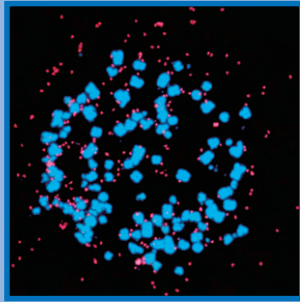
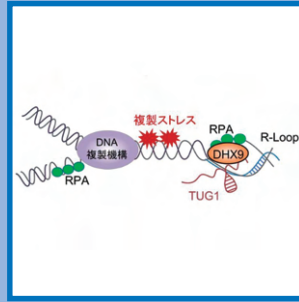


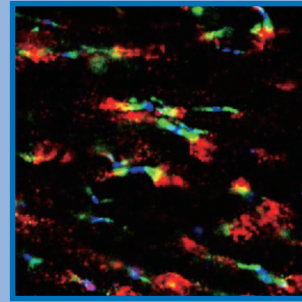
Center for Neurological Diseases and Cancer



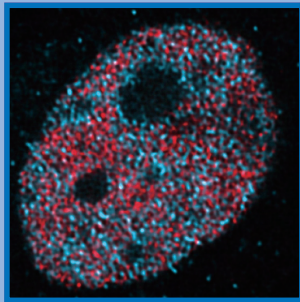
Molecular Oncology



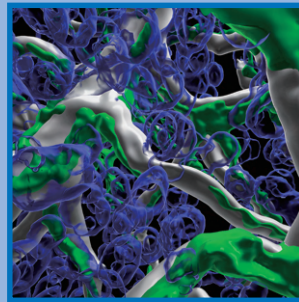
Cancer Biology



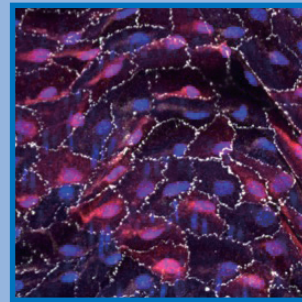
Neuropharmacology



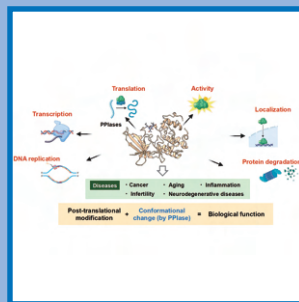
Neurogenetics



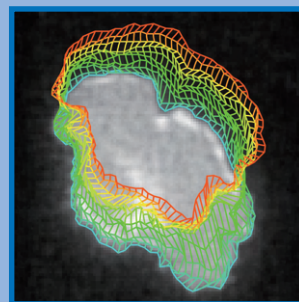
Molecular Pathology



Molecular Biochemistry



Functional Regenerative Medicine



Data-driven Biology

名古屋大学・大学院医学系研究科附属
神経疾患・腫瘍分子医学研究センター
2023-2024



神経疾患・腫瘍分子医学研究センター年報 (2023－2024版)の発刊にあたって

センター長 近 藤 豊

神経疾患・腫瘍分子医学研究センター(CNDC)は、神経疾患および悪性腫瘍の分子病態の解明と革新的な治療法の開発を目指し、2003年度に統合型研究プラットフォームとして設立されました。以来、本センターは時代の先端を見据えた研究体制の構築に取り組み、2014年度には全国の医学系研究科に先駆けてシステム生物学分野を設置。バイオインフォマティクス研究の加速と新たな疾患理解の深化を推進してきました。さらに2018年度には「細胞情報統合解析部門」を新設し、分子・細胞レベルからシステム全体に至るまでの統合的な疾患解析を可能にする体制を強化しています。



2024年度現在、CNDCは「腫瘍病態統御部門(2分野)」「神経疾患病態統御部門(2分野)」「先端応用医学部門(3分野)」「細胞情報統合解析部門(1分野)」の計4部門・8分野から成り立ち、神経疾患および腫瘍に関する包括的かつ先駆的な研究に取り組んでいます。

医学研究がますます多様化し、複雑さを増す現代において、私たちCNDCは、つねに進化し続ける研究組織であることを自らに課し、学際的な視点と最先端の技術を融合させたアプローチによって、次世代の医療創出に貢献すべく邁進しています。特に、がんおよび神経疾患領域において、基礎研究で国際的に高い評価を受ける研究者が集結しており、2023年度から2024年度にかけては新たに2名の女性教授が参画するなど、CNDCの中核を担う研究体制は一層多様性と実力を兼ね備えたものとなっています。多様なバックグラウンドを持つ研究者が一堂に会するこのセンターは、翻訳後修飾、ゲノム・エピゲノム、RNA、生体糖鎖、1細胞解析、バイオインフォマティクスなどの先進的手法を駆使し、神経疾患と腫瘍の分子病態の解明に挑んでいます。

また、部門・分野の垣根を越えた連携と相互刺激を重視しており、その象徴とも言えるのが、月に一度開催されるCNDCミーティングです。このミーティングでは活発な議論が交わされ、共同研究の芽が次々と生まれています。実際に、この場をきっかけに始動した共同研究のいくつかはすでに成果を上げており、Top 1%論文等の高水準の論文も発表されています。さらに、CNDCの研究は基礎にとどまらず、臨床応用を見据えた取り組みにも積極的で、すでに複数のプロジェクトが臨床治験へと展開しています。こうした基礎から臨床までを視野に入れた統合的な研究体制こそが、CNDCの大きな強みであり、今後も国内外に向けて新たな医学的ブレイクスルーを発信し続けていきます。

このように、私たちCNDCは、名古屋大学医学系研究科における先端的医学研究を推進する有機的かつ機能的な中核拠点として、今後さらに発展していくことを目指しております。引き続き、皆様からのご支援とご協力を賜りますよう、心よりお願い申し上げます。

Center for Neurological Diseases and Cancer

神経疾患・腫瘍分子医学研究センター Center for Neurological Diseases and Cancer (CNDC)

● 腫瘍病態統御部門 (Department of Oncology)

● 分子腫瘍学分野 (Division of Molecular Oncology)

教授 鈴木 洋

● 腫瘍生物学分野 (Division of Cancer Biology)

教授 近藤 豊

● 神経疾患病態統御部門 (Department of Neuroscience)

● 神経情報薬理学分野 (Division of Neuropharmacology)

教授 深田 正紀

● 神経遺伝情報学分野 (Division of Neurogenetics)

教授 中沢 由華

● 先端応用医学部門 (Department of Advanced Medical Science)

● 分子病理学分野 (Division of Molecular Pathology)

教授 榎本 篤

● 機能分子制御学分野 (Division of Molecular Biochemistry)

教授 岡島 徹也

● 機能再生医学分野 (Division of Functional Regenerative Medicine)

教授 島田 緑

● 細胞情報統合解析部門 (Department of Integrative Cellular Informatics)

● データ駆動生物学分野 (Division of Data-driven Biology)

教授 本田 直樹

腫瘍病態統御部門

がんは、今やわが国では、二人に一人が患い、三人に一人が亡くなる疾病であり、我が国を含む先進諸国の死亡原因の第一位となつて久しい。腫瘍病態統御部門は、分子腫瘍学と腫瘍生物学の2分野から構成され、がんの発生と進展に関わる分子機構の全貌解明を目指した基礎的な研究から、革新的な診断法・治療法の開発を目指したトランスレーショナルリサーチに至るまで、多様な先鋭的アプローチによる幅広い研究を推進している。

神経疾患病態統御部門

神経疾患病態統御部門は、神経細胞に生じた異常によって生じる神経変性疾患や神経筋疾患、或いは、精神疾患などを研究対象とする。同部門は、神経情報薬理学と神経遺伝情報学の2分野から構成され、発症メカニズムを先進的な解析手法を駆使しつつ、分子と個体の双方のレベルで究明することを目指している。また、その過程で得られた研究成果の臨床への還元も視野に入れ、多彩な研究を展開している。

先端応用医学部門

先端応用医学部門は、分子病理学、機能分子制御学、機能再生医学分野の3分野から構成され、がんと神経疾患を主たる対象に、先進的な研究手法を融合した研究を展開している。疾病克服へ向けた研究に対する高い社会的期待に応えるべく、これらの疾患について、その病因と病態の分子機序の解明を目指すのみならず、得られた成果を臨床へと応用することに注力した研究を進めている。

細胞情報統合解析部門

細胞情報統合解析部門は、データ駆動生物学の1分野から構成され、近年のゲノム・トランスクリプトーム・プロテオームを始めとする生物学現象の網羅的解析技術の飛躍的な発展を基盤とし、同様に近年急速な発展を見せている計算科学を基盤とする統計学手法・モデリング手法・機械学習手法を統合し、がんと神経疾患の分子病態基盤の解明と新規制御方法の開発を推進している。

分子腫瘍学分野

Division of Molecular Oncology

分子腫瘍学分野は、ゲノムとRNAの作動原理の詳細を明らかにし、その精度の高い理解に基づいて、がんのメカニズムを明らかにし新たな治療法を見出すことを目指しています。次世代シーケンサー・バイオインフォマティクス・ゲノム編集などの技術躍進に基づく大規模データ群の統合的解析を通じて、ゲノム・エピゲノム・転写・RNAネットワークの関係性を丹念に読み解き、遺伝子制御の作動原理や疾患のメカニズムを探索する幅広い研究を推進しています。さらに、大規模データ群の統合的解析を通じて得られた包括的生命情報を基盤として、「ゲノムの病気」であるがんに対する新たなプレシジョン医療の基本コンセプトを創出すること、そして、これを可能にする新たな方法論・技術を構築することを目標にしています。

●●● 構 成 員 ●●●

教 授 鈴木 洋
助 教 尾上耕一、芳野聖子、小松真太郎、
古志衣里(腎臓内科)
客員研究員 渡辺 裕(腎臓内科)
研 究 生 小野木智加朗

大 学 院 生 杉本陽平、Yihao Zhang、清田真由
(博士課程)
大 学 院 生 Parisa Ghabel
(修士課程)
研究補助員 水野ひと美、藤澤真弓、辻 昌子、
吉村真弓

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I. スーパーエンハンサーと相分離

私たちの体を構成するさまざまな細胞が、同一のゲノム情報から異なる種類の細胞のアイデンティティをどのように確立しているかは、私たちの生体を制御する遺伝子発現プログラムを理解する上で中心的な課題です。細胞種特異的なエンハンサーによる遺伝子制御は、細胞のアイデンティティの決定において中心的な役割を果たしますが、細胞種特異的な転写因子の結合領域が局所的に密集するゲノム領域であるスーパーエンハンサーが重要であることが分かってきました。これまでに、スーパーエンハンサーとマイクロRNAの関係を統合的に解析することで、スーパーエンハンサーコンセプトの妥当性を検証してきました。現在、スーパーエンハンサーの研究を契機として、細胞内相分離、RNA修飾、天然変性領域に焦点をおいた遺伝子制御・疾患ゲノム解析の研究を行っています。

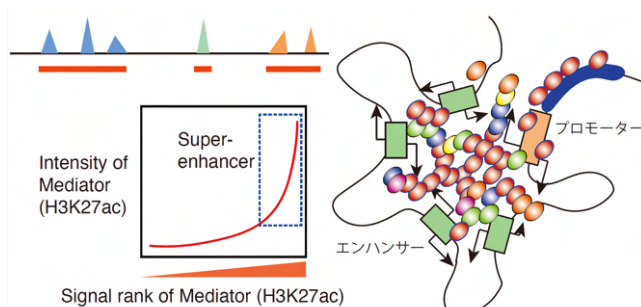


図1. スーパーエンハンサーと細胞内相分離

II. 染色体外DNAを標的とする新しいがん治療の開発

スーパーエンハンサーは、がんのエピジェネティクス・転写制御を標的とした治療開発の標的としても重要です。スーパーエンハンサーによる転写制御に関与する分子群であるBRD4やCDK7の阻害剤のがん治療への応用が検討されていますが、一方で、正常細胞でもスーパーエンハンサーは当然機能しており、このような治療法の選択性・特異性が問題となっています。現在、がん細胞により特異的な転写標的治療法の標的として、染色体外DNA (extrachromosomal DNA, ecDNA) に着目して研究を進めています。近年、ecDNAががん細胞で広範に存在することが報告され、徐々に注目を集めています。ecDNAにはがん遺伝子や(スーパー)エンハンサーが含まれ、がんの進化(悪性度の促進)、がん細胞の不均一性、および薬剤耐性の獲得に寄与することが示唆されています。

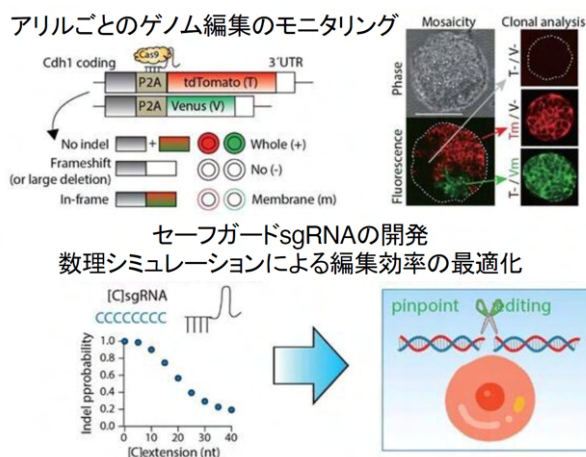


図2. ゲノム編集技術の最適化

Ⅲ. マイクロRNAの機能理解とゲノム編集の最適化

マイクロRNAの生合成調節機構、マイクロRNAとがんの関係について研究を進め、RNA生物学・生化学・構造生物学・数理生物学などを融合することにより、マイクロRNA 2本鎖のどちらのRNA鎖が機能するかというマイクロRNAの非対称性の作動原理を解明し、マイクロRNAの機能予測を可能にしました。

このような数理モデルを駆使したマイクロRNAの研究を発展させ、九州大学との共同研究により、ゲノム編集の効率や安全性を100倍以上高める新技術の開発

に成功しています(Nature Biomedical Engineering 2023)。具体的には、ゲノム編集で使用するCas9の活性を数千倍程度の広範囲なレンジで連続的に抑制しファインチューニングできる新規ガイドRNA「safeguard sgRNA」を開発し、さらに、得られた大規模データに対する数理シミュレーションを構築することで、様々なゲノム編集パターン・効率とCas9活性との相関関係の数理モデルを世界で初めて構築することに成功しています。

●●● 主な発表論文 ●●●

2023年

1. Komatsu S, Kitai H, Suzuki HI. Network Regulation of microRNA Biogenesis and Target Interaction. *Cells*, 12: 306 (2023).
2. Kawamata M, Suzuki HI, Kimura R, Suzuki A. Optimization of Cas9 activity through the addition of cytosine extensions to single-guide RNAs. *Nat Biomed Eng*, 7: 672 (2023).
3. Suzuki HI. Roles of MicroRNAs in Disease Biology. *JMA Journal*, 6: 104 (2023).
4. Suzuki MM, Iijima K, Ogami K, Shinjo K, Murofushi Y, Xie J, Wang X, Kitano Y, Mamiya A, Kibe Y, Nishimura T, Ohka F, Saito R, Sato S, Kobayashi J, Yao R, Miyata K, Kataoka K, Suzuki HI, Kondo Y. TUG1-mediated R-loop resolution at microsatellite loci as a prerequisite for cancer cell proliferation. *Nat Commun*, 14: 4521 (2023).

2024年

1. Enokido T, Horie M, Yoshino S, Suzuki HI, Matsuki R, Brunnström H, Micke P, Nagase T, Saito A, Miyashita N. *Mol Cancer Res*, 22: 29 (2024).
2. Matsumoto K, Ikliptikawati DK, Makiyama K, Mochizuki K, Tobita M, Kobayashi I, Voon DC, Lim K, Ogawa K, Kashiwakura I, Suzuki HI, Yoshino H, Wong RW, Hazawa M. Phase-separated super-enhancers confer an innate radioresistance on genomic DNA. *J Radiat Res*, 65: 482 (2024).
3. Seida M, Ogami K, Yoshino S, Suzuki HI. Fine Regulation of MicroRNAs in Gene Regulatory Networks and Pathophysiology. *Int J Mol Sci*, 26: 2861 (2025).

●●● 競争的研究資金 ●●●

2023年度～2024年度

1. 日本学術振興会 基盤研究(A) がんにおける染色体外DNAの統合的理解と治療標的化(研究代表者: 鈴木 洋)
2. 日本医療研究開発機構 次世代がん医療創生研究事業 染色体外環状DNAを標的とした次世代がん治療法の開発(研究代表者: 鈴木 洋)
3. 日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業 造血器腫瘍における多階層オミクス解析に基づくRNA修飾を標的としたがん治療プラットフォームの開発(研究代表者: 鈴木 洋)
4. 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(研究代表者: 鈴木 洋)
5. 稲盛科学研究機構(InaRIS) 遺伝子制御情報の時空間進化の理解・予測に基づくがん治療DX(研究代表者: 鈴木 洋)
6. 東レ科学振興会・東レ科学技術研究助成 がんにおけるスーパーエンハンサーのリモデリング機構の解明(研究代表者: 鈴木 洋)
7. 日本医療研究開発機構 ゲノム創薬基盤推進研究事業 大規模ゲノムデータと検体バンクを用いた骨髄

系腫瘍とクローン性造血の病態解明と新規診断・治療技術の創出(研究分担者: 鈴木 洋)

8. 日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業 難治性がん(白血病等)の全ゲノム配列データおよび臨床情報等の収集と解析に基づく創薬等のイノベーションの創出をめざした研究(研究分担者: 鈴木 洋)
9. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 可動式塩基編集技術による高精度遺伝子治療の開発(研究分担者: 鈴木 洋)
10. 日本学術振興会 基盤研究(B) 間葉系幹細胞カラムとiPS細胞・遺伝子編集技術を融合した新規治療システム(研究分担者: 鈴木 洋)
11. 日本学術振興会 基盤研究(C) がんで蓄積する未成熟転写終結RNAの多層的ライフサイクルの全容解明(研究代表者: 尾上耕一)
12. 日本学術振興会 基盤研究(C) 染色体外環状DNAによるがん悪性化進展機構の解明と治療標的としての可能性(研究代表者: 芳野聖子)
13. 武田科学振興財団 医学系研究助成(がん領域・基礎) 染色体外環状DNA陽性がんにおける新規生存必須遺伝子の機能解明(研究代表者: 芳野聖子)

腫瘍生物学分野

Division of Cancer Biology

腫瘍生物学分野では、腫瘍を含む疾患の発生や悪性化にどのようなエピゲノム変化や微小環境が関与するのかを明らかにすることをめざして、基礎研究を行っています。加えて、その基礎研究を礎にした診断・治療法の開発も行っています。特にエピゲノムの制御については長鎖非翻訳RNA (long non-coding RNA, lncRNA)、微小環境についてはがん関連線維芽細胞と感染細菌に着目して研究を行っています。

●●● 構 成 員 ●●●

教 授 近藤 豊
講 師 新城恵子
助 教 鈴木美穂、西村建徳
研 究 員 室伏善照、田原絵里、汪 星星、
謝 競祺

大 学 院 生 木部祐士(脳神経外科)、生富翔平(顎顔面外
(博士課程) 科学)、石山顕信(泌尿器科学)、渡辺新也、
Gholipour Fateme
研究補助員 高木奈美、山本杏子、濱田佐知子、山本
祐子、別所美香、森島咲里、今井麻友子
(~2023年3月)

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I. 長鎖非翻訳RNAの機能解明

ゲノム内にはRNAとして転写はされるもののタンパク質に翻訳されないRNAが数多く存在し、非翻訳RNAと呼ばれています。非翻訳RNAはその機能や長さで分類されており、中でも約200塩基以上のRNAは長鎖非翻訳RNA (long non-coding RNA, lncRNA) と呼ばれています。そして、これまでにlncRNAの異常な発現ががんをはじめとした様々な疾患に関与していることが数多く報告されています。

我々はこれまでにlncRNAの一つであるTUG1ががんで高発現しており、DNA損傷の原因を解消していることを明らかにしてきました。そして、TUG1を標的とする核酸医薬(アンチセンスオリゴヌクレオチド)を腫瘍細胞がんマウスに投与すると、顕著な腫瘍抑制効果が得られました。これらの基礎研究を基に、現在、我々は腫瘍細胞に対する医師主導治験(第I相)を行っています。

疾病の発生や悪性化に関与しているlncRNAは数多く存在すると考えられています。現在、我々はTUG1以外の複数のlncRNAのがんにおける作用機序の解明とその新規がん治療標的としての可能性について検証を行っています。

II. がん関連線維芽細胞の機能解明

がん組織にはがん細胞だけでなく、線維芽細胞や血管内皮細胞、免疫細胞など様々な種類の細胞が共存しています。これらの細胞はお互いに影響を及ぼしあい

ながら、複雑ながん微小環境を形作っています。我々はそのうちの線維芽細胞に着目して研究を行っています。がん組織にいる線維芽細胞はがん細胞をはじめとした他の細胞からのシグナルを受け、腫瘍特異的な形質を獲得していることが知られており、がん関連線維芽細胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs) と呼ばれています。近年、CAFは決して一様な細胞群ではなく、異なる特性をもつサブ集団の集まりであることがわかってきました。

我々は脾臓がんマウスモデルの脾臓がん細胞の single-cell RNA sequence と single-cell ATAC sequence の結果を統合解析し、CAFのエピジェネティクス不均一性を見出しました。そして、がんの悪性化に関わるCAFにおいて、周囲環境と相互作用してがんの促進に影響を与える機能分子を同定しました。現在、この基礎研究成果をどのようにして臨床応用させていくかについて研究を行っています。

III. 感染細菌のがんに対する作用の解明

我々の体の中には多くの細菌が生息しています。細菌の中には、例えば、消化を助けてくれるような我々にとって有益な細菌も数多くいますが、逆に病気の原因となる細菌も数多くいます。我々は現在、細菌感染とがんの発生・悪性化の関係について研究を行っています。興味深いことにいくつかの細菌は細胞と細胞の間隙だけでなく、細胞の中に入り込み、細胞の中で細

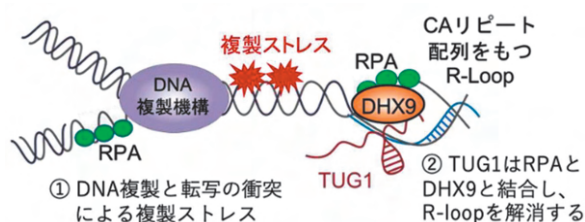


図1. がん細胞におけるTUG1の機能

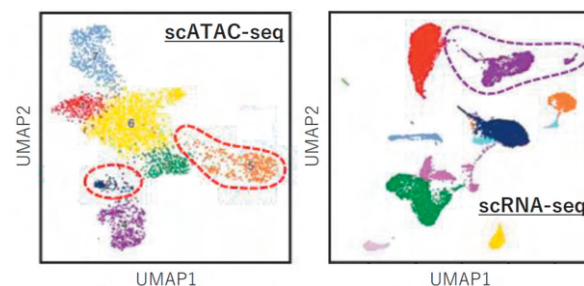


図2. 脾臓がんモデルマウスの脾臓組織のシングルセル解析(点線内: CAFs)

胞と共生し、がんの発生または悪性化に関与していることがわかりました。今後、これらの細菌がどのような作用機序で発がんを誘導するのか、どのような作用

機序によりがんの悪性化に寄与しているのかを明らかにすることで、がんの予防や新規の治療戦略を提案できると考えています。

●●● 主な発表論文 ●●●

2023年

1. Yamaguchi J, Ohka F, Kitano Y, Maeda S, Motomura K, Aoki K, Takeuchi K, Nagata Y, Hattori H, Tsujiuchi T, Motomura A, Nishikawa T, Kibe Y, Shinjo K, Kondo Y, Saito R. Rapid detection of the MYD88 L265P mutation for pre- and intra-operative diagnosis of primary central nervous system lymphoma. *Cancer Sci*, 114(6): 2544-2551 (2023).
2. Muraoka A, Suzuki M, Hamaguchi T, Watanabe S, Iijima K, Murofushi Y, Shinjo K, Osuka S, Hariyama Y, Ito M, Ohno K, Kiyono T, Kyo S, Iwase A, Kikkawa F, Kajiyama H, Kondo Y. Fusobacterium infection facilitates the development of endometriosis through the phenotypic transition of endometrial fibroblasts. *Sci Transl Med*, 15(700): eadd1531 (2023).
3. Suzuki MM, Iijima K, Ogami K, Shinjo K, Murofushi Y, Xie J, Wang X, Kitano Y, Mamiya A, Kibe Y, Nishimura T, Ohka F, Saito R, Sato S, Kobayashi J, Yao R, Miyata K, Kataoka K, Suzuki HI, Kondo Y. TUG1-mediated R-loop resolution at microsatellite loci as a prerequisite for cancer cell proliferation. *Nat Commun*, 14(1): 4521 (2023).
4. Das ND, Chang JC, Hon CC, Kelly ST, Ito S, Lizio M, Kaczkowski B, Watanabe H, Katsushima K, Natsume A, Koseki H, Kondo Y, Minoda A, Umehara T. Defining super-enhancers by highly ranked histone H4 multi-acetylation levels identifies transcription factors associated with glioblastoma stem-like properties. *BMC Genomics*, 24(1): 574 (2023).

2024年

1. Ishibashi K, Ichinose T, Kadokawa R, Mizutani R,

- Iwabuchi S, Togi S, Ura H, Tange S, Shinjo K, Nakayama J, Nanjo S, Niida Y, Kondo Y, Hashimoto S, Sahai E, Yano S, Nakada M, Hirata E. Astrocyte-induced mGluR1 activates human lung cancer brain metastasis via glutamate-dependent stabilization of EGFR. *Dev Cell*, 59(5): 579-594 (2024).
2. Kashiwagi K, Yoshida J, Kimura H, Shinjo K, Kondo Y, Horie K. Mutation of the SWI/SNF complex component Smarce1 decreases nucleosome stability in embryonic stem cells and impairs differentiation. *J Cell Sci*, 137(6): jcs260467 (2024).
3. Sonobe R, Yang P, Suzuki MM, Shinjo K, Iijima K, Nishiyama N, Miyata K, Kataoka K, Kajiyama H, Kondo Y. Long noncoding RNA TUG1 promotes cisplatin resistance in ovarian cancer via upregulation of DNA polymerase eta. *Cancer Sci*, 115(6): 1910-1923 (2024).
4. Oishi M, Shinjo K, Takanari K, Muraoka A, Suzuki MM, Kanbe M, Higuchi S, Ebisawa K, Hashikawa K, Kamei Y, Kondo Y. Exclusive expression of KANK4 promotes myofibroblast mobility in keloid tissues. *Sci Rep*, 14(1): 8725 (2024).
5. Shinjo K, Umehara T, Niwa H, Sato S, Katsushima K, Sato S, Wang X, Murofushi Y, Suzuki MM, Koyama H, Kondo Y. Novel pharmacologic inhibition of lysine-specific demethylase 1 as a potential therapeutic for glioblastoma. *Cancer Gene Ther*, 31(12): 1884-1894 (2024).
6. Deguchi S, Ohka F, Shiba Y, Yamaguchi J, Sato A, Shinjo K, Arakawa Y, Narita Y, Kondo Y, Saito R. Investigator-initiated phase I trial of an oligonucleotide therapeutic targeting long noncoding RNA TUG 1 for recurrent glioblastoma. *BMC Cancer*, 25(1): 251 (2025).

●●● 競争的研究資金 ●●●

2023年度～2024年度

1. 日本医療研究開発機構 次世代がん医療加速化研究事業 膵臓がんに対する核酸医薬の効果的送達に関する研究開発(研究代表者: 近藤 豊)
2. 日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業 新規核酸治療薬を用いた膠芽腫に対する臨床試験に関する研究(研究代表者: 近藤 豊)
3. 日本医療研究開発機構 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 細胞内外エフェクターに対する大腸がん細胞の適応システムの包括的解析と新規免疫療法(研究代表者: 近藤 豊)
4. 日本医療研究開発機構 次世代がん医療加速化研究事業 難治性がんにおけるエピジェネティックな多様性・環境適応創生機構の解明に基づく新たな治療法開発(研究分担者: 近藤 豊)
5. 日本医療研究開発機構 次世代がん医療加速化研究事業 非翻訳RNA複合体の検出による乳がん晩期再発の早期診断・予測バイオマーカーの開発(研究分担者: 近藤 豊)
6. 日本学術振興会 基盤研究(B) ゲノムインテグリティに関わる長鎖非翻訳RNAの機能解析(研究代表者: 近藤 豊)
7. 日本学術振興会 挑戦的研究(開拓) DNA損傷時のエピゲノム修復における長鎖非翻訳RNAの役割と発がんへの関与(研究代表者: 近藤 豊)
8. 日本学術振興会 基盤研究(C) EZH2過剰発現により誘導される新規異常複合体の解明(研究代

表者: 新城恵子)

9. 日本学術振興会 国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(B)) 膵臓がんのがん間質ダイナミクスを制御する機能性RNAの同定と標的化(研究代表者: 新城恵子)
10. 日本学術振興会 基盤研究(C) シングルセルエピゲノム解析による膵臓がん悪性化に関与する非翻訳長鎖RNAの同定(研究代表者: 新城恵子)
11. 日本学術振興会 基盤研究(C) 神経線維腫症1型の特性から解明するScarles(研究分担者: 新城恵子)
12. 日本学術振興会 基盤研究(C) がん細胞の複製ストレスを解消する新規lncRNAの機能解明(研究代表者: 鈴木美穂)
13. 日本学術振興会 基盤研究(C) ミスマッチリペア機構欠損に依存しないマイクロサテライト不安定性誘導系の研究(研究代表者: 鈴木美穂)
14. 日本学術振興会 基盤研究(C) ミトコンドリア内葉酸代謝阻害による転移抑制機構の解明(研究代表者: 西村建徳)
15. 日本医療研究開発機構 次世代がん医療加速化研究事業 膵臓がんに対する新規核酸医薬の最適化と検証に関する研究(研究代表者: 近藤 豊)
16. 日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業 膠芽腫に対する新規核酸治療薬の開発(研究分担者: 近藤 豊)

神経情報薬理学分野

Division of Neuropharmacology

神経情報薬理学は、シナプス伝達の制御機構を明らかにし、その機能破綻がどのようにして‘てんかん’や自閉症等のシナプス疾患を引き起こすのかを明らかにすることを目指しています。具体的には、私共が同定した(1) てんかん関連リガンドLGI1とその受容体ADAM22と(2) パルミトイル化脂質修飾酵素を起点として、シナプス伝達の制御機構の解明およびその破綻によるシナプス疾患の病態機構の解明に取り組んでいます。

●●● 構 成 員 ●●●

教 授 深田正紀 (2023年4月～)
准 教 授 深田優子 (2023年8月～)、天野睦紀 (～2023年8月)
特任准教授 (CIBoG) 黒田啓介
講 師 横井紀彦 (2023年9月～2024年8月 助教、2024年9月～)
助 教 宮崎裕理 (2023年6月～)

研 究 員 江川孝彦、Teh Zhi Hui
大 学 院 生 清水亮至、Chen Sijin (博士課程)
大 学 院 生 Gao Jiaqi (修士課程)
研究補助員 鈴木由美、渡辺聖愛

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I. てんかん関連リガンド・受容体LGI1-ADAM22複合体に関する研究

LGI1は神経細胞から分泌されるタンパク質で、多くのバリエーション(変異)が側頭葉てんかん患者で報告されています。また、LGI1に対する自己抗体が記憶障害、けいれんを主徴とする自己免疫性辺縁系脳炎で報告され、注目を集めています。私達は、LGI1がADAM22のリガンドとして機能し、興奮性シナプスにおいてシナプス間隙を跨いで高次複合体を形成し、AMPA受容体や電位依存性カリウムチャネル機能を制御することを報告してきました。一方、私達はLGI1バリエーションやLGI1自己抗体、ADAM22バリエーションの病態解析を進め、このLGI1-ADAM22間の結合が破綻すると、てんかんや記憶障害、知的障害などの脳病態が生じることを見出しました。さらに、ごく最近になってLGI1やADAM22以外のファミリー分子の病的バリエーションも複数見だしており、ファミリー全体を俯瞰した研究にも着手しております。

具体的には、知的発達症に関連するLGI3に関して研究を展開しました。多階層に跨がる統合的解析により、オリゴデンドロサイトから分泌されたLGI3がADAM23との結合を介して、軸索上の傍パラノードに

おけるKv1チャネルの局在や機能を制御し、活動電位伝播やシナプス伝達・可塑性を制御していることを明らかにしました。一方、遺伝子変異によりLGI3タンパク質の機能が低下すると、これらの精緻な神経伝達機構が破綻し、知的発達症の発症に繋がるのではないかと考えられます。今後は、他のLGIファミリー/ADAM22サブファミリーの生理機能を明らかにし、このファミリータンパク質群が担う生理機能の全容を解明し、神経疾患の治療に繋げたいと考えています(図1)。

一方、LGI1の受容体として見出したADAM22に関しても国際共同研究を介して、多くの常染色体潜性遺伝のてんかん性脳症患者を見出し、「ADAM22てんかん性脳症」という新たな疾患分類を提唱しました。さらに、新たに見出したバリエーション(ADAM22 c.2714C>T; S905F)に関しても機能解析を行い、ADAM22 S905Fは足場タンパク質PSD-95との結合能が低下しており、結果としてシナプスナノカラム構築が阻害されることを報告しました。今後さらなるLGI1やADAM22ファミリー分子のバリエーションの探索と性状解析により、てんかん病態のみならず、発達障害、知的障害の病態解明に繋げていきたいと考えています。

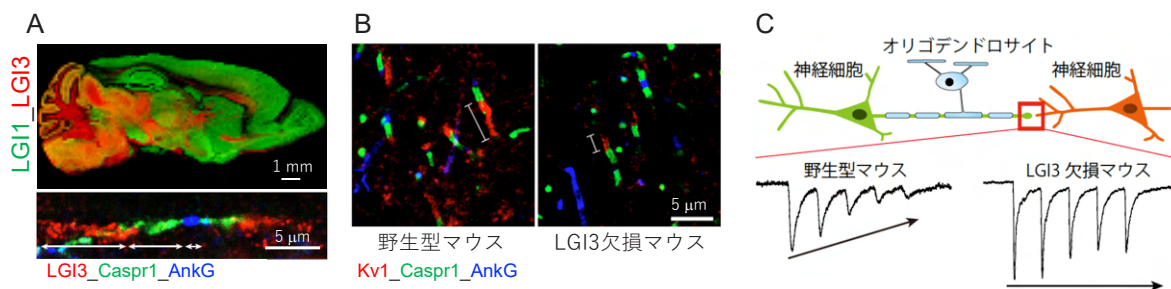


図1. 知的発達症関連タンパク質LGI3は脳内の神経伝達を制御する。

- A. 神経細胞に発現するLGI1とは対照的にLGI3は白質領域に分布し、軸索上の傍パラノードに局在する。
B. LGI3欠損マウス脳では、傍パラノードのKv1チャネルのクラスター形成が阻害される。
C. LGI3欠損マウス脳では、短期シナプス可塑性が抑制される。

Ⅱ. 動的なパルミトイル化脂質修飾に関する研究

パルミトイル化および脱パルミトイル化酵素ファミリーは、シナプス機能に留まらず、幅広い生命現象に関わっており、国内外の多くの研究者と共同研究を展開しております。パルミトイル化は脂質修飾の中で唯一“可逆性”を有し、様々な機能タンパク質の細胞内局在を動的に制御するユニークな反応系です。近年はオミクス解析(パルミトーム解析)も可能となり、病態モデルにおけるパルミトイル化タンパク質の変容も検討しています。具体的には、パルミトイル化および脱パルミトイル化酵素ファミリー群の様々なノックアウトマウスを樹立し、それらの生理的意義の解明を進めています。

シナプス研究においては、超解像顕微鏡イメージングと独自のパルミトイル化タンパク質の可視化プローブを組み合わせて、シナプス内部にナノドメイン構造を発見しました(記念総説を发表)。興味深いことに

シナプス-ナノドメインは、シナプス前部と後部の両方に存在し、両者はナノメートル精度で対面配置されていることが分かってきました(ナノカラム説)。現在は、(i) シナプス・ナノドメインのサイズや個数などのように制御されているのかについて、および(ii) シナプス・ナノカラムの分子実体とその制御機構について、パルミトイル化サイクルという独自の視点も含めて研究を進めています。

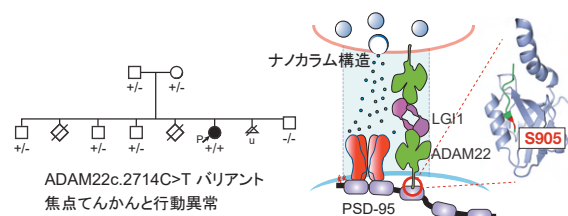


図2. ヒトてんかん患者におけるADAM22バリエーションS905Fは、PSD-95との結合を低下させることにより、シナプス-ナノカラム構築を阻害する。

●●● 主な発表論文 ●●●

2023年

1. Nosková R#, Fukata Y#, Stránecký V, Šaligová J, Bodnářová O, Giertlová M, Fukata M*, Kmoch S*. ADAM22 ethnic-specific variant reducing binding of membrane-associated guanylate kinases causes focal epilepsy and behavioural disorder. *Brain Commun*, 5: fcd295 (2023).

2024年

1. Miyazaki Y, Otsuka O, Yamagata Y, Endo T, Sanbo M, Sano H, Kobayashi K, Inahashi H, Kornau H-C, Schmitz D, Prüss H, Meijer D, Hirabayashi M, Fukata Y*, Fukata M*. Oligodendrocyte-derived LGI3 and its receptor ADAM23 organize juxtaparanodal Kv1 channel clustering for short-term synaptic plasticity. *Cell Rep*, 43: 113634 (2024).
2. Fukata Y, Fukata M, MacGillavry HD, Nair D, Hosy E. Celebrating the birthday of AMPA receptor nanodomains: Illuminating the nanoscale organization of excitatory synapses with 10 nanocandles. *J Neurosci*, 44: e2104232024 (2024).
3. Chen L, Fukata Y, Murata K. In situ cryo-electron

tomography: a new method to elucidate cytoplasmic zoning at the molecular level. *J Biochem*, 175: 187-193 (2024).

4. Upadhyaya M, Stumpf A, O'Brien-Cairney J, Cordero-Gómez C, Döring J, Hoffmann J, Mueller S, Fukata Y, van Hoof S, Dhangar D, Atwal A, Rosch R, Woodhall G, Boehm-Sturm P, Fukata M, Kreye J, Schmitz D, Wright SK, Kornau HC, Prüss H. Patient-derived monoclonal LGI1 autoantibodies elicit seizures, behavioral changes and brain MRI abnormalities in rodent models. *Brain Behav Immun*, 126: 342-355 (2025).
5. Yamaguchi T, Okatsu K, Kubota M, Mitsumori A, Yamagata A, Fukata Y, Fukata M, Shibata M, Fukai S. Structural insights into heterohexameric assembly of epilepsy-related ligand-receptor complex LGI1-ADAM22. *eLife* (2025). doi: 10.7554/eLife.105918.3.
6. Sato R, Adachi R, Yokoi N, Tsujimura K, Egawa R, Hara Y, Fukata Y, Fukata M, Ogi T, Sone M, Kuba H. Loss of neuronal activity facilitates surface accumulation of p75NTR and cell death in avian cochlear nucleus. *Neurosci Res*, 213: 23-34 (2025).

●●● 競争的研究資金 ●●●

2023年度～2024年度

1. 日本学術振興会 基盤研究(A) 神経細胞の膜ナノドメイン構築原理とナノ病態機構の解明(研究代表者: 深田正紀)
2. 日本学術振興会 挑戦的研究(萌芽) 抗体エンジニアリングによる自己免疫性脳炎の病態解明(研究代表者: 深田正紀)
3. 文部科学省 学術変革領域研究(A) 臨界期におけるシナプス成熟の分子メカニズムの解明(研究代表者: 深田正紀)
4. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 VGKC複合体を標的とする神経疾患の病態解明(研究代表者: 深田正紀)
5. 日本学術振興会 基盤研究(B) 液-液相分離によるシナプス-ナノ構築の制御機構の解明(研究代表者: 深田優子)

6. 日本学術振興会 挑戦的研究(萌芽) 遺伝学的知見に基づく新たなてんかん治療戦略の開発(研究代表者: 深田優子)
7. 日本医療研究開発機構 領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト LGI1-ADAM22分子経路の機能破綻による高次脳機能障害の病態解明(研究代表者: 深田優子)
8. 日本医療研究開発機構 脳神経科学統合プログラム てんかん、知的発達症と自己免疫性神経疾患にまたがる共通病態の解明(研究代表者: 深田優子)
9. 日本学術振興会 基盤研究(C) 抗てんかん作用の発揮を目指した LGI1-ADAM22複合体の形成制御機構の解明(研究代表者: 横井紀彦)
10. 日本学術振興会 若手研究 脳内分泌蛋白質 LGIファミリーの脳機能における機能重複性と特異性の解明(研究代表者: 宮崎裕理)

当研究室では、(1) 神経筋接合部の正常分子構築解明・分子病態機構解明・新規治療法開発、(2) RNA スプライシングを含むRNA代謝の正常・病態分子機構解明、(3) 神経・筋・骨格疾患の新規治療法開発、(4) パーキンソン病における腸脳相関解明、(5) 分子状水素の分子作用機構解明、(6) 超低周波変動超微弱磁場の量子生物学的作用機構解明の研究を行っている。

●●● 構 成 員 ●●●

教 授	大野 欽司 (～2024年3月)、中沢由華 (2025年1月～)
准 教 授	増田章男
講 師	伊藤美佳子
特 任 講 師	武田 淳一 (AI-MAILs)、濱口知成 (メディカルイノベーション推進室)
特 任 助 教	西脇 寛
研 究 員	岡本喬明
大 学 院 生	張 汝辰 (Zhang Ruchen)、黄 之舟 (Huang Zhizhou)、趙 飛 (Zhao Fei)、戸田拓郎

研 究 生 奥野達矢
保 健 学 科 古川 希、小関華凜、鈴木花歩、大原未
鈴、小林未育、安田彩那
整 形 外 科 三島健一、松下雅樹、澤村健太、宮入祐
一、船橋洋人、諸 致煌 (Zhu Zhihuang)、
江崎隆策
技 術 員 板野恵子、児玉晴美、宮崎あゆ美、山田
ともみ

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I. 先天性筋無力症候群の病態・制御研究

先天性筋無力症候群 (CMS) は、神経筋接合部情報伝達の障害により病的な筋力低下と易疲労性が生じる疾患群であり、患者において同定した病的バリエーションの機能解析を行っている (図1)。神経筋接合部の正常構造形成に関与する分子機構を解明するとともに、同部位における異常が惹起する疾患の病態生理を解析し、新規治療戦略の構築を目指す。

Ⅱ. RNAスプライシングを含むRNA代謝の正常・病態分子機構解明

正常・病態スプライシングにおける splicing *cis*-elements と RNA 結合蛋白 (RBP) の同定・機能解析を行っている。RNA 結合タンパク質 (RBP) が形成する 2 種類の網目構造が RNA スプライシングを空間的に

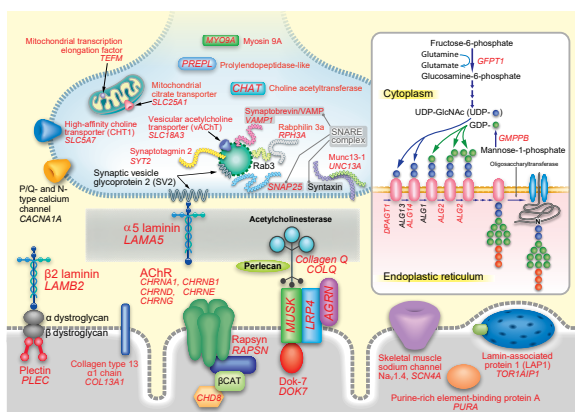


図1. 先天性筋無力症候群において同定されてきた36遺伝子(赤字)。上部に運動神経終末部、中央部にシナプス基底層、下部に運動終板を示す。糖鎖合成酵素を右上の挿入図に示す。

制御していることを明らかにした(図2)。

Ⅲ. 神経・筋・骨格疾患の新規治療法開発

ドラッグリポジショニング戦略により運動器疾患に有効な10種類以上の薬剤を同定してきた。ITbMと共同で新規化合物によるスクリーニングを開始し、2種類の病態に有効な化合物を同定している。

IV. パーキンソン病の腸脳相関解明

パーキンソン病の腸内細菌叢研究によりパーキンソン病において低下する腸内細菌叢代謝経路を同定しその中枢神経メディエータの分子作用機構をノトバイオームと逆行性トレーサを用いて解明を試みている。

V. 分子状水素の分子作用機構解明

分子状水素がミトコンドリアストレス応答を誘導する機構の解明を行っている。

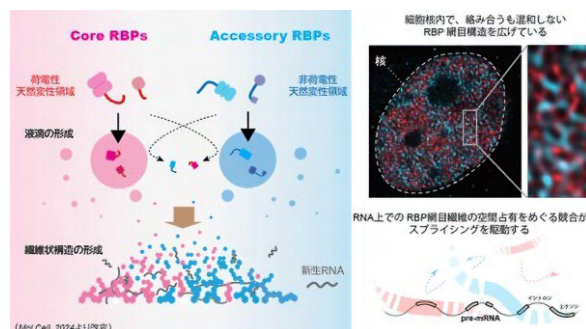


図2. スプライシングを直接に担うRBP群 (core RBP) とその活性を調節して間接的にスプライシングを制御するRBP群 (accessory RBP) が、核内で混ざり合うことなく絡み合う網目状の構造を構築している。

VI. 超低周波変動超微弱磁場の量子生物学的作用機構解明

地磁気レベルの極めて弱い磁場変動が細胞のミトコ

ンドリア量を著しく減少させ、ミトホルミシスを誘導することを発見し、これを量子生物学的に解析している。

●●● 主な発表論文 ●●●

2023年

1. Farshadyeganeh P*, Nazim M*, Zhang R, Ohkawara B, Nakajima K, Rahman MA, Nasrin F, Ito M, Takeda J, Ohe K, Miyasaka Y, Ohno T, Masuda A, Ohno K. Splicing regulation of GFPT1 muscle-specific isoform and its roles in glucose metabolisms and neuromuscular junction. *iScience*, 26: 107746 (2023). *Equal contributions.
2. Huang Z, Ito M, Zhang S, Toda T, Takeda J, Ogi T, Ohno K. Extremely low-frequency electromagnetic field induces acetylation of heat shock proteins and enhances protein folding. *Ecotox Environ Safe*, 264: 115482 (2023).

2024年

1. Ohkawara B, Kurokawa M, Kanai A, Imamura K, Chen G, Zhang R, Masuda A, Higashi K, Mori H, Suzuki Y, Kurokawa K, Ohno K. Transcriptome profile of subsynaptic myonuclei at the neuromuscular junction in embryogenesis. *J Neurochem*, 168: 342-354 (2024).
2. Farshadyeganeh P, Yamada T, Ohashi H, Nishimura G, Fujita H, Oishi Y, Nunode M, Ishikawa S, Murotsuki J, Yamashita Y, Ikegawa S, Ogi T, Arikawa-Hirasawa E, Ohno K. Dyssegmental dysplasia Rolland-Desbuquois type is caused by pathogenic variants in HSPG2 - a founder haplotype shared in five patients. *J Hum Genet*, 69: 235-244 (2024).
3. Nishiwaki H, Ueyama J, Ito M, Hamaguchi T, Takimoto K, Maeda T, Kashihara K, Tsuboi Y, Mori H, Kurokawa

K, Katsuno M, Hirayama M, Ohno K. Meta-analysis of shotgun sequencing of gut microbiota in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*, 10: 106 (2024).

4. Zhang R, Farshadyeganeh P, Ohkawara B, Nakajima K, Takeda J-I, Ito M, Zhang S, Miyasaka Y, Ohno T, Mori-Yoshimura M, Masuda M, Ohno K. Muscle-specific lack of GFPT1 in knock-in mice triggers ER stress to alleviate misfolded proteins. *Dis Model Mech*, 17: dmm050768 (2024).
5. Masuda A*, Okamoto T*, Kawachi T, Takeda J-I, Hamaguchi T, Ohno K. Blending and separating dynamics of RNA-binding proteins develop architectural splicing networks spreading throughout the nucleus. *Mol Cell*, 84: 2429 (2024). *Equal contributions.
6. Furukawa N, Matsui H, Sunaga H, Nagata K, Hirayama M, Obinata H, Yokoyama T, Ohno K, Kurabayashi M, Koitabashi N. Sacubitril/valsartan improves diastolic left ventricular stiffness with increased titin phosphorylation via cGMP-PKG activation in diabetic mice. *Sci Rep*, 14: 25081 (2024).
7. Hamaguchi T, Ohara M, Hisatomi A, Sekiguchi K, Takeda J, Ueyama J, Ito M, Nishiwaki H, Ogi T, Ohkuma M, Sakamoto M, Ohno K. *Desulfovibrio falkowii* sp. nov., *Porphyromonas miyakawae* sp. nov., *Mediterraneibacter flintii* sp. nov., and *Owariibacterium komagatae* gen. nov., sp. nov., isolated from human faeces. *Int J Syst Evol Microbiol*, 75: 006636 (2024).

●●● 競争的研究資金 ●●●

2023年度～2024年度

1. 日本学術振興会 基盤研究(B) 神経筋接合部の正常分子構築解明と分子病態解明(研究代表者: 大野欽司)
2. 日本学術振興会 挑戦的研究(萌芽) 低周波変動超微弱磁場が誘導するミトコンドリア新生の作用機構解明と病態制御への応用(研究代表者: 大野欽司)
3. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 コケイン症候群とその類縁疾患の分子病態解明・治療法開発(研究代表者: 中沢由華)
4. 科学技術振興機構 創発的研究支援事業 転写共役DNA修復の分子機構と老化関連疾患の分子病態解明(研究代表者: 中沢由華)
5. 日本学術振興会 基盤研究(B) 色素性乾皮症の新規責任遺伝子XPJによるDNA修復と転写制御機構の解明(研究代表者: 中沢由華)
6. 日本学術振興会 挑戦的研究(萌芽) in situ cDNA増幅による超高感度 RNA-蛋白 相互作用解析法の開発(研究代表者: 増田章男)

7. 日本学術振興会 挑戦的研究(萌芽) 辺縁エクソン群に宿る生物進化・機能獲得の鍵(研究代表者: 増田章男)
8. 日本学術振興会 基盤研究(B) 天然変性領域(IDR)形成を支えるスプライシング機構から俯瞰する相分離現象(研究代表者: 増田章男)
9. 日本学術振興会 基盤研究(C) 超低周波変動磁場によるミトコンドリア活性化機構の解明と低侵襲治療法の開発(研究代表者: 伊藤美佳子)
10. 日本学術振興会 基盤研究(C) 肢帯型先天性筋無力症の病態解析および新規治療法の開発(研究代表者: 伊藤美佳子)
11. 日本学術振興会 若手研究 腸内細菌叢を用いた機械学習によるパーキンソン病の予後予測(研究代表者: 西脇 寛)
12. 日本学術振興会 若手研究 パーキンソン病患者の腸内細菌叢・ウイルス叢・便中代謝産物の統合解析(研究代表者: 西脇 寛)
13. 日本学術振興会 若手研究 腸内細菌のパーキンソン病病態関与の解明(研究代表者: 濱口知成)

分子病理学分野

Division of Molecular Pathology

分子病理学分野では、がん・肉腫等の腫瘍性疾患に対して、病理形態学を基本としたアプローチで研究をすすめています。特に、がんの間質を構成するがん関連線維芽細胞の機能や、がん細胞に発現する各種分子の機能に着目した研究を展開しています。これらの研究をもとにした新規治療標的の探索や新規治療薬の開発も目標としています。細胞生物学実験や動物実験で明らかにした知見を、人の病理組織検体で検証することを常に心がけています。病理形態学を専門とする研究者集団ゆえの着眼点を大切にしたいと考えています。

●●● 構 成 員 ●●●

教 授 榎本 篤
准 教 授 三井伸二(～2024年10月)
講 師 白木之浩
特 任 講 師 久保田晋平(2025年2月～)

助 教 江崎寛季
研 究 員 安藤良太、酒井晃太
大 学 院 生 浦野友哉、吉田弥礼、張 涵威、
曹 甫楊、杉江亨啓、盧 鑫、高林実祈

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I. がん間質ターゲティング療法の開発

がん間質には、がん関連線維芽細胞CAF (cancer-associated fibroblast) とよばれる特殊な線維芽細胞が存在し、線維化を介してがんの進展に関与します。私たちは、従来知られていたがん促進性CAFに加え、がん抑制性CAF存在を報告し、そのマーカーとしてGPIアンカー型膜蛋白質Meflinを同定しました。がん抑制性CAFは、がん進行とともにがん促進性CAFへと変化します。現在、これを人為的に逆転させてがん抑制性CAFに戻す「がん間質ターゲティング療法」の開発に取り組んでいます。合成レチノイドAm80の投与によりがん抑制性CAFが増加し、この「間質プレコンディショニング」によって免疫チェックポイント阻害剤によるがん治療効果が向上することを報告しました。Meflin陽性のがん抑制性CAFは、薬剤送達性を向上させるとともに、ケモカイン分泌を介して腫瘍関連マクロファージの構成を変化させることで、免疫チェックポイント阻害剤の効果を高める腫瘍微小環境を形成します(図1)。

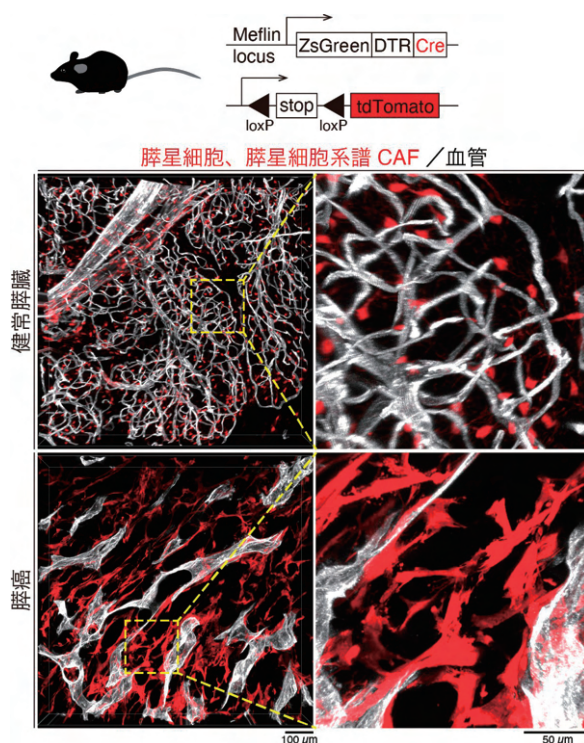


図2

II. Meflin陽性間質細胞に着目した各種疾患の病態解析

がんをはじめ、Meflin陽性間質細胞が関与するさまざまな疾患を研究しています。今回、Meflin陽性間質

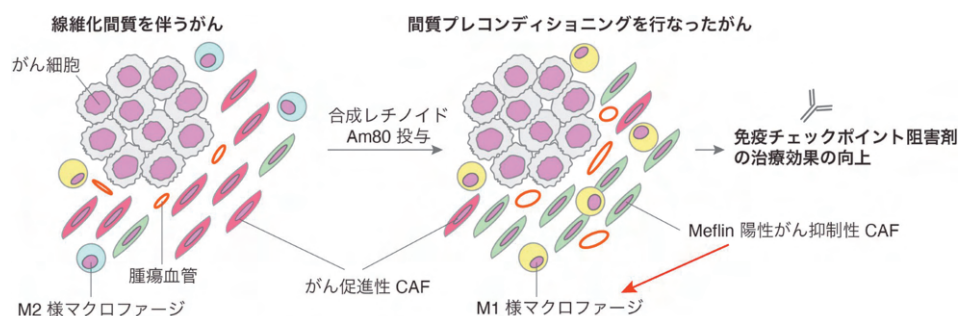


図1

細胞の一種である腭星細胞が、CAFのもととなる細胞であることを、マウス個体レベルで確認しました。また、健常な腭臓の腭星細胞は毛細血管に沿って細胞突起を伸ばしながら規則正しく分布している一方、腭癌のCAFではこの分布が乱れていることがわかりました(図2)。脂肪組織では、脂肪組織間葉系前駆細胞に発現するMeflin分子が、線維化や耐糖能異常を抑制していることを報告しました。褐色脂肪組織では、Meflin陽性神経周囲細胞に酸化ストレスが加わると、交感神経線維の減少を伴う褐色脂肪組織の機能低下につながるということがわかり、その重要性が明らかになりました。

Ⅲ. GPIアンカー型の膜分子CD109の機能解析

多様ながんが発現する分子として、GPIアンカー型膜蛋白質CD109に興味をもって研究をすすめています。骨肉腫において、CD109高発現が予後不良因子であり、CD109はBMPシグナルを介して骨肉腫細胞の移動、腫瘍進展に関与することを報告しました。

Ⅳ. 抗体薬物複合体の開発

上記のような研究により同定したがん細胞、CAFに発現する分子に結合する抗体を取得し、これに抗がん剤を付加した抗体薬物複合体の開発をすすめています。

●●● 主な発表論文 ●●●

2023年

1. Mori N, Esaki N, Shimoyama Y, Shiraki Y, Asai N, Sakai T, Nishida Y, Takahashi M, Enomoto A, Mii S. Significance of expression of CD109 in osteosarcoma and its involvement in tumor progression via BMP signaling. *Pathol Res Pract*, 245: 154443 (2023).

2024年

1. Ando R, Shiraki Y, Miyai Y, Shimizu H, Furuhashi K, Minatoguchi S, Kato K, Kato A, Iida T, Mizutani Y, Ito K, Asai N, Mii S, Esaki N, Takahashi M, Enomoto A. Meflin is a marker of pancreatic stellate cells involved in fibrosis and epithelial regeneration in the pancreas. *J Pathol*, 262: 61–75 (2024).
2. Kojima Y, Mii S, Hayashi S, Hirose H, Ishikawa M, Akiyama M, Enomoto A, Shimamura T. Single-cell colocalization analysis using a deep generative model. *Cell Syst*, 15: 180-192.e7. (2024).
3. Owaki T, Iida T, Miyai Y, Kato K, Hase T, Ishii M, Ando R, Hinohara K, Akashi T, Mizutani Y, Ishikawa T, Mii S, Shiraki Y, Esaki N, Yamamoto M, Tsukamoto T, Nomura S, Murakami T, Takahashi M, Yuguchi Y, Maeda M, Sano T, Sassa N, Matsukawa Y, Kawashima H, Akamatsu S, Enomoto A. Synthetic retinoid-mediated preconditioning of cancer-associated

fibroblasts and macrophages improves cancer response to immune checkpoint blockade. *Br J Cancer*, 131: 372–386 (2024).

4. Ishihara T, Kato K, Matsumoto K, Tanaka M, Hara A, Shiraki Y, Morisaki H, Urano Y, Ando R, Ito K, Mii S, Esaki N, Furuhashi K, Takefuji M, Suganami T, Murohara T, Enomoto A. Meflin/ISLR is a marker of adipose stem and progenitor cells in mice and humans that suppresses white adipose tissue remodeling and fibrosis. *Genes Cells*, 29: 902–920 (2024).
5. Urano Y, Mii S, Asai S, Esaki N, Ando R, Shiraki Y, Iida T, Kato K, Hori M, Hayashi Y, Shimizu T, Enomoto A. Superoxide dismutase 2 deficiency in mesenchymal stromal cells induces sympathetic denervation and functional impairment of brown adipose tissue. *Pathol Int*, 75: 69–81 (2025).
6. Kobayashi H, Iida T, Ochiai Y, Malagola E, Zhi X, White RA, Qian J, Wu F, Waterbury QT, Tu R, Zheng B, LaBella JS, Zamechek LB, Ogura A, Woods SL, Worthley DL, Enomoto A, Wang TC. Neuro-mesenchymal interaction mediated by a $\beta 2$ adrenergic-nerve growth factor feedforward loop promotes colorectal cancer progression. *Cancer Discov*, 15: 202–226 (2025).

●●● 競争的研究資金 ●●●

2023年度～2024年度

1. 日本学術振興会 科学研究費 基盤研究(B) 線維芽細胞の形質維持不全と老化が個体の生理機能と病態に与える影響の解明(研究代表者:榎本 篤)
2. 日本学術振興会 科学研究費 挑戦的研究(開拓) 間葉系幹細胞/血管周囲線維芽細胞の未分化性誘導法の開発と線維化疾患への応用(研究代表者:榎本 篤)
3. 日本医療研究開発機構 次世代がん医療加速化研究事業 線維芽細胞形質変換による免疫チェックポイント阻害薬リチャレンジ療法の開発(研究代表者:榎本 篤)
4. 日本医療研究開発機構 橋渡し研究プログラム preF がん間質の線維芽細胞を介したバイスタン

ダー効果を実現する抗体薬物複合体の開発(研究代表者:榎本 篤)

5. 日本医療研究開発機構 スマートバイオ創薬等研究支援事業 腭がん間質を標的とした抗体薬物複合体の研究開発(研究代表者:榎本 篤)
6. 日本学術振興会 科学研究費 基盤研究(C) 肺癌における間質形成メカニズムと間質浸潤制御機構の解明(研究代表者:三井伸二)
7. 日本学術振興会 科学研究費 若手研究 神経変性疾患における疾患抑制性血管周囲線維芽細胞の機能解析と治療への応用(研究代表者:白木之浩)
8. 日本学術振興会 科学研究費 若手研究 骨肉腫特異的N型糖鎖修飾を受けたCD109の抗体研究開発(研究代表者:江崎寛季)

機能分子制御学分野

Division of Molecular biochemistry

私達は、癌および神経変性疾患の発症と病態の進展に関わる分子とその翻訳後修飾に着目し、分子機能と制御機構の解明を通じて、新しい治療法の開発に通じる研究を目指しています。とくに細胞膜表面に発現する受容体タンパク質やそのリガンド、そしてそれらを修飾している糖鎖の構造と機能に焦点をおいて、生化学的、分子生物学的、細胞生物学的解析を進めています。このような個別の糖鎖解析と並行して、統合的な糖鎖情報を解読するために必要な基盤技術の確立を通じて、ヒト糖鎖解読計画（ヒューマングライコムアトラスプロジェクト）への貢献を目指します。

●●● 構 成 員 ●●●

教 授 岡島徹也
講 師 田嶋優子、近藤裕史
特任助教 河合香里（～2024年8月）、塚本庸平（2024年11月～2025年3月）

非常勤研究員 戸井田紀子（2024年5月～）
特別研究員PD 塚本庸平（2024年4月～2024年10月）
大学院生 塚本庸平、見田幸大、TALUKDER Md Ehsan Uddin、齊木 颯、李 雨欣

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I. O型糖鎖によるタンパク質の品質管理機構の解明

小胞体はタンパク質の品質管理の場として機能しており、特にN型糖鎖の役割については理解が進んでいる。一方で、小胞体におけるO型糖鎖修飾がタンパク質の品質管理に果たす役割については、十分に解明されていなかった。これまでに、EGFドメインに存在する主要なO型糖鎖の一部または全てを欠損させたHEK293細胞を作製し、タンパク質の輸送や細胞内局在の異常を評価できる実験系を確立している。この系をNOTCH様の分子構造を持つDLK1に適用した結果、O型糖鎖が小胞体からの効率的な輸送に必要であることを報告した（図1）。さらに現在、NOTCH1やNOTCH3のプロテオスタシスにおけるO型糖鎖修飾の役割についても解析を進めている。

II. 遺伝性血管性認知症CADASILの早期診断を指向したグライコプロテミクス解析

これまでに、質量分析を用いたNOTCH受容体のO型糖鎖修飾の半定量解析法を確立し、NOTCH3の遺伝子異常を原因とする遺伝性血管性認知症であるCADASILにおいて、O型糖鎖に生じる変化を報告してきた。現在は、患者検体からのNOTCH3グライコプロテミクス解析の実現に向けて、血液検体からNOTCH3を免疫沈降可能な特異抗体の作製を進めている（島根大学・浦野教授との共同研究）。ヒューマングライコムアトラスプロジェクトにおける認知症関連糖鎖マーカーの探索と並行して、早期診断の支援技術の開発を目指している。

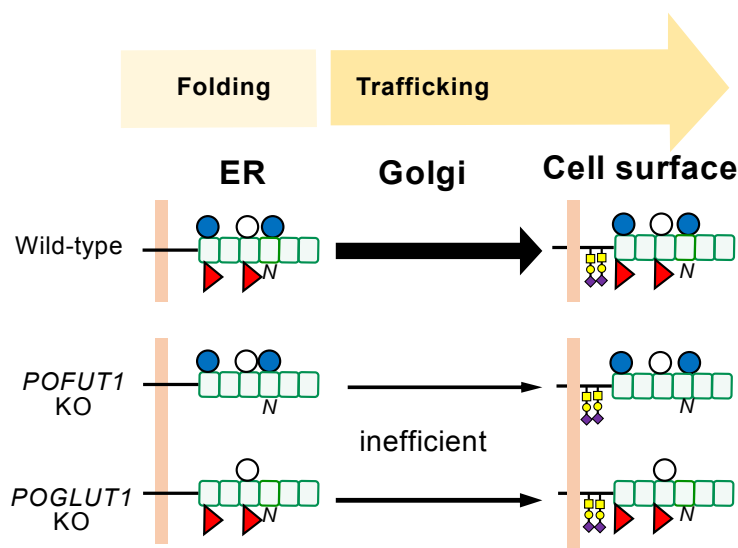


図1. DLK1の小胞体から細胞表面への輸送におけるO型糖鎖の役割

糖転移酵素POFUT1/POGLUT1の欠損でO-フコースもしくはO-グルコースを欠損すると、小胞体からのDLK1の輸送効率が低下することを見出した（Tashima et al. FEBS J *in press*）。

Ⅲ. 動脈内皮細胞に高発現する糖転移酵素 EOGT の血管恒常性における役割

NOTCH 受容体の O-GlcNAc 修飾を触媒する酵素 EOGT が、脳、脾臓、腎臓、小腸を含む主要な臓器において、動脈に選択的に高発現すること、その遺伝子発現制御機構を見出している。さらに、脳梗塞モデルや動脈瘤モデルマウスなどを用いて、EOGT 変異による血管病態の変化とその分子機構の解析を進めている。

Ⅳ. ヒトの希少疾患の原因としての糖鎖と病態発生基盤の証明

血小板減少症を示すヒトにて同定された酸性糖シアル酸の生合成に必須な GNE 遺伝子の新規変異に着目し、同一の変異を導入したノックインマウスの表現型の解析を進めている。また、vivo で得られた知見をもとに、培養細胞を使って仮説の検証実験を行うことで疾患の分子レベルでの理解に挑んでいる。

● ● ● 主な発表論文 ● ● ●

2023年

1. Kondo Y, Okajima T. Inhibitory machinery for the functional dystroglycan glycosylation. *J Biochem.* 26; 173 (5) : 333-335 (2023).

2024年

1. Suzuki S, Mashiko T, Tsukamoto Y, Oya M, Kotani Y, Okawara S, Matsumoto T, Mizue Y, Takeuchi H, Okajima T, Itoh M. The N-acetylglucosaminyltransferase Radical fringe contributes to defects in JAG1-dependent turnover and signaling of NOTCH3 CADASIL mutants. *J Biol Chem*, 300 (10) : 107787 (2024).
2. Tsukamoto Y, Tsukamoto N, Saiki W, Tashima Y, Furukawa JI, Kizuka Y, Narimatsu Y, Clausen H, Takeuchi H, Okajima T. Characterization of galactosyltransferase and sialyltransferase genes mediating the elongation of the extracellular O-GlcNAc glycans. *Biochem Biophys Res Commun*, 9; 703: 149610 (2024).
3. Kondo Y. Innate Immune Sensing of Lysosomal Dysfunction Drives Multiple Lysosomal Storage Disorders. *Trends Glycosci Glycotech*, 36 (212) : E78-E78 (2024).
4. Kondo Y, Li Y, Okajima T. Efficient Escorting Strategy for Aggregation-Prone Notch EGF Repeats with Sparcl1. *Molecules*, 27; 29 (5) : 1031 (2024).

5. Sharma P, Zhang X, Ly K, Zhang Y, Hu Y, Ye AY, Hu J, Kim JH, Lou M, Wang C, Celuzza Q, Kondo Y, Furukawa K, Bundle DR, Furukawa K, Alt FW, Winau F. The lipid globotriaosylceramide promotes germinal center B cell responses and antiviral immunity. *Science*, 16; 383 (6684) : eadg0564 (2024).
6. Huang L*, Kondo Y*, Cao L, Han J, Li T, Zuo B, Yang F, Li Y, Ma Z, Bai X, Jiang M, Ruan C, Xia L. Novel GNE missense variants impair de novo sialylation and cause defective angiogenesis in the developing brain in mice. *Blood Adv*, 27; 8 (4) : 991-1001 (2024) (*Co-first author).
7. Kondo Y, Jing W, Xia L. L Site-1 Protease Deficiency Causes Human Skeletal Dysplasia. *Trends Glycosci Glycotechnol*, 36 (210) : E17-E20 (2024).
8. Tashima Y, Tsukamoto Y, Tsukamoto N, Kondo Y, Uddin E, Furukawa W, Go S, Takeuchi H, Okajima T. Retention of DLK1 in the endoplasmic reticulum identifies roles for EGF domain-specific O-glycans in the secretory pathway. *FEBS J* (2025). doi: 10.1111/febs.70168.
9. Tsukamoto Y, Okajima T. O-GlcNAc glycans in the mammalian extracellular environment. *Carbohydr Res*, 549: 109378 (2025).

● ● ● 競争的研究資金 ● ● ●

2023年度～2024年度

1. 日本学術振興会 基盤研究 (B) 糖転移酵素群による NOTCH タンパク質の分泌・分解の仕分け機構の解明 (研究代表者: 岡島徹也)
2. 大幸財団 第34回自然科学系学術研究助成 血管恒常性の基盤となるタンパク質特異糖鎖の発現誘導機構と生物学的意義の解明 (研究代表者: 岡島徹也)
3. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 構造異常 NOTCH3 が O 型糖鎖を介した調節で適切に除去される仕組みの解明 (研究代表者: 田嶋優子)
4. 2024 年日本応用酵素助成金 上皮成長因子の O-GlcNAc 修飾の癌細胞増殖における機能解析 (研究代表者: 田嶋優子)
5. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 細胞外 O-GlcNAc 修飾によるペリサイト機能調節機構の解明 (研究代表者: 近藤裕史)
6. 日本学術振興会 基盤研究 (B) 糖転移酵素群による NOTCH タンパク質の分泌・分解の仕分け機構の解明 (研究分担者: 近藤裕史)
7. 2024 年度天野エンザイム酵素研究助成 病的血管の診断ツールの開発を目指した、動脈特異的糖鎖合成酵素 Eogt の構造予測に基づく分子改変への挑

戦 (研究代表者: 近藤裕史)

8. 豊秋奨学会 2023 年度研究費助成 糖鎖不全血小板の体内動態および寿命の理解と治療法の開発 (研究代表者: 近藤裕史)
9. 木下記念事業団 Eogt 発現に基づく血管内皮細胞の不均一性と機能の解明 (研究代表者: 近藤裕史)
10. 武田科学振興財団 Eogt 発現に基づく血管内皮細胞の不均一性の理解と血管における機能の解明 (研究代表者: 近藤裕史)
11. 鈴木謙三記念医科学応用研究財団 令和6年度助成金 動脈と静脈の表面糖鎖の違いに基づく血管病発生基盤の解明と血管分類への挑戦 (研究代表者: 近藤裕史)
12. ソルトサイエンス研究財団 2024 年度研究助成 食塩過剰摂取に伴う認知機能低下に対する O-GlcNAc 修飾による治療効果の検討 (研究代表者: 河合香里)
13. 日本学術振興会 特別研究員奨励費 Notch 受容体上に見出された新奇糖鎖の構造 (研究代表者: 塚本庸平)
14. 横山臨床薬理研究助成 血液検体の NOTCH13 グライコプロテオミクスによる血管性認知症の革新的診断 (研究代表者: 塚本庸平)

機能再生医学分野

Division of Functional Regenerative Medicine

当研究室では、生命現象の根幹である遺伝情報の継承および発現制御機構の解明から、がんにおける治療標的の同定と治療戦略開発に至るまで、分子・細胞・個体レベルでの統合的な研究を行っています。特に、エピゲノム制御、転写因子ネットワーク、タンパク質の翻訳後修飾といった複雑な制御系に着目し、それらががん細胞の増殖、浸潤、転移、治療抵抗性といった表現型にどのように関与しているのかを明らかにすることを目指しています。さらに、得られた分子メカニズムに基づいて、がん特異的な新規バイオマーカーの探索や、分子標的治療開発など、臨床応用を視野に入れた研究にも力を入れています。最終的には、疾患の本質に迫る研究から新たな知見と技術を創出し、健康寿命の延伸に貢献したいと考えています。

●●● 構 成 員 ●●●

教 授 島田 緑 (2023年10月～)
准 教 授 坂元一真 (～2024年10月)
助 教 坪田庄真、杉山成明

特 任 助 教 前田啓介 (2024年11月～2025年3月)
研究補助員 趙 庭営、石川直実

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I. 臨床がんデータベースおよび生命科学データ

臨床がんデータベースおよび生命科学データを網羅的に解析し、がんの治療標的分子の探索を行っています。次世代シーケンサーやバイオインフォマティクスを活用した統合的オミックス解析により、がんの発

症や悪性化に関わる疾患メカニズムの解明を目指しています。さらに、AlphaFold3を用いた分子構造解析を取り入れ、標的分子の機能を詳細に解析することで、新規治療薬の開発につなげます。

1. ERα発現と正の相関がある

Correlation Coefficient
with ERα > 0.2 (N=962)

3. 乳がんを高発現する

log₂FC (ER+ tumor vs normal) >1 (N=749)

2. ERαと結合する

ERα interactor
(BioGRID and IntAct)
(N=1680)

4. 高発現は予後不良となる

Hazard Ratio > 1,
P-value < 0.01 (N=1791)

gene	HR	Correl.	log ₂ FC
FKBP52	1.40	0.26	1.51
CCND1	1.36	0.37	1.13
GRHL2	1.24	0.23	1.70

図 1

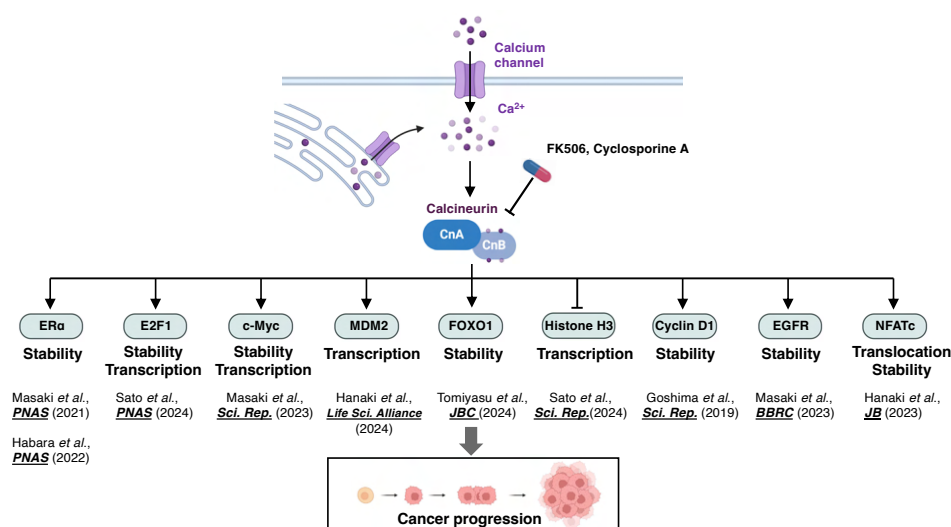


図 2

Ⅱ. 遺伝情報の継承および発現制御の分子機構

遺伝情報の継承および発現制御の分子機構について研究しています。遺伝情報を正しく維持し、適切に発現を調節することは、生命の維持に極めて重要であり、これらの機構の破綻は、がんなど様々な疾病を引

き起こします。特にヒストンの構造変化を伴う新しい遺伝子発現制御や、細胞内Ca²⁺によって遺伝情報の継承および発現が制御される分子機構を解明しようとしています。

● ● ● 主な発表論文 ● ● ●

2023年

1. Masaki T, Habara M, Hanaki S, Sato Y, Tomiyasu H, Miki Y, Shimada M. Calcineurin-mediated dephosphorylation enhances the stability and transactivation of c-Myc. *Sci Rep*, 13: 13116 (2023).
2. Masaki T, Habara M, Shibutani S, Hanaki S, Sato Y, Tomiyasu H, Shimada M. Dephosphorylation of the EGFR protein by calcineurin at serine 1046/1047 enhances its stability. *Biochem Biophys Res Commun*, 641: 84-92 (2023).
3. Hanaki S, Habara M, Sato Y, Tomiyasu H, Miki Y, Shibutani S, Shimada M. Dephosphorylation of NFAT by Calcineurin inhibits. Skp2-mediated degradation. *J Biochem*, 175: 235-244 (2023).
4. Hanaki S, Shimada M. Impact of FKBP52 on cell proliferation and hormone-dependent cancers. *Cancer Sci*, 114: 2729-2738 (2023).
5. Suzuki Y, Kadomatsu K, Sakamoto K. Towards the in vivo identification of protein-protein interactions. *J Biochem*, 173 (6) : 413-415 (2023).
6. Ouchida J, Ozaki T, Segi N, Suzuki Y, Imagama S, Kadomatsu K, Sakamoto K. Glypican-2 defines age-dependent axonal response to chondroitin sulfate. *Exp Neurol*, 366: 114444 (2023).

2024年

1. Sato Y, Habara M, Hanaki S, Masaki T, Tomiyasu H, Miki Y, Sakurai M, Morimoto M, Kobayashi D, Miyamoto T, Shimada M. Calcineurin-mediated dephosphorylation stabilizes E2F1 protein by

suppressing binding of the FBXW7 ubiquitin ligase subunit. *PNAS*, 121 (41) : e2414618121 (2024).

2. Hanaki S, Habara M, Tomiyasu H, Sato Y, Miki Y, Masaki T, Shibutani S, Shimada M. NFAT activation by FKBP52 promotes cancer cell proliferation by suppressing p53. *Life Sci Alliance*, 7 (8) : e202302426 (2024).
3. Sato Y, Habara M, Hanaki S, Sharif J, Tomiyasu H, Miki Y, Shimada M. Calcineurin/NFATc1 pathway represses cellular cytotoxicity by modulating histone H3 expression. *Sci Rep*, 14 (1) : 14732 (2024).
4. Tomiyasu H, Habara M, Hanaki S, Sato Y, Miki Y, Shimada M. FOXO1 promotes cancer cell growth through MDM2-mediated p53 degradation. *J Biol Chem*, 300 (4) : 107209 (2024).
5. Sugiyama S, Yumimoto K, Nakayama K. Immune Cell Profiling Reveals a Common Pattern in Premetastatic Niche Formation Across Various Cancer Types. *Cancer Medicine*, 14 (1) : e70557 (2024).
6. Suzuki Y, Tsubota T, Kadomatsu K, Sakamoto K. Identification of APPB1 as a substrate for anaplastic lymphoma kinase. *J Biochem*, 4: 395-403 (2024).
7. Aoki-Kinoshita KF, Akune-Taylor Y, Ando H, Angata K, Fujita M, Furukawa JI, Kaji H, Kato K, Kitajima K, Kizuka Y, Matsui Y, Nakajima K, Nishihara S, Okajima T, Sakamoto K, Sato C, Thaysen-Andersen M, Togayachi A, Yagi H, Zappa A, Kadomatsu K. The Human Glycome Atlas project for cataloging all glycan-related omics data in human. *Glycobiology*, 34: cwae052 (2024).

● ● ● 競争的研究資金 ● ● ●

2023年度～2024年度

1. 日本学術振興会 基盤研究(B) 高次構造調節によるヒストンコードの解明(研究代表者: 島田 緑)
2. 日本学術振興会 基盤研究(B) 立体的ヒストンコードによる新たな遺伝子発現制御機構(研究代表者: 島田 緑)
3. 日本医療研究開発機構 創薬支援推進事業・創薬総合支援事業 EGFRを標的とした肺がんに対する新規抗がん剤の探索(研究代表者: 島田 緑)
4. 科学技術振興機構 創発的研究支援事業環境整備支援 プロリン異性化による立体的ヒストンコードの解明(研究代表者: 島田 緑)

5. キヤノン財団 第14回「新産業を生む科学技術」助成研究 プロリン異性化酵素を標的としたがん創薬のイノベーション(研究代表者: 島田 緑)
6. 日本学術振興会 基盤研究(C) 神経芽腫の時期・細胞特異的な発生機構解明(研究代表者: 坪田 庄真)
7. 日本学術振興会 基盤研究(C) 前転移肺に蓄積するCD25陰性Treg細胞を標的(研究代表者: 杉山 成明)
8. 日本学術振興会 基盤研究(C) 糖鎖ガイダンス分子が制御する神経マイクロサーキットの解明(研究代表者: 坂元一真)

データ駆動生物学分野

Division of Data-driven Biology

データ駆動生物学分野では、最先端のバイオインフォマティクス、データサイエンス、深層学習を駆使して、疾患をシステムの観点から包括的に捉えてデータを解析するデータ駆動型の方法論について、理論と実践の双方の観点から研究を行っています。次世代シーケンサーから得られるオミクス（ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームなど）データから、背後に隠された生命現象の動作原理をシステムとして読み解くことにより、疾患の発症機構や病態の解明、疾患バイオマーカー、治療効果の高精度予測、革新的な治療標的の同定を目指しています。

●●● 構 成 員 ●●●

教 授 本田直樹 (2024年10月～)
特 任 教 授 島村徹平
准 教 授 矢田祐一郎 (2024年10月～25年1月 特任講師、
25年2月～)
特 任 講 師 近藤洋平 (2024年10月～)
助 教 紅 朋浩
特 任 助 教 太田亮作、堤 真人、藤岡秀成 (2024年10
月～)
大 学 院 生 深津紀暁、日比太智、山畑伊織
(博士課程)

大 学 院 生 小野柊弥
(修士課程)
特別研究学生 藤原真奈、金子貴輝、小池二元、菊池
(博士課程) 雄斗、西 健太郎、東野伊織、犬塚健剛
特別研究学生 福井雅也、片岡優之介、澤崎義仁、
(修士課程) 中尾敬太
特別研究学生 石原 匠
(学部)
事 務 職 員 西尾真由美

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I. 細胞間コミュニケーションを推定する深層生成モデルの開発

細胞組織内のコミュニケーションは発生、恒常性、疾患進展を司る鍵だが、従来法では「細胞集団」間の相互作用に前提を置き、隣接する単一細胞間の情報交換を十分に捉えられなかった。そこで、本研究では単一細胞トランスクリプトームと空間トランスクリプトームを統合し、深層生成モデルにより細胞共局ネットワークを復元するDeepCOLORを開発した。シミュレーションおよびマウス脳、ヒト扁平上皮癌、SARS-CoV-2感染肺などで高精度な解析性能を示し、コロカライズ細胞間のリガンド-受容体対や空間的分離機構を抽出可能となった。未解明な細胞間コミュニケーションの解明や創薬、組織工学への応用が期待される。

II. 深層生成モデルによる細胞状態ダイナミクスを推定する深層生成モデルの開発

細胞状態は時間とともに変化し、転写後制御や系譜履歴など多層的な要因で規定される。本研究では二つの深層生成モデルを開発した。DeepKINETはscRNA-seqデータからmRNAスプライシング速度と分解速度を同時推定し、乳癌や前脳発生モデルでRNA結合タンパク質やスプライシング因子変異の影響を同定した。LineageVAEはscRNA-seqとDNAバーコード系譜情報を統合し、未観測の分岐前細胞状態や転写因子ネットワークを復元した。これら二つのモデルにより、細胞状態ダイナミクスを高解像度で捉える基盤が構築された。今後はDeepCOLORとの統

合解析により、組織発生や疾患進展の多階層時空間モデルへの発展が見込まれる。

III. MCMCベースの細胞骨格ネットワーク解析法の開発

細胞の形態形成や運動を担うF-actinネットワークは、重合・脱重合・分岐・クロスリンクといった複雑な構造変化を伴い、その動的な組織化機構は未解明の点が多く残されている。高速原子間力顕微鏡(HS-AFM)画像から個々のF-actinフィラメントを定量的に復元する新規のMCMCベースの画像解析法CytoLOVEを開発した(Ju et al., iScience, 2024)。本手法により、lamellipodiaにおいてF-actin配向が約35°付近を中心とする分布を示すことが確認され、Arp2/3による分岐構造と整合する結果が得られた。さらに、細胞皮質部では従来想定されていなかった $\pm 60^\circ$ および $\pm 30^\circ$ の4方向に優位な配向が存在することが明らかとなり、Filamin Aによるクロスリンクの寄与が示唆される知見が得られた。従来の電子顕微鏡では困難であった生細胞内F-actinネットワークの構造と動態の高解像度解析を可能とし、今後はシグナル分子との同時観察や動的追跡への発展が期待される。

IV. 深層生成モデルによるバッチ効果と生物学的特徴の分離

異なる条件間で比較可能な単一細胞トランスクリプトーム解析にはバッチ効果補正が不可欠だが、既存法は生物学的条件差を損なう懸念があった。これを解決

する深層生成モデルKanadeを開発した(Sakaguchi et al., bioRxiv, 2025)。Kanadeは潜在変数空間をバッチ・条件・細胞型ごとに分割し、学習により情報を分離。バッチ成分のみゼロ化し発現データを再構成することで、条件差を保持した補正が可能となった。糖尿病マウス膵島scRNA-seqデータ等で従来法と同等以

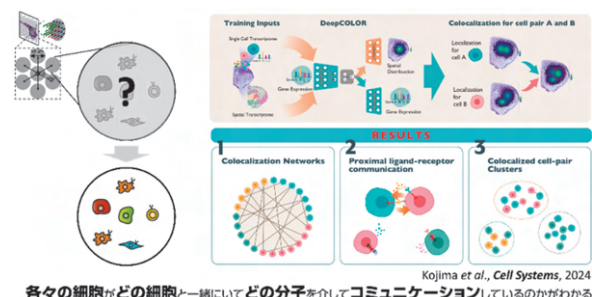


図1

上の補正性能と条件特異的マーカーの保存性を示した。疾患マーカーや治療効果の比較解析に有用な基盤となることが期待される。

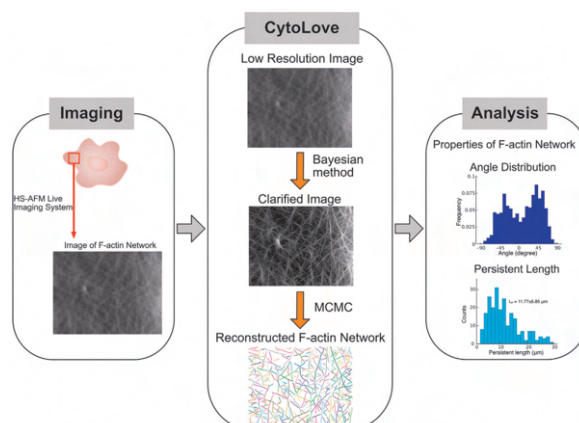


図2

● ● ● 主な発表論文 ● ● ●

2023年

1. Koseki J, Hayashi S, Kojima Y, Hirose H, Shimamura T. Topological data analysis of protein structure and inter/intra-molecular interaction changes attributable to amino-acid mutations. *Comput Struct Biotechnol J*, 21: 2950-2959 (2023).
2. Abe K, Shimamura T. UNMF: a unified non-negative matrix factorization for multi-dimensional omics data. *Brief Bioinform*, 24 (5): bbad253 (2023).

2024年

1. Kojima Y, Mii S, Hayashi S, Hirose H, Ishikawa M, Akiyama M, Enomoto A, Shimamura T. Single-cell colocalization analysis using a deep generative model. *Cell Syst*, 15 (2): 180-192.e7 (2024).
2. Mizukoshi C, Kojima Y, Nomura S, Hayashi S, Abe K,

Shimamura T. DeepKINET: a deep generative model for estimating single-cell RNA splicing and degradation rates. *Genome Biol*, 25 (1): 229 (2024).

3. Majima K, Kojima Y, Minoura K, Abe K, Hirose H, Shimamura T. LineageVAE: reconstructing historical cell states and transcriptomes toward unobserved progenitors. *Bioinformatics*, 40 (10): btae520 (2024).
4. Sato T, Abe K, Koseki J, Seto M, Yokoyama J, Akashi T, Terada M, Kadowaki K, Yoshida S, Yamashiki Y A, Shimamura T. Survivability and life support in sealed mini-ecosystems with simulated planetary soils. *Sci Rep*, 14 (1): 26322 (2024).
5. Ju H, Skibbe H, Fukui M, Yoshimura SH, Naoki H*. Machine learning-guided reconstruction of cytoskeleton network from Live-cell AFM Images. *iScience*, 27: 10110907 (2024).

● ● ● 競争的研究資金 ● ● ●

2023年度～2024年度

1. 日本学術振興会 基盤研究(B) 多細胞動態を司る支配方程式のデータ駆動的解釈(研究代表者: 本田直樹)
2. 科学技術振興機構 ムーンショット目標2 臓器連関の包括的理解に基づく認知症関連疾患の克服に向けて(研究分担者: 本田直樹)
3. 日本医療研究開発機構 脳とこころの研究推進プログラム(精神・神経疾患メカニズム解明プロジェクト) 精神疾患横断的なひきこもり病理における意思決定行動異常とその脳回路・分子ネットワークの解明(研究分担者: 本田直樹)
4. 日本医療研究開発機構 脳神経科学統合プログラム(個別重点研究課題) 不確かさの不安に因果的に関わる霊長類皮質一皮質下ネットワークのダイナミクス解明(研究分担者: 本田直樹)
5. 日本医療研究開発機構 認知症研究開発事業 a-シヌクレイン凝集を標的とした先進的バイオマーカー研究(研究分担者: 本田直樹)

6. 日本学術振興会 若手研究 連続時間隠れマルコフモデルとiPS細胞技術を用いた神経変性疾患進行の予測(研究代表者: 矢田祐一郎)
7. 日本医療研究開発機構 脳神経科学統合プログラム(個別重点研究課題) 異常タンパク質蓄積進行-グリア細胞ネットワーク連関を解明・再現するデータ駆動型数理モデルの開発(研究代表者: 矢田祐一郎)
8. 日本医療研究開発機構 脳神経科学統合プログラム(個別重点研究課題) シナプス可塑性による情動価変容と共感性制御のダイナミクス解明(研究分担者: 矢田祐一郎)
9. 科学技術振興機構 ムーンショット目標2 臓器連関の包括的理解に基づく認知症関連疾患の克服に向けて(研究分担者: 近藤洋平)
10. 日本学術振興会 若手研究 タンパク質の立体構造に基づく人工機能性タンパク質の新規設計技法の開発(研究代表者: 太田亮作)

名古屋大学大学院医学系研究科 神経疾患・腫瘍分子医学研究センター

腫瘍病態統御部門

- ① 分子腫瘍学分野 TEL: 052-744-2459
【公式HP】 https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/laboratory/basic-med/oncology/mol-oncology/
【独自HP】 <https://www.suzukilab.info/index.html>
- ② 腫瘍生物学分野 TEL: 052-744-2463
【公式HP】 https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/laboratory/basic-med/oncology/cancer-bio/
【独自HP】 <https://www.med.nagoya-u.ac.jp/cancerbio/index.html>

神経疾患病態統御部門

- ③ 神経情報薬理学分野 TEL: 052-744-2076 FAX: 052-744-2083
【公式HP】 https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/laboratory/basic-med/neuroscience/neuroscience/
【独自HP】 <https://www.med.nagoya-u.ac.jp/neuropharmacology/fukata/>
- ④ 神経遺伝情報学分野 TEL: 052-744-2447 FAX: 052-744-2449
【公式HP】 https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/laboratory/basic-med/advanced-med/moleculargenetics/

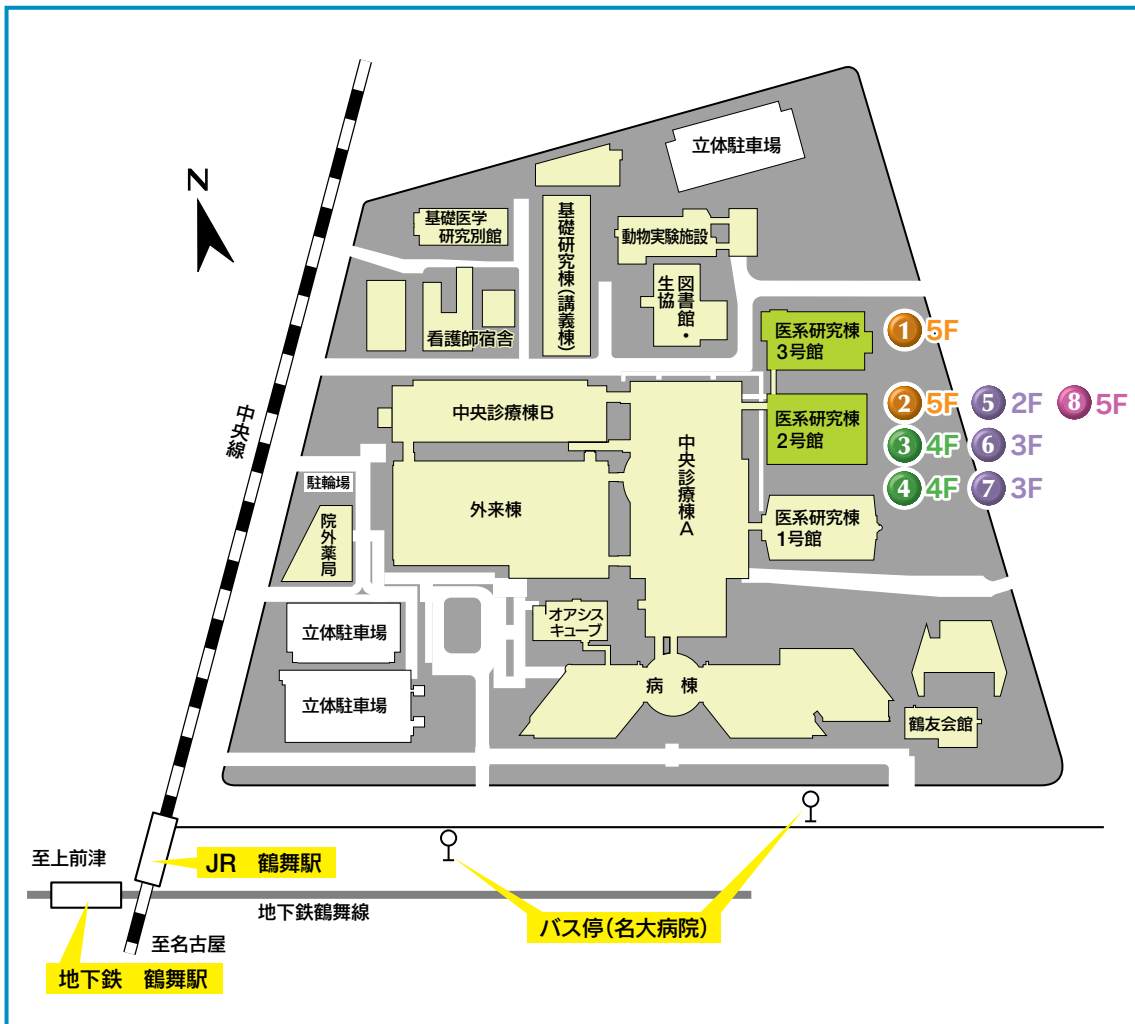
先端応用医学部門

- ⑤ 分子病理学分野 TEL: 052-744-2093
【公式HP】 https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/laboratory/basic-med/pathology/pathology2/
【独自HP】 <https://www.med.nagoya-u.ac.jp/patho2/>
- ⑥ 機能分子制御学分野 TEL: 052-744-2068 FAX: 052-744-2069
【公式HP】 https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/laboratory/basic-med/bio-chem/mol-cellular/
【独自HP】 <https://www.med.nagoya-u.ac.jp/seika2/index.html>
- ⑦ 機能再生医学分野 TEL: 052-744-2060
【公式HP】 https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/laboratory/basic-med/advanced-med/disease-models/
【独自HP】 <https://www.med.nagoya-u.ac.jp/biochem/>

細胞情報統合解析部門

- ⑧ データ駆動生物学分野 TEL: 052-744-1980
【公式HP】 https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/laboratory/basic-med/advanced-med/data-driven-bio/
【独自HP】 <https://sites.google.com/view/data-driven-biology/>

鶴舞地区概略図



腫瘍病態統御部門 (Department of Oncology)

- ① 分子腫瘍学分野 医系研究棟3号館5階
- ② 腫瘍生物学分野 医系研究棟2号館5階

神経疾患病態統御部門 (Department of Neuroscience)

- ③ 神経情報薬理学分野 医系研究棟2号館4階
- ④ 神経遺伝情報学分野 医系研究棟2号館4階

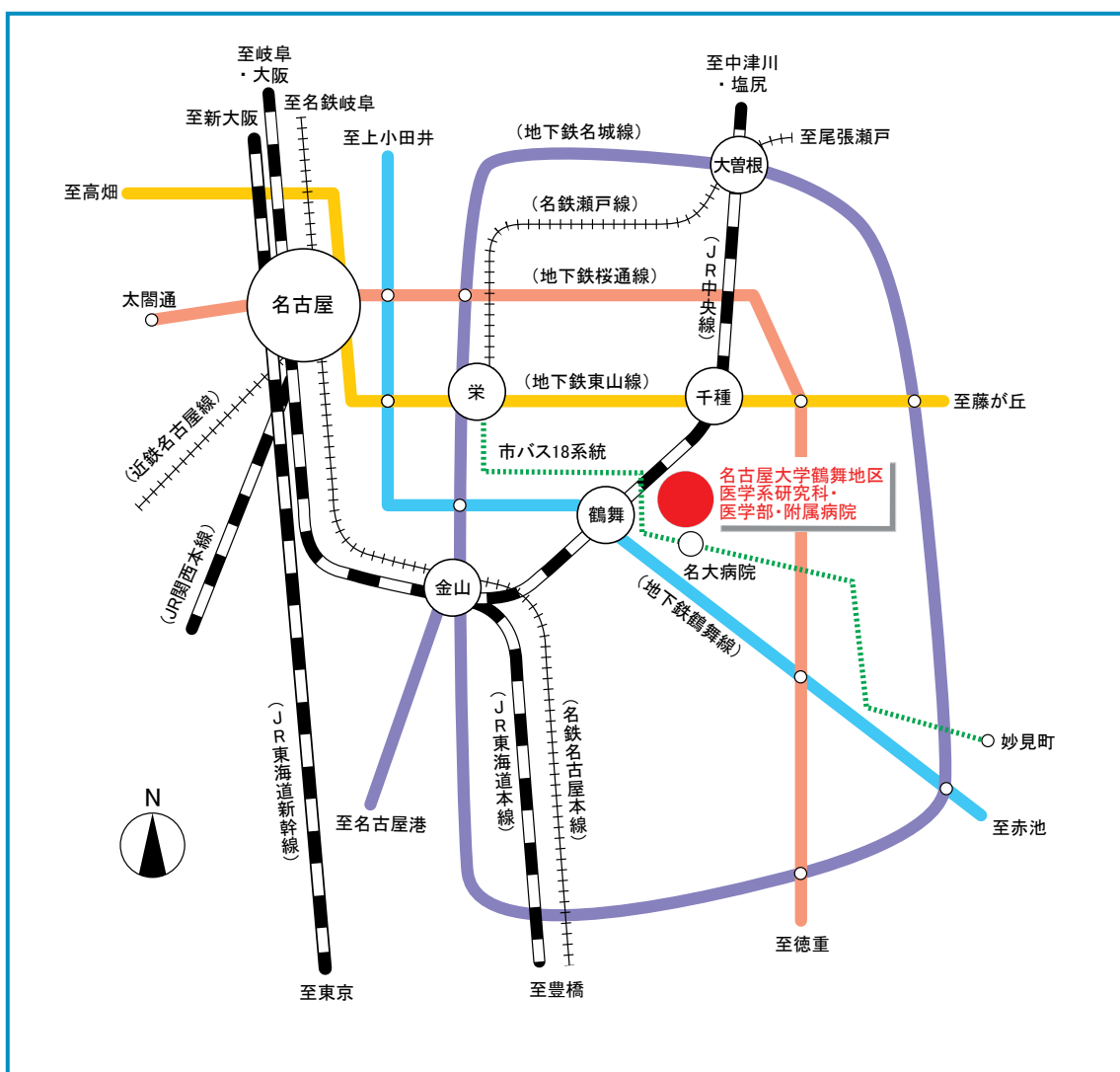
先端応用医学部門 (Department of Advanced Medical Science)

- ⑤ 分子病理学分野 医系研究棟2号館2階
- ⑥ 機能分子制御学分野 医系研究棟2号館3階
- ⑦ 機能再生医学分野 医系研究棟2号館3階

細胞情報統合解析部門 (Department of Integrative Cellular Informatics)

- ⑧ データ駆動生物学分野 医系研究棟2号館5階

交通アクセス



1. JR中央線・鶴舞駅(名大病院口側)下車 徒歩3分
2. 地下鉄(鶴舞線)鶴舞駅下車 徒歩8分
3. 市バス栄から栄18系統「妙見町」行き 「名大病院」下車

所在地

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65番地
名古屋大学大学院医学系研究科
医系研究棟2・3号館

