金沢大学新学術創成研究機構

年報 2022 年

Annual Report

Institute for Frontier Science Initiative

Kanazawa University

2023 年 3 月

巻　頭　言

本機構はこれまで、ナノ生命科学研究所、ナノマテリアル研究所、設計製造技術研究所、高度モビリティ研究所、古代文明・文化資源学研究所といった、本学のいわゆるフラッグシップ研究所の新設に大なり小なり関わってきました。その意味で、新分野を生み出す「孵卵器」という、機構に与えられたミッションを一定程度果たしてきたと自負しています。

このことは同時に、新規メンバーの加入やユニットの入れ替えによって、本機構が絶えず「新陳代謝」を繰り返し、時代に即応した異分野融合研究を立案、遂行していかなければならないということを意味しています。今年度は、「がん微小環境研究ユニット」を発展的解消とし、がん進展制御研究所から城村由和教授をお迎えして新たに「老化統合システム研究ユニット」を設置しました。また、それ以外の複数のユニットについても、教員の異動にともない、入れ替えを検討しています。

今年度はもう一つ大きな組織改変がありました。コアの再編です。従来の「がん進展制御」「革新的統合バイオ」「未来社会創造」の三つの研究コアを、「真理探究」「次世代医療創成」「グリーンイノベーション」の 3 研究コアに組み替えました（詳細は機構 Web サイトをご覧ください）。これは、新学術創成研究機構という組織が、基礎研究と応用研究の双方を包括し、それらの融合を通じて、新たな学術領域の創出と時宜にかなった社会貢献を目指す組織であることをより明確に示したものです。

なお、この年報の発行についてもささやかな改善を図りました。従来は印刷した冊子体を関係諸方へお届けしてきましたが、本号からは、PDF ファイルを機構 Web サイトに掲載する方式に改めました。より多くの方々に必要に応じて本機構の活動状況をチェックしていただけるようにとの配慮ですが、紙資料を削減する意図もあります。

今年度末で機構長も交代します。新たな機構長のもと、この新学術創成研究機構がどのような姿に生まれ変わっていくのか、ステークホルダーの皆様にはしっかりと見守っていただくと同時に、引き続き暖かいご指導、ご鞭撻を仰ぐ次第です。

令和 5 年 3 月

金沢大学新学術創成研究機構長　中村　慎一

研究部門
Research Department

目次

がん進展制御研究コア

先進がんモデル研究ユニット　・・・P1

がん幹細胞研究ユニット　・・・P8

がん分子標的探索応用ユニット　・・・P14

革新的統合バイオ研究コア

高速バイオＡＦＭ応用研究ユニット　・・・P20

セルバイオノミクスユニット　・・・P26

創薬分子プローブ研究ユニット　・・・P36

先端的ヘルスケアサイエンスユニット　・・・P42

栄養・代謝研究ユニット　・・・P49

数理神経科学ユニット　・・・P54

未来社会創造研究コア

文化遺産国際協力ネットワーキングユニット　・・・P59

機能性超分子マテリアルユニット　・・・P65

自動運転ユニット　・・・P70

再生可能エネルギーユニット　・・・P75

バイオマスリファイナリーユニット　・・・P79

炭素循環・エネルギープロセスユニット　・・・P83

がん進展制御研究コア

先進がんモデル研究ユニット

＜スタッフ＞

ユニットリーダー	教授	後藤　典子
主任研究者（PI）	准教授	Dominic Voon
特任助教	本郷　綱記	

【研究概要】

先進がんモデル研究ユニットでは、新たな遺伝子改変マウスがんモデルの作出を行うとともに、患者がん由来細胞（Patient-derived cancer cells, PDC）のスフェロイド培養もしくはオルガノイド培養、Patient-derived xenograft (PDX）モデルを構築している。これらのがんモデルを一体的に解析することにより、がんの本態解明を進める。

乳がんは、今や日本女性の９人に１人が一生のうち一回は罹患するほど、最も多い女性のがんである。世界的にも乳がんによる死亡数は増加しており、乳がんの克服は喫緊の課題である。乳がんに着目した研究を行い、Patinet-derived xenograft (PDX)モデル及びPatient-derived cancer cells (PDC)のオルガノイド、スフェロイド培養をおこなって、研究に活用してきた。国内国外の多くの研究者との共同研究を活発に行なっている。この技術の集積を基盤に、世界的に貴重な骨軟部腫瘍希少がんのオールジャパンコンソーシアムの中で、PDX モデル作製、患者培養細胞のカタログ化も２年前より開始している。

炎症性の腫瘍微小環境はがん化を促進すると従来より考えられており、関与する細胞種、免疫細胞との相互作用が行われる腫瘍ニッチについて多くの研究が行われている。一方で、増殖因子やサイトカインが異常に上皮細胞より産生されるメカニズムは不明な点が多い。免疫細胞によっては、”cold” tumor を” hot” tumor に変化させることも知られている。我々は、上皮細胞由来の IL23A（eIL23A)が、胃における感染とがん化に関わっていることに興味を持っている。

＜2022 年の研究成果，進展状況＞

がん組織の中にある「がん幹細胞」と呼ばれるがん細胞集団自体が不均一であることがわかってきているが、その実態は不明である。トリプルネガティブサブタイプ乳がんは、良い標的治療が確立されていない。リンパ節転移のある症例では、手術前に抗がん剤を用いた補助療法を行うことがアメリカ臨床腫瘍学会で推奨されており、日本でも標準的な治療法になっている。しかし補助療法後に再発することが多く、補助療法耐性の Drug tolerant persisters (DTPs)が生き残っているためと考えられ、DTPs に対する標的治療の必要性が叫ばれている。我々が以前報告した、乳がん幹細胞を濃縮できる細胞膜受容体タンパク質、Neuropilin (NRP)1 と、Insulin growth factor 1 receptor (IGF1R)を用いて、患者由来トリプルネガティブ乳がん細胞のシングルセル解析を行い、NRP1 もしくは IGF1R と、細胞膜タンパク質 FXYD domain-containing ion transport regulator 3 (FXYD3) を組み合わせることによって、がん幹細胞の根源もしくは先祖とも言えるがん細胞集団の同定に成功し、Root-cancer stem cells (CSCs)と名付けた（2021 年１月特許出願）。Root-CSCs は、細胞膜の静止膜電位を保つ Na-K　ポンプ

の制御サブユニットで、抗がん剤処理等によって発生する活性酸素による Na-K ポンプ機能障害を防ぐ。我々は、Na-K ポンプを阻害する強心配糖体によって Root-CSCs を死滅できることを示し、Root-CSCs は DTPs とほぼ同様の細胞集団であることを示した。これらの結果は、強心配糖体投与によって、DTPs を死滅させ、トリプルネガティブ乳がん患者の再発を予防できる可能性を示す(in review)。

eIL23A は、canonical IL-23 の機能を強く増幅させる。IL-23 heterodimer と eIL23A homodimer が同時に産生されると、IL23R-IL-17 軸を介して、腫瘍免疫が強化される。我々は、胃上皮特異的 IL23a ノックアウトマウスが *Helicobactor sp* 感染した時の表現型を解析している。eIL23A の臨床的な重要性を理解するために、我々は、eIL23A を特異的に認識する高いアフィニティをもつ IL23A 抗体のパネルを構築した。さらに ELISA の系を構築し、患者由来オルガノイドから分泌される eIL23A を検出することに成功した。これらの抗体を用いて、eIL23A の臨床病理学的な解析を行い、特に腫瘍微小環境を解析する予定である。ドライバー変異により腫瘍から異常な eIL23A が産生されて腫瘍免疫に影響を与える可能性がある。そうであれば、eIL23A は免疫チェックポイント阻害剤とのコンビネーションによる分子標的となり得る。

＜異分野融合研究の推進状況＞

高速バイオ AFM 応用研究ユニットの柴田博士、がん微小環境研究ユニットの松本博士とともに、高速 AFM を用いて受容体チロシンキナーゼのシグナル伝達の可視化を試みている。AFM を用いて、Fibroblast growth factor receptor (FGFR)のシグナル伝達を可視化するため、ヒト細胞内での FGFR の細胞内ドメインと、FGFR と相互作用してシグナル伝達を行う FRS2alpha の発現系を構築している。FGFR の細胞内ドメインの精製は成功し、AFM を用いた観察をすでにおこなった。その結果、FGFR の細胞内ドメインにあるシグナル伝達に重要な天然変成領域の動きが激しいことがわかった。FGFR の細胞内ドメインは、本来細胞膜貫通ドメインを介して細胞膜に緩く固定されている。そこで、現在プレート上にそのような環境を構築した系への改変を試み、より適した条件で観察を行うことを予定している。

セルバイオノミクスユニットの Richard Wong 教授、羽澤准教授と共に、p53 と RUNX3 腫瘍サプレッサー因子との S100A2 を介する協調メカニズムについて調べている。我々は、DNA 損傷反応（DNA damage response:DDR）に応答して、p53 と RUNX3 が協調して S100A2 を誘導することを見出した。さらに、RUNX3 が p53 のセリン 15 残基のリン酸化を増強させ、p53 を介する DDR 経路を強め、変異を回避することを見出した。この効果は、S100A2 を外因性に発現させることにより模倣された。以上より S100A2 は、p53DDR 経路のポジティブフィードバックループを活性化する鍵となる因子である。p53 と RUNX3 の破壊がヒトがんにおいて相互排他的であることを説明できる可能性がある。

【研究業績】

＜発表論文＞

（ユニット主体）

1. Takeuchi Y and Gotoh N.: Inflammatory cytokines-enriched microenvironment plays key roles for the development of breast cancers. *Cancer Sci*, 2023 Jan 26. DOI: 10.1111/cas.15734.
2. Kwon JW, Seok SH, An HW, Choudhury AD, Woo SH, Oh JS, Voon DC*, Kim DY* and Park JW* (2022) A Synergistic Partnership Between IL-33/ST2 and Wnt pathway Through Bcl-xL Drives Gastric Cancer Stemness and Metastasis. *Oncogene* 2022 Dec 16. DOI: 10.1038/s41388-022-02575-5. *Joint Corresponding Authors

（他の研究室等との共同研究）

1. Ishizaki T, Takeuchi Y, Ishibashi K, Gotoh N, Hirata E, Kuroda K.: Cryopreservation of tissues by slow-freezing using an emerging zwitterionic cryoprotectant. *Sci Rep*, Jan 2;13(1), 37, 2023. DOI: 10.1038/s41598-022-23913-3.
2. Sato W, Ikeda K, Gotoh N, Inoue S, Horie K.: Efp promotes growth of triple-negative breast cancer cells. *Biochem Biophy Res Commun*, Oct 8:624, 81-88, 2022. On line publication 30 July 2022. DOI: 10.1016/j.bbrc.2022.07.071
3. Koh CP, Bahirvani AG, Wang CQ, Yokomizo T, Ng CEL, Du L, Tergaonkar V, Voon DC, Kitamura H, Hosoi H, Sonoki T, Michelle MMH, Tan LJ, Niibori-Nambu A, Zhang Y, Perkins AS, Hossain Z, Tenen DG, Ito Y, Venkatesh B, Osato M (2022) Highly efficient Runx1 enhancer eR1-mediated genetic engineering for fetal, child and adult hematopoietic stem cells. *Gene*; **851**:147049
4. Woo A, Leedman P, Kim M, Lee BK, Hibbs M, Richardson K, Ellies L, Singh M, Wintle L, Stuart L, Wang J, Voon DC, Blancafort P, Wang JL, and Kim JH. (2022) A MYC-ZNF148-ID1/3 regulatory axis modulating cancer stem cell traits in aggressive breast cancer. *Oncogenesis*,**11**(1):60.doi: 10.1038/s41389-022-00435-1.
5. Sakai K, Sugano-Nakamura N, Mihara E, Rojas-Chaverra NM, Watanabe S, Sato H, Imamura R, Voon DC, Sakai I, Yamasaki C, Tateno C, Shibata M, Suga H*, Takagi J*, and Matsumoto K* (2022) Designing receptor agonists with enhanced pharmacokinetics by grafting macrocyclic peptides into fragment crystallizable regions. *Nat. Biomed. Eng*. DOI:10.1038/s41551-022-00955-6
6. Kolinjivadi AM, Krishnan V, Sankar H, Tay LS, Ramveer Choudhary, Tuan Zea Tan, Murata-Kamiya M, Voon DC, Kappei D, Hatakeyama M, ItoY. (2022) The H. pylori CagA oncoprotein induces DNA double strand breaks through Fanconi Anemia pathway downregulation and replication fork collapse. 2022, *Int J Mol Sci*. Jan 31;23(3):1661.

（総 説）

1. 「乳がん発症に必須の分子が明らかに」
   後藤典子 **千里ライフサイエンスレポート**：生命科学のフロンティア その 81、p7-9, 2022.

＜学会発表＞

（ユニット主体）

＜国際学会＞

1. Noriko Gotoh: “FXYD3 functionally demarcates an ancestral breast cancer stem cell subpopulation with features of drug tolerant persisters.” **The 12th AACR-JCA Joint Conference: Breakthroughs in Cancer Research: Translating Knowledge into Practice**: 2022 年 12 月 10-15 日　米国　マウイ
2. Noriko Gotoh: “The membrane-lined adaptor FRS2beta fashions a cytokine-rich inflammatory microenvironment that promotes breast cancer carcinogenesis.” **Rethinking DCIS: An opportunity for prevention? AACR Special Conference**: 2022 年 9 月 8-11 日　on line
3. Noriko Gotoh: “The membrane-linked adaptor FRS2beta fashions a cytokine-rich inflammatory microenvironment that promotes breast cancer carcinogenesis” **Symposium on World Cancer Research 2022:** 2022 年 5 月 6-8 日　シンガポール　on line
   招待講演
4. Yasuto Takeuchi, Tatsunori Nishimura, Mengjiao Li, Yuming Wang, Noriko Gotoh: “The membrane-linked adaptor FRS2beta fashions a cytokine-rich microenvironment that promotes breast cancer carcinogenesis.” **17th International Symposium of The Institute Network for Biomedical Sciences International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa 2022, 2022 CRI and DUKE-NUS Joint Symposium**: **Fundamental Biological Principles and Cancer**: 2022 年 10 月 13-14 日　金沢
5. Masahiro Yamazaki, Tatsunori Nishimura, Mengjiao Li, Noriko Gotoh: “Specific roles of FXYD3 positive cancer stem cells in radio-resistance.” **The 12th AACR-JCA Joint Conference: Breakthroughs in Cancer Research: Translating Knowledge into Practice**: 2022 年 12 月 10-15 日　米国　マウイ

＜全国学会＞

1. 後藤典子：“Opening lecture from a senior female scientist about her experience of being a leader in Japan” EMBO Laboratory Leadership Course **第 45 回日本分子生物学会年会サテライトイベント**　2022 年 12 月 3 日　幕張メッセ　招待講演
2. 後藤典子：“トリプルネガティブタイプ乳がん臨床検体のスフェロイド培養から明らかになってきた「親玉がん幹細胞」”　**第 4 回がん三次元培養研究会**　2022 年 11 月 28 日　東京　オーガナイザー、講演
3. 後藤典子：“トリプルネガティブタイプ乳がんの親玉がん幹細胞−root-Cancer stem cells”「がん三次元培養を活用したがんの分子機構の解明」**日本患者由来がんモデル学会学術集会 2022 シンポジウム**　2022 年 11 月 16 日　on line　シンポジウムオーガナイザー、講演
4. 後藤典子：“乳がん発症と治療抵抗性の微小環境におけるメカニズム”　**第 45 回宮崎呼吸器乳腺懇話会**　2022 年 11 月 11 日　on line 招待講演
5. 後藤典子：“Microenvironment creates premalignant mammary tissues and therapy-resistant

persistent tumor cells in breast cancer”女性科学者シンポジウム　**第 81 回日本癌学会学術総会** 2022 年 9 月 29 日-10 月 1 日　横浜　シンポジウムオーガナイザー、講演

6. 後藤典子：“過去と現在のがん研究・基礎研究者の立場から”　特別企画　「がん研究の魅力と意義」**第 81 回日本癌学会学術総会** 2022 年 9 月 29 日-10 月 1 日 横浜　招待講演
7. 後藤典子:　“乳がんの微小環境ニッチと腫瘍不均一性解明による新たな標的治療の可能性”　**第 32 回日本サイトメトリー学会学術集会** 2022 年 5 月 28-29 日　on line 会長講演
8. 後藤典子:“FXYX3, a subunit of Na+ pump, determines the origin of triple-negative breast cancer stem-like cells, the preeminent driver of drug resistance” **The 19th Stem Cell Research Symposium** 2022 年 5 月 27-28 日　淡路夢舞台　招待講演
9. 西村　建徳、Lee Jin、Li Mengjiao、後藤　典子:　“新規葉酸代謝拮抗剤 MTHFD2 阻害剤と Chk1 阻害剤の併用による細胞死誘導”　**第 26 回日本がん分子標的治療学会学術集会**, 2022 年 6 月 30 日　金沢
10. 竹内康人、村山貴彦、西村建徳、矢野正雄、笹原麻子、田辺真彦、石川聡子、太田哲生、多田敬一郎、池田和博、井上聡、堀江公仁子、岡本康司、東條有伸、後藤典子：　“乳がん幹細胞とがん関連線維芽細胞における相互作用の解明”　**第 81 回日本癌学会**, 2022 年 9 月 29 日-10 月 1 日　横浜　ポスター
11. 竹内康人、木村奈津子、村山貴彦、町田雪乃、家島大輔、西村建徳、王禹銘、坂本理恵子、山本瑞生、板野直樹、井上優介、伊藤正孝、吉田進昭、井上純一郎、赤司浩一、佐谷秀行、藤田浩司、黒田雅彦、北林一生、東條有伸、後藤典子：　“細胞質アダプタータンパク FRS2beta は、乳がん形成を促進する炎症性サイトカインリッチ環境を形成する”　**第 8 回がんと代謝研究会**, 2022 年 7 月 19-22 日 新潟県佐渡市
ポスター
12. 竹内康人、木村奈津子、村山貴彦、町田雪乃、家島大輔、西村建徳、王禹銘、坂本理恵子、山本瑞生、板野直樹、井上優介、伊藤正孝、吉田進昭、井上純一郎、赤司浩一、佐谷秀行、藤田浩司、黒田雅彦、北林一生、東條有伸、後藤典子：　“細胞質アダプタータンパク FRS2beta は、乳がん形成を促進する炎症性サイトカインリッチ環境を形成する”　**第 26 回日本がん分子標的治療学会**, 2022 年 6 月 29 日-7 月 1 日 金沢 ポスター
13. 竹内康人、木村奈津子、村山貴彦、町田雪乃、家島大輔、西村建徳、王禹銘、坂本理恵子、山本瑞生、板野直樹、井上優介、伊藤正孝、吉田進昭、井上純一郎、赤司浩一、佐谷秀行、藤田浩司、黒田雅彦、北林一生、東條有伸、後藤典子：　“細胞質アダプタータンパク FRS2beta は、乳がん形成を促進する炎症性サイトカインリッチ環境を形成する”　**第 32 回日本サイトメトリー学会**, 2022 年 5 月 28-29 日 オンライン
14. 本宮綱記、後藤典子、Thordur Oskarsson：“TNC triggers sequential activation of macrophages and endothelial cells to generate a metastatic vascular niche in lung.”**第 81 回日本癌学会**、2022 年 9 月 29 日-10 月 1 日 横浜　口演
15. 本宮綱記、後藤典子、Thordur Oskarsson：　“乳癌肺転移における血管性ニッチの役割とその制御”　**2022 年度先端モデル動物支援プラットフォーム**、2022 年 8 月 30 日-9 月 1 日　名古屋
16. Mengjiao Li, Tatsunori Nishimura, Yasuto Takeuchi, Noriko Gotoh:　“トリプルネガティブ乳がん幹細胞の起源ルミナル前駆細胞は、Na+ポンプ FXYD3 を利用し抗がん剤耐性を獲得する”

第 26 回日本がん分子標的治療学会学術集会，2022 年 6 月 29 日−7 月 1 日 金沢　口演

17. Mengjiao Li, Tatsunori Nishimura, Yasuto Takeuchi, Daisuke Shiokawa, Masao Yano, Satoko Ishikawa, Tetsuo Ota, Masahiko Tanabe, Kei-ichiro Tada, Tetsu Akiyama, Teppei Shimamura, Shinya Sato, Youhei Miyagi, Yutaka Suzuki, Koji Okamoto, Arinobu Tojo, Noriko Gotoh: "FXYD3, a subunit of Na^+ K^+ pump, determines the root of triple-negative breast cancer stem-like cells." 第 81 回日本癌学会、2022 年 9 月 29 日−10 月 1 日 横浜ポスター　「ポスター賞受賞」

18. Yuming Wang, Tatsunori Nisimura, Mengjiao Li, Ryoji Yao, Noriko Gotoh: "One carbon metabolic enzyme MTHFD2 is essential for breast cancer metastasis to lung." 第 81 回日本癌学会、2022 年 9 月 29 日−10 月 1 日 横浜　ポスター　「ポスター賞受賞」

19. 山崎雅弘、西村建徳、Mengjiao Li, 後藤典子: "FXYD3 positive CSCs may play a key role in radioresistance." 第 81 回日本癌学会、2022 年 9 月 29 日−10 月 1 日 横浜　ポスター

20. Saren qiqige, Rojas Chaverra Nichole Marcela, Tsunaki Hongu, Tatsunori Nishimura, Kunio Matsumoto, Mikihiro Shibata, Noriko Gotoh: "Recombinant FGFR 1 in its monomeric and dimeric forms observed through High Speed-Atomic Force Microscope (HS-AFM)" 第 45 回日本分子生物学会年会　2022 年 11 月 30 日−12 月 2 日　幕張メッセ　ポスター

21. 柏村里沙、竹内康人、村山貴彦、西村建徳、松本寛加、矢野正雄、田辺真彦、石川聡子、太田哲生、多田敬一郎、池田和博、堀江公仁子、井上聡，岡本康司、東條有伸、後藤典子、"乳がん幹細胞とがん関連線維芽細胞における相互作用の解明" 第 32 回日本サイトメトリー学会，2022 年 5 月 28−29 日 オンライン

＜全国学会、研究会主催＞

1. 後藤典子、第 **8** 回がんと代謝研究会　2022 年 7 月 19−22 日　新潟県佐渡市　実行委員長
2. 後藤典子、第 **32** 回日本サイトメトリー学会学術集会 2022 年 5 月 28-29 日　on line 会長

＜外部資金＞

（ユニット主体）

1. 後藤典子，AMED 次世代がん医療創生研究事業，2020.4.1-2021.3.21，代表，16,000 千円
2. 後藤典子，AMED 次世代がん医療創生研究事業，2020.4.1-2021.3.2，分担，3,900 千円
3. 後藤典子，AMED 創薬支援推進事業・創薬総合支援事業，2021.10.1-2021.3.31，代表，3,960 千円
4. 後藤典子，AMED 次世代がん医療創生研究事業，2021.4.1-2022.3.31，分担，650 千円
5. 後藤典子，AMED 革新的医療実用化研究事業，2021.8.20-2022.3.31，分担，650 千円
6. 後藤典子，基盤研究 B（一般），2021.4.1-2024.3.31，代表，15,110 千円
7. 後藤典子，新学術領域研究（公募研究），2021.4.1-2022.3.31，代表，3,120 千円
8. 科学研究費補助金（基盤研究 C)：課題番号：22K07209. Dominic Voon （代表）

Title: *Investigating the role of epithelial cell-derived IL23A in immunity and inflammation- associated carcinogenesis* 2022-2024 (R4~R6); Total direct fund: 4,160 千円

＜共同研究＞
学内

1. 異分野融合研究推進費「細胞膜受容体シグナルの動的イメージング」後藤典子（代表），1,000 千円
2. 異分野融合研究推進費「乳がん悪性転化機転の解明」竹内康人（代表）後藤典子（分担），100 千円
3. 異分野融合研究推進費「Exploring and exploiting a hidden axis of cellular DNA damage response for cancer therapy」Dominic Voon（代表者），900 千円
4. 異分野融合研究推進費「肝細胞がんの新規治療法開発からK-Ras変異がんの克服へ」髙橋智聡（代表者），Dominic Voon（分担）500 千円

がん幹細胞研究ユニット

＜スタッフ＞

ユニットリーダー　　教授　　髙橋　智聡

若手主任研究者(若手 PI)　　助教　　笠原　敦子

特任助教　Gothwal Santosh Kmar　(2022 年 4 月～)

【研究概要】

がん幹細胞研究ユニットでは、がん細胞の未分化性を RB1 がん抑制遺伝子等がん関連遺伝子の代謝制御機構やミトコンドリア機能の側面から解明することによって、あらたながん治療戦略を構築することを目指している。

＜2022 年の研究成果，進展状況＞

髙橋らは、CDK4/6 阻害剤の適応拡大のためのコンビネーションセラピーを昨年度発表した肝細胞がんに引き続き KRAS 肺がん、膵臓がん、大腸がんにおいて検討した。CDK4/6 阻害剤によって誘導される RB1 無リン酸化状態が様々な druggable 増殖シグナルへのフィードバックを引き起こす発見をなした。これらのシグナルの同時抑制は CDK4/6 阻害剤と顕著な相乗的治療効果を発揮した（特許出願および論文投稿準備中）。がん研究会がん研究所との共同研究により、KRAS 肺がんの $KRAS^{G12C}$ 阻害剤 AMG510 への感受性発揮において STK11/LKB1 と KEAP1 の同時欠失が与える影響を腫瘍微小環境も含め検討した。RB1 陰性がん克服への取り組みを引き続き行い、脂肪酸伸長酵素 ELOVL6 を含む複数脂質代謝関連酵素に治療標的としての有用性を見出した。この過程において RB1 依存的な細胞分化に関わる cholesterol の新規標的蛋白質を同定した。進行前立腺がんにおいて RB1-SUCLA2 染色体領域の広範な欠失が起こること、および、2-isopropyl-5-methylbenzo-1,4-quinone（特願：2019-228526 審査請求開始）がこのタイプの患者に有効である可能性を報告している。AMED P-ROMOTE の技術支援班と本学三代・国嶋・渡部らとの共同研究によりこの分子に結合する代謝遺伝子産物 4 種を同定した。うち SUCLA2 欠失との合成致死性が判明した酵素 1 種に対する阻害剤の新規創薬デザインに着手した。東京慈恵会医科大学泌尿器科との共同研究により日本人症例における SUCLA2 欠失の実態を探索した。Gleason スコア値と SUCLA2 欠失頻度がぴったり相関した。進行前立腺がん患者血中 ctDNA による SUCLA2 欠失迅速診断キットの開発を行っている。RECK と GPR124 の結合が膵臓がんの WNT シグナルを制御するメカニズムを探索。　乳がん CAF における RECK の発現抑制が同がん腫の挙動に与える影響も検討している。NFYA と乳がんの上皮間葉転換の関係について探索した（*bioRxiv* 2022. doi:10.1101/2022.05.26.493660; 他誌にも投稿中）。本年度参入した Santosh Gothwal は、胚中心における BCL6 依存的な B 細胞リンパ腫の発生機構、CDK4/6 阻害剤への CXCR5 依存的な耐性機構、および、特定の p53 変異体の機能等を解明した。

笠原らは、以前、造腫瘍性を維持した幹細胞様グリオーマ細胞では、ミトコンドリアは小胞体と離れ、接触部位が少ないが、造腫瘍性を失った分化グリオーマ細胞では、ミトコンドリアと小胞体との接触部位が増えることを報告している（Bassoy E.Y., Kasahara A. *et al.*, *EMBO J* 2017)。胚性幹細胞 (ESCs)から心筋細胞への分化でも同様の変化が観察される。前

年度、ミトコンドリアと小胞体を繋ぐ（tether)因子 Mitofusin2 (MFN2)に結合する新規因子 RAB35 を、ミトコンドリアと小胞体の接触部位画分を単離し、そこに含まれるタンパク質の中から LC-MS/MS Orbitrap を用いた質量分析 により同定した 。RAB35 欠損で、ミトコンドリアと小胞体の接触部位は増加し、それは MFN2 存在下でのみ生じ、他の繋ぐ因子 PDZD8 を欠損させても増加したままであるため、RAB35 は MFN2 のミトコンドリアと小胞体を繋ぐ機能を阻害する (untether)因子であることが示唆された。また、RAB35 KO 細胞に、野生型、活性型 RAB35 (Q67L)、非活性型 RAB35(S22N) のいずれの再導入で、接触部位が低下するため、RAB35 の untether 機能は、GTPase 活性非依存な non-canonical な機能であることが示唆された。これまでに、ESCs でミトコンドリアと小胞体を人工的に繋ぐと、多能性マーカーが低下することを観察しているが、RAB35 を低下させても同様であった。また、RAB35 欠損で G1 期の細胞が増加する。

＜異分野融合研究の推進状況＞

髙橋らは、笠原 PI らの研究に協力、ミトコンドリア動態とがん細胞の未分化性や薬剤耐性の関係（論文査読中）およびコレステロールによるミトコンドリア機能の改変とやはりがん細胞未分化性の関係を探索している（論文投稿準備中）。先進がんモデル研究ユニットの Voon PI とは、IL23 や RB1 研究において緊密な協力を行っている。東京医科歯科大学味岡逸樹准教授と栄養・代謝研究ユニットの井上啓教授、稲葉有香准教授らの力を借り、肝細胞における RB と糖・核酸代謝の関係を探索している。創薬分子プローブ研究ユニット三代憲司准教授が 2-isopropyl-5-methylbenzo-1,4-quinone 担持ビーズを開発、標的探索を共同で行い、本年度標的分子の同定に成功した。AMED の支援を仰ぎ、さらなる創薬開発を目指している。大阪大学との共同研究により、様々ながん細胞株の代謝シミュレーションを用い、Warburg 効果の真の意味の理解にも挑戦した。細胞の熱発生とミトコンドリア代謝がトレードオフの関係にある事が浮かび上がった（*bioRxiv* 2022. doi: 10.1101/2021.11.16.468557; 他誌にも投稿中）。慶応義塾大学鶴岡キャンパスや慈恵会医科大学と協力し、SUCLA2 欠失前立腺がんの臨床的・代謝学的特徴の抽出を目指している。ジョンズホプキンス大学との共同研究によりアルツハイマー 治療標的として RECK 分子が有望である事を報告した。RECK による WNT シグナル制御が膵がんの挙動に果たす役割を探索している。その他、下記に一部を列挙した研究者達と協力し多様な融合研究を展開している。

笠原らは、ミトコンドリアと小胞体接触部位を検出するプローブ FAST の蛍光強度の改善はうまく行っていない。蛍光ではなく、ルシフェラーゼを用いた系（学習院大柳教授）で、接触部位をはがす新規因子 RAB35 の機能動態を観察できたらと考えている。また、学習院大柳教授らの力を借り、RAB35 が MFN2 のどの部位に結合し、繋ぐ機能を阻害しているのか明らかにすることを目指している。

【研究業績】

＜発表論文＞

（ユニット主体）

高橋グループ

1. Okada N, Ueki C, Shimazaki M, Tsujimoto G, Kohno S, Muranaka H, Yoshikawa K and Takahashi C. NFYA promotes the malignant behavior of triple-negative breast cancer through the regulation of lipid metabolism. ***bioRxiv*** 2022. doi: 10.1101/2022.05.26.493660
2. Takahashi C and Kato J. Targeting Abnormal Cell Cycle in Cancer: A Preface to the Special Issue. ***Onco*** 2 34-35 , 2022. doi.org/10.3390/onco2010003

笠原グループ

なし

（他の研究室等との共同研究）

高橋グループ

1. Murata T, Hashimoto K, Kohno S, Takahashi C, Yamaguchi M, Ito C, Itoigawa M, Kojima R, Hikita K and Kaneda N. Chemical inducer of regucalcin attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in pancreatic MIN6 ß-cells and RAW264.7 macrophages. ***FEBS Open Bio*** 12:175-191, 2022. doi: 10.1002/2211-5463.13321
2. Oo SM, Oo HK, Takayama H, Ishii KA, Takeshita Y, Goto H, Nakano Y, Kohno S, Takahashi C, Nakamura H, Saito Y, Matsushita M, Okamatsu-Ogura Y, Saito M and Takamura T. Selenoprotein P-mediated reductive stress impairs cold-induced thermogenesis in brown fat. ***Cell Reports*** 38(13): 2022 Mar 29, 110566 doi:10.1016/j-celrep.2022.110566
3. Loc PT, Hui Peng H, Ueno M, KohnoS, Kasada A, Hosomichi K, Sato T, Kurayoshi K, Kobayashi M, Tadokoro Y, Kasahara A, Shoulkamy MI, Xiao B, Worley PF, Takahashi C, Tajima A, and Hirao A. RHEB is a potential therapeutic target in T cell acute lymphoblastic leukemia. ***BBRC*** 621:74-79, 2022. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.06.089
4. Okahashi N, Shima T, Kondo Y, Araki C, Tsuji S, Sawai A, Uehara H, Kohno S, Shimizu H, Takahashi C and Matsuda F. Aerobic glycolysis in cancer cells supplies ATP while preventing excess metabolic thermogenesis. ***bioRxiv*** 2022. doi: 10.1101/2021.11.16.468557

笠原グループ

1. Pham LT, Peng H, Ueno M, Kohno S, Kasada, A, Hosomichi K, Sato T, Kurayoshi K, Kobayashi M, Tadokoro Y, Kasahara A, Shoulkamy MI, Xiao B, Worley PF, Takahashi C, Tajima A, Hirao A, RHEB is a potential therapeutic target in T cell acute lymphoblastic leukemia, ***Biochem Biophys Res Commun***, 621: 74-79, 2022

2. Jing Y, Kobayashi M, Vu HT, Kasahara A, Chen C, Pham LT, Kurayoshi K, Tadokoro Y, Ueno M, Todo T, Nakada M, Hirao A, Therapeutic advantage of targeting lysosomal membrane integrity supported by lysophagy in malignant glioma, ***Cancer Sci***, 113: 2716-2726, 2022

＜学会発表＞

（ユニット主体）

高橋グループ

1. Gothwal KS, Kohno S, Sato_A and Takahashi C. A mutant p53 P72R driven modulation of CXCR5-CXCL13 axis in human B cell lymphoma migration. 18th International p53 Workshop 2022 年 5 月 22 日（Rehovot, Israel/ Michael Sela Auditorium Weizmann Institute of Science 5/22-25 ポスター）
2. 龔 麟祥, Dominic Chih-Cheng Voon, 高橋智聡, 河野晋. RB 欠損は ERK 経路の不活性化を介して MYC を不安定化させる. 日本生化学会北陸支部 第 40 回大会 2022 年 6 月 4 日（富山市/富山大学杉谷キャンパス 6/4 口頭）
3. Zhang Y, Gothwal KS, Kohno S, Sheng J, Takahashi C. Application of CDK4/6 inhibition therapies to PDACs. The 7th JCA-AACR Special Joint Conference 2022 年 7 月 9 日（京都市/京都ブライトンホテル 7/8-10 ポスター）
4. 河野晋, 曽我朋義,高橋智聡. RB 欠失による脆弱性を標的とした前立腺がん治療法の探索. 第 8 回がんと代謝研究会 2022 年 7 月 20 日（佐渡市/あいぽーと佐渡 7/19-22 口頭）
5. Takahashi C, Linn P, MishiroK, Kunishima M, Watanabe Y and Kohno S. Targeting cancers carrying *RB1-SUCLA2* deletion. Mechanisms & Models of Cancer. Cold Spring Harbor Laboratory Meetings 2022 年 8 月 16 日（New York/Cold Spring Harbor Laboratory 8/16-8/20 ポスター）
6. 河野晋, 高橋智聡. RB 欠失による脆弱性を標的とした前立腺がん治療法の探索. 第 80 回日本癌学会学術総会 2022 年 10 月 1 日（横浜市/パシフィコ横浜 9/29-10/1 口頭）
7. 張園園, Gothwal KS, 河野晋, 盛金丹, 高橋智聡. PDAC に対する Cdk 4/6 阻害療法の応用. 第 80 回日本癌学会学術総会 2022 年 10 月 1 日（横浜市/パシフィコ横浜 9/29-10/1 ポスター）
8. Gothwal KS, Kohno S, Sato A and Takahashi C. A mutant p53 P72R driven modulation of CXCR5-CXCL13 axis in human B cell lymphoma-migratio. 第 80 回日本癌学会学術総会 2022 年 9 月 30 日（横浜市/パシフィコ横浜 9/29-10/1 ポスター）
9. Zhang Y, Gothwal KS, Kohno S, Sheng J, Takahashi C. Application of CDK4/6 inhibition therapies to PDACs. 第 17 回生命医科学研究所ネットワーク国際シンポジウム/令和 4 年度金沢国際がん生物学シンポジウム 2022 年 10 月 14 日（金沢市/金沢大学ナノ生命科学研究所 10/13-10/14 ポスター）
10. 河野晋, 高橋智聡. SUCLA2 遺伝子欠失前立腺がんに対する thymoquinone の治療効果. 第 66 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会 2022 年 11 月 5 日（沖縄県西原町/琉球大学千原キャンパス 11/5-7 口頭）

笠原グループ
なし

＜外部資金＞
（ユニット主体）
髙橋グループ

1. 科学研究費補助金　基盤研究（B）R2～R5 年度「RB がん抑制遺伝子の代謝制御機能」髙橋智聡（代表） 3,300 千円
2. 革新的がん医療実用化研究事業（AMED）　R2～R4 年度「閉経後ホルモン依存性子宮体癌の発症・進展の新たな分子機構−男性ホルモン作用の解析と臨床応用−」髙橋智聡（分担）1,000 千円
3. 次世代がん医療創生研究事業（AMED）R3～R4 年度「SUCLA2 遺伝子欠失を標的とする進行前立腺がんの新規治療法開発」髙橋智聡（代表）4,000 千円＋調整費 11,500 千円
4. The Hospital Research Foundation Grant 2022-S-DTFA-004-QA25222 (Australia)
   A novel model to investigate the contribution of fat metabolism to breast cancer.（分担）
   CIs: S Kumar, L Dorstyn and C Takahashi. Total amount: AU$ 99,970（総額）
5. 科学研究費補助金　若手研究 R3～R5 年度「Different roles of C/EBP-alpha in chromosome conformation during lung injury of young and old mice.」Santosh Kumar Gothwal（代表）1,300 千円

笠原グループ
なし

＜共同研究＞
髙橋グループ

学内
1. 薬学系　國嶋崇隆　「チモキノンの構造展開、プローブ化」
2. 新学術創成研究機構　三代憲司　「チモキノンの構造展開、プローブ化」
3. 医学系　渡部良広　「チモキノンの構造展開、分子標的同定、産学連携」
4. 新学術創成研究機構　井上啓・稲葉有香　「RB1 不活性化による肝発がん」
5. 学際実験センター　大黒多希子　「男性ホルモンに依存した子宮体がんの発生と進展」
6. がん研　矢野聖二　「EGFR・p53 変異肺がんの治療抵抗性」
7. がん研　Dominic Voon　「RB1 とシグナル、IL23 ホモダイマーの機能」
8. がん研　笠原敦子　「ミトコンドリアとがん治療抵抗性」

学外
1. サンセバスチャン大学 Jaime Gutiérrez 「RECK と子癇の関係」
2. ジョンズホプキンス大学 Shantini Sockanathan「GDE2-RECK 基軸によるがん制御」

3. 南オーストラリア大学　Sharad Kumar　「CDK4/6 阻害剤適応拡大のための基礎研究」
4. 奈良先端科学技術大学院大学　加藤順也　「CDK4・CDK6 阻害によるがん抑制の代謝的基盤の研究」
5. 東京慈恵医科大学　田代康次郎・木村高弘　「日本人の前立腺がんにおける SUCLA2 遺伝子欠失」
6. 大阪大学　岡橋信幸・松田史生・清水浩　「代謝フラックス解析を用いたがん幹細胞特異的代謝の解明」
7. 京都大学大学院医学研究科　Dean Thumkeo　「シングルセル RNA-seq による RB1 欠損 MCF7 細胞株の不均一性及び遺伝子発現特徴の解明」
8. 順天堂大学　折茂彰「癌内線維芽細胞による癌細胞内 RECK 活性の制御機構の解明」
9. 早稲田大学　寺田泰比古　「染色体分配におけるポリコーム崩壊の分子機構の解明」
10. 東京大学　山田泰広　「CDK4/6 阻害剤に対するフィードバックシグナル」

<u>笠原グループ</u>

学内

1. がん研 高橋智聡、後藤典子、平尾敦、河野晋、新学術創成研究機構 三代憲司「ミトコンドリア動態と幹細胞性／分化」

学外

1. 九州大学 宮田暖、パドヴァ大学（イタリア） Scorano Luca「ミトコンドリア動態と幹細胞性／分化」

がん分子標的探索応用ユニット

【研究スタッフ】

ユニットリーダー　　教授　鈴木 健之

若手主任研究者（若手 PI）　　助教　竹内 康人

【研 究 概 要】

転移や治療抵抗性に代表される「がんの悪性進展」を制御することは, がん克服にとって極めて重要である。本研究ユニットは, 悪性進展を誘導するがん細胞の特性（幹細胞的特性, 代謝特性, がん微小環境相互作用, シグナル伝達経路異常, ゲノム・エピゲノム異常など）を分子レベルで理解することを目的とした基礎医学研究を推進している。こうした研究を通して, 悪性進展を阻止するための鍵となる分子標的を同定し, 臨床応用を視野に入れた新しい分子標的治療戦略を確立することを目標としている。

【2022 年の研究成果、進展状況】

１）がん転移プロセスの可塑性を担うエピゲノム・エピトランスクリプトーム制御

悪性腫瘍の転移機構の解明は, がん治療の大きな課題である。先行研究から, がん細胞の上皮間葉転換（EMT：上皮細胞が細胞間接着能を喪失し, 運動性の高い間葉系細胞へと性質が変化する現象）が転移の引き金になると考えられている。がん細胞は, 転移先では逆の反応, 間葉上皮転換（MET）を起こして生着することから, EMT の可塑性が転移プロセスに重要である。ユニットリーダーの鈴木は, その性質を担う分子基盤を解明するため, 可逆的な遺伝子発現調節に関与するエピゲノム制御①とエピトランスクリプトーム制御②に焦点を当てて研究課題を進めている。

①　ヒストンメチル化修飾分布に基づいた新規 EMT 転写因子の同定

ヒストンのメチル化修飾分布（H3K4me3）は, 細胞の特異性を決定する重要な遺伝子座の目印となりうる。EMT 誘導後に H3K4me3 修飾範囲が拡大する遺伝子の中から EMT 制御転写因子の候補を探索し, SNAIL や SLUG など既知の転写因子に加えて, CEBPG を新しく同定した。CEBPG 発現による EMT の進行には自身の Leu zipper ドメインが必須であることから, CEBPG と相互作用するパートナータンパク質依存的な EMT 誘導が示唆された。パートナータンパク質探索の結果, CEBPB および複数の DNA 修復因子が得られた。これは, CEBPG が EMT のみならず, DNA 修復経路など他のがん悪性化関連機構も同時に制御している可能性を示している。今後, CEBPG 転写因子の機能と作用機序を解明し, EMT を含む悪性進展のメカニズムの理解に貢献したい。

②　EMT 進行における RNA のメチル化（m6A）修飾の役割

今年度は EMT 進行に関与する転写因子である JUN 及び JUNB の機能と m6A 修飾による mRNA の制御を調べた。TGF-beta 誘導 EMT において発現誘導される JUN と JUNB は, 上皮系マーカー遺伝子 CDH1 の発現抑制に関わる一方, 間葉系マーカーについては, JUN が CDH2 の, JUNB が FN1 の発現上昇にそれぞれ関与する。すなわち, EMT において必須でかつ重複しな

い役割を担っている。また, JUN 及び JUNB mRNA の m6A 修飾は, EMT 進行に伴って顕著に増加し, m6A 修飾酵素 METTL3 の発現に依存する。METTL3 ノックダウン細胞を用いた解析から, m6A 修飾は JUN mRNA の翻訳過程と JUNB mRNA の安定性にそれぞれ寄与することがわかった。それぞれの mRNA の制御を司る m6A 修飾部位として, 変異体解析から 3'-UTR に存在する２箇所を同定した。さらに, JUN 及び JUNB mRNA の m6A 修飾を認識する Reader タンパク質の候補として, それぞれ YTHDF3 と IGF2BP1 を同定した。すなわち, JUN 及び JUNB mRNA の m6A 修飾による制御様式の違いは, それぞれを認識する Reader タンパク質の異なる機能に起因していることが示唆された。

２）悪性進展を導くがん微小環境相互作用の解析

若手 PI の竹内は, 乳がん組織内に存在するがん関連線維芽細胞の腫瘍増大や転移への寄与に加えて, 乳がん幹細胞への相互作用と影響を解析し, 研究成果を第 32 回サイトメトリー学会や第 81 回癌学会学術総会において報告した。現在, 論文投稿を準備中であり次年度中の論文発表を目指している。さらに, がん微小環境を構成する乳腺組織内にある多様な間質細胞のシングルセル解析や, 患者由来がんを用いた自然肺転移モデルマウスにおける原発乳がんと肺転移がんの空間トランスクリプトーム解析をスタートし, 悪性進展を誘導するがん微小環境相互作用の実態解明に取り組んでいる。

【 異分野融合研究の推進状況 】

異分野融合研究推進費の支援を受け, 次の４つの融合研究課題に取り組んでいる。１）バイオ３D プリンターを利用して, がん微小環境を模倣する三次元スフェロイドを高精度に作製し, 悪性進展を阻害する新しい薬剤評価系の確立を試行している。国内学会で１件共著発表を行った（鈴木と「バイオマスリファイナリー」U)。２）ミトコンドリアと小胞体の相互作用, すなわちオルガネラコンタクトとがん悪性進展の新たな関係性の解明に取り組んでいる（鈴木と「がん幹細胞」U)。３）誤嚥性肺炎を頻発する宿主側要因を同定するために, プロテオミクス解析及びエピゲノム解析を進行している（鈴木と「先端的ヘルスケア」U)。４）乳腺組織シングルセル解析の結果に, 数理モデルを適用して異なる間質細胞間の相互作用の解明を試みている（竹内と「数理神経科学」U)。さらに, 竹内は「先魁プロジェクト 2020」において, 理工研究域の黒田浩介准教授が開発した双性イオン液体を, 患者由来腫瘍の凍結保存に応用する融合研究を進め, 本年度その成果を論文発表した。新規に開発されたイオン液体にはまだ課題点も多いため, より優れた凍結保存溶液の開発を引き続き進めていく予定である。また, 融合科学共同専攻での分野融合型研究では, 北陸先端科学技術大学院大学の塚原俊文教授とともに, RNA 編集技術を用いてがんの増殖及び悪性進展を阻止する研究を進め, 本年は１件の学会共著発表を行った。このような異分野融合研究活動を通して, ユニークな切り口から新しいがん分子標的治療法の構築に貢献することを目指している。

【 研 究 業 績 】

＜発表論文＞

原著論文

（ユニット主体）

1. Suphakhong K, Terashima M, Wanna-Udom S, Takatsuka R, Ishimura A, Takino T and *Suzuki T. m6A RNA methylation regulates the transcription factors JUN and JUNB in TGF-beta-induced epithelial-mesenchymal transition of lung cancer cells. **J Biol. Chem**., 298: 102554, 2022.

2. Takeuchi Y, and *Gotoh N. Inflammatory cytokines-enriched microenvironment plays ley roles for the development of breast cancers. **Cancer Science.**, in press, 2022.

（共同研究）

1. Ahmed A, Syed J, Wang Y, Perez-Romero C, Chi L, Lee D, Kocaqi E, Escalante-Covarrubias Q, Ishimura A, Suzuki T, Aguilar-Arnel L, Gozales GB, Kim K-H and *Delgado-Olguin P. KDM8 epigenetically controls cardiac metabolism to prevent initiation of dilated cardiomyopathy. **Nat. Cardiovasc. Res.**, in press, 2022.

2. Isoyama S, Tamaki N, Noguchi Y, Okamura M, Yoshimatsu Y, Kondo T, Suzuki T, Yaguchi S and Dan S. Subtype-selective induction of apoptosis in translocation-related sarcoma cells induced by PUMA and BIM upon treatment with pan-PI3K inhibitors. **Cell Death Dis.**, in press, 2022.

3. Ishizaki T, Takeuchi Y, Ishibashi K., Gotoh N., Hirata E. and *Kuroda K. Cryopreservation of tissues by slow-freezing using an emerging zwitterionic cryoprotectant. **Scientific Reports.**, in press, 2022.

＜学会発表＞

（ユニット主体）

1. Batbayar G, Ishimura A, Lyu H, Wanna-Udom S, Terashima M, Ninomiya K and Suzuki T. Functional screening of epigenetic regulators for breast cancer malignancy. 第45回日本分子生物学会年会（幕張2022年12月）

2. Ishimura A, Batbayar G, Lyu H, Wanna-Udom S, Suphakhong K, Terashima M, Yano S and Suzuki T. Screening of epigenetic regulators relating to drug resistance in lung cancer cells. 第45回日本分子生物学会年会（幕張2022年12月）

3. Terashima M, Suphakhong K, Ishimura A, Nishiuchi T, Horike SI, Nishimura T, Tange S and Suzuki T. Roles of a candidate for epithelial-mesenchymal transition-activating transcription factor in cancer cells. 第45回日本分子生物学会年会（幕張2022年12月）

4. Suzuki T, Suphakhong K, Terashima M, Wanna-Udom S, Takatsuka R, Ishimura A, Sakari M and Tsukahara T. RNA methylation regulates the gene expression program in epithelial-mesenchymal transition of cancer cells. 第45回日本分子生物学会年会（幕張2022年12月）

5. Suzuki T, Terashima M and Ishimura A. Roles of RNA methylation in the transcriptional program regulating epithelial-mesenchymal transition. 第81回日本癌学会学術総会（横浜2022年9月）

6. Takeuchi Y, Nishimura T, Li M, Wang Y and Gotoh N. The membrane-linked adaptor FRS2b fashions a cytokine-rich microenvironment that promotes breast cancer carcinogenesis. 17th International Symposium of The Institute Network for Biomedical Sciences International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa 2022, 2022 CRI and DUKE-NUS Joint Symposium., Kanazawa, Oct. 2022.

7. 竹内康人、村山貴彦、西村建徳、矢野正雄、笹原麻子、田辺真彦、石川聡子、太田哲生、多田敬一郎、池田和博、井上聡、堀江公仁子、岡本康司、東條有伸、後藤典子：乳がん幹細胞とがん関連線維芽細胞における相互作用の解明. 第81回日本癌学会学術総会（横浜2022年9月）

8. 竹内康人、木村奈津子、村山貴彦、町田雪乃、家島大輔、西村建徳、王禹銘、坂本理恵子、山本瑞生、板野直樹、井上優介、伊藤正孝、吉田進昭、井上純一郎、赤司浩一、佐谷秀行、藤田浩司、黒田雅彦、北林一生、東條有伸、後藤典子：細胞質アダプタータンパクFRS2bは、乳がん形成を促進する炎症性サイトカインリッチ環境を形成する. 第8回がんと代謝研究会（佐渡2022年7月）

9. 竹内康人、木村奈津子、村山貴彦、町田雪乃、家島大輔、西村建徳、王禹銘、坂本理恵子、山本瑞生、板野直樹、井上優介、伊藤正孝、吉田進昭、井上純一郎、赤司浩一、佐谷秀行、藤田浩司、黒田雅彦、北林一生、東條有伸、後藤典子：細胞質アダプタータンパクFRS2bは、乳がん形成を促進する炎症性サイトカインリッチ環境を形成する. 第26回日本がん分子標的治療学会.（金沢2022年6月）

10. 竹内康人、木村奈津子、村山貴彦、町田雪乃、家島大輔、西村建徳、王禹銘、坂本理恵子、山本瑞生、板野直樹、井上優介、伊藤正孝、吉田進昭、井上純一郎、赤司浩一、佐谷秀行、藤田浩司、黒田雅彦、北林一生、東條有伸、後藤典子：細胞質アダプタータンパクFRS2bは、乳がん形成を促進する炎症性サイトカインリッチ環境を形成する. 第32回日本サイトメトリー学会.（オンライン2022年5月）

11. 竹内康人：乳がん幹細胞様細胞とがん関連線維芽細胞における相互作用の解明. 第4回若手ワークショップ細胞社会ダイバーシティーの統合的解明と制御 （オンライン2022年1月）

＜外部資金＞

1. 文部科学省科学研究費補助金, 基盤研究（C）, 研究課題名「腫瘍細胞の上皮間葉転換におけるエピゲノム・エピトランスクリプトーム制御」, 研究代表者 鈴木健之, 2022 年度, 1,300 千円

2. 文部科学省科学研究費補助金, 若手研究, 研究課題名「がん幹細胞分裂様式の制御メカニズムの解明」, 研究代表者 竹内康人, 2022 年度, 800 千円

3. 令和 4 年度　第 14 回北陸銀行若手研究者助成金, 研究代表者 竹内康人, 600 千円

＜共同研究＞

学内

1. 「肺がんの分子標的薬耐性獲得に関与するエピジェネティック制御」　鈴木健之（代表者）, 矢野聖二（医薬保健学総合研究科, 呼吸器内科）

2. 「バイオ３D プリンターを利用した三次元スフェロイド作製によるがん微小環境相互作用を標的とする治療戦略の構築」　鈴木健之（代表者）, 仁宮一章（バイオマスリファイナリーU）

3. 「誤嚥性肺炎を予測するためのオミクス解析とその分子機構の解明」　小倉康平（代表者, 先端的ヘルスケア U）, 鈴木健之, 土屋晃介（がん微小環境 U）

4. 「オルガネラ接点を標的とする薬剤スクリーニング」　笠原敦子（代表者, がん幹細胞 U）, 高橋智聡（がん幹細胞 U）, 三代憲治（創薬分子プローブ U）, 鈴木健之

5. 「がん幹細胞の分裂様式決定メカニズムの解明」　竹内康人（代表者）, Dominic Voon（先進がんモデル U）, 後藤典子（先進がんモデル U）, 八杉徹雄（数理神経科学 U）, 佐藤純（数理神経科学 U）

6. 「双性イオン液体によるライフサイエンス基盤の革新と社会実装」　黒田浩介（代表者, 理工研究域）, 竹内康人（新学術創成研究機構）, 菊川雄司（理工研究域）, 三橋了爾（国際基幹教育院）, 平田英周（がん進展制御研究所）, 堀家慎一（学際科学実験センター）, 大黒多希子（学際科学実験センター）, 小林功（理工研究域）, 高塚大知（理工研究域）

学外

1. 「CRISPR-C2c2 法を用いた RNA ターゲッティングによるがん克服戦略の開発」鈴木健之（代表者）, 塚原俊文（北陸先端科学技術大学院大学生命機能工学）

2. 「骨軟部肉腫の悪性化における融合型転写因子とクロマチンリモデリングの役割」中村卓郎（代表者, がん研究会がん研究所発がん研究部）, 鈴木健之

3. 「染色体転座陽性肉腫における PI3K 阻害剤のクロマチンリモデリング作用の解析」旦慎吾（代表者, がん研究会がん化学療法センター分子薬理部）, 鈴木健之

4. 「転移性乳がん細胞増殖におけるヒストンアセチル化修飾の機能解析」中山淳（代表者, 国立がん研究センター）, 鈴木健之

5. 「HTLV-1 感染 T 細胞の腫瘍化に寄与するエピゲノム変異の解析」斎藤峰輝（代表者, 川崎医科大学微生物学講座）, 鈴木健之

6. 「miRNA 初期転写産物の m6A 修飾を介したがん抑制 miRNA の新規産生調節機構の解明」坂本修士（代表者, 高知大学基礎医学部門）, 鈴木健之

7. 「がんクロマチン環境における非コード RNA 産生機構の解明」野島孝之（代表者, 九州大学生体防御医学研究所）, 鈴木健之

8. 「がん悪性化のエピジェネティック制御におけるメディエーター複合体キナーゼモジュールの役割」廣瀬豊（代表者, 富山大学薬学・和漢系）, 鈴木健之

9. 「がん関連遺伝子による乳癌の発症・悪性化におけるエピゲノム変化の解析」鈴木健之（代表者）, 仙波憲太郎（早稲田大学先進理工学部）

10. 「がん細胞の上皮間葉転換におけるヒストンメチル化修飾の解析」鈴木健之（代表者）, 木村宏（東京工業大学大学院生命理工学研究科）

11. 「低酸素評価に基づく新しい口腔がん治療戦略の構築」, 北川善政（代表者, 北海道大学歯学研究院）, 竹内康人

＜その他＞

1. 文部科学省 大学教育再生戦略推進費：多様なニーズに対応する「がん専門医療人材（がんプロフェッショナル）」養成プラン「超少子高齢化地域での先進的がん医療人養成」（北信がんプロ）, 事業責任者（矢野聖二）, 教務委員（鈴木健之）

革新的統合バイオ研究コア

高速バイオ AFM 応用研究ユニット

＜スタッフ＞

ユニットリーダー　教授　　柴田　幹大

主任研究者（PI）　助教　　角野　歩

【研究概要】

当研究ユニットでは、金沢大学が世界に先駆けて研究開発した高速原子間力顕微鏡（高速AFM）を生命科学に広く応用し、溶液中ではたらくタンパク質のダイナミクスや、生きた細胞の活動に伴う形態変化をナノメートルスケール、かつ、数十ミリ秒の時間分解能で動画撮影する。得られた生体分子のナノ動態を詳細に解析することで、タンパク質分子の作動機構の解明、ならびに、細胞の機能と動態における相関を明らかにする。可視化された生体分子のナノ動態は、新たなナノバイオサイエンスの研究基盤となり、健康長寿社会の構築に資する次世代バイオテクノロジーの創成を促すことが期待される。当研究ユニットでは、主に以下の４つの研究課題に取り組んできた。（１）記憶・学習に関わる様々なタンパク質の活性化状態をナノスケールで撮影することにより、記憶形成の分子作動機構を分子レベルで解明する。（２）ヌクレオソームや DNA 結合タンパク質のナノ動態、ゲノム編集の瞬間をナノスケールで撮影することにより、遺伝子発現制御機構の理解やゲノム編集における統一的な分子作動機構を明らかにする。（３）学内の融合研究を推進し、がんに関わるタンパク質のナノ動態を可視化することで、がんの本態解明における革新的な基礎研究を創成する。（４）生体膜に存在する膜タンパク質、特に、イオンポンプやイオンチャネルの膜中動態に関する様々な制御機構（リガンド結合、膜電位、温度など）を解明する。これらに加え、新学術創成研究機構内の融合・共同研究に積極的に取り組み、本学における研究力強化を牽引する。

＜**2021 年の研究成果，進展状況**＞

（１）記憶タンパク質“Ca^{2+}/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼII（CaMKII）”の活性化状態依存的なナノ動態の解析と記憶メカニズムの解明

脳機能の記憶・学習に重要なタンパク質CaMKIIに高速AFMを適用し、Ca^{2+}/カルモジュリン（Ca^{2+}/CaM）の結合、および、リン酸化により生じるCaMKIIの構造変化を可視化し、CaMKIIのキナーゼドメインの構造と運動性が大きく変化することを明らかにした。また、CaMKIIは分子内に2つのリン酸化サイトをもち、そのリン酸化がCa^{2+}信号の積算と維持（記憶）に重要であると考えられているが、それぞれのリン酸化サイトを欠損したCaMKII変異体に対して高速AFM観察を適用し、異なる位置へのリン酸化が、CaMKIIのキナーゼドメインのナノ動態に明確な違いを生むことが分かった。本研究で得られたCaMKII１分子の構造変化と、過去の神経細胞内での挙動との結果を合わせ、CaMKIIがもつ記憶形成と記憶の忘却に関する新たな分子作動機構を提唱した。［論文投稿中］。

（２）H2A.Z.1の自発的なDNA上のスライディング現象の発見

ヒストンタンパク質H2AのヒストンバリアントであるH2A.Z.1は、転写開始点やエンハンサー領域に集積することが多いため、DNAの転写活性に関与すると考えられている。その一

方で、優先的にヘテロクロマチンやDNA二本鎖切断部位に局在することも報告されており、転写抑制にも関与することが報告されている。これまでの研究から、H2A.Z.1を含むヌクレオソームには複数のヌクレオソーム構造（DNA上でヒストンコアの位置が異なる）が存在することが報告されていたが、そのダイナミクスは不明であった。本研究では、H2A.Z.1を含むヌクレオソームに高速AFMを適用し、0.3秒以下で起こるヌクレオソームコアの自発的なDNA上のスライディング現象を発見した。さらに、H2A.Z.1のN末端部分は残し、C末端半分をH2Aへ入れ替えたswapping H2A.Z.1変異体においても同様に、自発的なスライディング現象が観察されたことから、H2A.Z.1のN末端部分とDNAとの相互作用がスライディング現象の構造的な要因であることが分かった［論文審査中］。

（３）小型ゲノム編集ツールSaCas9のDNA切断機構の解明

ゲノム編集によく使われるCas9タンパク質のDNA切断機構の統一的な理解を目指し、小型のCas9（SaCas9）に対して高速AFM観察を適用し、従来用いられてきたSpCas9とのナノ動態を比較した。その結果、RNA結合時において、SpCas9よりも揺らいだ構造を形成することを明らかにし、さらに、DNA切断後すぐに標的DNAから解離することを明らかにした［論文審査中］。

（４）温度感受性チャネルのナノ動態観察

温度感受性チャネルTRPV1のリガンド結合に由来する活性化の際に構造揺らぎが増大することを一分子計測により明らかにした。［論文審査中］

（５）電位依存性ナトリウムチャネルのナノ動態観察

電位依存性ナトリウムチャネルの電位センサードメインが、チャネルの休止状態においてポアから解離し、さらにダイマーを形成してチャネル間を架橋することを明らかにした。［論文投稿準備中］

＜異分野融合研究の推進状況＞

（１）がん進展制御研究コア・がん微小研究ユニット（松本 UL）との共同研究

MET受容体を活性化する環状ペプチド aMD4を抗体のFc領域に付加したFc(aMD4)がMET受容体をダイマー化する様子を高速 AFM で可視化した ［K. Sakai *et al*. ***Nat. Biomed. Eng.*** (2022)］。

（２）金沢大学の高分子系研究者らとの共同研究により、高速 AFM の基板条件を検討し、ヌクレオソーム構造やタンパク質複合体を生体内の環境に近い状態（高速 AFM の基板との吸着により複合体が壊れることのない状態）で、それらナノ動態を観察できる実験系の構築に取り組んだ。

（３）金沢大学の計算科学の研究者との共同研究により、高速 AFM で得られた生体分子の構造変化が、MD 計算により再現されるかを調べた。今後は、生体分子の高速 AFM 観察とMD計算をセットで実施することを考えており、高速AFMだけでは得られない、タンパク質のアミノ酸残基の動きや自由エネルギー計算とを融合することにより、より詳細なタンパク質の分子作動機構の解明を目指す［MD計算を含んだ2つの論文を現在投稿準備中］

【研究業績】

＜発表論文＞
（ユニット主体）

（他の研究室等との共同研究）

1. Koichiro E. Kishi, Yoon Seok Kim, Masahiro Fukuda, Masatoshi Inoue, Tsukasa Kusakizako, Peter Y. Wang, Charu Ramakrishnan, Eamon F.X. Byrne, Elina Thadhani, Joseph M. Paggi, Toshiki E. Matsui, Keitaro Yamashita, Takashi Nagata, Masae Konno, Sean Quirin, Maisie Lo, Tyler Benster, Tomoko Uemura, Kehong Liu, **Mikihiro Shibata**, Norimichi Nomura, So Iwata, Osamu Nureki, Ron O. Dror, Keiichi Inoue, Karl Deisseroth, & Hideaki E. Kato, "Structural basis for channel conduction in the pump-like channelrhodopsin ChRmine." ***Cell***, 185, 4, 672-689 (2022).
2. Katsuya Sakai, Nozomi Sugano-Nakamura, Emiko Mihara, Nichole Marcela Rojas-Chaverra, Sayako Watanabe, Hiroki Sato, Ryu Imamura, Dominic Chih-Cheng Voon, Itsuki Sakai, Chihiro Yamasaki, Chise Tateno, **Mikihiro Shibata**, Hiroaki Suga, Junichi Takagi & Kunio Matsumoto, "Designing receptor agonists with enhanced pharmacokinetics by grafting macrocyclic peptides into fragment crystallizable regions." ***Nat. Biomed. Eng*** (2022). https://doi.org/10.1038/s41551-022-00955-6

＜学会発表＞
（ユニット主体）

1. **Mikihiro Shibata**, "Correlation between function and mobility of protein complex revealed by HS-AFM", NanoLSI 第 6 回国際シンポジウム, 「招待」「国際」, 2022/11/14-15, 金沢, ANA クラウンプラザホテル金沢
2. **Mikihiro Shibata** and Takayuki Uchihashi, "Oligomeric states of microbial rhodopsins in lipid bilayer determined by high-speed atomic force microscopy", 19th International Conference on Retinal Proteins, 「招待」「国際」, 2022/10/30-11/4, 札幌, ロイトン札幌
3. **Mikihiro Shibata**, "High-speed atomic force microscopy (HS-AFM) for cancer research"「高速原子間力顕微鏡 HS-AFM によるがん研究」, 第 81 回日本癌学会学術総会, 「招待」「国内」, 2022/9/29-10/1, 横浜, パシフィコ横浜, 座長
4. 柴田幹大, 「高速 AFM によるタンパク質複合体のナノ動態・機能相関の解明」名工大セミナー, 「招待」「国内」, 2022/9/8, 名古屋, 名古屋工業大学
5. 柴田幹大, 「原子間力顕微鏡が切り拓くナノ生命科学」, がん研究早期体験プログラムがん研 EEP 授業編『生命科学・医学研究の最先端と未来』, 「招待」「国内」, 2022/8/1-5, 金沢, 金沢大学
6. 柴田幹大, 「タンパク質の構造変化をリアルタイムかつナノスケールで可視化する」, 物性研短期研究会「理論タンパク質物性科学の最前線：理論と実験との密な協働」, 「招待」「国内」, 2022/7/26-27, 柏市, 東京大学 柏キャンパス
7. 柴田幹大, 「高速原子間力顕微鏡を用いた 1 分子ナノ生命科学」, 第 39 回分子病理学研究会, 「招待」「国内」, 2022/7/8-9, かほく市, 西田幾多郎記念哲学館

8. 柴田幹大, 「高速原子間力顕微鏡によるヒストンバリアントのナノ動態観察」, 第 15 回日本エピジェネティクス研究会年会, 「招待」「国内」, 2022/6/9-10, 福岡, 九州大学医学部百年講堂
9. 柴田幹大, 「高速原子間力顕微鏡によるヌクレオソームの 1 分子ナノ動態撮影」, 日本顕微鏡学会第 78 回学術講演会, 「招待」「国内」, 2022/5/11-13, 郡山, ビッグパレット福島
10. 柴田幹大, 「クロマチンリモデリングの実時空間イメージング」, 新学術領域研究「クロマチン潜在能」第 5 回領域会議, 「招待」「国内」, 2022 年 4 月 26 日, 岡崎, 岡崎コンファレンスセンター
11. 森岡 新, 佐藤祥子, 堀越直樹, 鯨井智也, 胡桃坂仁志, 柴田幹大, "Direct imaging of spontaneous sliding along DNA of H2A.Z.1 nucleosome by high-speed atomic force microscopy.", 第 60 回日本生物物理学会年会, 「一般」「国内」, 2022/9/28-30, 函館, 函館アリーナ
12. Leonardo Puppulin, Junichiro Ishikawa, Hiroshi Nishimasu, **Mikihiro Shibata**, "Target DNA binding dynamics of *Staphylococcus aureus* Cas9 as revealed by high-speed atomic force microscopy." 第 60 回日本生物物理学会年会, 「一般」「国内」, 2022/9/28-30, 函館, 函館アリーナ
13. **Ayumi Sumino**, "High-speed atomic force microscopy of membrane-associated proteins with artificial lipid bilayers." 第 45 回 日本分子生物学会年会 ワークショップ「細菌、ミトコンドリアの表情研究の最前線」「招待」「国内」, 2022/11/30-12/2, 幕張, 幕張メッセ
14. **Ayumi Sumino**, "Dynamics of scorpion toxin binding to the K^+ channel: single-molecule study using high-speed atomic force microscopy (HS-AFM)" 2022 East Asian Single-Molecule Biophysics Symposium (EASMB 2022)「招待」「国際」, 2022/10/18-19, オンライン

＜外部資金＞

1. 2022 年度 公益財団法人 内藤記念科学振興財団 内藤記念科学奨励金・研究助成
「高速 AFM を用いた記憶タンパク質 CaMK2 のリン酸化状態における 1 分子ナノ動態解析」
柴田幹大, 代表, 令和 5～6 年度, 3,000 千円
2. 科研費・基盤研究（B）
「1 分子イメージングによるゲノム編集ツールの分子作動機構の解明」
柴田幹大, 代表, 令和 3～5 年度, 13,500 千円
3. 科研費・新学術領域研究（公募研究）
「クロマチンリモデリングの実時空間イメージング」
柴田幹大, 代表, 令和 3～4 年度, 7,200 千円
4. 科研費・基盤研究(B)
「一分子動態観察による温度感受性チャネルの温度センシング機構の解明」
角野 歩, 代表, 令和 4 年度～令和 7 年度, 13,400 千円
5. 科研費・挑戦的研究（萌芽）
「高速原子間力顕微鏡による電位依存性 Na^+チャネルの電位依存的活性調節機構の解明」
角野 歩, 代表, 令和 4 年度～令和 5 年度, 5,000 千円

＜共同研究＞ 学内

5. 「高速AFMを用いたHGF/MET受容体複合体形成過程の観察」
松本邦夫（代表者），酒井克也，柴田幹大
6. 「ピラーアレーンの高速AFM基板への応用研究」
柴田幹大（代表者），生越友樹
7. 「CaMKIIの高速AFM画像のキナーゼドメインの運動解析」
柴田幹大（代表者），炭竈享司，角野 歩
8. 「CaMKIIの高速AFM画像のキナーゼドメインのRg値解析」
柴田幹大（代表者），角野 歩，H. Flechsig
9. 「グルタミン酸受容体の高速AFM画像の細胞外ドメインの運動解析」
柴田幹大（代表者），炭竈享司，角野 歩
10. 「ヌクレオソームの高速AFM画像の運動解析」
柴田幹大（代表者），炭竈享司
11. 「高速AFMを用いた細胞膜受容体シグナル伝達の動的イメージング」
後藤紀子（代表者），柴田幹大
12. 「イオン液体が引き起こす細胞毒性と脂質膜の構造変化の関連の解析」
黒田浩介（代表者），角野 歩
13. 「ホスホリパーゼの脂質膜への結合過程の解析」
角野 歩（代表者），炭竈享司

学外

1. 「高速AFMを用いたCaMKIIの動的構造解析」
柴田幹大（代表者），村越秀治
2. 「高速AFMを用いたグルタミン酸受容体の動態観察」
柴田幹大（代表者），服部素之
3. 「高速AFMを用いたCRISPR-Casタンパク質の分子作動機構の解明」
柴田幹大（代表者），西増弘志
4. 「ヒストンテールのナノ動態解析」
柴田幹大（代表者），胡桃坂仁志
5. 「新規微生物型ロドプシンChRmineの光励起構造変化の解析」
加藤英明（代表者），柴田幹大
6. 「イオンチャネルとサソリ毒の結合動態解析」
角野 歩（代表者），炭竈享司，内橋貴之，老木成稔
7. 「電位依存性イオンチャネルの電位センサーの構造ゆらぎの観察」
角野 歩（代表者），入江克雅
8. 「高速AFMを用いた温度感受性チャネルTRPV1の動態観察」
角野 歩（代表者），柴田幹大、服部素之
9. 「ハブ毒中のホスホリパーゼアイソザイムの膜分解過程の解析」

上田直子（代表者），角野 歩，　柴田幹大

10. 「抗菌性オリゴ糖誘導体の膜障害過程の解析」
山村初雄（代表者），角野 歩

セルバイオノミクスユニット

＜スタッフ＞

ユニットリーダー	教授	Richard Wong
主任研究者（PI）	准教授	羽澤 勝治
特任助教	小林亜紀子（2022 年 1 月～8 月）	

【研究概要】

核膜による DNA 情報制御は，細胞や個体の生命現象の基盤であり，その破綻は様々な疾患に関与する。核膜を貫く核膜孔複合体（Nuclear Pore Complex: NPC）は，核膜物質輸送を制御する唯一無二のタンパク質複合体であり，その作動原理には高次生命現象の本質が秘められている。当ユニットでは，NPC の構造・動態・機能を解析し，NPC 作動原理の本質を読み解き，疾患の原因解明や生命科学全般への応用を目指す。また，理学・工学・医学・次世代バイオテクノロジーの知識や技術を結集し，伝統と創造の融合により独自性の高い研究推進を図り，新しい学術領域の開拓を目指す。

＜2022 年の研究成果，進展状況＞

ユニットリーダー・Wong 教授は NPC のナノ構造動態をシームレスに理解するための研究ツール開発にむけて、ナノテクノロジーツール（DNA 折り紙）を活用した人工ナノポア開発を進めている。主任研究者・羽澤准教授は独自に展開してきた細胞分化やがん病態制御に関わる NPC による高次遺伝子発現システムの形成・継承機序の理解に向けて，たんぱく質－たんぱく質相互作用の完全マッピングを可能とする技術（LAIP 法）を開発した（論文投稿中，*Under Revise*）。これらの新規ツール・技術を活用し，生命現象の基盤となる核膜構造ダイナミクスの理解を目指す。

一方、中田教授とユニット内融合研究を推進し，NPC が基盤となる新規たんぱく質ホメオスタシス制御機構を明らかにした（論文投稿流，Under Revise）。また、(i) SARS-CoV-2 を構成するタンパク質構造ダイナミクスの理解，（ii） 細胞外膜小胞の構造ダイナミクスの理解を目標に研究を行い，本学が誇る高速原子間力顕微鏡を用いてこれらの構造動態の解明に成功した[論文 1,2]。

2022 年度は論文発表以外の学術情報発信を積極的に行った。これまでの研究成果について，日本生化学会ならびに日本細胞生物学会のシンポジウムで講演を行い，セルバイオミクスユニットのプレゼンスの向上に努めた（学会発表：30 件）。今後は、国際学会の場を活用し、国内にとどまらず，世界にむけて本学のプレセンスをアピールしていく。

＜異分野融合研究の推進状況＞

2022 年度は，異分野融合研究を推進するための研究基盤構築を図った。当該分野で活躍する研究者を講師とした異分野融合研究セミナーを開催し，メンバーの研究力および相互理解の向上を図った（３件）。

学外異分野融合研究では，ナノテクノロジーツールを活用した人工ナノポア開発にむけて，

ナノダイヤモンドを用いたナノツールアプリケーション開発に向けて，東京工業大学　情報理工学院　瀧ノ上 正浩　教授と共同研究を開始した[学外共同研究5]。

学内異分野融合研究については，(i)次世代医療創成研究コア・栄養・代謝研究ユニット，(ii) 次世代医療創成研究コア・先進がんモデル研究ユニット，(iii) グリーンイノベーション研究コア・機能性超分子マテリアルユニットとコア横断型融合研究を推進している。(i)については，生活習慣病の予防・治療法開発にむけて，代謝異常に関連する DNA 情報伝達制御機構の理解に向けた研究ツールの開発を進めている。(ii)では，がん治療効果を制限する薬剤耐性メカニズムの解明に向けた解析プラットフォームの構築を進めている。(iii)では，引き続き細胞内相分離の物性評価できる分子プローブの開発にむけて，異分野融合研究を継続中である。本技術の改良・実装化に向けて，本学・理工研究域・髙橋憲司教授，添田貴宏准教授，西山嘉男准教授に参画していただき，本プロジェクトの飛躍的な推進を可能とする新体制を築いた。さらに，相分離研究で著名な名古屋大学・鈴木洋教授や結合ポーズ及び結合活性高精度予測 AI 技術を専門とするインタープロテイン株式会社との共同研究に着手した。

今後は，2022 年度に構築した新たな研究体制で，生命現象におけるたんぱく質機能発現機序の真理を探究する異分野融合研究を行い，成果につなげることを目指す。

【研究業績】

＜発表論文＞

1. Sajidah ES, Lim K, Yamano T, Nishide G, Qiu Y, Yoshida T, Wang H, Kobayashi A, **Hazawa M**, Dewi FRP, Hanayama R, Ando T, **Wong RW***
   Spatiotemporal tracking of small extracellular vesicle nanotopology in response to physicochemical stresses revealed by HS-AFM
   Journal of Extracellular Vesicles 2022 Nov;11(11):e12275. doi: 10.1002/jev2.12275.

2. Kondo H, Mishiro K, Iwashima Y, Qiu Y, Kobayashi A, Lim K, Domoto T, Minamoto T, Ogawa K, Kunishima M, **Hazawa M***, **Wong RW***
   Discovery of a Novel Aminocyclopropenone Compound That Inhibits BRD4-Driven Nucleoporin NUP210 Expression and Attenuates Colorectal Cancer Growth.
   Cells. 2022 Jan 18;11(3):317.

3. Makiyama K, **Hazawa M***, Kobayashi A, Lim K, Voon VC, **Wong RW***
   NSP9 of SARS-CoV-2 attenuates nuclear transport by hampering nucleoporin 62 dynamics and functions in host cells
   Biochem. Biophys. Res. Commun. (2022) Vol 586, Pages 137-142

（他の研究室等との共同研究）

1. Inhibition of canonical Wnt signaling promotes ex vivo maintenance and proliferation of hematopoietic stem cells in zebrafish.
   Kimura K, Yamamori S, **Hazawa M**, Kobayashi-Sun J, Kondo M, **Wong RW**, Kobayashi I.
   Stem Cells. 2022 Jun 27:sxac044. doi: 10.1093/stmcls/sxac044.

＜学会発表＞

1. Richard Wong
   Nano imaging of genomic modality in nuclear pore territories
   学術変革領域 A 2022 年度 ゲノムモダリティ領域会議
   招待，国内，2022/11/23，静岡

2. Richard Wong
   Nano imaging of nuclear pore dynamics in cancer cells
   第 95 回日本生化学会大会シンポジウム
   招待，国内，2022/11/10，名古屋

3. Richard Wong

クロススケール核膜孔内選択的分子輸送システムの解明とその破綻、
学術変革領域 A クロススケール新生物学 第２回領域会議
招待，国内，2022/07/28，金沢

4.リチャード ウォング
核膜孔テリトリーにおけるゲノムモダリティ
第 74 回日本細胞生物学会大会
一般，国内，2022 年 7 月 2 日，東京

5. 羽澤 勝治，Richard Wong
Nuclear pore tethers cell-type specific genes ensuring its expression and cell identity
第 95 回日本生化学会大会シンポジウム
招待，国内，2022 年 11 月 10 日，名古屋

6. 羽澤 勝治，Richard Wong
Novel p53 degradation system via nuclear export signaling
第 81 回日本癌学会学術総会
一般，国内，2022 年 9 月 30 日，神奈川

7. 羽澤 勝治，Richard Wong
Phase separation mediated super enhancer trapping by nuclear pore proteins in cell fate determination
第 74 回日本細胞生物学会大会シンポジウム
招待，国内，2022 年 7 月 2 日，東京

8. Kee Siang Lim, Goro Nishide, Takeshi Yoshida, Takahiro Watanabe-Nakayama, Akiko Kobayashi, Masaharu Hazawa, Rikinari Hanayama, Toshio Ando, Richard W. Wong.
Structural dynamics of SARS-CoV-2 spike (S) protein and its interaction with ACE2 receptor and small extracellular vesicles.
学術変革領域 A クロススケール新生物学 第 1 回若手の会
一般，国内，2022 年 11 月 29 日，千葉

9. Kee Siang Lim, Goro Nishide, Takeshi Yoshida, Takahiro Watanabe-Nakayama, Akiko Kobayashi, Masaharu Hazawa, Rikinari Hanayama, Toshio Ando, Richard Wong. Structural dynamics of SARS-CoV-2 spike (S) protein and its interaction with ACE2 receptor and small extracellular vesicles.
The 69th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology
一般，国内，2022 年 11 月 15 日，長崎

10. Kee Siang Lim, Goro Nishide, Takeshi Yoshida, Takahiro Watanabe-Nakayama, Akiko Kobayashi, Masaharu Hazawa, Rikinari Hanayama, Toshio Ando, Richard Wong.
Millisecond tracking of structural dynamics of SARS-CoV-2 spike protein and its interaction with

ACE2 receptor and small extracellular vesicles.
第 95 回日本生化学会大会
一般，国内，2022 年 11 月 10 日，名古屋

11. Kee Siang Lim, Goro Nishide, Takeshi Yoshida, Takahiro Watanabe-Nakayama, Akiko Kobayashi, Masaharu Hazawa, Rikinari Hanayama, Toshio Ando, Richard Wong.
Spatiotemporal tracking of SARS-CoV-2 spike (S) protein and its interaction with ACE2 receptor and small extracellular vesicles.
第 60 回日本生物物理学会年会
一般，国内，2022 年 09 月 30 日，函館

12. Kee Siang Lim, Goro Nishide, Takeshi Yoshida, Takahiro Watanabe-Nakayama, Akiko Kobayashi, Masaharu Hazawa, Rikinari Hanayama, Toshio Ando, Richard Wong.
Conformational dynamics of SARS-CoV-2 spike (S) protein and its interaction with ACE2 receptor and small extracellular vesicles.
第 74 回日本細胞生物学会大会
一般，国内，2022 年 06 月 28 日，東京

13. Dini Kurnia Ikliptikawati, Nozomi Hirai, Kei Makiyama, Hemragul Sabit, Masasi Kinoshita, Keesiang Lim,Makiko Meguro-Horike, Shin-ichi Horike, Masaharu Hazawa, Mitsutoshi Nakada, Richard W. Wong
Nuclear transport surveillance of p53 by nucleoporins in glioblastoma
第 6 回 NanoLSI シンポジウム
一般，国内，2022 年 11 月 14 日～15 日，金沢

14. Dini Kurnia Ikliptikawati, Kei Makiyama, Masaharu Hazawa, Hemragul Sabit, Shin-ichi Horike, Yuka Inaba, Hiroshi Inoue, Mitsutoshi Nakada, Richard W. Wong
Nuclear pores establish TP53 degradation platform through CRM1-mediated proteasome targeting in p53WT glioblastoma
第 95 回日本生化学会大会
一般，国内，2022 年 11 月 9 日～11 日，名古屋

15. Elma Sakinatus Sajidah, Keesiang Lim, Shivahanmugan Kundan, Takahiko Ikarashi, Akiko Kobayashi, Masaharu Hazawa, Mitsutoshi Nakada, Takeshi Fukuma, Toshio Ando, Richard W. Wong
Nanoscopic investigation of phase separation disruption on glioblastoma nuclear pores.
クロススケール新生物学 第 1 回若手の会
学術変革領域 A クロススケール新生物学 第 1 回若手の会
一般，国内，2022 年 11 月 29 日，千葉

16. Elma Sakinatus Sajidah, Keesiang Lim, Shivahanmugan Kundan, Takahiko Ikarashi, Akiko Kobayashi, Masaharu Hazawa, Mitsutoshi Nakada, Takeshi Fukuma, Toshio Ando, Richard W. Wong
Nanoscopic investigation of phase separation disruption on glioblastoma nuclear pores.
第 6 回 NanoLSI シンポジウム
一般，国内，2022 年 11 月 14 日～15 日，金沢

17. Elma Sakinatus Sajidah, Keesiang Lim, Tomoyoshi Yamano, Goro Nishide, Yujia Qiu, Takeshi Yoshida, Hanbo Wang, Akiko Kobayashi, Masaharu Hazawa, Firli R. P. Dewi, Rikinari Hanayama, Toshio Ando, Richard W. Wong
Milisecond dynamics of small extracellular vesicle nanotopology in response to physicochemical stresses revealed by HS-AFM
第 95 回日本生化学会大会
一般，国内，2022 年 11 月 10 日，名古屋　「若手優秀発表賞 」

18. Elma Sakinatus Sajidah, Keesiang Lim, Tomoyoshi Yamano, Goro Nishide, Yujia Qiu, Takeshi Yoshida, Hanbo Wang, Akiko Kobayashi, Masaharu Hazawa, Firli R. P. Dewi, Rikinari Hanayama, Toshio Ando, Richard W. Wong
Spatiotemporal tracking of small extracellular vesicle nanotopology in response to physicochemical stresses revealed by HS-AFM
第 60 回日本生物物理学会年会
一般，国内，2022 年 09 月 30 日，函館

19. 加藤弘毅, Dini Kurnia Ikliptikawati, 小林亜紀子, KeeSiang Lim, 羽澤勝治, Richard W Wong
Overexpression of SARS-CoV-2 protein ORF6 dislocates RAE1 and NUP98 from the nuclear pore complex
学術変革領域(A)クロススケール新生物学第二回領域会議
一般, 国内，2022 年 7 月 28－29 日，金沢東急ホテル(金沢)

20. 加藤弘毅, Dini Kurnia Ikliptikawati, 小林亜紀子, KeeSiang Lim, 羽澤勝治, Richard Wong
SARS-CoV-2 由来タンパク質 ORF6 による RAE1 と NUP98 の局在変化についての研究
第 82 回日本解剖学会中部支部学術集会
一般，国内，2022 年 10 月 15 日，三重（オンライン）

21. 牧山桂,Dini Kurnia Ikliptikawati,中田光俊,羽澤勝治,Richard Wong,
核外核外搬出シグナルを介した CRM 1 依存的 TP53 分解機構の可能性
日本生化学会北陸支部　第 40 回大会
一般, 国内, 2022 年 6 月 4 日, 富山　「学生ベスト発表賞」

22. 牧山桂,羽澤勝治,小林亜紀子,Keesiang Lim,Dominic Voon,Richard Wong

SARS-CoV2 由来の NSP9 タンパク質は NUP62 の細胞内動体及び機能を阻害することで宿主細胞の核膜阻害を妨げる
第 74 回日本細胞生物学会大会
一般, 国内, 2022 年 6 月 30 日, 東京

23. 牧山桂, 松本 晃希, 佐藤 嘉晃, 柏倉 幾郎,Richard Wong,吉野 浩教, 羽澤 勝治,
放射線耐性に関する新たな知見
日本放射線影響学会第 65 回大会
一般, 国内, 2022 年 9 月 15 日, 大阪

24. 牧山 桂, 羽澤 勝治, 小林 亜紀子,Keesiang Lim,Dominic C Voon, Richard W Wong,
SARS-CoV-2 由来 NSP9 タンパク質は NUP62 の細胞内動態及び機能を阻害することで宿主細胞の核膜輸送を妨げる
日本解剖学会　第 82 回中部支部学術集会
一般, 国内, 2022 年 10 月 15 日, 三重(オンライン)

25. 松本 晃希、佐藤 嘉晃、牧山 桂、柏倉 幾郎、Richard W. Wong、羽澤 勝治、吉野 浩教
相分離からなるスーパーエンハンサーが確立するDNA損傷耐性機構
日本放射線腫瘍学会　第 59 回生物部会学術大会
一般，国内，2022 年 6 月 24 日，北海道

26. 成松槙之佑、 Keesiang Lim、田岡 東、羽澤 勝治、 Richard W. Wong
Spatiotemporal dynamics of biomimetic inner nuclear membrane using High Speed Atomic Force Microscopy
第 6 回 NanoLSI シンポジウム
一般，国内，2022 年 11 月 14 日～15 日，金沢

＜外部資金＞

Richard Wong

1. 「科研費・基盤研究（B)」,「選択的核膜分子輸送の基盤となる液滴のナノ動態と機能化メカニズムの解明」，Richard Wong，代表，2022～2024 年度，13,400 千円（直接経費）

2. 「科研費・新学術領域研究 （公募研究)」,「クロススケール核膜孔内選択的分子輸送システムの解明とその破綻」，Richard Wong，代表，2022～2023 年度，7,200 千円（直接経費）

3. 「科研費・新学術領域研究 （公募研究)」,「核膜孔テリトリーにおけるゲノムモダリティ」，Richard Wong，代表，2021～2022 年度，10,000 千円（直接経費）

4. 「科研費・挑戦的研究（萌芽)」,「核膜孔複合体が形成する液-液相分離の機能ダイナミクス」，Richard Wong，代表，2021～2022 年度，5,000 千円（直接経費）

5.「武田科学振興財団　ビジョナリーリサーチ助成（スタート）」,「新型コロナウイルスのタンパク質のナノ立体構造変換反応と構造創薬への開発」, Richard Wong, 代表, 2021～2022, 2,000 千円（直接経費）

羽澤　勝治

1. 「科研費・基盤研究（C）」,「がん悪性化の根幹であるマスター転写因子の発現誘導メカニズムの解明」, 羽澤　勝治, 代表, 2020～2022 年度, 3,300 千円（直接経費）

2. 「公益財団法人　中谷医工計測技術振興財団　奨励研究助成」,「生命反応場として機能する細胞内相分離の計測技術の開発」, 羽澤　勝治, 代表, 2022~2023 年度,　4,000 千円（直接経費）

3. 「公益財団法人　住友財団　基礎科学研究助成」,「放射線応答における相分離の理解と応用」, 羽澤　勝治, 代表, 2022~2023 年度,　1,400 千円（直接経費）

4. 「公益財団法人ＳＧＨ財団 第 34 回 SGH がん研究助成」,「相分離が確立する新規放射線抵抗性機序の解明とその制御」, 羽澤　勝治, 代表, 2022~2023 年度, 1,000 千円（直接経費）

5. 「興和生命科学振興財団　興和生命科学振興財団研究助成」,「細胞内相分離を調べる蛍光プローブの創成」, 羽澤　勝治, 代表, 2022~2023 年度, 1,000 千円（直接経費）

6. 「公益財団法人　中冨健康科学振興財団　研究助成」,「皮膚組織幹細胞ホメオスタシスにおける相分離とその制御法　の創出」, 羽澤　勝治, 代表, 2022 年度, 1,500 千円（直接経費）

7. 「ライフサイエンス振興財団　研究開発助成」,「スーパーエンハンサーにおける相分離の理解とその操作による細胞治療法の創出」, 羽澤　勝治, 代表, 2022 年度, 1,000 千円（直接経費）

8. 「公益財団法人 JKA 研究補助」,「難治性疾患を引き起こす細胞内液滴を検出する革新的化学プローブ開発補助事業」, 羽澤　勝治, 代表, 2022 年度, 4,960 千円（直接経費）

＜共同研究＞

Richard Wong ら　（学内　8 件）

1.「核膜孔複合体蛋白と脳腫瘍に関する探索」
　医薬保健研究域 医学系 中田光俊 教授

2.「核膜孔複合体蛋白と大腸癌に関する探索」
　がん進展制御研究所　腫瘍制御研究分野　源 利成　教授

3.「核膜孔複合体蛋白 Nup98 と急性骨髄性白血病に関する探索」
ナノ生命科学研究所・がん進展制御研究所　遺伝子・染色体構築研究分野
平尾 敦　教授
4.「核膜孔複合体蛋白と大腸オルガノイドに関する探索」
ナノ生命科学研究所　大島　正伸 教授
5.「核膜孔複合体蛋白と肺癌や膵癌，胃癌などに関する探索」
ナノ生命科学研究所・がん進展制御研究所 腫瘍内科研究分野 矢野　聖二教授
6.「核膜孔複合体蛋白と原子間力顕微鏡（AFM）に関する探索」
ナノ生命科学研究所　安藤　敏夫 教授
7.「核膜孔複合体とクロマチンにおける原子間力顕微鏡（AFM）に関する探索」
ナノ生命科学研究所　福間 剛士　教授
8.「核膜孔複合体蛋白と阻害剤に関する探索」
新学術創成研究機構 創薬分子プローブ研究ユニット小川 数馬　教授

羽澤　勝治　（学内　１件）
１．「相分離を理解し制御するケミカルバイオロジー」
理工研究域生命理工学系　髙橋　憲司　教授
理工研究域　添田　貴宏　准教授
理工研究域　西山　嘉男　准教授
ナノマテリアル研究所　雨森　翔悟　助教

Richard Wong　（学外　11 件）
1.「核膜孔複合体蛋白の構造に関する探索」
京都大学 理学研究科　杤尾　豪人　教授
2.「核膜孔複合体蛋白と Nano-diamond に関する探索」
京都大学 大学院工学研究科　白川　昌宏　教授
3.「核膜孔複合体蛋白と kinesin 物質輸送に関する探索」
東京大学　医学系研究科　　廣川　信隆　特任教授
4.「核膜孔複合体蛋白と超解像顕微鏡に関する探索」
理化学研究所　生命システム研究センター　チームリーダー 岡田　　康志
5.「 DNA 折り紙を用いた人工ナノポアの構築」
東京工業大学 情報理工学院　瀧ノ上 正浩　教授
6.「核膜孔複合体蛋白 Nup98 と急性骨髄性白血病に関する探索」
中国　四川大学華西病院　血液科　吴　俣　教授
7.「核膜孔複合体蛋白と免疫に関する探索」（2015 年度～）
中国　香港大学　医学部・Queen Mary Hospital 小児科 Tu wenwei　教授
8.「核膜孔複合体蛋白と informatics に関する探索」
中国　香港理工大学 Dept. of Health Technology and Inform atics　Helen Law 助教
9.「核膜孔複合体蛋白と物質輸送に関する探索」

中国　北京大学　生命科学学院　陳　建国　教授

10.「核膜孔複合体蛋白の構造に関する探索」

米国 Dept. of Chemistry, Caltech, Prof. Andre Hoelz

11.　「核膜孔複合体蛋白の構造に関する探索」

台湾　中央研究院　分子生物研究所　Hsia, Kuo-Chiang 准教授

羽澤　勝治　（学外　6 件）

1.　「がん病態制御におけるクロマチン構造・機能ダイナミクスの解明」

米国　University of Calfiornia, Prof. De-Chen Lin PhD.

2.　「がん細胞の免疫応答機序の解明」

中国　Hefei Institutes of Physical Science, Chinese Academy of Sciences, Prof. Yan-Yi Jiang

3.　「高精度ハイスループットスクリーニングによる天然変性領域 VUS の体系的機能アトラスの構築」

名古屋大学　大学院医学系研究科　鈴木　洋　教授

4.　「相分離から視る DNA 損傷応答」

弘前大学大学院　保健学研究科　吉野浩教　助教

5.　「低線量被ばく線量評価方法の開発」

弘前大学　学長特別補佐　被ばく医療連携推進機構長　柏倉　幾郎　特任教授

6.　「(結合ポーズ及び結合活性高精度予測) AI を用いたタンパク質の物性や LLPS の状態を標的とする創薬」

インタープロテイン株式会社　代表取締役社長　細田　雅人

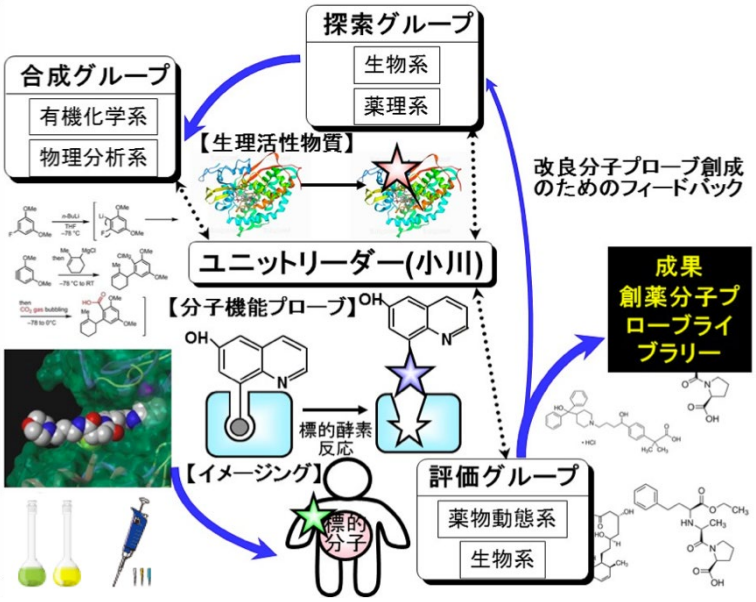
創薬分子プローブ研究ユニット

＜スタッフ＞

ユニットリーダー　　教授　　小川　数馬

主任研究者（PI）　　准教授　三代　憲司

【研究概要】



本ユニットでは、がん、中枢神経系疾患ならびに感染症を主な対象として、それら疾患に関わる既存および新規標的分子の探索を行うとともに、各標的分子に選択性を有する分子プローブ化合物を設計・合成し、各化合物の特性ならびに疾患の診断と治療への応用性評価を行い、分子プローブとしての特性情報を付与した「創薬分子プローブライブラリー」を創出することを研究目的としている。これら化合物群は、生命科学研究・創薬研究・医学研究に直結する試薬、診断薬、あるいは治療薬として実用性の高い化合物群と成り得るため、本研究ユニットにより創成される分子プローブの利用により、新学術創成研究機構内の他の研究ユニットはもちろん、学内外の生命科学研究者や研究機関との新たな連携を促進し、異分野融合研究の展開による研究の推進が期待できる。

本ユニットの特徴は、放射性分子プローブ研究を専門とするユニットリーダー小川と有機合成化学研究を専門とする主任研究者（PI）三代が研究推進の核となり、異なる専門分野の研究者と連携を図りながら、標的分子の探索から、分子プローブの設計、合成、分析、特性などの有用性評価までを一貫して行うことにある。すなわち、標的分子との親和性やプローブ分子の疾患ターゲティング性の向上、さらにプローブ分子の合成や疾患評価に必須な薬物動態学、薬物代謝化学、分子生物学、免疫学、薬理学、有機化学、分析化学、放射性薬品化学の理論を結集した、革新的化合物群の創成を目指している。これにより、低分子化合物を放射性同位元素（RI）や蛍光物質で化学修飾した従来型の分子プローブ開発の加速や、タンパク質、糖鎖、バイオマーカーなどの内因性物質を基盤とした生体機能のモニターなど、多様で実用性のある分子プローブ創成が可能となると考えられる。

＜**2022 年の研究成果，進展状況**＞

本ユニットでは、生命科学研究、医学研究、がん研究、創薬研究のニーズに適合した「創薬分子プローブライブラリー」の構築を目的としている。本ユニットではこれまでに、チロ

シンキナーゼ標的放射性プローブ開発を行ってきており(Bioorg Med Chem 2017, Sci Rep 2018, Bioorg Med Chem 2019, Molecules 2020, Phaemaceuticals 2021)、継続研究として、上皮成長因子受容体（EGFR）-チロシンキナーゼ阻害剤をリード化合物とした放射性プローブを合成し、評価を行い、その有用性を示した（発表論文 1）。また、シグマ受容体を標的とするプローブ開発も行ってきており(Nucl Med Biol 2018, Bioorg Med Chem 2019)、腫瘍に特異的に集積する放射性薬剤の開発（発表論文 2, 学会発表 7）を行った。ユニットの主なテーマの一つであるペプチド構造に基づくプローブ開発研究では、抗がん剤であるプラチナ錯体と放射性核種を腫瘍に集積するペプチドに組み込んだセラノスティクス薬剤の開発（発表論文 3）、ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)に利用できるホウ素クラスターと放射性核種腫瘍に集積するペプチドに組み込んだセラノスティクス薬剤開発（発表論文 6, 学会発表 1, 10）を行った。また、前立腺がんと骨転移相の同時イメージングを目的として、前立腺特異的膜抗原(PSMA)リガンドとオリゴアスパラギン酸を組み合わせた放射性プローブの開発を行った（発表論文 4, 学会発表 2, 9）。光線力学療法及び蛍光イメージングに有用なポルフィリンに放射性核種を導入したセラノスティクスプローブの開発を行った（発表論文 5）。

これまでにコロンビア大 Lambert 教授との共同研究で、グアニジン骨格類似化合物の合成に成功し、この骨格が分子プローブとして有望な物性を示すことを見出しており、論文投稿を行った。

＜異分野融合研究の推進状況＞

新学術創成研究機構セルバイオノミクスユニット羽澤准教授、Wong 教授とは、異分野融合研究推進費の支援を受け、三代が開発したシクロプロペノン誘導体の生物活性に関する共同研究を行っており、特定の置換基をもつシクロプロペノン誘導体がが細胞に毒性を示し、活性発現に核膜孔複合体が関与することを見出した（発表論文・他の研究室等との共同研究 1）。更に、異分野融合研究推進費の支援を受け、がん幹細胞研究ユニット高橋教授との共同研究にて高橋教授の見出した新規生理活性物質の標的同定のための分子プローブ開発を行っており（学会発表・他の研究室等との共同研究 3）、本研究について高橋教授を代表として AMED (次世代がん医療創生研究事業)の支援を受け研究を行っている（外部資金・他の研究室等との共同研究 4）。バイオマスリファイナリーユニット仁宮教授とは、がん診断・治療を目的としたナノ液滴 DDS 研究を行っており、学会発表を行った（学会発表 3）。近日中に論文投稿予定である。また、がん幹細胞研究ユニット笠原助教との共同研究で、ミトコンドリアの状態を評価するためのプローブ開発研究を行っている。

金沢大医学系絹谷教授、若林助教との共同研究では心血管障害診断のための放射性プローブ開発を行った（発表論文・他の研究室等との共同研究 2,3）。薬学系淵上准教授との共同研究ではプリオン集積の診断薬剤開発（発表論文・他の研究室等との共同研究 4,5）、及びがんに特異的に発現する survivin に特異的なセラノスティクス薬剤開発（発表論文・他の研究室等との共同研究 6）を行った。

【研究業績】

＜発表論文＞

（ユニット主体）

3. K. Mishiro, R. Nishii, I. Sawazaki, T. Sofuku, T. Fuchigami, H. Sudo, N. Effendi, A. Makino, Y. Kiyono, K. Shiba, J. Taki, S. Kinuya, K. Ogawa*. Development of radiohalogenated osimertinib derivatives as imaging probes for companion diagnostics of osimertinib. J Med Chem. 65(3), 1835-1847, (2022)
4. K. Mishiro, M. Wang, S. Hirata, T. Fuchigami, K. Shiba, S. Kinuya, K. Ogawa*. Development of tumor-targeting aza-vesamicol derivatives with high affinity for sigma receptors for cancer theranostics. RSC Med Chem. 13, 986-997, (2022)
5. H. Echigo, K. Mishiro, M. Munekane, T. Fuchigami, Y. Kitamura, S. Kinuya, K. Ogawa*. Development and Evaluation of a Theranostic Probe with RGD Peptide Introduced Platinum Complex to Enable Tumor-Specific Accumulation. Bioorg Med Chem. 70, 116919, (2022)
6. S. Hirata, K. Mishiro, T. Higashi, T. Fuchigami, M. Munekane, Y. Arano, S. Kinuya, K. Ogawa*. Synthesis and evaluation of a multifunctional probe with a high affinity for prostate-specific membrane antigen (PSMA) and bone. Nucl Med Biol. 114-115, 34-41, (2022)
7. NI. Ramzi, K. Mishiro, M. Munekane, T. Fuchigami, X. Hu, R. Jastrząb, Y. Kitamura, S. Kinuya, K. Ogawa*. Synthesis and evaluation of radiolabeled porphyrin derivatives for cancer diagnoses and their nonradioactive counterparts for photodynamic therapy. RSC Med Chem. 13, 1565-1574. （2022）
8. K. Mishiro, S. Imai, Y. Ematsu, K. Hirose, T. Fuchigami, M. Munekane, S. Kinuya, K. Ogawa*. An RGD peptide conjugated dodecaborate with Ga-DOTA complex: a preliminary study for the development of theranostic agents for boron neutron capture therapy and its companion diagnostics. J Med Chem. 65(24), 16741-16753, (2022)

（他の研究室等との共同研究）

7. H. Kondo, K. Mishiro, Y. Iwashima, Y. Qiu, A. Kobayashi, K. Lim, T. Minamoto, K. Ogawa, M. Kunishima, M. Hazawa*, R. Wong*. Discovery of a novel aminocyclopropenone compound that inhibits BRD4-driven nucleoporin NUP210 expression and attenuates colorectal cancer growth. Cells. 11(3), 317, (2022)
8. T. Yamase*, J. Taki, H. Wakabayashi, A. Inaki, T. Hiromasa, H. Mori, N. Akatani, K. Ogawa, K. Shiba, S. Kinuya. Feasibility of ^{125}I-RGD uptake as a marker of angiogenesis after myocardial infarction. Ann Nucl Med. 36(3), 235-243, (2022)
9. H. Wakabayashi*, H. Mori,T. Hiromasa, N. Akatani, A. Inaki, T. Kozaka, Y. Kitamura, K. Shiba, K. Ogawa, S. Kinuya, J. Taki. ^{125}I-Labeled 2-[4-(2-iodophenyl)piperidino]cyclopentanol (OI5V) imaging Visualized Augmented Sigma-1 Receptor Expression by Depending on the Severity of Myocardial Ischemia. J Nucl Cardiol. (2022) https://doi.org/10.1007/s12350-022-03064-8
10. M. Nakaie, F. Katayama, T. Nakagaki, M. Kawasaki, S. Yoshida, A. Toriba, K. Ogawa, N. Nishida, M. Nakayama, T. Fuchigami*. Synthesis and characterization of hydroxyethylamino- and pyridyl-

substituted 2-vinyl chromone derivatives for detection of cerebral abnormal prion protein deposits. Chem Pharm Bull. 70(3), 211-219, (2022)

11. M. Nakaie, F. Katayama, T. Nakagaki, S. Yoshida, M. Kawasaki, K. Nishi, K. Ogawa, A. Toriba, N. Nishida, M. Nakayama*, T. Fuchigami*. Synthesis and Biological Evaluation of Novel 2-(Benzofuran-2-yl)-chromone Derivatives for In Vivo Imaging of Prion Deposits in the Brain. ACS Infect Dis. 8(9), 1869-1882, (2022)
12. I. Nozaki, N. Ishikawa, Y. Miyanari, K. Ogawa, A. Tagawa, S. Yoshida, M. Munekane, K. Mishiro, A. Toriba, M. Nakayama, T. Fuchigami*. Borealin-Derived Peptides as Survivin-Targeting Cancer Imaging and Therapeutic Agents. Bioconjug Chem. 33(11), 2149-2160, (2022)

＜学会発表＞

（ユニット主体）

6. S. Imai, Y. Ematsu, K. Mishiro, T. Fuchigami, S. Kinuya, K. Ogawa. Development of theranostic probes for boron neutron capture therapy and companion diagnosis. 13th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology (WFNMB 2022). Kyoto, Japan
7. 平田咲, 東拓馬, 安藤優香, 三代憲司, 淵上剛志, 柴和弘, 絹谷清剛, 小川数馬 “腫瘍指向性担体と骨指向性担体とを同一分子内に導入した多機能性放射性プローブの合成と評価” 日本薬学会第 142 年会, 名古屋（オンライン）2022 年 3 月
8. 笹島百華, 三代憲司, 水谷涼, 淵上剛志, 仁宮一章, 小川数馬 “がん標的超音波応答性ナノ液滴” 日本薬学会第 142 年会, 名古屋（オンライン）2022 年 3 月
9. 下昂平, 淵上剛志, 三代憲司, 柴和弘, 絹谷清剛, 小川数馬 “がん細胞膜表面の負電荷およびインテグリンを認識する放射性ガリウム標識腫瘍イメージング剤の開発” 日本薬学会第 142 年会, 名古屋（オンライン）2022 年 3 月
10. 野﨑伊織, 石川夏海, 宮成悠介, 田川綾子, 吉田さくら, 鳥羽陽, 中山守雄, 小川数馬, 淵上剛志 “Survivin 標的 Borealin 由来ペプチドを利用したがん診断治療法の開発” 第 34 回バイオメディカル分析科学シンポジウム（BMAS2022）, 千葉
11. 平田咲, 三代憲司, 王夢菲, 淵上剛志, 柴和弘, 絹谷清剛, 小川数馬 “シグマ受容体イメージングプローブの開発” 第 34 回バイオメディカル分析科学シンポジウム（BMAS2022）, 千葉
12. 小杉司, 淵上剛志, 宮成悠介, 田川綾子, 山口凉太, 足立智彦, 西弘大, 吉田さくら, 鳥羽陽, 小川数馬 “膵臓がんの初期段階での検出を目的とした ADAM8 標的とする核医学イメージングプローブの開発” 第 19 回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム（PPF2022）, オンライン
13. 平田咲, 東拓馬, 三代憲司, 淵上剛志, 宗兼将之, 絹谷清剛, 小川数馬 “腫瘍指向性輸送担体と骨指向性輸送担体とを組み合わせた多機能性放射性プローブの開発” 第 19 回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム（PPF2022）, オンライン
14. 今井さやか, 三代憲司, 江末裕樹, 淵上剛志, 宗兼将之, 絹谷清剛, 小川数馬 “ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）と核医学イメージングのための薬剤開発” 日本薬学会北陸支部第 134 回例会, 富山 （優秀発表賞受賞）2022 年 11 月

（他の研究室等との共同研究）

1. T. Fuchigami, K. Shimo, K. Mishiro, M. Munekane, Y. Kitamura, S. Kinuya, K. Ogawa. Development of heterodivalent molecular probes targeting negative charge and integrin on the surface of cancer cell membrane. 13th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology (WFNMB 2022). Kyoto, Japan
2. 小杉司, 淵上剛志, 宮成悠介, 田川綾子, 足立智彦, 西弘大, 吉田さくら, 三代憲司, 宗兼将之, 鳥羽陽, 小川数馬 “初期膵癌の検出を目的とするADAM8 標的 ^{111}In 標識イメージング薬剤の開発” 日本薬学会北陸支部第 134 回例会, 富山 2022 年 11 月
3. C. Takahashi, P. Linn, K. Mishiro, M. Kunishima, Y. Watanabe, S. Kohno. Targeting cancers carrying *RB1-SUCLA2* deletion. Cold Spring Harbor Laboratory Meetings 2022, New York, USA

＜外部資金＞

（ユニット主体）

1. 小川数馬： 科研費 基盤研究（B） 「局所療法を融合した発展型ラジオセラノスティクス用プローブ開発研究」（代表）（2021～2024） 直接経費 2,300 千円（2022 年度）
   三代憲司：科研費 基盤研究（B）「局所療法を融合した発展型ラジオセラノスティクス用プローブ開発研究」（分担）（代表者：小川数馬）（2021～2024）直接経費 200 千円（2021 年度）
2. 小川数馬： 内藤記念科学振興財団 「難治性がん治療のためのホウ素中性子捕捉療法融合ラジオセラノスティクス」（代表）（2022～2024） 直接経費 3,000 千円
3. 三代憲司：科研費 基盤研究（C）「環状カルボニル化合物を活用する光反応開発」（代表）（2022~2024）直接経費 1,000 千円（2022 年度）
   小川数馬： 科研費 基盤研究（C） 「環状カルボニル化合物を活用する光反応開発」（分担）（2022～2024） 直接経費 100 千円（2022 年度）
4. 三代憲司：科研費 独立基盤形成支援「環状カルボニル化合物を活用する光反応開発」（代表）（2022）直接経費 1,500 千円（2022 年度）
5. 小川数馬：池谷科学技術振興財団「がんセラノスティクスを目的とした放射標識超音波応答性ナノ液滴の開発」 直接経費 1,500 千円（2022 年度）

（他の研究室等との共同研究）

14. 小川数馬： 科研費 基盤研究（B）「原発性アルドステロン症における新治療戦略−安全かつ高奏功な根本治療の開発」（分担）（代表：絹谷清剛）（2022～2025） 直接経費 500 千円（2022 年度）
15. 小川数馬： 科研費 基盤研究（B）「ナノボディと PROTACs を融合した膵臓がんに対するセラノスティックス薬剤の創製」（分担）（代表：淵上剛志）（2022～2024） 直接経費 670 千円（2022 年度）
16. 小川数馬： 科研費 基盤研究（C）「放射性金属を用いた包括的な腫瘍診断・治療薬剤の開発研究」（分担）（代表：北村陽二）（2020～2022） 直接経費 100 千円（2022 年度）
17. 小川数馬： 科研費 基盤研究（C）「心筋梗塞後の病態変化と左室リモデリングに関する生体シグマ−1 受容体イメージング」（分担）（代表：瀧淳一）（2020～2022） 直接経費 100 千円（2022 年度）
18. 三代憲司：次世代がん医療創生研究事業 令和3年度 公募 標的探索研究タイプ 研

究領域A「SUCLA2遺伝子欠失を標的とする進行前立腺がんの新規治療法開発」代表者：高橋智聡）（2021～2022）　直接経費500千円（2022年度）

19. 三代憲司：科研費 基盤研究（B）「カルボカチオンの制御に関する方法論の確立と求核置換反応への展開」（分担）（代表者：国嶋崇隆）（2021～2024）　直接経費 150 千円（2022 年度）
20. 三代憲司：科研費 挑戦研究（萌芽）「タンパク質間の特異的相互作用を活用する高選択的バイオコンジュゲーション法の開発」（分担）（代表者：国嶋崇隆）（2021～2022）直接経費 100 千円（2022 年度）

＜共同研究＞

学内

1. 「核膜孔複合体蛋白質と阻害剤に関する探索」新学術創成研究機構　Richard Wong 教授、羽澤勝治准教授
2. 「がん診断治療を目的としたナノ液滴 DDS 研究」新学術創成研究機構　仁宮一章教授
3. 「分子標的薬剤の治療効果予測のためのプローブ開発」核医学　絹谷清剛教授、若林大志講師
4. 「がん、感染症の早期診断及び治療を志向したプローブ開発」薬学系　淵上剛志准教授
5. 「感染症標的プローブ開発」　量子医療技術学講座　川井恵一教授、小林正和教授
6. 「新規抗癌活性天然物の分子標的同定」金沢大学がん進展制御研究所　髙橋智聡教授
7. 「ミトコンドリア状態判別プローブ開発」新学術創成研究機構　笠原淳子助教

学外

1. 「サイクロトロン産生 PET 用核種を用いたプローブ開発」福井大学高エネルギー医学研究センター　清野泰教授、牧野顕准教授
2. 「アルファ線放出核種標識プローブ開発研究」福島県立医科大学先端臨床研究センター　鷲山幸信准教授
3. 「Lu-177 などの原子炉製造放射性核種を用いた核医学治療用プローブ開発」京都大学複合原子力科学研究所　山村朝雄教授、福島県立医科大学先端臨床研究センター　鷲山幸信准教授
4. 「EGFR-TK 標的分子プローブ開発」量子科学技術研究開発機構　放射線医学総合研究所　西井龍一主幹研究員
5. 「中性子捕捉療法用薬剤開発」京都大学複合原子力科学研究所　鈴木実教授、南東北 BNCT 研究センター　廣瀬勝己診療所長
6. 「Porphyrin complexes for theranostics」Mickiewicz University, Faculty of Chemistry（ポーランド）Prof. Renata Jastrzab
7. 「Development of Macrosteres as functional bioactive compounds」Cornell University, Department of Chemistry & Chemical Biology（米国）Prof. Tristan Lambert

先端的ヘルスケアサイエンスユニットユニット

＜スタッフ＞
ユニットリーダー　教授　　岡本　成史
主任研究者（PI）　助教　　小倉　康平

【研究概要】

先端的ヘルスケアサイエンスユニットでは人生を有意義に過ごすために必要な「健康の維持と増進」に必要な要素とその対策について検討を行っており、岡本がユニットリーダーになって以降は、健康や疾患発症に多大な影響を及ぼすことが考えられている病原微生物、常在細菌叢に焦点を当て、同機構の他のユニットや学内、学外との共同による異分野融合研究を積極的に活用しながら以下に挙げる研究課題を遂行している。

１）常在菌を起因とする細菌感染症に関する研究

常在細菌叢を構成する一部の病原細菌（Staphylococcus aureus（皮膚、口腔、腸管）、Streptococcus spp.（口腔、咽頭、皮膚）など）は、定着部位において様々な感染症や疾患を誘導するものの、その詳細なメカニズムが不明なままである。そこで、細菌の病原性を発揮し、感染症や疾患発症の原因と成り得る病原因子に照準をあてて、同因子の分子生物学的、病原微生物学的メカニズムを明らかにし、各細菌の病原性発現機構の一端を明らかにする。

２）常在細菌叢と疾患との相関・因果関係についての研究

ヒトマイクロバイオームならびに臨床検査データなどを駆使した疫学に関する研究手法を用いて、細菌叢の構成変化（ディスバイオーシス）により発症リスクが上昇する疾患を見出すとともに、そのリスク上昇に関与する細菌とその原因について解析する。さらにそれらの細菌について、その関係が直接的なものであることを明らかにするために、前述の 1)に記載した方法に従って、その疾患発症に直接関与する細菌の病原因子を明らかにする。

＜2021 年の研究成果，進展状況＞

【１．常在菌を起因とする細菌感染症に関する研究】

当ユニット PI の小倉はこれまで、「常在菌を起因とする細菌感染症の研究」を主なテーマとして、ヒトの皮膚や咽頭等に常在するレンサ球菌属細菌ならびにブドウ球菌属細菌を主たる研究対象としてきた。両細菌属の一部は、平常時は常在菌として他の細菌種と共生しているが、突発的に菌血症、蜂窩織炎、および劇症型感染症を引き起こす。高溶血性レンサ球菌については、設置５年目までに多くの成果を得ており、その成果をもとにして、現在は文部科学省科学研究費 新学術領域研究「先進ゲノム支援」による支援のもと、所属研究室の大学院生と研究を進めている。ブドウ球菌については、国内での分離頻度が近年になり急増した黄色ブドウ球菌の遺伝学的特性、寝たきり高齢者の褥瘡（床ずれ）再発に関与するブドウ球菌同士の相互作用について報告してきた。

【２．常在細菌叢と疾患との相関・因果関係についての研究】

当ユニットリーダーの岡本は、小倉、須釜らとともに再発性褥瘡及び、褥瘡後感染症を発症

しやすい寝たきり高齢者における皮膚常在細菌叢構成の特徴について検討し、寝たきり高齢者のみに見られる特殊な皮膚常在細菌叢の構成が存在し、研究の進展状況１．に記載する一部のブドウ球菌種が多数を占めることを明らかにしてきた。さらに岡本は、先進予防医学研究科、医薬保健研究域、理工研究域、国際基幹教育院、新学術創成研究機構などとの異分野融合により、本学先進予防医学研究科などが行っている志賀町でのスーパー予防医学健診に参加して、腸内常在細菌叢の構成を調査し、健診データと突合させて、細菌叢の構成パターンと高血圧、脂質異常症との相関性を見出した。さらに、脂質異常症と細菌叢の構成パターンとの間に推定的な因果関係を有すること、その関係は男女で異なることを強く示唆することを見出した。一方、腸内細菌叢を構成する細菌の一部にフェネチルアミンを産生し、それが腸内でのセロトニンの産生を促進することを明らかにした。セロトニンの過剰分泌が骨粗しょう症や過敏性腸症候群の発症と関連することが知られていることから、フェネチルアミンを産生する腸内細菌叢の優勢化阻止を目的とした新たな治療法開発への応用が期待できることが示唆された。以上の研究成果を海外の著名な英文科学雑誌に公表した。

【３．民族による皮膚細菌叢の構成の違いと各種皮膚疾患の発症傾向の違いに関する研究】

当ユニットリーダーの岡本は、金沢大学医薬保健研究域薬学系、附属 AI センター、カメルーン・ヤウンデ第一大学、アメリカ合衆国・ハワイ大学マノア校との共同国際研究で日本とカメルーンにおける皮膚細菌叢の構成について比較検討を行い、二つの民族間で皮膚細菌叢の構成が非常に異なることを明らかし、感染症を含む皮膚疾患への感受性が両民族間で異なる可能性を示唆した。

＜異分野融合研究の推進状況＞

【異分野融合研究１．　腸内細菌叢相互ネットワークを標的にした生活習慣病改善フレームワークの開発】

最近の研究で腸内細菌叢（GM）は、宿主の多くの代謝プロセスを制御することが数多く報告されている。そして、その制御が肥満、高血圧、糖尿病、脂質異常症といった各種生活習慣病発症に関与する可能性が示唆されており、その関与の詳細解明に向けた数多くの研究が現在進行中である。各種生活習慣病がメタボリック症候群（宿主における代謝異常を原因とする症候群）として併存しやすいため、様々な腸内環境の変化により GM を構成する多くの細菌群の構成が変化し、その結果生じる細菌群の代謝プロセスの変化が各種生活習慣病の発症ならびに症状悪化に大きな影響を及ぼすことが示唆されている。以上より、当ユニットリーダーの岡本は、GM の構成変化による細菌群の代謝変化がもたらす、宿主における代謝異常とそれに伴う各種生活習慣病の発症には、特定の菌種単独による代謝作用だけでなく、GM 間での代謝ネットワークを介した相互代謝作用が主に関与すること、そして、GM 中の複数の細菌種の相互作用を明らかにすることで、各種生活習慣病の発症ならびに症状悪化リスク評価が可能となるとの 2 つの仮説を考え、この仮説を明らかにするために、本学大学院先進予防医学研究科、医薬保健研究域医学系などが進めている志賀町スーパー予防医学健診に参画し、同健診で得られた疫学データを利用して各種生活習慣病と GM の関連性に関する既存の研究手法に XAI によるデータ解析を融合させ、上記関連性を明確にする新規フレームワークの開発に関する研究を進めている。本研究を進めるにあたり病原微生物学の岡本の他、代謝内科学の唐島成宙（国際基幹教育院），人口知能研究の南保英孝（理工・電子情報通信

学系），ゲノム遺伝学の細道一善（医薬保健・医学系（現・東京薬科大学））、メタボロニクス研究の大坂一生（富山県立大学）による異分野融合研究チームを編成し、研究を進めている。

【異分野融合研究２．皮膚とエネルギー代謝の連関の解明】

エネルギー代謝の恒常性は、多くの微生物との共生の上に維持されている。実際に、腸内細菌叢とエネルギー代謝の密接な関連が明らかにされている。生体には、腸管とともに、多彩な細菌叢を持つ部位として、皮膚および口腔内が知られている。口腔内細菌叢と２型糖尿病の関与の指摘があるものの、その詳細なメカニズムは明らかではなく、また皮膚細菌叢とエネルギー代謝の関連は、全く明らかにされていない。本研究では、エネルギー代謝恒常性に果たす生体内細菌叢の役割を解明し、細菌叢研究とエネルギー代謝研究の技術的かつ理論的な融合を推進することを目標に、当ユニットリーダーの岡本と新学術創成研究機構・栄養・代謝研究ユニットの井上啓教授との共同で研究を始めている。脂肪肝での細胞死発症メカニズムにおける、細菌叢由来低分子成分の関与の可能性の解明である。脂肪肝の増悪に伴い肝臓では、肝細胞死誘導分子 RIPK3 の発現を増強するが、RIPK3 発現増加そのものは細胞死を誘導しない。そこで、RIPK3 活性化メカニズムの解明に取り組み、肝 RIPK3 活性化機序として、細菌叢由来低分子成分の関与の可能性を見出した。本成果は、第 95 回日本生化学会大会シンポジウム、第 95 回日本内分泌学会一般演題にて発表された。

【異分野融合研究３．誤嚥性肺炎発症のバイオマーカー探索研究 】

誤嚥性肺炎は、高齢者の主な死亡原因の一つであり、その重症化を予防するためには、発症リスクが高い要因を明らかにし、その因子を指標とすることが必要となる。当ユニットの小倉を代表者として、新学術創成研究機構に所属する細胞の遺伝子制御機構を専門とする鈴木健之教授、細胞の炎症機構を専門とする土屋晃介准教授が参画した融合研究チームを設置６年目に結成し、誤嚥性肺炎発症を検知するバイオマーカー導出を目指した研究を進めている。現在までに、誤嚥性肺炎発症患者の口腔内から得られたサンプルを用いて、プロテオミクスによるショットガン比較定量解析を実施し、誤嚥性肺炎発症群で有意に増加したタンパク質８種を同定している（Clinical Proteomics in revision, 10 月に改訂版を提出）。

上記研究は順調に進行しており、今後も継続していく。特に誤嚥性肺炎バイオマーカーについては、マーカー候補タンパク質の発現制御やその機能等について、エピゲノミクス的ならびに細胞生物学的なアプローチによる研究が必要となるため、鈴木健之教授ならびに土屋晃介准教授との協力体制をさらに強化し、研究を推進していく。得られた成果については様々な分野の学会で発表し、多分野の専門家からのフィードバックを得る。

【研究業績】（

＜発表論文＞

（ユニット主体）

1. Miyajima Y, Karashima S*, Ogai K, Taniguchi K, Ogura K, Kawakami M, Nambo H, Kometani M, Aono D, Demura M, Yoneda T, Tsujiguchi H, Hara A, Nakamura H, Okamoto S*. Impact of gut microbiome on dyslipidemia in Japanese adults: Assessment of the Shika-machi super preventive health examination results for causal inference. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology 12:908997 (2022).
2. Ogura K, Furuya H, Takahashi N, Shibata K, Endo M, Watanabe S, Cui L, Miyoshi-Akiyama T, Okamoto S, Ogai K*, Sugama J*. Interspecies regulation between *Staphylococcus caprae* and *Staphylococcus aureus* colonized on healed skin after injury. Frontiers in Microbiology 13:818398 (2022).
3. Ogura K, Kaji D, Sasaki M, Otsuka Y, Takemoto N, Miyoshi-Akiyama T*, Kikuchi K. Predominance of ST8 and CC1/spa-t1784 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Japan and their genomic characteristics. Journal of Global Antimicrobial Resistance 28:195-202 (2022).
4. Ogai K, Nana BC, Lloyd YM, Arios JP, Jiyarom B, Awanakam H, Esemu LF, Hori A, Matsuoka A, Nainu F, Megnekou R, Leke RGF, Ekali GL, Okamoto S*, Kuraishi T*. Skin microbiome profile of healthy Cameroonians and Japanese. Scientific Reports 12: 1364 (2022)

（他の研究室等との共同研究）

1. Sugiyama Y, Mori Y, Nara M, Kotani Y, Nagai E, Kawada H, Kitamura M, Hirano R, Shimokawa H, Nakagawa A, Minami H, Gotoh A, Sakanaka M, Iida N, Koyanagi T, Katayama T, Okamoto S, Kurihara S*. Gut bacterial aromatic amine production: aromatic amino acid decarboxylase and its effects on peripheral serotonin production. Gut Microbes 14(1)2128605 (2022)
2. Muranaka Y, Mizutani A, Kobayashi M, Nakamoto K, Matsue M, Takagi F, Okazaki K, Nishi K, Yamazaki K, Nishii R, Shikano N, Okamoto S, Maki H, Kawai K*. 123I-BMIPP, a radiopharmaceutical for myocardial fatty acid metabolism scintigraphy, could be utilized in bacterial infection imaging. Pharmaceutics 14(5): 1008 (2022).
3. Murayama Y, Mizutani A, Kobayashi M, Nakamoto K, Matsue M, Nishi K, Yamazaki K, Nishii R, Shikano N, Okamoto S, Kawai K*. Comparison of L- and D-Amino Acids for Bacterial Imaging in Lung Infection Mouse Model. International Journal of Molecular Sciences 23(5):2467 (2022)

＜学会発表＞
（ユニット主体）

1. Kohei Ogura, Hiroka Furuya, Natsuki Takahashi, Shigefumi Okamoto, Kazuhiro Ogai, Junko Sugama. Skin physiology and two staphylococci associated with the recurrence of pressure injuries. Skin Ageing & Challenges 2022、招待、国際、 2022年11月17, 18日、Lisbon, Portugal and Online Hybrid.
2. Yuna Miyajima, Shigehiro Karashima, Kazuhiro Ogai, Kohei Ogura, Hiroshi Inoue, Hidetaka Nambo, Takashi Yoneda, Hiromasa Tsujiguchi, Hiroyuki Nakamura, Akinori Hara, Shigefumi Okamoto. Investigation of the relationship between gut microbiota and dyslipidemia in Japanese adults. 9th International Human Microbiome Consortium Congress (IHMC2022), 一般、国際、2022年11月8-10日、Kobe, Japan.
3. 山崎綾夏、 小倉康平、南 香奈、大貝和裕、岡本成史、向井加奈恵．成人女性の月経周期に伴う口腔細菌叢の変化、第10回看護理工学会学術集会、一般、国内、2022年10月15, 16日、東京都大田区.
4. 古屋紘花、小倉康平、大貝和裕、須釜淳子、 岡本成史．ブドウ球菌をターゲットとしたシーケンス解析による褥瘡治癒部Staphylococcus aureusの検出とPCRによるタイピング、第59回日本細菌学会中部支部総会、一般、国内、2022年9月16, 17日、オンライン.
5. 宮島由奈、唐島成宙、大貝和裕、小倉康平、井上 啓、南保英孝、米田 隆、辻口博聖、中村 裕之、原 章規、岡本成史．腸内細菌叢による脂質異常症への影響と血中脂質量との推定因果関係、第59回日本細菌学会中部支部総会、一般、国内、2022年9月16, 17日、オンライン.
6. 山崎綾夏、 小倉康平、南 香奈、大貝和裕、岡本成史、向井加奈恵．月経周期に伴う口腔内のStreptococcusならびにPrevotella細菌属の変動、第59回日本細菌学会中部支部総会、一般、国内、2022年9月16, 17日、オンライン.
7. Shigefumi Okamoto. Expanding microbiology research - Infectious diseases to dysbiosis - . 4th Japan-Germany Symposium on Advanced Preventive Medicine 2022，招待、国際、 2022年2月3-5日、Online.
8. 宮島由奈、唐島成宙、大貝和裕、谷口昂生、川上将輝、南保英孝、長瀬賢史、辻口博聖、中村裕之、岡本成史．女性における腸内細菌叢による脂質異常症への影響：志賀町プロジェクトの結果、第95回日本細菌学会総会学術集会、一般、国内、2022年3月29-31日、オンライン.
9. 小倉康平、古屋紘花、高橋夏樹、岡本成史、大貝和裕、須釜淳子．瘢痕部に定着する*Staphylococcus aureus*ならびに*Staphylococcus caprae*、第95回日本細菌学会総会学術集会、一般、国内、2022年3月29-31日、オンライン.
10. 岡本成史．拡大する微生物学研究－ 感染症から生活習慣病リスクまで―．第７回新学術創成研究機構シンポジウム、招待、国内、2022年3月8日、オンライン.

（他の研究室等との共同研究）

1. 稲葉有香、橋内咲実、土屋晃介、岡本成史、井上啓：「非アルコール性脂肪性肝疾患における肝細胞死の重要性」第 95 回日本生化学会大会（シンポジウム「免疫代謝で紐解く慢性疾患の新たな病態メカニズム」)、招待、国内、2022 年 11 月 9 日（名古屋国際会議場）
2. 稲葉有香、橋内咲実、土屋晃介、岡本成史、井上啓：「高度脂肪肝で生じる細胞死の様式変化の制御メカニズムの解明」第 95 回日本内分泌学会、一般、国内、2022 年 6 月 2 日(別府国際コンベンションセンター B-Con Plaza 大分)
3. 本田知也、辻本大貴、槙野愛実、岡本成史、古寺哲幸、稲津明広、荒磯裕平．ダイナミン様タンパク質 Drp1 によるミトコンドリア分裂機構の構造・機能研究、第 40 回日本生化学会北陸支部会、一般、国内、富山市．（2022）

＜外部資金＞

（ユニット主体）

1. 「科研費　挑戦的研究（萌芽)」,「腸内細菌叢相互ネットワークを標的にした生活習慣病改善フレームワークの開発」，岡本成史，　代表，2022～2024 年度，6,500 千円（5,000 千円）
2. 「科研費　基盤研究（B)」,「リンパ浮腫に続発するレンサ球菌での蜂窩織炎発症機序とその予防・緩和ケア対策」，岡本成史，代表，2021～2024 年度，17,290 千円（13,300 千円）
3. 「科研費　国際共同研究加速基金（国際共同研究強化（B))」,「HIV 感染による皮膚粘膜細菌叢変化と皮膚粘膜感染症の関連性と緩和ケアへの応用」，岡本成史，代表，2019～2022 年度，18,330 千円（14,100 千円）
4. 「科研費　基盤研究（C)」,「肝臓・皮膚・腎臓の連関によるレンサ球菌感染症の重症化機構」，小倉康平，代表，2021～2023 年度，4,290 千円 (3,300 千円)

＜共同研究＞

学内

1. 「腸内細菌叢相互ネットワークを標的にした生活習慣病改善フレームワークの開発」岡本成史（代表者），唐島成宙（国際基幹教育院），南保英孝（理工・電子情報通信学系），細道一善（医薬保健・医学系（現・東京薬科大学））
2. 「脂質異常症発症リスクの上昇に関連する細菌叢構成細菌の産生するメタボロームの検索」岡本成史（代表者），唐島成宙（国際基幹教育院）南保英孝（理工・電子情報通信学系），米田隆（融合学域），井上啓（新学術）
3. 「皮膚とエネルギー代謝の連関の解明」岡本成史（代表者）、井上啓（新学術）
4. 「リンパ浮腫に続発するレンサ球菌での蜂窩織炎発症機序」岡本成史（代表者），大貝和裕（医薬保健附属AIセンター），小倉康平，小林正和（医薬保健・保健学系），向井

加奈惠（医薬保健・保健学系）

5. 「誤嚥性肺炎を予測するためのオミクス解析とその分子機構の解明」小倉康平（代表者），岡本成史，鈴木健史（新学術・がん進展研），土屋晃介（新学術・がん進展研）

6. 「細菌とヒト細胞への集積差を利用した細菌感染症画像診断法の開発研究」川井恵一（代表者・医薬保健・保健学系），岡本成史，水谷明日香（医薬保健・保健学系），小林正和（医薬保健・保健学系）

7. 「成人女性の月経周期に伴う口腔細菌叢の変化」向井加奈惠（代表者・医薬保健・保健学系），小倉康平、岡本成史

学外

1. 「各種疾患発症のリスクファクターとなり得る腸内細菌叢由来のメタボロームの検索」岡本成史（代表者），唐島成宙（国際基幹教育院），栗原新（近畿大学生物理工学部），杉山友太（群馬大学食健康科学教育研究センター），小倉康平

2. 「ウイルスー細菌直接結合の詳細と感染症重症化との関連」岡本成史（代表者），川端重忠（大阪大学大学院歯学研究科），荒磯裕平（医薬保健・保健学系）

3. 「オーラルフレイルと腸内細菌フレイルの関係解明に基づく加齢関連疾患の予防法の開発」鈴木史彦（代表者・奥羽大学歯学部），辻口博聖（医薬保健・医学系），中村裕之（医薬保健・医学系），岡本成史，原章規（医薬保健・医学系）

4. 「HIV感染による皮膚粘膜細菌叢変化と皮膚粘膜感染症の関連性と緩和ケアへの応用」岡本成史（代表者）、倉石貴透（医薬保健・薬学系）、大貝和裕（医薬保健・AIセンター）、Gabriel Loni Ikali（ヤウンデ第一大学）、Vivek R. Nerurkar（ハワイ大学マノア校）、Yukie M. Lloyd（ハワイ大学マノア校）

5. 「糖代謝異常者への個別食事箋の提案を可能とする食後高血糖制御アルゴリズムの 開発」原章規（代表者・医薬保健・医学系），中村裕之（医薬保健・医学系），岡本成史，林宏一（武庫川女子大学食物栄養科学部），辻口博聖（医薬保健・医学系），宮城栄重（附属病院）

6. 「アドバンストスキンケア開発を目指した創閉鎖後の脆弱な皮膚環境と褥瘡再発との関連」須釜淳子（代表者・新学術（現藤田医科大学社会実装看護創成研究センター），大貝和裕（医薬保健附属AIセンター），岡本成史，小倉康平

7. 「スマートホームケア構想実現のための非侵襲的リキッドアセスメント技術の開発」真田弘美（代表者・東京大学大学院医学系研究科（現石川県立看護大学）），須釜淳子（新学術（現藤田医科大学）），峰松健夫（東京大学大学院医学系研究科（現石川県立看護大学）），大貝和裕（医薬保健附属AIセンター），岡本成史，小倉康平，仲上豪二朗（東京大学大学院医学系研究科），玉井奈緒（横浜市立大学医学部），下澤達雄（国際医療福祉大学医学部）

「動物細胞外粘液物質を介した腸内優占菌と宿主との相利共生機構の解明」橋本 渉（代表者・京都大学大学院農学研究科），小倉康平

栄養・代謝研究ユニット

＜スタッフ＞

ユニットリーダー　　教授　井上　啓

主任研究者（PI）　　准教授　稲葉　有香

【研究概要】

本研究ユニットでは、肝臓代謝制御とその破綻、さらには、肝臓代謝制御の破綻による生活習慣病（糖脂質代謝異常・高血圧・癌など）発症・新規治療法の解明を目的として研究を進めている。また、これらの研究を通し、肝臓・栄養代謝学の融合による先進的研究分野の構築を進めている。

肥満・過栄養・インスリン抵抗性は、肝臓代謝制御の破綻を介し、炎症や細胞増殖・組織再生の制御など多様な肝臓機能を障害する。また、その障害は、肝臓だけでなく、代謝・循環・臓器再生などの全身の生体恒常性維持メカニズムに及ぶ。そのため、肝臓代謝制御の破綻とその生活習慣病における役割の解明には、栄養・代謝と炎症・再生・発がんなど、肝臓に関連する様々な研究領域の融合による研究推進が必須である。本学は、炎症・再生・発がんに関わる肝臓学と、栄養代謝学の融合に、いち早く取り組み、両者の融合研究のフロントランナーとして活躍してきた。また、2015 年の本ユニット設立以降、本ユニットは、その融合研究の中核を担ってきた。

本研究ユニットでは、（課題１）肝代謝制御とその破綻の解明、（課題２）代謝制御の破綻による肝臓疾病の発症の解明、（課題３）肝臓代謝制御の破綻による全身糖脂質代謝異常の発症の解明を進めている。（課題１）において、脳・肝・膵連関による糖脂質代謝制御、（課題２）において、過栄養による慢性肝臓炎症の発症メカニズム、（課題３）では肝糖代謝変化による膵内分泌誘導作用のそれぞれの解明を進めている。課題 2 の検討から、慢性肝臓炎症の発症メカニズムとして、過栄養による肝細胞死様式変化の重要性を解明した（Nat Commun, in press）。

＜2022 年の研究成果，進展状況＞

代謝から炎症・再生などに及ぶ多彩な肝臓機能は、脳・膵臓などとの臓器連関により制御されている。また、一方で、肝臓は、栄養環境を中心とした生体情報を感知し、自律神経系や内分泌系を介したメカニズムにより、脳や代謝臓器、消化管などの機能を制御する。このことは、肝臓と全身の双方向性の連関制御によって、代謝や炎症・臓器再生などの生体恒常性が維持されていることを示唆している。また、肝臓を取り巻く双方向性の連関制御の障害は、代謝障害のみならず、全身の慢性炎症や心血管障害の病因となる。実際に、肥満や過栄養によって、この双方向性の臓器連関が障害されることが明らかにされている。

本研究ユニットでは、肥満・過栄養において、肝臓機能の異常が生活習慣病を発症させる機序とその治療法を解明するために、（課題１）肝代謝制御とその破綻の解明、（課題２）代謝制御の破綻による肝臓疾病の発症の解明、（課題３）肝臓機能の異常による全身糖脂質

代謝異常の発症の解明を進めている。すなわち、課題１では全身による肝臓代謝制御、課題２では肝臓での代謝制御、課題３では肝臓による全身の恒常性制御について、其々のメカニズムとその障害の解明に取り組んでいる。

（課題１）では、脳・膵連関による肝糖脂質代謝の解明を進めている。本研究ユニットは、脳・肝連関の仕組みが、迷走神経を介していることを明らかにしてきた（Cell rep 2015/ J Diabet Invest 2019 など）。その過程において、迷走神経による膵内分泌調節が、肝糖脂質代謝制御に多大な影響を引き起こす可能性を見出している。本年度は、新規に作製した迷走神経活動操作マウスを用いて、脳による膵内分泌制御の解明を進めた。この迷走神経操作マウスの表現型を代謝生理解析と数理解析の両面から検討し、新規な迷走神経性脳・膵連関のメカニズムを見出している。現在、新規メカニズムの欠損マウスを作製し、より詳細な解明を進めている。

(課題２)では、過栄養における慢性肝炎症の発症メカニズムの解明を行い、論文報告をおこなった(Nat Commun, in press)。肝細胞の脂肪化に伴い、肝細胞の死様式が変化し、強い肝慢性炎症が惹起されることを明らかにした。このような肝細胞死様式変化は、マウスモデルにおいて認められただけでなく、ヒト脂肪肝症例においても確認された。今後、この肝細胞死様式変化の生理的意義の解明を、マウスモデルを中心とした解析から明らかにしてゆく。

(課題３)では、肝代謝制御の破綻が全身の代謝恒常性に及ぼす作用の解明では、肝糖脂質代謝変化による摂食・膵内分泌制御の解明を進めている。本研究ユニットでは、新規な肝グルコース取り込み・グリコーゲン合成の制御メカニズムとして、脱アセチル化酵素 SIRT2 の重要性を見出しており(Nat Commun 2018)、そのメカニズムの機能獲得および喪失マウスモデルを作製している。この新規肝糖代謝関連メカニズムの関連マウスモデルの解析によって、現在、肝臓による膵グルカゴン分泌制御の解明を進めている。

＜異分野融合研究の推進状況＞

本研究ユニットが推進する課題は、肝臓・栄養代謝学に加え、課題１では数理生物学、課題２ではがん研究・細胞生物学、課題３では細胞生物学の参画する異分野融合研究として、主には、解析技術の融合により、推進している。課題１では、肝臓代謝パラメーター値の数理モデル解析を併用することで、新規な脳・膵連関のメカニズムを見出している。また、課題２では、細胞死制御分子の機能獲得及び喪失マウスモデルとともに、がん研究・分子生物学で用いられるライブセルイメージングを併用し、脂肪肝の重症度に応じた肝細胞死様式の変化を解明した。また、課題３では、マウスモデルより単離した培養細胞での分子生物学解析によって、肝糖代謝制御分子の核細胞質移行の解析を進めている。

本研究ユニットが主導して進めるこれらの研究課題に加え、学内外との計 10 課題の共同研究を行っているが、そのいずれもが、代謝生理学領域と異なる他研究領域との融合研究である。うち 1 件は産学連携による研究課題である。

【研究業績】

＜発表論文＞

（ユニット主体）

1. Inaba Y, Hashiuchi E, Watanabe H, Kimura K, Oshima Y, Tsuchiya K, Murai S, Takahashi C, Matsumoto M, Kitajima S, Yamamoto Y, Honda M, Asahara S, Ravnskjaer K, Horike S, Kaneko S, Kasuga M, Nakano H, Harada K, Inoue H. The transcription factor ATF3 switches cell death from apoptosis to necroptosis in hepatic steatosis in male mice. Nat Commun. in press.

（他の研究室等との共同研究）

13. Kokaji T, Eto M, Hatano A, Yugi K, Morita K, Ohno S, Fujii M, Hironaka KI, Ito Y, Egami R, Uematsu S, Terakawa A, Pan Y, Maehara H, Li D, Bai Y, Tsuchiya T, Ozaki H, Inoue H, Kubota H, Suzuki Y, Hirayama A, Soga T, Kuroda S. In vivo transomic analyses of glucose-responsive metabolism in skeletal muscle reveal core differences between the healthy and obese states. Sci Rep. 2022;12(1):13719.
14. Fujita S, Karasawa Y, Fujii M, Hironaka KI, Uda S, Kubota H, Inoue H, Sumitomo Y, Hirayama A, Soga T, Kuroda S. Four features of temporal patterns characterize similarity among individuals and molecules by glucose ingestion in humans. NPJ Syst Biol Appl. 2022;8(1):6.

＜学会発表＞

（ユニット主体）

15. 稲葉有香：第96回日本糖尿病学会中部地方会、糖尿病医療者・研究者のダイバーシティをpromoteする委員会シンポジウム「働き方の創意工夫で高める糖尿病の診療と研究力」、「基礎研究者の私が目指す働き方」2022年11月19日（富山国際会議場）、招待
16. 稲葉有香、橋内咲実、土屋晃介、岡本成史、井上啓：第95回日本生化学会大会、シンポジウム 1S04m「免疫代謝で紐解く慢性疾患の新たな病態メカニズム」「非アルコール性脂肪性肝疾患における肝細胞死の重要性」2022年11月9日（名古屋国際会議場）、招待
17. 井上啓：第95回日本生化学会大会、シンポジウム 1S12e「中枢－末梢連関による生体恒常性維持と疾患」「迷走神経性臓器連関による糖代謝恒常性維持とその破綻」2022年11月9日（名古屋国際会議場）、招待
18. 橋内咲実、稲葉有香、Richard W. Wong、佐藤純、井上啓：第95回日本内分泌学会、「迷走神経による膵内分泌制御機構の検討」2022年6月3日（別府国際コンベンションセンター）、一般
19. 稲葉有香、橋内咲実、土屋晃介、岡本成史、井上啓：第95回日本内分泌学会、「高度脂肪肝で生じる細胞死の様式変化の制御メカニズムの解明」2022年6月2日（別府国際コンベンションセンター B-Con Plaza 大分）、一般
20. 井上啓：第25回不二たん白質研究振興財団研究報告会、「大豆由来などの植物性たん白質による非アルコール性脂肪性肝疾患の予防・改善作用の解明」2022年5月30日（千里阪急ホテル）、招待
21. 稲葉有香、橋内咲実、井上啓：第35回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会、「脂肪肝での細胞死様式変化におけるATF3の重要性」2022年5月21日（Web開催）、招待

22. 稲葉有香、橋内咲実、井上啓：第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会、シンポジウム 14 新時代における分子糖尿病学「脂肪化で誘導される肝細胞死様式変容の制御メカニズム」2022 年 5 月 13 日（神戸ポートピアホテル　神戸)、招待
23. 井上啓、稲葉有香、土屋晃介：第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会、シンポジウム 10 Cellular physiology of Metabolic associated fatty liver disease （MAFLD)；代謝異常を伴う脂肪性肝疾患（ＭＡＦＬＤ）の細胞生物学 2022 年 5 月 12 日（神戸国際会議場　神戸)、招待
24. 井上啓：第 99 回日本生理学会大会、「Role of Brain-liver interaction in obesity-related hepatic disorders」2022 年 3 月 18 日（東北大学、Webinar)、招待
25. 稲葉有香：第 40 回腫瘍病理セミナー・北信がんプロ講演会金沢女性研究者フォーラム、「脂肪肝で生じる細胞死の様式変化の分子スイッチ」2022 年 1 月 21 日（金沢医科大学)、招待

＜外部資金＞

（ユニット主体)

井上啓

科学研究費補助金

1. 挑戦的研究(萌芽)（2022～2023 年度)、「肝グルコース取り込みによる新規代謝制御の解明」、代表、直接経費総額 4,900 千円
2. 基盤研究(B)（2020～2022 年度)、「生活習慣病における肝糖取り込み制御機構の役割解明」、代表、直接経費総額 13,500 千円

科学研究費補助金以外

1. 日本イーライリリー（株）研究助成（2022 年度)、「迷走神経性膵内分泌制御とその破綻の解明」、代表、500 千円

稲葉有香

科学研究費補助金

1. 基盤研究(B)（2022～2025 年度)、「臓器連関による肝細胞死制御とその破綻の解明」、代表、直接経費総額 13,100 千円

科学研究費補助金以外

1. MSD 研究助成 2022「第 11 回万有医学奨励賞」、「迷走神経性臓器連関とその破綻の 2 型糖尿病病態における役割の解明」代表、直接経費総額 2,000 千円
2. 2021 年度（第 50 回）かなえ医薬振興財団助成金、「迷走神経性臓器連関とその破綻の２型糖尿病病態における役割の解明」、代表、直接経費総額 1,000 千円
3. JST、CREST「多細胞間での時空的相互作用理解を目指した定量的解析基盤の創出」、「時空間トランスオミクスを用いた多細胞・臓器連関代謝制御の解明」、分担（代表：黒田真也)、直接経費総額 48,400 千円
4. AMED、「循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業」、「過栄養による肝

細胞死の様式変容とその生活習慣病発症・増悪のメカニズムの解明」、代表、22,500 千円

＜共同研究＞

学内

1. 「脂肪肝における肝細胞死様式の解明」稲葉有香（代表）、土屋晃介
2. 「迷走神経による膵内分泌制御をモデルとした数理科学と栄養代謝学との融合研究」佐藤純（代表）、井上啓
3. 「細菌叢-エネルギー代謝連関の解明」岡本成史（代表）、井上啓、小倉康平
4. 「肝臓グルコース感知分子の細胞内局在変化とその役割の解明」Wong, Richard W.（代表）、稲葉有香
5. 「肝細胞がんの新規治療法開発から K-Ras 変異がんの克服へ」髙橋智聡（代表）、Dominic Voon、井上啓

学外

1. 「肝糖新生モニターマウスを用いた、ルセオグリフロジンによる 2 型糖尿病治療における食事療法の重要性の研究」、井上啓（代表）、大正製薬(株)
2. 「肝糖取り込み障害が非アルコール性脂肪性肝疾患の発症に果たす役割の解明」井上啓（代表者），松本道宏（国立国際医療研究センター），稲葉有香，堀家慎一，大黒多希子（以上、金沢大学）
3. 「迷走神経による肝臓制御の破綻の重要性の解明」井上啓（代表者），稲葉有香，三枝理博，佐藤純（以上、金沢大学），櫻井武（筑波大学），谷田守（金沢医科大学），黒田真也（東京大学），Kim Ravnskjaer（University of Southern Denmark）
4. 「アミノ酸による肝脂質合成制御メカニズムの解明」井上啓（代表者），稲葉有香（金沢大学），Kim Ravnskjaer（University of Southern Denmark）
5. 「脂肪肝炎発症における細胞ストレスの役割とそのメカニズムの解明」稲葉有香（代表者），井上啓（金沢大学），Youngsup Song（University of Ulsan），Kim Ravnskjaer（University of Southern Denmark）、中野 裕康（東邦大学）

数理神経科学ユニット

＜スタッフ＞

ユニットリーダー	教授	佐藤　純
主任研究者（PI）	准教授	八杉 徹雄
	特任助教	Wang Miaoxing（2022. 1. 1～9. 29）

【研究概要】

多数の神経細胞が正確に神経回路を形成することで高度な脳機能が実現するが、脳の発生機構は未解明である。特に、多種多様な神経細胞を生み出す「神経幹細胞」と多数の神経細胞が円筒状に集積した脳の機能単位「カラム構造」の関係は神経科学における重要な研究課題である。本ユニットはショウジョウバエの視覚中枢をモデルとして「神経幹細胞」と「カラム構造」の関係を通して脳の形成機構を解明する。特に、①分化の波による神経幹細胞の分化機構、②脳のカラム構造の形成機構、③個眼・カラムの配置メカニズムの３つの課題に着目し、全ての研究課題において数理モデルおよびAI・機械学習の技術を活用することで、生命科学・数理科学・情報科学の３分野にまたがる異分野融合研究を推進している。これら異分野融合研究の成果は国際的に著名な学術誌において発表された(発表論文 1-5)。他にも学内の共同研究において生命・数理・情報科学の融合研究を推進し、脳、がん、糖尿病の研究を有機的に連携させ、分野を横断した統合的研究を推進している(共同研究 1-9)。

＜2022 年の研究成果，進展状況＞

①分化の波による神経幹細胞の分化機構（佐藤、八杉、Wang；発表論文 2，3；共同研究 6,8）
脳の表面において未分化な細胞が一列ずつ順番に神経幹細胞へと分化する「分化の波」に着目し、数理モデルと生物学実験を組み合わせ、EGF の拡散効果と Notch シグナルの側方抑制が分化の波の伝播を制御することを明らかにしてきた。神経分化過程における Notch シグナルの働きについて、他の数理モデル研究との関係性を明らかにした（発表論文 2，3）。

②脳のカラム構造形成機構（佐藤、Wang；共同研究 4,5,8,9）
カラム構造は多数の神経細胞が集積した脳の機能単位であるが、その形成機構は未解明である。これまでにカラムの中核を成す神経細胞を同定し、細胞接着因子 N カドヘリン、ダウン症の原因遺伝子 Dscam1、WntPCP シグナルによるカラムの方向性・形態・配置決定機構を明らかにした（共同研究 3,5,8）。また、AI・機械学習と形状定量アルゴリズムを組み合わせ、カラムの形態を自動的に定量する技術を開発した（発表論文 4；共同研究 3）。学外との共同研究において、この技術をシナプスの配置定量に応用することにも成功している(発表論文 5;共同研究 9)。

③個眼・カラムの配置メカニズム（佐藤、Wang、Davis；共同研究 4,7）：
脳のカラム構造は精密な６角形配置を示し、この配置が脳の情報処理において重要な役割

を持つと考えられる。従来の数理モデルを発展させ、細胞接着依存的にカラムの配置パターンが変化する現象を再現する数理モデルを構築し、論文投稿の準備を進めている(共同研究4)。また、カラムを構成する神経細胞どうしが Eph/Ephrin シグナルを介して反発する機構を解明し、論文投稿の準備を進めている(学会発表 1)。

個々のカラムは 100 もの神経細胞を含むため、その配置機構の解明は非常に困難である。一方、ハエの複眼は個眼と呼ばれる単位から成る。個眼は精密な６角形配置を示し、これらが脳のカラムと１対１に対応するため、より単純なカラムとみなすことができる。一般的に６角形タイルは物理的に安定なパターンであるが、ある種の変異体では個眼が４角形タイルパターンを示す。これまでに、組織全体に発生する「張力」と個眼を構成する細胞の「内圧」のバランスによって個眼のタイルパターンが６角形および４角形に変化する機構を明らかにしてきた（学会発表 2,3,4)。細胞内圧の物理実体は現時点では不明であるが、個眼内において見出された放射状のアクチン線維がこの内圧と密接な関係を持つと考え、実験と数理モデル、AI・機械学習を組み合わせた解析を進めている(外部資金 1,2；共同研究 7)。

＜異分野融合研究の推進状況＞

上記①-③の研究はいずれも数理モデルと生物学実験を密接に融合させており、生命科学と数理科学の異分野融合研究の理想的な例と言える。Carrillo 教授（オックスフォード大学）、栄教授(北海道大学)、長山教授(北海道大学)、三浦教授(九州大学)、石本教授(秋田県立大学)、村川准教授(龍谷大学)、田中准教授(はこだて未来大学)ら数理系研究者との共同研究を進めている（共同研究 4,6,7）。自身の研究室においても数理モデル・コンピューターシミュレーションを活用した研究・教育に取り組んでおり、その経験を書籍としてまとめた（著書 1）。他にも異分野融合研究促進費を利用して、新学術創成研究機構の後藤教授、井上教授、Voon 准教授らと共にがん、糖尿病の数理モデル解析を推進している（共同研究 1,2）。

情報科学と生命科学の融合研究にも取り組んでいる。今村准教授（理工研究域）とともに、AI・機械学習と数学的に定義された形状定量アルゴリズムを組み合わせ、カラムの形態を自動的に定量する技術を開発した（発表論文 4； 共同研究 3）。学外との共同研究において、この技術をシナプスの配置定量に応用することにも成功している(発表論文 5;共同研究 9)。

数理モデル解析（数理科学）は生命現象を単純化して捉えることで、数理解析とコンピューターシミュレーションによってメカニズムを明らかにする。そのため、極めて多くの遺伝子間の相互作用をそのまま解析することは出来ない。一方、AI・機械学習（情報科学）は生命現象の背後に隠されたメカニズムが全く分からなくても、大量のデータをもとに学習させれば、生物学的に意味のあるデータ解析を行うことができる。しかし、この方法では現象の背後に隠されたメカニズムに迫ることは困難である。この様に、数理科学と情報科学は互いに相補的な特徴を持っている。本ユニットでは数理科学と情報科学の両面から生命科学との融合研究を推進しているため、数理科学と情報科学が互いの特徴を補い合うことで、極めて多様かつ広汎な異分野融合研究を展開することが可能となっている。このように、生命・数理・情報科学の３分野にまたがった異分野融合研究を推進するため、当ユニットは国際的に見ても大きなアドバンテージを持つ。佐藤は大会長として第 55 回　日本発生生物学会を金沢市において開催し、生命・数理・情報の融合研究についての基調講演を企画した(学会運営 1)。

【研究業績】

＜発表論文＞

（ユニット主体）

1. Tiling mechanisms of the Drosophila compound eye through geometrical tessellation. Hayashi, T., Tomomizu, T., Sushida, T., Akiyama, M., Ei, S., and Sato, M. **Current Biology** 32, 2101-2109 (2022). DOI: 10.1016/j.cub.2022.03.046

2. Cutting edge technologies expose the temporal regulation of neurogenesis in the *Drosophila* nervous system. Sato, M. and Suzuki, T. **Fly** 16, 222-232 (2022). DOI: 10.1080/19336934.2022.2073158

3. Mathematical modeling of Notch dynamics in *Drosophila* neural development. Yasugi, T. and Sato, M. **Fly** 16, 24-36 (2022). DOI: 10.1080/19336934.2021.1953363

4. Quantitative analysis of the roles of IRM cell adhesion molecules in column formation in the fly brain. Lee, Y., Wang, M., Imamura, K. and *Sato., M. **Development Growth and Differentiation** 65, 37-47 (in press).

（他の研究室等との共同研究）

5. Identification of genes regulating stimulus-dependent synaptic assembly in *Drosophila* using an automated synapse quantification system. Osaka, J., Yasuda, H., Watanuki, Y., Kato, Y., Nitta, Y., Sugie, A., *Sato., M. and *Suzuki., T. **Genes & Genetic Systems** (in press).

＜学会発表＞

（ユニット主体）

1. Wang, M., Sato, M. Bi-directional Eph/Ephrin signaling organizes the columnar structure under the control of Neurexin in the fly brain. **Japanese Society of Developmental Biologists** (日本発生生物学会) 金沢市文化ホール (2022. 5).
2. Hayashi, T., Sushida, T., Akiyama, M., Ei, S., and Sato, M. Tiling mechanisms of the compound eye through geometrical tessellation. **Neuro2022** 沖縄コンベンションセンター (2022. 6).
3. 佐藤 純 幾何学分割による複眼のタイリング機構 **日本視覚学会** (2022. 9)
4. Hayashi, T., Sushida, T., Akiyama, M., Ei, S., and Sato, M. Tiling mechanisms of the compound eye through geometrical tessellation. **Franco-Japanese Developmental Biology Meeting** Strasbourg, France (2022. 11).

＜外部資金＞

（ユニット主体）

佐藤　純

1. 科研費学術変革(A) “力が制御する生体秩序の創発”計画研究「神経系組織構築における力の協調作用」令和 4-8 年度 分担 6,090 万円
2. 科研費学術変革(A) “ 競合的コミュニケーションから迫る多細胞生命システムの自律性”公募研究「力学的細胞間相互作用によるタイリングパターン制御機構の解明」令和 4-5 年度 代表 850 万円
3. 科研費 基盤(B) 「脳のカラム構造形成を支配する基本原理の解明」令和3-6年度　代表 1,320万円

八杉徹雄

4. 科研費 基盤(C) 「ショウジョウバエ視覚中枢をモデルとした組織形成ダイナミクスの理解」令和4-6年度　代表 320万円

Wang, Miaoxing

5. 科研費若手研究 ″Elucidating roles of Wnt gradients and PCP signaling in establishing neural polarity during column formation" 令和 4-5 年度 代表 500 万円（令和 4 年 9 月 29 日まで）

＜共同研究＞

学内

21. 新学術創成研究機構　後藤典子教授、Dominic Voon准教授、理工研究域数物科学系 Norbert Pozar准教授、Niklas Kolbe博士研究員「がん幹細胞の数理モデリング」佐藤
22. 新学術創成研究機構　井上啓教授「糖尿病発症の数理モデリング」佐藤
23. 理工研究域電子情報通信学系　今村幸祐准教授「機械学習によるカラム構造の定量」佐藤

学外

4. University of Oxford, Jose A. Carrillo教授, 龍谷大学 村川秀樹准教授 ”Mathematical modeling of column formation” 佐藤
5. Columbia University, Gary Struhl教授 “Roles of Wnt signaling in column formation in the fly brain” 佐藤
6. 北海道大学 長山雅晴教授、栄伸一郎教授、九州大学 三浦岳教授 、はこだて未来大学 田中吉太郎准教授「分化の波の数理モデリング」 佐藤、八杉
7. 秋田県立大学 石本志高教授「個眼形態の数理モデリング」 佐藤
8. 東京工業大学 鈴木崇之准教授、新潟大学 杉江淳准教授、茨城大学 鈴木匠助教 「視覚中枢の発生メカニズム」 佐藤、八杉、Wang
9. 東京工業大学 鈴木崇之准教授、新潟大学 杉江淳准教授「機械学習によるシナプスの配置定量技術の開発」 佐藤

＜著書＞

1. Sato, M. Getting Started in Mathematical Life Sciences ~From MATLAB programming to

computer simulations~ Springer (in press).

＜学会運営＞

1. 第55回 日本発生生物学会 大会長，金沢市（2022.5）佐藤

未来社会創造研究コア

文化遺産国際協力ネットワーキングユニット

＜スタッフ＞

ユニットリーダー　　教授　　河合 望

主任研究者（PI）　　准教授　谷川 竜一

【研究概要】

文化遺産国際協力ネットワーキングユニット（以下、本ユニット）の目標は，世界の各種文化遺産の研究・保護・利活用のための国際協力ネットワークを構築し，金沢大学にそのハブ機能を担う世界的レベルの研究・教育拠点を形成することにある。本ユニットがさらに活動を強化・深化させようとする「文化遺産の研究・保護・利活用」とは，言いかえると「文化資源マネジメント」の実践であり，畢竟それは世界各地で変容・消失を余儀なくされている有形・無形の文化遺産を，新たな価値を創造するための「文化資源」ととらえなおし，その総合的・多角的な研究と保護・活用法の開発を行うことである。

本ユニットは、設置された 2015 年以降、上記の研究活動に邁進してきたが、このなかで文化遺産研究が個別の閉じた研究とならぬよう、その幅と射程を意識的かつ継続的に拡げてきた。特に、文化遺産を歴史の遺物と捉えるだけでなく「文化資源」を通じた新たな持続可能な社会像の提案にも力を入れてきた。それは「文化資源」の研究・保護・利活用という取り組みを通して，集団のアイデンティティ形成や経済基盤の安定化等を促進し，物心ともに豊かな未来志向の社会を形成することであり、いわば本ユニットの存在理由であるとともに研究のゴールとも言える。

そして 2020 年の 5 年目の成果報告以後、こうした動的な研究姿勢・研究内容をさらに躍動・進展させ、常に知的な新陳代謝を進めていくために、従来の人文学主体の研究体制に加え，文化遺産の自然科学的分析・保存修復を担当する文化財科学や保存科学との連携や，社会科学系及び自然科学系諸分野との連携もさらに強く意識・強化してきた。また研究成果の社会発信・還元にはコロナ禍のなかでも大変力を入れて行ってきた。こうして設置後 8 年たつ現在において、冒頭で述べた研究目的・内容をますます力強く深化・発展・発信している。

＜2022 年の研究成果，進展状況＞

本ユニットは設立当初より文化遺産を軸に、多元的なネットワーキング化の推進を一番の目標に掲げてきた。こうしたなかで、2022 年においてはユニットの研究力のさらなる強化と拡大を目指し、河合 UL や谷川 PI はそれぞれの専門分野の研究ネットワークの構築やそれを通じた共同研究加速にこれまで以上に力を注ぐこととした。具体的には国際的共同研究体制の構築や国際シンポジウム、国際セミナーなどの開催であり、それを通じて専門学術分野における本学の考古学や建築史学、文化遺産学のプレゼンスの向上に大きく資すことができた。2021 年 2 月に開催した第 5 回シンポジウムでは、まちづくりや文化的景観といった専門家から市民まで全てが関係するテーマを設定したが、この成果を金沢大学人間社会研究域附属古代文明・文化資源学研究センターの紀要である『文化資源学研究』第27号として刊行した。

加えて、河合 UL や谷川 PI らの個人的な学術活動においては、単著や英文を含む査読論文の発信、国際学会での発表などを通じて、それまで以上に充実した成果を出すことができた。河合 UL は、エジプトの文化遺産を対象とする研究および活用が挙げられる。１つは現在公開が待たれる世界最大級の考古学博物館である大エジプト博物館の展示に係る活動であり、JICA のプロジェクトとしてツタンカーメン王墓出土品の展示ギャラリー用の VR・AR のコンテンツの作成に従事してきた。次に河合 UL は 2022 年がツタンカーメン王墓発見 100 周年であったことから、11 月にエジプトでのそれを記念した国際会議に招聘され、その発表内容は論文として刊行される予定である。３つ目の科研費・基盤研究（B）関連の研究に関しては 6 月に英国エジプト調査協会主催のワークショップにて招聘発表を行い、その内容は Brill から論文として出版される予定である。また 2023 年 2 月から 3 月にかけて 3 年半ぶりのエジプト現地調査を実施し、2019 年に発見したカタコンベの調査と保存修復作業を行った。2 月には基盤研究(B)の継続発展として申請した基盤研究(A)が採択された。学内では金沢大学国際共同研究スプラウティングに採択され、イタリア人研究者との共同研究を進めたほか、海外からの研究者による金沢大学エジプト学特別講演会を 4 回、国際シンポジウムを 1 回開催した。

また谷川 PI は、これまで進めていた朝鮮半島を対象とした近現代建築史研究を、4 月にあらたに科研費・基盤研究（B）を獲得して（これで 3 度連続基盤 B の獲得となる）、よりグローバルかつ学際的に刷新させ、韓国やロシアの研究者らを含んだ国際共同研究体制をしいて新しい研究を開始した。7 月には金沢大学に国内外の近代建築史研究者を招いて国際シンポジウム「敗戦、解放、そして勝利のなかの建築 ——20 世紀半ばの東アジア動乱期を照らし出す——」を企画・開催するなど、当該分野における研究ネットワークの構築・拡充にも大きく寄与した。同時にそこでの発表を元に、朝鮮史に関する日本最高の研究機関の一つである同志社大学人文科学研究所編の論文集に査読論文も投稿・掲載が確定している（2023 年 2 月掲載予定）。他にも、11 月には大分県建築士会主催の文化遺産シンポジウムにおける基調講演や日本土木学会での学術発表、同学会の論文集への論文掲載など、精力的に活動を展開することができた。

なお、本ユニットが毎年主催して計画していたシンポジウム「多様性のなかのシンポジウム」は、コロナ大流行の第 6 波により、すべての準備が終わっていた開催直前に中止となった。多大な準備を行ったが開催できなかったため、これについては次年度に形を変えて開催することとなった。

＜異分野融合研究の推進状況＞

本ユニットは異分野融合研究にも極めて精力的に進めてきた。

河合 UL は、JICA のプロジェクトにおいて東京大学生産技術研究所の大石岳史研究室、東京藝術大学岡田靖准教授、佐賀大学石井美恵准教授らと共同でツタンカーメン王墓出土遺物の VR・AR の作成に従事し、文化遺産の３D デジタル化とその展示コンテンツの作成に従事した。金沢大学国際共同研究スプラウティングでは、3D モデルの作成に造形の深いイタリ

ア人研究者と共同で、サッカラ遺跡のカタコンベとその出土遺物の 3D モデル化と研究への活用を進めた。また同じ遺構において凸版印刷情報コミュニケーション事業本部未来イノベーションセンター先端表現技術開発本部と共同で 3D レーザースキャンニングの実施と 3D データ活用のための検討会を重ねてきた。また古代文明・文化資源学研究所の覚張隆史助教にエジプト調査に参加してもらい、今後の現地でのパレオゲノミクス研究遂行のための準備を行った。これらの経験を基に文化遺産を対象とした次世代の考古学調査の方法と分析についてさらに考究していきたい。

また、谷川 PI は、研究を通じて韓国・北朝鮮における極めて著名な国民的作家の未発見原稿を発見し（金史良）、これを同志社大学や京都大学、早稲田大学の文化人類学や地域研究、文学研究者らと学際的に研究を進めてきた（2023 年 1 月に同志社大学で成果を一部共同発表）。また、文化遺産学の研究成果を足場にしつつ、地域住民や高校生らとの文化遺産に関するフィールドワーク・ワークショップや、世界文化遺産と自然環境や里山環境をセットで保全しようとする実験的取り組みの推進（計 4 回）など、これまで同様に異分野融合研究だけでなくその社会的な還元実践を精力的に進めてきた。

本ユニットの河合 UL、谷川 PI が進める異分野融合・学際研究実践と、それらを含む研究活動の社会還元を推進は、考古学や建築史学をベースとした人類史的な深遠さと地球規模の普遍的社会理解への学際的接近であると共に、それを通じて現代社会に生きる私たち自身の立ち位置を、本質的に問い直す研究となってきた。UL と PI は相互に対象時期やテーマ、人脈や究対象を相互に補完しつつ、こうした意義を生み出して、8 年目の研究活動を終えることができた。9 年目も同様の研究活動に注力していく予定である。

【研究業績】

＜発表論文＞

（ユニット主体）

9. 河合　望・谷川竜一編『文化遺産を見つけ、育て、生業とする－文化資源学研究』第 27 号、金沢大学人間社会研究域附属・古代文明・文化資源学研究センター、2022 年。
10. Nozomu Kawai and Benedict G. Davies (eds.), *The Star Who Appears in Thebes. Studies in Honour of Jiro Kondo*. Liverpool: Abercromby Press. 2022.
11. Nozomu Kawai, “Intact Simultaneous Multiple Burials on the slope of an Outcropping in Northwest Saqqara,” in Nozomu Kawai and Benedict G. Davies (eds.), *The Star Who Appears in Thebes. Studies in Honour of Jiro Kondo€i0. Liverpool: Abercromby Press. 2022, pp. 183-206.*
12. 谷川竜一「豊後土工の誕生――炭鉱夫・石工からトンネル坑夫へ」『土木史研究講演集』42 巻、日本土木学会、2022 年、pp.111-120。

（他の研究室等との共同研究）

なし

＜学会発表＞

（ユニット主体）

26. Nozomu Kawai, “Neferneferuaten from the tomb of Tutankhamun Revisited,” The 73rd Annual Meeting of the American Research Center in Egypt, Irvine, USA, April 23, 2022
27. Nozomu Kawai, “Some Remarks on the Locations and Nature of the New Kingdom Cemeteries at North Saqqara,” Prospects of North Saqqara, The Egypt Exploration Society, London, UK, June 30, 2022（オンライン招待発表）
28. Nozomu Kawai, “Tutankhamun and His Time -What new research has revealed-,”南開大学歴史学院特別授業、中華人民共和国、南開大学、2022 年 10 月 3 日（オンライン招待発表）
29. Nozomu Kawai, “Tutankhamun’s Canopied Ceremonial Chariot. A Vehicle for the Afterlife?,” 『金沢大学エジプト学国際シンポジウム』「死の考古学：古代エジプトの儀礼と来世観」, 金沢大学, 2022 年 10 月 8 日
30. Nozomu Kawai, “The Power Behind the Throne: Tutankhamun’s Court Officials and Their Functions,” American Research Center in Egypt DC Chapter: a Tutankhamun Centennial Lecture, October 15, 2022.（オンライン招待発表）
31. Nozomu Kawai, “Some Remarks on Tutankhamun’s Officialdom,” Transcending Eternity: The Centennial Tutankhamun Conference. Saint-George Sonesta Hotel, Luxor, Egypt, November 5, 2022.（招待発表）
32. Nozomu Kawai, “Was Tutankhamun ruling under the shadow of powerful officials?,” Themes Valley Ancient Egyptian Society Online Lecture, December 3, 2022.（オンライン招待発表）
33. 谷川竜一「朝鮮半島の巨大水力発電開発と技術者・労働者たち――近現代日本とアジアの関係史をさぐる」『第 7 回新学術創成研究機構シンポジウム』新学術創成研究機構主催、2022

年 3 月 8 日。

34. 谷川竜一「1946 年の普通江改修工事の歴史的連続と断絶――「突撃」が植民地期の工事を「私たち」のものにかえた――」人文科学研究所部門研究会（第 9 部門研究）2022 年度研究会 兼 科研費「冷戦期北朝鮮の文化史：人・情報の流動性に注目して」(20H01330)研究会、同志社大学人文科学研究所、2022 年 5 月 27 日。
35. 谷川竜一「豊後土工の誕生――炭鉱夫・石工からトンネル坑夫へ」『第 42 回土木史研究発表会』日本土木学会、2022 年 6 月 18 日。
36. 谷川竜一「解放直後の平壌の都市開発――「普通江改修工事に突撃せよ！」」『敗戦、解放、そして勝利のなかの建築 ――20 世紀半ばの東アジア動乱期を照らし出す――』（国際共同研究加速基金(国際共同研究強化) 、代表谷川竜一、課題番号：17KK0024）主催、金沢大学新学術創成研究機構、国際シンポジウム（しいのき迎賓館）、2022 年 7 月 14 日。
37. 谷川竜一「豊後土工の成立とその後の展開」『豊後土工に関する講演会』寿建設主催（遠隔）、2022 年 8 月 26 日。
38. 谷川竜一「（基調講演）灯台と海の近代――歴史的公共財としての価値を再考する」『「関埼灯台登録有形文化財」記念シンポジウム――関埼灯台と佐賀関のまちづくり』大分県建築士会主催、2022 年 11 月 6 日。

（他の研究室等との共同研究）
なし

＜外部資金＞
（ユニット主体）

1. 文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究（B）『エジプト、北サッカラ遺跡における新王国時代墓地の総合的調査研究』河合 望、研究代表者、2019～2022 年度、17,030 千円、代表者。
2. 文部科学省科学研究費助成事業 新学術領域研究（領域提案型）『古代エジプトにおける都市の景観と構造』（研究代表者・近藤二郎）河合 望、研究分担者、2018～2022 年度、81,770 千円。
3. 文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究（B）『ネクロポリス・テーベにおける岩窟墓のライフ・ヒストリー的研究』（研究代表者・近藤二郎）河合望、研究分担者、2020～2023 年度、17,550 千円。
4. 文部科学省科学研究費助成事業 新学術領域研究（領域提案型）『西アジア都市文明論』（研究代表者・山田重郎）河合 望、研究分担者、2018～2022 年度、56,290 千円。
5. 文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究（B）『一国主義的北朝鮮都市・建築通史の批判的解体と多元的再構築』谷川竜一、研究代表者、2022 年度～2026 年度、 17,160 千円 (直接経費: 13,200 千円)。
6. 文部科学省科学研究費助成事業 国際共同研究加速基金『冷戦下東アジアにおける都市の対立と依存に関する歴史研究―平壌とソウルの空間変容史』谷川竜一、研究代表者、2017 年度～2022 年度、15,080 千円 (直接経費: 11,600 千円)。

7. 文部科学省科学研究費助成事業 挑戦的萌芽研究（萌芽）『出稼ぎトンネル坑夫集団「豊後どっこ」にみるアジア近現代開発史研究』谷川竜一、研究代表者、2017 年度～2022 年度、6,370 千円 (直接経費: 4,900 千円)。
8. 文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究（B）『近代東アジアにおける都市基盤及び住宅地の形成と再編に関する実証的研究』（研究代表者：奥冨 利幸）谷川竜一、研究分担者、2019 年度～2023 年度、16,900 千円 (直接経費: 13,000 千円)。
9. 文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究(B)『冷戦期北朝鮮の文化史：人・情報の流動性に注目して』（研究代表者：板垣竜太）谷川竜一、研究分担者、2020 年度～2023 年度、17,420 千円 (直接経費: 13,400 千円)。

＜共同研究＞

学内

なし

学外

11. 河合 望（研究代表者）「エジプト、北サッカラ遺跡における新王国時代墓地の総合的調査研究」（文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究(B)、2019 年度～2022 年度）
12. 河合 望（研究分担者）「古代エジプトにおける都市の景観と構造」（文部科学省科学研究費助成事業 新学術領域研究(研究領域提案型)（研究代表者：近藤二郎）2018 年度～2022 年度）
13. 河合望（研究分担者）「西アジア都市文明論」（文部科学省科学研究費助成事業 新学術領域研究(研究領域提案型)（研究代表者：山田重郎）2018 年度～2022 年度）
14. 谷川竜一（研究代表者）『一国主義的北朝鮮都市・建築通史の批判的解体と多元的再構築』（文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究（B）、2022年度～2026年度）
15. 谷川竜一（研究代表者）『出稼ぎトンネル坑夫集団「豊後どっこ」にみるアジア近現代開発史研究』（文部科学省科学研究費助成事業 挑戦的研究（萌芽），2017年度～2022年度、延長中）
16. 谷川竜一（研究代表者）『冷戦下東アジアにおける都市の対立と依存に関する歴史研究―平壌とソウルの空間変容史』（文部科学省科学研究費助成事業 国際共同研究加速基金、2017年度～2022年度、延長中）
17. 谷川竜一（研究分担者）『近代東アジアにおける都市基盤及び住宅地の形成と再編に関する実証的研究』（文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究（B）（研究代表者：奥冨 利幸）2019年度～2023年度）
18. 谷川竜一（研究分担者）『冷戦期北朝鮮の文化史：人・情報の流動性に注目して』（文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究(B) （研究代表者：板垣竜太）2020年度～2023年度）

機能性超分子マテリアルユニット

＜スタッフ＞

ユニットリーダー　　教授　　水野　元博

主任研究者（PI）　　助教　　雨森　翔悟

【研究概要】

機能性超分子マテリアルユニットでは，「超分子化学」，「高分子化学」，「有機化学」，「錯体化学」，「物理化学」を専門とする研究者が従来の領域（基礎研究・応用研究）や研究分野の枠を越えて連携し，超分子の特性を生かした革新的な機能性マテリアルの開発を目指す。ユニットで開発された高度な超分子の創製・解析技術を駆使し，分子レベルからマクロ物質までの幅広いスケールの開発を統括して行い，サステナブルな社会に役立つ新規な機能性固体材料の開発を推進する。若手PI雨森は“高分子エラストマーの網目空間内における超分子化学”を柱とし，革新的な機能性マテリアルの開発を目指し精力的に研究を行っている。従来の超分子は多くの場合，低分子の液体媒体中もしくは固体状態で生成・利用されてきた。本研究では“ゴム（エラストマー）を超分子形成の媒体として利用する”という独自のアイデアを基に，超分子の平衡による機能性をエラストマーに付与し，新規の機能性固体超分子-高分子材料の創成を進めている。より具体的には超分子の平衡を利用した刺激応答性エラストマーの開発，有機金属構造体-高分子複合体によるガス分離膜材料の開発を指向し研究を行っている。

＜**2022年の研究成果，進展状況**＞

プロトン伝導材料の開発：固体中の分子の運動が関与したプロトン伝導プロセスに着目し，高プロトン伝導性固体材料の開発に取り組んだ。プロトン伝導性有機結晶，プロトン伝導性高分子複合膜を用いたプロトン伝導性材料について開発と物質内部の構造・分子運動の解析を行った（*Chem. Eur. J.*, **2022** *28*, e202201397, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **61**, e202212872 (2022)）。今後より高温で安定な材料開発，計算科学の手法を取り入れた材料設計・解析に取り組む。

多孔性材料の開発：金属と有機配位子からなる結晶性の多孔質材料である有機金属構造体（MOF）において，ホスト骨格の配位子の回転運動と細孔内に取込まれたゲスト分子の挙動の関係を明らかにした（*J. Phys. Chem. Lett.*, ***13***, 7023-7028 (2022), *Inorg. Chem.*, ***61***, 16103-16109 (2022)）。これらの成果を基に，配位子の回転運動を利用した高い吸着性を有する多孔性材料の開発を目指す。また，ピラーアレーンを用いた超分子材料開発に関する研究を推進した（*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **95**, 1296-1302 (2022), *Angew. Chem. Int. Ed.*, **61**, e202212874 (2022)）。今後，よりゲスト分子の選択性の高い多孔性材料の開発を目指す。

若手PI雨森は電子アクセプター性の芳香族分子と電子ドナー性の芳香族分子間に働く電荷移動相互作用に及ぼすシロキサン媒体の効果を明らかとした。具体的には，シロキサン媒体中では電荷移動錯体の芳香環の大きさが，電荷移動相互作用の強さに大きな影響を与えることが示された（*New J. Chem.*, **2022**, *46*, 13856-13860）。また，機能性マテリアルとしてエラストマー媒体中における超分子の平衡を利用した刺激応答性高分子材料の開発を進めており，そ

の成果の一部に関して学会発表を行った（第 71 回高分子年次大会）。ガス分離膜材料の開発に向けて金属有機構造体（MOF）-ポリジメチルシロキサン複合体の新しい複合化法（高分子ゲル網目中における MOF の合成）の開発に関する研究を進めた。本年度，実際に新しい複合化方法でガス分離膜の作製に成功し，その機能評価を行った。ガス分離膜としての性能に改善の必要性があるものの，ガス分離膜作製のための新しい複合化法の一つとして展開が期待される。なお本研究テーマにおいて外部資金の獲得に成功している（八洲環境技術振興財団 2022 年度研究開発・調査助成）。

＜異分野融合研究の推進状況＞

セルバイオノミクスユニットとの分野融合研究

物質化学専攻化学コース西山准教授との異分野融合研究「液液相分離を可視化する機能性蛍光分子プローブの開発と応用」を進めている。液液相分離は細胞内のタンパク質が凝集（相分離）する現象のことで，生じた凝集体は生化学反応の場として極めて重要な役割を果たすことが近年注目されており，生化学の分野でホットトピックとなっている。本融合研究では液液相分離で生じたタンパク質凝集体のミクロな物性（粘度や極性など）を評価可能な，蛍光分子プローブの開発を目的とした。これまでに分子内エキシマー形成を利用したピレン蛍光プローブ（Pyr-A）を合成し，細胞中でのタンパク質凝集体の物性評価に成功しおり（iScience, 2021, 24, 102865），本年度は発光波長の長波長化や粘性応答範囲を拡大した改良型蛍光プローブの開発を進めた。具体的には Pyr-A のピレンのπ共役系を拡張した Pyr-A2 を合成し，その発光特性評価を行った。結果，発光波長の長波長化に成功したものの，粘性応答の観点から課題が明らかとなった。このためピレン間の連結鎖が粘性や発光特性に及ぼす影響を明らかとすることを目的とし，分子内エキシマー型ピレン化合物のライブラリを作成し，発光特性の評価を進めている。なおピレン化合物のライブラリを作成にあたって物質化学専攻化学コース添田准教授と共同で研究を進めている。

また本融合研究をさらに発展させるために，採択はされなかったものの，学内の大型プロジェクト（先魁プロジェクト）への積極的な応募を行った。

再生可能エネルギーユニットとの分野融合研究

ペロブスカイト太陽電池は高性能に加え，塗布や印刷法など簡便な製造法が適用できる超低コスト太陽電池として注目されているが，劣化による短い寿命が大きな問題となっている。本研究では，再生可能エネルギーユニットが作製しデバイス実験に用いた材料を本ユニットが固体 NMR を用いて局所構造を解析し，その劣化機構の解明を進めている。デバイスで用いるペロブスカイト膜は少量であるため，通常の固体 NMR 装置での測定は困難である。そこで，新規のマイクロコイルを作製し，独自の手法で NMR の信号強度を増大させ，太陽電池に用いたペロブスカイト膜の劣化部位の直接測定に取り組んだ。

【研究業績】

＜発表論文＞

（ユニット主体）

13. Amemori, S.; Hamamoto, R; Mizuno, M. “Enhancement of association constants of various charge-transfer complexes in siloxane solvents” *New J. Chem.*, **2022**, *46*, 13856-13860. (Front Cover)

（他の研究室等との共同研究）

1. Onishi, K.; Ohtani, S.; Kato, K.; Fa, S.; Sakata, Y.; Akine, S.; Ogasawara, M.; Asakawa, H.; Nagano, S.; Takashima, Y.; Mizuno, M.; Ogoshi, T. “State- and Water Repellency-Controllable Molecular Glass of Pillar[5]arene with Fluoroalkyl Groups by Guest Vapors” *Chem. Sci.* **13**, 4082-4087 (2022).
2. Tadokoro, M.; Itoh, M.; Nishimura, R.; Sekiguchi, K.; Hoshino, N.; Kamebuchi, H.; Miyazaki, J.; Kobayashi, F.; Mizuno, M.; Akutagawa, T. “Hydrogen-Bonded Molecular Crystal of Ru(III) Complexes with Six Imidazole–Imidazolate Ligands” *Chem. Eur. J.* **2022** *28*, e202201397. (Front Cover)
3. Kato, K.; Seto, N.; Chida, K.; Yoshii, T.; Mizuno, M.; Nishihara, H.; Ohtani, S.; Ogoshi, T. “Synthesis of Hexa-Aminated Trinaphtho[3.3.3]Propellane and its Porous Polymer Solids with Alkane Adsorption Properties” *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **95**, 1296-1302 (2022).
4. Kurihara, T.; Inukai, M.; Mizuno, M. “Diffusion Governed by Steric Hindrance of Rotatory Ligands in Small Pores of a Metal–Organic Framework” *J. Phys. Chem. Lett.*, **13**, 7023-7028 (2022).
5. Kurihara, T.; Ohara, K.; Kadota, K.; Izu, H.; Nishiyama, Y.; Mizuno, M.; Horike, S. “Three-Dimensional Metal−Organic Network Glasses from Bridging MF_6^{2-} Anions and Their Dynamic Insights by Solid-State NMR” *Inorg. Chem.*, **61**, 16103-16109 (2022).
6. Kato, K.; Maeda, K.; Mizuno, M.; Nishina, Y.; Fa, S.; Ohtani, S.; Ogoshi, T. “Room-temperature Ring-opening Polymerization of δ-Valerolactone and ε-Caprolactone Caused by Uptake into Porous Pillar[5]arene Crystals” *Angew. Chem. Int. Ed.*, **61**, e202212874 (2022).
7. Dekura, S.; Mizuno, M.; Mori, H. “Isotropic Anhydrous Superprotonic Conductivity Cooperated with Installed Imidazolium Molecular Motions in a 3D Hydrogen-Bonded Phosphate Network” *Angew. Chem. Int. Ed.*, **61**, e202212872 (2022).

＜学会発表＞

（ユニット主体）

4. 細江菜々花, 栗原拓也, 重田泰宏, 雨森翔悟, 井田朋智, 水野 元博「アルギン酸/2-アルキルイミダゾール複合体における分子運動とプロトン伝導性」日本化学会第 102 春季年会, 2022 年 3 月 23 日~26 日, 一般, 国内, オンライン開催
5. 小島穂夏, 井田朋智, 水野元博「化学反応ネットワークと機械学習を用いた反応経路解析」日本化学会第 102 春季年会, 2022 年 3 月 23 日~26 日, 一般, 国内, オンライン開催
6. 浜元涼輔, 雨森翔悟, 重田泰宏, 栗原拓也, 井田朋智, 水野元博 「添加剤との電荷移動相互作用

を利用した熱可塑性 PDMS エラストマーの力学特性制御」第 71 回高分子年次大会, 2022 年 5 月 25 日-27 日, 一般, 国内, オンライン開催

7. 細江菜々花, 栗原拓也, 重田泰宏, 雨森翔悟, 井田朋智, 水野元博 「プロトン伝導性アルギン酸/2-アルキルイミダゾール複合体の分子運動解析」第 16 回分子科学討論会, 2022 年 9 月 19-22 日, 一般, 国内, 横浜
8. 小島穂夏, 井田朋智, 水野元博「機械学習から提案される有機化学反応のルール」第 16 回分子科学討論会, 2022 年 9 月 19-22 日, 一般, 国内, 横浜
9. 曽利惟恵, 栗原拓也, 雨森翔悟, 重田泰宏, 井田朋智, 水野元博 「CO2 のダイナミクスを通じた多孔性配位高分子の構造転移過程の解析」第 61 回 NMR 討論会, 2022 年 11 月 8-10 日, 一般, 国内, 高知
10. 細江菜々花, 栗原拓也, 重田泰宏, 雨森翔悟, 井田朋智, 水野元博「プロトン伝導性アルギン酸/2-アルキルイミダゾール複合体の分子運動と局所構造」第 61 回 NMR 討論会, 2022 年 11 月 8-10 日, 一般, 国内, 高知
11. 重田泰宏, 水野元博「固体 NMR を用いた平面四配位白金(II)錯体の分子運動の解析とその外部刺激応答性」第 61 回 NMR 討論会, 2022 年 11 月 8-10 日, 一般, 国内, 高知
12. 野本竜矢, 重田泰宏, 栗原拓也, 雨森翔悟, 井田朋智, 水野元博「ハロゲン修飾フェニルピリジンを有する発光性 Pt(II)錯体の合成と外部刺激応答性」錯体化学会 第 72 回討論会, 2022 年 9 月 26-28 日, 一般, 国内, 福岡
13. 重田泰宏, 水野元博「ベンジリデンアニリン誘導体を配位子とする発光性白金(II)錯体の合成と分子運動性」錯体化学会 第 72 回討論会, 2022 年 9 月 26-28 日, 一般, 国内, 福岡

（他の研究室等との共同研究）

1. 堀優太, 出倉駿, 井田朋智, 水野元博, 森初果, 重田育照「量子化学計算によるコハク酸イミダゾリウム結晶中のプロトン伝導機構解析」日本化学会第 102 春季年会, 2022 年 3 月 23 日~26 日, 一般, 国内, オンライン開催
2. 陳旻究, 吉津龍之介, 半妙夏海, 水野元博, 伊藤肇「トリアジン骨格を有する分子ローターを用いた結晶内の分子間ギア運動の開発とその精密制御」日本化学会第 102 春季年会, 2022 年 3 月 23 日~26 日, 一般, 国内, オンライン開催
3. 齊藤明, 尾花駿一, 並木智哉, 小林文也, 栗原拓也, 水野元博, 田所誠「親水性ナノ多孔質結晶に閉じ込められた階層的な水分子クラスターの 2H-NMR スペクトル解析」第 61 回 NMR 討論会, 2022 年 11 月 8-10 日, 一般, 国内, 高知
4. 金子宗平, 栗原拓也, 水野元博, 中村浩一, 犬飼宗弘「多孔性配位高分子における二酸化炭素と水の動的挙動と競争吸着」第 61 回 NMR 討論会, 2022 年 11 月 8-10 日, 一般, 国内, 高知

＜外部資金＞

（ユニット主体）

1. 科学研究費補助金　基盤研究(B), 「プロトン伝導性自己組織化膜の合理的設計のための

局所構造解析」，水野元博，代表者，令和 4 年度−令和 6 年度，総額 13, 600 千円

2. 科学研究費補助金　若手研究,「分子クラウディング環境を利用した超分子ポリマーの集合制御」，雨森翔悟，代表者，令和 3 年度−令和 4 年度，総額 4, 680 千円
3. 公益財団法人八洲環境技術振興財団　2022 年度研究開発・調査助成,「金属有機構造体と高分子の複合化によるガス分離膜の開発」, 雨森翔悟, 代表者, 令和 5 年度, 総額 1,000 千円

＜共同研究＞

学内

24.「プロトン伝導性自己組織化膜の合理的設計のための局所構造解析」
水野元博（代表者）, 石井史之 （科研費 基盤研究(B)）

25. 「液-液相分離を可視化する機能性蛍光分子プローブの開発と応用」
雨森翔悟，羽澤勝治（代表者）（異分野融合研究推進費）

26. 「固体 NMR を用いたペロブスカイト太陽電池の劣化機構解明」
當摩哲也（代表者）, 水野元博 （異分野融合研究推進費）

自動運転ユニット

＜スタッフ＞

ユニットリーダー　　教授　　菅沼　直樹

主任研究者（PI）　　准教授　米陀　佳祐

【研究概要】

当ユニットでは，市街地の走行可能な自動運転自動車の開発とその活用施策について研究を行ってきた．自動車の自動運転は安全性・快適性等のメリットが高く，古くから高速道路における適応を目指して研究されてきた．一方，一般道を含めたいわゆる Door-to-door での自律走行に関しては，複雑な環境の認識やそれに適応した人工知能(自動運転知能)開発の困難さから，長く空白の課題として残されてきた．これに対して，菅沼らは先駆的に市街地走行を目指した自動運転車両を開発してきた実績があり，これまで主にテストコースでの評価を中心として自動運転知能の機能向上を図ってきた．しかし真に市街地走行に必要な知能の獲得には，実環境下（公道）における試験が必須であった．そこで当ユニットでは，これまでの菅沼らの研究実績をベースとし，関連省庁等との協力関係のもと公道走行実験を行い，市街地を走行可能な高度な自動運転知能の開発を行ってきた．

一方，市街地でのレベル４相当の自動運転自動車には，車載された AI による高度で自律的な認知・判断機能とともに，それを支援する道路設備，通信設備等のインフラも必要となる．しかし，道路設備・通信設備等のインフラを日本全国に設置するには膨大な予算が必要になる．このため関連省庁等との連携のもと，最低限必要とされるインフラの要件や，そのインフラ要件の下で必要とされる認知判断技術の要件について検討してきた．以下に，具体的な成果について記載する．

＜**2022 年の研究成果，進展状況**＞

2022 年度においては，2018 年度に受託した「SIP 第 2 期/自動運転/自動運転技術（レベル３、４）に必要な認識技術等に関する研究」事業（研究開発責任者 菅沼直樹，2018 年度～2022 年度）に関連した研究開発を継続的に推進した．その一環として，東京臨海部における都市部の走行実証実験も継続的に実施し，多数のオンボードセンサデータを取得した．東京臨海部等の都市環境においては，縁石や速度抑制用のバンプなど，路面に存在する小さな物体をロバストに検出する技術が必要となる．このため，時系列的に車載 LiDAR（Light Detection and Ranging）から得られる 3 次元ポイントクラウドを累積し，走行可能領域をロバストに認識する技術を開発した（論文１）．また都市環境における地図生成技術の向上を目的とし，立体的な道路構造を簡易に表現することで，地図の精度を担保しつつ効率的に地図を表現する手法等を開発した（論文３，４）．また東京臨海部や奈良県において実施された，セルラー通信を用いた信号予定情報の提供実験に参加し，インフラ協調型の自動運転技術の有効性について確認をした．またこれらの成果は，2022 年 9 月 29 日～10 月 1 日に東京臨海部において実施された内閣府が実施した試乗会や 2023 年 3 月 7 日～8 日に実施される SIP 最

終成果報告会への参加を通して，政府・省庁が進める事業に積極的に貢献し，研究成果の公表による社会受容性の向上に資する取り組みも実施した．

また，冬期における降雪環境下における自動運転技術の高度化を目的として，2015 年 12 月 2 日から北海道網走市および大空町内の公道において冬季の公道走行試験も開始している．当ユニットでは，これまで先駆的に冬期における自動運転技術の発展にも着目しており，ミリ波レーダを用いた自動運転自動車の高精度自己位置推定技術について開発を行った実績がある．特に 2022 年度はこの技術を拡張し，LiDAR およびミリ波レーダのセンサフュージョンによる自己位置推定技術に対して，深層学習（DNN，Deep Neural Network）を用いてセンサ観測情報の信頼度を推定する手法を開発した．そして推定した信頼度に基づいてセンサフュージョンを行うことでロバストに自己位置推定を行う手法を提案した（論文２）．そして北海道における非積雪環境および冬季の積雪環境双方において，開発した技術を用いた高精度な自己位置推定が可能であることを実証実験により確認した．これにより，冬季降雪期間を含む通年での自動運転における自己位置推定技術のアベイラビリティ向上につながることを，実際の走行試験を通して確認した．

また金沢市と連携し，自動運転技術の将来の公共交通システムの一部として活用する取り組みも実施した．

これらの研究成果は，現在多数の企業との多数の企業等との共同研究の実施や，「SIP 第 2 期/自動運転/自動運転技術（レベル３、４）に必要な認識技術等に関する研究」事業（研究開発責任者 菅沼直樹，2018～2022，64,748 万円）の受託など，多額の外部資金の獲得実績にもつながった．

＜異分野融合研究の推進状況＞

当ユニットではユニット内部にロボット工学，航空宇宙工学，制御工学，交通工学，経済学といった異分野の研究者が集合して研究を行い，ユニット内での情報交換会議を実施し異分野融合の研究を実施している．これらの取り組みを通して，石川県金沢市，石川県珠洲市，石川県小松市などとの積極的な連携を進め，異分野融合に基づく社会貢献についても実施している．特に 2022 年度においては，金沢市が主催して進めているカーフリーデー2022 における試乗会の実施や，金沢市 村山卓市長の字度運転車両への試乗等を実施し，将来の交通政策検討に資する取り組みを異分野融合研究の一環として実施した．

また学外連携の異分野融合研究として，科学研究費補助金(基盤 C)「公道自動運転におけるミクロ・マクロな特徴を用いた交通参加者の行動予測」（代表・米陀佳祐，共同研究者 菅沼直樹，倉元昭季）の一環として，首都大学東京の倉元昭季助教との連携により人間工学，人工知能，自動運転技術といった分野の融合により自動運転自動車周辺の交通参加者の行動予測を実現する手法についての検討を継続的に進めた．また，上述の SIP 事業においては中部大学山下隆義教授，藤吉弘亘教授及び名城大学目黒淳一准教授と連携した研究を推進している．ここでは人工知能，衛星測位システムに関する異分野研究者と融合した研究を精力的に実施しており，自動運転技術の認識技術の研究をスピードアップさせる活動を推進させた．

【研究業績】

＜発表論文＞

（ユニット主体）

14. 鈴木 皓介, 柳瀬龍, 米陀佳祐, 菅沼直樹, “自動運転のための LiDAR を用いたエレベーションマップに基づく路面凹凸検出”, 自動車技術会論文集, 53 巻 5 号 p. 948-953, 2022 年 9 月.
15. Ryo Yanase, Daichi Hirano, Mohammad Aldibaja, Keisuke Yoneda, and Naoki Suganuma, “LiDAR- and Radar-based Robust Vehicle Localization with Confidence Estimation of Matching Results”, Sensor (Remote Sensing), vol.22, no.9, pp. 1-20, 2022 年 5 月.
16. Mohammad Aldibaja and Naoki Suganuma, Keisuke Yoneda and Ryo Yanase, “Challenging Environments for Precise Mapping Using GNSS/INS-RTK Systems: Reasons and Analysis”, Sensor (Remote Sensing), Vol. 14, No. 16, pp. 1-19, 2022 年 8 月.
17. Mohammad Aldibaja and Naoki Suganuma and Ryo Yanase, “2.5D Layered Sub-Image LIDAR Maps for Autonomous Driving in Multilevel Environments”, Sensor (Remote Sensing), Vol. 14, No. 22, pp. 1-18, 2022 年 11 月.

＜学会発表＞

（ユニット主体）

39. 高津知里, 米陀佳祐, 菅沼直樹, “車載マイクロフォンを用いた緊急車両の認識”, 自動車技術会 2022 年春季大会学術講演会, 一般, 国内, 2022 年 5 月 25 日（横浜）.
40. 仲田尚司, 米陀佳祐, 菅沼直樹, “自動運転のためのクラスタリングの改善による移動物体追跡のロバスト化”, 自動車技術会 2022 年春季大会学術講演会, 一般, 国内, 2022 年 5 月 25 日（横浜）.
41. 鈴木皓介, 柳瀬龍, 米陀佳祐, 菅沼直樹, “自動運転のための LiDAR を用いたエレベーションマップに基づく路面凹凸検出”, 自動車技術会 2022 年春季大会学術講演会, 一般, 国内, 2022 年 5 月 25 日（横浜）.
42. 柳瀬龍, 川堰未弥, Mohammad Aldibaja, 米陀佳祐, 菅沼直樹, “自動運転における LiDAR 点群の高さ方向分散に基づく地図生成および自己位置推定”, 自動車技術会 2022 年春季大会学術講演会, 一般, 国内, 2022 年 5 月 25 日（横浜）.
43. 米陀佳祐, 市原直樹, 奥野唯, 菅沼直樹, “自動運転におけるセンサ死角情報に基づいた交差点通過”, 自動車技術会 2022 年春季大会学術講演会, 一般, 国内, 2022 年 5 月 27 日（横浜）.
44. 清水勇助, 米陀佳祐, 菅沼直樹, “畳み込みニューラルネットワークを用いたカメラ画像上での車両コーナーの検出”, ロボティクス・メカトロニクス講演会 2022, 一般, 国内, 2022 年 6 月 2 日（札幌）.
45. 髙橋知也, 菅沼直樹, 米陀佳祐, “自動運転の雨天時における自己位置推定のロバスト化”, ロボティクス・メカトロニクス講演会 2022, 一般, 国内, 2022 年 6 月 2 日（札幌）.

46. 米陀佳祐, 柳瀬龍, 菅沼直樹, “市街地自動運転の信号機認識における悪条件下の走行画像データセットの構築”, ロボティクス・メカトロニクス講演会 2022, 一般, 国内, 2022 年 6 月 2 日（札幌）.
47. Keisuke YONEDA, Yusuke TAKAHASHI, Tadashi OKUNO, Lu CAO, Naoki SUGANUMA, “Supervised Vehicle Trajectory Prediction for Urban Automated Driving”, AROB-ISBC-SWARM 2022, 一般, 国際,2022年1月25日－27日（別府）.
48. Mohammad Aldibaja, Naoki Suganuma, Ryo Yanase, Keisuke Yoneda and Lu Cao, “On LIDAR Map Combination: A Graph Slam Module to Generate Accurate and Largescale Maps for Autonomous Driving”, 2022 IEEE/ASME International Conference on Advanced Intelligent Mechatronics (AIM), 一般, 国際, 2022年7月11日－15日（札幌）.
49. Mohammad Aldibaja, Ryo Yanase and Naoki Suganuma, “On Mapping in Multilayer Environments: A Robust Graph-SLAM Approach Using LIDAR Intensity and Elevation Data," The 25th IEEE International Conference on Intelligent Transportation Systems (IEEE ITSC 2022), 一般, 国際, pp. 1133-1140, 2022 年 9 月 18 日－10 月 12 日（Macau, China）.

＜外部資金＞

（ユニット主体）

27. 「NEDO受託研究」，「戦略的イノベーション創造プログラム（SIP）第2期，「自動運転（システムとサービスの拡張）自動運転技術（レベル３、４）に必要な認識技術等に関する研究」，菅沼直樹，代表，H30～R4年度，82,580千円
28. 金沢市受託研究，「自動運転による交通環境への影響調査」，菅沼直樹，代表，R4年度，4,710千円.
29. 学術コンサルティング，「自動運転システムに係る専門知識に基づく助言の提供」，菅沼直樹, 代表, R4 年度，1,650 千円.
30. 学術コンサルティング，「乗用車・商用車の自動運転における安全性」，菅沼直樹，代表，R4年度，1,890千円.
31. 科学研究費補助金，基盤研究(C)，「公道自動運転におけるミクロ・マクロな特徴を用いた交通参加者の行動予測」，米陀佳祐，代表，R2～R4年度，1,000千円.
32. 第14回北陸銀行若手研究者助成金，「市街地自動運転における深層学習による時間的連続な制約条件を考慮した適応的軌道生成の実現」，米陀佳祐，代表，R4年度，650千円.

＜共同研究＞

学外

19. 「自動運転技術と保険に関する研究調査」，菅沼直樹，代表，H28～R4年度.
20. 「自動走行システムにおけるイメージセンサーの応用」，菅沼直樹，代表，H28～R4年度.
21. 「自動走行システムの標準評価法の開発に関する研究」，菅沼直樹，代表，H29～R4年度.

22. 「不整地における3D環境認識に基づくAHS自律走行の研究」，菅沼直樹，代表，R4年度.
23. 「SLAM研究開発」，菅沼直樹，代表，R4年度.
24. 「LRV の運転支援技術の研究」, 菅沼直樹, 代表, R4 年度.
25. 「一般道自動運転システムにおける認知・判断に関する研究」，米陀佳祐, 代表，H29～R4 年度.

再生可能エネルギーユニット

＜スタッフ＞

ユニットリーダー　　教授　　當摩　哲也

主任研究者（PI）　　教授　　辛川　誠

【研究概要】

当ユニットでは、「地域と社会とともにある大学」として発電と情報技術の融合、そして能登里山里海の特色を生かしたエネルギー研究拠点の形成を目的とする。前者においては、「振動発電」と「フィルム電池（小型フレキシブル太陽電池）」を「どこでも電源」として環境発電を実用化、これとセンサ・無線通信を融合した自立型（電池のいらない）無線センサモニタリングシステムを完成させる。後者においては、能登の里山里海や北陸の自然，風土にあった発電・蓄電技術を開発する。発電においては、用水を利用した小水力発電、能登の海岸線で行う波力発電、森林から出る廃材を利用したバイオマス燃焼発電の開発を行う。これらは地産地消のエネルギー源で、この電力の需給変動を補う、災害時のバックアップ電源に利用する目的でギ酸蓄電池と人工光合成の技術を開発する。上記の目的を達成するために、ユニットリーダーと若手主任研究者は、有機系太陽電池の基礎的研究と実用化に向けた各種開発を行う。以上により金沢大学を世界有数のエネルギー研究の拠点にすることを最終目標とする。

＜**2022 年の研究成果，進展状況**＞

有機無機ハイブリットであるペロブスカイト太陽電池の研究では、北陸先端科学技術大学院大学との共同研究としてペロブスカイト太陽電池のキャリア寿命測定，新規ホール輸送層の開発を報告した【論文 1，3】。これらの成果をもとに，企業との共同研究を推進しており【外部資金】，さらに，１件の財団助成の獲得に成功している。北陸先端科学技術大学院大学と国立開発法人産業技術総合研究所との共同研究として、ペロブスカイト太陽電池の超長寿命化を目指した Cat-CVD によるアモルファスシリコン膜のペロブスカイト太陽電池への導入の研究を科研費基盤 B として継続している【論文 4】。有機薄膜太陽電池の研究として，理工物質化学との共同研究で長寿命化【論文 5，6】，ナノマテリアル研究所との共同研究でビックデーターを用いた性能予測など，さまざまな分野の研究所との共同研究の拡大に努めることができた。科研費国際共同研究加速基金（国際共同研究強化（B））により，国際的な研究ネットワーク（香港都市大、米国スタンフォード大とカルフォルニア大、カナダクイーンズ大、マレーシア大）との共同研究も継続している。プラズマ製造装置会社との共同研究や電情の教員との融合研究として、大気圧プラズマジェットを用いた無機材料の新規製膜法や金属酸化膜の製膜方法の開発を行っている。

若手 PI が中心となり研究を行っている有機半導体応用の研究では、近赤外光の利用を想定した有機半導体材料開発と、有機薄膜太陽電池構造を使った光触媒素子の研究を進展中である。特に、光触媒素子研究において、可視光を選択的に利用することで効果的な光触媒機能の発現に成功している【学会発表 13,14】。

＜異分野融合研究の推進状況＞

若手PIが中心となり以前から国立大学附置研究所のアライアンス事業へ参画し、他大学との共同研究を進めてきた。この中で、有機薄膜太陽電池構造を使った光触媒素子開発を継続し、その成果を基盤に学内の理論計算、生物系の研究者と発展を模索している。また、昨年度発表したJJAP, 61 030905: 有機薄膜太陽電池のデータ科学的解析に関する論文がAPEX/JJAPのHighlights papers in 2022に選出された。

融合研究として機能性超分子マテリアルユニットと、「固体 NMR を用いたペロブスカイト太陽電池の劣化機構解明」の研究を開始している。この研究は、本ユニットが目標としているペロブスカイト太陽電池の長寿命化のメカニズム解明に新しい手法を導入することであり、融合研究の成功によってペロブスカイト太陽電池の実用化が加速される期待がある。

【研究業績】

＜発表論文＞

（ユニット主体）

1) E. Y. Muslih, M. Shahiduzzaman*, M. Akhtaruzzaman, M. I. Hossain, L. Wang, H. I. Alkhammash, S. S. Alharthi, M. Nakano, M. Karakawa, M. Aminuzzaman, L. H. Tey, K. Sopian, J. M. Nunzi, T. Taima* "Reproducible perovskite solar cells using a simple solvent mediated sol−gel synthesized NiOx hole transport layer," *Appl. Phys. Exp.* 2022, 15, 015504.
2) N. Yamaguchi, H. Sano, H. Sawahata, M. Nakano, T. Taima, F. Ishii, M. Karakawa "Statistical analysis of properties of non-fullerene acceptors for organic photovoltaics," *Jpn. J. Appl. Phys.* **61** 030905（2022）.
3) K. Ohdaira, H. T. C. Tu, A. Shimazaki, R. Kaneko, Y. Sumai, M. Shahiduzzaman, T. Taima, A. Wakamiya "Carrier lifetime measurement of perovskite films by differential microwave photoconductivity decay," *Jpn. J. Appl. Phys*. 2022, 61, Article Number: 068001
4) Z. Song, Y. Sumai, H. T. C. Tu, M. Shahiduzzaman, T. Taima, K. Ohdaira "Use of n-type amorphous silicon films as an electron transport layer in the perovskite solar cells," *Jpn. J. Appl. Phys*. 61 SB1012（2022）.
5) T. Fujinuki, M. Nakano, L. Wang, M. Shahiduzzaman, M. Karakawa, T. Taima "Electrode sticker for electrode lamination process enables highly durable inverted organic solar cells," Synth. Met. 2022, 285, Article Number: 117024
6) M. Nakano, T. Kobayashi, M. Kaneda, S. Nakagawa, M. Shahiduzzaman, M. Karakawa, T. Taima, "Suppression of the photocatalytic activity of ZnO fabricated by the sol–gel method under gentle vacuum for highly durable organic solar cells," *Sustain. Energy Fuels*, 2023, 7, 431-436 (Published in 12 December, 2022)

＜学会発表＞

（ユニット主体）

1. M. Shahiduzzaman, M. Nakano, M. Karakawa, J. M. Nunzi, T. Taima, "Improved Stability of Perovskite Solar Cells using Ionic Liquid Aided-$MAPbI_3$ Nanoparticle-Seeded Growth" The 69th JSAP Spring Meeting, (2022. 3; Poster Presentation)

2. G. Munkhtuul, M. Shahiduzzaman, M. Nakano, M. Karakawa, J. M. Nunzi, M. Akhtaruzzaman, T. Taima, "Compact Tungsten-doped ZnO/Anatase TiO_2 nanoparticles Electron Transport Bilayer for Efficient Perovskite Solar Cells" The 69th JSAP Spring Meeting, (2022. 3; Poster Presentation)
3. M. Shahiduzzaman, G. Munkhtuul, M. Nakano, M. Karakawa, J. M. Nunzi, T. Taima, "Ionic Liquid Aided-$MAPbI_3$ Nanoparticle-Seeded Growth for Stable Perovskite Solar Cells" 第 19 回「次世代の太陽光発電システム」シンポジウム, (2022. 6; Poster Presentation)
4. J. You, M. Shahiduzzaman, X. Xu, M. Nakano, M. Karakawa, K. Iiyama, T. Taima, "Examinate Organic Solar Cells Applicated as the Lightweight and Flexible Photodetectors" 第 19 回「次世代の太陽光発電システム」シンポジウム, (2022. 6; Poster Presentation)
5. G. Munkhtuul, M. Shahiduzzaman, M. Nakano, M. Karakawa, J. M. Nunzi, M. Akhtaruzzaman, T. Taima, "Efficient Perovskite Solar Cells utilizing Compact Tungsten-doped ZnO/Anatase TiO_2 Nanoparticles as Electron Transport Bilayer" 第 19 回「次世代の太陽光発電システム」シンポジウム, (2022. 6; Poster Presentation)
6. T. Taima, M. Shahiduzzaman "大気下駆動可能な極長寿命ペロブスカイト太陽電池の開発" The 83rd JSAP Autumn Meeting, (2022. 9; Invited Talk)
7. M. Shahiduzzaman, M. Nakano, M. Karakawa, J. M. Nunzi, T. Taima, "Intercalation Control of Cesium Halides into MAPbI3 Framework for High Stable Perovskite Solar Cells" The 83rd JSAP Autumn Meeting, (2022. 9; Poster Presentation)
8. M. Shahiduzzaman, M. Nakano, M. Karakawa, J. M. Nunzi, T. Taima, "High Stable Lead-Free Bismuth based Perovskite Photovoltaics Fabricated by Vacuum Deposition" 2022 International Conference on Solid State Devices and Materials (SSDM 2022), (2022. 9; Oral Presentation)
9. J. You, M. Shahiduzzaman, K. Iiyama, T. Taima, "Examinate the Lightweight and Flexible Organic Photovoltaics Applicate as the Photodetectors" 2022 International Conference on Solid State Devices and Materials (SSDM 2022), (2022. 9; Poster Presentation)
10. M. Shahiduzzaman, T. Taima, "Ionic liquid-assisted stable perovskite solar cells" The 33rd International Photovoltaic Science and Engineering Conference (PVSEC-33), (2022. 11; Poster Presentation)
11. A. Masuda, T. Semba, L. Wang, M. Shahiduzzaman, T. Taima, "Estimation of thermal budget during the lamination process for perovskite solar cells" The 33rd International Photovoltaic Science and Engineering Conference (PVSEC-33), (2022. 11; Poster Presentation)
12. W. Cao, P. Liu, H. T. C. Tu, M. Shahiduzzaman, T. Taima, K. Ohdaira "Cat-CVD SiNx ガスバリア膜によるペロブスカイト層の保護効果" The 33rd International Photovoltaic Science and Engineering Conference (PVSEC-33), (2022. 11; Poster Presentation)
13. K. Usuda, K. Sakata, M. Nakano, K. Nagai, T. Taima, M. Karakawa, "Oxidation voltage sweep at surface of semiconducting polymer" 高分子討論会 (2022.9; Poster Presentation)
14. K. Usuda, K. Sakata, M. Nakano, T. Taima, M. Karakawa, "Oxidation voltage changing at surface of semiconducting materials" The 83rd JSAP Autumn Meeting, (2022. 9; Poster Presentation)

（他の研究室等との共同研究）
該当なし

＜外部資金＞
（ユニット主体）
1.R3　株式会社A、共同研究（令和3年度）代表：石島達夫、分担：當摩哲也、46万円
2.R4　株式会社B，共同研究（令和４年度）代表：當摩哲也，150万円
3.R4　C株式会社，共同研究（令和４年度）代表：中野正浩，分担：當摩哲也，辛川誠，200万円
4.R3-R6　科研費国際共同研究加速基金（国際共同研究強化（B）），“デバイスインフォマティックによるバックコンタクト型ペロブスカイト太陽電池の実現”，代表：當摩哲也、分担：中野正浩，Md. Shahiduzzaman，1460万円
5.D株式会社，共同研究（令和４年度，５年度），代表：當摩哲也，400万円
6.R3　公益財団法人　岩谷直治記念財団 第48回（2021年度） 岩谷科学技術研究助成，“超高性能ペロブスカイト太陽電池実現のための交互積層構造の構築”，代表：當摩哲也，200万円
7.R4　公益財団法人　スズキ財団　（令和３年度)科学技術研究(一般)助成，“有機電子デバイスを構成する有機膜中の分子配向同定技術の確立”，代表：當摩哲也，250万円
8.R2-R5科研費基盤研究（B）”大気下駆動可能な極長寿命ペロブスカイト太陽電池の実現とそのメカニズム解明”　代表：當摩哲也　分担：JAIST　大平圭介、産総研　宮寺哲彦、Md. Shahiduzzaman、1430万円
9.R4　株式会社　ハーベス、寄付金，1,000千円、研究代表者：辛川誠

＜共同研究＞
学内
1.「有機系太陽電池の光検出器応用」飯山（代表者），當摩哲也
2.「プラズマによる金属酸化膜製膜」石島達夫（代表者），當摩哲也
学外
1.企業との共同研究「ペロブスカイト太陽電池の大気下製造」當摩哲也（代表者）
2.企業との共同研究「新規有機半導体の開発」中野正浩（代表者），當摩哲也，辛川誠
3.企業との共同研究「塗布型ペロブスカイト太陽電池の変換効率、耐久性の向上」當摩哲也（代表者）
4.企業との共同研究「ドライプロセスを中心としたペロブスカイト製膜」當摩哲也（代表者）

バイオマスリファイナリーユニット

＜スタッフ＞

ユニットリーダー　教授　　仁宮一章

主任研究者（PI）　准教授　　柘植陽太

【研究概要】

本研究ユニットでは，2019 年度までの 5 年間は、イオン液体を用いることで、木質系バイオマスを原料とした石油由来化成品（燃料・樹脂）の代替品の製造を行ってきた。これにより、石油由来の化成品を廃棄燃焼する際に排出される CO_2 を原因とする「地球温暖化」を抑制することを目指してきた。

近年、「化石資源由来の CO_2 排出による地球温暖化」だけでなく「人口増加による食糧不足・森林破壊」が問題となっている。そこで、本研究ユニットでは 2020 年度から、CO_2 排出による地球温暖化と人口増加による食糧不足の両問題を解決するため、『細胞農業』の研究を開始した。ここで、細胞農業の定義は以下の通りである。光独立栄養微生物（炭素源として CO_2、エネルギー源として光を利用して生育する微生物細胞：緑藻や藍藻）を出発原料として化成品原料を製造したり、動物細胞を用いて食糧を製造したりすることである。

＜2022 年の研究成果，進展状況＞

細胞農業による化成品生産として、グリコーゲンを蓄積した藍藻：シアノバクテリアをバイオマス原料としたバイオポリエチレン原料の生産（図 1）を行った。まず、CO_2 を炭素源とした光独立栄養培養によって、グリコーゲン含量 44%のシアノバクテリアを調整した（図 2）。次に、200 W, 150s のマイクロ波前処理（図 3）によって、その後の酵素糖化によるグルコースへの糖化率を 18%から 100%へ向上できた。そして、糖化・発酵による総括エタノール収率は 70%、エタノール濃度は 15 g/L であった（図 4）

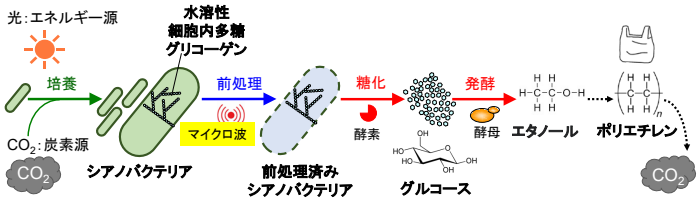


図 1. グリコーゲンを蓄積したシアノバクテリアをバイオマス原料としたバイオポリエチレン原料の生産のフロー図

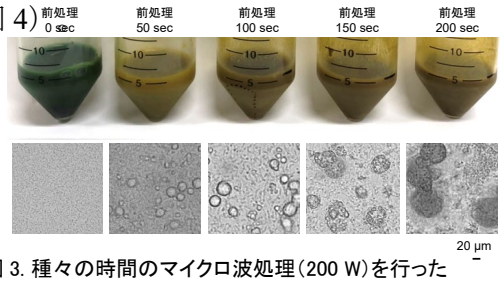


図 3. 種々の時間のマイクロ波処理（200 W）を行ったシアノバクテリア *S. elongatus* UTEX2973 株（100 g/L 仕込み）

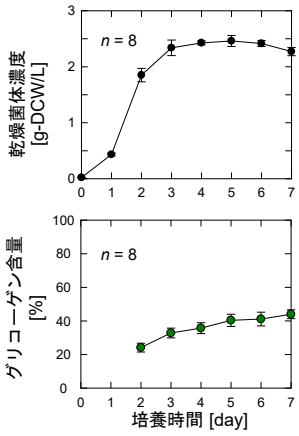


図 2. シアノバクテリア *Synechococcus elongatus* UTEX2973 株の光独立栄養培養における菌体濃度およびグリコーゲン含量の経時変化。

BG-11 培地: 糖・アミノ酸・ビタミンを含まない無機塩培地（合成培地）、3 %CO^2、0.5 vvm、温度 42 ℃、光強度 350 μ mol m^{-2} s^{-1}

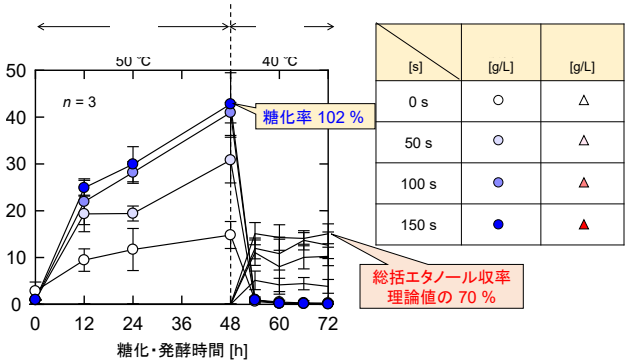


図 4. 種々の時間のマイクロ波処理を行ったシアノバクテリア *S. elongatus* UTEX2973 株（100 g/L 仕込み）をバイオマス原料としたワンポット酵素糖化・エタノール発酵

細胞農業による食糧生産として、ウシ三次元筋組織（ウシ培養肉）の作製（図 5）を行った。通常、ウシ培養肉（三次元ウシ筋組織）の作製では、細胞外基質タンパク質（ウシ・ブタ由来のコラーゲンやフィブリン）の三次元ゲルを培養足場とするが、動物肉の代替物を製造するためにこれら動物由来の細胞外基質タンパク質を使用することは問題がある。

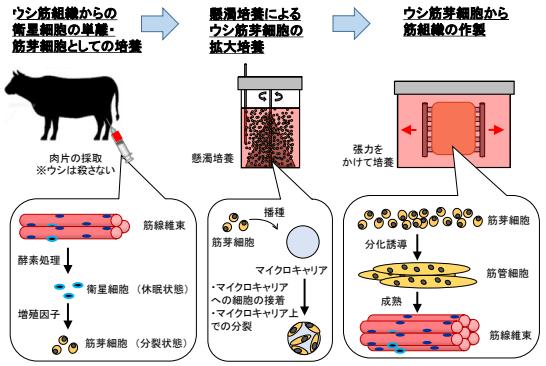


図 5. 細胞農業におけるウシ三次元筋組織の大量生産のフロー図

そこで本研究では、ウシ筋芽細胞の凝集塊スフェロイドを段階的に凝集させることにより、培養足場タンパク質を使用せずに三次元ウシ筋組織を作製する方法を開発した（図 6, 7）。

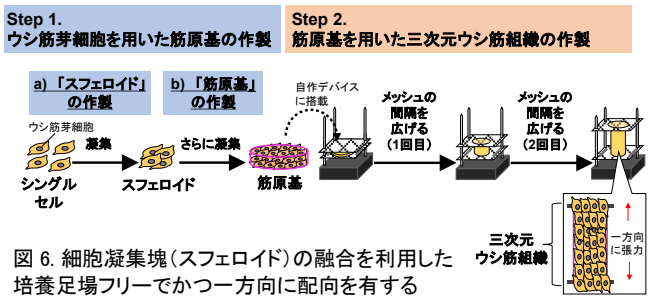


図 6. 細胞凝集塊（スフェロイド）の融合を利用した培養足場フリーでかつ一方向に配向を有するウシ三次元筋組織の作製フロー図

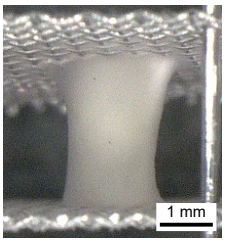


図 7. 培養足場フリーでかつ一方向に配向を有するウシ三次元筋組織

＜異分野融合研究の推進状況＞

1.「放射標識超音波応答性ナノ液滴によるセラノスティクス」（代表者: 小川数馬）
（令和 4 年度 新学術創成研究機構 異分野融合研究推進費）
超音波応答性ナノ液滴の作製とその超音波応答性について検討を行った。小川先生のラボでは放射標識超音波応答性ナノ液滴と超音波照射を組み合わせたマウス実験を行った。

2.「バイオ 3D プリンターを利用した三次元スフェロイド作製によるがん微小環境相互作用を標的とする治療戦略の構築」（代表者: 鈴木健之）
（令和 4 年度 新学術創成研究機構 異分野融合研究推進費）

GFP ラベルしたヒト乳腺由来がん細胞からなるスフェロイドを中央に、その周りにヒト正常細胞スフェロイドを配置した三次元組織を、独自開発したバイオ 3D プリンターを用いて作成した。作成した 3 次元組織を培養後、透明化して多光子顕微鏡で 3 次元観察を行った。また、作製した 3 次元組織内でのがん細胞の進展を定量するアルゴリズム（図 8）を開発した。

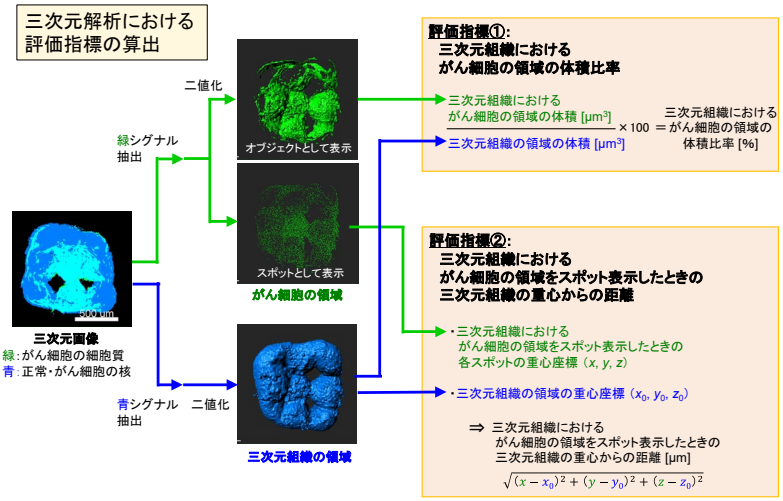


図 8. GFP ラベルしたヒト乳腺由来がん細胞からなるスフェロイドを中央に、その周りにヒト正常細胞スフェロイドを配置した三次元組織における、がん細胞の進展を定量するアルゴリズム

【研究業績】

＜発表論文＞

1. Hiroe Hara-Yamamura, Koki Inoue, Tomoaki Matsumoto, Ryo Honda, Kazuaki Ninomiya, Hiroshi Yamamura, Rejection of perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) by severely chlorine damaged RO membranes with different salt rejection ratios, *Chem. Eng. J.*, 446, 137398, (2022) Oct 15
2. Ayumi Hachisu, Hitomi Tobe, Kazuaki Ninomiya, Kenji Takahashi, Kosuke Kuroda, Reducing cellulose crystallinity with a noncellulose-dissolving solid zwitterion and its application for biomass pretreatment, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 10(21), 6919–6924 (2022) May 30
3. Gyanendra Sharma, Yui Kato, Ayumi Hachisu, Kojiro Ishibashi, Kazuaki Ninomiya, Kenji Takahashi, Eishu Hirata, Kosuke Kuroda: Synthesis of a cellulose dissolving liquid zwitterion from general and low-cost reagents, *Cellulose*, 29, 3017-3024 (2022) March ##
4. Tsuge Y, Inui M Microbial production of pyruvic, lactic, and 3-hydroxy propionic acid from renewable resources. Handbook of Biorefinery Research and Technology, 2022, 1–23

＜学会発表＞

1. 大野莉歩，仁宮一章，クラッシュゲルを支持体として用いたスフェロイド積層用バイオ3D プリンターによる三次元組織の作製，第 74 回日本生物工学会大会，一般，国内，2022 年 10 月 17-20 日，オンライン
2. 若林壮吾，仁宮一章，光独立栄養微生物を原料とした動物細胞培養用の基礎培地の作成，第 74 回日本生物工学会大会，一般，国内，2022 年 10 月 17-20 日，オンライン
3. 新井世望，仁宮一章，無血清で作成した肝臓様三次元組織との共培養による筋芽細胞の無血清培養，第 74 回日本生物工学会大会，一般，国内，2022 年 10 月 17-20 日，オンライン
4. 坂本竜朗，仁宮一章，動物細胞培養のための可食性マイクロキャリアの作製，第74回日本生物工学会大会，一般，国内，2022 年 10 月 17-20 日，オンライン
5. 中野一成，仁宮一章，ウルトラファインバブルと超音波と組み合わせた水中のウイルス不活性化，第 74 回日本生物工学会大会，一般，国内，2022 年 10 月 17-20 日，オンライン
6. 端谷智子，仁宮一章，マイクロ波前処理を行ったシアノバクテリアをバイオマス原料とした糖化・発酵，第 74 回日本生物工学会大会，一般，国内，2022 年 10 月 17-20 日，オンライン
7. Huan Ren，仁宮一章，PHB production from CO2-derived acetate via acetogen，第 74 回日本生物工学会大会，一般，国内，2022 年 10 月 17-20 日，オンライン
8. 山口慎一郎，弘埜陽子，原清敬，柘植陽太　コリネ細菌を用いたカロテノイド化合物生産における糖源の影響　第 74 回日本生物工学会大会，一般，国内，2022 年 10 月 15 日，オンライン
9. 山敷拓人，山口陽，佐々木大介，佐々木建吾，豊田晃一，和田大，乾将行，近藤昭彦，

横田篤，柘植陽太　コリネ型細菌における代謝フラックスセンサーの探索　第74回日本生物工学会大会，一般，国内，2022年10月25日，オンライン

10. 森下風香，浜岸麻衣，松田史生，豊田晃一，和田大，乾将行，横田篤，柘植陽太　糖消費速度が変化した時のコリネ型細菌中央代謝酵素の量的変動　第74回日本生物工学会大会，一般，国内，2022年10月25日，オンライン

＜外部資金＞

1. 「公益財団法人　澁谷学術文化スポーツ振興財団 2022 年度 大学の新技術研究に対する奨励金」，「食用資源や動物由来タンパク質を用いない食用三次元筋組織の作製技術の開発」，仁宮一章，代表，R5年度，1,000千円
2. 「公益財団法人野田産業科学研究所 研究助成」，「高温下における微生物の代謝ボトルネックの探索」，柘植陽太，代表，R5年度，2,000千円
3. 「NEDO 官民による若手研究者発掘支援事業」，「バイオマスを原料とした微生物発酵によるアジピン酸の生産」柘植陽太，代表，R5年度，8,696千円

＜共同研究＞

学内

1. 「放射標識超音波応答性ナノ液滴によるセラノスティクス」仁宮一章（代表者: 小川数馬）（令和4年度 新学術創成研究機構 異分野融合研究推進費）
2. 「バイオ３Dプリンターを利用した三次元スフェロイド作製によるがん微小環境相互作用を標的とする治療戦略の構築」仁宮一章（代表者: 鈴木健之）（令和4年度 新学術創成研究機構 異分野融合研究推進費）

学外

3. 「Streptomyces属放線菌の一次代謝に関する研究」柘植陽太（代表者）

炭素循環・エネルギープロセスユニット

＜スタッフ＞

ユニットリーダー　　教授　　児玉　昭雄

若手主任研究者（若手 PI）　公募中

【研究概要】

本研究ユニットでは，カーボンニュートラルの実現およびグリーン成長への貢献を目指し，低温廃熱や太陽熱で駆動可能な温度スイング吸着プロセスの高度化に関する研究を進める。例えば，二酸化炭素 CO_2 排出源のほとんどは廃熱源である。その廃熱を駆動源とする温度スイング吸着 TSA による CO_2 の分離回収が理想的である。また，燃焼装置は廃熱源であると同時に酸素富化空気に対する需要がある。この廃熱を駆動源とする酸素富化燃焼の実現は，エネルギー変換効率の向上やカーボンフリー・カーボンニュートラル燃料など燃焼性向上にも寄与できるだけでなく，排ガス中の CO_2 濃度を高めて CO_2 回収コストを低減することにもなる。今や燃焼排ガスからの CO_2 回収はもちろんのこと，大気中に希薄濃度で存在する CO_2 の直接回収（Direct Air Capture DAC）も求められている。回収のためのエネルギー消費に伴う CO_2 発生量を最小にできる DAC プロセスの研究開発にも取り組んでいる。

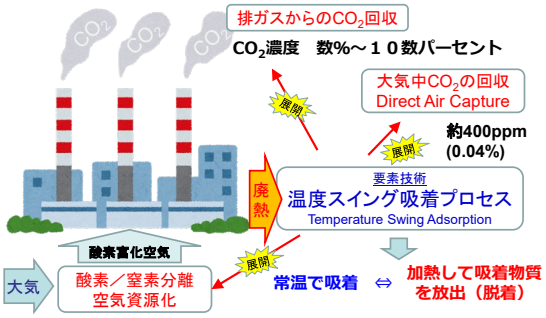


図　温度スイング吸着を要素技術とする廃熱活用・炭素循環プロセス

＜2022 年の研究成果，進展状況＞

・大気中からの高効率 CO2 分離回収・炭素循環技術の開発（NEDO ムーンショット型研究開発事業）

本プロジェクトの概要を右図に示す。この中で，研究開発項目 1.「大気中からの高効率 CO_2 回収技術開発」を分担している。従来技術よりも大幅に低い温度で運転可能な CO_2 濃縮回収システムの実現に向け，加熱ガス再生に代わる固体吸収材の熱伝導加熱を特長とする間接加熱型 TSA 技術および，低い通気抵抗を特長とする CO_2 吸収材担持ハニカムロータを用いて，低温廃熱再生を前提とした吸収濃縮プロセス等の開発を進めている。2021 年度には，基礎検討により間接加熱型 TSA の高度化指針を得るとともに，ハニカムロータリー式については基礎実験装置の整備と CO_2 吸収材

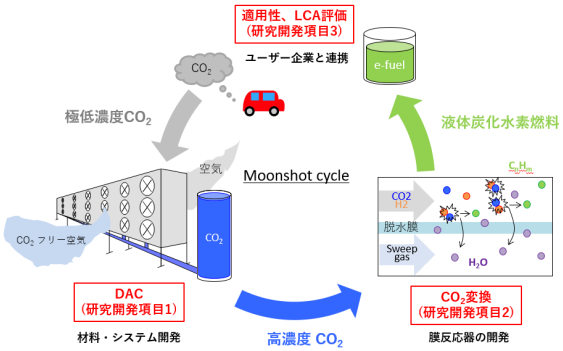


図　NEDO ムーンショット型研究開発事業／大気中からの高効率 CO_2 分離回収・炭素循環技術の開発

担持のためのハニカムマトリクスの検討を行い，次年度からのスケールアップ試験に向けてハニカムロータ試作に目途をつけた。

・革新的ゼオライト吸着材による低コスト CO_2 回収技術の国際共同研究開発（NEDO 事業）

吸着材の熱伝導加熱を可能とする吸着材塗布熱交換モジュールの開発を担当し，従来型の温度スイング吸着 TSA 操作では困難であった低温度再生による強吸着質 CO_2 の濃縮回収の実現を目指す。科研費研究において，乾燥疑似排ガスを対象とした場合，再生温度 80℃で濃度 10%の CO_2 は 50 数%にまで濃縮でき，プロセス工夫（2 段吸着）によってその濃度は 95%に達した。さらなる性能向上施策は，吸着材層の伝熱性向上と圧力損失の低減である。本プロジェクトでは，熱交換器アルミフィンへの吸着材塗布によって，伝熱特性を改善し，少ない吸着材で CO_2 の分離回収が可能であることを確認した。吸着材充填塔に比べて圧力損失も格段に小さい。しかし，塗布量は吸着容量に直結することから，フィンピッチ，吸着材塗布厚み，吸着塔サイズの相互最適化が不可欠であり，熱交換器自体の熱容量を低減する工夫も求められる。今後，優先して取り組む研究開発課題としている。

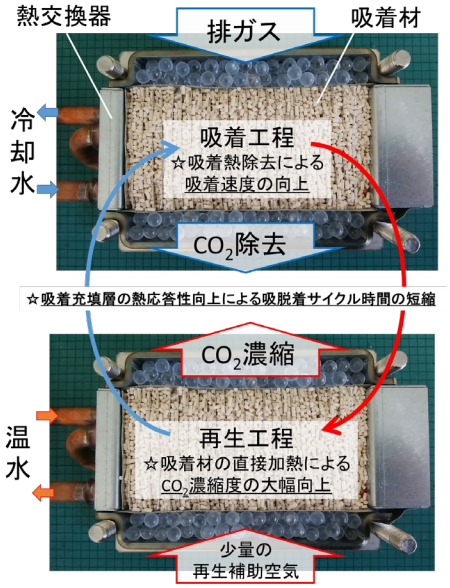


図　内部加熱冷却型吸着塔を用いた温度スイング吸着プロセス

・革新的酸素富化 TSA による低環境負荷燃焼技術（NEDO 先導研究プログラム）

吸着材ハニカムロータを用いた回転型 TSA を基盤として，燃焼装置との相性がよい酸素富化 TSA を開発する。投入熱量と得られる効果のバランスと燃焼温度の制約を考慮した酸素濃度 30%を目標値とし，①酸素吸着用ハニカムロータの開発，② ロータリーTSA の開発，③各種燃焼装置における酸素富化効果の検証に取り組んでいる。本研究ユニットは，理工研究域機械工学系教員および企業と共同で②ロータリーTSA の開発に取り組み，酸素濃度 25%を実証，さらに濃度 30%に向けたプロセス構成・操作指針を獲得した。

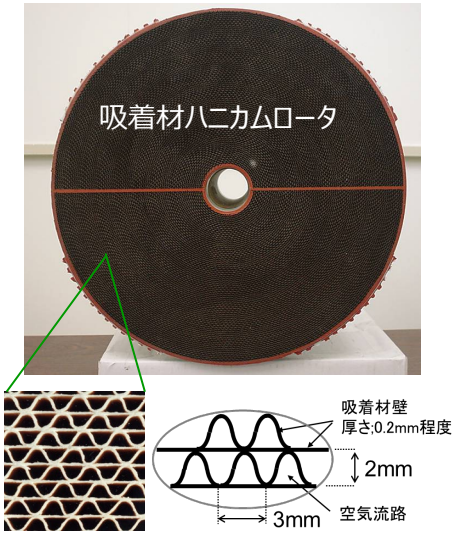


図　吸着材ハニカムロータ

＜異分野融合研究の推進状況＞

上記 3 つの大型プロジェクトは，いずれも本研究ユニットが担当するプロセス開発と企業あるいは他大学・研究機関における材料開発やシステム化検討・経済性／LCA 評価との共同開発体制であり，他の共同研究を合わせる 5 つの大学，2 つの公的研究機関，11 の企業と連携している。理工分野に偏るものの研究成果の社会実装に向けて積極的に異分野融合を図っている。

【研究業績】

＜発表論文＞

（ユニット主体）

1. Masuda, S., Osaka, Y., Tsujiguchi, T., Kodama, A., Carbon Dioxide Recovery from a Simulated Dry Exhaust Gas by an Internally Heated and Cooled Temperature Swing Adsorption Packed with a Typical Hydrophobic Adsorbent, *Separation and Purification Technology*, **284**, Article number 120249, 1 February 2022, DOI:10.1016/j.seppur.2021.120249
2. Sunhor, S., Adi Saputra, D., Osaka, Y., Tsujiguchi, T., Kodama, A., A parameter study of the dehumidification performance of a crossflow desiccant coated heat exchanger operated with direct hot water heating and evaporative cooling, *Transactions of the Japan Society of Refrigerating and Air Conditioning Engineers*, **39**, 61-68, March 2022
3. Sunhor, S., Adi Saputra, D., Osaka, Y., Tsujiguchi, T., Kodama, A., Dehumidification behavior of an aluminophosphate zeolite coated crossflow heat exchanger driven with direct hot water heating and evaporative cooling, *Applied Thermal Engineering*, **210**, Article number 118355, 25 June 2022, DOI:10.1016/j.applthermaleng.2022.118355

＜学会発表＞

（ユニット主体）

1. Sunhor, S., Adi Saputra, D., Osaka, Y., Tsujiguchi, T., Kodama, A., A Crossflow Desiccant Dehumidifier Incorporating Direct Hot Water Regeneration and Evaporative Cooling with Residual Water, 2022 Japan Society of Refrigerating and Air Conditioning Engineers Annual Conference「一般／国内」, Okayama, Japan, September 7-9, 2022, Presentation Number B333
2. Vannak, H., Kodama, A., Tsujiguchi, T., Osaka, Y., CO_2 Capture from Air by an Internally Heat and Cooled Temperature Swing Adsorption Packed with an Amine-supported Solid Adsorbent, The 2nd ASEAN International Conference on Energy and Environment「一般／国際」, Phnom Penh, Cambodia, September 14-15, 2022
3. Vannak, H., Osaka, Y., Tsujiguchi, T., Kodama, A., Carbon Dioxide Recovery from Air by a Conductively Heated and Cooled Temperature Swing Adsorption Packed with an Amine based Solid Adsorbent, The 19the Asian Pacific Confederation of Chemical Engineering APCChE Congress 2022「一般／国際」, Kuala Lumpur, Malaysia (on-line), August 9-12, 2022, Paper ID 1140

（他の研究室等との共同研究）

1. チュムナンワット スパナット，岡田裕貴，大田真司，児玉昭雄，滝口 昇，汲田幹夫，Zeolite/Al composites using a host matrix with spike surface for adsorption cooling，第 59 回日本伝熱シンポジウム（岐阜）「一般／国内」，講演番号 E124，2022 年 5 月 18 日
2. Madihah Binti Miskan, Akio Kodama, Yugo Osaka, Takuya Tsujiguchi, Power-Generation and Mass-Transport Characteristics of Direct Formic Acid Fuel Cell Using Pore-Designed Anode Electrode, 241st ECS (Electrochemical Society) Meeting「一般／国際」, Vancouver, Canada, May 29-June2, 2022, I03-1476

3. Fahimah Abd Lah Halim, Ryota Mochizuki, Yugo Osaka, Akio Kodama, Takuya Tsujiguchi, Pore control and mass transfer characteristics of porous electrodes in direct formic acid fuel cell, Asian Coating Workshop2022 ACW2022「一般／国際」, Kanazawa, Japan, June 5-7, 2022
4. Fahimah Abd Lah Halim, Takuya Tsujiguchi, Yugo Osaka, Akio Kodama, Molybdenum containing carbon nanofiber supported palladium catalyst for formic acid electrooxidation reaction, The 19the Asian Pacific Confederation of Chemical Engineering APCChE Congress 2022「一般／国際」, Kuala Lumpur, Malaysia, August 9-12, 2022, Paper ID 1081
5. Madihah Miskan, Mototake Furuhashi, Yugo Osaka, Akio Kodama and Takuya Tsujiguchi, Effect of anode catalyst layer improvement on mass transport and performance of Direct Formic Acid Fuel Cell, The 19the Asian Pacific Confederation of Chemical Engineering APCChE Congress 2022「一般／国際」, Kuala Lumpur, Malaysia, August 9-12, 2022, Paper ID 1150
6. Chumnanwat, S., Kodama, A., Takuguchi, N., Kumita M., Adsorption characteristics of water vapor onto zeolite/Al composites for adsorption refrigeration, 2022 Japan Society of Refrigerating and Air Conditioning Engineers Annual Conference「一般／国内」, Okayama, Japan, September 7-9, 2022, B315
7. Shokei Iwatani, Mototake Furuhashi, Madihah Binti Miskan, Akio Kodama, Yugo Osaka, Takuya Tsujiguchi, Effect of the pore size and amount in the anode catalyst layer on mass transport properties and performance in DFAFC, The Sixth International Symposium on Innovative Materials and Processes in Energy Systems IMPRES2022「一般／国際」, Barcelona, Spain, October 25-27, 2022, Paper No.137
8. Marino Mino, Fahimah Abd Lah Halim, Yugo Osaka, Akio Kodama, Takuya Tsujiguchi, Study on the Molybdenum Addition to the Pd-based catalyst for improving the activity and stability for Direct Formic Acid Fuel cell anode, The Sixth International Symposium on Innovative Materials and Processes in Energy Systems IMPRES2022「一般／国際」, Barcelona, Spain, October 25-27, 2022, Paper No.151
9. Suppanat Chumnanwat, Shinji Ota, Noboru Takiguchi, Akio Kodama and Mikio Kumita, Zeolite/aluminum composite preparation and water vapor adsorption investigation for adsorption cooling system, The Sixth International Symposium on Innovative Materials and Processes in Energy Systems IMPRES2022「一般／国際」, Barcelona, Spain, October 25-27, 2022, Paper No.157
10. 岩谷昌慶, 古橋資丈, 大坂侑吾, 児玉昭雄, 辻口拓也, 直接ギ酸形燃料電池のアノード触媒層の微細孔制御, 化学工学会第 53 回秋季大会（信州大学）「一般／国内」, 講演番号 PA307, 2022 年 9 月 16 日
11. 蓑 茉莉乃, Abd_Lah_Halim Fahimah, 大坂侑吾, 児玉昭雄, 辻口拓也, 直接ギ酸形燃料電池アノード触媒のギ酸酸活性および安定性におよぼすモリブデン添加効果の検討, 化学工学会第 53 回秋季大会, （信州大学）「一般／国内」, 講演番号 PA308, 2022 年 9 月 16 日
12. 岩本響輝, 大坂侑吾, 辻口拓也, 児玉昭雄, シリカゲル複合吸着材層内における熱, 物質移動挙動の定量化, 化学工学会第 53 回秋季大会（信州大学）「一般／国内」, 講演番号 CA307, 2022 年 9 月 16 日
13. 駒田光太朗, Chumnawat Suppanat, 児玉昭雄, 滝口 昇, 汲田幹夫, アルミニウム表面改質

と塩化カルシウム添着による複合材の調製と水蒸気収着特性，化学工学会第 53 回秋季大会（信州大学）「一般／国内」, 講演番号 CA308, 2022 年 9 月 16 日

14. 岩本響輝, 大坂侑吾, 辻口拓也, 児玉昭雄，吸着剤層の熱, 物質移動挙動明確化による吸着熱交換器性能向上指針の獲得，第 35 回日本吸着学会研究発表会（長野）「一般／国内」, P-34, 2022 年 11 月 10 日
15. 辻口拓也, 朱家華, 大坂侑吾, 児玉昭雄, 直接ギ酸形燃料電池の多孔質層における気液２相物質輸送，日本機械学会第 100 期流体工学部門講演会（熊本大学）「一般／国内」, OS11-10, 2022 年 11 月 13 日

＜外部資金＞

（ユニット主体）

1. NEDO ムーンショット型研究開発事業／地球環境再生に向けた持続可能な資源循環を実現／大気中からの高効率ＣＯ２分離回収・炭素循環技術の開発，児玉昭雄，代表，2020-2022 年度，115,800 千円（2022 年度 47,500 千円）
2. NEDO 先導研究プログラム／エネルギー・環境新技術先導研究プログラム／革新的酸素富化 TSA による低環境負荷燃焼技術，児玉昭雄，代表，2021-2022 年度，20,421 千円（2022 年度 11,988 千円）
3. NEDO クリーンエネルギー分野における革新的技術の国際共同研究開発事業／革新的カーボンリサイクル技術開発／革新的ゼオライト吸着材による低コストＣＯ２回収技術の国際共同研究開発，児玉昭雄，代表，2021-2023 年度，26,128 千円（2022 年度 11,769 千円）
4. 科研費・基盤研究（B），「吸着材の直接熱伝導加熱により低温度再生を可能とする革新的 CO2 資源化 TSA の開発」，児玉昭雄，代表，R3～5 年度，13,400 千円（R4 年度 3,380 千円）

＜共同研究＞

1. 「焼却廃熱による焼却炉排ガスからのCO2濃縮に関する研究（株式会社アクトリー）」児玉昭雄（代表者），辻口拓也（分担），2021.4.16-2024.3.31，76,923千円

この他，研究代表者となる民間企業との共同研究3件（合計9,585千円）

新ユニットの紹介　令和5年1月1日設置

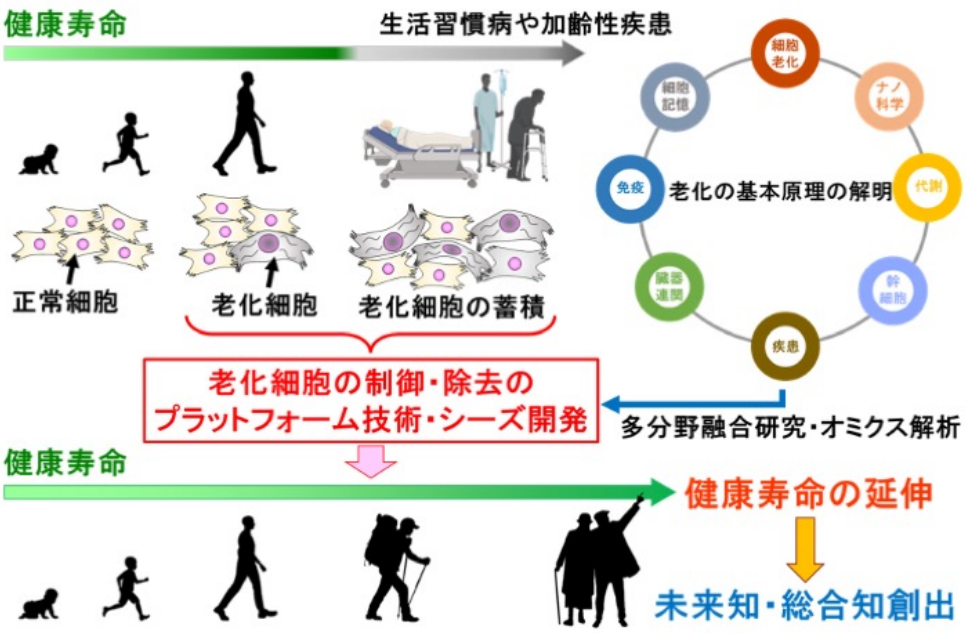
老化統合システム研究ユニット Integrated Systems of Aging Research Unit	ユニットリーダー Unit Leader	教授／城村 由和 Professor/ JOHMURA,Yoshikazu

個体老化制御機構の解明とそれを基盤とした革新的な健康寿命延伸法の創出

研究分野：老化生物学, 老化医科学
キーワード： 老化, 健康寿命, 臓器連関, 細胞老化, 細胞記憶

研究内容

細胞レベルでの老化『細胞老化』の特徴を示す細胞が加齢過程で様々な組織・臓器に認められることや、その老化細胞が分泌する物質『SASP因子』ががんを含めた加齢性疾患の発症・病態進行に重要であることが明らかになりつつあります。一方、最新の研究では、細胞老化が代謝・神経・免疫・血管といった生体統合システムに異常を引き起こし、臓器連関の破綻に関与することも示唆されていますが、細胞老化による老化制御機構・臓器連関異常の理解は依然として限定的です。そこで本研究ユニットでは、細胞老化を核に、エピゲノム、ナノ生命科学、マルチオミクス、幹細胞生物学、代謝、免疫、疾患生物学など、分子から個体研究まで多階層にわたるアプローチを展開することで老化の基本原理を解明するとともに、老化細胞の選択的な除去・エピゲノム変換による細胞若返りなどといった革新的な健康寿命延伸法の開発を目指します。これらの研究を通じて、多分野融合による独創的な研究発想を有するとともに，健康・福祉・医療から、社会経済の課題解決、社会保障制度維持といった多様な問題にアプローチできる未来知・総合知創出を支える人材の育成を図ります。



各種活動状況

〔第８回新学術創成研究機構シンポジウム〕

日　　時：令和５年３月８日（水）　１３時３０分～１５時３０分

場　　所：金沢大学角間キャンパス自然科学大講義棟レクチャーホール

来場者数：約４０名（対面のみ）

金沢大学
KANAZAWA UNIVERSITY

金沢大学新学術創成研究機構
〒920-1192　金沢市角間町
URL: https://infiniti.adm.kanazawa-u.ac.jp/