【研究情報】

生命医科学域

医学部 / 歯学部 / 薬学部

長崎大学 研究開発推進機構
研究推進部門 産学官連携推進室

【研究情報】生命医科学域

医学部

1. 研究テーマ

リウマチ診療を万人に届けるエコーファンド

Croud funding stategy for the development of ultrasound machine specific for rheumatoid arthritis by generic medical equipment

2. 研究者紹介

川上　純・Kawakami Atsushi・生命医科学域・医歯薬学総合研究科第一内科学・教授
https://researchmap.jp/read0194964
川尻　真也・Kawashiri Shin-ya・生命医科学域・医歯薬学総合研究科地域医療学・講師
https://researchmap.jp/shin-ya
www.med.nagasaki-u.ac.jp/intmed-1/

3. 概要

関節リウマチ（RA）の診療には関節の炎症を正確に描出する関節エコー検査が非常に有用ですが，ハイエンド機種は高価格であるのが難点です。この研究テーマはクラウドファンディングで，”RA特化型のエコー”をレキオ・パワー・テクノロジー株式会社と共同開発します。ファンド出資者を募集中です。

Ultrasound (US) examination is very useful for the management of RA since US accurately detects joint inflammation. However, the price is high especially high-end machine. We are going to develop the US machine specific for RA (joint examination) with collaboration of LEQUIO Power Technology Corp. by using generic medical equipment. This project will be executed by cround funding stategy. Please join our project.

4. 特色・研究成果・今後の展望

レキオ・パワー・テクノロジー株式会社が途上国向けに販売しているエコー装置と大部分の設計を共通化し，しかしながら内容はRAに特化し，不要な部分を省略します。その分，小型化し，100万円を切る価格帯で提供出来ます。添付のように長崎大学のHPにも掲載しています。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

低価格でシンプルな関節エコー装置となります。身近かなかかりつけの医療機関で，だれでもが適切なリウマチ診療が受けれられるようになります。

1. 研究テーマ

自己免疫疾患・自己炎症疾患の生体試料の二次利用

Secondary use of biological samples from autoimmune diseases and autoinflammatory diseases

2. 研究者紹介

川上　純・Kawakami Atsushi・生命医科学域・ 医学部・教授
https://researchmap.jp/read0194964
阿比留　教生・Abiru Norio・ 生命医科学域・ 医学部・ 准教授
https://researchmap.jp/7000002068
玉井　慎美・ Tamai Mami・ 生命医科学域・医学部・准教授
https://researchmap.jp/tamai2m_1dim-ngs.sh8
一瀬　邦弘・ Ichinose Kunihiro・生命医科学域・ 医学部・ 講師
https://researchmap.jp/7000001962
川尻　真也・Kawashiri Shin-ya・生命医科学域・ 医学部・ 講師
https://researchmap.jp/shin-ya
古賀　智裕・Koga Tomohiro・ 生命医科学域・医学部・ 助教
https://researchmap.jp/tkoga1
www.med.nagasaki-u.ac.jp/intmed-1/

3. 概要

私たちはUMINやjRCTに登録した自己免疫疾患・自己炎症疾患の臨床研究を推進しています。既に複数の国際誌に成果を報告していますが，これら研究では臨床情報が明らかな血清検体・組織検体・ゲノム検体を凍結保存しています。今後の精密医療の発展には疾患の層別解析が必須となりますが，これら研究検体はその重要なリソースとなります。

We have been conducting the clinical investigations registered in UMIN or jRCT and several results already published in international journals. In these clinical investigations, serum samples, tissue samples and genome samples coupled with definitive demographic data have been stored at −80℃. These samples & data set are crucial for next stratified analysis which must be essential for the development of precision medicine.

4. 特色・研究成果・今後の展望

研究プロトコールをUMINもしくはjRCTに登録した，関節リウマチ（発症前、早期、治療経過），全身性エリテマトーデス，皮膚筋炎，成人発症スチル病，家族性地中海熱，免疫チェックポイント阻害薬治療中に発症した自己免疫関連有害事象などについて臨床研究を実施しています。得られた血清検体，組織検体，ゲノム検体は厳密に冷凍保存しています。私たちは臨床情報を加味した成果をもとに，疾患の精密医療の基盤研究を実施していますが，多方面の共同研究に発展させたいと考えていますので，ご興味がある方はご連絡下さい。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

医学はaverage medicine（グループレベル）からprecison medicine（精密医療）へ，また，治療から予防への大きなベクトルの変化があります。共同研究でそれをさらに加速したいと考えています。

1. 研究テーマ

新規自己抗体抗suprabasin抗体の神経精神ループスの診断および病態解明への有用性

Usefulness of a novel autoantibody anti-suprabasin antibody for the diagnosis and pathogenesis of neuropsychiatric SLE

2. 研究者紹介

川上　純・Kawakami Atsushi・生命医科学域・医学部・教授
https://researchmap.jp/read0194964
一瀬　邦弘・Ichinose Kunihiro・生命医科学域・医学部・講師
https://researchmap.jp/7000001962
大山　要・ Ohyama Kaname・生命医科学域・薬学部・准教授
https://researchmap.jp/read0099058
www.med.nagasaki-u.ac.jp/intmed-1/

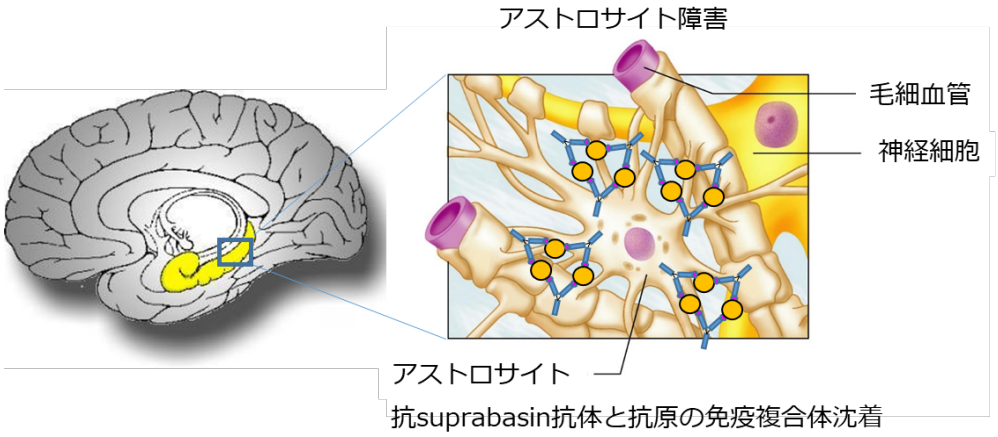
3. 概要

神経精神ループス（NPSLE）は全身性エリテマトーデス（SLE）の中でも診断が難しく，これまでその特異的標的分子や病態は明らかにされていません。我々はイムノコンプレキソーム法（特願2010-231935）にて同定した新規自己抗体抗suprabasin抗体が診断に有用で中枢神経系内の炎症を介して，病態に関与している可能性を示してきました。私達は抗suprabasin抗体が他の中枢神経系の疾患とのどの程度鑑別できるかを検討しています。

Neuropsychiatric lupus (NPSLE) is one of the more difficult forms of systemic lupus erythematosus (SLE) to diagnose and its specific target molecules and pathogenesis have not been clarified. We have shown that the novel auto-anti-suprabasin antibodies identified by the immunocomplexome method are useful for diagnosis and may be involved in the pathogenesis. We are examining the extent to which anti-suprabasin antibodies can differentiate from other central nervous systemic diseases.

4. 特色・研究成果・今後の展望

現在，抗体の検出感度および特異度を高めるためのバリデーション研究を行っております。LIPS法（Luciferase Immunoprecipitation System法）を用いて抗体の同定を高感度に同定する方法を確立しました。全国の多施設共同研究で現在運用しているLUNA(Lupus registry of nationwide institutions)コホートでは13施設，1000名を超えるSLE患者が登録されております。今後，このLUNAコホートで生体試料(ゲノムを含む血液、尿)を用いた研究を展開予定です。このコホートで得られた生体試料をもとに，抗suprabasin抗体の診断及び病態へ有用性を検討し，さらに展開させていく予定です。私たちは臨床情報を加味した成果をもとに，疾患の精密医療の基盤研究を実施していますが，多方面の共同研究に発展させたいと考えていますので，ご興味がある方はご連絡下さい。



5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本研究により，マススクリーニングで得られた新規自己抗体の定量化，病態解明研究，そして治療ターゲットの同定への応用が期待できます。

1. 研究テーマ

4D Flow MRIを用いた胸部大動脈の血流解析

Blood flow analysis of thoracic aorta using 4D Flow MRI

2. 研究者紹介

末吉　英純・Sueyoshi Eijun・生命医科学域・医歯薬総合研究科放射線診断治療学・准教授
www.med.nagasaki-u.ac.jp/radiolgy/
https://researchmap.jp/tomachi4

3. 概要

近年，4D Flow MRI計測ソフトウェアが開発されました。この手法においては，血流動態のみならず血流動態指標（血流速度，渦血流，らせん流，血流偏心性，パスライン解析，壁ずり応力，エネルギー損失）などの流体力学的な評価アルゴリズムを追加することで，より詳細な血流解析が可能となり，大動脈壁に対する血流の様々な影響が評価可能です。
本研究の目標は，胸部大動脈の血流動態解析法を確立し，胸部大動脈疾患の病態解明と発症予測を確立することにあります。

Recently, 4D Flow MRI measurement software has been developed. In this method, not only hemodynamics but also hydrodynamic evaluations such as hemodynamic indices (blood velocity, vortex blood flow, spiral flow, blood flow eccentricity, pass line analysis, wall shear stress, energy loss) can be evaluated.
A more detailed blood flow analysis becomes possible and various effects of blood flow on the aortic wall can be evaluated.
The purpose of this study is to establish a blood flow dynamic analysis method of the thoracic aorta, and to elucidate the pathological condition and predict the onset of thoracic aortic disease.

4. 特色・研究成果・今後の展望

4D Flow MRIを用いた血流動態解析の特色は，
① 撮影されたMRI画像からワークステーションを使用し，迅速，簡便に画像構成可能である。
② 臨床的に問題となる病変を同時に診断できる。
③ 血流動態自体を可視化できる新しい手法である。
④ 血流速度，渦血流，らせん流，血流偏心性，パスライン解析，壁ずり応力，エネルギー損失など流体力学的な評価アルゴリズムを評価可能である。
⑤ カテーテルに比べ非侵襲的であり，CTと比較しても造影剤を使用せず被ばくもない。
などが挙げられます。
研究の目的は，①4D Flow MRIによる胸部大動脈の正常例での血流動態および血流動態指標の評価，②4D Flow MRIによる胸部大動脈の形態的異常例での血流動態および血流動態指標の評価，③大動脈壁に対する血流動態指標による流体力学的影響の評価，④大動脈疾患好発部位と流体力学的影響の関連の評価について多数例（数100例）で解析することにより，血流動態と大動脈壁への流体力学的影響が強く生じる部位（渦血流，らせん流，血流偏心性，壁ずり応力，エネルギー損失など）を明らかとし，非侵襲的評価法として確立します。また，それらを，⑤臨床的，形態的因子との関連についての解析し相関を検討することにより，血流動態解析法を確立し，胸部大動脈疾患の病態解明と発症予測を行うことにあります。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本研究によって，胸部大動脈の血流動態や血流動態指標に基づく大動脈壁の流体力学的影響の解明により疾患の予測や予後について明らかとなれば，大動脈疾患になりやすい症例のスクリーニング，リスクの層別化，重症度評価，予後の推定，治療効果のモニタリング等の有力なツールになりうると予想され，学術的意義および臨床的意義は大きいと考えられます。また，血管グラフトやステントグラフトなど医療材料の開発や評価にも応用可能です。

1. 研究テーマ

新規ヒト形質細胞様樹状細胞株（CAL-1）

Novel Human Plasmacytoid Dendritic Cell Line (CAL-1)

2. 研究者紹介

前田　隆浩・Maeda Takahiro・生命医科学域・医歯薬学総合研究科総合診療学分野（地域医療学分野）・教授
http://www.mh.nagasaki-u.ac.jp/soshin/students/ (http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/cm/)
https://researchmap.jp/7000002122

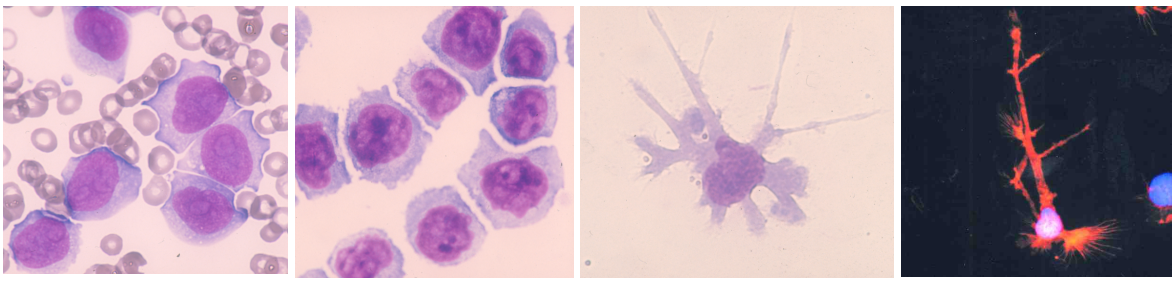
3. 概要

患者末梢血中の腫瘍細胞からヒト形質細胞様樹状細胞株のCAL-1を樹立しました。樹状細胞は最強の抗原提示細胞とされており，免疫応答の最前線に位置する細胞です。表面マーカー検索では，CD3，CD14，CD16，CD19は陰性で，HLA-DR，CD4，CD56，HLA-DR，CD38は陽性でした。TCR及びIgH遺伝子の再構成は認めませんでした。CpG ODNsの刺激によって，CAL-1細胞はTNF-αを分泌することができましたが，IFN-αの分泌はごく少量でした。樹状細胞は末梢血中にごく少数しか存在しないため，本細胞株は免疫学分野の研究に貢献できると考えます。

We established the human plasmacytoid dendritic cell line CAL-1 from neoplastic cells of patient peripheral blood. The dendritic cell is considered to be the strongest antigen presenting cell and is located in the front of the immunoresponse. The immunophenotypic features of the CAL-1 cells shows negative results for lineage markers of CD3, CD14, CD16, and CD19 and positive results for CD4, CD56, HLA-DR, and CD38. TCR and IgH gene rearrangements were not detected. After stimulation with TLR-9 ligands of CpG ODNs, CAL-1 cells could produce significant level of TNF-α and small amount of IFN-α. Because there is only a few dendritic cells in peripheral blood, CAL-1 cells will be able to contribute to immunological and cytobiological studies.

4. 特色・研究成果・今後の展望

CAL-1は下記の論文に記載されたような特徴を有しており，サイトカイン等を必要としない通常の培養条件（10% FCS加RPMI 1640）で容易に調整できます。
″A novel plasmacytoi dendritic cell line, CAL-1, established from a patinet with blastic natural killer cell lymphoma. Int J Hematol 81, 148-154, 2005″
CAL-1細胞は，正常樹状細胞の形質をよく保存していますので，樹状細胞の機能解析等には適しています。
下の写真は，左から（患者末梢血中の腫瘍細胞），（CAL-1細胞株），（IL-3刺激後のCAL-1細胞），（IL-3刺激後のCAL-1細胞の二重蛍光染色）です。



5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍の発症メカニズムや新たな治療戦略の開発等に関する研究，また，樹状細胞の免疫応答に関する研究等に活用することが出来ます。
既にCAL-1を使った研究で，複数の研究論文が発表されています。

1. 研究テーマ

成人発症スチル病と敗血症を鑑別する血清バイオマーカー

Serum biomarkers to differentiate adult-onset Still's disease from sepsis

2. 研究者紹介

古賀　智裕・Koga Tomohiro・生命医科学域・分子標的医学研究センター・助教
https://researchmap.jp/tkoga1
川上　純・Kawakami Atsushi・生命医科学域・医歯薬学総合研究科第一内科学・教授
https://researchmap.jp/read0194964

3. 概要

内科系の救急患者に最も多い症状は発熱ですが，発熱の原因が特定できていないものを不明熱といいます。不明熱の原因として多いのは，敗血症を含む感染症，自己免疫疾患，悪性新生物・腫瘍などがありますが，これらの中でも，敗血症と自己免疫疾患の鑑別は両者において治療法が大きく異なるために臨床的に重要です。本研究では，検出が容易であるサイトカインを組み合わせることで精度・感度よく，かつ迅速に敗血症と成人発症スチル病を鑑別する方法を開発しました。

The most common symptom in internal medicine emergency patients is fever, but the cause of the fever, which has not been identified, is called a fever of unknow origin (FUO). Infectious diseases including sepsis, autoimmune diseases, and malignancy are the most common causes of FUO, but the distinction between sepsis and autoimmune diseases is clinically important because the treatment methods for both are very different. In this study, we developed an accurate, sensitive, and rapid method to distinguish sepsis from adult-onset still disease by combining cytokines.

4. 特色・研究成果・今後の展望

救急等で不明熱の症状を持つ患者を診断する際，成人発症スチル病を含めた自己免疫疾患と敗血症は頻度が高い上に鑑別が困難な場合があります。特に前者はステロイドを含む免疫抑制剤が著効であるのに対し，後者はそれらが禁忌となります。したがって，これらを鑑別するためにさまざまなバイオマーカーが臨床現場で使用されていますが，不明熱の鑑別に有効な単独のバイオマーカーは存在しない状況です。
特に成人発症スチル病は，バイオマーカーの多くでも敗血症との鑑別が難しいといわれています。また，最近になって潜在的患者数が多いのではないか，最終的に鑑別がつかない自己免疫疾患のかなりの部分を占めるのではないかと考えられるようになっています。また，血球貪食症候群や血管内播種性凝固症候群を合併する症例は予後が不良ですが，早期に適切な治療が行われれば，かなりの患者の予後が改善すると考えられています。
以上より，不明熱とされる患者において成人発症スチル病を診断する需要は高いと考えられます。また，高齢化社会にともない敗血症患者は世界的に増加傾向であり，両者を迅速に鑑別することができる方法は救急医療にとって重要です。
本研究の成果として，血清IL-18と血清FGF-2の組み合わせは高い正診率で両者を鑑別することを明らかにしました（特願2018-083489、Arthritis Res Ther. 2020 May 7;22(1):108. doi: 10.1186/s13075-020-02200-4.）。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

患者血液から一度に測定できるものであり，いくつかのサイトカインを同時に検出できるキットを作製することができれば，その組み合わせによって様々な自己免疫疾患の鑑別が容易となる可能性があります。近年では血清バイオマーカーを使用して患者を鑑別を試みている製薬企業・診断企業があり，それらの企業が本技術を導入すれば診断することができるメニューを増やすことができると考えており，そのような企業への技術移転を検討しています。

1. 研究テーマ

炎症関連microRNAによる糖尿病性創傷の新規分子標的治療薬開発への展開

Development of a novel molecular targeted drug for diabetic wound using the inflammatory-related microRNA

2. 研究者紹介

梅原　敬弘・Umehara Takahiro・生命医科学域・医歯薬学総合研究科法医学・助教
http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/legal-m/
https://researchmap.jp/7000001998

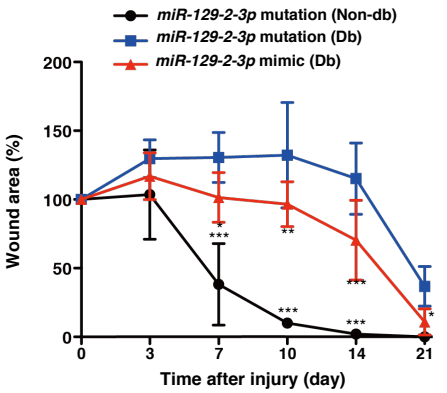
3. 概要

糖尿病（DM）性皮膚創傷治癒は遅延し，難治性皮膚潰瘍になることが知られており，新規治療法の開発は急務であると考えられます。創傷治癒過程は，炎症期・増殖期・成熟期で構成されています。以前我々は，創傷治癒遅延の要因として，炎症が長期化すること，またその本態としてのDM由来好中球が炎症制御に関与する機能異常を生じた可能性を明らかにしました。そこで本研究は，DM由来好中球におけるmicroRNAを中心とした遺伝子発現制御機構の解明によるDM性創傷治癒促進を目的としています。

Diabetes is known to delay wound healing and cause complications such as foot ulcers. Skin tissue repair consists of three phases: inflammation, proliferation/migration, and maturation/resolution. We have previously shown that neutrophil retention in diabetic cutaneous wounds is aberrant in mice and inflammation is prolonged, and that this pathogenesis may result from dysfunction of diabetes-derived neutrophils. The aim of this study is to clarify the molecular mechanism centered on microRNA that regulates inflammation in diabetes-derived neutrophils.

4. 特色・研究成果・今後の展望

糖尿病（DM）マウスの好中球において，miR-129-2-3p発現が，非DMマウスと比較し有意に減少したことを認めました。また，DMマウスの創傷2日における創傷部miR-129-2-3p発現においても，非DMマウス創傷部と比較し，有意な減少を認めました。創傷治癒過程におけるmiR-129-2-3pの病態生理学的役割を検証するために，DMマウス背部に創傷を作製し，miR-129-2-3p mimicとコントロールとしてのmutantをそれぞれpluronic F-27 gelと混合し，創傷部に塗布，創傷閉鎖率を計測したところ，創傷閉鎖が創傷7日-21日で有意に促進したことを明らかにしました。今後microRNAを中心とした遺伝子発現制御機構の全容を解明し，創傷治癒促進効果のある新しい核酸医薬開発への展開を目指します。



miR-129-2-3p mimicの創傷治癒促進効果検討

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

慢性創傷の発症は糖尿病（DM）患者の15%に起こり，症例の80%以上で下肢の切断などQOLの低下をもたらします。したがって，DM性創傷に対する治療法開発の要求度は社会的に高まっています。本研究により，DM性創傷治癒研究分野だけでなく，炎症（好中球）が関与する他領域疾患の新規治療薬開発へ展開するための基礎医学研究から臨床医学への還元が期待されます。

1. 研究テーマ

間質性肺障害を合併する多発性筋炎/皮膚筋炎患者を対象とした肺病変の予後を規定するバイオマーカー

Prognostic biomarkers of pulmonary lesion in patients with polymyositis/dermatomyositis complicated by interstitial lung injury

2. 研究者紹介

古賀　智裕・KogaTomohiro・生命医科学域・分子標的医学研究センター・助教
https://researchmap.jp/tkoga1
清水　俊匡・Shimizu Toshimasa・病院・臨床研究センター・助教
https://researchmap.jp/t.shimizu
川上　純・Kawakami Atsushi ・生命医科学域・先進予防医学共同専攻・教授
https://researchmap.jp/read0194964

3. 概要

多発性筋炎/皮膚筋炎（PM/DM）に合併する肺疾患のうち，間質性肺障害（ILD）はPM/DM患者の約40%と高頻度に見られ，特に進行性の間質性肺障害（RPILD）は，既存のステロイドを含む免疫抑制剤による加療に対して抵抗性を示し，生命予後に影響します。本研究では，検出が容易であるサイトカインを組み合わせることで精度・感度よく，かつ迅速にILD合併PM/DMの予後を規定するバイオマーカーを開発しました。

Among the lung diseases associated with polymyositis/dermatomyositis (PM/DM), interstitial lung disease (ILD) is a common occurrence in as many as 40% of PM/DM patients, particularly rapidly progressive interstitial lung disease (RPILD), which is resistant to treatment with immunosuppressive drugs, including glucocorticoids, and affects life expectancy. In this study, we developed a combinational biomarker that defines the prognosis of patients with PM/DM with ILD.

4. 特色・研究成果・今後の展望

ILD合併PM/DMの予後を規定するバイオマーカーとして，これまでの研究で筋炎特異的自己抗体（myositis-specific autoantibodies：MSA）の有用性が示されています。ILD合併PM/DM患者はMSAによって大きく病型を分けることが可能で，このうちアミノアシルtRNA合成酵素（aminoacyl tRNA synthetase：ARS）に対する自己抗体である抗ARS抗体（Jo-1，PL-7，PL-12，EJ，OJ，KS，Zo，Ha等）陽性患者はanti-synthetase syndrome（抗ARS症候群）と称されます。抗ARS抗体の種類によりPM/DMの臨床的な分類が可能であるとの報告が散見され，特に抗PL-7，PL-12抗体では抗Jo-1抗体陽性患者と比較して筋症状に乏しく，治療抵抗性の間質性肺炎を合併する例が多く生命予後も有意に不良であるとの報告があります（Chest. 2009;135:1550-6，2009.）。これら抗ARS抗体以外にも，急速進行性ILDに高頻度の抗melanoma differentiation-associated gene 5（MDA5）抗体，ILD合併が少ない腫瘍随伴PM/DMに高頻度の抗transcriptional intermediary factor-1 γ（TIF-1 γ）抗体がありますが，これらにおいても合致しない組み合わせも20-40%存在するため，本研究ではMSAとサイトカインプロファイルを組み合わせることにより，診断の精度を高めております。
本研究の成果として，血清中の抗MDA5抗体価，IL-15，CXCL8，CCL22，IL-1RA，フェリチンの組み合わせは高い正診率でILD合併PM/DM患者における，急速進行性ILDへの進行を予測することを明らかにしました。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本研究により，日常診療におけるPM/DM-RPILDの診断性能を向上させ，さらなるバイオマーカーや治療標的の発見につながる可能性があります。既存の抗MDA5抗体，フェリチン検査に本研究で明らかとなった新たな血清バイオマーカーを組み入れた新しい診断キットの開発も検討中です。

1. 研究テーマ

HSP47をターゲットとした抗線維化薬およびバイオマーカーの開発

Development of anti-fbrotic drugs and biomarkers targeting HSP47

2. 研究者紹介

坂本　憲穂・Sakamoto Noriho・医歯薬学総合研究科呼吸器内科学分野・講師
https://researchmap.jp/read0147503
迎　寛・Mukae Hiroshi・医歯薬学総合研究科呼吸器内科学分野・教授
https://researchmap.jp/read0072732
研究室HP　http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/intmed-2/

3. 概要

特発性肺線維症は予後不良の難治性疾患であり，新規治療薬の開発が喫緊の課題となっています。肺線維化において分子シャペロンであるHeat Shock Protein 47 (HSP47) が，肺線維化の機序と病態形成に密接に関与していることを報告してきました。本研究では，HSP47を創薬ターゲットとした治療薬の開発および治療介入のためのバイオマーカー開発を目的としており，難治性疾患である特発性肺線維症をはじめとする線維化疾患に対する，新たなオーダーメイド治療開発のための創薬基盤が構築したいと考えています。

Idiopathic pulmonary fibrosis is a refractory disease with a poor prognosis, and the development of new therapeutic agents is an urgent issue. We have reported that a molecular chaperone, Heat Shock Protein 47 (HSP47), is closely involved in the mechanism and pathogenesis of pulmonary fibrosis. The purpose of this study is to develop a therapeutic drug targeting HSP47 and a biomarker for therapeutic intervention for fibrotic diseases including idiopathic pulmonary fibrosis.

4. 特色・研究成果・今後の展望

バイオマーカー研究に関しては，より高感度で特異性の高いELISAシステムの開発を目指し，すでに産学連携システムの枠組みでの共同研究基盤を構築しています。これまでに血清HSP47検出用ELISA系のプロトタイプができており，高感度かつ高特異性を示す結果が得られつつあります。また，HSP47抑制薬の開発に関しては，長崎大学先端創薬イノベーションセンターの協力のもと，HSP47の大腸菌での産生系および精製方法の確立，コラーゲンとの結合アッセイ系の確立が終了しています。また，スクリーング系のプロトタイプを作成し，長崎大学オリジナル海洋微生物抽出物ライブラリーや合成化合物ライブラリーのバリデーションを行っています。この過程でプローブ化合物の取得に成功しているため，今後，創薬標的の検証を行い，本格的なライブラリースクリーニングを行える状況となっています。さらに，こららプローブ化合物を用いて細胞モデル，動物モデルにおける肺線維化抑制効果について検討を行うことも可能となっています。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

難治性疾患である特発性肺線維症をはじめとする線維化疾患に対し，新たなオーダーメイド治療開発が可能になると考えています。

1. 研究テーマ

深在性真菌症における病原因子・薬剤耐性機序の解明と新規診断・治療戦略の開発

Elucidation of virulence factors and drug resistance mechanisms to develop novel diagnostic and therapeutic strategies for invasive fungal infections.

2. 研究者紹介

宮崎　泰可・Miyazaki Taiga・生命医科学域・医歯薬総合研究科臨床感染症学・講師
https://researchmap.jp/7000002091
今村　圭文・Imamura Yoshifumi・病院・呼吸器内科・講師
https://researchmap.jp/7000002050
山本　和子・Yamamoto Kazuko・病院・感染制御教育センター・助教
https://researchmap.jp/kazukomd
高園　貴弘・Takazono Takahiro・生命医科学域・医歯薬総合研究科臨床感染症学・助教
https://researchmap.jp/asp
平山　達朗・Hirayama Tatsuto・病院・呼吸器内科・助教
https://researchmap.jp/tatsurohirayama
芦澤　信之・Ashizawa Nobuyuki・病院・呼吸器内科・助教
住吉　誠・ Sumiyoshi Makoto・大学院生, 古賀　哲・Koga Satoru・大学院生
迎　寛・ Mukae Hiroshi・生命医科学域. 医歯薬学総合研究科呼吸器内科学・教授
https://researchmap.jp/read0072732）
研究室HP　http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/intmed-2/

3. 概要

肺アスペルギルス症やカンジダ症などの深在性真菌症は，多くは日和見感染症として発症し，致死率の高い疾患です。当研究室では，重要な病原因子や薬剤耐性機序を解明し，新たな診断法や治療法の開発を行っています。

Invasive fungal infections frequently occur in immunocompromised patients and critically ill patients, and are associated with high rates of morbidity and mortality. Our laboratory has been working on the elucidation of important virulence factors and drug resistance mechanisms to develop novel diagnostic and therapeutic strategies for invasive fungal infections.

4. 特色・研究成果・今後の展望

肺アスペルギルス症に関しては，薬剤耐性遺伝子の検索やγδT細胞やNK細胞によるアスペルギルス症に対する新たな免疫療法についても研究を開始しております。
カンジダ症に対しては，臨床現場で薬剤耐性が問題となっている菌種を用いて，菌種の同定法や薬剤耐性機序，病原性などを解析し，新たな真菌学的特徴を明らかにしました。また，これらを用いた新規感染モデルを構築し，治療実験へ応用できるようにしています。同時に，新規化合物を用いた創薬研究も進めています。このように，我々の研究室では，病態の理解から診断・治療法の開発を目指した一連の研究に取り組んでいます。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本研究により，真菌学分野の発展および深在性真菌症の新規血清診断，画像診断，有効な治療戦略の開発等へ応用が期待できます。

1. 研究テーマ

IoTとAIを駆使した次世代の関節リウマチリモート遠隔診療システムの構築

Development of ideal remote medical system toward rheumatoid arthritis (RA) by IoT and AI

2. 研究者紹介

川尻　真也・Kawashiri Shin-ya・生命医科学域・医学部・講師
https://researchmap.jp/shin-ya
玉井　慎美・Tamai Mami・生命医科学域・医学部・准教授
https://researchmap.jp/tamai2m_1dim-ngs.sh8
前田　隆浩・Maeda Takahiro・生命医科学域・医学部・教授
https://researchmap.jp/7000002122
小林　透・Kobayashi Toru・総合生産科学域・工学部・教授
https://researchmap.jp/TK_Nagasaki_2013
川上　純・Kawakami Atsushi・生命医科学域・医学部・教授
https://researchmap.jp/read0194964

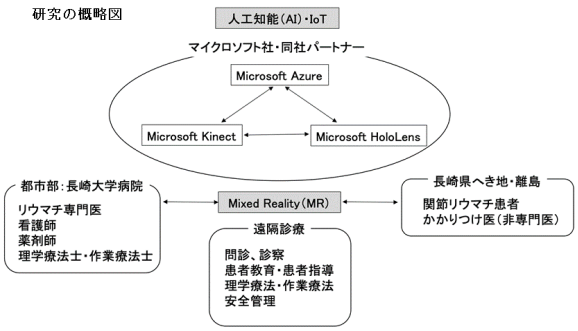
3. 概要

都市部のリウマチ専門施設へ頻繁な通院が困難な長崎県のへき地・離島に住むRA患者を対象として，AIとIoTを活用した専門的多職種とかかりつけ医による遠隔診療の実践を試みます。これらの活用に関しては，マイロソフト社の協力を受けます。マイクロソフト社のAIとIoTの最新技術を活用することで，複合現実（Mixed Reality；MR）において都市部のリウマチ専門医とへき地・離島のRA患者/かかりつけ医との間で問診のみならず身体診察を含む遠隔診療が可能となります。

We are going to develop the ideal remote medical system toward rheumatoid arthritis (RA) patients, living in remote areas and remote islands of Nagasaki prefecture, difficult to visit medical institutions specialized for rheumatology (rheumatology specialist teams) in the urban area, by IoT and AI. This preoject will be collaborated with the Microsoft Corporation, the world leader in AI and IoT.Using the latest technologies of Microsoft (Azure, Kinect, and HoloLens), we are going to establish the ideal remote medical system through the mixed reality (MR) between RA patients/home doctors in remote areas and remote islands and rheumatology specialist teams in

4. 特色・研究成果・今後の展望

近年，リウマチ医療は高度化し，多職種による専門性の高い複合的な患者マネージメントが必要となりました。国際学会のレコメンデーションやガイドラインでは，RA患者の治療は最良のケアを目的とすべきであり，患者とリウマチ医の共同決定に基いていなければならないと述べられていますが，、長崎県はへき地・離島が多く，かつ，そこに居住する患者は高齢化し，リウマチ専門医が多い都市部への通院は物理的に極めて困難で，これが高水準なリウマチ医療を提供する障壁となっています。そこで今回，AIとIoTを活用し，世界初の複合現実（MR）技術を取り入れたリウマチ遠隔診療を実践し，この問題の解決を図ります。MRを用いることで，へき地・離島のリウマチ患者も，“離島・へき地のかかりつけ医院（病院）”にいながらにして，“都市部のリウマチ専門医院（病院）”と同等のリウマチ医療を享受できます。また，離島・へき地のかかりつけ医（非専門医）と医療関係者においても，最新のリウマチ診療を体験することでその診療レベルの向上が大いに期待されます。



5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

このプロジェクトは“地域で患者さんを診る”日本の医療構想に合致します。急速に高齢化が進む長崎県のへき地・離島は，近未来の日本の超高齢化社会の縮図とも言われており，本プロジェクトはリウマチ診療のみならず，近未来の日本の医療のロールモデルになる可能性を大いに秘めています。

1. 研究テーマ

脳梗塞に対する血管内治療を用いた幹細胞移植の確立

Endovascular stem cell therapy for acute ischemic stroke

2. 研究者紹介

松尾　孝之・Matsuo Takayuki ・生命医科学域・医歯薬学総合研究科脳神経外科学・教授
https://researchmap.jp/read0097356
堀江　信貴・Horie Nobutaka ・生命医科学域・医歯薬学総合研究科脳神経外科学・講師
定方　英作・Sadakata Eisaku ・生命医科学域・医歯薬学総合研究科脳神経外科学・医員

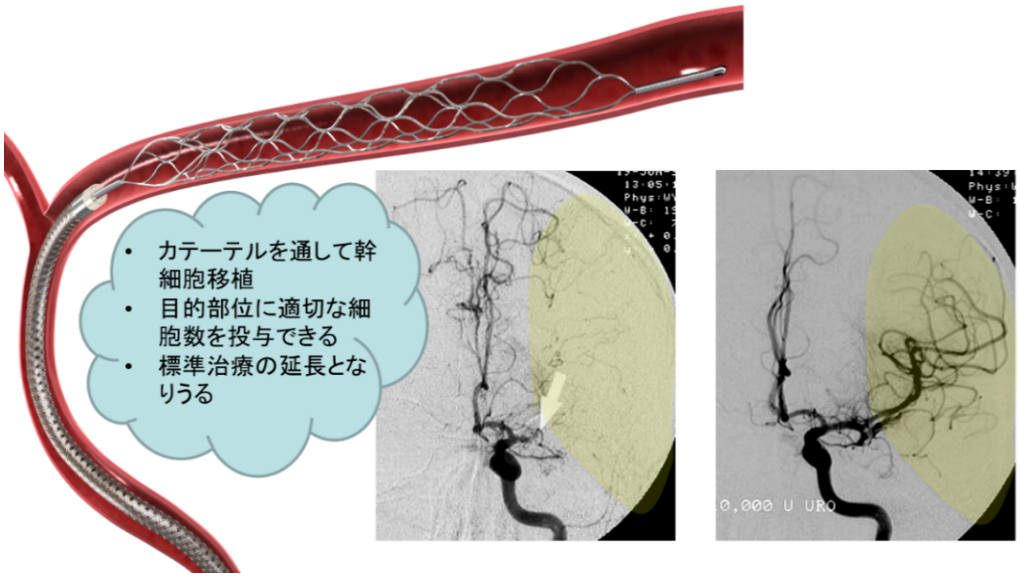
3. 概要

急性期脳梗塞に対する血管内血栓回収術は有効な治療手段として症例数が世界的に増加していますが，再開通が得られても後遺症を残す可能性も高く，幹細胞移植などの再生医療が注目されています。我々はこれらのニーズを見据えて，広く普及している血管内手術の手技を用いた幹細胞移植の確立について研究を続けています。

Intra-arterial cell transplantation offers a novel therapeutic strategy for stroke; however, it remains unclear how the timing of cell administration affects cell distribution, brain repair processes, and functional recovery. Our strategy is to establish this methods into the clinical settings as an adjunctive therapy following current stroke treatment.

4. 特色・研究成果・今後の展望

急性期脳梗塞に対する標準治療の延長として，我々は至適条件（細胞数，タイミング，年齢など）の検索を行ってきました。本治療方法を臨床に結び付けるため，さらなる研究拡大（大型動物を用いた実験など）を必要とします。



5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本治療により，脳梗塞後遺症に苦しむ患者さんに対する麻痺軽減の治療法が期待されます。大型動物に対する実験，PMDA審査にむけて企業のサポートが必要です。ご興味のある方はぜひご一報ください。

1. 研究テーマ

in vitro血液脳関門モデル、臨床検体を用いたがん脳転移能の評価

The evaluation for potentials of brain metastasis using in vitro blood-brain barrier model

2. 研究者紹介

松尾　孝之・Matsuo Takayuki・生命医科学域・医学部・教授
https://researchmap.jp/read0097356
諸藤　陽一・Morofuji Yoichi・生命医科学域・医学部・客員研究員
https://researchmap.jp/yoichi51
氏福　健太・Ujifuku Kenta・生命医科学域・医学部・助教
https://researchmap.jp/read0150891
藤本　隆史・Fujimoto Takashi・生命医科学域・医学部・客員研究員
https://researchmap.jp/taka0818
松永　裕希・Matsunaga Yuki・医歯薬学総合研究科・大学院生
https://www.nagasaki-nouge.jp/

3. 概要

これまでのがんの転移機構解明研究においては，ヌードマウスを主としたin vivoの実験が中心でありました。In vivoの実験では，操作が煩雑で多大な労力，時間，費用がかかります。我々のin vitroモデルでは，in vivoと比較して簡便かつ短期間にがん細胞がBBBを突破し脳内に浸潤，増殖する過程を評価することが可能であります。本研究のモデルとがん原発巣から得られた初代培養細胞を用いて脳転移評価モデルを作成，メカニズムや治療薬の検討・評価を行います。

In the field of the research for cancer metastasis, in vivo studies have been the main focus using nude mice or rat. In vivo experiments require great deal of labor, time and money. Our in vitro model can evaluate the process of cancer cells breaking through BBB and invading and growing in the brain. We will evaluate the mechanism and therapeutic drugs using our BBB model and primary culture cells obtained from the primary cancer.

4. 特色・研究成果・今後の展望

本研究によって脳転移におけるがん細胞の通過メカニズムの解明のみならず，がん細胞に対する薬剤や分子標的薬の効果判定も容易になるため，現在研究途上にある有望な薬剤を再検討，スクリーニングすることも可能となります。そのため，得られた結果は即臨床応用に直結すると考えております。つまり，原発がん細胞がもつ脳転移のpotentialを直接評価し，転移能が高いと判断された場合，その後の化学療法や放射線療法をより強力に行うことで脳転移を防ぐことができる可能性があります。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

近年の早期診断と治療法の進歩により，がんの治癒率は向上しておりますが，遠隔転移を認める進行例の転帰は依然として極めて不良であります。脳転移のメカニズムが解明され，がん患者の脳転移を未然に防ぐことができれば，質の高い生存期間の延長に多大に貢献できると考えております。

1. 研究テーマ

細胞の「大きさ」を規定する分子基盤

Molecular Basis of Cell Size Control

2. 研究者紹介

山本　一男・Yamamoto Kazuo・生命医科学域・医学部共同利用研究センター・准教授
https://researchmap.jp/read0098993

3. 概要

「細胞の大きさはどのように決まるのだろうか？」これが我々の研究テーマです。人間の身体は30兆を超える数の細胞から成り立っています。それらは身体の中での役割に応じていろいろな形や大きさになっています。個々の細胞の役割は遺伝情報に決定されると考えられますが，ひとりの人間を構成する細胞の遺伝情報は基本的にすべて同じはずです。にもかかわらず大きさが異なる・そしてそれが必要に応じてときどき変わることがあるのはなぜでしょうか？その答えを探すために遺伝子のスクリーニングを行い，たくさんの細胞サイズ調節遺伝子の候補を見出しました。これらの解析を通じて，冒頭の問いに答えていきたいと考えています。

“How do cells determine their size?” This is my objective. Our body is consisted from more than 30 trillion cells, which show various shapes and sizes depending on their roles. Genetic information may play central roles to determine the functional division for individual cells, but the information is fundamentally uniform among them. Nevertheless, cells do show different sizes and the size sometimes changes according to circumstances. To elucidate the mechanism of cell size regulation, we performed a genetic screening and identified lots of cell size-controlling genes. We are now investigating their physiological functions and involvement in diseases to answer the above question.

4. 特色・研究成果・今後の展望

これまでに細胞の機能や形態に関わる研究はたくさん行われてきましたが，「サイズ制御」に着目した研究は，酵母などの単細胞生物では報告が見られますが，我々ヒトを含む動物細胞ではあまり例がありませんでした。そこでこの問題に切り込むために特殊な遺伝子スクリーニング法を考案し，その結果として見出したのが「Largen」と名付けた因子です。Largenはミトコンドリアを活性化してタンパク質合成を盛んにすることで細胞を大きくしていることが分かりました。このような活性は，培養細胞のみならずLargeを過剰発現させたマウスでも確認されました。したがって，Largenはミトコンドリアの活性調節を通じて生体における代謝の調節にも関与していると考えられます。このような観点から，代謝における異常が病態に深く影響を及ぼすことが明らかになってきた癌や糖尿病などの深刻な現代病に対して，Largenの研究は新たな治療戦略・疾患解析モデルの提供につながるのではないかと期待されます。また，他の細胞サイズ調節遺伝子についても細胞内の興味深い現象に関わることが明らかになりつつあり，今後の展開が待たれるところです。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本研究により癌，免疫不全，神経・代謝疾患などの現代病に対する新たな治療戦略の提供につながることが期待されます。

1. 研究テーマ

CRISPRを使った遺伝子発現制御機構の開発

Development of gene expression technology by using CRISPR

2. 研究者紹介

増本　博司・Masumoto Hiroshi・生命医科学域・医学部共同利用研究センター・講師
https://researchmap.jp/himasumo

3. 概要

医薬品や香料など様々な小分子が生物を使って代理生産されてきました。小分子の生産効率を高めるために，酵母などの生産菌ゲノムに遺伝子を多数導入し，なお導入した遺伝子群を一括して発現させる技術を，CRISPRを中心としたゲノム編集技術を使って開発しています。

A variety of small molecules, such as pharmaceuticals and fragrances, have been produced using organisms.To increase the production efficiency of products, we are developing a genome editing technology using CRISPR to introduce a large number of genes into organisims such as yeast, and to regulate the expresion of the introduced genes.

4. 特色・研究成果・今後の展望

医学部共同利用研究センター・生体高分子解析支援部門ではゲノム編集技術を開発しています。去年開発した新しいゲノム編集技術：CRISPR/Transposon gene integration (CRITGI)は，一回の形質転換操作で出芽酵母染色体に遺伝子を多コピーで導入できるうえに，導入した遺伝子の発現を安価なアミノ酸でコントロールできる特色があります。この研究成果は，2019年10月25日に「Scientific Reports」誌にオンラインで公開されました (Scientific Reports, 9, Article number: 15300 (2019))。現在CRITGIによる導入遺伝子の発現制御の分子機構を明らかにするとともに，CRITGIを改良し多種類の遺伝子群を酵母に導入し，有用な代謝経路や細胞機能など優れた特性を持つ酵母の開発を行っています。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

CRITGIを使い代謝経路を構成する遺伝子群を出芽酵母に導入し，様々な代謝物を生産させることが可能です。この応用技術は，バイオエネルギー・素材・食品・創薬などの事業に貢献できます。

1. 研究テーマ

プリオン病の診断法，治療法，感染予防法の開発研究

Basic studies for development of diagnostic tests, drugs, and decontamination for prion

2. 研究者紹介

西田　教行・Nishida Noriyuki・生命医科学域・医歯薬学総合研究科感染分子解析学・教授
https://researchmap.jp/kanbun-nishida

3. 概要

2001年に日本でも大きな社会問題となったいわゆる狂牛病（BSE）の原因病原体であるプリオンに関する基礎研究に加え，診断法開発，治療薬開発，不活化方法開発を行っています。BSE問題は国内では終息しましたが，ヒトのプリオン病は指定難病であり，いまだに治療法のない致死性の疾患です。2011年に開発に成功したリアルタイムQUIC法は，非常に感度特異度の高い新しい検査方法として現在世界中で使われています。また，治療薬候補を複数見つけ実用化にむけた研究を進めています。経産省の予算をいただいて行った内視鏡洗浄機開発プロジェクトでは，製品化に漕ぎ着け現在臨床現場での有効性検討がなされています。

Human prion diseases are categorized etiologically into three forms: sporadic, genetic, and infectious. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) is the most common type; it manifests as subacute progressive dementia, and no effective therapeutics for this disease is currently available. Our study foncus on developing a diagnostic method, treatment, and decontamination of prion. We have established real time quaking induced in vitro conversion (re-Quic)method to detect very small amount of prion in celebrospinal fluid (CSF) of the patient. We also found several compounds that will be effective for human prion diseases.

4. 特色・研究成果・今後の展望

ウイルスやプリオンの病態解明研究が主たる研究ですが，その成果を臨床現場で生かすことができる実用化研究にも積極的に取り組んでいます。プリオンは非常に取り扱いの難しい極めて厄介な病原体であり，研究にはBSL2，BSL3の実験室を要しますので，研究を行えるラボは国内でも限られています。少なからず発症して亡くなる患者さんが今もいらっしゃること，家族性の疾患も存在すること，動物のプリオンの問題もまた新たな局面を迎えていることなどから，今まで以上にしっかりと基礎研究，応用研究に取り組む必要があります。研究室では，プリオン意外にもJCウイルス，ロタウイルス等の研究も行っています。インフルエンザウイルス，コロナウイルスに関してはコンピュータを用いて治療薬候補を探索するin silico創薬を鹿児島大学，岐阜大学と共同で進めています。また最近では，ヒトパピローマウイルスによる子宮頸がんの他，ウイルス発癌の研究，腸内細菌とプリオン感染発症の関連性などの研究も始めています。生命科学の基礎的研究手法はウイルス学分野に限らず応用可能ですので，分野の壁を超えて様々の研究を企業と展開することもあります。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

内視鏡洗浄機開発には多くの時間を要しましたが，その過程で技術を実用化する際の様々な困難を経験し，企業との連携の重要性を改めて学びました。診断法開発は実験はうまく行き技術としては広く有用性を認められていますが，キット化，汎用化，自動化，などのその後の開発はまだこれからの課題です。

1. 研究テーマ

人工神経と微細組織移植を併用した新しい末梢神経再生治療の研究

Peripheral nerve regeneration using artificial nerve conduit transplanted with autologous tissue micrograft

2. 研究者紹介

田中　克己・Tanaka Katsumi・医歯薬学総合研究科形成再建外科学・教授
https://researchmap.jp/read0043396
吉本　浩・Yoshimoto Hiroshi・医歯薬学総合研究科形成再建外科学・准教授
岩尾　敦彦・Iwao Atsuhiko・病院・外傷センター・助教
https://researchmap.jp/s660
西條　広人・Saijo Hiroto. 病院・形成外科・ 医員
https://researchmap.jp/hiro-s

3. 概要

外傷や腫瘍切除手術の際に生じる末梢神経の欠損に対して自身の末梢神経の自家神経移植が一般的に行われますが，神経採取部の疼痛やしびれ，知覚鈍麻を避けることはできません。現在，国内では自家神経移植に替わる治療方法として，生体内吸収材料で構成された人工神経がすでに臨床応用されています。しかし回復できる神経欠損の長さに限界があり，感覚神経に比べて運動神経の治療成績が十分でないという欠点があります。本研究は，既存の人工神経に生体材料や幹細胞などを組み合わせることで，人工神経の末梢神経再生能を促進させる新しい治療を開発することを目的としています。

Autologous nerve grafting performed for peripheral nerve injury of trauma or tumor resection causes pain, numbness and hypoesthesia at donor site. Nerve reconstruction using artificial nerve conduits is one of several clinical treatments for nerve injuries by inducing axonal regrowth to facilitate nerve regeneration, but its application is limit to short nerve gaps and non-critical sensory nerves. The purpose of this study is to develop a new treatment that promotes peripheral nerve regeneration by using combined treatment with artificial nerve conduits and regenerative medicine.

4. 特色・研究成果・今後の展望

組織や臓器の再生には細胞，成長因子，足場の三要素が必要ですが，人工神経はこの中でも足場に特化した治療法です。残りの細胞および成長因子の要素を追加する方法として，すでに国内外でサイトカイン製剤や幹細胞などの再生医療と人工神経を組み合わせた併用療法の研究が行われています。人工神経は管腔構造であり，外筒や内腔に成長因子や幹細胞などを添加する方法が試みられていますが，我々は微細組織移植(マイクログラフト)と呼ばれる組織移植法に注目しています。マイクログラフトは自家組織を50μm程度の大きさに細断し移植する方法で，細断された組織内の前駆細胞や間葉系幹細胞の分化や成長因子の放出により組織再生を促進すると考えられ，頭蓋顎顔面領域の骨再建や四肢の難治性潰瘍においてすでに有用性が報告されています。我々のグループでは人工神経の内部に各種組織のマイクログラフトを充填し，より神経再生能を促進する組み合わせを研究しています。既存の製剤，技術を用いているため，効果が実証できればすぐに臨床応用できるという利点があります。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本研究により，人工神経の末梢神経再生能を促進させることができれば，より長い神経欠損や運動神経欠損への適用など，人工神経を用いた治療の適応を従来よりも拡大することができ，自家神経移植に伴う患者さんの負担を減らすことができます。

1. 研究テーマ

皮膚, 皮下組織の放射線障害に対する間葉系幹細胞を用いた治療への試み

Mesenchymal stem cell therapy for cutaneous radiation injury and secondary lymphedema

2. 研究者紹介

田中　克己・Tanaka Katsumi・医歯薬学総合研究科形成再建外科学・教授
https://researchmap.jp/read0043396
吉本　浩・Yoshimoto Hiroshi・医歯薬学総合研究科形成再建外科学・准教授
西條　広人・Saijo Hiroto. 病院・形成外科・ 医員
https://researchmap.jp/hiro-s

3. 概要

悪性腫瘍に対する放射線治療や, X線透視下に行うIVRは患者への侵襲が少ない簡便な治療ですが, 放射線照射の影響によって難治性の皮膚潰瘍や四肢のリンパ浮腫をきたすことがあります。間葉系幹細胞は各種サイトカインや成長因子を放出することにより, 組織再生を促進し抗炎症作用や免疫抑制作用を有することが知られていますが, 本研究では放射線により傷害された細胞・組織に対する間葉系幹細胞の影響を明らかにし, 難治性の放射線組織障害に対する新たな治療戦略を確立することを目的としています。

Radiotherapy for malignant tumors and Interventional Radiology are minimally invesive treatment, but their treatments cause intractable cutaneous radiation injury and secondary lymphedema. Mesenchymal stem cells promote tissue repair by paracrine effects. The purpose of this study is to examine the effects of mesenchymal stem cells on chronic radiation syndrome.

4. 特色・研究成果・今後の展望

間葉系幹細胞の中でも脂肪組織から採取できる脂肪組織由来幹細胞(Adipose-derived stem cell: ADSC)は, 脂肪組織自体が体表に近い皮下に多量に存在することもあって採取が容易なため, 形成外科や美容外科の領域で幹細胞を用いた再生医療のソースとして近年注目されています。これまでに我々はADSCが, 放射線照射による難治性皮膚潰瘍に対して治癒を促進し血流や組織の質感を改善することを確認しました。またADSCとリンパ管内皮細胞の共培養実験により, ADSCがVEGF-CやbFGFなどのリンパ管新生因子を放出することで, 放射線照射により障害を受けたリンパ管内皮細胞のリンパ管新性能を促進することを報告しました。また動物実験ではマウスやラットの放射線組織障害モデルを作成し, ADSCの局所への投与が放射線照射による皮膚潰瘍やリンパ浮腫を改善することを確認しました。
現在, 我々はADSC以外の幹細胞治療として胎盤組織に由来する幹細胞にも注目し, 難治性潰瘍に対する胎盤組織由来間葉系幹細胞の治療への応用についても研究を行っています。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本研究により放射線照射による障害を受けた組織の再生において間葉系幹細胞が果たす役割を解明することで, これまで治療が非常に難しいとされてきた放射線皮膚潰瘍や二次性リンパ浮腫の治療成績向上に貢献できる可能性があります。

1. 研究テーマ

がんに対するTCR遺伝子導入T細胞輸注療法の開発

Development of the adoptive T cell therapy with TCR engineered T cells for cancer patients

2. 研究者紹介

池田　裕明・Ikeda Hiroaki・生命医科学域・医歯薬総合研究科腫瘍医学分野・教授
https://researchmap.jp/read0116825

3. 概要

有効な新規がん免疫療法として期待されるTCR遺伝子導入T細胞輸注療法（TCR-T療法)を開発します。我々はこれまでに固形がんや造血器腫瘍を対象に，患者リンパ球にNY-ESO-1，MAGE-A4，WT1等の腫瘍抗原を認識するTCR遺伝子をレトロウイルスベクターを用いて導入し，患者に輸注するTCR-T療法を全国に先駆け実施している先導的なグループです。現在，造血幹細胞移植後再発ATLL患者を対象としNY-ESO-1認識TCR遺伝子導入ドナーリンパ球輸注療法を多施設共同医師主導治験として実施中です。また，TCR-T療法の適応拡大，実用化拡大を目指して非自己のリンパ球を用いた治療法の開発も行っています。

We have been developing TCR-T therapy as a novel and effective immunotherapy of cancer. We have conducted several clinical trials that treat patients with solid or hematological malignancy by infusing lymphocytes that have genetically engineered to express TCR gene specific for tumor antigens such as NY-ESO-1, MAGE-A4, or WT1. We are conducting an investigator initiated multi-institutional clinical trial that treat ATLL patients who relapsed after hematopoietic stem cell transplantation by infusing donor lymphocytes genetically engineered to express NY-ESO-1-specific TCR. Additionally, we are developing adoptive cell therapy with allogeneic T cells.

4. 特色・研究成果・今後の展望

近年がん免疫療法の実用化が進んでいますが，2019年にCAR-T療法が急性リンパ性白血病の治療として承認され，遺伝子改変T細胞療法ががんに対する新規で有効な治療法として大きく注目されています。CAR-T療法は患者T細胞にキメラ抗原受容体遺伝子を導入しますが，T細胞レセプター（TCR）遺伝子を抗原受容体遺伝子として用いる治療法をTCR-T療法と呼び，固形がんや造血器悪性腫瘍に有効な新規治療法となることが期待されています。我々は様々な癌腫を対象に，TCR-T療法の医師主導治験を含む多施設臨床試験を全国に先駆け実施してきた先導的なグループです。当教室では現在，難治性白血病であるATLの新規治療法としてのTCR-T療法の多施設医師主導治験をAMED事業として行なっています。また，有効性の高いTCR-T療法をより多くの患者にタイムリーに届ける方法として非自己リンパ球を用いたTCR-T療法の開発を進めています。非自己細胞の利用は細胞療法の適応拡大や実用化を大きく向上させる可能性があり，世界的にも精力的に研究が進みつつある課題です。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

がんに対するT細胞輸注療法は，近年実用化が進み大変期待されている治療法です。TCR遺伝子を用いた遺伝子改変T細胞輸注療法の開発は我々が日本で最初に臨床開発を始めましたが，すでに企業治験として先駆け指定を受けているものもあり，近い将来にがん患者の画期的な新規治療として実用化される可能性が高いものです。また，非自己の細胞を用いた治療法が開発されると細胞免疫療法を多くのがん患者に届けることが期待されます。

1. 研究テーマ

個別がん免疫療法の開発

Development of personalized cancer immunotherapy

2. 研究者紹介

池田　裕明・Ikeda Hiroaki・生命医科学域・医歯薬総合研究科腫瘍医学分野・教授
https://researchmap.jp/read0116825

3. 概要

個別化がん免疫療法の開発は，がん免疫研究の領域で近年大きな課題の一つと考えられています。特に個別のがんの遺伝子変異由来抗原であるネオアンチゲンを標的とした有効ながん免疫療法の開発は喫緊の課題です。我々はAMED次世代がん医療創生研究事業として，がん患者のネオアンチゲンを同定すると共に腫瘍浸潤リンパ球(TIL)を解析し，ネオアンチゲンを認識するTIL由来のTCR遺伝子を取得し，ネオアンチゲンを標的とした極めて患者個別性の高いTCR遺伝子導入T細胞輸注療法の開発を目指しています。

Development of personalized cancer immunotherapy is an attractive challenge in the recent cancer immunology research. It is important to develop cancer immunotherapy targeting neoantigen that derives from the personalized genetic alterations in individual cancer. We have been conducting a research project supported by AMED Project for Cancer Research and Therapeutic Evolution (P-CREATE) that aims to define neoantigen and isolate tumor infiltrating lymphocytes (TIL)-derived TCR that recognize cognate neoantigen in individual cancer patients to establish TCR-T therapy targeting neoantigen as a novel and effective personalized cancer immunotherapy.

4. 特色・研究成果・今後の展望

次世代型がん治療の重要なキーワードとして個別化医療が挙げられます。がん免疫療法の領域でも個別化医療開発は大変重要な課題であり，特に個別のがんの遺伝子変異由来抗原であるネオアンチゲンを標的とした有効ながん免疫療法の開発は喫緊の課題です。免疫チェックポイント阻害剤の有効性が遺伝子変異量(tumor mutation burden)に相関する事が知られ，ネオアンチゲンを標的とした免疫応答が免疫チェックポイント阻害剤の効果を規定していると考えられるようになり，ネオアンチゲンを標的としたがん免疫療法の開発が大きく注目されています。我々は単一リンパ球のTCRを超短時間でクローニングする技術，東大医科研のスーパーコンピューターに装備した遺伝子変異由来抗原エピトープ予測プラグラム，TCR-T療法臨床開発の技術等を総合的に駆使し，本研究をAMED事業の多施設共同研究として実施しています。すでに大腸がん由来のネオアンチゲンを認識するTCRを同定し，当該のTCR遺伝子導入T細胞を作成する事に成功する等の成果が挙がっています。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

個別がん免疫療法は近い将来に有効ながん免疫療法となることが期待されており，世界的にも競争が激しい最先端領域の研究です。本研究は，TCRクローニング法，コンピューターサイエンス，細胞免疫療法開発等の我が国のトップレベルの研究室が協力することにより，成功すれば多くのがん患者に新規で有効な治療法を届けることが出来る大変ニーズが高い研究です。

1. 研究テーマ

T細胞の腫瘍認識能を増強する低分子化合物の開発研究

Development of the novel therapeutic strategy using the low molecular weight compound enhancing T cell recognition of tumor

2. 研究者紹介

村岡　大輔・Muraoka Daisuke ・生命医科学域・医歯薬総合研究科腫瘍医学分野・准教授
https://researchmap.jp/19800309

3. 概要

がん免疫療法の治療効果は，T細胞が腫瘍を認識することにより導かれます。しかし，腫瘍細胞は時として，T細胞による認識を回避してしまう為，がん免疫療法の治療効果が著しく減弱することがあります。我々は，T細胞による腫瘍の認識能を向上させる低分子化合物を用いることで，がん免疫療法の治療効果を向上させる新たなる治療法の開発を目指しています。

In T cell-based cancer immunotherapies, recognition of tumor by the T cell is very important mechanism to induce antitumor effects. However, it is clear that most tumors escape from immune system and attenuates the therapeutic efficacy of these treatment. Thus, we aim to develop novel therapeutic strategy overcoming this escape mechanism of tumor by using a low molecular weight compound that can enhance tumor recognition.

4. 特色・研究成果・今後の展望

私たちは，T細胞の抗原認識能を増強する低分子化合物による新規治療法の検討を進め，次の点を明らかにしました。細胞輸注療法に我々の同定した低分子化合物を併用することで，腫瘍特異的輸注細胞の活性化を増強する共に，治療効果を向上させる。また，輸注療法に関わらず，我々の低分子化合物は腫瘍に存在するが腫瘍を認識することができない内在性T細胞の腫瘍認識を促し抗腫瘍効果を導くことも明らかにしました。さらに，当低分子化合物がどの様な機構によりT細胞の抗原認識能を増強するかを検討し，当化合物がT細胞の抗原認識時のNF-kBシグナルを増強することで，腫瘍抗原特異的T細胞の抗原認識能を向上させることも明らかにしました。今後は，当化合物の作用機序を更に深く解析すると共に，ヒトの免疫細胞に適した構造を持たせる工夫を施していく予定です。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

現在，がんに対する免疫療法は，一部のがんでは有効でないことが明らかになっています。本技術を応用することで，そのような，治療効果が低い患者さんに対してもがん免疫療法の治療効果を導くことが可能になると期待しています。

1. 研究テーマ

①肺脱細胞骨格を利用した臓器再生　②臓器移植，バイオマテリアル移植時の免疫抑制効果を目指した間葉系細胞による細胞療法

①Organ engineering using lung decellulraized scaffold　②Cell therapy using mesenchymal stromal cells for immunosuppression in organ transplantation and biomaterial implantation

2. 研究者紹介

土谷　智史・Tsuchiya Tomoshi・生命医科学域・医歯薬学総合研究科腫瘍外科学・准教授
https://researchmap.jp/tomoshi

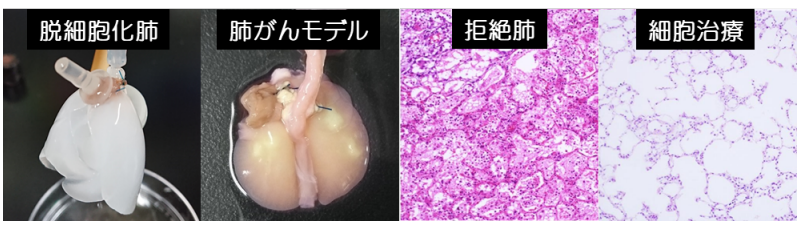
3. 概要

①私たちは，脱細胞化組織骨格を利用した肺，気管の臓器再生研究を行っている，日本で唯一の研究チームです。さらに，この手法によるラット再生肺に肺がん細胞を播種し，Ex vivo肺がんモデルを作成しています。このモデルは，薬剤の効果を可視化することが可能となります。②間葉系細胞は，免疫抑制能を持つことが知られています。私たちは，この免疫抑制効果の臓器移植分野での臨床応用を目指し，肺移植モデルや生体由来のバイオマテリアル移植モデルで，脂肪由来−間葉系細胞による細胞治療を行っています。

①We are the only resarch team which is doing organ engineering focusing on lung regeneration and airway regeneration using decellularized organ scaffolds.　An ex vivo small lung cancer model of engineered lung with human lung cancer nodules which can be used to analyze drug effects.　② Mesenchymal stromal cells have immunosuppressive effects. In order to apply the immunosuppressive effect for organ transplantation medicine, we are also doing cell therapy using adipogenic mesenchymal stromal cells in lung transplantation models and biomaterial implantation models.

4. 特色・研究成果・今後の展望

①脱細胞化組織骨格を利用した臓器再生法は，2008年から始まった新しい研究分野です。私たちの研究グループは，日本で唯一，この手法に基づいた肺の再生に取り組んでいます。
現在までに，肺脱細胞化手法の改善，ラット肺脱細胞組織骨格上での，脂肪由来間葉系細胞と血管内皮細胞の共培養による毛細血管の成熟の誘導などを報告し，ラット再生肺移植を行った世界で3番目の施設になります。今後は，再生肺胞上皮−毛細血管のバリア機能の改善によって血液の流れる再生肺毛細血管ネットワークの創生を目指し，そのまま移植可能な再生肺を創出することを最終目標にしています。
②間葉系細胞の細胞療法については，ラット肺移植モデルで脂肪由来の間葉系細胞が，免疫抑制剤と相加的に免疫抑制効果を持つことを報告しました。この手法を応用すれば，臓器移植患者が使用する免疫抑制剤を減量することが可能になり，さらにバイオマテリアルの生体反応も抑制することが可能になると考えています。今後は，間葉系細胞の由来（脂肪由来 vs. 骨髄由来），投与のタイミングなどを精査し，最大限の免疫抑制効果を示す条件を設定していきたいと考えています。
〈詳しくはhttp://www.med.nagasaki-u.ac.jp/surgery1/introduction/research.html　あるいは https://tomoshitsuchiya.wixsite.com/mysite　をご参照ください。〉



5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本研究により，①移植可能な再生臓器を創生できれば，不足する移植臓器を作り出すことが可能になり，臓器移植医療が革新的に進歩すると考えられます。また，②間葉系細胞の免疫抑制効果を移植医療に応用することで，臓器移植をうけた患者さんが生涯使用しなければならない免疫抑制剤を減量することが可能になり，さらにバイオマテリアルに対する生体反応の制御にも使用できると考えています。

1. 研究テーマ

表在性非乳頭部十二指腸腫瘍に対する内視鏡治療と腹腔鏡手術と再生医療を組み合わせた革新的な術式の開発

Minimally invasive surgery using myoblast cell sheets to superficial non-ampullary duodenal epithelial tumor

2. 研究者紹介

金高　賢悟・Kaneteka Kengo・生命医科学域・医歯薬総合研究科消化器再生医療学講座・教授
https://researchmap.jp/7000001811
小林　慎一朗・Kobayashi Shinichiro・生命医科学域・病院移植・消化器外科・助教
https://researchmap.jp/4040
丸屋　安広 ・Maruya Yasuhiro・生命医科学域・医歯薬総合研究科消化器再生医療学講座・助教
山口　峻・Yamaguchi Shun・医歯薬総合研究科・移植消化器外科学・大学院生
東　美樹・Higashi Miki・医歯薬総合研究科・特別研究員

3. 概要

十二指腸早期癌や良悪性境界腫瘍に対し，十二指腸部分切除や膵頭十二指腸切除などの高侵襲な開腹手術が行われていましたが，現在では低侵襲な内視鏡的粘膜下層剥離術（以下ESD）が適応されつつあります。十二指腸は腸管が狭く屈曲しているうえに，消化管壁が非常に薄く，更に刺激の強い胆汁や膵液に暴露されるという解剖学的特性から約30％と他の消化管に比べて高確率で術後穿孔を来すことが問題点として挙げられます。十二指腸穿孔が起こると腹膜炎を発症し緊急手術が必要となるため，結果的に高侵襲な治療を要するジレンマを抱えています。これらの背景からブレイクスルーとなる新たな予防法の開発が求められています。本研究の目的は，十二指腸ESD後の合併症である十二指腸穿孔に対して細胞シート移植により予防可能か大動物を用いて検証し，新たな予防・治療法を構築することです。

The purpose of this study is to develop an innovative transplantation technology that combines laparoscopic surgery and regenerative medicine in order to apply the new concept of minimally invasive surgery to regenerative medicine products.
Pancreaticoduodenectomy, which is high invasive procedure, is a standard procedure to Non-Ampullary Duodenal Epithelial Tumor. Endoscopic submucosa dissection (ESD) is recently adapted to Superficial Non-Ampullary Duodenal Epithelial Tumor (SNADET). However, the postoperative perforation after duodenal ESD sometimes develops because of the thin wall and exposure of pancreatic juice and bile acid. The duodenal perforation causes severe peritonitis. Thus, minimally invasive treatment to SNADET is achieved when postoperative perforation after duodenal ESD is prevented. Therefore, we focus the novel procedure using cell tissue engineering technology to prevent perforation after duodenal ESD. Tissue engineering technology using various cells realized to treat the complicated diseases. We have already success the clinical transport research using autologous oral mucosal epithelial cell sheets transplanting to prevent the strictures after esophageal ESD (Yamaguchi N et al., Sci Rep 2017). In this study, we noticed myoblast cells from the fact that myofascial valvular surgery is effective in intractable fistula accompanying postoperative suture failure.
We have already reported on the preventive effect of the use of myoblast sheet on gastric perforation and pancreatic fluid leakage (Tanaka S et al., Surg Today 2016, Tanaka T et al., J Gastroenterol 2014). From these results, it was thought that myoblast sheet could be useful for the prevention of intraoperative / late duodenal perforation caused by duodenal endoscopic submucosal dissection (ESD). We have already confirmed the preventive effect of autologous myoblasts sheet on perforation caused by duodenal ESD in open transplantation experiments using a large animal model. As we are looking forward to the development of laparoscopic transplantation in the future, we have already developed a laparoscopic delivery device. Based on these findings, the safety and effectiveness of regenerative cell therapy using “ESD with laparoscopic autologous skeletal myoblast sheet transplantation” for superficial non-papillary duodenal tumors will be confirmed by an exploratory physician-initiated clinical trial After that, the goal is to obtain regulatory approval within 5 years after being licensed to the company.

4. 特色・研究成果・今後の展望

我々は，筋芽細胞シートによる胃穿孔や膵液漏の予防効果を研究報告してきました(Tanaka S, et al., Surg Today 2016, Tanaka T, et al., J Gastroenterol 2014)。これらの背景から，筋芽細胞シートは十二指腸ESDの術中/遅発性穿孔の予防に有用であると考えると考えております。我々はすでに大動物実験モデルを用いた開腹下移植実験にて自己筋芽細胞シートの十二指腸ESD後穿孔予防効果を確認し，今後の腹腔鏡下移植への展開を見据え，医工連携により細胞シートを腹腔鏡デリバリーデバイスの開発に成功しました。また，すでに心臓外科領域で筋芽細胞シートの臨床実績を有する大阪大学，及びヒト骨格筋芽細胞をGCTP省令に基づき製造販売承認品として生産しているテルモ株式会社とコンソーシアムを形成することで出口戦略を確保するとともに，今後全国での臨床試験を想定し，ヒト筋組織の空輸を介した長崎-神奈川間での培養シート作製実験を実施しております。これらの知見を基盤として，表在性非乳頭十二指腸腫瘍を対象に「ESD+腹腔鏡下自家骨格筋芽細胞シート移植」による再生細胞治療法の安全性及び有効性を探索的な医師主導治験により確認した後，企業に導出して5年以内に薬事承認を得ることを目的とします。令和2年度AMED再生医療実用化事業に採択されました。令和2年度は治験のプロトコールをPMDAと協議し，令和3年4月から長崎学病院にて本再生医療の医師主導治験を行う予定です。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本研究によって得られた成果は，消化器領域への細胞シート医療の展開への道を開くものであり，学術的だけでなく産業的にも大きく飛躍発展することが期待されます。

1. 研究テーマ

アルツハイマー病などの認知症治療薬の探索

Drug discovery for Alzheimer's disease and dementia

2. 研究者紹介

松本　弦・Matsumoto Gen ・生命医科学域・医学部組織解剖学・講師
https://researchmap.jp/Gen-/

3. 概要

アルツハイマー病を含む認知症の多くは，神経細胞内に変性したタンパク質凝集体が蓄積する病態を示すことが共通した病理学的な特徴として知られています。神経細胞内での変性タンパク質の蓄積は加齢と密接な関係したタンパク質分解不全によると考えられているので，弱まったタンパク質分解機構を活性化させるための方法を探索し，神経細胞を変性タンパク質から守り，認知症の発症と進行を止める治療薬の開発を行っています。

Alzheimer's disease is the most common cause of dementia and known as a protein misfolding disease, caused by plaque accumulation of abnormally folded amyloid beta protein and tau protein. As the accumulation of misfolded protein is a consequesnce of deficiency of protein degradation systems, we looking for drugs that enhance degradation of aggregated proteins in neurons.

4. 特色・研究成果・今後の展望

アルツハイマー病は細胞外のアミロイドβの蓄積による老人斑と線維化したタウタンパク質の細胞内蓄積による神経原線維変化を伴う進行性の疾患で，根治治療法は未だ存在していません。アルツハイマー病の発症時にはすでに多くの神経細胞が失われているので，疾患発症の予防と進行の抑制には神経細胞死を防ぐことが最も重要であると考えられます。神経細胞死は変性したタウタンパク質の線維化の進行と相関があることが知られているので，変性したタウタンパク質の線維化を抑制することが神経細胞死を防ぐことにつながると考えられます。このような凝集性タンパク質は細胞内ではアグリファジーと呼ばれるタンパク質凝集体の選択的オートファジーにより分解されることが知られているので，薬剤によりアグリファジーを人為的に促進することで，変性したタウタウタンパク質を分解し神経細胞死を防ぐことができると考えています。我々はすでにいくつかのアグリファジー促進化合物を発見しており，培養細胞内でタウの凝集体を減らすことに成功しています。これらのアグリファジー促進剤を認知症治療薬にするための動物実験もおこなっており，有効性が確認できれば治療候補薬としての創薬研究開発につなげていきます。また，アグリファジー促進剤はアルツハイマー病だけでなくパーキンソン病や筋萎縮性側索硬化症(ALS)などの神経変性疾患に共通したタンパク質凝集体の分解を促進できると考えられるため，認知症以外の疾患への応用も視野にいれて研究を行っています。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本研究により，認知症の発症前診断にもとづくアルツハイマー病などの認知症予防治療薬の開発への応用が期待できます。認知症以外の神経変性疾患への応用も可能です。

1. 研究テーマ

トロンボスポンジン-1、-2のフラグメントである4N1K-peptideの病理学的意義の検討

Investigations on pathological significance of 4N1K-peptide derived from thorombospondin-1 and -2.

2. 研究者紹介

宮田　康好・Miyata Yasuyoshi ・生命医科学域・医歯薬学総合研究科泌尿器科学・准教授
https://researchmap.jp/read0150896

3. 概要

トロンボスポンジン-1および-2は血管新生抑制因子として知られていますが，その癌組織における病理学的役割については一定の見解は得られていません。一方，トロンボスポンジンの生物学的活性は，そこから生じるフラグメントタンパクに依存することが知られています。そこで，我々の研究室は，トロンボスポンジン由来の4N1K-peptide（KRFYVVMWKK）の病理学的役割に注目し，血管内皮細胞の増殖や遊走，管腔形成を抑制すること，ある種の泌尿器癌において血管新生やアポトーシスと密接に関連することを報告しました。その結果，4N1K-peptideが癌患者の予後予測に有用であることや，今後の有益な癌患者の治療標的となる可能性を報告しました。

Thrombospondin (TSP)-1 and -2 were recognized as anti-angiogenic factor; however, there is no general agreement about their pathological roles in cancer tissues. On the other hand, biological activities of TSP-1 and 2 were depended on their fragment peptides. Our research group paid special attention to pathological role of 4N1K-peptide（KRFYVVMWKK）. As results, we found that 4N1K-peptide suppressed proliferation, migration, and tube-formation of endothelial cells, and it's expression was closely associated with angiogensis and apoptosis in a variety of urological cancers. Finally, we speculate that 4N1K-peptide is the useful predictor and potential therapeutic target in cancer patients.

4. 特色・研究成果・今後の展望

私達の研究室では，独自に4N1K-peptideに対する抗体を作成し，その臨床検体における有用性に関して特許（抗4N1Kペプチド抗体を用いた癌進行度の検出・測定方法：特開2004-77268）を取得しています。そして，血管内皮細胞および泌尿器癌組織のおいて，以下に示す業績を有しています。

1) Role of thrombospondin-1-derived peptide, 4N1K, in FGF-2-induced angiogenesis. Kanda S, Shono T, Tomasini-Johansson B, et al. Exp Cell Res. 1999 Nov 1;252(2):262-72.
2) Expression of thrombospondin-derived 4N1K peptide-containing proteins in renal cell carcinoma tissues is associated with a decrease in tumor growth and angiogenesis. Miyata Y, Koga S, Takehara K, et al. Clin Cancer Res. 2003 May;9(5):1734-40.
3) Thrombospondin-1-derived 4N1K peptide expression is negatively associated with malignant aggressiveness and prognosis in urothelial carcinoma of the upper urinary tract. Miyata Y, Watanabe S, Kanetake H, et al. BMC Cancer. 2012 Aug 28;12:372.
4) Thrombospondin-1 in urological cancer: pathological role, clinical significance, and therapeutic prospects. Miyata Y, Sakai H. Int J Mol Sci. 2013 Jun 7;14(6):12249-72.
5) The Pathological Significance and Prognostic Roles of Thrombospondin-1, and -2, and 4N1K-peptide in Bladder Cancer. Nakamura Y, Miyata Y, Takehara K, et al. Anticancer Res. 2019 May;39(5):2317-2324.

また，すでに国際学会で報告し，英語論文として国際誌に投稿中ですが，4N1K-peptideがある種の癌の発生や進行を抑制することを動物モデルで確認しており，その分子生物学的機序について検討を進めています。このように，今後，癌組織における4N1K-peptideの発現により予後を予測する試みや，癌の進行を抑制し生命予後の延長につながる治療薬としての可能性についての前臨床的研究を進めていく予定です。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

今後の展望でも触れましたが，本研究により，泌尿器癌に限らず様々な癌腫や悪性腫瘍において，予後予測因子や治療標的の探索研究において有益な情報が期待されます。特に，治療薬としての有用性については，4N1K-peptideの化学的不安定性を克服するために，薬学分野やdrug delivary systemとの共同研究により，新たな治療戦略の構築につながると期待されます。

1. 研究テーマ

前立腺癌自然発生遺伝子改変マウスモデル（KIAMP）を用いた前立腺癌に関する研究

Invetigation on prostate cancer used by knock-in mouse model of adenocarinoma prostate (KIMAP)

2. 研究者紹介

宮田　康好・Miyata Yasuyoshi・生命医科学域・医歯薬学総合研究科泌尿器科学・准教授
https://researchmap.jp/read0150896
酒井　英樹・Sakai Hideki・生命医科学域・医歯薬学総合研究科泌尿器科学・教授
https://researchmap.jp/read0172614

3. 概要

前立腺癌の特徴として，その増殖スピードが比較的遅いことが挙げられます。そのため，前立腺癌の癌化や，悪性度の進行に関わる因子に関する前向きの臨床研究を行うことは困難です。そこで，動物モデルを用いた前臨床的研究が重要になりますが，それに適した動物モデルはありませんでした。A knock-in mouse model of adenocarcinoma prostate cancer (KIMAP) は生後15週後で前立腺癌を生じ，52週後には高悪性度の前立腺癌を生じるという特徴を有しています。また，そこで生じた前立腺癌の病理組織像や生物学的特徴は，ヒト前立腺癌と近似していることが報告されています。我々は，このような特徴を有するKIMAPを用いることにより，前立腺癌の発生や進行に関与する分子の同定や，その病理学的特徴の解析を行ってきました。

Relative slow growth is known as a pathological characteristics of prostate cancer (PC), Therefore, it is difficult to performe prospecive clinical trial to clarify the carcinogenic- and cancer growth-related molecules in PC. Based on such facts, pre-clinical study used animal model was important; however, there was no appropriate animal model. A knock-in mouse model of adenocarcinoma prostate cancer (KIMAP) showed that canacer cells was occured at 15 weeks after birth and high grade cancer was done at 52 weeks after birth. In addition, there was a report that this model recapitulates many features of human prostate cancer including “close-to-human” tumor progression kinetics and pathologic characteristics. We previously reported the pathological features and carcinogenic-related molecules in PC by used KIMAP.

4. 特色・研究成果・今後の展望

概要で述べたヒト前立腺癌と病理学的所見や分子生物学的特徴が類似しているKIMAPは，私達の研究室とウエスタンオンタリオ大学（カナダ）の共同研究により独自に樹立したマウスモデルです。この動物モデルは化学発癌モデルとは異なり，飼育期間が長くなることに伴い前立腺癌の前癌病変，低悪性度癌，そして，高悪性度癌を自然に生じてくる特徴を有しています。そのため，各進展段階における癌関連因子の発現や病理学的役割を検討することができます。また，何らかの薬剤の抗腫瘍効果を検証する際にも，薬剤投与時期を変えることで，発癌や癌進展の抑制に与える効果を検討できます。事実，私達はc-Fesという癌関連分子の病理学的意義をKIMAPを用いて解明しました。
これらに関する文献を以下に示します。

1）Knockin of SV40 Tag oncogene in a mouse adenocarcinoma of the prostate model demonstrates advantageous features over the transgenic model.Duan W, Gabril MY, Moussa M, et al. Oncogene. 2005 Feb 24;24(9):1510-24.

2）A novel knock-in prostate cancer model demonstrates biology similar to that of human prostate cancer and suitable for preclinical studies. Gabril MY, Duan W, Wu G, et al. Mol Ther. 2005 Mar;11(3):348-62.

3）Establishment of a serum tumor marker for preclinical trials of mouse prostate cancer models. Huizen IV, Wu G, Moussa M, et al. Clin Cancer Res. 2005 Nov 1;11(21):7911-9.

4）Pathological significance and predictive value for biochemical recurrence of c-Fes expression in prostate cancer. Miyata Y, Watanabe S, Matsuo T, et al. Prostate. 2012 Feb 1;72(2):201-8.

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

KIMAPを用いることで，前立腺癌の発癌や進展に関する分子生物学的研究や病理学的研究を，ヒトの前立腺癌と類似した特徴を有する動物モデルで行うことができます。また，抗腫瘍効果を有することが期待される薬剤の効果を検証する前臨床的研究に有用です。

1. 研究テーマ

マラリア原虫感染に対するT細胞応答制御に関する研究

Regulation of T cell immune responses agaisnt infection with malaria parasites

2. 研究者紹介

由井　克之・Yui Katsuyuki・生命医科学域（医学系）・教授
https://researchmap.jp/read0185171
井上　信一・Inoue Shin-Ichi・生命医科学域（医学系）・准教授
https://researchmap.jp/Shin-Ichi123
Bayarsaikhan Ganchimeg・生命医科学域（医学系）・助教
https://researchmap.jp/Bayarsaikhan

3. 概要

マラリアをはじめとする慢性感染症では，免疫応答が修飾され，免疫抑制や免疫記憶の低下が起こることが知られています。ワクチン開発の大きな障害となる問題です。私たちは，マウスのマラリア原虫感染系を用いた基礎的な研究で，特にT細胞応答の着目し，マラリア原虫感染に対する免疫応答，免疫記憶とその修飾に関わる細胞分子機構に関する研究を行っています。

4. 特色・研究成果・今後の展望

私たちの研究の中心テーマは，ユニークな免疫制御性T細胞，「Tr27細胞」です。マラリア原虫感染マウスでは，インターロイキン27(IL-27)を産生し抗マラリア原虫免疫応答を制御するTr27細胞が誘導されます。この細胞は原虫抗原特異的で，自己免疫応答を制御するFoxp3陽性の制御性細胞とは異なります。Tr27細胞が誘導されるメカニズム，またIL-27による免疫応答や免疫記憶の制御機構の解析を行っています。また，マラリアではγδT細胞が増加し防御免疫の誘導に関わることが知られており，その分野の研究も行っています。これらの基礎的研究の成果をベースに，次世代型ワクチン開発をはじめとして慢性感染症や免疫関連疾患の革新的治療法開発につなげることを目指しています。またフィリピンおよびインドにおいてマラリア免疫記憶およびマラリア重症化因子に関し，フィールド現場における研究も展開しています。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

次世代型ワクチン開発への貢献，免疫応答活性化薬剤開発への貢献などが期待できます。

1. 研究テーマ

病原真菌の抗真菌薬耐性機序，病原性の解析，新規診断法や治療法の開発

Analysis of antifungal resistance mechanisms and virulence, and development of novel diagnostic tools and treatments for the infections caused by pathogenic fungi

2. 研究者紹介

泉川　公一・Izumikawa Koichi・生命医科学域・医歯薬学総合研究科臨床感染症学・教授
https://researchmap.jp/read0135014
宮崎　泰可・Miyazaki Taiga・生命医科学域・医歯薬学総合研究科臨床感染症学・講師
https://researchmap.jp/7000002091
高園　貴弘・Takazono Takahiro・生命医科学域・医歯薬学総合研究科臨床感染症学・助教
https://researchmap.jp/asp
田代　将人・Tashiro Masato・生命医科学域・医歯薬学総合研究科臨床感染症学・助教
https://researchmap.jp/s77a4oE5

3. 概要

病原真菌による深在性真菌症は致死率も高く，医療の高度化に伴う免疫抑制患者の増加により，その重要性は高まっています。特に薬剤耐性が世界的に問題となる中，病原真菌においても薬剤耐性の問題は大きな問題です。我々はカンジダ，アスペルギルス，クリプトコックスといった深在性真菌症の主要な病原真菌における抗真菌薬耐性機序や病原性の解析，さらには新たな治療戦略の開発を行っています。

Importance of invasive fungal infection is growing due to its high mortality and increasing number of immunosuppressed patients with the advancement of medical care. Drug resistance becomes a global problem, and antifungal resistance is no exception. We are conducting analysis of antifungal resistance mechanisms and virulence, and development of novel diagnostic tools and treatments for the infections caused by pathogenic fungi especially for Aspergillus, Candida, and Cryptococcus.

4. 特色・研究成果・今後の展望

抗真菌薬の耐性機序についてはカンジダのストレス応答の詳細を明らかとし（PLoS Pathogens, 2013, etc.），本領域において世界的に牽引する存在となっています。アスペルギルスにおいては，本邦における薬剤耐性株の疫学を初めて明らかとし，その耐性機序を詳細に解析して報告しています（Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2012, etc.）。新たなメカニズムを持つ抗真菌薬の開発も行っており（Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2017, etc.），革新的な治療戦略を開発するための基礎となる動物モデルも作成しています。(アスペルギローマモデル□ヒト動物，特願2019-157354)臨床研究も積極的に行っており，慢性肺アスペルギルス症における適切な抗真菌薬の選択（Journal of Infection, 2010 , Clinical Infectious Diseases, 2020, etc.)や診断法について重要な知見を報告してきました（Journal of Clinical Microbiology, 2019, etc.)。我々はこれらの成果を元にした治療戦略を海外に向け発信し(Annals of the New York Academy of Sciences, 2012, etc.)，本邦では各種ガイドラインに我々の成果が反映され，臨床現場へ一定の貢献を果たしてきました（深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014，侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン2013，アスペルギルス症の診断・治療ガイドライン2015，クリプトコックス症の診断・治療ガイドライン2019, etc.）。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

真菌感染症における基礎的領域および臨床的領域の全体を我々は網羅しています。我々の経験とネットワークにより，基礎から臨床への橋渡しが期待できます。

1. 研究テーマ

1) New antibiotics for antibiotic resistant bacteria
2) Gut microbiome and immunity (infection, autoimmunity)
3) Antibiotics resistant microbes
4) 成人T細胞白血病ウイルス1型, 成人T細胞白血病
5) 分子診断技術開発

1) New antibiotics for antibiotic resistant bacteria
2) Gut microbiome and immunity (infection, autoimmunity)
3) Antibiotics resistant microbes
4) Human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) and adult T cell leukemia (ATL)
5) Development of novel molecular diagnostic methods

2. 研究者紹介

柳原　克紀・ Yanagihara Katsunori・生命医科学域・医歯薬学総合研究科臨床検査医学・教授
https://researchmap.jp/read0072755
長谷川　寛雄・Hasegawa Hiroo・生命医科学域・医歯薬学総合研究科臨床検査医学・准教授
https://researchmap.jp/read0147502
宇野　直輝・Uno Naoki・生命医科学域・医歯薬学総合研究科臨床検査医学・助教
https://researchmap.jp/naokiuno
小佐井　康介・Kosai Kosuke・生命医科学域・医歯薬学総合研究科臨床検査医学・助教
https://researchmap.jp/7000001841
坂本　啓・Sakamoto Kei・生命医科学域・医歯薬学総合研究科臨床検査医学・助教
https://researchmap.jp/abcdefghij
賀来　敬仁・Kaku Norihito・生命医科学域・医歯薬学総合研究科臨床検査医学・助教
https://researchmap.jp/nor1

3. 概要

1) 細菌の薬剤耐性遺伝子や病原因子についての疫学的情報を，次世代シーケンサー等を用いて解析しています。
2) 誤嚥性肺炎等の気道感染マウスモデルを用いた実験を行っています。
3) 抗生物質が免疫機能に与える影響を観察しています。肺胞上皮の粘液産生状況等がテーマです。
4) 腸内細菌叢が様々な疾患に与える影響を，動物モデルを使って実験しています。
5) HTLV-1感染およびATLの検査診断技術を推進しています。感染細胞の検出や腫瘍化を評価する新しい検査技術を開発し，臨床検査に繋げるトランスレーショナルリサーチに取り組んでいます。
6) 血液中のcell-free DNAの臨床検査的有用性を感染症の分野で研究しています。また、DNA配列をフローサイトメトリーで検出する技術を開発し，臨床検査に応用しています。

1) We have analyzed drug-resistant genes and virulence genes and investigated moleculare epidemiology of bacteria including multidrug-resistant bacteria by using conventional PCR method, sanger sequencing and next generation sequencing.
2) We have generated the mouse models mimicking respiratory tract infection, such as chronic respiratory tract infection and pneumonia including ventilator-asspciated pneumonia. We have analyzed a mechanism of onset and disease progress of pneumonia using the mouse models. In addition, we have examined an efficacy of new antibiotics in the mouse models.
3) We have analyzed immunomodulatory effect of antibiotics, such as macrolides and oxazolidinones, using human alveolar epithelial cells. In particular, we have exmanined control of mucin hypersecretion by the antibiotics.
4) Gut microbiome and immunity (infection, autoimmunity)　　Gut microbiome has been revieled to be related to many diseases. But the major part of the mechanism is not still clear. We are now investigating the phisiological effect of microbiome using several animal models of infectious diseases and autoimmune diseases.
5) Novel methodlologies to test HTLV-1 infection and assess the tumor clonality of ATL
6) Molecular diagnostics (Cell-free DNA testing for infectious diseases and cancer, Novel flow cytomentry assay for detection of specific DNA sequences in freshly isolated human leukocytes)

4. 特色・研究成果・今後の展望

1) 本学のみならず，他大学の研究者とも合同で行う研究でも面白い知見が得られており，今後の発展が期待されます。
2) 抗生物質の効果を検証する実験や嫌気性菌の感染実験等，多彩な実験系を発展させています。技術も特殊なため，本研究室の優位性が期待できる分野の一つです。
3) 抗生物質が抗菌作用以外に非感染宿主に与える影響を，細胞レベルで観察することができました。
4) 腸内細菌叢の変化が，自己反応性のリンパ球の増減，標的分子の変化に関わることを見出しました。
5) HTLV-1感染細胞の腫瘍化を評価する検査技術を患者検体を用いて開発しています。臨床検査医学（大学病院検査部）では，日常検査でHTLV-1の抗体検査や核酸検査を行っており，現場の知識と技術を活かした研究をしています。
6) Cell-free DNAをデジタルPCRで定量する技術を有しています。Cell-free DNAはがんや出生前診断の検査に用いられていますが，私たちはこの技術を感染症の検査に応用する研究をしています。また，私たちはヒトリンパ球内の任意のゲノムDNA配列をフローサイトメトリーで検出する技術を有しています。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

1) 細菌の薬剤耐性獲得機構を解明することで，多剤耐性菌への新たな対処法の開発につなげます。
2) 感染症死因第一位の肺炎のモデルを利用することで，より効果的な治療法や予防法の開発につなげます。
3)　抗生物質の効果の新たな側面を見出すことで，ドラッグリポジショニングにつなげます。
4) 治療が困難な自己免疫疾患や自己炎症疾患の寛解に向けた方法の開発が期待されます。
5) HTLV-1感染細胞の腫瘍化を評価する検査技術を導入することにより，ATLの病態を詳細に評価することができ，適切な臨床判断に繋げることができます。
6) 病態を多角的に評価する新しいツールを臨床に提供できます。

1. 研究テーマ

AIを用いた遠隔医療用鏡視下ロボットの高度化

Advancement of automated laparoscopic robot with AI installement for remoted area.

2. 研究者紹介

江口　晋・Eguchi Susumu ・生命医科学域・医学部・移植・消化器外科・教授
https://researchmap.jp/read0207123
足立　智彦・Adachi Tomohiko ・生命医科学域・医学部・移植・消化器外科・講師
https://researchmap.jp/adatomo
小坂　太一郎・Kosaka Taiichiro ・病院・移植・消化器外科・助教
喜安　千弥・Kiyasu Senya ・総合生産科学域・工学研究科・教授
https://researchmap.jp/read0062710
柴田　裕一郎・ Shibata Yuichiro ・総合生産科学域・工学研究科・工学部・教授
https://researchmap.jp/read0072743

3. 概要

研究代表者らのグループは，これまで内視鏡担当医に代わって腹腔鏡を支持し，術者の操作信号に沿って腹腔鏡の操作を行うロボット型内視鏡操作支援システムの開発に取り組んできました。一方，工学部と共同で頭部および顎関節の軽微な運動を操作信号として検出する独自開発の頭部装着型インターフェースを活用することで，外科医1名による腹腔鏡手術を可能とするシステムを実現しました。
本研究では上記自動操作ロボットシステムに，AIによる画像認識ソフトを組み込み，さらなる高度化を目指すものです。工学部の先生方との共同研究で継続して行っています。

This project is focusing on the development of automated laparoscopic robot for remoted area surgery and its advancement with AI.
Many intraoperative data and analysed to make warning system for our automated robot.

4. 特色・研究成果・今後の展望

近年AIやロボット技術の進展は目覚ましく，外科医療の分野においても高度画像診断，手術ナビゲーション，ロボット型手術支援システムなどの導入が急速に進むと考えられます。ロボット型支援システムとしては現時点では，手術ロボットであるDa vinchi™や内視鏡ホルダーロボットEMAROなどがありますが，AI技術の応用はなされていません。本システムが実現されれば，現在では常に習熟度が高い上級外科医が執刀あるいは，指導につくような高難度手術であっても，操作支援システム，手術ナビゲーションを用いることで，上級外科医の指導を受けているのと同様に内視鏡下手術を施行可能となると思われます。外科領域の省人化に加えて，ビギナー外科医の鏡視下手術教育や，単独手術の補助となることが可能であり，都市部はもちろんのこと，外科医不足の地方や離島・僻地においては更に，その有用性は高いと考えます。将来的には全ての内視鏡下外科手術が術者単独で施行できる可能性もあり，将来的な発展も期待されます。また，本システムのために構築するデータベースは，標準化を図ることで他の手術ロボット等の支援機器にも応用が見込まれます。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

医師不足の解消，医療環境の地域間格差是正，若手医師の効果的教育システムの整備，医療の質の向上および均てん化等の厚生労働行政の課題に応えるものであると言えます。

1. 研究テーマ

低分子化合物によるヒト肝前駆細胞を用いた肝硬変治療

Liver regenerative therapy using chemically induced progenitor cells (CLiP) for liver cirrhosis.

2. 研究者紹介

江口　晋・Eguchi Susumu ・生命医科学域・医学部・移植・消化器外科・教授
https://researchmap.jp/read0207123
日高　匡章・Hidaka Masaaki ・生命医科学域・医学部・移植・消化器外科・准教授
https://researchmap.jp/read0150873
曽山　明彦・Soyama Akihiko ・生命医科学域・医学部・移植・消化器外科・助教
足立　智彦・Adachi Tomohiko ・生命医科学域・医学部・移植・消化器外科・講師
https://researchmap.jp/adatomo
原　貴信・Hara Takanobu ・病院・移植・消化器外科・助教
宮本　大輔・Miyamoto Daisuke ・生命医科学域・医学部・移植・消化器外科・助教
https://researchmap.jp/read_d.miyamoto

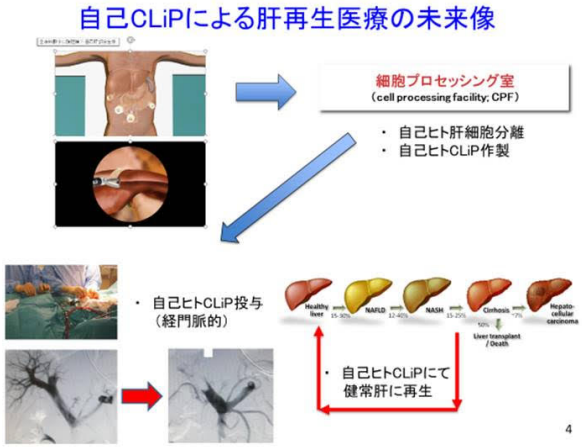
3. 概要

ヒト成熟肝細胞を低分子化合物によりリプログラミングした肝前駆細胞（Chemically-induced Liver Progenitor; CLiP）を作製するプロトコルを確立すると共に，ヒトCLiPが非アルコール性脂肪肝炎（Non-alcoholic Steatohepatitis; NASH）に起因する肝硬変治療に利用し得ることを明らかにします。本研究では，前臨床研究として，自己成熟肝細胞からCLiPを大量作製して肝硬変を治療する新規かつ独創的な治療技術を確立します。自己組織を用いるため免疫抑制剤も使用せず，効果の高い肝再生医療となる可能性があります。iPS 細胞等とは異なる自己リプログラミング肝幹細胞を用いた安全な再生医療として，発展性が大いに期待できます。本研究が達成されれば，安全な肝再生医療として学術面・社会面の双方に強いインパクトを与え得ることができます。その大きな特色は，自己肝組織から成熟肝細胞分離とCLiP大量作製・移植治療を実施するプロトコルを策定する事です。

This project is focusing on the therapeutic challenge using chemically induced progenitor (CLiP) for liver cirrhosis not indicated for liver transplantation.
CLiP is very unique progenitor cells induced by 3 small chemical molecules developed by Prof. Ochiya and Dr. Katsuda.

4. 特色・研究成果・今後の展望

CLiPは抗線維化や抗炎症のみならず，自己肝細胞そのものを複製・代替し得ることから，自己細胞による障害肝置換が期待できます。すなわち，迅速な治療効果が得られると同時に，長期的な正常肝機能の維持と余命の延長が期待されます。iPS細胞等由来肝細胞／肝幹細胞と異なる点は，遺伝子操作しないことから予期せぬ腫瘍形成の危険性は限りなく低く，その上，成熟肝細胞への分化効率も高いために肝機能を補助する効果も期待できるため，安全かつ有効なNASH肝硬変治療として臨床応用可能性が高いです。



5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

ヒト肝生検組織からのCLiP作製，移植によるNASH肝硬変の線維化改善効果を認めれば，ヒト臨床での患者からの肝生検から自己CLiP作製，さらに移植による自己肝再生効果を得ることができ，肝臓移植を受けられない患者の治療に新しい体系を加えることとなります。

1. 研究テーマ

血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者の肝移植に関する研究

Liver transplantation for HIV/HCV co-infected patients with hemophilia.

2. 研究者紹介

江口　晋・Eguchi Susumu ・生命医科学域・医学部・移植・消化器外科・教授
https://researchmap.jp/read0207123
日高　匡章・Hidaka Masaaki ・生命医科学域・医学部・移植・消化器外科・准教授
https://researchmap.jp/read0150873
曽山　明彦・Soyama Akihiko ・生命医科学域・医学部・移植・消化器外科・助教
原　貴信・Hara Takanobu・病院・移植・消化器外科・助教

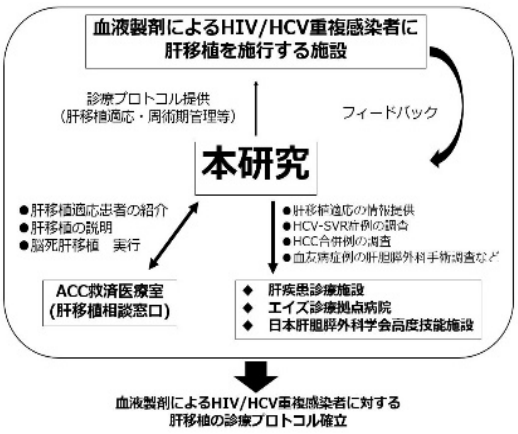
3. 概要

本邦の血液製剤による重複感染者はHCV単独感染症例と比較して門脈圧亢進症の所見が強く，吐血や脳症などの症状が発症すると急激に肝不全に陥ることが多いです。また，HIV/HCV重複感染者（以下重複感染者）はHCV単独感染者と比べて，線維化による肝不全への進行が早く(Eguchi S, Transplant Proc. 2014.)，移植適応の判断が困難で治療のタイミングが遅れていることが一因であることも先行研究で明らかとなっています。本研究では重複感染患者における肝移植の適応，ベストなタイミング，周術期管理を模索します。また血友病も当該手術の問題点の一つであります。

This project focusing on the liver transplantation for HIV and HCV co infection who received contaminated blood product for hemophilia in their childhood.
Appropriate scientific indication and pre and post operative management of those patients are investigated.

4. 特色・研究成果・今後の展望

重複感染患者における肝移植の適応基準と周術期の最適・最新プロトコルを確立すること，ACC救済医療室と連携し患者情報を共有し，適切なタイミングでの移植医療の提示を行うことを目的とします。重複感染者に対する肝移植適応と治療プロトコルは世界的にもまだ確立されているとはいえず，薬害患者救命のために急務であり，独創性も極めて高いです。
HIV・HCV重複感染者の肝不全に対する肝移植医療の確立および症例の解析は，当然ながら患者の救命を第一の目的としていますが，本研究により得られたデータを多角的に解析することによりHIV・HCV感染のさらなる病態解明につながる可能性があります。また，肝移植は血友病の治療としての側面も併せ持ち，同疾患に対する根治療法のオプションとして定着する可能性もあります。AIDSの治療が確立されたことにより，HIVはもはや長期的治療疾患と捉えられますが，薬害患者の現時点の問題点はHCVによる肝不全および肝癌による死亡です。
このような肝不全患者が肝移植により救命されれば，HIV患者の社会への参画がより積極的になることが期待され，一般的にもHIV疾患への理解が深まり，同時により多くの研究者の本分野への参加が期待されます。



5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

移植医療に関しても社会の関心や理解がより深まり，感染被害者救済という厚生労働行政に大きく貢献できます。

1. 研究テーマ

AIを用いた体腔内遺物検出アプリケーションの開発

Development of AI installed application software to check remained foreign body after surgery.

2. 研究者紹介

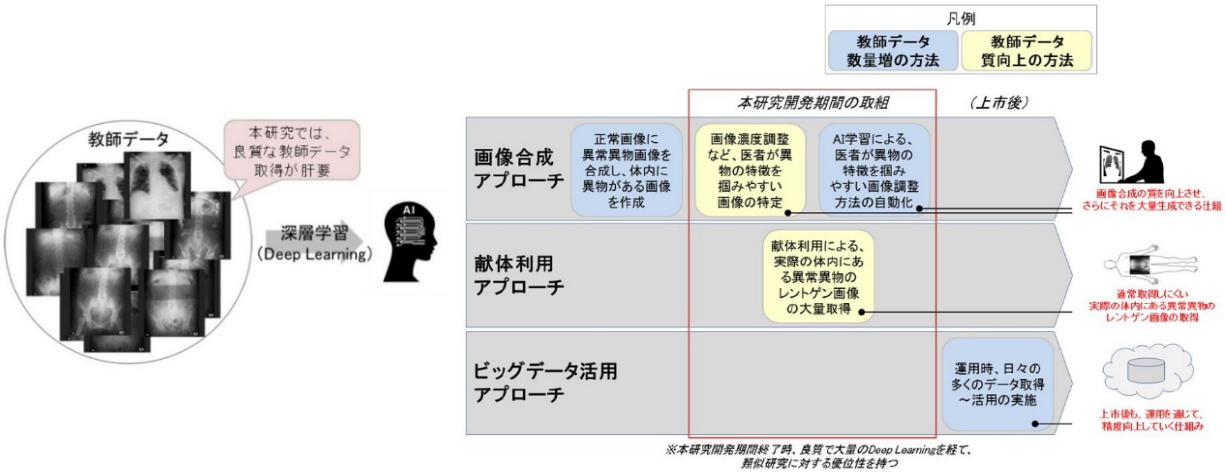
江口　晋・Eguchi Susumu ・生命医科学域・医学部・移植・消化器外科・教授
https://researchmap.jp/read0207123
曽山　明彦・Soyama Akihiko・生命医科学域・医学部・移植・消化器外科・助教
山口　峻・Yamaguchi Shun ・病院・移植・消化器外科・医員

3. 概要

手術使用機材の遺残などのエラーは，要因の多くが人的なものに起因します。ヒューマンエラーは教育・訓練・動機付け・人による確認・チェック等のみで防ぐことはできず，可及的早期にエラーを検出し有害事象につながらない工夫が重要です。本研究課題はArtificial Intelligence (AI)を用い，手術直後に撮影されたX線画像の自動解析ソフトウェア・アプリケーションを開発し，医療問題の一つである術後体腔内異物遺残の発生防止を主目的とします。
実際のステップとしては，(1) 画像解析アルゴリズムの構築 (2) 献体を用いた異物画像データ作成およびAI学習 (3) 臨床データでの検証・ソフトウェア開発 (4) 異物検出アプリケーションソフトの妥当性検討です。

In order to reduce the human error after surgery, we are trying to develop application software including AI technology using various artificial data including phantom pictures and cadaveric pictures for better learning for AI advancement of the system.

4. 特色・研究成果・今後の展望



手術直後に撮影されたX線画像の自動解析ソフトウェアを開発し，医療問題の一つである術後体腔内異物遺残の発生防止を目的とします。
実際のステップとしては，(1) 画像解析アルゴリズムの構築 (2) 献体を用いた異物画像データ作成およびAI学習 (3) 臨床データでの検証・ソフトウェア開発 (4) 異物検出アプリケーションソフトの妥当性検討を行います。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

ガーゼ遺残症例発生に係るコストは年間おおよそ数千万円規模に上ります。このコストを0に近づけられる可能性があるだけでなく，異物遺残の患者を発生させるリスクを比較的低コストで減少させる効果が期待できます。

1. 研究テーマ

移植部位の違いが肝細胞シートの生存/機能性に与える効果

The site of transplantation affects the survival and function of human hepatocyte cell sheet

2. 研究者紹介

江口　晋・Eguchi Susumu ・生命医科学域・医学部・移植・消化器外科・教授
https://researchmap.jp/read0207123
日高　匡章・Hidaka Masaaki ・生命医科学域・医学部・移植・消化器外科・准教授
https://researchmap.jp/read0150873
曽山　明彦・Soyama Akihiko ・生命医科学域・医学部・移植・消化器外科・助教
足立　智彦・Adachi Tomohiko ・生命医科学域・医学部・移植・消化器外科・講師
https://researchmap.jp/adatomo
原　貴信・Hara Takanobu ・病院・移植・消化器外科・助教
宮本　大輔・Miyamoto Daisuke ・生命医科学域・医学部・移植・消化器外科・助教
https://researchmap.jp/read_d.miyamoto

3. 概要

ドナー不足の問題から生体外で細胞組織を作製し移植することが期待され，細胞シート移植は高い生着性を有する有効な移植技術であります。本研究では肝細胞シートを作製し様々な臓器・組織に移植し，移植部位の違いは肝細胞シートの生着性ならびに高機能化に与える影響を明らかにしました。肝細胞シートの移植部位には肝臓表面や腎臓被膜，皮下など様々な組織等が挙げられております。しかし各移植部位における生着性に関しては，十分に評価されておらません。本研究で肝細胞シート移植の最適組織を明らかにすることで，肝再生医療として学術面ならびに社会面に有効な知見を与えることができます。

There are known a shortage of donors. The establishment of a technique for producing and transplanting cell tissues in vitro is expected, and cell sheet transplantation is one of an effective transplantation technique with high engraftment. In this study, it was demonstrated that the difference in the transplantation site affects the engraftment and functionalization of hepatocyte sheets. Various tissues such as the liver surface, kidney capsule, and subcutaneous tissue are mentioned at the site of transplantation of hepatocyte sheets. However, the engraftment at each transplant site has not been fully evaluated. By demonstrating the optimal tissue for hepatocyte sheet transplantation in this study, it will be possible to provide effective knowledge in both academic and social aspects as liver regeneration medicine.

4. 特色・研究成果・今後の展望

肝細胞単独で形成したもの（肝細胞シート）と肝細胞と線維芽細胞を重層化させたもの（肝細胞/線維芽細胞シート）を，それぞれ肝疾患マウスの皮下と肝臓表面（肝表）へ移植させました。皮下移植においては肝細胞/線維芽細胞シートのみ数週間の肝機能改善が見られたものの，長期的な肝機能改善は行えませんでした。これに対して肝表移植では，肝細胞シートならびに肝細胞/線維芽細胞シートのどちらにおいても長期的に細胞シートが生着するとともに，肝機能改善が見られました。細胞シートの生着に関してはレシピエントから物質供給が重要であり，その効果は移植部位によって大きく異なることが考えられます。血流が豊富な肝表ではレシピエントからの物質供給によって細胞生着が向上し，長期的に正常肝機能が維持されます。この成果は肝細胞シートにとどまらず様々な消化器系細胞への応用可能であり，適切な組織への細胞シートは患者の余命を延長させることが期待できます。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

肝細胞シートを含む様々な消化器系細胞シートを肝表等の血流豊富な組織へ移植し，長期的な機能改善が確認できれば細胞シート移植における最適なプロトコールを確立させるとともに，多くの患者の延命治療を行うことできます。

1. 研究テーマ

神経微小環境と免疫細胞の相互作用による膵発癌・増悪の機序解明

Elucidation of pancreatic carcinogenesis and progression by interaction between neural microenvironment and immune cells

2. 研究者紹介

江口　晋・Eguchi Susumu ・生命医科学域・医学部・移植・消化器外科・教授
https://researchmap.jp/read0207123
足立　智彦・Adachi Tomohiko ・生命医科学域・医学部・移植・消化器外科・講師
https://researchmap.jp/adatomo
田中　貴之・Tanaka Takayuki ・病院・移植・消化器外科/臨床研究センター・助教

3. 概要

膵癌は，予後不良な疾患です。近年，ストレスにより膵腫瘍増生を促進し，さらに腫瘍細胞からの因子が神経を伸長させるメカニズムを膵癌で明らかにしました。また，逆にストレスからの因子を阻害することにより腫瘍増生が抑制されることも証明しました（Renz WB, Tanaka T et al. Cancer Cell 2018）。また，ストレスで放出されるホルモンが免疫細胞に作用し，炎症を増悪させるといわれています。つまり，ストレスによる直接的な膵癌への影響だけでなく，ストレスが免疫細胞に作用し，間接的に膵発癌および増悪に関与している可能性があります。本研究は「ストレス(カテコラミン)−免疫細胞との相互作用(interaction)はどのように膵発癌および癌進展に関与しているか？」を解明することです。

Pancreatic cancer is a hig malignant potential disease with a poor prognosis. Recently, we have reported the mechanism in pancreatic cancer in which stress promotes pancreatic tumor growth and factors from tumor cells extend nerves and proved that tumor growth was suppressed by inhibiting factors from stress (Renz WB, Tanaka T et al. Cancer Cell 2018). In addition, cathecolamine released by stress is said to act on immune cells to exacerbate inflammation. In other words, not only the stress directly affects pancreatic cancer, but stress may act on immune cells and indirectly contribute to pancreatic carcinogenesis and exacerbation. This project aims to reveal how stress interacts with immune cells in pancreatic cancer and to explore potential therapeutic targets for the relationship between stress and immune cells in pancreatic cancer.

4. 特色・研究成果・今後の展望

膵癌は，5年生存率が8%と低く，早期発見が困難で，神経細胞や免疫細胞などを含めた複雑な間質組織を癌細胞の周囲に形成することを特徴とする予後不良の悪性疾患です。また，慢性膵炎は世界的にも膵癌発生の危険因子として知られ，その膵癌発生リスクは13.3倍といわれており，膵発癌に炎症の関与は非常に重要であることがわかっています（膵癌診療ガイドライン2019）。したがって，膵癌において，炎症による膵発癌ならびに増悪メカニズムを解明していくことは膵癌の治療法を確立するうえでも非常に重要な課題です。近年，発癌や癌促進と神経微小環境との関連が注目され，各種固形癌においてもその報告は散見されていますが，研究者らは，ストレスにより膵腫瘍増生を促進し，さらに腫瘍細胞からの因子が神経を伸長させるメカニズムを膵癌で明らかにしました。また，逆にストレスからの因子を阻害することにより腫瘍増生が抑制されることも証明しました（Renz WB, Tanaka T et al. Cancer Cell 2018）。また別の報告では，免疫細胞自身にはカテコラミンに反応して，サイトカインストームを増悪させ，各臓器に対する炎症を増悪させると報告されています（Riddell SR et al. Nature 2018）。
つまり，ストレスによるカテコラミンは，直接的に膵癌を促進させるだけでなく，炎症活性化状態の免疫細胞にも作用しサイトカインストームを増悪し，膵組織へ影響を及ぼし，間接的に膵発癌や癌促進に関与する可能性があると考えられます（図1）。すなわち，これを明らかにすることは膵発癌メカニズムの解明につながる可能性も含み，さらにはカテコラミンを標的とした薬剤だけでなく、免疫チェックポイント阻害薬のような免疫関連を標的とした薬剤との上乗せ効果を期待できる治療法が確立される可能性を秘めています。

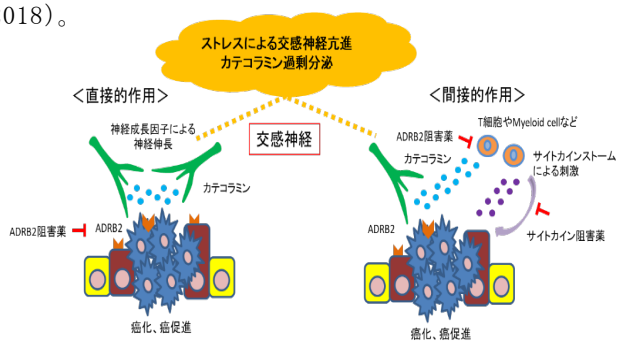


図1:膵発癌とカテコラミンの直接および間接的シグナルからの癌促進予想図

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本研究ではストレスが癌細胞だけでなく，免疫細胞に作用し，膵発癌および膵癌進展に直接的および間接的に関与することを明らかにし，予後不良な膵癌治療の標的になる可能性があり，今後の膵癌治療創薬開発に期待できます。

1. 研究テーマ

低侵襲手術用の新しい臓器圧排鉗子の開発

Development of organ retractor for endoscopic surgery

2. 研究者紹介

石井　光寿・Ishii Mitsutoshi・生命医科学域・医学系・腫瘍外科学・医員
https://researchmap.jp/mishiii
谷口　大輔・Taniguchi Daisuke・生命医科学域・医学系・腫瘍外科学・客員研究員
https://researchmap.jp/taniguchid
松本　桂太郎・Matsumoto Keitaro・生命医科学域・医学系・腫瘍外科学・講師
https://researchmap.jp/mkeitaro
永安　武・Nagayasu Takeshi ・生命医科学域・医学系・腫瘍外科学・教授
https://researchmap.jp/yongan
www.med.nagasaki-u.ac.jp/surgery1/

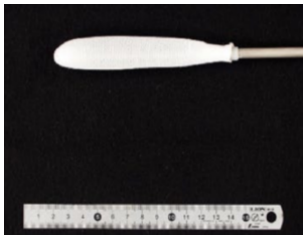
3. 概要

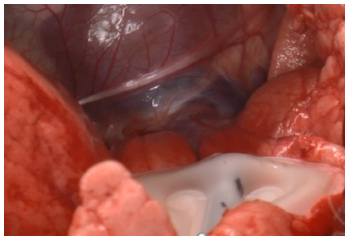
胸腔鏡・腹腔鏡手術用は，低侵襲手術であり，通常の手術予定難易度が高くなります。これらの手術に対して，より機能性・安全性に優れた臓器圧排鉗子の製作を目的とし，企業や総合生産科学域と連携のもと，手術用臓器圧排鉗子の開発を行っています。内径5ー10mmのアクセスポート（体内へ入る入口）を通過後に体腔内で拡張することで，広い面で臓器を圧排し，手術の視野を確保することができる，バルーンタイプの臓器圧排鉗子を開発しています。動物実験にて，既存品よりも機能性・安全性に優れていることが確認できました。

We have developed and evaluated a balloon-based organ retractor for endoscopic surgery. This balloon-type organ retractor can exclude organs such as liver, lungs and spleen over a wide surface by expanding inside the body cavity after passing through an access port with an inner diameter of 5-10 mm.
The results of dry lab and animal experiments confirm that the prototype has better functionality and safety than the existing products.

4. 特色・研究成果・今後の展望

胸腔鏡手術や腹腔鏡手術といった低侵襲内視鏡手術が世界中で広く普及しましたが，さらなる低侵襲を求めて，新たな内視鏡用手術器具の開発が行われています。
我々は，より細い鉗子による低侵襲を求めて，体腔内で拡張する鉗子の開発を行っています。内径5−10mmのアクセスポートを通過することができる，臓器圧排鉗子がその一つであり，空気を注入することで理想的な形状およびサイズとなるバルーンタイプの臓器圧排鉗子を開発しています。
作成した試作品は，手術経験が豊富な複数の外科医によるドライラボ・動物実験での評価に加え，総合生産科学域と連携し，工学的な評価を行いました。
これまでの研究成果を学術誌に報告しています。
・Taniguchi et al. Balloon-based organ retractor with increased safety and reduced invasiveness during video-assisted thoracoscopic surgery. Surgical Innovation. 2018）
・Kondo et al. Development of balloon-based organ retractor for laparoscopic surgery. Journal of Mechanics and Biology. 2017）





5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本研究をもとに，幅広い医療機器開発の実現を目指しています。より多くの医療機器への応用が期待されます。
企業への一言メッセージ
手術経験の豊富な外科医による各種評価（ドライラボ・動物実験）が可能であり，臨床試験への対応も可能であり，医療機器の基礎から臨床へ幅広い評価が可能です。

1. 研究テーマ

バイオ3Dプリンティング技術を用いた細胞のみの人工気管の作製と再生医療

Fabrication and regenerative medicine of artificial trachea only by cells using bio 3D printing technology

2. 研究者紹介

内田　史武・Uchida Fumitake・生命医科学域・医歯薬総合研究科腫瘍外科・協力研究員
https://researchmap.jp/35248fumi-86110
松本　桂太郎・Matsumoto Keitaro・生命医科学域・医歯薬学総合研究科腫瘍外科学・講師
https://researchmap.jp/mkeitaro/
永安　武・Nagayasu Takeshi・生命医科学域・医歯薬学総合研究科腫瘍外科学・教授
https://researchmap.jp/yongan
http://www.mdp.nagasaki-u.ac.jp/hybrid/index.html

3. 概要

組織工学による気道の再生は、癌腫、外傷、先天性奇形などの良性または悪性疾患の小児および成人患者の治療に非常に役立ちます。これまでの気道再生の報告では、多くはscaffold=足場材を用いた研究であり、生体適合性や構造体準備期間が長いなど多くの問題があります。
足場材を用いないscaffold-freeで、自己細胞をもちた人工臓器は、特に感染症が多い気道においては、理想的な臓器と考えられます。これによる再生医療を目指し、バイオ3Dプリンター(Regenova®)を用いて、ラットから単離した細胞（間葉系幹細胞，軟骨細胞，血管内皮細胞）による気管・気管支の作製とその応用を行ってきました。これまで、人工気管を作製し、ラットへの移植にて、機能的であることを確認しています。今後の臨床応用へ向けて、大型動物（ブタ等）への応用を検討しています。

Tissue-engineered airway regeneration is very useful for treating pediatric and adult patients with benign or malignant diseases such as carcinoma, trauma, and congenital malformations. Most of the reports of airway regeneration so far have been studies using scaffold = scaffolds, and there are many problems such as biocompatibility and long preparation time for structures.
Scaffold-free scaffold-free, autologous artificial organs are considered to be ideal organs, especially in the respiratory tract where there are many infectious diseases. Aiming at the regenerative medicine by this, using a bio 3D printer (Regenova ®), the production of the trachea and bronchus by the cells (mesenchymal stem cells, chondrocytes, vascular endothelial cells) isolated from the rat and its application will be performed. It was So far, we have created an artificial trachea and confirmed its functionality by transplanting it into rats. We are studying application to large animals (pigs, etc.) for future clinical applications.

4. 特色・研究成果・今後の展望

当科ではこれまで気管や食道などの再生医療を手掛け報告してきました。当科(町野ら，谷口ら)[1)]が報告しているように，これまでヒトおよびラットの細胞を用いてバイオ3Dプリンターを用いて作製した気管・気管支構造体の作成とラットへの移植を行ってきています。これらの人工気管は，生着し，機能した上で，1年以上の生存が確認できています。今後は，さらになる品質の向上のため，ドラッグデリバリーシステム（DDS）をもちいた構造体の作製を行っています。また，大型動物（ブタなど）への応用を検討しています。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

気管の疾患の治療として，気管移植がありますが，安全で確実な方法は未だ確立されていません。自己の細胞のみからなる我々の方法がヒトでも応用できれば，再生医療という分野ではブレークスルーとなります。
企業への一言メッセージ
また，大動物実験，細胞のみからなる構造物の作製など，医療機器開発，細胞治療の開発など幅広く対応が可能です。

1. 研究テーマ

ラット肺移植モデルにおける脂肪由来間葉系幹細胞を用いた免疫寛容誘導

Induction of immune tolerance using adipose-derived mesenchymal stem cells in rat lung transplant model

2. 研究者紹介

田上　幸憲・Tanoue Yukinori・生命医科学域・医歯薬学総合研究科腫瘍外科・大学院生
http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/surgery1/
https://researchmap.jp/yuki_nori/
土谷　智史・Tsuchiya Tomoshi・生命医科学域・医歯薬学総合研究科腫瘍外科・准教授
https://www.organengineering.com/
https://researchmap.jp/tomoshi
http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/surgery1/
永安　武　Nagayasu Takeshi 長崎大学　理事・副学長、生命医科学域・医歯薬学総合研究科腫瘍外科・教授
http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/surgery1/
https://researchmap.jp/yongan

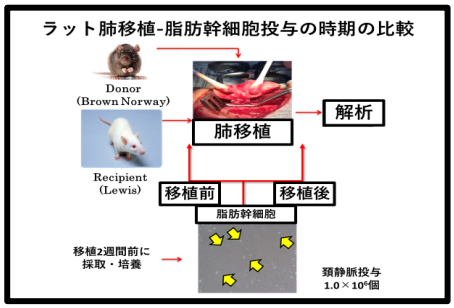
3. 概要

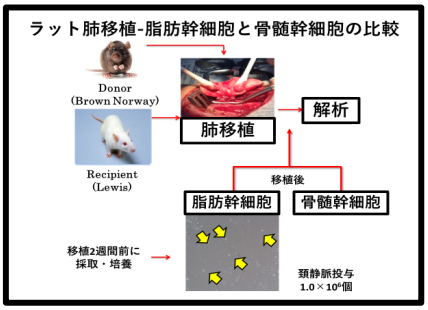
肺移植後では拒絶反応の軽減のため，生涯にわたり免疫抑制剤を使用しますが，私たちは間葉系幹細胞（MSC）の免疫抑制効果に着目し，ラット肺移植モデルにおいてその有用性を検証しています。
手法としては，ドナーラットの左肺をレシピエントラットに移植し，肺移植モデルを作製します。レシピエントのラットに対して脂肪由来間葉系幹細胞(ADMSC)を静注投与し，肺移植後の拒絶反応の程度や，抗炎症性サイトカインの定量，免疫細胞の分化や増殖，サブタイプを評価し，間葉系幹細胞の投与による免疫抑制効果を解析しています。

In clinical lung transplantation, life-long immunosuppressants are necessary to reduce rejection. We are focusing on the immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells (MSC) and evaluating the effect of MSC in a rat lung transplant model.
Technically, the left lung of a donor rat is transplanted into a recipient rat to create a lung transplant model. Adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSC) were intravenously administered to recipient rats. After lung transplantation, the degree of rejection, quantification of anti-inflammatory cytokines, immune cell differentiation and proliferation, and immune cell subtypes are evaluated. Thereby, the immunosuppressive effect of ADMSC is verified.

4. 特色・研究成果・今後の展望

・肺移植後の拒絶反応はその高い抗原性からコントロールに難渋するため，移植後の生存率低下の原因となっています。また長期生存を得た場合も免疫抑制剤の長期使用は，腎機能障害や感染，二次癌の発生等の副作用が問題となります。
・間葉系幹細胞は，新しい免疫抑制法として臓器移植での研究が始まっていますが，肺移植領域では，間葉系幹細胞の免疫抑制効果の検討は遅れており，幹細胞治療の最適なプロトコールはまだ確立できていません。
・間葉系幹細胞のソースとして一般的ものとして，骨髄由来間葉系幹細胞と脂肪由来間葉系幹細胞がありますが，移植実験において直接的に免疫抑制効果を比較した研究は存在しません。また投与タイミングの違いによる免疫抑制効果の比較についても同様に，肺移植モデルの動物実験において検証した研究は存在せず，当研究が今後臨床応用にむけての重要な情報になると考えます（下図参照）。
・本研究によって，新しい細胞療法の確立を目指しています。





5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本研究の成果によって，臓器移植医療の分野において，免疫抑制について新たな治療ソースを導入することができると期待できます。MSCによる細胞治療によって免疫抑制剤を減量や中止ができれば，副作用の軽減につながり，患者のQOLの改善を得ることができます。

1. 研究テーマ

バイオ3Dプリンティング技術を用いた細胞のみの構造体による尿管再生

Scaffold-free artificial ureter consisted of human cells using a bio-three-dimensional printing technology.

2. 研究者紹介

高木　克典・Takagi Katsunori・生命医科学域・医歯薬学総合研究科腫瘍外科学・客員研究員
松本　桂太郎・Matsumoto Keitaroi・生命医科学域・医歯薬学総合研究科腫瘍外科学・講師
https://researchmap.jp/mkeitaro/
永安　武・NagayasuTakeshi・生命医科学域・医歯薬学総合研究科腫瘍外科学・教授
https://researchmap.jp/yongan
http://www.mdp.nagasaki-u.ac.jp/hybrid/index.html

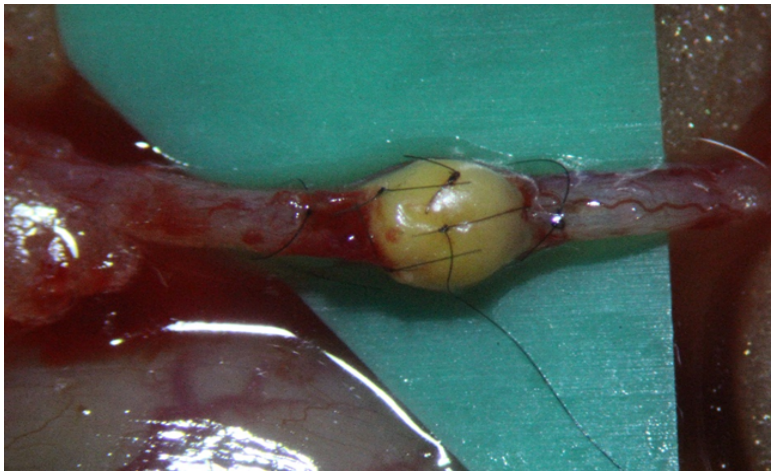
3. 概要

これまで，コラーゲンを主体とするスキャフォルドを用いた尿管再生は可能でしたが，細胞のみの構造体では尿管再生は不可能でした。我々は，3Dバイオプリンティングの技術を用い，細胞のみで人工尿管を作製し，ラットへ移植しました。移植実験は，一部の狭窄を除いて成功しました。3Dバイオプリンティング技術を用いた，細胞のみの人工臓器による尿管再生は可能であると考えられます。

Scientific progress has enabled ureter regeneration with scaffolds produced by collagen but it was impossible with scaffold-free cell structure. We developed a scaffold-free artificial ureter structure with human cells only using a bio-three-dimensional printing technique. According to the transplantation experiment, 50% showed slight contraction of the artificial ureter structure and 17% showed grade 0 Hydronephrosis. Artificial ureter structures created using bio-3D printing could be used for ureter regeneration.

4. 特色・研究成果・今後の展望

・今まで困難であった細胞のみの構造体による尿管の再生が可能となりました。
・尿管だけではなく、蠕動能を有するその他の臓器，リンパ管，胸管，卵管等にも応用可能な技術です。



5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

・iPS細胞でも再現できると考えられ，将来的には自己細胞による再生が期待されます。
・蠕動能を有するその他の器官に応用可能で，特にリンパ管，胸管，卵管等には短期間で応用可能ができると考えております。
・動物実験，細胞治療の開発など幅広く対応可能です。

1. 研究テーマ

摩擦力向上による利便性，安全性を目指したサメ肌模様を用いた手術器具の開発

Development of surgical deveices with ″shark design″

2. 研究者紹介

高村　祐磨・Takamura Yuma・生命医科学域・ 医歯薬学総合研究科腫瘍外科・研究協力員
https://researchmap.jp/yuma.t
松本　桂太郎・Keitaro Matsumoto・生命医科学域・医歯薬学総合研究科腫瘍外科・講師
https://researchmap.jp/mkeitaro/
永安　武　Nagayasu Takeshi 長崎大学　理事・副学長、生命医科学域・医歯薬学総合研究科腫瘍外科・教授
http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/surgery1/

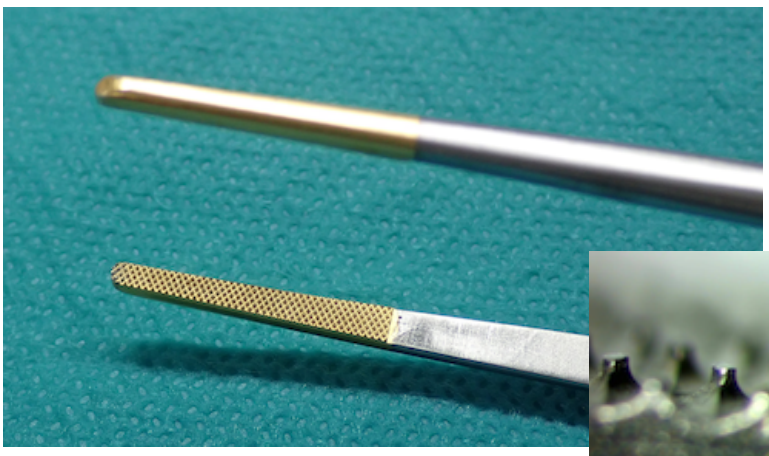
3. 概要

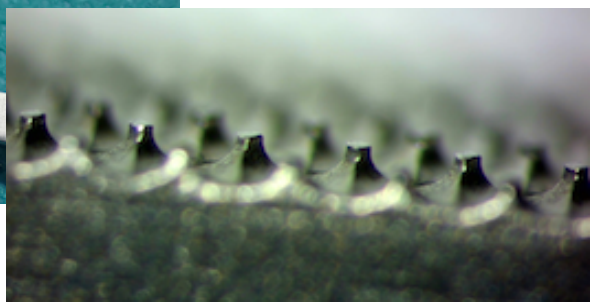
手術にて用いられる鑷子，鉗子は，微細な臓器，膜を把持するために，特殊な溝が加工してあります。用途に合わせて様々な形態がありますが，十分と言えません。我々は，サメ肌にヒントを得た形状を手術器具に応用することで，これまでのものと比較して，優れた把持力を持つ形状を開発しました。鑷子へと応用し，優れた把持能力を有することを確認できています。

The forceps used in surgery have special grooves for gripping fine organs and membranes. There are various forms depending on the application, but it is not enough. By applying a shape inspired by shark skin to surgical instruments, we have developed a shape that has superior gripping force compared to previous ones. It has been confirmed that it has an excellent gripping ability when applied to a forceps.

4. 特色・研究成果・今後の展望

サメ肌を模した形状を応用した，手術用鉗子，鑷子の開発です。現在，外科手術用鑷子に応用し，市販化に向けて準備中です。
さらに，脳外科，心臓血管外科，形成外科領域への応用にむけて，製品開発を行っています。
国内特許取得済みです。





5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

手術器具全般への応用が期待されます。具体的には，胸腔鏡，腹腔鏡手術，ロボット手術器具，脳外科，形成外科手術領域へ応用し，医療会全体への貢献が期待できます。
医療機器の開発，工学的評価に加え，大動物実験などを利用し，幅広い医療機器開発に対応が可能です。また，試作品に対する臨床試験にも対応可能です。

1. 研究テーマ

肺の臓器再生

Lung organ engineering

2. 研究者紹介

土谷　智史・Tsuchiya Tomoshi・生命医科学域・医歯薬学総合研究科腫瘍外科学・准教授
https://www.organengineering.com/
https://researchmap.jp/tomoshi
https://www.med.nagasaki-u.ac.jp/surgery1/
永安　武・Nagayasu Takeshi・生命医科学域・医歯薬学総合研究科腫瘍外科学・教授
https://www.med.nagasaki-u.ac.jp/surgery1/
https://researchmap.jp/yongan

3. 概要

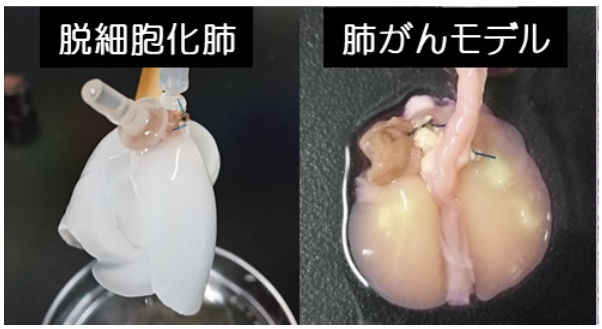
移植医療において臓器不足は喫緊の課題であり，移植可能な再生臓器を作成することは，人類の夢です。私たちは，肺再生，気管再生を最終目標とし，脱細胞化組織骨格を利用した組織および臓器再生研究を行っています。また，ラット組織骨格から創生した小型の再生臓器は，疾患モデルとして応用可能です。がんモデルなど，Ex vivoの新しい研究用材として開発中です。

Organ shortage is an urgent issue in organ transplantation. The fabrication of transplantable organs is one of the great challenges of modern medicine. We are investigating methods for tissue and organ engineering using decellularized scaffolds. Further, engineered small organs fabricated from rat scaffolds are useful as disease models. We are developing ex vivo research tools such as cancer models.

4. 特色・研究成果・今後の展望

移植分野において臓器不足は重要な課題であり，再生医療による臓器創出の研究が全世界で精力的に進められています。私たちは日本国内で唯一，界面活性剤を用い，細胞外骨格を保持したまま細胞成分のみを除去した脱細胞化組織骨格を再細胞化する手法で，肺再生の研究を行っております。この肺再生技術が確立されれば，臓器不足の問題を解決するだけでなく，自己由来の細胞で再細胞化を行うことで，理論的には免疫原性の著しく低い移植治療が可能となります。
ラットモデルでは，血管内皮細胞とともに脂肪由来間葉系幹細胞（Adipogenic stromal cell; ADMSC）を脱細胞化肺に播種すると，ADMSCは周皮細胞(Pericyte)となって毛細血管周囲に留まり，移植後の出血を抑制しました(土肥らScientific Reports 2017)。

この現象を基礎として、移植後に出血の起こらない毛細血管の構築を行っていきます。もし血流が再生臓器内に流れるようになれば、臓器再生研究のブレークスルーになると考えられます。



5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

血管の再構築は再生臓器研究の根本的な課題ですが，この解決を目指して研究を続けています。本研究は他臓器への応用も可能な技術です。また，再生肺を利用した疾患モデルも作成しています。今後のモデル作りに関しても，ご相談ください。
特願2018-233003　脱細胞化用界面活性剤　出願日：2018年12月12日
特願2019-014778　疾患モデル　出願日：2019年1月30日
国際出願番号: PCT/JP2020/003159　疾患モデル　出願日：2020年1月29日

1. 研究テーマ

窒素ナノバブル水の医療分野への応用ー感染制御、臓器保存についてー

Application of nanobubbles for medical field – organ preservation solution, infection control or etc.–

2. 研究者紹介

原　亮介・Hara Ryosuke・生命医科学域・医歯薬学総合研究科腫瘍外科学・研究協力員
http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/surgery1/
https://researchmap.jp/r-hara
松本　桂太郎・Matsumoto Keitaro・生命医科学域・医歯薬学総合研究科腫瘍外科学・講師
https://researchmap.jp/mkeitaro/
永安　武・Nagayasu Takeshi・生命医科学域・医歯薬学総合研究科腫瘍外科学・教授
https://researchmap.jp/yongan

3. 概要

近年，様々な分野でナノバブルの有用性が実証されていますが，いまだ医療分野への応用は非常に少ない状態です。我々は様々な方法で医療分野への応用を進めています。
窒素，酸素，二酸化炭素ナノバブルについて，研究を行っています。臓器保存液を用いることで臓器の劣化を従来よりも抑制することが可能となります。これを臨床応用することで臓器移植の成績向上を目指しています。細菌増殖を抑制すると考えられ，感染制御に非常に有用と思われます。今後，細胞培養への使用など，様々な応用を検討していきます。

Although the usefulness of nanobubbles has been demonstrated in various fields, it is still insufficient as applications in the medical fields. We are applying some types of nanobubble to the medical fields. For organ preservation solution containing nanobubble, there is a possibility to suppress organ deterioration comparing to the standard solution. Another is for infection control. Nanobubbles could have a function of suppressing bacterial proliferation, which make infection control possible without antibiotics. We will investigate various applycations of nanobubbles for cell culture in research work.

4. 特色・研究成果・今後の展望

ナノバブルとは直径が1000μm以下の小さな気泡のことですが，当科ではナノバブル精製器（Nanox社，図1）を用いて大量のナノバブル水を作成することが可能となっています。
我々は現在までに，窒素ナノバブルを含有させた臓器保存液を用いてラット肺を保存することで，その劣化を軽減し保存時間を延長することが可能であることを示しました。今後はブタ等の大型動物を用いた同様の実験，および実際に肺移植を行い、評価を行っていく予定です。
また，ナノバブルは抗菌作用や酸化の抑制効果があることも示されており，当科ではその特性をいかした感染制御や細胞培養への応用も行っています（図2）。

図1.　ナノバブル精製器
ナノックス社

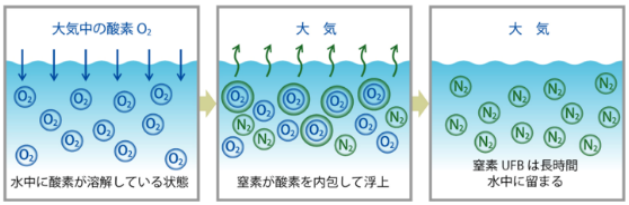


図２　窒素置換による脱酸素のメカニズム
水中に窒素を微細化混合分散させることにより，窒素が水中に溶存している酸素を内包し大気へ放散させる

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本研究により，臓器移植手術の成績向上や，感染症治療へ役立つことが期待されます。
企業への一言メッセージ
ナノバブルの医療分野への応用により，様々な効果が期待されます。大動物実験など研究方法についても幅広く対応が可能です。

1. 研究テーマ

心臓による動きを再現した低侵襲肺手術トレーニング用モデルの作製

Creation of an training model for lung surgery with heart movement

2. 研究者紹介

原　亮介・Hara Ryosuke・生命医科学域・医歯薬学総合研究科腫瘍外科学・研究協力員
http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/surgery1/
https://researchmap.jp/r-hara
畑地　豪・Hatachi Go・生命医科学域・医歯薬学総合研究科腫瘍外科学・客員研究員
https://researchmap.jp/gouhatachi
松本　桂太郎・Matsumoto Keitaro・生命医科学域・医歯薬学総合研究科腫瘍外科学・講師
https://researchmap.jp/mkeitaro/
永安　武・Nagayasu Takeshi・生命医科学域・医歯薬学総合研究科腫瘍外科学・教授
https://researchmap.jp/yongan

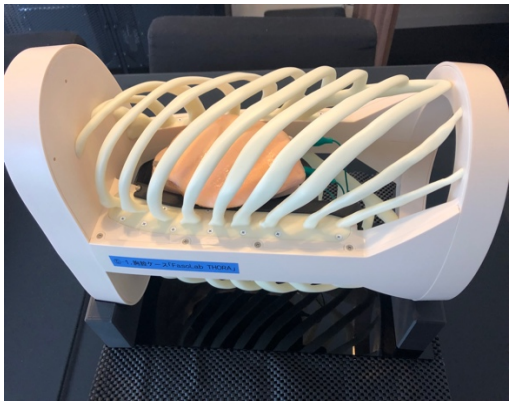
3. 概要

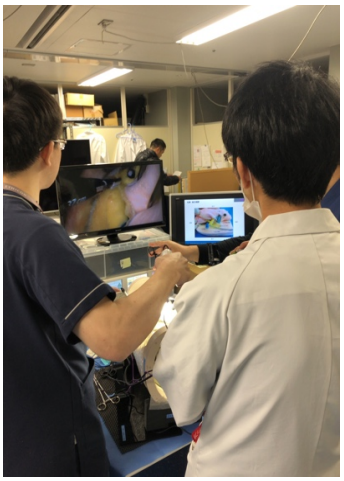
手術トレーニングでは，形状，材質の重要性が強調されますが，臓器の動きは再現されたものはありません。肺の手術では，呼吸や心臓の動きを伴い，難易度が高い手術です。我々は，より実践的な肺手術トレーニングモデルとして，心臓の動きを再現した胸腔内モデルを作製することにより，より質の高いトレーニングを行うことを可能とし，安全な手術を行うことを目指しています。

In surgical training, the importance of shape and material is emphasized, but the movement of organs has never been reproduced. Pulmonary surgery is a highly difficult operation because it involves movements of the breath and heart. By creating an intrathoracic model that reproduces the movement of the heart as a more practical lung surgery training model, we aim to enable higher quality training and perform safe surgery.

4. 特色・研究成果・今後の展望

実際のCT画像より胸腔の画像を抽出し，3Dプリンターを用いて胸腔モデルを作製しています。この胸腔モデル内に，肺，縦隔を設置し，モーターで稼働する装置を取り付けることで，心臓の動きを再現します。心拍数，縦隔の振れ幅などを任意で調整が可能です。
この胸腔内モデルを研修医や若手外科医のトレーニングで使用することで，特殊な動きを伴う胸部外科領域の手術の習熟につながります。外科医の手技向上に伴い，より安全で精度の高い手術が可能になると考えています。





5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本研究により，若手外科医の技術向上につながり，ひいては手術の成績向上につながります。
企業への一言メッセージ
実際の手術により近いトレーニングが可能となります。現在存在しないモデルであり，トレーニングモデルとして幅広い需要が見込めます。

1. 研究テーマ

遠隔手術サポート，遠隔診断，在宅医療を可能にするリアルタイム映像転送遠隔医療システムの開発

Development of the system for Telemedicine

2. 研究者紹介

町野　隆介・Machino Ryusuke・生命医科学域・医歯薬総合研究科腫瘍外科分野・助教
https://researchmap.jp/Ryusuke-Machino
畑地　豪・Hatachi Go・生命医科学域・医歯薬学総合研究科腫瘍外科学・客員研究員
https://researchmap.jp/gouhatachi
松本　桂太郎・Matsumoto Keitaro・生命医科学域・医歯薬学総合研究科腫瘍外科学・講師
https://researchmap.jp/mkeitaro/
永安　武・Nagayasu Takeshi・生命医科学域・医歯薬学総合研究科腫瘍外科学・教授
https://researchmap.jp/yongan
http://www.mdp.nagasaki-u.ac.jp/hybrid/index.html

3. 概要

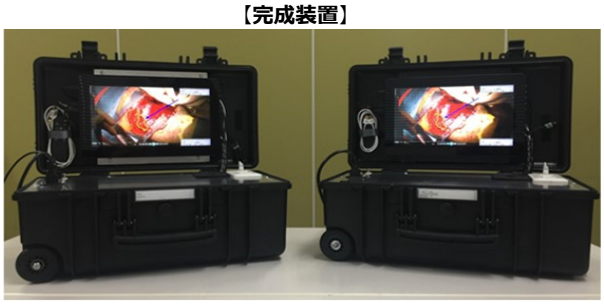
現在のインターネットインフラを用いて，高品質な動画，画像をリアルタイムで送受信することにより，遠隔医療の新たな展開と医療コストの削減が可能となる新たなリアルタイム高画質（HD)通信システムの開発を目的としました。①小型高画質カメラ，各種検査機器への接続と評価。②高画質データを遠隔地へ伝送する技術改良。③実際の患者さんを対象とした臨床研究を施行しました。手術画像，胃カメラ，心臓血管造影，外来診療，エコー画像などが，遅延なく，リアルタイムで転送でき，五島ー長崎間での遠隔医療が可能となりました。

he aim was to develop a new real-time high-definition communication system that enables new development of telemedicine and reduction of medical costs by transmitting and receiving high-quality videos and images in real time using the current Internet infrastructure. . (1) Small high-definition camera, connection to various inspection equipment and evaluation. (2) Improvement of technology for transmitting high quality image data to remote areas. ③We conducted clinical research targeting actual patients. Operation images, gastric camera, cardiovascular angiography, outpatient treatment, echo images, etc. can be transferred in real time without delay, enabling telemedicine between Goto and Nagasaki.

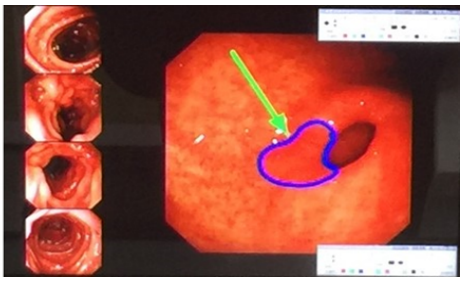
4. 特色・研究成果・今後の展望

臨床研究として，実臨床患者の協力のもと行いました。各種診断機器（気管支カメラ，食道胃カメラ，心臓血管造影，腹部超音波など）との接続が可能であり，上五島病院での各種検査，手術における動画が，リアルタイムに高画質（HD画質）で長崎大学病院にて観察できることを確認しました。さらに，機器の飛行機内持ち込み可能なサイズへのダウンサイジング化，双方向伝送システム，アノテーションを搭載した機能面で飛躍的に向上した改良型を完成させました。また，在宅医療として，長崎市内の在宅医療患者様にご協力いただき，患者さん自宅から長崎大学病院へデータを伝送し，品質の高い画像の伝送が可能であることを確認し，在宅医療に使用可能であることを確認しました。

【完成装置】



【双方向アノテーション機能】



5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

実臨床において，遠隔医療に用いることが可能であること，さらには在宅医療においても使用可能であることが確認されました。本機器は，多方面での活用，応用が可能であると考えます。
5G環境が広がりつつありますが，通信機器間は光ケーブルであり，この研究と相違ありません。圧縮，転送技術が特殊であり，これにより，4K時代にも対応できるものです。遠隔医療以外でも幅広く使用が可能と考えます。

1. 研究テーマ

3Dプリンタを利用した新規内視鏡用止血鉗子の開発

Development of novel hemostatic forceps for endoscopic surgery with the use of 3-dimensional printer

2. 研究者紹介

溝口　聡・Mizoguchi Satoshi・生命医科学域・医歯薬学総合研究科腫瘍外科学・医員
http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/surgery1/students/hybrid.html
https://researchmap.jp/sm-23
松本　桂太郎・Matsumoto Keitaro ・生命医科学域・医歯薬学総合研究科腫瘍外科学・講師
https://researchmap.jp/mkeitaro
永安　武・Nagayasu Takeshi ・生命医科学域・医歯薬学総合研究科腫瘍外科学・教授
https://researchmap.jp/yongan

3. 概要

低侵襲手術の普及により内視鏡手術が広く行われるようになり，より安全に手術を行う上で様々な手術機器の開発も行われています。我々は内視鏡手術において，大きな問題点の一つである術中出血に対応できる新たな内視鏡用止血鉗子の作製を試みました。本研究では先端構造を3Dプリンタを利用して，詳細な形状の検討を行いました。新規止血鉗子により，開胸・開腹移行を強いられる出血も比較的容易に縫合処理可能となる可能性を持っています。

Recently endoscopic surgery have become common as minimally invasive surgery, and various surgical equipments also have been developed to perform a safer operation along with this situation. We have developed a novel hemostataic forceps for intraoperative hemorrhage, which is one of the biggest issue as intraoperative complication. We used a 3-dimensional printer for more detailed examination of distal end structure to develop this forceps. This novel equipment have potential to suture easily and surely against intraoperative hemorrhage which is unavoidable for conversion to open surgery.

4. 特色・研究成果・今後の展望

内視鏡技術やそれに関連する医療機器の進歩により，消化器外科や呼吸器外科，婦人科領域などで内視鏡下手術が広く普及されてきました。その一方で，予期せぬ術中出血により，開胸・開腹移行が必要となる症例は少なからず存在します。これに対応して，内視鏡下でより安全に縫合止血を可能とする鉗子の作製を試みました。
初めに術中出血時に出血部の血管を把持したまま縫合止血できる鉗子の先端構造のデザインを考案し，これを基に設計図作成。できあがった設計図を基に3Dプリンタで造形を行いました。3Dプリンタで作製した先端構造の実物を参考にしながら問題点を抽出後，最終的な試作品のデザインを行い試作品を作製しました。
本鉗子の特徴は，出血をコントロールしながら縫合点を容易に認識することができること，鉗子先端の構造上把持したまま縫合できること，縫合後の狭窄を軽減できることが挙げられます。また，血管のみならず，腸管や肺，胆管などの縫合にも応用可能と思われます。
動物実験で明らかになった問題点を，製品化に向けて改善していく予定です。

3Dプリンタで造形した開発途中の鉗子先端の実物

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本研究で作製した新規止血鉗子では，大血管からの出血のみならず，様々な臓器や構造物の縫合処置を内視鏡下に安全，確実に行うことを可能にすることが期待されます。
◎企業への一言メッセージ
鉗子を含めた様々な新規手術機器開発を3Dプリンタのような新たなデバイスを使用することで，開発促進が図られることが期待できます。

1. 研究テーマ

ラット再生肺を利用したex vivoヒト肺癌モデル

Ex vivo human lung cancer model using bioengineered rat lung

2. 研究者紹介

溝口　聡・Mizoguchi Satoshi・生命医科学域・医歯薬学総合研究科腫瘍外科学・医員
http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/surgery1/introduction/research.html#saisei
https://researchmap.jp/sm-23
土谷　智史・Tsuchiya Tomoshi・生命医科学域・医歯薬学総合研究科腫瘍外科・准教授
https://www.organengineering.com/
https://researchmap.jp/tomoshi
http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/surgery1/
永安　武・Nagayasu Takeshi・長崎大学　理事・副学長、生命医科学域・医歯薬学総合研究科腫瘍外科・教授
http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/surgery1/
https://researchmap.jp/yongan

3. 概要

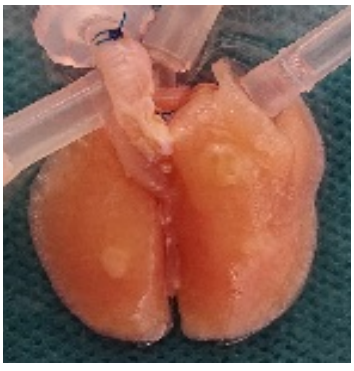
ディッシュやフラスコなどの2次元培養皿上の癌細胞と，実際に生体内に存在して周囲の様々な種類の細胞と影響し合っている3次元の生細胞では，その性質が異なることが知られています。我々はこれまでに脱細胞化したラット肺を再細胞化して作製した再生肺に，ヒト肺癌細胞を播種・生着させた小型ヒト肺癌モデルの作製を行っています。このモデルでは薬剤や成長因子，栄養，環境因子など様々な外的因子との相互作用をリアルタイムで観察することが可能です。

Cancer cells on 2D solid plates or flasks are not identical to those cells on in vivo 3D structure, which are interacting with various types of cells. We established novel 3D human lung cancer models using bioengineered rat lungs based on decellularization / recellularization technique. This ex vivo model will be used for the observation of real-time responses against various external factors such as drugs, growth factors, nutrient substances or environmental factors.

4. 特色・研究成果・今後の展望

我々はこれまでにYale大学から導入したバイオリアクターを用いて，ラット肺をSDS法で脱細胞化した組織骨格（Scaffold）に，ラットの肺組織懸濁液，ラット肺微小血管内皮細胞およびラット脂肪幹細胞を用いて再細胞化を行い，小型再生肺を作製しました。この再生肺上に4種類のヒト肺癌細胞（A549、PC-9、NCI-H520、PC-6）の懸濁液を局所注入することで癌細胞を生着させ，正常な肺胞上皮細胞や血管内皮細胞と癌細胞が共存したよりin vivoに近い状態の肺癌モデルの作製に成功しました。再生肺に生着した肺癌細胞では，2Dでは観察できないような結節形成や腺管構造形成などの特徴的な形態学的構造を観察することができました。また，上皮成長因子受容体（EGFR）に変異を持つPC-9を播種させた肺癌モデルにおいて，gefitinibに対する薬剤反応試験を行い，正常細胞を残しながら肺癌細胞の縮小・脱落が認められました。本モデルは改良の途上でありますが，より正確な薬剤スクリーニングや癌の生理学的研究に応用可能と思われます。また，患者由来の細胞を使用すれば，どの薬剤の有効性など個別化医療に発展させる可能性を有しています。さらに，癌研究にとどまらず，肺気腫モデルや肺線維化モデルなど他疾患の疾患研究モデルにもなりうる可能性を秘めています。

バイオリアクター内で培養中の再生肺



再生肺に播種・生着させた肺癌の結節

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本モデルは，これまでの2次元で行われてきた癌研究から3次元へステップアップして，癌細胞と正常細胞が共存するより生体内に近いモデルとなっています。正確な薬剤スクリーニングや癌の生理学的研究，さらには患者由来の細胞を使用して個別化医療に発展させる可能性を有しています。

●企業への一言メッセージ

本モデルは癌研究に焦点を当てていますが，これにとどまらず，肺気腫モデルや肺線維化モデルなど他疾患の疾患研究モデルにもなりうる可能性を秘めています。（特願2019-014778, PCT/JP2020/003159）

1. 研究テーマ

神経変性疾患のバイオマーカー

Biomarkers for neurodegenerative diseases

2. 研究者紹介

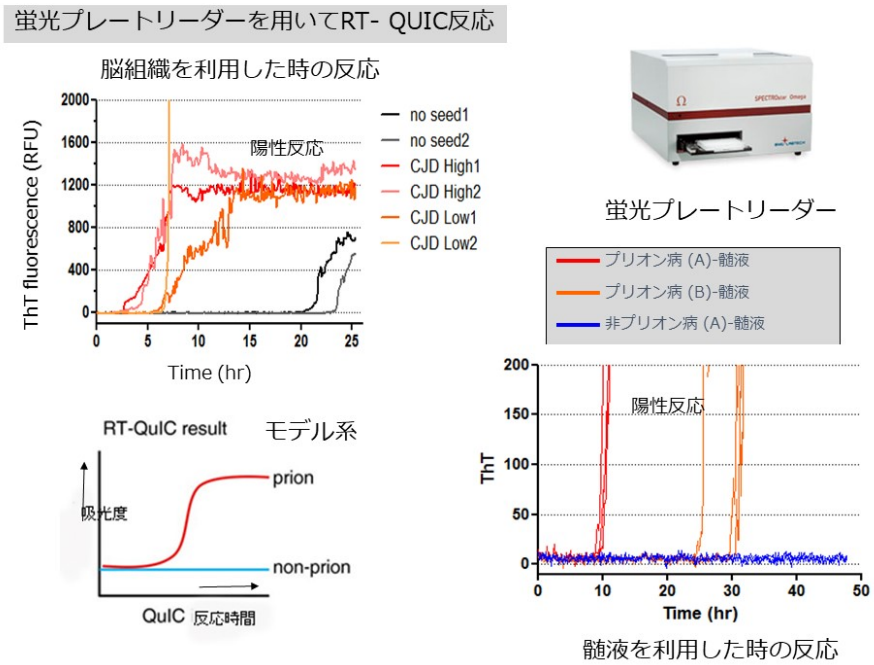
佐藤　克也・ Satoh Katsuya・生命医科学域・医歯薬学総合研究科医療科学専攻保健科学分野（神経内科学専攻）・教授
https://researchmap.jp/595

3. 概要

プリオン病は，脳内に存在する正常型プリオン蛋白が何かの誘因によって異常型プリオン蛋白に変換され，その異常プリオン蛋白が蓄積し神経細胞を障害することによって発症する進行性・難治性・致死性疾患です。プリオン病の診断には髄液検査・画像検査・脳波検査があります。この3つの検査のうち髄液検査については，唯一日本のプリオン病の髄液の検査センターとして担っており又，ヨーロッパ，アジア，アメリカとの共同研究を進めています。我々は2011年髄液中に存在している極めて微量の異常型プリオン蛋白を増幅して検出する事に成功しました。現在この技術を別の神経変性疾患に応用すべく，日々努力しています。一部の神経変性疾患への応用にも成功しています。

Prion disease is a progressive, refractory, or lethal disease that occurs when normal prion disease present in the brain is converted into abnormal prion protein by some trigger, and the abnormal prion protein accumulates and damages neurons. Diagnosis of prion disease includes CSF examination, imaging examination, and electroencephalography. Of these three tests, the CSF test is the only cerebrospinal fluid testing center in Japan that has prion disease, and is conducting joint research with Europe, Asia, and the United States. We succeeded in amplifying and detecting a very small amount of abnormal prion protein present in cerebrospinal fluid in 2011. We are working every day to apply this technology to other neurodegenerative diseases. It has been successfully applied to some neurodegenerative diseases.

4. 特色・研究成果・今後の展望



5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本研究により神経疾患の神経変性疾患の分野，特に診断の技術開発への応用に期待できます。

1. 研究テーマ

HTLV-I関連脊髄症の治療薬探索

Drug discovery for HTLV-I related myelopathy

2. 研究者紹介

佐藤　克也・Satoh Katsuya・生命医科学域・医歯薬学総合研究科医療科学専攻保健科学分野（神経内科学専攻）・教授
https://researchmap.jp/595

3. 概要

HTLV-1感染症は本邦に多い感染症です。その中でHTLV-1関連脊髄症（HAM）は本ウイルスの高浸淫地域である長崎・鹿児島に極めて多い疾患であり，長崎・鹿児島のHAM患者の多くの症例は高齢者が多く，10年以上罹病期間を経ています。現在，HAM患者の多くは寝たきりの生活に近い状況になっており早急なる安全に施行できる治療法の開発が切望されており，国の政策もHAM患者に対する新規治療法開発が望まれています。本研究では，HAM患者におけるプロスルチアミン治療による膀胱機能改善を含めた病態解明と，抗HTLV-Ⅰ活性をもちHAM患者膀胱機能改善を目指す革新的な新規薬剤による治療法の開発を行っています。

HTLV-1 infection is a common infection in Japan. Among them, HTLV-1-related myelopathy (HAM) is an extremely common disease in Nagasaki and Kagoshima, which are highly endemic areas of this virus. The disease period has passed. Currently, most HAM patients are in a condition close to bedridden life, and there is a strong demand for the development of a therapeutic method that can be promptly and safely administered, and the national policy also requires the development of a new therapeutic method for HAM patients. In this study, we are investigating the pathophysiology including the improvement of bladder function by prosultiamine treatment in HAM patients, and developing an innovative treatment method with anti-HTLV-I activity aiming at the improvement of bladder function in HAM patients.

4. 特色・研究成果・今後の展望

我々は2010年よりHAMに対する治療法の開発に取り組み，HAM患者から樹立したHLTV-Ⅰ感染T細胞株を利用し，1000種類の薬剤スクリーニングから治療候補薬を数種類発見しました。その中で2つの薬剤で臨床介入研究にまで至ることができました(Nakamura T., et al. BMC Med. 2013;11:182.およびNakamura T., et al. J Neurovirol. 2014;20:269-277.)。その研究の中で，プロスルチアミンによるHAM患者に対する治療では，末梢血HTLV-I感染細胞の減少に加え下肢運動機能の改善（表1）のみならずHAMに伴う膀胱機能障害を改善させている（表2），本薬剤の新しい効能として特許を取得することが可能となっています。

表1.運動機能障害度と痙縮の改善

症例	性	年齢(歳)	罹病期間(年)	運動機能障害度（納の運動機能障害度スケール） 投与前	12週目	痙縮(Modified Ashworth Scale) 投与前	改善
1)	女性	80	23	6	6	(+)	(+)
2)	女性	64	16	6	6	(+)	(+)
3)	男性	57	51	6	6	(+)	(+)
4)	女性	51	36	9	9	(+)	(+)
5)	女性	67	3	3	3	(−)	
6)	女性	61	30	5	5	(+)	(+)
7)	女性	68	12	4	4	(+)	(+)
8)	男性	64	11	5	5	(+)	(−)
9)	男性	66	23	9	9		
10)	男性	76	23	6	6		
11)	女性	53	7	6	6		
12)	女性	62	12	4	4		
13)	女性	44	22	6	6	(+)	(−)
14)	男性	56	10	5	5	(+)	(+)
15)	女性	71	45	9	9	(−)	(−)
16)	女性	78	18			(+)	(+)
17)	女性	50	19			(+)	(+)
18)	女性	63	29			(+)	(−)
19)	女性	62	9			(+)	(+)
20)	女性	60	34	2	1	(−)	
21)	女性	46		2	1	(+)	(+)
22)	女性	27		4	3	(+)	(+)
23)	男性			10	10	(−)	
24)	男性	56		2	2	(+)	(+)

19例中15例で改善

3例で1段階改善

平均罹病期間：約21年

表2. 排尿筋括約筋協調不全(DSD)と排尿筋過活動(DO)の改善

症例	罹病期間(年)	DSD 投与前	DSD 12週目	DO 投与前	DO 12週目
1	23	(-)	(-)	(-)	(-)
2	16	(-)	(-)	(+)	(-)
3	51	(+)	(+)	(+)	(-)
4	36	(+)	(+)	(+)	(-)
5	3	(+)	(-)	(-)	(-)
6	30	(+)	(-)	(-)	(-)
7	12	(-)	(-)	(-)	(-)
8	11	(+)	(+)	(+)	(-)
9	23	(-)	(-)	(+)	(-)
10	23	(-)	(-)	(-)	(-)
11	7	(+)	(+)	(+)	(-)
12	12	(+)	(-)	(+)	(-)
13	22	(-)	(-)	(+)	(-)
14	10	(-)	(-)	(-)	(-)
15	45	(-)	(-)	(+)	(-)
16	18	(+)	(+)	(+)	(+)
17	19	(-)	(-)	(+)	(+)
18	29	(-)	(-)	(+)	(+)
19	9	(+)	(-)	(+)	(+)
20	34	(-)	(-)	(-)	(-)
21	26	(-)	(-)	(+)	(-)
22	7	(+)	(+)	(+)	(+)
23	18	(+)	(-)	(-)	(-)
24	16	(-)	(-)	(+)	(-)

Nakamura T., et al. BMC Med 2013

DSD
11例中5例で消失
p=0.0736
(McNemar検定)

DO
16例中11例で消失
p=0.0094
(McNemar検定)

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本研究により，HTLV-1感染症（HTLV-1関連脊髄症）の分野，神経因性膀胱の治験への応用が期待できます。

1. 研究テーマ

脳梗塞の再生医療、再医療に基づくリハビリテーション療法

Regenerative therapy for cerebral infarction

2. 研究者紹介

佐藤　克也・ Satoh Katsuya・ 生命医科学域・ 医歯薬学総合研究科医療科学専攻保健科学分野（神経内科学専攻）・教授
https://researchmap.jp/595

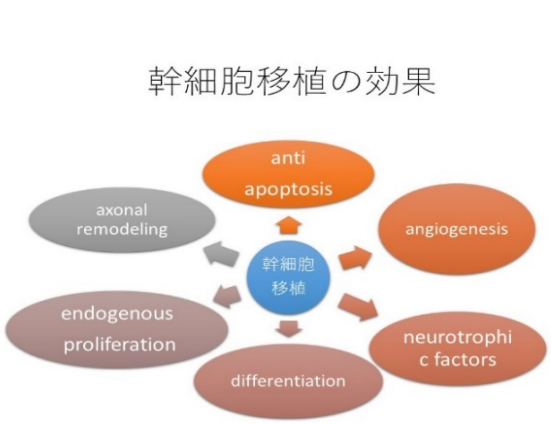
3. 概要

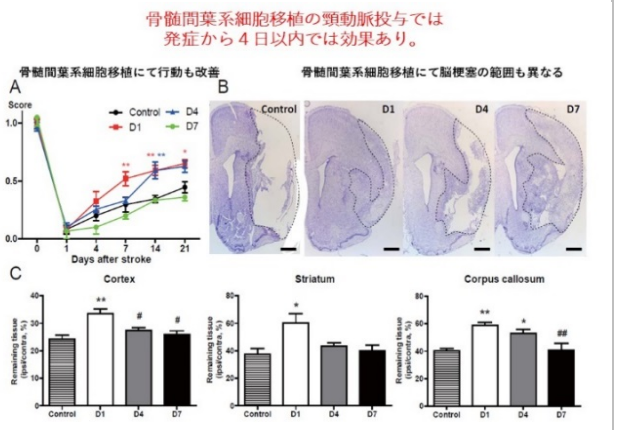
脳梗塞に対する間葉系幹細胞移植は，機能回復に向けた新たな治療法として注目されています。一方，脳卒中の臨床においては血管内治療の発展が目覚ましいです。血管内治療のテクニックを用いれば血管の支配領域に選択的に細胞を移植できるため，より効果的な幹細胞治療が実現する可能性があります。しかし，その有用性，移植タイミングについては報告が少なく臨床応用に向けて更なる検証が望まれます。そこで我々は，脳梗塞に対する間葉系幹細胞の経動脈的移植の有用性，移植タイミングについて基礎的検討を行っています。

Mesenchymal stem cell transplantation for cerebral infarction is attracting attention as a new treatment for functional recovery. On the other hand, in the clinical practice of stroke, the development of endovascular treatment is remarkable. By using endovascular treatment techniques, cells can be selectively transplanted into the region governed by blood vessels, so that more effective stem cell treatment may be realized. However, there are few reports on its usefulness and timing of transplantation, and further verification for clinical application is desired. Therefore, we are conducting basic studies on the usefulness and timing of transarterial transplantation of mesenchymal stem cells for cerebral infarction.

4. 特色・研究成果・今後の展望

脳梗塞の再生医療に関しては安全性を考え，経静脈的な経路が主体です。しかし臨床の現場に立つと，中大脳動脈の塞栓等はカテーテルを利用した血管内治療を行うことが主流です。今までの再生医療での骨髄間葉系細胞の投与のルートも，経静脈的ルートのみでなく頸動脈的なルートからの投与も考えられます。この研究では，骨髄間葉系細胞を経動脈的な投与にどのようなメカニズムで改善するのか？さらにいつまでにどれくらい細胞数が必要なのか？さらに脳梗塞を発症していつまで投与をすれば脳梗塞治療効果がたかまるのか？最後に細胞諒にリハビリテーションを加えた段階での治療効果について検討します。





1. 研究テーマ

職業人の高齢者イメージに関する研究

A study on the image of elderly people of workers

2. 研究者紹介

吉田浩二・Koji Yoshida・生命医科学域・保健学系・准教授
http://www.am.nagasaki-u.ac.jp/nursing/staff.html
https://researchmap.jp/820417/
辻　麻由美・Tsuji Mayumi ・生命医科学域・保健学系・助教
http://www.am.nagasaki-u.ac.jp/nursing/staff.html
https://researchmap.jp/mt51

3. 概要

高齢者に対する潜在的なイメージを高齢者イメージの尺度を使用したアンケートにより調査し，高齢者への偏見等の実態およびイメージに関連する要因の分析を行います。
アンケートは20分程度で終了し，紙媒体やオンラインでの実施も可能です。
またアンケート調査ですので，職業人だけではなく，その家族への調査にも展開することは可能です。

We investigate the potential image of the elderly with a questionnaire using a scale of ageism, and analyze the actual conditions such as prejudice against the elderly and factors related to the image.
The survey will be completed in about 20 minutes and can be conducted online or in paper.
Since these can be conducted by questionnaire survey, it can be expanded to not only workers but also their families.

4. 特色・研究成果・今後の展望

わが国の高齢者人口の増大により，高齢者の医療・福祉に対する社会の需要がますます高まり，今後医療・福祉関係者以外の一般人も自宅介護の状況下で，高齢者にかかわる機会が増えると予測されます。またワークライフバランスやリモートワークといった言葉が先行する時代となり，職業人の意向に限らず，高齢者や介護に関わる状況も変化していきます。昨今，高齢者施設における高齢者虐待や在宅における高齢者虐待などの報道も数多く散見されます。高齢者への偏見が身体拘束等の高齢者虐待に関連することからも，望まない介護の状況下では，さらに高齢者に対する虐待が増えることも予測されます。
本研究では，高齢者に対する潜在的なイメージを調査し，高齢者虐待のリスクを評価した上で，虐待を未然に防ぐ方策を提案し，さらには職業人がよりよい環境の中で「仕事」と「介護」が両立できる環境を提案します。具体的にはリーフレットや教育資源，相談窓口の充実等を展開できると考えます。
現在は成人期および青年期の調査を実施していますが，今後は地域で働く方やその家族へと対象を増やし，より幅の広い支援につながるように考えています。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

職業人の「仕事」と「介護」の両立について支援できると考えます。また，高齢者が住みやすい地域づくりに貢献できると考えます。

1. 研究テーマ

慢性閉塞性肺疾患（COPD）の早期発見と重症化予防に関する新たな介入戦略

New strategies for early detection and prevention of the disease progression in chronic obstructive pulmonary disease

2. 研究者紹介

神津　玲・Kozu Ryo・生命医科学域・医歯薬学総合研究科理学療法学分野・教授
https://researchmap.jp/ryokozu_nu
田中　貴子・Tanaka Takako・生命医科学域・医歯薬学総合研究科理学療法学分野・准教授
https://researchmap.jp/takako-4.3

3. 概要

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は喫煙を主な原因とする慢性呼吸器疾患であり，世界的に患者数と死亡率の増加が予測され，医学的にも社会的に大きな問題となっています。しかし，COPDは初期症状に乏しく，一般市民にとって認知度が低いため，疾患が進行してから診断・治療される現状にあり，医療費高騰の原因にもなっています。COPDの治療と管理においては，いかに早期発見から診断，さらに呼吸リハビリテーションを含む治療へと確実に結びつけるかが重要な課題となっています。
こうした背景をふまえて本研究室では，COPDの早期発見から治療へと結びつけるシステムと，これらによって診断されたCOPD患者さんに対する呼吸リハビリテーションの提供方法の開発に取り組んでいます。

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common respiratory condition mainly caused by tobacco smoking. It causes significant morbidity and mortality, and that leads to significant burden, both medically and socially in worldwide. However, since COPD has few initial symptoms and is poorly recognized among the general population, many patients are not diagnosed until the disease is advanced. COPD posed a substantial burden in terms of total healthcare costs. Early detection, diagnosis and management including pulmonary rehabilitation are essential.
We are developing a system for early detection of COPD and refer to respiratory physician, and a providing starategies for pulmonary rehabilitation to COPD patients.

4. 特色・研究成果・今後の展望

当研究室ではまず，COPDの早期発見と治療のシステムを確立するために，長崎県松浦市において市保健所，医師会とともに「COPD対策プロジェクト」を設立し，問診とスパイロメトリーによる検診にてCOPD疑い者を専門医療機関へ紹介するとともに，呼吸リハビリテーションを含めた標準的治療へと結びつけるシステムを構築しました。10年間にわたって200名以上のCOPD患者さんを発見し，治療へと結びつけることができ，現在もフォローアップを続けています。これらの取り組みの有用性を検証した結果，COPD有病率（9.2%）が明らかとなり，その内45%の軽症患者さんを早期に発見できました。また，本システムでの治療継続率は74%と高く，COPDにかかわる医療費は，長崎県の他都市と比較して有意に低く，医療費の抑制を示すこともできました（Tanaka K, Intern Med 2018, Tawara Y, Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015）。

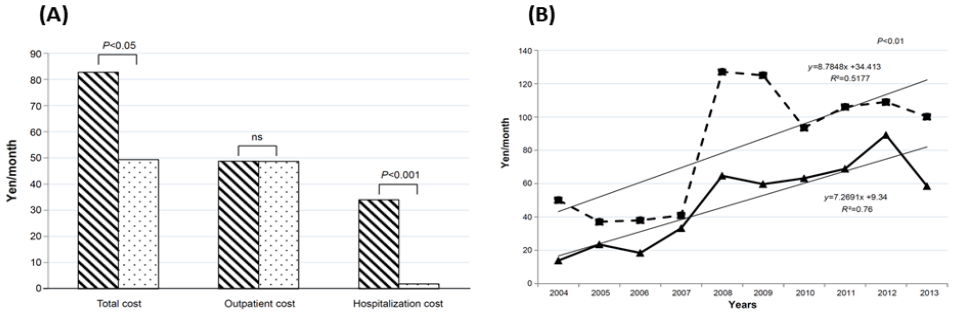


図1. COPD対策プロジェクトによる医療費の変化
(A) 入院に要する医療費（右）が著減し，その結果として全体の医療費（左）が有意に減少しています。
(B) 当該市の1名当たりのCOPD医療費は，長崎県の他の市町村と比較して有意に抑制されています。

上記の取り組みは長崎市においても開始していますが，呼吸リハビリテーションを提供できる施設が限られているため，本研究室でCOPD患者さんのための呼吸器教室「活き生きなが息教室」を立ち上げました。呼吸リハビリテーションを提供する新たな機会として，身体活動量，呼吸困難，健康関連QOLを指標としてその有用性を検討した結果，軽症例では1日平均歩数と健康関連QOLに有意な改善を認めましたが，中等・重症例では変化が得られないことが明らかとなり，今後の課題となっています。
このような患者さんに対しては現在，患者さんの自宅にいながら呼吸リハビリテーションを受けることができるオンラインシステムによる「呼吸テレリハビリテーション」の実施可能性と有効性を検証する研究に着手し，この課題の解決につなげるように努めています。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本研究の成果は，COPDの早期診断と治療の開始によって当該患者さんの活動性向上や健康寿命の延伸とともに，新たな呼吸リハビリテーションのプログラム・パッケージの開発応用に寄与し得ることが期待できます。

1. 研究テーマ

慢性疼痛の発生予防に有用なリハビリテーション戦略の開発研究

Research on development of rehabilitation strategies for preventing chronic pain

2. 研究者紹介

坂本　淳哉・Sakamoto　Junya・生命医科学域（保健学系）・医学部保健学科・准教授（研究代表者）
http://www2.am.nagasaki-u.ac.jp/pt/basic_pt/
https://researchmap.jp/jun-saka
沖田　実・Okita Minoru・生命医科学域（保健学系）・医学部保健学科・教授
https://researchmap.jp/mokita
本田　祐一郎・Honda Yuichiro・生命医科学域（保健学系）・医学部保健学科・助教
https://researchmap.jp/hy-naga

3. 概要

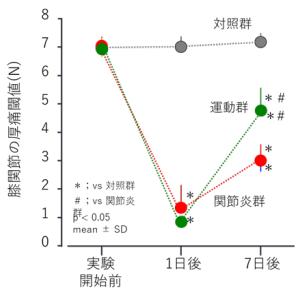
わが国の慢性疼痛の有病者数は2,000万人以上と推計されており，その経済的損失は年間約2兆円に上ると試算されています。また，高齢者における慢性疼痛は要介護リスクを高め，健康寿命に多大な影響をおよぼします。そのため，慢性疼痛対策は喫緊の課題となっており，厚労省からも様々な施策が展開されています。ただ，いったん発生した慢性疼痛は治療に難渋することが多いことから，最近では慢性疼痛の発生予防に有用な介入戦略の開発が求められています。
このような社会背景を踏まえ本研究室では，①骨折などの外傷後や各種外科術後に発生する慢性疼痛の発生予防，②高齢者に多い運動器疾患（変形性関節症など）に起因する慢性疼痛の発生予防を主要なテーマとして，基礎研究と臨床研究の双方から慢性疼痛の発生予防に有用なリハビリテーション戦略の開発を進めています。

In Japan, the prevalence of chronic musculoskeletal pain is higher than in other countries. In addition, chronic musculoskeletal pain in the elderly increases the risk of care necessary. Therefore, it is extremely important to establish effective measures from the viewpoint of preventative care. Chronic musculoskeletal pain often develops from injury (acute pain), which can be difficult to manage and severely impair the person's quality of life (QOL). Therefore, there is a need to establish measures to prevent the development of chronic pain.
Based on these social backgrounds, this research aims to develop rehabilitation strategies that contribute to the prevention of chronic musculoskeletal pain from both basic and clinical research. This research has themes of (1) prevention of chronic musculoskeletal pain that occurs after trauma such as fracture and after various surgical operations, and (2) prevention of chronic pain caused by osteoarthritis, which is common among elderly people.

4. 特色・研究成果・今後の展望

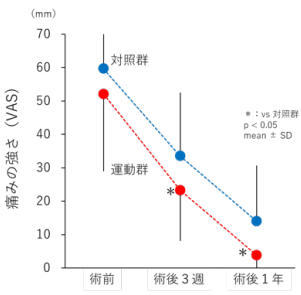
国際疼痛学会は2020年度を“Prevention of Pain（痛みの予防）”のグローバルイヤーに位置付け，様々な最新情報を全世界に発信しています。つまり，慢性疼痛の発生予防に関する研究は世界的な潮流といえ，時世を捉えた研究テーマといえます。本研究の特色は動物実験モデルを用いた基礎研究で得られた知見を基に考案した介入方法を，速やかに協力医療機関で臨床研究につなげ，効果検証を実践できる体制が整っていることがあげられます。
このような特色を活かし，これまでラット膝関節炎の発症直後から低強度の筋収縮運動を負荷すると，慢性疼痛への移行を予防できることを明らかにしており（Neurosci Lett 706, 2019），この研究成果を基に人工膝関節全置換術（TKA）後の慢性疼痛の発生を抑制できるリハビリテーション戦略を開発しました。具体的には，視覚と聴覚フィードバックを用いた大腿四頭筋の筋収縮運動を通常のTKA術後のリハビリテーションに取り入れると，術後の痛みが早期に軽減し，術後1年経過した時点での慢性疼痛の発生率を低下できることを明らかにしています（Pain Rehabilitation 9, 2019）。また，これまでの基礎研究の成果として，①寒冷療法や超音波と鎮痛剤（塗布薬）の併用療法によって炎症を発端とした慢性疼痛の発生を予防できること，②変形性膝関節症の発症前から継続的に歩行運動を実践しておくと慢性疼痛への発展を予防できること，などが明らかになっており，今後はこれらの知見を参考に臨床で活用できる介入戦略を開発し，臨床研究での効果検証につなげていく予定です。

ラット膝関節炎発症直後から負荷する
低強度筋収縮運動の効果



ポータブルデバイスを用いた
大腿四頭筋の筋収縮運動

人工膝関節全置換術前後の
痛みの推移



5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本研究の成果は，疼痛医学領域および介護予防領域において有用なリハビリテーションの確立が期待されます。また，新たな物理療法・運動療法機器の開発への応用も期待できます。

1. 研究テーマ

障害高齢者の"well-being"実現に向けた拘縮に対する新規リハビリテーション戦略の開発

Development of new rehabilitation strategies against contracture to realize "well-being" for the disabled elderlies

2. 研究者紹介

沖田　実・Okita Minoru・生命医科学域・医学部保健学科理学療法学専攻・教授
http://www2.am.nagasaki-u.ac.jp/pt/basic_pt/
https://researchmap.jp/mokita
本田　祐一郎・Honda Yuichiro・生命医科学域・医学部保健学科理学療法学専攻・助教
https://researchmap.jp/hy-naga
坂本　淳哉・Sakamoto　Junya・生命医科学域・医学部保健学科理学療法学専攻・准教授
https://researchmap.jp/jun-saka

3. 概要

超高齢社会の到来によって重篤な関節の運動制限（拘縮）を抱えた障害高齢者が増加の一途を辿っており，その健康寿命の延伸に向けた拘縮対策の見直しが迫られています。なぜなら，障害高齢者に頻発している重篤な拘縮は適切な看護・介護ケアの実践を妨げ，QOLを低下させるとともに，最終的な看取りではご遺体の美しい姿にも直結するからです。しかし，他動関節運動などの身体局所のみに介入を行う旧来の拘縮対策では限界があり，新たな拘縮対策の開発が喫緊の課題となっています。そこで，本研究では動物実験に基づく基礎研究を臨床研究につなげるトランスレーショナルリサーチを展開し，障害高齢者の “Well-being”の実現に向けた拘縮対策としての新たなリハビリテーション戦略の開発を目指しています。

Coming the advent of the super-aged society, the number of disabled elderlies with severe joint movement restriction (contracture) is increasing, and it is necessary to review the rehabilitation strategies against contracture measures for extending the healthy life expectancy. Severe contracture prevents proper nursing/care and reduces QOL, this dysfunction closely relates to the beautiful appearance of the corpse at the caregiving term. However, the conventional local intervention with passive ROM-ex etc. have limitations as the rehabilitation strategies against contractures, and the development of new rehabilitation strategies against contractures is an urgent problem. Therefore, our laboratory is progressing translational research that connects animal experiments to clinical research, we are promoting to develop a new rehabilitation strategy against contracture toward the realization of "Well-being" for the disabled elderlies.

4. 特色・研究成果・今後の展望

これまで本研究室は拘縮の責任病巣の中心である骨格筋に着目し，基礎研究によって骨格筋の低酸素状態が拘縮の重篤化に影響することを明らかにしてきました（Muscle Nerve 52, 2015）。また，この結果を受け，拘縮対策には骨格筋の血流増加を促し，低酸素状態を緩和することが不可欠と考え，その効果が期待できる骨格筋電気刺激法（EMS）の有効性を基礎研究を通じて明らかにしてきました（Connect Tissue Res 58, 2017）（図1-A）。ただ，重篤な拘縮を抱えた障害高齢者を対象に行った臨床研究では，EMSのみの介入ではその効果に限界があることが判明しました（Health 11, 2019）（図1-B）。そこで，その要因を探る目的で障害高齢者の身体活動量と拘縮重症度の関連性を検討した結果，身体活動量が少ないほど重篤な拘縮が発生していることが明らかになりました（図1-C）。

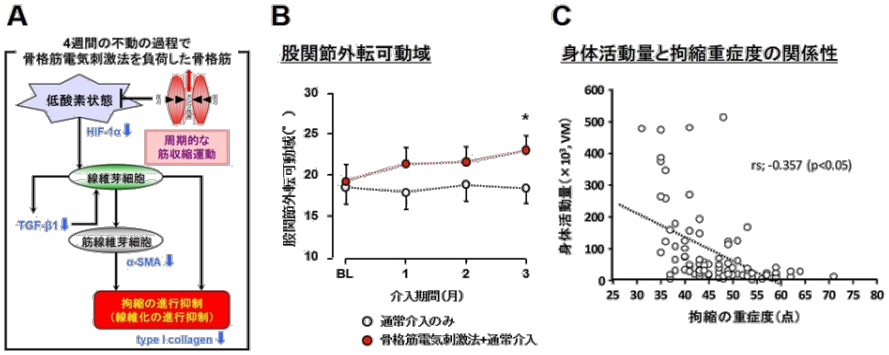


図1．重篤な拘縮に対する骨格筋電気刺激法の効果ならびに身体活動量と拘縮重症度の関係性

（A）は拘縮対策としての骨格筋電気刺激法（EMS）の介入効果を動物実験で検討した結果を示しており，EMSによって骨格筋の低酸素状態は緩和され，拘縮の主要病態である骨格筋の線維化の進行抑制効果が認められました．次に，（B）は重篤な拘縮を抱えた障害高齢者を対象にEMSの介入効果を検討した結果を示しており，介入開始3か月後に拘縮の改善効果が認められましたが，その効果量は小さく，EMSのみの介入ではその効果に限界があることが判明しました．さらに，（C）は全身の拘縮の発生状況から重症度を判定し，身体活動量との相関関係を検討した結果を示しており，身体活動量が少ないほど重篤な拘縮が発生していることが明らかになりました．

以上のような研究成果を受け，本研究室では今後，拘縮の病態そのものに効果があり，身体活動量を向上させる拘縮対策の新規リハビリテーション戦略の開発を目指しています。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本研究の成果は，障害高齢者の健康寿命を延伸し，豊かな「人生100年時代」の実現に貢献できると確信しており，拘縮対策に資する新規の評価・治療機器・技術の開発につながる可能性が期待できます。

【研究情報】生命医科学域

歯学部

1. 研究テーマ

遺伝子搭載ナノデバイスを応用した骨再生基質

Bone regenerative matrix using nanodevice carring gene

2. 研究者紹介

朝比奈　泉・Asahina Izumi・生命医科学域・医歯薬学総合研究科顎口腔再生外科学・教授
http://www.de.nagasaki-u.ac.jp/oralsurgery/
https://researchmap.jp/hinahina/
住田　吉慶・Sumita Yoshinori・生命医科学域・硬組織疾患基盤研究センター・准教授
http://www.de.nagasaki-u.ac.jp/tlcr/

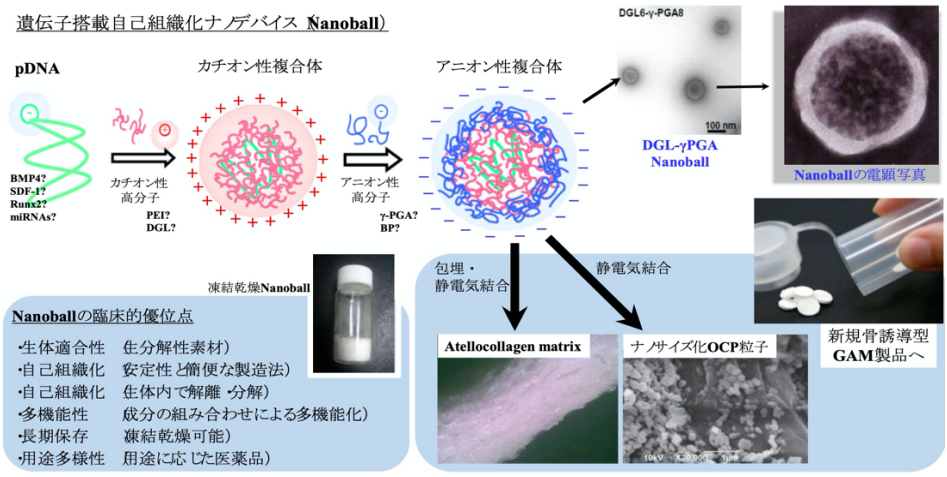
3. 概要

高齢社会が進むに従って，骨粗鬆症や歯槽骨の吸収によって咀嚼障害に苦しむ患者が増えています。骨組織を再生するためには自家骨移植が行われていますが，採取の侵襲や採取量の問題があり，人工骨が開発されています。この人工骨に生理活性を持つ蛋白質をを添加し，骨誘導能を持つ人工骨が期待されていますが，蛋白質の応用には副作用や生産管理の問題があります。そこで私たちは生理活性を持つ遺伝子を組み込んだ人工骨を開発し，これらの問題点を克服しています。

There are increasing number of patients who suffered from osteoporosis and masticatory disturbance due to alveolar bone resorption in a aged society. Autogenous bone graft is gold standard to regenerate bone but it has impediments such as limited availability and harvesting morbidity. Then, development of artificial bone substitutes with bone inductive activity is expected. We have developed bone substitute utilizing genes encoding bone inductive activity.

4. 特色・研究成果・今後の展望

現在，臨床応用されている人工骨は骨誘導能を有さないため，その骨形成能は限定的です。BMPなどの骨誘導蛋白質を応用する方法も開発されていますが，生理的な作用量，時間のコントロールが困難で，その副作用が問題になっています。私達の開発した遺伝子搭載ナノデバイスは，プラスミドDNAを移植材料に組み込み，移植床の細胞に取り込ませ，細胞による生理活性物質の生理的な分泌を促します。プラスミドDNAを単純に移植材料に組み込んだだけでは，細胞への取り込み効率が低いので，帯電ポリマーに搭載することによって，高効率に細胞に組み込むことが可能になりました。搭載遺伝子は，骨形成蛋白質の他，転写因子RunxIIやマイクロRNAが有効であることを確認しています。



5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

全身の骨欠損再生に応用できます。
搭載遺伝子を変えることによって他の組織再瀬にも応用可能です。

1. 研究テーマ

薬剤関連顎骨壊死の病因／病態解明・治療法開発研究

Clarification of pathogenesis/pathology of and development of treatment strategy
for medication-related osteonecrosis of the jaw

2. 研究者紹介

澤瀬　隆・Sawase Takashi・生命医科学域（歯学系）・口腔インプラント学分野・教授
http://www.de.nagasaki-u.ac.jp/dokuji/ap/
https://researchmap.jp/read0043415
黒嶋　伸一郎・Kuroshima Shinichiro・生命医科学域（歯学系）・口腔インプラント学分野・准教授
https://researchmap.jp/read0144009

3. 概要

ビスホスホネート製剤やデノスマブといった骨吸収抑制薬は骨粗鬆症や悪性腫瘍の患者に用いられますが，これらの患者さんに抜歯やインプラント治療などの侵襲性歯科治療を行うと，頻度は少ないものの，一定の割合で難治性の硬軟組織疾患である薬剤関連顎骨壊死（それぞれBRONJとDRONJと呼ばれ，MRONJと総称されます）を発症することが報告されています．。その中には口腔関連QOLを大きく阻害し，患者の日常生活とともに，顔貌変形などにより社会活動にも大きな影響を与えます。しかし，MRONJの病因と病態は不明で，確立した治療法もありません。
そこで本研究は，MRONJの病因と病態を解明し，治療法を開発することを目的として基礎研究・トランスレーショナルリサーチ・臨床研究を行っています。

Bisphosphonates and denosumab, which are categorized as a anti-resorptive agent, have been mainly used in osteoporosis and cancer patients. Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ), which is an intractable soft and hard tissue disease, sometimes occurs in these patients.
MRONJ sometimes negatively affects daily life and social activity of patients by prohibiting oral health-related quality of life. However, the pathogenesis and pathology of and treatment strategy for MRONJ remains unclear.
Thus, the aim of our studies is to clarify the pathogenesis and pathology of and to develop the treatment strategy for MRONJ.

4. 特色・研究成果・今後の展望

1. 特色
本研究の特色は，世界的に共通して認められる発現頻度の低いMRONJ動物モデルではなく，MRONJを高頻度に発現する動物モデルを作成し，これらを用いて病因と病態を解明し，治療法の開発を行っていることにあります。

2. 研究成果
①高頻度発現型BRONJとDRONJモデルを作成し，病態を解明しました（J Bone Miner Metab. 2018、Bone 2018, Bone 2020）。
②BRONJモデルを用い，高機能化末梢血単核球細胞移植と脂肪由来SVF細胞移植による治癒・寛解モデルを作成しました（J Bone Miner Res. 2018、Stem cell res ther. 2019）。
③BRONJとDRONJの両者のモデルを利用し，その病態と病因が異なる可能性を証明しました（Bone 2020）。
④臨床家にMRONJを周知しました（J Prosthodont Res. 2016, J Oral Biosci. 2019, Gerodontol. 2019）。
⑤PTH投与がBRONJを治癒させることを臨床的に証明しました（Int J Oral Maxillofac surg. 2015）。

3. 今後の展望
上記作成した様々なMRONJマウスモデルを実験ツールとして病因関連分子と治癒関連分子を同定し，病因の解明を行うとともに，臨床的に簡便な治療法の開発につなげたいと思っています。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本研究により，世界的に患者が増加しているMRONJに対する病因の解明が行われるとともに，臨床応用可能な治療法の開発が期待でき，難治性の硬軟組織疾患で苦しんでいる患者さんに福音をもたらす可能性があります。

1. 研究テーマ

インプラントデザインと表面性状がもたらす骨組織動態解明研究

Clarification of control mechanisms of bone tissue around dental implants
through design and surface modification

2. 研究者紹介

澤瀬　隆・Sawase Takashi・生命医科学域（歯学系）・口腔インプラント学分野・教授
http://www.de.nagasaki-u.ac.jp/dokuji/ap/
https://researchmap.jp/read0043415
黒嶋　伸一郎・Kuroshima Shinichiro・生命医科学域（歯学系）・口腔インプラント学分野・准教授
https://researchmap.jp/read0144009

3. 概要

「ものを食べる」ことは健康に大切な役割を果たしますが，歯の喪失に起因してこの能力（＝咀嚼能力）も低下します。.近年，この咀嚼能力の低下を補うために，歯科インプラント治療が多く行われるようになってきました。
一方以前から，インプラントの研究では，インプラントと骨が結合する重要性のみに焦点が当てられており，荷重下でのインプラントデザインや表面性状がインプラント周囲の骨組織にどのような影響を与えるかはほとんど分かっていません。
そこで私たちは，咀嚼機能下におけるインプラントのより良い長期安定性を目指して，インプラントデザインと表面性状がインプラント周囲の骨組織動態に与える影響を解明することを目的として研究を行っています。

Mastication is imperative for body health since chewing capability could be reduced following missing natural teeth. Recently, dental implant treatment has been routinely performed to recover the decrease in chewing capability.
On the other hand, only bone to implant contact has been focused in implant dentistry, which indicates that the effects of implant design and surface modification on bone tissue around dental implants under loaded conditions remain unknown.
Therefore, to establish long term stability of dental implants and clinical success under chewing conditions, the aims of our studies are to investigate and explore the control mechanisms of bone tissue around dental implants via implant design and surface modification.

4. 特色・研究成果・今後の展望

特色：
一連の研究における一部の研究成果は，長崎大学（当該講座）と大阪大学大学院工学研究科（中野貴由教授・石本卓也准教授）に加え，京セラ株式会社による歯工産学連携で得られたものであり，長崎・大阪大学発の歯科インプラントの開発に成功し，上市できました。

研究成果：
1. 荷重環境下で，インプラント周囲骨組織動態の大きな変化を突き止めました（Clin Implant Dent Relat Res. 2015, J Biomech. 2015）。
2. 荷重環境下で，骨組織動態を制御できるインプラントデザインの存在を突き止めました（Implant Dent. 2016, Acta Biomater. 2017）。
3. 荷重環境下で，骨組織動態を制御する候補分子を同定しました（Plos One. 2017）。
4. ビーグル犬を用いたトランスレーショナルリサーチから，下顎に埋入されたインプラント周囲骨組織でも，咬合力や咀嚼力の存在下で骨組織動態を制御可能なインプラントデザインの存在を証明しました（J Oral Implantol, 2018）。

今後の展望：
荷重以外の要因や表面性状に対する骨組織動態の解明を引き続き行い，長期安定性を確保できる歯科インプラントの開発を続けていきます.

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

歯工産学連携を行って得られた本研究成果から，2017年7月に，新しいデザインを持つ歯科インプラント「FINESIA」が京セラ株式会社から上市され，わが国で販売されています。現在はアジアに向けての販売準備が行われています。

1. 研究テーマ

エアロゾルデポジションによるハイドロキシアパタイト表面へのセラミックコーティング

Ceramic coating on hydroxyapatite using aerosoldeposition

2. 研究者紹介

平　曜輔・ Taira Yohsuke・生命医科学域・医歯薬学総合研究科・歯学部・准教授
https://researchmap.jp/read0172814
江越　貴文・ Egoshi Takafumi・生命医科学域・医歯薬学総合研究科・歯学部・助教
https://researchmap.jp/fumifumi

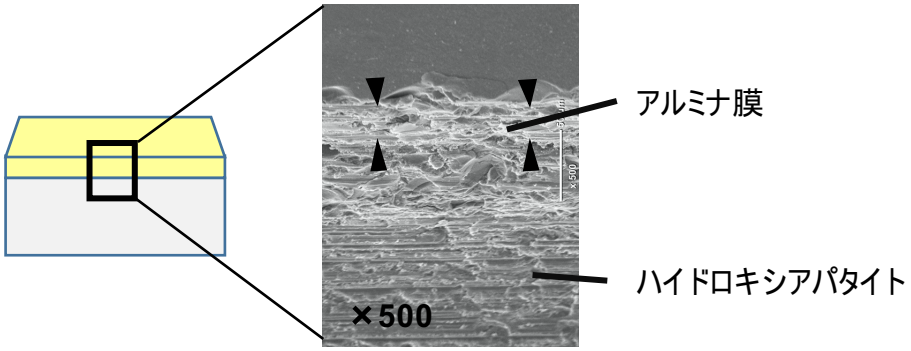
3. 概要

歯や骨の主成分でもあるハイドロキシアパタイトの表面に，エアロゾルデポジション(AD)法によって，加熱することなく，透明なアルミナ膜を形成できることが明らかになりました。
製膜されるアルミナ層の厚みは7～10 μmです。
製膜された部分の硬度と耐酸性は製膜前のハイドロキシアパタイトよりも向上します。

We have revealed that a transparent aluminum oxide layer can be created on hydroxyapatite by means of aerosol deposition without inducing a localized temperature rise.
The thickness of the deposited aluminum oxide layer is 7-10 μm.
The hardness and acid resistance of the deposited area is significantly higher than that of the no deposited control.

4. 特色・研究成果・今後の展望

・AD法は産業技術総合研究所とTOTOの共同で開発された製膜技術で，全工程を室温で行えるため，金属やセラミック材料だけでなく，熱に弱い樹脂であっても任意のセラミック膜が形成可能といった特徴があります。
・ハイドロキシアパタイト試料表面に衝突したサブミクロンのアルミナ微粒子が砕けてターゲット試料と結合し，さらに微粒子同士も結合する常温衝撃固化現象によって，緻密なアルミナ膜が形成されると考えられています。
・気圧等をコントロールしたAD装置の中で製膜処理が行われます。
・令和元年度公益社団法人日本補綴歯科学会九州支部学術大会で本研究を発表しました。
・歯科用コンポジットレジンの表面にアルミナ層を製膜することにも成功しています。



AD法によって製膜したハイドロキシアパタイト試料断面のSEM像

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本研究により，歯の修復材料や人工関節など，生体材料分野の技術開発への応用が期待されます。
AD法による表面改質によって，母材の特性を損なうことなく，耐酸性，耐摩耗性，防汚性の改善が可能です。

1. 研究テーマ

高い緩圧効果と耐久性を有する抗菌性軟質リライン材の開発

Development of antibacterial soft denture liner with high stress relief and durability

2. 研究者紹介

村田比呂司・MurataHiroshi・生命医科学域・歯科補綴学分野・教授
http://www.de.nagasaki-u.ac.jp/education/dept_pros.html
https://researchmap.jp/read0016680

3. 概要

歯が多数欠損した患者さんには咀嚼機能を回復させるため，義歯を装着します。しかしながら，咀嚼時に疼痛を自覚する方は多く存在します。そのような症例には軟質リライン材（義歯用クッション材）を適用しますが，現在のところ理想的な物性を有する材料は開発されていません。さらに本材のような軟質材料は汚れやすく，管理が不十分な場合，誤嚥性肺炎などの原因となる可能性も否定できません。そこで，「高い緩圧効果と耐久性を有する抗菌性軟質リライン材」の開発を目指します。

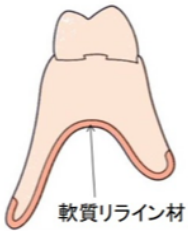
The patients who lost the many teeth wear the denture to keep the masticatory function. However, many denture patients complain of masticatory pain. Although the soft denture liners are applied to them, the ideal materials have not been developed. The present soft denture liners are easily dirty during usage. The purpose of our project is to develop the antibacterial soft denture liner with high stress relief and durability.

4. 特色・研究成果・今後の展望

今回の提案は粘弾性的性質を有し，耐久性の高い軟質リライン材を開発することを目的とします。
具体的には以下に示す材料が考えられます。
①現在のシリコーン系軟質リライン材よりも，より粘性要素を有し，アクリル系に近い粘弾性的性質を有し，かつ耐久性の高いシリコーン系軟質リライン材
②粘弾性的性質を有し，耐久性の高いフッ素系軟質リライン材
③光重合型アクリル系軟質リライン材
＊上述の軟質リライン材には抗菌性を付与します。

これまでの当教室の研究成果より，以下の知見を得ています。
- 咀嚼機能向上に有効な軟質リライン材の動的粘弾性係数
- 光重合型アクリル系軟質リライン材で，耐久性を向上させる可能性のある組成・成分

今後は，本研究で目指す軟質リライン材に付与する抗菌性について検討する予定です。



5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本材の開発は，義歯による咀嚼時疼痛に悩む高齢者のQOL向上に寄与できるものと考えます。是非とも共同研究により，理想的な軟質リライン材を開発したいと思います。

1. 研究テーマ

AI（人工知能）を利用した矯正歯科診断支援システムの開発

Development of orthodontic diagnosis support system using AI

2. 研究者紹介

吉田　教明・Yoshida Noriaki・生命医科学域 歯科矯正学分野・教授
http://ortho.dh.nagasaki-u.ac.jp/
https://researchmap.jp/read0172852
濵中　僚・Hamanaka Ryo・生命医科学域 歯科矯正学分野・助教
https://researchmap.jp/rhamanaka

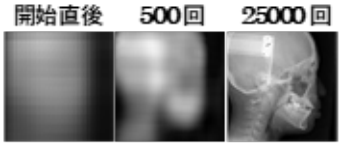
3. 概要

より正確な歯科矯正診断には，咬合や歯列形態だけでなく，顎顔面骨格形態の把握と成長予測が極めて重要となります。われわれは，AI（人工知能）を用いて，若年者の頭部X線規格写真から成長後の頭部骨格を予測するシステムを開発しています。成長量の予測が可能になれば，早期に正確な診断を行い適切な介入を行うことが出来ます。
これまで，成長量の予測には頭部X線規格写真の人力によるトレースおよび計測に基づく方法が古くから用いられてきましたが，個々の患者の最終的な成長量を正確に予測するには至っていません。本研究では，AIを利用して画像から直接成長に関わる情報を抽出することで，より高精度な診断法の構築を目指しています。

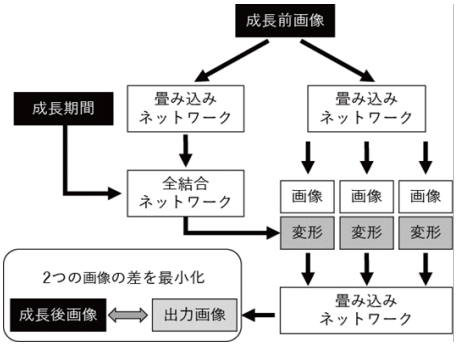
We are developing an orthodontic diagnosis method driven by artificial intelligence（AI） that predicts growth of young patient from X-ray image. Accurate prediction will make it possible to make better diagnosis in early phase and better intervention. At present, conventional growth analysis relies on hand-crafted X-ray tracing and measurement, which hasn't achieved to predict growth of individual patient accurately. We are aiming to establish more accurate diagnosis method using AI and extract all information from X-ray image directly.

4. 特色・研究成果・今後の展望

・ディープラーニングを用いて現在のX線画像から，トレースやランドマークのプロットを行う事なく，成長後のX線画像を直接予測します。現在のX線画像と，何年後の画像を予測したいか入力すると，成長後の画像が生成されます。
・画像データに含まれている情報のみを利用することで，機械学習でネックになりがちな人力による大量のアノテーションが不要な，スケーラブルな手法を用いています。
・比較的少量のデータを用いて学習を行う事で，成長の有無がある程度判定できることを確認しました。



学習を繰り返すことで、成長後の画像が生成可能となった



研究で使用したネットワーク構造

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

成長後の顎顔面の成長量を予測することで，早期の治療を行う，あるいは不要な治療を避けることができます。また，整形外科等のX線画像を多く利用する他分野にも応用が期待できます。
企業への一言メッセージ
医療系の機械学習の研究の多くは，医師の診断を再現することを目的としています。本研究は，医師が予測できない成長を含めた矯正診断法の確立を目指しており，実現できれば高い付加価値を持つと考えています。

1. 研究テーマ

AI（人工知能）を利用した矯正歯科治療支援システムの開発

Development of orthodontic treatment support system using AI

2. 研究者紹介

吉田　教明・Yoshida Noriaki ・生命医科学域 歯科矯正学分野・教授
http://ortho.dh.nagasaki-u.ac.jp/
https://researchmap.jp/read0172852
濵中　僚・Hamanaka Ryo ・生命医科学域 歯科矯正学分野・助教
https://researchmap.jp/rhamanaka

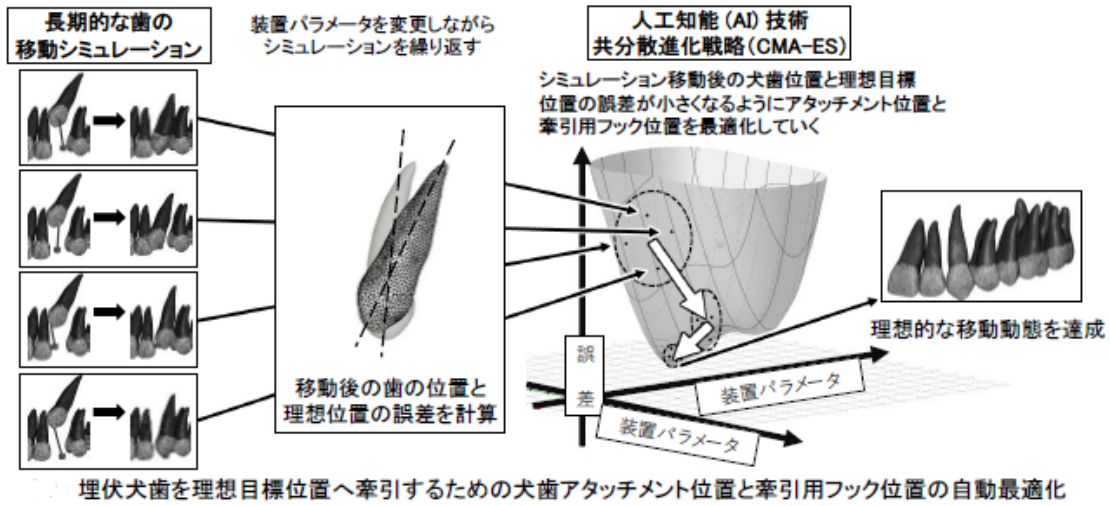
3. 概要

AI（人工知能）を用いて，歯の最適な牽引方向を予測し，最適な形状の矯正装置を設計します。矯正歯科診療では，埋伏している歯を適切な位置へ牽引する処置がしばしば必要となります。この牽引方向は矯正医の経験によって決定されているのが現状で，必ずしも力学的に最適な方法が用いられているわけではありません。本研究では，矯正歯科治療による長期的な歯の移動のシミュレーションとAIを組み合わせることで，最適な牽引を行う事が可能な装置を開発します。

The objective of this study is to predict an optimal design to tract a tooth utilizing artificial intelligence (AI). In orthodontic clinical practice, it is sometimes required to tract impacted tooth to the proper position. However, direction of the traction is determined by clinical experience of orthodontists and not always mechanically optimal. In the present study, we are developing an appliance system which makes it possible to tract impacted tooth in mechanically optimal way by combining AI and simulation of long-term tooth movement.

4. 特色・研究成果・今後の展望

・当研究室で積極的に行っている歯の長期移動シミュレーションを利用した研究です。進化戦略を用いることで，歯の移動のシミュレーションの結果が目標の移動量と等しくなるように装置のパラメータを最適化します。
・進化戦略を用いることで適切な装置の位置と牽引方向を決定できることを確認しました。
・臨床応用のためには，決定された装置のパラメータに応じて矯正装置の3Dデータを生成するアプリケーションの開発が今後必要と考えています。



5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

最適な方法で歯を牽引することで副作用を抑えながら歯の移動を行うことが可能となり，患者さんの利益に寄与します。マルチブラケット装置などのより複雑な装置への応用も期待できます。
企業への一言メッセージ
現状では個人に合わせて作成するカスタムメイドの装置は，歯の形態に合わせて作成されるのみで力学は考慮されていないため，矯正歯科治療を大きく変える一歩になると考えています。

1. 研究テーマ

p53欠損腫瘍発症にエッセンシャルなゲノム上の特定配列mR1の同定

Identification of an essential genimic element; mR1 for *p53*-deficient tumor development

2. 研究者紹介

伊藤　公成・Kosei Ito Kosei・生命医科学域・歯学部・教授
研究室HP：http://www.de.nagasaki-u.ac.jp/dokuji/mbb/index.html
Researchmap：https://researchmap.jp/read0079925

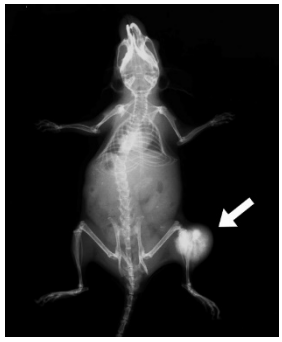
3. 概要

最も普遍的ながん抑制遺伝子であるp53遺伝子の不活性化は，ほとんどすべてのヒトがんにおいて発がん機構の基盤となっています。しかし，そのp53遺伝子の正常化を目指した抗がん戦略はこれまで奏功しておりません。最近私たちは，p53遺伝子の欠損に起因する腫瘍の発症を，がん遺伝子c-Mycの遺伝子発現制御領域内に存在する特定配列；mR1に変異を入れることで，効果的に抑制できる可能性を見出しました。このmR1をターゲットにした抗がん戦略で，これまでのがん治療戦略が一変する可能性があります。

Inactivation of the p53 gene, the most universal cancer suppressor gene, is the basis of the carcinogenic mechanism in almost all human cancers. However, anticancer strategies aimed at normalizing the p53 gene have not been successful.Recently we found that mutations in mR1, a specific sequence within the regulatory region of the oncogene c-Myc, effectively suppress the development of tumors caused by deletion of the p53 gene. This mR1-targeted anticancer strategy has the potential to revolutionize previous cancer treatment strategies.

4. 特色・研究成果・今後の展望

私たちは，骨肉腫を解析する過程で，p53遺伝子欠損に起因する骨肉腫の発症を，普遍的ながん遺伝子であるc-Myc遺伝子の発現制御領域内に存在する特定配列（mR1）に変異を入れることで，効果的に抑制できることを見出しました。
右図は解析に使用した骨肉腫発症モデルマウス「骨芽細胞特異的p53遺伝子欠損マウス」に発症した骨肉腫のレントゲン写真です（矢印は膝関節付近に発症した骨肉腫を示します）。このマウスのゲノムのmR1部位にホモ変異を導入しておくと，著しく骨肉腫の発症が抑えられることが判明しました。このmR1のDNA配列は，がん関連転写因子として知られるRUNX転写因子の特異的DNA結合配列です。これらの結果から，p53遺伝子が異常になると，RUNX転写因子がc-Myc遺伝子の異常な発現誘導をもたらし細胞を腫瘍化する，という新たな発がんメカニズムの存在が明らかとなりました。
今後は，骨肉腫のみならず，その他のがん種においても同様の効果が見られるかどうか，リンパ腫，肺がん，膵がんモデルマウスを用いてmR1変異の効果を検証していく予定です。



5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

p53遺伝子の異常は，ほぼすべてのヒトがんで観察されるものです。よってmR1をターゲットにした創薬，すなわち，mR1へのRUNX転写因子の結合を阻害したり，mR1上のRUNX転写因子の活性を阻害できる薬剤が開発されれば，がん種を問わず普遍的に効力を示す抗がん治療が可能になります。
企業の方々へ：すでに薬剤の候補があります。開発に協力してくださる方を求めております。

1. 研究テーマ

頭頸部癌で放射線治療を受ける患者の嚥下機能障害

Dysphagia with head and neck cancer radiotherapy

2. 研究者紹介

川下　由美子・Kawashita Yumiko・生命医科学域・歯学部・助教
Researchmap：https://researchmap.jp/read0055721

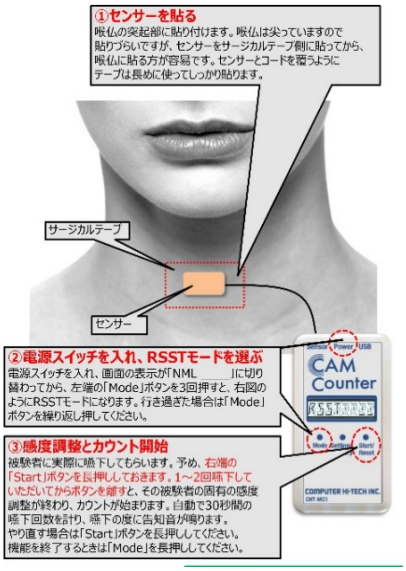
3. 概要

本院では耳鼻咽喉科と放射線科と連携して，頭頸部への放射線治療を受ける患者の口腔管理を行っています。口腔管理を行っていても治療による免疫力低下で，口腔カンジダ症や誤嚥性肺炎を生じることがあります。特に下咽頭癌の場合には，癌による嚥下障害があり，放射線治療で誤嚥性肺炎を生じることがあります。しかし，その嚥下機能障害については詳細に知られていません。コンピューター・ハイテック株式会社は，嚥下機能を簡単かつ詳細に評価できるCAM Counterを開発しました。そこで，頭頸部癌でRTを受ける患者の嚥下機能をCAM Counterを用いて評価することで，放射線治療時の栄養摂取の改善に貢献できると考えています

We conduct oral management for head and neck cancer patients with radiotherapy, in partnership with otolaryngologists and radiologists. Radiotherapy for head and neck region introduces adverse events: oral mucositis and so on. We conduct oral care for head and neck cancer during radiotherapy, however, patients are affected with oral candidiasis and aspiration pneumonia. Dysphagia with head and neck radiotherapy is not well known. The COMPUTER HI-TECH INC. made a device “CAM Counter” to evaluate swallowing function easily and precisely. Therefore, we can evaluate of swallowing function of head and neck cancer patients with radiotherapy. Our results would contribute to improvement of nutrient intake during radiotherapy.

4. 特色・研究成果・今後の展望

CAM Counterを使用することで，嚥下機能評価方法であるRSST（反復唾液嚥下テスト）を医師の触診だけではなく，患者も視覚的に確認することができます。さらには食事中の嚥下回数計測によって，，嚥下状態のスクリーニングにも寄与することができます。下咽頭癌で放射線治療を受ける患者に専門的口腔清掃や指導を行っていても，18%の割合で誤嚥性肺炎を発症します。誤嚥性肺炎を生じると経鼻経管栄養に変更されますが，却って，その経鼻経管栄養が誤嚥性肺炎発症と関連があることがわかりました（論文投稿中）。そこで放射線治療前から嚥下機能評価のスクリーニング検査で嚥下機能低下がみられましたら，胃瘻造設の判断がしやすいと考えられます。その結果，放射線治療中の誤嚥性肺炎を抑制することができると考えられます。



5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本研究により，老人福祉施設での嚥下機能評価スクリーニングにも応用できると考えられます。
企業へのメッセージ：嚥下時の波形も同時に評価することができるので詳細な嚥下機能評価ができ，特に放射線治療前の胃瘻造設を検討する際に役立つと思われます。

1. 研究テーマ

高機能細胞E-MNCによる細胞治療開発

Development of cell therapy with effectively conditioned peripheral blood mononuclear cells (E-MNC)

2. 研究者紹介

住田　吉慶・Sumita Yoshinori・生命医科学域・歯学部・硬組織疾患基盤研究センター・准教授
http://www.de.nagasaki-u.ac.jp/tlcr/
https://researchmap.jp/read0150877/
朝比奈　泉・Asahina Izumi・生命医科学域・医歯薬学総合研究科・顎口腔再生外科学・教授
https://researchmap.jp/hinahina

3. 概要

血液の細胞（単球やリンパ球など）を原料として得られるM2型マクロファージを主体とする血管再生・抗炎症性細胞群（E-MNC)を企業と共同開発をし，それを応用して放射線性唾液腺萎縮症やシェーグレン症候群，顎骨壊死といった口腔内の難治性疾患の新規治療法開発を実施しています。

We have recently developed an effiective culture system of peripheral-blood mononuclear cells (PBMNCs)with serum-free medium containing 5 recombinant growth facors (5G-culture), and found this culture can successfully enhance the anti-inflammatory and vasculogenic potentials of PBMNCs in a short period (for 5-7 days). Therefore, we are now developing the new cell therapies using E-MNCs for intractive oral disease such as radiogenic xerostomia, sjorgren syndrom, and jaw bone necroasis.

4. 特色・研究成果・今後の展望

・E-MNCは，自己血から血管誘導・抗炎症性細胞群を増幅させる短期無血清培養により得ることができます。
・同様の効能を示す間葉系幹細胞と比較して，少数の細胞で組織再生環境の構築に寄与することができ，組織採取も採血のみと低侵襲です。
・放射線性唾液腺萎縮症については，AMED再生医療実用化事業のサポートを得て，これによる重度口腔乾燥症患者を対象に現在First-in-man試験の段階に治療開発を進めています。
・First-in-man試験終了後は，シェーグレン症候群を対象とした治験を開始する予定です。
・その他，顎骨壊死や橋本病といった疾患への応用も試みています。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本研究は既に企業との共同開発を行っており，これまで有効な治療のなかった疾患に対して，新しい治療技術を迅速に実用化できるよう研究を進めております。

1. 研究テーマ

iPS細胞由来巨核球による顎骨・口腔粘膜再生

Bone and mucasal regeneration using iPS-derived Megakaryocytes

2. 研究者紹介

住田　吉慶・Sumita Yoshinori・生命医科学域・歯学部・硬組織疾患基盤研究センター・准教授
http://www.de.nagasaki-u.ac.jp/tlcr/
https://researchmap.jp/read0150877/
朝比奈　泉・Asahina Izumi・生命医科学域・医歯薬学総合研究科・顎口腔再生外科学・教授
https://researchmap.jp/hinahina
岩竹　真弓・Iwatake Mayumi・生命医科学域・歯学部・硬組織疾患基盤研究センター・教務職員

3. 概要

血小板の原料となる成熟巨核球に着目し，骨や口腔粘膜の組織再生への有効性とその作用機序について基礎研究を実施しています。

We are now trying to develop the new cell-based therapy using iPS-derived megakaryocytes for alveolar bone and oral mucosal regeneration. Delivery of mature megakaryocytes may be an alternative approach to PRP therapy because it releases the platelets that are known to promote the bone healing or wound repair.

4. 特色・研究成果・今後の展望

創部で活性化した血小板は創傷治癒を促進する様々なサイトカインを放出します。その血小板を成熟巨核球は1つで数千個も内包しています。そのため，血小板を放出する直前の成熟巨核球が内包する大量のサイトカインを上手く利用できないかと考え，企業と共同で研究を進めています。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本研究は既に企業との共同開発を行っており，これまで以上に有効性のある骨や粘膜再生の新しい治療技術を迅速に実用化できるよう研究を進めています。

1. 研究テーマ

同種臍帯由来間葉系幹細胞を応用した細胞治療開発

Development of cell-based therapy with allogenic umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSCs)

2. 研究者紹介

住田　吉慶・Sumita Yoshinori・生命医科学域・歯学部・硬組織疾患基盤研究センター・准教授
http://www.de.nagasaki-u.ac.jp/tlcr/
https://researchmap.jp/read0150877/
朝比奈　泉・Asahina Izumi・生命医科学域・医歯薬学総合研究科・顎口腔再生外科学・教授
https://researchmap.jp/hinahina
岩竹　真弓・Iwatake Mayumi・生命医科学域・歯学部・硬組織疾患基盤研究センター・教務職員

3. 概要

低免疫原性で未分化性が高く，同種移植での応用が期待される臍帯MSCを応用した口腔難治性疾患の新規治療法開発を目指して研究を進めています。

Osteoblastic differentiation ability of UC-MSCs is usually limited when compared with that of bone marrow-derived MSCs. We have recently developed a new culture mentod to induce the osteoblastic differentiation of UC-MSCs by enhancing the actin-depolymerization. UC-MSC-derived osteoblasts (UC-OB) induced by this method can markedly promote the bone formation in vivo. Therefore, we are now planning the pre-clinical study aiming at the future clinical trial.

4. 特色・研究成果・今後の展望

・臍帯MSCは，重症急性GVHDを対象とした国産初の治療用細胞として，現在製品化が進められている同種細胞製品（再生医療等製品）です。
・この製品化を進めている東京大学との共同研究で開発を進めています。
・同種臍帯MSC由来骨芽細胞（UC-OB）は，細胞骨格であるアクチンの脱重合を誘導することで得られる新規の治療用細胞です。
・UC-OBは，高い骨形成能と血管誘導能を発揮します。
・そのため，UC-OBによる細胞治療が実現すれば，これまで再生が困難であった広範囲の顎骨再生治療が提供できるようになると考えています。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本研究は企業と共同で治療開発を進めていますが，顎骨再生治療ばかりでなく，歯周病治療にも応用できると考えています。

1. 研究テーマ

新規Rab44遺伝子の生理学的機能と病態解析

Physiological function and pathological analysis of a novel gene, Rab44.

2. 研究者紹介

筑波　隆幸・Tsukuba Takayuki・生命医科学域・歯学部・教授
Researchmap：https://researchmap.jp/read0184690
門脇　知子・KadowakiTomoko・生命医科学域・歯学部・准教授
Researchmap：https://researchmap.jp/tomokok_nagasaki
山口　優・Yamaguchi Yu・生命医科学域・歯学部・助教
Researchmap：https://researchmap.jp/y-yamaguchi

3. 概要

我々は独自の研究から，骨代謝に関与する破骨細胞の分化過程で増大する遺伝子Rab44を発見しました。Rab44をノックダウンした破骨細胞は活性化・巨大化し，逆にRab44を過剰発現した細胞では活性化が抑制されました。つまり，Rab44は破骨細胞分化を負の制御を行うことが分かりました。その後，Rab44はマスト細胞で最も多く発現していることを見出しました。マスト細胞はアレルギーを惹起する細胞として知られています。そこでRab44欠損マウスを作製すると，同マウスは野生型マウスに比べ，アナフィラキシー症状が半分程度減少を示しました。したがって，Rab44は破骨細胞だけでなく，マスト細胞の脱顆粒とアナフィラキシーを調節することが明らかとなりました。

We discovered a novel gene, Rab44, that was increased during the differentiation of bone-degrading osteoclasts in our research work. In osteoclasts, knock down of Rab44 promoted osteoclast differentiation and activation, whereas overexpression of Rab44 suppressed the differentiation. Thus, Rab44 is found to negatively regulate osteoclast differentiation. Recently, we found that Rab44 is most highly expressed in mast cells. Mast cells are known to cause anaphylaxis and allergy responses. When Rab44-deficient mouse was generated, the mice showed a half the reduction in anaphylactic symptoms compared to the wild-type mice. Therefore, Rab44 likely to regulate degranulation and anaphylaxis of mast cells as well as osteoclasts.

4. 特色・研究成果・今後の展望

最大の特色として，Rab44は我々が同定した新規遺伝子であることが挙げられます。我々は骨代謝に関与する破骨細胞におけるリソソーム機能を制御する遺伝子を同定するため，独自のDNAマイクロアレー解析から，これまで報告されていないRab44遺伝子が同定できました。
研究成果として，Rab44をノックダウンした破骨細胞は活性化・巨大化し，逆にRab44を過剰発現した細胞では活性化が抑制されました。したがって，Rab44は破骨細胞分化を負の制御を行うことが分かりました。
一方，マスト細胞アナフィラキシーとアレルギーを惹起する細胞であり，自然免疫や獲得免疫に関与する免疫応答を調節します。Rab44欠損マウスを作製すると，同マウスは野生型マウスに比べ，アナフィラキシー症状が半分程度減少を示しました。同様にRab44ノックアウトマウス由来の骨髄マスト細胞は，Fc ε RIを介したヒスタミンとβ-ヘキソサミニダーゼ分泌が野生型細胞に比べて有意に減少していました。これらの結果から，Rab44はマスト細胞の脱顆粒とマウスのIgEを介したアナフィラキシーを調節することが明らかとなりました。
今後の展望として，Rab44の詳細な分子メカニズムの解明と同マウスを用いた病態解析などを行う予定です。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本研究により，Rab44を標的としたヒトへの抗アレルギー薬あるいは骨代謝に関する治療や診断への応用が期待できます。

1. 研究テーマ

サーカディアンリズムの加齢に伴う機能変容

Effects of age-related declines in circadian rhythm on physiological functions.

2. 研究者紹介

加齢口腔生理学研究室 http://www.de.nagasaki-u.ac.jp/education/dept_isp.html
中村 渉・Nakamura Wataru・生命医科学域（歯学系）・教授
https://researchmap.jp/read0055089
織田 善晃・Oda Yoshiaki・生命医科学域（歯学系）・助教
https://researchmap.jp/y_oda
高須 奈々・Takasu Nana・生命医科学域（歯学系）・特任研究員
https://researchmap.jp/TakasuNN

3. 概要

加齢は私たちの身体機能に多種多様な影響を及ぼします。超高齢化社会を迎える現状の中，生活の質を向上し充実した“毎日”を過ごすには「昼間は溌剌と活動し，夜間はぐっすりと眠る」という生理機能の“タイミング制御”が最優先事項として挙がります。生理機能のタイミング（サーカディアンリズム）は脳内に存在する体内時計によって制御されており，加齢に伴い機能変容をきたします。サーカディアンリズムの基盤となる体内時計神経回路の加齢変容を理解することは，充実した豊かな老後を実現するための社会的ニーズとなるのです。

Aging influences a wide variety of physiological functions in individuals, one of which is the circadian timing systems. Not only does aging cause changes in sleep patterns but it also causes declines in diurnal/circadian dynamics of the autonomic nervous and endocrine systems in humans. As a greater proportion of people are living longer, it is important to develop timing control that leads to actively on daytime and getting sufficient amounts of rest in order to improve the quality of life. An understanding of the mechanism underlying age-related dysfunctions in the circadian rhythm is necessary for the extension of a healthy life span in our society.

4. 特色・研究成果・今後の展望

サーカディアンリズムの基盤となる脳内の体内時計・視交叉上核の加齢を理解することは，充実した豊かな老後を実現するための社会的ニーズであるといえるでしょう(Nakamura *et al.* 2016 ***J Physiol Sci***)。加齢とともに発症頻度が漸増する，いわゆる「生活習慣病」を克服する最善策は予防であり，大部分の歯科疾患をはじめとする慢性疾患予防には「規則正しい生活」が推奨されます。近年，サーカディアンリズムを制御する「時計遺伝子」の変異と，生活習慣病との関連が報告されています。私たちは，体内時計を操作することによって，時計遺伝子KOマウスにみられる不妊症が劇的に改善することを明らかにしました(Takasu *et al.* 2015 ***Cell Rep***)。この結果は，社会的な時計（時刻）と体内時計とのズレが，性周期不整や不妊症状の早期加齢様変性のリスクファクターとなり得ることを示しています。生活習慣病は，単一の病因では発症機序が説明できず，高食塩や肥満，運動不足，ストレスなどの環境要因が複合的に作用した結果生じます。体内時計が生理機能の時間配分をどのように制御しているかを明らかにすることは，加齢性機能低下予防・治療ターゲットとして重要となってきます(Takasu *et al.* 2011 ***Jpn Dent Sci Rev***)。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

本研究により，未病の状態を含む生活習慣病の予防や健康寿命の延伸につながります。また，自分自身の体内時計を把握する技術開発への応用が期待できます.

【研究情報】生命医科学域

薬学部

1. 研究テーマ

神経変性疾患共通の危険因子TREM2受容体をターゲットとした薬剤スクリーニング

Screening of drugs targeted at TREM2 receptor, a common risk factor of neurodegenerative disorders

2. 研究者紹介

城谷　圭朗・Shirotani Keiro・生命医科学域・医歯薬学総合研究科ゲノム創薬学・准教授
https://researchmap.jp/kshiro
岩田　修永・Iwata Nobuhisa・生命医科学域・医歯薬学総合研究科ゲノム創薬学・教授
https://researchmap.jp/6^o^Happy_Healthy
http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/biotech/index-j.html

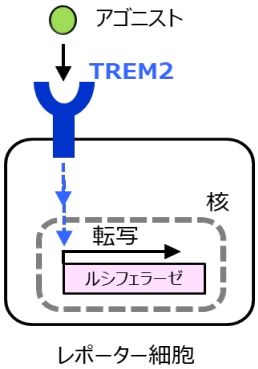
3. 概要

TREM2受容体はアルツハイマー病，パーキンソン病，筋萎縮性側索硬化症等の神経変性疾患共通の危険因子です。私たちはTREM2受容体からのシグナル伝達を簡便かつ高感度に検出するレポーター細胞系を作製しました（Shirotani et al. 2019 Scientific Reports 9 (1) 7508 ）。この系を用いてTREM2受容体のアゴニストのスクリーニングを行うことで，神経変性疾患の治療薬候補が得られます。

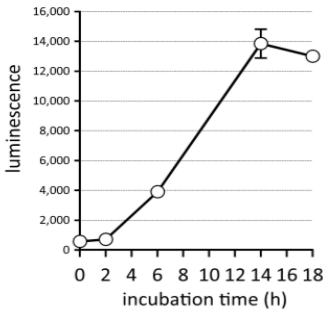
TREM2 receptor is a common risk factor of neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis etc. We have developed a simple and highly sensitive reporter cell system which allows us to detect the signal transduction from TREM2 (Shirotani et al. 2019 Scientific Reports 9 (1) 7508). Potential drugs for the neurodegenerative disorders will be obtained by the screening of TREM2 agonists in this system.

4. 特色・研究成果・今後の展望

・本レポーター細胞は，Jurkat細胞にルシフェラーゼレポーター遺伝子とTREM2遺伝子を安定に発現させた細胞です（図左）。通常の培養法で培養可能です。
・ルシフェラーゼ活性は発光測定用のプレートリーダー等で測定します。
・生理的リガンドとして知られている死細胞をこのレポーター細胞に添加するとルシフェラーゼ活性の増大が観察されます（図右　Shirotani et al. 2019より）。
・この死細胞のリガンドがアミノリン脂質であることを私たちが明らかにしました。
・神経変性疾患ではTREM2からのシグナルが障害を受けていると考えられていますので，化合物ライブラリーなどからアゴニストをスクリーニングすることにより薬剤候補が得られます。



レポーター細胞



5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

現在アルツハイマー病等の神経変性疾患の治療薬は，アセチルコリンエステラーゼ阻害剤のように限られたものしかありません。本系を用いて開発した薬剤は従来の薬剤と作用点が異なることから，単独使用による病態改善に加えて，従来の薬剤との併用による相加効果が期待されます。高齢化社会の今日では医療分野への影響は多大なものとなります。
企業への一言メッセージ：本スクリーニング系の感度は世界最高レベルです。

1. 研究テーマ

芳香族塩化物に対する触媒的重水素導入法

Catalytic Deuterodechlorination of Aryl Chlorides

2. 研究者紹介

栗山　正巳・Kuriyama Masami・生命医科学域（薬学系）・准教授
https://researchmap.jp/mkuriyam
尾野村　治・Onomura Osamu・生命医科学域（薬学系）・教授
https://researchmap.jp/onomura-3311

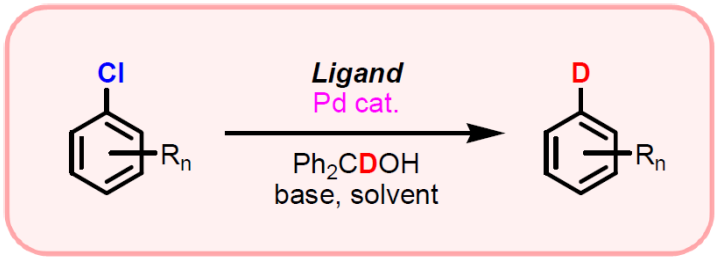
3. 概要

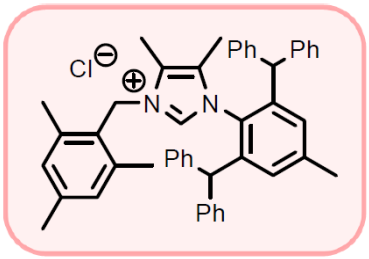
医薬品や材料の開発において注目されている重水素化された化合物を触媒的に合成する方法を開発・保有しています。安価な芳香族塩化物を基質として，パラジウム触媒存在下において塩素と重水素を円滑に交換し，優れた選択的および重水素化率で重水素化された芳香族類を得ることが可能です。

Deuterated compounds have attracted much attention because this type of molecule is highly useful in pharmaceutical development and material science. We have successfully developed the palladium-catalyzed deuterodechlorination of aryl chlorides. This method has realized the highly selective introduction of deuterium into aryl compounds with high deuteration degrees.

4. 特色・研究成果・今後の展望

・重水素－塩素交換により極めて優れた選択性を実現しています。
・重水素化率に関しても非常に高いレベルで重水素の導入が可能です。
・これらの優れた特徴をもつ手法を独自の触媒を開発することにより達成しています。
・特許を取得しております。特許第6485878号（平成31年3月1日）。
・これまでにもメーカーからのお問合せやご相談に対応させていただいております。





5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

重水素を含有する芳香族類の容易な供給が期待できます。特に，医薬品分子や材料分子の開発に対しての適用が有効と思われます。

1. 研究テーマ

非酵素的化学発光イムノアッセイのためのキノン標識抗体

Quinone-based antibody for enzyme-free chemiluminescent immunoassays.

2. 研究者紹介

黒田　直敬・Kuroda Naotaka・生命医科学域（薬学系）・教授
http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/analysis/index-j.html
https://researchmap.jp/read0172923
岸川　直哉・Kishikawa Naoya・生命医科学域（薬学系）・准教授
https://researchmap.jp/read0194991/

3. 概要

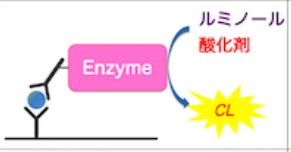
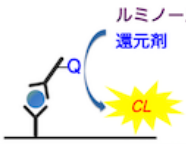
化学発光反応を触媒する酵素を利用する化学発光エンザイムイムノアッセイは微量物質を高感度かつ選択的に測定可能な方法であることから，基礎研究から臨床検査まで幅広い分野で用いられています。しかしながら，化学発光エンザイムイムノアッセイでは，抗原の検出のために抗体に標識する酵素の不安定さに由来するいくつかの欠点が存在していました。そこで我々は，酵素に代わるイムノアッセイの検出手段としてキノンの化学発光に着目し，新たな非酵素的化学発光イムノアッセイの開発を行いました。

Chemiluminescence-enzyme immunoassays make it possible to measure trace components with high sensitivity and selectivity due to the high specificity of the antigen-antibody reaction and the high sensitivity of chemiluminescence assays. However, using an enzyme-labeled antibody suffers from many problems such as low reproducibility due to the instability of the enzyme. Therefore, we developed an innovative non-enzymatic chemiluminescence immunoassays labeling reagent through using quinone as a signal-generating tag.

4. 特色・研究成果・今後の展望

・表に示す通り，キノン標識抗体は，従来の化学発光イムノアッセイで用いられている酵素標識抗体と比較して様々な利点を有しています。
・本研究ではビオチン-アビジン結合を介してキノンを容易に抗体に標識可能な試薬として，ビオチン化ナフトキノンを新たに合成しました。
・ビオチン化ナフトキノンは，化学発光試薬ルミノール及び還元剤ジチオスレイトールを添加することで長時間持続する強い化学発光を生じます。
・ビオチン化ナフトキノンを用いて検量線を作成したところ，濃度と発光強度との間に良好な直線関係が得られたことから，ビオチン化ナフトキノンを用いた定量的な化学発光測定が可能であることが確認されています。
・ビオチン化ナフトキノンは従来の化学発光イムノアッセイにおいて抗体標識に汎用されているビオチン化西洋ワサビペルオキシダーゼと比較して，加熱，pH 変化，凍結融解，アジ化ナトリウム及びタンパク質分解酵素といった測定結果に影響を与える各種要因に対して高い安定性を有しています。
・本研究の成果は国際的な学術雑誌である Biosensors and Bioelectronics にて公開されています（10.1016/j.bios.2020.112215）。

酵素標識法とキノン標識法の比較

	酵素標識法（従来法）	キノン標識法（本法）
模式図		
安定性	● 長期間の保存や凍結融解に弱く、酵素活性の変動も起きやすい ● プロテアーゼによる分解やアジ化ナトリウム等の添加剤による酵素活性の低下が起こりやすい	● 化学的に安定であり、活性酸素発生能の変動は起きにくい ● 酵素等による分解や凍結融解により構造が変化せず、長期間保存後の試料であっても発光検出が可能
分子サイズ	● 分子サイズの大きい酵素は、立体障害により抗原-抗体反応の親和性を阻害する ● プレート等への非特異的吸着を起こしやすい	● 分子サイズの小さいキノンは、抗原-抗体反応を阻害しない ● プレートや共存タンパク質への非特異的吸着を起こしにくい
化学発光	● ルミノールと酸化剤との直接反応によるバックグラウンド発光の上昇が、感度を低下させる ● 発光の減衰が速い	● 還元剤の添加によるバックグラウンド発光の低減が起こり、高感度化が期待できる ● 長時間持続する発光を与える

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

・従来よりも高感度で取り扱いやすいイムノアッセイの開発に有用です。
・化学発光試薬に代えて発色試薬と組み合わせることで吸光度検出にも適用可能です。
企業への一言メッセージ
キノンは酵素より，低分子量，安定かつ安価な化合物です。キノン型試薬は，イムノアッセイ以外にも HPLC 用標識試薬など様々な応用展開が考えられます。

1. 研究テーマ

エクソソーム含有miRNAを標的とした抗体結合型核酸を開発

Development of Antibody-Oligonucleotide Complexes for targeting Exosomal microRNA

2. 研究者紹介

山吉　麻子・Yamayoshi Asako・生命医科学域・医歯薬学総合研究科（薬学系）・教授
http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/function/index-j.html
https://researchmap.jp/7000011330

3. 概要

がん細胞から分泌されるエクソソームにはマイクロRNA（miRNA）と呼ばれる小さな遺伝子が含まれており，がん転移を促進していることが報告されています。本発明では，「エクソソーム表面に結合する抗体」と「核酸医薬」を連結した世界初の分子（ExomiR-Tracker）を開発することで，エクソソーム受容細胞へ選択的に核酸医薬を送り込み，その核酸医薬によりmiRNAの機能を止めるという，両方を達成することに成功しております。

MicroRNAs in exosomes (exosomal miRNAs) are considered as significant targets for cancer therapy. We attempted to develop a novel drug delivery system using anti-exosome antibody-anti-miR oligonucleotide complexes (ExomiR-Tracker) for hijacking exosomes to carry anti-miR oligonucleotides inside exosome-recipient cells.

4. 特色・研究成果・今後の展望

・ExomiR-Trackerは，エクソソームに含まれるmiRNAを標的とした新しいがん治療薬として，今後の開発が期待されます。
・本発明は，核酸医薬の実用化に際し，これまで最も大きな障壁であった薬物送達システム（DDS）の問題を克服するだけでなく，核酸医薬に限らず様々な機能性核酸を標的細胞へ送達する手法として応用できます。また，ペプチドや中分子医薬品などの細胞内送達法への展開も期待されます。

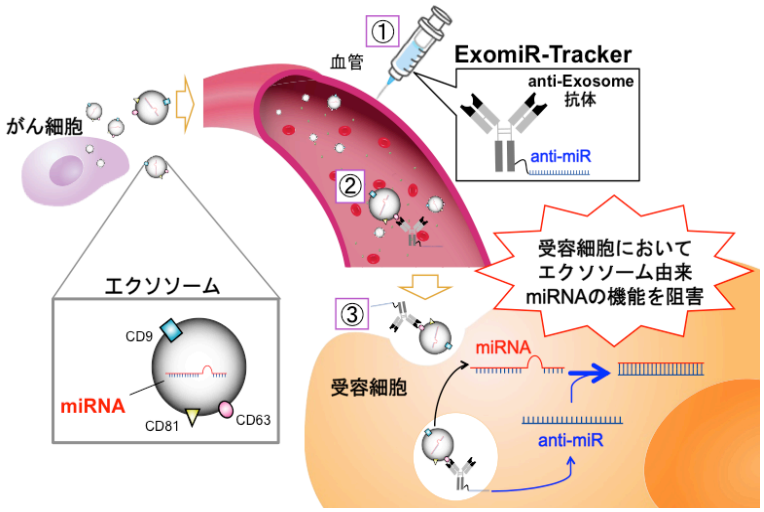


図1 体液中microRNAを標的とした新しいDDS
① ExomiR-Tracker を投与、 ②体液中（この図では血中）にてExomiR-Trackerがエクソソームに結合、③エクソソームに随伴してExomiR-Trackerが受容細胞に取り込まれ、エクソソームから放出されたmiRNAの機能を阻害する戦略となります。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

1. 研究テーマ

より広い疾患に適用可能な核酸医薬の開発

Development of therapeutic oligonucleotides to deal with broader range of diseases and needs

2. 研究者紹介

山本　剛史・Yamamoto Tsuyoshi・生命医科学域・医歯薬学総合研究科（薬学系）・准教授
http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/function/index-j.html
https://researchmap.jp/24cyam

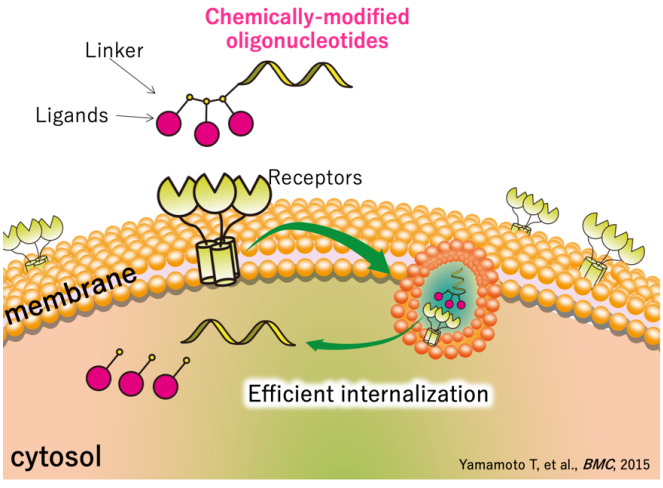
3. 概要

魚類の生殖腺発達と繁殖における生理機構を，内分泌学的・分子生物学的に解明することを目指しています。特に，水温，日長，月周期，人工化学物質が魚類の生殖発達と産卵行動に与える影響についても調べています。対象とする魚種は，ハタ類，ブリ類などです。また，得られた繁殖に関する基礎情報を活用し，養殖に必要な種苗の生産技術の向上を目指しています。特に，環境操作によって，人為的に成熟産卵を制御することのできる技術開発を進めています。加えて，新たな薬の開発の必要なサメ類の完全養殖に向けて，繁殖メカニズムの解明に乗り出しました。

Oligonucleotide therapies where oligonucleotides that support targeted degradation of endogenous RNAs are utilized can be complementary approaches to the conventional therapeutic modalities to treat diseases. We have developed therapeutic oligoncleotides bolstered with our unique chemical modifications and ligand-conjugation strategy, and some candidates are now being tested in certain pre-clinical settings. Potentially applicable to many diseases.

4. 特色・研究成果・今後の展望

・独自のリガンドコンジュゲーション技術と化学修飾を施した核酸医薬を構築しています。
・脂質異常症に対する開発品の例では，従来品に比べ20倍以上のノックダウン活性を齧歯類・非齧歯動物で実現しました。
・核酸塩基の配列を変えるだけで様々な標的や疾患の治療が可能になる考えています。
・独自のin vitroスクリーニング技術により、迅速に高活性な創薬探索を実現しています。
・当該技術により近年問題視されている安全性に関する懸念を大幅に改善できることを確認済みです。



5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

製薬企業様へのメッセージ：
我々のグループでは，創薬ベンチャー（国立循環器病研究センター発）を立ち上げ，上述の基盤技術や医薬品シーズの権利化を行いつつ，臨床化を目指した開発を開始したところです。各社製薬企業様に興味を持っていただき本取り組みのサポートをいただければ，より早期に優れた治療薬を世に出すことができるものと期待しております。

1. 研究テーマ

動物および植物の組織を透明化する試薬

Tissue clearing solution for animal and plant samples

2. 研究者紹介

西田　孝洋・Nishida Koyo・生命医科学域・薬学部・教授
http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/dds/index.html
https://researchmap.jp/read0172925
麓　伸太郎・Fumoto Shintaro・生命医科学域・薬学部・准教授
http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/dds/index.html
https://researchmap.jp/sfumoto

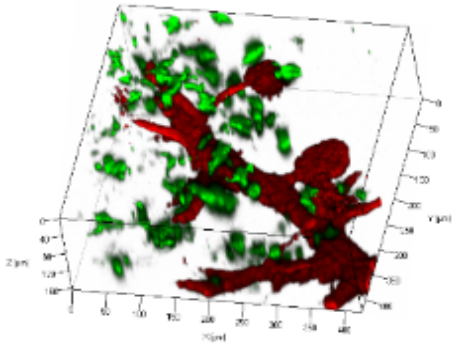
3. 概要

生命現象の「見える化」は、生命現象を理解するために重要なテーマです。通常，組織は不透明ですので，中を見るためには，組織を薄くスライスするなどの工夫が必要です。私たちはそのような工夫の中でも組織透明化に着目しています。私たちはユニークな透明化試薬Seebestを開発しました。Seebestは脂質膜を保持しつつpHを調整でき，蛍光試薬のリークを最小限にしながら組織を透明化できます。

It is important to visualize biological events and states. Generally, tissues are opaque, and specialized methods are required for the visualization. We have focused on tissue optical clearing, and have successfully developed a unique tissue clearing solutioon Seebest (SEE Biological Events and States in Tissues). Seebest can clear tissue while maintaining lipid membrane. Moreover, pH of Seebest solution is adjustable in wide range (pH 5-12). Therefore, Seebest can minimize leakage of fluorescent dyes.

4. 特色・研究成果・今後の展望

・レンズにもよりますが，40倍で最大500μm，4色の多色深部観察（共焦点）を可能とします。
・幅広い範囲でpHを選択できるので，様々な蛍光試薬のリークを最小限にできます。
例：ドキソルビシン，CellROX Deep Red
・種々の脂溶性カルボシアニン色素を同時に利用し，マルチカラーで様々な現象を解析できます。
例：血管と脂質ナノ粒子を別の色で染色し，組織中空間分布を解析
・今後の展望としては，C2LM法による超多色相関観察への展開を考えています。C2LMでは，例えば核，遺伝子発現（脂質ナノ粒子により導入），血管，脂質ナノ粒子を観察した後，遺伝子発現をリファレンスに，抗体染色やアクチン染色により，遺伝子発現部位とそれ以外の部位における差を生じる機構解析を行います。



5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

共焦点顕微鏡観察に限らず，様々な角度から，組織透明化を応用していきます（生検や検査キットなど）。
企業へのメッセージ：顕微鏡観察に限らず，様々な応用可能性があります。お気軽にお問い合わせください。

1. 研究テーマ

複雑な脂質ナノ粒子のワンステップ調製法

On-step preparation method of complicated lipid nanoparticles

2. 研究者紹介

西田　孝洋・Nishida Koyo・生命医科学域・薬学部・教授
http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/dds/index.html
https://researchmap.jp/read0172925
麓　伸太郎・Fumoto Shintaro・生命医科学域・薬学部・准教授
http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/dds/index.html
https://researchmap.jp/sfumoto

3. 概要

アルコール注入法を基盤として，薬物，タンパク質，核酸，遺伝子などを含む脂質ナノ粒子をワンステップで調整可能にします。アルコール溶液と水溶液を混ぜるだけで，様々な脂質ナノ粒子を調製できます。

Based on alcohole injection method, we realized one-step praparation of complicated nanoparticles containing drugs, proteins, nucleic acids/genes. The preparation is simple, just mixing alcoholic and aqueous solutions.

4. 特色・研究成果・今後の展望

・これまでに，脂溶性のクルクミンと水溶性のドキソルビシン塩酸塩を含む脂質・炭酸カルシウムナノ粒子，脂溶性の低分子抗ガン剤パクリタキセルとタンパク質スーパーオキシドディスムターゼを含む脂質・炭酸カルシウムナノ粒子を調製し，後者では抗ガン活性も実証しています。
・現在，核酸/遺伝子の内封に取り組んでおり，アニオン性脂質および中性脂質とプロタミン硫酸とプラスミドDNAからなるナノ粒子を調製でき，市販のトランスフェクション試薬より高い遺伝子導入効率を得ることに成功しています。イオナイザブル脂質を使わず，ApoE非依存的にin vivo遺伝子導入を実現します。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

非ウイルスベクターの実用化に向け鋭意取り組んでいます。ガンに限らず，様々な難治性疾患への応用が可能なプラットフォームを開発していきます。
企業へのメッセージ：複雑なナノ粒子を単純な製法で調製できるので，マイクロ流体デバイスによるGMP基準の大量生産にも対応可能と考えています。是非，ご相談ください。

1. 研究テーマ

高機能・高品質な薬物封入脂質ナノ粒子の製造方法ならびに体内・組織内動態の解析

Manufacturing method of highly functionality and -quality drug-encapsulated lipid nanoparticles and their kinetic evaluation in body and tissue

2. 研究者紹介

川上　茂・Kawakami Shigeru・生命医科学域（薬学系）・教授
http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/arp/index-j.html
https://researchmap.jp/skawakam

3. 概要

マイクロ流体法を用いて薬物（抗がん剤, siRNA, messenger RNA, plasmid DNA）を封入した高機能・高品質な脂質ナノ粒子の製造方法を構築します。機能性を付与した新たな高機能・高品質なエクソソームの製造方法も構築します。また, 脂質ナノ粒子やエクソソームの細胞結合・取り込みや体内ならびに組織内空間分布の解析を行うことができます。

We have constructed a method for producing high-functionality and -quality lipid nanoparticles that encapsulate drugs (anti-cancer agents, siRNA, messenger RNA, plasmid DNA) using the microfluidic method. We have also constructed a new high-functionality and -quality exosomes manufacturing method using the microfluidic method. In addition, cell binding/uptake characteristics of lipid nanoparticles and exosomes and their spatial distribution in the body and tissues can be analyzed.

4. 特色・研究成果・今後の展望

・マイクロ流体法による機能性を付与した高機能な脂質ナノ粒子やエクソソームの高品質な製造方法を確立するので, ラボスケール製剤からの大量調製やGMP製剤の構築まで進むことが容易です。
・薬物としては, 抗がん剤, siRNA, messenger RNA, plasmid DNAを用いた経験を有しています。
・高機能化のための機能性分子修飾脂質の合成もできます。機能性分子としては, 種々のペプチドや糖鎖を用いてきた経験を有しています。
・組織内動態は, 多色深部イメージングによる3次元解析が可能です。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

抗がん剤, 核酸, 遺伝子医薬を含む脂質ナノ粒子製剤や新規エクソソーム製剤の開発や評価に役立ちます。
企業への一言メッセージ
脂質ナノ粒子製剤や新規エクソソーム製剤の開発や核酸や遺伝子医薬の体内・組織内動態の解析に興味があり, 共同研究を希望される方は連絡をください。

1. 研究テーマ

長崎大学海洋微生物抽出物ライブラリーの構築と創薬への応用

Construction of Nagasaki University Marine Microbial Extract (NU-MME) library and its application to drug discovery

2. 研究者紹介

武田　弘資・Takeda Kohsuke・生命医学域(薬学系)・教授
http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/cell/index-j.html
https://researchmap.jp/kohsuketakeda/

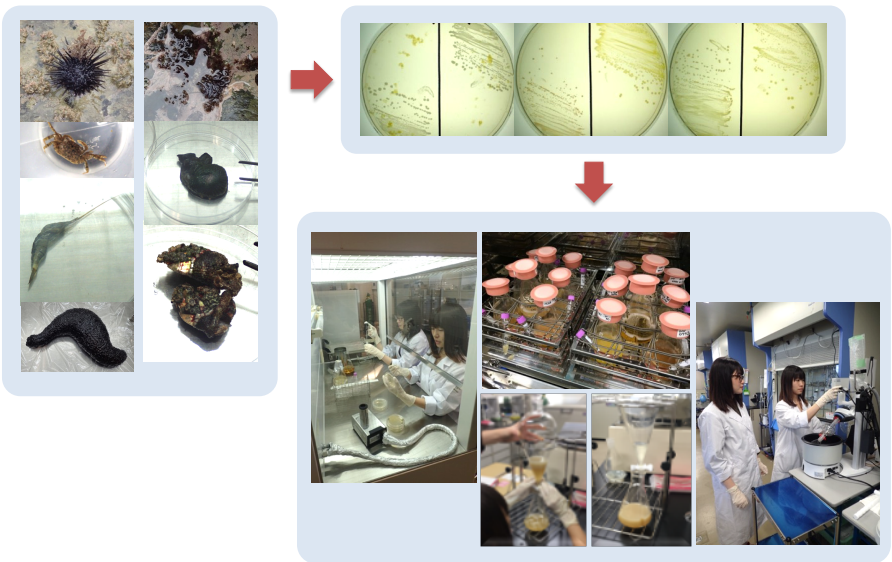
3. 概要

近年，新しい世代の薬として抗体などの生物製剤が注目されていますが，非常に高価であることが問題となっているため，従来通りの化合物が今後も薬として重要であることに変わりはありません。しかし，これまでに製薬企業を中心に人の手でつくられた合成化合物には物理化学的な多様性が限られているという欠点がありました。そのため地球上に存在するさまざまな天然化合物があらためて注目されています。私たちは長崎県の豊富な海洋資源に着目し，県内各地より収集した海洋微生物の抽出物を創薬スクリーニングに用いることができるようにライブラリー化し，その中から新たな薬となる天然化合物を見出すことを目指しています。

Biologics, such as antiboides, have recently been attracting a great deal of attention as new generation drugs; however, conventional low molecular compounds are still important, particularly in terms of drug prices. As a source of such compounds, natural compounds are refocused because artificially made compounds have limitations in their diversity of physiological and chemical properties. Therefore, we are constructing a library of extracts from various marine microbes collected from Nagasaki Prefecture and aim to utilize it for drug discovery.

4. 特色・研究成果・今後の展望

県内各地から収集してきた様々な海洋動物や海藻などのサンプルを細断し，海水寒天培地上に静置しておくことで，それらに付着したり，共生したりしている様々な微生物を比較的容易に単離することができます。それらをさらに液体培養し，様々な天然化合物を含み，かつ創薬スクリーニングに適した性状になるように抽出物を調製します。長崎大学では，過去2度にわたって県内で海洋微生物の大規模なサンプリングを行い，1万8千種類を越える微生物を単離し，保存しています。その保存株を順次，再培養して抽出物を調製するとともに，本学海洋未来イノベーション機構や水産・環境科学総合研究科などの協力の下，新たな微生物の収集活動も行っています。現在、20以上の課題で本ライブラリーを用いた創薬スクリーニングが進行中で，様々な疾患に対する治療薬となる可能性のある化合物の探索を続けています。



5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

現在，AMED BINDS事業(https://www.binds.jp)を介して，本ライブラリーを用いた創薬スクリーニング支援を行っています。詳しくは下記をご参照ください。
https://www.binds.jp/supports/view/42

1. 研究テーマ

免疫複合体解析による治療および診断標的の探索

Comprehensive identification of therapeutic and diagnostic target by immune complex analysis

2. 研究者紹介

中嶋　幹郎・Nakashima Mikiro・生命医科学域（薬学系）・薬学部・教授
http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/hospital/index-j.html
https://researchmap.jp/read0043397
大山　要・Ohyama Kaname・生命医科学域（薬学系）・薬学部・准教授
https://researchmap.jp/read0099058

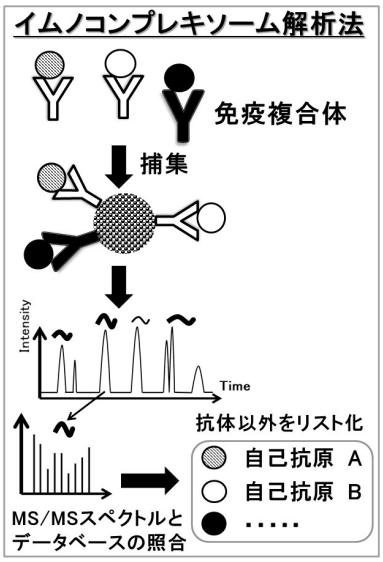
3. 概要

自己抗体が疾患時に生体内で実際に何を認識しているのかを明らかにすることは非常に興味深いです。免疫複合体は自己反応性T細胞や自己抗体よりも疾患特異的な免疫学的作用点を特定するのに適した解析対象です。そこで我々は，解析対象を免疫複合体に絞り込み，その中から疾患特異的な免疫複合体を形成している自己抗原を特定する，イムノコンプレキソーム解析法（Fig. 1）を開発しました。イムノコンプレキソーム解析法では微量検体（10-30 μL）から免疫複合体を捕集し，トリプシン消化を施した後，nano-LC-MS/MSとデータベース検索からタンパク質を一斉に同定し，そのうち抗体以外のタンパク質を自己抗原候補とします。そして，疾患群と非疾患群の解析比較から，疾患群でのみ認められる抗原を探索します。

Our immune system resembles an intelligent security system, which continually monitor for the foreign invaders (infectious diseases); however, in some cases, this system recognizes the healthy parts as something harmful or foreign and attack them (autoimmune diseases). The defining characteristics of an autoimmune disease are the existence of T- and B-cell autoreactivity against self proteins (autoantigens). In addition to autoimmune diseases, aberrant host proteins that occur during a certain state of diseases (e.g. cancer) can be recognized as an autoantigen. Immune complexes (ICs) are produced during an immune response and may reflect some aspects of an ongoing immune response. Therefore, the identity of antigens incorporated into ICs provides the information that in the future may aid in the development of diagnosis and treatment strategies for autoimmune diseases, infection, cancer, and so on. We developed a novel proteomic strategy (immune complexome analysis) in which ICs are separated from biological fluids, followed by direct tryptic digestion and nano-liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the identification and profiling of antigens in circulating ICs. We applied this strategy to the analysis of circulating ICs in autoimmune diseases (rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, systemic scleroderma, and systemic lupus erythematosus), infectious diseases and cancers.

4. 特色・研究成果・今後の展望

・体内に安定的に存在する免疫複合体から抗原タンパク質を同定します。
・生体試料は，血液，脳脊髄液，唾液などの一般的な検体だけでなく，特殊なbiological fluidsも測定対象となります。



5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

我々の解析研究は，自己免疫疾患だけでなく，悪性腫瘍・感染症など様々な分野に応用できます。
企業への一言メッセージ
臨床検体の解析では豊富な実績があります。ご興味のある病態・疾患についてご相談ください。

1. 研究テーマ

食品ポリフェノールの分析

Analysis of food polyphenols

2. 研究者紹介

田中　隆・Takashi Tanaka Takashi・医歯薬学総合研究科(薬学系)・教授
http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/natpro/index-j.html/
https://researchmap.jp/t_tanaka_nuph/

3. 概要

食品及び薬用植物に含まれるポリフェノール(カテキン類, 紅茶ポリフェノール, プロアントシアニジン, エラジタンニン, フラボノイド類)を分析し, 構造解析を行っています。生物活性は行いませんが, 地方自治体, 他大学, 企業との共同研究によりこれまでに数種類の機能性食品開発に関わっています。

We are studying on food polyphenols including catechins, black tea polyphenols, proanthocyanidins, ellagitannins, and flavonoids. We use HPLC analysis, chromatographic separation, and structure determination with spectroscopic methods as main techniques. We do not perform evaluation of biological activities; however, we have developped some functional foods by collabolation with other research groups.

4. 特色・研究成果・今後の展望

我々の研究目的は, 植物ポリフェノール及びタンニン類の分離構造解析と生合成機構の解明です。特に紅茶製造工程でのカテキン類の酸化メカニズムとテアルビジンの構造解析, およびエラジタンニン類の生成機構を主なテーマとしています。
その学術研究から派生して, 長崎県, 長崎県立大学, 九州大学との共同研究で糖や脂肪の吸収を抑制する茶ビワ葉混合発酵茶を開発しており, 2019年に機能性表示食品として認可されました。関連してツバキ混合発酵茶やミカン混合発酵茶の開発でも成分分析を担当しております。
また, 柿タンニンの研究の中で高分子プロアントシアニジンを低分子化する方法を開発しており, 現在機能性食品成分オリゴノールとして利用されています。

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

ポリフェノールの健康効果についてはこれまで多くの疫学研究で確認されており, 現在も様々な新しい製品が開発されています。ただ, 高分子ポリフェノール成分や製品化後の安定性等については未解決の課題が多く残されており, 今後それらの解決に貢献できるかと思います。

1. 研究テーマ

Survivin標的ペプチド

Survivin target peptides

2. 研究者紹介

淵上　剛志・Fuchigami Takeshi・生命医科学域・医歯薬学総合研究科・生命薬科学専攻・衛生化学分野・准教授
http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/hygiene/index-j.html
https://researchmap.jp/takeshifuchigami
吉田　さくら・Yoshida Sakura・生命医科学域・医歯薬学総合研究科・生命薬科学専攻・衛生化学分野・助教
https://researchmap.jp/yoshida_s

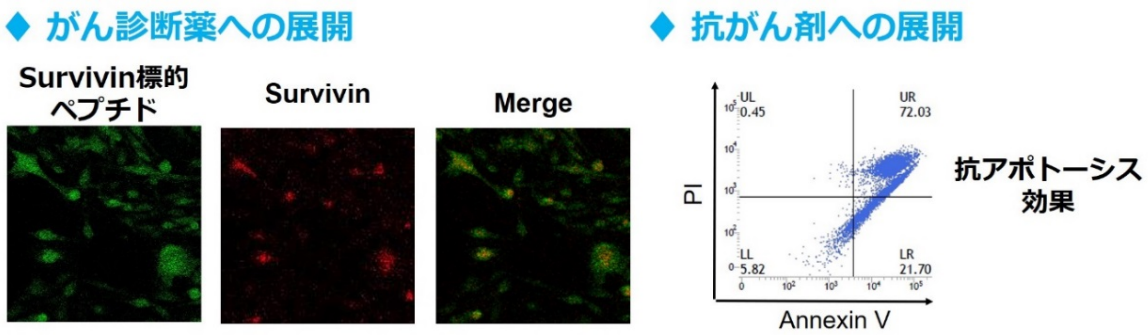
3. 概要

Survivinは，ほとんどの正常組織では検出されませんが，多くのがん患者の腫瘍組織においてその過剰発現が確認されています。我々は，survivinを標的としたがん選択的な診断や治療への応用につながることが期待される独自のペプチド分子の開発に成功しました。

Survivin is not detected in most normal tissues, but its overexpression has been confirmed in tumor tissues of many cancer patients. We have succeeded in developing unique peptides that are expected to be applied to the diagnosis and treatment of cancer targeting survivin.

4. 特色・研究成果・今後の展望

我々は，細胞分裂時にsurvivinとINCENPおよびBorealinにより形成される染色体パッセンジャー複合体の構造(Jeyaprakash, Cell, 2007)を解析して独自に設計，開発した部分ペプチドがsurvivinに高親和性を示すことを見出してきました。さらに，種々のがん細胞を用いた抗がん作用を評価したところ，既存の低分子化合物 S12（Berezov, Oncogene, 2011）よりも高い抗腫瘍活性を有することが示されました。また，survivin退縮に伴うアポトーシス効果も確認されており（Fuchigami, Cancer Sci, 2020），今後のがん選択的な診断薬や治療薬への展開が期待されます。
なお，すでに国内特許出願済みです（特開2018-80159）。



5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

当研究室で開発したsurvivin標的ペプチドは，これまでに報告例のない新しいタイプの抗腫瘍活性やがん細胞への集積性を示す分子で，医療や基礎研究への幅広い展開が期待されます。
企業への一言メッセージ
当研究室で開発したペプチド分子は，様々な改良を加えることで，ペプチド疑似体，低分子，画像診断薬，内用放射線治療薬などがん領域における創薬への応用が期待できます。

1. 研究テーマ

アミロイド関連疾患の診断を目的としたクロモン誘導体

Chromone derivatives for diagnosis of amyloid-related diseases

2. 研究者紹介

淵上　剛志・Fuchigami Takeshi ・生命医科学域・医歯薬学総合研究科・生命薬科学専攻・衛生化学分野・准教授
http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/hygiene/index-j.html
https://researchmap.jp/takeshifuchigami
吉田　さくら・Yoshida Sakura ・生命医科学域・医歯薬学総合研究科・生命薬科学専攻・衛生化学分野・助教
https://researchmap.jp/yoshida_s

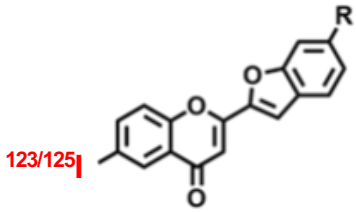
3. 概要

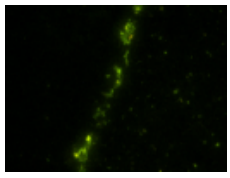
プリオン病などのアミロイド関連疾患の画像診断に有用なクロモン誘導体を開発しました。
これまでにプリオン病の画像診断を目的として開発された化合物は，アミロイドへの選択性や脳移行性，正常組織からの消失性のいずれかに問題点を抱えていましたが，当研究室で開発したクロモン誘導体はこれまでの課題を克服した優れた性質を有しており、臨床応用が期待されます。

We have developed chromone derivatives useful for diagnostic imaging of amyloid-related diseases such as prion disease.
Previously reported compounds for diagnostic imaging of prion disease have had several problems such as amyloid selectivity, brain transfer, and washout from normal brain tissue. On the other hand, The chromone derivatives developed by our laboratory has excellent properties that overcome the problems so far, and is expected to proceed to clinical apprication.

4. 特色・研究成果・今後の展望

本研究にて開発したクロモン誘導体は，① 異常型プリオンタンパク質凝集体(PrPSc)に対する強い結合親和性，② 高い血液脳関門の透過性，③ 非結合体の脳からの速やかな消失性の3つの条件を満たしています。したがって，クロイツフェルト・ヤコブ病に代表されるプリオン病の早期診断薬剤への応用，さらにはプリオン病治療薬へと展開が可能であると考えらます。また，これらのクロモン誘導体は，Aβやα-シヌクレインへの結合能も有しています。それぞれアミロイドへの親和性や選択性が置換基によって異なることが見出されたため，今後はアミロイドを個別に識別できる診断薬や治療薬へと応用可能です。
すでに国際特許出願済みです（PCT/JP2019/008168）。





化合物の結合部位

プリオン凝集体の存在部位

5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

プリオン病の画像診断薬剤として期待される誘導体の開発に成功しています。また，誘導体化により，α-シヌクレインなどの他のアミロイドに特異的な分子プローブへの展開が期待されます。
企業への一言メッセージ
当研究室で発明したクロモン誘導体は，Aβを標的としたPETイメージング剤として臨床で使用されているフロルベタピル等の薬剤と同レベルの脳移行性と非標的組織からの消失性を有しています。

1. 研究テーマ

一重項酸素を発生する光増感剤

Photosensitizer to generate singlet oxygen

2. 研究者紹介

真木　俊英・Maki Toshihide・生命医科学域・医歯薬学総合研究科・生命薬科学専攻・准教授
http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/research/rsh_sac.html
https://researchmap.jp/read0190125

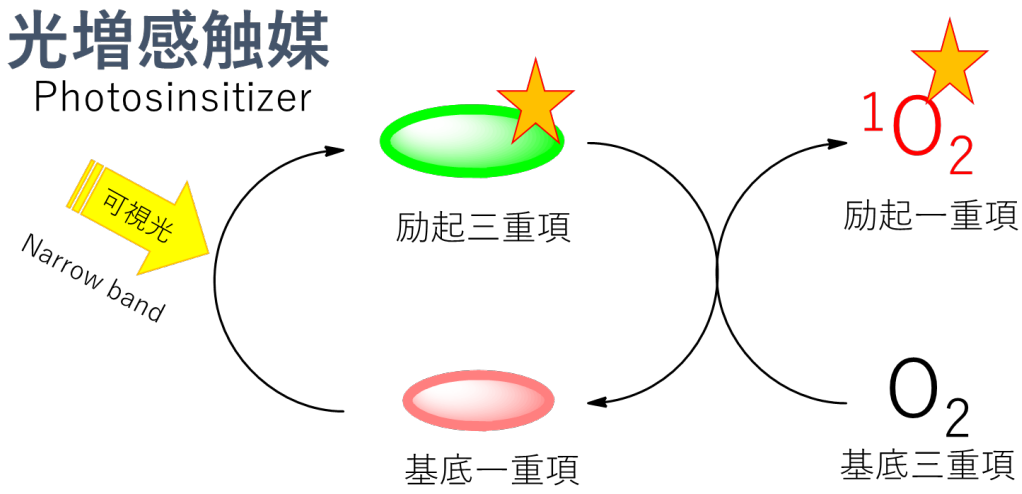
3. 概要

一重項酸素は，高エネルギー状態の酸素分子です。光増感剤は可視光線のエネルギーを利用して，効率的に一重項酸素を発生させることができます。我々は，ハロゲンなどの重元素を用いることなく，可視光領域で働く光増感剤を開発しました。構造修飾が比較的容易であり，光退色も観察されないことから，癌や感染症などの光力学療法への応用が期待できます。

Singlet oxygen is excited state of oxygen which has ability to oxidize other molecules. We developed photosensitizers which can generate it utilizing irradiation of visible light. The compound does not contain heavy atoms such as halogens, and work efficiently under irradiation of narrow band of visible light. Since they have simple structures as well as robustness, may be used for Photodynamic therapy for cancer and/or infectious diseases.

4. 特色・研究成果・今後の展望

毒性の危険がある重元素を利用しないために，光を照射しない条件での毒性を押さえることができます。一方，極めて狭い波長範囲の光に応答して，一重項酸素を発生するので，光力学療法などにおいて，レーザー等を用いて，特定の細胞や微生物を狙い撃ちにして死滅させる様な利用法が考えられます。生体透過性が高い近赤外レーザーを用いた2光子励起も可能かもしれません。構造修飾が，比較的容易であることから，細胞内への取り込みや分布を制御しつつ，一重項酸素を発生させる精密な応用研究も可能になる可能性があります。



5. 社会実装への展望・企業へのメッセージ

光退色に耐える安定性を備えています。水溶性から脂溶性まで物性を制御できます。有機化合物ですので，ポリマーなどへ導入して，抗菌性の材料開発へ応用できる可能性があります。