

		<b>シーズ名</b>	<b>病的血管の再構築によるがん微小環境に関する解析と治療への応用</b>
富田修平	松永慎司	<b>所属・役職・氏名</b>	分子病態薬理学・教授・富田 修平 (TOMITA, Shuhei) 分子病態薬理学・講師・松永 慎司 (MATSUNAGA, Shinji)
<p><b>&lt;要旨&gt;</b></p> <p>生体内局所における酸素分圧は各組織により異なり、また状況により常に変動しています。生体内の低酸素環境は、細胞の酸素供給の低下あるいは酸素需要の増加した場合に形成されます。酸素は細胞内において、エネルギー産生、殺菌など異物や生体不要物の処理、細胞内シグナル伝達などに利用され、ストレスなどの外部環境の制御に寄与しています。虚血性疾患、炎症性疾患や代謝性疾患を含む多くの疾患において、この生体応答が破綻することが病態の形成と進展に関与していると考えられており、分子機序の解明と応用が今後の課題となっています。これらの問題について臨床応用を見据えて細胞レベルから疾患モデル動物での薬効評価までの研究を展開しています。</p> <p><b>&lt;研究シーズ説明&gt;</b></p> <p>生体は炎症性疾患をはじめ様々な病態によって細胞障害や外部ストレスに対する応答として、組織修復や再構築を行います。その過程において組織を構築する実質細胞と間質細胞、そのほか周囲の細胞間との相互作用のもとで細胞の種類や性質またその配置が変化します。一端大きく変化を起こすと組織中に線維化などを生じて組織機能に障害を起こすこともあります。動物疾患モデルとして血流障害、肺障害、循環器疾患を作製可能であり、低酸素ストレス応答の評価、またこれらのモデル動物に対する薬物治療の評価が可能である。</p> <p>当教室では血管生物学をもとに、癌組織に栄養を送達する血管に注目し研究を行っている。癌組織内血管を制御することにより癌組織への栄養・酸素供給および抗癌剤の効率的な送達を制御することを目的とし、血管から見た癌組織、癌病態というアプローチから研究を行っている。担癌モデルマウスを用いた癌組織内の血管構造、機能の評価が可能である。</p> <p><b>&lt;アピールポイント&gt;</b></p> <p>創薬を行う上では動物実験は必要不可欠な過程である。また、疾患モデル動物の作製ならびに薬効評価などはそのリソースと経験が必要である。</p> <p>当教室では低酸素応答に関わる炎症、組織修復、癌、免疫、循環器疾患といった病態モデルマウス作製のリソースとノウハウならびに薬効評価・解析を行うノウハウが揃っている。分子レベルの作用機序解析から薬効評価まで一連の解析や支援が可能である。</p> <p><b>&lt;利用・用途・応用分野&gt;</b></p> <p>組織低酸素が病態に関わる疾患モデル動物の作製と治療薬物評価          組織低酸素環境下における種々の病態モデルの作製(循環器、がん、免疫疾患)</p> <p><b>&lt;知的財産権・論文・学会発表など&gt;</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Matsunaga S. <i>et al. Sci Rep</i> 7:45621 (2017).</li> <li>2. Tomita S. <i>et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol</i> 36:2158-2162 (2016).</li> </ol> <p><b>&lt;関連するURL&gt;</b></p> <p><a href="http://www.med.osaka-cu.ac.jp/departments/bunshi-pharmacology.shtml">http://www.med.osaka-cu.ac.jp/departments/bunshi-pharmacology.shtml</a></p> <p><b>&lt;他分野に求めるニーズ&gt;</b></p>			
<b>キーワード</b>	低酸素、循環器、癌、疾患モデル動物、薬効評価		

	シーズ名	ユビキチン修飾を介した炎症・免疫制御と疾患
	氏名・所属・役職	分子病態学・教授・徳永 文稔 (TOKUNAGA Fuminori)

<概要>

長期間炎症反応が継続する慢性炎症は、癌、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経変性疾患、生活習慣病など多くの疾患を引き起こすことから、「慢性炎症は万病の元」と言われています。NF-κBは、炎症や免疫制御関連する遺伝子制御の中核で、「生体防御のマスタースイッチ」と呼ばれます。私たちは、直鎖状ユビキチン鎖という全く新しいタイプのユビキチン連結鎖を生成する酵素(LUBAC)を発見し、これがNF-κBシグナル伝達を制御することを突き止めました<sup>(1,2)</sup>。さらにこのシステムの不全によって、B細胞リンパ腫などの癌や筋萎縮性側索硬化症(ALS)などの神経変性疾患が惹起されることを明らかにしています<sup>(3,4)</sup>。最近、LUBACの阻害剤を同定するなど創薬を目指した基礎研究にも着手しています<sup>(5,6)</sup>。

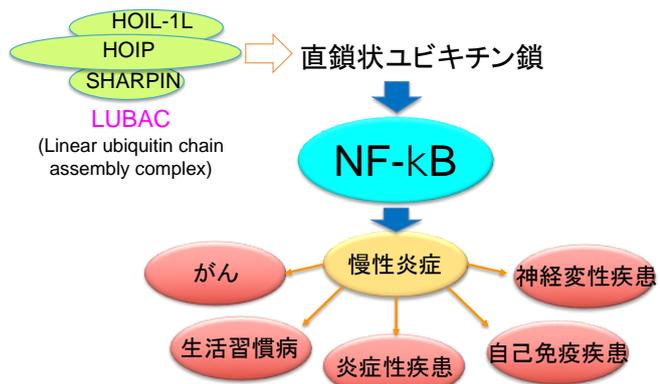
<アピールポイント>

1. 炎症応答の細胞・マウスレベルでの解析

細胞レベルでのシグナル伝達をルシフェラーゼレポーター、抗体を用いた免疫ブロット、炎症性サイトカインのELISA定量、CRISPR/Cas9法による遺伝子ノックアウト細胞・マウスの作製、マウスでの炎症応答解析が可能です。

2. ユビキチン修飾系の解析

我々は独創的に調整したNF-κBシグナル伝達因子やユビキチン修飾系の解析ツール・技法を所持しています。特に近年、抗癌剤探索標的として高く注目されているヒトの脱ユビキチン化酵素cDNAを網羅的に調整するなど、豊富な研究リソースとノウハウを所持しています。



LUBACによる直鎖状ユビキチン鎖生成を介したNF-κB制御とその破綻が引き起こす慢性炎症と各種疾患

<利用・用途・応用分野>

- ユビキチン系や細胞内シグナル伝達を標的とした化合物探索と細胞・マウスレベルでの薬効評価
- 機能性抽出物など各種有効成分候補の抗癌、抗炎症性作用の細胞・マウスレベルでの確認

<関連する知的財産権>

知的財産権は該当なし

- Tokunaga F. *et al. Nature Cell Biol.* 11, 123 (2009)
- Tokunaga F. *et al. Nature* 471, 633 (2011)
- Tokunaga F. *et al. EMBO J.* 31, 3856 (2012)
- Nakazawa S. *et al. Nature Commun.* 7, 12547 (2016)
- Katsuya K. *et al. SLAS Discov.* 23, 1018 (2018)
- Katsuya K. *et al. BBRC* 509, 700 (2019)

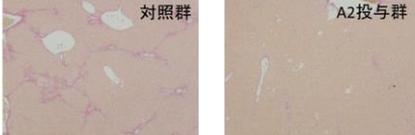
<関連するURL>

<http://osaka-cu-1seika.umin.jp/>

<他分野に求めるニーズ>

なし

キーワード	炎症、免疫、癌、自己免疫疾患、神経変性疾患、シグナル伝達、酵素、細胞
-------	------------------------------------

	シリーズ名	肝硬変治療薬
	所属・役職・氏名	機能細胞形態学・准教授・松原 勤 (MATSUBARA, Tsutomu)
<p>&lt;要旨&gt;</p>		
<p>肝硬変は、慢性肝炎による肝線維化の終末像であり、治療法がない。肝線維化の主要因が肝星細胞の持続的活性化であるため、肝星細胞の活性化を抑制する物質は肝硬変治療薬となりうる。本シーズは、化合物ライブラリーから肝硬変治療薬の候補物質を選定し、ヒト初代培養肝星細胞によって肝星細胞活性化抑制作用が確認された。興味深いことに、その物質 (A2) は、安全性で問題となる35項目のタンパク質活性阻害試験で陰性を示し、経口投与で肝硬変モデルマウスの肝線維化を抑制した。A2が結合するタンパク質 X を同定したが、X の機能と肝星細胞の活性化を関連付けた知見がなく、現在、A2 薬理作用の分子機序を解析している。</p>		
<p>&lt;研究シーズ説明&gt;</p>		
<p>ヒト COL1A2遺伝子プロモーター下流に mCherry (レポーター) 遺伝子をもつヒト肝星細胞株 LX-2 を構築して、肝硬変治療薬の候補化合物をスクリーニング探索すると、A1 が候補化合物として上がった。A1 と基本骨格構造が類似する化合物群と比較すると、ヒト初代培養細胞において、A1 が最も強い <math>\alpha</math> SMA (肝星細胞活性化マーカー) 発現抑制作用を示し、A2 が肝星細胞活性化を抑制するタンパク質 CYGB (肝星細胞活性化抑制因子) を最も強く誘導した。A2は、<math>\alpha</math> SMA 発現抑制作用が A1 と同程度で CYGB 発現誘導作用が A1 よりも大きかった。さらに A2 は、臨床開発段階にある ICG-001 よりも低濃度で <math>\alpha</math> SMA や COL1A (肝硬変の原因物質) 発現を抑制した。加えて、薬物代謝酵素など安全性で問題となる35項目のタンパク質活性阻害試験を行ったところ、すべての項目で阻害作用を示さなかった。そこで、チオアセトアミド誘発肝硬変マウスにおける A2 の抗線維化能を評価すると、7日間合計 4 回の経口投与でチオアセトアミド誘発肝硬変マウスの線維化を緩和した。</p>	 <p>肝硬変モデルマウスにおいて 化合物A2は経口投与で肝線維化を抑制した</p>	
		
<p>&lt;アピールポイント&gt;</p>		
<p>肝硬変治療薬はアンメットメディカルニーズである。候補物質 A2 は古くから知られている化合物であるが、抗線維化能を持つことやタンパク質 X と結合することは知られていなかった。また、経口投与かつ ICG-001 よりも低濃度で薬理作用を示す点は魅力的だと考えている。タンパク質 X に対する構造最適化研究や薬物動態試験、安全性試験を通して一緒に開発をしていただける企業を求めている。</p>		
<p>&lt;利用・用途・応用分野&gt;</p>		
<p>肝硬変治療</p>		
<p>&lt;知的財産権・論文・学会発表など&gt;</p>		
<p>特願 2017-241997</p>		
<p>&lt;関連するURL&gt;</p>		
<p>なし</p>		
<p>&lt;他分野に求めるニーズ&gt;</p>		
<p>直径 100 nm 前後のコラーゲン線維を 5 mm 以上作る技術</p>		
キーワード	肝硬変、経口治療薬	

	シーズ名	光遺伝学と大規模細胞外記録法を用いた海馬の情報処理機構の解明
	所属・役職・氏名	神経生理学・教授・水関 健司 (MIZUSEKI, Kenji)

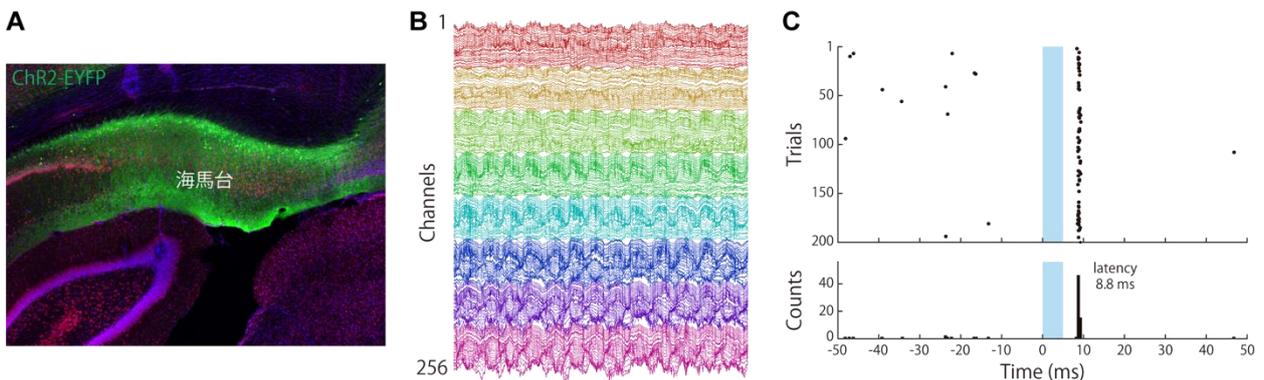
### <要旨>

私達の研究室では、脳が情報を処理・伝達・貯蓄・検索するメカニズムをネットワークレベルで理解したいと考えています。そこで行動中のマウスとラットを用いて、海馬・扁桃体・大脳皮質・視床・大脳基底核などからシリコンプローブなどの大規模細胞外記録法を用いて同時に多くの神経細胞の発火とフィールド電位を記録し、神経細胞・脳領域がどのように相互作用しながら記憶を生み出すのかを調べていきます。また光遺伝学と大規模細胞外記録法を組み合わせ、様々な神経細胞種・神経調節系が記憶・知覚や脳のリズム形成にどのような役割を果たしているのかを研究しています。

### <研究シーズ説明>

光遺伝学と大規模細胞外記録法を用いて、具体的には以下の研究を行っています。

- 1) 海馬の出口層にあたる海馬台が様々な脳領域へ必要な情報をルーティングするメカニズム
- 2) 海馬・視床・大脳皮質の相互作用による空間記憶のメカニズム
- 3) 恐怖記憶の固定と消去における海馬・扁桃体・前頭前野の情報処理機構
- 4) 意欲の基盤となる中脳ドーパミン神経系の投射回路特異的な役割
- 5) ナビゲーションの基盤となる場所・方向・速度・時間・予測の情報処理機構



(A) 海馬台にオプシン (ChR2) を発現させて、(B) 256チャンネルのシリコンプローブにて海馬台から記録をとり、(C) 海馬台の投射先脳領域で光刺激して、軸索で生じて細胞体へ逆行性に伝達されるスパイクを海馬台で検出することで、記録している海馬台の神経細胞を投射先別に分類できる。この方法を使って、海馬台からどの脳領域へどのような情報が送られているかを調べている。

### <アピールポイント>

従来の細胞外電気記録の一つの大きな問題は、記録している細胞の種類がわからないことでした。私達はオプシンを神経細胞に発現させ光刺激をすることにより、記録している神経細胞の種類や投射先を同定した上で大規模細胞外記録を行っています。さらに、細胞種特異的に神経細胞の活動を光で人為的に操作しつつ、その近傍の多数の細胞やネットワークの振る舞いを観察することで、局所回路における細胞種特異的な役割を調べています。

### <利用・用途・応用分野>

当研究室で使用している大規模細胞外記録法はヒトへの応用も可能です。てんかんの患者の神経活動を記録して診断に用いるとともに、神経活動と記憶・認知の関係を調べるのが世界的には行われています。日本でも倫理的な問題を解決さえすれば、臨床の現場で使用することができるはずです。その結果、より優れた診断法を開発すること、さらに実験動物では不可能な研究をヒトを対象として行

い、独自性の高い脳機能研究を行うことが期待できます。さらに、光遺伝学を用いてヒトの神経細胞の活動を人為的に操作し、様々な神経疾患を治療することが期待されています。

<知的財産権・論文・学会発表など>

- 1) **Mizuseki,K.**, and Miyawaki,H. (2017). Hippocampal information processing across sleep/wake cycles. *Neurosci. Res.* 118, 30-47.
- 2) **Mizuseki,K.**, Diba,K., Pastalkova,E., and Buzsaki,G. (2011). Hippocampal CA1 pyramidal cells form functionally distinct sublayers. *Nat. Neurosci.* 14, 1174-1181.

<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/physiology2/index.html>

<他分野に求めるニーズ>

一緒に粘り強く基礎研究に打ち込む研究者を求めています。今までの実験データの一部をインターネットで公開しています (<https://crcns.org/data-sets/hc/hc-3>)。このようなデータに興味ある方はご連絡ください。主に実験をする人、主にデータ解析をする人、それら両方をする人の3者を求めています。

キーワード

インビボ電気生理学、光遺伝学、海馬、記憶、神経情報処理機構

	シーズ名	低分子量化合物を用いた遺伝子疾患、神経再生の新たな治療戦略
	所属・役職・氏名	細胞機能制御学・教授・広常 真治 (HIROTSUNE, Shinji)

### <要旨>

滑脳症はヒト中枢神経系の形成不全であり、LIS1 のヘテロ変異によって起こる。LIS1 は半減期の短いタンパク質であり、カルパイン依存的に分解される。従ってカルパイン阻害剤によって LIS1 タンパク質の分解を抑制すれば、細胞内における LIS1 タンパク質を回復させることが期待される。私たちはカルパイン阻害剤が滑脳症の治療薬として有効であることを明らかにした。さらにカルパイン阻害剤による LIS1 の増加は神経細胞が軸索伸展を促進する効果があることを証明し、神経再生に対しても効果があることを明らかにした。これらのことからカルパイン阻害剤は滑脳症の治療、神経再生に対する治療薬として有望であると考えられる。

### <研究シーズ説明>

細胞内では遺伝子が適切に機能を発揮するために mRNA やタンパク質は合成と分解のバランスが取れている。タンパク質の量が十分でないとその機能が発揮できず、様々な病態の原因となる。ハプロ不全は遺伝子の量的な低下によって起こる遺伝子疾患であり、これまで 600 以上の遺伝子疾患がハプロ不全によって起こると考えられている。滑脳症は中枢神経系の形成不全を特徴とする代表的なハプロ不全疾患であり、有効な治療法はない。私たちは滑脳症の原因遺伝子・LIS1 は細胞内ではカルパインによって分解されることを発見し、カルパイン阻害剤によって分解を抑制することで LIS1 タンパク質が回復し、滑脳症の原因治療となることを証明した。さらに LIS1 タンパク質を増幅すると神経細胞で細胞内物質輸送が促進され、神経細胞の神経突起の伸展を促進する効果があることを明らかにした。

カルパイン阻害剤は低分子量の化合物であり、人に投与した場合の組織移行が良好で高い治療効果が期待される。また、滑脳症や神経再生だけでなく多くのハプロ不全疾患が対象となり幅広い応用範囲が期待される。

### <アピールポイント>

低分子化合物によるタンパク質、mRNA の制御を介した遺伝子疾患の治療はこれまでの遺伝子治療と全く異なった概念であり、またハプロ不全の疾患はすべて基本的にタンパク質の量的な不足が原因であり、それらがすべて適用対象となりうる。また末梢神経の損傷やタキサン系の副作用における神経障害も適用の対象となる。

### <利用・用途・応用分野>

遺伝子疾患は原因遺伝子の変異によって生じる疾患であり、常染色体優性遺伝、常染色体劣勢遺伝、X 染色体遺伝などに分かれる。この中でも多くの遺伝子疾患を含むグループにハプロ不全と呼ばれるものがある。ハプロ不全は遺伝子のヘテロの変異によって起こるものであり、遺伝子の量的な低下が原因であり、滑脳症のほかにも Rubinstein-Taybi 症候群、Marfan 症候群、Ehlers-Danlos 症候群など多くの遺伝子疾患が報告されている。そのほかにもアルツハイマー病やパーキンソン病などの一部にハプロ不全の疾患が含まれることが推定されている。これまでこれらの疾患に遺伝子治療が試みられてきたが有効な治療とはならず、新たな戦略による治療法の確立が求められている。私たちの戦略は低分子化合物によって蛋白質分解を抑制し、原因遺伝子の量的な回復を図り、治療に結びつけるもので多くの対象疾患があり、産業的な価値は高い。今回はカルパイン阻害剤によるものであるが、そのほかにもプロテオソーム系やカテプシンなどの蛋白質分解酵素すべてが対象となり、さらには mRNA の分解抑制も標的となり、多くの潜在的対象疾患が存在することから高い産業的価値がある。

また、神経細胞における軸索の再生は障害の規模が大きいほど時間がかかり、機能予後に与える影響も大きい。私たちはカルパイン阻害剤が神経再生の促進効果があることを証明した。カルパイン阻害剤は末梢神経の損傷やタキサン系の副作用における神経障害の治療薬として有望であると考えられる。

<知的財産権・論文・学会発表など>

1. Jin M, Hirotsune S, et al., Arl3 and LC8 regulate dissociation of dynactin from dynein. Nat Commun. 2014 Oct 24;5:5295.
2. Sebe J Y, Hirotsune S, et al., ALLN rescues an in vitro excitatory synaptic transmission deficit in Lis1 mutant mice. J Neurophysiol. 2013 Jan;109(2):429-36.
3. Toba S, Hirotsune S, et al., Post-natal treatment by a blood-brain-barrier permeable calpain inhibitor, SNJ1945 rescued defective function in lissencephaly. Sci Rep. 2013;3:1224.
4. Yamada M, Hirotsune S, et al., Inhibition of calpain increases LIS1 expression and partially rescues in vivo phenotypes in a mouse model of lissencephaly. Nat Med. 2009 Oct;15(10):1202-7.

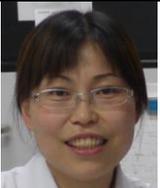
<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/biochem2/>

<他分野に求めるニーズ>

なし。

キーワード	ハプロ不全、神経再生、低分子化合物、遺伝子疾患治療
-------	---------------------------

	シリーズ名	神経軸索輸送異常を伴う神経変性疾患の病態の理解に基づく新規治療法の開発
	所属・役職・氏名	細胞機能制御学・講師・金 明月 (JIN, Mingyue)

### <要旨>

進行性神経変性疾患の従来の研究は、そのほとんどが脳内に異常に蓄積している特殊なタンパク質の凝集体の除去に集中して行なわれてきたが、臨床試験での有効性が確認できなかった。現時点では、その治療法も対症的なもので病勢を抑える治療法は未だに確立されておらず、急速な高齢化社会の到来とともに社会的課題となっている。我々は、神経軸索輸送の異常が神経変性疾患の発症より先行することに着目し、神経軸索輸送の異常を伴う神経変性疾患のモデルマウスを作成した。神経変性疾患モデルマウスを用いて薬物による神経細胞内物質輸送の促進効果を解析することで、神経軸索輸送の改善を介した新たな神経変性疾患の治療法の確立が期待できる。

### <研究シリーズ説明>

中枢神経系の細胞どうしは、互いにシナプスを形成することで高度な神経機能を発揮する。そのため、神経細胞は細胞体から末梢までの長大な神経突起を持っており、機能維持のためには他の細胞に比較してより多くモータータンパク質による細胞内物質輸送に依存する。従って、神経細胞内物質輸送の破綻は、脳の働きを低下させたり、神経変性を引き起こしたりすることが示唆されている。これまでの研究から、パーキンソン病は中脳の黒質・青斑核の神経細胞にリン酸化された  $\alpha$ Syn が異常に凝集・蓄積し、ドーパミン神経の変性・脱落を引き起こすことで発症することが分かった。一方、アルツハイマー病は細胞外に  $\beta$  アミロイドの凝集体が異常に蓄積し、細胞内にはリン酸化 Tau 分子を含む繊維性のタンパク質の凝集が発症の引き金となり神経変性を引き起こす。このように、神経変性疾患の発症の原因は多様であるが、最終的には神経機能の低下・喪失につながり、病態生理の解明と有効な治療戦略の確立が喫緊の課題である。これまで原因遺伝子もいくつか同定されており、治療開発も積極的に行なわれる中で最も期待されていたのが  $\beta$  アミロイドの特異的な抗体によるアルツハイマー病の治療であったが、残念ながら第3相治験で効果が確認されなかった。そこで我々の研究グループでは、脳内に異常に蓄積する不溶性  $\alpha$ -Synuclein、 $\beta$  アミロイドや Tau などの凝集体は神経軸索の輸送異常と密接に関連していると考え、神経軸索輸送に重要な役割を果たしている微小管結合タンパク質  $\alpha$ -Synuclein、 $\gamma$ -Synuclein と Tau を同時にノックアウトさせた神経変性疾患のモデルマウスを作成することに成功した。我々の神経変性疾患モデルマウスを用いて、薬物による神経細胞内物質輸送の促進効果を細胞レベルと個体レベルで解析し、神経軸索輸送の改善を介した新たな神経変性疾患の治療法の確立が期待できる。

### <アピールポイント>

我々は、脳内に異常に蓄積する不溶性  $\alpha$ -Synuclein、 $\beta$  アミロイドや Tau などの凝集体は神経軸索輸送異常と密接に関連していると考え、神経軸索輸送に重要な役割を果たしている微小管結合タンパク質  $\alpha$ -Synuclein、 $\gamma$ -Synuclein と Tau を同時にノックアウトさせた神経変性疾患のモデルマウスを作成した。さらに、我々の研究グループでは、細胞内物質輸送を細胞レベルで解析するノウハウも所持している。

### <利用・用途・応用分野>

神経変性疾患モデルマウスを用いて、薬物による神経細胞内物質輸送への促進効果を評価、神経軸索輸送の改善を介した新たな神経変性疾患の治療法の模索と確立に適用する。

### <知的財産権・論文・学会発表など>

1. **Jin M.** et al., Alpha-synuclein facilitates to form short unconventional microtubules that have a unique function in the axonal transport. *Scientific Reports* 7(1): 16386 (2017).
2. **Jin M.** et al., Arl3 and LC8 regulate dissociation of dynactin from dynein. *Nat Commu* 5: 5295 (2014).
3. Yamada M., **Jin M.**, et al., Rab6a releases LIS1 from a dynein idling complex and activates dynein for retrograde movement. *Nat Commu* 4: 2033 (2013).

<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/biochem2/>

<他分野に求めるニーズ>

なし

キーワード

神経軸索輸送、神経変性疾患、パーキンソン病、アルツハイマー病、アルファシヌクレイン

	シリーズ名	集団的細胞運動の分子機構
	所属・役職・氏名	器官構築形態学・講師・甲斐 理武 (KAI, Masatake)

### <要旨>

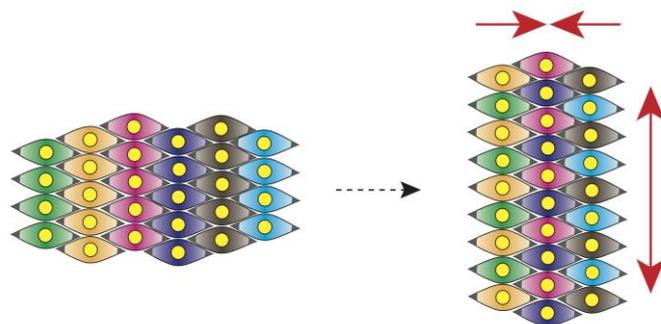
脊椎動物は多彩な形態をとるが、共通して明瞭な3つの軸(左-右, 頭-尾, 背-腹)を有し, 3つの胚葉に由来する上皮, 筋肉, 内臓などの組織が秩序立った層構造をしめし, 全体として‘細長い’という, 基本的なボディープランをもっている。それらはすべて, 1つの受精卵から形作られる。受精卵から卵割を経て胞胚にいたるまで, 胚は極めて単純な構造をもつが, そこから3軸と3胚葉を有した‘細長い’胚へと変容する過程が原腸形成である。原腸形成においては, さまざまな種類の協調的な集団的細胞運動が原動力となって, 胚の再編成がなし遂げられる。私は, そのような集団的細胞移動を制御する分子メカニズムを探るべく研究を行なっている。

### <研究シリーズ説明>

集団的細胞移動にはさまざまな様式があるが, その中には, ある組織を維持しつつ, 細胞の移動に伴って隣り合う細胞同士が変化していくものがある。たとえば, 脊椎動物などの発生過程において現れる脊索という組織の形成過程では, 脊索を構成する細胞は, 中心軸に向かって収斂しつつ(convergence), 隣り合う細胞の間隙に挿入し, 脊索の前後軸への伸長(extension)を促進する(図)。このような convergence and extension (C&E)とよばれる細胞運動の結果, 脊索は中心軸に方向に細く, 前後軸に方向に長く形作られる。C&Eにおいては, 細胞は脊索を維持しながら隣り合う細胞を時間とともに入れ替えていくため, 細胞接着の精密な調整が必須であると考えられる。

そこで, 細胞運動における細胞接着の調節に関わる可能性のある因子として, paraxial protocadherin (PAPC)に着目して研究をおこなっている。PAPC は原腸形成開始前には, 予定脊索領域に強く発現し, タンパク質は主に細胞膜に局在するが, 原腸形成開始後は脊索領域で発現が強く抑制され, またタンパク質は細胞膜から排除される。PAPC の機能亢進(gain of function)と機能阻害(loss of function)実験から, PAPC は正常なC&Eに必須であると同時に, 過剰に存在した場合 C&E に阻害的に働くことがわかっている。

現在, 集団的細胞運動の分子メカニズムの解明につなげるべく, (1)PAPC タンパク質の制御機構, (2)PAPC による細胞挙動の制御の詳細, という2つの方向から, 研究をおこなっている。



### <アピールポイント>

実験材料として, ゼブラフィッシュを用いて研究を進めている。ゼブラフィッシュは透明な胚が体外で速やかに発生するため, 細胞挙動の詳細を生きたまま観察するライブイメージングが可能であることから, 細胞運動の解析に極めて適した材料である。近年, トランスジェニックやノックアウトといった遺伝子工学的技術の応用も急速に実用的になってきており, ゼブラフィッシュの有用性はさらに広がっていくものと期待される。

### <利用・用途・応用分野>

集団的細胞運動は, 初期発生のみならず, 心臓や神経管といった主要器官の形成, 創傷の治癒, 癌の転移のようなさまざまな生物学的プロセスに関わっており, それを制御する分子メカニズムを解明することで, 先天異常の予防や創傷治療の促進, 癌転移の制御などへの応用が期待できる。

### <知的財産権・論文・学会発表など>

Kai M, Ueno N, Kinoshita N. Phosphorylation-dependent ubiquitination of paraxial protocadherin (PAPC) controls gastrulation cell movements. *PLoS ONE* 10, e0115111 (2015).

<関連するURL>

なし

<他分野に求めるニーズ>

なし

キーワード

	シーズ名	ヒトはどのように尻尾をなくしたのか？： 尾部退縮過程解明への解剖学的ならびに発生生物学的アプローチ
	所属・役職・氏名	器官構築形態学・助教・東島 沙弥佳 (TOJIMA, Sayaka)

### <要旨>

本研究の最終目標は、「ヒトはどのように尻尾をなくしたのか」の解明である。脊椎動物の尾長は適応と系統を反映する重要な指標であるが、我々ヒトは尻尾を完全に喪失している。本研究では、解剖学的アプローチと発生生物学的アプローチを併せて実施することにより、尾長の変異に伴う筋骨格形態変異を徹底的に明らかにするとともに、発生過程で尾長が決定される仕組みの理解も目指す。

### <研究シーズ説明>

脊椎動物の尾長は環境への適応や系統進化を反映する重要な形態的指標だが、我々ヒトでは尻尾が極端に短縮・喪失している。私はこれまで、解剖学的アプローチにより、霊長類では尾長と仙尾部の筋骨格形態が強く相関することを明らかにした (Tojima, 2013, 2014, 2015, 2018)。しかし現状では適切な化石記録が欠如しており、形態学的アプローチのみでヒトにおける尾長の進化を解明するのは不可能である。そこで、申請者は発想を転換し、尾部の形態変異を引き起こす発生機構の解明にも併せて取り組んでいる。全ての形態変異は発生過程の進化的変化に依拠するため、発生過程の解明は必ず、進化過程の解明に繋がる。これまでに私は、ニワトリ胚および正常なヒト胚を用いた発生生物学的アプローチにより、短尾羊膜類の胚発生過程では、一旦形成された尾部が体節数の急激かつ大幅な減少を伴って短縮することをすでに見出している (Tojima, 2018)。

現在も引き続き、短尾哺乳類の筋骨格形態変異に関する解剖学的研究と、胚発生過程において尾長が決定される仕組みの解明に併せて取り組んでいる。

### <アピールポイント>

尻尾に関する研究は決して多くない。それは現在ヒトが尻尾をもたないからだだろう。尻尾など研究して何の役に立つのかと思われるかもしれない。しかし尻尾喪失の根底には強い適応的意義が存在する可能性が高く、人類の進化を考える上での最重要トピックの1つである。さらに本課題では、解剖学一辺倒だった尾長短縮過程解明の試みに、発生生物学を導入することで、全く新しい解剖—発生—進化学の創設を目指している。

### <利用・用途・応用分野>

私の研究は生物学的興味に留まらず、ヒトの先天異常の成因理解と治療法の提案にも有用である。ヒトには尻尾がないと上述はしたが、先天異常の中には「human tail」とよばれるものがある。文字通り、尻尾のような突起物が生じる異常であるが、私はこの異常について、発生生物学的な知見から従来支持されてきた成因に誤りがあることを見出した。さらに成因の違いに基づいた病型分類を提唱し、病型ごとに注意すべき併発奇形や治療法についても言及している (Tojima, under review)。

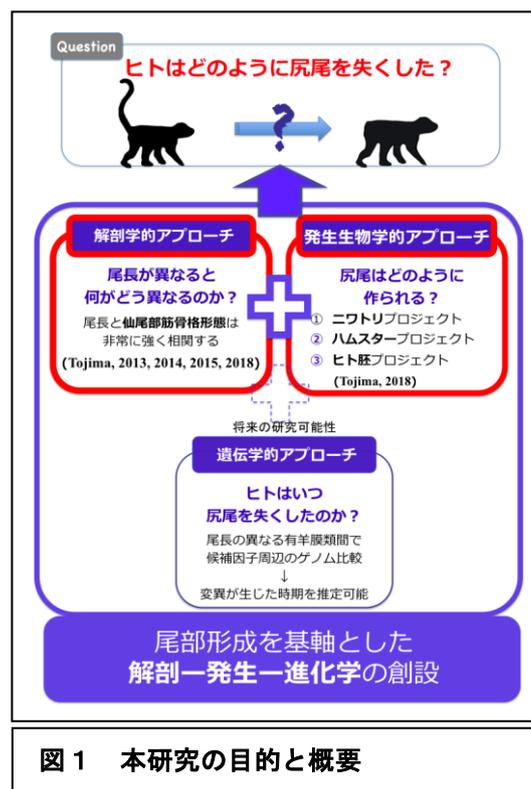


図1 本研究の目的と概要

<知的財産権・論文・学会発表など>

【原著論文】

1. **Tojima S.**, Makishima H., Takakuwa T., Yamada S. 2018. Tail reduction process during human embryonic development. *Journal of Anatomy* 22: 806-811.(査読あり)
2. **Tojima S.** 2015. Comparative anatomy of caudal musculature attachments in catarrhines with different tail length. *霊長類研究* 31: 129-135.(査読あり)
3. **Tojima S.** 2014. Variation of the number of proximal caudal vertebrae in Old World monkeys. *Primates* 55: 509-514.(査読あり)

【著書】

1. **Tojima S.** 2018. Diversity of sacrocaudal musculoskeletal morphology in catarrhines. *Lambert Academic Publishing*. (総ページ数 96)(出版社内査読あり)
2. **東島沙弥佳**. 2016. ハムスターと解き明かせ！尻尾の長さはどう決まる？. *実験医学* 34: 1835-1839.(査読なし)

<関連するURL>

<https://tojima-anthro-japanese.jimdo.com/> (個人ホームページ)

<他分野に求めるニーズ>

遺伝学

キーワード

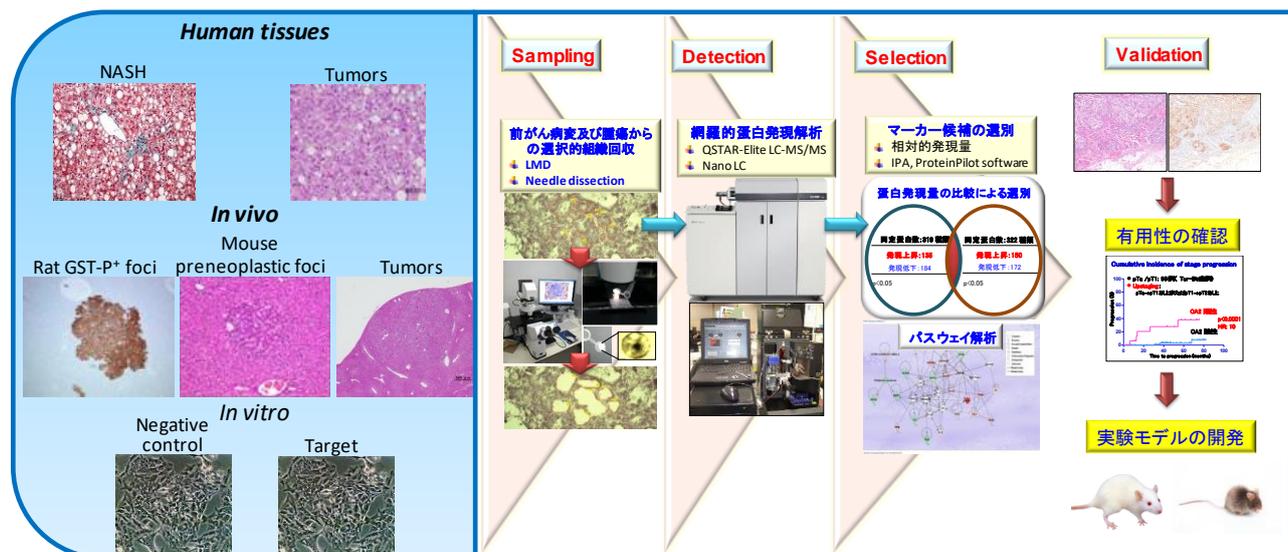
尻尾、有羊膜類、仙骨、尾骨、胚発生

	シーズ名	ヒトおよび動物発がんにおける治療標的分子の同定、発がんリスク評価および癌幹細胞の性状解析
	所属・役職・氏名	分子病理学・講師・梯 アンナ (KAKEHASHI, Anna)

### < 要旨 >

本研究は、癌の新規治療のための有用なターゲットの発見、その分子の機能や発がん機序の解明を目的としている。ヒトや実験動物の凍結及びホルマリン固定標本、または細胞培養を用いて、ウイルス性肝細胞癌、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) 由来肝臓癌、肺癌、膀胱癌、膵臓癌、乳癌などにおいて病理組織学的解析、プロテオーム、メタボローム、免疫組織学的解析、超微細構造解析及び *in vitro* 機能解析を行う。発がんのメカニズム、早期発見や新規分子標的治療につながる前がん病変、腫瘍及び癌幹細胞の新規バイオマーカー及び治療ターゲットを検索する。

### < 研究シーズ説明 >



### < アピールポイント >

1. 発がんの機序の解明・短期発がん性リスク評価システムの確立
2. 発がんリスク評価のための新規がんマーカーの検索
3. ヒト新規がんマーカーの発見・がん診断薬/治療薬開発
4. 癌幹細胞の性状解析と治療標的分子の同定

### < 利用・用途・応用分野 >

癌の分類、診断、早期癌発見、予後、治療反応性、個別化治療の実現、  
新規分子医薬品の開発、癌幹細胞

### < 知的財産権・論文・学会発表など >

1. Kakehashi, A., Stefanov, V. E., Ishii, N., Okuno, T., Fujii, H., Kawai, K., Kawada, N., and Wanibuchi, H. Proteome Characteristics of Non-Alcoholic Steatohepatitis Liver Tissue and Associated Hepatocellular Carcinomas. *Int J Mol Sci*; 18(2), 2017.
2. Kakehashi, A., Ishii, N., Sugihara, E., Gi, M., Saya, H., and Wanibuchi, H. CD44 variant 9 is a potential biomarker of tumor initiating cells predicting survival outcome in hepatitis C virus-positive patients with resected hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*; 107(5):609-18, 2016.

### < 関連するURL >

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/pathology/>

### < 他分野に求めるニーズ >

キーワード	化学発癌、分子病理学、発がんリスク評価、癌幹細胞、がんマーカー・治療標的分子
-------	--

	シーズ名	職域を中心とした疫学研究
	氏名・所属・役職	産業医学・教授・林 朝茂 (HAYASHI, Tomoshige) 産業医学・准教授・佐藤 恭子 (SATO, Kyoko) 産業医学・講師・上原 新一郎 (UEHARA, Shinichiro) 産業医学・特任助教・柴田 幹子 (SHIBATA, Mikiko)
<p>&lt;概要&gt; 生活習慣病対策として、職域を中心とした疫学研究を中心に行っている。我々の教室では、職域での健診という我が国独自のシステムを利用して、これまで多くの生活習慣病の予防対策のエビデンスを報告している。この中には、The Kansai Healthcare Study という1万人規模のコホートがあり、2型糖尿病、慢性腎臓病や脂質異常症の新規発症の危険因子についての論文発表を行っており、学術誌はもとより、ロイター通信にて世界に配信されている。米国糖尿病学会がHbA1c値を2型糖尿病の診断基準に採用する際のエビデンスの一つとして、前述したThe Kansai Healthcare Studyの結果が引用されている。その他の職域コホート研究としては、The Osaka Health Surveyがあり、1万人以上の大規模研究になっている。ここからも、多くの英文の論文を発表している。この結果から、健康日本21や日本糖尿病学会の糖尿病診療ガイドラインの1次予防の分野に、幾つかの論文が採用されている。</p> <p>&lt;アピールポイント&gt; 我々は、職域を中心とした疫学研究を通じて、ビックデータを扱ってきた。最近、ビックデータという言葉がはやりだが、そのデータは大きければ良い訳ではない。我々には、こうしたデータを扱う経験と知識とスタッフを有している。</p> <p>&lt;利用・用途・応用分野&gt; 2型糖尿病をはじめとする生活習慣病の予防</p> <p>&lt;関連する知的財産権&gt; なし</p> <p>&lt;関連するURL&gt; <a href="http://www.med.osaka-cu.ac.jp/departments/toshi-pmenv.shtml">http://www.med.osaka-cu.ac.jp/departments/toshi-pmenv.shtml</a></p> <p>&lt;他分野に求めるニーズ&gt; なし</p>		
キーワード	疫学研究、2型糖尿病、慢性腎臓病、脂質異常症、生活習慣病、産業医学	

	シーズ名	内臓脂肪の疫学研究
	氏名・所属・役職	産業医学・教授・林 朝茂 (HAYASHI, Tomoshige) 産業医学・准教授・佐藤 恭子 (SATO, Kyoko) 産業医学・講師・上原 新一郎 (UEHARA, Shinichiro) 産業医学・特任助教・柴田 幹子 (SHIBATA, Mikiko)
<p>&lt;概要&gt;</p> <p>肥満は全世界的に増加傾向にあり、2 型糖尿病・高血圧・脂質異常症・メタボリック症候群などの生活習慣病の最も重要な危険因子である。これらの生活習慣病はその病因として腹部内臓脂肪とインスリン抵抗性が自明のように扱われてきた。しかし、腹部内臓脂肪の正確な測定は CT 撮影によらねばならず、CT 撮影による腹部内臓脂肪を用いた大規模疫学研究は世界でも限られている。また、日本人は、欧米人に比べ、脂肪の分布のうえでも、皮下脂肪より内臓脂肪が蓄積しやすい民族であるとの報告もあり、内臓脂肪の疫学研究は、わが国において重要である。この問題を解決するために、我々は、腹部内臓脂肪と生活習慣病に関する大規模疫学研究である The Ohtori Study を立ち上げた。このコホート研究から腹部内臓脂肪と血圧や高尿酸血症との関連のエビデンスを報告している。</p> <p>また、この分野において世界的に有名な前向きコホート研究である米国ワシントン州立大学の米国日系人糖尿病研究がある。米国在住日系人糖尿病研究は、1983 年にワシントン州立大学の Wilfred Fujimoto 教授 (現名誉教授) が開始した糖尿病の分野では世界的に有名な前向きコホート研究である。この研究からは多くの学術論文が報告されて、世界の 2 型糖尿病の予防に貢献してきた。我々は、2001 年より本研究に参画し、今ではこの研究の中心的役割を担っている。今後も、Wilfred Fujimoto 教授を中心にアジアの 2 型糖尿病対策に重要な役割を担っていく。</p> <p>&lt;アピールポイント&gt;</p> <p>2 型糖尿病などの生活習慣病と腹部内臓脂肪の疫学研究に精通している。我々には、こうしたデータを扱う経験と知識とスタッフを有している。</p> <p>&lt;利用・用途・応用分野&gt;</p> <p>2 型糖尿病をはじめとする生活習慣病の予防</p> <p>&lt;関連する知的財産権&gt;</p> <p>なし</p> <p>&lt;関連するURL&gt;</p> <p><a href="http://www.med.osaka-cu.ac.jp/departments/toshi-pmenv.shtml">http://www.med.osaka-cu.ac.jp/departments/toshi-pmenv.shtml</a></p> <p>&lt;他分野に求めるニーズ&gt;</p> <p>なし</p>		
キーワード	疫学研究、内臓脂肪、2 型糖尿病、米国在住日系人、生活習慣病	

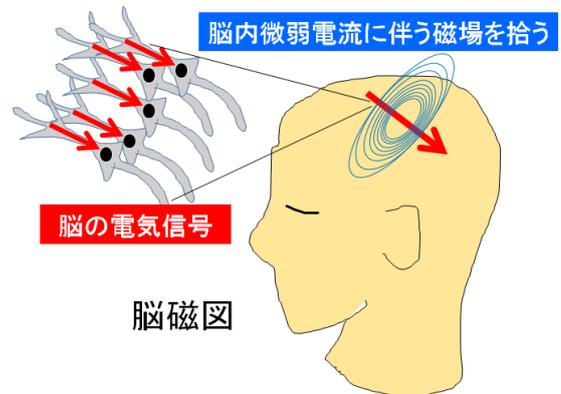
	シーズ名	予防接種・ワクチンおよび難病に関する疫学研究
	氏名・所属・役職	公衆衛生学・教授・福島 若葉(FUKUSHIMA, Wakaba)
<p><b>&lt;概要&gt;</b></p> <p>厚生労働省研究班の一員として、ワクチンの有効性評価や難病の全国患者数推計等、国の政策決定に資する様々な疫学研究に携わってきました。専門は、予防接種・ワクチン領域ではインフルエンザの疫学、難病領域では特発性大腿骨頭壊死症の疫学です。加えて、近年の実績として、子宮頸がん(HPV)ワクチンの安全性に関する全国疫学調査の実施責任者を務め、接種後有害事象として大きな社会問題となった「多様な症状」が非接種者でも一定数存在することを明らかにしました。厚生科学審議会の委員を務めるなど、国の公衆衛生政策の一端にも携わりつつ、社会における健康問題に疫学の視点から取り組んでいます。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ インフルエンザワクチン <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 2009年の新型インフルエンザ流行時に、妊婦におけるインフルエンザA(H1N1)pdm単価ワクチンの有効性を明らかにしました。</li> <li>✓ Test-negative design という手法により、2013/14 シーズン以降、小児におけるインフルエンザワクチンの有効性を継続してモニタリングしています。</li> </ul> </li> <li>■ 特発性大腿骨頭壊死症(指定難病の1つ) <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 全国疫学調査により、わが国における2004年と2014年の受療患者数を推定し、臨床疫学像を把握しました。</li> <li>✓ リスク因子・予防因子を幅広く検証するための症例・対照研究を実施しています。</li> </ul> </li> </ul> <p><b>&lt;アピールポイント、利用・用途・応用分野&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 予防接種・ワクチン:市販後の有効性や安全性、予防接種施策推進に必要な疾病負担などを幅広く評価しています。研究手法は、他の医薬品等の評価にも応用可能です。</li> <li>■ 難病:全国の患者数推計をはじめとする頻度分布の評価や、規定要因の探索など、種々の疫学手法を駆使した評価を行っています。また、疾病の予防法の開発等について、共同研究が可能です。</li> </ul> <p><b>&lt;関連する論文&gt;</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ozasa K, Fukushima W. Commentary: Test negative design reduces confounding by healthcare-seeking attitude in case-control studies. J Epidemiol (in press)</li> <li>2. Fukushima W, Hirota Y. Basic principles of test-negative design in evaluating influenza vaccine effectiveness. Vaccine. 2017;35(36):4796-4800.</li> <li>3. Fukushima W, et al. Oseltamivir use and severe abnormal behavior in Japanese children and adolescents with influenza: Is a self-controlled case series study applicable? Vaccine. 2017;35(36):4817-4824.</li> <li>4. Fukushima W, et al. The effect of alcohol intake and the use of oral corticosteroids on the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a case-control study in Japan. Bone Joint J. 2013;95-B(3):320-5.</li> <li>5. Fukushima W, et al. Effectiveness of an influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine among Japanese pregnant women: a prospective observational study assessing antibody efficacy. Vaccine. 2012;30(52):7630-6.</li> <li>6. Fukushima W, et al. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res. 2010;468(10):2715-24.</li> </ol> <p><b>&lt;関連するURL&gt;</b></p> <p><a href="http://www.med.osaka-cu.ac.jp/departments/toshi-publichealth.shtml">http://www.med.osaka-cu.ac.jp/departments/toshi-publichealth.shtml</a>  <a href="http://www.med.osaka-cu.ac.jp/kouei/">http://www.med.osaka-cu.ac.jp/kouei/</a></p> <p><b>&lt;他分野に求めるニーズ&gt;</b></p> <p>国の政策決定に資する連携の形について、産業界からの新たな視点を提案いただければありがたいです。</p>		
キーワード	疫学、予防接種、ワクチン、難病	

	シリーズ名	肝疾患の予防に関する分析疫学研究
	所属・役職・氏名	公衆衛生学・准教授・大藤 さとこ (OHFUJI, Satoko)
<p><b>&lt;要旨&gt;</b> これまで、わが国における肝臓がんの主要な原因は C 型肝炎ウイルス感染でした。しかし、近年の抗ウイルス治療の開発により C 型肝炎のウイルス除去率は 90% 以上にまで改善し、肝臓がんの原因は肝炎ウイルス感染から飲酒・喫煙・肥満・糖尿病などの生活習慣にシフトしつつあります。一方で、C 型肝炎ウイルス除去後も肝臓がんを発生する者が存在することから、ウイルス除去後の生活習慣の関与も疑われています。そこで、私たちは、分析疫学手法を用いて、肝疾患の予後と関連する生活習慣を調査しています。本調査の結果は産業開発に応用することが可能です。また、本調査手法は様々な疾患の予後因子探索研究に応用することが可能です。</p>		
<p><b>&lt;研究シリーズ説明&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* 医学研究科・肝胆膵内科、肝胆膵外科と共同で、抗ウイルス療法により肝炎ウイルスが排除された方を対象に、予後（肝硬変・肝臓がんへの進展、肝機能異常など）と関連する生活習慣・食習慣を調査</li> <li>* 生活習慣・食習慣について抗ウイルス治療前後の情報を収集しているため、生活習慣の変化が予後に与える影響を検討することが可能</li> <li>* 食習慣については摂取栄養素も算出して検討中</li> </ul>		
<p><b>&lt;アピールポイント&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* これまでに、医学研究科・肝胆膵内科と共同で、C 型肝炎の方を対象とした疫学調査を実施 <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒「毎日のコーヒー摂取」が「ALT 安定化」や「肝がんのリスク低下」に有用であることを報告</li> <li>⇒「夜食摂取」が「肝がんのリスク低下」に有用であることを報告</li> <li>⇒「飲酒習慣」と「肝がんリスク」との関連を報告</li> </ul> </li> <li>* 分析疫学手法に則り、実施しているため、研究結果の妥当性・信頼性が高い</li> </ul>		
<p><b>&lt;利用・用途・応用分野&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* 研究結果は、以下の利用、応用が可能です。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>医療現場</b>において、 「食習慣などの生活習慣改善を積極的に推奨する根拠」となります。</li> <li>➤ <b>臨床科学の分野</b>では、 「予後改善に有用な栄養素」を産業開発に応用することも可能です。 「本研究で用いた分析疫学手法」は様々な分野の研究に応用することが可能です。</li> </ul> </li> </ul>		
<p><b>&lt;知的財産権・論文・学会発表など&gt;</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Effect of caffeine-containing beverage consumption on serum alanine aminotransferase levels in patients with chronic hepatitis C virus infection: a hospital-based cohort study. Plos One 8: e83382, 2013.</li> <li>2. Does a late evening meal reduce the risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C? Hepatol Res. 38: 860-868, 2008.</li> <li>3. Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic type C liver disease: A case-control study. Hepatol Res 36: 201-208, 2006.</li> </ol>		
<p><b>&lt;関連するURL&gt;</b></p> <p><a href="http://www.med.osaka-cu.ac.jp/departments/toshi-publichealth.shtml">http://www.med.osaka-cu.ac.jp/departments/toshi-publichealth.shtml</a>  <a href="http://www.osaka-cu.ac.jp/ja/news/2013/2v91vf">http://www.osaka-cu.ac.jp/ja/news/2013/2v91vf</a></p>		
<p><b>&lt;他分野に求めるニーズ&gt;</b> 疾患の発生メカニズム</p>		
キーワード	肝疾患、予防、疫学、生活習慣、食習慣、栄養	

	シーズ名	脳磁図による瞬時の抗いがたい食欲の評価法の提案
	所属・役職・氏名	運動生体医学・教授・吉川 貴仁 (YOSHIKAWA, Takahiro)

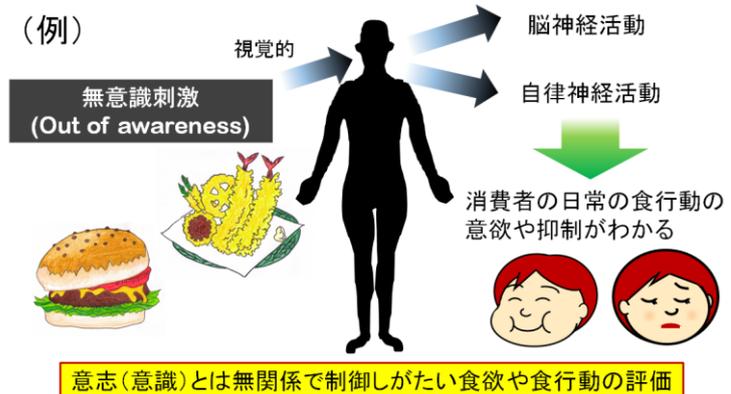
**<要旨>** 食欲は健康・生命を支える欲求である一方、食品選択・消費にも影響を与える。人の食欲に関する脳磁図解析法を既に確立しており、健康／食品関連分野への応用が期待できる。

**<研究シーズ説明>** 本シーズは、脳磁図研究から得られた食欲評価ツールである。視覚的食刺激に対して本人の自覚と無関係に瞬時に生じる脳神経応答を、時・空間分解能に優れた脳磁図法により評価する点が特長である。本計測データを周波数解析等で分析した結果が、日常生活で経験する自分の意志では制御しがたい食欲や食行動、食に対する感情や態度(喜びや我慢)の程度を反映していることを海外専門誌にこれまで報告してきた。



**<アピールポイント>** 本シーズにて提案する脳磁図法は fMRI や脳波などの脳機能イメージング技術とは異なり、高い時・空間分解能を有する。一般に、視覚刺激により脳神経細胞の樹状突起に細胞内電流が生じると、それに伴い頭蓋表面には磁場が発生するが、全頭型脳磁図計はこの磁場を測定することで、脳内の電気生理的信号が発生する位置と時間をミリ秒単位で推定できる。これにより、脳神経活動の時系列変化を脳全体で評価できる。

**<利用・用途・応用分野>** 種々の視覚的食刺激に対する脳神経応答の評価法として本シーズで提案する脳磁図法は、1) 肥満、生活習慣病、食欲不振やフレイル、などの健康問題を抱える現代の人々を対象とした食欲の評価や、2) 種々の食品が消費者に自然に訴えかける商品開発のための調査ツールにもなり得る。



**<知的財産権・論文・学会発表など>**

Takada K, et al. Sci Rep. 2018; 8(1): 3119.

1. Takada K, Ishii A, Matsuo T, Nakamura C, Uji M, Yoshikawa T. Neural activity induced by visual food stimuli presented out of awareness: a preliminary magnetoencephalography study. Sci Rep. 2018; 8: 3119.
2. Yoshikawa T, Tanaka M, Ishii A, Yamano Y, Watanabe Y. Visual food stimulus changes resting oscillatory brain activities related to appetitive motive. Behav Brain Funct. 2016; 12: 26.
3. Yoshikawa T, Tanaka M, Ishii A, Watanabe Y. Suppressive responses by visual food cues in postprandial activities of insular cortex as revealed by magnetoencephalography. Brain Res. 2014; 1568: 31-41.
4. Yoshikawa T, Tanaka M, Ishii A, Fujimoto S, Watanabe Y. Neural regulatory mechanism of desire for food: revealed by magnetoencephalography. Brain Res. 2014; 1543: 120-7.
5. Yoshikawa T, Tanaka M, Ishii A, Watanabe Y. Immediate neural responses of appetitive motives and its relationship with hedonic appetite and body weight as revealed by magnetoencephalography. Med Sci Monit. 2013; 19: 631-40.

**<関連するURL>** <http://www.med.osaka-cu.ac.jp/sportsmed/>

**<他分野に求めるニーズ>**

- 1) 食に関する心理質問紙と心理専門家、食品開発に携わる関係者との協力
- 2) 磁気シールド室で使える機器(採血、唾液量、自律神経評価、口腔内の感覚刺激法(味覚、嗅覚))

キーワード	脳磁図、食欲、生活習慣病、脳科学
-------	------------------

	シリーズ名	内分泌系研究の法医学分野への応用
	所属・役職・氏名	法医学・教授・石川 隆紀 (ISHIKAWA, Takaki)

<要旨>

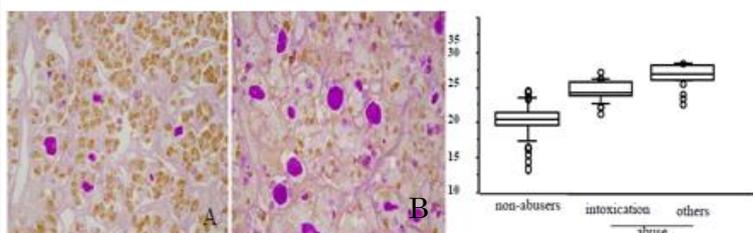
法医解剖・鑑定においては、死因のみならず受傷時の状況等についての医学的判断が求められることがあります。これまで私たちは、異常環境下、加齢性変化、アルコール性肝疾患、低栄養、薬物乱用等の観点から、研究テーマの基盤となるあらゆる慢性的なストレス病態に対する視床下部-下垂体-副腎系 (HPA-Axis) の形態学および生化学的変化について検討してきました。近年では極早期のストレス反応として、細胞の呼吸量を指標として向精神薬の培養細胞への影響について、溶存酸素測定装置を用いて検討しています。

<研究シリーズ説明>

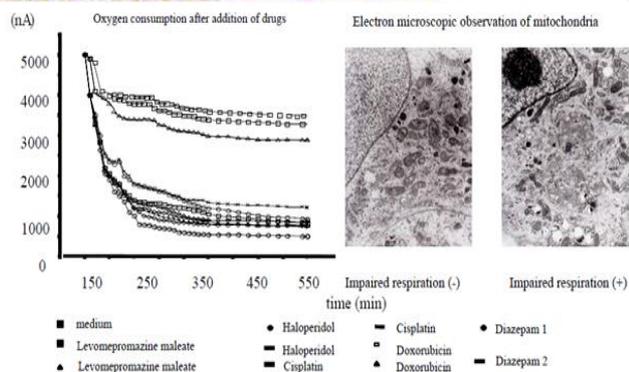
1. 中枢神経系・内分泌系器官の形態学および分子生物学的研究  
— ストレス診断の客観的評価に関する包括的検討 —
2. エビデンスに基づく客観的法医病理診断のための生理生化学検査。

<アピールポイント>

- ① 向精神薬乱用者の中中枢神経系および内分泌系における神経変性物質の発現について。
- ② 心的ストレスの強度の評価、特にヒト特異的な行動ともいえる自殺の病態解明。
- ③ 細胞の呼吸量を指標とした、未知の化学物質の迅速・正確かつ簡便な定性・定量試験法の開発。
- ④ 時計遺伝子の変化を利用した心臓性突然死の病態解明。



薬物未使用者 (A) および向精神薬乱用者 (B) の下垂体。赤紫色に染まる糖タンパク (アポリポプロテイン) が増加しているのが分かります。



グラフは胃粘膜細胞の各種薬剤における呼吸量の変化を表しています。胃粘膜細胞ではレボメプロマジンのグラフの傾きが小さく感受性が高い。一方、傾きが大きいジアゼパムは感受性が低い。電子顕微鏡において呼吸量に変化が認められなかったものはミトコンドリアのクリスタの形態が維持されています。薬剤感受性が認められたものはミトコンドリアが萎縮し内部構造が崩壊しています。

<利用・用途・応用分野>

- ① 薬物の感受性は個々によって異なります。細胞吸収量の変化は薬物がどの器官・組織に作用し薬理作用を示すのかを明らかにすることができます。
- ② 癌などの疾病に罹る患者さんに対し、適切な抗癌剤を選択することができ、オーダーメイド方式の治療を行うことを応用目標としています。

<知的財産権・論文・学会発表など>

なし

<関連するURL>

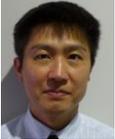
<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/legalmed/>

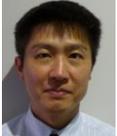
<他分野に求めるニーズ>

当教室ではバイオマーカー測定とイメージングバイオマーカー併用による病態診断精度がほぼ確立されています。よって他分野の先生方とこれら確立された結果を基盤としてドラッグリポジショニングへの応用につながる研究開発を行っていきたくと考えています。

キーワード	法医病理学、薬物乱用、内分泌
-------	----------------

	シーズ名	アシネトバクター属細菌の分子疫学解析
	氏名・所属・役職	金子幸弘・細菌学・教授
<p>&lt;概要&gt;  次世代シーケンスを用いてアシネトバクター属細菌の全ゲノム解析を行い、遺伝的類似性による分子疫学解析を行っている。これまでに13株のドラフトゲノムを解析し、報告している。</p> <p>&lt;アピールポイント&gt;  稀な菌種や、未知の耐性因子およびプラスミドを同定してきた。当教室にはバイオインフォマティクスを得意とする研究者を擁し、独自でも解析可能であり、また、国立感染症研究所とも共同で研究を行っている。</p> <p>&lt;利用・用途・応用分野&gt;  耐性因子やプラスミドデータのリスト化を行い、データベースを構築することで、利用可能性を高める。</p> <p>&lt;関連する知的財産権&gt;  該当せず</p> <p>&lt;関連するURL&gt;  <a href="http://www.med.osaka-cu.ac.jp/bacteriology/">http://www.med.osaka-cu.ac.jp/bacteriology/</a></p> <p>&lt;他分野に求めるニーズ&gt;</p>		
キーワード	ゲノム解析	

	シーズ名	アシネトバクター属細菌の分子疫学解析
	氏名・所属・役職	金子幸弘・細菌学・教授
<p>&lt;概要&gt;  通常の検査室では同定が困難な細菌や真菌について、臨床感染制御学教室と共同で、ゲノム解析を実施し、臨床に還元している。特に、アスペルギルス属真菌の隠蔽種や、他の糸状菌との鑑別が困難なムーコルなどの真菌、菌種同定が難しいカンジダ属真菌、クリプトコックス属真菌、アシネトバクター属細菌などについて、特定領域の塩基配列解析、POT 解析、MLST 解析を実施している。</p> <p>&lt;アピールポイント&gt;  <input type="checkbox"/> 症例報告などに使用する場合には、論文作成も含めて支援</p> <p>&lt;利用・用途・応用分野&gt;  <input type="checkbox"/> 診断の確定  <input type="checkbox"/> 症例報告を含めた解析情報の公開</p> <p>&lt;関連する知的財産権&gt;  該当せず</p> <p>&lt;関連するURL&gt;  <a href="http://www.med.osaka-cu.ac.jp/bacteriology/">http://www.med.osaka-cu.ac.jp/bacteriology/</a></p> <p>&lt;他分野に求めるニーズ&gt;</p>		
キーワード	ゲノム解析、臨床支援	

	シリーズ名	微生物学習用カード
	氏名・所属・役職	金子幸弘・細菌学・教授

<概要>

細菌学は、医学部生が苦手とする基礎医学の一つである。その理由として、高校まで学ぶ機会のない細菌や治療薬の名称の羅列というイメージが強く、身近に感じにくいことも原因と考えられる。

重要な細菌の名称を覚えやすくするため、細菌の特徴をイラスト化したカード(バイキンズカード)を作成した。表面にイラストと簡単な特徴の説明、裏面には医学部生として最低限必要な項目を掲載し、ホームページ上に公開している。また、ホームページ上には、毎月テーマを変えて細菌を分かりやすく説明するコーナーもあり、学生専用のページとして細菌学のテキストを制限付きで公開している。



バイキンズカードの一例

<アピールポイント>

- 全てオリジナルイラストである
- イラストなどの視覚情報により細菌学の特徴を分かりやすく紹介

<利用・用途・応用分野>

- 薬剤耐性菌の啓発活動
- 看護学部など他の医療関連分野への応用
- 市民公開講座などへの応用

<関連する知的財産権>

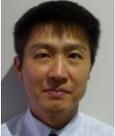
商標登録 登録番号 5855506、商標名バイキンズ、区分 28、出願人 金子 幸弘 出願日 2015/12/21  
登録日 2016/06/03

<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/bacteriology/b-online/baikins-card.shtml>

<他分野に求めるニーズ>

キーワード	細菌学、医学教育
-------	----------

	シーズ名	感染症学習用オンラインゲーム
	氏名・所属・役職	金子幸弘・細菌学・教授

<概要>

オリジナルイラストを用いたノベル形式のオンラインゲームを開発した。現在、ホームページ上で 3 種類のコンテンツを提供している。



ゲームの一例

<アピールポイント>

- 全てオリジナルイラストである。
- ストーリーや抗菌薬名などはリアルな設定となっており、遊ぶだけではなく学べる。
- 不適切な治療薬を選択すると耐性菌が出現する等、薬剤耐性菌の啓発に有用である。

<利用・用途・応用分野>

- 薬剤耐性菌の啓発活動
- 感染症学習の補助
- 市民公開講座などへの応用

<関連する知的財産権>

商標登録 登録番号 5855506、商標名バイキンズ、区分 28、出願人 金子 幸弘 出願日 2015/12/21  
登録日 2016/06/03

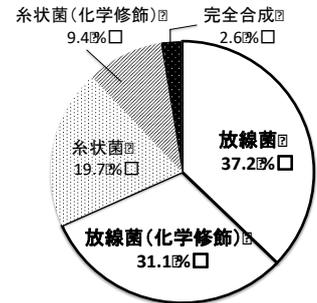
<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/bacteriology/b-online/kansenshow/baikinswar/>  
<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/bacteriology/b-online/kansenshow/quiz1/>  
<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/bacteriology/b-online/kansenshow/ezamr/>

<他分野に求めるニーズ>

キーワード	感染症、医学教育
-------	----------

	<b>シーズ名</b>	深海環境を分離源とする海洋性微生物が産生する生理活性化合物の探索・機能解析
	<b>氏名・所属・役職</b>	坪内泰志・細菌学教室・特任講師
<p><b>&lt;概要&gt;</b></p> <p>海洋には陸上にはない特殊環境が存在し、生物の多様性にも富んでいることが近年の研究で示されています。とりわけ微生物については陸上微生物と比べて研究対象としての歴史が浅く、新規な有用生物種が発見される可能性は極めて高いことが期待されますが、その多くが難培養微生物であることが憂慮すべき問題点です。海洋の広域に渡って分布しており、かつその体内に生息空間を提供することで大量の新規微生物を共生させている多細胞生物カイメンからは、種々の薬理作用を示す多様な天然化合物(抗菌剤、抗ウイルス剤、抗腫瘍物質など)が検出されており、その多くがカイメン体内に存在する微生物由来であると推測されています。生物検体の希少性などの観点から、メタゲノム解析による遺伝子資源としての研究は進められていますが、物質的な生物資源としては活用されていません。我々は深海性カイメンに共生する微生物、とりわけ有用天然化合物(生理活性物質)の生産性が高いことで知られる放線菌群に着目し、sustainable な微生物資源ライブラリの構築を見据えて、難培養性環境微生物の効率的な分離手法の開発およびそれらが生産する天然化合物の網羅的解析手法の開発、そして候補分子の応用面への展開を研究課題として掲げています。</p> <p>Yut-A01、TJ-01 は新規海洋性放線菌由来の天然化合物であり、前者は抗多剤耐性菌(MRSA, VRE)活性を、後者は抗B型肝炎ウイルス活性を有しています。いずれも上市既存薬よりも高い比活性が認められていますが、ファーマコフォア解析を介することで、性能向上を伴う derivative の導出も期待されます。</p> <p><b>&lt;アピールポイント&gt;</b></p> <p>新規有用天然化合物を探索・導出するにあたり、我々は以下の3項目を採用しています。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① 海洋性放線菌分離においては、電気化学的手法と統計数理的手法の融合</li> <li>② 生理活性検出においては、得意なアッセイ系を有する研究機関とタイアップ・情報共有し、効率性を追求。</li> <li>③ 創薬シーズ改良においては、構造活性相関解析を基にファーマコフォア解析を導入</li> </ul> <p>学術的にも産業的にも興味深い新規創薬シーズを導出するため、実用化へのシームレスな展開を視野に入れた研究計画を遂行しています。</p> <p><b>&lt;利用・用途・応用分野&gt;</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 感染症治療薬開発(抗菌、抗ウイルス活性)</li> <li>2. 抗がん剤開発</li> <li>3. 抗炎症、抗アレルギー薬開発</li> </ol> <p><b>&lt;関連する知的財産権&gt;</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 生きた微生物の固定化方法および調製方法(2012-147754, 2012/08/09)</li> <li>2. 土壌微生物の調製方法およびその利用(2013-188154, 2013/09/26)</li> </ol> <p><b>&lt;関連するURL&gt;</b></p> <p><b>&lt;他分野に求めるニーズ&gt;</b></p>		
<b>キーワード</b>	海洋性放線菌、海綿付着性微生物、創薬シーズ、天然物、抗菌・抗ウイルス活性物質、構造解析、オミクス解析	



	シーズ名	増加中の肺 MAC 症を減らす取り組み —感染源の菌の除去法の開発—
	氏名・所属・役職	西内 由紀子 刀根山結核研究所 助教

<概要> 私は研究当初より肺 MAC 症に着目してきました。図1に示したように、1. 感染源の菌の除去が困難; 2. 有効な治療法が確立していない; 3. 予防できないために、患者が増加する状況を基礎研究の面から打破したいと取り組んでいます。

今までに、感染源の一つが浴室であることを突き止め、感染源の菌の存在を1時間で検出する方法を提案してきました。肺 MAC 症を起こす MAC 菌は、細菌の中で芽胞の次に消毒剤が効かない菌であることがわかってきました。感染源ではバイオフィルムを形成し、消毒剤に一層抵抗性になります(図 2)。このことからバイオフィルムを除去する方法を開発することが重要な課題であると焦点を定めました。そのためには、バイオフィルムの形成機構を知る必要があります。

まず、MAC 菌のバイオフィルム形成モデルを構築しました。そのモデルを用いて形成時には細胞壁糖脂質が関与することを明らかにしました。重要なのは、低酸素環境下で菌膜状のバイオフィルムを形成することを明らかにしたことです(図 3)。菌は低酸素を感知して情報伝達系が働いてバイオフィルム形成につなげていると考えられます。

バイオフィルム形成機構はクオラムセンシングなどの情報伝達系の関与が明らかになっていますが、MAC 菌では全く不明です。今回の発見から MAC 菌の情報伝達系を明らかにすることができると考え、鋭意研究中です。明らかにする情報伝達系を標的とした消毒剤や消毒法開発が最終目的です。

バイオフィルム形成機構はクオラムセンシングなどの情報伝達系の関与が明らかになっていますが、MAC 菌では全く不明です。今回の発見から MAC 菌の情報伝達系を明らかにすることができると考え、鋭意研究中です。明らかにする情報伝達系を標的とした消毒剤や消毒法開発が最終目的です。

<アピールポイント>

この情報伝達系は、脊椎動物が保有していないので、この遺伝子を標的としたバイオフィルム除去剤は選択毒性が高く、かつ新規メカニズムを持つ革新的な抗菌薬となると考えられる。

また、今までに乾燥することの重要性も明らかにしているため、包括的な浴室等の環境整備も重要であると考えています。

<利用・用途・応用分野>

環境・衛生分野: 消毒剤開発および浴室等の環境のトータル整備

<関連する知的財産権>

ありません

<関連するURL>

<他分野に求めるニーズ>

キーワード 肺 MAC 症、バイオフィルム、浴室、新規除去法

なぜNTM症、特に肺MAC症の増加を阻止できないのか？

 <p>感染源の菌の除去が困難</p> <p>バイオフィルム形成。バイオフィルムは消毒剤に抵抗性。</p>	<p>有効な治療法が確立していない</p> <p>基本治療法は、 *クラリスロマイシン *リファンピジン *エタンプトール 3剤併用、菌陰性化後1年間、進行例には注射薬や手術も。</p> <p>ガイドラインに従っても1/3以上が再発。 = 難治性</p>	<p>予防できない</p>  <p>ワクチンはない。再感染が頻発する。 - 開発は難しい</p>
---	---	---

罹患率の増加を阻止するために何が必要か？

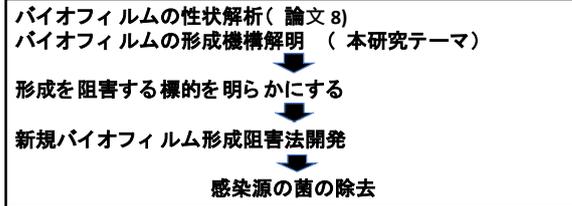


図 1. 増加する肺MAC症の問題点と解決法

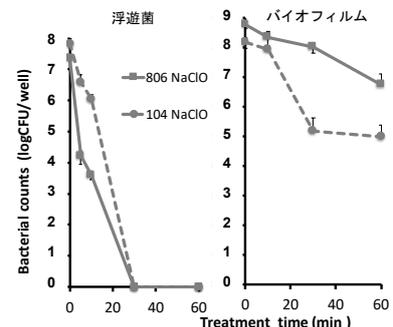


図 2. MAHIはバイオフィルムを形成すると次亜塩素酸に対して著しく抵抗性になる。

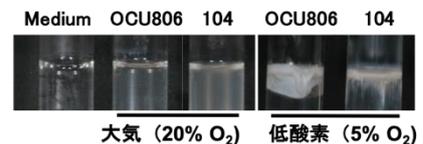


図 3. 低酸素条件下で MAHIは厚い菌膜状バイオフィルムを形成する

	シーズ名	細胞レベルでの機能性評価系の効率的な構築
	所属・役職・氏名	免疫制御学・講師・小島 裕正 (KOJIMA, Hirotada)
<p><b>&lt;要旨&gt;</b>  効率的遺伝子導入系により、迅速な細胞レベルでの天然物・食品由来成分の機能性評価系の迅速な構築が可能となった。</p> <p><b>&lt;研究シーズ説明&gt;</b>  これまでに様々な生体機能の調節因子として働く生理活性物質であるサイトカインの機能を解析する一環として、正常な細胞であるヒト線維芽細胞を用いて細胞の増殖・分化・老化・細胞死といった表現型への解析を進め、無限増殖性の培養株化細胞との違いを明らかにしてきた。</p> <p>その過程で正常細胞をサイトカインで刺激した際にどのように細胞内の情報伝達系が動き、表現型発現に関わるかを解析するために、細胞の応答性を効率的にみることが出来る系(ルシフェラーゼなどのレポーター遺伝子)を構築した。また、様々な細胞内に存在するリン酸化酵素を発現できる遺伝子や、特定の遺伝子を低下させるためのRNA干渉法用の遺伝子などについて導入の効率化をはかってきた。</p> <p>株化された培養細胞に比べ、正常細胞は有限増殖のため使用に耐えうる使用期間は限られており、短期間で全ての細胞に遺伝子を導入できる遺伝子導入法が望ましい。そのために様々な遺伝子導入法を検討した結果、レンチウイルスベクターを用いた遺伝子導入系が、正常線維芽細胞に適したものであると判断した。</p> <p><b>&lt;アピールポイント&gt;</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① レンチウイルスを用いた遺伝子導入系は、迅速に細胞の応答性を判定できる系を構築できる。</li> <li>② レンチウイルスを用いた系は自前で系を整備・実施するまでは労力がかかる場合が想定される。</li> <li>③ 当施設でレンチウイルスベクター導入系を用いて樹立されたアッセイ用の細胞は、安全性の点で搬出が可能である。</li> </ol> <p><b>&lt;利用・用途・応用分野&gt;</b>  レンチウイルスベクター系を用いた遺伝子導入系は正常線維芽細胞等以外に、角化細胞、血管内皮細胞、血液・免疫系細胞等の各種の初代・非株化細胞さらには株化細胞に対して適用が可能である。</p> <p>サイトカインのような生理活性物質だけではなく、天然物・合成物、機能性食品素材・化粧品原料の機能性評価系において適用が可能である。例えば、抗酸化、DNA修復、コラーゲン産生、抗糖化等そのものあるいは関わる細胞内情報伝達系経路の観察が可能なアッセイ系が構築可能となる。</p> <p>アッセイ用の細胞の利用により</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 新規物のスクリーニング系の構築、</li> <li>② 現有資産の用途拡大による新たな市場の開拓、</li> <li>③ 詳細な作用機序の提供による競合品との差別化・販売促進等が想定される。</li> </ol> <p><b>&lt;知的財産権・論文・学会発表など&gt;</b></p> <p><b>&lt;関連するURL&gt;</b></p> <p><b>&lt;他分野に求めるニーズ&gt;</b></p>		
キーワード		

	シリーズ名	モデルマウスを用いた神経変性疾患の予防・治療・診断法の開発
	所属・役職・氏名	認知症病態学・研究教授・富山 貴美 (TOMIYAMA, Takami)

### <要旨>

認知症や神経変性疾患の予防・治療・診断法の開発では、その有効性を評価するために、ヒトの病理病態を忠実に再現し、かつ認知機能や運動機能が測れるような疾患モデルが必要となります。私たちの研究室では、代表的な変性性認知症であるアルツハイマー病 (AD) や前頭側頭型認知症 (FTD) のモデルマウスを数種類開発し、これら疾患の発症機序解明や治療薬・予防薬の開発に役立ててきました。受動免疫用の新しいタウ抗体の開発や既存医薬品リファンピシンの広い抗認知症作用の発見などはその成果と言えます。私たちが作製したモデルマウスは、認知症・神経変性疾患のトランスレーショナルリサーチにおいて有用なツールになると思われまます。

### <研究シリーズ説明>

AD の脳には、アミロイドβ (Aβ) が凝集し細胞外に沈着した老人斑と、タウが過剰にリン酸化され細胞内に蓄積した神経原線維変化という2つの病理変化が現れます。最近では、Aβ凝集体のうち、比較的小さなオリゴマーがAD発症の原因であると考えられています。私たちは、私たちが家族性AD患者から同定したAPPの新しい変異 (Osaka変異) を導入することにより、老人斑を形成せず、Aβオリゴマーが脳に蓄積して病気を発症するADの新しいモデルマウスを開発しました。このマウスは、AβオリゴマーがAD発症の原因であるとするオリゴマー仮説を体現化したモデルとなっています。

変性性認知症にはこのほか、タウまたはTDP-43が脳に蓄積するFTDや、αシヌクレインが蓄積するレビー小体型認知症 (DLB) もあります。私たちは、家族性FTD患者で見つかったタウのイントロン変異を導入することにより、タウアイソフォーム (3リピートタウと4リピートタウ) のバランスが崩れて病気を発症するFTDの新しいモデルマウスも開発しました。さらに昨年は、αシヌクレインが脳に蓄積するパーキンソン病 (およびレビー小体型認知症) のモデルマウスを外部から導入しました。また、TDP-43が蓄積する筋萎縮性側索硬化症のモデルマウスの導入も検討しています。

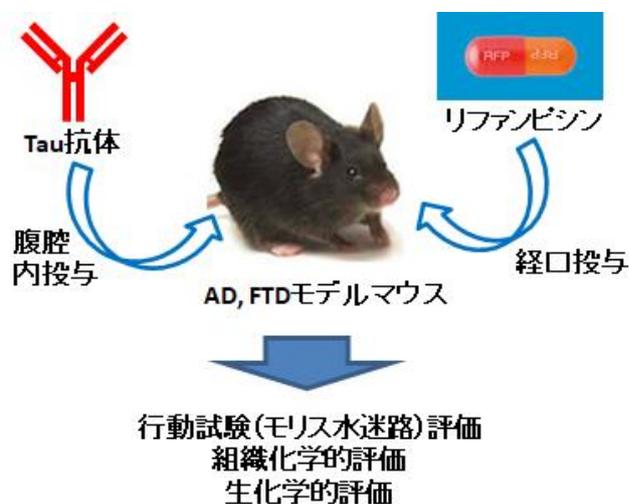
これらのマウスの脳では、患者の脳で起こる病理がほぼ忠実に再現され、加齢に伴って認知機能障害や運動機能障害を示すようになります。新しい医薬品の開発やドラッグ・リポジショニング、さらには新しい診断法の開発に役立つことが期待されます。

### <アピールポイント>

認知症や神経変性疾患をターゲットとする医薬品の開発においては、適切な疾患モデルを使うことに加え、そのモデルの病理や認知機能、運動機能を正しく評価することが大切になります。私たちは、組織化学・生化学による病理評価、モリス水迷路による認知機能評価、ロータロッド等による運動機能評価に豊富な経験を有しており、これまでの治療薬・予防薬の開発においても、これらの経験が生かされています。

### <利用・用途・応用分野>

医薬品、機能性食品の開発



<知的財産権・論文・学会発表など>

1. 富山貴美. タウ免疫療法—現状と展望. 実験医学 2017 年増刊号「認知症 発症前治療のために解明すべき分子病態は何か?」, 35, 2148-2154, 2017.
2. 富山貴美. ドラッグ・リポジショニングによる抗認知症薬の探索. 実験医学 2017 年増刊号「認知症 発症前治療のために解明すべき分子病態は何か?」, 35, 2159-2165, 2017.
3. Umeda T., Tomiyama T., et al. Mutation-induced loss of APP function causes GABAergic depletion in recessive familial Alzheimer's disease: analysis of Osaka mutation-knockin mice. Acta Neuropathol. Commun. 5, 59, 2017.
4. Umeda T., Tomiyama T., et al. Rifampicin is a candidate preventive medicine against amyloid  $\beta$  and tau oligomers. Brain 139, 1568-1586, 2016.
5. Umeda T., Tomiyama T., et al. Passive immunotherapy of tauopathy targeting pSer413-tau: a pilot study in mice. Ann. Clin. Transl. Neurol. 2, 241-255, 2015.

<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/departments/rounen-neuroscience.shtml>

<http://www.osaka-cu.ac.jp/ja/news/2015/160329-1>

<http://www.osaka-cu.ac.jp/ja/news/2014/6ieoyy>

<他分野に求めるニーズ>

認知症および神経変性疾患の予防・治療・診断法の共同開発、認知症腸内細菌の共同研究

キーワード

アルツハイマー病、神経変性疾患、認知症、モデル動物、A $\beta$ オリゴマー、タウ、抗体



シーズ名

認知機能低下の血清バイオマーカー探索用データベース

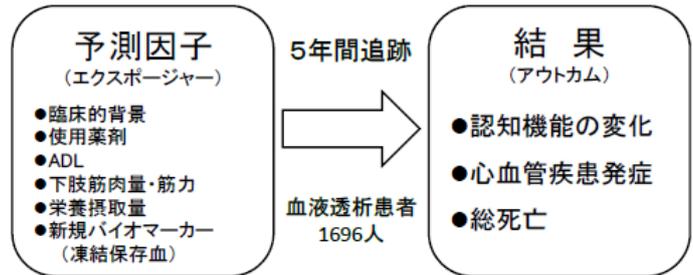
所属・役職・氏名

血管病態制御学・准教授・庄司 哲雄 (SHOJI, Tetsuo)

<要旨>

超高齢化が進むわが国において、認知症はますます重度の増す病気である。認知症予防のためには、ある時点での認知機能を決定する因子ではなく、今後の経年的な認知機能低下を予測する因子（危険因子）を同定することが大切である。そのためには、認知機能を経年的に繰り返し測定し、その低下の様子を予測する研究が必要となる。

本シーズは、認知機能低下が生じやすい慢性腎臓病（CKD）の中で透析患者を対象としたコホート・データであり、毎年認知機能を測定し、心血管病や総死亡も記録されている。認知機能や心血管疾患などをアウトカムとした臨床疫学研究に広く利用可能である。



<研究シーズ説明>

本シーズは、特定のバイオマーカーではなく、バイオマーカーを探索するためのデータベースであり、維持血液透析患者 1697 人からなる Osaka Dialysis Complication Study (ODCS) というコホートで、2012 年度に採血した血清が-80℃で保存されている。2012 年以降 5 年間、毎年認知機能を検査する計画であり、2012 年度は 1200 人以上の患者さんの認知機能が記録されている。

<アピールポイント>

認知機能は、日本で普及している長谷川式（HSD-R）、国際的にも利用されている MMSE、3MS の 3 通りで点数化されている。その他のデータとしては、年齢、性別、透析年数、腎不全の原疾患、透析条件、既往歴、主なラボデータ、定期処方リストなどがある。心血管疾患、骨折、感染症入院などのアウトカムも同時に記録しているので、それらの発症を予測するモデルも構築できる。

<利用・用途・応用分野>

- 認知機能低下リスクのスコア化、バイオマーカーの探索
- 心血管疾患発症リスクのスコア化、バイオマーカーの探索

<知的財産権・論文・学会発表など>

- 庄司哲雄、他「慢性腎臓病・透析患者における認知機能低下」第 33 回日本認知症学会学術集会 シンポジウム 5、横浜、2014/11/29
- 庄司哲雄、他「維持血液透析患者の血圧と認知機能～Osaka Dialysis Complication Study～」第 62 回日本透析医学会学術集会・総会 シンポジウム 9、横浜、2017/06/17

<関連するURL>

UMIN-CTR「透析患者における認知障害の実態と心血管疾患・日常生活活動度との関連」Osaka Dialysis Complication Study (ODCS), <https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000008813&language=J>

<他分野に求めるニーズ>

認知機能以外にも、心血管イベントや総死亡も解析できます。保存血清を用いて可能な共同研究のご提案をお待ちします。

キーワード

認認知機能、心血管疾患、予測モデル、バイオマーカー、慢性腎臓病、透析

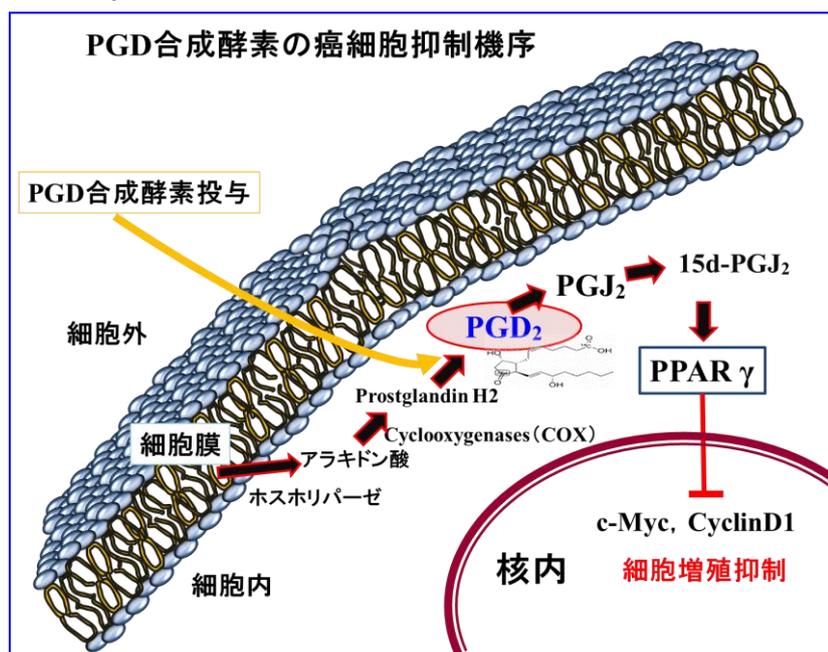
	シーズ名	プロスタグランジン D2 合成酵素活性を用いた癌治療薬の開発
	所属・役職・氏名	癌分子病態制御学・准教授・八代 正和 (YASHIRO, Masakazu)

### <要旨>

胃癌は本邦悪性新生物の死亡率2位で、罹患率や悪性度が高いが、有効な治療薬の開発は進んでいない。プロスタグランジン(PG)は、腫瘍細胞の増殖に影響を及ぼすことが知られている。PGD<sub>2</sub>には胃癌細胞の増殖を抑制することが報告されており、PGD<sub>2</sub>による胃癌治療効果が期待されるが、その不安定のため臨床応用が困難であった。しかし、PGD<sub>2</sub>合成酵素を使用することにより、内因性のPGD<sub>2</sub>産生を促進し、消化器癌細胞の増殖を抑制できることを見出した。一方でこのPGD<sub>2</sub>合成酵素活性や特異性の高い化合物の合成は不十分な現状にある。そこでこのPGD<sub>2</sub>合成酵素を臨床応用するために、活性や特異性の高い化合物を精製しその有効性についての前臨床試験を共同研究として行いたい。

### <研究シーズ説明>

今回の発明であるPGD<sub>2</sub>合成酵素薬により新しい胃癌分子標的治療が期待できる。また、PPAR $\gamma$ 1が生物学的マーカーとすることで、個別化治療が可能である。すなわち、プロスタグランジンD<sub>2</sub>(PGD<sub>2</sub>)そのものではなく、PGD<sub>2</sub>合成促進酵素を用いることで内因性のPGD<sub>2</sub>産生を促進し、PGD<sub>2</sub>自体を用いた場合に比べて低濃度で細胞増殖率を有意に減少させることができる。その効果予測マーカーとしてPPAR $\gamma$ 1が有用であることを明らかにした。



### <アピールポイント>

1. 国内外において、PGD<sub>2</sub>合成酵素の臨床薬は認めない独創性の高い創薬になる。
2. 我々は胃癌マウスモデルを有しているため、化合物の効果のアッセイが可能である。

### <利用・用途・応用分野>

1. 胃癌の新規分子標的薬となる。
2. 胃癌モデルを用いた阻害剤の効果評価 (in vivo, in vitro)

### <知的財産権・論文・学会発表など>

(知的財産権)

特許第 6278391 号 プロスタグランジン D2 合成酵素を利用した消化器癌治療剤 2018 年 1 月 26 日  
(文献)

Fukuoka T, Yashiro M, Kinoshita H, Morisaki T, Hasegawa T, Hirakawa T, Aomatsu N, Takeda H, Maruyama T, Hirakawa K. Prostaglandin D synthase is a potential novel therapeutic agent for the treatment of gastric carcinomas expressing PPAR $\gamma$ . **Int J Cancer**. 2015 2015 Sep 1;137(5):1235-44.

<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/surgical-oncology/cancer/index.html>

<他分野に求めるニーズ>

合成酵素の創薬など薬品合成技術

キーワード

胃癌、プロスタグランジン D2 合成酵素、分子標的創薬、前臨床試験

	シリーズ名	スキルス胃癌の増殖・転移シグナルを標的とした分子標的治療薬のアッセイ技術
	所属・役職・氏名	癌分子病態制御学・准教授・八代 正和 (YASHIRO, Masakazu)

### <要旨>

胃癌は本邦悪性新生物の死亡率2位で、罹患率や悪性度が高い。なかでも、胃癌の約10%を占めるスキルス胃癌は急速広範に増殖浸潤し、腹膜転移やリンパ節転移が多く、極めて予後不良である。このようにスキルス胃癌は難治性であり、有効な治療薬の開発は進んでいない。スキルス胃癌は分子生物学的に特徴的な病態を呈することから、その特徴に基づいた創薬が期待される。我々は、スキルス胃癌治療薬の効果を評価するためのアッセイ系を開発した。この胃癌モデルを用いて創薬の共同研究を行いたい。

### <研究シリーズ説明>

#### スキルス胃癌モデル



#### 胃癌腹膜転移モデル



ヒトスキルス胃癌の病態に極めて類似したマウス胃癌モデルを開発した。このモデルを用いて、薬物効果の検討が可能である。このモデルを用いた研究が多くの論文に報告されている。(Key word: OCUM-2MD3, OCUM-2MLN, OCUM-2M)

### <アピールポイント>

1. 国内外において、スキルス胃癌細胞株や、スキルス胃癌治療評価モデルは極めて少ない。
2. 我々の胃癌モデルは胃腫瘍およびリンパ節・腹膜転移の両方の検討が可能で、他に類を見ない貴重なモデルである。
3. 細胞株を用いて in vivo のみならず、in vitro の効果検討も可能

### <利用・用途・応用分野>

1. スキルス胃癌モデル作成のノウハウ (胃腫瘍、腹膜転移、リンパ節転移、皮下腫瘍)
2. スキルス胃癌を用いた阻害剤の効果評価 (in vivo, in vitro)

### <関連する知的財産権・引用文献・学会発表など>

(知的財産権)

W02007/088651 TGF $\beta$ シグナル阻害剤と抗腫瘍剤の組み合わせ使用

(文献)

1. Yashiro M, et al. A c-Met inhibitor increases the chemosensitivity of cancer stem cells to the irinotecan in gastric carcinoma. Br J Cancer. (2013), 109, (2619-28).
2. Yashiro M, et al. An EGFR inhibitor enhances the efficacy of SN38, an active metabolite of irinotecan, in SN38-refractory gastric carcinoma cells. Br J Cancer, 105(10):1522-1532, 2011.
3. Nakamura K, Yashiro M, et al: A novel molecular targeting compound as K-samII/FGF-R2

phosphorylation inhibitor, Ki23057, for Scirrhou gastric cancer. *Gastroenterology*, 131(5):1530-1541, 2006.

<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/surgical-oncology/cancer/index.html>

<他分野に求めるニーズ>

分子標的化合物の合成技術

キーワード

胃癌、スキルス胃癌マウスモデル、分子標的治療、前臨床試験

	シーズ名	ユニークなスキルス胃癌セルラインを用いて発見した新規がん標的分子、CXCL1、CXCR2
	所属・役職・氏名	癌分子病態制御学・准教授・八代 正和 (YASHIRO, Masakazu)

### <要旨>

スキルス胃癌は極めて悪性度が高く、癌細胞と間質細胞が急速に増殖する特性を有する。スキルス胃癌細胞の悪性度は間質細胞が制御していることが明らかにされ、間質細胞の抑制が有効な治療法と考えられている。我々は、スキルス胃癌の間質細胞の起源と原因シグナルを明らかにし、スキルス胃癌モデルを用いてこのシグナル阻害剤の有効性を確認した。このスキルス胃癌モデルを用いて創薬の共同研究を行いたい。

### <研究シーズ説明>

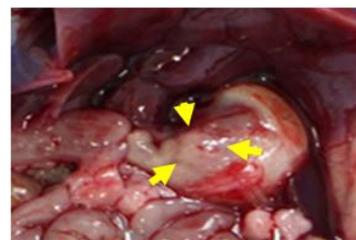
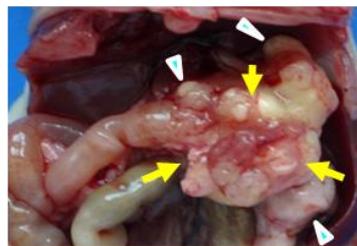
スキルス胃癌細胞の産生する CXCL1 が、骨髄細胞の CXCR2 シグナルを刺激して動きを活性化させ、骨髄細胞を骨髄細胞自身の周囲に誘導する。CXCL1/CXCR2 シグナル阻害により骨髄細胞の運動能や浸潤能が抑制された。スキルス胃癌マウスにおいて、シグナル阻害剤を投与すると無治療に比し腫瘍サイズやリンパ節転移数が有意に少なく、さらに生存率が有意に高かった。以上から、CXCL1/CXCR2 阻害剤は、新しい作用機序をもつスキルス胃癌分子標的治療剤として期待される。今までに CXCL1/CXCR2 阻害剤を用いた癌治療は報告されていないことから、臨床応用可能な CXCL1/CXCR2 阻害剤の共同開発を行いたい。

### スキルス胃癌マウス写真

治療なし

シグナル阻害剤投与

スキルス胃癌



リンパ節転移



### <アピールポイント>

1. 今までに間質細胞制御による癌治療は報告されていない。CXCL1/CXCR2 阻害剤は、新しい作用機序をもつスキルス胃癌分子標的治療剤として期待される。特許出願中 (特願 2015-1356JP)
2. 我々の胃癌モデルは胃腫瘍およびリンパ節・腹膜転移の両方の検討が可能で、阻害剤の治療効果検討が可能

### <利用・用途・応用分野>

1. 新規作用機序の抗癌剤創薬
2. スキルス胃癌モデルを用いた阻害剤の効果評価 (in vivo, in vitro)

### <関連する知的財産権・引用文献・学会発表など>

(知的財産権)

特願 2015-1356JP スキルス性胃癌の治療剤、及び胃癌の予後の予測方法。

(文献)

1. Kasashima H, Yashiro M, et al. CXCL1-CXCR2 signalling stimulates the recruitment of bone

marrow-derived mesenchymal cells into diffuse-type gastric cancer. Am J Pathol. 2016, 186: 3028-3039

2. Kasashima H, Yashiro M, et al. Bone marrow-derived stromal cells are associated with gastric cancer progression. Br J Cancer. (2015), 113, (443-52).
3. Komuro A, Yashiro M, et al. Diffuse-type gastric carcinoma: progression, angiogenesis, and transforming growth factor beta signaling. J Natl Cancer Inst. 101:592-604. 2009.

<関連するURL>

[http://www.med.osaka-cu.ac.jp/surgical-oncology/relation/geriatric\\_oncology.html](http://www.med.osaka-cu.ac.jp/surgical-oncology/relation/geriatric_oncology.html)

<他分野に求めるニーズ>

創薬：特許出願物質をリードとしてライブラリーの合成展開

薬効メカニズムの解析（大学との共同）

薬理試験や安全性試験の実施

キーワード

胃癌、スキルス胃癌マウスモデル、分子標的治療、前臨床試験

	シーズ名	心筋梗塞、心不全、不整脈に対する新たな予防対策と創薬開発戦略
	所属・役職・氏名	循環器内科学・教授・葎山 稔 (YOSHIYAMA, Minoru)

### <要旨>

高血圧、脂質異常症、糖尿病、肥満そして高齢化による循環器疾患は確実に増加していく。このような状況をふまえて、狭心症、心筋梗塞の原因となる血管病変を的確に評価していくことが重要である。また、血管病変だけでなく心機能低下による心不全や心房細動を含めた不整脈が急増しており、多くの患者さんがその疾病に苦しんでいる。そのためには、新たな心血管疾患の高リスクをみつけることと、それに対する予防対策と創薬開発戦略を考えることが心血管疾患で苦しんでいる患者さんの究極的な救済となる。

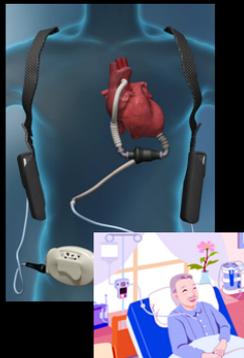
### <研究シーズ説明>

心筋梗塞、心不全、不整脈に対する新たな予防対策を考えるには、病態把握の画像診断の進歩が重要である。また、病気を発症する段階の前で予知できるバイオマーカーをみつけることも重要である。さらに、自宅でもモニタリングできるように簡便な遠隔モニタリングのシステム開発も必要である。心エコー、血管エコー、血管内エコー、CT、MRI、核医学を用いて我々は、現在、画像診断を行っている。また、その病態患者より血液をサンプリングしてプロテオミクスを行い、病態のキーとなるバイオマーカーを網羅的に探索している。すでに、従来のペースメーカーで遠隔モニタリングできる装置を用いて、患者さんの遠隔モニタリングは行っているが、患者さんが所有しているスマートフォンを用いてその患者さんの不整脈を検討することも考えている。

昨年、我々の教室の医師も参加しているプロジェクトチームから骨髄幹細胞の遺伝子変異が、心血管病を増加させることが発表された。骨髄幹細胞の遺伝子変異が白血球、リンパ球などの炎症が過度に惹起されて、心血管病変を進行させるためである。特に DNMT3A, ASXL1, TET2, JAK2 などの遺伝子変異は、白血球の炎症を抑制する遺伝子であるが、その変異のある個体においては、炎症が過度にすすみ、心血管病の進行を促進させる。これらの遺伝子変異を測定することにより、心血管疾患の高リスク患者の選別ができる。また、これらの白血球から分泌される炎症性サイトカインを、抗体を作成することにより、炎症性サイトカインの作用を抑制することにより、心血管病変の進行を食い止めることができると考えられて新たな創薬にむけて研究を進めることができる。

## 心臓疾患遠隔医療体制の確立

心不全管理システム付き人工心臓



在宅医療、老人介護施設など



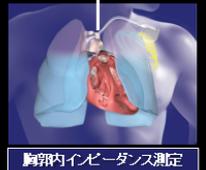
自動心拍量測定



血行動態の  
管理システム



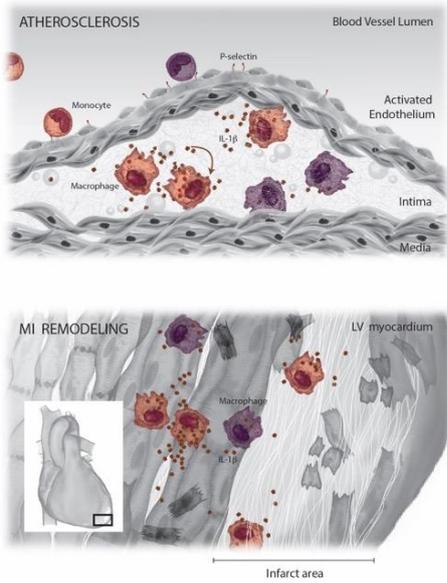
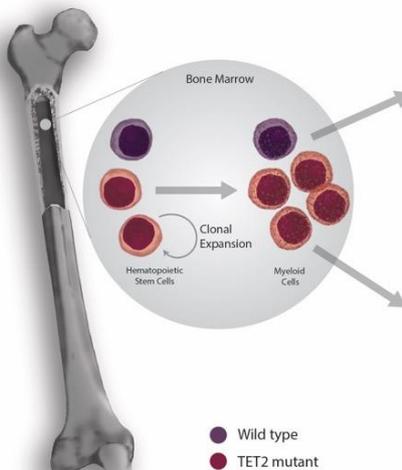
大学病院 医療情報センター



胸郭内インベータンス測定

心臓疾患遠隔医療の実践

### CLONAL HEMATOPOIESIS



### <アピールポイント>

新たなバイオマーカーが同定できれば、医療に応用することができる。また、画像診断装置も新たな医学的応用が見つかる可能性がある。また、高リスク患者を選別することが可能であり、それにより新たな創薬にむけて研究を進めることができる。前臨床研究を行い、**First in human** の臨床研究を行い、最終的には保険承認されることをめざす。

### <利用・用途・応用分野>

- ・電子・電気メーカーにて医療装置の開発。
- ・血液検査会社においては、新たな診断方法の確立。
- ・製薬メーカーにおいては、新たな創薬の可能性。最終的には保険承認を勝ち取る戦略である。

### <知的財産権・論文・学会発表など>

Iwata S, Sugioka K, Fujita S, Ito A, Matsumura Y, Hanatani A, Takagi M, Di Tullio MR, Homma S, Yoshiyama M. Aortic arch atherosclerosis in patients with severe aortic stenosis can be argued by greater day-by-day blood pressure variability. *Atherosclerosis*. 2015 Jul;241(1):42-7.

**Fuster, Sano et al. Science 2017**

**Sano et al. JACC 2018**

### <関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/heart/index2.html>

### <他分野に求めるニーズ>

なし

キーワード

画像診断装置、プロテオミックス、バイオマーカー

	シーズ名	骨格筋から分泌されるマイクロ RNA による新たな心不全治療法の探索
	氏名・所属・役職	循環器内科学 准教授 泉家康宏 (IZUMIYA Yasuhiro)
<p>&lt;概要&gt;</p> <p>心不全患者では進行性の骨格筋萎縮が高頻度に発生し、死亡の独立した危険因子となることが知られています。筋力トレーニングは骨格筋量の維持に有用であり、心不全の進行予防にも効果があると報告されていますが、その機序は不明でした。私たちは骨格筋肥大が誘導可能なトランスジェニックマウスを作製し、骨格筋から様々な心保護因子が分泌されることを報告してきました。近年、細胞からエクソソームに包まれ分泌されるマイクロ RNA (miRNA)が隣接する細胞に作用し、心血管疾患を制御することが報告されています。本研究では、骨格筋肥大に伴いエクソソームに内包され分泌される miRNA を同定し、標的臓器である心臓における機能解析を行い、“マイオ miRNA”による新規心不全治療法の開発を目指します。</p> <p>&lt;研究シーズ説明&gt;</p> <p>現時点では骨格筋肥大に伴いエクソソームの分泌が増減するのか？内包される miRNA のプロファイルは変化するのか？それらは遠隔臓器で作用を発揮するのか？という点は全く不明です。私たちは以下の3点を目的として臨床応用を目指したトランスレーショナルリサーチを展開しています。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 骨格筋肥大に伴い、エクソソームに内包され骨格筋細胞外に分泌されるmiRNA”<u>マイオmiRNA</u>”を同定し、その標的細胞と標的臓器における機能を基礎実験で明らかにすること。</li> <li>2. 臨床サンプルを解析し、“<u>マイオmiRNA</u>”が運動療法のバイオマーカーとなりうるか検討すること。</li> <li>3. エクソソームをベクターとして”<u>マイオmiRNA</u>”を生体に導入し、心血管疾患の新規治療手段になりうるかについて基礎実験で検討すること。</li> </ol> <p>&lt;アピールポイント&gt;</p> <p>筋力トレーニングの心不全患者に対する有用性を、骨格筋から分泌されるmiRNA”マイオmiRNA”という観点から解明し、“マイオmiRNA”による心血管疾患治療を目指した研究を行っています。本研究成果は心不全患者に対する新規治療標的の同定につながるのみならず、心臓リハビリテーションの効果をモニタリングするバイオマーカーとなる可能性があります。</p> <p>&lt;利用・用途・応用分野&gt;</p> <p>心血管疾患のバイオマーカー、新規創薬ターゲット</p> <p>&lt;関連する知的財産権&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Onoue Y, <u>Izumiya Y*</u>, et al. <i>Circ J</i>. 2018;82:2905-2912. (*Corresponding and co-first author).</li> <li>2. Hanatani S, <u>Izumiya Y*</u>, et al. <i>Int J Cardiol</i>. 2018;268:216-221. (*Corresponding author).</li> <li>3. Onoue Y, <u>Izumiya Y*</u>, et al. <i>Int J Cardiol</i>. 2016;215:301-306. (*Corresponding author).</li> <li>4. Hanatani S, <u>Izumiya Y*</u>, et al. <i>J Am Soc Nephrol</i>. 2014;25:2800-11. (*Corresponding author).</li> <li>5. Araki S, <u>Izumiya Y*</u>, et al. <i>Circ Heart Fail</i>. 2012;5:116-25. (*Corresponding author).</li> <li>6. <u>Izumiya Y</u>, Hopkins T, et al. <i>Cell Metab</i>. 2008;7:159-72.</li> </ol> <p>&lt;関連するURL&gt;</p> <p><a href="http://www.med.osaka-cu.ac.jp/heart/index.html">http://www.med.osaka-cu.ac.jp/heart/index.html</a></p> <p>&lt;他分野に求めるニーズ&gt;</p> <p>エクソソーム,miRNA を用いた実験系に精通したスペシャリストとのコラボレーション</p>		
キーワード	心不全,骨格筋,マイクロ RNA, エクソソーム	

	シーズ名	全身性エリテマトーデスに対するマルチ・ターゲット療法
	氏名・所属・役職	医学研究科 循環器内科学・准教授、病院教授・根来 伸夫
<p><b>&lt;概要&gt;</b>  全身性エリテマトーデスにおいて、軽症用治療は免疫抑制を少なくし、重症用治療は免疫抑制を強くして治療を行ってきた。その結果、重症の患者さんは寛解してから再発までの期間が長く、軽症の患者さんは治療が軽いため再発が多い。</p> <p>このような矛盾する治療環境が長く続いてきたが、最近、全身性エリテマトーデスによる腎症（ループス腎炎）は、腎移植用多剤併用療法が少しずつ使われはじめた。</p> <p>これはマルチ・ターゲット療法と呼ばれ、用量調節が可能であり、軽症から中等症の全身性エリテマトーデス患者の治療に使える可能性を秘めている。低分子医薬品も治験が開始されており、いずれ上市される気配がある。</p> <p>完治を目指す治療法がないのであれば、逆に寛解期間を長くできる治療は患者さんの入院が減少するのであれば利点大きい。同等か、それ以上の効果があれば、医療費の削減につながるかも知れないので、期待される。抗体製剤治療（バイオ治療）の時代、このような低分子薬による治療の必要性が大きいかどうか、見極める必要がある</p>		
<p><b>&lt;アピールポイント&gt;</b>  完治を目指す治療法がないのであれば、逆に寛解期間を長くできる治療は患者さんの入院が減少するのであれば利点大きい。同等か、それ以上の効果があれば、医療費の削減につながるかも知れないので、期待される。</p>		
<p><b>&lt;利用・用途・応用分野&gt;</b>  製薬業界、臨床検査会社</p>		
<p><b>&lt;関連する知的財産権&gt;</b>  <b>学会発表</b> 日本リウマチ学会学術総会 2018 P2-018 平井孝幸、他 当科における膠原病患者の妊娠・出産の11年間のまとめ  日本リウマチ学会学術総会 2018 P3-216 松島秀幸、他 無菌性髄膜炎、手関節炎およびぶどう膜炎で発症した再発性多発軟骨炎の一例</p>		
<p><b>&lt;関連するURL&gt;</b>  <a href="http://www.med.osaka-cu.ac.jp/interml/zinzou/">http://www.med.osaka-cu.ac.jp/interml/zinzou/</a></p>		
<p><b>&lt;他分野に求めるニーズ&gt;</b>  トランスレイショナルナル・リサーチができる技術</p>		
キーワード	膠原病、自己免疫、臨床免疫、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、筋炎、血管炎、サイトカイン、細胞内刺激伝達系、免疫抑制	

	シーズ名	非侵襲的画像診断法である CT、MRI による急性冠症候群の予知
	所属・役職・氏名	循環器内科学・講師・江原 省一 (EHARA, Shoichi)

### <要旨>

動脈硬化とは経年的に形成されるプラークと呼ばれる内膜肥厚性病変であるが、その血管壁に蓄積したプラークは時に「不安定状態」へと変貌することが知られている。冠動脈不安定プラークにみられる破裂・びらんと、それに伴う内腔の血栓形成、さらにはプラーク内出血が、急性心筋梗塞などの急性冠症候群(Acute coronary syndrome; ACS)の主たる原因である。ACS 患者の約半数は突然発症するため、非侵襲的な方法での ACS 予知・予防は世界的重要課題である。

近年、マルチスライス CT、および心臓 MRI は非侵襲的に冠動脈プラークの描出が可能であり ACS イベントの予知予防に向け期待される画像診断法である。

### <研究シーズ説明>

冠動脈に狭窄や閉塞をきたし後に来院される虚血性心疾患(狭心症・心筋梗塞)の治療においては経皮的冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention; PCI)の有用性がすでに確立している。しかしながら、心筋梗塞、不安定狭心症、心臓突然死を包括した ACS 患者の約半数は突然発症するため、ACS を事前に予知したり、予防したりすることは極めて困難である。これまで、ACS 発症と関連する不安定プラークの特徴が病理学的、あるいは血管内イメージングで次々と明らかにされてきたが、いずれも侵襲的であり、ACS の予知を目的として使用するには限界があった。近年、CT や MRI のような非侵襲画像診断法で ACS を予知しようとする試みがなされている (図 1)。

当大学では両装置を用いて心疾患全般、特に虚血性心疾患の予防・予知医学にも力を入れており、今後ますますニーズが高まることが予測される。

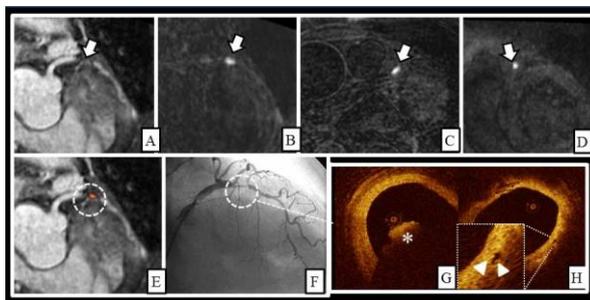


図 1. 冠動脈 MRI による高信号プラークと血管内光干渉断層像組織性状との比較

(Matsumoto K, Ehara S, et al, JACC Cardiovasc Imaging 8:1143-52, 2015)

MRI にて左前下行枝に高信号プラークを認めた。光干渉断層像上、血栓、および新生血管に富んだ不安定プラークであった。

### <アピールポイント>

近年増加の一途をたどる動脈硬化を基盤とした虚血性心疾患の内腔狭窄評価は CT を中心とした非侵襲的診断法でおこなっている。さらには将来の心血管イベントの予知・予防を目指し血管壁に形成されたプラーク評価に対しては非造影で放射線被曝のない MRI がより一層期待されており、当院ではすでに多くの論文発表を行ってきた。いずれも今後医学全般の課題である予防医学・疾患予知を、患者に低負担な装置を用いて目指している。

### <利用・用途・応用分野>

CT、MRI ともすでに臨床分野で広く普及している装置であり、国民病である生活習慣病・メタボリック症候群患者の動脈硬化性疾患の早期診断、またそれにより引き起こされる心筋梗塞後の予後評価など国民健康増進のみならず、医療経済的にも利用すべき方法であると考えられる。

<知的財産権・論文・学会発表など>

1. Matsumoto K, Ehara S (2<sup>nd</sup>/5), Hasegawa T, et al. Thrombus-related coronary high-intensity signal on T1-weighted magnetic resonance imaging is a potential predictor of adverse cardiovascular events after stent implantation. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;doi: 10.1016/j.jcmg.2017.11.033.
2. Matsumoto K, Ehara S (2<sup>nd</sup>/7), Hasegawa T, et al. Localization of coronary high-intensity signals on T1-weighted MR imaging: Relation to plaque morphology and clinical severity of angina pectoris. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8:1143-1152.

<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/heart/>

<他分野に求めるニーズ>

MRI 撮像に使用されるガドリニウム造影剤などにマクロファージなどの炎症細胞、酸化 LDL などの抗体を結合させた molecular imaging 技術に期待している。

キーワード	急性冠症候群、CT、MRI、動脈硬化、メタボリック症候群
-------	------------------------------

	シーズ名	血圧概日リズムが動脈硬化に与える影響の検討
	氏名・所属・役職	循環器内科学・講師・岩田真一 (IWATA, Shinichi)

<概要>

高齢化社会が進行する我が国において、高齢者の健康増進や予防医学の重要性は大きくなっている。動脈硬化疾患は、老化と密接な関係にあり、寿命の短縮やQOLの低下を引き起こす原因疾患となっている。高血圧は、確立された動脈硬化危険因子であり、古くより診察室での単回血圧測定を指標とした治療介入が行われてきた。しかしながら、診察室における単回血圧測定法では、血圧の評価を十分に行うことが困難であり、それにかわるものとして、「血圧概日リズム」の有要性が多数報告されている。血圧概日リズムが動脈硬化を惹起する機序を明らかにすることは、新しい治療標的の同定と新規治療薬の開発につながると考えられる。

<研究シーズ説明> 血圧概日リズム障害は、動脈硬化の危険因子である

24時間自由行動下血圧および家庭血圧が、診察室における単回血圧測定よりも心血管イベントや心血管死と相関すること、血圧変動が平均血圧とは独立した心血管イベントおよび血管死の危険因子であることは多数報告されているが、その原因や機序についてはまでは明らかにされていない。

我々は、一般集団を対象として、夜間睡眠中における収縮期血圧の変動性が大きいほど、脳卒中の独立した危険因子である大動脈弓部 complex plaque が高頻度で存在することを明らかにした。また、重症大動脈弁狭窄症患者を対象として、日間血圧変動が大きいほど、脳卒中の独立した危険因子である大動脈弓部 complex plaque が高頻度で存在することを明らかにした。両研究の血行動態的機序として、血圧変動が局所血流変化を惹起し、局所での low shear stress および oscillatory shear stress 効果を増強させることにより、血管内皮障害を引き起こすことが関係していることを明らかにした(図1)。更に、我々は、日中および夜間の平均拡張期血圧が、大動脈弁狭窄症の前段階である大動脈弁石灰化と関連することを見出した。その血行動態的機序として、拡張期血圧が、大動脈弁に対する cyclic stretch を増強することにより、内皮障害が惹起されることが関係していることを明らかにした(図2)。

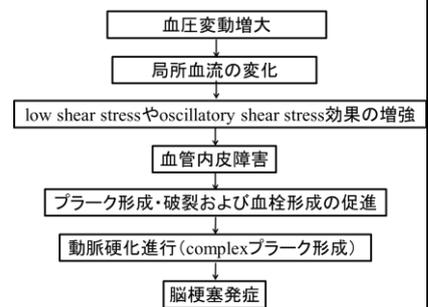


図1. 血圧変動が動脈硬化を促進する機序

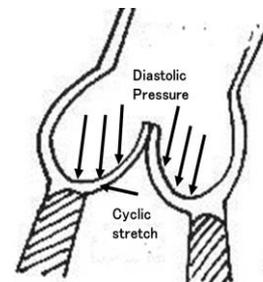


図2. 拡張期血圧が動脈硬化を促進する機序

<アピールポイント> 血圧概日リズムと動脈硬化に関する研究を行うことにより、動脈硬化の原因および機序の解明が可能となり、ひいては新しい治療標的の同定と新規治療薬の開発につながると考えられる。

<利用・用途・応用分野> 予防医学・健康増進

<関連する知的財産権・論文>

1. Greater Nocturnal Blood Pressure Is Associated With Natriuretic Peptide Level in Aortic Stenosis With Preserved Ejection Fraction. Circ J. 2019;83:447-451.
2. Greater nighttime blood pressure variability is associated with left atrial enlargement in arterial fibrillation patients with preserved ejection fraction. Hypertens Res. 2018;41:614-621.
2. Aortic arch atherosclerosis in patients with severe aortic stenosis can be argued by greater day-by-day blood pressure variability. Atherosclerosis.2015;241:42-7
3. Higher ambulatory blood pressure is associated with aortic valve calcification in the elderly. Hypertension. 2013;61:55-60.
4. Relationship between ambulatory blood pressure and aortic arch atherosclerosis. Atherosclerosis.2012;221:427-31

<関連するURL>なし

<他分野に求めるニーズ> 非観血的に心拍毎の血圧をモニタリングする技術

キーワード	動脈硬化、血圧概日リズム障害、高血圧
-------	--------------------

	シリーズ名	環境因子に関連した遺伝子異常の肺がん発癌における役割
	所属・役職・氏名	呼吸器内科学・教授・川口知哉 (KAWAGUCHI, Tomoya)
<p><b>&lt;要旨&gt;</b></p> <p>肺がんは他臓器癌に比して予後不良の癌であり、癌死の第一位である。近年の分子標的薬剤や免疫チェックポイント阻害剤等の薬物療法の発展には著しいものがあるが、コストの増大という新しい問題にも直面している。発癌予防の研究はこれまで以上に重要と考えられる。肺がん発癌における環境因子関与のメカニズム等を分子生物学的に解明することを目標に研究に取り組んでいる。具体的には、肺がん患者からアンケートを使用して詳細な環境因子の情報を入手している。肺がん患者の生検組織、手術検体を用いて、網羅的遺伝子解析を実施する。これらのデータを統計学的に解析している。</p> <p><b>&lt;研究シリーズ説明&gt;</b></p> <p>これまでに、大規模な分子疫学研究である、Japan Molecular Epidemiology for lung cancer study (JME)を計画し、完遂し報告した実績がある。この得られた情報と、研究のノウハウは、今後の研究に役立てることが可能である。詳細な環境因子データの取得は、当方が確立したアンケートが使用できる。これは、白人症例を中心とした米国の SWOG0424 試験のアンケートをモデルにして本邦用に標準化したものである。</p> <p><b>&lt;アピールポイント&gt;</b></p> <p>発癌の主要な要因は環境因子なのか、あるいは突然変異等のランダムなイベントであるのかについては、未だ議論が繰り返されている。最近の分子生物学的技術の進歩は急速であり、発癌に関わる遺伝子異常の同定が以前に比べて容易である。環境因子とリンクしたデータは貴重な情報であり、これらの解析により、肺がん発癌における長年の医学的および分子生物学的課題に対する一定の回答及び洞察を得ることができる。と考える。</p> <p><b>&lt;利用・用途・応用分野&gt;</b></p> <p>環境因子の回避が出来れば、肺がん罹患率を下げることにつながる可能性があり、予防医学的な観点からも非常に意義が大きいと考える。化学予防にも発展することが可能である。</p> <p>同定されたゲノム及びエピゲノム異常は、予後や薬剤効果予測のバイオマーカー及び薬剤開発の新規標的として、体外診断薬及び創薬へ発展する可能性がある。</p> <p><b>&lt;知的財産権・論文・学会発表など&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●Tomoya Kawaguchi, et al. Prospective analysis on oncogenic driver mutations and environmental factors: Japan Molecular Epidemiology for lung cancer study (JME). J Clin Oncol 34:2247-2257, 2016</li> <li>●Tomoya Kawaguchi, et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung cancer TriAl (DELTA). J Clin Oncol 32: 1902-1908, 2014</li> </ul> <p><b>&lt;関連するURL&gt;</b></p> <p><a href="http://www.med.osaka-cu.ac.jp/kokyuki/">http://www.med.osaka-cu.ac.jp/kokyuki/</a>  <a href="http://www.med.osaka-cu.ac.jp/clinical-oncology/">http://www.med.osaka-cu.ac.jp/clinical-oncology/</a></p> <p><b>&lt;他分野に求めるニーズ&gt;</b></p> <p>環境因子の抽出は現在アンケートに頼っているが、ヒト検体での DNA アダクトの解析は環境中の変異原性物質のヒトにおける影響を直接評価できる点で有用である。DNA アダクトを網羅的に解析するアダクトーム解析技術があれば環境因子に関連した遺伝子異常の肺がん発癌における研究に有益である。</p>		
キーワード	肺癌、遺伝子変異、環境因子	



シーズ名

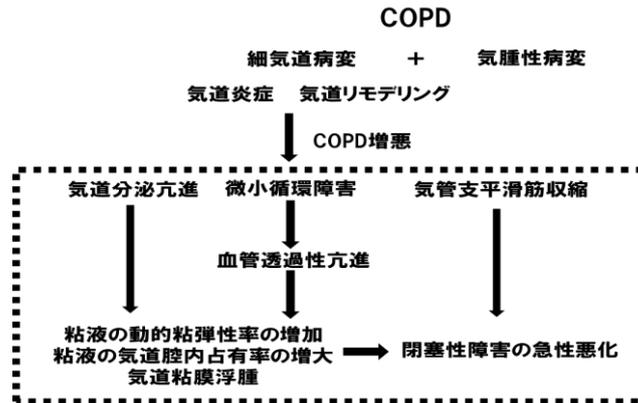
末梢気道の血管透過性から見た COPD の増悪発症機序の解明

氏名・所属・役職

金澤 博・大学院医学研究科・准教授

<概要>

COPD の増悪に関する病態論を世界に先駆けて確立し、ハイリスク群の抽出や早期診断に有効なバイオマーカーを同定する。そして、このバイオマーカーを用いて、COPD の増悪予防に有効な治療戦略を提唱する。さらに、微小血管透過性制御という作用機序から見た COPD の増悪抑制効果を有する新規治療薬の開発につなげる。



<アピールポイント>

細気道レベルに局在する病態生理学的異常を鋭敏に評価することが可能であるマイクロサンプリング法という独自の手法を用いて、COPD 増悪の病態論を明らかにするために企画された本研究は、世界的にも類をみない斬新なものであり、その新規性は極めて高い。当研究では、この手法を用いて、COPD の増悪機序を細気道レベルにおける微小循環障害による血管透過性亢進の観点から解明し、現在の COPD 患者の長期管理における主要課題である COPD 増悪の予防と管理のための論理的基盤を提供するものである。今日、気流閉塞の程度が軽度である軽症 COPD 患者の中にも頻回の増悪を経験する患者群が存在すること、及び、同じ臨床病期でも増悪回数にばらつきが存在することが注目されており、このような臨床上の難解な課題の解決にもつながるものである。今回の研究成果から、増悪を起こしやすい患者を鋭敏なバイオマーカーを用いて簡便に鑑別し、頻回の増悪や入院に至る前に介入を行うことで、COPD の予後が大きく改善されることが期待される。さらに、COPD 増悪に対する画期的で斬新な治療法の開発や創薬の可能性を現実化するという目標に向けての新たな展開も予想される。以上のように、本研究は、我々が、その企画・実現性において優位性を有し、かつ、その成果の臨床面への波及効果は極めて大きいものと予想される。

<利用・用途・応用分野>

新規薬物の開発・創薬

<関連する知的財産権>

なし

<関連するURL>

なし

<他分野に求めるニーズ>

なし

キーワード

慢性閉塞性肺疾患、急性増悪、創薬

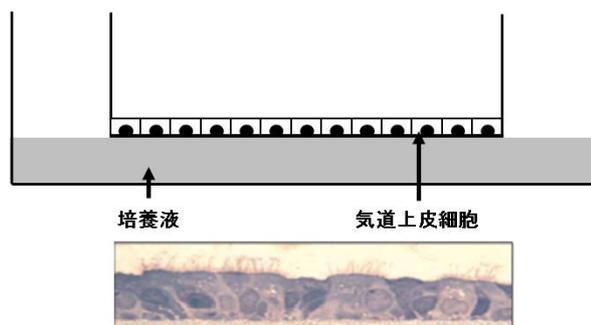
	シーズ名	初代継代気道上皮細胞による気道炎症評価システム
	所属・役職・氏名	呼吸器内科学・講師・浅井 一久 (ASAI, Kazuhisa)

### <要旨>

健常ボランティア、患者ボランティアから得た気道上皮細胞を生理的状态に近い ALI (Air-liquid interface ; 気相液相界面培養) (図参照) に供し、種々の刺激による細胞の反応・変化を分子生物学的な見地から解析している。CSE (タバコ煙濃縮液) を自科で生成して刺激物質として使用しており、喫煙がリスクファクターである呼吸器疾患の安定した実験系が確立されている。タバコによる呼吸器疾患への医薬品・健康食品・特定保健用食品等の評価系として利用が可能である。

### <研究シーズ説明>

気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、間質性肺炎等種々の呼吸器疾患は、気道の慢性炎症を基盤に発症、病状の進展が認められる。気管・気管支内面を被覆する気道上皮は、肺の構成細胞として大きな割合を占めるとともに、外界に対する第一線のバリア機能を果たす。ウイルス、細菌等々の病原体、アレルギーの素となるアレルゲン、タバコ煙などにより刺激された気道上皮は炎症性サイトカインなどのメディエーター、ROS (reactive oxygen species ; 活性酸素) 等を産生するとともに、ネクロ



ALI (Air-liquid interface ; 気相液相界面培養)

ーシス・アポトーシスを引き起こし、その修復過程の異常が各種呼吸器疾患の病因に大きな役割を持つ。

健常ボランティア、患者ボランティアから得た気道上皮細胞を ALI (Air-liquid interface ; 気相液相界面培養) (図参照) に供し、種々の刺激による細胞の反応・変化を分子生物学的な見地から解析できる実験系として確立している。炎症モデルとして、CSE (タバコ煙濃縮液) を自科で生成して刺激物質として使用しており、喫煙がリスクファクターである呼吸器疾患の安定した実験系が確立されている。タバコによる呼吸器疾患への医薬品・健康食品・特定保健用食品等の評価系として利用が可能である。

### <アピールポイント>

健常人、患者より得た気道上皮細胞を用いており、疾病状態を反映した実験系であり、疾病病態解明のみならず、タバコ、大気汚染、PM2.5 などの気道炎症への影響、ならびに各種介入 (医薬品・健康食品・特定保健用食品等) の評価モデルとして有用である。

### <利用・用途・応用分野>

- ・気道炎症の病因解明
- ・CSE (タバコ煙濃縮液) による気道炎症の解明
- ・医薬品・健康食品・特定保健用食品等の気道炎症への効果検討

### <知的財産権・論文・学会発表など>

論文

Sugiyama Y, et al. Decreased levels of irisin, a skeletal muscle cell-derived myokine, are related to emphysema associated with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017 Mar 2;12:765-772.

Yamada K, et al. Impaired nuclear factor erythroid 2-related factor 2 expression increases apoptosis of

airway epithelial cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease due to cigarette smoking. BMC Pulm Med. 2016 Feb 9;16:27.

<関連するURL>

呼吸器内科学ホームページ : <http://www.med.osaka-cu.ac.jp/kokyuki/>

<他分野に求めるニーズ>

抗酸化能、抗炎症能を有する医薬品・健康食品・特定保健用食品等

キーワード	気道上皮、CSE (タバコ煙濃縮液)、Air-liquid interface (気相液相界面) 培養
-------	---

	シリーズ名	喫煙曝露慢性閉塞性肺疾患(COPD)モデルマウスによる評価システム
	所属・役職・氏名	呼吸器内科学・講師・浅井 一久・医学研究科 (ASAI, Kazuhisa)

#### <要旨>

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は全世界の死因の第4位を占める重要な健康問題であり、病態の解明、治療法の開発が求められている。従来、マウス肺内へのエラストーゼ注入によるエラストーゼ肺気腫モデルが COPD モデルとして用いられてきたが、よりヒトの COPD 病態に近い喫煙曝露 COPD モデルが確立されている。当科では COPD 病態解明のため本モデルを継続的に運用しており、COPD への医薬品・健康食品・特定保健用食品等の評価系として利用が可能である。

#### <研究シリーズ説明>

図に示す柴田科学製タバコ煙発生装置を用いて、実験用マウス C57BL/6 に対してタバコ主流煙を暴露(3ヶ月間・週5日・1回1時間)させることにより、顕著な肺胞壁の破壊、また、気管支肺胞洗浄液(BALF)においては好中球優位であり、ヒト COPD に近いモデル動物として確立されている。COPD の病因論として、「プロテアーゼ・アンチプロテアーゼ不均衡説」、「オキシダント・アンチオキシダント不均衡説」が知られており、これら介入点への医薬品・健康食品・特定保健用食品等の影響を評価できる。



#### <アピールポイント>

従来のエラストーゼ肺気腫モデルと違い、よりヒトに近いモデルを確立している。また、継続的に本モデルを運用しており、安定した実験結果を供給可能である。

#### <利用・用途・応用分野>

- ・タバコによる気道炎症解明
- ・医薬品・健康食品・特定保健用食品等の COPD への効果検討

#### <知的財産権・論文・学会発表など>

なし

#### <関連するURL>

呼吸器内科学ホームページ：<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/kokyuki/>

#### <他分野に求めるニーズ>

抗酸化能、抗炎症能を有する医薬品・健康食品・特定保健用食品等

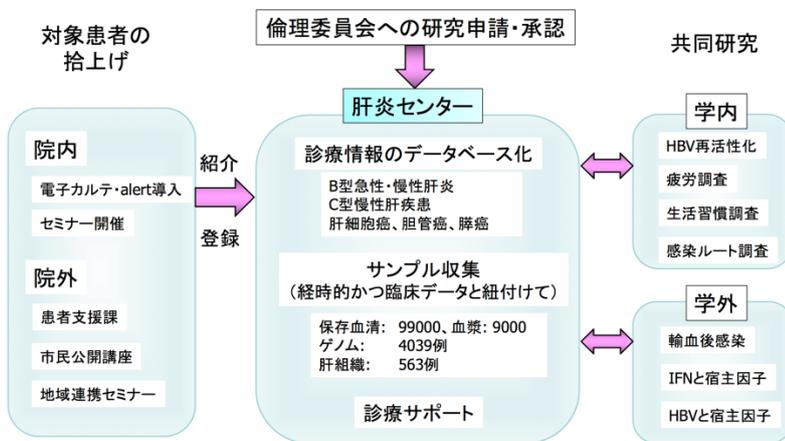
キーワード	慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、慢性気管支炎、肺気腫、抗酸化能、抗炎症能
-------	--------------------------------------

	シーズ名	慢性肝疾患患者の長期予後に関与する遺伝的背景を加味した個別医療の開発
	氏名・所属・役職	田守 昭博・医学研究科 肝胆膵病態内科学・病院教授

<概要>

肝臓病は、自覚症状を伴わず進行する慢性疾患である。その進行には遺伝的背景と生活習慣が関与していることが知られている。我々は、これまでウイルス性慢性肝疾患症例に対して抗ウイルス治療を実施し、その後の経過を観察している。治療法の進歩とともにウイルスの排除率は向上し、大多数の症例で肝炎ウイルスは消失あるいはコントロールできている。そのため今後、患者の予後は抗ウイルス治療の効果ではなく、新たな要因すなわち肝線維化の治癒過程には遺伝的背景が関与することが予測される。この点に着目して新たな予後関連バイオマーカー探索と遺伝子多型を加味した個別医療の確立を目的としてシーズ研究を計画し、進行中である。

**ウイルス性肝疾患における研究戦略**



<アピールポイント>

ヒトを対象とした研究を継続しており、より短期間に実用化が可能と考える。探索された課題を倫理委員会承認のもと実証する土台を確立している。多方面との連携を行い、新たなシーズを探索している。

<利用・用途・応用分野>

慢性肝疾患患者の個別医療の開発。  
肝炎ウイルス治療後の予後改善を目指した治療介入法（薬剤）の確立

<関連する知的財産権>

論文報告：Polymorphisms in MICA, but not in DEPDC5, HCP5 or PNPLA3, are associated with chronic hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. Hai H, Tamori A, et al. Sci Rep. 2017;7(1):11912. doi: 10.1038/s41598-017-10363-5.

Stagnation of histopathological improvement is a predictor of hepatocellular carcinoma development after hepatitis C virus eradication. Motoyama H, Tamori A, et al. PLoS One. 2018;13(3):e0194163. doi: 10.1371/journal.pone.0194163.

<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/liver/>

<他分野に求めるニーズ>

ハイスループットな遺伝子解析技術、基礎研究から選出されたバイオマーカーの臨床診断への応用

キーワード	慢性肝疾患、生活習慣、遺伝子診断、バイオマーカー
-------	--------------------------

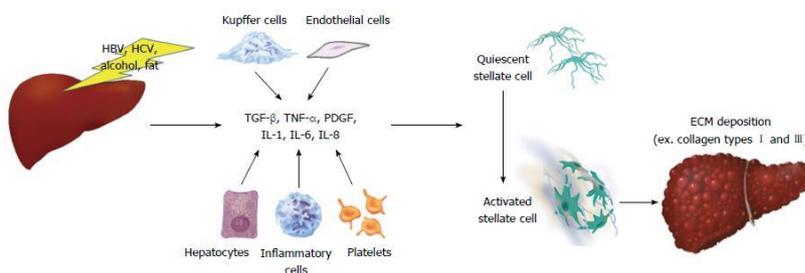
	シーズ名	慢性肝疾患における新規肝線維化マーカーの開発
	所属・役職・氏名	肝胆臓病態内科学・准教授・榎本 大 (ENOMOTO, Masaru)

### <要旨>

高感度で非侵襲的な肝線維症の存在及び重症度の診断マーカー、診断用キット、さらには肝癌バイオマーカーの開発を目指す。肝線維症の存在やその重症度を簡易に判定するための簡易検査法の研究開発は、非常に重要で社会的ニーズも高く、大きな市場が見込める。

### <研究シーズ説明>

我が国にはウイルス性肝炎、アルコール性、非アルコール性脂肪性肝炎など 500 万人以上の慢性肝疾患患者が存在する。その病因の如何に関わらず慢性肝炎から肝硬変へ至る肝線維化の進展過程は肝癌の発生源となる (図) が、人口動態統計にみる肝癌による死亡は約 30,000 人、肝癌を除いた肝硬変など「肝疾患」による死亡も約 18,000 人と、慢性肝疾患の制御は公衆衛生上も重要な国民的健康問題である。肝線維化病期の判定は臨床的に重要であるが、これまで肝線維症の診断は侵襲的な肝生検に依存してきた。肝生検には出血等の合併症の可能性もあるため反復検査は不可能である。血清バイオマーカーなど非侵襲的な方法で肝線維化を診断することが出来れば、臨床的に重要な課題である。



### <アピールポイント>

我々は肝線維化の分子機構について継続的に研究を行ってきたが、最近ではマイクロ RNA (miRNA) に着目し成果をあげている。例えば C 型慢性肝炎の肝線維化進展において miRNA が深く関係し、特に miR-222 がその中心的役割を果たしていることを報告した。当院には月に約 2,000 名の肝疾患患者が通院中であり、肝生検も同意の下に多数行われているので、基礎研究データを直ちに臨床的に検討できる点で優位である。

### <利用・用途・応用分野>

- ① 非侵襲的に肝線維化を診断することが出来れば、反復して検査することが可能となり、治療による肝線維化改善効果を判定することが出来る。
- ② 日常臨床上の利用のみならず、検診等におけるスクリーニング目的でも利用可能かもしれない。
- ③ 肝線維化の分子機構を解明することは、究極的には抗線維化治療の開発に繋がる可能性がある。

### <知的財産権・論文・学会発表など>

1. 特願 2010-281254 : 肝線維症の存在及び/又は肝線維症の重症度の判定方法、判定マーカー、判定用キット、肝線維症の治療の効果予測方法、効果予測マーカー、並びに効果予測用キット
2. Ogawa T, Enomoto M, Fujii H, Sekiya Y, Yoshizato K, Ikeda K, Kawada N. MicroRNA-221/222 upregulation indicates the activation of stellate cells and the progression of liver fibrosis. *Gut* 2012 Nov;61(11):1600-9. Epub 2012 Jan 20. PubMed PMID: 22267590.

### <関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/syoukaki/hepatology/index.html>

### <他分野に求めるニーズ>

なし

キーワード	慢性肝疾患、マイクロ RNA、バイオマーカー
-------	------------------------

	シリーズ名	超音波技術を用いた抗ウイルス治療後肝発がん予測法の開発
	所属・役職・氏名	肝胆膵病態内科学・講師・打田 佐和子 (UCHIDA, Sawako)

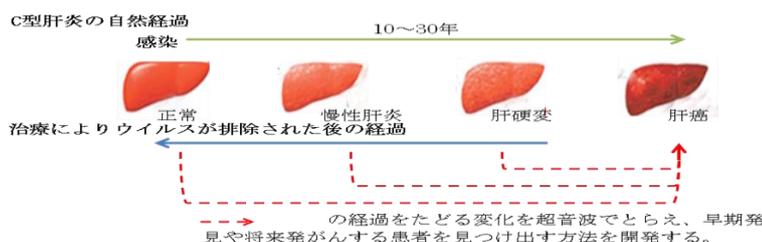
### <要旨>

C型肝炎に対する抗ウイルス治療によってウイルスの排除に成功した症例では、肝硬変進展や肝発癌が抑制される。その一方で、ウイルスが排除された例においても経過観察中に肝癌を発症することが報告されている。しかしながら、その原因およびどのような症例で発癌が起こりやすいのかなどについてはわかっておらず、現時点では治療後も全症例を長期に経過観察する必要がある。本研究では、超音波を用いて、肝発癌に結びつく背景肝組織の変化を明らかにし、それら変化を非侵襲的に、定量的かつリアルタイムに診断・測定するツールを開発することを目的とする。

### <研究シリーズ説明>

以下に示すような非侵襲的な超音波を用いて、肝臓の形態と機能を評価し、肝発癌を予測する変化を定量的かつリアルタイムに診断するツールを開発する。

- 1.肝臓の形態評価: Bモードで肝臓、脾臓、門脈など腹腔内臓器を評価し、形態診断を行う。
- 2.肝臓の機能評価:
  - 1)超音波エラストグラフィにより、肝臓の組織学的変化を評価する。
  - 2)超音波による肝血管構築評価により、肝臓の組織学的変化を評価する。また、肝血管血流を定量的に評価する方法を開発する。



### <アピールポイント>

患者さんに対して侵襲の少ない超音波を用いて、発癌の予測や早期発見に利用できる定量的な検査法を開発することを目標としている。

### <利用・用途・応用分野>

慢性肝疾患における肝発癌のメカニズムが解明できれば、今後の肝癌治療および予防法の開発に繋がることが期待される。また、超音波の診断能を評価・向上させることができれば、患者さんは侵襲の大きい検査を受けなくても済むようになることが期待される。加えて、他臓器にも応用できる診断法が確立できれば、将来的には肝癌だけでなく、他臓器の癌治療および予防にも繋がることを期待できる。

### <知的財産権・論文・学会発表など>

Kobayashi S, et al. Development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C who had a sustained virological response to interferon therapy: a multicenter, retrospective cohort study of 1124 patients. *Liver International* 2007;27:186-91.

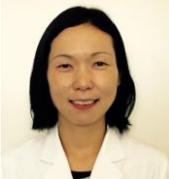
### <関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/liver/>

### <他分野に求めるニーズ>

なし

キーワード	超音波検査、肝臓、発がん予測
-------	----------------

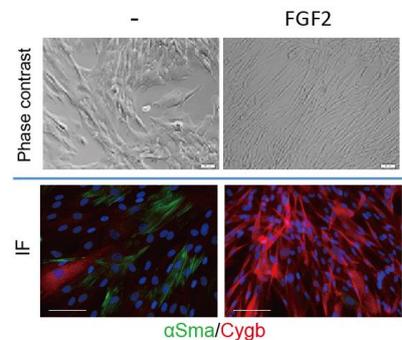
	シリーズ名	肝星細胞を標的とした新規肝硬変治療薬の開発
	所属・役職・氏名	肝胆膵病態内科学・特任講師・松原 三佐子 (MATSUBARA, Misako)

### <要旨>

近年、抗ウイルス薬の発展によりウイルス性肝炎の根治率が大幅に改善されている一方で、ウイルス排除後による肝硬変、肝がんが発症する場合は少なくない。また、肥満や糖尿病と関連する非アルコール性脂肪肝炎は増加しており、本邦で100万人に達する。現在、肝硬変を治療する薬剤はなく、肝機能改善を促す対処療法のみである。慢性肝炎から肝硬変に至る過程には活性化星細胞(HSC)や筋線維芽細胞(MFB)などの非実質細胞から産生される細胞外マトリックス物質の蓄積が関与し、肝線維化は更に発癌の母地になると考えられている。こうして、肝線維化の早期発見と新たな治療薬の開発が急務である。

### <研究シリーズ説明>

本研究室で発見されたサイトグロビン(CYGB)は、肝臓ではHSCのみで発現し、炎症細胞の浸潤や線維化および発癌に寄与し、HSCの非活性化維持に重要なタンパク質であることがわかった。そのため、脱活性化を促すCYGB遺伝子の発現を誘導する因子は新規肝硬変治療に繋がる。CYGBは生理的状態ではHSCに発現するガス分子運搬体であり、活性酸素などのスカベンジャーとしても機能する。肝硬変になるとCYGB陰性の星細胞が増加するため微小環境は低酸素となり、酸化ストレス、持続炎症を伴いながら線維化へと進行する。従って、CYGB発現の回復は微小環境を生理的環境に戻す事で、脱線維化を誘導し、延いてはがん治療薬としての作用を発揮することが期待される。そこで、ヒトHSCにCYGB発現を誘導できる手法の開発は肝線維化抑制、肝がん発症や進展予防になるとの考えのもと、培養ヒトHSCにCYGBを誘導できる物質を探索してきた。その結果、世界で初めてFibroblast growth factor 2 (FGF2)がヒト培養星細胞においてCYGBを誘導できることを見出した。さらに、我々はFGF2がヒト培養星細胞のCYGBを誘導するのみでなく、HSCの活性化マーカーである $\alpha$ 平滑筋アクチン( $\alpha$ SMA)やコラーゲンの発現を低下させることを発見した(右図)。



### <アピールポイント>

FGF2は既知の成長因子であるが、その肝病態への関与の報告は少ない。本研究は、FGF2の機能解析による脱活性化の分子機序の理解を深めつつ、静止期HSCと活性化HSCの両方を用いて化合物ライブラリーから脱線維化物質を選定することも行っている。このような研究は、HSCの静止期と活性化の両方を初代培養細胞で再現できる実験系を開発している当研究グループでのみ実施可能である。

### <利用・用途・応用分野>

我々はCygbがHSCを静止期状態に保つ重要な蛋白質であること、CYGBの発現を増加させるアルンジン酸が脱肝線維化に役立つことを報告している。有効な肝硬変治療薬が開発されれば、患者のQOL向上や医療費の削減など社会に与えるインパクトは大きく、医学的価値は極めて高い。

### <知的財産権・論文・学会発表など>

特願 2015-077604、肝星細胞におけるサイトグロビン誘導物質

Sato-Matsubara M, et al. Fibroblast growth factor 2 (FGF2) regulates cytoglobin expression and activation of human hepatic stellate cells via JNK signaling. *J Biol Chem*. Nov 17; 292(46): 18961–18972. (2017)

松原三佐子、河田則文、サイトグロビンと肝疾患 医学のあゆみ：TPICS, Vol. 261 No. 8, 829-830. (2017)

Sato-Matsubara M, Kawada N. New player in tumor-stromal interaction: Granulin as a novel therapeutic target for pancreatic ductal adenocarcinoma liver metastasis. *Hepatology* Jan;65(1):374-376. (2017)

第31回 肝類洞壁細胞研究会学術集会 肝星細胞におけるTGF $\beta$ 1・Smadシグナルを介したCytoglobin発現制御機構 (2017.11.24-25)

第24回 肝細胞研究会 旭川市民文化会館 造血細胞由来の活性化肝星細胞におけるサイトグロビンの発

現 (2017.6.30-7.1)

第 53 回日本肝臓学会総会(広島) 肝星細胞を標的とした抗線維化治療薬の開発 (2017.6.8-9)

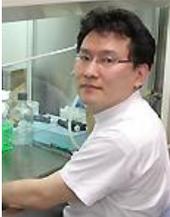
<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/liver/>

<他分野に求めるニーズ>なし

キーワード

肝硬変治療薬、線維化、サイトグロビン、肝星細胞

	シリーズ名	腸粘膜透過性亢進の視点からのメタボリック症候群の疾患予防・治療食としてのグルテンフリーダイエットの分子生物学的意義の検討
	所属・役職・氏名	消化器内科学・准教授・谷川徹也 (TANIGAWA, Tetsuya)

**<要旨>**

高齢化社会を迎えた本邦において、メタボリック症候群の患者数は増加しつづけており、新規の視点からの対策が求められている。肥満における脂肪組織では慢性炎症が生じておりメタボリック症候群の原因となることが次第に解明されつつある。全身的な慢性炎症を誘発する機序のひとつにリーキーガット (leaky gut) 症候群が提唱されている。リーキーガット症候群は腸粘膜のバリア機能に障害を来し、腸管内に存在する種々の炎症惹起物質が腸粘膜を透過し全身を循環することで誘発される症候群である。本研究では、メタボリック症候群の病態における小麦グルテンの病原因子としての意義を腸粘膜透過性の面からを検討することを目的とする。

**<研究シリーズ説明>**

**基礎研究: 実験動物を用いたメタボリックシンドロームの発症における小麦グルテンの病原因子としての意義の検討**

マウスにグルテンフリー食を与えて飼育し、代表的な小麦グルテンであるグリアジンと投与し、粘膜透過性の亢進と全身性炎症の誘発について検討する。検討項目としては、血中 FITC デキストラン、血中炎症性サイトカイン、血中エンドトキシン濃度を始めとした腸内細菌成分、血漿中レプチン、アディポネクチン、tumor necrosis factor- $\alpha$ 、遊離脂肪酸、インターロイキン-6、MCP-1、アンジオポエチン様タンパク質-2、プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 といったアディポサイトカイン、耐糖能の評価、肥満および血中コレステロールおよび中性脂肪、血圧などのメタボリック症候群の各種パラメータについて検討する。

**臨床研究: 小麦グルテンの摂取が腸粘膜透過性およびメタボリック症候群に及ぼす影響**

糖尿病は脂質異常症、高血圧患者といったメタボリック症候群罹患患者を対象に臨床研究を行う。研究参加に同意を得たうえで通常食およびグルテンフリー食を摂取していただき、腸粘膜透過性の評価とメタボリック症候群各種パラメータと小麦グルテンの摂取との関連性を検討する。腸粘膜透過性については尿中ラクツロースおよびマンニトール排泄量による評価を行う予定である。また、基礎実験と同様に、血中炎症性サイトカイン、血中エンドトキシン濃度を始めとした腸内細菌成分、血漿中レプチン、アディポネクチン、tumor necrosis factor- $\alpha$ 、遊離脂肪酸、インターロイキン-6、MCP-1、アンジオポエチン様タンパク質-2、プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 といったアディポサイトカイン、耐糖能の評価、肥満および血中コレステロールおよび中性脂肪、血圧などのメタボリック症候群の各種パラメータについて検討する。

**<アピールポイント>**

肥満を始めとした全身慢性炎症関連疾患における小麦グルテンの病原因子としての意義を腸粘膜透過性亢進の視点から分子生物学的に解明し、グルテンフリー食の開発と普及を図ることで、高齢化社会に到来により社会的な問題となりつつある肥満の予防および治療、あるいは食事習慣の観点からの予防法や機能性食品の探索と開発につながる基礎的知見が得られることが期待される。

**<利用・用途・応用分野>**

メタボリック症候群を始めとした種々の疾患予防・治療・健康状態の改善に貢献するグルテンフリー食品の普及や小麦グルテンの病原性に対抗しうるサプリメント・機能性食品の開発

**<知的財産権・論文・学会発表など>**

- (1) 島田直、谷川徹也 他 小麦蛋白のグリアジンは NSAID 起因性小腸粘膜傷害の増悪因子である 潰瘍 2017 年。
- (2) 島田直、谷川徹也 他 便秘と下痢の最前線 ―診断と治療のパラダイムシフト― 下痢診療の最前線。診断と治療 2018 年

**<関連するURL>**

<http://osaka-cu-gastro.jp/gastroenterology/>

**<他分野に求めるニーズ>**

臨床研究に使用可能なグルテンフリー食の開発と提供、研究にご参加いただけるボランティアの方の紹介

キーワード	グルテン、腸粘膜透過性、メタボリック症候群
-------	-----------------------

	シーズ名	機能性消化管障害、好酸球性消化管障害、胃食道逆流症に関する研究
	氏名・所属・役職	消化器内科学・講師・田中 史生 (TANAKA, Fumio)
<p>&lt;概要&gt;</p> <p>機能性消化管障害とは機能性ディスペプシア、過敏性腸症候群に代表される疾患で、内視鏡検査など各種の検査で異常はみつからないものの、機能的な異常を来している状態です。例えば消化管の運動機能障害や、知覚過敏が原因の一部を担っています。その有病率は一般人口の約 10～20%と非常に高く、生活の質が低下している患者様は大変多くいらっしゃいます。機能性ディスペプシアに対する簡便なバイオマーカーは未だ開発されていないため、我々は胃液中エクソソーム由来マイクロ RNA の発現解析を用いて、バイオマーカーとしての有用性を検討しています。</p> <p>また飲食の欧米化や、食餌抗原や吸入抗原へのアレルギーを有する方が増加していることに伴い、本邦での胃食道逆流症や好酸球性食道炎患者は増加しています。我々はそれらの疾患の病態生理、診断、治療などについても研究を行っています。</p> <p>&lt;アピールポイント&gt;</p> <p>機能性ディスペプシアは本邦のみならず欧米においても有病率の高い疾患であるため、本シーズで得られるバイオマーカーは社会的に大きな影響を及ぼし得ると考えます。すなわち、将来的に実地臨床において幅広く使用される検査項目となり得る可能性を有していると考えます。</p> <p>また慢性アレルギー性疾患である好酸球性食道炎は今後さらに増加していくことが予測されており、本研究成果が世間に及ぼす効果は大きくなっていくものと考えられます。</p> <p>&lt;利用・用途・応用分野&gt;</p> <p>胃液中のバイオマーカー発現量を解析することにより、機能性ディスペプシアの診断や治療効果判定などに利用されます。一般診療のみならず、人間ドックの検査項目としても応用可能です。</p> <p>&lt;関連する知的財産権&gt;</p> <p>なし</p> <p>&lt;関連するURL&gt;</p> <p><a href="https://ocu-gastro.jp">https://ocu-gastro.jp</a></p> <p>&lt;他分野に求めるニーズ&gt;</p> <p>なし</p>		
キーワード	機能性消化管障害、好酸球性消化管障害、胃食道逆流症	

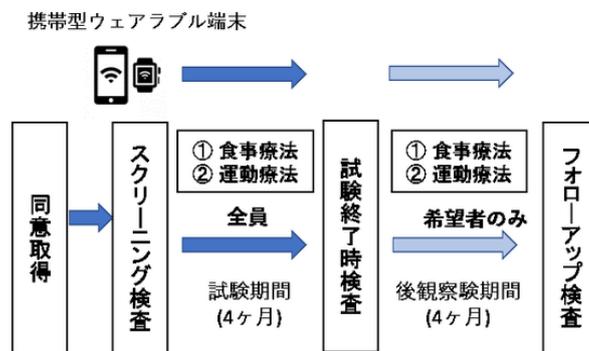
	シーズ名	消化管内細菌叢に基づいた胃癌の免疫チェックポイント阻害剤の新しい治療選択
	所属・役職・氏名	消化器内科学 講師 平良高一 (TAIRA, Koichi)
<p><b>&lt;要旨&gt;</b>  現在、免疫チェックポイント阻害薬が様々な癌治療に対して用いられている。2017年9月に胃癌に対して抗PD-1抗体が、世界に先駆けて本邦で承認された。しかし、免疫チェックポイント阻害薬と消化管内細菌叢、特に胃内細菌叢との関連は不明である。本研究は、ヒト胃組織及び糞便を用いて免疫チェックポイント阻害薬の投与前後で、細菌種を同定することで、どの細菌種が腫瘍縮小や有害事象の発現に影響を及ぼしているかを解明することを目的とする。これらの検討により、前もって胃内及び腸内細菌叢を操作することで、治療効果の増強や有害事象の軽減に繋げる事で、胃癌治療に対する新たな治療戦略を確立することを目的とする。</p> <p><b>&lt;研究シーズ説明&gt;</b>  免疫チェックポイント阻害薬投与前後の進行胃癌の患者から内視鏡下に胃粘膜組織と糞便を採取して、16S rRNA 細菌メタゲノム解析を用いた胃内細菌叢及び腸内細菌叢の検討を行い、特定の細菌種の同定を試みる。また、腫瘍縮小や有害事象の発現割合に関連する特徴的な細菌種が存在するかの検討を行う。次に、マウス胃癌発癌モデルを用いて、解析によって同定された細菌種が、腫瘍縮小効果に及ぼす影響を検討する。</p> <p><b>&lt;アピールポイント&gt;</b>  免疫チェックポイント阻害薬による腫瘍縮小効果や有害事象発現割合に影響を及ぼす胃内細菌叢及び腸内細菌叢を同定することで、治療前に、それら細菌叢を移植や除菌することで、より有効で、安全な抗がん剤治療をおこなうことができるようになる。</p> <p><b>&lt;利用・用途・応用分野&gt;</b>  免疫チェックポイント阻害薬による胃癌治療における新規バイオマーカーの開発  有害事象軽減に繋がるバイオマーカーの開発</p> <p><b>&lt;知的財産権・論文・学会発表など&gt;</b>  なし</p> <p><b>&lt;関連するURL&gt;</b>  <a href="http://osaka-cu-gastro.jp/gastroenterology/">http://osaka-cu-gastro.jp/gastroenterology/</a></p> <p><b>&lt;他分野に求めるニーズ&gt;</b>  次世代シーケンサーを用いた簡便な腸内細菌叢の解析システム</p>		
キーワード	胃癌 免疫チェックポイント阻害薬 消化管内細菌叢	

	シーズ名	骨粗鬆症に対する腸内細菌の関与
	氏名・所属・役職	灘谷 祐二 先端医療予防学 講師
<p>&lt;概要&gt;</p> <p>近年腸内細菌叢の解析が簡便に行えるようになり、腸内細菌叢の異常が様々な疾病の悪化因子であることが明らかになってきた。本研究では、高齢女性で高頻度で発症する骨粗鬆症に対して、腸内細菌叢の是正に着目した新しい治療法、予防法を開発することを本研究の目標とする。</p> <p>具体的には①骨粗鬆症患者での腸内細菌叢の変化を明らかとし、骨粗鬆症患者に特異的な細菌叢を同定する。②抗生剤投与、プロバイオティクス治療、腸内細菌移植などの簡便な手段で、腸内細菌叢に介入することで、骨粗鬆症の予防、早期治療が可能であることを証明する。本研究により、現在のガイドラインでは長期治療法や予防法が存在しない骨粗鬆症に対して、新機軸からの早期予防、治療法が確立することを目標としており、低コストな国民の健康寿命延長につながる治療法が開発可能であると考えている。</p> <p>&lt;アピールポイント&gt;</p> <p>腸内細菌叢と関連し、乳酸菌製剤、もしくは抗生剤が骨粗鬆症に与える影響を検討した論文は実験動物レベルでは報告が少数存在する。すべてが動物モデルでの検討であるが、結果は様々であり未だ議論をされている分野である。加えて腸内細菌叢を直接検討した研究や、ヒトでの影響を検討した研究は存在しない。そのため、本研究では、人検体および動物モデルでそのメカニズムも明らかにする予定である。</p> <p>&lt;利用・用途・応用分野&gt;</p> <p>検診部門における細菌叢による将来的な骨粗鬆症のリスクの予測や、細菌叢介入による骨粗鬆症の改善予防方法の開発。</p> <p>&lt;関連する知的財産権&gt;</p> <p>なし</p> <p>&lt;関連するURL&gt;</p> <p><a href="https://kaken.nii.ac.jp/ja/grant/KAKENHI-PROJECT-17K15962/">https://kaken.nii.ac.jp/ja/grant/KAKENHI-PROJECT-17K15962/</a></p> <p>&lt;他分野に求めるニーズ&gt;</p> <p>低コストで侵襲の少ない消化管細菌叢の解析方法など。</p>		
キーワード	骨粗鬆症、腸内細菌、予防医学	

	シーズ名	携帯型ウェアラブル端末およびスマートフォンアプリによるモチベーション管理が Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)の病態に与える影響
	氏名・所属・役職	肝胆膵病態内科学・講師・藤井 英樹 (FUJII Hideki)

<概要>

肥満人口の増加と共に、肥満に伴う脂肪肝(非アルコール性脂肪性肝疾患、Non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD)が増加している。NAFLDの一部は肝硬変に進行したり、肝癌を合併するために、より早期の治療介入が必要である。現在 NAFLD に対する有効な薬剤は存在せず、治療の基本は食事・運動療法による減量になるが、長期間にわたるモチベーションの維持は難しく、多くの方はリバウンドしてしまうのが現状である。一方近年、ヘルスケア分野において日常の活動量を測定できる携帯型ウェアラブル端末が数多く登場しており、健康管理に活用されている。本試験では、NAFLD 患者さんを対象に携帯型ウェアラブル端末やスマートフォンアプリが食事・運動療法を継続する際のモチベーション維持や NAFLD の病態改善に有効であるかどうかを明らかにすることを目標としている。試験の概念図を以下に示す。



<アピールポイント>

モチベーション維持における確立した方法は存在しない。NAFLD 患者に対して一方的に治療を提供するのではなく、消費カロリーや治療の達成度といったデータを“見える化”し、患者が自分でデータを入力してもらう、いわゆる“能動型”の臨床試験で、全国的にも類の無い珍しい取り組みといえる。

<利用・用途・応用分野>

新規脂肪肝治療法の開発、脂肪肝改善の新規バイオマーカーの探索

<関連する知的財産権>

特になし

<関連するURL>

<https://www.osaka-cu.ac.jp/ja/news/2018/1902013-3>

[https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr\\_view.cgi?recptno=R000040363](https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000040363)

<他分野に求めるニーズ>

IoT のスペシャリストとのコラボレーション

キーワード	NAFLD、携帯型ウェアラブル端末、スマートフォン
-------	---------------------------

	シーズ名	慢性疾患の夜間高血圧・睡眠障害に関する研究
	所属・役職・氏名	代謝内分泌病態内科学・講師・山田 真介 (YAMADA, Shinsuke)

<要旨>

夜間高血圧や睡眠障害は心血管系疾患発症のリスク因子であり、多くの慢性疾患では心血管系疾患の罹患率が高いことが知られている。しかし、これら慢性疾患の夜間血圧および睡眠動態に関する研究報告はほとんどない。そこで、我々はそれぞれを24時間血圧計(ABPM:A&D社)および携帯型睡眠脳波計(図1:SLEEP SCOPE,スリープウェル社)でモニターし、各疾患とそれらの関連性について検討している。

<研究シーズ説明>



図1：SLEEPSCOPE

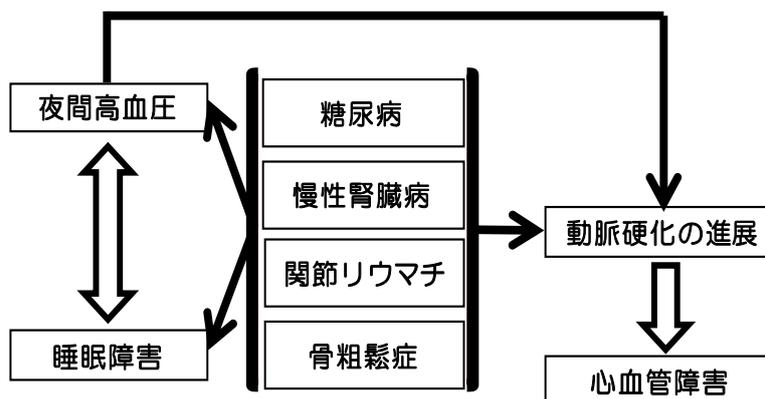


図2：本研究の想定モデル

<アピールポイント>

上記慢性疾患群の睡眠障害の合併率は高いが、その臨床的意義については不明な部分が多く軽視される傾向にある。また、血圧は昼間血圧で管理することが一般的であり、夜間就寝中の血圧をモニターする習慣はない。本研究により、慢性疾患における睡眠障害および夜間高血圧の合併頻度の高さを証明し、睡眠障害と夜間高血圧の関連性、さらにはそれらが動脈硬化の進展や心血管系疾患リスク因子となることを解明し、その重要性につき認識を広めたい(図2)。

<利用・用途・応用分野>

睡眠検査の gold standard である睡眠ポリグラフ検査 (Polysomnography : PSG) は、煩雑で専門施設での検査入院を必要とするが、SLEEPSCOPE は PSG とほぼ同等の精度で、入院せず簡易に睡眠を評価できる。同様に、24時間血圧の測定は ABPM により容易に施行可能である。これら機器を利用し、睡眠障害や夜間血圧について、慢性疾患別にその頻度や要因を検討し、降圧剤や睡眠薬での治療反応性を観察することは、臨床的価値の高い研究であると考えられる。

<知的財産権・論文・学会発表など>

1. Yoda K, et al. Association between glyceimic control and morning blood pressure surge with vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2014 37:644.
2. Yoda K, et al. Association between poor glyceimic control, impaired sleep quality, and increased arterial thickening in type 2 diabetic patients. PLoS One. 2015 14:e0122521
3. Hamamoto k, et al. Association of Nocturnal Hypertension With Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. Am J Hypertens. 2016 29:340.

<関連するURL> <http://www.med.osaka-cu.ac.jp/interm2/>

<他分野に求めるニーズ> なし

キーワード	慢性疾患、睡眠障害、夜間高血圧、心血管リスク
-------	------------------------

	<b>シーズ名</b>	<b>皮質骨に着目した骨粗鬆症診療に関する研究</b>
	<b>所属・役職・氏名</b>	代謝内分泌病態内科学・講師・山田 真介 (YAMADA, Shinsuke)
<b>&lt;要旨&gt;</b>		
<p>骨は海綿骨と皮質骨より構成される。海綿骨は皮質骨に比べ表面積が広く、骨代謝を担う破骨細胞や骨芽細胞が多く存在するため、骨代謝変化による影響を受けやすい。腰椎など椎体骨はその大部分が海綿骨であり、大腿骨などの末梢骨は皮質骨が主体である。したがって、椎体骨は大腿骨よりも加齢や閉経に伴う骨量低下をきたし易く骨折リスクも高い。一方で、薬物療法による治療効果を得やすいのも椎体骨である。実際、薬物治療の進歩に伴い、椎体骨折の発生率は年々減少傾向にあるものの、大腿骨頸部骨折はいまだ増加傾向にある。</p>		
<b>&lt;研究シーズ説明&gt;</b>		
<p>海綿骨と皮質骨を分けて評価することは重要な課題であるが、それが可能な HR-pQCT は本邦では販売されていないことから、日本人を対象とした皮質骨に関する研究報告はほとんどない。ところが最近、海綿骨と皮質骨を分別して評価できる超音波骨密度測定装置(右図：LD-100, 応用電機社)が開発された。そこで我々は、この装置を用い皮質骨に注目した骨粗鬆症研究を進めている。</p>		
<b>&lt;アピールポイント&gt;</b>		
<p>骨の大部分を占める海綿骨は骨密度や骨代謝状態に反映されやすいため、腰椎骨密度や骨代謝マーカーは椎体骨の骨折予測因子として確立している。ところが、皮質骨を主体とする大腿骨頸部の骨折を予測しうるパラメータに確立したものはない。LD-100 で皮質骨の骨指標を評価することで、未開の領域であった皮質骨に着目した骨粗鬆症診療の新たな可能性が見出せるものと期待している。</p>		
<b>&lt;利用・用途・応用分野&gt;</b>		
<p>A) 下記疾患群において、皮質骨あるいは海綿骨の骨指標に影響を及ぼす因子につき比較検討する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 加齢や閉経に伴う原発性骨粗鬆症患者</li> <li>② クッシング症候群や原発性副甲状腺機能亢進症などの内分泌性疾患患者</li> <li>③ 糖尿病や慢性腎臓病などの生活習慣病患者</li> <li>④ ホルモン療法で治療中あるいは治療後の乳癌患者</li> </ol> <p>B) 各種骨粗鬆症治療の皮質骨あるいは海綿骨の骨指標への反応性を比較検討する。</p>		
<b>&lt;知的財産権・論文・学会発表など&gt;</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Mishima T et al. Decreased cortical thickness, as estimated by a newly developed ultrasound device, as a risk for vertebral fracture in type 2 diabetes mellitus patients with eGFR of less than 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Osteoporos Int. 2015;26:229.</li> <li>● 元山宏華他. 代謝・筋肉 筋力低下および筋力低下を伴う内臓肥満は2型糖尿病の皮質骨厚低下と関連する. 糖尿病合併症 (31)2017;225.</li> <li>● 中村 美之他. 2型糖尿病女性の皮質骨骨粗鬆症に対する筋力低下および内臓肥満の関連. 日本骨粗鬆症学会雑誌 (3)2017;266.</li> </ul>		
<b>&lt;関連するURL&gt;</b>		
<a href="http://www.med.osaka-cu.ac.jp/interm2/">http://www.med.osaka-cu.ac.jp/interm2/</a>		
<b>&lt;他分野に求めるニーズ&gt;</b>		
なし		
<b>キーワード</b>	骨粗鬆症、海綿骨、皮質骨、超音波骨密度測定装置	

	シーズ名	造血幹細胞移植研究
	所属・役職・氏名	血液腫瘍制御学・教授・日野 雅之 (HINO, Masayuki)

#### <要旨>

血液腫瘍制御学では、以下のような造血幹細胞に関する基礎および臨床研究を行っている。

- ・造血器腫瘍発症と免疫監視システム障害に関する基礎研究。
- ・造血幹細胞移植推進拠点病院として骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植を用いた造血器悪性腫瘍に対する治療法と造血幹細胞移植の安全性向上についての臨床研究。
- ・HLA半合致移植の導入により移植治療の適応拡大についての臨床研究。
- ・移植合併症の克服を目指した臨床研究。
- ・ドナーの安全性の研究。
- ・無菌環境に関する研究。
- ・中央臨床検査部に集まる検体の残余試料を用いた研究。

#### <研究シーズ説明>

造血幹細胞移植は、通常の化学療法や免疫抑制療法だけでは治すことが難しい血液がんなどに対して、大量の化学療法や全身への放射線治療などからなる移植前処置後に、ドナーから採取した造血幹細胞（骨髄、末梢血、臍帯血）を投与し、ドナーの血液に入れ替わり、免疫の力を利用して病気を治す治療です。

#### <アピールポイント>

造血幹細胞移植推進拠点病院として多数の造血幹細胞移植例に加えて、多彩な血液疾患の症例を有しており、データを集積しやすく、また、19床の無菌室があり、無菌環境を題材とした資材の開発も評価できる。中央臨床検査部長を兼任しており、豊富な臨床検査サンプルを有しており、新規検査の開発に寄与できる。

#### <利用・用途・応用分野>

細胞移植、製薬の評価、臨床検査機器開発および評価

#### <知的財産権・論文・学会発表など>

1. Koh H, Nanno S, Hino M, Nakamae H: Diagnostic value of serum ferritin and cytokine profiles of hemophagocytic syndrome following allogeneic hematopoietic cell transplantation: methodological issues. *Leuk Lymphoma*. 2018 Mar;59(3):772-773
2. Nakane T, Nakamae M, Koh H, Nishimoto M, Nakashima Y, Hirose A, Hino M, Nakamae H: Autonomic Nervous System Pretransplant Malfunction is a Powerful Predictor of Survival after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplantation*. 2017 Nov;101(11):2801-2809
3. Nishimoto M, Koh H, Tokuwame A, Makuuchi Y, Kuno M, Takakuwa T, Okamura H, Koh S, Yoshimura T, Nanno S, Nakamae M, Hirose A, Nakashima Y, Nakane T, Hino M, Nakamae H: Drug interactions and safety profiles with concomitant use of caspofungin and calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Br J Clin Pharmacol*. 2017. Sep;83(9):2000-2007
4. Koh H, Nanno S, Katayama T, Hirose A, Nakamae M, Hino M, Nakamae H: Diagnostic usefulness of plasma presepsin (soluble CD14-subtype) for diagnosing hemophagocytic syndrome in hematological malignancies. *Leuk Lymphoma*. 2017 Oct;58(10):2489-2492.
5. Nakane T, Nakamae H, Yamaguchi T, Kurosawa S, Okamura A, Hidaka M, Fuji S, Kohno A, Saito T, Aoyama Y, Hatanaka K, Katayama Y, Yakushijin K, Matsui T, Yamamori M, Takami A, Hino M, Fukuda T.: Use of mycophenolate mofetil and a calcineurin inhibitor in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from HLA-matched siblings or unrelated volunteer donors: Japanese multicenter phase II trials. *Int J Hematol*. 2017 Apr;105(4):485-496
6. Nanno S, Koh H, Nakashima Y, Katayama T, Okamura H, Koh S, Yoshimura T, Nishimoto M, Hayashi Y,

Nakamae M, Hirose A, Nakane T, Hino M, Nakamae H: Diagnostic value of serum ferritin and the risk factors and cytokine profiles of hemophagocytic syndrome following allogeneic hematopoietic cell transplantation. Leuk Lymphoma. 2017 Jul;58(7):1664-1672

<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/labmed/>

<他分野に求めるニーズ>

なし

キーワード

造血幹細胞、移植、再生医療、臨床検査、無菌環境

	シーズ名	同種造血幹細胞移植における合併症対策
	氏名・所属・役職	医学研究科 血液腫瘍制御学・講師・中根 孝彦
<p>＜概要＞</p> <p>これまで主として、同種造血幹細胞移植に関連した研究を行ってきた。</p> <p>最近の研究内容は以下のとおりである。同種造血幹細胞移植における移植後に影響する重要な合併症として移植片対宿主病予防（GVHD）がある。標準的な HLA 一致ドナーからの移植における慢性 GVHD を減らす試みとしての GVHD 予防に関する検討の他、標準的でない HLA 不一致骨髄バンクドナーからの移植における GVHD 予防法の検討を現在行っている。標準ドナーからの移植で GVHD を減らす試みは移植後の改善につながるものであり、標準的なドナーがいない患者に対し HLA 不一致ドナーから安定した移植が行えれば、根治的治療として同種移植を受けられる患者の増加が期待できる。</p> <p><u>*同種造血幹細胞移植における移植片対宿主病予防（GVHD）に関する研究</u></p> <p>血液疾患に対する根治的治療として同種造血幹細胞移植は本邦でも年間 3000 例以上施行されるようになってきている。同種造血幹細胞移植での治療関連死亡は 20-30%程度と未だ高く、GVHD はその主要な原因の一つである。標準的 GVHD 予防法としてカルシニューリン阻害剤＋短期メソトレキセートが用いられているが、GVHD 発症予防を改善することで、治療関連死亡の軽減を通じ、移植後の改善をもたらすことが期待できる。こうした背景を元に以下の研究を遂行中である。</p> <p>①本邦におけるHLA不一致骨髄バンクドナーからの同種造血幹細胞移植におけるBortezomibを用いたGVHD予防法の安全性の検討（単施設第I相臨床試験）</p> <p>内容：骨髄バンクドナーからの造血幹細胞移植では一般にヒト白血球抗原（HLA）一致ドナーからの移植を考慮する。HLA 不一致バンクドナーからの移植において、既存の GVHD 予防に Bortezomib（多発性骨髄腫に対する治療薬）を加えた予防法の安全性と有効性の検討を目的とし本研究を計画した。この GVHD 予防の有効性が明らかになれば、ドナー対象の増加が見込め、ドナーが見つからず移植できない患者にとり有用な選択肢となる可能性が期待できる。</p> <p>②HLA 一致血縁又は骨髄バンクドナーからの同種造血幹細胞移植における移植後大量シクロフォスファミド及びタクロリムスを用いた GVHD 予防法の安全性と有効性に対する臨床第 II 相試験（単施設研究）</p> <p>内容：最も一般的なドナーからの移植に対するGVHD予防として、カルシニューリン阻害剤であるタクロリムスと大量シクロフォスファミドを用いた臨床研究である。この方法を用いることで低コストで通常のGVHD予防法よりも慢性GVHDの発症頻度が低くなる可能性が期待でき、移植後の改善に寄与する可能性がある。</p> <p>＜アピールポイント＞</p> <p>同種造血幹細胞移植における合併症死亡の割合は依然高く、課題は未だ多く残されている。当科での同種移植数は近年 40 例/年程度を維持できるようになってきており、多施設共同、単施設研究共に症例蓄積がある程度期待できる。臍帯血移植、血縁 HLA 一致移植、血縁 HLA 半合致移植、非血縁骨髄・末梢血幹細胞移植など幅広い移植源から移植を施行しており同種移植に関する様々な研究を施行できる可能性がある。</p> <p>＜利用・用途・応用分野＞</p> <p>疫学的な研究、無菌管理（無菌室、食事など）に関する研究、移植後栄養状態維持やリハビリテーションに関する研究、精神状態に関する研究など同種移植管理の改善に向けては多角的な研究を行う余地があるものと思われる。</p> <p>＜関連する知的財産権＞特になし</p> <p>＜関連するURL＞<a href="http://www.med.osaka-cu.ac.jp/labmed/">http://www.med.osaka-cu.ac.jp/labmed/</a></p> <p>＜他分野に求めるニーズ＞なし</p>		
キーワード	同種造血幹細胞移植、治療関連死亡、移植片対宿主病	

	シリーズ名	メンタルヘルス対策で企業と連携
	所属・役職・氏名	医学研究科 神経精神医学・教授 井上 幸紀 (INOUE Koki)
<p>&lt;要旨&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>メンタルヘルス対策と労働生産性向上は両立し相乗効果がある</b></li> <li>● 労働者個人に対し、産業現場を理解した精神科医師として面接指導を行う事ができる</li> <li>● 職業性ストレスを多面的に評価しその軽減のため他の職場のデータと比較して提言を行える</li> <li>● 嘱託精神科専門産業医を派遣し継続的介入や講演会講師などポイントでの利用も可能</li> </ul> <p>&lt;研究シリーズ説明&gt;</p> <p>メンタルヘルス不全から自殺などの悲しい事故が生じた場合、<b>安全配慮義務</b>の観点から企業側の責任が問われる。H26年には<b>ストレスチェック等の法案も成立</b>している。しかし、<b>メンタルヘルス不全はその発見や対応が難しく習熟を要し</b>、多くの企業で対策がとられていない。</p> <p>精神科医師の専門分野は物質依存や統合失調症への対応まで多岐にわたる事から、<b>産業精神医学を専門とする医師は全国的にも少数</b>である。大阪市立大学医学部神経精神科には日本医師会認定産業医の資格を持ち、様々なメンタルヘルス指針や手引きを理解し、<b>産業現場で活躍している医師が複数在籍</b>している。</p> <p>我々は要請に応じ、職場における<b>職業性ストレス</b>（役割葛藤、認知的要求、社会的支援、など20項目以上）や<b>個人の精神状態（抑うつ度や疲労度）や性格傾向を測定</b>したり、それらを系統的に解析する事により<b>職場および個人に対し必要な対策をアドバイス</b>している。また、上司研修や新人研修で聴衆に応じたメンタルヘルス研修も行っている。要請に応じ、企業に精神科専門産業医を派遣する場合もある。病院外来では主治医の立場で診療を行い、検査や入院治療にも対応している。</p> <p>これら事項について、企業及び個人の情報は厳格な管理対応を行っている。</p> <p>&lt;アピールポイント&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>精神科専門医で産業医学の特別な研修を受け、産業保健総合支援センター相談員など豊富な業務経験</b></li> <li>● <b>一部上場企業を中心に多くの医師派遣実績</b></li> <li>● <b>大学組織に属しており、疫学、環境科学など他の分野との連携が可能</b></li> </ul> <p>&lt;利用・用途・応用分野&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 精神科専門産業医として関与し、職域のメンタルヘルス対策の確立、過労自殺の防止など企業のリスク管理</li> <li>● 健康教育（セルフケアとしての新人研修、ラインケアとしての上司研修、特定業務に対する精神科的対応方法、精神科一般疾病に対する知識の獲得、ほか）</li> <li>● 職場診断とアドバイス など</li> </ul> <p>&lt;知的財産権・論文・学会発表など&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 2015年度 労働者健康福祉機構研究 精神障害による休職からの職場復帰体制の現実と課題～10年前との比較検討を含めて～（分担研究者）</li> <li>2. 2013年度 厚生労働省委託事業：ストレス評価に関する調査研究～患者群の検討と考察～（分担研究者）</li> <li>3. 2010年度 厚生労働省委託事業：精神障害等による労働災害を踏まえた職場環境等の改善によりメンタルヘルス不調の予防を推進するための事業（分担研究者）</li> <li>4. 2010年度 厚生労働科学研究費補助金：メンタルヘルス不調者の効果的な職場復帰に関する調査研究（分担研究者） 他多数</li> </ol> <p>&lt;所属学会例&gt; 日本産業衛生学会（理事）、日本精神神経学会（代議員）、日本産業精神保健学会（常任理事）、日本うつ病学会（評議員）、日本心身医学会（評議員）、日本認知療法学会（幹事）、ほか</p> <p>&lt;関連するURL&gt; <a href="http://www.med.osaka-cu.ac.jp/neuropsych/">http://www.med.osaka-cu.ac.jp/neuropsych/</a></p> <p>&lt;他分野に求めるニーズ&gt; なし</p>		
キーワード	メンタルヘルス、精神科専門産業医、職業性ストレス	



シーズ名

メンタルヘルス不調者の予測と適応因子

氏名・所属・役職

神経精神医学・准教授・岩崎 進一 (IWASAKI, Shinich)

<概要>

近年職場でのメンタルヘルスへの関心は高まっており、2015年12月からストレスチェック制度が実施され、日本全国の企業の多くの就労者は今後継続的にストレスチェックを受けることになった。ストレスチェックでは1次予防を目的としており、メンタル不調のスクリーニングではないとされている。

しかし、何度もメンタルヘルス不調により休職復職を繰り返す職員なども未だ多く、現状の対策ではメンタルヘルス不調や休職などはカバーし切れていないのが現状である。我々はストレスチェックや一般健康診断など多彩な調査データをもとに、メンタルヘルス不調者出現の予測や、うつ病、適応障害の発症またそれによる休職の予測因子として、ストレス、職場環境、背景因子と素因、環境要因の組み合わせによるストレスの軽減、増大、その関連を機械学習などの人工知能技術を用いて研究している。また休職中の生活記録表など、復職を推進し、精神的な不調を予防するため管理するアプリの開発などを行う。

<アピールポイント>

- 精神科専門医かつ産業医資格を持ち、企業の顧問医、産業医など職場のメンタルヘルスに関わる豊富な業務経験を持っている。
- 一部上場企業を中心に多くの勤務実績、派遣実績を持っている。
- ストレスチェックなどの今ある情報からメンタルヘルス不調を予測する事は資源の有効利用と生産性の増加を生むことが予測される。
- さらに企業ではカバーできない、より臨床的な観点からアンケート調査など簡易な方法を用いメンタルヘルス不調の予測が行える。

<利用・用途・応用分野>

- メンタルヘルス管理、過労自殺の防止など企業のリスク管理
- 健康教育(セルフケアとしての新人研修、ラインケアとしての上司研修、特定業務に対する精神科的対応方法、精神科一般疾病に対する知識の獲得ほか)
- 職場診断とアドバイスなど
- メンタルヘルス不調者の予測
- 職場環境改善の提案

<関連する知的財産権>

<関連するURL>

<他分野に求めるニーズ>

スマートフォンなどのアプリケーション開発技術  
人工知能などの統計学的サポート

キーワード

	シーズ名	児童青年期精神障害の臨床研究
	氏名・所属・役職	医学研究科神経精神医学 講師 宮脇 大
<p>&lt;概要&gt;</p> <p>大阪市立大学医学部附属病院神経精神科には、登校困難、引きこもり、様々な不安症状、強迫症状、拒食や過食、チック症状、抜毛、反抗などの行動問題、スマホやゲーム依存、落ち着きの無さ、コミュニケーションの苦手さ、学習問題、神経発達症(発達障害)、自傷行為、うつ、躁症状、幻覚や妄想など様々な症状でお困りの子どもさんが多く受診されている。</p> <p>このような子どもさんを対象とした、児童青年期における不安、抑うつ、気分変動や行動問題に関する臨床研究を行っている。知的障害を伴わない、いわゆる“高機能”自閉スペクトラム症の子ども達は、障害特性に対する配慮を受けることが少なく学校や家庭生活での苦勞が多く、様々な不安や落ち込みなどの様々な精神症状を併せ持つことが多いことなどが明らかになっている。</p> <p>&lt;アピールポイント&gt;</p> <p>本邦で精神科診療を行う診療所クリニックや病院など医療機関は多数あるが、そのほとんどが成人患者さんを診療対象としており、児童期の精神科診療をしている機関は少ないという現状がある。しかし、当科では6歳児から専門的児童精神科診療を行っている。またこのような特性を生かし、他施設では通常困難である、子どもの精神障害を対象とした臨床研究を実施している。</p> <p>&lt;利用・用途・応用分野&gt;</p> <p>&lt;関連する知的財産権&gt;</p> <p>High prevalence of shoplifting in patients with eating disorders Miyawaki D, Goto A, Harada T, Yamauchi T, Iwakura Y, Terakawa H, Hirai K, Miki Y, Harima Y, Inoue K Eating and weight disorders</p> <p>Preschool-onset obsessive-compulsive disorder with complete remission Dai Miyawaki, Ayako Goto, Yoshihiro Iwakura, Kaoru Hirai, Yusuke Miki, Naomi Asada, Hiroki Terakawa, and Koki Inoue Neuropsychiatr Dis Treat 2018</p> <p>&lt;関連するURL&gt;</p> <p><a href="http://www.med.osaka-cu.ac.jp/neuropsych/">http://www.med.osaka-cu.ac.jp/neuropsych/</a></p> <p>&lt;他分野に求めるニーズ&gt;</p> <p>学童期の子どもの精神医学的特性(例、自閉スペクトラム症特性の程度、不安症状、気分症状、不注意や衝動性の程度)の客観的測定法</p>		
キーワード	子どものこころ、神経発達症、自閉スペクトラム症、不安症、児童精神医学	



シーズ名

認知症早期診断における PET 検査の有用性

所属・役職・氏名

神経内科学・教授・伊藤 義彰 (ITO, Yoshiaki)

<要旨>

神経内科学教室では、PET (Positron Emission Tomography)を用いて、アミロイドβ、タウ蛋白の画像化、FDGを用いた糖代謝の測定を行っている。研究の目的は、これらの異常蛋白が蓄積する疾患である、アルツハイマー病、進行性失語症、一部のレビー小体型認知症、特殊な運動性疾患(皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺)の早期診断、鑑別、さらには治療法の開発である。特にアルツハイマー病は発症早期の軽度認知機能障害(MCI)の段階、さらには発症前にアミロイドを検出することで、抗アミロイド薬による治療の有効性が示唆されている。PET 検査をもとに、バイオマーカーの探索、治療薬の開発などに広がっていく。

<研究シーズ説明>

認知症の代表的疾患であるアルツハイマー病は、認知機能障害を主訴として来院し、画像的に側頭葉の萎縮をきたすことが知られている。早期には萎縮の前に脳血流が低下することが知られている。

最近アミロイドβを描出するリガンドが一般に利用できることとなり、アルツハイマー病の早期診断が可能となってきた。これにより、発症前の MCI 軽度認知機能障害の段階で、認知症を診断できる可能性がある。

また、他のリガンドとしてはタウ蛋白に対するトレーサーも開発され、当大学附属病院でも使用可能となっている。タウ蛋白は、アミロイドに引き続き毒性を発揮しニューロンを傷害する物質として注目されている。

こうしたリガンドを利用して、早期診断、予防法の開発、治療薬の探索を行うのが本シーズの特徴である。

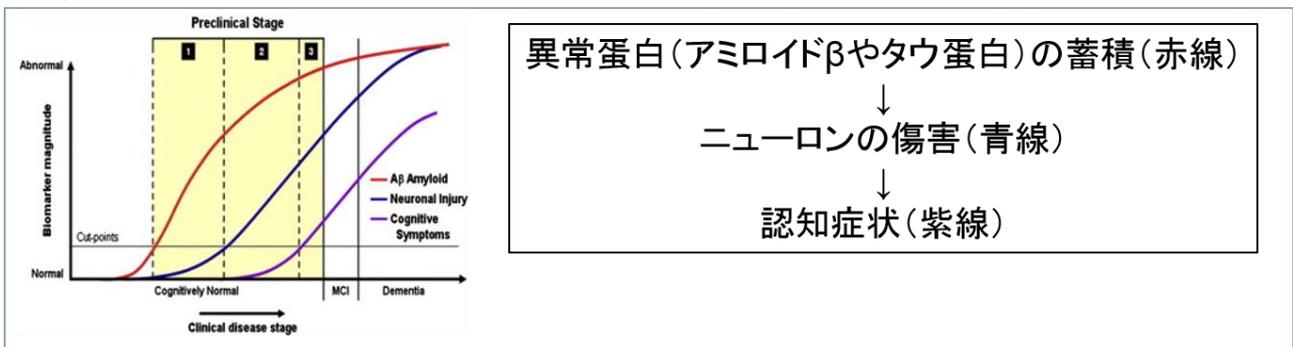


図 1. アミロイドやタウの沈着は、ニューロンに先立って認められる。

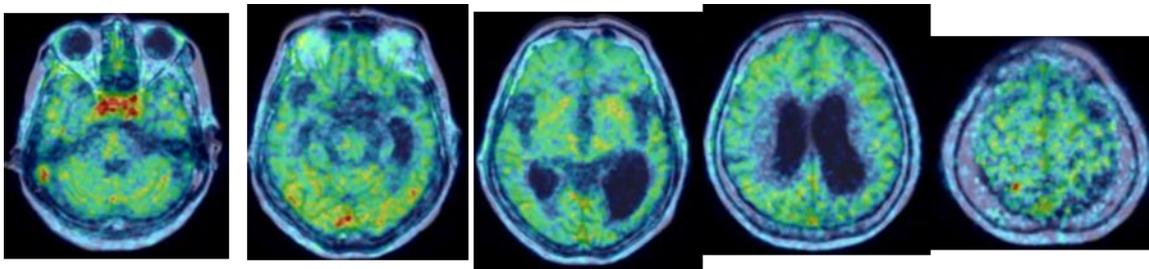


図 2. タウ蛋白のイメージング。両側大脳半球への集積と、左頭頂葉の顕著な萎縮を認める。

<アピールポイント>

タウ蛋白のイメージングはさくねんから近年可能となったばかりで、実施可能なのは日本でも限られた施設だけである。

<利用・用途・応用分野>

500 万人ともいわれる認知症症例、認知症予備軍 (MCI と呼ばれる) の早期診断、治療法の開発に大き

な貢献が期待される分野である。

**<知的財産権・論文・学会発表など>**

タウ蛋白のトレーサーは放射線医学総合研究所にて開発された。

**<関連するURL>**

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/Neurology/>

**<他分野に求めるニーズ>**

最も必要とされるのは、この PET での効果判定が必要となる認知症治療法の開発である。

キーワード	P E Tイメージング、認知症、アルツハイマー病、アミロイドイメージング、タウ蛋白
-------	---

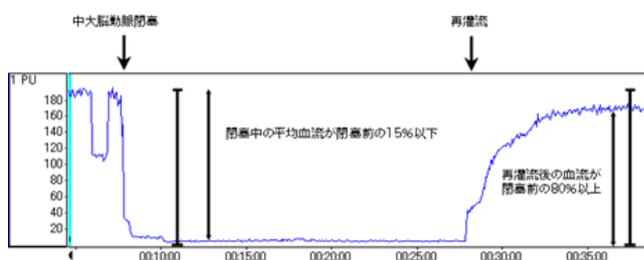
	シリーズ名	Keap1/Nrf2 システムの制御による新たな脳梗塞治療法の開発
	所属・役職・氏名	神経内科学・准教授・安部 貴人(ABE, Takato)

### <要旨>

近年、脳虚血再灌流障害の原因として、脳梗塞病巣における炎症性シグナルの重要性が注目されている。転写因子 Nrf2 はアストロサイトに発現し、各種ストレス時における抗炎症、酸化ストレス防御遺伝子群の発現を制御しており、脳虚血時には神経保護的に働くと考えられている。また、dimethyl fumarate (DMF)は自己免疫性脳脊髄炎マウスにおいて、アストロサイト内の Keap1/Nrf2 システムを活性化させ、抗炎症・細胞保護作用をもたらすことが報告されている。DMF は海外での臨床治験では多発性硬化症の再発予防に対し有効性が証明されているが、これまで脳梗塞における有効性を検討した報告はない。本研究では、脳虚血時にアストロサイトにおける Keap1/Nrf2 システムの役割を明らかにし、DMF 投与によりその制御を行い新たな治療法の確立を目指す。

### <研究シリーズ説明>

動物モデルとしてナイロン糸による一過性中大脳動脈閉塞モデルを用いる。成熟雄性マウスをイソフルレン吸入麻酔下に、頭皮を切開し、頭蓋骨上にレーザードップラープローブを固定、その後頸動脈を露出する。外頸動脈より、6-0 ナイロン糸より作成した塞栓糸を挿入、内頸動脈方向に反転した後、内頸動脈内をウイリス動脈輪の中大脳動脈起始部まで挿入する。レーザードップラーにより血流の変化をリアルタイムに



観察すると、塞栓糸の膨大部がちょうど中大動脈起始部に到達した瞬間に血流が急落する(上図)。その位置に塞栓糸を 40 分間定置し脳虚血を作成、その後塞栓糸を抜去し血流を再開させる。この手法において、平均血流低下率が手術前の 85%以下、再灌流率が 80%以上であれば再灌流 3 日後の梗塞体積が安定し、ほぼ 50mm<sup>3</sup> となることがわかっている。再現性が高く、ヒトの臨床の脳梗塞に非常に近いモデルといわれている。DMF は自己免疫性脳脊髄炎マウスにおいてアストロサイト内の Keap1/Nrf2 system を活性化し抗炎症・細胞保護作用を呈し、神経保護に働くことが報告されており(Brain 2011; 134; 678-692)、海外での臨床治験でも再発寛解型多発性硬化症患者において、年間再発率、障害進行率、MRI 上の病変数を有意に低下させた(N Engl J Med 2012; 367 : 1098 - 107)。本邦でも DMF の経口薬である BG12 の再発寛解型多発性硬化症に対するプラセボ対照第 3 相試験が始まっており、慶應義塾大学においては安部貴人が分担医師として参画し、臨床治験を推進していた。

### <アピールポイント>

DMF は多発性硬化症の新規治療薬として海外にてすでに発売、投与されているが、これまで脳梗塞に対する効果を検討した報告はない。しかし再発型多発性硬化症における脳内炎症を抑制するのと同様、Nrf2 の活性化を介して脳梗塞後の炎症を抑制し、神経保護効果をきたす可能性は十分あると思われる。

### <利用・用途・応用分野>

DMF の人体への安全性、適切な投与量はすでに多発性硬化症に対する治験第 1、2 相で確認されており、もし DMF の脳梗塞に対する有効性が動物モデルで確認できれば、適応拡大という形でスムーズに臨床の場で用いることが可能であると考えられる。

### <知的財産権・論文・学会発表など>

Abe T et al, Stroke 2013; 44 :2284-91

Abe T et al, Stroke 2010; 41: 898-904

### <関連するURL> なし

### <他分野に求めるニーズ> なし

キーワード	脳虚血、Keap1/Nrf2 システム、酸化ストレス
-------	----------------------------

	シーズ名	ピシバニール (OK-432) を用いた肺を中心とした悪性腫瘍への免疫ラジオ波療法
	氏名・所属・役職	放射線診断学・IVR学・講師・山本 晃(YAMAMOTO・Akira)

<概要>

肺癌に対するラジオ波凝固療法（肺 RFA）は、局所療法である。しかし臨床的には、多発転移性肺癌や、多臓器転移合併例に遭遇することが多く、このような症例では適応にならない。一方ピシバニールは増殖不能の生菌からできた免疫活性物質である。単独での抗腫瘍効果は期待された程強くない。

我々は物実験において、肺 RFA と、ピシバニールの併用療法(免疫 RFA)が抗腫瘍免疫の獲得を強調し、予後の延長と遠隔転移の制御を可能にする結果を得た。この実験をもとに、臨床応用を行った。第1相試験では多発肺転移患者の肺転移を免疫 RFA で治療し、他の未治療腫瘍の縮小を認めた。全身療法としてのラジオ波治療が可能である可能性を示した。

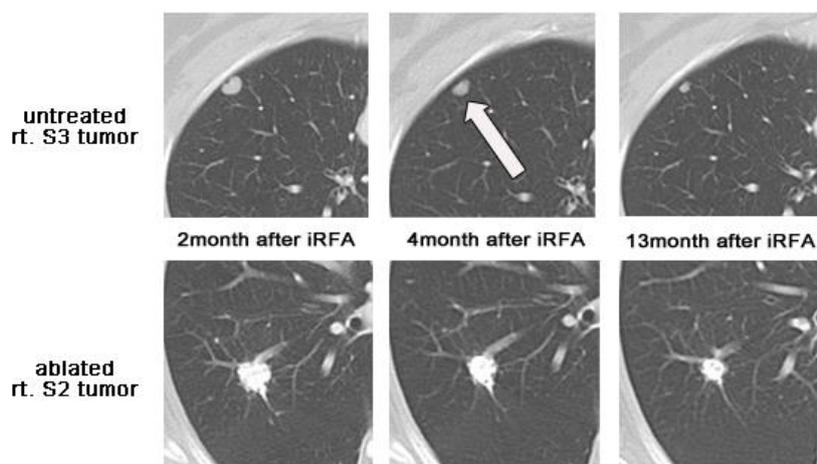
<研究シーズ説明>

\* 基礎実験 \*

日本白色兎に対し、肺、耳介に悪性腫瘍 VX2 を植え付け、肺の悪性腫瘍のみに対して、ラジオ波凝固療法を行った。群分けを行い、Control (無治療)、RFA (RFA のみの治療)、OK-432 (OK-432 のみの治療)、ImmunoRFA (RFA+OK-432 の治療) とした場合、全生存率、RFA 無治療の耳介腫瘍のサイズでそれぞれ生存率の延長、耳介腫瘍の抑制が認められた。

\* 臨床応用 \*

基礎実験と同様に、多発肺癌に対し、1個 RFA+OK-432 の治療を行い、未治療の腫瘍の縮小を得た



<アピールポイント>

RFA を行った後にピシバニールを局所投与する、この免疫治療は、1 個の腫瘍を治療する局所治療である RFA 治療を全身治療として応用可能な可能性を秘めた治療である。もともとの腫瘍抗原を応用し、いわば腫瘍ワクチンとして応用するため、理論上は癌種を問わない。現在チェックポイント阻害薬が注目を集めるが、それらの治療との併用も可能かもしれない。

<利用・用途・応用分野>

有効性が確立できれば同様の手技が肺、肝臓、腎臓などの悪性腫瘍に応用できる。

<関連する知的財産権>

なし

<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/radiology/>

<他分野に求めるニーズ>

肺 RFA・肺生検の検査用穿刺針を開発したく思っています。穿刺針の加工技術(金属部への微小な穴をあける)を求めています。

キーワード	ラジオ波凝固療法、免疫、悪性腫瘍
-------	------------------

	シーズ名	ラジオ波凝固療法の局所制御率改善のための基礎研究
	所属・役職・氏名	放射線診断学・IVR学・講師・大隈 智尚 (OKUMA, Tomohisa)

#### <要旨>

ラジオ波凝固療法療法 (RFA) は、電極針を直接腫瘍に穿刺し、ラジオ波で発生する高熱により病変を凝固壊死させる治療法である。当診療科では特に肺腫瘍に対する治療成績や合併症、実験結果などの成果を多数発表している。この治療の問題点は電極針の焼灼範囲の制限から 3 cm 以上の大きな腫瘍では局所制御成績に限界があり、何らかの併用療法の開発が必要と思われる。RFA により腫瘍壊死で崩壊した腫瘍細胞内から抗腫瘍免疫を誘導する抗原が放出されることに注目し、免疫賦活因子投与を行う研究や RFA と血管新生阻害剤や分子標的薬等の抗癌剤の併用による局所制御率の改善にむけての基礎的研究を行っている。

#### <研究シーズ説明>



実験腫瘍の治療前後の CT 画像と電極針(傘のように開く針を使用)。この治療に抗がん剤を併用することで生存率が改善する。

#### <アピールポイント>

2000年6月に日本で初めて肺腫瘍に対する RFA 治療が当科で実施されており、臨床研究/基礎研究も多数成果発表を行ってきた。RFA と抗がん剤併用療法についても高く評価された実績があり、RFA 治療の局所制御の改善の基礎研究についてさらなる研究の取り組みを行う。

#### <利用・用途・応用分野>

切除不能肺がんに対する治療適応の拡大

#### <知的財産権・論文・学会発表など>

1. Radiofrequency ablation and immunostimulant OK-432: combination therapy enhances systemic antitumor immunity for treatment of VX2 lung tumors in rabbits. Radiology;2013;267:405-13
2. Therapeutic effects of CT-guided radiofrequency ablation with concurrent platinum-doublet chemotherapy in a rabbit VX2 lung tumor model. Radiology:2017;283:391-8

#### <関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/radiology/>

#### <他分野に求めるニーズ>

気管支鏡下でラジオ波凝固療法が可能となれば、体外から針を穿刺する際の気胸や出血などの合併症が減らせる可能性がある。高出力のラジオ波発生可能な気管支鏡を通るケーブル型の電極開発を希望。

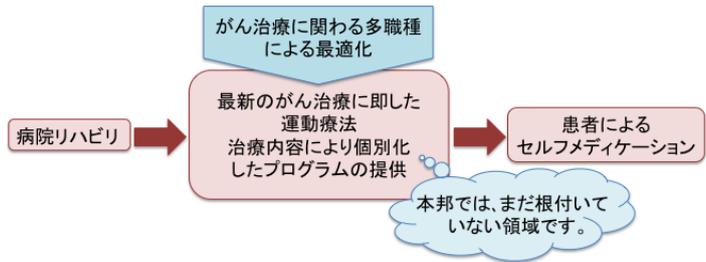
キーワード	ラジオ波凝固療法、肺がん、化学療法
-------	-------------------

シーズ名	がん治療晩期障害の低減と就労支援 ーがんサバイバーのパフォーマンスの向上を目指してー
所属・役職・氏名	細野 雅子・医学研究科 放射線腫瘍学・准教授

<要旨> 日本ではまだ根付いていないポスト病院リハビリとしての運動療法をがん治療後の患者の状態に即したプログラムを作成し、患者のがん治療後の体力強化と就労支援に繋げていく。疾患ごとの問題点をがん治療の専門医師・看護師により問題提起し、これらを解決すべく多職種連携で研究を進め、がん治療に即した運動療法としての最適化とともに、この事業がもつ社会福祉的、医療経済的観点にも注目し、その提供方法についても患者の社会的、精神的サポートとなるよう効果的なイベントとしてのあり方を模索する。

<研究シーズ説明>

近年のめざましいがん治療の発展により、がん治療は単に治癒を目指すだけでなく、より高い心身のパフォーマンスを目標とした治療へと変わりつつある。しかし、その一方で、長期経過での新たな晩期障害が出現することも明らかになってきた。自身が専門とする放射線治療では、治療計画時に病巣のみならず、正常組織における線量を正確に把握することが可能である。また、高線量照射された局所の変化は時間とともに変化し、血流低下や線維化などが様々な晩期障害の原因となる。胸部の照射後の放射線肺臓炎や腹部の照射後の放射線腸炎などの重篤な晩期障害ではなくとも、高線量照射された軟部組織の変化はリンパ浮腫や筋肉の線維化による運動制限を生じ、肩こりや腰痛の原因となりうる。これらの臨床未満の症状は一旦がんが寛解・治癒となっても転移・再発に対する漠然とした不安を助長し、患者の積極的な社会活動への障壁となってしまうことがある。そこで、本学が属する7大学連携個別化がん医療実践者養成プランの事業としてスタートした「がん患者のための運動によるリフレッシュセミナー」をさらに発展させて大阪市立大学発のジャパンメイドのポスト病院リハビリをワークアウトの専門家と臨床腫瘍学、腫瘍外科学、整形外科学、生活科学部、都市健康・スポーツ研究センター、更に医学部附属病院のがん専門看護師、放射線治療専門看護師、理学療法士などがん診療に関わる多職種連携の研究事業としてスタートすることを計画している。



<アピールポイント>

本邦では独居世帯が増加しており、がんに罹患しても療養の補助を家族に依頼できないケースが増加している。今後のがん診療には、外科療法・薬物療法・放射線治療の研究開発とともに、社会としての「見守り」体制の整備は急務であり、本事業案は、この「見守り」にも寄与するものとする。また、このような運動療法を通じ、これまで認識されていなかった効果・有害事象の「新たな気づき」のきっかけにもなりうると思う。

<利用・用途・応用分野>

長期療養を必要とする疾患については、同じような運動療法の最適化とシステム作りが可能と考えます。

<知的財産権・論文・学会発表など>

なし

<関連するURL>

なし

<他分野に求めるニーズ>

本事業を社会福祉事業として定着させ、患者やその家族が心理的障壁なく参加し、その精神的支えとなるようなイベントとして企画・協賛していただける企業。

キーワード	がん治療後の晩期障害の軽減 就労支援 運動療法
-------	-------------------------

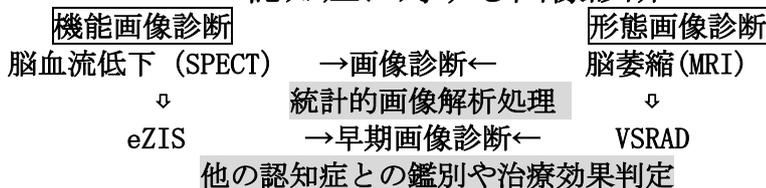
	シリーズ名	認知症患者における SPECT/CT の有用性に関する研究
	所属・役職・氏名	核医学・講師・東山 滋明 (HIGASHIYAMA, Shigeaki)

<要旨>

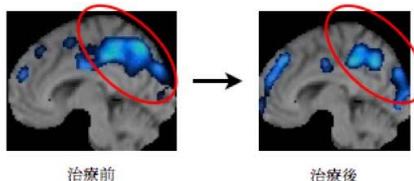
アルツハイマー型認知症 (AD) 等の変性型認知症の治療においては、認知機能障害が軽度である時期から認知機能低下を抑制することが最も効果的とされており、早期の診断と治療開始が重要である。近年、形態の異なる各個人の脳画像情報を標準化された脳図譜上に表示する処理 (解剖学的標準化) が開発され、早期 AD のわずかな血流低下や脳萎縮の程度を z 値と呼ばれる定量値として描出可能となった。当院核医学検査室では、脳血流シンチグラフィ検査と頭部 MRI 画像に統計的画像解析処理を施行し、AD の早期診断およびレビー小体型認知症やアルコール依存に伴う認知症などの他の認知症との鑑別診断を行い、効果判定や予後予測の検討も行っている。

<研究シリーズ説明>

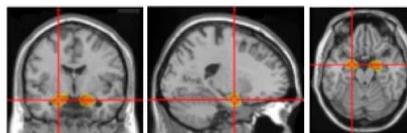
認知症に対する画像診断



eZIS((easy Z-score imaging system):  
血流の低下が青い領域として示され、図中の赤い丸印で囲まれた部分がDATに特異的な血流低下を示す後部帯状回・楔前部と呼ばれる部分である。左が治療前、右は治療後の画像で、後部帯状回・楔前部の血流低下の範囲は縮小している。臨床的にも認知機能の改善が見られた。



VSRAD(Voxel-based Specific Regional Analysis for Alzheimer's Disease) : 対象患者のMRIのT1強調画像を画像統計解析により標準化した後、認知機能障害における形態的画像診断で着目される海馬傍回近傍の脳萎縮の程度を正常データベースと比較し、自動的にZ値として算出する。



<アピールポイント>

FDG-PET による脳糖代謝の検査も同時に施行することが可能である。

画像診断の際には検査依頼元である精神神経科の臨床医も画像診断に加わり診断の正確性を高めている。またアルコール依存治療クリニック等他病院の症例も検査を行っており患者数は豊富である。

<利用・用途・応用分野>

認知症の治療前後に、検査依頼元の精神神経科医師も加わった合同カンファレンスを行い治療効果判定や認知症状の予後予測についての検討を行っている。早期 AD や他の認知症の診断を行う事や認知症状の進行の予測は、患者のみならず家族の QOL の向上に非常に有用と考えられる。

アルコール依存治療クリニックと連携を取り、アルコール依存症患者の認知症状と AD との鑑別や、断酒治療前後の脳血流の変化の検討も行っている。

<利用・用途・応用分野>

認知症の治療前後に、検査依頼元の精神神経科医師も加わった合同カンファレンスを行い治療効果判

定や認知症状の予後予測についての検討を行っている。早期 AD や他の認知症の診断を行う事や認知症状の進行の予測は、患者のみならず家族の QOL の向上に非常に有用と考えられる。  
アルコール依存治療クリニックと連携を取り、アルコール依存症患者の認知症状と AD との鑑別や、断酒治療前後の脳血流の変化の検討も行っている。

<知的財産権・論文・学会発表など>

特になし

<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/nucmed/>

<他分野に求めるニーズ>

特になし

キーワード

認知症、アルコール依存、脳血流 SPECT、統計的画像解析、画像診断



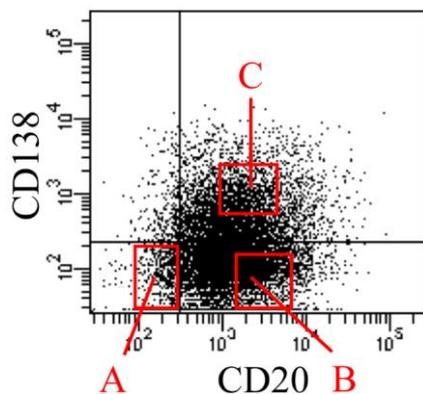
シーズ名

リンパ形質細胞性リンパ腫の分化動態に関わる因子の解明

氏名・所属・役職

和田 直樹、診断病理・病理病態学、講師

<概要>



腫瘍は単クローンであるが、腫瘍の heterogeneity と呼ばれる表現型・性質の多様性がある。悪性リンパ腫は血液系腫瘍の中で頻度の高い腫瘍だが、悪性リンパ腫の heterogeneity および分化動態は明らかではない。リンパ形質細胞性リンパ腫(lymphoplasmacytic lymphoma:LPL)は B リンパ球と形質細胞の性格を併せ持つ腫瘍である。LPL 細胞株を CD20[B リンパ球マーカー], CD138[形質細胞マーカー]抗体で反応させてフローサイトメリー解析すると、左図のように CD20 陰性 CD138 陰性 [A]、CD20 陽性 CD138 陰性[B]、CD20 陽性 CD138 陽性[C]の 3 つの細胞群が認められる。未熟な細胞群[A]を単離して培養すると[B], [C]が産生されるが、単離した[B], [C]を普通に培養しても[A]は産生されないこと、そして、未熟な細胞群[A]はアポトーシス耐性であることを明らかにした。

逆に、B リンパ球と形質細胞の性格を両方強く持つ細胞群[C]はアポトーシスに脆弱な分化した細胞群であることを明らかにした。本研究では、この腫瘍細胞集団をアポトーシスに脆弱な分化した細胞群だけにするため、未熟なアポトーシス耐性細胞群を無くし、分化した細胞群へ促進する因子は何か解明する。

<アピールポイント>

悪性リンパ腫は白血病と並んで詳細に解析されている血液系腫瘍であるが、腫瘍細胞集団における未熟で多分化能を有するアポトーシス耐性細胞群および分化動態に関する解析はほとんど行われていない。その理由として、白血病と異なり固形腫瘍であることによる解析の困難さ以外に、例えば、悪性リンパ腫の中で最も頻度が高いびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫では、B リンパ球マーカーがびまん性陽性となる他に表面マーカーの多彩性は乏しく、腫瘍細胞の形態も大型で比較的揃っているため、腫瘍細胞を分画して解析するのが難しいことが挙げられる。本研究で着目した LPL は、B リンパ球と形質細胞の性格を併せ持ち、表面マーカーが比較的多彩な悪性リンパ腫である。従って、LPL 細胞株で表面マーカーに対する抗体を利用すれば、分化動態に関わる因子を解明するために腫瘍細胞を分画して解析しやすい。未熟なアポトーシス耐性細胞群を無くし、アポトーシスに脆弱な分化した細胞群へ促進する因子の解明は、産業界、特に創薬分野での抗腫瘍効果(分化誘導療法など)への活用につながる。

<利用・用途・応用分野>

医療・創薬。特に創薬分野での抗腫瘍効果(分化誘導療法など)への活用。

<関連する知的財産権>

なし

<関連するURL>

なし

<他分野に求めるニーズ>

未熟なアポトーシス耐性細胞群を無くし、アポトーシスに脆弱な分化した細胞群へ促進する因子を解明できた場合、それを具体的な治療・創薬につなげる技術。

キーワード

悪性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、分化動態

	シリーズ名	麻酔薬の鎮痛機序解析と神経障害性疼痛の予防・治療効果についての行動学的・電気生理学的検討
	所属・役職・氏名	麻酔科学・講師・舟井 優介 (FUNAI, Yusuke)

### <要旨>

現在、臨床医療では様々な鎮痛作用を持つ薬剤が存在するが、神経シナプスレベルでの詳細な鎮痛機序については未だ不明な点も多い。当研究室では脊髄後角 in vivo パッチクランプ法や細胞外記録法を用いて、鎮痛機序の詳細な解析を行っている。一方、何らかの神経障害を契機に発症する神経障害性疼痛は、薬物療法に抵抗性を示す難治性疼痛に至ることも多く、疼痛医学における大きな課題である。当研究室では、器械刺激・温冷覚刺激による行動学的実験に加え、前述の脊髄後角 in vivo パッチクランプ法を中心とした電気生理学的実験の両軸から、神経障害性疼痛の予防・治療効果を明らかにする試みも行っている。

### <研究シリーズ説明>

各種麻酔薬や鎮痛薬の鎮痛機序については、過去にも多くの研究がなされてきた。しかし、従来の in vitro 実験系では、脊髄スライスや神経細胞を用いたものが多く、得られた結果が必ずしも実際の生体での作用に一致するとは限らないという問題がある。そのため、生体の神経系・内分泌系といった複雑な調節系も全て保たれている in vivo 標本を用いた実験系が重要となり、in vivo 標本で得られた結果は、より実際の臨床に即した結果となる。1999年に古江らにより開発された脊髄後角 in vivo パッチクランプ法は、痛覚伝達の中継的役割を持つ脊髄後角第II層の膠様質細胞からホールセルパッチクランプ記録を行うもので、興奮性シナプス後電流 (EPSCs) や抑制性シナプス後電流 (IPSCs) などを記録することで、脊髄レベルでの鎮痛機序について詳細な解析が可能である。当研究室では、自然科学機構生理学研究所 (愛知県岡崎市) の協力を得て 2011 年から同法の記録が可能になり、これまでデクスメトミジンによる下行性疼痛抑制系賦活化作用<sup>1)</sup> や、トラマドールの鎮痛機序<sup>2)</sup>、吸入麻酔薬セボフルランの鎮痛作用<sup>3)</sup>について報告してきた。

一方、神経障害性疼痛は、何らかの神経障害を契機に神経修復過程で神経変性が生じて発症する難治性疼痛である。NSAIDs の治療効果は低く、オピオイドや一部の抗うつ薬、抗痙攣薬などの有用性が知られているが、十分な薬効が得られずに苦しんでいる患者も多く、社会問題となっている。発症後の神経障害性疼痛の治療も重要課題であるが、近年の研究では、神経障害が生じる前に一部の薬剤を先行投与することで神経障害性疼痛の予防効果が認められるとの知見が得られてきている。神経障害性疼痛患者においては、通常脊髄応答が変化しており、薬剤に対する反応も正常とは異なる可能性がある。当研究室では、神経障害性疼痛モデルとして Chung 変法モデルを用い、Dynamic Plantar Aesthesiometer 37540 (UGO BASILE 社、図 1)、Hot/Cold Plate NG 35150 (Ugo Basile 社、図 2) などを用いた行動学的評価を行うとともに、痛覚計 (UDH-105、ユニークメディカル、図 3) やピンチメーター (ユニークメディカル、図 3) を使用した in vivo パッチクランプ法および細胞外記録法による電気生理学的検討も併せて行うことで、神経障害疼痛の機序解明および有効な予防・治療法を探ることを目的に実験を進めている。



図 1. Dynamic Plantar Aesthesiometer 37540。ラットの足底を器械刺激し、逃避閾値を測定する。



図 2. Hot/Cold Plate NG 35150。-5℃から 65℃の範囲で温冷覚刺激を与えることが可能。



図 3. ピンチメーター本体(左)とピンチ用鑷子(右) (ユニークメディカル社)。鑷子でラットの皮膚に定量的な刺激を加えることで、再現性のある記録が可能となる。

#### <アピールポイント>

In vivo パッチクランプ法は基礎実験と臨床の架橋的役割をもつ研究である。In vivo 標本を使用するため、全身投与（静脈注射や吸入投与など）した薬剤の作用や、器械刺激・熱刺激といった生理的刺激に対する反応も客観的かつ定量的に解析できる。生体では下行性疼痛抑制系に代表されるような種々の調節系も保たれているため、in vitro 実験系とは異なる結果が得られることもあり、临床上、非常に有用な情報を提供できる。

#### <利用・用途・応用分野>

麻酔科学、疼痛学、ペインクリニック、神経生理学、薬理学

#### <知的財産権・論文・学会発表など>

1. Y Funai et al. PAIN 155(3): 617-28, 2014.
2. H Yamasaki et al. PLOS one May 1:10(5), e0125147, 2015.
3. Y Funai et al. Anesth Analg 120: S-217, 2015.

#### <関連するURL>

<http://ocu-anesth.jp/>

#### <他分野に求めるニーズ>

薬物濃度の測定（血中および髄液）、免疫染色

キーワード

脊髄鎮痛、in vivo 標本、神経障害性疼痛



シーズ名

薬剤性小腸傷害についての基礎的・臨床的研究

所属・役職・氏名

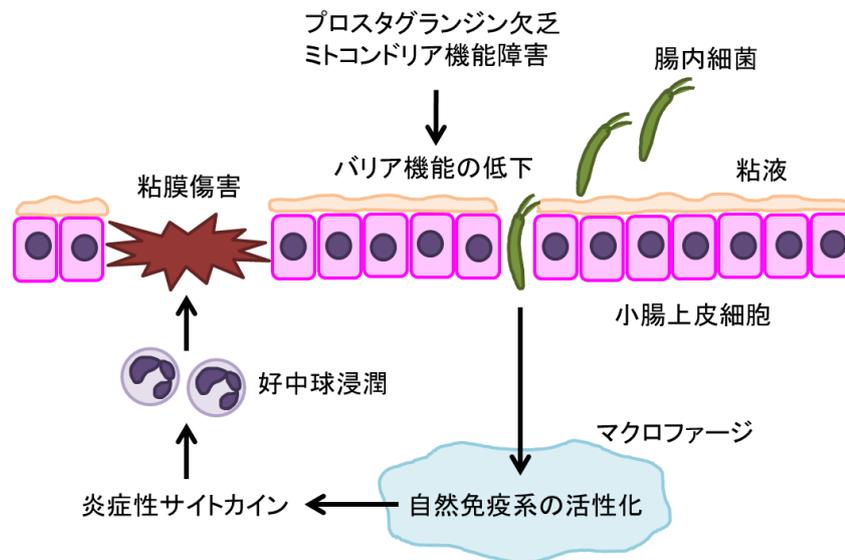
消化器内科学・講師・大谷 恒史 (OTANI, Koji)

### <要旨>

高齢化社会に伴い虚血性心疾患や脳血管障害に対する一次・二次予防として低用量アスピリンが、また骨関節炎や関節リウマチに対して非ステロイド性抗炎症薬が汎用されているが、これらの薬剤の副作用として消化管粘膜傷害があり、近年上部消化管だけでなく小腸にも粘膜傷害を起こし、腹痛や消化管出血の原因となることがわかってきた。小腸傷害には酸が関与しないため酸分泌抑制剤の効果が期待できず、有効性が期待される薬剤としては粘膜防御因子製剤、プロスタグランジン製剤、プロバイオティクス、コルヒチンなどが候補として考えられる。今後最新の知見を踏まえた薬剤性小腸傷害に対する治療戦略の確立が必要である。

### <研究シーズ説明>

低用量アスピリンや非ステロイド性抗炎症薬による小腸粘膜への傷害性は、カプセル内視鏡の出現によって現在では高く認識されるようになってきている。これらの薬剤による小腸粘膜傷害発症の病態においては、消化管粘膜の恒常性維持に重要な役割を果たしているプロスタグランジンの欠乏やミトコンドリアの機能障害が生じ、さらに腸内細菌叢や自然免疫系が深く関与していると考えている。低用量アスピリンや非ステロイド性抗炎症薬による薬剤性小腸潰瘍は重症例では出血を繰り返し、時にショック状態を惹起することもある重篤かつ難治性疾患であるが、現在十分なエビデンスのある治療薬が存在しておらず、治療法の確立は急務であると考えている。有効性が期待できる薬剤としては粘膜防御因子製剤やプロスタグランジン製剤、腸内細菌叢をターゲットとしたプロバイオティクス治療があり、その他我々はマウスモデルにおいて痛風やベーチェット病、家族性地中海熱に対して使用されるコルヒチンが非ステロイド性抗炎症薬による小腸傷害を著明に抑制することを報告しており (Otani et al., Sci Rep, 2016)、現在ヒトを対象としたコルヒチンの効果を検証する臨床試験を行っている。



### <アピールポイント>

薬剤性小腸潰瘍の病態生理を基礎研究によって解明し、それによって得られた新たな知見をもとにしてヒトを対象とした臨床へのトランスレーショナルリサーチを行う。これによって薬剤性小腸潰瘍に対する治療指針を確立し、将来的には難治性小腸疾患への治療応用も可能であると考えている。またすでに安全性の確認されている既存薬を活用し、医療経済に貢献する(ドラッグリポジショニング)。

### <利用・用途・応用分野>

現在治療法の存在しない薬剤性小腸潰瘍(特に重症例)に対する治療指針を確立する。クロストリジウム・デファイシル腸炎に対してエビデンスのある便微生物移植、また炎症性サイトカインをターゲットとした分子標的治療薬も本疾患に対する治療法の候補であり、将来的には難治性小腸疾患への治療応用も考えている。

### <知的財産権・論文・学会発表など>

## 1. 論文

- 1) Otani K et al., Misoprostol heals small bowel ulcers in aspirin users with small bowel bleeding. *Gastroenterology* 155 (4): 1090-1097, 2018.
- 2) Otani K et al., Microbiota plays a key role in NSAID-induced small intestinal damage. *Digestion* 95 (1): 22-28, 2017.
- 3) 大谷 恒史 他, NSAID 起因性小腸傷害の現状と対策, *臨床リウマチ* 29 (2), 77-84, 2017.
- 4) Otani K et al., Colchicine prevents NSAID-induced small intestinal injury by inhibiting activation of the NLRP3 inflammasome. *Sci Rep* 6: 32587, 2016.
- 5) 大谷 恒史 他, NSAIDs 起因性小腸傷害に対する NLRP3 インフラマソームを介したコルヒチンの効果, *潰瘍* 43, 67-70, 2016.
- 6) 大谷 恒史 他, NSAIDs 起因性小腸傷害におけるインフラマソームの活性化機構, *潰瘍* 42, 67-71, 2015.

## 2. 学会発表

- 1) Otani K et al., The preventive effect of colchicine on non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced small intestinal injury. *IMKASID2016 Seoul*, 2016.
- 2) Otani K et al., Colchicine has preventive effect on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage. *APDW2016 Kobe*, 2016.
- 3) 大谷 恒史 他, NSAID 起因性小腸傷害の現状と対策, 第 26 回日本リウマチ学会近畿支部学術集会, 2016.
- 4) 大谷 恒史 他, レバミピドは非ステロイド系抗炎症薬起因性小腸傷害に対して、傷害抑制的な小腸フローラを形成する, 第 12 回日本消化管学会総会, 2016.
- 5) Otani K et al., Colchicine prevents NSAID-induced small intestinal injury through inhibition of NLRP3 inflammasome activation. *DDW2015 Washington D.C.*, 2015.
- 6) 大谷 恒史 他, NSAIDs 起因性消化管傷害における High Mobility Group Box 1 の関与についての検討, 第 101 回消化器病学会総会, 2015.
- 7) 大谷 恒史 他, NSAIDs 起因性小腸傷害に対する NLRP3 インフラマソームを介したコルヒチンの効果, 第 43 回日本潰瘍学会総会, 2015.
- 8) 大谷 恒史 他, NSAIDs 起因性小腸傷害におけるインフラマソームの活性化機構, 第 42 回日本潰瘍学会総会, 2014.
- 9) 大谷 恒史 他, NSAIDs による重症小腸傷害のリスクファクターについての臨床的検討, 第 101 回日本消化器病学会近畿支部例会, 2014.

### <関連するURL>

[https://ocu-gastro.jp/about\\_us/effort/nsaid-clinical-test/](https://ocu-gastro.jp/about_us/effort/nsaid-clinical-test/)

### <他分野に求めるニーズ>

他分野に対してすでに安全性・有効性が確立されており、本疾患に対しても有効性の期待される薬剤情報比較的安全で簡易な次世代シーケンサーを用いた小腸細菌叢の解析システム

キーワード

低用量アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬、コルヒチン、小腸、内視鏡

	シーズ名	周術期口腔機能管理、口腔癌ウイルス療法、口腔粘膜病変
	所属・役職・氏名	中原寛和・医学研究科 歯科口腔外科学・准教授
<p>&lt;要旨&gt;</p> <p>臨床においては、周術期の口腔機能管理を行い、医科歯科連携の効果を検証する臨床研究を実施している。臨床研究においては多施設との共同研究において多数の症例を集積し、周術期の術後肺炎の予防、術後創部感染の予防に口腔ケアがいかに影響を及ぼしているのか検討している。</p> <p>口腔領域の疾患においては、粘膜の悪性化の分子メカニズムの解析を研究テーマとしている、悪性化してしまった口腔癌の治療においては、HSV-1 ウイルスを用いたウイルス療法による低侵襲の口腔癌治療法の開発に関する研究を行っている。</p> <p>&lt;研究シーズ説明&gt;</p> <p>口腔癌は呼吸、咀嚼・嚥下、発声、構音などの生活上で重要な機能が集中した部位で手術による機能障害は大きなQOLの低下をもたらす。そこで手術による機能障害を避け得る、新しい治療法の出現が待望されている。このような難治性のがんに対して、安全でかつ強い抗腫瘍効果の確認できた単純ヘルペスウイルス1型を用い、舌癌などの口腔扁平上皮癌の治療に応用し得るかの検討を行っている。口腔扁平上皮癌はリンパ節転移が予後を左右する大きな因子となっている。そこで、われわれはウイルスが局所の殺細胞効果のみならず、転移リンパ節への効果も検討している。さらに口腔扁平上皮癌の特性に応じた特異的に効果を発揮し得る、がん治療用ウイルスの開発と作製を行うことを検討している。</p> <p>&lt;アピールポイント&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 単純ヘルペスウイルス1型を用いた口腔癌のウイルス療法</li> <li>● 扁平上皮癌の浸潤・転移の分子機構解明</li> <li>● 口腔粘膜の前癌病変の臨床、分子生物学的研究</li> </ul> <p>&lt;利用・用途・応用分野&gt;</p> <p>難治癌のTRへの参加</p> <p>&lt;知的財産権・論文・学会発表など&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hashimoto T, et al. <i>Br.J. Dermatol.</i> 2019</li> <li>2. Iwata T, et al.. <i>Surgery</i> 2019</li> <li>3. Soutome S, et al. <i>Medicine (Baltimore)</i>. 2017</li> <li>4. Hayashida S, et al.. <i>J Bone Miner Res.</i> 2017</li> <li>5. Nakamura Y, et al. <i>Molecular Cancer Therapeutics</i> 2016</li> </ol> <p>&lt;関連するURL&gt;</p> <p><a href="http://www.med.osaka-cu.ac.jp/departments/byoutai-oral.shtml">http://www.med.osaka-cu.ac.jp/departments/byoutai-oral.shtml</a></p> <p>&lt;他分野に求めるニーズ&gt;</p>		
キーワード	口腔癌、口腔粘膜の悪性化、がんの浸潤転移のメカニズム、ウイルス療法	

	シリーズ名	子宮筋腫の自然史解明に関する研究
	所属・役職・氏名	女性病態医学・講師・市村友季 (ICHIMURA, Tomoyuki)
<p><b>&lt;要旨&gt;</b>  発生する筋腫の個数や大きさに個人差があること、増大速度や閉経後の縮小速度に個人差があることは以前から広く知られているものの誰もその答えを知らない。これは子宮筋腫という疾患の自然史が解明されていないからで、筋腫は一部の遺伝子発現異常を除きその発生原因が特定されておらず、また肉腫や異型筋腫など類似疾患との関連性が明確にされていない。これまで筋腫には子宮摘出が行われ、筋腫は研究対象となりにくかった。しかし晩産化や女性の意識変化などから筋腫を保存的に管理する機会は増加し筋腫に関する研究も行われるようになってきた。筋腫を生検することで組織採取を行い、得られた組織の解析から子宮筋腫に関する疑問を解明する。</p> <p><b>&lt;研究シリーズ説明&gt;</b>  子宮筋腫の組織学的診断を行う目的で我々が独自に開発した『子宮筋腫針生検診断法』を行い、筋腫の組織採取を行う。病理診断を行った後の組織検体を説明と同意を得て解析することにより、子宮筋腫の増大と縮小に関わる因子の解析から、筋腫の発生に関与する因子の検索を行う。また、肉腫症例においては筋腫領域と肉腫領域における相違を分子学的に解析し、筋腫の悪性化に関わる因子の解明を行う。</p> <p><b>&lt;アピールポイント&gt;</b>  筋腫の発生原因を解明することで発生頻度を減らすことができる可能性がある。自然史解明により筋腫の増大や縮小の個人差に関わる要因が分かれば、筋腫を大きくしないようにすることが可能になると考えられる。筋腫の発生頻度は 20-30%であり、筋腫の発生を抑制する薬剤の登場により、その恩恵を受ける方は非常に多いと考える。また、近年ペットブームにあるが犬にも筋腫は発生し、ペットへの応用も考えられる。</p> <p><b>&lt;利用・用途・応用分野&gt;</b>  製薬業界、ペット業界、超音波機器</p> <p><b>&lt;知的財産権・論文・学会発表など&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Ichimura T, Kawamura N, Ito F, Shibata S, Minakuchi K, Tsujimura A, Umesaki N, Ogita S. Correlation between the growth of uterine leiomyomata and estrogen and progesterone receptor content in needle biopsy specimens. Fertil Steril. 1998 Nov; 70(5):967-971.</a></li> <li>• <a href="#">Kawamura N, Ichimura T, Ito F, Shibata S, Takahashi K, Tsujimura A, Ishiko O, Haba T, Wakasa K, Ogita S. Transcervical needle biopsy for the differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma.ween uterine sarcoma and leiomyoma. Cancer. 2002 Mar 15; 94(6):1713-1720.</a></li> <li>• <a href="#">Hayashi T, Horiuchi A, Sano K, Hiraoka N, Kasai M, Ichimura T, Sudo T, Tagawa Y, Nishimura R, Ishiko O, Kanai Y, Yaegashi N, Aburatani H, Shiozawa T, Konishi I. Potential role of LMP2 as tumor-suppressor defines new targets for uterine leiomyosarcoma therapy. Sci Rep. 2011; 1:180. doi: 10.1038/srep00180. Epub 2011 Dec 5.</a></li> <li>• <a href="#">市村友季,石河修,川村直樹. 経子宮頸管的針生検による子宮肉腫の診断. 日本婦人科腫瘍学会雑誌 23(1): 79-84, 2005-01-25</a></li> <li>• <a href="#">市村友季,川村直樹,石河修. 子宮動脈塞栓術前後の筋腫結節、内膜、筋層の組織学的検討. 産婦人科の世界 56(9): 943-950, 2004-09-01</a></li> <li>• <a href="#">市村友季,川村直樹,石河修. わが教室における子宮筋腫の管理. 産婦人科治療 86(3): 333-340, 2003</a></li> </ul> <p><b>&lt;関連するURL&gt;</b>  なし</p> <p><b>&lt;他分野に求めるニーズ&gt;</b>  なし</p>		
キーワード	子宮筋腫, 針生検, 自然史解明, 悪性化	

	シリーズ名	卵巣類内膜癌における PI3K/mTOR 経路遺伝子の検討
	所属・役職・氏名	女性病態医学・講師・橋口 裕紀 (HASHIGUCHI, Yasunori)
<p>&lt;要旨&gt;</p> <p>卵巣癌及び子宮体癌の代表的な組織型として類内膜癌があり、ともに類似した病理所見を示す。しかし、子宮体部類内膜癌は予後良好であるのに対して、卵巣類内膜癌は予後不良とされる。われわれもこれまでに両腫瘍間においてその発生や抗癌剤耐性機序についての研究報告をしてきたが、その機序はほとんど解明されていない。</p> <p>本研究の目的は卵巣癌の類内膜腺癌にターゲットをしばり、PI3K/mTOR 経路の発現遺伝子 (PTEN、mTOR をはじめとする複数の遺伝子) と細胞周期異常 (p53 経路と RB 経路の異常) を検討することで、腫瘍の発生や抗癌剤耐性の機序を解析し、今後の新しい治療法の開発につなげることにある。</p> <p>&lt;研究シリーズ説明&gt;</p> <p>卵巣癌及び子宮体癌の代表的な組織型として類内膜癌があり、ともに類似した病理所見を示す。しかし、子宮体部類内膜癌は大部分が早期に発見され予後良好であるのに対して、卵巣類内膜癌は大部分が進行した状態で発見され、予後不良とされる。われわれもこれまでに両腫瘍間においてその発生や抗癌剤耐性機序についての研究報告をしてきたが、その機序はほとんど解明されていないのが現状である。</p> <p>一方、PI3K/mTOR 経路は様々な腫瘍において発癌浸潤に関与するとされている。腎癌においては、分子標的治療剤として mTOR 阻害剤の臨床試験が行われ、その結果、日常臨床でも使用されるようになってきている。子宮体癌においても PTEN や mTOR の異常が重要な役割を果たしていることが判明してきており、mTOR 阻害剤の臨床試験が報告されるような状況となってきた。</p> <p>また、近年、卵巣癌においては、組織型別に発癌機序が異なっていることが解明されてきており、治療法も個別化していこうという傾向にある。漿液性腺癌では p53 蛋白の機能異常、明細胞腺癌では PI3K/mTOR 経路の異常が報告されており、われわれも明細胞腺癌において PTEN/AKT 経路について研究報告してきた。今回の研究対象である類内膜腺癌でも PTEN の異常などが報告されているが、その報告は少なく、あまり解明されていないのが現状である。</p> <p>これらの背景により、今回、われわれは卵巣癌の類内膜腺癌における PI3K/mTOR 経路の異常について解析する。また、様々な腫瘍において、PI3K/mTOR 経路の異常と、細胞周期に関与する p53 経路と RB 経路の異常が必須であるとされており、これまでのわれわれの研究報告でも同様であるという点。さらに、PI3K/mTOR 経路の異常が、細胞周期異常と関与して発癌機序に関わっているとの報告も多いという点。以上の 2 点より、今回の研究では、細胞周期異常 (p53 経路と RB 経路の異常) についても検討を加える予定である。</p> <p>本研究の目的は卵巣癌の類内膜腺癌にターゲットをしばり、PI3K/mTOR 経路の発現遺伝子 (PTEN、mTOR をはじめとする複数の遺伝子) と細胞周期異常 (p53 経路と RB 経路の異常) を検討することで、腫瘍の発生や抗癌剤耐性の機序を解析し、今後の新しい治療法の開発につなげることにある。</p> <p>&lt;アピールポイント&gt;</p> <p>卵巣癌において日常臨床で使用できる分子標的治療剤は Bevacizumab のみである。本研究により、新しい知見が得られる可能性を秘めている。</p> <p>&lt;利用・用途・応用分野&gt;</p> <p>新規分子標的治療薬の開発へとつながる可能性</p> <p>&lt;知的財産権・論文・学会発表など&gt; なし</p> <p>&lt;関連するURL&gt; <a href="http://www.med.osaka-cu.ac.jp/obandg/">http://www.med.osaka-cu.ac.jp/obandg/</a></p> <p>&lt;他分野に求めるニーズ&gt; なし</p>		
キーワード	卵巣癌、類内膜腺癌、PI3K/mTOR 経路	

	シリーズ名	婦人科悪性腫瘍における UCP(Uncoupling protein)の発現
	所属・役職・氏名	女性病態医学・講師・福田 武史 (FUKUDA, Takeshi)
<p><b>&lt;要旨&gt;</b>  ミトコンドリア脱共役蛋白質(uncoupling protein;UCP)は、ミトコンドリア内膜での酸化的リン酸化反応を脱共役させ、エネルギーを熱として散逸する機能を持っている。UCPは活性酸素(ROS)の発生を抑制し酸化ストレスを低減させ、酸化ストレスを低減することにより、アポトーシスを抑制し、発癌、癌の増殖、抗がん剤抵抗性につながるという報告がある。そこで、婦人科悪性腫瘍(卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、等)におけるUCPの発現を検討することにより、婦人科悪性腫瘍における、UCPと発癌、癌の進展、予後との関連を検討し、新しい治療ターゲットの発見や、予後因子の発見につなげる。</p> <p><b>&lt;研究シリーズ説明&gt;</b>  UCP(Uncoupling protein)はミトコンドリアの内膜に存在し、酸化的リン酸化反応を脱共役させ、エネルギーを熱として散逸する機能をもっている。  解糖系・クエン酸回路でグルコースや脂肪酸が分解されNADHやFADH<sub>2</sub>が生成されるとき、これらが電子伝達系で酸化される際に放出されるエネルギーは、ミトコンドリア膜を介したプロトンの電気化学的勾配として保存される。プロトンがこの電気化学的勾配にしたがってミトコンドリア内に流入する際にATP合成酵素によりADPからATPが合成される。UCPはこのプロトン濃度勾配を短絡的に解消する特殊なチャネルであり、UCPにより化学エネルギーがATPを経ずに直接熱へと変換される。  UCPによりミトコンドリア内膜間のプロトン濃度勾配が解消され膜電位が低下することで電子の漏れが抑制されROSの発生が抑えられる。つまり、UCPは膜電位を低下することで酸化ストレスを低減させる。そして、UCPが酸化ストレスを低減することによりアポトーシスが抑制され、発癌、癌の増殖、抗がん剤抵抗性につながるという報告がある。  婦人科悪性腫瘍(卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、等)におけるUCPの発現を検討することにより、婦人科悪性腫瘍における、UCPと発癌、癌の進展、予後との関連を検討する。</p> <p><b>&lt;アピールポイント&gt;</b>  これまでに無かった、婦人科悪性腫瘍の診断、治療法選択、予後予測が可能となる可能性がある。</p> <p><b>&lt;利用・用途・応用分野&gt;</b>  婦人科悪性腫瘍の診断、治療法選択、予後予測。</p> <p><b>&lt;知的財産権・論文・学会発表など&gt;</b>  UCP2 expression may represent a predictive marker of neoadjuvant chemotherapy effectiveness for locally advanced uterine cervical cancer  Oncol Lett. 14: 951-957, 2017</p> <p><b>&lt;関連するURL&gt;</b>  <a href="http://www.med.osaka-cu.ac.jp/obandg/">http://www.med.osaka-cu.ac.jp/obandg/</a></p> <p><b>&lt;他分野に求めるニーズ&gt;</b>  なし</p>		
キーワード		

	シリーズ名	病気、障がいをもつ方々を遺伝医学の面からサポートするには
	所属・役職・氏名	発達小児医学・准教授・瀬戸 俊之 (SETO, Toshiyuki)

### <要旨>

生物としてのヒトにとって、遺伝学的に避けられない慢性の病気や障がいとの関わり方に着目する。慢性疾患を有する子どもを取り巻く大きな3つの環境、家庭、学校、病院という要素にわけ、表現力の乏しい小児の思い、状況を客観的に明らかにする。個々の疾患の有する遺伝学的解析によって得られた疾患情報を加味し、病気や障がいをもつ子どもが社会の中で影響しあい生きていくための支援の方法について多分野の視点から考えていく。個々の診断情報を慢性疾患や障がいをもつ方々に生かしていく、今後の社会のあり方のモデルを目指したい。

### <研究シリーズ説明>

私が専門にしているのは小児の脳・神経に関わる病気や、遺伝子異常が原因になっている病気です。進歩がめざましい遺伝学領域では様々な手法を用いて、患者、ご家族の求めに応じる形で診断を進めています。遺伝学的に原因が判明することは、未だに治療法が確立していない病気であっても患者や家族に希望を与えることが少なくありません。

一方で、診断がついても現時点で根本的な治療法がない慢性の病気をかかえている子どもたちは、様々な症状と闘いながら毎日をいかに過ごしていくか苦心しています。厳しい病気の現実に対応するという喫緊の課題に日々直面しながらも、明るく前向きに生きようとしています。このような子ども達は「いかに工夫して」学び、生活していくかへのアドバイスや周囲の支援、彼らが大人になったときの姿を想像しつつ、どのようにサポートして未来につなげていくべきなのかという視点が求められているのではないかと実感しています。

このような子どもたちには具体的にどのように関わるのが、望ましい(社会の)あり方なのでしょうか。①病院や学校という彼らが従わなければならない組織を一旦離れた立ち位置で、何に苦しみ何を求めているのかを客観的に明らかにすること、②彼らを囲み、支えている保護者、学校関係者、医療関係者が協力することによってその子にとってより良い環境を生み出していくこと(工夫の創出)が望まれます。私は医療現場に身をおき、①も②もまだまだ不十分であることを実感しています。

①に関しては病気の子どもを取り巻く大きな3つの環境、家庭、学校、そして病院という要素にわけ、これらの環境とは関係ない研究者が子どもの視点になって、質的研究の手法も用いて多角的にその心理状態を分析する。

②に関しては①の結果をふまえ、子ども本人と小児科医との関わり方を問い直す(医療の役割)。一般的に医師の最も大切な役割は「病気の診断と治療」ですが、患者さんやご家族、担当の教師は診察室でのわずかな時間、医師のほんの少しの態度や言葉に希望を見出そうと、あるいは何らかの答えを得ようとしているように感じる 때가頻繁にあります。このときに重要になるのが、答えではなく、一人一人異なる病気や障がいに対して、それぞれの問題を解決しようとするプロセスです。たとえ重い病気や種々の障がいをもっている、成長し大人になって社会参加する子どもたちはたくさんいます。特に小児にはしなやかにたくましく生きる力、レジリエンスといわれる力が備わっています。遺伝医学の結果で得られた知見を疾患単位の治療のみで考えるのではなく、日々の生活への工夫に生かせるようにできないだろうか。病気や疾患を持ちながらも、自尊心をもち、自分の可能性を信じて大人へと向かっていく子どもに対して、医療者はまだまだ勇気と希望を与えられる余地が十分にあるのではないかと考えています。それ故に今一度、患者、家族、教育現場の実際の姿を分析し、教育学、社会学、心理学など多領域の面から分析、検討できればと希望しています。

実際に多くの病気の子どもたちの日常の中で何が問題で、どういうことが望まれているのかを客観的に検討し、実際の医療に広く還元できるような形にしていくことが大切で、必要になってきていると実感しています。まさに研究機関に所属する小児科医の責任と考えています。

### <アピールポイント>

病気や障がいをもっている子どもでも、やがて大人になり社会参加していきます。病気や障がいをもっている

子どもたちと関わることや彼らの問題を考えることは、健康だと思っている自分自身(大人)のことを考えることであり、自分たちの社会を考えることそのものです。大人や老人も含めて遺伝医学の面から病気や障がいをとらえ、サポートしていくために医療、教育、社会のあり方を考える研究を行いたいと考えています。

#### <利用・用途・応用分野>

医療、福祉現場における当事者、サポートしている職員など様々な方々への理解を高めることや、モチベーションをたかめていくことに繋がります。諸外国特に欧米と比較し立ち後れている生物学・遺伝学教育に生かすことが可能です。

#### <知的財産権・論文・学会発表など>

2016, 2017 年度国際学会発表>

- 1) **Seto T**, Yamamoto T, Shimojima K, Shintaku H. Novel mutation in the COL1A1 gene causes severe scoliosis and valvular heart disease in a Japanese family with osteogenesis imperfecta. 13th International Congress of Human Genetics, April 3-7, 2016. (Kyoto, Japan)
- 2) **Seto T**, Yamamoto T, Shintaku H. CASK gene mutation in a family with autism spectrum disorder. The 58<sup>th</sup> Annual meeting of JSCN (English Session). June 3-5, 2016. (Tokyo Japan)
- 3) Hikita N, Yamashita K, Fujita K, Shintaku H, Seto T. Cerebrospinal fluid neopterin and cytokine analysis in patients with encephalitis or encephalopathy. The 18th Annual Meeting of Infantile Seizure Society International Symposium on Acute Encephalopathy in Infancy and Its Related Disorders. July 1-3, 2016. (Tokyo, Japan)
- 4) Hikita N, **Seto T**, Yamashita K, Fujita K, Shintaku H. The evaluation of severity of aseptic meningitis and the relationship with cerebrospinal cytokines. Paediatric Academic Societies Meeting. May 6-9, 2017. (San Francisco, CA, USA)
- 5) Yamashita K, Yamamoto T, Hoshina T, Sakuma S, Shintaku H, Suzuki T, Tsurusaki Y, Matsumoto N, **Seto T**. Genetic Background Identification in Four Children with Intellectual Disability and/or Autism Spectrum Disorder 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN), May 11th, 2017 (Fukuoka, Japan)
- 6) Uda T, Kunihiro N, Mastusaka Y, Kawawaki H, Okazaki S, Kuki I, Inoue T, Nukui M, **Seto T**, Sakuma S, Sakamoto H, Ohata K. The Efficacy and Role of Corpus Callosotomy for Epileptic Spasm. 14th AOCCN. May 11th, 2017 (Fukuoka, Japan)
- 7) **Seto T**, Hamazaki T, Shintaku H. 50 years follow-up study of a Japanese patient with type I Gaucher disease. The VII Gaucher Expert Summit 2017, June 16-17, 2017. (Warsaw, Poland)
- 8) **Seto T**, Yamamoto T, Shimojima K, Shintaku H. A novel COL1A1 mutation in a Japanese family with OI. The 13th International Conference on OI, August 27-30, 2017. (Oslo, Norway)
- 9) Tomatsu S, Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, **Seto T**, Hamazaki T, Yamaguchi S, Orii KE, Orii T. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with mucopolysaccharidosis II. The 15th Asian Symposium of Inherited Metabolic Diseases, The 59th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD), October 12-14, 2017. (Kawagoe, Japan)
- 10) Kasuga S, Kadono C, Kudoh S, Terai H, **Seto T**, Hamazaki T, Shintaku H. Clinical features of mucopolysaccharidosis type VII "Case series in Japan". The 15th Asian Symposium of Inherited Metabolic Diseases, The 59th Annual meeting of the JSIMD, October 12-14, 2017. (Kawagoe, Japan)
- 11) Fujita K, Yamashita K, Hoshina T, Hikita N, Sakuma S, Shintaku H, Fukai K, Takenouchi T, Uehara T, Kosaki K, Saya H, **Seto T**. Genetic analysis of Japanese patients with neurofibromatosis type 1 and the neurological complications. The American Society of Human Genetics (ASHG) Annual Meeting, October 17-21, 2017. (Orlando, FL, USA)
- 12) Kasuga K, Kadono C, Kudou S, Fujita K, Hikita N, Nishigaki S, **Seto T**, Hamazaki T, Shintaku H. A novel IDS gene mutation in two Japanese patients with severe mucopolysaccharidosis type II and correlation between developmental outcomes. The ASHG Annual Meeting, October 17-21, 2017. (Orlando, FL, USA)

#### <関連するURL>

<http://www.hosp.med.osaka-cu.ac.jp/gene/top.html>

<https://www.osaka-cu.ac.jp/ja/news/2017/180329>

<https://www.irud.jp/hospital.html#area06>

<他分野に求めるニーズ>

遺伝性疾患を多くみている小児科のみならず、遺伝学的な慢性疾患をフォローされている他の成人科医学領域、心理学、障害児教育学や社会学、福祉学などの方々と連携することで多角的な取り組みを行いたい。質的研究について協力していただけたところがありましたら助かります。

キーワード

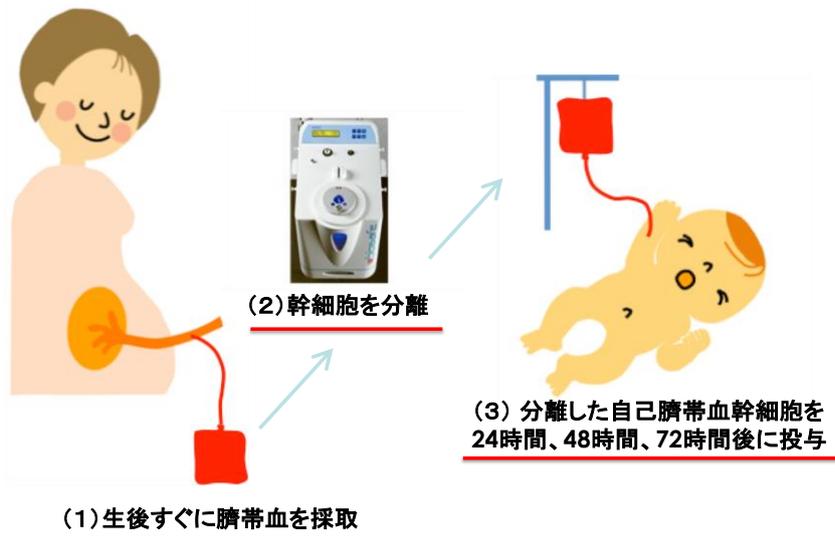
慢性疾患、遺伝、障がい、稀少疾患、教育、インクルージョン、心理学

	シーズ名	新生児低酸素性虚血脳症に対する自己臍帯血幹細胞治療
	氏名・所属・役職	新宅治夫 障がい医学・再生医学寄附講座 特任教授

<概要>

重症仮死の主因である周産期の低酸素性虚血性脳症（HIE）は、出生時の脳への血流遮断により脳障害を引き起こします。周産期の HIE は脳性まひの主たる原因で、出生 1,000 人に対し 1～3 人の割合で生じています。これまで周産期の HIE には低体温療法が用いられてきましたが、そのうち半数は重篤な後遺症が残っているのが現状です。いったん脳性まひになってしまうと現在の医学において有効な治療法はないため、新生児期の治療で脳性まひを未然に防ぐことが極めて重要です。本研究グループが取り組んでいる「自己臍帯血幹細胞治療」とは、HIE となった新生児に自分の臍帯血から採取した幹細胞を出生後 24 時間ごとに 3 日間かけて点滴投与する治療法で、脳障害の回復を目的としています。自身の臍帯血を用いているので拒絶反応を防ぐことも可能となります。この研究は AMED 平成 26～28 年度「再生医療等実用化研究事業」の「低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞治療に関する研究」として第 1 相試験を終了しその安全性が確認されました。これからその効果を確認するための第 II 相試験の準備をしています。

新生児低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞治療



<アピールポイント>

これまで根本的な治療があきらめられていた難治疾患に対して、本研究による新たな治療法の開発研究は、自身の臍帯血を用いているので拒絶反応を防ぐことが可能で、患者やその家族、それらを取りまく地域社会の負担や不安を解消し希望をあたえる。国民の健康・福祉の向上につながるだけでなく、医療に対する信頼が増し、社会全体への貢献は計り知れないものがあると考えられる。

<利用・用途・応用分野>

本来捨ててしまう臍帯血から採取した幹細胞を用いて実施するため、安価で安全な治療法として発展途上国の周産期医療の向上にも寄与することが考えられ、今後の世界的な研究の発展が期待されます。

<関連する知的財産権>

<関連するURL>

<https://research-er.jp/projects/view/918107>

<他分野に求めるニーズ>

臍帯血から臍帯血幹細胞を無菌的に分離する安価な装置の開発。

キーワード	再生医療、新生児低酸素性虚血脳症、脳性麻痺、臍帯血、幹細胞治療、間葉系幹細胞
-------	--



シリーズ名

慢性腎臓病対策としての腎間質線維化予防に関する研究

所属・役職・氏名

泌尿器病態学・教授・仲谷 達也 (NAKATANI, Tetsuya)

<要旨>

わが国の平成 28 年の死亡原因 (厚生労働省人口動態調査) で腎不全は 7 位に過ぎないが、死因 2 位の心疾患や 4 位の脳血管疾患での死亡プロセスに慢性腎臓病が強く関与していることは周知の事実である。

慢性腎臓病の基礎的なメカニズムとして腎間質線維化が大きなウェイトを占めており、腎間質線維化は進行性腎障害の予後規定因子として重要である。また、腎間質線維化では局所での単球・マクロファージ浸潤を伴う間質の炎症が先行することから、炎症抑制がその発症進展を防ぐ意味で重要であることを、私たちはこれまで種々の慢性腎障害モデルで示してきた。

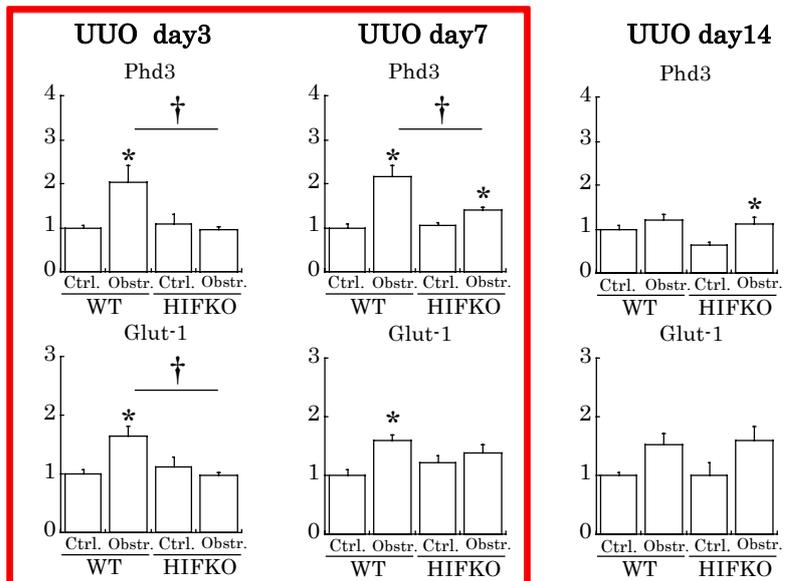
そして、最近では腎線維化と低酸素誘導因子 HIF-1 との関連について研究を展開している。

<研究シリーズ説明>

組織の線維化の過程においては線維化進展と抑制に関わる幾つかの系が複雑に絡み合っており線維化の進展に関与している。腎臓において、低酸素により誘導される転写因子である低酸素誘導因子 (HIF) は急性および慢性腎障害の病変形成に関与することが知られている。私たちの研究は腎線維化の発症・進展における HIF-1 依存性の遺伝子発現および HIF-1 の線維化における役割をマウスの腎線維化モデルを用いて検討している。

Cre-loxP システムを用いてタモキシフェン誘導的に HIF-1 $\alpha$  遺伝子を全身性に欠損させたマウス (Ubc-CreHIF-1<sup>flx/flx</sup> マウス) において、進行性腎線維化を発症する片側尿管閉塞 (unilateral ureteral obstruction: UUO) モデルを作成し、HIF-1 欠損に伴う線維化関連遺伝子の発現および腎線維化病変の発症進展に対する影響を検討した結果、UUO により collagen I 遺伝子発現の上昇に伴い腎線維化病変は 3 日、7 日、14 日で進行した。図に示すように HIF 標的遺伝子である prolyl hydroxylase-3 (PHD3) や glucose transporter-1 (GLUT1) の遺伝子発現は UUO 後 3 日、7 日においてのみ UUO 腎で上昇し、これらの変化が HIF-1 依存性であることを明らかにした。同じく HIF 標的遺伝子で線維化促進作用がある plasminogen activator inhibitor (PAI-1), connective tissue growth factor (CTGF) の遺伝子発現は全経過において亢進し、また lysyl oxidase like-2 (LOXL2), transglutaminase-2 (TGM2) の遺伝子発現も UUO 後 3 日、7 日目では上昇を認めた。HIF-1 欠損はこれらの発現亢進を 3 日目においてのみ抑制した。さらに UUO 腎で認められた collagen I 遺伝子発現の上昇も 3 日目においてのみ有意に抑制され、腎線維化の程度も抑制傾向が認められた。以上の結果は、腎線維化モデルを用いた検討より腎線維化病変形成時には HIF-1 の活性化が認められるが、その活性化は線維化の進行と共に減弱すること、HIF-1 依存的な線維化促進因子の遺伝子発現の亢進ならびに腎線維化への関与は線維化発症早期に限られることが初めて明らかにしたものと、私たちは考えている。

HIF 標的遺伝子 Phd3とGlut-1



のみ有意に抑制され、腎線維化の程度も抑制傾向が認められた。以上の結果は、腎線維化モデルを用いた検討より腎線維化病変形成時には HIF-1 の活性化が認められるが、その活性化は線維化の進行と共に減弱すること、HIF-1 依存的な線維化促進因子の遺伝子発現の亢進ならびに腎線維化への関与は線維化発症早期に限られることが初めて明らかにしたものと、私たちは考えている。

### <アピールポイント>

わが国で罹患患者が 1. 100 万人以上と推計される慢性腎臓病は国民健康面から、そして国家財政面でも社会的に注目を集め、その機序を解明し、対策を立案することは医学的にも社会経済学的にも意義深い。

私たちは原疾患に関わらず、慢性腎臓病から透析・移植に陥る際に辿る共通した病態である腎間質線維化に着目し、そのメカニズムと線維化抑制に関する研究を通じて新たな慢性腎臓病治療の開発を目指して取り組んできた。

### <利用・用途・応用分野>

腎代替療法(血液透析・腎臓移植)必要患者の減少・国民医療費の削減

### <知的財産権・論文・学会発表など>

1. Iguchi T, Tamada S, Kato M, Yasuda S, Yamasaki T, **Nakatani T**. Enzalutamide versus flutamide for castration-resistant prostate cancer after combined androgen blockade therapy with bicalutamide: study protocol for a multicenter randomized phase II trial (the OCUU-CRPC study). *BMC Cancer*. 2019 Apr 11;19(1):339.
2. Tamada S, Iguchi T, Kato M, Yasuda S, Yamasaki T, **Nakatani T**. Second-line treatment after sunitinib therapy in patients with renal cell carcinoma: a comparison of axitinib and mammalian target of rapamycin inhibitors. *Oncotarget*. **2018** Dec 11;9(97):37017-37025.
3. Tamada S, Iguchi T, Kato M, Asakawa J, Kita K, Yasuda S, Yamasaki T, Matsuoka Y, Yamaguchi K, Matsumura K, Go I, Ohmachi T, **Nakatani T**. Time to progression to castration-resistant prostate cancer after commencing combined androgen blockade for advanced hormone-sensitive prostate cancer. *Oncotarget*. **2018** Dec 11;9(97):36966-36974.
4. Kosoku A, Uchida J, Nishide S, Kabei K, Shimada H, Iwai T, Kuwabara N, Maeda K, Naganuma T, Kumada N, Takemoto Y, Ishihara T, Shintani A, **Nakatani T**. ABO-incompatible kidney transplantation as a renal replacement therapy-A single low-volume center experience in Japan. *PLoS One*. **2018** Dec 31;13(12):e0208638.
5. Shimizu Y, Tamada S, Kato M, Takeyama Y, Fujioka M, Kakehashi A, **Nakatani T**, Wanibuchi H, Gi M. Steroid sulfatase promotes invasion through epithelial-mesenchymal transition and predicts the progression of bladder cancer. *Exp Ther Med*. **2018** Dec;16(6):4463-4470.
6. Shimizu Y, Tamada S, Kato M, Hirayama Y, Takeyama Y, Iguchi T, Sadar MD, **Nakatani T**. Androgen Receptor Splice Variant 7 Drives the Growth of Castration Resistant Prostate Cancer without Being Involved in the Efficacy of Taxane Chemotherapy. *J Clin Med*. **2018** Nov 16;7(11). pii: E444.
7. Minami A, Tanaka T, Otoshi T, Kuratsukuri K, **Nakatani T**. Hyperbaric oxygen significantly improves frequent urination, hyperalgesia, and tissue damage in a mouse long-lasting cystitis model induced by an intravesical instillation of hydrogen peroxide. *Neurourol Urodyn*. 2019 Jan;38(1):97-106.
8. Kosoku A, Uchida J, Kabei K, Nishide S, Shimada H, Iwai T, Kuwabara N, Naganuma T, Maeda K, Kumada N, Takemoto Y, **Nakatani T**. Favorable Outcomes of Elderly ABO-Incompatible Kidney Transplantation-Pilot Single Center Experience. *Urol Int*. **2018**;101(4):459-466.

9. Asakawa J, Iguchi T, Tamada S, Ninomiya N, Kato M, Yamasaki T, **Nakatani T**. Treatment outcomes of ureteral stenting for malignant extrinsic ureteral obstruction: a comparison between polymeric and metallic stents. *Cancer Manag Res.* **2018** Aug 28;10:2977-2982.
10. Uchida J, Iwai T, **Nakatani T**. Introduction of everolimus in kidney transplant recipients at a late posttransplant stage. *World J Transplant.* **2018** Sep 10;8(5):150-155.
11. Uchida J, Iwai T, Nishide S, Kabei K, Kuwabara N, Naganuma T, Kumada N, Takemoto Y, **Nakatani T**. Pilot Conversion Study From Mycophenolate Mofetil to Everolimus in Stable ABO-Incompatible Kidney Transplant Recipients: Analysis of 1-Year Follow-Up Data. *Exp Clin Transplant.* 2019 Apr;17(2):190-195.
12. Uchida J, Nishide S, Kabei K, Shimada H, Kosoku A, Iwai T, Kuwabara N, Naganuma T, Kumada N, Takemoto Y, **Nakatani T**. Effect of Age on Conversion to Everolimus with Calcineurin Inhibitor Minimization at A Late Post-Transplant Stage. *Urol J.* **2018** Sep 26;15(5):266-271.
13. Tanaka T, Minami A, Tashiro K, Yoshida N, Tohda A, Yamakoshi Y, Yasumoto R, Sugita S, **Nakatani T**. Urine miR-21-5p as a potential biomarker for predicting effectiveness of tadalafil in benign prostatic hyperplasia. *Future Sci OA.* **2018** Mar 15;4(6):FSO304.
14. Tamada S, Iguchi T, Yasuda S, Kato M, Yamasaki T, **Nakatani T**. The difference in the survival rate of patients with metastatic renal cell carcinoma in the intermediate-risk group of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center criteria. *Oncotarget.* **2018** Jun 12;9(45):27752-27759.
15. Tamada S, Ebisu K, Yasuda S, Kato M, Ninomiya N, Yamasaki T, Iguchi T, **Nakatani T**, Watanabe Y. Kamikihito improves cancer-related fatigue by restoring balance between the sympathetic and parasympathetic nervous systems. *Prostate Int.* **2018** Jun;6(2):55-60.
16. Shimizu Y, Iguchi T, Tamada S, Yasuda S, Kato M, Ninomiya N, Yamasaki T, **Nakatani T**. Oncological outcomes classified according to metastatic lesions in the era of molecular targeted drugs for metastatic renal cancer. *Mol Clin Oncol.* **2018** Jun;8(6):791-796.
17. Takeyama Y, Kato M, Nishihara C, Yamasaki T, Iguchi T, Tamada S, Kuratsukuri K, **Nakatani T**. Comparison of efficacy and toxicity of second-line combination chemotherapy regimens in patients with advanced urothelial carcinoma. *Int J Clin Oncol.* **2018** Oct;23(5):944-950.

<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/urology/>

<他分野に求めるニーズ>

なし

キーワード

慢性腎臓病、慢性腎不全、腎間質線維化、腎臓移植、血液透析、

	シーズ名	胃癌手術における免疫応答に関する基礎的検討
	所属・役職・氏名	消化器外科学・准教授・六車 一哉 (MUGURUMA, Kazuya)

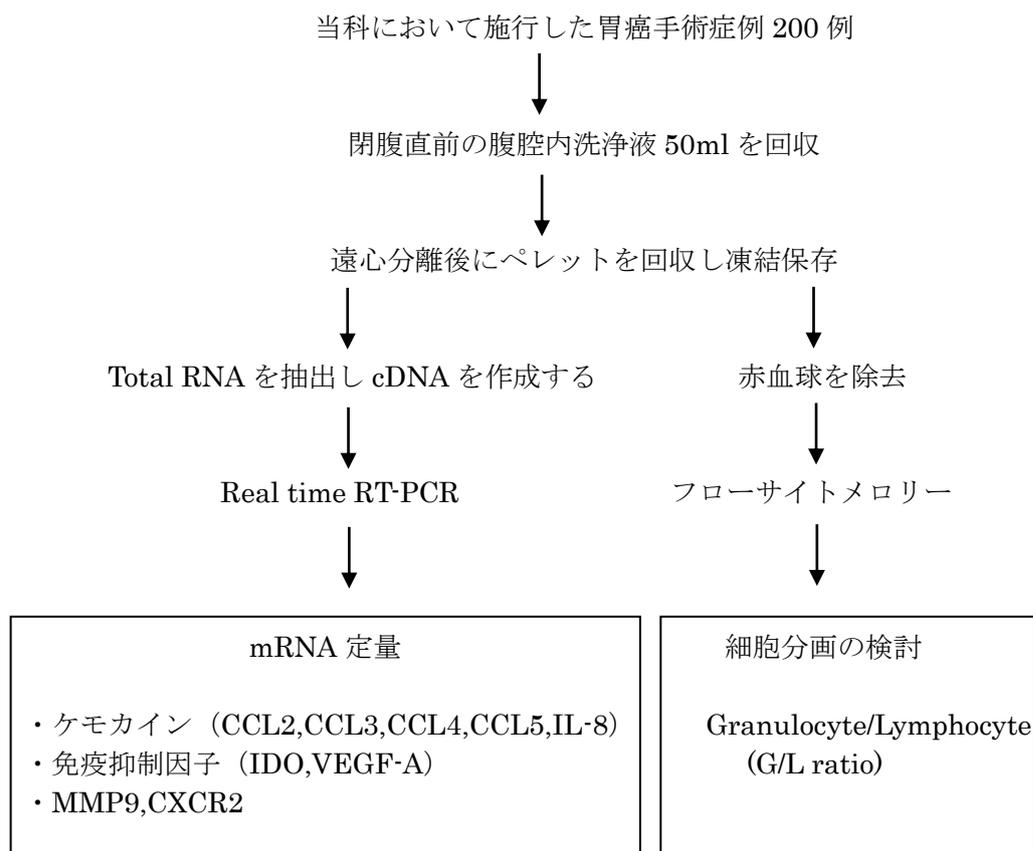
### <要旨>

生体に手術などの侵襲が加わると、各種サイトカインやケモカインの産生が増強され、CRP (C-reactive protein) などの急性期蛋白の産生促進や好中球増加などの生体反応が生じる。さらに侵襲が過剰になると、細胞性免疫が過剰に働き、Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) から、組織破壊さらには多臓器不全へと進行し致死的状态に陥る可能性があることは周知の事実である。術後の morbidity や mortality を減少させるためには、可及的に SIRS の状態を回避することが不可欠であることは容易に想像できる。そこで今回、胃癌症例においてさらなる治療成績の向上のために、より生体に低侵襲な腹腔鏡下手術は SIRS 状態を軽減し、ひいては合併症の予防につながり、最終的に胃切除後の予後を延長させる可能性があるかと推察された。

### <研究シーズ説明>

当科において切除術を施行した胃癌症例を対象として、以下の項目につき検討する。

1. 術後血液検査所見 (炎症および免疫関連項目)
2. 腹腔内におけるサイトカインやケモカイン、免疫関連因子などの遺伝子発現
3. 腹腔内への好中球浸潤



### <アピールポイント>

腹腔内のケモカインおよび免疫関連因子の遺伝子発現を調べ、開腹手術と腹腔鏡下手術との腹腔内環境の相違について検討し、腹腔鏡下手術の低侵襲性を科学的根拠に基づいて立証する。

### <利用・用途・応用分野>

腹腔鏡下胃切除術が胃癌に対する標準術式と認識され、合併症発生率の低減や入院加療日数の減少につながり、国家の医療経済にも大いに貢献できる可能性につながる。

<知的財産権・論文・学会発表など>

1. Veenhof AA, Sietses C, von Blomberg BM, et al. The surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopic or conventional total mesorectal excision in rectal cancer: a randomized trial. *International journal of colorectal disease*. Jan 2011;26(1):53-59.
2. Veenhof AA, Vlug MS, van der Pas MH, et al. Surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopy or open surgery with fast track or standard perioperative care: a randomized trial. *Annals of surgery*. Feb 2012;255(2):216-221.
3. Badia JM, Whawell SA, Scott-Coombes DM, Abel PD, Williamson RC, Thompson JN. Peritoneal and systemic cytokine response to laparotomy. *The British journal of surgery*. Mar 1996;83(3):347-348.
4. Zhu J, Wang J, Sheng Y, et al. Baicalin Improves Survival in a Murine Model of Polymicrobial Sepsis via Suppressing Inflammatory Response and Lymphocyte Apoptosis. *PloS one*. 2012;7(5):e35523.

<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/surgical-oncology/>

<他分野に求めるニーズ>

なし

キーワード	胃癌、腹腔鏡下手術、免疫応答
-------	----------------



シーズ名

消化器癌所属リンパ節内の T 細胞の分離と免疫細胞療法への応用

所属・役職・氏名

消化器外科学・講師・田中 浩明 (TANAKA, Hiroaki)

<要旨>

患者の末梢血から NK 細胞や T 細胞をアフエレーシスにより分離し、抗原をパルスした後、再び患者血中に戻すいわゆる細胞療法は画期的な効果が証明されていないのが現状であり、その理由として、末梢血 T 細胞には、特異的 CTL が少なく、他に多様なサブセットが存在し、制御性 T 細胞や、免疫抑制性分子を発現した T 細胞などのいわゆる免疫抑制に働く細胞群が CTL の機能を抑制すると考えられている。

われわれは、まず、癌特異的 CTL が多く存在すると考えられる消化器癌所属リンパ節から直接細胞をサブセットに分離し、vitro で培養後に、投与する細胞療法を計画する。

<研究シーズ説明>

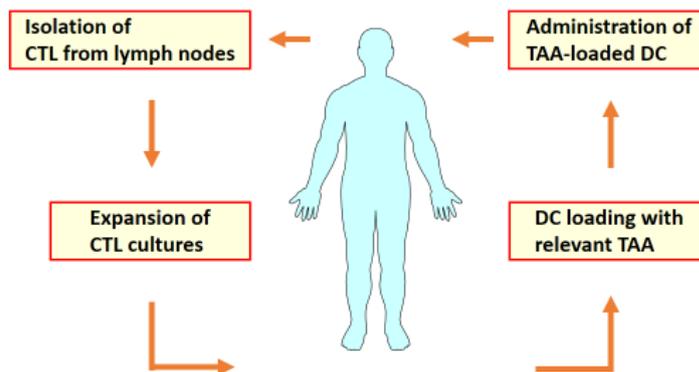
リンパ節転移は、癌における重要な予後因子である。本来、リンパ節は、抗原提示細胞が、ナイーブ T 細胞に抗原を提示し、特異的エフェクター T 細胞を増殖させる組織である。癌に対する宿主の免疫反応は証明されており、抗原特異的な細胞傷害性 T 細胞 (CTL) が、癌拒絶の中心的役割を担っている。

近年、癌免疫療法としては癌ワクチンなどの研究が進んでいるが、一方患者の末梢血から NK 細胞や T 細胞をアフエレーシスにより分離し、抗原をパルスした後、再び患者血中に戻すいわゆる細胞療法の研究も本邦でもいくつかの施設で行われている。

しかし、細胞療法は画期的な効果が証明されていないのが現状であり、その理由として、末梢血 T 細胞には、特異的 CTL が少なく、他に多様なサブセットが存在し、制御性 T 細胞や、免疫抑制性分子を発現した T 細胞などのいわゆる免疫抑制に働く細胞群が CTL の機能を抑制すると考えられている。

われわれは、まず、癌特異的 CTL が多く存在すると考えられる消化器癌所属リンパ節から直接細胞をサブセットに分離し、vitro で培養後に、投与する細胞療法を計画する。

CTL Vaccine Format



<アピールポイント>

新規癌免疫療法

<利用・用途・応用分野>

癌に対する新規補助療法

<知的財産権・論文・学会発表など>

Hazama S, Nakamura Y, Tanaka H, Hirakawa K, Tahara K, Shimizu R, Ozasa H, Etoh R, Sugiura F, Okuno K, Furuya T, Nishimura T, Sakata K, Yoshimatsu K, Takenouchi H, Tsunedomi R, Inoue Y, Kanekiyo S, Shindo Y, Suzuki N, Yoshino S, Shinozaki H, Kamiya A, Furukawa H, Yamanaka T, Fujita T, Kawakami Y, Oka M A phase II study of five peptides combination with oxaliplatin-based

chemotherapy as a first-line therapy for advanced colorectal cancer (FXV study). *J Transl Med.* 30; 12:108. 2014

<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/surgical-oncology/>

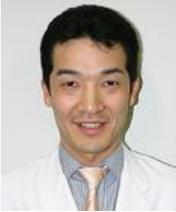
<他分野に求めるニーズ>

細胞培養の管理

キーワード

癌、免疫療法

	シリーズ名	甲状腺未分化癌治療薬の開発
	所属・役職・氏名	乳腺・内分泌外科学・准教授・小野田 尚佳 (ONODA, Naoyoshi)
<p>&lt;要旨&gt;</p> <p>甲状腺未分化癌は、甲状腺癌の1-3%を占めるに過ぎない<b>稀少疾患</b>で、悪性度が極めて高く、生存率の中央値は4ヶ月と非常に致死率の高い<b>難治性疾患</b>でもある。既存治療法に抵抗性で、現在有効な治療手段が発見されておらず、治療の体系化は進んでいない。</p> <p>本研究室では、甲状腺未分化癌細胞11株を樹立、性質を明らかにするとともに、抗癌剤耐性機構の解析、分子標的薬剤併用による耐性克服の可能性について基礎的研究を行っている。</p> <p>さらに、全国的研究体制を組織し、weekly paclitaxelのプロトコルを用いた世界初の未分化癌に対する医師主導多施設共同臨床試験を行っている。</p> <p>&lt;研究シリーズ説明&gt;</p> <p>大阪市立大学乳腺・内分泌外科では、甲状腺未分化癌についての基礎から臨床に至る研究を行うための、培養細胞実験技術、国内未分化癌症例の治療データベース、高度な探索的治療環境を備えている。これらを統合的に使用することにより、新規治療法の開発に向けた迅速な研究が可能である。</p> <p>&lt;アピールポイント&gt;</p> <p>甲状腺未分化癌細胞11株は、臨床経過や増殖に至る経路の遺伝子変異、既存の薬剤感受性、血管上皮増殖因子・顆粒球コロニー刺激因子の分泌などが明らかになっている。治療応用として troglitazone、gefitinib、mTOR 阻害剤、B-raf、MEK、VEGFR の TKI の効果を確認した。また、全国的な未分化癌症例の集積組織を運営し、データを集積し臨床試験を遂行している。</p> <p>&lt;利用・用途・応用分野&gt;</p> <p>培養がん細胞株を用いた基礎的研究、TKI の治療感受性・抵抗性因子に関する研究、TKI 適応のコンパニオン診断、臨床試験受託</p> <p>&lt;知的財産権・論文・学会発表など&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Onoda N, et al. Establishment, characterization and comparison of seven authentic anaplastic thyroid cancer cell lines retaining clinical features of the original tumors. <i>World J Surg</i> 2014;38(3):688-95.</li> <li>2. Chung SH, Onoda N, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma induces cell cycle arrest via the p53-independent pathway in human anaplastic thyroid cancer cells. <i>Jpn J Cancer Res</i> 93: 1358-1365, 2002.</li> <li>3. Nobuhara Y, Onoda N, et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor-targeted molecular therapy in anaplastic thyroid cancer cell lines. <i>Br J Cancer</i>. 2005;92(6):1110-6.</li> <li>4. Ito Y, Onoda N, et al. Sorafenib in Japanese Patients with Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma and Anaplastic Thyroid Carcinoma. <i>Thyroid</i>. 2017 Sep;27(9):1142-1148.</li> <li>5. Kurata K, Onoda N, et al. Growth arrest by activated BRAF and MEK inhibition in human anaplastic thyroid cancer cells. <i>Int J Oncol</i>. 2016 Dec;49(6):2303-2308.</li> <li>6. Onoda N, et al. The Safety and Efficacy of Weekly Paclitaxel Administration for Anaplastic Thyroid Cancer Patients: A Nationwide Prospective Study. <i>Thyroid</i>. 2016 Sep;26(9):1293-9.</li> <li>7. Onoda N, et al. Significant cytostatic effect of everolimus on a gefitinib-resistant anaplastic thyroid cancer cell line harboring PI3KCA gene mutation. <i>Mol Clin Oncol</i>. 2015 May;3(3):522-526.</li> </ol> <p>&lt;関連するURL&gt;</p> <p><a href="http://www.med.osaka-cu.ac.jp/surgical-oncology/">http://www.med.osaka-cu.ac.jp/surgical-oncology/</a></p> <p>&lt;他分野に求めるニーズ&gt;</p> <p>新規抗癌療法に使用できる可能性がある物質、TKI との併用が可能な抗がん物質、治療感受性・抵抗性因子として有望な物質・検査法など</p>		
キーワード	癌細胞株、甲状腺未分化癌、分子標的治療	

	シリーズ名	乳癌の薬物療法耐性への低酸素の関与についての研究
	所属・役職・氏名	乳腺・内分泌外科学・講師・野田 諭 (NODA, Satoru)
<p><b>&lt;要旨&gt;</b>  薬物療法に対する感受性が比較的良好とされる乳癌のなかでも、治療に抵抗性を示すものがあり、乳癌治療における最も大きな問題の一つとなっている。薬剤抵抗性には de novo の不応だけでなく、治療過程において抵抗性を徐々に獲得する場合もしばしば経験される。近年、これらの治療抵抗性獲得に低酸素環境が関与する可能性についての知見が散見される。癌組織内部では低酸素環境により誘導される分子が存在し、癌細胞や腫瘍内微小環境に大きな影響をもたらす。乳癌において低酸素素が引き起こすメカニズムを基礎的・臨床的研究から解析し、今後の臨床応用への一助としたい。</p>		
<p><b>&lt;研究シリーズ説明&gt;</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 乳癌患者に対する乳腺造影超音波検査にて腫瘍内部の血流の程度や不均一程度を詳細に解析することで、低酸素環境と密接に関連する腫瘍血管の状態を把握し、生検標本や切除検体の低酸素マーカーの発現状況と比較し、腫瘍血管と低酸素環境の関連を明らかにする。さらに、薬物療法中の患者においては、血流の変化や低酸素マーカーの変化と薬物療法の効果の関連性を明らかにする。</li> <li>2. 乳癌細胞株を用いて、正常酸素環境下と低酸素環境下の条件で癌細胞を培養した際の低酸素マーカー、既知の治療標的因子、薬剤耐性関連因子の発現を比較することで、低酸素環境下で変化する因子を明らかにする。さらに両条件下で培養した癌細胞へ抗腫瘍薬投与を行い、感受性の変化を比較検討する。</li> </ol>		
<p><b>&lt;アピールポイント&gt;</b>  臨床において使用可能な機器と基礎的な観点を総合的に用いた研究であり、早期に臨床応用が可能である。</p>		
<p><b>&lt;利用・用途・応用分野&gt;</b>  2012年8月より保険適応となった乳腺造影超音波検査を用いて、乳癌薬物療法の効果判定を早期に行える可能性がある。</p>		
<p><b>&lt;知的財産権・論文・学会発表など&gt;</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 2017年 第117回日本外科学会定期学術集会 「乳腺造影超音波検査による腫瘍内血流の評価と悪性度の関連」</li> <li>2. 2016年 Global Breast Cancer Conference 2016 「USEFULNESS OF CONTRAST-ENHANCED ULTRASOUND WITH SONAZOID FOR EVALUATION OF RESIDUAL TUMOR AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR BREAST CANCER PATIENTS」</li> </ol>		
<p><b>&lt;関連するURL&gt;</b>  <a href="http://www.med.osaka-cu.ac.jp/surgical-oncology/">http://www.med.osaka-cu.ac.jp/surgical-oncology/</a></p>		
<p><b>&lt;他分野に求めるニーズ&gt;</b>  なし</p>		
キーワード	乳癌, 低酸素, 薬物療法	

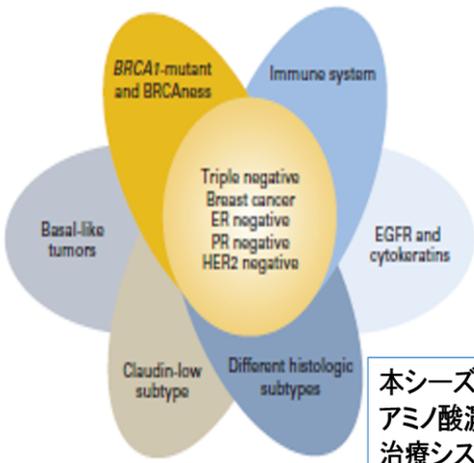
	シーズ名	トリプルネガティブ乳癌における新たな治療ターゲットの開発
	所属・役職・氏名	乳腺・内分泌外科学・講師・柏木 伸一郎 (KASHIWAGI, Shinichiro)

### <要旨>

“Precision medicine initiative” に先駆け、乳癌においては estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), Ki67 の発現状況などから治療方法が選択される個別化治療が実践されている。ER, PgR, HER2 が陰性であるトリプルネガティブ乳癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) では明らかなターゲットがなく治療法はいまだ確立されていない。治療は化学療法が選択されるが、TNBC は化学療法が奏効する例がみられる一方で奏効しない例を多く含み、しばしば治療に苦慮する。そこで当研究グループでは、TNBC における新たな治療ターゲットの開発を目標に研究をすすめている。

### <研究シーズ説明>

## TNBCの細分類



*J Clin Oncol* 30(15),1879-1887, 2012

1. [Kashiwagi S, et al. J Transl Med 16:54, 2018](#)
2. [Kashiwagi S, et al. PLoS ONE 12\(2\):e0170634, 2017](#)
3. [Asano Y, Kashiwagi S, et al. Cancers 9\(1\);4, 2017](#)
4. [Asano Y, Kashiwagi S, et al. Br J Surg 103:845-854, 2016](#)
5. [Asano Y, Kashiwagi S, et al. Br J Cancer 114:14-20, 2016](#)
6. [Asano Y, Kashiwagi S, et al. Ann Surg Oncol 23:1104-1110, 2016](#)
7. [Asano Y, Kashiwagi S, et al. Plos Pne 11:e0153459, 2016](#)
8. [Kashiwagi S, et al. Br J Surg 100:490-496, 2013](#)
9. [Kashiwagi S, et al. Breast Cance Res 13:R122, 2011](#)
10. [Kashiwagi S, et al. Br J Cancer 103: 249-55, 2010](#)

本シーズでは、血液や唾液、尿などの体液に含まれるマイクロRNAや代謝物、アミノ酸濃度のバランスなどから“次世代トリプルネガティブ乳癌診断および治療システム”の開発を目的とする。

### <アピールポイント>

当研究グループでは、“トリプルネガティブ乳癌の克服”を課題としてトランスレーショナル研究を推進している。診断から治療まで系統だって乳癌診療に携わっているために、絶対的なサンプル採取が可能である。

### <利用・用途・応用分野>

リキッドバイオプシーとして得られる血液や唾液、尿などの体液サンプルからマイクロRNAや代謝物、アミノ酸濃度のバランスなどを測定する。TNBCの悪性形質獲得に関わる因子を同定する。さらに治療効果予測に関わるバイオマーカーを探索し、臨床応用を目指す。

### <知的財産権・論文・学会発表など>

上記の論文発表。

### <関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/surgical-oncology/>

### <他分野に求めるニーズ>

血液や唾液、尿などの体液に含まれるマイクロRNAや代謝物、アミノ酸濃度のバランスなどから“次世代トリプルネガティブ乳癌診断および治療システム”を開発する。

キーワード	トリプルネガティブ乳癌、リキッドバイオプシー、個別化治療
-------	------------------------------

	シーズ名	小切開低侵襲心臓手術を支援する技術
	所属・役職・氏名	心臓血管外科学・教授・柴田利彦 (SHIBATA, Toshihiko)

### <概要>

心臓弁膜症手術は近年増加している。通常の心臓弁膜症手術は胸部正中を 20cm 程度の皮膚切開をおき、胸骨を縦切開で行われてきた。

最近では右胸に数センチメートルの皮膚切開を行い、肋間から内部操作を行う小開胸手術 (Minimally Invasive Cardiac Surgery) が行われるようになってきた。しかし、小さな創部から心臓の手術操作を行うため術者の手が入らないし指も届かない。そのため、小開胸手術に対応する手術器械が必要である。

### <アピールポイント>

手術室では心臓内部の映像を内視鏡を用いて供覧する設備を持っている。現在まで、弁膜症手術に対する手術器械を数々考案してきた。この経験を元に、低侵襲手術向けの手術器械・環境を開発する。



### <利用・用途・応用分野>

- ・手術トレーニング用の心臓シミュレーターの開発、および練習用心臓模型の開発。
- ・バーチャルシミュレーション、内視鏡による術中 3D 計測

### <関連する知的財産権・引用文献・学会発表など>

#### ●指ぬきタイプの糸結紮補助器(knot pusher)

Thimble type knot pusher: bioprosthesis stents no longer interfere with tying. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery 11(2):131-132 2010

人工弁置換術の際の縫合糸結紮を容易にするために特殊な糸結紮器を考案した。術者の示指に直接つけるタイプの手術器械は他に類がない。意匠登録 第 1460487 号 (2013 年)

#### ●人工腱索ループ作成器 Shibata Chorda System:として Geister 社(独)から販売

A work bench to make artificial chordal loops for mitral valve repair. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 138(2), 506-507, 200

#### ●小切開鏡視下手術用開創器: 特願 2016-145697 : Flexpander として商品化

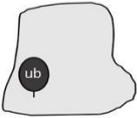
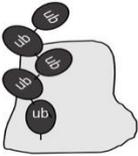
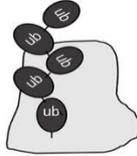
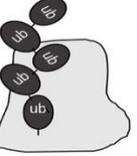
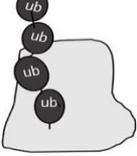
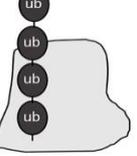
### <関連する URL >

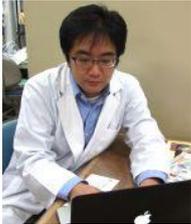
<http://www.osaka-cu-surg2.jp/>

### <他分野に求めるニーズ>

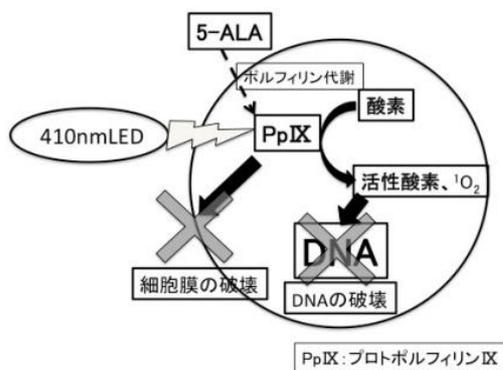
- ・手術トレーニング用の心臓模型の開発
- ・3D造形技術、質感・湿潤感を備えたポリマー素材
- ・手術器械を作成するための金属加工技術
- ・ジョイント・フレキシブル素材

キーワード	心臓弁膜症手術、小切開手術、低侵襲手術、僧帽弁、大動脈弁、3D 計測・造形
-------	---------------------------------------

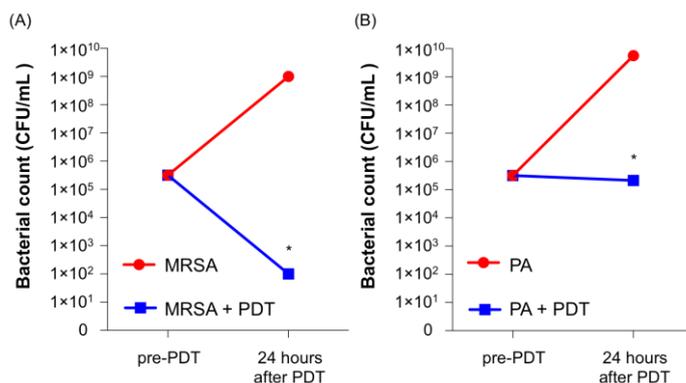
	シーズ名	水疱性類天疱瘡における炎症発症メカニズムの解明
	所属・役職・氏名	皮膚病態学・教授・鶴田 大輔 (TSURUTA, Daisuke)
<p>&lt;要旨&gt;</p> <p>水疱性類天疱瘡 (BP) は BP180 分子に対する自己抗体による自己免疫性水疱症である。BP は高齢者に多く、近年の我が国の高齢化に伴って患者数は増加の一途を辿っている。われわれは <b>BP180 が自己抗体との結合により、エンドサイトーシスで細胞内に取り込まれることによる細胞接着低下が、BP の重要な発症機序であることを世界に先駆けて示した。</b>その後取り込まれた BP180 がユビキチン化され、プロテアソーム分解される可能性が示された。しかしながら、ユビキチン化はプロテアソーム分解以外にもさまざまな炎症シグナルを誘起することが知られているため、ユビキチン化にともなう炎症制御機構を解明する研究を遂行中である。</p> <p>&lt;研究シーズ説明&gt;</p> <p>BP の自己抗体(BP-IgG)のターゲットは、ヘミデスモソーム分子 BP180 と BP230 であることが同定されており、中でも BP180 が主要抗原であることが知られている。現在、BP における水疱発症機序として、1) 補体経路と2) 非補体経路の2つが提唱されている。中でも2) 機構の解明が重要であり、新規治療開発ターゲットであると言える。</p> <p>今回の研究では、BP180 に BP-IgG が結合した後にどのようなユビキチン化がなされるかを解明することが目的である。具体的にはモノユビキチン化、K48, K11, K6, K27, K29, K33, K63, M1 のどのユビキチン化が BP180 に起きるかを解明するとともに、その後の炎症制御を調べる研究である。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-end; margin-top: 20px;"> <div style="text-align: center;">  <p>mono (endocytosis)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>K48 (proteasome)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>K11 (proteasome, NF-κB)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>K6,27,29,33 (unknown)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>K63 (DNA repair, signaling)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>M1 (NF-κB)</p> </div> </div> <p>&lt;アピールポイント&gt;</p> <p>我々はBP180—BP-IgG 結合によるエンドサイトーシス機構の解明を行った研究室であり、本研究の実現可能性は高い。</p> <p>&lt;利用・用途・応用分野&gt;</p> <p>炎症制御、製薬</p> <p>&lt;知的財産権・論文・学会発表など&gt;</p> <p>なし</p> <p>&lt;関連するURL&gt;</p> <p><a href="http://www.med.osaka-cu.ac.jp/Derma/report/reports-01.shtml">http://www.med.osaka-cu.ac.jp/Derma/report/reports-01.shtml</a></p> <p>&lt;他分野に求めるニーズ&gt;</p> <p>製薬科学的実現可能性</p>		
キーワード		

	<b>シーズ名</b>	5-aminolevulinic acid (ALA)を使用した光線力学療法
	<b>所属・役職・氏名</b>	皮膚病態学・准教授・小澤俊幸 (OZAWA, Toshiyuki)
<p><b>&lt;要旨&gt;</b></p> <p>光線力学療法(PDT:photodynamic therapy)とは、光感受性物質を標的細胞に投与し、集積させた後に特定の波長の光を照射することで生じる一重項酸素(活性酸素の一種)の強い殺細胞効果を利用し、標的細胞を死に至らしめる治療法の総称です。当科では、光感受性物質として、ALAを使用し、光源は410nmLEDを用いています。現在PDTは、様々な悪性腫瘍に対して臨床応用されております。我々はこのALA-PDTを、皮膚悪性腫瘍だけでなく、世界的問題となっている多剤耐性菌に対して行い殺菌効果があることを示し(ALA-PDTは新たな耐性菌を生じない)、臨床応用を目指し、研究を行っています。</p> <p><b>&lt;研究シーズ説明&gt;</b></p> <p>近年、抗生物質に耐性を持つ細菌(耐性菌)が世界中で問題となっています。細菌は、細菌は細胞壁の構造の違いからグラム陽性菌とグラム陰性菌に分類されます。耐性菌の代表としてグラム陽性菌ではMRSA、グラム陰性菌では多剤耐性緑膿菌が挙げられます。</p> <p>全身熱傷などでは、創部にMRSAや多剤耐性緑膿菌、あるいはその両方が感染していることもあり、感染をコントロールできなければ血液中に菌が入り(敗血症)、死亡してしまうこともあります。これらの細菌は抗生物質に耐性を示すため、限られた抗生物質でしか治療することができません。また、抗生物質を使い続けることで複数の抗生物質に耐性を持った多剤耐性菌の発生に繋がります。将来的に、すべての抗生物質に耐性をもつ菌が出現し、抗生物質で治療することができなくなることが懸念されます。</p> <p>この問題を解決するために、我々は抗生物質に代わる新しい感染症治療法として光線力学療法(PDT)を研究しています。</p> <p>PDTとは、生体内に光感受性物質を投与し、標的となる生体組織に、ある特定の波長の光を照射して光感受性物質から活性酸素を生じさせ、細胞や細菌の死を誘導することで行う、癌や感染症などの治療全般のことをさします。</p> <p>我々は光感受性物質として5-アミノレブリン酸(ALA)を、光源として波長410nmLEDを使</p>		

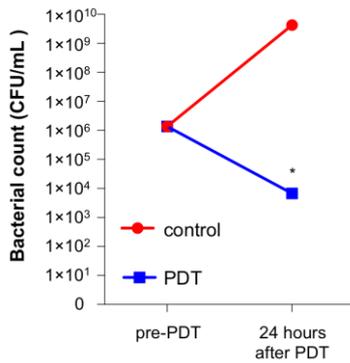
用し、PDT を行っています。ALA は現在、脳外科領域や泌尿器科領域で腫瘍摘出時における術中蛍光診断で使用される医薬品として保険収載されており、また医薬品以外にも健康食品や化粧品にも配合され、安全性が確立されている物質です。この ALA は悪性腫瘍や細菌に取り込まれると代謝され、実際の光感受性物質であるプロトポルフィリン IX (PPIX) に変化し蓄積します。正常の細胞では PPIX は更に代謝され蓄積されないため、悪性腫瘍や細菌に対する特異性が高いことが特徴です。この PPIX に特定の波長の光 (我々は波長 410nm) を照射すると細胞および細菌内で活性酸素が発生するため細胞及び細菌は死滅します。細菌に対しては、抗生物質とは異なり活性酸素で死滅させるため、耐性菌は生じないとされています (Fig1)。



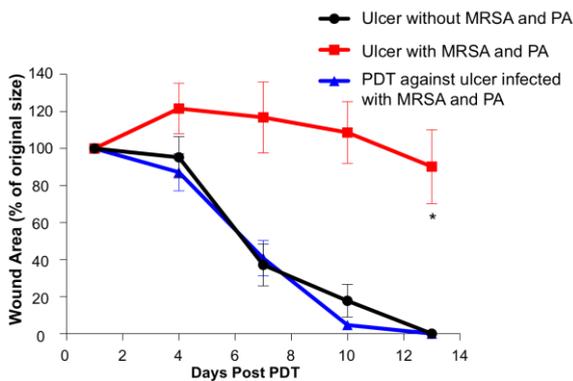
我々は MRSA や緑膿菌をターゲットに PDT を行い、これまでに ALA を用いた PDT が MRSA (Morimoto et al., PLoS One 2014) や緑膿菌 (Katayama et al., J Dermatol Sci 2018) に対して殺菌効果を示すことを証明しました (Fig2)。



実際の感染症ではグラム陽性菌とグラム陰性菌の両方が感染していることが多いため、現在は MRSA と緑膿菌の混合培養に対して PDT を行っています。In vitro の結果では、混合培養に対しても PDT は殺菌効果を示しました (Fig3)。



次に、MRSA 緑膿菌混合感染潰瘍をマウスの背部に作成し PDT を行いました。結果は PDT を行うことで感染潰瘍の治癒が促進されることがわかりました (Fig4)。



今後は、安全で簡便に PDT を行うことができるように、LED に代わる光源として化学発光体を用いた PDT の開発に取り組んでいます。

#### <アピールポイント>

現在、MRSA 及び緑膿菌感染皮膚潰瘍に対して、ALA-PDT が殺菌効果、創傷治癒促進効果があることを報告し臨床研究を行っている。他臓器及び、MRSA、緑膿菌以外の細菌感染症に対しても、これまでのノウハウを生かして効率よく研究を進めることができます。

細菌感染症以外の、ウイルス、真菌に対しても ALA-PDT は効果があることが報告されており、今後幅広い応用が可能であると考えます。

#### <利用・用途・応用分野>

各種感染症に対する、耐性菌を作らない治療法としての応用。

各種癌に対する治療法としての応用。

#### <知的財産権・論文・学会発表など>

特許 6051305 号 プロトポルフィリン IX 生成促進用薬組成物

特願 2016-126081「光照射用基板」

Photodynamic therapy using systemic administration of 5-aminolevulinic acid and a 410-nm wavelength light-emitting diode for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected ulcers in mice. Morimoto K, Ozawa T, Awazu K, Ito N, Honda N, Matsumoto S, Tsuruta D. PLoS One. 2014 Aug 20;9(8):e105173. doi: 10.1371/journal.pone.0105173. eCollection 2014. PMID: 25140800

Enhanced sterilization and healing of cutaneous *Pseudomonas* infection using 5-aminolevulinic acid as a photosensitizer with 410-nm LED light. Katayama B, Ozawa T, Morimoto K, Awazu K, Ito N, Honda N, Oiso N, Tsuruta D. J Dermatol Sci. 2018 Jun;90(3):323-331. doi:

10.1016/j.jdermsci.2018.03.001. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29534858

<関連するURL>

<他分野に求めるニーズ>

皮膚以外の臓器での感染症治療をPDTで考えていらっしゃる方、新たな光源開発を考えていらっしゃる方、ぜひコラボレーションさせてください。

キーワード

光線力学療法、5-aminolevulinic acid、MRSA、緑膿菌、耐性菌、悪性腫瘍



シーズ名

簡易 DNA 検査キットによる遺伝情報取得と加齢黄斑変性の個別化医療

所属・役職・氏名

視覚病態学・教授・本田 茂 (HONDA, Shigeru)

<要旨>

加齢黄斑変性(AMD)は我が国を含む先進国における代表的中途失明原因である。AMDの発症や進展および治療効果には遺伝因子が大きく関わっていることが知られているものの、遺伝子検査の煩雑さから現状では実際の診療に遺伝情報が応用されることはない。臨床所見によって治療法を選択する場合、実際には臨床的判別が困難な症例も多く診断バイアスが生じやすい。そこで、簡易DNA検査キットを用いてAMDの治療効果と関連する遺伝子多型のタイピングを行い、その情報に基づいた治療選択(個別化医療)を推進する。

<研究シーズ説明>

1) AMDの治療効果は遺伝因子の影響を受ける

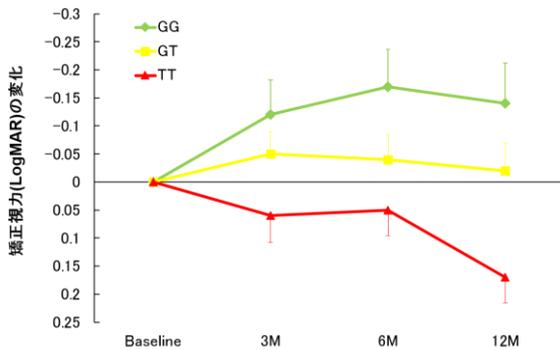


図1 AMDに対する光線力学療法(PDT)後の視力経過

PDT後の12か月視力予後はARMS2遺伝子A69S多型のGG型を持つ患者では改善し、TT型では悪化する。GT型はその中間の結果を示した。同様の結果が36か月視力予後でも確認された[論文1]。

このような遺伝子多型とPDTの予後との関連がCFH遺伝子、CD36遺伝子などにおいても確認されている。

2) 治療前の遺伝子タイピングによる個別化医療

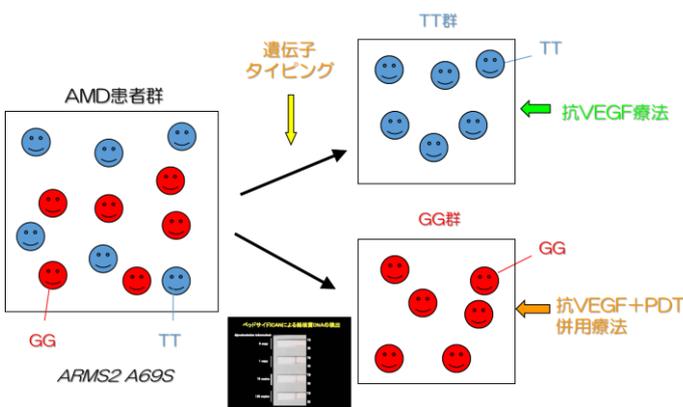


図2 AMD患者の遺伝子タイピングと治療選択

各AMD患者のARMS2遺伝子型を事前に調べる事で、GG型の遺伝子型を持つ患者にはAMDの基本治療である抗血管内皮増殖因子(VEGF)療法にPDTを併用する事でより高い治療効果(視力の改善と再発の抑制)が期待できる。

さらに、このような遺伝子型タイピングを外来診療室やベッドサイドで行える簡易DNA検査キットを用いることで、遺伝情報を用いた個別化医療を日常診療に取り込みやすくなる。

<アピールポイント>

遺伝情報を基にした治療選択は診断バイアスを生じないため、より客観的な情報に基づいた最適化医療を行う事ができる。また、簡易DNA検査キットの使用によって遺伝情報の取得をより身近に行うことができる。

<利用・用途・応用分野>

簡易DNA検査キットは遺伝情報が有用なあらゆる疾患の日常診療に役立つことが期待される。

<知的財産権・論文・学会発表など>

- Nakai S, Honda S, Matsumiya W, Miki A, Nakamura M. ARMS2 variants may predict the 3-year outcome of photodynamic therapy for wet age-related macular degeneration. Mol Vis. 23:514-519, 2017.

<他分野に求めるニーズ>

簡易DNA検査キットの作成と改良に対する共同研究

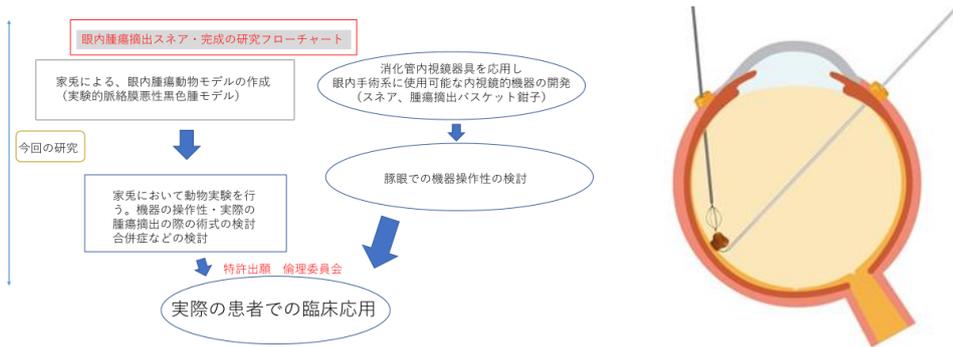
キーワード

簡易DNA検査キット、遺伝情報、加齢黄斑変性、個別化医療

	シーズ名	小型化眼内腫瘍生検スネアの開発
	氏名・所属・役職	田上瑞記 視覚病態学(眼科) 講師

<概要>

眼内腫瘍は眼内という閉鎖空間に存在し、診断治療が困難な疾患である。CT や MRI などの画像診断の進歩もその全てを補えるものではない。最終的診断としては病理組織学的検査であるが、現在の手術デバイスでは眼内腫瘍のアプローチを目的としているものは存在しない。一方で現在のスモールゲージとなった網膜硝子体手術は、年間国内数万件が実施されており、安全性なども洗練化されてきている。そこで本研究では網膜硝子体手術時に併施できる眼内腫瘍生検、摘出方法について実用性、安全性に着目して検討を試みる。



<アピールポイント>

新規手術方法・デバイスの実用化には、経験の蓄積及び元となる機材が不可欠である。眼科領域のみでは組織検査機材設計の工学的基盤は確立しているとはいいがたい。これではプロセス開発にかかる時間もコストも読めないため、実用化に踏み切りにくい。設計手法が確立していれば実用化の検討も見通しが立ちやすくなり、より早く動物実験・臨床応用が展開されるようになると考えられる。

本研究では同じ閉鎖的な空間であり、ワーキングスペースの狭い消化器領域の内視鏡検査で頻用されている、内視鏡スネアや腫瘍摘出鉗子（バスケット鉗子）の眼科領域への転用の着想に至った。すでに、消化器領域・泌尿器科領域において臨床で多用されている既製品があるため、医工連携を積極的に行いスネアの小型化、眼内操作への最適化することで開発期間の短縮や試作品の洗練化の可能性があると考えた。現在、眼科学分野の網膜硝子体外科領域においては手術機器の高性能化、人体に対する低侵襲化が加速的に進んでおり、このような機器が確立できれば、目的とする低侵襲網膜硝子体手術併用の眼内腫瘍生検・摘出手術システムを設計できるようになるとも考えた。本実験の準備状況としては、豚眼実験、家兎実験をすぐにも開始可能とする為に、眼科実験室内の実験手術準備を整備している。眼内デバイスに関しても、発注する企業についての選定を進めている。

<利用・用途・応用分野>

現在、網膜硝子体手術は革新的な速度で発展している。一方で眼内腫瘍の病的な因子に関しては、遺伝子学的な検討や染色体異常などの報告がこの10年程度で欧米を中心に報告されます。組織的な遺伝子プロファイリングに基づく個別化医療が必要とされている。また、硝子体手術を併用して眼内の腫瘍を組織生検する、もしくは切除するという報告自体は非常に少数であり、国内では報告はなく、今回のシーズは基礎的以降連携の再評価を行うと同時に、革新的な治療的なアプローチを共に進めることができるものである。

<関連する知的財産>

なし

<他分野に求めるニーズ>

内視鏡的デバイスの小型化、眼内適合化ができること。

キーワード	眼腫瘍 網膜硝子体手術 眼内デバイス
-------	--------------------

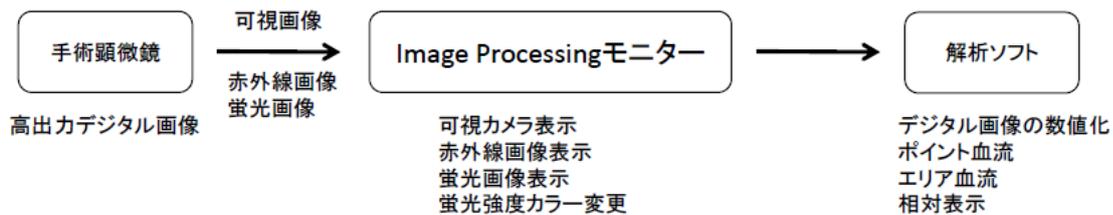
	シーズ名	術中蛍光血管造影による脊髄微小血管の血流評価法の開発
	所属・役職・氏名	脳神経外科学・准教授・高見 俊宏 (TAKAMI, Toshihiro)

<要旨>

脊髄腫瘍の手術においては、電気生理検査による術中神経モニタリングによる脊髄機能監視を徹底する必要がある。しかしながら、モニタリング自体の再現性・正確性の問題、さらにはモニタリング結果の疑陽性あるいは偽陰性が知られており、電気生理検査だけでの脊髄機能監視には限界がある。安全かつ根治的な腫瘍切除を行うためには、電気生理検査だけでなく、局所の脊髄血流評価を含めた総合的な脊髄機能監視の技術開発が切に望まれる。本研究では、手術顕微鏡で取得した高出力デジタルの蛍光血管造影を、専用コンピューターソフトにてデジタル画像の数値化を行い、術中脊髄血流監視の技術基盤の構築を目指す。

<研究シーズ説明>

- 本研究では、脊髄腫瘍の手術における実用的な脊髄機能監視の実現に向けて、脊髄微小血管の局所血流を正確かつ迅速に判断する技術基盤を構築する。
- 脳神経外科手術時における術中血流評価では、主にインドシアニングリーン注射による蛍光血管造影が使われる。手術顕微鏡下に観察可能であるが、脊髄微小血管については評価困難であるのが現状である。本研究では、手術顕微鏡で取得した高出力デジタルの血管造影動画を Image Processing モニターに出力し、専用コンピューターソフトにてデジタル画像の数値化を行う。



<アピールポイント>

簡便かつ実用的な術中脊髄血流監視が未解決の臨床課題となっており、本研究では脊髄血管の血流蛍光標識法による定量評価法の技術基盤の構築を目指す。

<利用・用途・応用分野>

- 手術時における微小血管の血流定量評価
- 術中血流監視

<知的財産権・論文・学会発表など>

- [Takami T](#), Naito K, Yamagata T, Shimokawa N, Ohata K. Benefits and Limitations of Indocyanine Green Fluorescent Image-Guided Surgery for Spinal Intramedullary Tumors. Oper Neurosurg (Hagerstown). 2017 Dec 1;13(6):746-754. doi: 10.1093/ons/opx057.
- [Takami T](#), Yamagata T, Naito K, Arima H, Ohata K. Intraoperative assessment of spinal vascular flow in the surgery of spinal intramedullary tumors using indocyanine green videoangiography. Surg Neurol Int. 2013 Oct 4;4:135. doi: 10.4103/2152-7806.119352. eCollection 2013.

<他分野に求めるニーズ>

蛍光色素の動画解析ソフトの共同開発  
Image processing モニターの小型軽量化

キーワード	蛍光血管造影、微小血流、デジタル画像
-------	--------------------

	シーズ名	有限要素法による脊椎インプラント手術の強度解析技術の開発
	所属・役職・氏名	脳神経外科学・准教授・高見 俊宏 (TAKAMI, Toshihiro)

<要旨>

超高齢社会の本邦では、運動器疾患である脊椎脊髄疾患（頰椎症、腰椎症など）は重要な国民健康課題の一つと言える。脊椎脊髄疾患の手術治療においては、最近では脊椎インプラントを使用した治療が主流となっている。生体内に設置された脊椎インプラントは、患者本人の骨脆弱性を補い、さらに脊髄神経を保護するなどの役割を担うことが可能である。一方で、生体内に設置された脊椎インプラントの個々の患者における強度については、数値化データは未検証のままである。本研究では、生体内に設置された脊椎インプラントについて、構造力学分野で用いられている有限要素法にて脊椎インプラント強度の数値化を行い、脊椎インプラント手術の強度解析技術の構築を目指す。

<研究シーズ説明>

- 本研究では、脊椎脊髄手術における脊椎インプラント強度について、インプラント材質およびインプラント複合体データを個々の患者データ（骨塩定量、脊椎骨 CT）と合わせて、個別化した設定のもとで検証する。
- 個々の患者の術後データと有限要素解析による構造数値化データとの関連を比較し、今回の有限要素解析による構造数値化データの妥当性について検証する。



<アピールポイント>

脊椎インプラント手術のニーズが高まる一方で、個々の患者におけるインプラント強度の数値化は未解決の臨床課題となっている。本研究では、脊椎脊髄手術における手術個別化の技術基盤の構築を目指す。

<利用・用途・応用分野>

- 生体インプラント手術
- 構造力学研究

<知的財産権・論文・学会発表など>

- Shirosaka K, Naito K, Yamagata T, Yoshimura M, Ohata K, Takami T. Cervical lift-up laminoplasty with titanium basket plates after resection of intradural tumor. J Craniovertebr Junction Spine. 2018 Jan-Mar;9(1):26-31. doi: 10.4103/jevjs.JCVJS\_127\_17.
- Yamagata T, Naito K, Arima H, Yoshimura M, Ohata K, Takami T. A minimum 2-year comparative study of autologous cancellous bone grafting versus beta-tricalcium phosphate in anterior cervical discectomy and fusion using a rectangular titanium stand-alone cage. Neurosurg Rev. 2016 Jul;39(3):475-82. doi: 10.1007/s10143-016-0714-y. Epub 2016 Apr 21.

<他分野に求めるニーズ>

生体インプラントにおける有限要素解析ソフトの共同開発

キーワード	生体インプラント、脊椎脊髄、有限要素解析
-------	----------------------

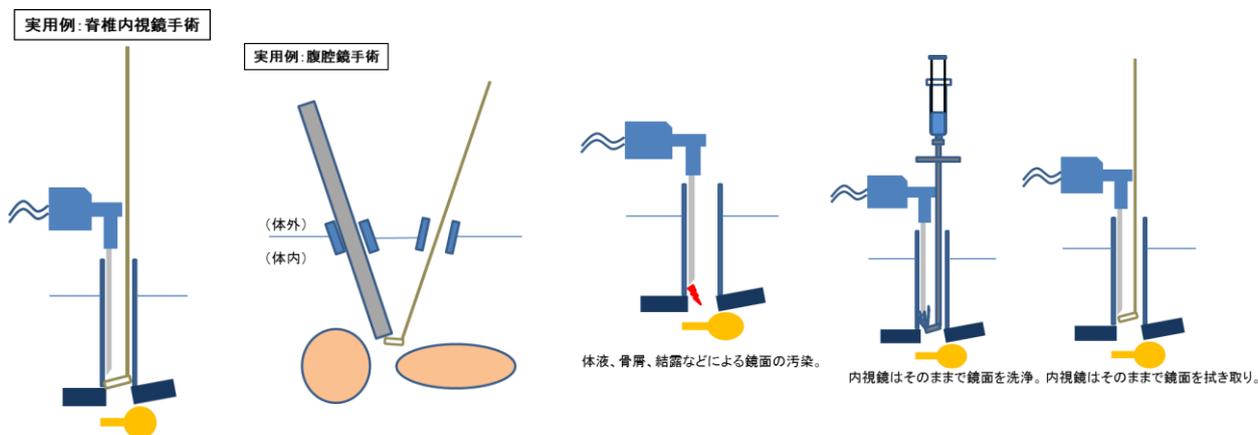
	<b>シリーズ名</b>	<b>関節腔内の三次元画像</b>
	<b>所属・役職・氏名</b>	整形外科/リウマチ外科学・准教授・乾 健太郎 (INUI, Kentaro)
<p><b>&lt;要旨&gt;</b>          18G 注射針の外径(1.2mm)程度の極細の関節鏡3～5本を関節腔内に挿入する。ここで、関節鏡の先端の3次元位置情報を獲得することが可能であれば、得られた画像の位置と方向がわかり、関節腔は閉鎖空間であるため全ての画像をプラネタリウムのようなパノラマ全方向性の3次元画像に展開できる可能性がある。          このようにして得られたモニター画像を3次元で見ることで関節腔内の立体認知が容易となり、関節腔内操作が簡単に行える様になるものと思われる。</p> <p><b>&lt;アピールポイント&gt;</b>          近年、360度全方位カメラが開発されているが、魚眼レンズ風の画像であるため医学の現場では実用性に乏しい。一方、数個の画像をデジタル技術でパノラマに融合できれば非常に有用性が高いものと思われる。</p> <p><b>&lt;利用・用途・応用分野&gt;</b>          現在、体腔を鏡視している分野全て(関節腔、腹腔、胸腔)で利用可能である。</p> <p><b>&lt;知的財産権・論文・学会発表など&gt;</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>High frequency of vertebral fracture and low bone quality in patients with rheumatoid arthritis—Results from TOMORROW study. Okano T, Inui K, Tada M, Sugioka Y, Mamoto K, Wakitani S, Koike T, Nakamura H. Mod Rheumatol 2016 Early online 1–7 2016.</li> <li>Delayed wound healing and postoperative surgical site infections in patients with rheumatoid arthritis treated with or without biological disease-modifying antirheumatic drugs. Tada M, Inui K, Sugioka Y, Mamoto K, Okano T, Kinoshita T, Hidaka N, Koike T. Clin Rheumatol(2016) 35:1475–1481.</li> <li>Reducing glucocorticoid dosage improves serum osteocalcin in patients with rheumatoid arthritis—results from the TOMORROW study. Tada M, Inui K, Sugioka Y, Mamoto K, Okano T, Koike T. Clin Rheumatol(2016)27:729–735.</li> <li>Combination therapy with biologic agents in rheumatic diseases: current and future prospects. —REVIEW— Inui K, Koike T. Ther Adv Musculoskel Dis (2016)8:192–202</li> <li>Incidence rate of falls and its risk factors in patients with rheumatoid arthritis compared to controls: Four years of the TOMORROW study. Mamoto K, Inui K, Okano T, Sugioka Y, Tada M, Koike T, Nakamura H. Mod Rheumatol(2016) in press.</li> <li>Reducing glucocorticoid dosage improves serum osteocalcin in patients with rheumatoid arthritis—results from the TOMORROW study. Tada M, Inui K, Sugioka Y, Mamoto K, Okano T, Koike T, Nakamura H. Osteoporos Int: Published online Aug 2015.</li> </ol> <p><b>&lt;関連するURL&gt;</b>  <a href="http://www.med.osaka-cu.ac.jp/orthoped/">http://www.med.osaka-cu.ac.jp/orthoped/</a></p> <p><b>&lt;他分野に求めるニーズ&gt;</b>          なし</p>		
<b>キーワード</b>	関節鏡、3次元、位置情報、全方位画像	

	シリーズ名	内視鏡鏡面洗浄装置
	所属・役職・氏名	整形外科学・准教授・寺井 秀富 (TERAI, Hidetomi)

<要旨>

内視鏡を用いる手術の特長は、従来手術のように大きな切開を必要とせず、体内に設置した内視鏡から手術操作部を視認できるという点にある。しかし、体内で鏡面が汚染された場合、その都度内視鏡を体外に取り出して洗浄し、あらためて体内に挿入しなければならない。その間、手術部位からの視覚情報は断たれるので、出血しているときや重要な操作を行っているときは大変危険である。そのうえ、内視鏡を体内のもとの位置に戻すには熟練を要し、また、手術時間が延びるという課題があった。本発明は、これらの課題を解決するものである。即ち、内視鏡を体内に設置したまま鏡面を効率よく洗浄し、視覚情報を確保することが出来る装置を提供するものである。

<研究シリーズ説明>



<アピールポイント>

本発明が提供する内視鏡洗浄セットを用いれば、従来の内視鏡手術方法を変更することなく行え、しかも、手術中は手術部位の視覚情報を保つことが出来、体外に取り出して洗浄する必要がないので手術時間を節約することが可能である。患者にとっては安全に、術者にとっては安全でストレスなく手術が行えるようになる。

<利用・用途・応用分野>

非灌流型内視鏡手術全般、本製品は内視鏡を用いた手術を日常的に行うと考えられる先進国を対象に考えている。

<知的財産権・論文・学会発表など>

1. Terai H, Borenstein JT, Vacanti JP.: Tissue Engineering of Three-Dimensional Vascularized using Microfabricated Polymer Assembly Technology. (US PAT. 1-038,891)
2. 出願番号：特願2013-173371 (出願日：2013年8月23日)  
「内視鏡洗浄セット、内視鏡先端面用クリーナー、及び内視鏡先端面用ワイパー」

<他分野に求めるニーズ>

タンパクを変性させずに骨融解させることができる技術・薬剤

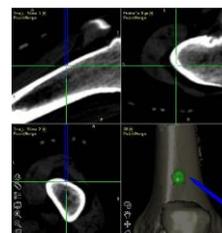
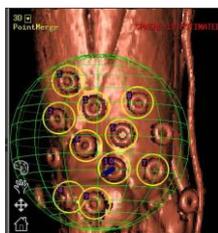
キーワード	内視鏡, 洗浄装置, ワイパー
-------	-----------------

	シーズ名	皮膚マーカーを併用したコンピューターナビゲーションシステムによる骨軟部腫瘍切除術
	氏名・所属・役職	星 学・医学研究科 整形外科学・准教授

<概要>

発生部位が多様である骨軟部腫瘍に対して、皮膚マーカーを用いたマッチング方法を確立した。本技術を使用することにより、骨軟部腫瘍切除時に、高い精度での切除が可能となる。

従来、コンピューターナビゲーションを用いた手術手技は、特に誤差の許されない脳神経外科、脊椎外科、人工関節置換術等の特定の部位に限定して施行されてきた。しかしながら、骨軟部腫瘍では発生部位が多様であるため実用化に至らなかった。コンピューターナビゲーションシステムを使用する際、画像のデータと実際の患者自身の患部を一致させる技術が必須である。CT ベースのナビゲーション手術では、CT 画像と生体を一致させるマッチング作業が必要であり、脊椎手術ではチタンピンを手術前に脊椎棘突起に刺入して位置決めのコントロールとしてきた。骨軟部腫瘍は発生部位が様々であるため、その多様性に対応可能なマッチング操作が必要となる。この問題点を解決するために、我々は皮膚マーカーを用いたマッチング方法を開発した。本画像解析技術を駆使することで、手術中リアルタイムに手術操作の位置をモニター画像で表示することが可能となり、低侵襲で、安全に、高い精度で腫瘍切除範囲を決定することが可能となる。結果として、過大な組織切除を防ぎ、術後の患肢機能を可能な限り温存することにつながる。



<アピールポイント>

整形外科手術において、皮膚マーカーを併用したコンピューターナビゲーションシステムを、“手術中に単純レントゲンやX線透過装置で位置や範囲を確認することが容易ではない骨軟部腫瘍”の切除に応用する。皮膚マーカーを併用したコンピューターナビゲーションシステムを用いることにより、特に骨に病変がある腫瘍に対して腫瘍切除を行う。現段階で精度は2mm以下での切除が実現できている。

<利用・用途・応用分野>

放射線画像

<関連する知的財産権>

なし

<関連するURL>

なし

<他分野に求めるニーズ>

MRI を併用した Navigation system の構築ができれば骨腫瘍ばかりではなく、軟部腫瘍悪性腫瘍への応用も可能となる。

キーワード	コンピューターナビゲーションシステム, 骨軟部腫瘍, 手術
-------	-------------------------------

	シーズ名	整形外科・人工関節・バイオマテリアル・バイオメカニクス
	所属・役職・氏名	整形外科学・講師・箕田 行秀(MINODA, Yukihide)

### <要旨>

超高齢化社会に伴い、変形性膝関節症・変形性股関節症の有病率は増加の一途をたどっている。これらの患者の移動能力を取り戻し、社会生活に復帰させる根本的な治療として、人工膝関節・人工股関節が世界的にも広く行われており、我が国では、それぞれ年間約9万人、6万人の方が、手術を受けている。しかし、人工膝関節・人工股関節は、人工物であるが故に他の工業製品と同様に永遠に機能するものではなく、耐用年数の問題がある。耐用年数をより長くさせるには、1)人工関節材料の発展、2)人工関節を正確に骨に設置する技術の向上、の2つが必要である。我々は、この2つの要素にフォーカスを絞って、最先端の研究を行っている。

### <研究シーズ説明>

超高齢化社会に伴い、変形性膝関節症・変形性股関節症の有病率は増加の一途をたどっている。下肢関節の変形性関節症は、高齢者の移動能力を著しく低下させ、引きこもりや、意欲の低下、鬱状態を引き起こしてしまう。変形性膝関節症・変形性股関節症の患者の移動能力を取り戻し、社会生活に復帰させる根本的な治療として、人工膝関節・人工股関節が世界的にも広く行われており、我が国では、それぞれ年間約9万人、6万人の方が、手術を受けている。

しかし、人工膝関節・人工股関節は、人工物であるが故に他の工業製品と同様に永遠に機能するものではなく、耐用年数の問題がある。人工関節が破損すると、再手術が必要になってしまう。

耐用年数をより長くさせるには、1)人工関節の材料の発展、2)人工関節を正確に骨に設置する技術の向上、の2つが必要である。

我々は、この2つの要素にフォーカスを絞って、最先端の研究を行っている。

### <アピールポイント>

1) 人工関節の褶動面材料である超高分子ポリエチレンが摩耗して発生する摩耗粉は、人工関節周囲の骨を溶かし人工関節を破綻させる。これまで観察が困難とされてきた摩耗粉を分析する新たな方法を開発し、世界に先駆けて論文を多く発表してきた。

2) 人工関節をより正確に設置するための革新的な方法である、A)3Dプリンタを用いたカスタムメイドの手術器械、B)ナビゲーションシステム、を様々な企業と共同開発を行ってきた。

### <利用・用途・応用分野>

#### 1) 人工関節の材料の発展

我々は、生体材料から高分子ポリエチレン摩耗粉を単離する独自の分析技術を持っている。人工関節新規材料の臨床的評価を行うことが可能である。

#### 2) 人工関節を正確に骨に設置する技術の向上

我々がこれまで培ってきた技術・知識で、新たな可能性のある人工関節手術に関連する器械を開発することが可能である。人工膝関節・人工股関節を合わせると、我が国で年間15万人の方が手術を受けており、その数は年々増加している。新しい器械の開発に成功すれば、その市場は非常に大きいと考えられる。

### <知的財産権・論文・学会発表など>

1. Minoda Y, Ikebuchi M, Mizokawa S, Ohta Y, Nakamura H. Asymmetric tibial component improved the coverage and rotation of tibial component in a medial pivot total knee prosthesis. Journal of Knee Surgery. 2018;31:416-421.
2. Minoda Y, Nakagawa S, Sugama R, Ikawa T, Noguchi T, Hirakawa M. Joint gap in mid-flexion is not a predictor of postoperative flexion angle after total knee arthroplasty. Journal of Arthroplasty. 2018;33:735-739.
3. Yamamura K, Ohta Y, Mamoto K, Sugama R, Minoda Y, Nakamura H. Effect of eldcalcitol on articular cartilage through the regulation of transcription factor Erg in a murine model of knee osteoarthritis. Biochem Biophys Res Commun. 2018;495:179-184.
4. Minoda Y, Hata K, Ikebuchi M, Mizokawa S, Ohta Y, Nakamura H. Comparison of in vivo polyethylene wear

particles between mobile- and fixed-bearing TKA in the same patients. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25:2887-2893.

5. Minoda Y, Sugama R, Ohta Y, Nakamura H. Impingement of the patellar component against the tibial post after posterior stabilized and constrained TKA: a pilot study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2017;137:861-865.
6. Minoda Y, Yamamura K, Sugimoto K, Mizokawa S, Baba S, Nakamura H. Detection of bone defects around zirconium component after total knee arthroplasty. *Knee.* 2017;24:844-850.
7. Minoda Y, Hata K, Goto K, Itohara T, Nakamura H. Sequentially annealed highly cross-linked polyethylene reduced in vivo wear particle generation in total knee arthroplasty. *Journal of Orthopaedic Surg.* 2017;25:1-5.
8. Yamamura K, Minoda Y, Mizokawa S, Ohta Y, Sugama R, Nakamura S, Ueyama H, Nakamura H. Novel Alignment Measurement Technique for Total Knee Arthroplasty using Patient Specific Instrumentation. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery.* 2017;137:401-407.
9. Nakamura S, Minoda Y, Nakagawa S, Kasoya Y, Kobayashi A, Takemura S, Mizokawa S, Ohta Y, Itokazu M, Yamamura K, Takahashi S, Nakamura H. Long-term clinical results of alumina medial pivot total knee arthroplasty: A concise follow-up at a minimum of ten years, from a previous report. *Knee.* 2017;24:434-438.
10. Ueyama H, Matsui Y, Minoda Y, Matsuura M, Hiroaki N. Using accelerometer-based portable navigation to perform accurate total knee arthroplasty bone resection in Asian patients. *Orthopedics.* 2017;40:e465-e472.
11. Ikawa T, Takemura S, Kim M, Takaoka K, Minoda Y, Kadoya Y. Usefulness of an accelerometer-based portable navigation system in total knee arthroplasty. *Bone and Joint Journal.* 2017;99-B:1047-1052.
12. Minoda Y, Ikebuchi M, Mizokawa S, Ohta Y, Nakamura H. Mobile-bearing TKA improved the anteroposterior joint stability in mid-flexion range comparing to fixed-bearing TKA. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2016;136:1601-1606.
13. Minoda Y, Nakagawa S, Sugama R, Ikawa T, Noguchi T, Hirakawa M, Matsui Y, Nakamura H. Decreased extension gap and valgus alignment after implantation of total knee prosthesis in primary varus knees. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24:3642-3647.
14. Minoda Y, Mizokawa S, Ohta Y, Ikebuchi M, Itokazu M, Yamamura K, Nakamura S, Nakamura H. Posterior reference guides do not always maintain the size of posterior femoral condyles in TKA. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24:2489-95
15. Minoda Y, Nakagawa S, Sugama R, Ikawa T, Noguchi T, Hirakawa M. Midflexion laxity after implantation was influenced by the joint gap balance before implantation in TKA. *Journal of Arthroplasty.* 2015;30:762-5.
16. Minoda Y, Iwaki H, Ikebuchi M, Yoshida T, Mizokawa S, Itokazu M, Nakamura H. Mobile-bearing prosthesis and intraoperative gap balancing are not predictors of superior knee flexion: a prospective randomized study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23:1986-92.
17. Hata K, Minoda Y, Ikebuchi M, Mizokawa S, Ohta Y, Miyazaki N, Miyake Y, Nakamura H. In vivo wear particles of remelted highly crosslinked polyethylene after total hip arthroplasty: report of four Cases. *J Mater Sci Mater Med.* 2015;26:133
18. Minoda Y, Yoshida T, Sugimoto K, Baba S, Ikebuchi M, Nakamura H. Detection of Small Periprosthetic Bone Defects after Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014;29:2280-4.
19. Minoda Y, Nakagawa S, Sugama R, Ikawa T, Noguchi T, Hirakawa M, Nakamura H. Intraoperative assessment of midflexion laxity in total knee prosthesis. *Knee.* 2014;21:810-4.
20. Minoda Y, Hata K, Iwaki H, Ikebuchi M, Hashimoto Y, Inori F, Nakamura H. No difference in in vivo polyethylene wear particles between oxidized zirconium and cobalt-chromium femoral component in total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014;22:680-6.
21. Matsui Y, Nakagawa S, Minoda Y, Mizokawa S, Tokuhara Y, Kadoya Y. Joint gap measurement in total knee arthroplasty using a tensor device with the same articulating surface as the prosthesis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2014;134:699-705.
22. Minoda Y, Kobayashi A, Ikebuchi M, Iwaki H, Inori H, Nakamura H. Porous tantalum tibial component prevents periprosthetic loss of bone mineral density after total knee arthroplasty for five years -a matched cohort study- *Journal of Arthroplasty.* 2013;28:1760-4.
23. Minoda Y, Iwaki H, Ikebuchi M, Yoshida T, Nakamura H. The flexion gap preparation does not disturb the

modified gap technique in posterior stabilized total knee arthroplasty. *Knee*. 2012;19(6):832-5.

24. Sugama R, Minoda Y, Kobayashi A, Iwaki H, Ikebuchi M, Takaoka K, Nakamura H. Conventional or navigated total knee arthroplasty affects sagittal component alignment. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012;20(12):2454-9.
25. Iida T, Minoda Y, Kadoya Y, Matsui Y, Kobayashi A, Iwaki H, Ikebuchi M, Yoshida T, Nakamura H. Mid-term Mid-term clinical results of alumina medial pivot total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012;20(8):1514-9.
26. Minoda Y, Ikebuchi M, Kobayashi A, Iwaki H, Inori F, Nakamura H. A cemented mobile-bearing total knee prosthesis prevents peri-prosthetic bone mineral density loss around the femoral component -a matched cohort study-*J Bone Joint Surg Br*. 2010 Jun;92(6):794-8.
27. Minoda Y, Kobayashi A, Iwaki H, Ikebuchi M, Inori F, Takaoka K. Comparison of the bone mineral density between porous tantalum and cemented tibial components after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2010 ; 92:700-6.
28. Minoda Y, Ohzono K, Aihara M, Umeda N, Tomita M, Hayakawa K. Are acetabular component alignment guides for total hip arthroplasty accurate? *J Arthroplasty*. 2010 Sep;25(6):986-9.
29. Minoda Y, Kobayashi A, Iwaki H, Mitsuhiro I, Kadoya Y, Ohashi H, Takaoka K, Nakamura H. The risk of notching the anterior femoral cortex with the use of navigation systems in total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010 Jun;18(6):718-22.
30. Minoda Y, Kobayashi A, Iwaki H, Iwakiri K, Inori F, Sugama R, Ikebuchi M, Kadoya Y, Takaoka K. In vivo polyethylene wear particle analysis of improved material and design in TKA. *J Bone Joint Surg Am*. 2009 ;91 Suppl 6:67-73.
31. Iwakiri K, Minoda Y, Kobayashi A, Sugama R, Iwaki H, Inori F, Hashimoto Y, Ohashi H, Ohta Y, Fukunaga K, Takaoka K. In vivo comparison of wear particles between highly crosslinked polyethylene and conventional polyethylene in the same design of total knee arthroplasties. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2009;91(2):799-804.
32. Fukunaga K, Kobayashi A, Minoda Y, Iwaki H, Hashimoto Y, Takaoka K. High incidence of patellar clunk syndrome in a recently designed mobile bearing posterior stabilized total knee prosthesis. *J Bone Joint Surg Br*. 2009;91(4):463-8.
33. Minoda Y, Aihara M, Sakawa A, Fukuoka S, Hayakawa K, Tomita M, Umeda N, Ohzono K. Comparison between highly cross-linked and conventional polyethylene in total knee arthroplasty. *Knee*. 2009;16(5):348-51.
34. Minoda Y, Kobayashi A, Iwaki H, Ohashi H, Takaoka K. TKA sagittal alignment with navigation systems and conventional techniques vary only a few degrees. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467(4):1000-6.
35. Minoda Y, Kobayashi A, Sakawa A, Aihara M, Tada K, Sugama R, Iwakiri K, Ohashi H, Takaoka K. Wear particle analysis of highly crosslinked polyethylene isolated from a failed total hip arthroplasty. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2008;86B:501-5.
36. Iwakiri K, Iwaki H, Kobayashi A, Minoda Y, Kagiya H, Kadoya Y, Takaoka K. Characteristics of Hylamer polyethylene particles isolated from peri-prosthetic tissues of failed cemented total hip arthroplasties. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2008;85:125-9.
37. Minoda Y, Kobayashi A, Iwaki H, Miyaguchi M, Kadoya Y, Ohashi H, Takaoka K. Polyethylene wear particle generation in vivo in an alumina medial pivot total knee prosthesis. *Biomaterials*. 2005;26:6034-40.
38. Minoda Y, Kobayashi A, Iwaki H, Miyaguchi M, Kadoya Y, Ohashi H, Takaoka K. Characteristics of polyethylene wear particles isolated from synovial fluid after mobile-bearing and posterior-stabilized total knee arthroplasties. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2004;15;71(1):1-6.
39. Kobayashi A, Minoda Y, Kadoya Y, Ohashi H, Takaoka K, Saltzman CL. Ankle arthroplasties generate wear particles similar to knee arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;424:69-72.
40. Minoda Y, Kobayashi A, Iwaki H, Miyaguchi M, Kadoya Y, Ohashi H, Yamano Y, Takaoka K. Polyethylene wear particles in synovial fluid after total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2003;410:165-72.

#### <他分野に求めるニーズ>

精度の高い工業技術をお持ちの出口企業

3D設計技術

3Dプリンタ	
キーワード	人工膝関節・人工股関節・バイオマテリアル・超高分子ポリエチレン・3Dプリンタ

シーズ名	半月板温存手術の基礎的研究、開発、評価
所属・役職・氏名	整形外科学・講師・橋本 祐介 (HASHIMOTO, Yusuke)

**<要旨> 300字以内**

膝変形を助長する半月板損傷に対して、様々な付加的手術を行うことで半月板修復促進技術の開発を行っている。臨床的には半月板の大きさを図るメジャーの術中器具、基礎的研究では半月板修復を力学的に評価する力学的試験機を求めている。

**<研究シーズ説明>**

半月板修復には血流が不可欠と言われている。実際に半月板の無血野は修復しないとの根拠から半月切除を行い、変形性膝関節症進行という最終像を呈する。半月板修復保護することは膝変形予防として非常に重要である。我々は半月板修復に関わる因子の解明を行っており、すでに血流由来細胞が関与していることをつきとめており、それらの細胞を動員することで、半月板修復の増幅効果を検証する。また半月板損傷にはしばしば半月板形態的異常が存在するが、その病態に対して、関節鏡による分類、MRI 分類によって把握され、一般的には水平断裂、横断裂は半月治癒しないと言われている。しかしながら手術技術が向上するにつれて、手術適応が変化しつつある。近年は半月板縫合手術が普及したため、円板状半月に対しても積極的縫合術が試みられている。また、術前 MRI によって半月板の不安定性を評価できるようになり、さらに縫合する機会が増加している。

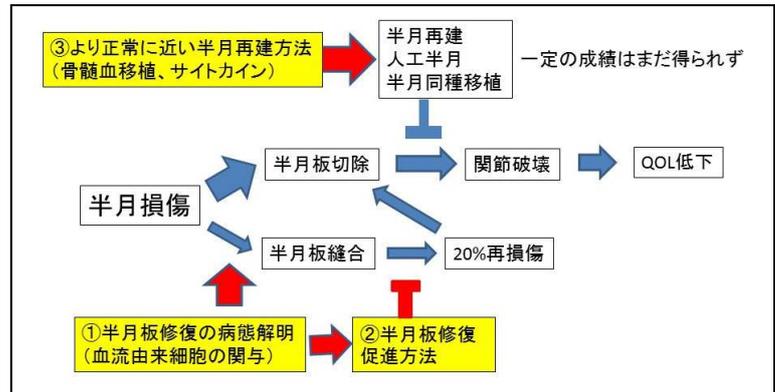


半月板縫合術の実際

これらのテーマに対して、半月板修復の基礎的研究から、臨床応用に向けて研究している。

**<アピールポイント>**

膝半月は、荷重に対する力学分散としての役割を担う一方で、生物学的治癒能力の低さから、一旦受傷すると修復されないため、半月板損傷後に ADL の低下をもたらす。また半月板の無血野は修復不能で半月切除を余儀なくされてきた結果、最終的に変形性膝関節症に進行することが証明されている。現在、半月板損傷に対する治療戦略は、できる限り温存する半月板縫合術が選択されている。しかしながら、長期的には半月縫合後再断裂による再手術率が20%を超えており、さらなる技術的向上や、生物学的に治癒促進を付加する必要がある。これらの課題に対して、病態を把握することによって治療に直結するような方法の開発を行っている。



半月板縫合術が選択されている。しかしながら、長期的には半月縫合後再断裂による再手術率が20%を超えており、さらなる技術的向上や、生物学的に治癒促進を付加する必要がある。これらの課題に対して、病態を把握することによって治療に直結するような方法の開発を行っている。

**<利用・用途・応用分野>**

半月板修復

**<関連する知的財産権・引用文献・学会発表など>**

Shinya Yamasaki, Yusuke Hashimoto, Junsei Takigami, Shozaburo Terai, Masafumi Takahashi, Shigeyuki Wakitani and Hiroaki Nakamura. Circulating nucleated peripheral blood cells contribute to early-phase meniscal healing. Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine. 2014 Oct 10. doi: 10.1002/term.1955.

**<関連するURL>**

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/orthoped/>

**<他分野に求めるニーズ>**

軟骨、半月板の固さを測定出来る手術道具

キーワード	半月板、再生、手術技術
-------	-------------

	シーズ名	高齢者脊柱後弯症の病因と病態の解明 —腰曲がり根絶に向けた取り組み—
	所属・役職・氏名	整形外科学・講師・星野 雅俊 (HOSHINO, Masatoshi)

### <要旨>

超高齢社会となった我が国において、高齢者の健康寿命の延伸は喫緊の課題である。脊柱後弯症は、後弯姿勢による脊柱起立筋の慢性的な痛みや、消化管障害、バランス保持不良による転倒、ボディイメージの悪化による意欲の減退、うつ傾向へとつながるもので、高齢者 QOL を著しく損なうことが知られている。これまで脊柱後弯症の原因の詳細は不明のままであった。そこで5年の追跡期間を持つ高齢者400名の縦断的研究を行い、高齢者脊柱後弯症の病因・病態の解明を成し遂げれば、効果的効率的な予防介入法の確立につながり、腰まがりが根絶され、高齢者の健康寿命の延伸に寄与できると考えた。

### <研究シーズ説明>

#### 【対象】

大阪市立大学および白庭病院に通院中の脊椎疾患患者 200名  
 奈良県生駒市在住の一般住民高齢者 200名

#### 【観察項目】

- ・質問票：性別、年齢、既往歴  
 要支援要介護区分、頸部痛/腰痛/膝痛 VAS、EQ-5D、フレイル、ロコモチェック、HADS、ODI、NDI など
- ・身体検査：筋量（体組成計）、筋力、歩行速度、重心動揺計、認知機能など
- ・画像検査：単純 X 線（全脊柱、下肢全長）、骨密度、脊椎 MRI（全脊柱）など
- ・血液尿検査：血中マイオスタチン、25OH ビタミン D、ペントシジンなど

脊柱後弯症  
“腰曲がり”



⇔ 筋肉  
 ⇔ 骨  
 ⇔ 椎間板



効率的かつ効果的な予防法の開発



### <アピールポイント>

- ・高齢者の運動器の健康寿命の延伸は本邦の課題
- ・既に前向き高齢者コホート研究が始動
- ・病因・病態の解明ができた後、様々な介入研究が可能

### <利用・用途・応用分野>

- ・製薬メーカーにおいては、新たな創薬の可能性。
- ・食品会社においては、新たな栄養製品の開発。
- ・電子・電気メーカーにおいては、医療装置、リハビリ装置の開発。
- ・血液検査会社においては、新たな診断方法の確立。

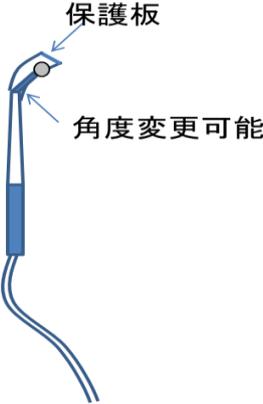
### <関連する知的財産権・引用文献・学会発表など> 特になし

### <関連するURL> なし

### <他分野に求めるニーズ>

新たな創薬、栄養製品の開発。医療装置、リハビリ装置の開発。診断方法の開発。

キーワード	高齢者、脊柱後弯症、サルコペニア、骨粗鬆症、フレイル、ロコモ
-------	--------------------------------

	シリーズ名	角度可変式ハイスピードドリル
	所属・役職・氏名	整形外科学・講師・鈴木 亨暢 (SUZUKI, Akinobu)
<p>&lt;要旨&gt;</p> <p>脊椎手術のみならず、骨や歯の掘削には気動式もしくは電動式のハイスピードドリルがよく使用される。近年手術の低侵襲化に伴い、内視鏡手術も発達してきているが、内視鏡の視野が角度鏡により広がっているのに対して、ドリルの角度は変わらないため「見えているのに削れない」という問題点が生じている。</p> <p>本ドリルは先端約1cmの部分で角度を変化することの出来るドリルである。その背面には着脱可能な保護板があり、重要な組織の周囲でも安全にドリルを使用できる仕組みとなっている。</p> <p>&lt;研究シリーズ説明&gt;</p>  <p>&lt;アピールポイント&gt;</p> <p>ドリルの角度は通常固定されたものであるが、本ドリルはその先で角度を変えられるという点が異なる。角度を可変式にすることにより、直視出来ない部分に関しても内視鏡などを用いることにより削ることが出来る。その際、保護板を上手く利用することで安全な掘削が可能となる。</p> <p>我々の使用用途は手術におけるものであるが、実際には工業的な分野においても利用価値があると考ええる。</p> <p>&lt;利用・用途・応用分野&gt;</p> <p>利用・用途； 整形外科、脳外科、耳鼻科、歯科などにおける手術など      応用分野； 工作・工業用機械など</p> <p>&lt;知的財産権・論文・学会発表など&gt;</p> <p>なし</p> <p>&lt;関連するURL&gt;</p> <p>なし</p> <p>&lt;他分野に求めるニーズ&gt;</p> <p>上記のようなアイデアはあるが、実際にどのような仕組みで角度を可変式にするかという問題が解決していない。また小さなサイズ、細い先端を保ったまま可変式にした場合、トルクの出力が小さくなる可能性がある。その問題点をクリアできる仕組みが必要である。</p>		
キーワード	手術用機械、ドリル、ハイスピード、角度可変	

	シーズ名	中間毛の組織学的・形態学的解明による最適な眉毛再建法について
	所属・役職・氏名	形成外科学・教授・元村 尚嗣 (MOTOMURA, Hisashi)

### <要旨>

眉毛は顔の印象を決定する存在であり、その欠損は外観上奇異な感じを与えると同時に、本人の心理的影響も大きく社会的生活を送るうえで劣等感の原因となる。眉毛欠損や変形は外傷、熱傷、母斑・血管腫・悪性腫瘍切除後などにより惹き起こされる。また眉毛部は皮膚悪性腫瘍の好発部位でもあり、術後の欠損は周囲組織を含めた面積の大きなものとなることがあり、再建に難渋することが多い。これまでに種々の眉毛再建についての報告があるが、今回申請者は眉毛と中間毛の類似性に着目した再建法を考案するための研究を行う。

### <研究シーズ説明>

課題① 年齢層別男女の眉毛、中間毛(前額部生え際)、頭毛の状態を顕微鏡を用いて観察検討する。10歳代男10人女10人、30歳代男10人女10人、60歳代男10人女10人のボランティアの被検者を対象に、顕微鏡を用いて(図1)眉毛中央部、中間毛(前額部生え際)、頭毛の状態を観察する(図2)。視野内にゲージを入れた上で、1視野内にある硬毛と毳毛の本数、太さ、textureを計測し、各年齢層、性別に統計処理を加える。



図1



図2

課題② 解剖実習用献体10体に対して左右の眉毛内側・中央・側、中間毛(前額部生え際)、頭毛を4mmトレパンにて生検を行う。左の組織標本を包埋して矢状断(毛の全体像がはいるように)標本作製し、右の組織標本では標本を表皮面に対して3分割し冠状断に標本作製する。矢状断標本に対応させて、冠状断標本での組織構造の評価を行う。

課題③ 解剖実習用献体10体に対して、前額部および側頭部の解剖を行い浅側頭動静脈、滑車上動静脈、眼窩上動静脈のvascular networkを解析する。また、安全に前額生え際の中間毛皮弁を挙上する際に障害になり得るであろう顔面神経側頭枝についても、そのvariationについて検索を行い、手技の確立を目指す。

### <アピールポイント>

中間毛を用いた眉毛再建は経験的事実に基づいたものであるが、眉毛と中間毛の類似性に関する報告はこれまでの所ない。そこで本研究において、上述の3つ課題 a) 中間毛は眉毛に類似しているかの科学的検証 b) 年齢による中間毛の変化について c) 理想的な眉毛再建という3つのパラメーターについて検討を加えることを目的とする。本研究により、中間毛についての新しい知見が得られると確信する。

### <知的財産権・論文・学会発表など>

1. Eyebrow reconstruction with intermediate hair from the hairline of the forehead on the pedicled temporoparietal fascial flap. Ann Plast Surg. 51: 314-318. 2003
2. 前額部生え際部中間毛を含んだ Temporoparietal Fascial Flap による眉毛再建. 第15回日本臨床毛髪学会(神戸). 2009

<関連するURL>

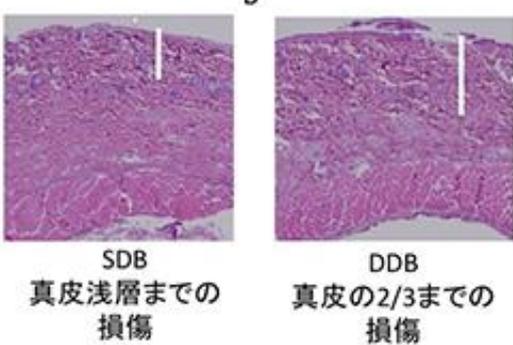
なし

<他分野に求めるニーズ>

- ・外胚葉形成不全などの無毛症、外傷などによる眉毛欠損、悪性腫瘍切除後の眉毛欠損に対する再建手術への応用。
- ・アンチエイジングや美容的改善に対する応用。
- ・毛髪関連事業を行う企業との協力。など

キーワード

眉毛、中間毛、眉毛再建

	シーズ名	熱傷における新たな評価デバイスの確立
	所属・役職・氏名	形成外科学・助教・羽多野 隆治 (HATANO, Takaharu)
<p><b>&lt;要旨&gt;</b>  近年、培養表皮などの様々な医療技術の改善に伴い全身熱傷患者の救命率は改善してきている。ところが、高齢者に限ってみると、救命率はまだ低いままである。その一因として、経験則に頼らざるを得ない輸液管理の難しさがあると考えられる。また、救命率向上に伴い、熱傷後瘢痕に悩む患者も増加している。そこで我々は、新たな熱傷深達度の指標を開発すべく、まずラット熱傷モデルを作成し、それぞれの熱傷深度において角質水分量や経皮水分蒸散量等を計測し、分析する。最終的には、正確な熱傷深度および瘢痕化の予想が可能となると考える。</p> <p><b>&lt;研究シーズ説明&gt;</b>  右図のように、熱傷モデルの作成についてはすでに研究を行い、発表を行っている。それらについて、体表からの皮膚の評価と病理学的所見との一致性について、研究を行いその結果をもとに信頼できるデバイスの検討を行う。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>A:ラット熱傷モデル</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>B:作成した熱傷モデルの病理組織学的評価</p> </div> </div> <p><b>&lt;アピールポイント&gt;</b>  今までは経験則に頼ることの多かった輸液管理において、新たな評価項目を加えることでより正確性を向上させることが可能ではないかと考えている。また、客観的に評価することが困難であった熱傷後の瘢痕に関しても、最新のデバイスを用いて評価し、患者の訴えとの相関性を検討する。</p> <p><b>&lt;利用・用途・応用分野&gt;</b>  損傷深達度および瘢痕の評価として、他の外傷にも使用できる可能性がある。</p> <p><b>&lt;関連する知的財産権・引用文献・学会発表など&gt;</b>  羽多野隆治, 小澤俊幸, 森本訓行, 他: ラット熱傷モデルでのレーザースペックル画像血流計による熱傷深達度の評価. 創傷 5 : 16-21. 2014</p> <p><b>&lt;関連するURL&gt;</b>  <a href="http://www.med.osaka-cu.ac.jp/PRsurgery/">http://www.med.osaka-cu.ac.jp/PRsurgery/</a>  <a href="http://kaken.nii.ac.jp/d/r/10382144.ja.html">http://kaken.nii.ac.jp/d/r/10382144.ja.html</a></p> <p><b>&lt;他分野に求めるニーズ&gt;</b>  熱傷深度や血流等を非侵襲的に評価できるデバイス</p>		
キーワード	熱傷、皮膚、血流、瘢痕	

	シーズ名	喫煙者におけるcirculating micro RNAと遺伝子多型解析による早期血管障害バイオマーカーの開発と脳心血管障害発症に対する先制医療への応用
	所属・役職・氏名	総合医学教育学・准教授・竹本 恭彦 (TAKEMOTO, Yasuhiko)

### <要旨>

先制医療とは、発症前に高い精度で発症予測を行い、発症を防止する新しい医療のパラダイムである。**禁煙治療は最優先で行われるべき先制医療**であるが、さらなる発展のためには、先制介入を可能にするバイオマーカーの開発が**必要**である。我々は、早期血管障害を鋭敏に評価できる**血管内皮機能検査(図1,2)、血管内皮機能関連遺伝子多型、血中circulating micro RNA (miR) (図3)の喫煙者における早期血管障害指標としての有用性を検証し、脳、心血管発症ハイリスク者を的確に抽出する技術を開発**すること、さらには**脳、心血管疾患発症を回避する新たな先制医療手法を確立する**ことを目的に、検討を続けている。



図1：上腕動脈における血管拡張反応から血管内皮機能を計測



図2：左右指尖脈波変化から血管内皮機能を計測

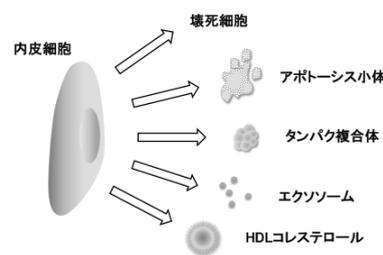


図3：micro RNAは、アポトーシス小体やエクソソームが担体となり、血中に存在

### <アピールポイント>

約 3000 万人の日本人が依然として喫煙している。喫煙者本人のみならず、家族、子供に受動喫煙被害が生じており、社会経済学的にも喫煙の被害は甚大であり、産業界にとっても、労働人材の維持、確保、育成に与える影響は甚大である。喫煙による健康被害を、従来よりも早期に発見し、早期に介入するためのマーカーを開発することは、産業界を支える人材の維持確保育成に役立ち、産業界に大きな利益をもたらすものと考えられる。

### <利用・用途・応用分野>

喫煙による血管障害を、従来よりも早期に発見し、早期に介入するためのマーカーは、健診において利用することで、病気の症状や重大な組織の障害が起こる前の適切な時期に治療的介入を実施して発症を防止する先制医療の実現につながる。

喫煙による健康被害は、血管障害に加え、発癌が深刻な問題である。喫煙による血管障害を早期発見、早期介入するためのマーカー開発は、発癌の早期発見早期介入マーカーの開発への応用が可能である。

### <知的財産権・論文・学会発表など>

1. Iguchi T, Takemoto Y, et al. Hypertension Res, 36(8)691-697, 2013.
2. Kobayashi M, Takemoto Y, et al. 2014 European Society of Cardiology Congress, 2014, Osaka City Med J, 2015 in press.

### <関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/ocumsoshin/>

### <他分野に求めるニーズ>

- ・血管内皮機能をさらに簡便に客観的に評価できる技術の開発
- ・microRNAを多数同時に容易に測定できる技術の開発

キーワード	禁煙、先制医療、早期発見介入マーカー
-------	--------------------



栩野 吉弘

首藤 太一

シーズ名

良き医療人育成のためスキルスシミュレーションセンター(SSC)の活用

所属・役職・氏名

総合医学教育学・講師・栩野 吉弘 (TOCHINO, Yoshihiro)  
総合医学教育学・教授・首藤 太一 (SHUTO, Taichi)

<要旨>

医療の安全や質が問われる現在、様々な医療用シミュレータを用いたトレーニングが開発され、本邦でも多くの医育施設でスキルスラボが開設されている。本学附属病院では2007年に「スキルスシミュレーションセンター(SSC)」を開設し、医学科・看護学科実習、研修医・看護師講習など様々な利用している。利用者数は全国でもトップクラスで、年間13000名超が利用し、すべての医療人が横断的に利用している。

<研究シーズ説明>

医療の安全や質が問われる現在、様々な医療用シミュレータを用いたトレーニングが開発され、本邦でも多くの医育施設でスキルスラボが開設されている。本学附属病院では2007年に「スキルスシミュレーションセンター(SSC)」を開設し、医学科・看護学科実習、研修医・看護師講習など様々な利用している(図)。最近5年間の利用者数と内訳を表に示す。年間10000名超、1日平均40名が利用している。医学部(附属病院)内のすべての医療人が横断的に利用している。利用者増加の原因は、彼ら学習者の危機意識にあると考えている。言うまでもなく、実際数回のシミュレーショントレーニングですぐに上達できるほど医療技術は安易なものではない。学習者たちもそれは承知しているが、「シミュレーショントレーニングをした」という事実を求めていると推察している。これはそのまま当該医療施設の安全管理対策として求められる部分でもありうる。「現場ではさせてもらえないが、実際にやらせてもらえた」、「現場でやる前にイメージがわいた」、「器材がそろっていて、臨場感が味わえた」、「後輩指導で自分も勉強になった」という講習会後のアンケート結果から、さまざまな教育効果が感じられた。「SSCは病院の安全対策上必要不可欠である」や「自分も病院職員だと認識できた」と非医療系職員からのコメントからは啓発効果が確認できる。

シミュレーショントレーニングの最大の利点を、「失敗できること」であると考えている。自身の失敗体験が、他者の行為の繊細な観察につながり、成功のために何が必要なのか自ら学ぶ、「自己学習」にいたると考えている。このためには、現場と同様の設定とシナリオという「ソフト面」の充実が必要不可欠である。実際「シミュレータがよかった」とコメントする参加者にいまだに遭遇しない。シミュレータはあくまでツールにすぎないと確信するところである。



医学科実習(左)と看護学科実習(右)

	医師	看護師	医学生	看護学生	その他	合計
2010	1364	1667	2508	477	1877	7893
2011	1112	1618	2152	300	1686	6868
2012	1602	1426	3192	316	1935	8471
2013	1740	1723	3832	427	2273	9995
2014	2096	1896	4407	966	2301	11666
2015	2771	2176	5093	1094	2258	13392

最近5年のSSC利用者の内訳

<アピールポイント>

シミュレーショントレーニングは、実践にはハード面の整備よりソフト面の工夫が必要であり、これには柔軟な発想と斬新なアイデアで対処している。SSCのホームページも参照いただきたい。

<利用・用途・応用分野>

多くのシミュレータがいつでも使用できる環境にあるため、新規のシミュレータの開発、シミュレータの使用方法の確立、さらには、各種講習会での活用にまで応用できます。

<知的財産権・論文・学会発表など>

1. 首藤太一、他 「医療手技教育とシステム構築 大阪市立大学医学部附属病院 SSC の取組みを中心に」 消化器外科（へるす出版） 2011
2. 首藤太一、他 「シミュレーションラボ管理運営の工夫」 2013 第45回日本医学教育学会総会
3. Shuto et al. 「Medical simulation in medical education: Japanese experience」 Special lecture 34<sup>th</sup> World Congress of Internal Medicine, Korea 2014
4. 首藤太一、栩野吉弘「シミュレーション教育—本学スキルスシミュレーションセンターの取組みを中心に—」『医学のあゆみ』 2016

<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/ssc/>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/ocumsoshin/>

<他分野に求めるニーズ>

なし

キーワード	医療教育、シミュレーション、スキルスラボ
-------	----------------------

 <small>栩野 吉弘</small>	シーズ名	葉書アンケートによるインフルエンザの実態調査
	所属・役職・氏名	総合医学教育学・講師・栩野 吉弘 (TOCHINO, Yoshihiro) 臨床感染制御学・病院講師・吉井 直子 (YOSHII, Naoko)
<p>&lt;要旨&gt;</p> <p>インフルエンザは毎年冬季を中心に流行する感染症であり、国民の関心が高い病気の一つである。インフルエンザウイルスは毎年流行のパターンが変化するため、実態調査からわかることが多く、発症を予防するためのワクチンの効果や、薬剤の効果や使用頻度を調査することが重要である。</p> <p>2010-11年シーズンより大阪府下における葉書アンケートを用いたインフルエンザの実態調査を開始した。インフルエンザに罹患し、抗インフルエンザ薬を使用した患者さんに記載していただいている。記載内容はワクチンを打ったかどうか、薬を使用後の熱を中心とした症状の変化、薬の副作用である。</p> <p>&lt;研究シーズ説明&gt;</p> <p>インフルエンザは毎年冬季を中心に流行する感染症であり、国民の関心が高い病気の一つである。インフルエンザウイルスは毎年流行のパターンが変化するため、実態調査からわかることが多く、発症を予防するためのワクチンの効果や、薬剤の効果や使用頻度を調査することが重要である。</p> <p>2010-11年シーズンより大阪府下における葉書アンケートを用いたインフルエンザの実態調査を開始した。インフルエンザに罹患し、抗インフルエンザ薬を使用した患者さんに記載していただいている。記載内容はワクチンを打ったかどうか、薬を使用後の熱を中心とした症状の変化、薬の副作用である。</p> <p>&lt;アピールポイント&gt;</p> <p>2018-19シーズンで9年目を迎える。経年的な変化を捉えることが可能であることと、アンケート内容は追加や変更が可能であり、新たに調査したいことを受け入れることができる。すでに確立した方法であり、実現が容易である。</p> <p>&lt;利用・用途・応用分野&gt;</p> <p>インフルエンザの感染予防策の機器などの実際の使用状況を調査できる。マスクなど感染が広がらないためのデバイスを使用していただき、その感想を書いていただくことも可能である。</p> <p>&lt;知的財産権・論文・学会発表など&gt;</p> <p>(知的財産権) なし</p> <p>(文献)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 葉書アンケートによるインフルエンザ治療実態調査、<u>栩野吉弘</u>ほか、日化療会誌 60 (5): 2012, 541-548</li> <li>2. 葉書アンケートによる 2011～2012 シーズンのインフルエンザ治療実態調査. <u>栩野吉弘</u>ほか、臨牀と研究 2013;90:496-500.</li> <li>3. Current usage and effectiveness of influenza medications and factors regarding the time taken to alleviate fever based on postcard questionnaire survey. <u>Tochino Y</u>, Fujioka M, Sakazaki H, Ikuno Y, Tochino R, <u>Yoshii N</u>, Shintaku H, Hirata K. J Gen Fam Med. 2017 Jun 21;18(6):386-392.</li> </ol> <p>&lt;関連するURL&gt;</p> <p>日経メディカルWEB版、記事  <a href="http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/special/flu/topics/201311/533597.html">http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/special/flu/topics/201311/533597.html</a></p> <p>&lt;他分野に求めるニーズ&gt; なし</p>		
キーワード	インフルエンザ、実態調査、葉書アンケート	

	シーズ名	炎症性腸性疾患の病勢把握と治療の最適化についての検討
	所属・役職・氏名	総合医学教育学・講師・鎌田 紀子 (KAMATA, Noriko)

### <要旨>

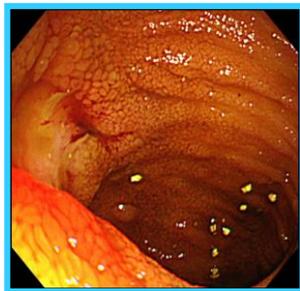
クローン病、潰瘍性大腸炎に代表される炎症性腸疾患（以下、IBD）は、その多くが若年で発症する。腸管に繰り返し炎症を生じ、厚生労働省の特定疾患に指定されているが、患者数は年々増加の一途を辿っている。近年、生物学的製剤の普及により IBD の治療は劇的な変化を遂げた。また、クローン病では成分栄養療法もわが国独自の治療法として確立している。そこで、計画的なモニタリングにて病勢を把握し、臨床的増悪に至る前の段階で治療の最適化を行うことが重要となる。これに加え、治療に対する受容性、社会的背景、性差や食事などについても考慮し、患者の QOL を高めることを目標とする。

### <研究シーズ説明>

#### ■ 検討項目

- 1、内視鏡的評価に基づいた生物学的製剤の有効性や粘膜治癒のもたらす予後の検討
- 2、生物学的製剤治療の最適化と予後改善の検討
- 3、生物学的製剤の維持治療における成分栄養療法の併用効果について
- 4、内視鏡モニタリングによる治療強化の適切なタイミングの評価
- 5、IBD 治療に対する有効性・QOL に関するアンケート調査

#### ■ クローン病の小腸病変 (Definition for 2types of active phase)



内視鏡的活動性



臨床的活動性

### <アピールポイント>

疾患活動性評価は、臨床症状や炎症マーカーだけでなく、病変を最も適切に把握できるモダリティを用いる。また、生物学的製剤の血清トラフ値モニタリングと内視鏡的評価を組み合わせることにより、臨床的に悪化に至る前の段階を把握することができ、臨床症状を中心とした主観的評価のみならず、内視鏡を用いた客観的な評価を行う事で、より早期の治療介入や治療の最適化を行うことが可能となる。

### <利用・用途・応用分野>

- ・直腸瘻を有する女性クローン病患者の診療
- ・女性患者への身体的・精神的アプローチについて(月経関連症状、更年期症状を有する患者への対応)

### <知的財産権・論文・学会発表など>

(論文) Kamata N, et al. Efficacy of concomitant elemental diet therapy in scheduled infliximab therapy in patients with Crohn's disease to prevent loss of response. Dig Dis Sci, 2015;60(5):1382-8

(講演)「女医目線での、女性患者との向き合い方」 鎌田紀子. 第109回日本消化器病学会 中国支部例会 イブニングセミナー

### <関連するURL>

<https://ocu-gastro.jp/> <http://www.med.osaka-cu.ac.jp/ocumsoshin/>

<他分野に求めるニーズ>

なし

キーワード

クローン病、潰瘍性大腸炎、内視鏡検査、食事・栄養療法、生物学的製剤治療

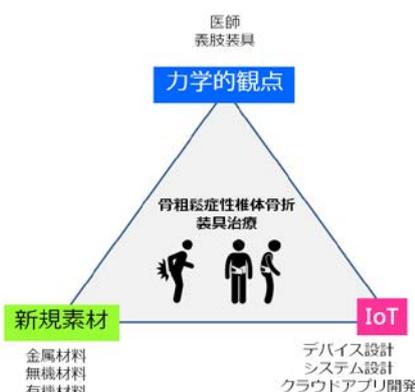
	シーズ名	骨粗鬆症性椎体骨折に対する IoT を活用した次世代型装具の開発
	所属・役職・氏名	総合医学教育学・講師・豊田 宏光 (TOYODA, Hiromitsu)

<要旨>

- ・本邦における骨粗鬆症性椎体骨折は、発生率に関するコホート研究や国勢調査の結果から類推すると年間110万人にのぼり、2分に1人が骨折している計算となる。
- ・急性期治療の中心的役割を担う装具療法は、理論的には骨折部の安定性や骨折部の圧潰の進行予防が期待されるが、効果を示すエビデンスに乏しい。コンプライアンスの低さが問題となっており、そもそも処方された装具をどれくらいきちんと装着しているのについての情報は皆無である。
- ・本シーズでは、医療者、素材開発やIoT等の専門家が協同して、前述の問題点が解決できる次世代型装具の開発を提案したい。次世代型装具開発は、コンプライアンスの改善に寄与し、治療成績向上のカギとなる。

<研究シーズ説明>

- ・高齢者の運動器疾患の悪化は、要支援、要介護の主たる原因であり、高齢者の健康寿命延伸に対する施策は喫緊の課題となってきている。
- ・高齢者が起こしやすい骨粗鬆症関連骨折の中でも、脊椎に発生した骨折(骨粗鬆症性椎体骨折)は保存治療が選択される割合が高い(90%以上)が、手術が必要となる例や疼痛が遷延化し介護が必要な症例(15%以上)が少なくない



- ・装具療法の効果は、装着時間、コンプライアンスに依存する。このため、体幹装具にセンサーなどを取り付け、IoTの技術を導入すれば、装着時間を厳密にモニタリングすることが可能となり、装具療法の実態を詳細に把握することが可能となる。また、モニタリングを行い、装着時間を“見える化”することができれば、コンプライアンスの向上や装具治療の成績向上が期待できる。
- ・近年、繊維や金属業界の技術革新には目覚ましいものがあり医療への応用も進んでいるが、義肢、装具の分野への参画の機会は多くはない。強さと軽さを備え、体表との接触面への集中的な荷重を分散できる、伸縮性にも富んだ新規素材をこの分野で使用することが可能となれば、コンプライアンスの向上や装具治療の成績向上が期待できる。

<アピールポイント>

- ・我々のグループは骨粗鬆症性椎体骨折に関する多施設前向き研究を行い、その結果を国内外の専門誌に報告してきている。このため、本疾患に関する現状の問題点や、患者のニーズ、課題について熟知している。
- ・超高齢社会において、本シーズが開発、製品化されれば、多くの患者の福音となり、かなりの需要が見込まれる。

<利用・用途・応用分野>

医療、介護分野

<知的財産権・論文・学会発表など>

国際誌: Osteoporos Int、Spine (Phila Pa 1976)、Arch Osteoporos、J Orthop Sci 等  
 総説: Monthly Book Orthopaedics、診断と治療、椎体骨折診療ガイド、臨床雑誌整形外科、整形外科最小侵襲手術ジャーナル等

<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/orthoped/>

<他分野に求めるニーズ>

現状の装具治療にイノベーションをもたらすことができる新規素材、情報処理技術の開発

キーワード	超高齢社会、骨折、装具、素材、IoT
-------	--------------------

シーズ名	致死性マ尔特フィリア肺炎における病原因子の解明とその制御
所属・役職・氏名	臨床感染制御学・講師・山田 康一 (YAMADA, Kouichi)

<要旨>

*Stenotrophomonas maltophilia* による肺炎は一般的には病原性が弱く、菌交代の結果生じる肺炎として認識されているが、血液内科領域の好中球減少患者においては病原性が高く、出血性肺炎ならびに菌血症を起こす。標準治療はST合剤であるが、治療薬が投与されているにも関わらず、死亡率が50~100%と肺炎の中では最も高い。また、このような病態が引き起こされる機序ははっきりわかっていない。そのため今回 *S.maltophilia* による致死性肺炎に対する有効な治療法の開発と病原因子の解明を目的とした研究を行っていく。

<研究シーズ説明>

*S.maltophilia* はブドウ糖非発酵のグラム陰性桿菌であり、易感染患者において呼吸器感染、血流感染、手術部位感染、および転移性蜂巣織炎などを引き起こす。最も頻度が高いのは肺炎であるが、真の原因になることは少なく、① 好中球減少に伴う血液悪性腫瘍患者に起こる出血性肺炎(急速進行型)② 長期広域抗菌薬投与による菌交代の結果生じる肺炎(慢性型)の大きく2つに分かれる。慢性型に関してはいくつかの研究がされている。一方急速進行型の肺炎に関しては死亡率が50~100%と極めて高いにも関わらず、基礎研究のデータは極めて少ない。そこで今回は *S.maltophilia* による致死性肺炎有効な治療法の開発と病原因子の解明を目的とした研究を行っていく。具体的には以前作成したアシネトバクター肺炎モデルを参考に好中球減少した肺炎モデルの作成を行う。その後このモデルを用いて病原因子の検索ならびに抗菌薬の併用や抗炎症作用薬の有効性を検証していく予定である。

SM研究の目的

予後不良であるSM出血性肺炎の病原因子と有効な治療法を検証する



- ①好中球減少した致死的肺炎モデルの作成
- ②有効性のある治療を探る
- ③新たな病原因子の探索

SM肺炎モデルの作成



<アピールポイント>

これまでのマ尔特フィリアに関する研究は慢性型の肺炎に関する研究が多く、好中球減少時の致死性肺炎に関する研究は十分行われていなかった。そのためこの研究により、マ尔特フィリアの病原因子のさらなる解明とそれに対する治療戦略が大きく進展する可能性がある。急速進行型の肺炎の予後は不良であるため、この研究が予後改善の一助になることが期待される。

<利用・用途・応用分野>

実臨床の治療戦略においてマ尔特フィリア肺炎に対して抗菌薬や抗炎症薬投与の有効性の検証が可能となる。また、今回の研究で病原因子の解明により、阻害因子が明確になれば、新薬の開発の手掛かりとなる可能性がある。

<知的財産権・論文・学会発表など>

Antimicrob Agents Chemother 2013;57:3883-3888, Ann Hematol 2014;93:901-11

<関連するURL>

なし

<他分野に求めるニーズ>

なし

キーワード	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 、肺炎、好中球減少
-------	---

	シーズ名	メディア・コンテンツを活用した効果的なアーツ・ベースド・ラーニング (Arts-based learning)プログラムと評価法の開発
	所属・役職・氏名	医療安全管理学・准教授・山口(中上)悦子 (NAKAGAMI-YAMAGUCHI, Etsuko)

<要旨>

安全で質の高い医療を市民に提供することは本学の使命であり、基盤となる課題である。医学部附属病院では、安全文化の醸成を目指した職員教育・学生教育に積極的に取り組んでいる。しかし、効果的な教育とは、職員・学生・患者の認知的な側面だけでなく、心理や行動、信条や感情、身体的な感覚等にもアプローチするものである。近年、海外では、そのような方法として芸術・表現の手法を活用したアーツ・ベースド・ラーニング(Arts-Based Learning, 以下 ABL)が導入されている。本研究では、①メディア・アートを応用した、実用性・汎用性の高い医療安全・感染制御のための ABL プログラムを開発し、②評価が難しいといわれる ABL プログラムの評価方法の開発に挑戦する。

<研究シーズ説明>

図1 患者向け転倒防止アニメーション



図2 チームトレーニング用アニメーション



図3 アニメーションを用いた職員研修



大阪市立大学医学部附属病院では、アニメーションやキャラクターを積極的に医療の教育に取り入れ、効果をあげている。たとえば、入院患者の転倒防止の指導にアニメーションを活用し、効果を確認したが、不安などネガティブな感情を増強する可能性もあり、キャラクター設定やストーリーに工夫が必要であることがわかった(論文 1)。また、安全の基本となるチームトレーニングにアニメーションを活用して、コミュニケーションの改善に効果がある等、学習効果が高いことを確認した(論文 2)。

<アピールポイント>

本研究は、医学部/医科大学と芸術大学/芸術専門学校による共同研究で、国内では先駆的な取り組みであり、芸術と医療の混淆が医療の質・安全の向上に有用であることを示す国内唯一の研究である。メディア・アートを医療の質・安全の分野へ応用する取り組みは海外でも稀な研究分野であり、本研究は、医療と芸術の混淆による新しい学術分野を創出すると共に、コンテンツ産業の新たな展開としても期待できる分野である。

<利用・用途・応用分野>

医学教育、医療教育、各種トレーニング、患者へのプロモーション

<知的財産権・論文・学会発表など>

1. Patient safety education using an arts and health approach in Japanese university hospitals: a pilot study. Nakagami-Yamaguchi, E., Murao, H., Itoi, T., et.al. Arts & Health. in press 2017.
2. The effect of an animation movie for inpatient fall prevention: a pilot study in an acute hospital. Nakagami-Yamaguchi, E., Fujinaga, K., Batard, A., et. Al. Safety in Health. 2016 2:3 15 March 2016.

<関連するURL>

<https://ocuqualityandsafety.jimdo.com/arts-health-in-quality-improvement/>

<他分野に求めるニーズ>

コンテンツ産業全般。アニメーション制作とプロデュース イラスト・キャラクター創作。ゲーム制作とプロデュース

キーワード	医療の教育、メディア・アート、アーツ・ベースド・ラーニング
-------	-------------------------------



シーズ名

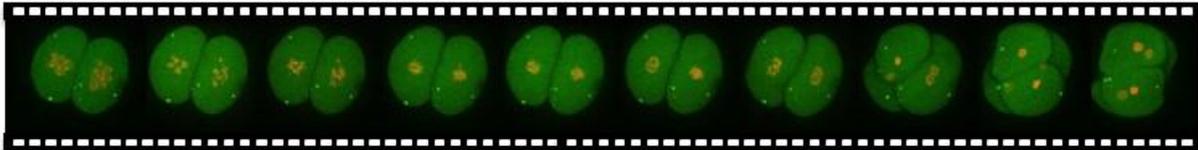
生殖工学・生殖医療・発生工学

氏名・所属・役職

橋本 周・リプロダクティブサイエンス・特任准教授

<概要>

共焦点顕微鏡と蛍光マーカーを組み合わせたライブイメージングにより、ウシ受精卵の染色体を可視化し、染色体異常がどのように出現するかを解析しています。



<アピールポイント>

私たちは雌性生殖細胞である卵母細胞、受精卵を研究対象として、生殖細胞形成のメカニズムを理解し、生殖医療への貢献を目指しています。

<利用・用途・応用分野>

生殖医療  
発生工学

<関連する知的財産権>

組織片または細胞塊を凍結保存するための凍結保存用具(2012年11月)特許番号 5825571/公開番号 2012-219017

概要:組織片または細胞塊を凍結保存するための凍結保存用具に関する特許。

共同出願者:鈴木 直、橋本 周、石塚文平、森本義晴

実験動物用徐放性卵胞刺激剤および過剰排卵誘起法(2005年10月)公開番号 2005-281245

概要:実験動物用徐放性卵胞刺激剤および過剰排卵誘起法に関する特許。

共同出願者:橋本 周、倉持 隆司、青柳 一樹、上田 正次、平尾 雅郎、北田 建作、平澤 和男、木村 康二、平子 誠、川口 擁

未成熟卵子の保存及び/又は輸送方法(2001年4月)公開番号 2001-89302

概要:哺乳類未成熟卵子の保存と輸送方法に関する特許。

共同出願者:橋本 周、高倉 良、鹿島 直彦

<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/reproduction/>

<他分野に求めるニーズ>

培養器内で細胞に操作を加える系

培養器からサンプルを取り出さずにサンプリングする系

少数(1個)の細胞における遺伝子発現様式を安価で簡便に行う系

キーワード

卵母細胞、ミトコンドリア、染色体異常、減数分裂、着床