

共同研究

目 次

① 医学部

1. グリア細胞による神経ペプチドシグナルを介した個体制御
2. バクテリオファージと細菌の相互作用に対する β -グルカンの影響
3. アレルギーの重症化予測・治療評価の新規バイオマーカーの発見・検査キットの開発
4. インテグリンによるインスリン極性分泌制御に着目した糖尿病発症メカニズムの解明
5. 帯電性マイクロバブル及び帯電性ナノバブルに関する基礎研究開発及び臨床研究
6. グリア及びグリオーマ細胞に存在する Na^+/K^+ -ATPaseの生化学的性質
7. 腎糸球体ポドサイトに発現するメカノ感受性イオンチャネルPiezo1の病態生理学的役割の解明
8. 小児脳腫瘍で認められる変異遺伝子の機能解析による新規標的治療の導出を目指した研究
9. 原発性上皮性卵巣癌におけるDNAミスマッチ修復異常の検討
10. 赤外線照射による埋込型補助人工心臓ドライブレイン感染の制御
11. 宿主免疫機構の発達に必要な腸管微生物叢曝露の時機・内容と炎症性腸疾患病態への関与
12. マウスモデルを用いた炎症性皮膚疾患の機序の解明
13. 高齢ドライバにおける安全運転支援の評価方法に関する共同研究
14. 熱傷創のデジタル写真画像を用いた領域抽出技術による面積及び深達度評価手法の高精度化研究
15. 顔認識アプリケーションによる顔面神経麻痺の評価システムの臨床研究
16. 痔癌におけるエピゲノムの不均一性と可塑性
17. モルヒネによる侵害受容性末梢神経の興奮修飾作用
18. 新規COVID-19ワクチンに対する組織反応の病理組織学的評価
19. 真皮毛根鞘細胞の生物学的機能の解析方法についての検討
20. 糖尿病性腎症におけるメカノセンサーPiezo1, Piezo2の役割の解明とそれに基づく新規治療法の確立
21. 中枢神経系腫瘍分類の分子生物学的研究
22. 皮膚疾患診断用3次元超音波装置の開発
23. メカノチャネルPiezo2のマウス胎生期での発現解析
24. 枇杷葉による抗炎症作用の体系的な理解と動脈硬化治療への応用
25. 視神経脊髄炎におけるmicroRNAを用いた診断・視機能予後予測バイオマーカーの探索
26. 小児食物アレルギーの原因アレルゲン診断と個別化治療を視野に入れた網羅的抗原解析
27. 霊長類の脳におけるER/GA-SNARE蛋白質発現の分子生理・病理学的老化研究
28. 機械学習による眼科画像検査を活用したぶどう膜炎の活動性の定量的評価の検討
29. 眼炎症性疾患におけるmicroRNAを用いた診断・視機能予後予測バイオマーカーの探索
30. オーフアン受容体GPR116の機能解析
31. 赤痢菌ワクチン候補株の評価系の構築
32. 緑内障が運転行動に及ぼす影響の研究
33. 低酸素環境下における筋肉・脂肪におけるミトコンドリアの関与の解明

34. 金属トランスポーターZIP13の輸送基質の検討
35. 新形状の胆管プラスチックステントの有効性と安全性の検討
36. ネコの多発性嚢胞腎に対する遺伝子治療法の確立
37. 新規合成ピリミジン誘導体の抗腫瘍活性の探索

② 保健学部

38. 肺癌関連因子としての *RNU2-1* 遺伝子コピー数多型の解析
39. 超高磁場 fMRI による身体バランスの危機認知に応答する神経機構の同定
40. キチンに対する生体応答機構の解明
41. 鼻腔炎症に起因する嗅覚機能及び摂食行動の変化と脳腸連関の変動
42. 自動吸引圧コントロール機能を有するポータブル吸引器の開発研究
43. 医療機器用熱交換器の開発研究
44. 自動血球分析装置を用いた血球形態、造血、炎症の評価法の検討
45. 愛玩動物に対する血液透析療法の提案
46. 全身性炎症に応答する脳内免疫代謝学的制御の質量分析法を用いた解析
47. 人工心肺装置でのベントポンプにおける手術状況に応じた流量自動制御
48. 医療機器管理データベースを用いた実習室機器管理手法の検討
49. 体外循環回路でのチューブコネクタ接続部の改良に関する研究
50. トリプルネガティブ乳癌に対する新規治療抗体の樹立
51. 乳腺小葉癌に対する新規抗体作製及びその解析
52. 糖尿病によって生じる運動野萎縮の改善に有効なりハビリテーションの開発
53. RFID パッシブタグによる医療機器位置情報管理の検討
54. 新型コロナ後遺症患者の在宅待機を可能とするウェアラブル ECMO の開発
55. 造血器腫瘍の血球異常を指標とした病態評価法に関する研究
56. カフレス連続測定型血圧計 ArteVu の検討=測定精度に関する検討と血圧測定についての意識調査=
57. 高気圧酸素治療における耳痛軽減デバイスの開発
58. 高気圧酸素治療の代替高圧環境の設備構築に関する研究

① 医学部

1. グリア細胞による神経ペプチドシグナルを介した個体制御

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
栗崎 健	医学部生物学	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
齋藤 都暁	国立遺伝学研究所	教授	ショウジョウバエトランスジェニックシステムの作成

キーワード

神経ペプチド、グリア細胞、ショウジョウバエ、脳神経

研究分野

神経科学

1. 共同研究の目的

申請者らは独自で行った成虫脳組織を利用したトランスクリプトーム解析から、多くの神経ペプチドがグリア細胞で発現していることを発見した。一般に神経ペプチドは神経分泌細胞から分泌され、個体の行動や生理状態を制御すると考えられており、グリア細胞から分泌される神経ペプチドの機能についてはあまり解析されていない。そこで本研究では、グリア細胞から分泌される神経ペプチドによる個体制御機構について解明することを目的とし研究を執り行う。

2. 共同研究の内容・計画

成虫脳のグリア細胞で発現していることが示された約 20 種の神経ペプチドについて、これをコードする遺伝子を(1)神経分泌細胞特異的、(2)グリア細胞特異的、(3)神経分泌細胞およびグリア細胞特異的に RNAi によるノックダウンを行う解析系を確立する。その上で、ノックダウンによる、摂食行動、活動、寿命、温度選好性、生殖、攻撃行動、代謝、ストレス応答などの行動への影響を解析する。(1)～(3)の細胞種別のノックダウンの影響を比較解析することで、個体制御に必要なグリア細胞から分泌される神経ペプチドについて明らかにする。

3. 研究成果(経過)

申請者らは独自で行った成虫脳組織を利用したトランスクリプトーム解析から、多くの神経ペプチドがグリア細胞で発現していることを発見した。この結果に基づき、グリア細胞から分泌される神経ペプチドによる個体制御機構について解明することを目的とした研究を計画した。そのためにグリア細胞において発現することが確認された神経ペプチドを対象に、これをコードする遺伝子に対する siRNA をグリア細胞において特異的に発現させ遺伝子機能をノックダウンしその影響の解析を行った。本年度は、16 種類の神経ペプチドに注目して、グリア細胞特異的ノックダウンを行い、個体発生、生殖、活動量、サーカディアンリズム、寿命、への影響を解析した。グリア細胞特異的なノックダウンにより、発生、生殖、寿命に顕著な影響を与える遺伝子は無かったが、1 日の総活動量の増加や減少を引き起こす遺伝子や、総活動量には影響を及ぼさずに活動リズムに影響を及ぼす遺伝子があることが明らかになった。表現系を生じる候補遺伝子について、今後より詳細に解析を行うことで、特定のグリアサブタイプによる神経ペプチドを介した行動制御についての新規の知見が得られることが期待できる。

2. バクテリオファージと細菌の相互作用に対するβ-グルカンの影響

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
花輪 智子	医学部総合医療学	研究教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
松田 剛明	医学部救急医学 医学部総合医療学	教授	研究総括, 研究計画
山本 直樹	東京医科歯科大学	名誉教授	研究総括, 研究計画
アブラハム サムエル	山梨大学	非常勤講師	研究総括, 研究計画
市山 浩二	武蔵野大学	客員准教授	研究実施 (測定および分析)

キーワード

β-グルカン、バクテリオファージ、腸内細菌

研究分野

微生物学

1. 共同研究の目的

β-グルカンは不溶性食物繊維の一種であり、腸内細菌叢に影響を与えることで種々の生理作用を示すことが報告されている。腸内には、細菌に感染するウイルスであるバクテリオファージ（ファージ）も存在しており、菌とファージの相互作用は細菌叢を形成する上で重要な役割を担っていると考えられている。そこでβ-グルカン投与による腸内細菌叢に対する影響を明らかにする目的で、細菌およびファージに対するβ-グルカンの作用を検討する。

2. 共同研究の内容・計画

大腸菌、*Bacteroides* 属菌、*Lactobacillus* 属菌、*Enterococcus* 属菌など、ヒトの腸内で検出される菌の増殖に対するβ-グルカンの影響を調査する。また、ファージの感染に対するβ-グルカンの影響を液体培養法およびプラーク形成法により調べる。また、マウスにβ-グルカンを投与し、糞便中の微生物のゲノムを抽出し、マイクロバイオームおよびファージオームを解析する。

3. 研究成果（経過）

β-グルカンは不溶性食物繊維の一種であり、腸内細菌叢に影響を与えることで種々の生理作用を示すことが報告されている。腸内には、細菌に感染するウイルスであるバクテリオファージ（ファージ）も存在しており、菌とファージの相互作用は細菌叢を形成する上で重要な役割を担っていると考えられている。そこでβ-グルカン投与による腸内細菌叢に対する影響を明らかにする目的で、細菌およびファージに対するβ-グルカンの作用を検討する。

本年は、腸菌の T4 ファージ感染に対するβ-グルカンの影響について調査した。その結果β-グルカンの濃度が 25mg/mL 以下ではコントロールとの違いはみられなかった。そこでさらに高濃度で検討した結果、β-グルカンの 100 mg/mL で作用させた場合、85.9%のファージ感染率の低下が認められた。今後さらに相互作用について検討を行う予定である。

3. アレルギーの重症化予測・治療評価の新規バイオマーカーの発見・検査キットの開発

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
安戸 裕貴	医学部臨床検査医学	准教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
大西 宏明	医学部臨床検査医学	教授	臨床情報のデータ解析
安藤 智暁	順天堂大学大学院研究科 アトピー疾患研究センター	准教授	血清試料のデータ測定
井上 祐三郎	千葉大学大学院	特任准教授	対象者臨床情報・血清試料の収集・ データ解析

キーワード

アレルギー、バイオマーカー、ヒスタミン遊離因子タンパク反応性 IgE、検査キット

研究分野

アレルギー

1. 共同研究の目的

アレルギーの診断として、抗原特異的 IgE 測定法が広く用いられている。しかし、アレルギーの重症化の予測や、治療効果を判定バイオマーカーは存在しない。近年、ヒスタミン遊離因子 (HRF: Histamine Releasing Factor) タンパクは、HRF 反応性 IgE と結合することにより、抗原抗体反応とは異なる反応により肥満細胞の脱顆粒を惹起し、ヒスタミン遊離を促すことが判明し、HRF 反応性 IgE 値測定法が食物アレルギーの診断に有用な可能性を報告した (Ando, et al. J Clin Invest. 2017)。本研究では、血清 HRF および HRF 反応性 IgE 値測定法が食物アレルギーや気管支喘息の重症度予測および治療効果を示す有用なバイオマーカーとなるかを検証する。検証の結果、有用と判明した場合は、血清 HRF および HRF 反応性 IgE 測定キットを開発し、商品化を目指す。

2. 共同研究の内容・計画

①杏林大学、千葉大学およびその関連病院 8 施設において下記を対象にリクルートを行う。食物アレルギー群として、卵アレルギー50例、牛乳アレルギー50例を、気管支喘息群として100例をリクルートする。対象者の血清試料および臨床情報（治療前の重症度、抗原特異的免疫療法（卵、牛乳、気管支喘息群ではダニ）による治療効果）を収集する。抗原特異的免疫療法の効果判定は、治療前、治療開始1ヶ月後、12ヶ月後の3点における血清試料を用いることにより評価する。②血清試料を用いて、血清中の HRF 量および HRF 反応性 IgE 値を測定し、食物アレルギーおよび気管支喘息患者について、症状重症度と血清 HRF 値および HRF 反応性 IgE 値との間の相関性を評価する。また、抗原特異的免疫療法の治療効果については、それぞれ抗原特異的免疫療法反応群、治療不応群にわけ、測定結果を基に、ROC 曲線の作成・AUC を算出し、血清中 HRF 値、HRF 反応性 IgE 値測定法の識別能を評価する。これらの結果、血清 HRF 値や RF 反応性 IgE 値が重症度および治療効果の予測因子となる場合は、特許を取得し、産学連携を試みる。

3. 研究成果（経過）

アレルギーの診断として、抗原特異的 IgE 測定法が広く用いられている。しかし、アレルギーの重症化の予測や、治療効果を判定バイオマーカーは存在しない。近年、ヒスタミン遊離因子 (HRF: Histamine Releasing Factor) タンパクは、HRF 反応性 IgE と結合することにより、抗原抗体反応とは異なる反応により肥満細胞の脱顆粒を惹起し、アレルギー疾患の病態に関与する可能性が報告された (Ando, et al. J Clin Invest. 2017)。本研究では、血清 HRF および HRF 反応性 IgE 値測定法が食物アレルギー

ギーや気管支喘息の重症度予測および治療効果を示す有用なバイオマーカーとなるかを検証し、血清 HRF および HRF 反応性 IgE 測定キットの開発を目指す。

リクルート目標数は、杏林大学、千葉大学およびその関連病院 8 施設において食物アレルギー群 100 例（卵アレルギー 50 例、牛乳アレルギー 50 例）および、気管支喘息群 100 例を予定している。現在、卵アレルギー 11 例、牛乳アレルギー 10 例、気管支喘息症例 18 例リクルートし、臨床情報、血清試料を収集している。

4. インテグリンによるインスリン極性分泌制御に着目した糖尿病発症メカニズムの解明

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
今泉 美佳	医学部細胞生化学	研究教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
大塚 稔久	山梨大学	教授	インテグリン-アクティブゾーン蛋白質複合体の生化学実験、ノックアウトマウスの作製
青柳 共太	医学部細胞生化学	准教授	インスリン極性分泌のイメージング解析, 組織化学実験、分子生物学実験

キーワード

インスリン分泌、インテグリン、アクティブゾーンタンパク質、極性分泌

研究分野

細胞生物学

1. 共同研究の目的

膵β細胞からのインスリン分泌は毛細血管方向へ極性分泌されるがそのメカニズムは明らかではない。本研究はインスリン極性分泌部位である毛細血管側のβ細胞膜に局在する蛋白質 Integrinβ1 と足場蛋白質であるアクティブゾーン(AZ)蛋白質からなる Integrinβ1-AZ 蛋白質複合体によるインスリン極性分泌制御機構の解明を目指す。さらにこれらの成果を2型糖尿病モデルマウスから調製した膵島を用いて検証し、複合体形成異常による極性分泌機構の破綻と2型糖尿病発症との関連を明らかにし、極性分泌機構を標的とする2型糖尿病の新規治療法を検討する。

2. 共同研究の内容・計画

インスリン極性分泌部位の実体およびインスリン極性分泌制御機構は未だ不明な点が多く、インスリン分泌不全を呈する2型糖尿病の病態を明らかにするためにも解明が急がれている。本研究ではβ細胞における Integrinβ1-AZ 蛋白質複合体の形成機構および複合体によるインスリン極性分泌制御の分子基盤を明らかにすることでインスリン極性分泌機構の全容解明を目指す。そのため Integrinβ1、AZ タンパク質をβ細胞特異的にノックアウト、ノックダウンした膵島や阻害抗体などを用いて、血管方向へのインスリン開口放出のイメージング解析、組織化学実験、生化学実験等を行う。また、2型糖尿病モデル(*db/db*)マウスを用いて膵島における Integrinβ1-AZ 蛋白質複合体形成異常とインスリン分泌不全との関連を調べ、インスリン極性分泌の破綻と2型糖尿病発症のメカニズムを明らかにする。

3. 研究成果(経過)

膵島組織内β細胞は静脈系毛細血管を囲むように配置されており、インスリンは毛細血管側のβ細胞膜から毛細血管へ極性分泌されることが示唆されている。加えてβ細胞からのグルコース応答性インスリン分泌は第1相、第2相からなる2相性分泌を示す。私達はβ細胞の極性分泌部位に2種類の足場タンパク質、ELKSとSeptinが局在していることを見出し、ELKSは第1相インスリン極性分泌をSeptinは第2相インスリン極性分泌を制御していることを最近明らかにした。しかし膜タンパクではないこれら足場タンパク質がどのようにして毛細血管側のβ細胞膜に局在し、インスリン極性分泌のhot spot形成に関与しているのかは未だ明らかではない。本研究は膜貫通タンパク質として毛細血管側のβ細胞膜に局在することが知られている Integrinに着目し、足場タンパク質との関係を調べた。その結果、Integrinのサブユニットである Integrinβ1が足場タンパク質に結合することをイメージングおよび免疫沈降実験により見出し、Integrinβ1が足場タンパク質を統合するプラットフォームとなり、インスリン極性分泌のhot spot形成の中心的役割を担う可能性が示唆された。一方、2型糖尿病モデル(*db/db*)マウス膵島では Integrinβ1の局在や量的

変化は観察されなかったが、糖鎖の修飾変化による Integrin β 1-足場タンパク質複合体形成異常によるインスリン分泌低下が示唆された。

5. 帯電性マイクロバブル及び帯電性ナノバブルに関する基礎研究開発及び臨床研究

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
阿部 展次	医学部消化器・一般外科学	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
大平 猛	大平研究所株式会社	代表	研究の統括
大木 亜津子	医学部消化器・一般外科学	講師	研究の遂行

キーワード

帯電性マイクロバブル、帯電性ナノバブル、プラス帯電性微細気泡、外科、手術

研究分野

消化器外科学

1. 共同研究の目的

帯電性微細気泡（マイクロバブル・ナノバブル・ピコバブル*国際単位は微細気泡直径単位を指す）の外科領域における手術方法・手術効果・手術対象腫瘍、および正常組織への陽の影響を検証し、同エビデンスの最終的な社会実装を目指す事を目的とする。

2. 共同研究の内容・計画

- 帯電性微細気泡の手術手技への適応に関して技術基礎を踏まえて臨床 feasibility study の計画を立案する。
- 帯電性微細気泡による効果を微細気泡サイズによりカテゴリー分けしながら臨床試験で実証しようとするエンドポイントを設定する。
- 杏林大学消化器一般外科のリソースを対象し、実験計画を担当者を設定した上で立案する。
- 大平研究所株式会社と連携する国内他大学と多施設間前向き試験に参加し、社会実装・厚生労働省の薬機法通過による臨床導入に参加し、実社会実装に寄与する。

3. 研究成果（経過）

プラス帯電性微細気泡水は手術中において 1)術野の血液を速やかに洗浄しクリアな術野が得られる、2)飛散・遺残する癌細胞を破綻せしめる、3)細菌に汚染された腹腔内を速やかに無菌に近づける、などの可能性を秘めている。

2024年度は、体重40kgブタの一括摘出した全腹腔内臓器を対象とし、従来の生理食塩水のみでの浄化作用と比較してプラス帯電性マイクロ・ナノバブル水が及ぼす手術における陽の効果を検証する研究を行った。特に、プラス帯電性マイクロ・ナノバブル水の噴射径の違いが凝血塊・癌細胞除去に及ぼす影響を検討した。

帯電性マイクロ・ナノバブル生理食塩水洗浄法は従来の生理食塩水に比較し血性組織汚染および癌細胞組織汚染に対する浄化効率が高い可能性が示唆された。また、プラス帯電性マイクロ・ナノバブル生理食塩水の組織噴射径は2mmという細径であっても従来法（5mm径）に勝る洗浄効率が得られる可能性が示唆された。

6. グリア及びグリオーマ細胞に存在する Na⁺/K⁺-ATPase の生化学的性質

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
丑丸 真	医学部化学	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
誉田 晴夫	医学部化学	非常勤講師	イムノプロットティング、ATPase 活性測定
須賀 圭	医学部化学	准教授	細胞培養、組織染色、遺伝子解析
原 諭吉	東京医科歯科大学	客員教授	データの解析

キーワード

脳腫瘍、グリア細胞、Na⁺/K⁺-ATPase

研究分野

生化学、生理学

1. 共同研究の目的

動物細胞膜に存在する Na⁺/K⁺-ATPase は、細胞内 Na⁺を細胞外へ細胞外 K⁺を細胞内へ能動輸送しているイオンポンプである。近年、悪性の脳腫瘍であるグリオーマと Na⁺/K⁺-ATPase の関係に関する論文がいくつか出されている（例えば The Journal of Neuroscience, 2017, 37:3926）。我々は長年 Na⁺/K⁺-ATPase の研究に携わってきたので、その知見を基にしてグリアおよびグリオーマ細胞の Na⁺/K⁺-ATPase の生化学的、免疫組織学的性質について調べる。

2. 共同研究の内容・計画

ATPase 活性及びイオン輸送を司る Na⁺/K⁺-ATPase α 鎖には、α1～α4 のアイソフォームが存在する。このうち、大脳内の神経細胞にはα1～α3 のアイソフォームが存在するが、グリア細胞、およびガン化したグリオーマ細胞については必ずしもはっきりしていない。そこで、ラット及びヒトのグリア及びグリオーマ細胞に存在する α アイソフォームについて、免疫組織化学的性質及び Na⁺/K⁺-ATPase の生化学的性質について調べる。

3. 研究成果（経過）

Na⁺/K⁺-ATPase は細胞内 Na⁺を細胞外に、細胞外 K⁺を細胞内に能動輸送する細胞膜たんぱく質である。近年、このたんぱく質の特異的阻害剤である強心配糖体が、悪性脳腫瘍の原因といわれるグリオーマ細胞の細胞死を誘導するとの報告が出されている。そこで、ラットグリアおよびグリオーマ細胞、さらにヒトグリオーマ細胞膜に存在する Na⁺/K⁺-ATPase の生化学的性質を調べた。

結果

- 1) ラット脳神経細胞には Na⁺/K⁺-ATPase を構成する触媒サブユニット、α1, α2 および α3 が存在したが、グリア細胞には α1 および α2 のみが、C6 ラットグリオーマ細胞では α1 のみ存在することが、ATPase 活性解析、イムノプロットティング解析で明らかになった。
- 2) ヒトグリオーマ細胞（U87 および T98 細胞）でもほぼ α1 のみ存在することが、遺伝子解析から明らかになった。
- 3) ラット脳神経細胞の Na⁺/K⁺-ATPase 活性に比べ、C6 ラットグリオーマおよび U87 ヒトグリオーマ細胞の Na⁺/K⁺-ATPase 活性は、サブユニット構成に比例して低かった。

7. 腎糸球体ポドサイトに発現するメカノ感受性イオンチャネル Piezo1 の病態生理学的役割の解明

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
長瀬 美樹	医学部肉眼解剖学	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
鈴木 喜郎	岩手医科大学	准教授	Piezo1 の電気生理学的解析

キーワード

Piezo1・ポドサイト・パッチクランプ法・遺伝子改変マウス・慢性腎臓病

研究分野

腎臓病学・メカノバイオロジー

1. 共同研究の目的

本共同研究では、ポドサイトに発現する Piezo1 の (病態) 生理学的役割を明らかにするために、ポドサイト特異的 Piezo1 ノックアウトマウスを用いた分子生物学的解析を行い、同時にイオンチャネルのエキスパートが、培養ポドサイトやノックアウトマウス由来初代培養ポドサイトを用いて、電気生理学的手法により Piezo1 活性の評価を行う。電気生理学的手法と分子細胞生物学的手法で得られた所見を統合し、Piezo1 の (病態) 生理学的役割とそのシグナルカスケードを明らかにすることを目的とする。

2. 共同研究の内容・計画

①ポドサイト特異的 Piezo1 KO マウスを用いた分子生物学的解析 (杏林大学担当)

ポドサイト特異的 Piezo1 KO マウスを用いてポドサイト傷害モデルを作製して表現型を解析する。RNAseq にて遺伝子発現の変化を解析し、下流遺伝子を探索する。

②培養ポドサイトを用いた電気生理学的解析 (岩手医科大学担当)

培養ポドサイト株を用いて、パッチクランプ法を用いた電気生理学的解析により Piezo1 活性を評価する。Piezo1 活性化薬 Yoda1 投与による Piezo1 活性の評価、メカノ刺激による Piezo1 活性化の有無、Piezo1 knockdown によるそのブロックを調べる。ポドサイト特異的 Piezo1 KO マウス、対照マウスより初代培養ポドサイトを作製し、同様の電気生理学的解析にて Piezo1 活性を解析する。

③Piezo1 下流シグナルカスケードの解析 (杏林大学担当)

細胞内 Ca^{2+} 濃度の変化や下流シグナルを解析する。

④ポドサイト障害モデルに対する Piezo1 阻害薬の影響 (杏林大学担当)

Piezo1 活性化薬や阻害薬による影響を解析する。

3. 研究成果 (経過)

①ポドサイト特異的 Piezo1 KO マウスを用いた分子生物学的解析 (杏林大学担当)

ポドサイト特異的 Piezo1 KO マウスを用いて糸球体高血圧モデルを作製して、KO と対照群でアルブミン尿、ポドサイトの形態などの表現型を比較解析した。RNAseq にて遺伝子発現が増減している遺伝子を探索した。

②培養ポドサイトを用いた電気生理学的解析 (岩手医科大学担当)

培養ポドサイト株を用いて、パッチクランプ法を用いた電気生理学的解析により Piezo1 活性を評価した。

③Piezo1 下流シグナルカスケードの解析 (杏林大学担当)

培養ポドサイトを用いて、Piezo1 活性化薬、Piezo1 knockdown による細胞内 Ca^{2+} 濃度の変化を解析した。

以上の結果をもとに、現在論文投稿準備を進めている。

8. 小児脳腫瘍で認められる変異遺伝子の機能解析による新規標的治療の導出を目指した研究

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
柴原 純二	医学部病理学	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
市村 幸一	医学部病理学	特任教授	腫瘍検体の解析
富山 新太	防衛医科大学校	准教授	変異遺伝子・融合遺伝子の機能解析

キーワード

小児脳腫瘍、中枢神経系胚細胞腫、融合遺伝子、遺伝子変異、ナノポアシーケンス

研究分野

神経腫瘍学

1. 共同研究の目的

本研究は小児脳腫瘍において特徴的に見られる遺伝子変異の機能を解析し、脳腫瘍の治療標的としての役割を解明することを目的とする。小児のグリオーマには極めてユニークな融合遺伝子がしばしば見られるが、それらの機能解析は遅れている。また小児に好発する中枢神経系胚細胞腫はいまだに生態が不明である。これらの腫瘍においてこれまでの研究で発見した新たな融合遺伝子および変異遺伝子の機能解析を行い、新たな標的治療に導出する。

2. 共同研究の内容・計画

小児脳腫瘍検体を対象にナノポアを使った RNA シークエンスや標的シークエンスにより融合遺伝子や点突然変異を解析する。得られた融合遺伝子や変異遺伝子は全長をクローニングし、培養細胞に導入して発現の変化や増殖能などの生物学的特性の変化を調べる。また融合遺伝子や変異遺伝子を持つ小児脳腫瘍から初代培養により細胞株を樹立し、標的阻害剤の抗腫瘍効果を調べる。

3. 研究成果（経過）

BRD4::LEUTX 融合遺伝子を持つ胎児性脳腫瘍は近年報告された極めてまれな新しい腫瘍型である。この腫瘍はゲノムワイドメチル化解析において他の胎児性脳腫瘍とは独立したメチル化クラスに分類され、BRD4::LEUTX 融合遺伝子の存在を特徴とする。当研究室で行っている日本小児がん研究グループ (JCCG) の脳腫瘍中央診断にも数例本腫瘍が認められた。しかし BRD4::LEUTX 融合遺伝子はいまだ不明である。本研究においては、BRD4::LEUTX 融合遺伝子の機能を解析するため、本融合遺伝子を HEK293 細胞に導入し、本融合遺伝子を安定して発現する細胞株を樹立した。この細胞と、HEK293 の野生型、および BRD4 または LEUTX それぞれの野生型を発現する HEK293 とを発現解析によって比較すると、GDF15 が BRD4::LEUTX 発現細胞株のみで著名に更新していることを見出した。この細胞では BRD4::LEUTX の下流である RET や MAPK シグナルが亢進し、増殖能も亢進していることが認められた。現在、RET や MAPK 経路に対する様々な特異的阻害剤を投与し、細胞の増殖能などに対する影響を調べている。本研究は、BRD4::LEUTX 融合遺伝子を持つ胎児性脳腫瘍の病態を明らかにし、標的治療をすることを目指している。

9. 原発性上皮性卵巣癌における DNA ミスマッチ修復異常の検討

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
小林 陽一	医学部産科婦人科学	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
渡部 洋	東北医科薬科大学	教授	研究の計画・総括
柴原 純二	医学部病理学	教授	検体の準備・提供

キーワード

上皮性卵巣癌、DNA ミスマッチ修復異常、抗 PD-1 抗体薬、個別化癌治療

研究分野

婦人科腫瘍

1. 共同研究の目的

卵巣癌の新たな治療戦略を確立するため、DNA ミスマッチ修復 (MMR) 機能異常を有する卵巣癌に対する有効な化学療法の適用による患者長期予後改善、および MMR 関連遺伝子情報に基づく将来的な化学療法の個別化を目的とする。

2. 共同研究の内容・計画

原発性上皮性卵巣癌 200 例の手術摘出組織を対象として、現在 MSI の判定に用いられているベセスダパネルに採用されるマイクロサテライトマーカーを用いて、正常組織との比較からの MSI の解析を行う。なお EMAST と判定された症例では (当院では 4 例)、DNA を抽出し外部委託業者に解析を依頼しているところである。本年 3 月中には解析結果が得られる予定であり、研究自体は 2024 年度中に終了する予定である。

3. 研究成果 (経過)

原発性上皮性卵巣癌 200 例の手術摘出組織を対象として、現在 MSI の判定に用いられているベセスダパネルに採用されるマイクロサテライトマーカーを用いて、正常組織との比較からの MSI の解析を行った。なお EMAST と判定された症例では (当院では 4 例)、DNA を抽出し外部委託業者に解析を依頼した。研究自体は 2024 年度中に終了し、現在最終解析を行って学会発表、論文作成の準備を行っているところである。

10. 赤外線照射による埋込型補助人工心臓ドライブライン感染の制御

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
窪田 博	医学部心臓血管外科学	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
齋木 佳克	東北大学	教授	凝固システム、及び感染制御の検討
鈴木 佑輔	東北大学	助教	凝固システム、及び感染制御の検討

キーワード

赤外線焼灼、感染制御、埋込型補助人工心臓

研究分野

心臓血管外科

1. 共同研究の目的

重症心不全に対する埋込型補助人工心臓治療が確立されているが、合併症としてカニューレからのドライブライン感染がある。その結果脳梗塞の併発や敗血症をきたし、長期間の入院を余儀される。これらを防ぐために赤外線を利用した熱凝固アブレーション装置の焼灼により、感染の局所制御が可能と考えられる。本研究では生体工学的基礎実験と動物実験による組織学的な検討を行いながら、将来的な臨床導入への道筋を立てることを目的とする。

2. 共同研究の内容・計画

1. 実験小動物における皮膚欠損・皮下組織露出モデルの形成
2. 皮下組織への赤外線照射モデルの検討
3. ドライブラインに対する赤外線照射の直接的影響の検討
4. 今後は大実験動物における補助人工心臓用ドライブライン皮膚貫通モデルの形成と赤外線照射モデルの検討

3. 研究成果（経過）

ドライブライン感染は植込型補助人工心臓患者において最も頻度が高い合併症であり、臨床管理上の大きな課題となっている。人工物であるドライブラインに感染が生じると、細菌が生成するバイオフィルムによって治療抵抗性となる。この問題を解決するために、新しいエネルギーデバイスである近赤外線を利用した光アブレーション装置を用いて感染を局所制御する方法の確立に取り組んでいる。

一昨年度は、皮下組織に十分な光凝固が生じ、かつ体腔内臓器の障害が生じない照射条件を確認する目的で、また、照射後の生体反応や創傷治癒過程を確認する目的で慢性動物実験を行い、結果として、適切と思われる出力(10%-25%)、照射時間(10sec-20sec)の範囲を確認することができた。

更に昨年度は、人間において、補助人工心臓植え込み式の摘出をした際、そのドライブラインに赤外線凝固器を使用して焼灼し、その有効性を確認することが出来た。

今年度も症例における有効性の確認を行った。

11. 宿主免疫機構の発達に必要な腸管微生物叢曝露の時機・内容と炎症性腸疾患病態への関与

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
三好 潤	医学部消化器内科学	講師	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
久松 理一	医学部消化器内科学	教授	マウス腸内細菌叢解析および免疫学的解析、 研究総括補助
松浦 稔	医学部消化器内科学	准教授	マウス腸内細菌叢解析および免疫学的解析、 研究総括補助
西成田 悠	医学部消化器内科学	大学院生	マウス腸内細菌叢解析および免疫学的解析
小栗 典明	医学部消化器内科学	大学院生	マウス腸内細菌叢解析および免疫学的解析
根本 展希	医学部消化器内科学	大学院生	マウス腸内細菌叢解析および免疫学的解析
日比 紀文	北里大学北里研究所病院 炎症性腸疾患先進治療センター	名誉顧問	SPF および無菌動物飼育・実験
小林 拓	北里大学北里研究所病院 炎症性腸疾患先進治療センター	センター長	SPF および無菌動物飼育・実験
竹内 修	北里大学北里研究所	部長補佐	SPF および無菌動物飼育・実験

キーワード

腸管微生物叢、免疫発達、炎症性腸疾患

研究分野

消化器内科学

1. 共同研究の目的

炎症性腸疾患（IBD）発症にかかわる環境因子の一つとして腸管 microbiota が注目されている。近年、妊娠中や小児期の抗菌薬使用により児の IBD 発症リスクが上昇することが報告されている。我々はこれまでに、周産期に母体に抗菌薬を投与することにより、仔において、長期にわたる腸管微生物叢の乱れ（dysbiosis）、小児期の免疫発達異常（リンパ球分化、サイトカインプロファイル）、および腸炎発症リスク上昇を認めた。本研究では、腸管微生物叢への曝露タイミング・内容が宿主免疫発達に与える影響（目的1）および腸管 dysbiosis 是正時期による腸炎発症リスク軽減効果の違い（目的2）について検討する。

2. 共同研究の内容・計画

無菌マウスの免疫機構は SPF マウスと異なることが知られている。目的1について、幼少および成獣の無菌マウスに週齢・性別が一致する SPF マウスの腸管微生物を移入し、レシビエントの免疫状態がドナー類似に変化するかを検討する。さらに、幼少無菌マウスに、性別が一致する幼少 SPF マウスまたは成獣 SPF マウスの腸管微生物を移入し、各々の免疫発達を評価する。

ドナー、レシピエントの腸管微生物叢は糞便 DNA を用いて解析する。目的 2 について、IBD マウスモデルに異なるタイミング（週齢）で腸管 microbiota の移入を行い、自然発症腸炎の発症率・重症度およびデキストラン硫酸ナトリウム誘導性腸炎への感受性の変化を検討する。

3. 研究成果（経過）

前年度までに、週齢により無菌マウスの回腸粘膜および大腸粘膜における遺伝子発現が変化することを示し、幼少期マウスに優位に発現する遺伝子群と生着が相関する細菌属を見出していた。さらに、それらの細菌属が SPF 環境下において幼少期マウスが有する腸内細菌属の中でも上位の占有率を有することを明らかにした。2024 年度は、これらの研究成果をもとに、国際学術誌への論文投稿を行った。現在は、査読後の改訂版を再投稿して、再査読過程にある。

12. マウスモデルを用いた炎症性皮膚疾患の機序の解明

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
水川 良子	医学部皮膚科学	臨床教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
土肥 孝彰	マルホ株式会社 (本学医学部医学研究生)	研究員 (研究生)	水分量や発汗の評価

キーワード

炎症性皮膚疾患、角質水分量、発汗、ステロイド外用剤、保湿剤

研究分野

皮膚免疫学

1. 共同研究の目的

我々の教室では、以前からハプテン塗布による接触過敏症モデルを作成し、様々な観点から接触皮膚炎およびアトピー性皮膚炎(AD)の機序の解明を行ってきた。発汗や湿度環境の影響を受ける皮膚角質水分量が接触過敏反応の程度決定に関与していることを明らかにしてきた。本共同研究は、今までの知見をもとに、接触皮膚炎およびADに代表される炎症性皮膚疾患の機序のさらなる解明を目指し、最終的には治療への応用を目指す。

2. 共同研究の内容・計画

角質水分量に影響する発汗がADでは低下し、発症機序の一つとして重要な役割を果たすことが知られている。従来、発汗低下を再現しうるADのマウスモデルは確立されていなかった。我々は、バリア機能異常を持つflaky tail マウス (*ft/ft*)では足蹠の発汗が低下することを見出し、発汗低下の観点からADを代表とする皮膚炎の発症機序を検討する。具体的には、*ft/ft* マウスでみられる発汗低下がどのような機序で生じているのかを明らかにするため、発汗誘導による汗腺でのアクアポリン分子の発現、claudin の発現の変化を検討する。検討は *ft/ft* マウスのみでなく、ADモデルマウスとして知られる他の系統でも確認する。

3. 研究成果(経過)

今年度は、バリア機能異常があることで知られている flaky tail マウス (*ft/ft*)に加え、*ft* 遺伝子の発現異常に加え皮膚炎を自然発症しうる *Tmem79* 遺伝子の異常も有する *matted* マウス (*ma/ma*)を用いて、発汗が皮膚炎症に及ぼす影響を検討した。*Tmem79* の発現異常はアトピー性皮膚炎 (AD)でもみられることが知られ、よりヒトADに近いモデルマウスになり得ると考えた。*Ma/ma* マウスは出生後早期(4w)から皮膚炎を自然発症し、同時に発汗機能も低下していた。また、*ft/ft* マウス、*ma/ma* マウスではハプテンに対する感作閾値の低下と、接触過敏反応(CHS)の亢進が確認された。昨年、高湿度環境がCHSを抑制しうることを *ft/ft* マウスを用いて明らかにしたが、本年度は高湿度環境負荷のみでなくアセチルコリンによる発汗誘導もCHSを抑制しうることを確認した。*Ma/ma* マウスは汗腺周囲の膠原繊維の増生が目立ち、アクアポリン染色にて汗腺細胞の染色性の低下が認められた。また、発汗誘導前後でのアクアポリン染色でも、*ft/ft* マウス、*ma/ma* マウスはコントロールと染色性および分布の違いが確認された。

以上より、今回の検討において、*Tmem79* 遺伝子発現の異常と皮膚炎発症および発汗低下に関して明らかにしえた。

13. 高齢ドライバーにおける安全運転支援の評価方法に関する共同研究

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
長谷川 浩	医学部総合医療学	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
関根 道昭	交通安全環境研究所	主席研究員	運転能力評価・運転支援方法の評価

キーワード

高齢者、認知症、運転能力評価、運転支援方法の評価

研究分野

高齢者安全運転

1. 共同研究の目的

自動車の安全運転支援システム（自動ブレーキ、車間距離維持装置、車線逸脱防止装置など）の開発が進んでいる。これらの技術は、運転が難しくなった高齢者や軽度の認知症患者において事故の予防やモビリティ確保の観点から特に有効であると考えられる。一方で、運転支援技術を利用するドライバーの行動についてはまだ十分に解明されておらず、これらは国際的にも関心が高い現在進行中の議論である。本研究では、高齢ドライバー、特に軽度認知症ドライバーにおける運転支援方法のあり方について解明することを目的とする。

2. 共同研究の内容・計画

杏林大学もの忘れセンターを受診し、正常から軽度認知機能低下と診断された患者さんの中で、本人の希望があり協力の得られた方につき、三鷹市内の交通安全環境研究所に行っていただく。ここで定置型ドライビングシュミレーターを用い高齢者や軽度認知症の患者が苦手とする運転場面を再現し、運転の様子を定性的、定量的に解析する。例えば、見通しの悪い交差点における飛び出してくる車両へのブレーキ装置や信号や歩行者など、複数の対象に対して適切に注意を向けなければならない場面などにおける運転行動を観察する。さらに、運転支援システムが導入された場合の運転の様子や支援システムが急に効かなくなった場合の運転の様子や支援システムが急に効かなくなった場合の対処方法などを観察する。

3. 研究成果（経過）

新型コロナウイルス感染症以降、本研究参加者が予定医通りには募集できなかった。このため、本年度は、2020年度までの交通安全研究所において運転シュミレーターに乗っていただいたデータを基に運転の能力を分析した。

高齢ドライバーはシュミレーターでの基本的な運転技能に問題はなかったが、複数の対象を同時に処理する必要がある場面において、特に自転車や歩行者に対する適切な減速等が不十分なケースが見受けられた。一方で信号機や他車両に対する反応には特別な問題は観察されなかった。高齢ドライバーは複数の対象が存在する場面において、特に歩行者や自転車などの比較的小さい対象に対する注意が欠落する可能性が示唆された。

14. 熱傷創のデジタル写真画像を用いた領域抽出技術による面積及び深達度評価手法の高精度化研究

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
山口 芳裕	医学部救急医学	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
加藤 聡一郎	医学部救急医学	学内講師	研究全般（研究責任者）
海田 賢彦	医学部救急医学	准教授	画像と臨床情報のリンク等
田中 敏幸	慶應義塾大学	教授	画像解析全般

キーワード

写真画像、熱傷面積、熱傷深達度、診療

研究分野

熱傷、医用工学

1. 共同研究の目的

デジタル写真画像を用いて、正確な熱傷面積および熱傷深達度を評価する手法を確立し、重症度や局所所見の正確なデータに基づき適切な熱傷診療を支援するためのツールを開発する。得られた画像の調査・解析・検討には、臨床医学領域と医用工学領域の共同研究体制が必要となるため、杏林大学医学部救急医学と慶應義塾大学理工学部物理情報工学科信号・画像処理研究室で協力して行う。

2. 共同研究の内容・計画

後向きに収集したデジタル写真画像を基に、熱傷重症度（受傷面積・深達度等）の自動評価技術の確立を目指して、以下の2項目を主体とした研究を遂行する。

研究①：全身の熱傷面積率や深達度別割合の自動解析算出手法の検討・検証

研究②：経時的变化から熱傷皮膚面積／健常皮膚面積差を抽出する手法の検討・検証

必要条件を満たした熱傷創の広範囲画像および局所画像、計30症例分を収集し、先行研究（平成28年度杏林大学医学部倫理委員会申請研究：H28-089）の30症例と合わせて60症例分を解析対象とし、撮影から解析までを含む一連の前向き調査用プロトタイプ完成を目指す。

3. 研究成果（経過）

後向きに収集したデジタル写真画像を基に、熱傷重症度（受傷面積・深達度等）の自動評価技術の確立を目指して、以下の2項目を主体とした研究を実施した。

研究①：全身の熱傷面積率や深達度別割合の自動解析算出手法の検討・検証

研究②：経時的变化から熱傷皮膚面積／健常皮膚面積差を抽出する手法の検討・検証

学術活動の1つとして、これまでに重ねてきた研究成果を以下の専門領域学会で報告した。

1) T Yoshikawa, S Kato, Y Yamaguchi, T Tanaka: Healing Process Evaluation for Severe Burns Using Image Processing. the 46th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (2024/07)

また、本研究成果をもとに、AMEDの研究開発事業への応募も進めるなど、引き続き精力的に共同研究を進めている。

15. 顔認識アプリケーションによる顔面神経麻痺の評価システムの臨床研究

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
多久嶋 亮彦	医学部形成外科学	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
雨宮 俊一	株式会社NTT データ	研究員	ソフトウェア作成統括
成田 圭吾	医学部形成外科学	助教	データ分析統括
木村 武一郎	医学部形成外科学	医員	画像解析全般データ分析

キーワード

顔面神経麻痺, 臨床検査, artificial intelligence

研究分野

形成外科学

1. 共同研究の目的

現在、顔面神経麻痺患者に対する評価法として柳原法、Sunnybrook 法、House-Brackmann 法などがあるが、評価者の主観が強く反映されることが多く顔面神経麻痺発症後の症状のフォローアップや手術前後の評価を正確に行うことは難しいのが現状である。そこで、顔面神経麻痺患者の病状を客観的に捉えるため、様々な用途に応用されている顔認識アプリケーションを用いて静的・動的に顔面の運動機能を評価したいと考えた。関連学会からのコンセンサスを得て、検者間での誤差のない標準的な評価方法を確立することが本研究の目的である。

2. 共同研究の内容・計画

顔認識アプリケーションを使用して顔面神経麻痺患者の動画データを解析し、顔面神経麻痺患者の病状の客観的評価方法を構築する。現在顔面を認識するソフトウェアは多様な用途で使用されているが、現在の技術でほぼリアルタイムに顔面の主たるパーツを facial keypoint として正確に捕捉、解析することが可能となっていることから、本研究の着想に至った。各データは杏林大学形成外科におき顔面神経麻痺患者の手術前後の状態を記録、評価するためにこれまで収集されたものであり、本研究は既に倫理委員会の承認を得た上で共同研究契約を締結したものである。

3. 研究成果（経過）

顔認識アプリケーションを使用して顔面神経麻痺患者の動画データを解析し、顔面神経麻痺患者の病状の客観的評価方法の構築を行った。まず、顔面の特徴点を3次元的に捕捉する既存のプログラムを用い、眉毛、眼瞼、鼻、口唇の特徴点の動きの左右差を数値化するアプリケーションのプロトタイプを開発した。さらに既存のプログラムは顔面神経麻痺患者の動画解析において特徴点の捕捉精度が悪いことを解明した。そのため、顔面神経麻痺患者の動画を用いた機械学習を追加し、既存のプログラムの修正を行った。修正プログラムにおいて、顔面神経麻痺患者の動画解析における捕捉精度が改善したことを定量的に明らかにした。以上の成果を形成外科専門誌に投稿し (T Kimura, et al. Fine-tuning on AI-driven Video Analysis through Machine Learning; development of an automated evaluation tool of facial palsy. *Plast Reconstr Surg.* 2024 Dec 17. doi: 10.1097/PRS.0000000000011924. Online ahead of print.)、2025年6月に出版される予定である。

16. 膵癌におけるエピゲノムの不均一性と可塑性

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
林 玲匡	医学部病理学	准教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
Christine A.Iacobuzio- Donahue	メモリアル・スロンケタリング がんセンター	膵癌研究 センター長	膵癌のクロン進展解析およびメチル化解析

キーワード

膵癌、クロン進展、DNA メチル化

研究分野

腫瘍学、病理学

1. 共同研究の目的

本研究では、時間的・空間的に不均一な膵癌サンプルを用いてゲノム・エピゲノムの網羅的解析を行うことで、膵癌におけるDNAメチル化を主とするエピゲノムプロファイルの不均一性を明らかにし、クロン進展を背景としたその可塑性を探求する。本研究は、①メモリアル・スロンケタリングがんセンター（米国）、②杏林大学の2つの研究機関で解析を行い、結果を相互検証する。

2. 共同研究の内容・計画

杏林大学では、外科手術材料のホルマリン固定パラフィン包埋組織検体（FFPE 検体）を用いて、形態学的に不均一で偏在傾向のある膵癌症例を用いて、各々の形態像を示す領域のDNAメチル化を網羅的メチル化アレイにて解析した（8症例40サンプル）。現在メモリアル・スロンケタリングがんセンターのデータとの統合、TCGAデータを用いたvalidationを進めている。概ね予定通り結果はまとまりつつあり、2024年3月に病理学会での発表を、2024年夏には論文を投稿予定である。

3. 研究成果（経過）

杏林大学病院に保管されている44例の浸潤性膵肝臓癌および5例の正常組織を高解像度メチル化アレイで解析し、T1（正常膵組織に類似）とT2（正常組織と大きく異なる）の2つのプロファイルを同定した。T1は高分化型組織と関連し、T2は低分化型や扁平上皮型と関連した。メチル化の系統解析から、T1からT2への進化が腫瘍の悪性化や特定のコピー数変異と一致することが示唆された。TCGAデータの検証により、T2は再発フリー生存期間の短縮と関連することが確認された。GSEA解析では、T2でDNA修復関連遺伝子やMYC標的遺伝子の活性化が認められた。本研究は浸潤性膵管癌エピジェネティックな不均一性を明らかにし、診断や治療への応用可能性を示した。本研究成果は、Scientific Report 誌に2024年11月に投稿し、現在査読中である。

17. モルヒネによる侵害受容性末梢神経の興奮修飾作用

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
八木 淳一	医学部統合生理学	准教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
小林 靖	防衛医科大学校	教授	神経細胞の免疫組織学的解析

キーワード

末梢神経、鎮痛薬、イオンチャンネル、パッチクランプ法、線維筋痛症

研究分野

神経科学

1. 共同研究の目的

強力な鎮痛作用を有するモルヒネは、中枢神経のみならず、末梢神経の興奮性を修飾すると考えられている。しかし、モルヒネが侵害受容性末梢神経の興奮性に及ぼす神経メカニズムは明らかになっていない。本研究では、慢性疼痛の起因となる侵害受容性ニューロンの膜電位振動に対してモルヒネが及ぼす作用を電気生理学的に解析し、末梢神経におけるモルヒネの鎮痛作用機序を明らかにする。

2. 共同研究の内容・計画

実験には独自に開発した「麻醉下ラット標本-感覚神経パッチクランプ法」を用いる。侵害受容性ニューロンの細胞体から膜電位記録を行い、侵害刺激を与えて膜電位振動と活動電位を発生させる。これら痛み誘発に関連する神経活動に対して、モルヒネのイオンチャンネル修飾作用を電気生理学的に解析し、その後、免疫組織学的手法を併用して、この修飾作用に関与する受容体とイオンチャンネルの種類を同定する。(免疫染色は、共同研究者の小林教授の元で行う。) また、この機序を元に、同様の興奮性修飾作用を有する非麻薬性物質を探索し、末梢由来の線維筋痛症や持続性しびれ感覚の治療薬開発につなげる。

3. 研究成果(経過)

モルヒネは、オピオイド μ 受容体を介して強力な鎮痛作用を発揮する。 μ 受容体は中枢神経のみならず末梢神経にも発現しているが、モルヒネがどのように末梢神経の興奮性を修飾するのか解明されていない。本研究は、末梢慢性疼痛を引き起こす侵害受容性感覚神経の異常興奮(膜電位振動と自発放電)に対し、モルヒネが及ぼす作用を電気生理学的に解析し、末梢神経におけるモルヒネの鎮痛作用機序を明らかにすることを目的とする。実験には独自に開発した「麻醉下ラット標本-感覚神経パッチクランプ法」を用いて、骨格筋を支配する侵害受容性ニューロンの細胞体から膜電位記録を行う。これまでに骨格筋への酸性液刺激(虚血性疼痛の再現)あるいはKチャンネルブロッカーの投与(線維筋痛症の再現)により、膜電位振動と活動電位を発生させることに成功した。逆に、Caチャンネルを抑制あるいはKチャンネルを活性化することにより、この膜電位振動を抑制する可能性が示唆された。今後、モルヒネが侵害受容性ニューロンの異常興奮に及ぼす作用とそのイオンチャンネル機構を詳しく解析する。また、免疫組織学的手法を併用して、モルヒネの神経活動抑制に関わる電位依存型イオンチャンネルのサブタイプを同定する。

18. 新規 COVID-19 ワクチンに対する組織反応の病理組織学的評価

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
林 玲匡	医学部病理学	准教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
内田 智士	東京医科歯科大学 ナノ医療イノベーション センター (iCONM)	教授 副主幹研究員	新規 COVID-19 ワクチンの開発

キーワード

COVID-19、ワクチン、免疫応答、免疫組織化学染色、病理組織学的評価

研究分野

病理学、免疫学

1. 共同研究の目的

COVID-19 感染は、現在世界で最も重要な医療問題であり、国産のワクチン開発は喫緊の課題である。共同研究者である内田教授らのグループは、脂質を用いない新たなワクチン開発を行っており、マウスモデルでは顕著な成果が得られている。今回の共同研究により、マウスの皮膚や筋肉といった注射部位や所属リンパ節などの評価を病理学的に行うことで、ワクチンに対する *in vivo* の免疫応答を細胞レベルでより詳細に評価する。

2. 共同研究の内容・計画

マウスに対して、レポータータンパク質を発現する mRNA を皮内、もしくは筋肉内に投与して、その組織を回収する。マウスより得られた組織サンプルは、OCT コンパウンドに包埋あるいはホルマリン固定の後、杏林大学病理学教室に送られ、形態学的評価とともに、特殊染色、免疫組織化学染色、*in situ hybridization* などの手法を用いて、統合的な病理組織学的評価を行う。現在 2 つの論文をリバイズ中であり、今後も続報を発表予定である。
なお、感染の可能性のある組織のやりとりは行わない。

3. 研究成果（経過）

キャリアを使用しない裸の mRNA ワクチンは、送達キャリアによる副反応を低減できる一方で、感染症に対する効果は限定的だった。本研究では、抗原提示細胞（APC）が豊富な皮膚に着目し、ジェットインジェクターを用いた接種法を開発した。この方法により、裸の mRNA が効率的に皮膚細胞や APC に取り込まれ、リンパ節へ移動して抗原提示を行うことが確認された。また、ジェット注入は局所的なリンパ球浸潤を引き起こし、物理的アジュバントとして作用した。mRNA は注入部位に留まり、全身への拡散や炎症反応を抑制。マウスでは 6 か月にわたり強い抗原特異的抗体産生を誘導し、SARS-CoV-2 スパイクタンパクを標的としたワクチンでは、ウイルス感染防御効果を示した。非ヒト霊長類でも中和抗体を誘導し、安全かつ有効な mRNA ワクチンの新たな選択肢となることが期待される。これらの成果は Molecular Therapy (IF 12.4) で発表された。治験第一相を目指して、現在さらに研究を進めている。

19. 真皮毛根鞘細胞の生物学的機能の解析方法についての検討

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
大 山 学	医学部皮膚科学	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
尾郷 正志	資生堂新領域価値開発センター	室長	共同研究の進捗管理
高木 雅哉	資生堂新領域価値開発センター	室員	毛髪・頭皮評価技術の検証
辻飛 雄馬	資生堂新領域価値開発センター	室員	真皮毛根鞘細胞の機能評価

キーワード

再生医学・真皮毛根鞘細胞・免疫調節作用・毛誘導・計測技術

研究分野

再生医学・皮膚科学

1. 共同研究の目的

真皮毛根鞘細胞(DSCC)はその毛誘導能から脱毛症に対する細胞移植による再生医療のリソースとして有用性が期待されることに加えて、免疫調節作用、創傷治癒促進作用など様々な生物学的機能を有することが示唆されている。本研究ではヒトDSCCの機能を特に免疫調節機能を中心に解析し、臨床応用での抗炎症作用を含めた有用性に関する基礎的データを得る。加えて、効果判定のために頭皮・頭髪の状態を評価するための基盤技術の確立を目指す。

2. 共同研究の内容・計画

DSCCの生物学的特性の解析については、共同研究者が培養ヒトDSCCを用いて免疫調節因子の発現様式、免疫細胞阻害などの観点から基礎的実験を遂行し、申請者らと共にデータの解析を行う。申請者らはこれまで蓄積された脱毛疾患の臨床・基礎医学的知見をもとに実験条件などの助言を行う。必要に応じて自己免疫性脱毛症におけるDSCC部におけるサイトカイン・免疫関連分子の発現などの検証も行う。毛髪・頭皮の状態を臨床的に評価する技術の開発では、共同で毛髪・頭皮の状態を画像解析技術などを用いて定量化する技術を開発中であり、さらに実臨床における利便性をあげるために技術改良を共同で行う。

3. 研究成果(経過)

本研究は、毛包発生・再生・毛周期制御に重要な役割を果たす毛乳頭の前駆細胞として機能する真皮毛根鞘細胞(Dermal sheath cup cell: DSCC)の機能の解析法を臨床・基礎医学の両側面から検討する研究計画である。DSCCは男性型・女性型脱毛症において薄毛部への移植で症状改善効果を示すことが臨床試験で示された(Harada K, Ohyama M, et al. J Dermatol 2024)が、その治療効果を実臨床に応用可能なレベルで実施するための方法論は確立されていない。昨年度までの共同研究で、臨床写真やトリコスコピー画像を二値化し毛密度、毛径などの自動計測するアルゴリズムを複数開発し論文発表した(Takagi et al. J Dermatol Sci 2023 2報)。本年度はこれらのアルゴリズムを統合し、iOS上で容易に操作可能なソフトウェアの共同開発を行いプロトタイプの完成をみた。また、DSCCが臨床的に有効性を示すメカニズムの一つとして脱毛症罹患部の微細環境における炎症反応が想定されるため、DSCCの免疫抑制能について主として抑制性サイトカインの発現を評価し、仮説を裏付ける結果を得ており、その機能を効率的に評価するため細胞形態の特徴と結びつける解析を実施し、その成果の論文文化に着手し日々投稿予定である。

20. 糖尿病性腎症におけるメカノセンサーPiezo1, Piezo2 の役割の解明とそれに基づく新規治療法の確立

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
長瀬 美樹	医学部肉眼解剖学	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
横尾 隆	東京慈恵会医科大学	教授	研究のスーパーバイズ
神崎 剛	東京慈恵会医科大学	助教	研究のスーパーバイズ、腎組織像の解析
大庭 梨菜	東京慈恵会医科大学	助教	研究の実務、論文執筆

キーワード

慢性腎臓病, ポドサイト, メカノバイオロジー, Piezo1, Piezo2

研究分野

腎臓病学

1. 共同研究の目的

慢性腎臓病(CKD)は心血管死や末期腎不全のリスクを高める国民病として注目されているが、根本的治療法がないのが現状である。透析患者の原疾患としては糖尿病性腎症が最も多く、その発症・進展には糸球体過剰濾過・糸球体高血圧といった力学的要因が深く関わる。申請者はこれまでに腎臓におけるメカノセンサー(Piezo1, Piezo2)の発現細胞を同定し、発現調節機構を明らかにした。そこで本研究では、これらメカノセンサーに着目して糖尿病性腎症の病態を解明し、治療標的探索を行い、透析患者数の減少、健康長寿社会の実現をはかることを目的とする。

2. 共同研究の内容・計画

本研究ではメカノセンサーPiezo2に着目し、①糖尿病性腎症モデル動物の作製とメカノセンサー発現解析、②ヒト腎生検サンプルを用いた解析、③野生型 Piezo2、恒常活性型 Piezo2 を強制発現させた培養細胞での解析、の3目標を設定し、Piezo2の機能的役割を解明し、糖尿病性腎症の新たな治療標的を探索する。

3. 研究成果(経過)

in vivo 実験では遺伝学的2型糖尿病モデルマウスで肥満・高血糖・血圧高値・アルブミン尿・クレアチニンクリアランス上昇を認め、腎組織で糸球体肥大・メサンギウム基質増加・炎症細胞浸潤・尿細管上皮の空胞化といった糖尿病性腎症の所見を認めた。糖尿病性腎症モデルの腎臓で Piezo2 と Fibronectin の遺伝子発現が増加し、両者に相関関係を認めた。Piezo2 は糖尿病性腎症モデルの糸球体と間質領域で増加し、糸球体内の Piezo2 はメサンギウム細胞に、間質の Piezo2 は Pdgfrb, colla1 陽性細胞に発現していた。以上より、Piezo2 は糖尿病性腎症において糸球体と間質でその発現が増加し、線維化と関連することが示唆された。また in vitro 実験では Piezo2 の wild type と gain-of-function 変異のコンストラクトを HEK293T 細胞にトランスフェクションし、Piezo2 発現の有無によるリン酸化シグナル経路の活性化を、ウェスタンブロッティング法を用いて評価した。これらの結果をまとめて6月に投稿し、revise となったので追加実験として ARB 治療による効果を検討し、accept となった。Upregulation of Piezo2 and increased extracellular matrix protein in diabetic kidney disease mice. Oba R, Ueno H, Oishi A, Nagahama K, Kanzaki G, Tsuboi N, Yokoo T, Nagase M. Hypertens Res. 2025 (in press)

21. 中枢神経系腫瘍分類の分子生物学的研究

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
里見 介史	医学部病理学	講師	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
高見 浩数	東京大学	助教	分子生物学的解析
義岡 孝子	国立成育医療研究センター	部長	病理組織学的解析

キーワード

悪性腫瘍, 中枢神経系腫瘍, DNA メチル化解析, 病理診断

研究分野

人体病理学

1. 共同研究の目的

集積された中枢神経系腫瘍の臨床検体を用いて、病理組織学的、分子生物学的解析を行い、既知のいずれの腫瘍とも類似しない新規腫瘍型の同定と分類体系を確立する。

2. 共同研究の内容・計画

脳腫瘍の多くは極めて予後不良で、正確な病理診断のために、遺伝子一形態統合診断が導入された。しかし、遺伝子解析だけでは分類不能・分類困難な中枢神経系腫瘍はいまだに存在し、正確な病理診断法の確立は喫緊の課題である。本研究では、網羅的な各種分子生物学的解析とバイオインフォマティクス解析を組み合わせることで、分類不能ないし分類困難な中枢神経系腫瘍の臨床病理学的特徴を抽出し、その特徴づけに寄与するバイオマーカーを同定する。

3. 研究成果（経過）

本研究は、集積された中枢神経系腫瘍の臨床検体を用いて、病理組織学的、分子生物学的解析を行い、既知のいずれの腫瘍とも類似しない新規腫瘍型の同定と分類体系の確立を目的とする。

杏林大学医学部付属病院で外科的に切除された脳腫瘍検体および病理診断コンサルテーション目的に送付された病理組織検体から、診断困難であった症例、新規に定義された腫瘍型と思われる症例、非典型的な臨床病理学的所見を呈する症例を選択し、120例についてDNAメチル化解析を行った。

世界で一例目の小脳に発生したMYB異状グリオーマを同定できたほか、次元削減法を含む各種バイオインフォマティクス解析により、分類不能ないし分類困難な腫瘍を特定し、1例について網羅的発現解析を行った。その解析から同腫瘍では稀な融合遺伝子形成が同定され、腫瘍形成に関与していることが推定された。

今後、論文発表を予定している。

22. 皮膚疾患診断用3次元超音波装置の開発

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
大 山 学	医学部皮膚科学	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
伊田 泰一郎	株式会社アドバンテスト	プロジェクト リーダー	超音波装置の開発・改良

キーワード

皮膚科学、診断装置、超音波、3次元、高周波数

研究分野

皮膚科学

1. 共同研究の目的

皮膚科領域において皮膚生検標本を用いた病理組織学的診断のもつ意義は非常に大きいですが、侵襲的検査であり、瘢痕を残すこともあり、小児症例、あるいは顔面の病変などには施行しにくい。また、病理標本は切り出しのやり直しに限界があり、求める断面が得られない場合もある。本研究では、共同研究者のもつ高周波数超音波画像解析技術を用いて患者に侵襲なく3次元で皮膚微細構造の観察を可能にする皮膚生検の代替診断装置の開発を目的とする。

2. 共同研究の内容・計画

既に倫理申請承認され計画遂行中である。共同研究者が開発した可動式高周波数超音波検出センサを内蔵した超音波画像診断装置を用いて、皮膚科外来を受診した皮膚疾患患者の病変部を非侵襲的に観察し、データを集積している。特に皮膚生検実施例では、検体採取部を検査前に画像撮影し、採取した病理組織標本と超音波でえられた画像との比較検討を行うことで焦点の調整、画質の改良、画像処理法の改良を加えている。特に、3次元で病理組織的に検討する必要がある脱毛症など皮膚付属器疾患の診断、既存技術では腫瘍切除マージンの決定が困難な顔面の基底細胞癌などの術前評価への応用をめざし装置を開発・改良中である。

3. 研究成果（経過）

本研究では、共同研究者のもつ高周波数超音波画像装置プラットフォームと、それを用いて取得した画像を解析する技術を用いて、患者に侵襲なく3次元で皮膚微細構造の観察を可能にする皮膚生検の代替となる診断装置の開発を目的としている。本年度は、さらなる症例データの集積と、取得画像と病理組織標本との対比により装置の精度向上に努めた。また、実臨床での応用に向けて、皮膚生検と同様の切り出しを可能にする画像描出モード（バイオプシーモード）など画像解析ソフトウェアの大幅な改良を行った。診断機器としての有用性を高める試みの一環として、円形脱毛症における予後予測を可能にする所見の同定の試みを行い学会発表した。また、本装置の基本原理とその有用性を示す基礎論文 (Validity and Advantages of Three-Dimensional High-Frequency Ultrasound in Dermatological Evaluation. Kinoshita-Ise M, Ida T, Iwasaki T, Iwazaki H, Yokota K, Taguchi H, Ohyama M. *Diagnostics* (Basel). 2025 Jan 19;15(2):223.) を発表した。

23. メカノチャネル Piezo2 のマウス胎生期での発現解析

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
長瀬 美樹	医学部肉眼解剖学	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
長瀬 敬	介護老人保健施設 国立あおやぎ苑立川	施設長	マウス胎児の回収、凍結切片作成、染色、 顕微鏡での観察

キーワード

メカノバイオロジー、Piezo2、発生生物学、神経堤細胞、マウス胎児

研究分野

発生生物学

1. 共同研究の目的

研究代表者の現在のテーマは、メカノレセプターPiezo1, 2 の腎臓及びその病態における発現と機能の研究である。このうちPiezo2 は高血圧モデル動物の腎線維化部分の間質細胞に発現していることを見出した。Piezo2 は末梢神経のメカノレセプターとして主に検討されている。発生学的には末梢神経は神経堤細胞由来である。Asada et al. (2011)は腎線維化部位に神経堤由来の細胞が関与するという論文を出しており極めて興味深い。かつ共同研究者は発生期の神経堤細胞の研究で医学博士を授与されている。これらのことから腎臓の Piezo2 陽性細胞が神経堤由来との仮説のもと、胎生期の Piezo2 の発現解析を行う共同研究を計画した。

2. 共同研究の内容・計画

1. マウス胎児の回収（胎生 9.5 日以降）
2. クライオスタットによる凍結切片の作成
3. RNAscope in situ hybridization 及び免疫染色
・ Piezo2 ・ 腎臓（後腎）マーカー ・ 副腎マーカー ・ 神経堤マーカー
4. 蛍光顕微鏡及び共焦点顕微鏡による観察

3. 研究成果（経過）

前年度に続き、RNAscope in situ hybridization と免疫染色にて、胎生期や腎障害モデルにおける Piezo2 および神経堤マーカー、腎臓特異的マーカーの発現解析を行っている。

Piezo1, Piezo2 の総説を執筆した。

Piezo ion channels: long-sought-after mechanosensors mediating hypertension and hypertensive nephropathy. Nagase T, Nagase M. Hypertens Res. 2024 Oct;47(10):2786-2799

24. 枇杷葉による抗炎症作用の体系的な理解と動脈硬化治療への応用

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
櫻井 裕之	医学部薬理学	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
和田 洋一郎	東京大学 アイソトープ総合センター	教授	NGSによる遺伝子発現解析

キーワード

枇杷葉、動脈硬化、血管炎症、東洋医学

研究分野

1. 共同研究の目的

申請者は東洋医学で用いられる枇杷葉が血管への強力な抗炎症作用を有することを見出したことから、動脈硬化治療への応用を目標に、その作用メカニズムを明らかにすることを本研究の目的とする。本共同研究から、これまで経験的な情報に限られてきた枇杷葉の作用について理論的かつ体系的な理解が可能となり、動脈硬化の新たな治療へ繋がることが期待される。

2. 共同研究の内容・計画

2023年度の共同研究から、枇杷葉が炎症関連因子を抑制する一方、脂質代謝に関連する遺伝子を誘導することを見出した。これらの遺伝子上昇が動脈硬化形成に影響するかは明らかでなく、また、個体レベルでの脂質代謝への影響を考えるにあたり、肝臓をはじめとした全身の臓器で発現・機能するかを知る必要がある。2024年度はApoEノックアウトマウスの高脂肪食負荷モデルを用い、枇杷葉有無の条件にて各種臓器の遺伝子発現の網羅的解析と脂質代謝への影響を検討する。

3. 研究成果（経過）

枇杷葉による血管に対する抗炎症効果の分子メカニズムを明らかにすべく、*in vitro*、*in vivo*にて検討を進めてきた。その中で、枇杷葉が炎症関連因子を抑制し、脂質代謝に関連する遺伝子を誘導することを明らかにした。

本年度は、枇杷葉投与有無の動脈硬化モデルマウス（高脂肪食負荷ApoEノックアウトマウス）を用いて、枇杷葉が種々の臓器（肝臓、腎臓、膵臓、小腸、骨格筋、脂肪組織、大動脈）で脂質代謝に関連する遺伝子の発現にどのように影響するかを検討した。RNA-seqによる網羅的遺伝子発現解析、及び組織学的検討を行ったところ、枇杷葉が特定のシグナル経路を抑制することを新たに見出した。このシグナル経路は血管炎症に関与することが多く報告されており、この抑制が枇杷葉による抗炎症作用の中心となる可能性が考えられた。

現在、アデノウイルスベクターを用いて、このシグナル経路により制御される転写因子の強制発現系の作成を進めている。この強制発現系を用いて枇杷葉の作用との関連を動脈硬化モデルマウスにてさらに検討する予定である。

25. 視神経脊髄炎における microRNA を用いた診断・視機能予後予測バイオマーカーの探索

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
慶野 博	医学部眼科学	臨床教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
高崎 一朗	富山大学	准教授	マイクロアレイ解析

キーワード

視神経脊髄炎、microRNA、バイオマーカー

研究分野

眼科学

1. 共同研究の目的

視神経脊髄炎は中年以降の女性に好発し、ステロイド全身治療に抵抗性を示す視力予後不良の疾患である。視神経脊髄炎の活動性評価は視力、検眼鏡的所見、MRI などの画像所見、髄液検査などを基に総合的に判断されるが、現状では生体試料を活用した疾患活動性を示すバイオマーカーの報告は少ない。近年、蛋白質の翻訳に関与しない non-coding RNA である microRNA (miRNA) が癌や免疫領域の新たな診断・予後予測バイオマーカーとして、その有用性が報告されている。本研究課題では miRNA を用いて視神経脊髄炎の活動性評価、予後予測のためのバイオマーカーの確立を目指し、視神経脊髄炎患者の血液、および髄液中の microRNA の発現レベルをマイクロアレイの手法を用いて比較し、各疾患に特徴的な microRNA を抽出し眼所見、臨床経過との関連を解析することで活動性評価・予後予測因子としての microRNA の有用性を検証する。

2. 共同研究の内容・計画

本研究では視神経脊髄炎の症例を対象に全身治療前の血清、髄液検体、および健常人の血清から microRNA を含む total RNA を抽出、それらの検体を富山大学学術研究部工学系に送付し、マイクロアレイの手法を用いて mature miRNA の発現について網羅的に解析し、健常人と比較することで疾患特異的な診断バイオマーカーを探索する。さらに得られたデータを pathway 解析ソフトである QIAGEN Ingenuity Pathway Analysis (IPA) に入力し、疾患に特異的な pathway を探索することで病態形成に関与する新たな分子マーカーを抽出する。また視機能予後の良好群と不良群で分類し、発症初期の段階で miRNA の発現を比較することで予後予測に繋がる新たなバイオマーカーの確立を目指す。本研究課題を通じて新しいバイオマーカーを同定することは視神経脊髄炎の診断、予後予測、個々の症例の活動性に依じた層別化・個別化医療を展開していくうえでの重要な基盤になりうると考える。

3. 研究成果（経過）

視神経脊髄炎（抗 aquaporin: AQP4 抗体陽性視神経炎）は中年以降の女性に好発し、特発性視神経炎と比較して、ステロイド全身治療に抵抗性を示す視力予後不良の疾患である。視神経脊髄炎の診断、活動性評価には視力・視野検査、MRI 画像、抗 AQP4 抗体などの結果が重要となるが、現状では生体試料を活用した疾患活動性を示すバイオマーカーの報告は少ない。近年、蛋白質の翻訳に関与しない non-coding RNA である microRNA (miRNA) が免疫疾患などの新たな診断・予後予測バイオマーカーとして、その有用性が報告されている。本課題では miRNA を用いて視神経脊髄炎の病態理解、予後予測バイオマーカーの確立を目指し、健常人 (10 例)、視神経脊髄炎 (AQP4) 患者 (9 例)、特発性視神経炎患者 (9 例) の血清 microRNA の発現レベルをマイクロアレイの手法を用いて発現パターンの比較を行った。その結果、主成分解析では健常人群と視神経炎群（特発群と AQP4 群）は異なった分布を示したが、特発群と AQP4 群は類似した分布パターンを示した。さらに健常人群と AQP4 群との比較で AQP4 群で発現上昇を示した miRNA の発現変動に基づいた pathway 解析を行ったところ、Mucin-type O-Glycan 合成や extracellular matrix (ECM)

receptor interaction などの pathway が抽出された。また AQP4 群で発現低下を認めた miRNA の変動に基づいた pathway 解析では Hippo signaling pathway や signaling pathways regulating pluripotency of stem cells などが抽出された。さらに健康人群と特発群との比較でも同様の pathway が抽出された。これらの結果から特発性視神経炎と視神経脊髄炎では共通した pathway が視神経炎の病態形成に関与している可能性が示唆された。

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
安戸 裕貴	医学部臨床検査医学	准教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
大西 宏明	医学部臨床検査医学	教授	データ解析
成田 雅美	医学部小児科学	教授	対象者臨床情報・血清試料の収集
北浦 次郎	順天堂大学	教授	食物抗原間・食物抗原と花粉抗原間における抗原交差性の評価

キーワード

食物アレルギー、アレルゲン、IgE、花粉抗原、構造エピトープ

研究分野

アレルギー

1. 共同研究の目的

近年、先進国を中心に、小児食物アレルギーは増加傾向にあるが、その原因について、明らかにされていない。本研究では、順天堂大学アトピー疾患センターとの共同研究により、多項目アレルゲン特異的 IgE 値データを用いたクラスター解析により小児食物アレルギーの原因として花粉感作による交差性の関与やアレルゲン特異的 IgE 値に基づく食物アレルギー高精度診断法の開発を試みる。昨年度の実績として、マカダミアレグミンタンパク (Mac i 2) 特異的 IgE 値測定法がマカダミアナッツアレルギーの診断において精度の高い検査法であることを報告し、特に、Mac i 2 の立体構造の抗原性(構造エピトープ)がその診断に重要なことを示した(J Allergy Clin Immunol Pract.)。この知見を基に、次年度は、各種ナッツアレルゲンの構造エピトープの重要性について示すことを試みる。

2. 共同研究の内容・計画

①ナッツアレルギー患者(患者群)、およびナッツアレルギーのない花粉症の児(対照群)をリクルートし、対象者の血清試料と臨床情報を収集する。患者群は76名リクルートを終えている(予定数:患者80名,花粉症20例)。②血清試料を用いて、多項目アレルゲン特異的 IgE 値を測定し(ISAC 法)、クラスター分析により花粉症患者と類似するクラスター群の有無を評価する。③くるみ・アーモンド等のナッツアレルゲンの組み替えタンパクを精製したのち、各種ナッツアレルゲン特異的 IgE 値を ELISA 法により測定する。これらのデータを組み合わせることにより、ROC 曲線の作成および AUC を算出し、各種ナッツアレルギーの診断における精度の高い検査法を開発する。④ピーナッツ、カシューナッツ、クルミのアレルゲンにおける立体構造の重要性について、還元剤を用いて立体構造を持たない各種ナッツアレルゲンを作成し、各種非還元型および還元型ナッツアレルゲンに対する患者群および対照群血清の各種抗原特異的 IgE 抗体値を測定・比較することで、ナッツアレルゲンの立体構造の重要性を評価する。

3. 研究成果(経過)

近年、先進国を中心に、小児食物アレルギーは増加傾向にあるが、その原因について、明らかにされていない。本研究では、順天堂大学アトピー疾患センターとの共同研究により、多項目アレルゲン特異的 IgE 値データを用いたクラスター解析により、小児食物アレルギーの原因として花粉感作による交差性の関与やアレルゲン特異的 IgE 値に基づく食物アレルギーの診断について高精度な検査法の開発を試みている。また、令和5年度報告した論文(Yamamoto R, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2024)において、マカダミアナッツアレルゲン Maci2 の立体構造が、Maci2 特異的 IgE 抗体価測

定法の診断精度に重要であることを示したことから、ピーナッツ、くるみ、カシューナッツアレルギーにおける立体構造の重要性について、診断学の観点から現在解析している。今年度の成果として、日本こども健康学会学術大会や日本小児アレルギー学会で本助成による研究成果についてシンポジウム招待講演を行い、それぞれ同学会雑誌上で総説を執筆した。また、対象の食物アレルギー（卵、牛乳、ピーナッツ、カシューナッツ、くるみ、アーモンド）のうち、ピーナッツおよびカシューナッツアレルギー症例の集積を終えており、各種アレルギーの構造的エピトープの抗原重要性について評価・解析している。

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
須賀 圭	医学部化学	准教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
木村 展之	岡山理科大学	教授	細胞/組織採取・切片作製

キーワード

脳、加齢、霊長類、神経変性、細胞内輸送関連蛋白質

研究分野

分子神経生理/病理

1. 共同研究の目的

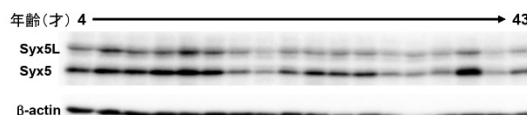
神経細胞内で必須な ER-ゴルジ間膜輸送の加齢に伴う機能低下は、申請者が注目して来た Syx5 タンパク質の発現低下と細胞内局在の変化に起因するのではないかと考えた。そこで本研究は、ER/GA-SNARE 分子である Syx5 の発現が老化に伴いどのように変化して細胞内輸送をどのように傷害した結果として神経機能が障害され認知機能低下につながるのか？を問いとし、決してヒト脳では追跡することのできないその分子メカニズムを、ヒトにより近縁な高等霊長類であるカンクイザルを用いた老化研究の第一人者である木村教授との共同研究により探るものである。

2. 共同研究の内容・計画

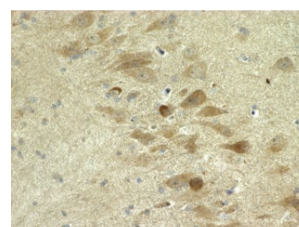
本研究は岡山理科大学の木村展之教授との共同研究であり、ヒト近縁の霊長類であるカンクイザルを用いて、加齢に伴う ER/GA-SNARE 蛋白質発現の変化を分子生理学・病理学的に解析するものである。具体的な研究方法としては、加齢・老化研究を行う上で格好の試料であるカンクイザル脳より初代培養神経細胞や組織切片を採取し、それらを用いて免疫組織化学的ならびに生化学的手法を用いてタンパク質発現や細胞内輸送の加齢や老化に伴う変化の解析を行う。分担としては共同研究者である木村教授に、生細胞採取ならびにパラフィンおよび凍結切片組織標本の作製をして頂き、申請者がその試料を用いて実験と解析を行う計画である。

3. 研究成果（経過）

本研究は、ER/GA-SNARE 分子である Syx5 の発現が老化に伴いどのように変化することが、結果として神経機能の障害と認知機能低下につながるのかを知るために、初年度においては具体的な研究方法として、様々な年齢のカンクイザルから初代培養神経細胞や組織切片を採取し、それらを用いて加齢や老化に伴うタンパク質発現の変化を、間接蛍光抗体法を用いた免疫染色とウェスタンブロッティングを用いた定量による解析を行った。昨年度より実際に共同研究先へ行き、研究打ち合わせとカンクイザル脳試料の海馬周辺領域のサンプリングと切片標本作製を行った。持ち帰った脳組織サンプルからタンパク抽出を行い、生化学的手法を用いて発現量の変動を解析した。それにより、加齢に伴い Syx5 タンパク質の発現量が減少する傾向にあることが分かった（上図）。また現在様々な年齢の脳切片の免疫染色を行い Syx5 タンパク質の発現パターンに加齢に伴う変化を解析中である（右図）。



図：加齢に伴うカンクイザル脳内Syx5(L)タンパク質の発現量の変化



28. 機械学習による眼科画像検査を活用したぶどう膜炎の活動性の定量的評価の検討

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
慶野 博	医学部眼科学	臨床教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
畑中 裕司	大分大学	教授	画像解析

キーワード

脳ぶどう膜炎、画像、機械学習、定量的評価

研究分野

眼科学

1. 共同研究の目的

ぶどう膜炎の診療では検眼鏡の所見に加えて蛍光眼底造影検査や光干渉断層計(optical coherent tomography: OCT)画像などを用いて活動性評価を行うが、その課題として定性的、主観的な評価である点が挙げられる。近年、医用画像に機械学習を導入することにより、異常所見の検出や疾患の分類などの診断支援システムが注目されている。本研究では大分大学 理工学部(畑中 裕司 教授)と共同でぶどう膜炎の活動性を客観的かつ定量的に評価するためにOCT画像、蛍光眼底造影検査画像を用いて機械学習の手法を用いて炎症所見を検出、定量化し、ぶどう膜炎診療における機械学習を用いた定量評価の有用性について検討を行うことを目的とする。

2. 共同研究の内容・計画

本研究では杏林アイセンターに受診したぶどう膜炎患者において施行されたOCT画像、蛍光眼底造影検査を匿名化後、各画像の異常所見のマークあり画像(学習画像)とマークなし画像(テスト画像)を大分大学理工学部に送付し、機械に学習させることで学習モデルを作成させる。次にテストデータ画像を用いてvalidationを行い学習モデルの精度について評価する。また学習モデルから得られた値と眼科医によって評価されたスコアとの関連について解析し、学習モデルの有用性を検証する。本研究を通じてぶどう膜炎の活動性の定量的、かつ客観的な評価が可能となり、現状よりもさらに精度の高いぶどう膜炎診療へと発展していくことが期待される。

3. 研究成果(経過)

ぶどう膜炎の診療では検眼鏡の所見に加えて蛍光眼底造影検査や光干渉断層計(optical coherent tomography: OCT)画像などを用いて活動性評価を行うが、その課題として定性的、主観的な評価である点が挙げられる。近年、医用画像に機械学習を導入することにより、異常所見の検出や疾患の分類などの診断支援システムが注目されている。本研究では大分大学 理工学部(畑中 裕司 教授)と共同でぶどう膜炎の活動性を客観的かつ定量的に評価するためにぶどう膜炎患者の超広角眼底画像を用いて無灌流領域の自動抽出システムの開発を目指した。当院においてぶどう膜炎と診断された16例の症例について超広角走査型レーザー検眼鏡(Optos®, Nikon)を用いて撮影した40枚の画像を用いて深層学習モデル(U-Net)を用いて灌流領域の自動抽出を行い、画像全体より灌流領域を削除することで無灌流領域の抽出を行った。各画像の無灌流領域について一つ抜き交差検証を行い、U-Netを用いて得られた無灌流領域と眼科医が手動で抽出した領域を比較するためIoUを算出した。その結果、算出したIoUは平均値が0.731、最大値が0.878、最小値が0.403となった。本研究で提案された手法を用いることで無灌流領域を特定することが可能であることが示唆された。今後、無灌流領域の定量的評価の補助として、実用化に向けたデータ数の増加や新たな画像を用いた抽出方法を検討する。

29. 眼炎症性疾患における microRNA を用いた診断・視機能予後予測バイオマーカーの探索

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
慶野 博	医学部眼科学	臨床教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
高崎 一郎	富山大学	准教授	マイクロアレイ解析

キーワード

眼炎症性疾患、microRNA、バイオマーカー

研究分野

眼科学

1. 共同研究の目的

ベーチェット病や原田病などの眼炎症性疾患(ぶどう膜炎)の活動性の評価は視力検査、検眼鏡的所見、眼底画像所見、再燃頻度などから判断するが、血液などの生体試料を用いた疾患活動性を示すバイオマーカーの報告は少ない。最近では蛋白質の翻訳に関与しないnon-coding RNAであるmicroRNA(miRNA)が免疫領域や悪性腫瘍などの診断・疾患活動性バイオマーカーとして、その有用性が報告されている。本研究課題では miRNA を用いて眼炎症性疾患の活動性評価、視機能予後を予測するバイオマーカーの確立を目指し、ぶどう膜炎の血液中のmicroRNAの発現レベルをマイクロアレイの手法を用いて比較し、各疾患に特徴的なmicroRNAを抽出し眼所見、臨床経過との関連について解析する。本研究課題を通じて眼炎症性疾患における活動性評価・予後予測に繋がるmicroRNAのバイオマーカーとしての有用性について検討を行う。

2. 共同研究の内容・計画

本研究ではベーチェット病や原田病などのぶどう膜炎の症例を対象に全身治療前の血清、髄液検体、および健康人の血清からmiRNAを抽出する。それらの検体を富山大学学術研究部工学系に送付し、マイクロアレイの手法を用いて mature miRNA の発現について網羅的に解析し、健康人と比較することで疾患特異的な診断バイオマーカーを探索する。さらに疾患特異的な遺伝子 pathway について検討するために QIAGEN Ingenuity Pathway Analysis (IPA) を活用し、病態形成に関与する新たな分子ネットワークを抽出する。また治療開始後の再燃の頻度で経過良好群と不良群で分類し、治療前の miRNA の発現を比較することで予後を規定する新たなバイオマーカーの探索する。本研究課題を通じて新しいバイオマーカーを同定することはぶどう膜炎の診断、疾患活動性に応じた層別化・個別化医療の展開、視機能予後を予測していくうえでの新たな知見が得られることが期待される。

3. 研究成果(経過)

眼炎症性疾患(ぶどう膜炎)の活動性は検眼鏡的所見や眼底画像所見などから判断するが、生体試料を用いた疾患活動性を示すバイオマーカーの報告は少ない。最近では蛋白質の翻訳に関与しないnon-coding RNAであるmicroRNA(miRNA)が免疫疾患などの診断・疾患活動性バイオマーカーとして注目されている。本研究では miRNA を用いて眼炎症性疾患の活動性評価のバイオマーカーの確立を目指し、網膜抗原を接種することで誘導される実験的自己免疫性ぶどう膜炎を誘導し、血清中 miRNA の発現レベルをマイクロアレイの手法を用いて経時的に解析し、各病期に特徴的な miRNA の同定、眼所見との関連について検討を行った。その結果、各病期(ぶどう膜炎発症前、活動期、退縮期)ごとのクラスター解析では病期間に発現パターンの違いはなかったものの、個別の miRNA 解析では炎症抑制作用を有する miRNA-146 が抗原接種前と比較してぶどう膜炎の活動期と退縮期において発現が有意に上昇しており、ぶどう膜炎の炎症制御に作用していることが示唆された。また二次リンパ組織である脾臓において活動期と退縮期において炎症性サイトカインの発現上昇がみられ、全身の免疫反応の活性化が持続していると考えられた。

血清中 miRNA-146a の発現レベルとぶどう膜炎の活動性との関連はみられなかったもの、全身の活動性を反映するバイオマーカーとして活用できる可能性が示唆された。

30. オーファン受容体 GPR116 の機能解析

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
長瀬 美樹	医学部肉眼解剖学	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
中村 信大	東京工業大学	准教授	GPR116 (ADGRF5) KO マウスの飼育と機能解析

キーワード

GPR116 (Adgrf5)、糸球体内皮細胞、アルブミン尿、腎嚢胞、ノックアウトマウス

研究分野

分子生物学・腎臓病学

1. 共同研究の目的

共同研究者が所属する研究室でクローニングしたオーファン受容体 GPR116 (Adhesion 型 GPCR) の KO マウスを作製したところ、腎障害 (アルブミン尿、糸球体変化、腎嚢胞) が認められた。そこで、腎臓における GPR116 の機能的役割を検討する目的で、WT マウスの腎臓での GPR の発現部位を詳しく調べるとともに、KO マウスの腎臓の形態学的変化を解析し、また GPR116 WT マウスと KO マウスの単離糸球体、単離糸球体内皮細胞を用いて WT と KO で発現の変化する分子を探索する。さらに動物モデルや腎生検標本を用いて病態との関連を解析する。

2. 共同研究の内容・計画

- ①様々な週齢の GPR116 WT マウス、KO マウスより灌流固定した腎臓を採取し、腎臓の形態学的変化を光学顕微鏡、電子顕微鏡で観察する。
- ②凍結ブロックを作製し、免疫組織染色を行う。光学顕微鏡、共焦点レーザー顕微鏡で局在を観察し、腎障害が発症するメカニズムを解析する。
- ③本分子のヒトでの発現を解析すると同時に、糖尿病や高血圧性腎障害における変化を動物モデルやヒト腎生検組織で解析する。

3. 研究成果 (経過)

共同研究者が所属する研究室でクローニングしたオーファン受容体 GPR116 (Adgrf5) の KO マウスを作製したところ、腎障害 (糸球体内皮障害、糸球体基底膜変化、アルブミン尿) が出現した。腎障害のメカニズムを明らかにするために、WT と KO マウスより糸球体内皮細胞を単離して遺伝子発現を比較すると同時に、ヒト初代培養糸球体内皮細胞において siRNA を用いて Adgrf5 knockdown を行い、シグナルカスケードを明らかにした。結果をまとめて J Am Soc Nephrol 誌に投稿したところ、Major revision (投稿不切 2024/4/29) となったため、今年度は revise 実験を中心に行い、下記論文として 2024 年 6 月に accept となった。

Glomerular Endothelial Cell Receptor Adhesion G-Protein-Coupled Receptor F5 (ADGRF5) and the Integrity of the Glomerular Filtration Barrier.

Nagase M, Ando H, Beppu Y, Kurihara H, Oki S, Kubo F, Yamamoto K, Nagase T, Kaname S, Akimoto Y, Fukuhara H, Sakai T, Hirose S, Nakamura N.

J Am Soc Nephrol. 2024 Oct 1;35(10):1366-1380

31. 赤痢菌ワクチン候補株の評価系の構築

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
三戸部 治郎	医学部感染症学	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
高橋 志達	ミヤリサン製薬株式会社	取締役・本部長	研究費の負担、研究計画立案補助、データ解析補助
岡 健太郎	ミヤリサン製薬株式会社	部長	データ解析
大崎 敬子	医学部感染症学	教授	データ解析補助

キーワード

赤痢菌、ワクチン候補株、評価系、動物実験、ELISA

研究分野

細菌学

1. 共同研究の目的

感染症学教室では多様な血清型の赤痢菌群に効果を示すユニバーサル赤痢ワクチンの開発を進めている。マウスによる動物実験系と得られた血清の抗体価の評価系を構築を継続する。

2. 共同研究の内容・計画

多様な血清型の赤痢菌群に対する効果を証明するため、マウスによる動物実験系を確立する。抗体価の測定のため、赤痢菌群に共通で培地上清中に放出される病原蛋白群を回収し、それを抗原とする ELISA 系を構築する。また、対照のため、ワクチン元株である *Shigella flexneri* 血清型 2a の、病原蛋白を発現しない菌株から O 抗原ポリサッカライドを回収し、それを抗原とする ELISA 系を構築する。

3. 研究成果（経過）

杏林大学医学部・感染症学教室では赤痢菌群に共通な病原蛋白を抗原として、血清型を超えた効果を示す *Shigella flexneri* 2a をベースにした生ワクチン候補株を開発中である。赤痢菌の動物感染モデルとしてマウスの腹腔感染系が報告されており、これを利用してワクチン評価系の試験を行った。

ワクチン候補株は世界的に分離数が最も多い *S. sonnei* に対して 70%近い防御効果を示した。細胞侵入性を欠落させているため、免疫時の菌量を十分に多く取ることができ、それを反映してポジティブコントロールとして用いた、細胞侵入性が残っている未改良株よりも高い効果を示した。

また、本研究のテーマである血清中の赤痢菌病原蛋白に対する抗体を測定する ELISA 系を作製し、ワクチン候補株である *S. flexneri* 2a の O 抗原（ポリサッカライド）を調べる系と、赤痢菌が菌体外に放出する病原蛋白群のそれぞれを計測できる系が完成した。

ワクチンの開発自体は流行地域であるインド国立コレラ・腸管感染症研究所に移行し共同研究者である Dr. Hemanta Koley 博士に委託することとなった。

32. 緑内障が運転行動に及ぼす影響の研究

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
北 善幸	医学部眼科学	准教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
加藤 洋子	交通安全環境研究所	研究員	ドライビングシュミレータ実験の実施

キーワード

緑内障、ドライビングシュミレータ

研究分野

眼科

1. 共同研究の目的

緑内障患者を対象とするドライビングシュミレータ実験を行い、緑内障による視野欠損の部位や程度と運転行動の関係について調査する。その結果に基づき、視野欠損による見落としが生じるドライバの安全運転をサポートする上で有効な予防安全システム（衝突被害軽減ブレーキ、道路標識注意喚起装置、Human Machine Interface^{※2}等）について提案することを目的とする。

2. 共同研究の内容・計画

杏林大学付属病院に通院中の緑内障患者に対して、視力や視野障害の程度などを評価し、緑内障患者を類型化し、交通安全環境研究所に紹介する。交通安全環境研究所は、定置型ドライビングシュミレータを使用し、視線計測を行いながら実験を行う。複数の対象物に対して同時に適切に注意を向けなければならない場面（例えば、前方に注意して走行している際に道路脇から車両や歩行者が飛び出す）など、視野欠損によって対象物の見落としが生じると予想される場面を模擬し、ドライビングシュミレータのログ機能や視線計測装置により、対象物に対する反応時間や車間距離、衝突の有無、対象物に対する注視の有無、対象物が現れてから注視するまでに掛かる時間、注視の継続時間などの定量的なデータを取得する。視野欠損データと運転中の視線に基づくデータから、視野欠損エリアに対象物が存在した可能性を推定する。これらの結果を照合し、視野欠損に起因して不安全運転が生じた可能性を検証する。また、視野欠損の分類に応じて見落としやすい対象物の特徴などについても解明する。不安全運転が検出できない場合についても、その患者の視線の動きの特徴などを確認する。

3. 研究成果（経過）

交通安全環境研究所において、定置型ドライビングシュミレータのプログラムを改良し、緑内障による視野欠損によって対象物の見落としが生じると予想される場面を模擬することを試みている。また、視線計測装置の精度を確認している。

33. 低酸素環境下における筋肉・脂肪におけるミトコンドリアの関与の解明

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
寺尾 安生	医学部病態生理学	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
山本(坪井) 玲奈	High Altitude Management 株式会社	代表取締役	共同研究計画の提案・監修
松下 敬一	TSM 株式会社	代表取締役	共同研究計画の提案・監修
岡本 真由美	医学部病態生理学	非常勤講師	共同研究の遂行
黒澤 麻由美	TSM 株式会社	社員	共同研究の遂行
藤掛 明日希	TSM 株式会社	社員	共同研究の遂行
小島 匡人	TSM 株式会社	社員	共同研究の遂行

キーワード

低酸素環境、ミトコンドリア、筋肉、脂肪

研究分野

神経生理学

1. 共同研究の目的

近年、低酸素環境下で運動負荷させることによる血液成分、特にヘモグロビン量の増加のみならず、ミトコンドリア活性の上昇が報告されている。高地トレーニングを模した低酸素環境におけるトレーニング効果の機序は知られていない。低酸素環境における高地トレーニングでは、通常のトレーニングに比べて暴露期間、酸低酸素環境がミトコンドリア機能を活性化し、体力や持久力を向上させるとの報告がある。低酸素環境では暴露期間、酸素濃度の条件によりその効果の結果が異なると考えられる。そこで、最適な酸素濃度、暴露期間の検討を行い、筋肉及び脂肪におけるミトコンドリアの活性、また体重・血糖・体脂肪に与える影響を検討する。

2. 共同研究の内容・計画

低酸素発生装置を用いて、酸素濃度を①平地相当(21.0%)、②標高2500m相当(15.3%)、③標高4000m相当(12.6%)の3群、各群6頭の比較で解析を行う。

暴露期間を1週間、2週間、4週間とし、毎日体重、血糖(尾より血糖測定穿刺ペンにて採血)を測定、毎週1回、動物用CTスキャンにて体脂肪量をスキャンする。

暴露期間終了後は安楽死させ、筋肉(Soleus, Gastro)及び脂肪(精巢上体周囲白色脂肪、褐色脂肪)、血液を採取し解析を行う。

あわせて血液を用いて一般的な生化学検査を行う。

3. 研究成果（経過）

低酸素発生装置を用いて、8-9週齢のマウスで期間運動負荷のない状態で、酸素濃度を①平地相当(21.0%)、②標高2500m相当(15.3%)、③標高4000m相当(12.6%)の3群で暴露実験をおこなった。各群9-10頭の観察を行った。期間中毎日体重を測定し、暴露期間終了後に組織（筋肉及び脂肪）、血液を採取し解析を行った。酸素濃度が低くなるに伴って体重の増加抑制傾向がみられた。また酸素濃度依存的に赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度は高値を示した。酸素濃度依存的に体重増加に変化のみられた要因について得られた結果を検討・解析し、論文投稿のため結果をまとめている段階である。

34. 金属トランスポーターZIP13の輸送基質の検討

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
田中 弦	医学部薬理学	助教	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
藤谷 与士夫	群馬大学	教授	脂肪細胞における輸送体評価

キーワード

鉄 亜鉛 輸送体 アフリカツメガエル卵母細胞

研究分野

金属代謝

1. 共同研究の目的

本共同研究では、これまで亜鉛トランスポーターとして同定されている ZIP13 に関して、その輸送基質を明らかにすることを目的とする。それにより生体内における ZIP13 の真の輸送基質を明らかにすることができると考えられる。

2. 共同研究の内容・計画

群馬大学藤谷研究室ではゴルジ体に局在する亜鉛トランスポーターZIP13の脂肪細胞での解析を行っている過程で、ZIP13が成熟脂肪細胞では鉄を輸送する可能性を見出している。そこで ZIP13 が輸送基質として鉄を輸送する可能性があるか、アフリカツメガエル卵母細胞を用いたトランスポーター評価系で検討する。さらに、我々が確立した、細胞内小器官に発現するトランスポーターを、細胞膜表面上に局在するタンパク質と融合することで、その輸送活性が評価可能となる系を用いて、他の細胞内小器官に局在する亜鉛トランスポーターの金属輸送活性の評価も行う。

3. 研究成果（経過）

群馬大学藤谷研究室ではこれまで、ゴルジ体に局在する亜鉛トランスポーターである ZIP13 が成熟脂肪細胞では鉄を輸送する可能性を見出している。そこで ZIP13 が輸送基質として鉄を輸送するかアフリカツメガエル卵母細胞を用いたトランスポーター評価系で検討した。その結果、ZIP13 はアフリカツメガエル卵母細胞発現系を用いても細胞膜表面に発現せず細胞内小器官にのみ発現し、基質輸送が観測できなかった。そこでトランスポーターを細胞膜表面に局在させるため、細胞膜表面上に局在する 4F2hc を融合する新規手法を構築し、この系を用いて ZIP13 が亜鉛だけでなく鉄を輸送することを明らかにした。また、その輸送はミカエリスメンテン型でありそのミカエリス定数は亜鉛と鉄でそれぞれ $130 \mu\text{M}$ 、 $137 \mu\text{M}$ であった。今後はこの系を用いて ZIP13 の輸送形式を明らかにしていくとともに他の細胞内小器官に局在する亜鉛トランスポーターの金属輸送活性も明らかにしていく。現在、これまでの成果を基に論文を投稿中である。

35. 新形状の胆管プラスチックステントの有効性と安全性の検討

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
土岐 真朗	医学部消化器内科学	准教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
久松 理一	医学部消化器内科学	教授	研究指導
嶋田 真也	ゼオンメディカル株式会社	社員	実験遂行の調整と立案。ゼオンメディカルと杏林大学医学部との調整

キーワード

胆管、プラスチックステント、ドレナージ効率、開存期間、ステント形状

研究分野

胆道

1. 共同研究の目的

先行研究である、“胆管プラスチックステントのドレナージ効率の検証と新形状の模索”において改良を重ねて作成した、新形状の胆管プラスチックステントの有効性と安全性の検証を行う。

2. 共同研究の内容・計画

新形状の胆管プラスチックステントのドレナージ効率を机上実験で検証し、内視鏡を使用したリリース実験でデバイスの耐久性や安全性の検証を行う。

<研究実施場所>

杏林大学医学部附属病院 内視鏡室：〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2

ゼオンメディカル株式会社 高岡工場：〒933-098 富山県高岡市二上新 422-1

3. 研究成果（経過）

先行研究である、“胆管プラスチックステントのドレナージ効率の検証と新形状の模索”において改良を重ねて作成した、新形状の胆管プラスチックステントの安全性の検証を、内視鏡を使用し検証した。リリース実験では、リリース抵抗の確認、デバイスの耐久性を検証し、製品化に向けてさらなる改良を検討中である。

36. ネコの多発性嚢胞腎に対する遺伝子治療法の確立

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
福原 浩	医学部泌尿器科学	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
前田 真吾	東京大学	准教授	研究の計画と実施
米澤 智洋	東京大学	准教授	ネコへの注入実験

キーワード

多発性嚢胞腎、遺伝子治療、ネコ

研究分野

泌尿器科

1. 共同研究の目的

発性嚢胞腎はヒトおよびネコに自然発症する遺伝性腎疾患である。ヒトでは難病指定されており、選択的バソプレシン V2 受容体拮抗薬であるトルバプタンが治療薬として承認されているが、その治療効果は不十分である。そのため、多発性嚢胞腎の新規治療法として PKD1 遺伝子を導入する遺伝子治療を確立することができれば革新的である。本共同研究では、多発性嚢胞腎自然発症動物モデルであるネコを用いて遺伝子組み換え HSV-1 による遺伝子治療法の確立することを目的とする。

2. 共同研究の内容・計画

ネコ PKD1 遺伝子の全長をクローニングし、コンストラクトを取得する。これを用いてネコ PKD1 遺伝子を組み込んだ遺伝子組み換え HSV-1 を作成する。作製した遺伝子組み換え HSV-1 をネコ腎臓由来細胞株である CRFK 細胞に添加し、遺伝子導入ができているかを *in vitro* で確認する。遺伝子導入を *in vitro* で確認後、東京大学で飼育している多発性嚢胞腎を発症した実験ネコの腎臓に遺伝子組み換え HSV-1 を注入し、治療効果を経時的に評価する。

3. 研究成果（経過）

ネコ PKD1 遺伝子の全長をクローニングし、コンストラクトを取得するところまで、東京大学農学生命科学研究科の担当であったが、全長のクローニングに苦慮している。Zoom 会議で進捗状況を確認しており、2024 年度末には完成しそうである。当大学では、これを用いてネコ PKD1 遺伝子を組み込んだ遺伝子組み換え HSV-1 を作成する予定である。

37. 新規合成ピリミジン誘導体の抗腫瘍活性の探索

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
櫻井 裕之	医学部薬理学	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
菊地 秀与	城西大学	准教授	化合物の供与、データ解析
新井 理絵	杏林大学	大学院生	細胞株での実験

キーワード

ピリミジン誘導体、がん、細胞増殖、遊走

研究分野

薬理学

1. 共同研究の目的

城西大学 菊地博士の研究室に保有する新規合成されたピリミジン誘導体の癌細胞への作用を探索する。

2. 共同研究の内容・計画

核酸アナログとしてのピリミジン誘導体は殺細胞性の抗腫瘍薬として臨床使用されているが、ピリミジン誘導体には核酸に取り込まれる以外の活性があることが報告されてきている。そこで新規合成されたピリミジン誘導体が、薬理学教室に保有するがん細胞株の増殖や運動にどう影響するかを調べ、その作用メカニズムを明らかにする。

3. 研究成果（経過）

3つのピリミジン誘導体について腎がん細胞株と正常近位尿細管細胞株で MTT アッセイにて増殖抑制効果を評価した。 μM の濃度の IC50 が得られたが、正常細胞でも同じオーダーで増殖抑制がみられた。遊走能の評価を計画中である。

② 保健学部

38. 肺癌関連因子としての *RNU2-1* 遺伝子コピー数多型の解析

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
相磯 聡子	保健学部臨床検査技術学科	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
宮城 洋平	神奈川県立がんセンター	所長	生体試料支援機構の構築
佐藤 慎哉	神奈川県立がんセンター	室長	生体試料支援機構の構築
齋藤 春洋	神奈川県立がんセンター	部長	試料と臨床情報の収集
伊藤 宏之	神奈川県立がんセンター	部長	試料と臨床情報の収集
諸橋 智恵	神奈川県立がんセンター	統括管理者	試料の準備と提供
醍醐 弥太郎	東京大学	特任教授	共同研究の連携構築
大西 宏明	医学部臨床検査医学	教授	遺伝子解析のアドバイス
上田 真樹子	保健学部臨床検査技術学科	助教	データ解析

キーワード

コピー数多型、縦列繰り返し配列、*RNU2-1* 遺伝子、マイクロ RNA、遺伝子変異

研究分野

ヒトゲノム解析

1. 共同研究の目的

RNU2-1 遺伝子は核内低分子 RNA U2 (snRNA U2) の遺伝子である。snRNA U2 はスプライシングの場 (spliceosome) の構成成分としてイントロンの正確な切除に関わる。*RNU2-1* 遺伝子を含む 6.1 kb の配列は縦列繰り返し配列を形成し、コピー数が約 5~80 の多型 (コピー数多型) を示す。本研究の目的は、① *RNU2-1* 遺伝子のコピー数 (germline) の肺癌関連因子としての可能性 ② 肺癌患者における *RNU2-1* コピー数と肺癌マーカーとされる血中 miR-1246 (snRNU2 断片) レベルとの相関性 ③ 肺癌組織におけるコピー数変異 (somatic) および点変異 を明らかにすることである。

2. 共同研究の内容・計画

本研究は文科省コホート・生体試料支援プラットフォーム「生体試料による活動支援」にて行う。

1. 肺腺癌患者血液由来 DNA について、デジタル PCR により *RNU2-1* 遺伝子コピー数を求め健常人と比較する。
2. 肺腺癌患者血清 miR-1246 (snRNU2 断片) をリアルタイム PCR により定量し *RNU2-1* 遺伝子コピー数との相関を分析する。
3. 肺腺癌組織の *RNU2-1* 遺伝子コピー数を求め、非がん部組織のコピー数と比較する。また既知および新規遺伝子変異を解析する。

3. 研究成果（経過）

①昨年度実施した肺腺癌患者および健常者由来ゲノム DNA の *RNU2-1* 遺伝子コピー数と血清 miR-1246 (=snRNU2 断片) レベルの相関性分析の結果をまとめ、日本人類遺伝学会年会にて発表した。現在、*RNU2-1* 遺伝子コピー数が 90 を超える患者について、17 番染色体の polysomy の有無を確認している。これらを含め論文作成中である。

②肺癌組織と正常組織のパラフィン包埋組織切片（各 n=35）より DNA を抽出し、デジタル PCR によるコピー数定量を行っている。また肺癌組織由来の pool DNA について、アンプリコンシーケンスにて *RNU2-1* 遺伝子内点変異の検出を行っている。

・2025 年度は、上記①②を継続する予定である。

39. 超高磁場 fMRI による身体バランスの危機認知に応答する神経機構の同定

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
跡見 友章	保健学部リハビリテーション学科	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
菊池 吉晃	東京都立大学	客員教授	高次脳機能解析
久原 重英	国際医療福祉大学	客員研究員	MRI の計測と解析
小林 邦典	保健学部	非常勤講師	MRI の計測と解析

キーワード

fMRI・身体バランス・危機認知

研究分野

総合領域

1. 共同研究の目的

近年社会的問題となっている高齢者の転倒恐怖感のように、身体バランス制御の破綻はヒトの高次な認知機能や行動にも影響を与える。一方で身体バランス制御と高次脳機能との関係性に関する研究は方法論的制限により少ない。申請者らは fMRI による先行研究にて、実際に不安定なバランス課題を経験した場合に、身体バランスが不安定な動画の提示によって、身体の危機認知に関する脳領域が活動することを示した (Atomi T, Kikuchi Y, 2014)。本研究では、バランス課題未経験の被験者に対して、先行研究同様の刺激動画をを用いて運動イメージを行う条件で脳活動を計測し、先行研究の結果と比較する。

2. 共同研究の内容・計画

1. 研究の概要

本研究では、身体バランスの不安定性を表す刺激動画に対して、「動作観察課題と運動イメージ課題の併用」により能動的に自己投影する条件で活動する脳領域を確認する。

2. 対象者：健康な右利き成人男性 30 名

3. 課題：身体バランスの安定性に関する 2 種類の刺激動画を提示した際の脳活動を含む生理反応および主観的データを計測する。

4. 計測項目：①脳活動 (fMRI)、②生理データ (心電図・呼吸)、③主観評価

5. 解析：

①fMRI：解析ソフト SPM10 を用いて脳活動の解析および相関解析などを実施する。

②生理データ：呼吸リズム・心拍のパターンについて解析を実施する。

③主観的評価：各アンケート結果に対して ANOVA や多重比較などの統計解析を行う。

④脳活動と主観評価との関係：各データと脳活動との相関解析などを実施する。

3. 研究成果 (経過)

本研究は本実験を終了し、解析結果を報告した。

実験デザイン：バランス課題実施時の刺激動画をを用いた fMRI 実験の実施と結果：

①対象：健常な右利き若年成人男性 25 名を対象に実験を実施した。このうち 15 名については、身体バランス課題との関係性を検討した。

②fMRI 課題：25 名の被験者全員に対して、2 条件のバランス課題（安定、不安定）の刺激動画に対して、自分自身が能動的に課題を実施しているようにイメージして観る条件（Motor Image：以下 MI）および他者が行っているのを観る条件（Action Observation：以下 AO）の 2 条件の観点を設定し、刺激提示時の脳活動を fMRI により計測した。身体バランス課題については、利き足での片脚立位保持時における頭部・骨盤部の加速度 RMS 値と重心動揺計の外周面積値を代表値とした。

③解析：集団解析の結果、MI 条件にて高次運動領域を中心に感覚－運動関連の脳領域が活動することが示された。身体バランス指標と脳活動における重回帰分析の結果から、頭部・骨盤部の加速度および外周面積の安定性が、腹側・背側の運動前野を中心とした高次運動野の活動に影響を与えることが示された。

本研究の成果は、第 21 回姿勢と歩行研究会（2024 年 3 月 15 日、東京）で発表した。

40. キチンに対する生体応答機構の解明

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
新江 賢	保健学部臨床検査技術学科	准教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
中江 進	広島大学	教授	遺伝子改変マウスの作製・提供
松本 健治	成育医療研究センター	研究部長	実験機器等の研究支援
古川 洋一	東京大学	教授	scRNA-seq 解析の実施

キーワード

キチン、アレルギー、キチナーゼ様タンパク質

研究分野

免疫・アレルギー

1. 共同研究の目的

ハウスダスト中のキチン粒子が新規の気道炎症誘発物質であることが明らかとされており、アレルギー・慢性閉塞性肺疾患（COPD）などとの関連が示唆されている。申請者による検討から、キチン粒子は IgE 抗体や T 細胞などの獲得免疫と無関係に気道炎症を誘発することが明らかとなっているが、キチン粒子による自然免疫応答の活性化機構の詳細は不明である。そこで本共同研究では、キチン粒子による気道炎症誘発機構の解明を目指して、キチン粒子による気道炎症に関わる新規免疫細胞およびサイトカインの解明を目指す。

2. 共同研究の内容・計画

申請者の検討より、キチン粒子による気道炎症は自然リンパ球（innate lymphoid cell; ILC）を欠損するマウスでは強く抑制されることが明らかとなっている。一方で、IL-17 や IL-22 といった既知の ILC サイトカイン欠損マウスでは気道炎症が抑制されないことから、新規の ILC サブセットとサイトカインの関与が想定される。そこで、キチン吸入マウス肺の ILC について single cell RNA-seq を実施し、キチン粒子に反応して好中球性気道炎症に関わる新規 ILC サブセットを特定する。さらに、当細胞群のサイトカイン産生性を確認すると共に、Rag2 x Il2ry欠損マウスに移入して、キチン粒子による気道炎症を再構築できるか検討する。

3. 研究成果（経過）

ダニやカビなどのアレルギーに広く存在する多糖類キチンが、アレルギー喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺線維症などの慢性炎症性呼吸器疾患の一因となりうることが示唆されている。申請者による様々な免疫細胞およびサイトカイン欠損マウスを用いた検討から、キチンによる気道炎症誘発には新規の自然リンパ球（innate lymphoid cell; ILC）サブセットの関与が想定された。そこで本共同研究では、キチンにより活性化して新規の好中球誘導因子を産生する ILC サブセットの同定を目指して、キチン吸入マウス肺の組織細胞について single cell RNA-seq (scRNAseq) 解析を実施した。その結果、キチンはマクロファージによる CXCL2 (MIP-2) 産生を誘導することが明らかとなった。マクロファージは同時に IL-1b を産生するため、この IL-1b が周囲の ILC を活性化していると考えられた。その一方で、肺組織細胞中の ILC 数が少ないため、どの ILC サブセットが活性化したのか不明であった。今年度の共同研究ではキチン吸入により、①肺泡マクロファージが CXCL2 を産生し、②肺泡マクロファージが IL-1b を産生することが明らかとなった。今後、キチン吸入マウス肺より分取した ILC について scRNAseq 解析の実

施を目指す。

41. 鼻腔炎症に起因する嗅覚機能及び摂食行動の変化と脳腸関連の変動

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
石井 さなえ	保健学部臨床検査技術学科	准教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
大崎 敬子	医学部感染症学	教授	腸内細菌叢解析、短鎖脂肪酸解析
楠本 郁恵	鹿児島大学	助教	行動解析

キーワード

脳腸関連、鼻腔炎症、摂食行動、嗅覚機能

研究分野

病態神経科学

1. 共同研究の目的

疫学的研究および動物実験から、鼻腔炎症が精神疾患を誘発するリスクが指摘されている。マウスを用いた自身の研究結果から、「慢性鼻腔炎症が嗅覚機能、摂食行動、脳腸関連の変動を介して精神疾患を引き起こし、炎症収束に伴い回復する」という仮説をたてた。本研究では、慢性鼻腔炎症マウス及び鼻腔炎症からの回復マウスにおいて、嗅覚機能と摂食行動、腸内細菌叢とその代謝産物、鼻腔と脳組織をモニターし、変化が起こるタイムコースを明らかにする。

2. 共同研究の内容・計画

成体雄マウスの両側鼻腔にリポ多糖を繰り返し投与することで、慢性鼻腔炎症マウスを(3回/週、10 μ L/片鼻腔)、投与を中止することで鼻腔炎症からの回復マウスを作製する。投与開始から1, 3, 10週目、投与中止から1, 3, 10週目に以下の実験を行う。

- ①嗅覚機能と摂食行動の行動学的解析(鹿児島大・医歯学研の楠本助教)：匂い順化試験、餌水摂取量の測定を行う。
- ②腸内細菌叢とその代謝産物解析(杏林大・医の大崎教授)：糞便及び盲腸便を用いて腸内細菌叢の16Sメタゲノム解析と、短鎖脂肪酸解析を行う。
- ③鼻腔と脳組織の組織学的解析(石井)：固定サンプルを用いた免疫染色を行う。

3. 研究成果(経過)

本研究は、マウスに慢性的な鼻腔炎症を誘導し、摂食調節機構にどう影響するかを明らかにすることを目的としている。8週齢の雄マウスの両側鼻腔に生理食塩水もしくはリポ多糖(LPS)を週に3回ずつ投与し続けると、LPS投与群において摂食量、摂水量が減少すること、体重増加が抑制されることを、本校の施設でも、共同研究先の鹿児島大学の施設でも確認できた。また、LPSを2回投与した後、LPS投与群において、餌探し実験ではコントロールと有意差はつかなかったが、新規の匂いをかぎ分ける実験では有意に低下したことから、鼻腔炎症により詳細な匂いの識別能力が落ちることを見出した。現在この結果に関して論文を作成しているところである。

42. 自動吸引圧コントロール機能を有するポータブル吸引器の開発研究

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
磯山 隆	保健学部臨床工学科	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
戸谷 剛	あおぞら診療所墨田	院長	ニーズ抽出、試作機評価
小谷 博子	東京未来大学	准教授	試作機評価、助言
木暮 輝	保健学部臨床工学科	助教	プロトタイプ製作

キーワード

吸引器、在宅医療、吸引圧コントロール

研究分野

在宅医療

1. 共同研究の目的

医療的ケア児の在宅医療における喀痰吸引に用いられる吸引器は20kPa（0.2気圧程度）の吸引圧になるように吸引ポンプを調節して使用するが、カテーテルが細いため吸引する液体の粘稠度が高いと頻りにカテーテル先端孔が閉塞傾向となり吸引能力が低下する。本研究では、吸引圧の不足感という課題の解決策の提案を行い、試作した吸引器プロトタイプの性能を評価することを目的とする。

2. 共同研究の内容・計画

共同研究者である戸谷剛医師は医療的ケア児のための在宅クリニックで診断治療をする中で、吸引器にはさらなる改良が必要と感じていた。昨年度はカテーテル先端孔閉塞対策として、カテーテル先端が気管外にあることを条件として一時的に20kPaよりも大きな陰圧を翔「陰圧フラッシュ機能」を提案した。本年度は試作したプロトタイプの性能試験を実施し、使い勝手や安全性を共同研究者の戸谷医師と小谷准教授に評価していただき改良設計につなげる計画である。

3. 研究成果（経過）

本年度は当初、昨年度試作したプロトタイプの性能試験を実施し、使い勝手や安全性を共同研究者の戸谷医師と小谷准教授に評価していただき改良設計につなげる計画であったが、関係者相互の十分な議論の時間が取れずにプロトタイプ改良には期待した進展が得られなかった。

しかし、昨年度の成果であったカテーテル先端が気管外にあることを条件として一時的に20kPaよりも大きな陰圧をかける「陰圧フラッシュ機能」を持つ試作機の成果を、クリニカルエンジニアリング誌の臨床工学技士養成施設卒業研究コンペに投稿し優秀賞を受賞することができた。

次年度は継続して本共同研究の進捗を図ることとする。

43. 医療機器用熱交換器の開発研究

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
磯山 隆	保健学部臨床工学科	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
中村 淳史	保健学部臨床工学科	講師	設計、性能試験、解析評価
小林 信彦	株式会社アイシス	技術顧問	技術的助言

キーワード

熱交換器、人工心肺、体温コントロール

研究分野

体外循環学

1. 共同研究の目的

一般的な開心術で用いる人工肺や ECMO 用人工肺には患者体温を管理するため熱交換器が内蔵されている。現状の熱交換器はステンレス製のパイプや高分子製の中空糸で構成されているが改善の余地があると考えられる。昨年度に引き続き、小林信彦氏（前・太陽工業株式会社、現・株式会社アイシス所属）の協力を得ながら新しい構造で高効率な熱交換器の開発研究することを目的とする。

2. 共同研究の内容・計画

2023 年度は本学臨床工学科で太陽工業株式会社が保有する熱交換ユニットの独自技術を医療における人工肺の熱交換器に応用するプロトタイプ 1 号機の設計と試作組立てを達成できた。本年度は本学側で引き続き医療用熱交換器としてのポート配置や熱交換ユニットのサイズ、目標効率等の要求仕様を決定し、小林信彦氏と協力しながら性能試験及び付加価値等の評価を実施する計画である。

3. 研究成果（経過）

本年度は共同研究 3 年目とした最終段階として、学部 4 年生の卒業研究テーマとして具体的なプロトタイプを設計試作し共同研究を完了した。

タイトル「熱交換器完全一体型人工肺の開発を目指して」

【方法】①熱交換部は昨年度の渦巻き型を採用し、熱交換率について血液流量 0.1~1.5L/min の範囲で測定した。

②二種類の小児用人工肺のガス交換性能について、酸素ガス流量/血液流量(V/Q)が 0.5、1.0、2.0 時におけるガス移動量、有効肺血流量率(Qp/Qt)、炭酸ガス較差分圧比(ΔCO₂/PaCO₂)を評価した。

【結果】①製作した熱交換部の熱交換率は 0.6 前後、既存の小児用人工肺は 0.8 前後であった。②Qp/Qt は約 0.83、ΔCO₂/PaCO₂ は V/Q=1.0 の時、血液流量 0.5、1.0L/min において、それぞれ約 0.64、1.5 であった。

44. 自動血球分析装置を用いた血球形態、造血、炎症の評価法の検討

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
加藤 庸介	保健学部臨床検査技術学科	学内講師	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
滝 智彦	保健学部臨床検査技術学科	教授	データ処理、解析協力
大西 宏明	医学部臨床検査医学	教授	残余検体採取、データ処理協力
丸木 佳子	シスメックス株式会社		機器管理、測定技術サポート

キーワード

XR シリーズ 血球形態 造血 炎症

研究分野

血液検査学

1. 共同研究の目的

近年の自動血球分析装置は血球数や白血球分類の測定のみならず、各メーカーで独自の検査項目を搭載し付加価値をつけている。これまで、各メーカーの自動血球分析装置に搭載されている独自の検査項目については、スクリーニングや病態評価に関する報告があるが、未だその利用方法が解明されていない項目も多く存在する。自動血球分析装置より出力される検査項目を用いて血球形態、造血、炎症の評価を行う。これにより造血器疾患や炎症性疾患における病態評価法およびスクリーニング法が確立できれば、多くの施設で利用されることが期待される。

2. 共同研究の内容・計画

対象検体は、診療目的で杏林大学医学部付属病院において血液検査の採血を行った患者の残余検体を使用する。対象疾患は、白血病、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性腫瘍、血小板減少症、血小板機能異常症、再生不良性貧血、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、ウイルス感染症を各疾患で20名を目標とする。XRシリーズで出力される白血球系、赤血球系、血小板系の検査項目である115項目とする。これらの検査項目において造血器疾患や炎症性疾患の病態評価法やスクリーニング法に有用かを検討する。

①自動血球分析装置 XR シリーズによる検査項目測定 ②血液塗抹標本を作製し血球形態異常を判別する ③血球の RNA 定量、転写産物の発現量の解析、の順に進めていく。

XR シリーズの検査項目について、疾患別比較、項目間の比較、血球形態異常との相関性の確認、各疾患と血球の RNA 定量および転写産物の発現量との関連性を検討する。

3. 研究成果（経過）

・本研究の成果を2024年度第25回日本検査血液学会学術集会で発表した。

演題名：自動血球分析装置 XR-1000 の NE-FSC(好中球の前方散乱光強度)の有用性について

演者：加藤庸介、坂本大典、大西宏明、緒方清行、滝智彦

・本研究の成果を学術雑誌 Laboratory Medicine へ投稿した。

Yosuke Kato, Daisuke Sakamoto, Hiroaki Ohnishi, Tomohiko Taki, Detection of decreased granules in neutrophils by automated hematology analyzers XR-1000 and UniCel DxH 800, Laboratory Medicine, Volume 55, Issue 6, November 2024, Pages 768-775, <https://doi.org/10.1093/labmed/lmae047>

45. 愛玩動物に対する血液透析療法の提案

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
菊田 雅宏	保健学部臨床工学科	助教	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
磯山 隆	保健学部臨床工学科	教授	研究指導
岩橋 桜子	保健学部リハビリテーション学科	教授	研究指導
須田 健二	保健学部臨床工学科	講師	研究指導 実験補助
長久保 大	東京大学	特任助教	実験補助 (獣医師)

キーワード

血液透析 犬 猫 急性腎障害 輸液ポンプ

研究分野

血液透析

1. 共同研究の目的

愛玩動物の血液透析にかかる費用は人の約 60 倍と高価であり、動物用の血液透析装置を導入している病院は全国で約 40 施設程度と普及していない。動物用の血液透析装置は人用の血液透析装置を改良したものであるため、透析液流量が 500 ml/min と多い。そのため、愛玩動物にとっては高効率であり、不均衡症候群をきたしやすい。不均衡症候群は血液透析の導入期にみられる血液透析特有の合併症であり、血圧低下や嘔吐、痙攣、倦怠感をきたす。これらの現状を踏まえ、不均衡症候群の発症を防止する新しい動物用血液透析システムを考案することを目的とする。

2. 共同研究の内容・計画

本研究では、血液を低流量で送血可能な輸液ポンプを使用して、愛玩動物の血液透析を実施する。杏林大学では、輸液ポンプで低効率かつ愛玩動物への血液透析が可能か、模擬血液を使用して尿毒素質の除去効率や電解質の是正、血液温度の変化を計測することで評価する。評価結果から不均衡症候群の発症を防止する動物用血液透析システムを考案する。東京大学大学院附属動物医療センターでは、考案した動物用血液透析システムが臨床で実施可能か、実験犬や実験猫へ血液透析を実施することで評価する。また、急性腎障害の犬猫に対して、本システムを使用することで有用性を評価する。

3. 研究成果（経過）

本研究では、輸液ポンプ 3 台とシリンジポンプ 1 台、輸液加温装置 1 台を使用して、不均衡症候群を予防する血液透析システムを構築し、動物実験（3 回）にて手技の確認と安全性の評価を実施した。また、急性腎不全症例（6 例）に対し、本システムを使用した治療を実施して有用性を評価した。

動物実験では、血液凝固を生じることはなく、安全性にも問題はなかったため、臨床例に用いた。6 例の臨床例では、腎機能回復後の退院が 3 例、死亡退院が 2 例、治療中断が 1 例であった。2 例の死亡退院は、いずれも敗血症に伴う血栓症であり、治療前より認められていたため、本システムの血液透析による影響ではないと考えられた。また、1 例の治療中断は、腎機能の回復

が認めず、飼い主の希望により血液透析は終了となった。一方で、すべての臨床例において、本システムは尿毒素の除去と電解質の補正、体液量の調整が問題なく実施可能であった。

本研究成果は、日本獣医師学会雑誌と、第2回 JaVECCS 国際シンポジウムにて報告予定である。

46. 全身性炎症に応答する脳内免疫代謝学的制御の質量分析法を用いた解析

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
島田 厚良	保健学部臨床検査技術学科	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
袴田 秀樹	東京薬科大学	教授	質量分析の技量に関する指導
町田 晃一	東京薬科大学	助手	ミエリン脂質の質量分析
小原 映	保健学部臨床検査技術学科	助教	LC-MS/MSを用いた質量分析
撰津 黎	保健学部臨床検査技術学科	助教	動物からのサンプル調整

キーワード

免疫代謝学、脳、ミクログリア、新生児敗血症、質量分析

研究分野

実験病理学

1. 共同研究の目的

早産児の全身性炎症は脳症の危険因子であるが、形成期の脳が全身性炎症に対して行う応答には不明な点が多い。我々は新生仔マウスを使って、病理組織学的解析、サイトカインアッセイ、遺伝子発現解析、イメージング質量分析の実験を積み重ねた。本研究では、全身性炎症に反応して髄膜・脈絡叢から脳実質へと進入するマクロファージはエネルギー代謝を切り替え、免疫代謝学的制御を行うことを実証する。また、同マクロファージの重要機能のひとつであるミエリン形成を支持する能力に異常がないかを知るため、ミエリン構成脂質の組織内濃度を分析する。

2. 共同研究の内容・計画

新生仔マウスに LPS を腹腔内投与して、全身性炎症モデルを作製する。全身性炎症に反応するミクログリアを解析する中で、グルコース代謝の経路の変化に着目する。とりわけ、免疫代謝学的制御を行うことを証明するため、脳組織中で代謝産物濃度が変化していることを高速液体クロマトグラフィー・質量分析法(LC-MS/MS)にて測定する。一方、全身性炎症に反応するミクログリアは、発達中の脳組織でミエリン形成を支持する能力が低くなっているのではないかと考え、ミエリン構成脂質分子の組織内濃度比の変化や化学修飾を受けた脂質の存在を LC-MS/MS にて解析する。

3. 研究成果（経過）

生後 7 日齢の C57BL/6 新生仔マウスに、リポ多糖 LPS を腹腔内投与して全身性炎症を誘発し、脳が行う免疫応答を研究している。これまでの共同研究により、LPS 投与 24 時間後の大脳白質に脂質の組織内濃度変化が生じていた。本年度は、脳由来の脂質変化の詳細を定量評価するために、LPS もしくは生理食塩水投与の 24 時間後に、大脳を 4 分割して凍結し、超音波破碎の後にクロロホルムを使用して脳内脂質を抽出した。東京薬大に存在するハイブリッド型の質量分析装置（高速液体クロマトグラフィーに、四重極型および飛行時間型の質量分析計を組み合わせた LC-Q-TOF MS）を使用して、測定データを MS-DIAL にて解析し、多変量解析の一種である主成分分析を発展させた直交偏最小二乗法にて LPS 群と生食群とを比較した。その結果、LPS 投与

によりフォスファチジルコリンに属する脂質群に組織内濃度の変化が認められた。中でも、PC 33:1 の変化は、飽和脂肪酸と単価不飽和脂肪酸が変化して PC (16:0/17:1) もしくは PC (17:0/16:1) が生じている可能性があった。PC 44:12 の変化については、ドコサヘキサエン酸 C 22:6 を含む PC (22:6/22:6) の可能性があった。さらに、PC 0 40:9 の変化については、エーテル結合を含む多価不飽和脂肪酸に富むフォスファチジルコリンの可能性が考えられた。今後はフォスファチジルコリンの化学的変化の詳細を絞りたい。

47. 人工心肺装置でのベントポンプにおける手術状況に応じた流量自動制御

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
鈴木 哲治	保健学部臨床工学科	学内講師	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
和多田 雅哉	東京都市大学	教授	自動制御のモータ評価 システムの評価・検証

キーワード

人工心肺装置、ベントポンプ、流量制御

研究分野

体外循環

1. 共同研究の目的

心臓外科手術で、人の心臓と肺の役割を一時的に代行する人工心肺装置が必要である。また、血液を酸素加して全身に血液を送る役割の他に、出血した血液の回収と無血術野を確保する吸引ポンプも含まれる。その一つで、心腔内ベントポンプは心腔内に貯留した血液を吸引することで、心筋の過伸展を防止する。さらに手術中はベントポンプの過度な回転による陰圧によって、心腔内に挿入したカニューレ先端の心筋への張り付きが生じないように回転数を調節する必要がある。人工心肺装置は適正な体外循環を維持するための操作を必要とし、その操作に加えて、手術工程に応じた術野吸引や心腔内ベントなどの吸引流量の調整も必要となる。そこで、ベントポンプの流量調整を自動化させることで人工心肺装置の操作者の負担を軽減することを目的とした。

2. 共同研究の内容・計画

本研究では、流量センサをベント回路に装着し、実際に流れている血液や吸引で混入した気泡を計測する。その情報をもとにベント吸引の流量を制御するポンプダイヤルの調節を試みる。既存の血液ポンプと接続して行うため、ダイヤル調整にステップモータなどを用いて状況に応じた詳細な制御を行う。2023年度は、ベント吸引を行うための模擬回路の作成を試みる。これによって過度な吸引や気泡が混入した状態の検出を行い、自動制御に必要な信号の取得を行う。共同研究者の和多田教授には自動制御をおこなうためのモータの選定と自動制御方式について助言を頂く。2024年度以降は、2023年度の測定結果を元に構築したベントポンプの流量自動制御システムを用いて、東京都市大学で行っている動物実験等で自動制御の評価・検証を行う。

3. 研究成果（経過）

心臓外科手術で、人の心臓と肺の役割を一時的に代行する体外循環を行う人工心肺装置に組み込まれている血液の回収と無血術野を確保する吸引ポンプが含まれる。その一つで、心腔内ベントポンプは心腔内に貯留した血液を吸引することで、心筋の過伸展を防止する。さらに手術中はベントポンプの過度な回転による陰圧によって、心腔内に挿入したカニューレ先端の心筋への張り付きが生じないように回転数を調節する必要がある。そこで、ベントポンプの流量調整を自動化させることで人工心肺装置の操作者の負担を軽減することを目的とした。本研究では、流量センサをベント回路に装着し、実際に流れている血液や吸引で混入した気泡を計測する。その情報をもとにベント吸引の流量を制御するポンプダイヤルの調節を試みる。既存の血液ポンプと接続して行うため、ダイヤル調整にステップモータなどを用いて状況に応じた詳細な制御を行う。2023年度は、ベント吸引を行うための模擬回路の作成と自動制御に必要な信号の取得を行った。また共同研究者の和多田教授協力のもと東京都市大学で行なっているヤギの解剖実習時に体外循環の実施が確認できた。2024年度は、ベント吸引の回路内陰圧の検出を

力センサで試みた。その結果、回路外力と回路内陰圧に強い相関があることが確認できた。

48. 医療機器管理データベースを用いた実習室機器管理手法の検討

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
中島 章夫	保健学部臨床工学科	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
田村 光希	HITOTSU 株式会社	代表取締役	データベース開発
鈴木 哲治	保健学部臨床工学科	学内講師	分析

キーワード

医療機器管理、データベース、一元管理システム

研究分野

医療機器管理

1. 共同研究の目的

現在、病院では多種・多品目にわたる医療機器が使用されており、これら多くの医療機器を安全に運用するために「医療機器安全管理責任者」を配置することが医療法にて義務付けられている¹⁾。医療機器安全管理責任者の業務内容には、「医療機器の保守点検に関する計画の策定及び保守点検の適切な実施」が含まれていることから、病院では臨床工学技士が医療機器安全管理責任者に任命されることが多い。この医療機器の保守点検には、複数社から販売されている医療機器管理システムや、汎用データベースである FileMaker 等を用いている病院が多い。両者システムに共通する問題点としては、システム開発関係者や医療機器管理を主業務とする臨床工学技士など専門知識がないと運用できない点が挙げられる。一方、本学臨床工学科では10年以上にわたり、病院での医療機器管理を模擬した機器管理データベース（以下、機器管理DB）を FileMaker で構築し、実習機材管理に運用してきた。2022年10月より、（株）HITOTSU さんが開発した医療機器等一元管理できるベースシステムを用いて、本学実習機材に特化した機器管理DBを共同で開発・運用することを目的として研究を行う。

2. 共同研究の内容・計画

本研究は、本学臨床工学科内で行われる医療機器や電子機器を用いた学内実習にて、病院での医療機器管理を模擬した機器管理DBを開発・運用し、誰でも（学内→学生、病院→看護職等）が使える現代のIT技術をベースにしたインタフェースを持つ機器管理DBを構築することにある。

2024年度は、22年度に開発した臨床工学科2年次後期科目「医用電子工学実習」で使用した機器管理DBの仕様、使用状況について検証し、実際の実習にて機器の貸出（実習開始時）、返却・点検（実習終了時）時に学生自ら運用した状況やその改善点などをHITOTSU開発側へフィードバックする。また新たな機材追加を含めて、DB運用に用いる新規バーコード検討を行い、実習機材及びDBへの登録を実施し、検証する。2024年4月以降、臨床工学科で所有する実習機材用の医療機器（輸液ポンプや人工呼吸器等）も対象とし、臨床工学科3年時前期科目「医用治療機器学実習、医用計測機器学実習、安全管理学実習」での運用を予定する。

3. 研究成果（経過）

昨年度に引き続き、臨床で用いられているクラウド型の医療機器管理DBシステムを用いて、病院での医療機器管理を模擬した臨床工学室での実習機材の管理・運用を行った。本システムは、（株）HITOTSUが開発したプラットフォームに依存しない一元管理可能な医療機器管理DBを、養成校教育現場用に改変したタイプで、本学実習機材に特化した機器管理DBを（株）HITOTSUさんと

共同で開発・運用を目的とした研究を行った。

今年度は、臨床工学科2年次後期科目「医用電子工学実習」で使用する電子機器（5種類：全188台）を対象とし、2024年9月19日から2024年12月19日までの実習期間中、全10回の実習にて機器の貸出（実習開始時）、返却・点検（実習終了時）時に学生自ら運用を行った。

今年度（3年目）実施した結果を元に、2024年8月30日から9月19日まで（株）HITOTSU 田村様とOnline上で打合せを行い、本システムでの管理方法、改善点について相談を行った。また医療機器管理システムとしての完成度が高まったため、2024年度にて一度共同研究を終了し、今後、新しくシステム開発が行われた際、再度共同研究を始めることで同意した。

49. 体外循環回路でのチューブコネクタ接続部の改良に関する研究

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
福長 一義	保健学部臨床工学科	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
桑名 克之	泉工医科工業株式会社	部長補佐	共同研究助言・統括
井上 将	泉工医科工業株式会社	課長	医療機器情報収集
柏原 進	泉工医科工業株式会社	部長	開発部門統括

キーワード

ECMO、体外循環、血液回路、人工心肺装置、人工心臓

研究分野

臨床工学

1. 共同研究の目的

ECMOなどの体外循環回路のチューブとコネクタの接続部にはわずかな段差が生じる。この段差により、血流が乱れ、血液適合性が低下することが指摘されている。そこで本研究では、チューブの接続・固定方法の工夫やコネクタ形状の改良などによって、接続部の血栓を減少させられるかについて検討を行う。

2. 共同研究の内容・計画

現在臨床に使用されている製品（チューブとコネクタ）をベースに、コネクタの形状やチューブの接続・固定方法などを変更した検証モデルを設計し、モデリングマシンや3Dプリンタを活用して検証モデルを試作する。接続部の流れの変化を評価するために、油膜法を応用した流れの可視化を行う。検証モデルの実験結果から、段差部の洗い流しの差異についてデータを収集し、製品改善に向けた足がかりを探っていく。

3. 研究成果（経過）

体外循環回路では、人工肺やチューブ同士の接続にコネクタが使用される。しかし、コネクタとチューブの接続部には段差が生じるため、流れが停滞し、血栓形成の一因となる。本共同研究では、この接続部の壁面近傍の流れを観察するため、油膜法を用いた評価方法を検討した。油膜法は、物体表面に油を塗布し、洗い流しの状態から壁面近傍の流れを観察する手法である。本研究では、流動パラフィン、油煙、オレイン酸を混合して油膜試料を作成し、被観察面に20 μ L塗布した後、5分間洗い流し、その状態をビデオ撮影した。その結果、流入側と流出側を比較すると、すべての実験において流出側の洗い流しが不十分であった。また、コネクタとチューブの接続角による影響を調べたところ、角度を付けた接続では、曲がりの内側で油膜の停滞が確認された。さらに、肉眼では判別できない程度の接続のずれであっても、流れの停滞に偏りが生じる可能性が示唆された。異径コネクタを用いた場合、流路が細くなることで流速が増加し、洗い流しが改善されることが予想されたが、実験結果では改善は見られなかった。むしろ、接続部ではなくコネクタ内部に油膜の停滞が確認された。これにより、市販のコネクタであっても流れが最適化されておらず、流路の拡大に伴う流れの剥離が生じることが明らかになった。以上のように、本共同研究では、さまざまな条件下で回路接続部の段差近傍の流れを詳細に検討し、製品改善に向けた基礎データを収集することができた。

50. トリプルネガティブ乳癌に対する新規治療抗体の樹立

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
水谷 奈津子	保健学部臨床検査技術学科	准教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
松岡 周二	順天堂大学	特任准教授	完全ヒト抗体産生マウスを用いた抗体樹立の補助と抗原分子同定
伊藤 恭彦	順天堂大学	非常勤助教	抗原解析・抗原分子同定
堀本 義哉	順天堂大学	客員准教授	病理組織症例判定

キーワード

モノクローナル抗体、トリプルネガティブ乳癌、Basal type2、完全ヒト抗体産生マウス

研究分野

免疫診断学・病理学

1. 共同研究の目的

1. 現在有効な治療薬がないとされているトリプルネガティブ乳癌に対する新規治療抗体を樹立する。トリプルネガティブ乳癌はさらにサブタイプが5ないし6の型に分類されており、その中で予後が特に不良とされている Basal type2 的を絞り、抗体樹立を目指す。
2. 免疫に使用するマウスは、共同研究者松岡先生の下で完全ヒト抗体産生マウスを用いる。樹立された抗体は、既にヒト化されている状態である

2. 共同研究の内容・計画

1. 完全ヒト抗体産生マウスにトリプルネガティブ乳癌の培養細胞(HCC70, HCC1806, MDA-MB231)を2週間毎に交互に免疫を3ヶ月間行い、免疫マウスの脾臓細胞とミエローマ細胞と細胞融合することによりハイブリドーマを作成する。その中から前述の乳癌細胞に対する抗体を選択する。
2. 樹立抗体を乳癌の他の組織型培養細胞及び他臓器癌の培養細胞と反応させFACSを用いて結合性の有無を確認する。これにより特異性を確認する。またマウスを用いた治療実験を行い、治療効果を確認する。
3. 最も有望な抗体を選択し、まずは診断済みの組織症例標本にて免疫染色が可能かを検証する。順天堂大学医学部倫理委員会承認済み (E23-0113)。抗原解析を行い、抗原分子を同定する。

3. 研究成果(経過)

完全ヒト抗体産生マウスについては、一部有望なクローンが採取できたと思われたが、結局失活してしまった。通常の BALB/c マウスでの免疫に切り替えたが、現在のところ安定して有効なクローンは得られていない。共同研究先で同様の目的で BALB/c マウスを用いて抗体樹立を目指した大手製薬企業の研究者が4人いたが、4人体制で行われていたにも関わらず有望なクローンは結局得られず、プロジェクトは終了した。私は科研費の期限があと残り1年間猶予があるので、諦めずにもう少し行う所存である。清書や論文に記載されていない細かい手技の部分で工夫を検討しながら臨んでいる。

51. 乳腺小葉癌に対する新規抗体作製及びその解析

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
水谷 奈津子	保健学部臨床検査技術学科	准教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
松岡 周二	順天堂大学	特任准教授	抗原分子同定
伊藤 恭彦	順天堂大学	非常勤助教	抗原解析・抗原分子同定
堀本 義哉	順天堂大学	客員准教授	病理組織症例判定

キーワード

モノクローナル抗体、乳腺小葉癌、特異性、病理診断、抗腫瘍活性

研究分野

免疫診断学・病理学

1. 共同研究の目的

1. 乳腺小葉癌に対して特異的に陽性を示す新規診断抗体を樹立する。
免疫組織化学染色にて現状では、乳腺小葉癌にていして特異的に陽性を示す抗体がない。E-cadherin, β -catenin に陰性を示すのが小葉癌であるとの病理組織診断の現状に着目し、特異的に陽性を示す診断抗体を樹立する。
2. 抗体の他の腫瘍との結合性の解析
原発不明癌の診断にも使用可能である抗体の選択のために、他臓器癌の FACS 解析を通じて特異性を検証する。

2. 共同研究の内容・計画

1. 2023 年までに得られたクローンの中で最も有望なものについてこれから抗原分子を同定する。
2. 乳癌の他の組織型培養細胞および他臓器癌の培養細胞に対する結合性について FACS を行い解析した。細胞増殖抑制試験・細胞障害試験を行なっているところである。またすでに病理診断が終了している過去の臨床例のパラフィン切片でのテスト染色を行なっている。順天堂大学医学部倫理委員会承認済み（研究課題番号：E23-0113）杏林大学保健学部倫理委員会承認済み（承認番号：2020-12）であったが杏林大学にて期間が終了してしまった為、申請更新を行うところである。

3. 研究成果（経過）

乳腺小葉癌にフローサイトメトリー及び免疫組織化学的に陽性を示す有望な抗体が 3 種作製することができた。その中で他の臓器の腫瘍の培養細胞に対してかなり特異度の高い 1 つについて抗原解析を行い、おおよそ同定し得る事ができており、あと残り証明検証の実験を行うところである。また抗体についての全ての情報について特許出願する予定であり、アミノ酸配列・DNA 配列について外注にて依頼し、来月に報告が届く予定である。組織染色についても順天堂大学の倫理委員会へ審査を受けて承認されている（E23-0113）。杏林大学保健学部での倫理審査は、昨年末に承認を受けている（2024-27）。可能な限り早い時期に、順天堂大学と杏林大学とで共同特許出願に繋げたい所存である。そして特許申請のために情報を公開できない状況であったが、特許が認められた後には、論文発表へと進める所存で現在データ整理を行っているところである。

52. 糖尿病によって生じる運動野萎縮の改善に有効なリハビリテーションの開発

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
村松 憲	保健学部リハビリテーション学科	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
三五 一憲	東京都医学総合研究所	プロジェクトリーダー	中枢神経内における損傷・可塑性マーカーの測定
新見 直子	東京都医学総合研究所	研究員	中枢神経内における損傷・可塑性マーカーの測定
生友 聖子	東京医療学院大学	講師	大脳皮質運動野のマッピング

キーワード

糖尿病、運動野、皮質脊髄路、リハビリテーション

研究分野

総合領域

1. 共同研究の目的

我々は既に1型糖尿病ラットでは皮質脊髄路（CST）軸索が損傷し、二次的に運動野面積が減少するが、運動学習を伴う複雑な全身運動（スキルトレーニング）がCST以外の代償的下行路の活動を促し、運動野面積が回復することを明らかにしたが、同様の現象が2型糖尿病モデルラットでも生じるのかは不明である。本共同研究の目的は2型糖尿病が運動野・皮質脊髄路に与える影響を明らかにし、そのリハビリテーションを開発する点にある。

2. 共同研究の内容・計画

令和6年度は2型糖尿病が大脳皮質運動野に与える影響を解析する。実験には2型糖尿病ラット（糖尿病群）と健常なラット（対照群）を用いる。両群のラットは定期的にインスリン抵抗性、四肢握力、ローターロッド潜時を計測する。そして、糖尿病群の病気が4ヶ月齢と6ヶ月齢に達した時点で、電気生理学的手法を用いて運動野の身体部位再現を調べる。実験終了後に脳を摘出し、神経細胞の損傷具合を組織学的に調べる。

3. 研究成果（経過）

肥満2型糖尿病モデル動物であるZFDMラットを対象に2型糖尿病が大脳皮質運動野の身体部位再現に与える影響を調べた。その結果、ZFDM(fa/fa)ラットの大脳皮質運動野後肢領域は2型糖尿病発症後6ヶ月までに徐々に萎縮する一方、ZFDM(fa/+)ラットの運動野には変化がないことが明らかになった。また、運動野と脊髄の機能的結合はZFDM(fa/fa)において病期依存的に減弱する一方、ZFDM(fa/+)では変化がなかった。これは以前報告した1型糖尿病モデル動物の運動野の変化と類似する結果である。また、脊髄で皮質脊髄路を刺激し、逆行性に発火する皮質脊髄路細胞のフィールド電位を記録して皮質脊髄路の伝導速度を計測したところ、運動野が萎縮する時期には神経伝導速度の低下が生じていることがわかった。今後、これらの機能障害に対するリハビリテーションの効果について検討をしていく予定である。

53. RFID パッシブタグによる医療機器位置情報管理の検討

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
中島 章夫	保健学部臨床工学科	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
齋藤 憲	株式会社マーストークンソリューション	係長	RFID リーダライタソフトウェア開発
岩崎 英明	株式会社マーストークンソリューション	部長	RFID システムの新規提案
鈴木 哲治	保健学部臨床工学科	学内講師	データ運用・分析

キーワード

RFID、医療機器管理、位置情報、データベース

研究分野

医療機器管理

1. 共同研究の目的

現在多くの病院で、バーコードによる医療機器管理が実施されている。一方、RFID 技術を利用したアクティブタグ^{*}を用いたシステムは 2000 年初頭から用いられてきたが、パッシブタグ^{*}（以下、タグ）の例はほとんどない。また、病院内において医療機器が又貸しされ、医療機器管理データ上の位置から移動され、機器の回収が困難となったり紛失したりする事例が多発している。そこで、本研究の目的は、医療機器への安全性が検証された市販の RFID パッシブタグ（以下、タグ）を用いた位置検出システムを活用し、医療機器の貼付したタグの種類やアンテナ種類の違いによるタグ読取り精度の測定を行い、RFID システムを医療機器の保守管理に用いる基礎検討を行う。

2. 共同研究の内容・計画

本研究では、RFID のアンテナやタグからの信号を処理する RFID リーダライタを開発している(株)マーストークンソリューションが開発した位置情報管理システムを用いて研究を行う。臨床現場で医療機器管理を実施している臨床工学室や病棟を模擬し、本学内実習室間で、輸液ポンプやシリンジポンプ、人工呼吸器に貼付したパッシブタグの読取り精度を RFID リーダライタ、及びで測定する。

2024 年度は、2023 年度の実施した各種タグとアンテナとの読取り精度測定をさらに拡大させ、輸液ポンプ、シリンジポンプ他各種医療機器（人工呼吸器、生体情報モニタ、等）へのタグ貼付箇所をパラメータとして、アンテナからの電界強度を測定し検討する。

また 2024 年度より、2023 年度の測定結果を元に、付属病院臨床工学室の協力を元に、臨床現場における RFID 医療機器位置情報システム構築の試験運用を予定する。

3. 研究成果（経過）

本研究では、RFID のアンテナやタグからの信号を処理する RFID リーダライタ等を開発している(株)マーストークンソリューション（以下、MTS）が開発した位置情報管理システム、及びアンテナ、RFID リーダライタを用いて測定環境を構築した。

本年度は、臨床現場で医療機器管理を実施している臨床工学室や病棟を模擬し、本学内実習室間（A 棟 313 と A 棟 303 実習室）で、パッシブタグ（金属対応版）を輸液ポンプやシリンジポンプに貼付し、実習室から実習室へ機材を移動させ、その読取り精度を RFID リーダライタ、及びアンテナで測定した。これら研究成果の一部を 2024 年度卒業研究〔RFID パッシブタグを用いた

医療機器の所在位置判別の検証] としてまとめた他、第 53 回日本医療福祉設備学会、一般演題（医療機器 1）にて、「RFID パッシブタグ貼付位置の X 線 CT 画像による検討」として 2024 年 11 月 30 日に発表を行った。
本研究は 2024 年度をもって一度終了とするが、今後、付属病院臨床工学室の協力を元に、臨床現場における RFID 医療機器位置情報システム構築の試験運用を実施する際には改めて共同研究の申請を行う。

54. 新型コロナ後遺症患者の在宅待機を可能とするウェアラブル ECMO の開発

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
磯山 隆	保健学部臨床工学科	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
阿部 裕輔	日本医療科学大学	教授	血液ポンプの設計開発
三浦 英和	鈴鹿医療科学大学	准教授	駆動モータの設計開発
渡辺 篤志	保健学部臨床工学科	講師	コントローラの設計開発

キーワード

ECMO、在宅医療、ウェアラブル、血液ポンプ、人工肺

研究分野

補助循環

1. 共同研究の目的

肺移植の待機患者は2024年2月時点では589名であり、今年には119件の肺移植が実施された。今後、新型コロナウイルス感染後の間質性肺炎による肺移植を待つ患者が増加する可能性がある。将来、肺移植待機患者が自宅での待機を可能とするために、ウェアラブル ECMO の開発を進めることを目的とする。

2. 共同研究の内容・計画

ウェアラブル ECMO の統括設計は磯山が実施する。構成要素である血液ポンプは人工心臓設計の経験豊富な日本医療科学大学の阿部裕輔教授と共同で設計開発を実施し、ポンプを駆動するモータは鈴鹿医療科学大学の三浦英和准教授と共同開発を実施する計画である。

血流量の計測やモータの制御を行うコントローラは本学の渡辺篤志講師とともに設計開発を進める計画である。

3. 研究成果（経過）

血液ポンプの基本構造は遠心ポンプ型とし、特に肺動脈脱血、左心房送血に適した圧流量特性とすることとした。また、駆動モータはリラクタンstypeを基本構想とすることとし、励磁磁力を測定するためのガウスメータを導入した。駆動コントローラには患者酸素飽和度測定用デバイスを選定することができた。

55. 造血器腫瘍の血球異常を指標とした病態評価法に関する研究

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
加藤 庸介	保健学部臨床検査技術学科	学内講師	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
滝 智彦	保健学部臨床検査技術学科	教授	データ解析
緒方 清行	東京血液疾患診療所	理事長	残余検体採取、データ処理

キーワード

造血器腫瘍 自動血球分析装置 フローサイトメトリー 血球形態異常 遺伝子解析
--

研究分野

血液検査学

1. 共同研究の目的

自動血球分析装置、フローサイトメトリー、遺伝子解析法を用いて、造血器腫瘍で生じる血球異常を検出できる新たな病態評価法の確立を目的とする。

2. 共同研究の内容・計画

造血器腫瘍患者の臨床検査が終了した既存試料（残余検体）を自動血球分析装置、フローサイトメトリー、次世代シーケンサーなどの遺伝子解析装置によって測定し、出力される情報を解析し、造血器腫瘍の血球異常との関連性を調べ、造血器腫瘍の病態評価法の有用性を検討する。（保健学部倫理審査委員会 承認済み 承認番号2023-52）

3. 研究成果（経過）

本研究の成果を2024年度第25回日本検査血液学会学術集会で発表した。

演題名：自動血球分析装置 XR-1000 のNE-FSC(好中球の前方散乱光強度)の有用性について

演者：加藤庸介、坂本大典、大西宏明、緒方清行、滝智彦

56. カフレス連続測定型血圧計 ArteVu の検討＝測定精度に関する検討と血圧測定についての意識調査＝

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
水谷 奈津子	保健学部臨床検査技術学科	准教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
林 育菁	CARDIO RING 日本支社	代表取締役	機器開発更新・臨床研究補助
施 文彬	CARDIO RING 台湾本社	代表取締役	機器開発更新・臨床研究補助

キーワード

血圧測定、連続測定、測定精度、血圧管理意識調査、小型軽量

研究分野

臨床検査医学・医療安全管理学

1. 共同研究の目的

1. カフレス連続測定型血圧計 ArteVu の測定精度を確認する。(指先での血圧測定器)
2. 血圧測定についての意識調査を行う。
(1は臨床研究を行い今後の機器の改良に向けての協力、2は調査を行うことで血圧測定に対する意識向上を目指す。)

2. 共同研究の内容・計画

同意の得られた体験者に対してまず平常時(安静時)の血圧を家庭用血圧計とカフのない ArteVu の両方であらかじめ測定を行う。その後軽い運動負荷をかける。運動負荷終了直後から 5 分毎に平常時の血圧値に戻るまで両方の機器で測定を行う。アンケート調査も実施し、普段の血圧測定についての意識調査や ArteVu の使用感についての意見を徴収する。測定データ及びアンケート結果を解析し、ArteVu の測定精度の検証と血圧測定に対する意識調査結果を検証する。(倫理委員会事務局へは、課題番号 28 として 5 月 15 日に審査を受け、現在修正中です。)

3. 研究成果(経過)

臨床研究は概ね順調に進んでいる。昨年 9 月ごろには、ArteVu 血圧計が台湾での FDA が認定された。今年に入ってから、冬の寒い時期での精度の検証も行っている。アンケート調査も施行した団体からほぼある傾向の興味深いデータが得られた。共同研究開始直後に行われた測定検討にて得られたデータについて、学内での共同研究者の榎本雪絵准教授(リハビリテーション学科)、岡本博照准教授(健康福祉学科)そして林 育菁氏(CARDIORING 日本支社代表取締役)を共著者にして”Evaluation of the ArteVu Fingertip Blood Pressure Monitor”で Journal of Hypertension へ論文を投稿準備中である。(施文彬社長の承認済み。)

異なる季節間(暖かい時期と寒い時期)の測定データの検証については、3 月末から 4 月にかけて CARDIORING 台湾および日本の会社とミーティング等を行い、解析を行う予定である。また今年度からは、別途検討項目が追加されており、CARDIORING 社との話し合いの結果によっては、倫理審査を別途行う必要があるので一旦この研究課題の終了作業を行い、別途共同研究を申請する可能性がある。

57. 高気圧酸素治療における耳痛軽減デバイスの開発

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
中島 章夫	保健学部臨床工学科	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
藤田 貴行	DKSH MES ジャパン	課長代理	開発企画
鈴木 哲治	保健学部臨床工学科	講師	データ整理

キーワード

高気圧酸素治療、耳抜き、耳痛、鼓膜、気圧外傷

研究分野

医療機器開発

1. 共同研究の目的

高気圧酸素治療時、耳抜きがうまくできない患者では、外耳道と中耳腔の気圧差による耳痛の発生が高確率で起こる。治療中に耳痛が発生すると治療継続が困難になるだけでなく、患者が高気圧酸素治療に対する恐怖心を抱ききっかけにもなってしまう。また、現在、高気圧酸素治療における耳痛発生を抑制するためのデバイスは開発されておらず、耳抜きを補助するための「オトヴェント」のみ臨床で用いられているのが現状である。そこで、治療中の圧変化による鼓膜の急激な歪みを抑える事により、耳痛の発生を軽減させることを目的とした、非侵襲的な耳栓型のデバイスの作成に取り組む。

2. 共同研究の内容・計画

本研究では、高気圧酸素治療中に好発する耳痛を抑制するために、外耳道と中耳腔の気圧差を軽減して鼓膜の歪みを緩やかにする機能をもつ減圧用耳栓を開発する。開発を目指す耳栓は、現在、航空機用の気圧変化軽減耳栓として市販されている DKSH マーケットエクспанションサービスジャパン（株）（以下、DKSH）の製品を改良・開発して検証する。

2024 年度（2025 年 1 月～3 月）は、DKSH と協力し、高気圧酸素治療で使用する 2 絶対気圧ほど圧力に対応できる減圧用耳栓プロトタイプを作成を試みる。

2025 年度は、開発した耳栓デバイスにて、実際の臨床現場と同等な高気圧（2 絶対気圧）環境下（人体を模擬したシステム下）で検証を行い、臨床での有用性の確認を予定している。

3. 研究成果（経過）

本研究では、研究者らが別途開発している高気圧酸素治療中に耳痛抑制機能をもつ減圧用耳栓の減圧効果の検証用として、実際の高気圧酸素治療と同じ圧力まで加圧を行う必要があり、ワールドインターナショナル（株）（以下、WNI）と共同開発した高気圧装置（以下、ドーム型チャンバ）を用いて、治療と同等な環境を大学内で再現しての測定を予定している。

2024 年度は、本学内で使用可能なドーム型チャンバを検討するため、高気圧酸素治療で使用する 2 絶対気圧の圧力に対応できる、ドーム型チャンバの開発、設置場所について検討を行った。

その結果、本キャンパス F 棟 5F (F514) に設置可能な装置として、分割可能なドーム型（本体サイズ: W1, 100×D2, 100×H1, 600mm、本体重量：約 1,040kg）を納入することを決定した。

現在、納入の日程調整、及び装置使用に関する契約条件について準備中である（納入は 2025 年 3 月中を予定）。

58. 高気圧酸素治療の代替高圧環境の設備構築に関する研究

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
中島 章夫	保健学部臨床工学科	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
原本 大誓	WNI 株式会社	営業部	開発企画
鈴木 哲治	保健学部臨床工学科	講師	データ整理

キーワード

高気圧酸素治療、チャンバ、耳栓型デバイス

研究分野

研究機材開発

1. 共同研究の目的

本研究は、ワールドネットインターナショナル(株)様（以下、WNI）との共同にて、臨床での高圧環境設備（以下、チャンバ）を模擬可能な代替装置の開発、及び高圧環境下での検証を目的とする。高気圧酸素治療時、耳抜きができない患者は、耳痛の発生が高確率で起こる。治療中に耳痛が発生すると治療継続が困難になり、患者が高気圧酸素治療に対する恐怖心をいだききっかけにもなる。

現在研究代表者らは、治療中の圧変化による鼓膜の急激な歪みを抑え、耳痛の発生を軽減するための非侵襲的な耳栓型デバイスを開発している。開発したデバイスの減圧効果を検証するため、臨床と同等な高気圧酸素治療用チャンバの構築が必須であるため、臨床でのチャンバを模擬可能な代替装置を開発し、高圧環境下でデバイスの検証を目的とする。

2. 共同研究の内容・計画

本研究では、研究者らが別途開発している高気圧酸素治療中に耳痛抑制機能をもつ減圧用耳栓の減圧効果の検証用として、実際の高気圧酸素治療と同じ圧力まで加圧を行う必要があり、WNI と共同開発したチャンバを用いて、治療と同等な環境を大学内で再現し、測定を行う。

2024 年度（2025 年 1 月～2 月）はチャンバを用いて、高気圧酸素治療で使用する 2 絶対気圧の圧力に対応できる、チャンバの開発、設置場所について検討を行う。

2025 年度は、別途開発した耳痛軽減用耳栓型デバイスを用いた減圧効果の検証実験を行う。完成した耳栓デバイスを使用し、実際の臨床現場における有用性の確認を予定している。

なお、チャンバ（1500m 四方）の置き場所として、本学キャンパス内空室の一時利用を申請させて頂く予定。

3. 研究成果（経過）

本研究では、高気圧酸素治療中、好発する耳痛を抑制するために、外耳道と中耳腔の気圧差を軽減して鼓膜の歪みを緩やかにする機能をもつ減圧用耳栓の開発を目的とした。

高気圧酸素治療時、耳抜きがうまくできない患者では、外耳道と中耳腔の気圧差による耳痛の発生が高確率で起こり、治療中に耳痛が発生すると治療継続が困難となる。また、現在、高気圧酸素治療における耳痛発生を抑制するためのデバイスは開発されておらず、耳痛の発生を軽減させることを目的とした、非侵襲的な耳栓型のデバイスの作成は有用である。

2024 年度は、航空機用の気圧変化軽減耳栓として市販されている DKSH マーケットエクспанションサービスジャパン（株）（以下、DKSH）の製品（サイレンシア フライトアアー）を元に、改良・開発することとした。開発では、現行モデルのサイズ

を参考に 3D データを作成し、金型の作成、及び造形を行い、耳栓型のデバイスのプロトタイプ（SLC-3D-SAMPLE1）を制作できた。