、腸管線維化が

抑制可能であることを示した（BBRC 468:554, 2015）。

最近、本学宮田らによって作製された新規 PAI-1 抑制剤：TM5275 は、TGFβ依存的に誘導される PAI-1 の機能抑制を介して、骨髄移植後の造血幹細胞の生着や血液細胞への分化を促進し、造血再生を亢進させることが報告された（Stem Cells, 2014）。PAI-1 は、tPA の抑制を介して、Plasmin/MMP 系を抑制し、MMP によるコラーゲンの分解を阻害することで、種々の組織線維化を促すことが知られているが（J Cell Physiol, 2012）、腸管線維化への寄与については明確ではない。そこで本研究では、マウス腸管線維化モデルに対する TM5275 投与の効果を調べることで、腸管線維化における PAI-1 の寄与について明らかにすることを目的とした。

【研究の成果】

GEO データベース（GES75214）を用いて、ヒトクローン病回腸末端組織における PAI-1 の発現を評価した。その結果、活動期のクローン病回腸末端では健常人、非活動期の患者に比して PAI-1 の上昇がみられた（**図 2a**）。さらに、BALB/c マウスに TNBS を 1 週ごとに繰り返し注腸することで、投与 5 週後から腸管組織での TGFβ 産生が上昇し、その後コラーゲンの蓄積が認められ、8-9 週後には慢性炎症とともに組織線維化が顕著に観察される（BBRC, 2015）。今回、同モデルの腸管でも PAI-1 の発現は亢進していることが示された（**図 2b**）。そこで、TNBS 投与 6 週後より、TM5275 を連日経口投与することで、PAI-1 の線維化への寄与の検討を行った。その結果、腸炎症状が緩和され（**図 2c**）、コラーゲンの蓄積も抑制された（**図 2d**）。これまで、PAI-1 の抑制により線溶系が亢進し、特に MMP-9 の活性化が抗線維化作用に重要であるとすでに他臓器の研究で報告されている（BBRC, 2012）. 本実験でも、TM5275 投与マウスの腸管にて MMP-9 の発現が実際に亢進していることを確認した（**図 2e**）。

【考察および今後の展望】

PAI-1 抑制剤の投与により、TNBS 誘導マウス腸管線維化モデルにおいて、線維化の抑制を認めたことから、このモデルにおいては、TGFβ依存的コラーゲン産生の亢進のみならず、PAI-1 を介したコラーゲン分解系の抑制が関与する可能性が示唆された（**図 3**）。現在、TM5275 は、造血再生を促す新規薬剤として第 II 相試験に入っており、同薬剤の適応拡大の可能性を考慮し、臨床研究への展開が期待される。

図 2 線溶系酵素活性を用いたクローン病における腸管線維性狭窄に対する治療の可能性

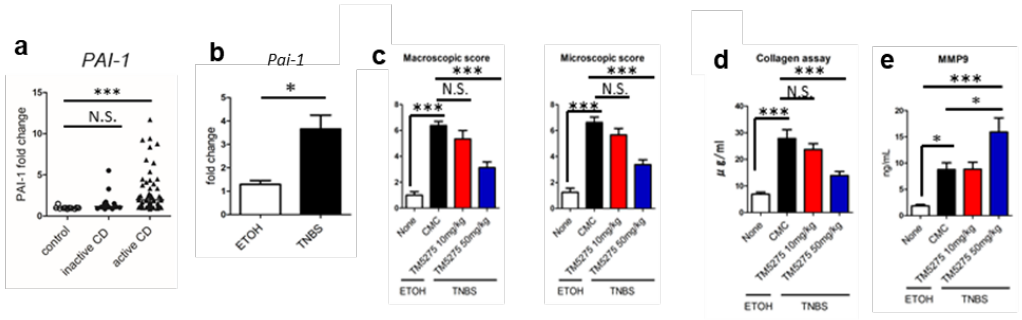
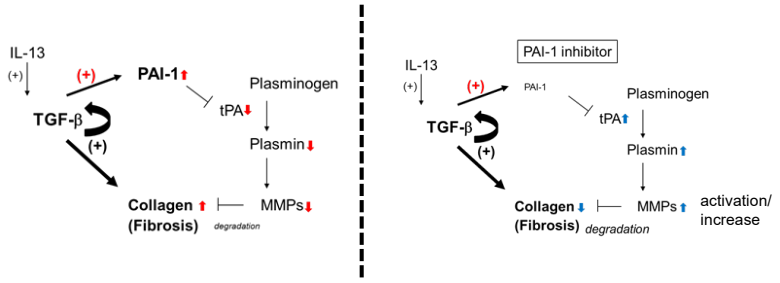


図 3 PAI-1 抑制によるコラーゲン分解の促進機構



＜図の説明＞

図 2. 線溶系酵素活性を用いたクローン病における腸管線維性狭窄に対する治療の可能性

(a) GEO データベース(GSE75214)を用いて、ヒトクローン病回腸末端において実際に活動期には有意に PAI-1 が上昇していた。

(b) TNBS 注腸による腸管線維化モデルマウスの腸管においても、PAI-1 の発現が亢進していた。

(c) PAI-1 阻害剤 TM5275 を経口投与することで腸管線維化モデルマウスで抗線維化効果が示された。

(d) コラーゲンアッセイ法でも実際に抗線維化効果が示された。

(e) PAI-1 阻害による抗線維化効果の背景として、MMP-9 の活性化が示された。

図 3. PAI-1 抑制によるコラーゲン分解の促進機構

TNBS 投与により TGFβ産生が増加（太矢印）し、コラーゲン産生が促進（(+)）される。一方、TGFβにより PAI-1 が誘導されるが（(+)）、PAI-1 阻害剤の効果により、tPA/Plasmin/MMPs 系が亢進し、コラーゲン分解が促進される。

【発表論文】

1. Imai J, Hozumi K, Sumiyoshi H, Yazawa M, Hirano K, Abe J, Higashi K, Inagaki Y and Mine T. Anti-fibrotic effects of a novel small compound on the regulation of cytokine production in a mouse model of colorectal fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 468: 554-560, 2015.
2. Rieder F, Bettenworth D, Imai J, Inagaki Y. Intestinal Fibrosis and Liver Fibrosis: Consequences of Chronic Inflammation or Independent Pathophysiology? *Inflamm Intest Dis.* 1(1):41-49, 2016.
3. Imai J, Kitamoto S, Sugihara K, Nagao-Kitamoto H, Hayashi A, Morhardt TL, Kuffa P, Higgins PDR, Barnich N, Kamada N. Flagellin-mediated activation of IL-33-ST2 signaling by a pathobiont promotes intestinal fibrosis. *Mucosal Immunol.* 12(3):632-643, 2019.
4. Imai J, Yahata T, Ichikawa H, Ibrahim AA, Yazawa M, Sumiyoshi H, Inagaki Y, Matsushima M, Suzuki T, Mine T, Ando K, Miyata T, Hozumi K. Inhibition of plasminogen activator inhibitor-1 attenuates against intestinal fibrosis in mice. *Intest Res.* in press.
5. Hirano KI, Suganami A, Tamura Y, Yagita H, Habu S, Kitagawa M, Sato T, Hozumi K. Delta-like 1 and Delta-like 4 differently require their extracellular domains for triggering Notch signaling in mice. *eLife.* 9:e50979, 2020.

造血幹細胞移植後非感染性肺合併症とレニン･アンギオテンシン系の解析

プロジェクトリーダー：鬼塚　真仁（医学部内科学系・准教授）
プロジェクトメンバー：
原　隆二郎（医学部内科学系血液腫瘍内科・助教）

【研究の背景と目的】

移植後肺合併症は、造血幹細胞移植(HSCT)後合併症の中でも致死率が高く治療法が確立されていない。その発症のメカニズムは不明であるが、病理組織学的には肺組織の繊維化が確認される。一方で肺線維症の発症にレニン・アンギオテンシン(RA)系が関与することが報告された。我々は移植後肺合併症における RA 系の関与を確認するため、ACE 遺伝子多型を解析し、移植後肺合併症発症に関与していることを独立した２つの集団で確認した。これらの結果は RA 系が肺線維症の増悪因子であることを示唆する所見で有り、病態発症のメカニズムに大きく関与することを示している。

しかし、その後に米国 Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC) との共同研究でおこなった、非血縁者間造血幹細胞移植症例における非感染性肺合併症発症の疾患関連遺伝子多型解析では、ACE 遺伝子多型ではなく、Angiotensinogen をコードする AGT 遺伝子に複数の移植後非感染性肺合併症の発症リスクとなる遺伝子多型を認めた。そして、これらの遺伝子多型は血中の Angiotensinogen が有意に低いことが判明した（M Onizuka et al, 2013 年米国造血細胞移植学会)。すなわち、発症リスクとなる遺伝子多型を有する場合に、その症例では Angiotensinogen 血中濃度が低いこととなり、ACE 遺伝子多型解析と AT1 受容体拮抗剤を使用したマウスモデルの研究から示された、「RA 系による肺の繊維化がリスク因子である」ことと明らかに逆の結果が生じている。

そこで、われわれは Angiotensinogen 血中濃度が低値である場合に移植後肺合併症の発症率が有意に上昇することについて、以下の疑問点を明らかにする。

１）　Angiotensinogen が低値である場合に肺組織における繊維化が、より促進されるか。

Agt KO マウスおよび Angiotensinogen 高発現マウスを用いた移植後肺合併症モデルを作成し、移植後の肺組織の変化を、組織学的と分子生物学的手法により定量化する。

２）　Angiotensinogen が免疫担当細胞に影響し同種免疫反応を抑制する方向に作用する可能性はあるか。

AT1 受容体を介した移植後肺繊維化との乖離が AT1 受容体を介さない Angiotensinogen の作用であることを想定し、Angiotensinogen と造血幹細胞移植マウスモデルにおける GVHD との関連を解析する。Agt KO マウスおよび Angiotensinogen 高発現マウスを用いた移植後肺合併症マウスモデルにおいて、肺組織の変化のみならず、皮膚、消化管、肝臓といった GVHD 標的臓器の変化を組織学的に評価する。また、GVHD の指標となるサイトカイン、ケモカインを測定し、GVHD の指標としてフローサイトメトリーによりマウス T 細胞分画も解析することにより Angiotensinogen が同種免疫反応に与える影響を解析する。

３）　ACE 阻害剤あるいは AT1 受容体拮抗剤により Angiotensinogen 低値である症例の移植後肺合併症は防ぐことができるか。

Agt KO マウスおよび Angiotensinogen 高発現マウスを用いた移植後肺合併症マウスモデルにおいて、AT1 受容体拮抗剤が肺病変に効果的であれば､Angiotensinogen の効果が AT1 受容体を介していると考えられる。また、効果が無い場合、免疫反応への作用も含めた別作用の存在を示唆する。さらに、ACE 阻害剤と AT1 受容

体拮抗剤の違いが生じるかどうかを検討することにより、Angiotensinogen の移植後肺合併症および移植後免疫反応における作用点を解明することが可能である。

【研究の成果】

1）Angiotensinogen が低値である場合に肺組織における繊維化が、より促進されるか.

Agt KO マウスに対する同種造血幹細胞移植後肺合併症発症モデルを使用した解析では、FHCRC における人を対象としたデータと同じく、Agt が低値となるヘテロ KO のマウスで肺生理機能が低下することが判明しした（図 1)。

2）次に Angiotensinogen と免疫学的反応については、炎症性サイトカインが低値である傾向は認めたものの、有意な所見では無かった。しかしながら、同種造血幹細胞移植後肺合併症発症マウスモデルにおいて、コントロールの同系移植とことなり、同種移植の設定では Angiotensinogen そのものの発現に組織毎の差が生じることが明らかとなった。すなわち、肺以外の組織では同種移植後に Angiotensinogen 濃度は上昇し、肺においてはコントロールよりも低下していることが判明した（図２)。

3）最期に薬剤投与にて RA 系を阻害することにより、肺合併症の進行を抑制できるかどうかについて、解析を行った。結果としては、AT1 阻害剤の投与は肺合併症を改善させる事が証明されたが、Angiotensinogen 低値である KO マウスあるは同様に低値であるヘテロ KO マウスと WT マウスにおいて改善する傾向に差は生じなかった。

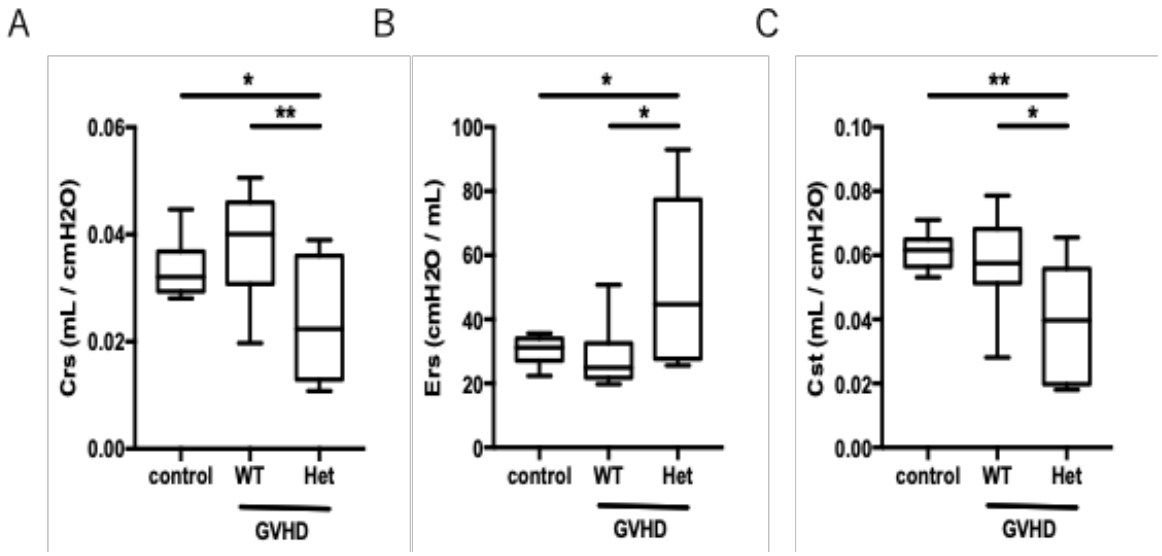


図１．Agt KO マウスにおける肺生理機能検査

（A）WT マウスに比較し、Agt ヘテロ KO マウス（Het）では肺組織全体コンプライアンス（Crs）が有意に低下した。(B）同様に Het マウスではエランスタンスが有意に上昇し、(C）Het マウスでは静肺　コンプライアンスも有意な低下が認められた。

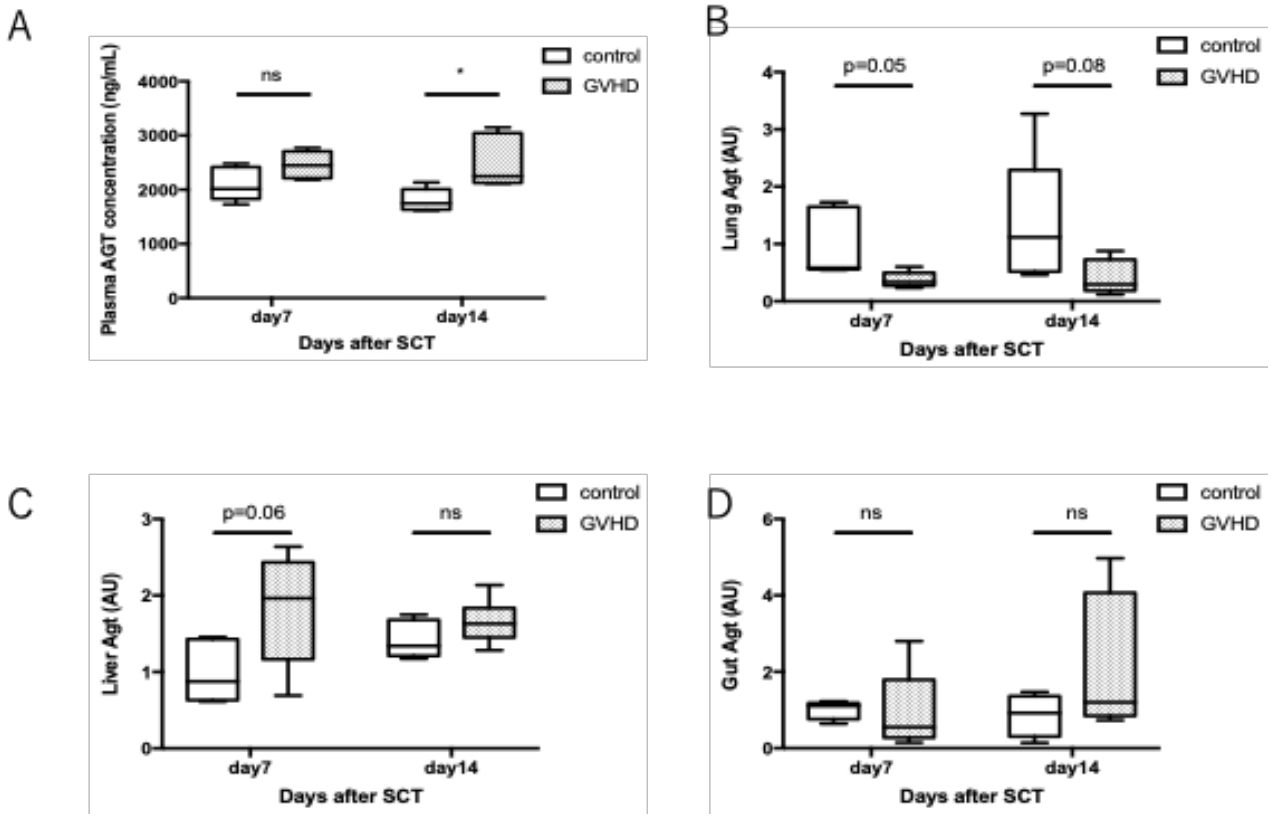


図２． 同種造血幹細胞移植マウスモデルにおける臓器別 Angiotensinogen 発現量

（A，C，D）においては同種移植モデルにおいてコントロールよりも Angiotensinogen 発現量が増加しているが、（B）肺組織においては移植後 day7 および day14 のいずれにおいても顕著に Angiotensinogen は低値であった。

【考察および今後の展望】

今回の解析には人における結果を十分に反映する結果であった。すなわち、Angiotensinogen 低値である個体において、より、移植後肺合併症は強く発症することが動物実験モデルにおいても、確認される結果であった。しかし、そのメカニズムの背景に存在する、RA 系全体での肺線維症との関わりについて、説明の行く結果が得られている訳ではない。

すなわち、Angiotensinogen 低値である症例において、肺合併症がより悪化するのは、同種免疫反応を背景にした炎症性サイトカインの産生を促すことにあるのでなはいかと仮説を立てたものの、Agt KO と WT において、肺合併症発症時期におけるサイトカインの差を見いだすことは出来なかった。

よって、現時点で我々にとって究極の疑問点である、本来 RA 系が肺の線維化に対しては増悪因子であるのに対して、むしろ、Angiotensinogen 低値の症例・マウスにおいて肺機能がより悪化することについては、依然としてそのメカニズムが完全に説明されていない。この点に関して、移植後肺合併症マウスモデルにおける、組織における Angiotensinogen 発現の差を評価したところ、血中、肝、消化管では、同種移植を行うことにより有意に Angiotensinogen が上昇するが、肺では逆に低下することを今回の一連の研究で発見している。この点を考慮し我々は、Angiotensinogen の発現は組織によって大きな差があり、特に肺においては他の

組織とは異なる動きを示す可能性を考えている。この点を解明することにより、RA 系を阻害する既存の薬剤をどのように使用すれば、肺の線維化を防ぐことが出来ると考えている。

【発表論文】

1. Terakura S, Onizuka M, Fukumoto M, Kuwatsuka Y, Kohno A, Ozawa Y, Miyamura K, Inagaki Y, Sawa M, Atsuta Y, Suzuki R, Naoe T, Morishita Y, Murata M, Nagoya Blood Marrow Transplantation Group. Analysis of glutathione S-transferase and cytochrome P450 gene polymorphism in recipients of dose-adjusted busulfan-cyclophosphamide conditioning. Int J Hematol 2019; 111(1):84-92
2. Ogata M. Uchida N. Fukuda T. Ikegame K. Kamimura T. Onizuka M. Kato K. Kobayashi H. Sasahara Y. Sawa M. Sawada A. Hasegawa D. Masuko M. Miyamoto T. Okamoto S. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of human herpesvirus-6B encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Bone Marrow Transplant 2019. In press
3. Tsuma-Kaneko M, Sawanobori M, Kawakami S, Uno T, Nakamura Y, Onizuka M, Ando K, Kawada H. Iron removal enhances vitamin C-induced apoptosis and growth inhibition of K-562 leukemic cells. Sci Rep 2018, 8(1): 17377-.
4. Makoto Onizuka, Koitch Miyamura, Mitsuki Miyamoto, Kiyoshi Ando. Noninfectious Pulmonary Complications after Stem Cell Transplantation and Induction of an Innate Immune Response. Journal of Blood Disorders & Transfusion 2015, 6(3): 1-6.
5. Sato-Otsubo Aiko, Nannya Yasuhito, Kashiwase Koichi, Onizuka Makoto, Azuma Fumihiro, Akatsuka Yoshiki, Ogino Yasuko, Satake Masahiro, Sanada Masashi, Chiba Shigeru, Saji Hiroh, Inoko Hidetoshi, Kennedy Giulia C., Yamamoto Ken, Morishima Satoko, Morishima Yasuo, Kodera Yoshihisa, Sasazuki Takehiko, Ogawa Seishi. Genome-wide surveillance of mismatched alleles for graft versus host disease in stem cell transplantation. Blood. 2015, Dec 17;126(25):2752-63.

主要業績一覧

＜雑誌論文＞（査読ありの英文論文から抜粋）

＜テーマ1＞

【原著】

（紙谷聡英）

1-1. Tsuruya K, Chikada H, Ida K, Anzai K, Kagawa Y, Inagaki Y, Mine T, and **Kamiya A**. A paracrine mechanism accelerating expansion of human iPS cell-derived hepatic progenitor-like cells. ***Stem Cell Dev*** 24: 1691-1702, 2015

1-2. Yanagida A, Chikada H, Ito K, Umino A, Kato-Itoh M, Yamazaki Y, Sato H, Kobayashi T, Yamaguchi T, Nakayama KI, Nakauchi H, **Kamiya A**. Liver maturation deficiency in p57Kip2-/- mice occurs in a hepatocytic p57Kip2 expression-independent manner. ***Dev Biol*** 407: 331-343, 2015

1-3. **Kamiya A**, Ito K, Yanagida A, Chikada H, Iwama A, Nakauchi H. MEK-ERK activity regulates the proliferative activity of fetal hepatoblasts through accumulation of p16/19cdkn2a. ***Stem Cells Dev*** 24: 2525-2535, 2015

1-4. Chikada H, Ito K, Yanagida A, Nakauchi H, **Kamiya A**. The basic helix-loop-helix transcription factor, Mist1, induces maturation of mouse fetal hepatoblasts. ***Sci Rep*** 12: 14989, 2015

1-5. **Kamiya A**. Investigation of bi-potent differentiation of hepatoblasts using inducible diphtheria toxin receptor-transgenic mice. ***Hepatol Res*** 46: 816-828, 2015

1-6. Otani S, Kakinuma S, **Kamiya A**, Goto F, Kaneko S, Miyoshi M, Tsunoda T, Asano Y, Kawai-Kitahata F, Nitta S, Nakata T, Okamoto R, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Asahina Y, Yamaguchi T, Koshikawa N, Seiki M, Nakauchi H, Watanabe M. Matrix Metalloproteinase-14 mediates formation of bile ducts and hepatic maturation of fetal hepatic progenitor cells. ***Biochem Biophys Res Commun*** 469: 1062-1068, 2016

1-7. Kaneko S, Kakinuma S, Asahina Y, **Kamiya A**, Miyoshi M, Tsunoda T, Nitta S, Asano Y, Nagata H, Otani S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Nakauchi H, Nishitsuji H, Ujino S, Shimotohno K, Iwamoto M, Watashi K, Wakita T, Watanabe M. Human induced pluripotent stem cell-derived hepatic cell lines as a new model for host interaction with hepatitis B virus. ***Sci Rep*** 6: 293-258, 2016

1-8. Anzai A, Chikada H, Tsuruya K, Ida K, Kagawa T, Inagaki Y, Mine T, **Kamiya A**. Foetal hepatic progenitor cells assume a cholangiocytic cell phenotype during two-dimensional pre-culture. ***Sci Rep*** 6: 282-283, 2016

1-9. Chikada H, Ida K, Ando E, Inagaki Y, Sakamoto A, **Kamiya A**. Establishment and analysis of a mouse model that regulates sex-related differences in liver drug metabolism. ***Lab Invest*** 98: 1500-1511, 2018

1-10. **Kamiya A**, Chikada H, Ida K, Ando E, Tsuruya K, Kagawa T, Inagaki Y. An in vitro model of polycystic liver disease using genome-edited human inducible pluripotent stem

cells. ***Stem Cell Res*** 32: 17-24, 2018.

1-11. Schwarz BA, Cetinbas M, Clement K, Walsh RM, Cheloufi S, Gu H, Langkabel J, **Kamiya A**, Schorle H, Meissner A, Sadreyev RI, Hochedlinger K. Prospective Isolation of Poised iPSC Intermediates Reveals Principles of Cellular Reprogramming. ***Cell Stem Cell*** 23: 289-305, 2018

1-12. Miyoshi M, Kakinuma S, **Kamiya A**, Tsunoda T, Tsuchiya J, Sato A, Kaneko S, Nitta S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Nakauchi H, Asahina Y, Watanabe M. LIM homeobox 2 promotes interaction between human iPS-derived hepatic progenitors and iPS-derived hepatic stellate-like cells. ***Sci Rep*** 9: 2072, 2019

1-13. Tsunoda T, Kakinuma S, Miyoshi M, **Kamiya A**, Kaneko S, Sato A, Tsuchiya J, Nitta S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Sogo T, Komatsu H, Mukouchi R, Inui A, Fujisawa T, Nakauchi H, Asahina Y, Watanabe M. Loss of Fibrocystin Promotes Interleukin-8-Dependent Proliferation and CTGF Production of Biliary Epithelium. ***J Hepatol*** 71: 143-152, 2019

（大塚正人）

2-1. Sato T, Akatsuka H, Yamaguchi Y, Miyashita K, Tanaka M, Tamaki T, **Ohtsuka M**, Kimura M. Establishment of α-2 microglobulin deficient human iPS cells using CRISPR/Cas9 system. ***Integr Mol Med*** 2:373-377, 2015

2-2. Miura H, Inoko H, Tanaka M, Nakaoka H, Kimura M, Gurumurthy C B, Sato M, **Ohtsuka M**. Assessment of artificial miRNA architectures for higher knockdown efficiencies without the undesired effects in mice. ***PLoS ONE*** 10: e0135919, 2015

2-3. Miura H, Gurumurthy CB, Sato T, Sato M, **Ohtsuka M**. CRISPR/Cas9-based generation of knockdown mice by intronic insertion of artificial microRNA using longer single-stranded DNA. ***Sci Rep*** 5: 12799, 2015

2-4. Sato M, Koriyama M, Watanabe S, **Ohtsuka M**, Sakurai T, Inada E, Saitoh I, Nakamura S, Miyoshi K. Direct injection of CRISPR/Cas9-related mRNA into cytoplasm of parthenogenetically activated porcine oocytes causes frequent mosaicism for indel mutations. ***Int J Mol Sci*** 16: 17838-17856, 2015

2-5. Takahashi G, Gurumurthy CB, Wada K, Miura H, Sato M, **Ohtsuka M**. GONAD: Genome-editing via oviductal nucleic acids delivery system: a novel microinjection independent genome engineering method in mice. ***Sci Rep*** 5: 11406, 2015

2-6. Sato M, Kagoshima A, Saitoh I, Inada E, Miyoshi K, **Ohtsuka M**, Nakamura S, Sakurai T, Watanabe S. Generation of α-1,3-galactosyltransferase-deficient porcine embryonic fibroblasts by CRISPR/Cas9-mediated knock-in of a small mutated sequence and a targeted toxin-based selection system. ***Reprod Domest Anim*** 50: 872-880, 2015

2-7. Inada E, Saitoh I, Watanabe S, Aoki R, Miura H, **Ohtsuka M**, Murakami T, Sawami T, Yamasaki Y. and Sato M. PiggyBac transposon-mediated gene delivery efficiently generates stable transfectants derived from cultured primary human deciduous tooth dental pulp cells (HDDPCs) and HDDPC-derived iPS cells. ***Int J Oral Sci*** 7: 144-154, 2015

2-8. **Ohtsuka M**, Miura H, Mochida K, Hirose M, Hasegawa A, Ogura A, Mizutani R, Kimura M, Isotani A, Ikawa M, Sato M, Gurumurthy CB. One-step generation of multiple

transgenic mouse lines using an improved Pronuclear Injection-based Targeted Transgenesis (i-PITT). ***BMC Genomics*** 16: 274, 2015

2-9. Furukawa S, Kuwajima Y, Chosa N, Satoh K, **Ohtsuka M**, Miura H, Kimura M, Inoko H, Ishisaki A, Fujimura A, Miura H. Establishment of immortalized mesenchymal stem cells derived from the submandibular glands of tdTomato transgenic mice. ***Exp Ther Med*** 10:1380-1386, 2015

2-10. Gurumurthy CB, Takahashi G, Wada K, Miura H, Sato M, **Ohtsuka M**. GONAD: a novel CRISPR/Cas9 genome editing method that does not require ex vivo handling of embryos. ***Curr Protoc Hum Genet*** 88: 15.8.1-15.8.12. 2016

2-11. Abe H, Kamimura K, Kobayashi Y, **Ohtsuka M**, Miura H, Ohashi R, Yokoo T, Kanefuji T, Suda T, Tsuchida M, Aoyagi Y, Zhang G, Liu D, Terai S. Effective prevention of liver fibrosis by liver-targeted hydrodynamic gene delivery of matrix metalloproteinase-13 in a rat liver fibrosis model. ***Mol Ther Nucleic Acids*** 5: e276, 2016

2-12. Inoue M, Ohtsu K, **Ohtsuka M**, Takafuji K, Harada H, Ishisaki A, Kondo H. Healing mechanism surrounding transplanted bone using transgenic mice expressing red fluorescent protein in vivo. ***J Oral Tissue Eng*** 14: 74-82, 2016

2-13. Schilit SLP*, **Ohtsuka M***, Quadros R, Gurumurthy CB. Pronuclear injection-based targeted transgenesis (PITT). ***Curr Protoc Hum Genet*** 91: 15.10.1-15.10.28, 2016

2-14. Mizutani R, Saiga R, **Ohtsuka M**, Miura H, Hoshino M, Takeuchi A, Uesugi K. Three-dimensional X-ray visualization of axonal tracts in mouse brain hemisphere. ***Sci Rep*** 6: 35061, 2016

2-15. Kobayashi Y, Kamimura K, Abe H, Yokoo T, Ogawa K, Shinagawa Y, Goto R, Inoue R, **Ohtsuka M**, Miura H, Kanefuji T, Suda T, Tsuchida M, Aoyagi Y, Zhang G, Liu D, Terai S. Effects of fibrotic tissue on liver-targeted hydrodynamic gene delivery. ***Mol Ther Nucleic Acids*** 5: e359, 2016

2-16. Sato M, Maeda K, Koriyama M, Inada E, Saitoh I, Miura H, **Ohtsuka M**, Nakamura S, Sakurai T, Watanabe S, Miyoshi K. The piggybac-based gene delivery system can confer successful production of cloned porcine blastocysts with multigene constructs. ***Int J Mol Sci*** 17: E1424, 2016

2-17. Tsuchida J, Matsusaka T, **Ohtsuka M**, Miura H, Okuno Y, Asanuma K, Nakagawa T, Yanagita M, Mori K. Establishment of nephrin reporter mice and use for chemical screening. ***PLoS One*** 11: e0157497, 2016

2-18. Motojima M, Tanimoto S, **Ohtsuka M**, Matsusaka T, Kume T, Abe K. Characterization of kidney and skeleton phenotypes of mice double heterozygous for foxc1 and foxc2. ***Cells Tissues Organs*** 201: 380-389, 2016

2-19. Quadros RM, Miura H, Harms DW, Akatsuka H, Sato T, Aida T, Redder R, Richardson GP, Inagaki Y, Sakai D, Buckley SM, Seshacharyulu P, Batra SK, Behlke MA, Zeiner SA, Jacobi AM, Izu Y, Thoreson WB, Urness LD, Mansour SL, **Ohtsuka M**, Gurumurthy CB. Easi-CRISPR: a robust method for one-step generation of mice carrying conditional and insertion alleles using long ssDNA donors and CRISPR ribonucleoproteins. ***Genome Biol*** 18: 92, 2017

2-20. Sato M, Miyoshi K, Nakamura S, **Ohtsuka M**, Nakamura S, Sakurai T, Watanabe S, Kawaguchi H, Tanimoto A. Efficient generation of somatic cell nuclear transfer-competent porcine cells with mutated alleles at multiple target loci by using CRISPR/Cas9 combined with targeted toxin-based selection system. ***Int J Mol Sci*** 18: 2610, 2017

2-21. Akatsuka H, Kuga S, Masuhara K, Davaadorj O, Okada C, Iida Y, Okada Y, Fukunishi N, Suzuki T, Hosomichi K, **Ohtsuka M**, Tanaka M, Inoue I, Kimura M, Sato T. AMBRA1 is involved in T cell receptor-mediated metabolic reprogramming through an ATG7-independent pathway. ***Biochem Biophys Res Commun*** 491: 1098-1104, 2017

2-22. Takizawa N, Okubo N, Kamo M, Chosa N, Mikami T, Suzuki K, Yokota S, Ibi M, **Ohtsuka M**, Taira M, Yaegashi T, Ishisaki A, Kyakumoto S. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells propagate immunosuppressive/anti-inflammatory macrophages in cell-to-cell contact-independent and -dependent manners under hypoxic culture. ***Exp Cell Res*** 358: 411-420, 2017

2-23. Jacobi AM, Rettig GR, Turk R, Collingwood MA, Zeiner SA, Quadros RM., Harms DW, Bonthuis PJ, Gregg C, **Ohtsuka M**, Gurumurthy CB, Behlke MA. Simplified CRISPR tools for efficient genome editing and streamlined protocols for their delivery into mammalian cells and mouse zygotes. ***Methods*** 121-122: 16-28, 2017

2-24. Miura H, Quadros RM, Gurumurthy CB, **Ohtsuka M**. Easi-CRISPR for creating knock-in and conditional knockout mouse models using long ssDNA donors. ***Nat Protoc*** 13:195-215, 2017

2-25. Sato M, Maeda K, Koriyama M, Inada E, Saitoh I, **Ohtsuka M**, Nakamura S, Sakurai T, Watanabe S, Miyoshi K. Timing of CRISPR/Cas9-related mRNA microinjection after activation as an important factor affecting genome editing efficiency in porcine oocytes. ***Theriogenology*** 108: 29-38, 2018

2-26. **Ohtsuka M**, Sato M, Miura H, Takabayashi S, Matsuyama M, Koyano T, Arifin N, Nakamura S, Wada K, Gurumurthy CB. *i*-GONAD: a robust method for *in situ* germline genome engineering using CRISPR nucleases. ***Genome Biol*** 19: 25, 2018

2-27. Ibi M, Horie S, Kyakumoto S, Chosa N, Yoshida M, Kamo M, **Ohtsuka M**, Ishisaki A. Cell-cell interactions between monocytes/macrophages and synoviocyte-like cells promote inflammatory cell infiltration mediated by augmentation of MCP-1 production in temporomandibular joint. ***Biosci Rep*** 38, 2018

2-28. Kobayashi T, Namba M, Koyano T, Fukushima M, Sato M, **Ohtsuka M**, Matsuyama M. Successful production of genome-edited rats by the rGONAD method. ***BMC Biotechnol*** 18: 19, 2018

2-29. Takabayashi S, Aoshima T, Kabashima K, Aoto K, **Ohtsuka M**, Sato M. i-GONAD (improved genome-editing via oviductal nucleic acids delivery), a convenient in vivo tool to produce genome-edited rats. ***Sci Rep*** 8: 12059, 2018

2-30. Nakamura S, Ishihara M, Watanabe S, Ando N, **Ohtsuka M** and Sato M. Intravenous Delivery of piggyBac Transposons as a Useful Tool for Liver-Specific Gene-Switching. ***Int J Mol Sci*** 19: E3452, 2018

2-31. Sakurai T, Kamiyoshi A, **Ohtsuka M**, Gurumurthy CB, Sato M and Shindo T. Isolation

and analysis of a genome-edited single-hepatocyte from a Cas9 transgenic mouse line. ***Microinjections*** 1874: 257-271, 2019

2-32. Saiga R, Hoshino M, Takeuchi A, Uesugi K, Naitou K, Kamijo A, Kawabe N, **Ohtsuka M**, Takizawa S and Mizutani R. Synchrotron radiation microtomography of brain hemisphere and spinal cord of a mouse model of multiple sclerosis revealed a correlation between capillary dilation and clinical score. ***J Comp Neurol*** 527: 2091-2100, 2019

2-33. Gurumurthy CB, Sato M, Nakamura A, Inui M, Kawano N, Islam MA, Ogiwara S, Takabayashi S, Matsuyama M, Nakagawa S, Miura H and **Ohtsuka M**. Creation of CRISPR-based germline-genome-engineered mice without ex vivo handling of zygotes by i-GONAD. ***Nat Protoc*** 14: 2452-2482, 2019

2-34. Gurumurthy CB, O'Brien AR, Quadros RM, Adams J. Jr, Alcaide P, Ayabe S, Ballard J, Batra SK, Beauchamp MC, Becker K, Bernas G, Brough D, Carrillo-Salinas F, Chan W, Chen H, Dawson R, DeMambro V, D'Hont J, Dibb KM, Eudy JD, Gan L, Gao J, Gonzales A, Guntur AR, Guo H, Harms DW, Harrington A, Hentges KE, Humphreys N, Imai S, Ishii H, Iwama M, Jonasch E, Karolak M, Keavney B, Khin NC, Konno M, Kotani Y, Kunihiro Y, Lakshmanan I, Larochelle C, Lawrence CB, Li L, Lindner V, Liu XD, Lopez-Castejon G, Loudon A, Lowe J, Jerome-Majewska LA, Matsusaka T, Miura H, Miyasaka Y, Morpurgo B, Motyl K, Nabeshima YI, Nakade K, Nakashiba T, Nakashima K, Obata Y, Ogiwara S, Ouellet M, Oxburgh L, Piltz S, Pinz I, Ponnusamy MP, Ray D, Redder RJ, Rosen CJ, Ross N, Ruhe MT, Ryzhova L, Salvador AM, Alam SS, Sedlacek R, Sharma K, Smith C, Staes K, Starrs L, Sugiyama F, Takahashi S, Tanaka T, Trafford AW, Uno Y, Vanhoutte L, Vanrockeghem F, Willis BJ, Wright CS, Yamauchi Y, Yi X, Yoshimi K, Zhang X, Zhang Y, **Ohtsuka M**, Das S, Garry DJ, Hochepied T, Thomas P, Parker-Thornburg J, Adamson AD., Yoshiki A, Schmouth JF, Golovko A, Thompson WR, Lloyd KCK, Wood JA, Cowan M, Mashimo T, Mizuno S, Zhu H, Kasparek P, Liaw L, Miano JM and Burgio G. Reproducibility of CRISPR-Cas9 methods for generation of conditional mouse alleles: a multi-center evaluation. ***Genome Biol*** 20: 171, 2019

2-35. Hirose M, Honda A, Fulka H, Tamura-Nakano M, Matoba S, Tomishima T, Mochida K, Hasegawa A, Nagashima K, Inoue K, **Ohtsuka M**, Baba T, Yanagimachi R and Ogura A., Acrosin is essential for sperm penetration through the zona pellucida in hamsters, ***Proc Natl Acad Sci USA*** (in press)

2-36. Tamura S, Yasuoka Y, Miura H, Takahashi G, Sato M and **Ohtsuka M**. *Thy1* promoter activity in the *Rosa26* locus in mice: lessons from Dre-*rox* conditional expression system. ***Exp Anim*** (in press)

（浅野浩一郎）

3-1. Tanaka K, Kamiishi N, Miyata J, Kabata H, Masaki K, Ogura-Tomomatsu H, Tomomatsu K, Suzuki Y, Fukunaga K, Sayama K, Betsuyaku T, **Asano K**. Determinants of long-term persistence with tiotropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. ***COPD*** 12: 233-239, 2015

3-2. Matsusaka M, Kabata H, Fukunaga K, Suzuki Y, Masaki K, Mochimaru T, Sakamaki F, Oyamada Y, Inoue T, Oguma T, Sayama K, Koh H, Nakamura M, Umeda A, Ono J, Ohta S,

Izuhara K, **Asano K**, Betsuyaku T. Phenotype of asthma related with high serum periostin levels. ***Allergol Int*** 64: 175-180, 2015

3-3. Chubachi S, Nakamura H, Sasaki M, Haraguchi M, Miyazaki M, Takahashi S, Tanaka K, Funatsu Y, **Asano K**, Betsuyaku T, the Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) Group. Polymorphism of LRP5 gene and emphysema severity are associated with osteoporosis in Japanese patients with or at risk for COPD. ***Respirol*** 20: 286-295, 2015

3-4. Miyazaki M, Nakamura H, Takahashi S, Chubachi S, Sasaki M, Haraguchi M, Terai H, Ishii M, Fukunaga K, Tasaka S, Soejima K, **Asano K**, Betsuyaku T, the Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) group. The reasons for triple therapy of stable COPD patients in Japanese clinical practice. ***Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*** 10: 1053-1059, 2015

3-5. Nagaoka T, Kobayashi N, Kurahashi M, Oguma T, Aoki T, Urano T, Tsuji C, **Asano K**, Abe T, Magatani K, Takeda S. Double cold-trap method to determine the concentrations of volatile organic compounds in human expired gas. ***Adv Biomed Eng*** 4: 112-118, 2015

3-6. Ogawa R, Suzuki Y, Kagawa S, Masaki K, Fukunaga K, Yoshimura A, Fujishima S, Terashima T, Betsuyaku T, **Asano K**. Distinct effects of endogenous interleukin-23 on eosinophilic airway inflammation in response to different antigens. ***Allergol Int*** 64: S24-S29, 2015

3-7. Tanimoto H, Fukutomi Y, Yasueda H, Takeuchi Y, Saito A, Watai K, Sekiya K, Tsuburai T, Taniguchi M, **Asano K**, Akiyama K Molecular-based allergy diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in Aspergillus fumigatus-sensitized Japanese patients. ***Clin Exp Allergy*** 45: 1790-800, 2015

3-8. Kabata H, Moro K, Koyasu S, **Asano K**. Group 2 innate lymphoid cells and asthma. ***Allergol Int*** 64:227-234, 2015

3-9. Haraguchi M, Nakamura H, Sasaki M, Miyazaki M, Chubachi S, Takahashi S, **Asano K**, Jones P, Betsuyaku T, K-CCR Group. Determinants of chronic obstructive pulmonary disease severity in the late-elderly differ from those in younger patients. ***BMC Res Notes*** 9: 7, 2016

3-10. Moro K, Kabata H, Tanabe M, Koga S, Takeno N, Mochizuki M, Fukunaga K, **Asano K**, Betsuyaku, T, Koyasu S. Interferon and IL-27 antagonize ILC2 function and type 2 innate immune responses. ***Nat Immunol*** 17: 76-86, 2016

3-11. Evans JDW, Girerd B, Montani D, Wang X-J, Galiè N, Austin E D, Elliott G, **Asano K**, Grünig E, Yan Y, Jing Z-C, Manes A, Palazzini M, Wheeler LA, Nakayama I, Satoh T, Eichstaedt C, Hinderhofer K, Wolf M, Rosenzweig EB, Chung WK, Soubrier F, Simonneau G, Sitbon O, Graf S, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Humbert M, Morrell NW. BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis ***Lancet Respir Med*** 4:129-137, 2016

3-12. Chubachi S, Sato M, Kameyama N, Tsutsumi A, Sasaki M, Tateno H, Nakamura H, **Asano K**, Betsuyaku T, the Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) Group. Identification of five clusters of comorbidities in Japanese COPD patients. ***Respir Med*** 117:272-279, 2016

3-13. Sato M, Chubachi S, Sasaki M, Haraguchi M, Kameyama N, Tsutsumi A, Takahashi S, Nakamura H, **Asano K**, Betsuyaku T, the Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) Group. Impact of Mild Exacerbations on the Symptom of COPD from a Japanese Cohort. ***Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*** 11:1269-1278, 2016

3-14. Nakajima T, Nakamura H, Owen C, Yoshida S, Tsuduki K, Chubachi S, Shirahata T, Mashimo S, Nakamura M, Takahashi S, Minematsu, Tateno NH, Fujishima S, **Asano K**, Celli B, Betsuyaku T. Plasma cathepsin S and cathepsin S/cystatin C ratios are potential biomarkers for COPD. ***Dis Markers*** 2016: 4093870, 2016

3-15. Maeda T, Fukunaga K, Nagata H, Haraguchi M, Kikuchi E, Miyajima A, Yamasawa W, Shirahama R, Narita M, Betsuyaku T, **Asano K**, Oya M. Obstructive sleep apnea syndrome should be considered as a cause of nocturia in younger patients without other voiding symptoms. ***Can Urol Assoc J*** 10: E241-E245, 2016

3-16. Horio Y, Takihara T, Niimi K, Komatsu M, Sato M, Tanaka J, Takiguchi H, Tomomatsu H, Tomomatsu K, Hayama N, Oguma T, Aoki T, Urano T, Takagi A, **Asano K.** High-flow nasal cannula oxygen therapy for acute exacerbation of interstitial pneumonia: A case series. ***Respir Invest*** 54: 125-129, 2016

3-17. Tanaka J, Tomomatsu K, Hayama N, Sato M, Horio Y, Takiguchi H, Tomomatsu H, Takihara T, Niimi K, Oguma T, Aoki T, Urano T, **Asano K**. Renal salt wasting syndrome secondary to cisplatin-based chemotherapy for lung cancer: A case series. ***Med Sci Case Rep*** 3: 77-81, 2016

3-18. Aoki T, Nagaoka T, Kobayashi N, Kurahashi M, Tsuji C, Takiguchi H, Tomomatsu K, Oguma T, Kobayashi N, Magatani K, Takeda S, **Asano K**, Abe T. Prospective analyses of volatile organic compounds in obstructive sleep apnea patients. ***Toxicol Sci*** 156: 362-374, 2017

3-19. Takiguchi H, Hayama N, Oguma T, Harada K, Sato M, Horio Y, Tanaka J, Tomomatsu H, Tomomatsu K, Takihara T, Niimi K, Nakagawa T, Masuda R, Aoki T, Urano T, Iwazaki M, **Asano K**. Post-bronchoscopy pneumonia in patients suffering from lung cancer: Development and validation of a risk prediction score. ***Respir Invest*** 55: 212-218, 2017

3-20. Chubachi S, Takahashi S, Irie H, Tsutsumi A, Kameyama N, Sasaki M, Naoki K, Soejima K, Nakamura H, **Asano K**, Betsuyaku T, Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) Group. Radiological features of structural basis where cancer develops in COPD lungs. ***Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*** 12:1613-1624, 2017

3-21. Oguma T, Nagaoka T, Kurahashi M., Kobayashi N, Yamamori S, Tsuji C, Takiguchi H, Niimi K, Tomomatsu H, Tomomatsu K, Hayama N, Aoki T, Urano T, Magatani K, Takeda S, Abe T, **Asano K.** Clinical contributions of exhaled volatile organic compounds in the diagnosis of lung cancer. ***PLoS ONE*** 12: e0174802, 2017

3-22. Horio Y, Shiraishi Y, Watanabe N, Inoue S, Imanishi T, **Asano K**. Empyema associated with Campylobacter curvus infection. ***Respirol Case Rep*** 5, e00234, 2017

3-23. Mitsuhashi S, Kryukov K, Nakagawa S, Takeuchi J, Shiraishi Yo, **Asano K**, Imanishi T. A portable system for rapid bacterial composition analysis using a nanopore-based

sequencer and laptop computer. ***Sci Rep*** 7: 5657, 2017

3-24. Mashimo S, Chubachi S, Tsutumi A, Kameyama N, Sasaki M, Jinzaki M, Nakamura H, **Asano K**, Reilly JJ Jr, Betuyaku T. Relationship between diminution of small pulmonary vessels and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. ***Clin Imaging*** 46: 85-90, 2017

3-25. Irie H, Chubachi S, Sato M, Sasaki M, Kameyama N, Tsutsumi A, Nakachi I, Miyao N, Nishio K, Nakamura H, **Asano K**, T. Betsuyaku. Characteristics of patients with increasing COPD Assessment Test scores within 3 years. ***Respir Med*** 131: 101-108, 2017

3-26. Irie H, Chubachi S, Sato M, Sasaki M, Kameyama N, Inoue T, Oyamada Y, Nakamura H, **Asano K**, Betsuyaku T. Impact of cataract on health-related quality of life in a longitudinal Japanese chronic obstructive pulmonary cohort. ***Chr Respir Dis*** 15:329-338, 2018

3-27. Matsusaka M, Fukunaga K, Kabata H, Izuhara K, **Asano K**, Betsuyaku T. Cliical Communication. Sub-phenotypes of type 2 severe asthma in adults. ***J Allergy Clin Immunol*** 6 : 274-276, 2018

3-28. Oguma T, Taniguchi M, Shimoda T, Kamei K, Matsuse H, Hebisawa A, Takayanagi N, Konno S, Fukunaga K, Harada K, Tanaka J, Tomomatsu K, **Asano K**. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in Japan: a nationwide survey. ***Allergol Int*** 67: 79-84, 2018.

3-29. Muniz VS, Silva JC, Braga YAV, Melo RCN, Ueki S, Takeda M, Hebisawa A, **Asano K**, Figueiredo RT, Neves J S. Eosinophils release extracellular DNA traps in response to Aspergillus fumigatus. ***J Allergy Clin Immunol*** 141: 571-585.e7, 2018

3-30. Sato S, Hirakata M, **Asano K**, Kuwana M. Anti-aminoacyl tRNA synthetases antibodies in Japanese patients with interstitial lung disease. ***Open J Rheumatol Autoimmune Dis*** 8: 34-42, 2018

3-31. Shirahata T, Nakamura H, Nakajima T, Nakamura M, Chubachi S, Yoshida S, Tsuduki K, Mashimo S, Takahashi S, Minematsu N, Tateno H, **Asano K**, Fujishima S, Betsuyaku. T Plasma sE-cadherin and the plasma sE-cadherin/sVE-cadherin ratio are potential biomarkers for chronic obstructive pulmonary disease. ***Biomarkers*** 12: 1-8, 2018

3-32. Sakurai K, Chubachi S, Irie H, Tsutsumi A, Kameyama N, Kamatani T, Koh H, Terashima T, Nakamura H, **Asano K**, Betsuyaku T. Clinical utility of blood neutrophil-ymphocyte ratio in Japanese COPD patients. ***BMC Pulm Med*** 18: 65, 2018

3-33. Takiguchi H, Takeuchi T, Niimi K, Tomomatsu H, Tomomatsu K, Hayama N, Oguma T, Aoki T, Urano T, Asai S, Miyachi H, **Asano K**. Proportion and clinical characteristics of non-asthmatic non-smokers among adults with airflow obstruction. ***PLoS ONE*** 13: e0196132, 2018

3-34. Harada K, Oguma T, Saito A, Fukutomi Y, Tanaka J, Tomomatsu K, Taniguchi M, **Asano K**. Concordance between Aspergillus-specific precipitating antibody and IgG in allergic bronchopulmonary aspergillosis. ***Allergol Int*** 67: S12-S17, 2018

3-35. Irie H, Chubachi S, Sato M, Sasaki M, Kameyama N, Inoue T, Oyamad a Y, Nakamura, H **Asano K**, Betsuyaku T. Impact of cataract on health-related quality of life in a longitudinal Japanese chronic obstructive pulmonary cohort. ***Chr Respir Dis*** 15: 329-338,

2018

3-36. Watai K, Fukutomi Y, Mistui C, Hayashi H, Sekiya K, Kamide Y, **Asano K**, Taniguchi M. De novo sensitization to Aspergillus fumigatus in adult asthma over a 10-year observation period. ***Allergy*** 73: 2385-2388, 2018

3-37. Kameyama N, Chubachi S, Sasaki M, Tsutsumi A, Irie H, Sakurai K, Sayama K, Nakamura H, **Asano K**, Betsuyaku T, Fukunaga K. Predicting and modifying factors of bone mineral density decline in patients with COPD. ***Respir Med*** 148: 13-23, 2019

3-38. Fujii Y, Koizumi J, Hara T, Sekiguchi T, Itou C, **Asano K**, Iwasaki M, Nakamura N, Imai Y. Endovascular catheter biopsy for the diagnosis of pulmonary artery sarcoma. ***Ann Vasc Dis*** 12: 256-259, 2019

3-39. Ueda S, Fukunaga K, Takihara T, Shiraishi Y, Oguma T, Shiomi T, Suzuki Y, Ishii M, Sayama K, Kagawa S, Hirai H, Nagata K, Nakamura M, Miyasho T, Betsuyaku T, **Asano K**. Deficiency of CRTH2, a Prostaglandin D2 Receptor, Aggravates Bleomycin-induced Pulmonary Inflammation and Fibrosis. ***Am J Respir Cell Mol Biol*** 60: 289-298, 2019

3-40. Mochimaru T, Ueda S, Suzuki Y, **Asano K**, Fukunaga K. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a novel independent predictor of severe exacerbation in patients with asthma. ***Ann Allergy Asthma Immunol*** 122: 337-339, 2019

3-41. Ortega HG, Meyer E, Brusselle G, **Asano K**, Prazma CM, Albers FC, Mallett SA, Yancey SW, Gleich GJ. Update on immunogenicity in severe asthma: experience with mepolizumab. ***J Allergy Clin Immunol Pract***. 7:2469-2475, 2019

3-42. Aoki T, Akiba T, Nishiyama J, Tajiri S, HayamaN, Tanaka J, Sato M, Takiguchi H, Tomomatsu H, Tomomatsu K, Takihara T, Niimi K, Oguma T, Kohno M, Masuda R, Urano T, Itoh H, Kajiwara H, Nakamura N, Kunieda E, Matsumae M, Iwazaki M, **Asano K**. Analysis of key clinical features for achieving complete remission in stage III and IV non-small cell lung cancer patients. ***Respir Res*** 20:263, 2019

3-43. Tanaka J, Hebisawa A, Oguma T, Tomomatsu K, Suzuki J, Shimizu H, Kawabata Y, Ishiguro T, Takayanagi N, Ueda S, Fukunaga K, Taniguchi M, Ono J, Ohta S, Izuhara K, **Asano K**. Evaluating serum periostin levels in allergic bronchopulmonary aspergillosis. ***Allergy*** (in press)

3-44. **Asano K**, Sagara H, Ichinose M, Hirata M, Nakajima A, Ortega H, Tohda Y. A phase 2a Study of DP2-antagonist GB001 for asthma. ***J Allergy Clin Immunol Pract*** (in press)

（住吉秀明）

4-1. Imai J, Hozumi K, **Sumiyoshi H**, Yazawa M, Hirano K, Abe J, Higashi K, Inagaki Y, Mine T. Anti-fibrotic effects of a novel small compound on the regulation of cytokine production in a mouse model of colorectal fibrosis. ***Biochem Biophys Res Commun*** 468: 554-560, 2015

4-2. Komachi T, **Sumiyoshi H**, Inagaki Y, Takeoka S, Nagase Y, Okamura Y. Adhesive and robust multi-layered poly(lactic acid) nanosheets for hemostatic dressing in liver injury model. ***J Biomed Mater Res Part B*** 105: 1747-1757, 2017

4-3. Fukui T, Kawaguchi TA, Takekoshi S, Miyasaka M, **Sumiyoshi H**, Tanaka R. Liposome-encapsulated hemoglobin accelerates skin wound healing in diabetic dB/dB mice. ***Artif***

Organs 41: 319-326, 2017

4-4. **Sumiyoshi H**, Nakao S, Endo H, Yanagawa T, Nakano Y, Okamura Y, Kawaguchi AT, Inagaki Y. A novel composite biomaterial made of jellyfish and porcine collagens accelerates dermal wound healing by enhancing re-epithelization and granulation tissue formation in mice. ***Adv Wound Care*** 2019 (in press) doi.1089/wound.2019.1014

【総説】

（紙谷聡英）

101-1. **Kamiya A**. Regulation of the survival and differentiation of hepatic stem/progenitor cells by acyclic retinoid. ***Stem Cell Res Ther*** 6: 109, 2015

101-2. **Kamiya A**, Chikada H, Human pluripotent stem cell-derived cholangiocytes: current status and future applications. ***Curr Opin Gastroenterol*** 31: 233-238, 2015

（大塚正人）

102-1. Gurumurthy CB, Grati M. **Ohtsuka M**, Schilit SLP, Quadros R Liu XZ. CRISPR: a versatile tool for both forward and reverse genetics research. ***Hum Genet*** 135: 971-976, 2016

102-2. Sato M, **Ohtsuka M**, Watanabe S, Gurumurthy CB. Nucleic acids delivery methods for genome editing in zygotes and embryos: the old, the new, and the old-new. ***Biol Direct*** 11: 16, 2016

102-3. Sato M, **Ohtsuka M**, Nakamura S, Sakurai T, Watanabe S, Gurumurthy CB. In vivo genome editing targeted towards the female reproductive system. ***Arch Pharm Res*** 41: 898-910, 2018

102-4. **Ohtsuka M** and Sato M. i-GONAD: A method for generating genome-edited animals without ex vivo handling of embryos. ***Dev Growth Differ*** 61: 306-315, 2019

（浅野浩一郎）

103-1. Kabata H, Moro K, Koyasu S, **Asano K**. Group 2 innate lymphoid cells and asthma. ***Allergol Int*** 64: 227-234, 2015

103-2. **Asano K**, K. Kamei, A. Hebisawa. Allergic bronchopulmonary mycosis – pathophysiology, histology, diagnosis, and treatment. ***Asia Pac Allergy*** 8: e24, 2018

103-3. S. Ueki, A. Hebisawa, M. Kitani, **Asano K**, J. S. Neves. Allergic bronchopulmonary aspergillosis – A luminal hypereosinophilic disease with extracellular trap cell death. ***Front Immunol*** 9: 2346, 2018

＜テーマ2＞

【原著】

（稲垣　豊）

5-1. Wang Z, Jinnin M, Kobayashi Y, Kudo H, Inoue K, Nakayama W, Honda N, Makino K, Kajihara I, Makino T, Fukushima S, **Inagaki Y**, Ihn H. Mice overexpressing integrin αv in fibroblasts exhibit dermal thinning of the skin. ***J Dermatol Sci*** 79: 268-278, 2015

5-2. Shichino S, Abe J, Ueha S, Otsuji M, Tsukui T, Kosugi-Kanaya M, Shand HW F, Shin-ichi Hashimoto, Suzuki I H, Morikawa T, **Inagaki Y**, Matsushima K. Reduced supply of monocyte-derived macrophages leads to a transition from nodular to diffuse lesions and tissue cell activation in silica-induced pulmonary fibrosis in mice. ***Am J Pathol*** 185: 2923-2938, 2015

5-3. Tsukui T, Ueha S, Shichino S, **Inagaki Y**, Matsushima K. Intratracheal cell transfer demonstrates the profibrotic potential of resident fibroblasts in pulmonary fibrosis. ***Am J Pathol*** 185: 2939-2948, 2015

5-4. Moro T, Nakao S, Sumiyoshi H, Ishii T, Miyazawa M, Ishii N, Sato T, Iida Y, Okada Y, Tanaka M, Hayashi H, Ueha S, Matsushima K, **Inagaki Y**. A combination of mitochondrial oxidative stress and excess fat/calorie intake accelerates steatohepatitis by enhancing hepatic CC chemokine production in mice. ***PLoS ONE*** 11: e0146592, 2016

5-5. Matsuo Y, Mizoguchi F, Saito T, Kawahata K, Ueha S, Matsushima K, **Inagaki Y**, Miyasaka N, Kohsaka H. Local fibroblast proliferation but not influx is responsible for synovial hyperplasia in a murine model of rheumatoid arthritis. ***Biochem Biophys Res Commun*** 470: 504-509, 2016

5-6. Park A-M, Kanai K, Itoh T, Sato T, Tsukui T, **Inagaki Y**, Selman M, Matsushima K, Yoshie O. Heat shock protein 27 plays a pivotal role in myofibroblast differentiation and in the development of bleomycin-induced pulmonary fibrosis. ***PLoS ONE*** 11: e0148998, 2016

5-7. Yokomori H, **Inagaki Y**, Ando W, Hara M, Komiyama T, Kojima S, Oda M, Kuroda H, Suzuki Y, Okazaki I. Spatiotemporal expression of matrix metalloproteinase-1 in progression of nonalcoholic steatohepatitis. ***J Mod Human Pathol*** 1: 11-20, 2016

5-8. Yanagawa T, Denda K, Inatani T, Fukushima T, Tanaka T, Kumaki N, **Inagaki Y**, Komada M. Deficiency of X-linked protein kinase Nrk during pregnancy triggers breast tumor in mice. ***Am J Pathol*** 186: 2751-2760, 2016

5-9. Nakano Y, Nakao S, Sumiyoshi H, Mikami K, Tanno Y, Sueoka M, Kasahara D, Kimura H, Moro T, Kamiya A, Hozumi K, **Inagaki Y**. Identification of a novel alpha-fetoprotein-expressing cell population induced by Jagged1/Notch2 signal in murine fibrotic liver. ***Hepatol Commun*** 1: 215-229, 2017

5-10. Ohkura S, Usui S, Takashima S, Takuwa N, Yoshioka K, Okamoto Y, **Inagaki Y**, Sugimoto N, Kitano T, Takamura M, Wada T, Kaneko S, Takuwa Y. Augmented sphingosine 1 phosphate receptor-1 signaling in cardiac fibroblasts induces cardiac hypertrophy and fibrosis through angiotensin II and interleukin-6. ***PLoS ONE*** 12: e0182329, 2017

5-11. Ando W, Yokomori H, Isomoto A, Tachibana H, Tsutsui N, **Inagaki Y**, Okazaki I, Komiyama T Serum apelin-36 level is useful for early detection of liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis patients. ***Kitasato Med J*** 47: 129-140, 2017

5-12. Yokomori H, Oda M, Ando W, **Inagaki Y**, Okazaki I: Hepatic progenitor cell expansion in early-stage nonalcoholic steatohepatitis: evidence from immunohistochemistry and immunoelectron microscopy of matrix metalloproteinase-1. ***Med Mol Morphol*** 50: 238-242, 2017

5-13. SaitoT, HaraM, Kumamaru H, Kobayakawa K, Yokota K, Kijima K, Yoshizaki S, Harimaya K, Matsumoto, Y, Kawaguchi K, Hayashida M, **Inagaki Y**, Shiba K, Nakashima Y, Okada S. Macrophage infiltration is a causative factor for ligamentum flavum hypertrophy through the activation of collagen production in fibroblasts. ***Am J Pathol*** 187: 2831-2840, 2017

5-14. Ando W, Yokomori H, Tsutsui N, Yamanouchi E, Suzuki Y, Oda M, **Inagaki Y**, Otori K, Okazaki I. Serum matrix metalloproteinase-1 level represents disease activity as opposed to fibrosis in patients with histologically proven nonalcoholic steatohepatitis. ***Clin Mol Hepatol*** 24: 61-76, 2017

5-15. Zhao J, Okamoto Y, Asano Y, Ishimaru K, Aki S, Yoshioka K, Takuwa N, Wada T, **Inagaki Y**, Takahashi C, Nishiuchi T, Takuwa Y. Sphingosine-1-phosphate receptor-2 facilitates pulmonary fibrosis through potentiating IL-13 pathway in macrophages. ***PLoS ONE*** 13: e0197604, 2018

5-16. Endo H, atoshi Owada S, **Inagaki Y**, Shida Y, Tatemichi M. Glucose starvation induces LKB1-AMPK-mediated MMP-9 expression in cancer cells. ***Sci Rep*** 8: 10122, 2018

5-17. Souma K, Shichino S, Hashimoto S, Ueha S, Tsukui T, Nakajima T, Suzuki H, Shand F, **Inagaki Y**, Nagase T, Matsushima K: Lung fibroblasts express a miR-19a-19b-20a sub-cluster to suppress TGF-β-associated fibroblast activation in murine pulmonary fibrosis. ***Sci Rep*** 8: 16642, 2018

5-18. Shichino S, Ueha S, Hashimoto S, Otsuji M, Abe J, Tsukui T, Deshimaru S, NakajimaT, Kosugi-Kanaya M, Shand HW F, **Inagaki Y**, Shimano H, Matsushima K. Transcriptome network analysis identifies protective role of the LXR-SREBP-1c axis in murine pulmonary fibrosis. ***JCI Insight*** 8: 16642, 2018

5-19. Yanagawa T, Sumiyoshi H, Higashi K, Nakao S, Higashiyama R, Fukumitsu H, Minakawa K, Chiba Y, Suzuki Y, Sumida K, Saito K, Kamiya A, **Inagaki Y**. Identification of a novel bone marrow cell-derived accelerator of fibrotic liver regeneration through mobilization of hepatic progenitor cells in mice. ***Stem Cells*** 37: 89-101, 2019

5-20. Tsukui T, Ueha S, Shichino S, Hashimoto S, Nakajima T, Shiraishi K, Kihara M, Kiyonari H, **Inagaki Y**, Matsushima K. Gli signaling pathway modulates fibroblast activation and facilitates scar formation in pulmonary fibrosis. ***Biochem Biophys Res Commun*** 514: 684-690, 2019

5-21. Nakano Y, Kamiya A, Sumiyoshi H, Tsuruya K, Kagawa T, **Inagaki Y**. A novel deactivation factor of fibrogenic hepatic stellate cells induces regression of liver fibrosis in mice. ***Hepatology*** 2019 (in press) doi.1002/hep.30965

5-22. Ichikawa T, Hirahara K, Kokubo K, Kiuchi M, Aoki A, Morimoto Y, Kumagai J, Onodera A, Mato N, Tumes DJ, Goto Y, Hagiwara K, **Inagaki Y**, Sparwasser T, Tobe K, Nakayama T. $CD103^{hi}$ Treg cells constrain lung fibrosis induced by $CD103^{low}$ tissue-resident pathogenic CD4 T cells. ***Nat Immunol*** 20: 1469-1480, 2019

5-23. Asakawa M, Itoh M, Suganami T, Sakai T, Kanai S, Shirakawa I, Yuan X, Hatayama T, Shimada S, Akiyama Y, Fujiu K, **Inagaki Y**, Manabe I, Yamaoka S, Yamada T, Tanaka S, Ogawa Y. Upregulation of cancer-associated gene expression in activated fibroblasts in a

mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. ***Sci Rep*** 9: 19601, 2019

（竹腰　進）

6-1. Horikoshi Y, Kitatani K, Toriumi K, Fukunishi N, Itoh Y, Nakamura N, Ohno S, Matsura T, **Takekoshi S**. Aberrant activation of atypical protein kinase C in carbon tetrachloride-induced oxidative stress provokes a disturbance of cell polarity and sealing of bile canalicular lumen. ***Am J Pathol*** 85: 958-968, 2015

6-2. Mizutani R, Saiga R, **Takekoshi S**, Arai M, Takeuchi A, Suzuki Y. Scanning brain networks with micro-CT. ***Microscopy-Today*** 23: 12-17, 2015

6-3. Saiga R, **Takekoshi S**, Inomoto C, Nakamura N, Tsuboi A, Osawa M, Arai M, Oshima K, Itokawa M, Uesugi K, Takeuchi A, Terada Y, Suzuki Y, Mizutani R. Three-dimensional neuronal structure of human cerebral cortex determined by synchrotron-radiation microtomography. ***Microsc Microanal*** 21: 919-920, 2015

6-4. Mizutani R, Saiga R, **Takekoshi S**, Inomoto C, Nakamura N, Itokawa M, Arai M, Oshima K, Takeuchi A, Uesugi K, Terada Y, Suzuki Y. A method for estimating spatial resolution of real image in the Fourier domain. ***J Microsc*** 261: 57-66, 2015

6-5. Saiga R, Mizutani R, Inomoto C, **Takekoshi S**, Nakamura N, Tsuboi A, Motoki O, Arai M, Oshima K, Itokawa M, Uesugi K, Takeuchi A, Terada Y, Suzuki Y. Three-dimensional structure of brain tissue at submicrometer resolution. ***AIP Conf Proc*** 1696 020004, 2016

6-6. Kobayashi M, Kawabata K, Kusaka-Kikushima A, Sugiyama Y, Mabuchi T, **Takekoshi S**, Miyasaka M, Ozawa A, Sakai S. Cartilage oligomeric matrix protein increases in photodamaged skin. ***J Invest Dermatol*** 136: 1143-1149, 2016

6-7. Mori Y, Kakuta T, Miyakogawa T, **Takekoshi S**, Yuzawa H, Kobayashi H, Kawakami A, Miyata T, Fukagawa M. Effect of scavenging circulating reactive carbonyls by oral pyridoxamine in uremic rats on peritoneal dialysis. ***Ther Apheresis Dialysis*** 20: 645–654, 2016

6-8. Mizutani R, Saiga R, **Takekoshi S**, Inomoto C, Nakamura N, Arai M, OshimaK, Itokawa M, Takeuchi A, Uesugi K, Terada Y, Suzuki Y. Estimating the resolution of real images. ***J Phys Conf Series*** 849, 0120422017, 2017

6-9. Fukui T, Kawaguchi AT, **Takekoshi S**, Miyasaka M, Sumiyoshi H, Tanaka R. Liposome-encapsulated hemoglobin accelerates skin wound healing in diabetic dB/dB mice. ***Artif Organs***: 41: 319-326, 2017

6-10. Suzuki S, Ayukawa N, Okada C, Tanaka M, **Takekoshi S**, Iijima Y, Iijima T. Spatio-temporal and dynamic regulation of neurofascin alternative splicing in mouse cerebellar neurons. ***Sci Rep*** 7:11405, 2017

6-11. Kato S, Shimizu N, Hanzawa Y, Otoki Y, Ito J, Kimura F, **Takekoshi S**, Sakaino M, Sano T, Eitsuka T, Miyazawa T, Nakagawa K. Determination of triacylglycerol oxidation mechanisms in canola oil using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. ***Sci Food*** 1:1-11, 2018

6-12. Toriniwa Y, Muramatsu M, Ishii Y, Riya E, Miyajima K, Ohshida S, Kitatani K, **Takekoshi S**, Matsui T, Kume S, Yamada T, Ohta T. Pathophysiological characteristics of non-alcoholic steatohepatitis-like changes in cholesterol-loaded type 2 diabetic rats.

Physiol Res 67:601-612, 2018

6-13. Yoshida S, Fujiwara K, Inoue T, Sasaki E, Kametani Y, **Takekoshi S**, Inoshita N, Kato T, Kato Y. Localization of SOX2-positive stem/progenitor cells in the anterior lobe of the common marmoset (Callithrix jacchus) pituitary. ***J Reprod Dev*** 64:417-422, 2018

6-14. Chen M, Cai LY, Yoshida S, **Takekoshi S**, Kajiwara H, Nishimura N, Wang H, Kato T, Izumi S, Kato Y. Presence of human herpes virus 1-thymidine kinase in testis of azoospermic infertile herpes-infected patients. ***Reprod Toxicol*** 82:57-62, 2018

6-15. Mizutani R, Saiga R, Takeuchi A, Uesugi K, Terada Y, Suzuki Y, De Andrade V, De Carlo F, **Takekoshi S**, Inomoto C, Nakamura N, Kushima I, Iritani S, Ozaki N, Ide S, Ikeda K, Oshima K, Itokawa M, Arai M. Three-dimensional alteration of neurites in schizophrenia. ***Transl Psychiatry*** 9:85-96, 2019

6-16. Ishino H, **Takekoshi S**, Teshima T, Uchida K, Sakonju I, Hara Y. Hyperadrenocorticism Caused by a Pituitary Ganglioglioma in a Dog. ***Vet Pathol*** 1177 300985819829530, 2017

6-17. Murakoshi M, **Takekoshi S**. Immunolocalization of glutathione-peroxidase (GPx1), androgen receptor (AR), 5alpha-reductase type I and type II in steroid hormone-induced rat prostatic hyperplasmic and canine spontaneous prostatic hyperplasia- atrophic effec of chlormadinone acetate (CMA) on rat- and canine-prostatic hyperplasia models. ***Pharmacometrics*** 96: 1-10, 2019

6-18. Goda K, Muta K, Yasui Y, Oshida S, Kitatani K, **Takekoshi S.** Selenium and glutathione-depleted rats as a sensitive animal model to predict drug-induced liveri njury in humans. ***Int J Mol Sci*** 20: 3141, 2019

（石井恭正）

7-1. Sukmawati D, Fujimura S, Jitsukawa S, Ito-Hirano R, **Ishii T**, Sato T, Hayashi A, Itoh S, Mizuno H, Daida H, Tanaka R. Oxidative stress tolerance of early stage diabetic endothelial progenitor cell. ***Regeneration Therapy*** 1: 38-44, 2015

7-2. **Ishii T**, Yasuda K, Miyazawa M, Mitsushita J, Johnson TE, Hartman SP, Ishii N. Infertility and recurrent miscarriage with complex II deficiency-dependent mitochondrial oxidative stress in animal models. ***Mech Aging Dev***155: 22-35**,** 2016

7-3. **Ishii T**, Takanashi Y, Sugita K, Miyazawa M, Yanagihara R, Yasuda K, Onouchi H, Kawabe N, Nakata M, Yamamoto J.Y, Hartman SP, Ishii N. Endogenous reactive oxygen species cause astrocyte defects and neuronal dysfunctions in the hippocampus: a new model for aging brain. ***Aging Cell*** 16: 39-51**,** 2017

（秦野伸二）

8-1. Yang Y, Tang L, Zhang N, Pan L, **Hadano S**, Fan DS. Six SQSTM1 mutations in a Chinese amyotrophic lateral sclerosis cohort. ***Amyotrophic Lat Sclerosis Frontotemporal Degen*** 16: 378-384, 2015

8-2. **Hadano S**, Mitsui S, Pan L, Otomo A, Kubo M., Sato K., Ono S, Onodera W, Abe K, Chen X P, Koike M, Uchiyama Y, Aoki M, Warabi E, Yamamoto M., Ishii T, Yanagawa T, Shang H-F, Yoshii F. Functional links between SQSTM1 and ALS2 in the pathogenesis of ALS: cumulative impact on the protection against mutant SOD1-mediated motor dysfunction in mice. ***Hum Mol Genet*** 25: 3321-3340, 2016

8-3. Chen YP, Wei QQ, Chen XP, Li CY, Cao B, Ou RW, **Hadano S**, Shang H-F. Aberration of miRNAs expression in leukocytes from sporadic amyotrophic lateral sclerosis. ***Front Mol Neurosci*** 9: 69, 2016

8-4. Zhou QQ, Chen YP, Wei Q-Q, Cao B, Wu Y, Zhao B, Ou RW, Yang J, Chen XP, **Hadano S**, Shang H-F. Mutation screening of the CHCHD10 gene in Chinese patients with amyotrophic lateral sclerosis. ***Mol Neurobiol*** 54: 3189-3194. 2017

8-5. Kanno T, Yasutake K, Tanaka K, **Hadano S**, Ikeda JE. A novel function of N-linked glycoproteins, alpha-2-HS-glycoprotein and hemopexin: Implications for small molecule compound-mediated neuroprotection. ***PLoS ONE*** 12: e0186227, 2017

8-6. Imaizumi K, Fujimori K, Ishii S, Otomo A, Hosoi Y, Miyajima H, Warita H, Aoki M, **Hadano S**, Akamatsu W, Okano H. Rostrocaudal areal patterning of human PSC-derived cortical neurons by FGF8 signaling. ***eNeuro*** 5: e0368-17.2018 1–9, 2018.

8-7. Mitsui S, Otomo A, Nozaki M, Ono S, Sato K, Shirakawa R, Adachi H, Aoki M, Sobue G, Shang H-F, **Hadano S**. Systemic overexpression of SQSTM1/p62 accelerates disease onset in a $SOD1^{H46R}$-expressing ALS mouse model. ***Mol Brain*** 11: 30, 2018

8-8. Fujimori K, Ishikawa M, Otomo A, Atsuta N, Nakamura R, Akiyama T, **Hadano S**, Aoki M, Saya H, Sobue G, Okano H. Modeling sporadic ALS in iPSC-derived motor neurons identifies a potential therapeutic agent. ***Nat Med*** 24: 1579-1589, 2018

8-9. Sato K, Otomo A, Ueda MT, Hiratsuka Y, Suzuki-Utsunomiya K, Sugiyama J, Murakoshi S, Mitsui S, Ono S, Nakagawa S, Shang H-F, **Hadano S**. Altered oligomeric states in pathogenic ALS2 variants associated with juvenile motor neuron diseases cause loss of ALS2-mediated endosomal function. ***J Biol Chem*** 293: 17135-17153, 2018

8-10. Yokoyama S, Otomo A, **Hadano S**, Kimura H. An open-type microdevice to improve the quality of fluorescence labeling for axonal transport analysis in neurons. ***Biomicrofluidics*** 13: 034104, 2019

8-11. Ono S, Otomo A, Murakoshi S, Mitsui S, Sato K, Fukuda M, **Hadano S**. ALS2, the small GTPase Rab17-interacting protein, regulates maturation and sorting of Rab17-associated endosomes. ***Biochem Biophys Res Commn*** 2019 (in press)

【総説】

（稲垣　豊）

105-1. Rieder F, Bettenworth D, Imai J, **Inagaki Y**. Intestinal fibrosis and liver fibrosis –consequences of chronic inflammation or independent pathophysiology?" ***Inflamm Intest Dis*** 1: 41-49, 2016

105-2. Kurashima Y, Tokuhara D, Kamioka M, **Inagaki Y**, Kiyono H. Intrinsic control of surface immune and epithelial homeostasis by tissue-resident gut stromal cells. ***Front Immunol*** 10: 1281, 2019

（石井恭正）

107-1. **Ishii T**, Yasuda K., Miyazawa M., Mitsushita J., Johnson T.E., Hartman P.S., Ishii N. Infertility and recurrent miscarriage with complex II deficiency-dependent mitochondrial oxidative stress in animal models. ***Mech Ageing Dev*** 155: 22-35, 2016

（秦野伸二）

108-1. Klionsky DJ, **Hadano S** (2,467名中775番目), et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). ***Autophagy*** 12: 1-222, 2016

＜テーマ3＞

【原著】

（松阪泰二）

9-1. Saka S, Hirawa N, Oka A, Yatsu K, Hirukawa T, Yamamoto R, **Matsusaka T**, Imai E, Narita I, Endoh M, Ichikawa I, Umemura S, Inoko H. Genome-wide association study of IgA nephropathy using 23 465 microsatellite markers in a Japanese population. ***J Hum Genet*** 60: 573-580, 2015

9-2. Kato H, Ishida J, **Matsusaka T**, Ishimaru T, Tanimoto K, Sugiyama F, Yagami K, Nangaku M, Fukamizu A. Erythropoiesis and blood pressure are regulated via AT1 receptor by distinctive pathways. ***PLoS One*** 24: e0129484, 2015

9-3. Hara S, Kobayashi N, Sakamoto K, Ueno T, Manabe S, Takashima Y, Hamada J, Pastan I, Fukamizu A, **Matsusaka T**, Nagata M. Podocyte injury-driven lipid peroxidation accelerates the infiltration of glomerular foam cells in focal segmental glomerulosclerosis. ***Am J Pathol*** 185: 2118-2131, 2015

9-4. Kobayashi N, Ueno T, Ohashi K, Yamashita H, Takahashi Y, Sakamoto K, Manabe S, Hara S, Takashima Y, Dan T, Pastan I, Miyata T, Kurihara H, **Matsusaka T**, Reiser J, Nagata M. Podocyte injury-driven intracapillary plasminogen activator inhibitor type 1 accelerates podocyte loss via uPAR-mediated β1-integrin endocytosis. ***Am J Physiol Renal Physiol*** 308: F614-626, 2015

9-5. Okabe M, Miyazaki Y, Niimura F, Pastan I, Nishiyama A, Yokoo T, Ichikawa I, **Matsusaka T**. Unilateral ureteral obstruction attenuates intrarenal angiotensin II generation induced by podocyte injury. ***Am J Physiol Renal Physiol*** 308: F932-937, 2015

9-6. Motonishi S, Nangaku M, Wada T, Ishimoto Y, Ohse T, **Matsusaka T**, Kubota N, Shimizu A, Kadowaki T, Tobe K, Inagi R. Sirtuin1 maintains actin cytoskeleton by deacetylation of cortactin in injured podocytes. ***J Am Soc Nephrol*** 26:1939-59, 2015

9-7. Yamamoto T, Takabatake Y, Kimura T, Takahashi A, Namba T, Matsuda J, Minami S, Kaimori JY, Matsui I, Kitamura H, **Matsusaka T**, Niimura F, Yanagita M, Isaka Y, Rakugi H. Time-dependent dysregulation of autophagy: implications in aging and mitochondrial homeostasis in the kidney proximal tubule. ***Autophagy***12: 801-813, 2016

9-8. Ramkumar N, Stuart D, Calquin M, Wang S, Niimura F, **Matsusaka T**, Kohan DE. Possible role for nephron-derived angiotensinogen in angiotensin-II dependent hypertension. ***Physiol Rep*** 4: e12675, 2016

9-9. Takagi A, Kume S, Kondo M, Nakazawa J, Chin-Kanasaki M, Araki H, Araki S, Koya D, Haneda M, Chano T, **Matsusaka T**, Nagao K, Adachi Y, Chan L, Maegawa H, Uzu T. Mammalian autophagy is essential for hepatic and renal ketogenesis during starvation. ***Sci Rep*** 6: 18944, 2016

9-10. Motojima M, Ogiwara S, **Matsusaka T**, Kim SY, Sagawa N, Abe K, Ohtsuka M. Conditional knockout of Foxc2 gene in kidney: efficient generation of conditional alleles of single-exon gene by double-selection system. ***Mamm Genome*** 27: 62-69, 2016

9-11. Takahashi A, Takabatake Y, Kimura T, Maejima I, Namba T, Yamamoto T, Matsuda J, Minami S, Kaimori JY, Matsui I, **Matsusaka T**, Niimura F, Yoshimori T, Isaka Y. Autophagy inhibits the accumulation of advanced glycation end products by promoting lysosomal biogenesis and function in the kidney proximal tubules. ***Diabetes*** 66: 1359-1372, 2016

9-12. Motojima M, Kume T, **Matsusaka T**. Foxc1 and Foxc2 are necessary to maintain glomerular podocytes. ***Exp Cell Res*** 352:265-272, 2016

9-13. Toda N, Mori K, Kasahara M, Ishii A, Koga K, Ohno S, Mori KP, Kato Y, Osaki K, Kuwabara T, Kojima K, Taura D, Sone M, **Matsusaka T**, Nakao K, Mukoyama M, Yanagita M, Yokoi H. Crucial role of mesangial cell-derived connective tissue growth factor in a mouse model of anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. ***Sci Rep***7: 42114, 2017

9-14. Matsuda T, Hiyama TY, Niimura F, **Matsusaka T**, Fukamizu A, Kobayashi K, Kobayashi K, Noda M. Distinct neural mechanisms for the control of thirst and salt appetite in the subfornical organ. ***Nat Neurosci*** 20: 230-241, 2017

9-15. Yamamoto T, Takabatake Y, Takahashi A, Kimura T, Namba T, Matsuda J, Minami S, Kaimori JY, Matsui I, **Matsusaka T**, Niimura F, Yanagita M, Isaka Y. High-fat diet-induced lysosomal dysfunction and impaired autophagic flux contribute to lipotoxicity in the kidney. ***J Am Soc Nephrol*** 28: ASN.2016070731, 2016

9-16. Li Z, Araoka T, Wu J, Liao HK, Li M, Lazo M, Zhou B, Sui Y, Wu MZ, Tamura I, Xia Y, Beyret E, **Matsusaka T**, Pastan I, Rodriguez Esteban C, Guillen I, Guillen P, Campistol JM, Izpisua Belmonte JC. 3D culture supports long-term expansion of mouse and human nephrogenic progenitors. ***Cell Stem Cell*** 19: 516-529, 2016

9-17. Motojima M, Tanimoto S, Ohtsuka M, **Matsusaka T**, Kume T, Abe K. Characterization of kidney and skeleton phenotypes of mice double heterozygous for foxc1 and foxc2. ***Cells Tissues Organs*** 201: 380-389, 2016

9-18. Liang X, Schnaper HW, **Matsusaka T**, Pastan I, Ledbetter S, Hayashida T. Anti-TGF-β antibody, 1D11, ameliorates glomerular fibrosis in mouse models after the onset of proteinuria. ***PLoS One*** 11(5): e0155534, 2016

9-19. Koizumi M, Niimura F, Fukagawa M, **Matsusaka T**. Adipocyte do not significantly contribute to plasma angiotensinogen. ***J Renin-Angiotensin-Aldosterone System*** October-December 2016: 1-9, 2016

9-20. Itoh M, Nakadate K, **Matsusaka T**, Hunziker W, Sugimoto H. Effects of the differential expression of ZO-1 and ZO-2 on podocyte structure and function. ***Genes Cells*** 23:546-556, 2018

9-21. Aoki S, Saito-Hakoda A, Yoshikawa T, Shimizu K, Kisu K, Suzuki S, Takagi K, Mizumoto S, Yamada S, van Kuppevelt TH, Yokoyama A, **Matsusaka T**, Sato H, Ito S, Sugawara A. The reduction of heparan sulphate in the glomerular basement membrane

does not augment urinary albumin excretion. ***Nephrol Dial Transplant*** 33:26-33, 2018

9-22. Suyama M, Miyazaki Y, **Matsusaka T**, Sugano N, Ueda H, Kawamura T, Ogura M, Yokoo T. Forced expression of vascular endothelial growth factor-A in podocytes decreases mesangial cell numbers and attenuates endothelial cell differentiation in the mouse glomerulus. ***Clin Exp Nephrol*** 22:266-274, 2018

9-23. Minami S, Yamamoto T, Takabatake Y, Takahashi A, Namba T, Matsuda J, Kimura T, Kaimori JY, Matsui I, Hamano T, Takeda H, Takahashi M, Izumi Y, Bamba T, **Matsusaka T**, Niimura F, Isaka Y. Lipophagy maintains energy homeostasis in the kidney proximal tubule during prolonged starvation. ***Autophagy***13:1629-1647, 2018

9-24. Lim BJ, Yang JW, Zou J, Zhong J, **Matsusaka T**, Pastan I, Zhang MZ, Harris RC, Yang HC, Fogo AB. Tubulointerstitial fibrosis can sensitize the kidney to subsequent glomerular injury. ***Kidney Int*** 92:1395-1403, 2017

9-25. Kato Y, Mori K, Kasahara M, Osaki K, Ishii A, Mori KP, Toda N, Ohno S, Kuwabara T, Tokudome T, Kishimoto I, Saleem MA, **Matsusaka T**, Nakao K, Mukoyama M, Yanagita M, Yokoi H. Natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase-A pathway counteracts glomerular injury evoked by aldosterone through p38 mitogen-activated protein kinase inhibition. ***Sci Rep*** 7:46624, 2017

9-26. Okabe M, Motojima M, Miyazaki Y, Pastan I, Yokoo T, **Matsusaka T**. Global polysome analysis of normal and injured podocytes. ***Am J Physiol Renal Physiol*** 316: F241-F252, 2019

9-27. Sakai S, Yamamoto T, Takabatake Y, Takahashi A, Namba-Hamano T, Minami S, Fujimura R, Yonishi H, Matsuda J, Hesaka A, Matsui I, **Matsusaka T,** Niimura F, Yanagita M, Isaka Y. Proximal tubule autophagy differs in type 1 and 2 diabetes. ***J Am Soc Nephrol*** 30: 929-945, 2019

9-28. Zoshima T, Hara S, Yamagishi M, Pastan I, **Matsusaka T,** Kawano M, Nagata M. Possible role of complement factor H in podocytes in clearing glomerular subendothelial immune complex deposits. ***Sci Rep*** 9: 7857, 2019

9-29. Koizumi M, Ueda K, Niimura F, Nishiyama A, Yanagita M, Saito A, Pastan I, Fujita T, Fukagawa M, **Matsusaka T**. Podocyte injury augments intrarenal angiotensin II generation and sodium retention in a megalin-dependent manner. ***Hypertension*** 74: 509-517, 2019

9-30. Matsuda J, Takahashi A, Takabatake Y, Sakai S, Minami S, Yamamoto T, Fujimura R, Namba-Hamano T, Yonishi H, Nakamura J, Kimura T, Kaimori JY, Matsui I, Takahashi M, Nakao M, Izumi Y, Bamba T, **Matsusaka T,** Niimura F, Yanagita M, Yoshimori T, Isaka Y. Metabolic effects of RUBCN/Rubicon deficiency in kidney proximal tubular epithelial cells. ***Autophagy*** Jan 16: 1-16, 2020

9-31. Fujimura R, Yamamoto T, Takabatake Y, Takahashi A, Namba-Hamano T, Minami S, Sakai S, Matsuda J, Hesaka A, Yonishi H, Nakamura J, Matsui I, **Matsusaka T**, Niimura F, Yanagita M, Isaka Y. Autophagy protects kidney from phosphate-induced mitochondrial injury. ***Biochem Biophys Res Commun*** 2020 (in press) doi:10.1016/j.bbrc.2020.01.137

（深川雅史）

10-1. Tentori F, Wang M, Bieber B, Jacobson S, Andreucci V, **Fukagawa M,** Frimat L,

Mendelssohn DA, Port F, Pisoni RL, Robinson BM. Secondary hyperparathyroidism among patients on chronic hemodialysis: Recent changes in therapeutic approach and association with outcomes in the dialysis outcomes and practice pattern study (DOPPS). ***Clin J Am Soc Nephrol*** 10: 98-109, 2015

10-2. Komaba H, Kakuta T, Suzuki H, Hida M, Suga T, **Fukagawa M**. Survival advantage for hemodialysis patients starting lanthanum carbonate for uncontrolled hyperphosphatemia. ***Nephrol Dial Transplant*** 30: 107-114, 2015

10-3. Watanabe H, Miyamoto Y, Enoki Y, Ishima Y, Kadowaki D, Kotani S, Nakajima M, Tanaka M, Matsushita K, Mori Y, Kakuta T, **Fukagawa M**, Otagiri M, Maruyama T. p-Cresyl sulfate, a uremic toxin, causes vascular endothelial smooth muscle cell damages by inducing oxidative stress. ***Pharmacol Res Perspect*** 3: e00092, 2015

10-4. Yamamoto S, Kido R, Onishi Y, Fukuma S, Akizawa T, **Fukagawa M**, Kazama JJ, Narita I, Fukuhara S. Use of the renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors is associated with reduction of fracture risk in hemodialysis patients. ***PLoS ONE*** 10: e0122691, 2015

10-5. Akizawa T, Akiba T, Hirakata H, Kinugasa E, Tominaga Y, **Fukagawa M**, Yokoyama K, Zhang W, Linde PG, Suzuki M. Comparison of paricalcitol with maxacalcitol injection in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. ***Ther Aphr Dial*** 19: 225-234, 2015

10-6. Goto S, Fujii H, Kono K, Nakai K, Awata R, Yonekura Y, Hirata M, Shinohara M, Nishi S, **Fukagawa M**. 22-Oxacalcitriol attenuates bone loss in nonobese type 2 diabetes. ***Bone*** 74: 153-159, 2015

10-7. Komaba H, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, **Fukagawa M**. Parathyroidectomy and survival among hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: results from a nationwide registry in Japan. ***Kidney Int*** 88: 350-359, 2015

10-8. Iwasaki Y, Kazama JJ, Yamato H, Matsugaki A, Nakano T, **Fukagawa M**. Altered material properties are response for bone fragilety in rats with chronic kidney injury. ***Bone*** 81: 247-254, 2015

10-9. Nishida K, Watanabe H, Ogaki, S, Kodama A, Tanaka, R, Imafuku T, Yu Ishima, Chuang V, Toyoda M, Kondoh M, Wu Q, **Fukagawa M**, Otagiri M, Maruyama T. Renoprotective effect of long acting thioredoxin by modulating oxidative stress and macrophage migration inhibitory factor against rhabdomyolysis-associated acute kidney injury. ***Sci Rep*** 5: 14471, 2015

10-10. Kurita N, Akizawa T, **Fukagawa M**, Onishi Y, Kurokawa K, Fukuhara S: Contribution of dysregulated serum magnesium to mortality in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: three-year cohort study. ***Clin Kidney J*** 8: 744-752, 2015

10-11. Akizawa T, Kurita N, Mizobuchi M, **Fukagawa M**, OnishiY, Yamaguchi T, Ellis AR, Fukuma S, Brookhart MA, Hasegawa T, Kurokawa K, Fukuhara S. PTH-dependence of the effectiveness of cinacalcet in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. ***Sci Rep*** 6: 19612, 2016

10-12. Sato T, Iwasaki Y, Kikkawa Y, **Fukagawa M**. An efficacy of intensive vitamin D delivery to neointimal hyperplasia in recurrent vascular access stenosis. ***J Vasc Access*** 17: 72-77, 2016

10-13. Tanaka M, Miyamura S, Imafuku T, Tominaga Y, Anraku M, Yamasaki K, Kadowaki D, Ishima Y, Watanabe H, Matsushita K, **Fukagawa M**, Maruyama T. Effect of a ferric citrate formulation, a phosphate binder, on oxidative stress in hemodialysis patients: A pilot study. ***Biol Pharm Bull*** 39: 1000-1006, 2016

10-14. Sawada K, Toyoda M, Kaneyama N, Shiraiwa S, Moriya H, Miyatake H, Tanaka E, Yamamoto N, Miyauchi M, Kimura M, Wada T, **Fukagawa M**. Upregulation of α3β1-integrin in podocyte in early-stage diabetic nephropathy. ***J Diabetes Res*** 2016: 9265074, 2016

10-15. Enoki Y, Watanabe H, Arake R, Sugimoto R, Imafuku T, Tominaga Y, Ishimi Y, Kotani S, Nakajima M, Tanaka M, Matsushita K, **Fukagawa M**, Otagiri M, Maruyama T. Indoxyl sulfate potentials skeletal muscle atrophy by inducing the oxidative stress-mediated expression of myostatin and atrogin-1. ***Sci Rep*** 6: 32084, 2016.

10-16. Kondo M, Toyoda M, Miyatake H, Tanaka E, Koizumi M, Komaba H, Kimura M, Umezono T, **Fukagawa M**. The prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in Japanese patients with diabetic nephropathy. ***Intern Med*** 55: 2555-2562, 2016

10-17. Matsushita K, Chen J, Sang Y, Ballew SH, Shimazaki R, **Fukagawa M**, Imai E, Coresh J, Hishida A. Risk of end-stage renal disease in Japanese patients with chronic kidney disease increases proportionately to decline in estimated glomerular filtration rate. ***Kidney Int*** 90: 1109-1114, 2016

10-18. Tanaka M, Yoshida K, Fukuma S, Ito K, Matsushita K, **Fukagawa M**, Fukuhara S, Akizawa T. Effect of secondary hyperparathyroidism treatment on improvement in anemia: Results from the MBD-5D study. ***PLoS One*** 11: e0164865, 2016

10-19. Kakuta T, Komaba H, Takagi N, Takahashi Y, Suzuki H, Hyodo T, Nagaoka M, Tanaka R, Iwao S, Ishida M, Kobayashi H, Saito A, **Fukagawa M**. A prospective multicenter randomized controlled study on interleukin-6 removal and induction by a new hemodialyzer with improved biocompatibility in hemodialysis patients: A pilot study. ***Ther Apher Dia*** 20: 569-578, 2016

10-20. Sugimoto R, Watanabe H, Ikegami K, Enoki Y, Imafuku T, Sakaguchi Y, Murata M, Nishida K, Ishima Y, Tanaka M, Matsushita K, Komaba H, **Fukagawa M**, Otagiri M, Maruyama T. The down-regulation of ABCG2, a urate exporter, by parathyroid hormone enhances urate accumulation in secondary hyperparathyroidism. ***Kidney Int*** 91: 658-670, 2017

10-21. Sawada K, Wu-Wong JR, Chen Y-W, Wessale JL, Kanai G, Kakuta T, **Fukagawa M**. Vitamin D receptor antagonist VS-105 directly modulate parathyroid hormone expression in human parathyroid cells and in 5/6 nephrectomized rats. ***J Steroid Biochem Mol Biol*** 167: 48-54, 2017

10-22. Miyakogawa T, Kanai G, Tatsumi R, Takahashi H, Sawada K, Kakuta T, **Fukagawa M**. Feasibility of photodynamic therapy for secondary hyperparathyroidism in chronic renal

failure rats. ***Clin Exp Nephrol*** 21: 563-572, 2017

10-23. Enoki Y, Watanabe H, Arake R, Fujimura R, Ishidori K, Imafuku T, Nishida K, Sugimoto R, Nagao S, Miyaura S, Ishima Y, Tanaka M, Matsushita K, Komaba H, **Fukagawa M**, Otagiri M, Maruyama T. Potential therapeutic interventions for chronic kidney disease-associated sarcopenia via indoxyl sulfate-induced mitochondrial dysfunction***. J Cachexia Sarcopenia Muscle*** 8: 735-747, 2017

10-24. Koiwa F, Yokoyama K, **Fukagawa M**, Terao A, Akizawa T. Efficacy and safety of sucroferric oxyhydroxide compared with sevelamer hydrochloride in Japanese haemodialysis patients with hyperphosphataemia: A randomized, open-label, multicentere, 12-week Phase III study. ***Nephrology*** *22*: 293-300, 2017

10-25. Yokoyama K, **Fukagawa M**, Akiba T, Nakayama M, Otoguro T, Nagamine Y, Fishbane S, Hirakata T. Ferritin elevation and improved responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in patients on ferric citrate hydrate. ***Kidney Int Rep*** 2: 359-365, 2017

10-26. Ogata H, **Fukagawa M**, Hirakata H, Kaneda H, Kagimura T, Akizawa T, LANDMARK Study Group. Design and baselyne characteristics of the LANDMARK study. ***Clin Exp Nephrol*** 21: 797-806, 2017

10-27. **Fukagawa M**, Yokoyama K, Shigematsu T, Akiba T, Fujii A, Kuramoto T, Odani M, Akizawa T. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, pararell-group study to evaluate the efficacy and safety of ethelcalcetide (ONO-5163/AMG 416), a novel intravenous calcimimetic for secondary hyperparathyroidism in Japanese haemodialysis patients. ***Nephrol Dial Transplant*** 32: 1723-1730, 2017

10-28. Ogata H, Kumasawa J, Fukuma S, Mizobuchi M, Kinugasa E, **Fukagawa M**, Fukuhara S, Akizawa T. The cardiothoracic ratio and all-cause and cardiovascular disease mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis: Results of the MBD-5D study. ***Clin Exp Nephrol*** 21: 797-806, 2017

10-29. Koiwa F, Yokoyama K, **Fukagawa M**, Akizawa T. Long-term assessment of the safety and efficacy of PA21 (sucroferric oxyhydroxide) in Japanese hemodialysis patients with hyperphosphatemia: An open-label multicenter, Phase III study. ***J Ren Nutr*** 27: 346-354, 2017

10-30. Komaba H, Wang M, Taniguchi M, Yamamoto S, Nomura T, Schuhaubel DE, Smith AR, Zee J, Karaboyas A, Bieber B, **Fukagawa M,** Tentori F. Initiation of sevelamer and mortality among hemodialysis patients treated with calcium-based phosphate binders. ***Clin J Am Soc Nephrol*** 12: 1489-1497, 2017

10-31. Yokoyama K, **Fukagawa M**, Shigematsu T, Akiba T, Fujii A, Odani M, Akizawa T. A 12-week dose-escalating study of etelcalcetide (ONO-5163/AMG 416), a novel intravenous calcimimetic, for secondary hyperparathyroidism in Japanese hemodialysis patients. ***Clin Nephrol*** 88: 68-78, 2017

10-32. Kido R, Akizawa T, **Fukagawa M**, Onishi Y, Yamaguchi T, Fukuhara S. Interactive effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers or their combination on survival of hemodialysis patients. ***Am J Nephrol*** 46: 439447, 2017

10-33. Watanabe H, Sugimoto R, Ikegami K, Enoki Y, Imafuku T, Fujimura R, Nishida K, Sawaguchi Y, Murata M, Maeda H, Hirata K, Jingami S, Ishima Y, Tanaka M, Matsushita K, Komaba H, **Fukagawa M**, Otagiri M, Maruyama T. Parathyroid hormone contributes to the down regulation of cytochrome P450 through the cAMP/PI3K/PKC/PKA/NF-kB signaling pathway in secondary hyperparathyroidism. ***Biochem Pharmacol*** 145: 192-201, 2017

10-34. Yokoyama K, **Fukagawa M**, SHigematsu T, Akiba T, Fujii A, Yamauchi A, Odani M, Akizawa T, ONO 5163 Study Group. A single and multiple-dose, multicenter study of etelcalcetide in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. ***Kidney Int Rep*** 2: 634-644, 2017

10-35. Koiwa F, Yokoyama K, **Fukagawa M,** Akizawa T. Efficacy and safety of sucroferric oxyhydrixide and calciu carbonate in hemodialysiss patients. ***Kidney Int Rep*** 3: 185-192, 2017

10-36. Nakayama M, Tani Y, Zhu W-J, Watanabe K, Yokoyama K, **Fukagawa M**, Akiba T, Wolf M, Hirakata H. Oral ferric citrate hydrate associated with less oxidative stress than intravenous saccharated ferric oxide. ***Kidney Int Rep*** 3: 364-373, 2017

10-37. Kawata T, Tokunaga S, Murai M, Masuda N, Haruyama W, Shoukei Y, Hisada Y, Yanagita T, Miyazaki H, Wada M, Akizawa T, **Fukagawa M**. A novel calcimimetic agent, evocalcet (MT-4580/KHK7580), suppresses the parathyroid cell function with little effect on the gastrointestinal tract or CYP isozymes in vivo and in vitro. ***PLOS One*** 13: e0195316, 2018

10-38. **Fukagawa M**, Shimazaki R, Akizawa T. Head-to-head comparisons of a novel calcimimetic agent (Evocalcet) with cinacalcet in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. ***Kidney Int*** 94: 818-825, 2018

10-39. Shigematsu T, Shimazaki R, **Fukagawa M**, Akizawa T, Evocalcet Study Group. Pharmacokinetics of Evocalcet in Secondary Hyperparathyroidism Patients Receiving Hemodialysis: First-in-Patient Clinical Trial in Japan. ***Clinical Pharmacol*** 10: 101-111, 2018

10-40. Shigematsu T, **Fukagawa M**, Yokoyama K, Akiba T, Fujii A, Odani M, Akizawa T, ONO-5163 Study Group. Long-term effects of etelcalcetide as intravenous calcimimetic therapy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. ***Clin Exp Nephrol*** 22: 426-436, 2018

10-41. Akizawa T, Shimazaki R, Shimamoto M, **Fukagawa M**, Evocalcet Study Group. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of the novel calcimimetic agent evocalcet in healthy Japanese subjects: First-in-human phase I study. ***Clin Drug Invest*** 38: 945-964, 2018

10-42. Kimura M, Toyoda M, Saito N, Kaneyama N, Miyauchi M, Umezono T, **Fukagawa M**: Detection of autonomic nervous system abnormallyties in diabetic patients by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. ***Tokai J Exp Clin Med*** 43: 97-102, 2018

10-43. Akizawa T, Shimazaki R, **Fukagawa M**. Phase 2b study of evocalcet (KHK7580), a novel calcimimetic, in Japanese patients with secondary hyperparathyroidism undergoing

hemodialysis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study. ***PL0S One*** 13: e204896, 2018

10-44. The J-DAVID Investigators, Shoji T, Inaba M, **Fukagawa M**, Ando R, Emoto M, Fujii H, Fujimori A, Fukui M, Hasa H, Hashimoto H, Hirakata H, Honda H, Hosoya T, Ikari Y, Inaguma D, Inoue T, Isaka Y, Iseki K, Ishimura E, Itami N, Ito C, Kakuta T, Kawai T, Kawanishi H, Kobayashi S, Kumagai J, Maekawa K, Masakane I, Minakuchi J, Mituiki K, Mozobuchi T, Morimoto S, Murohara T, Nakatani T, Negi S, Nishi S, Nishikawa M, Ogawa T, Ohta K, Ohtake T, Okamura M, Okuno S, Shigematsu T, Sugimoto T, Suzuki M, Tahara H, Takemoto Y, Tanaka K, Tominaga Y, Tsubakihara Y, Tsujimoto Y, Tsuruya K, Ueda S, Watanabe Y, Yamagata K, Yano S, Yokoyama K, Yorioka N, Yoshioka N, Yoshiyama M, Nishizawa Y. Effect of oral alfacalcidol on clinical outcomes in patients without secondary hyperparathyroidism receiving maintenance hemodialysiss: the J-DAVID randomized clinical trial. ***JAMA*** 320: 2325-2334, 2018

10-45. Narushima K, Maeda H, Shiramoto M, Endo Y, Ohtsuka S, Nakamura H, Nagata Y, Uchimura T, Kannami A, Shimazaki R, **Fukagawa M**, Akizawa T. Assessment of CYP-mediated drug interactions for evocalcet, a new calcimimetic agent, based on in vitro investigations and a cocktail study in humans. ***Clin Transl Sci*** 12: 20-27, 2019

10-46. Matsuzawa R, Kamitani T, Roshanrayan R, Fukuma S, Joki N, **Fukagawa M**. Decline in functional status and mortality in patients on hemodialysis: Results from the Japan Dialysis Outcome and Practice Pattern Study (J-DOPPS). ***J Ren Nutrition*** S1051-2276: 30252-30258, 2018

10-47. Shigematsu T, **Fukagawa M**, Yokoyama K, Akiba T, Fujii A, Odani M, Akizawa T, ONO-5163 Study Group. Effects of the intravenous calcimimetic etelcalcetide on bone turnover and serum fibroblast growth factor 23: post-hoc analysis of an open-label study. ***Clin Ther*** 40: 2099-2111, 2018

10-48. Sato T, Komaba H, Nagatani T, Watanabe T, Kishida Y, **Fukagawa M**. The pituitary is a candidate organ that modulate circulating Klotho levels. ***J Endocrine Soc*** 3: 52-61, 2019

10-49. Komaba H, Kakuta T, Wada T, Hida M, Suga T, **Fukagawa M**. Lanthanum carbonate and long-term survival in hemodialysis patients: possible mediation by nutritional status. ***Nephrol Dial Transplant*** 34: 318-325, 2019

10-50. Shigematsu T, Shimazaki R, **Fukagawa M**, Akizawa T, Evocalcet Study Group. Pharmacodynamics of evocalcet for secondary hyperparathyroisiam in Japanese hemodialysis patients. ***Clin Exp Nephrol*** 23: 258-267, 2019

10-51. Kimura M, Toyoda M, Saito N, Kaneyama N, Miyatake H, Tanaka E, Komaba H, Hara M, **Fukagawa M**. A liquid-based cytology system, without the use of cytocentrifugation, for detection of podocytes in urine samples of patients with diabetic nephropathy. ***J Diabetes Res*** 2019: 9475637, 2019

10-52. Sato T, Kikkawa Y, Yamamoto S, Tanaka Y, Kazama JJ, Tominaga Y, Ichimori T, Okada M, Hiramitsu T, **Fukagawa M**. Disrupted tubular PTH/PTH receptor signaling and damaged tubular cell viability possibly trigger postsurgical kidney injury in patients with advanced hyperparathyroidism. ***Chronic Kidney J*** 12: 686-692, 2019

10-53. Koiwa F, Yokoyama K, **Fukagawa M**, Akizawa T. Evaluation of changes in ferritin levels during sucroferric oxyhydroxide treatment. ***Chronic Kidney J*** 19: 294-299, 2019

10-54. Yasuda A, Seki T, Kametani Y, Koizumi M, Kitajima N, Oki M, Seki M, Kakuta T, **Fukagawa M**. Glucocorticoid receptor antagonist administration prevents adrenal gland atrophy in an ACTH-independent Cushing's syndrome rat model. ***Int J Endocrinol*** 2019: 8708401, 2019

10-55. Tsuruya K, Shimazaki R, **Fukagawa M**, Akizawa T, Evocalcet Study Group. Efficacy and safety of evocalcet in Japanese peritoneal dialysis patients. ***Clin Exp Nephrol*** 23: 739-748, 2019

10-56. Kakuta T, Ishida M, Komaba H, Suzuki H, **Fukagawa M**. A retrospective study on erythropoiesis stimulating agent dose reducing potential of an anti-platelet activation membrane dialyzer in hemodialysis patients. ***Ther Aphr Dial*** 23:133-144, 2019

10-57. Hasegawa S, Susaki EA, Tanaka T, Komaba H, Wada T, **Fukagawa M**, Ueda HR, Nangaku M: Comprehensive three-dimensional analysis (CUBIC-kidney) reveals abnormal renal sympathetic nerves after ischemia-reperfusion injury. ***Kidney Int*** 96: 129-138, 2019

10-58. Yokoyama K, **Fukagawa M,** Akizawa T: Long-Term Efficacy and Safety of Evocalcet in Japanese Patients with Secondary Hyperparathyroidism Receiving Hemodialysis, ***Sci Rep*** 9: 6410, 2019

10-59. de Pinho NA, Levin A, **Fukagawa M**, Hoy WE, Percoits-Filho, Reichel H, Robinson B, Kitiyakara C, Wang J, Eckardt K-W, Jha V, Oh K-H, Sola L, Eder S, Feldman HI,Stengel B; the International Network of Chronic Kidney Disease cohort studies (iNET-CKD): Considerable international variation exists in blood pressure control and antihypertensive prescription patterns in chronic kidney disease. ***Kidney Int*** 2019 (in press)

10-60. Sato T, Otsuka Y, Kikkawa Y, Iwasaki Y, **Fukagawa M**: Semiquantitative analysis of virtual histology derived from intravascular ultrasound images at vascular access stenosis. ***J Vasc Access*** 20(1-suppl): 55-59, 2019

10-61. Chan K, Karaboyas A, Morgenstern H, Robinson BM, Port FK, Jacobson SH, **Fukagawa M**, Meier Y, Csomor PA, Pisoni RL: International and racial differences in mineral and bone disorder markers and treatments over the first five years of hemodialysis in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. ***Kidney Med*** 1: 86-96, 2019

10-62. Asada S, Yoshida K, Fukuma S, Nomura T, Wada M, Onishi M, Kurita N, **Fukagawa M**, Fukuhara S, Akizawa T: Effecriveness of cinacalcet treatment for secondary hyperparathyroidism on hospitalization: Results from the MBD-5D study. ***PLoS One*** 14: e0216390, 2019

10-63. Fishbane S, Ford M, **Fukagawa M**, McCafferty, Rastogi A, Spinowitz B, Staroselsky K, Vishnevskiy, Lisovskaja V, Al-Shurbaji A, Gutzman N, Bhandari S: A phase 3b, randomized, double-blind, placebo-controlled study of sodium zirconium cyclosilicate for reducing the incidence of predialysis hyperkalemia. ***J Am Soc Nephrol*** 30: 1723-1733, 2019

10-64. Yokoyama K, **Fukagawa M**, Akiba T, Nakayama M, Ito K, Hanaki K, Wolf M, Hirakata H: Randomized clinical trial of ferric citrate hydrate on anemia management in

haemodialysis patients with hyperphosphataemia: ASTRIO study. ***Sci Rep*** 9: 8877, 2019

10-65. Fukuma S, Fukuhara S, Shimizu S, Akizawa T, **Fukagawa M**: Population-level associations of achievement of targets for bone-mineral markers with survival in haemodialysis in patients with mildly elevated intact PTH levels: a case-cohort study. ***Sci Rep*** 9: 11301, 2019

10-66. Miyauchi M, Toyoda M, Zhang J, Hamada N, Yamawaki T, Tanaka J, Harada K, Kshizaki F, **Fukagawa M**: Nivolumab-induced fulminat type 1 diabetes with precipitous fall in C-peptide level. ***J Diabetes Invest*** (in press)

10-67. Shigematsu T, **Fukagawa M**, Yokoyama K, Akiba T, Fujii A, Shinoda A, Akizawa T: The influence of dialysate Ca concentrations on the therapeutic effects of etelcalcetide with concomitant drugs in patients with secondary hyperparathyroidism. ***Nephrol*** (in press)

10-68. Ishida H, Ogura G, Uehara S, Takiguchi S, Nakagawa Y, Hamano N, Koizumi M, Wada T, **Fukagawa M**, Nakamura M: Preventive effect of early introduction of everolimus and reduced-exposure tacrolimus on renal interstitial fibrosis in de novo living-donor renal transplant recipients. ***Clin Exp Nephrol*** (in press)

10-69. Taguchi K, Ogaki S, Nagasaki T, Yanagisawa H, Nishida K, Maeda H, Enoki Y, Matsumoto K, Sekijima H, Ooi K, Ishima Y, Watanabe H, **Fukagawa M**, Otagiri M, Maruyama T: Carbon monoxide rescues the developmental lethality of experimental rat models of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury, ***J Pharmacol Exp Ther*** (in press)

10-70. Kakuta T, Sawada K, Kanai G, Tatsumi R, Miyakogawa T, Ishida M, Nakazawa R, **Fukagawa M**: Parathyroid hormone-oriducing cells exist in adipose tissues surrounding the parathyroid glands in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. ***Sci Rep*** (in press)

（穂積勝人）

11-1. Imai J, **Hozumi K**, Sumiyoshi H, Yazawa M, Hirano K, Abe J, Higashi K, Inagaki Y, Mine T. Anti-fibrotic effects of a novel small compound on the regulation of cytokine production in a mouse model of colorectal fibrosis. ***Biochem Biophys Res Commun*** 468: 554-560, 2015

11-2. Hirano K, Negishi N, Yazawa M, Yagita H, Habu S, **Hozumi K**. Delta-like 4-mediated Notch signaling is required for early T cell development in a three-dimensional thymic structure. ***Eur J Immunol*** 45: 2252-2262, 2015

11-3. Nakano Y, Negishi N, Gocho S, Mine T, Sakurai Y, Yazawa M, Abe K, Yagita H, Habu S, Kageyama R, Kawaguchi Y, **Hozumi K**. Disappearance of centroacinar cells in the Notch ligand-deficient pancreas. ***Genes Cells*** 20: 500-511, 2015

11-4. Hayashi Y, Nishimune H, **Hozumi K**, Saga Y, Harada A, Yuzaki M, Iwatsubo T, Kopan R, Tomita T. A novel non-canonical Notch signaling regulates expression of synaptic vesicle proteins in excitatory neurons. ***Sci. Rep*** 6: 23969, 2016

11-5. Ishige-Wada M, Kwon SM, Eguchi M, **Hozumi K**, Iwaguro H, Matsumoto T, Fukuda N, Mugishima H, Masuda H, Asahara T. Jagged-1 signaling in the bone marrow microenvironment promotes endothelial progenitor cell expansion and commitment of CD133+ human cord blood cells for postnatal vasculogenesis. ***PloS One*** 11: e0166660,

2016

11-6. Furukawa T, Ishifune C, Tsukumo SI, **Hozumi K**, Maekawa Y, Matsui N, Kaji R, Yasutomo K. Transmission of survival signals through Delta-like 1 on activated CD4+ T cells. ***Sci Rep*** 6: 33692, 2016

11-7. Liu L, Wada H, Matsubara N, **Hozumi K**, Itoh M. Identification of domains for efficient Notch signaling activity in immobilized Notch ligand proteins. ***J Cell Biochem*** 118: 785-796, 2017

11-8. Nakata T, Shimizu H, Nagata S, Ito G, Fujii S, Suzuki K, Kawamoto A, Ishibashi F, Kuno R, Anzai S, Murano T, Mizutani T, Oshima S, Tsuchiya K, Nakamura T, **Hozumi K,** Watanabe M, Okamoto R. Indispensable role of Notch ligand-dependent signaling in the proliferation and stem cell niche maintenance of APC-deficient intestinal tumors.***Biochem Biophys Res Commun*** 482: 1296-1303, 2017

11-9. Nakata T, Shimizu H, Nagata S, Ito G, Fujii S, Suzuki K, Kawamoto A, Ishibashi F, Kuno R, Anzai S, Murano T, Mizutani T, Oshima S, Tsuchiya K, Nakamura T, **Hozumi K**, Watanabe M, Okamoto R. Data showing proliferation and differentiation of intestinal epithelial cells under targeted depletion of Notch ligands in mouse intestine. ***Data Brief*** 10: 551-556, 2017

11-10. Muguruma Y, **Hozumi K**, Warita H, Yahata T, Uno T, Ito M, Ando K. Maintenance of bone homeostasis by DLL1-mediated Notch signaling. ***J Cell Physiol*** 232: 2569-2580, 2017

11-11. Koga S, **Hozumi K**, Hirano K, Yazawa M, Terooatea T, Minoda A, Nagasawa T, Koyasu S, Moro K. Peripheral PDGFRa+gp38+ mesenchymal cells support the differentiation of fetal liver-derived ILC2. ***J Exp Med*** 215: 1609-1626, 2018

11-12. Morimoto J, Nishikawa Y, Kakimoto T, Furutani K, Kihara N, Matsumoto M, Tsuneyama K, Kozono Y, Kozono H, **Hozumi K**, Hosomichi K, Nishijima H, Matsumoto M. Aire controls in trans the production of medullary thymic epithelial cells expressing Ly-6C/Ly-6G. ***J Immunol*** 201: 3244-3257, 2018

11-13. Ishifune C, Tsukumo S, Maekawa Y, Hozumi K, Chung DH6, Motozono C, Yamasaki S, Nakano, Yasutomo K. Regulation of membrane phospholipid asymmetry by Notch-mediated flippase expression controls the number of intraepithelial TCRαβ+CD8αα+ T cells. ***PLoS Biol*** 17: e3000262, 2019

11-14. Yamamoto R, Xu Y, Ikeda S, Sumida K, Tanaka H, **Hozumi K**, Takaori-Kondo A, Minato N. Thymic Development of a Unique Bone Marrow-Resident Innate-like T Cell Subset with a Potent Innate Immune Function. ***J Immunol*** 201:167-177, 2019.

11-15. Imai J, Yahata T, Ichikawa H, Ibrahim AA, Yazawa M, Sumiyoshi H, Inagaki Y, Matsushima M, Suzuki T, Mine T, Ando K, Miyata T, **Hozumi K.** Inhibition of plasminogen activator inhibitor-1 attenuates against intestinal fibrosis in mice. ***Intestinal Res*** 2020 (in press) doi:10.5217/ir.2019.0003

11-16. Hirano KI, Suganami A, Tamura Y, Yagita H, Habu S, Kitagawa M, Sato T, **Hozumi K**. Delta-like 1 and Delta-like 4 differently require their extracellular domains for triggering Notch signaling in mice. ***eLife*** 9: e50979, 2020

（鬼塚真仁）

12-1. **Onizuka M**, Miyamura K, Miyamoto M, Ando K. Noninfectious pulmonary complications after stem cell transplantation and induction of an innate immune response. ***J Blood Disorders Transfusion*** 6: 1-6, 2015

12-2. Yakushijin K, Atsuta Y, Doki N, Yokota A, Kanamori H, Miyamoto T, Ohwada C, Miyamura K, Nawa Y, Kurokawa M, Mizuno I, Mori T, **Onizuka M**, Taguchi J, Ichinohe T, Yabe H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Fukuda T. Sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Incidence, risk factors and outcomes. ***Bone Marrow Transplant*** 51:403-409, 2015

12-3. Sato-Otsubo A, Nannya Y, Kashiwase, **Onizuka M**, Azuma F, Akatsuka Y, Ogino Y, Satake M, Sanada M, Chiba S, Saji H, Inoko H,Giulia C K, Yamamoto K, Morishima S, Morishima Y, Kodera Y, Sasazuki T, Ogawa S. Genome-wide surveillance of mismatched alleles for graft versus host disease in stem cell transplantation. ***Blood*** 126: 2752-2763, 2015

12-4. Motohashi K, Fujisawa S, **Onizuka M**, Kako S, Sakaida E, Shono K, Tatara R, Doki N, Mori T, Sakura, T, Aotsuka N, Fuji E, Tomita N, Kawai N, Saitoh T, Usuki K, Taguchi J, Watanabe R, Kobayashi S, Yano S, Kanamori H, Takahashi S, Okamoto S. Effect of the order of TBI and cyclophosphamide administration on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. ***Bone Marrow Transplant*** 50: 1476-1479, 2015

12-5. Nomoto H, Takami A, Espinoza J. L, Matsuo K, Mizuno S, **Onizuka M**, Kashiwase K, Morishima Y, Fukuda T, Kodera Y, Doki N, Miyamura K, Mori T, Nakao S, Ohtake S, Morishita E. A donor thrombomodulin gene variation predicts graft-versus-host disease development and mortality after bone marrow transplantation. ***Int J Hematol*** 102: 460-470, 2015

12-6. Amaki J, **Onizuka M**, Ohmachi K, Aoyama Y, Hara R, Ichiki A, Kawai H, Sato A, Miyamoto M, Toyosaki M, Machida S, Kojima M, Shirasugi Y, Kawada H, Ogawa Y , Ando K. Single nucleotide polymorphisms of cytarabine metabolic genes influence clinical outcome in acute myeloid leukemia patients receiving high-dose cytarabine therapy. ***Int J Hematol*** 101: 543-553, 2015

12-7. Shigematsu A, Ozawa Y, **Onizuka M**, Fujisawa S, Suzuki R, Atsuta Y, Hatanaka K, Masuko M, Ito T, Kobayashi N, Kato J, Miyamura K, Fukuda T, Morishima Y, Imamura M. A safety and efficacy study of medium-dose etoposide, cyclophosphamide and total body irradiation conditioning before allogeneic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia. ***Transplantation Direct*** 1: 1-7, 2015

12-8. Morishima Y, Kashiwase K, Matsuo K, Azuma F, Morishima S, **Onizuka M**, Yabe T, Murata M, Doki N, Eto T, Mori T, Miyamura K, Sao H, Ichinohe T, Saji H, Kato K, Atsuta Y, Kawa K, Kodera Y, and Sasazuki T, for the Japan Marrow Donor Program. Biological significance of HLA locus matching in unrelated donor bone marrow transplantation. ***Blood*** 125: 1189-1197, 2015

12-9. **Onizuka M**, Matsushita H, Machida S, Toyosaki M, Amaki J, Aoyama Y, Miyamoto M, Ando K. Bacterial pneumonia-induced consistent remission of severe immune

thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic cell transplantation. ***Internal Medicine*** 55: 179-183, 2016

12-10. Aoki J, Kanamori H, Tanaka M, Yamasaki S, Fukuda T, Ogawa H, Iwato K, Ohashi K, Okumura H, **Onizuka M**, Maesako Y, Teshima T, Kobayashi N, Morishima Y, Hirokawa M, Atsuta Y, Yano S, Takami A. Impact of age on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning in elderly patients with acute myeloid leukemia. ***Am J Hematol*** 91: 302-307, 2016

12-11. Uchino K, Mizuno S, Mizutani M, Horio T, Hanamura I, Luis JE, Matsuo K, **Onizuka M**, Kashiwase K, Morishima Y, Fukuda T, Kodera Y, Doki N, Miyamura K, Mori T, Mori T, Takami A. Toll-like receptor 1 variation increases the risk of transplant-related mortality in hematologic malignancies. ***Transplant Immunol*** 38: 60-66, 2016

12-12. Mori T, Koh H, Onishi Y, Kako S, **Onizuka M**, Kanamori H, Ozawa Y, Kato C, Iida H, Suzuki R, Ichinohe T, Kanda Y, Maeda T, Nakao S, Yamazaki H. Impact of cyclophosphamide dose of conditioning on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia from human leukocyte antigen-identical sibling. ***Int J Hematol*** 103: 461-468, 2016

12-13. Konuma T, Tsukada N, Kanda J, Uchida N, Ohno Y Miyakoshi S, Kanamori H, Hidaka M, Sakura T, **Onizuka M**, Kobayashi N, Sawa M, Eto T, Matsuhashi Y, Kato K, Ichinohe T, Atsuta Y, Miyamura K, Donor/Source Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell, Transplantation. Comparison of transplant outcomes from matched sibling bone marrow or peripheral blood stem cell and unrelated cord blood in patients 50 years or older. ***Am J Hematol*** 91: E284-E292, 2016

12-14. Yoshizato T, Nannya Y, Atsuta Y, Shiozawa Y, Iijima-Yamashita Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Suzuki H, Nagata Y, Sato Y, Kakiuchi N, Matsuo K, **Onizuka M**, Kataoka K, Chiba K, Tanaka H, Ueno H, Nakagawa MM, Przychodzen B, Haferlach C, Kern W, Aoki K, Itonaga H, Kanda Y, Mikkael A, Sekeres, Maciejewski JP, Haferlach T, Miyazaki Y, Horibe K, Sanada M, Miyano S, Makishima H, Ogawa S. Genetic abnormalities in myelodysplasia and secondary acute myeloid leukemia: impact on outcome of stem cell transplantation ***Blood*** 129: 2347-2358, 2017

12-15. Kako S, Kanda Y, Kato J, Yamamoto W, Kato S, **Onizuka M**, Yokota A, Tatara R, Yokoyama H, Hagihara M, Usuki K, Gotoh M, Watanabe R, Kawai N, Saitoh T, Kanamori H, Takahashi S, Okamoto S. The bridge treatment selected at the decision for transplantation did not affect the outcomes in patients with MDS. ***Hematol Oncol*** 35: 341-349. 2017

12-16. **Onizuka M**, Kojima M, Matsui K, Machida S, Toyosaki M, Aoyama Y, Kawai H, Amaki J, Hara R, Ichiki A, Ogawa Y, Kawada H, Nakamura N, Ando K. Successful treatment with low-dose nivolumab in refractory Hodgkin lymphoma after allogeneic stem cell transplantation. ***Int J Hematol*** 106:141-145, 2017

12-17. Machida S, **Onizuka M**, Toyosaki M, Aoyama Y, Kawai H, Amaki J, Hara R, Ichiki A, Ogawa Y, Kawada H, Ando K. Danaparoid reduces the incidence of hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. ***Bone Marrow Transplant*** 52:

307-309, 2017

12-18. Hara R, **Onizuka M**, Matsusita E, Kikkawa E, Nakamura Y, Matsushita H, Ohgiya D, Murayama H, Machida S, Ohmachi K, Shirasugi Y, Ogawa Y, Kawada H, Ando K. NKG2D gene polymorphisms are associated with disease control of chronic myeloid leukemia by dasatinib. ***Int J Hematol*** 106: 666-674, 2017

12-19. Tsuma-Kaneko M, Sawanobori M, Kawakami S, Uno T, Nakamura Y, **Onizuka M**, Ando K, Kawada H. Iron removal enhances vitamin C-induced apoptosis and growth inhibition of K-562 leukemic cells. ***Sci Rep*** 8: 17377, 2018

12-20. Harada Y, Nagata Y, Kihara R, Ishikawa Y, Asou N, Ohtake S, Miyawaki S, Sakura T, Ozawa Y, Usui N, Kanamori H, Ito Y, Imai K, Suehiro Y, Kobayashi S, Kitamura K, Sakaida E, **Onizuka M**, Takeshita A, Ishida F, Suzushima H, Ishizawa K, Naoe T, Matsumura I, Miyazaki Y, Ogawa S, Kiyoi H. Prognostic analysis according to the 2017 ELN risk stratification by genetics in adult acute myeloid leukemia patients treated in the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) AML201 study. ***Leuk Res*** 66: 20-27, 2018

12-21. Arai Y, Kondo T, Shigematsu A, Tanaka J, Ohashi K, Fukuda T, Hidaka M, Kobayashi N, Iwato K, Sakura T, **Onizuka M**, Ozawa Y, Eto T, Kurokawa M, Kahata K, Uchida N, Atsuta Y, Mizuta S, Kako S. Improved prognosis with additional medium-dose VP16 to CY/TBI in allogeneic transplantation for high risk ALL in adults. ***Am J Hematol*** 93: 47-57, 2018

12-22. Akahoshi Y, Mizuta S, Shimizu H, Uchida N, Fukuda T, Kanamori H, **Onizuka M**, Ozawa Y, Ohashi K, Ohta S, Eto T, Tanaka J, Atsuta Y, Kako S. Additional cytogenetic abnormalities with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia on allogeneic stem cell transplantation in the tyrosine kinase inhibitor era. ***Biol Blood Marrow Transplant*** 24: 2009-2016, 2018

12-23. Nomoto H, Takami A, Espinoza JL, **Onizuka M**, Kashiwase K, Morishima Y, Fukuda Takahiro, Kodera Yoshihisa, Doki Noriko, Miyamura Koichi, Mori Takehiko, Nakao Shinji and Morishita Eriko. Recipient ADAMTS13 single-nucleotide polymorphism predicts relapse after unrelated bone marrow transplantation for hematologic malignancy. ***Int J Mol Sci*** 20: 214, 2019

12-24. Atsuta Y, Kato S, Morishima Y, Ohashi K, Fukuda T, Ozawa Y, Eto T, Iwato K, Uchida N, Ota S, **Onizuka M**, Ichinohe T, Kanda J, Kanda Y. Comparison of HLA Allele Mismatch and Antigen Mismatch in Unrelated Bone Marrow Transplantation in Patients with Leukemia. ***Biol Blood Marrow Transplant*** 25: 436-442, 2019

12-25. Kurosawa S, Yamaguchi T, Oshima K, Yanagisawa A, Fukuda T, Kanamori H, Mori T, Takahashi S, Kondo T, Fujisawa S, Onishi Y, Yano S, **Onizuka M**, Kanda Y, Mizuno I, Taniguchi S, Yamashita T, Inamoto Y, Okamoto S, Atsuta Y. Employment status was highly associated with quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation, and the association may differ according to patient age and graft-versus-host disease status: analysis of a nationwide QOL survey. ***Bone Marrow Transplant*** 54: 611-615, 2019

12-26. Yokoyama H, Kanda J, Kato S, Kondo E, Maeda Y, Saji H, Takahashi S, **Onizuka M,** Onishi Y,Ozawa Y,Kanamori H, Ishikawa J, Ohno Y, Ichinohe T, Takanashi M, Kato Koji,

Atsuta Y, Kanda Y. Effects of HLA mismatch on cytomegalovirus reactivation in cord blood transplantation. ***Bone Marrow Transplant*** 54: 1004-1012, 2019

12-27. Fujiwara SI, Kanda J, Tatara R, Ogawa H, Fukuda T, Okumura H, Ohashi K, Iwato K, Ueda Y, Ishiyama K, Eto T, Matsuoka KI, Nakamae H, **Onizuka M**, Atsuta Y, Kanda Y. Clinical significance of low-dose total body irradiation in HLA-mismatched reduced-intensity stem cell transplantation. ***Bone Marrow Transplant*** 54: 1327-1336, 2019

12-28. Nakasone H, Tabuchi K, Uchida N, Ohno Y, Matsuhashi Y, Takahashi S, Onishi Y, **Onizuka M**, Kobayashi H, Fukuda T, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Yabe H, Kanda Y. Which is more important for the selection of cord blood units for haematopoietic cell transplantation: the number of CD34-positive cells or total nucleated cells? ***Br J Haematol*** 185: 166-169, 2019

12-29. Maeda Y, Ugai T, Kondo E, Ikegame K, Murata M, Uchida N Miyamoto T, Takahashi S, Ohashi K, Nakamae H, Fukuda T, **Onizuka M**, Eto T, Ota S, Hirokawa M, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda Y, and Kanda J. HLA discrepancy between graft and host rather than that graft and first donor impact the second transplant outcome. ***Haematologica*** 104: 1055-1061, 2019

12-30. Terakura S, **Onizuka M,** Fukumoto M, Kuwatsuka Y, Kohno A, Ozawa Y, Miyamura K, Inagaki Y, Sawa M, Atsuta Y, Suzuki R, Naoe T, Morishita Y, Murata M, Nagoya Blood Marrow Transplantation Group. Analysis of glutathione S-transferase and cytochrome P450 gene polymorphism in recipients of dose-adjusted busulfan-cyclophosphamide conditioning. ***Int J Hematol*** 111: 84-92, 2019

12-31. Tachibana T. Kanda J. Ishizaki T. Najima Y. Tanaka M. Doki N. Fujiwara S. I. Kimura S. I. **Onizuka M**. Takahashi S. Saito T. Mori T. Fujisawa S. Sakaida E. Matsumoto K. Aotsuka N. Goto M. Watanabe R. Shono K. Usuki K. Tsukada N. Kanamori H. Kanda Y. Okamoto S. Kanto Study Group for Cell Therapy. Prognostic index for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia who underwent hematopoietic cell transplantation: a KSGCT multicenter analysis. ***Leukemia*** 33: 2610-2618, 2019

12-32. Ishiyama K, Aoki J, Itonaga H, Uchida N, Takahashi S, Ohno Y, Matsuhashi Y, Sakura T, **Onizuka M**, Miyakoshi S, Takanashi M, Fukuda T, Atsuta Y, Nakao S, Miyazaki Y. Graft-versus-MDS effect after unrelated cord blood transplantation: a retrospective analysis of 752 patients registered at the Japanese Data Center for Hematopoietic Cell Transplantation. ***Blood Cancer J*** 9: 31, 2019

（小林広幸）

13-1. Takizawa S, Tanaka F, Nishiyama K, Hasegawa Y, Nagata E, Mizuma A, Yutani S, Nakayama T, **Kobayashi H**, Yanagimachi N, Okazaki T, Kitagawa K, CMB-NOW Study Investigators. Protocol for cerebral microbleeds during the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants or warfarin therapy in stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation (CMB-NOW) Study: Multisite Pilot Trial. ***J Stroke Cerebrovasc Dis*** 24: 2143-8, 2015

13-2. Komiyama T, Hirokawa T, Sato K, Oka A, Kamiguchi H, Nagata E, Sakura H, Otsuka K, **Kobayashi H**. Relationship between human evolution and neurally mediated syncope

disclosed by the polymorphic sites of the adrenergic receptor gene α2B-AR. ***PLoS One*** 10: e0120788, 2015

13-3. Komiyama T, Ogura A, Hirokawa T, Zhijing M, Kamiguchi H, Asai S, Miyachi H, **Kobayashi H**. Analysis to estimate genetic variations in the idarubicin-resistant derivative MOLT-3. ***Int J Mol Sci*** 18: E12, 2016

13-4. Kim H, Komiyama T, Inomoto C, Kamiguchi H, Kajiwara H, **Kobayashi H**, Nakamura N, Terachi T. Mutations in the mitochondrial ND1 gene are associated with postoperative prognosis of localized renal cell carcinoma. ***Int J Mol Sci*** 17: E2049, 2016

13-5. Mori Y, Kakuta T, Miyakogawa T, Takekoshi S, Yuzawa H, **Kobayashi H**, Kawakami A, Miyata T, Fukagawa M. Effect of scavenging circulating reactive carbonyls by oral pyridoxamine in uremic rats on peritoneal dialysis. ***Ther Apher Dial*** 20: 645-654, 2016

13-6. Kakuta T, Komaba H, Takagi N, Takahashi Y, Suzuki H, Hyodo T, Nagaoka M, Tanaka R, Iwao S, Ishida M, **Kobayashi H**, Saito A, Fukagawa M. A prospective multicenter randomized controlled study on interleukin-6 removal and induction by a new hemodialyzer with improved biocompatibility in hemodialysis patients: A pilot study. ***Ther Apher Dial*** 20: 569-578, 2016

13-7. Masuda R, Kijima H, Nito M, Wada A, Matsuzaki T, Ikoma Y, Nakazato K, Masuda D, Tanaka M, **Kobayashi H**, Inokuchi S, Iwazaki M. Lymphatic invasion is a significant indicator of poor patient prognosis in lung squamous cell carcinoma. ***Mol Med Rep*** 15: 2067-2073, 2017

13-8. Komiyama T, Ogura A, Kajiwara T, Okada Y, **Kobayashi H**. Analysis of candidate idarubicin drug resistance genes in MOLT-3 cells using exome nuclear DNA. ***Genes (Basel)*** 9: pii E390, 2018

13-9. Kim H, Inomoto C, Uchida T, Furuya H, Komiyama T, Kajiwara H, **Kobayashi H**, Nakamura N, Miyajima A. Verification of the International Society of Urological Pathology recommendations in Japanese patients with clear cell renal cell carcinoma. ***Int J Oncol*** 52: 1139-1148, 2018

13-10. Kim H, Komiyama T, Nitta M, Kawamura Y, Hasegawa M, Shoji S, Orihashi Y, Inomoto C, Kajiwara H, Nakamura N, **Kobayashi H**, Miyajima A. D-loop Mutations in Renal Cell Carcinoma Improve Predictive Accuracy for Cancer-Related Death by Integrating with Mutations in the NADH Dehydrogenase Subunit 1 Gene. ***Genes (Basel)*** 10 (12): pii E998, 2019

13-11. Kim H, Inomoto C, Uchida T, Kajiwara H, Komiyama T, **Kobayashi H**, Nakamura N, Miyajima A. Impact of rhabdoid differentiation on postoperative outcome for patients with N0M0 renal cell carcinoma. ***Urol Oncol*** 37: 711-720, 2019

13-12. Yokoyama M, Mizuma A, Terao T, Tanaka F, Nishiyama K, Hasegawa Y, Nagata E, Nogawa S, **Kobayashi H**, Yanagimachi N, Okazaki T, Kitagawa K, Takizawa S; CMB-NOW Study Investigators. Effectiveness of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin for preventing further cerebral microbleeds in acute ischemic stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation and at least one microbleed: CMB-NOW Multisite Pilot Trial. ***J Stroke Cerebrovasc Dis*** 28: 1918-1925, 2019

13-13. Komiyama T, Nagata E, Hashida T, Sakama S, Ayabe K, Kamiguchi H, Sasaki A, Yoshioka K, **Kobayashi H.** Neurally mediated syncope diagnosis based on adenylate cyclase activity in Japanese patients. ***PLoS One*** 14: e0214733, 2019

【総説】

（深川雅史）

110-1. Kazama JJ, Matsuo K, Iwasaki Y, **Fukagawa M**. Chronic kidney disease and bone metabolism. ***J Bone Miner Metab*** 33: 245-252, 2015

110-2. Hirukawa T, Kakuta T, Nakamura M, **Fukagawa M**. Mineral and bone disorders in kidney transplant recipets: Reversible, irreversible and de novo abnormallyties. ***Clin Exp Nephrol*** 19: 543-555, 2015

110-3. Komaba H, **Fukagawa M**. Cinacalcet and clinical outcomes in dialysis. ***Seminars in Dialysis*** 28: 594-603, 2015

110-4. Komaba H, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, **Fukagawa M**. Parathyroidectomy: better late than never: The Authors Reply, letter to the editor. ***Kidney Int*** 88: 637-638, 2015

110-5. Komaba H, Kakuta T, **Fukagawa M**. Management of secondary hyperparathyroidism: how and why? ***Clin Exp Nephrol*** 21(Suppl 1): 37-45, 2017

110-6. Hamano N, Komaba H, **Fukagawa M**. Etelcalcetide for the treatment of secondary hyperparathyroidism. ***Expert Opin Pharmacother*** 18: 529-534, 2017

110-7. Iwasaki Y, Kazama JJ, **Fukagawa M**. Molecular abnormalities underlying bone fragility in chronic kidney disease. ***Bio Med Res Int***. 2017; 3485785, 2017

110-8. Komaba H, Nakamura M, **Fukagawa M**. Resurgence of parathyroidectomy: Evidence and outcomes. ***Curr Opin Nephrol Hypertens*** 26: 243-249, 2017

110-9. Ketteler M, Block Ga, Evenepoel P, **Fukagawa M**, Herzog CA, MaCann L, Moe SM, Shroff R, Tonelli MA, Toussaint ND, Velvloet MG, Leonard MB. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. ***Kidney Int*** 92: 26-36, 2017

110-10. **Fukagawa M**, Komaba H. Chronic kidney disease - mineral and bone disorder in Asia. ***Kidney Dis*** 3: 1-7, 2017

110-11. Hamano N, Komaba H, **Fukagawa M**. Magnesium as a new player in CKD: too little is as bad as too much? ***Kidney Int*** 92: 1034-1036, 2017

110-12. Yamamoto S, **Fukagawa M**. Uremic toxicity and bone in CKD. ***J Nephrol*** 30: 623-627, 2017

110-13. Kakuta T, Ishida M, **Fukagawa M**. Critical governance issue of parathyroid hormone assays and its selection in the management of chronic kidney disease mineral and bone disorders. ***Ther Aphr Dial*** 22: 220-228, 2018

110-14. Tanaka M, Komaba H, **Fukagawa M**. Emerging association between parathyroid hormone and anemia in hemodialysis patients. ***Ther Aphr Dial*** 22: 242-245, 2018

110-15. Komaba H, **Fukagawa M**. Secondary hyperparathyroidism and protein-energy wasting in end-stage renal disease. ***Ther Apher Dial*** 22: 246-250, 2018

110-16. Fujii H, Goto S, **Fukagawa M**. Role of uremic toxins for kidney, cardiovascular, and bone dysfuntion. ***Toxins (Basel)*** 10: pii E202, 2018

110-17. Iwasaki Y, Yamato H, **Fukagawa M**. TGF-beta signaling in bone with chronic kidney disease. ***Int J Mol Sci*** 19: pii E2352, 2018

110-18. Wang A Y-M, Akizawa T, Bayanandan S, Hamano T, Liew A, Lu K-C, Lumlertgul D, Oh K-H, Zhao M-H, Fung S K-S, Obi Y, Sumida K, Choong L, Go BL, Hao C-M, Kwon Y-J, Trang D-C, Zuo L, Wheeler DC, Tsukamoto Y, **Fukagawa M**. Kidney Disease Improve Global Outcomes (KDIGO 2017 Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update Implementation Summit Conference Report. ***Kidney Int Rep*** 4: 1523-1537, 2019

110-19. Akizawa T, Ikejiri K, Kondo Y, Endo Y, **Fukagawa M**. Evocalcet, a new oral calcimietic for dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. ***Ther Aphr Dial*** (in press)

＜図書＞

＜テーマ1＞

（紙谷聡英）

201-1. Yanagida A, Nakauchi H, **Kamiya A**. Generation and in vitro expansion of hepatic progenitor cells from human iPS cells. In: Methods Mol Biol, “iPS Cells: Generation Characterization and Differentiation –Methods and Protocols”, Andras Nagy (ed) 1357: pp.295-310, 2016

201-2. 紙谷聡英. ヒトiPS細胞から肝細胞への分化誘導. iPS細胞の安全・高品質な作製技術、技術情報協会編、2016

201-3. **Kamiya A**, Chikada H. Characteristics of hepatic progenitor cells during liver development and regeneration. In: Stem Cells in Clinical Applications, “Liver, Lung and Heart Regeneration”, Phuc Van Pham (ed), pp.3-13, 2017

201-4. **Kamiya A**, Anzai K, Tsuruya K, Chikada H. Culture system of bile duct-like cystic structures derived from human-inducible pluripotent stem cells. In: Methods Mol Biol. “Hepatic Stem Cells” (edited by Tanimizu N.) 1905, pp.143-153, 2019

201-5. Kakinuma S, **Kamiya A**. A rodent model for cell transplantation of hepatic progenitor cells. In: Methods Mol Biol. “Hepatic Stem Cells” (edited by Tanimizu N.) 1905, pp.211-219, 2019

（大塚正人）

202-1. Gurumurthy CB, Quadros R, Sato M, Mashimo T, Lloyd KCK, **Ohtsuka M**. CRISPR/Cas9 and the Paradigm Shift in Mouse Genome Manipulation Technologies. In: Genome Editing, Turksen K (ed), Springer International Publishing, pp. 65-77, 2016

202-2. 大塚正人、三浦浩美. PITT 法によるターゲットトランスジェニックマウス作製. 動物／疾患モデルの作製技術・病態解析・評価手法、技術情報協会編、2017

（浅野浩一郎）

203-1. **浅野浩一郎**. 気管支喘息. 臨床検査のガイドライン JSLM2015、日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会編集、日本臨床検査医学会、pp.242-246, 2015

203-2. 松坂雅子、**浅野浩一郎**. 気管支喘息とバイオマーカー. Annual Review 2016 呼吸器、永井厚志・巽浩一郎・桑野和善・高橋和久編集、中外医学社、pp.92-97, 2015

203-3. **浅野浩一郎**. モノクローナル抗体. 呼吸器疾患–最新の薬物療法-、 2.感染症・免疫アレルギー・びまん性肺疾患ほか気管支喘息、川名明彦・江口研二編集、克誠堂出版、pp.102-107, 2017

203-4. **浅野浩一郎**. 自然リンパ球. 呼吸器疾患診断治療アプローチ 気管支喘息、三嶋理晃総編集、井上博雅専門編集、中山書店、pp.52-57, 2017

203-5. **浅野浩一郎**、蛇澤 晶. アレルギー性気管支肺アスペルギルス症. 呼吸器疾患 Clinical-Radiological-Pathological アプローチ、藤田次郎・大脇祐治編、南江堂、pp.173-177, 2017

203-6. **浅野浩一郎**. 気管支喘息 モノクローナル抗体呼吸器疾患 –最新の薬物療法- 2.感染症・免疫アレルギー・びまん性肺疾患ほか 川名明彦、江口研二編集、克誠堂出版、pp.102-107, 2017

203-7. **浅野浩一郎**、蛇 澤晶. アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、呼吸器疾患 Clinical-Radiological-Pathological アプローチ 藤田次郎、大脇祐治編集、南江堂、pp.173-177, 2017

203-8. **浅野浩一郎**. 自然リンパ球、呼吸器疾患診断治療アプローチ 気管支喘息 三嶋理晃総編集、井上博雅専門編集、中山書店、pp.52-57, 2017

203-9. **浅野浩一郎**. 喘息と環境因子、最新医学別冊 診断と治療の ABC 喘息 新実彰男企画、最新医学社、pp.41-48, 2018

203-10. 竹内友恵、滝口寛人、**浅野浩一郎**. 非喫煙者 COPD、最新医学別冊 診断と治療の ABC 慢性閉塞性肺疾患(COPD) 平田一人企画、最新医学社、pp.228-229, 2018

203-11. **浅野浩一郎**. 判定基準/フローチャート 成人～高齢者、難治性喘息診断と治療の手引き 2019、日本呼吸器学会難治性喘息診断と治療の手引き 2019 作成委員会、pp.40-44, 2018

203-12. **Asano K**. Group 2 innate lymphoid cells and asthma. In: Advances in asthma. Pathophysiology, diagnosis and treatment. Edited by A. Yokoyama. Springer, pp.15-25, 2019

203-13. **浅野浩一郎**、友松克允、新美京子、端山直樹. 呼吸器疾患薬剤ガイド 頼れる「かかりつけ薬剤師になる」. 深川雅史監修、豊田雅夫編集、金芳堂、pp.80-87, 2019

203-14. **浅野浩一郎**. 呼吸器疾患 アレルギー性気管支肺真菌症(ABPM). 最新の治療 2019-2020 門田淳一、弦間昭彦、西岡安彦編集、南江堂、pp.340-342, 2019

203-15. アレルギー性気管支肺真菌症の診療の手引き. アレルギー性気管支肺真菌症研究班編集、医学書院、2019

203-16. **浅野浩一郎**. アレルギー性気管支肺真菌症(ABPM). 内科学書 改訂第9版 南学正臣総編集、中山書店、pp.472-473, 2019

203-17. **浅野浩一郎**. アレルギー性気管支肺真菌症の診断と治療. 医学のあゆみBOOKS トータルアプローチ アレルギー診療 重要基礎知識40 永田真編集、医歯薬出版株式会社、pp.110-114, 2019

＜テーマ2＞

（稲垣　豊）

205-1. 稲垣　豊. 肝線維化研究の進歩と治療の展望. 日本肝臓学会 50 年のあゆみ.（日本肝臓学会編）、大村印刷、東京、2015、p.175−181

（竹腰　進）

206-1. 竹腰　進. Immunoblotting 法の基礎と応用. 組織細胞化学、日本組織細胞化学会編、中西印刷、京都、pp.99-109, 2015

206-2. 竹腰　進、北谷佳那恵. Immunoblotting 法の基礎と応用. 組織細胞化学 2017、 日本組織細胞化学会編、中西印刷、京都、pp.147-157, 2017

（石井恭正）

207-1. Ishii N, **Ishii T**, Hartman PS. Oxidative Stress and *C. elegans* Models. In: Aging Mechanisms - Longevity, Metabolism, and Brain Aging, Chapter 7 (eBook), 2015

207-2. Yanase S, **Ishii T**, Yasuda K, Ishii N. Metabolic biomarkers in nematode *C. elegans* during aging. In: Reviews on Biomarker Studies of Metabolism-Related Disorders, Advances in Experimental Medicine and Biology 1134, Guest PC (ed.), Springer nature Switzerland AG, pp.163-175, 2019

＜テーマ3＞

（深川雅史）

210-1. 中川洋佑、深川雅史. カルシウム(Ca)異常. 電解質の異常、山縣邦弘・南学正臣編、腎疾患・透析　最新の治療 2017-2019、南江堂、pp.76-78, 2017

210-2. 深川雅史. I. リン代謝とリン毒性、1) CKD におけるミネラル代謝異常の病態. 秋葉隆・秋澤忠男編、医学図書出版、pp.11-14, 2017

210-3. 深川雅史. 腎疾患　最近の動向,福井次矢, 高木誠, 小室一成総編集（深川雅史：腎疾患責任編集）、今日の治療指針 2018 年版、医学書院、pp.574-575, 2018

210-4. 深川雅史. 二次性副甲状腺機能亢進症、日本内分泌学会編集、内分泌代謝科専門医研修ガイドブック、診断と治療社、pp.352-354, 2018

210-5. 深川雅史　監修、鈴木敦詞　編集：こんな時どうすれば！？内分泌・脂質・尿酸コンサルタント、金芳堂、2018

210-6. 深川雅史：エテルカルセチドによる SHPT 治療の期待と課題、秋葉隆、秋澤忠男編集、透析療法ネクスト XXIV、医学図書出版, pp.99-101, 2018

210-7. 田中寿絵、深川雅史：ペントシジン、加藤明彦編著、いまさら訊けない透析患者の検査値のみかた、考え方　Ver.2、中外医学社、pp.170-174, 2018

210-8. 日本腎臓学会　編集　（編集委員として参加）：エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018, 東京医学社, 2018

210-9. 斎藤仁通、豊田雅夫、深川雅史：慢性腎臓病、糖尿病と骨粗鬆症：治療薬を考える、井上大輔編集、日本医事新報社、pp.63-72, 2018

210-10. 深川雅史　監修. 濱野高行、藤井秀毅、風間順一郎編、CKD-MBD 3rd Edition, 日

本メディカルセンター、東京、2018

210-11. 深川雅史：広がりゆく CKD-MBD という概念、深川雅史監修、濱野高行、藤井秀毅、風間順一郎編、CKD-MBD 3rd Edition, 日本メディカルセンター、pp.19-22, 2018

210-12. 濱野直人、深川雅史：シナカルセト塩酸塩（エボカルセト含む）、深川雅史監修、濱野高行、藤井秀毅、風間順一郎編、CKD-MBD 3rd Edition, 日本メディカルセンター、pp.252-255, 2018

210-13. 深川雅史：腎外合併症対策の実際-CKD-MBD 診療の実際、山縣邦弘、岡田浩一、斎藤知栄編集、腎臓専門医のための CKD 診療 Q&A、東京医学社、pp.153, 2018

210-14. 川地惇朗、駒場大峰、深川雅史：慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常(CKD-MBD)、別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ No2, 内分泌症候群（第3版）pp.412-416, 日本臨床社,2018

210-15. 深川雅史：透析患者の検査を意義あるものとするために、深川雅史監修、花房規男、鶴屋和彦、駒場大峰編集、透析患者の検査値の読み方 第4版、日本メディカルセンター、pp.16-18, 2018

210-16. 中川洋佑、深川雅史：腎疾患治療薬、福井次矢監修、小松康宏、渡邊裕司編集、Pocket Drugs 2019、医学書院、pp.316-328, 2019

210-17. 深川雅史：腎疾患 最近の動向,福井次矢, 高木誠, 小室一成総編集（深川雅史：腎疾患責任編集）, 今日の治療指針 2019 年版, 医学書院, pp.586-587, 2019

210-18. 小泉賢洋, 深川雅史：血液ガス分析の評価の進め方, 高久史麿監修, 黒川清, 春日雅人, 北村聖編集, 臨床検査データブック 2019-2020, 医学書院, pp.210-212,2019

210-19. 小泉賢洋, 深川雅史：血漿 HCO3 濃度, 高久史麿監修, 黒川清, 春日雅人, 北村聖編集, 臨床検査データブック 2019-2020, 医学書院, pp.212-214, 2019

210-20. 小泉賢洋, 深川雅史：動脈血 CO2 分圧, 高久史麿監修, 黒川清, 春日雅人, 北村聖編集, 臨床検査データブック 2019-2020, 医学書院, pp.214-216, 2019

210-21. 小泉賢洋, 深川雅史：動脈血 O2 分圧, 高久史麿監修, 黒川清, 春日雅人, 北村聖編集, 臨床検査データブック 2019-2020, 医学書院, pp.215-216, 2019

210-22. 小泉賢洋, 深川雅史：動脈血 pH, 高久史麿監修, 黒川清, 春日雅人, 北村聖編集, 臨床検査データブック 2019-2020, 医学書院, pp.216-217, 2019

210-23. 深川雅史 編著：やさしい腎臓病患者のための骨・ミネラル代謝の自己管理～保存期・透析期から移植期まで～ 改訂3版、医薬ジャーナル社、2019

210-24. 深川雅史 監修、豊田雅夫 編集：頼れる「かかりつけ薬剤師」になる！金芳堂、2019

210-25. 金井厳太、深川雅史：CKD-MBD,平田結喜緒監修、竹内靖博、杉本利嗣、成瀬光栄編集、副甲状腺・骨代謝疾患診療マニュアル 改訂第2飯、診断と治療社、2019

210-26. 中川洋佑、濱野直人、駒場大峰、深川雅史：副甲状腺、カルシウム、リン代謝の障害、國分眞一朗、中山智祥 監訳 ハマー＆マクフィー 疾患の病態生理-臨床医学入門原書7版、pp.509-544、丸善出版、2019

210-27. 深川雅史：腎の構造と機能 総論、部門編集 深川雅史、総編集 南学正臣：内科学書 改訂第9販、pp.396、中山書店、2019

210-28. 深川雅史：CKD-MBD 管理の進歩―日本発エボカルセトへの期待と展望―、秋葉隆, 秋澤忠男編, 透析療法ネクスト XXVI, pp.113-116, 医学図書出版, 2019

210-29. 中川洋佑、深川雅史:腎疾患治療薬、福井次矢監修、小松康宏、渡邊裕司編集、Pocket Drugs 2020、医学書院、pp.320-332, 2020

210-30. 深川雅史:腎疾患 最近の動向,福井次矢, 高木誠, 小室一成総編集(深川雅史:腎疾患責任編集), 今日の治療指針 2020 年版, 医学書院, pp.592-593, 2020

(穂積勝人)

211-1. **Hozumi K**. Notch ligands for lymphocyte development. Notch Signaling, Springer Nature Singapore Pte Ltd, pp. 2017

＜学会発表＞ (シンポジウム等の主題発表ならびに招待講演から抜粋)

＜テーマ1＞

【主題発表】

(紙谷聡英)

301-1. 紙谷 聡英、鶴谷 康太、近田 裕美. ヒト多能性幹細胞由来肝前駆細胞の誘導と性状解析, シンポジウム1「肝再生の update」, 第 22 回肝細胞研究会, 2015 年 6 月 4 日、米子

(大塚正人)

302-1. **Ohtsuka M**, Miura H and Sato M. GONAD. Workshop in 14th Transgenic Technology Meeting, 2017. 9.28 – 10. 1, Salt Lake City, UT

302-2. **Ohtsuka M**, Sato M. GONAD. Workshop in Mouse Genome Engineering in EMBO Practical Course, July 17-18, 2017, Dresden, Germany

302-3. **Ohtsuka M**, i-GONAD: A method for genome editing rodents without ex vivo handling of embryos. New Frontiers in CRISPR-based Gene Editing (Part of the 25th International Molecular Medicine Tri-Conference), San Francisco, CA, February 15-16, 2018

302-4. 大塚正人. 胚の体外操作を要しないゲノム編集動物作製法 GONAD の開発と応用. R-GUT2018 シンポジウム/応用動物科学セミナー「発生工学・ゲノム編集による遺伝子組換え動物作出と栄養学研究への応用」、2018 年 11 月 9 日、東京大学

302-5. **Ohtsuka M**, i-GONAD: a simple method to generate genome-edited mice without ex vivo handling of embryos. Workshop in 15th Transgenic Technology Meeting, 2019. 4.12, Kobe RIKEN

302-6. 大塚正人. 胚操作を要せずにゲノム編集動物を作製可能な新手法「GONAD」の開発と応用. 第 60 回日本生化学中国・四国支部例会. シンポジウム 2019 年 5 月 17 日、山口大学

302-7. **Ohtsuka M**, i-GONAD: ex vivo manipulation-free method to create genome-edited animals. Workshop in Mouse Genome Engineering in EMBO Practical Course, September 2, 2019, Dresden, Germany

302-8. 大塚正人. 自分で作るゲノム編集動物. 日本遺伝学会第 91 回大会、2019 年 9 月 11 日、福井大学

302-9. 大塚正人. マウス i-GONAD 法の開発と最適化、および今後の課題. 第 42 回日本分

子生物学会年会 フォーラム 胚の培養や移植いらずのゲノム編集動物作製法 i-GONAD の現状と将来. 第 42 回日本分子生物学会年会. 2019 年 12 月 5 日、福岡

（浅野浩一郎）

303-1. 浅野浩一郎. 重症喘息のバイオマーカーと個別化医療. シンポジウム「個別化治療に向けた呼吸器疾患バイオマーカーの現状と未来」、第55回日本呼吸器学会学術講演会、2015年4月17日、大阪

303-2. **Asano K**. Symposium. Clinical phenotypes and molecular mechanisms of severe asthma. XXIV World Allergy Congress. 2015. 10. 1, Seoul, Korea

303-3. **Asano K**. Invited lecture. Clinical phenotypes and molecular mechanisms of severe asthma. 121st Spring Congress of Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. 2016. 4. 16, Seoul, Korea

303-4. **Asano K**. Severe asthma: Lessons learned from global studies. Joint ATS/ERS/JRS symposium on severe asthma, American Thoracic Society International Conference, 2016. 5. 15, San Francisco, CA

303-5. **Asano K**. Asthma-COPD overlap syndrome. EAACI symposium: Key updates and emerging trends, Joint Congress of Asia Pacific Association of Allergy, Asthma, and Clinical Immunology (APAAACI) and Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respirology, and Immunology (APAPARI) 2016, 2016. 10. 18, Kuala Lumpur, Malaysia

303-6. 浅野浩一郎. 経皮感作と喘息. シンポジウム「バリア機能とアレルギー」、第3回日本アレルギー学会総合アレルギー講習会、2016年12月、横浜

303-7. 浅野浩一郎. 特別講演　真菌と気道アレルギー　第57回日本呼吸器学会学術講演会、2017年4月、東京

303-8　**Asano K.** Clinical characteristics of allergic bronchopulmonary mycosis/aspergillosis in Japan. East Asia Allergy Symposium 2017, 2017. 6. 16, Tokyo

303-9　浅野浩一郎. 病態生理の最新の知見　シンポジウム「成人喘息の基本知識から最新情報まで」、第4回総合アレルギー講習会、2017年12月、横浜

303-10　浅野浩一郎. 2型炎症反応関連分子・脂質メディエータの標的薬　シンポジウム「アレルギー疾患の治療薬最前線」 第4回総合アレルギー講習会、2017年12月、横浜

303-11　小熊　剛、浅野浩一郎. アレルギー性気管支肺真菌症（ABPM）の臨床　～全国調査の結果を踏まえて～　シンポジウム「アレルギー性気管支肺真菌症」 第37回日本画像医学会、2018年2月、東京

（住吉秀明）

304-1. 住吉秀明、柳川享世、稲垣　豊. 肝前駆細胞の動員・増殖を促す新規分子を用いた線維肝に対する再生治療戦略. ワークショップ2「臨床応用を見据えた肝再生医学・線維化研究の新展開」、第102回日本消化器病学会総会、2016年4月22日、東京

304-2. 住吉秀明、稲垣　豊. ミズクラゲ由来コラーゲンを用いた、優れた皮膚再生をもたらす人工真皮の開発. シンポジウム「真皮マトリックスへの多面的アプローチによる病態解明」、第48回日本結合組織学会学術大会、2016年6月24日、長崎

304-3. 住吉秀明、中尾祥絵、柳川享世、中野泰博、岡村陽介、川口　章、遠藤　整、稲垣豊. ミズクラゲ成分の表皮角化細胞に対する生物学的効果の検証. シンポジウム1「バイオマテリアルとしてのコラーゲン」、第51回日本結合組織学会学術大会、2019年5月31

日、東京

【招待講演】

（紙谷聡英）

401-1. 紙谷 聡英. ヒト iPS 細胞を用いた疾患モデル作製とその評価. 技術協会セミナー「疾患特異的 iPS 細胞の作製・分化誘導法と創薬応用」、2015 年 6 月 12 日、東京

401-2. 紙谷聡英. 肝発生過程の解析および再生医学への応用. 長崎大学医歯薬学総合研究科・大学院セミナー、2017 年 1 月 12 日、長崎

401-3. 紙谷聡英. ヒト多能性幹細胞を用いた肝臓疾患の新規治療・解析系の構築. 国立成育医療研究センターセミナー、2017 年 8 月 16 日、東京

（大塚正人）

402-1. **Ohtsuka M**. Development of novel mouse genome engineering tools: GONAD and Easy (Isi)-CRISPR, Seminarin Centre de Recherche –Institut Curie, 2016. 3.25. Orsay, France

402-2. 大塚正人、高橋 剛、三浦 浩美、和田 健太、佐藤 正宏. GONAD 法：採卵、顕微注入、胚移植のステップが不要なゲノム編集マウス作製法. 第 39 回日本分子生物学会年会（BMB2016）、2016 年 11 月 30 日－12 月 2 日、横浜

402-3. **Ohtsuka M**. Generation of knockdown mice using PITT and Easi-CRISPR. MicroRNAs/Noncoding & Genome Engineering/Editing and Europe-2016, Peterhouse University of Cambridge, 2016.11.1-2, Cambridge, UK

402-4. 大塚正人. GONAD 法：*ex vivo* 胚操作を要しないゲノム編集動物作製法. SKIP × 幹細胞若手の会 Symposium 2016 - Integrative Stem Cell Biology for Regenerative Medicine -、2016 年 9 月 30 日、東京

402-5. 大塚正人. GONAD: *ex vivo* 胚操作を要しないゲノム編集マウス作製手法. 第 40 回日本分子生物学会年会 ランチョンセミナー、2017 年 12 月 7 日、神戸

402-6. **Ohtsuka M**. GONAD; a novel genome engineering method. Scientific Talk in the TT2017 Workshop, 2017. 9.29, Salt Lake City, UT

402-7. 大塚正人. 新規ゲノム編集マウス作製法：Easi-CRISPR 法と GONAD 法. 理研 BRC セミナー、2017 年 9 月 8 日、つくば

402-8. 大塚正人. 新規ゲノム編集マウス作製法：Easi-CRISPR と GONAD. 国立成育医療センター研究所特別セミナー、2017年8月24日、東京

402-9. 大塚正人. 遺伝子改変マウス作製の簡便化を実現する新しい手法：GONAD（Genome-editing via Oviductal Nucleic Acids Delivery）法. 徳島大学「ゲノム編集事業」キックオフシンポジウム 「ゲノム編集によって人類の様々な問題の解決」、2017年8月2日、徳島

402-10. **Ohtsuka M**. GONAD: a simple method to generate genome-edited mice without *ex vivo* handling of embryos. Scientific Talk in Mouse genome engineering in EMBO Practical Course, 2017. 7.17, Dresden, Germany

402-11. 大塚正人. 新規遺伝子改変マウス作製方法：PITT, Easi-CRISPR, GONAD. 2017 年 11 月 12 日、第3回川島カンファレンス、内藤記念くすり博物館、岐阜県各務原市

402-12. 大塚正人. 新規ゲノム編集動物作製法:Easi-CRISPR 法と GONAD 法. 2017 年 12 月 27 日、東北大学
402-13. 大塚正人. ex vivo 胚操作が不要なゲノム編集動物作製法「GONAD」の開発とラットへの応用を目指して. 2018 年 1 月 22 日、第 11 回ラットリソースリサーチ研究会、京都大学
402-14. **Ohtsuka M**. Easi-CRISPR and GONAD: novel animal genome engineering tools. PBS Seminar, University of Georgia, College of Pharmacy, September 12, 2018
402-15. 大塚正人. ex vivo 胚操作が不要なゲノム編集動物作製法「GONAD」の開発と応用. 2019 年 1 月 10 日、奈良県立医科大学
402-16. 大塚正人. 胚の体外操作を必要としないゲノム編集動物作製法:i-GONAD. 2019 年 1 月 21 日、第 13 回 実験動物センター・リサーチコアセンタージョイントセミナー、東京医科歯科大学
402-17. 大塚正人. 遺伝子操作技術の現状と未来展望. 2019 年 1 月 28 日、中部大学、生命健康科学研究所、ライフサイエンスセミナー
402-18. 大塚正人. 体外での胚操作がいらないゲノム編集動物作製法 i-GONAD の最適化. 第 66 回日本実験動物学会総会. ランチョンセミナー、2019 年 5 月 16 日、博多
402-19. 大塚正人. 自分で作るゲノム編集マウス. ゲノム編集ミーティング「新しいゲノム編集技術によるヒト疾患モデルマウスの効率的作製」. 2019 年 7 月 12 日、明治大学
402-20. 大塚正人. i-GONAD:胚の体外操作を要しないゲノム編集動物作製法. ヒト疾患モデル研究センター／生命医科学研究所合同セミナー. 2019 年 7 月 16 日、東京理科大学
402-21. 大塚正人. i-GONAD : 胚培養や移植いらずのゲノム編集動物作製法. 神戸大学「実験動物に感謝する集い」. 2019 年 9 月 27 日、神戸大学
402-22. 大塚正人. i-GONAD:体外での胚操作を要しないゲノム編集動物作製法. 基礎生物学研究所 新規モデル生物開発センター トレーニングコース『新規モデル生物のマイクロインジェクション技術講習会』 2020 年 1 月 17 日、基礎生物学研究所

(浅野浩一郎)

403-1. 浅野浩一郎. 教育セミナー 喘息における吸入ステロイド治療 ーピットフォールと限界ー 第109回臨床呼吸生理研究会学術集会、2015年6月、東京
403-2. 浅野浩一郎. 気道過敏性. 第55回臨床呼吸機能講習会、日本呼吸器学会、2015年8月、福岡
403-3. 浅野浩一郎. ランチョンセミナー 重症喘息とは何か？～定義、病型、治療戦略～ 第55回臨床呼吸機能講習会、日本呼吸器学会、2015年8月、福岡
403-4. 浅野浩一郎. 真菌に対する気道の生体応答～アレルギー性気管支肺アスペルギルス症との関連～ 第79回東海呼吸器感染症研究会、2015年9月、名古屋
403-5. 浅野浩一郎. 重症喘息の病型と免疫病態. Saitama Allergy Workshop 第5回学術講演会、2015年10月、川越
403-6. 浅野浩一郎. 気管支喘息診療の進歩. 神奈川内科医学会 第40回臨床医学研修講座、2015年10月、平塚
403-7. 浅野浩一郎. 重症喘息と関連病態について. 第30回山口県呼吸器セミナー、2015年11月、山口
403-8. 浅野浩一郎. 呼吸機能検査はいつ、どう使うのか？ 第260回神奈川県肺癌・呼吸器

研究会、2015年11月、横浜
403-9. 浅野浩一郎. 気管支喘息の新規バイオマーカー　ペリオスチン. 第12回呼吸器バイオマーカー研究会、2015年11月、東京
403-10. 浅野浩一郎. 重症喘息の病型と免疫病態. 第18回北関東内科セミナー、2016年2月、前橋
403-11. 浅野浩一郎. 教育講演　スキンケアと喘息. 第115回日本皮膚科学会総会、2016年6月、京都
403-12. 浅野浩一郎. 重症喘息の最新治療. 日本内科学会関東支部第54回生涯教育講演会、2016年7月、東京
403-13. 浅野浩一郎. 気道過敏性. 第56回臨床呼吸機能講習会、日本呼吸器学会、2016年8月、岡山
403-14. 浅野浩一郎. COPDの治療と管理. 東京都健康づくり推進指導者育成研修会、2016年11月、東京
403-15. 浅野浩一郎. 特別講演　真菌と気道アレルギー. 第57回日本呼吸器学会学術講演会、2017年4月23日、東京
403-16. 浅野浩一郎. 教育講演　重症喘息と診断する前に～新しい定義と病型分類～. 平成30年度日本内科学会生涯教育講演会、2018年6月、大阪
403-17. 浅野浩一郎. 教育講演　環境真菌とアレルギー性気道疾患. 日本職業・環境アレルギー学会、2018年7月、横浜
403-18. 浅野浩一郎. 教育講演　重症喘息の病型と病態. 第32回日本臨床内科医学会、2018年8月、横浜
403-19. 浅野浩一郎. 教育講演　重症喘息の病型と病態. 第110回ACCP日本部会定期教育講演会、2018年10月、東京
403-20. 浅野浩一郎. 教育講演　重症喘息と診断する前に～新しい定義と病型分類～. 平成30年度日本内科学会生涯教育講演会、2018年11月、大阪
403-21. 浅野浩一郎. 教育講演　重症喘息の診断と治療. 第60回日本内科学会北海道支部生涯教育講演会、2018年11月、札幌
403-22. 浅野浩一郎　教育講演　アレルギー性気管支肺真菌症を正しく診断するために　第59回日本呼吸器学会学術講演会、2019年4月、東京

（住吉秀明）
404-1. 住吉秀明. 肝臓の健康とコラーゲンについて. 第52回日本ペプチド学会、ペプチド討論会、市民フォーラム. 2015. 11.15. 平塚
404-2. 住吉秀明. ミズクラゲコラーゲンを用いた新しい創傷治癒促進薬の研究開発. 生細胞研究グローバルトレンドセミナー2017. 2017.8.24. 東京

＜テーマ2＞

【主題発表】

（稲垣　豊）
305-1. 稲垣　豊、住吉秀明、三上健一郎. Notch/Jagged-1 シグナルを介した肝線維化と再生・発癌の病態連繋. ワークショップ9「肝線維化研究の進歩」、第 51 回日本肝臓学会総

会、2015 年 5 月 22 日、熊本

305-2. **稲垣 豊**、住吉秀明. 肝線維化と再生の病態連繋. レビュー1「肝線維化研究のカッティングエッジ」、第 22 回肝細胞研究会、2015 年 6 月 4 日、米子

305-3. **稲垣 豊**. 骨髄と肝臓の連関からみた炎症・線維化と再生の病態連繋. シンポジウム6「臓器線維化制御の戦略と臨床応用」、第 37 回日本炎症・再生医学会、2016 年 6 月 16 日、京都

305-4. **稲垣 豊**、住吉秀明. 臓器線維症の病態解明に立脚した新たな診断・治療法の開発に向けた拠点形成. ワークショップ「マトリックスコネクション 2016」、第 48 回日本結合組織学会学術大会、2016 年 6 月 25 日、長崎

305-5. **稲垣 豊**. ミトコンドリア酸化ストレスと高脂肪・高カロリー食摂取による肝線維化の進展機構. ワークショップ1「過栄養に対する肝臓代謝リモデリング（肝臓の内的応答）」、第 3 回肝臓と糖尿病・代謝研究会、2016 年 7 月 16 日、金沢

305-6. **Inagaki Y**. Pathophysiological interplay between fibrosis and regeneration of the liver. Liver Simposium-5 “Update on Liver Fibrosis”, Asian Pacific Digestive Week 2016, 2016.11. 4, Kobe, Japan

305-7. **稲垣 豊**、柳川享世、住吉秀明. エクソソーム内包新規再生促進因子に着目した線維肝に対する再生治療戦略. シンポジウム3「肝臓の再生：病態から治療へ」、 第 17 回日本再生医療学会総会、2018 年 3 月 21 日、横浜

305-8. 中野泰博、紙谷聡英、**稲垣 豊**：細胞リプログラミングによる活性化星細胞の静止期転換を介した肝線維化治療法の開発. ワークショップ1「肝臓領域の基礎研究における新しい潮流と臨床応用」第 54 回日本肝臓学会総会、2018 年 6 月 14 日、大阪

305-9. 柳川享世、住吉秀明、**稲垣 豊**：線維肝再生促進因子 Opioid growth factor receptor-like 1 に着目した肝硬変に対するエクソソーム医療の創出. シンポジウム3「肝線維化の基礎と臨床」第 54 回日本肝臓学会総会、2018 年 6 月 14 日、大阪

305-10. 柳川享世、住吉秀明、中尾祥絵、笠原大瑚、近田裕美、紙谷聡英、横森昭弘、**稲垣豊**：新規再生促進因子 Opioid growth factor receptor-like 1 に着目したエクソソーム医療の基盤構築. ワークショップ「マトリックスと細胞機能」第 50 回日本結合組織学会学術大会、2018 年 6 月 29 日、福岡

305-11. 田中利明、常永 誠、柳川享世、茂呂 忠、内山太郎、上田 修、田川陽一、**稲垣豊**、生駒俊之：I 型コラーゲンの分泌およびプロセシング過程の線維芽細胞におけるライブイメージング解析. ワークショップ「マトリックスと細胞機能」第 50 回日本結合組織学会学術大会、2018 年 6 月 29 日、福岡

305-12. 笠原大瑚、住吉秀明、遠藤 整、柳川享世、紙谷聡英、木村啓志、**稲垣 豊**：肝小葉の Zonation に着目した肝臓構築のための基盤整備. シンポジウム1「肝臓構築のための基盤整備」第 25 回肝細胞研究会、2018 年 7 月 12 日、東京

305-13. 柳川享世、住吉秀明、中尾祥絵、松木勇樹、近田裕美、紙谷聡英、横森昭弘、**稲垣豊**：エクソソーム内包肝再生促進因子を用いた肝不全治療の展望. シンポジウム2「肝不全治療への応用を目指したサイエンスー基礎と臨床からー」第 25 回肝細胞研究会、2018 年 7 月 13 日、東京

305-14. 柳川享世、住吉秀明、中尾祥絵、笠原大瑚、松木勇樹、近田裕美、紙谷聡英、横森弘昭、**稲垣 豊**：エクソソーム内包タンパク質 Opioid growth factor receptor-like 1 を介し

た傷害肝再生機構の解明. シンポジウム2「形態学を基盤にした肝疾患研究の進歩と臨床応用」第 50 回日本臨床分子形態学会学術集会、2018 年 9 月 8 日、東京

305-15. 柳川享世、住吉秀明、中尾祥絵、松木勇樹、紙谷聡英、近田裕美、大塚正人、三浦浩美、横森昭弘、高木孝士、**稲垣 豊**:造血系細胞が分泌するエクソソームを介した肝発生と傷害肝修復の制御機構. シンポジウム「エクソソームを介した肝病態の制御機構」第 26 回肝細胞研究会、2019 年 5 月 23 日、横浜

305-16. 田中利明、守矢恒司、柳川享世、**稲垣 豊**、生駒俊之:肝星細胞における I 型コラーゲンの分泌およびプロセシング過程のライブイメージング解析. ワークショップ「肝臓研究における新機軸」第 26 回肝細胞研究会、2019 年 5 月 24 日、横浜

305-17. 中野泰博、住吉秀明、**稲垣 豊**:肝癌進展における Notch シグナルの意義と治療戦略. パネルディスカッション8「臨床応用を目指した肝発癌機構の基礎的検討」第 55 回日本肝臓学会総会、2019 年 5 月 30 日、東京

305-18. 柳川享世、住吉秀明、紙谷聡英、横森弘昭、**稲垣 豊**:肝実質細胞と造血系細胞とのクロストークを介した肝発生と傷害肝修復の制御機構. ワークショップ10「肝構成細胞の病態生理:基礎的研究の臨床応用」第 55 回日本肝臓学会総会、2019 年 5 月 30 日、東京

（竹腰 進）

306-1. **竹腰 進**、井野元智恵、嘉納麻耶、寺本明、長村義之. 下垂体前葉細胞の機能分化と腺腫発生―基礎研究からのアプローチ―. 第 90 回日本内分泌学会シンポジウム、2017 年 4 月 20 日、京都

306-2. **竹腰 進**:脂溶性情報伝達物質の過酸化による病態発生の分子機構. 第 65 回日本食品科学工学会シンポジウム 2018 年 8 月 22 日、仙台

（石井恭正）

307-1. **Ishii T**. Lipid peroxidation-induced innate immune responses influence the anti-carcinogenesis of large-cell lung carcinoma in mitochondrial ROS overproduction model mice. Molecular basis for regulation of aging and disease, Asian Society for Aging Research Symposium 2017, 2017. 3. 2-5, Sapporo, Japan

307-2. **石井恭正**, 杉田晃一, 浅利真司, 安田佳代, 山本順寛, 石井直明. ミトコンドリア複合体 II 電子伝達異常に伴う酸化ストレス発生の生体への副次的作用. 第 30 回日本酸化ストレス学会関東支部会、2015 年 12 月 19 日、東京

307-3. **Ishii T**, Ishii N. Mitochondrial redox regulation and state in aging. Symposium 4AS11: Redox, Energy, Disease. Consortium of Biological Sciences 2017 (ConBio2017), 2017.12. 6-9, Kobe, Japan

【招待講演】

（稲垣 豊）

405-1. **Yutaka Inagaki**. Identification of a novel bone marrow cells-derived factor that accelerates regeneration of fibrotic liver. 18th International Symposium on Cells of Hepatic Sinusoid, 2015. 11.12, Asilomar, CA

405-2. **Yutaka Inagaki**. Biomarker of fibrosis. Session 9: Mechanism of Liver Fibrosis. 25th

Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 2016. 2. 23, Tokyo, Japan

405-3. **稲垣　豊**、住吉秀明. コラーゲンの発現からみた創傷治癒と皮膚線維症の病態形成. 教育講演8「細胞外マトリックス(ECM)と皮膚疾患」、第 115 回日本皮膚科学会総会、2016 年 6 月 3 日、京都

405-4. **稲垣　豊**. 病態の基礎－肝の線維化と再生. 平成 29 年度日本肝臓学会教育講演会、2017 年 8 月 27 日、東京

405-5. **Yutaka Inagaki**: Pathogenesis and treatment of liver fibrosis. International workshop on new micro technology and translational approaches for organ regeneration and cancer therapies. 2018. 6.26, Tokyo

405-6. **稲垣　豊**:肝線維化機序と治療戦略. 平成 30 年度日本肝臓学会 School of Hepatology、2018 年 8 月 25 日、新潟

405-7. **稲垣　豊**、茂呂　忠:NASH における肝線維化の進展機構. シンポジウム2「肥満合併症としての肝疾患－NASH と肝細胞癌をどう捉えるか－」第 39 回日本肥満学会、2018 年 10 月 7 日、神戸

405-8. **稲垣　豊**、茂呂　忠:NASH における肝線維化の進展機構. シンポジウム2「肥満合併症としての肝疾患－NASH と肝細胞癌をどう捉えるか－」第 39 回日本肥満学会、2018 年 10 月 7 日、神戸

（竹腰　進）

406-1. **竹腰　進**. 脂質過酸化反応を起点とするシグナル伝達異常と肝組織傷害. 第 23 回日本過酸化脂質・抗酸化物質学会 特別講演、2015 年 8 月 22 日、仙台

406-2. **竹腰　進**. Immunoblotting 法の基礎と応用. 第 40 回組織細胞化学講習会、2015 年 8 月 5 日、東京

406-3. **竹腰　進**. 酸化ストレスとプロテインキナーゼ. 第 14 回日本病理学会カンファレンス、2017 年 7 月 29 日、犬山

406-4. **竹腰　進**. Immunoblotting 法の基礎と応用. 第 42 回組織細胞化学講習会、2017 年 8 月 3 日、前橋

406-5. **竹腰　進**. Immunoblotting 法の基礎と応用. 第 44 回組織細胞化学講習会、2019 年 8 月 2 日、東京

（石井恭正）

407-1. **Ishii T**. Age-dependent chronic inflammatory responses associated with genetically impaired mitochondria by SDHC mutation. The National Yang-Ming University-Nagasaki University Joint Meeting, 2015. 7. 23, Nagasaki, Japan

407-2. **石井恭正**、杉田晃一、浅利真司、安田佳代、山本順寛、石井直明. ミトコンドリア複合体 II 電子伝達異常に伴う酸化ストレス発生の生体への副次的作用. 第 30 回日本酸化ストレス学会関東支部会, 2015 年 12 月 19 日、代々木

407-3. **石井恭正**. 短寿命モデルマウスを用いた生理的老化の分子基盤研究. 国立長寿医療研究センター研究所 NCGG セミナー、2017 年 3 月 17 日、愛知

407-4. **石井恭正**. 細胞内ストレスによる個体機能低下（老化）～非疾患短寿命モデルマウスを用いた生理的老化の分子基盤研究～. 東京薬科大学大学院セミナー、2017 年 7 月 14 日、相模原

（秦野伸二）

408-1. **Hadano S**. Neurological diseases: Recent advances in studies on genes and their functions. 2015 Tianfu International Stroke Conference, 2015. 5.30, Chengdu, China

408-2. **Hadano S**. Motor neuron diseases: Recent advances in studies on genes and their functions. Subdivision Society for Parkinson's Disease and Movement Disorders, Society of Neurology in Sichuan Province, 2015. 5.30, Chengdu, China

408-3. **Hadano S**. Molecular pathogenesis of ALS: Dysregulation of membrane trafficking and proteostasis. Annual Conference 2016: Movement Disorders and Motor Neuron Disease, Society of Neurology in Sichuan Province, 2016. 6.25, Chengdu, China

408-4. **Hadano S**. Therapeutic targets for ALS: Autophagy and oxidative stress. Annual conference 2017: Parkinson Disease and Movement Disorders, Society of Neurology in Sichuan Province, 2017. 5.13, Chengdu, China

＜テーマ3＞

【主題発表】

（松阪泰二）

309-1. **Matsusaka T**. Megalin-dependent intrarenal generation of angiotensin II induced by podocyte injury. 国際高血圧学会サテライトシンポジウム、2016. 9.23、東京

（深川雅史）

310-1. **Fukagawa M**. Secondary hyperparathyroidism. 3rd International Symposium on the Calcium Sensing Receptor (CASR). 2017. 5.12, Florence, Italy

310-2. 深川雅史. 尿毒素が引き起こす臓器連関破綻:骨・腎連関. ワークショップ「尿毒素から紐解く臓器連関と生体恒常性破綻のメカニズム」、生命科学系学会合同年次総会、2017 年 12 月 7 日、神戸

310-3. **Fukagawa M**. Secondary hyperparathyroidism; Update. 8th Croatian Congress of Nephrology, Dialysis and Transplantation, 2017. 5.20, Bodice, Croatia

310-4. **Fukagawa M**. Management of HPT in dialysis. 11th International Congress of the ISHD, 2017. 8. 3, Bangkok, Thailand

310-5. **Fukagawa M**: Expanding roles of Calcimimetics in the management of hyperparathyroidism. Lunchon symposium, 38th Annual Meeting of the Korean Society of Nephrology, 2018. 5.19、Seoul, Korea

310-6. **Fukagawa M**: Calcimimetics in the management of hyperparathyroidism in dialysis patients. First International Blood Purification Forum, The 8th Cross-Strait Blood Purification Exchange Conference. 2019. 3. 10、Beijing, China

310-7. **Fukagawa M**: Vascular calcification in CKD: Pathogenesis and prevention, O-220, Theme Symposium: Dialysis: Getting to the heart of the matter, ISN World Congress of Nephrology, 2019. 4.13、Melbourne, Australia

（鬼塚伸二）

312-1. 鬼塚真仁. 造血細胞移植後 BO の臨床像. ワークショップ1「How we should diagnosis

and treat BO」、第 39 回日本造血細胞移植学会総会、2017 年 3 月 2 日、島根

【招待講演】

（深川雅史）

410-1. **Fukagawa M**. Cinacalcet, FGF23/Klotho, and parathyroid hyperplasia. 2nd International Symposium on the Calcium-Sensing Receptor, 2015.3.4, San Diego, CA

410-2. **FukagawaM**. Modern concepts of phosphate control in HD patients. Hemodialysis University 2015 Shanghai Update, 2015.5.24, Shanghai, China

410-3. **FukagawaM**. Secondary hyperparathyroidism in ESRD: balancing guidelines with management: Practiical considerations. Hemodialysis University 2015 Shanghai Update, 2015.5.24, Shanghai, China.

410-4. **Fukagawa M**. Uremic osteoporosis, A Nexus of Treatment on Chronic Kidney Disease, 2015. 8.28-30, Taipei-Taochung-Kaoshung, Taiwan

410-5. **FukagawaM**. Kidney and mineral metabolism in health and CKD. 3rd Asian Clinical Congress, 2015. 9. 3, Tokyo, Japan.

410-6. **Fukagawa M**. Prevention and management of chronic kidney disease. Cambodian and International Seminar 2015 'Nephrology and Dialysis', 2015. 9.22, Phonom Penh, Cambodia

410-7. **Fukagawa M**. Recent topics in CKD-MBD management. Expert meeting on Cinacalcet. 2005 Annual Congress of Chinese Society of Nephrology, 2015.11.18, Zuhai, China

410-8. **Fukagawa M**. Renal Grand Round: Pathogenesis and treatment of severe secondary hyperparathyroidism with hyperplasia. Visiting Professor, University of California at Irvine. 2015. 3. 2, Irvine, CA

410-9. **Fukagawa M**. Cinacalcet, FGF23/Klotho, and Parathyroid Hyperplasia. 2nd International Symposium on the Cacium-sensing receptor, 2015. 3. 4, San Diego, CA

410-10. **Fukagawa M**. Modern concepts of phosphate control in HD patients. Hemodialysis University 2015 Shanghai Update, 2015. 5.24, Shanghai, China.

410-11. **Fukagawa M**. Secondary hyperparathyroidism in ESRD: balancing guidelines with management: Practiical considerations. Hemodialysis University 2015 Shanghai Update, 2015. 5.24, Shanghai, China.

410-12. **Fukagawa M**. Uremic osteoporosis, A Nexus of Treatment on Chronic Kidney Disease, 2015. 8. 28-30, Taipei, Taochung &Kaoshung, Taiwan.

410-13. **Fukagawa M**. Kidney and mineral metabolism in health and CKD. 3rd Asian Clinical Congress, 2015. 9. 3, Tokyo, Japan

410-14. **Fukagawa M**. Prevention and management of chronic kidney disease, Cambodian and International Seminar 2015 'Nephrology and Dialysis', 2015. 9.22, Phonom Penh, Cambodia.

410-15. **Fukagawa M**. Recent topics in CKD-MBD management. Expert meeting on Cinacalcet. 2005 Annual Congress of Chinese Society of Nephrology, 2015.11.18, Zuhai, China.

410-16. **Fukagawa M**. Effect of CKD-MBD on CKD progression, XVIII International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease 2016, 2016. 4.23, Okinawa, Japan.

410-17. **Fukagawa M**. Bone and mineral metabolism in end-stage kidney disease, Clinical Workshop 2: Chronic kidney disease and bone, 43rd Annual Meeting, European Calcified Tissue Society, 2016. 5.16, Rome, Italy.

410-18. **Fukagawa M**. Control of CKD-MBD on survival and fracture: Epidemiological and Pathophysiological aspects, Special lecture by visiting professor, Universita Degli Studi di Milano, 2016. 5.19, Milan, Italy.

410-19. **Fukagawa M**. Outcome of CKD-MBD: pathophysiology and management, Joint Symposium ERA-EDTA & JSN, 53rd Congress of erA-EDTA, 5/24/2016, Vienna Austria.

410-20. **Fukagawa M**. Pathogenesis of bone fragility in chronic kidney disease. Korea-China-Japan Joint Symposium. 36th Annual Meeting of the Korean Society of Nephrology, 2016. 6. 3, Seoul, Korea

410-21. **Fukagawa M**. Optimal control of PTH: For what? How?, Lunchon Symposium 5, 36th Annual Meeting of the Korean Society of Nephrology, 2016. 6. 4, /4/2016, Seoul, Korea.

410-22. **Fukagawa M**. Management and Outcome of CKD-MBD in Japan, JSN/ERA-EDTA Joint Symposium, 59th Annual Meeting of Japanese Society of Nephrology, 2016. 6.18, Yokohma, Japan

410-23. **Fukagawa M**. Recent Progresses in CKD-MBD management, JSN/KDIGO Joint Symposium: Revised Guideline on CKD-MBD, 59th Annual Meeting of Japanese Society of Nephrology, 2016. 6.18, Yokohma, Japan

410-24. **Fukagawa M**. Secondary hyperparathyroidism, 3rd International Symposium on the the Calcium Sensing Receptor (CASR), 2017. 5.12, Florence, Italy

410-25. **Fukagawa M**. Secondary hyperparathyroidism; Update, 8th Croatian Congress of Nephrology, Dialysis and Transplantation, 2017. 5.20, Bodice, Croatia

410-26. **Fukagawa M**. The role of global and local guidelines: Updates on KDIGO guideline, POST 2017 JSDT symposium: CKD-MBD Disease, 2017. 7.16, Taipei, Taiwan

410-27. **Fukagawa M**. Management of HPT in dialysis. 11th International Congress of the ISHD, 2017. 8. 3, Bangkok, Thailand

410-28. **Fukagawa M**. Expanding roles of Calcimimetics in the management of hyperparathyroidism. Lunchon symposium, 38th Annual Meeting of the Korean Society of Nephrology, 2018. 5.19, Seoul, Korea

410-29. **Fukagawa M**. Management of Hyperphosphatemia and Vascular Calcification in CKD**,** 26th Postgraduate course in dialysis, 2019.10.19, Manila, Phillippines

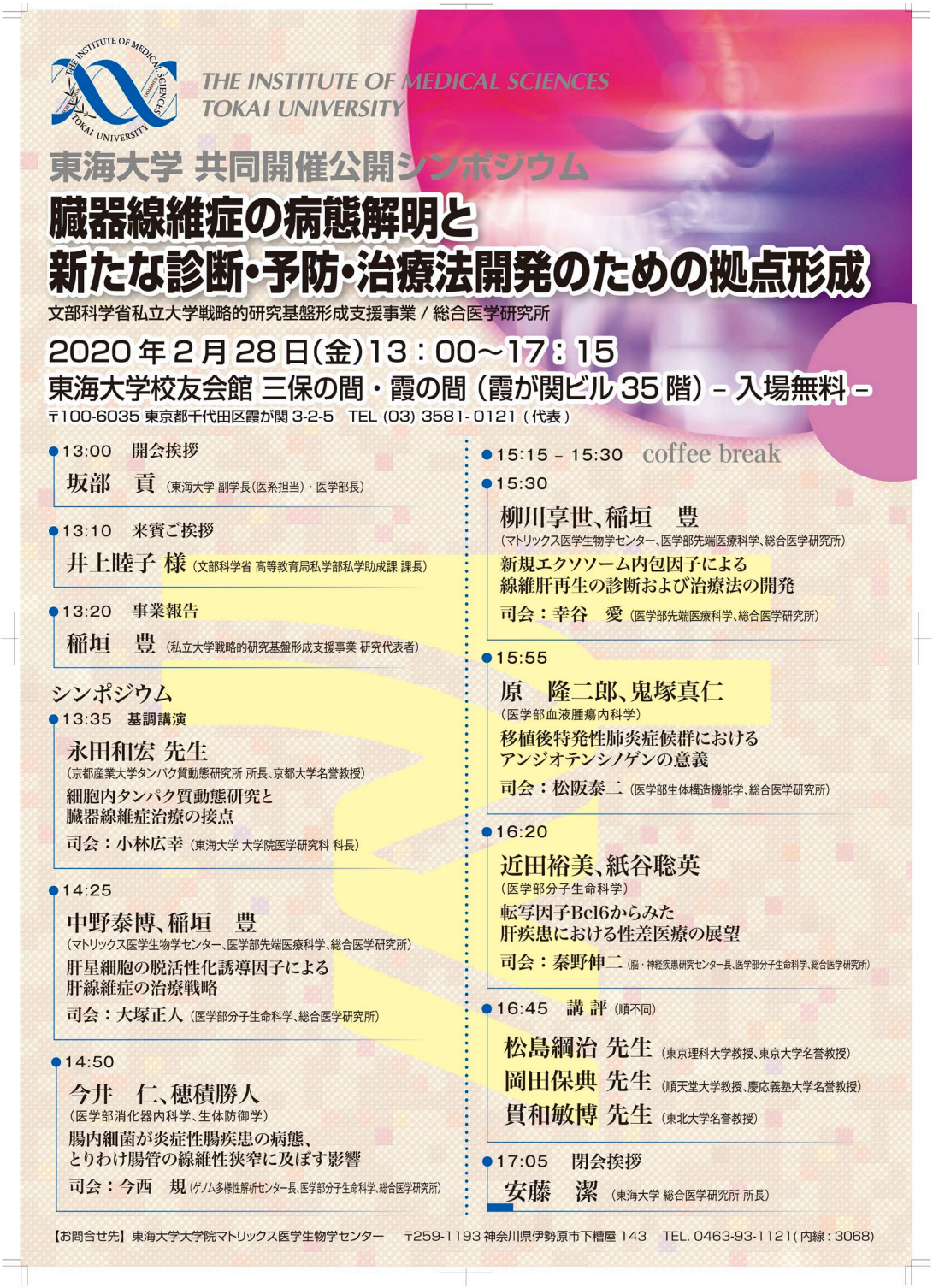
410-30. **Fukagawa M**. Management of secondary hyperparathyroidism by calcimimetics. New Progress in Clinical Diagnosis and Treatment of CKD-MBD and Information Management on Hemodialysis 2019, 2019.11.23, Shanghai, China

＜研究成果の公開状況＞（その他）

【研究報告会】

1) 平成 28 年度公開研究報告会：2016 年 5 月 10 日、東海大学医学部（伊勢原市）
2) 平成 29 年度公開研究報告会：2017 年 5 月 9 日、東海大学医学部（伊勢原市）
3) 東海大学公開シンポジウム「臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成」：2018 年 2 月 6 日、東海大学校友会館（東京都千代田区）

4) 平成 31 年度公開研究報告会: 2019 年 5 月 14 日、東海大学医学部(伊勢原市)
5) 東海大学公開シンポジウム「「臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成」: 2020 年 2 月 28 日、東海大学校友会館(東京都千代田区)



【学会・研究会の主催】

1) 第 47 回日本結合組織学会学術大会(稲垣 豊): 2015 年 5 月 15-16 日、東京
2) アレルギー・好酸球研究会 2015(浅野浩一郎): 2015 年 10 月 24 日、東京

3) 第 30 回日本酸化ストレス学会関東支部会(竹腰　進): 2015 年 12 月 19 日、東京
4) 第 28 回ビタミン E 研究会(竹腰　進): 2017 年 1 月 20-21 日、東京
5) 第 47 回日本腎臓学会東部学術大会(深川雅史): 2017 年 10 月 28-29 日、横浜
6) 東海大学・南カリフォルニア大学合同ワークショップ「Steatohepatitis, Liver Fibrosis and Hepatocellular Carcinoma」(稲垣　豊)、2018 年 11 月 7 日、南カリフォルニア大学、ロサンゼルス
7) 第 230 回日本呼吸器学会関東地方会(浅野浩一郎): 2019 年 2 月 23 日、東京
8) 第 26 回肝細胞研究会(稲垣　豊): 2019 年 5 月 23-24 日、横浜
9) The 1st Oceania Easi-CRISPR & i-GONAD workshop (大塚正人): 2020 年 3 月 16-18 日、シドニー

【インターネットでの公開状況】

東海大学マトリックス医学生物学センター ホームページ参照
URL: http://matrix.med.u-tokai.ac.jp/

【広報活動】

1) 「"研究の峰"構想掲げる東海大学総合医学研究所 新規コアプロジェクト"細胞ストレスに起因するマトリックスの動的変容と修復機構の解明"」、科学新聞 第3503 号、2014 年(平成 26 年) 9 月 19 日
2) プレスリリース「東海大と鹿児島大など、熟練手法が不要な CRISPR ゲノム編集の GONAD 法、時間や費用も削減」、2015 年 6 月 22 日
3) 「文部科学省 平成 27 年度 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業に東海大学の研究プロジェクトが採択」、VISTA 第 262 号、2015 年 8 月
4) 第 46 回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー「臓器線維症の基礎と臨床－創薬への展望－」、稲垣　豊、2015 年 12 月 14 日、砂防会館別館
5) 東海大学 産学連携フォーラム 2015「臓器線維症の新たな治療法開発に向けた拠点形成」、稲垣　豊、2015 年 12 月 16 日、横浜情報文化センター
6) プレスリリース「住吉講師らの研究グループによりミズクラゲコラーゲンは皮膚再生促進効果を有することが見出されました」、2016 年 3 月 7 日
7) 「再生能力高い人工皮膚　東海大　クラゲのコラーゲン利用」 日刊工業新聞 2016 年 3 月 14 日
8) 「臓器線維症の謎を解明し、ガンや肝硬変の治療につなげる」、東海大学新聞 第 1037 号、2016 年(平成 28 年)4 月 1 日
9) 「臓器線維症の謎を解明し、ガンや肝硬変の治療につなげる」、TOKAISM 2016 年(平成 28 年)5 月 16 日
10) 「臓器線維症の病態解明に基づく診断・治療法の開発」、Schneller 100: 2016(秋号)
11) 「生細胞の可視化システムを導入 臓器線維症の研究を加速」、東海大学新聞 第 1045 号、2016 年(平成 28 年)11 月 1 日
12) プレスリリース「東海大学医学部准教授 大塚正人を中心とする研究グループ ノックインマウス、コンディショナルノックアウトマウス作製の高効率化を実現した手法を開発－現在主流となっている"CRISPR ゲノム編集法"の課題を解消－」、2017 年 5 月 18 日
13) プレスリリース「東海大学共同開催公開シンポジウム "臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成"を開催」、2018 年 2 月 2 日

14)「臓器線維症の研究成果を報告 体制や若手育成に高評価」、東海大学新聞 第 1062 号、2018 年（平成 30 年）3 月 1 日
15)「クラゲコラーゲンを用いた皮膚再生を促進する人工真皮」、住吉秀明、イノベーションジャパン、2018 年 8 月 30 日、東京
16)「クラゲコラーゲンを用いた人工真皮」、住吉秀明、日本新技術展、2019 年 5 月 25 日、四川省成都、中国
17) プレスリリース「東海大学医学部教授 大塚正人らを中心とする研究グループ ゲノム編集マウスを簡便に作製できる手法『i-GONAD 法』の実験手順を公開 ～有用な病態解析モデルマウス作製の簡便化を実現。難治性疾患の創薬研究などの加速に期待～」、2019 年 7 月 29 日
18)「Overview of Center for Matrix Biology and Medicine in Tokai University Graduate School of Medicine」、稲垣 豊、東海大学－極東連邦大学 学術ワークショップ、2019 年 10 月 19 日、ウラジオストク
19) プレスリリース「東海大学院医学研究科マトリックス医学生物学センター 稲垣豊教授らの研究グループ 肝硬変治療の鍵となる新規分子を発見、新たな治療戦略を提唱 －効果的な治療法が確立されていない全身臓器の線維症治療に期待－」、2019 年 11 月 21 日
20)「肝硬変治療の鍵となる新たな分子を発見」、東海大学新聞 第 1085 号、2019 年（令和元年）12 月 1 日
21)「肝硬変治療に期待 東海大が新規分子発見」、科学新聞 第 3757 号、2019 年（令和元年）12 月 13 日
22)「臓器線維症の病態解明などテーマに 東海大が公開シンポ 2 月 28 日」、科学新聞 2020 年（令和 2 年）2 月 7 日
23) プレスリリース「東海大学共同開催公開シンポジウム “臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成”を開催」、2020 年 2 月 10 日

【受賞】

1) 三浦浩美. 第 108 回 繁殖生物学会大会（2015） 優秀発表賞、2015 年 9 月
「CRISPR/Cas9 系を用いた新規ノックダウンマウス作製法の開発」
2) 松阪泰二. 松前重義学術賞、2016 年 1 月
3) 三浦浩美. Transgenic Technology Meeting 2016 優秀ポスター賞、2016 年 3 月
「Generation of knockdown mice by CRISPR/Cas9-based targeted insertion of artificial miRNA sequence」
4) 中野泰博. 第 67 回米国肝臓病学会 優秀ポスター賞、2016 年 11 月
「Contribution of Jagged1/Notch signaling to murine fibrotic liver regeneration through possible dedifferentiation of mature hepatocytes」
5) 稲垣 豊. 松前重義学術賞、2017 年 1 月
6) 石井恭正. 松前重義奨励賞
7) 柳川享世. 第 49 回日本結合組織学会学術大会 Young Investigator Award、2017 年 6 月
8) 柳川享世. 同上 International Travel Award、2017 年 6 月
「線維肝の修復と再生を司る分子機構」
9) 近田裕美. 第 24 回肝細胞研究会優秀ポスター賞、2017 年 7 月
「肝臓における薬物代謝の性差を制御する分子メカニズム」
10) 中野泰博. 肝臓フォーラム東部奨励賞、2018 年 6 月

「Identification of a novel alpha-fetoprotein-expressing cell population induced by the Jagged1/Notch2 signal in murine fibrotic liver」

11) 柳川享世. 第 50 回日本結合組織学会学術大会 International Travel Award、2018 年 7 月「新規再生促進因子 Opioid growth factor receptor-like 1 に着目したエクソソーム医療の基盤構築」

12) 三浦浩美. 第 12 回加齢皮膚医学研究基金(ロート賞)、2018 年 8 月
「皮膚への遺伝子導入系の開発と、老化抑制遺伝子導入による皮膚若返りの試み」

13) 中野泰博. 日本肝臓学会国際学会参加助成、2018 年 9 月

14) 柳川享世. 米国肝臓病学会 Single Topic Conference 2018: Hepatic Fibrosis, Trainee Travel Award、2018 年 9 月「Opioid growth factor receptor-like 1; an extracellular vesicle-mediated crosstalk between hematopoietic cells and hepatocytes that accelerates regeneration of murine fibrotic liver」

15) 中野泰博. 第 69 回米国肝臓病学会優秀ポスター賞、2018 年 11 月
「Treatment strategy of liver fibrosis using a novel reprogramming factor of fibrogenic hepatic stellate cells」

16) 住吉秀明. 2019 年度東海大学研究交流会優秀ポスター賞、2019 年 11 月
「新しい皮膚欠損創傷充填グラフト、再生促進剤の開発」

17) 柳川享世. 第 33 回肝類洞壁細胞研究会優秀演題賞、2019 年 12 月
「エクソソーム内包タンパク質 Opioid growth factor receptor like-1 を介した肝発生と再生の制御機構」

18) 柳川享世. 東海大学総合医学研究所研修会最優秀賞、2019 年 12 月
「新規エクソソーム内包分子を用いた肝硬変治療」

【特許出願】

1) 発明の名称: DNA EDITING USING SINGLE-STRANDED DNA
出願番号: PCT/US2016/035660
出願人: Board of Regents of the University of Nebraska, Tokai University Educational System
発明者: Channabasavaiah B. GURUMURTHY, Hiromi MIURA, Masato OHTSUKA
出願日 2016 年 6 月 3 日

2) 発明の名称: 生体の組織再生状態の判定方法
出願番号: 特願 2017-176103 号
出願人: 学校法人東海大学、シスメックス株式会社
発明者: 稲垣 豊、柳川享世、角中ちひろ、小田健太、鈴木聖吾
出願日: 2017 年 9 月 13 日

3) 発明の名称: 哺乳動物の受精卵に物質を導入する方法
出願番号: 特願 2017-233100 号
出願人: 株式会社ベックス、学校法人東海大学
発明者: 大塚 正人、森泉 俊幸、森泉 康裕
出願日: 2017 年 12 月 5 日

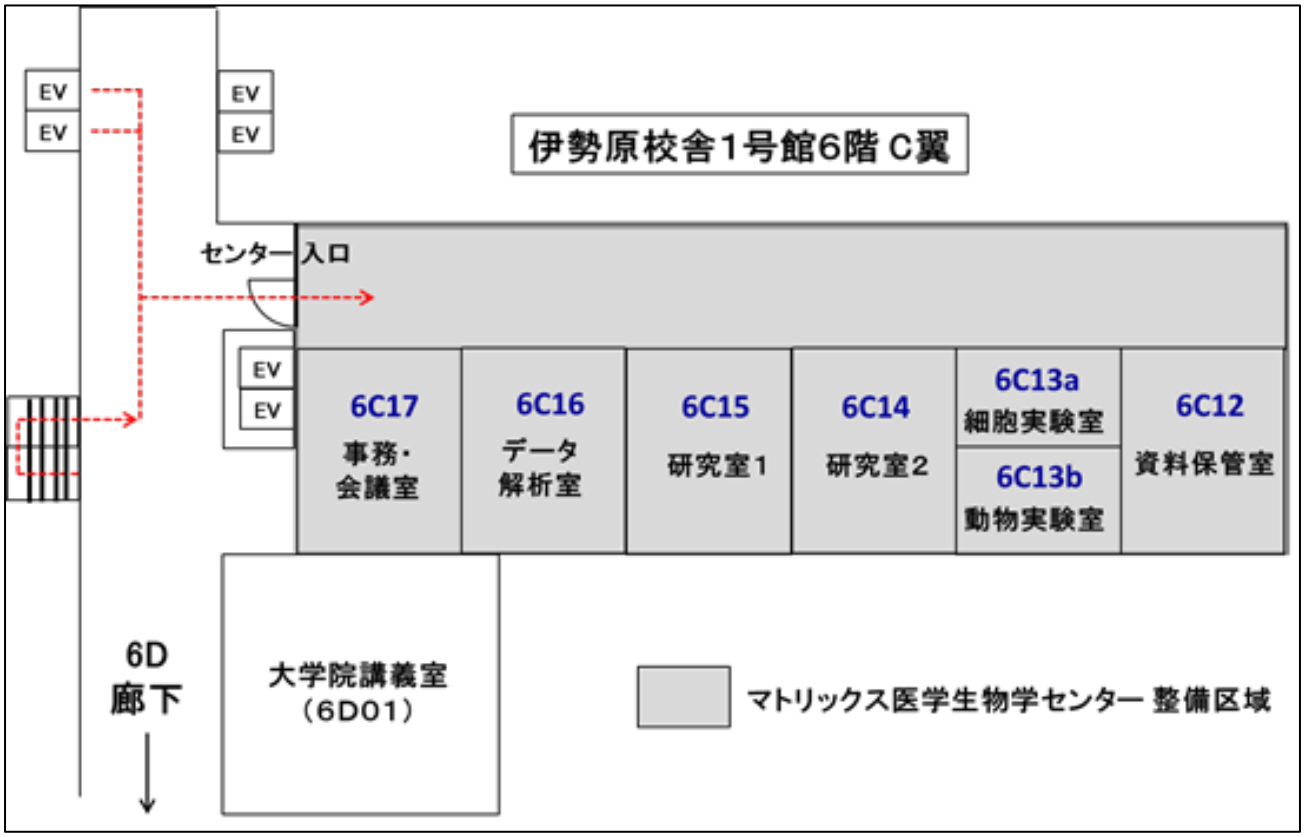
4) 発明の名称: METHODS AND COMPOSITIONS FOR IN SITU GERMLINE GENOME ENGINEERING
出願番号: PCT/US2018/047748
出願人: Board of Regents of the University of Nebraska, Tokai University Educational

System
発明者: Channabasavaiah B. GURUMURTHY, Masato OHTSUKA, Masahiro SATO
出願日: 2018 年 8 月 24 日

5) 発明の名称: 活性型肝星細胞の脱活性化方法
出願番号: PCT/JP2018/45242
出願人: 学校法人東海大学
発明者: 稲垣　豊、中野泰博
出願日: 2018 年 12 月 10 日

別紙１

マトリックス医学生物学センター見取り図



別紙２

特許出願状況

出願番号	出願人	発明者	出願日	発明の名称	備考
PCT/US2016/035660	Board of Regents of the University of Nebraska Tokai University Educational System	Channabasavaiah B. GURUMURTHY Hiromi MIURA Masato OHTSUKA	2016年6月3日	DNA EDITING USING SINGLE-STRANDED DNA	
特願2017-176103号	学校法人東海大学 シスメックス株式会社	稲垣　豊 柳川 享世 角中 ちひろ 小田 健太 鈴木 聖吾	2017年9月13日	生体の組織再生状態の判定方法	2018年9月12日 オーストラリア出願
特願2017-233100号	株式会社ベックス 学校法人東海大学	大塚 正人 森泉 俊幸 森泉 康裕	2017年12月5日	哺乳動物の受精卵に物質を導入する方法	
PCT/US2018/047748	Board of Regents of the University of Nebraska Tokai University Educational System	Channabasavaiah B. GURUMURTHY Masato OHTSUKA Masahiro SATO	2018年8月24日	METHODS AND COMPOSITIONS FOR IN SITU GERMLINE GENOME ENGINEERING	
PCT/JP2018/45242	学校法人東海大学	稲垣　豊 中野 泰博	2018年12月10日	活性型肝星細胞の脱活性化方法	

別紙３

競争的外部研究費の獲得状況

文部科研費

平成 27 年度

交付事業区分	事業名	課題番号	領域	職名	氏名	研究課題名
補助金（新規）	新学術領域研究（研究領域提案型）	15H01161	生体防御学	准教授	穂積勝人	免疫四次元空間における Notch リガンドの役割解明
一部基金（継続）	基盤研究(B)	25290035	分子生命科学	准教授	大塚正人	次世代型ターゲットトランスジェニック法の技術基盤の整備と実用性の検証
一部基金（継続）	基盤研究(B)	25293179	再生医療科学	教授	稲垣　豊	幹前駆細胞の分化制御からみた肝線維化と再生・発癌の病態連繋
一部基金（継続）	基盤研究(B)	26290018	分子生命科学	教授	秦野伸二	運動ニューロンの恒常性維持に関わる分子機構の解明
一部基金（継続）	基盤研究(B)	26293178	分子生命科学	准教授	紙谷聡英	ゲノム改変型ヒト多能性幹細胞を用いた肝炎ウイルス感染・複製機構の解明
基金（継続）	基盤研究(C)	24590464	生体防御学	教授	竹腰　進	ＲＮＡスプライシングによる酸化ストレスシグナル制御の分子機構の解析

別紙３

基金（継続）	基盤研究(C)	25461257	腎・代謝内科学	教授	深川雅史	透析患者の診療内容，バイオマーカーと予後に関する大規模観察研究の計画
基金（継続）	基盤研究(C)	25461504	呼吸器内科学	教授	浅野浩一郎	メタボローム解析による重症喘息の分子フェノタイピング
基金（新規）	基盤研究(C)	15K08109	臨床薬理学	教授	小林広幸	癌治療における薬物応答に影響を及ぼすバイオマーカーの探索
基金（新規）	基盤研究(C)	15K10071	再生医療科学	講師	住吉秀明	細胞外マトリックスを標的とする新たな治療技術の開発
基金（継続）	若手研究(B)	26860529	消化器内科学	助教	鶴谷康太	ヒト iPS 細胞由来肝・前駆細胞の増殖分化の分子メカニズム
基金（新規）	若手研究(B)	15K19353	消化器内科学	臨床助手	今井　仁	腸管繊維化のコラーゲン産生細胞の解析と TGF-βシグナル制御による新規治療戦略
基金（新規）	挑戦的萌芽研究	15K14371	分子生命科学	准教授	大塚正人	採卵・顕微注入・移植を要しない、新しい遺伝子改変マウス作製法の開発と応用
基金（新規）	挑戦的萌芽研究	15K15299	再生医療科学	教授	稲垣　豊	ヒト iPS 細胞を用いたオンチップ型肝小葉シミュレータの開発と創薬への応用

平成 28 年度

交付事業区分	事業名	課題番号	領域	職名	氏名	研究課題名
補助金（継続）	新学術領域研究（研究領域提案型）	15H01161	生体防御学	准教授	穂積勝人	免疫四次元空間における Notch リガンドの役割解明

別紙３

一部基金（継続）	基盤研究(B)	25293179	再生医療科学	教授	稲垣　豊	幹前駆細胞の分化制御からみた肝線維化と再生・発癌の病態連繋
一部基金（継続）	基盤研究(B)	26290018	分子生命科学	教授	秦野伸二	運動ニューロンの恒常性維持に関わる分子機構の解明
一部基金（継続）	基盤研究(B)	26293178	分子生命科学	准教授	紙谷聡英	ゲノム改変型ヒト多能性幹細胞を用いた肝炎ウイルス感染・複製機構の解明
補助金（新規）	基盤研究(B)	16H04685	分子生命科学	准教授	大塚正人	独自のノックダウンマウス作製法の応用と新たな実験系の提案
基金（継続）	基盤研究(C)	25461234	臨床薬理学	講師	本島　英	Foxc 転写因子と糸球体硬化症
基金（継続）	基盤研究(C)	15K08109	臨床薬理学	教授	小林広幸	癌治療における薬物応答に影響を及ぼすバイオマーカーの探索
基金（継続）	基盤研究(C)	15K10071	再生医療科学	講師	住吉秀明	細胞外マトリックスを標的とする新たな治療技術の開発
基金（新規）	基盤研究(C)	16K08721	生体防御学	教授	竹腰　進	脂溶性情報伝達分子の脂質過酸化反応を起点とする肝線維化の分子機構の解析
基金（新規）	基盤研究(C)	16K08848	生体防御学	准教授	穂積勝人	T 前駆細胞における未分化性維持と T 細胞分化決定の分子機構解析
基金（新規）	基盤研究(C)	16K09925	呼吸器内科学	教授	浅野浩一郎	ABPM 患者気道真菌叢（mycobiota）多様性と病態との連関
基金（継続）	若手研究(B)	15K19353	消化器内科学	助教	今井　仁	腸管繊維化のコラーゲン産生細胞の解析と TGF-β シグナル制御による新規治療戦略
基金（新規）	若手研究(B)	16K18821	分子生命科学	特定研究員	三浦浩美	一本鎖 DNA を用いた高効率ノックイン法とそれによるモデル動物の作製

別紙３

平成 29 年度

交付事業区分	事業名	課題番号	領域	職名	氏名	研究課題名
補助金（新規）	新学術領域研究（研究領域提案型）	17H05802	生体防御学	教授	穂積　勝人	ネオセルフとしての消化管抗原に対する T 細胞応答制御と Notch シグナルの意義解明
一部基金（継続）	基盤研究(B)	26293178	分子生命科学	准教授	紙谷聡英	ゲノム改変型ヒト多能性幹細胞を用いた肝炎ウイルス感染・複製機構の解明
補助金（継続）	基盤研究(B)	16H04685	分子生命科学	准教授	大塚正人	独自のノックダウンマウス作製法の応用と新たな実験系の提案
補助金（新規）	基盤研究(B)	17H04166	再生医療科学	教授	稲垣　豊	新規再生促進因子に着目した肝硬変に対するエクソソーム医療の創生
基金（継続）	基盤研究(C)	25461234	臨床薬理学	講師	本島　英	Foxc 転写因子と糸球体硬化症
基金（継続）	基盤研究(C)	15K08109	臨床薬理学	教授	小林広幸	癌治療における薬物応答に影響を及ぼすバイオマーカーの探索
基金（継続）	基盤研究(C)	15K10071	再生医療科学	講師	住吉秀明	細胞外マトリックスを標的とする新たな治療技術の開発
基金（継続）	基盤研究(C)	16K08721	生体防御学	教授	竹腰　進	脂溶性情報伝達分子の脂質過酸化反応を起点とする肝線維化の分子機構の解析
基金（継続）	基盤研究(C)	16K08848	生体防御学	教授	穂積勝人	T 前駆細胞における未分化性維持と T 細胞分化決定の分子機構解析
基金（継続）	基盤研究(C)	16K09925	呼吸器内科学	教授	浅野浩一郎	ABPM 患者気道真菌叢（mycobiota）多様性と病態との連関

別紙３

基金（新規）	基盤研究(C)	17K09738	腎・代謝内科学	教授	深川雅史	骨発現 Klotho によるミネラル代謝制御機構の解明
基金（継続）	若手研究(B)	16K18821	分子生命科学	特定研究員	三浦浩美	一本鎖 DNA を用いた高効率ノックイン法とそれによるモデル動物の作製
基金（継続）	若手研究(B)	16K19060	再生医療科学	特定研究員	近田裕美	Bcl6 による脂質代謝制御機構の解明と創薬への応用
基金（継続）	若手研究(B)	16K19368	消化器内科学	助教	安斎和也	マウス胎生期肝前駆細胞における成熟メカニズムの解明
基金（継続）	若手研究(B)	16K19369	再生医療科学	特定研究員	中野泰博	Notch シグナル制御による肝癌発生・進展の抑制
基金（継続）	若手研究(B)	16K19370	消化器内科学	助教	鶴谷康太	ヒト iPS 細胞由来肝前駆細胞の効率的な新規培養法の構築
基金（継続）	若手研究(B)	16K19468	呼吸器内科学	助教	滝原崇久	抗線維化薬の新規スクリーニング法の開発およびその応用
基金（継続）	若手研究(B)	16K21384	腎・代謝内科学	講師	駒場大峰	急性腎傷害に伴う骨ミネラル代謝異常の病態解明
基金（新規）	若手研究(B)	17K15974	再生医療科学	特定研究員	柳川享世	革新的肝硬変治療法の開発に向けた新規肝再生促進因子の作用機序解明
基金（新規）	若手研究(B)	17K16100	腎・代謝内科学	助教	小泉賢洋	糸球体線維化の再検討
基金（継続）	挑戦的萌芽研究	15K14371	分子生命科学	准教授	大塚正人	採卵・顕微注入・移植を要しない、新しい遺伝子改変マウス作製法の開発と応用
基金（継続）	挑戦的萌芽研究	16K15434	分子生命科学	准教授	紙谷聡英	マイクロ流体デバイスを用いたヒト多能性幹細胞由来胆管疾患解析系の構築

別紙３

基金（新規）	国際共同研究加速基金	16KK0189	分子生命科学	准教授	大塚正人	内在性遺伝子イントロンへの miRNA 配列挿入による、新規遺伝子治療法開発

平成 30 年度

交付事業区分	事業名	課題番号	領域	職名	氏名	研究課題名
基金（継続）	国際共同研究加速基金	16KK0189	分子生命科学	准教授	大塚　正人	内在性遺伝子イントロンへの miRNA 配列挿入による、新規遺伝子治療法開発（国際共同研究強化）
補助金（継続）	新学術領域研究（研究領域提案型）	17H05802	生体防御学	教授	穂積　勝人	ネオセルフとしての消化管抗原に対する T 細胞応答制御と Notch シグナルの意義解明
補助金（継続）	基盤研究(B)	16H04685	分子生命科学	准教授	大塚　正人	独自のノックダウンマウス作製法の応用と新たな実験系の提案
補助金（継続）	基盤研究(B)	17H04166	再生医療科学	教授	稲垣　　豊	新規再生促進因子に着目した肝硬変に対するエクソソーム医療の創生
補助金（新規）	基盤研究(B)	18H02827	生体構造機能学	教授	松阪　泰二	オルガノイドで切り開く未来のポドサイト治療
基金（継続）	基盤研究(C)	16K08721	生体防御学	教授	竹腰　　進	脂溶性情報伝達分子の脂質過酸化反応を起点とする肝線維化の分子機構の解析
基金（継続）	基盤研究(C)	16K08848	生体防御学	教授	穂積　勝人	T 前駆細胞における未分化性維持と T 細胞分化決定の分子機構解析
基金（継続）	基盤研究(C)	16K09925	呼吸器内科学	教授	浅野浩一郎	ABPM 患者気道真菌叢（mycobiota）多様性と病態との連関

別紙３

基金（継続）	基盤研究(C)	17K09738	腎・代謝内科学	教授	深川　雅史	骨発現 Klotho によるミネラル代謝制御機構の解明
基金（新規）	基盤研究(C)	18K06040	分子生命科学	特定研究員	三浦　浩美	in vivo ゲノム編集効率の最適化と疾患モデル動物遺伝子治療への応用
基金（新規）	基盤研究(C)	18K06971	分子生命科学	講師	石井　恭正	新規老化関連転写抑制因子 ZBTB20 の細胞周期への役割の解明
基金（新規）	基盤研究(C)	18K07073	血液・腫瘍内科学	准教授	鬼塚　真仁	骨髄異形成症候群の発症メカニズムに与える活性酸素（ROS)の影響
基金（新規）	基盤研究(C)	18K08603	再生医療科学	講師	住吉　秀明	ミズクラゲに由来する皮膚再生促進因子の解明と優れた皮膚再生医療への応用
基金（継続）	若手研究(B)	16K19468	呼吸器内科学	助教	滝原　崇久	抗線維化薬の新規スクリーニング法の開発およびその応用
基金（継続）	若手研究(B)	16K21384	腎・代謝内科学	講師	駒場　大峰	急性腎傷害に伴う骨ミネラル代謝異常の病態解明
基金（継続）	若手研究(B)	17K15974	再生医療科学	特定研究員	柳川　享世	革新的肝硬変治療法の開発に向けた新規肝再生促進因子の作用機序解明
基金（継続）	若手研究(B)	17K16100	腎・代謝内科学	講師	小泉　賢洋	糸球体線維化の再検討
基金（新規）	若手研究	18K15762	再生医療科学	特別研究員（RPD）	近田　裕美	非アルコール性脂肪性肝炎におけるエピジェネティック制御機構の解明
基金（新規）	若手研究	18K15826	再生医療科学	特定研究員	中野　泰博	Notch リガンドの機能的差異を基盤とした肝細胞癌治療への新戦略
補助金（新規）	特別研究員奨励費	18J40228	再生医療科学	特別研究員（RPD）	近田　裕美	肝発ガンを伴う非アルコール性脂肪性肝炎の発症メカニズムの解明と新規治療法の確立

別紙３

平成 31 年（令和元年）度

交付事業区分	事業名	課題番号	領域	職名	氏名	研究課題名
基金（継続）	国際共同研究加速基金	16KK0189	分子生命科学	教授	大塚　正人	内在性遺伝子イントロンへの miRNA 配列挿入による、新規遺伝子治療法開発（国際共同研究強化）
補助金（継続）	基盤研究(B)	17H04166	先端医療科学	教授	稲垣　　豊	新規再生促進因子に着目した肝硬変に対するエクソソーム医療の創生
補助金（継続）	基盤研究(B)	18H02827	生体構造機能学	教授	松阪　泰二	オルガノイドで切り開く未来のポドサイト治療
補助金（新規）	基盤研究(B)	19H03551	分子生命科学	教授	秦野　伸二	ALS2 分子ネットワーク異常に着眼した上位運動ニューロン変性メカニズムの解明
補助金（新規）	基盤研究(B)	19H03643	分子生命科学	准教授	紙谷　聡英	脂肪肝炎の発症・病態を制御する新規脂肪酸代謝システム
基金（継続）	基盤研究(C)	16K08721	生体防御学	教授	竹腰　　進	脂溶性情報伝達分子の脂質過酸化反応を起点とする肝線維化の分子機構の解析
基金（継続）	基盤研究(C)	17K09738	腎・代謝内科学	教授	深川　雅史	骨発現 Klotho によるミネラル代謝制御機構の解明
基金（継続）	基盤研究(C)	18K06040	分子生命科学	特定研究員	三浦　浩美	in vivo ゲノム編集効率の最適化と疾患モデル動物遺伝子治療への応用
基金（継続）	基盤研究(C)	18K06971	分子生命科学	准教授	石井　恭正	新規老化関連転写抑制因子 ZBTB20 の細胞周期への役割の解明
基金（継続）	基盤研究(C)	18K07073	血液・腫瘍内科学	准教授	鬼塚　真仁	骨髄異形成症候群の発症メカニズムに与える活性酸素（ROS)の影響

別紙３

基金（継続）	基盤研究(C)	18K08603	先端医療科学	講師	住吉　秀明	ミズクラゲに由来する皮膚再生促進因子の解明と優れた皮膚再生医療への応用
基金（新規）	基盤研究(C)	19K08893	呼吸器内科学	教授	浅野浩一郎	真菌関連アレルギー性気道疾患の原因真菌診断法確立
基金（継続）	若手研究(B)	17K15974	先端医療科学	特任助教	柳川　享世	革新的肝硬変治療法の開発に向けた新規肝再生促進因子の作用機序解明
基金（継続）	若手研究(B)	17K16100	腎・代謝内科学	講師	小泉　賢洋	糸球体線維化の再検討
基金（継続）	若手研究	18K15762	分子生命科学	特別研究員（RPD）	近田　裕美	非アルコール性脂肪性肝炎におけるエピジェネティック制御機構の解明
基金（新規）	若手研究	19K17413	消化器内科学	助教	今井　　仁	炎症性腸疾患における口腔内細菌叢由来の炎症誘導性細菌と細菌応答免疫細胞の同定
基金（新規）	若手研究	19K17872	血液・腫瘍内科学	助教	原　隆二郎	移植後特発性肺炎症候群の解明：アンジオテンシノゲンは予測因子、予防法になるか
基金（新規）	挑戦的研究（萌芽）	19K22627	先端医療科学	教授	稲垣　　豊	細胞認識性エクソソームを用いた臓器線維症に対する革新的治療法の開発
基金（新規）	挑戦的研究（萌芽）	19K22628	生体構造機能学	教授	松阪　泰二	腎臓病制御パスウエイのハイスループット探索
基金（新規）	研究活動スタート支援	19K23993	先端医療科学	特定研究員	安田　純平	心リモデリングに関わる線維産生細胞の再検討と分子制御機構の解明
補助金（継続）	特別研究員奨励費	18J40228	分子生命科学	特別研究員（RPD）	近田　裕美	肝発ガンを伴う非アルコール性脂肪性肝炎の発症メカニズムの解明と新規治療法の確立

別紙３

日本医療研究開発機構（AMED）

平成 27 年度

事業名	課題番号	領域	身分	氏名	研究開発課題名
免疫アレルギー疾患等実用化研究事業	15ek0410002h0003	呼吸器内科学	教授	浅野　浩一郎	アレルギー性気管支肺真菌症の診断・治療指針確立のための調査研究

平成 28 年度

事業名	課題番号	所属	身分	氏名	研究開発課題名
免疫アレルギー疾患等実用化研究事業	16ek0410026h0001	呼吸器内科学	教授	浅野　浩一郎	アレルギー性気管支肺真菌症の新・診断基準の検証と新規治療開発

平成 29 年度

事業名	課題番号	所属	身分	氏名	研究開発課題名
免疫アレルギー疾患等実用化研究事業	17ek0410026h0002	呼吸器外科学	教授	浅野　浩一郎	アレルギー性気管支肺真菌症の新・診断基準の検証と新規治療開発

別紙３

平成 30 年度

事業名	課題番号	所属	身分	氏名	研究開発課題名
免疫アレルギー疾患等実用化研究事業	18ek0410026h0003	呼吸器外科学	教授	浅野　浩一郎	アレルギー性気管支肺真菌症の新・診断基準の検証と新規治療開発
肝炎等克服実用化研究事業	18fk0210039h0001	再生医療科学	教授	稲垣　豊	エクソソーム内包再生促進因子に着目した線維肝再生の新たな診断・治療法の創出

平成 31 年（令和元年）度

事業名	課題番号	所属	身分	氏名	研究開発課題名
免疫アレルギー疾患等実用化研究事業	19ek0410055h0001	呼吸器外科学	教授	浅野　浩一郎	真菌関連アレルギー性気道疾患の発症・増悪予防を目指した体内・対外環境の評価と制御
肝炎等克服実用化研究事業	19fk0210039h0002	先端医療科学	教授	稲垣　豊	エクソソーム内包再生促進因子に着目した線維肝再生の新たな診断・治療法の創出

令和 2 年度

事業名	課題番号	所属	身分	氏名	研究開発課題名
橋渡し研究戦略的推進プログラム　橋渡し研究シーズ A	A367TS	先端医療科学	教授	稲垣　豊	コラーゲン産生細胞の脱活性化を介した新規肝線維化治療法の開発
免疫アレルギー疾患実用化研究事業	20ek0410055h0002	呼吸器外科学	教授	浅野　浩一郎	真菌関連アレルギー性気道疾患の発症・増悪予防を目指した体内・対外環境の評価と制御
肝炎等克服実用化研究事業	20fk0210039h0003	先端医療科学	教授	稲垣　豊	エクソソーム内包再生促進因子に着目した線維肝再生の新たな診断・治療法の創出

別紙４

月例カンファレンス一覧

平成 27 年度

第１回	2015 年 9 月 15 日	臓器線維症の病態と治療戦略	基盤診療学系（再生医療科学）稲垣　豊
第２回	2015 年 10 月 13 日	遺伝子組み換えマウスを用いた医学研究	基礎医学系（分子生命科学）　大塚正人
		糸球体硬化症の分子細胞基盤	基礎医学系（分子生命科学）　松阪泰二
第３回	2015 年 11 月 10 日	ヒト iPS 細胞技術を用いた肝臓研究	基礎医学系（分子生命科学）　紙谷聡英
		腸管線維症に対する新規治療法の開発	基礎医学系（生体防御学）　穂積勝人 内科学系　（消化器内科学）　今井　仁
第４回	2015 年 12 月 8 日	造血幹細胞移植後肺合併症の病態と治療戦略	内科学系（血液腫瘍内科学）　鬼塚真仁 原　隆二郎
		コラーゲンプロモーター活性を指標とした抗線維化薬剤のスクリーニング系の確立	内科学系（呼吸器内科学）　浅野浩一郎 滝原崇久
第５回	2016 年 1 月 12 日	コラーゲン基礎研究からみた線維症の治療戦略	基盤診療学系（再生医療科学）住吉秀明
		組織変性疾患におけるマトリックス分解酵素の発現変動	基礎医学系（分子生命科学）　秦野伸二
第６回	2016 年 2 月 9 日	脂質過酸化による肝線維化進展機構	基礎医学系（生体防御学）　竹腰　進
		腹膜硬化症とその対策	内科学系（腎・代謝内科学）　深川雅史
第７回	2016 年 3 月 8 日	老化・酸化ストレスと臓器線維症	基礎医学系（分子生命科学）　石井恭正
		線維症治療薬の開発に向けて	基盤診療学系（臨床薬理学）　小林広幸

別紙４

平成 28 年度

第１回	2016 年 4 月 12 日	線維肝の再生と Notch シグナル	基盤診療学系（再生医療科学）稲垣　豊　中野泰博
		がん細胞における飢餓ストレス応答と MMP 発現	基盤診療学系（衛生学公衆衛生学）遠藤　整
第２回	2016 年 5 月 10 日	2016 年度公開研究報告会	（**別紙５**参照）
第３回	2016 年 6 月 14 日	腸管線維症における TGF-βおよび PAI-1 シグナル	基礎医学系（生体防御学）　穂積勝人
		ミズクラゲコラーゲンを用いた創傷治療	基盤診療学系（再生医療科学）住吉秀明
第４回	2016 年 7 月 12 日	組織変性疾患におけるマトリックス分解酵素	基礎医学系（分子生命科学）　秦野伸二
		慢性腎不全における骨ミネラル代謝	内科学系（腎・代謝内科学）　深川雅史
第５回	2016 年 9 月 13 日	老化と臓器線維症	基礎医学系（分子生命科学）　石井恭正
第６回	2016 年 10 月 11 日	非臨床安全性評価の役割	基盤診療学系（臨床薬理学）　小林広幸　嶋澤るみ子
第７回	2016 年 11 月 8 日	肝発生と肝再生に共通する因子としての OGFRL1 の機能解析	基盤診療学系（再生医療学）　稲垣　豊　柳川享世
第８回	2016 年 12 月 13 日	臓器線維症の病態解明に向けた遺伝子改変マウスの作製	基礎医学系（分子生命科学）　大塚正人　三浦浩美
第９回	2017 年 1 月 10 日	Bcl6 による脂質代謝調節と脂肪性肝炎に及ぼす影響	基礎医学系（分子生命科学）　紙谷聡英　近田裕美
第 10 回	2017 年 2 月 14 日	脂質過酸化を起点する組織傷害と線維化の分子機構	基礎医学系（生体防御学）　竹腰　進
第 11 回	2017 年 3 月 14 日	呼吸器疾患におけるペリオスチンと抗線維化治療薬のクリーニング	内科学系（呼吸器内科学）　浅野浩一郎　滝原崇久

平成 29 年度

第１回	2017 年 4 月 11 日	がんの微小環境形成におけるマトリックス関連分子の発現意義	基盤診療学系（衛生公衆衛生学）遠藤　整
第２回	2017 年 5 月 9 日	2017 年度公開研究報告会	（**別紙５**参照）
第３回	2017 年 6 月 13 日	腎臓病と線維化	基礎医学系（分子生命科学）　松阪泰二

別紙４

第４回	2017 年 7 月 11 日	造血細胞移植後の肺合併症	内科学系（血液腫瘍内科学）　鬼塚真仁　原　隆二郎
第５回	2017 年 9 月 12 日	改正医学系研究指針での臨床研究	基盤診療学系（臨床薬理学）　小林広幸　嶋澤るみこ
第６回	2017 年 10 月 10 日	細胞リプログラミングを応用した臓器線維症治療薬の開発	基盤診療学系（再生医療科学）稲垣　豊　中野泰博
第７回	2017 年 11 月 14 日	転写因子 Bcl6 による脂肪性肝炎および肝発癌の病態制御	基礎医学系（分子生命科学）　紙谷聡英
第８回	2017 年 12 月 12 日	線維症解析に有効なモデルマウスの作製	基礎医学系（分子生命科学）　大塚正人　三浦浩美
第９回	2018 年 1 月 9 日	新たな脂質酸化マーカーの探索	基礎医学系（生体防御学）　竹腰　進　加藤俊治
第 10 回	2018 年 2 月 6 日	中間評価会	（別紙 10 参照）
第 11 回	2018 年 3 月 13 日	クラゲコラーゲンを用いた創傷治癒促進治療	基盤診療学系（再生医療科学）住吉秀明

平成 30 年度

第１回	2018 年 4 月 10 日	がん細胞の環境適応と悪性形出	基盤診療学系（衛生学公衆衛生学）遠藤　整
第２回	2018 年 5 月 8 日	炎症性腸疾患における T 細胞バランス	基礎医学系（生体防御学）　穂積勝人
第３回	2018 年 6 月 13 日	ALS の発症に関わる SQST’M1 の機能解析	基礎医学系（分子生命科学）　秦野伸二　三井　駿
第４回	2018 年 7 月 10 日	老化と臓器線維症	基礎医学系（分子生命科学）　石井恭正
第５回	2018 年 9 月 11 日	臓器透明化と線維化研究への応用	内科学系（腎・代謝内科学）　深川雅史　長谷川　頌
第６回	2018 年 10 月 9 日	ポドサイト傷害と腎線維化	基礎医学系（分子生命科学）　松阪泰二
第７回	2018 年 11 月 13 日	ミズクラゲコラーゲンの効果を応用した自己再生する新しい人工皮膚の開発	基盤診療学系（再生医療科学）住吉秀明
第８回	2018 年 12 月 11 日	造血幹細胞移植後の肺合併症におけるレニン・アンギオテンシン系	内科学系（血液腫瘍内科学）　鬼塚真仁
第９回	2019 年 1 月 8 日	腸内細菌叢と腸管線維化	基礎医学系（生体防御学）　穂積勝人　今井　仁

別紙４

第 10 回	2019 年 2 月 12 日	非アルコール性脂肪肝炎における線維化・発癌のメカニズム	基礎医学系（分子生命科学）　紙谷聡英
第 11 回	2019 年 3 月 12 日	肝星細胞の脱活性化因子に着目した肝線維化治療	基盤診療学系（再生医療科学）稲垣　豊　中野泰博

平成 31 年度（令和元年度）

第１回	2019 年 4 月 9 日	がん細胞の環境適応と悪性形質獲得	基盤診療学系（衛生学公衆衛生学）遠藤　整
第２回	2019 年 5 月 14 日	2019 年度公開報告会	**別紙５**参照
第３回	2019 年 6 月 11 日	難治性線維化疾患における予後評価に向けた生物指標探索と基礎的検証	基盤診療学系（臨床薬理学）　小林広幸　金谷泰宏
第４回	2019 年 7 月 9 日	骨組織 Klotho による FGF23 の新たな分泌調節機構	内科学系（腎・代謝内科学）　駒場大峰
第５回	2019 年 9 月 10 日	腎臓病と線維化	基礎医学系（生体構造機能学）松阪泰二
第６回	2019 年 10 月 15 日	レニン・アンギオテンシン系による肺傷害	内科学系（血液腫瘍内科学）　鬼塚真仁 原　隆二郎
第７回	2019 年 11 月 12 日	非アルコール性脂肪肝炎の新規病態制御メカニズム	基礎医学系（分子生命科学）　紙谷聡英
第８回	2019 年 12 月 10 日	細胞外マトリックスを標的とする新規治療技術の展望	基盤診療学系（先端医療科学）住吉秀明
第９回	2020 年 1 月 14 日	がん細胞の細胞外基質からの離脱とエネルギー代謝の変容	基盤診療学系（衛生学公衆衛生学）遠藤　整
第 10 回	2020 年 2 月 28 日	最終評価会	

別紙５

私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 2016年度公開研究報告会

臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成

日　時：２０１６年 ５月１０日（火）１３：００～１６：２５
場　所：１号館2階 第１会議室

13:00－13:10 はじめに　坂部　貢（医学部長）
13:10－13:20 ２０１５年度の活動を振り返って　稲垣　豊（研究代表者）
13:20－13:45 Easy(*Isi*)-CRISPR：高効率なノックインシステム
三浦浩美・大塚正人（分子生命科学）
13:45－14:10 肝線維化を制御する新規転写因子Bcl6の作用
近田裕美・紙谷聡英（分子生命科学）
14:10－14:35 酸化型DAGに誘導される臓器線維化の分子機構
北谷佳那恵・竹腰　進（生体防御学）

14:35－15:00 コーヒーブレーク

15:00－15:25 抗線維化薬の新規スクリーニング法の探索
滝原崇久・浅野浩一郎（呼吸器内科学）
15:25－15:50 腎糸球体における線維化進展機序
小泉賢洋・松阪泰二（腎内分泌代謝内科学）
15:50－16:15 移植後肺合併症とアンギオテンシノゲン
原　隆二郎・鬼塚真仁（血液腫瘍内科学）
16:15－16:25 おわりに　小林 広幸（医学研究科長）

別紙５

私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 2017年度公開研究報告会

臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成

日　時：２０１７年　５月９日（火）１３:００～１６:４０

場　所：１号館2階　第１会議室

13:00－13:10　はじめに　坂部　貢（医学部長）

13:10－13:20　２０１６年度の活動を振り返って　稲垣　豊（研究代表者）

13:20－13:55　骨細胞によるFGF23分泌の新たな調節機構
駒場大峰/深川雅史（腎内分泌代謝内科学）

13:55－14:30　酸化ストレス依存性の臓器線維化と発癌の分子基盤
石井恭正（分子生命科学）

14:30－14:45　コーヒーブレーク

14:45－15:20　マウス慢性腸炎モデルを用いた線維化研究　穂積勝人（生体防御学）

15:20－15:55　神経変性疾患におけるマトリックス分解酵素の発現動態
秦野伸二/三井　駿（分子生命科学）

15:55－16:30　創傷を綺麗に修復する再生医療　住吉秀明（再生医療科学）

16:30－16:40　おわりに　小林広幸（医学研究科長）

別紙５

私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 2019年度公開研究報告会
臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成

日　時：５月１４日（火）１３：００～１６：４０

場　所：１号館２階　第１会議室

13:00－13:10　はじめに　坂部　貢（医学部長）

13:10－13:20　２０１８年度の活動を振り返って　稲垣　豊（研究代表者）

13:20－13:55　体外の胚操作が不要なゲノム編集動物作製法i-GONADの最適化
大塚正人（分子生命科学）

13:55－14:30　酸化ストレス誘導短寿命モデルマウスにみる自然免疫応答の慢性化機序
石井恭正（分子生命科学）

14:30－14:45　コーヒーブレーク

14:45－15:20　質量分析を用いた酸化脂質の構造解析：酸化脂質の構造は何を反映するか　加藤俊治・竹腰　進（生体防御学）

15:20－15:55　肺線維症における肺胞上皮細胞機能障害－小胞体ストレスを中心に
伊藤洋子・浅野浩一郎（呼吸器内科学）

15:55－16:30　オートファジー・リソソーム系に焦点を当てた神経変性疾患新規薬剤スクリーニング系の確立　秦野伸二（分子生命科学）

16:30－16:40　おわりに　小林広幸（医学研究科長）

別紙６

外部講師によるセミナー（共催：東海医学会）

平成 27 年度

第１回	2015 年 12 月 8 日	肝星細胞研究からみた臓器線維症原因細胞の考察	東京医科歯科大学名誉教授 和氣健二郎　先生
第２回	2016 年 3 月 8 日	腎臓病と臓器連関	金沢大学大学院医学系研究科 教授 和田隆志　先生

別紙６

平成 28 年度

第３回	2016 年 4 月 26 日	Present and Future of Matrix Biology; A Message to Young Investigators	Mount Sinai School of Medicine, NY Prof. Francesco Ramirez
第４回	2016 年 9 月 13 日	肝臓の炎症・再生のメカニズム	東京大学分子細胞生物学研究所 教授 宮島　篤　先生
第５回	2016 年 12 月 15 日	肺の臓器特性と線維化：抗線維化薬開発の背景	東北大学名誉教授 貫和敏博　先生
第６回	2017 年 2 月 24 日	細胞外マトリックスの多様性とその生理的意義： マトリクソーム解析から幹細胞用培養基材の開発まで	大阪大学蛋白質研究所 教授 関口清俊　先生

別紙６

平成 29 年度

第７回	2017 年 5 月 31 日	膵臓の発生・再生・がんにおける細胞の非自律的制御機構	京都大学 iPS 細胞研究所 教授 川口義弥　先生
第８回	2017 年 7 月 28 日	全身性強皮症の病態・臨床・治療	金沢大学大学院医学系研究科 教授 竹原和彦　先生
第９回	2017 年 11 月 20 日	Lipid Metabolic Reprogramming Links Liver Fibrosis and Cancer	University of Southern California Prof. Hidekazu Tsukamoto
第 10 回	2018 年 2 月 16 日	新規モデルマウスを用いた線維化メカニズムの解明 －慢性炎症の正体を探る－	京都大学医学部附属病院 特定講師 芦田　昇　先生

別紙６

平成 30 年度

第 11 回	2018 年 6 月 18 日（大阪府北部地震の影響で中止）	Liver Fibrosis and Regeneration: The Use of Human Liver-Derived 3D ECM Scaffolds and Hydrogels for Disease Modeling and Tissue Factory	University College London, Royal Free Hospital Prof. Massimo Pinzani
第 12 回	2018 年 7 月 23 日	エクソソームによる疾患の理解と診断、治療戦略	東京医科大学医学総合研究所 教授 落谷孝広　先生
第 13 回	2018 年 11 月 16 日	生理学的な培養肝組織構築を目指して	東京大学大学院工学系研究科 教授 酒井康行　先生
第 14 回	2019 年 2 月 28 日	遺伝子治療の現況と新規遺伝子治療法の開発に向けた基礎及び前臨床研究	新潟大学大学院医歯学総合研究科 講師 上村顕也　先生

別紙６

平成 31 年度（令和元年度）

第 15 回	2019 年 4 月 22 日	疾患特異的マクロファージの機能的多様性	大阪大学免疫学フロンティア研究センター 准教授 佐藤　荘　先生
第 16 回	2019 年 10 月 3 日	Human Liver and Intestine-derived 3D ECM Scaffolds and Hydrogels for Fibrogenic Disease Modelling	University College London, Royal Free Hospital:　Prof. Massimo Pinzani
第 17 回	2019 年 10 月 4 日	肝内リンパ管新生の機序と役割	Yale University School of Medicine Dr. Yasuko Iwakiri
第 18 回	2020 年 2 月 28 日	難治性疾患への挑戦	京都大学大学院 生命科学研究科　教授 垣塚　彰　先生

別紙７

東海大学総合研究機構プロジェクト研究への採択状況

平成 27 年度～平成 29 年度

研究課題目	研究代表者	研究分担者
ヒト iPS 細胞由来肝組織を 用いた肝疾患治療法の確立	**紙谷聡英*** （医学部分子生命科学 准教授）	**住吉秀明***（医学部再生医療科学 講師）　加川建弘（医学部消化器内科学 准教授） 木村啓志　（工学部機械工学科 准教授）

平成 30 年度～令和 2 年度

研究課題目	研究代表者	研究分担者
新しい皮膚欠損創傷充填 グラフト、再生促進剤の開発	**住吉秀明*** （医学部再生医療科学 講師）	岡村陽介（工学部応用化学科 准教授） 川口　章（医学部 客員教授）

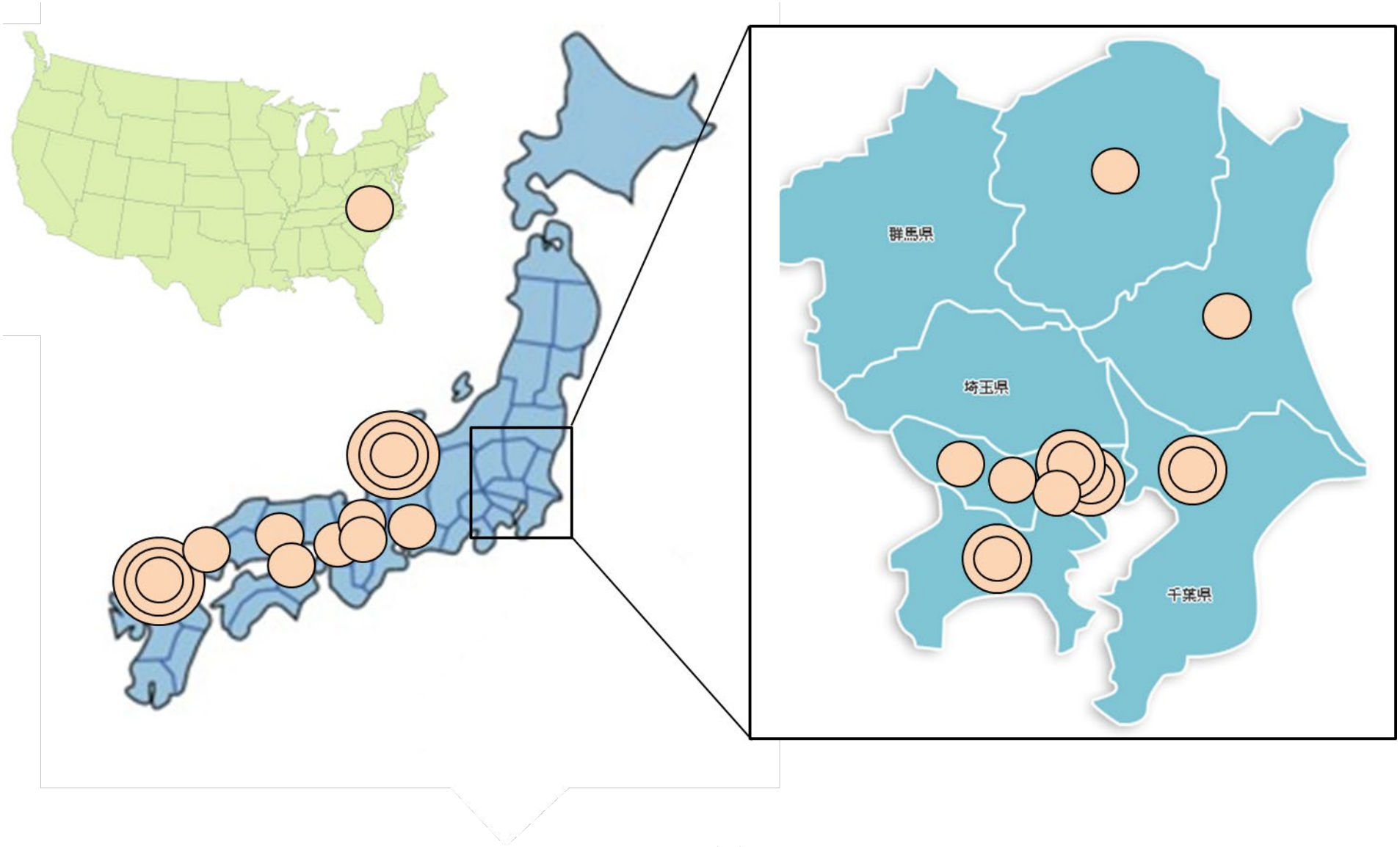
平成 31 年（令和元年）度～令和 3 年度

研究課題目	研究代表者	研究分担者
腱・靭帯損傷の再生医療技術の 開発に向けた医理農工連繋研究	葛巻　徹 （工学部材料科学科 教授）	片山秀和（工学部生命化学科 准教授）　森友靖生（農学部応用動物学科 教授） **稲垣　豊***（医学部先端医療科学 教授）　喜多理王（理学部物理学科 教授） 中瀬順介（金沢大学付属病院整形外科 助教） 鳥越甲順（福井医療大学保健医療学部リハビリテーション学科　教授）
マイクロデバイスを用いた神経 変性疾患予防薬・治療薬の開発	大友麻子 （医学部分子生命科学 助教）	**秦野伸二***（医学部分子生命科学 教授） 木村啓志（工学部機械工学科）

＊**太字**は本支援事業メンバー
所属・身分は採択時のもの

別紙８

コラーゲン産生細胞可視化マウス（Col1a2/EGFP）マウスを用いた共同研究



東京工業大学
Tokyo Institute of Technology

バイオマトリックス イノベーション

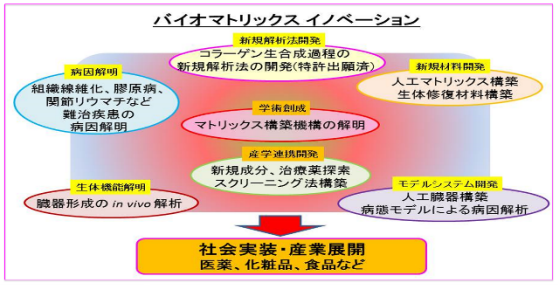
コラーゲンなど細胞外マトリックスの分子解析技術、人為構築技術、病気との関連情報などを提供

全身の組織に存在する細胞外マトリックスの分子レベルでの理解と人為構築技術を格段に進めることにより、人工細胞外マトリックス材料の構築と再生医療および創薬への応用、新規メカニズムに基づくコラーゲン分泌制御因子のスクリーニング系開発、また、組織線維症、膠原病、関節リウマチなどコラーゲン異常が係わる難治性疾患の診断および治療法の開発を目指します。

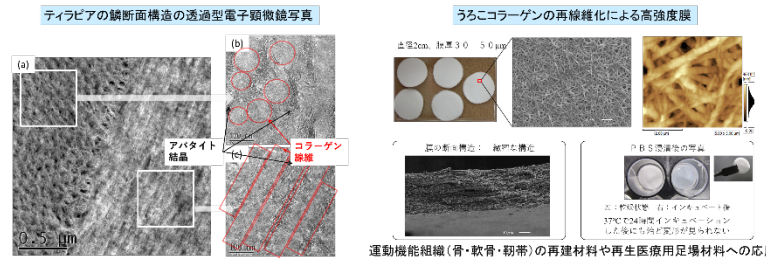
キーワード：細胞外マトリックス、ECM、コラーゲン、エラスチン、ライブイメージング、細胞内輸送、自己線維化、生体修復材料、臓器線維症、膠原病、関節リウマチ

細胞外マトリックスは、細胞間に存在して組織・器官を物理的に保持すると共に、細胞外の生理活性物質を留め、その濃度勾配を作ることで細胞の増殖・分化などにも重要な役割を持っています。細胞外マトリックスの主要成分であるコラーゲンは、食品添加物や化粧品成分として注目されていますが、今後の高齢化社会では、年齢と共に減少するコラーゲン量を保持することが必要となっています。また、また、角膜や骨といった重要部位を構成するコラーゲン線維が、生体修復材料開発からも重要となっています。さらに、コラーゲンの量的、質的な異常は、臓器線維症や関節リウマチなど膠原病といった厚生労働省認定の難治性疾患と深く関連している点でも重要な研究対象です。

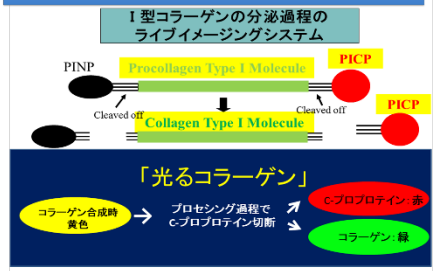
一方、コラーゲンを含む細胞外マトリックスは分子レベルでの研究が遅れており、問題解決が困難となっています。我々のグループでは、分子細胞生物学、細胞工学、材料工学、人工組織学、の新しい研究手法により、開発の遅れている細胞外マトリックス分野のイノベーションを目指します。



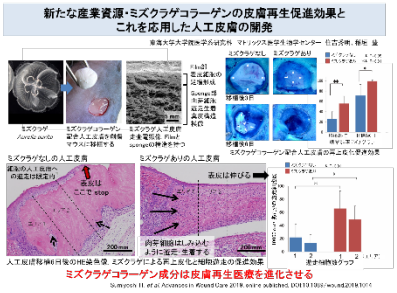
魚うろこコラーゲンによる高機能医療材料の開発



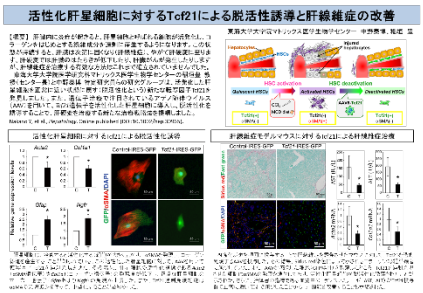
可視化コラーゲンの開発

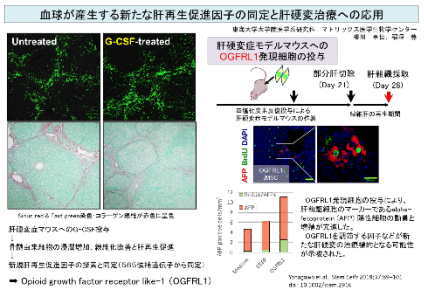


新たな資源：ミズクラゲコラーゲン

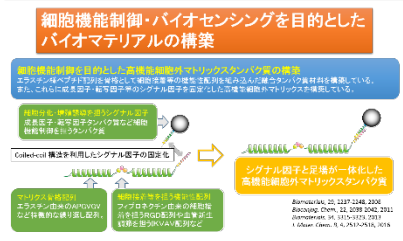


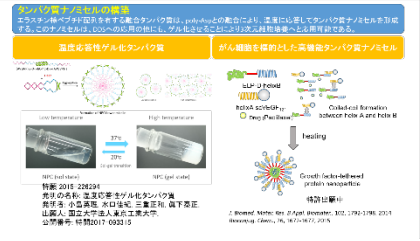
コラーゲンが関与する疾患の解明と治療への応用

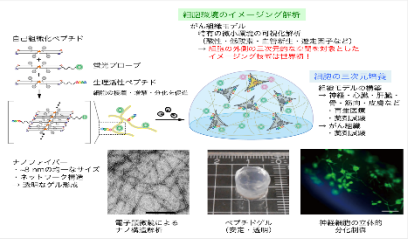




人工タンパク質・設計ペプチドを基盤とした人工マトリックス・バイオマテリアルの創製







【メンバー名・所属・身分・専門分野】

田中 利明（研究総括）	生命理工学院・助教	細胞増殖制御、シグナル伝達制御
田川 陽一	生命理工学院・准教授	組織培養学、哺乳類合成生物学
中村 信大	生命理工学院・准教授	臓器形成制御
堤 浩	生命理工学院・准教授	ペプチド工学、バイオマテリアル
三重 正和	生命理工学院・准教授	タンパク質工学、細胞工学
生駒 俊之	物質理工学院・教授	生体材料工学
稲垣 豊	東海大学大学院医学研究科・教授	マトリックス医学、臓器線維化

LiHub 生命理工 オープンイノベーションハブ
Life Science and Technology Open Innovation Hub

THE INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCES
TOKAI UNIVERSITY

東海大学 共同開催公開シンポジウム

臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成

文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 / 総合医学研究所

2018年2月6日(火)13：00～17：00

東海大学校友会館 富士の間（霞が関ビル35階）－入場無料－

〒100-6035 東京都千代田区霞が関 3-2-5　TEL (03) 3581-0121（代表）

●13:00　ご挨拶
今井　裕（東海大学 副学長・医療健康担当）
小林広幸（同 大学院医学研究科 科長）

●13:15　支援事業の中間報告
稲垣　豊（私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 研究代表者）

研究発表

●13:30
三浦浩美/大塚正人
（マトリックス医学生物学センター、医学部分子生命科学、総合医学研究所）
高効率ノックインシステムの開発と
線維化病態解明のためのマウス作製
司会：今西　規（ゲノム多様性解析センター長、総合医学研究所）

●14:00
中野泰博/稲垣　豊
（マトリックス医学生物学センター、医学部再生医療科学、総合医学研究所）
Notchシグナルを介した線維肝の再生と
肝癌進展の分子機構
司会：浅原孝之（医学部再生医療科学、総合医学研究所）

●14:30
加藤俊治/竹腰　進
（医学部生体防御学）
新たな脂質酸化マーカーの探索と
臓器線維症診断への展望："量"から"質"へ
司会：秦野伸二（脳・神経疾患研究センター長、総合医学研究所）

●15:00 - 15:20　coffee break

●15:20
柳川享世/稲垣　豊
（マトリックス医学生物学センター、医学部再生医療科学、総合医学研究所）
新規再生促進因子に着目した
肝硬変に対するエクソソーム医療の創出
司会：松阪泰二（医学部分子生命科学、総合医学研究所）

●15:50
滝原崇久/浅野浩一郎
（医学部呼吸器内科学）
ドラッグリポジショニングのための
新たな抗線維化薬スクリーニング系の確立
司会：後藤信哉（代謝疾患研究センター長、総合医学研究所）

●16:20　講 評（順不同、敬称略）
松島綱治（東京大学大学院教授）
岡田保典（慶應義塾大学名誉教授、順天堂大学客員教授）
貫和敏博（東北大学名誉教授）

●16:50 閉会挨拶
安藤　潔（総合医学研究所 所長）

【お問合せ先】東海大学大学院マトリックス医学生物学センター　〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143　TEL. 0463-93-1121（内線：3068）

別紙１０

中間評価会 評価票

評価者 松島 綱治

Ⅰ. 全体評価

1）研究体制：(評価点) **5**

(コメント)
センター長を中心に横断的に、若手研究者、女性研究者も積極的に参加させ臓器線維症研究に多方面から、積極的に取り組んでいることが高く評価される。線維症研究の世界的研究拠点になることを掲げており、その気概も高く評価する。

2）若手支援：(評価点) **5**

(コメント)
非常に若手研究者が生き生きと積極的に研究に参加しており、大いに研究成果に寄与している。今後の、彼らのステップアップにつながることを期待する。

3）研究成果：(評価点) **5**

(コメント)
非常に独走性の高い、timely な、重要な成果を上げている。とりわけ、高効率の生体工学マウス PITT 法ならびに Easi-CRISPR は国際的にも大きなインパクトを与えた新技術であり高く評価される。

4）総合評価：(評価点) **5**

(コメント)
５年プロジェクトの３年目にして、基礎研究的にはすでに大きな成果を示し始めており、今後の発展、診断・予防・臨床への応用が期待される。

Ⅱ．今後の課題、推進すべき研究について

基本的に現状のままで良いと思われるが、生体工学マウス作成を中心とした国内外研究機関とのさらなる共同研究を進めるべきである。また、研究成果の広報活動も求められる。

別紙１０

中間評価会 評価票

評価者 岡田 保典

Ⅰ. 全体評価

1）研究体制：（評価点）⑤，４，３，２，１

（コメント）「臓器線維症を臓器横断的に研究する」という目的に合わせて、東海大学内の研究グループをうまく選択しており、非常に機能的な研究体制を組んでいる。また、研究グループの構成も基礎と臨床のバランスがとれており、大変良いと評価できる。

2）若手支援：（評価点）⑤，４，３，２，１

（コメント）本事業により 4 名が特定研究員として雇用され、13 名の若手研究者が参画しているとのことであるが、これらの若手研究者が積極的に研究を推進しており、研究費獲得、論文・学会発表、受賞などの実績からみて、若手研究員への支援がうまく機能していると高く評価される。

3）研究成果：（評価点）５，④，３，２，１

（コメント）各研究グループは本研究課題のスタートから現在までに相当数の論文を発表しており、十分に評価される。今後さらに臓器線維症に関するインパクトの高い論文の発表を期待したい。

4）総合評価：（評価点）⑤，４，３，２，１

（コメント）東海大学内での優れた研究グループを選択し、マトリックス医学生物学センターの立ち上げとともに、積極的な活動を通して各研究グループが研究成果を上げており、非常に高く評価される。今後 2 年間で、これまでの探索・解析研究をさらに深化させるとともに、診断・治療・予防につながる研究へと発展することを期待したい。

Ⅱ. 今後の課題、推進すべき研究について

全体として、最初の 3 年間としては研究課題の進行や若手研究者の育成の点で非常に順調に進んでいると高く評価したい。今後 2 年間の課題としては、これまでの探索的・解析的研究から診断・治療・予防法開発に行けそうな課題を選択して、グループ全体の協力のもとに、実用化の方向へ向けた研究の推進が必要と思われる。また、若手研究者育成の観点からは、現在進めている研究を本事業の年度内に論文化するよう、指導者も含めて最大限に努力することが肝要である。

別紙１０

中間評価会 評価票

評価者 貫和 敏博

Ⅰ. 全体評価

1）研究体制：(評価点) ⑤ 4，3，2，1

（コメント）
臓器線維症研究として、基礎グループと臨床グループの活力あるメンバーが選択、組み合わされていて、研究体制として優れている。

2）若手支援：(評価点) 5，④ 3，2，1

（コメント）
13名の若手育成メンバーが組み込まれ、その内4名がpositionを獲得する等、順調である。さらに昨今臨床志向が強いMDの若手が、分子生物学や最新研究に興味を持つような勉強会など、臨床系若手に対しても支援の努力を期待する。

3）研究成果：(評価点) 5，④ 3，2，1

（コメント）
Easi-CRISPERは海外研究者との連携で、国際top journalに掲載された。その他にも、インパクトある国際誌への投稿や、研究費獲得にも繋がっている。今後は、実効性あるバイオマーカー、あるいは創薬へどうつなぐのかというアウトプットへの努力を期待する。

4）総合評価：(評価点) ⑤ 4，3，2，1

（コメント）
初期に目標とした臓器線維化という面で、東海大学を中心にまとまった質の高い研究展開が見られ、後半も期待できる。

Ⅱ. 今後の課題、推進すべき研究について

マトリックスはその線維化等病態面は当然ながら、健常における分布・機能がまだまだ未知である。多細胞生物である動物の身体構成の基盤的要素であるが、Fascia の研究など方法論的打開が期待されている。こうした基礎的正常身体に関する研究貢献も期待する。

新型コロナウイルス感染症の拡大により、開催中止となりました。
このため、外部評価者の先生方には書面によるご評価を頂きました。

東海大学 共同開催公開シンポジウム

臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成

文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 / 総合医学研究所

2020年2月28日(金)13：00～17：15

東海大学校友会館 三保の間・霞の間（霞が関ビル35階）－入場無料－

〒100-6035 東京都千代田区霞が関3-2-5　TEL (03) 3581-0121（代表）

●13:00　開会挨拶
坂部　貢（東海大学 副学長（医系担当）・医学部長）

●13:10　来賓ご挨拶
井上睦子 様（文部科学省 高等教育局私学部私学助成課 課長）

●13:20　事業報告
稲垣　豊（私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 研究代表者）

シンポジウム

●13:35　基調講演
永田和宏 先生
（京都産業大学タンパク質動態研究所 所長、京都大学名誉教授）
細胞内タンパク質動態研究と
臓器線維症治療の接点
司会：小林広幸（東海大学 大学院医学研究科 科長）

●14:25
中野泰博、稲垣　豊
（マトリックス医学生物学センター、医学部先端医療科学、総合医学研究所）
肝星細胞の脱活性化誘導因子による
肝線維症の治療戦略
司会：大塚正人（医学部分子生命科学、総合医学研究所）

●14:50
今井　仁、穂積勝人
（医学部消化器内科学、生体防御学）
腸内細菌が炎症性腸疾患の病態、
とりわけ腸管の線維性狭窄に及ぼす影響
司会：今西　規（ゲノム多様性解析センター長、医学部分子生命科学、総合医学研究所）

●15:15－15:30　coffee break

●15:30
柳川享世、稲垣　豊
（マトリックス医学生物学センター、医学部先端医療科学、総合医学研究所）
新規エクソソーム内包因子による
線維肝再生の診断および治療法の開発
司会：幸谷　愛（医学部先端医療科学、総合医学研究所）

●15:55
原　隆二郎、鬼塚真仁
（医学部血液腫瘍内科学）
移植後特発性肺炎症候群における
アンジオテンシノゲンの意義
司会：松阪泰二（医学部生体構造機能学、総合医学研究所）

●16:20
近田裕美、紙谷聡英
（医学部分子生命科学）
転写因子Bcl6からみた
肝疾患における性差医療の展望
司会：秦野伸二（脳・神経疾患研究センター長、医学部分子生命科学、総合医学研究所）

●16:45　講 評（順不同）
松島綱治 先生（東京理科大学教授、東京大学名誉教授）
岡田保典 先生（順天堂大学教授、慶応義塾大学名誉教授）
貫和敏博 先生（東北大学名誉教授）

●17:05　閉会挨拶
安藤　潔（東海大学 総合医学研究所 所長）

【お問合せ先】東海大学大学院マトリックス医学生物学センター　〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143　TEL. 0463-93-1121（内線：3068）

別紙１１

最終評価会 評価票

評価者 松島 綱治

Ⅰ．全体評価

1）研究体制：(評価点)（５，）４，３，２，１

（コメント）
稲垣センター長の強力な指導のもと基礎、臨床両方からの研究参加を得て、プロジェクトの推進がなされた。国内外の研究者との連携、共同研究も積極的に推進された。

2）若手支援：(評価点)（５，）４，３，２，１

（コメント）
特定研究員の雇用、学術振興会特別研究員、助教への昇進、他大学への異動など積極的になされ、成果が上がった。

3）研究成果：(評価点)（５，）４，３，２，１

（コメント）
多くの科学論文のみならず、特許申請、AMED 研究・TR 研究につながり、今後さらなる発展が期待される。

4）総合評価：(評価点)（５，）４，３，２，１

（コメント）
この予算規模、人員で素晴らしい成果をあげた。また、今後の発展が期待される。

Ⅱ．支援事業終了後の課題、推進すべき研究について

(1) 基礎研究から創出されたシーズの確実な臨床研究での検証。
(2) さらなる基礎研究を通した劇的な抗線維化作用を有する薬剤・治療法の確立。
(3) 次世代を担う研究者の育成。

すべての研究が素晴らしいが、特に Tcf21 を標的とした薬剤開発に期待する。

別紙１１

最終評価会 評価票

評価者 岡田 保典

Ⅰ. 全体評価

1）研究体制：(評価点) ⑤，４，３，２，１

（コメント）
本支援事業においては、東海大学内に臓器横断的な研究拠点「マトリックス医学生物学センター」を設置し、臓器線維症に関する系統的研究を遂行することで、新規の臓器線維症に対する診断・予防・治療法の開発に繋がる研究を展開している。本研究目的の遂行のため、①「臓器線維症の病態解明と創薬に向けた基盤技術の確立」、②「組織の線維化を検出する特異的バイオマーカーの探索」、③「臓器線維症に対する新たな薬物治療法の開発」の 3 つの具体的研究テーマを掲げ、東海大学内の合計 13 名からなる基礎研究者と臨床医をバランスよく配置して、きわめて機能的な研究体制を組んでいる。

2）若手支援：(評価点) ⑤，４，３，２，１

（コメント）
本事業によりこれまでに 6 名が特定研究員として雇用され、そのうち 5 名が科研費（若手）を取得していることは特記すべき成果と評価される。これらの若手研究者は積極的に研究を推進しており、事業期間内に少なくとも 9 編の英文原著論文を発表し、種々の学会や研究会での奨励賞の受賞など、順調に実績を積んでいる。また、日本学術振興会特別研究員や東海大学の特任助教あるいは技術職員へ採用されており、若手研究員自身や指導者の努力とともに東海大学も積極的に支援しており、若手支援は全体として非常にスムーズに機能していると判断される。

3）研究成果：(評価点) ⑤，４，３，２，１

（コメント）
本支援事業を構成する研究グループは、事業のスタートから現在までに少なくとも 52 編の英語原著論文を発表し、十分に活動していると評価される。①「臓器線維症の基盤技術の確立」では、ゲノム編集を用いたマトリックス分解を可視化するマウスの開発や抗線維化薬のハイスループット・スクリーニング系の確立に成功している。また、②「線維化の特異的バイオマーカー探索」では、エクソソーム内包分子 OGFRL1 の同定と肝線維症でのバイオマーカーとしての診断的有用性を見出し、国内外での特許申請に至っている。さらに、③「臓器線維症の新規薬物治療法開発」においては、上記の分子に加えて、肝臓での活性型星細胞を脱活性化する Tcf21 の同定と治療戦略に関して論文化とともに国際特許

出願している。これらの成果は、中間評価時に評価委員から指摘された研究の「臨床応用・実用化」という課題に対して、積極的に取り組み、達成したものと高く評価したい。

４）総合評価：（評価点）⑤，４，３，２，１

（コメント）
東海大学内での優れた研究グループを選択し、「マトリックス医学生物学センター」を立ち上げるとともに、各研究グループの有機的な連携と積極的な研究活動を推進することで確実に成果を上げており、高く評価される。全体としては、最初の 3 年間では臓器線維症の病態解析と診断・治療のための基礎研究に主力を注ぎ、後半 2 年間で診断・治療の臨床を目指した研究へと進めており、研究目的がかなり順調に達成されたと判断される。また、本支援事業で得られた成果をもとに AMED による「肝炎等克服緊急対策研究事業（2018 年度～2020 年度）」や「橋渡し研究戦略的推進プログラム研究シーズ A（2020 年度～2021 年度）」の採択を受けており、研究の継続的な進展がみられる。さらに、東海大学内での医工連携での成果を既に上げている他、東京工業大学との医工連携もスタートしており、「マトリックス医学生物学」という学問分野の確立に向けたさらなる深化とともに、臓器線維症の診断・治療・予防につながる研究へと発展することを期待したい。

Ⅱ．支援事業終了後の課題、推進すべき研究について

全体として、研究課題の進行や若手研究者の育成の点で非常に順調に進んでおり、高く評価される。また、中間評価の時点で今後の課題とされた、診断・治療・予防法開発に向けた実用化のための課題の選択にもある程度成功しており、特許申請や AMED の橋渡し研究などで研究費獲得に結び付いており、この点でも評価したい。合計 13 名の研究者からなる研究組織であることから、グループ間での活動性の凸凹や連携の取り方に難しさがあったと思われるが、本支援事業の目的に沿って研究が進展したことは評価される。研究の一部は現在なお継続中であることから、若干時間が掛かっても論文化や特許申請などにより完結されることを期待している。

別紙１１

最終評価会 評価票

評価者 貫和 敏博

Ⅰ. 全体評価

1）研究体制：(評価点) **5**

(コメント)

中間評価におけるグループから、最終評価では肝線維化中心のグループを形成し、肝線維化の中心である星細胞の重要因子 Tcf21、exosome における OGFRL1 をはじめとして、従前は充分認知されなかった遺伝子を取り上げ、そのユニークな機能の解析と遺伝子発現、臓器特異 KO マウスなどで臨床病態モデルを作製し、次への創薬展開を可能としている。

2）若手支援：(評価点) **5**

(コメント)

本拠点を形成したグループは、若手の研究参加、その成果を基に科学研究費への申請、採択が多数見られる。また国内外の学会に参加し、多くの賞を受賞している。さらには、impact ある英文誌への共著者としての関与等も見られる。若手支援としては素晴らしい実績を積んでいる。

3）研究成果：(評価点) **4**

(コメント)

何よりも従前は注目されなかった遺伝子を発現遺伝子探索等で新規に独自に見いだし、その因子の病態との関与の解析、さらにはマウスの KO や過剰遺伝子発現により、臨床病態モデルとして掘り下げている点が見事である。一部は特許申請として結実し、臨床創薬へ繋いでいる。

4）総合評価：(評価点) **5**

(コメント)

「臓器線維症の病態解明と新たな診断予防・治療法開発のための拠点形成」として、非常に活発な研究展開のグループを形成し、独創的な病態関連遺伝子の探索・同定、遺伝子操作による動物モデル形成を通して、病態解明と創薬への展開に大きな成果を挙げた。

Ⅱ. 支援事業終了後の課題、推進すべき研究について

この研究拠点形成により展開された課題の内、以下の 3 因子を取り上げたい。

(1) 肝星細胞を巡る線維化コントロール、ことに Tcf21 は肝臓以外での研究は活発であるが、星細胞の脱活性化という肝臓抗線維化の視点は興味ある。今後、基礎的意義と共に臨床応用が期待される。

(2) 肝細胞の機能制御として取り上げられた Bcl6 は、もともとは B 細胞系における研究しかなされていない。ここに見いだされた KO の所見は、新規な臨床研究に繋がる可能性がある。

(3) ユニークな骨髄移植後の GVHD 系の解析から取り上げられた Angiotensinogen (AGT) は、よく知られる ACE 制御を介しての血圧制御以外に dual function をもつ可能性がある。20 年前、SARS 受容体として同定された ACE2 は今回の COVID-19 でも報告されている。すなわち、AGT の機能に抗炎症的機能はないのか？ウイルス肺炎治療の臨床に繋がることを期待する。

文部科学省　平成27年度　私立大学戦略的研究基盤形成支援事業に東海大学の研究プロジェクトが採択

プロジェクト名：臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成

このほど、文部科学省が実施する「平成27(2015)年度　私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」に、東海大学の研究プロジェクト「臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成」が採択されました。採択されたプロジェクトの研究概要、研究体制、今後の課題などについて、研究代表者である、東海大学医学部医学科基盤診療学系の稲垣豊(いながきゆたか)教授にお話を伺いました。

「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」の概要と、今回採択された研究プロジェクトの研究背景をお聞かせください。

稲垣：「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」は、私立大学が各大学の経営戦略に基づいて行う研究基盤の形成を支援するために、国が研究プロジェクトに対して重点的・総合的に補助を行う事業です。当該プロジェクトを遂行するための研究拠点に対して、研究施設・設備整備費や研究費が補助されます。東海大学において過去3年間では、ほかに「がん幹細胞ニッチを標的とした新規治療法の開発」(12年度)、「高分子超薄膜から創成する次世代医用技術」(14年度)が採択されており、同事業が発足した08年度から数えると東海大学では合計6件が採択されています。

プロジェクト名にある「臓器線維症」とは、臓器が線維化(内臓などを構成している結合組織と呼ばれる成分が異常増加する現象)して硬くなり、本来の機能が果たせなくなってしまう病態です。また臓器が線維化するとそこに「がん」が発生することが多く、臓器線維症は前がん病変であると言えます。臓器線維症という言葉は馴染みが薄いかもしれませんが、皆さんもよく聞く肝硬変などもその一つです。過度な飲酒や、B型やC型肝炎ウイルスによって肝臓が慢性的に炎症を起こし、線維化して硬くなっていくのが肝硬変です。肺もPM2.5やアスベストなどの環境中の有害物質や抗がん剤の副作用などによって線維化が起こる場合があります。また、近年糖尿病の患者さんが非常に増えていますが、病状が進むと腎臓が線維化して硬くなり、腎不全を起こすため、人工透析が必要となります。このように臓器線維症はさまざまな臓器に見られる病態で患者数が多いにも関わらず、系統的な研究はこれまで行われておらず、治療法や治療薬はほとんど開発されていない状況です。線維化治療薬はこれまで一つあっただけで、先月ようやく二つ目の治療薬が認可されました。どちらも肺の線維症に対する治療薬であり、ほかの臓器線維症の治療薬はまだありません。

本研究プロジェクトでは、臓器線維症について臓器横断的な研究を行う、日本で唯一無二の研究拠点を形成し、最終的には臓器線維症の診断・予防・治療法の開発につなげることを目的としています。

研究プロジェクト「臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成」の研究概要と研究体制についてお聞かせください。

稲垣：臓器が線維化していく過程では、マトリックス成分と呼ばれる細胞間物質が大きく関与していることがわかっています。マトリックス成分はコラーゲンやヒアルロン酸、コンドロイチンなど、本来身体内になくてはならない物質です。例えば、受精卵がヒトとして成長するためには細胞分裂を繰り返していくわけですが、この細胞と細胞を結合する役割を担っているのもマトリックス成分です。また、皮膚や骨を健康な状態に保つためにもこのマトリックス成分は不可欠です。しかし臓器線維症においてはマトリックス成分が臓器に過剰に沈着することにより、機能不全に陥ってしまいます。本学大学院医学研究科では昨年度、マトリックス成分が果たす多様な機能を解明することを目的に「マトリックス医学生物学センター」を設置し、本プロジェクトの準備を進めてきました。今回の採択を受けて、同センターの施設・設備を今年度中に整備し、ここを研究拠点として、各分野の研究者が集い、活発な情報交換や議論、共同研究を行っていく計画です。

▲東海大学医学部医学科基盤診療学系　稲垣豊教授

本プロジェクトでは、大きく三つの研究テーマを掲げました。一つ目が「臓器線維症の病態解明と創薬に向けた基盤技術の確立」(テーマ①)、二つ目が「組織の線維化を検出する特異的バイオマーカーの探索」(テーマ②)、そして三つ目が「臓器線維症に対する新たな薬物治療法の開発」(テーマ③)です。

テーマ①では、主にiPS細胞技術や線維化を可視化するマウスを用いた病態の解明、線維化治療薬のスクリーニング(振るい分け)システムの確立を行います。臓器線維症の病態を解明するためには、どのようなメカニズムで線維化が起こっていくのかを明らかにする必要があります。これをiPS細胞やマウスを使って行っていきます。本学にはiPS細胞の専門家がいますので、正常なヒトの肝臓細胞をiPS細胞から作り出し、ここにどのような刺激が加わるとマトリックス成分が増加して線維化が起こるのかを明確にします。また、本学は以前の補助事業により「遺伝子工学実験動物研究センター」が整備され、遺伝子改変動物を作る技術を持っています。この技術を活用して、マウスの体内でどのように線維化が進んでいくのかをマトリックス成分に色を付けるなどして可視化します。治療薬のスクリーニングについては、培養細胞を用いた治療薬候補の効率よいスクリーニング法と、マウスの生

体内においてより精度の高いスクリーニングを行うシステムの確立に取組んでいきます。

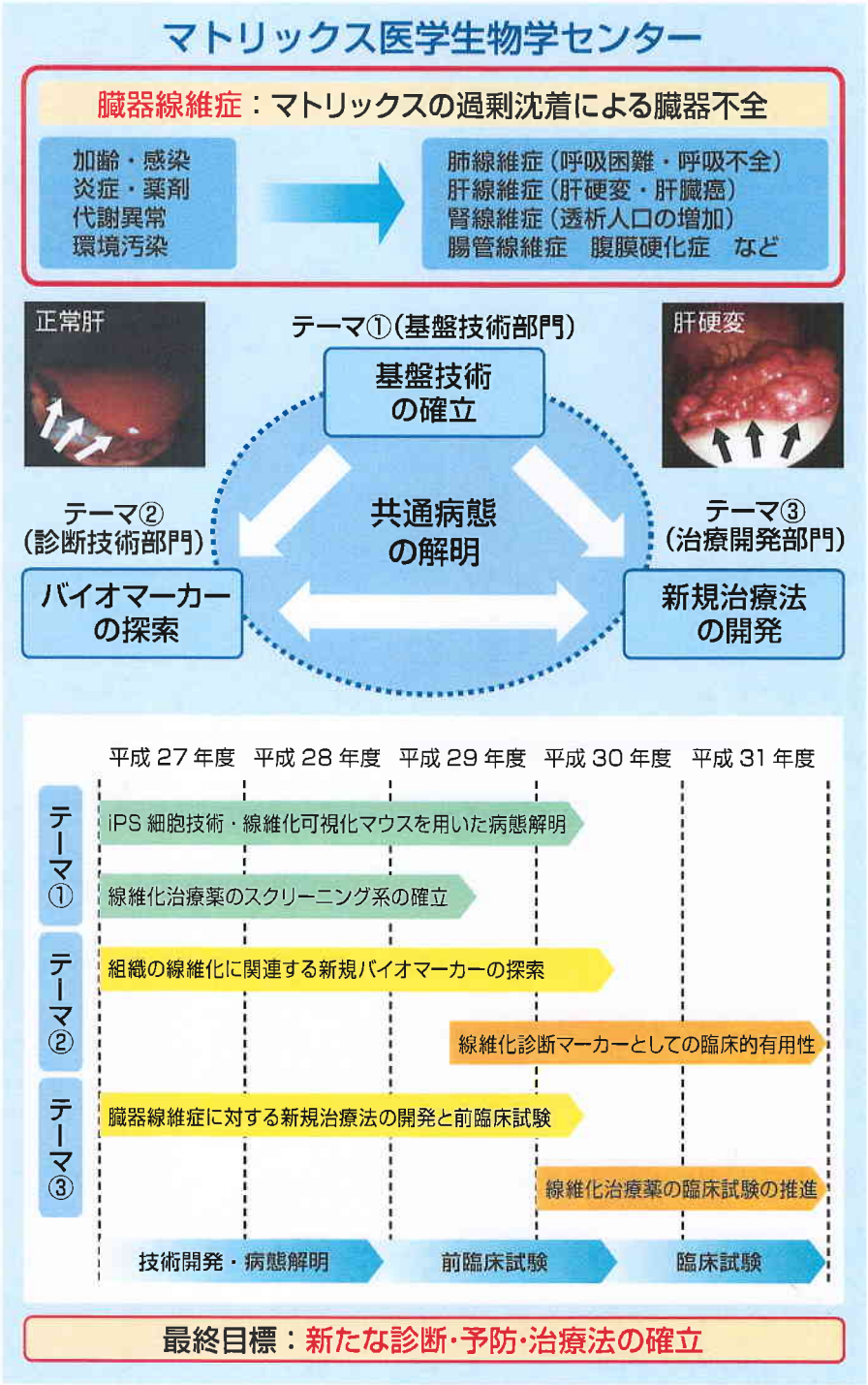
テーマ②では、組織の線維化の程度や重症度、進行速度などを診断するための新規バイオマーカー（病状の指標）の探索を推進するとともに、候補となるバイオマーカーが線維化診断マーカーとして臨床的に有用かを探っていきます。さらにテーマ③では、臓器線維症に対する新規治療法の開発と前臨床試験、最終的には線維化治療薬の臨床試験の推進に取組んでいく計画です。〔【図】参照〕

期待される成果、および今後の課題と抱負をお聞かせください。

稲垣：先述のとおり、マトリックス成分は人間が生きていく上で不可欠な成分です。臓器の線維化過程ではマトリックス成分が有害物質になりますが、人間に不可欠な成分であるが故にすべてをなくしてしまうことはできないのが線維化治療では難しい部分です。「マトリックス医学生物学センター」では、このマトリックス成分について人体に有用な作用と悪影響を及ぼす作用の両面から研究を進めるため、基礎研究者と臨床各科の研究者の力を結集させることが不可欠な、まさに学際的なセンターであるととらえています。また、臓器線維症はさまざまな臓器に見られる疾患であるとともに、動脈硬化と非常に共通する病態でもあります。臓器線維症についての診断・治療法を解明していくことは動脈硬化と動脈硬化が引き起こす心筋梗塞や脳梗塞などの診断・治療にも大きく貢献すると考えています。先ほど申し上げたように臓器線維症は前がん病変であることから、がんの早期診断、早期治療にもつながります。つまり日本人の死因のほとんどに臓器線維症は密接に関連しており、医療費の削減という面でも非常に意義のあるプロジェクトであると自負しています。

これまで臓器線維症について系統的な研究を行う施設が皆無であったのは、この広範な研究領域を充分にカバーすることが困難であったからにほかなりません。本プロジェクトを立ち上げることができたのは、東海大学医学部が他大学に先駆けて診療科間の垣根を払拭するとともに、基礎研究と臨床研究の融合を大切にしてきたという下地があったからこそと思います。また、本プロジェクトを推進する上で、40名もの技術職員からなる「生命科学統合支援センター」と、基礎と臨床のトランスレーショナルリサーチ（橋渡し研究）を推進する「総合臨床研究センター」という二つのセンターの存在は、大きな力となります。こうした素晴らしい環境の中で本プロジェクトに全力を注げることを大変光栄に感じています。充実した研究を行い、この研究の成果をしっかりと患者さんに還元していくことが私たちの使命です。どうか教職員の皆さんのご支援をお願いいたします。

【図】「臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成」のプロジェクト概念図



研究室おじゃまします!

医学部医学科基盤診療学系再生医療科学　**稲垣 豊 教授**

臓器線維症の謎を解明し ガンや肝硬変につなげる

内臓のがんや肝硬変といった病気は、10代や20代の生徒・学生にとっては自分に関係ないと思っている人が多いのかもしれない。しかし、年齢を問わずこうした病気に多くの人が苦しんでいるのも現状だ。そんな内臓の病気の発生母地となる“臓器線維症”に、医学部の頭脳を結集し“分子病態医学”という新たな手法で挑んでいる稲垣豊教授を訪ねた。

胃や腸などのさまざまな臓器にできるがんと、肝臓が硬くなり機能が著しく低下する肝硬変などの臓器線維症。世界中の研究者の努力によって、きく影響する共通のメカニズムがわかってきた」と語る。

人の体は60兆個をこえる細胞でできており、その一つひとつをつないでいるのがマトリックスだ。臓器や神経、皮膚などあらゆる組織の形を保持しつつ、ストレスや外傷で多少の傷を負っても速やかに機能を修復するなど、生きるのに欠かせない役割を果たしている。

ところが、長期間にわたって同じ場所に傷を負い続けると、マトリックス成分が細胞間に固まって沈着し、臓器自体が固くなって、機能が低下する「線維化」という現象が起きる。

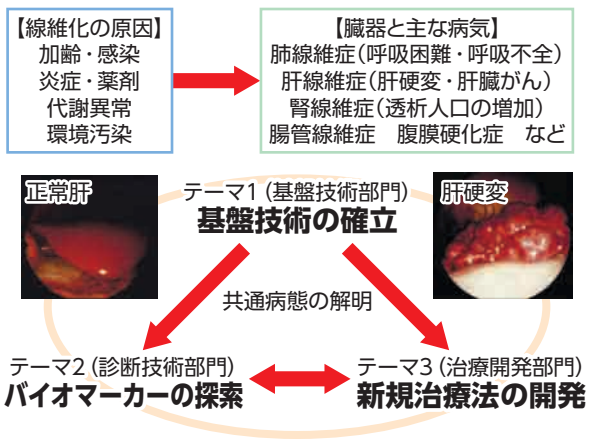
基礎と臨床の融合で多くの患者を救う

これまで国内では、臓器をこえてマトリックス成分の働きを研究する機関は存在しなかった。そこで稲垣教授は、疾患モデル動物の作出や病気を遺伝子レベルで解析する分子生物学の専門家と、患者を診察する幅広い臨床分野の研究者を医学部内から結集。各臓器に見られる臓器線維症を横断的に研究するマトリックス医学生物学センターを2014年に開設し、文部科学省の平成27年度「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」にも採択された。

「遺伝子レベルでマトリックスの機能や病気が発生する過程を明らかにし、その成果を線維化が起きている場所を特定する診断法や薬の開発につなげるのが狙い。線維症の病態解明に系統的かつ横断的に取り組む研究拠点を目指しています」と語る。

すでに東京大学との共同研究では、肺の線維症をもたらす細胞が病変部位に集まるメカニズムの一端を明らかにしたと発表。今年3月には、メンバーの一人である住吉秀明講師の研究グループが、ミズクラゲのコラーゲンが皮膚の再生に効果があることを発表するなど、着実に成果を上げている。春には、最新の機器を整えた実験施設も完成する。

「前者が基礎研究、後者が臨床に近い分野で、それぞれ結果が出ています。線維症の予防や治療ができるようになれば、これまで以上に多くの患者さんを救えるようになる。これからも、基礎と臨床を融合させながら新しい成果を発信していきたい」



Key Word

マトリックス医学生物学センター

研究プロジェクト「臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成」（研究代表者＝稲垣豊教授）の一環で整備される大学院医学研究科の研究センター。私立大学が独自の経営戦略に基づいて行う研究基盤の形成を支援する文部科学省の「平成27年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」の採択を受けている。医学部医学科から13の研究グループが参加し、臓器線維症の病態解明や診断マーカーの確立、新規薬物治療法の開発など、各グループが有機的に連携しながら研究を進めている。

マトリックスに着目 治療や創薬に生かす

医学界では長年、これらの病気については臓器ごとに研究され、病因解明や治療法開発に取り組んできた。

稲垣教授は、「最近の研究で、これらの病気が悪化する過程では、コラーゲンやヒアルロン酸などからなるマトリックス成分（細胞間物質）が大

Focus

唯一無二の研究拠点へ 成果をいち早く患者に届ける

いながき・ゆたか　1958年東京都生まれ。金沢大学医学部卒業、同大学院医学研究科修了。医学博士。2002年に東海大学に着任。専門は、消化器肝臓病学・分子病態医学。2016年より日本結合組織学会理事長。

今年春に伊勢原校舎に開設される「マトリックス医学生物学センター」は稲垣教授がセンター長を務める。その実験施設は、動物実験室、細胞実験室、タンパク質・核酸実験室、機器測定室、データ解析室、会議室などで構成される。中でも特徴的なのは、日々の診察にあたる臨床系の教員も実験機器を共同で使えるようになっていることだ。

稲垣教授は「これまで臨床系の先生方は十分な実験スペースを持っていませんでした。共用施設にすることで、機器の効率的な利用にもつながり、基礎と臨床の先生方の議論もさらに活発になると期待しています」と話す。

内科医として患者の診察にもあたっている稲垣教授。その中で感じてきたのは、生命の根源の解明にもつながる基礎研究を大切にしつつ、その成果をもっと早く患者に届けられる方法はないかということだった。

「両方の研究が融合することで初めてそれが可能になる。研究室をこえて議論できる素地がある東海大学だからこそ、できた組織」と語る。

今後は、臓器線維症について臓器を横断して研究する日本で唯一無二の研究拠点を形成し、国内外から若手研究員を積極的に受け入れ、人材の育成にも力を入れていく。

Quality for You
確かなクオリティを、明日へ。世界へ。
MUFG
三菱東京UFJ銀行

子どもの心を育む教師と親のために
児童心理 5月号 本体848円+税
特集 友だち関係につまずく子
つまずいてしまう子の存在に目を向け、彼らの理解と支援を考えます。
友だち関係のつまずきを恐れる子どもたち …… 土井隆義
一人でいる子をどう見るか／子どもたちに教えておきたい感謝スキル／いやと言えず、人の言いなりになってしまう子／ほか
【連載】学校教育における合理的配慮に向けて　藤川洋子　石井涼子
児童心理4月号 臨時増刊　本体1,200円+税
小学一・二年生の家庭教育
学校生活の基盤としての家庭教育のあり方を考える
最新刊
必ず「一人前の先生」になれる!
ステップアップのための必修レッスン74
山中伸之 著　本体1,800円+税
金子書房　東京都文京区大塚3-3-7　TEL03(3941)0111　FAX03(3941)0163　http://www.kanekoshobo.co.jp

望星（ぼうせい）　考える人の実感マガジン
3月15日発売　月刊 4月号　定価（本体556円+税）　年間購読料 7,200円
好評発売中!
病気にならない、たった五つのこと
健康の要は「早寝早起き朝ご飯」……高雄元晴
白湯は健康を支える万能選手 ……蓮村 誠
歌でいまある健康をキープしよう! ……石田千穂
笑いあるところに健康あり ……森下伸也
最低限の努力で、最高の成果を ……黒田恵美子
〈インタビュー〉場所の記憶から建築を考える ……田根 剛
なぎら健壱氏 推薦!
戦後新聞広告図鑑 ～戦後が見える、昭和が見える～
町田 忍 著　定価（本体一八〇〇円+税）
発行：東海教育研究所　発売：東海大学出版部
〒160-0023　新宿区西新宿7-4-3　☎03-3227-3700
URL http ://www.tokaiedu.co.jp/bosei/

絵本と読みきかせの情報誌　好評発売中!
この本読んで!　定価 本体1,000円+税　58(春)号
特集 かこさとし90歳90冊
ファン代表 鈴木のりたけ・幅允孝ほか
特集 2015年の絵本を振り返る
東京子ども図書館 張替恵子、追悼 松谷みよ子ほか
絵本作家さんからの年賀状
表紙&描きおろし絵本　山口マオ
「絵本作家のブルース」　長谷川義史
こんにちは!絵本作家さん　山本祐司
おはなし会プログラム+季節の絵本
発達障害と絵本／絵本紹介「新刊100冊」
連載 中島京子／福本友美子／藤田浩子／宮川健郎
Webで立ち読みできます!
◎全国の書店でお買い求めいただけます。
◎ご自宅配送の定期購読（4,320円/4冊/税込・送料無料）のお申し込みはJPICまで。
一般財団法人 出版文化産業振興財団（JPIC）
☎03-5211-7282　http://www.jpic.or.jp
発売：メディアパル ☎ 03-5261-1171

法学セミナー 4月号 1400円+税
[特集] 法学入門2016
法律学をこれからはじめる初学者に向けて、法律学の基本六法（憲法・民法・商法・民事訴訟法・刑法・刑事訴訟法）の魅力を法学研究者が語る。法律学の勉強のおもしろさを実感できる!
数学セミナー 4月号 1090円+税
[特集] 親しもう 大学数学
――大学数学のその先へ
高校の学習指導要領が改訂され、新しい教育課程で学んだ高校生が大学へ進学を始めているいま、改めて、高校で学んだ数学を出発点に、大学ではどのような数学を学ぶのかを紹介する。
経済セミナー 4・5月号 1380円+税
[特集] 1年生の日本経済入門
日本経済のいまをめぐるホットイシューをとりあげて、これから経済学を学びはじめる大学生のみなさんを、経済学の入口へと誘う。
日本評論社　〒170-8474東京都豊島区南大塚3-12-4　TEL03-3987-8621/FAX03-3987-8590

定員：250名
参加無料

平成27年度日本医療研究開発機構研究費 創薬基盤推進研究事業（研究委託事業）
第46回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー

臓器線維症の基礎と臨床
—創薬への展望—

日時 平成27年 12/14(月) 12:50～18:00

会場 砂防会館 別館1階（利根）

司 会
味の素(株)／村田 正弘
(株)ミノファーゲン製薬／井上 秀雄
帝人ファーマ(株)／木村 剛

12:50～12:55 **開会挨拶**
公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団 理事長／高柳 輝夫

12:55～13:00 **お願い事項等**
味の素製薬株式会社 創薬研究所 所長／村田 正弘

【はじめに】

13:00～13:35 **臓器線維症の分子細胞基盤**
東海大学大学院医学研究科 マトリックス医学生物学センター 教授・センター長／福垣 豊

【肝臓線維症】

13:35～14:10 **肝の線維化の診断と評価（エラストグラフィー、血中バイオマーカー等）**
国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター長 国府台病院内科系統括診療部門長／溝上 雅史

14:10～14:45 **肝硬変等臓器線維症に対する VA-liposome siRNA HSP47を用いた治療法の臨床展開**
札幌医科大学分子標的探索講座 特任教授／新津 洋司郎

【腎臓線維症】

14:45～15:20 **腎線維化における糸球体—尿細管—間質連関**
埼玉医科大学医学部腎臓内科 教授／岡田 浩一

15:20～15:40 **休　憩**

15:40～16:15 **腎線維化と心腎連関**
金沢大学大学院血液情報統御学 教授／和田 隆志

【肺線維症】

16:15～16:50 **病理像から探る肺線維症の病態機序**
東北薬科大学病院呼吸器センター呼吸器内科 難治性呼吸器疾患研究部 教授・センター長・部長／海老名 雅仁

16:50～17:25 **インテグリン機能阻害による組織線維化の抑制**
広島大学保健管理センター インテグリン治療開発フロンティア研究室 准教授／横崎 恭之

【まとめ】

17:25～18:00 **臓器線維症の治療薬開発：特発性肺線維症へのpirfenidone臨床治験から学ぶもの**
公益財団法人 結核予防会 常務理事／貫和 敏博

申し込み方法　添付の受講申込書に所定の事項をご記入の上、財団事務局までファックス（03-5823-0363）にてお申し込み下さい。また、E-メールにてお申し込みの場合は、氏名（フリガナ）、勤務先・所属、申込区分、連絡先住所（電話・ファックス）を明記の上、hs-registration3@jhsf.or.jpまでお申し込み下さい。申し込みを受け付けましたら、参加証を送付しますので当日受付にご提出下さい。

【申込締切】平成27年12月10日（木）
【申 込 先】ファックス：03-5823-0363　Eメール：hs-registration3@jhsf.or.jp
【お問合先】公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団　担当者／山下
電話：03-5823-0361

主催／公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団
〒101-0032 東京都千代田区岩本町2-11-1 ハーブ神田ビル4F
電話：03-5823-0361　FAX：03-5823-0363
ホームページアドレス http://www.jhsf.or.jp（案内掲載）

東海大学
産学連携フォーラム
2015

本フォーラムでは、実際に大学と連携した企業の体験談と共に、総合大学である本学の学内連携研究とその体制をご紹介します。大学との連携に対する魅力の発見に繋がれば幸いです。

2015年12月16日(水) 13:00～18:30

会場：横浜情報文化センター・情文ホール(6・7F)
(みなとみらい線　日本大通り駅　徒歩0分)

参加無料
▼参加申込
WEBサイトから
お申込ください

▼プログラム

＜第一部＞

13:00～ 開会挨拶
東海大学 学長　山田 清志
公益財団法人横浜企業経営支援財団 理事長 牧野 孝一 氏

13:10～ 基調講演
「産学連携の新展開」
野村證券株式会社
金融公共公益法人部 次長　濱田 隆徳 氏

14:10～ 横浜企業の産学連携事例紹介
「大学との上手なつき合い方～技術移転から事業化まで～」
ニイガタ株式会社 代表取締役社長 渡辺 学 氏

14:45～ 東海大学の研究支援体制
東海大学 副学長（研究担当）吉田 一也

15:15～ 東海大学研究発表
「再生可能エネルギー研究の拠点形成」
工学部電気電子工学科 教授 磯村 雅夫
「「計算機科学」の研究拠点形成に向けて」
工学部動力機械工学科 教授 高倉 葉子
「安心・安全社会実現のためのICT活用研究拠点形成」
理学部数学科 教授 山本 義郎
「臓器線維症の新たな治療法開発に向けた拠点形成」
医学部医学科 教授 稲垣 豊

16:35～ 閉会挨拶
東海大学産官学連携センター 所長　山口 滋

＜第二部＞

17:00～ 情報交換会（横浜情報文化センター 1F）

※会場都合のため、ご参加いただく場合はWEBサイトからの申込が必要となります。

詳細・お申込は WEB サイトをご覧ください
▶ http://www.u-tokai.ac.jp/research/forum/
※スマートフォンからもご覧頂けます。

主催：東海大学産官学連携センター
共催：公益財団法人横浜企業経営支援財団
後援：東海大学健康医科学産業推進協議会

▼お問い合わせ

東海大学 研究推進部
産官学連携センター 産官学連携推進課
〒259-1292 神奈川県平塚市北金目4-1-1
TEL:0463-59-4364　FAX:0463-58-1812

TOKAI UNIVERSITY

※本プレスリリースは、3 月 7 日（月）、文部科学記者会、
科学記者会において資料配布を実施しております。

2016 年 3 月 7 日

報道関係各位

東海大学

医学部基盤診療学系　講師　住吉秀明を中心とする研究グループ

ミズクラゲコラーゲンが皮膚再生促進効果を有することを発見

東海大学（所在地：神奈川県平塚市北金目 4-1-1、学長：山田 清志〔やまだ きよし〕）医学部基盤診療学系 講師 住吉 秀明〔すみよし ひであき〕を中心とする研究グループは、この度、ミズクラゲコラーゲンが優れた皮膚再生促進効果を有することを見出しました。

なお、本研究は株式会社海月研究所との共同研究、ならびに同社の支援を得て実施されたものであり、本研究成果は、第 15 回日本再生医療学会総会　一般演題 皮膚 2「コラーゲン成形の改良による優れた人工真皮の検討」　副題：（ミズクラゲ由来コラーゲン成分による皮膚再生促進効果）」（3 月 19 日（土）9:50～10:50、会場：大阪国際会議場 第 7 会場 会議室 1007）において発表を行う予定です。学会での取材を希望される場合には、下記 HP をご確認の上、取材申請の手続をお願いいたします。

第 15 回日本再生医療学会総会 HP：
http://www2.convention.co.jp/15jsrm/press/index.html

＜本研究成果のポイント＞

◇ミズクラゲコラーゲンが皮膚の再生促進効果を有することを見出しました。

◇ブタやウシのコラーゲンを用いた市販品より、高い皮膚再生効果を持つ人工真皮の作製方法を開発しました。

◇特に表皮細胞の再生が早く、表皮の自家移植が不要となることが期待できます。

◇漁業者にとって厄介者で廃棄されるクラゲの活用で、人工真皮の低コスト化が期待できます。

皮膚をつくる細胞には、いわゆる「肌」を形成する表面の表皮細胞と、深部でコラーゲンをつくり、ハリをもたらす線維芽細胞があります。Ⅱ度熱傷以上の火傷など広範囲で皮膚を失う深刻な傷を負った場合の治療法としては、ウシやブタのコラーゲン成分で作られた人工真皮（人工皮膚）を欠損部に貼付する方法が一般的です。しかしながら、現在の人工真皮では特に表皮細胞の回復に時間を要することから、それを補うために適当なタイミングで表皮を自家移植する必要があり、よって患者さんの負担が大きいという問題がありました。

今回、東海大学の研究グループは、ブタコラーゲンのみで作製した人工真皮と、ブタコラーゲンにミズクラゲコラーゲンを配合した人工真皮を作製し、動物実験により皮膚の再生効果を比較しました。その結果、ミズクラゲコラーゲン配合の人工真皮を貼付したマウスの皮膚は、表皮細胞と線維芽細胞が同時に活性化され、ブタコラーゲンのみの人工真皮の場合と比べ、倍以上の速さで皮膚が再生されることを確認できました。

海洋生物由来のコラーゲンは安価であり、狂牛病などの人畜共通感染症のリスクもありません。クラゲのコラーゲンは、わたしたち動物のコラーゲンとほぼ同じ 3 重らせん構造を持つ線維性タンパク質であり、抗原性も低いという特徴があります。

近い将来、ミズクラゲコラーゲンを配合した人工真皮の実用化により、現行の市販品と比べ高い皮膚再生効果を有し、表皮の再移植が不要な人工真皮を低価格で提供できることが期待されます。

図は､人工真皮移植 6 日後の皮膚創傷モデルマウスの表皮細胞と線維芽細胞の様子です。図 1 のマウスは、ミズクラゲコラーゲンが配合された人工真皮を移植したもので、表皮細胞並びに線維芽細胞の遊走が著しく促進されています。

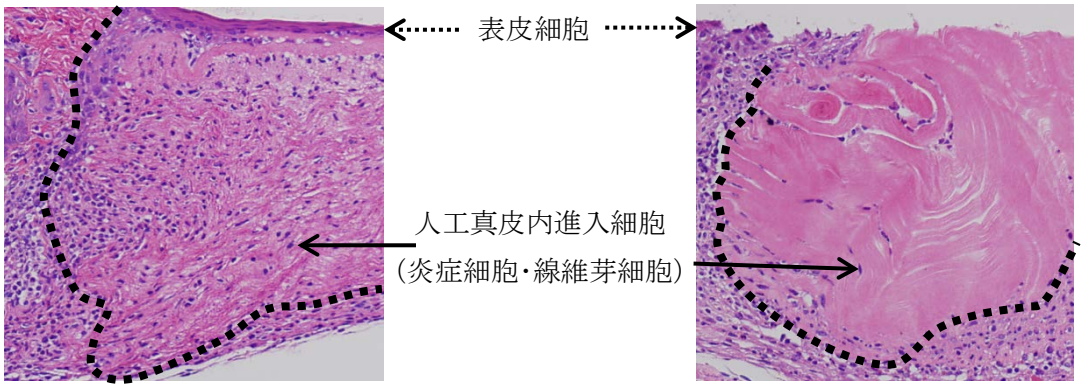


図 1：ブタコラーゲンにミズクラゲコラーゲンを配合した人工真皮を移植したマウス皮膚
（破線の内側：人工真皮内）

図 2：ブタコラーゲンで作製した人工真皮を移植したマウス皮膚
（破線の内側：人工真皮内）

■本研究の背景・経緯

一般的に肌（皮膚）と呼ばれている部分は、「表皮」「真皮」「皮下組織」の３層から構成されています。Ⅱ度以上の火傷等で真皮までの広範囲が欠損した場合、その真皮を再生させるためには、「表皮細胞による傷部分の閉鎖（上皮化）」と「線維芽細胞によるコラーゲン組織の再生（肉芽の形成）」が同時に速やかに進行されることが必要です。現在は、これらの治療にウシやブタのコラーゲンで作られたスポンジ状の人工真皮が利用されています。

この人工真皮を受傷部（欠損部）に貼付すると、スポンジ部分に線維芽細胞等が入り込んできて、通常２～３週間で真皮組織に置換されますが、現在の人工真皮では表皮細胞の回復（上皮化）が遅いため、これを補う目的で後日、表皮の自家移植が必要となり、患者さんの負担が大きくなる問題点があります。

一方、魚のウロコや皮膚に含まれる海洋生物由来のコラーゲンは、BSE（狂牛病）などの人畜共通感染症のリスクがなく、且つ安価なコラーゲンです。なかでもクラゲのタンパク成分のほとんどがコラーゲンです。ミズクラゲのコラーゲンは、まとまって線維構造をとることはなく、また水溶性であるという特徴があります。

そこで東海大学の研究グループは、クラゲコラーゲンを利用した人工真皮の皮膚再生促進効果を低コストで実現できる可能性を評価するため、㈱海月研究所様よりミズクラゲコラーゲンを提供頂き、実験を開始しました。

■本技術の独自性

ミズクラゲコラーゲンは、安価で感染症のリスクもない有用なコラーゲンですが、水溶性で形状保持ができないため、そのままでは人工真皮としての利用は困難であると考えていました。　本技術では、ブタコラーゲンにミズクラゲコラーゲンを 40%～60%配合したコラーゲンスポンジとフィルムの作製方法を開発しました。

その方法で作製したスポンジとフィルムを重ねた人工真皮と、ブタコラーゲンのみで作製した人工真皮をマウス実験により比較したところ、ミズクラゲコラーゲンを配合した人工真皮では、ブタコラーゲンのみの場合に比べ線維芽細胞の遊走が増強し、加えて表皮細胞もフィルム加工された表面をすべるように伸長し、上皮化の促進が実現されました。このことは自己移植が必要となる従来の問題点を解決できることを示しています。

■用語の解説

◇表皮細胞：皮膚の最外層である「角質」をつくる細胞。外界と体内のバリアーを形成する。

◇線維芽細胞：表皮の下にある真皮を構成する細胞。皮膚組織の主成分であるコラーゲンをつくる。

◇人工真皮：広範囲に皮膚を欠損したときに用いられる、人工物で出来た移植片いわゆる人工皮膚。動物由来のコラーゲンスポンジを主成分とする。

◇自家移植：自分自身の体の一部を欠損場所に移植するもの。皮膚再生では人工皮膚を貼った部所の真皮組織の回復を待ち、自身の表皮組織を自家移植によって植皮する。

◇細胞の遊走：細胞が自発的な運動能力を持って移動すること。

◇Ⅱ度熱傷：真皮に及ぶ熱傷のこと。熱傷は深さによりⅠ度からⅢ度に分類されている。

＜本件に関するお問い合わせ＞
東海大学 産官学連携センター 産官学連携推進課 担当：木元・鈴木
TEL：0463-59-4364　FAX：0463-58-1812

学校法人東海大学は 2017 年、建学 75 周年を迎えます。

（2016年 3月 7日）プレスリリース： 住吉秀明（再生医療科学）

「ミズクラゲコラーゲンの皮膚再生促進効果」

再生能力高い人工皮膚

東海大 クラゲのコラーゲン利用

東海大学医学部基盤診療学系の住吉秀明講師らは、クラゲのコラーゲンを利用して従来より高い皮膚再生能力を持つ人工皮膚を開発した。ブタとミズクラゲのコラーゲンを混ぜ作製した人工皮膚をマウスに移植。ブタコラーゲンのみで作った人工皮膚に比べ、2倍以上の速さで皮膚が再生することが分かった。やけどで失った皮膚の再生手法の開発につながる可能性がある。

海月研究所（川崎市高津区）との共同研究。成果は大阪府立国際会議場（大阪市北区）で開催される日本再生医療学会総会で19日発表する。

ヒトの皮膚は表面に表皮、その下に真皮という層構造になっている。やけどなどで真皮までの広い範囲の皮膚を失った場合、ウシやブタのコラーゲンで作られたスポンジ状の人工皮膚を欠損部位に貼り付ける手法が使われている。だが、人工皮膚では表皮の回復が遅く、それを補うために患者自身の表皮を移植する必要があった。

開発した人工皮膚は表皮の再生が早いため、実用化できれば表皮の移植が不要になる可能性があるという。また漁業関係者や発電所などに被害を与えるクラゲの有効活用につながると期待される。

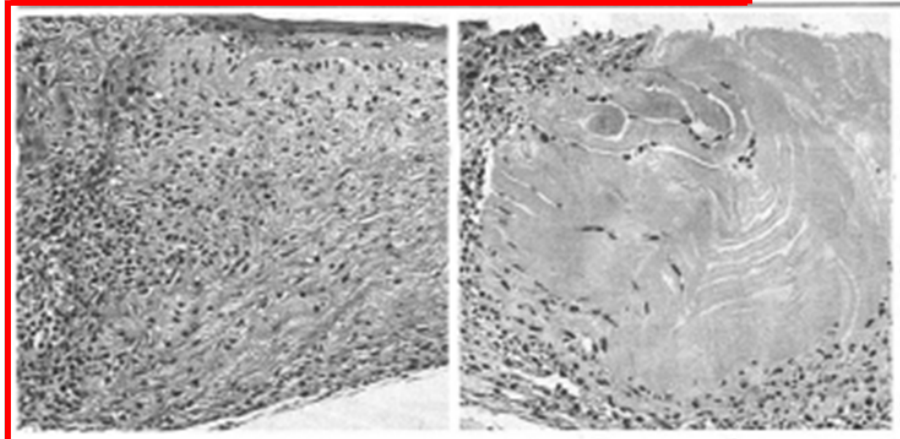
チゴ栽培、宮城県の工芸品向け漆の耐久コーティング技術などがある。JSTは「地域創生」の有力な手法として全国展開が可能とみており、増員したマッチングプランナーを全国5カ所の事務所などに配置し、より多くの地域でプログラムを実施していく計画だ。

し、骨の形成を促進できれば治療期間を短縮できる可能性がある。

生きたマウスの太ももの骨に直径1ミリメートル程度の穴を開け、骨の欠損が治る過程を解析した。骨の欠損部ではたんぱく質の一種「インターロイキン（IL）-17」が増加。遺伝子操作によりIL-17を発現しないようにしたマウスは、正常なマウスと比べて欠損の治りが遅かった。

細胞の実験で、IL-17は骨や血管などの基となる「間葉系幹細胞」の増殖を促すとともに、同幹細胞が新しい骨を作る「骨芽細胞」に分化する作用を促進することを発見。液体中に分散した微細粒子を光学的に解析する「フローサイトメトリー法」により、骨折部位でIL-17を生み出す細胞の大半はガンマデルタT細胞であることが分かった。

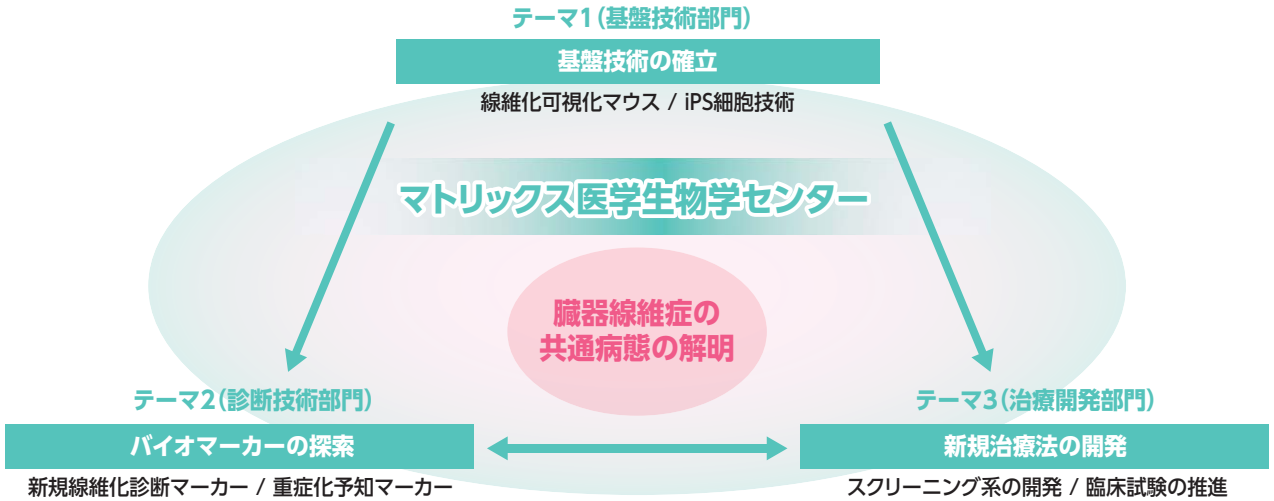
成果は英電子版科学誌ネイチャー・コミュニケーションズに掲載された。



人工皮膚を移植したマウスの皮膚。ブタとクラゲのコラーゲンで作った人工皮膚を移植㊧、ブタコラーゲンだけで作った人工皮膚を移植㊨（東海大提供）

（2016年3月14日）日刊工業新聞

図4 臓器線維症の病態解明に基づく診断・治療法の開発(東海大学)
大学院医学研究科のマトリックス医学生物学センターでは、3つの部門(テーマ)に別れて系統的かつ臓器横断的研究に取り組んでいる。



臓器線維症の病態解明に基づく診断・治療法の開発

これまで臓器線維症の研究はそれぞれの臓器毎に、すなわち専門領域別になされてきた。前述したように全身諸臓器における線維症の病態や進展機序の共通性が認識され、その統一的な理解が共通の診断・治療法の開発に繋がることが理解されるようになってきたが、臓器横断的に線維症の系統的研究を行う施設は国内外で皆無であった。

東海大学では、細胞の発生・分化や老化などの生命現象において細胞外マトリックスが果たす多彩な機能を解明するマトリックス医学生物学センターを平成26年度に大学院医学研究科に設置した。更に平成27年度には臓器線維症に対する社会や産学の関心の高まりを鑑み、生体におけるマトリックスの必要性と有害性の二面性を理解することで病気のメカニズムを解き明かし、治療に役立てるための拠点整備に着手した。このプロジェクトは文部科学省の私立大学戦略的研究基盤形成支援事業の採択を受け、臓器線維症の病態形成機序について系統的かつ臓器横断的研究を実現し得る、わが国における唯一無二の研究拠点形成を目指している(**図4**)。遺伝子工学やiPS細胞技術の専門家など多彩なバックグラウンドを有する基礎研究者と、臓器線維症の診療にあたる臨床各科の医師が一堂に会する特色を活かして、臓器線維症の診断と治療法の開発に繋がる医療基盤技術の創出と新たに開発された技術の他臓器への応用に取り組んでいる。また、学内外から多数の大学院生や研究員を積極的に受け入れ、この分野における若手研究者の育成にも努めている。

おわりに

近年の臓器線維症に対する社会や産学の関心の高まりにもかかわらず、本疾患に対する有効な治療薬は特発性肺線維症に対する2種類の薬剤に限られている。その要因としては、細胞ストレスがマトリックスの過剰産生を通じて組織の線維化をきたす分子機序の解明が不十分であることや、適切な疾患モデル動物や病態評価系が欠如していること、更には臨床の現場においても臓器線維症の特異的診断マーカーや治療効果の評価法が確立されていないことなどが挙げられる。

抗線維化薬の開発と一刻も早い臨床応用に向けて、産官学を挙げてのいっそうの取り組みが求められている。

シーメンス サイエンティフィック インフォメーション

臓器の線維化を探る

東海大学大学院医学研究科 マトリックス医学生物学センター
センター長・教授　**稲垣　豊**

最適な医療の実現を目指す学術情報誌
臨床、検査の現場にお役立ていただける情報を定期的に発刊してまいります。

April 2016

SIEMENS

25

はじめに
1．臓器線維症の成因と病態
2．臓器線維症の診断と治療
おわりに

臓器の線維化を探る

東海大学大学院医学研究科 マトリックス医学生物学センター
センター長・教授　稲垣　豊

目次

はじめに …… 2
1. 臓器線維症の成因と病態 …… 3
　1）細胞外マトリックスとはどのような物質か
　2）臓器線維症とはどのような病態か
　3）今なぜ、線維化研究が注目されているのか
2. 臓器線維症の診断と治療 …… 4
　1）全身臓器に見られる線維症の共通性
　2）線維化をどのように診断するか
　3）線維症治療の開発に必要な要因は何か
おわりに …… 5

はじめに

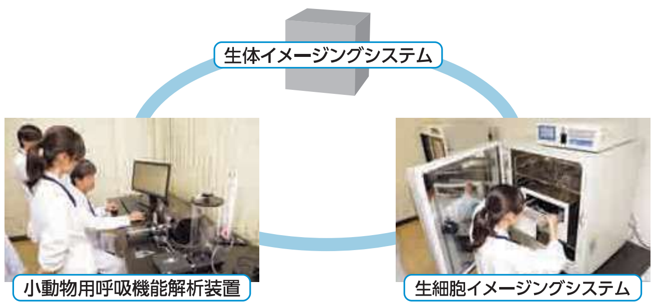
近年、いろいろな臓器や領域において「線維症」あるいは「線維化」という言葉を耳にする機会が増えてきた。しかしながら、たとえば高血圧症や糖尿病といった疾患名に比べると、「線維症」という病気の本態をイメージすることは必ずしも容易でない。

本稿では、全身の臓器に見られる線維症とはどのような疾患か、またその診断・治療を行う際にどのようなことが問題になっているのかについて概説したい。

研究室おじゃまします！

特別編　大学院医学研究科マトリックス医学生物学センター

マトリックス医学生物学センターの中核となる研究機器



生きた動物の腫瘍などの状態を外部から観察する「生体イメージングシステム」に加え、生きた細胞の発現分子を観察する「生細胞イメージングシステム」=写真右=と、小動物の肺活量などを測定し、線維化の状態や治療効果を把握する「小動物用呼吸機能解析装置」=写真左=を導入。3つの研究機器を組み合わせることで、精度の高い研究を効率的に行う

生細胞の可視化システム導入 臓器線維症の研究を加速

がんや肝硬変など多くの内臓の病気の発病や進行には、細胞外マトリックス（細胞間物質）の働きによって臓器が固くなる「臓器線維症」が大きくかかわっている。そのメカニズムを解明し、診断マーカーや治療薬の開発につなげることを目指して2014年度に伊勢原校舎に開設された大学院医学研究科の「マトリックス医学生物学センター」。９月には最新の研究機器が導入され、実験施設の本格的な運用が始まった。

「マトリックス医学生物学センター」の研究拠点として整備された施設は、動物実験室と細胞実験室、データ解析室のほか研究室、資料保管室などで構成され、研究機器が機能的に配置されている。

その核になるのは、９月に導入された、細胞を安定した環境下で培養しながら観察できる「生細胞イメージングシステム」と動物の肺機能を測定する「小動物用呼吸機能解析装置」。さらに、生命科学統合支援センター動物実験室に設置済みの機器に昨年度高機能化を図った、動物の腫瘍などの状態を生きたままで外部から観察できる「生体イメージングシステム」だ。

最新機器で診断や治療法の開発へ

センター長の稲垣豊教授（医学部）は、「３つの機器を組み合わせることで細胞レベルから個体レベルまで、ミクロとマクロの双方の視点から細胞外マトリックスが引きおこす線維化の状態や治療効果をより正確で効率的に観察できるようになった」と語る。

同センターの目的は、臓器線維症のメカニズム解明から薬剤や治療法の効果検証までを一貫して手がけることにある。

「糖尿病などは血液検査で病状を判断できるのですが、この方法だけでは臓器線維症の症状は診断できません。そのため、本センターに設置した機器を使って臓器が線維化していく状況や薬剤の投与による変化を詳細にイメージングする（見る）ことが不可欠なのです。複数の機器を組み合わせて多角的な視点から分析することで、病態をより深く理解することが可能になり、飛躍的な研究の進展が期待できます」

世界を牽引する研究基盤をつくる

同センターは、稲垣教授が研究代表者を務める「臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成」プロジェクトの一環で設立。文部科学省の「平成27年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」の採択を受けて研究を進めている。

医学部の基礎系研究者や臨床医だけでなく、工学部の研究者らとも連携して共同研究を推進。遺伝子組み換えマウスの高度な作出技術を持つ研究者や高分子超薄膜を用いた次世代医用技術の開発に取り組むマイクロ・ナノ研究開発センターなど学内の他の先端研究機関とも協働している。３月には、プロジェクトメンバーである住吉秀明講師の研究グループがミズクラゲのコラーゲンの皮膚再生効果を実証するなどの成果をあげてきた。

「さまざまな臓器の線維症を系統的に研究し、診断・治療法の開発をスピーディーに進めるためには、基礎研究者と臨床医による共同研究の推進が欠かせません。精度の高い研究を効率よく行い、研究開発を加速させたい」と稲垣教授は語る。

９月29日に行われた新規導入機器の操作説明会には多くの研究者や医師らが参加。実験機器をメンバー以外の研究者にも広く開放している。

さまざまな病気におけるマトリックスの重要性が認識されるようになり、日本で唯一のマトリックスに特化した研究拠点として、学内外からの期待も大きい。

「東海大の強みを生かし、臓器線維症分野において世界を牽引する研究基盤を形成したい。それが私たちの目標です」

Key Word 細胞外マトリックス

コラーゲン、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸など、細胞同士をつなぐ「糊」として、体の組織や臓器の形体保持に必須の役割を果たす細胞間物質。組織に過剰に沈着すると肝硬変などの臓器線維症に至る。近年、細胞外マトリックスは単に組織形態を保持するだけでなく、細胞の発生・分化・増殖・老化などにも深くかかわっていることが明らかになり、次世代の重点研究分野として注目されつつある。iPS細胞やES細胞を用いた再生医学や再生医療においても重要な研究対象となっている。

もう一つの話題

共同研究を推進し若手研究者を育成

センターの研究機器を説明する稲垣豊教授

マトリックス医学生物学センターでは、共同研究の推進や若手研究者の育成を目的に、定期的に勉強会を開いている。

毎月第２火曜日にはセンターの研究者を中心に「ランチョンミーティング」を実施。共同研究者らを含め、毎回30人ほどが参加する。

「これまでは各グループの研究紹介と情報交換を主体としていましたが、プロジェクトも２年目の後半に入り、今後は、各自が研究の進捗状況や解決すべき課題を発表し、意見を交換しながら研究を深めていく勉強会にしたい」と話す。

５月には「公開研究報告会」を開催。多くの研究者らが参加する中、プロジェクトの目的や活動を紹介し、６テーマについてセンターの若手研究者が成果を発表した。さらに、東京医科歯科大学の和氣健二郎名誉教授をはじめ、国内外で活躍する臓器線維症の研究者を招いたセミナーも定期開催している。

「若手研究者を育成し、次世代のマトリックス研究を担う研究者を一人でも多く輩出したい。同時に、学内外の研究者との共同研究を推進し、マトリックスに関する研究を活性化させ、新たな学問の潮流をつくりたいと考えています」

Quality for You
確かなクオリティを、明日へ。世界へ。
MUFG
三菱東京UFJ銀行

子どもの心を育む教師と親のために
児童心理 12月号 本体848円+税
特集「ガッツ」のある子
ここ一番の時に力を発揮できる子を育てるために
豊かさと少子化の進行の中で「ガッツ」は育つのか……鍋田恭孝
「がんばればできるという感覚」をどう育てるか／スポーツ選手は「メンタル」をどう鍛えるか／教育現場で見る子どもの「ガッツ」（小学校・中学校の現場から）／弱音を吐く子に出会った時に／ほか
【連載】院内学級の子どもたち　副島賢和
児童心理12月号 臨時増刊　本体1,200円+税
「子育て支援」のこれから
子どもの側に立った子育て支援のありかたとは
最新刊
個のダイナミクス
運動発達研究の源流と展開
山本尚樹 著　本体2,300円+税
金子書房　東京都文京区大塚3-3-7　TEL03(3941)0111　FAX03(3941)0163　http://www.kanekoshobo.co.jp

望星（ぼうせい）考える人の実感マガジン
10月15日発売　月刊 11月号　定価（本体556円+税）年間購読料7,200円
和食探偵が行く その③ ―あなたの味噌は、どんな味噌？―
広くて深すぎる、味噌の世界……みそ健康づくり委員会
それでも、いい味噌を作り続けたい！……濱野正裕
ミソガール、世界制覇の野望!!……藤本智子
みそソムリエが教える味噌の魅力……夏川雄介
尾張名古屋は味噌で持つ？……川合登志和
〈インタビュー〉百年前の暮らしに見る日本の原風景……船曳由美
好評発売中！
異色の考古学ノンフィクション！
「考古学エレジー」の唄が聞こえる ～発掘にかけた青春哀歌～
澤宮優 著　定価（本体二三〇〇円＋税）
発行：東海教育研究所　発売：東海大学出版部
〒160-0023　新宿区西新宿7-4-3　☎03-3227-3700
URL http ://www.tokaiedu.co.jp/bosei/

絵本と読みきかせの情報誌　好評発売中！
この本読んで！ 60（秋）号　定価 本体1,000円+税
特集 片山健のまなざし
アトリエでのロングインタビュー
『タンゲくん』「コッコさん」シリーズほか全作品紹介
特集 人生の先輩たちと絵本を読む
高齢者向けおはなし会を開くためのヒント
表紙・描きおろし絵本・こんにちは！絵本作家さん ヨシタケシンスケ
「絵本作家のブルース」 長谷川義史
おはなし会プログラム+季節の絵本
発達障碍と絵本／絵本紹介「新刊100冊」
連載 中島京子／藤田浩子 宮川健郎
Webで立ち読みできます!
◎全国の書店でお買い求めいただけます。
◎ご自宅配送の定期購読（4,320円/4冊/税込・送料無料）のお申し込みはJPIC（ジェイピック）まで。
一般財団法人 出版文化産業振興財団（JPIC）
☎03-5211-7282　http://www.jpic.or.jp
発売：メディアパル ☎ 03-5261-1171

法学セミナー 11月号 1400円+税
[特集]市民の政治的表現の自由とプライバシー
近年、市民が国や地方自治体の政策を批判したり、大企業等の不正などを批判する表現活動を行う場合に生じている憲法問題を考える。
数学セミナー 11月号 1090円+税
[特集]リーマンが目指したもの
19世紀を代表する数学者の一人でありながら道半ばにして夭逝したベルンハルト・リーマン。没後150年にあたり、彼が遺した研究が現代の数学においてどのように深化したのかを紹介する。
こころの科学 190号 1370円+税
[特別企画]子どもの薬物療法 ――悩んだ事例を通して考える
効果、副作用・危険性、環境要因への配慮等、成人以上に慎重な検討が求められる。第一線の治療者たちの迷い、考え続ける姿に学ぶ。
日本評論社 〒170-8474東京都豊島区南大塚3-12-4 TEL03-3987-8621/FAX03-3987-8590

※本件は、12 月 22 日（金）、文部科学記者会、科学記者会、
平塚記者クラブにおいて資料配付を実施しております。

2017 年 12 月 22 日

報道関係各位

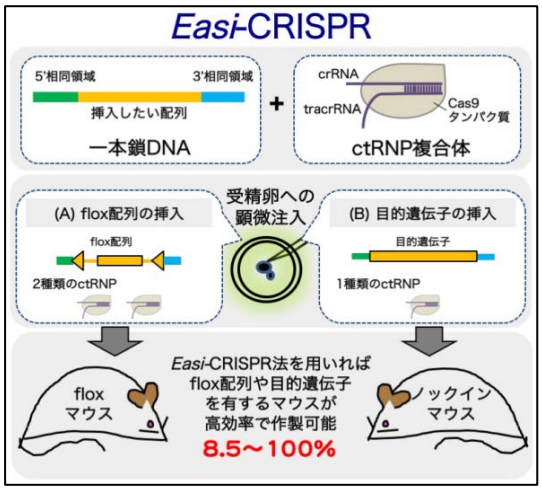
東海大学

東海大学医学部 准教授 大塚正人を中心とする研究グループ
ノックインマウス、コンディショナルノックアウトマウスを高効率に作製できる手法「*Easi*-CRISPR 法」の実験手順を公開
～現在主流の手法よりも約 10 倍の高効率を実現、医学生物学研究の進展に期待～

東海大学（所在地：神奈川県伊勢原市下糟屋 143、学長：山田 清志〔やまだ きよし〕）医学部 准教授 大塚 正人、同研究員 三浦 浩美、ならびに米国ネブラスカ大学の共同研究グループでは、ノックインマウス、コンディショナルノックアウトマウスを高効率に作製できる新たな手法として「*Easi*-CRISPR 法」をすでに開発しておりましたが、このたびその詳細なプロトコル（実験手順）をまとめた論文が、12 月 22 日（金）1 時（日本時間）、英国の科学雑誌『Nature Protocols』（DOI：10.1038/nprot.2017.153、URL：http://dx.doi.org/10.1038/nprot.2017.153）に掲載され、世界に公開されました。これは、その実験手法の有効性や重要性が認められたことを意味します。

「*Easi*-CRISPR 法」は、長鎖一本鎖 DNA(i) と CRISPR リボ核タンパク質(ii) をツールとして用いることで、遺伝子改変マウスの作製効率を、従来から主流となっている「CRISPR ゲノム編集法(iii)」に比べ、10 倍以上向上させることが可能な手法です。本研究成果は、すでにオンラインジャーナル『Scientific Reports』〔2015 年 8 月 5 日〕（DOI：10.1038/srep12799）、同『Genome Biology』〔2017 年 5 月 17 日〕（DOI：10.1186/s13059-017-1220-4）にて掲載されています。

■今回の論文掲載で期待されること



これまでに発表した「*Easi*-CRISPR 法」は、既に 国際マウス表現型解析 コンソーシアム （IMPC）を含む 国内外の多くの研究グループや研究者に使用されており、極めて再現性の高い手法であることが確認されています。また、『Scientific Reports』での最初の論文発表以降、実験手法に関する多くの質問を受けており、最近では、国際学会のワークショップにて、本手法のデモンストレーションも行いました。今回、詳細なプロトコル（実験手順）が公開されたことで、より多くの研究者が有用なモデルマウスを簡便に作製できるようになります。これは、医学生物学研究の発展につながるものであり、今後、ヒト疾患発症の分子基盤の解析や、難治性疾患の創薬研究などがこれまで以上に進展することが期待されます。

■研究の背景について

遺伝子改変マウスは、個体レベルでの遺伝子機能解析実験や疾患モデル動物として使用される極めて重要な研究ツールの一つです。中でも最も使用頻度の高いマウスは、レポーター遺伝子[iv]や組換え酵素遺伝子[v]などを挿入した「ノックインマウス」、組織・時期特異的に遺伝子を破壊した「コンディショナルノックアウトマウス」であり、作製される全マウスの大半をこの二つが占めています。これらのマウスを作製するには、標的とする遺伝子座位に目的の DNA 配列を挿入（ノックイン）する必要があり、最近まで ES 細胞を介した「遺伝子ターゲティング法」によるノックインマウスの作製が主流でした。一方、この手法では時間とコスト、そして労力を要することが大きな課題となっていました。

こうした課題を受けて近年開発され、現在も主流となっている「CRISPR ゲノム編集法」は、受精卵に溶液を注入するだけで、ES 細胞を介することなく簡便に目的とする遺伝子改変マウスを作製することが可能な画期的な手法です。しかし、この手法では単純なノックアウトマウスは高効率で作製できる一方、ノックインマウスの作製効率は優れた技術を有する施設でも 10%程度、コンディショナルノックアウトマウスでは数%程度と低く、その効率向上がテーマとなっていました。また、「CRISPR ゲノム編集法」では、遺伝子をノックインする際に用いる導入 DNA に一本鎖 DNA を用いると効率が高くなりますが、入手可能な一本鎖 DNA の長さは 200 塩基までであり、それ以上の長さの配列を挿入するためには二本鎖 DNA[vi]を用いる必要がありました。しかし、二本鎖 DNA を用いた場合のノックイン効率は低く、比較的長い相同領域[vii]を付加する必要があることから、ベクター[viii]の作製にも労力を要するという課題があります。これまで、ノックイン効率の向上を目指し、いくつかの方法が世界中の様々な研究者によって開発されてきましたが、実用化に至る水準には達しておらず、新たな手法の確立が望まれていました。

■研究内容について

本研究グループでは、長鎖一本鎖 DNA と CRISPR リボ核タンパク質を用いることで、受精卵への顕微注入を介したノックイン効率の大幅な向上に成功しました。長鎖一本鎖 DNA は、挿入したい DNA 配列を有するドナーDNA であり、目的 DNA 配列の両端に短い相同領域（50～100 塩基程度）が付加されています。

本研究グループでは、長鎖一本鎖 DNA を合成する方法を開発し、最大 1,500 塩基程度の配列を高効率にノックインする技術を確立。この技術により、ノックインマウスやコンディショナルノックアウトマウスとして使用される flox マウス[ix]の作製に成功し、この手法を「Efficient additions with ssDNA inserts-CRISPR（*Easi*-CRISPR）法」と命名しました。これまでに、この手法を用いて 20 種類以上の flox マウスやノックインマウスを作製することに成功しています。その遺伝子挿入効率は生まれてきたマウスのうち、flox マウスで 8.5～100%、ノックインマウスで 10～80%と極めて高いことが確認されています。

また、本手法では、平均 40～60 個の受精卵に顕微注入すれば目的のマウスが得られるのに対し、従来の手法では 200～300 個の受精卵が必要で、それでも目的のマウスが得られないことも多々見られました。したがって本手法は、目的のマウスの作製効率を大幅に改善したと言えます。

用語解説

（ｉ）一本鎖 DNA

通常 DNA は相補的な配列を持つ二本の鎖が対合した二重らせん構造を形成していますが、片方の鎖のみであり二重らせん構造を形成していない DNA を一本鎖 DNA と呼びます。

（ii）CRISPR リボ核タンパク質

RNA を含む核タンパク質、すなわちリボ核酸とタンパク質の複合体をリボ核タンパク質と言います。ここでは、CRISPR ゲノム編集法に用いる Cas9 タンパク質と短い RNA（gRNA）とを混合して調製した複合体を CRISPR リボ核タンパク質と呼びます。

（iii）CRISPR ゲノム編集法

細菌などが持つ適応免疫由来のシステム「CRISPR: clustered regularly interspaced short palindromic repeats」を応用した遺伝子改変技術。CRISPR の構成要素である Cas9 DNA 切断酵素と、標的領域に相補的な配列を含む短い RNA(gRNA など)を用いて、ゲノム上の任意の領域に二本鎖 DNA 切断を特異的に導入することができます。切断された DNA は、細胞内に備わっている DNA 修復系を用いて修復されようとしますが、その際に標的領域を自在に改変（削除、置換、挿入など）することが可能です。

（iv）レポーター遺伝子

ある遺伝子の発現や活性を測定するために、それらを可視化できるようなタンパク質をコードする遺伝子をレポーター遺伝子と呼びます。オワンクラゲに由来する緑色蛍光タンパク質（GFP）などが有名です。

（ｖ）組換え酵素遺伝子

特定の DNA 配列を認識し、二つの配列間での DNA 組換え反応を触媒する酵素を組換え酵素と言い、その酵素をコードする遺伝子を組換え酵素遺伝子と呼びます。バクテリオファージ P1 由来の 34 塩基の DNA 配列（loxP）を認識し、二つの loxP 配列間の組換えを触媒する Cre タンパク質が組換え酵素として有名です。

（vi）二本鎖 DNA

相補的な配列を持つ二本の鎖が対合した二重らせん構造を形成している状態の DNA です。

（vii）相同領域

目的 DNA 配列を含むドナーDNA（導入する DNA）の両端に付加する配列で、ゲノム上の標的領域の塩基配列と同じ塩基配列を持つ DNA 領域です。標的領域の DNA が CRISPR によって切断された後に、ドナーDNA の両端の DNA 配列と標的領域の DNA 配列との相同性を利用して、目的 DNA 配列が標的領域に挿入されます。

（viii）ベクター

目的とする遺伝子である異種 DNA を宿主に運搬する DNA をベクターと言い、DNA の運び屋とも呼ばれます。ここでは、マウスに挿入したい DNA 配列を大腸菌（宿主）内で増やすための環状のプラスミド DNA のことを指します。

（ix）flox マウス

ノックアウト（遺伝子破壊）する標的遺伝子領域を Cre 組換え酵素の認識配列である loxP 配列で挟んだ遺伝子座を持つマウスです。組織特異的に Cre 酵素を発現するマウスと掛け合わせて、組織・時期特異的に目的遺伝子が破壊されたコンディショナルノックアウトマウスとして利用されます。

＜本件に関するお問い合わせ＞
東海大学医学部医学科基礎医学系 担当：大塚 正人
TEL.0463-93-1211（代表）
E-mail：om29859@tsc.u-tokai.ac.jp

2018年2月2日

報道関係各位

東海大学

【ご取材のお願い】

東海大学共同開催公開シンポジウム

「臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成」を開催

文部科学省 平成27年度 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業／東海大学総合医学研究所

日時：2018年2月6日（火）13：00～17：00

会場：東海大学校友会館 富士の間（東京都千代田区霞が関3-2-5 霞が関ビル35階）

東海大学［伊勢原キャンパス］（所在地：神奈川県伊勢原市下糟屋143、学長：山田 清志〔やまだ きよし〕）では、来る2月6日（火）13：00より、本学校友会館 富士の間（東京都千代田区霞が関3-2-5 霞が関ビル35階）において、東海大学共同開催公開シンポジウム「臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成」を開催いたします。

本シンポジウムは、文部科学省の平成27年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業に採択された本学の取り組みである「臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成」（採択期間5年）の中間報告と、本学総合医学研究所における研究活動状況について広く公開するものです。

「臓器線維症」とは、臓器に線維が過剰に蓄積して硬くなり、本来の機能が果たせなくなってしまう病態です。また、臓器が線維化するとそこに「がん」が発生することが多く、臓器線維症は前がん病変として捉えることもできます。よく知られている例としては、肝硬変や肺線維症、腎硬化症などが挙げられます。本学の取り組みは、臓器線維症について臓器横断的な研究を行う、日本で唯一無二の研究拠点を形成し、最終的には臓器線維症の診断・予防・治療法の開発につなげることを目的としています。そのため本学では、臓器が線維化していく過程に大きく関与している「マトリックス成分」と呼ばれる細胞間物質が果たす多様な機能の解明を目指して大学院医学研究科に「マトリックス医学生物学センター」を開設し、「臓器線維症の病態解明と創薬に向けた基盤技術の確立」「組織の線維化を検出する特異的バイオマーカーの探索」「臓器線維症に対する新たな薬物治療法の開発」の3テーマで研究を進めています。

また、総合医学研究所は、1980年に「医学における基礎研究を推進し、新技術の開発とその臨床への応用」を目的に創設されました。ゲノム・再生医療・創薬を主な研究分野とし、本学の医学系、生命科学系、理工学系の各学部の連携・協働を推進しています。

当日は、本学医学部医学科教授でマトリックス医学生物学センターのセンター長を務める稲垣　豊（平成27年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業研究代表者）が、同支援事業による取り組みの中間報告を行うほか、各テーマで研究を進める若手研究者から研究の現状について発表し、学外の専門家から講評をいただきます。

つきましては、次頁の概要にて開催いたしますので、開催告知およびご取材いただければ幸甚です。ご検討の程、宜しくお願いいたします。

＜本件に関するお問い合わせ＞
東海大学大学院マトリックス医学生物センター　担当：高木
TEL：0463-93-1121（内線3068）

■開催概要

日　時　：　2018 年 2 月 6 日（火）13：00～17：00

会　場　：　東海大学校友会館 富士の間（東京都千代田区霞が関 3-2-5 霞が関ビル 35 階）

■プログラム

時間	内容
13:00	ご挨拶 今井　裕（東海大学 副学長〔医療健康担当〕） 小林広幸（東海大学大学院医学研究科 研究科長）
13:15	支援事業の中間報告 稲垣　豊（マトリックス医学生物学センター長、私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 研究者代表）
13:30	◇「高効率ノックインシステムの開発と線維化病態解明のためのマウス作製」 発表：三浦浩美、大塚正人（マトリックス医学生物学センター、医学部分子生命科学、総合医学研究所） 司会：今西　規（ゲノム多様性解析センター長、総合医学研究所）
14:00	◇「Notch シグナルを介した線維肝の再生と肝癌進展の分子機構」 発表：中野泰博、稲垣　豊（マトリックス医学生物学センター、医学部再生医療科学、総合医学研究所） 司会：浅原孝之（医学部再生医療科学、総合医学研究所）
14:30	◇「新たな脂質酸化マーカーの探索と臓器線維症診断への展望：“量”から“質”へ」 発表：加藤俊治、竹腰進（医学部生体防御学） 司会：秦野伸二（脳・神経疾患研究センター長、総合医学研究所）
15:00	休憩
15:20	◇「新規再生促進因子に着目した肝硬変に対するエクソソーム医療の創出」 発表：柳川享世、稲垣　豊（マトリックス医学生物学センター、医学部再生医療科学、総合医学研究所） 司会：松阪泰二（医学部分子生命科学、総合医学研究所）
15:50	◇「ドラッグリポジショニングのための新たな抗線維化薬スクリーニング系の確立 発表：滝原崇久、浅野浩一郎（医学部呼吸器内科学） 司会：後藤信哉（代謝疾患研究センター長、総合医学研究所）
16:20	講評 松島綱治氏（東京大学大学院教授） 岡田保典氏（慶應義塾大学名誉教授、順天堂大学客員教授） 貫和敏博氏（東北大学名誉教授）
16:50	閉会挨拶 安藤　潔（総合医学研究所 所長）

臓器線維症の研究成果を報告
体制や若手育成に高評価

公開シンポジウム「臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成」が2月6日に東京・霞が関の東海大学校友会館で開かれた。

大学院医学研究科マトリックス医学生物学センターが、文部科学省の「平成27年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」の採択（5年間）を受けて取り組んでいる研究の中間成果報告会として、同センターと連携協力して研究を行っている総合医学研究所と共同で開催したもの。

臓器線維症に関連する分野の研究の第一人者3人を外部評価者に迎え、若手研究者5人が最新の成果を発表。学内外の研究者や大学院生、企業関係者ら約50人が参加した。

「“マトリックスの研究なら東海大”と世界から評されることを目指す」と語る稲垣センター長

冒頭で研究代表者の稲垣豊センター長が、研究の目的や進捗状況、今後の展開について説明。「採択期間の終了までに、臨床につながる成果を出したい」と語った。

5人の研究発表後には、各テーマについて活発な質疑応答や意見交換が行われた。講評では外部評価者が、学内外の研究者との連携や若手研究者の育成、基礎研究の成果を高く評価し、今後の研究への期待を語った。

八王子病院がプレスセミナー
前立腺がんの治療法を紹介

医学部付属八王子病院が日本で初めて導入した前立腺がんの局所診断・治療法について、1月31日に東京・霞が関の東海大学校友会館でプレスセミナーを開催。同病院泌尿器科の小路直准教授が講演し、報道関係者ら約40人が参加した。

2013年11月に導入された「MRI－TRUS融合画像ガイド下生検」は、2次元画像として得られる核磁気共鳴画像と超音波画像を3次元的に融合させ、がんの位置や形状をより正確に診断。16年2月には厚生労働省から先進医療として承認され、2年後の保険診療該当を目指している。

また、同画像により特定したがんとその周辺にのみ超音波を照射して壊死させる「高密度焦点式超音波療法による部分治療（フォーカルセラピー）」は、医学部臨床研究審査委員会の承認を得て16年4月に開始。体にメスを入れず、排尿などの機能を残しながら、短時間で治療できる。

小路准教授は、「多くの人に技術を広め、患者さんの治療や施術後のQOLの向上に寄与したい」と語った。

セミナー後には来場者から多くの質問が寄せられた

ベトナム原子力プロジェクト
3期生の修了式を実施

「ベトナム電力グループ（EVN）原子力技術者向け特別上級教育課程（ベトナム原子力プロジェクト人材育成計画）」第3期生8人の修了式が2月6日に東京・霞が関の東海大学校友会館で行われた。

同事業は、日本とベトナムの両国政府が2012年に締結した日越原子力協定に基づき、東海大学と国内のエネルギー関連企業が連携して同年から実施している産学連携の研修プログラム。東海大で日本語と原子力発電所の運用に必要な理論や安全管理の実務を学ぶほか、発電所での実務経験を積むもので、これまで2期24人が修了している。16年にベトナム政府の原発建設中止決定を受け、今期が最後の修了生となった。

修了式では、EVNのグエン・クオン・ラム副社長が、「研修生をしっかり教育してくれた東海大や企業に感謝している。過去2期の修了生もEVNの各部署で中核となって活躍してくれている。今期の修了生も、日本との共同プロジェクトで活躍してくれることを期待している」とあいさつ。ラム副社長から山田学長に感謝の記念品が贈られた。

プログラムのコーディネーターを務めた国際教育センターの広瀬研吉教授は、「産学が密接に連携し、高度な能力を持つ人材を育成する教育プログラムを実現できたことは、大学にとっても大きな財産。こうしたプログラムは、原子力のみならず他の分野にも有効な教育手法だと思う。今後実施するさまざまな教育プログラムにもこの成果を生かしたい」と話している。

山田学長（左）から修了生一人ひとりに証書が手渡された

知の架け橋

「未来」を考える⑦

工学部機械工学科
村山省己　教授

変わるモノづくりの現場
第4次産業革命を担う人材を

日本の経済はこのところ連続でプラス成長にあり、企業業績も堅調に推移しているといわれています。しかし同時に、深刻な人手不足に直面している企業も多いのが現状です。また生産現場では、設備の老朽化による機械の高齢化が進んでおり、日本が欧米諸国に比べ生産性が低いといわれる要因の一つにあげられています。人の確保と生産性の向上の両立がこれからの社会における大きな課題であり、人財の育成と生産システムを改善していくほかこれを解決する手段はありません。

生産性とはどのようなものなのでしょうか？　考えてみましょう。

（公財）日本生産性本部の「労働生産性の国際比較2017年版」によると、1人あたりの付加価値額として算出された日本人の「労働生産性」は、2016年に過去最高の水準になったといわれています。それでも、時間あたりの労働生産性は経済協力開発機構（OECD）加盟諸国の中で20位であり、実質の労働生産性上昇率も過去7年間で22位と先進国の中では低く、1980年代からほぼ同じ水準で推移しています。

超小型NC機を使った研究

では、どうすれば生産性を上げることができるのでしょうか？　生産性を上げるためには、材料費を抑えることも大事ですが、労務費、償却費や経費を下げることが必要です。

すなわち、少ない人員で安価で維持費のかからない機械・ラインで生産できる工場に変えていくことで生産性を高めていくことができます。省スペースで自動化され生産効率を高めた、すなわち生産性の高い生産ラインが必要となるのです。

これが今、インダストリー4・0（第4次産業革命）といわれている、革新的に生産性を向上していくための基本的な考え方になります。生産工場の自動化レベルを引き上げて、いかに生産性を高めていけるかが企業および日本の将来を大きく左右することになります。

私たちは、生産性の高い超小型NC機の設計開発やロボット、IoTを活用した生産ラインの自動化の研究に取り組んでいます。設計から機械の完成・評価までを実現できる環境を有する東海大学で、新たな課題に向けて学生とともにわくわくして研究に取り組んでいます。しかし、新しい研究を前進していくには大学の研究室をこえた活動が必要です。

総合大学としての優れた東海大学のネットワークを生かした産学連携を軸に、企業の多くの方々にもご協力をいただき、研究開発と生産技術の両輪でさらに研究を前進させ、日本の未来に貢献していきたいと考えています。

むらやま・せいき　1953年山口県生まれ。東海大学工学部生産機械工学科卒業。㈱アマダ、厚木自動車部品㈱（現・日立オートモティブシステムズ㈱）を経て2016年から現職。国家技能検定試験首席検定委員を経験。専門は設計工学、機械工学、自動化システム、生産技術。日本設計工学会、日本機械学会、精密工学会等に所属。著書に『グローバル自動化ラインの基礎知識』（日刊工業新聞社／2018年1月発行）。

News Flash

よりよい社会づくりのヒントを探る
海洋力国際学術交流研究会

第2回海洋力国際学術交流研究会が2月6、7日に清水校舎で開催された。「大学教育・研究と地域社会」をテーマに、海洋学部の教員有志による実行委員会が主催。同学部や静岡大学、台湾・開南大学などで海洋や観光分野に携わる研究者や市民が参加した。6日は、研究者や市民団体がそれぞれの研究内容や活動を発表。7日には、海洋学部の学生有志団体「海洋経済研究会」の案内で清水校舎や海洋科学博物館を視察するエクスカーションも行われた。

最先端の研究成果をアピール
テクニカルショウヨコハマ2018に出展

2月7日から9日まで、パシフィコ横浜で開催された「テクニカルショウヨコハマ2018（第39回工業技術見本市）」に、産官学連携センターが出展した。情報理工学部の長幸平学部長らによる人工衛星で取得した広域情報とスマートフォンアプリで発信される地域情報を組み合わせた災害・環境変動監視システムのほか、理学部の冨田恒之准教授らの次世代再生可能エネルギーに関する研究、工学部の遊部雅生教授らの半導体レーザー・ファイバレーザーの環境・医療計測への応用研究を紹介。7日には、長学部長と情報理工学部の内田理教授による研究紹介のショートプレゼンテーションも行われた＝写真。

今週の 医学小知識

通　巻・　第６２５号　　ⓒ
発行日・２０１８年１２月１０日
発行人・副院長　渡辺　雅彦
印　刷・東海大学医学部付属病院

コラーゲンって、なんだろう？

はじめに

みなさんは、コラーゲンという言葉から何を連想しますか？マスコミでは健康面や美容面での効能がさかんに強調されていますね。たしかに、張りのある健康な皮膚を保ち、骨折しない強い骨を作る上でコラーゲンの存在はとても大事です。コラーゲンは人間の体内に存在するタンパク質の中で最多の成分であり、その分たくさんの重要な役割を担っています。私たちの体は約 37 兆個の細胞からできており、その１つ１つの細胞がバラバラにならないために、また心臓や肝臓といった臓器が決まった形を保つためには、コラーゲンをはじめとする糊のような物質（これを細胞外マトリックスと呼びます）が細胞と細胞とを繋ぎ止めるために必要です。加えて、たった１つの受精卵が分裂をくり返していろいろな臓器を形成していく赤ちゃんの発生過程や、傷を負った組織が元の姿に戻る治癒過程においても、マトリックス成分が重要な役割を果たしています。近年、大きな注目を浴びている iPS 細胞や ES 細胞を用いた再生医療でも、これらの細胞を目的とする臓器の細胞に姿を変えさせる上で、また変身した細胞が活躍する場を提供するためにも細胞外マトリックスの研究が必要とされているのです。

臓器線維症とは、どんな病気か？

このように、細胞外マトリックスは私たちが生きていく上でなくてはならない成分です。しかしながら何事も過ぎたるは及ばざるが如しで、コラーゲンなどのマトリックス成分が過剰に溜まると臓器が硬くなってはたらきが低下し、肝硬変に代表されるような「臓器線維症」を引き起こします。わが国では、Ｂ型やＣ型肝炎ウイルスの感染による慢性肝炎から肝硬変・肝臓がんへの進行が多く見られ、第 2 の国民病として大きな社会問題となってきました。加えて最近では、肝炎ウイルス感染がなく、お酒も多く飲まないにもかかわらず、内臓肥満やメタボリック症候群（いわゆるメタボ）を有する人の肝臓に脂肪が沈着し、やはり肝炎から肝硬変・肝がんへと進行する非アルコール性脂肪肝炎が新たな問題となっています。糖尿病や慢性腎炎は腎臓の線維化を引き起こし、その結果としての人工透析は患者さんに大きな肉体的・精神的負担をかけています。その他にも、肺や心臓、膵臓、腸、皮膚など、全身臓器に線維症が見られます。わが国においては、悪性新生物（がん）が長らく死因の１位になっていますが、上記のさまざまの病気を「臓器線維症」という１つの病気として捉えると、世界中の先進国で臓器線維症とその近縁の病気による死亡はがんによる死亡数をはるかに上回ると言われています。

マトリックス医学生物学センター

東海大学医学部では、細胞外マトリックスの研究が今後いっそう重要になると考えて、2014 年 4 月に大学院の組織として「マトリックス医学生物学センター」を立ち上げました。同センターでは、これまで紹介してきたマトリックス成分が有する有益性と有害性の両面から研究を行っています。翌 2015 年度には、このセンターを基盤とする臓器線維症の研究拠点が文部科学省の支援事業（2019 年度までの 5 年計画）に採択され、基礎医学の研究者と診療科の先生方が協力して臓器線維症という病気の仕組みを明らかにして新しい診断法や治療法の開発に繋げる研究に励んでいます。ここで大事なことは、肝臓や腎臓、肺、皮膚といった臓器の線維症をそれぞれの専門家が縦割りで研究するのではなく、横の連携を大切にして各臓器の線維症の共通性と特殊性を明らかにしようする研究体制であり、国内外に例を見ない新しい取り組みです。これまでの 3 年間で、既に新しい診断法や治療法に繋がるような研究の芽が複数出てきています。そのうち１つは、肝硬変に対する新たな治療法として本年 4 月から日本医療研究開発機構（AMED）の支援事業に採択され、研究成果を１日も早く患者さんに届けられるよう日々の研究に取り組んでいます。

筆者紹介

稲垣　豊（いながき　ゆたか）
1958 年生　東京都出身
1982 年　金沢大学医学部卒
1986 年　同大学院修了
（医学博士）
東海大学医学部基盤診療学系
再生医療科学　教授
同　大学院　マトリックス医学生物学センター長
日本結合組織学会　前理事長（2016 – 2017 年度）
日本消化器病学会評議員
日本肝臓学会評議員
日本再生医療学会代議員
専門分野：　肝臓病学、分子病態医学

マイクロ・ナノ研究開発センター

新体制がスタート キックオフミーティングを開催

学際研究の拠点を目指す

マイクロ・ナノ研究開発センター（MNTC）が今年度から新体制となったことを受けたキックオフミーティングが、5月11日に湘南校舎で開かれた。同センターは文部科学省の平成26年度「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」の採択を受けて2015年に設立。今年3月に採択年度を終え、4月から東海大学の付置研究所となり、これまでの理学部・工学部・医学部の教員のほか、文化社会学部・政治経済学部・創造科学技術研究機構などから30人が研究員に加わった。

ミーティングでは、喜多理王所長（理学部教授）が、従来から進めている高分子超薄膜技術の医療応用を目指す研究だけでなく、医理工や文理など学問領域をこえた共同研究を推進するセンターの概要を説明。各研究者が自らの研究内容を紹介し、今後の連携や共同研究に向けた意見交換も行った。

喜多所長は、「大学を代表する研究基盤としての役割を発展させることが本センターの使命だと考えている。イメージング研究センターとの有機的な融合を進めるとともに、スポーツ科学や健康分野とも連携を図り、東海大の〝峰〟となる研究成果を生み出したい」と話している。

マトリックス医学生物学センター

臓器線維症の研究成果を発表

大学院医学研究科マトリックス医学生物学センターの公開研究報告会が、5月14日に伊勢原校舎で開かれた。5人の研究者が最新の成果を発表。医学部の教員や大学院生ら多数が参加した。

同センターは、がんや肝硬変など多くの内臓疾患の発生や進行にかかわる細胞外マトリックス（細胞間物質）を対象とした世界初の研究拠点として2014年に設立。文部科学省「平成27年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」の採択（5年間）を受け、「臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成」をテーマに、臓器線維症の多角的、系統的な研究に取り組んでいる。

1年間の研究成果を総括する稲垣センター長

当日は研究発表に先立ち、本センター長で研究代表者の稲垣豊教授が登壇。17年度に開催された中間成果報告会で、基礎研究の臨床応用と若手研究者の育成に対する期待が外部評価者から語られたことを報告した。

また、新規診断・治療法の特許出願状況や、若手研究者の論文発表状況、国内外の学会での受賞歴など紹介し、「今年度は5年計画の最終年ですが、これまでの成果を臨床につなげる努力を続けるとともに、付随して生じた新たなシーズについても研究を進めたい」と述べた。

研究発表では、活発な意見交換を実施。副学長の坂部貢医学部長、大学院医学研究科の小林広幸研究科長も、さらなる研究の進展について期待を語った。

工学部・伊藤准教授 中世スペイン建築の研究に評価

伊藤准教授

工学部建築学科の伊藤喜彦准教授がこのほど、建築史学会賞を受賞した。過去3年間に発表された著書、論考、報告書の中から毎年1点が選ばれるもの。伊藤准教授は、2017年に刊行した『スペイン初期中世建築史論―10世紀レオン王国の建築とモサラベ神話』で受賞した。

同書は、10世紀にイベリア半島北部にあったレオン王国時代に建てられた教会などの建築様式を研究したもの。これらの建築物はこれまで、半島の南部3分の2を占めていたイスラム教国内で生活していたキリスト教徒（モサラベ）がかかわっているとされてきた。伊藤准教授は資料をもとに、レオン王国内の社会像を再構成し、修道院や宗教施設の建築技術を詳細に分析。キリスト教とイスラム教の双方の様式を取り入れながら、現地で受け継がれてきた土着の技術を使って建てられたことを明らかにした。

伊藤准教授は、「現在残っている建築は、歴史の中で変化して今の姿になっています。その歩みを、都市の変化とのかかわりから解明していきたい」と話している。

工学部・山本准教授 日本機械学会賞を受賞

山本准教授

工学部動力機械工学科の山本建准教授がこのほど、日本機械学会賞（論文）を受賞した。同学会が発行する『日本機械学会学術誌』に過去3年間に投稿された論考の中から特に優れた研究に贈られるもの。山本准教授は、日産自動車㈱の山藤勝彦氏と電気通信大学准教授の澤田賢治氏と共同で執筆した「電磁比例弁内のスプールに作用するクーロン摩擦力に起因した不安定振動の解析と安定化させるための設計法」で受賞した。同論文は昨年も油空圧機器技術振興財団の論文顕彰を受賞している。

この研究は、自動車や建設機械で広く用いられている油圧システムが、内部で生じる摩擦によって振動してしまうメカニズムを理論的に解明したもの。

山本准教授は、「自動車のメカニズムにはまだわかっていないことも多くあります。一方で、電気自動車の普及が進むなど大きく変化しなければならない面もあります。今後も摩擦を利用した研究を通して、自動車の新たな可能性を提示していきたい」と話している。

知の架け橋

「AI」を考える②

基盤工学部電気電子情報工学科
佐松崇史　教授

〝人にやさしいAI〟とは？

あいまいな情報を理解できる

人工知能（AI）との出会いは35年前、たまたま手に取った脳科学の本であり、文字認識をするニューラルネットワークがAIの1つとして紹介されていた。

人の神経細胞をモデル化した構成で、例題と答えのセットを入力し、もし答えが間違っていた場合、それぞれの結合部の〝重み〟を変更することで学習を行う（機械学習）。データの組み合わせを複数用意するだけで学習を行うので、いろいろな作業や処理が自動化し簡略化されるのでは、という期待感から当時大きなブームとなっていた。

その後、データ不足や計算機の性能の問題などで一般的にはいったん下火になったが、新しい学習手法の提案（ディープラーニング）、ビッグデータの利用、コンピュータの性能向上などの理由から、ネットワークの大規模化が可能となったことで、これまでできなかったような難しい問題にも対応できるようになり、昨今のブームとなっている。

これらとは別の考えとして、インターネット上にはすでに多くのノウハウが保存され、また各種専門家もネットワークで接続されていると考えると、インターネットそのものが知の集合体であり、AIであるともいえる。人間同士の会話で、たとえば「パソコンは何を買ったらいい？」レポートやプログラムが書けて、あまり重くなくて画面が大きいのがほしい」と聞かれたら、「あまり」「大きい」などのあいまいな情報を人は理解し、知識があれば提案できる。

あいまい情報を数値化する手法としてファジィ理論があり、人とコンピュータとの言語によるインターフェースとして利用することで、AIの普及段階での活用が期待される。私の研究室では、〝人にやさしいAI〟の開発を目指し、人間同士のやりとりのように、目的の情報にたどり着くファジィ検索システムの開発を行っている。

さて、今後のAIについて考えると、たとえばgoogleは、AI用のきれいなデータ分類やネットワークの構成作業にもAIを導入し、データサイエンティストが数カ月かけて処理していた作業を1日にできる技術を開発済みである。大きなブレークスルーがなくても、また、いったん注目度が下がっても、さまざまな分野での自動化・効率化の主力として普及していくと予想される。

日常生活では人の業務のマニュアル化が進んでおり、その分野は将来AIに切り替えられそうである。人の創作物の中に、本当にゼロから作ったものがあるのか。先人の作品から学び、何らかの影響があることを考えると案外独自性は少ないのかもしれない。

仕事の内容が大きく変わる時代であるので、これから社会に出ていく学生は、変化に対して自ら学び対応する力や、AIに負けない創造力を在学中に獲得してほしい。

研究室で開発した自動車購入支援システム。たとえば「丸くて小さい車」をメニューで選ぶと候補を提示し、さらに脳の自己組織化を模倣した手法で車種を仕分けして候補をマップで提示する。今後は「かわいい」「かっこいい」など、より難易度の高い言葉への対応を目指している

さまつ・たかし　1968年熊本県生まれ。熊本大学工学部卒業。九州工業大学大学院情報工学研究科情報科学専攻単位取得満期退学。博士（情報工学）。専門は知的情報処理、ソフトコンピューティング。

News Flash

研究助成を受けた医学部の研究者が1年間の成果を報告

医学部医学科の「2018年度医学部研究成果報告会」が、4月26日に伊勢原校舎で開かれた。医学関連研究のレベル向上と優れた研究の重点的な支援を目指して設けられた「医学部研究助成金」に採択された研究について、1年間の成果を報告するもの。当日は、「医学研究基金」1件と「医学部プロジェクト研究」3件、「医学部研究助成金（重点的研究）」15件の合計19テーマについて、18人の研究者が口頭発表。活発な意見交換が行われた。副学長の坂部貢医学部長は、「皆さんの研究は、東海大学の研究力向上の原動力です。さらなる進展を期待しています」と語った。

駿河湾で新種の深海魚を発見「ミツバインキウオ」と命名

大学院生物科学研究科博士課程3年の村﨑謙太さんらの研究グループが、静岡県駿河湾で採集したクサウオ科の深海魚の1新種を「*Paraliparis variabilidens*（標準和名＝ミツバインキウオ）」と命名。4月22日発行の英文学術誌『Ichthyological Research』のオンライン版に掲載された。2016年11月に海洋学部所属の小型舟艇「北斗」を用いて深海魚調査を実施し1個体のクサウオ科魚類を採集。歯や胸鰭の形、眼の大きさ、体色などの特徴から新種であることが判明した。「ミツバインキウオ」という標準和名は、本種の特徴の一つである「先端が三つ又に分かれた歯」に由来している。

ミツバインキウオ *Paraliparis variabilidens*　東海大学福井研究室

NEWS RELEASE
学校法人東海大学

※当資料は、7 月 29 日（月）16 時、文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、本町記者会、神奈川県政記者クラブ、平塚記者クラブ、秦野記者クラブにて資料配布を行っております。

2019 年 7 月 29 日

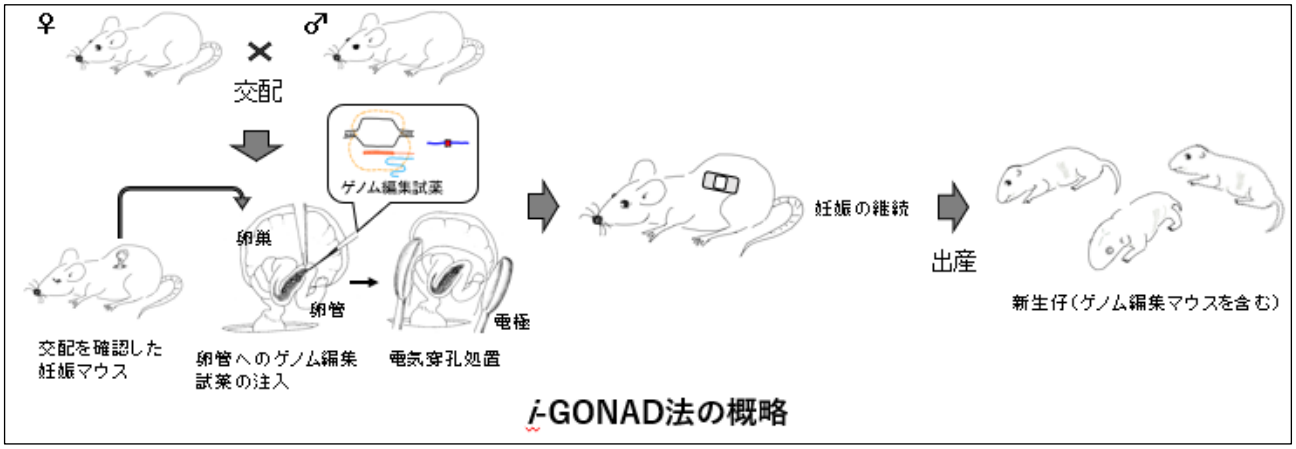
東海大学医学部教授 大塚正人らを中心とする研究グループ

ゲノム編集マウスを簡便に作製できる手法「*i*-GONAD 法」の実験手順を公開

～有用な病態解析モデルマウス作製の簡便化を実現。難治性疾患の創薬研究などの加速に期待～

東海大学（所在地：神奈川県伊勢原市下糟屋 143、学長：山田 清志〔やまだ きよし〕）医学部医学科基礎医学系 教授 大塚 正人、鹿児島大学（所在地：鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1、学長：佐野 輝）大学院医歯学総合研究科遺伝子発現制御学 教授 佐藤 正宏を中心とした国内外の複数の大学・研究所の研究者による共同研究グループでは、既に開発・発表していた、受精卵を体外に取り出すことなく簡便にゲノム編集マウスを作製できる新たな手法「*i*-GONAD 法」の詳細なプロトコル（実験手順）をこのほど論文にまとめ、7 月 24 日（水）、英国の科学雑誌『Nature Protocols』（DOI: 10.1038/s41596-019-0187-x、URL: https://www.nature.com/articles/s41596-019-0187-x）に掲載されました。これは、その実験手法の有効性や重要性が認められたことを意味します。なお、本論文では、世界中で最も広く利用されている遺伝子改変マウス「C57BL/6 系統 (i)」で効率良くゲノム編集を行う条件の最適化も示しております。

「*i*-GONAD 法」は、マウスの体外に受精卵を取り出すことなく、妊娠メスマウスの卵管を介して中にある受精卵のゲノムを改変し、特定の遺伝子が改変されたマウスを作製することを可能にした手法です。本研究成果は 2018 年 2 月 26 日、オンラインジャーナル『Genome Biology』（DOI:10.1186/s13059-018-1400-x）にて掲載されました。



i-GONAD法の概略

■今回の論文掲載で期待されること

「*i*-GONAD 法」は、既に国内外の複数の研究グループや研究者に使用されており、再現性のある手法であることが確認されています。また論文発表以降、実験手法に関する多くの質問を受けており、国際学会のワークショップなどで、本手法のデモンストレーションも多数行っています。今回、詳細なプロトコル（実験手順）が公開されたことで、より多くの研究者が有用なモデルマウスを自分自身で簡便に作製できるようになります。さらに、本手法はマウスだけでなく、より胚操作が困難である他生物種への応用も期待されており、すでにラットでの応用例も報告されています。これらのことから、「*i*-GONAD 法」の詳細なプロトコルの公開は医学生物学研究の発展につながるものであり、今後、各種生命現象の個体レベルでの解析、ヒト疾患発症の分子基盤の解明や病態解析、難治性疾患の創薬研究などの進展に貢献するものと期待されます。

■研究の背景について

遺伝子改変マウスは、個体レベルでの遺伝子機能解析実験や疾患モデル動物として使用される極めて重要な研究ツールの一つです。近年開発され、現在主流となっている CRISPR ゲノム編集 (ii) 技術を用いて遺伝子改変マウスを作出する場合、古くからのトランスジェニックマウス作製法である、受精卵への顕微注入法（極細のガラスピペットを用いて受精卵に溶液を直接注入する方法）が広く普及しています。この手法の場合、妊娠母体マウスの卵管から 1 細胞期受精卵を回収（採卵）し、これにゲノム編集試薬を顕微注入したものを偽妊娠マウスの卵管に移植するという一連の工程が必要となります。しかし、熟練した技術と高価な設備を必要とするため、誰もが自分で簡単に遺伝子改変マウスを作製できる環境にあるとは言えませんでした。また、顕微注入法を行わずに、回収した受精卵に電気穿孔処置（電気的なショックで細胞膜に微小な穴を開け、細胞外の核酸を細胞内部に導入する方法）を施すことでゲノム編集マウスを作製する手法も開発されていますが、それでもなお受精卵の回収と偽妊娠マウスへの移植といった、体外での受精卵の取り扱いステップを省くことはできませんでした。

■研究内容について

本研究グループでは、受精卵（着床前胚）を有する妊娠メスマウスの卵管内にゲノム編集試薬を注入し、直ちに卵管全体に対して電気穿孔法を行うことで、「顕微注入法」で必要とされる採卵、核酸の顕微注入、移植といった一連の工程を介することなく遺伝子改変マウスを作製することが可能と考え、その手法の開発と効率改善に取り組んできました。この手法は「Genome-editing via Oviductal Nucleic Acids Delivery（GONAD）」法と命名されましたが、その後、実験を行う時間帯とゲノム編集試薬の最適化を図ることでその高効率化に成功し、現在は「improved GONAD （*i*-GONAD）法」と呼んでいます。様々な種類の遺伝子改変マウス（特定の遺伝子を破壊したノックアウトマウス、遺伝子に微細な変化を導入したマウス、外来遺伝子を挿入したノックインマウスなど）が「*i*-GONAD 法」を用いて作製できます。さらに今回、標準的な系統として疾患モデルマウス作製に最も広く利用されている C57BL/6 系統での「*i*-GONAD 法」の最適化にも成功しました。

本論文では、マウス作製経験のない研究者でも「*i*-GONAD 法」を試せるよう、初心者向けの実験系についても紹介し、また実験の各ステップに関して詳細な図や動画を公開しています。採卵や顕微注入、移植という一連の高度で煩雑な工程を全てスキップできるため、熟練した 技術や装置を持たない研究者や学生個人レベルでも自分自身で病態解析モデルマウスを作製する ことが可能となり、これらの動物を用いた研究の加速化に大きく貢献するものと考えられます。

用語解説

（i）C57BL/6

ヒト疾患モデルマウス等の遺伝子改変マウスの遺伝的背景として、最も一般的に用いられる近交系のマウス系統である。

（ii）CRISPR ゲノム編集法

細菌などが持つ適応免疫由来のシステム「CRISPR: clustered regularly interspaced short palindromic repeats」を応用した遺伝子改変技術。CRISPR の構成要素である Cas9 DNA 切断酵素と、標的領域に相補的な配列を含む短い RNA(gRNA など)を用いて、ゲノム上の任意の領域に二本鎖 DNA 切断を特異的に導入することができます。切断された DNA は、細胞内に備わっている DNA 修復系を用いて修復されようとしますが、その際に標的領域を自在に改変（削除、置換、挿入など）することが可能です。

＜本件に関するお問い合わせ＞
東海大学医学部医学科基礎医学系 担当：大塚 正人
TEL.0463-93-1211（代表）
E-mail. masato@is.icc.u-tokai.ac.jp

NEWS RELEASE
学校法人東海大学

※当資料は、11 月 21 日（木）10 時、文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、本町記者会、神奈川県政記者クラブ、平塚記者クラブ、秦野記者クラブにて資料配布を行っております。

2019 年 11 月 21 日

報道関係各位

東海大学

東海大学大学院医学研究科マトリックス医学生物学センター 稲垣豊教授らの研究グループ
肝硬変治療の鍵となる新規分子を発見、新たな治療戦略を提唱
～効果的な治療法が確立されていない全身臓器の線維症治療に期待～

東海大学［伊勢原キャンパス］（所在地：神奈川県伊勢原市下糟屋 143、学長：山田 清志〔やまだきよし〕）大学院医学研究科マトリックス医学生物学センター教授の稲垣豊（センター長）と特定研究員の中野泰博（現・東京大学定量生命科学研究所）らの研究グループは、肝硬変の前段階である肝線維症 (i) の治療に有効な新たな分子「TCF21」(ii) を発見し、肝硬変治療のための新たな治療戦略を提唱しました。また、この研究成果をまとめた論文が 9 月 24 日（木）付で、米国肝臓病学会誌『Hepatology』に掲載されました。

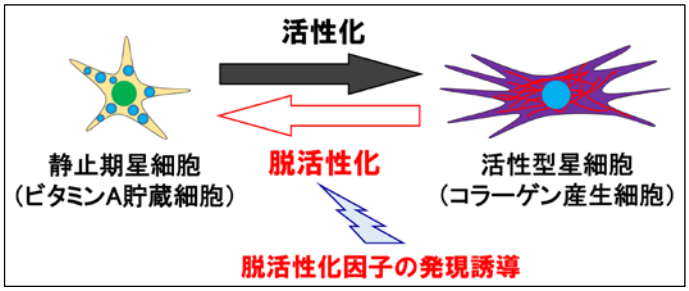
（DOI:10.1002/hep.30965、URL：https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.30965）

なお、本研究は、文部科学省の「平成 27 年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業『臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成』」（研究期間：5 年）の一環として行われました。

本研究グループでは、肝臓以外に肺や腎臓、心臓などの線維症にも TCF21 の発現異常が関わっていることを見出しており、今回の研究成果をもとに、2019 年 11 月から複数臓器の線維症に共通してはたらく治療候補物質の選定作業に着手しました。

■研究の背景について

これまでわが国では、B 型ならびに C 型肝炎ウイルスの持続感染による慢性肝炎から肝硬変・肝がんへの進展が高頻度に見られ、大きな社会問題ともなってきました。加えて近年では、食生活の欧米化と運動不足により発症するメタボリック症候群の肝臓病変としての非アルコール性脂肪肝炎患者が急増し、同様に肝硬変から肝がんを合併する予後不良な疾患として、その対策が急務となっています。肝臓内に炎症が起きると、肝星細胞 (iii) と呼ばれる細胞が活性化し、コラーゲンをはじめとする線維成分を過剰に産生するようになります（肝線維化）。この状態が持続すると、肝臓は次第に固くなり（肝線維症）、肝硬変を引き起こします。現在、肝硬変の前段階である肝線維症の治療に向け、さまざまな候補薬剤が開発されていますが、いまだ有効な治療法は確立されていません。



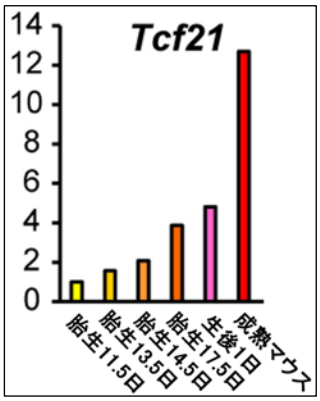
【図 1】肝星細胞の活性化と脱活性化

そこで、本研究グループは肝線維化の原因物質であるコラーゲンを作り出す肝星細胞に注目しました。肝星細胞は、普段は肝臓の機能を補助する役割を担っていますが、炎症の刺激を受けると素早く活発化し、コラーゲン線維を過剰に産生する筋線維芽細胞に変化します。一方で、この筋線維芽細胞は、炎症刺激がなくなると、非常にゆっくりではあるものの、正常な肝星細胞の状態に戻っていく（脱活性化）ことが、近年の動物実験で実証されています。

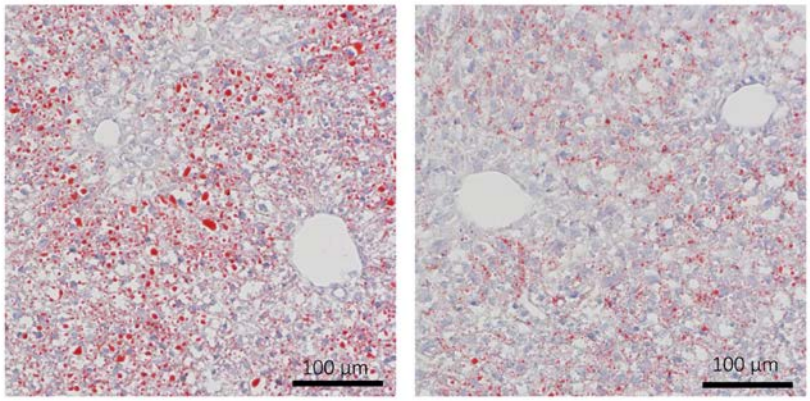
■研究の成果と臨床応用への期待

本研究グループは、この活性化と脱活性化を行き来する肝星細胞の性質の変化に着目し、脱活性化を誘導する分子があるとの仮説を立てて研究を開始しました（図１）。その結果、誕生前の胎児における肝星細胞の成熟に重要な分子群の中から、正常な肝星細胞で強く発現し、筋線維芽細胞に変化した活性型の肝星細胞で発現が著しく低下する新たな分子として「TCF21」を見いだしました（図２）。肝硬変モデルマウスの筋線維芽細胞に TCF21 発現を誘導すると、活性型の状態から正常に近い肝星細胞への脱活性化が速やかに起こり、肝線維症の症状が顕著に改善されました。

TCF21 の治療効果は、非アルコール性脂肪肝炎のモデルマウスにおいても証明されました（図３）。また、ヒトの肝硬変でも TCF21 の発現が顕著に低下していたことから、臨床的にも TCF21 治療の有効性が期待されます。



【図 2】マウス胎児の発達に伴う TCF21 遺伝子（*Tcf21*）の発現変動。マウスは交配後、約 20 日の妊娠期間を経て誕生する。



【図 3】TCF21 による非アルコール性脂肪肝炎の治療効果。対照マウス（左）および TCF21 治療マウス（右）の肝組織に沈着した脂肪を赤色で示す。

用語解説

（i）肝線維化・肝線維症

肝炎ウイルスの持続感染やアルコールの過剰摂取、さらには高カロリー・高脂肪食の摂取や運動不足によって引き起こされる非アルコール性脂肪肝炎など、さまざまな原因によって肝臓内にはコラーゲン線維が過剰に沈着して線維化が引き起こされます（肝線維症）。その終末像である肝硬変では、肝臓機能の低下により黄疸や腹水が出現する他、食道静脈瘤や肝臓がんの合併が高頻度に見られます。現在、わが国では 200 万人ないし 250 万人の慢性肝炎患者と約 50 万人の肝硬変患者、5 万人ないし 6 万人の肝がん患者が存在すると推定され、肝線維化治療薬の開発が急務となっています。

（ii）TCF21

さまざまな遺伝子に結合して、その発現を調節する「転写因子」のひとつ。転写因子の構造的特徴と遺伝子配列との相性により、いつ、どの細胞で、何の遺伝子の発現が増加または減少するかが規定されます。TCF21 の肝星細胞における発現の様子や、肝線維症との関連については、これまで全く不明でした。

（iii）肝星細胞

正常の肝臓では、肝臓機能を担う肝細胞に接して存在し、ビタミン A 貯蔵細胞としての役割に加えて、その長い突起を介して肝臓内の血流調節においても重要な役割を担っています。これまで、コラーゲン産生性の筋線維芽細胞に性格を変えた活性型肝星細胞は元の状態に戻ることはないと考えられていましたが、肝線維化の原因を取り除くことで約半数の活性型肝星細胞が非活動状態に戻る（脱活性化する）ことが、近年のマウスを用いた実験で明らかにされました。したがって、その脱活性化メカニズムを解明すれば、肝線維化の原因を取り除くことができない場合にも肝線維症の治療に応用できることが期待されます。

＜本件に関するお問い合わせ＞
東海大学大学院医学研究科マトリックス医学生物学センター
担当：稲垣 豊
TEL.0463-93-1121（代表）
E-mail. yutakai@is.icc.u-tokai.ac.jp

長教授らに国際会議から表彰
リモートセンシング研究に貢献

10月14日から18日まで、韓国・大田市で開催された「第40回アジアリモートセンシング会議（ACRS）」で、情報理工学部の長幸平教授（情報技術センター所長）が「ACRS特別貢献賞」を受賞。さらに、同会議内で行われたWebアプリコンテスト「WEBCON」では大学院工学研究科電気電子工学専攻2年の松尾拓歩さんが、優秀賞にあたる「Silver Award」を受賞した。

ACRSはアジア各国の学会や宇宙機関が加盟するアジアリモートセンシング協会（AARS）によって運営されている、リモートセンシング分野ではアジアで最大級の国際会議。世界各国から約800人が参加し、計443編の研究発表が行われた。

長教授が受賞したACRS特別貢献賞は、開催40周年を記念して特別に設置されたもの。長教授はAARSの事務総長として5期10年間にわたる活動が高く評価された。今回事務総長に再任された長教授は、「受賞を励みにACRSがアジア各国の学生や若手研究者を育てる場として機能していくよう、努力していきたい」と抱負を語っている。

ACRSで笑顔を見せる長教授（左）

一方、松尾さんが2Silver Awardを受賞したWEBCONは、大学生、大学院生が考案したWebアプリケーションのアイデアや完成度を競うもの。松尾さんが考案した「トラックの車載カメラを用いた被災地の状況可視化システム」は、災害時にトラックに搭載されたカメラが撮影した画像を収集し、速やかに各地の被害状況を可視化するもの。

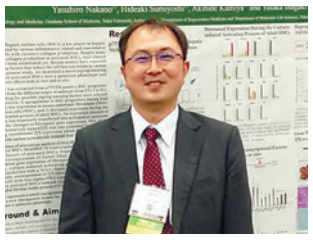
松尾さん（右）と指導にあたる内田理教授（情報理工学部）

近年は自然災害も多く、直近でも台風15号や19号で東日本を中心に大きな被害が発生したことから、松尾さんは、「災害時には各地の被害状況をできるだけ迅速に把握することが重要。研究を進め、少しでも社会に貢献したい」と話した。

肝硬変治療の鍵となる
新たな分子を発見

大学院医学研究科マトリックス医学生物学センターの稲垣豊センター長（医学部教授）と中野泰博・元特定研究員（現・東京大学定量生命科学研究所）らの研究グループが、肝硬変の前段階である肝線維症の治療に有効のための拠点形成』（期間5年）の一環として取り組んできたもの。

研究グループは、肝細胞の炎症により活性化して肝線維症の原因物質を過剰に産生する肝星細胞が、炎症が治まると正常に戻る（脱活性化）性質を持つことに着目し、肝星細胞の脱活性化を誘導する分子の存在を予測。正常な肝星細胞で強く発現し、活性型の肝星細胞で発現が著しく低下する分子TCF21を見いだした。稲垣センター長は、「先進生命科学研究所とも連携し、創薬を加速させたい」と話している。


11月10日、アメリカ肝臓病学会で中野・元特定研究員が成果を発表

IRAGO Conferenceを開催
ガネシュ研究員が受賞

東海大学が参画する研究会議「IRAGO Conference 2019」が10月29日に、東京都調布市の電気通信大学で開催された。国内外の研究機関や企業で活躍する研究者・学生が最新の研究動向に触れ、ネットワークをつくる機会として電気通信大と豊橋技術科学大学、東海大が共同で毎年開催しているもの。研究者や学生、高校生ら約150人が参加した。

今年度は、全体テーマを「持続可能な社会構築への貢献」に設定。国内外の研究者が、気候変動が激しい現代における水確保の問題や睡眠と免疫力の関係などについて講演した。さらに分科会形式で行われたミニセミナーでは、荒木朋洋九州キャンパス長（農学部教授）が「熊本地震における東海大学の経験と危機管理体制」について講演。2016年の熊本地震発生から、現在に至る東海大の対応を紹介した。

活発な意見交換が行われたパネルディスカッション

また、全国の学生や大学院生、研究員らによるポスターセッションも実施。東海大からは8人が参加し、マイクロ・ナノ研究開発センターのガネシュ・クマール・マニ研究員（工学部精密工学科）がポスター賞を受賞した。

持続可能社会の実現へ
デンマーク工科大とシンポ

「東海大学×デンマーク工科大学（DTU）ジョイントシンポジウム『エネルギーと環境　持続可能な環境へのスマートエネルギーシステムと技術』」が11月7日に湘南校舎で開かれた＝写真。両大学は、これまでも合同セミナーを通じて理工系分野での学術交流を展開しており、今年9月には学術交流協定を締結した。

7回目となる今回は、湘南校舎とDTUをインターネット回線でつないで行われ、約100人が参加した。東海大からは、冨田恒之准教授（理学部）と畔津昭彦教授（工学研究科）とセルゲイ・クリニッチ教授（工学部）が、次世代型太陽電池の開発、エンジン内部の様子を可視化するフォトクロミズム技術、二酸化バナジウム薄膜製造技術の応用に関する研究を紹介。DTUからは、エリック・モートホスト教授とヘンリク・バインドナー主任研究員が講演し、デンマークにおけるスマート・エナジー・システム導入の現状や、再生可能エネルギー供給システムを紹介した。

またシンポジウムに先立って、湘南校舎では総合科学技術研究所のセミナーも実施。千賀麻利子さん（大学院総合理工学研究科）とセルゲイ・クリニッチ教授（工学部）が、熱音響機関の概要とレーザー照射による半導体ナノ材料加工技術に関する研究を解説した。

デンマークのデジタル化
政治経済学部がセミナー

11月6日に湘南校舎で、政治経済学部公開セミナー「デンマークにおけるデジタル化」が開催された。東海大学訪問研究員のカレン・イエルスボ・アイバーセン氏＝写真＝が講師を務め、国連がまとめた2018年世界電子政府ランキングで1位になった同国のデジタル化について語ったもの。学生や教職員約60人が参加した。

デンマーク・財務省デジタル化局のチーフアドバイザーを務めるカレン氏は、日本とデンマークは市民の生活水準が近く、高齢化が進んでいることや、マイナンバー制度が導入されているといった共通点を説明。デンマークでは03年にデジタルポスト（電子公共ボックス）・サイト）が導入され、91％が利用していることや使用例に触れ、「国を挙げての電子化は政府と市民との信頼関係があってこそ成り立つもの。デジタルポストが84％の国民の満足度を得ているのは信頼関係の証明でもある」とコメント。日本のマイナンバーカードの普及が進まない状況についても、日本で進めている研究内容を交えて語った。

News Flash

駿河湾で新種の深海魚を発見
「スルガノオニビ」と命名

大学院生物科学研究科博士課程3年の村﨑謙太さんらの研究グループが、静岡県駿河湾で採集したクサウオ科の深海魚の1新種を、「*Paraliparis hokuto*（標準和名＝スルガノオニビ）」と命名。10月29日に日本魚類学会発行の学会誌『Ichthyological Research』のオンライン版に掲載された。歯の列数や胸鰭の骨格形態などが、これまでに知られている他種とは異なることから新種と断定。名称は丸みをおびた頭部と細長い尾部、青白い体色などが、日本古来の怪談話に登場する火の玉「鬼火」に似ていることに由来してつけられた。

大学院のナッティワンさんが
タイの国際学会で優秀発表賞を受賞

大学院工学研究科1年のナッティワン・ドーイイムさんが、11月6日から8日までタイ・チェンマイで開催されたタイ金属学会の年次総会ならびに金属材料と材料加工国際会議で学生優秀論文発表賞を受賞した。受賞論文は「医療ステント用マグネシウム線材の伸線加工」。工学部の吉田一也教授と神崎昌郎教授の指導を受けて取り組んだ成果を発表し、学生（修士・博士課程）が発表した約40の論文の中から優秀論文（学生の部）に選ばれた。「東海大学に入学してから約1年間学んだことをまとめた論文が表彰されてうれしい」と語っている。

メイヨクリニック看護師が来学
講演会や歓迎会で交流

アメリカ・メイヨクリニックの看護師4人が11月6日に伊勢原校舎で、学生や教職員、医学部付属病院の看護師らに向けて講演した。看護学科では国際性のある看護職の養成を目指し、先進的な医療で世界的に有名な同クリニックと1995年から交流している。「来日講演会」では、エミリー・イングラム氏が看護師のバーンアウト症候群（燃え尽き症候群）をテーマに語った。このほか、学部生向けの講演や歓迎パーティーも行われた。

医学部健康管理学が抗加齢講演会
ロコモやフレイルの予防法を紹介

医学部基盤診療学系健康管理学による健康長寿セミナー（抗加齢講演会）が11月9日に東京都内で開かれた。2006年に医学部付属東京病院に開設した「抗加齢ドック」受診者のデータ分析結果の供覧や健康関連の最新情報の提供を目的に毎年開いているもの。多くのドック受診者らが参加した。「運動の秋！健康長寿のためのサルコペニア・ロコモ・フレイル予防」をテーマに、健康管理学の西﨑泰弘主任教授（付属東京病院長）と山田千積講師、健康運動指導士の黒田恵美子客員教授が講演。医学部の健康推進への取り組みや栄養面、運動面の留意点について説明した。

肝硬変治療に期待　東海大が新規分子発見

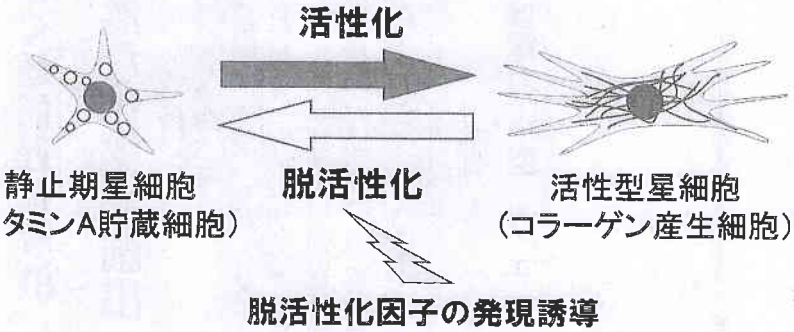
東海大学大学院医学研究科マトリックス医学生物学センターの稲垣豊センター長、中野泰博特定研究員らの研究グループは、肝硬変の前段階である肝線維症の治療に有効な新たな分子「Tcf21」を発見、肝硬変治療のための新たな治療戦略を提唱した。

肝線維化・肝線維症は、肝炎ウイルスの持続感染やアルコールの過剰摂取、さらには高カロリー・高脂肪食の摂取や運動不足によって引き起こされるアルコール性脂肪肝炎など、様々な原因によって肝臓内にコラーゲン線維が過剰に沈着して線維化が引き起こされる（肝線維症）。その終末像である肝硬変では、肝臓機能の低下により黄疸や腹水が出現するほか、食道静脈瘤や肝臓ガンの合併が高頻度でみられる。

近年の肝線維化治療に対する産学の関心の高まりにも関わらず、いまだ有効な治療薬は存在しない。研究グループは、胎生期における肝星細胞の成熟に重要な分子群に着目し、その中から線維化過程で活発化した肝星細胞を正常に近い状態に戻す脱活性化分子として、新たにTcf21を見いだした。肝硬変モデルマウスの活性化星細胞にTcf21発現を誘導すると、線維化の改善と肝機能の回復がみられた。

■肝星細胞　正常細胞の肝臓では、肝臓機能を担う幹細胞に接して存在し、ビタミンA貯蔵細胞としての役割に加え、その長い突起を介して肝臓内の血流調節においても重要な役割を担っている。

肝星細胞の活性化と脱活性化



マウスで効果証明

稲垣センター長の話「Tcf21の治療効果は、近年増加傾向が著しい非アルコール性脂肪肝炎のモデルマウスでも証明され、ヒトの肝硬変組織でもTcf21の発現が顕著に低下していたことから、臨床的にもTcf21治療の有効性が期待されます」

糖尿病性腎症を自動判断　岡山大がＡＩツール開発

岡山大学病院腎臓・糖尿病・内分泌内科の喜多村真治講師らの研究グループは、本来蛍光画像からは診断が困難な糖尿病性腎症を、AI（人工知能）により診断が可能であるかテスト画像を用いて検討し、100％の正解率で診断可能なAIによる診断ツールの開発に成功した。

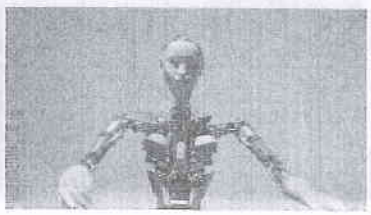
医療の現場では、診断リスク、医師間・地域間の診断力格差などの問題があり、その解決策が求められている。一方、内閣府はSociety4・0の情報化社会からSociety5・0を提唱し、AI・ICT技術による社会構造改革を打ち出している。腎臓・透析医療では、透析患者の増加もあり、その原因疾患1位である糖尿病性腎症の重症化防止が求められている。

糖尿病性腎症は、通常、糖尿病歴が長く、合併症があるなどの臨床経過を重視し、他の腎疾患との鑑別が必要な場合に、腎生検を行い確定診断がなされてきた。その中で重視するのは光学顕微鏡画像診断であり、他の腎疾患で重視される蛍光画像からの判断は特徴的な所見がなく、困難であった。

研究グループは、AIを使用し、人間の目では判別困難な蛍光画像からの糖尿病性腎症の診断が可能かを検討した。プログラムを419通り作成した。過学習などが少なく、エラー率が減少したプログラムの中で、評価を行った39個のプログラムでは、正解率83・28±11・64％、適合率80・56±21・83％、再現率79・87±15・65％だった。正解率、適合率、再現率とも100％のプログラムは5通り作成できた。一方で、腎臓専門医のテスト画像での診断率は、正解率67・50±6・12％、適合率62・62±3・85％、再現率67・26±9・96％だった。

喜多村講師の話「これらのことから、人が見落としがちな点もAIは独自に拾い上げ、誤診などを予防する可能性が示唆されました。今後、他の腎疾患自動判別プログラムを作成・統合させ、光学顕微鏡とも合わせた総合的な診断支援になるようなAIの作成を目指し、医療へ貢献したい」

と芸術、意欲的に横断



大阪大学医学部附属病院の澤芳樹教授らの研究グループは、心臓の表面に細胞を直接吹きかけて治療する細胞スプレー法を開発し、虚血性心筋症患者を対象に医師主導治験を開始した。

2017年人口動態統計の概況によると、心疾患はガンに次いで日本人の死因の第2位となっている。なかでも重症心不全は、根治的治療法が確立しておらず、新たな治療法の確立が急務となっている。

これまで重症心不全を治療するためには、様々な体性幹細胞が経冠動脈的に、あるいは心筋内腔・外膜から針で心臓に投与されてきたが、事故の懸念や有効性に課題があった。その課題を克服するため、筋芽細胞を用いた細胞

NEWS RELEASE

学校法人東海大学

※当資料は、2 月 10 日（月）16 時、文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、本町記者会、神奈川県政記者クラブ、平塚記者クラブ、秦野記者クラブにて資料配布を行っております。

2020 年 2 月 10 日

報道関係各位

東海大学

【ご取材のお願い】
公開シンポジウム
「臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成」を開催
文部科学省 平成 27 年度 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業／東海大学総合医学研究所

日時：2020 年 2 月 28 日（金）13：00～17：15

会場：東海大学校友会館 三保・霞の間（東京都千代田区霞が関 3-2-5 霞が関ビル 35 階）

東海大学［伊勢原キャンパス］（所在地：神奈川県伊勢原市下糟屋 143、学長：山田 清志〔やまだ きよし〕）では、2 月 28 日（金）13：00 より、本学校友会館 三保・霞の間（東京都千代田区霞が関 3-2-5 霞が関ビル 35 階）において、公開シンポジウム「臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成」を開催いたします。

本シンポジウムは、文部科学省の平成 27 年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業に採択された本学の取り組みである「臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成」（採択期間 5 年）の最終報告を行うとともに、本学総合医学研究所における研究活動状況について広く公開し、学外の専門家から講評をいただくものです。

「臓器線維症」とは、臓器に線維が過剰に蓄積して硬くなり、本来の機能が果たせなくなってしまう病態です。臓器が線維化するとそこに「がん」が発生することが多く、臓器線維症は前がん病変として捉えることもできます。よく知られている病例としては、肝硬変や肺線維症、腎硬化症などが挙げられます。本学の取り組みは、この臓器線維症について臓器横断的な研究を行う、日本で唯一無二の研究拠点を形成し、最終的には臓器線維症の診断・予防・治療法の開発につなげることを目的としています。具体的には、臓器が線維化していく過程に大きく関与している「マトリックス成分」と呼ばれる細胞間物質が果たす多様な機能の解明を目指して大学院医学研究科に開設された「マトリックス医学生物学センター」をプラットホームとして、「臓器線維症の病態解明と創薬に向けた基盤技術の確立」、「組織の線維化を検出する特異的バイオマーカーの探索」、「臓器線維症に対する新たな薬物治療法の開発」の 3 テーマで研究を進めています。

また、本学総合医学研究所は、1980 年に「医学における基礎研究を推進し、新技術の開発とその臨床への応用」を目的に創設されました。ゲノム・再生医療・創薬を主な研究分野とし、本学の医学系、生命科学系、理工学系の各学部の連携・協働を推進しています。

本学では、総合学園としてのリソースを活用し、集いと交流をとおして教育・研究の成果を広く社会に還元し、よりよい地域社会づくりに貢献したいと考えています。本研究および公開シンポジウム等の取り組みも、本学のこうした考えを体現するものです。

つきましては、次頁の概要にて開催いたしますので、ご取材いただければ幸甚です。
ご検討の程、宜しくお願いいたします。

＜本件に関するお問い合わせ＞
東海大学大学院マトリックス医学生物学センター　担当：稲垣　豊
TEL.0463-93-1121（内線 3068）

■開催概要

日　時　：　2020 年 2 月 28 日（金）13：00～17：15

会　場　：　東海大学校友会館 三保・霞の間（東京都千代田区霞が関 3-2-5 霞が関ビル 35 階）

■プログラム

時間	内容
13：00	開会挨拶　　坂部　貢（本学副学長〔医系担当〕、医学部長）
13：10	来賓ご挨拶　井上 睦子氏（文部科学省 高等教育局私学部私学助成課 課長）
13：20	事業報告　　稲垣　豊（私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 研究代表者）
■シンポジウム	
13：35	基調講演「細胞内タンパク質動態研究と臓器線維症治療の接点」 発表／永田 和宏氏（京都産業大学タンパク質動態研究所 所長、京都大学名誉教授） 司会／小林 広幸（本学大学院医学系研究科 科長）
14：25	講演「肝星細胞の脱活性化誘導因子による肝線維症の治療戦略」 発表／中野 泰博、稲垣　豊（本学マトリックス医学生物学センター、医学部先端医療科学、総合医学研究所） 司会／八幡　崇（本学医学部先端医療科学、総合医学研究所）
14：50	講演「腸内細菌が炎症性腸疾患の病態、とりわけ腸管の線維性狭窄に及ぼす影響」 発表／今井　仁[1)]、穂積 勝人[2)]（本学医学部消化器内科学[1)]、生体防御学[2)]） 司会／今西　規（本学ゲノム多様性解析センター長、医学部分子生命科学、総合医学研究所）
15：15	休憩
15：30	講演「新規エクソソーム内包因子による線維肝再生の診断および治療法の開発」 発表／柳川享世、稲垣　豊（本学マトリックス医学生物学センター、医学部先端医療科学、総合医学研究所） 司会／幸谷　愛（本学医学部先端医療科学、総合医学研究所）
15：55	講演「移植後特発性肺炎症候群におけるアンジオテンシノゲンの意義」 発表／原 隆二郎、鬼塚 真仁（本学医学部血液腫瘍内科学） 司会／松阪 泰二（本学医学部生体構造機能学、総合医学研究所）
16：20	講演「転写因子 Bcl16 からみた肝疾患における性差医療の展望」 発表／近田 裕美、紙谷 聡英（本学医学部分子生命科学） 司会／秦野 伸二（本学脳・神経疾患研究センター長、医学部分子生命科学、総合医学研究所）
16：45	講評 松島 綱治氏（東京理科大学教授、東京大学名誉教授） 岡田 保典氏（順天堂大学教授、慶應義塾大学名誉教授） 貫和 敏博氏（東北大学名誉教授）
17：05	閉会挨拶　安藤　潔（本学総合医学研究所 所長）

科学新聞
（2020年2月7日発行）

臓器線維症の病態解明などテーマに
東海大が公開シンポ2月28日

東海大学大学院マトリックス医学生物学センター（稲垣豊センター長）と同大学総合医学研究所（安藤潔所長）は2月28日、東海大学 共同開催公開シンポジウム「臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成」を、東海大学校友会館（霞が関ビル35階：東京都千代田区霞が関）において開催する。参加費は無料、当日参加可。

同大学は平成27年度文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業の採択を受け、臓器線維症の新たな診断・予防・治療法の開発につなげることを目的に研究を続けてきた。今年度は同事業5年目の最終年度にあたり、これまでの成果発表が行われる。

基調講演として永田和宏氏（京都産業大学タンパク質動態研究所所長／京都大学名誉教授）による「細胞内タンパク質動態研究と臓器線維症治療の接点」が行われるほか、マトリックス医学生物学センター、総合医学研究所、医学部所属の研究者らにより、研究成果発表が行われる。

臓器線維症は、肝硬変に代表される細胞間物質が過剰に沈着して臓器の機能不全をきたす病態で、ガンや糖尿病などに起因する循環器疾患や慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患、脂肪肝疾患などの生活習慣病の罹患臓器に共通して認められることから、線維化の制御は重要戦略と考えられている。一方で、これら疾患には多くの共通点がありながら、臓器線維症を系統的に研究する施設は存在しなかった。

そこで同大学は、同センターを設置し、同事業で臓器線維症の新たな診断・予防・治療法の開発につなげることを目的に、この系統的研究を行ってきていた。

これまでに、同疾患の診断・治療につながる新たな分子を複数同定することに成功。学内の他分野との共同研究や外部資金獲得、若手の育成などを推進してきた。樹立したコラーゲン可視化マウスは国内外23研究グループに譲渡され、研究利用されている。

＜問い合わせ＞東海大学大学院マトリックス医学生物学センター、電話0463―93―1121（内線3068）

サイバーセキュリティ総合対策
総務省 東京五輪へ向け緊急提言

総務省のサイバーセキュリティタスクフォース（座長：後藤厚宏・情報セキュリティ大学院大学学長）は、今夏7月から開催される東京オリンピック・パラリンピック競技大会に向け、対処策として早急に取り組むべきサイバーセキュリティ強化事項を緊急提言としてまとめ、1月28日に公表した。総務省ホームページ（https://www.soumu.go.jp）「報道資料」欄に提言内容を掲載。

あらゆるものがインターネットに接続されるIoT／AI時代が到来し、それらに対するサイバーセキュリティ確保が、安心安全な国民生活や社会経済活動確保の観点から極めて重要な課題となっている。

そこで、総務省は2017年1月からサイバーセキュリティタスクフォースを開催。タスクフォースでは、そうしたサイバーセキュリティの重要性を踏まえ、IoT／AI時代を見据えたサイバーセキュリティの課題を整理し、講ずべき対策や既存の取り組みの改善など幅広い観点から検討して、必要な方策を推進するために議論を重ねてきた。

その結果を2017年10月に、IoTに関するセキュリティ対策の総合的な推進に向けて取り組むべき課題を整理した「IoTセキュリティ総合対策」として策定・公表し、その後、この総合対策の進捗状況と今後の取り組みをまとめたフォローアップレポートを2018年7月と2019年5月に公表した。

また、総合対策の公表後に、5G（第5世代移動通信システム）のサービス開始や、データ管理・流通の重要性、サプライチェーンリスクへの対応などの必要性が増大していることなどを踏まえIoT・5G時代にふさわしいサイバーセキュリティ対策の在り方について検討し、2019年8月に新たな「IoT・5Gセキュリティ総合対策」を策定・公表した。その上で、2020年東京オリンピック・パラリンピック競技大会を控えて、取り組むべき施策の総点検を行うとともに、新たな課題への対応や施策展開の加速化をはかるため、タスクフォースの構成員を拡充し、その後もサイバーセキュリティに関する課題や必要な方策の議論を継続してきた。

今回の緊急提言は、そうした議論の結果を、2020年の東京大会までに間に合うものは速やかに実行すべきだと考え、早期に実施する具体的なアクションとしてとりまとめたものだ。

提言では、具体的対策として①IoT機器のセキュリティ対策の拡充②地方公共団体向け実践的サイバー防御演習（CYDER）の繰り上げ実施等③サイバーセキュリティに関する情報共有体制の強化④公衆無線LANのセキュリティ対策⑤制度的枠組みの改善の5項目についてまとめている。