金沢大学新学術創成研究機構

年報 2023 年

Annual Report

Institute for Frontier Science Initiative

Kanazawa University

2024 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。

そのようなミッションの下で、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すよう、昨年度は３つの研究コアが「真理探究」「次世代医療創成」「グリーンイノベーション」に再編されました。この３研究コアの下で、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、遂行していくことを目指しています。今年度は、昨年度の「先端的ヘルスケアサイエンスユニット」の終了を承け、医薬保健研究域から西山正章教授をお迎えして新たに「社会脳発達研究ユニット」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。

今年度はコロナ禍の期間を挟みしばらく実施していなかった外部評価を実施し、1 月 24 日に本学本部棟の大会議室にて第 3 回外部評価会議を開催しました。11 の全ての項目について概ね最高評価である A（十分達成）の評価を頂いた一方で、融合研究の特に文理融合ではまだまだ成果がでているとはいえないので、今後しっかり挑戦してほしいとの激励も頂きました。研究成果の社会還元との視点からは、1 月 1 日の能登半島地震による震災からの復旧・復興への貢献も期待されています。本機構のスタッフ一同、外部評価で頂いた高い評価を喜ぶとともに、指摘された今後の課題に真摯に取組み、ミッションを遂行して行きたいと思います。

今年度から、本学の重要なポジションにある本機構の機構長に就任し光栄に思う一方で、適切に運営できているか、本学の改革の新しい動きに貢献できているかどうか、自問自答しつつ歩みを進めております。ステークホルダーの皆様には、引き続き暖かいご指導、ご鞭撻を仰ぐ次第です。

なお、この年報は、紙資料の削減と、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意図で、昨年度から PDF ファイルを機構 Web サイトに掲載する方式に改めております。冊子での配布はしておりませんが、ご理解賜れば幸いです。

令和 6 年 3 月

金沢大学新学術創成研究機構長　坂本　二郎

研究部門

Research Department

目次

真理探究研究コア

がん分子標的探索応用ユニット ・・・ P1-7

老化統合システム研究ユニット ・・・ P8-13

高速バイオ AFM 応用研究ユニット ・・・ P14-18

セルバイオノミクスユニット ・・・ P19-29

数理神経科学ユニット ・・・ P30-33

文化遺産国際協力ネットワーキングユニット ・・・ P34-39

次世代医療創成研究コア

がん幹細胞研究ユニット ・・・P40-45

先進がんモデル研究ユニット ・・・P46-52

栄養・代謝研究ユニット ・・・P53-57

創薬分子プローブ研究ユニット ・・・P58-64

グリーンイノベーション研究コア

再生可能エネルギーユニット ・・・P65-70

バイオマスリファイナリーユニット ・・・P71-74

機能性超分子マテリアルユニット ・・・P75-80

炭素循環・エネルギープロセスユニット ・・・P81-86

新ユニット（令和 6 年 1 月 1 日～）

社会脳発達研究ユニット ・・・P87

真理探究研究コア

がん分子標的探索応用ユニット

＜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, がんの克服に極めて重要である。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。

＜2023 年の研究成果，進展状況＞

１）エピジェネティック制御因子の機能にフォーカスした疾患制御分子の探索

がんの悪性進展過程（浸潤, 転移, 上皮間葉転換（EMT）など）においては, がん微小環境に適応するがん細胞の可塑的性質の重要性が指摘されている。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ジェネティック制御因子に焦点を当てて研究課題に取り組んでいる。

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（タンパク質相互作用を担う領域）が必須であることから, CEBPG と相互作用するタンパク質を探索した。その結果, CEBPB との複合体形成が EMT の誘導に重要であることがわかった。一方, CEBPG 相互作用因子として複数の DNA 修復因子が単離されたことから, DNA 修復経路への関与が示唆された。抗がん剤である etoposide によって引き起こされる DNA 二本鎖切断に対して, CEBPG は Leu zipper ドメイン依存的に DNA 修復効率を向上させることがわかった。すなわち, CEBPG はがん悪性進展において複数の役割（EMT による転移促進と DNA 修復促進による抗がん剤耐性）を担う分子であり, 有望な治療標的であることが明らかになった。

②　がん細胞の運動能・浸潤能に寄与するエピジェネティック制御因子 ASH2L の解析

がん悪性進展を指標に CRISPR/Cas9 スクリーニングを行い, ヒストン H3K4 メチル化酵素 COMPASS 複合体のコア因子 ASH2L を同定した。ASH2L が, 特に悪性度の高い乳がん（トリプルネガティブ型：TNBC）において, 免疫・炎症関連遺伝子の H3K4 メチル化修飾と遺伝子発現を調節することによって, がん細胞の運動能・浸潤能, 増殖, 幹細胞的性質に重要な役割

を果たすことを示し, 成果を論文発表した。

③ エピジェネティック制御因子の心臓発生・心疾患における役割

ウイルス発がんモデルマウスの挿入変異を用いて，がんに関係する因子として単離したエピジェネティック制御因子 KDM8 は，がん抑制遺伝子産物 p53 の転写調節機能を阻害的にコントロールして細胞の増殖に関与することを以前に報告した。今回，私たちが作製した KDM8 コンディショナル KO マウスを用いた国際共同研究（トロント大学）によって，KDM8 の心臓発生・心疾患における機能を明らかにした。心臓における KDM8 遺伝子欠損は，拡張型心筋症の発症を誘導することがわかった。KDM8 は，正常な個体において，転写制御因子 TBX15 の発現をエピジェネティックに調節することによって，NAD+合成経路を制御し，拡張型心筋症の発症を妨げていることを見いだした。

２）悪性進展を導くがん微小環境相互作用の解析

がん組織を構成するがん細胞は, 不均一性（heterogeneity）を持っており, 特に治療抵抗性や腫瘍形成能の高い「がん幹細胞」の存在が重要であることが指摘されている。近年では, がん幹細胞の集団においても, 不均一性・階層性が存在することが示唆されている。若手 PI の竹内は, 乳がんの治療抵抗性の原因となるがん幹細胞集団に注目して, その起源となる「がん幹細胞起源集団」を細胞表面マーカーFXYD3（ナトリウム/カリウムポンプの制御因子）を指標として世界で初めて同定し, 成果を論文発表した。さらに, 心不全の既存薬であるポンプ阻害剤で処理することによって, 乳がん治療抵抗性を克服できる可能性を提示した。また, 乳がん組織内に存在する「がん関連線維芽細胞」から分泌される顆粒球コロニー刺激因子（GCSF）が, 乳がん細胞の腫瘍形成能や浸潤・転移能に大きく寄与することを明らかにし, 研究成果を第 82 回日本癌学会学術総会や第 27 回日本がん分子標的治療学会などで報告した。

＜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２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）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組織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 2022」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。また鈴木は, 融合科学共同専攻での分野融合型研究において, 北陸先端科学技術大学院大学の筒井秀和准教授とともに, フォトリソグラフィー装置を利用した細胞培養チャンバーデザインによるがん細胞の浸潤ダイナミクスを解析する研究を進め, 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. Batbayar G, Ishimura A, Lyu H, Wanna-Udom S, Meguro-Horike M, Terashima M, Horike SI, Takino T and *Suzuki T. ASH2l, a COMPASS core subunit, is involved in the cell invastion and migration of triple-negative breast cancer cells through the epigenetic control of histone H3 lysine 4 methylation. **Biochem Biophys Res Commun.**, 669: 19-29, 2023.

2. Suzuki R, Kanemaki MT, Suzuki T and *Yoshioka K. Overexpression of JNK-associated leucine zipper protein induces chromosomal instability through interaction with dynein light intermediate chain 1. **Genes Cells**., doi: 10.1111/gtc.13083, in press.

3. Li M[†], Nishimura T[†], Takeuchi Y[†], Hongu T, Wang Y, Shiokawa D, Wang K, Hirose H, Sasahara A, Yano M, Ishikawa S, Inokuchi M, Ota T, Tanabe M, Tada K-I, Akiyama T, Cheng X, Liu C-C, Yamashita T, Sugano S, Uchida Y, Chiba T, Asahara H, Nakagawa M, Sato S, Miyagi Y, Shimamura T, Nagai LAE, Kanai A, Katoh M, Nomura S, Nakato R, Suzuki S, Tojo A, Voon VC, Ogawa S, Okamoto K, Foukakis T, *Gotoh N. FXYD3 functionally demarcates an ancestral breast cancer stem cell subpopulation with features of drug-tolerant persisters. [†]Equally contribution. **Journal of Clinical Investigation.,** 2023 Nov 15;133(22): e166666.

4. Wang Y, Hongu T, Nishimura T, Takeuchi Y, Takano H, Daikoku T, Yao R, *Gotoh N. Mitochondrial one-carbon metabolic enzyme MTHFD2 facilitates mammary gland development during pregnancy. **Biochem Biophys Res Commun.,** 2023 Sep 24:674:183-189.

5. Takeuchi Y, and *Gotoh N. Inflammatory cytokines-enriched microenvironment plays ley roles for the development of breast cancers. **Cancer Science.**, 2023 May;114(5):1792-1799.

（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.**, 2: 174-191, 2023.

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.**, 14(2): 169, 2023.

3. *Ogura K, Endo M, Hase T, Negami H, Tsuchiya K, Nishiuchi T, Suzuki T, Ogai K, Sanada H, Okamoto S and Sugama J. Potential biomarker proteins for aspiration pneumonia detected by shotgun proteomics using buccal mucosa samples: a cross-sectional case-control study. **Clin Proteomics**, 20(1): 9, 2023.

4. Hazawa M, Ikliptikawati DK, Iwashima Y, Lin DC, Jiang Y, Qiu Y, Makiyama K, Matsumoto K, Kobayashi A, Nishide G, Keesiang L, Yoshino H, Minamoto T, Suzuki T, Kobayashi I, Meguro-Horike M, Jiang YY, Nishiuchi T, Konno H, Koeffler HP, Hosomichi K, Tajima A, Horike SI and *Wong RW. Super-enhancer trapping by the nuclear pore via intrinsically disordered regions of proteins in squamous cell carcinoma cells. **Cell Chem Biol.**, S2451-9456(23)00366-5, 2023.

5. 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.**, 2023 Jan 2;13(1):37.

＜学会発表＞
（ユニット主体）

1. Ishimura A, Terashima M, Takino T and Suzuki T. ASH2L plays a role in triple-negative breast cancer cells through the control of histone H3 lysine 4 methylation. 第82回日本癌学会学術総会（横浜2023年9月）

2. Takino T, Takatsuka R and Suzuki T. Iron regulates MT1-MMP-mediated MMP-2 activation and cell invasion. 第82回日本癌学会学術総会（横浜2023年9月）

3. Ishimura A, Batbayar G, Lyu H, Wanna-Udom S, Meguro-Horike M, Terashima M, Horike SI, Tsutsui H, Ninomiya K, Takino T and Suzuki T. COMPASS複合体サブユニットASH2Lの悪性化乳がんにおける役割. 第46回日本分子生物学会年会（神戸2023年12月）

4. Terashima M, Suphakhong K, Nishiuchi T, Horike SI, Nishimura T, Tange S, Ishimura A and Suzuki T. Involvement of a candidate transcription factor for inducing epithelial-mesenchymal transition in DNA double-strand break repair. 第46回日本分子生物学会年会（神戸2023年12月）

5. Suzuki R, Suzuki T, and Yoshioka K. JLP overexpression induces chromosomal instability. 第46回日本分子生物学会年会（神戸2023年12月）

6. 竹内康人、村山貴彦、西村建徳、柏村里沙、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：

CAF由来の顆粒球コロニー刺激因子GCSFは、トリプルネガティブ乳がんの腫瘍形成と転移を開始する. 第13回シグナルネットワーク研究会 （石川2023年11月）

7. 竹内康人、村山貴彦、西村建徳、柏村里沙、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：CAF由来の顆粒球コロニー刺激因子GCSFは、トリプルネガティブ乳がんの腫瘍形成と転移を開始する. 第82回日本癌学会学術総会（横浜2023年9月）

8. 竹内康人、村山貴彦、西村建徳、柏村里沙、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：がん関連線維芽細胞由来の顆粒球コロニー刺激因子(GCSF)は、乳がんの増殖と骨転移に寄与する. 第43回日本分子腫瘍マーカー研究会（横浜2023年9月）

9. 竹内康人、村山貴彦、西村建徳、柏村里沙、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：がん関連線維芽細胞由来の顆粒球コロニー刺激因子(GCSF)は、乳がんの増殖と骨転移に寄与する. 第27回日本がん分子標的治療学会（佐賀2023年6月）

10. Takeuchi Y, Gotoh N：The membrane-linked adaptor FRS2b fashions a cytokine-rich inflammatory microenvironment that promotes breast cancer carcinogenesis. 第20回幹細胞シンポジウム（淡路島2023年5月）

＜外部資金＞

（ユニット主体）

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, 2023 年度, 1,000 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, 2023 年度, 600 千円

3. 文部科学省科学研究費補助金, 基盤研究（B）, 研究課題名「低酸素評価に基づく新しい口腔がん治療戦略の構築」, 研究分担者 竹内康人, 2023 年度, 100 千円

4. 文部科学省科学研究費補助金, 挑戦的萌芽研究, 研究課題名「難治性顎骨骨髄炎の低酸素分子イメージングによる新規診断ストラテジー」, 研究分担者 竹内康人, 2023 年度, 100 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. 「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）

4. 「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. 「フォトリソグラフィー装置を利用した細胞培養チャンバーデザインによるがん細胞の浸潤ダイナミクス解析」鈴木健之（代表者）, 筒井秀和（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, 東京医科大学医学総合研究所）, 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. 「Long non-coding RNA の細胞内局在の同定」西村建徳（代表者, 名古屋大学大学院医学系研究科）, 鈴木健之

5. 「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

6. 「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

7. 「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

8. 「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）

9. 「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）

10. 「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：「次世代のがんプロフェッショナル養成プラン」採択事業「北信のシームレスながん医療を担う人材養成」（次世代北信がんプロ）, 事業責任者（矢野聖二）, 教務委員（鈴木健之）

老化統合システム研究ユニット

＜スタッフ＞

ユニットリーダー　　教授　　城村　由和

若手主任研究者（若手 PI）　助教　　中野　泰博

【研究概要】

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る。

実際にこれまでの我々の研究により、加齢に伴う老化細胞の蓄積がこれまで不明な点が多かった個体老化の大きな要因の一つであることを示すことができ、その除去が様々な加齢性変化や加齢性疾患の改善に有効であることを明らかにした。しかし、最近の我々の研究成果より、様々な細胞種が老化細胞になることや細胞種ごとに異なる特徴的な遺伝子発現プロファイルを示すことが明らかになってきた。その中には、再生が困難な非増殖性細胞種である神経細胞も多く含まれている。このことから、今後は細胞種特異的な老化細胞の特性を踏まえた老化細胞制御法の開発が副作用のない健康寿命延伸法の開発やそれを基にした革新的な医療創出に必要であると考えられる。そこで、本機構において、我々が世界に先駆けて開発した老化細胞可視化マウスの解析を基軸として、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細胞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す。さらに、下記に示すような真理探究研究コア内の異分野融合研究を推進することで老化細胞の統合的理解を目指し、『個体老化』という普遍的な生命現象の基本原理の解明と副作用のない老化制御法の開発の基盤構築を目指す。また、その基盤情報を基にして、次世代医療創成研究コアやグリーンイノベーション研究コアとの連携・さらなる異分野融合研究の推進により、健康寿命の飛躍的な延伸を可能とした本邦初の革新的な医療創出を目指すことで、超高齢社会による生じている諸問題を解決し、全ての世代にとって精神的にも身体的にもより豊かに感じられる社会の構築を目指す。

＜2023 年の研究成果，進展状況＞

１．加齢に伴い膀胱内に蓄積した老化細胞が膀胱がんに及ぼす影響の解析

加齢はがんの主要なリスクファクターである一方、加齢ががんの悪性進展化を制御する詳細なメカニズムは不明な点が多い。私たちは細胞老化のマーカーである p16 のプロモーター活性を指標とした老化細胞可視化マウスを用いて、p16 陽性の老化線維芽細胞が加齢とともに

に蓄積し、炎症を伴うがん関連線維芽細胞を構成し、膀胱がんモデルで腫瘍成長を促進することを明らかにした。加齢マウスの膀胱を用いた単一細胞 RNA シークエンシングにより、p16 陰性線維芽細胞よりも p16 陽性線維芽細胞で Cxcl12 の発現が高いことが分かった。さらに、マウスとヒトにおいて、Smoc2、Gucy1a1、Cxcl12、Crispld2、Gas1、Lum の高発現が p16 陽性老化がん関連線維芽細胞の特徴であることを同定した。重要なことに、p16h-sn CAF の特徴は、進行性および非進行性膀胱がん患者の年齢と不良な予後と関連した。以上の検討結果により、加齢した膀胱内の p16 陽性の老化線維芽細胞ががん許容ニッチとして機能し、CXCL12 を分泌することにより腫瘍成長を促進することが示唆された (Meguro S et al, In revision)。

２．急性肝障害からの組織修復過程における老化細胞の性状解析

上記を含めて我々はこれまでに、がんや慢性炎症疾患において $p16^{Ink4a}$ 陽性老化細胞が臓器・組織内に蓄積し、これが病態を悪性化させることを明らかにしてきた。しかしながら、臓器・組織の急性障害における老化細胞の動態は明らかになっていない。そこで、$p16^{CreERT2}$/$R26^{LSL\text{-}tdTomato}$ マウスに対して急性肝障害を誘発させ、その老化細胞の動態を検討した。障害直後の肝組織を解析した結果、障害領域に隣接する肝細胞において tdTomato の発現が認められた。次に、障害からの組織修復過程を評価したところ、驚くべきことにこの tdTomato 陽性肝細胞は Ki67 を発現するなど顕著な増殖を示し、組織修復に寄与することが明らかになった。そこで、障害直後の tdTomato 陽性細胞を FACS により分取し、単一細胞 RNA シークエンシングによって遺伝子発現を解析したところ、SASP など老化細胞様の特徴を示す肝細胞クラスターが存在し、このクラスターに接続して増殖肝細胞クラスターが位置していた。また、この SASP 因子の一部は肝再生を促進する因子として報告されているものを複数含んでいた。上記の解析とは別に、$p16^{Ink4a}$ 欠損マウスに急性肝障害を誘発させたところ、野生型と比較して、組織修復が遅延した。以上の検討結果により、一部の肝細胞が $p16^{Ink4a}$ の発現による一過的な細胞老化プログラムを活性化し、SASP 因子の発現を介して自身と隣接する肝細胞の増殖を促進することで、急性肝障害からの組織修復に寄与することが示唆された。

＜異分野融合研究の推進状況＞

栄養・代謝研究ユニットとの異分野融合研究を進めてきた。本年度では、まず、肝グルコース感知障害が、代謝臓器でのエネルギー代謝及び細胞老化に及ぼす作用を解明することを目的とした。具体的には、井上が作出した肝グルコース感知障害モデルと城村が作出した細胞老化マーカーp16 レポーターマウスを組み合わせ、肝グルコース感知障害 p16 レポーターマウスの作製を進めてきた。

また、Broad Institute of MIT and Harvard の大森徳貴博士研究員を招いて、「健康寿命延伸を目指した化合物探索～アカデミア研究から応用への道筋」と題して機械学習を用いた老化細胞除去薬の探索について講演をしていただき、国際的な研究ネットワークの構築を行っている。

【研究業績】

＜発表論文＞

（ユニット主体）

1. Li D, Johmura Y, Morimoto S, Doi M, Nakanishi K, Ozawa M, Tsunekawa Y, Inoue-Yamauchi A, Naruse H, Matsukawa T, Takeshita Y, Suzuki N, Aoki M, Nishiyama A, Zeng X, Konishi C, Suzuki N, Nishiyama A, Harris AS, Morita M, Yamaguchi K, Furukawa Y, Nakai K, Tsuji S, Yamazaki S, Yamanashi Y, Shimada S, Okada T, Okano H, Toda T, Nakanishi M. LONRF2 is a protein quality control ubiquitin ligase whose deficiency causes late-onset neurological deficits. Nature Aging 2023 3(8):1001-1019.
2. Nakano Y, Itoh T, Tanaka M, Miyajima A, Kido T. Development of a high throughput system to screen compounds that revert the activated hepatic stellate cells to a quiescent-like state. bioRxiv 2023 DOI: 10.1101/2023.11.01.564270

（他の研究室等との共同研究）

1. Harris AS, Aratani S, Johmura Y, Suzuki N, Dan L, Nakanishi M. In vivo dynamics of senescence in rhabdomyolysis-induced acute kidney injury. Biochem Biophys Res Commun 2023 17:673:121-130.
2. Sinha S, Aizawa S, Nakano Y, Rialdi A, Choi HY, Shrestha R, Pan SQ, Chen Y, Li M, Kapelanski-Lamoureux A, Yochum G, Sher L, Monga SP, Lazaris A, Machida K, Karin M, Guccione E, Tsukamoto H. Hepatic stellate cell stearoyl co-A desaturase activates leukotriene B4 receptor 2 - β-catenin cascade to promote liver tumorigenesis. Nature Communications 2023 14(1):2651.
3. Postmus AC, Kruit JK, Eilers RE, Havinga R, Koster MH, Johmura Y, Nakanishi M, van de Sluis B, Jonker JW. The chemotherapeutic drug doxorubicin does not exacerbate p16Ink4a-positive senescent cell accumulation and cardiometabolic disease development in young adult female LDLR-deficient mice. Toxicol Appl Pharmacol 2023 468:116531.
4. Li D, Wang TW, Aratani S, Omori S, Tamatani M, Johmura Y, Nakanishi M. Transcriptomic characterization of Lonrf1 at the single-cell level under pathophysiological conditions. J Biochem 2023 173(6):459-469.

＜学会発表＞

（ユニット主体）

1. 城村由和: がん間質中の老化細胞の同定と性状解析. 第97回日本薬理学会年会、招待、国内、 2023年12月14日, 神戸
2. 城村由和: 老化細胞の一細胞遺伝子発現解析による加齢に伴うがんの悪性進展機構の解明. 第10回JCRベーシックリサーチカンファレンス、招待、国内、 2023年11月24日, 東京
3. Nakano Y, Johmura Y: Analysis of the dynamics, origin, and properties of senescent cells induced during tissue damage. 第96回日本生化学会大会 、招待、国際、2023年11月2日, 福岡

4. Nakano Y, Zhang Z, Kumamoto S, Johmura Y: In Vivo Lineage Tracing of p16-expressing Senescent Cells in Acute Liver Injury. 第18回生命医科学研究所ネットワーク国際シンポジウム、招待、国際、 2023年10月6日, 東京

5. 城村由和: 細胞老化の統合的理解による先進的な健康寿命延伸法の創出. 第21回大阪大学ニコンイメージングセンター　シリーズセミナー、招待、国内、 2023年9月25日, 大阪

6. 城村由和: 細胞老化を標的とした先進的な健康寿命延伸法の創出を目指して、招待、国内、第82回日本癌学会学術総会 2023年9月22日, 横浜

7. Johmura Y: Pre-existed Senescent Fibroblasts in aged bladder create tumor permissive niche. The 11th KUCRI-FUSCC Joint Symposium on Tumor Biology 2023、招待、国際、 2023年9月13日, 金沢

8. 城村由和: 「21世紀 先端医療コンソーシアム」免疫医療部会　第3回会議、招待、国内、2023年7月27日, オンライン

9. Johmura Y: Developing the approaches to treat aging and chronic inflammatory diseases by targeting senescent cells. India - Japan Cancer Symposium International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa 2023 Kanazawa University SAKIGAKE Symposium、招待、国際、2023年7月25日, 金沢

10. 城村由和: ユビキチンリガーゼLONRF2による変性タンパク質分解を介したプロテオスタシス制御. 第75回日本細胞生物学会シンポジウム、招待、国内、 2023年6月28日, 奈良

11. 城村由和: 先進的な健康寿命延伸医療の実現に向けた細胞老化制御法の創出. 金沢大学十全医学会総会・学術集会、招待、国内、 2023年6月20日, 金沢

12. 城村由和: 変性タンパク質選択的ユビキチンリガーゼLONRF2の欠損は加齢性神経変性を引き起こす. 第23回日本抗加齢医学会総会、招待、国内、 2023年6月9日, 東京

13. 城村由和: ユビキチンリガーゼLONRF2による変性タンパク質分解を介したプロテオスタシス制御. 日本生化学会北陸支部第41回大会、招待、国内、 2023年6月3日, 富山

14. Johmura Y: Developing the approaches to treat aging and chronic inflammatory diseases by targeting senescent cells. 日本生理学会第100回記念大会、招待、国際、 2023年3月15日, 京都

15. 城村由和: 先進的な健康寿命延伸医療の実現に向けた細胞老化制御法の創出. 第第８回新学術創成研究機構シンポジウム、招待、国内、 2023年3月8日, 金沢

（他の研究室等との共同研究）

1. Baba T, Johmura Y: Autophagy inhibitors cooperate to induce an irreversible myeloid differentiation in AML differentiation therapy. 第82回日本癌学会学術総会、一般、国内、2023年9月23日, 横浜

＜外部資金＞

（ユニット主体）

1. 城村由和: 科学研究費補助金・学術変革領域研究(B) (代表)「慢性炎症の起点となる細胞老化のリバイバル機構の解明」 (直接経費 5,800 千円, 間接経費 1,740 千円)
2. 城村由和: 科学研究費補助金・学術変革領域研究(B) (代表)「老化時計リバイバル機構の解明 -老化研究における新たなパラダイムシフトの総括」 (直接経費 2,100 千円, 間接経費 630 千円)
3. 城村由和: 科学研究費補助金・基盤研究(B) (代表)「細胞種特異的な老化細胞制御システムを用いた個体老化・加齢性疾患病態機構の解明」 (直接経費 3,800 千円, 間接経費 1,140 千円)
4. 城村由和: 科学研究費補助金・挑戦的研究(萌芽) (代表)「個体老化・加齢関連疾患の理解を目指した変性タンパク質アトラスマップの構築」 (直接経費 2,500 千円, 間接経費 750 千円)
5. 城村由和: AMED・再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム 再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発課題（基礎応用研究課題） (代表)「老化細胞リプログラミング機構の解明による加齢組織再生法の創出」 (直接経費 15,000 千円, 間接経費 4,500 千円)
6. 城村由和: AMED・PRIME (代表)「加齢に伴うプロテオスタシス破綻のメカニズム解明に基づく老化制御法の開発」 (直接経費 10,000 千円, 間接経費 3,000 千円)
7. 城村由和: 先魁プロジェクト 2022 (代表)「先進的な健康長寿延伸医療の開発を目指した老化メカニズムの解明」 (直接経費 2,000 千円, 間接経費 0 千円)
8. 城村由和: 令和５年度未来知実証センター ショーケース (代表)「老化肝細胞の理解に基づく画期的な肝不全治療法の開発」 (直接経費 1,400 千円, 間接経費 0 千円)
9. 城村由和: 令和５年度新学術創成研究機構異分野融合研究推進費 (代表)「p16 レポーターマウスを用いた個体レベルでの細胞老化と代謝異常との関連の研究」 (直接経費 850 千円, 間接経費 0 千円)
10. 城村由和: 第一三共生命科学研究振興財団 2023 年度 PI セットアップ研究助成 (代表)「細胞種特異的な細胞老化制御システムを用いた個体老化・加齢性疾患発症の分子機構の解明」 (直接経費 4,000 千円, 間接経費 0 千円)
11. 城村由和: 第 54 回（2023 年度）三菱財団自然科学研究助成 (代表)「部分的リプログラミングによる老化細胞の若返り機構の解明」 (直接経費 4,000 千円, 間接経費 0 千円)
12. 城村由和: 2022 年度テルモ研究助成 (代表)「老化細胞リプログラミングによる革新的な健康寿命延伸法の確立」 (直接経費 2,000 千円, 間接経費 0 千円)
13. 城村由和: 2022 年度小野医学研究助成 (代表)「非アルコール性脂肪性肝疾患の先進的治療法を指向した老化細胞リプログラミング機構の解明」 (直接経費 2,000 千円, 間接経費 0 千円)
14. 城村由和: 科学研究費補助金・基盤研究(A) (分担)「脳老化と神経疾患に共通した脳機能低下に懸かる細胞間相互作用機序の統合的理解」 (直接経費 3,000 千円, 間接経

費 900 千円)

15. 城村由和: 科学研究費補助金・基盤研究(B) (分担)「がん治療薬誘導性間質細胞老化の分子病態の解明と治療応用」 (直接経費 100 千円, 間接経費 0 千円)
16. 中野泰博: AMED・肝炎等克服実用化研究事業 (代表)「非アルコール性脂肪肝炎における老化細胞の性状解析と新規治療標的分子の探索」 (直接経費 5,500 千円, 間接経費 1,650 千円)
17. 中野泰博: 北陸銀行若手研究者助成金 (代表)「NASH 誘発性肝癌における老化細胞の性状解析」 (直接経費 600 千円, 間接経費 0 千円)
18. 中野泰博: 科学研究費補助金・学術変革領域研究(B) (分担)「組織線維化の筋線維芽細胞におけるリバイバル機構の解明」 (直接経費 2,500 千円, 間接経費 0 千円)
19. 中野泰博: 科学研究費補助金・基盤研究(C) (分担)「CRISPR とインテグラーゼを併用した長鎖 DNA 挿入法の確立とマウス作製への応用」 (直接経費 100 千円, 間接経費 0 千円)
20. 中野泰博: AMED・再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム 再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発課題（基礎応用研究課題） (分担)「老化細胞リプログラミング機構の解明による加齢組織再生法の創出」 (直接経費 5,000 千円, 間接経費 1,500 千円)
21. 中野泰博: AMED・難治性疾患実用化研究事業 (分担)「細胞老化が引き起こすレット症候群発症メカニズムの解明」 (直接経費 4,000 千円, 間接経費 1,200 千円)

＜共同研究＞

学内

1. 「肝グルコース代謝による老化制御とその生活習慣病治療への応用の解明」井上啓（代表者），城村由和

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

若手主任研究者（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、数百ミリ秒の時間分解能で動画撮影する。得られたタンパク質のナノダイナミクスをドメインの構造変化で解析することで、タンパク質の作動機構の解明、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む。（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、記憶の形成・忘却をタンパク質レベルで理解する。（２）ヌクレオソームや DNA 結合タンパク質のナノダイナミクス、さまざまな酵素による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解明や、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）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。（４）学内の融合研究を積極的に行い、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。

＜**2023 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キナーゼドメインのナノダイナミクス観察

脳機能の記憶・学習に重要な役割を果たすタンパク質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のキナーゼドメインの構造変化を可視化することに成功した。その結果、キナーゼドメインの構造と運動性は、各リン酸化状態に依存して大きく変化することが分かった。特に、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［Tsujioka *et al.* **Sci. Adv.** 2023］。

（２）ヒストンバリアントH2A.Z.1のDNA上の自発的な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し、DNAの転写活性に関与することが報告されている。その一方で、ヘテロクロマチンやDNA二本鎖切断部位に優先的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と考えられている。これまでの生化学実験から、H2A.Z.1ヌクレオソームには複数のヌクレオソーム構造（DNA上でヒストン八量体の位置が異なる）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ヌクレオソームに高速AFMを適用し、0.3秒以内で起こるヒストン八量体の自発的なDNA上のスライディング現象の可視化に成功した。さらに、H2A.Z.1のC末端半分を野生型のH2Aへ入れ替えたスワッピング変異体においても、自発的なDNA上の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を生じさせる構造的な要因であることを明らかにした［Morioka *et al*. **Nano Lett.** 2023］。

（３）小型ゲノム編集ツールSaCas9のDNA切断機構の解明

ゲノム編集ツールCas9タンパク質のDNA切断機構の統一的な理解を目指し、アミノ酸残基数の少ない小型のCas9（SaCas9）に対して高速AFM観察を適用し、我々のグループが以前報告したSpCas9のナノダイナミクスと比較した。その結果、RNA結合時において、２つのローブがSpCas9よりも揺らいだ構造をと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［Puppulin *et al*. **ACS Nano** 2023］。

（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に高速AFMを適用し、作動剤や拮抗剤などのリガンド結合により生じるTRPV1の細胞外側領域の構造揺らぎを可視化した。その結果、作動剤の存在下では、揺らぎが増大し、一方で、拮抗剤の存在下では、揺らぎが減少することを明らかにした。これらの結果は、TRPV1のチャネルを構成する膜貫通部位の揺らぎが、その機能と密接に関係していることを示唆する［Sumino *et al*. **PNAS** 2023］。

＜異分野融合研究の推進状況＞

（１） 次世代医療創成研究コア・先進がんモデル研究ユニット（後藤 UL）との共同研究細胞内シグナル伝達に重要な膜タンパク質の細胞内ドメインの構造変化を高速 AFM を用いて可視化することを試みた。ナノディスクへ再構成した試料を調整し、高速 AFM 観察を行った。

（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成功した。

（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 で得られたタンパク質の動態解析析や、観察された構造変化が MD 計算により再現されるかを調べた。今後は、タンパク質の高速 AFM 画像と MD 計算によるシミュレーションを合わせて議論することを考えており、高速 AFM 観察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［Sumino *et al*. 論文投稿中］。

【研究業績】

＜発表論文＞

（ユニット主体）

1. Shin Morioka, Shoko Sato, Naoki Horikoshi, Tomoya Kujirai, Takuya Tomita, Yudai Baba, Takahiro Kakuta, Tomoki Ogoshi, Leonardo Puppulin, **Ayumi Sumino**, Kenichi Umeda, Noriyuki Kodera, Hitoshi Kurumizaka, & **Mikihiro Shibata***, "High-speed atomic force microscopy reveals spontaneous nucleosome sliding of H2A.Z at the subsecond timescale." ***Nano Lett.***, 23, 5, 1696-1704 (2023).
2. Leonardo Puppulin*, Junichiro Ishikawa, **Ayumi Sumino**, Arin Marchesi, Holger Flechsig, Kenichi Umeda, Noriyuki Kodera, Hiroshi Nishimasu, & **Mikihiro Shibata***, "Dynamics of target DNA binding and cleavage by *Staphylococcus aureus* Cas9 as revealed by high-speed atomic force microscopy." ***ACS Nano***, 17, 5, 4629-4641 (2023).
3. **Ayumi Sumino**[†,*], Yimeng Zhao[†], Daichi Mukai, Takashi Sumikama, Leonardo Puppulin, Motoyuki Hattori* & **Mikihiro Shibata**, "Antithetic effects of agonists and antagonists on the structural fluctuations of TRPV1 channel." ***Proc. Natl. Acad. Sci. USA***, 120 (20) e2301013120 (2023).
4. Shotaro Tsujioka†, **Ayumi Sumino**†, Yutaro Nagasawa†, Takashi Sumikama, Holger Flechsig, Leonardo Puppulin, Takuya Tomita, Yudai Baba, Takahiro Kakuta, Tomoki Ogoshi, Kenichi Umeda, Noriyuki Kodera, Hideji Murakoshi*, & **Mikihiro Shibata***, "Imaging single CaMKII holoenzymes at work by high-speed atomic force microscopy." ***Sci. Adv.*** 9 (26), eadh1069 (2023).
5. **Ayumi Sumino***, Takashi Sumikama*, **Mikihiro Shibata**, & Katsumasa Irie*, "Voltage sensors of a Na^+ channel dissociate from the pore domain and form inter-channel dimers in the resting state." ***Nat. Commun***. 14, 7835 (2023).
6. **Ayumi Sumino**†, Takashi Sumikama†, Yimeng Zhao†, Holger Flechsig, Kenichi Umeda, Noriyuki Kodera, Motoyuki Hattori*, & **Mikihiro Shibata***, "High-speed AFM reveals fluctuations and dimer splitting of the N-terminal domain of GluA2-γ2" ***bioRxiv***, 2023/12/21

＜学会発表＞

（ユニット主体）

1. **柴田 幹大**,「高速 AFM で切り拓くナノ生命科学」, バイオテクノロジー研究センターシンポジウム「光といのち」, 「招待」「国内」, 2023/5/27, 名古屋工業大学, 名古屋市
2. **柴田 幹大**,「タンパク質の 1 分子イメージングで切り拓くナノ生命科学」,「招待」「国内」, 研究科セミナー, 2023/9/12, 埼玉大学, さいたま市
3. **Mikihiro Shibata**, "Single-molecule visualization of Ca^{2+}/Calmodulin-dependent protein kinase II by HS-AFM.", NanoBioCom2023, 「招待」「海外」, 2023/9/17-19 (発表日 18), ICISE, Quy Nhon, Vietnam
4. **Mikihiro Shibata**, "High-speed atomic force microscopy reveals the activity-dependent structural dynamics of CaMKII.", 第61回日本生物物理学会年会, 「招待」「国内」, 2023/11/14-16（発表日11/15）, 名古屋国際会議場, 名古屋市
5. **柴田 幹大**,「高速AFMによるタンパク質の１分子イメージング」, 第73回構造生物応用研究会, 「招待」「国内」, 2023/11/29, 東京大学（本郷キャンパス）伊藤国際学術研究センター, 文京区

6. **Mikihiro Shibata**, “Activity-dependent structural dynamics of CaMKIIα visualized by High-speed atomic force microscopy.”, 2023 Annual Meeting of the Australian Society of Biophysics, 「招待」「海外」, 2023/12/3-6 (発表日12/6), University of Wollongong Innovation Campus, North Wollongong, Australia
7. 塚田 秀明, 柴田 幹大, “高速原子間力顕微鏡によるFnCas9の機能動態解析”, R4年度生物物理学会中部支部講演会,「国内」ポスター発表, 2023/3/31, 名古屋, 名古屋大学東山キャンパス環境総合館1Fレクチャーホール
8. 松島 啓介, 村越 秀治, 柴田 幹大, “高速原子間力顕微鏡を用いた CaMKIIβ の動態解析“, R4年度生物物理学会中部支部講演会,「国内」ポスター発表, 2023/3/31, 名古屋, 名古屋大学東山キャンパス環境総合館 1F レクチャーホール
9. Taisei Suzuki, Hideji Murakoshi, and **Mikihiro Shibata**, “High-speed atomic force microscopy revealed alternative interactions between CaMKII holoenzymes depend on their phosphorylation.”, The 7th NanoLSI symposium, 「海外」ポスター発表, 2023/11/2-3, HarnBerlin, Germany
10. 森岡 新, 佐藤 祥子, 大石 匠美, 畠澤 卓, 堀越 直樹, 鯨井 智也, 滝沢 由政, 胡桃坂 仁志, 柴田 幹大, “Direct visualization of nucleosome sliding in histone variants and tailless nucleosomes by HS-AFM.”, 第61回日本生物物理学会年会,「国内」ポスター発表, 2023/11/14-16 (発表日11/16), 名古屋, 名古屋国際会議場
11. 松島 啓介, 村越 秀治, 柴田 幹大, “High-speed atomic force microscopy reveled structural dynamics of CaMKIIβ at single-molecule level.”, 第61回日本生物物理学会年会,「国内」ポスター発表, 2023/11/14-16 (発表日11/14), 名古屋, 名古屋国際会議場
12. 塚田 秀明, 柴田 幹大, “High-speed atomic force microscopy reveals functional dynamics of *Francisella novicida* Cas9.”, 第61回日本生物物理学会年会,「国内」ポスター発表, 2023/11/14-16 (発表日11/14), 名古屋, 名古屋国際会議場
13. 鈴木 大晴, 村越 秀治, 柴田 幹大, “Interaction between Intra CaMKII holoenzymes revealed by high-speed AFM.”, 第61回日本生物物理学会年会,「国内」ポスター発表, 2023/11/14-16 (発表日11/14), 名古屋, 名古屋国際会議場

（他の研究室等との共同研究）

1. Tomohiro Iguchi, Sayuri Ito, Naoko Kakusho, Rino Fukatsu, Kenji Moriyama, Asako Sawano, Asami Oji, **Mikihiro Shibata**, Atsushi Miyawaki, Ichiro Hiratani, Hiroyuki Sasanuma, and Hisao Masai, “Association of Rif1 with nuclear membrane is essential for genome-wide replication timing regulation.”, Eukaryotic DNA Replication & Genome Maintenance 2023, 2023/9/5-9, NY, USA, Cold Spring Harbor Laboratory
2. Sarenqiqige, Tsunaki Hongu, Sakai Katsuya, Yilmaz Neval, Kunio Matsumoto, **Mikihiro Shibata**, and Noriko Gotoh, “High flexible Kinase domain of recombinant FGFR 1 observed by High Speed-Atomic Force Microscope (HS-AFM).”, 第 82 回日本癌学会学術総会, 2023/9/21-23, 横浜, パシフィコ横浜

3. 市田 光, 梅田 健一, Mohammad Shahidul, 太村 理沙, 工藤 麻希子, 市川 壮彦, 福間 剛士, 中山 隆宏, **柴田 幹大**, 古寺 哲幸, “Attempt of intracellular imaging by high-speed atomic force microscopy.” 第 61 回日本生物物理学会年会, 2023/11/14-16,名古屋, 名古屋国際会議場, ポスター発表 11/15

＜外部資金＞

（ユニット主体）

1. 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
2. 公益財団法人 上原記念生命科学財団 2022 年度研究助成金
   「記憶タンパク質の 1 分子ナノ動態解析」
   柴田 幹大, 代表, 令和 5 年度, 5,000 千円

＜共同研究＞学内

1. 「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**
2. 「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
3. 「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）, 炭竃 享司, **角野 歩**
4. 「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
5. 「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）, 炭竃 享司, **角野 歩**
6. 「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）, 炭竃 享司
7. 「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**

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

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

【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。

＜2023 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 の作動原理の解明に向けて，たんぱく質機能化メカニズムの基盤機構として期待される相分離の視点から遺伝子発現の機序を明らかにした[論文 4]。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。

また，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 2]。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 1,3]。

2023 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蛋白質科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。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（学会発表：32 件）。

＜異分野融合研究の推進状況＞

2023 年度は，前年度に整備した研究体制で，設定目標の達成に向けて異分野融合研究を推進した。

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，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，前年度に整備した新体制（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，創薬分子プローブ研究ユニット・小川数馬教授）で，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。さらに，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ならびに理工研究域物質化学系・山下哲准教授との共同研究に進捗があり，簡便な in-situ タンパク質相互作用検出システム開発の成功に一筋の光が見え始めてきた。本技術を特許出願に向けて準備を進めている。

今後も引き続き，未知の領域への挑戦を恐れず，異分野融合の力を最大限に活用して，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。

【研究業績】

＜発表論文＞

（ユニット主体：４報）

1. Lim K, Nishide G, Sajidah ES, Yamano T, Qiu Y, Yoshida T, KobayashiA, **Hazawa M**, Ando T, Hanayama R, **Wong RW***
   Nanoscopic assessment of anti-SARS-CoV-2 spike neutralizing antibody using high-speed AFM.
   Nano Letters 2023 Jan 25;23(2):619-628. doi: 10.1021/acs.nanolett.2c04270.

2. Ikliptikawati DK, Hirai N, Makiyama K, Sabit H, Kinoshita M, Matsumoto K, Lim K, Meguro-Horike M, Horike S, **Hazawa M***, Nakada M*, **Wong RW***
   Nuclear transport surveillance of p53 by nuclear pores in glioblastoma.
   Cell Reports 2023 Aug 29;42(8):112882. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112882.

3. Nishide G, Lim K, Tamura M, Kobayashi A, Zhao Q, **Hazawa M**, Ando T, Nishida N*, **Wong RW***
   Nanoscopic Elucidation of Spontaneous Self-Assembly of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Open Reading Frame 6 (ORF6) Protein
   J. Phys. Chem. Lett. 2023 Sep 28;14(38):8385-8396. doi: 10.1021/acs.jpclett.3c01440.

4. **Hazawa M***, Ikliptikawati DK, Iwashima Y, Lin D-C, Jiang Y, Qiu Y, Makiyama K, Matsumoto K, Kobayashi A, Nishide G, Lim K, Yoshino H, Minamoto T, Suzuki T, Kobayashi I, Meguro-Horike M, Jiang Y-Y, Nishiuchi T, Konno H, Koeffler H.P., Hosomichi K, Tajima A, Horike S, **Wong RW***
   Super enhancer trapping by the nuclear pore via intrinsically disordered regions of proteins in squamous cell carcinoma cells
   Cell Chemical Biology 2023 Oct 30:S2451-9456(23)00366-5.

（他の研究室等との共同研究）

1. Dunajova Z, Mateu BP, Radler P, Lim K, Brandis D, Velicky P, Danzl JG, **Wong RW**, Elgeti J, Hannezo E, Loose M
   Chiral and nematic phases of flexible active filaments
   Nature Physics 2023;19(12):1916-1926. doi: 10.1038/s41567-023-02218-w.

2. Kato Y, Matsuda Y, Uto T, Tanaka D, Ishibashi K, Ishizaki T, Ohta A, Kobayashi A, **Hazawa M**, **Wong RW**, Ninomiya K, Takahashi K, Hirata E, Kuroda K.
   Cell-compatible isotonic freezing media enabled by thermo-responsive osmolyte-adsorption/exclusion polymer matrices
   Commun Chem. 2023 Nov 29;6(1):260. doi: 10.1038/s42004-023-01061-7.

＜学会発表＞
（ユニット主体：32 件）

1. Richard Wong
   Nano imaging of genomic modality in nuclear pore territories
   The 4th “Genome Modality” Annual meeting
   「招待」，「国際」，2023/09/21，Karolinska Institute, Stockholm, Sweden.

2. Richard Wong
   Nano-imaging of the SARS-CoV-2 virus invasion path towards to the nuclear pore
   The 20th International Microscopy Congress
   「招待」，「国際」，2023/09/13，BEXCO, Busan, Korea

3. Richard Wong
   宿主の核膜孔輸送系をウイルスが乗っ取る仕組みをナノスケールで解明
   第 96 回日本生化学会大会シンポジウム
   「招待」,「国内」，2023/11/02, 福岡

4. Richard Wong
   Nano assessment of how viruses hijack host nuclear transport systems
   学術変革領域 A クロススケール新生物学 第 3 回領域会議
   「招待」「国内」2023/09/07, 神戸

5. Richard Wong
   Nano assessment of how viruses hijack the host nuclear pore
   第 23 回日本蛋白質科学会年会
   「招待」「国内」2023/07/06, 名古屋

6. Richard Wong
   Nano assessment of how viruses seize host nuclear transport systems
   新学術創成研究機構ワークショップ（栄養・代謝研究ユニット・セルバイオノミクスユニット）
   「招待」「国内」2023/02/20, 金沢

7. Richard Wong
   Nano assessment of how viruses hijack host nuclear transport systems
   15th NanoLSI Colloquium

「招待」「国内」2023/01/05, 金沢

8. 成松慎之佑，山下和誼，Keesiang　Lim，田岡東，安藤敏夫，瀧ノ上正浩，Richard Wong
高速原子間力顕微鏡による核内膜構造ダイナミクス解明のための生物模倣モデル
第 41 回生化学会北陸支部
「一般」,「国内」，2023 年 6 月 3 日，富山

9. 松本 晃希,佐藤 嘉晃,牧山 桂,柏倉 幾郎,吉野 浩教, Richard W. Wong,羽澤 勝治
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
第 41 回生化学会北陸支部
「一般」,「国内」，2023 年 6 月 3 日，富山

10. 松本 晃希，佐藤嘉晃，牧山 桂，柏倉 幾郎，Richard W. Wong，吉野 浩教，羽澤 勝治
潜在的な放射線 DNA 損傷感受性の基盤となるゲノム DNA 存在様式の探索
第 60 回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会
「一般」,「国内」，2023 年 6 月 23 日，京都

11. Masaharu Hazawa, Kei Makiyama, Richard W. Wong
The regulation of gene expression by nuclear pore
第 75 回日本細胞生物学会大会
「一般」,「国内」，2023 年 6 月 28～30 日，奈良

12. 成松慎之佑，山下和誼，Keesiang Lim，田岡東，安藤敏夫，瀧ノ上正浩，Richard Wong
HS-AFM による核内膜構造ダイナミクス解明のための生物模倣モデル
第 23 回日本蛋白質科学会年会
「一般」,「国内」，2023 年 7 月 5 日，名古屋

13. 牧山桂,松本晃希,佐藤嘉晃,柏倉幾郎,Richard W. Wong,吉野浩教,羽澤勝治,
放射線応答における相分離の役割
第 3 回若手放射線影響研究会
一般,国内,2023 年 9 月 28 日,青森(オンライン)

14. 望月華来,Richard W. Wong,羽澤勝治
Nup153 による遺伝子発現調節機序
第 96 回日本生化学会大会
「一般」,「国内」，2023 年 10 月 31 日～11 月 2 日，　福岡

15. 松本 晃希,佐藤 嘉晃,牧山 桂,柏倉 幾郎,吉野 浩教, Richard W. Wong,羽澤 勝治

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
第 96 回日本生化学会大会,「一般」,「国内」, 2023 年 10 月 31 日～11 月 2 日, 福岡

16. 牧山 桂, Wong W. Richard, 羽澤 勝治
核膜孔ダイナミクスの分子基盤に関する研究
第 96 回日本生化学会大会
「一般」,「国内」, 2023 年 10 月 31 日～11 月 2 日, 福岡

17. 東口　佳生, Muhammad Isman Sandira, Kee Siang Lim, Richard W. Wong
Alternation of colorectal cancer cell dynamics by RNA transporter RAE1 and its biological significance
第 96 回日本生化学会大会
「一般」,「国内」, 2023 年 10 月 31 日～11 月 2 日, 福岡

18. Sota Kondo, Keesiang Lim, Richard Wong
Dynamic analysis of nuclear pore complex protein LaminB1 by live cell imaging
第 96 回日本生化学会大会
「一般」,「国内」, 2023 年 10 月 31 日～11 月 2 日, 福岡

19. 牧山桂, Richard W. Wong, 羽澤勝治
核膜再生メカニズムとエピジェネティクス
第 7 回 北陸エピジェネティクス研究会
「一般」,「国内」, 2023 年 11 月 21 日～22 日, 金沢

20. 望月華来, Richard W. Wong, 羽澤勝治
核膜孔が確立する poised-enhancer の役割
第 7 回 北陸エピジェネティクス研究会
「一般」,「国内」, 2023 年 11 月 21 日～22 日, 金沢

21. 羽澤　勝治
スーパーエンハンサーの局在制御機構
第 7 回 北陸エピジェネティクス研究会
「一般」,「国内」, 2023 年 11 月 21 日～22 日, 金沢

22. Keesiang Lim, Goro Nishide, Elma Sakinatus Sajidah, Tomoyoshi Yamano, Yujia Qiu, Takeshi Yoshida, Akiko Kobayashi, Masaharu Hazawa, Toshio Ando, Rikinari Hanayama, and Richard W. Wong.
Nanoscopic Evaluation of Anti-SARS-CoV-2 Spike Neutralizing Antibody Using High-Speed

AFM.

The 7th WPI NanoLSI Symposium

「一般」，「国際」，2023年 11月2日，ベルリン、ドイツ

23. Keesiang Lim, Goro Nishide, Elma Sakinatus Sajidah, Tomoyoshi Yamano, Yujia Qiu, Takeshi Yoshida, Akiko Kobayashi, Masaharu Hazawa, Toshio Ando, Rikinari Hanayama, and Richard W. Wong.
Nanoscopic Evaluation of Anti-SARS-CoV-2 Spike Neutralizing Antibody Using High-Speed AFM.
第 70 回日本ウイルス学会学術集会
「一般」,「国内」, 2023 年 9 月 26 日, 仙台

24. Keesiang Lim, Goro Nishide, Elma Sakinatus Sajidah, Tomoyoshi Yamano, Yujia Qiu, Takeshi Yoshida, Akiko Kobayashi, Masaharu Hazawa, Toshio Ando, Rikinari Hanayama, and Richard W. Wong.
Nanoscopic Evaluation of Anti-SARS-CoV-2 Spike Neutralizing Antibody Using High-Speed AFM.
The 3rd Meeting of Cross-Scale Biology Conference
「一般」,「国内」, 2023 年 9 月 9 日, 淡路島

25. Keesiang Lim, Goro Nishide, Elma Sakinatus Sajidah, Tomoyoshi Yamano, Yujia Qiu, Takeshi Yoshida, Akiko Kobayashi, Masaharu Hazawa, Toshio Ando, Rikinari Hanayama, and Richard W. Wong.
Nanoscopic Evaluation of Anti-SARS-CoV-2 Spike Neutralizing Antibody Using High-Speed AFM.
第 23 回日本蛋白質科学年会
「一般」,「国内」, 2023 年 7 月 7 日, 名古屋

26. Dini Kurnia Ikliptikawati, Nozomi Hirai, Kei Makiyama, Hemragul Sabit, Masashi Kinoshita, Koki Matsumoto, Keesiang Lim, Makiko Meguro-Horike, Shin-ichi Horike, Masaharu Hazawa, Mitsutoshi Nakada, Richard W. Wong
Nonredundant function of proteasome-tethered nucleoporin in glioblastoma
The 96th Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society
「一般」,「国内」, 2023/11/02, 福岡

27. Dini Kurnia Ikliptikawati, Nozomi Hirai, Kei Makiyama, Hemragul Sabit, Masashi Kinoshita, Koki Matsumoto, Keesiang Lim, Makiko Meguro-Horike, Shin-ichi Horike, Masaharu Hazawa, Mitsutoshi Nakada, Richard W. Wong
Nuclear transport surveillance of TP53 in glioblastoma
第 75 回日本細胞生物学会大会

「一般」,「国内」, 2023 年 6 月 28 日(水)～6 月 30 日, 奈良

28. 西出 梧朗、Keesiang Lim、小林 亜紀子、羽澤 勝治、田村 真生、趙 慶慈、Voon Dominic Chih-Cheng、安藤 敏夫、西田 紀貴、Richard W. Wong
高速 AFM による SARS-CoV-2 ORF6 オリゴマー形成の解明
第 23 回日本蛋白質科学会年会
「一般」,「国内」, 2023 年 7 月 5 日, 名古屋

29. Goro Nishide、Keesiang Lim、Maiki Tamura、Akiko Kobayashi、Qingci Zhao、Masaharu Hazawa, Toshio Ando、Noritaka Nishida、Richard W. Wong
Spontaneous self-assembly of SARS-CoV-2 open reading frame 6 (ORF6) visualized by high-speed AFM
学術変革領域(A)クロススケール新生物学 第三回領域会議
「一般」,「国内」, 2023 年 9 月 7 日, 淡路

30. 西出 梧朗、石橋 知佳、Keesiang Lim、羽澤 勝治、稲葉 有香、井上 啓、松島 綾美、Richard W. Wong
Nanoscopic elucidation of binding dynamics of estrogen receptor α (ERα) to estrogen response element (ERE) in the presence or absence of estrogen
第 96 回日本生化学会大会
「一般」,「国内」, 2023 年 11 月 1 日, 福岡

＜外部資金＞
（ユニット主体）
Richard Wong (5 件)

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 2.0」, Richard Wong, 代表, 2023～2024 年度, 10,000 千円（直接経費）

4.「科研費・基盤研究（A）（一般）」,「リピート病と核内受容体応答で紐解く環境化学物質による胎児期脳神経系影響の発現基盤」, Richard Wong, 分担, 2023～2026 年度, 4,500 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（ホップ)」,「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，2023～2024，5,000 千円（直接経費）

羽澤　勝治　(6 件)

1. 「科研費　基盤研究（B）」，「放射線DNA損傷応答における相分離の理解と制御」，羽澤　勝治，代表，2023～2026，14,400千円（直接経費）
2. 「日本医療研究開発機構・ゲノム創薬基盤推進研究事業」，「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」，羽澤　勝治，分担，2023～2025年度，5,000千円（直接経費）
3. 「金沢大学・自己超克プログラム」，「不規則領域が創成する秩序を読み解く生命科学イニシアティブ」，羽澤　勝治，代表，2023～2024，7,500千円（直接経費）
4. 「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）
5. 「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）
6. 「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）

＜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

<u>羽澤　勝治</u>　（学内　3 件）
1.「細胞内相分離を検出する革新的蛍光プローブの創成」
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
理工研究域生命理工学類・髙橋憲司　教授
理工研究域物質化学系　添田貴宏　准教授
理工研究域物質化学系　西山嘉男　准教授
理工研究域物質化学系　雨森翔悟　助教
2.「次世代 in-situ PPI システムの開発」
理工研究域物質化学系　山下哲　准教授

<u>Richard Wong</u>　(学外　13 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

<u>羽澤　勝治</u>　学外　4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　Cedars-Sinai Medical Center, 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.「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

4. 「次世代 in-situ PPI システムの開発」

インタープロテイン株式会社 細田雅人　代表取締役社長

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

特任助教　　Steven R. Davis

【研究概要】

多数の神経細胞が正確に神経回路を形成し、高度な脳機能を産み出す脳の発生機構の大部分は未解明である。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、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によってこれらの問題に取り組んでいる(発表論文 1-2, 学会発表 1-8)。また、最近の成果について NHK のサイエンス ZERO において紹介された(メディア 1)。他に学内外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)。

＜2023 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、Wang;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。新たに構築した連続化数理モデルを用いて、Hippo シグナルによる分化の波の制御機構についての解析を進めた（共同研究 6; 学会発表 1）。

②脳のカラム構造形成機構（佐藤、Wang; 共同研究 3,4,5,8,9）

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。膜蛋白質 Ephrin のリン酸化を介した細胞間の反発作用によるカラム形成機構について解析を進めた(論文投稿中; 学会発表 3)。

③個眼・カラムの配置メカニズム（佐藤、Wang, Davis; 発表論文 1,2; 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た（発表論文 2; 共同研究 4;学会発表 4,6-8）。

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 (発表論文 1;共同研究 7;学会発表 2,4-8)。本研究の成果について NHK のサイエンス ZERO において紹介された（メディア 1）。

＜異分野融合研究の推進状況＞

上記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・教育に取り組んでいる。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てきた（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(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。

【研究業績】

＜発表論文＞

（ユニット主体）

1. From soap bubbles to multicellular organisms: Unraveling the role of cell adhesion and physical constraints in tile pattern formation and tissue morphogenesis. Togashi, H., Davis, S. R. and *Sato, M. **Developmental Biology** 506, 1-6 (2024). DOI: 10.1016/j.ydbio.2023.11.007

（他の研究室等との共同研究）

2. A new paradigm considering multicellular adhesion, repulsion and attraction represents diverse cellular tile patterns. Carrillo, J. A., Murakawa, H., Sato, M. and Wang, M. **bioRxiv** (2024). DOI: 10.1101/2024.02.13.580045

＜学会発表＞

（ユニット主体）

1. 佐藤純 反応拡散モデルと遺伝学実験を組み合わせた多細胞パターン形成機構の解明 **反応拡散系パターンダイナミクスの新展開** 札幌アスティ４５ (2023. 6).
2. Sato, M. Tiling mechanisms of the compound eye. **第６回山田シンポジウム** 明治大学 (2023. 8).
3. Sato, M. Lineage Dependent Column Formation in the fly brain. **Biwako Workshop on Mathematical Biology** 琵琶湖コンファレンスセンター (2023. 8)
4. 佐藤純 神経系のタイリング機構 **大阪大学蛋白質研究所セミナー** 大阪大学 (2023. 8).
5. Sato, M. Tiling mechanisms of the compound eye through geometrical tessellation. **OKO International Symposium 2023** 京都大学 (2023.8).
6. Sato, M. Tilings in the nervous system. **第 13 回分子高次機能研究会** ばしゃ山村, 奄美大島 (2023. 9).
7. 佐藤純 数学を駆動力とした脳科学研究 **数学と脳科学の連携に向けたワークショップ** 九州大学日本橋サテライト (2023. 12).
8. 佐藤純 数理科学を駆動力とした神経発生研究 **第 17 回神経発生討論会・第 20 回成体脳のニューロン新生懇談会 合同大会** 名古屋市立大学 (2023. 3).

＜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
4. 科研費 特別研究員奨励費 (Wang, Miaoxing) "Molecular mechanisms that control column polarity in the brain by the gradient of Wnt ligands" 令和 4-5 年度 代表 160 万円

＜共同研究＞

学内

1. 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
2. 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
3. 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
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
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

＜メディア＞

1. 自然が愛する”六角形”!偶然?必然? NHK サイエンス ZERO (2024.1).

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。

5 年目の折り返し地点を過ぎ、2020 年からは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きた上、次年度の最終年度に向かっても、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。

＜2023 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、2023 年においてはユニットの発展と次なるステップアップを目指して、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を進めてきた。具体的には前年に引き続き、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。

主なものをあげれば、河合 UL は、2023 年度より金沢大学古代文明・文化資源学研究所所長として、金沢大学が我が国で傑出する世界各地の考古学調査研究とパレオゲノミクスを中心とする考古学の学際融合研究の強化に専念した。これまで通り①エジプトにおける考古学

的発掘調査研究、②ツタンカーメン王墓の副葬品に関する学際融合的研究、③大エジプト博物館の開館に向けた博物館支援のための文化遺産の保存活用に関する研究の三本柱を中心に研究活動を行なった。主なものを列挙するとツタンカーメン王墓発見 100 周年を記念してポルトガル・リスボンで開催された国際コロキアムに招聘され基調講演を行い（2 月）、4 月にスイスのバーゼル大学教授のスザンヌ・ビッケル博士がサバティカルで金沢大学に滞在されたことを受け、東京国立博物館でツタンカーメン王墓発見 100 周年の国際シンポジウムを開催し、登壇した（4 月）。また、文化遺産の保存活用の成果は、JICA の大エジプト博物館合同保存修復プロジェクトの国際シンポジウムで発表した（８月）。その他、国際エジプト学者会議（8 月）、日本オリエント学会（10 月）で発表した。学術論文は３件であり、うち２件は英文の査読付き論文である。その他海外の大学、博物館で複数の招聘講演を行なった。

河合はその他、古代文明・文化資源学研究所と共催で金沢大学にて海外の著名なエジプト考古学者の講演会・セミナーを 7 回開催し、研究拠点の形成に尽力した。またイタリアのトリノ・エジプト博物館、ピサ大学、米国の National Arts Club に招聘され講演を行なった。

また谷川 PI は、本年は研究発信にさらに力を入れることができた。主なものを列挙すれば、金沢大学に韓国他より研究者を招いて国際セミナー『近代建築史の境界を超えて』を企画・開催し（7 月）、自身も発表を行うとともに、応用物理学会内でも電力土木史に関する研究発表を行った（9 月）。さらに韓国・ソウルで韓日平壌学国際シンポジウムに招待され最新の研究成果を報告し（10 月）、同志社大学人文科学研究所との合同の研究セミナーの企画・発表を行った（11 月）。学術論文では、文学研究者らとの共同研究の成果を同志社大学人文科学研究所の査読論文集に掲載できたことに加え（2 月）、一般学術誌『歴史評論』でも論文発表を行った（8 月）。学会発表や論文掲載といった主要業績のなかに、物理学から文学に至る極めて広い分野との学際融合的な活動を行ったことが特筆される。

また、近畿大学で国際シンポジウム『東アジア近代住宅地の「理想像」を探る』を企画・共催するとともに（3 月）、スーパーサイエンスハイスクール事業への高大連携協力（12 月 18 日～22 日＠ベトナム）や日中韓の各建築学会が主催する東アジア建築交流シンポジウム（2024 年 9 月京都開催予定）の運営業務（ジャーナル委員）、河合塾での一般向け講演（12 月）、世界遺産・法隆寺を抱える奈良県斑鳩町との共同ワークショップ（12 月）ほか、学術基盤形成や研究の社会発信・還元に関して大きく貢献することができた。

＜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、新規採択された科学研究費基盤研究(A)にて国際的な研究チームを組織し、考古学を中心に、人類学、パレオゲノミクス、物質化学、動物考古学、保存科学、文献史学、建築史学などの専門家からなる研究を推進してきた。大エジプト博物館の展示協力事業においても東京大学生産技術研究所の大石研究室と合同で考古遺物の VR の制作に携わった。

また、谷川 PI は、2022 年より始めた文学研究者らとの学際共同研究が実を結び、同志社大学人文科学研究所の査読論文掲載や研究セミナーを通じて成果発表を行うことができた。応用物理学会での講演なども行い、精力的に学際融合活動に努めた。さらに文化遺産学の研

究成果を足場にしつつ、文化遺産に関する高校生向けのフィールドワーク講習や市民向けのワークショップなど、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、最終年度となる 2024 年度も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）

1. 河合望「新王国時代第18王朝のエジプト」大黒俊二、林佳世子編『岩波講座世界歴史０２古代西アジアとギリシア～前１世紀』岩波書店、2023年、pp. 199-215。
2. Nozomu Kawai, “Neferneferuaten from the Tomb of Tutankhamun Revisited,” in P. Lacovara (ed.), *Wonderful Things. Esseys in Honor of Nicholas Reeves*. Atlanta: Lockwood Press, 2023, pp. 109-122.
3. Nozomu Kawai, “The Lioness Goddess Statuary from the Rock-Cut Chambers at Northwest Saqqara and Their Cult in Middle Kingdom Egypt,” in N. M. Brisch and F. Karahashi (eds.), *Women and Religion in the Ancient Near East and Asia*, Studies in Ancient Near Eastern Records (SANER), Volume. 30, Berlin: De Gruyter, 2023, pp. 303-338.
4. 谷川竜一「1946年平壌・普通江改修工事の再検討　―「突撃」という脱植民地化の技法―」『社会科学』52巻4号、同志社大学人文科学研究所、2023年、pp.3-35。
5. 谷川竜一「北朝鮮の復興――平壌の再生と日本植民地支配の過去」『歴史評論』880号、歴史科学協議会、2023年、pp.52-65。

（他の研究室等との共同研究）

＜学会発表＞

（ユニット主体）

1. 河合望「北サッカラ遺跡のグレコ・ローマン時代のカタコンベとその周辺の調査について－第６次・第７次北サッカラ遺跡調査概報－」日本オリエント学会第65回大会、2023年10月29日。
2. Nozomu Kawai, “Tutankhamun’s Canopied Ceremonial Chariot: A Royal Vehicle for the Afterlife?,” The 8th International Congress of Egyptologists, Leiden University, Netherland, 2023年8月10日。
3. 河合望「GEM-JC プロジェクトのツタンカーメン王墓出土遺物の重要性」『大エジプト博物館のいま　ファラオの至宝をまもる 2023』東京国立博物館平成館大講堂、2023年8月6日。
4. 河合望「ツタンカーメン王墓出土のネフェルネフェルウアテン女王の遺物」『ツタンカーメン王墓発掘 100年　エジプト王家の谷の発掘調査の現在』東京国立博物館平成館大講堂、2023年4月30日。
5. Nozomu Kawai, “Understanding the Reigns of Tutankhamun and his predecessors from the objects in the Tomb of Tutankhamun,” International Colloquium TUTANKHAMUN and CARTER: ASSESSING THE IMPACT OF A MAJOR ARCHAEOLOGICAL FIND. Keynote Lecture, Museu Calouste Gulbenkian, Lisbon, 2023年2月16日。
6. 谷川竜一「「ハノイ・キムリエン団地と北朝鮮」「1960～70年代の朝鮮・ベトナム関係

を建築から考える」同志社大学人文科学研究所部門研究会（第 9 部門研究）2023 年度研究会主催、2023 年 11 月 14 日。

7. 타니가와　류이치（谷川竜一）「평양의 탈식민지화와 보통강개수공사（平壌の脱植民地化と普通江改修工事」『2023 한일 평양학 심포지엄（2023 韓日平壌学シンポジウム）』서울학연구소 평양학연구센터（ソウル学研究所平壌学研究センター）、2023 年 10 月 27 日。
8. 谷川竜一「アジアにおける日本の巨大水力発電開発史――帝国をつくりだす「技術」」『第 12 回 有機分子・バイオエレクトロニクスの未来を拓く若手研究者討論会』応用物理学会 有機分子・バイオエレクトロニクス分科会主催、2023 年 9 月 28 日。
9. 谷川竜一「アメリカ・日本・北朝鮮を繋ぐ水をめぐる技術――植民地開発から考えるエネルギーと都市の 20 世紀」国際セミナー『近代建築史の境界を超えて』科研費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（17KK0024）主催、2023 年 7 月 20 日。

（他の研究室等との共同研究）

＜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（A）『エジプト、サッカラ遺跡の調査による古代エジプトの埋葬文化の変容に関する総合的研究』河合望、研究代表者、2023 年度～2028 年度、46,670 千円（直接経費 35,900 千円）
2. 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 年度～2023 年度、17,550 千円（直接経費：13,500 千円）。
3. 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）『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、2023 年度、3,900 千円（直接経費 3,000 千円）。
4. 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)。
5. 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)。
6. 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)。
7. 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)。

8. 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＞

学外

1. 河合望（研究代表者）『エジプト、サッカラ遺跡の調査による古代エジプトの埋葬文化の変容に関する総合的研究』（文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究（A）、2023年度～2028年度）
2. 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）
3. 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）
4. 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）
5. 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）
6. 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）

次世代医療創成研究コア

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(PI)	助教	笠原　敦子
特任助教		Gothwal Santosh Kumar

【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。

＜2023 年の研究成果，進展状況＞

髙橋らは、CDK4/6 阻害剤を KRAS 膵臓がんに適応拡大するラショナーレを探索した。CDK4/6 ないし CDK2/4/6 阻害剤と KRAS 阻害剤によって同様のキネティクスで RB1 無リン酸化状態と細胞老化が誘導されたが　随伴する SASP の様態が全く異なることがわかった。この機構を解明し、新しい膵がん治療のレシピを提案した。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。この過程で AMG510 初期耐性の鍵となる代謝酵素を発見、さらに機構を解明しつつある。RB1 不活性化がん克服のため、AURKA を含むセントロソーム M 期キナーゼ群、ELOVL6 を含む脂質酸伸長酵素群等の治療標的としての有効性を検討した。RB1 不活性化によりセントロソーム形態異常や異数性が発現することを発見した。RB1 依存的な細胞分化に関わる新規 cholesterol 標的蛋白質の機能を探索した。正常乳腺上皮が RB1 不活性化による発がんに抵抗する機序を明らかにした。RB1 欠失時 RBL2 が RAS 活性の制御を代行する現象を見出し発表した。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 (Thymoquinone; TQ)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。この化合物に結合する代謝酵素 4 種を同定、うち２種が TQ による活性阻害を受けることを見出した。今後 TQ 結合蛋白質に対する新規阻害剤の開発を展開する。TQ のさらなる構造展開も進行している。東京慈恵会医科大学泌尿器科との共同研究により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た。RECK と GPR124 の結合が膵臓がんおよび胃がんの WNT シグナルを制御するメカニズムを探索した。乳がん CAF における RECK の発現と MMP 活性制御が同がん腫の挙動とくに上皮間葉転換に与える影響も検討した。NFYA のスプライシングの様態と EMT の関連する機構を解明し論文として刊行した。

笠原は、オルガネラ間コミュニケーションに着目して研究を続けている。ミトコンドリアは小胞体と接点を形成し，この接点は主に小胞体からミトコンドリアへの Ca^{2+}の移行や脂質代謝に重要である。グリオーマ細胞の造腫瘍性の異なる細胞集団の比較で見出したミトコンドリアと小胞体の距離，接点の違いは，ES 細胞と分化心筋細胞でも同様に観察できている。

これらには、ミトコンドリアと小胞体を繋ぐ因子である MFN2 のタンパク質発現変化が伴われており、繋ぐ因子の量が細胞運命状態と相関しているようである。MFN2 はミトコンドリア外膜融合因子でもあり、2 つの機能をどのように制御し分けているのか、MFN2 が繋いだオルガネラはどのように離されているのか、など詳しい分子メカニズムはわかっていない。そこで，ミトコンドリアと他のオルガネラが接触している部位を細胞分画し，MFN2 と相互作用する新規タンパク質 RAB35 を質量分析によって同定した。RAB35 欠損によって，ミトコンドリアと小胞体の接点は増加し，この増加は MFN2 欠損によって解消され，ミトコンドリア外膜融合の MFN2 のパートナーである MFN1 や、別のミトコンドリアと小胞体を繋ぐ因子 PDZD8 の欠損では増加したままであった。機能的にも、RAB35 欠損によって、ミトコンドリアの Ca^{2+} 取り込みは上昇し、RAB35 欠損 MFN2 欠損で減少するため、RAB35 は MFN2 によるミトコンドリアと小胞体の係留を解離する因子であると推察される。今後は、小胞輸送で働く RAB35 がどのように MFN2 の繋いだミトコンドリアと小胞体を離しているか、明らかにしていきたい。

＜異分野融合研究の推進状況＞

髙橋らは、先進がんモデル研究ユニットの Voon PI と IL23 および RB1 研究において緊密な協力を行っておりすでに論文 2 報がアクセプトとなった。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、肝細胞や膵細胞における R1B と糖・核酸代謝の関係を探索している。慶応義塾大学鶴岡キャンパス、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。ベンチャー企業の協力により ctDNA を用い SUCLA2 欠失を診断するキットの開発を目指す。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、昨年度標的分子の同定に成功した。本年度は、製薬企業の支援や立命館大学薬学部との新たな共同研究により、さらなる創薬開発を目指した。RB1 不活性化がん克服のため、AURKA を含むセントロソーム M 期キナーゼ群、ELOVL6 を含む脂質酸伸長酵素群等の治療標的としての有効性を検討した。セントロアイメージングにおいて Wong 教授と協力している。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。論文刊行に難渋しているが、リバイスを重ねさらなる知見を蓄積している（投稿中）。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。

【研究業績】

＜発表論文＞

（ユニット主体）

髙橋グループ

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. ***Commun Biol***. , 6(1):596, 2023. doi: 10.1038/s42003-023-04987-9

笠原

1. Noguchi M, Kohno S, Pellattiero A, Machida Y, Shibata K, Shintani N, Kohno T, Gotoh N, Takahashi C, Hirao A, Scorrano L Kasahara A**.** Inhibition of the mitochondria-shaping protein Opa1 restores sensitivity to Gefitinib in a lung adenocarcinoma resistant cell line, *Cell Death Dis*, Apr 5; 14 (4):241, 2023

（他の研究室等との共同研究）

髙橋グループ

1. Noguchi M, Kohno S, Pellattiero A, Machida Y, Shibata K, Shintani N, Kohno T, Gotoh N, Takahashi C, Hirao A, Kasahara A, and Scorrano L. Inhibition of the mitochondria-shaping protein Opa1 restores sensitivity to Gefitinib in a lung adenocarcinoma resistant cell. ***Cell Death & Disease.***, 14(4):241, 2023. doi: 10.1038/s41419-023-05768-2

2. Noyes C, Kitajima S, Li F, Suita Y, Miriyala S, Isaac S, Ahsan N, Knelson E, Vajdi A, Tani T, Thai TC, Xu D, Murai J, Tapinos N, Takahashi C, Barbie DA and Yajima M. The germline factor DDX4 contributes to the chemoresistance of small cell lung cancer cells. ***Commun. Biol.***, 6(1):65., 2023. doi: 10.1038/s42003-023-04444-7

3. Inaba Y, Hashiuchi E, WatanabeH, 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, and Inoue H. The transcription factor ATF3 switches cell death from apoptosis to necroptosis in hepatic steatosis in male mice. ***Nat. Commun.***, 14(1):167, 2023. doi: 10.1038/s41467-023-35804-w

4. Ma M, Wu M, Gu S, Yang J, Wang C, Zhang Y, Cheng S, Xu S, Zhang M, Wu Y, Zhao Y, Tian X, Takahashi C, Sheng J, and Wang Y. Inactivation of CSGALNACT2 Promotes Ovarian Cancer

Migration and Invasion Through the MAPK/ERK Signaling Pathway. ***Cellular Oncol***., 2023. (accepted)

笠原

1. Kurayoshi K, Takase Y, Ueno M, Ohta K, Fuse K, Ikeda S, Watanabe T, Nishida Y, Horike SI, Hosomichi K, Ishikawa Y, Tadokoro Y, Kobayashi M, Kasahara A, Jing Y, Shoulkamy MI, Meguro-Horike M, Kojima K, Kiyoi H, Sugiyama H, Nagase H, Tajima A, Hirao A.
Targeting cis-regulatory elements of FOXO family is a novel therapeutic strategy for induction of leukemia cell differentiation, *Cell Death Dis*, 2023 Sep 29;14(9):642, 2023

＜学会発表＞
（ユニット主体）

髙橋グループ

1. 高橋智聡. 新学術創成研究機構ワークショップ「生体恒常性維持を担う生理機能研究の最先端の知見とその解析技術の融合へ向けて」, 2023 年 2 月 20 日（金沢市/金沢大学宝町キャンパス 口頭）
2. 張園園. 高橋智聡. PDAC resists to CDK inhibition therapy through cellular senescence depending on EGFR signaling. 第 5 回がんと代謝研究会・若手の会，2023 年 4 月 26 日（金沢市/金沢大学がん進展制御研究所 4/26-27 口頭）
3. 龔麟祥. 高橋智聡. RB loss induces quiescent state in MCF10A cells through RAS inactivation. 第 5 回がんと代謝研究会・若手の会, 2023 年 4 月 26 日（金沢市/金沢大学がん進展制御研究所 4/26-27 口頭）
4. Zhang Y, Gothwal KS, Kohno S and Takahashi C. The mechanism whereby PDAC resists to CDK inhibition. 第 82 回日本癌学会学術総会, 2023 年 9 月 21 日（横浜市/パシフィコ横浜 9/21-23 口頭）
5. 河野晋, 高橋智聡. 2-OG 代謝を標的とした RB-SUCLA2 欠失前立腺がん治療法の確立. 第 82 回日本癌学会学術総会，2023 年 9 月 21 日（横浜市/パシフィコ横浜 9/21-23 口頭）
6. 高橋智聡. 膵がんの CDK 阻害剤耐性発現機構. 第 61 回日本癌治療学会学術集会, 2023 年 10 月 21 日（横浜市/パシフィコ横浜 10/19-21 口頭）
7. Takahashi C. Targeting RB1 status in cancer. Gynecologic Oncology Symposium, 2023 年 11 月 1 日（中国上海市/Shanghai First Maternity and Infant Hospital）
8. 高橋智聡. KRAS 阻害剤の基礎. 日本放射線腫瘍学会第 36 回学術大会, 2023 年 12 月 1 日（横浜市/パシフィコ横浜 11/30-12/2 口頭　招待）

笠原

1.「細胞運命決定における MFN2-RAB35 によるミトコンドリアと小胞体の係留制御につい

て」，第 22 回日本ミトコンドリア学会年会，2023 年 11 月 14-15 日，口頭発表，つくば

2.「ミトコンドリアと小胞体の接点形成・解離分子メカニズムを明らかにする」， 第 21 回日本ミトコンドリア学会年会，2023 年 3 月 16-18 日，ポスター発表，東京

（他の研究室等との共同研究）

高橋グループ

1. Okahashi N, Shima T, Kondo Y, Araki C, Tsuji S, Sawai A, Uehara H, Kohno S, Shimizu H, Takahashi C, and Matsuda F. ^{13}C-metabolic flux analysis and flux balance analysis indicates the role of aerobic glycolysis in cultured cancer cell as ATP supply avoiding excess heat generation. Metabolic Engineering Conference, 2023 年 6 月 13 日（Singapore/Marina Bay Sands 6/11-15 口頭）
2. 上原将大，竹中哲，堂本貴寛，堀家慎一，高橋智聡，宮下知治，源利成．ゲムシタビン耐性膵がんにおける Cyclin D2 の過剰発現と治療標的としての可能性． 第 82 回日本癌学会学術総会，2023 年 9 月 21 日（横浜市/パシフィコ横浜 9/21-23 ポスター）
3. Momtazkari S, Koo JK, Choudhury AD, Le TD, Tan TZ, Mori S, Hazawa M, Wong RW, Harada K, Takahashi C, Ito Y, Voon DC. RUNX3 and p53 act cooperatively to induce S100A2 in gastric epithelial cells in response to DNA damage. 第 82 回日本癌学会学術総会，2023 年 9 月 23 日（横浜市/パシフィコ横浜 9/21-23 ポスター）
4. Yamazaki M, Li M, Nishimura T, Takamatsu S, Gabata T , Ueno M, Hirao A, Kohno S, Takahashi C, Horie K,Ikeda K, Inoue S, Gotoh N. Targeting FXYD3 positive cancer stem cells in radio-resistance. 第 82 回日本癌学会学術総会，2023 年 9 月 22 日（横浜市/パシフィコ横浜 9/21-23 ポスター）
5. Kamel W, Chen Y, Sada A, Tabata Y, Sakaguchi Y, Tajima T, Takahashi C and Ohki R. Induction of an Undifferentiated State in Medullary Thyroid Carcinoma through Dual Inactivation of Rb-PHLDA3 in Parafollicular C Cells. 10th International MDM2 Workshop, 2023 年 10 月 15 日（東京都中央区/国立がん研究センター 研究所 10/15-18 ポスター）

＜外部資金＞

（ユニット主体）

高橋グループ

高橋智聡

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」（代表） 3,300千円
2. 2023. Cancer Council SA Beat Cancer Project Research Project Grant App ID: 2018775. (Australia)
   A novel model to investigate the role of high fat diet in breast cancer predisposition. （分担）

CIs: S Kumar, L Dorstyn, C Takahashi. AU$75,000（総額）

Santosh Kumar Gothwal

1. 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.」（代表）800 千円

＜共同研究＞

<u>髙橋グループ</u>

学内

1. 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」
2. 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」
3. 医学系　八木真太郎　「メトフォルミンの膵内分泌腫瘍に対する効果」
4. 医学系　藤原浩　「男性ホルモンに依存した子宮体がんの発生と進展」
5. 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」
6. 新学術創成研究機構 Richard Wong　「セントロソーム M キナーゼと RB1」
7. 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」
8. がん研　矢野聖二　「EGFR・p53 変異肺がんの治療抵抗性」
9. がん研　Dominic Voon　「RB1 とシグナル、IL23 ホモダイマーの機能」
10. がん研　後藤典子　「CDK4/6 阻害剤にたいする初期耐性」

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」
11. 東北大学　本橋ほずみ　「KRAS 肺がんの薬剤耐性」
12. 立命館大学　土肥寿文　「チモキノン再構造展開」
13. 京都府立医科大学　岡田宣宏　「NFYA のスプライシングと EMT」

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	本宮　綱記　(～2023 年 6 月 30 日)

【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。

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。

＜2023 年の研究成果，進展状況＞

葉酸代謝経路の下流にある１炭素代謝経路は、グリシンから炭素１分子を葉酸の誘導体に移し、一連の反応ののち蟻酸を生成する経路である。細胞質内とミトコンドリア内で同じ反応が異なる酵素によって行われている。この蟻酸からの１炭素は、最終的にプリンやピリミジン骨格へと移り、細胞内で作られる de novo 核酸合成経路につながる。細胞増殖が盛んな胎児細胞や、がん細胞においては、ミトコンドリアに存在する酵素群の発現が著明に上昇しており、これらミトコンドリアに存在する酵素群が de novo の核酸合成に重要な役割を果たしている。実際、ミトコンドリアに存在する酵素群の SHMT2、MTHFD2、MTHFD1L のどれについてもそれぞれの分子のノックアウトマウスは、造血細胞などの活発な細胞増殖が行われずに胎生致死となる。一方で、正常の大人の個体内におけるミトコンドリア１炭素代謝酵素の役割については、ほとんどわかっていない。生理的にも活発に細胞増殖が行われるユニークな組織である乳腺組織の MTHFD2 の役割を調べたところ、妊娠期から授乳期にかけて急激に発現上昇し、その後急激に発現低下することがわかった。乳腺上皮特異的な MTHFD2 コンディショナルノックアウトマウスを作出したところ、妊娠期の乳腺組織の増殖と成熟が、MTHFD2 ノックアウトマウス乳腺では有意に低下していた。しかしその後、MTHFD2 ノックアウトマウス乳腺も増殖成熟はキャッチアップし、仔マウスの授乳に有意な影響は認められなかった。以上、MTHFD2 は、妊娠期の乳腺組織の核酸合成に重要な役割を果たしていることがわかった。通常の大人の正常細胞は、乳腺細胞ほど活発に増殖することはほとんどない。このことは、MTHFD2 を含むミトコンドリア１炭素代謝酵素の分子標的薬による治療は、重篤な副作用がないと考えられる。

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。我々は、canonical IL-23 に強く反応する Kit225 T-CLL cell lines モデルを構築した。この細胞内では、IL23 の発現誘導の際に、eIL23A が強く JAK/STAT パスウエイを活性化する。この現象はマウスの初代 peritoneal exudate cells (PEC)において、eIL23A が IL17A/F の分泌を促進する現象と一致する。我々は、腫瘍からの異常な eIL23A 分泌が、がんのドライバー変異の影響により起きて、腫瘍免疫を変容させると考えている。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 の細胞内ドメインのチロシンキナーゼ不活性化型変異体、FGFR と相互作用してシグナル伝達を行う FRS2alpha 及びその下流のアダプターGrb2 の発現系を構築した。大量精製により、FGFR 細胞内ドメイン、FGFR の細胞内ドメイン、Grb2 の精製に成功した。AFM による観察は、試行錯誤の結果、マイカ表面上に脂質膜を載せた状態で行うと、FGFR 細胞内ドメインの観察がうまくいくことがわかった。FRS2alphaは、全長を用いると大量精製がうまく行かなかったが、N末にあるmyristylation シグナルの変異体は大量精製がうまくいくことがわかったため、現在精製中である。

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 p53 のセリン 15 残基のリン酸化依存性に S100A2 を誘導することを見出した。S100A2 は、ROS による DNA 損傷に対して、redox homeostasis を維持することにより保護する機能があることを突き止めた。S100A2 は、がん転移に用いる化学療法に対してがん細胞を保護することが示唆された。このことは、膵臓がんにおいて、S100A2 の発現が予後の悪い患者がん組織に強く発現していることと一致する。言い換えれば、S100A2 の癌における役割を解明することにより、転移がんに対する新規治療法につながることが示唆される。

異分野融合セミナー

・講師　村上雅人　「核医学医薬品の開発へ向けて」2023 年 12 月 14 日
　ペプチドリーム株式会社チーフメディカルオフィサー/PDR ファーマ株式会社取締役

【研究業績】

＜発表論文＞

（ユニット主体）

1. Li M, Nishimura T, Takeuchi Y, Hongu T, Wang Y, Shiokawa D, Wang K, Hirose H, Sasahara A, Yano M, Ishikawa S, Inokuchi M, Ota T, Tanabe M, Tada K-I, Akiyama T, Cheng X, Liu C-C, Yamashita T, Sugano S, Uchida Y, Chiba T, Asahara H, Nakagawa M, Sato S, Miyagi Y, Shimamura T, Nagai LAE, Kanai A, Katoh M, Nomura S, Nakato R, Suzuki S, Tojo A, **Voon VC**, Ogawa S, Okamoto K, Foukakis T, **Gotoh N**.: FXYD3 functionally demarcates an ancestral breast cancer stem cell subpopulation with features of drug-tolerant persisters. ***J Clin Invest***, 2023 Nov 15;133(22):e166666. doi: 10.1172/JCI166666.
2. Wang Y, Hongu T, Nishimura T, Takeuchi Y, Takano H, Daikoku T, Yao R, Gotoh N.: Mitochondrial one-carbon metabolic enzyme MTHFD2 facilitates mammary gland development during pregnancy. ***Biochem Biophy Res Commun***, 674, 183-189, 2023. On line publication 24 July 2023. DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.06.074.

（他の研究室等との共同研究）

3. Tanaka N, Okada H, Yamaguchi K, Seki M, Matsubara D, **Goto N**, Suzuki Y, Furukawa Y, Yamashita T, Inoue J-I, Kaneko S, Sakamoto T.: Mint3-depletion-induced energy stress sensitizes triple-negative breast cancer to chemotherapy via HSF1 inactivation. ***Cell Death Dis*****,** 2023 Dec 11;14(12):815. doi: 10.1038/s41419-023-06352-4. in press.
4. Relvas CEM, Nakata A, Chen G, Beer DG, **Gotoh N**, Fujita A.: A model-based clustering algorithm with covariates adjustment and its application to lung cancer stratification. ***Journal of Bioninform Comput Biol*****.** 2023 Aug;21(4):2350019.
   doi: 10.1142/S0219720023500191. Epub 2023 Sep 8.
5. Noguchi M, Kohno S, Pellattiero A, Machida Y, Shibata K, Shintani N, Kohno T, **Gotoh N**, Takahashi C, Hirao A, Scorrano L, Kasahara A.: Inhibition of the mitochondria-shaping protein Opa1 restores sensitivity to Gefitinib in a lung adenocarcinoma resistant cell line. ***Cell Death Dis***, April 5;14(4), 241, 2023. DOI: 10.1038/s41419-023-05768-2.
6. 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.
7. Ma M, Wu M, Gu X, Yang J, Wang C, Zhang Y, Cheng S, Xu S, Zhang M, Wu Y, Zhao Y, Tian X, **Voon DC**, Sheng J*, Wang Y*. (2023) Inactivation of CSGALNACT2 Promotes Ovarian Cancer Migration and Invasion Through the MAPK/ERK Signaling Pathway. ***Cell. Oncol***. doi: 10.1007/s13402-023-00903-9.
8. Yang J, Wang C, Zhang Y, Cheng S, **Voon DC**, Wu M, Gu S, Xu S, WU Y Wu, Wang Y* (2023) Clinical Significance and Immune Infiltration Analyses of a Novel Coagulation-related Signature in Ovarian Cancer. ***Cancer Cell International***. 23(1):232.
9. Kwon J-W, Oh JS, Seok SH, An HW, Lee YJ, Lee NY, Ha TH, Kim HA, Yoon WM, Kim SE, Oh

PR, Lee SH, **Voon DC**, Kim DY, Park JW (2023) Combined inhibition of Bcl-2 family members and YAP induces synthetic lethality in metastatic gastric cancer with RASA1 and NF2 deficiency. ***Mol Cancer***, **22**: 156. https://doi.org/10.1186/s12943-023-01857-0

10. Imamura R, Sato H, **Voon DC**, Shirasaki T, Honda M, Kurachi M, Sakai K*, and Matsumoto K* (2023) Met Receptor is Essential for MAVS-Mediated Antiviral Innate Immunity in Epithelial Cells Independent of its Kinase Activity. ***Proc. Natl. Acad. Sci. USA.***,**120**(40):e2307318120. DOI: 10.1073/pnas.2307318120

（総 説）

1. 「anti-apoptosis 経路」本宮綱記、後藤典子　単行本：がんゲノムペディア （羊土社），2023.
2. 「がん遺伝子 ErbB と EGFR の発見は、がん治療に革命をもたらした」後藤典子　生体の科学 （公益財団法人金原一郎医学医療振興財団），vol. 74(4): 312-315, 2023.
3. 「がん細胞とがん関連線維芽細胞 CAF を用いた混合乳がんオルガノイド」　竹内康人、後藤典子　医学のあゆみ （医歯薬出版株式会社）、vol. 286(7,8): 641-652, 2023.
4. 「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」後藤典子　Cytometry Research, vol. 32(2): p1-5, 2023. P17-21, 2023.

＜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.” **AACR Annual Meeting 2023** 2023 年 4 月 14-19 日 米国　フロリダ
2. Noriko Gotoh: “Heterogenous breast cancer stem cells sustain in primary and metastatic cancer stem cell niches” **第 41 回札幌がん国際シンポジウム** 2023 年 10 月 14 日 東京　招待講演
3. Noriko Gotoh: “FXYD3 functionally demarcates an ancestral cancer stem cell subpopulation with features of drug tolerant persisters” **第 18 回生命医科学研究所ネットワーク国際シンポジウム** 2023 年 10 月 5 日　東京　招待講演

＜全国学会＞

1. 後藤典子:“一炭素代謝酵素が制御する腫瘍免疫におけるポリアミン代謝” **第 46 回日本分子生物学会** シンポジウム 「ポリアミン研究の最前線」2023 年 12 月 8 日　神戸　招待講演
2. 後藤典子:“FXYD3 functionally demarcates an ancestral breast cancer stem cell subpopulation with features of drug-tolerant persisters” **第 46 回日本分子生物学会　シンポジウム** 「最先端テクノロジーを駆使した治療抵抗性がん微小環境の解明」2023 年 12 月 6 日　神戸　シンポジウムオ

ーガナイザー、講演

3. 後藤典子:“がん間質細胞 CAF 由来因子によるがん幹細胞の浸潤、骨転移” **日本患者由来がんモデル学会学術集会 2023 シンポジウム** 「がん三次元培養研究の新展開」2023 年 10 月 26 日 on line シンポジウムオーガナイザー、講演
4. 後藤典子:“Heterogenous breast cancer stem cells sustain in primary and metastatic cancer stem cell niches” **第 41 回札幌がん国際シンポジウム** 2023 年 10 月 14 日 東京 招待講演
5. 後藤典子:“FXYD3 functionally demarcates an ancestral cancer stem cell subpopulation with features of drug tolerant persisters” **第 18 回生命医科学研究所ネットワーク国際シンポジウム** 2023 年 10 月 5 日 東京 招待講演
6. 後藤典子:“Breast tumor microenviroment regulated by mitochondrial one-carbon metabolism” **第 82 回日本癌学会学術集会** Symposia on Specific Tumors “Frontiers of Breast and Ovarian Cancers” 2023 年 9 月 23 日 横浜 招待講演
7. 後藤典子:**第 27 回日本がん分子標的治療学会** 女性科学者シンポジウム 2023 年 6 月 21 日 佐賀 座長、オーガナイザー
8. 後藤典子:“One carbon 代謝と肺転移” **第 9 回がんと代謝研究会** 2023 年 6 月 1 日 愛媛県松山市 招待講演
9. 後藤典子:“乳がん幹細胞とその治療戦略” **第 31 回日本医学会総会** Late Breaking Session 2023 年 4 月 22 日 東京 招待講演
10. 竹内康人、村山貴彦、西村建徳、柏村里沙、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:”CAF 由来の顆粒球コロニー刺激因子 GCSF は、トリプルネガティブ乳がんの腫瘍形成と転移を開始する” **第 13 回シグナルネットワーク研究会** 2023 年 11 月 24-25 日 金沢 口演
11. 竹内康人、村山貴彦、西村建徳、柏村里沙、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:”CAF 由来の顆粒球コロニー刺激因子 GCSF は、トリプルネガティブ乳がんの腫瘍形成と転移を開始する” **第 82 回日本癌学会** 2023 年 9 月 21-23 日 横浜 口演
12. 竹内康人、村山貴彦、西村建徳、柏村里沙、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:”がん関連線維芽細胞由来の顆粒球コロニー刺激因子(GCSF)は、乳がんの増殖と骨転移に寄与する” **第 43 回日本分子腫瘍マーカー研究会** 2023 年 9 月 20 日 横浜 口演
    優秀演題賞受賞
13. 竹内康人、村山貴彦、西村建徳、柏村里沙、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:”がん関連線維芽細胞由来の顆粒球コロニー刺激因子(GCSF)は、乳がんの増殖と骨転移に寄与する” **第 27 回日本がん分子標的治療学会** 2023 年 6 月 21-23 日 佐賀
14. Yasuto Takeuchi、**Noriko Gotoh**:The membrane-linked adaptor FRS2beta fashions a cytokine-rich inflammatory microenvironment that promotes breast cancer carcinogenesis. **第 20 回幹細胞シンポジウム** 2023 年 5 月 19-20 日 淡路島 招待講演

15. 本宮綱記、後藤典子、Thordur Oskarsson “乳がん転移ニッチにおけるアンジオクラインの役割とその制御” **第 13 回　シグナルネットワーク研究会**　2023 年 11 月 24 – 25 日　金沢　口演
16. Tsunaki Hongu, Hirokazu Kusunoki, Tatsunori Nishimura, Asako Sasahara, Masao Yano, Satoko Ishikawa, Masafumi Inokuchi, Tetsuo Ota, Masahiko Tanabe, Kei-ichiro Tada, Tomoe Nakagawa, Sumio Sugano, Masahiro Nakagawa, Yutaka Suzuki, Seishi Ogawa, **Noriko Gotoh**. “Mutation analysis of breast cancer stem cell population at a single-cell level” **第 82 回 日本癌学会** 2023 年 9 月 21 日-23 日 横浜
17. 本宮綱記、楠木啓主、Yuming Wang、西村建徳、竹内康人、後藤典子 “乳がん細胞はミトコンドリア内 1 炭素代謝酵素 MTHFD1L を用いて肺転移を起こす” **第 33 回　日本サイトメトリー学会学術集会** 2023 年 7 月 22 日-23 日 オンライン　口演
18. 本宮綱記、Pein Maren、Insua-Rodriguez Jacob、Meier Jasmin、Decker Kristin、Descot Arnaud、Trumpp Andreas、Riedel Angela、後藤 典子、Oskarsson Thordur “テネイシン C はマクロファージと肺血管内皮細胞の連続的な活性化を介して肺血管性転移ニッチ形成を誘導する” **第 32 回　日本がん転移学会学術集会・総会**　2023 年 7 月 20 日- 21 日　仙台　**ポスター賞受賞**
19. 本宮綱記、楠木啓主、西村建徳、竹内康人、後藤典子 “乳がん細胞はミトコンドリア内 1 炭素代謝酵素 MTHFD1L を用いて肺転移を起こす” **第 9 回　がんと代謝研究会**　2023 年 5 月 31 日-6 月 1 日 松山
20. 本宮綱記、Pein Maren、Insua-Rodriguez Jacob、Meier Jasmin、Decker Kristin、Descot Arnaud、Trumpp Andreas、Riedel Angela、後藤 典子、Oskarsson Thordur “乳癌肺転移における血管性ニッチの役割とその制御” **日本薬学会第 143 年会**　2023 年 3 月 25 日- 28 日　札幌　シンポジウム　招待講演
21. 楠木啓主、本宮綱記、西村建徳、竹内康人、後藤典子 “乳がん細胞はミトコンドリア内 1 炭素代謝酵素 MTHFD1L を用いて肺転移を起こす” **第 27 回日本がん分子標的治療学会** 2023 年 6 月 21-23 日 佐賀
22. 楠木啓主、本宮綱記、西村建徳、竹内康人、岡本康司、後藤典子 “乳がん細胞はミトコンドリア内 1 炭素代謝酵素 MTHFD1L を用いて肺転移を起こす” **第 82 回 日本癌学会** 2023 年 9 月 21 日-23 日 横浜
23. Yuming Wang, Tsunaki Hongu, Tatsunori Nishimura, Takiko Daikoku, Ryoji Yao, Satoshi Kojo, Hiroshi Watarai, Tomoyoshi Soga, **Noriko Gotoh**: “A mitochondrial one-carbon enzyme MTHFD2 promotes breast cancer tumorigenesis and lung metastasis” **第 82 回 日本癌学会** 2023 年 9 月 21 日-23 日 横浜
24. Masahiro Yamazaki, Mengjiao Li, Tatsunori Nishimura, Shigeyuki Takamatsu, Toshifumi Gabata, Masaya Ueno, Atsushi Hirao, Susumu Kohno, Chiaki Takahashi, Kuniko Horie, Kazuhiro Ikeda, Satoshi Inoue, **Noriko Gotoh**: “ Targeting FXYD3 positive cancer stem cells in radio-resistance” **第 82 回 日本癌学会** 2023 年 9 月 21 日-23 日 横浜　口演

25. Sarenqiqige, Tsunaki Hongu, Sakai Katsuya, Neval Yilmaz, Kunio Matsumoto, Mikihiro Shibata, **Noriko Gotoh:** "High flexible Kinase domain of recombinant FGFR 1 observed by High Speed-Atomic Force Microscope (HS-AFM)" **第 82 回 日本癌学会** 2023 年 9 月 21 日-23 日 横浜
26. Sarah Momtazkari , Kason K. Koo, Anahita D. Choudhury, Thank D. Le, Tuan Z. Tan, Seiichi Mori, Masaharu Hazawa, Richard W. Wong, Kenichi Harada, Chiaki Takahashi, Yoshiaki Ito, **Dominic C. Voon** (2023) *RUNX3 and p53 act cooperatively to induce S100A2 in gastric epithelial cells in response to DNA damage*. Oral presentation at the 82nd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 21st-23rd September 2023, Yokohama, Japan.

＜研究会主催＞

1. 後藤典子、**第 13 回シグナルネットワーク研究会**　2023 年 11 月 24–25 日　金沢市　実行委員長

＜外部資金＞

（ユニット主体）

1. 後藤典子，AMED 創薬支援推進事業・創薬総合支援事業，　2023.4.1–2024.3.31，代表，12,820 千円
2. 後藤典子，挑戦的研究（萌芽），2023.4.1–2024.3.31，代表，　3,000 千円
3. 後藤典子，基盤研究 B（一般），2023.4.1–2024.3.31，代表，　3,200 千円
4. 後藤典子，挑戦的研究（開拓），2023.4.1–2024.3.31，分担，200 千円
5. 後藤典子，上原記念研究助成金，2023.4.1–2024.3.31，代表，5,000 千円
6. 後藤典子，武田科学ビジョナリーリサーチ助成金，　2023.4.1–2024.3.31，代表，2,000 千円

＜共同研究＞

学内

1. **異分野融合研究推進費**「細胞膜受容体からRasへのアダプターシグナルの動的イメージング」後藤典子（代表），1,700 千円
2. **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
3. **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

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
プロミッシングリサーチャー	特任助教	橋内　咲実（2023 年 10 月より）

【研究概要】

本研究ユニットでは、代謝制御とその破綻、さらには、生活習慣病（糖脂質代謝異常・高血圧・癌など）発症とその新規治療法の解明を目的としている。特に、肝臓糖脂質代謝をモデルとした研究の推進し、これらの研究を通し、肝臓・栄養・代謝・食生活の各研究領域融合により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。

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耐糖能変化の解明を進めている。課題１では、脳アミノ酸作用によるエネルギー代謝制御（JCI insight, 2023）、課題２では、過栄養による肝細胞死様式変化の制御（Nat Commun, 2023）、課題３では、肝脂肪合成阻害による全身糖脂質代謝への作用（JCI insight, 2023）を解明した。

＜2023 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。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、脳アミノ酸作用によるエネルギー代謝制御を明らかにした（JCI insight, 2023）。マウスモデルを用いた検討から、視床下部レプチンニューロンのアミノ酸トランスポーターの欠損が、肥満を引き起こすことを見出した。また、本課題では、脳・肝・膵連関による肝糖脂質代謝の解明を進めている。本研究ユニットでは、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と肥満におけるその破綻の解明を進めた。

(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した(Nat Commun, 2023)。肝細胞の脂肪化に伴い、肝細胞の死様式がアポトーシスからネクロプトーシスへと変化し、強い肝慢性炎症が惹起されることを明らかにした。このような細胞死様式の生理的意義の解明に加え、脂肪組織における細胞死においても、同様の変化が起こりうる可能性を見出しており、今後、解明を進めてゆく。

(課題３)では、肝脂肪合成阻害による全身糖脂質代謝への作用を解明した（JCI insight, 2023）。肝脂肪合成酵素遺伝子欠損マウスでは、脂肪肝だけでなく、耐糖能も改善した。本研究ユニットでは、食餌性に肝脂肪合成酵素の発現を増加させるアミノ酸を解明しており、アミノ酸組成の変化に応じて、肝脂肪合成酵素の発現を制御できる可能性がある。今後、当該アミノ酸による脂肪合成酵素の発現制御の仕組みと役割を解明して行く。

＜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、創薬分子科学、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・肝連関のメカニズムを見出しており、現在、論文作成中である。また、グルコース代謝プローブを用いた解析系の創出にも取り組んでいる。課題２では、機構外との連携研究によって、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、肝細胞死様式の変化を解析している。課題３では、単離肝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、肝糖代謝と脂肪代謝のクロストークの解明を進めている。

【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. 2023;14(1):167.
2. 井上啓、稲葉有香. 「神経系を介した肝糖代謝調節」実験医学増刊；神経が司る神経・炎症制御と生体恒常性（箕越靖彦、近藤邦夫、中島健一朗；41；16-21，2023
3. 井上啓、稲葉有香.「糖・エネルギー代謝を制御する脳‐末梢臓器連関」生体の科学［増大特集］代謝(企画:金原一郎記念医学医療振興財団「生体の科学」編集委員会)；74；426-427，2023
4. 井上啓、稲葉有香. 「脂肪化における肝細胞死様式変化の制御と役割」金沢大学十全医学会雑誌；132；107-109，2023

（他の研究室等との共同研究）

1. Matsukawa T, Yagi T, Uchida T, Sakai M, Mitsushima M, Naganuma T, Yano H, Inaba Y, Inoue H, Yanagida K, Uematsu M, Nakao K, Nakao H, Aiba A, Nagashima Y, Kubota T, Kubota N, Izumida Y, Yahagi N, Unoki-Kubota H, Kaburagi Y, Asahara SI, Kido Y, Shindou H, Itoh M, Ogawa Y, Minami S, Terauchi Y, Tobe K, Ueki K, Kasuga M, Matsumoto M. Hepatic FASN deficiency differentially affects nonalcoholic fatty liver disease and diabetes in mouse obesity models. JCI Insight. 2023;8(17):e161282.
2. Park G, Fukasawa K, Horie T, Masuo Y, Inaba Y, Tatsuno T, Yamada T, Tokumura K, Iwahashi S, Iezaki T, Kaneda K, Kato Y, Ishigaki Y, Mieda M, Tanaka T, Ogawa K, Ochi H, Sato S, Shi YB, Inoue H, Lee H, Hinoi E. L-type amino acid transporter 1 in hypothalamic neurons in mice maintains energy and bone homeostasis. JCI Insight. 2023;8(7):e154925.

＜学会発表＞

（ユニット主体）

1. 稲葉有香、橋内咲実、井上啓：第34回分子糖尿病学シンポジウム「脂肪肝における肝細胞死制御メカニズムの解明」2023年12月2日(東北大学医学部艮稜会館)、一般/国内
2. 稲葉有香：第96回日本生化学会大会シンポジウム3S06m「細胞内環境変化の臓器・生体への伝達と疾病」、「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」2023年11月2日(福岡国際会議場)、一般/国内
3. 橋内咲実、稲葉有香、井上啓：第96回日本内分泌学会学術総会「迷走神経性膵内分泌制御機構の検討」2023年6月2日(名古屋国際会議場)、一般/国内
4. 稲葉有香、井上啓、橋内咲実：第66回日本糖尿病学会年次学術集会　シンポジウム8メタボリックシンドローム研究と診療の最前線「高度脂肪肝におけるネクロプトーシスの重要性とその制御メカニズム」2023年5月11日（かごしま県民交流センター　鹿児島）招待/国内

5. 井上啓、稲葉有香、橋内咲実：第66回日本糖尿病学会年次学術集会　シンポジウム6膵島研究（再生、移植、インスリン分泌）の現状と展望「迷走神経による膵内分泌制御とその障害」2023年5月11日（城山ホテル鹿児島　鹿児島)、招待/国内

＜外部資金＞

（井上啓）

1. 科研費・基盤研究（B）（R5～７年度）「脳・膵連関メカニズムと肥満／2型糖尿病におけるその役割の解明」、研究代表者：井上啓、直接経費：14,400千円
2. 科研費・挑戦的研究(萌芽)（R4～5年度）「肝グルコース取り込みによる新規代謝制御の解明」、研究代表者：井上啓、直接経費：4,900千円
3. 第3回日本肥満学会・ノボノルディスクファーマ研究助成(R5年)「迷走神経性脳・膵連関と肥満におけるその障害の解明」、研究代表者：井上啓、直接経費：1,000千円
4. 日本イーライリリー（株）イノベーション研究助成（R5年度）「肥満・インスリン抵抗性における代謝臓器ネクロプトーシスの解明」、研究代表者：井上啓、直接経費：2,000千円

（稲葉有香）

1. 科研費・基盤研究（B）（R4～７年度）「臓器連関による肝細胞死制御とその破綻の解明」、研究代表者：稲葉有香、直接経費：13,100千円
2. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構PRIME「ソロタイプ「ストレスへの応答と疾病発症に至るメカニズムの解明」研究開発領域（R5～8年度）「代謝ストレスと肝/脂肪の慢性炎症を繋ぐ細胞死制御機構の解明」、研究代表者：稲葉有香、直接経費：40,000千円
3. 国立研究開発法人科学技術振興機構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」領域（R3~8年)「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」、研究代表者：黒田 真也、直接経費(配分額)：48,400千円
4. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構「循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業」（R3～5年度）「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」、研究代表者：稲葉有香、直接経：22,500千円
5. 第10回日本糖尿病財団・ベーリンガーインゲルハイム研究助成（R5年度)「食事中たん白質の「質」の重要性に直結する肝プロリン作用の解明」、研究代表者：稲葉有香、直接経費：1,800千円
6. 公益財団法人持田記念医学薬学振興財団研究助成金（R5年度)「肥満・インスリン抵抗性におけるネクロプトーシスの役割の解明」、研究代表者：稲葉有香、直接経費：3,000千円
7. 公益財団法人武田科学振興財団ライフサイエンス研究継続助成（R5年度)「肝臓グルコース応答の新規制御機構をその役割の解明」、稲葉有香、直接経費：3,000千円

＜共同研究＞

（学内）

1. 「細胞内グルコース代謝を計測する分子プローブの作出」稲葉有香（代表)、小川

数馬

2. 「迷走神経による抑制シグナルを介した膵内分泌制御についての数理科学と栄養代謝学の融合研究」佐藤純（代表）、井上啓

3. 「肝グルコース代謝による老化制御とその生活習慣病治療への応用の解明」井上啓（代表）、城村由和

4. 「肝グルコース代謝酵素の核局在変化とその役割の解明」Wong, Richard W.（代表）、稲葉有香

5. 「細胞代謝変化に伴う細胞死変化の解明」稲葉有香(代表)、山本靖彦、土屋晃介（学外）

6. 「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)

7. 「肝糖産生・糖取り込み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）

8. 「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）

9. 「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）、不二たん白質研究財団

10. 「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）

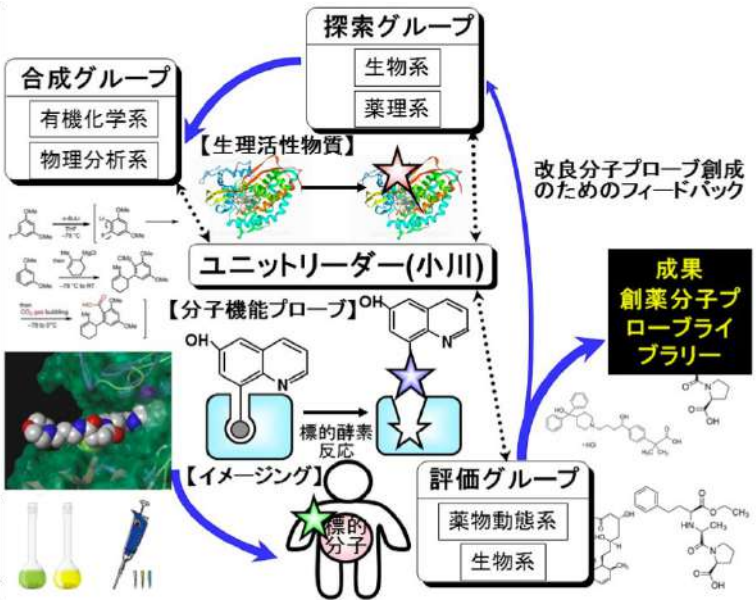
創薬分子プローブ研究ユニット

＜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。

＜2023 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, J Med Chem 2022)、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 4）。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, RSC Med Chem 2022)、腫瘍に特異的に集積する放射性薬剤の開発（発表論文 3, 学会発表 2, 9）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、がんへの高い傷害作用をもつα線放出核種であるアスタチン-211 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（学会発表 1, 10, 13, 24）、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（学会発表 7, 14, 26）を行った。また、がんの骨転移病巣イメージングを目的として、酸性アミノ酸を多数含むペプチドを利用する放射性プローブの開発を行った（学会発表 4, 18, 19, 21, 25）。α線に次いで高い線エネルギー付与により治療用核種として注目されているオージェ電子放出核種であるヨウ素-125 を組み込んだ薬剤を含むリポソーム薬剤を開発し、がん治療への有効性を示唆する知見を得た（発表論文 1）。

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、論文発表を行った（発表論文 2）。

＜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、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、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)への申請を行った。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 27）。近日中に論文投稿予定である。

金沢大医学系絹谷教授、若林講師との共同研究ではがん診断を目的とした、シグマ受容体を標的とする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 1）。Adam Mickiewicz 大学 Kaczmarek 教授との共同研究では、薬剤耐性菌に有効な抗生物質開発（発表論文・他の研究室等との共同研究 3）を行った。岐阜薬科大学檜井教授とは骨転移に関わるアミノ酸トランスポーターの機能解析に関する共同研究（発表論文・他の研究室等との共同研究 2）を行った。

【研究業績】

＜発表論文＞

（ユニット主体）

1. MEN. Elghobary, M. Munekane*, K. Mishiro,T. Fuchigami, K. Ogawa*. Preparation and Evaluation of Thermosensitive Liposomes Encapsulating I-125-Labeled Doxorubicin Derivatives for Auger Electron Therapy. Molecules. 28(4), 1864, (2023)
2. K. Mishiro*, T. Ueno, H. Wakabayashi, M. Fukui, S. Kinuya, K. Ogawa*. Synthesis and evaluation of a deltic guanidinium analogue of a cyclic RGD peptide. Org Biomol Chem. 21(9), 1937-1941, (2023)
3. K. Ogawa*, K. Nishizawa, K. Washiyama, M. Munekane, T. Fuchigami, H. Echigo, K. Mishiro, S. Hirata, H. Wakabayashi, K. Takahashi, S. Kinuya. Astatine-211-labeled aza-vesamicol derivatives as sigma receptor ligands for targeted alpha therapy. Nucl Med Biol, 122-123, 108369, (2023)
4. M. Fawwaz*, K. Mishiro*, A. Arwansyah, R. Nishii, K. Ogawa*. Synthesis and initial in vitro evaluation of olmutinib derivatives as prospective imaging probe for non-small cell lung cancer. BioImpacts, 14(1), 27774, (2023)

（他の研究室等との共同研究）

1. H. Wakabayashi*, H. Mori,T. Hiromasa, N. Akatani, A. Inaki, T. Kozaka, Y. Kitamura, K. Shiba, K. Ogawa, S. Kinuya, J. Taki. 125I-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. 30(2), 653-661, (2023)
2. G. Park, K. Fukasawa, T. Horie, Y. Masuo, Y. Inaba, T. Tatsuno, T. Yamada, K. Tokumura, S. Iwahashi, T. Iezaki, K. Kaneda, Y. Kato, Y. Ishigaki, M. Mieda, T. Tanaka, K. Ogawa, H. Ochi, S. Sato, Y. Shi, H. Inoue, H. Lee, E. Hinoi*. L-type amino acid transporter 1 in hypothalamic neurons in mice maintains energy and bone homeostasis. JCI Insight. 8(7), e154925, (2023)
3. M. Zabiszak, J. Frymark, K. Ogawa, M. Skrobanska, M. Nowak, R. Jastrzab, M. Kaczmarek*. Complexes of β-lactam antibiotics and their Schiff-base derivatives as a weapon in the fight against bacterial resistance. Coord Chem Rev, 493, 215326 (2023)

＜学会発表＞

（ユニット主体）

1. H. Echigo, K. Mishiro, K. Washiyama, T. Fuchigami, M. Munekane, K. Takahashi, M. Kunishima, S. Kinuya., K. Ogawa. Development of a radiotheranostics agent with albumin binder aiming to increase the therapeutic effects for At-211 labeled RGD peptide. The 25th International Symposium of Radiopharmaceutical Sciences. Honolulu, Hawaii
2. K. Ogawa, K. Nishizawa, K. Washiyama, K. Mishiro, M. Munekane, T. Fuchigami, K. Takahashi, S. Kinuya. Targeted alpha therapy using At-211-labeled Sigma receptor ligands. 12th International Symposium on Targeted Alpha Therapy (TAT12). Cape town, South Africa
3. S. Hirata, K. Mishiro, K. Washiyama, T. Fuchigami, M. Munekane, K. Takahashi, Y. Arano, S.

Kinuya, K. Ogawa. In Vivo Stability Evaluation of Astatobenzene Derivatives Having Neighboring Substituents. 36th Annual Congress of European Association of Nuclear Medicine (EANM2023). Vienna, Austria

4. K. Ogawa, K. Nishizawa, K. Mishiro, N. Effendi, T. Fuchigami, M. Munekane, K. Washiyama, S. Kinuya. Development of new bone-seeking radiolabeled compounds. 36th Annual Congress of European Association of Nuclear Medicine (EANM2023). Vienna, Austria
5. K. Ogawa. Development of Probes for Cancer Radiotheranostics. The 2nd Makassar International Conference on Pharmaceutical Sciences (MICPS) 2023. Makassar, Indonesia (オンライン)
6. 宗兼将之, 三谷柚里, 酒井田なつき, 佐野紘平, 山﨑俊栄, 向高弘, 三代憲司, 淵上剛志, 小川数馬 “血中放射能のクリアランス促進に基づきがんの高コントラスト診断を達成し得る温度応答性リポソーム型核医学診断薬の開発” 日本薬学会第 143 年会, 札幌
7. 今井さやか, 三代憲司, 江末裕樹, 廣瀬勝己, 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による事前診断のための薬剤開発” 日本薬学会第 143 年会, 札幌
8. 平田咲, 三代憲司, 鷲山幸信, 淵上剛志, 宗兼将之, 高橋和弘, 荒野泰, 絹谷清剛, 小川数馬 “芳香環上に ^{211}At を導入した化合物の生体内安定性向上を目指した構造探索と評価” 日本薬学会第 143 年会, 札幌
9. 西澤康汰, 鷲山幸信, 三代憲司, 宗兼将之, 淵上剛志, 高橋和弘, 絹谷清剛, 小川数馬 “2-ピペラジノ-1-シクロペンタノール骨格をもつ ^{211}At 標識シグマ受容体リガンドの合成と評価” 日本薬学会第 143 年会, 札幌
10. 越後拓亮, 三代憲司, 淵上剛志, 宗兼将之, 鷲山幸信, 高橋和弘, 絹谷清剛, 小川数馬 “At-211 治療の効果増大を目指したアルブミン結合部位含有ラジオセラノスティクス用プローブの開発” 日本薬学会第 143 年会, 札幌（学生優秀発表賞受賞）
11. 小川数馬 “Targeted Alpha Therapy (TAT) の現状と未来” 日本薬学会第 143 年会, 一般シンポジウム「放射線と薬の力で医療はどう変わるのか」, 札幌
12. 豊田悠暉, 淵上剛志, 宗兼将之, 三代憲司, 杉山博則, 松木篤, 小川数馬 “低い蛍光ノイズおよび高いラマンシグナルを有する金ナノ粒子型分子プローブの探索” 第 83 回分析化学討論会, 富山
13. 越後拓亮, 三代憲司, 淵上剛志, 宗兼将之, 絹谷清剛, 小川数馬 “アルブミン結合部位含有核医学イメージング用プローブの動態制御” 第 17 回日本分子イメージング学会, 仙台
14. 今井さやか, 三代憲司, 江末裕樹, 廣瀬勝己, 淵上剛志, 宗兼将之, 絹谷清剛, 小川数馬 “同一化学構造をもつ BNCT 及び PET 用プローブ開発” 第 19 回日本中性子捕捉療法学会学術大会, 横浜
15. 宗兼将之, Mohamed Elsaid Nasr Elghobary, 三代憲司, 淵上剛志, 小川数馬 “温度応答性リポソームを利用した DNA 標的型オージェ電子治療法の開発” 第 39 回日本 DDS 学会学術集会, 千葉
16. 豊田悠暉, 淵上剛志, 宗兼将之, 三代憲司, 杉山博則, 松木篤, 小川数馬 “高精度がん診断のための蛍光ノイズを減弱させた金ナノ粒子型ラマンプローブ開発” 第 35 回バイオメディ

カル分析科学シンポジウム（BMAS2023），札幌

17. 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 “腫瘍指向性および骨指向性分子を導入した多機能性放射性プローブの開発” 第 35 回バイオメディカル分析科学シンポジウム（BMAS2023），札幌（星野賞優秀発表賞を受賞）
18. 小川数馬, 西澤康汰, 三代憲司, Nurmaya Effendi, 宗兼将之, 淵上剛志, 若林大志, 絹谷清剛 “骨指向性プローブ開発研究” 第 35 回バイオメディカル分析科学シンポジウム（BMAS2023），札幌
19. 西澤康汰, 三代憲司, Nurmaya Effendi, 宗兼将之, 淵上剛志, 若林大志, 絹谷清剛, 小川数馬 “オリゴ γ-カルボキシグルタミン酸を輸送担体とした骨イメージングプローブ開発” 第 20 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（PPF2023），京都
20. 那覇鈴奈, 三代憲司, 上野貴弘, 若林大志, 福井雅人, 淵上剛志, 宗兼将之, 絹谷清剛, 小川数馬 “がん指向性ペプチドのデルタグアニジンアナログの合成と評価” 第 20 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（PPF2023），京都
21. 西澤康汰, 三代憲司, Nurmaya Effendi, 宗兼将之, 淵上剛志, 若林大志, 絹谷清剛, 小川数馬 “酸性アミノ酸ペプチド骨指向性担体の開発と評価” 第40回分析化学中部夏期セミナー, 大垣
22. 那覇鈴奈, 三代憲司, 上野貴弘, 若林大志, 福井雅人, 淵上剛志, 宗兼将之, 絹谷清剛, 小川数馬 “アルギニン含有がん指向性ペプチドのデルタアルギニンアナログの合成と評価” 第 40 回分析化学中部夏期セミナー，大垣（優秀ポスター発表賞を受賞）
23. Nur-Izni Binti Ramzi, Kenji Mishiro, Masayuki Munekane, Takeshi Fuchigami, Kazuma Ogawa “Preparation and evaluation of porphyrin functionalized nanodroplets for theranostics” 第 6 回日本核医学会分科会 放射性薬品科学研究会 第 22 回放射性医薬品・画像診断薬研究会，千葉
24. 越後拓亮, 三代憲司, 淵上剛志, 宗兼将之, 鷲山幸信, 高橋和弘, 絹谷清剛, 小川数馬 “アルブミン結合部位含有ラジオセラノスティクス用プローブの動態制御” 第 63 回日本核医学会学術総会, 大阪
25. 西澤康汰, 三代憲司, Nurmaya Effendi, 宗兼将之, 淵上剛志, 若林大志, 絹谷清剛, 小川数馬 “オリゴ γ-カルボキシグルタミン酸ペプチドの骨指向性担体としての評価” 日本薬学会北陸支部第 135 例会, 金沢
26. 今井さやか, 三代憲司, 鈴木実, 淵上剛志, 宗兼将之, 廣瀬勝己, 絹谷清剛, 小川数馬 “同一構造化合物によるホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) と核医学診断の為のプローブ開発” 日本薬学会北陸支部第 135 例会, 金沢
27. 小川数馬 “がんセラノスティクスを目的としたプローブ開発” 第 32 回ソノケミストリー討論会, 金沢

（他の研究室等との共同研究）

1. T. Fuchigami, T. Kosugi, Y. Miyanari, A. Tagawa, T. Adachi, K. Nishi, S. Yoshida, K. Mishiro, M. Munekane, A. Toriba, K. Ogawa Preparation and evaluation of an ADAM8-targeted ^{111}In-labeled antibody for the detection of early pancreatic cancer. The 25th International Symposium of

Radiopharmaceutical Sciences. Honolulu, Hawaii

2. 淵上剛志, 小杉司, 宮成悠介, 田川綾子, 宗兼将之, 三代憲司, 吉田さくら, 鳥羽陽, 中山守雄, 小川数馬 “膵臓がんセラノスティクスを目的としたナノボディの初期スクリーニング” 日本薬学会第 143 年会, 札幌

＜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（2023 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（2023 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（2023 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（2023 年度）
4. 三代憲司：創発的研究支援事業フェーズ 1 「酸性官能基の水中での修飾技術を基盤とする生命科学研究」（代表）（2023~2025）直接経費 7,000 千円（2023 年度）
5. 三代憲司：三井化学クロップ&ライフソリューション共同研究「農薬、木材保存剤、防疫用薬剤及び動物薬の検討」（2023）直接経費 142 千円（2023 年度）

（他の研究室等との共同研究）

1. 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（2023 年度）
2. 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（2023 年度）
3. 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 500 千円（2023 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、羽澤勝治助教
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、若林大志助教
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

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、高橋和弘教授
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　名古屋大学　西井龍一教授
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、弘前大学　廣瀬勝己医局員
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
8. 「農薬、木材保存剤、防疫用薬剤及び動物薬の検討」三井化学クロップ&ライフソリューション

グリーンイノベーション研究コア

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。

＜2023 年の研究成果，進展状況＞

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。有機薄膜太陽電池の発展研究として，理工研究域物質化学系中野助教らとの共同研究でメモリー応用，新規電子捕集層開発など，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【論文 1，5】。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、マレーシア大など）との共同研究も継続している【論文 2-4,】。イオン液体添加技術も、会社との共同研究により、コート法を用いた製膜での長寿命化や大気下製造などの検討を開始しており、環境省　地域共創・セクター横断型カーボンニュートラル技術開発・実証事業　への参画などによりペロブスカイト太陽電池モジュールの開発を開始している【論文 3】。そのほか、企業との共同研究として新規 ETL 層の開発、高性能タンデムモジュールの開発、宇宙用太陽電池の開発などを行っており、ペロブスカイト太陽電池の様々な用途についての検討も開始している。その他、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。

＜異分野融合研究の推進状況＞

辛川ら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継続中である。これまで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が、この際酸化電圧が有機層の材料に応じて変化する。今回この原因について、北陸先端大との共同研究から太陽電池構造に由来する電圧に起因する可能性を見出し、学会で報告した。また、光触媒素子表面処理による触媒効率の向上を進めている。近赤外光吸収材料の合成に関しては、最終生成物の溶解性を考慮して、分子間相互作用による材料の長共役化目指した研究を継続している。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」の研究を継続している。この研究は、により劣化機構の解明が進んでおり、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】

＜特許＞（名称，発明者，公開（出願）年月日（西暦））

1）溶媒をもちいた亜鉛酸化物膜の製膜法 (A Simple, Low-cost Solvent-Mediated Sol-gel Synthesized Zinc Oxide (ZnO) as the Electron Transport Layer for Perovskite Solar Cells Application)，シャヒドゥザマン　モハマド，當摩哲也，ガントゥムル ムンクチュル，2023-47929

2) Rbハロゲン化物の加熱浸透によるペロブスカイト太陽電池の高耐久性化（High Stable Perovskite Solar Cell Using Vacuum Deposited RbI Intercalation Technology)，シャヒドゥザマン　モハマド，當摩哲也，ハンダヤニ　ネング　ハニ，東陽一，西本茉由，2023-143295

＜発表論文＞

（ユニット主体）

1) M. Nakano, T. Kobayashi, M. Kaneda, S. Nakagawa, M. Shahiduzzaman, M. Karakawa, T. Taima, "Control of the resistive switching voltage and reduction of the high-resistive-state current of zinc oxide by self-assembled monolayers," *Chem. Commun*., 2023, 59, 5761-5764.

2) M. Shahiduzzaman, M. Nakano, S. Umezu, M. Karakawa, J. M. Nunzi, T. Taima, "Progress in Nanostructured Perovskite Solar Cells," *J. Imaging Soc*., 2023, 62, 239.

3) M. Shahiduzzaman, T. Taima, "High Stable Perovskite Solar Cells using Ionic-liquid Addition and Cesium Halides Intercalation Technology," IEEE Xplore, 2023, 18-19.

4) S. Mahjabin, M. M. Haque, M. S. Bashar, M. Shahiduzzaman, M. I. Hossain, M. Gantumur, M. S. Jamal, R. Abdur, M. S. Shakel, G. Muhammad, T. Taima, M. Akhtaruzzaman "Boosting Perovskite Solar Cell Stability through a Sputtered Mo-Doped Tungsten Oxide (WOx) Electron Transport Layer," *Energy Fuels*, 2023, 37, 19860-19869.

＜学会発表＞

（ユニット主体）

1. M. Shahiduzzaman*, T. Taima, "High Stable Perovskite Solar Cells using Ionic-liquid Addition and Cesium Halides Intercalation Technology" 30th International Workshop on Active-Matrix Flat Panel Displays and Devices (AM-FPD '23), Kyoto (2023. 4; * Invited Talk)
2. M. Shahiduzzaman, M. Gantumur, F. Yue, M. Nakano, M. Karakawa, J. M. Nunzi, T. Taima, "High Stable Perovskite Solar Cells using Ionic-liquid Addition and Cesium Halides Intercalation Technology" 2023 MRS Spring Meeting & Exhibit (San Francisco, California), USA, (2023. 4; Poster Presentation)
3. M. Shahiduzzaman*, T. Taima "Stable Perovskite Solar Cells using Ionic-liquid Addition and Rubidium Halides Intercalation Technology" Queen's University, CANADA (2023. 10; *

Invited Talk)

4. M. Shahiduzzaman*, T. Taima, “Universal Intercalation Strategy for High Efficient and stable Perovskite Solar Cells” The 84th JSAP Autumn Meeting, (2023. 9; * Invited Talk)
5. M. Gantumur, M. Shahiduzzaman, M. Nakano, M. Karakawa, J. M. Nunzi, M. Akhtaruzzaman, T. Taima “W-doped ZnO as the Promising Electron-Transport Layer for Efficient and Stable Perovskite Solar Cells” The 70th JSAP Spring Meeting, (2023, 3; Poster Presentation)
6. 曹 文博, Peng Liu, Huynh Thi Cam Tu, Md. Shahiduzzaman, 當摩 哲也, 大平 圭介 ″Cat-CVD 法で形成した単層および積層ガスバリア膜のペロブスカイト層の保護効果″ The 70th JSAP Spring Meeting, (2023, 3; Poster Presentation)
7. P. Liu, K. Ajiro, H. Itsuki, M. Gantumur, I. Hata, M. Shiokawa, H. T. C. Tu, K. Ohdaira, S. Hayase, M. Shahiduzzaman, T. Gotanda, T. Taima, “Development of perovskite film deposition technique in alignment with the micro-textured silicon bottom cells” 第 20 回「次世代の太陽光発電システム」 (2023, 6; Poster Presentation)
8. Y. Pengyu, P. Liu, H. T. C. Tu, M. Shahiduzzaman, 當摩 哲也, 大平 圭介 ″MPAT でのエッチングにおける薬液の回転速度とガラスビーズ量が Si テクスチャに与える影響″ 第 20 回「次世代の太陽光発電システム」 (2023, 6; Poster Presentation)
9. P. Liu, I. Hirano, M. Gantumur, M. Shiokawa, H. T. C. Tu, K. Ohdaira, S. Hayase, M. Shahiduzzaman, T. Gotanda, T. Taima “Development of vacuum deposited perovskite film on the microtextured silicon surface” The 84rd JSAP Autumn Meeting, (2023. 9; Poster Presentation)
10. N. H. Handayani, M. Shahiduzzaman, Y. Higashi, M. Nishimoto, M. Nakano, M. Karakawa, J. M. Nunzi, T. Taima “High Stable Perovskite Solar Cell Utilizing Vacuum Deposited RbI Intercalation Technology” The 84rd JSAP Autumn Meeting, (2023. 9; Poster Presentation)
11. K. Torii, T. Hirayama, M. Nakano, M. Karakawa, M. Shahiduzzaman, T. Taima “Alkyl chain length and branch effect on the molecular orientation control in evaporated films” The 84rd JSAP Autumn Meeting, (2023. 9; Poster Presentation)
12. Y. Pengyu, P. Liu, H. T. C. Tu, M. Shahiduzzaman, 當摩 哲也, 大平 圭介 "MPAT により Si ウェハ表面に形成したテクスチャへのペロブスカイト成膜" The 84rd JSAP Autumn Meeting, (2023. 9; Poster Presentation)
13. M. Gantumur, M. Shahiduzzaman, M. Nakano, M. Karakawa, J. M. Nunzi, T. Taima “Development of patterning method for back-contact perovskite solar cells” 第 12 回 有機分子・バイオエレクトロニクスの未来を拓く若手研究者討論会 (2023.9; Poster Presentation)
14. R. Yazawa, M. Shahiduzzaman, M. Nakano, M. Karakawa, J. M. Nunzi, H. Hasegawa, T. Taima “Development of Pb recovery from perovskite solar cells using metal absorbents” 第 12 回 有機分子・バイオエレクトロニクスの未来を拓く若手研究者討論会 (2023.9; Poster Presentation)
15. M. Gantumur, M. Shahiduzzaman, M. Nakano, M. Karakawa, J. M. Nunzi, M. Akhtaruzzaman, T. Taima “W-doped ZnO as the Promising Electron-Transport Layer for Efficient and Stable

Perovskite Solar Cells” 第 10 回物質化学専攻フォーラム (2023.10; Oral Presentation)

16. P. Yang, P. Liu, H. T. C. Tu, M. Shahiduzzaman, T. Taima, K. Ohdaira "Influence of rotational speed and glass bead amount during etching by MPAT on Si texture size" The 34th International Photovoltaic Science and Engineering Conference (PVSEC-34) (2023.11; Poster Presentation)
17. B. Erdenezaya, H. Uratani, R. Shimizu, R. Yazawa, M. Shahiduzzaman, T. Taima, Y. Nakano, Y. Tanaka, and T. Ishijima, “Development of Yttrium Oxide Film Deposition using Microwave Excited Atmospheric Pressure Plasma Jet with a Mist Addition” 76th Annual Gaseous Electronics Conference, (2023. 10; Poster Presentation)
18. K. Usuda, M. Nakano, T. Taima, M. Shahiduzzaman, M. Karakawa, “Factors affecting the redox potential of visible light responsive photofunctional devices” The 84rd JSAP Autumn Meeting, (2023. 9; Poster Presentation)

（他の研究室等との共同研究）

1. 該当なし

＜外部資金＞

（ユニット主体）

1. R5 株式会社A、共同研究（令和5年度）代表：石島達夫、分担：當摩哲也
2. R5 株式会社B，共同研究（令和5年度）代表：當摩哲也，分担： Md. Shahiduzzaman
3. R5 C株式会社，共同研究（令和5年度）代表：中野正浩，分担：當摩哲也，辛川誠
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５年度），代表：當摩哲也 分担： Md. Shahiduzzaman
6. E株式会社，共同研究（令和５年度），代表：當摩哲也 分担： Md. Shahiduzzaman
7. F株式会社，共同研究（令和５年度），代表：當摩哲也 分担： Md. Shahiduzzaman
8. G株式会社，共同研究（令和５年度），代表：當摩哲也 分担： Md. Shahiduzzaman
9. H株式会社，共同研究（令和５年度），代表：當摩哲也 分担： Md. Shahiduzzaman
10. R5 公益財団法人スズキ財団 （令和4年度）科学技術研究（一般）助成，“斜め蒸着によるバックコンタクト型ペロブスカイト太陽電池の開発”，代表：當摩哲也，300万円
11. 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、1360万円
12. R5 株式会社ハーベス、寄附金，研究代表者：辛川誠

13. R5　環境省　地域共創・セクター横断型カーボンニュートラル技術開発・実証事業 ”港湾などの苛烈環境下におけるPSCの活用に関する技術開発”，代表：株式会社マクニカ
分担：當摩哲也

＜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.　北陸先端科学技術大学院大学との共同研究「有機半導体薄膜を応用した光触媒素子」辛川誠（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，2015 年度～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～2024 年度までの 5 年間は、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』の研究を行う。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（燃料や樹脂）原料や食糧（培養肉）を製造すること。

＜**2023 年の研究成果，進展状況**＞

1) 微細藻類を原料としたウシ筋芽細胞用の基礎培地の開発：

細胞農業による培養肉生産のため、まず、光独立栄養培養した微細藻類から、ウシ筋芽細胞培養のための基礎培地を作成した。緑藻クラミドモナスのデンプン加水分解物をグルコース源、タンパク質加水分解物をアミノ酸源、熱水抽出液をビタミン源とした基礎培地を作成した。ここにウシ胎児血清（FBS）と増殖因子 bFGF を添加物として加え、増殖培地とした（**図 1**）。その結果、微細藻類から作製した基礎培地の場合、市販の基礎培地の約 8 割の増殖を示すことができた（**図 2**）。

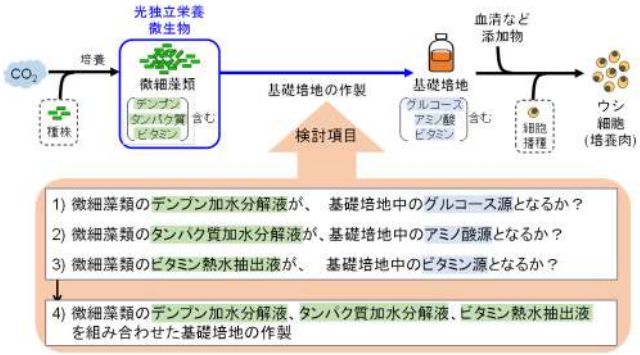


図 1. 微細藻類を原料としたウシ筋芽細胞用の基礎培地の開発の概要

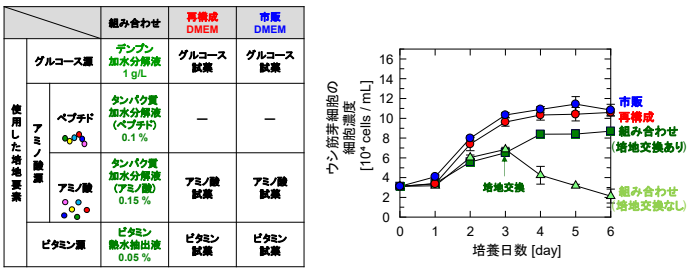


図 2. 微細藻類を原料としたウシ筋芽細胞用の基礎培地の開発の結果

2) 「無血清培養した肝臓細胞株の培養上清」を用いたウシ筋芽細胞の無血清培養法の開発：

次に、動物由来もしくは高額であるウシ胎児血清（FBS）や増殖因子 bFGF の代替物について検討した。ウシ筋芽細胞の増殖に必要な血清由来タンパク質や増殖因子タンパク質を分泌生産すると思われる肝臓由来細胞株を無血清で培養し、その培養上清の濃縮物を、ウシ胎

児血清（FBS）や組換え増殖因子タンパク質 bFGF の代替物として添加した（**図 3**）。その結果、肝臓細胞株の無血清培養から得られた「濃縮培養上清」を用いることで、ウシ筋芽細胞は、無血清培地（DMEM 基礎培地＋「濃縮培養上清」20%）でも、positive control (DMEM 基礎培地＋ウシ胎児血清 10%＋5 ng/mL bFGF)と同等以上の増殖を示すことができた（**図 4**）。

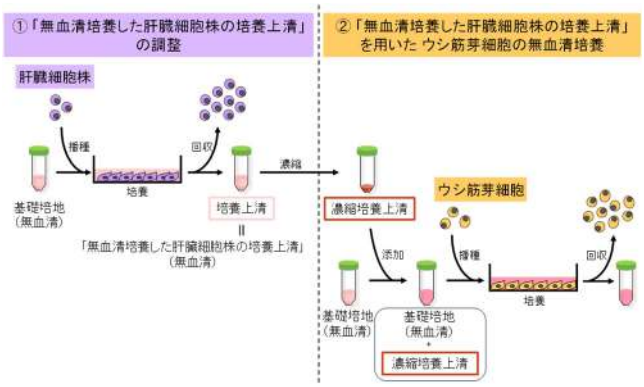


図 3.「無血清培養した肝臓細胞株の培養上清」を用いたウシ筋芽細胞の無血清培養法の開発の概要

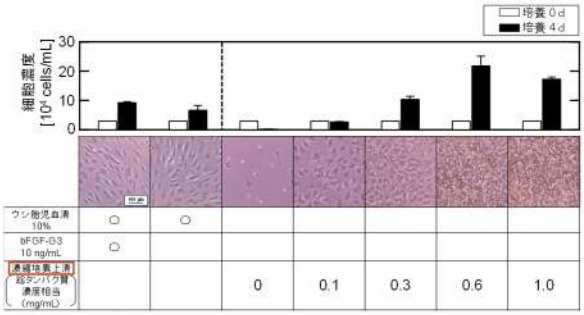


図 4.「無血清培養した肝臓細胞株の培養上清」を用いたウシ筋芽細胞の無血清培養の結果

3) 細胞凝集塊の融合を利用した三次元ウシ筋組織（培養肉）作製法の開発：

最後に、ウシ三次元筋組織（ウシ培養肉）の作製を行った。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。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、動物由来の培養足場タンパク質を利用せず、細胞凝集塊の融合を利用した「一方向に張力のかかった」「配向性を有する」三次元ウシ筋組織を作製する方法を開発した（**図 5, 6**）。

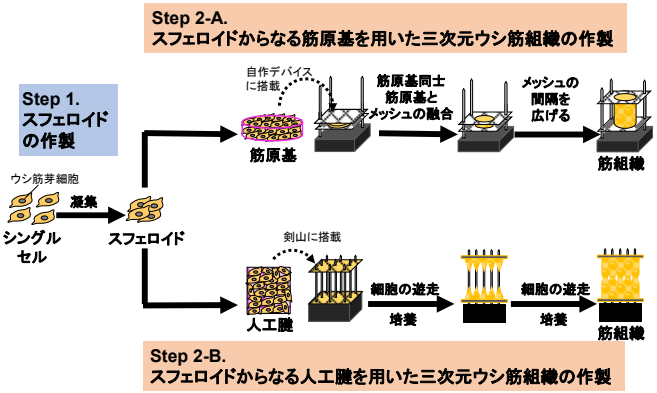


図 5. 細胞凝集塊（スフェロイド）の融合を利用した培養足場フリーでかつ一方向に配向を有するウシ三次元筋組織の作製フロー図

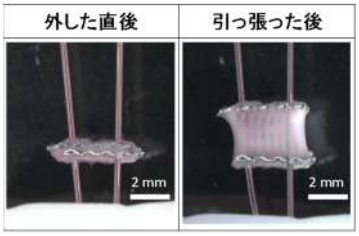


図 6. 培養足場フリーでかつ一方向に配向を有するウシ三次元筋組織

＜異分野融合研究の推進状況＞

1.「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, 5 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。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・解析を行った。

【研究業績】

＜発表論文＞

1. Yui Kato, Yuya Matsuda, Takuya Uto, Daisuke Tanaka, Kojiro Ishibashi, Takeru Ishizaki, Akio Ohta, Akiko Kobayashi, Masaharu Hazawa, Richard W. Wong, Kazuaki Ninomiya, Kenji Takahashi, Eishu Hirata, Kosuke Kuroda. Cell-compatible isotonic freezing media enabled by thermo-responsive osmolyte-adsorption/exclusion polymer matrices, *Commun. Chem.*, 6, 260, (2023)
2. Enhanced production of itaconic acid from enzymatic hydrolysate of lignocellulosic biomass by recombinant Corynebacterium glutamicum. Hanh DD, Elkasaby T, Kawaguchi H, Tsuge Y, Ogino C, Kondo A, *J Biosci Bioeng*, 2023 136(1):7-12.

＜学会発表＞

1. 若林壮吾，井上皓太，曽福重光，中田二郎，仁宮一章，食品を用いた培地によるウシ筋芽細胞の無血清培養，第 75 回日本生物工学会大会，一般，国内，2023 年 9 月 3-5 日，名古屋、口頭
2. 高木京馬，中野一成，曽福重光，中田二郎，仁宮一章，無血清培養した肝細胞の培養上清を用いたウシ筋芽細胞の無血清培養，第 75 回日本生物工学会大会，一般，国内，2023 年 9 月 3-5 日，名古屋、口頭
3. 坂本竜朗，今拓海，曽福重光，中田二郎，仁宮一章，可食性マイクロキャリアを用いたウシ筋芽細胞の懸濁培養，第 75 回日本生物工学会大会，一般，国内，2023 年 9 月 3-5 日，名古屋、口頭
4. 新井世望，仲上侑友，曽福重光，中田二郎，仁宮一章，細胞凝集塊の融合を利用した三次元ウシ筋組織の作製法の開発，第 75 回日本生物工学会大会，一般，国内，2023 年 9 月 3-5 日，名古屋、口頭
5. 中濱安加里，内倉寛斗，山本省吾，山田佑樹，柘植陽太　放線菌 Streptomyces lividans を用いた D-リブロース生産　日本農芸化学会中部・関西支部合同大会，一般，国内，2023 年 9 月 30 日-10 月 1 日，三重
6. 中澤堅太朗 、山本省吾 、柘植陽太　糖消費と二次代謝物生産を向上させる中央代謝経路の遺伝子破壊，第 75 回日本生物工学会大会，一般，国内，2023 年 9 月 3-5 日，名古屋、口頭（「Topics of 2023」に選出）

＜外部資金＞

1. 「令和 5-6 年度　大学発新産業創出基金事業　可能性検証、独立行政法人科学技術振興機構」，「「配向性を有するウシ培養肉を足場材料フリーで細胞のみから作製する独自技術」に関するスケールアップ研究」，仁宮一章，代表，R5-6 年度，2,300 千円
2. 「2023 年度 学術研究助成、公益財団法人 飯島藤十郎記念食品科学振興財団」，「ウシ培養肉生産のためのコーングルテンミールを原料とした安価な基礎培地の開発」，仁宮一章，代表，R5 年度，1,200 千円
3. 「公益財団法人　澁谷学術文化スポーツ振興財団 2023 年度 大学の新技術研究に対する

奨励金」,「配向性を有する三次元ウシ筋組織を細胞のみから作製する新規手法の開発」,仁宮一章,代表,R5 年度,1,000 千円

4. 「長瀬産業株式会社共同研究費」,「Streptomyces 属放線菌に関する研究」,柘植陽太,代表,R5 年度,1,000 千円
5. 「革新的 GX 技術創出事業」,「多様な微生物機能の開拓のためのバイオものづくりDBTL 技術の開発」,柘植陽太,分担,2023-2027 年度,56,320 千円
6. 「共創の場形成支援プログラム(COI-NEXT)」,「再生可能多糖類植物由来プラスチックによる資源循環社会共創拠点」柘植陽太,分担,R5 年度,3,000 千円

＜共同研究＞

学内

1. 「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

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

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

若手主任研究者（若手 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，超分子の特性を活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超分子の創製技術と固体 NMR を用いた物質の局所構造やダイナミクスの解析技術を駆使し，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“高分子網目中で超分子を利用する”というアイデアを基に，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に関する研究を行っている。

＜2023 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。プロトン伝導性高分子複合膜について、高分子の柔軟性とプロトンキャリア分子の運動性の関係を調べ、高いプロトン伝導性と熱安定性を有する材料の開発を行った（*Solid State Ionics*, **399**, 116299 (2023)）。

ソフトクリスタルの開発：水蒸気暴露によって色や発光が変化するベイポクロミック白金（II）錯体を合成し，ベイポクロミック挙動の粉砕および加熱による ON-OFF スイッチングについて調べた（*Inorg. Chem.,* **62**, 66-74 (2023)）。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（*Adv. Func. Mater.,* **23**, 12304 (2023)）。新しいギア型分子結晶（トリアリールトリアジンローター）について、固体重水素 NMR による分子運動解析を行った（*J. Am. Chem. Soc.*, **145**, 27512-27520 (2023)）。今後、本研究の設計指針を用いて、結晶内で分子間ギア運動を示す多様な機能性固体材料が開発できると期待される。

若手 PI 雨森

新規刺激応答性エラストマーの開発を目指し、芳香族部位と水素結合部位を有する熱可塑性エラストマーの力学特性評価を行った。また合成した熱可塑性エラストマーに対して、添加剤を加えた際の力学特性に及ぼす影響を明らかとした。ガス分離膜材料の開発に向けて分子サイズの細孔を有する金属有機構造体（MOF）とポリジメチルシロキサン(PDMS)の新しい複合化法（高分子ゲル網目中における MOF の in situ 合成）に関する研究を進めた。MOF として Zr オキソクラスターとフマル酸から構成される MOF-801 を用い、PDMS ゲル中における in situ 合成によって作製したガス分離膜のガス分離特性の評価を行った。分子サイズの

異なる気体分子間の選択性が向上しており、in situ 合成によって作製された複合膜中の MOF 細孔が有効利用されていることが明らかとなった（国際学会招待講演：MRM2023/IUMRS-ICA2023）。疎水性の PDMS を用いたガス分離膜作製のための新しい複合化法の一つとしてさらなる展開が期待される。

＜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

セルバイオノミクスユニットの羽澤准教授、物質化学専攻化学コース西山准教授、添田准教授、山下准教授とのグループで異分野融合研究「相分離ケミカルセンシング（機構外連携研究推進費）」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。これまでに分子内にピレン部位を二つ有するピレン蛍光プローブ（Pyr-A）を合成し，分子内エキシマー形成を利用した細胞中でのタンパク質凝集体の物性評価に成功している（iScience, 2021, 24, 102865）。より高性能（広い粘度応答性や高い量子収率等）な蛍光プローブの開発を目指し、本年度は Pyr-A のピレン間のリンカー部位を様々に変えた誘導体を新規合成し、リンカー構造と発光特性の関係について評価を進めた。結果，リンカーの種類によってその発光特性が変化し、Pyr-A よりも高い発光特性を持つ蛍光プローブの開発に成功した。今後、細胞内でのミクロ物性評価や、広い粘度応答性を持つ新規蛍光プローブの合成を検討していく。

また本融合研究に関連して、学内の大型プロジェクト（自己超克プロジェクト）に採択されており（不規則領域が創成する秩序を読み解く生命科学イニシアティブ）、更なる融合研究の進展が期待される。

炭素循環・エネルギープロセスユニットとの分野融合研究

炭素循環・エネルギープロセスユニットの児玉教授、藤原助教とのグループで異分野融合研究「二酸化炭素の分離回収を目指した新規ガス吸着材の開発（異分野融合研究推進費）」を進めている。低濃度の二酸化炭素（CO_2）を省エネルギーで吸脱着可能な吸着材の開発は、大気中の CO_2 回収を実現し、カーボンニュートラルに貢献する重要な要素開発である。アミン系ポリマーを導入した多孔性材料は、アミン由来の高い CO_2 吸着特性と潜熱によるエネルギーロスの小さい吸着剤の一つとして期待されている。本研究ではより優れた CO_2 吸脱着特性を持つ吸着剤の開発を目的とし、多孔性材料として金属-有機構造体（MOF）を用いたアミン系高分子-MOF 複合体による新規 CO_2 吸着剤の合成を進めた。本年度は実際にポリエチレンイミンゲルと MOF の一つである ZIF-8 の in situ 合成による複合化に成功しており、現在その CO_2 吸脱着特性を評価中である。また、京都大学理学研究科化学専攻の門田健太郎助教を異分野融合セミナーの講師としてお招きし、「CO_2 を原料に用いた金属-有機構造体の合成手法の開拓」と題してご講演頂いた。分野融合の深化に向けて活発な議論を進めることができた。

【研究業績】

＜発表論文＞

（ユニット主体）

1. Watanabe, R.; Kurihara, T.; Shigeta, Y.; Amemori, S.; Yamaguchi, N.; Ishii, F.; Ida, T.; Mizuno, M. "Structural and physical properties of proton-conducting polyacrylic acid/alginic acid/1,2,4-Triazole composite membranes" *Solid State Ionics,* **2023**, *399*, 116299.
2. Shigeta, Y.; Nomoto, T.; Kato, M.; Mizuno, M. "Mechanical and Thermal ON–OFF Switching of the Vapochromic Behavior of a Luminescent Polymorphic Pt(II) Complex" *Inorg. Chem.*, **62**, 66-74 (2023).

（他の研究室等との共同研究）

1. Jin, M.; Matsuura, S.; Yamamoto, H.; Mizuno, M.; Ito, H. "Multi-Dynamic Crystalline Molecular Rotors by N-Heterocyclic Carbene Binuclear Au(I) Complex Bearing Multiple Rotators" *Eur. J. Org. Chem.*, **26**, e202201468 (2023).
2. Nakagawa, M.; Kusaka, S.; Kiyose, A.; Nakajo, T.; Iguchi, H.; Mizuno, M.; Matsuda, R. "Beyond the Conventional Limitation of Photocycloaddition Reaction in the Roomy Nanospace of a Metal-Organic Framework" *J. Am. Chem. Soc.*, **145**, 12059−12065 (2023).
3. Jin, M.; Kitsu, R.; Hammyo, N.; Sato-Tomita, A.; Mizuno, M.; Mikherdov, A. S.; Tsitsvero, M.; Lyalin, A.; Taketsugu, T.; Ito, H. "A Steric-Repulsion-Driven Clutch Stack of Triaryltriazines: Correlated Molecular Rotations and a Thermo-Responsive Gearshift in the Crystalline Solid" *J. Am. Chem. Soc.*, **145**, 27512-27520 (2023).
4. Ohtani, S.; Onishi, K.; Wada, K.; Hirohata, T.; Inagi, S.; Pirillo, J.; Hijikata, Y.; Mizuno, M.; Kato, K.; Ogoshi, T. "Size-selective capture of fluorocarbon gases and storage of volatile halogenated organic vapors with low boiling points by molecular-scale cavities of crystalline pillar[n]quinones" *Adv. Func. Mater.*, **23**, 12304 (2023).

＜学会発表＞

（ユニット主体）

1. Mizuno, M. "^{2}H solid-state NMR study of molecular motion in proton conducting materials", International Conference on Hyperfine Interactions and their Applications, 招待, 国際, 2023 年 11 月 13 日～17 日, 奈良
2. Amemori, S.; Nishikawa, T.; Tomura, A.; Nagame, S.; Kurihara, T.; Mizuno, M. "Gas Separation Property of MOF-Based Mixed-Matrix Membranes Obtained by In Situ MOF Synthesis in PDMS Gel", MRM2023/IUMRS-ICA2023, 招待, 国際, 2023 年 12 月 11 日～16 日, 京都
3. Kurihara,T.; Inukai, M.; Mizuno, M. "Dynamics of Rotor Ligand and CO_2 in a Metal-Organic Framework Studied by ^{2}H and ^{13}C NMR", International Conference on Hyperfine Interactions and their Applications, 一般, 国際, 2023 年 11 月 13 日～17 日, 奈良
4. 西川卓良, 渡村歩, 栗原拓也, 重田泰宏, 雨森翔悟, 井田朋智, 水野元博「その場合成を利用した PDMS-MOF 複合体の作製と機能評価」第 36 回日本吸着学会研究発表会, 一般, 国内, 2023 年 12 月 7 日～8 日, 金沢
5. 栗原拓也, 犬飼宗弘, 水野元博「固体 NMR 法を用いた金属-有機構造体の CO_2 吸着メカニ

ズムの解明」第 36 回日本吸着学会研究発表会, 一般, 国内, 2023 年 12 月 7 日～8 日, 金沢

6. Henric Mezzomo, 栗原拓也, 重田泰宏, 雨森翔悟, 井田朋智, 水野元博「MOF の常磁性金属イオンドーピングによる固体 NMR の測定高速化」2023 年度北陸地区講演会と研究発表会, 一般, 国内, 2023 年 11 月 17 日, 金沢
7. 山本源太, 重田泰宏, 栗原拓也, 雨森翔悟, 井田朋智, 水野元博「プロトン伝導性ポリアクリル酸/アルギン酸/1,2,3-トリアゾール複合体の分子運動」2023 年度北陸地区講演会と研究発表会, 一般, 国内, 2023 年 11 月 17 日, 金沢
8. 西川卓良, 渡村歩, 栗原拓也, 重田泰宏, 雨森翔悟, 井田朋智, 水野元博「In-situ 合成で作製した PDMS-MOF801 複合膜のガス分離特性評価」2023 年度北陸地区講演会と研究発表会, 一般, 国内, 2023 年 11 月 17 日, 金沢
9. 樋口和貴, 藁谷広夢, 井田朋智, 水野元博「機械学習による物性予測における記述子の検討」2023 年度北陸地区講演会と研究発表会, 一般, 国内, 2023 年 11 月 17 日, 金沢
10. 栗原拓也, 犬飼宗弘, 西山裕介, 水野元博「金属-有機構造体の CO_2 / CH_4 分離メカニズムの解明」第 62 回 NMR 討論会(2023), 一般, 国内, 2023 年 11 月 7 日～9 日, 神奈川
11. 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における分子運動の詳細解析」第 62 回 NMR 討論会(2023), 一般, 国内, 2023 年 11 月 7 日～9 日, 神奈川
12. 曽利惟恵, 栗原拓也, 重田泰宏, 雨森翔悟, 井田朋智, 水野元博「ガス雰囲気下固体 NMR 測定による金属－有機構造体 MIL-53 の CO_2 吸着メカニズムの解析」第 62 回 NMR 討論会(2023), 一般, 国内, 2023 年 11 月 7 日～9 日, 神奈川
13. 重田泰宏, 水野元博「プロトン伝導性ホスホン酸修飾メソポーラスシリカ / イミダゾール複合体の合成と固体 NMR による解析」第 62 回 NMR 討論会(2023), 一般, 国内, 2023 年 11 月 7 日～9 日, 神奈川
14. 山内尋登, 栗原拓也, MD. Shahiduzzaman, 當摩哲也, 水野元博「有機無機ハイブリッド型ペロブスカイトに効果的な固体 NMR 測定法の検討」第 62 回 NMR 討論会(2023), 一般, 国内, 2023 年 11 月 7 日～9 日, 神奈川
15. 山本源太, 重田泰宏, 栗原拓也, 雨森翔悟, 井田朋智, 水野元博「固体 NMR によるポリアクリル酸 / アルギン酸 / 1,2,3-トリアゾール複合体の分子運動解析」第 62 回 NMR 討論会(2023), 一般, 国内, 2023 年 11 月 7 日～9 日, 神奈川
16. 栗原拓也, 犬飼宗弘, 水野元博「金属-有機構造体への CO_2 吸着挙動の固体 NMR による観測」第 17 回分子科学討論会 2023, 一般, 国内, 2023 年 9 月 12 日～15 日, 大阪
17. 藁谷広夢, 杉澤宏樹, 井田朋智, 水野元博「マルチタスク学習による分子物性予測と解析」第 17 回分子科学討論会 2023, 一般, 国内, 2023 年 9 月 12 日～15 日, 大阪
18. 雨森翔悟, 渡村歩, 詠さち, 水野元博「PDMS ゲル中における MOF 形成を利用した PDMS-MOF 複合膜の合成と気体透過性」第 72 回高分子学会年次大会, 一般, 国内, 2023 年 5 月 24 日～26 日, 群馬
19. 市村 厚樹, 栗原拓也, 重田泰宏, 雨森翔悟, 井田朋智, 水野元博「凝集誘起発光分子を導入した液晶性ポリシロキサンの発光挙動評価」日本化学会第 103 春季年会(2023), 一般, 国

内, 2023 年 3 月 22 日～25 日, 千葉

20. 丸山真広, 雨森翔悟, 井田朋智, 栗原拓也, 重田泰宏, 水野元博「固体 ^{2}H NMR を用いた 7CB/n-heptane 二成分液晶の分子配向解析」日本化学会第 103 春季年会(2023), 一般, 国内, 2023 年 3 月 22 日～25 日, 千葉
21. 重田泰宏, 水野元博「潮解を介した白金(II)錯体の蒸気曝露に伴う単結晶化」日本化学会第 103 春季年会(2023), 一般, 国内, 2023 年 3 月 22 日～25 日, 千葉

（他の研究室等との共同研究）

1. 山口和輝, 重田泰宏, 水野元博, 後藤和馬「酸化グラフェン層間に挿入されたイミダゾールの分子運動とプロトン伝導」第 36 回日本吸着学会研究発表会, 一般, 国内, 2023 年 12 月 7 日～8 日, 金沢
2. 尾花駿一, 並木智哉, 小林文也, 栗原拓也, 水野元博, 田所 誠「親水性ナノ多孔質分子結晶で安定化された CO_2 ハイドレートの ^{13}C-NMR および ^{2}H-NMR におけるスペクトルの解析」第 62 回 NMR 討論会(2023), 一般, 国内, 2023 年 11 月 7 日～9 日, 神奈川
3. 並木智哉, 尾花駿一, 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水分子クラスターの固体 ^{2}H-NMR による解析」第 62 回 NMR 討論会(2023), 一般, 国内, 2023 年 11 月 7 日～9 日, 神奈川
4. 大谷俊介, 大西克知, 廣畑智紀, 稲木信介, Jenny Pirillo, 土方優, 水野元博, 加藤研一, 生越友樹「Pillar[*n*]quinone の揮発性有機ハロゲン化合物に対する吸着挙動」日本化学会第 103 春季年会(2023), 一般, 国内, 2023 年 3 月 22 日～25 日, 千葉
5. 並木智哉, 齋藤明, 尾花駿一, 小林文也, 栗原拓也, 水野元博, 田所 誠「常磁性ナノ結晶細孔に閉じ込められた階層的水クラスターの固体 ^{2}H NMR による解析」日本化学会第 103 春季年会(2023), 一般, 国内, 2023 年 3 月 22 日～25 日, 千葉
6. 陳旻究, 松浦さつき, 山本光, 水野元博, 伊藤肇「NHC 金(I)錯体と結晶内に包接した THF が示す結晶中における複数の回転挙動」日本化学会第 103 春季年会(2023), 一般, 国内, 2023 年 3 月 22 日～25 日, 千葉

＜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. 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

1. 「不規則領域が創成する秩序を読み解く生命科学イニシアティブ」羽澤勝治（代表者）, 雨森翔悟、西山嘉男（自己超克プロジェクト2023）
2. 「相分離ケミカルセンシング」羽澤勝治（代表者）, 添田貴宏, 西山嘉男, 山下哲,

雨森翔悟（令和5年度 新学術創成研究機構機 構外連携研究推進費）

3. 「二酸化炭素の分離回収を目指した新規ガス吸着材の開発」雨森翔悟（代表者），児玉昭雄、藤原翔）（令和5年度 新学術創成研究機構 異分野融合研究推進費）
4. 「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（令和5年度 新学術創成研究機構 異分野融合研究推進費）
5. 「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（ナノマテリアル研究所），山口直也（ナノマテリアル研究所）（令和4年度-令和6年度 基盤研究(B)、*Solid State Ionics*, **399**, 116299 (2023)）

学外

1. 「多孔性ピラーアレーン結晶に吸着された有機ゲストの分子運動とホスト-ゲスト間相互作用の解析」生越友樹（京都大学），水野元博
2. 「固体NMRによる金属錯体のベイポクロミズム現象の機構解明」水野元博,

   重田泰宏（ナノマテリアル研究所），石井史之（ナノマテリアル研究所），山口直也（ナノマテリアル研究所），加藤昌子（関西学院大学），小林厚志（北海道大学）
3. 「固体中の分子の相関運動の研究」Mingoo Jin（北海道大学），水野元博
4. 「ナノポーラス空間における水分子の運動状態解析」田所誠（東京理科大），水野元博
5. 「酸化グラフェン層間に挿入されたゲスト分子の運動解析」後藤和馬（JAIST），水野元博

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）	助教	藤原　翔

【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，その要素技術として吸着応用工学を基盤とした分離プロセスと気相粒子合成プロセスによる新規固体触媒の開発に関する研究に取り組む。本研究によって大気中や排ガスから CO_2 を回収し，再生可能エネルギーから得られる H_2 と反応させることで，燃料や化学製品の原料となる基礎化学品を製造可能な社会の実現を目指している。具体的な研究例として， CO_2 排出源のほとんどが廃熱源であることに鑑み，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 の分離回収する技術の開発を進めている。その一環として，民間企業との共同研究により，焼却排ガスからの CO_2 回収の実証試験を開始した。さらに大気中に希薄濃度で存在する CO_2 の直接回収（Direct Air Capture DAC）技術の研究開発にも取り組んでいる。回収した CO_2 は再生可能エネルギーで製造した H_2 と反応させ，化学製品の原料や燃料として利用可能なメタノールを高効率で製造する新規触媒の開発を行っている。また機能性材料の骨格となる化合物を基礎化学品から低温かつ短時間で合成可能な固体触媒の開発も進めている。

＜**2023 年の研究成果，進展状況**＞

・大気中からの高効率 CO_2 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）

低温廃熱の利用を前提とした DAC プロセスの実現に向け，従来技術よりも大幅に低い温度で運転可能な CO_2 濃縮回収プロセスの開発を進めてきた。2023 年度は，これまでの基礎検討により得られた指針をもとに，実証試験に向けたハニカムロータの試作や装置設計を行った。新たに蒸気再生式のハニカムロータリーDAC の研究開発にも着手した。

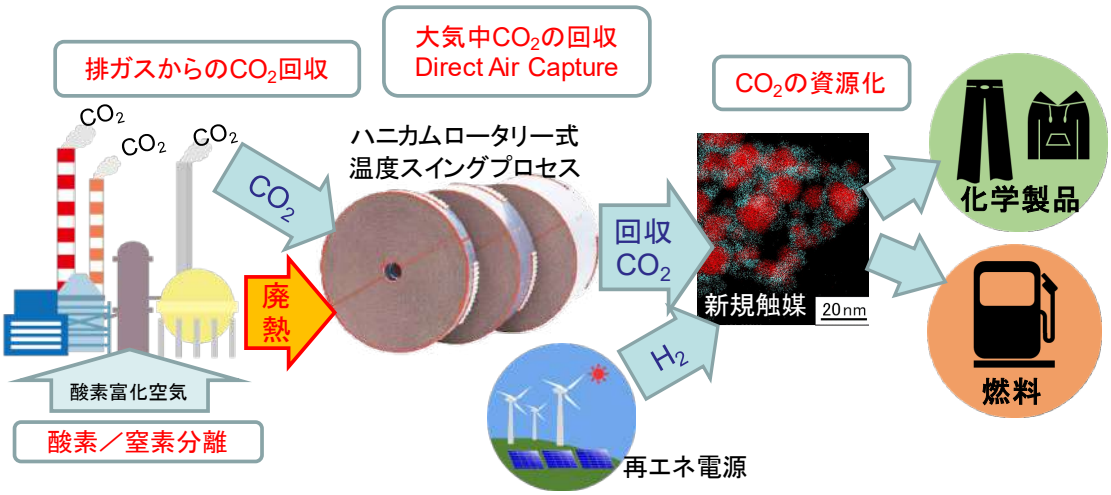


図　吸着分離プロセスと新規触媒を融合した CO_2 資源化

・焼却炉排ガスからの CO_2 濃縮実証試験（(株)アクトリーとの包括連携協定に基づく共同研究）

カーボンニュートラルの実現に向けて二酸化炭素を排出しない焼却炉の開発が最終目標である。これまでの研究開発実績を基盤として装置設計と試作を進め，2023 年 12 月に(株)アクトリーの R&D センター（栃木県壬生町）内に CO_2 分離・回収試験装置を設置し，2024 年内をめどに実証試験を行っている。廃棄物焼却炉排ガスは酸性成分等を多く含むため化学的安定性に優れるゼオライトを使用，吸着した CO_2 は焼却炉排熱を用いた加熱脱離により濃縮回収する。また，吸着材をハニカムロータとすることで，回転によって CO_2 吸着と加熱脱離の工程を容易に切り替えることができ，また排ガス通過時の圧力損失も低減することができる。別途実施中の 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で開発中の新規ゼオライトの適用についても検討中である。

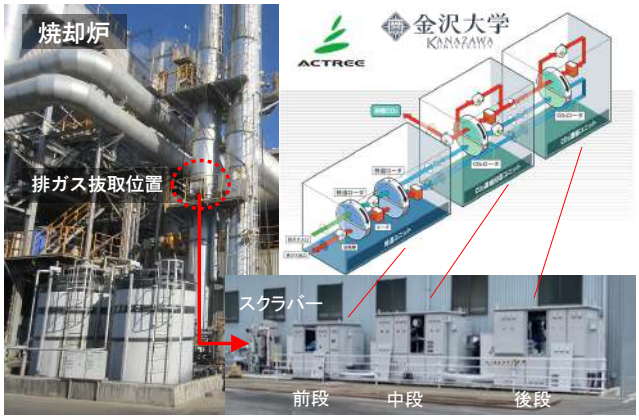


図　焼却炉排ガスからの CO2 濃縮実証試験

・火炎噴霧熱分解法による新規固体触媒の開発（各種助成，企業との共同研究）

回収した CO_2 と再生可能エネルギー等により製造した H_2 から，燃料や化成品の原料となるメタノールを製造する触媒材料を火炎噴霧熱分解法により開発している。適切な合成条件と材料組成を選定することで，ZrO_2 ナノ粒子表面に分子レベルで分散した ZnO を堆積させることに成功した。この材料により得られるメタノール収率は他グループが報告している材料より高い。さらに基礎化学品から機能性材料の骨格となる化合物を合成するカップリング反応に活性を示す固体触媒の開発を進めている。

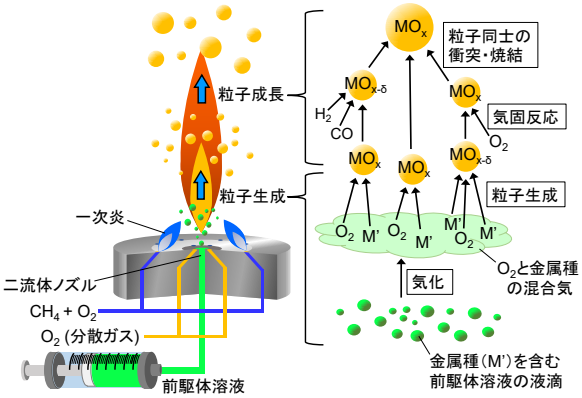


図　火炎噴霧熱分解法による固体触媒の合成

＜異分野融合研究の推進状況＞

本ユニットが携わる研究開発プロジェクトは，廃熱・太陽熱駆動型 CO_2 分離濃縮プロセス，あるいは触媒合成技術をコア技術とする，他大学・研究機関との共同開発体制である。現時点において 6 つの大学，2 つの公的研究機関，8 の企業と連携している。また，北陸 4 大学が推進する北陸未来共創フォーラムでは，グリーンイノベーション分科会カーボンリサイクル WG を主導し，新規 CO_2 吸着材開発および吸着材層の伝熱特性改善（福井大学）と回収 CO_2 濃度に応じた再資源化プロセスの検討（富山大学）との連携研究を進めている。機構内では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金属有機構造体と高分子材料を複合化した新規 CO_2 吸着剤の開発にも取り組んでいる。

【研究業績】

＜発表論文＞

（ユニット主体）

1. Heak Vannak, Yugo Osaka, Takuya Tsujiguchi, Akio Kodama, Air-Purge Regenerative Direct Air Capture Using an Externally Heated and Cooled Temperature-Swing Adsorber Packed with Solid Amine, *Separations*, **10**(7), 415, July 2023, DOI: 10.3390/separations10070415
2. Heak Vannak, Yugo Osaka, Takuya Tsujiguchi, Akio Kodama, Zeolite-coated fin-coil heat exchanger for CO2 recovery from simulated dry flue gas via low-temperature-heat-driven TSA, *Separation and Purification Technology*, **325**, 124688, 15 November 2023, DOI: 10.1016/j.seppur.2023.124688
3. Masuda S., Osaka Y., Tsujiguchi T., Kodama A., High-purity CO2 recovery following two-stage temperature swing adsorption using an internally heated and cooled adsorber, *Separation and Purification Technology*, **309**, 123062, 15 March 2023, DOI: 10.1016/j.seppur.2022.123062

（他の研究室等との共同研究）

1. Fujiwara, K., Akutsu, T., Nishijima, M., Tada, S., "Highly dispersed Zn sites on ZrO_2 by flame spray pyrolysis for CO_2 hydrogenation to methanol," *Topics in Catalysis*, **66**, 1492-1502 (2023).
2. Kondo, M., Joutsuka, T., Fujiwara, K., Honma, T., Nishijima, M., Tada, S., "Catalysis of surface dispersed Cu^{2+} species on *t*-ZrO_2: Square-planar Cu catalyzed cross-coupling of arylboronic acid and imidazole," *Catalysis Science & Technology,* **13**, 2247-2254 (2023).
3. Abd Lah Halim F., Osaka Y., Kodama A., Tsujiguchi T., Molybdenum-containing carbon nanofiber supported palladium catalyst for formic acid oxidation reaction, *International Journal of Hydrogen Energy*, **48**(91), 35753-35764, 15 November 2023, 10.1016/j.ijhydene.2023.06.004
4. Saputra D.A., Osaka Y., Tsujiguchi T., Kodama A., Performance variation of a desiccant wheel dehumidifier equipped with a sensible heat exchanger due to experimental fluctuations in regenerative heat input, *Case Studies in Thermal Engineering*, **51**, 103561, November 2023, DOI: 10.1016/j.csite.2023.103561
5. Miskan M., Furuhashi M., Osaka Y., Kodama A., Tsujiguchi T., Impact of pore-forming by PSF in the anode on power generation and mass transport characteristics of direct formic acid fuel cell, *Journal of Power Sources*, **565**, 232911, 1 May 2023, DOI:10.1016/j.jpowsour.2023.232911
6. Chumnanwat S., Ota S., Nishizawa J., Sonthichai C., Takiguchi N., Kodama A., Kumita M., Formation of adsorbent thin layer on aluminum sheet by using a silane coupling agent for vapor adsorption refrigeration system, *International Journal of Refrigeration*, **146**, 40-46, February 2023, DOI: 10.1016/j.ijrefrig.2022.10.008

＜学会発表＞

（ユニット主体）

1. 藤原 翔, 燃焼合成法を利用した金属-担体相互作用による新規材料の開発, 化学工学会第

88 回年会（東京農工大学）「研究奨励賞受賞講演／国内」講演番号 F213, 2023 年 3 月 16 日

2. 藤原 翔, 井筒 海斗, 60wt%Ni-CeO_2への第三元素添加による CO_2メタン化反応活性向上, 化学工学会第 88 回年会（東京農工大学）「一般／国内」講演番号 F224, 2023 年 3 月 16 日
3. 塩入 崇央, 藤原 翔, 火炎噴霧熱分解法によるプロピレン選択酸化触媒の開発, 化学工学会山形大会 2023（山形テルサ）「一般／国内」講演番号 A133, 2023 年 8 月 8 日
4. 藤原 翔, 燃焼反応を利用した新規触媒の開発, 第 31 回東北支部若手の会セミナー（東北大学）「招待講演／国内」 2023 年 9 月 26 日
5. 藤原 翔, 寺澤 颯輝, 燃焼反応により誘起される Ag-TiO_2間の相互作用が酸化反応活性に与える影響, 第 53 回石油・石油化学討論会（大阪科学技術センター）「一般／国内」講演番号 P19, 2023 年 10 月 27 日
6. 児玉 昭雄，廃熱駆動型温度スイング吸着の高度化によるカーボンニュートラル実現への貢献，2023 年度ゼオライトフォーラム（三菱ケミカル（株）Science & Innovation Center）「招待／国内」2023年6月9日
7. 木倉 範之，大坂 侑吾，辻口 拓也，児玉 昭雄，容内部熱交換型温度スイング吸着による疑似排ガスからのCO_2濃縮回収，化学工学会第54回秋季大会（福岡大学）「一般／国内」講演番号R104, 2023年9月11日

（他の研究室等との共同研究）

1. 中嶋 利輝，大坂 侑吾，児玉 昭雄，辻口 拓也，気体 CO_2を供給する CO_2電解セルの電極構造の検討，化学工学会第 88 回年会（東京農工大学）「一般／国内」講演番号 PC246, 2023 年 3 月 16 日
2. 堤井 淳貴，大坂 侑吾，児玉 昭雄，辻口 拓也，細孔を付与した拡散層を用いた直接ギ酸形燃料電池の発電特性，化学工学会第 88 回年会（東京農工大学）「一般／国内」講演番号 PC253, 2023 年 3 月 16 日
3. 多田 昌平, 近藤 健, 城塚 達也, 藤原 翔, 本間 徹生, 西嶋 雅彦, *t*-ZrO_2中の固溶 Cu^{2+}種を活性種としたイミダゾールとフェニルボロン酸のカップリング反応, 化学工学会 第 54 回秋季大会（福岡大学）「一般／国内」講演番号 Q106, 2023 年 9 月 11 日
4. 汲田 幹夫，駒田 光太朗，児玉 昭雄，辻口 拓也，芳田 嘉志，滝口 昇，金属塩／アルミニウム複合材の水蒸気収着特性，化学工学会第 54 回秋季大会（福岡大学）「一般／国内」講演番号 R107, 2023 年 9 月 11 日
5. 小西 悠平，大坂 侑吾，児玉 昭雄，辻口 拓也，インク調合プロセスが電極細孔特性および直接ギ酸形燃料電池の発電特性に及ぼす影響，化学工学会第 54 回秋季大会（福岡大学）「一般／国内」講演番号 PB217, 2023 年 9 月 12 日
6. 堤井 淳貴，大坂 侑吾，児玉 昭雄，辻口 拓也，拡散層に細孔を付与した直接ギ酸形燃料電池の物質輸送・発電特性，化学工学会第 54 回秋季大会（福岡大学）「一般／国内」講演番号 PB218, 2023 年 9 月 12 日
7. 中嶋 利輝，大坂 侑吾，児玉 昭雄，辻口 拓也，気体 CO_2を用いた CO_2電気化学還元によ

るギ酸合成セルに関する基礎検討，化学工学会第 54 回秋季大会（福岡大学）「一般／国内」講演番号 PB219, 2023 年 9 月 12 日

8. 佐藤 信吾，大坂 侑吾，辻口 拓也，児玉 昭雄，容量法を用いた温度スイング条件下における分子ふるい炭素の空気質吸脱着挙動評価，化学工学会第 54 回秋季大会（福岡大学）「一般／国内」講演番号 R101, 2023 年 9 月 11 日
9. 細川 毅人，大坂 侑吾，辻口 拓也，児玉 昭雄，分子ふるい炭素を用いた温度スイング操作による酸素濃縮プロセスに関する研究，化学工学会第 54 回秋季大会（福岡大学）「一般／国内」講演番号 R102, 2023 年 9 月 11 日
10. 岩本 響輝，大坂 侑吾，辻口 拓也，児玉 昭雄，排熱を駆動源とした酸素富化 TSA プロセスの数値解析，化学工学会第 54 回秋季大会（福岡大学）「一般／国内」講演番号 R103, 2023 年 9 月 11 日
11. 坂本 大樹，大坂 侑吾，辻口 拓也，児玉 昭雄，吸着ヒートポンプの COP/出力向上を目指した回転式吸着器に関する解析的検討，化学工学会第 54 回秋季大会（福岡大学）「一般／国内」講演番号 R108, 2023 年 9 月 11 日
12. 酒井春菜，井上宏志，古木啓明，児玉昭雄，大坂侑吾，温度スイング吸着(TSA)法を用いた O_2 濃縮，第 36 回 日本吸着学会研究発表会（石川県立音楽堂）「一般／国内」講演番号 2-23, 2023 年 12 月 8 日
13. 大坂侑吾，辻口拓也，児玉昭雄，酒井春菜，井上宏志，古木啓明，分子ふるい炭素を用いた酸素富化 TSA プロセス開発，第 36 回 日本吸着学会研究発表会（石川県立音楽堂）「一般／国内」講演番号 2-24, 2023 年 12 月 8 日
14. 玉生沙弥，児玉昭雄，辻口拓也，汲田幹夫，アルミニウム平板上への炭素系吸着材層の形成，第 36 回 日本吸着学会研究発表会（石川県立音楽堂）「一般／国内」講演番号 P-09, 2023 年 12 月 7 日
15. 岩本響輝，大坂侑吾，辻口拓也，児玉昭雄，酒井春菜， 古木啓明，井上宏志，ハニカムロータを用いた酸素富化 TSA プロセスの数値解析に関する研究，第 36 回 日本吸着学会研究発表会（石川県立音楽堂）「一般／国内」講演番号 P-24, 2023 年 12 月 7 日
16. 細川毅人，大坂侑吾，辻口拓也，児玉昭雄，酒井春菜，古木啓明，井上宏志，温度スイング条件下における分子ふるい炭素の酸素/窒素吸脱着挙動に関する研究，第 36 回 日本吸着学会研究発表会（石川県立音楽堂）「一般／国内」講演番号 P-30, 2023 年 12 月 7 日
17. 坂本大樹，大坂侑吾，辻口拓也，児玉昭雄，回転式吸着ヒートポンプの COP/出力向上に関する解析的検討，第 36 回 日本吸着学会研究発表会（石川県立音楽堂）「一般／国内」講演番号 P-40, 2023 年 12 月 7 日
18. 佐藤信吾，大坂侑吾，辻口拓也，児玉昭雄，容量法による分子ふるい炭素の空気質吸脱着挙動評価，第 36 回 日本吸着学会研究発表会（石川県立音楽堂）「一般／国内」講演番号 P-46, 2023 年 12 月 7 日

＜外部資金＞

（ユニット主体）

1. 科研費・若手研究，「燃焼場を利用した高安定 Ag クラスター触媒の開発」，藤原 翔 代表，

2022～2023 年度，3,600 千円

2. 「池谷科学技術振興財団　研究助成」,「Ni 固溶 CeO_2 触媒による CO_2 メタン化反応の低温活性向上」，藤原 翔，代表，2023 年度, 1,800 千円
3. 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 CO_2 分離回収・炭素循環技術の開発，児玉昭雄，代表，2020-2024 年度，238,723 千円（2023 年度 39,469 千円）
4. 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 CO_2 回収技術の国際共同研究開発，児玉昭雄，代表，2021-2024 年度，37,618 千円（2023 年度 14,144 千円）
5. 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 CO_2 資源化 TSA の開発」，児玉昭雄，代表，2021～2023 年度，13,400 千円（2023 年度 5,200 千円）

（他の研究室等との共同研究）

1. 科研費・基盤研究（B),「水蒸気吸着能を増強した高伝熱性複合吸着材の創製による吸着式冷凍機の冷熱出力向上」，児玉昭雄，分担，2023～2025 年度，14,700 千円（2023 年度 700 千円）

＜共同研究＞

学内

1. 「二酸化炭素の分離回収を目指した新規ガス吸着材の開発」雨森 翔悟（代表者），児玉昭雄（分担者），藤原 翔（分担者）, 2023年度, 500千円

学外

1. 「火炎噴霧熱分解法を用いる触媒調製および触媒性能評価」藤原 翔（代表者）, 2023年度, 1,000千円
2. 「焼却廃熱による焼却炉排ガスからのCO_2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），2021.4.16-2025.3.31,

ほか７件

新ユニットの紹介　令和6年1月1日設置

社会脳発達研究ユニット Social Brain Development Research Unit	ユニットリーダー Unit Leader	教授／西山　正章 Professor/ NISHIYAMA,Masaaki

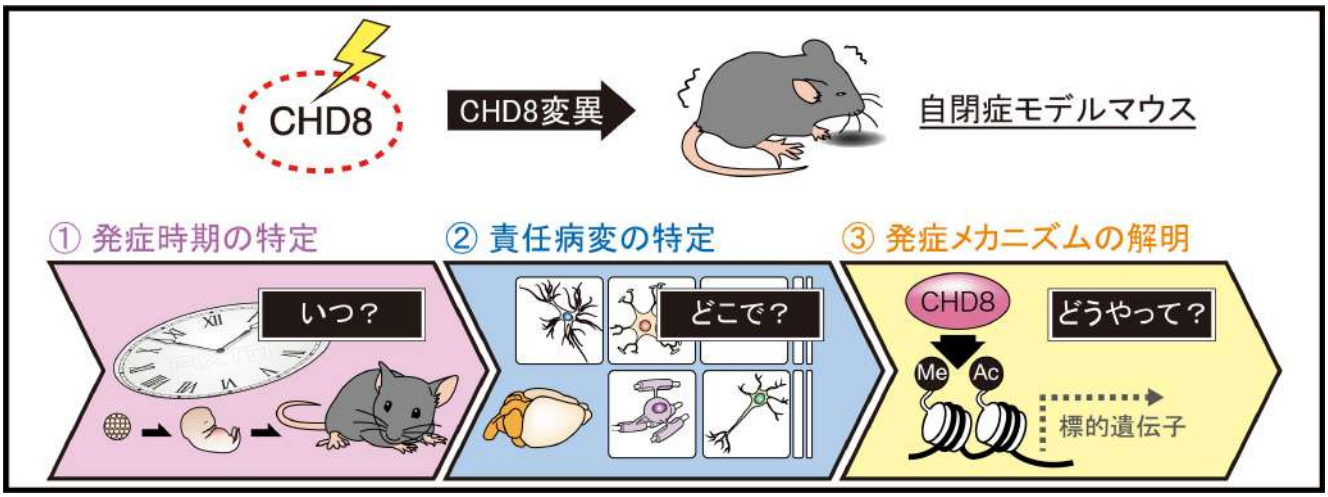
自閉症の発症メカニズムの解明と創薬開発への応用

研究分野：分子生物学，細胞生物学，神経科学一般，精神神経科学

キーワード：エピジェネティクス，クロマチンリモデリング，発達障害，自閉症

研究内容

自閉症はコミュニケーション障害および常同・反復的な興味・行動を示す発達障害であり、その発症メカニズムの解明と治療法の開発が強く求められています。近年、自閉症患者の大規模なゲノム解析によってクロマチンリモデリング因子CHD8が最も有力な自閉症原因候補遺伝子として同定され、世界中で大きな反響を呼んでいます。私たちはヒト自閉症患者のCHD8変異を再現したモデルマウスを作製し、このマウスが自閉症様の行動異常を再現することを世界で初めて発見しました。社会脳発達研究ユニットでは、これらのモデルマウスを用いて自閉症の発生時期、責任部位、責任細胞種を特定すると共に、自閉症の発症メカニズムを解明し、新しい疾患治療法の確立を目指します。



▲CHD8遺伝子改変マウスを用いた自閉症の発症メカニズムの解明
CHD8変異による自閉症モデルマウスを用いて、自閉症の発生時期、責任病変を特定し、その発症メカニズムを明らかにすることで、新たな自閉症治療薬の開発を目指す。

各種活動状況

〔第９回新学術創成研究機構シンポジウム〕

日　　時：令和６年３月８日（金）　１３時００分～１５時００分
場　　所：金沢大学角間キャンパス自然科学大講義棟大講義室
来場者数：約４０名（対面のみ）

第９回　新学術創成研究機構シンポジウム

プログラム

12:30 受付

13:00-13:10　開会挨拶　**坂本二郎**　機構長

13:10-13:40　〈グリーンイノベーション研究コア〉
「高分子中における分子集合体形成を利用したガス分離膜開発」
雨森翔悟　助教（機能性超分子マテリアルユニット）

13:40-14:10　〈真理探求研究コア〉
「Analysis of Senescent Cell Dynamics in Organ Damage」
中野泰博　助教（老化統合システム研究ユニット）

14:10-14:20　休憩

14:20-14:50　〈次世代医療創成研究コア〉
「ヒト型モデル動物を用いた自閉症の神経回路の同定と治療法開発への応用」
西山正章　教授（社会脳発達研究ユニット）

14:50-15:00　閉会挨拶　**中村慎一**　理事（研究・社会共創・大学院支援担当）

開催日時：2024年3月8日（金）13:00-15:00

会場：金沢大学自然科学大講義棟大講義室

対象：教職員・学生（どなたでもご参加いただけます）
事前申込不要

主催：新学術創成研究機構
共催：金沢大学ライフサイエンス研究戦略委員会
金沢大学がん進展制御研究所
金沢大学ナノ生命科学研究所
金沢大学ナノマテリアル研究所
金沢大学設計製造技術研究所
金沢大学高度モビリティ研究所
金沢大学古代文明・文化資源学研究所

問い合わせ先：
金沢大学研究・社会共創推進部 研究推進課（新学術創成研究機構事務担当）
TEL:076-264-5296　E-mail:rinfi@adm.kanazawa-u.ac.jp

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/