

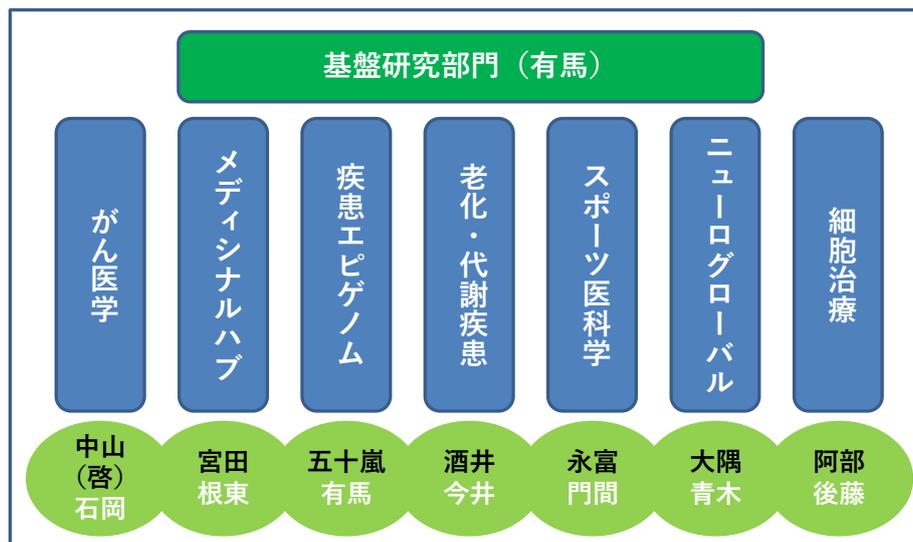
東北大学創生応用医学研究センター

基盤研究部門

オンラインセミナー (2)

(2022年8月～2023年1月)

創生応用医学研究センター



緒 言

東北大学医学系研究科では、高い専門性を有する各研究分野が独自に多くの優れた成果を生み出してきました。しかし、新型コロナウイルス感染拡大などの影響により、分野を超えた学術的交流の機会が減少しています。この傾向は、特に若手研究者や学生に顕著に



みられます。自らの専門分野を超えた大きな視野を持ち、融合的あるいは包括的な研究を行うためには、研究者間の情報共有と有機的な連携が不可欠です。異なる研究分野間の結びつきを強め、共同研究の場を構築していくことが、本研究科創生応用医学研究センターの業績を飛躍的に向上させる鍵であると考えます。

そこで創生応用医学研究センターの基盤研究部門では、自らの専門性を磨きつつ、研究をより深く広く発展させたいと考えている若手研究者や学生に対して、相互理解と自由な討論を目的としたオンラインセミナーを7回開催（2021年11月から2022年5月まで）致しました。さらに、開催希望が多いため、今回6回追加致しました。これらのセミナーにより、若手研究者や学生の交流を促進し、共同研究など次世代の研究の種を生み出すきっかけとなることを期待しています。

有馬 隆博

目次

第8回 オンラインセミナー（疾患エピゲノムコアセンター）	3
第9回 オンラインセミナー（老化・代謝疾患コアセンター）	4
第10回 オンラインセミナー（がん医学コアセンター）	5
第11回 オンラインセミナー（メディシナルハブコアセンター）	6
第12回 オンラインセミナー（ニューログローバルコアセンター）	7
第13回 オンラインセミナー（スポーツ医科学コアセンター）	8
参加人数のまとめ	9

第8回 オンラインセミナー（疾患エピゲノムコアセンター）

日時：2022年8月18日（木）

世話人：岡江 寛明 先生（情報遺伝学分野）

講演1：関根 弘樹 先生（加齢医学研究所 遺伝子発現制御分野）



演題：「代謝物による新規低酸素感知システム」

細胞・生体にとって酸素は必須の元素であるので、欠乏を感知する機構を備えている。最も有名な分子機構として HIF-PHD システムが知られており、これは PHD による分子状酸素を用いた HIF α サブユニットへの水酸化反応を基盤としている。ヒストン、DNA 脱メチル化酵素 KDMs, TET も同様の反応を介しており、酸素濃度に応じて活性制御される因子が存在する。私たちは慢性低酸素のモデルマウスが易炎症性を呈することを発見し、その責任細胞の一つとしてマクロファージを同定した。さらに細胞内代謝物、転写産物の網羅的解析から、慢性低酸素によるマクロファージの炎症応答の違いを引き起こす要因を探索し、上記既知分子と異なる酸素感知機構を見出したので、本セミナーで紹介したい。

講演2：堀籠 智洋 先生（農学研究科 分子生物化学分野）



演題：「ゲノム恒常性と核構造：DNA 修復におけるクロマチン移動性と再配置の役割」

DNA 二本鎖切断は、ゲノムの不安定化や発がん、細胞死に至る可能性のある重篤な損傷である。出芽酵母では、DNA 二本鎖切断が引き起こされるとクロマチンリモデリング複合体の働きによりクロマチンの移動性が上昇し、切断部位が核膜に結合してゲノムが安定化される。真核生物ゲノム最大の反復配列であるリボソーム RNA 遺伝子（rDNA）は、その安定性が細胞寿命と密接に関わることから、老化と若返りの鍵を握る遺伝子と考えられている。私たちは最近、損傷を受けた rDNA が核膜孔と結合して安定化されていることを明らかにした。本セミナーでは、核膜とゲノム恒常性の関係についての研究を通して、細胞老化・若返りを統合的に理解しようとする試みを紹介したい。

第9回 オンラインセミナー（老化・代謝疾患コアセンター）

日 時：2022年9月8日（木）

世話人：松村 欣宏 先生（分子代謝生理学分野）

講演1：清水 佑一 先生（分子代謝生理学分野）



演題：「視床下部 POMC ニューロンにおけるヒストン脱メチル化酵素 JMJD1A の欠損は、マウスのレプチン感受性および満腹感を低下させる」

エネルギー収支は、エネルギー消費量と摂食行動のバランスによって維持されており、摂食行動には中枢神経系が重要な役割を担う。満腹になると脂肪細胞から分泌されるレプチンが視床下部 POMC (pro-opiomelanocortin) ニューロンを刺激して摂食を抑制するが、肥満によりレプチン抵抗性が生じることが知られている。JMJD1A はヒストン脱メチル化酵素であり、Jmjd1a 欠損マウスは、脂肪組織での熱産生の低下、すなわちエネルギー消費量の低下により肥満を呈する。しかし、中枢神経系における JMJD1A の役割や摂食行動に対する調節機構は明らかになっていない。本研究は、JMJD1A が視床下部 POMC ニューロンにおける TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) 発現を介してレプチン感受性の調節に関与し、マウスの摂食抑制および肥満の予防につながることを示した。

講演2：菅原 裕人 先生（糖尿病代謝内科学分野）



演題：「生体内における膵β細胞の増殖を同一個体で経時的に観察できる高感度手法の樹立」

肥満や妊娠で生じる代償性膵β細胞増殖の機序解明は糖尿病の病態生理の理解に必要だが、同一個体でその増殖を経時的に観察する手段はない。そこで、Cre リコンビナーゼの作用した細胞のみで Ki67 プロモーター制御下に分泌型 luciferase が発現し、血中へ分泌される細胞増殖レポーターマウスを作製した。このマウスの微量な血漿の解析により、我々が以前報告した自律神経シグナルや妊娠により誘導した膵β細胞増殖、新生仔期の生理的な膵β細胞増殖の経時的变化を検出可能だった。さらに、このマウス由来の膵島を用いて膵β細胞増殖因子の ex vivo での探索に有用であることも示した。本システムは膵β細胞の生体内での増殖を同一個体で経時的にかつ高感度に観察できる新規手法であり、糖尿病の病態生理の理解と治療開発に寄与すると期待される。

第10回 オンラインセミナー（がん医学コアセンター）

日時：2022年10月13日（木）

世話人：中山 啓子 先生（細胞増殖制御分野）

講演1：大内 康太 先生（東北大学病院 腫瘍内科）



演題：「進行・再発大腸癌治療における DNA メチル化評価の意義」

DNA メチル化異常は大腸癌の重要な発がん機構の一つである。発表者は進行・再発大腸癌におけるゲノムワイド DNA メチル化解析を行い、大腸癌をメチル化状態の異なる2群に分類した。その結果、高メチル化群(Highly methylated colorectal cancer; HMCC)は低メチル化群 (Low methylated colorectal cancer; LMCC) に比べ有意に抗上皮成長因子受容体抗体薬（抗 EGFR 抗体薬）を含む化学療法に抵抗性であることを示し、ゲノムワイド DNA メチル化状態が進行・再発大腸がんにおける抗 EGFR 抗体薬の新規治療効果予測因子であることを見出した。本知見に基づき発表者らは、ゲノムワイドな DNA メチル化状態を簡便に診断可能な体外診断薬を開発し、臨床導入に向けた準備を進めている。本発表では、進行・再発大腸癌治療における DNA メチル化評価の意義を解説するとともに、DNA メチル化状態に基づく大腸癌の治療戦略の展望を議論したい。

講演2：河岡 慎平 先生（加齢医学研究所）



演題：「がん起因する宿主の病態生理に関する研究」

がんは宿主個体にさまざまな悪影響を引き起こす。例えば、筋肉や脂肪・体重の減少、肝臓の代謝異常、食欲の減退、全身性の炎症などである。これらの症状は宿主個体の恒常性を破綻させ、最終的には個体を死に至らしめる。発表者は、マルチオミクス解析や遺伝学を活用して、がん起因する宿主の病態生理の全体像を捉え、それぞれの病態生理に関わる宿主側の因子を見つけることを目指している。最近、この研究の過程で、宿主のニコチンアミドメチル基転移酵素 (NNMT) が担がん個体の肝臓の代謝異常に重要であるという手がかりを得た。本発表では、NNMT に関する研究の概略をお話しするとともに、がん起因する宿主の病態生理に関する研究の今後の展望を議論したい。

第 11 回 オンラインセミナー（メディシナルハブコアセンター）

日 時：2022 年 11 月 10 日（木）

世話人：浅井 禎吾 先生（医薬資源化学分野）

講演 1：梶本 真司 先生（生物構造化学分野）



演題：「ラマン・ブリルアン顕微鏡を用いた神経変性疾患関連タンパク質の液液相分離の定量」

液液相分離によって細胞内に形成するタンパク質などの高濃度液滴は、酵素反応やストレス応答などの細胞内生理現象に重要な役割を果たすと考えられている。その一方で、神経変性疾患関連タンパク質の凝集や線維化においても液滴が関係するとされ、注目を集めている。本発表では、液液相分離によって形成したタンパク質液滴を定量する手法としてラマンイメージングを紹介する。ラマンイメージングを行うことで、周囲の環境変化によって液滴内の濃度がどのように変化するかを定量的に解析することができる。さらに、ブリルアンイメージングを同時に行うことによって、相としての固さの変化を評価し、液滴の性質を多角的に解析することが可能になる。

講演 2：熊田 佳菜子 先生（分子変換化学分野）



演題：「分子状酸素の活性化による直截的・環境調和的な複素環化合物合成法の開発」

持続可能な社会の実現が強く求められる現代において、薬学の分野では、人類の健康に寄与するとともに、効率的な医薬品合成法の開発が望まれている。ところで複素環化合物は、その中に含まれるヘテロ原子が生体内タンパク質などの標的分子と水素結合を形成することで親和性が向上するため、多くの医薬品の基本骨格に見られる重要な privileged structure である。今回私たちは、生体内における分子状酸素の活性化機構をヒントに、銅と分子状酸素を用いた sp^3 炭素-水素結合官能基化による複素環骨格構築法の開発を行った。本反応は、直截的かつ環境調和性の高い有用な医薬品構成素子合成法である。

第12回 オンラインセミナー（ニューログローバルコアセンター）

日 時：2022年12月8日（木）

世話人：吉川 貴子 先生（発生発達神経科学分野）

講演1：前川 素子 先生（器官解剖学分野）



演題：「DOHaD 仮説に基づいた統合失調症の病態メカニズムの解明」

統合失調症は代表的な精神疾患の一つであるが、その病態生理に関しては不明な点が多い。発表者らは、発達期における環境因子が成長後の疾患発症リスクに影響を及ぼすという DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) 仮説に着目して統合失調症の病態メカニズムの解明に取り組んできた。本セミナーでは、栄養学的 DOHaD モデルマウス、統合失調症患者のゲノム DNA、遺伝子改変マウスなどの解析から得られた知見を紹介する。また、これらの知見からたどり着いた統合失調症の新しい分子標的について議論する。

講演2：大城 朝一 先生（生体システム生理学教室）



演題：「波状に伝播する脳血管運動を生み出す神経メカニズム」

脳実質に血液を供給する脳動脈は 0.1Hz 程度の周期で自発的に収縮・弛緩を繰り返す血管運動を行っていることが知られているが、その発生メカニズムや生物学的意義についてはまだよく分かっていない。私は薄く削った齧歯類の頭骨に緑色偏光を照射し、透過してくる反射背景光を検出することで脳血管運動を簡便に観察する方法を開発し、脳血管運動は脳表面に渡って波状に伝播していることを見出した。この方法を利用して160あまりの薬剤をスクリーニングし、生体アミンの一つであるヒスタミンの脳室投与によってその波状伝播パターンが消失することを見出した。さらにヒスタミン合成酵素をコードする遺伝子の突然変異マウスでも予想通り脳血管運動の時空間パターンに異常が現れることを確認した。

第13回 オンラインセミナー（スポーツ医科学コアセンター）

日 時：2023年1月11日（木）

世話人：永富 良一 先生（健康維持増進医工学分野）

講演1：王 梓衡 先生（健康維持増進医工学分野）

演題：「座位中の圧力中心変化の動的時系列信号解析を通じた
モチーフ認識による腰痛増悪の予測」



Background: Low back pain (LBP) is a common health problem — sitting on a chair for a prolonged time is considered a significant risk factor. However, the role of the time-sequence property of sitting behavior has not been considered. Therefore, it is possible to identify the motif consisting of such changes, which may be associated with LBP.

Method: Office chairs installed with pressure sensors were provided to 22 office workers in Japan. The participants were asked to answer subjective levels of pain including LBP. Center of pressure (COP) was calculated from the load level. Based on the changes in COP, common motifs were identified to infer changing levels of LBP within a day.

Result: There exists a common motif, consisting of stable sitting and slight sway. When LBP level improved toward the evening, the frequency of motif appearance was higher than when LBP was exacerbated ($p < 0.05$) or the level did not change.

Conclusion: A lower frequency of a common motif of the COP dynamic changes characterized by stable sitting and slight sway was found to be associated with the exacerbation of LBP in the evening.

講演2：堤 佳子 先生（運動学分野）

演題：「L-メントール摂取による冷感刺激が持久運動中の息苦しさに
及ぼす影響」

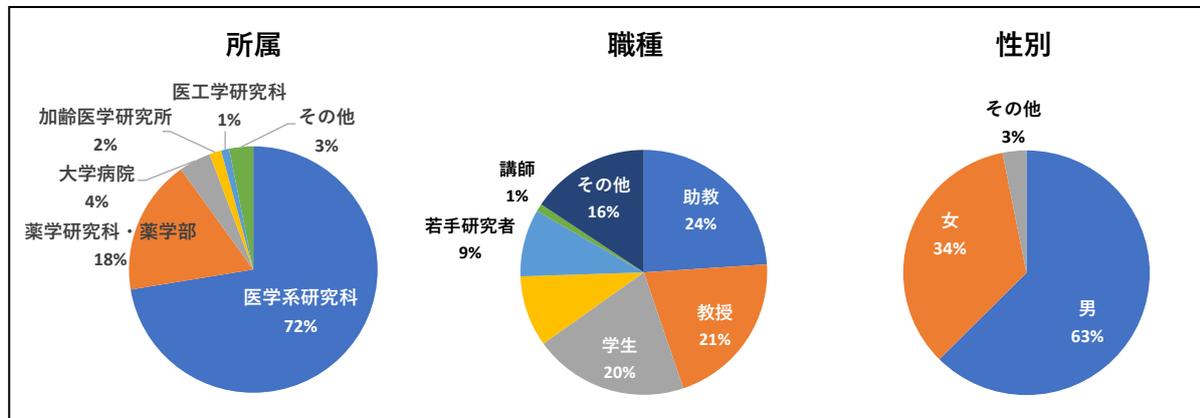


運動を開始すると呼吸の不快感が生じてくる。日常生活での階段登りでも不快感を感じるため回避しがちである。不快感が緩和すれば運動継続時間の延長や頻度の増加をもたらす、運動能力向上やQOL向上の可能性もある。本発表ではL-メントール摂取が持久運動中の息苦しさと持久運動時間に及ぼす影響を紹介する。L-メントールはミントの香りや味の成分で、TRPM8チャンネルを刺激し冷感を引き起こす。冷気は気道収縮を誘発するため、冬季スポーツ選手の喘息罹患率が高い傾向にある一方で、L-メントールは風邪の諸症状の緩和に古くから使用されている。温度を変えずに冷たく感じさせる冷感知覚の有用性を運動というテーマで解明していく。

参加人数のまとめ

- ・ 第 8 回（疾患エピゲノムコアセンター） 42 名
- ・ 第 9 回（老化・代謝疾患コアセンター） 34 名
- ・ 第 10 回（がん医学コアセンター） 32 名
- ・ 第 11 回（メディシナルハブコアセンター） 31 名
- ・ 第 12 回（ニューログローバルコアセンター） 33 名
- ・ 第 13 回（スポーツ医科学コアセンター） 20 名

延べ人数 192 名



- ・ 企画・運営担当：
岡江 寛明、有馬 隆博（情報遺伝学分野）
- ・ Zoom 担当：
岩崎 淳也（医学教育推進センター）
- ・ 事務局：
庄子 絵里、宮内 尚子（情報遺伝学分野）