

**横浜市立大学 (Yokohama City University)**  
**2025 SPRING International Workshop**

概要/Abstract (Part1:プレゼンテーション/Presentation)

**2025年度 プレゼンテーション/ FY2025 Presentation**

演題「自己紹介および研究紹介」R7 SPRING 支援学生

Title: "Self-Introduction and Research Introduction" R7 SPRING Selected Students

**No. 1~6 発表/Presentation (P. 1~6)**

【生命ナノシステム科学研究科 物質システム科学専攻/

Graduate School of Nanobioscience, Department of Materials System Science】

1. 磁気ピンセットによる直接応力操作に基づく生細胞内部物性の定量/  
Quantification of intracellular physical properties based on direct stress manipulation by magnetic tweezers  
..... 徳安 礼磨/Ayama Tokuyasu (D1)
2. 第一原理計算とデータサイエンスの融合によるペロブスカイト太陽電池材料の研究/  
Study on Perovskite Solar Cell Materials through the Integration of First-Principles Calculations and Data Science  
..... 内藤 拓海/Takumi Naito (D1)
3. 細胞内微小管の非平衡力学/  
Non-equilibrium mechanics of intracellular microtubule  
..... 折井 良太/Ryota Orii (D3)

【生命ナノシステム科学研究科 生命環境システム科学専攻/

Graduate School of Nanobioscience, Department of Life and Environmental System Science】

4. ARID1A の機能解明/  
Functional analysis of ARID1A in DNA repair  
..... 新井 宇沙姫/Usaki Arai (D1)
5. 淡水性シアノバクテリアにおける c-di-GMP 誘導性バイオフィルムの解析/  
Analysis of c-di-GMP induction biofilm in freshwater cyanobacterium  
..... 山口 千裕/Chihiro Yamaguchi (D2)
6. ムギ類におけるアクアポリンの倍数性進化による機能分化の推定/  
Comprehensive analysis reveals sub-functionalization of aquaporins during wheat polyploidization  
..... 森谷 光/Hikaru Moriya (D2)

**No. 7~14 発表/Presentation (P. 7~14)**

【生命医科学研究科 生命医科学専攻/

Graduate School of Medical Life Science Department of Medical Life Science】

7. 新規脂質輸送体のクライオ電子顕微鏡構造解析/  
Exploring the structure of a PIP<sub>2</sub> floppase  
..... 犬塚 遥奈/Haruna Inuzuka (D1)

8. インシリコ解析による Type51 R-body の大規模伸縮構造変化機構の解明/  
In Silico Analysis of Large-Scale Conformational Changes in Type51 R-body  
..... 大枝 弘明/Hiroaki Ooeda (D1)
9. タンパク質間相互作用調節因子の統合的理解に向けた AI 開発/  
Development of AI for Integrated Understanding of Protein-Protein Interaction Modulators  
..... 永江 翼/Tsubasa Nagae (D1)
10. 肝臓薬物トランスポーターの構造解析および多選択的な結合様式の解明/  
Structural analysis of hepatic drug transporters and elucidation of their polyspecific binding mechanisms  
..... 前田 葵/Aoi Maeda (D1)
11. エボラウイルス表面糖タンパク質 GP の動的構造解析に基づく創薬基盤構築/  
Dynamic structural analysis of the Ebola virus glycoprotein GP using the DXT method  
..... 大久保 達成/Tatsunari Ohkubo (D2)
12. 生体応用を目指した光応答性ペプチドナノファイバーの立体構造解析/  
Structural Analysis of Light-Responsive Peptide Nanofibers for Biomedical Applications  
..... 川端 悠/Haruka Kawabata (D2)
13. 膵β細胞の機能低下が先行する「アジア人型」糖尿病の分子機構の解明と診断マーカーの同定/  
Elucidation of molecular mechanisms and identification of diagnostic markers of Asian-type diabetes characterized by early pancreatic β-cell dysfunction  
..... 會田 侑希/Yuki Aida (D3)
14. PROTAC に利用可能な新規 E3 リガーゼリガンドの開発/  
Development of Novel E3 Ligase Ligands for PROTAC Applications  
..... 古内 志拓/Yukihiro Furuuchi (D3)

## No. 15~22 発表/Presentation (P. 15~22)

【医学研究科 医科学専攻/ Graduate School of Medicine Doctoral Degree Program】

15. DNA 損傷応答における MED26 の機能解明/  
Elucidating the Function of MED26-containing Mediator Complex in the DNA Damage Response  
..... 伊藤 清香/Sayaka Ito (D1)
16. 疾患リスクスコアを基盤とした観察データにおける因果推論手法の包括的評価と高度化/  
Comprehensive Evaluation and Advancement of Disease Risk Score-Based Methods for Causal Inference Using Observational Data  
..... 大田 美翠/Midori Ota (D1)
17. 抗原提示細胞の分化における転写調節ネットワークの解析とその進化過程の解明/  
Analysis and evolutionary investigation of the gene regulatory network in antigen presenting cell differentiation  
..... 栗生 美怜/Misato Kurio (D1)
18. 脳-心臓連関の恒常性破綻に起因する心肥大メカニズムの解明/  
Elucidation of the Pathophysiological Role of Brain-Heart Axis Dysfunction in Cardiac Hypertrophy  
..... 程 晨/Chen Cheng (D1)

19. 脳損傷後の運動機能回復を司る代償野形成メカニズムの解明/  
Elucidating the Mechanisms of Compensatory Area Formation Driving Motor Function Recovery After Brain Injury  
..... 矢島 綾乃/Ayano Yajima (D1)
20. 抗体誘導型エイズワクチン開発はなぜ困難か？ —SIV 中和抗体誘導に関連する Nef 多型から迫る—/  
Identification of a B cell dysregulation-sparing Nef mutation linked with cross-neutralization of a neutralization escape variant SIV  
..... 星野 南月/Natsuki Hoshino (D1)
21. 7SK RNA は Cajal Body から SEC を排除することで snRNA の正常な転写終結を促進する/  
Suppression of Pol II Ser2 Phosphorylation enables short snRNA transcription termination via 7SK-mediated SEC/LEC compartmentalization in Cajal Bodies  
..... 小川 真太郎/Shintaro Ogawa (D2)
22. 様々な研究デザインにおける稀なイベントデータを対象としたエビデンス統合手法の基盤的方法論の整備  
/Methodological Framework Development for Evidence Synthesis of Rare Events Across Multiple Study Designs  
..... 加茂野 絵美/Emi Kamono (D2)

**横浜市立大学 (Yokohama City University)**  
**2025 SPRING International Workshop**

概要/Abstract (Part2: ポスター発表/ Poster Presentation)

**2025年度 ポスター発表/ FY2025 Poster Presentation**

発表名「自己紹介および研究紹介」R5/R6 SPRING 支援学生

Title: "Self-Introduction and Research Introduction" R5/R6 SPRING Selected Students

**Aグループ ポスター発表/ Group A Poster Presentation (P.23~30)**

【国際マネジメント研究科 国際マネジメント専攻/

Graduate School of International Management Department of International Management】

23. 親が子どもに持つ性別期待が人的資本投資に与える影響について/

Parental Preferences over Child Gender and Education Investment Decisions

..... 高橋 淳/Jun Takahashi (D2)

【生命ナノシステム科学研究科 物質システム科学専攻/

Graduate School of Nanobioscience Department of Materials System Science】

24. 窒化物半導体における不安定点滅現象に関する研究/

Study on Instability Blinking Phenomena in Nitride Semiconductor Materials

..... 及川 虎太郎/Kotaro Oikawa (D3)

【生命ナノシステム科学研究科 生命環境システム科学専攻/

Graduate School of Nanobioscience, Department of Life and Environmental System Science】

25. 細胞間相互作用に着目したマウス濾胞構造維持機構の解明/

The role of the cell-cell interaction in the follicular growth and structure of the mouse ovary

..... 武田 博香/Hiroka Takeda (D3)

【生命医科学研究科 生命医科学専攻/

Graduate School of Medical Life Science Department of Medical Life Science】

26. パーキンソン病における O-GlcNAc 修飾とリン酸化修飾による競合的制御/

Competitive regulation by O-GlcNAcylation and phosphorylation in Parkinson's disease

..... 保科 隼佑/Shunsuke Hoshina (D2)

27. プロテオミクスおよびグライコプロテオミクスを用いた神経内分泌腫瘍における血清糖ペプチドバイオマーカー探索/

Glycoform-based serum biomarker discovery for Neuroendocrine Tumors by proteomics and glycoproteomics

..... 大橋 祥子/Shoko Ohashi (D3)

28. グライコプロテオミクスによる早期膵がん診断マーカーの開発/  
Clinical N-glycoproteomics for the exploration of diagnostic markers for Pancreatic cancer  
..... 向 武志/Takeshi Mukai (D3)

【医学研究科 医科学専攻/ Graduate School of Medicine Doctoral Degree Program】

29. 二光子イメージングを用いた脳幹機能の解明/  
In-vivo two photon calcium imaging for brainstem ~The correlation with drinking~  
..... 尾崎 壮/So Ozaki (D2)
30. 膵臓癌における腫瘍関連マクロファージを標的とした新規治療法確立に向けた基礎研究/  
Towards establishing new therapeutics targeting tumor-associated macrophages in pancreatic cancer  
..... 市川 珠理/Juri Ichikawa (D4)

**Bグループ ポスター発表/ Group A Poster Presentation (P.31~39)**

【生命ナノシステム科学研究科 物質システム科学専攻/

Graduate School of Nanobioscience Department of Materials System Science】

31. 天然物由来カーボン量子ドットの作製と蛍光特性/  
Synthesis and Fluorescent Properties of Plant-Seed-Induced Carbon Dots  
..... 井上 拳/Ken Inoue (D2)

【生命ナノシステム科学研究科 生命環境システム科学専攻/

Graduate School of Nanobioscience, Department of Life and Environmental System Science】

32. MMP-7 と膜型セリンプロテアーゼが誘導する細胞凝集が、がん転移能を増強するメカニズムの解明  
/Mechanism of MMP-7 and / or membrane-type serine proteases-promoted cancer metastasis via their inductions of  
cancer cell aggregation  
..... 五十畑 萌/Moe Isohata (D2)
33. 新規石油エネルギー資源利用法の開発に向けた高分子石油成分の微生物変換機構の解明/  
Elucidation of the mechanism of bacterial biotransformation of high molecular weight petroleum hydrocarbons for  
new petroleum energy resource utilization methods  
..... 境 美晴/Miharu Sakai (D3)

【生命医科学研究科 生命医科学専攻/

Graduate School of Medical Life Science Department of Medical Life Science】

34. 胸腺腫関連重症筋無力症を誘発する異所性 B 細胞濾胞の形成メカニズム/  
Mechanism of formation of ectopic B cell follicles that induce thymoma associated myasthenia gravis  
..... 並木 佳乃/Kano Namiki (D2)

35. 細胞膜透過性を付与した二次構造制御型 PPI 阻害ペプチドの in silico デザイン/  
 In silico design of peptide foldamers targeting protein-protein interactions with enhanced membrane permeability  
 ..... 藤田 陽/Minami Fujita (D2)
36. 外部刺激による高機能化した PROTAC の開発/  
 Development of PROTAC with photodegradable linkers  
 ..... 許 涵喬/Hanqiao Xu (D3)

**【医学研究科 医科学専攻/ Graduate School of Medicine Doctoral Degree Program】**

37. がん第Ⅱ相臨床試験デザインに対するベイズ流アプローチの提案/  
 Bayesian Screening Design for Phase II Oncology Trials  
 ..... 小巻 萌夏/Moka Komaki (D2)
38. 3群非劣性試験における新たな検定手法の提案と性能評価/  
 Proposing a novel test and performance evaluation for 3-arm non-inferiority trials  
 ..... 小林 実結/Miyu Kobayashi (D3)
39. メディエーター複合体の転写制御における MED26 の機能解明/  
 Role of MED26 in transcriptional regulation by Mediator complex  
 ..... 安井 七海/Nanami Yasui (D4)

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Nanobioscience/Department of Materials System Science 生命ナノシステム科学研究科 物質システム科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 1 <sup>st</sup> 博士後期課程 1年	Name 氏名	Ayama Tokuyasu 徳安 礼磨
Research Project Name 研究課題名	Quantification of intracellular physical properties based on direct stress manipulation by magnetic tweezers 磁気ピンセットによる直接応力操作に基づく生細胞内部物性の定量		
Research Content/研究内容			
<p>Cells are the basic units of life that constitute organs, skin, and other tissues. Cell dynamics, such as cell adhesion and movement, play crucial roles in biological phenomena including individual development, morphogenesis, maintenance of tissue homeostasis, and wound healing. These cellular dynamics are driven by mechanical forces generated within the cell by structures such as the actin cytoskeleton. For their proper control, it is essential to understand both force generation and intracellular force propagation. While the force generation has been extensively studied, how this generated force propagates through intracellular space and leads to cell-matrix interactions and cell motility has remained largely unexplored due to the lack of direct measurement techniques in living cells. In this study, we developed a novel experimental system combining high-output intracellular magnetic tweezers with a traction force microscopy to quantitatively measure forces propagating from specific intracellular structures to the cell-matrix boundaries. This methodology identifies a general mode of intracellular force propagation which is continuous and short range. This study provides a foundation for comprehensive understanding of the relationship between intracellular forces and cell dynamics. We are currently working to establish novel experimental and analysis methods to elucidate the relationship between internal stresses generated by actin flow within cells and cell motility.</p>			
<p>細胞は臓器や皮膚などを構成する生命の最小単位であり、細胞接着や運動といった細胞動態は、個体発生、形態形成、組織恒常性の維持や創傷治癒などの生命現象において重要な役割を担っている。これらの細胞動態は、細胞内部でアクチン細胞骨格などにより発生する機械的力によって駆動され、その適切な制御には力の発生および細胞内力伝播の理解が不可欠である。力の発生機構についてはこれまで数多く研究されてきた一方で、発生した力が細胞内空間をどのように伝播し、細胞-基質相互作用や細胞運動へと結びつくのかについては、生細胞における直接的測定手法の不足により未解明な点が多い。本研究では、高出力細胞内磁気ピンセットと牽引力顕微鏡を組み合わせた新規実験系を開発し、特定の細胞内構造から細胞-基質境界へ伝播する力を定量的に測定した。その結果、細胞内力が連続的かつ短距離に伝播するという普遍的な力伝播様式を同定した。本研究の成果は、細胞内力と細胞動態の関係を統合的に理解するための基盤を提供する。現在は、細胞内部のアクチン流によって生じる内部応力と細胞運動との関係を明らかにすることを目的として、新規実験および解析手法の確立に取り組んでいる。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>Through quantitative elucidation of the relationship between intracellular forces and cell dynamics, we aim to clarify the fundamental principles of cellular functions involved in cancer invasion, wound healing, and regenerative medicine, and to create evaluation and control technologies leading to medical applications.</p>			
<p>細胞内力と細胞動態の関係を定量的に解明することで、がん浸潤や創傷治癒、再生医療に関わる細胞機能の基盤原理を明らかにし、医療応用につながる評価・制御技術の創出を目指す。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Nanobioscience/Department of Materials System Science 生命ナノシステム科学研究科 物質システム科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 1 <sup>st</sup> 博士後期課程 1 年	Name 氏名	Takumi Naito 内藤 拓海
Research Project Name 研究課題名	Study on Perovskite Solar Cell Materials through the Integration of First-Principles Calculations and Data Science 第一原理計算とデータサイエンスの融合によるペロブスカイト太陽電池材料の研究		
Research Content/研究内容			
<p>This study aims to theoretically elucidate the mechanisms of charge carrier recombination induced by surface defects in tin-based perovskites (MASnI<sub>3</sub>), as well as the improvement achieved through defect passivation. Using model surfaces, we conducted density functional theory (DFT) calculations to analyze defect formation and passivation processes. We identified the dominant surface defects responsible for carrier trapping and evaluated their behavior by examining defect formation energies and defect-level characteristics.</p> <p>The results indicate that the p-type defects V<sub>Sn</sub> and I<sub>Sn</sub> act as the dominant recombination centers. We further analyzed the passivation of these defect species using ethylenediamine (EDA), as well as the passivation of an n-type defect, MA<sub>I</sub>, using iodopentafluorobenzene (IPFB). The calculations show that EDA effectively removes in-gap defect states associated with V<sub>Sn</sub> and I<sub>Sn</sub>, while IPFB effectively removes in-gap defect states associated with MA<sub>I</sub>. In all cases, the interaction between the defect states and the HOMO/LUMO of the passivation molecules was found to play a crucial role. This effect was particularly significant when their energy levels were very close. These findings provide fundamental insight into defect engineering strategies for improving the performance of tin-based perovskite solar cell materials.</p>			
<p>スズペロブスカイト(MASnI<sub>3</sub>)について、表面欠陥によるキャリアの再結合やそのパッシベーションによる改善のメカニズムを理論的に説明することを目的として、モデル表面を用い DFT 計算による解析を行った。キャリア捕獲において支配的な表面欠陥を特定するとともに、エチレンジアミン(EDA)等によるパッシベーション過程を解析した。</p> <p>その結果、欠陥生成エネルギーおよび欠陥準位の議論から、p 型欠陥の V<sub>Sn</sub> 欠陥および I<sub>Sn</sub> 欠陥が、再結合中心として作用する支配的な欠陥であると結論付けられた。これらの欠陥種へのパッシベーション、また n 型欠陥の例として MA<sub>I</sub> 欠陥へのパッシベーションについて解析を行い、V<sub>Sn</sub> 欠陥および I<sub>Sn</sub> 欠陥は EDA によって、MA<sub>I</sub> 欠陥はヨードペンタフルオロベンゼン(IPFB)によって欠陥準位がバンドギャップ内から除去されることが示された。また、いずれの例においても、非常に近いエネルギーに位置する欠陥準位とパッシベーション分子の HOMO あるいは LUMO との相互作用が、欠陥準位の除去に主に寄与していることが示された。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>The findings of this study provide guidelines for effective defect passivation in tin-based perovskite materials, thereby supporting the development of high-efficiency and stable perovskite solar cells. These improvements directly address key challenges related to efficiency, stability, and environmental impact.</p>			
<p>本研究成果は、効率的なパッシベーションの指針を示すことで高効率かつ安定なスズペロブスカイト太陽電池の開発に貢献する。すなわち、ペロブスカイト太陽電池の主要課題、発電効率・安定性・環境毒性の改善に繋がる。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Nanobioscience/Department of Materials System Science 生命ナノシステム科学研究科 物質システム科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 3 <sup>rd</sup> 博士後期課程 3年	Name 氏名	Ryota Orii 折井 良太
Research Project Name 研究課題名	Non-equilibrium mechanics of intracellular microtubule 細胞内微小管の非平衡力学		
Research Content/研究内容			
<p>The mechanics of cells are primarily mediated by the cytoskeleton, specifically microtubules and actin. Microtubules and actin respond to forces and generate forces themselves, thereby orchestrating various biological phenomena. Elucidating the mechanical properties of microtubules and actin is essential for understanding these biological phenomena.</p> <p>This research developed a novel mechanical measurement technique for directly assessing the mechanical properties of the cytoskeleton. To overcome the limitation of existing direct measurement methods—namely, their inability to exert sufficiently large forces—a magnetic fluid was employed as a novel probe. This enabled the generation of forces approximately 1000 times greater than conventional methods, successfully inducing deformation responses in the cytoskeleton.</p> <p>Applying force to the microtubule network structure within cells using this method revealed that the microtubule network, previously thought to be a discrete structure, actually exhibits a deformation response akin to a continuum. The results of this study represent the first instance of quantitatively measuring the deformation response of intracellular structures to direct mechanical perturbations. It is anticipated that the technique developed in this research will advance our understanding of the mechanical properties not only of the cytoskeleton but also of various other intracellular structures.</p>			
<p>細胞の力学は、主に細胞骨格である微小管とアクチンに担われています。微小管とアクチンは力に応答し、力を生成することでさまざまな生命現象を織りなします。微小管とアクチンの力学的な性質を明らかにすることは生命現象の理解には必要不可欠です。</p> <p>本研究は、細胞骨格の力学特性を直接測定するための新しい力学測定手法を開発しました。既存の直接測定手法の弱点である「発揮できる力が小さい」という点を克服するために、新規のプロブとして磁性流体を用いることで従来の1000倍程度の非常に大きな力の生成を可能にして、細胞骨格の変形応答を引き起こすことに成功しました。</p> <p>この手法を用いて、細胞内の微小管ネットワーク構造に力を加えたところ、これまで離散的な構造であると考えられていた微小管ネットワークは、実は連続体のような変形応答を示しました。本研究の成果は、細胞内構造の直接的な力学摂動に対する変形応答を定量的に測定した初めての例となります。本研究で開発した手法を用いることで、細胞骨格だけでなくさまざまな細胞内構造の力学特性の理解が進むと期待しています。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>Elucidating the physical properties of the cytoskeleton is fundamental to understanding disease mechanisms and is expected to have a significant impact on both the medical and industrial sectors.</p> <p>細胞骨格の物理的な性質の解明は、疾患の基礎的理解に通じるものであり、医学・産業界に多大な影響を与えるものだと考えています。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Nanobioscience/Department of Life and Environmental System Science 生命ナノシステム科学研究科 生命環境システム科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 1 <sup>st</sup> 博士後期課程 1年	Name 氏名	Usaki Arai 新井 宇沙姫
Research Project Name 研究課題名	Functional analysis of ARID1A in DNA repair ARID1A の機能解明		
Research Content/研究内容			
<p>Genomic DNA is constantly damaged by various endogenous and exogenous factors. DNA double-strand breaks (DSBs) and base-pair mismatches are severe forms of DNA damage, and defects in their repair lead to mutation accumulation and carcinogenesis. Homologous recombination (HR) accurately repairs DSBs, while mismatch repair (MMR) corrects base-pair mismatches. HR and MMR are both considered to require chromatin remodeling. <i>ARID1A</i> is a chromatin remodeling factor that is frequently mutated in cancers and <i>ARID1A</i> mutations are associated with poor prognosis. Although ARID1A is implicated in DNA repair, its precise function remains unclear.</p> <p>In our previous studies, we demonstrated that ARID1A plays an important role in both HR and MMR. However, the molecular mechanisms remain unresolved, hindering a deeper understanding of carcinogenesis and its application to cancer diagnosis and therapy. Therefore, in this study, we analyze <i>ARID1A</i> mutant cell lines to examine DNA repair activity and drug sensitivity, aiming to elucidate the roles of ARID1A domains in DNA repair.</p>			
<p>細胞のゲノム DNA は、さまざまな内的・外的要因によって損傷を受けている。特に、DNA 二本鎖切断 (DSB) や塩基対のミスマッチは、細胞にとって重篤な DNA 損傷であり、修復不全は変異の蓄積や細胞のがん化を引き起こす。相同組換え (HR) は姉妹染色分体を鋳型として DSB を正確に修復する唯一の経路であり、塩基対のミスマッチはミスマッチ修復 (MMR) 経路により修復される。こうした DNA 損傷を効率よく修復するためには、凝集したクロマチン構造を解くクロマチンリモデリングが必要である。近年、クロマチンリモデリング因子である <u>ARID1A が全がんの約8%、卵巣明細胞がんの約 50%で変異</u>していることが報告されており、これらのがんにおける予後不良との関連が問題となっている。ARID1A は DNA 修復に関与することが示唆されているが、細胞内における正確な機能は未解明である。</p> <p>これまでの自身の研究により、<u>ARID1A が HR および MMR に重要な役割を果たすことを明らかにした</u>。しかし、その <u>分子機構は未解明</u>であり、がん化機構の理解や診断・治療への応用を困難にしている。そこで本研究では、さまざまな <i>ARID1A</i> 変異株を作製し、DNA 修復活性、薬剤感受性などを解析することで、<u>ARID1A の各ドメインの DNA 修復における機能を解明</u>する。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
Developing a loss-of-function diagnostic method for ARID1A based on DNA repair activity, together with novel therapeutic strategies, is expected to contribute to cancer diagnosis and therapy, including precision medicine.			
DNA 修復活性に基づく ARID1A 機能喪失診断法と新規治療戦略の開発を通じて、がん精密医療への貢献が期待される。			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Nanobioscience/Department of Life and Environmental System Science 生命ナノシステム科学研究科 生命環境システム科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 2 <sup>nd</sup> 博士後期課程 2年	Name 氏名	Chihiro Yamaguchi 山口 千裕
Research Project Name 研究課題名	Analysis of c-di-GMP induction biofilm in freshwater cyanobacterium 淡水性シアノバクテリアにおける c-di-GMP 誘導性バイオフィルムの解析		
Research Content/研究内容			
<p>As global warming progresses, the use of bio-based resources (biomass) in fuel and food production is gaining attention. Cyanobacteria, in particular, possess CO<sub>2</sub> fixation capabilities through photosynthesis and high growth rates, making them suitable for low-environmental-impact biomass production. The freshwater cyanobacterium <i>Synechococcus elongatus</i> PCC 7942 (<i>Synechococcus</i>) is used as a model organism for biomass production due to its ease of cultivation and high transformability. Previous attempts have targeted diverse products, including catechol precursors for pharmaceuticals, pesticides, and fragrances (Watanabe et al., 2018) and bioethanol (Deng and Coleman, 1999). I discovered that introducing and inducing the expression of c-di-GMP synthase in <i>Synechococcus</i> causes cells to aggregate and form biofilms. This phenomenon holds potential for improving biomass recovery efficiency. Furthermore, since this biofilm may contain cellulose, it also shows promise for cellulose production applications. This research aims to: ① elucidate the control mechanisms of this biofilm and explore its applicability for biomass recovery. Additionally, ② measure cellulose secretion levels to evaluate its potential for cellulose production.</p>			
<p>地球温暖化が進行する中、燃料や食糧生産における生物由来の資源(バイオマス)の利用が注目されている。特に、シアノバクテリアは光合成によるCO<sub>2</sub>固定能力と高い増殖能力を持ち、低環境負荷なバイオマス生産に適している。淡水性シアノバクテリア <i>Synechococcus elongatus</i> PCC 7942 (<i>Synechococcus</i>)は、培養の容易さと高い形質転換能を有し、バイオマス生産のモデル生物として利用されている。これまでに、医薬・農薬・香料の原料となるカテコール前駆体 (Watanabe et al., 2018) や、バイオエタノール (Deng and Coleman, 1999) といった、多様な物質の生産が試みられている。私は、<i>Synechococcus</i> に c-di-GMP 合成酵素を導入しその発現を誘導すると、細胞が凝集してバイオフィルムを形成することを発見した。この現象は、バイオマス回収の効率化に応用できる可能性がある。また、このバイオフィルムにはセルロースが含まれる可能性があり、セルロース生産への応用も期待される。</p> <p>本研究では、①当バイオフィルムの制御メカニズムの解明を行い、バイオマス回収への応用可能性を探る。加えて、②セルロース分泌量の測定を行い、セルロース生産への可能性を評価する。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
Cyanobacteria are attracting attention as a production platform for diverse useful substances because they can fix atmospheric CO <sub>2</sub> through photosynthesis. Additionally, bacterial cellulose is gaining attention as a novel material.			
シアノバクテリアは光合成により大気中のCO <sub>2</sub> を固定できるため、多様な有用物質の生産プラットフォームとして注目されている。また、バクテリアセルロースは新規素材として注目されている。			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Nanobioscience/Department of Life and Environmental System Science 生命ナノシステム科学研究科 生命環境システム科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 2 <sup>nd</sup> 博士後期課程 2年	Name 氏名	Hikaru Moriya 森谷 光
Research Project Name 研究課題名	Comprehensive analysis reveals sub-functionalization of aquaporins during wheat polyploidization ムギ類におけるアクアポリンの倍数性進化による機能分化の推定		
Research Content/研究内容			
<p>Environmental stresses have significant negative impacts on crop yields and productivity. There is an urgent need to develop stress-tolerant crops and to elucidate the underlying molecular mechanisms of stress responses.</p> <p>Bread wheat (<i>Triticum aestivum</i>; genome constitution: BBAADD) is an allohexaploid species that evolved through two rounds of interspecific polyploidization. This polyploid nature has conferred greater environmental adaptability on bread wheat compared to its diploid and tetraploid ancestral species. Aquaporins (AQPs) are membrane-spanning proteins conserved across a wide range of organisms and are known to play essential roles in growth, development, and stress responses by mediating the transport of water, small molecules, and micronutrients.</p> <p>In this study, we aimed to elucidate the relationship between functional diversification of AQPs driven by wheat polyploidization and abiotic stress tolerance. To this end, we compared AQP gene copy numbers, salt stress-responsive expression patterns, and channel pore properties based on 3 three-dimensional structural predictions generated by AlphaFold3 between ancestral wheat species and bread wheat. As a result, we identified AQP groups that show differential expression patterns and pore properties between ancestral wheat species and bread wheat. In addition, we explored the evolutionary dynamics of AQP groups based on gene copy number variation and genome synteny.</p>			
<p>環境ストレスは作物の収穫量に大きな負の影響を与え、環境ストレス耐性作物の作出と応答メカニズムの解明が急務となっている。主要作物として知られるパンコムギ(<i>Triticum aestivum</i>, ゲノム式: BBAADD)は二度の異質倍数化を介して進化した異質六倍体であり、これらの倍数化により祖先種の二倍体と四倍体コムギよりも高い環境適応能力を持つ。また、アクアポリン(AQP)は水や小分子、微小栄養素の輸送する膜貫通タンパク質として成長・発達とストレス応答で機能することが知られている。</p> <p>そこで、本研究ではコムギの倍数化による AQP の機能分化と非生物的ストレス耐性との関係性を明らかにするため、祖先種とパンコムギ間での AQP 遺伝子数や塩ストレスに対する発現変動パターン、AlphaFold3 の立体構造予測に基づいた AQP のチャネルとしての性質を比較した。その結果、倍数性進化の過程で塩ストレスに対する発現変動やポア性質に祖先種とパンコムギ間で差が見られた AQP を同定した。また、遺伝子数やゲノムシンテニーから AQP グループの変遷を探索した。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
Revealing the mechanisms underlying the acquisition of abiotic stress tolerance due to polyploidization will contribute to the development of stress-tolerant wheat.			
倍数化による非生物的ストレス耐性獲得メカニズムを明らかにすることで、耐性コムギの作出に貢献できる。			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Medical Life Science/Department of Medical Life Science 生命医科学研究科 生命医科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 1 <sup>st</sup> 博士後期課程 1年	Name 氏名	Haruna Inuzuka 犬塚 遥奈
Research Project Name 研究課題名	Exploring the structure of a PIP <sub>2</sub> floppase 新規脂質輸送体のクライオ電子顕微鏡構造解析		
Research Content/研究内容			
<p>Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP<sub>2</sub>) is a key regulatory lipid that plays essential roles in diverse cellular processes, including signal transduction, membrane trafficking, and cytoskeletal dynamics. Precise regulation of PIP<sub>2</sub> distribution across cellular membranes is therefore critical for maintaining normal cellular function. However, the molecular mechanisms governing PIP<sub>2</sub> transport remain poorly understood, largely due to the lack of structural information on the responsible transporters. In this project, I focus on TM9SF3, a previously uncharacterized multi-pass membrane protein, and investigate its potential role as a PIP<sub>2</sub> transporter. Using cryo-electron microscopy (cryo-EM), I aim to determine the high-resolution three-dimensional structure of TM9SF3 and to elucidate its molecular mechanism of lipid recognition and transport. I independently conduct all experimental steps, including protein expression, purification, cryo-EM sample preparation, data collection, and structural analysis. This integrated approach enables a comprehensive understanding of both the structural architecture and functional dynamics of the transporter. By visualizing TM9SF3 in different conformational states, this study seeks to uncover how PIP<sub>2</sub> molecules are selectively bound and translocated across the membrane. The resulting structural insights will provide a fundamental framework for understanding PIP<sub>2</sub> transport at the molecular level. The outcomes of this research are expected to advance basic knowledge in membrane biology and lipid signaling, while also offering potential applications in drug discovery and biotechnology. Ultimately, this work aims to contribute to the development of novel strategies for modulating lipid signaling pathways, which may have broad implications for treating diseases associated with dysregulated membrane dynamics.</p> <p>ホスファチジルイノシトール 4,5-ビスリン酸 (PIP<sub>2</sub>) は、シグナル伝達において重要な役割を果たす主要な調節脂質である。したがって、細胞膜全体における PIP<sub>2</sub> 分布の精密な調節は、正常な細胞機能の維持に不可欠である。しかし、PIP<sub>2</sub> 輸送を制御する分子メカニズムは、輸送体の構造情報が不足しているため、依然として十分に解明されていない。本研究では、これまで特性が明らかにされていなかった多回膜貫通タンパク質である TM9SF3 に着目し、PIP<sub>2</sub> 輸送体としての潜在的な役割を調査する。クライオ電子顕微鏡法 (cryo-EM) を用いて、TM9SF3 の高分解能三次元構造を決定し、脂質認識と輸送の分子メカニズムを解明することを目的とする。タンパク質発現、精製、クライオ-EM 試料調製、データ収集、構造解析を実施し、得られた構造をもとに共同研究先と変異体を用いた輸送活性を測定する。この統合的アプローチにより、輸送体の構造と機能の両面に関する包括的理解が可能となる。本研究の成果は、膜生物学および脂質シグナル伝達に関する基礎知識の進展に寄与すると同時に、創薬やバイオテクノロジー分野での応用可能性も提示する。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>Structural insights into TM9SF3-mediated PIP<sub>2</sub> transport may enable the rational design of molecules that regulate lipid signaling pathways. This knowledge could contribute to the development of novel therapeutics for diseases involving membrane dysfunction, as well as innovative biotechnological tools for controlling cellular processes in medical and industrial applications.</p> <p>TM9SF3 を介した PIP<sub>2</sub> 輸送の構造的解明は、膜機能障害を伴う疾患に対する新規治療法の開発、ならびに医療・産業応用における細胞プロセス制御のための革新的なバイオテクノロジーツールの開発に貢献しうる。</p>			

<b>Graduate school/Department</b> 所属研究科/専攻名	Graduate School of Medical Life Science/Department of Medical Life Science 生命医科学研究科 生命医科学専攻		
<b>Program/Grade</b> 課程/学年	Doctoral Program 1 <sup>st</sup> 博士後期課程 1年	<b>Name</b> 氏名	Hiroaki Ooeda 大枝 弘明
<b>Research Project Name</b> 研究課題名	In Silico Analysis of Large-Scale Conformational Changes in Type51 R-body インシリコ解析による Type51 R-body の大規模伸縮構造変化機構の解明		
<b>Research Content/研究内容</b>			
<p>Type 51 refractile body (R-body) is a roll-shaped giant protein polymer. It consists of approximately 900,000 subunits of the proteins RebA and RebB, and in response to pH changes it can reversibly transform between a rolled shape about 200 nm high and a needle-like shape about 20,000 nm long. If the mechanism underlying this structural transformation can be understood, R-bodies have potential as highly durable and stable molecular machines capable of repeated operation. However, the three-dimensional structures of RebA and RebB and their polymerization pattern remain unknown, and an all-atom model that can explain the R-body's pH-dependent structural changes has yet to be established. In this study, we used AlphaFold 3, a protein structure prediction method, to predict the three-dimensional structures of RebA and RebB and how these proteins assemble into the R-body polymer at atomic resolution. By analyzing the predicted structures and their assembly, we aimed to elucidate the pH-dependent extension-contraction mechanism of the R-body. As a result, we constructed an all-atom polymer model of the R-body based on the predicted structures, which is consistent with previous experimental findings. Furthermore, using this model in conjunction with prior research results, we proposed a mechanism for the R-body's structural transformation driven by changes in the distances between RebA and/or RebB subunits within the polymer.</p>			
<p>Type51 Refractile-body (R-body) は、ロール状の超巨大タンパク質重合体である。R-body は主要構成タンパク質として、RebA 及び RebB タンパク質の合計約 90 万量体から構成されており、pH の変化に応じて、高さ約 200 nm のロール状構造と、長さ約 20000 nm の針状構造の間で可逆的に構造変化する。もし R-body の構造変化機構を解明できれば、高い耐久性と安定性を持ち、かつ繰り返し動作する分子機械としての応用が期待される。しかし、R-body の構造変化を引き起こす RebA 及び RebB の立体構造及び重合様式は不明であり、pH 依存的な R-body の構造変化機構を合理的に説明可能な全原子重合モデルが求められていた。そこで本研究では、タンパク質の立体構造予測手法である AlphaFold 3 を用い、RebA 及び RebB の立体構造とその重合様式を全原子レベルで予測することで、R-body の pH 依存的な伸縮機構の解明を目指した。結果として、先行研究の結果を満たす、予測構造に基づいた R-body の全原子重合モデルを構築した。さらに、本モデル及び先行研究の結果を基にした、重合体中の RebA または RebB 間の距離の変化による R-body の構造変化メカニズムの提案を行った。</p>			
<b>Possibility of social implementation/社会実装の可能性</b>			
<p>Based on this study, controlling the R-body transformation mechanism may enable the design of molecular needles driven by conditions other than pH and of molecular machines exhibiting diverse motions by altering the polymerization mode.</p>			
<p>本研究を基に R-body の構造変化機構を制御することで、pH 以外の任意の条件で駆動する分子針や、R-body の重合様式を変化させることで、伸縮以外の多様な運動をする分子機械の設計が可能となることが期待される。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Medical Life Science /Department of Medical Life Science 生命医科学研究科 生命医科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 1 <sup>st</sup> 博士後期課程 1年	Name 氏名	Tsubasa Nagae 永江 翼
Research Project Name 研究課題名	Development of AI for Integrated Understanding of Protein-Protein Interaction Modulators タンパク質間相互作用調節因子の統合的理解に向けた AI 開発		
Research Content/研究内容			
<p>Protein-protein interactions (PPIs) play central roles in a wide range of biological processes, and small-molecule compounds that modulate PPIs (PPI modulators) have attracted increasing attention in drug discovery. PPI modulators include not only inhibitors that disrupt interactions but also stabilizers that enhance or induce PPIs. Despite their importance, these two classes are often studied separately, and a unified framework for understanding their mechanisms of action remains limited.</p> <p>In this study, we aim to analyze and interpret the modes of action of PPI modulators using artificial intelligence (AI) as a central methodology. By integrating AI with information-science-based approaches, we seek to systematically capture how small molecules influence PPIs at the structural level. In particular, we focus on changes in the states of protein complexes that arise from the presence of PPI modulators. Structural information and related data obtained through information-science techniques, including structure prediction, are leveraged to characterize these state changes in a data-driven manner.</p> <p>Using AI-based analysis, we classify and visualize the effects of PPI modulators on protein-protein interactions, enabling a quantitative comparison between different modes of modulation. This approach allows us to move beyond individual case studies and toward a more general understanding of PPI modulation. Furthermore, by relying on computational and predictive methods, the proposed framework is applicable even to PPI systems for which experimental structures are unavailable.</p> <p>Ultimately, this research aims to establish an AI-driven platform for supporting the analysis and design of PPI modulators. Such a platform is expected to contribute not only to drug discovery but also to broader applications, including the design of bioactive molecules in non-medical fields.</p>			
<p>本研究では、タンパク質間相互作用 (Protein-Protein Interactions: PPIs) を調節する低分子化合物 (PPI Modulators) の作用様式を、人工知能 (AI) を中心とした情報科学的手法を用いて解析・理解することを目指す。PPI Modulators には、相互作用を阻害するものだけでなく、相互作用を安定化させるものも存在し、近年創薬分野で注目されている。一方で、これらを統一的に整理し、作用の違いを体系的に捉えることは容易ではない。</p> <p>本研究では、構造予測を含む情報科学的手法により得られる構造情報や関連データを活用し、PPI Modulators の存在によって生じるタンパク質複合体の状態変化に着目する。これらの情報を AI で解析することで、PPI Modulators が相互作用に与える影響を分類・可視化し、未知の PPI 系に対しても予測的に評価可能な分子設計支援基盤の構築を目指す。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>The AI-based framework developed in this study is expected to accelerate the discovery and design of PPI modulators by enabling efficient, structure-informed analysis. Beyond drug discovery, it has potential applications in agriculture and other fields, such as the design of bioactive molecules for biological regulation.</p>			
<p>本研究で構築する AI 手法は、PPI Modulators の探索や設計を効率化し、創薬研究の加速に貢献する。さらに、農業や生物機能制御分子の設計など、医療分野以外への応用も期待される。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Medical Life Science/Department of Medical Life Science 生命医科学研究科 生命医科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 1 <sup>st</sup> 博士後期課程 1年	Name 氏名	Aoi Maeda 前田 葵
Research Project Name 研究課題名	Structural analysis of hepatic drug transporters and elucidation of their polyspecific binding mechanisms 肝臓薬物トランスポーターの構造解析および多選択的な結合様式の解明		
Research Content/研究内容			
<p>Hepatic transporters play critical roles in drug disposition. Endogenous compounds and xenobiotics enter hepatocytes via uptake transporters and, after metabolism, are excreted into bile or back into blood via efflux transporters. Changes in transporter activity caused by genetic polymorphisms or inhibition can alter pharmacokinetics and may lead to adverse drug reactions. Organic cation transporter 1 (OCT1) and multidrug and toxin extrusion transporter 1 (MATE1) mediate hepatic uptake and efflux of organic cationic drugs and interact with structurally diverse compounds. However, their mechanisms remain poorly understood. We aim to determine cryo-EM structures of human OCT1 (hOCT1) and human MATE1 (hMATE1) with substrates and inhibitors to elucidate organic cation recognition, and validate the resulting rules by transport and binding assays. Ultimately, these structures will improve prediction of transporter-mediated drug–drug interactions and accelerate drug discovery.</p>			
<p>肝臓のトランスポーター(膜輸送体)は、薬物動態に重要な役割を担っている。糖やアミノ酸などの内因性化合物と薬物や毒素などの外因性化合物は、取り込みトランスポーターを介して血管内から肝細胞に入り、代謝後に、排出トランスポーターを介して胆汁や血液中へと排泄される。輸送体の遺伝子多型や阻害に伴う活性の変化は薬物動態に影響を与え、患者に薬害を与える可能性がある。特に、有機カチオン輸送体1(OCT1)と多剤排出輸送体1(MATE1)は、それぞれ肝細胞における有機カチオン性薬物の取り込みと排出を担っており、構造的に多様な骨格を持つ化合物と相互作用することが分かっている。しかし、OCT1 や MATE1 に対する臨床的な関心が高まっているにもかかわらず、その分子機構は十分に解明されていない。以上の背景から、本研究の目的は、クライオ電子顕微鏡を用いて、ヒト OCT1 (hOCT1)とヒト MATE1 (hMATE1)の各種基質および多様な阻害剤との結合型構造を決定し、複雑な有機カチオン認識機構を明らかにすることである。得られた結果から、これら輸送体における基質認識のルールを立案し、輸送実験と結合実験で検証する。最終的に、hOCT1 や hMATE1 を介した薬物相互作用の予測や創薬研究の加速につながる構造データを提供することを目指す。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>The resulting structural information is expected to enable highly accurate <i>in silico</i> prediction of drug–drug interactions, allowing assessment of OCT- and MATE-mediated interactions—previously difficult to evaluate—and facilitating the rational design of novel inhibitors.</p>			
<p>得られた構造情報は、<i>in silico</i>による薬物相互作用の高精度予測への応用が期待され、従来困難であった OCT や MATE を介する薬物相互作用の評価や、新規阻害剤の合理的設計を可能とする。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Medical Life Science/ Department of Medical Life Science 生命医科学研究科 生命医科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 2 <sup>nd</sup> 博士後期課程 2年	Name 氏名	Tatsunari Ohkubo 大久保 達成
Research Project Name 研究課題名	Dynamic structural analysis of the Ebola virus glycoprotein GP using the DXT method エボラウイルス表面糖タンパク質 GP の動的構造解析に基づく創薬基盤構築		
Research Content/研究内容			
<p>Ebola virus causes highly lethal hemorrhagic fever in humans and non-human primates. Viral entry is initiated through interactions between the viral surface glycoprotein (GP) and C-type lectins on the host cell surface. Although GP dynamics are thought to be involved in viral entry, the molecular dynamics of GP have not yet been directly characterized. In this study, we investigated the molecular dynamics of Ebola virus GP using diffracted X-ray tracking (DXT), which enables three-dimensional, real-time measurements of protein single-molecule dynamics. Purified GP proteins from the pathogenic Zaire strain and the non-pathogenic Reston strain were compared using macrophage-derived MGL 1 and dendritic cell-derived DC-SIGN as C-type lectins. Measurements were performed at SPring-8 BL40XU. The Zaire GP exhibited higher motional activity than the Reston GP in both tilting and rotational motions, suggesting a relationship between GP dynamics and pathogenicity. Upon MGL 1 binding, motional activity increased in the Reston GP but decreased in the Zaire GP, likely due to stronger binding of the Zaire GP to MGL 1.</p>			
<p>エボラウイルスはヒトや霊長類に対して致死率の高い出血熱を引き起こす。エボラウイルスの細胞侵入は、ウイルス表面糖タンパク質 (Glycoprotein: GP) と宿主細胞表面に存在する C 型レクチンとの相互作用によって開始されると知られている。GP の動的構造変化が細胞侵入に関与していると考えられているが、実際に GP の分子動態を直接捉えた報告はない。本研究では、エボラウイルス GP の分子動態を明らかにすることを目的として、タンパク質 1 分子動態を三次元的かつリアルタイムに計測可能な X 線 1 分子追跡法を用いた。X 線 1 分子追跡法は、タンパク質に結合させたナノ結晶から生じる回折輝点を追跡することで、タンパク質動態を三次元的に解析する手法である。GP は精製タンパク質を用い、ヒトに対して病原性を示すザイール型および病原性を示さないレストン型を比較した。C 型レクチンは、マクロファージ由来の MGL 1 および樹状細胞由来の DC-SIGN を用いた。計測は SPring-8/BL40XU にて実施した。ザイール型 GP は、倒れ込み運動および回転運動のいずれにおいても、レストン型 GP より高い運動性を示した。運動性の差は病原性の違いを反映していると示唆された。MGL 1 結合により、レストン型 GP では運動性の増加が見られた一方で、ザイール型 GP では運動性の低下が認められた。ザイール型 GP は MGL 1 と強固に結合することで分子運動が抑制されたと考えられた。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>This approach establishes a novel drug discovery strategy targeting structural fluctuations, enabling the screening of compounds that modulate GP dynamics and viral infectivity. The platform is expected to serve as a safe and broadly applicable foundation for drug discovery research.</p>			
<p>構造揺らぎを標的とした従来にない創薬戦略の確立につながり、GP 動態や感染性を制御する化合物のスクリーニングが可能となる。安全かつ汎用性の高い創薬研究基盤としての展開が期待される。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Medical Life Science/Department of Medical Life Science 生命医科学研究科 生命医科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 2 <sup>nd</sup> 博士後期課程 2年	Name 氏名	Haruka Kawabata 川端 悠
Research Project Name 研究課題名	Structural Analysis of Light-Responsive Peptide Nanofibers for Biomedical Applications 生体応用を目指した光応答性ペプチドナノファイバーの立体構造解析		
Research Content/研究内容			
<p>This study elucidated the correlation between the three-dimensional structure and physical properties of light-responsive self-assembling peptide (SAP) nanofibers, aiming for applications in regenerative medicine and microfluidic technology. Specifically, addressing the challenge of “droplet coalescence” in biocompatible aqueous two-phase systems (ATPS), we designed the azobenzene-containing peptide “AzSAP” and its reverse sequence “rev-AzSAP” as droplet stabilizers. Analysis using cryo-electron microscopy confirmed that both peptides possess similar fundamental structures despite their reversed sequence orientations, and both exhibit excellent droplet stabilization capabilities. Conversely, a marked difference in viscosity was observed, with rev-AzSAP exhibiting over three times the viscosity of AzSAP. High-resolution structural analysis revealed that rev-AzSAP contains a specific fibrous polymorphism (Type 2, 3) with a highly regular lattice-like cross-section. This unique structural feature is likely to facilitate the formation of inter-fibrous networks, thereby accounting for the markedly increased viscosity. These findings contribute to establishing a foundation for the logical design of functional peptide materials.</p>			
<p>本研究は、再生医療やマイクロ流路技術への応用を目指し、光応答性を持つ自己集合性ペプチド(SAPs)ナノファイバーの立体構造と物性の相関を解明しました。特に、生体適合性の高い液液二相系(ATPS)における「液滴の融合」という課題に対し、液滴安定化剤としてアゾベンゼンを含むペプチド「AzSAP」とその逆配列「rev-AzSAP」を設計しました。クライオ電子顕微鏡を用いた解析の結果、両ペプチドは配列の向きが逆でありながら類似した基本構造を持ち、共に優れた液滴安定化能を示すことが確認されました。一方で、粘性には顕著な差が見られ、rev-AzSAPはAzSAPの3倍以上の高粘性を示しました。高分解能構造解析により、rev-AzSAPには規則性の高い格子状断面を持つ特異的な線維多形(Type 2, 3)が含まれることが判明しました。この特異な構造が線維間の網目構造形成を促し、高粘性を発現させていると考えられます。本成果は、論理的な機能性ペプチド材料設計の基盤構築に寄与するものです。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>In liquid-liquid two-phase systems, droplet stabilisers with high biocompatibility are in demand for research and drug discovery and hold potential for societal implementation.</p>			
<p>液液二相系において生体適合性の高い液滴安定化剤は研究や創薬においてニーズがあり、社会実装の可能性がある。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Medical Life Science/Department of Medical Life Science 生命医科学研究科 生命医科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 3 <sup>rd</sup> 博士後期課程 3年	Name 氏名	Yuki Aida 會田 侑希
Research Project Name 研究課題名	Elucidation of molecular mechanisms and identification of diagnostic markers of Asian-type diabetes characterized by early pancreatic $\beta$ -cell dysfunction 膵 $\beta$ 細胞の機能低下が先行する「アジア人型」糖尿病の分子機構の解明と診断マーカーの同定		
Research Content/研究内容			
<p>The main pathophysiological features of type 2 diabetes are insulin resistance of peripheral tissues and pancreatic <math>\beta</math>-cell dysfunction. The mechanism of <math>\beta</math>-cell dysfunction remains poorly understood, and there are currently no fundamental therapeutic or preventive strategies. <math>\beta</math>-cell dysfunction is triggered by reduced expression of the transcription factor Mafa, which is essential for the maintenance of <math>\beta</math>-cell function. Although diverse mechanisms have been proposed as causes of Mafa downregulation, a unified consensus has not yet been established.</p> <p>All type 2 diabetes model mice, which are traditionally used in research, are “European type”, in which insulin resistance precedes. Based on these models, prolonged hyperglycemia due to peripheral insulin resistance precedes <math>\beta</math>-cell dysfunction. In contrast, <math>\beta</math>-cell dysfunction precedes insulin resistance in the “Asian type” diabetes, suggesting that the underlying mechanisms of <math>\beta</math>-cell dysfunction differ from those in “European type” diabetes. However, the lack of appropriate animal models has been a major obstacle to elucidating the mechanisms of <math>\beta</math>-cell dysfunction in “Asian type” diabetes.</p> <p>Accordingly, I established the world’s first animal model of the “Asian type” diabetes, in which <math>\beta</math>-cell function is impaired without insulin resistance. Using this model, I elucidated a mechanism of Mafa downregulation that is distinct from that observed in “European type”.</p>			
<p>二型糖尿病の主な病態は末梢のインスリン抵抗性と膵 <math>\beta</math> 細胞の機能低下である。 <math>\beta</math> 細胞機能低下の分子機構の理解は進んでおらず、根本的な治療法や予防薬はない。 <math>\beta</math> 細胞の機能低下は、 <math>\beta</math> 細胞の機能維持に必須な転写因子 MafA の発現低下が引き金となって起きる。しかし、MafA の発現低下の原因として多様なものが提唱されており(酸化ストレスなど)、未だに統一的な理解には至っていない。</p> <p>従来の研究で用いられてきた二型糖尿病モデルマウスは、いずれもインスリン抵抗性が先行する「欧米人型」である。これらのモデルを用いて「重度のインスリン抵抗性→慢性的な高血糖→<math>\beta</math> 細胞の機能低下」というスキームが提唱されてきた。しかし、軽度もしくは非インスリン抵抗性で <math>\beta</math> 細胞の機能低下が起きる「アジア人型」の糖尿病には、このスキームは当てはまらない。「アジア人型」のモデル動物が存在しないことが、「アジア人型」の研究が決定的に不足してきた要因と言える。</p> <p>そこで、私は世界初の「アジア人型」のモデル動物の開発に取り組み、非インスリン抵抗性で <math>\beta</math> 細胞の機能が低下するモデル動物の開発に成功した。また、このモデルを用いて「欧米人型」とは異なる Mafa 発現低下の分子機構を見出した。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>Insights into the molecular mechanisms of pancreatic <math>\beta</math>-cell dysfunction obtained from the newly developed model mice of “Asian type” diabetes, are expected to contribute to future personalized medicine. Furthermore, comparative analyses between “Asian type” and “European type” diabetes models may facilitate the identification of subtype-specific diagnostic markers for type 2 diabetes.</p> <p>開発に成功した「アジア人型」のモデル動物から得られた <math>\beta</math> 細胞機能低下の分子機構の知見をもとに将来的な個別化医療への応用が期待される。また、「アジア人型」と「欧米人型」のモデル動物を比較することによって二型糖尿病のサブタイプ特異的な診断マーカーの開発に貢献することが期待される。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Medical Life Science/Department of Medical Life Science 生命医科学研究科 生命医科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 3 <sup>rd</sup> 博士後期課程 3年	Name 氏名	Yukihiro Furuuchi 古内 志拓
Research Project Name 研究課題名	Development of Novel E3 Ligase Ligands for PROTAC Applications PROTAC に利用可能な新規 E3 リガーゼリガンドの開発		
Research Content/研究内容			
<p>Proteolysis Targeting Chimeras (PROTACs) are heterobifunctional molecules composed of an E3 ubiquitin ligase ligand and a ligand for a protein of interest (POI) connected by a linker. By forming a ternary complex with the E3 ligase and the POI, PROTACs induce selective degradation of target proteins via the ubiquitin–proteasome system. Although this strategy enables the targeting of proteins that are difficult to modulate with conventional inhibitors, its application remains limited by reliance on a small number of E3 ligases, such as cereblon (CRBN) and von Hippel–Lindau (VHL), leading to challenges including degradation resistance and limited tissue specificity. Therefore, the identification of novel E3 ligases and corresponding ligands is essential. Previous studies demonstrated that modification of the linker attachment position of an inhibitor of apoptosis protein (IAP) ligase ligand yielded a PROTAC that recruits an unknown E3 ligase distinct from IAP. In this study, we aim to identify this uncharacterized E3 ligase through pull-down assays and proteomic analysis, and to elucidate E3 ligase–ligand interactions and optimize ligand structures using docking simulations and in silico approaches.</p>			
<p>PROTAC (Proteolysis Targeting Chimera) は、E3 リガーゼリガンドと標的タンパク質 (POI) リガンドをリンカーで連結したキメラ分子であり、ユビキチン・プロテアソームシステムを介して標的タンパク質の分解を誘導する創薬技術である。一方で、PROTAC に利用可能な E3 リガーゼは限られており、それに起因して分解耐性の獲得や組織特異性の低さといった課題が指摘されている。そのため、PROTAC に利用可能な新規 E3 リガーゼの探索および対応するリガンドの開発が不可欠である。先行研究において、IAP リガーゼリガンドの結合位置を改変した PROTAC が、IAP とは異なる未知の E3 リガーゼをリクルートすることが見出された。本研究では、この未知 E3 リガーゼの同定を目的とし、プルダウンアッセイおよびプロテオーム解析により E3 リガーゼ候補の探索を行った。さらに、E3 リガーゼとリガンドとの構造活性相関の解明を目指し、リガンド構造を改変した PROTAC 誘導体の合成および分解活性評価を実施した。今後は標的 E3 リガーゼを同定した後、in silico 解析により、E3 リガーゼとリガンドの結合様式の解明を行う。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>Most E3 ubiquitin ligases encoded in the human genome have not yet been exploited for PROTAC development. This study represents a highly novel approach that aims to comprehensively predict ligands for uncharacterized E3 ligases using in silico analyses.</p>			
<p>ヒトに存在する E3 リガーゼの大半は PROTAC に利用されていない。本研究は、in silico 解析により未知 E3 リガーゼのリガンドを網羅的に予測する新規性の高い研究である。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Medicine/Doctoral Degree Program 医学研究科 医科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 1 <sup>st</sup> 博士課程 1年	Name 氏名	Sayaka Ito 伊藤 清香
Research Project Name 研究課題名	Elucidating the Function of MED26-containing Mediator Complex in the DNA Damage Response DNA 損傷応答における MED26 の機能解明		
Research Content/研究内容			
<p>The Mediator complex is a large multiprotein complex that plays an essential role in transcription, the process by which RNA is synthesized from DNA. MED26 is one of the subunits of the Mediator complex and is known to be particularly important for the regulation of transcription elongation. In recent years, we have found that MED26 may function not only in transcription elongation but also in the DNA damage response and DNA damage repair. It is generally thought that numerous factors accumulate at sites of DNA damage and act cooperatively during the DNA damage response and repair. Because MED26 also accumulates at damage sites, and because the Mediator complex containing MED26 binds very strongly to RNA polymerase II, it is possible that MED26 accumulates at damage sites together with RNA polymerase II and promotes DNA repair through an as-yet-unknown mechanism.</p>			
<p>メディエーター複合体はDNAからRNAを合成する「転写」というプロセスにおいて重要な機能を果たすタンパク質巨大複合体である。MED26はメディエーター複合体のサブユニットのひとつであり、特に転写伸長制御において、重要なはたらきをもつことが分かっている。近年、我々は、このMED26が転写伸長制御だけでなく、DNA損傷応答やDNA損傷修復においても重要なはたらきをもつ可能性を見出した。</p> <p>一般に、DNA損傷応答・損傷修復においては、DNA損傷部位に多数の因子が集積して、協同して作用すると考えられている。MED26も損傷部位に集積すること、またMED26を含むメディエーターは非常に強くRNAポリメラーゼIIと結合することから、MED26が損傷部位にRNAポリメラーゼIIを伴って集積し、全く未知の機構によってDNA修復を促進している可能性がある。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>Some cancers are thought to acquire drug resistance by abnormally upregulating DNA repair pathways. If the molecular role of MED26 in DNA damage repair can be elucidated, it may lead to the development of new anticancer therapeutics targeting MED26.</p>			
<p>いくつかのがんはDNA修復機構を異常亢進させることで薬剤耐性を獲得していると考えられている。MED26が損傷修復に果たす役割を分子レベルで解明できれば、MED26をターゲットとした新たながん治療薬の開発につながる。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Medicine/Doctoral Degree Program 医学研究科 医科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 1 <sup>st</sup> 博士課程 1年	Name 氏名	Midori Ota 大田 美翠
Research Project Name 研究課題名	Comprehensive Evaluation and Advancement of Disease Risk Score–Based Methods for Causal Inference Using Observational Data 疾患リスクスコアを基盤とした観察データにおける因果推論手法の包括的評価と高度化		
Research Content/研究内容			
<p>This study aims to advance methods for confounding adjustment in observational and pharmacoepidemiologic research by theoretically and empirically investigating statistical causal inference approaches based on the disease risk score (DRS). The propensity score (PS), which has been widely used in practice, is based on a model for treatment assignment probabilities and has been reported to yield unstable estimates in settings involving rare exposures or multiple treatment groups. In contrast, the DRS is an index that predicts the expected potential outcome under no treatment from covariates and enables confounding control under weaker identification assumptions.</p> <p>First, this study introduces a two-dimensional balancing score that jointly incorporates the PS and the DRS, and examines the theoretical validity of integrated confounding adjustment methods based on this framework. In addition, methods for estimating the DRS for time-to-event outcomes using Cox proportional hazards models are investigated. Finally, the proposed methods are applied to medical big data, including electronic health records and claims data (real-world data; RWD), and their validity and limitations as confounding adjustment approaches for RWD are evaluated through comparative simulation studies. Through these investigations, this study seeks to extend the applicability of causal inference in observational and pharmacoepidemiologic research and to establish practical and reproducible analytical methods for RWD analyses.</p>			
<p>本研究では、観察研究および薬剤疫学研究における交絡調整手法の高度化を目的として、疾患リスクスコア (Disease Risk Score; DRS) を用いた統計的因果推論手法を理論的および実証的に検討する。従来広く用いられてきた傾向スコア (Propensity Score; PS) は、処置割付の確率モデルに基づくため、稀な曝露や複数処置の状況下では推定が不安定となることが指摘されている。これに対し、DRS は処置を受けなかった場合の潜在アウトカムの期待値を共変量から予測する指標であり、より弱い識別仮定の下で交絡調整が可能である。</p> <p>まず、PS と DRS を同時に用いた二次元バランシングスコアを導入し、両者を統合した交絡調整手法の有効性を理論的に検討する。加えて、生存時間アウトカムを対象とし、Cox 比例ハザードモデルを用いた DRS 推定手法を検討する。最後に、電子カルテやレセプトデータなどの医療ビッグデータ (Real World Data; RWD) に提案手法を適用し、RWD に対する交絡調整手法としての妥当性と限界をシミュレーション比較によって確認する。これらを通じて、観察研究および薬剤疫学研究における因果推論の適用範囲を拡張し、RWD 解析における実用的で再現性の高い解析手法の確立を目指す。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>The confounding adjustment method proposed in this study is applicable to research using medical big data and is expected to enhance the reliability of statistical causal inference in clinical research. By improving the quality of real-world data analyses, it may contribute to more efficient conduct of medical research.</p>			
<p>本研究で提案する交絡調整手法は、医療ビッグデータを用いた研究に適用可能であり、臨床研究における統計学的因果推論の信頼性向上に寄与する。RWD 解析の質を高め、効率的な研究推進に資することが期待される。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Medicine/Doctoral Degree Program 医学研究科 医科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 1 <sup>st</sup> 博士課程 1年	Name 氏名	Misato Kurio 栗生 美怜
Research Project Name 研究課題名	Analysis and evolutionary investigation of the gene regulatory network in antigen presenting cell differentiation 抗原提示細胞の分化における転写調節ネットワークの解析とその進化過程の解明		
Research Content/研究内容			
<p>Adaptive immune systems that activate lymphocytes in an antigen-specific manner through antigen presentation are unique to jawed vertebrates (gnathostomes). In gnathostomes, the differentiation of antigen-presenting cells is known to be regulated by the complexes formed by transcription factors A and B. Although homologs of A and B are also present in protochordates lacking adaptive immunity (such as ascidians and amphioxus) and in cyclostomes (lampreys and hagfish), which possess an adaptive immune system distinct from that of gnathostomes, it remains unclear whether these homologs can form functional complexes analogous to the A-B complex in gnathostomes. Notably, in ascidian blood cells, populations expressing A or B have been identified, whereas cells co-expressing both of them have not been observed. Based on these observations, I hypothesized that the acquisition of the ability of forming A-B complexes and their co-expression were key events in the emergence of antigen-presenting cells in vertebrates. To test this hypothesis, this study will conduct comparative analyses of genomes, gene expression, and protein structures across multiple species, including protochordates and cyclostomes.</p>			
<p>抗原提示によって抗原特異的にリンパ球を活性化する適応免疫機構は、顎のある脊椎動物(顎口類)に特有の免疫機構である。顎口類における抗原提示細胞の分化は、前駆細胞で共発現する転写因子 A, B が形成する複合体によって制御されていることが知られている。適応免疫をもたない原索動物(ホヤ、ナメクジウオ)や顎口類とは異なる適応免疫をもつ円口類(ヤツメウナギ、ヌタウナギ)にもこれらの転写因子のホモログが存在するが、顎口類と同様の複合体を形成するか、また同等に機能し得るかは不明である。特に、ホヤの血液細胞にはAを発現するものとBを発現するものが存在するものの、これらを共発現する細胞は確認されていない。そこで、AとBが複合体を形成する能力および共発現の獲得が脊椎動物における抗原提示細胞の出現の鍵であったという仮説を立てている。本研究では、この仮説を検証するため、原索動物・円口類を含む複数種において、ゲノム、遺伝子発現、タンパク質構造などの比較解析を行う。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>Elucidation of the mechanisms that determine the presence or absence of antigen-presenting cells is expected to provide deeper insights into the pathogenesis of diseases accompanied by abnormal hematopoietic differentiation, such as leukemia, and to serve as a foundation for the development of novel therapeutic strategies.</p>			
<p>抗原提示細胞の有無を規定する機構の解明が進むことで、白血病など、血液細胞の分化異常を伴う疾患に対し、より詳細な病態理解や新たな治療戦略の基盤となることが期待される。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Medicine/Doctoral Degree Program 医学研究科 医科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 1 <sup>st</sup> 博士課程 1年	Name 氏名	Chen Cheng 程 晨
Research Project Name 研究課題名	Elucidation of the Pathophysiological Role of Brain–Heart Axis Dysfunction in Cardiac Hypertrophy 脳-心臓連関の恒常性破綻に起因する心肥大メカニズムの解明		
Research Content/研究内容			
<p>In Japan, the number of patients with heart failure is increasing by approximately 10,000 each year due to the aging population and is predicted to exceed 1.3 million by 2030. Since effective therapeutic strategies for chronic heart failure with diastolic dysfunction caused by hypertension-induced cardiac hypertrophy remain limited, novel approaches targeting cardiac hypertrophy are required. Angiotensin II (Ang II) is known to elevate blood pressure via the angiotensin II type 1 (AT1) receptor and to induce cardiac hypertrophy; however, its precise sites of action and underlying mechanisms remain unclear.</p> <p>In this study, to elucidate the mechanisms of Ang II–induced cardiac hypertrophy, Ang II (6µg/h) was subcutaneously administered for two weeks to 8–10-week-old male mice, and pathophysiological changes were evaluated. Administration of Ang II induced both blood pressure elevation and increased heart weight compared with vehicle-treated mice. Notably, positive correlation was not observed between blood pressure and heart weight. Furthermore, oral administration of losartan, an AT1 receptor antagonist, via drinking water (0.6g/L) or continuous intracerebroventricular infusion (10µg/h) suppressed Ang II–induced hypertension and cardiac hypertrophy. In contrast, oral administration of hydralazine, a vasodilator, effectively attenuated Ang II–induced blood pressure elevation but failed to suppress cardiac hypertrophy.</p> <p>Taken together, these findings indicate that blood pressure elevation alone is insufficient to induce cardiac hypertrophy and suggest that activation of central AT1 receptor contributes to cardiac hypertrophy formation through the brain-heart axis.</p>			
<p>日本では超高齢化の影響で心不全患者数が毎年1万人ずつ増加しており、2030年には130万人を超え、心不全パンデミックが発生すると予測されている。特に、高血圧に起因する心肥大による拡張不全に対する早急な対策が求められており、新しい研究アプローチが望まれている。アンジオテンシンⅡ(AngⅡ)はAT1受容体を介して持続的な高血圧を惹起し、心肥大を形成することが知られているが、その作用部位や詳細なメカニズムは十分に解明されていない。本研究ではAngⅡによる心肥大メカニズムを解明するため、8-10週齢の雄性マウスにAngⅡを2週間皮下投与し、その病態を評価した。結果、AngⅡ投与群ではVehicle投与群と比較して血圧上昇および心重量増加を認めたが、血圧と心重量の間に正の相関は認められなかった。さらにAngⅡの投与と同時に、AT1受容体拮抗薬のLosartanを飲水または脳室内に持続投与した結果、血圧上昇および心肥大増加が抑制された。一方、血管拡張薬のHydralazine飲水投与はAngⅡによる血圧上昇を抑制したものの、心肥大が抑制されなかった。以上より、血圧上昇のみでは心肥大は十分に説明できないことが示唆され高血圧に伴う心肥大形成メカニズムの一部に、脳内AT1受容体を介した脳-心連関が関与する可能性が示唆された。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>Elucidating the role of central Ang II signaling in cardiac hypertrophy may highlight the importance of the brain–heart axis in cardiovascular disease and facilitate the development of innovative brain-targeted therapies for cardiac remodeling.</p>			
<p>心肥大における脳内AngⅡシグナルの意義を解明することで、心疾患における「脳-心連関」の重要性を明らかにし、脳を標的とした循環器疾患の新規治療戦略の創出につながる可能性がある。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Medicine/Doctoral Degree Program 医学研究科 医科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 1 <sup>st</sup> 博士課程 1年	Name 氏名	Ayano Yajima 矢島 綾乃
Research Project Name 研究課題名	Elucidating the Mechanisms of Compensatory Area Formation Driving Motor Function Recovery After Brain Injury. 脳損傷後の運動機能回復を司る代償野形成メカニズムの解明		
Research Content/研究内容			
<p>When neurons in the brain are damaged and lose their function, neurons that are not typically involved in this function can sometimes compensate for this lost function. These regions are referred to as <i>compensatory areas</i>, and their formation is thought to involve neural plasticity. Our laboratory has focused on the <math>\alpha</math>-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor (AMPA), a core mediator of neural plasticity, and has demonstrated that experience-driven synaptic delivery of glutamate AMPAR in compensatory areas is critical for motor functional recovery. However, the molecular mechanisms underlying <b>when</b> and <b>which brain regions</b> contribute to compensatory area formation after injury have not been elucidated. In our laboratory, we have developed a positron emission tomography (PET) probe that enables visualization of AMPA receptors in the living human brain. Using this PET probe, our clinical studies identified the anterior cingulate cortex (ACC) as a brain region in which changes in AMPA receptor density were correlated with the recovery rate of motor function in stroke patients. Based on these findings, we hypothesized that <b>the ACC plays a critical role in compensatory area formation and motor recovery</b>. To examine this hypothesis, we knocked down AMPAR expression in the rat ACC followed by cryoinjury to the motor cortex. As a result, motor function recovery was significantly impaired despite rehabilitation. Furthermore, to identify molecular mechanisms underlying the formation of compensatory brain regions, we performed single-nucleus RNA sequencing and identified gene X as being highly expressed specifically in the ACC of the cryoinjury group. Accordingly, knockdown of gene X in the ACC, followed by cryoinjury to the motor cortex, resulted in a significant reduction in motor function recovery. These findings suggest that <b>excitatory input mediated by ACC AMPAR, together with gene X expression, plays a critical role in compensatory area formation and motor functional recovery after brain injury</b>.</p> <p>脳の神経細胞が損傷を受け機能を失ってしまった際に、普段はその機能を担わない別の脳領域が役割を補えることがある。このような脳領域を「代償野」といい、神経可塑性が関わるとされている。所属研究室では、神経可塑性の中核を担う AMPA 受容体 (AMPA) に着目し、代償野における AMPAR を介した興奮性入力が機能回復に重要であることを明らかにした (Abe <i>et al.</i>, <i>Science</i>, 2018)。しかし、<b>損傷後いつどの脳領域がどのような分子メカニズムで代償野の形成に関与するのかが明らかになっていない</b>。</p> <p>所属研究室で開発された、生きたヒト生体脳の AMPAR を可視化できる PET-probe を用いて行った臨床研究によって、前帯状皮質 (ACC) という脳領域で、脳卒中患者の運動機能の回復率と AMPAR の密度変化量に相関を見出した。我々は、<b>脳損傷後の ACC が運動機能の回復 (代償野の形成) に関与するという仮説を立て</b>、ラットの ACC における AMPAR を shRNA (short hairpin RNA) を用いてノックダウン (KD) し運動野を凍結損傷した。その結果リハビリをおこなっても運動機能の回復率が有意に低かった。この代償野形成に関わる分子メカニズムを明らかにするため、single nucleus RNA-seq を行ない、凍結損傷群の ACC でのみ発現量が高い遺伝子 X を見出した。さらに、ACC における遺伝子 X を KD し同様に運動野を凍結損傷するとリハビリを行っても運動機能の回復率は有意に低かった。これらのことから、<b>代償野の形成には ACC からの AMPAR を介した興奮性入力と遺伝子 X の発現が重要な役割を担っていることが示唆された</b>。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
Identifying brain regions and molecular mechanisms involved in early functional recovery could contribute to preventing the development of long-term sequelae. This research may lead to therapeutic strategies that are fundamentally different from existing approaches.			
本研究を通じて、脳損傷後のリハビリ開始前に機能回復に関わる脳領域や分子を明らかにできれば、将来的に後遺症を未然に防ぐ治療法や診断マーカーの開発に繋がることが期待される。			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Medicine/Doctoral Degree Program 医学研究科 医科学専攻		
Program/Grade 学年	Doctoral Program 1 <sup>st</sup> 博士課程 1年	Name 氏名	Natsuki Hoshino 星野 南月
Research Project Name 研究課題名	Identification of a B cell dysregulation-sparing Nef mutation linked with cross-neutralization of a neutralization escape variant SIV 抗体誘導型エイズワクチン開発はなぜ困難か？-SIV 中和抗体誘導に関連する Nef 多型から迫る-		
Research Content/研究内容			
<p>HIV infection remains difficult to control in part due to the limited induction of effective neutralizing antibodies. Similarly, the simian immunodeficiency virus strain SIVmac239, widely used as an AIDS animal model, is characterized by a complete lack of neutralizing antibody induction throughout infection. In this study, we identified an exceptional group of SIVmac239-infected macaques that developed neutralizing antibody responses. Notably, within this group, a single individual exhibited neutralizing activity even against SIV variants carrying multiple envelope mutations conferring antibody escape (multi-escape variants). Viral genetic analysis revealed that only this individual showed complete selection of a specific point mutation in the viral Nef protein that was absent in other animals. Comparative analyses across animals were performed to examine the association between viral genetic features and cross-neutralizing antibody activity. While the functional significance of this mutation remains unclear, its exclusive selection in the only individual capable of cross-neutralizing multi-escape SIV variants highlights a distinct host-virus interaction. The basis for the emergence of this uniquely responsive phenotype remains to be determined.</p>			
<p>HIV の発見から 40 年が経過した現在においても、根治に至る治療法は確立されておらず、ワクチンや新たな介入手法の構築は依然として重要な課題である。通常ウイルス感染では、自然免疫に続いて適応免疫応答が誘導され、ウイルス制御に至るが、HIV 感染症では体内で誘導される抗体の多くが中和能を欠いており、他のウイルス感染症と比較してウイルス制御が困難となる一因である。エイズ動物モデルとして用いられる SIVmac239 株においても、感染全期間を通じて中和抗体が誘導されないことが知られている。本研究では、この SIVmac239 感染モデルにおいて、例外的に中和抗体を誘導するサル群を同定した。さらに当該群の解析から、中和抗体からの逃避を目的として複数の変異を併せ持つマルチエスケープ変異 SIV に対しても中和活性を示す、特異な個体が 1 頭存在することが明らかとなった。その背景を検討するためウイルス側の解析を行った結果、当該 1 個体においてのみ、他個体では認められないウイルス Nef タンパク質の点変異が完全に選択されていた。現段階ではその全容は明らかではないが、特殊な群の中でもさらに特異な個体における変異選択を取り巻く生体内要因を検討中である。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>This study aims to elucidate, at a fundamental level, the multi-layered molecular mechanisms of viral factors that govern resistance to neutralizing antibodies in AIDS viruses. Through this work, we seek to generate foundational knowledge that will contribute to the design of neutralizing antibody-inducing vaccines and novel immunological intervention strategies.</p>			
<p>エイズウイルスにおける中和抗体抵抗性を司るウイルスの多階層的の分子機構を基調的に明らかにすることを目指す。これにより、中和抗体誘導型ワクチンや新規免疫介入戦略の設計に資する基盤的知見の創出につなげる。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Medicine/Doctoral Degree Program 医学研究科 医科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 2 <sup>nd</sup> 博士課程 2年	Name 氏名	Shintaro Ogawa 小川 真太郎
Research Project Name 研究課題名	<p>Suppression of Pol II Ser2 phosphorylation enables short snRNA transcription termination via 7SK-mediated SEC/LEC compartmentalization in Cajal Bodies</p> <p>7SK RNA は Cajal Body から SEC を排除することで snRNA の正常な転写終結を促進する</p>		
Research Content/研究内容			
<p>RNA polymerase II (Pol II) transcribes both polyadenylated (poly(A)-type) and non-polyadenylated (poly(A)-less-type) genes in eukaryotes. In poly(A)-type genes, promoter-proximal pausing (PPP) typically occurs 30–50 nucleotides (nt) downstream of the transcription start site (TSS) and is released via Ser2 phosphorylation of the Pol II C-terminal domain (CTD), enabling elongation across ~24,000 nt on average. However, whether Ser2 phosphorylation is universally required, including for short genes whose length is comparable to the distance from the TSS to the PPP site, remains unclear. Here, we found that Ser2 phosphorylation is consistently low across the gene body of short poly(A)-less genes, such as 100–200 nt snRNA genes. This unique phosphorylation pattern is mediated by 7SK snRNA, which sequesters the super elongation complex (SEC), including p-TEFb, out of Cajal bodies and retains the little elongation complex (LEC) within them. This compartmentalization prevents read-through transcription and ensures proper transcription termination of snRNA genes.</p>			
<p>RNA polymerase II (Pol II)は、ポリ(A)付加型遺伝子と非ポリ(A)型遺伝子の両方を転写する。ポリ(A)型遺伝子では、転写開始点(TSS)下流 30-50 塩基でプロモーター近傍ポーズ(PPP)が生じ、Pol II の C 末端ドメイン(CTD)の Ser2 リン酸化により解除され、平均約 24,000 塩基に及ぶ伸長が可能となる。しかし、TSS から PPP までの距離と同程度の長さしか持たない短鎖遺伝子において、Ser2リン酸化が必須かどうかは不明であった。本研究では、100-200 塩基程度の snRNA 遺伝子などの短い非ポリ(A)型遺伝子において、遺伝子全体で Ser2 リン酸化が低いレベルで保たれていることを見出した。この特異なリン酸化状態は、7SK snRNA が super elongation complex (SEC)を Cajal body 外に隔離し、little elongation complex (LEC)を Cajal body 内に保持することで維持されることを発見した。この区画化により、リードスルー転写が抑制され、snRNA 遺伝子の正確な転写終結が可能になることが分かった。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>Recent studies have revealed that read-through transcription products of snRNA genes contribute to the molecular pathogenesis of respiratory and hematological malignancies. In this study, we propose novel gastrointestinal tumor marker candidates based on snRNA read-through transcripts and their transcriptional mechanisms. In addition, we explore fusion peptide-based therapeutic seeds, aiming for future clinical applications.</p>			
<p>近年、呼吸器腫瘍や、造血器腫瘍において snRNA の読み過ぎ転写産物とその分子病態形成に関与することが分かってきた。本研究でも、snRNA の読み過ぎ産物とその転写の仕組みを用いた消化器腫瘍のマーカ候補を提案している。また、融合ペプチドによる薬剤シードも検討し、将来的な臨床応用を目指している。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Medicine/Doctoral Degree Program 医学研究科 医科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 2 <sup>nd</sup> 博士課程 2年	Name 氏名	Emi Kamono 加茂野 絵美
Research Project Name 研究課題名	Methodological Framework Development for Evidence Synthesis of Rare Events Across Multiple Study Designs 様々な研究デザインにおける稀なイベントデータを対象としたエビデンス統合手法の基盤的方法論の整備		
Research Content/研究内容			
<p>This research aims to establish statistical methodologies for evidence synthesis involving rare events and addresses two main themes: (1) synthesize methods for meta-analyses including double-zero studies, and (2) extended approaches for estimating treatment effects targeting a specific population.</p> <p>The first theme focuses on meta-analyses of rare binary outcomes, where studies with no events in either treatment group—so-called double-zero studies—are frequently encountered. Such studies have often been excluded from conventional meta-analyses using the Mantel–Haenszel or inverse-variance methods, potentially resulting in biased inference. In recent years, alternative approaches such as beta-binomial models and penalized generalized estimating equations (PGEE) have been proposed to incorporate double-zero studies. In this research, six statistical methods are systematically compared through large-scale simulation studies conducted under 24 scenarios with 10,000 replications each. Performance is evaluated using metrics including relative bias, confidence interval width, coverage probability, and convergence rate. In addition, an empirical application using a systematic review of adverse events associated with anti-PD-1 therapies is conducted to assess the practical applicability and limitations of these methods in real-world data settings.</p> <p>The second theme addresses methodological challenges in multi-level network meta-regression (ML-NMR), which integrates individual patient data and aggregate data to estimate treatment effects while accounting for effect modifiers. Although ML-NMR provides a flexible regression framework, it may suffer from model misspecification and limited external validity. To address these limitations, this study proposes an extended Bayesian approach based on a density ratio–weighted likelihood (WLE-Bayes). By incorporating WLE into simulated treatment comparison and subsequently extending it to ML-NMR, this research aims to develop a robust statistical framework to support decision-making in health technology assessment and regulatory science.</p>			
<p>本研究は、希少事象を含むエビデンス統合に関する統計的方法論の確立を目的とし、(1) double-zero 研究を含むメタアナリシスの統合手法と、(2) ターゲット母集団に基づく治療効果推定のための拡張手法、の二つのテーマに取り組む。第一の研究では、まれなバイナリアウトカムを対象とするメタアナリシスにおいて、両群でイベントが発生しない double-zero 研究の扱いが推定結果に与える影響を検討する。従来手法に加え、ベータ二項モデルや罰則付き一般化推定方程式など 6 手法を用い、24 シナリオ下で大規模シミュレーションを実施し、バイアスや被覆確率等の観点から性能を比較した。さらに、抗 PD-1 薬の有害事象に関する実データ解析を通じ、各手法の適用性と限界を検証した。第二の研究では、IPD と AgD を統合する ML-NMR の課題に対し、密度比重み付き尤度に基づくベイズ推定 (WLE-Bayes) を導入した拡張手法を提案し、HTA や規制科学における意思決定を支援する頑健な推定枠組みの構築を目指す。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>This research provides statistically robust methods for evidence synthesis in rare diseases and safety evaluation. The proposed approaches can be implemented in regulatory science and health technology assessment, supporting more accurate treatment selection and policy decision-making across diverse medical settings.</p>			
<p>本研究で開発する統計手法は、希少疾患や医薬品安全性評価におけるエビデンス統合に実装可能であり、規制当局や HTA 機関における治療選択および政策判断の精度向上に貢献する。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of International Management/Department of International Management 国際マネジメント研究科 国際マネジメント専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 2 <sup>nd</sup> 博士後期課程 2年	Name 氏名	Jun Takahashi 高橋 淳
Research Project Name 研究課題名	Parental Preferences over Child Gender and Education Investment Decisions 親が子どもに持つ性別期待が人的資本投資に与える影響について		
Research Content/研究内容			
<p>This study examines the impact of parental gender preferences on human capital investment decisions. In this study, gender preference refers to whether parents desired a son or daughter prior to childbirth.</p> <p>I use an extensive longitudinal dataset that tracks women's family life and life course transitions for up to three decades to identify parental gender preferences before the birth of their first child. We then analyze how these identified preferences influence parents' educational aspirations and human capital investments in their children.</p> <p>I find that pre-birth parental gender preferences are a crucial determinant of educational investment, exerting a stronger influence than the child's actual gender. Specifically, children born to parents who desired sons receive higher educational aspirations and greater educational expenditures compared to those born to parents who desired daughters. These findings suggest that gender preferences can serve as a contributing factor to educational gender disparities.</p>			
<p>本研究の目的は、親が持つ子どもへの性別期待が人的資本投資に与える影響を検証することである。本研究における性別選好とは、親が出産前に息子と娘のいずれを希望していたかを指す。本研究は、人的資本投資における意思決定メカニズムの解明に加え、先行研究では十分に検討されてこなかった「出生前の性別期待」という要因に着目した点において学術的意義を有する。研究方法として、まず女性の家族生活やライフコース上の変化を最大30年近く追跡した大規模パネルデータを用いて、第1子出生前の親の性別期待を識別する。識別した性別期待をもとに子どもに対する最終学歴希望や人的資本投資への影響を分析する。分析結果は、出生前の親の性別期待が教育投資の重要な決定要因であり、実際の子どもの性別よりも強い影響力を持つことを示している。具体的には、息子を望んだ親の下で育った子どもは、娘を望んだ親の下で育った子どもと比較して、親から高い教育期待を受け、教育関連支出も大きいことが明らかになった。これらの知見は、性別選好が教育機会の性差を生み出す要因となり得ることを示唆している。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>The disparity in human capital investment constitutes a fundamental factor underlying gender wage gap. Therefore, revealing the determinants of human capital accumulation may provide crucial insights for addressing gender economic inequalities.</p>			
<p>男女間賃金格差において、人的資本投資格差は重要なテーマである。そのため人的資本投資の決定要因を分析することで、ジェンダーギャップ解消の一助となることが期待される。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Nanobioscience/Department of Materials System Science 生命ナノシステム科学研究科 物質システム科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 3 <sup>rd</sup> 博士後期課程 3年	Name 氏名	Kotaro Oikawa 及川 虎太郎
Research Project Name 研究課題名	Study on Instability Blinking Phenomena in Nitride Semiconductor Materials 窒化物半導体における不安定点滅現象に関する研究		
Research Content/研究内容			
<p>Nitride semiconductors are widely used in practical applications as high-brightness blue LEDs. They are available in a full range of optoelectronics, and its device applications promise to make a significant contribution to society. On the other hand, there are still some unresolved topics of nanoscale phenomena surrounding the photoluminescence process. Since the successful development of blue LEDs, the relationship between the amount of crystal defects and photoluminescence intensity has been pointed out as a contradictory feature. Crystal defects usually cause non-radiative emission and reduce the luminescence quantum yield of the device. InGa<sub>1-x</sub>N<sub>x</sub>, which is used in actual light-emitting devices, has a wide bandgap in the blue wavelength range due to the indium composition ratio. To realize applications as high-performance optical devices, it is necessary to clarify this inconsistency in device development and to study the quantitative relationship between the inhomogeneous crystal structure and optical characteristics. In this study, we perform high spatio-temporal resolved optical measurements and analysis of quantum well blinking phenomena observed in nitride semiconductors. We aim to reveal the mechanism of the quantum well blinking phenomenon by developing a theoretical model of the blinking phenomenon recombination process based on the experimental results and performing numerical calculations.</p>			
<p>窒化物半導体は、高輝度青色 LED として広く実用化されている。オプトエレクトロニクス全領域に対応可能であり、そのデバイス応用は社会に多大なる貢献を約束するものである。一方で、その発光過程をめぐるナノスケールの物理現象に対して未解明な領域が存在する。青色 LED は、開発成功当時から試料内の結晶欠陥の量と発光輝度との関係に矛盾ともいえる特徴が指摘されてきた。通常、結晶欠陥は非発光を引き起こしデバイスの発光量子収率を低下させる。実際の発光デバイスである InGa<sub>1-x</sub>N<sub>x</sub> は、In 組成比を調整することで青色波長領域のワイドバンドギャップ特性を有する。このデバイス開発のブラックボックスを明らかにし、高性能光学デバイス応用を実現するためには、不均一な結晶構造と光学特性の定量的関係を検討する必要がある。本研究では、窒化物半導体に観測される量子井戸点滅現象に対して高時空間分解光学測定及びその解析を行う。また実験結果から点滅現象発生機構のモデルの構築と数値計算による検証を行うことで量子井戸点滅現象発生機構の解明を目指す。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>We will provide detailed understanding on the physics of the photon recombination process through elucidating the mechanism of the blinking phenomenon in nitride semiconductors. Therefore, optimal device design and non-destructive crystal structure evaluation will be possible, and furthermore, high-performance optical devices will be implemented in society.</p>			
<p>窒化物半導体における点滅現象の発生機構を解明することで光変換過程の物理に詳細な知見を与える。これにより最適なデバイス設計と非破壊結晶構造評価が可能となり、高性能光学デバイスの社会実装が期待される。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Nanobioscience,/Department of Life and Environmental System Science 生命ナノシステム科学研究科 生命環境システム科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 3 <sup>rd</sup> 博士後期課程 3年	Name 氏名	Hiroka Takeda 武田 博香
Research Project Name 研究課題名	The role of the cell-cell interaction in the follicular growth and structure of the mouse ovary 細胞間相互作用に着目したマウス濾胞構造維持機構の解明		
Research Content/研究内容			
<p>In the mouse ovary, the follicle consists of an oocyte surrounded by granulosa cells (GCs). Although follicle structure has been maintained until ovulation, changes in the follicle structure and intercellular junctions during follicle growth are not clear. The oocyte and GCs are mainly connected by adherence junctions and gap junctions. In this study, the role of gap junction during follicle growth was examined in follicle culture. In follicle culture, isolated secondary follicles from immature mice grew and secondary and preantral follicles were observed on day 4, and preantral and antral follicles were found on day 8. Gap junction blocker (CBX) treatments for 1 day from day 4 or day 8 induced GC death around the oocyte in preantral follicles. CBX treatments for 2 days from day 4 or day 8 enlarged GC death around the oocyte in preantral follicles. In the mouse ovary, connexin 37, gap junction channels component protein between an oocyte and GCs, was high in secondary follicles, while connexin 43, gap junction channels component protein in GCs, was low in the secondary follicles but it was high in preantral and antral follicles. Thus, it is suggested that the interaction between an oocyte and the first layer of GCs is necessary for survival of GCs and a follicle.</p>			
<p>マウス卵巣濾胞は、卵母細胞 (Oo) が顆粒膜細胞 (GC)で囲まれた構造をとっており、出生直後に形成され卵巣内に貯蔵される。濾胞は思春期以降に構造を維持しながら成長して排卵に至るが、その構造維持機構は未解明である。濾胞内の細胞は gap junction (GJ) をもっており、これらの細胞間結合を担う構成タンパク質を欠失すると濾胞成長が抑制される。本研究は、各成長段階の濾胞における GJ の役割を調べることを目的とした。未成熟マウスから二次濾胞を単離して培養すると、4 日目に二次濾胞と前胞状濾胞、8 日目には前胞状濾胞と胞状濾胞が観察される。この培養系を用いて、期間を変えて GJ を阻害した。その結果、4 日目または 8 日目から 1 日阻害すると Oo 周囲の GC が死滅し、さらにもう 1 日阻害すると死滅範囲が拡大した。Oo-GC 間の GJ である connexin 37 は二次濾胞で増加するが、GC 間の GJ である connexin 43 は前胞状濾胞以降で増加する。以上のことから、Oo に接する第一層目の GC と Oo との相互作用が、他の GC ならびに濾胞全体の生存に必要であると考えられる。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>If the role of cell-cell interaction in the follicle development and follicle structure is revealed, this study could contribute to the female infertility by improving the oocyte maturation and ovulation rate in the assisted reproductive technology.</p>			
<p>本研究により濾胞の成長と構造維持機構を明らかにすることができれば、生殖医療における効率的な卵母細胞の成熟や排卵率の向上を通じて、女性の不妊治療などに貢献することができると考える。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Medical Life Science/Department of Medical Life Science 生命医科学研究科 生命医科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 2 <sup>nd</sup> 博士後期課程 2年	Name 氏名	Shunsuke Hoshina 保科 隼佑
Research Project Name 研究課題名	Competitive regulation by O-GlcNAcylation and phosphorylation in Parkinson's disease パーキンソン病における O-GlcNAc 修飾とリン酸化修飾による競合的制御		
Research Content/研究内容			
<p>Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease characterized the <math>\alpha</math>-Synuclein aggregation, mitochondrial dysfunction, and DNA damage by oxidative stress (ROS). While protein aggregation has been enhanced by phosphorylation and suppressed by O-GlcNAcylation, the relationship between PD pathologies and these post-translational modifications has been unclear due to the difficulties in analyzing proteins that undergo post-translational modifications. In this study, we focus on the quantitative difference of abnormal post-translational modifications in PD compared with control cells to understand the mechanisms of PD pathologies. We purchased control neural progenitor cells (WT-NPCs) and PD model NPCs carrying the LRRK2 G2019S mutation. These cells were differentiated into dopaminergic neurons, and the PD pathologies, aggregated <math>\alpha</math>-Synuclein, ROS, and mitochondrial potential, have been evaluated. Quantitative proteomics and post-translational modification proteomics have been implemented with data-independent acquisition mass spectrometry (DIA-MS). In this analysis, the inactivation of one phosphorylation transferase, Ataxia-telangiectasia mutated (ATM), has been suggested as a central factor in PD. Therefore, the proteome and PD pathologies were analyzed following the addition of a specific ATM inhibitor into WT-cells.</p>			
<p>パーキンソン病 (PD) は、凝集化 <math>\alpha</math>-シヌクレインの蓄積、ミトコンドリア機能障害による酸化ストレス (ROS) の増加と DNA 損傷が起こる神経変性疾患である。PD では、過剰リン酸化によるタンパク質の凝集化、または O-GlcNAc 修飾の亢進による凝集化の抑制が報告されているが、これら翻訳後修飾タンパク質の分析は容易でないことから、PD 病態との関係は詳細が不明である。<u>そこで、PD モデル細胞とコントロール細胞における翻訳後修飾タンパク質の量的差異に着目し、PD 病態のメカニズムを理解することを目的とした。</u>商用のコントロール神経前駆細胞 (WT-NPC) と、WT-NPC に LRRK2 G2019S 変異を導入した PD モデルをドパミン作動性神経細胞へ分化誘導し、PD 病態の凝集化 <math>\alpha</math>-シヌクレイン、ROS、ミトコンドリア膜電位を評価した。定量的なプロテオミクスとリン酸化及び O-GlcNAc プロテオミクスは、データ非依存的取得質量分析法 (DIA-MS) を用いた。すると、Ataxia-telangiectasia mutated (ATM) というリン酸化付加酵素の活性低下が PD 病態を引き起こす中心的な因子であることが示唆されたため、ATM 特異的な阻害剤を WT 細胞へ添加し、プロテオームや PD 病態を解析した。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>Phosphorylation and O-GlcNAcylation have been suggested to be related to various diseases, including PD. This method will contribute to understanding the mechanisms and to discovering new drug delivery targets from post-translational modifications.</p>			
<p>O-GlcNAc 及びリン酸化は、PD を含む様々な疾患との関係が報告されている。本研究法を社会実装することで、疾患メカニズムの解明や翻訳後修飾を標的とする新しい創薬に貢献できると考えられる。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Medical Life Science / Department of Medical Life Science 生命医科学研究科 生命医科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 3 <sup>rd</sup> 博士後期課程 3年	Name 氏名	Shoko Ohashi 大橋 祥子
Research Project Name 研究課題名	Glycoform-based serum biomarker discovery for Neuroendocrine Tumors by proteomics and glycoproteomics プロテオミクスおよびグライコプロテオミクスを用いた神経内分泌腫瘍における血清糖ペプチドバイオマーカー探索		
Research Content/研究内容			
<p>Neuroendocrine tumors (NETs) are difficult to diagnose, and adequately sensitive and specific blood-based biomarkers remain limited. No comprehensive serum glycoproteomics- or glycoform-based biomarker discovery has been reported for NETs. In this study, we performed serum proteomic and glycoproteomic analyses on 20 healthy controls (HC) and 50 patients with NETs to identify biomarkers for NET detection. Principal component analysis showed clearer separation of HC and NETs at the glycoform than the proteomic level; therefore, subsequent screening used glycoforms as primary targets. Using a volcano plot (<math>p &lt; 0.01</math>, <math> \log_2FC  &gt; 1</math>), we extracted 404 glycoforms with increased levels in NET versus HC and screened them for association with clinical malignancy, consistent increase across grades, and assay feasibility, narrowing the pool to four glycoforms. Receiver operating characteristic analysis showed that AHSG N156 HexNAc(4)Hex(5)Fuc(1)NeuAc(2) exhibited the highest discriminative performance (area under the curve = 0.90, sensitivity = 0.88, and specificity = 0.90). Furthermore, by establishing an assay system using Lens culinaris agglutinin lectin and antibody to detect core-fucosylated AHSG in NET tissue, we found that these glycopeptides are tumor-derived. Overall, comprehensive serum glycoproteomics delineated the differences between the proteome and glycoproteome and indicated that fucosylated AHSG is a promising biomarker for NET detection.</p> <p>神経内分泌腫瘍(NET)は診断が難しく、感度と特異度をともに満たす血中バイオマーカーが不足している。本研究では、プロテオミクスおよびグライコプロテオミクスを用いて健常者(HC)20人とNET患者50人の血清を解析し、NETの存在診断に有用な血中バイオマーカーの探索を行った。主成分分析では、グライコプロテオミクス(glycoform)の指標がHCとNETの群間分離をより明瞭に示したことから、glycoformを対象として候補探索を進めた。Volcano plotによりNETで増加した404種類のglycoformを抽出し、その増加群から、臨床的悪性度との関連性、Grade非依存性、およびアッセイへの実装容易性に基づいてスクリーニングを行い、4候補に絞り込んだ。ROC解析の結果、これらのうちAHSG N156 HexNAc(4)Hex(5)Fuc(1)NeuAc(2)が最高の識別性能を示した。さらに、コアフコシル化を認識するLCAレクチンを用いたアフィニティ系により、フコシル化AHSGが血清および腫瘍組織の双方から検出可能であることを確認し、腫瘍由来glycoformである可能性を示した。以上より、NET患者血清に対する網羅的グライコプロテオミクス解析により、プロテオミクスとの情報の相違を明らかにするとともに、フコシル化AHSGがNETの存在診断バイオマーカーとして有望であることを示した。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>The biomarker identified in this study has been evaluated for implementation using an established clinical detection platform, and a related patent application is currently pending. We are in discussions with industry partners on a collaborative study, and validation using a new cohort is planned, supporting its future clinical translation.</p> <p>本件で同定したバイオマーカーは、既存検出系での実装を検討済みで、関連特許も出願中である。現在、企業との共同研究を協議中で、今後は新規検体で検証予定であり、将来の社会実装が期待される。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Medical Life Science/Department of Medical Life Science 生命医科学研究科 生命医科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 3 <sup>rd</sup> 博士後期課程 3年	Name 氏名	Takeshi Mukai 向 武志
Research Project Name 研究課題名	Clinical N-glycoproteomics for the exploration of diagnostic markers for Pancreatic cancer グライコプロテオミクスによる早期膵がん診断マーカーの開発		
Research Content/研究内容			
<p>Pancreatic cancer (PC) is characterized by a poor prognosis, making early detection a critical challenge. Although glycoproteomics is a powerful discovery tool, clinical translation requires defining the precise "structural entity" underlying detected signals.</p> <p>We established an integrated workflow combining comprehensive screening with structural analysis to capture abnormal structures within the high-abundance serum fraction.</p> <p>We identified the fibrinogen gamma chain glycopeptide (FGG-S1) as a PC reporter significantly elevated in early-stage (Stage I) and CA19-9-negative cases. Structural analysis revealed FGG-S1 originates from tumor-specific, cross-linked high-molecular-weight oligomers, reflecting abnormal complexes that escape degradation and persist in circulation.</p> <p>In conclusion, by using specific glycans as a key, we pinpointed the "FGG oligomer" as the true target molecular form. These findings establish a solid foundation for developing novel clinical assays contributing to the early detection of intractable pancreatic cancer.</p>			
<p>膵臓がん (PC) は予後不良を特徴とし、早期発見が極めて困難な課題である。質量分析を用いたグライコプロテオミクスは有用だが、臨床応用には検出シグナルの背後にある「構造的実体」の定義が不可欠である。そこで本研究では、血中高存在タンパク質画分に埋もれた異常構造体を捕捉するため、網羅的探索と詳細な構造解析を統合したワークフローを確立した。</p> <p>解析の結果、フィブリノゲン <math>\gamma</math> 鎖由来糖ペプチド (FGG-S1) が、PC 特異的なレポーターとして同定された。FGG-S1 はステージ I を含む早期 PC および CA19-9 陰性例において有意に上昇し、高い診断有用性を示した。さらに詳細な構造解析により、このシグナルは単なる糖鎖修飾の変化ではなく、腫瘍特異的な「架橋高分子量オリゴマー」という構造実体に由来することが明らかとなった。即ち、FGG-S1 はこの異常な構造体が分解を免れて残留していることを反映していた。</p> <p>結論として、本研究は糖鎖を手がかりに測定すべき真の分子形態が「FGG オリゴマー」であることを突き止め、PC 早期発見に寄与する新たな臨床検査の基盤を確立した。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>This research enables the development of a new clinical blood test targeting "FGG oligomers." This allows for the early detection of pancreatic cancer, even in Stage I or cases missed by current methods, directly improving survival rates through routine screening.</p>			
<p>本研究は、「FGG オリゴマー」を標的とする新しい血液検査の開発を可能にします。これにより、ステージ I や従来法で見逃されていた症例における膵臓がんの早期発見が実現し、検診を通じた生存率の向上に大きく貢献します。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Medicine/Doctoral Degree Program 医学研究科 医科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 2 <sup>nd</sup> 博士課程 2年	Name 氏名	So Ozaki 尾崎 壮
Research Project Name 研究課題名	In-vivo two photon calcium imaging for brainstem ~The correlation with drinking~ 二光子イメージングを用いた脳幹機能の解明		
Research Content/研究内容			
<p><b>【Background】</b>Two-photon imaging and Optogenetics enable real-time observation and manipulation of neuronal activity in the living brain. In this study, we focus on the nucleus of the solitary tract (NTS) to link swallowing behavior with neuronal dynamics.</p> <p><b>【Methods】</b>GCaMP-expressing mice were used for in vivo two-photon calcium imaging following placement of a dorsal brainstem cranial window.</p> <p><b>【Results】</b>Swallowing was monitored using Fluoro tracer and digastric EMG. Optogenetic activation of NTS using Channelrhodopsin induced swallowing reflexes, whereas inhibition with JAWS significantly reduced liquid-evoked swallowing. Cre-flex connectivity system identified a functional swallowing circuit from the nodose ganglion to NTS and subsequently to the nucleus ambiguus. Mechanical stimulation of the pharynx, esophagus, and stomach revealed a topographic organization of gastrointestinal sensory inputs within the NTS. Two-photon calcium imaging further demonstrated sequential propagation of neuronal activity from rostral to caudal NTS at the onset of swallowing.</p>			
<p><b>【研究背景】</b>生体マウス脳における神経細胞活動をリアルタイムで観察する二光子イメージング、光学的操作により細胞活動の促進や抑制を行うオプトジェネティクスが近年注目を集めている。私は特に脳幹孤束核に注目しマウスの嚥下行動と神経細胞活動を同期させ、孤束核内及び周囲との神経接続を解明する事を目標としている。</p> <p><b>【対象と方法】</b>GCaMP 遺伝子改変マウスを用いて蛍光カルシウムイメージングを行う。小脳VII～X葉を切除した後頭部にカバーガラスを留置、直上に二光子顕微鏡を設置し、口元では嚥下関連の液体投与を行う。</p> <p><b>【結果と波及効果】</b>蛍光物質 Alexa Fluoro と顎二腹筋の筋電図を用いて嚥下観察を行い、Channelrhodopsin と青色光を用いて孤束核へのオプトジェネティクス刺激により嚥下反射を人工的に引き起こす事に成功した。一方で、JAWS と赤色光を用いた抑制下では液体刺激における嚥下反射が有意に減少する結果となった。cre・flex を用いて input・output の神経接続を検証する実験でも同様の結果が得られ、nodose ganglion→孤束核→疑核の嚥下神経回路が存在する事を証明した。また後咽頭への液体刺激により嚥下が誘発される瞬間に、孤束核頭側から尾側へと細胞活動が波及していく流れを二光子イメージングにより観察することができ、覚醒下マウスにおいても飲水時に同様の活動をリアルタイムに実証することができた。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>As we have also successfully achieved in imaging of dorsal motor nucleus of vagus (DMV), efferent control of subdiaphragmatic gastrointestinal motility, we aim to integrate it with post-swallow behaviors. We seek to elucidate the dynamic properties within and surrounding NTS on swallowing, ultimately contributing to a better understanding and treatment of centrally mediated dysphagia.</p>			
<p>横隔膜下消化管の遠心性運動に関わっているとされる、DMV(迷走神経背側運動核)の生体細胞二光子イメージングにも成功したため、嚥下以降の消化管行動と結び付けてより深みを持たせ、孤束核内外における動的特性と嚥下運動に与える影響を解明し、中枢神経由来の嚥下障害の病態解明や治療に繋げていきたいと考えている。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Medicine/Doctoral Degree Program 医学研究科 医科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 4 <sup>th</sup> 博士課程 4年	Name 氏名	Juri Ichikawa 市川 珠理
Research Project Name 研究課題名	Towards establishing new therapeutics targeting tumor-associated macrophages in pancreatic cancer 膵臓癌における腫瘍関連マクロファージを標的とした新規治療法確立に向けた基礎研究		
Research Content/研究内容			
<p>Tumor-associated macrophages (TAMs) exhibit potent immunosuppressive functions, and their accumulation in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is associated with poor patient prognosis. Macrophages acquire specific phenotypes in response to signals from their surrounding environment, which is mediated by the activation of distinct transcription factors. We aimed to identify key transcription factors that drive the immunosuppressive phenotype of TAMs. Through gene expression profiling of TAMs from both pancreatic cancer patients and mouse models, we identified transcription factor X as a central regulator of the immunosuppressive TAM program. Myeloid-specific conditional knockout of X significantly suppressed tumor growth and prolonged survival in tumor-bearing mice. Loss of X reprogrammed TAMs toward an immune-active state, accomplished by enhanced activation of tumor-infiltrating CD8<sup>+</sup> T cells. Consistently, co-culture experiments demonstrated TAMs lacking X more efficiently activate CD8<sup>+</sup> T cells than control TAMs. Moreover, immunohistochemical analysis of human PDAC tissues revealed that high expression of factor X in TAMs was significantly associated with poor clinical outcome. Together, these findings establish transcription factor X as a critical determinant of TAM-mediated immunosuppression and tumor progression, highlighting X as a potential therapeutic target to enhance tumor immunity in pancreatic cancer.</p>			
<p>膵臓癌の腫瘍関連マクロファージ(TAM)は免疫抑制的性質を有しており、腫瘍組織内に TAM が多く存在する膵臓癌患者は予後不良である。マクロファージは周囲環境からの刺激に応答して特異的な転写因子が作動し、多様な性質を獲得する。我々は膵臓癌 TAM の性質を規定している転写因子を同定し、TAM による膵臓癌進展機構を解明することを目的とした。我々はヒトおよびマウスの膵臓癌腫瘍部 TAM に特異的に発現する転写因子 X を同定した。転写因子 X 欠損(X-cKO)担癌マウスでは、腫瘍増大の抑制と長期生存が認められた。免疫細胞解析の結果、X-cKO マウスの TAM は免疫活性化型へと変化し、腫瘍浸潤 CD8<sup>+</sup> T 細胞は活性化していた。そこで X-cKO マウスの TAM が直接 CD8<sup>+</sup> T 細胞を活性化するかを評価した結果、TAM と脾臓由来 CD8<sup>+</sup> T 細胞の共培養を行ったところ、X-cKO マウスの TAM と共培養した CD8<sup>+</sup> T 細胞は顕著な活性化を示した。さらに、ヒト膵臓癌組織の免疫染色より、TAM における転写因子 X の発現が高い患者は予後不良であることが明らかとなった。以上より、転写因子 X TAM を介した免疫抑制と腫瘍進行の重要な決定因子であり、膵臓癌における潜在的な治療標的となる可能性が示唆された。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>Our findings suggest that transcription factor X represents a promising therapeutic target for pancreatic cancer. This study provides a molecular foundation for developing drugs targeting transcription factor X and its downstream gene products.</p>			
<p>我々が同定した転写因子 X は、膵臓癌における新たな治療標的となり得る。本研究は、転写因子 X およびその標的遺伝子産物を標的とした治療薬開発のための分子基盤を構築するものである。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Nanobioscience/Department of Materials System Science 生命ナノシステム科学研究科 物質システム科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 2 <sup>nd</sup> 博士後期課程 2年	Name 氏名	Ken Inoue 井上 拳
Research Project Name 研究課題名	Synthesis and Fluorescent Properties of Plant-Seed-Induced Carbon Dots 天然物由来カーボン量子ドットの作製と蛍光特性		
Research Content/研究内容			
<p>Carbon dots (CDs) are fluorescent carbon nanoparticles that have gained significant attention for their stable photoluminescence and advantages over conventional heavy-metal-based inorganic semiconductor quantum dots, such as environmental friendliness and nontoxicity. In particular, natural CDs (N-CDs) have been widely studied due to the abundance and low cost of carbon sources. N-CDs can be produced through pyrolysis, a simple, solvent-free, and cost-effective method suitable for large-scale production. However, there is limited research on the optimal pyrolysis conditions for synthesizing N-CDs with fluorescent properties. Understanding how synthesis conditions impact the optical and structural characteristics is important for improving the fluorescence properties of N-CDs. In this study, we optimized the synthesis conditions of plant-seed-derived CDs by varying the pyrolysis temperature and evaluated their structural and optical properties. As a result, higher pyrolysis temperatures enhanced the carbon core's crystallinity, leading to a quantum yield increase to approximately 30%, comparable to CDs synthesized using conventional methods. Our study offers valuable insights into the synthesis of N-CDs with high QY.</p> <p>The results of this study are reported in Inoue <i>et al.</i>, <i>J. Mater. Chem.</i>, <b>13</b>, 22832–22840 (2025).</p>			
<p>カーボン量子ドット(CDs)は、蛍光性カーボンナノ粒子であり、環境親和性や低毒性といった点で、従来の重金属系量子ドットに代わる材料として大きな注目を集めている。特に、天然物由来カーボン量子ドット(N-CDs)は、出発原料が豊富で低コストであることから、広く研究が進められている。N-CDsは、熱分解法と呼ばれる、原料を焼成・炭化させた後、溶媒を用いて簡便にCQDsを抽出する手法で作製することができる。この手法は、低コストで大量生産に向いており、工業化においてメリットがあります。しかし、N-CDsは一般に発光効率(量子収率)が低く、実用化には程遠い現状である。また、N-CDsの作製条件と発光特性との関係は十分に明らかになっておらず、発光特性向上のためにはその相関解明が重要である。そこで本研究では、構造制御による発光特性の向上とメカニズムの解明を目指し、異なる熱分解温度条件下で植物の種子由来CDsの作製と発光特性の評価を行った。結果として、熱分解温度を上げると、カーボンコアの結晶性が高まり、量子収率も約3倍に向上した。得られた最大量子収率の約30%という値はN-CDsのトップデータに匹敵する。本研究は、高い量子収率を有するN-CDsの合成に関して、有用な知見を提供するものである。また、本研究は、Inoue <i>et al.</i>, <i>J. Mater. Chem.</i>, <b>13</b>, 22832-22840(2025)に掲載されている。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
The emission materials for LED display can be replaced with CDs, which offer superior luminous performance, low cost, safety, and low power consumption.			
LEDディスプレイのための蛍光材料を、より優れた発光性能を持ち、低コスト、安全そして低消費電力なCDsに置き換えられることができる。			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Nanobioscience/Department of Life and Environmental System Science 生命ナノシステム科学研究科 生命環境システム科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 2 <sup>nd</sup> 博士後期課程 2年	Name 氏名	Moe Isohata 五十畑 萌
Research Project Name 研究課題名	Mechanism of MMP-7 and/or membrane-type serine proteases-promoted cancer metastasis via their inductions of cancer cell aggregation MMP-7と膜型セリンプロテアーゼが誘導する細胞凝集が、がん転移能を増強するメカニズムの解明		
Research Content/研究内容			
<p>Cancer metastasis is established when cancer cells that have destroyed surrounding tissues and entered the blood migrate into the bloodstream and invade other organs. In fact, the proteolytic enzyme MMP-7 is highly expressed in malignant colorectal cancer tissues, and our laboratory has reported a new metastasis mechanism by which MMP-7 cleaves the membrane-type protein HAI-1, resulting in cell aggregation and enhanced metastasis potential. HAI-1 is targeted to membrane-type serine protease. They also demonstrated the necessity of membrane-type serine protease activity in cell aggregation, since knockout of its gene significantly delayed cell aggregation. However, the intracellular site of membrane-type serine protease's activation and the mechanism leading to aggregation are unknown, so we focused on the weakly acidic environment of endosomes as the intracellular site of activation. Endosomes are intracellular vesicles in the pathway that take up molecules from outside the cell or on the cell membrane. In fact, the affinity of HAI-1 for membrane-type serine proteases in weakly acidic environment was significantly reduced. Next, as a mechanism leading to cell aggregation, we observed the subcellular localization of Claudin-7, a component protein of the known intercellular adhesion mechanism tight junctions (TJs). During cell aggregation, it moved from the plasma membrane into the intracellular vesicles, suggesting that Claudin-7 may repair TJs to form cell aggregation.</p> <p>がん転移は、周囲の組織を破壊して血液に入ったがん細胞が、血流に乗って移動し他の臓器に浸潤して確立する。実際に悪性の大腸がん組織ではタンパク質分解酵素 MMP-7 が高発現しており、当研究室では、MMP-7 が膜貫通タンパク質 HAI-1 を切断すると、細胞が凝集し転移能が増強するメカニズムを報告している。また、HAI-1 の標的である膜型セリンプロテアーゼ遺伝子をノックアウトすると細胞凝集が著しく遅延したことから、細胞凝集における膜型セリンプロテアーゼ活性の必要性も示した。しかし、その活性化が起こる細胞内部位、凝集に至るメカニズムは不明であるから、活性化が起こる細胞内部位としてエンドソームの弱酸性環境に着目した。エンドソームは細胞外や細胞膜上の分子を取り込む経路における細胞内小胞を指す。実際に弱酸性溶媒における膜型セリンプロテアーゼと HAI-1 の親和性は著しく低下した。次に細胞凝集に至るメカニズムとして、既知の細胞間接着機構タイトジャンクション (TJ) の構成タンパク質 Claudin-7 の細胞内局在を観察すると、凝集時に細胞膜から細胞内に移動していたことから、Claudin-7 が TJ を修復して細胞凝集を形成する可能性がある。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>This study aims to contribute to the development of anti-cancer drugs targeting membrane-type serine proteases with fewer side effects. This could be a new therapeutic strategy that can inhibit cancer metastasis, the biggest factor in the severity and refractoriness of cancer.</p> <p>本研究は、膜型セリンプロテアーゼを標的とした副作用の少ない抗がん剤の開発に貢献することを目的としており、がんの重篤化・難治化の最大の要因であるがん転移を抑制できる新しい治療戦略となり得る。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Nanobioscience/Department of Life and Environmental System Science 生命ナノシステム科学研究科 生命環境システム科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 3 <sup>rd</sup> 博士後期課程 3年	Name 氏名	Miharu Sakai 境 美晴
Research Project Name 研究課題名	Elucidation of the mechanism of bacterial biotransformation of high molecular weight petroleum hydrocarbons for new petroleum energy resource utilization methods 新規石油エネルギー資源利用法の開発に向けた高分子石油成分の微生物変換機構の解明		
Research Content/研究内容			
<p>Driven by the growing global demand for energy and concerns over the depletion of petroleum resources, extensive efforts are being made worldwide to develop and utilize unconventional petroleum resources that have not been exploited previously. Heavy oil is estimated to have reserves more than seven times greater than those of conventional petroleum however, it contains high concentrations of asphaltene components with extremely high viscosity, making it largely unusable with conventional extraction, transportation, and processing methods. To reduce the viscosity of heavy oil and improve its usability, the development of upgrading technologies based on the depolymerization of chain alkylated polycyclic aromatic hydrocarbons (CA-PAHs), which are abundantly present in the asphaltene fraction, is required. In particular, microbial depolymerization of CA-PAHs has attracted attention as a low-cost and environmentally friendly upgrading strategy. However, the molecular transformation mechanisms of CA-PAHs by microorganisms remain largely unexplored, and practical applications have yet to be realized. Microbial transformation of CA-PAHs is presumed to require the cooperative action of multiple microbial species responsible for distinct processes, including alkyl-chain cleavage and aromatic-ring cleavage. Therefore, in this study, we aim to elucidate the cooperative molecular transformation mechanisms of CA-PAHs by different bacterial species through chemical analysis of microbial transformation products and genomic analyses of the alkane-degrading bacterium <i>Pseudomonas aeruginosa</i> strain KK6 and the aromatic-ring-degrading bacterium <i>Sphingobium barthaii</i> strain KK22, both of which were isolated from a petroleum-degrading soil bacterial community.</p>			
<p>世界的なエネルギー需要の高まりと石油資源の枯渇の懸念から、これまで利用されてこなかった非在来型石油資源を開発・利用する方法が世界中で模索されている。重質油はその埋蔵量が在来型石油の7倍以上と考えられているが、極めて粘度の高いアスファルテン成分を高濃度で含むために、従来の採掘・輸送・処理方法では殆ど利用できない。そこで、重質油の粘度を低下させ、その利用性を高めるため、アスファルテン画分に豊富に含まれる鎖状アルキル化多環芳香族炭化水素 (Chain Alkylated Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, CA-PAHs)の低分子化による重質油改質技術の開発が求められている。特に、微生物を利用した CA-PAHs の低分子化が低コストかつ低環境負荷の改質手法として注目されているが、微生物による CA-PAHs の分子変換機構は殆ど解明されておらず、実用に至っていない。CA-PAHs の微生物変換にはアルキル鎖の切断および芳香環の開裂の各過程を担う複数の微生物種による協調的な働きが必要だと想定される。そこで本研究では、石油生分解土壌細菌群集から単離されたアルカン分解細菌 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> KK6 株および芳香環分解細菌 <i>Sphingobium barthaii</i> KK22 株に対する微生物変換産物の化学分析とゲノム解析により、異種細菌による協調的な CA-PAHs 分子変換機構の解明を目指す。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>This study has the potential to promote the practical application of low-cost, environmentally friendly heavy oil upgrading technologies by elucidating the bacterial mechanisms responsible for the degradation of CA-PAHs, thereby contributing to the effective utilization of unconventional petroleum resources and the stabilization of energy supply.</p>			
<p>本研究は、細菌による CA-PAHs の低分子化機構を解明することで、低コスト・低環境負荷な重質油改質技術の実用化を促進し、非在来型石油資源の有効利用やエネルギー供給の安定化に貢献する可能性がある。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Medical Life Science/Department of Medical Life Science 生命医科学研究科 生命医科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 2 <sup>nd</sup> 博士後期課程 2年	Name 氏名	Kano Namiki 並木 佳乃
Research Project Name 研究課題名	Mechanism of formation of ectopic B cell follicles that induce thymoma associated myasthenia gravis 胸腺腫関連重症筋無力症を誘発する異所性 B 細胞濾胞の形成メカニズム		
Research Content/研究内容			
<p>The thymus selects T cells recognizing foreign antigens while eliminating autoreactive T cells through thymic epithelial cells (TECs) presenting self-antigens. Abnormalities in TECs cause defective elimination of autoreactive T cells, leading to autoimmune diseases. Thymoma, characterized by TEC dysfunction, frequently develops myasthenia gravis (MG), termed thymoma associated myasthenia gravis (MGT). MGT patients exhibit ectopic B cell follicles in the thymus, normally absent in healthy thymus. The frequency of these follicles positively correlates with serum autoantibody levels responsible for MG, suggesting a close relationship between ectopic B cell follicle formation and MGT pathogenesis. However, the underlying mechanisms remain unclear. I aim to elucidate the mechanism of ectopic B cell follicle formation. Through gene expression analysis comparing human tumor and normal TECs, I identified alterations in tumor TECs. By partially mimicking these changes in mouse TECs, I generated a novel mouse model developing ectopic B cell follicles. Using this model, I am investigating how these follicles form in the thymus. In the future, I plan to investigate how B cells accumulate in the thymus using comprehensive gene expression analysis of the mice.</p>			
<p>胸腺は異物を認識する T 細胞のみを選択し、自己応答性 T 細胞を排除する機能を持つ。この機能は、胸腺上皮細胞 (TECs) が自己抗原を T 細胞に提示することで成り立つ。したがって、TECs の異常は、自己応答性 T 細胞の排除機能を不全にし、結果として自己免疫疾患を惹起する。この TECs 異常による疾患に胸腺腫がある。胸腺腫は重症筋無力症を併発する (MGT) 特徴を持つ。MGT 患者の胸腺は、通常存在しない B 細胞濾胞が形成する。その形成頻度と重症筋無力症の原因である自己抗原の血清濃度は正の相関を持つ。よって、異所性 B 細胞濾胞の形成と MGT の病態には密接な関連があると考えられる。しかし、異所性 B 細胞濾胞の形成メカニズムは不明である。そこで、私は、異所性 B 細胞濾胞の形成メカニズムの解明を目指す。私は、ヒト検体の腫瘍 TECs と正常 TECs の遺伝子発現解析から腫瘍 TECs で起こる遺伝子発現変動を発見した。その変化をマウスの TECs で一部模倣し、異所性 B 細胞濾胞を形成するマウスを新たに作成した。このマウスを用いて、異所性 B 細胞濾胞がどのように形成するのか解析を行っている。今後は、網羅的な遺伝子発現解析により胸腺内でどのようにして B 細胞が集積するのか調べていく予定である。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>The pathogenesis of MGT and the basic treatment remain unknown. This study focuses on the formation of B-cell follicles that induce MGT and may provide a new perspective for establishing new treatment methods.</p>			
<p>希少疾患である MGT は発症機構や根本的な治療法も不明なままである。本研究は、MGT の病態に関わる B 細胞濾胞の形成に着目しており、新たな治療法確立の新視点を提供し得る。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Medical Life Science/Department of Medical Life Science 生命医科学研究科 生命医科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 2 <sup>nd</sup> 博士後期課程 2年	Name 氏名	Minami Fujita 藤田 陽
Research Project Name 研究課題名	<i>In silico</i> design of peptide foldamers targeting protein-protein interactions with enhanced membrane permeability 細胞膜透過性を付与した二次構造制御型 PPI 阻害ペプチドの <i>in silico</i> デザイン		
Research Content/研究内容			
<p>Intracellular protein-protein interactions (PPIs) play critical roles in a wide range of biological processes, and aberrant PPIs are implicated in the development and progression of many cancers. We have developed peptide-based inhibitors targeting cancer-related intracellular proteins. Furthermore, by applying computational approaches for sequence optimization, we successfully enhanced the inhibitory activity of these peptides toward their target proteins. Since the peptide-based inhibitors developed did not have sufficient cell membrane permeability by themselves, they were conjugated with cell-penetrating peptides (CPPs) to enable their intracellular functions. Nevertheless, conventional CPP conjugation strategies present several challenges. In particular, because CPPs are attached after the prediction and optimization of target-binding affinity, it is necessary to re-evaluate the binding capability of the peptide after conjugation. In addition, the increase in molecular weight resulting from CPP attachment imposes further limitations from a drug discovery perspective.</p> <p>For the above reasons, in this study, we targeted intracellular PPIs involved in cancer and aimed to efficiently develop peptide-based inhibitors using peptides with cell membrane permeability as templates. In this presentation, I will present the peptide design methodology and findings to date.</p>			
<p>細胞内のタンパク質間相互作用 (PPI) は多くの生命現象において重要な役割を担っており、異常な PPI は様々ながんに関与する。当研究室では、がん関連の細胞内タンパク質を標的とした PPI 阻害ペプチドを開発し、さらに計算手法を利用した配列最適化を実施することでペプチドの高活性化に成功した。一方で開発した PPI 阻害ペプチドは、単体では十分な細胞膜透過性を示さず、細胞膜透過性ペプチド (CPP) の連結が必要であった。一方、CPP 連結後に標的結合能を再評価する必要がある点に加え、分子量の増大に伴う創薬上の制約も依然として課題であった。</p> <p>上記の背景を踏まえ、本研究ではがんに関与する細胞内 PPI を標的とし、細胞膜透過性を有するペプチドをテンプレートとして用いることで、PPI 阻害ペプチドを効率的に開発することを目的とした。本発表ではペプチドのデザイン手法やこれまでに得た知見について報告する。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>The technology developed in this study can be applied to peptide-based inhibitors targeting various intracellular proteins. Furthermore, the computational methods can be used to comprehensively search for amino acid sequences and modifications that have been previously missed by humans.</p>			
<p>本研究で開発する技術は様々な細胞内のタンパク質を標的とした PPI 阻害ペプチドにも応用可能である。さらに、計算手法を利用することで人間がこれまで見逃していたアミノ酸配列や修飾を網羅的に探索できる。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Medical Life Science/Department of Medical Life Science 生命医科学研究科 生命医科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 3 <sup>rd</sup> 博士後期課程 3年	Name 氏名	Hanqiao Xu 許 涵喬
Research Project Name 研究課題名	Development of PROTAC with photodegradable linkers 外部刺激による高機能化した PROTAC の開発		
Research Content/研究内容			
<p>Proteolysis-targeting chimeras (PROTAC) are bifunctional molecules that bind both an E3 ubiquitin ligase and a target protein, thereby inducing selective degradation of the target protein via the ubiquitin–proteasome system. However, conventional PROTAC lack the ability to terminate degradation activity at an arbitrary time point, which raises concerns regarding excessive degradation and off-target effects.</p> <p>In this study, photocleavable PROTAC incorporating a nitrobenzyl group as a light-cleavable linker were designed and synthesized to target BET family proteins (BRD2, BRD3, and BRD4). Molecular docking analyses using MOE demonstrated that the photocleavable moiety was positioned in a region that does not interfere with ternary complex formation. The synthesized PROTAC exhibited degradation activity against BET proteins in cells and were cleaved and inactivated upon irradiation with 365 nm light in 10 minutes. Furthermore, analysis of BET protein recovery after termination of degradation revealed clear differences in recovery kinetics among BET family members. The photocleavable PROTAC developed in this study allow light-controlled, real-time regulation of protein degradation.</p>			
<p>タンパク質分解誘導剤 PROTAC は、E3 ユビキチンリガーゼと標的タンパク質に結合する分子であり、ユビキチン・プロテアソームシステムを介して標的タンパク質の分解を誘導する新規モダリティである。一方で、従来の PROTAC は分解活性を任意のタイミングで停止できず、過剰分解やオフターゲット効果が課題となっている。</p> <p>本研究では、光照射により切断されるニトロベンジル基をリンカー部位に導入した光切断型 PROTAC を設計・合成し、BET ファミリータンパク質 (BRD2/3/4) を標的とした。MOE によるドッキング解析から、ニトロベンジル基は三者複合体形成を阻害しない位置に配置されていることが示された。合成した PROTAC は細胞内で BET タンパク質の分解活性を示し、365 nm の光照射により 10 分以内に切断・不活性化された。さらに、分解停止後の BET タンパク質の回復挙動を追跡した結果、ファミリー間で回復速度に明確な差が認められた。本研究で開発した光切断型 PROTAC は、光で分解活性を瞬時にオフできることで、従来法では不可能だったリアルタイムのタンパク質分解制御が可能となった。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>The photocleavable PROTAC developed in this study enable control of protein degradation activity using external stimuli, and are therefore expected to be applied as diagnostic and research tools for disease-related protein functions.</p>			
<p>本研究で開発した光切断型 PROTAC は、タンパク質分解活性を外部刺激によって制御できることから、疾患関連タンパク質の機能を解析する研究ツールへの応用が期待される。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Medicine/Doctoral Degree Program 医学研究科 医科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 2 <sup>nd</sup> 博士課程 2年	Name 氏名	Moka Komaki 小巻 萌夏
Research Project Name 研究課題名	Bayesian Screening Design for Phase II Oncology Trials がん第II相臨床試験デザインに対するベイズ流アプローチの提案		
Research Content/研究内容			
<p>Phase II cancer clinical trials serve as a foundation for the development of pivotal phase III trials by screening new drugs for antitumor activity, exploring new combinations of therapies, and testing new treatment schedules. With recent advances in drug development, such as molecularly targeted therapies, randomised Phase II trials have garnered increasing attention. Among these, the Sargent and Goldberg (SG) design is occasionally utilized in oncology. The SG design provides a unique decision-making framework, allowing for the selection of a treatment even when there is uncertainty in the effect shown on the primary endpoint. When the drug cannot be selected based on the primary endpoint, the decision will be made using secondary factors such as toxicity, cost, ease of administration, and quality of life (QOL), which are also recommended as potential considerations in the guidelines. In some cases, a treatment with a slightly lower response rate may be preferred over one with a higher response rate due to these other factors. This design reflects the clinical reality that the success probability of a treatment is only one of many considerations when recommending a treatment for a particular patient. Additionally, there is growing interest in innovative trial designs for drug development. When sufficient prior information is available, applying Bayesian methods can lead to more efficient trial execution. This study proposes an SG-based Bayesian approach for trial design and sample size determination, evaluates its performance, and demonstrates its utility through real data analysis.</p>			
<p>がん第II相臨床試験は、抗腫瘍効果についての新薬のスクリーニングや、治療法の新しい組み合わせ、新しいスケジュールを試みることを通じて、第III相試験の計画に重要な役割を果たす。近年、分子標的治療などの薬剤開発により、ランダム化第II相試験が注目されており、その中でもがん領域においてしばしば用いられる、Sargent and Goldberg Design (以下、SG デザイン)に着目した。SG デザインは、主要評価項目において期待するほどの差が見込めない場合でも、ガイドラインで推奨される副次的な要因(毒性、コスト、投与のしやすさ、生活の質など)を考慮して意思決定が行われるデザインである。場合によっては、他の要因を踏まえ、例えば奏効割合がやや低い治療が高い治療よりも選好されることがある。このデザインは、奏効割合が特定の患者に推奨する治療を決定する際の考慮事項の一つに過ぎないという臨床現場を反映している。さらに近年では医薬品開発に対して革新的な試験デザインの活用に関心が高まっている。事前情報が十分に見込まれる場合、ベイズ法を適用することで効率的な試験実施が期待できるだろう。本研究では、ベイズ流アプローチによるSG デザインと症例数設計法を提案し、その性能を評価する。また、実データ解析を通じて提案デザインの有用性を示す。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>This design actively incorporates useful prior information, aiming to reduce the required sample size and improve the efficiency and speed of clinical trials.</p>			
<p>本研究デザインは、有用な事前情報を積極的に組み入れることにより、必要症例数の削減や臨床試験の効率化・迅速化が期待できる。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Medicine/Doctoral Degree Program 医学研究科 医科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 3 <sup>rd</sup> 博士課程 3年	Name 氏名	Miyu Kobayashi 小林 実結
Research Project Name 研究課題名	Proposing a novel test and performance evaluation for 3-arm non-inferiority Trials. 3群非劣性試験における新たな検定手法の提案と性能評価		
Research Content/研究内容			
<p>Non-inferiority trials are used to evaluate novel therapies, developed in terms of invasiveness and cost, and the gold standard is a 3-arm trial including a placebo group. Hida and Tango (2011), one of the various methods that have been proposed in recent years, set up a framework test hypothesis that simultaneously shows non-inferiority of the novel treatment group to the standard treatment group and superiority of the standard treatment group to the placebo group. However, the use of the proposed methods for 3-arm non-inferiority trials in actual clinical trials is not common, and there is concern that the novel treatment may be judged useful even when it is not useful in a given clinical trial. To bridge the gap between statistical theory and actual clinical trials, this study focuses on Hida and Tango (2011) and sets the following research topics:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. application of Hida and Tango (2011) to actual clinical trials and performance evaluation by comparison with conventional methods</li> <li>2. proposal of statistical methods for ordinal variable outcomes</li> </ol> <p>Research topic 1 summarizes the differences between the test hypotheses of Hida and Tango (2011) and actual clinical trials and the statistical methods proposed for 3-arm non-inferiority trials, and examines the conditions necessary for efficient trial design based on numerical simulations under various scenarios. Research topic 2 proposes a statistical method based on an evaluation index used for ordinal variable outcomes in actual clinical trials.</p>			
<p>非劣性試験は侵襲性や費用の面から開発される新規治療の評価に用いられ、そのゴールドスタンダードはプラセボ群を含む3群試験である。近年提案されている様々な統計手法のひとつであるHida and Tango (2011)では新規治療群の標準治療群に対する非劣性と標準治療群のプラセボ群に対する優越性を同時に示す枠組みの検定仮説を立てている。しかし、実際の臨床試験で3群非劣性試験に対して提案された統計手法の使用は一般的ではなく、ある臨床試験では新規治療が有用でない場合にも有用であると判断される懸念がある。統計理論と実際の臨床試験のギャップを解消するために本研究ではHida and Tango (2011)に注目し、次の研究テーマを設定する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hida and Tango (2011)の実際の臨床試験への応用と従来法との比較による性能評価</li> <li>2. 順序変数のアウトカムに対する統計手法の提案</li> </ol> <p>研究テーマ1はHida and Tango (2011)と実際の臨床試験の検定仮説の違いや3群非劣性試験に対して提案された統計手法の論点を整理し、様々なシナリオでの数値シミュレーションから効率的な試験計画に必要な条件を検討する。研究テーマ2は実際の臨床試験において順序変数のアウトカムに対して用いられる評価指標に基づいた統計手法を提案する。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>The goal is to plan efficient clinical trials based on the results of research topics 1 and 2. Efficient clinical trials will lead to cost reductions and benefits to participating patients, and will contribute to the industry, especially regarding drug development, including academia.</p>			
<p>研究テーマ1と2の成果から効率的な臨床試験の計画を目指す。効率的な臨床試験はコストの削減や参加される患者さんへのメリットにつながり、特にアカデミアを含む医薬品開発に関する業界への貢献が期待される。</p>			

Graduate school/Department 所属研究科/専攻名	Graduate School of Medicine/Doctoral Degree Program 医学研究科 医科学専攻		
Program/Grade 課程/学年	Doctoral Program 4 <sup>th</sup> 博士課程 4年	Name 氏名	Nanami Yasui 安井 七海
Research Project Name 研究課題名	Role of MED26 in transcriptional regulation by Mediator complex メディエーター複合体の転写制御における MED26 の機能解明		
Research Content/研究内容			
<p>Genetic information encoded in genomic DNA in the cell nucleus is transcribed from DNA to RNA by RNA polymerase II (Pol II). The Mediator complex is a large complex which plays an important role in transcription regulation. It controls gene expression by bridging promoters (transcription start sites) and enhancers (distal regulatory elements). The Mediator complex harbors a submodule named the kinase module, which has been suggested to associate with the Mediator complex in a mutually exclusive manner with the MED26 subunit and RNA polymerase II. However, it remains unclear how the switching of Mediator complex between kinase module-bound state and MED26/Pol II-bound state contributes to genome-wide transcriptional regulation. In this study, we generated cell lines enabling rapid knockdown of MED26 or the kinase module, and showed that (1) MED26 itself functions as a switch for Pol II binding to the Mediator complex. Furthermore, (2) using ChIP-seq and RNA-seq analyses, we revealed that MED26 and the kinase module are recruited in a gene-specific manner and exert distinct effects on transcriptional output, indicating diversity in Mediator-dependent regulation.</p>			
<p>細胞核内に存在するゲノム DNA の遺伝情報は、RNA ポリメラーゼ II (Pol II) によって DNA から RNA へと転写される。巨大な転写制御複合体であるメディエーター複合体は、遺伝子発現の起点であるプロモーターと、発現調節領域であるエンハンサーを橋渡しすることで転写を緻密に制御している。メディエーター複合体にはキナーゼモジュールと呼ばれるサブモジュールが存在するが、キナーゼモジュールはメディエーター複合体の MED26 サブユニットおよび Pol II と相互排他的にメディエーター複合体に結合することが示唆されている。しかしながら、このようなキナーゼモジュールと MED26/Pol II の結合状態の切り替えが、ゲノムワイドな転写制御においてどのような機能を発揮しているのかは明らかとなっていない。本研究では、MED26 またはキナーゼモジュールの迅速なノックダウンが可能な細胞を作製し、①MED26 自体が Pol II とメディエーター複合体の結合のスイッチであることを明らかとした。さらに、②ChIP-seq および RNA-seq 解析により、遺伝子ごとに MED26 およびキナーゼモジュールのリクルート様式やそれらの発現量への影響が異なることが明らかとなり、メディエーターによる転写制御機構には多様なバリエーションが存在することが示唆された。</p>			
Possibility of social implementation/社会実装の可能性			
<p>The disruption of gene expression regulation by Pol II results in the development of various diseases including cancer and neurodegenerative diseases. This study is expected to elucidate disease mechanisms and create novel therapeutics.</p>			
<p>Pol II による遺伝子発現の制御機構の破綻は、腫瘍性疾患や神経変性疾患などの様々な疾患発症の要因となることが知られており、本研究は様々な疾患発症メカニズムの解明や新規治療薬の開発に繋がると期待できる。</p>			