



第2回 千里 LF 産学学術交流会

発表資料集

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 13:30~16:05 @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14
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16
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18

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20

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22

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

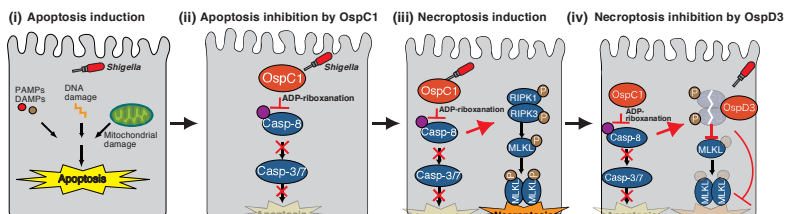
Shigella prevents host cell death by delivering T3SS effector proteins

Summary

In response to bacterial infection, epithelial cells undergo cell death, such as apoptosis, necrosis, pyroptosis, and necroptosis, to terminate bacterial infection as host defense systems. The sacrifice of infected cells plays an important role in clearance of damaged cells, elimination of pathogens, and presentation of bacteria-derived antigens to the adaptive immune system.

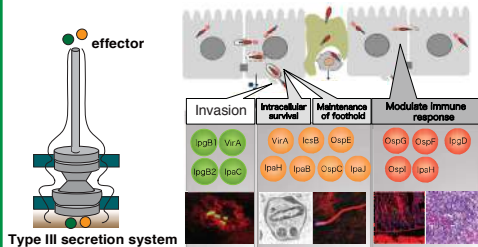
However, *Shigella* seems to prevent epithelial cell death by delivering a subset of virulence proteins (effectors) via the type III secretion system, because it prefers these cells as replicative niche, spread to neighboring cells, and evasion of immune cells. As a result, *Shigella* is able to efficiently colonize the intestinal epithelium.

In this study, we have identified *Shigella* OspD3 and OspC1 effector prevent host epithelial cell death during *Shigella* infection. Characterization of the cell death type has shown that Δ ospD3 mutant induced necroptotic cell death, whereas Δ ospC1 mutant induced apoptotic cell death. To prevent caspase-8-mediated apoptosis, *Shigella* delivers OspC1 and inhibits caspase-8 activation via its ADP-ribosylation activity but also inducing necroptosis. To further counteract necroptosis, *Shigella* delivers OspD3 effector, which has protease-like activity, and cleaves RHIM domain of RIPK1 and RIPK3, both of which are essential factor of necroptosis induction, thereby inhibiting necroptosis.



Introduction

A model for *Shigella* infection of the intestinal epithelium



Type of host cell death induced by bacterial infection

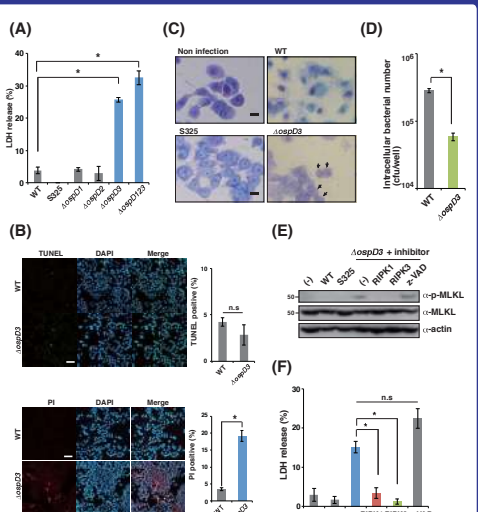
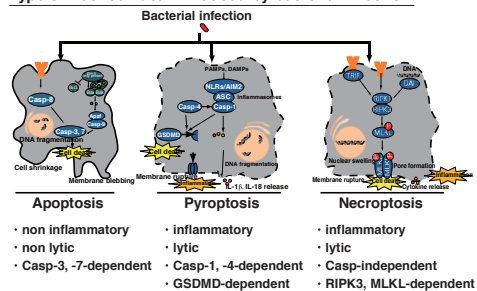


Figure 1. *Shigella* OspD3 effector inhibits necroptotic cell death.

(A) (E) HT29 cells were infected with *Shigella* WT, S325 (T3SS deficient mutant) or series of *ospD* gene deletion mutant and incubated for 8 h. Cellular supernatants were subjected to cytotoxicity assay or immunoblotting. (B) HT29 cells were infected with *Shigella* WT or Δ ospD3 mutant. Infected cells were subjected to TUNEL and PI staining. Positive cells were quantified and shown in right graph. (C) HT29 cells were infected with *Shigella* WT or Δ ospD3 mutant. Infected cells were subjected to Giemsa staining. Arrows indicate cells whose cytoplasm disappeared. (D) HT29 cells were infected with *Shigella* WT or Δ ospD3, and incubated for 12 h. After incubation, intracellular bacteria were quantified using a gentamicin protection assay.

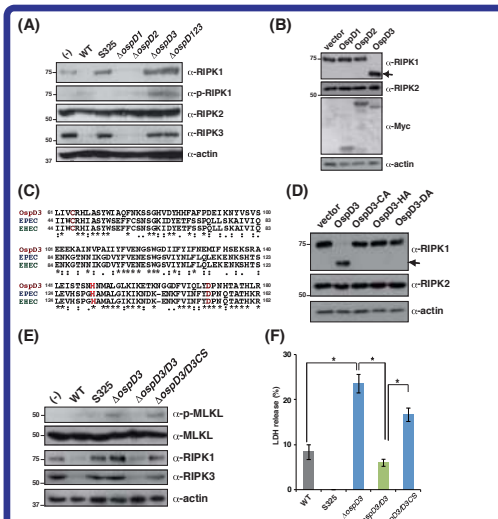


Figure 2. OspD3 inhibits necroptosis by degradation of RIPK1 and RIPK3.

(A) HT29 cells were infected with indicated *Shigella* strains, and cell lysates were subjected to immunoblotting. (B) 293T cells were transfected with Myc-tagged *ospD3* expressing plasmids. After 24 h, cells were harvested and subjected to immunoblotting. (C) A multiple sequence alignment of OspD3 family. The conserved amino acids are indicated by asterisks. A typical protease catalytic sites are boxed in red. (D) 293T cells were transfected with series of *ospD3* point mutants expressing plasmids. After 24 h, cells were harvested and subjected to immunoblotting. (E) HT29 cells were infected with *Shigella* WT, S325, Δ ospD3, Δ ospD3/ Δ ospC1 (OspD3 WT) or Δ ospD3/ Δ ospC1 (protease deficient) complement strains, and cell lysates and cellular supernatants were subjected to immunoblotting (E) or cytotoxicity assay (F) respectively.

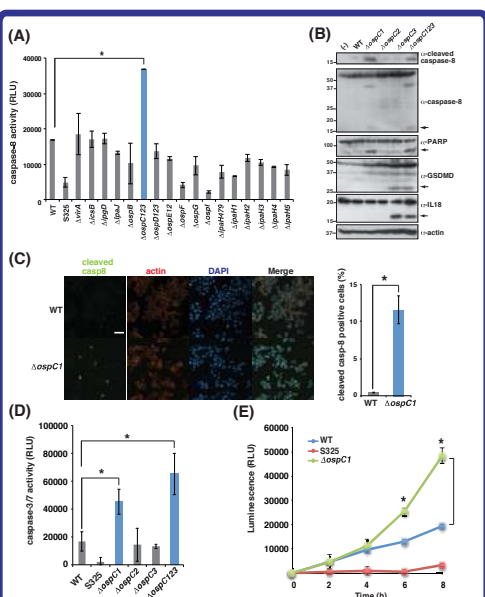


Figure 3. *Shigella* OspC1 inhibits caspase-8 dependent apoptosis.

(A) HT29 cells were infected with the indicated *Shigella* strains and incubated for 8 h. Cells were harvested and subjected to measurement of caspase-8 activation. (B) HT29 cells were infected with indicated *Shigella* strains, and cell lysates were subjected to immunoblotting. (C) HT29 cells were infected with indicated *Shigella* strains and incubated for 8 h. Infected cells were then fixed and stained with cleaved caspase-8 (green), rhodamine-phenalolind (red), and DAPI (blue). Percentages of positive cells are shown in the graph at right. Scale bar: 100 μ m. (D) HT29 cells were infected with the indicated *Shigella* strains and incubated for 8 h. Cells were harvested and subjected to measurement of caspase-8 activation (D) or Annexin V activity assay to detect apoptosis (E).

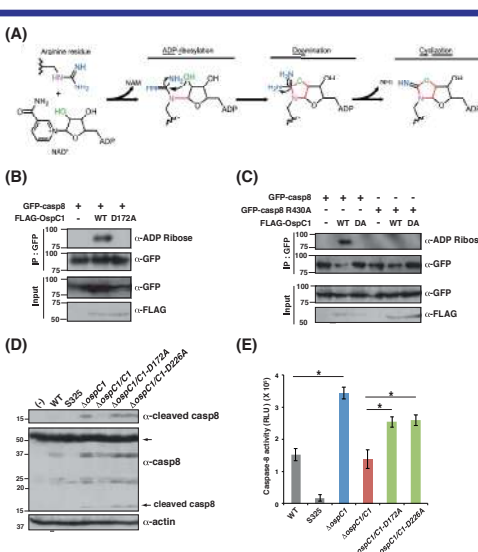


Figure 4. OspC1 inhibits caspase-8 via its ADP-ribosylation activity.

(A) Scheme of arginine ADP-ribosylation. (B) (C) 293T cells were transfected with indicated plasmids. After 24 h, cells were harvested and subjected to immunoprecipitation and immunoblotting. (D) (E) HT29 cells were infected with the indicated *Shigella* strains and incubated for 8 h. Cells were harvested and subjected to immunoblotting (D) or measurement of caspase-8 activation (E).

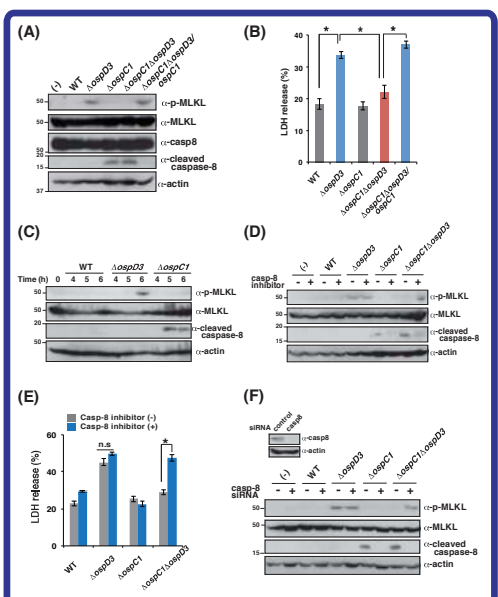
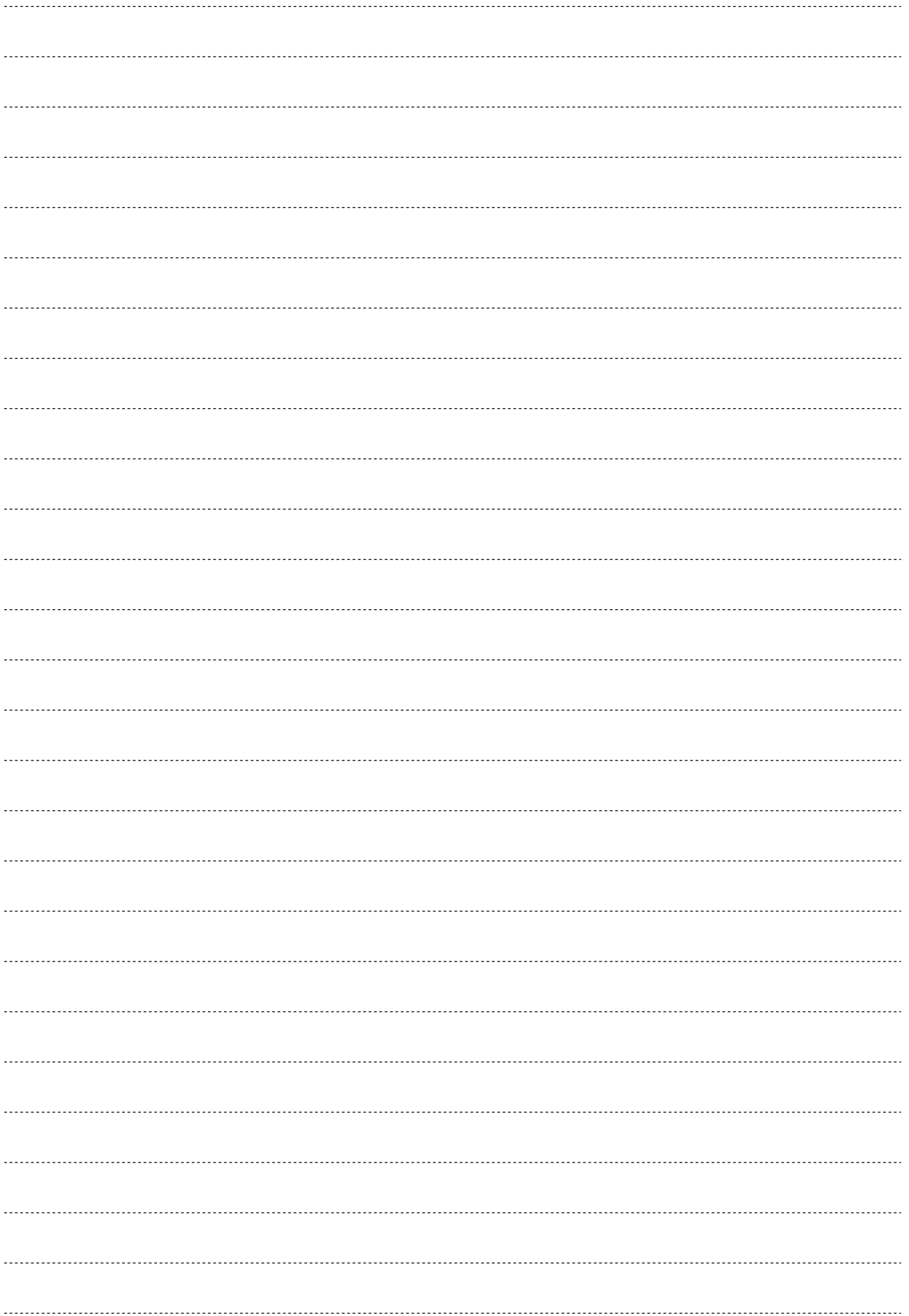


Figure 5. OspC1-mediated caspase-8 inhibition triggers necroptosis.

(A) (B) HT29 cells were infected with indicated *Shigella* strains and incubated for 8 h. Cell lysates and aliquots of cellular supernatants were subjected to immunoblotting (A) and cytotoxicity assay (B), respectively. (C) HT29 cells were infected with *Shigella* WT, Δ ospD3, or Δ ospC1. Cell lysates obtained at the indicated time points were subjected to immunoblotting. (D) (E) HT29 cells treated with DMSO or caspase-8 inhibitor were infected with indicated *Shigella* strains and incubated for 8 h. Cell lysates and aliquots of cellular supernatants were subjected to immunoblotting (D) and cytotoxicity assay (E), respectively. (F) HT29 cells treated with the control or caspase-8 siRNAs were infected with the indicated *Shigella* strains and incubated for 8 h. Cell lysates were subjected to immunoblotting. The knockdown efficiency of the indicated siRNAs was assessed by immunoblotting.



生物発光を利用したバイオイメージング技術の開発

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

E-mail; s.iwano0326@gmail.com, satoshi_iwano@med.miyazaki-u.ac.jp

蛍光と生物発光の違い

蛍光

蛍光を出すためには強い光が必要 (励起光)

二光子蛍光顕微鏡
動物に針(光ファイバーなど)を突き刺して蛍光観察する方法

光源

蛍光内視鏡
動物に針(光ファイバーなど)を突き刺して、近づける事で蛍光観察する方法

侵襲的、断続的、局所的

生物発光

生物発光は化学反応で発光する(酵素反応)

O=Cc1nc2c(nc1)nc2 + O=Cc1nc2c(nc1)nc2 + O2 + ATP, Mg2+ → O=Cc1nc2c(nc1)nc2 + O=Cc1nc2c(nc1)nc2 + CO2 + H2O

$\lambda_{max} = 565 \text{ nm}$

ホタルルシフェリン D-luciferin
ホタルルシフェラーゼ (Fluc)

実験のイメージ

マウスに移植
ホタルルシフェリンを投与

発光イメージング画像

非侵襲的、経時的、連続的な観察が可能

高感度in vivo生物発光イメージング技術AkaBLI ~ 基質と酵素の共進化によって開発 ~

人工基質 市販済 **人工基質AkaLumine**

AkaLumine-HCl

人工酵素 **Akaluc**
(遺伝子発現)
要ライセンシング (非営利)
理研BRC, Addgene

$\lambda_{max} = 650 \text{ nm}$

1. 生体透過性の高い近赤外発光

2. 基質の細胞膜透過性

D-luciferin AkaLumine

暗い! 明るい!

従来技術と比較

肺のイメージング

脳深部のイメージング

小型霊長類の非侵襲・自由行動下の脳深部イメージングを実現

人工酵素Akaluc

AkaLumine Fluc AkaLuc

暗い! 明るい!

超高感度なBioLuminescence Imaging (BLI) system
AkaLumine × Akaluc = AkaBLI

AkaBLIに基づくリソース・技術の紹介

Cre依存的Venus-Akaluc発現マウス

Creドライバーマウスとの交配で、臓器・細胞種特異的にAkalucを発現可能。 理研BRCから配布 (RBRC10856)

Emx1 Cre mice x Floxed Venus-Akaluc mice
Akaluc expression site: Cortex, limb

Nakashiba T, Ogoh K, [Iwano S](#), et al, *Lab Animal*, 52(10), 247-257 (2023)

コロナウイルス感染動態の可視化

SARS-CoV-2 B.1.1-AkalucCO

Codon-optimized Akaluc (AkalucCO)

北海道大学 福原 崇介先生、田村 友和先生との共同研究
Tamura T et al, *iScience*, 2024

コドン最適化Akalucをハムスターに感染させて、その感染の様子を非侵襲的に観察

Syrian hamster

Day post infection: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10

プロテアーゼプローブ 未発表

対応するプロテアーゼの共存下で発光シグナルが増大するAkaluc変型の分子プローブ

Hek293T細胞にプローブ(+対応するプロテアーゼ)を一過的に発現させて発光値を計測し評価。

新型コロナウイルス 3CLプローブ

シ型肝炎ウイルス NS3NS4Aプローブ

対するプロテアーゼの増強による発光強度の変化率(単なるAkalucを1とした場合)

特異性の検証

プロテアーゼ阻害剤添加で発光強度が低下。別種のプロテアーゼでは発光強度が回復しない。

新規近赤外発光基質AkaSuke (近日市販予定)

最も一般的なFluc(luc2)で強い近赤外発光を示す
高水溶性、肝臓での非特異的発光を大幅に低減

日本女子大学 齋藤亮平博士
自治医科大学 口丸高弘博士との共同研究

発光スペクトル Fluc(luc2)

D-luciferin AkaLumine AkaSuke

発光強度 $\times 10^6$

Wavelength [nm]

肺転移モデル Fluc(luc2)

D-luciferin AkaSuke

Photon flux [photons/s] $\times 10^9$

$\times 8$

AkaSukeと特異的に反応するDkumLuc1 (RDB14360) 営利、非営利問わず利用可

論文投稿中

肺転移モデル
AkaBLIと同等の検出感度

DkumLuc1/AkaSukeとAkaBLIは直交する
投与基質によって、細胞を染め分けが可能に?!

DkumLuc1 Akaluc

AkaSuke AkaLumine AkaSuke AkaLumine

Photon flux [photons/s] $\times 10^9$

新規青色生物発光システム 未発表 特許出願準備中

ホタル発光系では世界初の実用的な青色発光

Substrate X $\xrightarrow{O_2, ATP, Mg^{2+}}$ Oxy-Substrate X

$\lambda_{max} = 450 \text{ nm}$

Luc X

現状、発光のピーク強度はPromegaのNlucの10%程度。LucXの最適化で同等程度を目指しているところ。

発光スペクトル

青色 AkaBLI

発光強度 [count/30 s]

Wavelength [nm]

AkaBLIとの直交性
培養細胞での評価

Substrate X $\lambda_{max} = 450 \text{ nm}$

AkaLumine $\lambda_{max} = 650 \text{ nm}$

基質の細胞への影響
培養による細胞の増殖抑制を評価

Substrate Xは培地中での安定性が高い
発光の持続時間が長い
細胞への増殖抑制は無い

長期間の安定的な発光観察に強み。

AkaSuke/DkumLuc1とAkaBLIによるDual BLI

免疫細胞と腫瘍細胞の移植後の個体内動態の追跡

実験のスキーム

DkumLuc1を発現する腫瘍細胞

T細胞にAkalucを発現するマウス

皮下移植

AkaLumine-HCl投与でT細胞が光る

AkaSuke投与で腫瘍細胞が光る

Luc-Cre x Floxed Venus-Akaluc

AkaSuke投与後、発光画像を取得後、6時間後にAkaLumine-HClを投与し発光画像を取得

経日的な発光イメージング (同一個体)

移植部位のT細胞・腫瘍細胞の経日変化

腫瘍移植部位(左右)の発光量=対応する細胞の数を定量化

Day 0 2 6 8

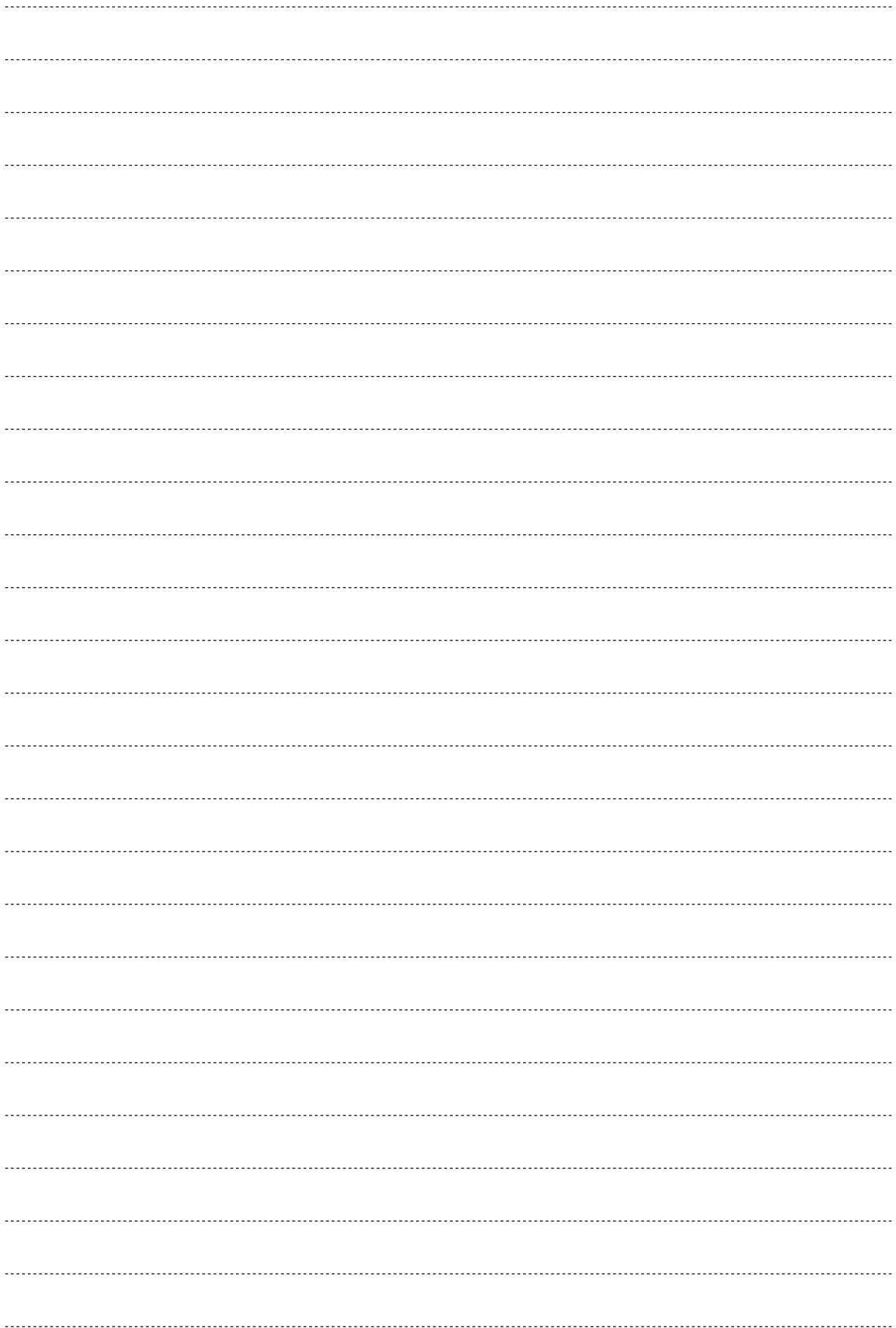
T細胞

腫瘍細胞

発光強度 [count/30 s]

発光強度 [count/10 s]

Time after xenotransplantation (days)



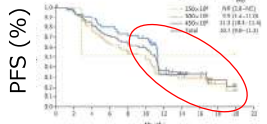
難治がんに対するCAR-T細胞療法の研究開発

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
 籠谷 勇紀

がんに対するCAR-T細胞療法の課題

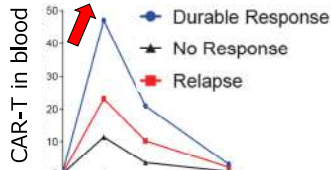
① 持続的な治療効果

ide-cel for multiple myeloma



(Munshi et al. NEJM 2022)

高い再発率



(Locke et al. Blood Adv 2021)

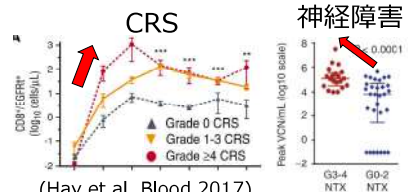
T細胞の増殖・長期生存
 ∞ 治療効果

② T細胞活性化に伴う重篤な副作用

CD19 CAR-T cell

	≥Grade 3
CRS	46 %
Neurotoxicity	13 %

(Maude et al. NEJM 2018)

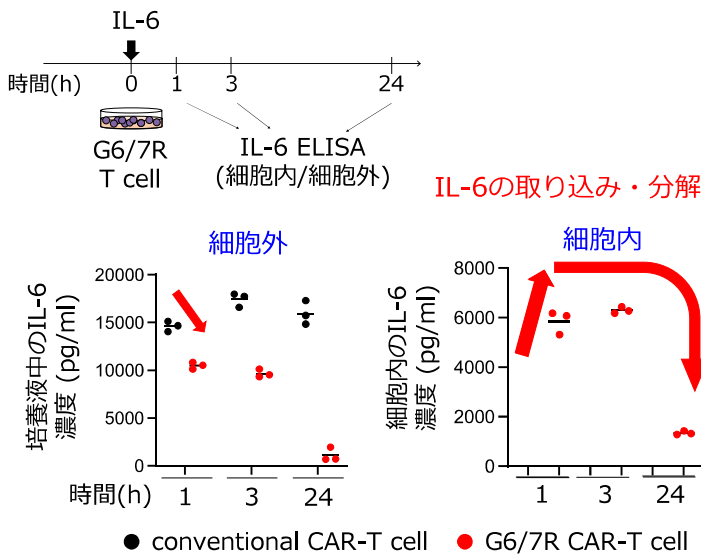
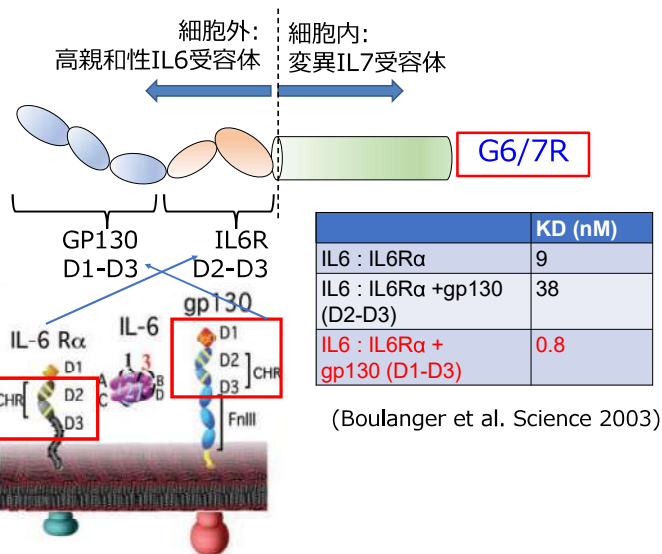


(Hay et al. Blood 2017)

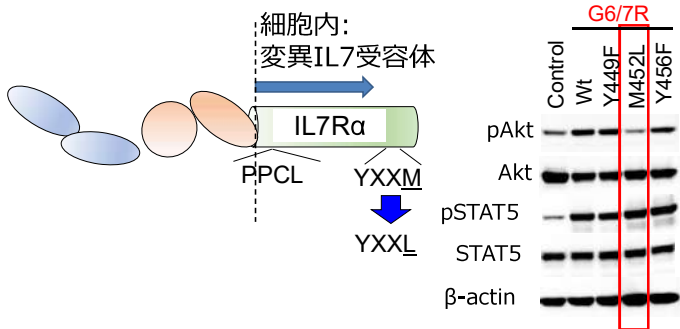
(Santomasso et al. Cancer Discov 2018)

T細胞増殖 ∞ 発症リスク
 → T細胞機能強化と副作用低減を両立させる技術が必要

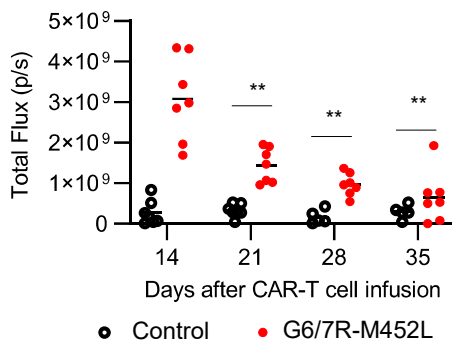
炎症性サイトカインIL-6をT細胞の長期生存シグナルに変換するサイトカイン受容体開発



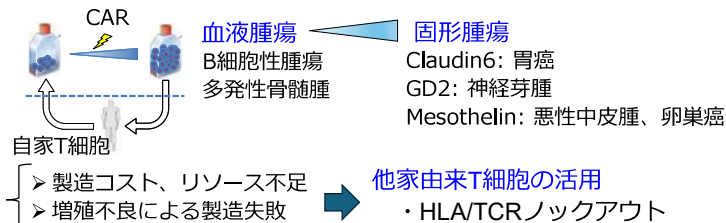
選択的なJAK-STAT経路活性化 → 長期生存能の獲得



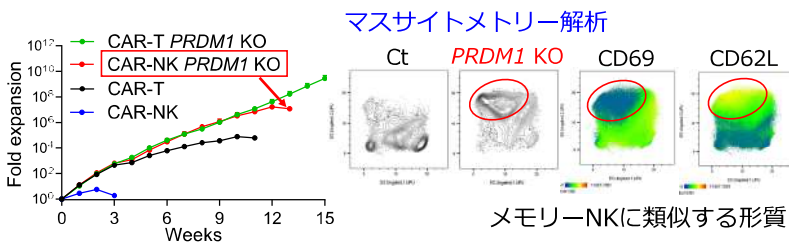
腫瘍モデル：生体内で長期生存



CAR-T細胞/NK細胞療法の開発状況



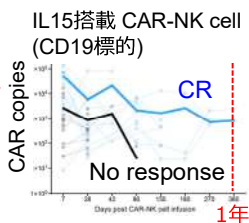
PRDM1遺伝子ノックアウトによるメモリーNK細胞誘導



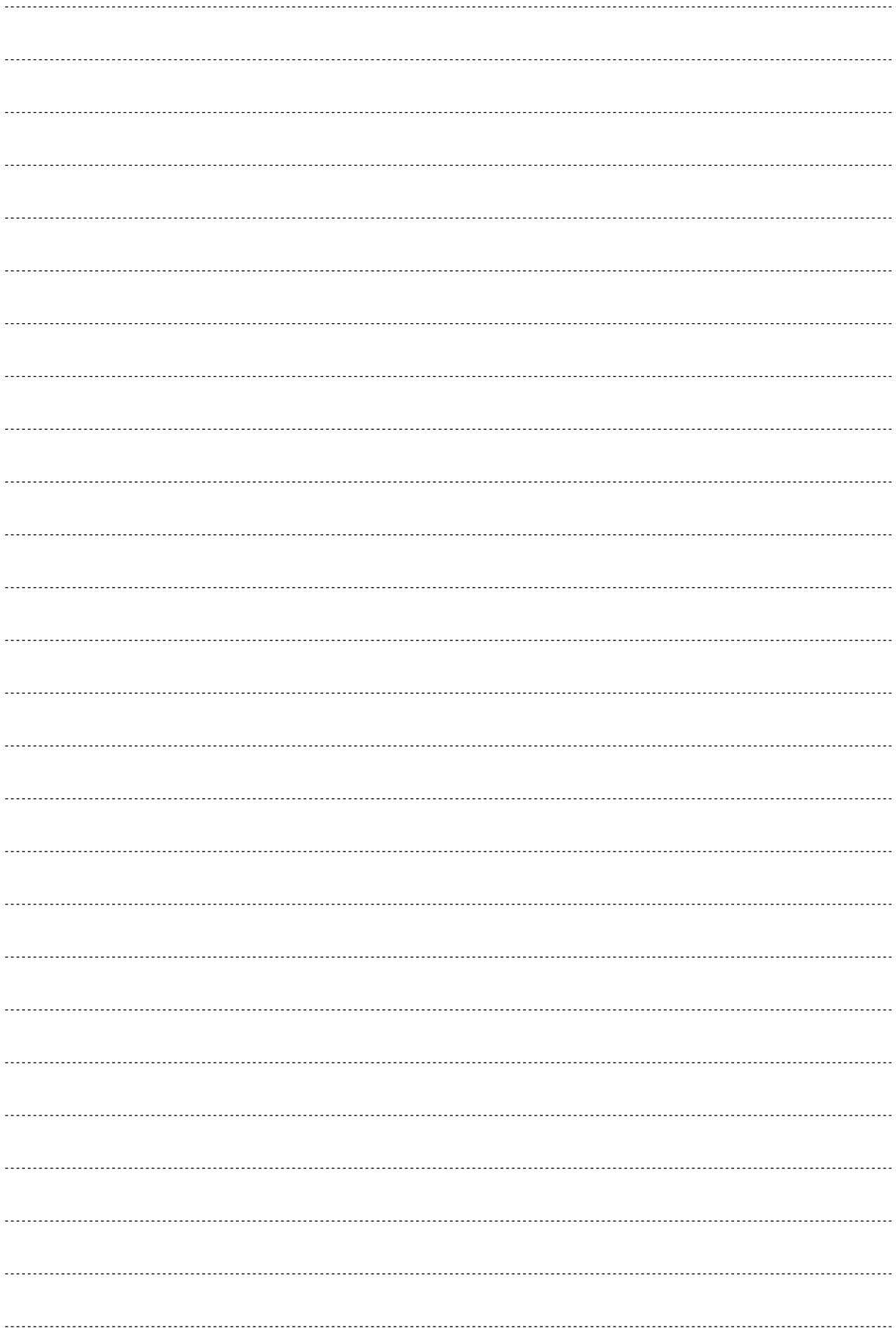
細胞傷害活性を維持しながら、抗原刺激に対する高い増殖能を獲得
 メモリーT細胞に類似した形質・遺伝子発現プロファイル

CAR-NK療法の機能強化に応用できる可能性

	CAR-T細胞	CAR-NK細胞
製造	確立されている	増殖能が低い
持続性	長期生存	短命
副作用	CRS/ICANS	リスク低い
他家細胞活用	TCR抑制が必要	GVHDは弱い



適切な遺伝子改変により持続性を高められる



Gp130 signaling in pericytes protects from pulmonary fibrosis



via regulation of immune cells function

Zhang Yingying¹, Kang Sujin^{1,2}

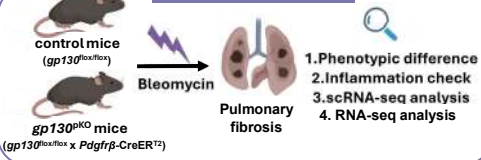


¹Laboratory of Immune Regulation, Immunology Frontier Research Center, University of Osaka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

²Department of Immune Regulation, Center for Infectious Disease Education and Research, University of Osaka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

Pulmonary fibrosis (PF), a condition characterized by inflammation and collagen deposition in the alveolar interstitium, causes dyspnea and fatal outcomes. Glycoprotein130 (gp130) signaling is an important mediator that involves in PF development. Depends on different cell types, roles of gp130 signaling on the pathogenesis of PF are waiting to be explored. Here, we found a protective role of gp130 signaling in pericytes, the vascular mural cells that work to promote angiogenesis and maintain vascular homeostasis, which inhibit development of lung fibrosis via regulating neutrophil_X and interstitial macrophage function.

Methodology



1. Deletion of gp130 in pericytes accelerated lung fibrosis

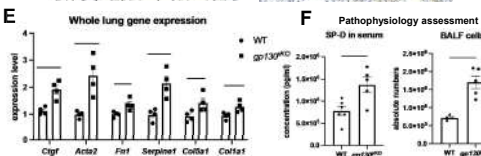
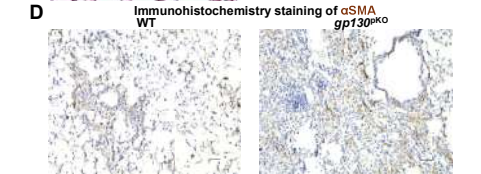
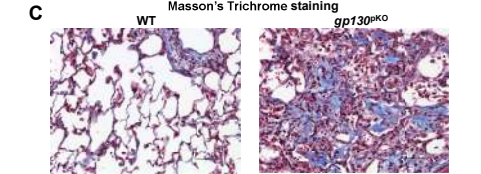
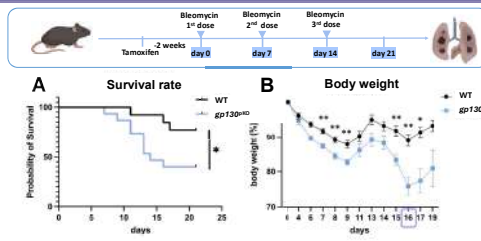


Figure 1. Deletion of gp130 in pericytes accelerated lung fibrosis (A) Survival rate test was performed in *gp130^{PKO}* mice and control mice after bleomycin injury. (B) Body weight change in two groups was shown at different time points. (C) WTC-stained images were shown using lung tissue sections of bleomycin-treated *gp130^{PKO}* mice and control mice on day 21. (D) Representative graphs of IHC staining in bleomycin-induced two groups were shown on day 16. α-Smooth muscle actin was used as the marker of myofibroblasts. (E) Expression level of fibrosis-associated genes in two groups were quantified by RT-qPCR. (F) Pathophysiology assessment was performed in *gp130^{PKO}* mice and control mice after bleomycin injury. Quantification of SP-D levels in the serum of two groups was tested by Elisa. Quantification of the absolute number of whole BALF cells in two groups was detected by flow cytometry. Data presented as mean ± SEM. **p* < 0.05, ***p* < 0.01. T-test analyses were performed.

2. Proportion of cell populations in fibrosis-induced lung tissue of gp130PKO mice

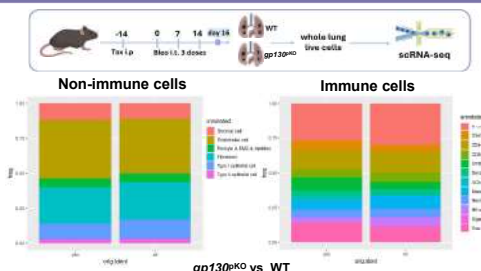
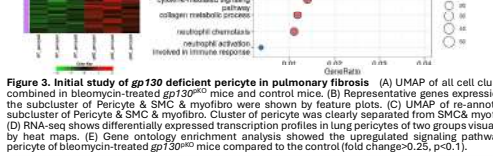
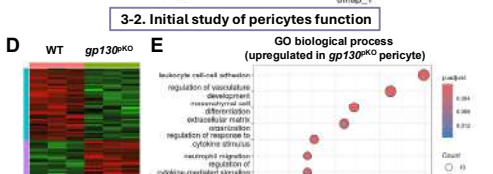
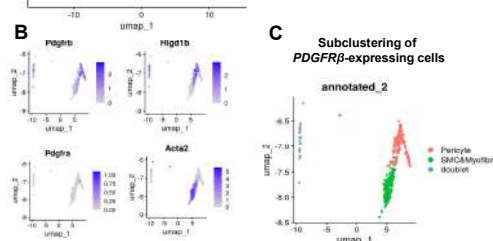
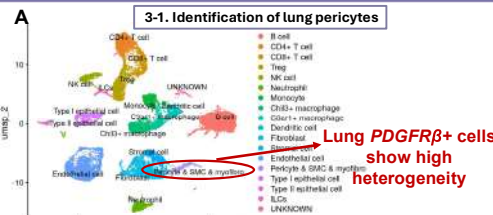


Figure 2. Proportion of cell populations in fibrosis-induced lung tissue of *gp130^{PKO}* mice. Single cell RNA-seq (scRNA-seq) was performed using bleomycin-injured whole lung cells of *gp130^{PKO}* group and control group on day 16. Cell population of each cluster was shown in stacked percentage column charts of non-immune cells or immune cells separately. Labels refer to clusters: SMC: smooth muscle cell; myofibro: myofibroblast; ILCs: innate lymphoid cell.

Figure 2. Proportion of cell populations in fibrosis-induced lung tissue of *gp130^{PKO}* mice. Single cell RNA-seq (scRNA-seq) was performed using bleomycin-injured whole lung cells of *gp130^{PKO}* group and control group on day 16. Cell population of each cluster was shown in stacked percentage column charts of non-immune cells or immune cells separately. Labels refer to clusters: SMC: smooth muscle cell; myofibro: myofibroblast; ILCs: innate lymphoid cell.

I declare no conflict-of-interest.

3. Initial study of gp130-deficient pericytes in pulmonary fibrosis



4. Neutrophil_X were highly increased in bleomycin-induced gp130PKO mice lung

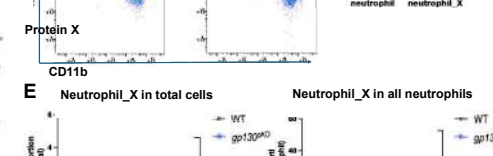
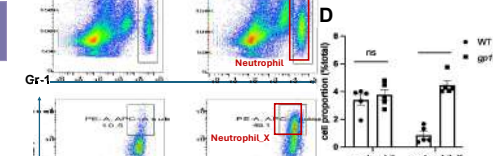
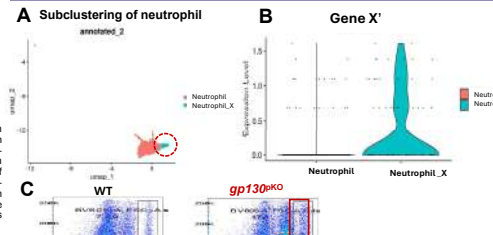
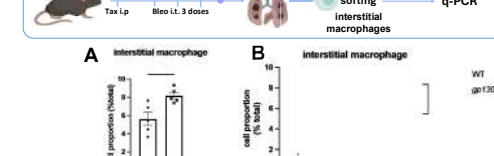
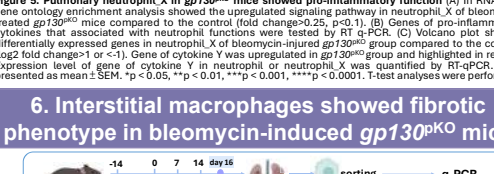
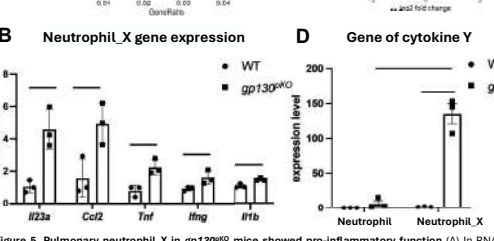
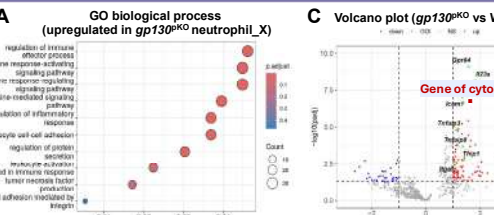


Figure 4. Neutrophil_X were highly increased in lung tissue of bleomycin-induced *gp130^{PKO}* mice (A) UMAP of subcluster of neutrophil from whole lung scRNA-seq. Cluster of neutrophil_X was clearly distinguished from neutrophil. (B) Violin plot of gene X' expression in neutrophil and neutrophil_X cluster was shown. (C) Representative flow cytometry plots of neutrophil_X in bleomycin-treated lung tissue of *gp130^{PKO}* mice and control mice on day 16. Neutrophil_X was gated as Gr-1+ CD11b+ protein X+ cells. (D) Quantification of cell proportion in total lung cells was tested in two groups. (E) Proportion of neutrophil_X in total lung cells, or in all neutrophils were tested at different time points after bleomycin injury. Data presented as mean ± SEM. **p* < 0.05, ***p* < 0.01, ****p* < 0.001, *****p* < 0.0001. T-test analyses were performed.

5. Pulmonary neutrophil_X in gp130PKO mice showed pro-inflammatory function



6. Interstitial macrophages showed fibrotic phenotype in bleomycin-induced gp130PKO mice

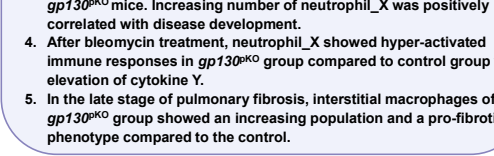
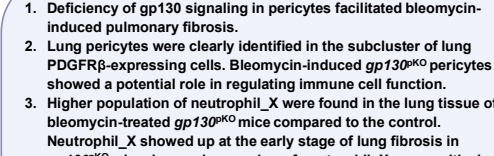
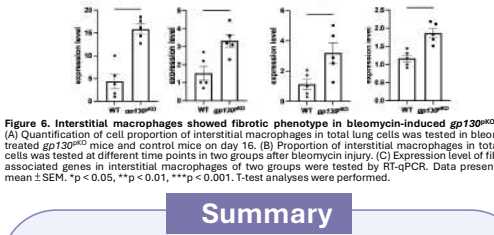


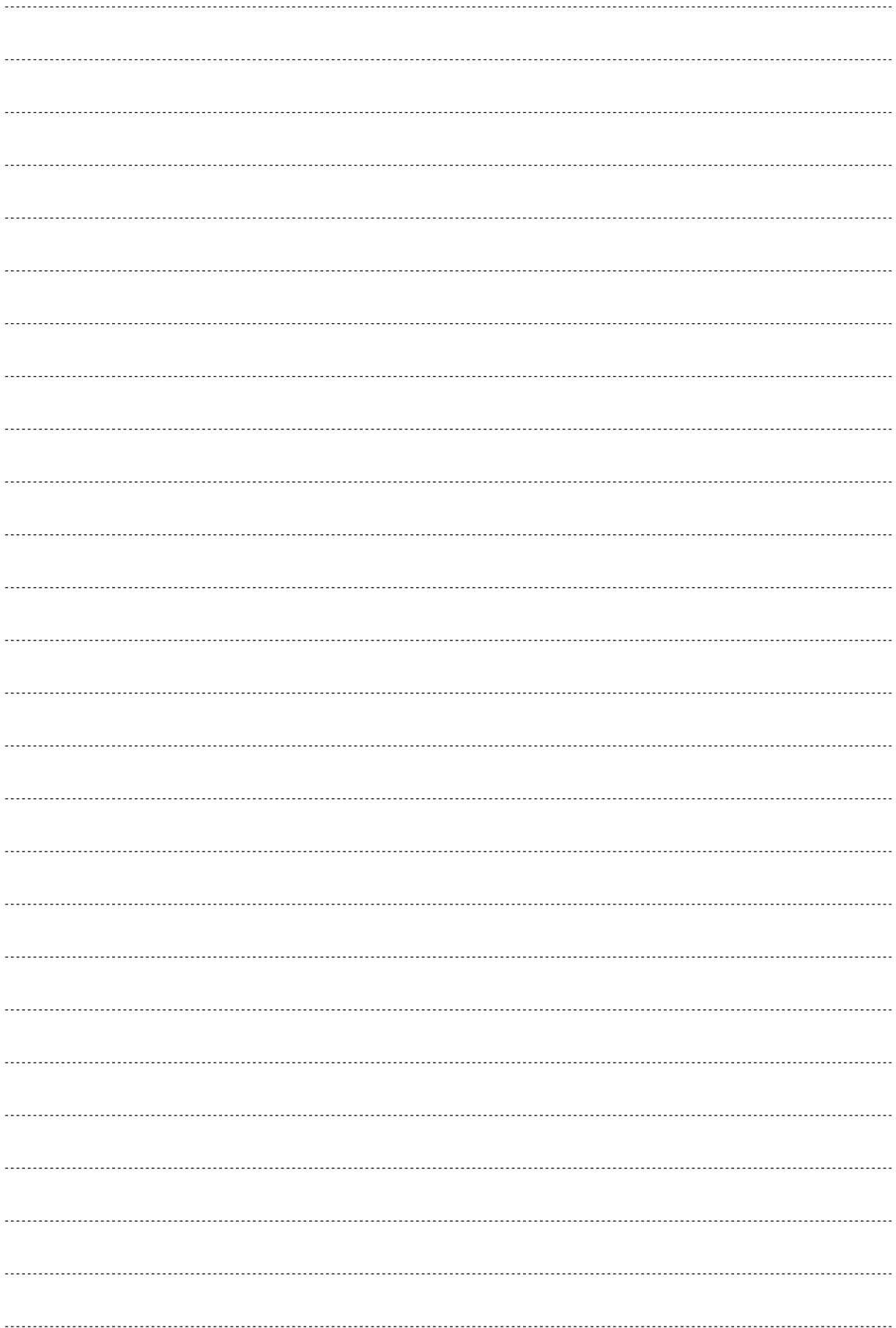
Figure 6. Interstitial macrophages showed fibrotic phenotype in bleomycin-induced *gp130^{PKO}* mice (A) UMAP of interstitial macrophage. (B) Violin plot of gene X' expression in interstitial macrophage and interstitial macrophage_X cluster was shown. (C) Representative flow cytometry plots of interstitial macrophage_X in bleomycin-treated lung tissue of *gp130^{PKO}* mice and control mice on day 16. Interstitial macrophage_X was gated as CD11b+ protein X+ cells. (D) Quantification of cell proportion in total lung cells was tested in two groups. (E) Proportion of interstitial macrophage_X in total lung cells, or in all interstitial macrophages were tested at different time points after bleomycin injury. Data presented as mean ± SEM. **p* < 0.05, ***p* < 0.01, ****p* < 0.001, *****p* < 0.0001. T-test analyses were performed.

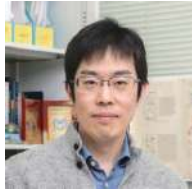
Summary

1. Deficiency of gp130 signaling in pericytes facilitated bleomycin-induced pulmonary fibrosis.
2. Lung pericytes were clearly identified in the subcluster of lung PDGFRβ-expressing cells. Bleomycin-induced *gp130^{PKO}* pericytes showed a potential role in regulating immune cell function.
3. Higher population of neutrophil_X were found in the lung tissue of bleomycin-treated *gp130^{PKO}* mice compared to the control. Neutrophil_X showed up at the early stage of lung fibrosis in *gp130^{PKO}* mice. Increasing number of neutrophil_X was positively correlated with disease development.
4. After bleomycin treatment, neutrophil_X showed hyper-activated immune responses in *gp130^{PKO}* group compared to control group via elevation of cytokine Y.
5. In the late stage of pulmonary fibrosis, interstitial macrophages of *gp130^{PKO}* group showed an increasing population and a pro-fibrotic phenotype compared to the control.

We are trying to explore:

- How does gp130 signaling affect pericyte function in pulmonary fibrosis?
- What's the major role of novel neutrophil_X in pulmonary fibrosis?
- What's the mechanism of bleomycin-induced *gp130^{PKO}* pericyte regulating neutrophil_X and interstitial macrophage function?





チームリーダー
木村 航
Wataru Kimura PhD

心筋の代謝と再生をつなぐメカニズム

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



要旨

哺乳類の成体の心臓は心筋梗塞などで障害を受けた際の再生能力を欠いている。これが虚血性心疾患が長年にわたって世界の人類の死因の第一を占める主因である。対照的に、胎児期や出生直後の新生児期の哺乳類は、ゼブラフィッシュやイモリなどのように心筋細胞増殖を介した心筋再生能を持つ。しかし哺乳類では出生後すぐに心筋細胞が増殖を停止し、同時に心筋再生能も失われる。我々は出生後の心筋細胞増殖停止のメカニズムを明らかにし、それをエンジニアリングすることで成体において心筋細胞の細胞周期再エントリ、そして心筋再生を誘導することを目指した研究を行っている。

我々はマウスを用いて、出生後に酸素に富む空気をを使った肺呼吸を開始することで心筋細胞においてミトコンドリア代謝が活性化し、それによって生じる酸化ストレスが細胞周期停止を誘導していることを見出した (Figure 1)。さらに成体マウスを長期間低酸素に暴露することで心筋細胞のミトコンドリア代謝および酸化ストレスを抑制でき、それによって心筋細胞の細胞周期再エントリと心筋再生を誘導できることを見出した (Figure 2)。

現在、ミトコンドリア代謝による心筋細胞の細胞周期停止を誘導する分子機構の探索を行っている。我々は有袋類であるオポッサムは出生後に心筋再生能を長期間維持することを見出し、マウスとオポッサムとの比較によって AMPK シグナルが哺乳類での出生後の心筋細胞の増殖停止と心筋再生能喪失を制御することを見出した。さらに同様に異種間メタボローム比較を行うことで、出生後にヌクレオチド分解経路が活性化することでキサンチンオキシダーゼ (XO) を介した酸化ストレスが生じること、アロプリノールによって XO を阻害することで心筋再生が誘導できることを見出した (Figure 3)。

出生後に心筋再生能が喪失するメカニズム

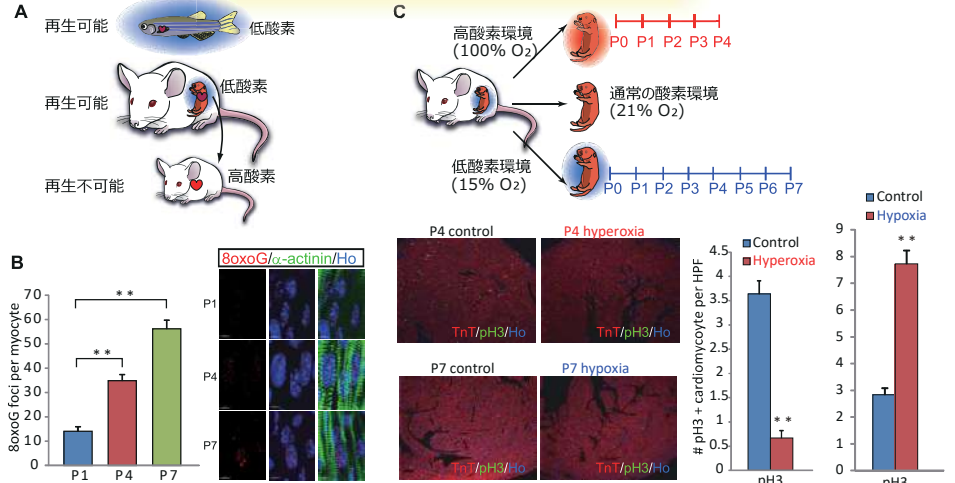


Figure 1. 出生後に心筋細胞は大気中の酸素を利用してミトコンドリア代謝を活性化し、増殖を停止する。(A) 心臓再生可能であるゼブラフィッシュやマウス胎児は低酸素環境に生息しており、心臓再生できない出生後の哺乳類は大気中の酸素を使う。(B) 酸化 DNA 損傷 (8oxoG) は出生後のマウス心筋細胞で増加する。これはミトコンドリア代謝の活性化によるものである。(C) 高酸素環境 (100% O₂) で飼育されたマウス新生児は心筋細胞増殖停止が早まり、低酸素環境 (15% O₂) で飼育された新生児は細胞周期停止が遅れる (*Cell* 157, 565-579 (2014))

低酸素暴露による心臓再生

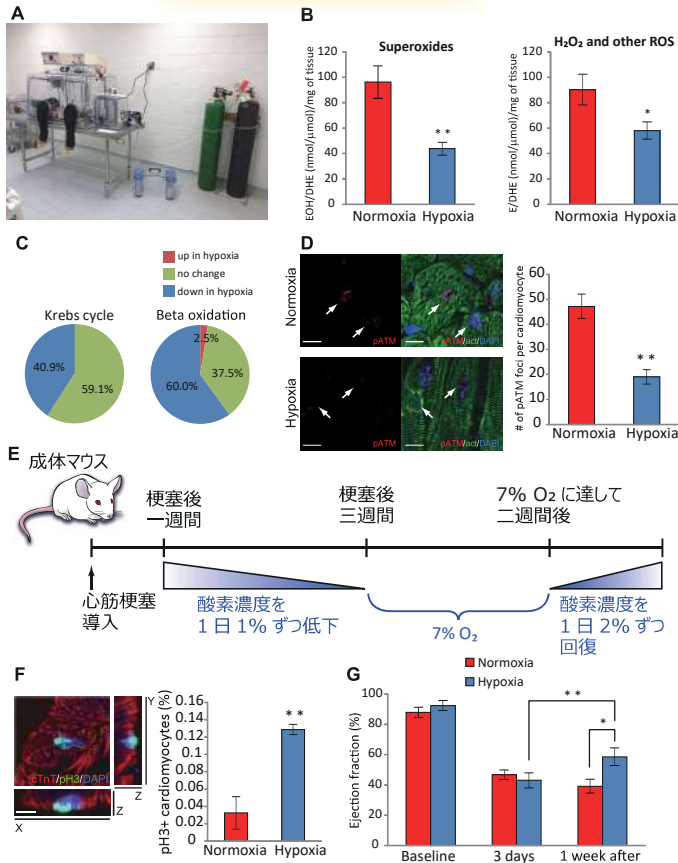


Figure 2. 長期低酸素暴露は成体マウスの心筋細胞増殖と心筋再生を誘導できる。(A) マウス低酸素暴露用チャンセセット。(B) HPLC による心臓の ROS レベル測定。(C) 質量分析によるミトコンドリア代謝 (Krebs cycle), 脂肪酸β酸化に関わる酵素の定量。低酸素暴露後の心臓でコントロールと比較し増加 (up), 変化なし (no change), 減少 (down) で評価。(D) 長期間低酸素暴露により心筋細胞の酸化ストレスが減少する。(E) 心筋梗塞後に 7% 酸素環境に長期間暴露するプロトコル。(F) 低酸素暴露により成体マウスにおいて心筋細胞増殖が誘導される。(G) 低酸素暴露により心機能が回復する (*Nature* 541, 222-227 (2017))。

哺乳類種間比較による分子機構の探索

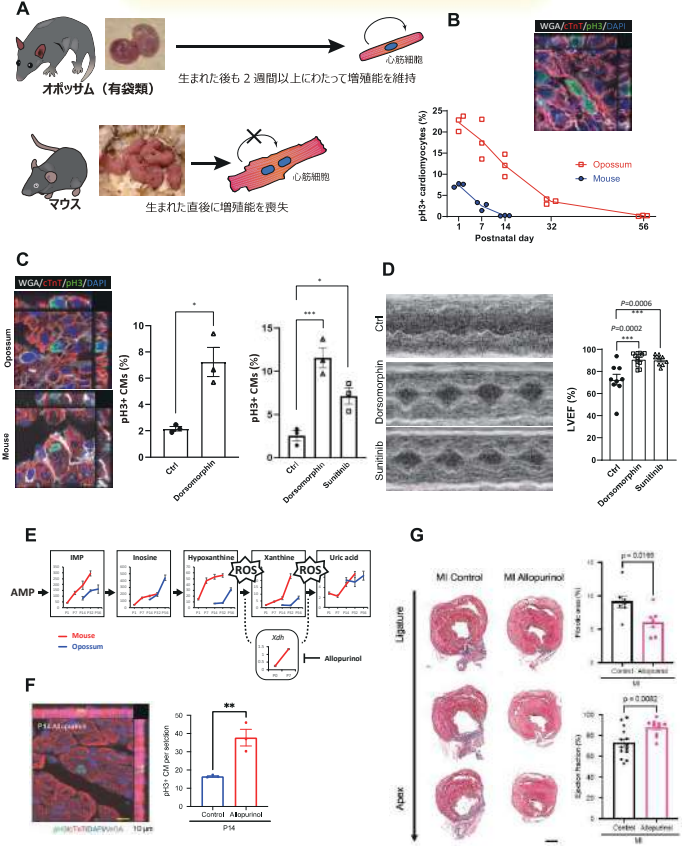
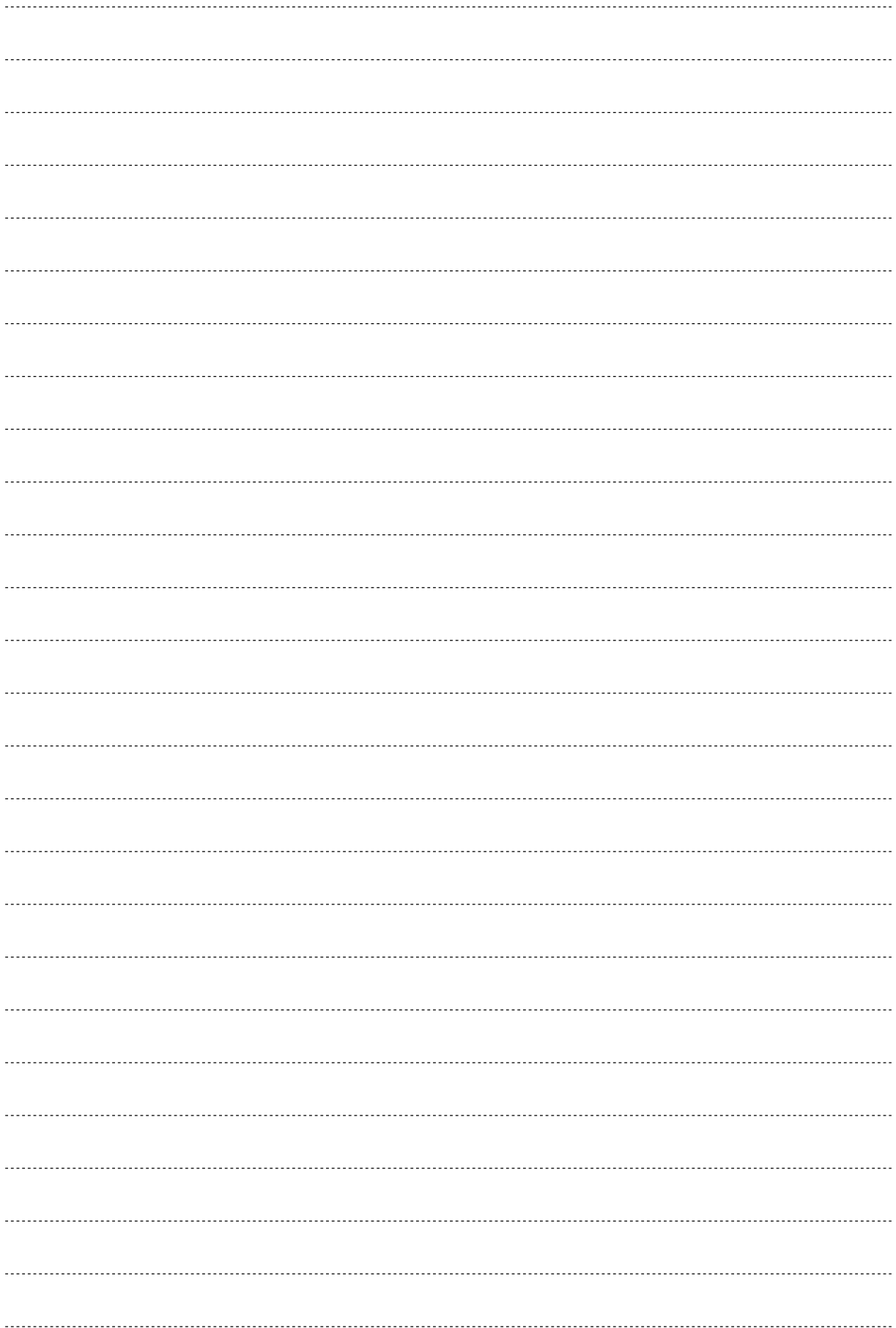


Figure 3. マウスと有袋類オポッサムとの種間比較。(A) 有袋類は出生後に他種哺乳類よりも長期心筋再生能を維持している。(B) オポッサム新生児は出生後 2 週間以上心筋細胞増殖が継続する。(C) 種間比較により同定した AMPK シグナルが新生児の心筋細胞増殖を停止させる。(D) AMPK 阻害により心筋再生が誘導される (*Circulation* 146, 125-139 (2022))。 (E) マウス・オポッサムの出生後心臓でヌクレオチド分解が活性化し、キサンチンオキシダーゼ (XO) を介して ROS が発生する。(F) アロプリノールによる XO 阻害で心筋細胞増殖が誘導される。(G) アロプリノールで心筋再生が誘導される (*Redox Biol. in press*, 特許出願 2024-112591)。





Development of an Effective Type I Photosensitizer by the Self-Assembly of Dimethoxy Quinacridine for Photodynamic Therapy

Hajime Shigemitsu

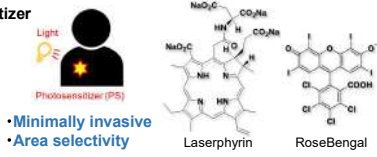
Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering, Osaka University

Introduction

Photodynamic Therapy (PDT)

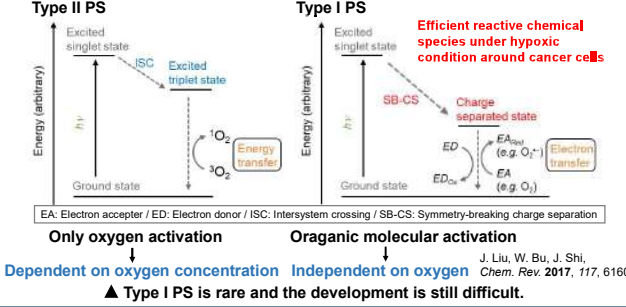
A cancer treatment using light and photosensitizer (PS)

- Administration of photosensitizer
- Photoirradiation
- ROS generation
- Lesion destruction



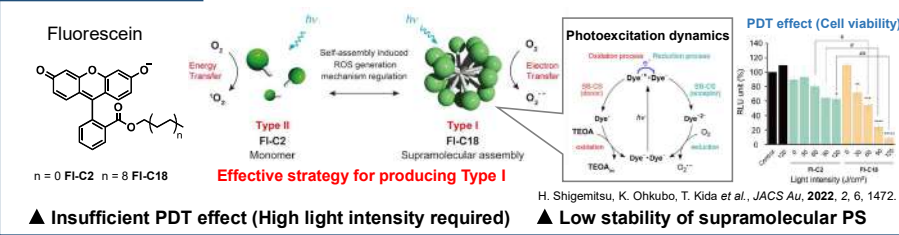
Challenges : PDT effect is suppressed in hypoxic condition around tumor cells.

Photosensitizer (PS)



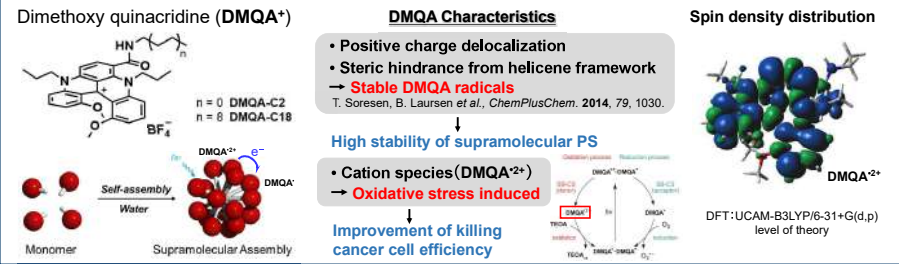
Previous work

Supramolecular Type I PS : Induced CS state by self-assembly of fluorescein



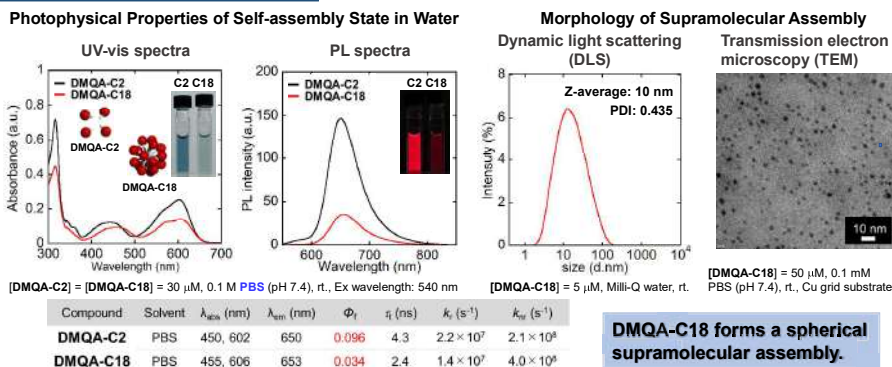
This work

Effective and stable DMQA supramolecular Type I PS for PDT

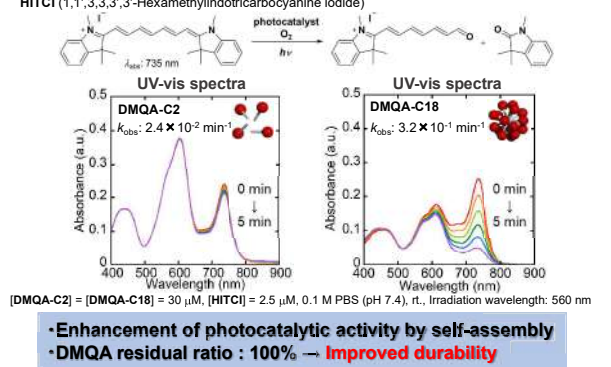


Results and Discussion

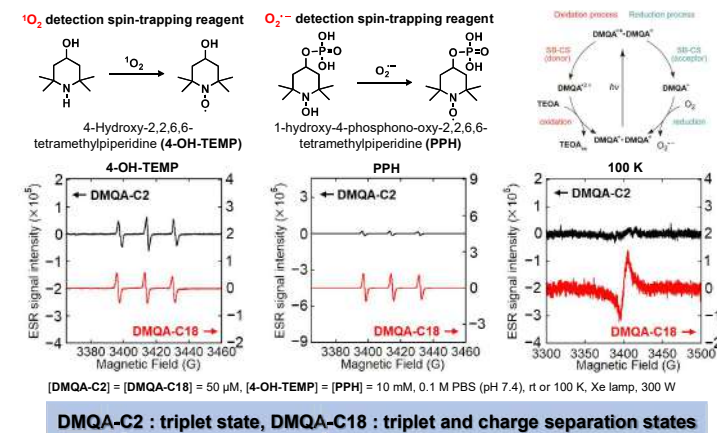
1. Self-assembly properties of the DMQA in water



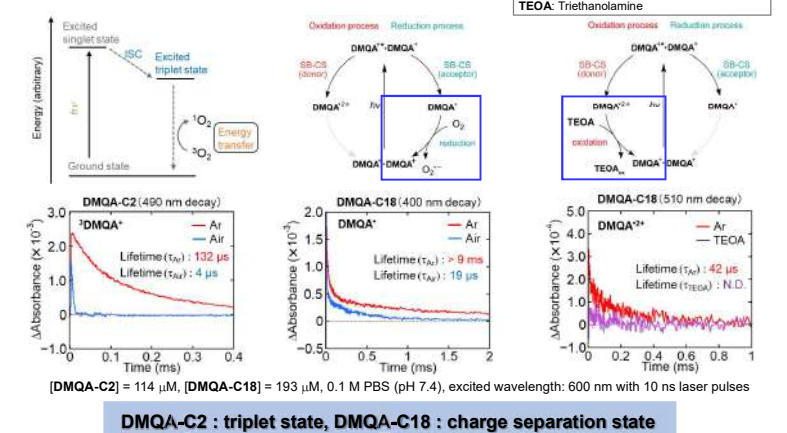
2. Photocatalytic activities of the DMQA in water



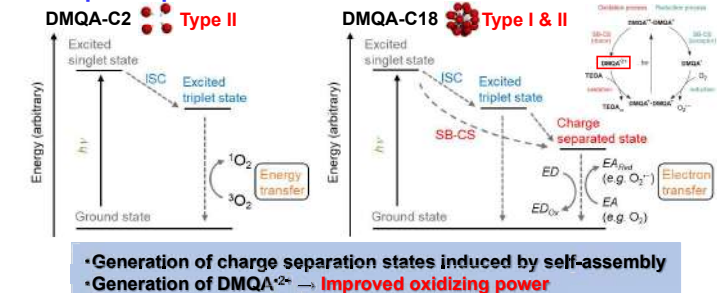
3. Photosensitization mechanism of DMQA-C2 and DMQA-C18 (ESR spectra)



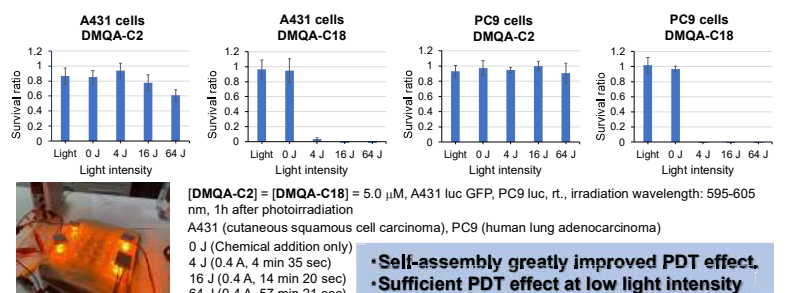
4. Photosensitization mechanism of DMQA-C2 and DMQA-C18 (Nanosecond transient absorption spectra)



5. Proposed photosensitization mechanism



6. PDT effects of DMQA-C2 and DMQA-C18

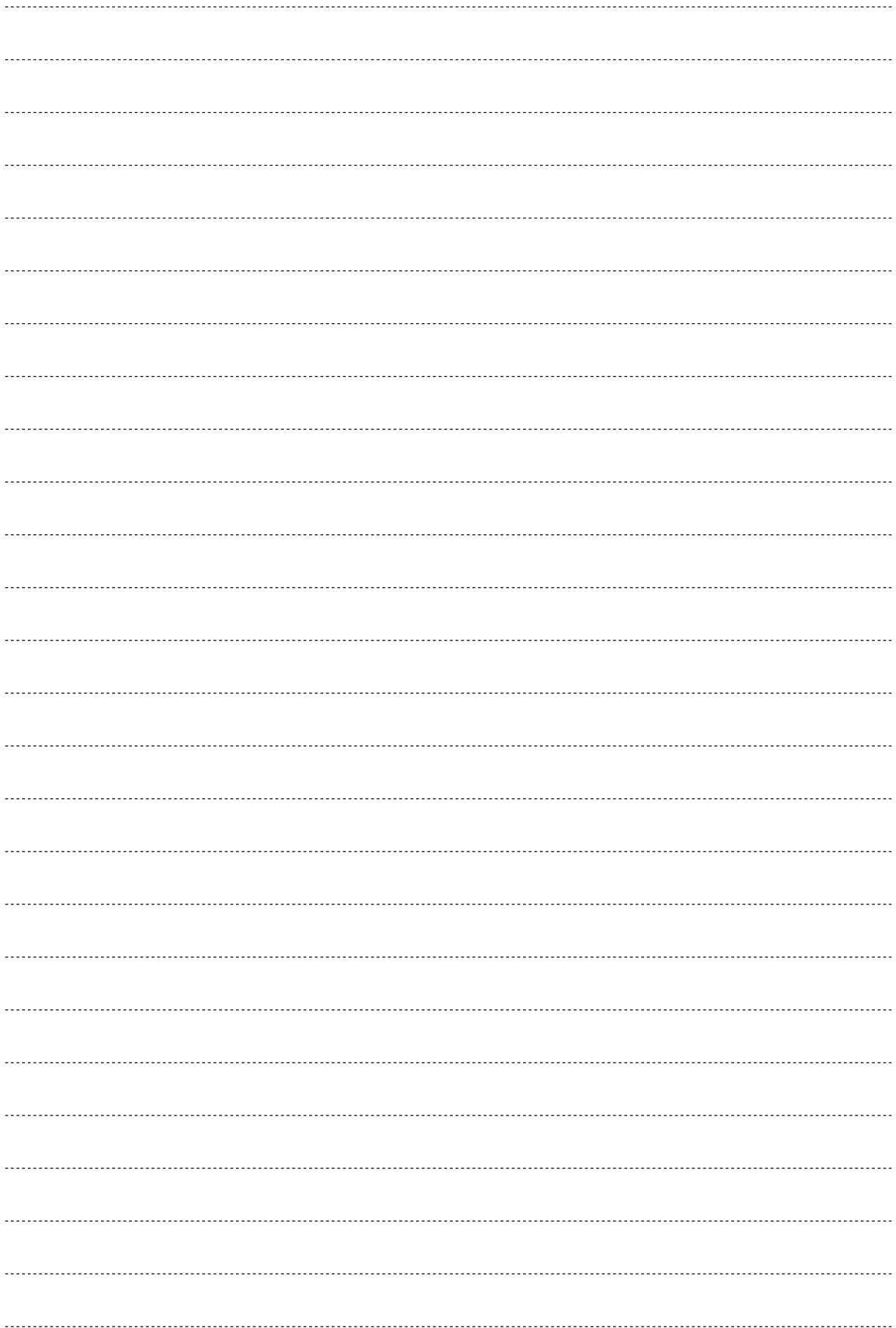


Conclusion

- Supramolecular photosensitizer of an amphiphilic DMQA was successfully developed.
- Photosensitizing mechanism change induced by self-assembly of DMQA was elucidated.
- DMQA-C18 showed an excellent PDT effect on cancer cells.

Acknowledgment

Assessment of the PDT effect
 Prof. Kazuhide Sato – Nagoya University Graduate School of Medicine



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 (Tomoki Maekawa)

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



Introduction

- 老化にともなう組織柔軟性および臓器の再生能力低下によるフレイルは、長寿社会における健康寿命の延伸において解決すべき課題である。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。これら老化に伴う再生と修復機構の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。
- 内因性の抗炎症因子であるDevelopment endothelial locus-1 (DEL-1) は、生体内で恒常的に発現が認められる。
- このDEL-1が、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、生体作用機構(下左図)を明らかにし、老化性疾患である歯周炎とリウマチ性関節炎および肺炎の病態解明と疾患治療法への展開を目指してきた(*Sci Transl Med* 2015, *Nat Commun* 2015, *J Clin Invest* 2017, *JCI Insight* 2020, *J Biol Chem* 2020, 2023, *iScience*, 2024, *Nat Commun*, 2024)。
- 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る。
- そこで本研究開発では、老化とともに減少するDEL-1の生体内での機能解明を行うとともに、生体内で安全にDEL-1を誘導できる薬剤を開発し、老化除去および骨再生製剤としての展開を試みる。
- これまでに、DEL-1はマクロライド系抗菌薬が誘導することを明らかにしてきた。そこで、抗菌作用を除去したマクロライド系抗菌薬を使用した新しい骨再生剤を開発する。
- 老化に伴う組織の変化とその再生に与えるDEL-1の効果、老齢マウス、サルを使用して解明する。本項目はAMED事業Interstellar Initiativeで行われた老化関連の予備研究成果(AMED/NYAS共催のHealthy Longevity award(健康長寿部門)および全米医学アカデミーのCatalyst Awardに選出)が深く関わっている。本項目によりDEL-1を起点とする疾患メカニズム解明および組織修復・再生戦略につながる可能性が高い。

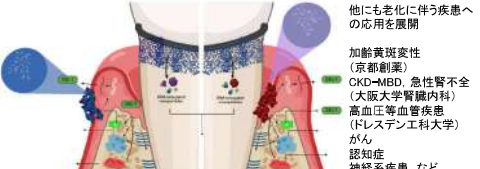


フリビンのサル実験施設を利用

マイクロ・ナノ粒子化による徐放効果

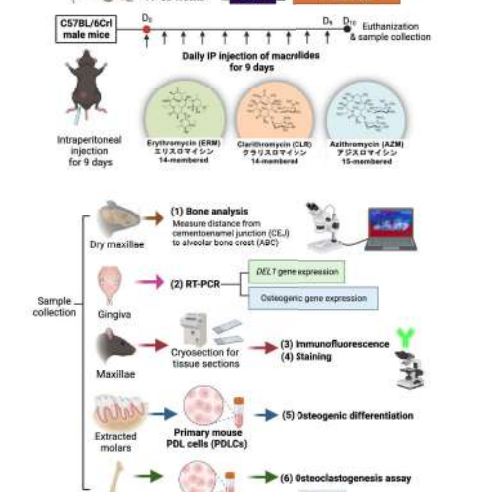
対象疾患：歯周病などの炎症性骨吸収疾患、老化生体における対象：ヒトおよび犬・猫などの動物医薬

歯肉への塗布による骨再生誘導・骨吸収抑制(ナノ粒子製剤) / 歯肉ポケット注入により強力な骨再生誘導・骨吸収抑制(マイクロ粒子製剤)



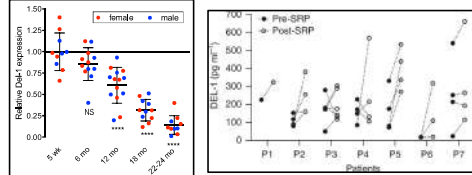
Methodology

- 14または15日環状マクロライド系抗菌薬
 - 1) エリスロマイシン(ERM)
 - 2) クラリスロマイシン(CLR)
 - 3) アジスロマイシン(AZM)
- マウス: C57BL/6N male mic, Pdx1^{Cre}/Delt1^{flx}/Vie-Cadherin^{Cre}/Delt1^{flx}, EC-Del-1-Tg, CD73KO, CD73^{EC-Del-1-Tg}



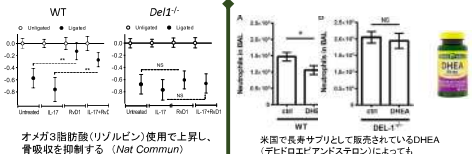
Results

(1) DEL-1は年齢とともに減少するが、治療によって一時的に回復する

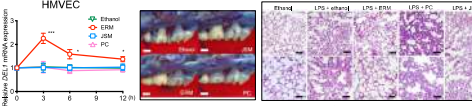


マウスの骨髄中のDEL-1発現は年齢とともに減少する(J Bio Chem) / 歯髄のDEL-1は治療(SRP)によって改善が認められる(Nat Immunol)

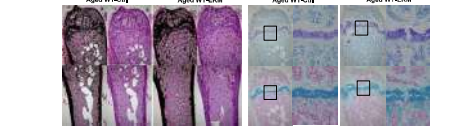
DEL-1の発現誘導は・・・??



しかし誘導効率はそれほど高くなかった / そこで免疫調整作用のあるとされているマクロライド系抗菌薬を試みたところ・・・ / (2) エリスロマイシンはDEL-1を強力に誘導し、骨吸収や肺炎を抑制した



(3) ERMの8週間にわたる連続投与(週2回)は、老化による骨粗鬆症を改善させる

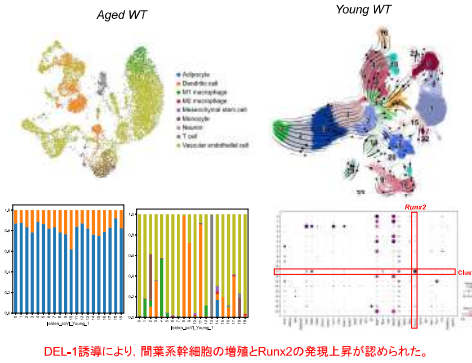


ビスフォスフォネート製剤に変わる骨吸収抑制剤に展開できる可能性が高い、骨吸収抑制と骨再生の両輪を兼ね備える薬剤となる。

(4) マクロライド系抗菌薬の抗菌作用を除去し、さらにDEL-1誘導効果を向上させた薬剤の開発(北里大学と大阪大学との共同研究-AMED BINDS)

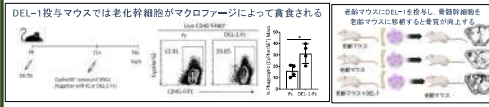
老化に伴う骨粗鬆症治療薬かつ顎骨壊死を引き起こさない薬剤になる可能性が高い

(5) DEL-1誘導により間葉系幹細胞の分化と増殖が促進される

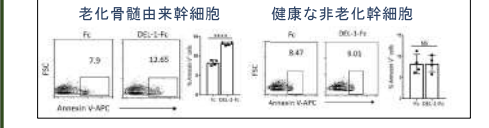


DEL-1の強い発現により、老化間葉系幹細胞が除去され、増加した間葉系幹細胞が骨組織を作り出すことを示した。ではDEL-1はどのように老化細胞を除去しているのか?

(6) DEL-1投与マウスでは、老化幹細胞が除去される



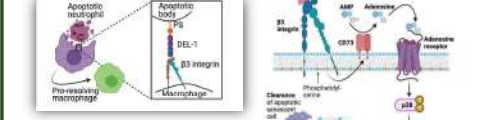
(7) DEL-1は老化した幹細胞のみを選択的に除去する



(8) DEL-1はCD73を介して老化幹細胞を除去するシグナルを伝達する

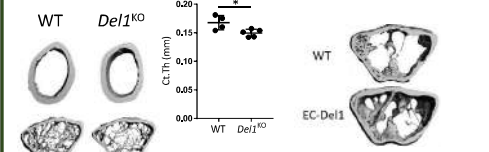


(9) DEL-1はCD73/アデニン/p38経路を介して老化幹細胞のアポトーシスを誘導する



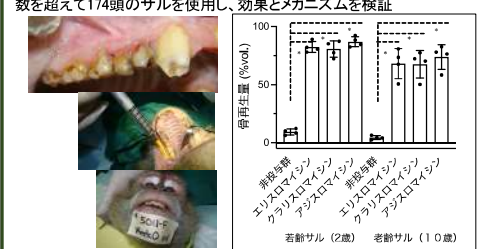
DEL-1はアポトーシス細胞にに対し、EntMシグナルを発生して完全なアポトーシスを誘導する / DEL-1の誘導される老化幹細胞の除去経路 / DEL-1は一部の分化型老化幹細胞除去シグナルである可能性が高い

(10) DEL-1は、老化に伴う骨粗鬆症を改善させる

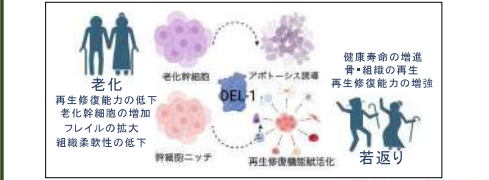


DEL-1は、上記経路を活性化することで、老化間葉系幹細胞を生体内から除去し、加えて間葉系幹細胞の増殖と骨芽細胞への分化を促進する。

(11) サルの顎骨に欠損を作成し、骨の再生を評価。予定されていた頭数を超えて174頭のサルを使用し、効果とメカニズムを検証

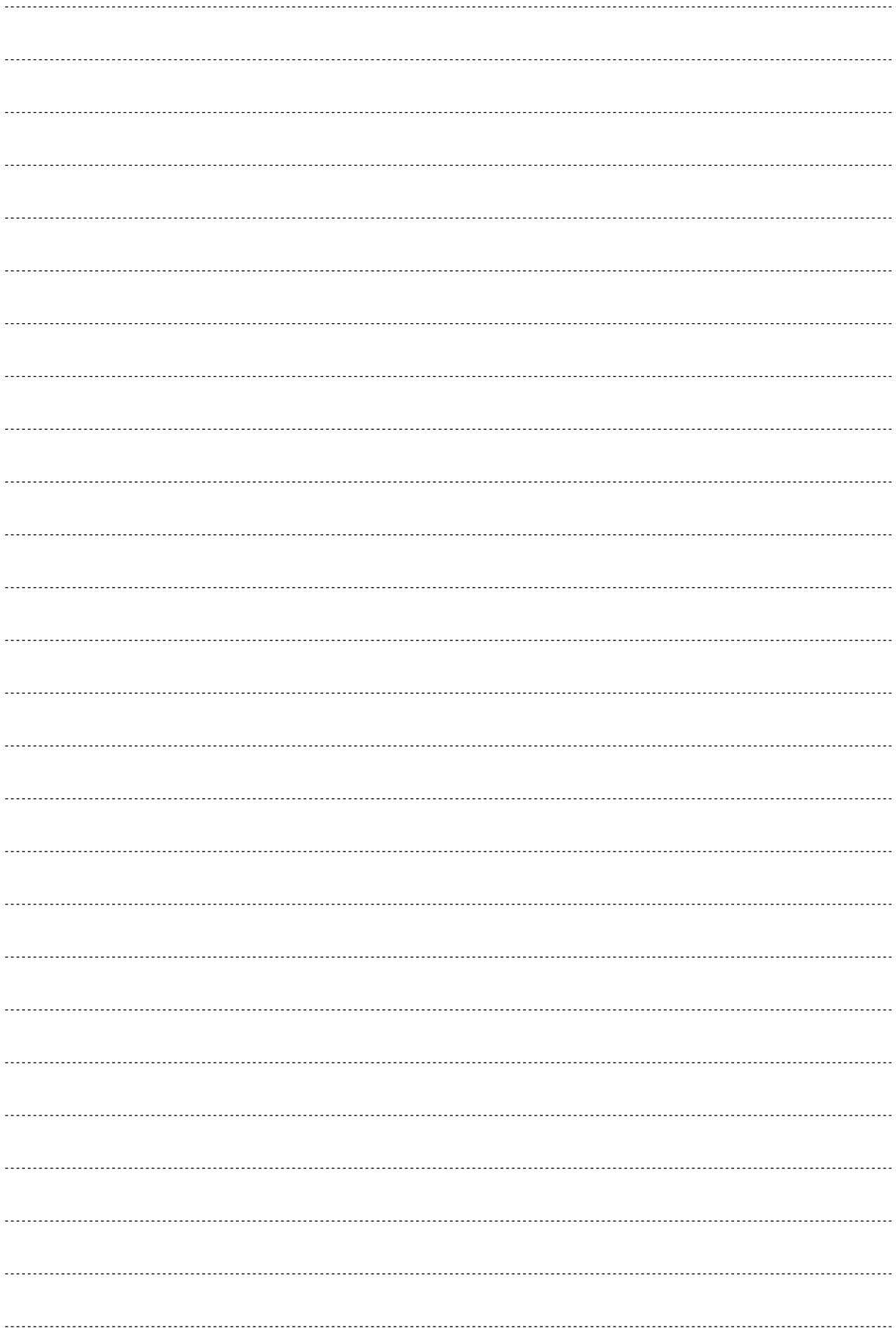


Conclusion



- 短期的骨吸収抑制もしくは長期的骨再生など用途に応じた使用方法が可能
- 世界初の歯周病治療用動物医薬品となる可能性
- BRONJなどの顎骨壊死を引き起こさない
- 既存の再生療法(IPSや組織幹細胞移植等)の効果を高める
- 既存の再生療法を老化生体においても機能させることができる
- 若齢の健康体ではDEL-1は常時発現しているため、誘導薬によるDEL-1誘導への明らかな副作用はない
- 組織特異的に老化幹細胞を除去できる可能性が高い





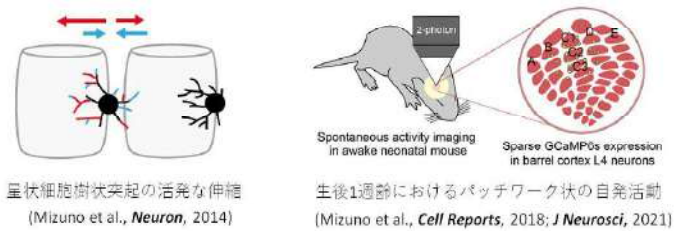
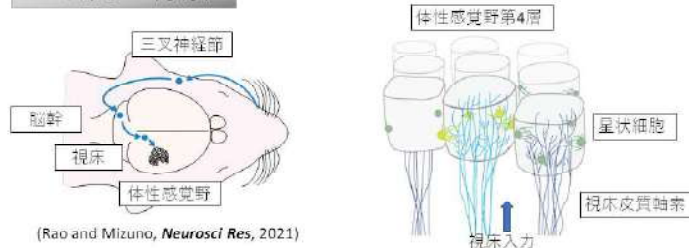
1. 要旨

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。しかし、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。これを解明するため、自発活動パターンと樹状突起の成熟過程の関連を調べた。

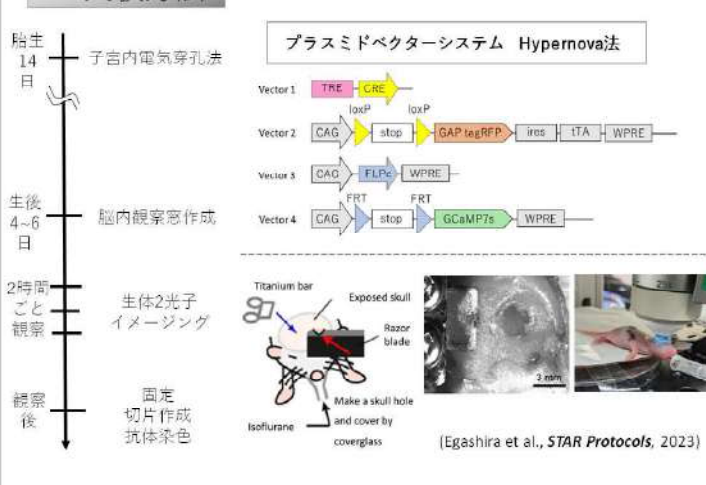
実験では、回路発達モデルとして広く用いられている生後1週齢の体性感覚野バレル領域を解析した。自発活動パターンと樹状突起伸縮を同時観察するため、遺伝的カルシウムインディケータGCaMPと赤色蛍光蛋白質RFPを発現し、生体2光子顕微鏡タイムラプスイメージングを行った。

その結果、自発活動の頻度が高い細胞では、樹状突起が安定する傾向が得られた。以上は、大脳皮質神経回路形成に適切な神経活動パターンが関わる可能性を示している。

2. 研究の背景

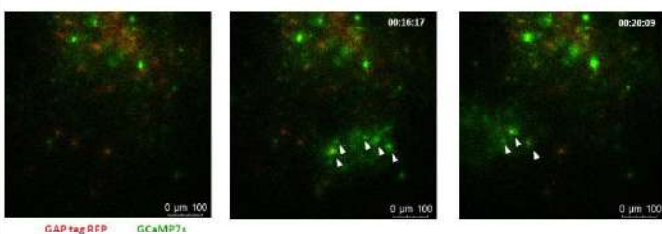


3. 実験方法

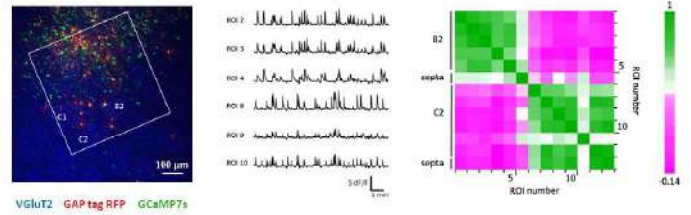


4. 結果

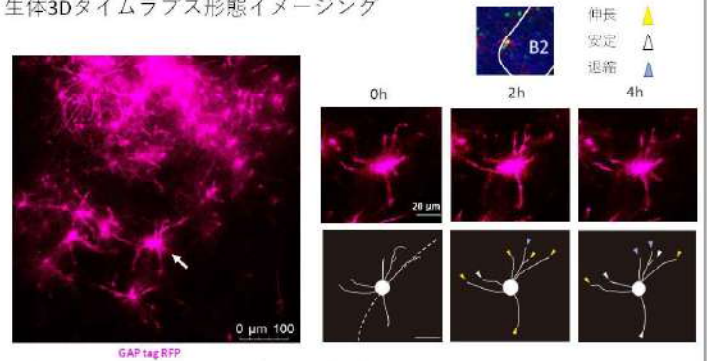
Hypernova法で標識された星状細胞の生体カルシウムイメージング



GCaMP7s シグナルの解析



生体3Dタイムラプス形態イメージング

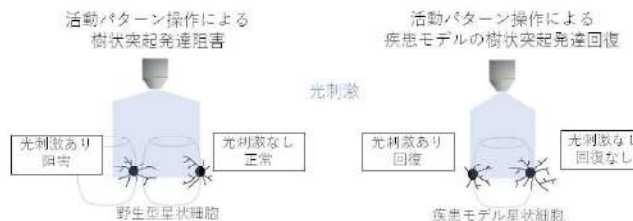


神経活動パターンと樹状突起発達の間



5. 今後の研究

光遺伝学を用いた活動パターンの制御による因果関係の解明



6. まとめ

- Hypernova法により異なる疎らな細胞群に任意の遺伝子を発現できる。
- 大脳皮質第4層における神経活動と形態変化の同時生体2光子イメージングに成功した。
- 活動量の高い星状細胞では樹状突起形態が安定化する。

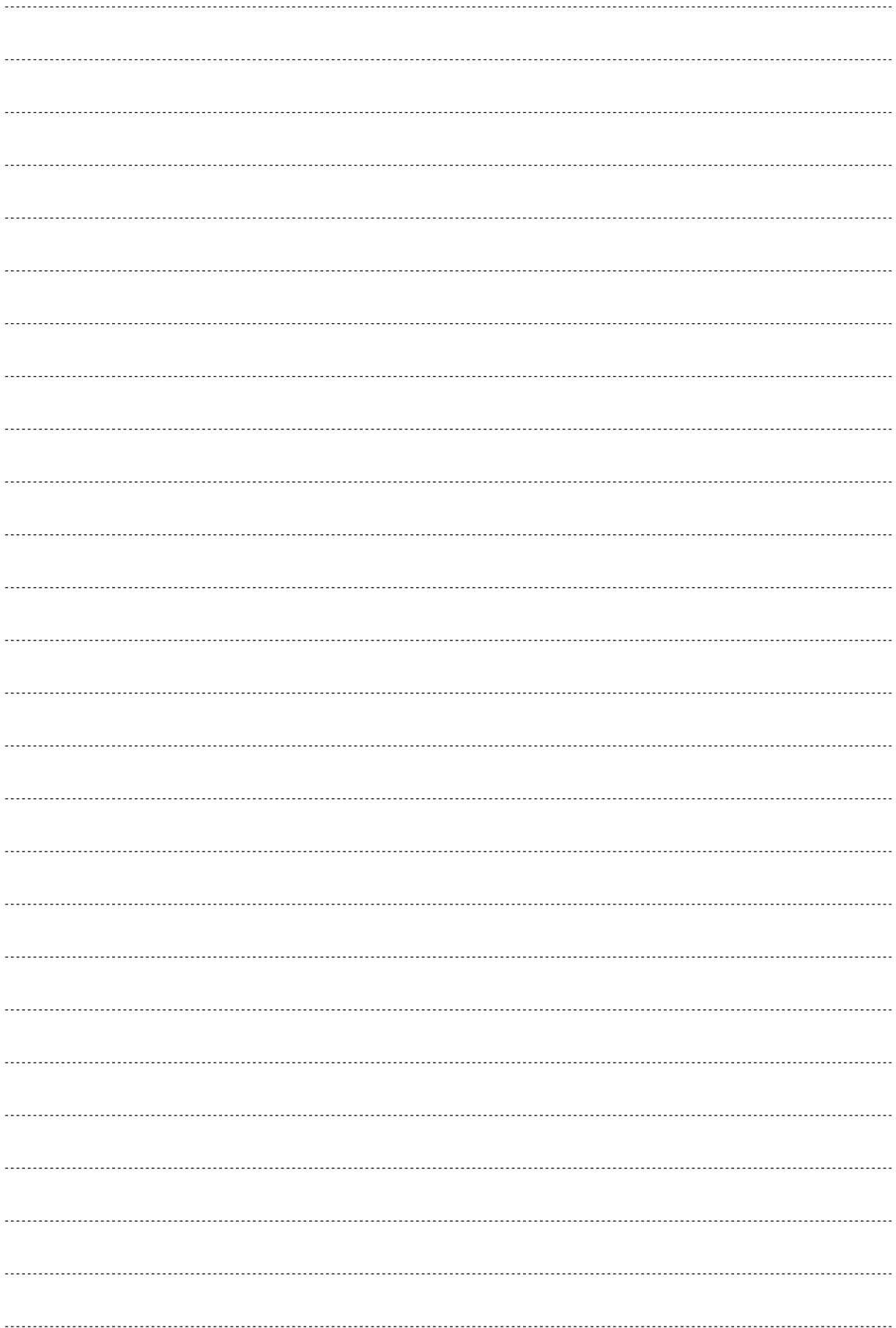
謝辞・COI

Senri Life Science Foundation
Transformative Research Areas (B) (22H05094) ・ KAKENHI (16H06143, 20K06876, 24K03266) ・ Naito Foundation ・ Takeda Science Foundation ・ Uehara Memorial Foundation ・ Kato Bioscience Foundation ・ Kowa Life Science Foundation ・ Research Foundation for Opto-Science and Technology ・ Ichiro Kanehara Foundation ・ Narishige Neuroscience Research Foundation
Dr. Carl Petersen in EPL and Dr. Keita Tomura in Univ. Cambridge for in vivo optogenetics.



令和4年度 文部科学省 学術変革領域研究(B)
「脳多元自発活動の創発と遷移による脳の子デザインビルド」
Grant-in-Aid for Transformative Research Areas (B)
"Design-build of Brain for Multidimensional Spontaneous Activity"

I have no COI with regard to the presentation.



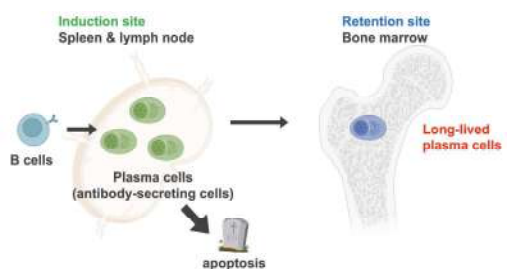
Plasma cell KLF2 expression at the induction site directs migration to the bone marrow

Wataru Ise*, Takuya Koike*, Nozomi Shimada, Hiromi Yamamoto, Yuki Tai, Taiichiro Shirai, Ryoji Kawakami, Mana Kuwabara, Chie Kawai, Takeshi Inoue, Nozomi Hojo, Katsuyuki Shiroguchi, Kazuhiro Suzuki, and Tomohiro Kurosaki

*equal contribution

IFReC, CiDER, and CAMaD (Osaka University)
IMS (RIKEN)
UTOPIA (The University of Tokyo)

Introduction



The question of what are the key determinants of plasma cell longevity remained unanswered.

Results

Fig. 1 Plasma cell subsets in secondary lymphoid organs can be distinguished by the expression of integrin $\beta 7$

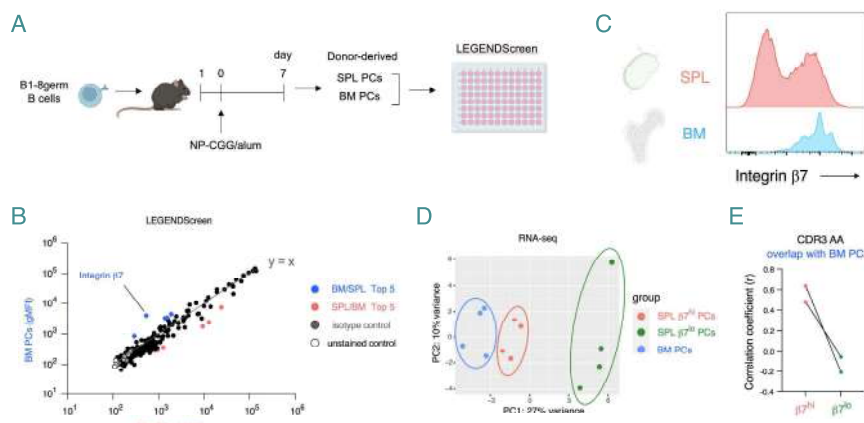


Fig. 3 S1PR1 is a downstream effector molecule of KLF2 for plasma cell egress

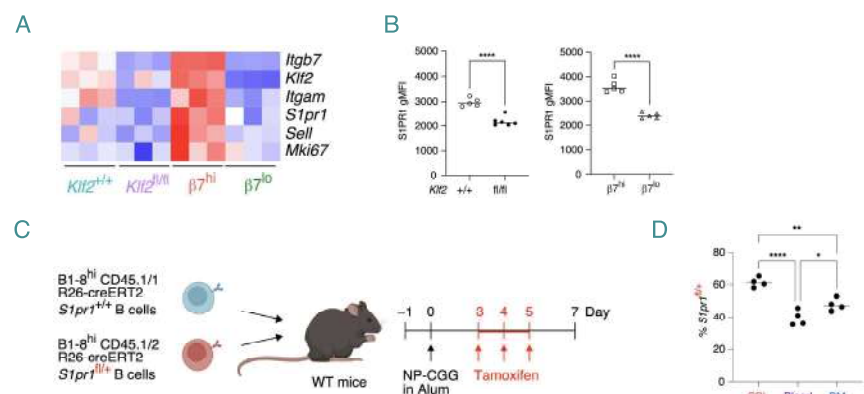
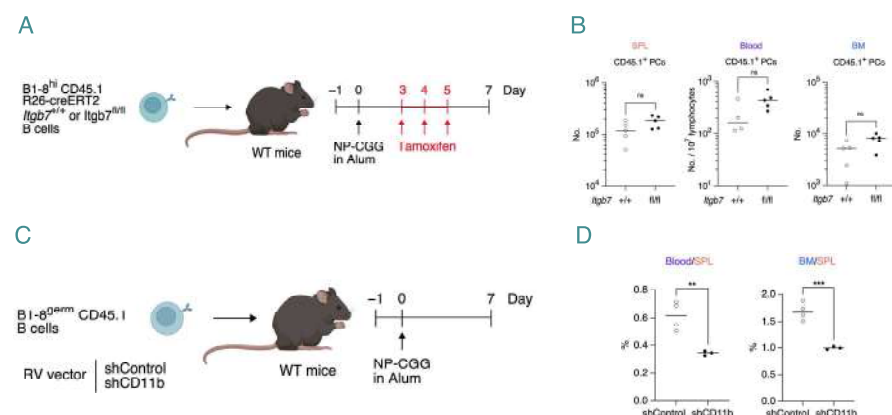


Fig. 5 CD11b contributes to plasma cell egress from spleen.



Conclusion

Integrin $\beta 7^{\text{hi}}$ marks plasma cells prone to home to the bone marrow, whereas integrin $\beta 7^{\text{lo}}$ cells remain in secondary lymphoid organs.

Integrin $\beta 7^{\text{hi}}$ plasma cells had a higher expression of the KLF2 transcription factor, the loss of which resulted in defective egress by down-regulating S1PR1 and CD11b.

Disruption of plasma cell egress results in defective antibody durability, thereby making mice more susceptible to influenza re-infection.

The instructions for plasma cell longevity are, at least in part, set at their induction site.

Ise*, Koike* et al., *J. Exp. Med.*, in revision.

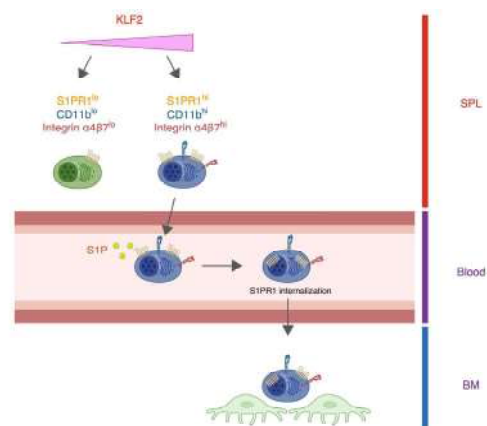


Fig. 2 Requirement for KLF2 in the egress of plasma cells from secondary lymphoid organs

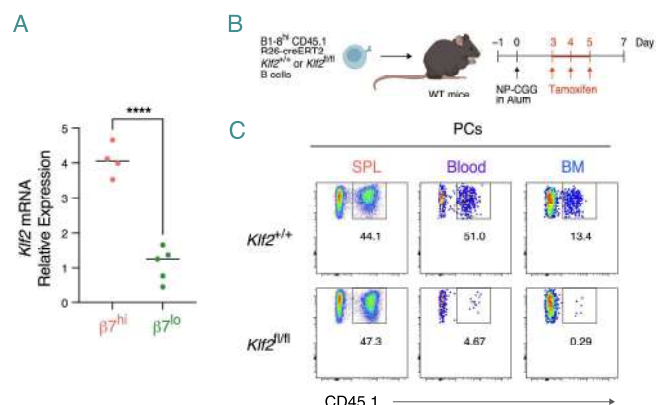


Fig. 4 Klf2 is dispensable for the migration from blood to BM

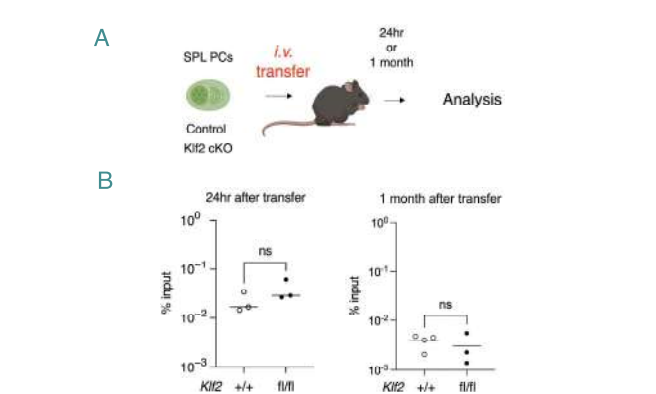
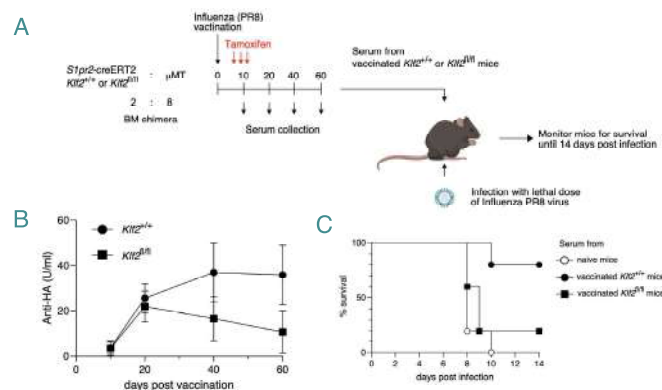
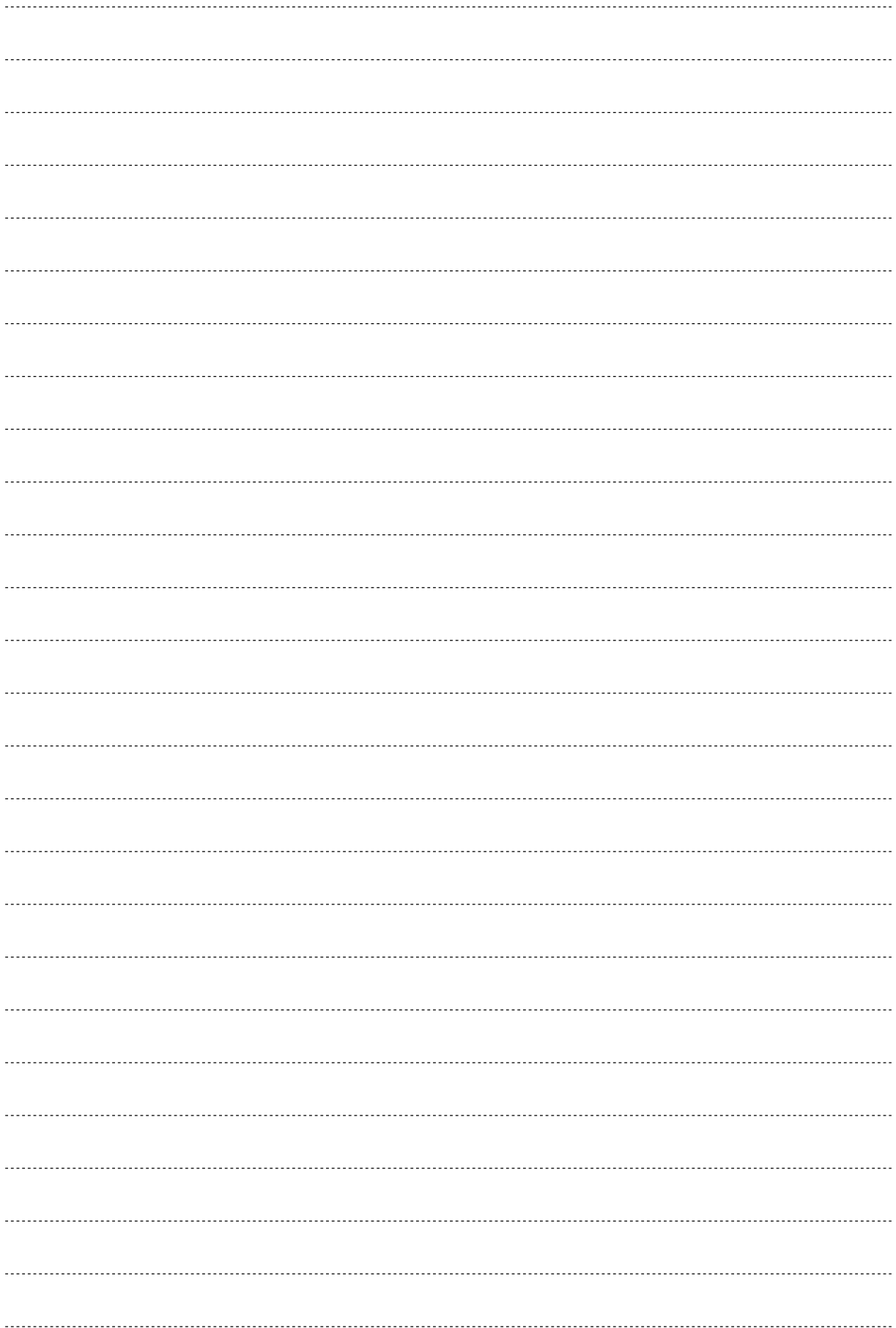


Fig. 6 Biological significance of plasma cell migration to bone marrow





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

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
藤本 康介

<研究の背景>

腸内細菌叢研究に対する高まる関心

全人類の腸内細菌叢は、約1000億個の細菌、1000以上の種、1000000以上の遺伝子から構成されている。腸内細菌叢は宿主の健康と深く関係している。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。メタゲノム解析は、腸内細菌叢の多様性を評価し、疾患との関連性を明らかにする。従来の解析方法は、培養による解析が中心だったが、メタゲノム解析は、培養を必要としない。メタゲノム解析は、腸内細菌叢の多様性を評価し、疾患との関連性を明らかにする。従来の解析方法は、培養による解析が中心だったが、メタゲノム解析は、培養を必要としない。

腸内細菌叢の構成異常 (dysbiosis)

腸内細菌叢の構成異常 (dysbiosis) は、さまざまな疾患の原因となる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。

腸内共生病原菌 (pathobiont)

腸内共生病原菌 (pathobiont) は、腸内細菌叢の一部として存在するが、過剰に増殖すると疾患の原因となる。腸内共生病原菌 (pathobiont) は、腸内細菌叢の一部として存在するが、過剰に増殖すると疾患の原因となる。腸内共生病原菌 (pathobiont) は、腸内細菌叢の一部として存在するが、過剰に増殖すると疾患の原因となる。

腸内細菌を標的とした新規治療法の創出

腸内細菌を標的とした新規治療法の創出は、ファージ由来の溶菌酵素を用いることで可能となる。腸内細菌を標的とした新規治療法の創出は、ファージ由来の溶菌酵素を用いることで可能となる。腸内細菌を標的とした新規治療法の創出は、ファージ由来の溶菌酵素を用いることで可能となる。

独自のファージゲノム解析プロトコルを開発

独自のファージゲノム解析プロトコルを開発。従来の解析方法は、培養による解析が中心だったが、メタゲノム解析は、培養を必要としない。メタゲノム解析は、腸内細菌叢の多様性を評価し、疾患との関連性を明らかにする。従来の解析方法は、培養による解析が中心だったが、メタゲノム解析は、培養を必要としない。

次世代のメタゲノム創薬

次世代のメタゲノム創薬。メタゲノム解析は、腸内細菌叢の多様性を評価し、疾患との関連性を明らかにする。メタゲノム解析は、腸内細菌叢の多様性を評価し、疾患との関連性を明らかにする。メタゲノム解析は、腸内細菌叢の多様性を評価し、疾患との関連性を明らかにする。

グラム陽性菌に対する新しいファージ創薬

グラム陽性菌に対する新しいファージ創薬。腸内細菌を標的とした新規治療法の創出は、ファージ由来の溶菌酵素を用いることで可能となる。腸内細菌を標的とした新規治療法の創出は、ファージ由来の溶菌酵素を用いることで可能となる。腸内細菌を標的とした新規治療法の創出は、ファージ由来の溶菌酵素を用いることで可能となる。

<同種移植と腸内細菌について>

同種移植で gut dysbiosis が起こる

同種移植で gut dysbiosis が起こる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。

腸内の Enterococcus 属細菌が同種移植後に増加する

腸内の Enterococcus 属細菌が同種移植後に増加する。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。

腸内の Enterococcus 属細菌が増えると GVHD 関連死亡が増加する

腸内の Enterococcus 属細菌が増えると GVHD 関連死亡が増加する。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。

同種移植において、Enterococcus 属細菌を選択的に減らすことで GVHD 発生および GVHD 関連死亡を減らすことができるのではないかと考えられています。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。

<移植片対宿主病に対するエンドライシンを用いた新規治療法について>

1. 46 症例の同種移植患者のうち 30 症例で Enterococcus 属細菌が増加

1. 46 症例の同種移植患者のうち 30 症例で Enterococcus 属細菌が増加。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。

2. 患者糞便由来の E. faecalis の単離

2. 患者糞便由来の E. faecalis の単離。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。

3. 患者糞便由来の E. faecalis は VRE ではない

3. 患者糞便由来の E. faecalis は VRE ではない。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。

4. 患者由来の E. faecalis (強毒株) は急性 GVHD 関連死亡を増加させる

4. 患者由来の E. faecalis (強毒株) は急性 GVHD 関連死亡を増加させる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。

5. E. faecalis 特異的な新規溶菌酵素の同定

5. E. faecalis 特異的な新規溶菌酵素の同定。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。

6. E. faecalis 特異的な新規溶菌酵素は バイオフィルムを溶菌する

6. E. faecalis 特異的な新規溶菌酵素は バイオフィルムを溶菌する。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。

7. E. faecalis 特異的な溶菌酵素を投与することで GVHD の死亡率が大幅に改善する

7. E. faecalis 特異的な溶菌酵素を投与することで GVHD の死亡率が大幅に改善する。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。

8. E. faecalis 特異的な溶菌酵素を投与することで GVHD の死亡率が大幅に改善する

8. E. faecalis 特異的な溶菌酵素を投与することで GVHD の死亡率が大幅に改善する。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。

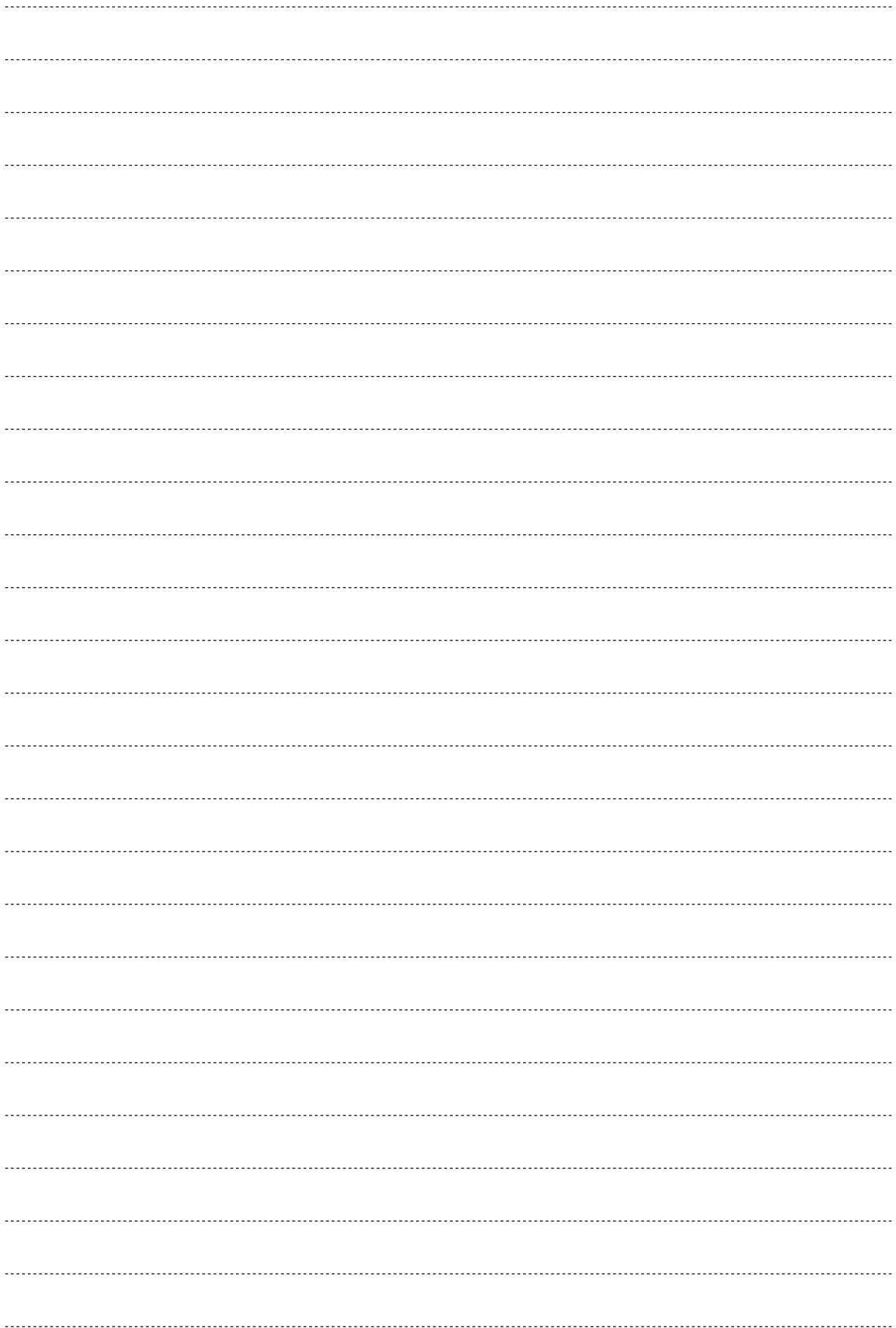
9. E. faecalis 特異的な溶菌酵素を投与することで腸管内の cytotoxin 産生性 E. faecalis (毒性の強い E. faecalis) は減少する


9. E. faecalis 特異的な溶菌酵素を投与することで腸管内の cytotoxin 産生性 E. faecalis (毒性の強い E. faecalis) は減少する。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。腸内細菌叢の乱れは、肥満、糖尿病、自己免疫疾患など、さまざまな疾患の原因となる。

<まとめ>

- 造血幹細胞移植患者の腸管内で毒性の強い腸内細菌 (cytotoxin 産生性 E. faecalis) を同定した
- この腸内細菌 (cytotoxin 産生性 E. faecalis) はバイオフィルムを形成し、腸管内で増加していることが明らかとなった
- メタゲノム解析から同定したファージ由来の溶菌酵素 (エンドライシン) は、cytotoxin 産生性 E. faecalis 特異的に溶菌することが明らかとなった
- エンドライシンの投与が移植片対宿主病 (GVHD) の悪化を抑制し、死亡率を大幅に改善すること (約 5 割→約 9 割) をマウスモデルで示した
- 現在臨床応用に向けたエンドライシン製剤の開発を進めている
- cytotoxin 産生性 E. faecalis と GVHD の発症率および重症度について大規模な多施設共同臨床研究を行う予定としている

Enterococcus Phage-Derived Enzyme Shows Promising Activity Against Biofilm-Forming Enterococcus faecalis. Acute graft-versus-host disease (aGVHD) is a common immunological reaction by patients who undergo allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HCT). Study design: Phase I clinical trial of a phage-derived enzyme (Elysin) in patients with aGVHD. Microbial composition and characterization: 11 strains of E. faecalis were identified. Elysin shows promise for treating aGVHD and other antibiotic-resistant infections caused by E. faecalis.





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
URL: <https://www.senri-life.or.jp/>