

基盤研究施設

教授：馬目 佳信	分子細胞生物学，分子診断・治療学
教授：岩本 武夫	生化学，分子生物物理
教授：立花 利公	微細形態学
教授：坪田 昭人	肝臓病学
教授：鐘ヶ江裕美	遺伝子治療，分子ウイルス学
准教授：岩瀬 忠行	細菌学，微生物人類学，研究計画学
講師：池田 恵一	分子細胞生物学，内分泌学
講師：大野 裕司	内分泌薬理
講師：秋山 暢丈	免疫学

教育・研究概要

I. 分子標的としてのニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ (NAMPT) 抑制の可能性

脳腫瘍，特にグリオーマは難治性の疾患であるが近年遺伝子変異の解析などにより治療のターゲットとなる標的分子候補が次々と同定されている。NAMPTは NAD^+ 合成サルベージ経路の律速酵素であり，ニコチンアミドをニコチンアミドモノヌクレオチドに変換，変換されたニコチンアミドモノヌクレオチドは最終的に NAD^+ に代謝され，各種の脱水素酵素の補酵素として機能する。NAMPTの上昇は脳腫瘍の増殖と関連し，NAMPTの制御が直接，放射線療法や化学療法の補助療法となり得るためショートヘアピン型干渉RNAを用いて脳腫瘍細胞株でNAMPT発現を抑制した株を樹立し性質を調べた。その結果，NAMPT抑制単独では細胞増殖を遅らせ放射線感受性を上昇させるものの効果は一時的なものでありグリオーマの標準治療薬テモゾロミドへの感受性には変化を与えなかった。これには他のサルベージ経路の関与が関連していた。NAMPT発現抑制効果を増強するシステムを構築中である。

II. 液体クロマトグラフィー高分解能質量分析 (LC-UHRMS) による安定同位体標識 d7 コレステロールを用いた細胞流出コレステロール絶対定量法の開発

心血管イベントの発生率は，HDLコレステロールレベルよりもコレステロール流出容量 (CEC) に反比例する。このため心血管疾患のリスクを評価する場合は重要な指標の一つに成る。従来法は放射性

同位元素 (RI) 標識したコレステロールを利用して測定されているが，ここでは代替法として安定同位体標識 d7 コレステロールを用いて更に高感度・高精度の CEC 測定法を確立した。更に本法と RI および蛍光標識化合物を用いた既存の測定法で細胞および患者血清中の CEC 測定を実施し各々の相関関係を調べた。その結果本法は蛍光法よりも RI 法と強い相関関係を示した。今後は RI 法の代替法として利用可能な有用な手法と成り将来の臨床研究に大いに貢献できる分析手法に成ると思われる。

III. ヒト歯肉線維芽細胞および歯根膜細胞に対する禁煙に対する炎症反応の影響

ヒトの歯肉線維芽細胞と歯根膜細胞の喫煙 (ニコチン刺激中) の炎症反応と，禁煙時 (ニコチン刺激中断) の修復期間の影響について検討した結果，ニコチン刺激後では両方の細胞で IL-6 産生が有意に増加したのに対して，ニコチン中断後には有意に減少した。走査電顕で観察するとニコチン刺激によって細胞膜の表面は多数の陥凹が認められた。これらのことから，喫煙時には細胞に悪影響を与えるが，禁煙による細胞修復効果の可能性が示唆された。

IV. 動物組織の化学固定試料の凍結置換固定法

急速凍結置換固定法は，通常新鮮組織を急速凍結したものについて凍結置換固定を行うものであるが，我々は動物組織についてグルタルアルデヒドで化学固定したのちそれを液体窒素で冷却した凍結寸前のイソペンタンに浸漬することによって急速凍結を行い， -80°C にした2% $\text{OsO}_4 \cdot \text{アセトン}$ にて凍結置換固定を行った。その結果，通常のグルタルアルデヒド・ OsO_4 で二重固定したものと比較して，ミトコンドリアの基質の電子密度が高く，クリステの二重膜の間隔が狭くなっており，さらにギャップ結合の構造が全く異なっており，これはおそらく凍結置換固定法の固定効果が強いためと考えられる。

V. ウイルス肝炎関連の研究

1. 高度な肝障害あるいは肝不全を惹起させた超免疫不全マウスにヒト脂肪組織由来幹細胞を移植し，ヒト肝細胞への分化や定着を研究している。

2. 超免疫不全マウスの肝臓を人為的に破壊後，移植ヒト肝細胞により置換した動物モデル (ヒト化肝臓キメラマウス) に肝炎ウイルスを感染させ，新規薬物の抗ウイルス効果，ウイルス排除後の肝細胞内微細構造などの研究を行っている。

3. 上記のヒト化肝臓キメラマウスにB型肝炎

ウイルスを感染させ、網羅的遺伝子解析を時系列で解析することで、慢性化する機序を検討している。

4. C型慢性肝炎の直接作用型抗ウイルス剤における血中薬物濃度とsingle nucleotide polymorphisms (SNPs)の関連性と薬剤性肝障害の検討を行った。またDAA耐性ウイルスの解析も行った。

5. 肝癌治療例の血中microRNAと治療効果・予後の検討を行っている。

6. 肝硬変患者の呼気成分を解析することで、特定の物質が慢性肝疾患の病期と関連していることが示唆された(内科学講座(消化器・肝臓内科)との共同研究)。

7. 新規に開発された自動嗅覚能測定機器について、臨床応用へ向けて改良を重ねて実用性を検証している(耳鼻咽喉科, 内科学講座(神経内科), および島津製作所との共同研究)。

8. 呼気アンモニアを簡易的に測定するポータブル機器を開発、実際の患者血清アンモニア値との相関関係や実用化に向けて検討している(内科学講座(消化器・肝臓内科), 富士通研究所との共同研究)。

Ⅵ. 遺伝子治療用ウイルスベクターの開発

ウイルスベクターを用いた遺伝子治療では、安全性が高く、遺伝子導入効率の高いウイルスベクターおよび遺伝子導入法の開発は重要である。本研究では、肝がんへの移行リスクの高いB型肝炎の完治を目指して、B型肝炎原因ウイルスHBVに対するゲノム編集による遺伝子治療法を開発する。本研究遂行のために、肝臓への遺伝子導入効率の高いアデノウイルスベクター(AdV)を用いて、肝臓細胞特異的プロモーターであるアルブミンプロモーター、部位特異的組換え酵素Creを組み合わせた、「短期間高度Cas9発現システム」を構築し、本システムは安全性の高いゲノム編集による遺伝子治療法として有用性が高いと考えられた。

Ⅶ. *Lactobacillus rhamnosus*の迅速な同定と定量のための標的特異的定量PCRの開発

*L. rhamnosus*はグラム陽性の桿菌であり、腸の健康を維持するためのプロバイオティクスとして一般的に使用されている。最近、菌血症を引き起こす可能性が示唆されており、その検証のために16S rDNA遺伝子のシーケンス解析や生化学的手法等を用いたサーベイランスが行われている。しかしながら現在の手法では、標的を定量化できず、また偽陽性・偽陰性の結果をもたらす可能性が懸念されている。本研究では、16S rDNAにごく僅かに存在する

*L. rhamnosus*に特徴的な塩基配列に対し、Taq-Man MGB probeを設計し、正確かつ再現性の高い*L. rhamnosus*の種特異的定量PCR法を開発した。

Ⅷ. Urocortin (UCN)Ⅲの細胞保護作用に関する検討

UCNファミリーペプチドは、これまでに様々な細胞において保護作用を有することが報告されているが、これまでの結果に加えて、現在は、糖尿病で問題となる膵β細胞への作用に関して検討を行っている。膵β細胞に対する有害環境としては、高血糖負荷、酸化ストレスあるいは、インスリン分泌抑制を引き起こすニコチンへの暴露を想定してUCNⅢ投与によりその作用から保護することが可能か否かを検討している。まず手始めにこれらの環境下に膵β細胞株であるMIN6あるいは、βTC6を用いてインスリン分泌を指標として検討を行った。その結果、高血糖下においては、UCNⅢによりさらにインスリン分泌の更新を認め、ニコチン負荷の下では、ニコチンによるインスリン分泌の抑制を回復させる効果を認めた。

「点検・評価」

1. 施設

本年度は分子細胞生物と分子遺伝に分かれていた基盤研究施設が併合された最初の年度となった。本年度の登録者は168人(うち医師・研究者142人)、受託件数は微細形態学研究関連243件、生化学関連1件、塩基配列解析10,064件、シーケンス受託7,821件、次世代シーケンス解析8件、セルソーフト24件、gene scan832件であった。

併合後も本学の教職員や大学院生が登録することによって年度を通して施設を何回も利用できるシステムや微細形態の撮影や質量分析など生化学関連の測定、核酸解析の受託、などのシステムは残し、大学基礎研究の相談窓口を設置するなど支援体制の強化を行った。大学院の共通カリキュラム(形態学研究法、バイオインフォマティクス研究法)、学部学生の実習・研究室配属などの演習も本研究施設での講習を行っている。広い分野での研究に対応できるスタッフのメンバーが増えたため併合による効果は大きかったと判断する。

2. 研究

安定同位体標識d7コレステロールを用いた細胞流出コレステロール絶対定量法の開発においては、従来のRI法の代替法として利用可能な有用な手法になると考えられる。

ヒト歯肉線維芽細胞および歯根膜細胞に対する禁煙に対する炎症反応について、生化学的および微細形態学的に喫煙状態では炎症反応が生じることが確かめられ、さらに禁煙することによってその炎症反応が抑制されることが示唆された。

化学固定後に急速凍結・凍結置換固定法を施すことによって、新鮮組織を急速凍結・凍結置換固定法を行ったものと同程度の良好な電子顕微鏡画像を得ることができた。

ウイルス肝炎関連の研究において、中堅・若手の臨床研究の支援を果たすべく“Middle Man”(発起・促進・橋渡し・支援する人間)として、また研究デザイン・データ解析／解釈・論文作成等の具体的な相談・支援においても継続的に活動している。

「短期間高度 Cas9 発現システム」は安全性の高いゲノム編集による遺伝子治療法として有用性が高いと考えられた。

L. rhamnosus の迅速な同定と定量のために開発された標的特異的定量 PCR 法は正確かつ再現性が高いことがわかった。

UCN III の細胞保護作用に関して、高血糖下において UCN III によりさらにインスリン分泌の更新を認め、ニコチン負荷の下では、ニコチンによるインスリン分泌の抑制を回復させる効果を認めた。

本年度も多くの学生・大学院生や医師・教員が施設を利用した。施設では外科学講座からの大学院生が乳がんの石灰化のメカニズムの解明を進めている。他大学の学生・大学院生の指導も行い海外で発表させ、タイ国のシンクロトロン光研究所の国際シンポジウムを開催に協力した。また社会的貢献として動物の密輸取引を阻止するために絶滅危惧種原種であるスローロリスのゲノム調査を東南アジア諸国に進めている。

3. 教育

本年度、教育に関して学部および大学院共に積極的に参加した。学部では2年生のコース基礎医科学Ⅰのユニット「細胞から個体へ実習」, 「分子から生命へ実習」, コース基礎医科学Ⅱの講義(ユニット「感覚器系」, 「内分泌系」, 「泌尿器系」) およびユニット「形態系実習(組織)」, 3年生のコース臨床基礎医科学のユニット「免疫と生体防御」, 「ウイルスと感染」, 「細菌・真菌と感染」の講義や「免疫学実習」, 「細菌学実習」, コース外国語Ⅲのユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」, コース臨床基礎医学のユニット「症候学演習」のモデレーター, テュートリアルやコース研究室配属(参加者3名), 4年生のコース臨床医学Ⅰのユニット「肝・胆・膵(臨Ⅰ)」な

どの教育に積極的に参加している。大学院では形態学的研究法(参加者14名)やバイオインフォマティクス研究法(参加者15名), がんゲノム医療など共通カリキュラムの演習も担当した。看護学科, 看護専門学校等においても免疫学, 微生物学, 薬理学などの講義を行っている。

研究業績

Ⅰ. 原著論文

- 1) Funamizu N, Lacy CR, Kamada M, Yanaga K, Manome Y. MicroRNA-200b and -301 are associated with gemcitabine response as biomarkers in pancreatic carcinoma cells Int J Oncol 2019; 54(3): 991-1000.
- 2) Shimizu T, Miyazaki O, Iwamoto T, Usui T, Sato R, Hiraishi C, Yoshida H. A new method for measuring cholesterol efflux capacity uses stable isotope-labeled, not radioactive-labeled, cholesterol. J Lipid Res 2019; 60(11): 1959-67.
- 3) Oguro A, Shigeta T, Machida K, Suzuki T, Iwamoto T, Matsufuji S, Imataka H. Translation efficiency affects the sequence-independent +1 ribosomal frameshifting by polyamines. J Biochem 2020 Mar 17. [Epub ahead of print]
- 4) Nozaki A, Atsukawa M, Kondo C, Toyoda H, Chuma M, Nakamuta M, Uojima H, Takaguchi K, Ikeda H, Watanabe T, Ogawa S, Itokawa N, Arai T, Hiraoka A, Asano T, Fujioka S, Ikegami T, Shima T, Ogawa C, Akahane T, Shimada N, Fukunishi S, Abe H, Tsubota A, Genda T, Okubo H, Mikami S, Morishita A, Moriya A, Tani J, Tachi Y, Hotta N, Ishikawa T, Okanoue T, Tanaka Y, Kumada T, Iwakiri K, Maeda S; KTK49 Liver Study Group. The effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in chronic hepatitis C patients with refractory factors in the real world: a comprehensive analysis of a prospective multicenter study. Hepatol Int 2020; 14(2): 225-38.
- 5) Toyoda H, Atsukawa M, Watanabe T, Nakamuta M, Uojima H, Nozaki A, Takaguchi K, Fujioka S, Iio E, Shima T, Akahane T, Fukunishi S, Asano T, Michitaka K, Tsuji K, Abe H, Mikami S, Okubo H, Okubo T, Shimada N, Ishikawa T, Moriya A, Tani J, Morishita A, Ogawa C, Tachi Y, Ikeda H, Yamashita N, Yasuda S, Chuma M, Tsutsui A, Hiraoka A, Ikegami T, Genda T, Tsubota A, Masaki T, Iwakiri K, Kumada T, Tanaka Y, Okanoue T. Marked heterogeneity in the diagnosis of compensated cirrhosis of patients with chronic hepatitis C virus infection in a real-world

- setting: a large, multicenter study from Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2020 Jan 16. [Epub ahead of print]
- 6) Okubo T, Atsukawa M, Tsubota A, Yoshida Y, Arai T, Iwashita AN, Itokawa N, Kondo C, Iwakiri K. Relationship between serum vitamin D level and sarcopenia in chronic liver disease. *Hepatol Res* 2020; 50(5): 588-97. Epub 2020 Jan 22.
 - 7) Atsukawa M, Tsubota A, Takaguchi K, Toyoda H, Iwasa M, Ikegami T, Chuma M, Nozaki A, Uojima H, Hiraoka A, Fukunishi S, Yokohama K, Tada T, Kato K, Abe H, Tani J, Okubo H, Watanabe T, Hattori N, Tsutsui A, Senoh T, Yoshida Y, Okubo T, Itokawa N, Nakagawa-Iwashita A, Kondo C, Arai T, Michitaka K, Iio E, Kumada T, Tanaka Y, Takei Y, Iwakiri K. Analysis of factors associated with the prognosis of cirrhotic patients who were treated with tolcapten for hepatic edema. *J Gastroenterol Hepatol* 2019 Dec 27. [Epub ahead of print]
 - 8) Saeki C, Takano K, Oikawa T, Aoki Y, Kanai T, Takakura K, Nakano M, Toritsu Y, Sasaki N, Abo M, Matsuura T, Tsubota A, Saruta M. Comparative assessment of sarcopenia using the JSH, AWGS, and EWGSOP2 criteria and the relationship between sarcopenia, osteoporosis, and osteosarcopenia in patients with liver cirrhosis. *BMC Musculoskelet Disord* 2019; 20(1): 615.
 - 9) Arai T, Atsukawa M, Tsubota A, Kawano T, Koeida M, Yoshida Y, Tanabe T, Okubo T, Hayama K, Iwashita A, Itokawa N, Kondo C, Kaneko K, Kawamoto C, Hatori T, Emoto N, Iio E, Tanaka Y, Iwakiri K. Factors influencing subclinical atherosclerosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2019; 14(11): e0224184.
 - 10) Takano K, Saeki C, Oikawa T, Hidaka A, Mizuno Y, Ishida J, Takakura K, Nakano M, Toritsu Y, Amano K, Ishikawa T, Zeniya M, Tsubota A, Saruta M. IgM response is a prognostic biomarker of primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid and bezafibrate. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35(4): 663-72. Epub 2019 Dec 11.
 - 11) Toyoda H, Atsukawa M, Watanabe T, Nakamuta M, Uojima H, Nozaki A, Takaguchi K, Fujioka S, Iio E, Shima T, Akahane T, Fukunishi S, Asano T, Michitaka K, Tsuji K, Abe H, Mikami S, Okubo H, Okubo T, Shimada N, Ishikawa T, Moriya A, Tani J, Morishita A, Ogawa C, Tachi Y, Ikeda H, Yamashita N, Yasuda S, Chuma M, Tsutsui A, Hiraoka A, Ikegami T, Genda T, Tsubota A, Masaki T, Tanaka Y, Iwakiri K, Kumada T. Real-world experience of 12-week direct-acting antiviral regimen of glecaprevir and pibrentasvir in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35(5): 855-61. Epub 2019 Nov 19.
 - 12) Kato K, Shimada N, Atsukawa M, Abe H, Itokawa N, Matsumoto Y, Agata R, Tsubota A. Single nucleotide polymorphisms associated with elevated alanine aminotransferase in patients receiving asunaprevir plus daclatasvir combination therapy for chronic hepatitis C. *PLoS One* 2019; 14(7): e0219022.
 - 13) Ikeda H, Watanabe T, Atsukawa M, Toyoda H, Takaguchi K, Nakamuta M, Matsumoto N, Okuse C, Tada T, Tsutsui A, Yamashita N, Kondo C, Hayama K, Kato K, Itokawa N, Arai T, Shimada N, Asano T, Uojima H, Ogawa C, Mikami S, Ikegami T, Fukunishi S, Asai A, Iio E, Tsubota A, Hiraoka A, Nozaki A, Okubo H, Tachi Y, Moriya A, Oikawa T, Matsumoto Y, Tsuruoka S, Tani J, Kikuchi K, Iwakiri K, Tanaka Y, Kumada T. Evaluation of 8-week glecaprevir/pibrentasvir treatment in direct-acting antiviral-naïve noncirrhotic HCV genotype 1 and 2 infected patients in a real-world setting in Japan. *J Viral Hepat* 2019; 26(11): 1266-75.
 - 14) Toyoda H, Atsukawa M, Uojima H, Nozaki A, Tamai H, Takaguchi K, Fujioka S, Nakamuta M, Tada T, Yasuda S, Chuma M, Senoh T, Tsutsui A, Yamashita N, Hiraoka A, Michitaka K, Shima T, Akahane T, Ito-bayashi E, Watanabe T, Ikeda H, Iio E, Fukunishi S, Asano T, Tachi Y, Ikegami T, Tsuji K, Abe H, Kato K, Mikami S, Okubo H, Shimada N, Ishikawa T, Matsumoto Y, Itokawa N, Arai T, Tsubota A, Iwakiri K, Tanaka Y, Kumada T. Trends and efficacy of interferon-free anti-hepatitis C virus therapy in the region of high prevalence of elderly patients, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma: a real-world, nationwide, multicenter study of 10 688 patients in Japan. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6(5): ofz185.
 - 15) Atsukawa M, Tsubota A, Toyoda H, Takaguchi K, Nakamuta M, Watanabe T, Michitaka K, Ikegami T, Nozaki A, Uojima H, Fukunishi S, Genda T, Abe H, Hotta N, Tsuji K, Ogawa C, Tachi Y, Shima T, Shimada N, Kondo C, Akahane T, Aizawa Y, Tanaka Y, Kumada T, Iwakiri K. The efficacy and safety of glecaprevir plus pibrentasvir in 141 patients with severe renal impairment: a prospective, multicenter study. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49(9): 1230-41.
 - 16) Atsukawa M, Tsubota A, Toyoda H, Takaguchi K, Nakamuta M, Watanabe T, Tada T, Tsutsui A, Ikeda

- H, Abe H, Kato K, Uojima H, Ikegami T, Asano T, Kondo C, Koeda M, Okubo T, Arai T, Iwashita-Nakagawa A, Itokawa N, Kumada T, Iwakiri K. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and ribavirin for chronic hepatitis patients infected with genotype 2a in Japan. *Hepatol Res* 2019; 49(4): 369-76.
- 17) Mostafa D, Takahashi A, Yanagiya A, Yamaguchi T, Abe T, Kureha T, Kuba K, Kanegae Y, Furuta Y, Yamamoto T, Suzuki T. Essential functions of the CNOT7/8 catalytic subunits of the CCR4-NOT complex in mRNA regulation and cell viability. *RNA Biol* 2020; 17(3): 403-16.
- 18) Saito T, Kuma A, Sugiura Y, Ichimura Y, Obata M, Kitamura H, Okuda S, Lee HC, Ikeda K, Kanegae Y, Saito I, Auwerx J, Motohashi H, Suematsu M, Soga T, Yokomizo T, Waguri S, Mizushima N, Komatsu M. Autophagy regulates lipid metabolism through selective turnover of NCoR1. *Nat Commun* 2019; 10(1): 1567.
- 19) Yokoyama-Mashima S, Yogosawa S, Kanegae Y, Hirooka S, Yoshida S, Horiuchi T, Ohashi T, Yanaga K, Saruta M, Oikawa T, Yoshida K. Forced expression of DYRK2 exerts anti-tumor effects via apoptotic induction in liver cancer. *Cancer Lett* 2019; 451: 100-9.
- 20) Okai C, Itani Y, Furuta A, Mizunoe Y, Iwase T. Rapid identification and quantification of *Lactobacillus rhamnosus* by real-time PCR using a TaqMan probe. *Jpn J Infect Dis* 2019; 72(5): 323-5.
- ### Ⅲ. 学会発表
- 1) Manome Y. (Invited Speaker) Risk assessment and control of new agent on human body. The 1st SLRI-TDU Symposium, the 1st SLRI-DLC Industry Association Symposium Materials. Chonburi, Dec.
- 2) 馬目佳信. (特別講演2) 抗甲状腺モノクローナル抗体 JT-95 の基礎と臨床応用. 第52回日本内分泌外科学会学術大会. 東京, 10月.
- 3) 立花利公, 齊藤英希, 菊池恵美, 竹村友希, 馬目佳信. (ポスター) 超高分解能走査型電子顕微鏡 (Regulus 8100) の紹介. 第136回成医会総会. 東京, 10月.
- 4) 馬目佳信. (宿題報告) 甲状腺乳頭がんを認識するモノクローナル抗体の性質と応用. 第136回成医会総会. 東京, 10月.
- 5) Saito K, Manome Y, Hiratuka M, Honda H, Ohgoe Y, Sato K, Hirakuri K. Evaluation of Zn elution from Zn-DLC as biomaterial. 30th International Conference on Diamond and Carbon Materials. Seville, Sept.
- 6) 齋藤一拓, 藤岡宏樹, 馬目佳信, 平塚傑工, 本田宏志, 大越康晴, 佐藤慶介, 平栗健二. (ポスター) 生体内における Zn 溶出型 DLC 膜の骨形成促進効果. 第58回日本生体医工学会大会. 宜野湾, 6月.
- 7) 下山 雪, 小野寺修, 藤井慎也, 森口秀樹, 辻岡正憲, 藤岡宏樹, 馬目佳信, 平栗健二. (ポスター) DLC の膜物性と生体特性の相関性. 第58回日本生体医工学会大会. 宜野湾, 6月.
- 8) 小野寺修, 藤井慎也, 森口秀樹, 辻岡正憲, 藤岡宏樹, 馬目佳信, 平栗健二. (ポスター) ダイヤモンド状炭素薄膜の膜物性と抗菌特性の相関性. 第58回日本生体医工学会大会. 宜野湾, 6月.
- 9) 浅野友希, 菊地恵美, 齊藤英希, 馬目佳信, 立花利公. (ポスター) 細胞組織のグルタルアルデヒド固定組織の凍結置換固定法2. 日本顕微鏡学会第75回学術講演会. 名古屋, 6月.
- 10) 齋藤一拓, 木寺俊太, 藤岡宏樹, 馬目佳信, 平塚傑工, 坪井仁美, 中森秀樹, 本田宏志, 大越康晴, 佐藤慶介, 平栗健二. (口頭) 生体内における Zn-DLC の Zn 溶出過程. 第66回応用物理学会春季学術講演会. 東京, 2019年3月.
- 11) Wu C, Iwamoto T, Akiyama K, Miyajima T, Igarashi J, Hossain MA, Eto Y. (Oral) Combination of LysoSM, 7-KC and bile acid W-408 for diagnosis of Japanese patients with Niemann-Pick disease type C. 第61回日本小児神経学会学術集会. 名古屋, 5月.
- 12) Wu C, Iwamoto T, Akiyama K, Miyajima T, Igarashi J, Hossain MA, Saito R, Eto Y. (Oral) Combination of lysosphingomyelin, 7-ketocholesterol and bile acid-408 for diagnosis of Niemann Pick disease type C by MS/MS. 第61回日本先天代謝異常学会総会. 秋田, 10月.
- 13) Wu C, Iwamoto T, Hossain MA, Akiyama K, Igarashi J, Miyajima T, Saito R, Eto Y. (Poster) An update on biomarkers of 7-ketocholesterol, lysosphingomyelin, bile acid-408 and glucosylsphingosine for Niemann-Pick disease type C. 16th Annual WORLD-Symposium. Orlando, Feb.
- 14) 与五沢真吾, 岩本武夫, 柳澤裕之. (口頭) ヒト大腸がん由来 HT29 細胞の放出する細胞外分泌小胞が細胞移動に与える影響. 第90回日本衛生学会学術総会. 盛岡, 3月. (誌上開催)
- 15) Atsukawa M, Tsubota A, Toyoda H, Takaguchi K, Nakamuta M, Watanabe T, Ikeda H, Yamashita N, Michitaka K, Hiraoka A, Ikegami T, Nozaki A, Uojima H, Fukunishi S, Asai A, Genda T, Abe H, Kato K, Hotta N, Tsuji K, Ogawa C, Tachi Y, Shima T, Shimada N, Kondo C, Itokawa N, Hayama K, Arai T, Okubo T, Yoshida Y, Iwashita A, Akahane T, Ishika-

wa T, Aizawa Y, Tanaka Y, Iio E, Kumada T, Iwakiri K. (Poster) Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients with severe renal impairment in Japan: a prospective, multicenter study (KTK 49 Liver Study Group). The International Liver Congress 2019, Vienna, Apr.

- 16) 加藤慶三, 安部 宏, 坪田昭人. (シンポジウム 10: 肝硬変の診断と治療の最前線) 肝性脳症に対する rifaximin 使用例の予後の検討. 第 105 回日本消化器病学会総会. 金沢, 5 月.
- 17) 河野惟道, 厚川正則, 肥田 舞, 吉田祐士, 大久保知美, 新井泰央, 岩下 愛, 糸川典夫, 近藤千紗, 加藤慶三, 島田紀朋, 坪田昭人, 岩切勝彦. (口頭) NAFLD 患者の vitamin D 代謝の特徴～vitamin D 介入試験の結果も含めて～. 第 55 回日本肝臓学会総会. 東京, 5 月.
- 18) 立花利公. (顕微鏡技術チュートリアル: 電子顕微鏡観察のための生物試料作製法の基礎とトラブルシューティング) 動物試料について. 日本顕微鏡学会 第 75 回学術講演会. 名古屋, 6 月.
- 19) 立花利公, 五十嵐 (武内) 寛子, 沼部幸博. (ポスター) ヒト歯肉線維芽細胞および歯周靱帯細胞に対する禁煙に対する喫煙炎症反応の影響. 日本顕微鏡学会 第 62 回シンポジウム. さいたま, 11 月.
- 20) Takeuchi-Igarashi H, Kubota S, Tachibana T, Numabe Y. (Poster) Matrix remodeling response of human periodontal tissue towards fibrosis upon nicotine exposure. Global Symposium on Challenges and Solutions of Periodontal and Implant Therapy. Taipei, Nov.

実験動物研究施設

教授: 嘉糠 洋陸 寄生虫感染と衛生動物学
講師: 櫻井 達也 分子寄生虫学

教育・研究概要

I. アフリカトリパノソーマと宿主およびベクターとの相互作用に関する研究

アフリカトリパノソーマ症はツェツェバエ (*Glossina* spp.) によって媒介される人と家畜の致死性の原虫感染症である。アフリカトリパノソーマ原虫は、細胞表面蛋白質の高頻度な抗原変異により宿主の免疫を回避する。このため、アフリカトリパノソーマ症に有効なワクチンは存在しない。原虫の発育ステージ間の細胞分化は、アフリカトリパノソーマ症制御法を開発する上で有望な標的と目されるが、その分子メカニズムは未解明である。我々は全発育ステージの *in vitro* 培養が可能な *Trypanosoma congolense* を用いて、ベクターステージから宿主ステージへの細胞分化の分子メカニズムの解明を目指している。原虫が宿主に感染した後の感染動態を経時的に解析するために、レポーター遺伝子であるルシフェラーゼ遺伝子と enhanced green fluorescent protein (EGFP) 遺伝子を導入したベクターステージ虫体を作成した。今後、この組換え原虫を用いた *in vivo* イメージング解析を通じて、原虫の宿主体内での感染動態解析やワクチン候補分子の評価実験などを展開する予定である。

II. コモンマーモセットの術後悪心嘔吐 (Post Operative Nausea and Vomiting: PONV) に関する研究

コモンマーモセット *Callithrix jacchus* は、ヒトとの遺伝学的相同性が高く、高度な社会性をもつ小型霊長類である。マーモセットでは麻酔合併症として導入時および覚醒時にしばしば嘔吐が認められる。我々はこれまでに多変量解析によってマーモセットにおける PONV のリスク因子の探索を行い、吸入麻酔、長時間の全身麻酔などで有意に嘔吐しやすくなることを見出した。さらに、嘔吐のコントロールを目的として、ニューロキニン 1 受容体拮抗薬であるクエン酸マロピタントを加えた麻酔プロトコルを検討した。その結果、術前のマロピタント投与により、注射麻酔と吸入麻酔いずれにおいても有意に嘔吐を抑制することが明らかになった (第 66 回日本実験動物学会総会ポスター発表)。引き続き異なる