



# 第2回 千里 LF 産学学術交流会

## 要旨集

コーディネーター：

審良 静男

千里ライフサイエンス振興財団 理事長

竹田 潔

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 拠点長

日時：2024年12月19日（木）13：30

会場：千里ライフサイエンスセンタービル5F

サイエンスホール 研究紹介

5Fロビー

ポスター展示、懇親会

主催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

# プログラム

研究紹介 13:30~16:10 @サイエンスホール

13:30~13:35

はじめに 千里ライフサイエンス振興財団 理事長 審良 静男

13:35~13:50

**演題 1** 腸管病原菌による宿主細胞死制御機構の解明 .....4  
東京科学大学 (旧 東京医科歯科大学) 大学院医歯学総合研究科  
細菌感染制御学分野 准教授 芦田 浩

13:50~14:05

**演題 2** 生物発光を利用したバイオイメーjing技術の開発 .....6  
宮崎大学テニュアトラック推進室 テニュアトラック講師 岩野 智

14:05~14:20

**演題 3** T細胞疲弊・終末分化に関わる分子機構の理解に基づく CAR-T 細胞の改変 .....8  
慶應義塾大学 医学部 先端医科学研究所 がん免疫研究部門 教授 籠谷 勇紀

14:20~14:35

**演題 4** 血管周囲細胞の新規肺保護メカニズムの解明 .....10  
大阪大学免疫学フロンティア研究センター  
免疫機能統御学 寄付研究部門 准教授 姜 秀辰

14:35~14:50

**演題 5** 心筋の代謝と再生をつなぐメカニズム .....12  
理化学研究所 生命機能科学研究センター  
心臓再生研究チーム チームリーダー 木村 航

14:50~15:05

**演題 6** 有機色素分子を基盤とした光捕集超分子による光線力学療法 .....16  
大阪大学大学院工学研究科 応用化学専攻 分子創成化学講座 講師 重光 孟

15:05~15:20

**演題 7** 老化幹細胞制御機構解明と骨再生薬剤展開 .....18  
新潟大学大学院医歯学総合研究科  
高度口腔機能教育研究センター 准教授 前川 知樹

15:20～15:35

**演題 8** 脳回路形成における同期的神経活動の役割 .....22

熊本大学国際先端医学研究機構

多次元生体イメージング研究室 特任准教授

水野 秀信

15:35～15:50

**演題 9** 抗体産生細胞の長寿命化機構の解明 .....24

理化学研究所生命医科学研究センター 分化制御研究チーム 研究員 小池 拓矢

15:50～16:05

**演題 10** ファージ由来溶菌酵素エンドライシンによる疾患制御法の開発 .....26

大阪公立大学大学院医学研究科

ゲノム免疫学/メタゲノム解析研究センター 准教授 (研究教授)

藤本 康介

16:05～16:10

研究紹介の締め 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 拠点長

竹田 潔

ポスター展示と懇親会 16:15～17:45 @5F ロビー

## 腸管病原菌による宿主細胞死制御機構の解明

芦田 浩 (あしだ ひろし)

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

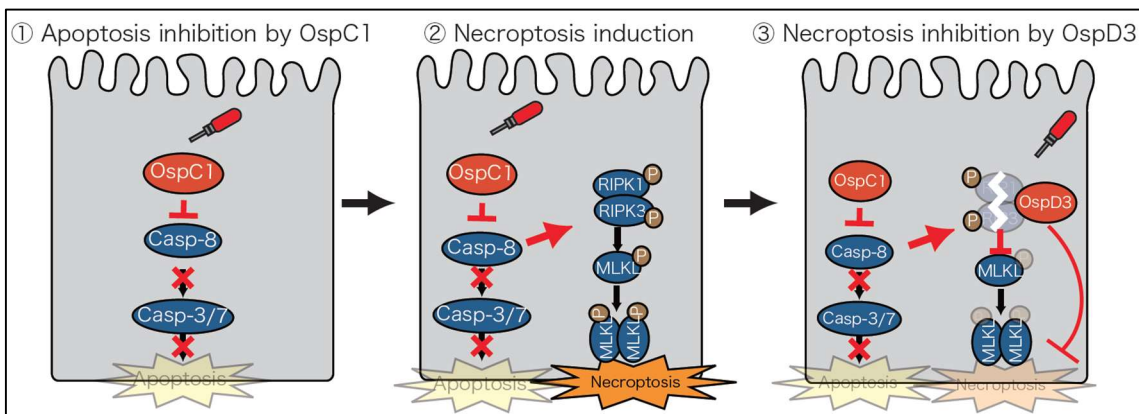
細菌感染制御学分野 准教授

### 講演要旨

病原細菌の感染に対し、生体は炎症や細胞死といった生体防御機構を誘導することで、菌の感染を効果的に阻止する。特に細胞死は、その形態や誘導機構により様々なタイプ (apoptosis、necrosis、pyroptosis、necroptosis 等) に分類されるが、感染により損傷を受けた細胞を病原細菌ごと取り除くことで感染拡大を阻止するため、生体防御機構として効果的である。

これに対し、多くの腸管病原菌は III 型分泌装置より複数の病原性タンパク (エフェクター) を宿主細胞内に分泌する。細胞内へと分泌されたエフェクターは、宿主標的因子との結合や自身の有する酵素活性の働きにより、宿主細胞機能を制御する。この結果、腸管病原菌は炎症や細胞死を抑制し、感染を拡大させる。事実、赤痢菌や腸管病原性大腸菌といった、腸管上皮細胞を感染の場とする腸管病原菌の感染では、感染後期に至るまで細胞死誘導は認められない。この結果は、腸管病原菌が感染の場を保持するための戦略として、エフェクター分泌により宿主細胞死を抑制していることを示唆している。

本発表では、宿主による細胞死誘導機構とそれに対する腸管病原菌の細胞死抑制戦略に関する知見を紹介する。



### 参考文献

1. Ashida H, Sasakawa C, Suzuki T. A unique bacterial tactic to circumvent the cell death crosstalk induced by blockade of caspase-8. *EMBO J.* 39(17):e104469 (2020)
2. Ashida H, Suzuki T, Sasakawa C. Shigella infection and host cell death: a double-edged sword for the host and pathogen survival. *Curr Opin Microbiol.* 59:1-7 (2021)

講師略歴

学歴・職歴

2017 年度～現在：東京医科歯科大学，大学院医歯学総合研究科，准教授  
2016 年度：千葉大学，真菌医学研究センター，特任准教授  
2015 年度：東京大学医科学研究所，特任准教授  
2010 年度～2014 年度：東京大学医科学研究所，助教  
2008 年度～2009 年度：東京大学医科学研究所，特任研究員  
2004 年度～2007 年度：東京大学大学院，医学系研究科，博士課程  
2002 年度～2003 年度：東京工業大学大学院，生命理工学研究科，修士課程  
1998 年度～2001 年度：東京工業大学，生命理工学部

学位：博士（医学）東京大学

所属学会

日本細菌学会、日本免疫学会

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

# 生物発光を利用したバイオイメージング技術の開発

岩野 智 (いわの さとし)

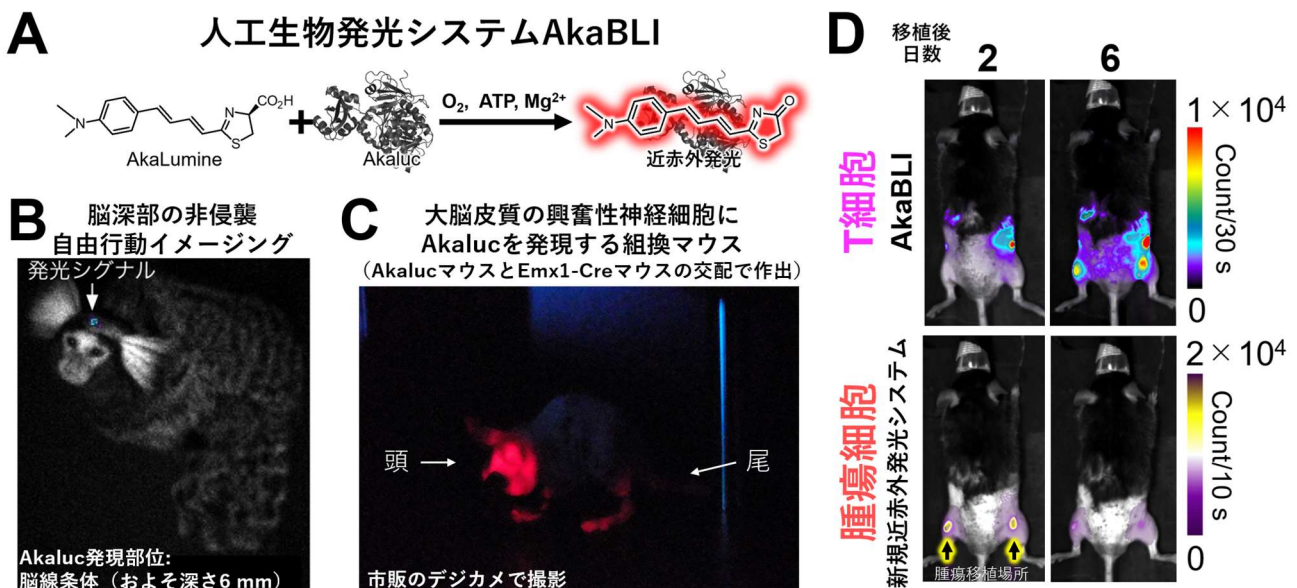
宮崎大学テニュアトラック推進室 テニュアトラック講師

## 講演要旨

ホタルに代表される発光生物が放つ“生物発光”は低分子有機化合物の発光基質とタンパク質の酵素による酵素反応の結果、生じる。生物発光反応は生体内で起こる現象を可視化する“バイオイメージング”技術として、生命科学研究の現場で利用されている。本発表では生物発光反応を利用した動物個体深部における生命現象の非侵襲イメージング技術開発に関する取り組みについて、いくつか紹介する。

近赤外光（波長 650-900 nm）は、血液中のヘモグロビンの光吸収を避けられるため、生体透過性が高い光である。このため、深部組織の高感度なイメージングには近赤外光が適する。発表者は *in vivo* 生物発光イメージングの高感度化を目指し、発光基質と酵素の共進化に基づく技術開発研究を行ってきた。2018 年に報告した人工生物発光システム AkaBLI は、近赤外発光を示す人工発光基質 AkaLumine とそれに最適化した人工酵素 Akaluc から構成される(図 A)<sup>1</sup>。AkaBLI は肺・脳などの深部組織イメージングにおいて、従来技術の 100-1000 倍もの検出感度を示した。加えて、AkaBLI は標識細胞 1 個がマウスの肺に捕捉される様子の可視化や非侵襲・自由行動下のコモンマーモセットの脳深部標識神経細胞からの発光シグナルの高速ビデオ撮影を実現した(図 B)。AkaBLI 技術を応用して、新型コロナウイルスの感染動態の非侵襲イメージングを達成した<sup>2</sup>。またバイオリソースとして、Cre 依存的に Akaluc を発現する組換えマウスを樹立した<sup>3</sup>。この Akaluc マウスと多様に存在する臓器/細胞種特異的 Cre 発現マウスを交配すれば、任意の臓器/細胞種への Akaluc 発現が可能である。このマウスは目視可能な程に明るい(図 C)。

これ以外に、AkaBLI と高い直交性を有する高輝度な新規近赤外生物発光システムも開発を実施した。AkaBLI と新規発光システムの直交する 2 つの近赤外発光システムにより、異なる 2 つの細胞種（免疫細胞と腫瘍細胞）の個体内動態の経時的な非侵襲イメージングを達成した(図 D, 論文投稿中)。この他、生物発光に基づく生体分子プローブ技術の開発も進めており、進展に応じて紹介したい。



## 参考文献

1. Iwano S, Sugiyama M, Hama H, Watakabe A, Hasegawa N, Kuchimaru T, Tanaka KZ, Takahashi M, Ishida Y, Hata J, Shimozono S, Namiki K, Fukano T, Kiyama M, Okano H, Kizaka-Kondoh S, McHugh TJ, Yamamori T, Hioki H, Maki S, Miyawaki A\*, Single-cell bioluminescence imaging of deep tissue in freely moving animals. *Science*, 359, 935-939 (2018)
2. Tamura T, Ito H, Torii S, Wang L, Tsujino S, Kamiyama A, Oda Y, Morioka Y, Suzuki S, Shirakawa K, Sato K, Yoshimatsu K, Matura Y, Iwano S\*, Tanaka S\*, Fukuhara T\*, Akaluc bioluminescence offers superior sensitivity to track in vivo dynamics of SARS-CoV-2 infection. *iScience*, 25(5), 109647 (2024)
3. Nakashiba T\*, Ogoh K, Iwano S, Sugiyama T, Mizuno-Iijima S, Nakashima K, Mizuno S, Sugiyama F, Yoshiki A, Miyawaki A, Abe K, Development of two mouse strains conditionally expressing bright luciferases with distinct emission spectra as new tools for in vivo imaging. *Lab Animal*, 52, 247-257 (2023)

## 講師略歴：

### 学歴・職歴

2022 年度: 宮崎大学 テニユアトラック推進室 講師

2022 年度: 理化学研究所 脳神経科学研究センター 客員研究員

2014 年度 - 2022 年度: 理化学研究所 脳神経科学研究センター 研究員  
(2015 年度-2017 年度: 基礎科学特別研究員)

2014 年度: 電気通信大学大学院 情報理工学研究科 博士後期課程修了

2011 年度: 電気通信大学大学院 電気通信学研究科 博士前期課程修了

2009 年度: 電気通信大学 電気通信学部 量子物質工学科 卒

学位：博士（理学）電気通信大学

### 受賞・その他

2020 年 バイオインダストリー奨励賞、バイオインダストリー協会

2019 年 コニカミノルタ画像科学奨励賞、コニカミノルタ科学技術振興財団

### 所属学会

日本化学会、日本ケミカルバイオロジー学会、生物発光化学発光研究会、日本爬虫両生類学会

### 委員等

2024 年 - 現在 Scienc-ome 世話人

## 難治がんに対する CAR-T 細胞療法の研究開発

籠谷 勇紀 (かごや ゆうき)

慶應義塾大学 医学部 先端医科学研究所 がん免疫研究部門 教授

### 講演要旨

がん抗原を特異的に認識する抗腫瘍 T 細胞を体外で準備して患者に輸注する養子免疫療法の中でも、キメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor: CAR) 導入 T 細胞療法は B 細胞性腫瘍、多発性骨髄腫などの造血器腫瘍を中心に実臨床への導入が着実に進んでいる。しかし長期観察では再発例が多く、また今後適用が期待されている固形がんに対しては客観的な有効性が十分には示されていない。T 細胞そのものの寿命、及びがん細胞やその周囲微小環境などが惹起する免疫抑制シグナルにより抗腫瘍 T 細胞の機能低下が生じ、持続的な治療効果が得られないことが原因であると考えられる。また治療効果に加えて、サイトカイン放出症候群のような重篤な副作用をどのように制御するかという観点も重要である。

体内の免疫細胞を薬剤による活性化させる他のがん免疫療法とは異なり、CAR-T 細胞療法は体外で T 細胞を培養・増殖させる工程を含むことから、製造段階で細胞自体をシグナル伝達経路、遺伝子レベルで様々に加工することが容易に行える。遺伝子の導入・ノックアウトや人工遺伝子の導入を自在に行えるようになってきた技術進歩に加えて、T 細胞の生存能や機能低下 (疲弊) に関わるメカニズムの遺伝子レベルでの解析が進んだことで、修飾を行うべき遺伝子群も明らかとなってきている。

また、治療効果とともに汎用性を獲得するために製造に伴うコストを下げるかという観点も重要な研究開発課題であり、他家由来細胞を用いやすい NK 細胞を活用した CAR-NK 細胞の開発が着目されている。本講演では上記のトピックスに関する現状について、我々の研究室で得られたデータを交えながら紹介したい。

### 参考文献

1. Yoshikawa T, Ito Y, Wu Z, Kasuya H, Nakashima T, Okamoto S, Amaishi Y, Zhang H, Li Y, Matsukawa T, Inoue S, Kagoya Y. Development of a chimeric cytokine receptor that captures IL-6 and enhances the antitumor response of CAR-T cells. *Cell Rep Med.* 2024;5(5):101526.
2. Ito Y, Inoue S, Nakashima T, Zhang H, Li Y, Kasuya H, Matsukawa T, Wu Z, Yoshikawa T, Kataoka M, Ishikawa T, Kagoya Y. Epigenetic profiles guide improved CRISPR/Cas9-mediated gene knockout in human T cells. *Nucleic Acids Res.* 2024;52(1):141-153.
3. Yoshikawa T, Wu Z, Inoue S, Kasuya H, Matsushita H, Takahashi Y, Kuroda H, Hosoda W, Suzuki S, Kagoya Y. Genetic ablation of PRDM1 in antitumor T cells enhances therapeutic efficacy of adoptive immunotherapy. *Blood.* 2022;139(14):2156-2172.



講師略歴：

学歴・職歴

- 2007年3月 東京大学医学部医学科卒業  
2007年-2009年 関東労災病院 初期臨床研修医  
2009年-2013年 東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻博士課程  
2010年-2013年 日本学術振興会 特別研究員  
2013年-2014年 東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科助教  
2014年-2018年 プリンセス・マーガレットがんセンター  
リサーチ・フェロー（カナダ・トロント）  
2015年-2017年 日本学術振興会 海外特別研究員  
2018年-2019年 東京大学医学部附属病院 無菌治療部講師  
2019年-2022年 愛知県がんセンター研究所腫瘍免疫応答研究分野・分野長  
2020年-2022年 名古屋大学大学院医学系研究科 細胞腫瘍学分野連携教授(兼任)  
2023年1月- 慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 がん免疫研究部門・教授

学位：博士（医学）東京大学

受賞・その他

- 2019年 日本免疫治療学会江川賞  
2018年 日本がん免疫学会若手研究奨励賞  
2017年 日本癌学会奨励賞  
2017年 Guglietti Fellowship Award  
2017年 Canadian Society of Immunology, CSI Award  
2016年 American Association for Cancer Research, Scholar-in-Training Award  
2013年 日本血液学会奨励賞

所属学会

日本癌学会、日本免疫学会、日本血液学会、日本がん免疫学会、日本免疫治療学会

委員等

- 2023年 - 現在 日本癌学会 評議員  
2022年 - 現在 日本血液学会 評議員  
2024年 - 現在 日本がん免疫学会 理事  
2024年 - 現在 日本免疫治療学会 理事
- 
- 
-

## 血管周囲細胞の新規肺保護メカニズムの解明

姜 秀辰 (かん すーじん)

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 免疫機能統御学 寄付研究部門 准教授

### 講演要旨

特発性肺線維症は、慢性的な上皮障害により呼吸機能を担う肺胞の構造が破綻し、I型コラーゲンなどの膠原線維に置き換わり修復不可能になることで呼吸機能が損なわれる致死性疾患である。根本的な治療法は未だなく、発症機序を解明することで新規治療法の発見が望まれている。我々は血管内皮細胞における IL-6 シグナルが血管炎症を促進するだけでなく、グリコカリックス構造変化による血管リモデリングにも関与することを明らかにしてきた。持続的な炎症により血管リモデリングが生じ、炎症応答やコラーゲン産生、血管新生の変化を介して線維化が進行する。しかし、肺線維化進行に伴う血管リモデリングによる免疫応答の詳細な制御機構は不明である。我々は肺組織特異的な新規ペリサイト集団に発現する gp130 シグナルに着目し、「線維症病態におけるペリサイトの新規肺保護メカニズムの解明」を目指す。

この背景を踏まえ、これまでに組織修復を促進する線維化マクロファージのマーカーとして知られているオステオポンチン (osteopontin, SPP1) が PDGFR $\beta$  陽性細胞 (SPP1+ペリサイトと名称) にも高発現することを発見した。更に、ブレオマイシン投与後 SPP1+ペリサイトにおいて gp130 発現が亢進していた。また、ブレオマイシン投与したペリサイト特異的 gp130 欠損マウス (gp130<sup>pKO</sup>) マウスは生存率の低下、体重減少及びコラーゲン沈着が顕著に増加していた。シングルセルトランスクリプトーム解析によりブレオマイシンを投与した gp130<sup>pKO</sup> では線維化マクロファージ (C3aR1+, Chil3+マクロファージ) が増加し、間葉系ストローマ細胞が増加した。さらに、gp130<sup>pKO</sup> の SPP1+ペリサイト集団ではコントロール群と比べ、筋線維芽細胞分化と好中球活性に関するシグナルが有意に亢進しているという知見を得た。講演では本研究の詳細を報告する。

### 参考文献

1. **Kang S\***, Onishi S, Ling Z, Inoue H, Zhang Y, Chang H, Zhao H, Wang T, Okuzaki D, Matsuura H, Takamatsu H, Oda J, Kishimoto T\*. Gp130-HIF1 $\alpha$  axis-induced vascular damage is prevented by the short-term inhibition of IL-6 receptor signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 9;121(2):e2315898120. 2024. (\*corresponding author)
2. **Kang S**, Tanaka T, Inoue H, Ono C, Hashimoto S, Kioi Y, Matsumoto H, Matsuura H, Matsubara T, Shimizu K, Ogura H, Matsuura Y, Kishimoto T. IL-6 trans-signaling induces plasminogen activator inhibitor-1 from vascular endothelial cells in cytokine release syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 117(36): 22351-22356, 2020



## 出生による心臓の代謝変動と再生能

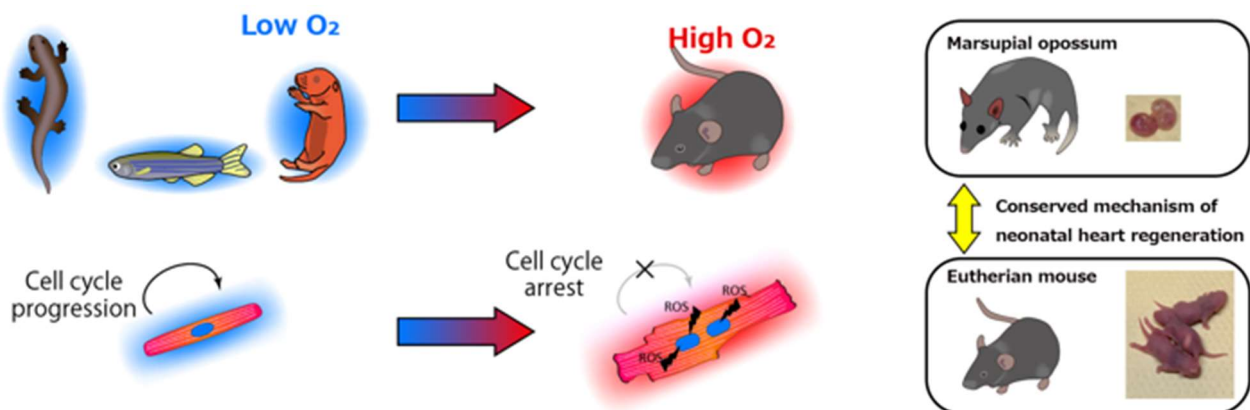
木村 航 (きむら わたる)

理化学研究所 生命機能科学研究センター 心臓再生研究チーム チームリーダー

### 講演要旨

ヒトを含む成体の哺乳類は、心筋梗塞等によって障害をうけた心筋組織を再生する能力を欠く。これは虚血性心疾患が全世界の人類の死因の第一位を占める大きな要因のひとつである。その一方で、同じ哺乳類でも胎仔および出生直後の新生仔には、心筋細胞の細胞増殖を介した心筋再生能がある。ところが多くの哺乳類では、生後数日間以内に心筋細胞の細胞分裂が停止し、同時に心筋再生能も失われる。したがって、出生直後に起こる心筋細胞の細胞周期停止機構を理解することは、新たな心筋再生の誘導戦略の確立を目指すうえで重要な研究課題である。

われわれを含めた複数の研究グループは、出生後の心筋細胞で起こる代謝の変動が細胞分裂停止を誘導していることを見出している。そこで我々は哺乳類間の種間比較を通じて、代謝変動と心筋細胞増殖との間をつなぐ分子機構の探索を行った。その結果、AMPK シグナルによる代謝変動および核酸分解経路の変動が出生後の心筋細胞の細胞周期制御および再生能喪失を司る分子機構であることを同定した。さらに、出生後の心筋組織で起こる解糖系フラックスの低下が心筋細胞の細胞周期を低下させていることを見出した。重要なことに、これらの経路への介入により、新生仔や成体マウスにおいて心筋梗塞後の組織再生を促進できることを示した。講演では新たな心筋再生戦略構築の可能性に加え、非典型的モデル生物を用いた研究の有用性についても議論したい。



## 参考文献

1. Saito, Y., Sugiura, Y., Sakaguchi, A., Sada, T., Nishiyama, C., Maeda, R., Kaneko, M., Kiyonari, H. and Kimura, W.: Postnatal xanthine metabolism regulates cardiac regeneration in mammals. *bioRxiv* 2024.07.24.605040
2. Nishiyama, C., Saito, Y., Sakaguchi, A., Kaneko, M., Kiyonari, H., Xu, Y., Arima, Y., Uosaki, H. and Kimura, W.: Prolonged Myocardial Regenerative Capacity in Neonatal Opossum. *Circulation* 146, 125-139 (2022)
3. Sakaguchi, A., Kawasaki, M., Saito, Y., Murata, K., Masumoto, H. and Kimura, W.: Benzyl isothiocyanate induces cardiomyocyte proliferation and heart regeneration. *bioRxiv* 2021.09.08.459197
4. Nakada, Y., Canseco, D. C., Thet S., Abdisalaam S., Asaithaymby A., Santos C. X., Shah A., Zhang, H., Faber, J. E., Kinter M. T., Szweda, L. I., Xing, C., Deberardinis, R., Oz O., Lu Z., Zhang C. C., #Kimura, W. and #Sadek, H. A.: Hypoxia induces heart regeneration in adult mice. *Nature* 541, 222-227 (2017) #Co-corresponding author
5. Kimura, W., Xiao, F., Canseco, D. C., Muralidhar, S., Thet S., Zhang, H. M., Abderrahman, Y., Chen, R., Garcia, J. A., Shelton, J. M., Richardson, J. A., Ashour, A. M., Asaithamby, A., Liang, H., Xing, C., Lu, Z., Zhang, C. C. and Sadek, H. A.: Hypoxia fate mapping identifies cycling cardiomyocytes in the adult heart. *Nature* 523, 226-230 (2015)
6. \*Puente, B. N., \*Kimura, W., Muralidhar, S. A., Moon, J., Amatruda, J. F., Phelps, K. L., Grinsfelder, D., Rothermel, B. A., Chen, R., Garcia, J. A., Santos, C. X., Thet, S., Mori, E., Kinter, M. T., Rindler, P. M., Zacchigna, S., Mukherjee, S., Chen, D. J., Mahmoud, A. I., Giacca, M., Rabinovitch, P. S., Aroumougame, A., Shah, A. M., Szweda, L. I. and Sadek, H. A.: The oxygen rich postnatal environment induces cardiomyocyte cell cycle arrest through DNA damage response. *Cell* 157, 565-579 (2014) \*Co-first author



A series of 25 horizontal dashed lines spanning the width of the page, intended for writing or drawing.

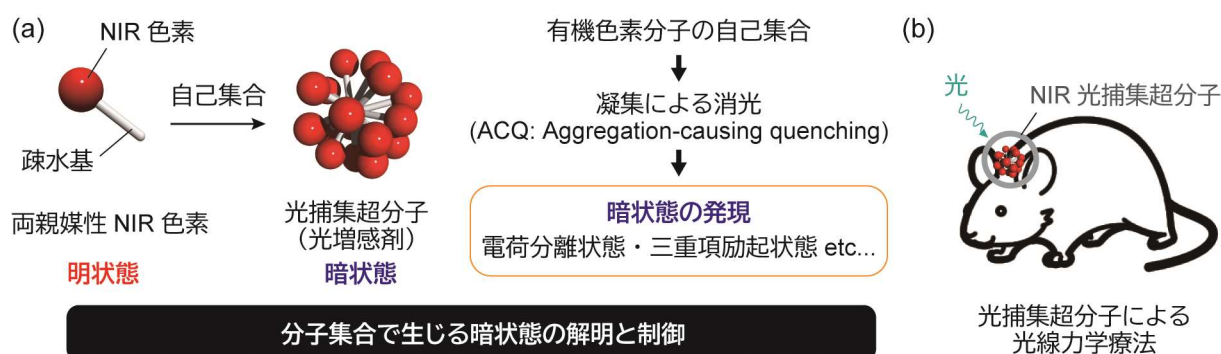
## 有機色素分子を基盤とした光捕集超分子による光線力学療法

重光 孟 (しげみつ はじめ)

大阪大学大学院工学研究科 応用化学専攻 分子創成化学講座 講師

### 講演要旨

最先端の診断や高度な治療法が数多く創出されているにも関わらず、癌は依然として日本人の死因トップである。癌への主な対抗手段として外科的治療、放射線治療および抗癌剤が挙げられるが、いずれの治療法も患者への負担が大きい。そのため、光を利用して疾患部を選択的に治療できる低侵襲な光線力学療法(PDT: Photodynamic therapy)が注目を集めている。しかしながら、PDTで使用される光増感剤は、光捕集能や反応効率が低く、機能向上が求められている。本研究は、有機色素分子の自己集合によって生じる光捕集超分子の創発的な光特性を利用して、高効率な光増感剤の開発に取り組んでいる。これまでに、様々な有機色素分子が優れた光増感能を獲得することを見出してきた。本講演では、それらの PDT 効果について紹介する。



### 参考文献

1. Bunno, A.; Shigemitsu, H.; Yoshikawa, A.; Osakada, Y.; Fujitsuka, M.; Ishiwari, F.; Saeki, A.; Ohkubo, K.; Mori, T.; Kida, T. Supramolecular nanosheet formation-induced photosensitisation mechanism change of Rose Bengal dye in aqueous media. *Chem. Commun.* **2024**, *60*, 889–892.
2. Shigemitsu, H.; Sato, K.; Hagio, S.; Tani, Y.; Mori, T.; Ohkubo, K.; Osakada, Y.; Fujitsuka, M.; Kida, T. Amphiphilic rhodamine nano-assembly as a type I supramolecular photosensitizer for photodynamic therapy. *ACS Appl. Nano Mater.* **2022**, *5*, 14954–14960.
3. Shigemitsu, H.; Ohkubo, K.; Sato, K.; Bunno, A.; Mori, T.; Osakada, Y.; Fujitsuka, M.; Kida, T. Fluorescein-based type I supramolecular photosensitizer via induction of charge separation by self-assembly. *JACS Au.* **2022**, *2*, 1472–1478.
4. Shigemitsu, H.; Tani, Y.; Tamemoto, T.; Mori, T.; Li, X.; Osakada, Y.; Kida, T. Aggregation-induced photocatalytic activity and efficient photocatalytic hydrogen evolution of amphiphilic rhodamines in water. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 11843–11848.





## 老化幹細胞制御による再生能力賦活化機構解明と創薬展開

前川 知樹 (まえかわ ともき)

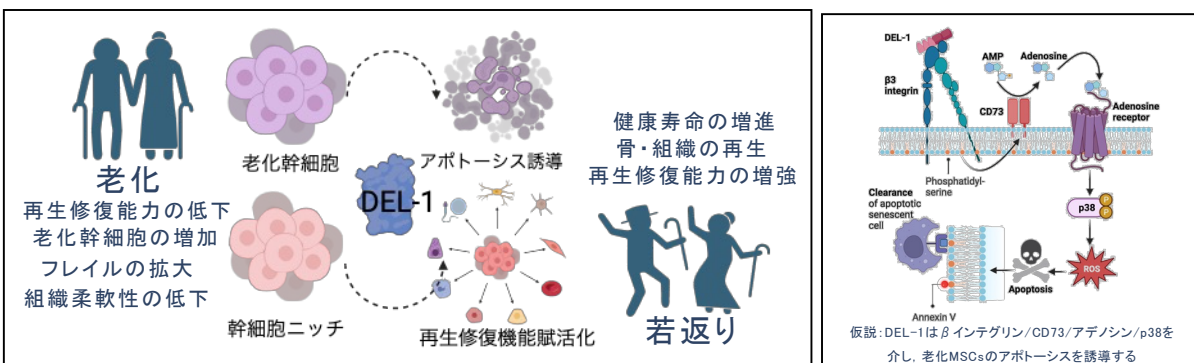
新潟大学大学院医歯学総合研究科 高度口腔機能教育研究センター 准教授

### 講演要旨

生体の優れた治癒および環境への適応能力は老化とともに低下し、容易に外傷や感染症による疾患発症を伴う。加えて老化生体において、疾患治療による十分な組織修復や再生能力が認められない。これら老化による生体の再生修復機能および環境への適応能力低下は、老化幹細胞の増加により引き起こされる。例えば、老化マウスより採取した老化骨髄幹細胞の増殖能と分化能は、組織の恒常性と修復を損なう形で変化する。若齢骨髄幹細胞は、軟骨、脂肪細胞、骨形成といった多系統への分化能を有するが、老化により骨芽細胞を犠牲にして脂肪細胞への偏った分化が促進され、骨再生が損なわれる。老化に伴う再生と修復機構の変容・破綻メカニズムは未だ不明であり、適切な老化マーカーも存在しない。

そこで私たちは、幹細胞を中心とした修復および再生に DEL-1 が必須の役割を担うことを明らかにし、炎症の寛解と組織修復と再生、老化した幹細胞の若返りを促す機能を持つことや、生体作用機構を報告してきた。DEL-1 は若齢において高発現であるが顕著な表現系はなく、ストレスや外傷に対して抵抗性を示す。しかしその発現は老化とともに減少し、老化細胞の蓄積と組織修復再生に対する柔軟性が失われていく。また老齢のマウス・サルにおいては、骨髄、皮膚、肺、腸管の幹細胞ニッチでの DEL-1 発現が極端に減少していることも示してきた。しかしこれらは可逆的な反応であり、老化幹細胞に対し DEL-1 を再度発現させることで、正常な修復再生機能を取り戻すことが可能となる。

そこで 2015 年頃から生体に安全かつ高効率で DEL-1 を誘導できる薬剤開発に取り組み始め、いくつかの DEL-1 誘導薬を臨床的な知見から発見した。これらを発展させることで、老齢においても再生が可能な薬剤展開を目指している。現在では、大阪大学および北里大学チームと共同研究により、いくつかの強力な DEL-1 誘導体を同定し、non-GLP での非臨床 POC を取得し、臨床応用を試みている。またこれら薬剤をマイクロ・ナノ粒子化することで、より効果の高い薬剤の開発も進めている。老化に伴う骨粗鬆症や、歯周病による骨吸収、さらには加齢黄斑変性など様々な加齢疾患に応用できる薬剤展開の可能性について報告したい。



## 参考文献

1. Sirisereephap K, Tamura H, Lim JH, Surboyo MDC, Isono T, Hiyoshi T, Rosenkranz AL, Hirose T, Sunazuka T, Yoshida N, Okada H, Terao Y, Maeda T, Tabeta K, Chavakis T, Hajishengallis G, Maekawa T. A Novel Macrolide–Del-1 Axis to Regenerate Bone in Old Age, *iScience*, **2024**, 27(2):108798.
2. Maekawa T, Tamura H, Domon H, Hiyoshi T, Takahashi N, Tabeta K, Maeda T, Oda M, Ziogas A, Alexaki VI, Chavakis T, Terao Y, Hajishengallis G. Erythromycin inhibits neutrophilic inflammation and mucosal disease by upregulating DEL-1. *JCI Insight*. **2020**, 5(15):e136706.
3. Yuh DY, Maekawa T, Li X, Kajikawa T, Bdeir K, Chavakis T, Hajishengallis G. The secreted protein DEL-1 activates a  $\beta 3$  integrin-FAK-ERK1/2-RUNX2 pathway and promotes osteogenic differentiation and bone regeneration. *J Bio Chem*, **2020**, 95(21):7261-7273.
4. Maekawa T, Ziogas A, Wiessner JR, Le TT, Neuwirth A, Anastasopoulou V, Grossklaus S, Chung KJ, Sperandio M, Chavakis T, Hajishengallis G, Alexaki VI. DHEA inhibits leukocyte recruitment through regulation of the integrin antagonist DEL-1. *J Immunol*, **2020**, 204(5):1214-1224.
5. Maekawa T, Hosur K, Abe T, Kantarci A, Ziogas A, Wang B, Van Dyke TE, Chavakis T, Hajishengallis G: Antagonistic effects of IL-17 and D-resolvins on endothelial Del-1 expression through a GSK-3 $\beta$ -C/EBP $\beta$  pathway. *Nat Commun*, 6:8272. **2015**.
6. Maekawa T, Shin J, Abe T, Hajishengallis E, Hosur K, Pyaram K, Mitroulis I, Chavakis T, Hajishengallis G: The homeostatic factor Del-1 restrains osteoclastogenesis and inhibits bone loss in non-human primates. *Sci Transl Med*. 307ra155, **2015**.

## 講師略歴：

### 学歴・職歴

2019年度 – 現在: 新潟大学, 研究統括機構, 研究教授

2019年度 – 現在: 新潟大学, 高度口腔機能教育研究センター, 准教授

2015年度: 新潟大学, 高度口腔機能教育研究センター助教

2013年度: 日本学術振興会, 海外特別研究員

2012年度: University of Pennsylvania (米国) ポスドク研究員

2011年度: 新潟大学, 医歯学総合研究科, 博士課程修了

2007年度: 新潟大学, 医歯学総合病院研修医修了

2006年度: 新潟大学, 歯学部歯学科卒業

学位：博士（歯学）新潟大学





## 脳神経回路形成における自発神経活動の役割

水野 秀信 (みずの ひでのぶ)

熊本大学国際先端医学研究機構 Principal Investigator (特任准教授)

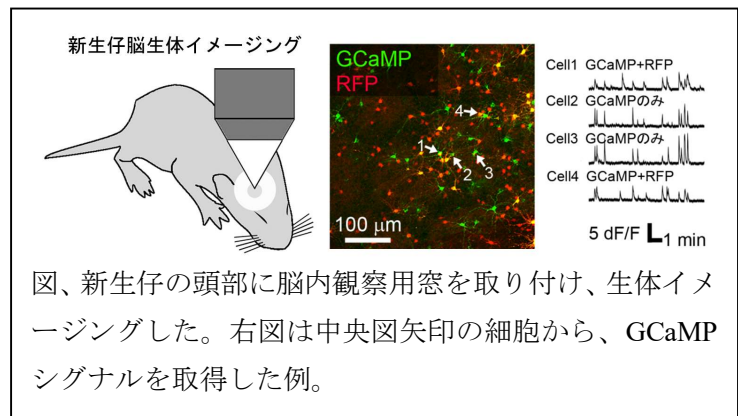
### 講演要旨

発達期の脳神経回路形成においては、外界の入力によらない神経活動（自発活動）が重要な役割を果たしている (Mizuno et al., 2018; 2021)。しかしながら、活動のタイミングなど、どのようなパターンの自発活動が神経回路形成に関わるかは未だ不明な点が多い。これを明らかにするため、大脳皮質第4層神経回路形成をモデルとして、神経活動パターンと神経細胞樹状突起の成熟過程の関連を調べた。

生後1週齢の体性感覚野バレル領域において、第4層星状細胞は個々のヒゲからの情報を受けるバレル構造の内部に樹状突起を伸長する (Rao et al., 2022)。樹状突起伸長と自発活動パターンの相関を明らかにするため、星状細胞に遺伝的カルシウムインディケータ GCaMP7s と赤色蛍光蛋白質 (RFP) を発現し、生体2光子タイムラプスイメージングを行った (図、Egashira et al., 2023)。

その結果、特定の自発活動パターンを持つ細胞では、樹状突起が安定する傾向が得られた。以上は、大脳皮質の神経回路形成に適切な神経活動パターンが関わる事を示している。

交流会では、光遺伝学的手法を用いた介入実験によって自発活動パターンと神経回路形成の関連を調べる研究アプローチについて紹介する。



### 参考文献

1. Egashira, T.; Nakagawa-Tamagawa, N.; Abzhanova, E.; Kawae, Y.; Kohara, A.; Koitabashi, R.; Mizuno, Hir.; **Mizuno, H.**\* In vivo two-photon calcium imaging of cortical neurons in neonatal mice. *STAR Protoc.* **2023**, 4: 102245.
2. Rao, M. S.; Mizuno, Hir.; Iwasato, T.; **Mizuno, H.**\* RasGAPs control neuronal circuit development in barrel cortex layer 4. *Front. Neurosci.* **2022**, 16: 901774.
3. **Mizuno, H.**\*; Rao, M. S.; Mizuno, Hir.; Sato, T.; Nakazawa, S.; Iwasato, T. NMDA receptor enhances correlation of spontaneous activity in neonatal barrel cortex. *J. Neurosci.* **2021**, 41: 1207-1217.



## 抗体産生細胞の長寿命化機構の解明

小池 拓矢 (こいけ たくや)

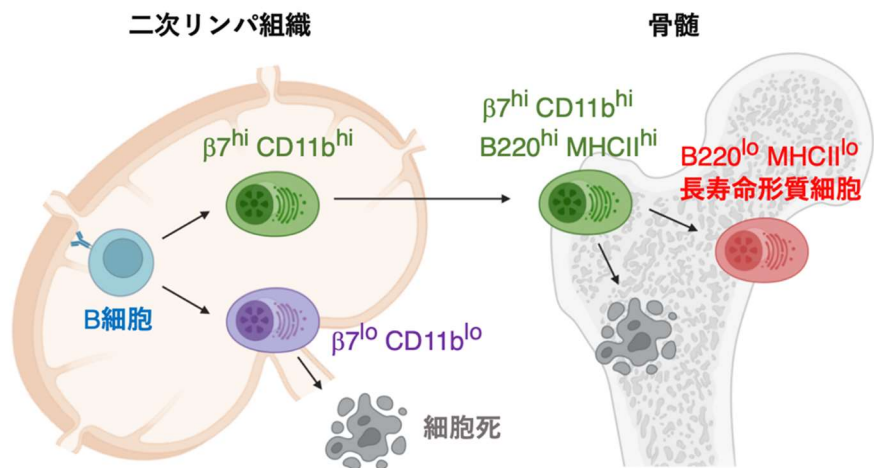
東京大学 新世代感染症センター 特任助教

### 講演要旨

ワクチンによる感染防御の主体である抗体はB細胞から分化した形質細胞により産生される。免疫応答により誘導された形質細胞の大部分は形成後数日以内に死滅するが、ごく一部が長期に生存し、抗体を産生し続ける。これらの長寿命形質細胞は、その発生部位とは異なる組織(主に骨髄)に観察される。血中抗体の半減期が数日から数週間であることを考えると、長寿命の形質細胞をいかに効率よく誘導できるかがワクチンの成否を握る。

既存の研究では、骨髄に存在する形質細胞の数を測定し、それらを長寿命形質細胞の数と見なしていた。しかし、免疫応答は数ヶ月続くため、その骨髄形質細胞が解析直前に形成された短寿命形質細胞か、または長寿命形質細胞かを判別することは困難である。この問題を解決するために、我々は新規の形質細胞系統追跡マウスを作製した。このマウスを用いて、形質細胞の生存を1年に渡って追跡した。その結果、骨髄に移動直後の形質細胞は  $B220^{hi} MHC-II^{hi}$  の表現型を示し、大部分は死滅してしまうのに対して、その一部は  $B220^{lo} MHC-II^{lo}$  の表現型に変化し、長期に生存することを発見した。さらに、この  $B220^{lo} MHC-II^{lo}$  形質細胞は生存ニッチである骨髄内で静止して生存していることも明らかになった。以上の結果から、骨髄において形質細胞の成熟機構が存在することが明らかとなった。

形質細胞の長寿命性が獲得される機構は次の二つが考えられる。一つは新たに形成された形質細胞の一部がランダムに長寿命を獲得するというモデル (stochastic model) で、もう一つは形質細胞の発生時に既に長寿になる集団が決定しているというモデル (imprinting model) である。我々は新規に形成された形質細胞のうち、Integrin  $\beta7^{hi} CD11b^{hi}$  形質細胞が選択的に二次リンパ組織を出て骨髄に移動するのに対して、Integrin  $\beta7^{lo} CD11b^{lo}$  形質細胞は骨髄に移動しないことを発見した。メカニズムとしては、Integrin  $\beta7^{hi} CD11b^{hi}$  形質細胞は転写因子である KLF2 を高発現し、KLF2 は S1PR1 や CD11b を介して形質細胞の二次リンパ組織からの移動に寄与している。以上のことから、形質細胞の長寿命性は二次リンパ組織で既に決定していることが示唆される。







## ファージ由来溶菌酵素エンドライシンによる新規疾患制御法の開発

藤本 康介 (ふじもと こうすけ)

大阪公立大学大学院医学研究科

ゲノム免疫学/メタゲノム解析研究センター 准教授 (研究教授)

### 講演要旨

次世代シーケンサーによるゲノム解析技術の向上により、ヒトゲノムだけでなく、さまざまな疾患で腸内細菌叢の構成異常が認められることが明らかとなった。さらに、疾患の発症や増悪に直接関わる腸内共生病原菌も同定され、その特異的な制御が強く望まれている。しかし、抗菌薬は有益菌をも殺傷する場合があります、腸内共生病原菌の制御に用いることは適切ではない。

腸管内には常在ウイルス叢が形成されているが、その大部分はヒトを宿主とするウイルスではなく、腸内細菌を宿主とするバクテリオファージ (ファージ) で構成されている。ファージは宿主細菌に対する特異性が非常に高いことから、ファージを用いた治療法 (ファージ療法) が腸内共生病原菌の制御に利用できないかと考えた。しかし、腸管内は嫌気性で特殊な環境であることから、宿主となる腸内細菌が培養できなければ、その腸内細菌に感染するファージの単離は難しい。さらに、腸内ファージのゲノム解析手法が世界的に確立されていなかったことから、これまで腸内ファージの全貌は明らかではなかった。

本講演では、腸内ファージのゲノム解析手法などを紹介しながら、次世代治療としての腸内共生病原菌に対する将来的なファージ療法の可能性について議論する。

### 参考文献

1. Fujimoto, K.: Hayashi, T.: Yamamoto, M.: Sato, N.: Shimohigoshi, M.: Miyaoka, D.: Yokota, C.: Watanabe, M.: Hisaki, Y.: Kamei, Y.: Yokoyama, Y.: Yabuno, T.: Hirose, A.: Nakamae, M.: Nakamae, H.: Uematsu, M.: Sato, S.: Yamaguchi, K.: Furukawa, Y.: Akeda, Y.: Hino, M.: Imoto, S.: Uematsu, S. An enterococcal phage-derived enzyme suppresses graft-versus-host disease. *Nature*. 2024, 632, 174-181.
2. Fujimoto, K.: Kimura, Y.: Allegretti, JR.: Yamamoto, M.: Zhang, YZ.: Katayama, K.: Tremmel, G.: Kawaguchi, Y.: Shimohigoshi, M.: Hayashi, T.: Uematsu, M.: Yamaguchi, K.: Furukawa, Y.: Akiyama, Y.: Yamaguchi, R.: Crowe, SE.: Ernst, PB.: Miyano, S.: Kiyono, H.: Imoto, S.: Uematsu, S. Functional Restoration of Bacteriomes and Viromes by Fecal Microbiota Transplantation. *Gastroenterology*. 2021, 160, 2089-2102.e12.
3. Fujimoto, K.: Kimura, Y.: Shimohigoshi, M.: Satoh, T.: Sato, S.: Tremmel, G.: Uematsu, M.: Kawaguchi, Y.: Usui, Y.: Nakano, Y.: Hayashi, T.: Kashima, K.: Yuki, Y.: Yamaguchi, K.: Furukawa, Y.: Kakuta, M.: Akiyama, Y.: Yamaguchi, R.: Crowe, SE.: Ernst, PB.: Miyano, S.: Kiyono, H.: Imoto, S.: Uematsu, S. Metagenome Data on Intestinal Phage-Bacteria Associations Aids the Development of Phage Therapy against Pathobionts. *Cell Host Microbe*. 2020, 28, 380-389.e9

講師略歴：

学歴・職歴

2023 年度 - 現在：大阪公立大学大学院医学研究科，研究教授

2022 年度 - 現在：東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム解析センター，特任准教授（兼任）

2022 年度 - 現在：大阪公立大学大学院医学研究科，准教授

2020 年度 - 2022 年度：東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム解析センター，特任助教（兼任）

2018 年度 - 2021 年度：大阪市立大学大学院医学研究科，助教

2017 年度 - 2019 年度：東京大学医科学研究所附属国際粘膜ワクチン開発研究センター，特任助教（兼任）

2017 年度 - 2018 年度：千葉大学大学院医学研究院，助教

2013 年度 - 2016 年度：大阪大学医学部附属病院，医員（免疫アレルギー内科）

2013 年度 - 2016 年度：大阪大学大学院医学系研究科，博士課程

2014 年度：日本学術振興会特別研究員(DC1)

2014 年度 - 2016 年度：日本免疫学会「きぼう」プロジェクト免疫学博士課程学生支援

2012 年度：公益財団法人日本生命済生会附属日生病院総合内科，専攻医

2010 年度 - 2011 年度：大阪警察病院，初期臨床研修医

2004 年度 - 2009 年度：大阪大学医学部医学科

学位：博士（医学）大阪大学

受賞・その他

2024 年 大阪市医学会鈴木衣子賞

2023 年 日本内科学会奨励賞

2022 年 日本免疫学会研究奨励賞

2022 年 腸内細菌学会研究奨励賞

2022 年 大阪市立大学医学部長賞（令和 3 年度）

2021 年 南部陽一郎記念若手奨励賞

2021 年 日本炎症・再生医学会奨励賞

2021 年 日本ファージセラピー研究会最優秀演題賞

2021 年 大阪市立大学教員活動表彰

2021 年 大阪市立大学医学部長賞（令和 2 年度）

2020 年 大阪市立大学医学部長賞（令和元年度）

2019 年 日本臨床免疫学会学会賞（研究奨励賞）

2019 年 日本消化器免疫学会奨励賞

2016 年 日本骨免疫学会 Young Investigator's Award

2015 年 日本免疫学会学術集会 Best Presentation Award


2010 年 大阪大学医学部山村賞





A series of horizontal dashed lines spanning the width of the page, providing a template for writing.





公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団  
〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2  
千里ライフサイエンスセンタービル20階  
TEL:06-6873-2006 FAX:06-6873-2002  
E-mail: [smp-2022@senri-life.or.jp](mailto:smp-2022@senri-life.or.jp)  
URL: <https://www.senri-life.or.jp/>