

2019; 10: 232-40.

- 4) Hayashi T, Matsushima M, Wakabayashi H, Bito S. Association between delivery methods for enteral nutrition and physical status among older adults. *BMC Nutr* 2020; 6: 2.
- 5) Sato T, Sato S, Yamagami H, Komatsu T, Mizoguchi T, Yoshimoto T, Takagi M, Ihara M, Koga M, Iwata H, Matsushima M, Toyoda K, Iguchi Y. D-dimer level and outcome of minor ischemic stroke with large vessel occlusion. *J Neurol Sci* 2020; 413: 116814. Epub 2020 Mar 31.

### Ⅲ. 学会発表

- 1) 渡邊隆将, 松島雅人, 藤沼康樹, 金子 惇, 清田実穂, 稲田美紀, 野島未穂, 重島祐介, 泉水信一郎, 増山由紀子, 長尾智子, 喜瀬守人, 村山慎一, 今藤誠俊, 平山陽子. (口頭) EMPOWER-Japan Study (Elderly Mortality Patients Observed Within the Existing Residence). 第10回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 京都, 5月.
- 2) 吉田絵理子, 岡崎史子, 松島雅人. (口頭) 日本の医学生に対するLGBT当事者による授業の成果. 第10回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 京都, 5月.
- 3) 吉田絵理子, 岡崎史子, 松島雅人. (口頭) 医学生のLGBTに関する知識・態度・経験の現状および授業による変化. 第51回日本医学教育学会大会. 京都, 7月. [医教育 2019; 50(Suppl.): 165]
- 4) Satoi Y, Iwata H, Matsushima M. (Poster) Predictors for emergency referrals and admissions in a primary care clinic: case-control and retrospective cohort studies. 47th NAPCRG (North American Primary Care Research Group) Annual Meeting. Toronto, Nov.
- 5) Sugiyama Y, Matsushima M, Yoshimoto H. (Poster) Validity and reliability of the Patient Centered Assessment Method and association between alcohol consumption/alcohol use disorders and patient complexity in a primary care setting: a cross-sectional study. 47th NAPCRG (North American Primary Care Research Group) Annual Meeting. Toronto, Nov.
- 6) Yoshida E, Okazaki F, Fukushima O, Matsushima M. (Poster) Cross sectional survey of education on LGBT contents in medical schools in Japan. 47th NAPCRG (North American Primary Care Research Group) Annual Meeting. Toronto, Nov.

## 再生医学研究部

教授：岡野ジェイムス洋尚      分子神経科学 再生医学  
講師：畑 純一      磁気共鳴科学 画像医学

### 教育・研究概要

再生医学研究部は、神経変性疾患・虚血性疾患等の難治性疾患に対する新規治療法の開発を目標に、遺伝子改変による疾患モデル動物、疾患iPS細胞、タイムラプス細胞イメージング技術、霊長類疾患モデル、非侵襲的生体イメージング技術などを駆使して基礎研究を行っている。

#### I. 小型霊長類を用いた前臨床研究プラットフォーム

近年注目の集まるiPS細胞や遺伝子治療、核酸医薬など画期的な新規治療法となる可能性を秘めた技術が開発されているが、臨床応用に至るにはヒトに近い動物モデルを用いた前臨床試験が必須である。前臨床研究では一般にげっ歯類モデルが汎用されるが、げっ歯類における治療効果と臨床試験の結果がしばしば乖離することがある。動物モデルで効果のあった新規薬剤が臨床試験を経て上市に到るものは20%にも満たないとの報告もある。コモンマーモセット (*Callithrix jacchus*) は小型の霊長類であり、ヒトとの相似性、相同性を保持し、かつ小型なため飼育が比較的容易なため実験施設の制限が少ない。再生医療の前臨床研究においては、少ない細胞数で細胞移植の効果を確認できる上、新薬開発でも少量の試料で安全性・有効性の検証が可能であるというメリットを持つ。また霊長類の中では高い繁殖力を持ち、近年、実験動物中央研究所では世界初の遺伝子改変マーモセットの作出に成功し、遺伝子改変疾患モデル動物の作製が可能である事が示された。さらにゲノム編集技術の発達により、マーモセットにおいても標的遺伝子を破壊したノックアウトモデルを作製することが可能となった。この成功が引き金になって、遺伝子改変技術による神経変性疾患モデルマーモセットの作製が進められている。一方、マーモセットを用いた脳・神経系以外の臓器の疾患モデルの開発、前臨床研究に必要な基盤形成は殆どなされていない。再生能を持たない内耳および中枢側の神経の障害である感音難聴に対しては根本的な治療法が無く、一般的に人工内耳挿入術のみが有効な治療となる。感音難聴に対する治療薬の開発が待たれ

るが、我々が参加した過去の研究で、げっ歯類モデルに対する画期的な治療薬の有効性が示された(Mizutani K, et al. Neuron 2013)。今後、臨床応用に向けヒトに近い動物モデルを用いた前臨床試験で最適化を図る必要がある。再生医学研究部では世界に先駆けてマーマセットにおいて感音難聴を誘発し、再現性の高い前臨床動物モデルの作成を目指している。マーマセット感音難聴モデルを前臨床研究プラットフォームとして活用し、新規治療法の開発を進めている。内耳への薬剤・細胞局所投与ルートを検討するため、マーマセット側頭骨についての解剖学的検討を行った。マーマセットの内耳および耳小骨連鎖はヒトと極めて類似している一方で、内耳のサイズは周囲の構造と比べて比較的大きいことがわかった。乳突蜂巣は単洞化したブラ構造で構成されていた。これらの特徴からマーマセットモデルは特に耳後切開で後鼓室開放を用いた正円窓窩経由での内耳へ薬剤を局所投与する治療法のモデルとして適していることが示された。さらに詳細な3次元画像を得るためクライオプローブ併用7テスラMRIを用いて拡散テンソル画像を取得し、蝸牛内及び内耳道での神経走行の描出を試みた。蝸牛神経、上・下前庭神経、顔面神経の神経走行を各々追跡し、重ね合わせる事によって末梢聴器・前庭器～内耳道における各神経の走行分布を分離描出した。内耳道内で蝸牛神経が前庭神経に最も近接する部位において、蝸牛頂回転由来線維と基底回転線維の接する部分が、前庭神経と直接接していた(Kurihara S, et al. Front Neuroanat 2019)。

疾患iPS細胞研究システムとマーマセット疾患モデリングシステムは幅広い病気の研究に適用可能であり、基礎・臨床橋渡し研究に新たな戦略を提供することにより本学の研究の推進に幅広く貢献することができる。さらに本研究基盤を土台に新規治療法開発を目指した産学連携研究を加速させたい。

## II. iPS細胞を用いた遺伝性神経変性疾患の病態解析

遺伝性神経変性疾患は、希少疾患であるが、病因遺伝子の解析により神経変性の機序を解明することで、より頻度の高い孤発性神経変性疾患の根治療法開発へつなげることができる。近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチー(HMSN-P：沖縄型神経原性筋萎縮症)は、成人発症で、緩徐進行性の運動感覚神経障害を呈する常染色体優性遺伝性疾患である。約9割の症例で痛性筋痙攣が初発症状となり、60歳までに四肢近位筋の筋萎縮、深部腱反射消失、脱力が起こり、多くの症例で歩行不能・呼吸不全とな

る致死的疾患である。HMSN-Pの特徴はALSよりも運動機能障害の進行が遅く、ALSと異なり約70%の症例で四肢末梢部の異常知覚や感覚低下を認めることである。病理所見としても脊髄前角運動ニューロンに加え、後根神経節および後索にも強い変性がみられ、それらの細胞ではTDP-43含有封入体およびTFGを含む細胞質封入体が認められる。HMSN-Pの原因遺伝子TRK-fused gene (TFG)がコードするTFGタンパク質は、小胞輸送に関与していると報告されており、この機能異常が神経細胞変性の関与している可能性がある。特にTFGの機能低下による膜タンパク質輸送不全が、長い軸索を有する運動ニューロンの障害を引き起こすことを強く示唆している。我々は国立沖縄病院と共同で、同一家系のHMSN-P患者3名および非発症者3名から採取した末梢血を用いてiPS細胞を樹立し、本疾患の病態解明、新規治療法の開発を目指している。iPS細胞から分化誘導した運動ニューロンを用いて、神経細胞変性のメカニズムを明らかにするべく、ライブイメージングによる軸索輸送の定量的解析を開始した。

## III. 高磁場MRIを用いた霊長類脳画像解析と技術開発

NMR (nuclear magnetic resonance：核磁気共鳴)現象を利用したイメージング法として、MRIによる画像技術の開発と発展により、マクロな生体情報の抽出や、げっ歯類や霊長類脳の3次元解析を達成することができるようになった。近年、ヒトと近縁な霊長類モデルを対象とした3次元脳地図(MRI画像、組織画像)を作成し、ヒトの高次脳機能や精神・神経疾患の解明に利用しようとする機運が高まっている。研究加速化にむけ、我々は、理化学研究所、京都大学霊長類研究所、ジョンズ・ホプキンス大学、慶應義塾大学と連携し、本学の高磁場MRI装置(9.4T)を用いて、霊長類の脳解剖・脳回路データを収集することで、脳画像データベースの開発を昨年度に達成した。(Sakai T, et al. Primates 2018) (<http://www.j-monkey.jp/BIR/index.html>)。本年度は、脳画像の解析を充実させるための技術開発として、Deep Learningを活用した脳構造の高精度セグメンテーション技術の開発(Ito R, et al. Neural Netw 2019)、病理像との対比技術の開発(Huo B, et al. Eur J Neurosci 2019)、また、生体情報、脳機能の可視化技術開発として、MRIによる細胞種の鑑別手法の開発(Hata J, et al. PLoS One 2019)、高精度な制限組織構造解析によ

る脳虚血状態の評価 (Ohki A, et al. Magn Reson Imaging 2019), 自閉症における神経回路活動障害の検出 (Tsurugizawa T, et al. Sci Adv 2020) といった脳画像の解析をより加速させる知見の獲得や技術開発を達成した。これにより、医学・生物学のみならず数理統計学、深層学習等の多数の研究者や専門家に対しても、霊長類の脳科学研究に取り組むハードルを下げるができる。また、基礎研究、橋渡し研究として霊長類の科学研究における新境地をもたらすものと期待される。

### 「点検・評価」

再生医学研究部の構成員は教授 1 名、講師 1 名、助教 2 名、大学院生 10 名 (血管外科、神経内科、腎臓・高血圧内科、耳鼻咽喉科・頭頸部外科、小児科、東京大学、首都大学東京からの再派遣)、研究補助員 1 名である。皮膚科、内科、外科、小児科、耳鼻咽喉科をはじめとする学内臨床講座のみならず、慶應義塾大学、星薬科大学、東京大学農学部、京都大学霊長類研究所、順天堂大学、大阪大学、新潟大学、琉球大学、首都大学東京、東海大学、愛知医科大学、放射線医学総合研究所、実験動物中央研究所、理化学研究所、脳神経疾患研究所、Mayo Clinic、Rockefeller 大学、Johns Hopkins 大学、Monash 大等の研究機関と積極的に共同研究を行っており、専門科を越えた多角的研究を展開している。これらの共同研究の成果を原著論文として発表した (Fujimoto T, et al. Sci Rep 2019, Kurihara S, et al. Front Neuroanat 2019, Ohki A, et al. Magn Reson Imaging 2019, Ito R, et al. Neural Netw 2019, Huo B, et al. Eur J Neurosci 2019, Hata J, et al. PLoS One 2019, Tsurugizawa T, et al. Sci Adv 2020)。

再生医学研究部では、京都大学霊長類研究所、東京大学農学部と共同で小型霊長類マーモセットにおける最適な麻酔方法の検討と他覚的疼痛測定系の構築を行っている。また AMED 革新的医療技術創出拠点プロジェクトの橋渡し研究シリーズ A (超音波応答性を有する内耳遺伝子治療用マイクロハイドロゲル DDS の開発) および異分野融合シリーズ (経動脈投与が可能な放射線視認性を有する細胞含有ハイドロゲルファイバーの開発) の支援を受け慶應義塾大学理工学部・医学部、東京工業大学と共同で、1. 内耳への薬剤投与を目的とした手術法および AAV ウイルス徐放化システムの開発、2. X 線不透過マイクロゲルファイバの開発を行っており、関連する特許 2 件を取得した。愛知医科大学神経内科と共同で iPS 細胞からの効率的な運動ニューロン誘導法の開

発を行っている (再生医学研究部の大学院生 岡田梨奈を派遣)。琉球大学と共同で双極性障害多発家系の患者の iPS 細胞の樹立を行い、分化誘導ニューロンにおける形質解析および疾患ゲノム解析を行った。学内では、患者細胞の解析や iPS 細胞の作成を積極的に行っており、神経内科学講座と共同で近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチー患者の iPS 細胞を作製し、誘導した神経系細胞を用いて生細胞タイムラプスイメージングを利用した細胞生物学的解析を行った。また、皮膚科学講座と共同で VII 型コラーゲン遺伝子変異を有する劣性栄養障害型表皮水疱症 (RDEB) に対する遺伝子治療法の開発を目指し、トランスポゾンベクターおよび CRISPR/Cas9 システムを利用して RDEB-iPS 細胞における遺伝子変異の修復を成功させた。

再生医学は多くの臨床分野への応用が可能であるため、本学における臨床・基礎橋渡し研究の発展に貢献していきたいと考えている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Fujimoto T, Yamanaka S, Tajiri S, Takamura T, Saito Y, Matsumoto K, Takase K, Fukunaga S, Okano HJ, Yokoo T. In vivo regeneration of interspecies chimeric kidneys using a nephron progenitor cell replacement system. Sci Rep 2019; 9: 6965.
- 2) Kurihara S, Fujioka M, Hata J, Yoshida T, Hirabayashi M, Yamamoto Y, Ogawa K, Kojima H, Okano HJ. Anatomical and surgical evaluation of the common marmoset as an animal model in hearing research. Front Neuroanat 2019; 13: 60.
- 3) Ohki A, Saito S, Hata J, Okano HJ, Higuchi T, Fukuchi K. Neurite orientation dispersion and density imaging for evaluating the severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy in rats. Magn Reson Imaging 2019; 62: 214-9.
- 4) Hata J, Nakashima D, Tsuji O, Fujiyoshi K, Yasutake K, Sera Y, Komaki Y, Hikishima K, Nagura T, Matsumoto M, Okano H, Nakamura M. Noninvasive technique to evaluate the muscle fiber characteristics using q-space imaging. PLoS One 2019; 14: e0214805.
- 5) Suzuki M, Moriya S, Hata J, Tachibana A, Senoo A, Niitsu M. Development of anisotropic phantoms using wood and fiber materials for diffusion tensor imaging and diffusion kurtosis imaging. MAGMA 2019; 32(5): 539-47.
- 6) Huo B, Zeater N, Lin MK, Takahashi YS, Hanada M,

Nagashima J, Lee BC, Hata J, Grünert U, Miller MI, Rosa MGP, Okano H, Martin PR, Mitra PP. Continuity between koniocellular layers of dorsal lateral geniculate and inferior pulvinar nuclei in common marmosets. Eur J Neurosci 2019; 50(12): 4004-17.

7) Ito R, Nakae K, Hata J, Okano H, Ishii S. Semi-supervised deep learning of brain tissue segmentation. Neural Netw 2019; 116: 25-34.

8) Tsurugizawa T, Tamada K, Ono N, Karakawa S, Kodama Y, Debacker C, Hata J, Okano H, Kitamura A, Zalesky A, Takum T. Awake functional MRI detects neural circuit dysfunction in a mouse model of autism. Sci Adv 2020; 6(6): eaav4520.

## 先端医療情報技術研究部

准教授：高尾 洋之 ICT 医療と脳神経外科

### 教育・研究概要

近年発展がめざましい、ICT（Information and Communication Technology：情報通信技術）を医療に用いることを目的に、ICT 技術の基礎研究から臨床応用まで幅広く取り扱う研究部である。

また、本研究部では、情報通信網と接続するウェアラブルデバイスなどの開発を手掛けるほか、人々の健康管理、救急現場、病院間ネットワーク、慢性期医療としてのリハビリテーションと介護など、幅広い分野で ICT 医療を実践するための研究開発を行っている。

ICT の利活用により日本の医療の質を向上させること、医療従事者の負担を軽減しながら患者にとって満足度の高い医療サービスを提供すること、そして最終的には一つでも多くの命が救われ、誰もが健康的に生涯をまっとうできるようになること、これらが本研究部の掲げる理念の根幹である。

### I. 医療関係者間コミュニケーションアプリケーション研究開発

日本で初めてソフトとして保険収載された「Join」というソフトの研究開発を行っている。特に診断・治療までの時間が重要な脳卒中分野に関してコミュニケーションによる費用対効果などの検討を研究として実施している。

### II. 健常サポートアプリケーションの研究開発

「MySOS」というソフトの研究開発を行っている。緊急時に、周りの人に助けを求めたり、成人・子供緊急マニュアルを見て病院にいくかの判断のサポートとして用いられる。今後、病院との連携を目指した開発を行っている。

### III. IoT 開発（スマートフォンで血圧計等）

ビッグデータの収集として、IoT でのウェアラブルデバイスの開発を進めている。腕時計型血圧計やバンド型脳波計の開発で、スマートフォンからクラウドに沢山の個人の医療情報を蓄え、病気を防ぐという観点での開発を進めている。

### IV. 携帯電波影響

医療機器へのスマートフォンの影響に関して研究