

共同研究 研究報告

目 次

I 研究報告

① 医学研究科

1	Probiotics による大腸発癌抑制についての臨床・病理学的検討	223
2	稀な甲状腺腫瘍の臨床病理学的ならびに分子病理学的研究	225
3	原発性肺高血圧症の臨床病理学的ならびに分子病理学的研究	227
4	神経系腫瘍性疾患の研究	229
5	マラリア原虫感染における自然免疫リンパ球による造血調整機構の解明	231
6	マラリア原虫感染における造血系変動の組織学的解析	233
7	マラリア原虫感染における IFN- γ とそのレセプターの役割	235
8	尿酸トランスポーター変異体の機能解析	236
9	急性肺損傷発症機序の解明と、治療戦略の確立に向けた多角的アプローチ	237
10	液状検体処理における臨床学的・病理細胞診学的検討	238
11	Pregnancy-associated malaria の病態に関わる新たな宿主因子の探索	239
12	肺神経内分泌肺癌における分化形質獲得・転移メカニズムの全容解明と治療への応用	241
13	ローデントマラリア原虫のマラリア薬剤耐性遺伝子の同定	243
14	腸管神経系異常マウス (Ncx KO マウス) における腸内細菌叢の解明	244

② 医学部

15	関東地域に現存する湧水と雑木林に生息・生育する動植物の遺伝的変異	249
16	熱帯、亜熱帯種ショウジョウバエの北上と温暖化	250
17	日本産タケ・ササ類数種の成立に関する遺伝資源学的研究	251
18	四量体 Na ⁺ /K ⁺ -ATPase 分子の単離とそのリガンド結合能	252
19	プロバイオティクスによる下部消化管手術後の感染予防効果の検討	254
20	角質水分量および発汗が接触過敏反応に及ぼす影響	255
21	糖尿病に伴う赤血球における O-GlcNAc 修飾タンパク質の変化の解析	257
22	アリアルスルファターゼ遺伝子疾患の分子機構	259
23	内在性レクチン、ムチン及び糖転移酵素に関する組織細胞化学的並びに糖鎖工学的研究	261
24	肺癌患者における抗癌剤効果予測因子の mRNA 発現分布調査	263
25	糖質ステロイド代替薬の創薬	264

26	かゆみを伝える末梢感覚神経の同定と機能解析	265
27	自閉性障害患者の <i>syntaxin 1 A</i> 、 <i>1 B</i> 遺伝子解析と臨床病態との関連性の検討	266
28	ヒト胎児頭蓋の形成過程：マイクロ CT 画像による経時的解析	267
29	マイコプラズマ感染症と糖転移酵素発現の検討	268
30	重症薬疹におけるヘルペスウィルスの関与の解明	269
31	肺高血圧症における代謝・炎症解析	271
32	放射線被ばくや放射性核種による汚染を伴う外傷・熱傷の基礎診断と治療研究	272
33	染色体異常のある子どもの保育 ―心疾患の影響―	273
34	悪性脳腫瘍に対する分子標的治療の開発に向けた分子病理学的研究	274
35	透析液を用いた藻類バイオマスの生産・利用に関する研究	276
36	呼気ガス分析装置を用いた、慢性腎臓病 CKD 症例のエネルギー代謝に関する研究	277
37	慢性腎臓病のエピジェネティック異常の解明	278
③ 保健学部		
38	<i>Chlamydomyphila pneumoniae</i> 感染症診断イムノクロマトキットの開発	281
39	重度心身障害児の治療的乗馬に用いる座位保持装置付き鞍の開発	282
40	LC-MS/MSによる免疫抑制剤の定量法の開発	284
41	細菌感染合併が季節性インフルエンザの重症化に及ぼす影響に関する検討	285
④ 総合政策学部		
42	経済発展及び環境保護における地方政府の役割と機能―日中両国地方政策課程の比較研究	289
II	キーワード索引	293
III	研究分野索引	299

①医学研究科

1. Probiotics による大腸発癌抑制についての臨床・病理学的検討

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
菅間 博	病理学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
大原正志	東京医科大学茨城 医療センター 消化器内科	教授	臨床サンプル採取・腸内フローラ解析・ 研究総括
清水金忠	森永乳業 食品基盤研究所	部長	動物実験・腸内フローラ解析

キーワード

①腸内フローラ ②腸内環境 ③機能乳酸菌食品 ④大腸癌

研究分野

医科学

1. 研究目的

腸内環境を悪化させるバクテロイデス・フラジリス菌 (ETBF) が、動物実験で大腸発癌を誘発し、結腸癌患者で健常人に比べ保有率が高いことが報告されている。本研究は、炎症から大腸発癌への過程を probiotics がいかに抑制するかを検討するため、実験動物モデルや臨床例において、正常幹細胞 (Wnt シグナル標的分子) の癌化過程とがん抑制遺伝子異常、癌性糖鎖変化や腸内フローラの解析などを行って検討する。

2. 研究内容・計画

- ETBF 感染マウスを probiotics(BB536) 投与群と非投与群に分けて、大腸発癌予防効果の検討を行い、発癌群と非発癌群について腸内フローラ・腸内環境の解析、Wnt シグナル標的分子の Lgr5 の陰窩底部から粘膜上部への移動と β カテニンの蓄積・腫瘍化及び APC の変異の検討、シアルルイス x/a や Sd^a などの癌性糖鎖変化の発現を検討する。
- 大腸癌臨床例での ETBF 検出率の検討を行う。また、ETBF 陽性と陰性の大腸癌患者の腸内フローラの解析を行い、その差異の検討を行う。ETBF 陽性の健常人に BB536 を摂取させて、摂取前後の腸内フローラの変化を検討する。

3. 研究成果

機能乳酸菌食品 (probiotics, prebiotics) による腸内環境改善と大腸発癌予防の関係を検討するために、健常成人 (27 人, 平均年齢:60.2y) に対して、probiotics (BB536), prebiotics (Fructo-Oligosaccharide:FOS) 併用摂取群と BB536 単独摂取群に分けて、それぞれ 5 週間摂取させ、摂取前後の腸内フローラと便中短鎖脂肪酸 (SCFA) の量と組成の解析を行った。結果は、摂取後両群ともに便中腐敗菌や *C. perfuringens*, ETBF 菌の生成は有意に抑制された。また、摂取後の SCFA についても両群ともに総量は増加し、中でも酪酸、イソ酪酸の有意な増加が認められた。そこで、SCFA をヒト大腸がん培養細胞に添加培養して細胞増殖抑制活性の測定を行った (WST-8 assay)。ヒト大腸がん培養細胞として、DLD-1 細胞、WiDr 細胞を用いた。SCFA は、酪酸、イソ酪酸、酢酸を添加培養し、添加濃度をそれぞれ 11 段階設定した容量反応曲線の IC50 値から細胞増殖阻害活性を算出した。結果は、酪酸、イソ酪酸、酢酸ともに大腸がん細胞に対して細胞増殖抑制活性が認められ、その増殖抑制活性の強さは、酪酸、イソ酪酸、酢酸の順に認められた。さらに、ヒト大腸がん培養細胞と SCFA を添加培養した時に発現が変化する遺伝子群の探索を、DNA マイクロアレイで解析した。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

なし

(2) 口頭発表

大原正志：遺伝子解析による未分化型胃癌の発症危険群囲い込み法の新戦略および腸内環境改善による大腸発癌の予防．神奈川県臨床検査医会特別講演．2012年 横浜市

大原正志：腸内細菌叢の解析からみた大腸発癌予防．平塚市医師会内科部会学術講演．2013年 平塚市

大原正志：大腸発癌予防．第52回日本消化器がん検診学会市民公開講座．2013年 仙台市

2. 希な甲状腺腫瘍の臨床病理学的ならびに分子病理学的研究

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
菅間 博	病理学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
廣川 満良	医療法人神甲会隈病院	病理細胞診断部長	免疫組織化学的解析
藤原 正親	杏林大学・病理学教室	講師	遺伝子工学的解析
宮内 昭	医療法人神甲会隈病院	院長	臨床病理学的解析

キーワード

①甲状腺 ②低分化癌 ③未分化癌 ④若年者甲状腺癌 ④乳頭癌充実型

研究分野

医科学

1. 研究目的

甲状腺の腫瘍は、他臓器に比較して分子病理学的に特殊なものが多い。甲状腺専門病院である隈病院と共同して、頻度の少ない甲状腺腫瘍（低分化癌、未分化癌、好酸性腫瘍、ITT/CASTLE等）の症例、標本を集積し、その特徴を臨床病理学的ならびに分子病理学的に明らかにする。

2. 研究内容・計画

- 希な甲状腺腫瘍の臨床病理学的ならびに病理組織学的検討
杏林大学付属病院ならびに隈病院で手術された低分化癌、未分化癌、好酸性腫瘍、ITT/CASTLE等の希な腫瘍症例の、臨床病理学的ならびに病理組織学的なデータを解析する。
- 希な甲状腺腫瘍の分子生物学的解析
各腫瘍の病理組織標本を対象として、免疫組織化学、生化学ならびにGeneチップを用いて蛋白、RNA、DNAレベルの解析をおこなう。さらに甲状腺腫瘍由来の培養細胞株を用いて遺伝子工学的ならびに生物学的な解析をおこなう。

3. 研究成果

甲状腺専門病院である隈病院と共同して、頻度の少ない甲状腺腫瘍の症例を集積し、その特徴を明らかにすることを目的として、継続して研究を行っている。今年度は、小児甲状腺癌を対象とした病理組織

学的研究をおこなうとともに、予後調査をおこなった。その結果、以下の点が明らかとなった。1) 小児でも乳頭癌が70-80%を占めるものの、成人に比較して相対的に濾胞癌の割合が高い。2) びまん性硬化型乳頭癌は小児で10-12%と多く、最も特徴的な組織型である。3) チェルノブイリ原発事故後に問題となった充実型乳頭癌は2-5%みられる。4) 家族性の遺伝子異常を背景に生じる篩状型乳頭癌や髄様癌の頻度が成人に比較して高い。5) 高齢者に多い未分化癌は小児ではみられない。6) 10年生存率は、98%を越え、組織型に関係なく、予後良好であった。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

- 菅間博：小児甲状腺癌。病理と臨床：31(1). 25-30. 2013.
- Yasuhiro Ito, Hiroshi Kanma: Poorly Differentiated Carcinoma. Treatment of Thyroid Tumor. Japanese Clinical Guidelines. Tokyo, Springer, 2012. p183-200

(2) 口頭発表

- ① 菅間博, 中村靖, 廣川満良: 小児の甲状腺癌の病理組織学的な特徴. 第101回日本病理学会総会 コンパニオンミーティング サイロイドクラブ「放射線被曝, 東京, 平成24年4月27日
- ② 廬昌聖, 赤坂義矢, 大島康太, 平野和彦, 矢野由希子, 伊藤公一, 菅間博: 若年者甲状腺癌の病理組織学的検討. 第101回日本病理学会総会, 東京, 平成24年4月28日.
- ③ 菅間博. 小児甲状腺癌. 第7回神戸甲状腺診断セミナー、神戸、平成25年2月9日.

3. 原発性肺高血圧症の臨床病理学的ならびに分子病理学的研究

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
菅間 博	病理学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
飯島 達生	茨城県立中央病院 病理診断科	部長	病理組織学的解析
佐藤 徹	杏林大学・第二内科学教室	教授	臨床病理学的解析
下山田 博明	杏林大学・病理学教室	学内講師	分子病理学的解析

キーワード

①原発性肺高血圧症 ②病理解剖 ③形態計測 ④免疫組織化学

研究分野

医科学

1. 研究目的

原発性肺高血圧症は極めて稀な難治性疾患で、原因は必ずしも良くわかっていない。杏林大学における原発性肺高血圧の病理解剖例を、臨床病理学的ならびに組織形態学的に再検討し、原発性肺高血圧の病態生理を明らかにする。さらに分子病理学的に解析して、原因ならびに治療法について考察する。

2. 研究内容・計画

杏林大学病院の循環器内科には原発性肺高血圧症の患者が集積し、病理解剖が多数行われている。飯島達生氏は肺高血圧症を専門とする日本で数少ない病理医である。杏林大学で行われた原発性肺高血圧の病理解剖例を対象とした共同研究を行う。

具体的には、

- 臨床病理学的ならびに組織形態学的解：臨床病理学的なデータと組織形態学的所見を比較解析するとともに、画像解析ソフトを用いた形態計測を行う。
- 分子生物学的解析：病理組標本の免疫組織化学解析をおこなうとともに、BMPRII や ALK-1 の遺伝子を中心とした遺伝子解析をおこなう。

3. 研究成果

原発性肺高血圧症は極めて稀な難治性疾患で、原因は必ずしも良くわかっていない。杏林大学病院の循環器内科には原発性肺高血圧症の患者が集積している。原発性肺高血圧の病因、病態を明らか

にすることを目的として、過去5年間に杏林大学で行われた原発性肺高血圧症の病理解剖例を、臨床病理学的ならびに組織形態学的に再検討した。その結果、

- 臨床病理学的なデータと組織形態学的所見の比較解析：肺動脈圧の臨床データは Heath-Edwards 分類に従う閉塞性血管病変の程度とほぼ相関した。
- 特発性肺高血圧症と膠原病に伴う肺高血圧症の比較解析：病因の違いによる肺血管病変の違いに着目して検討した結果、膠原病のうち強皮症に伴う肺高血圧症の例には、肺静脈閉塞症 (pulmonary veno-occlusive disease ; PVOD) や肺毛細血管腫症 (pulmonary capillary hemangiomatosis ; PCH) がみられることを明らかにした。
- 動脈性 (arterial type) 肺高血圧症の長期の治療例では、臓側胸膜下の小静脈 (100-300 μ m) の拡張、内膜の肥厚が特徴的にみられる。その原因としては長期肺高血圧による左心機能の低下で静脈圧が上昇し、back pressure がかかるためではないかと考えられた。今後、病理組標本の免疫組織化学解析をおこなうとともに、BMPRII や ALK-1 の遺伝子を中心とした遺伝子解析をおこなう予定である。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

- ① Ishii J, Sato H, Sakaeda M, Shishido-Hara Y, Hiramatsu C, Kamma H, Shimoyamada H, Fujiwara M, Endo T, Aoki I, Yazawa T. POU domain transcription factor BRN2 is crucial for expression of ASCL1, ND1 and neuroendocrine marker molecules and cell growth in small cell lung cancer. *Pathol Int.* 2013 Mar;63(3):158-68.
- ② Sakaeda M, Sato H, Ishii J, Miyata C, Kamma H, Shishido-Hara Y, Shimoyamada H, Fujiwara M, Endo T, Tanaka R, Kondo H, Goya T, Aoki I, Yazawa T. Neural lineage-specific homeoprotein BRN2 is directly involved in TTF1 expression in small-cell lung cancer.

(2) 口頭発表

- ① 藤原正親, 氣賀澤秀明, 大森嘉彦, 矢澤卓也, 下山田博明, 平野和彦, 寺戸雄一, 宍戸一原由紀子, 佐藤徹, 大倉康男, 菅間博: 縦隔・肺門部リンパ節腫大を呈した PSS 関連間質性肺炎疾患の 1 剖検例. 第 101 回日本病理学会総会, 東京, 平成 24 年 4 月 27 日.

4. 神経系腫瘍性疾患の研究

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
原 由紀子	病理学教室	学内講師	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
西原 広史	北海道大学 大学院医学研究科	准教授	神経系腫瘍の分子病理学的解析
永根 基雄	脳神経外科学教室	准教授	神経系腫瘍の臨床医学的解析
土屋 一洋	放射線医学教室	准教授	神経系腫瘍の画像診断
菅間 博	病理学教室	教授	神経系腫瘍の臨床病理学的解析

キーワード

①脳腫瘍 ②悪性リンパ腫 ③T細胞 ④遺伝子解析

研究分野

医科学

1. 研究目的

神経系の腫瘍性疾患は、悪性神経膠腫（グリオーマ）を含め、分子生物学的な特性や腫瘍発生の分子メカニズムが解明されつつあるとはいえ、未だ全貌は明らかになっていない。日常診療においても、発生母地や分化傾向が不明瞭な診断困難な腫瘍に遭遇することがある。本研究では、未だ腫瘍概念が明らかでない病変の特徴を、病理形態学的・分子生物学的に明らかにし、確実な病理・画像診断と、新たな治療戦略の確立へと発展させることを目的とする。

2. 研究内容・計画

リンパ腫様肉芽腫症 (lymphomatoid granulomatosis: LYG) は、肺や皮膚に見られる血管中心性または破壊性の炎症細胞浸潤を特徴とした病変で、異型Bリンパ球の混在から、EBウイルス関連B細胞リンパ腫と考えられてきた。一方、Nishiharaらは、脳原発LYGは全身性LYGとは異なり、T細胞リンパ腫であるとの腫瘍概念を新たに提唱した (Neuropathology 2007: 27, 413-418)。当院において、この仮説を支持する症例を経験したことから、北海道大学の西原准教授と共同して、T細胞の遺伝子解析を含めた分子病理学

的な解析を行い、その病理像の把握と画像診断への応用、さらに治療指針の樹立へと発展させることを計画している。

3. 研究成果

神経系の腫瘍性疾患は、悪性神経膠腫（グリオーマ）を含め、分子生物学的な特性や腫瘍発生の分子メカニズムが解明されつつある。しかし、今尚、日常診療においては、発生母地や分化傾向が不明瞭な診断困難な腫瘍に遭遇することが多い。リンパ腫様肉芽腫症 (lymphomatoid granulomatosis: LYG) は、肺や皮膚に見られる血管中心性または破壊性の炎症細胞浸潤を特徴とした病変で、異型Bリンパ球の混在から、EBウイルス関連B細胞リンパ腫と考えられてきた。一方、Nishiharaらは、脳原発LYGは全身性LYGとは異なり、CD8陽性T細胞リンパ腫であるとの腫瘍概念を新たに提唱した (Neuropathology 2007: 27, 413-418)。当院において、この仮説を支持する症例を経験したことより、北海道大学の西原准教授と共同研究を平成23年度から行っている。

当院において脳原発LYGが疑われた4症例は、いずれも血管周囲腔にはBリンパ球、Tリンパ球双方の浸潤が見られるものの、脳実質への浸潤は

Tリンパ球が明らかに優位であること、炎症細胞浸潤による血管壁の破壊が疑われることなどが、組織化学的に確認された。また Bcl-2 蛋白の過剰発現が見られ、CD8 陽性細胞との関係をさらに検索している。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

なし

(2) 口頭発表

なし

5. マラリア原虫感染における自然免疫リンパ球による造血調整機構の解明

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
小林 富美恵	感染症学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
井上 信一	杏林大学医学部	助教	細胞調製、宿主応答解析
内田 明彦	麻布大学 生命環境学部	教授	原虫感染動態
川上 泰	麻布大学 生命環境学部	准教授	原虫感染動態

キーワード

①マラリア ②防御免疫 ③幹細胞 ④前駆細胞 ⑤サイトカイン

研究分野

寄生虫免疫学、分子細胞生物学

1. 研究目的

マラリアが発症したヒト体内では、マラリア原虫という侵入者を駆逐するために造血幹細胞が免疫細胞を大量生産している。したがって、造血機能調節はマラリアに対する生体防御に非常に重要である。本研究の目的は、自然免疫細胞の1つである $\gamma\delta$ T細胞が、造血幹細胞による血液細胞の産生能を調節することによってマラリアに対する生体防御をおこなっているのを証明することにある。

2. 研究内容・計画

自然免疫リンパ球のうち、まず、 $\gamma\delta$ T細胞がない遺伝子改変マウスと正常マウスにマラリア原虫を感染させ、造血幹細胞による免疫細胞の産生とその機能変化を詳細に比較解析する。また、非感染マウスを用いて、正常状態においても造血幹細胞の造血能力に変化があるのか解析する。

3. 研究成果

マラリアが発症したヒト体内では、マラリア原虫を駆逐するために、造血幹細胞を頂点とする造血系が多く免疫細胞を生産増強してマラリア防御免疫を機能させている。しかし、感染時の造血系の増強にどのような細胞や因子が関連しているのかについては未解明な部分が多い。我々は、まず、自然免疫細胞の1つである $\gamma\delta$ T細胞に注目し、 $\gamma\delta$ T細胞におけるマラリア原虫感染時の造血系への影響の解明を目標としている。

現在までに、マラリア原虫感染させた野生型マウスでは、通常大部分が骨髄に存在する造血幹細胞や前駆細胞が脾臓に動員されている事、つまり髄外造血が促進されている事がわかった。これらの造血誘導は、 $\gamma\delta$ T細胞の存在により強く誘導されることがわかった。さらに、 $\gamma\delta$ T細胞の有無により造血幹細胞の造血機能が変化するかを調べるため、造血幹細胞移植実験の解析をおこなっている。また、 $\gamma\delta$ T細胞の機能を探るため、マイクロアレイ解析による網羅的な遺伝子発現解析をおこなう予定である。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

- ① Enhancement of dendritic cell activation via CD40 ligand-expressing $\gamma\delta$ T cells is responsible for protective immunity to Plasmodium parasites
Inoue S-I, Niikura M, Takeo S, Mineo S, Kawakami Y, Uchida A, Kamiya S, Kobayashi F.
Proc Natl Acad Sci U S A. Vol. 109 (30), p12129-12134 (2012)*

(2) 口頭発表

- ① 第23回日本生体防御学会学術総会, 品川, 2012年7月9-11日. シンポジウム「CD40L発現 $\gamma\delta$ T細胞を介した樹状細胞活性化によるマラリア原虫感染防御機構」

- 井上 信一, 新倉 保, 峯尾 松一郎, 竹尾 暁, 小林 富美恵
- ② XVIII International Congress for Tropical Medicine and Malaria. Lio de Janeiro-Brazil, September 23-27, 2012.
「Enhancement of dendritic cell activation via CD40 ligand-expressing γ δ T cells is responsible for protective immunity to *Plasmodium berghei* XAT.」
Shin-Ichi Inoue, Mamoru Niikura, Satoru Takeo, Shoichiro Mineo, Yasushi Kawakami, Akihiko Uchida, Shigeru Kamiya, Fumie Kobayashi.
- ③ 第41回日本免疫学会学術集会, 神戸, 2012年12月5-7日.
「Enhancement of dendritic cell activation via CD40 ligand-expressing γ δ T cells is responsible for protective immunity to *Plasmodium* parasites.」
Shin-Ichi Inoue, Mamoru Niikura, Fumie Kobayashi.
- ④ 第35回日本分子生物学会年会, 福岡, 2012年12月11-14日.
「 γ δ T細胞によるマラリア原虫感染防御機構 ~ CD40 ligand発現 γ δ T細胞を介した樹状細胞活性化~ Enhancement of dendritic cell activation via CD40 ligand-expressing γ δ T cells is responsible for protective immunity to *Plasmodium* parasites.」
井上 信一, 新倉 保, 峯尾 松一郎, 小林 富美恵
- ⑤ Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, Malaria Meeting, New Orleans, January 20-25, 2013.
「 γ δ T cells exert a boosting effect on dendritic cell responses to *Plasmodium* parasites.」
Shin-Ichi Inoue, Mamoru Niikura, Shoichiro Mineo, Fumie Kobayashi.
- ⑥ 第6回寄生虫感染免疫研究会, 大分, 2013年3月8-9日.
「マラリア原虫感染に対する γ δ T細胞サブセットの解明にむけた解析. Characterization of γ δ T cell subsets during *Plasmodium berghei* XAT infection.」
井上 信一, 新倉 保, 峯尾 松一郎, 小林 富美恵
- ⑦ 第82回日本寄生虫学会大会, 東京, 2013年3月29-31日.
「Functions of γ δ T cells in protective immunity against *Plasmodium berghei* XAT infection : マラリア原虫感染防御における γ δ T細胞の機能解析.」
井上 信一, 新倉 保, 峯尾 松一郎, 川上 泰, 内田 明彦, 小林 富美恵

6. マラリア原虫感染における造血系変動の組織学的解析

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
小林 富美恵	感染症学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
井上 信一	杏林大学医学部	助教	細胞調製、宿主応答解析
川本 忠文	鶴見大学歯学部	講師	切片作製、免疫染色

キーワード

①マラリア ②造血幹細胞 ③造血前駆細胞 ④防御免疫 ⑤造血系

研究分野

寄生虫免疫学、分子細胞生物学

1. 研究目的

マラリアが発症したヒト体内では、マラリア原虫を駆逐するために、造血幹細胞を頂点とする造血系が多くの免疫細胞を生産増強してマラリア防御免疫を機能させている。しかし、感染時の造血系の増強にどのような細胞や因子が関連しているのかについては未解明な部分が多い。我々は、自然免疫細胞の1つである $\gamma\delta$ T細胞が造血系における各種免疫細胞の産生を調節する可能性を示唆するデータを得ており、 $\gamma\delta$ T細胞が造血系の調節によりマラリアに対する生体防御をおこなっていることの証明を本研究の目標としている。

2. 研究内容・計画

$\gamma\delta$ T細胞を欠損した遺伝子改変マウスと野生型マウスにマラリア原虫を感染させたものを用いて、造血幹細胞・造血前駆細胞による樹状細胞などの免疫細胞の産生能などの機能変化、さらには遺伝子発現変化を詳細に比較解析する(井上)。それと平行して、骨髄中に存在する造血幹細胞がマラリア原虫感染によってどのような変動をみせるのか、骨髄新鮮凍結切片からの免疫染色による解析をおこない、組織学的な知見を得る(井上 & 鶴見大学・川本氏：硬組織の新鮮凍結切片技術の世界的スペシャリスト)。

3. 研究成果

マラリアが発症したヒト体内では、マラリア原虫を駆逐するために、造血幹細胞を頂点とする造血系が多くの免疫細胞を生産増強してマラリア防御免疫を機能させている。しかし、感染時の造血系の増強にどのような細胞や因子が関連しているのかについては未解明な部分が多い。我々は、自然免疫細胞の1つである $\gamma\delta$ T細胞が造血系における各種免疫細胞の産生を調節する可能性を示唆するデータを得ており、 $\gamma\delta$ T細胞が造血系の調節によりマラリアに対する生体防御をおこなっていることの証明を本研究の目標としている。野生型マウスと $\gamma\delta$ T細胞欠損マウスの比較解析によって、現在までに、マウスマラリアモデルを用いた実験により、マラリア原虫感染後、宿主体内では自然免疫細胞である樹状細胞が一次的に増加している事がわかった。 $\gamma\delta$ T細胞欠損マウスやIFN γ レセプター欠損マウスを用いた解析により、この現象には、 $\gamma\delta$ T細胞とそれが産生しているIFN γ が関与していることがわかった。現在は、樹状細胞前駆細胞に対して、それらの因子が与えている影響の詳細を解析している。また、鶴見大学の川本先生により、未脱灰新鮮凍結切片技術を用いて骨髄組織における造血細胞の検出をしたところ、骨髄の骨組織周辺に比較的多くの造血細胞が存在していることがわかった。現在、 $\gamma\delta$ T細胞と造血幹細胞との直接的な細胞相互作用がみられるのかを検討している。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

- ① Enhancement of dendritic cell activation via CD40 ligand-expressing $\gamma\delta$ T cells is responsible for protective immunity to *Plasmodium* parasites
Inoue S-I, Niikura M, Takeo S, Mineo S, Kawakami Y, Uchida A, Kamiya S, Kobayashi F.
Proc Natl Acad Sci U S A. Vol.109 (30), p12129-12134 (2012)*

(2) 口頭発表

- ① 第23回日本生体防御学会学術総会, 品川, 2012年7月9-11日. シンポジウム「CD40発現 $\gamma\delta$ T細胞を介した樹状細胞活性化によるマラリア原虫感染防御機構」
井上 信一, 新倉 保, 峯尾 松一郎, 竹尾 暁, 小林 富美恵
- ② XVIII International Congress for Tropical Medicine and Malaria. Lio de Janeiro-Brazil, September 23-27, 2012.
「Enhancement of dendritic cell activation via CD40 ligand-expressing $\gamma\delta$ T cells is responsible for protective immunity to *Plasmodium berghei* XAT.」
Shin-Ichi Inoue, Mamoru Niikura, Satoru Takeo, Shoichiro Mineo, Yasushi Kawakami, Akihiko Uchida, Shigeru Kamiya, Fumie Kobayashi.
- ③ 第41回日本免疫学会学術集会, 神戸, 2012年12月5-7日.
「Enhancement of dendritic cell activation via CD40 ligand-expressing $\gamma\delta$ T cells is responsible for protective immunity to *Plasmodium* parasites.」
Shin-Ichi Inoue, Mamoru Niikura, Fumie Kobayashi.

- ④ 第35回日本分子生物学会年会, 福岡, 2012年12月11-14日.

「 $\gamma\delta$ T細胞によるマラリア原虫感染防御機構 ~ CD40 ligand発現 $\gamma\delta$ T細胞を介した樹状細胞活性化~ Enhancement of dendritic cell activation via CD40 ligand-expressing $\gamma\delta$ T cells is responsible for protective immunity to *Plasmodium* parasites.」

井上 信一, 新倉 保, 峯尾 松一郎, 小林 富美恵

- ⑤ Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, Malaria Meeting, New Orleans, January 20-25, 2013.

「 $\gamma\delta$ T cells exert a boosting effect on dendritic cell responses to *Plasmodium* parasites.」

Shin-Ichi Inoue, Mamoru Niikura, Shoichiro Mineo, Fumie Kobayashi.

- ⑥ 第6回寄生虫感染免疫研究会, 大分, 2013年3月8-9日.

「マラリア原虫感染に対する $\gamma\delta$ T細胞サブセットの解明にむけた解析. Characterization of $\gamma\delta$ T cell subsets during *Plasmodium berghei* XAT infection.」

井上 信一, 新倉 保, 峯尾 松一郎, 小林 富美恵

- ⑦ 第82回日本寄生虫学会大会, 東京, 2013年3月29-31日.

「Functions of $\gamma\delta$ T cells in protective immunity against *Plasmodium berghei* XAT infection : マラリア原虫感染防御における $\gamma\delta$ T細胞の機能解析.」

井上 信一, 新倉 保, 峯尾 松一郎, 川上 泰, 内田 明彦, 小林 富美恵

7. マラリア原虫感染における IFN- γ とそのレセプターの役割

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
小林 富美恵	感染症学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
新倉 保	杏林大学医学部	助教	原虫感染動態、特異抗体アッセイ
井上 信一	杏林大学医学部	助教	細胞内サイトカインアッセイ
石井 明	浜松医大・感染症学	准教授	IFN- γ R KO マウス由来試料調製

キーワード

①マラリア ②重症病態 ③防御免疫 ④サイトカインレセプター

研究分野

寄生虫免疫学

1. 研究目的

マラリア原虫が感染すると宿主に様々なサイトカイン応答が惹起される。これらサイトカインのうち、IFN- γ は宿主にとって諸刃の剣である。即ち、その応答の度合いによって、ある時は宿主病態を増悪化させ、またある時は宿主を感染から防御する。本研究では、悪性マラリア感染モデルの *Plasmodium yoelii* 17XL 原虫を用いて、悪性マラリアにおける IFN- γ とそのレセプターの役割を明らかにすることを目的とする。

2. 研究内容・計画

以下の項目について解析を順次行う。

- 1) *P. yoelii* 17XL 感染 129S1 および IFN- γ R^{-/-} マウスにおける感染病態の解析
- 2) 原虫感染 129S1 および IFN- γ R^{-/-} マウスにおける免疫細胞、特異抗体、サイトカイン応答の解析
- 3) 悪性マラリア発症に関与する液性因子および細胞性因子の探索

3. 研究成果

- 1) 129S1 マウスは強毒株の *Plasmodium yoelii* 17XL 感染に抵抗性だが、遺伝的背景が同一の IFN- γ receptor-deficient (IFN- γ R(-/-)) マウスは 129S1 マウスに比べて感受性が高いことを見出した (*Parasitol Res*, 2012)。

- 2) BALB/c マウスに *P. yoelii* 17XL を感染させると全頭死亡するが、これらにクロロキン処理をするとマウスは生残する。しかし、遺伝的背景が同一の IFN- γ R(-/-) マウスでは、CQ を投与してもマウスは生き延びることが出来ないことが明らかとなった (*Parasitol Res*, 2013)。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

- ① Ishih A, Nagata T, Kobayashi F: The course of a primary infection of *Plasmodium yoelii* 17XL in both 129S1 and IFN- γ receptor deficient mice. *Parasitol Res*, 111(2):593-600, 2012
- ② Ishih A, Kawakami C, Todoroki A, Hirai H, Ohori K, Kobayashi F: Outcome of primary lethal and non-lethal *Plasmodium yoelii* malaria infection in BALB/c and IFN- γ receptor-deficient mice following chloroquine treatment. *Parasitol Res*, 112(2):773-780, 2013

(2) 口頭発表

なし

8. 尿酸トランスポーター変異体の機能解析

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
櫻井 裕之	薬理学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
市田 公美	東京薬科大学	教授	研究取りまとめ
中村 真希子	東京薬科大学	助教	変異体作製、発現
塚田 愛	東京薬科大学	研究生	過剰発現マウスの解析
木村 徹	薬理学教室	助教	輸送実験

キーワード

①尿酸トランスポーター ②腎臓 ③低尿酸血症 ④高尿酸血症

研究分野

薬理学

1. 研究目的

近年同定された urate transporter 1 (URAT1) および glucose transporter 9 (GLUT9) を中心とした尿酸トランスポーターは腎臓の尿細管に発現し、糸球体でろ過された尿酸を再吸収または分泌する。これらのトランスポーター遺伝子に変異が生じた場合、血清尿酸値が著しい異常値となることが推定される。よって本研究では血清尿酸値の異常値を示した症例の遺伝子解析から得られた情報を基にトランスポーターの変異体を作成、機能解析を行い、血清尿酸値の調節機構を明らかとすることを目的とする。

2. 研究内容・計画

変異を含むトランスポーター DNA は東京薬科大学薬学部病態生理学教室において RNA へと転写反応を行う。杏林大学においては、作製された RNA をアフリカツメガエル卵母細胞にマイクロインジェクションし、細胞表面に発現させる。トランスポーターを発現した卵母細胞に ^{14}C 標識尿酸を添加し、一定時間後に細胞内に取り込まれた尿酸量をシンチレーションカウンターにて放射定量する。また、URAT1 や URATv1 を過剰発現させたマウスを用いて、尿酸の体内動態を解析する。

3. 研究成果

尿酸トランスポーターである urate transporter 1 (URAT1) は、腎臓の尿細管管腔側に発現し、糸球体でろ過された尿酸を再吸収する。また、glucose transporter 9 (GLUT9, URATv1) は、腎尿細管の血管側に発現し、URAT1 が取り込んだ尿酸を血流に再吸収すると考えられている。これらトランスポーター遺伝子に変異が生じた場合、血清尿酸値が著しい低値となり、腎性低尿酸血症を発症することが知られている。本研究では血清尿酸値の異常値を示した症例の遺伝子解析から得られた情報を基にトランスポーターの変異体を作成、機能解析を行い、血清尿酸値の調節機構を明らかとすることを目的とする。また URAT1 や URATv1 は高尿酸血症・痛風の治療薬のターゲットとなりうるため、これらの阻害剤の検討を行う。

URAT1 または URATv1 をアフリカツメガエルの卵母細胞に発現させ、種々の化合物を用いてトランスポーターの阻害実験を行った。そのスクリーニングの結果、いくつかの阻害剤候補分子が得られた。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

9. 急性肺損傷発症機序の解明と、治療戦略の確立に向けた多角的アプローチ

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
矢澤 卓也	病理学教室	准教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
倉橋 清泰	横浜市立大学附属 市民総合医療センター	麻酔科部長	実験動物の呼吸生理機能解析
馬場 靖子	横浜市立大学附属 市民総合医療センター	手術部部長	実験動物の呼吸生理機能解析
下山田 博明	本学病理学教室	学内講師	病理組織学的解析、分子病理学的解析
菅間 博	本学病理学教室	教授	病理組織学的解析、分子病理学的解析

キーワード

①肺損傷 ②サイトカインネットワーク ③ VEGFs ④ VEGFRs

研究分野

呼吸器病学

1. 研究目的

急性肺損傷時に惹起されるサイトカインネットワークを明らかにし、得られた知見を基に新たな治療戦略を確立していく。解析には呼吸機能解析、病理組織学的解析、分子病理学的解析が必要不可欠であり、呼吸生理機能解析を主に横浜市立大学で、病理組織学的解析、分子病理学的解析を主に杏林大学病理学教室で行う。

2. 研究内容・計画

ラット左肺を人工呼吸、右肺を虚脱させた分離肺換気モデルを作成し、両肺を人工呼吸する動物と比較検討すると、虚脱させた右肺のケモカインが上昇し、炎症が惹起されることが明らかとなった。惹起された炎症が、虚脱肺内の局所低酸素環境により誘導されるHIFを介している可能性が想定されたため、病理組織学的検索とともに、HIFの産生・局在、VEGF、EPO、GLUT-1をはじめとする各種サイトカインの産生について、免疫組織化学法、realtime PCR法等を用い解析を行う。また、炎症に伴う肺血管透過性亢進に対する治療として、血管内皮細胞増殖因子分泌型レセプターが有用であるかについて、マウス実験系を用いて解析する。

3. 研究成果

SDラットに対して片肺換気を行い、肺ホモジネート中の炎症性メディエーターの測定 Hypoxia Inducible Factor 1 α (HIF-1 α) およびその下流遺伝子 Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGF-A), Glucose Transporter 1 (GLUT-1) の定量的RT-PCRを行った。

その結果、肺ホモジネート中の Tumor Necrosis Factor α (TNF- α)、CINC-1が増加し、HIF-1 α 、VEGF-A、GLUT-1の発現量も増加する傾向が見られた。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

10. 液状検体処理における臨床学的・病理細胞診学的検討

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
寺戸 雄一	病理学	講師	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
菅間 博	病理学	教授	結果判定
海野 みちる	病理学	実験助手	検査材料の検体処理、結果判定
小林 陽一	産科婦人科学	准教授	検体採取、結果判定
松本 浩範	産科婦人科学	講師	検体採取、結果判定
百村 麻衣	産科婦人科学	助教	検体採取、結果判定
青木 一晃	アジア機材 KK	営業部係長	容器製造
井上 喜久	ケミコート化成 KK	代表取締役	固定液製造

キーワード

①細胞診 ②液状検体 ③検体処理 ④固定液

研究分野

医科学

1. 研究目的

細胞診における液状検体処理の進歩に伴い、細胞保存性も高まってきた。このことにより細胞塗抹の状態が良くなり、今まで不可能であった様々な検査が可能になってきた。しかし、スライドガラスに均等に細胞を塗抹するには、高度な技術を要し、高額な機械を使用しているのが現状である。この細胞塗抹の集細胞や細胞保存性などの精度を低下させることなく、安価で標本作製が可能な方法を開発したので、臨床応用が可能であるか検討する。

2. 研究内容・計画

1. 腔分泌物採取塗抹器具の洗浄液や体腔液などの液状検体を使用する。
2. 液状検体からの集細胞後、開発した保存液入りの特殊な遠心管を使用し、遠心操作した後スライドガラスに直接捺印塗抹し固定液する。
3. 固定したスライドガラスを通常おこなわれている染色や免疫組織化学染色な

ど行い、細胞の塗抹数、細胞質や核の保存状態および染色性などを検討する。

4. 余剰の細胞がある場合は、セルブロック作製なども可能か検討する。
5. 余剰の細胞がある場合は、DNAを抽出しパピローマウイルスの検出が可能か検討す

3. 研究成果

現在、細胞診の液状検体処理には高額な費用がかかるため、そのコスト削減のための機材の臨床応用の検討を目的とした。初期の検討において作成した標本の質が不良であったため、機材の改良を共同研究者のアジア機材に要請した。しかしこの時点ですでに機材の金型が作成されており、金型作成には高額な費用がかかるため改良不能とのことであった。

以上の経緯から、今回検討した方法の臨床応用は困難であると結論づけられた。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

1 1. Pregnancy-associated malaria の病態に関わる新たな宿主因子の探索

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
小林 富美恵	感染症学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
新倉 保	杏林大学医学部	助教	原虫感染動態、宿主応答解析
峯尾 松一郎	杏林大学医学部	大学院生	原虫感染動態、胎盤病理の解析
黒田 雅彦	東京医科大学 分子病理学	教授	胎盤病理の解析

キーワード

①妊娠マラリア ②胎盤病理 ③胎児発育遅延 ④肝障害

研究分野

寄生虫免疫学

1. 研究目的

Pregnancy-associated malaria (PAM) は、妊婦の重症マラリアや胎児の生存率の低下、子宮内胎児発育遅延、低体重を呈する重篤な合併症である。PAM の病態生理や発症機構をヒトの系で精査することは困難であることから、それらについては未解明な部分が多い。本研究では、妊婦における重症マラリアの典型的な病理学的・臨床的な特徴を再現するマウスモデルを用いて、PAM の病態に関わる新たな宿主因子を明らかにすることを目指す。

2. 研究内容・計画

以下の項目について解析を順次行う。

- 1) 妊娠中のマラリア原虫感染における母子マウスの病態と胎盤病理の解析
- 2) 妊娠中のマラリア原虫感染における免疫担当細胞とサイトカイン応答の解析
- 3) PAM 発症に関与するサイトカインなど液性因子の探索
- 4) PAM 発症に関与する細胞性因子の探索
- 5) 各種マラリア原虫複合感染における PAM の病態とその発症機構の解析

3. 研究成果

本年度は、マラリア流行地に住む女性が妊娠し、マラリア原虫に感染した場合の症状を反映する妊娠マラリアモデルを樹立し、妊娠マラリアにおける母体・胎児の病態と胎盤病理について解析することを目的とした。

自然治癒型マウスマラリア原虫 *Plasmodium berghei* (*Pb*) XAT に感染後治癒したマウスは、マラリア原虫に対する防御免疫を獲得する。そこで本研究では、マラリア流行地に住む女性が妊娠し、マラリア原虫に感染した場合の症状を反映する妊娠マラリアモデルを樹立するため、*Pb* XAT の感染・治癒によりマラリア原虫に対する免疫を賦与したマウスを交配させ、交配後 1～2 日目に致死型マウスマラリア原虫 *Pb* NK65 を感染させた。

マラリア原虫に対する免疫を賦与した非妊娠マウスに *Pb* NK65 を感染させると、原虫血症は低レベルで推移し、最終的にマウスは自然治癒した。一方、マラリア原虫に対する免疫を賦与した妊娠マウスに *Pb* NK65 を感染させると、マウスは妊娠後期（感染後 16-18 日目）において原虫血症の増悪および貧血を示すことを見出した。この妊娠マウスにおいて、非感染の妊娠マウスと比較して死産仔が高率に認められ、胎盤にはヒト妊娠マラリアの典型的な病態である多数の感染赤血球の蓄積と胎盤絨毛構造の異常が認められた。さらに、この妊娠マウスは妊娠後期に脂肪の蓄積を伴う重度の肝障害を発症することを見出した。これらの結果から、樹立した妊娠マラリアモデルは、マラリア流行地に住む女性が妊娠し、マラリア原虫に感染した場合の症状を反映する適切なモデルであると考えられた。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

なし

(2) 口頭発表

- ① 新倉 保, 峯尾 松一郎, 井上信一, 小林富美恵: 妊娠マウスにおけるマラリアの病態重症化の解析. Development of severe pathology in pregnant mice during malaria 第6回寄生虫感染免疫研究会, 大分, 平成25年3月8日-9日(発表8日).
- ② Mamoru Niikura, Shoichiro Mineo, Shin-ichi Inoue, Masahiko Kuroda, Fumie Kobayashi: Development of severe pathology in immunized pregnant mice challenged with lethal malaria parasites. The 6th Nagasaki Symposium on Tropical Emerging Infectious Diseases/The 11th Nagasaki-Singapore Medical Symposium, Nagasaki, December 10th-12th, 2012.
- ③ 峯尾松一郎, 新倉 保, 井上信一, 黒田雅彦, 小林富美恵: 妊娠中のマウスマラリア原虫感染による肝機能障害. Liver dysfunction in pregnant mice infected with rodent malaria parasites. 第53回日本熱帯医学会大会, 帯広, 平成24年9月5-6日.

1 2. 肺神経内分泌肺癌における分化形質獲得・転移メカニズムの全容解明と治療への応用

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
矢澤 卓也	病理学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
佐藤 華子	聖マリアンナ医科大学 解剖学	助教	分子病理学的解析
下山田 博明	本学病理学教室	学内講師	分子病理学的・病理組織学的解析
藤原 正親	本学病理学教室	講師	病理組織学的・分子病理学的解析
原 由紀子	本学病理学教室	講師	免疫蛍光解析、超高解像度免疫 蛍光解析
菅間 博	本学病理学教室	教授	超微形態的・分子病理学的解析

キーワード

①肺癌 ②神経内分泌癌 ③分化形質 ④転移

研究分野

分子病理学

1. 研究目的

肺神経内分泌癌細胞における神経内分泌分化形質獲得メカニズム、転移メカニズムを分子病理学的に明らかにする。

2. 研究内容・計画

本研究では肺神経内分泌癌における神経内分泌分化形質獲得メカニズムの全容を解明すること、神経内分泌分化形質に密接にリンクしている神経内分泌細胞特異的発現分子の転移への関与を解明すること、および得られた知見を基盤とした神経内分泌肺癌に対する新規治療法を探索していくことを目的として、bHLH 転写因子、REST、ホメオボックス遺伝子に着目し、これらの遺伝子を非神経内分泌肺癌細胞に導入することによる神経内分泌形質転換を試み、形質転換に伴う転移性の変化について、実験動物を用いた病理組織学的、免疫組織化学的、分子病理学的解析を行う。神経内分泌分化形質獲得メカニズム解析については主に本学において行い、転移メカニズム解析については主に共同研究先で行う。得られたデータを融合することにより、肺神経内分泌癌細胞が有する生物学的特徴を総合的に解明していく。

3. 研究成果

神経 / 神経内分泌細胞特異的 bHLH 型転写因子である NeuroD の上流遺伝子について検索を推進した。その結果、NeuroD の発現を亢進させる特異的転写因子として BRN2 が同定され BRN2 は ASCL1, TTF1 など他の神経 / 神経内分泌細胞特異的転写因子の発現をも亢進させることが判明した。 NeuroD により誘導される NCAM-1 および IGFBP-2 を発現させたマウス肺癌培養細胞株をヌードマウスに接種し、癌細胞に発現する NCAM-1 および IGFBP-2 が担癌宿主に及ぼす影響（浸潤性、転移性の有無）、形態変化に及ぼす影響について、病理組織学的に解析した。その結果、肺に形成された腫瘍数は、NCAM-1 導入株 >> IGFBP-2 導入株、空ベクター導入株であり、NCAM-1 の発現により腫瘍形成能が亢進した。またマウス屠殺時に全身解剖を行い、接種した癌細胞の多臓器転移の有無について検索したが、いずれの遺伝子導入株においても転移は確認されなかった。また各遺伝子導入株が形成した腫瘍について病理形態学的に検討を行ったが、各遺伝子導入株間に有意な形態学的差異は認められなかった。培養条件下での細胞増殖速度は空ベクター導

入株 > IGFBP-2 導入株、NCAM-1 導入株であったことから、癌細胞に NCAM-1 が発現することにより、造腫瘍能は亢進することが明らかになった。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

- ① Kashiwagi K, Ishii J, Sakaeda M, Arimasu Y, Shimoyamada H, Sato H, Miyata C, Kamma H, Aoki I, Yazawa T. Differences of molecular expression mechanisms among neural cell adhesion molecule 1, synaptophysin, and chromogranin A in lung cancer cells. *Pathol Int* 62: 232-245, 2012.
- ② Ishii J, Sato H, Sakaeda M, Shishido-Hara Y, Hiramatsu C, Kamma H, Shimoyamada H, Fujiwara M, Endo T, Aoki I, Yazawa T. POU domain transcription factor BRN2 is crucial for expression of ASCL1, ND1 and neuroendocrine marker molecules and cell growth in small cell lung cancer. *Pathol Int* 63: 158-168, 2013.

(2) 口頭発表

- ① 柏木維人, 石井 順, 柴田昌史, 有益 優, 佐藤華子, 奥寺康司, 下山田博明, 矢澤卓也. 神経内分泌マーカー発現に対する NeuroD、ASCL1 の関与について. 第 101 回日本病理学会総会, 東京, 2012.
- ② 矢澤卓也. 神経内分泌マーカーの発現機序解析から見えてくるもの. ワークショップ「神経内分泌腫瘍の病理」. 第 55 回日本病理学会関東支部学術集会, 東京, 2012.

1.3. ローデントマラリア原虫のマラリア薬剤耐性遺伝子の同定

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
小林 富美恵	感染症学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
新倉 保	杏林大学医学部	助教	宿主免疫応答解析
井上 信一	杏林大学医学部	助教	宿主免疫応答解析
本間 一	東京女子医大 国際環境・熱帯医学	助教	原虫感染動態、薬剤耐性原虫確立
遠藤 弘良	東京女子医大 国際環境・熱帯医学	教授	原虫感染動態

キーワード

①マラリア ②遺伝子改変原虫 ③DNA 変異

研究分野

分子寄生虫学

1. 研究目的

遺伝子改変により DNA 変異頻度を高めたローデントマラリア原虫 (*Plasmodium berghei*) が突然変異率をどの程度高めているかを調べる。また、この原虫を用いて薬剤耐性株を確立し、マラリア薬剤耐性の機構を解明することを目的とする。

2. 研究内容・計画

遺伝子改変により DNA 変異頻度を高めた *P. berghei* を、腹腔内あるいは静脈内接種によるマウス継代を長期にわたり行い、その後の解析に用いる。また、この原虫を用いて薬剤耐性株を確立するために、*P. berghei* を接種したマウスについて各種薬剤投与下での経過の観察を行う。マウスは感染動物飼育室で飼養される。ローデントマラリア原虫は *in vitro* 培養が不可能でありマウスを使用せざるを得ない。心採血時にはエーテルあるいはイソフルランによる麻酔を行う。心採血後のマウス、あるいは人道的エンドポイントに至ったマウスに対しては頸椎脱臼による安楽死処置を行う。

3. 研究成果

本研究では、遺伝子改変により DNA の変異蓄積速度を高めたローデントマラリア原虫 *Plasmodium berghei* を長期にわたりマウス継代し、その後に蓄積した変異をゲノムワイドに評価する。本年度は実験に用いる遺伝子改変 *P. berghei* の移動など実験環境の準備を行った。そして、遺伝子改変 *P. berghei* のマウスによる継代方法を検討した。この方法による遺伝子改変 *P. berghei* のマウス継代を一部開始しており、今後数ヶ月の継代を続けた後に次世代シーケンサーによるゲノムワイド変異解析を行う予定である。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

1.4. 腸管神経系異常マウス (Ncx KO マウス) における腸内細菌叢の解明

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
神谷 茂	感染症学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
幡野 雅彦	千葉大学バイオメディカル研究センター	教授	Ncx KO マウス系統維持と解析
藤村 理紗	千葉大学バイオメディカル研究センター	助教	Ncx KO マウス腸管細菌等試料の調整と提供
大崎 敬子	杏林大・医・感染症学	准教授	腸内細菌叢の解析

キーワード

①腸管神経 ②一酸化窒素 ③粘膜傷害 ④腸内細菌叢

研究分野

生理学、細胞生物学、細菌学

1. 研究目的

共同研究者らにより作製された Ncx KO (ノックアウト) マウスは腸管神経細胞の増加と機能異常を認める (Hatano et al. J Clin Invest, 1997)。今回共同研究者は Ncx KO マウスに腸管炎症が自然発症すること、DSS (Dextran Sulfate Sodium) 投与による実験的腸炎に対する感受性が高いこと、腸管神経細胞由来の一酸化窒素が腸管において増加していることを新たに見出した。本研究では Ncx KO マウスの腸内細菌叢を細菌学的・分子生物学的に解析することにより腸管神経・一酸化窒素増加による腸内細菌叢への影響と腸炎発症機序への関与について明らかにすることを目的とする。

2. 研究内容・計画

Ncx KO マウスおよび野生型マウスの腸内細菌叢について量的・質的な差が認められるかを検討する。また、Ncx KO マウス及び野生型マウスに nNOS (神経型一酸化窒素合成酵素) 阻害剤を投与し腸内細菌叢について同様に検討する。腸内細菌叢解析は細菌種特異的な 16S rRNA 遺伝子をターゲットとしたリアルタイム PCR により行う。まず培養法によってマウスの腸内細菌叢構成菌種を分離し、その菌株の DNA を抽出して 16srRNA を増幅し、ダイレクトシーケンシング法により塩基配列を決定し、Blast search により菌種を同定する。得られた結果より菌属または菌群特異的、プライマーを設定し、定量的リアル

タイム PCR を実施して、各実験動物群の腸内細菌叢の量的な比較を行う。

3. 研究成果

共同研究者らにより作製された腸管神経細胞の増加と機能異常を認める Ncx 遺伝子ノックアウト (NcxKO) マウスを用いて、腸内細菌叢を解析した。NcxKO マウスは、DSS 投与による実験的腸炎に対する感受性が高く、腸管神経細胞由来の一酸化窒素が腸管において増加することから、DSS 腸炎発症時の腸内フローラの構成菌を細菌学的並びに、分子生物学的解析を行った。また、野生型マウスとの比較も行った。これまで、培養法によって野生型ならびに NcxKO マウスの腸内細菌叢構成菌種を分離し、菌種を同定して、腸内細菌科の菌および *Lactobacillus* 属菌、*Enterococcus* 属菌等の存在が明らかになった。そこで、これらの菌属または菌群特異的プライマーを用いて、定量的リアルタイム PCR を実施して、NcxKO マウスの腸内細菌に *Enterococcus* 属菌の菌数が多いこと、また *Lactobacillus* 属菌には差が見られないことを明らかにした。今後は、腸炎発症時における菌数の変動を定量的リアルタイム PCR 法で経過観察するとともに、*Lactobacillus* 属菌、*Enterococcus* 属菌以外の、腸管内でより少ない菌数で存在する菌属 (*Streptococcus* など) 菌群についてもリアルタイム PCR を実施する予定である。(共同研究継続申請中)

4. 研究発表

(1) 学会誌等

なし

(2) 口頭発表

- ① 藤村理紗, 坂本明美, 有馬雅史, 徳久剛史,
幡野雅彦: Nitric oxide derived from en-
teric neurons regulates intestinal barrier
function

第42回日本免疫学会総会 2012年12月7日
神戸

② 医学部

15. 関東地域に現存する湧水、雑木林に生息・生育する動植物の遺伝的変異

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
松田 宗男	医学部生物学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
大塚 ちか子	杏林大学医学部 自由学園最高学部	研究生 教諭	採集指導と DNA 多型の検出
平松 裕子	自由学園最高学部	4年	葉緑体 DNA、核遺伝子多型の解析
須藤 秀実	自由学園最高学部	3年	ミトコンドリア DNA 多型の解析
森 大樹	自由学園最高学部	3年	外部形態の計測
山口 諒	自由学園最高学部	3年	採集と栽培、飼育
佐藤 玄	杏林大学医学部	講師	DNA 多型検出法の指導

キーワード

①ニホンミツバチ ②向山緑地 ③キツネノカミソリ ④立野川 ⑤東久留米市

研究分野

自然史・保全遺伝学

1. 研究目的

関東地域は、宅地化が急激に進んでいるにもかかわらず、湧水が多く残されている。湧水起源の河川には、水生植物であるイネ目ミクラ科の植物が自生し、タカハヤ、アブラハヤなどのハヤ類が生息している。周辺の放置されたままの雑木林では、イネ目のササ類が、旺盛に生育し、水系による遺伝的変異も観察されている。生息・生育地域の環境変化に上記の生物がどのように適応しているのかを、生態遺伝学的手法を用いて豊かな自然環境の基礎データを集積する。

2. 研究内容・計画

東京近郊関東地域の多摩川水系と荒川水系の河川に注目し、イネ目ササ類と水生植物のイネ目ミクラ科の種、及びハヤ類の採集を行い、その外部形態の計測と生息域の生態を記録する。これらの生物に関して、近縁種で報告されているゲノム情報をもとに、プライマーを設計し、ミトコンドリア DNA と葉緑体 DNA 及び核遺伝子の遺伝子多型を PCR で増殖し塩基配列を決定する。種間雑種形成の有無、ササ類に関しては、開花との関連に注目し、湧水、二次林で生息・生育している生物種の自然史を理解したい。

3. 研究成果

本年度は、東京都緑地保全地域と比較する為に、東久留米市の勉強会「向山緑地・立野川勉強会」のメンバーとなり、自然環境保全の観点から、急遽武蔵野台地のほぼ中央に位置する東久留米市を主な調査地域とし、訪花昆虫のニホンミツバチ、セイヨウミツバチ、在来野生草木キツネノカミソリ、栽培種コムギの生育分布を中心に調査した。ミツバチの授粉により、周辺植物の結実が促進されることが知られている。定期的観察により、セイヨウミツバチは、5月から開花している密源植物に誘引されるが、ニホンミツバチは、7月中旬まで雄ひんされることはなかったが、市内西部のそば畑に訪かし、セイヨウミツバチとの生息状況とその要因推測の足がかりが出来た。ニホンミツバチの生息の確認されたことにより、東京都名水百選に隣接し、荒川の支流である立野川は、東久留米市の向山緑地の湧水が源である。この緑地には、野生絶滅種ムジナノカミソリの近縁種キツネノカミソリが自生している。この生息の分布が自然保全の為の指標と考えられる。ミツバチの分布と合わせて、今後の保全について考える予備的調査が出来た。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

16. 熱帯、亜熱帯種ショウジョウバエの北上と温暖化

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
松田 宗男	医学部生物学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
澤村 京一	筑波大学大学院	講師	DNA 多型の解析
平井 和之	杏林大学	講師	DNA 多型の解析
富村 義彦	芝学園	元教諭	染色体多型の解析
戸張 よし子	NPO 科学教育研究所	理事	雑種の妊性解析

キーワード

①偽遺伝子 ②遺伝子浸透 ③アナナスショウジョウバエ ④熱帯種 ⑤種間浸透

研究分野

進化遺伝学

1. 研究目的

2000年以降、従来生息の記載がない熱帯種のショウジョウバエが、亜熱帯の沖縄諸島だけでなく鹿児島でも採集されるようになった。温暖化の影響か、温度感受性などの遺伝的変異により生息域を拡大しているのかは不明である。熱帯種で同胞種でもある、*D. parapallidosa*、*D. ananassae*、*D. parabipectinata* の日本で採集された系統と熱帯で採集された系統の遺伝的変異を調べ、侵入種の特徴を明らかにすることを目的としている。

2. 研究内容・計画

既に維持されている系統を中心に上記3種とその近縁種系統について、以下の遺伝的変異について調査をする。1) mtDNA の *COI* 領域、2) Y-染色体上の *kI-1* 領域、3) 唾腺染色体、4) 寄生している細菌、*Wolbachia* の有無、5) 生殖的隔離、6) 外部形態。これらの遺伝的変異と、遺伝子頻度と遺伝子型頻度を推定し、種の分布域拡大化と、種分化の萌芽について研究を行う。

3. 研究成果

ショウジョウバエは、30種誓う全ゲノム塩基配列が決定されつつあり、種分化機構解明上有用なモデルである。熱帯種で同胞種でもある、*D. parapallidosa*、*D. ananassae*、*D. parabipectinata* のうち、*D. parapallidosa* は、筆者等が同定し記載した種であ

るが、温暖化の影響か、温度感受性などの遺伝的変異により生息域を拡大している。また我々は、同種グループで、第4染色体に挿入したミトコンドリア由来の偽遺伝子 (ϕ *COI*) を発見した。この配列を利用し、①過去の多型の影響あるいは②雑種を介した種間浸透の可能性をハプロ解析によって推測した。*D. parapallidosa* では *D. ananassae* のハプロタイプから少なくとも17ステップ離れており(630塩基中16の塩基置換と3bpの挿入)、きわめて特異的である。最近、ペナン島(マレーシア)の集団サンプルを入手し、解析した。雑種を介した種間浸透の可能性を強く示唆する結果が得られ、その浸透は、*D. ananassae* から *D. parapallidosa* への一方的なものであった。

4. 研究発表

(1) 学会誌等
なし

(2) 口頭発表

① 澤村京一、松田宗男 「アナナスショウジョウバエ類を用いた種分化の研究」 ワークショップ「ショウジョウバエの進化・集団遺伝学」日本遺伝学会第84回大会 2012年9月

1.7. 日本産タケ・ササ類数種の成立に関する遺伝資源学的研究

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
松田 宗男	医学部生物学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
村松 幹夫	岡山大学	名誉教授	形態的解析
大塚 ちか子	自由学園最高学部 杏林大学医学部	教員 研究生	等電点電気泳動解析
佐藤 玄	杏林大学医学部	講師	PCR 解析

キーワード

①属間雑種 ②稔性 ③アズマネザサ属 ④メダケ属 ⑤一回繁殖型多年草

研究分野

保全生物学

1. 研究目的

イネのゲノム解析の進展によりゲノム情報の適用が近縁のタケ・ササ類に可能になった。タケ類は、開花周期など特異的な形質が多く、詳細な解明が待たれている。さらに、食材、生薬、林業素材、繊維原料、バイオエタノール原料の潜在性など、遺伝資源としての重要性が高い。しかし、種の成立や、生態遺伝学的解析は進んでいない。本研究は、タケ・ササ類を専門とする村松博士の協力により、日本産のタケ・ササ類の分布、開花現象、自然雑種などを形態形質とゲノム解析に依って明らかにすることにある。

2. 研究内容・計画

供試各種が混生または隔離状態で分布する地域において、又、播種実生植物については地域間の開花状況、稈長、葉数、生育密度などの外部形質の調査・測定し比較解析を行う。核遺伝子においては、種属間差異がみられるパーオキシダーゼ同位酵素の等電点電気泳動による集団解析、葉緑体 DNA の PCR 産物における塩基配列の比較解析を行う。供試植物の採集と解析は村松と大塚が、分子レベルの解析は、杏林大学にて行う。野外観察・調査は、神奈川県入生田、奥多摩、名栗地域に加え、自由学園敷地の植生、農場もフィールドとして利用する。

3. 研究成果

タケ蓮の属間交雑親和性は高く、形態が大きく異なる遠縁の属間にも雑種植物が得られる。人工的な交雑雑種植物の研究結果から、自然界にも雑種植物が生育することが判明した。雑種について、外部形態、生理・生態・遺伝育種学的形質について、アズマネザサ、メダケ、チシマザサの属間について調査した。その結果は、1) 属間雑種の種子稔性がごく低く、雑種後代の種子繁殖集団は見られない。2) アズマネザサ属等の雑種1代系統が各地に比較的多く見られるのは、雑種1代系統が開花後枯死することなく、多年草として生存しているからと考えられる。しかし、アズマネザサ属の両親と考えられるササ族とメダケ属がともに1回繁殖型多年草（開花後枯死する植物）であるので、上記の状態が何故生じうるのか今後の研究が必要である。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表

- ① 村松幹夫 日本産タケ蓮植物の育種学的研究 XXXIII. 雑種植物の形質の観察 育種学研究 15 巻, 日本育種学会 第 123 回, 2013

1 8. 四量体 Na⁺/K⁺-ATPase 分子の単離とそのリガンド結合能

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
竹中 均	杏林大・医・生化学	研究教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
田原 義和	杏林大・医・生化学	講師	酵素標品の精製
林 雄太郎	理研・ケミカルバイオロジー 領域・糖鎖構造生物学	客員主管 研究員	四次構造と機能の測定・解析糖鎖の 分析と糖鎖除去処理
山口 芳樹	理研・ケミカルバイオロジー 領域・糖鎖構造生物学	チーム リーダー	四次構造と機能の測定・解析糖鎖の 分析と糖鎖除去処理
谷口 和弥	北大大学院	名誉教授	酵素反応と基質結合の解析

キーワード

① Na⁺/K⁺-ATPase ② 四量体 ③ レクチン親和性クロマトグラフィー ④ 強心配糖体 ⑤ 基質結合

研究分野

生化学

1. 研究目的

当膜タンパク質 (E) は、あらゆる動物の、専ら細胞膜に存在し、ATP 加水分解と共役した機構で、カチオンの電気化学勾配を形成する。それにより、神経興奮、Na 再吸収などの生理機能を遂行している。また、この E は、本態性高血圧症や癌の発症に関与していると報告されている。これらの生理機能や疾病における、E の役割を解明するには、生理的な構造を保持した分子を、精製・単離することが不可欠である。この共同研究の主目的は、当タンパク質の四量体を、迅速かつ簡易に単離する方法を開発・整備することである。

2. 研究内容・計画

ブタ腎組織を直接、またはその膜粗標品を、四次構造が保持された状態で可溶化する。この E が糖タンパク質であることを利用して、レクチン・アフィニティクロマトグラフィーおよびゲルろ過法によって、四量体を単離する。また、二量体および単量体をも単離し、それらを会合させることにより四量体を生成させる。それらのオリゴマー構造体と、放射性基質およびその類似体 (ATP、Rb⁺ など) との結合や、特異的阻害剤 (ウアバイン) との結合をラジオ HPLC で定量する。さらに、ATPase 反応とリガンド結合を解析して、四量体が精製されたことを確認して研究目的を達成する。

3. 研究成果

ブタ腎髄質外層を、非イオン性界面活性剤で可溶化した後、そこから Lectin-Affinity Chromatography によって本 ATPase 分子を精製した。すなわち、本 ATPase 分子が含有する糖鎖と、アガロース樹脂に固定した Lectin 分子を結合させた後、夾雑タンパク質を洗い去り、結合したタンパク質を Lectin のリガンドを含む緩衝液で溶出することにより、Lectin から解離した本 ATPase 標品を得た。得られた精製標品は、サイズ排除クロマトグラフィー (SEC) で、Protomer (P, MW 約 15 万)、Diprotomer (D, 約 30 万) および Tetraprotomer (T, 約 60 万) の 3 種のオリゴマー体に分画された。各オリゴマー体分子のサブユニット組成を、SDS-SEC で測定したところ、P が ($\alpha_1 \beta_1 \gamma_1$)、D が ($\alpha_1 \beta_1 \gamma_2$)₂、T が ($\alpha_1 \beta_1 \gamma_2$)₄ と結論できた。この結論は、当初予想されたものとは異なり、D と T の γ の化学量論は、P におけるその、2 倍であった。また、 γ サブユニットは、オリゴマー体を構成する物のほかに、過剰に細胞膜に存在する結果が示唆された。

これらの結果は、細胞膜上に本 ATPase 分子が、3 種類のオリゴマー体で存在する分子機構を考察する上で、 γ サブユニットの役割の重要性を示唆している。さらに、これら 3 種類のオリゴマー体存在の生理的意義の解明にも、手がかりを与えるものかもしれない。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

なし

(2) 口頭発表

「レクチン親和性クロマトによるブタ腎からの Na^+/K^+ -ATPase 四量体の単離」

林 雄太郎 1、山口芳樹 1、田原義和、竹中均（1、理化学研究所、糖鎖構造生物学チーム）、システム糖鎖グループ Year End Seminar、平成 24 年 12 月 19 日、和光市

19. プロバイオティクスによる下部消化管手術後の感染予防効果の検討

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
小林 敬明	消化器外科教室	助授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
正木 忠彦	消化器一般外科	教授	総括
松岡 弘芳	消化器一般外科	講師	データ処理
朝原 崇	ヤクルト本社中央研究所	主任研究員	便・細菌類の検査

キーワード

①プロバイオティクス ②下部消化管手術 ③ SSI

研究分野

外科感染症

1. 研究目的

下部消化管手術は、他消化管手術よりも術後に創感染をはじめとする SSI (surgical site infection) が高率に発生し、患者の術後 QOL を著しく低下させている。よってプロバイオティクスによる SSI 予防効果を検討することを本研究の目的とし、副次的検査項目としての便の変化（細菌および有機酸など）をヤクルト中央研究所により解析して頂くことが共同研究の目的である。

2. 研究内容・計画

直腸癌手術、もしくは人工肛門閉鎖術予定患者を対象とし、服用有り群、服用無し群の2群に分け、服用有り群患者には手術前7日間、及び手術翌日から7日間乳酸菌飲料（ヤクルト65®）を服用して頂く。術後の SSI 発生率、および便・血液検査の変化を比較検討する。

3. 研究成果

目標症例数70症例に対して、現在登録数は11例、進行中1例である。今後も該当患者の登録数の増加に努める。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

20. 角質水分量および発汗が接触過敏反応に及ぼす影響

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
塩原 哲夫	皮膚科学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
水川 良子	皮膚科学教室	講師	In vivo におけるマウスモデルの作成
小松 由莉江	皮膚科学教室	院生	水分量などの測定 評価
土肥 孝彰	マルホ株式会社	研究員	水分量など評価

キーワード

①アトピー性皮膚炎 ②角質水分量 ③ TEWL ④接触過敏反応

研究分野

皮膚免疫学

1. 研究目的

アトピー性皮膚炎 (AD) では skin barrier の破綻が病態に大きな役割を果たしていることが次々と明らかにされ、遺伝的要因に加え環境要因の重要性が再認識されてきている。我々は以前より発汗には角質水分量 (SSH) を規定する役割があると考え検討を行ってきた。本年度は様々な遺伝子改変マウスを用いて、発汗が SSH を変化させ、接触過敏反応 (contact hypersensitivity: CH) に影響を与えるかを明らかにする。

2. 研究内容・計画

- 1) 各種遺伝子改変マウスの足底に存在する汗腺を形態学的に検討するとともに、発汗の機能を確認する目的で各種免疫組織染色を行う。
- 2) 各種マウスにつき、補綴負荷および湿度負荷による発汗を定量的に測定する。同時に SSH を測定することにより、発汗が SSH に与える影響を明らかにする。次に発汗を促す薬剤 (ピロカルピン) を局注し発汗の量を測定、比較検討する。
- 3) 2) で得られた結果を元に、発汗量と CH の相関性を検討する。

これらの検討により、各種遺伝子が発汗に及ぼす影響や CH と発汗の関係を明らかにすることができると考えている。これらの結果は AD をはじめとする皮膚疾患に還元されうる結果になると予測している。

3. 研究成果

今までの本研究で、湿度環境が角質水分量 (SSH) を変化させ、ハブテンの吸収に影響を及ぼすことで接触過敏反応 (contact hypersensitivity: CH) の程度を変えうることを明らかにした。マウス汗腺は足底のみに存在するため、足底 SSH を通常環境および湿度負荷下で測定し、汗腺のない耳翼 SSH と比較した。マウス種により足底および耳翼の SSH には差が認められ、両者の差から各マウス間で発汗能に差がある可能性が示唆された。また、マウス種により汗の再吸収に関与すると考えられているアクアポリン 5 の発現に差異が確認された。潜在的な発汗能を定量化するために、マウス足底にピロカルピンを局注、SSH を測定した。湿度負荷に比較し、より明確にマウス間で発汗能に差異があることが明らかになった。CH は耳翼での検討と同様の SSH が低いマウスで CH が高い傾向が認められたが、この点に関し発汗との相関性はさらに追加検討が必要と考えられる。また、各マウスの発汗能の差には汗腺周囲や皮下織に存在する肥満細胞が関与している可能性が示唆され、この点に関しても検討を要する。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

- ① 塩原哲夫：汗とアレルギー。アレルギー 61: 371, 2012

- ② 塩原哲夫：【内服ステロイド、その甘い罖】ステロイド内服の予期せぬ結果を予期するために． Visual Dermatol 11: 579, 2012
- ③ 塩原哲夫：【内服ステロイド、その甘い罖】ステロイド内服の予期せぬ結果を予期するために． Visual Dermatol 11: 582-587, 2012
- ④ 水川良子：【内服ステロイド、その甘い罖】湿疹，皮膚炎群に対する使い方，予期せぬ結果とその対策． Visual Dermatol 11: 592-595, 2012.
- ⑤ 塩原哲夫：【ここが聞きたい皮膚科外来での治療の実際】保湿剤の効用． Derma 197: 109-115, 2012
- (2) 口頭発表
- ① 佐藤洋平，牛込悠紀子，土肥孝彰，塩原哲夫：アトピー性皮膚炎における発汗異常．第111回日本皮膚科学会総会，京都，平成24年6月2日．
- ② Sato Y, Mizukawa Y, Doi T, Komatsu Y, Ushigome Y, Shiohara T: Impression mold techniques (IMT) : A useful method for the analysis of sweating responses. 10th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology, Tokyo, Nov.18, 2012.
- ③ Mizukawa Y, Doi T, Komatsu Y, Ushigome Y, Shiohara T: Sweating disturbance as a trigger for lichen planus. 10th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology, Tokyo, Nov.18, 2012.
- ④ Komatsu Y, Sato Y, Ushigome Y, Doi T, Mizukawa Y, Shiohara T: Involvement of sweating disturbance in the pathogenesis of lichen planus and atopic dermatitis. The 37th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Naha, Dec.7-9, 2012.

2.1. 糖尿病に伴う赤血球における *O*-GlcNAc 修飾タンパク質の変化の解析

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
秋元 義弘	解剖学教室	准教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
川上 速人	解剖学教室	教授	研究の立案、指導
遠藤 玉夫	東京都健康長寿医療センター研究所 老化ゲノム機能研究チーム	副所長	研究の立案、指導
戸田 年総	横浜市立大学 先端医科学研究センター	教授	研究の指導
三浦 ゆり	東京都健康長寿医療センター研究所 老化ゲノム機能研究チーム	研究副部長	研究の指導・遂行

キーワード

①糖尿病 ②*O*-GlcNAc ③複合糖質 ④赤血球 ⑤グライコプロテオミクス

研究分野

組織化学

1. 研究目的

これまで我々は、細胞質の *O*-GlcNAc 修飾異常タンパク質の解析を行い、糖尿病に伴い腎臓において細胞骨格タンパク質であるアクチン、チューブリン、ミオシン、アクチニンなどに顕著な *O*-GlcNAc 修飾の変化が生ずることを明らかにしてきた。さらに本研究では、糖尿病により発現変動する赤血球の *O*-GlcNAc 化蛋白質をグライコプロテオミクス法により網羅的に解析し、糖尿病の診断、治療に役立つマーカーとなる蛋白質を明らかにする。

2. 研究内容・計画

糖尿病モデル動物 (GK ラット) から採血後、赤血球を分離し、ソニケーターで破碎し、ヘモグロビン除去する。この蛋白質を 2 次元電気泳動後、*O*-GlcNAc に対するモノクローナル抗体により *O*-GlcNAc の修飾が変化する蛋白質を調べる。その後、MALDI-TOF 質量分析を用いたプロテオーム解析を行う。この際、東京都健康長寿医療センター研究所プロテオミクス共同センターに設置されている機器 (Protean IEF/PSrotean II, PDQest/Molecular Imager FX, Spot Cutter, Xcise, AXIMA-CFR, Ana-Light Bio 200) を使用して、実験を行う。

3. 研究成果

前年度に引き続き、糖尿病モデル動物 (GK ラット) と正常ラット (対照、Wistar ラット) の赤血球を用いて、糖尿病マーカータンパク質を探索するための基礎実験を行った。*O*-GlcNAc 抗体を用いて *O*-GlcNAc 修飾タンパク質を免疫沈降後、2 次元電気泳動にてタンパク質を分離した。ここから 62 個のスポットを切り出し、本学に設置されている LTQ-Orbitrap Velos により質量分析にかけ、*O*-GlcNAc 修飾タンパク質の同定を行った。これまで、28 個のスポットについて同定することができた。現在、残りのスポットの同定を進行中である。また、*O*-GlcNAc 修飾タンパク質を免疫沈降後、糖尿病と正常の検体を蛍光標識 IC3 または IC5 にてラベルし、2 次元電気泳動にてタンパク質を分離し、量的な変動の比較検討を行っている。さらに現在、赤血球には存在しない *O*-GlcNAc 修飾 α -クリスタリンを赤血球試料に添加して、免疫沈降の際の内部標準として使用できるかどうかについての検討を行っている。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

- ① Nejatbakhsh R, Kabir-Salmani M, Dimitriadis E, Hosseini A, Taheripناه R, Sadeghi Y, Akimoto Y, Iwashita M (2012) Subcellular localization of L-selectin ligand in the endometrium implies a novel function for pinopodes in endometrial receptivity. *Reprod Biol Endocrinol* 10:46.
- ② Obinata A, Akimoto Y (2012) Effects of retinoic acid and *Gbx1* on feather-bud formation and epidermal transdifferentiation in chick embryonic cultured dorsal skin. *Dev Dyn* 241: 1405-1412.
- ③ Sekiuchi M, Kudo A, Nakabayashi K, Kanai-Azuma M, Akimoto Y, Kawakami H, Yamada A (2012) Expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases 2 and 1 in the glomeruli of human glomerular diseases: the results of studies using immunofluorescence, in situ hybridization, and immunoelectron microscopy. *Clin Exp Nephrol* 16:863-874.
- ④ Yan K, Ito N, Nakajo A, Kurayama R, Fukuhara D, Nishibori Y, Kudo A, Akimoto Y, Takenaka H (2012) The struggle for energy in podocytes leads to nephrotic syndrome. *Cell Cycle* 11:1504-1511.

(2) 口頭発表

- ① 秋元義弘、三浦ゆり、戸田年総、松原幸枝、Hart GW、遠藤玉夫、川上速人：糖尿病角膜症に伴うタンパク質への糖 (O-GlcNAc) 修飾の変化．日本顕微鏡学会第68回学術講演会つくば、平成24年5月13-16日．
- ② Akimoto Y, Miura Y, Toda T, Wolfert MA, Wells L, Boons G-J, Hart GW, Endo T, Kawakami H: Detection of O-GlcNAcylated proteins by glycoproteomics and *in situ* proximity ligation assay (PLA). ICHC2012: 14th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry (第14回国際組織細胞化学会議) / 第53回日本組織細胞化学会総会, Kyoto, Aug. 26-29, 2012
- ③ Akimoto Y, Miura Y, Toda T, Wolfert MA, Wells L, Boons G-J, Hart GW, Endo T, Kawakami H: O-GlcNAc modification of proteins and diabetes. International Symposium on Glyco-minded Biology of Diseases as a Basis of Pharmaceutical Sciences, Tokyo, Nov 30- Dec 1, 2012
- ④ 秋元義弘、三浦ゆり、戸田年総、福富俊之、Gerald W Hart、遠藤玉夫、川上速人：糖尿病性腎症に伴うタンパク質への糖修飾異常の解析．第118回日本解剖学会総会・全国学術集会、高松、平成25年3月28-30日．

2.2. アリールスルファターゼ遺伝子疾患の分子機構

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
川上 速人	解剖学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
秋元 義弘	解剖学教室	准教授	解剖学, 細胞生物学, 組織細胞化学
赤坂 甲治	東京大学大学院理学系研究科 附属臨海実験所	教授・所長	分子発生学
近藤 真理子	東京大学大学院理学系研究科 附属臨海実験所	准教授	再生生物学
光永・中坪 敬子	広島大学大学院理学研究科 数理分子生命理学専攻分子遺伝 学研究室	助教	分子遺伝学

キーワード

①アリールスルファターゼ ②抗体 ③細胞外基質 ④形態形成 ⑤免疫電顕

研究分野

組織化学

1. 研究目的

ヒト・アリールスルファターゼの抗体を作製し、アリールスルファターゼ遺伝子疾患組織におけるアリールスルファターゼの量的変化と局在の変化を免疫組織化学的方法により解析することにより、アリールスルファターゼの機能と遺伝子疾患の分子機構について解析する。

2. 研究内容・計画

アリールスルファターゼはムコ多糖症をはじめとするさまざまな疾患に伴い、活性量と活性局在が変化することが知られている。しかし、多くの研究の蓄積があるにもかかわらず、機能と生体内の基質がいまだに明らかになっていない。最近、我々のグループは、アリールスルファターゼは酵素としてではなく、細胞外基質として形態形成運動にかかわることを見出した。本研究では、特異抗体を用いてヒト組織におけるアリールスルファターゼを検出することにより、従来は可視化できなかった非酵素型のアリールスルファターゼの局在を検討し、長年不明であったアリールスルファターゼ遺伝子疾患の分子機構および、さまざまな疾患、再生過程におけるアリールスルファターゼの機能の解明を目指す。

3. 研究成果

アリールスルファターゼの欠損はムコ多糖症や異染色性白質変性症などのリソソーム病を引き起こすことが知られている。これまでの我々の研究からウニ胚では大部分のアリールスルファターゼは酵素活性を有さない状態で細胞外に存在することが明らかになっている。また、ラットとマウスの肝臓を用いその局在を免疫組織化学的に検討したところ、アリールスルファターゼ (ArsA, ArsB) はいずれも肝細胞のリソソームのみならず、毛細血管 (類洞) の内皮細胞、肝細胞、クッパー細胞の表面に存在し、ヘパラン硫酸プロテオグリカンやコラーゲン等の細胞外基質と共局在していることが明らかになった。さらに、アリールスルファターゼ欠損モデルラット (VI型ムコ多糖症を発症) を用いて電子顕微鏡観察したところ、血管内皮細胞と軟骨細胞の細胞質に多数の空胞が認められ、おそらく小胞体ストレスによる細胞障害が惹起されている可能性が示唆された。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

なし

(2) 口頭発表

- ① 光永敬子, 秋元義弘, 安井金也, 楠 慎一郎, 山下一郎, 川上速人, 安増茂樹: メダカアリアルスルファターゼ B(ArsB) の免疫組織化学的解析. 日本動物学会第 83 回大会, 大阪, 平成 24 年 9 月 13-15 日.

23. 内在性レクチン、ムチン及び糖転移酵素に関する組織細胞化学的並びに糖鎖工学的研究

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
川上 速人	解剖学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
秋元 義弘	解剖学教室	准教授	解剖学, 細胞生物学, 組織細胞化学
入村 達郎	東京大・薬・生体異物学	教授	生化学, 免疫学, 腫瘍学
東 伸昭	東京大・薬・生体異物学	准教授	生化学, 免疫学, 腫瘍学
早川 芳弘	東京大・薬・生体異物学	特任准教授	生化学, 免疫学, 腫瘍学
伝田 香里	東京大・薬・生体異物学	助教	生化学, 免疫学, 腫瘍学
藤平 陽彦	東京大・薬・生体異物学	大学院生	生化学, 免疫学, 腫瘍学
石井 明奈	東京大・薬・生体異物学	大学院生	生化学, 免疫学, 腫瘍学
田 園	東京大・薬・生体異物学	大学院生	生化学, 免疫学, 腫瘍学

キーワード

①レクチン ②ムチン ③グリコシレーション ④免疫組織化学 ⑤免疫制御

研究分野

組織化学

1. 研究目的

内在性の糖鎖認識分子の組織特異性、組織内局在、炎症病態、組織リモデリングにおける変化等を、マウス、ラット及びヒト組織を材料に組織化学的に解析する。さらに、ムチン型 (*O*-グリコシド型) 糖鎖とそれを認識する分子の組織内局在と病態における変化等についてもマウスやラットを材料に組織化学的に解析する。

2. 研究内容・計画

内在性糖鎖認識分子の研究においては、それらの蛋白質レベル及び mRNA レベルにおいて組織化学的に検出方法を確立し、正常並びに病態モデル動物あるいはヒト組織等を対象に解析する。また *O*-グリコシド型糖鎖とそのリガンド分子に関しては、グリコシレーション部位の動態を明らかにするとともにこれらの糖鎖を強制発現または発現阻害した場合の細胞の変化及び病態モデル動物における変化について解析する。

3. 研究成果

O-グリコシド結合型糖鎖の一種である *O*-GlcNAc 糖鎖とこれを合成する *O*-GlcNAc 転移酵素の機能に関し、糖尿病との関連について検討を行なった。糖尿病モデルラットでは、糖尿病合併症を発症する組織（神経、腎臓、眼など）において、*O*-GlcNAc 修飾異常が顕著に生ずること、さらにプロテオーム解析により、チューブリンなど各種細胞骨格タンパク質に *O*-GlcNAc 修飾異常が生ずることが明らかになった。特に角膜において、抗 *O*-GlcNAc 抗体による免疫沈降によって得られたタンパク質のプロテオーム解析を行なったところ、総タンパク質の約 1~2% のタンパク質に *O*-GlcNAc 修飾が起こっていること、また糖尿病では、多数のタンパク質の *O*-GlcNAc 修飾レベルが上昇することが認められた。さらに腎臓では、糖尿病に伴い顕著に *O*-GlcNAc 化が増加する α -アクチニン 4 に注目して免疫組織化学的に解析したところ、糸球体上皮細胞および刷子縁において *O*-GlcNAc 化アクチニンの発現増量と局在パターンへの乱れが確認された。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

- ① Tian Y, Denda-Nagai K, Kamata-Sakurai M, Nakamori S, Tsukui T, Itoh Y, Okada K, Yi Y, Irimura T: Mucin 21 in esophageal squamous epithelia and carcinomas: analysis with glycoform-specific monoclonal antibodies. *Glycobiology* 22: 1218-1226, 2012.
- ② Napoletano C, Zizzari IG, Rughetti A, Rahimi H, Irimura T, Clausen H, Wandall HH, Belleudi F, Bellati F, Pierelli L, Frati L, Nuti M: Targeting of macrophage galactose-type C-type lectin (MGL) induces DC signaling and activation. *Eur J Immunol* 42: 936-945, 2012.

(2) 口頭発表

- ① Akimoto Y, Miura Y, Toda T, Wolfert MA, Wells L, Boons G-J, Hart GW, Endo T, Kawakami H: Detection of O-GlcNAcylated proteins by glycoproteomics and in situ proximity ligation assay (PLA). 14th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry, Kyoto, Aug. 26-29, 2012.
- ② Akimoto Y, Miura Y, Toda T, Wolfert MA, Wells L, Boons G-J, Hart GW, Endo T, Kawakami H: O-GlcNAc modification of proteins and diabetes. International Symposium on Glyco-minded Biology of Diseases as a Basis of Pharmaceutical Sciences, Tokyo, November 30- December 1, 2012.

2 4. 肺癌患者における抗癌剤効果予測因子の mRNA 発現分布調査

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
呉屋 朝幸	外科（呼吸器・甲状腺）	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
中里 陽子	外科（呼吸器・甲状腺）	助教	研究実施責任者
菅間 博	病理学教室	教授	標本作成・研究指導学

キーワード

①癌 ②化学療法 ③バイオマーカー

研究分野

呼吸器

1. 研究目的

非小細胞肺癌は予後不良悪性腫瘍の1つである。治療効果を向上させ、予後改善のために術前・術後の補助化学療法の効果が認められてきた。本研究では、肺癌患者の10種の抗癌剤感受性関連因子 mRNA の発現をホルマリン固定パラフィン包埋標本より解析し、5-FU 系薬剤を含む化学療法後の予後および臨床病理学的諸因子等の診療情報毎に分布を検討し、個別化治療に関する指針を目的とする。

2. 研究内容・計画

大鵬薬品との共同研究として行う。本研究に同意を得た肺癌患者の切除標本（ホルマリン固定パラフィン包埋標本）より抗癌剤感受性関連因子 mRNA の発現をより解析する。

手術切除組織標本の場合、5 μm厚 x 1枚および10 μm厚 x 4枚。および調査用紙に記載された個人識別情報を除く、診療情報の提供を受ける。

試料より total RNA を抽出し、10種の測定対象遺伝子（TS, DPD, TP, FPGS, GGH, DHFR, ERCC1, Topo1, EGFR, VEGF）の mRNA および対照として β-Actin mRNA の発現量を定量する。

3. 研究成果

大鵬薬品との共同研究として行う。本研究に同意を得た肺癌患者の切除標本（ホルマリン固定パラフィン包埋標本）より抗癌剤感受性関連因子 mRNA の発現をより解析する。

平成24年6月中に試料の作成を終了し、10種の測定対象遺伝子（TS, DPD, TP, FPGS, GGH, DHFR, ERCC1, Topo1, EGFR, VEGF）の mRNA および対照として β-Actin mRNA の発現量を定量し終えた。臨床的な背景と結果の因果関係を検討中である。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

2 5. 糖質ステロイド代替薬の創薬

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
楊 國昌	小児科学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
竹松 弘	京都大学薬学部	准教授	リード化合物評価系の樹立

キーワード

①糖質ステロイド ②創薬 ③リード化合物

研究分野

免疫アレルギー

1. 研究目的

糖質ステロイドは多彩な疾患領域の治療薬の柱として使用されているが、その副作用は甚大である。本研究では、我々が同定した糖質ステロイドにより誘導される新規産物分子 glucocorticoid induced transcript1 (Glcci1) のタンパク機能をもとに、それに構造的類似を示すリード化合物を探索し、そのステロイド様作用を同定するものである。

2. 研究内容・計画

我々は、Glcci1が臨床的な糖質ステロイド薬の抗胸腺T細胞作用を体現することを証明した。さらに、種々の結果から本分子の驚異的数のリン酸化ドメイン数から、多彩な糖質ステロイド薬の薬理作用と副作用は、Glcci1の各リン酸化ドメインのキナーゼ阻害作用で説明可能と考えられた。本研究では、GLCCI1の各リン酸化ドメインのペプチド群が阻害する選択的キナーゼ群を層別化し、候補ペプチド群に類似した低分子化合物を、バーチャルスクリーニング法で割り出すことにより、副作用の少ない、糖質ステロイド薬の代替の疾患特異的創薬を行う。

3. 研究成果

本研究は、我々が同定した糖質ステロイドにより誘導される新規産物分子 glucocorticoid induced transcript1 (Glcci1) のタンパク機能をもとに、糖質ステロイド代替能を示すリード化合物を探索することを目的とした。Glcci1の機能特性は60個以上のリン酸化ドメインの保持であるため、まずリン酸化ドメインを豊富に有する部位の各10merのペプチド8種類を作成し、ERK1、Fyn、PAK1のキナーゼ

能に対する阻害効果を検討した。その結果、ペプチド6はFynとPAK1に対して60%以上の有意な阻害率を示した。また、ペプチド1はPAK1のみに有意な阻害効果を示した。ERK1に対しては全てのペプチドにおいて、阻害効果は見られなかった。Glcci1アミノ酸361-370部位(ペプチド6)のFynとPAK1に対する機能阻害が明らかになったことから、糖質ステロイドの抗腫瘍作用や抗増殖作用は、Glcci1の当部位の機能発現による可能性が浮上してきた。今後、バーチャルスクリーニング法により、FynとPAK1のキナーゼ阻害を同時に発揮する低分子化合物群を割り出す予定である。

また、Glcci1の conditional transgenic mouse を樹立し、条件付けによる糖質ステロイド作用の惹起に成功した。このモデルを用いて、Glcci1のキナーゼ阻害効果の作用候補を、各臓器および各疾患モデルで探索する予定である。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

なし

(2) 口頭発表

- ① 楊 國昌：糖質ステロイド代替薬の創薬．第8回女医腎臓医の会．東京，平成24年9月8日．
- ② 楊 國昌：糖質ステロイド代替薬の創薬．秋田小児腎疾患フォーラム．秋田，平成24年10月19日．

26. かゆみを伝える末梢感覚神経の同定と機能解析

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
八木 淳一	統合生理学教室	准教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
小林 靖	防衛医科大学校 解剖学第二講座	教授	神経細胞の免疫組織学的解析

キーワード

①皮膚感覚 ②搔痒 ③後根神経節ニューロン ④パッチクランプ ⑤起痒物質

研究分野

神経科学

1. 研究目的

様々な疾患に付随して堪え難い「かゆみ」が起こる場合がある。一方、体性感覚情報の受容を司る後根神経節（DRG）ニューロンは、様々な刺激に反応できるよう多種多様に分化しているが、このうち「かゆみ」を伝える DRG ニューロンは未だに同定されていない。本研究は、まず電気生理学的解析から「かゆみ」を伝える末梢感覚神経を同定し、さらに免疫組織学的な解析を合わせて「かゆみ」の受容機構を明らかにすることを目的とする。

2. 研究内容・計画

本研究では、独自に開発した「麻酔下全動物標本によるパッチクランプ法」を用い、ラットの後足にかゆみ誘発物質 SADBE を注入して、かゆみを人工的に誘発した状態で、DRG ニューロンからパッチクランプ記録を行う。まず、かゆみに反応する DRG ニューロンを同定し、かゆみ受容のメカニズムを電気生理学的に解析する。さらに、防衛医科大学校解剖学第二講座小林靖教授との共同研究では、記録した DRG ニューロンに免疫染色を施し、かゆみを感知する受容体の同定を目指す。

3. 研究成果

多様な感覚種を伝える脊髄後根神経節ニューロン（DRG ニューロン）の中で、「かゆみ」を伝える DRG ニューロンは未だに同定されておらず、難治性搔痒を抑える治療法の開発を妨げている。本申請者は「麻酔下全動物標本によるパッチクランプ法」を独自に開発し、かゆみを伝える DRG ニューロンの同定に着手した。初年度は、ラットの DRG ニューロンの記録方法を改良し、かゆみ誘発物質クロロキンをラットの足に注入してかゆみを人工的に誘発させたところ、侵害受容性 DRG ニューロンの一部が興奮することを見出した。今後、かゆみ受容神経の電気生理学的性質詳細に解析し、かゆみ治療のターゲットと成り得るかゆみ関連受容体の発見を目指す。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

27. 自閉性障害患者の syntaxin1A、1B 遺伝子解析と臨床病態との関連性の検討

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
赤川 公朗	細胞生理学	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
林 優子	県立広島大学	教授	臨床診断、患者試料収集
田丸 政男	県立広島大学	教授	患者試料収集
藤原 智徳	杏林大学医学部	准教授	遺伝子調節領域の解析

キーワード

①自閉性障害 ②モノアミン ③シタキシン1A ④遺伝子発現異常

研究分野

神経科学

1. 研究目的

中枢神経系でモノアミン等の遅いシナプス伝達を制御しているシタキシン1A 遺伝子 (sy1A) の欠失により動物に情動行動異常が生じることが知られている。我々は人間のアスペルガー症候群 (ASP) の一部では sy1A、及びそのアイソフォームである sy1B 遺伝子の変異は無いが sy1A の発現量が血球において有意に低いことを見出し、sy1A の発現調節の異常が推測された。本研究はこれを発展させ ASP を含む自閉性障害患者における sy1A 遺伝子の発現異常を詳細に検討して、これがその精神・神経症状の発症に関与する可能性について検討する。

2. 研究内容・計画

インフォームドコンセントを得た広範な自閉性障害患者から末梢血液試料を採取し、白血球分画を得た後、mRNA 及びゲノム DNA を抽出する。この試料の sy1A 遺伝子に関して定量的 PCR 法により mRNA 発現量を検討する。発現異常が推定される試料について遺伝子ゲノム構造配列を読み、bisulfate 法により発現調節領域及びイントロン内の異常メチル化の有無を調べる。また血球内のヒストン脱アセチル化酵素活性や sy1A 遺伝子に関与する既知の遺伝子発現調節因子群の発現量等を調べ、想定される sy1A の発現異常の原因を検討する。これらの結果に基づいて sy1A 遺伝子の発現制御系の異常と自閉性障害の臨床症状との関連を明らかにする。

3. 研究成果

自閉性患者の末梢血液試料を用いて、シタキシン1A (sy1A) mRNA の発現量を定量的 PCR 法により測定した。その結果、コントロール群に比べて患者群における sy1A の発現量は非常にばらつきが多いことが明らかとなった。また sy1A 発現量と服薬状況や様々な臨床症状との相関関係について検討したが、これらの間に明確な相関は見られなかった。器質的脳障害の患者や境界領域の患者、カナー型自閉症患者では sy1A 発現量はコントロール群とほぼ変わりがなかった。しかしアスペルガー症候群 (ASP) で、かつ多動性 (ADHD) がある患者では、sy1A 発現量が有意に高いことが明らかになった。これらの患者群は出産時トラブルも多かった。また ASP 患者は sy1A 発現量が有意に低い患者にも多く、sy1A 発現量が二極化していることがわかった。さらに sy1A 発現量が低い患者には、高機能自閉症患者の多くが含まれ、同時に“こだわり”が強い傾向があることが示唆された。今後、年齢変化との相関や sy1A 発現量に異常がある試料におけるゲノム DNA の発現調節領域およびイントロンの異常メチル化の有無や sy1A 遺伝子に関与する既知の遺伝子発現調節因子群の発現量等を調べ、sy1A 発現異常の原因、並びに sy1A 遺伝子の発現制御系の異常と自閉性障害の臨床症状との関連を明らかにする予定である。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

28. ヒト胎児頭蓋の形成過程：マイクロCT画像による経時的解析

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
松村 讓児	解剖学	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
三川 信之	千葉大学大学院	准教授	CT撮像・画像データ解析
森山 浩志	昭和大学医学部	准教授	CT撮像・画像データ解析
天野 カオリ	杏林大学医学部	講師	CT撮像・画像データ解析

キーワード

①ヒト胎児 ②骨格 ③マイクロCT ④画像解析

研究分野

解剖学

1. 研究目的

杏林大学ならびに昭和大学に所蔵されている胎児標本ならびに胎児頭蓋晒骨標本(約1,000例)を用い、マイクロCT撮影装置によって精細3次元画像データとし、このデータをもとに、ヒト胎児骨格の発生過程における形態学的変化をコンピュータ上における計測を含めた画像解析手法によって追究、発生学研究的基礎資料とする。

2. 研究内容・計画

杏林大学ならびに昭和大学所蔵の胎児標本・胎児頭蓋晒骨標本を、マイクロCT撮影装置を用いて精細画像データとし、ヒト胎児骨格発生過程における経時的形態変化を画像解析する。撮影資料には、胎生3カ月以降の胎児骨格標本を使用する。胎生期には副鼻腔に相当する構造は認められないが、生後の上顎洞形成部位である眼窩下部領域について前後左右径の画像計測を行い、上顎洞の形成過程ならびにその経時的変化を観察する。加えて、既存の成人上顎洞計測データと、胎児眼窩下部領域の計測データを比較検討する。

3. 研究成果

杏林大学医学部・胎児頭蓋晒骨標本についてマイクロCT装置を用いて撮影し、ヒト胎児骨格発生過程における経時的形態変化について画像を基に解析することを目的とし観察を行っている。頭蓋縫合部領域の経時的形態変化観察のためマイクロCT装置に

て撮影後、縫合部領域の凍結試料を作成しEFGF抗体等で免疫染色を行い、観察している。胎生5か月胎児遺体頭蓋部(解剖学教室所蔵研究用試料)をマイクロCT装置にて撮影したところ、未発達のため縫合部領域画像が不鮮明で詳細な形態は確認できなかったが、今後さらに胎齢を上げて観察を継続する。

なお、胎児研究の一部として、胎児軟部組織の正誤組織との比較研究も同時進行で実施している。今回上眼瞼挙筋の観察を行った。5カ月-10カ月胎児の上眼瞼部における挙筋の凍結試料をヘマトキシリン・エオシンにて染色後観察した結果、眼瞼部が完全に閉鎖していると考えられる胎児期において、眼瞼挙筋は未発達ながらも明瞭な骨格筋線維として走行しているのが認められた。また挙筋部周囲には多くの脂肪組織が認められた。本年度もこれらの研究を継続していく。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

29. マイコプラズマ感染症と糖転移酵素発現の検討

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
塩原 哲夫	皮膚科学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
水川 良子	皮膚科学教室	講師	皮膚局在での発現の検討
高橋 良	皮膚科学教室	助教	末梢血を用いた検討
古谷 安希子	協和発酵キリン株式会社	主任 研究員	糖転移酵素抗体作成

キーワード

①マイコプラズマ感染 ②糖転移酵素 ③ホーミング ④制御性 T 細胞

研究分野

免疫学

1. 研究目的

様々な皮膚疾患がマイコプラズマ感染と関連していることを、臨床例の検討から我々は明らかにしてきた。マイコプラズマ感染が引き起こす免疫学的な変化が皮膚症状を誘導すると推察しているが、その要因として制御性 T 細胞 (Treg) をはじめとする各種免疫担当細胞の皮膚へのホーミングレセプターの発現が重要と考えている。そこで本研究では、マイコプラズマ感染が皮膚へのホーミングレセプターの発現を制御する糖転移酵素の発現にどのように作用するかを明らかにする。

2. 研究内容・計画

我々は各種皮膚疾患の末梢血を経時的に採取している。マイコプラズマ感染が関連していると考えられる症例 (抗体価の変動などから) を用いて、Treg の発現とホーミングレセプターやケモカインレセプターの発現と E-selectin 結合能および糖転移酵素の発現を検討する。

3. 研究成果

マイコプラズマ感染症が引き起こす免疫学的な変化が、様々な皮膚疾患の発症および重症化に関与している可能性を考え、その機序を明らかにすることを目的に本研究を行った。本年度はマイコプラズマ感染症により T 細胞が皮膚局所に遊走するために必要なホーミングレセプターの発現の変化を Treg を中心に、急性期の検体を用いて検討を行った。Treg

細胞の頻度は健常人と同程度であったが、CCR6 陽性の Treg 細胞がマイコプラズマ感染症患者検体では減少している傾向が確認された。Treg 細胞の機能が低下している可能性も考えられるため、今後は細胞増殖を抑制する機能を検討する予定にしている。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

牛込悠紀子, 水川良子, 塩原哲夫: マイコプラズマ感染の関与が考えられた皮膚型結節性多発動脈炎 当教室症例の検討. 臨皮 66: 955-959, 2012.

(2) 口頭発表

倉田麻衣子, 平原和久, 五味方樹, 狩野葉子, 塩原哲夫: 粘膜症状が強く認められたマイコプラズマ感染による Stevens- Johnson 症候群 (SJS) の 1 例. 日本皮膚科学会, 第 847 回東京地方会 (城西地区), 東京, 平成 25 年 1 月 19 日.

30. 重症薬疹におけるヘルペスウィルスの関与の解明

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
塩原 哲夫	皮膚科学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
小原 道法	東京都医学総合研究所	室長	In-situ PCR , PCR 検討
水川 良子	皮膚科学教室	講師	In-situ PCR , 免疫組織染色などによる検討

キーワード

①ヘルペスウィルス ②再活性化 ③薬剤アレルギー

研究分野

皮膚免疫学

1. 研究目的

我々は以前より、抗痙攣剤などによって生じる重症薬疹（薬剤過敏症症候群：DIHS）ではその発症に6型ヘルペスウィルス（HHV-6）の再活性化が関与していることを明らかにしてきた。さらにDIHSでは経過中にHHV-6以外のヘルペスウィルスが連続的に再活性化し、様々な病態を形成している。本研究では、同じ重症薬疹であるStevens-Johnson症候群（SJS）や中毒性表皮壊死症（TEN）においても、DIHS同様に様々なヘルペスウィルスの再活性化が病態に関与している可能性を考え、ウィルスの再活性化と各種症状や重症度、予後との関連を明らかにしたいと考えている。

2. 研究内容・計画

我々はDIHSはもちろんのこと、SJSおよびTENの末梢血を経時的に採取している。

ヘルペスウィルスの再活性化が関与していると考えられる症状や検査データの変化が見られたタイミングでの検体を用いて、各種ヘルペスウィルスDNAの検出やサイトカインの変動を経時的に検討する。これにより、症状や検査データの変化とウィルス再活性化の時期を明らかにすることができる。さらに、薬疹によりウィルス再活性化の種類やポイントに特徴があるかについても検討を加える。これにより、SJS/TENでのヘルペスウィルス再活性化の関与を明らかにするとともに、それらがSJS/TENの病態にどのような影響を与えているかを明らかにする。

3. 研究成果

本年度は、サイトメガロウィルス（CMV）の再活性化に注目し検討した。CMVはDIHSでは経過中に再活性化し抗原血症を生じることを我々は報告し、DIHSの予後に重要な役割を果たすことが知られている。当初はSJS/TENではCMVの再活性化は生じないという予測をたてていたが、血中抗原の検出、血清抗体価の変動などの検討の結果、SJS/TEN症例でも経過中にCMVが再活性化することが明らかになった。DIHSではステロイド未使用群でもCMVの再活性化が確認されたが、SJS/TENは全例がステロイドを使用しており、病態により再活性化の機序が異なる可能性が示唆された。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

- ① Kano Y, Horie C, Inaoka M, Ishida T, Mizukawa Y & Shiohara T: Herpes Zoster in Patients with Drug-induced Hypersensitivity Syndrome/DRESS, Acta Derm Venereol 92: 206-207, 2012.
- ② 石田正: 様々な皮膚疾患におけるウィルス再活性化の読み方. 日皮会誌 122: 3409-3411, 2012.
- ③ 稲岡峰幸, 狩野葉子, 塩原哲夫: 【サルコイドーシス 2013】フェニトインによる薬疹後に帯状疱疹を生じ、サルコイドーシスを続発した例. 皮膚診療 35: 35-38, 2013.

(2) 口頭発表

- ① 石田正：様々な皮膚疾患におけるウイルス再活性化の読み方．第111回日本皮膚科学会総会，京都，平成24年6月2日．
- ② 何川宇啓，福田知雄，佐藤洋平，塩原哲夫：Coxsackie virus (CV) の関与が疑われた Stevens-Johnson Syndrome (SJS) の1例．日本皮膚科学会 第842回東京地方会（城西地区），東京，平成24年6月16日．
- ③ 平原和久，小松由莉江，石田正，塩原哲夫：治療開始早期にサイトメガロウイルスが再活性化した DIHS の1例．日本皮膚科学会 第844回東京地方会（城西地区），東京，平成24年9月8日．

3 1. 肺高血圧症における代謝・炎症解析

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
佐藤 徹	内科学（Ⅱ）	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
柳澤 亮爾	内科学（Ⅱ）	医員	解析、統計学的処理
竹鼻 健司	味の素製薬株式会社	主任研究員	解析
村松 孝彦	味の素株式会社	研究員	解析
今泉 明	味の素株式会社	研究員	解析

キーワード

①肺高血圧症 ②代謝 ③炎症 ④アミノ酸

研究分野

肺高血圧症

1. 研究目的

本研究は肺高血圧症に対してアミノ酸分析等の代謝解析を行い、肺血管リモデリングや低酸素環境での代謝システムを解明することを目的とする。また、得られた知見により、新規治療薬の開発や疾患バイオマーカーの発見へつなげることも目的とする。

2. 研究内容・計画

心臓カテーテル検査時、血液検体（血漿・血清）を採取し、遠心分離後、 -80°C の冷凍庫へ保存する。また、必要に応じて保存血液検体より、追加検査を行う。

3. 研究成果

205例より採血してアミノ酸解析を施行した。味の素製薬株式会社研究員は解析結果を分類し、異常所見の検出を行った。柳澤は各症例の臨床所見に関する data base を構築した。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

3 2. 放射線被ばくや放射性核種による汚染を伴う外傷・熱傷の基礎診断と治療研究

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
山口 芳裕	救急医学	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
宮内 洋	救急医学	助教	情報の収集、基礎研究
山田 賢治	救急医学	准教授	情報の収集、基礎研究
田嶋 克史	緊急被ばく医療研究センター	被ばく医療部長	情報の収集、基礎研究

キーワード

①緊急被ばく医療 ②放射線障害 ③放射線障害の治療

研究分野

緊急被ばく医療

1. 研究目的

「放射線被ばくや放射性核種による汚染を伴う外傷・熱傷の診断と治療のための基礎診断と治療研究」を共同研究課題とし、「放射線障害の高度な治療法の確立」を研究目的とする。

2. 研究内容・計画

通常の医療機関で経験することの少ない多発外傷や広範囲熱傷などとの比較、特に皮膚障害の実際の症例との比較や重症の各臓器不全の治療との比較を基盤に、放射線障害の治療法についての高度化にむけた、より多くの情報収集と基礎的研究を行う。

3. 研究成果

研究代表者は、平成 24 年度に第 38 回日本熱傷学会総会の学会長を務め、この機に「放射線障害の高度な治療法の確立」に向けて、損傷皮膚への幹細胞移植治療の臨床応用を視野に入れ、この分野の先進研究機関に所属する他の研究者を特別講演に招聘して学術的交流を図り、多くの情報収集を行った。共同研究者は、平成 24 年度、通常の医療機関で経験することの少ない重症多発外傷 (Max AIS が 3 以上又は緊急手術施行例) 97 例や、重症熱傷 (Artz の基準に基づく) 21 例、重症敗血症 (感染性 SIRS で臓器不全、組織低灌流又は低血圧を呈する例) 66 例、その他の重症例の集中治療を通じて、放射線障害の治療法についての高度化にむけた、多くの情報収集を行った。広範囲熱傷における各種創傷被覆材の適

応について、創部 (植皮部、採皮部) の陰圧閉鎖療法の有用性について、また手熱傷の有効な治療法について、それぞれ独自に検討を行った。特にⅢ度 85% 広範囲熱傷の救命例 (平成 25 年度第 39 回熱傷学会にて報告予定) では、高度で広範な皮膚障害に対する実際の治療を通じて、より多くの情報収集を行うことが出来た。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

3.3. 染色体異常のある子どもの保育—心疾患の影響—

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
赤木 美智男	医学教育学	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
高野 貴子	東京家政大学	教授	研究責任者
高木 晴良	帝京大学	講師	研究協力者

キーワード

①染色体異常 ②ダウン症候群 ③先天性心疾患 ④心臓手術

研究分野

小児科

1. 研究目的

本研究は平成23～27年度の科学研究費（基盤研究一般C課題番号23500893）を受けて行う研究「染色体異常のある子どもの保育—心疾患の影響—、研究代表者東京家政大学高野貴子」の一環としての調査である。染色体異常児の心疾患の合併（種類、重症度）、治療、転帰、死亡等に関して、大学付属病院の小児循環器専門医にアンケート調査を行うため、本学との共同研究が必要である。同様に帝京大学付属病院との共同研究も実施する。

2. 研究内容・計画

1. 研究協力の得られる小児循環器専門医の所属する大学付属病院の倫理委員会に本研究の申請を行い、カルテ情報閲覧の許可を得る。
2. 小児循環器専門医に調査票を郵送し、記入後、返送によるアンケート調査を行う。
3. 調査票の結果の統計解析を行う。
4. 合併する心疾患の種類、重症度や治療方法の予後に与える影響を分析し、公表する。

研究の実施期間は本学共同研究規定では原則3年間であるが、科学研究費（基盤研究一般C課題番号23500893）は平成23～27年度の5年間が予定されているため、上記研究期間として計画している。

3. 研究成果

杏林大学医学部付属病院の188名（男88、女100人）のダウン症候群患者のデータ解析を完了した。先天性心疾患を合併している男は43人（49%）、女は58人（59%）であり、有意な性差は認められな

かった。また、心臓手術を受けた男25人（28%）、女36人（36%）で、性別により重症度の割合にも有意差はなかった。次いで帝京大学医学部附属病院では42名（男18、女24人）のダウン症候群患者のデータ解析を行った。先天性心疾患を合併している男は8人（33%）、女は9人（50%）であり、有意な性差は認められなかったが、心臓手術を受けた割合は男0人、女5人（28%）で、女の方が重症である割合が有意に高かった（ $p=0.044$ ）

これまでに解析が終了した全症例で見ると、ダウン症候群患者608人（男322、女286人）のうち、先天性心疾患を合併している男は140人（43%）、女は156人（55%）であり、女が有意に多かった（ $p=0.006$ ）。さらに、心臓手術を受けた者は男66人（21%）、女92人（32%）で、女に心臓手術が必要となるような重症患者の多いことが示唆された（ $p=0.005$ ）。平成25年度はこれに加えて東京大学医学部付属病院にもデータの集計を依頼し、現在データ整理中である。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

3 4. 悪性脳腫瘍に対する分子標的治療の開発に向けた分子病理学的研究

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
永根 基雄	脳神経外科	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
穴戸原 由紀子	病理学	講師	腫瘍病理学
菅間 博	病理学	教授	腫瘍病理学
新田 勇介	脳神経外科	大学院生	悪性脳腫瘍の治療と解析

キーワード

①悪性脳腫瘍 ②分子標的治療 ③遺伝子異常 ④遺伝子発現異常 ⑤免疫組織化学

研究分野

脳腫瘍学

1. 研究目的

現在の標準治療法では治療が未だ見込めない原発性悪性脳腫瘍、特に神経膠腫（膠芽腫など）や悪性リンパ腫に対する新規治療法を開発することを目的として、担腫瘍動物モデルを用いて、腫瘍特異的な遺伝子異常に着目し、その分子病理学的研究を行う。

2. 研究内容・計画

神経膠腫をはじめとした悪性脳腫瘍には、腫瘍型や悪性度に特異的な遺伝子異常が高頻度で認められることが近年の分子遺伝子学の発展に伴い明らかになってきた。それらの遺伝子異常は正常細胞では認められないことから、新たな腫瘍特異的な分子標的治療への発展が期待されている。前臨床研究として、より臨床に近い担腫瘍動物モデルを用いた研究を行う。具体的には、主にマウス脳腫瘍モデルを対象として、腫瘍特異的な遺伝子異常に着目した治療を行い、腫瘍の組織標本を作製し、免疫組織化学染色等を行い、治療効果判定ならびに感受性規定因子等について分子病理学的に解析する。

主要な研究補助者：清水、鈴木（脳神経外科）、海野（病理学）

3. 研究成果

今回我々は悪性神経膠腫で高頻度に認められるEGFR異常を標的とする新規抗EGFRモノクローナル抗体 nimotuzumab (Nimo) による治療効果とその規定因子につき、担腫瘍動物モデルを用い解析した。

Nimo 治療により神経膠腫細胞のEGFR、特に変異型EGFRvIIIのリン酸化が抑制され、膠芽腫の標準治療薬であるテモゾロミド (TMZ) と Nimo の併用療法により、EGFRvIII 高発現神経膠腫腫瘍の増殖がマウスモデルで相乗的に抑制された。TMZ/Nimo 併用療法により、腫瘍細胞の増殖能・血管新生能が抑制され、細胞死誘導が亢進した。治療後再増大した腫瘍ではTMZ感受性関連因子である mismatch repair (MMR) 機構のMSH6, MLH1の発現が減少しており、治療耐性の一因となることが示唆された。以上より、本共同研究は新規分子標的治療の分子機序の解明に有用であると考えられる。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

- ① Nagane M, Nitta Y, Shimizu S, Shishido-Hara Y, Shiokawa Y. Combination treatment with the anti-EGFR monoclonal antibody, nimotuzumab, and temozolomide causes synergistic growth suppression of mutant EGFR expressing glioma xenografts. Proceedings of 104th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research 54 (April).nr 5473, 2013

- ② Nitta Y, Shimizu S, Shishido-Hara Y, Shiokawa Y, Nagane M. Synergistic growth suppression of mutant epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing glioma xenograft by combination of temozolomide and anti-EGFR monoclonal antibody nimotuzumab. *Neuro-Oncology* 14 Supplement 6: vi27, 2012
 - ③ 永根基雄：神経膠腫の遺伝子異常とバイオマーカー. *BRAIN and NERVE* 64 (5): 537-548, 2012
 - ④ 永根基雄．脳腫瘍の治療 化学療法. In 癌診療指針のための病理診断プラクティス 脳腫瘍. 青笹克之, 中里洋一 (編), 中山書店, 東京. Pp 75-85, 2012
- (2) 口頭発表
- ① Nitta Y, Shimizu S, ShishidoHara Y, Shiokawa Y, Nagane M: Synergistic growth suppression of mutant EGFR expressing glioma xenograft by combination of temozolomide and anti-EGFR monoclonal antibody nimotuzumab. 17th Annual Meeting of the Society for Neuro-Oncology. Washington D. C., U. S. A, 2012. 11. 15-18
 - ② 新田勇介, 永根基雄, 清水早紀, 宮崎寛, 原由紀子, 塩川芳昭: Temozolomide と抗 EGFR モノクローナル抗体 nimotuzumab の併用療法に夜変異体 EGFR 発現グリオーマ腫瘍の相乗的抗腫瘍効果と耐性機序. 第 71 回日本脳神経外科学会総会, 大阪, 2012. 10. 18
 - ③ 新田勇介, 永根基雄, 清水早紀, 宮崎寛, 原由紀子, 塩川芳昭: Temozolomide と抗 EGFR モノクローナル抗体 nimotuzumab の併用療法に夜変異体 EGFR 発現グリオーマ腫瘍の相乗的抗腫瘍効果と耐性機序. 第 30 回日本脳腫瘍学会, 広島, 2012. 11. 25-27
 - ④ 永根基雄. Low grade glioma の遺伝子異常と治療. 第 30 回 日本脳腫瘍病理学会, 名古屋, 2012. 5. 25

3.5. 透析液を用いた藻類バイオマスの生産・利用に関する研究

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
福岡 利仁	内科学（I）	学内講師	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
渡邊 信	筑波大学生命環境科学研究科	教授	研究全般にわたる指導
米澤 夏岐	筑波大学生命環境科学研究科	研究生	藻類の培養と結果の解析

キーワード

①腹膜透析 ②血液透析 ③代替エネルギー ④藻類 ⑤バイオマス

研究分野

医学生物学

1. 研究目的

当院で得られた腹膜透析・血液透析の排液によって、藻類バイオマスを用いて燃料・医薬品その他の有益な化学物質を抽出することをこころみる研究である。当院では藻類を培養する技術・施設がないため、共同で研究を行う。

2. 研究内容・計画

当院に通院中の腹膜透析、血液透析患者より得られた排液を、筑波大学生命環境科学研究科の藻類・エネルギー拠点に搬送し、藻類の培養・バイオマスの生産に供していただく。腹膜透析液の送料と成分の分析は当院で負担し、藻類の生育、バイオマスによる化学物質の抽出にかかる費用は筑波大学で負担する。毎月通信による情報交換を行い、2か月に1回程度カンファレンスを行う。

3. 研究成果



当院で得られた腹膜透析・血液透析の排液によって、藻類バイオマスを用いて燃料・医薬品その他の有益な化学物質を抽出することをこころみた。当院では藻類を培養する技術・施設がないため、本年は共同研究先のつくば大学の生物学教室にて種々の藻類の培養を行い、培養に適した藻類の選別と適正培養条件について検討を行った。

こうした検討の結果、左に示すようにミドリムシにおいて、腹膜透析液が培地としてかなり有望であることが判明した。同様の条件でボツリオコッカス、オーランチオキトリウム等種々の藻類で条件検討を行った。更に、当院で腹膜透析液の成分分析を行い、培養前後の成分の変化について詳細な検討を行った。条件検討のための実験は、つくば大学生物学部の大学院生が担当し、結果の詳細をまとめて昨年度修士課程を修了している。また、本研究の成果は”透析排水を培地として使用する藻類の培養方法”として、現在特許出願中である。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

3.6. 呼気ガス分析装置を用いた慢性腎臓病 CKD 症例のエネルギー代謝に関する研究

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
福岡 利仁	内科学 (I)	学内講師	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
伊藤 挙	国士舘大学体育学部	教授	研究全般にわたる指導
永吉 英記	国士舘大学体育学部	講師	呼気ガス分析測定と結果の解析
吉岡 耕一	国士舘大学体育学部	講師	呼気ガス分析測定と結果の解析
窪山 泉	国士舘大学体育学部	講師	呼気ガス分析測定と結果の解析
牧 亮	国士舘大学体育学部	講師	呼気ガス分析測定と結果の解析
山口 嘉和	国士舘大学体育学部	講師	呼気ガス分析測定と結果の解析

キーワード

①慢性腎臓病 (CKD) ②栄養 ③呼気ガス分析 ④血液透析 ⑤エネルギー代謝

研究分野

医学生物学

1. 研究目的

当院の腎臓内科に通院中の患者さんに対し、呼気ガス分析で代謝測定を行うが、当院に呼気ガス分析装置を有しておらず、使用経験もない。共同研究先の国士舘大学体育学部は、運動生理の専門であり、呼気ガス分析装置と測定ノウハウをもっており、測定機器の借り入れと、実際の測定部分を依頼し、結果の解析は共同でおこなうこととした。

2. 研究内容・計画

当院に通院中の保存期 CKD の症例および血液透析中の CKD 症例に対して、国士舘大学体育学部より借り受けた、呼気ガス分析装置を用いて、エネルギー代謝を測定する。装置の調整・運搬・実際の測定業務は、当科の医員と研究代表者、国士舘大学体育学部講師が行い、消耗品にかかる費用については、国士舘大学の研究費を用いて補填する。得られたデータの解析については、国士舘大学の共同研究者と当院の研究者で行う。

3. 研究成果

正式な測定条件決定のためのプレマリーな検討を行った。これまでに糖尿病性腎症の保存期症例 1 例、CGN 症例 3 例 (CKDG4)、血液透析症例 2 例、ネフローゼ症候群 2 例の測定を行った。現在、結果解析中である。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

3 7. 慢性腎臓病のエピジェネティック異常の解明

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
櫻井 裕之	薬理学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
丸茂 丈史	東大先端研	特任講師	メチル化の解析

キーワード

①エピジェネティクス ②慢性腎臓病 ③糖尿病性腎症

研究分野

腎臓病学

1. 研究目的

慢性腎臓病は根本的な治療がなく、進行して腎不全、透析に至ると、患者の苦痛、社会的負担の面で大きな問題となっている。研究代表者は、慢性腎臓病の成因、増悪にエピジェネティックな要因が働いており、これを明らかにすることが、新規腎臓病治療薬の開発につながると考えている。本研究では、慢性腎臓病モデル動物のエピジェネティック異常の解析を行うことを目的とする。

2. 研究内容・計画

慢性腎臓病での腎臓エピジェネティック異常を各種腎障害モデルで解析する。アルブミン尿や腎臓の組織学的変化に伴ってエピジェネティック異常が生じるかどうか、経時的に検討する。DNAメチル化は、COBRA法、バイサルファイトシークエンス法などを用いて解析し、ヒストン修飾はChIP法にて明らかにする。

3. 研究成果

慢性腎臓病での腎臓エピジェネティック異常を糖尿病マウスモデルで解析した。腎臓の組織学的変化に伴ってエピジェネティック異常が生じるかどうか、経時的に検討した。さまざまな腎障害初期に変化する遺伝子を検討した結果、腎臓でのSOD1などの変化候補遺伝子が得られた。腎臓構成細胞をセルソーターを用いて分取し、DNAメチル化を解析したところ、細胞種特異的な変化が認められた。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

③保健学部

38. *Chlamydomytila pneumoniae* 感染症診断イムノクロマトキットの開発

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
坂内 久一	臨床検査学	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
菰田 照子	保健学部臨床検査学	講師	患者咽頭・鼻咽腔スワブからの <i>C. pneumoniae</i> の分離
松山 健二	旭化成(株)新事業本部研究開発センター	主席研究員	測定系構築および製品化に向けた各種事項の統括
前花 浩志	旭化成(株)新事業本部研究開発センター	研究員	製品化までの基礎的検討
鈴木 翔	旭化成(株)新事業本部研究開発センター	研究員	製品化までの基礎的検討
菅田 三加	旭化成(株)新事業本部研究開発センター	研究員	製品化までの基礎的検討

キーワード

① *Chlamydomytila pneumoniae* の検出と同定 ② イムノクロマト法 ③ POCT

研究分野

臨床検査

1. 研究目的

肺炎クラミジア (*C. pneumoniae*) は偏性細胞内寄生体で小児期～学童期に 60%以上が感染する比較的ありふれた病原体である。しかし、乳幼児においては肺炎、気管支炎、喘息の増悪因子として知られ、また後期高齢者においては肺炎を発症し重症化する。診断には in-house PCR 法も用いられているが、一般的ではない。

本研究は旭化成により開発されたリコンビナント抗体を用い、POCT に供するためのイムノクロマト法を製品化することを目的とする。

2. 研究内容・計画

遺伝子クローニング L7/L12 タンパクを抗原 (旭化成(株)特許取得)として、マウス IgG 免疫モノクローナル抗体を作成し、これをイムノクロマトキットに搭載し菌体の検出を行う。

平成 23 年度はクロマトキット構築のため臨床的検討に先立ち、共同研究者の鈴木 翔、菅田三加の 2 氏に細胞培養法、菌株の取り扱い、培養や精製法の技術提供を行ってきた。

平成 24 年度は更に感度の検討 (菌体は何個あれば検出できるか、ニトロセルロース膜の製品間による違いはあるか) を行いさらなる検出率アップを図る。

また、疑似検体を用いて菌体の検出を試み、問題点とそれらの解決策を検討する。さらに患者検体による性能検証を目的とした臨床研究を開始し、同検体からの肺炎クラミジアの分離培養を行なう予定である。

3. 研究成果

標準株を用いた培養細胞上での封入体数と PCR 法の陽性率の比較が行われ、キットの感度の検討を終え、キットの概要が出来上がった。

これまでに臨床検体 39 例の培養 (3 代の盲継代) が終了し、Real-time PCR 法で 1 例が陽性と判定されたが、キット及び培養とも陰性であった。なお、検体は太田記念病院小児科 (群馬県太田市)、倉敷中央病院呼吸器内科 (倉敷市)、若葉こどもクリニック (埼玉県) など小児科を中心としたスワブ検体であった。さらに検体提供施設を増やし広域から検体を集め分離を行う予定である。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

3.9. 重度心身障害児の治療的乗馬に用いる座位保持装置付き鞍の開発

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
森田 千晶	保健学部作業療法学科運動障害作業療法学研究室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
望月 秀樹	保健学部作業療法学科運動障害作業療法学研究室 麻布大学獣医学部	准教授	対象児の機能評価、騎乗姿勢評価
太田 光明	麻布大学獣医学部動物応用科学科介在動物学研究室	教授	測定系構築および製品化に向けた各種事項の統括
要 武明	相模原市役所 南こども家庭相談課	理学療法士	対象時の機能評価、騎乗姿勢評価
松田 靖史	川村義肢(株) 大阪大学大学院工学研究所	同上	ハードの開発、試作機製作

キーワード

①治療的乗馬 ②座位保持装置 ③重度心身障害児

研究分野

福祉機器・装具の開発

1. 研究目的

欧米諸国では作業療法士、理学療法士が治療的乗馬に関わっており、近年、我が国でも関心が高まっている。対象は一般的に重度心身障害児が主で、そのほとんどが自力での座位保持が困難な脳性麻痺児である。実際の騎乗時にはサイドウォーカーとして馬の両脇から2名のセラピストが支えることで安全かつ望ましい座位姿勢を保つ。この時に座位を保持しつつ、治療的なハンドリングを同時に行うが、側湾や異常筋緊張のあるケースではハンドリングのみでは十分にコントロールすることが難しい。また、治療的乗馬1セッションは馬の疲労を考慮して概ね20分で行われるが、この間、セラピストは動く馬の背にいる児を支え続けることになり、身体的に負担が大きい。これらのことを解決するために、鞍に座位保持機能をもたせることが必要と考えた。今回は様々な障害像に対応できる座位保持装置付きの鞍を開発することを目的とする。

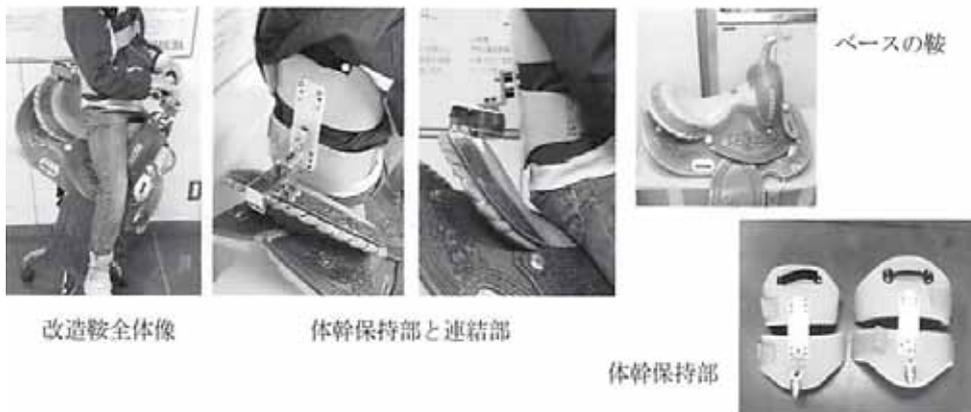
2. 研究内容・計画

(内容) 麻布大学獣医学部動物応用科学科介在動物学研究室の協力の下で行われている、心身障害児を対象とした乗馬会の参加児に対して、それぞれの障害に合わせることでできる座位保持装置アタッチメント(体幹、骨盤、大腿、持ち手)の開発をする。

(計画) 4月から7月、毎月4～5回行われる乗馬会において、参加した児の乗馬時の座位能力および姿勢、筋緊張の状態、股関節可動域の評価とサイドウォーカー役のセラピストのハンドリングの評価および心拍・呼吸の観察から、各児、各障害、身体各部位ごとに必要なサポートを抽出しベースとなる市販の鞍(ウェスタン鞍の使用を予定)へのアタッチメントの設計を行う。8月の暑さによる乗馬会休止期間中に試作機の製作。10月の乗馬会再開後に試作機を利用した試乗と問題点抽出、および修正を行い、3月に試作1号機の完成予定。

3. 研究成果

平成 24 年度は用具の基本的設定を対象被検児の障害像と座位保持に求める機能を考察し、プロトタイプの基本設計を行い、購入済みの鞍を改造し、体幹保持部との連結部製作をした。



4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

4 0. LC-MS/MS による免疫抑制剤の定量法の開発

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
石井 和夫	保健学部 臨床薬理学	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
細田 香織	保健学部臨床薬理学	助教	LC-MS/MS によるタクロリムスの定量法の開発
古田 隆	東京薬科大学薬学部 医療薬学科臨床薬学	教授	LC-MS/MS によるシクロスポリンの定量法の開発
柴崎 浩美	東京薬科大学薬学部 医療薬学科臨床薬学	准教授	LC-MS/MS によるシクロスポリンの定量法の開発
横川 彰朋	東京薬科大学薬学部 医療薬学科臨床薬学	助教	LC-MS/MS によるタクロリムスの定量法の開発

キーワード

① LC-MS/MS ② 免疫抑制剤 ③ 体内動態解析 ④ バイオマーカー

研究分野

臨床薬理学

1. 研究目的

シクロスポリンやタクロリムスなどの免疫抑制剤は、自己免疫疾患患者や移植後の拒絶反応を抑制する目的で使用されている。しかし、これらの薬物の有効治療領域は極めて狭い上に、吸収過程を含む薬物動態に大きな個人差が認められるため、一人ひとりに適した安全で有効な個別化投与法の確立が求められている。本研究では、免疫抑制剤の個別化投与法のバイオマーカーとして、MDR1 遺伝子多型や代謝酵素 CYP3A フェノタイピングの可能性を明らかにすることを旨とし、体内動態解析に必要となる LC-MS/MS による血漿中シクロスポリンやタクロリムスの定量法を開発することを目的とする。

2. 研究内容・計画

免疫抑制剤の体内動態を正確に解析するためには、低濃度までの正確な血中濃度測定が必要となる。特に免疫抑制剤では全血中の濃度が測定されることから、適切な抽出法、精度および感度の良い分離分析法の確立が必須となる。

- 1) LC 分析カラム、移動相および内標準物質の選択：ODS カラムを用い、移動相はメタノールと酢酸アンモニウムを主体としたグラジエントモードとし、全血中濃度を感度・精度よく測定するための至適条件を検討する。
- 2) MS/MS 分析の至適条件の検討：マスマスペクトル分析にはポジティブイオンモード

を、測定モードにはMRMモードを用いて、最適なプレカーサーイオン、プロダクトイオンが得られる条件を確立する。

3. 研究成果

シクロスポリンやタクロリムスなどの免疫抑制剤は、自己免疫疾患患者や移植後の拒絶反応を抑制する目的で使用されている。しかし、これらの薬物の有効治療領域は極めて狭い上に、吸収過程を含む薬物動態に大きな個人差が認められるため、一人ひとりに適した安全で有効な個別化投与法の確立が求められている。本研究では、免疫抑制剤の個別化投与法のバイオマーカーとして、MDR1 遺伝子多型や代謝酵素 CYP3A フェノタイピングの可能性を明らかにすることを旨とし、体内動態解析に必要となる LC-MS/MS による血漿中シクロスポリンやタクロリムスの定量法を開発することを目的とした。本年度は、LC 分析カラム、移動相および内標準物質の選択を中心に検討した。カラムには汎用性の高い ODS カラムを選択し、移動相はメタノールと酢酸アンモニウムを主体としたグラジエントモードとし、全血中濃度を感度・精度よく測定するための至適条件を検討した。より高感度かつ精度の高い分析を可能にするため、MS/MS 分析の至適条件についても現在検討中である。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

4 1. 細菌感染合併が季節性インフルエンザの重症化に及ぼす影響に関する検討

研究代表者

氏名	所属	研究分野
小林 治	保健学部	総括

共同研究者

氏名	所属	研究分野
松田 剛明	医学部救急医学	臨床データ解析
野村 英樹	医学部総合医療学	臨床データ解析
神谷 茂	医学部感染症学	ウイルス解析

キーワード

① seasonable influenza ② milliplex ③ prospective study

研究分野

感染症学

1. 研究目的

インフルエンザは冬季に流行するが、その罹患率は小児などの若年層に高いものの、重症化率や死亡率は高齢者に高い事が知られている。季節性インフルエンザの重症化要因には、糖尿病や腎疾患、慢性閉塞性肺疾患などの基礎疾患がある事に加え、細菌感染の合併が知られている。本研究は、インフルエンザ患者に合併した感染症が、症状、身体および検査所見、呼吸障害などに及ぼす影響について検討する。

2. 研究内容・計画

- 1) 対象は、研究期間内に発症から7日以内の上気道・下気道症状で受診し、鼻咽頭粘膜ぬぐい液のインフルエンザ抗原迅速検査が陽性となった者のうち、文書で同意が得られた者。
- 2) 症状出現から来院までの時間、来院時の咳、息切れ、咽頭痛、鼻症状、頭痛、筋肉痛、発汗の8項目の有無や程度について聴取し、受診時の体温、呼吸数、SpO₂値を記録する。
- 3) 息切れの訴えがある者、室内気でSpO₂ 96%以下の者、および希望する者は、胸部単純X線検査を行う。
- 4) 咽頭ぬぐい液を採取し、マルチプレックスアッセイにて解析する。

3. 研究成果

2012年11月1日から2013年3月31日までの期間に高熱を主訴として当院を受診された成人を対象とした。得られた鼻腔ぬぐい液検体から核酸を溶出し、RVP FASTキットとLuminex 200 systemを用いて8種のウイルスを検出を行った。

【成績】263例中インフルエンザウイルス149例(H1pdm09、H1、Bが1例ずつ、H3、が121例)、RSVが5例、コロナウイルス33例(229E 0例、HKU 1例、NL63 31例うち18例がH3と共に検出)、エンテロウイルス7例(H1が1例、H3が3例、コロナNL63が1例共に検出)、メタニューモウイルス、アデノウイルスがそれぞれ1例ずつ検出されたが、パラインフルエンザウイルスとボカウイルスは検出されなかった。

【結論】当該期間の成人高熱症例からはH3インフルエンザが多く検出された。また、インフルエンザにはコロナウイルスとの感染合併もみられたが臨床像に特徴は見いだせなかった。

本研究成果は2013年秋のICAAC、第62回日本感染症学会東日本学術集会に向けて抄録を提出し、また併行して英文学術誌に投稿準備中である。

さらに、共同研究期間を平成27年4月30日まで延長する手続き済である。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

④ 総合政策学部

4 2. 経済発展及び環境保護における地方政府の役割と機能—日中両国地方政策過程の比較研究

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
劉迪	総合政策学部	准教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
張雲閣	海南大学（中国）	教授	中国の地方政府の政策過程についての知識を提供する

キーワード

①政策過程 ②地方政府 ③日本 ④中国 ⑤比較研究

研究分野

比較政治学

1. 研究目的

この30年来、中国の高度成長の担い手は地方政府である。一方、多数の地方政府が高成長を求めするために環境汚染企業を導入し、生じた問題をそのまま放置した結果、環境問題は極めて深刻な社会問題となっている。

日本高度成長期にあたる1960年代にも深刻な環境汚染が発生したが、素早く対策を施し、比較的早期の段階にその影響拡大を食い止めた。これには多くの理由が挙げられると考えられるが、本研究は地方政府の役割と機能からこの問題にアプローチする。経済成長と環境保護における日中地方政府の役割と機能を考察し、両国の地方政府の政策過程を明らかにしたい。

2. 研究内容・計画

本研究は以下の3つの内容をめぐって展開する。

- 1 高度成長期における日本地方自治体の環境政策の形成過程
 - 2 中国地方政府の環境政策の形成過程
 - 3 日中地方政府環境政策形成のそれぞれの特質
- 研究代表者及び共同研究者はそれぞれ以下の役割を分担しながら研究を進める。
- 1 張氏は中国の地方政策過程の知識を提供する。
 - 2 劉は比較政治学の視点から日本の地方政府の政策過程の知識を提供する。
 - 3 二人は日本政治研究者、日本地方政府の実務者との意見交換を行う。
 - 4 劉は最終的なまとめを担当する。

3. 研究成果

2012年4月1日から、張雲閣氏と前年度に引き続き共同研究を行いました。標記のテーマをめぐって意見交換を頻繁に行い、それぞれ日中両国の資料収集の作業を進めてきました。

この間、私たちは毎週定期的に関係課題をめぐって議論を行いました。主に以下の2つの方面の資料を収集しました。(1)日本高度成長期の環境政策(2)中国地方政府の経済成長と環境保護。

この研究は特に以下の問題を重視しています。

- ①地方環境問題と「群体性事件」
- ②「群体性事件」と環境破壊、経済発展との関係
- ③環境破壊と中国経済発展の行方
- ④生態政治の可能性。

研究は予定どおり完了しました。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

- ①劉迪「国家該做什么」『日本新華僑報』2012年4月28日22頁
- ②劉迪「良善社会重建的方法」『日本新華僑報』2012年5月18日22頁
- ③劉迪「中国还会继续“成功”吗」『日本新華僑報』2012年5月28日22頁
- ④劉迪「福利国家危机的启示」『日本新華僑報』2012年6月8日21頁
- ⑤劉迪「生态主义政治的未来」『日本新華僑報』2012年6月28日22頁
- ⑥劉迪「日本建筑师自创“政府”」『新民週刊』2012年6月11日20頁
- ⑦劉迪「中国前面的七堵墙」『日本新華僑報』2012年7月18日22頁
- ⑧劉迪「中国舆论氛围在微妙变化」『環球時報』2012年7月30日14頁
- ⑨劉迪「正视政治文化的力量」『日本新華僑報』2012年7月28日22頁

⑩劉迪「如何看待中国的“群体性事件”与“维稳”」
『日本新華僑報』2012年8月8日22頁

⑪劉迪「怎樣实行“階層融合”？」『日本新華僑報』
2012年8月18日22頁

⑫劉迪「民主政体及其經濟保障」『日本新華僑報』
2012年9月18日22頁

⑬劉迪「自由主義與轉型期政府」『日本新華僑報』
2012年9月28日22頁

⑭劉迪「人大可再增加些弱勢群体比例」『環球時報』
2013年3月1日14頁

⑮劉迪「中国应以制度解決PX項目危機」『日本新華僑報』
2012年11月8日22頁

⑯劉迪「分權，抑或集權，這是一個問題」『日本新華僑報』
2012年11月28日22頁

⑰劉迪「清算“逆城市化”的心理陰影」『日本新華僑報』
2013年1月8日22頁

(2) 口頭發表

なし

キーワード索引

共同研究

	キーワード	掲載場所	
あ	悪性リンパ腫	医学研究科	4
	悪性脳腫瘍	医学部	34
	アズマネザサ属	医学部	17
	アトピー性皮膚炎	医学部	20
	アナナスショウジョウバエ	医学部	16
	アリールスルファターゼ	医学部	22
い	アミノ酸	医学部	31
	一酸化窒素	医学研究科	14
	遺伝子解析	医学研究科	4
	遺伝子改変原虫	医学研究科	13
	一回繁殖型多年草	医学部	17
	遺伝子異常	医学部	34
	遺伝子浸透	医学部	16
	遺伝子発現異常	医学部	27. 34
	イムノクロマト法	保健学部	38
	え	液状検体	医学研究科
栄養		医学部	36
エネルギー代謝		医学部	36
エピジェネティクス		医学部	37
炎症		医学部	31
か		幹細胞	医学研究科
	肝障害	医学研究科	11
	角質水分量	医学部	20
	化学療法	医学部	24
	画像解析	医学部	28
	下部消化管手術	医学部	19
き	癌	医学部	24
	機能乳酸菌食品	医学研究科	1
	偽遺伝子	医学部	16
	基質結合	医学部	18
	キツネノカミソリ	医学部	15

	キーワード	掲載場所	
く	強心配糖体	医学部	18
	起痒物質	医学部	26
	緊急被ばく医療	医学部	32
	グライコプロテオミクス	医学部	21
	グリコシレーション	医学部	23
	け	形態計測	医学研究科
検体処理		医学研究科	10
原発性肺高血圧症		医学研究科	3
形態形成		医学部	22
血液透析		医学部	35. 36
こ		甲状腺	医学研究科
	高尿酸血症	医学研究科	8
	固定液	医学研究科	10
	後根神経節ニューロン	医学部	26
	抗体	医学部	22
	呼気ガス分析	医学部	36
さ	骨格	医学部	28
	サイトカイン	医学研究科	5
	サイトカインネットワーク	医学研究科	9
	サイトカインレセプター	医学研究科	7
	細胞診	医学研究科	10
	再活性化	医学部	30
し	細胞外基質	医学部	22
	座位保持装置	保健学部	39
	若年者甲状腺癌	医学研究科	2
	重症病態	医学研究科	7
	神経内分泌癌	医学研究科	12
	腎臓	医学研究科	8
	シンタキシン1 A	医学部	27
	四量体	医学部	18
	自閉性障害	医学部	27

	キーワード	掲載場所	
	種間浸透	医学部	16
	心臓手術	医学部	33
	重度心身障害児	保健学部	39
せ	前駆細胞	医学研究科	5
	制御性 T 細胞	医学部	29
	赤血球	医学部	21
	接触過敏反応	医学部	20
	染色体異常	医学部	33
	先天性心疾患	医学部	33
	政策過程	総合政策学部	42
そ	造血幹細胞	医学研究科	6
	造血系	医学研究科	6
	造血前駆細胞	医学研究科	6
	掻痒	医学部	26
	創薬	医学部	25
	属間雑種	医学部	17
た	胎児発育遅延	医学研究科	11
	大腸癌	医学研究科	1
	胎盤病理	医学研究科	11
	代替エルギー	医学部	35
	代謝	医学部	31
	ダウン症候群	医学部	33
	立野川	医学部	15
	体内動態解析	保健学部	40
ち	腸管神経	医学研究科	14
	腸内細菌叢	医学研究科	14
	腸内フローラ	医学研究科	1
	腸内環境	医学研究科	1
	治療の乗馬	保健部	39
	地方政府	総合政策学部	42
	中国	総合政策学部	42

	キーワード	掲載場所	
て	低尿酸血症	医学研究科	8
	低分化癌	医学研究科	2
	転移	医学研究科	12
と	糖質ステロイド	医学部	25
	糖転移酵素	医学部	29
	糖尿病	医学部	21
	糖尿病性腎症	医学部	37
に	乳頭癌充実型	医学研究科	2
	尿酸トランスポーター	医学研究科	8
	妊娠マラリア	医学研究科	11
	ニホンミツバチ	医学部	15
	日本	総合政策学部	42
ね	粘膜傷害	医学研究科	14
	熱帯種	医学部	16
	稔性	医学部	17
の	脳腫瘍	医学研究科	4
は	肺癌	医学研究科	12
	肺損傷	医学研究科	9
	肺高血圧症	医学部	31
	バイオマーカー	医学部 保健学部	24. 40
	バイオマス	医学部	35
	パッチクランプ	医学部	26
ひ	病理解剖	医学研究科	3
	東久留米市	医学部	15
	ヒト胎児	医学部	28
	皮膚感覚	医学部	26
	比較研究	総合政策学部	42
ふ	分化形質	医学研究科	12
	複合糖質	医学部	21
	腹膜透析	医学部	35
	プロバイオティクス	医学部	19

共同研究

	キーワード	掲載場所	
	分子標的治療	医学部	34
へ	ヘルペスウイルス	医学部	30
ほ	防御免疫	医学研究科	5. 6. 7
	放射線障害	医学部	32
	放射線障害の治療	医学部	32
	ホーミング	医学部	29
ま	マラリア	医学研究科	5. 6. 7. 13
	マイクロCT	医学部	28
	マイコプラズマ感染	医学部	29
	慢性腎臓病 (CKD)	医学部	36. 37
み	未分化癌	医学研究科	2
む	向山緑地	医学部	15
	ムチン	医学部	23
め	免疫組織化学	医学研究科 医学部	3. 23 34
	メダケ属	医学部	17
	免疫制御	医学部	23
	免疫電顕	医学部	22
	免疫抑制剤	保健学部	40
も	モノアミン	医学部	27
	藻類	医学部	35
や	薬剤アレルギー	医学部	30
り	リード化合物	医学部	25
れ	レクチン	医学部	23
	レクチン親和性クロマトグラフィー	医学部	18
C	<i>Chlamydomonas reinhardtii</i> の検出と同定	保健学部	38
D	DNA 変異	医学研究科	13
L	LC-MS/MS	保健学部	40
M	milliplex	保健学部	41
N	Na ⁺ /K ⁺ -ATPase	医学部	18
O	O-GlcNAc	医学部	21

	キーワード	掲載場所	
P	POCT	保健学部	38
	prospective study	保健学部	41
S	seasonable influenza	保健学部	41
	SSI	医学部	19
T	T細胞	医学研究科	4
	TEWL	医学部	20
V	VEGFs	医学研究科	9
	VEGFRs	医学研究科	9

研究分野索引

研究分野	共同研究課題	掲載場所
医科学	Probiotics による大腸発癌抑制についての臨床・病理学的検討	1
	稀な甲状腺腫瘍の臨床病理学的ならびに分子病理学的研究	2
	原発性肺高血圧症の臨床病理学的ならびに分子病理学的研究	3
	神経系腫瘍性疾患の研究	4
	液状検体処理における臨床学的・病理細胞診学的検討	10
医学生物学	透析液を用いた藻類バイオマスの生産・利用に関する研究	35
	呼気ガス分析装置を用いた慢性腎臓病 CKD 症例のエネルギー代謝に関する研究	36
解剖学	ヒト胎児頭蓋の形成過程：マイクロ CT 画像による経時的解析	28
感染症学	細菌感染合併が季節性インフルエンザの重症化に及ぼす影響に関する検討	41
寄生虫免疫学、分子細胞生物学	マラリア原虫感染における自然免疫リンパ球による造血調整機構の解明	5
	マラリア原虫感染における造血系変動の組織学的解析	6
寄生虫免疫学	マラリア原虫感染における IFN- γ とそのレセプターの役割	7
	Pregnancy-associated malaria の病態に関わる新たな宿主因子の探索	11
緊急被ばく医療	放射線被ばくや放射性核種による汚染を伴う外傷・熱傷の基礎診断と治療研究	32
外科感染症	プロバイオティクスによる下部消化管手術後の感染予防効果の検討	19
呼吸器	肺癌患者における抗癌剤効果予測因子の mRNA 発現分布調査	24
呼吸器病学	急性肺損傷発症機序の解明と、治療戦略の確立に向けた多角的アプローチ	9
自然史・保全遺伝学	関東地域に現存する湧水、雑木林に生息、生育する動植物の遺伝的変異	15
小児科	染色体異常のある子どもの保育—心疾患の影響—	33
進化遺伝学	熱帯、亜熱帯種ショウジョウバエの北上と温暖化	16
神経科学	かゆみを伝える末梢感覚神経の同定と機能解析	26
	自閉性障害患者の syntaxin1A、1B 遺伝子解析と臨床病態との関連性の検討	27
腎臓病学	慢性腎臓病のエピジェネティック異常の解明	37
生理学、細胞生物学、細菌学	腸管神経系異常マウス (Ncx KO マウス) における腸内細菌叢の解明	14
生化学	四量体 Na ⁺ /K ⁺ -ATPase 分子の単離とそのリガンド結合能	18
組織化学	糖尿病に伴う赤血球における O-GlcNAc 修飾タンパク質の変化の解析	21
	アリールスルファターゼ遺伝子疾患の分子機構	22
	内在性レクチン、ムチン及び糖転移酵素に関する組織細胞化学的並びに糖鎖工学的研究	23
脳腫瘍学	悪性脳腫瘍に対する分子標的治療の開発に向けた分子病理学的研究	34
肺高血圧症	肺高血圧症における代謝・炎症解析	31

研究分野	共同研究課題	掲載場所
皮膚免疫学	角質水分量および発汗が接触過敏反応に及ぼす影響	20
	重症薬疹におけるヘルペスウイルスの関与の解明	30
比較政治学	経済発展及び環境保護における地方政府の役割と機能 ——日中両国地方政策過程の比較研究	42
福祉機器・装具の開発	重度心身障害児の治療的乗馬に用いる座位保持装置付き鞍の開発	39
分子寄生虫学	ローデントマラリア原虫のマラリア薬剤耐性遺伝子の同定	13
分子病理学	肺神経内分泌肺癌における分化形質獲得・転移メカニズムの全容解明と治療への応用	12
保全生物学	日本産タケ・ササ類数種の成立に関する遺伝資源学的研究	17
免疫アレルギー	糖質ステロイド代替薬の創薬	25
免疫学	マイコプラズマ感染症と糖転移酵素発現の検討	29
薬理学	尿酸トランスポーター変異体の機能解析	8
臨床薬理学	LC-MS/MS による免疫抑制剤の定量法の開発	40
臨床検査	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> 感染症診断イムノクロマトキットの開発	38