

文部科学省 共同利用・共同研究システム形成事業  
～学際領域展開ハブ形成プログラム～

健康寿命の延伸に向けた集合知プラットフォームの形成

令和 6 年度 共同研究概要

**MEXT Promotion of Development of a Joint Usage/Research System Project:  
Coalition of Universities for Research Excellence (CURE) Program**

**Establishing a collaborative intelligence platform  
for “Extending Healthy Lifespan”**

**Summary of Joint Research FY2024**

## 共同研究課題一覧

承認番号	課題分類	機関名	学部等	職名	代表者氏名	研究題目
06-1	トップダウン型	金沢大学	がん進展制御研究所	教授	平尾 敦	加齢に伴う代謝・免疫調節機構の解明と介入法の開発
06-2	ボトムアップ型	金沢大学	がん進展制御研究所	教授	岡本 一男	骨の健康科学に向けた、がん・炎症による骨髄環境ネットワークの破綻機構の解明
06-3	ボトムアップ型	金沢大学	がん進展制御研究所	准教授	大島 浩子	デバイスを用いたがん微小環境と腫瘍細胞の相互作用の解明
06-4	ボトムアップ型	金沢大学	がん進展制御研究所	助教	石橋 公二郎	転移性脳腫瘍と個体老化をつなぐグリアメカノバイオロジー
06-5	ボトムアップ型	金沢大学	がん進展制御研究所	助教	本宮 綱記	ミトコンドリア内 1 炭素代謝が老化・肥満ニッチに与える影響の網羅的解析
06-6	ボトムアップ型	金沢大学	がん進展制御研究所	助教	河野 晋	代謝遺伝子欠失を有する前立腺がんにおける代謝動態の統合的理解
06-7	トップダウン型	東北大学	加齢医学研究所	准教授	河岡 慎平	がん悪液質等の代謝異常におけるニコチンアミドメチル基転移酵素の機能解析
06-8	トップダウン型	東北大学	加齢医学研究所	助教	岡崎 慶斗	肺線維症における多臓器連関の解明と治療候補の探求
06-9	トップダウン型	東北大学	加齢医学研究所	教授	千葉 奈津子	乳がんオルガノイドの相同組換え修復能の測定法の開発
06-10	ボトムアップ型	東北大学	加齢医学研究所	助教	家村 顕自	KIF18A 阻害剤による乳がんオルガノイドの増殖抑制効果の解析
06-11	ボトムアップ型	東北大学	加齢医学研究所	助教	渡辺 数基	NKG2D が歯周病の病態に与える影響とそのメカニズムの解明
06-12	トップダウン型	東北大学	加齢医学研究所	教授	魏 范研	エピトランスク립トームエイジングの確立

承認番号	課題分類	機関名	学部等	職名	代表者氏名	研究題目
06-13	ボトムアップ型	東北大学	加齢医学研究所	助教	鈴木 隆哉	加齢マウス超急性期神経原性肺水腫モデル解析による加齢寄与因子の解明
06-14	文理融合型	東北大学	加齢医学研究所 (兼務)	助教	榊 浩平	高齢者の創造的な問題解決能力に関する認知神経科学的検討
06-15	文理融合型	東北大学	加齢医学研究所	助教	竹本 あゆみ	高齢者におけるアバターコミュニケーションシステムを用いた社会的孤立の脳基盤およびアピアランスパターンの解明
06-16	文理融合型	東北大学	加齢医学研究所	教授	杉浦 元亮	楽観主義誘発が実験的疼痛と脳活動に及ぼす影響
06-17	トップダウン型	大阪大学	微生物病研究所	教授	山崎 晶	ウイルスの宿主免疫回避に対抗する脂質特異的 T 細胞サブセットの同定
06-18	トップダウン型	大阪大学	微生物病研究所	教授	高倉 伸幸	がん悪液質を抑制する治療法の開発
06-19	ボトムアップ型	大阪大学	微生物病研究所	教授	石谷 太	新規老化モデル動物のゲノム情報整備とそれを利用した老化制御因子の探索・解析
06-20	ボトムアップ型	大阪大学	微生物病研究所	教授	原 英二	口腔細菌叢による口腔がん微小環境ネットワークへの影響
06-21	ボトムアップ型	大阪大学	微生物病研究所	教授	伊川 正人	雌の生殖中期における妊孕性低下について
06-22	ボトムアップ型	大阪大学	微生物病研究所	教授	幸谷 愛	アグレッシブNK細胞白血病のトランスフェリン依存性を規定する細胞内分子機構の同定
06-23	ボトムアップ型	大阪大学	微生物病研究所	助教	村松 史隆	鉄イオンを介したがん血管微小環境によるがん幹細胞支持機構の解明
06-24	ボトムアップ型	大阪大学	微生物病研究所	大学院生	松本 錦之介	非小細胞肺癌における高内皮細静脈ニッチと免疫療法の相互作用の解明
06-25	ボトムアップ型	大阪大学	微生物病研究所	特任助教	鎌倉 武史	Xenium を用いたヒト臓器組織における FA 異分野融合型 S6 遺伝子の発現分布解析

承認番号	課題分類	機関名	学部等	職名	代表者氏名	研究題目
06-26	ボトムアップ型	大阪大学	微生物病研究所	准教授	河本 新平	ヒト回腸における B 細胞老化機構の解明
06-27	ボトムアップ型	大阪大学	微生物病研究所	大学院生	野田 成美	Xenium in situ を用いた特発性肺線維症における血管内皮幹細胞の機能解析
06-28	トップダウン型	慶應義塾大学	先端生命科学研究所	特任准教授	齊藤 康弘	がん細胞における細胞内 RNA 代謝の網羅的解析
06-29	トップダウン型	慶應義塾大学	先端生命科学研究所	教授	曾我 朋義	ヒト急性骨髄性白血病特異的アンモニア解毒システムの解明
06-30	文理融合型	慶應義塾大学	先端生命科学研究所	教授	秋山 美紀	健康寿命科学に関する研究成果の一般市民への発信方法の検討
06-31	ボトムアップ型	慶應義塾大学	先端生命科学研究所	研究員	早坂 亮祐	細胞老化関連分泌現象 (SASP) により放出された細胞外小胞のメタボローム解析
06-32	ボトムアップ型	慶應義塾大学	先端生命科学研究所	特任助教	楊 佳約	腸管近傍細菌の大腸炎緩和作用のメカニズム解明
06-33	ボトムアップ型	慶應義塾大学	先端生命科学研究所 ／環境情報学部	訪問研究員(日本学術振興会)	石井 千晴	腸内細菌叢由来代謝物質による寿命延伸効果の検証とメカニズム解明
06-34	文理融合型	金沢大学	がん進展制御研究所	准教授	遠藤 良夫	非侵襲アルコール負荷検知法を用いた飲酒習慣適正化への試み

## Joint Research Projects

No.	Type	Institute	Affiliation	Title	Principal Investigator	Research Title
06-1	Top-down	Kanazawa University	Cancer Research Institute	Professor	HIRAO Atsushi	Deciphering metabolic and immunoregulatory mechanisms of aging: towards intervention methodologies
06-2	Bottom-up	Kanazawa University	Cancer Research Institute	Professor	OKAMOTO Kazuo	Elucidation of the mechanism underlying cancer and inflammation-induced disruption of bone marrow environmental network for bone health science
06-3	Bottom-up	Kanazawa University	Cancer Research Institute	Associate Professor	OSHIMA Hiroko	Interactions between the cancer microenvironment and tumor cells using devices
06-4	Bottom-up	Kanazawa University	Cancer Research Institute	Assistant Professor	ISHIBASHI Kojiro	Glial mechanobiology links brain metastasis and aging
06-5	Bottom-up	Kanazawa University	Cancer Research Institute	Assistant Professor	HONGU Tsunaki	Comprehensive functional analysis of mitochondrial one-carbon metabolism in aged/obese tumor microenvironment
06-6	Bottom-up	Kanazawa University	Cancer Research Institute	Assistant Professor	KOHNO Susumu	Targeting metabolic vulnerability in advanced prostate cancer
06-7	Top-down	Tohoku University	Institute of Development, Aging and Cancer	Associate Professor	KAWAOKA Shinpei	Roles of nicotinamide-N-methyltransferase in metabolic disorders including cancer cachexia
06-8	Top-down	Tohoku University	Institute of Development, Aging and Cancer	Assistant Professor	OKAZAKI Keito	Multi-Organ Network analysis in pulmonary fibrosis and search for therapeutic factor
06-9	Top-down	Tohoku University	Institute of Development, Aging and Cancer	Professor	CHIBA Natsuko	Development of a method to measure homologous recombination activity of breast cancer organoids
06-10	Bottom-up	Tohoku University	Institute of Development, Aging and Cancer	Assistant Professor	IEMURA Kenji	Analysis of the effect of KIF18A inhibitors on the growth of breast cancer organoids
06-11	Bottom-up	Tohoku University	Institute of Development, Aging and Cancer	Assistant Professor	WATANABE Kazuki	Elucidation of the influence of NKG2D on the pathophysiology of periodontal disease and its mechanism
06-12	Top-down	Tohoku University	Institute of Development, Aging and Cancer	Professor	WEI Fanyan	Exploring the molecular mechanism of epitranscriptome ageing

No.	Type	Institute	Affiliation	Title	Principal Investigator	Research Title
06-13	Bottom-up	Tohoku University	Institute of Development, Aging and Cancer	Assistant Professor	SUZUKI Takaya	Investigation of the aging hallmarks using hyperacute neurogenic pulmonary edema model in aged mice
06-14	Inter-disciplinary	Tohoku University	Institute of Development, Aging and Cancer	Assistant Professor	SAKAKI Kohei	Cognitive neuroscientific study of creative problem-solving ability in elderly people
06-15	Inter-disciplinary	Tohoku University	Institute of Development, Aging and Cancer	Assistant Professor	TAKEMOTO Ayumi	Neural mechanism of social isolation in older adults using virtual avatar communication
06-16	Inter-disciplinary	Tohoku University	Institute of Development, Aging and Cancer	Professor	SUGIURA Motoaki	Effects of optimism induction on experimental pain and brain activities
06-17	Top-down	Osaka University	Research Institute for Microbial Diseases	Professor	YAMASAKI Sho	Identification of lipid-specific T cell subsets to counteract host immune evasion by virus
06-18	Top-down	Osaka University	Research Institute for Microbial Diseases	Professor	TAKAKURA Nobuyuki	Development of therapy for cancer cachexia
06-19	Bottom-up	Osaka University	Research Institute for Microbial Diseases	Professor	ISHITANI Tohru	Constructing genome information of new aging model animals and exploring aging regulating factors
06-20	Bottom-up	Osaka University	Research Institute for Microbial Diseases	Professor	HARA Eiji	The influence of the oral microflora on oral cancer microenvironment
06-21	Bottom-up	Osaka University	Research Institute for Microbial Diseases	Professor	IKAWA Masahito	Analysis of fertility decline in the middle reproductive age of females in mice
06-22	Bottom-up	Osaka University	Research Institute for Microbial Diseases	Professor	KOTANI Ai	Identification of intracellular molecular mechanisms regulating transferrin dependence in aggressive NK cell leukemia
06-23	Bottom-up	Osaka University	Research Institute for Microbial Diseases	Assistant Professor	MURAMATSU Fumitaka	Ceruloplasmin from tumor blood vessels promotes drug resistance in glioblastoma
06-24	Bottom-up	Osaka University	Research Institute for Microbial Diseases	Graduate Student	MATSUMOTO Kinnosuke	Elucidation of the interaction between high endothelial venules and immunotherapy in non-small cell lung cancer

No.	Type	Institute	Affiliation	Title	Principal Investigator	Research Title
06-25	Bottom-up	Osaka University	Research Institute for Microbial Diseases	Specially Assistant Professor	KAMAKURA Takefumi	Spatial transcriptomics of FADS6 gene in human pancreas tissue with Xenium
06-26	Bottom-up	Osaka University	Research Institute for Microbial Diseases	Associate Professor	KAWAMOTO Shimpei	Elucidation of the mechanism of B cell senescence in human ileum
06-27	Bottom-up	Osaka University	Research Institute for Microbial Diseases	Graduate Student	NODA Yoshimi	Functional analysis of endothelial stem cells in idiopathic pulmonary fibrosis using Xenium in situ
06-28	Top-down	Keio University	Institute for Advanced Biosciences	Project Associate Professor	SAITO Yasuhiko	Comprehensive analysis of intracellular RNA metabolism in cancer cells
06-29	Top-down	Keio University	Institute for Advanced Biosciences	Professor	SOGA Tomoyoshi	Elucidation of human acute myeloid leukemia-specific ammonia detoxification pathway
06-30	Inter-disciplinary	Keio University	Institute for Advanced Biosciences	Professor	AKIYAMA Miki	Research on methods for disseminating research results related to healthy lifespan science to the general public
06-31	Bottom-up	Keio University	Institute for Advanced Biosciences	Researcher	HAYASAKA Ryosuke	Metabolomic analysis of extracellular vesicles released by cellular senescence as senescence-associated secretory phenotype (SASP)
06-32	Bottom-up	Keio University	Institute for Advanced Biosciences	Project Research Associate	YANG Jiayue	Mechanism elucidation of colitis attenuation by an intestinal mucosa-associated bacterium
06-33	Bottom-up	Keio University	Institute for Advanced Biosciences / Faculty of Environment and Information Studies	JSPS Restart Postdoctoral Fellowship	ISHII Chiharu	Investigation and mechanistic elucidation of the lifespan-extending effects of metabolites derived from the intestinal microbiota
06-34	Inter-disciplinary	Kanazawa University	Cancer Research Institute	Associate Professor	ENDO Yoshio	Optimization of drinking habits through the development of a non-invasive alcohol load detection method
06-26	Bottom-up	Osaka University	Research Institute for Microbial Diseases	Associate Professor	KAWAMOTO Shimpei	Elucidation of the mechanism of B cell senescence in human ileum

1. 共同研究課題 (Title)	日	加齢に伴う代謝・免疫調節機構の解明と介入法の開発
	英	Deciphering metabolic and immunoregulatory mechanisms of aging: towards intervention methodologies
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	金沢大学 がん進展制御研究所／ナノ生命科学研究所 教授 平尾 敦
	英	HIRAO Atsushi, Professor, Cancer Research Institute, Kanazawa University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	慶應義塾大学 先端生命科学研究所 教授 曾我 朋義
	英	SOGA Tomoyoshi, Professor, Institute for Advanced Biosciences, Keio University
	日	宮城県立がんセンター がん薬物療法研究部 部長 田沼 延公
	英	TANUMA Nobuhiro, Miyagi Prefectural Hospital Organization Miyagi Cancer Center
	日	東北大学 加齢医学研究所 准教授 河岡 慎平
	英	KAWAOKA Shinpei, Associate Professor, Institute of Development, Aging and Center, Tohoku University
	日	金沢大学 がん進展制御研究所 助教 田所 優子
	英	TADOKORO Yuko, Assistant Professor, Cancer Research Institute, Kanazawa University
4. 概要 (Summary)	日	<p>本研究では、①加齢疾患に深く関与する NAD 代謝の新規解析法を確立し、その臨床的意義を理解することで、代謝異常の診断法の開発と社会実装を推進すること、②加齢に伴う免疫変化と代謝環境の関連を解明し、幹細胞老化のメカニズムを明らかにすることを目的として研究を進めた。</p> <p>まず、本年度は、NAD<sup>+</sup>代謝診断法の疾患診断への応用を目指し、健常者および肝炎・肝硬変患者を対象とした臨床試験を開始した。一方で、WPI ナノ生命科学研究所と共同し、超分子化学を基盤とするナイアシン代謝物センサーの性能検証を進めた。その結果、プロトタイプと比較して標的との結合力が 700 倍強いセンサーの開発に成功した。本センサーを用いることで、培養細胞から産生される NAD 代謝物を質量分析法と同等に定量できること、さらに尿検体中の定量評価が可能であることを確認した。将来的に実用的なセンサーを開発し、医療応用に向けて開発を進める。</p> <p>さらに、加齢マウスの造血幹細胞における遺伝子発現解析および機能解析を実施し、その結果、造血幹細胞が動脈硬化の進行に寄与することを確認した。今後、加齢に伴う全身的な炎症における造血幹細胞の役割とその詳細なメカニズムを明らかにすることを目指す。</p>
	英	<p>This study aimed to (1) establish a novel analytical method for NAD metabolism, which is deeply involved in aging-related diseases, and to understand its clinical significance, thereby promoting the development and societal implementation of diagnostic methods for metabolic disorders, and (2) elucidate the relationship between immune changes associated with aging and the metabolic environment, ultimately uncovering the mechanisms of stem cell aging. In this year, we initiated a clinical study targeting both healthy individuals and patients with liver diseases to explore the application of NAD<sup>+</sup> metabolism diagnostics in disease diagnosis. Meanwhile, in collaboration with the WPI Nano Life Science Institute, we evaluated the performance of a niacin metabolite sensor based on supramolecular chemistry. As a result, we successfully developed a sensor with a binding affinity to the target that is over 700 times stronger than that of the prototype. Using these sensors, we confirmed that a NAD metabolite produced by cultured cells can be quantified at a level comparable to mass spectrometry and that the metabolite in urine samples can also be quantified. Moving forward, we aim to develop a practical sensor for medical applications.</p>



		<p>Additionally, we conducted gene expression analysis and functional analysis of hematopoietic stem cells in aged mice and confirmed that these stem cells contribute to the progression of atherosclerosis. In the future, we aim to elucidate the role of hematopoietic stem cells in systemic inflammation associated with aging and to further clarify its underlying mechanisms.</p>
5. 論文発表 (Papers)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ueno M, Sugiyama H, Li F, Nishimura T, Arakawa H, Chen X, Cheng X, Takeuchi S, Takeshita Y, Takamura T, Miyagi S, Toyama T, Soga T, Masuo Y, Kato Y, Nakamura H, Tsujiguchi H, Hara A, Tajima A, Noguchi-Shinohara M, Ono K, Kurayoshi K, Kobayashi M, Tadokoro Y, Kasahara A, Shoulkamy MI, Maeda K, Ogoshi T, Hirao A. A Supramolecular Biosensor for Rapid and High-Throughput Quantification of a Disease-Associated Niacin Metabolite. <i>Anal Chem.</i> 2024 96(36):14499-14507. doi: 10.1021/acs.analchem.4c02653.</li> <li>2. Jing Y, Kobayashi M, Shoulkamy MI, Zhou M, Vu HT, Arakawa H, Sabit H, Iwabuchi S, Vu CQ, Kasahara A, Ueno M, Tadokoro Y, Kurayoshi K, Chen X, Yan Y, Arai S, Hashimoto S, Soga T, Todo T, Nakada M, and Hirao A. Lysine-arginine imbalance overcomes therapeutic tolerance governed by the transcription factor E3-lysosome axis in glioblastoma. <i>Nat Commun.</i> 2025, in press.</li> <li>3. Kaito S, Aoyama K, Oshima M, Tsuchiya A, Miyota M, Yamashita M, Koide S, Nakajima-Takagi Y, Kozuka-Hata H, Oyama M, Yogo T, Yabushita T, Ito R, Ueno M, Hirao A, Tohyama K, Li C, Kawabata KC, Yamaguchi K, Furukawa Y, Kosako H, Yoshimi A, Goyama S, Nannya Y, Ogawa S, Agger K, Helin K, Yamazaki S, Koseki H, Doki N, Harada Y, Harada H, Nishiyama A, Nakanishi M, Iwama A. Inhibition of TOPORS ubiquitin ligase augments the efficacy of DNA hypomethylating agents through DNMT1 stabilization. <i>Nat Commun.</i> 2024 15(1):7359. doi: 10.1038/s41467-024-50498-4.</li> <li>4. Yanagiya R, Miyatake Y, Watanabe N, Shimizu T, Kanamori A, Ueno M, Okabe S, Carreras J, Nakayama S, Hasegawa A, Kameda K, Kamakura T, Nakagawa S, Yamauchi T, Maeda T, Ishii K, Matsuura T, Handa H, Hirao A, Ishizawa K, Onizuka M, Mashima T, Nakamura N, Ando K, Kotani A. Amino acid influx via LAT1 regulates iron demand and sensitivity to PPMX-T003 of aggressive natural killer cell leukemia. <i>Leukemia.</i> 2024 Aug;38(8):1731-1741. doi: 10.1038/s41375-024-02296-6.</li> <li>5. Baba T, Tomaru U, Hirao A, Mukaida N, Johmura Y. Autophagy Inhibition-induced Cytosolic DNA Sensing Combined with Differentiation Therapy Induces Irreversible Myeloid Differentiation in Leukemia Cells. <i>Cancer Res Commun.</i> 2024 Mar 20;4(3):849-860. doi: 10.1158/2767-9764.CRC-23-0507.</li> </ol>	
6. 学会発表 (Presentation)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hirao A: Critical roles of metabolic and immune responses in hematopoietic stem cell homeostasis. Fujita International Symposium on Cancer Science 2024, 2024 年 11 月 15 日, 名古屋</li> <li>2. Hirao A: Metabolic Organelle Dynamics on Cell Fate Determination. 第 83 回日本癌学会学術総会 2024 年 9 月 19 日, 福岡</li> <li>3. Hirao A: Critical roles of metabolic and immune responses in hematopoietic stem cell homeostasis. Duke-NUS/ NCCS &amp; Kanazawa University Joint Symposium. 2024 年 3 月 4 日, シンガポール</li> <li>4. 田所優子, 平尾敦: 免疫調節による造血幹細胞エイジング制御機構の解明, 第 28 回造血器腫瘍研究会, 2024 年 1 月 26 日, 大津</li> <li>5. 田所優子: 造血幹細胞競合の恒常性維持機構の解明とその制御による健康寿命延伸を目指して, 文部科学省 共同利用・共同研究システム形成事業 学際領域展開ハブ形成プログラムキックオフシンポジウム, 2024 年 2 月 21 日, 金沢</li> <li>6. 田所優子: 造血幹細胞エイジング制御機構の理解とその破綻による慢性炎症疾患誘導機構の解明, AMED-CREST/PRIME 「老化」研究開発領域会議, 2024 年 4 月 20 日, 熊本</li> <li>7. 田所優子: 造血幹細胞エイジング制御機構の理解とその破綻による慢性炎症疾患誘導機構の解明, AMED-JST 合同キックオフ会議, 2024 年 12 月 14 日, 東京</li> <li>8. 上野 将也, 平尾 敦: リソソーム活性に依存した白血分化制御機構の解明と新規治療法の開発, 第 27 回 造血器腫瘍研究会, 2023 年 1 月 19 日 (木)・20 日, 広島</li> <li>9. 上野 将也, 杉山雄紀, 陳茜, 生越友樹, 平尾 敦: ナイアシン代謝物の迅速かつハイスループットな定量化のための超分子バイオセンサーの開発, 第 10 回がんと代謝研究会, 2024 年 8 月 1 日-2 日, 大分</li> </ol>	

	<p>10. Kobayashi M, Jing Y, Hirao A: Lysosome-mediated TMZ-resistance is promoted by TFE3 in glioblastoma, 第 83 回日本癌学会学術総会, 2024 年 9 月 19 日-9 月 21 日, 福岡</p> <p>11. Jing Y, Kobayashi M, Hirao A: Manipulation of the amino acid metabolism promotes therapeutic efficacy through targeting lysosome in glioblastoma, American Association for Cancer Research Annual Meeting 2024; 2024 Apr 5-10; San Diego, USA.</p>
--	--

1. 共同研究課題 (Title)	日	骨の健康科学に向けた、がん・炎症による骨髄環境ネットワークの破綻機構の解明
	英	Elucidation of the mechanism underlying cancer and inflammation-induced disruption of bone marrow environmental network for bone health science
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	金沢大学 がん進展制御研究所 教授 岡本 一男
	英	OKAMOTO Kazuo, Professor, Cancer Research Institute, Kanazawa University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	大阪大学 微生物病研究所 教授 山崎 晶
	英	YAMASAKI Sho, Professor, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University
	日	東京大学 大学院医学系研究科 骨免疫学寄付講座 特任助教 浅野 達雄
	英	ASANO Tatsuo, Project Assistant Professor, Department of Osteoimmunology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo
4. 概要 (Summary)	日	骨は身体を支え動かす運動器の要であり、その機能低下は生活の質の維持に直結し、健康寿命の短縮・要介護状態の主因となる。特に骨を病巣とするがんや炎症疾患は骨組織を破壊し不可逆的な変容を齎すことになる。骨は破骨細胞、骨芽細胞、軟骨、脂肪細胞、間葉系幹細胞など骨格を造る多様な細胞集団を擁している。さらに骨髄は造血幹細胞や免疫前駆細胞の維持・分化などの造血微小環境の役目も担う。従って病的な骨障害機構の理解には、間葉系幹細胞、血球系細胞、骨代謝細胞など骨髄環境の多細胞間ネットワークに対する影響を包括して明らかにする必要がある。そこで本課題では、がんや炎症疾患を呈するモデルマウスを対象に、多様な病的刺激によって引き起こされる骨環境障害を明らかにし、その誘導機序の解析に取り組んだ。骨構造解析、ならびに骨代謝細胞、骨髄間葉系幹細胞、免疫細胞等の網羅解析を通じて、骨環境障害の起因となる細胞集団やシグナル経路を明らかにし、がん細胞ならびに免疫系による新たな骨制御経路の特定に至った。本成果は、運動器の健康を導く予防・治療技術開発の革新的シーズの創出に繋がることが期待される。
	英	Bones are the key component of the locomotor system that supports and moves the body, and their dysfunction directly affects the quality of life and is the main cause of shortened healthy life expectancy. Especially, cancer and inflammation can affect bone structures and cause irreversible changes. Bone contains various mesenchymal cells including osteoclasts, osteoblasts, chondrocytes, adipocytes and mesenchymal stem cells. The bone marrow also plays a role in the hematopoietic microenvironment for the maintenance and differentiation of hematopoietic stem cells and immune progenitor cells. Therefore, understanding the mechanisms of pathological bone damage requires comprehensive elucidation of the changes in the multicellular network within the bone marrow environment, including mesenchymal stem cells, immune cells and bone cells. In this project, we have worked to investigate the bone environmental disorders induced by various pathological stimuli in mouse models of cancer and inflammatory diseases, and to elucidate the mechanisms how bone environment is damaged. Through comprehensive analyses of bone structure, bone cells, bone marrow mesenchymal stem cells and immune cells, we identified the cellular populations and/or signaling pathways responsible for bone damage in the pathological settings. Our findings revealed novel regulatory pathways of bone homeostasis mediated by cancer cells and the immune system. This study would generate innovative seeds for the development of preventive and therapeutic technologies that promote musculoskeletal health.
5. 論文発表 (Papers)	該当なし	

<p>6. 学会発表 (Presentation)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>Kazuo Okamoto</u> 「Immune-Bone crosstalk in health and diseases」 The haematology/oncology meeting in Universitätsklinikum Regensburg、2025 年 3 月 13 日、ドイツ・レーゲンスブルク(招待講演)</li> <li>2. <u>岡本一男</u> 「骨疾患に潜む骨と免疫システムの相互連関」 東京理科大学 RIBS seminar、2025 年 2 月 21 日、千葉県野田市(招待講演)</li> <li>3. <u>岡本一男</u> 「骨を築く免疫-間葉系幹細胞クロストーク」 第一回 生体発がん研究会、2025 年 2 月 8 日、京都府京都市(招待講演)</li> <li>4. <u>岡本一男</u> 「骨を築く免疫-間葉系幹細胞クロストーク」 京都大学生命科学研究科創立 25 周年記念シンポジウム、2024 年 12 月 2 日、京都府京都市 (招待講演)</li> <li>5. <u>Kazuo Okamoto</u> 「Unraveling tumor assault on bone-immune microenvironment」 金沢国際がん生物学シンポジウム、2024 年 11 月 6 日、石川県金沢市(招待講演)</li> <li>6. <u>Kazuo Okamoto</u> 「The osteoimmune cytokine RANKL in bone metabolism and cancer」 The 12th FUSCC-CRIKU Joint Symposium on Tumor Biology 2024、2024 年 10 月 25 日、国・上海(招待講演)</li> <li>7. <u>岡本一男</u> 「骨免疫から、免疫系を中心とした多細胞間クロストークの探究」 東京大学医学部 血清学教室・免疫学教室 令和 6 年度血清学免疫学研究会、2024 年 10 月 12 日、東京都文京区(招待講演)</li> <li>8. <u>岡本一男</u> 「骨、免疫、がんにおける RANKL 研究の最前線」 Bone &amp; Immunology、2024 年 7 月 31 日、Online (招待講演)</li> <li>9. <u>岡本一男</u> 「The osteoimmune cytokine RANKL in bone, immunity and cancer」 第 1 回日本サイトカイン学会、2024 年 7 月 26 日、北海道札幌市(招待講演)</li> <li>10. Asako Kubota、<u>Kazuo Okamoto</u>、Hiroshi Takayanagi、<u>Sho Yamasaki</u> 「Contribution of ITAM receptors to spontaneous inflammatory disease」 第 1 回日本サイトカイン学会、2024 年 7 月 25 日、北海道札幌市(ポスター)</li> <li>11. <u>Kazuo Okamoto</u> 「Spatio-temporal Analysis of the TNF family cytokine RANKL in the immune and skeletal system .」 16th World Congress on Inflammation (WCI 2024)、2024 年 7 月 22 日、カナダ・ケベックシティ(ポスター)</li> <li>12. <u>岡本一男</u> 「骨疾患に潜む骨と免疫システムの相互連関」 第 42 回日本骨代謝学会学術集会、2024 年 7 月 2 日、沖縄県那覇市(招待講演)</li> <li>13. 久保田朝子、<u>岡本一男</u>、高柳広、山崎晶 「骨の恒常性維持を制御する免疫抑制分子」 第 9 回日本骨免疫学会、2024 年 6 月 27 日、沖縄県宮古島市(ポスター)</li> </ol>
-----------------------------------	--

1. 共同研究課題 (Title)	日	デバイスを用いたがん微小環境と腫瘍細胞の相互作用の解明
	英	Interactions between the cancer microenvironment and tumor cells using devices
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	金沢大学 がん進展制御研究所 准教授 大島 浩子
	英	OSHIMA Hiroko, Associate Professor, Cancer Research Institute, Kanazawa University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	東京大学 生産技術研究所 教授 松永 行子
	英	MATSUNAGA Yukiko, Professor, Institute of Industrial Science, The University of Tokyo
	日	金沢大学 がん進展制御研究所 外国人特別研究員(2024 年 10 月帰国) コク サウイー
	英	KOK SauYee, JSPS Postdoctoral Fellowship for Overseas Researchers, Cancer Research Institute, Kanazawa University
4. 概要 (Summary)	日	<p>大腸がん患者の 5 年生存率は、ステージ 3 で 80%以上であるのに対し、肺・肝臓などの他臓器転移が認められるステージ 4 に進行すると約 15%と低下する。つまり、原発巣のがん細胞が周囲の血管やリンパ管内に浸潤し、他の臓器へ遊走し増殖する転移が、大腸がんにおける主な死因と考えられる。転移巣形成プロセスの中でも、大腸がん転移機構の本態解明と新規治療法開発のために、がん細胞による血管浸潤機構は不明な点が多く詳細な解析が必要である。本研究では、これまでに樹立したマウスモデルやオルガノイドモデルを用いて、以下の 2 項目に着目した研究を推進する。</p> <p>1. 昨年度から継続して、Apc<math>\Delta</math>716 (A), KrasG12D (K), Tgfbr2-/- (T), Trp53R270H (P), の 4 種類のドライバー遺伝子変異を持つ、腸管オルガノイド (AKTP 細胞) を用いて、三次元培養システムであるがん微小環境模倣デバイスを製作し、腸がん細胞の血管内外浸潤過程をイメージング解析する。この研究により、細胞集団を形成する大腸がんの血管内外浸潤機構を理解する。</p> <p>2. 腸がん由来オルガノイドと Cancer associated fibroblasts (CAF) の相互作用をイメージング解析するための共培養システムを樹立する。</p>
	英	<p>The 5-year survival rate for colorectal cancer is over 80% at stage 3. However, once it progresses to stage 4, where metastasis to other organs such as the lungs and liver is observed, the survival rate drops to approximately 15%. This indicates that the primary cause of death in colorectal cancer is the metastasis of cancer cells from the primary tumor site, where they invade surrounding blood vessels and lymphatic vessels, migrate to other organs, and establish secondary tumors. Therefore, understanding the mechanisms by which cancer cells infiltrate blood vessels is crucial for elucidating the metastatic process in colorectal cancer and developing methods to control it. In this study, continuing from last year, we aim to elucidate the mechanisms of colorectal cancer metastasis by intestinal organoids (AKTP) harboring four genetic mutations, Apc<math>\Delta</math>716 (A), KrasG12D (K), Tgfbr2-/- (T), and Trp53R270H (P). We will utilize a three-dimensional culture system, the cancer microenvironment-mimicking device, to visualize the process of vascular infiltration by colorectal cancer cells, with the goal of understanding the patterns of vascular invasion and shedding light on the metastatic process of colorectal cancer.</p>
5. 論文発表 (Papers)		Yukinori Ikeda, Makoto Kondo, Jun-ichi Suehiro, <u>Hiroko Oshima</u> , <u>Sau Yee Kok</u> , Kazuki Takahashi, Joris Pauty, Dong Wang, Hiroyuki Sakurai, Masanobu Oshima, <u>Yukiko T. Matsunaga</u> , "A tumor-microvessel on-a-chip reveals a mechanism for cancer cell cluster intravasation", <b>iScience</b> , <i>accepted</i> .
6. 学会発表 (Presentation)		<u>Hiroko Oshima</u> , Yuichiro Furutani, Noriyuki Inaki, Masanobu Oshima. "Wnt ligand-associated liver metastasis of gastric cancer in organoid model" 学術領域展開ハブ形成プログラム第 2 回シンポジウム (2025 年 2 月、仙台), 口頭発表

## 06-04

1. 共同研究課題 (Title)	日	転移性脳腫瘍と個体老化をつなぐグリアメカノバイオロジー
	英	Glial mechanobiology links brain metastasis and aging
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	金沢大学 がん進展制御研究所 助教 石橋 公二郎
	英	ISHIBASHI Kojiro, Assistant Professor, Cancer Research Institute, Kanazawa University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	北海道大学 先端生命科学研究院 助教 石原 誠一郎
	英	ISHIHARA Seiichiro, Assistant Professor, Faculty of Advanced Life Science, Hokkaido University
4. 概要 (Summary)	日	<p>本研究課題では、生体内で最も柔らかい臓器である「脳」における力学的特性に着目し、個体老化などの生理的・病理的に引き起こされる脳微小環境の硬さの変化が引き起こすグリア細胞の性質の変容と、それに付随して引き起こされる転移性脳腫瘍の形成・進展に与える影響を探索することにより、転移性脳腫瘍のグリアメカノバイオロジーを解明することを目的とする。</p> <p>近年、個体老化やアルツハイマー病において細胞外基質の発現が増加し、脳の力学的な硬さが増加することが報告されている (Reed <i>et al.</i>, <i>J. Histochem. Cytochem.</i>, 2018)。しかし、このような脳の硬さの変化がグリア細胞にどのような影響を与えているのか？についてはほとんど明らかにされていない。そこで本研究により、脳微小環境の硬さの変化によるグリア細胞や転移性脳腫瘍への影響を明らかにすることにより、個体老化と脳疾患をグリア細胞を通して有機的に結びつけることが可能となり、超高齢化社会において今後さらに増加するであろう様々な脳疾患の発症・進展の予防につながると考えられる。</p>
	英	<p>In this research project, we focus on the mechanical properties of the brain, the softest organ in the body, examining how physiological and pathological alterations in the brain's microenvironmental stiffness, such as those occurring during aging, influence glial cell characteristics. This study aims to investigate the resultant effects on the formation and progression of brain metastasis, thereby contributing to the understanding of glial mechanobiology in brain metastasis.</p> <p>Recent studies have shown an increase in the expression of the extracellular matrix in aging and Alzheimer's disease, leading to heightened mechanical stiffness of the brain (Reed <i>et al.</i>, <i>J. Histochem. Cytochem.</i>, 2018). However, the impact of these changes in brain stiffness on glial cells remains largely unexplored. Therefore, by clarifying the effects of changes in brain microenvironment stiffness on glial cells and metastatic brain tumors, this study will make it possible to organically link aging and brain diseases through glial cells, which will lead to the prevention of the formation and progression of various brain diseases that will further increase in the super-aging society in the future.</p>
6. 論文発表 (Papers)	該当なし	
7. 学会発表 (Presentation)	該当なし	

1. 共同研究課題 (Title)	日	ミトコンドリア内 1 炭素代謝が老化・肥満ニッチに与える影響の網羅的解析
	英	Comprehensive functional analysis of mitochondrial one-carbon metabolism in aged/obese tumor microenvironment
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	金沢大学 がん進展制御研究所 助教 本宮 綱記
	英	HONGU Tsunaki, Assistant Professor, Cancer Research Institute, Kanazawa University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	金沢大学 がん進展制御研究所 教授 後藤 典子
	英	GOTOH Noriko, Professor, Cancer Research Institute, Kanazawa University
	日	金沢大学 がん進展制御研究所 助教 竹内 康人
	英	TAKEUCHI Yasuto, Assistant Professor, Cancer Research Institute, Kanazawa University
	日	東北大学 加齢医学研究所 教授 田中 耕三
	英	TANAKA Kozo, Professor, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
4. 概要 (Summary)	日	<p>ミトコンドリア内 1 炭素代謝は、核酸合成やアミノ酸合成、エネルギー産生等を制御する代謝経路であり、抗がん剤の標的候補となり得る。私たちの研究グループは、ごく最近マウスモデルを用いた解析から、乳がん細胞のミトコンドリア内 1 炭素代謝を抑制すると、腫瘍マクロファージや血管などの腫瘍微小環境細胞の性質が大きく変化することを見出した。すなわち、がん細胞内の 1 炭素代謝は、がん細胞とそのニッチ細胞とのクロストークにおいても重要な役割を果たすことが明らかになってきた。</p> <p>老化や肥満は腫瘍ニッチ細胞の性質を変化させ、がん細胞の治療抵抗性や転移を誘導することが知られている。しかし、これらの現象に起因するニッチの活性化に対して、がん細胞のミトコンドリア内 1 炭素代謝が与える影響は全く解っていない。そこで本研究では、老化や肥満状態において、がん細胞内の 1 炭素代謝がその微小環境に与える影響を、シングルセル RNA-seq を用いて網羅的に解析する。本研究により老化・肥満環境におけるがん細胞 1 炭素代謝の役割が明らかとなれば、1 炭素代謝経路を標的とした個別化医療戦略の創出に繋がることが期待される。</p>
	英	<p>One-carbon metabolism is an essential process for nucleic acid synthesis, amino acid synthesis and energy production. Therefore, it could be a potential target for anticancer agents. We recently found that inhibition of mitochondrial one-carbon metabolism in breast cancer cells leads to significant changes in the properties of tumor microenvironment cells such as tumor-associated macrophages and blood vessels. Thus, mitochondrial one-carbon metabolism in cancer cells plays crucial roles in crosstalk with niche cells.</p> <p>Aging and obesity are known to alter the properties of tumor microenvironment. However, the impact of cancer cell mitochondrial one-carbon metabolism on the aged/obese tumor microenvironment is not understood at all. Therefore, in this study, we comprehensively analyze the effects of cancer cell mitochondrial one-carbon metabolism on its microenvironment in aging and obesity states using single-cell RNA-seq. This study may lead to the creation of personalized medical strategies which target mitochondrial one-carbon metabolism.</p>
5. 論文発表 (Papers)		T. Hongu, Saranqiqige, Shandan, H. Kusunoki, A. Ishimura, T. Suzuki, T. Oskarsson, N. Gotoh. Permeable lung vasculature creates chemoresistant endothelial niche by producing SERPINE1 at breast cancer metastatic sites. <i>Cancer Science</i> , in press.

<p>6. 学会発表 (Presentation)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>Tsunaki Hongu</u>, Sarenqiqige, Shandan, Hirokazu Kusunoki, Thordur Oskarsson, and Noriko Gotoh. Lung endothelial cells induce chemoresistance of breast cancer lung metastasis via SERPINE1. 第 6 回 がん三次元培養研究会 2025 年 1 月 28 日 東京 ポスター</li> <li>2. <u>Tsunaki Hongu</u>, Itsuki Toriba, Hirokazu Kusunoki, Noriko Gotoh. “Mitochondrial one-carbon metabolic enzyme SHMT2 as a therapeutic target for cancer” The 28<sup>th</sup> Japanese Foundation for Cancer Research-International Symposium on Cancer Chemotherapy (JFCR-ISCC) 2024 年 12 月 11 – 12 日 東京 ポスター</li> <li>3. <u>Tsunaki Hongu</u>, Yuming Wang, Tatsunori Nishimura, Takiko Daikoku, Ryoji Yao, Satoshi Kojo, Hiroshi Watarai, Tomoyoshi Soga, Noriko Gotoh. 「A mitochondrial one-carbon metabolism promotes breast cancer tumorigenesis and lung metastasis」 The 19<sup>th</sup> International Symposium of the Institute Network. 2024 年 10 月 10 – 11 日 仙台 ポスター</li> <li>4. <u>Tsunaki Hongu</u>, Yuming Wang, Tatsunori Nishimura, Takiko Daikoku, Ryoji Yao, Satoshi Kojo, Hiroshi Watarai, Tomoyoshi Soga, Noriko Gotoh 「A mitochondrial one-carbon metabolism promotes breast cancer tumorigenesis and lung metastasis」 第 83 回 日本癌学会学術総会 2024 年 9 月 19-22 日 福岡 シンポジウム口頭発表</li> <li>5. <u>本宮綱記</u>, Yuming Wang、西村建徳、大黒多希子、八尾良司、香城諭、渡会浩志、曾我朋義、後藤典子 「A mitochondrial one-carbon metabolism promotes breast cancer tumorigenesis and lung metastasis」 第 44 回日本分子腫瘍マーカー研究会 2024 年 9 月 18 日 福岡 口頭発表</li> <li>6. <u>本宮綱記</u>, Yuming Wang、西村建徳、楠木啓主、大黒多希子、八尾良司、香城諭、渡会浩志、曾我朋義、後藤典子 「ミトコンドリア内 1 炭素代謝酵素 MTHFD2 は乳がんの腫瘍形成と肺転移を促進する」 第 10 回 がん代謝研究会 2024 年 8 月 1 日 別府 ポスター <b>優秀ポスター賞受賞</b></li> <li>7. <u>本宮 綱記</u>、Shan dan、竹内康人、後藤 典子「肺血管内皮細胞は SERPINE1 を介して転移乳がん細胞の化学療法抵抗性を誘導する」 第 33 回 日本がん転移学会学術集会・総会 2024 年 6 月 27-28 日 奈良 口頭発表</li> </ol>
-----------------------------------	---



1. 共同研究課題 (Title)	日	代謝遺伝子欠失を有する前立腺がんにおける代謝動態の統合的理解
	英	Targeting metabolic vulnerability in advanced prostate cancer
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	金沢大学 がん進展制御研究所 助教 河野 晋
	英	KOHNO Susumu, Assistant Professor, Cancer Research Institute, Kanazawa University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	立命館大学 薬学部 教授 土肥 寿文
	英	DOHI Toshifumi, Professor, College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University
	日	慶應義塾大学 先端生命科学研究所 特任准教授 齊藤 康弘
	英	SAITO Yasuhiro, Associate Professor, Institute for Advanced Bioscience, Keio University
4. 概要 (Summary)	日	がん抑制遺伝子 RB の不活性化はアンドロゲン受容体のホルモン非依存的核内移行を引き起こすことから、ホルモン治療抵抗性の本態であると考えられている。これに対する治療薬は、いずれもアンドロゲン受容体を標的とすることから交差耐性を生じ、最終的には治療選択肢が無くなるのが問題である。そのため、新カテゴリーの治療薬の創出が期待される。これまでに、進行性前立腺がんでは 30%程度 RB とその近傍にコードされる代謝遺伝子 SUCLA2 酵素が巻き込まれて欠失すること、SUCLA2 欠失を標的として 2-isopropyl-5-methylbenzo-1,4-quinone(TQ)により治療できることを報告した。本研究では、昨年度に TQ の標的が PCC と明らかになったことを受けて、TQ の構造展開を行い、より作用の強い化合物の創出を試みる。加えて、新規創出化合物の代謝に対する影響を解析することで、新規化合物の mode of action を明らかにする。以上のことから、SUCLA2 欠失前立腺がんの新たな治療シーズとなる化合物を創出することを目指す。
	英	The inactivation of the tumor suppressor gene RB induces hormone-independent nuclear translocation of the androgen receptor, representing a pivotal factor in the development of hormone therapy resistance. A critical issue arises as existing therapeutic modalities predominantly target the androgen receptor, leading to cross-resistance and ultimately exhausting treatment options. Hence, there is a pressing need to develop a novel class of therapeutic agents. Previous findings from our research indicate that approximately 30% of advanced prostate cancers exhibit deletions involving the SUCLA2 enzyme, a metabolic gene co-encoded by RB and its adjacent loci. Moreover, we have demonstrated that 2-isopropyl-5-methylbenzo-1,4-quinone (TQ) shows promise in targeting SUCLA2 deletions and thus presents a potential avenue for disease management. Building upon our prior elucidation of TQ's target mechanism, this study aims to refine the molecular structure of TQ and synthesize more potent derivatives. Furthermore, we seek to elucidate the mode of action of these newly synthesized compounds through comprehensive metabolic analyses. Through these efforts, we aim to develop compounds that serve as novel therapeutic candidates for SUCLA2-deficient prostate cancer.
5. 論文発表 (Papers)		<ol style="list-style-type: none"> <li>Gong L, Voon CD, Nakayama J, Takahashi C and Kohno S. RB1 loss induces quiescent state through downregulation of RAS signaling in mammary epithelial cells., Cancer Sci., 115(5):1576-1586, 2024.</li> <li>Yu H, Kohno S, Voon DC, Hussein NH, Zhang Y, Nakayama J, Takegami Y and Takahashi C. RECK/GPR124-driven WNT signaling in pancreatic and gastric cancer cells. Cancer Sci., 115(9):3013-3025, 2024.</li> <li>Kayahashi K, Hasan M, Khatun A, Kohno S, Terakawa J, Horike S, Toyoda N, Matsuoka A, Iizuka T, Obata T, Ono M, Mizumoto Y, Takahashi C, Fujiwara H and Daikoku T. Androgen-responsive FOXP4 is a target for endometrial carcinoma. Commun Biol., 7(1):740, 2024.</li> </ol>

6. 学会発表 (Presentation)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 河野晋, 曾我朋義, 高橋智聡 SUCLA2 欠損を標的とした進行性前立腺がん治療法の確立. 第 10 回がんと代謝研究会, 2024 年 8 月 2 日 (別府市/別府国際コンベンションセンター8/1-8/2 ポスター)</li> <li>2. 河野晋, 高橋智聡. Targeting anaplerosis in RB1-SUCLA2 deficiency in advanced prostate cancer. 第 83 回日本癌学会学術総会, 2024 年 9 月 21 日 (福岡市/福岡国際会議場・福岡マリンメッセ 9/19-21 ポスター)</li> </ol>
---------------------------	--

1. 共同研究課題 (Title)	日	がん悪液質等の代謝異常におけるニコチンアミドメチル基転移酵素の機能解析
	英	Roles of nicotinamide-N-methyltransferase in metabolic disorders including cancer cachexia
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	東北大学 加齢医学研究所 准教授 河岡 慎平
	英	KAWAOKA Shinpei, Associate Professor, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	東北大学 加齢医学研究所 助教 依田 真由子
	英	YODA Mayuko, Assistant Professor, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
	日	金沢大学 がん進展制御研究所 教授 平尾 敦
	英	HIRAO Atsushi, Professor, Cancer Research Institute, Kanazawa University
4. 概要 (Summary)	日	本研究の目的はがん悪液質等の代謝異常におけるニコチンアミドメチル基転移酵素 (NNMT) の機能を明らかにすることである。NNMT は S-アデノシルメチオニン (SAM) からニコチンアミド (NAM) へとメチル基を転移させ、S-アデノシルホモシステイン (SAH) およびメチルニコチンアミド (1-MNA) を生成する。本代謝反応および関連代謝物ががん悪液質をはじめとする代謝異常においてどのような役割を果たすのかを明らかにする。
	英	This study aims to understand the role of nicotinamide-N-methyltransferase in cancer cachexia and related metabolic disorders. NNMT is an enzyme that transfers a methyl group from S-adenosyl-methionine to nicotinamide, producing 1-methyl-nicotinamide (1-MNA) and S-adenosyl-homocysteine. We will uncover how this metabolic reaction and accompanying metabolites contributes to pathophysiology such as cancer cachexia.
5. 論文発表 (Papers)	該当なし	
6. 学会発表 (Presentation)	<ol style="list-style-type: none"> <li>河岡慎平. がん悪液質でみられる全身性の代謝変容と NAD 代謝. 第 97 回日本生化学会. 2024 年 11 月 6-8 日.</li> <li>河岡慎平. がんに起因する宿主の代謝恒常性の破綻. 2024 年山口糖尿病フォーラム. 2024 年 10 月 28 日.</li> <li>河岡慎平. がんに起因する宿主の病態生理に関する統合的研究. 愛知県がんセンター招聘セミナー. 2024 年 8 月 5 日.</li> <li>河岡慎平. がんに起因する全身の免疫・代謝変化を俯瞰する. 第 45 回日本炎症・再生医学会. 2024 年 7 月 17-18 日.</li> <li>河岡慎平. がんに起因する宿主の病態生理に関する研究. 第 32 回日本乳癌学会. 2024 年 7 月 11-13 日.</li> <li>河岡慎平. がんに起因する宿主の病態生理に関する研究. 第 30 回 The Medical Frontier Conference. 2024 年 6 月 29-30 日.</li> <li>河岡慎平. がんカヘキシアにおける全身性の免疫・代謝変化. 第 66 回日本老年医学会. 2024 年 6 月 15 日.</li> <li>河岡慎平. がんに起因する全身性の代謝・免疫の変容. 第 11 回日本サルコペニア・悪液質・消耗性疾患研究会. 2024 年 4 月 6 日.</li> <li>Shinpei Kawaoka. Our challenges to understand cancer cachexia, decode enhancers, and reveal multi-omics changes in our daily lives. ASHBi Retreat 2024. 2024 年 1 月 26 日.</li> <li>Shinpei Kawaoka. Multi-modal data analyses to understand cancer cachexia, enhancer-dependent gene regulation, and physiological responses to daily activities. International Symposium on Cancer, Aging Biology and Bioinformatics-Toward Omics-driven prevention and medicine for aging and cancer- RIMD, Osaka University. Feb 18. 2025.</li> <li>Shinpei Kawaoka. Understanding complex biological phenomena using large-scale data analysis. International Symposium on Physics of Intelligence—Statistical Mechanics and Machine Learning: A Powerful Combination of Data Analysis. Nov 6-8. 2024</li> <li>Shinpei Kawaoka. Systemic metabolic and immune defects in advanced cancer patients</li> </ol>	

	<p>prior to the onset of pre-cachexia. Keystone symposia for Cachexia and Wasting Syndrome in Cancer and Chronic Diseases. May 6-7. 2024</p> <p>13. Shinpei Kawaoka. Introduction into the laboratory of integrative bioanalytics. Hosting the embassy of the Netherlands and University Amsterdam. April 22. 2024</p> <p>14. Shinpei Kawaoka. Why are cancers so deadly? Cancer cachexia. Duke-NUS/NCCS &amp; Kanazawa University Joint Symposium. March 4. 2024.</p>
--	--

## 06-08

1. 共同研究課題 (Title)	日	肺線維症における多臓器連関の解明と治療候補の探求
	英	Multi-Organ Network analysis in pulmonary fibrosis and search for therapeutic factor
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	東北大学 加齢医学研究所 助教 岡崎 慶斗
	英	OKAZAKI Keito, Assistant Professor, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	東北大学 医学系研究科 教授 本橋 ほづみ
	英	MOTOHASHI Hozumi, Professor, Medical Biochemistry, School of Medicine, Tohoku University
	日	慶應義塾大学 先端生命科学研究所 教授 曾我 朋義
	英	SOGA Tomoyoshi, Professor, Institute for Advanced Biosciences, Keio University
4. 概要 (Summary)	日	特発性肺線維症は、繰り返される肺上皮の障害が炎症細胞を誘導し、線維芽細胞を活性化させ続けることで線維化が進行する予後不良の疾患である。肺線維症の治療薬として、線維芽細胞の機能を抑制する分子標的薬が実臨床で使用されているものの、有効な治療成績は得られておらず、新規治療薬の開発が強く望まれている。肺保護効果を有する肺サーファクタントは肺内の脂肪酸から合成されるが、肺線維症ではその合成異常が生じており、肺サーファクタントの補充で組織像が改善することがマウスの実験で報告されている。そこで私は、肺線維症において、脂質の主な貯蔵庫である肝臓や脂肪組織と肺との間に、脂質を中心とした臓器連関が生じることで、代償機構による病態の改善、逆に脂質メディエーターなどを介する病態の増悪が生じているか、また生じている場合、その促進や抑制が生体にどう影響を及ぼすかについて検証することとした。本研究は肺線維症における臓器連関から新規治療戦略を見出すことを目的とし、肺線維症治療のブレイクスルーになる可能性を秘めている。
	英	Idiopathic pulmonary fibrosis is a disease with a poor prognosis in which repeated damage to the lung epithelium induces inflammatory cells that activate fibroblasts and cause fibrosis. Although molecular targeted drugs that suppress the function of fibroblasts are used in clinical practice to treat pulmonary fibrosis, no effective treatment results have been obtained and the development of new therapeutic drugs is highly desired. Pulmonary surfactant, which has a lung-protective effect, is synthesized from fatty acids in the lung. There has been reported that surfactant synthesis is abnormal in pulmonary fibrosis, and in mouse experiments, the tissue image improves with pulmonary surfactant supplementation in lung fibrosis. I decided to investigate whether, in pulmonary fibrosis, there are lipid interactions between the liver and adipose tissue, which are the main lipid storage reservoirs, and the lungs. Specifically, I will search whether compensatory mechanisms exist and it ameliorates the pathology or, conversely, whether such as a lipid mediators mediate the worsening of fibrotic pathology and, if so, what will happen by promoting or inhibiting these phenomena. The aim of this study is to find new treatment strategies from organ interactions in pulmonary fibrosis, and it has the potential to be a breakthrough in the treatment of pulmonary fibrosis.
5. 論文発表 (Papers)	該当なし	
6. 学会発表 (Presentation)	該当なし	

1. 共同研究課題 (Title)	日	乳がんオルガノイドの相同組換え修復能の測定法の開発
	英	Development of a method to measure homologous recombination activity of breast cancer organoids
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	東北大学 加齢医学研究所 教授 千葉 奈津子
	英	CHIBA Natsuko, Professor, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	金沢大学 がん進展制御研究所 教授 後藤 典子
	英	GOTOH Noriko, Professor, Cancer Research Institute, Kanazawa University
	日	東北大学 加齢医学研究所 助教 吉野 優樹
	英	YOSHINO Yuki, Assistant Professor, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
	日	金沢大学 がん進展制御研究所 助教 本宮 綱記
	英	HONGU Tsunaki, Assistant Professor, Cancer Research Institute, Kanazawa University
4. 概要 (Summary)	日	金沢大学 がん進展制御研究所 助教 竹内 康人
	英	TAKEUCHI Yasuto, Assistant Professor, Cancer Research Institute, Kanazawa University
	日	<p>相同組換え (Homologous recombination : HR)は、DNA 二本鎖切断を修復する重要な経路である。HR 活性の機能不全 (HR deficiency : HRD)は発がんリスクを上昇させ、遺伝性乳がんの原因になる一方、HRD のがん細胞は、Poly [ADP-ribose] polymerase (PARP)阻害薬や白金製剤などの DNA 傷害性抗がん剤に高感受性である。よって HR 活性を評価することは、がんの発がん機構の解明や抗がん薬の効果予測に有用である。我々は HR 活性を従来法より正確に測定する方法として、Assay for site-specific HR activity (ASHRA)を開発し、ASHRA が従来法よりも定量性に優れ、ASHRA による HR 活性の測定結果が PARP 阻害薬感受性と相関することを明らかにしてきた (<i>Sci Rep</i> 2019, <i>Cancer Res Commun</i> 2021)。さらに、最近 ASHRA を用いてマウス移植腫瘍組織での HR 活性の測定に成功した (<i>Sci Rep</i> 2024)。本研究では、臨床情報と紐付けられた乳がんオルガノイドでの HR 活性の測定法を開発し、ASHRA の有用性を明らかにする。</p>
	英	<p>Homologous recombination (HR) is an important pathway for repairing DNA double-strand breaks. Dysfunctional HR activity (HR deficiency: HRD) increases the risk of carcinogenesis and is a cause of hereditary breast cancer, while cancer cells with HRD are sensitive to DNA-damaging agents. Therefore, evaluating HR activity is useful for elucidating the carcinogenic mechanism of cancer and predicting the effects of anticancer drugs. We developed Assay for site-specific HR activity (ASHRA) as a method to measure HR activity more accurately than conventional methods. We have revealed that it is correlated with PARP inhibitor sensitivity (<i>Sci Rep</i> 2019, <i>Cancer Res Commun</i> 2021). Furthermore, we have recently succeeded in measuring HR activity in mouse transplanted tumor tissue using ASHRA (<i>Sci Rep</i> 2024). In this study, we will develop a method for measuring HR activity in breast cancer organoids linked to clinical information and clarify the usefulness of ASHRA.</p>
	日	
	英	
5. 論文発表 (Papers)		Motonari T, Yoshino Y, Haruta M, Endo S, Sasaki S, Miyashita M, Tada H, Watanabe G, Kaneko T, Ishida T, <u>Chiba N</u> . Evaluating homologous recombination activity in tissues to predict the risk of hereditary breast and ovarian cancer and olaparib sensitivity. <i>Scientific Reports</i> 14: 7519 (2024)
6. 学会発表 (Presentation)		該当なし

## 06-10

1. 共同研究課題 (Title)	日	KIF18A 阻害剤による乳がんオルガノイドの増殖抑制効果の解析
	英	Analysis of the effect of KIF18A inhibitors on the growth of breast cancer organoids
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	東北大学 加齢医学研究所 助教 家村 顕自
	英	IEMURA Kenji, Assistant Professor, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	東北大学 加齢医学研究所 教授 田中 耕三
	英	TANAKA Kozo, Professor, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
	日	東北大学 加齢医学研究所 修士課程学生 町田 春樹
	英	MACHIDA Haruki, Graduate Student, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
	日	金沢大学 がん進展制御研究所 教授 後藤 典子
	英	GOTOH Noriko, Professor, Cancer Research Institute, Kanazawa University
	日	金沢大学 がん進展制御研究所 助教 竹内 康人
	英	TAKEUCHI Yasuto, Assistant Professor, Cancer Research Institute, Kanazawa University
	日	金沢大学 がん進展制御研究所 助教 本宮 綱記
	英	HONGU Tsunaki, Assistant Professor, Cancer Research Institute, Kanazawa University
4. 概要 (Summary)	日	本研究では、KIF18A 阻害剤の、乳がんオルガノイド細胞に対する増殖抑制効果を解析することを目的とする。KIF18A は、紡錘体微小管の動態を制御するモーター分子であり、その阻害剤は異数性がん細胞特異的に増殖を抑制することから、有力な抗がん剤候補として研究が進められている。しかし、生体内の 3 次元環境において、KIF18A 阻害がどのようなしくみで異数性がん細胞の増殖を抑制するのかについては明らかになっていない。そこで本研究では、金沢大学がん進展制御研究所で樹立された乳がんオルガノイドを用いて、KIF18A 阻害剤による増殖抑制効果を検討した。また KIF18A 阻害時の、オルガノイド細胞の染色体分配過程を、ライブセルイメージングによって観察し、どのような異常が増殖抑制につながるのかを明らかにした。本研究は、培養細胞より生体内の構造に近いオルガノイドを用いて、KIF18A 阻害剤の作用機序を明らかにすることにより、その臨床応用への重要な基礎データとなるものである。
	英	This study aims to analyze how growth defects caused by KIF18A inhibitors affect breast cancer organoid cells. KIF18A is a motor molecule that regulates spindle microtubule dynamics, and its inhibitors have been investigated as potential anticancer agents as they can prevent aneuploid cancer cell proliferation. However, it is unclear how exactly KIF18A inhibition suppresses the proliferation of aneuploid cancer cells in a 3D environment in vivo. We investigated the growth suppressive effect of KIF18A inhibitors on breast cancer organoids established at the Cancer Research Institute of Kanazawa University. We also observed the chromosome segregation of organoid cells under KIF18A inhibition using live-cell imaging to clarify the type of mitotic abnormality that leads to growth inhibition. This study will provide critical primary data that can help determine the clinical application of KIF18A inhibitors by elucidating their mechanism of action using organoids, which are closer to the in vivo situation.
5. 論文発表 (Papers)	該当なし	

6. 学会発表 (Presentation)	該当なし
---------------------------	------



## 06-11

1. 共同研究課題 (Title)	日	NKG2D が歯周病の病態に与える影響とそのメカニズムの解明
	英	Elucidation of the influence of NKG2D on the pathophysiology of periodontal disease and its mechanism
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	東北大学 加齢医学研究所 助教 渡辺 数基
	英	WATANABE Kazuki, Assistant Professor, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	金沢大学 がん進展制御研究所 教授 岡本 一男
	英	OKAMOTO Kazuo, Professor, Cancer Research Institute, Kanazawa University
	日	山口大学 医学部 薬理学講座 教授 朝霧 成挙
	英	ASAGIRI Masataka, Professor, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Yamaguchi University
	日	東北大学 加齢医学研究所 教授 小笠原 康悦
	英	OGASAWARA Kouetsu, Professor, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
4. 概要 (Summary)	日	加齢とともに有病率が増加する炎症性疾患として歯周病がある。歯周病は、様々な全身疾患の増悪因子となることが知られている。歯周病は、 <i>P. gingivalis</i> などの歯周病原細菌により引き起こされた免疫応答により、歯周組織の炎症が惹起され、破骨細胞の活性化を引き起こして歯槽骨を含めた歯周組織の破壊が起こる。しかし、免疫応答の全容は明らかとなっていない。一方、NK 活性化受容体である NKG2D は、破骨細胞や活性化 T 細胞でも発現していることが知られ、NK 活性化受容体としてだけではなく、共刺激分子や活性化受容体として歯周病にも関与している可能性がある。申請者らは、NKG2D が活性化受容体として、アレルギーや臓器移植の際に重要な役割を担っていることを明らかにしてきた。そこで、本研究の目的と意義は、活性化受容体である NKG2D に着目し、NKG2D が歯周病の病態増悪に与える影響を明らかにするとともに、加齢疾患としての歯周病の新たな予防及び治療法の基盤を構築することである。
	英	The prevalence of periodontal disease that is an inflammatory disease, increases with age. Periodontal disease is known to be an exacerbation factor in various systemic diseases. In periodontal disease, the immune response caused by pathogenic bacteria such as <i>P. gingivaris</i> induces inflammation and activation of osteoclast, which lead to destruction of periodontal tissues including the alveolar bone. However, the full extent of the immune response is still unclear. On the other hand, NKG2D, an NK-activated receptor, is also known to be expressed in osteoclasts and activated T cells, and may also be involved in periodontal disease. Until now, we showed that NKG2D plays an important role as an activating receptor in allergies and organ transplantation. Therefore, the purpose and significance of this study is to clarify the influence of NKG2D on the pathogenesis of periodontal disease by focusing on NKG2D, which is an activating receptor, and to establish a foundation for new prevention and treatment of periodontal disease as an age-related disease.
5. 論文発表 (Papers)	該当なし	
6. 学会発表 (Presentation)	該当なし	

## 06-12

1. 共同研究課題 (Title)	日	エピトランスクリプトームエイジングの確立
	英	Exploring the molecular mechanism of epitranscriptome ageing
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	東北大学 加齢医学研究所 教授 魏 范研
	英	WEI Fan-Yan, Professor, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	東北大学 加齢医学研究所 助教 小川 亜希子
	英	OGAWA Akiko, Assistant Professor, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
	日	東北大学 加齢医学研究所 助教 谷 春菜
	英	TANI Haruna, Assistant Professor, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
	日	東北大学 加齢医学研究所 助教 松田 盛
	英	MATSUDA Shigeru, Assistant Professor, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
	日	金沢大学 がん進展制御研究所 教授 城村 由和
	英	JOHMURA Yoshikazu, Professor, Cancer Research Institute, Kanazawa University
4. 概要 (Summary)	日	<p>老化とは加齢に伴う細胞・組織機能の衰えである。老化の分子機構は極めて複雑であり、遺伝子や代謝のリプログラミングなどが報告されているが、その全貌が不明である。申請者らはRNAに施される転写後修飾（エピトランスクリプトーム）の生理機能と疾患関連に着目して研究を行ってきた。これまでに、mRNAの遺伝暗号を解読するtRNAに施される多様な修飾は翻訳の正確性と効率を調節しており、修飾の破綻がタンパク質恒常性異常を引き起こし、多様な老化関連疾患の原因となることを明らかにしてきた。最近、加齢マウスを用いた網羅的なRNA修飾解析を行い、tRNA修飾が様々な老齢マウス組織で低下する現象を見いだした。これらの結果は、エピトランスクリプトームの変容が個体老化に深く関与することを強く示唆する。以上を踏まえ、本研究では、老化研究の第一人者である城村教授と共同研究を展開し、城村教授が保有する細胞老化のレポーター細胞やマウスといった貴重なバイオリソースに、申請者らの強みであるRNA修飾解析技術を応用することで、老化細胞におけるRNA修飾の変容を明らかにするとともに、RNA修飾への介入が老化遅延効果を有するかを検証し、エピトランスクリプトームの視点から老化の核心に迫ることを目的とする。本研究により、エピトランスクリプトーム・エイジングという新規概念の確立とともに、新しい切り口から老化遅延法の創出が期待され、老化の基本原理に基づく健康寿命の伸長という本ハブ研究の目標達成に貢献できる。</p>
	英	<p>Aging is the decline of cellular and tissue functions that accompanies advancing age. The molecular mechanisms of aging are extremely complex: although phenomena such as gene and metabolic reprogramming have been reported, the overall picture remains unclear. The applicants have focused on the physiological functions and disease relevance of post-transcriptional modifications of RNA (the “epitranscriptome”). To date, they have shown that diverse modifications on tRNA—which decodes the genetic information of mRNA—regulate translational accuracy and efficiency, and that breakdowns in these modifications disrupt protein homeostasis, ultimately causing various aging-related diseases. Recently, through comprehensive RNA modification analyses in aging mice, they discovered a decline in tRNA modifications across various tissues in older mice. These findings strongly suggest that alterations in the epitranscriptome are deeply involved in organismal aging. Based on these results, in this research the applicants will collaborate with Professor Shiromura, a leading expert in aging research. By applying the applicants’ expertise in RNA modification analysis to</p>

	<p>Professor Shiromura’s invaluable biological resources—such as reporter cells and mice for cellular senescence—they aim to (1) elucidate changes in RNA modifications within aged cells, and (2) investigate whether interventions targeting RNA modifications can delay aging. Their ultimate goal is to probe the core of aging from the epitranscriptomic perspective. Through this study, they hope to establish the novel concept of “epitranscriptomic aging” and develop new approaches to delay aging. In doing so, they aim to contribute to extending healthy lifespans based on fundamental principles of aging, thereby helping to achieve the goals of this research hub.</p>
5. 論文発表 (Papers)	該当なし
6. 学会発表 (Presentation)	<p>魏范研：東京科学大学 M&amp;D データ科学センターシンポジウム（2025 年 1 月 23 日）</p> <p>魏范研：Ribosome meeting 2024（2025 年 12 月 2 日）</p> <p>魏范研：日本分子生物学会（2025 年 11 月 27 日）</p> <p>魏范研：国際 tRNA 学会（2025 年 11 月 23 日）</p>

## 06-13

1. 共同研究課題 (Title)	日	加齢マウス超急性期神経原性肺水腫モデル解析による加齢寄与因子の解明
	英	Investigation of the aging hallmarks using hyperacute neurogenic pulmonary edema model in aged mice.
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	東北大学 加齢医学研究所 助教 鈴木 隆哉
	英	SUZUKI Takaya, Assistant Professor, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	東京大学 大学院農学生命科学研究科 助教 柄内 亮太
	英	TOCHINAI Ryota, Assistant Professor, Graduate School of Agriculture and Life Sciences, The University of Tokyo
	日	秋田県立循環器・脳脊髄センター研究所 研究部長 武藤 達士
	英	MUTO Tatsushi, Physician, Research Institute for Brain and Blood Vessels, Akita Cerebrospinal and Cardiovascular Center
	日	東北大学 加齢医学研究所 大学院生 伊藤 貴保
	英	ITO Takayasu, PhD Student, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
	日	宮城県立がんセンター 呼吸器外科 医師 富山 史子
	英	TOMIYAMA Fumiko, Surgeon, Department of Thoracic Surgery, Miyagi Cancer Center
4. 概要 (Summary)	日	疾患のない臓器の加齢変化は臨床上必ずしも明らかでない。例えば肺ではガス交換能は基本的に正常で、高精細 CT でも変化を認めないことが多い。これは症候や形態では測りきれない老化因子が存在することを示している。最近の網羅的研究により、老化をきたした細胞内の遺伝子転写速度の低下や(Stoeger, Nature Aging 2022)、量の低下 (Gyenis, Nature Genetics 2023)、転写エラー頻度の亢進が報告されている(Sen, Nature Aging 2023)。もし加齢に伴いベースラインの転写活性に問題があるのであれば、 <u>疾患のトリガーに対する反応が遅れる可能性が高い</u> 。本研究では加齢現象の存在と程度を、侵襲に対するレジリエンスを評価することで明らかにする。具体的にはごく僅かな変化をもたら神経原性肺水腫疾患モデルの超早期における遺伝子転写産物の変動を、若齢マウスと高齢マウス、あるいは初代培養細胞と分裂老化細胞を比較することにより明らかにし、疾患ストレスに反応する遺伝子産物に「 <u>転写の遅れ</u> 」や「 <u>老化個体に特有の転写指紋</u> 」がないかを検証する。
	英	Aging features in disease-free organs are not always clinically or morphologically apparent. For example, in the lungs, the gas exchange capacity is generally normal, and high-resolution CT scans often show no changes between young and aged ones. This suggests the presence of aging factors that cannot be fully measured by symptoms or morphology. Recent studies have demonstrated a decrease in gene transcription rate (Stoeger, Nature Aging 2022), a reduction in quantity (Gyenis, Nature Genetics 2023), and an increase in transcription error frequency (Sen, Nature Aging 2023) within aged cells. If there are issues with baseline transcriptional activity due to aging, there should be delayed responses to disease triggers. This study aims to reveal the presence and extent of aging phenomena by evaluating resilience to invasion or stress. Specifically, by comparing gene transcription product variability in the very early stages of a neurogenic pulmonary edema disease model in young and aged mice, or in primary cultured cells and replicative senescent cells, we will investigate whether there is a "delay in transcription" or an "aging-specific transcription fingerprint" in response to disease stress.

5. 論文発表 (Papers)	Localized pulmonary vascular changes in a mouse model of subarachnoid hemorrhage created by combining filament perforation and blood injection Ryota Tochinai, Takaya Suzuki, Kenji Tomita, Shin-ichi Sekizawa, Yasuyuki Taki, Masayoshi Kuwahara, Tatsushi Mutoh Microvascular Research (Under review)
6. 学会発表 (Presentation)	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2024;209:A1146. Lung Volume and Biomarker Based Early Diagnosis and Treatment of Neurogenic Pulmonary Edema After Subarachnoid Hemorrhage: A Case Report. T. Mutoh, R. Tochinai, M. Kuwahara, J. Moroi, T. Ishikawa <a href="https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2024.209.1_MeetingAbstracts.A1146">https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2024.209.1_MeetingAbstracts.A1146</a>

1. 共同研究課題 (Title)	日	高齢者の創造的な問題解決能力に関する認知神経科学的検討
	英	Cognitive neuroscientific study of creative problem-solving ability in elderly people
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	東北大学 応用認知神経科学センター 助教 榊 浩平
	英	SAKAKI Kohei, Assistant Professor, Cognitive Neuroscience Application Center, Tohoku University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	東海大学 文理融合学部 講師 川越 敏和
	英	KAWAGOE Toshikazu, Junior Associate Professor, School of Humanities and Science, Tokai University
	日	沖縄国際大学 総合文化学部 准教授 山岡 明奈
	英	YAMAOKA Akina, Associate Professor, Graduate School of Regional Culture, Okinawa International University
4. 概要 (Summary)	日	<p>本研究は、高齢者の創造的な問題解決能力の向上、いわゆる「年の功」の神経基盤を解明し、高齢者の社会的再評価につなげることを目指す。具体的には、MRI を用いて 65 歳以上的高齢者 30 名と、若年者 30 名の脳活動を計測し、創造性課題遂行時と「あたたため期」中のマインドワンダリング (MW) との関連性を調べ、世代間の比較を行う。</p> <p>創造性課題は、Unusual Uses Test (UUT) を用い、日常品の斬新な使用方法を考案させる。課題は 2 回実施し、間に休憩（あたたため期）を挟むことで孵化効果を誘発する。あたたため期中には、注意課題を実施し、思考内容の多様性を測定する。MW の多様性と創造性課題の成績（流暢性、柔軟性、独自性）および脳活動の変化を分析することで、高齢者の創造性における MW の役割を明らかにする。</p> <p>本研究の成果は、高齢者の技能に対する社会認識の転換を促し、人材活用を活性化させる可能性を持つ。さらに、高齢者の自己肯定感や自己有用感を高める介入方法の開発にも繋がる。</p> <p>その発展として、認知神経科学、医学、心理学に加え、生命科学、工学、教育学、経済学、法学、災害科学などの異分野研究者やシニアビジネス関連企業を交えたシンポジウムを開催する。多様な専門家の議論を通して、「年の功」を活かした高齢者の新たな活躍の場創出や、革新的なビジネス・サービス展開を目指す。</p>
	英	<p>This research aims to elucidate the neural basis of enhanced creative problem-solving abilities in older adults, often referred to as the "wisdom of age," and to contribute to a societal re-evaluation of older adults. We will investigate the relationship between mind-wandering (MW) during an "incubation period" and performance on creativity tasks, comparing brain activity in 30 older adults (65+) and 30 younger adults using MRI. The creativity task will utilize the Unusual Uses Test (UUT), requiring participants to generate novel uses for everyday objects. The task will be administered twice, with a break (incubation period) in between to induce an incubation effect. During the incubation period, an attention-demanding task will be employed to assess the diversity of thought content. By analyzing the interplay between MW diversity, changes in creativity task performance (fluency, flexibility, originality), and brain activity, we aim to clarify the role of MW in older adults' creativity, specifically comparing it to younger adults.</p> <p>The findings of this study have the potential to shift societal perceptions of older adults' abilities and promote their active participation in the workforce. Furthermore, it may lead to the development of interventions to enhance self-esteem and self-efficacy in older adults.</p> <p>As an extension of this research, we will hold an interdisciplinary symposium involving researchers from cognitive neuroscience, medicine, and psychology, as well as experts in life sciences, engineering, education, economics, law, disaster science, and representatives from companies involved in senior-related businesses. Through</p>

		discussions among diverse professionals, we aim to create new opportunities for older adults to leverage their wisdom, and to develop innovative businesses and services.
5. 論文発表 (Papers)	該当なし	
6. 学会発表 (Presentation)	該当なし	

## 06-15

1. 共同研究課題 (Title)	日	高齢者におけるアバターコミュニケーションシステムを用いた社会的孤立の脳基盤およびアピランスパターンの解明
	英	Neural mechanism of social isolation in older adults using virtual avatar communication
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	東北大学 加齢医学研究所 助教 竹本 あゆみ
	英	TAKEMOTO Ayumi, Assistant Professor, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	東北大学 加齢医学研究所 教授 杉浦 元亮
	英	SUGIURA Motoaki, Professor, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
	日	東北大学 教育学研究科 講師 伊藤 文人
	英	ITO Ayahito, Lecturer, Graduate School of Education, Tohoku University
	日	東北大学 電気通信研究所 特任助教 ミャオ チェン
	英	CHENG Miao, Project Assistant Professor, Research Institute of Electrical Communication, Tohoku University
	日	東北大学 電気通信研究所 准教授 チャーフェイ ツェン
	英	TSENG Chia-huei, Associate Professor, Research Institute of Electrical Communication, Tohoku University
4. 概要 (Summary)	日	近年世界的に超高齢化社会に突入しようとしている。問題はそれだけではなく、社会的な孤立による、高齢者における自殺率の増加があげられる。そこで、本研究テーマでは、バーチャルアバターを用いて疑似的な孤立を誘発させ、社会的孤立が高齢者の自発的な脳活動にどのような影響を与えるのかを明らかにする。
	英	Currently, we are living in the super aging era. The problem is not only the aging, but also social isolation which induces the increase of suicide ratio in older adults. In this project, the avatar conversation system eliciting pseudo-social isolation were developed and the spontaneous brain activities were collected before and after the avatar conversation task, then were compared between in social-isolation and control condition, in order to investigate the effect of social isolation on the spontaneous brain activities.
6. 論文発表 (Papers)	Takemoto A, Iwamoto M, Yaegashi H, Yun S and Takashima R (2025) Virtual avatar communication task eliciting pseudo-social isolation and detecting social isolation using non-verbal signal monitoring in older adults. <i>Front. Psychol.</i> 16:1507178. doi: 10.3389/fpsyg.2025.1507178 (In press)	
7. 学会発表 (Presentation)	該当なし	



## 06-16

1. 共同研究課題 (Title)	日	楽観主義誘発が実験的疼痛と脳活動に及ぼす影響
	英	Effects of Optimism Induction on Experimental Pain and Brain Activities
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	東北大学 加齢医学研究所 教授 杉浦 元亮
	英	SUGIURA Motoaki, Professor, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	東北大学 応用認知神経科学センター 講師 岡本 悠子
	英	OKAMOTO Yuko, Lecturer, Cognitive Neuroscience Application Center, Tohoku University
	日	東北大学 医学系研究科医科学 専攻学生 暢 暁情
	英	CHANG Xiaoqian, Graduate Student, School of Medicine, Institute of Development, Tohoku University
	日	東北大学 文学研究科宗教学専攻分野 教授 谷山 洋三
	英	TANIYAMA Yozo, Professor, Faculty of Arts and Letters, Religious Studies, Tohoku University
	日	東北大学 教育学研究科 准教授 中島 平
	英	NAKAJIMA Taira, Associate Professor, Faculty of Education, Tohoku University
	日	仙台白百合女子大学 人間学部心理福祉学科 特任教授 山崎 洋史
	英	YAMAZAKI Hirofumi, Special Appointed Professor, Department of Psychology and Social Work, Faculty of Human Sciences, Sendai Shirayuri Women's College
	日	東北大学病院 薬剤部 准教授 前川 正充
	英	MAEKAWA Masamitsu, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University Hospital
4. 概要 (Summary)	日	<p>慢性疼痛は健康状態のみならず、経済的負担にも影響を与えることが指摘されており、世界人口の30%以上が慢性疼痛に苦しんでいると報告されている<sup>[1]</sup>。本研究では、慢性疼痛に対する心理的介入の一環として、楽観主義誘発が疼痛の知覚および脳活動に与える影響を検討することを目的とする。特に、健康寿命の延伸の観点から、老化に伴う疼痛管理への応用可能性を視野に入れ、神経科学・心理学・宗教学・リハビリテーション学の学際的視点を取り入れた枠組みを構築し、専門家との意見交換を通じて楽観主義介入の理論的基盤を整理した。</p> <p>本研究では、機能的磁気共鳴画像法（fMRI）を用いた脳活動の解析を通じて、楽観主義誘発が疼痛関連脳領域に及ぼす影響を明らかにすることを計画した。具体的には、カプサイシン クリームを用いた疼痛刺激を与え、介入前後の安静時脳活動を測定し、疼痛調節に関与する脳領域間の機能的結合の変化に着目し、楽観主義介入が疼痛緩和に及ぼす神経調節メカニズムを明らかにすることを目指す。</p> <p>本研究の成果は、疼痛管理における新たな介入法の基盤を築くとともに、楽観主義誘発が疼痛緩和に及ぼす影響の個人差を明らかにすることに貢献することが期待される。今後、取得したデータの解析を進めることで、最終的には高齢者を対象とした疼痛管理への応用や、健康寿命の延伸に資する新たな心理介入アプローチの確立につなげることを目指す。(584/600字)</p> <p>参考文献：</p> <p>[1] Cohen SP, et al. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. Lancet. 2021;397(10289):2082-2097.</p>

	<p>Chronic pain not only affects health but also imposes economic burdens, with reports indicating that over 30% of the global population suffers from it<sup>[1]</sup>. This study aims to investigate the effects of optimism induction as a psychological intervention on pain perception and brain activity. From the perspective of promoting healthy lifespan extension, we explore the potential application of optimism induction in pain management for aging populations. To achieve this, we have developed an interdisciplinary framework that integrates neuroscience, psychology, religious studies, and rehabilitation. Additionally, through discussions with experts, we have refined the theoretical foundation for optimism-based interventions.</p> <p>This study employs functional magnetic resonance imaging (fMRI) to analyze brain activity and investigate the impact of optimism induction on pain-related brain regions. Specifically, we use capsaicin cream to induce pain stimulation and measure resting-state brain activity before and after the intervention. By focusing on changes in functional connectivity among pain-regulating brain regions, we aim to uncover the neural mechanisms underlying pain alleviation through optimism-based interventions.</p> <p>The findings of this study are expected to lay the groundwork for innovative pain management interventions and clarify individual differences in the effects of optimism induction on pain relief. Moving forward, further data analysis will be conducted with the ultimate goal of applying these findings to pain management in older adults and developing new psychological interventions to promote a healthy lifespan extension.</p> <p>(225/300words)</p>
5. 論文発表 (Papers)	<p>1. 杉浦元亮. 多様な適応を可視化する. (特集「脳老化研究の最前線」) Precision Medicine, 2025; 8(1): 26-29(和文書籍)</p> <p>2. Matsumoto S, Yamashita Y, <u>Chang X</u>, Hasegawa T, Nishi K, Moriuchi T, Noguchi K, Nakao Y, Furukawa K, Higashi T. Effects of Disturbed Body Perception on Arm Function in Patients With Frozen Shoulder. Cureus. 2024 Sep 9;16(9):e69031.doi: 10.7759/cureus.69031</p> <p>3. 谷山洋三. 人生の最終段階における医療と宗教の役割. 公衆衛生. 2025 年 2 月 15 日. 89 巻 2 号 pp.134-140.doi: <a href="https://doi.org/10.11477/mf.036851870890020134">https://doi.org/10.11477/mf.036851870890020134</a></p>
6. 学会発表 (Presentation)	<p>1. 松本 伸一, 山下 裕, 暢 暁倩, 長谷川 隆史, 西 啓太, 森内 剛史, 野口 薫, 中尾 雄一, 古川 敬三, 東 登志夫 : 肩関節周囲炎患者の夜間痛による中途覚醒と痛覚処理過程の関連, 第 28 回 日本ペインリハビリテーション学会学術大会, 2024 年 6 月, 長崎開催</p> <p>2. 松本 伸一, 山下 裕, 暢 暁倩, 長谷川隆史, 西 啓太, 森内 剛史, 野口 薫, 中尾 雄一, 宮永 香那, 古川 敬三, 東 登志夫: 肩関節周囲炎患者の 3 カ月後の上肢機能改善へ対して影響する因子の探索, 第 12 回日本運動器理学療法学会学術大会, 2024 年 9 月, 横浜開催</p> <p>3. 山下 裕, 松本 伸一, 古後晴基, 暢 暁倩, 東 登志夫: 慢性肩関節痛患者における定量的感覚検査を用いたクラスター分類と臨床症状の特徴, 第 12 回日本運動器理学療法学会学術大会, 2024 年 9 月, 横浜開催</p> <p>4. Yi DING, <u>Yuko OKAMOTO</u>, <u>Xiaoqian CHANG</u>, Mai TAKAGI, Momoyo TSUCHIYA, Yumi HAMAMOTO, Kei TAKAHASHI, Kohei SAKAKI, <u>Motoaki SUGIURA</u> Sense of Rejection and Parietal Operculum Activation in Self-Presentation Change After Rejection, 日本ヒト脳マッピング学会、2024 年 3 月 7 日-3 月 8 日, 東京開催予定 (発表予定)</p>
7. その他特筆事項 (Others)	<p>その他の発表 (日本語):</p> <p>1. 2025/01/15 杉浦元亮: fMRI の基礎と生きる力 未来人材育成学: 体験・行動・物語, 東北大学, 仙台【企画・口演 シンポジウム】</p> <p>2. 2025/01/14 杉浦元亮: マッピング人間行動学 応用認知神経科学センター, 東北大学, 仙台. 【シンポジウム 企画】</p> <p>3. 2025/01/06 杉浦元亮: ヒト DMN の謎と高次脳機能 デフォルトモードネットワークと自己・自由意志, 東北大学, 仙台. 【口演 シンポジウム】</p> <p>4. 2025/01/06 杉浦元亮: デフォルトモードネットワークと自己・自由意志 応用認知神経科学センター, 東北大学, 仙台. 【シンポジウム 企画】</p> <p>5. 2024/08/28 丁一、<u>岡本悠子</u>、<u>暢暁倩</u>、高木麻衣、土屋百世、濱本裕美、高橋慧、<u>榊浩平</u>、<u>杉浦元亮</u> 社会的拒絶と受容の神経基盤 2024 年度「文化差の形成と異</p>



1. 共同研究課題 (Title)	日	ウイルスの宿主免疫回避に対抗する脂質特異的 T 細胞サブセットの同定
	英	Identification of lipid-specific T cell subsets to counteract host immune evasion by virus
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	大阪大学 微生物病研究所 教授 山崎 晶
	英	YAMASAKI Sho, Professor, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	京都大学 医生物研究所 助教 森田 大輔
	英	MORITA Daisuke, Assistant Professor, Institute for Frontier Life and Medical Sciences, Kyoto University
	日	大阪大学 微生物病研究所 研究員 麻 実乃莉
	英	ASA Minori, Postdoctoral Researcher, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University
4. 概要 (Summary)	日	一部のウイルスは、タンパク質に脂質（ミリスチン酸など）を共有結合させることで通常の抗原提示ができない形に変容させ、宿主免疫を回避している。近年、ヒト MHC クラス 1 の一つである HLA-A*2402 が脂質修飾ペプチドを結合することが明らかとなった。近年、我々はペプチドまたはリポペプチドと複合体を形成した HLA-A*2402 の X 線結晶学的分析により、リガンドを結合するポケットの可塑性を示し、水素結合とファンデルワールス相互作用がそれぞれのアンカー要素（ペプチドの 2 番目のアミノ酸 およびリポペプチドのミリスチン酸）の結合に最適化されていることを示した。すなわち、一部の MHC クラス 1 分子はペプチドだけでなく、脂質修飾ペプチドを結合する能力を獲得し、ウイルスの宿主免疫回避に対抗する手段を備えていたと推察される。そこで本研究では、ヒト検体を用いて脂質修飾ペプチド特異的 T 細胞サブセットを同定し、その免疫認識の分子基盤を解明することを目的とする。
	英	Some viruses modify their proteins by covalently attaching lipids (such as myristic acid), leading to a conformation that prevents normal antigen presentation, thus evading host immunity. Recently, we revealed that HLA-A*24:02, one of the human MHC class I allomorphs, can bind lipid-modified peptides. X-ray crystallographic analyses of HLA-A*24:02 in a form complexed with either peptides or lipopeptides indicated that its B pocket exhibited plasticity upon ligand binding, and hydrogen-bond network and van der Waals interactions were optimized for binding each of the anchoring elements (P2 of peptides and the myristic acid of lipopeptides). This suggests that some MHC class I molecules acquire the ability to bind not only peptides but also lipid-modified peptides, potentially providing a means to counteract virus-mediated host immune evasion. Therefore, this study aims to identify lipid-modified peptide-specific T cell subsets using human samples and elucidate the molecular basis of their immune recognition.
5. 論文発表 (Papers)		<ol style="list-style-type: none"> <li>Hiromu Suzuki, Yuka Kunimatsu, Yuya Yoshioka, Minori Asa, Sho Yamasaki, Masahiko Sugita, and Daisuke Morita. TAP-independent induction of N-myristoylated lipopeptide-specific CTLs in transgenic mice expressing the rhesus MHC class I allomorph, Mamu-B*098. The Journal of Immunology 2025 in review.</li> <li>Yuki Sakai, Minori Asa, Mika Hirose, Wakana Kusuvara, Nagatoshi Fujiwara, Hiroto Tamashima, Takahiro Ikazaki, Shiori Oka, Kota Kuraba, Kentaro Tanaka, Takashi Yoshiyama, Masamichi Nagae, Yoshihiko Hoshino, Daisuke Motooka, Ildiko Van Rhijn, Xiuyuan Lu, Eri Ishikawa, D. Branch Moody, Takayuki Kato, Shinsuke Inuki, Go Hirai, Sho Yamasaki. A conserved human CD4<sup>+</sup> T cell subset recognizing the mycobacterial adjuvant, trehalose monomycolate. The Journal of Clinical Investigation 2024.</li> </ol>
6. 学会発表 (Presentation)		<ol style="list-style-type: none"> <li>ウイルス由来のリポペプチドを特異的に認識する CD8<sup>+</sup> T 細胞の発見 麻 実乃莉 KTCC 2024 年 6 月</li> <li>Identification of human CD8<sup>+</sup> T cells recognizing viral lipopeptides Asa Minori and Sho Yamasaki 日本免疫学会総会 WS2-13O/P 2024 年 12 月</li> </ol>

1. 共同研究課題 (Title)	日	がん悪液質を抑制する治療法の開発
	英	Development of therapy for cancer cachexia
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	大阪大学 微生物病研究所 教授 高倉 伸幸
	英	TAKAKURA Nobuyuki, Professor, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	北海道大学 大学院歯学研究院 教授 樋田 京子
	英	HIDA Kyoko, Professor, Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University
4. 概要 (Summary)	日	以前より実施されてきた、がん悪液質の発症メカニズムの解析では、がん組織からの炎症を起点にして、蛋白質分解誘導因子による骨格筋減少、脂質動員因子などによる脂肪分解促進、また、肝臓での糖新生亢進などの代謝異常はインスリン抵抗性によりもたらされ、食欲抑制は、その抑制系分子レプチンと、促進系分子であるグレリンの発現のアンバランスが炎症性サイトカインにより誘導されることなどが明らかにされてきている。そこで、これらの分子機序を応用した治療薬の開発が進められてきているものの、臨床現場での効果はまだ十分とはいえないのが現状である。本研究では、従来考慮されてきたメカニズムにはない、血管形成に着目したがん悪液質の機序の解明を行う。特に、血管成熟化の機構に注目して研究を実施し、血管の維持が悪液質の抑制につながり得るかを検討する。その結果において、悪液質を抑制しうる治療コンセプトを創出する。
	英	Previous studies on the mechanism of cancer cachexia have revealed that inflammation originating from cancer tissues triggers various metabolic abnormalities. These include sarcopenia induced by protein degradation factors, enhanced lipolysis promoted by lipid mobilizing factors, and increased gluconeogenesis in the liver, all of which are exacerbated by insulin resistance. Additionally, appetite suppression is driven by an imbalance between leptin, an appetite-suppressing molecule, and ghrelin, an appetite-stimulating molecule, which is induced by inflammatory cytokines. While therapeutic agents targeting these molecular mechanisms have been developed, their effectiveness in clinical settings remains insufficient. In this study, we aim to elucidate the mechanism of cancer cachexia by focusing on angiogenesis, a factor not traditionally considered in existing models.
5. 論文発表 (Papers)		<ol style="list-style-type: none"> <li>Bal Z, Takakura N. Hydrogel use in osteonecrosis of the femoral head. Gels. 2024 Aug 22;10(8):544.</li> <li>Suehiro JI, Kimura T, Fukutomi T, Naito H, Kanki Y, Wada Y, Kubota Y, Takakura N, Sakurai H. Endothelial cell-specific LAT1 ablation normalizes tumor vasculature. JCI Insight. 2024 Aug 20;9(18):e171371</li> <li>Hayashi Y, Hashimoto M, Takaoka K, Takemoto T, Takakura N, Kidoya H. Tumor endothelial cell-derived Sfrp1 supports the maintenance of cancer stem cells via Wnt signaling. In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2024 Dec;60(10): 1123-1131.</li> <li>高倉伸幸, 血管新生の制御による血管病に対する治療心血管薬物療法 第12巻, 3-8p, 2024年</li> <li>高倉伸幸, Tie2 受容体活性化による血管安定化の誘導と血管病治療戦略, 医学のあゆみ, 289巻13号、949-942p, 2024年</li> <li>高倉伸幸, がん微小環境における血管と免疫相互作用, 臨床免疫・アレルギー科, 82巻5号, 470-475p, 2024年</li> </ol>
6. 学会発表 (Presentation)		<ol style="list-style-type: none"> <li>高倉伸幸 毛細血管の劣化による臓器・個体老化 第24回日本抗加齢医学会総会 熊本城ホール 2024年6月1日</li> <li>高倉伸幸 血管の成熟化因子によるがん転移の抑制 第33回日本がん転移学会 2024年6月27日 奈良春日野国際フォーラム</li> <li>高倉伸幸 がん・心血管疾患と微小血管 第9回日本心血管協会学術集会 2024年5月24日 静岡県立大学草薙キャンパス</li> </ol>

1. 共同研究課題 (Title)	日	新規老化モデル動物のゲノム情報整備とそれを利用した老化制御因子の探索・解析
	英	Constructing genome information of new aging model animals and exploring aging regulating factors
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	大阪大学 微生物病研究所 教授 石谷 太
	英	ISHITANI Tohru, Professor, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	国立遺伝学研究所 教授 工樂 樹洋
	英	KURAKU Shigehiko, Professor, National Institute of Genetics
	日	大阪大学 微生物病研究所 特任助教 阿部 耕太
	英	ABE Kota, Assistant Professor, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University
4. 概要 (Summary)	日	現在の老化研究においてはマウスがモデル生物として重用されているものの、その寿命の長さゆえに老化解析に膨大な時間が必要となっている。我々はこの問題を解決する新たなモデル生物として超短命魚類ターコイズキリフィッシュ（キリフィッシュと略）に注目している。この魚は飼育可能な脊椎動物の中で最も寿命が短く、ヒトと類似した老化表現型を示す。また、老化速度が異なる系統が存在するため、系統間比較によって老化を加速・抑制する因子を探索できる。本研究では、未だ解読が不完全なキリフィッシュのゲノムを高精度に解読する。そして、解読したゲノムを利用し、老化や長寿に関わる遺伝的要因を探索する。
	英	In current aging research, mice are widely used as model organisms, but due to their long lifespan, aging analysis requires a huge amount of time. We are focusing on the ultra-short-lived fish turquoise killifish as a new model organism to solve this problem. This fish has the shortest lifespan of any vertebrate that can be kept in captivity, and shows an aging phenotype similar to that of humans. In addition, since there are strains that age at different rates, factors that accelerate or suppress aging can be explored by comparing strains. In this study, we will decode the killifish genome, which has not yet been completely decoded, with high accuracy. We will then use the decoded genome to explore genetic factors related to aging and longevity.
5. 論文発表 (Papers)		Sex-dependent regulation of vertebrate somatic growth and aging by germ cells. Abe K, Ino H, Niwa T, Semmy D, Takaochi A, Nishimura T, Mogi C, Uenaka M, Ishii M, Tanaka K, Ohkawa Y, Ishitani T. Science Adv. 2024 Jun 14;10(24):eadi1621. doi: 10.1126/sciadv.adi1621.
6. 学会発表 (Presentation)		1. 日本癌治療学会 大会長企画シンポジウム 2024 年 10 月 2. 日本生化学会 シンポジウム 2024 年 11 月 3. 日本分子生物学会 シンポジウム 2024 年 12 月 4. 日本炎症再生医学会 シンポジウム 2024 年 7 月

1. 共同研究課題 (Title)	日	口腔細菌叢による口腔がん微小環境ネットワークへの影響
	英	The influence of the oral microflora on oral cancer microenvironment
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	大阪大学 微生物病研究所 教授 原 英二
	英	HARA Eiji, Professor, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	大阪公立大学 大学院医学研究科 教授 大谷 直子
	英	OHTANI Naoko, Professor, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine
	日	大阪公立大学 大学院医学研究科 助教 神谷 知憲
	英	KAMIYA Tomonori, Assistant Professor, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine
	日	大阪公立大学 大学院医学研究科 研究員 矢野 めぐむ
	英	YANO Megumu, Research Fellow, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine
4. 概要 (Summary)	日	<p>扁平上皮がんである口腔がんは、近年著しく増加したがんとして注目され、女性、若年者、非喫煙者にも発症者が増加しており、新しい視点による発症機序の解明や診断・予防法の開発が課題である。がん分野において <i>Dysbiosis</i> が原因となる発がん機構が注目され、大腸がん腫瘍部に常在細菌が共生し腫瘍特異的細菌叢となり、がんを促進することが報告された。その原因菌の多くは口腔由来菌種である。</p> <p>申請者は、口腔がん腫瘍部に生息する細菌である <i>Fusobacterium nucleatum</i> を分離し、口腔がん発症モデルマウスに接種したところ、口腔がんの増悪を発見し、報告した。しかし、腫瘍部に生息する細菌はその他にも多数存在しており、さらなる研究が求められる。そこで本研究では、<i>F. nucleatum</i> 以外の細菌による口腔がん増加の可能性を検証するとともに、その発症機構の解明を目的とした。</p>
	英	<p>Oral cancer, particularly, a type of squamous cell carcinoma, has recently shown a significant increase in incidence. Notably, cases have been rising among women, young people, and non-smokers, suggesting an urgent need for novel perspectives in elucidating its pathogenesis and developing diagnostic and preventive strategies. In the field of cancer research, “dysbiosis” has been implicated in carcinogenesis, with evidence that commensal bacteria persist within colorectal tumors, forming tumor-specific microbiota that promote cancer progression. Many of these bacterial species originate from the oral cavity. The applicant previously isolated <i>Fusobacterium nucleatum</i> from the oral cancer patient’s saliva, and we have reported that its inoculation into a mouse model of oral cancer exacerbated tumor progression. However, since numerous other bacterial species also inhabit tumor tissues, further investigation is needed. Therefore, this study aims to assess the potential involvement of bacterial species besides <i>F. nucleatum</i> in oral cancer progression and to elucidate the underlying mechanisms.</p>
5. 論文発表 (Papers)	該当なし	
6. 学会発表 (Presentation)	<ol style="list-style-type: none"> <li>EMBO Workshop (Developmental Circuits in Aging) <b>Roles and mechanisms of cellular senescence in aging and cancer: relationship with microorganisms</b> <u>Eiji Hara</u> 2024 年 4 月 9 日～12 日、ニース、フランス招待講演</li> <li>第 51 回内藤コンファレンス, Oral microbial profile analysis in patients with oral and pharyngeal cancer reveals that tumoral fusobacterium nucleatum promotes oral cancer progression by activating YAP, <u>Tomonori KAMIYA</u>, <u>Yuki YAMAMOTO</u>, <u>Megumu YANO</u>, <u>Kishiko SUNAMI</u>, <u>Naoko OHTANI</u>., 2024 年 6 月 25 日～28 日、札幌、ポスター発表</li> </ol>	

## 06-21

1. 共同研究課題 (Title)	日	雌の生殖中期における妊孕性低下について
	英	Analysis of fertility decline in the middle reproductive age of females in mice
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	大阪大学 微生物病研究所 教授 伊川 正人
	英	IKAWA Masahito, Professor, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	横浜市立大学 医学研究科 助教 石川 祐
	英	ISHIKAWA Yu, Assistant Professor, Medicine, Graduate School of Medicine, Yokohama City University
4. 概要 (Summary)	日	本研究では、ヒトの20～30歳に相当する2～3ヶ月齢の若齢マウスと35歳頃に相当する8～9ヶ月齢の加齢マウスの卵子を比較し、加齢に伴う卵子の形態学変化や受精能低下について解析した。
	英	In this study, the oocytes of young mice (2-3 months old, corresponding to 20-30 years of age in humans) and old mice (8-9 months old, corresponding to around 35 years of age) were compared and analyzed for age-related morphological changes and reduced fertilization potential in the oocytes.
5. 論文発表 (Papers)	Age-associated aberrations of the cumulus-oocyte interaction and in the zona pellucida structure reduce fertility in female mice. Yu Ishikawa-Yamauchi, Chihiro Emori, Hideto Mori, Tsutomu Endo, Kiyonori Kobayashi, Yuji Watanabe, Hiroshi Sagara, Takeshi Nagata, Daisuke Motooka, Akinori Ninomiya, Manabu Ozawa, Masahito Ikawa. Communications Biology, 7: 1692 (2024)	
6. 学会発表 (Presentation)	該当なし	



## 06-22

1. 共同研究課題 (Title)	日	アグレッシブ NK 細胞白血病のトランスフェリン依存性を規定する細胞内分子機構の同定
	英	Identification of intracellular molecular mechanisms regulating transferrin dependence in aggressive NK cell leukemia
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	大阪大学 微生物病研究所 教授 幸谷 愛
	英	KOTANI Ai, Professor, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	大阪大学 微生物病研究所 特任助教 柳谷 稜
	英	Ryo Yanagiya, Specially Assistant Professor, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University
	日	金沢大学 がん進展制御研究所 教授 平尾 敦
	英	HIRAO Atsushi, Professor, Cancer Research Institute, Kanazawa University
	日	金沢大学 がん進展制御研究所 助教 上野 将也
	英	UENO Masaya, Assistant Professor, Cancer Research Institute, Kanazawa University
4. 概要 (Summary)	日	アグレッシブ NK 細胞白血病のトランスフェリン依存性を規定する細胞内分子機序について、鉄関連遺伝子を標的とした sgRNA library を用いた <i>in vivo</i> CRISPR screening 法を中心とした分子遺伝学的実験手技によって明らかにする。
	英	We aimed to uncover the intracellular molecular pathways contributing to transferrin dependency of aggressive natural killer cell leukemia by <i>in vivo</i> CRISPR screening.
5. 論文発表 (Papers)	現在論文投稿中である。	
6. 学会発表 (Presentation)	2025 年度に各種学会で報告を予定している。	

## 06-23

1. 共同研究課題 (Title)	日	鉄イオンを介したがん血管微小環境によるがん幹細胞支持機構の解明
	英	Ceruloplasmin from tumor blood vessels promotes drug resistance in glioblastoma
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	大阪大学 微生物病研究所 助教 村松 史隆
	英	MURAMATSU Fumitaka, Assistant Professor, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	大阪大学 数理・データ科学教育研究センター 教授 鈴木 貴
	英	SUZUKI Takashi, Professor, Center for Mathematical Modeling and Data Science, Osaka University
4. 概要 (Summary)	日	これまで我々は、膠芽腫とその腫瘍血管の生体イメージング解析を通して、腫瘍血管内皮は抗がん剤耐性能の獲得を支持し、がん幹細胞化を誘導する微小環境因子を探索してきた。その中で、血管内皮細胞は鉄酸化酵素セルロプラスミンを介して、微小環境中のFeイオンを調節し、膠芽腫の薬剤耐性遺伝子の発現を促すことが明らかとなってきたが、その詳細についてはいまだ不明な点も多い。また、膠芽腫以外のがんや様々な分子標的治療薬についても、同様の鉄イオンを介した血管性がん微小環境が薬剤耐性に関与する可能性も考えられる。本研究は、血管による鉄イオンを介したがん幹細胞支持機構解明し、新規の血管ニッチロールモデルに基づいたがん治療へのアプローチを検討するものである。
	英	We have been searching for microenvironmental factors that support the acquisition of anticancer drug resistance capacity and induce cancer stem cell transformation by tumor vascular endothelium. It has been revealed that vascular endothelial cells regulate Fe ions in the microenvironment via the iron oxidase ceruloplasmin, which promotes the expression of glioblastoma drug resistance genes, but the details are still unknown. It is also possible that a similar iron ion-mediated vascular cancer microenvironment may be involved in drug resistance in cancers other than glioblastoma and various molecular targeted drugs. This study aims to elucidate the mechanism of iron ion-mediated cancer stem cell support by blood vessels and to examine approaches to cancer therapy based on a novel vascular niche role model.
5. 論文発表 (Papers)	該当なし	
6. 学会発表 (Presentation)	Netrin-1/Unc5b interaction results in organ specificity in intracranial vascular endothelial cell transplantation. International Vascular Biology Meeting 2024	

1. 共同研究課題 (Title)	日	非小細胞肺癌における高内皮細静脈ニッチと免疫療法の相互作用の解明
	英	Elucidation of the interaction between high endothelial venules and immunotherapy in non-small cell lung cancer
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	大阪大学 微生物病研究所 大学院生 松本 錦之介
	英	MATSUMOTO Kinnosuke, Graduate Student, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	大阪大学 大学院医学系研究科 助教 白山 敬之
	英	SHIROYAMA Takayuki, Assistant Professor, Graduate School of Medicine, Osaka University
	日	大阪国際がんセンター 呼吸器内科 副部長 田宮 基裕
	英	TAMIYA Motohiro, Deputy General Manager, Institute Thoracic Oncology, Osaka International Cancer
	日	近畿中央呼吸器センター 腫瘍内科 医長 田宮 朗裕
	英	TAMIYA Akihiro, Oncology Medical Director, National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center
	日	兵庫医科大学 呼吸器内科学 准教授 南 俊行
	英	MINAMI Toshiyuki, Associate Professor, Respiratory Organ Internal Medicine, Hyogo Medical University
4. 概要 (Summary)	日	<p>【Introduction】腫瘍内に三次リンパ構造 (TLS) が存在することが明らかになっている。しかし、これらがどのようなメカニズムで発生しているかは未だ不明である。我々は今回、シングルセル空間解析プラットフォーム Xenium in situ を用いることにより、シングルセルレベルで初めてこの TLS の構造および免疫療法を投与前後での構造変化の解明する。</p> <p>【Material &amp; Methods】免疫療法施行 4 例とコントロール 4 例の非小細胞肺癌サンプルを xenium analyzer により解析した。その結果を専用のアプリケーションである xenium explorer で on board 解析を行い、サンプル上の TLS を 90 個同定した。90 個の TLS を ROI として切り取り、その細胞を R (seurat), stLearn (python)にて解析した。</p> <p>【Results】90 個の TLS から約 32 万細胞を抽出し、17 のクラスターに分類、アノテーションを実行した。TLS 形成の中心を担う濾胞 T 細胞、濾胞 B 細胞は免疫療法施行群、中でも Major Pathological Response (MPR)群で有意に増加していた。さらに、細胞間相互作用を解析し、CD40-CD40LG の pathway が MPR 群で有意に増強していることが明らかになった。また、濾胞 B 細胞自体も高度に CXCL13 を発現しており、我々は免疫療法が濾胞 T 細胞を活性化させ、それが抗腫瘍性に働くメカニズムの一旦を解明した。</p>
	英	<p>【Introduction】 Tertiary lymphoid structures (TLS) exist within tumors. However, the mechanism by which they are generated remains unclear. In this study, we will elucidate the structure of TLSs and their structural changes before and after immunotherapy administration at the single-cell level by using the spatial single-cell analysis platform Xenium in situ.</p> <p>【Materials &amp; Methods】 Non-small cell lung cancer samples from 4 immunotherapy and 4 control cases were analyzed with the xenium analyzer. The results were analyzed on board using xenium explorer, a dedicated application, and total 90 TLSs on the all samples were identified. 90 TLSs were cut as ROIs and their cells were analyzed using</p>

	<p>R (seurat), stLearn (python).</p> <p><b>【Results】</b> Approximately 320,000 cells were extracted from the 90 TLSs, classified into 17 clusters, and annotated. Follicular T cells and follicular B cells, which play a central role in TLS formation, were significantly increased in the immunotherapy group, especially in the Major Pathological Response (MPR) group. Furthermore, analysis of cell-cell interactions revealed that the CD40-CD40LG pathway was significantly enhanced in the MPR group. Follicular B cells themselves also highly expressed CXCL13, and we elucidated one of the mechanisms by which immunotherapy activates follicular T cells and thereby acts anti-tumor.</p>
6. 論文発表 (Papers)	上記論文の投稿準備中
7. 学会発表 (Presentation)	今年度発表予定

1. 共同研究課題 (Title)	日	Xenium を用いたヒト膵臓組織における FADS6 遺伝子の発現分布解析
	英	Spatial transcriptomics of FADS6 gene in human pancreas tissue with Xenium
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	大阪大学 微生物病研究所 助教 鎌倉 武史
	英	KAMAKURA Takeshi, Assistant Professor, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	岡山大学 学術研究院医歯薬学域消化器・肝臓内科学 教授 大塚 基之
	英	OTSUKA Motoyuki, Professor, Department of Gastroenterology and Hepatology, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Medicine, Okayama University
4. 概要 (Summary)	日	<p>糖尿病の発症には複雑な要因が絡むが、一つには加齢に伴う慢性炎症がインスリン抵抗性の増大、膵β細胞の機能低下の原因であると言われており、慢性炎症を標的にした治療法が研究されている。</p> <p>多価不飽和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA) は生体内で合成できない必須脂肪酸であり、ω6 系列と ω3 系列に分けられる。ω6 PUFA のアラキドン酸 (AA) はエイコサノイドの材料となる脂肪酸であり、プロスタグランジン E2 (PGE2) やロイコトリエン (LT) などの炎症惹起性脂質メディエーターが産生される。一方で、ω3 PUFA のエイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) は炎症収束作用のある specialized pro-resolving mediators (SPMs) の材料となる脂肪酸であり、レゾルビン、プロテクチン、マレシンなどの抗炎症性脂質メディエーターが産生される。したがって、ω6 PUFA と ω3 PUFA のバランスをコントロールすることで、慢性炎症を改善し、糖尿病の発症を防ぐことができると考えられる。</p> <p>本研究においては、膵β細胞特異的に発現している脂肪酸不飽和化酵素 FADS6 に着目し、Xenium を用いたヒト膵臓組織の解析を行い、微小環境における FADS6 の発現分布と微小環境構成細胞との相互作用を明らかにする。</p>
	英	<p>Several factors are involved in the onset of diabetes, one of which is age-related chronic inflammation, which increases insulin resistance and decreases pancreatic β-cell function, making it a therapeutic target for diabetes.</p> <p>Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) are essential fatty acids and are classified into ω6 PUFA and ω3 PUFA. The Arachidonic acid (AA), a type of ω6 PUFA, is a precursor fatty acid for eicosanoids, inflammatory lipid mediators such as prostaglandin E2 (PGE2) and leukotrienes (LT). On the other hand, eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), type of ω3 PUFA, are precursor fatty acids for specialized pro-resolving mediators (SPMs), anti-inflammatory lipid mediators such as resolvins, protectins, and maresins. Therefore, it is believed that chronic inflammation can be improved by regulating the ratio of ω6 PUFAs to ω3 PUFAs, and then the onset of diabetes can be prevented.</p> <p>Here, we focus on fatty acid desaturase 6 (FADS6), which is specifically expressed in pancreatic β cells, and analyze human pancreatic tissue with Xenium to clarify the expression distribution of FADS6 and its interactions with surrounding cells in the microenvironment.</p>
5. 論文発表 (Papers)	該当なし	
6. 学会発表 (Presentation)	該当なし	

1. 共同研究課題 (Title)	日	ヒト回腸における B 細胞老化機構の解明
	英	Elucidation of the mechanism of B cell senescence in the human ileum
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	大阪大学 微生物病研究所 准教授 河本 新平
	英	KAWAMOTO Shimpei, Associate Professor, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	宇治徳洲会病院 消化器外科 部長 長山 聡
	英	NAGAYAMA Satoshi, Department Director, Department of Gastrointestinal Surgery, Uji-Tokushukai Medical Center
	日	大阪公立大学 大学院医学研究科 特任研究員 越前 佳奈恵
	英	ECHIZEN Kanae, Project Researcher, Department of Pathophysiology, Graduate School of Medicine, Osaka Metropolitan University
4. 概要 (Summary)	日	<p>老化は全ての高等生物が経験する現象であり、先進国では平均寿命の延長に伴う加齢性疾患の増加とそれによる社会保障費の増大が問題となっている。そこで、健康寿命の延伸を目的とした老化研究が現在盛んに行われている。最近、我々は腸内細菌叢の恒常的な刺激による腸管の胚中心 B 細胞の細胞老化誘導が、IgA 抗体の産生及び多様性の低下を引き起こすことで、加齢に伴う腸内細菌叢の乱れの一因となることを明らかにした。さらに、ヒト検体を用いた解析から、ヒトにおいても加齢に伴い回腸において老化 B 細胞の蓄積と腸内細菌叢の変化が認められたことから、同様の機構がヒトにおいても存在することが示唆された。そこで、本研究は、Xenium による空間的トランスクリプトーム解析を行うことで、ヒト回腸 B 細胞の加齢変容機構の解明を目的とする。これにより、加齢性疾患発症につながる腸内細菌叢の乱れの新規改善法や予防法の開発に繋げる。</p>
	英	<p>Aging, a phenomenon experienced by all higher organisms, causes an increase in age-related diseases and social costs and has become an urgent issue in developed countries. Therefore, aging research is being actively conducted to extend healthy life expectancy. Our recent findings have shown that the induction of cellular senescence in gut germinal center B cells by gut microbiota causes a decrease in the production and diversity of IgA antibodies, thereby leading to the disruption of the gut microbiota with aging. Furthermore, our analysis of human ileal specimens showed that the accumulation of senescent B cells and changes in the gut microbiota occurred in humans with aging, suggesting that a similar mechanism exists in humans. Therefore, this study aims to elucidate the mechanism of induction of cellular senescence in human ileal B cells by performing spatial transcriptome analysis with Xenium. Our research will lead to the development of novel methods for improving and preventing gut microbiota disturbances leading to the development of age-related diseases.</p>
5. 論文発表 (Papers)	Mizuno H, <b>Kawamoto S*</b> , Uemura K, Park JH, Hori N, Okumura Y, Konishi Y, Hara E* (* corresponding authors). B cell senescence promotes age-related changes in oral microbiota. <i>Aging Cell</i> . 2024; 23(12): e14304	
6. 学会発表 (Presentation)	<ol style="list-style-type: none"> <li>河本新平、加齢に伴う IgA を介した宿主と腸内細菌叢のクロストーク、第 58 回日本無菌生物ノートバイオロジー学会総会、2025 年 1 月 24 日、藤沢</li> <li>Kawamoto S, The crosstalk between gut microbiota and cellular senescence、第 47 回日本分子生物学会年会、2024 年 11 月 28 日、福岡</li> <li>河本新平、原英二、B 細胞老化を介した加齢に伴う宿主と腸内細菌叢のクロストークの破綻、第 97 回日本生化学会大会、2024 年 11 月 8 日、横浜</li> <li>河本新平、腸内細菌叢と細胞老化のクロストーク -腸の老化につながる悪循環-、In vivo イメージングフォーラム 2024 第 17 回 IVIS ユーザーの会、2024 年 10 月 18 日、東京</li> <li>河本新平、原英二、加齢に伴う IgA を介した腸内細菌叢と B 細胞のクロストークの破綻、第 52 回日本臨床免疫学会総会、2024 年 10 月 11 日、東京</li> </ol>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>6. 河本新平、腸内細菌による細胞老化を介した腸管老化の促進機構、第 167 回日本獣医学会学術集会 日本実験動物医学会シンポジウム、2024 年 9 月 13 日、帯広</li> <li>7. 河本新平、免疫グロブリン A を介した宿主と腸内細菌叢の相互作用の解明、第 28 回腸内細菌学会学術集会、2024 年 6 月 25 日、東京</li> <li>8. Kawamoto S: Bacterial induction of B-cell senescence promotes age-related changes in the gut microbiota, A3 Foresight Meeting, 2024 年 5 月 31 日, Busan, Korea</li> </ul>
--	--

1. 共同研究課題 (Title)	日	Xenium in situ を用いた特発性肺線維症における血管内皮幹細胞の機能解析
	英	Functional Analysis of Endothelial Stem Cells in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Using Xenium in situ
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	大阪大学 微生物病研究所 大学院生 野田 成美
	英	NODA Yoshimi, Graduate Student, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	大阪大学 大学院医学系研究科 准教授 野島 聡
	英	NOJIMA Satoshi, Associate Professor, Graduate School of Medicine, Osaka University
	日	大阪大学 大学院医学系研究科 教授 新谷 康
	英	SHINTANI Yasushi, Professor, Graduate School of Medicine, Osaka University
	日	大阪大学 大学院医学系研究科 准教授 武田 吉人
	英	TAKEDA Yoshito, Associate Professor, Graduate School of Medicine, Osaka University
4. 概要 (Summary)	日	<p>特発性肺線維症(IPF : Idiopathic Pulmonary Fibrosis)は、原因不明の進行性線維化を来す予後不良の肺疾患で、根治治療がなく病態解明が急務である。近年、血管内皮細胞(Endothelial Cell : EC)が周囲組織に Angiocrine factor と総称される液性因子を分泌し、臓器の再生を促すことが分かってきた。また、申請者らの研究により臓器内に血管内皮幹細胞 (Endothelial stem cell : ESC)が存在することがわかった。一方、IPF の線維化病巣内では血管密度が低下しており、病巣内で ESC が正常に機能できているのか分かっていない。申請者はこれを解明するため、Xenium in situ を用いた IPF における ESC の機能解析を計画した。まずヒトの健常肺及び IPF 肺の single cell RNA 解析の公開データを用いて、ヒトの肺における ESC 集団を特定する。その上で、ヒトの IPF 病理標本において、線維化病巣内もしくは近傍における ESC の局在を免疫染色によって確認する。同部位で Xenium in situ を用いて遺伝子発現状況を解析し、IPF 罹患に伴う ESC 遺伝子発現の変化を解析し。変化している遺伝子の機能解析を行う。加えて、線維化病巣内もしくは近傍の ESC 周囲の上皮細胞や血球細胞など周囲環境が血管内皮幹細胞の状態変化に影響を与えているかの解析も行う。</p>
	英	<p>Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF : Idiopathic Pulmonary Fibrosis) is a progressive fibrotic lung disease of unknown cause, with a poor prognosis and no curative treatment, making the elucidation of its pathology an urgent matter. Recently, it has been found that vascular endothelial cells (Endothelial Cell : EC) secrete humoral factors collectively termed Angiocrine factor into surrounding tissues, promoting organ regeneration. Furthermore, the applicant's research revealed that vascular endothelial stem cells (Endothelial stem cell : ESC) exist within organs. Meanwhile, in IPF fibrotic lesions, vascular density decreases, and it remains unclear whether ESC can function normally there. To clarify this, the applicant plans to use Xenium in situ to analyze ESC function in IPF.</p> <p>First, the applicant will use publicly available single cell RNA analysis data from healthy and IPF lungs to identify the ESC population in human lungs. Next, in human IPF pathological specimens, the applicant will confirm the localization of ESC within or near fibrotic lesions via immunostaining. In the same regions, gene expression will be analyzed using Xenium in situ to investigate ESC gene expression changes accompanying IPF, followed by functional analyses of any altered genes. Additionally, the applicant will examine whether epithelial cells or blood cells in the microenvironment around ESC within or near fibrotic lesions influence changes in the state of vascular endothelial stem cells.</p>
5. 論文発表 (Papers)	該当なし	



6. 学会発表 (Presentation)	該当なし
---------------------------	------

1. 共同研究課題 (Title)	日	がん細胞における細胞内 RNA 代謝の網羅的解析
	英	Comprehensive analysis of intracellular RNA metabolism in cancer cells
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	慶應義塾大学 先端生命科学研究所 特任准教授 齊藤 康弘
	英	SAITO Yasuhiro, Project Associate Professor, Institute for Advanced Biosciences, Keio University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	国立研究開発法人産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門 生物データサイエンス研究グループ 主任研究員 今野 雅允
	英	KONNO Masamitsu, Senior Researcher, Biological Data Science Research Group, Cellular and Molecular Biotechnology Research Institute, Advanced Industrial Science and Technology
4. 概要 (Summary)	日	がん細胞は栄養ストレス、pH ストレス、複製ストレスなど複数の外因性、および、内因性ストレスに曝されるが、がん細胞は巧みにそれらストレスに適応し増殖する。申請者はこれまでに細胞極性タンパク質 LLGL2 が乳がん細胞の栄養ストレス適応に重要であることを見出した。さらに、予備的データ等から LLGL2 を中心とした細胞極性タンパク質は様々なストレス適応に働き、ストレス適応におけるシグナルハブ分子として機能することが考えられた。一方、申請者はこの細胞極性タンパク質によるストレス適応の分子機序解析を通じて、細胞極性タンパク質が DNA や RNA といった核酸分子を制御する可能性を見出した。近年では遺伝子転写産物である mRNA は遺伝子特異的な細胞内分布を示すことが知られている。申請者らはこれら細胞内 RNA 分布動態制御を新たな「細胞内 mRNA 代謝」と定義し、本研究では細胞極性タンパク質による細胞内 mRNA 代謝制御とその破綻がもたらすがん細胞における病態生理学的役割の解析を行うことを目的としている。本研究では近年明らかになった細胞内 mRNA 代謝の制御機構を細胞極性の着眼点から分子機序を理解することにおいて先駆的であり、また、がん細胞における細胞内 mRNA 代謝の破綻を模索し、その病態生理学的役割を解明することにおいて新規性が高いがん研究であるといえる。
	英	Cancer cells are exposed to multiple exogenous and endogenous cellular stresses, including nutrient stress, pH stress, and replication stress, and cancer cells skillfully adapt to these stresses and proliferate. The applicant has found that the cell polarity protein LLGL2 is essential for the adaptation of breast cancer cells to nutrient stress. Furthermore, our preliminary data suggest that cell polarity proteins, mainly LLGL2, function in various stress adaptations and act as a signaling hub molecule in cellular stress adaptation. Meanwhile, through the analysis of the molecular mechanism of stress adaptation by cell polarity proteins, the applicant discovered the possibility that cell polarity proteins regulate nucleic acid molecules such as DNA and RNA. Recently, it is known that gene transcripts mRNAs show gene-specific intracellular distribution. We defined the intracellular RNA distribution dynamics as a new "intracellular mRNA metabolism" and aim to analyze the regulatory mechanisms of intracellular mRNA metabolism in terms of cell polarity proteins and the pathophysiological role of its disruption in cancer cells. This study is pioneering in understanding the molecular mechanisms of regulation of intracellular mRNA metabolism from the viewpoint of cell polarity, and is a novel cancer research in seeking the disruption of intracellular mRNA metabolism in cancer cells and elucidating its pathophysiological role.
5. 論文発表 (Papers)	1.	Fujii, Y., Kamata, K., Gerdol, M., Hasan, I., Rajia, S., Kawsar, S.M.A., Padma, S., Chatterjee, B.P., Ohkawa, M., Ishiwata, R., Yoshimoto, S., Yamada, M., Matsuzaki, N., Yamamoto, K., Niimi, Y., Miyanishi, N., <b>Konno, M.</b> , (17/22) Pallavicini, A., Kawasaki, T., Ogawa, Y., Ozeki, Y., Fujita, H. Multifunctional Cell Regulation Activities of the Mussel Lectin SeviL: Induction of Macrophage Polarization toward the M1 Functional Phenotype. <i>Mar. Drugs</i> <b>22:269</b> (2024)

<p>6. 学会発表 (Presentation)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 齊藤康弘 乳がんにおけるアミノ酸トランスポーターSLC7A5 の新たな病態生理学的役割 第 5 回 SGH ワークショップ (2024、京都、指定演題、口頭発表)</li> <li>2. 齊藤康弘、鈴木結香子、曾我朋義 HSPB1-SLC7A5 complex induces multidrug resistance in estrogen receptor-positive breast cancer cells 第 83 回日本癌学会学術総会 (2024、福岡、口頭発表)</li> <li>3. 今野雅允 エピトランスクリプトームが産み出す新しいがんの理解と医療への応用 第 97 回日本生化学会大会シンポジウム「データ駆動型生化学の未来」 2024 年 11 月 8 日</li> </ol>
-----------------------------------	--

1. 共同研究課題 (Title)	日	ヒト急性骨髄性白血病特異的アンモニア解毒システムの解明
	英	Elucidation of human acute myeloid leukemia-specific ammonia detoxification pathway
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	慶應義塾大学 先端生命科学研究所 教授 曾我 朋義
	英	SOGA Tomoyoshi, Professor, Institute for Advanced Biosciences, Keio University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	九州大学病院 遺伝子・細胞療法部 講師 菊繁 吉謙
	英	KIKUSHIGE Yoshikane, Lecturer, Center for Cellular and Molecular Medicine, Kyushu University Hospital
	日	群馬大学 生体調節研究所 助教 伊藤 道俊
	英	ITO Doshun, Assistant Professor, Institute for Molecular and Cellular Regulation, Gunma University
4. 概要 (Summary)	日	急性骨髄性白血病（AML）は未分化芽球のクローナルな増殖により特徴づけられる高悪性度造血器腫瘍である。近年の研究結果から、AML に特異的な代謝特性が明らかとなってきた。申請者らの先行研究において構築したヒト AML 細胞のメタボロームデータベース解析から、高アミノ酸代謝特性が非常に重要であることを確認している。高アミノ酸異化反応はエネルギー産生や細胞増殖の観点からは非常に重要であるが、同時に細胞内、特にミトコンドリアにおけるアンモニア産生増加とそれにとまなうアンモニア毒性が発生することが問題となる。そこで申請者らは、AML 細胞レベルでアンモニア毒性を回避するメカニズムが存在すると仮説をたてた。先行研究データからは、AML 細胞において尿素サイクル特異的な中間代謝産物が高いレベルで検出されていたことから、本来肝臓や小腸上皮でしか活性化されない尿素サイクルが AML 細胞で異所性に活性化していると考えた。実際にアイソトープトレーシング実験を行い、AML 細胞において尿素サイクルがアンモニアの解毒に利用されていることを見出した。さらに、近年他の腫瘍で報告されたアンモニアリサイクリング経路を AML 細胞が利用し、アンモニアを原材料として、必須アミノ酸を含む主要なアミノ酸を積極的に合成していることを確認した。
	英	Acute myeloid leukemia (AML) is an aggressive hematological malignancy characterized by the clonal expansion of immature myeloid blasts. Recent studies have emphasized the significance of AML-specific metabolic activities which AML cells strongly depend upon for their survival. AML cells actively catabolize amino acids to maintain the energy production and leukemia propagation; however, the catabolization of amino acids inevitably produces high levels of ammonia in mitochondria, which can be associated with cellular toxicity. Consequently, our investigation focused on elucidating the mechanisms through which AML cells accommodate the high amino acid catabolic processes and the subsequent production of ammonia at the cellular level. We have identified a cell-intrinsic ammonia-detoxification mechanism specific to AML consisted of ectopically activated urea cycle and ammonia-recycling pathway. AML cells employed urea cycle to suppress ammonia accumulation and actively synthesized non-essential amino acids and essential amino acids such as branched-chain amino acids (BCAAs) from the surplus ammonia through the activity of ammonia-recycling pathway. Inhibiting the ammonia-detoxification mechanism resulted in the accumulation of cellular ammonia, leading to the impaired AML propagation through the suppression of oxidative phosphorylation (OXPHOS), while sparing normal hematopoiesis intact. Thus, targeting ammonia-detoxification pathway represents a novel therapeutic approach against AML.
5. 論文発表 (Papers)	1. Minami, M., Sakoda, T., Kawano, G., Kochi, Y., Sasaki, K., Sugio, T., Jinnouchi, F., Miyawaki, K., Kunisaki, Y., Kato, K., Miyamoto, T., Akashi, K. & <b>Kikushige, Y*</b> . (2025) Distinct leukemogenic mechanism of acute promyelocytic leukemia based on genomic structure of PML::RARalpha. <i>Leukemia</i> . *corresponding author 2. Sakoda, T., <b>Kikushige, Y*</b> , Irifune, H., Kawano, G., Harada, T., Semba, Y., Hayashi,	

	<p>M., Shima, T., Mori, Y., Eto, T., Kamimura, T., Iwasaki, H., Ogawa, R., Yoshimoto, G., Kato, K., Maeda, T., Miyamoto, T. &amp; Akashi, K. (2024) TIM-3 marks measurable residual leukemic stem cells responsible for relapse after allogeneic stem cell transplantation. <i>Cancer Sci.</i> *corresponding author</p> <p>3. Sugio, T., Uchida, N., Miyawaki, K., Ohno, Y., Eto, T., Mori, Y., Yoshimoto, G., <b><u>Kikushige, Y.</u></b>, Kunisaki, Y., Mizuno, S., Nagafuji, K., Iwasaki, H., Kamimura, T., Ogawa, R., Miyamoto, T., Taniguchi, S., Akashi, K. &amp; Kato, K. (2024) Prognostic impact of HLA supertype mismatch in single-unit cord blood transplantation. <i>Bone Marrow Transplant</i>, 59, 466-472.</p> <p>4. Tsunoda, S., Harada, T., <b><u>Kikushige, Y.</u></b>, Kishimoto, T. &amp; Yoshizaki, K. (2024) Immunology and targeted therapy in Castleman disease. <i>Expert Rev Clin Immunol</i>, 20, 1101-1112.</p>
6. 学会発表 (Presentation)	<p>文部科学省 学祭領域展開ハブプログラム 第2回シンポジウム 令和7年2月27日、仙台市</p> <p><b><u>Kikushige, Y.</u></b>, Identification of the ammonia detoxication pathway as a crucial metabolic mechanism involved in acute myeloid leukemia propagation</p>

1. 共同研究課題 (Title)	日	健康寿命科学に関する研究成果の一般市民への発信方法の検討
	英	Research on methods for disseminating research results related to healthy lifespan science to the general public
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	慶應義塾大学 先端生命科学研究所 教授 秋山 美紀
	英	AKIYAMA Miki, Professor, Institute for Advanced Biosciences, Keio University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	慶應義塾大学 医学部衛生学公衆衛生学 助教 宮川 尚子
	英	MIYAGAWA Naoko, Instructor, Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine Keio University
	日	慶應義塾大学 医学部衛生学公衆衛生学 専任講師 飯田 美穂
	英	IIDA Miho, Assistant Professor, Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine Keio University
4. 概要 (Summary)	日	<p>健康寿命延伸に関する医科学研究を行う研究者や研究機関は、専門誌への論文掲載にとどまらず、その成果を市民や社会にわかりやすく発信することが求められている。特に地域住民を対象とする疫学研究で得られた知見は、調査に参加した住民に伝えることが期待されるものの、オミックス解析を含む専門性の高い研究内容についてはその正確性を保ちながら一般住民が理解できるように伝えることは課題となっている。そこで本研究は、研究内容をビジュアルに紹介するグラフィカルアブストラクト（以下 GA）に注目し、正確性を保ちながらも一般市民が理解可能な形で発信する方法を開発することを目的とした。</p> <p>山形県鶴岡市で行われている「鶴岡メタボロームコホート研究」の研究成果のうち、本年度は中年女性の閉経前後の代謝プロファイリングの変化に関する研究成果の GA について、庄内地域の住民を対象に理解度（研究が明らかにしたこと、その内容の正誤）と、主観的難易度をアンケートで調査し、前年に行った全国ウェブ調査結果と比較した。同時に改善点についても自由記載でコメントを得た。それを踏まえて、キーインフォーマントとなる市民を複数名選定し、インタビューを行い、改善への示唆を得た。市民からは、代謝プロファイルといった専門用語に加えて、各図が何を意味しているのかわからないとのフィードバックがあり、それらを踏まえて GA の改善を進めていくことになった。</p>
	英	<p>Researchers and research institutions conducting medical science research on extending healthy life expectancy are expected not only to publish papers in specialized journals but also to disseminate their findings to the public and society in an easy-to-understand manner. Findings obtained from epidemiological research are expected to be returned to the participants. However, it is a challenge to communicate the content of research involving omics analysis to the public in a way that is understandable while maintaining accuracy. Therefore, this study focused on graphical abstracts (hereafter “GAs”), which visually introduce the content of research, and aimed to develop an effective method to disseminate research results understandable to the general public while still maintaining accuracy.</p> <p>We chose a GA of the study on changes in metabolic profiling of middle-aged women before and after menopause from “Tsuruoka Metabolome Cohort Study” conducted in Tsuruoka City, Yamagata Prefecture. This year, we surveyed residents of the Shonai area to determine their level of understanding and subjective difficulty level of the GA, and compared these results with those of a nationwide web survey conducted the previous year. In addition, free comments were obtained for improvement of the GA. After the survey, a few key informants were selected and interviewed to obtain suggestions for improvement. Citizens provided feedback that they did not understand what each figure meant, in addition to technical terms such as metabolic profiles, and we decided to improve the GA based on these comments.</p>
5. 論文発表 (Papers)	該当なし	

6. 学会発表 (Presentation)	飯田美穂、宮川尚子、土岐了大、三宅温子、枝川竣、澁木琢磨、松元美奈子、平田あや、武林亨、秋山美紀「一般市民のグラフィカル・アブストラクトの理解度とその関連要因の検討」ヘルスコミュニケーションウィーク 2024、2024 年 9 月 28～29 日 (抄録添付)
---------------------------	---

1. 共同研究課題 (Title)	日	細胞老化関連分泌現象 (SASP) により放出された細胞外小胞のメタボローム解析
	英	Metabolomic analysis of extracellular vesicles released by cellular senescence as senescence-associated secretory phenotype (SASP)
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	慶應義塾大学 先端生命科学研究所 研究員 早坂 亮祐
	英	HAYASAKA Ryosuke, Researcher, Institute for Advanced Biosciences, Keio University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	慶應義塾大学 先端生命科学研究所 准教授 平山 明由
	英	HIRAYAMA Akiyoshi, Associate Professor, Institute for Advanced Biosciences, Keio University
	日	国立がん研究センター 鶴岡連携拠点 研究員 田畑 祥
	英	TABATA Sho, Researcher, Tsuruoka Metabolomics Laboratory, National Cancer Center
	日	慶應義塾大学 環境情報学部 学部4年 高木 瑛莉
	英	TAKAGI Eri, Undergraduate Student, Faculty of Environment and Information Studies, Keio University
4. 概要 (Summary)	日	<p>分裂の繰り返しや抗がん剤, 酸化ストレスなどによる修復不可能な DNA 損傷は, 細胞老化と呼ばれる安定した細胞周期停止をもたらす. 老化細胞は, 増殖の停止, senescence-associated-<math>\beta</math>-galactosidase (SA-<math>\beta</math>-gal) 活性増加の他に, 細胞老化関連分泌現象 (SASP) として, 炎症性タンパク質などの可溶性タンパク質や細胞外小胞 (EVs) を多量に放出する. 中でも老化細胞が放出する EVs は, 細胞老化の誘導やがん細胞の増殖促進など多くの機能を有する. これまで, 老化細胞が放出する EVs 中の mRNA や microRNA, タンパク質に関しては, 解析が進められてきたが, 代謝物質 (脂質・親水性代謝物質) に関しては依然として不明であった. そこで, 本研究では, 申請者らが開発した EVs に適した高感度なメタボローム解析系を用い, 老化細胞が SASP として放出する EVs 中に含まれる代謝物質の全容の解明を目指した. ヒト正常線維芽細胞株を対象に細胞老化誘導系を確立した. その後, その老化条件で EVs を回収し, メタボローム解析およびリピドーム解析を実施した. その結果, 細胞老化によって EVs 中の代謝物質プロファイルが異なることが明らかになった. 本研究で得られた成果は, SASP として老化細胞が放出する EVs を理解し, EVs や代謝物質が細胞老化で果たす新たな役割の解明に繋がる可能性がある.</p>
	英	<p>Unrepairable DNA damage caused by repeated mitosis, anticancer drugs, and oxidative stress leads to a stable cell cycle arrest called cellular senescence. In addition to growth arrest and increased senescence-associated <math>\beta</math>-galactosidase (SA-<math>\beta</math>-gal) activity, senescent cells also produce soluble proteins such as inflammatory proteins and extracellular vesicles (EVs) as senescence-associated secreted substances (SASPs). Among them, EVs released by senescent cells have many functions, such as inducing cellular senescence and promoting cancer cell proliferation. Although mRNAs, microRNAs, and proteins in EVs released by senescent cells have been analyzed, the role of metabolites (lipid and hydrophilic metabolites) remains a crucial yet unexplored aspect of cellular senescence.</p> <p>In this study, we aimed to elucidate the complete picture of the metabolic substances in the EVs released by senescent cells as SASP, using a highly sensitive metabolome analysis system suitable for EVs developed by the applicants. We established a system for inducing cellular senescence in a normal human fibroblast cell line. We then collected EVs under these senescence conditions and performed metabolome and lipidome analyses. As a result, it was found that the metabolic substance profiles in EVs differed depending on cellular senescence. The results of this study may lead to a better understanding of EVs released by senescent cells as SASP and elucidate new roles played by EVs and metabolic substances in cellular senescence.</p>



5. 論文発表 (Papers)	特になし
6. 学会発表 (Presentation)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 高木瑛莉, 早坂亮祐, 長谷部雅子, 佐藤もも, 鈴木結香子, 曾我朋義, 平山明由. (2024.10.23) "細胞老化誘導による細胞内の脂質組成変化" 第18回メタボロームシンポジウム in 鶴岡, 鶴岡</li> <li>2. 早坂亮祐, 田畑祥, 曾我朋義, 平山明由. (2024.10.28) "複製老化によって放出された細胞外小胞中に含まれる代謝物質の網羅的解析" 第11回日本細胞外小胞学会, 東京</li> <li>3. 早坂亮祐, 田畑祥, 曾我朋義, 平山明由. (2024.11.08) "細胞老化現象において放出された細胞外小胞のメタボローム解析" 第97回日本生化学会大会, 横浜</li> <li>4. 高木瑛莉, 早坂亮祐, 長谷部雅子, 佐藤もも, 鈴木結香子, 曾我朋義, 平山明由. (2024.11.29) "細胞老化誘導による細胞内代謝物質の変化" 第47回日本分子生物学会年会, 福岡</li> </ol>

1. 共同研究課題 (Title)	日	腸管近傍細菌の大腸炎緩和作用のメカニズム解明
	英	Mechanism elucidation of colitis attenuation by an intestinal mucosa-associate bacterium
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	慶應義塾大学 先端生命科学研究所 特任助教 楊 佳約
	英	YANG Jiayue, Project Research Associate, Institute for Advanced Biosciences, Keio University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	筑波大学 医学医療系 助教 尾花 望
	英	OBANA Nozomu, Assistant Professor, Institute of Medicine, University of Tsukuba
	日	神奈川県産業技術総合研究所 腸内環境デザイングループ サブリーダー 中藤 学
	英	NAKATO Gaku, Vice Leader, Gut Environment Design Group, Kanagawa Institute of Industrial Science and Technology
4. 概要 (Summary)	日	<p>ヒト腸管内には多種多様な腸内細菌が生息しており、それらが産生する様々な代謝物質が人体に影響を与えることが報告されている。特に粘液層付近に局在する腸内細菌も宿主に影響を与えることから、その機能理解は重要である。本研究は細菌叢解析の結果から、便表面と大腸粘膜近傍の細菌叢は類似しており、便を用いることで大腸粘膜近傍の細菌叢を経時的非侵襲的に解析可能であることを明らかにした。本手法により新規の粘膜局在細菌属 <i>Adlercreutzia</i> を同定した。当該細菌属の基準株を定着させたノトバイオートマウスを作成し、大腸炎を起こさせたところ、同菌は大腸炎緩和作用を有することが明らかとなった。盲腸内容物のメタボローム解析から腸内でタウリン量が増加していることが明らかとなった。タウリンを経口投与した無菌マウスは大腸炎の緩和作用を示したことから、同菌は腸管内でタウリン量を増加させることで、大腸炎を緩和することが示唆された。腸管内のタウリンは腸内細菌が有する胆汁酸脱抱合酵素によって抱合型胆汁酸より生産される。<i>In vitro</i> 試験により、同菌の胆汁酸脱抱合酵素はその他の腸内細菌由来酵素と比較してその活性が格段に高いことが明らかとなった。したがって同菌の高い胆汁酸脱抱合作用は大腸炎緩和に有用であると考えられる。</p>
	英	<p>Intestinal mucosal bacteria are reported to affect host health through modulation of host immune system. However, knowledge of mucosa-associated bacteria is limited due to the invasiveness of conventional sampling methods. The aim of this study is to investigate the interaction between mucosa-associated bacteria and their host.</p> <p>In this study, we have developed a non-invasive sampling method for mucosa-associated bacteria from stool samples. Through a murine experiment, we found that swab samples of fecal surfaces display a similar microbiome profile as mucosa-associated bacteria. With this method, we found that <i>Adlercreutzia</i>, which has never been reported as mucosa-associated bacteria before, inhabits the colonic mucosal layer. The colonization of the type strain <i>A. equolifaciens</i> greatly improved the survival rate and attenuated the symptoms of colitis in gnotobiotic mice. Metabolome analysis of the cecum content of <i>A. equolifaciens</i>-colonized gnotobiotic mice shows significant taurine accumulation. Taurine supplementation significantly attenuated colitis in germ-free mice. We found that bile salt hydrolase enzyme from <i>A. equolifaciens</i> has a high ability to produce taurine from taurine-conjugated bile acids.</p> <p>Our results suggest that mucosa-associated bacteria <i>Adlercreutzia</i> attenuate colitis thought the action of the bile salt hydrolase enzyme, which produce a high amount of taurine, an anti-inflammatory compound. This mechanism underlines the potential of these bacteria as a target for therapeutic interventions in colitis.</p>
5. 論文発表 (Papers)	該当なし	

<p>6. 学会発表 (Presentation)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>Jiayue Yang</u>, Nozomu Obana, Gaku Nakato, Nobuhiko Nomura, Shinji Fukuda, Intestinal mucosa-associated bacterium <i>Adlercreutzia equolifaciens</i> attenuates colitis, The 51<sup>st</sup> Naito conference Microbiome in Health and Disease, Sapporo, Japan</li> <li>2. 楊 佳約、尾花 望、中藤 学、野村暢彦、福田真嗣、腸管粘膜局在細菌が大腸炎を緩和する、日本バイオフィルム学会第 38 回学術集会、2024 年 7 月 27 日</li> <li>3. 楊 佳約、尾花 望、中藤 学、野村 暢彦、福田 真嗣、An intestinal mucosa-associated bacterium which attenuates colitis、第 97 回日本細菌学会総会、2024 年 8 月 7-9 日</li> <li>4. <u>Jiayue Yang</u>, Nozomu Obana, Gaku Nakato, Nobuhiko Nomura, Shinji Fukuda, Intestinal mucosa-associated bacterium <i>Adlercreutzia equolifaciens</i> attenuates colitis, IUMS2024, Florence, Italy</li> </ol>
-----------------------------------	---

1. 共同研究課題 (Title)	日	腸内細菌叢由来代謝物質による寿命延伸効果の検証とメカニズム解明
	英	Investigation and mechanistic elucidation of the lifespan-extending effects of metabolites derived from the intestinal microbiota
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	慶應義塾大学 先端生命科学研究所 訪問研究員（日本学術振興会） 石井 千晴
	英	ISHII Chiharu, JSPS Restart Postdoctoral Fellowship, Institute for Advanced Biosciences, Keio University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	広島大学 大学院統合生命科学研究科 教授 水沼 正樹
	英	MIZUNUMA Masaki, Professor, Graduate School of Integrated Sciences for Life, Hiroshima University
4. 概要 (Summary)	日	<p>腸内には多種多様な細菌叢が生息しており、腸内細菌叢の構成や細菌叢が産生する代謝物質は、病気の発症や健康維持に関与している。腸内細菌叢の構成や腸内・血中の代謝物質は加齢によって変化しており、加齢によって腸内で変化する代謝物質の一部が線虫の寿命に影響を与えることが明らかになった。このことからこの代謝物質は寿命の延伸を促進する腸内細菌叢由来代謝物質の有力な候補であると考えられる。しかし、マウスやヒトなどの哺乳類でこの物質が老化や寿命に与える影響や、この物質が寿命に影響を与えるメカニズムは未解明である。そこで本研究では、本物質が哺乳類の寿命に与える影響の検証と、寿命を延伸させるメカニズムの解明を目的とした。</p> <p>近年の少子高齢社会の到来によって、健康寿命の延伸は人類にとって非常に重要な課題である。寿命延伸を促すものとして、カロリー制限やラパマイシンやレスベラトロールの投与が提案されているが、継続的な食事制限や薬剤の服用を行う必要がある。本研究の応用により、腸内細菌叢由来代謝物質によりヒトの寿命を延伸させることができるとすれば、腸内環境を制御することにより、頻繁な医薬品摂取や長期の食事制限が必要なカロリー制限をすることなく、健康寿命を延伸させることが可能になるかもしれない。腸内細菌叢由来代謝物質の制御による、新たな寿命延伸技術の創出への応用が期待される。</p>
	英	<p>A wide variety of microbes inhabit the gut, and the composition of this gut microbiota and the metabolites it produces are involved in both disease development and health maintenance. The composition of the gut microbiota and the metabolites in the gut and blood change with aging, and this study revealed that some of these age-altered metabolites affect the lifespan of <i>C. elegans</i>. Hence, these metabolites are promising candidates for intestinal microbiota-derived metabolites that promote lifespan extension. However, the effects of these metabolites on aging and lifespan in mammals such as mice and humans, as well as the mechanisms by which these substances affect lifespan, are unclear. Therefore, this study aims to verify the effects of these metabolites on the lifespans of mammals and reveal the underlying mechanisms that extend lifespan.</p> <p>With the recent arrival of declining birthrates and an aging society, extending healthy life expectancy has become a very important issue for mankind. Caloric restriction and the administration of rapamycin and resveratrol have been proposed as ways to extend lifespan, but they require continuous dietary restrictions and drug administration. If metabolites derived from the gut microbiota can be used to extend human lifespan through application of our research, it may become possible to extend healthy life expectancy without frequent drug intake or long-term dietary calorie restrictions, by controlling the intestinal environment. The manipulation of metabolites derived from the intestinal microbiota is a promising avenue for the creation of new lifespan-extending technologies.</p>
5. 論文発表 (Papers)	該当なし	

<p>6. 学会発表 (Presentation)</p>	<p>第 47 回日本分子生物学会          公募シンポジウム「全ライフステージの腸内を丸ごとデザイン」口頭発表          「腸内細菌叢由来代謝物質を介したアンチエイジング効果の検証」          ○石井 千晴、堀川 誠、水沼 正樹、福田 真嗣</p>
-----------------------------------	---

1. 共同研究課題 (Title)	日	非侵襲アルコール負荷検知法を用いた飲酒習慣適正化への試み
	英	Optimization of drinking habits through the development of a non-invasive alcohol load detection method
2. 研究代表者 (Principal Investigator)	日	金沢大学 がん進展制御研究所 准教授 遠藤 良夫
	英	ENDO Yoshio, Associate Professor, Cancer Research Institute, Kanazawa University
3. 研究分担者 (Co-investigators)	日	金沢大学 がん進展制御研究所 教授 平尾 敦
	英	HIRAO Atsushi, Professor, Cancer Research Institute, Kanazawa University
	日	慶應義塾大学 先端生命科学研究所 教授 曾我 朋義
	英	SOGA Tomoyoshi, Professor, Institute for Advanced Biosciences, Keio University
	日	慶應義塾大学 環境情報学部 教授 秋山 美紀
	英	AKIYAMA Miki, Professor, Faculty of Environment and Information Studies, Keio University
	日	金沢大学附属病院 先端医療開発センター 特任准教授 丹尾 幸樹
	英	NIO Kouki, Associate Professor, Innovative Clinical Research Center, Kanazawa University Hospital
4. 概要 (Summary)	日	<p>近年、アルコールの健康リスクに関する議論が世界中で広がり、重要な社会問題として注目されている。世界保健機関（WHO）は、アルコールの有害な使用を減らすための世界的な戦略を打ち出しており、日本でも厚生労働省が定めた国民健康づくり運動「健康日本 21（第三次）」において、飲酒に関する目標や行動計画が発表されている。一方で、体内でアルコールを分解する酵素の働きには個人差があり、飲酒の適量は人によって大きく異なる。しかし、どの程度の飲酒量や飲酒頻度が健康リスクを高めるのか、個々に最適化された厳密な指標は確立されていない。本研究では、生体内のビタミン代謝を反映するバイオマーカーを用いた新たな診断法の開発を目的とし、臨床試験の実施に向けた準備を行った。独自のプロトコルを策定し、附属病院の臨床試験倫理審査委員会に申請し、令和 6 年末の承認を受け、令和 7 年 1 月より試験を開始した。さらに、被験者の飲酒習慣の変化を評価するため、3 カ月ごとに飲酒行動のフォローアップを継続することとした。臨床試験と並行して、マウス解析の結果、肝臓組織中の代謝関連遺伝子がエタノール負荷により顕著に上昇することを確認した。この結果を踏まえ、今後、メタボローム、トランスクリプトーム、エピジェネティクス解析を実施する予定である。</p>
	英	<p>In recent years, discussions on the health risks of alcohol have been spreading worldwide, attracting attention as a significant social issue. The World Health Organization (WHO) has launched a global strategy to reduce the harmful use of alcohol, and in Japan, the Ministry of Health, Labour and Welfare has set goals and action plans related to alcohol consumption as part of the national health promotion initiative. On the other hand, there are individual differences in the activity of enzymes that metabolize alcohol in the body, and the appropriate amount of alcohol consumption varies greatly from person to person. However, no precise, individualized indicators have been established to determine the amount or frequency of alcohol consumption that increases health risks. In this study, we aim to develop a novel diagnostic method using biomarkers that reflect vitamin metabolism in the body. To prepare for clinical study, we established a unique protocol and submitted an application to the affiliated hospital's Clinical Research Ethics Committee. The study was approved at the end of 2024, and the trial began in January 2025. Furthermore, to assess changes in participants' drinking habits, follow-ups on alcohol consumption behavior will be conducted every three months. In parallel with the clinical trial, an ethanol loading test was conducted on mice to</p>

		optimize experimental conditions. The analysis revealed that metabolism-related genes in liver tissues were significantly upregulated due to ethanol exposure. Based on these findings, we plan to conduct further metabolomics, transcriptomics, and epigenetics analyses in the future.
5. 論文発表 (Papers)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ueno M, Sugiyama H, Li F, Nishimura T, Arakawa H, Chen X, Cheng X, Takeuchi S, Takeshita Y, Takamura T, Miyagi S, Toyama T, Soga T, Masuo Y, Kato Y, Nakamura H, Tsujiguchi H, Hara A, Tajima A, Noguchi-Shinohara M, Ono K, Kurayoshi K, Kobayashi M, Tadokoro Y, Kasahara A, Shoulkamy MI, Maeda K, Ogoshi T, Hirao A. A Supramolecular Biosensor for Rapid and High-Throughput Quantification of a Disease-Associated Niacin Metabolite. <i>Anal Chem.</i> 2024 96(36):14499-14507. doi: 10.1021/acs.analchem.4c02653.</li> <li>2. Jing Y, Kobayashi M, Shoulkamy MI, Zhou M, Vu HT, Arakawa H, Sabit H, Iwabuchi S, Vu CQ, Kasahara A, Ueno M, Tadokoro Y, Kurayoshi K, Chen X, Yan Y, Arai S, Hashimoto S, Soga T, Todo T, Nakada M, and Hirao A. Lysine-arginine imbalance overcomes therapeutic tolerance governed by the transcription factor E3-lysosome axis in glioblastoma. <i>Nat Commun.</i> 2025, in press.</li> <li>3. Kaito S, Aoyama K, Oshima M, Tsuchiya A, Miyota M, Yamashita M, Koide S, Nakajima-Takagi Y, Kozuka-Hata H, Oyama M, Yogo T, Yabushita T, Ito R, Ueno M, Hirao A, Tohyama K, Li C, Kawabata KC, Yamaguchi K, Furukawa Y, Kosako H, Yoshimi A, Goyama S, Nannya Y, Ogawa S, Agger K, Helin K, Yamazaki S, Koseki H, Doki N, Harada Y, Harada H, Nishiyama A, Nakanishi M, Iwama A. Inhibition of TOPORS ubiquitin ligase augments the efficacy of DNA hypomethylating agents through DNMT1 stabilization. <i>Nat Commun.</i> 2024 15(1):7359. doi: 10.1038/s41467-024-50498-4.</li> <li>4. Yanagiya R, Miyatake Y, Watanabe N, Shimizu T, Kanamori A, Ueno M, Okabe S, Carreras J, Nakayama S, Hasegawa A, Kameda K, Kamakura T, Nakagawa S, Yamauchi T, Maeda T, Ishii K, Matsuura T, Handa H, Hirao A, Ishizawa K, Onizuka M, Mashima T, Nakamura N, Ando K, Kotani A. Amino acid influx via LAT1 regulates iron demand and sensitivity to PPMX-T003 of aggressive natural killer cell leukemia. <i>Leukemia.</i> 2024 Aug;38(8):1731-1741. doi: 10.1038/s41375-024-02296-6.</li> <li>5. Baba T, Tomaru U, Hirao A, Mukaida N, Johmura Y. Autophagy Inhibition-induced Cytosolic DNA Sensing Combined with Differentiation Therapy Induces Irreversible Myeloid Differentiation in Leukemia Cells. <i>Cancer Res Commun.</i> 2024 Mar 20;4(3):849-860. doi: 10.1158/2767-9764.CRC-23-0507.</li> </ol>	
6. 学会発表 (Presentation)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hirao A: Critical roles of metabolic and immune responses in hematopoietic stem cell homeostasis. Fujita International Symposium on Cancer Science 2024, 2024 年 11 月 15 日, 名古屋</li> <li>2. Hirao A: Metabolic Organelle Dynamics on Cell Fate Determination. 第 83 回日本癌学会学術総会 2024 年 9 月 19 日, 福岡</li> <li>3. Hirao A: Critical roles of metabolic and immune responses in hematopoietic stem cell homeostasis. DukeNUS/ NCCS &amp; Kanazawa University Joint symposium. 2024 年 3 月 4 日, シンガポール</li> <li>4. 上野 将也, 平尾 敦: リソソーム活性に依存した白血病分化制御機構の解明と新規治療法の開発, 第 27 回 造血器腫瘍研究会, 2023 年 1 月 19 日 (木)・20 日, 広島</li> <li>5. 上野 将也, 杉山雄紀, 陳茜, 生越友樹, 平尾 敦: ナイアシン代謝物の迅速かつハイスループットな定量化のための超分子バイオセンサーの開発, 第 10 回 がん代謝研究会, 2024 年 8 月 1 日 - 2 日, 大分</li> </ol>	