

光医学総合研究所

Institute of Photonics Medicine



国立大学法人浜松医科大学

Hamamatsu University School of Medicine

目 次

・ 所長挨拶	1
・ 副所長挨拶	4
・ 組織図	5
・ 各部門紹介	6
1) 光トランスレーショナルリサーチ推進部門	
Division of Translational Biomedical Photonics	
・ 光生体医工学分野 Biomedical Photonics Laboratory	8
・ 分子標的研究分野 Molecular Targeting Laboratory	12
・ スタートアップ支援・URA 室 Startup Support and URA office	14
2) 革新的診断治療法研究部門	
Division of Innovative Diagnostic and Therapeutic Research	
・ 光神経解剖学分野 Optical Neuroanatomy Laboratory	16
・ 希少疾患研究分野 Rare Diseases Research Laboratory	18
・ 精神疾患対策分野 Mental Disorders Laboratory	20
・ 光量子応用治療学分野 Photonic Quantum Therapeutics Laboratory	24
・ 光ナノセラノスティクス分野 Nanotheranostics Laboratory	26
・ 遺伝子細胞治療開発分野 Gene and Cell Therapy Laboratory	28
・ 感染症研究分野 Infectious Diseases Laboratory	30
・ 再生医学学分野 Regenerative Medicine Laboratory	32
3) 先端生体イメージング研究部門	
Division of Preeminent Bioimaging Research (DPBIR)	
・ 分子病態イメージング分野 Molecular Imaging Laboratory	34
・ 生体機能イメージング分野 Biofunctional Imaging Laboratory	36
・ ナノスーツ開発研究分野 NanoSuit Research Laboratory	38
・ 脳形態構築学分野 Brain Development Laboratory	40
・ インビボイメージング室 In Vivo Imaging Office	44
4) 光量子技術開発部門	
Division of Research and Development in Photonics Technology	
・ 生体計測工学分野 Biomedical Instrumentation Laboratory	46
・ 生体多次元計測分野 Multidimensional Imaging Laboratory	48
・ バイオフォトニクスイノベーション寄附講座	
HAMAMATSU BioPhotonics Innovation Laboratory	50
5) 先端研究支援部門 Division of Preeminent Research Supports	
・ 先進機器共用推進部 Advanced Research Facilities and Services	52
・ 医用動物資源支援部 Laboratory Animal Facilities & Services	54
・ キャンサーバイオバンク室 Cancer Biobank Office	56
6) 国際マスイメージングセンター	
International Mass Imaging and Spatial Omics Center	
・ マスイメージング・空間オミクス研究分野	
Mass Imaging and Spatial omics Laboratory	58
・ 量子イメージング研究分野 Quantum Imaging Laboratory	62

光医学総合研究所

所長挨拶

北川 雅敏 （研究所長、研究担当副学長、教授）
e-mail:kitamasa@hama-med.ac.jp



光医学総合研究所の設立と施設整備による本学研究の新展開

この度本学は設立50周年を記念して2024年4月1日に「光医学総合研究所」を開所する運びとなりました。

本学は1989年のメディカルホトニクス講座開設以来、2011年にメディカルフォトンクス研究センター、2016年に光先端医学教育研究センターを設置し、光医学に特に力を入れ、本学の特徴的な研究として推進してきました。この度の光医学総合研究所設置は、光先端医学教育研究センターを発展的に改組し、国際マスイメージングセンターを統合して本学の光量子医学研究のジャンプアップを図るものです。分子、細胞から個体までの尖端的イメージング技術の確立とそれらを用いた未知の生命現象の解明、精神神経疾患をはじめとするアンメットメディカルニーズ(未解決で有効な診断法、治療法が望まれる疾患)の病態の解明と低侵襲な診断法、効果的な治療法の開発を目指します。

本研究所は5つの部門からなります。先端研究支援部門は本学が誇るイメージングコンプレックスを中心とした先進機器の管理とそれを用いた学内研究を支援する先進機器共用推進部、動物実験や遺伝子改変動物の作成を支援する医用動物資源支援部、キャンサーバイオバンク室から構成され、本学および本研究所の研究を下支えするとともに学外機関による共同利用の推進を目指しています。光量子技術開発部門は光音響イメージングやfNIRSなどの低侵襲な光量子技術の開発を目指しています。先端生体イメージング研究部門では、PETやfMRI、独自技術のナノスーツ技術を用いた多様なイメージング研究を展開し、疾患の病態解明に貢献します。さらに革新的医療技術開発部門では医学部基礎臨床部門の協力を経て、神経発達症、脳神経疾患、希少遺伝性疾患、がん、感染症などのアンメットメディカルニーズを対象に、光量子関連技術や先進ゲノム技術などを用いて病態解明、低侵襲な診断法、効果的な治療法の開発を目指します。これらの部門の研究成果の効率的な社会実装には基礎から臨床、臨床から基礎の双方向性のトラ

ンスレーショナルリサーチが重要で、それを司令塔として推進するのが光トランスレーショナルリサーチ推進部門です。

光医学総合研究所の特徴の一つとしてプロジェクト研究を設けました。多くの研究所はその研究対象、研究手法などは一貫していますが、個々の研究室では独自の研究に終始している場合がほとんどです。我々は総力を結集することがゴールへの近道であると考え、全ての研究室が自分たちの得意分野において何らかの形で携わる「尖端医学と光量子技術の統合による神経発達症の病態解明と革新的診断治療法の創出」を研究所プロジェクトとしてすでに始動しております。この本研究所の特徴である光トランスレーショナルリサーチ推進部門を中心とした部門構成は研究所プロジェクトの推進をさらに後押しするものと期待しております。

本学は文部科学省の「地域中核・特色ある研究大学の連携による産学官連携・共同研究の施設整備事業」において、提案大学として申請した「ホスピタルラボ」の設置が認められました。この施設では、本研究所や医学部、附属病院からの研究成果に基づいた新規診断治療法や医療機器の開発を「次世代光医学研究成果創出拠点」として連携大学とともにいき、産学官連携による社会実装を目指します。加えて、同事業において、藤田医科大学を提案大学とした「精神・神経病態拠点」の連携大学として「神経機能分子解析施設」の設置も認められました。「神経機能分子解析施設」は光医学総合研究所の附属施設として、マスイメージングや3Dイメージングを用いた神経解剖学的な先端アプローチにより、未知の神経機能分子の同定及び機能解明を目指します。これら二つの施設の設置により、「光医学総合研究所」を中心とした本学の先端医学研究が強力に押し進められ、アンメットメディカルニーズの病因病態解明が進み、新規診断治療法や医療機器の実用化が加速することが期待されます。

本学は「浜松光宣言」を発した光とものづくりの都市である浜松の地域の力を借りて、尖端的な光医学研究を展開して成果の社会実装を目指すという意思のあらわれとして本光医学総合研究所を設立いたしました。総力を上げて目標達成を目指しますので、皆様のご指導ご鞭撻、ご支援を賜れば幸いです。今後ともよろしくお願いいたします。

Greetings from the Director

Masatoshi Kitagawa Ph.D.

Director, Institute of Photonics Medicine

Vice President for Research

Establishment of the “Institute of Photonics Medicine” for the dramatic development of medical research at our university

Our university has opened a research institute named “Institute of Photonics Medicine” on April 1, 2024 to commemorate the 50th anniversary of its establishment.

Our university has established the “Medical Photonics Research Center” in 2011 and the “Preeminent Medical Photonics Education & Research Center” in 2016, and has placed particular emphasis on photonics medicine and promoted it as a distinctive research of our university. The establishment of the “Institute of Photonics Medicine” will be a progressive reorganization of the “Preeminent Medical Photonics Education & Research Center” with the “International Mass Imaging Center”, with the aim of jump-starting our photonics medicine research. “Institute of Photonics Medicine” aims to establish cutting-edge imaging technologies ranging from molecules and cells to individuals, and use them to elucidate unknown biological phenomena, and address unmet medical needs such as neuropsychiatric disorders (diseases that are unresolved and require effective diagnostic and therapeutic methods), and aim to develop minimally invasive diagnostic methods and effective treatments.

This research institute consists of five departments. The “Preeminent Research Support” includes the Advanced Research Facilities and Services, which manages advanced equipment centered around the university's imaging complex and supports internal research using it, and the Laboratory Animal Facilities and Services, which supports animal experiments and the establishment of genetically modified animals, the Cancer Biobank Office. The “Preeminent Research Support” aims to support the research of our university and our research institute, as well as promote joint use by institutions outside the university. The “Research and Development in Photonics Technology” aims to develop low-invasive photon technologies such as photoacoustic imaging and fNIRS. The “Preeminent Bioimaging Research” conducts a variety of imaging research using PET, fMRI, and our proprietary Nanosuit technology, contributing to the elucidation of the pathology of diseases. In addition, the “Innovative Diagnostic and Therapeutic Research”, in cooperation with the Basic Clinical Division of the School of Medicine, aims to elucidate pathology and etiology and develop low-invasive diagnostic methods and effective treatments of unmet medical needs such as neurodevelopmental disorders, cranial nerve diseases, rare genetic diseases, cancer, and infectious diseases using the photon technologies. “Translational Biomedical Photonics” promotes bidirectional translational researches from basic to clinical and clinical to basic to facilitate our research as a control tower.

At the Institute, we started an institute project titled “Elucidating the pathophysiology of neurodevelopmental disorders and creating innovative diagnostic treatments by integrating cutting-edge medicine and photon technology”. We expect that the divisional structure centered on the “Translational Biomedical Photonics” will further support the promotion of the projects.

In addition, our university has been approved by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology to establish a “Hospital Lab” as a base for generating next-generation photomedical research results. Furthermore, we are constructing a “Research Center for Molecular Neuroscience” that aims to identify and elucidate the functions of unknown neural functional molecules using mass imaging and 3D imaging. They are expected that advanced medical research at our university, centered on the “Institute of Photonics Medicine”, will be strongly promoted.

Hamamatsu City is a city of light and manufacturing that has issued the “Hamamatsu Light Declaration,” and the “Institute of Photonics Medicine” will take advantage of this geographical advantage and aim to achieve our goals with all our efforts. We appreciate your guidance, encouragement, and support. I would appreciate it if you could give me the following. Thank you for your continued support.

副所長挨拶

副所長 尾内康臣

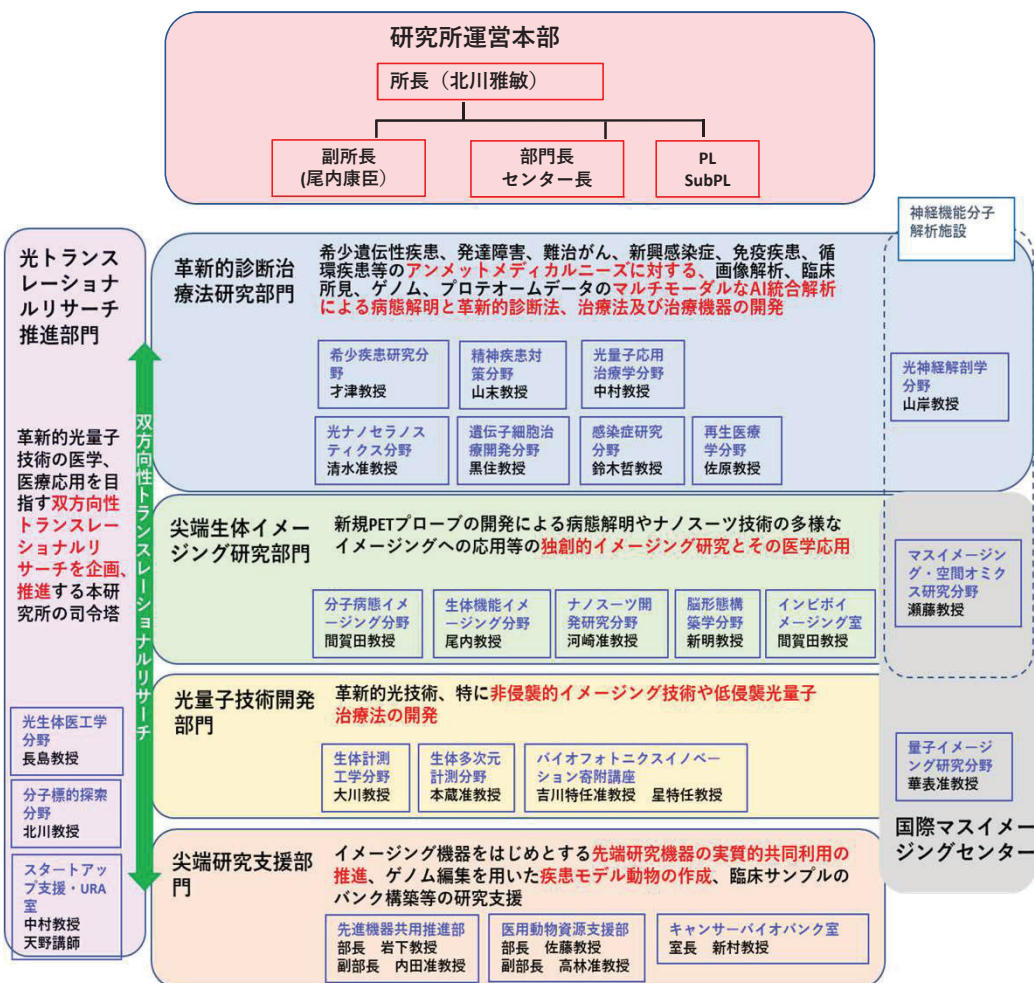
Vice Director



私は光医学総合研究所創設の歴史の中で誕生した分子イメージング先端研究センター設立時の2007年に本大学に着任しました。これまで大学院時代から今日まで、小動物からヒトを対象に主にPETを使って大脳生理や脳疾患病態の研究を進め、他講座・他大学との共同研究を積極的に行い、多くの成果を残すことができました。その中で研究の支えにあったのが、この光医学総合研究所誕生の原石ともいえる寄附講座を創設した浜松ホトニクス光技術でした。大学院のときからその技術を享受し、生体脳の生理・病態を示してきました。研究が大きくなるにつれて単一教室の成果には限りがあり、今後はマルチモーダル・マルチスケールの手法を用いて研究する必要があります。この光医学総合研究所の一つのミッションは研究所として一つのテーマを立てそのテーマの解答を追求することです。発足時のテーマは当大学の主要研究柱の一つである神経発達症の病態解明を取り上げました。私の主要対象疾患は認知症ですが、これまで精神医学講座と一緒に精神疾患の病態解明も進めていますので本テーマへの挑戦に十分貢献できると自負しています。北川所長の総指揮監督のもと、個々に独創的な先端的研究を行っている各研究室がこのテーマでハーモナイゼーションが生まれ完遂できるよう、光医学総合研究所の専任教員としての責務を果たしていきたいと思っています。

I came to this university in 2007 as a professor of the Molecular Imaging Research Center which existed for 4 years in the history of the incumbent institute. Since I was in graduate school, Hamamatsu's proud photonics technology has been one of my key tools to unravel the mysteries of the brain physiology and pathology in vivo. As research grows, unlike in the past, there are limitations to what can be achieved in a single laboratory, and we realized that achieving higher goals requires active collaboration using multimodal and multiscale methods. One of the missions of this institute is to set a theme and pursue the answer as one team. Under the orchestration of Director Kitagawa, I will devote myself as a full-time faculty member to help our theme (conquering the enigma of autism as a first example) complete by the harmonizing collaboration among individual laboratories that conduct original and cutting-edge research.

組織図



光医学総合研究所
所長・副所長



光医学総合研究所メンバー

■光医学総合研究所 Institute of Photonics Medicine

所長 北川 雅敏 Director Prof. KITAGAWA Masatoshi 副所長 尾内 康臣 Vice Director Prof. OUCHI Yasuomi

本学の強みである光技術と先端基礎医学や臨床医学を基盤として、双方向の光トランスレーション研究を実践し、アンメットメディカルニーズ疾患への原因究明や病態解明を目指すとともに革新的な診断治療法を創生します。

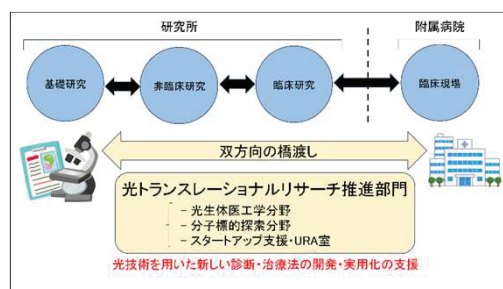
Based on our strengths in photonics technology and cutting-edge basic and clinical medicine, this institute aims to explore the causes and pathophysiology of diseases with unmet medical needs by practicing bidirectional photonics translational research and develop innovative methods for diagnosis and treatment.

●光トランスレーショナルリサーチ推進部門 Division of Translational Biomedical Photonics

部門長 長島 優 Department Head Prof. NAGASHIMA Yu

光トランスレーショナルリサーチ推進部門は、光技術を用いた新しい診断・治療法の実用化研究の支援を使命としています。基礎研究から医学応用研究まで、研究所の各部門で生まれた技術シーズを、附属病院の臨床ニーズとマッチさせ、医療者・研究者と伴走しながら双方向性の橋渡し研究を支援し、医薬品・医療機器の開発に繋がります。スタートアップ支援・URA室は、知財管理や産学連携、起業の支援を行い、このプロセスを加速します。

The Division of Translational Biomedical Photonics is dedicated to supporting practical research aimed at the diagnosis and treatment utilizing photonics technology. From fundamental research to medical application research, we facilitate bidirectional translational studies by matching technology seeds born in various departments of the institute with clinical needs of the university hospital. We support researchers and healthcare professionals in this process, facilitating the development of pharmaceuticals and medical devices. The Startup Support and URA Office accelerates this process by providing assistance in intellectual property management, industry-academia collaboration, and entrepreneurship support.



●革新的診断治療法研究部門 Division of Innovative Diagnostic and Therapeutic Research

部門長 山岸 寛 Department Head Prof. YAMAGISHI Satoru



革新的診断治療法研究部門は光神経解剖学分野・希少疾患研究分野・精神疾患対策分野・光子量子応用治療学分野・光ナノセラノスティクス分野・遺伝子細胞治療開発分野・感染症研究分野・再生医療学分野の計8つの研究室から構成される研究部門となります。神経変性疾患・精神疾患・希少疾患・脳腫瘍・自己免疫疾患・感染症など様々な疾患をターゲットとし、それぞれの原因究明・新規治療法の開発に努めて参ります。

The Division of Innovative Diagnostic and Therapeutic Research is comprised of eight research laboratories in the fields of Optical Neuroanatomy, Rare Disease Research, Mental Disorders, Photonic Quantum Therapeutics, Nanotheranostics, Gene and Cell Therapy, Infectious Diseases, and Regenerative Medicine. Our research goal is to investigate the causes and develop new treatments for various diseases such as neurodegenerative diseases, psychiatric diseases, rare diseases, brain tumors, autoimmune diseases, and infectious diseases.

●尖端生体イメージング研究部門 Division of Preeminent Bioimaging Research (DPBIR)

部門長 間賀田 泰寛 Department Head Prof. MAGATA Yasuhiro

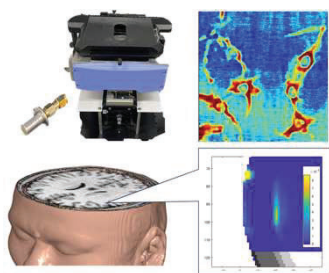
当部門では様々なイメージング技術を対象に、新規アプリケーションの開発やそれらを活用した生理学的研究や病態解明を推進します。すなわち、新規PETイメージングトレーサー開発や動物モデルやヒトまでを対象としたPET研究、本学で開発されたナノスーツ法による電子顕微鏡研究、さまざまな化合物の分布や量を同時に評価可能とする質量顕微鏡研究、組織透明化技術を活用した高分解能顕微鏡研究などです。また、大型インビボイメージング装置類の外部利用サービスも行っています。

This division promotes the development of new applications for various imaging technologies and applies these technologies on physiological or pathological studies in various diseases. Namely, development of new PET imaging tracers, in vivo imaging for animal models and even humans, electron microscopy imaging using the nanosuit method developed at our university, mass microscopy imaging that enable simultaneous evaluation of distribution and quantity of various compounds, and high-resolution microscopy imaging using tissue transparency technique. This division also provides imaging services with large in-vivo imaging equipment for external users.



● 光量子技術開発部門 Division of Research and Development in Photonics Technology

部門長 大川 晋平 Department Head Prof. OKAWA Shinpei



当部門では、マスイメージングや光による超音波顕微鏡、非線形光学顕微鏡、近赤外光トモグラフィ等の新しい光技術と解析方法によって、分子、細胞から臓器、個体までを光でイメージング・計測する研究開発に取り組んでいます。光関連技術と種々のイメージング法の開発を行い、他の部門と協力して疾患の病態解明、診断、治療法や医療機器の開発を目指し、光医学の発展に資するとともに、それを遂行できる人材を育成します。

We devote ourselves to research and development of biomedical optics and image analysis including imaging massspectrometry, optical ultrasound and nonlinear optical microscopies, and optical tomography to image wide-range biological phenomena. We will contribute to progresses in photonic medicine by developing optical technologies and human resources to reveal pathological conditions and to develop novel diagnoses, treatments, and medical devices.

● 先端研究支援部門 Division of Preeminent Research Supports

部門長 岩下 寿秀 Department Head Prof. IWASHITA Toshihide

先端研究支援部門は、先端機器共用推進部（教授1名（兼任）、准教授1名）、医用動物資源支援部（教授1名（兼任）、准教授1名）およびキャンサーバイオバンク室（教授1名（兼任））で構成されています。当部門の役割は、教育研究設備の共同利用及びその運営体制の統合により、研究の効率化と発展につなげることです。専門知識と技術を持った技術職員（計18名：2024年4月1日現在）が、本学の教育研究支援を担っています。

The Division of Preeminent Research Supports consists of the Advanced Research Facilities and Services (1 professor (concurrent), 1 associate professor), the Laboratory Animal Facilities & Services (1 professor (concurrent), 1 associate professor), and the Cancer Biobank Office (1 professor (concurrent)). The role of this division is to promote research efficiency and development by facilitating the shared use and integration of educational research facilities. A total of 18 technical staff members (as of April 1, 2024) with specialized knowledge and skills support the educational and research activities of the university.



● 国際マスイメージングセンター International Mass Imaging and Spatial Omics Center

部門長 瀬藤 光利 Department Head Prof. SETOU Mitsutoshi



国際マスイメージングセンターは、2016年4月に設立され、米国、ドイツの対応機関と連携してIMS技術の医学応用拠点として、マスイメージングの手法開発に取り組んでいます。また、先端研究基盤共用促進事業の一環として、日本の大学・企業等と協力し、マスイメージングの共用利用を促進しています。2024年4月からは光医学総合研究所の部門として活動することになり、他の技術との融合によるさらなる発展も期待できます。

The International Mass Imaging Center, established in April 2016, serves as a medical application hub for IMS technology in Asia, alongside the United States and Germany, focusing on the development of mass imaging techniques. Furthermore, as part of the Advanced Research Infrastructure Sharing Promotion Project, the center collaborates with Japanese universities and companies to promote the shared use of mass imaging. From April 2024, the center will operate as a department within the Optical Medical Research Institute, and further advancements can be expected through the integration with other technologies.

光生体医工学分野 Biomedical Photonics Laboratory

メンバー

長島 優 (教授)
e-mail:yunaga@hama-med.ac.jp

専門分野：神経内科学、非線形分光
キーワード：ラマン分光、神経変性疾患、
ブレインマシンインターフェース、
サイバーフィジカルシステム



これまでの研究

神経内科疾患を中心にして、ラマン分光顕微鏡を用いた疾患病態研究を行っています。これまでに、ファブリー病や封入体筋炎の患者組織に異常蓄積した脂質の可視化などを行ってきました。またアルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患を対象にアミロイド原性タンパク質二次構造の空間分布の可視化に取り組んでいます。また、パーキンソン病患者の歩行支援を行うスマートグラスを開発しており、すくみ足症状を改善する効果を臨床研究において確認する研究を行ってきました。

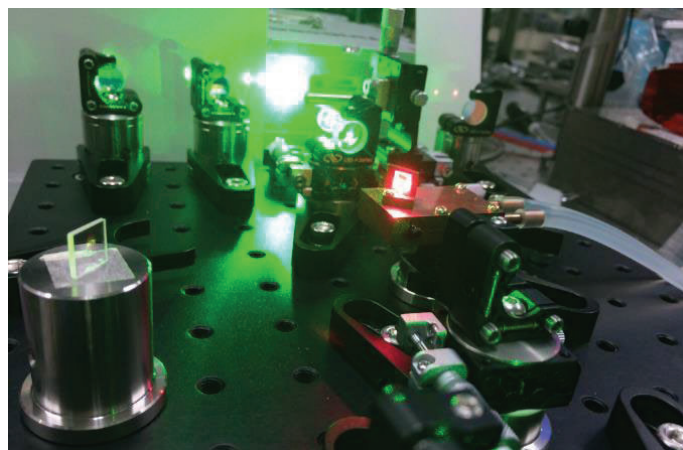


図1. ラマン分光顕微鏡の光源として開発したチタンサファイアレーザー

当研究室で目指す研究

当研究室では、光と生体分子の相互作用について詳しく調べて、得られた知識を応用することにより神経筋疾患の分子メカニズムの解明を目指しています。また、光技術と情報技術とを組み合わせ、一人一人の患者さんに実際に役立つ新しい診断技術・疾患の治療法を開発しています。疾患の病態研究としては、ラマン分光法を用いたラベルフリーイメージングによって、臨床検体中の脂質の種類やタンパク質の高次構造を分子特異的に観察する技術の開発を行っています。また、そのために必要な非線形ラマン分光顕微鏡技術の開発を行っています。診断法の開発としては、フォトリソグラフィ結晶センサー等を用いて、神経

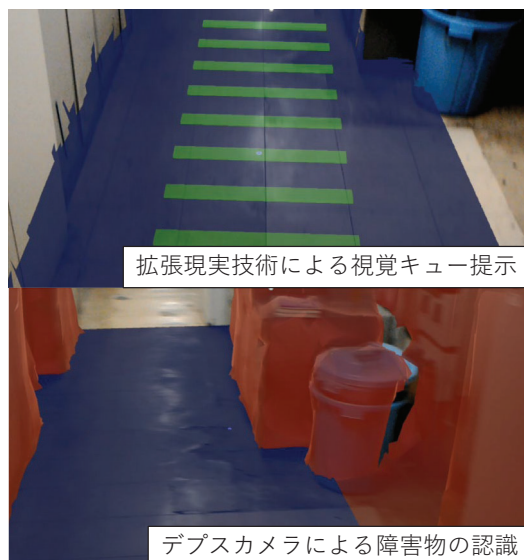


図2. 開発中のスマートグラスの拡張現実表示

変性疾患の生化学バイオマーカーの高感度測定に取り組んでいます。治療法の開発としては、パーキンソン病患者のすくみ足症状を改善する拡張現実技術の研究を行っています。また、医療の効率化・低コスト化を実現するための基盤技術として、医療サイバーフィジカルシステムの開発研究にも取り組んでいます。

代表的な発表論文

1. Shimizu T, Nagashima Y*, Matsukawa T, Mitsutake A, Kawai M, Horiuchi Y, Yokoyama K, Takaoka K, Kurihara Y, Toyama K, Sakuishi K, Kurokawa M, Toda T, Rare Co-occurrence of Spinal Cord Hemorrhage from Radiation-induced Cavernous Hemangioma and Classical Hodgkin Lymphoma Post-transplant Lymphoproliferative Disorder, *Intern Med*, 2024 Feb 26.
2. Yan J, Zhang H, Tomochika Y, Chen B, Ping Y, Islam MS, Aramaki S, Sato T, Nagashima Y, Nakamura T, Kahyo T, Kaneda D, Ogawa K, Yoshida M, Setou M*. UBL3 Interaction with α -Synuclein Is Downregulated by Silencing MGST3. *Biomedicines*, 2023 Sep 8;11(9):2491.
3. Kikuchi JK, Nagashima Y, Mano T, Ishiura H, Hayashi T, Shimizu J, Matsukawa T, Ichikawa Y, Takahashi Y, Karino S, Kanbayashi T, Kira J, Goto J, Tsuji S*, Cerebellar Ataxia as a Common Clinical Presentation Associated with DNMT1 p.Y511H and a Review of the Literature, *J Mol Neurosci*, 2021, 71(9):1796-1801.
4. Sinjab F, Hashimoto K, Zhao X, Nagashima Y, Ideguchi T*, Enhanced spectral resolution for broadband coherent anti-Stokes Raman spectroscopy, *Opt Lett*, 2020, 45(6):1515-1518.
5. Toda K, Tamamitsu M, Nagashima Y, Horisaki R, Ideguchi T*, Molecular contrast on phase-contrast microscope, *Sci Rep*, 2019,9(1):9957.
6. Sato K, Iwata A, Kurihara M, Nagashima Y, Mano T, Toda T*, Estimating acceleration time point of respiratory decline in ALS patients: A novel metric, *J Neurol Sci*, 2019, 403, 7-12.
7. Sato K, Nagashima Y, Mano T, Iwata A, Toda T*, Quantifying normal and parkinsonian gait features from home movies: Practical application of a deep learning-based 2D pose estimator, *PLoS ONE*, 2019,14(11) e0223549.
8. Naito T, Nagashima Y, Taira K, Uchio N, Tsuji S, Shimizu J*, Identification and segmentation of myelinated nerve fibers in a cross-sectional optical microscopic image using a deep learning model, *J Neurosci Methods*, 2017 Nov 1:291:141-149.
9. Tokushige S, Nagashima Y, Maekawa R, Shiio Y*, Sequential magnetic resonance imaging changes in neurocysticercosis, *ANZ J Surg*, 2018, 88(5):512-514.
10. Ikenaga C, Kubota A, Kadoya M, Taira K, Uchio N, Hida A, Maeda MH, Nagashima Y, Ishiura H, Kaida K, Goto J, Tsuji S, Shimizu J*, Clinicopathologic features of myositis patients with CD8-MHC-1 complex pathology, *Neurology*, 2017 Sep 5;89(10):1060-1068.
11. Higashihara M, Sonoo M, Yamamoto T, Kawamura Y, Nagashima Y, Terao Y, Kaida K, Kimura F, Ugawa Y, Tsuji S*, Far-field potentials in hypothenar motor unit number estimation, *Muscle Nerve*, 2013 Aug;48(2):191-7.
12. Kakuda N, Shoji M, Arai H, Furukawa K, Ikeuchi T, Akazawa K, Takami M, Hatsuta H, Murayama S, Hashimoto Y, Miyajima M, Arai H, Nagashima Y, Yamaguchi H, Kuwano R, Nagaïke K, Ihara Y*, Altered γ -secretase activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, *EMBO Mol Med*, 2012 Apr;4(4):344-352.
13. Nagashima Y, Kowa H, Tsuji S, Iwata A*, FAT10 protein binds to polyglutamine proteins and modulates their solubility, *J Biol Chem*, 2011 Aug 26;286(34):29594-600.
14. Uesugi H, Sonoo M, Stålberg E, Matsumoto K, Higashihara M, Murashima H, Ugawa Y, Nagashima Y, Shimizu T, Saito H, Kanazawa I*, Clustering Index method: a new technique for differentiation between neurogenic and myopathic changes using surface EMG, *Clin Neurophysiol*, 2011 May;122(5):1032-41.
15. Nagashima Y, Suzuki T, Terada S, Tsuji S, Misawa K*, In vivo molecular labeling of halogenated volatile anesthetics via intrinsic molecular vibrations using nonlinear Raman spectroscopy, *J Chem Phys*, 2011 Jan 14;134(2):024525.
16. Takami M, Nagashima Y, Sano Y, Ishihara S, Morishima-Kawashima M, Funamoto S, Ihara Y*, gamma-Secretase: successive tripeptide and tetrapeptide release from the transmembrane domain of beta-carboxyl terminal fragment, *J Neurosci*, 2009 Oct 14;29(41):13042-52.
17. Iwata A, Nagashima Y, Matsumoto L, Suzuki T, Yamanaka T, Date H, Deoka K, Nukina N, Tsuji S*, Intranuclear degradation of polyglutamine aggregates by the ubiquitin-proteasome system, *J Biol Chem*, 2009 Apr 10;284(15):9796-803.

Biomedical Photonics Laboratory

Member

Yu Nagashima (Professor)
e-mail:yunaga@hama-med.ac.jp

Specialied Field : Neurology, Spectroscopy
**Key words : Raman spectroscopy, Brain Machine Interface,
Cyber Physical System**



これまでの研究

We have been working to visualize abnormal lipid accumulation in the tissues from patients with Fabry disease, one of lysosomal storage disorders, and to visualize the spatial distribution of protein secondary structures within the amyloidogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease. Additionally, we have developed smart glasses to assist with the ambulation of Parkinson's disease patients and have conducted clinical research to confirm their efficacy in improving freeze-of-gait symptoms.

当研究室で目指す研究

Our approach is to investigate the interaction between light and biomolecules in detail and apply that knowledge to elucidate the molecular mechanism of neuromuscular disorders. The goal of our research is to develop novel medical technology that is practically useful for individual patients, by combining optical technology with information technology. As for disease pathology research, we are developing optical, mathematical and biochemical techniques for molecular-specific observation of lipid types or protein higher-order structures in clinical specimens by label-free imaging using molecular spectroscopy. We are also developing the nonlinear Raman spectroscopic microscope necessary for the

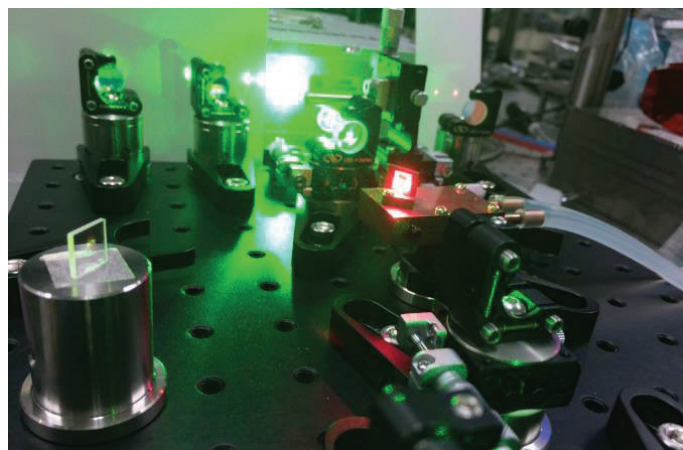


Fig1. Ti:S laser developed to utilize as a light source for the non-linear Raman microspectroscopy

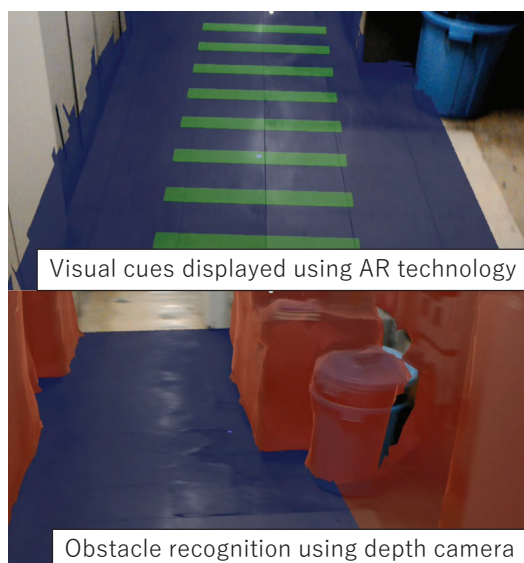


Fig2. Display examples of our prototype smart glasses

specific purpose described above. As for the development of diagnostic methods, we are working on ultra-sensitive measurements of biochemical biomarkers for neurodegenerative diseases using photonic crystal sensors. As for the development of treatment methods, we are conducting research on augmented reality technology to improve the freeze-of-gate symptoms of Parkinson's disease patients. We are also working on the development and research of medical cyber-physical systems as a fundamental technology to realize efficient medical practice and cost reduction.

代表的な発表論文

1. Shimizu T, Nagashima Y*, Matsukawa T, Mitsutake A, Kawai M, Horiuchi Y, Yokoyama K, Takaoka K, Kurihara Y, Toyama K, Sakuishi K, Kurokawa M, Toda T, Rare Co-occurrence of Spinal Cord Hemorrhage from Radiation-induced Cavernous Hemangioma and Classical Hodgkin Lymphoma Post-transplant Lymphoproliferative Disorder, *Intern Med*, 2024 Feb 26.
2. Yan J, Zhang H, Tomochika Y, Chen B, Ping Y, Islam MS, Aramaki S, Sato T, Nagashima Y, Nakamura T, Kahyo T, Kaneda D, Ogawa K, Yoshida M, Setou M*. UBL3 Interaction with α -Synuclein Is Downregulated by Silencing MGST3. *Biomedicines*, 2023 Sep 8;11(9):2491.
3. Kikuchi JK, Nagashima Y, Mano T, Ishiura H, Hayashi T, Shimizu J, Matsukawa T, Ichikawa Y, Takahashi Y, Karino S, Kanbayashi T, Kira J, Goto J, Tsuji S*, Cerebellar Ataxia as a Common Clinical Presentation Associated with DNMT1 p.Y511H and a Review of the Literature, *J Mol Neurosci*, 2021, 71(9):1796-1801.
4. Sinjab F, Hashimoto K, Zhao X, Nagashima Y, Ideguchi T*, Enhanced spectral resolution for broadband coherent anti-Stokes Raman spectroscopy, *Opt Lett*, 2020, 45(6):1515-1518.
5. Toda K, Tamamitsu M, Nagashima Y, Horisaki R, Ideguchi T*, Molecular contrast on phase-contrast microscope, *Sci Rep*, 2019,9(1):9957.
6. Sato K, Iwata A, Kurihara M, Nagashima Y, Mano T, Toda T*, Estimating acceleration time point of respiratory decline in ALS patients: A novel metric, *J Neurol Sci*, 2019, 403, 7-12.
7. Sato K, Nagashima Y, Mano T, Iwata A, Toda T*, Quantifying normal and parkinsonian gait features from home movies: Practical application of a deep learning-based 2D pose estimator, *PLoS ONE*, 2019,14(11) e0223549.
8. Naito T, Nagashima Y, Taira K, Uchio N, Tsuji S, Shimizu J*, Identification and segmentation of myelinated nerve fibers in a cross-sectional optical microscopic image using a deep learning model, *J Neurosci Methods*, 2017 Nov 1:291:141-149.
9. Tokushige S, Nagashima Y, Maekawa R, Shiio Y*, Sequential magnetic resonance imaging changes in neurocysticercosis, *ANZ J Surg*, 2018, 88(5):512-514.
10. Ikenaga C, Kubota A, Kadoya M, Taira K, Uchio N, Hida A, Maeda MH, Nagashima Y, Ishiura H, Kaida K, Goto J, Tsuji S, Shimizu J*, Clinicopathologic features of myositis patients with CD8-MHC-1 complex pathology, *Neurology*, 2017 Sep 5;89(10):1060-1068.
11. Higashihara M, Sonoo M, Yamamoto T, Kawamura Y, Nagashima Y, Terao Y, Kaida K, Kimura F, Ugawa Y, Tsuji S*, Far-field potentials in hypothenar motor unit number estimation, *Muscle Nerve*, 2013 Aug;48(2):191-7.
12. Kakuda N, Shoji M, Arai H, Furukawa K, Ikeuchi T, Akazawa K, Takami M, Hatsuta H, Murayama S, Hashimoto Y, Miyajima M, Arai H, Nagashima Y, Yamaguchi H, Kuwano R, Nagaïke K, Ihara Y*, Altered γ -secretase activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, *EMBO Mol Med*, 2012 Apr;4(4):344-352.
13. Nagashima Y, Kowa H, Tsuji S, Iwata A*, FAT10 protein binds to polyglutamine proteins and modulates their solubility, *J Biol Chem*, 2011 Aug 26;286(34):29594-600.
14. Uesugi H, Sonoo M, Stålberg E, Matsumoto K, Higashihara M, Murashima H, Ugawa Y, Nagashima Y, Shimizu T, Saito H, Kanazawa I*, Clustering Index method: a new technique for differentiation between neurogenic and myopathic changes using surface EMG, *Clin Neurophysiol*, 2011 May;122(5):1032-41.
15. Nagashima Y, Suzuki T, Terada S, Tsuji S, Misawa K*, In vivo molecular labeling of halogenated volatile anesthetics via intrinsic molecular vibrations using nonlinear Raman spectroscopy, *J Chem Phys*, 2011 Jan 14;134(2):024525.
16. Takami M, Nagashima Y, Sano Y, Ishihara S, Morishima-Kawashima M, Funamoto S, Ihara Y*, gamma-Secretase: successive tripeptide and tetrapeptide release from the transmembrane domain of beta-carboxyl terminal fragment, *J Neurosci*, 2009 Oct 14;29(41):13042-52.
17. Iwata A, Nagashima Y, Matsumoto L, Suzuki T, Yamanaka T, Date H, Deoka K, Nukina N, Tsuji S*, Intranuclear degradation of polyglutamine aggregates by the ubiquitin-proteasome system, *J Biol Chem*, 2009 Apr 10;284(15):9796-803.

分子標的研究分野 Molecular Targeting Laboratory

メンバー

北川 雅敏 Masatoshi Kitagawa
(研究所長、研究担当副学長、教授／兼任)
e-mail: kitamasa@hama-med.ac.jp



専門分野：分子生物学、生化学、分子腫瘍学

キーワード：細胞運命制御、細胞周期、がん抑制遺伝子
ユビキチンシステム、シグナル伝達
長鎖ノンコーディングRNA、上皮間葉転換

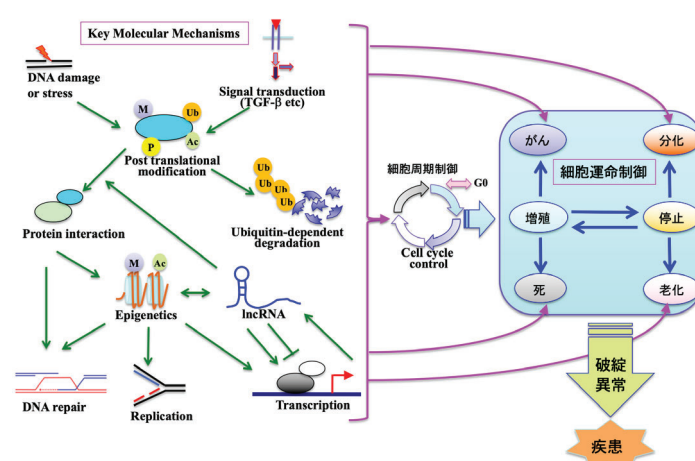
これまでの研究

これまで我々は細胞運命制御機構の解明とその医学応用を目指し、細胞周期、がん抑制遺伝子、ユビキチンシステム等に関する研究を遂行してきた（下図）。

近年は、長鎖ncRNA、X染色体不活性化、エピゲノム制御、DNA障害応答、TGF- β 経路の解析を中心に研究し、下記の成果を挙げている。

1. メスのES細胞において両方のX染色体の活性化は相同組換え能の抑制の原因となることを発見¹
1. X染色体の再活性化におけるXist遺伝子のエピゲノム制御を介した発現抑制の分子機構を解明²
2. MLL1依存的なヌクレオチド修復機構におけるクロマチンリモデリング因子の関与を証明し、MLL1変異がんでの免疫チェックポイント阻害剤の有効性を提示³
3. TGF- β により誘導され上皮間葉転換を正に制御する長鎖ncRNA *ELIT-1*を発見⁴

細胞運命を制御するKey Molecular Mechanisms の解明から疾患原因と分子標的を同定する



当研究室で目指す研究

1. **オリジナル研究**：これまでの研究成果や技術を基盤にがんや神経関連疾患等、多様な疾患の分子標的の同定とその評価を行う。
2. **光トランスレーショナルリサーチ推進部門としての役割**：本研究所の他の分野や医学部、附属病院等の成果として示唆された分子標的のポテンシャルを目利きする。
3. **スクリーニング系の構築・支援**：1および2において有望な分子標的については、標的の分子機能阻害を評価するCell-free assayあるいはイメージング技術を駆使した

Cell based assay等のスクリーニング系を構築あるいはその支援をする。

4. **スクリーニングの支援**：バーチャルスクリーニングおよび創薬基盤システム等の化合物ライブラリーを用いたリアルスクリーニングでのリード化合物の探索を支援する。
また高評価系構築の立案支援も行う。

オリジナルプロジェクトの1例

我々は女性腫瘍において、両X染色体の再活性化が悪性化の原因の一つであると考えており¹、両X染色体の再活性化を阻害する薬剤の探索を独自の系を構築して、女性腫瘍を対象とした治療薬創生を目指す。

We have carried out research on the cell cycle, tumor suppressor genes, ubiquitin system, etc., with the aim of elucidating cell fate control mechanisms and applying them in medicine. In recent years, we have focused our research on long-chain ncRNA, X-chromosome inactivation, epigenome regulation, DNA damage response, and analysis of the TGF- β pathway, and have achieved the following results.

In our laboratory, we will identify and evaluate molecular targets for a variety of diseases, including cancer and neurological-related diseases, based on the research results and technologies of our and other laboratories. We will construct and support *in vitro* and cell-based screening systems. Furthermore, we also support the search for lead compounds through screening using chemical compound libraries such as various drug discovery platform systems.

代表的な発表論文

1. Tamura Y, *Ohhata T, Niida H, Sakai S, Uchida C, Masumoto K, Kotou F, Wuts A, *Kitagawa M.: Homologous recombination is reduced in female embryonic stem cells by two active X chromosomes. *EMBO Rep.* **22**: e52190, 2021.
2. *Ohhata T, Yamazawa K, Kamio MA, Takahashi S, Sakai S, Tamura Y, Uchida C, Kitagawa K, Niida H, Hiratani I, Kobayashi H, Kimura H, Wuts A, *Kitagawa M.: Dynamics of transcription-mediated conversion from euchromatin to facultative heterochromatin at the Xist promoter by Tsix. *Cell Rep.* **34**(13):108912, 2021.
3. Koyauchi T, *Niida H, Motegi A, Sakai S, Uchida C, Ohhata T, Iijima K, Yokoyama A, Suda T, Kitagawa M.: Chromatin-remodeling factor BAZ1A/ACF1 targets UV damage sites in an MLL1-dependent manner to facilitate nucleotide excision repair. *BBA-Mol Cell Res.* **1869**:11932, 2022.
4. Sakai S, Ohhata T, Kitagawa, K., Uchida, C., Aoshima, T., Niida, H., Suzuki, T., Inoue, Y., Miyazawa, K, *Kitagawa M.: Long noncoding RNA *ELIT-1* acts as a Smad3 cofactor to facilitate TGF- β /Smad signaling and promote epithelial-mesenchymal transition: *Cancer Res.* **79**, 2821-2838, 2019.
5. Liu N, Matsumoto M, Kitagawa K, Kotake Y, Suzuki S, Shirasawa S, Nakayama KI, Nakanishi M, Niida H, *Kitagawa M.: Chk1 phosphorylates the tumor suppressor Mig-6, regulating the activation of EGF signaling. *EMBO J.* **31**: 2365-2377, 2012.
6. Gao Y, Kitagawa K, Hiramatsu Y, Kikuchi H, Isobe T, Shimada M, Uchida C, Hattori T, Oda T, Nakayama K, Nakayama KI, Tanaka T, Konno H, *Kitagawa M.: Up-regulation of GPR48 induced by down-regulation of p27^{Kip1} enhances carcinoma cell invasiveness and metastasis. *Cancer Res.* **66**: 11623-11631, 2006.
7. Uchida C, Miwa S, Kitagawa K, Hattori T, Isobe T, Otani S, Oda T., Sugimura, H, Kamijo T, Ookawa K, Yasuda H, *Kitagawa M.: Enhanced Mdm2 activity inhibits pRB function via ubiquitin-dependent degradation. *EMBO J.* **24**: 160-169, 2005.

光トランスレーショナルリサーチ推進部門

スタートアップ支援・URA室 Startup Support and URA office

メンバー

中村 和正 (室長・教授／兼任)
e-mail:nakam@hama-med.ac.jp

専門分野：放射線科学
キーワード：イノベーション・共創, 放射線治療,
高精度放射線治療



天野 優子 (講師)
e-mail:amanoy@hama-med.ac.jp

専門分野：医療社会学, 経営学, DDS, 国際保健学
キーワード：起業, 起業家教育, 産学官連携, 知的財産



これまでの活動

2019年度に設置された産学連携・知財活用推進センターから、教職員・学生の起業創出支援をスピンアウトし、スタートアップ支援・URA室（SU室）が発足した。2021年度にJST研究成果展開事業 大学発新産業創出プログラム（START）大学・エコシステム推進型 スタートアップ・エコシステム形成支援に、続けてEDGE-PRIME initiative、スタートアップ・エコシステム共創プログラムに名古屋大学をはじめとする愛知県・岐阜県・三重県・静岡県の大学と共に採択され（図1）、大学間で連携して起業活動支援プログラム（起業家育成、GAPファンド等）の開発・運営、教育プログラムの開発・運営、起業環境の整備、拠点都市エコシステムの形成・発展等を推進してきた。SU室では、出口戦略として起業を目指すディープテック型研究シーズ・医療ニーズの発掘、および育成・伴走を実施している。

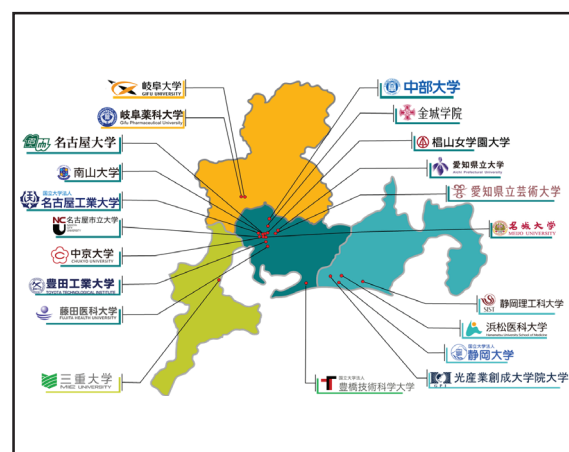


図1 東海地域の大学イノベーションエコシステム

Startup Support and URA Office (SU Office) was established as a spin-out from Promotion Center for Medical Collaboration and Intellectual Property, which had supported to launch startups by faculty and students. JST has adopted our activities as START programs, and we promote development and operation of entrepreneurial

activities (entrepreneurship development, GAP fund and others) in collaboration with Nagoya University and other universities in Aichi, Gifu, Mie, and Shizuoka prefectures (Figure 1). We also promote improvement of the entrepreneurial environment and development of a hub city ecosystem. SU Office identifies, fosters and accompanies deep-tech seeds and medical needs for entrepreneurship as an exit strategy.

当室で目指す取組み

SU室では、大学発スタートアップや起業家思想を持つ研究者・医師・医療従事者・学生を増やすことを目的として、起業家候補人材および起業支援・起業伴走人材の育成、資金確保、CxO人材やVC・CVC・金融機関とのマッチング、海外展開等を推進する。起業家教育については、不足するコンピテンシー形成・社会実装ステージのプログラムを開発し、知的財産、マーケティング、資金調達、事業計画等の実務的な知識習得を目指す。起業環境の整備のうちハード面では起業準備に使用する設備・装置類を管理し、ソフト面では規程の新規作成・改定を行う。東海地域の大学に加え、地域の産業界・自治体、官公庁とも連携して人材育成から起業準備・起業までのシームレスな都市型エコシステムの形成・発展を推進する（図2）。

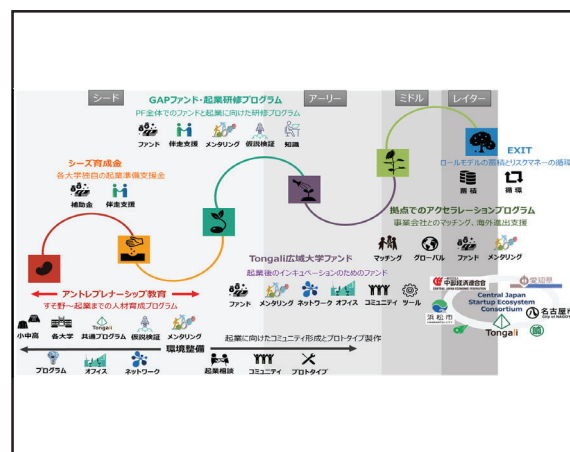


図2 シームレスな都市型エコシステムの形成・発展

With the aim of increasing the number of faculty and students with a university start-up or entrepreneurial mindset, SU Office will implement the development of candidate entrepreneurial personnel and entrepreneurial accompanying personnel, secure funding, matchmaking with CxO personnel and financial institutions such as VC, and overseas expansion. We'll develop programs for the lacking competency formation stage and social implementation stage, and educate practical knowledge of intellectual property, marketing, fundraising, business planning to them. We'll also prepare the facilities and equipment used for entrepreneurial preparation and create and revise regulations. In addition to universities in the Tokai region, we'll promote the formation and development of a seamless urban ecosystem from human resource development to start-up preparation and start-up in collaboration with local industries, local governments, and public agencies (Figure 2).

関連する発表論文・著書等

1. 天野 優子: 起業活動支援およびアントレプレナーシップ教育の場で使用するケース教材・解説・ティーチングマニュアルの作成とその実証. 公益財団法人医療機器センター附属医療機器産業研究所リサーチペーパーNo.40, 2023.
2. Amano Y.: Strategies to obtain research funding for Hamamatsu University School of Medicine, a rural medical college in Japan. *J Research Administration*. 52/2: 51-69, 2021.
3. Amano Y.: Introduction of medical device of development through industry-academia collaboration of the Hamamatsu method. *Adv Biomed Eng*. 9: 112-116, 2020.

メンバー

山岸 覚 (教授)

e-mail:yamagish@hama-med.ac.jp

専門分野：神経解剖学、神経疾患、神経回路

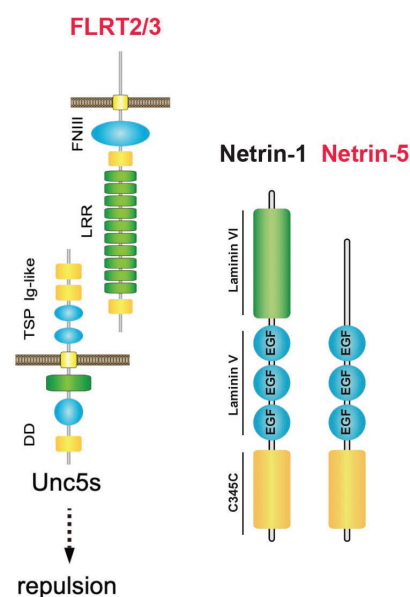
キーワード：神経軸索ガイダンス、脳梗塞、脊髄損傷
神経変性疾患、透明化、3Dイメージング



これまでの研究

我々はこれまで、神経軸索ガイダンス分子をキーワードとして神経発生や神経新生、病態に関わる機能を同定し報告してきました。特に FLRT ファミリーの大脳皮質形成や脊髄損傷における機能や Netrin-5 の成体脳神経新生における役割などを解明してきました。また、神経変性疾患の初期病態に注目したミクログリアの特徴的な変化などを報告してきました。

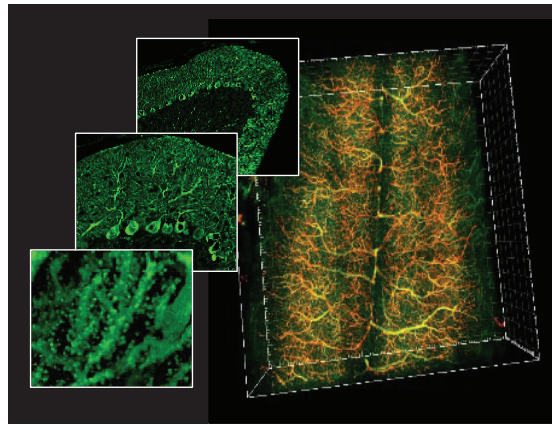
一貫していることとしましては、イメージングを駆使して、マクロレベルからミクロレベルまでの解析を実施し、中枢神経系に関連した基礎研究に注力していることです。特定の遺伝子の発現が蛍光で可視化できる遺伝子改変マウスや、血管やリンパ管ネットワークを可視化するマウスを用いて、損傷時における経時的变化を組織学的に解析しています。特に透明化を用いた 3 次元イメージングでの解析を得意としています。本学にはこれらを実現するための透明化専用レンズを備えた共焦点顕微鏡・多光子顕微鏡や、最近導入された共焦点一体型の超解像顕微鏡やライトシート顕微鏡など、最新鋭の機器が揃っています。



研究室で目指す研究

3次元イメージング方法の更なる改良やイメージングデータと空間トランスクリプトーム解析を組み合わせ、中枢神経損傷、神経変性疾患や精神疾患の病態解明に迫りたいと考えております。特に精神疾患はシナプス疾患とも呼ばれ、3次元の超微形態観察によるシナプス病変の解明に努めていきたいと考えております。また、これらの疾患に対する新しい治療法開発を目指していきたいと考えています。

We have identified and reported on the functions of axon guidance molecules in neuronal development, neurogenesis, and various diseases. Specifically, we have elucidated the roles of the FLRT family in the formation of the cerebral cortex and spinal cord injury recovery, as well as the role of Netrin-5 in adult brain neurogenesis. Additionally, we have reported characteristic changes in microglia during the early stages of neurodegenerative diseases. We aim to further refine three-dimensional imaging techniques and integrate these imaging data with spatial transcriptomics to advance our understanding of the pathology of central nervous system injuries, neurodegenerative diseases, and mental disorders. In particular, we are committed to elucidating synaptic alterations through ultra-microstructural observations in three dimensions. Furthermore, we are dedicated to developing new therapeutic approaches for these conditions.



代表的な発表論文

1. Ando T, Tai-Nagara I, Sugiura Y, Kusumoto D, Okabayashi K, Kido Y, Sato K, Saya H, Navankasattusas S, Li DY, Suematsu M, Kitagawa Y, Seiradake E, Yamagishi S*[#], Kubota Y^{**} ([#]contributed equally): Tumor-specific inter-endothelial adhesion mediated by FLRT2 facilitates cancer aggressiveness., *J Clin Invest.*, 132(6):e153626, 2022.
2. Yamagishi S*, Iga Y, Ikegaya S, Kakiuchi T, Ohba H, Nishiyama S, Fukumoto D, Kanazawa M, Harada N, Tsukada H, Sato K, Ouchi Y. In vivo alterations of mitochondrial activity and amyloidosis in early-stage senescence-accelerated mice: a positron emission tomography study. *J Neuroinflammation*, 18, 288, 2021.
3. Li J, Shinoda Y, Ogawa S, Ikegaya S, Li S, Matsuyama Y, Sato K, Yamagishi S*: Expression of FLRT2 in Postnatal Central Nervous System Development and After Spinal Cord Injury. *Front Mol Neurosci*, 14, 756264, 2021.
4. Ikegaya S, Iga Y, Mikawa S, Zhou L, Abe M, Sakimura K, Sato K, Yamagishi S*: Decreased proliferation in the neurogenic niche, disorganized neuroblast migration and increased oligodendrogenesis in adult netrin-5 deficient mice., *Frontiers in Neurosci.*, 14:570974, 2020.
5. Yamagishi S, Iga Y, Nakamura M, Takizawa C, Fukumoto D, Kakiuchi, T, Nishiyama S, Ohba H, Tsukada H, Sato K, Ouchi Y*. Upregulation of cannabinoid receptor type 2, but not TSPO, in senescence-accelerated neuroinflammation in mice: a positron emission tomography study. *J Neuroinflammation*, 16, 208, 2019.
6. Yamagishi S*, Yamada K, Sawada M, Nakano S, Mori N, Sawamoto K and Sato K, Netrin-5 is highly expressed in neurogenic regions of the adult brain, *Front Cell Neurosci*, 9, 146.1-9, 2015.
7. Yamagishi S*, Hampel F[#], Hata K, del Toro D, Schwark M, Kvachnina E, Bastmeyer M, Yamashita T, Tarabykin V, Klein R*, Egea J* : FLRT2 and FLRT3 act as repulsive guidance cues for Unc5-positive neurons. *EMBO J*, 30, 2920-33, 2011.

希少疾患研究分野 Rare Diseases Research Laboratory

メンバー

才津 浩智 (教授/兼任)

e-mail: hsaitsu@hama-med.ac.jp

専門分野：分子遺伝学、生化学、発生学

キーワード：希少疾患、小児神経疾患、次世代シーケンス、
マルチオミクス解析、スプライシング、
尿由来上皮細胞、マウスモデル、病態解明



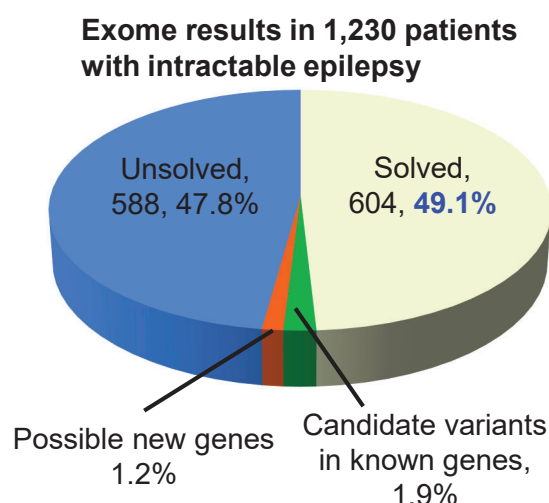
これまでの研究

希少疾患は遺伝要因の関与が強く、近年の遺伝子解析技術の飛躍的な進歩によって、病気の原因が遺伝子変異レベルで明らかになってきています。私たちの研究室では、ゲノムのエクソン領域を次世代シーケンサーを用いて網羅的に解析するエクソーム解析やすべてのゲノムをシーケンスする全ゲノム解析を行うことで、その遺伝子異常を明らかにしてきました。しかし、原因となる遺伝子変異がどのように病気を引き起こすのかという疾患メカニズムの解明や、新しい治療法の開発はこれからの研究の発展が期待されている状況です。また、半数程度の患者においてはその遺伝学的な要因がわかっておりません (図1)。

Rare diseases are strongly related to genetic factors, and recent advances in genetic analysis technology have revealed the causes of diseases. In our laboratory, we have clarified the genetic abnormalities by performing exome analysis, in which the exonic regions of the genome are comprehensively analyzed using next-generation sequencers, and whole genome analysis, in which all the genome is sequenced. However, the elucidation of the disease mechanism of how the causative mutation causes the disease and the development of new treatments remain to be developed. In addition, in about half of the patients, the genetic factors of the disease are not known.

当研究室で目指す研究

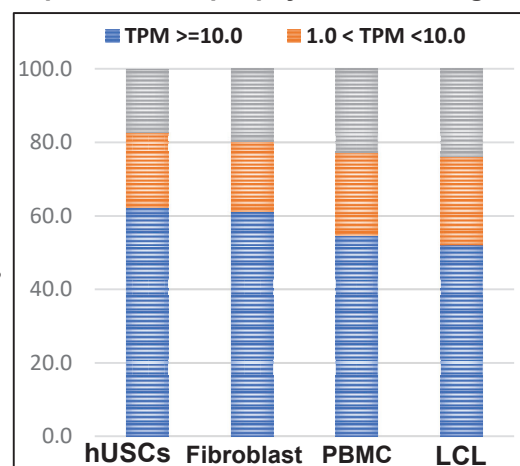
本研究分野では、希少疾患の遺伝子解析を通じてその原因遺伝子変異を同定し、遺伝子変異に基づいた細胞・マウスモデルを作製することで、病気のメカニズムの解明を目指します。マウスモデルの作成においては、医用動物資源支援部の支援を受けて作成します。また、残り半数の患者における遺伝子異常を同定するために、全ゲノム解析とRNA-seqを組み合わせたマルチ



オミクス解析を行います。RNA-seqによって、片アレル性発現・Expression outliers・スプライス異常といったRNA異常を検出することで、ゲノム異常とその結果のRNAの異常という観点から、主に非翻訳領域の異常を同定します。本研究では、脳で発現している遺伝子の多くの発現が見られる尿中の上皮細胞を培養してRNA-seqに用いることで、本研究分野が主として解析する小児神経疾患の原因解明が期待されます（図2）。

We aim to identify the causative mutations of rare diseases through genetic analysis, and to elucidate the mechanisms of the diseases by creating cellular and mouse models based on the mutations. Mouse models will be created with the support of the Laboratory Animal Facilities & Services. To identify genetic abnormalities in the remaining half of the patients, we will perform a multi-omics analysis combining whole genome sequencing and RNA-seq, which will detect RNA aberrations such as monoallelic expression, expression outliers, and splice abnormalities. We can identify aberrations mainly in untranslated regions in terms of genomic aberrations and the resulting RNA abnormalities. In this study, epithelial cells in urine, in will be cultured and used for RNA-seq, which is expected to elucidate the causes of pediatric neurological diseases that are mainly analyzed in this research field.

Expression of epilepsy related 1486 genes



代表的な発表論文

1. Kawakami R, Hiraide T et al. and Saitsu H*. Shimizu K, Okumura Y, Miyamoto S, Nakashima M, Ogata T, and *Saitsu H. RNA sequencing and target long-read sequencing reveal an intronic transposon insertion causing aberrant splicing. *J Hum Genet.* 2024 69(2):91-99.
2. Hiraide T, Shimizu K, Miyamoto S, Aoto K, Nakashima M, Yamaguchi T, Kosho T, Ogata T, Saitsu H*. Genome sequencing and RNA sequencing of urinary cells reveal an intronic *FBN1* variant causing aberrant splicing. *J Hum Genet.* 2022 67(7):387-392.
3. Aoto K*, Kato M,...Matsumoto N* and Saitsu H*. *ATP6V0A1* encoding the α 1-subunit of the V0 domain of vacuolar H⁺-ATPases is essential for brain development in humans and mice. *Nat Commun.* 2021 Apr 8;12(1):2107.
4. Nakashima M, Kato M, et al. and Saitsu H*, Matsumoto N*. De Novo Hotspot Variants in *CYFIP2* Cause Early-Onset Epileptic Encephalopathy. *Ann Neurol.* 2018 83(4):794-806.
5. Mutoh H, Kato M, Akita T, et al. and Matsumoto N*, Saitsu H*. Biallelic Variants in *CNPY3*, Encoding an Endoplasmic Reticulum Chaperone, Cause Early-Onset Epileptic Encephalopathy. *Am J Hum Genet.* 2018 102, 321–329.
6. Nakashima M[#], Saitsu H[#], et al. and Kakita A*, Matsumoto N*. Somatic Mutations in the MTOR gene cause focal cortical dysplasia type IIb. *Ann Neurol.* 2015 78(3):375-86.
7. Saitsu H*, Nishimura T, Muramatsu K, et al. and Mizushima N*, Matsumoto N*. De novo mutations in the autophagy gene *WDR45* cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. *Nat Genet.* 2013 45(4):445-9, 449e1.
8. Nakamura K, Kodera H, et al. and Matsumoto N*, Saitsu H*. De Novo mutations in *GNAOI1*, encoding a Gao subunit of heterotrimeric G proteins, cause epileptic encephalopathy. *Am J Hum Genet.* 2013 5;93(3):496-505
9. Saitsu H*, Kato M, et al. and Matsumoto N*. De novo mutations in the gene encoding *STXBPI1* (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet.* 2008 40(6):782-8.

精神疾患対策分野 Mental Disorders Laboratory

メンバー

山末 英典 (教授／兼任)
e-mail:yamasue@hama-med.ac.jp

専門分野：臨床精神医学、神経画像、臨床試験
キーワード：オキシトシン、客観定量的行動解析、社会行動
自閉スペクトラム症、神経発達症、双極症
マルチモーダル神経画像

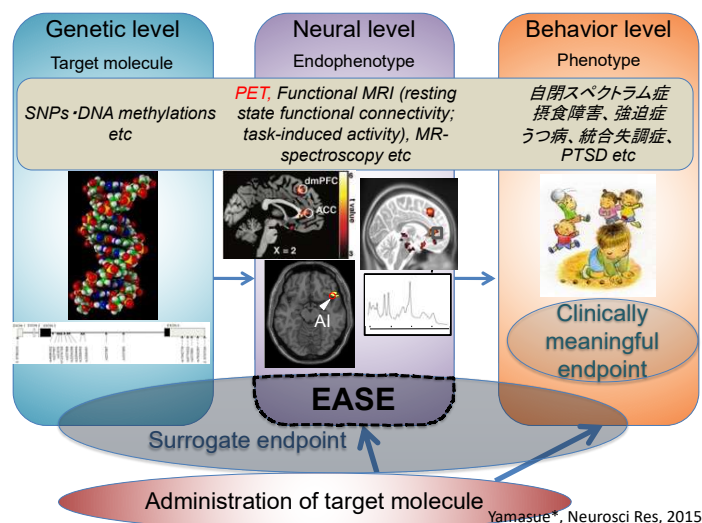


これまでの研究

これまで私たちは、structural MRI, functional MRI, MR-spectroscopyそしてPositron emission tomography (PET)などのマルチモーダル脳神経画像解析を展開し、自閉スペクトラム症、PTSDなどの神経発達症や精神疾患の脳分子メカニズムを示してきました。

また、表情、発話特徴、視線などの行動表出を解析し、社会的コミュニケーションの困難や抑うつを客観定量的な指標とする成果もあげてきました。

さらにこれらの行動特徴や神経画像指標と関連する標的分子を投与した際の有効性を検討するために、これらの指標を評価項目とした自主臨床試験や医師主導治験を無作為割付二重盲検試験として行い、現在は治療薬がない巨大なアンメットメディカルニーズの解消に取り組んできました。そして、中間表現型を代理のエンドポイントとすることをEndophenotype-associated endpoint (EASE)として提唱しました。



当研究室で目指す研究

本研究所においては、これまでの研究成果や技術を基盤にさらに動物実験との連携を密に行い、多次元で双方向のトランスレーショナル研究を展開し、アンメットメディカルニーズの解消を実現化していきます。

特に、自閉スペクトラム症、拒食症、双極症などの精神疾患や神経発達症を中心に脳分子標的を同定し、同定した分子標的の脳回路レベルの中間表現型や行動レベルの表現型と評価項目とし（EASE）、標的分子に基づく新規治療薬候補の有効性を検討する臨床試験を行なっていきます。

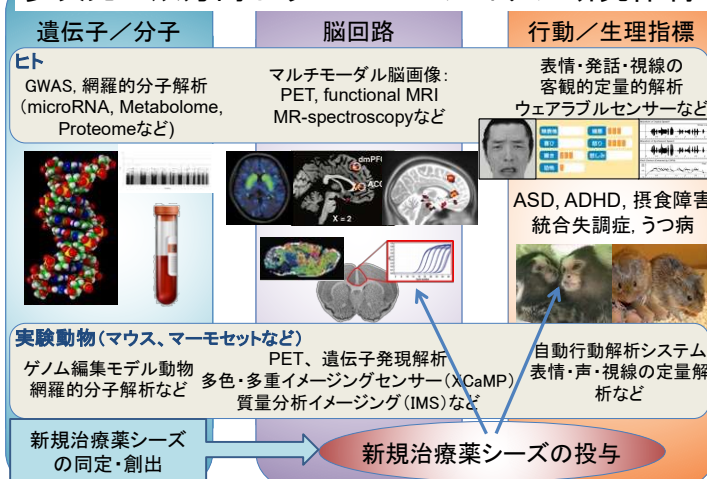
そのための取り組みの例として、浜松医科大学内で床面積18m²×高さ2.5mの環境の中で雌雄混在で集団飼育をしている10頭のコモン・マーモセットを対象に、非接触個体識別

(RFID, radio frequency identification) 技術を用いて、実験者のいない状態での個々の日常的な行動や認知機能を24時間×365日全自動記録するシステムを構築しています。これにより得られる大量の行動データから、社会的相互作用などの行動を定量的に評価し得る指標の確立を進めています。それによって、人における客観定量的行動解析とのトランスレーションを可能にしています。

代表的な発表論文

1. Wakuda T, Benner S, Uemura Y, Nishimura T, Kojima M, Kuroda M, Matsumoto K, Kanai C, Inada N, Harada T, Kamenno Y, Munesue T, Inoue J, Umemura K, Yamauchi A, Ogawa N, Kushima I, Suyama S, Saito T, Hamada J, Kano Y, Honda N, Kikuchi S, Seto M, Tomita H, Miyoshi N, Matsumoto M, Kawaguchi Y, Kanai K, Ikeda M, Nakamura I, Isomura S, Hirano Y, Onitsuka T, Ozaki N, Kosaka H, Okada T, Kuwabara H, Yamasue H*. Oxytocin-induced increases in cytokines and clinical effect on the core social features of autism: Analyses of RCT datasets. *Brain Behav Immun* accepted on 7th Mar 2024
2. Kato Y, Yokokura M, Iwabuchi T, Murayama C, Harada T, Goto T, Tamayama T, Kamenno Y, Wakuda T, Kuwabara H, Benner S, Senju A, Tsukada H, Nishizawa S, Ouchi Y, Yamasue H*. Lower Availability of Mitochondrial Complex I in Anterior Cingulate Cortex in Autism: A Positron Emission Tomography Study. *Am J Psychiatry* 2023;180:277-284.
3. Yamasue H*, Kojima M, Kuwabara H, Kuroda M, Matsumoto K, Kanai C, Inada N, Owada K, Ochi K, Ono N, Benner S, Wakuda T, Kamenno Y, Inoue J, Harada T, Tsuchiya K, Umemura K, Yamauchi A, Ogawa N, Kushima I, Ozaki N, Suyama S, Saito T, Uemura Y, Hamada J, Kano Y, Honda N, Kikuchi S, Seto M, Tomita H, Miyoshi N, Matsumoto M, Kawaguchi Y, Kanai K, Ikeda M, Nakamura I, Isomura S, Hirano Y, Onitsuka T, Kosaka H, Okada T. Effect of a novel nasal oxytocin spray with enhanced bioavailability on autism: a randomized trial. *Brain* 2022;145:490-499.
4. Murayama C, Iwabuchi T, Kato Y, Yokokura M, Harada T, Goto T, Tamayama T, Kamenno Y, Wakuda T, Kuwabara H, Senju A, Nishizawa S, Ouchi Y, Yamasue H*. Extrastriatal dopamine D2/3 receptor binding, functional connectivity, and autism socio-communicational deficits: a PET and fMRI study. *Mol Psychiatry* 2022;27:2106-2113.
5. Benner S, Aoki Y, Watanabe T, Endo N, Abe O, Kuroda M, Kuwabara H, Kawakubo Y, Takao H, Kunimatsu A, Kasai K, Bito H, Kakeyama M, Yamasue H*. Neurochemical evidence for differential effects of acute and repeated oxytocin administration. *Mol Psychiatry* 2021;26:710-720.
6. Yamasue H*, Okada T, Munesue T, Kuroda M, Fujioka T, Uno Y, Matsumoto K, Kuwabara H, Mori D, Okamoto Y, Yoshimura Y, Kawakubo Y, Arioka Y, Kojima M, Yuhi T, Owada K, Yassin W, Kushima I, Benner S, Ogawa N, Eriguchi Y, Kawano N, Uemura Y, Yamamoto M, Kano Y, Kasai K, Higashida H, Ozaki N, Kosaka H. Effect of intranasal oxytocin on the core social symptoms of autism spectrum disorder: a randomized clinical trial. *Mol Psychiatry* 2020;25:1849-1858.
7. Owada K, Okada T, Munesue T, Kuroda M, Fujioka T, Uno Y, Matsumoto K, Kuwabara H, Mori D, Okamoto Y, Yoshimura Y, Kawakubo Y, Arioka Y, Kojima M, Yuhi T, Yassin W, Kushima I, Benner S, Ogawa N, Kawano N, Eriguchi Y, Uemura Y, Yamamoto M, Kano Y, Kasai K, Higashida H, Ozaki N, Kosaka H, Yamasue H*. Quantitative facial expression analysis revealed the efficacy and time course of oxytocin in autism. *Brain* 2019;142:2127-2136.
8. Watanabe T, Abe O, Kuwabara H, Yahata N, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Aoki Y, Takao H, Kawakubo Y, Kamio Y, Kato N, Miyashita Y, Kasai K, Yamasue H*. Mitigation of sociocommunicational deficits of autism through oxytocin-induced recovery of medial prefrontal activity: a randomized trial. *JAMA Psychiatry* 2014;71:166-75.
9. Yamasue H*, Yee JR, Hurlmann R, Rilling JK, Chen FS, Meyer-Lindenberg A, Tost H. Integrative approaches utilizing oxytocin to enhance prosocial behavior: from animal and human social behavior to autistic social dysfunction. *J Neurosci* 2012;32:14109-17.

多次元・双方向トランスレーショナル研究体制



Division of photonics translational research

Mental Disorders Laboratory

Member

Hidegori Yamasue (Professor / Concurrent position)
e-mail: yamasue@hama-med.ac.jp

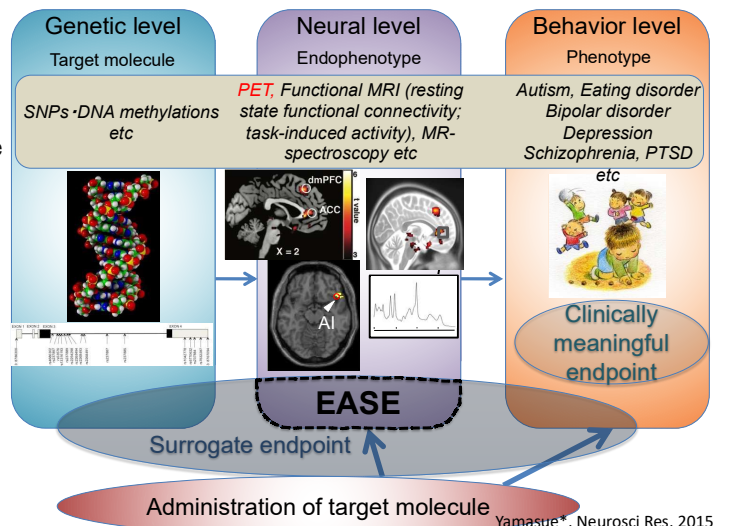
Expertise : Clinical psychiatry, Neuroimaging, Clinical trial
Key word : Oxytocin, Objective and quantitative analysis of behavior
Social behavior, Autism, Neurodevelopmental disorders, Bipolar disorder



Our previous research

We have been conducting multimodal neuroimaging analyses, including structural MRI, functional MRI, MR-spectroscopy, and Positron emission tomography (PET), to elucidate the brain molecular mechanisms of psychiatric and neurodevelopmental disorders such as autism spectrum disorder and PTSD, as well as psychiatric disorders. Additionally, we have achieved results by analyzing behavioral manifestations such as facial expressions, speech prosody, and gaze, using them as objective quantitative indicators of social communication difficulties and mood disorders.

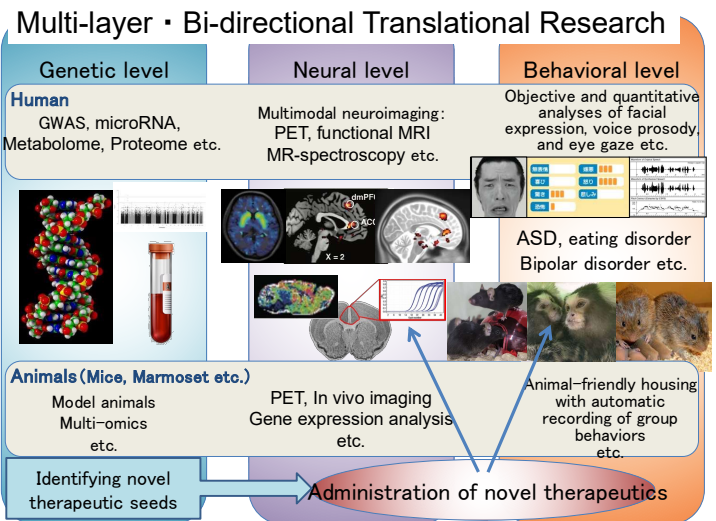
Furthermore, to investigate the efficacy of administering target molecules associated with these behavioral features and neuroimaging indices, we have conducted clinical trials using these indices as outcome measures, employing randomized controlled double-blind trials. We are endeavoring to address the unmet medical needs of conditions lacking therapeutic agents. I have also proposed the concept of Endophenotype-associated surrogate endpoint (EASE), advocating for the use of intermediate phenotypes as surrogate endpoints.



Future direction of our study

At our research institute, building upon previous research achievements and technologies, we closely collaborate with animal experiments to further develop multidimensional and bidirectional translational research, aiming to actualize the resolution of unmet medical needs. Particularly focusing on psychiatric disorders such as autism spectrum disorder, anorexia nervosa, and bipolar disorder, we search brain molecular targets and utilize them as outcome measures for intermediate phenotypes at the brain circuit level and behavioral level (EASE). Subsequently, we will conduct clinical trials to investigate the efficacy of novel therapeutic candidates based on these identified molecular targets.

As an example of such projects, within Hamamatsu University School of Medicine, a system has been developed to automatically record the individual daily behaviors and cognitive functions of 10 common marmosets housed in a 18m² floor area with a height of 2.5m, under mixed-sex group housing conditions, using non-contact individual identification (RFID, radio frequency identification) technology in the absence of experimenters. This system records behaviors 24 hours a day, 365 days a year. From the resulting large amount of behavioral data, efforts are underway to establish quantitative indicators for evaluating behaviors such as social interactions. This facilitates the translation of objective quantitative behavioral analysis in humans.



Publications

- Wakuda T, Benner S, Uemura Y, Nishimura T, Kojima M, Kuroda M, Matsumoto K, Kanai C, Inada N, Harada T, Kamenno Y, Munesue T, Inoue J, Umemura K, Yamauchi A, Ogawa N, Kushima I, Suyama S, Saito T, Hamada J, Kano Y, Honda N, Kikuchi S, Seto M, Tomita H, Miyoshi N, Matsumoto M, Kawaguchi Y, Kanai K, Ikeda M, Nakamura I, Isomura S, Hirano Y, Onitsuka T, Ozaki N, Kosaka H, Okada T, Kuwabara H, Yamasue H*. Oxytocin-induced increases in cytokines and clinical effect on the core social features of autism: Analyses of RCT datasets. *Brain Behav Immun* accepted on 7th Mar 2024
- Kato Y, Yokokura M, Iwabuchi T, Murayama C, Harada T, Goto T, Tamayama T, Kamenno Y, Wakuda T, Kuwabara H, Benner S, Senju A, Tsukada H, Nishizawa S, Ouchi Y, Yamasue H*. Lower Availability of Mitochondrial Complex I in Anterior Cingulate Cortex in Autism: A Positron Emission Tomography Study. *Am J Psychiatry* 2023;180:277-284.
- Yamasue H*, Kojima M, Kuwabara H, Kuroda M, Matsumoto K, Kanai C, Inada N, Owada K, Ochi K, Ono N, Benner S, Wakuda T, Kamenno Y, Inoue J, Harada T, Tsuchiya K, Umemura K, Yamauchi A, Ogawa N, Kushima I, Ozaki N, Suyama S, Saito T, Uemura Y, Hamada J, Kano Y, Honda N, Kikuchi S, Seto M, Tomita H, Miyoshi N, Matsumoto M, Kawaguchi Y, Kanai K, Ikeda M, Nakamura I, Isomura S, Hirano Y, Onitsuka T, Kosaka H, Okada T. Effect of a novel nasal oxytocin spray with enhanced bioavailability on autism: a randomized trial. *Brain* 2022;145:490-499.
- Murayama C, Iwabuchi T, Kato Y, Yokokura M, Harada T, Goto T, Tamayama T, Kamenno Y, Wakuda T, Kuwabara H, Senju A, Nishizawa S, Ouchi Y, Yamasue H*. Extrastriatal dopamine D2/3 receptor binding, functional connectivity, and autism socio-communicational deficits: a PET and fMRI study. *Mol Psychiatry* 2022;27:2106-2113.
- Benner S, Aoki Y, Watanabe T, Endo N, Abe O, Kuroda M, Kuwabara H, Kawakubo Y, Takao H, Kunimatsu A, Kasai K, Bito H, Kakeyama M, Yamasue H*. Neurochemical evidence for differential effects of acute and repeated oxytocin administration. *Mol Psychiatry* 2021;26:710-720.
- Yamasue H*, Okada T, Munesue T, Kuroda M, Fujioka T, Uno Y, Matsumoto K, Kuwabara H, Mori D, Okamoto Y, Yoshimura Y, Kawakubo Y, Arioka Y, Kojima M, Yuhi T, Owada K, Yassin W, Kushima I, Benner S, Ogawa N, Eriguchi Y, Kawano N, Uemura Y, Yamamoto M, Kano Y, Kasai K, Higashida H, Ozaki N, Kosaka H. Effect of intranasal oxytocin on the core social symptoms of autism spectrum disorder: a randomized clinical trial. *Mol Psychiatry* 2020;25:1849-1858.
- Owada K, Okada T, Munesue T, Kuroda M, Fujioka T, Uno Y, Matsumoto K, Kuwabara H, Mori D, Okamoto Y, Yoshimura Y, Kawakubo Y, Arioka Y, Kojima M, Yuhi T, Yassin W, Kushima I, Benner S, Ogawa N, Kawano N, Eriguchi Y, Uemura Y, Yamamoto M, Kano Y, Kasai K, Higashida H, Ozaki N, Kosaka H, Yamasue H*. Quantitative facial expression analysis revealed the efficacy and time course of oxytocin in autism. *Brain* 2019;142:2127-2136.
- Watanabe T, Abe O, Kuwabara H, Yahata N, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Aoki Y, Takao H, Kawakubo Y, Kamio Y, Kato N, Miyashita Y, Kasai K, Yamasue H*. Mitigation of sociocommunicational deficits of autism through oxytocin-induced recovery of medial prefrontal activity: a randomized trial. *JAMA Psychiatry* 2014;71:166-75.
- Yamasue H*, Yee JR, Hurlmann R, Rilling JK, Chen FS, Meyer-Lindenberg A, Tost H. Integrative approaches utilizing oxytocin to enhance prosocial behavior: from animal and human social behavior to autistic social dysfunction. *J Neurosci* 2012;32:14109-17.

メンバー

中村 和正 (教授／兼任)

e-mail:nakam@hama-med.ac.jp

専門分野：放射線腫瘍学、放射線生物学

キーワード：放射線治療、放射線生物学、放射線増感、
高精度放射線治療



これまでの研究

光の一種であるX線やガンマ線等を用いる放射線治療は、近年、様々な治療法が開発され、大きく進歩している。X線を用いる外部照射では、画像誘導放射線治療、強度変調放射線治療、表面誘導放射線治療などの高精度照射技術が普及し、ターゲットに局限した照射が可能となっている。しかし、正確な放射線治療を実施するためには、機器の精度だけではなく、患者を如何に固定するか、ターゲットの呼吸性移動をどのように制御するかなどが重要となる。また、核医学治療においては、診断と治療を融合したTheranoticsが提唱されるとともに様々な薬剤が開発されており、今後大きく発展すると考えられている。量子応用治療学分野では、光・放射線を利用した先進的診断治療法の確立を目指し、主に次の研究テーマについて取り組んできた。

1. 超音波発光療法開発 Sonoluminescence therapy using ultrasound
ソノルミネッセンス現象を応用し、腫瘍細胞のみを選択的に傷害する、新規超音波発光療法の開発を進めている。新しいTheranoticsの可能性を含めて検討している。
2. 外部照射の固定精度を向上させるための固定具開発 Fixation devices for radiotherapy(RT)
これまで、Carbon plateを使ったBody frame、三層強下段ボールを使ったBody frame、分離型のBody frameを開発してきた。現在、分離型のBody frameは、トモセラピーによる全身照射の固定具としても有用性を発揮している。また、固定精度を向上させるためのマウスピースを開発し、実用化した。
3. 呼吸性移動を抑えるための腹部圧迫モニタ開発 Abdominal compression device for RT
呼吸性移動を伴う臓器への照射では、いかに呼吸性移動を把握して、ある決まった呼吸位相にて照射することが重要となる。これまで、CCDカメラを使った呼吸性移動のモニタ装置を開発し、実用化した。現在、呼吸性移動の抑制を目指した腹部圧迫用エアバッグシステムの開発を行い、臨床使用を開始した。

4. 人工知能を使った予後予測法の開発 Prognostic prediction methods using AI
厚労省科学研究費補助金臨床研究棟ICT基盤構築・人工知能実装研究事業「ビッグデータからの機械学習による前立腺癌小線源療法の予後予測法の開発と均てん化への応用」などの援助を受け、AIによる放射線治療の予後予測法の研究開発を行った。今後子宮頸癌等の予後予測の研究を行う予定である。
5. 注射剤漏出の早期検出を目指した機器開発 Device for early detection of extravasation
医療において、血管内に薬液を注入する行為は必要不可欠であるが、血管外漏出は頻繁に発生し、時に重篤な有害事象を引き起こす。例えば、核医学治療の薬剤は高価であり、血管外漏出は経済的な損失だけでなく、漏出局所に高線量の被ばくが生じることとなる。血管外漏出を早期に検出するための技術開発をおこなっている。
6. 放射線治療実空間座標化に関する実用化研究 Real-space coordinate system for RT
超高精度ワイドエリア三次元測定機により、簡便に放射線治療実空間をマイクロレベルにて座標化し、放射線治療の精度向上を目指している。

当研究室で目指す研究

上記研究をさらに進めていき、実用化を目指した、光・放射線を利用した先進的診断治療法の開発を行う予定である。

We plan to develop advanced diagnostic and therapeutic methods using light and radiation with the aim of practical application.

代表的な発表論文

1. Wenxin Li, Kenta Konishi, Keiichi Ohira, Masanori Hirata, Kohei Wakabayashi, Shuhei Aramaki, Masataka Sakamoto, Katsumasa Nakamura. Development of a novel airbag system of abdominal compression for reducing respiratory motion: preliminary results in healthy volunteers. J Radiat Res :63, 699–705, 2022
2. Sakamoto M, Konishi K, Ohira K, Hirata M, Wakabayashi K, Aramaki S, Kokubo R, Nakamura K. A newly developed patient fixation system using a dedicated mouthpiece and dental impression materials for head and neck radiotherapy: A preliminary study. J Radiat Res : 63, 749–757, 2022
3. 中村和正、斉藤史郎、萬篤憲、伊藤一人、馬込大貴、小島伸介、菊池隆、片山敬久. ビッグデータからの機械学習による前立腺癌小線源療法の予後予測法の開発と均てん化への応用. 医療情報学 41(2): 76-77, 2021
4. Nakamura K, Ohga S, Yorozu A, Saito S, Kikuchi T, Dokiya T, Fukushima M, Yamanaka H. Institutional patient accrual volume and the treatment quality of I-125 prostate seed implantation in a Japanese nationwide prospective cohort study. Strahlenther Onkol: 195:412-419, 2019
5. Nakamura K, Ohga S, Yorozu A, Dokiya T, Saito S, Yamanaka H: The diffusion pattern of low dose rate brachytherapy for prostate cancer in Japan. Cancer Sci., 104:934-6., 2013.
6. Nakamura K, Shioyama Y, Nomoto S, Ohga S, Toba T, Yoshitake T, Anai S, Terashima H, Honda H: Reproducibility of the abdominal and chest wall position by voluntary breath-hold technique using a laser-based monitoring and visual feedback system. Int J Radiat Oncol Biol Phys., 68:267-72, 2007.
7. Nakamura K, Uehara S., Omagari J, Kunitake N, Kimura M, Makino Y, Murakami J, Jingu K., Masuda K: Primary non-Hodgkin Lymphoma of the sinonasal cavities: correlation of CT evaluation with clinical outcome. Radiology, 204: 431-435, 1997.

メンバー

清水広介 (准教授)

e-mail:kshimizu@hama-med.ac.jp

専門分野：薬物送達学（DDS）、イメージング、ナノ医薬品創薬

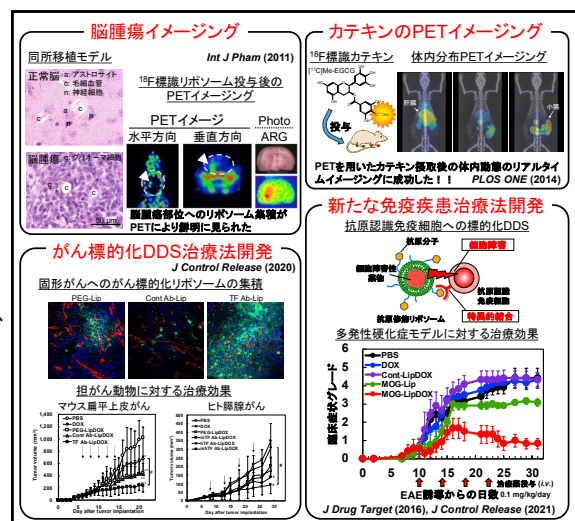
キーワード：DDS、リポソーム、脂質ナノ粒子（LNP）、抗体、
ターゲティング（標的化）、光イメージング、光治療、
セラノスティクス、がん治療、免疫疾患治療

ウェブサイト：<https://www.hama-med.ac.jp/about-us/mechanism-fig/ipmed/innov-diag-ther-res/nanothera/index.html>



これまでの研究

本分野を主宰する清水広介です。私はこれまでに、リポソームなどのナノ粒子や抗体を用いたドラッグデリバリーシステム（DDS）を基盤技術とし、がんや脳梗塞、免疫疾患などさまざまな難治性疾患に対するイメージング診断薬、治療薬の開発に取り組んできました。DDSは、目的の部位に薬物を必要な量、必要な時間送達するための製剤技術で、その薬物の有効性、安全性、使用性を向上させることができ、この技術を利用した創薬は、疾患部位を高感度かつ特異的に発見できる超早期イメージング診断や副作用の少ない安全かつ有効な治療へとつながり、理想的な医療を提供することができます。実際にイメージング研究においては、リポソームを用いた脳腫瘍PETイメージングやマクロファージの浸潤が見られる動脈硬化巣の光イメージング、また機能性食品開発の試みとして、柑橘類に多く含まれるノビレチンや緑茶成分カテキンの体内動態PETイメージングなどにも成功しております。一方で疾患治療研究においては、アレルギーや多発性硬化症などの免疫疾患に対する抗原認識免疫細胞への標的化DDSを利用した新たな治療法を開発しました。また、がん組織への標的化DDSにより、脾がんなど間質を多く含むがんに対する高い治療効果も実験動物を用いた検討で明らかとしています。

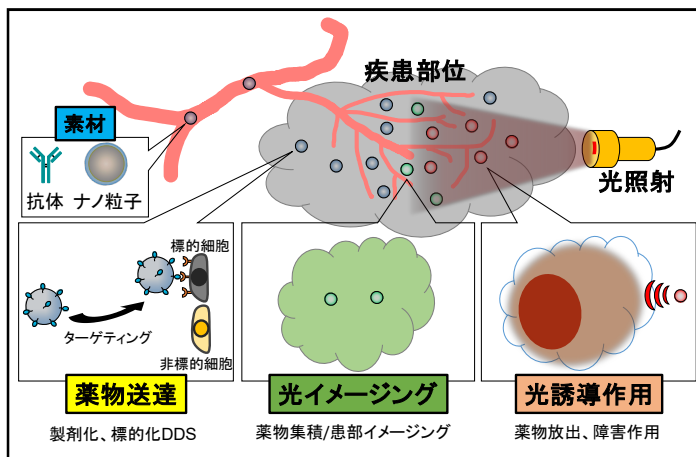


当研究室で目指す研究

光医学総合研究所の開設に伴い、光ナノセラノスティクス分野が新たな研究室としてスタートしました。本研究室ではその名の通り、「光」、「ナノ」、「セラノスティクス」をキーワードとし、それぞれの特性を最大限に活かして難治性・希少疾患に対する新たなイメージング診断法、治療法の開発を目指しています。

Our research goal is to develop new photo-triggered theranostics based on targeted DDS, which enables to both diagnose and treat refractory and/or rare diseases.

診断（Diagnostics）と治療（Therapy）を掛け合わせた造語であるセラノスティクス（Theranostics）は、治療前に治療用薬物の体内分布の情報を得ることで、疾患診断、治療効果予測、有害事象回避などが可能となり、患者さんにとって適切な医療（個別化医療）を提供できます。本研究室ではこのセラノスティクスに、抗体やナノ粒子などのナノ医薬品による疾患部位への標的化DDSを導入することで疾患部位への薬物送達の効率化を図り、光を利用した薬物集積/患部イメージング、さらには局所における光照射により患部に限定して治療を行う、オールインワン型の“光ナノセラノスティクス”を提案し、創薬から治療効果、さらには作用機序解明までの幅広い研究内容で多くのデータを蓄積、医薬品開発を進めることで、患者さんが安心、安全に受けられる医療の提供、健康長寿社会の実現を目指します。



代表的な発表論文

<原著論文>

1. Kosuke Shimizu, Kazuki Agata, Shohei Takasugi, Shungo Goto, Yudai Narita, Tomohiro Asai, Yasuhiro Magata, Naoto Oku: New strategy for MS treatment with autoantigen-modified liposomes and their therapeutic effect. *J Control Release*, 335, 389-397 (2021)
2. Kosuke Shimizu, Yoshihito Takeuchi, Kazuma Otsuka, Tomoya Mori, Yudai Narita, Shohei Takasugi, Yasuhiro Magata, Yasuhiro Matsumura, Naoto Oku: Development of tissue factor-targeted liposomes for effective drug delivery to stroma-rich tumors. *J Control Release*, 323, 519-529 (2020)
3. Yudai Narita, Kosuke Shimizu, Keisuke Ikemoto, Ryuji Uchino, Mutsumi Kosugi, Marten B Maess, Yasuhiro Magata, Naoto Oku, Mikako Ogawa: Macrophage-targeted, enzyme-triggered fluorescence switch-on system for detection of embolism-vulnerable atherosclerotic plaques. *J Control Release*, 302, 105-115 (2019)
4. Tatsuya Fukuta, Tomohiro Asai, Yosuke Yanagida, Mio Namba, Hiroyuki Koide, Kosuke Shimizu, Naoto Oku: Combination therapy with liposomal neuroprotectants and tissue plasminogen activator for treatment of ischemic stroke. *FASEB J*, 31, 1879-1890 (2017)
5. Kosuke Shimizu, Haruna Miyauchi, Takeo Urakami, Kanae Yamamura-Ichikawa, Sei Yonezawa, Tomohiro Asai, Naoto Oku: Specific delivery of an immunosuppressive drug to splenic B cells by antigen-modified liposomes and its anti-allergic effect. *J Drug Target*, 24, 890-895 (2016)
6. Kosuke Shimizu, Tomohiro Asakawa, Norihiro Harada, Dai Fukumoto, Hideo Tsukada, Tomohiro Asai, Shizuo Yamada, Toshiyuki Kan, Naoto Oku: Use of positron emission tomography for real-time imaging of biodistribution of green tea catechin. *PLOS ONE*, 9, e85520 (2014)
7. Naoto Oku, Mina Yamashita, Yurie Katayama, Takeo Urakami, Kentaro Hatanaka, Kosuke Shimizu, Tomohiro Asai, Hideo Tsukada, Shuji Akai, Hiroaki Kanazawa: PET imaging of brain cancer with positron emitter-labeled liposomes. *Int J Pharm*, 403, 170-177 (2011)

<著書>

1. Kosuke Shimizu, Naoto Oku: Liposomes conjugated with a pilot molecule. *Cancer Drug Delivery Systems Based on the Tumor Microenvironment: Part III Hybrid Technique of Active and Passive Targeting* (Y. Matsumura, D. Tarin Edit), Springer, 187-216 (2019)

メンバー

黒住和彦 (教授／兼任)
e-mail: kurozu20@hama-med.ac.jp

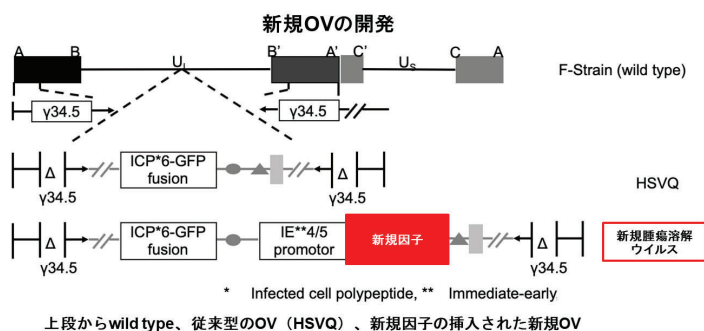
専門分野：脳腫瘍、遺伝子治療、腫瘍溶解ウイルス、
キーワード：グリオーマ、ヘルペスウイルス、アデノウイルスベクター、遺伝子細胞療法



これまでの研究

2000年より「脳腫瘍に対する遺伝子治療の研究」を行ってきた。2004年に岡山大学で博士号を取得し、2005年にはオハイオ州立大学の脳神経外科に留学し、腫瘍溶解ウイルス（OV）治療におけるTumor Microenvironmentの研究を行った。さらに脳腫瘍に対する抗血管新生作用を示すvasculostatinを発現するOVを開発した。2008年に岡山大学にて「OV治療におけるTumor Microenvironmentの調節」についての研究を始めた。

2009年には「日本脳腫瘍学会星野賞」を受賞し、その後「新規OVと分子標的薬の併用療法」について研究してきた。2017年からは「悪性脳腫瘍に対する分子標的薬と遺伝子治療併用の新展開」の研究にて、PMDAとの対面助言を行い、橋渡しネットワークプログラム(AMED)の下で、2019年に再発悪性脳腫瘍を対象とした第Ⅰ/Ⅱa相医師主導治験試験を開始した。2020年から浜松医科大学にて、脱落乳歯歯髄幹細胞（SHED）を用いた遺伝子細胞療法の開発を行っている。

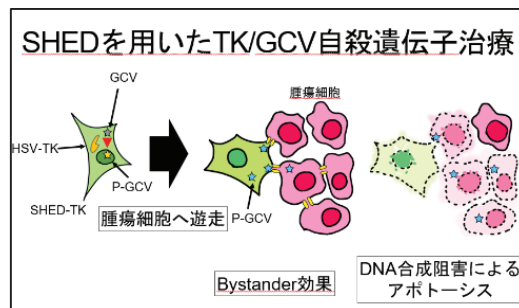


上段からwild type、従来型のOV（HSVQ）、新規因子の挿入された新規OV

Since 2000, he has been studying gene therapy for brain tumors, and in 2004, he obtained his Ph.D. from Okayama University. In 2005, he studied at the Department of Neurosurgery, the Ohio State University, where he investigated the tumor microenvironment in oncolytic virus (OV) therapy. He further developed OVs expressing vasculostatin, which showed anti-angiogenic activity against brain tumors, and in 2008, he started research on 'Regulation of Tumor Microenvironment in OV Therapy' at Okayama University. 2009 he was awarded the Hoshino Prize by the Japan Society for Neuro-Oncology. Since then, he has been working on 'Novel OV and Molecular Targeted Drug Combination Therapy'; in 2017, He conducted 'New Development of Combination Molecular Targeted Drug and Gene Therapy for Malignant Brain Tumors' and provided face-to-face advice with PMDA on the project of Ad-SGE-REIC, a gene therapy product, which received funding from the AMED. Under the Translational and Clinical Research Program, a phase I/IIa trial for recurrent malignant brain tumors was conducted in May 2019. From 2020, gene & cell therapy using Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth (SHED) is being developed at Hamamatsu University School of Medicine.

当研究室で目指す研究

悪性脳腫瘍は治療抵抗性の腫瘍である。標準的治療には手術、化学療法、放射線治療などが行われるが、十分な機能予後と全生存期間の改善には至っていない。その最たる理由として腫瘍細胞は脳に広く浸潤する性質を持っており再発の原因となっている。特にグリオーマ幹細胞は浸潤性や癌の不均一性、強い治療抵抗性に関わっており、グリオーマ幹細胞をいかに制御できるかが今後の治療開発の焦点と考えられる。現在、遺伝子治療、および幹細胞の持つ腫瘍細胞へ遊走、集積する特性と遺伝子治療を組み合わせた遺伝子細胞療法の開発を進めている。



Malignant brain tumors are treatment-resistant tumors. Standard treatments include surgery, chemotherapy, and radiation therapy, however, these have not sufficiently improved functional prognosis and overall survival. The main reason for this is that tumor cells have the property of widely infiltrating the brain, causing recurrence. In particular, glioma stem cells are involved in invasiveness, cancer heterogeneity, and even treatment resistance, and the focus of future therapeutic development will be how to control glioma stem cells. Currently, we are developing gene therapy and gene cell therapy that combine the properties of stem cells to migrate and accumulate in tumor cells with gene therapy.

代表的な発表論文

1. Horikawa M, Koizumi S, Oishi T, Yamamoto T, Ikeno M, Ito M, Yamasaki T, Amano S, Sameshima T, Mitani Y, Otani Y, Yan Y, Suzuki T, Namba H, **Kurozumi K***. Potent bystander effect and tumor tropism in suicide gene therapy using stem cells from human exfoliated deciduous teeth. **Cancer Gene Ther.** 2023 Jan;30(1):85-95.
2. Oishi T, Ito M, Koizumi S, Horikawa M, Yamamoto T, Yamagishi S, Yamasaki T, Sameshima T, Suzuki T, Sugimura H, Namba H, **Kurozumi K***. Efficacy of HSV-TK/GCV system suicide gene therapy using SHED expressing modified HSV-TK against lung cancer brain metastases. **Mol Ther Methods Clin Dev.** 2022 Jul 6;26:253-265.
3. Uneda A, **Kurozumi K***, Fujimura A, Fujii K, Ishida J, Shimazu Y, Otani Y, Tomita Y, Hattori Y, Matsumoto Y, Tsuboi N, Makino K, Hirano S, Kamiya A, Date I. Differentiated glioblastoma cells accelerate tumor progression by shaping the tumor microenvironment via CCN1-mediated macrophage infiltration. **Acta Neuropathol Commun.** 2021. 2021 Feb 22;9(1):29.
4. **Kurozumi K***, Fujii K, Shimazu Y, Tomita Y, Sasaki T, Yasuhara T, Hishikawa T, Kameda M, Kumon H, Date I. Study protocol of a Phase I/IIa clinical trial of Ad-SGE-REIC for treatment of recurrent malignant glioma. **Future Oncol.** 2020 Feb;16(6):151-159.
5. **Kurozumi K**, Hardcastle J, Thakur R, Shroll J, Nowicki M, Otsuki A, Chiocca EA*, Kaur B. Oncolytic HSV-1 infection of tumors induces angiogenesis and upregulates CYR61. **Mol Ther** 2008 16(8), 1382-91
6. **Kurozumi K**, Hardcastle J, Thakur R, Yang M, Christofridis G, Fulci G, Hochberg FH, Weissleder R, Carson W, Chiocca EA*, Kaur B*. Effect of Tumor Microenvironment Modulation on the Efficacy of Oncolytic Virus Therapy. **J Natl Cancer Inst** 2007 99, 1768 – 81
7. **Kurozumi K**, Nakamura K, Tamiya T, Kawano Y, Ishii K, Kobune M, Hirai S, Uchida H, Sasaki K, Ito Y, Kato K, Honmou O, Houkin K, Date I, Hamada H*. Mesenchymal stem cells that produce neurotrophic factors reduce ischemic damage in the rat middle cerebral artery occlusion model. **Mol Ther** 2005, 11(1), 96-104.
8. **Kurozumi K**, Nakamura K, Tamiya T, Kawano Y, Kobune M, Hirai S, Uchida H, Sasaki K, Ito Y, Kato K, Honmou O, Houkin K, Date I, Hamada H*. BDNF gene-modified mesenchymal stem cells promote functional recovery and reduce infarct size in the rat middle cerebral artery occlusion model. **Mol Ther**, 2004 9(2), 189-97

メンバー

鈴木 哲朗（教授／兼任）

e-mail:tesuzuki@hama-med.ac.jp

専門分野：ウイルス学、微生物学、感染症学

キーワード：ウイルス感染増殖機構、ウイルス病原性発現機構
微生物－宿主相互作用、抗ウイルス薬



これまでの研究

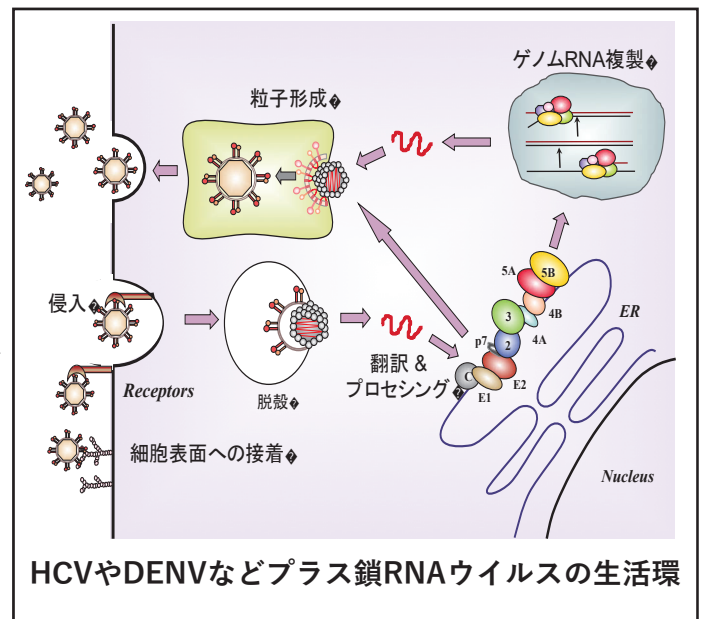
我々はこれまで主に、肝炎ウイルス、特に慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌の原因として知られるB型肝炎ウイルス（HBV）やC型肝炎ウイルス（HCV）の感染増殖の仕組みや肝疾患発現の分子機構を明らかにする研究を行ってきました。

HBVでは、ウイルス遺伝子発現における転写過程やRNAスプライシングの制御、またウイルス粒子アセンブリの分子機構について新たな知見を見出してきました。HCVの粒子産生過程（図）は、粒子へのゲノムRNAのパッケージングを伴うカプシド形成、さらに脂質成分を含むエンベロープ形成からなっていますが、我々の研究から、HCVのパッケージングシグナルが初めて同定され、エンベロープ形成の際にキーとなるウイルス非構造タンパク質と宿主因子との会合が明らかとなりました。肝炎ウイルスの病原性については、HCV感染による小胞体ストレス惹起に起因して肝線維化また脂質や鉄の代謝異常が誘発される分子機構などを明らかにしました。

このような、分子ウイルス学的な研究成果を基にして、現在の治療薬とは作用機序の異なる肝炎ウイルス阻害剤の開発を目指した創薬研究も展開しています。

地球温暖化に伴い、デングウイルス（DENV）やジカウイルス（ZIKV）など蚊媒介性ウイルス感染症は世界的に公衆衛生上の問題となっています。また、新たなヒトウイルスが見出された際には、そのウイルスに対する抗体保有状況、関連疾患などを明らかにするための診断技術、疫学解析法が必要となります。我々は、DENVに対する予防ワクチンの開発につながる基盤的研究、また先天性疾患の原因となるZIKVの病態解析研究を行い、また、新規ポリオーマウイルスの粒子構造を模倣したウイルス様粒子を構築し抗体検査技術を開発するなどの研究も行ってきました。

Our research has mainly focused on molecular virology of hepatitis B virus and hepatitis C virus, which are known to cause chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma, in particular on elucidating the molecular mechanisms of their virus lifecycles and development of liver diseases. Research has also been carried out into the detection techniques and pathogenicity of mosquito-borne viruses such as Dengue virus and Zika virus, which have become social problems due to global warming and their global spread, and the recently-discovered polyomaviruses.



HCVやDENVなどプラス鎖RNAウイルスの生活環

当研究室で目指す研究

本研究分野では、分子イメージングによって1) ウイルス感染動態や病態を細胞だけでなく個体レベルで理解すること、また2) 感染症対策へのアウトプットを目指します。微生物学研究においては、「ウイルス等の病原体が宿主の中でいつどこでどのように振る舞うのか」といった時空間的な動態を理解することが重要です。病原体の生活環の諸過程の時間経過や感染によって引き起こされる宿主細胞側変化(ストレス惹起等)のキネティクス解析は、従来、感染材料を経時的に採取し測定するエンドポイント法で行われてきましたが、多くの細胞現象が数分から1時間以内で大きく変動しうることを考えるとウイルス感染環、宿主との相互作用は時間分解能の高い実験条件下で解析するべきです。我々は、プラス鎖RNAウイルスの複製をリアルタイムに連続モニタリングする細胞培養系を開発し、HCVやDENVの翻訳からゲノム複製への過程移行・進行の時間経過を明らかにしました。この手法を基盤として、ウイルスの感染侵入からの各過程の解析に適した技術を組み合わせることで種々のウイルスの生活環全体を高時間分解解析する手法の確立を目指します。また、ウイルス-宿主因子相互作用や細胞環境変化を広汎かつ時空間的に追跡する生細胞イメージングプラットフォームの開発を行い、さらに細胞系だけでなく感染動物モデルでの生体イメージング技術の改良も行います。このような高時空間分解型のイメージング解析から得られる新たな知見は、感染症の新たな診断法、治療法の開発につながることを期待されます。

In microbiology research, it is important to understand the spatio-temporal dynamics of viruses and other pathogens, such as “when, where and how they behave in the host”. We aim to establish methods for real-time monitoring of various processes from virus entry into cells to particle formation, and to develop live cell imaging platforms to track virus-host factor interactions and changes in the cellular environment in spatio-temporal manners. We will also improve in vivo imaging techniques not only in cellular systems but also in infected animal models.

代表的な発表論文

1. Li X, Nakashima K, Ito M, Matsuda M, Chida T, Sekihara K, Takahashi H, Kato T, Sawasaki T, Suzuki T. SRPKIN-1 as an inhibitor against hepatitis B virus blocking the viral particle formation and the early step of the viral infection. *Antiviral Res.* doi: 10.1016/j.antiviral.2023.105756, 2023.
2. Ohta K, Ito M, Chida T, Nakashima K, Sakai S, Kanegae Y, Kawasaki H, Aoshima T, Takabayashi S, Takahashi H, Kawata K, Shoji I, Sawasaki T, Suda T, Suzuki T. Role of hepcidin upregulation and proteolytic cleavage of ferroportin 1 in hepatitis C virus-induced iron accumulation. *PLOS Pathog.* Doi.org/10.1371/journal.ppat.1011591, 2023.
3. Imagawa T, Ito M, Matsuda M, Nakashima K, Tokunaga Y, Li TC, Suzuki R, Suzuki T. Virus-like particles with FLAG-tagged envelope protein as a tetravalent dengue vaccine candidate. *Sci Rep.* 11;17542, 2021.
4. Chowdhury AD, Takemura K, Li TC, Suzuki T, Park EY. Electrical pulse induced electrochemical biosensor for hepatitis E virus detection. *Nat Commun.* 10: 3737, 2019.
5. Suzuki T. Hepatitis C Virus Replication, in Simmen T (Eds). Organelle contact sites: from molecular mechanism to disease. *Adv Exp Med Biol.* Springer. Singapore. pp 199-209, 2017.
6. Chida T, Ito M, Nakashima K, Nakagawa Y, Shimano H, Matsuura T, Kobayashi Y, Suda T, Suzuki T. Critical role of CREBH-mediated induction of transforming growth factor β 2 by hepatitis C virus infection in fibrogenic responses in hepatic stellate cells. *Hepatology.* 66: 1430-1443, 2017.
7. Shi G, Ando T, Suzuki R, Matsuda M, Nakashima K, Ito M, Omatsu T, Oba M, Ochiai H, Kato T, Mizutani T, Sawasaki T, Wakita T, Suzuki T. Involvement of the 3' Untranslated Region in Encapsidation of the Hepatitis C Virus. *PLOS Pathog.* 12: e1005441, 2016.
8. Masaki T, Takahashi H, Nakashima K, Kimura Y, Ito M, Matsuda M, Murayama A, Kato T, Hirano H, Wakita T, Sawasaki T, Suzuki T. Involvement of Hepatitis C Virus NS5A Hyperphosphorylation Mediated by Casein Kinase I- α in Infectious Virus Production. *J Virol.* 88: 7541-7555, 2014.
9. Suzuki R, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Matsuura Y, Wakita T, Suzuki T. Signal Peptidase Complex Subunit 1 Participates in the Assembly of Hepatitis C Virus through an Interaction with E2 and NS2. *PLOS Pathog.* 9: e1003589, 2013.
10. Ando T, Imamura H, Suzuki R, Wakita T, Suzuki T. Visualization and measurement of ATP levels in living cells replicating hepatitis C virus genome RNA. *PLOS Pathog.* 8: e1002561, 2012.

再生医療学分野 Regenerative Medicine Laboratory

メンバー

佐原 真 (教授／兼任)

e-mail: maksahara@hama-med.ac.jp

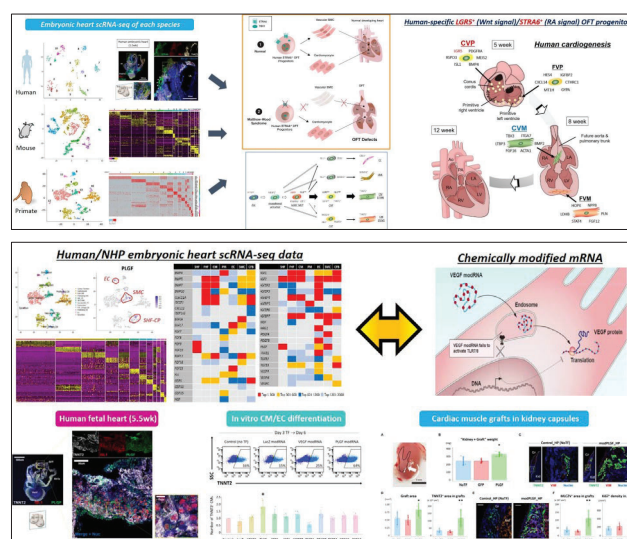
専門分野：幹細胞医学、心臓発生学、再生医学、循環器内科

キーワード：心臓幹・前駆細胞、シングルセルオミックス研究、発生シグナル経路、成長因子、化学的修飾mRNA、mRNA医薬、人工オルガノイド、組織エンジニアリング



これまでの研究

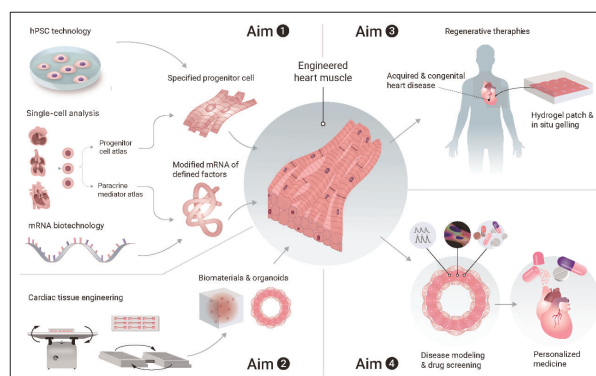
これまで我々は主に心臓血管領域をメインターゲットとして、種々の臓器幹・前駆細胞やパラクライン因子で複雑に制御された人体組織・臓器の発生・再生機構の解明にコミットしながら、それらで得られた知見の臨床応用による将来的な新規再生治療法の開発を目指してきました。そのためのアプローチとして、ヒト胎児組織やヒト多能性幹細胞の分化系におけるシングルセル遺伝子オミックス解析や幹細胞医学、化学的修飾mRNA、人工オルガノイド培養らのバイオテクノロジーを用いて、心臓発生やその再生にkeyとなる種々のファクター（細胞、化学因子）を見出してきました。



We have been investigating to decipher heart developmental and regenerative mechanisms that are complexly regulated by heart stem/progenitor cells and paracrine mediators, aiming to develop novel regenerative therapeutics for heart disease. Combining single-cell omics studies of embryonic hearts with latest biotechnologies such as hPSCs, chemically modified mRNA, and *in vitro* 3D organoids, we have so far identified previously unrecognized stem/progenitor cells and chemical factors that play key roles in heart development and regeneration.

当研究室で目指す研究

1. 哺乳類胎児心臓やヒト多能性幹細胞由来心臓細胞のシングルセルオミックス解析による、心発生細胞・分子アトラスの同定および各種幹・前駆細胞や発生成長因子の機能解析 (Aim 1)
2. 心発生・成長促進因子の化学的修飾mRNA、心臓幹・前駆細胞、組織工学を組み合わせたハイブリッド心筋グラフトや心臓オルガノイド、mRNA医薬の開発 (Aim 2 & 3)
3. 3次元心臓オルガノイドの開発・応用を通じた、心疾患モデルや薬物スクリーニング法のプラットフォーム樹立 (Aim 4)



The specific research objectives in our laboratory are 3-fold:

1. **Characterize** the roles and functions of the mammalian embryonic heart- or hPSC differentiation-derived single-cell omics studies-identified heart stem/progenitor cells and cardiogenic paracrine mediators during *in vitro* and *in vivo* cardiogenesis. (Aim 1)
2. **Innovate** the specific progenitor-mRNA-tissue engineering-hybrid functional heart muscle grafts/organoids and mRNA medicine for therapeutics in *in vivo* heart disease models. (Aim 2 & 3)
3. **Establish** the new cardiac disease modeling and drug screening platforms with *in vitro* hPSC differentiation-mRNA-heart organoid 3D culture systems for future personalized medicine. (Aim 4)

代表的な発表論文

1. Witman N, Zhou C, Häneke T, Xiao Y, Huang X, Rohner E, Sohlmer J, Grote Beverborg N, Lehtinen ML, Chien KR, Sahara M*. Placental growth factor mRNA therapeutics promotes cardiomyogenesis and vasculogenesis via novel dual pathways. **Nat Commun.** 14: 5435, 2023.
2. Meier AB, Zawada D, Santamaria G, de Angelis MT, Dorn T, Zhang F, Tian Q, Sahara M, Lipp P, Laugwitz KL, Goedel A, Moretti A*. Epicardioid single-cell genomics uncover principles of human epicardium biology in heart development and disease. **Nat Biotechnol.** 41: 1787-1800, 2023
3. Zhou C, Häneke T, Rohner E, Sohlmer J, Kameneva P, Artemov A, Adameyko I, Sahara M*. STRA6 is essential for induction of vascular smooth muscle lineages in human embryonic cardiac outflow tract development. **Cardiovasc Res.** 119: 1202-1217, 2023.
4. Häneke T, Sahara M*. Progress in bioengineering strategies for heart regenerative medicine. **Int J Mol Sci.** 23: 3482, 2022.
5. Sahara M*, Santoro F, Sohlmer J, Zhou C, Witman N, Leung CY, Mononen M, Bylund K, Gruber P, Chien KR*. Population and single-cell analysis of human cardiogenesis reveals unique LGR5 ventricular progenitors in embryonic outflow tract. **Dev Cell.** 48: 475-490, 2019.
6. Sahara M, Eroglu E, Chien KR. Lnc'd in to cardiogenesis. **Cell Stem Cell.** 22: 787-789, 2018.
7. Sahara M*, Santoro F, Chien KR. Programming and Reprogramming a Human Heart Cell. **EMBO J.** 34: 710-738, 2015.
8. Sahara M*, Hansson EM, Wernet O, Lui KO, Später D, Chien KR*. Manipulation of a VEGF-Notch signaling circuit drives efficient formation of functional vascular endothelial progenitors from human pluripotent stem cells. **Cell Res.** 24: 820-841, 2014.
9. Später D, Abramczuk MK, Buac K, Zangi L, Stachel MW, Clarke J, Sahara M, Ludwig A, Chien KR. A HCN4+ cardiomyogenic progenitor derived from the first heart field and human pluripotent stem cells. **Nat Cell Biol.** 15: 1098-1106, 2013.
10. Sahara M, Sata M, Morita T, Nakamura K, Hirata Y, Nagai R. Diverse contribution of bone marrow-derived cells to vascular remodeling associated with pulmonary arterial hypertension and arterial neointimal formation. **Circulation.** 115: 509-517, 2007.

メンバー

間賀田 泰寛 (教授)

e-mail:ymagata@hama-med.ac.jp

専門分野：分子イメージング学、放射性医薬品学

キーワード：PET、SPECT、放射性医薬品、核薬学
代謝イメージング、脳機能イメージング



鈴木 千恵 (助教)

e-mail:csuzuki@hama-med.ac.jp

専門分野：分子イメージング学、放射性医薬品学

キーワード：PET、SPECT、放射性医薬品、核薬学、腫瘍イメージング、脳機能イメージング

当研究室で目指す研究

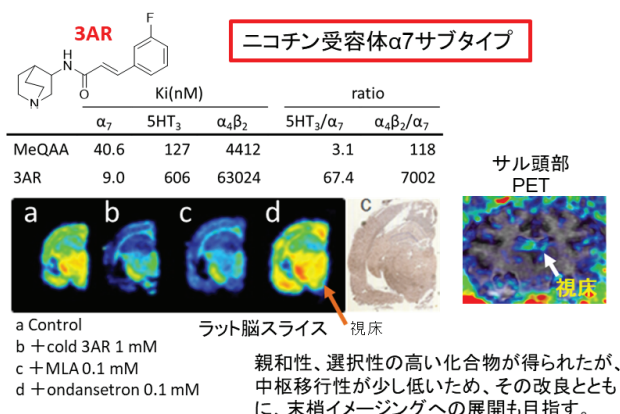
当研究室では本学が有する各種インビボイメージング装置を活用し、各種疾患の病態機能分析や新規診断法の開発やその支援を目的として、PET 用イメージング薬剤を中心にマルチモダリティ分子イメージング薬剤の開発研究を行うとともに、それらを用いた小動物から霊長類に至るマルチレベルインビボイメージング研究を実施している。また臨床検査や臨床試験、治験に供するPET用放射性医薬品の供給も担っている。これにより、これまで発展してきた分子生物学的知見を臨床適用しうる前臨床橋渡し研究を推進するものである。

We are developing multimodality molecular imaging agents, mainly imaging agents for PET, to analyze pathological functions of various diseases and to develop and support novel diagnostic methods by using these imaging devices. We are also conducting multilevel in vivo imaging research using these imaging agents on small animals and primates. It is also responsible for supplying PET radiopharmaceuticals for clinical testing, clinical studies and clinical trials. This will promote translational and reverse-translational research that can bridge between the molecular biological findings and clinical practices.

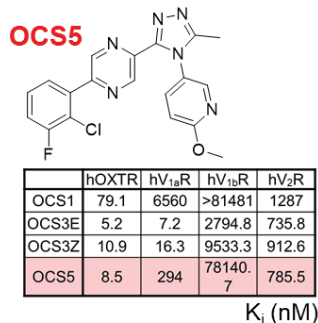
これまでの研究

当研究室ではこれまで大きく二つの研究を進めてきた。一つはPETをはじめとする放射性同位元素を活用したインビボイメージング研究に資するイメージングトレーサーの開発である。その対象は、脳機能、腫瘍、心機能のいわゆる三大疾患であるが、近年は特に精神疾患に関与すると言われているアセチルコリンニコチン受容体やオキシトシン受容体を対象とした開発研究を進めている。また、もう一つは既存のイメージングトレーサーを活用し、創薬や病態解明に資するようなインビボイメージング研究とその方法論開発をPETやSPECTのみならず、他のイメージング手法も活用し、マルチモーダルに進めている。

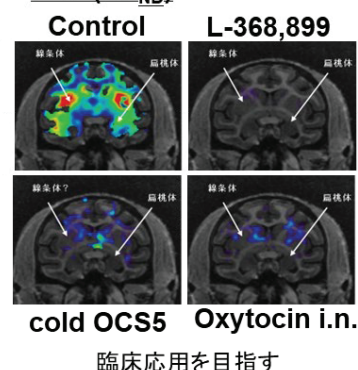
【イメージングトレーサー開発】



オキシトシン受容体

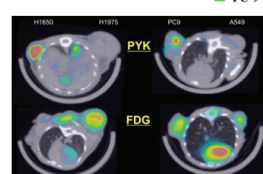
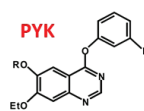


PET (BP_{ND})

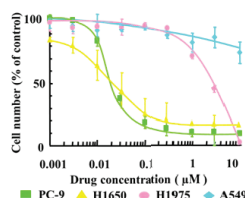


【創薬・創医療機器開発、病態生理学的研究への応用】

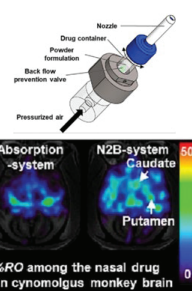
EGFR遺伝子変異の画像化



分子標的治療薬適用患者の鑑別

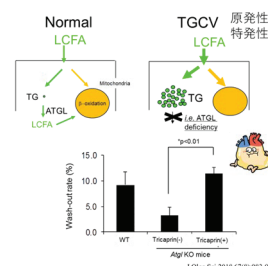


経鼻投与システム開発

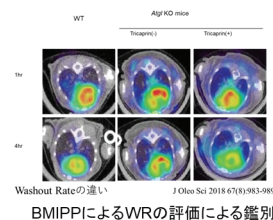


鼻部経鼻投与による薬物脳内移行性を評価

中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV)



TGCV治療への画像応用



代表的な発表論文

- Sasaki K, Fukakusa S, Torikai Y, Suzuki C, Sonohata I, Kawahata T, Magata Y, Kawai K, Haruta S. Effective nose-to-brain drug delivery using a combination system targeting the olfactory region in monkeys. J Control Release. 16;359:384-399, 2023.
- Suzuki C, Sakai T, Magata Y. Reduced P-glycoprotein recognition of a radioiodine-labeled phosphonium cation by stilbenylation for mitochondrial membrane potential based-imaging. Bioorg Med Chem. 2023 Apr 15;84:117260, 2023.
- Suzuki C, Han S, Kesavamoorthy G, Kosugi M, Araki K, Harada N, Kanazawa M, Tsukada H, Magata Y, Ouchi Y. Differences in in vitro microglial accumulation of the energy metabolism tracers [18F]FDG and [18F]BCPP-EF during LPS- and IL4 stimulation. Sci Rep. 2021.
- Suzuki C, Kosugi M, Magata Y. Conscious rat PET imaging with soft immobilization for quantitation of brain functions: comprehensive assessment of anesthesia effects on cerebral blood flow and metabolism. EJNMMI Res. 8;11(1):46, 2021.
- Shidahara Y, Natsume T, Awaga Y, Ogawa S, Yamoto K, Okamoto S, Hama A, Hayashi I, Takamatsu H, Magata Y. Distinguishing analgesic drugs from non-analgesic drugs based on brain activation in macaques with oxaliplatin-induced neuropathic pain. Neuropharmacology. 149:204-211, 2019.
- Suzuki A, Yamaguchi S, Li M, Hara Y, Miyauchi H, Ikeda Y, Zhang B, Higashi M, Ikeda Y, Takagi A, Nagasaka H, Kobayashi K, Magata Y, Aoyama T, Hirano KI. Tricaprin Rescues Myocardial Abnormality in a Mouse Model of Triglyceride Deposit Cardiomyovascularopathy. J Oleo Sci. 67(8):983-989, 2018.

尖端生体イメージング研究部門

生体機能イメージング分野 Biofunctional Imaging Laboratory

メンバー

尾内康臣（教授） Yasuomi Ouchi, M.D. Ph.D (Professor)
e-mail: ouchi@hama-med.ac.jp

専門分野：脳神経内科学、脳機能分子画像学、脳神経科学
キーワード：認知症、精神疾患、分子イメージング、
神経活動、神経炎症、神経伝達物質、
大脳生理学、PET、光イメージング、MRI

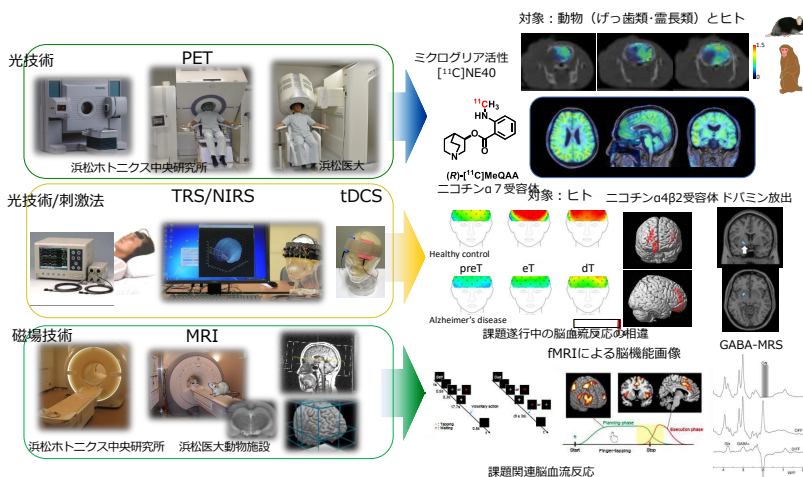


これまでの研究

本研究室は、光技術で世界をリードする浜松の特長を生かし、動物からヒトの脳を対象とした光技術に基づく生体計測研究を柱としています。その中で精神・神経疾患、特に認知症や自閉症などの病態解明に重点を置いています。ヒトの知見についてモデル動物を用いて検証し、逆に動物で得られた知見をヒトに応用する双方向性トランスレーションの研究も大事にしています。さまざまな研究形態の中で、光計測の基礎と応用に精通する人材育成を目指しています。本講座の運用上の特徴は、浜松ホトニクス中央研究所の研究者と共同で研究していることです。浜松独自のPETや光イメージング、電磁波計測などの先端的画像技術を用いて、現在の少子高齢化社会の喫緊の諸問題である若年者のこころの病、中高年者の精神神経疾患、高齢者の認知症などに焦点をあてて、分子や神経回路異常に着目しながら脳病態を明らかにし、治療に貢献する研究を行っています。

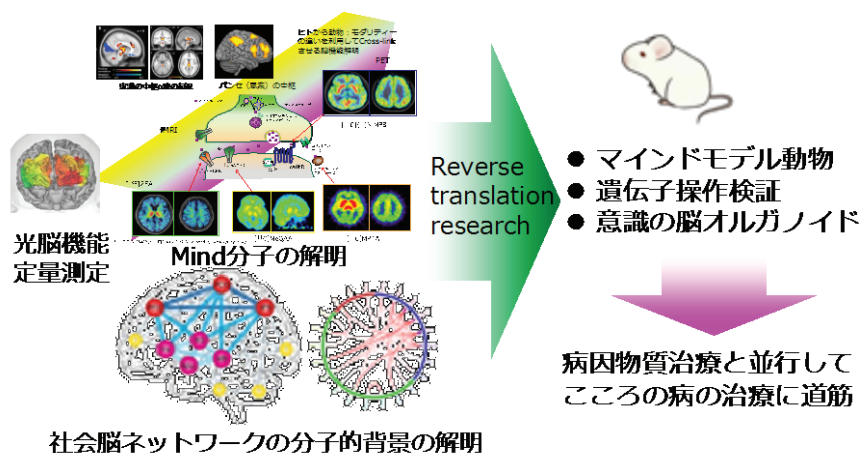
当研究室で目指す研究

本研究室では医学・薬学・工学・物理学・心理学・哲学などの他分野の知識を融合し関連付けながら行うことを重要視していますので、様々な分野の専門家との連携を大事にしています。光医学総合研究所内外の研究者との協働体制は非常に重要です。



Our department's mission is to make the most of Hamamatsu's privileged optical technology through collaboration with Hamamatsu Photonics, a world leading company in optical technology, and to devote all our efforts to developing young human resources who will become professionals in optical technology. We have been conducting a wide range of research from basic studies using animals to clinical studies, and hope that by returning the results of our research to society, it will lead to better health. In particular, through in-vivo imaging research using state-of-the-art PET, NIRS and MRI, we have been investigating urgent issues such as mental disorders in young people, neuropsychiatric disorders in middle-aged and elderly people, senile dementia in a rapidly changing society with a declining birthrate and the increasing longevity.

今後脳科学はBrainを決定する遺伝子やタンパク質の機能的役割、その集合体である細胞や組織の働きを解明し、脳疾患の病態解明をさらに精力的に目指していくと思われていますが、その先にはMindの解明が待っています。光技術はMindを解き明かす鍵です。究極的には、光技術を多角的多層的に用いることで、ヒトの健康・福祉・平和の実現に貢献する研究に取り組んでいきたいと考えています。



Our laboratory thinks highly of integrating many kinds of knowledge from other fields such as medicine, pharmacy, engineering, physics, psychology, and philosophy by collaborating with experts in those fields. With a great help of the Hamamatsu optical technology, all our challenges against unsolved problems would lead to realization of human welfare and peace in the future.

代表的な発表論文

直近3年以内

1. Terada T, Bunai T, Hashizume T, Matsudaira T, Yokokura M, Takashima H, Konishi T, Obi T, Ouchi Y*. Neuroinflammation following anti-parkinsonian drugs in early Parkinson's disease: a longitudinal PET study. Sci Rep 2024 in print
2. Ote K*, Hashimoto F, Onishi Y, Isobe T, Ouchi Y*. List-Mode PET Image Reconstruction Using Deep Image Prior. IEEE Trans Med Imaging. 42(6):1822-1834, 2023
3. Hata S, Saito H, Kakiuchi T, Fukumoto D, Yamamoto S, Kasuga K, Kimura A, Moteki K, Abe R, Adachi S, Kinoshita S, Yoshizawa-Kumagaye K, Nishio H, Saito T, Saido TC, Yamamoto T, Nishimura M, Taru H, Sobu Y, Ohba H, Nishiyama S, Harada N, Ikeuchi T, Tsukada H, Ouchi Y*, Suzuki T*. Brain p3-Alc β peptide restores neuronal viability impaired by Alzheimer's amyloid β -peptide. EMBO Mol Med. 30:e17052, 2023
4. Kato Y, Yokokura M, Iwabuchi T, Murayama C, Harada T, Goto T, Tamayama T, Kameno Y, Wakuda T, Kuwabara H, Benner S, Senju A, Tsukada H, Nishizawa S, Ouchi Y*, Yamasue H*. Lower availability of mitochondrial complex I in anterior cingulate cortex of autism: a PET study. Am J Psychiatry. Sep 7, 2022
5. Terada T, Theriault J, Kang MS, Savard M, Pascoal TA, Lussier F, Tissot C, Wang YT, Benedet A, Poltronetti NM, Ottoy J, Arias JF, Bezgin G, Matsudaira T, Bunai T, Obi T, Tsukada H, Ouchi Y*, Rosa-Neto P*. Mitochondrial complex I abnormalities underlie neurodegeneration and cognitive decline in Alzheimer's disease. Eur J Neurol. 29(5):1324-1334, 2022
6. Terada T, Theriault J, Kang MSP, Savard M, Pascoal TA, Lussier F, Tissot C, Wang YT, Benedet A, Matsudaira T, Bunai T, Obi T, Tsukada H, Ouchi Y*, Rosa-Neto P*. Mitochondrial complex I abnormalities is associated with tau and clinical symptoms in mild Alzheimer's disease. Mol Neurodegener. 16(1):28. 2021
7. Onishi Y, Hashimoto F, Ote K, Ohba H, Ota R, Yoshikawa E, Ouchi Y. Anatomical-guided attention enhances unsupervised PET image denoising performance. Med Image Anal. Dec;74:102226, 2021
8. Yamagishi S, Iga Y, Ikegaya S, Kakiuchi T, Ohba H, Nishiyama S, Fukumoto D, Kanazawa M, Harada N, Tsukada H, Sato K, Ouchi Y*. In vivo alterations of mitochondrial activity and amyloidosis in early-stage senescence-accelerated mice: a positron emission tomography study. J Neuroinflammation. 18(1):288. 2021
9. Bunai T, Hirose T, Kikuchi M, Fukai M, Yokokura M, Ito S, Takata Y, Terada T, Ouchi Y*. tDCS-induce modulation of GABA concentration and dopamine release in the human brain: A combination study of magnetic resonance spectroscopy and positron emission tomography. Brain Stimulation. 14(1):154-160, 2021.
10. Yokokura M, Takebayashi K, ATakao A, Nakaizumi K, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Suzuki K, Nakamura K, Yamasue H, Ouchi Y*. In vivo imaging of dopamine D1 receptor and activated microglia in attention-deficit/hyperactivity disorder: A PET study. Mol Psychiatry 26(9):4958-4967, 2021

メンバー

河崎秀陽 (准教授／専任)
e-mail:gloria@hama-med.ac.jp

専門分野：超微形態学、病理学、ウイルス学
キーワード：ナノスーツ、病理組織、電子顕微鏡、
サイトメガロウイルス、免疫クロマトグラフィ、
中枢神経、人工知能



これまでの研究

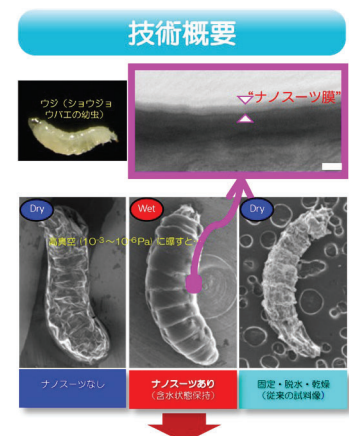
当研究室は、高真空を必要とする電子顕微鏡で生体を生きた状態、または濡れた状態で観察できる「ナノスーツ法」を開発しました(図1)。この方法の基本原理は、生物が自然に持つ表面物質や、それに模した溶液(ナノスーツ溶液)に電子線やプラズマを照射することで、薄い自立膜を形成するというものです。この薄膜が生物体内のガスや液体の漏れを防ぎ、導電性を与えることにより、さまざまな観察が可能になります。この技術を基盤にして、生物学、医学、材料科学など、多岐にわたる学問分野の研究開発に取り組んでいます。2017年4月には光先端医学教育センター内にナノスーツ開発研究部が新設され、2019年には科学技術振興機構の大学発新産業創出プログラム(START)の支援を受け、NanoSuit株式会社が設立され、産学連携が進められました。ナノスーツ法による走査型電子顕微鏡(SEM)での観察対象は広範にわたり、昆虫、培養細胞、細菌、ウイルス、病理標本組織などが含まれます。最近では、同一切片における病理標本の高解像度で立体的な観察を可能にする光・電子相関電子顕微鏡法(CLEM法)や、卓上SEMを利用した高感度免疫クロマトグラフィ(ICG)の開発にも取り組んでいます。

当研究室で目指す研究

当研究室では、これまでの研究を基盤に、「濡れたものをそのまま電子顕微鏡で見る技術」のさらなる発展と医療応用を目指しています。

当研究室の第一の研究テーマは、マルチモード高解像CLEM観察法の研究開発です。この方法では、病理医や人工知能(AI)によって同定された組織の病変部位を、ナノスーツ-SEM法を用いて「非破壊的」かつ「高解像度で立体的」に観察します。この技術を使い、予期せぬ微細構造病変の発見や従来の電子顕微鏡診断法の代替可能性について検証します。また、透明化組織像、蛍光顕微鏡像などとのナノスーツ-CLEM比較解析も計画しており(図2)、同一切片から広がるtranslational pathologyの可能性を追求します。今まで見えなかったものを可視化し、形態構造と元素・分子構成の関連を解明することで、将来の医療の発展に貢献することを目指しています。

図1：ナノスーツ法



- (1) 本技術は、微小生物個体、組織、細胞、生体微粒子上に薄膜を形成。
- (2) その薄膜(ナノスーツ)により、生体の液体・ガスを生体内に保持。
- (3) 本技術で、多くの生体試料をそのまま電子顕微鏡観察可能。
- (4) 本技術を拡大し、溶液から自立薄膜形成可能。工業応用も可。

当研究室の第二の研究テーマは、ナノスーツ-SEM法を応用した高感度で小型化されたマルチプレックスICGの開発です。この研究は、ICGのメリットを最大限に活かし、被験者の負担を増やすことなく、高感度で多項目の検査情報を取得することを目的としています。現在、この目標に向けて複数の企業と共同で研究開発を進めています。卓上SEMと金粒子自動カウントソフトを組み合わせることで、高感度かつ定量的で精度の高い分析が可能となり、さまざまな病原体や腫瘍マーカー、アレルゲン、獲得抗体の有無、ホルモン値などを迅速に識別できるようになります。これは、実際の医療現場だけでなく、日常の健康管理にも役立てられることを目指しています(図3)。

当研究室は、広範な応用が可能なナノスーツ技術を基礎として、共同研究を軸とした柔軟な研究開発を推進し、産学連携を通じて社会貢献していくことも目指しています。

図2：マルチモード高解像CLEM観察法

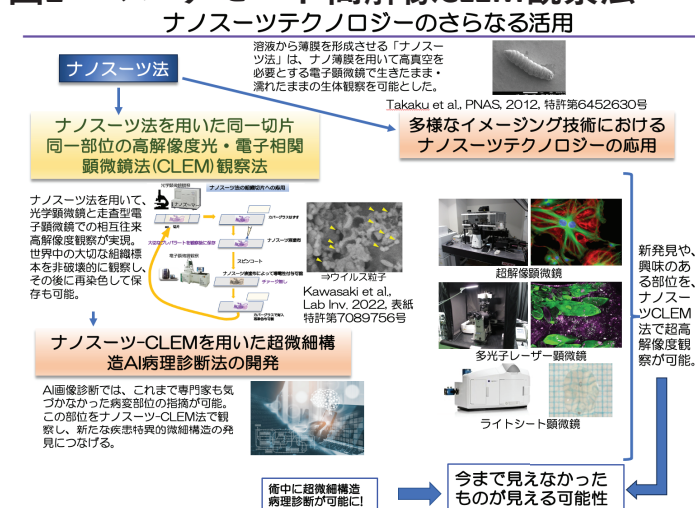
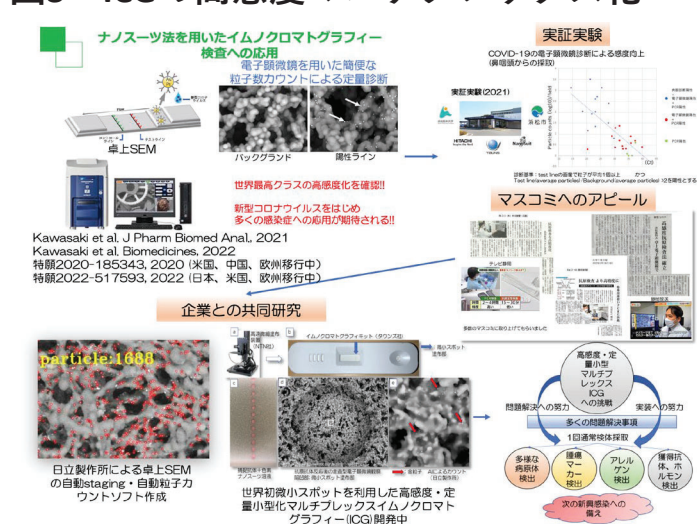


図3：ICGの高感度マルチプレックス化



Summary: The research lab has pioneered the NanoSuit method, enabling electron microscopy of live or wet specimens. This innovative technique is utilized across biology, medicine, and materials science. We have established a research division and a company to foster academia-industry collaborations. Current projects focus on advancing high-resolution, non-destructive observation of pathological samples and developing a highly sensitive, multiplex immunochromatography system. The lab aims to enhance medical diagnostics and health management through these technologies.

代表的な発表論文

1. *Kawasaki H, Hariyama T, Kosugi I, Meguro S, Iwata F, Shimizu K, Magata Y, Iwashita T. Human induced pluripotent stem cells are resistant to human cytomegalovirus infection primarily at the attachment level due to the reduced expression of cell-surface heparan sulfate. *J Virol.* e0127823. 2024.
2. Yamada S, Itoh T, Ikegami T, Imai A, Mochizuki D, Nakanishi H, Ishikawa R, Kita J, Nakamura Y, Takizawa Y, Okamura J, Noda Y, Iwashita T, Hariyama T, Suzuki M, Misawa K, *Kawasaki H. Association between human papillomavirus particle production and the severity of recurrent respiratory papillomatosis. *Scientific reports.* 13, Article number: 5514, 2023.
3. Itoh T, Yamada S, Ohta I, Meguro S, Kosugi I, Iwashita T, Itoh H, Kanayama N, Okudela K, Sugimura H, Misawa K, Hariyama T, *Kawasaki H. Identifying Active Progeny Virus Particles in Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Sections Using Correlative Light and Scanning Electron Microscopy. *Lab Invest.* 103(1) 100020-100020, 2023.
4. *Kawasaki H, Suzuki H, Furuhashi K, Yamashita K, Ishikawa J, Nagura O, Maekawa M, Miwa T, Tandou T, Hariyama T: Highly Sensitive and Quantitative Diagnosis of SARS-CoV-2 Using a Gold/Platinum Particle-Based Lateral Flow Assay and a Desktop Scanning Electron Microscope. *Biomedicines.* 10(2):447, 2022.
5. *Kawasaki H, Itoh T, Takaku Y, Suzuki H, Kosugi I, Meguro S, Iwashita T, Hariyama T. The NanoSuit method: a novel histological approach for examining paraffin sections in a nondestructive manner by correlative light and electron microscopy. *Lab Invest.* 100(1):161-173. 2020. (Cover feature, Laboratory Investigation, January/2020).
6. *Shinmura K, *Kawasaki H, Hariyama T, Sugimura H. Utility of Scanning Electron Microscopy Elemental Analysis Using the 'NanoSuit' Correlative Light and Electron Microscopy Method in the Diagnosis of Lanthanum Phosphate Deposition in the Esophagogastrroduodenal Mucosa. *Diagnostics* (Basel). 10(1). pii: E1. doi: 10.3390/diagnostics10010001. 2019.
7. Takaku Y, Suzuki H, Ohta I, Ishii D, Muranaka Y, Shimomura M, * Hariyama T. A thin polymer membrane, nano-suit, enhancing survival across the continuum between air and high vacuum. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 110(19):7631-5. 2013.

メンバー

新明 洋平（教授／兼任）

e-mail:shinmyo@hama-med.ac.jp

専門分野：発生生物学、神経科学、神経生理学

キーワード：大脳皮質、発生、進化、神経回路、脳回脳溝、マウス、フェレット



これまでの研究

新規神経軸索ガイダンス分子Draxinの発見

1990年代初頭に、Netrinに代表される神経軸索ガイダンス分子が発見され、神経回路形成の基本概念は明らかにされた。しかし、既知分子のみでは複雑な脳回路形成を説明できないため、新規の軸索ガイダンス分子の発見が待ち望まれていた。私たちは、様々な手法を組み合わせ分子探索と候補分子の機能解析を行った結果、脳神経回路形成に極めて重要な新規軸索ガイダンス分子を発見し、Draxinと命名した (Science 2009)。さらにDraxinが、神経細胞の「軸索-軸索間の相互作用」の制御により神経回路形成を担うことを明らかにした (Nature Communications 2015; Frontiers in Neuroanatomy 2021)。

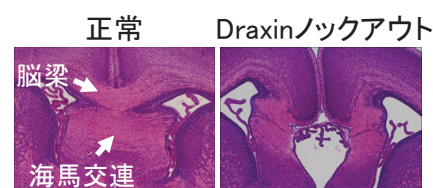


図1 Draxinノックアウトマウス
Draxinノックアウトマウスでは、脳梁や海馬交連が欠損する。

Although several axon guidance proteins have been well characterized, more unidentified axon guidance cues are assumed to participate in the formation of the extremely complex brain. We previously identified a novel axon guidance cue, named Draxin, that has no homology with other proteins. We established *Draxin* knockout mice and showed that Draxin is essential for the development of various neural circuits in the brain.

大脳皮質のシワ（脳回脳溝）の形成機構

フェレットは、大脳皮質のシワなど発達した脳構築を持つ。フェレット大脳皮質において独自に遺伝子機能解析技術確立し (Cell Reports 2017; Science Advances 2022)、これまで仮説にとどまっていたシワ形成機構を実験的に明らかにしている (Cell Reports 2017; eLife 2017, 2020)。神経細胞に加えて、グリア細胞の一種であるアストロサイト数の増大がシワ形成に重要であることを示した (Science Advances 2022; Frontiers in Cell Developmental Biology 2022)。

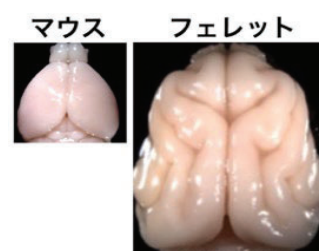


図2 マウスとフェレットの脳
フェレットの脳にはシワがあるが、マウスの脳にはない。

Folding and expansion of the cerebral cortex during mammalian evolution are considered to be crucial advances in acquiring higher brain function. The brains of humans, monkeys and ferrets have the folded cerebral cortex (gyrencephalic cortex), whereas those of rodents often lack cortical folds (lissencephalic cortex). Furthermore, human patients with cortical folding malformations exhibit severe intellectual disability and epilepsy. Therefore, molecular and cellular mechanisms underlying formation and malformation of cortical folds have been of great interest. We have used ferrets as a model animal and analyzed molecular mechanisms underlying formation of cortical folds. Recently, we demonstrated that localized astrogenesis by a positive feedback loop of FGF signaling is an important mechanism underlying cortical folding in gyrencephalic mammalian brains.

当研究室で目指す研究

分子遺伝学、マウス行動学、電気生理学、光技術を用いた生体イメージングなど様々な研究技術を駆使して、脳神経系の発生・進化の分子機構とその生理学的意義の解明を目指す。さらに、正常な脳の形成や生理機能の破綻によって生じる疾患の解析も進める。特に、以下の2点を切り口にして研究を遂行する。

Draxinに着目した脳疾患研究

DraxinはNetrin受容体を介してそのシグナルを伝達する。これら二つの軸索ガイダンスのシグナル間クロストークを解明することを通じて、脳神経回路形成機構を解明するとともに、これらの制御機構の異常が引き起こす脳疾患病態を明らかにする。

フェレットを用いた複雑脳の研究

哺乳動物の進化の過程で、大脳の白質は肥大化し、同時に複雑なシワ構造が獲得された。細胞レベルでは、神経細胞やグリア細胞の数が増大するとともに、その形態と機能は発達した。このような複雑脳に特徴的な脳構築や細胞分化の分子機構と脳機能におけるそれらの生理的意義を明らかにする。

Using various research techniques such as molecular genetics, mouse behavior, electrophysiology and imaging using optical technology, we aim to elucidate the molecular mechanisms of the development and evolution of the brain and their physiological significance. In addition, we will also advance the analysis of diseases caused by the disruption of normal brain formation and physiological functions.

Brain disease research focused on Draxin functions

Draxin controls axon guidance through receptors of netrin-1. By elucidating the crosstalk between these two axon guidance signals, we will analyze mechanisms of brain neuronal circuit formation and pathophysiology of brain diseases caused by abnormalities in these regulatory mechanisms.

Study of the complex brain using ferrets

During mammalian evolution, the cerebral cortex has changed markedly, resulting in the acquisition of higher cognitive functions. Notable changes during evolution include the expansion and folding of the cerebral cortex. At the cellular level, the number of neurons and glial cells increased, and their morphology and function developed. We aim to understand such a complex brain using ferrets.

代表的な発表論文

1. Shinmyo Y., Saito K., Hamabe-Horiike T., Kameya N., Ando A., Kawasaki K., Dinh Duong T.A., Sakashita M., Roboon J., Hattori T., Kannon T., Hosomichi K., Slezak M., Holt M.G., Tajima A., Hori O. and Kawasaki H. Localized astrogenesis regulates gyrification of the cerebral cortex. *Science Advances*, 8(10):eabi5209, 2022.
2. Shinmyo Y., Hamabe-Horiike T., Saito K. and Kawasaki H. Investigation of the mechanisms underlying the development and evolution of the cerebral cortex using gyrencephalic ferrets. *Frontiers in Cell Developmental Biology*, 10:847159, 2022.
3. Ahmed G. and Shinmyo Y. Multiple functions of Draxin/Netrin-1 signaling in the development of neural circuits in the spinal cord and the brain. *Frontiers in Neuroanatomy*, 15:766911, 2021.
4. Matsumoto N., Shinmyo Y., Ichikawa Y. and Kawasaki H. Gyrification of the cerebral cortex requires FGF signaling in the mammalian brain. *eLife*, 6, e29285, 2017.
5. Shinmyo Y., Terashita Y., Dinh Duong T. A., Horiike T., Kawasumi M., Hosomichi K., Tajima A. and Kawasaki H. Folding of the cerebral cortex requires Cdk5 in upper-layer neurons in gyrencephalic mammals. *Cell Reports*, 20(9), 2131-2143, 2017.
6. Shinmyo Y., Riyadh M. A., Ahmed G., Naser I. B., Hossain M., Takebayashi H., Kawasaki H., Ohta K. and Tanaka H. Draxin from neocortical neurons controls the guidance of thalamocortical projections into the neocortex. *Nature Communications*, 6, 10232, 2015.
7. Mito T*, Shinmyo Y*. (*equally contributed), Kurita K., Nakamura T., Ohuchi H. and Noji S. Ancestral functions of Delta/Notch signaling in the formation of body and leg segments in the cricket *Gryllus bimaculatus*. *Development*, 138, 3823-3833, 2011.
8. Islam S. M*, Shinmyo Y*. (*equally contributed), Okafuji T., Su Y., Naser I. B., Ahmed G., Zhang S., Chen S., Ohta K., Kiyonari H., Abe T., Tanaka S., Nishinakamura R., Terashima T., Kitamura T. and Tanaka H. Draxin, a repulsive guidance protein for spinal cord and forebrain commissures. *Science*, 323, 388-393, 2009.
9. Shinmyo Y., Mito T., Uda T., Nakamura T., Miyawaki K., Ohuchi H. and Noji S. *brachyenteron* is necessary for morphogenesis of the posterior gut but not for anteroposterior axial elongation from the posterior growth zone in the intermediate-germband cricket *Gryllus bimaculatus*. *Development*, 133, 4539-4547, 2006.

尖端生体イメージング研究部門

インビボイメージング室 In Vivo Imaging Office

メンバー

間賀田 泰寛 (教授／兼任)

ymagata@hama-med.ac.jp

専門分野：生体イメージング、動態解析

キーワード：非侵襲イメージング、薬物動態イメージング、治療効果評価、病態動物モデル、定量的解析



弘島 真規 (技術部)

maki.h@hama-med.ac.jp

診療放射線技師

インビボイメージング室について

浜松医科大学ではイメージング技術を用いた基礎研究・臨床研究が盛んに行われており、様々なイメージング装置・機器を備えています。学学連携・産学連携による研究開発に広く利用してもらえるように、各種イメージング装置の外部利用を可能としています。利用経験や専門知識のない方も安心してご利用いただけるように、撮影を支援する技術者を配置しています。

Various in-vivo imaging devices are equipped in our university. Basic and clinical researches using these imaging techniques are actively conducted. These imaging devices are available for external use. Our technician will assist with imaging so that those without experience or expertise in using the equipment can use them.

利用可能なモダリティ

[基礎研究・非臨床試験]

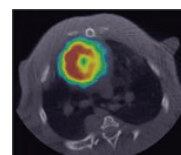


GMI社 FX System

PET/SPECT/CT装置 (サイクロترون棟)

PET、SPECT、CTが同じ装置に搭載されており、動物を移動させることなく、各モダリティでの画像撮影が可能です。また、各モダリティの画像をフュージョン画像として表示可能です。

- ・視野：直径/約10cm、奥行/約10cm
- ・空間分解能：PET/1.6mm、SPECT/0.5mm、CT/50 μ m



^{99m}Tc -MIBI SPECTによるウサギの心筋血流画像

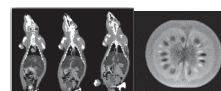


GE社 Bright Speed Elite SD

16ch X線 CT装置 (RI動物実験施設)

50cm約10秒の超ハイピッチヘリカルと、CVR搭載による高画質を実現した16列MDCT(Multi Detector-row CT)です。高性能ワークステーション及び3Dアプリケーションを搭載しており、3D画像の作成、各種分析を迅速に行うことができます。

- ・速度：最短0.8秒/回転
- ・出力：最大260mA(120kV)
- ・スキャンスライス厚(mm)：0.625、1.25、2.5、5.75、10



ラット 造影 ミニマト (水平断面)



マイクロミニプタ・全身骨格

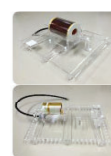


GE社 Signa HDxt 3.0T

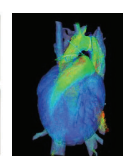
3T MRI装置 (RI動物実験施設)

3Tの磁場強度により高画質画像を得ることが可能です。小動物用(ラット、マウス)の専用コイルも整備しており、小動物から霊長類まで撮影が可能です。

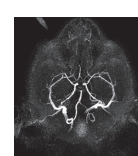
- ・静磁場均一性：0.25ppm(40cmDSV)
- ・最大傾斜磁場速度：50mT/m、スリューレート(SRI) 150



高島製作所/ラット頭部用MRIコイル



ウサギ心臓の血行動態解析/MRI



カニクイザルの脳血管MRA画像(2slab)

【その他】

PET用超小型サイクロトロン（サイクロトロン棟）

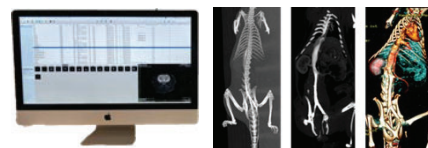


住友重機械工業 CYPRIS HM-12S

PET用ポジトロン核種標識イメージングプローブ（ ^{18}F -FDGなど）の合成に必要な放射性同位元素を製造するサイクロトロンシステムです。サイクロトロンで製造されたPET用核種と自動合成装置によりPET用イメージングプローブを合成します。

- ・加速エネルギー：陽子 12MeV/重陽子 6MeV
- ・最大ビーム電流：100 μA

画像解析ワークステーション

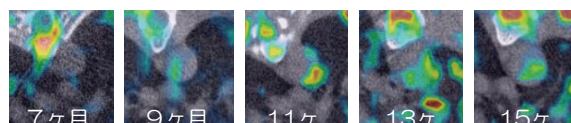


- ・OsiriX
- ・富士VINCENT

動物準備室／飼育室（サイクロトロン棟、RI動物実験施設）



サイクロトロン棟のRI管理区域内に実験動物を飼育可能な動物準備室を備えており、同一個体での経時的変化を追跡することが可能です。動物準備室の利用を希望される方はご相談ください。



FDG-PETによる同一個体WHHLウサギ動脈硬化経時変化画像

超音波診断装置



キャノン/CUS-AA000/J4
(Aplo a Verifia)

PROBE : PLT-704SBT
PROBE : PLT-1204BT
PROBE : PVT-475BT
PROBE : PST-28BT

3Dプリンター Objet30 Pro V3



ストラタシス社 / Objet30 Pro V3

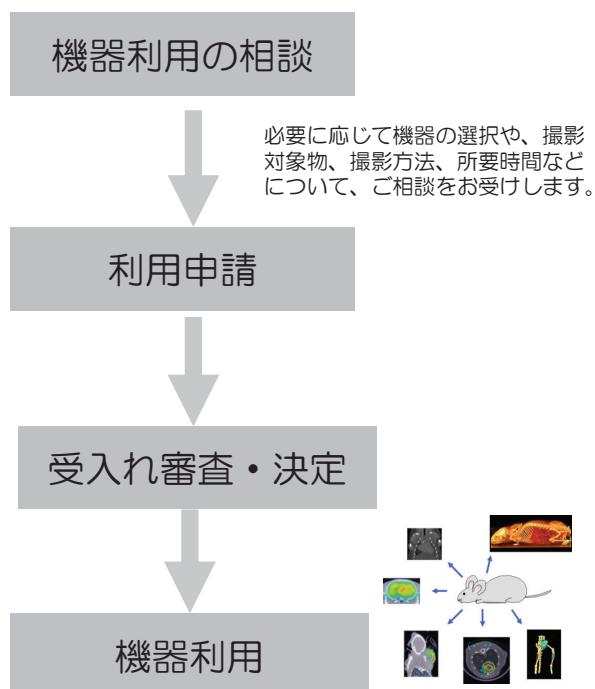
出力方式 ポリジェット方式
(UV硬化アクリル系樹脂)
積層ピッチ 水平方向16 μm
造形範囲 294×192×148mm
STLデータの持ち込みでプリントは可能

3D CADソフトウェア

- ・Geomagic FreeformPlus
- ・SOLIDWORKS

利用手続について

【機器利用までの流れ】



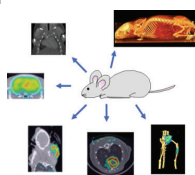
利用の流れ：

利用希望者は利用申請書を提出してください。詳細については、invivoimage@hama-med.ac.jpへお問い合わせください。

技術者が、装置の操作や撮影、画像処理などをサポート致します。

利用した時間に基づいて、利用料金が算出されます。料金は1時間単位で設定され、研究費にてお支払いいただけます。

利用者が得たデータや解析結果については、原則として利用者に帰属します。



生体計測工学分野 Biomedical Instrumentation Laboratory

メンバー

大川 晋平 (教授)
e-mail:okawa@hama-med.ac.jp

田村 和輝 (助教・学内講師)
e-mail:k.tamura@hama-med.ac.jp

専門分野：光生体計測、超音波生体計測、計測工学
キーワード：光トモグラフィ、超音波顕微鏡

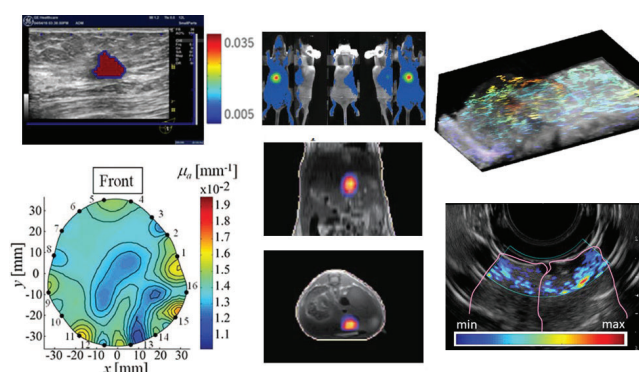


これまでの研究

光や超音波を用いた生体計測技術の新しい医学・医療応用を目指し、光トモグラフィや超音波顕微鏡の工学的な研究を推進してきた。

拡散光・蛍光トモグラフィは、生体表面での光照射・検出により、深部組織の光学的特性、ヘモグロビンや蛍光色素の濃度分布を非侵襲で画像化する。光音響トモグラフィは光で励起された超音波を測定し、高い空間分解能で画像が得られる。光トモグラフィのための計測手法・画像再構成技術を開発している。

また、細胞・組織を高空間分解能で画像化する超音波顕微鏡を用い、音響インピーダンス等の機械的物性値を計測して組織の状態を評価するアルゴリズム等を開発している。



乳がん、新生児頭部の拡散光トモグラフィ（左）、マウス腹部の蛍光トモグラフィ（中央）、直腸がん切除検体、子宮頸部の光音響トモグラフィ（右）

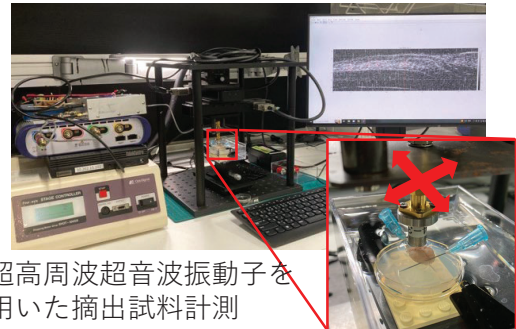
We engage ourselves in research and development of multimodal and multiscale biomedical measurement/imaging technologies including noninvasive optical tomography and ultrasound microscopy to develop their new applications in medicine and biology by quantifying the optical and mechanical properties of tissues and cells.

当研究室で目指す研究

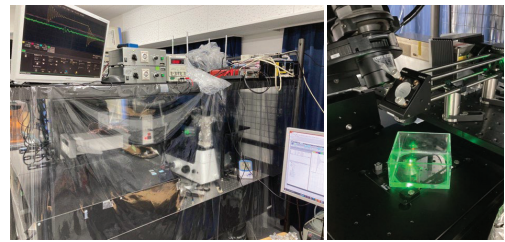
これまでの研究をさらに発展させるとともに、その技術の医学・医療、ヘルスケア等への応用についても研究を推進する。光や超音波は新生児や小児をはじめとした、従来の医用画像技術での測定が難しい対象にも、比較的制限等が少なく、適用しやすい。そのような利点を活かして、精神疾患、炎症性疾患などにおけるアンメットメディカルニーズに対して挑戦を続けていく。

光トモグラフィでは、生体組織内での光の散乱と吸収を考慮して画像再構成することによって、脳やがんなどの生体深部組織情報の可視化と定量化を可能にする。拡散光トモグラフィによって空間分解能と定量性が向上し、深さ方向の情報が得られることによって、従来の機能的近赤外分光法による脳機能に関する知見はさらに深まる。蛍光・光音響トモグラフィによって生きたままの個体中の情報を得ることで疾患のメカニズムの解明、新たな診断・治療法の開発、創薬等に貢献する。

機械物性に関する研究では、超音波顕微鏡計測で得られる信号を解析する手法の開発を通して生体試料の定量評価手法を開発している。また、超音波顕微鏡の計測原理を光計測におきかえ、高空間分解能かつ非接触での測定を実現することを目指している。顕微的な機械物性を指標とした定量評価の応用がさらに広がることを目指す。



超高周波超音波振動子を用いた摘出試料計測



構築中の光学計測装置

Our researches will be extended widely to medicine and healthcare by taking advantage of optical and ultrasound measurements, addressing unmet medical needs in treatment of psychiatric and inflammation diseases. We pursue high quality biomedical instrumentation.

代表的な発表論文

1. Tamura K, Ito K, Kishimoto R, Yoshida K, Kishimoto T, Obata T, Yamaguchi T: The Effect of Steatosis on Shear-Wave Velocity and Viscoelastic Properties Related to Liver Fibrosis Progression in Rat Models, *Ultrasound Med. Biol.* 2024 . *in press*
2. Yoshida K , Omura M, Tamura K, Hirata S, Yamaguchi T: Detection of individual microbubbles by burst-wave-aided contrast-enhanced active Doppler ultrasonography, *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* 2024. *in press*
3. Tamura K, Ito K, Yoshida S, Mamou J, Miura K, Yamamoto S: Alteration of speed-of-sound by fixatives and tissue processing methods in scanning acoustic microscopy, *Frontiers in Physics* 11:1-9, 2023.
4. Okawa SK, Hirasawa T, Okawa S, Fujita M, Ishihara M: Real-time fetal monitoring using photoacoustic measurement of placental oxygen saturation in a rabbit hypoxia model, *Placenta* 146: 110-119, 2024.
5. Okawa S, Hoshi Y: A review of image reconstruction algorithms for diffuse optical tomography, *Appl. Sci.* 13(8): 5016, 2023.
6. Ikematsu H, Ishihara M, Okawa S, Minamide T, Mitsui T, Kuwata T, Ito M, Kinoshita T, Fujita T, Yano T, Omori T, Ozawa S, Murakoshi D, Irisawa K, Ochiai A: Photoacoustic imaging of fresh human surgically and endoscopically resected gastrointestinal specimens: *DEN Open* 2(1): e28, 2021.
7. Okawa S, Hirasawa T, Kushibiki T, Ishihara, M: Image reconstruction of the absorption coefficients with l_1 -norm minimization from photoacoustic measurements, *Quant. Imaging Med. Surg.* 5(1): 78-85, 2015.
8. Okawa S, Ikehara T, Oda I, Yamada Y: Reconstruction of localized fluorescent target from multi-view continuous-wave surface images of small animal with l_p sparsity regularization, *Biomed. Opt. Express* 5(6): 1839-1860, 2014.
9. Okawa S, Hoshi Y, Yamada Y: Improvement of image quality of time-domain optical tomography with l_p sparsity regularization, *Biomed. Opt. Express* 2(12): 3334-3348, 2011.

生体多次元計測分野 Multidimensional Imaging Laboratory

メンバー

本藏 直樹 (准教授／兼任)
e-mail: pon@hama-med.ac.jp

専門分野：生理学、血管生物学、神経科学、非線形光学

キーワード：非侵襲生体光イメージング、多光子励起蛍光顕微鏡、高調波発生、光操作、ピコ秒時間計測、定量画像解析、血管内皮細胞、周皮細胞、生体細胞機能計測、血行動態計測、微小循環、生体内酸素計測



これまでの研究

In order to investigate genuine physiological and biological phenomena, we have independently constructed cutting-edge nonlinear optical microscopes, and have been trying to elucidate the mechanisms of inter-organ and intercellular communication and physiological substance exchange in the living organism. In addition, we have combined self-developed new technologies with pioneering research and development of optical imaging techniques continuously. Recently, we have combined harmonic generation and picosecond time resolved measurement to understand the exchange of substances in living organisms.

これまで我々は真の生理・生命現象を解明するために、世界最尖端の非線形光学顕微鏡を自ら構築し、可能な限り非侵襲に生体の臓器間・細胞間情報伝達の機構や生理的な物質交換のメカニズム解明を目指してきた。それに加えて光プローブおよびケイジド試薬などを組み合わせ、また光操作技術を世界に先駆けて研究・開発をおこなってきた結果として、神経科学において重要な記憶の素過程である、神経可塑性及び安定性に関する重要な分子・生理基盤を発見した(Nature '04, Neuron '08)。また動物個体を光を用いて操作するための光操作顕微鏡を構築し、光照射とオプトジェネティクスを組み合わせ、齧歯類に適用することで、歩行運動を模倣した脚部の動きが人工的に再現された(JNM '09)。

すなわち光の操作のみで動物の行動を人為的に操作できる技術が完成した。これらの結果が、後に花開くオプトジェネティクスのさきがけとなった。さらに独自の顕微鏡開発および生理現象の解明のために研究を遂行してきた。特に哺乳・霊長動物個体の生体深部を侵襲を伴わず分子・細胞レベルの解像で観察するために作成した独自開発顕微鏡により、非侵襲に生きた動物の生体組織表層から約1.5 mm強の生体深部観察が可能となった(脳、皮膚、腫瘍、他)。この顕微鏡にオプトジェネティクスの手法を組み合わせ、生きたマウスの単一皮膚細胞の膜電位計測(Sci. Rep. '13)、さらに高調波発生を用いることで、ヒト上皮細胞が制御するコラーゲン線維の動態を無染色で可視化(CSF '13)する方法論も確立した。日本に帰国後、生体恒常性の本丸である体循環における酸素および物質の循環調整および局所放出機構(図1)の解明のために、新規の生理機能計測顕微鏡の開発、特にさきがけ研究で非線形量子効果を用いた超短パルス波長可変レーザーをもちいて新規の高調波発生顕微鏡開発をおこなっている。さらにはピコ秒時間計測を組み合わせることで生体組織の酸素、温度、pHなどを、生体内在分子を用いて直接計測する方法も同時取得することが可能となってきた。

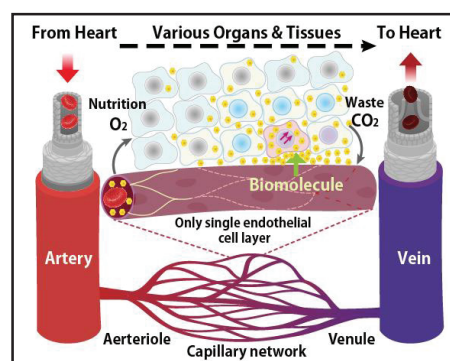
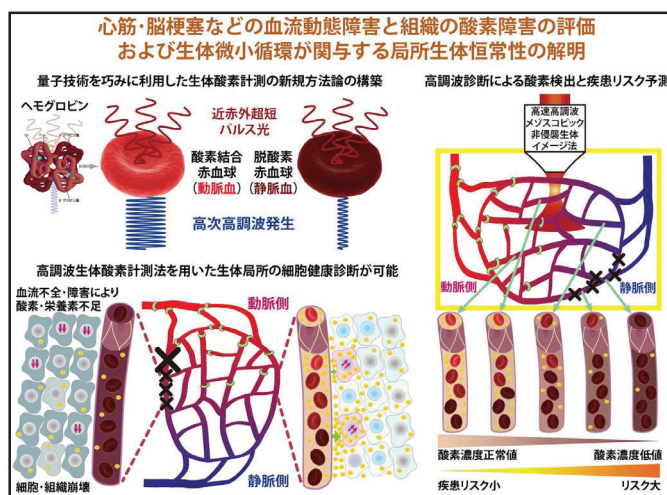


図1：生体物質交換機構の概要

当研究室で目指す研究

本研究所においては、さらなる真の生理・生命現象を解明することを目指し、世界最尖端の非線形光学顕微鏡を自ら構築し、可能な限り非侵襲に生体の臓器間・細胞間情報伝達の機構や生理的な物質交換のメカニズム解明を目指している。特に生体での時間・空間応答は非常に早く細かいため、それに対応した計測技術が必要となる。それゆえ、これまでの研究成果や技術を基盤に全ての生命現象を正確に捉えるために超高速のピコ秒時間計測と非線形光学顕微鏡を組み合わせ、さらに科研費・挑戦的開拓研究にて推進してきた、多視点高速生体機能イメージング技術を融合することで、広い視野や多数の臓器が関与する多臓器シグナル伝達機構を同時に個体の様々な組織から時間差なく連続にピコ秒時間解像を持ったマルチスケール連続生体画像として取得可能になる。さらに現在国内および海外の研究グループと連携して、高速高調波メゾスコピック非侵襲生体光イメージング法の開発をおこなっている。今後はこれらを含めた統合的な生体恒常性維持機構を理解し、生体組織間シグナル伝達機構とともに生理的な生命維持機構の詳細を解明すると共に、細胞健康診断、疾患リスクの予測を含めた多次元の考察を加えていく計画である。



代表的な発表論文

1. Mochizuki L, Sano H, Honkura N, Masumoto K, Urano T, Suzuki Y*: Visualization of Domain- and Concentration-Dependent Impact of Thrombomodulin on Differential Regulation of Coagulation and Fibrinolysis. *Thromb Haemost.* 123(1):16-26, 2023.
2. Suzuki Y, Sano H, Mochizuki L, Honkura N, Urano T*: Activated platelet-based inhibition of fibrinolysis via thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor activation system. *Blood Adv* 4: 5501-5511, 2020.
3. Honkura N*, Richards M, Lavina B, Sainz-Jaspeado M, Betsholtz C, Claesson-Welsh L*: Intravital imaging-based analysis tools for vessel identification and assessment of concurrent dynamic vascular events. *Nat Commun* 9: 2746, 2018. **H1 (旧F1000 Prime) 選出**
4. Li X, Padhan N, Sjöström E O, Roche F P, Testini C, Honkura N, Sainz-Jaspeado M, Gordon E, Bentley K, Philippides A, Tolmachev V, Dejana E, Stan R V, Vestweber D, Ballmer-Hofer K, Betsholtz C, Pietras K, Jansson L, Claesson-Welsh L*: VEGFR2 pY949 signalling regulates adherens junction integrity and metastatic spread. *Nat Commun* 7: 11017, 2016.
5. Toki F*, Honkura N*, Shirakata Y, Imamura T, Higashiyama S, Nanba D*: Second harmonic generation reveals collagen fibril remodeling in fibroblast-populated collagen gels. *Cell Struct Funct* 38: 227-236, 2013. *Contributed equally to this work
6. Hira R, Honkura N, Noguchi J, Maruyama Y, Augustine G J, Kasai H, Matsuzaki M*: Transcranial optogenetic stimulation for functional mapping of the motor cortex. *J Neurosci Methods* 179: 258-263, 2009.
7. Honkura N, Matsuzaki M, Noguchi J, Ellis-Davies G C, Kasai H*: The subspine organization of actin fibers regulates the structure and plasticity of dendritic spines. *Neuron* 57: 719-729, 2008. **H1 (旧F1000 Prime) 選出**
8. Matsuzaki M, Honkura N, Ellis-Davies G C, Kasai H*: Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature* 429: 761-766, 2004. **H1 (旧F1000 Prime) 選出**

光量子技術開発部門

バイオフィotonicsイノベーション寄附講座

HAMAMATSU BioPhotonics Innovation Laboratory

メンバー

吉川 悦次 (特任准教授)
e-mail: eyoshi@hama-med.ac.jp

専門分野：核医学診断機器の開発
キーワード：ポジトロンCT、画像解析



星 詳子 (特任教授)
e-mail: yhoshi@hama-med.ac.jp

専門分野：生体医工学、認知脳科学、小児神経学
キーワード：生体光イメージング、脳機能イメージング、
脳循環代謝



これまでの研究

本研究室は、浜松ホトニクスによって開設・運営されている寄附研究室であり、生命科学と光工学（フォトンクス）の融合を実現し、30年以上にわたる実績があります。これまで、光技術を応用した様々な新医療技術・バイオ技術を開発し、その応用研究を推進してきました。

This laboratory is an endowed laboratory established and managed by Hamamatsu Photonics. We have over 30 years of achievements in the fusion of life science and optical engineering (photonics). To date, we have developed various new medical and biotechnologies based on optical technology, and been promoting applied research.

当研究室で目指す研究

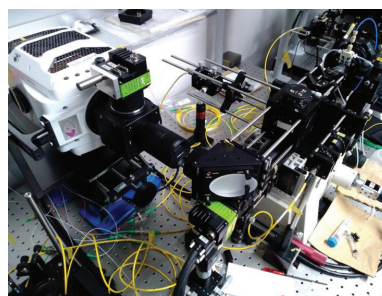
本研究室は、スタンフォード大学で実践されているバイオデザイン（医療機器の事業化教育プログラム）を参考にして、医療従事者/研究者と浜松ホトニクスの技術者/研究者による協働のさらなる活性化を図り、医療・ヘルスケアにおけるアンメットニーズに応える技術の開発・研究を行っています。また、バイオフィotonics分野の若手育成につながる、医学生・大学院生の教育にも携わっています。

Our laboratory is enhancing collaboration between medical practitioners/researchers and Hamamatsu Photonics engineers/researchers based on the Stanford biodesign program. We are conducting research and development of technologies that meet unmet needs in medicine and healthcare. We are also engaged in education of medical and graduate students, which leads to fostering young researchers in the biophotonics field.

- ー 拡散光スペクトロスコピー・イメージング研究
近赤外光トモグラフィ
(near-infrared optical tomography, NIROT) 開発
脳機能イメージング研究
脳循環代謝研究
生体光学特性値に関する研究



- ー 浜松ホトニクスとの共同研究
SLM2光子励起蛍光顕微鏡の開発
SLM2光子励起蛍光顕微鏡を用いた生体観測
定量位相イメージングフローサイトメーターの開発
新規光増感剤の合成ならびにその特性評価



代表的な発表論文

1. Sugi T, Inubushi T, Ohno T, Onishi Y, Isobe T, Shigematsu T, Hanai S, Okada Y, Takahashi R, Tawara Y, Suzuki C, Kanno T, Magata Y, Fujishima I, Yoshikawa E, Ouchi Y.: Neural substrates of cough control during coughing. *Sci Rep.* **14**, 2024 Jan 8;14(1):758.doi: 10.1038/s41598-024-51477-x
2. Onishi Y, Isobe T, Ito M, Hashimoto F, Omura T, Yoshikawa E.: Performance evaluation of dedicated brain PET scanner with motion correction system. *Ann Nucl Med.*, 2022 Aug;36(8):746-755. doi: 10.1007/s12149-022-01757-1. Epub 2022 Jun 13. PMID: 35698016
3. Terada T, Obi T, Bunai T, Matsudaira T, Yoshikawa E, Ando I, Futatsubashi M, Tsukada H, Ouchi Y.: In vivo mitochondrial and glycolytic impairments in patients with Alzheimer disease. *Neurology.*, 2020 Apr 14;94(15):e1592-e1604.doi: 10.1212/WNL.0000000000009249. Epub 2020 Mar 5.
4. Yokokura M, Takebayashi K, Takao A, Nakaizumi K, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Suzuki K, Nakamura K, Yamasue H, Ouchi Y.: In vivo imaging of dopamine D1 receptor and activated microglia in attention-deficit/hyperactivity disorder: a positron emission tomography study. *Mol Psychiatry.*, 2020 May 21. doi: 10.1038/s41380-020-0784-7. Online ahead of print.
5. Yokokura M, Terada T, Bunai T, Nakaizumi K, Kato Y, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Suzuki K, Yamasue K, Ouchi Y.: Alterations in serotonin transporter and body image-related cognition in anorexia nervosa. *NeuroImage Clinical*, 2019;23:101928. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101928. Epub 2019 Jul 3.
6. Harada T, Iwabuchi T, Senju A, Nakayasu C, Nakahara R, Tsuchiya K, Hoshi Y.: Neural mechanisms underlying rule selection on response evaluation: a near-infrared spectroscopy study. *Sci. Rep.* **12**, 20696, 2022.
7. Takamizu Y, Umemura M, Yajima H, Abe M, Hoshi Y.: Deep learning of diffuse optical tomography based on time-domain radiative transfer equation. *Appl. Sci.* **12**: 12511, 2022.
8. Shinba T, Karuya N, Matsuda S, Arai M, Itokawa M, Hoshi Y.: Near-infrared time-resolved spectroscopy shows anterior prefrontal blood volume reduction in schizophrenia but not in major depressive disorder.: *Sensors* **22**, 1594, 2022.
9. Yajima H, Abe M, Umemura M, Takamizu Y, *Hoshi Y.: TRINITY: A three-dimensional time-dependent radiative transfer code for in-vivo near-infrared imaging. *J Quant Spectro Rad Trans* **277**: 107948, 2022.
10. Mimura T, Okawa S, Kawaguchi H, Tanikawa Y, *Hoshi Y.: Imaging the human whole thyroid using three-dimensional diffuse optical tomography: a preliminary study. *Appl Sci* **11**: 1670, 2021.

先進機器共用推進部 Advanced Research Facilities and Services

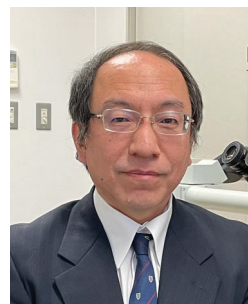
メンバー

岩下 寿秀 部長（兼任）教授

e-mail: toshiiwa@hama-med.ac.jp

専門分野：病理学

キーワード：実験病理学、人体病理学、線維化



内田 千晴 副部長（専任）准教授

e-mail: cuchida@hama-med.ac.jp

専門分野：分子生物学、生化学、分子腫瘍学

キーワード：細胞周期制御、がん抑制遺伝子、DNA損傷応答、ユビキチンシステム

先進機器共用推進部 (ARFS) は、先進機器研究推進室と機器共用支援分野から成り、基礎臨床研究棟、医工連携拠点棟、動物実験施設、RIセンター内の複数の共同実験室に分かれています。専門知識と技術をもった職員が共用研究機器を用いた受託解析や技術的支援を行い、本学の教育研究支援を担っています。

Advanced Research Facilities and Services (ARFS) consists of Laboratory for Promotion of Advanced Research (LPAR) and Core Biotechnology Services (CBS). The CBS staff are experts in managing advanced equipment and RI analysis. The staff help researchers and directly contribute to advancing education and research in biomedical sciences.

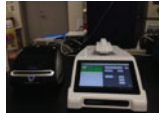
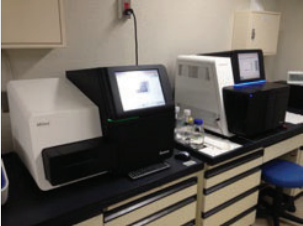
先進機器研究推進室 Laboratory for Promotion of Advanced Research (LPAR)

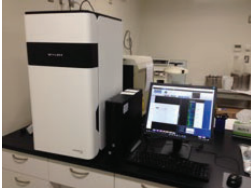
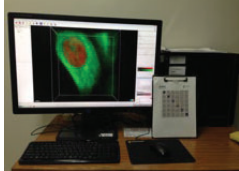
LPARでは、ARFSの設備を活用し、学内の研究グループとの共同研究を推進することにより、本学の基礎および臨床医学研究に貢献することを目的としています。例えば、がんを主とするヒト疾患の原因となる細胞周期制御因子の機能異常に注目し共同研究を行っています。

LPAR aims to promote basic and clinical research using instruments in ARFS and inter-departmental collaboration. One of our collaborative topics is the dysfunction of the cell cycle regulators, which could cause several human diseases, including cancers and chronic disorders.

機器共用支援分野 Core Biotechnology Services (CBS)

CBSの共用設備は主に下表のような解析技術別ユニットにわけられ、各技術を専門とする職員が設備管理・運用とともに利用者への技術的研究支援を行っています。

Units of Technologies	Main Equipment and Services
生体試料調製 Biological sample preparation	超遠心機 高速遠心機 Ultra- and high-speed centrifuges, 微量分光光度計 Microvolume spectrophotometers (NanoPad, NanoDrop), 超音波破砕機等 Sonicator, 遠心濃縮機 SpeedVac™ concentrators, etc.  微量分光光度計 NanoPad
遺伝子解析 Genetic analysis	次世代シーケンサー、キャピラリーDNAシーケンサー、サーマルサイクラー、マイクロアレイシステム等、Capillary DNA sequencers, High-throughput electrophoresis system (TapeStation), PCR machines, Microarray system   次世代シーケンサー：受託ラン、エキソーム解析のライブラリ調製を行っています Next generation sequencers (NextSeq, MiSeq, IonPGM) We provide supports for sequencing and exosome library preparation

Units of Technologies	Main Equipment and Services		
生体分子解析 Molecular biological analysis	質量分析計 Mass spectrometers (Q-Exactive, QTRAP5500+ etc.), NMR, 化学発光・蛍光イメージングシステム, ゲルイメージングシステム Gel and blot imaging systems (Fusion FX7, ChemiDOC™ Touch, Printgraph 2M, FLA-3000), 蛋白質相互作用解析装置 Protein interaction analysis (OpenSPR2), 吸光・蛍光・発光 マイクロプレートリーダー Micro-plate readers (adsorption, fluorescence, chemiluminescence) etc.  化学発光イメージング装置 Fusion FX7		 質量分析計: proteome, 精密定量の両方に対応可
細胞機能解析 Cell biological analysis	超解像・共焦点レーザー顕微鏡, ライトシート顕微鏡 Super-resolution/Confocal laser microscopes, 多光子レーザー顕微鏡 Multi-photon laser microscope, ハイコンテンツセルアナライザー High-contents cell analyzer (In Cell Analyzer), タイムラプス蛍光顕微鏡 Time-lapse fluorescence microscopes, フローサイトメータ Flow cytometers (analyzers, cell sorters), 蛍光実体顕微鏡 etc.	 Super-resolution microscope	 Flow cytometer
超微形態解析 Ultrastructural analysis	透過型電子顕微鏡 Transmission electron microscopes 走査型電子顕微鏡 Scanning electron microscopes 凍結切断レプリカ作製装置 Freeze-fracture replication system 高圧凍結装置 High pressure freezing machine 受託試料作製 Sample preparation, etc. 電顕観察用の試料を作製します	 超高分解能 Scanning electron microscope S-4800	 Transmission electron microscope JEM1400
生物情報解析 Bioinformatics	NGS解析用サーバ・ワークステーション 画像解析用PC等 Servers and workstations (Windows and Linux) for NGS analysis and bio-imaging, etc. ゲノム解析用ソフトウェアを使えます		
画像情報解析 Image analysis	3D/4D 画像解析システム: 共焦点レーザー顕微鏡やライトシート顕微鏡の3D/4D解析に適しています Imaging analysis system (Imaris) 	大型プリンター: 学会用などの大型ポスター作成	
RI解析 Radioisotope analysis	Radioisotope analysis 液体シンチレーションカウンタ Liquid scintillation counters ガンマカウンタ Gamma counters X線照射装置 X-ray irradiator, etc.	オートウェルガンマシステム AccuFLEX γ7000	
機器・技術開発 Devices and technology development	3D printer, 自動3D切削機 NC 3D cutting machine ボール盤 Drilling machine Slice board 電動グラインダ Electric grinder Power cutter, etc. 実験器具の自作, 修理等		
創薬支援 Support for drug discovery	本学研究戦略室が推進する「浜松医科大学創薬基盤システム」で使う化合物ライブラリやshRNAウィルスベクターライブラリを管理、保管します。 化合物や試薬類の分注作業をサポートします。 We stores compound libraries and shRNA virus vector libraries used in the "Hamamatsu University Drug Discovery Platform System". We support the dispensing of compounds and reagents.	自動分注機 Automated dispenser	

尖端研究支援部門

医用動物資源支援部 Laboratory Animal Facilities & Services

メンバー

佐藤 康二（部長／兼任）
e-mail:ksato@hama-med.ac.jp

専門分野：解剖学、神経解剖学
キーワード：in situ hybridization、免疫組織化学
脳の地図作り

高林 秀次（副部長／専任）
e-mail:shuji@hama-med.ac.jp

専門分野：実験動物学、動物遺伝学、発生生物学
キーワード：i-GONAD、ゲノム編集、遺伝子改変動物、
自然突然変異



これまでの研究

医用動物資源支援部は動物実験施設（図1）の運営を担っており、利用者への研究の場の提供と独自の研究を行っている。研究の場の提供の一環として、施設の利用者及び学生に対する教育に貢献するとともに、研究者に対して動物実験に関する専門的知識を提供している。最近ではゲノム編集動物の作製支援をおこなっており、研究支援部門の強化を図っている。基礎研究として、突然変異マウスを独自の作出方法を用いて開発し、ヒト疾患モデル動物として研究者へ提供することにより実験動物科学としての一分野を推進している。また、新しいゲノム編集技術であるi-GONAD法の改良研究に力を注ぎ、マウス、ラット、ハムスターにおいて遺伝子動物の作製に成功しており（図2）、学内外共同研究の推進を図っている。

Our facility is responsible for the management of the Institute for Experimental Animals. We have two roles in educational programs and research works. First, the educational programs include education and research support. We contribute to the education for users and students and offer places of animal experiments and expertise about animal experiments to researchers.



図1 動物実験施設



図2. i-GONADによる遺伝子改変ラットに成功

Recently, we push forward research support by the production of the genome editing animals. Second, our research works are the development and distribution of mouse models for human diseases using our original mating system. In addition, we concentrate a power on the improvement of the *i*-GONAD method which is a new genome editing technology and plan the promotion of collaborative investigations in the study.

当研究室で目指す研究

本部では学内利用者の動物実験の支援をはかると共に外部の受託研究等の受け入れ態勢を整え、遺伝子改変動物作製サービスを行っていく予定である。

研究では、モルモット、スナネズミ、コモンマーモセットといったこれまで行われていなかった動物に対する簡便な遺伝子改変動物の作製法の開発研究を行い、マウス・ラットでは解明できない問題に対応できるような実験動物の開発を行う（図3）。さらに、光イメージングに有用である蛍光遺伝子等の長鎖遺伝子を導入できる*i*-GONAD法の改良研究を行い、光研究に寄与する。



図3. 新しい*i*-GONAD法への挑戦

Our facilities will provide support for animal experiments by users, prepare to accept external contract research, and provide genetically modified animal production services. In future research, we will develop methods for the production of genetically modified animals such as guinea pigs, gerbils, and common marmosets. We contribute to optical research by developing novel *i*-GONAD methods using a long ssDNA.

代表的な発表論文

1. Ohtsuka M*, Sato M, Miura H, Takabayashi S, Matsuyama M, Koyano T, Arifin N, Nakamura S, Wada K., Gurumurthy C B*. *i*-GONAD: a robust method for in situ germline genome engineering using CRISPR nucleases. **Genome Biol.** 19(1):25, 2018.
2. Takabayashi S*, Aoshima T, Kabashima K, Aoto K, Ohtsuka M, Sato M. *i*-GONAD (improved genome-editing via oviductal nucleic acids delivery), a convenient in vivo tool to produce genome-edited rats. **Sci. Rep.** 8(1):12059, 2018
3. Gurumurthy CB*, Sato M, Nakamura A, Inui M, Kawano N, Islam MA, Ogiwara S, Takabayashi S, Matsuyama M, Nakagawa S, Miura H, Ohtsuka M*. Creation of CRISPR-based germline-genome-engineered mice without ex vivo handling of zygotes by *i*-GONAD. **Nat. Protoc.** 14(8):2452-2482, 2019.
4. Sato M*, Takabayashi S, Akasaka E, Nakamura S. Recent advances and future perspectives of in vivo targeted delivery of genome-editing reagents to germ cells, embryos, and fetuses in mice. **Cells.** 9(4):799, 2020.
5. Kobayashi Y, Aoshima T, Ito R, Shinmura R, Ohtsuka M, Akasaka E, Sato M, Takabayashi S*. Modification of *i*-GONAD suitable for production of genome-edited C57BL/6 inbred mouse strain. **Cells.** 9(4):957, 2020.
6. Takabayashi S*, Aoshima T, Kobayashi Y, Takagi H, Akasaka E, Sato M, Successful *i*-GONAD in Brown Norway rats by modification of in vivo electroporation conditions. **OBM Genetics.** 4(4):121, 2020.
7. Aoshima T, Kobayashi Y, Takagi H, Iijima K, Sato M, Takabayashi S*. Modification of improved-genome editing via oviductal nucleic acids delivery (*i*-GONAD)-mediated knock-in in rats. **BMC Biotechnol.** 21(1):63, 2021.
8. Takabayashi S*, Iijima K, Tsujimura M, Aoshima T, Takagi H, Aoto K, Sato M. Successful *i*-GONAD in Mice at Early Zygote Stage through In Vivo Electroporation Three Min after Intraoviductal Instillation of CRISPR-Ribonucleoprotein. **Int. J. Mol. Sci.** 23(18):10678, 2022
9. Aoto K*, Takabayashi S, Mutoh H, Saito H*. Generation of Flag/DYKDDDDK Epitope Tag Knock-In Mice Using *i*-GONAD Enables Detection of Endogenous CaMKII α and β Proteins. **Int. J. Mol. Sci.** 23(19):11915, 2022.

尖端研究支援部門

キャンサーバイオバンク室 Cancer Biobank Office

メンバー

新村 和也 (教授／兼任)
e-mail: kzshinmu@hama-med.ac.jp

専門分野：腫瘍病理学、人体病理学
キーワード：中心体・一次繊毛、塩基除去修復、がん関連遺伝子
遺伝性腫瘍、キャンサーバイオバンク



活動内容

2021年5月に浜松医科大学キャンサーバイオバンク委員会が設立され、本学における全学的な癌試料および関連情報の収集の体制が整えられてきました。2024年4月から、光医学総合研究所の尖端研究支援部門内にキャンサーバイオバンク室が設けられ、その中で活動していくこととなりました。

キャンサーバイオバンク室では、癌患者さんの試料・情報等の収集、すなわちキャンサーバイオバンク・データベース構築とその活用を目的としています。バンキングされた試料・情報が将来に渡って様々な研究に活用されることにより、多くの癌研究の推進に貢献できると考えております。

キャンサーバイオバンク室の魅力は、適切に収集・管理された試料の提供であり、また、大学の診療情報と病理情報が紐付けされたものをご提供する点です。試料・情報は全て、倫理委員会で受理された研究計画書（研究課題名:がんを対象とした浜松医科大学キャンサーバイオバンクの設立）に基づいて同意の得られた患者さん由来のものとなります。また、試料は超低温フリーザーで保存されています。

試料・情報の収集、利用について説明し、参加を呼びかけるHPもございます。活発なバンク活動となるよう努めて参ります。

In May 2021, the Cancer Biobank Committee of Hamamatsu University School of Medicine was established, and a university-wide system for collecting cancer samples and related information was set up. Since April 2024, the Cancer Biobank Office has been established within the Division of Preeminent Research Supports of the Institute of Photonics Medicine.



貯蔵用超低温フリーザー



検体サンプリングの様子

The Cancer Biobank Office aims to collect samples and information from cancer patients, i.e., to build and utilize the Cancer Biobank database. We believe that the banked samples and information will be utilized for various researches in the future and will contribute to the promotion of many cancer researches.

The appeal of the Cancer Biobank Office is that we provide appropriately collected and managed samples, and also that we provide the University's medical and pathological information that is linked to the samples. All samples and information will be derived from patients whose consent has been obtained based on the research protocol accepted by the Ethics Committee (title of research project: Establishment of the Cancer Biobank at Hamamatsu University School of Medicine). In addition, samples are stored in an ultra-low-temperature freezer.

We also have a website that explains the collection and use of samples and information and invites participation. We will make every effort to make this an active bank.

代表的な発表論文

1. *Shinmura K, Kato H, Kawasaki H, Hariyama T, Yoshimura K, Tsuchiya K, Watanabe H, Ohta I, Asahina E, Sumiyoshi F, Hamada K, Kawanishi Y, Kawase A, Funai K, Sugimura H: Primary Cilia Are Frequently Present in Small Cell Lung Carcinomas but Not in Non-Small Cell Lung Carcinomas or Lung Carcinoids. *Lab. Invest.* 103: 100007, 2023.
2. *Shinmura K, Kusafuka K, Kawasaki H, Kato H, Hariyama T, Tsuchiya K, Kawanishi Y, Funai K, Misawa K, Mineta H, Sugimura H: Identification and characterization of primary cilia-positive salivary gland tumours exhibiting basaloid/myoepithelial differentiation. *J. Pathol.* 254: 519-530, 2021.
3. *Shinmura K, Kato H, Kawanishi Y, Goto M, Tao H, Yoshimura K, Nakamura S, Misawa K, Sugimura H: Defective repair capacity of variant proteins of the DNA glycosylase NTHL1 for 5-hydroxyuracil, an oxidation product of cytosine. *Free Radic. Biol. Med.* 131: 264-273, 2019.
4. *Shinmura K, Goto M, Suzuki M, Tao H, Yamada H, Igarashi H, Matsuura S, Maeda M, Konno H, Matsuda T, *Sugimura H: Reduced expression of MUTYH with suppressive activity against mutations caused by 8-hydroxyguanine is a novel predictor of a poor prognosis in human gastric cancer. *J. Pathol.* 225: 414-423, 2011.
5. Yamada H, Shinmura K, Goto M, Iwaizumi M, Konno H, Kataoka H, Yamada M, Ozawa T, Tsuneyoshi T, Tanioka F, *Sugimura H: Absence of germline mono-allelic promoter hypermethylation of the CDH1 gene in gastric cancer patients. *Mol. Cancer* 8: 63, 2009.
6. Shinmura K, Iwaizumi M, Igarashi H, Nagura K, Yamada H, Suzuki M, Fukasawa K, *Sugimura H: Induction of centrosome amplification and chromosome instability in p53-deficient lung cancer cells exposed to benzo[a]pyrene diol epoxide (B[a]PDE). *J. Pathol.* 216: 365-374, 2008.
7. Shinmura K, Bennett RA, Tarapore P, *Fukasawa K: Direct evidence for the role of centrosomally localized p53 in the regulation of centrosome duplication. *Oncogene* 26: 2939-2944, 2007.
8. Shinmura K, *Yokota J: The OGG1 gene encodes a repair enzyme for oxidatively damaged DNA and is involved in human carcinogenesis. *Antioxid. Redox Signal.* 3: 597-609, 2001.
9. Shinmura K, Yamaguchi S, Saitoh T, Takeuchi-Sasaki M, Kim SR, Nohmi T, *Yokota J: Adenine excisional repair function of MYH protein on the adenine:8-hydroxyguanine base pair in double-stranded DNA. *Nucleic Acids Res.* 28: 4912-4918, 2000.

マスイメージング・空間オミクス研究分野

Mass Imaging and Spatial omics Laboratory

メンバー

瀬藤 光利 (教授／兼任)
e-mail: setou@hama-med.ac.jp

専門分野：解剖学、細胞生物学、分析化学
キーワード：マスイメージング、空間マルチオミクス、
神経変性疾患、治療薬開発、
細胞間コミュニケーション



これまでの研究

これまで、質量分析を試料表面上で2次元スキャンすることで分子の空間分布を計測する空間オミクス技術、すなわちマスイメージング（質量分析イメージング）技術の医学応用を推進してきました（図1）。培養細胞、動物組織、ヒト死後脳、臨床医との連携のもと手術検体など多様な生体試料から、従来の染色技術ではイメージングが困難であった脂質や低分子代謝物といった生体分子をイメージングし、治療薬標的分子の探索などのトランスレーショナルリサーチを進めてきました。

国際マスイメージングセンターとしては、米国、ドイツに並ぶアジアのグローバルデモ拠点として選出され、マスイメージングの手法の標準化に取り組んでいます。また、先端研究基盤共用促進事業に採択され（平成28～令和2年度、令和3～令和7年度）、ブルカー社、日本ウォーターズ、株式会社島津製作所、浜松ホトニクス株式会社、株式会社プレッパーズとの共同研究の成果を基にマスイメージングの共用利用を促進しています。令和3年度からはAMEDの支援のもと、製薬企業とも連携をとり、特に核酸やペプチドなどの中分子薬物とその代謝物のマスイメージングを用いた動態解析を進めています。

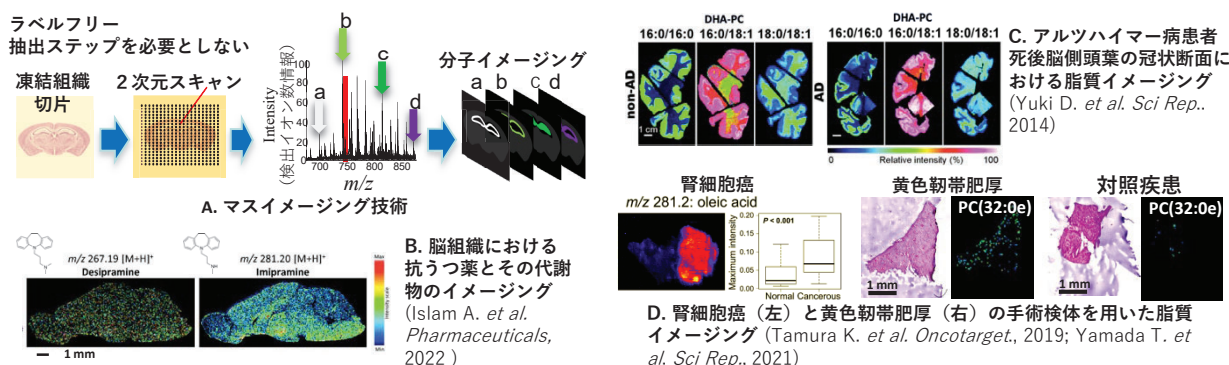


図1 空間オミクス・マスイメージング研究

We have been promoting medical applications of mass imaging technology, which is one of spatial omics and measures the spatial distribution of molecules by two-dimensional scanning of mass spectrometry on the sample surface (Figure 1). We have been advancing translational research such as the search for drug target molecules by imaging biomolecules such as lipids and low-molecular metabolites, which are difficult to image using conventional staining techniques, from a variety of biological samples including cultured cells, animal tissues, human postmortem brains, and surgical specimens in collaboration with clinicians. As an International Mass Imaging Center, we have been selected as a global demonstration center in Asia along with the United States and Germany, and are working on standardization of mass imaging methods. In addition, the Center was selected for the Advanced Research Infrastructure Sharing Promotion Program (2016-2020, 2021-2025), and is promoting the shared use of mass imaging based on the results of joint research with Bruker Corporation, Nihon Waters, Shimadzu Corporation, Hamamatsu Photonics K.K, and Preppers Corporation. Since 2021, with the support of AMED, we have been collaborating with pharmaceutical companies to analyze the kinetics of intermediate-sized molecules, especially nucleic acids and peptides, and their metabolites using mass imaging.

当研究室で目指す研究

神経変性疾患の治療薬開発を目指しています。神経変性疾患では、一部の生体分子が神経組織に病的に蓄積し、細胞死によって自律運動機能や認知機能に障害が起きます。我々は、細胞内の分子を脂質膜小胞にソーティングし細胞外に排出する細胞外コミュニケーション機構において、UBL3が翻訳後修飾因子として機能し細胞外小胞を介した細胞間コミュニケーションを制御していることを発見しました (Ageta et al. NatCommun, 2018, 図2)。現在、このUBL3経路が細胞内の病的なタンパク質を排出することに寄与する知見を得ており、神経変性疾患モデル動物ならびにヒト死後脳を用いて研究を進めています。これらの試料に対して、分子の空間分布を計測するマスイメージングと、遺伝子発現の空間分布を計測する空間トランスクリプトミクスを統合した空間マルチオミクス解析に着手しており、神経変性疾患に対する治療標的分子の探索およびトランスレーショナルリサーチを加速化していきます。

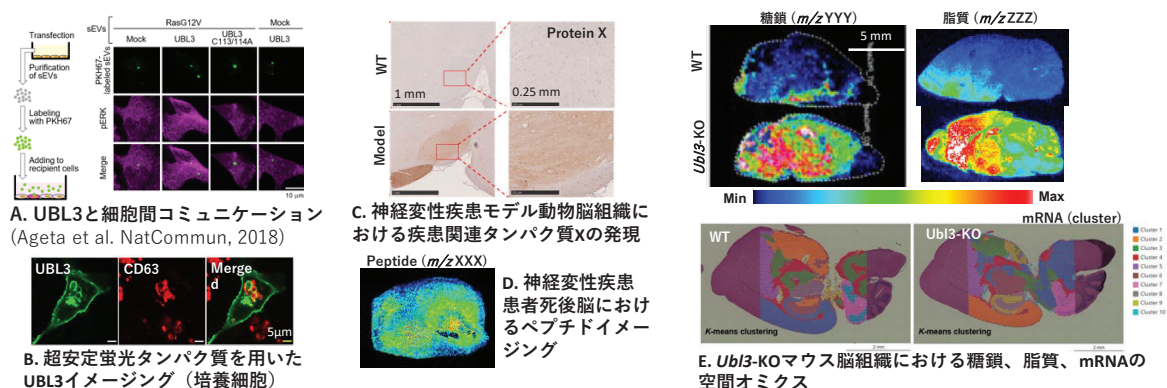


図2 神経変性疾患治療に向けてのトランスレーショナルリサーチ

We aim to develop therapeutic agents for neurodegenerative diseases. In neurodegenerative diseases, some biomolecules pathologically accumulate in neural tissues, resulting in cell death and impairing autonomous motor and cognitive functions. We found that UBL3 functions as a post-translational modifier in the extracellular communication mechanism that sorts intracellular molecules into lipid membrane vesicles and exits the cell, thereby regulating intercellular communication through extracellular vesicles (Ageta et al. NatCommun. 2018, Figure 2). We now know that the UBL3 pathway contributes to the efflux of intracellular pathological proteins and are studying it in animal models of neurodegenerative diseases as well as in human postmortem brains. We have started spatial multi-omics analysis of these samples by integrating mass imaging, which measures the spatial distribution of molecules, and spatial transcriptomics, which measures the spatial distribution of gene expression, to accelerate the discovery of therapeutic target molecules and translational research for neurodegenerative diseases. We will accelerate the discovery of therapeutic target molecules and translational research for neurodegenerative diseases.

代表的な発表論文

1. Chen B, Hasan MM, Zhang H, Zhai Q, Waliullah ASM, Ping Y, Zhang C, Oyama S, Mimi MA, Tomochika Y, Nagashima Y, Nakamura T, Kahyo T, Ogawa K, Kaneda D, Yoshida M, *Setou M. UBL3 Interacts with Alpha-Synuclein in Cells and the Interaction Is Downregulated by the EGFR Pathway Inhibitor Osimertinib. *Biomedicines*. 11:1685, 2023.
2. Phua SC, Chiba S, Suzuki M, Su E, Roberson EC, Pusapati GV, Schurmans S, Setou M, Rohatgi R, Reiter JF, *Ikegami K, *Inoue T. Dynamic Remodeling of Membrane Composition Drives Cell Cycle through Primary Cilia Excision. *Cell*. 178:261, 2019.
3. Ageta H, Ageta-Ishihara N, Hitachi K, Karayel O, Onouchi T, Yamaguchi H, Kahyo T, Hatanaka K, Ikegami K, Yoshioka Y, Nakamura K, Kosaka N, Nakatani M, Uezumi A, Ide T, Tsutsumi Y, Sugimura H, Kinoshita M, Ochiya T, Mann M, *Setou M, *Tsuchida K. UBL3 modification influences protein sorting to small extracellular vesicles. *Nat Commun*. 9:3936, 2018.
4. *Ikegami K, Sato S, Nakamura K, Ostrowski LE, *Setou M. Tubulin polyglutamylolation is essential for airway ciliary function through the regulation of beating asymmetry. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 107:10490-5, 2010.
5. *Konishi Y, *Setou M. Tubulin tyrosination navigates the kinesin-1 motor domain to axons. *Nat Neurosci*. 12:559-67, 2009.
6. Ikegami K, Robb L, Heier, Taruishi M, Takagi H, Mukai M, Shimma S, Taira S, Hatanaka K, Morone N, Yao I, Patrick K, Campbell, Yuasa S, Carsten Janke, Grant R, MacGregor, *Setou M. Loss of Alpha Tubulin Polyglutamylolation in ROSA22 Mice is Associated with Abnormal Targeting of KIF1A and Modulated Synaptic Function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 104:3213-8, 2007.
7. Yao I, Takagi H, Ageta H, Kahyo T, Sato S, Hatanaka K, Fukuda Y, Chiba T, Morone N, Yuasa S, Inokuchi K, Ohtsuka T, MacGregor GR, Tanaka K, *Setou M. SCRAPPER-dependent ubiquitination of active zone protein RIM1 regulates synaptic vesicle release. *Cell*. 130:943-57, 2007.
8. Setou M, Seog DH, Tanaka Y, Kanai Y, Takei Y, Kawagishi M, *Hirokawa N. Glutamate-receptor-interacting protein GRIP1 directly steers kinesin to dendrites. *Nature*. 417: 83-7, 2002.
9. Setou M, Nakagawa T, Seog DH, *Hirokawa N. Kinesin superfamily motor protein KIF17 and mLin-10 in NMDA receptor-containing vesicle transport. *Science*. 288:1796-802, 2000.

メンバー

華表 友暁 (准教授／兼任)
e-mail:kahyo@hama-med.ac.jp

専門分野：解剖学、バイオインフォマティクス、
量子生物学
キーワード：治療標的分子探索、量子技術、
機械学習、空間マルチオミクス



これまでの研究

これまで、国際マスイメージングセンターおよび臨床医との連携のもと、治療薬標的分子やバイオマーカーの探索を目的に、脂質や生体代謝物の空間分布を計測する空間オミクスの膨大なデータから、空間分布や発現強度が特徴的な分子や領域の同定を進めてきました(図1)。

高エネルギーの光子や電子のビームを利用する空間オミクスでは、生体試料表面を2次元スキャンすることで分子に関する情報を多次元的に取得します。1ピクセルに数万種超の分子に関するスペクトル情報が格納され、マイクロオーダーの空間解像度で計測される数万ピクセル超のデータから変動因子を抽出することが求められています。そこで、治療薬標的分子やバイオマーカーの探索にあたり、従来の統計的解析に加え、数理解析やクラスター解析、多層ニューラルネットワークによる機械学習を用いるなどして、貴重な生体試料から得られる計測データの解析を行ってきました。

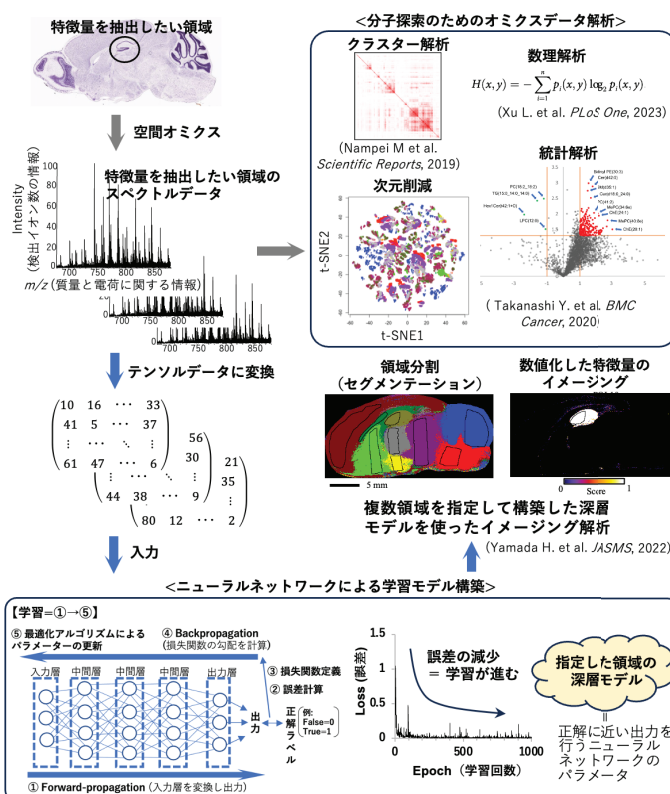


図1 空間オミクスデータ解析

当研究室で目指す研究

当研究室では、量子技術を使った生体イメージングを創薬に展開する研究を目指します。光医学総合研究所のメンバーと連携をとりながら、量子プローブ・量子デバイス・量子アルゴリズムを用いた生体量子イメージング研究を進めます。

創薬のための標的分子探索には、量子効果が一部加わることが報告されているイオンの泳動速度（ドリフト速度）を計測するイオンモビリティ技術を併用するなどして、空間分布と発現強度の情報を有する空間オミクス解析をモデル動物や患者死後脳を用いて進めます。特に、神経変性疾患に対する治療薬開発を目的として、mRNA、ペプチド、脂質、糖鎖の空間マルチオミクスデータを取得し、オミクス間相関解析や、標的とする高次機能領域に特異的な発現変動を示す分子の評価関数化、生成AI多層ニューラルネットワークを用いた特徴量抽出と予測、量子アニーリングを用いた最適化による分子探索を進めます。そこで同定した分子については、量子プローブを用いたイメージング解析に展開していきます。これら先進的なアプローチを通して、医学の進歩に貢献してまいります（図2）。

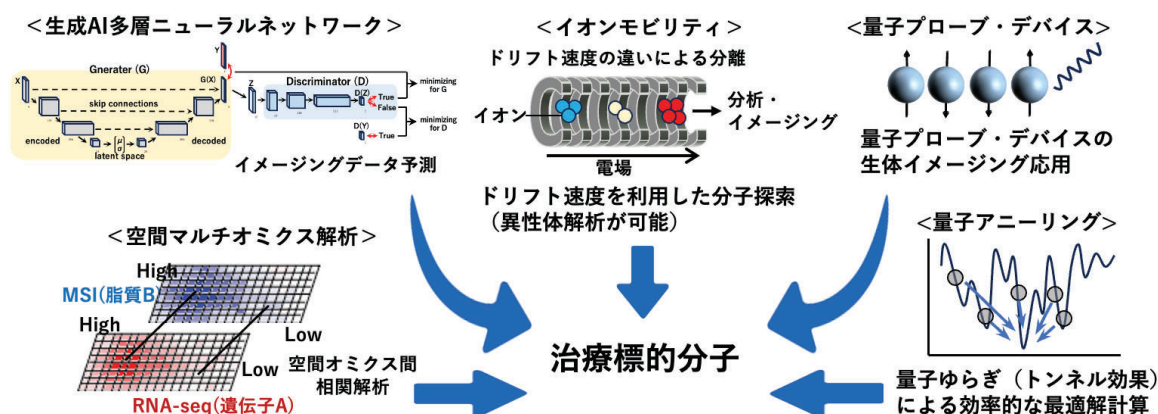


図2 先進的なアプローチによる治療薬開発

代表的な発表論文

1. Xu L, Kikushima K, Sato S, Islam A, Sato T, Aramaki S, Zhang C, Sakamoto T, Eto F, Takahashi Y, Yao I, Machida M, Kahyo T, *Setou M. Spatial distribution of the Shannon entropy for mass spectrometry imaging. *PLoS One*. 18(4):e0283966, 2023.
2. Yamada H, Xu L, Eto F, Takeichi R, Islam A, Mamun MA, Zhang C, Yao I, Sakamoto T, Aramaki S, Kikushima K, Sato T, Takahashi Y, Machida M, *Kahyo T, Setou M.: Changes of Mass Spectra Patterns on a Brain Tissue Section Revealed by Deep Learning with Imaging Mass Spectrometry Data. *J Am Soc Mass Spectrom*. 33(9):1607-1614, 2022.
3. Takanashi Y, Funai K, Sato S, Kawase A, Tao H, Takahashi Y, Sugimura H, Setou M, *Kahyo T, Shiiya N.: Sphingomyelin(d35:1) as a novel predictor for lung adenocarcinoma recurrence after a radical surgery: a case-control study. *BMC Cancer*. 20(1):800, 2020.
4. Nampei M, Horikawa M, Ishizu K, Yamazaki F, Yamada H, Kahyo T, *Setou M. Unsupervised machine learning using an imaging mass spectrometry dataset automatically reassembles grey and white matter. *Scientific Reports*, 9(1):13213, 2019.
5. *Kahyo T, Iwaizumi M, Yamada H, Tao H, Kurachi K, Sugimura H.: Application of digital PCR with chip-in-a-tube format to analyze Adenomatous polyposis coli (APC) somatic mosaicism. *Clin Chim Acta*. 475:91-96, 2017.
6. *Kahyo T, Yamada H, Tao H, Kurabe N, Sugimura H.: Insertionally polymorphic sites of human endogenous retrovirus-K (HML-2) with long target site duplications. *BMC Genomics*. 18(1):487, 2017.
7. *Kahyo T, Ichikawa S, Hatanaka T, Yamada MK, Setou M.: A novel chalcone polyphenol inhibits the deacetylase activity of SIRT1 and cell growth in HEK293T cells. *J Pharmacol Sci*. 108(3):364-71, 2008.
8. Kahyo T, Nishida T, *Yasuda H.: Involvement of PIAS1 in the sumoylation of tumor suppressor p53. *Mol Cell*. 8(3):713-8, 2001.

国立大学法人浜松医科大学
光医学総合研究所

〒431-3192 静岡県浜松市中央区半田山1丁目20番1号
TEL: 053-435-2111（代）

2024年5月発行