

**2022 年度（第 5 回）
若手・女性研究者奨励金**

Scholarship Fund for Young / Women Researchers

研究レポート

令和 5 年 10 月

日本私立学校振興・共済事業団
2022年度 若手研究者奨励金 研究レポート一覧

	学校名	研究分科	研究課題	研究者名 (敬称略)	キーワード
1	酪農学園大学	内科系臨床医学	超音波Shear Wave Elastographyを用いた新たな平均右心房圧推定法	田 村 昌 大	・うっ血性右心不全 ・平均右心房圧 ・肝硬度
2	秀明大学	経済学	銀行業における自己資本の役割と自己資本比率の決定要因	山 崎 翔 平	・最適資本構成 ・営業報告広告 ・長期パネルデータ
3	千葉工業大学	機械工学	自励振動ヒートパイプの熱輸送性能向上手法に関する研究	三 浦 正 義	・熱輸送デバイス ・相変化蓄熱材 ・電子機器冷却
4	学習院大学	基礎医学	新たなパーキンソン病分子病態の解明	椎 葉 一 心	・パーキンソン病 ・Parkin ・ユビキチンリガーゼ
5	北里大学	薬学	ポリケタイド合成酵素の合理的改変と半合成による新規薬剤の創製	堤 隼 馬	・ポリケタイド ・合理的改変 ・半合成
6	昭和大学	人間医工学	ヒト物体把持制御が皮質脊髓路興奮性に与える影響	大 塚 裕 之	・ヒト ・物体把持 ・皮質脊髓路興奮性
7	東海大学	社会学	〈音〉で描き出す東京オリンピック・パラリンピックのレガシー	植 田 俊	・バリアフリー化 ・視覚障害のある生活 ・当事者にとってのバリアの意味
8	東京女子大学	心理学	企業組織の働き方改革と「企業が変わる」マインドセットの醸成	正 木 郁 太 郎	・マインドセット ・働き方改革 ・人事施策に関する原因帰属
9	東京薬科大学	動物生命科学	染色体導入阻害因子の探索とヒト人工染色体の高効率導入法の開発	宇 野 愛 海	・染色体導入 ・ヒト人工染色体 ・微小核細胞融合法
10	桐朋学園大学院大学	芸術学	19世紀におけるピアノ協奏曲の少人数演奏形態の再現研究	鐵 百 合 奈	・ピアノ協奏曲の室内楽版 ・作曲当時の再現演奏 ・室内楽編曲の比較
11	東邦大学	薬学	ジンチョウゲ科植物由来の抗HIV活性ジテルペノイドの探索研究	大 月 興 春	・ジンチョウゲ科 ・HIV感染症 ・ジテルペノイド
12	東洋大学	経済学	顕示的消費と競争回避財の役割	濱 田 高 彰	・顕示的（地利的）消費競争 ・競争回避のメカニズム ・企業の販売戦略
13	明治大学	基礎生物学	栄養条件下で誘導される葉緑体部分分解制御機構の解析	吉 竹 悠 宇 志	・オートファジー ・核酸分解 ・葉緑体分解
14	明治薬科大学	薬学	薬物の血液-脳関門の通過を可能にする超分子ヒドロゲルの開発	木 村 真 也	・薬物送達システム ・血液-脳関門 ・超分子ヒドロゲル
15	東京工科大学	生物科学	HPLCを用いた新規リゾフォスファチジルコリン分析法の確立	永 瀬 翠	・リゾフォスファチジルコリン ・簡易分析法の開発 ・誘導体化
16	城西大学	基礎化学	塩基対形成・開裂を利用した金属錯体の異方集積化と機能開拓	仲 谷 学	・金属錯体 ・核酸塩基 ・分子間相互作用
17	麻布大学	社会医学	日本における鞭虫症の感染源の解明	城 山 光 子	・人獣共通感染症 ・鞭虫 ・ニホンザル
18	鶴見大学	歯学	口腔顔面痛領域における慢性疼痛持続メカニズムの解明	河 端 和 音	・口腔顔面痛 ・中枢性感作 ・三叉神経ニューロパチー
19	新潟医療福祉大学	社会学	COVID-19感染拡大の責任帰属に関する実証的分析	下 窪 拓 也	・スクープゴート ・責任帰属 ・量的調査
20	金沢医科大学	基礎医学	オキサリプラチン癌化学療法における眼症状発生メカニズムの解明	清 井 武 志	・がん化学療法 ・副作用 ・角膜神経
21	浜松学院大学	観光学	コロナ禍における、観光産業で働く子育て女性の労働と生活	清 水 友 理 子	・コロナ禍における宿泊業 ・女性労働研究 ・労働と暮らし
22	豊橋創造大学	機械工学	体幹部制御を特徴とする免荷機能付き歩行訓練装置の研究	彦 坂 潤	・歩行訓練装置 ・リハビリテーション ・動作制御
23	同志社大学	基礎生物学	微小管結合タンパク質MAP2の特異的局在制御メカニズムの解明	米 村 洋 而	・タンパク質の局在 ・タンパク質の輸送 ・MAP2
24	立命館大学	脳科学	高次領域から行動につながる情報入力を受ける感覚情報処理の解明	塩 谷 和 基	・嗅覚 ・嗅皮質 ・行動
25	大阪経済大学	健康・スポーツ科学	間欠的な全力疾走の反復における疾走動作の変化	九 鬼 靖 太	・スプリント ・バイオメカニクス ・トレーニング科学
26	大阪工業大学	言語学	シソーラスを用いた多岐選択問題作成タスクによる語彙学習の効果	中 西 淳	・第二言語習得 ・シソーラス ・語彙ネットワーク構築
27	関西医科大学	基礎医学	人工乳房による動物被膜拘縮モデルの確立と新規治療法の開発	岡 本 茉 希	・乳房再建 ・乳房インプラント ・被膜拘縮
28	安田女子短期大学	教育学	ケイバビリティ・アプローチからみた音楽教育における社会的包摂	Josep Ferran	・音楽教育 ・ケイバビリティ・アプローチ ・社会的包摂
29	福山大学	基礎化学	重水素原子の原子特性を利用した高活性カルベン型分子触媒の開発	喜 屋 武 龍 二	・重水素原子 ・有機分子触媒 ・含窒素複素環式カルベン
30	聖カタリナ大学	健康・スポーツ科学	共生社会の実現を目指した障がい者スポーツ振興のための実態調査	今 城 遥	・障がい者スポーツ ・人的資源 ・障がい者スポーツ指導員

日本私立学校振興・共済事業団
2022年度 若手研究者奨励金 研究レポート一覧

	学校名	研究分科	研究課題	研究者名 (敬称略)	キーワード
31	高知学園大学	基礎医学	バクテリオファージKHP40を利用するピロリ菌除菌法の開発	岩 本 昌 大	・バクテリオファージ ・ピロリ菌 ・ライフサイクル
32	久留米大学	基礎医学	電界放出形走査電子顕微鏡を用いた糸球体足細胞変化の解析	實 吉 帝 奈	・糸球体上皮細胞 ・電子顕微鏡 ・立体画像構築
33	久留米大学	外科系臨床医学	創内ピンポイント持続陰圧洗浄療法での洗浄効率と適正陰圧の解明	坂 田 憲 亮	・創内持続陰圧洗浄療法 ・感染 ・局所洗浄
34	福岡大学	生体分子科学	寄生虫（トキソプラズマ）感染による宿主ミトコンドリアへの影響	錦 織 充 広	・トキソプラズマ感染 ・ミトコンドリア ・脂質結合試験
35	福岡大学	薬学	フルオロキノロン系抗菌薬間での大動脈瘤・解離リスクの相違	稲 田 紘 舜	・大動脈瘤・大動脈解離 ・フルオロキノロン系抗菌薬 ・オステオポンチン
36	福岡国際医療福祉大学	神経科学	アルツハイマー型認知症患者の潜在記憶	池 下 博 紀	・ブライミング効果 ・単語完成課題 ・アルツハイマー型認知症
37	崇城大学	農芸化学	クリプトコッカス属真菌が産生するカプセル多糖生合成機構の解明	門 岡 千 尋	・荚膜多糖 ・糖転移酵素 ・クリプトコッカス症

日本私立学校振興・共済事業団
2022年度 女性研究者奨励金 研究レポート一覧

	学校名	研究分科	研究課題	研究者名 (敬称略)	キーワード
1	北星学園大学	心理学	有名人の自殺後にソーシャルメディア上に表れる心理プロセス	高橋 あすみ	・自殺 ・ソーシャルメディア ・心理プロセス
2	酪農学園大学	外科系臨床 医学	手術当日のビモベンダン経口投与の心腎連 関の解明	加藤 桂子	・ビモベンダン ・心腎連関 ・獣医麻酔
3	東北福祉大学	教育学	介護福祉士を目指す学生における生理用品 を用いたケアの教育方法	相場 恵	・介護福祉士養成教育 ・生理用品を用いたケア ・利用者の尊厳
4	仙台大学	健康・ス ポーツ科学	セルフモニタリングを活用した女性アス リートの心身の自己調整	加畑 碧	・コンディショニング ・セルフマネジメント ・女性アスリートの三主徴
5	獨協医科大学	外科系臨床 医学	耳-脳ネットワークに着目しためまい神経 回路の活動様式の解明	海邊 昭子	・めまい ・前庭代償 ・中枢神経系
6	北里大学	生物科学	酪農生産現場で利用可能な分娩後乳牛の子 宮評価方法の確立	日下 裕美	・乳牛 ・子宮疾患 ・診断学
7	北里大学	薬学	新規化合物セルディノン生産菌が産生する 二次代謝産物の網羅的解析	関 怜子	・微生物 ・脂質異常症 ・sterol O-acyltransferase阻害剤
8	昭和大学	薬学	医療ビッグデータ組み合わせ解析に基づく 糖尿病薬の心毒性の評価	渡邊 亜矢子	・医療ビッグデータ ・基礎研究 ・薬害（薬剤の有害事象）
9	昭和大学	腫瘍学	女性ホルモンが肝臓における抗腫瘍免疫に 与える影響の解析	音山 裕美	・肝臓癌 ・抗腫瘍免疫 ・MICA
10	昭和薬科大学	実験動物学	BMP/Smadシグナルによる腸管上皮幹細胞分 化・増殖機構	内田 吉美	・BMPシグナル ・腸管上皮幹細胞 ・小腸オルガノイド
11	成蹊大学	機械工学	難削材を含む焼結材料の加工熱を低減する 最適切削加工法の開発	亀谷 恭子	・焼結材（傾斜機能材料） ・伝熱解析 ・有限要素法解析
12	東海大学	外科系臨床 医学	分泌型細胞外マトリクス蛋白に着目した子 宮頸管熟化機序の解明	中嶋 理恵	・頸管熟化 ・細胞外マトリクス蛋白 ・プロゲステロン
13	東京女子医科大学	生物科学	藻類由来成分を用いたエシカルな無血清培 地の開発	山中 久美子	・藻類抽出液 ・動物細胞培養液 ・無血清
14	東京理科大学	基礎医学	ポリコーン群タンパクPCGF6の樹状細胞の 活性化における役割	平川 真弓	・樹状細胞 ・ポリコーン群タンパク ・免疫賦活化
15	東京薬科大学	薬学	エクソソームの高感度比色アッセイ法の構 築	守岩 友紀子	・エクソソーム ・マイクロビーズ ・単一粒子測定
16	東洋大学	農芸化学	DNA修復タンパク質PprAの耐熱化	久保 彩	・DNA修復 ・耐熱化 ・放射線抵抗性
17	日本獣医生命科学大学	動物生命科 学	動物不審死体における死後CT画像検査の有 用性の検討	木原 友子	・動物虐待 ・法医学 ・法獣医学
18	ルーテル学院大学	子ども学	精神疾患のある親を持つ学童期の子どもと 家族の地域生活支援	大曲 睦恵	・精神疾患のある親 ・学童期の子どもと家族 ・地域生活支援
19	武蔵野大学	基礎医学	ポリオーマウイルスを用いたドラックデリ バリーシステムの構築	市川 裕菜	・ポリオーマウイルス ・ドラックデリバリーシステム ・マイクロRNA
20	明治大学	材料化学	安価な金属を使用した新規酸素貯蔵材料の 研究開発	田村 紗也佳	・酸素貯蔵材料 ・酸素ガス製造 ・遷移金属酸化物
21	立教大学	観光学	観光政策形成における心理的論理の考察	宮崎 友里	・地方自治体 ・観光政策 ・岡山市
22	日本赤十字看護大学	看護学	コロナ禍において看護基礎教育を修了した 新人看護師の体験	吉良 理絵	・看護基礎教育 ・遠隔授業・遠隔実習 ・新人看護師
23	東京工科大学	基礎生物学	異所性脂肪滴融合の制御を担う選択的LXR リガンド評価系の構築	岡田 麻衣子	・非アルコール性脂肪性肝疾患 ・中性脂肪 ・肝臓X受容体
24	帝京平成大学	看護学	新卒看護師を指導する実地指導者の困難感 を評価する尺度の開発	田辺 幸子	・実地指導者 ・困難感 ・尺度開発
25	麻布大学	動物生命科 学	イヌにおけるヒトに類似の社会的認知能力 に関わる遺伝子の探索	久世 明香	・イヌ ・社会的認知能力 ・遺伝子
26	聖マリアンナ医科大学	外科系臨床 医学	TNF誘発視神経障害モデルでのNFATc1の役 割とIL-1 β	塚原 千広	・VIVIT ・TNF誘発視神経障害モデル ・NFATc
27	新潟医療福祉大学	人間医工学	女性大腿切断者の月経周期における断端周 径変化量の解明と要因分析	佐藤 未希	・断端周径変化 ・月経周期における日間変動 ・日内変動
28	京都産業大学	生物科学	ATPaseを介したタンパク質配送校正機構の 解明	小野 鈴花	・タンパク質局在化機構 ・誤局在タンパク質 ・配送校正機構
29	同志社女子大学	薬学	アルツハイマー病治療薬のタウリン酸化制 御メカニズムの解析	高鳥 悠記	・アルツハイマー病 ・タウリン酸化 ・治療薬創製
30	同志社大学	心理学	属性横断的なスティグマ介入プログラムの 開発	津田 菜摘	・精神疾患 ・スティグマ ・ACT

日本私立学校振興・共済事業団
2022年度 女性研究者奨励金 研究レポート一覧

	学校名	研究分科	研究課題	研究者名 (敬称略)	キーワード
31	広島国際大学	薬学	FXR ligand開発における戦略的特性評価法の構築	山下 ユキコ	・FXR ・リガンド分類 ・focused library
32	大手前短期大学	歯学	歯科衛生士教育におけるICT教育コンテンツ介入の効果	神田 恵実	・歯科衛生士教育 ・学習理解 ・ICT教育
33	近畿大学	基礎医学	老化関連miRNAの制御によるオルガネラ・リニューアルの解明	法 里 慧	・老化 ・miRNA ・オルガネラ・リニューアル
34	兵庫大学	農芸化学	インドネシア原産メリンジョにおける抗肥満シード化合物の探索	栗山 磯子	・メリンジョ ・脂肪蓄積 ・保健機能食品
35	福山大学	史学	東アジア都城の形態と支配構造に関する比較研究	古内 絵里子	・都城 ・都市 ・木簡
36	福岡大学	薬学	断酒補助薬アカンプロサートは動脈硬化症・認知症に有効か？	山田 彩乃	・動脈硬化症 ・認知症 ・NMDA受容体
37	長崎国際大学	健康・スポーツ科学	プレッシャー下での感情調節方略がパフォーマンスに及ぼす影響	相羽 枝莉子	・肯定的再評価 ・気晴らし ・表出抑制
38	熊本保健科学大学	基礎生物学	Importin13の生殖細胞分化における役割の解明	山口 泰華	・マウス ・生殖細胞 ・Importin13

2022 年度（第 5 回） 若手研究者奨励金

Scholarship Fund for Young Researchers

研究レポート

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	超音波 Shear Wave Elastography を用いた新たな平均右心房圧推定法
キーワード	① うっ血性右心不全、② 平均右心房圧、③ 肝硬度

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	タムラ マサヒロ 田村 昌大
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	酪農学園大学・獣医学群獣医学類・助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	酪農学園大学・獣医学群獣医学類・講師
プロフィール	日本獣医生命科学大学獣医学部獣医学科を卒業し、民間の動物診療施設および北海道大学附属動物医療センターでの研修医を経て、北海道大学大学院獣医学研究院で博士課程を修了。その後、北海道大学附属動物医療センターの特任助教を経て、現在に至る。

1. 研究の概要

急激に進行し死に瀕する可能性の高い心臓の左心系の形態・機能に関する研究は、長年にわたり多くなされてきた。一方で、慢性進行性の右心系に関する研究は遠ざけられてきた。右心系は左心系と比較し複雑な構造かつ腹腔内臓器からの血液量に影響を受け、「心エコーによる心臓の評価」だけで完結しない。うっ血性右心不全では、右心房圧による評価がゴールドスタンダードであるがこれまで有用な非侵襲的推定法は報告されていない。現在犬のうっ血性右心不全の評価項目として、肝静脈血流波形の変化と下大静脈の呼吸性変動の低下が用いられているが、これらの方法は Point-Of-Care 診断としてのみ用いられ右心房圧推定を目的とはしていない。獣医療において右心房圧を推定する全く新しい非侵襲的手法の確立が望まれている。

2. 研究の動機、目的

本研究は、臓器の硬さを定量的評価可能な Shear wave elastography に着目し肝硬度と右心房圧の関連性を検討し、これまでに無い全く新しい非侵襲的な右心房圧推定法の有用性を明らかにすることを本研究の目的としている。本研究の成果は、犬で発生の多いうっ血性右心不全の正確な診断およびより効果的な治療戦略の開発に繋がる。

3. 研究の結果

本研究では、Volume overloadのモデル犬を用いて、shear wave elastographyによる肝硬度と心臓カテーテル検査で測定した平均右心房圧の相関性を評価した。まず本研究では、覚醒下、鎮静下、全身麻酔下での肝硬度の影響を評価したが、すべての群で有意差は認められなかった。次に全身麻酔下で、Volume overloadを行い右心房圧が0-5 mmHg(Pre)、6-10 mmHg、11-

15 mmHg, 16-20 mmHg, 21-25 mmHgに到達するまで上昇させると、肝硬度は右心房圧の上昇と共に一次線形的に上昇し、Preとの各群間の一対比較で有意差が認められた。さらに実測右心房圧と肝硬度は、統計学的に非常に強い相関が認められ、右心房圧>10 mmHg, >15 mmHg, >20 mmHgのAUCはそれぞれ0.9896(感度100%、特異度91.7%), 0.9907(感度94.4%、特異度94.4%), 0.9722(感度91.3%、特異度91.3%)と非常に高い予測性能を示した。加えて、Volume overload後の急速な右心房圧低下を目的に利尿剤を投与すると、急激に肝硬度が減少した。利尿剤投与後11-15 mmHgまで減少した時点の肝硬度は、Volume overload中の16-20 mmHgより低下し(P=0.0003)、Volume overload中の11-15 mmHgと同程度まで減少した。今回の研究結果から、肝硬度は右心房圧推定に有用であると共に、治療効果判定にも応用できることが示された。本研究の結果は、*Journal of Veterinary Internal Medicine*に投稿され受理された。

4. 研究者としてのこれからの展望

私はこれまで獣医師として数々の難病症例に現場で遭遇してきた経験を持つが、これらの疾患を克服するためには、基礎研究と臨床研究の双方のアプローチが必要不可欠である。特に臨床研究では、新たな診断および治療法の確立が一つの重要な使命である。私はこれまでの研究によって、獣医臨床において独創的、かつ極めて新しい非侵襲的診断法の可能性を示してきた。この成果は、私のこれまでの臨床経験が土台となって培われているものである。しかし将来的には、自分の適応を基礎研究にも広げていきたい。今後も、肝疾患や心臓疾患分野における臨床的問題点を抽出し、その問題点を基礎研究の現場に持ち帰り、そこで得られた研究成果を臨床現場にフィードバックする、臨床と基礎の架け橋となる研究者を目指したい。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

本研究は、多大なるご支援によりその目的を達成する事が出来ました。獣医学は、人と動物をつなぐ学問でもあります。医学・獣医学双方において、お互いに学び種の区別なくあらゆる生き物の健康の向上を目的とする「One Health: 健康はひとつ」の理念に基づき、今後も研究結果が獣医療のみならず医学の発展にも寄与出来るよう精進いたします。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

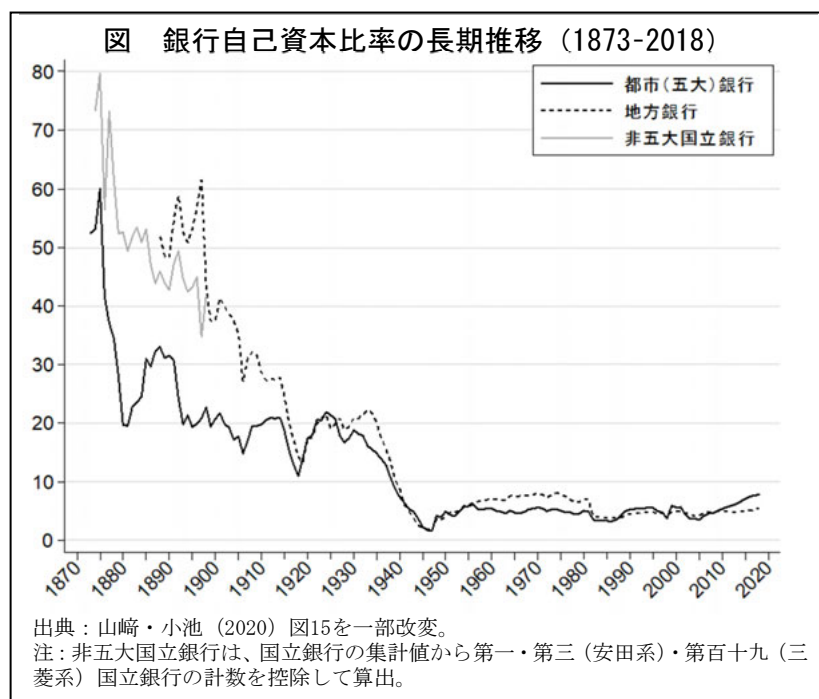
研究課題	銀行業における自己資本の役割と自己資本比率の決定要因ー明治期国立銀行の営業報告データセットを用いた実証分析ー
キーワード	① 最適資本構成、② 営業報告広告、③ 長期パネルデータ

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ヤマサキ ショウヘイ 山崎 翔平
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	秀明大学 総合経営学部 助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	AKKODiS コンサルティング株式会社
プロフィール	日本学術振興会特別研究員、日本銀行金融研究所研究員、秀明大学総合経営学部助教を経て、2023年4月より現職。経済学分野においてデータ解析を用いた研究活動を行ってきた。専門は労働市場・人的資本、金融論、日本経済論。英語論文の執筆・投稿や国内・国際学会での発表、Stataを用いた統計解析、Pythonを用いたネットワーク分析や計量言語分析、GUIアプリケーションの開発などの経験がある。

1. 研究の概要

銀行業における自己資本比率は、現在、事業会社のそれに比して低水準であるものの、歴史的には事業会社並みに高水準であった時期もあり、現在まで趨勢的に低下してきた(木内 2018、下図参照)。こうした歴史的事実を踏まえた際、現在の自己資本増強の潮流は歴史に逆行する



ものであり、高い自己資本比率は銀行・経済にとって本当に望ましいのか、そもそも銀行にとって自己資本はどのような役割・機能を果たすものなのか、を慎重に議論する必要がある。そこで本研究では、わが国における銀行業の嚆矢となった国立銀行を対象として、営業報告データセットを独自に構築し、それを用いて日本における銀行業発展初期段階での自己資本の役割、自己資本比率の決定要因および趨勢的な低下の要因を明らかにする。具体的には、国立銀行の設立時期である明治初頭から営業期限

満了の時期について、同時代の新聞や雑誌に掲載された営業報告を可能な限り収集、データセット化し、それを日本銀行『統計月報』（日本銀行金融研究所アーカイブ所蔵）など様々な統計と組み合わせることによってパネルデータ分析を行う。

2. 研究の動機、目的

自己資本比率をめぐる学術的背景（以下の記述は木内 2018 に基づく）…自己資本比率は、今日の銀行監督行政において最も重視される健全性指標であり、自己資本比率規制を背景に、銀行は監督当局により自己資本増強を求められている。この潮流は、1988 年に策定されたバーゼル規制や 2007 年の世界金融危機以降の当該規制の強化を契機とする、規制主導によるものであり、それ以前の銀行は趨勢的に自己資本比率を低下させてきた。すなわち、この 30 年間は、規制主導による歴史的な趨勢への逆行とも評することができ、あらためて銀行の自己資本の役割、銀行の自己資本比率、すなわち資本構成の決定要因に関する理論を整理すること、多様なデータを用いて多角的に実証的根拠を蓄積すること、は学術的に重要であるのみならず、適切な銀行監督行政を議論する上でも重要な課題となっている。また、企業の最適資本構成（資本と負債の構成比率）に関する議論は、Modigliani & Miller (1958) 以来、経済学・金融論における主要研究領域の一つであるものの、規制産業である銀行業については一般企業と同様の理論は適用できない。Berger et al. (1995) は、銀行が自己資本比率を選択する際、「市場の要請」とは別に「規制の要請」があるとし、分別して分析する必要があると論じているものの、現在の銀行は強い規制を所与としているため、2 つの決定要因を分別して議論することは難しい。

国立銀行をめぐる学術的背景…国立銀行は、1872 年国立銀行条例（1876 年改正）により設立された銀行券の発行権限を有する民間の銀行であり、全国各地に 153 行が設立され、その多くが設立後 20 年の営業期限満了（1896 年頃）とともに発券機能を持たない普通銀行に転換し、現在まで続く日本の主要な金融機関となった。当該時期は、日本における銀行業発達の草創期であり、規制・監督も今日に比して弱かった時期であり、銀行が「市場の要請」に応じて自己資本比率を決定していた時期である。しかし、国立銀行について、まとまったマイクロデータは残されておらず、これまでの金融史研究は、貸借対照表や損益計算書など経営資料が残存する一部の個別銀行に集中しており、国立銀行の財務構造について研究が十分に進んでいるとは言い難い。

本研究の目的と明らかにしたい事項…本研究の目的は、国立銀行を対象として、経営資料のデータセットを独自に構築し、それを用いて銀行業における自己資本の役割、自己資本比率の決定要因および趨勢的な低下の要因を明らかにすることである。国立銀行は、日本における銀行業の嚆矢であると同時に、民間銀行が発券機能を有した稀有な事例であり、大蔵省の監督下にあったものの、その規制は今日に比すれば格段に弱かった。こうした国立銀行の資本構成は、規制監督がない状態における最適資本構成、すなわち「市場の要請」のみによる資本構成と近似できると考えられる。国立銀行を分析対象とすることで、強い規制を所与とする現代の銀行のデータセットでは接近に限界があった、そもそも銀行にとって自己資本はどのような役割・機能を果たし、どの程度の水準が望ましいのかという課題に対し、定量的な実証分析による接近が可能となる。

3. 研究の結果

本研究の遂行にあたり本年度は、(1)本研究の根幹をなす国立銀行の営業報告データセットの作成。(2) 日本銀行『統計月報』による金利データベースの作成、に取り組んだ。

国立銀行条例により国立銀行は、財務諸表を新聞等に広告する義務を有した（第 77 条）ため、全国各地の新聞・雑誌を閲覧・収集することでデータベース構築が可能となる。また、『統計月報』は、各地域における預金金利・貸出金利を報告銀行とともに掲載しており、銀行経営における要素価格である金利情報を大量観察できる貴重な資料である。これら同時代的資料を

駆使することで、時代的・資料的限界はありつつも、資本構成の決定要因という学術的にも実務的にも重要な現代的な課題に接近できると考えられる。

(1) 営業報告広告について、東京・大阪で発行された朝日、読売、毎日、日経、報知（当時の名称は異なる）といった大手新聞については、当該期間に掲載された営業報告広告の収集をほぼ完了した。また経済雑誌や業界雑誌についても『東京経済雑誌』（1879年創刊）『銀行通信録』（1885年創刊）は収集が完了しており、2023年7月現在、収集が可能と見込まれる営業報告広告の約8割程度の収集が完了した。(2) 日本銀行『統計月報』についても日本銀行アーカイブに利用申請し、金利データについて電子化が完了した。

4. 研究者としてのこれからの展望

以上のように、本研究で使用するデータベースは確実に充実しつつあるものの、完成には至っておらず、今後、大手新聞に広告を掲載しなかった国立銀行については、地方紙などを渉猟し補完する必要がある。また電子化も課題となっている。しかしながら、本研究は以下のような独自性や発展性を有していると考えられるため、地道に研究を継続していく所存である。

近年、暗号通貨の流通とともに非中央集権的な通貨発行への関心が高まり、日本銀行券以外の近代的貨幣である国立銀行券の発行・流通・受容についての研究も増加しつつあるもの（例えば鎮目 2020）、国立銀行券を銀行財務においてどのように位置づけるかについては種々の議論が存在し共通見解は得られていない。また、国立銀行の預貸率を再検討したものとして鶴見（2018）があるものの、自己資本比率を推計したものは皆無であり、自己資本比率の算出における国立銀行特有の勘定項目である銀行券をどのように扱うかについての共通見解もない。かかる研究動向において、本研究は、国立銀行の自己資本比率に着目する研究の嚆矢となり、国立銀行券に対する理解が深まることが予想される。また世界的にみても規制・監督が弱い時期にまとまった財務諸表が得られる事例は少なく、本研究で作成した国立銀行営業報告データセットは銀行経営を分析する上で貴重かつ有用なデータセットとなると予想される。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、本研究課題において多大なるご支援をいただき、誠にありがとうございます。ご支援のおかげで、本研究を前進させることができました。本研究は、いわゆる歴史研究であり、現在の問題に対し歴史的な観点から接近をする研究となります。古い時代の事柄が現代にどのように役立つのか、必ずしも自明ではありませんが、「過去」を客観的に認識することにより「現在」を相対化する歴史的な視座を持ち続けることが、歴史研究（者）の存在意義だと考えております。今後も本研究課題に継続して取り組み、充実した研究成果として報告できるように精進して参ります。

参考文献

- Berger, A. N. et al. (1995) “The role of capital in financial institutions,” *Journal of Banking & Finance*, 19 (3), 393–430.
- Modigliani, F and M. H. Miller (1958), “The Cost of Capital, Corporation Finance and the Theory of Investment,” *American Economic Review*, 48 (3), 261–297.
- 木内卓 (2018) 「銀行の自己資本の役割と決定要因」 埼玉大学大学院人文社会科学研究科博士論文
- 鎮目雅人 (2020) 「日本における近代信用貨幣への移行：国立銀行を中心に」 鎮目編『信用貨幣の生成と展開』 221–255 頁
- 鶴見誠良 (2018) 「戦前の銀行はオーバーローンだったか：預金銀行・発券銀行・合本銀行」『経済志林』 85 巻 4 号 727–745 頁
- 山崎翔平・小池良司 (2020) 「都市銀行・地方銀行の歴史的財務データ：明治期を中心に」 日本銀行金融研究所 Discussion Paper No. 2020-J-19

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	自励振動ヒートパイプの 熱輸送性能向上手法に関する研究 ー作動流体へのマイクロカプセル相変化物質添加ー
キーワード	① 熱輸送デバイス、② 相変化蓄熱材、③ 電子機器冷却

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ミウラ マサヨシ 三浦 正義
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	千葉工業大学 工学部・助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	千葉工業大学 工学部・助教
プロフィール	学部の卒業研究より一貫して自励振動ヒートパイプに関する研究を行っている。自励振動ヒートパイプの熱輸送特性の理解を目的とし、自励振動ヒートパイプにおいて最も基礎的な熱輸送の要素の「液柱の往復振動に伴う熱輸送」に着目して研究を行い、2017年3月に博士(工学)取得。学位取得後、神奈川大学において、教育と研究に従事し、自励振動ヒートパイプの動作機構の解明を目的とした基礎的研究および熱輸送性能向上を目的とした応用的研究を開始する。その後、2021年9月に千葉工業大学へ異動し、自励振動ヒートパイプを中心とした熱輸送デバイスの研究を研究室主宰者として行っている。

1. 研究の概要

自励振動ヒートパイプ(図1)における最小構成単位である1ターン自励振動ヒートパイプを用いて、作動流体へのマイクロカプセル相変化物質(図2)有無による熱輸送性能の違いを評価し、作動流体へのマイクロカプセル相変化物質の添加の最適な条件を探索した。つぎに、マイクロカプセル相変化物質を添加した作動流体による自励振動ヒートパイプの熱輸送性能向上の詳細なメカニズム解明を行った。具体的には、矩形溝流路を加工した銅板に対して透明ポリカーボネイト板を押し付けた可視化流路と高速度ビデオカメラを用いることで、流路内を振動する液柱におけるマイクロカプセル相変化物質の挙動の詳細について明らかにした。

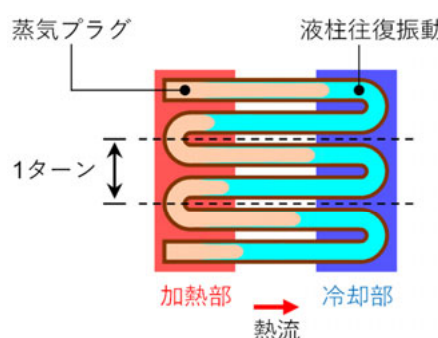


図1. 自励振動ヒートパイプ

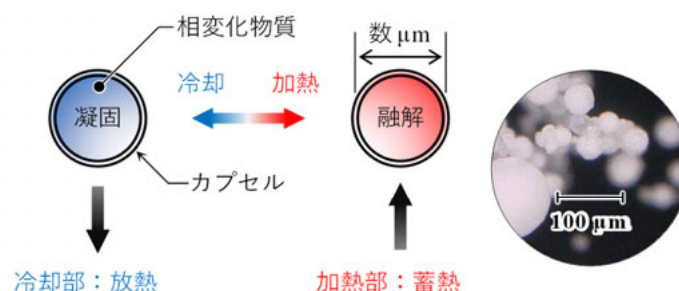


図2. 作動流体へのマイクロカプセル相変化物質添加による熱輸送促進と供試マイクロカプセル相変化物質の写真

2. 研究の動機、目的

今日、電子機器は小型化と消費電力の増加に伴い発熱密度が増大しており、その冷却技術の重要性が増している。そのなかで、従来のヒートパイプと異なる熱輸送機構を有する自励振動ヒートパイプが今後の高性能熱輸送デバイスとして注目される。この自励振動ヒートパイプは、顕熱輸送（流路壁と作動液体の間の対流熱伝達による熱輸送）と潜熱輸送（作動流体の蒸発・凝縮による熱輸送）が同時に行われるため、高い熱輸送性能が得られる。従来、自励振動ヒートパイプの熱輸送性能向上手法として、潜熱輸送に寄与する沸騰・蒸発を促進するものが試みられてきたが、熱輸送全体の約 50% を占める顕熱輸送を促進し、自励振動ヒートパイプの性能を向上させる試みは従来行われていない。本研究では、顕熱輸送を増大させる方法として、マイクロカプセル相変化物質（固－液相変化蓄熱材であるパラフィン直径が数 μm のカプセル中に充填したもの）を自励振動ヒートパイプの作動流体に添加する方法を提案する。このマイクロカプセル相変化物質を添加した作動流体は、融解・凝固の潜熱を利用するため、小さな温度変化で多量の熱授受が可能となり、優れた熱輸送の媒体が実現すると考えられる。そこで、作動流体にマイクロカプセル相変化物質を添加する最適条件について実験的に調べ、本手法の性能向上効果を明らかにするとともに、自励振動ヒートパイプの液柱の自励振動流におけるマイクロカプセル相変化物質の流動挙動を詳細に観察することを目的とした。

3. 研究の結果

種々のマイクロカプセル相変化物質の添加濃度における熱輸送の増加量 ΔQ を図 3 に示す。 ΔQ は各添加濃度における熱輸送量から、マイクロカプセル相変化物質を添加しない場合でのそれを差し引いたものである。図 3 より、いずれの添加濃度においても $\Delta Q > 0$ であることから、マイクロカプセル相変化物質を添加することで熱輸送性能が向上していることがわかる。また、添加濃度が増加するにつれ ΔQ が小さくなっていることがわかる。これは、添加濃度の増加に伴い、往復振動する液柱先端の振動振幅が低下し、マイクロカプセル相変化物質が融解できる領域が減少したためであると考えられる。つぎに、マイクロカプセル相変化物質の融解モデルによる熱輸送促進の計算値 ΔQ_{cal} について議論する。いずれの添加濃度についても実験値より計算値のほうが小さくなっている。これは、マイクロカプセル相変化物質は作動液体と比較して密度が大きく、その密度差により攪拌効果が生じたためであると考えられる。

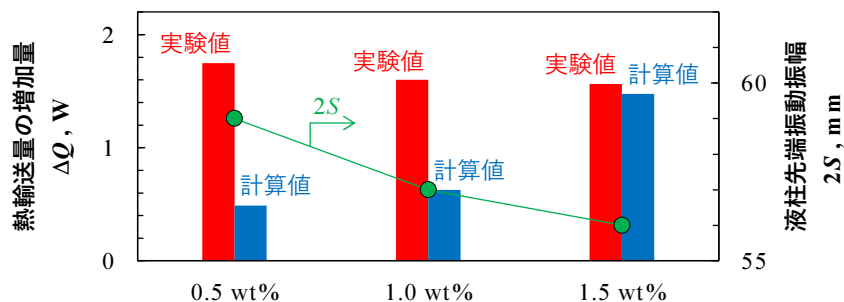


図 3. 作動流体へのマイクロカプセル相変化物質添加による熱輸送量の増加量

4. 研究者としてのこれからの展望

省エネルギー化への要求の高まりに伴い、熱の需要と供給の時空間的なミスマッチを解消することが強く望まれています。これには、蓄熱・熱輸送技術を駆使する必要があります。この熱輸送デバイスが重要な技術となると考えています。この熱輸送デバイスについて、自励振動ヒートパイプを中心として、動作原理の解明を目的とした基礎的な研究から性能向上を目的とした応用的な研究まで幅広く行い、それらの体系化を目指していきたいと考えています。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

本奨励金をいただいたことにより、作動流体へのマイクロカプセル相変化物質を添加することによる自励振動ヒートパイプの熱輸送性能向上手法について、実験的に詳細を検討することができました。誠にありがとうございました。本研究で得られた知見を社会へ還元できるよう、実機による検証や更なる発展的研究について進めていきたいと考えています。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	新たなパーキンソン病分子病態の解明
キーワード	① パーキンソン病、② Parkin、③ ユビキチンリガーゼ

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	シイバ イッシン 椎葉一心
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	学習院大学 理学部 助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	同上
プロフィール	2017 年、東京薬科大学生命科学研究科生命科学研究科卒業。2022 年、東京薬科大学大学院生命科学研究科生命科学研究科専攻にて博士（生命科学）を取得。2020 年 より学習院大学理学部生命科学研究科助教。細胞内小器官であるミトコンドリアを中心とした研究に従事。

1. 研究の概要

パーキンソン病は 1000 人～550 人に 1 人の割合で発症する神経変性疾患であり、年々患者数が増加している。孤発性の場合、多くは 50 代後半ごろから症状が現れ始める。病態として進行性に黒質ドパミン神経細胞が変性する疾患で、結果、黒質・線条体におけるドパミンが減少し神経障害が生じる。病態の原因として患者脳の黒質・線条体領域でミトコンドリア機能障害や変性タンパク質の蓄積がみられることが明らかとなっているが、詳細な分子病態については未解明な点が多い。その中で、我々の研究室では、パーキンソン病原因遺伝子産物 Parkin が細胞死を誘導すること、その抑制系として Parkin を分解する酵素 MITOL を同定し、分子病態の一端を明らかにしてきた。その研究過程において、Parkin が高度に凝集・不溶性化し細胞死を誘導することを新たに見出した。本研究では、パーキンソン病原因遺伝子産物 Parkin の持つ毒性に焦点を当て、新規パーキンソン病病態メカニズムの解明を行い新たな治療戦略の基盤構築を目指す。

2. 研究の動機、目的

パーキンソン病原因遺伝子産物である Parkin は様々な基質を認識し分解することで神経細胞の生存を維持していると考えられている。したがって、パーキンソン病の分子病態として、Parkin の機能不全による基質蓄積が病態を進行させるという Parkin の Loss of function 仮説が一般的に受け入れられている。しかし、Parkin 欠損マウスの脳では既知の基質の蓄積およびパーキンソン病の病理的特徴が観察されないことや、基質分解機能が正常な Parkin の遺伝子変異が発見されたことなどから前述の仮説が疑問視されている。また、パーキンソン病患者脳では Parkin が高度にリン酸化やニトロシル化の修飾を受けており、Parkin 自体が不溶性化し蓄積することも報告されている。多くの神経変性疾患において不溶性タンパク質の蓄積が神経障害の原因であることを考慮すると、Parkin は定常時には基質分解を通して細胞保護的に働くが、老化などによる細胞内の環境変化により一転して不溶性化、蓄積し細胞毒性 (Gain of toxic) になり得るのではないかと考えられる。申請者は Parkin 凝集体による細胞毒性を見出したことから、『本当にパーキンソン病分子病態の実態は Parkin の Loss of function であ

るのか』という問いを Gain of toxic の観点から再考し、MITOL を軸にその詳細な分子機序について明らかにすることを目的とした。

3. 研究の結果

前述の目的を実現させるために、Parkinによる 1. 細胞毒性とその抑制機構 2. 不溶性 Parkinの病態との関連 に焦点を当て、具体的に以下の2つの点の解明を目指し研究を行った。

① Parkinの毒性およびMITOLによる不溶性Parkin分解機構

Parkin を分解する酵素である MITOL を欠損させたパーキンソン病モデル細胞では、ニトロシル化修飾を受けた不溶性 Parkin が蓄積し、細胞死が誘導されていることを観察した。さらに、MITOL は不溶性ニトロシル化 Parkin を K63 型のユビキチンを付加し、分解することで細胞死を抑制していることが明らかとなった。より詳細な分子機構については、現在も解析中である。

② 個体におけるニトロシル化修飾を受けた不溶性Parkinの蓄積と病態

パーキンソン病の病変部位において不溶性ニトロシル化Parkinの蓄積が病態と関連するか否かを検討するため、Cre-loxPシステムを用いて脳特異的MITOL欠損マウスを作出した。MPTPの投与にてパーキンソン病を誘導したところ、野生型マウスと比較して、脳特異的MITOL欠損マウスでは、不溶化したニトロシル化Parkinが病変部位に蓄積し、さらに病態の悪化が観察された。MITOLは自然老化に伴い減少することを鑑みると、MITOLの低下が不溶性Parkinの蓄積を許し、病態発症の原因となっている可能性が考えられた。

4. 研究者としてのこれからの展望

今回の研究から、パーキンソン病の分子病態の一部が不溶性Parkinの細胞毒性によるものであることが示唆された。さらに、その抑制系として、MITOLが不溶性Parkinを分解していることも明らかとなった。今後は、より詳細な分子メカニズムを解析していきたい。例えば、Parkinはリン酸化やニトロシル化などさまざまな翻訳後修飾を受けることがわかっている。今回の解析から、特に不溶化しやすいのはニトロシル化を受けたParkinであり、MITOLはリン酸化されたParkin、ニトロシル化修飾を受けたParkinのどちらも分解することができるが、それぞれのParkinを分解する際、異なる経路で分解していることがわかった。これらの詳細な分子機構を明らかとし、パーキンソン病の分子病態を明確にしたい。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、若手研究者奨励金を授与していただき、ありがとうございました。ご支援のおかげで、パーキンソン病の分子病態の一端を解き明かすことができました。これからも本研究を継続して取り組み、発展・飛躍させ、素晴らしい研究成果として報告できるように精進して参ります。研究を進め、パーキンソン病を根治できるような創薬研究へと発展を目指して参ります。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	ポリケタイド合成酵素の合理的改変と半合成による新規薬剤の創製
キーワード	① ポリケタイド、② 合理的改変、③ 半合成

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ツツミ ハヤマ 堤 隼馬
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	北里大学大学院感染制御科学府 特任助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	北里大学大学院感染制御科学府 特任助教
プロフィール	2014年3月 東京大学農学部 卒業 2020年3月 東京大学大学院農学生命科学研究科 博士課程修了 2020年4月 東京大学農学生命科学研究科 特任研究員 2021年4月 北里大学大学院感染制御科学府 特任助教 現在に至る

1. 研究の概要

天然物は医薬品の最大の供給源である。Newman らは過去 30 年間で認可された薬剤の半数以上が天然物に由来する化合物であると報告した。このことから、天然物の創薬における重要性がわかる。一方、年々と天然物が元になった医薬品の例は減少しており、認可数は天然物の黄金期と呼ばれた 1980 年代の半数以下程度になっている。これの主な原因として、新たな構造を持つ天然物の発見数の減少傾向にあるということも考えられる。また、それだけでなく、実際に良い活性を有していても化合物の性質が悪い (不安定、溶解性や膜透過性が悪いなど) こと、天然物の構造の複雑さから全合成や直接の誘導体化の困難であることも原因であると考えられる。特に、後者のような問題は、天然物生合成経路を合理的に改変し、誘導体化を容易にする官能基の導入とその官能基を起点とした半合成を行うことにより克服が可能であると考えた。そのため、本研究では天然物生合成の中でも、ポリケタイド合成酵素 (PKS) の改変による、半合成のための起点となる官能基 (ハロゲンなど) の導入を試みる。さらに、官能基を起点とした半合成とを組み合わせることで、天然物創薬における問題点の解決を試みる

2. 研究の動機、目的

研究概要にて記した通り、現在、天然物を基にした新規薬剤は減少傾向にある。これは天然物の構造複雑さから、構造改変が困難であることに起因すると考えられる。そのため、ポリケタイド合成酵素を改変し、半合成を容易にする天然物を作り出すことができれば天然物の創薬資源としての可能性を広げることが可能であると考えた。そのため、本研究ではポリケタイド系天然物の合成を担っているポリケタイド合成酵素の機能改変を行うことでこれらの問題点を解決できるのではないかと考えた。しかし、ポリケタイド合成酵素の改変は時に、機能の低下などにつながることから、合理的に改変する手法の提示が求められている。そのため、本研究では酵素の進化過程を理解し、応用することで改変をすることを試みる。さらに、本研究の酵素改変では半合成の起点となりうるハロゲンを導入できるように改変を試みる。さらに、改変に成功した場合、ハロゲンを起点とした半合成により天然物の多様化を試みる。

3. 研究の結果

まず、様々なポリケタイド合成酵素をコードする遺伝子配列を抽出し、それらの組換えが生じる配列の存在を遺伝子組換え探索ソフトウェアを用いて解析を試みた。しかし、組換えが生じる配列を見出すことができなかった。これは、類似した化合物を生産するための遺伝子であっても、配列は類似していないことや、既存のソフトウェアが同定に適していないかが考えられた。そこで、AlphaFold2 を利用したタンパク質の予測構造やアミノ酸配列の相同性をもとに、組換えが生じると考えられるポイントを類推し、実際に、このポイントにて組換えが生じたときにできるタンパク質の機能解析を行ったのちに、遺伝子配列の組換えが生じうる確率を調べる戦略に変更した。そのため、モデルとしてポリケタイド合成酵素 A の dehydratase (DH)-ketoreductase (KR) の間に enoyl reductase (ER) の導入を試みた。組換えタンパク質として DH-KR の調製には成功したが、DH-ER-KR は封入体としてしか得られなかった。本研究に利用したポリケタイド合成酵素は本研究に利用困難であることが示唆された。現在その他の候補を利用することを試みている。

4. 研究者としてのこれからの展望

本研究課題はポリケタイド合成酵素というマルチモジュールタンパク質における酵素の進化の痕跡を見出し、合理的に本酵素の機能改変を試みているものである。今後は、ポリケタイド合成酵素だけでなく、様々な酵素、タンパク質の進化過程の理解を目指す。さらに、進化過程の知見を応用することにより、タンパク質の機能改変を試みる。この研究には wet と dry の両方の知識、技術が必要となるため、この研究の遂行により、wet と dry を利用する稀有な研究者となりうると考えている。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

本助成金により、研究の遂行に必要な実験消耗品、器具の購入ができ、気兼ねなく研究を進めることができました。この場を借りて熱く御礼申し上げます。本研究が今後、世界にインパクトを与える研究成果となるよう、今後も励んでいきます。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	ヒト物体把持制御が皮質脊髄路興奮性に与える影響
キーワード	① ヒト、② 物体把持、③ 皮質脊髄路興奮性

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	オオツカ ヒロユキ 大塚 裕之
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	昭和大学保健医療学部理学療法学科・講師
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	昭和大学保健医療学部リハビリテーション学科理学療法専攻・講師
プロフィール	2009年昭和大学保健医療学部卒業。2009年千葉大学大学院医学薬学府医科学専攻（修士課程）修了。2013年千葉大学大学院医学薬学府先端生命科学専攻（博士後期課程）修了。2013年北海道医療大学リハビリテーション学科理学療法学科助教、2017年杏林大学医学部統合生理学教室非常勤講師を経て、現在、昭和大学保健医療学部リハビリテーション学科理学療法専攻、講師として勤務している。これまでの研究活動として、ヒトを対象とした神経生理学的研究を精力的に進めてきた。特に、筋電図を用いた研究は数多くのプロジェクトで多くの経験があり、鏡像運動の中枢制御の解明や皮質脊髄路の可塑性を利用したリハビリテーション法の開発等に従事している。

1. 研究の概要

脳卒中による上肢運動麻痺に対する効果的な介入法の開発を目指し、特に物体把持制御に焦点を当てて研究が実施された。脳卒中による上肢運動麻痺は、患者の日常生活に大きな影響を及ぼします。麻痺があると、食事の際の食器の持ち上げや、服の着脱、トイレの使用など、日常生活のあらゆる場面で支障をきたす。そのため、麻痺の改善は、脳卒中患者のQOL（生活の質）向上に直結する。特に、物体把持という行為は日常生活で頻繁に行われるため、その神経機構の解明は、運動リハビリテーションの観点から非常に重要と考えられる。そこで、本研究では物体把持に関する運動制御と、その神経機構に焦点を当てた。これにより、脳卒中後の上肢運動麻痺の改善に寄与する可能性のある新たな知見を得ることを目指した。

2. 研究の動機、目的

近年、脳卒中患者のリハビリテーションでは、随意運動と合わせて運動野を刺激する非侵襲的脳刺激法が開発されている。この方法により、皮質脊髄路の長期的な活動変化を引き起こすことが明らかになっているが、その臨床研究へ波及は乏しい。その理由として、先行研究で使用されている随意運動が主に単関節運動や手指の等尺性運動等の単純な運動に限定されていることに起因していると考えた。実際にリハビリテーション上問題となる運動課題は複雑であり、日常生活活動では物体を把持し操作するといった課題が求められる。本研究の目的は、新たなリハビリテーション法の開発に向けて、物体把持の神経制御を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の結果

本研究目的を達成するために、健常被験者を対象とした神経生理学的研究を行った。被験者は、物体把持課題と等尺性収縮課題の2種類の運動課題を行った。物体把持課題として、母指、示指、中指で立方体の箱（1辺約4 cm、重さ約100g）を掴んで持ちあげる動作を指示された。その際に、上腕二頭筋から筋電図を計測し、このセッションは、短い休憩（30秒）を挟んで4回繰り返された。等尺性収縮課題として、物体把持課題と同じ筋電図量をフィードバックし等尺性収縮を行わせた。表面筋電図は、上腕二頭筋（BB）から記録した。

神経生理学的指標として、皮膚反射を計測した。皮膚反射は示指先端に電気刺激（感覚閾値の2.5倍）を与え、100回の電気刺激を加算平均し、中潜時皮膚反射の振幅を計測した。その結果、物体把握中の上腕二頭筋の皮膚反射中潜時成分が、等尺性収縮課題と比較して増大することが確認された。

皮膚反射中潜時成分は、指の皮膚感覚を刺激することで間接的に皮質脊髄路の興奮性を反映すると考えられている。したがって、本研究の結果は、物体把持課題が皮質脊髄路の興奮性を増大させる可能性を示唆している。この成果は、物体把持に対する中枢神経系の反応の理解を深め、新たなリハビリテーション法開発の一助となる可能性がある。これは、物体把持課題がより高次な運動制御を必要とし、それが皮質脊髄路の興奮性の変化と関連している可能性を示唆している。

4. 研究者としてのこれからの展望

本研究結果から、物体把持と皮質脊髄路の興奮性との関連性が示唆された。これは、物体把持を活用したリハビリテーション法の開発の可能性を示唆するものである。今後は、これらの知見を基に、物体把持などの日常生活で行う運動の学習を促進させるための新たなリハビリテーション法を開発し、その臨床的有効性を評価することを目指している。そのためには、脳卒中患者が実際に獲得する課題における、中枢神経系の応答をより詳細に把握し、それがどのように上肢運動へ影響を及ぼすのかを解明することが重要である。また、それに基づいて新たなリハビリテーション法を設計し、その有効性を確認するための実験計画も検討している。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

本研究は若手研究者奨励金の援助を受けて行われたものであり、深く感謝の意を表したいと思います。この援助がなければ、本研究は実現しなかったと考えられます。科学研究は、結果が積み重ねることにより進展し、一つひとつの成果が次のステップへとつながっていきます。本研究により得られた知見は、今後のリハビリテーション法の開発に対する重要な基盤となるものであり、その知見は、脳卒中患者の上肢運動麻痺の改善、そして患者の生活の質の向上につながる可能性があります。このような社会への還元を目指す研究への援助に心から感謝申し上げます。

私たちの研究活動が社会全体の利益となるよう、更に研究活動を励みます。今後とも、ご理解とご支援をお願い申し上げます。未来の科学の進歩に向けて、共に歩んでいけることを期待しています。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	〈音〉で描き出す東京オリンピック・パラリンピックのレガシー ー「共生社会ホストタウン」としての札幌市を事例としてー
キーワード	① バリアフリー化、② 視覚障害のある生活、③ 当事者にとってのバリアの意味

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ウエタ シュン 植田 俊
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	東海大学 国際文化学部 地域創造学科 講師
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	東海大学 国際文化学部 地域創造学科 講師
プロフィール	2014年3月筑波大学人間総合科学研究科単位取得退学、2014年4月より東海大学国際文化学部にて奉職し現在に至る。専門はスポーツ社会学。主な研究テーマは「スポーツを通じた視覚障害者の〈視覚〉の社会的構成」の解明。

1. 研究の概要

本研究は、東京2020オリンピック・パラリンピック（以下、東京2020）において取り組まれた「共生社会ホストタウン」事業について、視覚障害当事者の視点から評価することを目的とした。そのために、視覚障害当事者にとって重要な生活手段である〈音〉に着目し、当該事業によって進められた都市のバリアフリー化の成果を捉え直すことを試みた。

2. 研究の動機、目的

〈動機・目的〉

東京2020は、トップアスリートの「競技会」を超えて、「社会的アクション」の意味をもっていた。なぜならば、共生社会の実現（＝多様性と調和）やレガシーを残すこと（＝未来への継承）をビジョンに組み込み、障害のある人々へ配慮したユニバーサルデザインの街づくりまで志向していたからである。それを現実化するための事業として「共生社会ホストタウン」が位置づけられ、取り組まれた。

しかし、既存研究（特にメガスポーツイベントが開催都市に残すレガシー研究）には、こうした事業を評価する視点がなかった。本研究ではこの反省を踏まえて、視覚障害当事者の生活の視点、つまり日常生活を送る上で頼りにする〈音〉の観点から、視覚障害当事者にとっての当該事業の成果を解明することを目的とした。

〈方法〉

本研究の目的達成のために、次の3点について当該事業の選定都市となった札幌市を事例として解明に取り組んだ。1つ目は、札幌市における「共生社会ホストタウン」事業の取り組み内容を解明することである。2つ目は当該事業に関わった人々の経験の内実や同事業に対する評価を解明することである。3つ目は、バリアフリー化が進んだ都市・札幌を視覚障害者の立場から捉えることである。事業全体の方針や活動内容の特徴、札幌市の事業の独自性について、行政資料や新聞記事などの資料を収集して、また市当局の担当者へのヒアリングを実施して解明に取り組んだ。加えて、当該事業に関わった札幌市内の中等教育学校の生徒・教員、視

覚支援学校の生徒・教員、受け入れチームと交流した大学生を対象としてヒアリングを実施するとともに、視覚障害当事者とともに札幌市内の事業対象地を実際に踏査して回った。

3. 研究の結果

〈東京 2020 におけるホストタウン事業〉

本研究が注目した「共生社会ホストタウン」事業は、大元の「ホストタウン」事業の一環として障害当事者を志向して行われたものである。ホストタウン事業は、参加国・地域との人的・経済的・文化的な相互交流を地方公共団体が図るものであり、政府がねらいとするスポーツ立国・グローバル化の推進・地域の活性化・観光振興を主な趣旨としていた。大会に先駆けて2016年1月から取り組み、最終的な登録自治体は462に上った。事業は「ホストタウン」「復興ありがとうホストタウン」「共生社会ホストタウン」の大きく三つに分けられて実施された。

〈共生社会ホストタウン事業〉

中でも、2017年11月から開始された「共生社会ホストタウン」事業は、地方公共団体がパラリンピアンを事前合宿等で受け入れる事業として実施された。選手の受入をきっかけとして、当該自治体における施設や環境の見直し（ユニバーサルデザインのまちづくり：ハード事業）を進めたり、地域住民との交流を通じて障害理解を深めたりする（パラリンピアンとの交流・心のバリアフリー推進：ソフト事業）など、共生社会の実現に向けた取組を加速させることが趣旨とされた。合計105自治体が登録し、特に先進的な取り組みを行う自治体として「先導的共生社会ホストタウン」が15自治体選定された。

〈共生社会ホストタウン事業の特徴〉

ハード・ソフトの両面をもつ当該事業であるが、ソフト事業は主に「交流事業」を中心としており、パラリンピアンや選手出身国の障害当事者との意見・メッセージ交換、食文化の相互発信、スポーツの技術指導などの交流を、自治体はホストタウン認定後に開始していた。ただし、当該事業がコロナ禍の影響を受け、活動範囲が制限される事態に直面した。例えば、交流が非対面化（オンライン化）したり中止を余儀なくされたり、当初の企画が実現しなかった例が散見され、心のバリアフリー推進は限定的とならざるを得なかった。一方で、ハード事業は「施設改修」が主であった。中心市街地やスポーツ・運動施設、交通結節点（駅・ホテル・観光地など）のバリアフリー化（例えば点字ブロック・盲導鈴や誘導文字盤の設置など）が行われたが、そこにはホストタウン認定以前の実績が含まれたり、バリアフリー基本構想上に位置づけられた施策・計画に基づいて実施された事業成果であるにもかかわらず、それが共生社会ホストタウン事業の成果にスライドしていたりするケースが多々見られた。

〈札幌市における共生社会ホストタウン事業〉

ウクライナおよびカナダの視覚障害者スポーツ協会（ゴールボールチーム）を受け入れた札幌市は、2020年4月に共生社会ホストタウン認定が下り、そこから当該国およびパラリンピアンとの交流（ソフト事業）は開始された。市内の中等教育学校・短期大学・視覚支援学校の児童・生徒・学生とのオンライン交流が行われたり、市内の大学施設を利用して事前合宿および日本代表チームとの強化試合が実施されたりした。



写真出典：北海道庁 HP、北海道新聞社

一方で、ハード事業については、ハートビル法（H6 施行、H18 廃止）、交通バリアフリー法（H12 施行、H18 年廃止）、バリアフリー新法（H18 施行、R2 改定）を背景として「札幌市福祉のまちづくり条例」が H10 に策定され、いわゆる「四つのバリア」（物理的・制度的・文化情報面・意識上）の解消が目指され始めたのを皮切りに、H15 には「札幌市交通バリアフリー基本構想」が策定された。その後、H21 の改定を経て H27 に「札幌市バリアフリー基本構想」が

打ち出され、R4 に改定がなされて現在に至っている。

そのプロセスにおいて、公共交通のバリアフリー化重点地区は、当初の都心（札幌駅周辺）・副都心（新札幌駅周辺）・麻生地区の3地区から、53地区へと拡充され全市的にバリアフリー化が進められることとなった。H27に打ち出された基本構想は、上位施策としての「札幌市総合交通計画」（H24）と「札幌市まちづくり戦略ビジョン」（H25）との連動が図られ、さらにR4の改定では、53地区の見直しや重点整備地区の追加など、『『行ける』が広がるまち』づくりを目指して、公共交通・道路・路外駐車場・都市公園・建築物・交通安全・教育啓発を積極的に行っていくことが規定された。

このように、札幌市では東京2020開催以前より、当該法律を背景として都市のバリアフリー化が進められてきている。「共生社会ホストタウン」を含む全てのホストタウン事業には、交流事業・施設改修・バリアフリー化のそれぞれに特別の財政措置がなされたが（例えばバリアフリー化事業には「公共施設等適正管理推進事業債」（充当率90%、高税措置率30～50%）の起債が認められた）、既存の事業を裏書き後押し・促進する意味合いが強かったと捉えられる。

〈視覚障害当事者にとっての都市のバリアフリー化〉

では、「共生社会ホストタウン」事業によって促進された札幌市内の都市バリアフリー化は、視覚障害当事者の生活の立場からどのような成果として捉えることができるだろうか。重点整備地区を踏査した結果明らかとなったのは、①視覚障害者にとってのバリアの意味と②それを解消しようとするバリアフリー事業の、当事者の生活上の意味である。

一つ目について、私たちが「都市におけるバリア」と聞いてイメージするのは「歩行や移動の妨げになるもの」であるが、視覚障害当事者たちによれば彼らは元々、バリアがあることを前提に歩行訓練を受け外出する方法を学んでいるという。道の傾斜や段差、音（いわゆる騒音も含む）はむしろ、現在地を理解するための重要な手がかりとなるものであり、解消される（＝なくなる）と困るという。道の狭さは壁や構造物との距離の測りやすさを保証してくれるものともなり、建物の不均等な並び（出っばったり引っ込んだりしている入口など）は、自分の位置を確認できる重要な表徴となる。言うなれば、彼らは私たちがバリアだと考えがちなものを情報源として空間認知を達成し、むしろ移動や歩行の安全・安心を確保しているのである。

ところが、それをバリアと考えて開放的な空間へと改変したり、整然とした直線的並びに整理されたり、傾斜が平坦にされたりするとこれまで可能であった空間認知が難しくなり、歩き慣れ理解できる場所で迷ったり安全が確保できなくなったりするという。また、点字ブロックを引けば視覚障害当事者は誰でも問題なく歩けるようになるわけではなく、あくまでも「情報源が一つ増える」という意味であり、空間改変と共に新たに敷設されると「これまでなかったものが現れてむしろ混乱してしまう」ものだという。



出典：『札幌市バリアフリー基本構想』（右：p. 15 左：p. 22）

また、バリアフリー化は『『行ける』が広がる』と札幌市がそのねらいを表現しているように、視覚障害当事者でも「自分でできる（行ける）」ようになることを志向している。しかしながら、当事者たちはそのせいで「自分でやらずに人を頼る」選択肢が取りにくくなることを危惧していた。なぜならば、当事者たちはヘルパーやガイドを頼んだ友人と一緒に活動することに楽しみを見出しているからである。彼らは「人を頼ること」をポジティブに捉えているのである。

〈考察・結論〉

当該事業の政策的な観点からの評価としては、当該事業を通じてソフト・ハード両面でさまざまな取り組みが展開されたことで、政策目標としてのバリアフリーは一定程度の達成をみたことから成果を得たと言いうる。しかし、このバリアフリー化は不特定多数の利用者を前提として設定された重点整備地区で進められた、「誰でも利用可能」で「人間工学的に正しい」

平板化された都市をつくり出すものであり（東浩紀・北田暁大、2007『東京から考える——格差・郊外・ナショナリズム——』NHK出版.）、都市の公共空間化が進んでいくにつれて視覚障害当事者にとっての目印がなくなっていくことを意味する。障害当事者の視点に立ってみると、目指されているバリアの解消は健常者の視点から考えられていることが多く、当事者にとってのバリアの意味が十分に捉えられているとは言えないのである。

札幌市でも、都心部（すすきの～札幌駅周辺）で大規模な再開発が進められており、視覚障害当事者たちが手がかりとしている生活標識としてのバリアは日々変化していた（点字ブロックの敷設・歩道の傾斜の解消、音声信号の設置）。それによって、彼らは日々、自分たちがこれまで理解して認識できるようになっていた生活圏を、再び作り直さねばならない事態に直面し続けている。すなわち、バリアフリー化を目論む都市の再開発は、視覚障害当事者に「生活圏の再構築」を否応なしに突きつけるものであるといえる。

他方、バリアがあることによって「自分でやらずに人を頼る」ことを必要とさせ続けるが、それは当事者にとって必ずしもネガティブなことばかりではない。支援者と一緒に活動することで、日常生活上の安心・安全が一定程度確保されるのみならず、「一緒に活動する」ことの楽しみもまた生まれるのである。その意味で、今後さらに「共生社会ホストタウン」事業やバリアフリー構想が想定するバリアとは何か、を問うていく必要がある。また、障害当事者にとってのバリアの意味を実証的に解明していく作業も継続していかなければならない。その際、「どんな社会的活動がその社会において価値あるものとされているか」（星加良司、2017「バリアフリーという挑戦——『社会を変える』ことは可能か」、栗田季佳・星加良司・岡原正幸、『対立を乗り越える心の実践—障害者差別にどのように向き合うか?』、東京大学出版会.）と問うことが大変重要であると考え。今回は札幌市および視覚障害当事者に焦点を当てたが、他地域・他の障害との比較検討、都市における公共空間づくりを進める上で重視されている価値の解明、そしてオリンピック・パラリンピックが志向する価値の解明が重要な課題となる。

4. 研究者としてのこれからの展望

私はこれまで、「見えない／見えにくい」人たちが自分たちの生きる世界をどのように捉えて生活を成り立たせているのか（＝「見ている」のか）、それを日常生活とはやや質の異なるスポーツ活動において、ないしは日常生活を大きく改変する力をもつスポーツイベントおよびそれに付随する開発との関係において、よりよく捉えられるのではないかと考えて解明に取り組んできた。今後はさらに美術鑑賞やマンガ・アニメ・映画・音楽の鑑賞など、文化的活動にも対象を拡充させて、視覚障害者の〈視覚〉に深く迫っていきたいと考えている。その際、これまでは〈音〉すなわち聴覚にこだわって調査を行ってきたが、〈形〉＝触って理解できる触覚にも着目して、世の中を見方がどのように構成されるのかを捉えていこうと考えている。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度、ご支援をいただいた本研究は、視覚障害当事者の生活の実態に即した現実的視点に立脚したものです。その意味で、これまで光が当たってこなかった「社会の現実」を解明し広く公開する機会がご支援のおかげで得られたことに、大変感謝しております。

また、本研究で採用した視覚障害当事者と一緒に市内を踏査するエクスカージョンの方法は、「社会の現実」の解明に資するのみならず視覚障害当事者の「楽しみ」にもなった点が重要だったと考えております。調査者である私の興味関心に手引きされ、当事者は普段ほとんど訪れることのない場所に連れて行かれることが多かったのですが、調査に協力してくださった当事者の皆さんたちからは、「ヘルパーさんとは行けない、先生と一緒にだからこそこ行けた場所（できたこと）ばかりで楽しかった」というお言葉を多くいただきました。一介の研究者の拙い関心に基づく調査であり、一緒に活動できたのは市内にお住まいの一部の視覚障害当事者の方に限られはしましたが、調査そのものが研究目的の達成以上の意味を持ちうることを理解できたことは大変収穫でした。

障害当事者との協働を通じて障害者を取り巻く「社会の現実」の解明を目指すフィールドワーカーに今後もぜひご支援いただけましたら幸いです。私も引き続き、私自身が「障害当事者と一緒に活動する」ことを楽しみながら、それを通じて明らかになる「社会の現実」の可能性

と問題性の解明と発信を続けていきたいと思います。この度は、私（たち）の調査・研究にご支援いただきましたことに改めて感謝申し上げます。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	企業組織の働き方改革と「企業が変わる」マインドセットの醸成
キーワード	① マインドセット、② 働き方改革、③ 人事施策に関する原因帰属

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	マサキ イクタロウ 正木 郁太郎
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	東京女子大学現代教養学部 心理・コミュニケーション学科 専任講師
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	東京女子大学現代教養学部 心理・コミュニケーション学科 専任講師
プロフィール	専門は社会心理学で、特に組織や職場で生じる様々な心理・行動、チーム現象などを研究対象にしています。これまでは職場のダイバーシティ・マネジメントの研究を主に行っており、博士論文をもとにした単著も出版しました（『職場における性別ダイバーシティの心理的影響』東京大学出版会より）。研究テーマの性質上、企業現場と関わる機会も多く、現場のニーズが発端となる研究課題にも複数取り組んでいます（例：オフィス環境とそこで働く人の心理・行動や組織文化の関係）。

1. 研究の概要

本研究では人が抱く「物事には変えられない本質があるか、それとも柔軟で可変的か」に関する信念（暗黙理論、または固定・成長マインドセットと呼ばれるが、以下「マインドセット」と統一する）の中でも、「企業の組織は変えられないか、それとも柔軟で可変的か」についての信念を持つことの効果や、どのような制度のもとで、いかなる信念を持ちやすいか、その関連を検討することを目的とした。中でも、新型コロナ禍で「働き方改革」を進めた企業ほど可変的な信念が抱かれやすく、そうした信念を抱くことが従業員の主体的な行動を促した可能性を調査データをもとに検討することを目指した。

2. 研究の動機、目的

学術的な動機と実践的な動機（気づき）の2つが挙げられる。

まず学術的な動機としてマインドセット研究の隆盛が挙げられる。元々マインドセット研究は「能力が可変的か否か」を主に研究対象としていたが（例：「能力は後天的に変えられる」と信じることで生徒の勉強量や努力量を増す）、近年はマインドセットが抱かれる対象はより多岐にわたることも明らかになっている。特に「集団とは可変的か否か」に関する信念の意義が新たに模索されているが、企業組織への応用可能性は不明瞭だった。

次に実践的な動機（気づき）として、新型コロナ禍における企業のテレワーク導入のばらつきと、その様々な影響が社会的に議論されていたことが挙げられる。新型コロナ禍では、テレワークを全社的な働き方改革の起爆剤とみなした企業がある一方で（例：居住地の自由化）「感染症対策のための緊急措置」ととどめた企業や、何らかの理由で変化しなかった企業もあった（例：「エッセンシャルワーカー」や、「紙で行う業務形態」から脱却できなかった企業等）。こうしたいわば「環境変化への柔軟さ、敏感さ」がそこで働く人々の価値観や組織文化に与えた影響に関心を持ったこともまた、本研究の動機の一つだった。

3. 研究の結果

本研究では①関連する先行研究のレビューと企業の働き方改革の事例収集を行った後、②ウェブ・モニターを対象とした質問紙調査を行い、③その成果をもとに特定企業において質問紙調査を実施してより高度な分析を試みることを（例：働き方改革の前後比較等）を目指した。1年間の研究期間を経て①・②は達成したほか、関連する成果1本を査読付き学術論文としてまとめることができた（ただし本件と異なる共同研究費で、本助成以前に行った萌芽的な研究。『産業・組織心理学研究』2023年9月号に掲載予定）。③は調整が難航し、現在も調査協力企業を募集・交渉中の段階にある。

以下、特に②の調査を通じて得られた結果の概略を述べる。②の調査では、以下の図1のような仮説モデルを想定して、企業で働くオフィスワーカー750名を対象に調査を実施した。

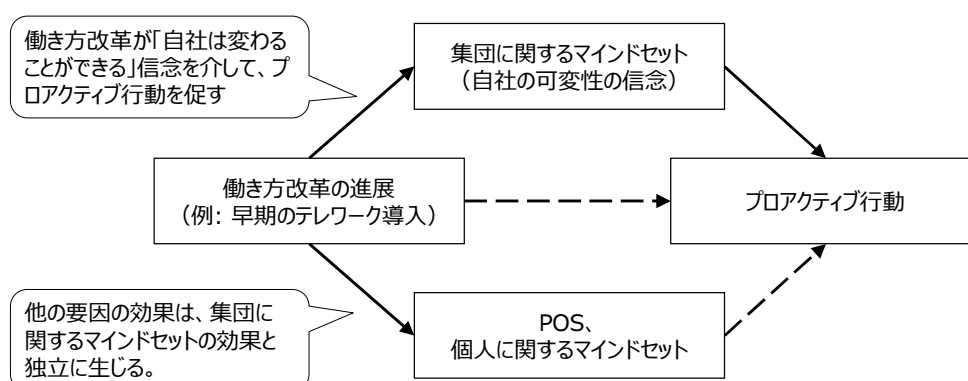


図1. 本研究の仮説モデル

実線は効果がみられる箇所、破線は他要因の効果を統制した際に効果がみられないと予想する箇所を表す。

調査では、まず先行研究をもとに「自分が勤務する組織は柔軟に変化するか、そうではないか」に関する信念を測定する質問項目を作成した。社会心理学の領域で一般的な統計分析手法（因子分析）を使用し、最終的に次の3つの特徴を測定する質問項目の開発に至った。

- 「自社の働き方の可変性」の信念**（質問例：「この会社の働き方は、時間とともに改善していくと思う」）
- 「自社の本質の可変性」の信念**（質問例：「自社は、その在り方を大きく変えることができる」）
- 「自社の固定性」の信念**（質問例：「認めたくないことだが、自社の中心的な体質を変えることは不可能である」）

興味深い点として、当初想定していたような「可変的か否か」という「**1つの判断軸**」ではなく、「可変的か」と「変わらない本質があるか」の「**2つの異なる判断軸**」が統計的に抽出された。つまり「**組織の本質こそ変わらないが、表層的なあり方や働き方は柔軟に変化できる**」と信じる状態もありうるといえる。

次に、どのような性質や制度を持つ企業で働く人ほど、A～Cの信念を抱きやすいのか、相関関係を分析した。多様な要因を測定したが、次の表1のような関係がみられた。

表1. 組織の可変性に関するマインドセットと各種要因の相関関係

(要因の名称)	(どのような関係がみられたか)
テレワークの導入	テレワークを導入していない企業と比べて、①新型コロナ前または後にテレワークを導入しており、②調査時点（2022年7月）でも導入を維持していた企業ほど、A) 自社の働き方とB) 本質は可変的だ（つまり自社は柔軟に物事

	<u>に対応し変化することができる</u>)と認識されていた。
自由度の高いオフィス環境 (ABW: Activity based working)	自由度が高いほど、A)働き方とB)本質は可変的であり、C)固定性も低いと認識されていた。
テレワーク支援ツール (ICT等) の導入	導入が進む企業ほど、A) 自社の働き方は可変的と認識されていた。
仕事の特徴	①裁量権がある職務に従事するほど、また、②複雑に入り組んだ職務に従事して <u>いない</u> ほど、A) 自社の働き方とB) 本質は可変的と認識されていた。
※統計的に有意な関連がなかった要因例 ・副業・リスキリング支援の制度有無 ・自分のテレワーク利用頻度 (テレワーク <u>制度の有無</u> ではない) ・勤務先の業種	

以上を踏まえて、上記A～Cの信念を抱くことが、人の自発性・主体性を高める（または低める）のかについて、さらなる分析を行った。分析の結果、特にA) 自社の働き方が可変的だ (柔軟に変わることができる) と感じる者ほど、自発的・主体的な行動の頻度も多かった (例: 「職務をよりよく遂行するための手法を自発的に行っている」「組織全体の効果を改善するための提案を行っている」などの行動の頻度が多い)。

一方で、想定と異なった結果として、C) 自社には変えられない本質がある (固定的だ) と感じる者もまた、一部の自発的・主体的な行動の頻度が多かった。

以上を踏まえると、特に次の2つの示唆が得られる。

まず、自社は環境に合わせて柔軟に変化できると信じること（または信じるに足る「働き方改革」を実現すること）は、従業員の主体性を引き出す効果があるものと推測できる。特に新型コロナ禍のテレワーク導入は感染症対策のための緊急措置として進んだが、それにとどめずに、「会社は変わることができる」という姿を従業員に見せるためのシンボルとして維持することにも、組織活性化の意義があると考えられる。

そして、上記の「固定性信念」に関する結果から、組織は「とにかく柔軟であればよい」のではなく、一定の「変わらない本質」を持つ意義も示唆された。これは従来のマインドセット研究ではあまり指摘されていない点であり、企業組織に固有の結果かもしれない。推測にとどまるが、組織の伝統や文化、カルチャーといった、いわば「自社の骨格」まで変えてしまうのではなく、それらの重要な特徴は積極的に維持・継承することにもまた、先行研究では必ずしも指摘されてこなかった大事な意義が見いだせるのかもしれない。

4. 研究者としてのこれからの展望

私は研究者として、常に企業を含む多様な「現場」との関わりを失うことなく、社会心理学の理論に貢献すると同時に、社会の問題解決にも生きるような研究のあり方を模索し続けたいと考えています。この度ご支援いただいた本研究にもあてはまりますが、社会心理学の理論には、社会の問題解決や、問題の理解に役立つ可能性を秘めるものも多いと感じています。一方で、社会心理学の理論をそのまま当てはめることには問題もあると考えており、本研究でいえば「可変性信念」だけに注目しては、「固定性信念」(組織における「変わらないこと」の重要性)を見落とすことにもなりかねませんでした。この可能性にも気づくことができたのは、もちろん調査・統計分析に基づく論理的思考もありますが、研究を遂行する中で様々な企業の方々と議論し、また情報を提供いただいたことの影響もありました。

それゆえに、今後とも企業の現場の方々と何らかの形で協働しつづける研究スタイルを貫くとともに、得られた知見を現場の課題解決に活かすことに加えて、社会心理学の理論の発展にも貢献するという、理論と実践の両方に貢献できる研究のあり方を継続したいと考えています。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

本研究にご支援いただいたこと、重ねて御礼申し上げます。ご支援いただいた研究を通じて、「組織は変わるか否か」という信念に関する、新たな研究の糸口を見つけることができました。博士課程にて取り組んでいた研究（職場のダイバーシティ・マネジメント）の次の研究の柱として、今後も継続して取り組んでまいりたいと思います。

企業の「働き方改革」はときに政府要請などによる受動的・消極的理由で行われることも多いと理解していますが、一方で、本研究はこうした取り組みにポジティブ・積極的な理由を見出す点で、独自性があると考えています。さらに研究を深めることで、ポジティブな信念が組織に芽生え、それが広がることで組織が活性化し、より前向きな雰囲気で行うことができる組織を作る手がかりが得られるのではないかと感じます。今後は本調査で得られた結果を多くの方々にご紹介するとともに、企業の現場の方々から更なるご協力をいただけるよう（または協力の価値があると感じていただけるよう）、精進してまいります。

もし本研究の取り組みを通じて、寄付金という形でのご支援に加えて、「社会心理学という学問そのもの」や「自社の課題解決の手段としての（そしてそれを通じた社会貢献としての）産学連携研究」にもさらなるご関心を持っていただけるようでしたら、幸甚に存じます。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	染色体導入阻害因子の探索とヒト人工染色体の高効率導入法の開発 ー低分子化合物スクリーニングによる染色体導入効率改善法の探索ー
キーワード	① 染色体導入、② ヒト人工染色体、③ 微小核細胞融合法

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ウノ ナルミ 宇野 愛海
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	東京薬科大学生命科学部応用生命科学科生物工学・助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	同上 (東京薬科大学生命科学部応用生命科学科生物工学)・助教
プロフィール	2014年3月鳥取大学大学院博士(再生医科学)を取得しました。 ヒト人工染色体ベクターや微小核細胞融合法を中核とする染色体導入技術を用いて本邦独自の再生医療技術開発、創薬技術開発への貢献を目指しています。

1. 研究の概要

ヒト人工染色体(HAC)は、微小核融合法(MMCT法)により、哺乳類細胞から哺乳類細胞へ、あるいはモデル動物へ巨大な遺伝子・複数の遺伝子を導入できる画期的な運び手(ベクター)である。ゲノム合成分野において、本研究グループが世界に先駆けて開発を進めているHACベクターは、任意の遺伝子とその調節に関わる上流と下流を含めた数百万塩基対(メガベース: Mb)規模のゲノム配列を搭載できる革新的な技術として期待されている。しかしながら、MMCT法には染色体導入効率が低いという課題があった。MMCT法は、染色体供与細胞からの微小核細胞の取得、微小核細胞と染色体受容細胞との融合、染色体受容細胞内での導入染色体の保持、という3つのステップからなる。本研究では、染色体受容細胞内での導入染色体動態を解明し、MMCT効率の改善を試みた。MMCT効率関連経路として、オートファジー経路、エンドサイトーシス経路、P53経路、紡錘体チェックポイント経路を挙げ、ゲノム編集技術、遺伝子導入技術、低分子化合物スクリーニング技術を用いて、これらの経路を阻害あるいは促進した際のMMCT効率への影響について評価しました。結果として、初期エンドソームを制御するRab4A、Rab5Aを過剰発現した際にMMCT効率が上昇したことから、MMCT効率とエンドサイトーシス経路の関連性が示唆された。今後は、エンドサイトーシス経路に焦点を絞り、MMCT効率を顕著に改善する低分子化合物を探索する。本研究の将来展望として、HACベクターや高効率MMCT法を中核とする染色体工学技術を用いて、本邦独自のMb規模のゲノム操作を含む、新規医療・産業技術の確立に貢献する。

2. 研究の動機、目的

染色体工学技術の中核であるHACベクター及び、微小核細胞融合法(MMCT法)は、Mb規模のゲノム配列をヒトiPS細胞やマウスES細胞に導入可能な新規遺伝子導入手法である。従来の遺伝子導入ベクターである、プラスミドベクターやバクテリア人工染色体ベクター等は、遺伝子搭載サイズが30kb~200kb程度と限られており、プロモーターやエンハンサーなどの遺伝

子制御領域を含む長大な配列導入による生理的発現系の構築や、複数遺伝子のクラスター導入などの Mb 規模の遺伝子導入は実現可能性が低い。このことから HAC ベクターと MMCT 法に Mb 規模の遺伝子導入法は、モデル動物作製や遺伝子・細胞移植治療法において、技術革新をもたらしつつある。これまでに、私たちの研究グループでは 30Mb の 21 番染色体領域を導入したダウン症モデル動物作製や、2.4Mb のジストロフィン遺伝子導入による疾患 iPS 細胞の遺伝子修復を実現した (Y. Kazuki, N. Uno, et al., Engineering of human induced pluripotent stem cells via human artificial chromosome vectors for cell therapy and disease modeling. Mol Ther Nucleic Acids. 2021.)。問題点として、MMCT 法による染色体導入効率は $10^{-5} \sim 10^{-6}$ (1 実験あたり、10 万～100 万細胞個に 1 個程度) であり、非常に導入効率が低い。我々の研究グループでは、これまでに人工染色体を保持する微小核細胞を大量に取得するための手法開発や、微小核細胞と染色体受容細胞の融合効率を改善することで、MMCT 効率の改善が可能であると報告された (M. Katoh, et al., BMC Biotechnol. 2010.)。そこで本研究では、MMCT 法における染色体受容細胞内には、導入微小核細胞内の染色体が細胞内にて安定に保持されるようになることを阻害する経路があると仮説を立てた (図 1)。また、この経路に関する低分子化合物を用いて、MMCT 法による染色体導入効率の改善を試みた。



3. 研究の結果

本研究では、ヒト培養細胞株 (HeLa) に対して MMCT 法を用いて HAC ベクターを導入する際に、ゲノム編集技術や低分子化合物を用いて、MMCT 効率の改善効果が期待される候補経路を操作した。その結果得られた HAC ベクター導入コロニー数を MMCT 効率の指標として、候補経路による影響を評価した。

1) オートファジー経路と MMCT 効率関連性の探索

微小核はオートファジー経路により除去されると報告 (R.V. Santiago, et al., Autophagic removal of micronuclei. Cell Cycle. 2012) されている。そこで、野生型 HeLa 細胞に対してゲノム編集技術 (CRISPR/Cas9) を用いてオートファジー経路主要因子である ATG7 をノックアウトすることでオートファジー経路を阻害したオートファジー経路阻害細胞株、及び、実験対照として ATG7 遺伝子を、ATG7 ノックアウト細胞株に再導入したオートファジー経路回復株を用いて、MMCT 効率について比較検討した。仮説として、オートファジー経路阻害細胞株では、MMCT 効率が野生型細胞株と比較し上昇し、オートファジー経路回復細胞株においては、野生型と同等程度となると期待された。しかしながら、オートファジー経路阻害細胞株では、MMCT 効率が野生型と比較し、約 1/2 程度に低下 ($p = 0.051$) し、オートファジー経路回復細胞株では、MMCT 効率はオートファジー経路阻害株と同等 (有意差なし) であった。従って、オートファジー経路は MMCT 効率には直接的な影響は少ないと示唆された。

2) P53 経路・紡錘体チェックポイント経路の探索

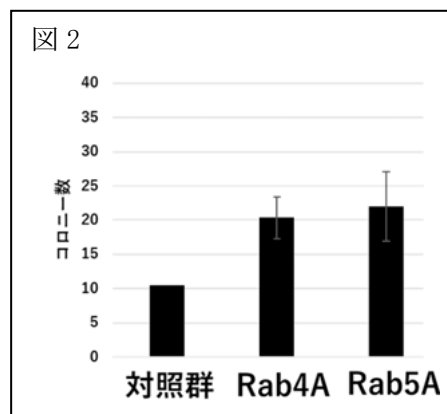
微小核細胞は、染色体供与細胞内での形成過程において DNA 損傷を生じうる。これにより、MMCT 法を得て染色体受容細胞に導入された際に染色体受容細胞内での DNA 損傷応答経路を活性化し、細胞死誘導や増殖抑制を生じる可能性がある。また、染色体受容細胞に導入された染

色体が分配異常染色体として紡錘体チェックポイントを活性化する可能性がある。これらの分子応答経路と MMCT 効率の関連性探索するために、P53 阻害剤 Pifithrin- α -HBr (PFT- α)、もしくは、紡錘体チェックポイント阻害剤 Reversine を微小核細胞と染色体受容細胞の融合時に培地中に一時的に投与し、経路を阻害することで MMCT 効率が上昇するかどうか検証した。結果として、PFT- α では MMCT 効率は 1/2 程度に、Reversine では、1/10 程度に低下した。一方で、これらの化合物は細胞毒性が強く、MMCT 効率には適当ではないと推察された。このことから、P53 経路、紡錘体チェックポイント経路については、これらの化合物を用いる手法とは異なる手法にて検討する必要がある。

3) エンドサイトーシス経路とMMCT効率関連性探索

微小核細胞融合法は、麻疹由来膜融合結合・融合タンパクを用いており、細胞膜表面の受容体を介したエンドサイトーシス経路とMMCT効率の関連性が想定された。エンドサイトーシス経路関連タンパクとして、Rab (Rasスーパーファミリー低分子量Gタンパク質の一部を構成するタンパク質ファミリー) が知られている。染色体受容細胞であるHeLa細胞に対して、種々のRabタンパク質発現プラスミドベクターを遺伝子導入し、過剰発現させることで、各Rabタンパク質が制御するエンドサイトーシス経路とMMCT効率の関連性を探索した。その結果、Rab4A、Rab5Aについて過剰発現させた際に、MMCT法により薬剤耐性遺伝子を保持するHACを導入されたコロニー数の上昇傾向が観察された(図2)。この結果の再現性を検討する必要があるものの、エンドサイトーシス経路を活性化することによりMMCT効率が改善される可能性が見出された。

これらの結果から本研究成果として、これまで未知であった染色体受容細胞内での微小核細胞の動態は、エンドサイトーシス経路と関連性していると示唆された。今後は、エンドサイトーシス経路阻害剤・促進剤を中心に探索を進めたい。



4. 研究者としてのこれからの展望

今後の研究計画として、本研究成果からスピニングアウトし、MMCT 効率を改善する因子を用いた新規法開発を行います。また、その成果について特許申請や国際論文誌への発表を計画しています。私の将来研究目標として、本研究成果を含む染色体工学技術により、複数遺伝子・長大なゲノム情報の操作を容易にできるよう目指しています。昨今では様々な生物のゲノム解読がすすみ、複雑な遺伝情報がどのように高度な表現型や機能（長寿命、光合成能、翼を用いた飛翔能、嗅覚・視覚の構造、食性等）をもたらすか、が明らかになってきています。このような長大な遺伝情報機能を生物間で移植する合成生物学的手法の開発が望まれています。私は、多様な生物資源を活用し、新規医療・産業技術を確立することで、社会変革を導くことができると期待しています。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度、若手研究者奨励金を賜り、寄付企業、寄付者の皆様に心より感謝申し上げます。独自資金を獲得し独自研究計画を実施できる、という貴重な成功体験を得られたことは、私にとっては何事にも代えがたい成果です。この体験を胸に研究者として邁進し、本事業に寄付者として還元できるよう努めます。本研究奨励金の主旨である、特色ある多様な教育・研究の振興と次世代人材育成の理念と期待に応え、わが国の豊かな未来を築く一助となれば幸いです。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	19 世紀におけるピアノ協奏曲の少人数演奏形態の再現研究 ―室内楽版の演奏から見える「ピアノ協奏曲」の本質―
キーワード	① ピアノ協奏曲の室内楽版、② 作曲当時の再現演奏、③ 室内楽編曲の比較

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	テツ ユリナ 鐵 百合奈
配付時の所属先・職位等 (令和 4 年 4 月 1 日現在)	桐朋学園大学院大学 音楽研究科・専任講師
現在の所属先・職位等 (令和 5 年 7 月 1 日現在)	三井住友海上文化財団・派遣アーティスト
プロフィール	2019 年、N&F より CD デビュー。同年よりベートーヴェンのピアノ・ソナタ全曲演奏シリーズを開催、NHK からドキュメンタリーが放映される。並行して録音を行い、2022 年《ベートーヴェン ピアノ・ソナタ全曲集上巻》(CD 5 枚組)、2023 年に同下巻を発売、両巻とも「レコード芸術」で特選盤となる。多くのリサイタルを開くほか、読響、東響、広響、東京シティ・フィルなどオーケストラとの共演も多い。日本音楽コンクール第 2 位、岩谷賞（聴衆賞）、三宅賞。高松国際ピアノコンクール審議員特別賞。2015 年、皇居内桃華楽堂で御前演奏。第 4 回柴田南雄音楽評論賞本賞、第 5 回同本賞。ヤマハ音楽振興会、よんでん文化振興財団、岩谷時子 Foundation for Youth、宗次エンジェル基金、各奨学生。東京藝術大学にて博士号取得。2020 年～23 年、桐朋学園大学院大学専任講師。

1. 研究の概要

当該研究の題材である「ピアノ協奏曲」の演奏には、オーケストラを含め総員 60 名程度を必要とする。CD プレーヤーや動画ツールのなかった 19 世紀において、ピアノ協奏曲を家庭で鑑賞する際、ベートーヴェンなどのピアノ協奏曲は他の作曲家によって「室内楽版（5 名ほどで演奏可能な楽譜）」が作成されて親しまれてきた。現代では珍しいものとなった、この少人数での演奏形態の再現を通して、社会背景と結びつけながら「ピアノ協奏曲」の持つ性質が、作曲当時から現代にかけてどのように変化したのか考察する。再現演奏に際しては、室内楽奏者はピリオド楽器（当時の楽器、古楽器）に精通した演奏者に依頼した。弦楽器奏者が各自、ベートーヴェンが生きていた頃の弓を持参するなど、モダン楽器を用いながらも当時の演奏感覚に近付けることができた。

2. 研究の動機、目的

ベートーヴェンが書いた 5 曲のピアノ協奏曲のうち、第 4 番のみ室内楽版が（ごくまれであるものの）演奏される機会があり、しかも複数の編曲のバージョン（編纂者が違う版）が存在する。第 4 番以外も室内楽版で親しまれていたと考えられるなか、なぜ第 4 番のみ編曲のバー

ジョンが多いのか。第4番の室内楽版が音楽研究者によって注目される理由は、ベートーヴェン自身が残したソロパート譜への追加の書き込みに端を発する。この「追加の書き込み」については研究者によってさまざまな解釈が存在する中、本研究ではキューテン氏が主張する「第4番を室内楽版で演奏する際に、オーケストラの響きをソリストが補填した」との説を取り上げ、実際に演奏再現することで考察を試みた。

【図1】



図1 ベートーヴェン：ピアノ協奏曲第4番（キューテン版）の再現演奏の写真

【図2】



図2 ベートーヴェン：ピアノ協奏曲第3番（ラトナー版）の再現演奏の写真

3. 研究の結果

ベートーヴェンの時代、さらにポスト・ベートーヴェンの時代にどのように「ピアノ協奏曲」というジャンルの音楽が楽しまれていたかを再現演奏で体感することにより、「ピアノ協奏曲」の本質を見た。再現演奏にあたっては、残された手稿譜やキューテン氏による手書き譜（私家版）を浄書し、さらに他の編曲版（デル・マー氏による校訂）とアーティキュレーションに至るまで詳細な比較研究を行った。これにより、ベートーヴェン自身が残した書き込みは（キューテン氏が主張するように）室内楽に相応しいとの体感は得られず、むしろキューテン私家版でのみ見られるアーティキュレーションによって、指揮者なしでのセッションが可能となったと言える。

4. 研究者としてのこれからの展望

楽譜だけを見ていては、机上の空論になりかねませんが、この度は実際に演奏形態を含めて編曲譜面の演奏を再現できたことで、実感を伴う検証ができました。当該研究の特色は、演奏者自らが研究を行う点にあります。従来の音楽分析において、「演奏」の視点が十分に考慮されてこなかったことを問題視し、今後も演奏者の立場から、分析における演奏的側面の重要性を見つつ、積極的に諸説の比較と検証（実際に演奏するなど）を伴う研究を行っていきたいと思っています。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は当該研究に対して多大なご支援を賜り、感謝申し上げます。「ピアノ協奏曲」というジャンルは、演奏に際して60人規模の奏者を必要とするため、演奏するだけでも膨大な予算を必要とします。本研究で「ピアノ協奏曲の室内楽版」の楽譜の復元を行ったことで、6人という比較的少人数での演奏が可能となりました。少人数でのピアノ協奏曲の演奏は、まさに19世紀の一般的な演奏形態でもあります。今日では一般的でなくなった「室内楽版でのピアノ協奏曲の演奏」を再び広めることで、ピアノ協奏曲の演奏検証を行いやすくし、より「ピアノ協奏曲」のジャンルの研究が発展することを願っております。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	ジンチョウゲ科植物由来の抗 HIV 活性ジテルペノイドの探索研究
キーワード	①ジンチョウゲ科、②HIV 感染症、③ジテルペノイド

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	オオツキ コウハル 大月 興春
配付時の所属先・職位等 (令和 4 年 4 月 1 日現在)	東邦大学 薬学部 助教
現在の所属先・職位等 (令和 5 年 7 月 1 日現在)	東邦大学 薬学部 助教
プロフィール	2019 年 3 月に東邦大学薬学部を卒業し、薬剤師免許を取得。同年 4 月に東邦大学大学院薬学研究科博士課程に進学し、その後中退、2021 年 9 月より東邦大学薬学部生薬学教室助教として着任。現在は革新的な HIV 感染症治療薬の創製に向けて、ジンチョウゲ科植物由来の抗 HIV 活性ジテルペノイドの探索研究に取り組んでいる。

1. 研究の概要

HIV 感染症は結核、マラリアと並ぶ世界三大感染症の一つである。HIV は一旦感染すると宿主細胞に数年間に渡り潜伏するため、既存の抗 HIV 薬では潜伏期 HIV を体内から完全に駆除することができず、HIV 感染症を根治できない根本的な原因となっている。その中で、潜伏期 HIV を再活性化して除去する「Shock & Kill」戦略は、既存の HIV 感染症治療の問題点を根本から解決して HIV 感染症の根治を達成することが大いに期待されている。ジンチョウゲ科植物より単離される大環状ダフナン型ジテルペノイド（大環状ダフナン）は、既存の HIV 潜伏感染再活性化剤（LRA）候補化合物が比肩できないほど優れた潜伏期 HIV 再活性化作用を示し、LRA 創薬における有力な候補化合物である。そこで本研究は、非常に優れた潜伏期 HIV 活性化作用と抗 HIV 複製活性を示した大環状ダフナンに着目し、ジンチョウゲ科植物から新規抗 HIV 活性ジテルペノイドを見出すことを目的として、LC-MS/MS を活用した日本産ジンチョウゲ科薬用植物ミツマタの成分研究を行ったので、その詳細について報告する。

2. 研究の動機、目的

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症は世界的に問題となっている三大感染症のうち、唯一未だに根治療法が確立されていない感染症である。現在標準的に行われている抗レトロウイルス療法（ART）は、HIV の増殖を抑制することはできるが、HIV リザーバー（潜伏感染細胞）を体内から完全に駆除することはできない。さらに、長期間ウイルスを良好に抑制できている場合でも、治療を中断してしまうことで瞬く間に HIV が再増殖し後天性免疫不全症候群（AIDS）の発症に至る。そのため、HIV 感染者は生涯に渡って抗ウイルス薬の継続服用が必要とされる。これに付随する抗ウイルス薬の慢性毒性、副作用、薬物耐性ウイルスの出現および治療に要する高額な医療費はいずれも HIV 感染症治療の大きな問題となっており、HIV の根絶を目指す新規抗 HIV 薬の創製が急務である。現在、HIV 潜伏感染再活性化剤（LRA）を用いて、潜伏期 HIV を再活性化して、細胞傷害性 T リンパ球（CTL）などにより HIV リザーバーを排除、または ART の併用により除去する「Shock & Kill」戦略に基づいた革新的な HIV 感染症根治薬の創製が

期待されている。しかし、既知の LRA 候補化合物の作用強度が不十分であることが、LRA の創製研究において最大の課題である。すなわち、既知の LRA 候補化合物は潜伏 HIV を完全に再活性化するまでに到達できておらず、僅かに残る潜伏期 HIV のリバウンドにより HIV 感染症の再発が引き起こされることが問題とされている。

一方、本研究室はこれまでに、ジンチョウゲ科植物の生物活性ジテルペノイドの探索研究により、ジンチョウゲ科 *Stellera chamaejasme* (瑞香狼毒) からこれまでの LRA 候補化合物とは桁違いの強さの潜伏期 HIV 活性化作用をもつジテルペノイドを見出した。これらジテルペノイドは、5/7/6 員環構造を持つダフナン骨格の 1 位アルキル基がオルトエステル結合を介して形成した大環状構造を有することが特徴である(以下大環状ダフナンとする)。大環状ダフナンは潜伏期 HIV 活性化作用と極めて強力な抗 HIV 複製活性の二重作用を示す一方、ホルボールエステルが示すような炎症性や発がんプロモーター作用等の副作用は示さない。しかしながら、植物界における大環状ダフナンの分布はかなり限られており、ジンチョウゲ科の数属の植物から数十種の化合物のみが報告されている。そこで、本研究は「Shock & Kill」戦略に基づいた新規抗 HIV 薬創製を目指して、非常に優れた潜伏期 HIV 活性化作用と抗 HIV 複製活性を示した大環状ダフナンに着目し、ジンチョウゲ科植物から新規抗 HIV 活性ジテルペノイドを見出すことを目的とした。

3. 研究の結果

ジンチョウゲ科ミツマタ属ミツマタ (三桠, *Edgeworthia chrysantha*) は兵庫県、徳島県、岡山県、京都府などで栽培されている落葉低木である。樹皮に強い繊維質を持つことから古くより和紙や紙幣用紙の原料として用いられる。一方、中国伝統医学においては、ミツマタの蕾および根が角膜白斑、多涙、夢精などに用いられる。化学成分として、これまでにクマリン、フラボノイド、ステロイドおよびジテルペノイドが報告されている。これまでに本研究室の先行研究において、中国にて採取したミツマタの花蕾について成分研究を行い、5 種の大環状ダフナン型ジテルペノイド edgeworthianins A-E (1-5) を単離・構造決定した (図 1)。

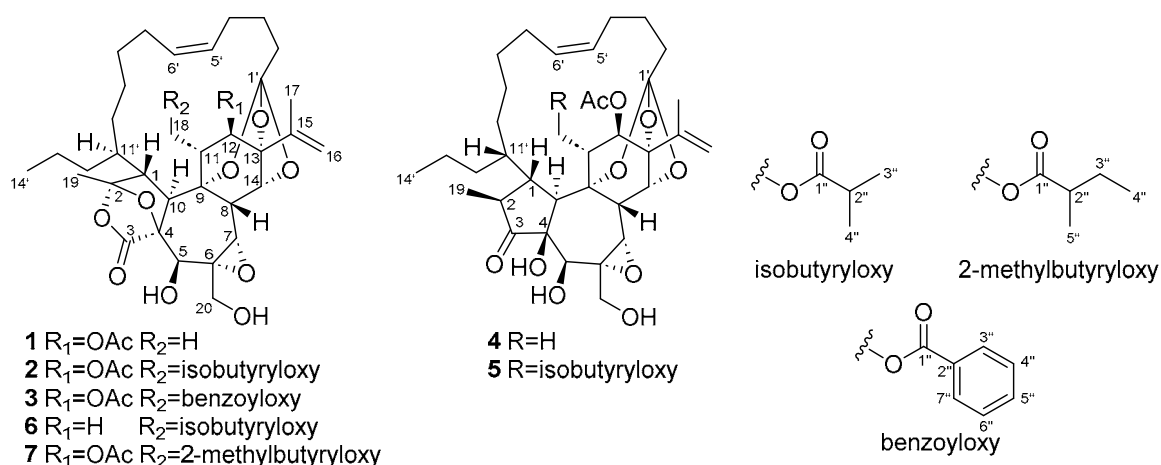


図 1. ミツマタより検出した 7 種の大環状ダフナン型ジテルペノイドの化学構造

本研究では、東邦大学薬学部附属薬用植物園にて栽培されているミツマタを植物材料とし、花蕾、花、葉および茎の 4 つの部位について LC-MS/MS 分析を行った。ミツマタの花蕾、花、葉および茎をそれぞれ、メタノールにて超音波抽出を行い、得られた抽出物を水と酢酸エチルにて分配操作して得られた酢酸エチル可溶画分について、SepPakC18 カートリッジにて前処理を行った後、超高速液体クロマトグラフを接続した高分解能 Q Exactive ハイブリッド四重極-Orbitrap 質量分析計を用いて LC-MS/MS 分析を行った。その結果、精密質量による組成式推定および MS/MS フラグメンテーション解析により、いずれの部位からも 7 種の大環状ダフナン由来のピークを検出した。そのうち、5 種のピークは以前にミツマタの花蕾より単離した edgeworthianins A-E (1-5) であり、2 種はこれまでに単離が報告されていない未知の大環状ダフナンであった。そこで、LC-MS 分析の結果に基づいて 2 種の未知大環状ダフナンについて単離を行った。ミツマタの花および茎をそれぞれメタノールにより超音波にて常温抽出し、得

られたメタノール抽出物を水と酢酸エチルにて分配操作を行った。酢酸エチル可溶画分についてさらに Diaion HP-20 カラムクロマトグラフィーにて分画し、100%MeOH 溶出画分について各種クロマトグラフィーおよび分取 HPLC を用いた単離精製により、花から新規大環状ダフナン **6**、茎から新規大環状ダフナン **7** を単離した。新規化合物は MS および各種 NMR スペクトルの解析により化学構造を決定し、edgeworthianin F (**6**) および edgeworthianin G (**7**) と名付けた。

さらに、edgeworthianins A-G (**1-7**) については HIV-1 を感染させた MT4 リンパ球を用いて抗 HIV 活性を評価した。その結果、化合物 **5** ($EC_{50} = 2.9 \text{ nM}$) が最も強い活性を示し、次に化合物 **4** ($EC_{50} = 8.4 \text{ nM}$)、**2** ($EC_{50} = 29.3 \text{ nM}$) と強い活性を示した。化合物 **4** および **2** の活性を比較すると、A 環が 5 員環ケトン構造である大環状ダフナンはより強い抗 HIV 活性を示すことが示された。また、18 位置換基は抗 HIV 活性の発現に重要であり、イソブチリル基はベンゾイル基や 2-メチルブチリル基よりも活性が強いことを明らかにした。

本研究により日本産ジンチョウゲ科植物ミツマタより、強力な抗 HIV 活性をもつ新規活性ジテルペノイドを単離した。また、炭素数 14 の脂肪族鎖で構成される大環状環構造を有するダフナン型ジテルペノイドと抗 HIV 活性の構造活性相関を明らかにした。今後は更なる植物資源の確保、迅速な成分分析法の確立、新規化合物の単離と構造決定、および化学誘導体の合成によりこれらジテルペノイドの化学多様性の拡大を図り、抗 HIV 治療薬の創製を目指した構造活性相関の解明および構造の最適化を行う予定である。

4. 研究者としてのこれからの展望

私の研究における目標はアンメット・メディカル・ニーズの高い疾患に対する治療薬の創製に貢献することです。そのために天然物創薬の分野において創薬シーズの探索研究に努めていきたいと考えております。天然由来化合物は複雑な化学構造を有することが多いため、正確な構造決定は研究の遂行に必要不可欠です。そこで、私は多彩な手法を用いて単離した化合物の絶対配置も含めた構造決定を行っていきます。また、活性スクリーニングに利用できる評価系の構築も積極的に行い、生物活性天然物の同定および構造活性相関の解明に活用していきます。このように抽出単離、構造決定、活性評価および構造活性相関の解析など各プロセスにおいて、様々な手法や最新技術を積極的に取り入れて研究を行っていききたいと思います。そして、天然薬用資源はもちろんのこと、未だ有効な活用法が見いだされていない未利用植物資源にも着目して優れた生物活性天然物の発見を目指していきます。今後さらに研鑽を積み、天然物創薬研究を通じて薬学の発展、ひいては人々の健康の向上に尽力していく所存です。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、本研究を遂行するにあたり若手研究者奨励金を賜りました、日本私立学校振興・共済事業団の関係者ならびに支援者の皆様に心より感謝とお礼を申し上げます。本奨励金は私が研究者となってから初めて獲得した外部競争的資金です。このことは、研究に遂行においてだけではなく、研究者としてスタートしたばかりの私にとっては精神的にも大きな後押しとなりました。今後もさらに自身の研究を発展させ、素晴らしい研究成果を得ることで、薬学研究を通じて人々の健康に貢献できるように一層精進してまいります。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	顕示的消費と競争回避財の役割 －企業行動による基礎付けと政策的含意の考察－
キーワード	① 顕示的（地位的）消費競争、② 競争回避のメカニズム、③ 企業の販売戦略

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ハマダ タカアキ 濱田 高彰
配付時の所属先・職位等 （令和4年4月1日現在）	東洋大学経済学部・助教
現在の所属先・職位等 （令和5年7月1日現在）	東洋大学経済学部・助教
プロフィール	神戸大学経済学部卒業、東京大学大学院経済学研究科修士課程修了、同研究科博士課程を単位取得満期退学。三菱経済研究所・専任研究員、秀明大学総合経営学部・助教を経て、現在に至る。「ゲーム理論」や「行動経済学」の応用研究に従事。特に、「他者の状態や金銭的利得を気にする」というヒトの心理的特徴に注目した「社会的選好理論」という分野に関心を持っている。

1. 研究の概要

人には、他者から観察可能な財の購入を通して、自身の財力や社会的ステータスを誇示する性質がある。こうした動機に基づく人々の消費行動を「顕示的消費」と呼ぶ。例えば高級腕時計や高級車、ブランド品の所有など、我々の身の回りには、顕示的消費と捉えられる消費行動が数多く存在している。こうした消費への動機は、消費者間における顕示的消費の競争を引き起こす。一度競争に参加してしまうと、自らの社会的ステータスを維持するべく、顕示財（観察可能な財）への支出を維持せざるを得ない状況に陥り、競争から回避することが困難となる。

本研究では、こうした顕示的消費の競争から回避する人々のインセンティブに注目する。具体的には、競争を回避するための「うまい言い訳」が可能となるような財に注目する。本研究では、そのような財を「競争回避財」と呼ぶ。例えば、高級腕時計の競争における「スマートウォッチ」である。スマートウォッチは、単なる腕時計ではなく、メールの通知機能や簡単な支払い、健康チェック機能などが備わった、多機能性腕時計である。こうした腕時計の着用は、「その優れた機能性を優先して、利用している」という購入動機を他者に暗示し、高級腕時計を着用しないことに対する言い訳の機能を果たす。

本研究は、競争回避財について理解を深めるための理論研究である。具体的には、ゲーム理論におけるシグナリングゲームという手法を用いて、(i)「競争回避財の発生メカニズム」、(ii)「競争回避財が人々の厚生に与える影響」、(iii)「競争回避財に対する企業の販売戦略」、(iv)「(i)～(iii)の結果を踏まえた政策的インプリケーション」のそれぞれを分析するべく、数理モデルを構築する。

2. 研究の動機、目的

スマートウォッチに関して、以下のような主旨のSNSでの投稿が一時的に話題となった。それは、「スマートウォッチを着用していれば、高級腕時計による『見せびらかしの消費競争』から問題なく降りることが可能になるので、スマートウォッチは極めてお得である」というものである。ある投稿は、2.2万回以上の「いいね」を獲得しているほか、同義のツイートが多数

存在していることから、多くの人々が共感を示していることが窺える。これらの投稿は、「顕示的消費競争からの回避を望む人々が存在すること」、「競争回避を可能にするような財が存在していること」を示唆している。

社会的ステータスを追求することにはプラスの側面がある一方、例えばインターネット上では、「SNS疲れ」や「マウンティング」といった言葉が、人々の負の感情とともに利用される傾向にある。行き過ぎたステータス競争が、多くの人々を疲弊させていることは否めない。SNSの発達に伴い、他者との繋がりが急速に身近になった現代において、こうした顕示的消費の競争がもたらす社会的便益やコストについて理解を深めることは、極めて重要な課題であると考えられる。

また顕示的消費というテーマは、実証研究における困難が多い。例えば、人々の消費行動を実際に観察できたとしても、それが顕示的消費のような外発的動機に基づく消費なのか、他者に依存しない内発的動機によるものなのかを識別することは容易でない。こうした分野では、理論による現象の解明が大きな助けとなる。理論が示唆する観察可能な結果を一つ一つ調査していくことで、その現象への理解を深めることができる。本研究は、理論の側面から競争回避財について理解を深めることで、顕示的消費の弊害を克服するための実証的・政策的なインプリケーションを得ることが目的である。

3. 研究の結果

以下の(i)～(iv)が本研究の主要結果である。

(i)「競争回避財」の発生メカニズムについて

ゲーム理論におけるシグナリングゲームを用いて、ある人々にとって「社会的ステータスを下げることなく顕示的消費の競争を回避し、支出を抑えること」を可能にする財(競争回避財)が存在することを示した。重要な点は、競争回避財そのものに興味がない人でも、競争回避機能を求めてその財を購入するインセンティブを持つ点である。そのメカニズムは以下の通りである。

ある財が競争回避機能を持つためには、①その財の価格が高すぎないこと、②その財の機能や性質を内発的に好む「高所得者」が存在すること、③その財の機能や性質に対する各消費者の好みが「他者には知り得ない情報(私的情報)」であることの3条件が必要である。②は、競争回避財に一定のステータスが付与されるために重要である。例えば、スマートウォッチを着用する高所得者が多いほど、スマートウォッチ着用に対するステータスが高まる。また、③は「情報の非対称性」と呼ばれる仮定であり、消費者にとって「うまい言い訳」が可能となるために重要である。例えば、仮にスマートウォッチそのものに興味がない人でも、その情報が他者に知られていなければ、スマートウォッチを好んで着用している「フリ」をすることが可能となる。②と合わせることで、スマートウォッチそのものに全く興味がない人でも、それを着用することで、「スマートウォッチを真に好む高所得者層」に紛れ込むことが可能となる。

(ii)「競争回避財」が人々の厚生に与える影響について

競争回避財による厚生改善効果には、以下の3種類がある(ここでは、競争回避財そのものに興味がない消費者に注目している)。

〔所得層1(低所得者層)〕競争回避財を購入する。顕示財競争下での支出と比べ、競争回避財は割高であるが、ステータスの改善効果により厚生が改善する。

〔所得層2(中所得者層)〕競争回避財を購入する。顕示財競争下での支出と比べ、競争回避財は割安であり、かつステータスの改善・維持効果により厚生が改善する。

〔所得層3(高所得者層)〕競争回避財は購入せず、顕示財競争に参加し続ける。ただし、低・中所得者層が競争を回避したことで、顕示財競争が緩和され、顕示財への支出が減少し、厚生が改善する。

競争回避財にステータスの改善・維持効果がある理由は、前述の通り、高所得者層も競争回避財を購入する((i)②より)ことで、競争回避財に一定のステータスが付与されるためである。そのため、所得層1のように、支出を増やしてでも競争回避財を購入する消費者が発生する。所得層2は、まさに「競争回避」を実現している所得層と言える。すなわち、社会的ステ

ータスを下げることなく、競争から回避し、支出を減らすことができる所得層である。所得層3については、競争回避財が、それを購入しない消費者（依然として顕示財競争に参加し続ける消費者）に対しても、間接的に恩恵をもたらす点で面白い。競争の緩和は、単なる競争における参加者の減少に起因するものではなく、低・中所得者層の競争回避により、高所得者層が下位層との差別化を図る必要性が弱まったことに起因する。この結果は、例えば「スマートウォッチの拡大と高級腕時計の市場規模の関係」など、実証の観点で興味深い問いを与えるものである。

(i) (ii)については、研究開始当初、ある強い仮定（消費者の効用関数及び所得分布に関する仮定）の下で初期結果を得ていたが、研究計画通り、より弱い仮定の下でもこの結果が得られることを示した（結果の拡張を行った）。この拡張作業は、結果の頑健性を示す上で重要である。

(iii) 競争回避財に対する企業の販売戦略について

競争回避財は、その財を内発的に好む人たちに加え、（内発的に好んでいなくとも）その競争回避機能を好む人たちによって需要される。競争回避財を提供する企業は、こうした2種類の需要を考慮した上で、戦略的に価格や数量を調整することが予想される。本研究では、競争回避財を独占的に供給する企業の価格設定について分析した。結果として、ある状況下で、企業が競争回避財に対する需要を取り込むために、競争回避財の価格を下げるインセンティブを持つことを示した。企業のこうしたインセンティブは、市場で競争回避財がうまく機能する上で重要である（(i) ①より）。

一方、本研究で分析したモデルは非常に複雑であり、企業行動を詳細に分析することが困難であったため、企業の価格設定に関しては、上記以外の顕著な結果を得ることができなかった。ゆえに現在、競争回避財を供給する企業の価格設定を容易に扱うことのできるモデルを検討中である。今後は、企業の競争形態が競争回避財の供給に与える影響や、消費者の所得分布（例えば不平等など）が企業の価格設定に与える影響について分析を進めていく。

(iv) 政策的インプリケーションについて

このモデルによる政策的インプリケーションには、大きく以下の2つがある。

1つ目は、「競争回避財の嗜好層の増加」が消費者全体の厚生を改善しうる（具体的には、パレート改善を引き起こしうる）点である。特に、中・高所得者層における嗜好層の増加が重要である。それによって、競争回避財に付与されるステータスが高まり、(ii)の「所得層1」と「所得層2」の厚生が改善する。さらに、それが競争回避財の新規購入を促進し、顕示的消費競争のさらなる緩和をもたらす（(ii)の「所得層3」の厚生が改善する）。スマートウォッチを例に政策を考えてみると、「スマートウォッチの機能性を、特に中・高所得者層にPRするような政策」が上記の意味で有効となる可能性がある。ただし、このような政策は、企業の価格設定に影響を与える可能性が高い。政策と企業の価格設定の関係については、今後の分析課題である。

2つ目は、中・高所得者層における嗜好層の存在を、消費者全体で情報共有することが重要である。競争回避財の保有に一定のステータスが付与されるためには、中・高所得者層が嗜好しているという情報を、各消費者が把握している必要がある。仮に競争回避財としての機能を潜在的に持ち合わせる財であっても、上記の情報が共有されなければ、競争回避機能が表面化することはない。スマートウォッチを例に政策を考えてみると、「所得層ごとの保有率を公開する」あるいは「セレブタレントをスマートウォッチのCMに起用する」などが面白いかもしれない。

ここまでの研究成果を、2023年6月に東京理科大学の経済学・ゲーム理論セミナーにて報告した。また、本研究をまとめた論文を、近日中にワーキングペーパーとして公開する予定である。本研究は、競争回避財について分析するためのファーストステップであり、競争回避財に対するより深い理解および政策的インプリケーションを得るために、数理モデルの改良が必要であると考えている。今後も本研究課題について研究を続けていきたい。

4. 研究者としてのこれからの展望

本研究に用いている「ゲーム理論」は、社会全体の現象から、集団や組織、身の回りの出来事まで、非常に多くの現象を記述することのできる数理的手法です。その汎用性の高さと魅力に惹かれ、これまで自分の関心のある現象を、ゲーム理論を用いて分析してきました。理論モデルを分析していると、時に思いもよらなかった意外な分析結果に出くわすことがあります。そういった結果を見る度に、理論分析の面白さと魅力を感じますし、それが私の研究に対する原動力なのだろうと感じています。今後も、(顕示的消費に限らず) 様々な社会現象に関心を持ち、まずは自分が心から面白いと思える研究をしたいと考えています。そこから1つでも多く、経済学や社会の発展に貢献できるものをアウトプットし続けたいと考えています。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

本研究課題に多大なご支援をいただき、心より感謝申し上げます。1年間、資金面に不安を抱えることなく研究を進めることができました。近年では、「エビデンス」という言葉が盛んに用いられているように、データに基づいた実証研究の重要性が幅広く認知されつつあります。一方で、本研究テーマである顕示的消費のように、データに基づいた分析が容易ではない社会問題も数多く存在します。その意味でも、理論モデルを用いた考察は、研究を前に進めていく上で大きな価値があると考えています。経済学分野の研究が少しでも前進するよう、引き続き尽力して参ります。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	栄養条件下で誘導される葉緑体部分分解制御機構の解析
キーワード	① オートファジー、② 核酸分解、③ 葉緑体分解

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ヨシタケ ユウシ 吉竹 悠宇志
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	明治大学農学部・助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	日本学術振興会・特別研究員 (PD)
プロフィール	2019年3月に東京工業大学 生命理工学院 博士後期課程を修了し、博士(理学)を取得。その後、明治大学 研究・知財戦略機構 博士研究員、同大農学部 助教を経て、現在に至る。これまで、一貫して「植物は栄養ストレス時にどのようにして生き延びているのか」と言う問いを軸に細胞内成分代謝の方面から研究を行っている。

1. 研究の概要

リン酸 (Pi)は植物の三大栄養素と呼ばれており、欠乏環境下では植物の生育は著しく悪化する。以前、私はPi欠乏下で窒素を過剰施肥すると、細胞内成分分解系のオートファジーが葉緑体の一部を分解することで、リン酸欠乏症を緩和することを発見している [Yoshitake *et al.*, 2021, *Plant Physiol.*]. しかし、オートファジーがどのようにして葉緑体の一部を認識し、分解しているのか詳細な分子機構は不明であった。本研究では、ストレス依存的に形成される特殊な葉緑体構造に着目し、Pi欠乏応答機構における葉緑体部分分解機構の解明を目指して、研究を行った。

2. 研究の動機、目的

私が発見した過剰窒素誘導性オートファジーは、葉緑体の一部を分解し、Pi 欠乏症を緩和させることから、葉緑体中の Pi 含有物を分解していると考えた。そこで、私は葉緑体 DNA に着目した。解析の結果、葉緑体 DNA 分解酵素欠損体では窒素を過剰施肥しても、葉緑体の部分分解は抑制されていた。そのため、過剰窒素誘導性オートファジーは葉緑体 DNA 分解によって制御されていることが分かった。さらに、葉緑体形態観察の結果、Pi 欠乏時に窒素を過剰施肥すると葉緑体可溶性部分が管状に伸びた「ストロミュール」という構造体が形成されること、葉緑体 DNA 分解酵素欠損体ではこのストロミュール形成が抑制されることを発見した。さらに、オートファジー不能体ではこのストロミュール形成が促進されていることも発見した。葉緑体 DNA 分解酵素欠損体およびオートファジー不能体はどちらも、葉緑体部分分解が抑制されているのにも関わらず、ストロミュール形成においては真逆の形質を示した (図 1)。こ

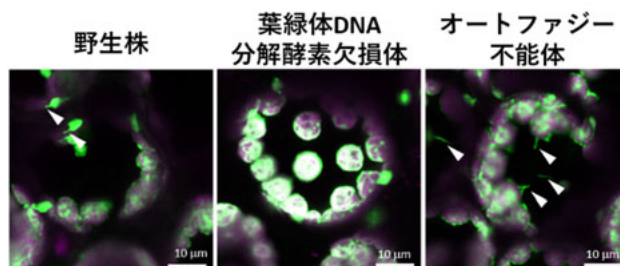


図 1. 葉内細胞の顕微鏡写真

葉緑体色素をマゼンダ、可溶性部分を緑色で示している。白矢頭はストロミュールを指す。

これらのことから、私は Pi 欠乏時に窒素を過剰施肥すると、「(I) 葉緑体 DNA の分解 → (II) ストロミュールの形成 → (III) オートファジー膜の誘引」が引き起こされるという仮説を建てた (図 2)。そこで、私は、Pi 欠乏時の過剰な窒素施肥誘導性ストロミュール形成機構を解明することで、葉緑体 DNA 代謝と葉緑体部分分解機構との間にあるギャップを埋めることができると考えた。

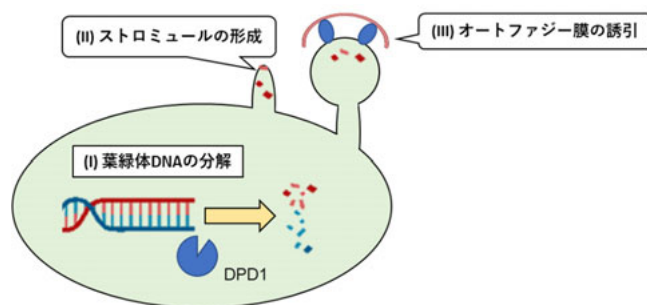


図 2. 葉緑体部分分解機構

3. 研究の結果

未発表データを含むため、概要のみを示す。

ストロミュールの形成を引き起こす因子を特定するため、ストロミュールを過剰に形成するオートファジー不能体にエチルメタンスルホン酸による変異原処理を行い、ストロミュール形成が引き起こされない変異体の探索を行った。その結果、Pi 欠乏時に窒素を過剰施肥しても、ストロミュールが形成されない変異体を 3 個体単離した (図 3)。今後はこれら変異体の原因遺伝子を特定することで、ストロミュール形成因子の特定を目指す。

また、オートファジー膜上に局在するタンパク質と相互作用するタンパクを共免疫沈降法により単離した。単離したタンパク質を電気泳動によって分子量ごとに分離させたところ、葉緑体部分分解が引き起こされない葉緑体 DNA 分解酵素欠損体では見られないタンパク質バンドが検出された (図 4; 青矢頭)。

このため、本タンパク質は葉緑体部分分解に関与するタンパク質であると判断し、質量分析器によって目的タンパク質の同定を行った。現在は当タンパク質が葉緑体全体に局在するのか、ストロミュールにのみ局在するのか調べるための可視化植物体の作成やストロミュール形成にも関与し得るのか、欠損体の作出を行っている。

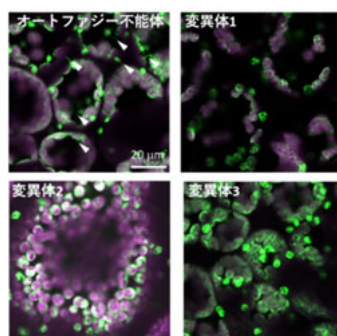


図 3. 各植物体の葉内細胞

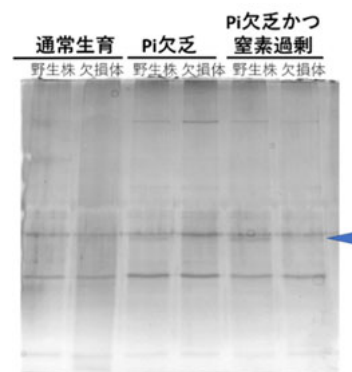


図 4. 電気泳動写真

4. 研究者としてのこれからの展望

これまで、私はオートファジーについて、顕微鏡観察など細胞生物学的な解析を主に行ってきました。対して、本研究では葉緑体 DNA 分解という代謝や生化学の観点からも解析したことで自身の解析の幅が広がったと実感しています。今後はこの経験を活かし、「植物ストレス応答という個体レベルの現象について、生化学という分子レベル、細胞生物学という細胞レベルの観点から解き明かし、応用利用という社会レベルの問題に取り組む研究者」を目指して精進する所存です。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

今回、2022 年度 若手研究者奨励金に採択していただきましたこと、奨励金のためにご寄付いただきましたこと、感謝申し上げます。本奨励金により、「葉緑体分解による Pi リサイクル機構」という私が発見した現象がどのようにして制御されているのか、その仕組みに関わる因子を丁寧に探索することができました。今回、得られた遺伝子およびタンパク質は実際に見られる現象から特定したものであるため、現象の根本的理解に繋がると考えています。今後も研究を重ね、得られた知見を「痩せた土地でも高品質の作物を作る技術の開発」等、社会に還元できるよう精進いたします。今後ともご支援のほど、どうぞよろしくお願い申し上げます。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	薬物の血液－脳関門の通過を可能にする超分子ヒドロゲルの開発
キーワード	① 薬物送達システム、② 血液－脳関門、③ 超分子ヒドロゲル

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	キムラ シンヤ 木村 真也
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	明治薬科大学・薬学部・助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	明治薬科大学・薬学部・助教
プロフィール	明治薬科大学を卒業後、千葉大学薬学研究院 修士課程、博士課程に進学した。博士課程を中退し、現所属の明治薬科大学に助手として着任した。この間、一貫して天然有機化合物の全合成研究に従事し、千葉大学にて論文博士号（薬科学）を取得した。その後、助教に昇進し、現在に至る。最近では、新たな研究領域として、超分子化学に関する研究に着手し、機能性材料の開発を行っている。

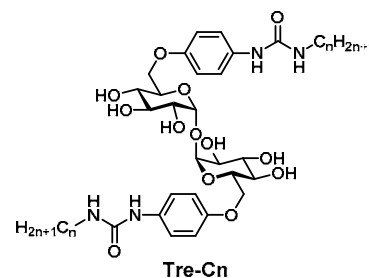
1. 研究の概要

中枢神経疾患の治療薬開発は、血液脳関門 (BBB) の存在により困難である。BBB は中枢神経系の恒常性の維持に重要な役割を果たしているが、同時に中枢神経系への薬物の流入を制限してしまう。これを克服するためには、BBB を通過できる効率的な薬物送達システム (DDS) を開発する必要がある。本研究では、新たな DDS 基材として超分子ヒドロゲルに注目した。超分子ヒドロゲルは、低分子ヒドロゲル化剤と呼ばれる低分子化合物が非共有結合を駆動力に自己集合することで形成する。その優れた設計性から、低分子ヒドロゲル化剤の精密な分子設計により、望みの物性・機能を超分子ヒドロゲルに付与することが可能である。本研究では、トレハロースを基盤とする C_2 対称のキラルな両親媒性分子を設計し、そのゲル化能や機能を評価した。

2. 研究の動機、目的

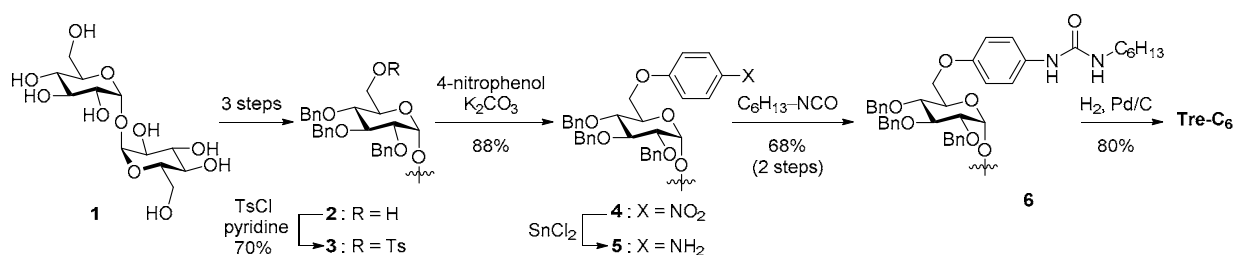
中枢神経疾患には、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) など、神経細胞の様々な退行性変化を特徴とする重要な疾患が存在するが、多くの場合、本疾患群では根本治療法が確立されていない。中枢神経疾患の治療法の開発が困難な原因の1つとして、血液から脳への物質輸送を厳密に制御するバリア機構である、血液－脳関門 (BBB) の存在が挙げられる。BBB を構成する脳内微小血管内皮細胞は、細胞間隙に強固な密着結合を形成することで、分子の細胞間隙の通過を著しく制限している。また、トランスポーターや受容体を発現することで、脳が必要とする栄養分（グルコースのような糖など）を選択的に取り込む一方で、外来の化合物を排出し、物質の選択的透過を行っている。本機構により、BBB は外敵から脳を守ると同時に、薬物の脳への移行を妨げてしまう。その結果、中枢神経疾患の治療薬開発では、患部での薬効に加えて、薬物の中枢移行性を考慮する必要性が生じ、新薬の開発はより一層困難となる。このような背景から、中枢神経疾患の治療薬開発において、薬物の中枢移行性の問題を克服できる薬物送達システム (DDS) の開発が切望されている。

著者は新たな BBB 通過型 DDS の基材として超分子ヒドロゲルに着目した。超分子ヒドロゲルは、低分子ヒドロゲル化剤と呼ばれる低分子化合物が、非共有結合を駆動力に自己集合して形成する次世代機能性材料である。構成単位が低分子化合物であるため、設計性に優れており、低分子ヒドロゲル化剤の精密な分子設計により、望みの物性・機能を超分子ヒドロゲルに付与することが可能である。このような特徴から、超分子ヒドロゲルは疾病治療や再生医療をはじめとする生命科学分野への応用が検討されている。そこで、著者は超分子ヒドロゲルの優れた設計性を利用して、BBB 通過型 DDS の基材を開発することとした。本研究では、糖の一種であるトレハロースを基盤とする C_2 対称のキラルな両親媒性分子 **Tre-Cn** をデザインし、そのゲル化能や機能を評価した。



3. 研究の結果

近年では様々な低分子ゲル化剤が開発されているものの、その明確な分子設計指針は確立されておらず、低分子ゲル化剤の設計は未だチャレンジングな研究課題である。そこで本研究期間では、アルキル基の長さを変更した **Tre-Cn** の系統的な合成と、そのゲル化能の評価に焦点を当て、研究を行った。本研究で確立した **Tre-C6** の合成経路を以下に示す。既報に基づき、市販のトレハロース **1** を出発原料として、既知の誘導体 **2** を 3 段階で合成した。**2** の第一級水酸基を *p*-トルエンスルホンニル (Ts) 化した後、 S_N2 反応により 4-ニトロフェノールを導入した。続いて、ニトロ基を塩化スズで選択的に還元し、生じたアミノ基とヘキシルイソシアネートを反応させ、ウレイド基を形成した。最後にベンジル (Bn) 基を脱保護して、**Tre-C6** を得た。先行研究において、アルキル基の長さを調整することでゲル化能を調整できることが明らかになっているため、**Tre-C6** の合成経路に基づき、アルキル基の長さを変更した計 5 種類の誘導体を合成した。



続いて、合成した各種誘導体が低分子ゲル化剤として機能するかどうかを調査するため、ゲル化実験を行った。ここでは、水や極性・非極性の有機溶媒など、計 20 種の溶媒を用いた。その結果、**Tre-Cn** はアルコール溶媒を選択的にゲル化できることが明らかになった。また、**Tre-Cn** のアルキル基の長さはゲル化能に大きく影響し、合成した 5 種の誘導体の中では、**Tre-C6** が最も良好なゲル化能を示すことがわかった。今後、**Tre-C6** を用いた薬物の BBB 通過能について詳細に検討していく。

以上の研究成果により、以下の謝辞入り論文を公表した。

Shinya Kimura, Tomoki Komiyama, Tatsuki Masuzawa, Masashi Yokoya, Takanori Oyoshi, Masamichi Yamanaka, Bovine Serum Albumin Hydrogel Formation: pH Dependence and Rheological Analyses, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **2023**, 71, 229–233.

Shinya Kimura, Masamichi Yamanaka, Metal Ion-assisted Supramolecular Gelation, *Pure and Applied Chemistry*, doi.org/10.1515/pac-2022-1210.

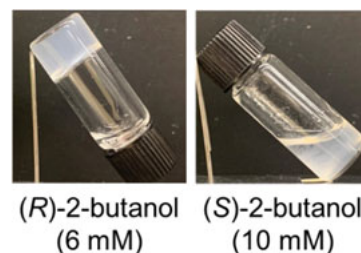
Masashi Yokoya, Ryo Fujimoto, Tomoki Kato, Taku Hashimoto, Shinya Kimura, Naoki Saito, Masamichi Yamanaka, Simple Strategy for Benzo[*g*]chromene Synthesis via a Photochemical Intramolecular Cyclization Reaction, doi.org/10.1021/acs.joc.3c00598.

4. 研究者としてのこれからの展望

現在、著者は超分子化学に関する研究を行っています。超分子は、複数の分子が比較的弱い分子間相互作用で会合し、高秩序の分子集合体を構築することで、もとの分子にはない機能を発揮するものを指します。生体は超分子の宝庫であり、超分子の究極の例として、DNAの二重らせんなどを挙げることができますが、著者は生体が超分子的な相互作用を巧みに操ることで生命活動を維持している点に大変魅力を感じます。現在、著者は超分子ゲルを対象として研究を展開しています。中期的には、超分子ゲルの形成機構の解明に挑むとともに、古典的な高分子ゲルとは一線を画す機能性材料を開発し、医薬分野への応用に尽力したいと考えています。これらの研究は、将来的に生命現象の解明や生体に匹敵する機能性材料の開発につながることを信じています。また、研究に取り組む中で、予想もしていなかった現象に出会うことがあります。未知の現象との出会いはとても刺激的ですが、どうしてそのような現象が起きたかを解明するのは並大抵のことではありません。所属研究室のメンバーや共同研究者に本当によく恵まれ、日々のディスカッションを通じて、未知の現象の解明に少しずつ近づくとともに、科学者として成長させて頂いています。恵まれた環境への感謝を忘れることなく、研究に邁進します。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は日本私立学校振興・共済事業団 若手研究者奨励金に採択して下さい、誠に有り難うございます。中枢への薬物送達システムを実現するための新たな基材の開発ということで、非常に挑戦的な研究課題だと考えておりましたが、ご支援頂き、大変励みになりました。本奨励金のご支援のもと、貴重な研究成果を得ることができ、3報の論文を公表することができました。引き続き、中枢への薬物送達システムの実現に向けて、研究に尽力いたします。また、本研究の過程で、**Tre-C6** が溶媒のキラリティを認識するという興味深い現象を見出すことができました。このような性質は、キラル医薬品合成における光学分割へ応用することが可能だと考えられます。この知見をもとに、すでに新たな研究テーマを開始することもできています。以上のように、本奨励金のご支援により、多くの研究成果を得ることができました。心より感謝申し上げます。



2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	HPLC を用いた新規リゾフォスファチジルコリン分析法の確立
キーワード	① リゾフォスファチジルコリン、② 簡易分析法の開発、③ 誘導体化

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ナガセ ミドリ 永瀬 翠
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	東京工科大学 応用生物学部 助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	東京工科大学 応用生物学部 助教
プロフィール	2015年に東京工科大学大学院バイオ・情報メディア研究科バイオニクス専攻博士前期課程を修了。その後、同大学で実験助手として勤務しながら、2018年に論文博士として博士(工学)の学位を取得し、2019年から同大学の助教として勤務。主な研究テーマは「生体内酸化ストレス」である。これまで、指導教員の共同研究により、実際の患者さんの血漿サンプル中の酸化ストレスマーカーの分析を、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて行ってきた。そのため、現在はHPLC分析技術を活かしながら、酸化ストレス関連の研究を行っている。

1. 研究の概要

リゾフォスファチジルコリン(LPC)は、酸化ストレスが関与しているといわれている、動脈硬化や糖尿病を含む、様々な病態における炎症マーカーとなる可能性がある。しかし現在主流となっているLPCの分析法は簡便ではなく、健康診断などで測定することは難しい。そこで本研究では、液体クロマトグラフィー(HPLC)の汎用的な検出器を用いた、生体試料中LPCの簡便で高感度な測定方法を確立することを目指した。

2. 研究の動機、目的

超高齢化社会である日本において、動脈硬化、糖尿病などの生活習慣病やアルツハイマー病は、国民医療費や介護などの点で問題となっており、健康面だけでなく日本の国政にとっても重要な課題の1つである。また、人生100年時代と言われる昨今、高い生活の質を保つには、このような疾病の予防や早期発見は重要である。そこで必要となるのは、これらの疾病の予兆を健康診断などで見つけることであり、その臨床マーカーとして、リゾフォスファチジルコリン(LPC)に注目した。

LPCは、図1に示したように、生体膜の主成分であるホスファチジルコリン(A)がホスホリパーゼやレシチン-コレステロールアシルトランスフェラーゼなどの酵素によって、エステル結合している脂肪酸が1つになったもの(B)を指す。糖尿病患者では、血漿中LPCレベルが健常コントロールと比較して有意に高いこと(Rabini. R. A et al., Diabetes., 1994)、血管内でのLPCレベルの増加が長期の内皮活性とアテローム発生を引き起こすこと(Goncalves. I et al., Arterioscler. Thromb. vasc. Biol., 2012)、またアルツハイマー病患者では、血漿中LPCレベルが有意に低いこと(Mapstone. M et al., Nat. Med., 2014)

が報告されている。しかし、現在主流となっている LPC の測定方法である液体クロマトグラフィー質量分析法 (LC/MS) は、技術や価格などの点で、健康診断などで測定するには困難である。そこで本研究では、LC/MS を用いない、液体クロマトグラフィー

ー (HPLC) による LPC の新たな簡易分析法を確立することを目的とした。

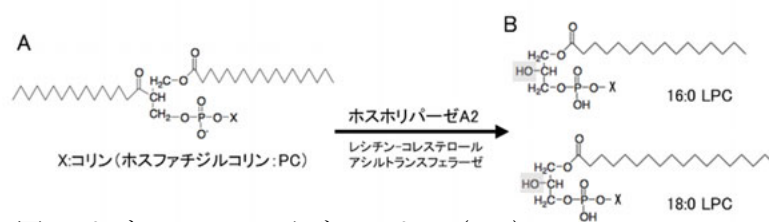


図 1 リゾフォスファチジルコリン (LPC)

3. 研究の結果

本研究では、対象とする LPC を 16:0、16:1、18:0、18:1 LPC とした。これは、LPC 中にエステル結合している脂肪酸として最も多いと考えられているのが、16:0、18:0 であり、これらが酸化されると、16:1 や 18:1 LPC が生成されるためである。しかし、16:1 LPC は市販されていなかったため、分析法の確立と同時に、卵黄由来 LPC からの精製も試みた。メタノールで溶解した卵黄由来 LPC を分取用 HPLC で回収し、飛行時間型質量分析計 (TOFMS) で分取したフラクションを確認したところ、質量電荷比 +516 を観察したフラクションが存在した。これは、16:1 LPC の Na^+ アダクトだと考えられ、卵黄由来 LPC から、16:1 LPC の精製が可能であることが示唆された。

LPC は、特定の吸収波長をもたないため、UV 検出器付き HPLC で測定するには、紫外吸収をもつ化合物で誘導体化する必要がある。本研究ではまず、p-ニトロベンゾイルクロリド (PNBC) を用いて、ヒドロキシ基を誘導体化することが可能か検討した。PNBC のヒドロキシ基との反応性は高いため、直接反応させる方法や、ショットテンバウマン反応での誘導体化など、様々な条件で検討したが、誘導体化されたピークの検出はできなかった。また、申請書にも記載した通り、LPC と構造が似ている 1,3-ジアシルグリセロールの誘導体化が、ピレン-1-カルボニシアニド (PPC) で可能であることがタニノらによって報告されているため (Tanino Y et al., J Dermatol Sci Suppl., 2005)、PPC での誘導体化の検討も行う予定であったが、PPC の販売が終了しており、検討することができなかった。そこで、カルボニル基をラベル化する Dansyl Hydrazine、2,4-Dinitrophenylhydrazine を用いた誘導化が可能であるか検討を行った。しかし、いずれのラベル化剤でも LPC が誘導体化されたピークを検出することができなかった。以上の結果より、検討した全ての誘導体化剤での誘導化は行えなかった。しかし、触媒などの検討まではできていないため、今後のさらなる検討も必要であると考ええる。

4. 研究者としてのこれからの展望

酸化ストレスは、老化や様々な病気に関与していると言われており、多くの研究が行われています。その中には、酸化ストレス亢進の生体マーカーとして有用なものも多く見出されていますが、酸化ストレスマーカーを実際の治療などで有効活用できているとは言い難いのが現状です。しかし、多くの病気で酸化ストレスが関与していることから、酸化ストレスがどのような影響を与えるかなどを詳しく明らかにすることができれば、病気の予防や、新しい治療のターゲットなどを提唱できる可能性があると考えています。そのため、酸化ストレスに関する基礎研究を進めることで、社会に貢献できるような研究者になれるよう尽力していきたいと思っています。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

まず、本研究課題の意義をご理解いただき、2022 年度若手研究者奨励金に採択していただいたこと、また、奨励金のために寄付していただいた支援者の皆様に感謝申し上げます。若手研究者奨励金は、2022 年度が初めての採択となりました。このように、若手でも奨励金をいただけるチャンスがあるということは、自身の研究や、若手研究者としてのキャリアアップにも繋がる、非常に重要な制度だと感じております。今回は一身上の都合により、研究を途中で中断せざるを得ませんでした。今後とも研究を進め、社会に還元できるよう努めてまいります。これからもご支援のほど、よろしくお願い申し上げます。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	塩基対形成・開裂を利用した金属錯体の異方集積化と機能開拓
キーワード	① 金属錯体、② 核酸塩基、③ 分子間相互作用

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ナカヤ マナブ 仲谷 学
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	城西大学 理学部 助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	城西大学 理学部 助教
プロフィール	2013年3月に熊本大学理学部理学科化学コース卒業(指導教員:速水真也 教授)。2018年3月に同大学院自然科学研究科化学専攻を修了。博士(理学)を取得。その間、日本学術振興会特別研究員 DC1 を併任(2015年4月-2018年3月)。2018年4月より東京大学大学院理学研究科化学専攻にて博士研究員を務める(塩谷光彦 研究室)。その間、日本学術振興会特別研究員 PD を併任(2018年4月-2020年3月)。2020年4月より現職の城西大学理学部化学科助教として着任し、研究室を主宰。専門分野は錯体化学、超分子化学、生物無機化学など。

1. 研究の概要

本課題では、外部刺激による塩基対形成・開裂現象を利用した配位高分子の磁気特性の制御を行う。軸位に任意の核酸塩基(アデニン(A)、チミン(T))を導入した銅(II)錯体を主骨格とした配位高分子(錯体 $1\cdot X$; $X = A, T$)を合成する。核酸塩基は対となる塩基と塩基対を形成するため、二種類の対となる核酸塩基を導入した錯体 $1\cdot X$ を混ぜ合わせ、塩基対形成を利用した集積化および外部刺激(熱や pH 変化、有機溶媒添加など)による塩基対開裂現象を利用し、集積状態に依存したスピン状態変換を試みる。

2. 研究の動機、目的

近年、ナノ領域の化学は急速に発展し、機能性ナノ材料の開発を目指した分子や原子スケールでの構造制御や機能発現などの研究が盛んに行われている。中でも金属錯体は、有機配位子と金属種の組み合わせにより電子やスピンに基づく多彩な機能性を有することから、分子1つを素子と見なす分子素子の開発や、分子群の協同的な働きが示す双安定性を利用したスイッチング材料の開発などの観点からもナノ材料への応用が注目されている。一方で、金属錯体などの分子性化合物はその優れた設計性にもかかわらず、分子間相互作用の制御が難しいために精密に配列制御されたナノスケール化の報告例は少ない。孤立系金属錯体では、逆ミセル法や金属ナノ粒子上への担持などによるナノ粒子作成は報告されているが、長距離秩序を持って分子を配列することは難しい。架橋配位子を用いた配位高分子では、溶液界面での錯形成により直接ナノシートを得るボトムアップ手法での金属錯体ナノシートの報告もあるが、得られる化合物の種類や機能性に限りあるのが現状である(H. Nishihara *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 2017.)。金属錯体の物性・機能の研究は着実に発展しているが、分子デバイスへ展開するには錯体分子集積化における分子間相互作用の効果的な制御手法の確立が必須であり、新たな研究展開が待望されている。

一方、機能性材料の開発において、複数の材料を組み合わせる複合化は、各々の特性の協同的な作用により単一材料では成し得ない機能を創成できる。そのような材料の例として、脂質、DNA、ペプチドなどの生体機能性材料がある。特に DNA 材料は、アデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)、チミン(T)の四種の核酸塩基配列をプログラムすることで自己組織化を制御可能であることから、DNA *origami* を始め多彩な構造体が合成されてきた (E. Stulz, *Chem. Eur. J.*, **2012**).)。さらに、DNA の分子認識による自己集積を利用した金属イオン配列制御とそれに伴う物性制御の報告もされてきた。従来の天然 DNA に加え、有機配位子を導入した人工 DNA の報告により利用可能な金属種も増えてきている (M. Shionoya *et al.*, *Science*, **2003**.)。しかし、人工 DNA 二重鎖による金属イオン配列や低分子吸着では、異方的かつ長距離秩序をもった金属および分子配列は難しいのが現状である。

申請者は、これまで金属錯体の集積構造制御と機能創出について系統的な研究を行っており、核酸塩基対形成が錯体分子の集積、結晶化に有用であることをすでに報告している (M. Nakaya *et al.*, *Chem. Eur. J.*, **2017**.)。その知見を活かし、**核酸塩基を導入した機能性配位高分子を合成し、過熱や pH 変化などの外部刺激による核酸塩基対の形成・開裂を利用し、新規集積化法への応用、機能開拓を試みた (図 1)**。ここでは、金属 (硝酸銅: $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$) と核酸塩基を導入した配位子 ($\text{X}-\text{COOH}$; $\text{X} = \text{A}, \text{T}$)、および架橋ビピリジン配位子 (bpy) を用いた配位高分子の合成とその機能開拓を目指した (図 2)。

3. 研究の結果

まずは、目的の銅(II)錯体型配位高分子の結晶化および単結晶 X 線構造回折による議論を行なった。結晶は $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ と $\text{X}-\text{COOH}$ ($\text{X} = \text{A}, \text{T}$)、および bpy を用いた直管法で作成し、管中心部に微結晶を得た (図 3 a)。**1-A** は bpy 架橋配位子で Cu イオンが一次元に配列、Cu-bpy 軸に垂直に A-COOH 配位子が配位していた。チミンを有する配位子 (T-COOH) を用いた同様の結晶化法で、結晶 **1-T** も得た。面白いことに、全てのコンポーネントを同時に水に溶かし

析出した粉末を再度水に溶かして濃縮する再結晶法では、異なる結晶構造を有する結晶が得られた。それぞれ **1-A'** および **1-T'** として構造解析を行なった。その結果、**1-A'** および **1-T'** では、2つのビピリジン架橋配位子により相互嵌合した構造 (CID 型構造) を示し、一次元鎖が互いに核酸塩基対形成による水素結合で集積していることも分かった (図 3 b)。本化合物群は、水熱合成や嫌気下条件などを必要とせず水中で簡便に合成でき、また条件次第で結晶多形を与えることを明らかにした。アデニンおよびチミンの違いだけでなく、同一核酸塩基を含む **1-A** および **1-A'** または **1-T** および **1-T'** について、紫外可視吸収スペクトルが異なることも明らかにしている。今後は、これら化合物の磁気特性について測定を行う予定である。また、**1-A** と **1-T** といった対となる塩基を持つ化合物同士の複合化も行う。今後は複合化 (塩基対形成) および開裂を、外部刺激 (熱や pH 変化など) を利用して可逆的に制御できるかを検討していく。また、それに応じた磁気特性の変化も議論し、**外部刺激による核酸塩基対形成・開裂の動的変化を利用した外場応答性配位高分子材料の開発へと研究を展開していく** 予定である。

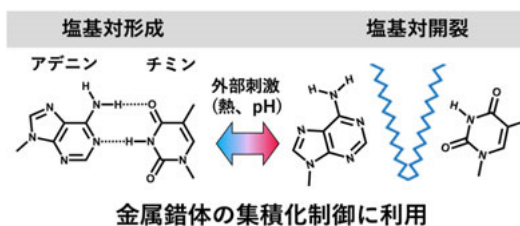


図 1 外部刺激による可逆的な核酸塩基対形成・開裂を利用した金属錯体の集積化制御

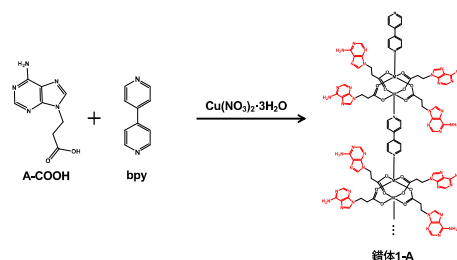


図 2 錯体 1-A の合成経路

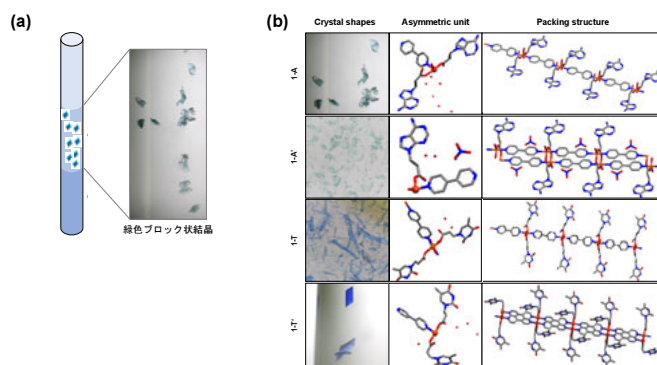


図 3 (a) 錯体 1-A の結晶作成。(b) 各種錯体の結晶写真、単一ユニットおよび分子集積状態

4. 研究者としてのこれからの展望

研究者にとって、一つの事象を熱心に継続的に研究していくことは言うまでもなく大切なことですが、「他分野にも関心を寄せ、広い視野で科学を理解しようとする」ことは、自身の研究を多角的に捉えて深掘りすることにつながると考えています。新しい現象や分野への興味を持ち続け、他研究者との積極的なコミュニケーションも取りつつ、自身を成長させていきたいと考えています。現在行っている基礎研究が更なる発展を遂げ、今後の錯体化学や材料科学の応用発展に繋がるよう、日々、研究を進めていきます。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は本研究課題に対して若手研究者奨励金を授与していただき、大変感謝しております。

本研究のような基礎研究は、すぐに応用などに結びつくものではなく、地道な継続が将来の社会的意義につながると考えております。研究成果が日常で役に立つ技術へと応用されることは一番の社会貢献であり、研究者が目指すところではありますが、化学者として基礎の大切さも忘れずに、「基礎研究のすごさ・大切さ」も企業の方や一般の方々に、学会発表や大学広報を通じてアピールしていきたいと思っています。自身の成果を正しくかつ魅力的に発信することで、「科学の面白さ」を伝えていくことも研究者の役目だと思っています。

今後も研究に精進し、様々な形で社会貢献をしていくとともに、大学教員という立場から教育を通じて後の世代に化学の楽しさを伝えていきたいと思っています。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	日本における鞭虫症の感染源の解明 ー野生のニホンザルに着目した分子生物学的検討ー
キーワード	① 人獣共通感染症、 ② 鞭虫、 ③ ニホンザル

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	シロヤマ ミツコ 城山 光子
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	麻布大学 生命・環境科学部 講師
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	麻布大学 生命・環境科学部 講師
プロフィール	大学で専任講師として、科学英語および学術英語の教育を行なっている。また、日本および開発途上国の公衆衛生への寄与を目指した人獣共通寄生虫症の研究を行なっている。

1. 研究の概要

「日本には寄生虫などもういない」と考える人は多い。本課題の研究者は、2017年に日本全国から682人を抽出し、回虫、鉤虫、鞭虫という腸管に住む古典的な寄生虫の有無を、高感度の検出系である real-time PCR 法により調べた。第二次世界大戦後、1949年には7割以上の日本人が感染していた寄生虫である。しかし、予想通り現在の日本人に陽性者は全く検出されなかった。

その一方で、鞭虫 *Trichuris trichiura* に関しては、その後、2019年に集団感染例が報告され、2020年には孤発例が連続して報告されるなど、国内で患者が続けて発生した。ヒトに鞭虫が多数寄生すると、腹痛や下痢、貧血が起こり、小児は発育不良となる。感染源は無農薬野菜や海外渡航中の不衛生な食事などが疑われているが、これらの症例では明らかではない。本課題の研究者は、鞭虫には専門家が見逃してきた感染源があると考えた。例えば、野生ニホンザルには鞭虫が寄生している。これが人体症例の感染源かもしれないと考えた。人獣共通感染症という事になる。今回この観点から、野生ニホンザルの鞭虫と人体症例由来の鞭虫を入手し、両者の性状を比較・解析することで、日本人の鞭虫症の感染源を特定すべく検討したので報告する。

2. 研究の動機、目的

本課題の研究者は、2020年に報告された東北地方の症例において、形態学的に鞭虫と同定された虫体を譲り受け、遺伝子解析を行った経験を持つ。先行研究により、ヒト由来の鞭虫（便宜上 Tt-ヒト型と呼ぶ）とニホンザル由来の鞭虫（Tt-ニホンザル型と呼ぶ）の遺伝子の配列には、差異があると報告されていた。しかし、2020年の東北地方の症例由来の鞭虫からは、Tt-ヒト型ではなく、Tt-ニホンザル型の配列が得られた。患者は家庭菜園で野菜を栽培して、日常的に喫食していた。そして、その生活環境には野生ニホンザルが出没していることも分かった。すなわち、鞭虫に感染したニホンザルの糞便が野菜を汚染し、その結果ニホンザルの糞便内の虫卵が野菜に付着して、その汚染野菜を喫食した患者が鞭虫に感染したのではないかと考えた。人獣共通感染症である可能性がある。ヒト由来の鞭虫とニホンザル由来の鞭虫の分

子系統関係（生物学的な関係）は、鞭虫の虫体を患者やニホンザルから入手する事が困難という事も手伝い、これまで十分に解析されていない。患者の住居付近に生息する野生ニホンザルの鞭虫の感染状況も不明であった。

そこで本研究では、まず東北地方の患者発生地域に生息する野生ニホンザルを対象に、鞭虫の寄生状況を調べた。次に、検出された虫体および虫卵を出発材料として、先行研究で報告されたニホンザル由来の鞭虫との遺伝子関係を解析した。また、その結果を人体症例由来の鞭虫と比較して、ヒトへの感染源がニホンザルであるかを検討した。さらに、東北地方の患者由来の虫体だけでなく、他地域の人体症例2例の鞭虫を臨床検体の受託検査機関から提供していただいて研究対象とした。

3. 研究の結果

2020年にヒトの鞭虫症例が発生した東北地方の同じ地域で、個体数調整のために捕獲された野生ニホンザルの腸管を約50個体分検査した結果、8割以上の個体から形態学的に鞭虫と判定される虫体が検出された。また、糞便からは鞭虫の虫卵が回収された。これらの材料からDNAを抽出し、鞭虫の18SリボソームRNA遺伝子を標的としたPCRを行い、そのPCR産物をダイレクトシーケンシングして、遺伝子配列を決定した。

両者を比較した結果、野生ニホンザル由来の複数の虫体および虫卵からはTt-ニホンザル型の配列が得られ、東北地方の患者由来の虫体の配列と一致した。これらの結果から、同患者の鞭虫感染源は、居住地域に生息する野生ニホンザルであることが示唆された。東北地方以外の患者由来の虫体については、1例はTt-ヒト型であったが、もう1例はTt-ニホンザル型であった。他地域においても、日本人の鞭虫症の感染源がニホンザルに由来する鞭虫である可能性が示唆された。

従来形態学的手法では、ヒトとニホンザルには同じ種の鞭虫*T. trichiura*が感染していると考えられるにとどまっていた。しかし、近年の分子生物学的手法で、遺伝子の解析が実施できるようになり、遺伝子配列の多型が検出できるようになった。遺伝子配列の差異が、種を分けるものであるか、また、ヒトへの感染性や感染伝播能力に影響を与えているのかについては、今回の研究成果を基礎にして、今後、広範な遺伝子解析を行い、知見を新たに得たいと考えている。

4. 研究者としてのこれからの展望

研究者として、実践的で学際的な研究活動に取り組み、それを継続して参ります。また、感染症の研究者として、深い専門知識を身につけ、あわせて、幅広い研究アプローチの手法を習得し、公衆衛生行政に有用なエビデンスを提供できるよう、努めて参りたいと考えています。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は若手研究者奨励金を賜り、心より御礼申し上げます。研究環境も整っていない駆け出しの研究者に、多大なご支援をいただいたおかげで、研究環境の立ち上げを進めることができました。

「從藍而青」という言葉があります。植物の藍の葉は緑色で、その葉から得られる染色液は青ではありません。しかし、何度も繰り返し染め重ねることで、鮮やかな青色となります。この言葉の通り、今回の研究成果を礎に、人々の健康を守るお手伝いができるよう、日々研鑽と努力を重ねて参る所存です。この度はありがとうございました。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	口腔顔面痛領域における慢性疼痛持続メカニズムの解明
キーワード	① 口腔顔面痛、② 中枢性感作、③ 三叉神経ニューロパチー

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	カワバタ カズネ 河端 和音
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	鶴見大学歯学部歯科麻酔学講座・助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	鶴見大学歯学部歯科麻酔学講座・助教
プロフィール	2014年、九州歯科大学歯学部歯学科卒業。大学生の頃より、口腔顔面領域の疼痛治療に興味を持ちました。卒業後より、麻酔分野において全身麻酔や静脈内鎮静法、全身管理の研鑽を積み、2017年九州歯科大学大学院博士課程進学後より口腔顔面痛分野の診療と臨床研究を行っております。2021年博士号（歯学）取得後は鶴見大学にて、日々診療や臨床研究を行っております。 日本歯科麻酔学会認定医・専門医 日本口腔顔面痛学会認定医・専門医 日本いたみ財団いたみ専門医

1. 研究の概要

慢性疼痛はその多くが難治性で治療期間が長期にわたるため、医療費圧迫や経済的損失に繋がる社会問題である。慢性疼痛の持続メカニズムは不明な部分が多いが、近年、片頭痛や線維筋痛症では中枢性感作の影響が大きいことが明らかになっている。本研究では、口腔顔面領域において慢性化しやすい疾患である外傷後三叉神経ニューロパチー (posttraumatic trigeminal neuropathy: PTN) 患者を対象に中枢性感作の影響について検討した。健常者と比較して、PTN患者では有意に中枢性感作の影響が大きかった。また、PTN患者の疼痛の強さと中枢性感作スコア (Central Sensitization Inventory: CSI) には関連はなかった。また、不安や抑うつが強いと CSI スコアも高い傾向にあった。

PTN患者では、疼痛の強さとは無関係に中枢性感作の影響が認められた。また不安や抑うつが強いと中枢性感作の影響も強くなることが判明した。

2. 研究の動機、目的

口腔顔面領域の痛みには、歯や歯周組織、顎骨に原因がない（う蝕や歯周病、炎症がない）のにも関わらず、口腔顔面領域に疼痛を生じる疾患がある。代表例として、三叉神経ニューロパチー、筋・筋膜性疼痛、持続性特発性歯痛・顔面痛、口腔内灼熱症候群などが挙げられる。これらの疾患は近年徐々に、医療従事者や世間に浸透してきているが、未だに認知度は低い。よって、適切な診断が下されるまで長期間を要し、歯科医院を何件も受診し、抜歯や神経処置など不要な歯科治療を受けている場合や、脳神経内科や耳鼻科などを受診し原因不明と診断され疼痛コントロールが行われないまま、何年も経過してしまうことがある。そのため、専門医のもとに患者がたどり着いた際は、すでに慢性疼痛となっている場合が多い。慢性疼痛に陥

ると、疼痛コントロールが上手くいかず治療に難渋することも多い。

慢性疼痛の持続メカニズムは不明な部分が多いが、近年、慢性疾患である片頭痛や線維筋痛症では中枢の機能異常（中枢性感作）の影響が大きいことが明らかになっている。中枢性感作がおこると、脳の痛み関連領域（pain matrix）の機能的結合に変化を生じ、下行性疼痛抑制系を破綻させ、痛みに対し過剰な神経興奮と感受性の亢進を生じると考えられている。よって、口腔顔面領域の慢性化疾患にも中枢性感作の影響を疑った。

本研究では、対象を慢性化した PTN 患者とした。PTN は親知らず抜歯やインプラント埋入、顔面の手術、歯根の神経治療、局所麻酔の刺入時および薬液注入などが原因となり、口腔顔面領域の感覚を支配する三叉神経に損傷を生じ、感覚鈍麻や異常感覚（ビリビリとした不快な感覚；Dysesthesia）や神経障害性疼痛（ジンジン、ヒリヒリとした灼熱痛）を生じる。感覚鈍麻は早期の適切な治療介入によって、寛解することが多いが、Dysesthesia や神経障害性疼痛は慢性化することが多い。食事、会話、睡眠、化粧、髭剃り、歯磨きなど当たり前のように行っている社会生活すべてに支障をきたすが、外見上に異常をきたさないため、他者に辛さを理解してもらえない孤独感や苛立ちを抱える患者も多い。本研究の目的は、慢性化した PTN 患者の中枢性感作の影響を評価することである。

3. 研究の結果

対象は、PTN の症状（Dysesthesia および神経障害性疼痛）が 3 ヶ月以上持続している患者 20 人（PTN 群）と三叉神経領域に感覚鈍麻や異常感覚、疼痛を認めない健常ボランティア 12 人（健常群）を対象とした。両群において性別および年齢に有意差は認めなかった。研究途中で脱落した対象者はいなかった。

① 残感覚持続時間

残感覚の亢進は中枢性感作の亢進を意味することがこれまでの研究で判明している。下口唇部に 5Hz の電流刺激を 0.01mA から徐々に漸増させた後の残感覚の持続時間の結果を図 1 に示す。PTN 群は健常群と比較して有意に残感覚持続時間が長くなった。（* $P<0.05$ ）

② CSI（Central Sensitization Inventory）に影響する因子

CSI のうち中枢性感作の具体的な症状を問う Part A25 項目を 5 件法（0 まったくない-4 いつも）に基づいて採点した。平均 CSI スコアは PTN 群で 22.9 点、健常群で 8.7 点であり、有意に PTN 群で高得点となった。

PTN 患者の CSI に影響与える因子を HADS（Hospital Anxiety and Depression Scale）と疼痛強さ（VAS: visual analogue scale）で検討した。HADS は不安に対する 7 項目、抑うつに対する 7 項目の質問から構成されている。それぞれ 4 件法（0-3 点）に基づいて採点した。VAS は長さ 100mm のルーラー（左端が「0mm：痛みなし」、右端が「100mm：想像できる最大の痛み」）で現在の痛みがどの程度かを指し示す視覚的なスケールである。HADS および VAS を独立変数とし、CSI を従属変数とし線形回帰分析を実施した。CSI と HADS（不安）は $P<0.001$ 、 $R^2=0.472$ （図 2 A）、CSI と抑うつは $P<0.001$ 、 $R^2=0.696$ （図 2 B）で有意な相関関係にあった。しかし、CSI と VAS は $P=0.313$ 、 $R^2=0.004$ （図 2 C）で有意な相関関係はなかった。

以上より、慢性 PTN 患者では健常者と比較して、有意に残感覚持続時間が延長し、CSI スコアが高値であったことから中枢性感作の影響が大きいことがわかった。また、慢性 PTN 患者では、疼痛の強さとは無関係に、不安や抑うつの感情が中枢性感作に影響することが判明した。

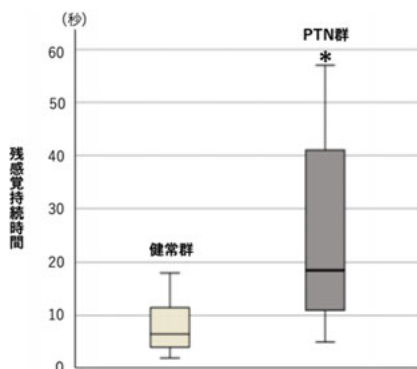


図1 刺激終了後の残感覚持続時間 * $P < 0.05$ 健常群 vs PTN群

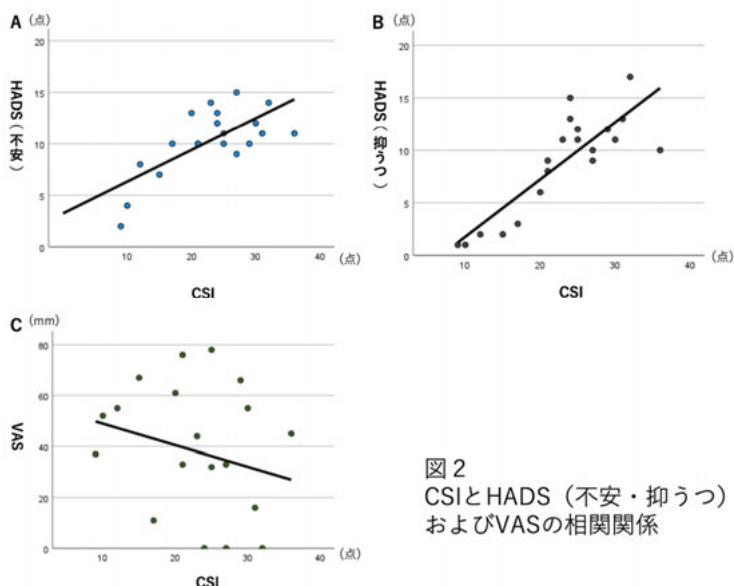


図2 CSIとHADS (不安・抑うつ) およびVASの相関関係

4. 研究者としてのこれからの展望

三叉神経領域から感覚皮質への入力はその支配領域の狭さに不釣り合いなほどに大きく、情報処理精度は、他領域と比較して格段に高いため、疼痛や異常感覚をより強く感知してしまう傾向にある。本研究から、たとえ症状が軽度でも患者が強く認知し、不安や抑うつ感情により中枢性監査の影響を受けた結果、慢性化してしまうことが判明した。症状が慢性化し、難治性の状態に陥ると、患者の病的状態とは無関係に、労働力低下や医療費の増大などを招いてしまうため、経済社会的問題でもある。今後も、口腔顔面領域の慢性疼痛について、そのメカニズムを明らかにするために臨床研究を継続していきたい。そして、患者のみならず経済社会的問題にも貢献できるような、治療方法を見つけていきたい。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、私の研究活動にご理解、ご支援を賜りましたこと、厚く御礼申し上げます。また、日本私立学校振興・共済事業団の関係者の皆様にも心より感謝しております。今回、世間ましてや歯科においても未だマイナーな分野である「口腔顔面痛」に焦点を当てた本研究を採択していただき、大変励みとなりました。痛みは人が生きていく上で切り離せない感覚ですが、痛みを生じる疾患の病態は解明されていない点も多く、定義や診断方法、治療方法も刻々と変化しております。本研究を足がかりに、今後も研究に邁進していく所存です。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	COVID-19 感染拡大の責任帰属に関する実証的分析 —パンデミック下の分断のリスクと原因を探る—
キーワード	① スケープゴート、② 責任帰属、③ 量的調査

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	シモクボ タクヤ 下窪 拓也
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	新潟医療福祉大学 健康科学部・助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	順天堂大学 スポーツ健康科学部・助教
プロフィール	主に、統計調査やオンライン調査によって収集したデータを使用し、移民や外国人に対する差別や偏見、そして、日本社会の運動習慣やスポーツ参加の格差と言った社会の分断の実態および分断の原因に関する研究をしている。

1. 研究の概要

本研究では、日本全国を対象に行ったオンライン調査から、新型コロナウイルス感染拡大第8波発生の責任が帰属される対象および、責任帰属の対象者選定を規定する要因の検証を行った。これまでの研究では、感染症の蔓延や経済危機といった社会的危機が生じた際に、移民や民族的マイノリティといった特定の人々がやり玉にあげられることが確認されている。従来の研究では、新型コロナウイルスの感染拡大期に非難の対象となる人々の特性は明らかにしてきたものの、非難の対象を選択する側の人々の特性は、十分に解明されていない。そこで、本研究では、新型コロナウイルス第8波の原因を非難される対象と、対象選択者のパーソナリティの関連を検証した。特に、本研究では、非難の対象として、日本に定住する外国人、外国人観光客、そして、日本人の若者を取りあげた。これらの人々を対象とするのは、第8波の発生と訪日外国人が増加した時期が重なること、定住する外国人は差別や偏見の対象とされる傾向にあること、日本では若者が新型コロナウイルスの感染拡大の原因として非難されてきたことから、非難の対象として認識される可能性が高いためである。非難対象選択者のパーソナリティには、ナショナルアイデンティティ（ある人を真の日本人とみなすために必要な条件に関する認識）、感染嫌悪（感染症に対する嫌悪感）、権威主義（権威には従うべきという価値観）を扱った。

2. 研究の動機、目的

新型コロナウイルスの蔓延は、公衆衛生上のリスクだけではなく、差別や対立などの分断といった社会的なリスクも生じさせた。社会的危機の最中に生じる人々の分断は、特定の人々がスケープゴートとされるため生じるものであることが、従来の研究では指摘されてきた。しかし、スケープゴートの実態は、まだ十分には解明されていない。社会的な危機が生じた際に、人々の分断を防ぎ、平和で持続的な社会の実現を果たすためには、スケープゴートの実態を解明し、その予防策を講じる必要があると考え、本研究の着想に至った。上記の課題達成に向けて遂行される本研究の目的は、新型コロナウイルス感染拡大第8波の発生原因としてやり玉にあげられる人々と、スケープゴートの対象を選択する人々の特性を解明することである。

3. 研究の結果

研究の結果、以下のことが明かになった。まず、ナショナルアイデンティティと感染嫌悪が強い人は、新型コロナウイルスの感染拡大によって経済的損失を経験した場合のみ、日本に定住する外国人を非難する傾向が確認された。次に、感染嫌悪は外国人観光客と若者への非難を増加させ、この効果は、経済的非難を経験した人において、より強くなった。最後に、権威主義は外国人観光客、日本に定住する外国人、若者に対する非難と関連していた。これらの結果から、個人のパーソナリティによって、非難の対象が異なること、そして、非難する理由も異なる可能性が示唆された。

今回の結果を踏まえ、社会的危機の最中で、人々の分断を防ぐには、社会的危機の原因と特定の人々が結び付かないよう対処する必要がある。たとえば先行研究ではメディアの表象のしかたが、新型コロナウイルスの発生原因に関する認識に影響を与えることが示されていることから、メディアを介した対応策が有効であると考えられる可能性がある。

4. 研究者としてのこれからの展望

私は、これからも差別や偏見、そして格差と言った、社会に存在する分断を対象に研究をすすめ、分断を生じさせる原因の解明や、その解決策を模索していきたいと考えております。そして、いずれは、社会の実態の解明および社会が特定の状態を形成する因果のメカニズムの解明に挑戦したいと考えております。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

研究遂行のための支援をいただきましたこと、心より御礼申し上げます。今回の私の研究は、新型コロナウイルス感染拡大期における人々の意識を対象としたものであることから、新型コロナウイルスの感染拡大が世間から注目を集めている時期に実施する必要がありました。本奨励金によって調査が実施できたことで、感染症拡大期の人々の意識という非常に貴重なデータを収集することが出来ました。感謝申し上げます。今回の研究で得られた貴重なデータを分析し、パンデミックなどの社会的危機の下で生じる分断のリスクの解明および、その予防策の考案へと発展させていきたいと考えております。このことは、差別や偏見を研究課題とする私自身のステップアップに加え、分断の予防策を講じることは、平和で持続的な社会の実現に貢献するものであると確信しております。今回の研究で得られた知見を基盤とし、さらなる発展的な研究へと邁進してまいります。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	オキサリプラチン癌化学療法における眼症状発生メカニズムの解明 -角膜神経興奮性異常とマスト細胞活性化を基軸とした新たな提唱-
キーワード	① がん化学療法、② 副作用、③ 角膜神経

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	キヨイ タケシ 清井 武志
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	金沢医科大学 医学部 薬理学・助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	金沢医科大学 医学部 薬理学・助教
プロフィール	前職の大学技術職員（実験病理、蛍光イメージング、電子顕微鏡関連業務を担当）を経て、2021年8月より現職に赴任しました。現在は、角膜感覚神経による前眼部の機能維持に関する研究を神経科学的な視点より進めています。抗悪性腫瘍薬の副作用として生じる眼症状やドライアイを研究題材としており、末梢の前眼部のみならず、角膜感覚神経の細胞体が存在する三叉神経節および投射先の三叉神経核も調査対象としています。常に研究成果をもって社会に貢献する研究者を目指します。

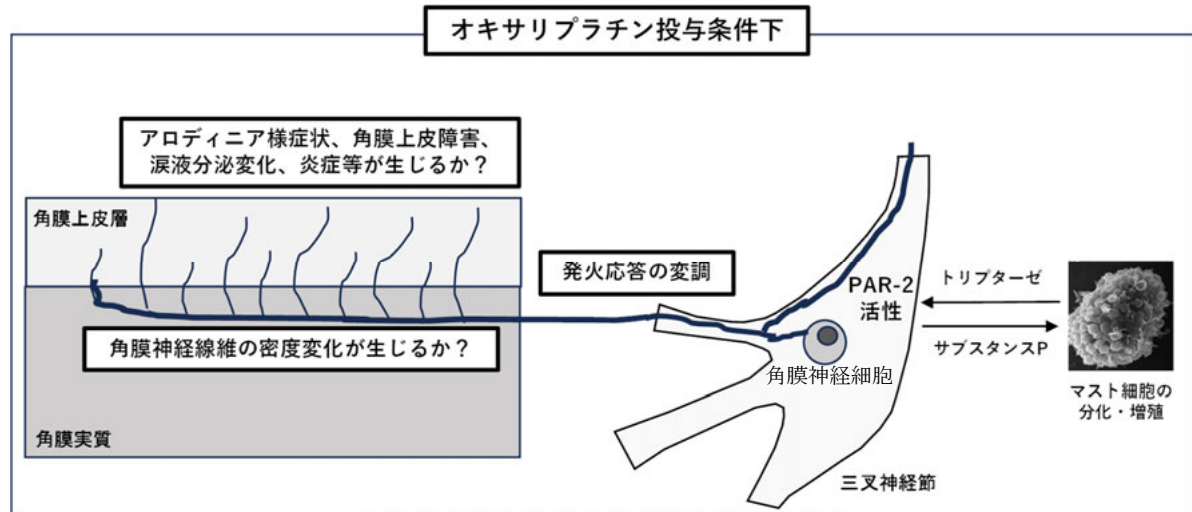
1. 研究の概要

白金製剤に分類されるオキサリプラチンを用いた癌化学療法では、一般的に感覚異常、知覚不全などの末梢神経障害が副作用として問題となる。また近年、オキサリプラチン投与患者で角膜における神経線維の密度が増加傾向であることが指摘されており、末梢神経障害の程度と相関することが示唆されている。しかしながら、神経線維の分布変化が眼症状にどのような影響を及ぼすのかは明らかにされていない。角膜で高密度に分布する神経線維は、眼表面の知覚のみならず角膜上皮層の恒常性維持や涙液分泌に関与することからも、神経線維の形態変化に伴う機能的な役割を理解することは重要である。

一方で、オキサリプラチンを用いた癌化学療法時に生じる皮膚アロディニア（疼痛を伴う感覚異常）は、その発症に後根神経節におけるマスト細胞の分化・増殖および活性化の関与が指摘されている。感覚神経C線維から遊離されるサブスタンスPは、マスト細胞の受容体を介してトリプターゼを含む各種メディエーターを遊離する。そして、遊離トリプターゼが感覚神経のprotease-activated receptor (PAR-2)を活性化し、感覚神経の発火応答に変調をきたすことが次第に明らかになってきた。しかしながら、同様に求心性一次感覚神経である角膜感覚神経の細胞体が存在する三叉神経節においては、マスト細胞によるそのような調節機構を有するのかわかりません。

本研究では、実験動物（ラット）へのオキサリプラチン投与試験を実施し、三叉神経節においても後根神経節と同様、マスト細胞の分化・増殖および活性化を介した感覚神経の変調と、前眼部にアロディニア様症状を生じ得るのかについて考察を試みた。

図1) 本研究課題の概要図



2. 研究の動機、目的

現在、オキサリプラチンを含むいくつかの抗悪性腫瘍薬の副作用として生じる眼症状（上皮障害、眼痛、涙液分泌異常、炎症など）について、神経因性要素に着目した成因解明を目指している。癌化学療法時に生じる眼症状は、癌患者の生活の質（QOL）を著しく低下させることから、その発生メカニズムを解明して適切な対処法を確立することは喫緊の課題である。

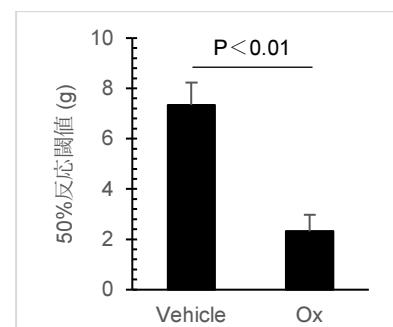
本研究では、実験動物（ラット）へのオキサリプラチン投与試験を実施し、角膜の神経線維の分布変化と、それに伴う前眼部の知覚異常、涙液分泌異常、上皮障害等が生じるのかを検証した。また、三叉神経節における神経炎症とマスト細胞の分布様式についても組織学的な変化が生じているのかを調査した。「オキサリプラチンによる、マスト細胞の活性化を介した角膜感覚神経の興奮異常が眼症状に影響を及ぼす」という、これまで検討されてこなかった独自の切り口から抗悪性腫瘍薬による眼症状のメカニズム解明にアプローチした（図1）。

3. 研究の結果

➤ 動物モデルの確立

6週齢 Wistar ラットを用いて、オキサリプラチン投与群（Ox 群）とコントロール群（Vehicle 群）との眼症状について比較を行った。Ox 群では5%グルコースに溶解した4 mg/kg オキサリプラチンを週2回（計4週間）、Vehicle 群では5%グルコースを同期間、腹腔投与を行った。投与期間経過後に von Fray 試験を実施し、Ox 群では後足に痛覚過敏を認めたことから、本動物モデルはオキサリプラチン誘発性の末梢神経障害モデルとして成立していると判断した（図2）。

図2) 後足の疼痛試験



➤ 前眼部の解析

はじめに、前眼部の症状を確認するため、痛みや不快感の指標となる瞬目回数、フェーノールレッド糸を用いた涙液量、フルオレセイン染色による上皮障害スコアを計測したところ、2群間で有意差を認めなかった（図3-a-c）。また、角膜を含む眼表面の組織学的解析においても、上皮障害、炎症像および神経線維の密度（図3-d）について、2群間で有意差を認めなかった。以上のことから、本動物モデルは行動学および組織学的な違いを前眼部に認めなかった。

図 3-a) 瞬目回数

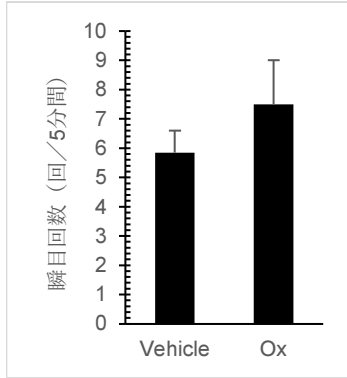


図 3-b) 涙液量

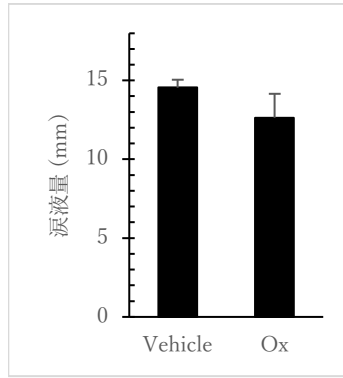


図 3-c) 角膜上皮障害スコア

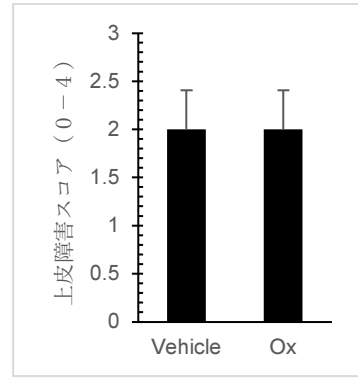
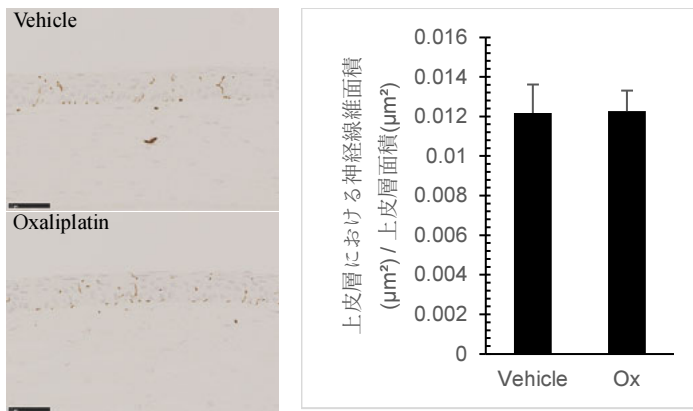


図 3-d) 角膜上皮層における神経線維面積率 (β 3-Tubulin 免疫染色)



➤ 三叉神経節の解析結果

三叉神経節の免疫組織学的解析により、神経炎症マーカーである GFAP 陽性アストロサイトおよび Iba1 陽性ミクログリアの発現は、2 群間で有意差を認めなかった。また、Mast cell tryptase 陽性のマスト細胞数も 2 群間で有意差を認めなかった。(図 4 a-c)。

図 4-a) GFAP 陽性面積率 (アストロサイト)

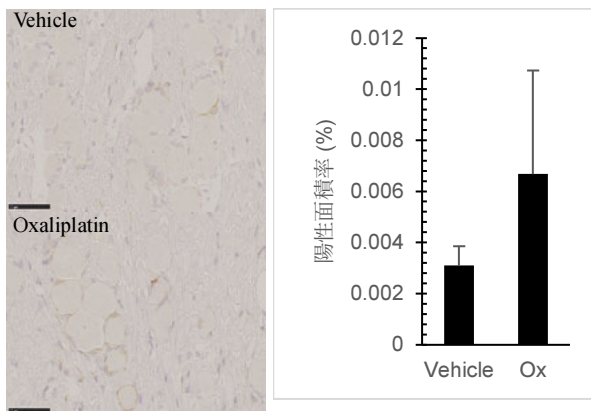


図 4-b) Iba1 陽性面積率 (ミクログリア)

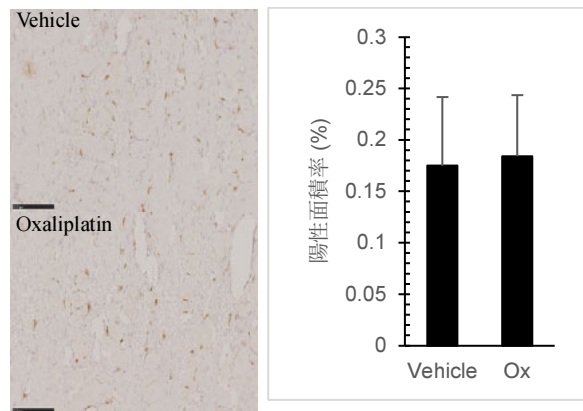
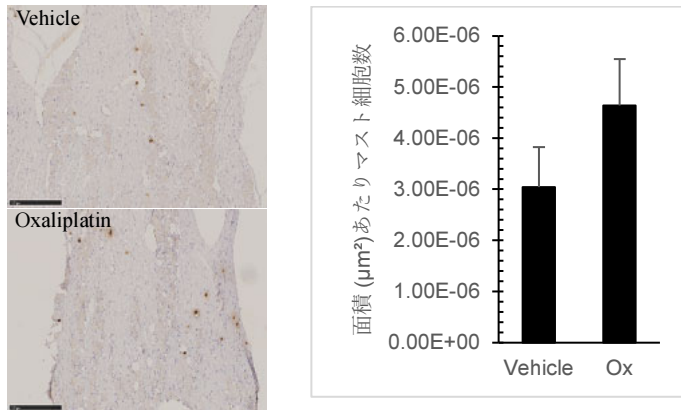


図 4-c) 面積あたりの Mast cell tryptase 陽性細胞数 (マスト細胞)



4. 研究者としてのこれからの展望（考察を含む）

今回作製したオキサリプラチン誘発性の末梢神経障害モデルラットでは、前眼部の異常を検出することができませんでした。また、三叉神経節における神経炎症マーカーとマスト細胞数の増加を予想していましたが、2 群間で差を認めませんでした。近年、オキサリプラチンの投与を行ったマウスの三叉神経節において、神経活動マーカーの指標である c-Fos の発現上昇が報告されています (Pereira *et al*, 2021)。したがって、オキサリプラチン投与により三叉神経節の感覚神経細胞に何らかの変調をきたす可能性は完全に否定できません。引き続き追試を行うと共に、三叉神経節の感覚神経細胞を単離して作製する初代培養細胞を用いて、より詳細な解析を進めたいと考えています。

後根神経節の感覚神経細胞においては、オキサリプラチン投与により温度感受性侵害受容チャネル (TRPV1、TRPM8 および TRPA1 など) の生理活性に変化を生じることが明らかになっています。また近年、TRP チャネルを介した神経細胞の応答異常が、眼痛や不快感などの感覚制御のみならず、涙液分泌異常や炎症を伴う上皮障害にも影響を及ぼすことに関心が高まっています。オキサリプラチン投与は後根神経節のみならず、「三叉神経節の感覚神経細胞においても、温度感受性侵害受容チャネルの変調を介した応答異常を生じさせるのか」という問いも同時に掲げて調査を進める予定です。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

本研究は、臨床現場の癌化学療法時に問題となる、副作用としての眼症状について新たな知見を得るための基礎研究です。本助成を受けて開始した実験動物へのオキサリプラチン単剤の投与試験では、眼症状の副作用に関わる顕著な所見を得ることができませんでした。実際の臨床現場では癌患者の背景は多様で、複数種類の投薬を組み合わせたレジメンで治療が行われています。そのため、どこに眼症状の副作用の成因があるのかを理解するのは単純ではありません。今回得られたネガティブなデータもまた貴重で新たな発見であることに相違なく、今後の研究計画の立案と遂行に向けて大いに役立ちます。どのようなメカニズムで抗悪性腫瘍薬による眼症状が生じるのかを明らかにするため、さらに詳細な解析を進めます。将来的には得られた研究成果を基軸として、癌化学療法時の副作用の緩和に資する対処法の確立に繋がたいと考えています。ご支援いただき、誠に有難うございました。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	コロナ禍における、観光産業で働く子育て女性の労働と生活 —宿泊業で働く女性達への就労継続に関するインタビュー調査—
キーワード	① コロナ禍における宿泊業、② 女性労働研究、③ 労働と暮らし

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	シミズ ユリコ 清水 友理子
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	浜松学院大学 現代コミュニケーション学部 講師
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	浜松学院大学 現代コミュニケーション学部 講師
プロフィール	観光社会学と労働社会学を主な軸として、伝統工芸、観光、農業といった地域の文化・社会・経済を支える人々の営みについて研究しています。これまで沖縄の琉球ガラス工房での参与観察や、長野松本のクラフトフェアと工芸作家、職人の協働と地域づくりの実践について研究してきました。また活動として沖縄県から文化事業を複数受託し、琉球ガラスの国指定伝統工芸を目的とした歴史調査活動や、地域文化の魅力の発見・発信を目的としたワークショップの開催、工芸品の接客販売などを実施しました。

1. 研究の概要

新型コロナウイルスの世界的流行とそれに伴う移動の規制によって、観光産業、とりわけ宿泊業に従事する子育て中の女性がどのような影響を受けたのかを明らかにすることである。本研究では、宿泊業に従事する女性労働者、とりわけ子育て世代の彼女たちを対象に、彼女らがいまどのような状況にあるのか把握すること、そして安定したキャリア形成／継続のために必要なものは何かという視座のもと、労働と暮らしに関する今日の実態を、インタビュー調査によって捉えた。

2. 研究の動機、目的

本研究の動機は、これまで観光社会学の視座から「観光と労働」の関係について研究しており、また在籍する大学では観光専攻に所属し、指導学生の進路支援も行っている。コロナ禍においても観光産業への進路を希望する学生は少なくなく、その多くは女性の学生が多い。研究、教育、さらに学生の進路指導にも向き合うなかで、観光産業における女性労働の実態を明らかにすることの重要性を感じるようになったからである。

そのため本研究の目的は、観光産業に従事する女性が安定したキャリアを形成し継続するために必要なものは何かを明らかにすることである。この視点は、大学での観光に関連するキャリア教育においても、地域社会の持続可能な発展においても、取り組むべき重要な課題であろう。

3. 研究の結果

本研究の調査成果は学会で積極的に公表し、現在学術論文も執筆中である。本研究から明らかになったことは、具体的には次の4点である。なお、宿泊業についての調査は概して地域・時期・業態・規模によって働き方が大きく異なる。その結果、それぞれが持つ特徴の掛け合わせによって取れるデータにばらつきが出るため、本研究では【小規模経営（ゲストハウス）・地方】に従事する女性のライフヒストリーから女性の働き方を考察した。

まず1点目は、コロナ禍によって彼女たちが受けた経済的な影響について、彼女ら自身は「甚大なものではなかった」という感想を持っていた点である。店の経営は助成金などを利用し、収益は減ったけれども、収入が減るということではなかったという。むしろ彼女らに与えるストレスが経済的/精神的に強かったのは、スタートアップ時の方だった。この個人事業主として地方の宿泊業を営む女性の働き方のモデルケースが少ないからと考えられる。

次に2点目は、地方でゲストハウス/カフェという小規模な宿泊・飲食業を営む際、経営的にも個人的にも、地域社会ネットワークへの参入と、関係構築が常に求められる点である。また職住分離が難しいなかで、インタビュー対象者らは常に「おかみさん」としての振る舞いを求められているという点が指摘できる。また職住分離していない働き方をコロナ以前よりしている彼女らにとっては、ステイホームによって働き方に大きな変化があったということは見受けられなかった。

3点目は、彼女らが地方での小規模経営宿泊業（ゲストハウス）に参入する決定要因はパートナー、家族の存在が大きいことが分かった。

最後に4点目は子育てのなかで具体的に利用したサポートは義母・実母あるいは行政のサポートが主だったが、特徴的だったのは商店街仲間の「おかみさん」といった、地域社会での母世代の女性の存在もあった点である。そうした子の存在により彼女らと地域社会のアクター達との関係が再構築される可能性も今回確認された。

以上が今回の研究で明らかになった点だが、今後の課題としては以下の2点が挙げられる。

まず1点目は、前述したとおり宿泊業についての調査は概して地域・時期・業態・規模によって働き方が大きく異なる。そのため都市部・大規模ホテルの女性労働や、地方都市・大規模ホテルの女性労働などを網羅的に分析するに至っていない。2点目は、コロナ前・コロナ禍・コロナ後によって女性労働がどのように変化したのかについても検討が不十分である。

以上の点については、今後のさらなる調査を進めていく必要があると考える。

写真①：学会報告での様子



写真②：調査地



4. 研究者としてのこれからの展望

研究実施者はこれまで“地域文化”を担う人々の労働や文化活動を、脱工業化する地域社会との関わりのなかから明らかにしていくことを目指してきました。

これからの研究の展望としては、引き続き観光産業における女性労働を扱い、今回の調査で明らかにできなかった点を継続して明らかにしていきたいです。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

本研究を実施するにあたり、日本私立学校振興・共済事業団および関係者各位の皆様からのご支援を賜り、誠にありがとうございました。このようなご支援があったからこそ、コロナ禍により研究の環境が変わり、これまでの研究調査の継続が難しくなった中でも、新たな研究テーマに挑戦することができました。

本研究で得られた結果を活用して、観光研究・観光産業・地域社会に貢献できればと考えております。そのために引き続き、調査の範囲や対象を拡げ研究を続けてまいる所存です。どうか、今後とも何卒よろしくお願い申し上げます。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	体幹部制御を特徴とする免荷機能付き歩行訓練装置の研究 －再生医療時代へ向けて－
キーワード	① 歩行訓練装置、② リハビリテーション、③ 動作制御

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ヒコサカ ジュン 彦坂 潤
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	豊橋創造大学 保健医療学部・助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	豊橋創造大学 保健医療学部・助教
プロフィール	2012年豊橋創造大学リハビリテーション学部理学療法学科卒業。 2012年4月より医療法人宝美会総合青山病院にて理学療法士として勤務。 2017年豊橋創造大学大学院健康科学研究科修了（健康科学修士）。 2018年9月豊橋創造大学保健医療学部理学療法学科助手、 2021年9月同助教。

1. 研究の概要

本研究では、歩行中の身体状態をリアルタイムに推定し、同時に装置へ所定の運動を指令し、歩行介助を実現する歩行リハビリ装置を開発する。そのために、ハーネスを用いて体重を免荷した状態での歩行練習（以下、BWSTT）におけるモータの運動を期待通りの歩行介助に繋げる機構を作成する。初めに、ソフトウェア上において歩行アシストのシミュレーションを行う。具体的には、歩行時の運動や姿勢などの情報からコントローラの指令と適切な歩行介助方法を決定し、シミュレーション上において身体状態に対する適切な歩行介助を実現する。これによりワイヤの牽引力など必要な機能が明らかになる。次に、身体の各部位へ装着した加速度センサからの情報と床反力のデータから身体運動力学モデルを組み立て、身体の姿勢や脚への負荷量などの推定をリアルタイムに行う。また、推定された身体状態をもとに、歩行介助を適切に行うためのモータ運動を決定するとともに、モータを動かす指令システムを作成する。その後、トレッドミル上での歩行動作について身体状態推定および動作アシストの精度検証を実施し、制御システム全体の調整を行う。体幹部制御を行う装置を製作し、4本のワイヤと5個のモータによって体幹部に装着するハーネスの運動を制御する。

2. 研究の動機、目的

近年、iPS細胞などを用いた再生医療に関する研究が進んでいる。これまで著明な回復が望めないとされてきた脊髄損傷やパーキンソン病、脳卒中などの中枢神経疾患に対しても、再生医療を受け、症状の改善を目指す患者数の増加が予想されている。しかし、中枢神経疾患に対する再生医療の治療対象は、障害されている神経機能のみである。患者の主な希望は歩行動作が可能になることである。日常生活における歩行動作の獲得には神経機能の改善に加え、筋力、バランス能力、全身持久力など多くの能力の改善が不可欠である。また、実用的な歩行の獲得のためには、適切な重心移動を伴いながら、頻回・長時間・多歩数の歩行練習が必要である。つまり、再生医療を受け、神経機能が回復した患者が再び歩行を獲得するためには、適切なアシストを伴う十分な量の歩行練習の実施が求められる。

一方、重度の中枢神経疾患患者は歩行練習の際に外部から大きな力で身体を支える必要があり、人力での歩行練習は介助者への負担が非常に大きい。これにより、歩行練習の時間や距離が不十分になることや、介助者の疲労による歩行アシストの精度低下が起こる可能性がある。その結果、非効率的な歩き方の学習や、歩行練習中の転倒に繋がり、歩行の再獲得が困難になる恐れがある。

以上の問題を解決するために、本研究では再生医療実施後の中枢神経疾患患者に対して効果的な歩行リハビリが可能となる装置の開発を行う。本開発を実現するためには、患者の歩行様式やタイミングに合わせて重心移動の制御や荷重量の調節を行うことが必要である。そこで本研究では、歩行中の身体状態をリアルタイムに推定し、同時に装置へ所定の運動を指令し、歩行アシストを実現する歩行リハビリ装置の開発を目指す。

3. 研究の結果

(1) ソフトウェア上での歩行アシストシミュレーション

身体重心が存在する体幹部の運動制御の違いが歩行中のキネティクスや筋活動へ与える影響について検討し、開発する歩行アシスト装置に必要な機能や適切な歩行介助方法を明らかにし、我々が提案する歩行アシスト方法の有効性を確認するために、ソフトウェア上でシミュレーションを実施した。

まず、三次元動作解析装置 VICON MX (VICON MOTION SYSTEMS 社製) を用いて、シミュレーションにおいて使用する動作を計測し、マーカー座標と各関節角度を取得した。計測動作はトレッドミル上での歩行動作 (0.4km/h) とした。その後、筋骨格モデリング・シミュレーション AnyBody Modeling System (AnyBody Technology 社製) を使用し、上記で計測したトレッドミル上歩行動作における床反力、脊柱および下肢の関節反力、関節モーメントを推定した。また、最適化計算により同部位における筋張力を算出した。

牽引方法を以下の 2 条件としてシミュレーションを実施した。なお、両条件ともに左右の肩マーカーへ外力を作用させ、その外力の大きさをそれぞれ体重の 1/4 (15.9kgf) とした。

① Fix 拘束 (従来の装置にて採用されている歩行アシスト方法)

絶対座標系において 2 つの固定点を設け、左右の肩マーカーに対して固定点へ向けて外力を作用させながら歩行をした (図 1 左)。

② LF (Lateral Force) 拘束 (今回提案する歩行アシスト方法)

左右の肩マーカーに対して常に鉛直上側へ向けて外力を作用させながら歩行をした。加えて、重心移動に伴って体幹部から側方へ向けて外力を作用させた (図 1 右)。外力の大きさは、重心位置の左右方向への移動に伴い増加させ、重心移動と同側へ作用させた。

$$y = k \cdot x$$

ここで、 y は側方への外力の大きさ [N]、 x は重心位置の x 座標 [m] である。ただし、 x 、 y ともに左側を正とする。今回は $k = 750$ に設定してシミュレーションを実施した。

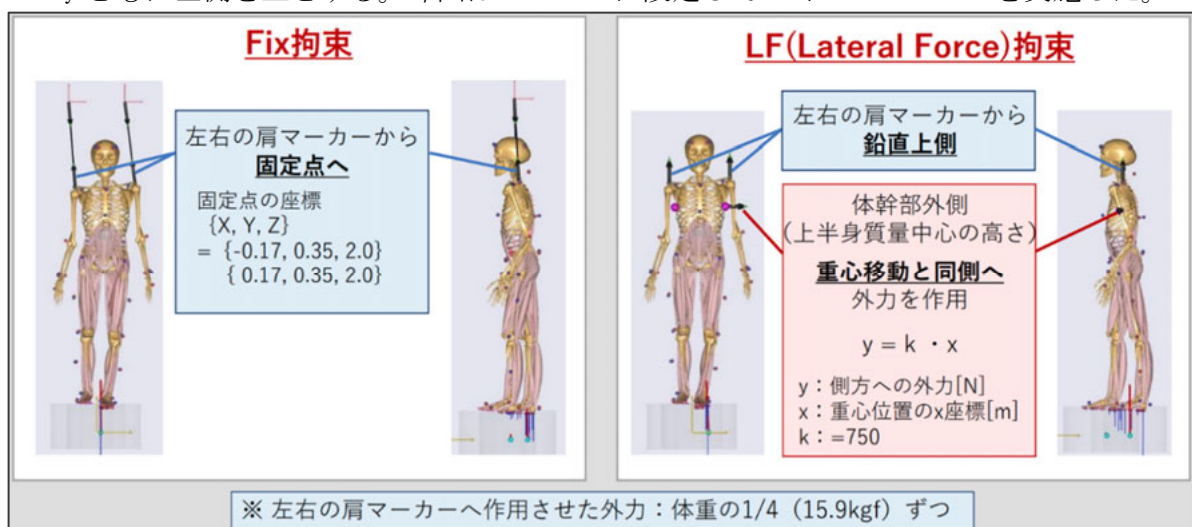


図 1 AnyBody における歩行アシストシミュレーションの各拘束条件

(2) シミュレーション結果まとめ

体幹の姿勢保持に関する筋群において、従来の装置で採用されている歩行アシスト方法と比較して、今回提案する歩行アシスト方法ではより通常歩行に近い筋活動を実現しながら歩行訓練を行える可能性が示唆された。また、立脚側股関節の負荷を減少させるとともに骨盤の安定性が向上し、立脚側への重心移動を適切に誘導できることが推察された。加えて、遊脚下肢の振り出しが容易となることで、重心移動および下肢の振り出しに關与する筋群の負担を軽減した状態で歩行訓練を行えると考えられた。今回提案する歩行アシストの条件下において、低速かつ歩幅の小さい歩行では床反力垂直成分から下肢荷重量の推定が可能であると考えられた。

(3) 歩行アシスト装置および制御システム概要

上記のシミュレーションによって装置に求められる機能や適切な歩行アシスト方法が明らかになった。現在、対象者の歩行動作に合わせて適切な歩行アシストを行うための外力を作用させるシステムの構築を目指している。重度の歩行障害を有する患者に対して、歩行リハビリ中の転倒を防止しながら長距離・多歩数の歩行練習を行うためには、BWSTT が有用である。その中で、本研究では体幹部に装着したハーネスの両肩部を上方へ、腹側部を側方へワイヤで牽引する方法を採用した（図 2）。また、ワイヤの牽引力を全て独立とするとともに、上方へ牽引するワイヤは左右に移動する滑車を通して装置下部へ繋がっており、トレッドミル歩行時に身体重心が存在する体幹部の運動を装置側で制御・誘導することが可能である。加えて、振り出す脚と反対側のワイヤを中心に牽引強度を調整することで、支える脚に加わる体重を減らす（免荷する）ことが出来る。本機能は歩行リズムに合わせて左右の牽引強度を調整することで、左右片脚ずつ異なる負荷量で歩行練習を行うことを可能にする。これにより、左右の脚それぞれにおいて限界を超えない範囲で最大の負荷を加えることで効率的な歩行練習が可能となる。

本開発を実現するためには、患者の歩行様式やタイミングに合わせた重心移動の制御や荷重量の調節を行うことが必要である。そこで本研究では、歩行中の身体状態をリアルタイムに推定し、同時に装置へ所定の運動を指令し、歩行アシストを実現する装置の開発を試みる。そのために、以下の項目について検討を行う。

歩行中の身体状態を推定するために、身体運動データと床反力データから人体運動力学モデルを組み立て、身体の姿勢や下肢への荷重量などの推定をリアルタイムに行う。身体運動データは、身体各セグメントに装着した加速度センサと床反力のデータにより計測する。また、推定された身体状態情報をもとに、歩行アシストを行うためのモータの適切な運動を決定するとともにモータを動かす指令システムを作成する。これにより、フィードバックされた身体状態に対する適切な歩行アシストのための指令が装置のモータへ伝達される。



図 2 歩行アシスト装置

4. 研究者としてのこれからの展望

今後、我が国の医療・介護分野における人材不足は深刻化することが予想されており、そのための対策の一つとしてロボット技術の活用が挙げられています。先述の通り、再生医療により中枢神経機能が回復した患者が歩行を再獲得するためには、適切な身体重心移動を伴った十分な距離の歩行練習が必要です。筆者はこれまで理学療法士として重度の歩行障害を抱えた方々に対してリハビリテーションを実施してまいりました。その中で、歩行時の重心移動の重要性と制御の大変さを実感していました。本研究にて開発する装置は、上記のような患者における歩行練習に対して非常に有用な装置であると考えられます。本研究は今後さらに発展していく再生医療を、真の意味での歩行・生活機能改善の手段とするために不可欠な装置の開発となり得ると考えており、今後も本研究を継続してまいりたいと考えています。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

本研究の意義をご理解いただき、ご支援いただきました日本私立学校振興・共済事業団の関係各位ならびに奨励金をご寄付いただいた皆様に心より御礼申し上げます。今回いただいたご支援により、本研究を前進させることが出来ました。今後は今回得られた結果を基に実機を用いた検証を進め、人々の健康寿命の延伸に寄与していけるよう引き続き精進してまいります。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	微小管結合タンパク質 MAP2 の特異的局在制御メカニズムの解明
キーワード	① タンパク質の局在、② タンパク質の輸送、③ MAP2

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ヨネムラ ヨウジ 米村 洋而
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	同志社大学 研究開発推進機構・助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	同志社大学 研究開発推進機構・助教
プロフィール	大学院卒業後ドイツのイエナで5年間のポスドクを経て帰国。大学院時代のテーマとは全く異なる、細胞内でのタンパク質の輸送制御について研究を行い2019年に帰国。2019年から同志社大学脳科学研究科で、神経細胞におけるタンパク質の輸送の制御について研究を開始。

1. 研究の概要

神経細胞で合成される MAP2 と呼ばれるタンパク質は細胞体、樹状突起に限定して存在する一方、軸索にはほとんど存在しないことが知られている（次頁図参照）。この特徴的な局在から、MAP2 は神経細胞の細胞体・樹状突起マーカーとして世界中で認識されている（MAP2 の存在するところが細胞体・樹状突起であると考えられている）。しかし、どのように MAP2 の特異的な局在が制御されているのかについては長い間未解明であった。

本研究では、この問題を解決するために MAP2 の領域を制御している領域の特定、その領域がこういったメカニズムで局在制御に関わっているのかについて研究を行い、MAP2 は MAP2 がもつある領域依存的にモータータンパク質によって運ばれることによって、細胞体・樹状突起に限定的に存在することを始めて明らかにした。

2. 研究の動機、目的

哺乳類細胞では1分間におよそ1千万個ものタンパク質が合成される。これら膨大な量のタンパク質が適切なタイミングで適切な場所に局在することで細胞は正しく機能することができる。タンパク質の輸送・局在化の制御機構はタンパク質自身もつシグナル配列の発見によって理解が進んできた。その後、核に局在するタンパク質にも核局在化シグナルが存在することが明らかとなった。このような局在化シグナルをもつタンパク質はシグナルを認識するタンパク質によって運ばれることで適切に局在化される。つまり、タンパク質自身に宛先が刻まれていて、宛先を認識する別のタンパク質によって運ばれていることが明らかとなった。タンパク質の局在化が適切になされないと病気になることも知られている。例えば、LDL 受容体のシグナル配列に変異があることで高コレステロール血症になることや、インスリンのシグナル配列の変異によって糖尿病になることなどが報告されている。このようにタンパク質が正しく局在を制御されることは非常に重要であると考えられる。

本研究では、局在制御機構について理解が進んでいない細胞質に存在するタンパク質のうち、神経細胞に発現する微小管結合タンパク質 MAP2 がなぜ細胞体・樹状突起に特異的に局在

するのか、そのメカニズムを解明することを目的とした。

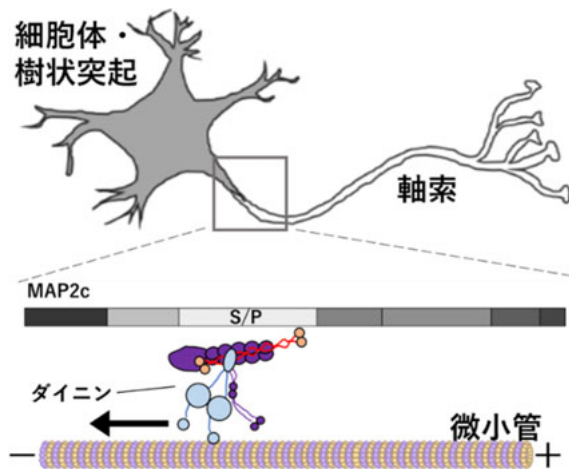
3. 研究の結果

MAP2 をアミノ酸配列の特徴に応じて 7 つのドメインに分けて、それらの領域を欠損させた変異型 MAP2 を作製し神経細胞に発現させた。これらの 7 つの変異体の局在と野生型 MAP2 の局在を比較した結果、セリンとプロリンに富む領域を欠損させた変異型は野生型がほとんど局在しない軸索にも局在するという結果を得た。

軸索内で細胞体方向にタンパク質を運ぶモータータンパク質が MAP2 を細胞体方向へ運んでいるのではないかと仮説を立て、この仮説を検証するためにモータータンパク質ダイニンの阻害剤で神経細胞を処理し、MAP2 の局在を観察した。その結果、阻害剤処理により MAP2 が軸索にも観察されるようになった。さらに、ダイニンのノックダウン（新規のダイニン合成を阻害）を行った結果、阻害剤処理と同様に MAP2 の局在が軸索にも観察された。

以上の結果から、MAP2 のセリン・プロリンに富む配列を介してダイニンが MAP2 を細胞体方向に輸送しているのではないかと考えた。この仮説の検証のためにセリン・プロリンに富む領域を欠損した MAP2 とダイニンの相互作用が、野生型 MAP2 とダイニンの相互作用に比べてどう変化するかを共免疫沈降実験によって確かめた。その結果、ダイニンと MAP2 の相互作用は MAP2 のセリン・プロリン領域を欠損すると約 50%低下することを見出した。

以上の結果から、MAP2 が神経細胞において細胞体・樹状突起に特異的に局在するのは、モータータンパク質であるダイニンが、MAP2 のセリン・プロリン領域を介して軸索内で MAP2 を細胞体方向に輸送しているからであると結論づけた。



4. 研究者としてのこれからの展望

今回の実験により、MAP2 が適切な場所に存在するためのメカニズムを明らかにできた。一方、新たな疑問も生まれてきた。例えば、モータータンパク質ダイニンは他にもいくつもタンパク質を運んでいるが、いくつも存在する積み荷をどのように識別するのか？ MAP2 とよく似たタンパク質である Tau は Tau の異常リン酸化によって局在が変化し、アルツハイマー病などの神経変性疾患に関わるが、MAP2 でもリン酸化や局在の変化によって神経変性疾患に関わり得るのか？

また、今回のタンパク質の局在制御の仕組みだけではなく、私自身が不思議だと感じる生命現象について、そのメカニズムを解明していきたい。そのような研究成果が、他の研究者や一般の人の何らかの役に立てば幸いである。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は本奨励金に採択していただき、ご寄付いただきました企業様、関係者の皆様、日本私立学校振興・共済事業団の方々には深く感謝申し上げます。研究に必要な試薬類を購入できたことにより、より一層研究に取り組むことができ、以前より行いたいと考えていた実験を行うことができ、非常に有意義な実験結果をもたらすことができたと考えております。

競争的資金全般を考えると、科研費を獲得していない研究者が得られる本奨励金のような助成金は珍しく、且つこのような救済的性質のある助成金は、若手研究者にとって非常に意義があり、私自身も研究を遂行するにあたり非常に助けられました。今後もこれまで取り組んできた研究をもとに新しい疑問や解決が望まれている問題に取り組み、研究データを基に社会還元できるよう邁進してまいります。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	高次領域から行動につながる情報入力を受ける感覚情報処理の解明
キーワード	① 嗅覚、② 嗅皮質、③ 行動

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	シオタニ カズキ 塩谷 和基
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	立命館大学 生命科学部・助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	立命館大学 生命科学部・助教
プロフィール	私は人と違った経歴を持っていて、大学卒の学士号と大学院博士課程前期修了の修士号を持っておりません。なぜなら、学部3回生の段階で同志社大学大学院の脳科学研究科に研究科設立初の「飛び入学」をし、入学した脳科学研究科は博士一貫制課程であるために、修士号を取得できない制度であったためです。2018-2021年に日本学術振興会の特別研究員DC1を経て、博士号を取得できなかった最終学歴が高卒である状況で、2021年3月に無事、博士号（理学）を取得しました。博士号を取得後、2021年4月に立命館大学生命科学部の助教として着任し、現在に至ります。

1. 研究の概要

突然、部屋から焦げ臭さを感じた時には、とっさに火元や匂い源を確認する。しかし、家族の誰かが料理をしているような状況（文脈）であれば、同じ匂いを感じてもそのような行動はとらない(図1)。このような、文脈に基づき感覚入力を行動出力に正しく結びつけるための脳の神経回路の働きは、動物の生存においてきわめて重要である。しかし、末梢からの感覚情報が文脈に応じた意味を持つためには、高次領域からの情報と統合されなければならないが、どこでどのように情報統合が行われるのかはほとんど不明である。これまで感覚入力と高次領域からの入力の統合は、比較的高次の情報処理段階で行われると考えられてきた(Miller et al., 2005)。しかし、情報処理が高次の段階へ進めば進むほど、感覚情報の持つ意味が不明瞭となるという問題があった。

そこで私は、嗅覚系に注目することで、その問題を回避できると考えた。嗅覚は五感の中で唯一、感覚受容器からの入力が、視床を経由せずに、一次中枢である嗅球から二次中枢の嗅皮質へ最短でわずか2つの神経細胞を介するだけで到達するというシンプルな解剖学的構造をもつ。さらに、二次中枢である嗅皮質は、嗅球からの匂い入力を受けるだけでなく、適切な行動を取るために必要な文脈情報を担う高次領域からの入力を受ける亜領域も存在する。このような特徴を持つ嗅皮質において、実際に感覚入力と文脈情報が統合され適切な行動出力へ



図1 文脈に基づく嗅覚の匂い情報処理

つながるのであろうか？それが本研究課題の問題である。

2. 研究の動機、目的

私は、これまでの研究で嗅皮質の一部である ventral tenia tecta (vTT) という亜領域が高次領域である medial prefrontal cortex (mPFC) から解剖学的な直接入力を受けていること、また vTT の個々の神経細胞が、文脈に依存した様々な行動状態に対して応答することを明らかにした(図 2, Shiotani et al., 2020, *eLife*)。さらにこれまでに、mPFC を中心とした回路で文脈情報が作られていることもわかっている (Hyman et al., 2012)。それらのことから、嗅球からの入力と mPFC からの入力の両方を受ける vTT は、感覚情報と文脈情報を統合する重要な場であることが容易に想像できる。そこで本研究は、文脈に応じて感覚情報を正しい行動に結びつける神経メカニズムを明らかにするために、末梢からの感覚情報と高次領域からの文脈情報が vTT で統合され、行動につながるための神経回路を解明することをめざす。そこで私は、mPFC→vTT への投射経路が、文脈に基づいた行動情報を vTT に供給しているという仮説を立てた。この仮説を検証するために、申請者は単一の神経活動を記録する方法と、特定波長の光を照射することでオプシンというたんぱく質を発現させた神経細胞の活動を人工的に抑制することができる光遺伝学的手法を組み合わせることで、vTT の行動状態の情報が mPFC からもたらされるかどうかを確かめた。

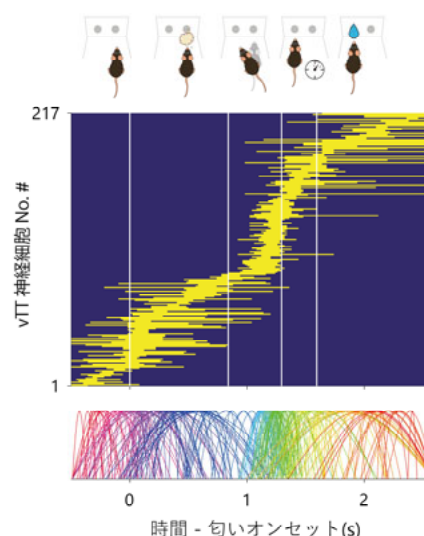


図 2 行動全体に渡る一連の vTT の応答

3. 研究の結果

mPFC から vTT への投射経路が、文脈に基づいた行動情報を vTT に供給しているという仮説を検証するために、単一の神経活動記録と同時に、光遺伝学的手法を組み合わせた。単一の神経活動記録では、特殊電極(テトロード)と光ファイバー、これら进行操作する極小マイクロドライブを用いた。マウスが深静麻酔下で、数本のテトロードと光ファイバーを目的の脳部位である vTT に挿入を行い、極小マイクロドライブをマウス頭蓋に安定的に固定させた。こうすることで、手術回復後に、マウスが課題遂行中の vTT の神経活動についてリアルタイムで記録することができる。また、光遺伝学的手法では、特定波長の光を照射することで発現ニューロンを抑制(アーキロドプシン; Arch3.0)させるたんぱく質であるオプシンを AAV を用いて mPFC 神経細胞に発現させた。Arch3.0 は、細胞内プロトンイオンを細胞外に排出するプロトンポンプで、緑色光(560nm)の光を当てることで活性化され、細胞膜を過分極にシフトさせ活動電位を抑制(光抑制)する。mPFC 神経細胞を vTT に挿入した光ファイバーを用いて光抑制することで、mPFC→vTT へと投射する mPFC 神経細胞の軸索を抑制することが可能となり、mPFC→vTT の情報を明らかにすることができる。マウスが匂いから適切な行動を取るように、匂いと報酬や罰を連合させた嗅覚古典的条件付け課題遂行中に、mPFC→vTT へと投射する mPFC 神経細胞の軸索を特定の試行で抑制した。結果として、光抑制を行わない条件と比べると、光抑制を行った条件では、行動状態に応答した vTT 神経細胞の活動が有意に下がることが示された。

4. 研究者としてのこれからの展望

嗅覚系は、低次の感覚野であり、視床を経由せずに、一次中枢である嗅球から二次中枢の嗅皮質へ最短でわずか2つの神経細胞を介するだけで到達するというシンプルな解剖学的構造を持つ。こうした最もシンプルな系を用いて、感覚情報と高次領域からの文脈情報が統合され、行動につながるための神経回路を解明することによって、この神経回路が他の感覚系においても当てはめることが可能になるのではないかと考えている。嗅覚系だけに留まらず、他の感覚系の情報処理を明らかにするとともに、神経科学においてこれまで解明することが困難であつ

た情報の統合メカニズムの解明の足掛かりとなることが期待される。今後として、感覚系からどのようにして行動を生み出すのかについて、他の感覚系にも適用可能な脳の情報処理メカニズムを明らかにしたいと考えている。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、2022 年度 若手研究者奨励金に採択して頂き、誠にありがとうございました。2021 年度に助教として着任した直後では、これまでの予算で購入してきた必要最低限の限られた実験機器しか所持しておりませんでしたが、今回ご助成をいただいた奨励金により実験機材を拡張し、効率よく実験を行うことができました。研究を遂行する上で、予算や環境など様々な要因が必要となりますので、今回ご支援いただいたことは、大変ありがたいものだと感じております。ご支援いただいた研究をさらに発展させていくために、今後も精進していきたいと存じます。

研究課題	間欠的な全力疾走の反復における疾走動作の変化 ー新たなトレーニング法確立のためのエビデンスを求めてー
キーワード	① スプリント、② バイオメカニクス、③ トレーニング科学

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	クキ セイタ 九鬼 靖太
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	大阪経済大学 人間科学部 専任講師
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	大阪経済大学 人間科学部 准教授
プロフィール	私は、筑波大学で博士（コーチング学）を取得し、現在は大阪経済大学の准教授として研究・教育に携わっています。私は、短距離走（速く走る）ことに興味があり、筋力の測定評価法やスプリントパフォーマンス向上に関する研究を行なってきました。また、私自身も陸上競技の100m走を専門にしており、全日本インカレで4位に入るなどの実績を持っています。自分が実際に取り組んできた経験を土台にして、研究活動で得られた知見を合わせることで、理論と実践を交えたコーチを目指して努力しています。 陸上競技部のコーチとして学生たちを指導するとともに、プロサッカー選手など、球技系種目の選手に対する走りの指導も積極的に行なっています。選手たちがより効率的かつ速く走るための技術を教え、トレーニングを通じてパフォーマンスを高められるよう、選手と創意工夫しながら取り組んでいます。

1. 研究の概要

本研究は、30mの全力疾走を間欠的（20秒の休息）に反復した際の疾走速度、ピッチおよび疾走動作の変化を明らかにすることを目的とした。

本研究における対象者は、13名の男子学生サッカー選手であった（年齢：19.00±0.71歳、身長：168.99±4.82cm、体重：61.65±6.79kg）。対象者は30mの全力疾走を20秒の休息を挟んで10回反復する、Repeated Sprint テストを実施した。スタートは、3点支持の静止姿勢から、対象者の任意のタイミングでスタートした。光電管を用いて、1本ごとの疾走タイムを測定するとともに、フィードバックを与えた

疾走動作の測定は図1の通り、20m地点から側方に30m離れた地点にハイスピードカメラを設置し、対象者の疾走動作を120Hzで撮影した。2m間隔で校正マーカーを設置し、マニュアルデジタイズを行った（胸骨上縁、大転子、膝関節、足関節、踵、母指球、つま先）。デジタイズを身体の同側で行うために、1・5・9本目の

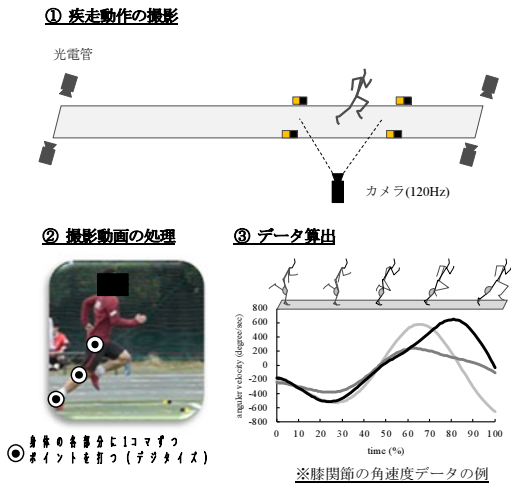


図1 研究方法の概要

試技を分析対象とした。デジタイズの範囲は、右足接地から次の右足接地までの1サイクルとした。本研究では、下肢キネマティクスに着目するために、右足の支持期を100%に規格化し分析した。算出したデータは、股関節、膝関節、足関節の関節角度・角速度、および体幹、大腿部、下腿部、足部のセグメント角度・角速度であった。接地と離地のタイミングを目視で判断し、それぞれのイベントから支持時間および滞空時間を算出した。また、ピッチは、得られた支持時間と滞空時間の合計値の逆数として算出した。結果については、下記の「研究の結果」で詳細に示す。

2. 研究の動機、目的

研究の動機

申請者が、本研究課題に取り組む動機は、全力疾走を反復する能力（以下、RSA : Repeated print Ability）を高める新たなトレーニング方法を開発し、我が国の球技アスリートにおける身体パフォーマンスを効率的に向上させたいと考えるからであった。サッカーやラグビーなどの球技種目では、短い休息を挟みながら全力疾走を繰り返すことが要求され、競技レベルの優劣にRSAが影響している（Rampini et al., 2009）。先行研究では、有酸素的持久能力の指標である最大酸素摂取量が高ければRSAに優れるという関係や（Jones et al., 2013）、全力疾走を反復すると疾走中の股関節による力発揮が低下すること（Gonçalves, et al., 2021）が示されてきた。一方、RSAを高める方法として指導書で示されているのは、インターバル走トレーニング（例：30m走を20秒レストで反復する練習）などの古典的な方法がほとんどであり、効率的にRSAを高めるトレーニング方法が極めて少ない。

研究の目的

研究の目的は、30mの全力疾走を間欠的（20秒の休息）に反復した際の疾走速度、ピッチおよび疾走動作の変化を明らかにすることとした。

3. 研究の結果

疾走タイムとステップ変数

30mの疾走タイムは、1本目：4.32±0.17秒、5本目：4.60±0.16、9本目：4.69±0.14であった。1本目から9本目までの疾走タイムの低下は、0.37±0.15秒であった。ピッチ、支持時間および滞空時間のそれぞれの平均と標準偏差は表1の通りである。1本目に比べて、9本目ではピッチが低下し、支持時間および滞空時間が増加していた。疾走速度は、脚の回転数であるピッチと、一步の大きさのストライドの積で算出される。本研究では、ストライドを算出していないが、1本目から9本目のピッチの低下を見ると、疾走速度の低下はピッチの低下に起因する可能性が考えられる。

表1 30mスプリントにおける1本目・5本目・9本目のタイム、ピッチ、支持時間および滞空時間

	1本目			5本目			9本目		
	平均	±	標準偏差	平均	±	標準偏差	平均	±	標準偏差
30mタイム（秒）	4.32	±	0.17	4.60	±	0.16	4.69	±	0.14
ピッチ（Hz）	4.70	±	0.15	4.34	±	0.13	4.26	±	0.17
支持時間（秒）	0.116	±	0.007	0.128	±	0.010	0.130	±	0.007
滞空時間（秒）	0.097	±	0.009	0.103	±	0.010	0.105	±	0.012

疾走動作（下肢のキネマティクス）

図2に、30m走のタイムが最も優れた対象者Aの事例を示している。1本目、5本目、9本目の支持期における股関節、膝関節および足関節の関節角度と角速度をそれぞれ示している。縦軸は、それぞれ角度と角速度を示している。横軸は支持時間を100%に規格化したものを示しており、0%を右足接地、100%を右足離地としている。

特筆すべき変化は、膝関節の角度変位である。1本目と9本目では、接地時（0%）の角度は類似しているものの、50%付近における最大屈曲角度には差があり、1本目は134.57°であったのに対して、9本目は127.35°であった。すなわち、スプリントの反復による疲労によって、

支持期中の膝関節はより大きく屈曲しやすくなると考えられる。膝関節は、身体の構造上（幾何学的に）、身体重心の上下動に強く影響することを考えると、9本目では支持期中の身体重心の上下動が大きくなっていることが推察される。先行研究では、股関節や膝関節におけるトルク発揮が、疲労とともに減衰することが報告されているが（Gonçalves, et al., 2021）、本研究における膝関節の屈曲の大きさは、先行研究に支持される結果であると言える。

また、角速度では、最大角速度の出現時点が1本目に比べて9本目ではより遅くなる（離地に近づく）点も興味深い結果である。例えば、股関節の最大伸展角速度が出現したタイミングは、1本目で69%時点であるのに対して、9本目では86%時点であった。規格化した時間であるため推測になるが、支持時間を0.1秒であると仮定すると、約0.02秒も出現するタイミングが遅くなったと推察できる。最大伸展角速度の出現の遅延は、その後の股関節の屈曲による脚の前方スイングに影響を及ぼすと考えられる。伊藤（2003）は、合理的な疾走動作の特徴として、離地の前から股関節屈曲トルクが大きく発揮されることを示している。すなわち、高速での疾走においては、「動きの先取り」として、股関節は離地の前から屈曲トルクを開始して、脚を前方にスイングしようとしている。しかしながら、9本目に見られたように、股関節の最大伸展角速度の出現が遅くなるということは、離地時の前に股関節の屈曲トルクを発揮できておらず、伊藤（2003）が提示する合理的な疾走動作とは反対の動作になっていると判断できる。

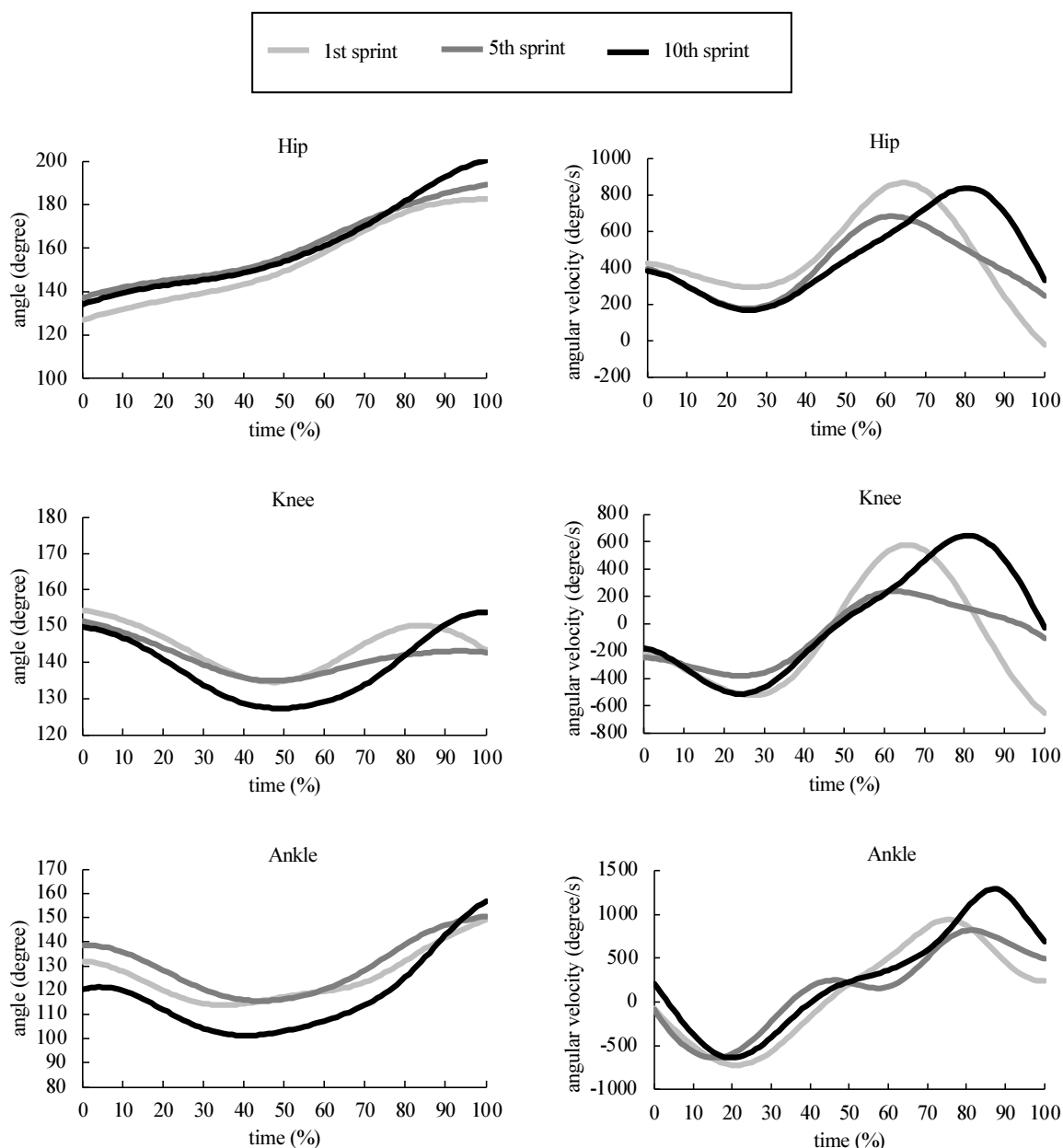


図2 対象者Aにおける支持期のキネマティクス

4. 研究者としてのこれからの展望

本研究は、スプリントを反復した際の疾走速度の低下に伴う動作の変容を記述的に調査したものである。上述の通り、間欠的なスプリント能力は、球技系種目において広く求められる体力的要素であり、疲労に起因する疾走動作の変化は、多くのコーチや競技者に有益な情報になると考える。しかしながら、スポーツの現場に本研究の知見を届けるためには、「How(どのように)」という視点が必要であると筆者は考える。すなわち、本研究で示された膝関節の屈曲の増大と股関節の最大伸展角速度の出現の遅延を防ぎ、疾走速度の低下を最小限にとどめるための方法論が、スポーツの現場では求められることが多い。したがって、今後は、上述した疲労下における疾走動作の変化を防ぐようなトレーニング方法を検討するとともに、トレーニングの介入実験を行い、トレーニング効果を検証する必要があると考える。

スポーツ科学の研究は、コーチや競技者が、試合およびトレーニング現場で知見を活用して、初めて価値のあるものになると、筆者は考えている。そのため、筆者は研究者として今回のような研究を進めるとともに、スポーツ科学の知見を活用したコーチングを行い、海外で活躍するような競技者の育成やサポートに携わりたい。このような研究と実践を両立した活動こそが、スポーツ科学の普及に寄与し、社会的価値を高めうる一助になると考えている。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

このたびは、貴重な研究費を受託できたことを、心から嬉しく思います。また、研究活動をサポートいただき、感謝申し上げます。少子化が深刻な日本においては、アスリートとしての人的資源も、今後は乏しくなることが容易に推測できます。その中で、国際的な競技力を維持するためには、貴重な人的資源を効率的に指導・育成する必要があります。そのためには、従来の非科学的な指導やトレーニング方法から、科学的かつ合理的な指導やトレーニングへと変化する必要があります。本研究は、社会全体から見ると極めて専門的で限定的な内容かもしれませんが、本研究結果を現場のコーチに届け、間欠的なスプリント能力は「根性では向上しない」と理解していただき、合理的な指導が行われる一助になれば、スポーツ界の発展に微力ながら寄与できると考えております。改めまして、今回は貴重な支援をいただきありがとうございました。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	シソーラスを用いた多岐選択問題作成タスクによる語彙学習の効果
キーワード	① 第二言語習得、② シソーラス、③ 語彙ネットワーク構築

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ナカニシ アツシ 中西 淳
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	大阪工業大学 情報科学部・特任講師
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	大阪工業大学 情報科学部・特任講師
プロフィール	2021年3月に神戸大学国際文化学研究科外国語教育メディア学科で博士後期課程を修了。博士(学術)を取得。2021年4月より大阪工業大学情報科学部情報メディア学科で勤務。現在は、第二言語学習者の語彙習得研究を行っており、ICTの活用による効果的な語彙学習法を模索している。

1. 研究の概要

本研究では、日本人英語学習者を対象とした効率的な語彙学習法として「多岐選択問題作成タスク」を考案し、その有効性を検証した。この学習法は、日本人英語学習者にリーディング教材の中から馴染みのない単語を選択し、その単語を正解とする多岐選択問題を作成するという課題を学習者自身に行なってもらうものである。この語彙学習法の有効性を検証するため、単語テストの得点比較と学習者のフィードバック分析を行なった。分析の結果、この語彙学習法を行なったグループは、従来の語彙学習法を行なったグループよりも単語テストのスコアが高いことが明らかになった。さらに、学習者のコメントから、多岐選択式問題を考える過程が語彙の定着に寄与する可能性が示唆された。

2. 研究の動機、目的

【研究の動機】

筆者は、これまで日本人英語学習者のライティングデータを解析する学習者コーパス研究を行ってきた。その結果、日本人英語学習者は限定的な語彙やフレーズを何度も使用し、語彙知識を十分に活用できておらず、「知っている語」と「活用できる語」の間に大きな乖離があることが確認された。この問題を解決するためには、従来広く行われている語彙知識を広げる活動だけではなく、類似した語の使い分けを意識させ、語彙知識を深く掘り下げる活動が必要となる。

【研究の目的】

類似した語の使い分けを意識させる活動を行うにあたっていくつかの課題が残されている。その1つとして、英語学習者に適した類語を調べる方法が限られている点が挙げられる。現在多くの類語辞書やオンラインシソーラスが開発されているが、これらの大半は英語学習者に向けて開発されたものではない。そのため、提示される類語の中に難しい語や学习上適さない語が含まれている。英語学習者の語彙レベルに応じた類語だけに絞って学習できるような

システムが必要となる。

また、具体的な語彙学習法が提案されていないという問題点も挙げられる。類似した語の使い分けを意識させる活動として、学習語と関連語を組み合わせたセマンティック・マッピングを用いた語彙学習法(Khoii and Sharififar, 2013)や、類義語を用いた語彙学習法(Webb, 2007)などが挙げられ、それらの有効性が検証されている。一方、これらの学習法は、セマンティック・マッピングやシソーラスを提示するだけにとどまっており、学習者が能動的に関連語との意味の棲み分けを行う具体的な語彙学習法は提案されていない。

上記の問題点をふまえ、本研究では、(1)英語学習者に最適な類語検索システムを開発することと、(2)英語学習者が類語の意味の違いを意識する具体的な活動を提案することを目指した。

3. 研究の結果

(1) 類語検索システムの開発

既存の類語辞書やオンラインシソーラスには、提示される類語の中に難しい語や学習上適さない語が含まれていることから、英語学習者の語彙レベルに応じた類語だけに絞って検索できるようなシステムを開発した。

まず、オンラインで公開されている7種のシソーラスを参照するPythonのライブラリ(WordHoard)を用いて、検索したい語の類語を取り出すシステムを作成した。その後、小学校から高校までの間に使用される主要英語教科書データを元に作成された語彙データベース(CEFR-J Wordlist)を利用し、その中からCEFR-Jに含まれている語のみを抽出できるようにした。

図1は実際に開発したシステムでveryを検索した結果である。検索語と表示する語数を選択することで、意味的に類似度の高い順に類語が並び替えられ、その類似度とCEFRレベルが提示される。



順位	単語	類似度	CEFR
1	extremely	0.865	A2
2	quite	0.807	A2
3	incredibly	0.782	B1
4	fairly	0.772	A2
5	relatively	0.762	B1
6	terribly	0.748	B1
7	somewhat	0.727	B2
8	particularly	0.714	B1
9	too	0.713	A1
10	highly	0.707	B1

図1 類語検索システム

(2) 「多岐選択問題作成タスク」の実施

具体的な語彙学習の手順は図2の通りである。たとえば、“I will arrive in Osaka.”という文脈において、arriveを学習する場合、arriveが正答となるような多岐選択式の空所補充問題を学習者自身に作成してもらう課題を行なった。このとき、arriveの類義語や反義語を類語検索システムで調べ、意味的・統語的に確実に誤答であり、かつ、間違いそうな誤答を見つけ出すように指示した。これにより、学習語(arrive)とそれに関連する語との意味的・統語的な相違点や共通点を意識することができると考えた。

この「多岐選択問題作成タスク」の有効性を検証するため、日本人大学生56名を「多岐選択問題作成タスク」を行って学習したグループ28名(処置群)と語彙学習リストを用いて学習したグループ28名(対照群)に分けて、単語テストの得点比較を行った。分析の結果、対照群に比べ処置群の方が学習語の定着度は高く、作問タスクによる学習効果が確認された($t = 2.44$, $df = 54$, $p = .018$, $d = .65$)。



図2 多岐選択問題作成タスク

さらに、「多岐選択問題作成タスク」を行って学習したグループからのコメントを分析し、学習者にとって作問タスクが有益なものであるかどうかについて調査を行った。分析の結果、自分で問題作成することで単語の意味を覚えられる点や、類義語・対義語とのニュアンスの違いを発見できる点、出題者の気持ちが理解できる点などが利点として挙げられ、学習者にとっても作問タスクは有益であると捉えられていることが明らかになった。

4. 研究者としてのこれからの展望

今回の研究で英語学習者に適した類語を検索し学習できるオンラインツールが必要だと感じました。今後、英語学習者の類語学習を支援するためのアプリケーションの開発をしたいと考えています。今回開発したツールは、あくまでも英語学習者が類語を検索する時に活用するためのものでしたが、このツールを拡張し、英語学習者が自分のペースで類語を学習できるようなシステムを導入し、英語学習者の自律した語彙学習を支援できればと思います。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、若手研究者奨励金をいただきまして、心よりお礼申し上げます。本奨励金により新たな語彙学習支援システムの開発に着手し、外国語学習者の新たな語彙学習法の有効性を検証することができました。

外国語を習得するにあたって語彙学習は大きなハードルになっています。それにも関わらず、まだまだ効果的な語彙学習法の答えは見つかっていません。本研究により新たな語彙学習法の可能性が見出されたと感じております。今回得られた知見を活かし、外国語学習における語彙学習の負担が少しでも軽くなるような学習支援システムの開発や効果的な学習法の提案ができるように研究を続けていきたいと思っています。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	人工乳房による動物被膜拘縮モデルの確立と新規治療法の開発
キーワード	① 乳房再建、② 乳房インプラント、③ 被膜拘縮

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	オカモト マキ 岡本 茉希
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	関西医科大学 医学部・助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	関西医科大学 医学部・助教
プロフィール	2015年に関西医科大学に入職して以降、形成外科医として全般的な分野の診療を行ってきたが、特に乳房再建の分野に興味を持って診療を行ってきた。 乳房再建を自分のサブスペシャリティとすべく、2019年4月～2021年3月の2年間、横浜市立大学附属市民総合医療センター、富山大学へ国内留学し、本邦で乳房再建の第一人者である佐武利彦医師に従事し、インプラントによる再建、自家組織再建について手術手技を獲得した。 2021年4月より関西医科大学に帰院し、当院でのインプラント・自家組織再建による乳房再建の診療・手術を精力的に行っている。

1. 研究の概要

本研究はラット背部に左右対称に2箇所皮下ポケットを作成し、そこにシリコンインプラントのシェルを埋入し、動物被膜拘縮モデルの作成を試みた。

- ①ラットに麻酔をかける。
- ②ラットの背部を剃毛し、左右対称に皮切を行い、皮下ポケットを作成し、創を縫合閉鎖する。
- ③120日後にインプラントを抜去し、周囲カプセル、皮膚軟部組織を摘出する。
- ④カプセル部分を組織学的、生化学的に検討する。

2. 研究の動機、目的

乳癌は年々その罹患数が増加の一途を辿り、現在その割合は9人に1人と言われ、邦人女性癌罹患数の第1位となっている。2013年に人工物再建が保険適応となり自家組織再建以外の選択肢が増え、乳房再建の件数も増加しており、乳癌患者のうち約67%は乳房再建を受けることを選択すると言われている。乳房再建の方法としては、人工物再建と自家組織再建の大きく2つに分けられ、人工物再建は手術時間が短い、社会復帰が早い、新たな傷が増えないなどの理由から、2019年度の報告では人工物による再建が46.7%、自家組織による再建が24.3%と人工物再建の方が約2倍多くなっている。しかし、人工物再建において最も多く認められる合併症の一つに被膜拘縮があり、2.8～15.9%程度で起こるとされている。その発生機序は、人工物に対する異物反応と言われており、これが過剰になると疼痛や乳房の変形を引き起こし、最悪の場合再手術や人工物の抜去を要することもある。現時点で被膜拘縮に対する効果的な治療としては再手術しかなく、患者に対して身体的・経済的負担をかけることとなる。

そこで、人工物による乳房再建における重大な合併症である被膜拘縮に対して、非侵襲的な治療が確立されれば、手術を要することなく症状の改善が行うことができ、更には患者の QOL や乳房再建の満足度を上昇させることが期待できると考えた。そこで我々は今回、被膜形成モデルと、被膜拘縮に対する非侵襲的な治療開発を目的として研究を行った。

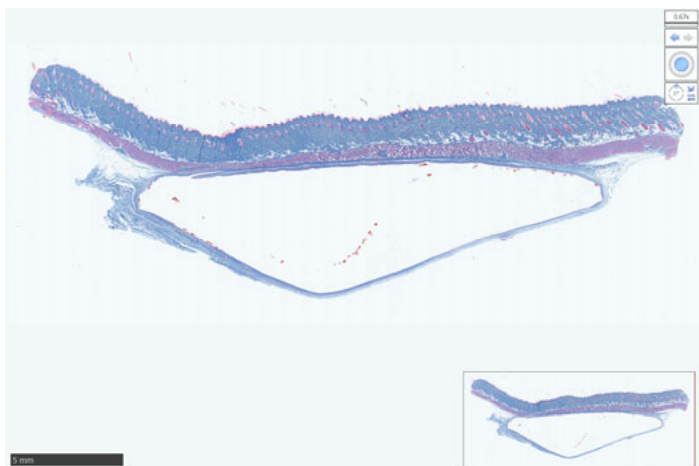
3. 研究の結果

摘出したカプセル部分を以下の 3 種類の方法で染色した。

- ・ H-E 染色
- ・ アザン染色：膠原繊維(コラーゲン)を青色、筋繊維を赤色に染める。
- ・ α -SMA 染色：平滑筋細胞、筋繊維芽細胞、筋上皮細胞を染める。



〈Fig. 1〉
H-E 染色



〈Fig. 2〉
アザン染色



〈Fig. 3〉
 α -SMA 染色

今回我々は肉様膜の下に皮下ポケットを作成し、シリコンインプラントのシェルを埋入した。カプセル部分を染色したところ、アザン染色では青色に染色され、 α -SMA染色でも染色を認めた。このことからインプラント周囲に膠原繊維や筋繊維芽細胞が形成されていることが確認でき、ラットでの被膜形成モデルの作成ができたと考えられる。

今後マウスでも同様の実験を行い、被膜形成モデルが作成できるか確認を行う予定である。

4. 研究者としてのこれからの展望

シリコンインプラントの重大な合併症として先に示した被膜拘縮以外に、乳房インプラント関連未分化大細胞型リンパ腫 (Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma : 以下 BIA-ALCL) も現在問題となっている。BIA-ALCL とはシリコンインプラントを挿入してから平均 7~9 年してからしこりや発赤、漿液腫などを契機に発見されることがある。確率としては 1/30,000 人と言われ、発生機序は様々な原因が唱えられているが、現時点では解明されていない。

乳房再建の方法としてインプラントによる再建と自家組織再建による再建の二つに分けられるが、様々な患者背景などがあり、全員が自家組織再建を選択できるわけではない。そのため、BIA-ALCL の発生リスクを患者にしっかりと説明したうえでのインプラントによる乳房再建は今後もなくしてはならないものであると考える。

これからの展望としては、自身のサブスペシャリティとして乳房再建を継続していき、より安全で合併症が少なく、より患者への身体的負担が少ない乳房再建の方法を検討・開発していきたいと考える。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は貴事業団 2022 年度若手・女性研究者奨励金助成に採択して頂き、心より御礼申し上げます。本研究は人工物再建の重大な合併症の一つである被膜拘縮の非侵襲的な治療の確立を目指して取り組み、今回の研究で動物被膜形成モデルの作成まで至ることができました。ただ、治療開発までは至ることができておらず、これからも研究を継続し、被膜拘縮で痛みや違和感を感じている患者様の助けとなるような治療法を確立できればと考えております。

また 2020 年よりハリウッド女優のアンジェリーナ・ジョリーさんが公表したことで有名になった遺伝性乳がん卵巣がん症候群の遺伝子検査と予防的乳房切除術が日本でも保険適応となりました。これにより乳房再建が求められる機会・回数が今まで以上に増えてきております。この需要に答えるためにも形成外科医として更に乳房再建手術の技術向上を目指し、患者様の QOL に寄与できるよう努力したいと思っております。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	ケイパビリティ・アプローチからみた音楽教育における社会的包摂 ー 幼少期の移民の背景をもつ子どもを対象とした実践的研究 ー
キーワード	① 音楽教育、② ケイパビリティ・アプローチ、③ 社会的包摂

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ジュゼプ フェラン Josep Ferran
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	安田女子短期大学 保育科 講師
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	安田女子短期大学 保育科 講師
プロフィール	広島大学教育学研究科教育学習科学専攻博士課程後期修了（博士教育学）。博士論文題目「音楽教育における移民の背景をもつ子どもの社会的包摂: ケイパビリティ・アプローチを視点とする質的研究」。2018 年～2019 年にかけて官民協働海外留学支援制度 ～トビタテ！留学 JAPAN 日本代表プログラムの後援を受けてスペインバルセロナ自治大学にて研究留学。日本で生まれ育ったスペイン人として、異文化の狭間で形成されてきたアイデンティティを活かし教育研究活動を進めている。

1. 研究の概要

この研究は、音楽教育がもたらす社会的包摂に焦点を当て、幼少期の音楽教育の実践方法に新しい視点をもたらすことを目的としている。

社会的包摂という概念は、人が社会的に排除されるという状態の「社会的排除」の対義語として用いられている。20 世紀末からは人の生活の豊かさとしての経済成長（国内総生産：GDP）だけでなく、人間の尊厳と自由の拡大を基準とする新しいパラダイムである人間開発アプローチ（Human Development Approach）が登場し始めた。このアプローチは、人々の能力の発展や社会的包摂の向上に焦点を当てるものでその構築には、インドの経済学者セン（A. Sen）と哲学者ヌスバウム（M. C. Nussbaum）による共同研究である「ケイパビリティ・アプローチ」が大きな影響を与えている。

筆者は、現代社会における社会正義の問題に対して解決策を提唱するケイパビリティ・アプローチを理論的枠組みに、音楽教育によってもたらされる社会的包摂が音楽教育のどのような質的価値に根ざしたものなのかを追究してきた。これまでの研究結果から、言語的理解の差異を軽減する非言語的コミュニケーション（歌唱や演奏、身体表現等）及び、成果物に対する厳格な評価基準に制限されない主体的な即興表現（improvisation）と創作（music making）に、音楽教育における社会的に不利な子どもの包摂の手掛かりがあると推測し、本研究を始動させた。

2. 研究の動機、目的

現代の保育現場や教育現場では、子どもたちの多文化化と多様化がますます進んでおり、す

すべての子どもの尊厳を守り、教育の機会均等を確保することが急務となっている。

先進国を中心に、移民の背景をもつ子どもの増加による社会的な課題が山積みのなか、各国では、これまでに芸術教育アプローチによる教育イノベーションが試みられてきた。例えば、ベネズエラの音楽教育プログラム「エル・システマ」やドイツのドキュメンタリー映画『ベルリン・フィルと子どもたち』は、音楽教育によって社会的に不利な状況下にある子どもの支援に成功し、大きな反響を呼んだ事例である。また、ユネスコ会議「第1回世界芸術教育大会」(2006)では、芸術教育のためのロードマップが策定され、芸術教育の目的に、教育の質を向上させること、文化的多様性の表出を促進することなどが含まれ、現代社会の諸課題を解決する有効な手段として芸術教育の有用性が謳われている。さらに、欧州の研究を中心に、音楽教育によって社会的に恵まれない子どもの学習能力が向上したとする結果や(Kraus et al., 2014)、多文化的環境下における文化受容や社会的結束をもたらす(Frankenberg et al., 2016)などマイノリティの子どもにおける転移効果も確認されている。

本研究では、上記を踏まえて、ケイパビリティ・アプローチの基礎概念「人は実際に何ができるのか、どのような状態になりうるのか」を理論的枠組みに、なぜ非言語的コミュニケーション及び即興表現と創作が社会的に不利な子どもの包摂を促すのか、またどのような条件下でそれは成立しうるのか検討した。

3. 研究の結果

本研究では、東海地方の保育・初等教育養成課程の大学生を対象に、外部講師として演習を実施した。本講義は、保育の五領域(健康、人間関係、環境、言葉、表現)のうちの「保育内容表現」に関する科目である。講義の内容は、異文化体験を軸とした音楽的取り組みを行う前半と、わらべうたの表現を非言語的コミュニケーションや即興・創造的活動の視点から捉える後半に分かれた。本講義の運用言語に意図的に終始自身の母語(カタルーニャ語)を用い、多文化的な環境下における音楽的取り組みを再現した。また、実践的な課題に関する考察を行うために、複数の研究者によって実践の観察をフィールドノーツとして記録し、後に録画データとフィールドノーツを用いて協議を行った。そのほかにコメントシートで、異文化体験や非言語的コミュニケーションおよび即興・創造的活動をどのように受け止めているのか、収集し分析した。

学生のコメントシートからは、想定していたように言語的な指示や表現を理解できないなかで、身振り手振りなどのジェスチャーが研究者とのコミュニケーションに役立つことが裏付けられた。また、「外国につながる幼児もいる保育現場を想定して、音楽あそびに、即興表現、創作活動を取り入れましたが、どのような効果があったと思いますか。」という質問に対して、「言語的な理解や意志の疎通が取れないが、即興表現には『正しい表現』という概念がないため自己表現をすることが楽しかった」などの回答が得られた。

これらの結果や、観察記録に基づいた研究者間の協議によって、多文化的な環境で非言語的コミュニケーションや即興表現、創作を取り入れことは、異なる文化背景を持つ人々の音楽的価値観が理解され、社会的な調和や共生を促進させ、包摂的な教育的環境を構築するうえで鍵となることが示唆された。しかし、一定の音のパターンやリズム、応答的な音楽なのか、反復的な音楽かなどの音楽的なルールを提供するときとそうでないときで、対象者(本研究においては学生)の表現の幅に差異が見られることが明らかになってきた。

4. 研究者としてのこれからの展望

音楽教育は社会的に不利な状況に立ち向かうための力を育むことができるとされています。つまり、音楽教育によって自己実現や社会参加の機会が広がることが期待されています。そして、これまでの研究成果は、多文化共生を担う教育実践者に新たな知識と視点を提供し、多様な背景を持つ子どもたちが音楽教育の恩恵を受け社会に包摂されることが期待されます。現在は、子ども同士や教育者と子ども集団の間で営まれる「集団的な創造性」に注目し、新たな研究を進めています。現代において個人の能力としての創造性の育成に注目が集まる一方で、人々の尊厳と自由を保障することのできる包摂的な教育環境と「集団的な音楽の創造的行為」がどのように相互関連しているのか、究明していきたいと考えています。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

研究の遂行を可能にしてくださったすべての支援者、関係者に厚く御礼申し上げます。私はスペイン国籍でありながら、日本で生まれ育ったため、多文化的アイデンティティを活かしながら研究を進めて参りました。そのなかで、移民の背景をもつ子どもを包摂する音楽教育のモデルケースに衝撃を受けました。これまでの研究や教育経験から音楽教育と社会的包摂、つまり創造的な人々のつながりと個人の幸福には強い結びつきがあると確信しています。これからの日本の教育現場もより多文化化し、多様な国籍・文化の子どもたちの学び場となることが予想されます。少しでも子どもたちの学習や生活の質を高めることができるように、音楽教育に対する情熱を燃やししながら研究を進めていきたいと考えます。

参考文献

- Frankenberg, E., Fries, K., Friedrich, E. K., Roden, I., Kreutz, G., & Bongard, S. (2016). The influence of musical training on acculturation processes in migrant children. *Psychology of Music*, 44(1), 114-128.
- Kraus, N., Hornickel, J., Strait, D. L., Slater, J., & Thompson, E. (2014). Engagement in community music classes sparks neuroplasticity and language development in children from disadvantaged backgrounds. *Frontiers in Psychology*, 5(DEC), 1-9.

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	重水素原子の原子特性を利用した高活性カルベン型分子触媒の開発
キーワード	① 重水素原子、 ② 有機分子触媒、 ③ 含窒素複素環式カルベン

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	キャン リュウジ 喜屋武 龍二
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	福山大学 薬学部 助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	福山大学 薬学部 助教
プロフィール	2015年3月静岡大学工学部物質工学科 卒業 2017年3月静岡大学大学院総合科学技術研究科 修了 2021年3月静岡大学創造科学技術大学院自然科学系教育部 修了 博士(工学) 2021年4月より現職 小さい頃からのアレルギー体質からよく薬を服用していたため、薬に興味(どのように作るのか、どのように作用発現しているのか)を持ち、有機化学を専攻した。学生時から有機合成化学・有機分子触媒分野の研究に従事し、現在は重水素原子に着目した研究を展開している。また、研究室主宰教員の重永章教授のもと、脂質化学、ペプチド化学、ケミカルバイオロジーなど分野にも従事し、研究領域を拡げている。

1. 研究の概要

含窒素複素環式カルベン (N-Heterocyclic Carbene、以下 NHC) はカルボニル基の極性転換を契機に、多彩かつユニークな化合物の合成を可能とする有用な有機分子触媒の一つである。一方で、基質や反応系に依存せず、高い触媒活性を発揮する NHC 触媒の開発が望まれる。

本研究課題では、申請者が予察研究により得ている NHC 触媒構造中の水素原子を重水素原子に置換することで、元の触媒より触媒活性が向上する知見をもとに、重水素原子による触媒活性向上効果の要因を解明する研究を展開することで、重水素原子の原子特性を活用した超高活性重水素化 NHC 触媒の創製を目的とした。

その結果、NHC 触媒の N-アリーール基ベンジル位への重水素置換が触媒活性の向上に重要であることを見出した。また、複数の NHC 触媒反応について重水素化触媒と対応する軽水素触媒より収率を比較することで、重水素化 NHC 触媒の有用性と汎用性を明らかにした。さらに、重水素触媒と軽水素触媒の物性を比較・解析すること、重水素触媒では軽水素触媒よりも分子同士の分子間力が増大する重要な知見が得られた。今後、水素原子による触媒活性向上効果の要因をより詳細に明らかにするため、実験(ウェット)・理論計算(ドライ)の両面から詳細に研究を進める予定である。

2. 研究の動機、目的

重水素原子は、① 水素原子の 2 倍の質量を持つ；② 水素原子が天然に豊富に存在するため、比較的入手が容易である；③ 化学的性質は基本的に水素原子と同等であるが、炭素－重水素結合が切断される反応速度は炭素－水素結合と比較して最大で 10 倍程度遅くなる（速度論的同位体効果と呼ばれる）などの特徴を有する。これまでに重水素原子は、化学反応や生体内反応の詳細な機構解析や、医薬品化合物中の代謝安定性に関わる官能基に重水素原子を置換することで、性質を維持しつつ代謝安定性を向上させることを目的とする重水素化医薬品の開発など、生化学、合成化学、創薬化学分野などの分野で特徴③を利活用する応用がされている。しかしながら、重水素原子の原子特性が完全に明らかではないため、現在の重水素利用法は先述したもののみに限られている。すなわち、重水素原子の新たな利用法を開拓するには重水素原子の機能解明が必須である。

有機分子触媒は化学反応における反応性や選択性の制御を目的として開発された有害な金属元素を含まず炭素、水素、窒素、硫黄などの典型元素からなる触媒機能を有する有機小分子であり、これら触媒による分子変換は、機能性材料や医薬品などの有用物質合成における基盤技術として成りつつある。これまでに、申請者はカルボニル基の極性転換により、多彩かつユニークな化合物の合成を可能とする有機分子触媒の一つである NHC の反応性や選択性の制御などに大きな役割を果たす N-アリール基の構造最適化や修飾により NHC 触媒の高活性化に成功している (*Org. Lett.* **2017**, *19*, 2750.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 19031.). しかしながら、NHC 触媒の触媒活性を高める方法論は依然として皆無に等しい。一方で、申請者は、予察研究から NHC 触媒構造中の水素原子を重水素原子に置換することで、元の触媒より触媒活性が向上する知見を得ており、それが、同位体効果による触媒安定性の向上とは関係ないことを明らかにしている。そこで本研究課題では、重水素原子による触媒活性向上という予察結果をもとに、重水素原子による触媒活性向上効果の要因を解明する研究を展開することで、重水素原子の原子特性を活用した超高活性重水素化 NHC 触媒の創製を目的とした。

3. 研究の結果

初めに、N-アリール基に 2,6-ジエチルフェニル基を有する NHC 触媒の重水素化位置と重水素化数の異なる重水素化 NHC 触媒群の合成を行った。次に、合成した重水素化 NHC 触媒と軽水素触媒を γ -ブチロラクトン形成反応における収率を比較することで重水素の導入位置および置換数と触媒活性の相関について精査した。その結果、軽水素触媒を用いた場合と比較して、重水素触媒では収率の向上が認められた。一方で、N-アリール基のベンジル位の水素原子のみを重水素化した触媒と比較して、N-アリール基の全ての水素原子を重水素化した重水素触媒では、収率が僅かに低下することが明らかになった。したがって、本触媒反応において、少なくとも N-アリール基ベンジル位への重水素置換が触媒活性の向上に重要であり、それ以外の位置への重水素原子の置換は触媒活性に寄与しないまたは、寄与が小さいことが示唆された。また、その他の NHC 触媒反応についても同様に検討したところ、検討した全ての反応系において重水素化触媒を用いることで、生成物の収率が向上したことから、重水素化 NHC 触媒の有用性と汎用性が明らかになった。

続いて、重水素原子を導入したことによる触媒活性向上効果の要因を精査するため、重水素触媒と軽水素触媒の物性を比較・解析した。まず、重水素化 NHC 触媒の立体構造について精査するために融点測定を行ったところ、N-アリール基に 2,6-ジエチルフェニル基を有するイミダゾリウムのベンジル位のみに重水素原子を導入した重水素化体の融点は、対応する軽水素触媒に比べ、30 °C 程度上昇していることが明らかになった。また、X 線結晶構造解析より、軽水素触媒と重水素触媒において、結晶構造の空間群は同じであったことから、触媒の立体構造は変化しないことが明らかになった。よって、重水素原子の導入によって分子サイズが小さくなり、分子同士がより近づきやすくなることで分子間力が大きくなることが示唆された。

4. 研究者としてのこれからの展望

本研究によって、NHC 触媒の N-アリール基ベンジル位への重水素置換が触媒活性の向上に重要であることを見出し、有用性と汎用性を明らかにした。さらに、重水素触媒と軽水素触媒の物性を比較・解析すること、重水素触媒では軽水素触媒よりも分子同士の分子間力が増大する重要な知見が得られた。しかしながら、なぜ、ベンジル位の重水素化が重要なのか、どのようにして触媒活性を向上させているかを明らかにするまでは至らなかったため、より詳細にウェット・ドライの両面から解析する必要がある。

これからも多くの研究分野に触れ、その知識を自身の研究へ有機的につなげることで有機化学の限界を押し上げ、新しい可能性を見つけ出す研究者になれるよう日々邁進していきます。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は本研究課題に対して、若手研究者奨励金としてご支援いただいたこと大変感謝申し上げます。高性能な触媒の開発は、製品の製造コストを下げることで我々の生活をより豊にしてくれるとともに、社会目標である SDGs の達成に必要な研究分野の一つでもあります。今後も、社会実装に耐えうる重水素原子に着目した真に有用な触媒の開発研究を続けていく所存です。今後とも、基礎研究に対する継続的なご支援賜りますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	共生社会の実現を目指した障がい者スポーツ振興のための実態調査 ー持続可能なマッチング支援に向けた人的資源に着目してー
キーワード	① 障がい者スポーツ、② 人的資源、③ 障がい者スポーツ指導員

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	イマジョウ ハルカ 今城 遥
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	聖カタリナ大学人間健康福祉学部健康スポーツ学科・助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	同上
プロフィール	中学校や高等学校での保健体育科教師としての勤務経験を活かし、「ひとりひとりの違いを認め合い、誰もが活躍できる」共生体育授業を目指して、日々研究をおこなっています。現在は、教員養成課程の大学生を対象とした授業の中で、共生体育の授業モデルの開発をおこなっています。また、上級障がい者スポーツ指導員として、大学の授業だけでなく、地域の障がい者スポーツの推進に貢献できるよう、障がい者スポーツ指導員養成講習会やパラスポーツ教室にて講義・指導等をおこなっています。

1. 研究の概要

2011年8月に施行された「スポーツ基本法」においては、「スポーツは、障害者が自主的かつ積極的にスポーツを行うことができるよう、障害の種類及び程度に応じ必要な配慮をしつつ推進されなければならない。」と規定された。障がい者が自主的かつ積極的にスポーツを行うことができるようにするためには、障害の種類及び程度だけでなく、性の違いや年齢に応じた配慮をしつつ支援することができる、人的資源の確保が必要である。そのために、本研究では、愛媛県における障がい者スポーツ指導員の活動実態および障がい者のスポーツ実施の実態を明らかにし、障がい者およびその家族の求めるニーズを把握することとした。その調査結果から、必要な支援が提供可能な指導者と障がい者をマッチングする事業を提案する。このマッチング事業は、障がい者スポーツの活動拠点がない愛媛県において、障がい者スポーツ振興に重要な取り組みであり、実現可能性の高い事業であり、これが広まれば、障がいのある人もそうでない人も共にスポーツを楽しむことができる共生社会の実現に貢献できると考える。

2. 研究の動機、目的

(1) 研究の背景

障がい者スポーツは、パラリンピックの普及・振興にともない、人々に知られるようになってきた。第2期「スポーツ基本計画」では、「社会の課題解決にスポーツを通じたアプローチが有効であることを踏まえ、スポーツを通じた共生社会等の実現、経済・地域の活性化、

国際貢献に積極的に取り組む」ことが政策目標として掲げられ、障がい者スポーツの振興についても具体的な目標が示された。

障がい者スポーツ振興が不十分な地域において、その振興を図るために最も重要な役割を担っているのが、人的資源である。競技会や日常的なスポーツ活動を支援する人的資源としての障がい者スポーツ指導者の養成については、日本パラスポーツ協会が養成事業をおこなっているが、2017 年度公認障がい者スポーツ指導員実態調査（以後、全国調査）において、24,445 名の有資格者（初級・中級・上級）を対象としたアンケート調査を実施したところ、資格取得後にまったく活動しなかった指導員が抱える問題点は、「仕事や学業と重なることが多い」が過半数を占め、活動頻度が低いほど指導への不安が増加している傾向があった。また、障がい者スポーツ指導員の現在の活動への満足度においては、全体の 33.7%の指導員が自身の活動に不満足であることが明らかになっている。

(2) 愛媛県における障がい者スポーツに関する課題

愛媛県においても、2017 年の全国障がい者スポーツ大会開催に対して、地域を挙げて障がい者スポーツの普及に努めてきた結果、スポーツに親しむ障がい者の増加や障がい者スポーツ指導員資格取得に興味をもつ人が増加した。しかし、大会終了後は障がい者や指導員が障がい者スポーツ活動をおこなう機会が減少し、徐々に衰退しているように感じられる。愛媛県障がい者スポーツ指導者協議会が中心となり、障がい者スポーツ指導員養成講習会や県内の指導員の資質・指導力向上に向けた研修会を開催しており、活動の場を提供するマッチング事業もおこなっている。しかしながら、資格を取得しても、指導する環境に恵まれない指導員にとっては、全国調査同様に自身の指導員としての現状に不満足である可能性が高い。現在、愛媛県では、障がい者スポーツ指導員に対する活動の実態調査の結果が明らかになっていないことや、指導を受けたい障がい者のニーズを明らかにした調査は行われていない。

(3) 本研究の目的

本研究では、愛媛県における障がい者スポーツ指導員の活動実態および障がい者のスポーツ実施の実態を明らかにし、障がい者やその家族の求めるニーズを把握した。その調査結果から、障がい者スポーツ活動への支援の在り方を検討し、必要な支援が提供可能な指導者と障がい者をマッチングする事業を提案することとした。

3. 研究の結果

(1) 愛媛県内在住の障がい者のスポーツ実施の実態調査の結果

障がい者ならびに介助をおこなう家族や保護者を対象とした障がい者におけるスポーツ環境に関する調査において、342 名（回収率 34.2%）の回答を得られた。結果から、過去一年間に、最もおこなったことのあるスポーツは「散歩（ぶらぶら歩き）」が 50%近く、「ウォーキング」が約 30%と高い結果を示した。一方で、「過去一年間にスポーツをおこなわなかった」と回答した人が 20%を超えているという結果が明らかになった。また、スポーツを誰と行ったか、という質問に対して、「一人」と回答した人が 40%を超えており、「家族」が 27%、「施設職員や仲間」が 23%と続き、「指導員」と回答した人は 6.5%にとどまった。さらに、スポーツの実施において障壁（バリア）となっているものは何ですか、という質問に対し、「体力がない」が 22.3%、「どんなスポーツをできるのか情報が得られない」が 16.4%と続き、「スポーツがどこでできるのか情報が得られない」が 14.7%であった。他にも、「指導者・介助者がいない」が合わせて 12.7%という結果となった。最後に、スポーツ活動をおこなう上でスポーツ指導者や障がい者スポーツ指導員に求めることは何ですか、という質問に対し、「障がいの理解」が 68.4%、「安全な環境づくり」が 35.2%、「人間関係」が 34.4%と続いた。

(2) 愛媛県内の障がい者スポーツ指導員の活動に関する実態調査の結果

愛媛県内の障がい者スポーツ指導員を対象とした活動に関する実態調査では、97 名の回答を得られ、資格別の内訳は「初級」58.5%、「中級」39.2%、「上級」2.1%であった。取得している資格は役に立つあるいは立っていると思いますか、という質問に対し、「強く思う」

「少し思う」が 58.8%、「あまり思わない」「全く思わない」が 23.7%であった。それぞれの回答に対し、自由記述を分析した結果、役に立っていると回答した人では、「役立つ」「自覚」という単語が見られ、それ以外の回答では、「わからない」「必要とされない」という単語が見られた。また、現在障がい者スポーツに何らかの形で関わっていますか、という質問に対し、「関わっている」57.7%、「関わっていない」39.2%という回答があった。関わっている頻度は、「月に1～3日程度」が30.0%で最も多く、次いで「3ヵ月に1～2日程度」が24.3%となっており、「週に1～2日程度」と回答した人は17.1%に留まっていることが明らかになった。障がい者スポーツに関わっていない理由として「時間がない」が48.1%、「機会がない」が22.2%、「知識不足で自信がない」が14.8%であった。一方で、機会があれば障がい者スポーツに関わりたいですか、という質問に対しては、「強く思う」「少し思う」が91.7%の回答があった。

(3) 考察と今回の課題、今後の展望

上記の結果より、愛媛県在住の障がい者がもっともおこなっているスポーツは散歩やウォーキングで、場所を指定されたり専門的な用具や技能を必要としないものが選ばれていることがわかった。この結果は、散歩やウォーキングが単純に好まれているということだけではなく、スポーツをするための情報と人との繋がりが無い障がい者が多く存在することを表していると考えられる。障がい者スポーツ指導員については、資格保有していても活動の実態がなく、自身が役に立っていないと感じている人が多いことから、参加できる機会を増やす必要があることが明らかになった。今回は、愛媛県庁の調査と内容が重なったこともあり、広い範囲にわたって質問紙調査を実施することができたが、回答データを上手く活用することができなかったという課題が残った。

本研究で得られた結果を活用し、障がい者と障がい者スポーツ指導員とのマッチング事業として、今年度より「ガイドランナー養成講習会」を愛媛県障がい者スポーツ協会指導部会が主催となり開催することを計画している。今後も支援の円滑化と効率化を模索し、新たな支援モデルを構築することを目指す。

4. 研究者としてのこれからの展望

私は性の違いや障がいの有無、体力差や能力差、その他の違いを超えて、ひとりひとりの違いを理解し、受容し合いながら、みんなが自分の良さを発揮することができる社会を目指して、日々研究活動を行っています。特に、現在は教員養成に携わっておりますので、将来保健体育科教師として、子どもたちの共生の心を育むことができる体育授業をつくることのできる教員を輩出し、自身の地元でもある愛媛県に少しでも貢献することができるよう、地域に根差した大学のいち教員として、今後も障がい者スポーツや体育科教育に関して研究を続けていきたいと存じます。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は私の研究活動へのご支援を賜り、誠にありがとうございました。この場をお借りして、御礼申し上げます。本研究で得られました結果は、愛媛県だけでなく多くの地域で抱えている障がい者スポーツに関する課題だと思います。今後は、共生社会を目指す中で、障がいの有無に関わらず一緒にスポーツを楽しむことができる機会を増やすことを目的に、県内の障がい者スポーツの普及に貢献できるよう、一層精進してまいります。引き続きよろしくお願い致します。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	バクテリオファージ KHP40 を利用するピロリ菌除菌法の開発
キーワード	① バクテリオファージ、② ピロリ菌、③ ライフサイクル

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	イワモト マサヒロ 岩本 昌大
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	高知学園大学 健康科学部 助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	高知学園大学 健康科学部 助教
プロフィール	大阪大学大学院医学系研究科にて癌免疫療法の臨床試験の研究にかかわる。その後、現職。現在は臨床検査技師養成の傍ら、将来の薬剤耐性感染症に対する新規治療法の実現に向けてファージ研究に取り組んでいる。主な所属学会として、ファージ研究会、日本癌学会、日本臨床検査学教育協議会。

1. 研究の概要

バクテリオファージ（ファージ）とは、細菌にのみ感染するウイルスの総称である。なかでも、ピロリ菌に感染して溶菌を起こすことができるファージは世界でもたった4種しか発見されていない。溶菌を起こすということは、ピロリ菌の除菌に活用できるポテンシャルを有していることを意味する。この研究では、そのうちの1種である KHP40 について着目した。KHP40 を治療用ファージとして確立させるためには、その基礎的な解析が非常に重要である。本研究ではそのライフサイクルについて解析を行った。現在も治療用ファージとして有用か否か、あるいはより除菌能力が高い改良型 KHP40 の作成について継続して実験を行っている。

2. 研究の動機、目的

ピロリ菌は急性胃炎や慢性活動性胃炎を惹起し、胃がんなどとの関連が報告されている。また、薬剤耐性化に伴い、除菌が困難となる可能性も有している。我が国の若年層においては、感染率が減少傾向にあるといわれているものの、世界人口の約半数が感染しているとの推計がなされており、その治療選択オプションが待たれる。ピロリ菌ファージは非常に珍しく、KHP40 はその基礎的な情報さえも明らかでない部分が多い。本研究はこれらを明らかにするため、実施された。

3. 研究の結果

ピロリ菌ファージ KHP40 のライフサイクルを明らかにするため、以下（1）～（4）のポイントを明らかにした（図参照）。

（1）吸着効率

溶菌のために必要な第1段階である、ピロリ菌に対するファージKHP40の吸着実験を行った。治療用ファージでは、多種多様なピロリ菌であっても吸着し、同様の活性を示さなければその有

用性は低くなる。そのため、本実験では異なるピロリ菌株を用いて吸着効率を明らかにした。

(2) 潜伏期間とバーストサイズ

KHP40 のライフサイクルを解明するために、シングルステップファージ増殖実験を行った。潜伏期間とは、ファージである KHP40 がピロリ菌に吸着して子ファージが産生されるまでの期間である。バーストサイズとは、KHP40 が感染した後に 1 個のピロリ菌から何個の子ファージが産生されるかを意味する。これらのデータを明らかにした。

(3) pH 安定性

ピロリ菌は胃に定着するため、KHP40 も胃で活性をもたなければピロリ菌の除菌は期待できない。胃の環境は酸性下にあるため、酸性条件下においてもファージの活性を維持できるか明らかにした。

(4) 偽溶原化の安定性(保持)

KHP40 は、そのライフサイクルの一部として、溶菌サイクル以外に溶菌を伴わない偽溶原化を起こすことが明らかとなっている。治療用ファージにおいて、偽溶原化の存在は不適であるとされている。そのため、偽溶原化の保持がどの程度安定的であるのかを明らかにした。

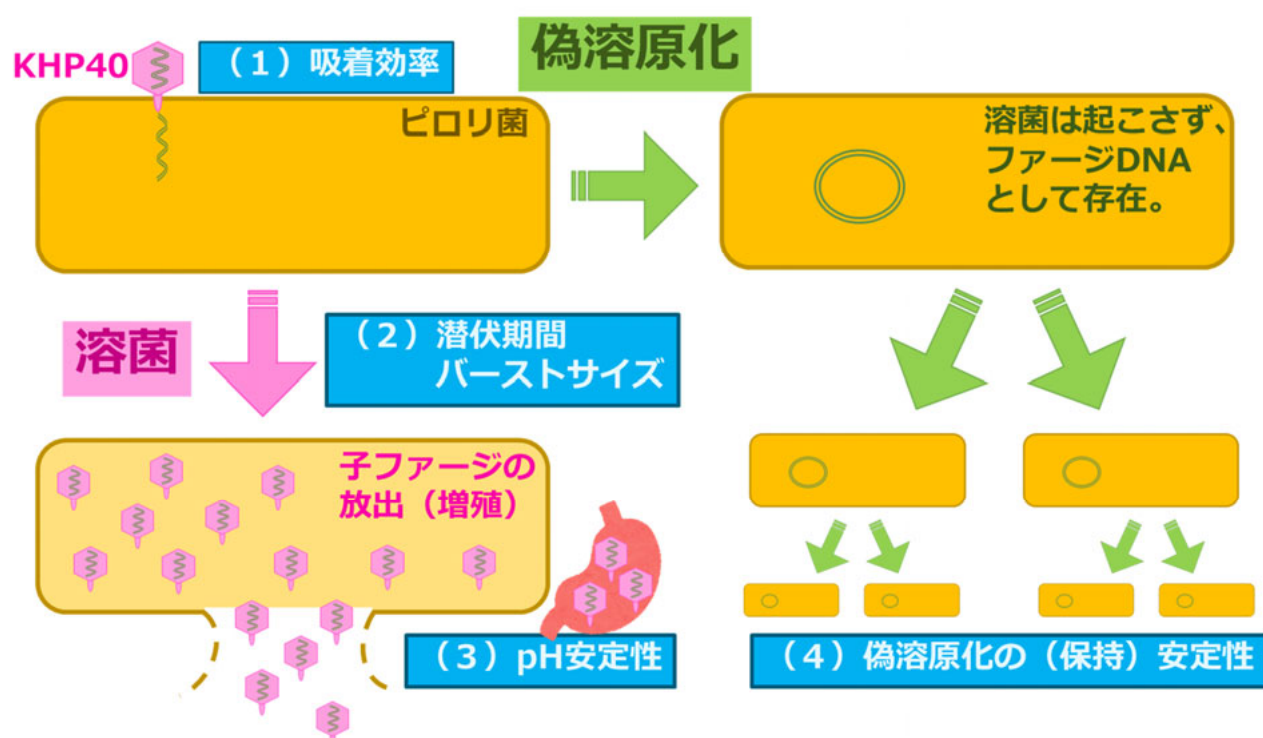


図. 本研究で明らかにした KHP40 ライフサイクルのポイント

ファージ KHP40 は宿主となるピロリ菌に吸着した後、宿主の細胞内で子ファージを産生して放出する。放出の際に、宿主細胞を破壊する必要があるため、溶菌が生じる。このため、これらの一連のサイクルを溶菌サイクルという。一方、KHP40 はピロリ菌に感染したにも関わらず、溶菌を起こさず、ピロリ菌ゲノムと独立してファージ DNA だけで存在するサイクルももつ。これを偽溶原化という。本研究では青色で示す上記 4 つのポイントについて明らかにした。

4. 研究者としてのこれからの展望

KHP40 のライフサイクルを明らかにするにとどまらず、本ファージは未だ不明な点が多く、今後も KHP40 の理解や治療応用に向けた研究を遂行する。また、ピロリ菌ファージだけでなく、他の感染症に係る治療用ファージについても新規の分離や調査を実施し、ファージ研究の幅を広げていきたい。また、ヒトの体には微生物が数多く存在し、腸内細菌叢の重要性が明らかになってきたが、同様にファージも体内に存在し、細菌叢の制御を通して間接的にあるいは直接的にヒトの生命活動に関与しているはずである。このような生体中でのファージの存在意義 (どのような共存関係にあるのか) を明らかにしたい。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

本研究に賛同し、ご寄付をいただきました関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。人類は新型コロナウイルスによって、ウイルスの悪い側面を痛烈に思い知らされることとなりました。しかし、我々の身の回りには非常に多くの微生物が存在しており、その中で、《敵の敵は味方であるように》、同じウイルスであるバクテリオファージは、寧ろ治療に活用することのできるヒトにとって良い側面を持つウイルスであるといえます。かなり近い将来、がんを抜いて、薬剤耐性感染症（AMR）が死因の第1位になると予想されています。これは、薬の効かない難治性の細菌等の感染症がまた我々を苦しめることを意味します。このため、AMRに対する治療のオプションは喫緊の課題です。再び流行しうる感染症に備えて、今度はウイルスを《味方につける》ファージ療法がその一筋の光となるよう信じて取り組んで参ります。今後とも変わらぬ御支援をよろしくお願い申し上げます。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	電界放出形走査電子顕微鏡を用いた糸球体足細胞変化の解析 —3D Array tomography 法による表現型解析—
キーワード	① 糸球体上皮細胞、② 電子顕微鏡、③ 立体画像構築

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	サネヨシ テイナ 實吉 帝奈
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	久留米大学医学部 内科学講座（腎臓内科部門）助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	久留米大学医学部 内科学講座（腎臓内科部門）助教
プロフィール	鹿児島県出身。2012年福岡大学医学部を卒業し、2014年に久留米大学内科学講座（腎臓内科部門）に入局。現在は久留米大学病院で透析室管理や新患外来等を担当し、関連病院の腎臓内科外来を行っています。

1. 研究の概要

(1) 腎疾患の中でネフローゼ症候群を呈する疾患に、微小変化型ネフローゼ症候群（MCNS）、膜性腎症（MN）、巣状糸球体硬化症（FSGS）が挙げられる。この3つの疾患を比較し、その形態学的特徴について検討した。中でも特徴的な上皮細胞障害を呈する MN において、IgG 沈着、PLA2R との関連を調べた。

① 2016年4月～2021年3月に本学研究施設で腎生検を行ったネフローゼ症候群を来す腎疾患のうち、MCNS(18名)、MN(32名)、FSGS(4名)を抽出し、PAS 染色にてポドサイトの形態異常を解析するとともに、蛍光免疫染色による IgG 沈着と糸球体 PLA2R 発現量を Image J を用いて定量化し評価した。

(2) 膜性腎症の上皮細胞に焦点を当て、電子顕微鏡を使い、より詳細な形態変化を観察した。

① 過去に腎生検を施行した症例から検体を選択し、連続切片を作製、染色する。CLEM 法を用い、糸球体の病変を観察し、光学顕微鏡と電子顕微鏡での相互関係を明らかにする。3D Array tomography 法を用い、糸球体の3次元構造構築を行う。糸球体基底膜の病変を立体的に評価し、その周囲組織との関連を調べ、疾患の形態的特徴を解明する。

2. 研究の動機、目的

腎疾患の確定診断において、腎生検による病理組織診断は極めて重要である。進行度や予後の評価を行うことで個々に合わせた治療が可能となる。しかし、組織の評価が解明できない症例に度々遭遇する。腎臓の糸球体には足細胞という糸球体の表面を成す上皮細胞が存在する。血液濾過の最終バリアとして働き、血漿タンパク質が尿中へ漏れ出るのを防ぐ重要な役割を持つ。上皮細胞障害は、MCNS、MN、FSGS など多くの腎疾患で見られるが、その病態は未だ解明されていない。今回、本学研究施設で腎生検を行った症例の中で MCNS、MN、FSGS を比較し、その背景や形態学的特徴について検討した。

腎組織評価は、光学顕微鏡と蛍光抗体法、電子顕微鏡の3つを総合して行うが、それぞれ別の標本から作製するため、形態評価に限界が生じていた。その解決策として、低真空走査電子顕微鏡（低真空 SEM）を用い、光学顕微鏡と電子顕微鏡を同一検体で照らし合わせて評価する CLEM 法（Correlative light and electron microscopy）が構築されているが、その解像度は高くなく、立体構造を解析するのにも限界がある。電子顕微鏡においては、透過型電子顕微鏡法（Transmission Electron Microscopy: TEM）が主流であるが、試料の作成と画像の解析には手間と高度な技術を要し、診断が確定するまで数週間かかることもある。近年、集束イオンビーム複合加工観察装置（Focused Ion Beam-Scanning Electron Microscope: FIB-SEM）を用いた糸球体の立体構造解析が研究されているが、広範囲で高解像な立体像は未だ解明できておらず、その報告も多くはない。2020 年に電界放出形走査電子顕微鏡（JSM-IT800）が開発され、本学は全国医科大学で唯一導入している。これにより、広範囲・高解像度な画像評価が可能となった。今回、我々の研究で上皮細胞変化が特に目立った膜性腎症において、JSM-IT800 を用いて、より詳細な形態変化を観察することとした。既報の形態変化としては、糸球体基底膜の spike、bubbly appearance や高電子密度沈着物像が一般的であるが、本学研究施設においては、膜性腎症において上皮細胞の基底膜からの挙上や多核といった変化を多数の症例で確認した。CLEM 法を用いて上皮細胞の変化と基底膜、その他小器官との関連や高電子密度が糸球体においてどのような立体構造をとっているかを解明する。また、3D Array tomography 法を用い、上皮細胞の立体構造を明らかにする。上皮細胞の形状、走行を立体的に視覚化し、基底膜や内皮細胞など周囲の組織との関連を評価することで、疾患の特徴を捉え、新たな診断方法や病態解明につながると考える。

3. 研究の結果

(1) MCNS、MN、FSGS の 3 群間において、MCNS に比べ、MN と FSGS で上皮細胞の細胞質腫大（Podocyte cytoplasm）を有意に認めた（Figure1）。MN は MCNS に比べ有意に上皮細胞の基底膜からの挙上（Brigging）を認めた（Figure1）。MN において、上皮細胞の細胞質腫大と基底膜からの挙上の程度は IgG 沈着量と明らかな相関は認められなかったことから（Figure2）、MN の発症機序である基底膜への免疫複合体の沈着は上皮細胞障害とは関連しないと考えられる。MN 症例において Brigging が PLA2R 発現量と有意な相関を認め（Figure3）、蛍光免疫染色では肥大した上皮細胞の細胞質に PLA2R が過剰発現している像が高率に存在することから（Figure4）、PLA2R に対する自己抗体が MN におけるポドサイト障害の主因である可能性がある。

Figure 1: 疾患毎におけるポドサイトの粗大病変数

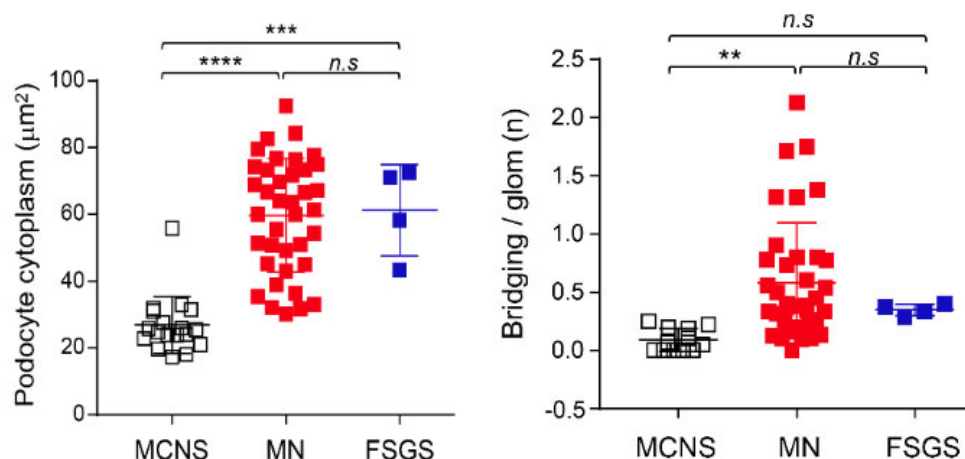


Figure 2: 膜性腎症における粗大病変とIgG沈着の相関

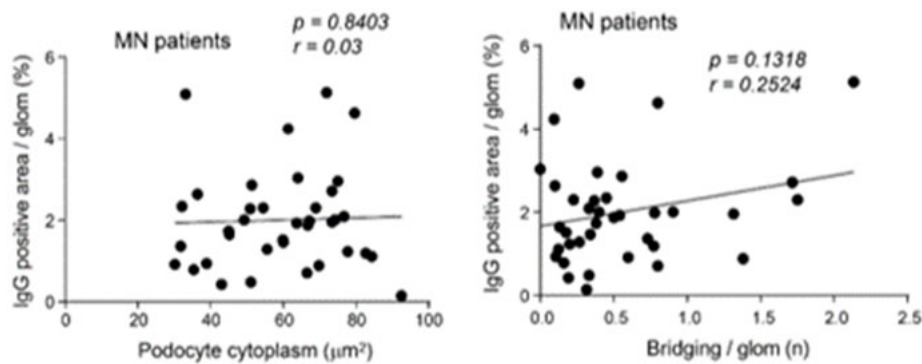


Figure 3: 膜性腎症における粗大病変とPLA2R陽性率の相関

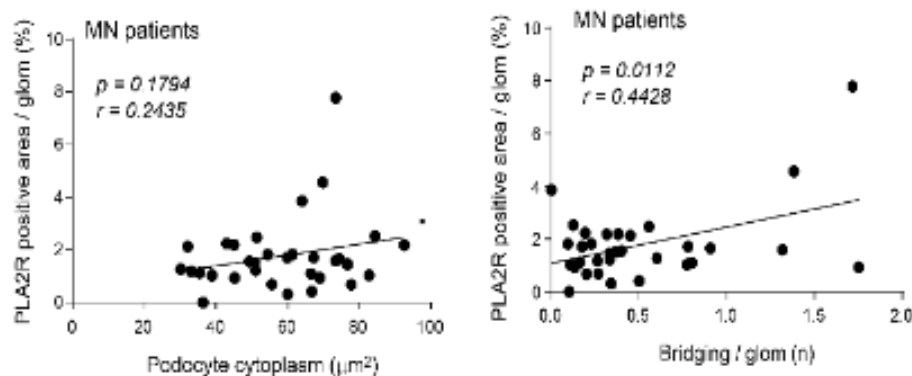
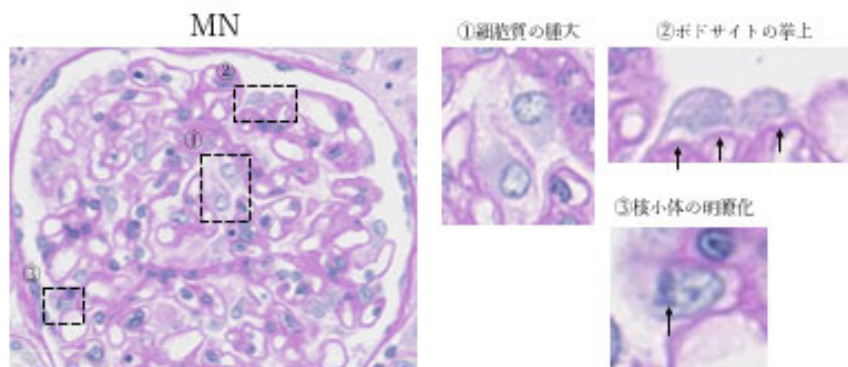
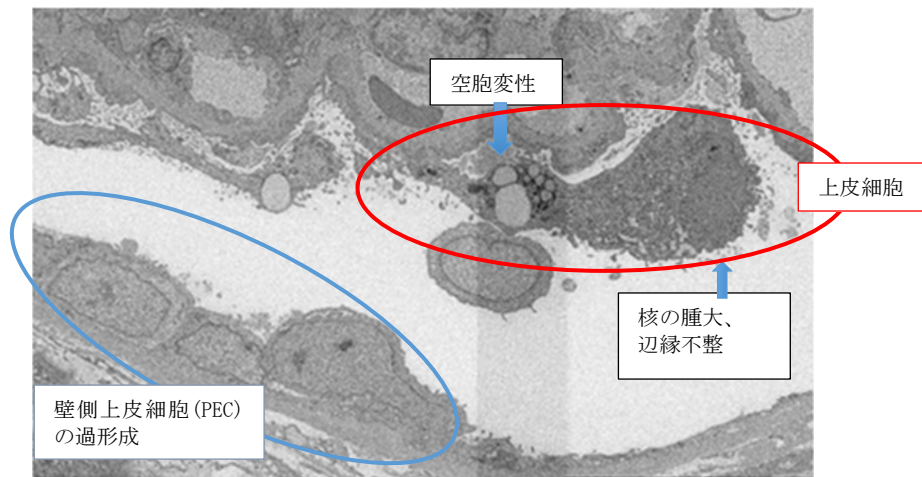


Figure 4: MN症例におけるポドサイト粗大変化



(2) 過去に膜性腎症と診断された症例の腎生検組織(エポンプロック)を 50nm の厚さで 793 枚薄切を行った。ウランで電子染色を行い、JSM-IT800 で上皮細胞とその周辺を観察した。上皮細胞の変化としては、糸球体基底膜からの挙上、辺縁不整でいびつな形態変化を確認した。上皮細胞内には空胞変性を多数認め、核は腫大し、辺縁不整な形態変化を認めた。また、周辺には上皮細胞の微絨毛化を認めた。変性している上皮細胞形の近傍には、ボウマン嚢に存在する壁側上皮細胞(PEC)の過形成を認め、上皮細胞の変性に反応している可能性がある。



4. 研究者としてのこれからの展望

今回、膜性腎症で上皮細胞変化を多数認め、PLA2R に対する自己抗体がその原因である可能性が示唆された。また、JSM-IT800 による連続切片を観察すると、上皮細胞障害と PEC に何らかのつながりがある可能性がある。今後、撮影範囲を絞り、より精細な画像に仕上げることで、上皮細胞とその周辺のオルガネラの詳細な形態変化を観察する。(2) に関しては、立体構築が完成しておらず、今後研究を進め、立体構築を目指す。また、光学顕微鏡での上皮細胞変化と同病変部位を JSM-IT800 で照らし合わせ、形態の関係性を観察する。膜性腎症に限らず、Fabry 病など他腎疾患に関しても同様に光学顕微鏡と JSM-IT800 で病変部位の比較を行い、立体構造を評価する。糸球体基底膜と上皮細胞、内皮細胞の関係を立体的に明らかにし、これまで腎組織診断でも原因がわからなかった糸球体病変に対して、形態学的特徴が解明される可能性がある。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

今回、腎組織形態変化に着目し、疾患毎の特徴を把握することで、今後の腎組織診断の一助となり、またこれまで原因が明らかになっていない腎疾患の病態解明につながる可能性があります。まだ研究に足を踏み入れた段階ですが、今後もこの研究を進めて新たな発見が出来ればと思います。ご支援いただき誠にありがとうございます。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	創内ピンポイント持続陰圧洗浄療法での洗浄効率と適正陰圧の解明 ー新たな持続陰圧洗浄療法による創傷治癒の常識への挑戦ー
キーワード	① 創内持続陰圧洗浄療法 ② 感染 ③ 局所洗浄

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	サカタ ケンスケ 坂田 憲亮
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	久留米大学医学部 形成外科・顎顔面外科学講座・助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	久留米大学医学部 形成外科・顎顔面外科学講座・助教
プロフィール	2014年3月 初期臨床研修医を終了後、形成外科学を専攻し、主に創傷治癒に注力してきました。常に最新の医学知識を追求し、患者の回復と健康のために最善の治療法を提供することを目指しています。臨床経験を通じて培った診療技術と洞察力を活かし、手術と創傷治癒に関する研究を続けながら、医学の進歩に貢献したいと考えています。一人ひとりの患者に寄り添いながら、形成外科医としての情熱をもって、医学の発展に寄与していく所存です。

1. 研究の概要

本研究では、創内をピンポイントで持続陰圧洗浄する方法の①創内の洗浄液の流量、流水によって生じる創内陰圧の実測値および洗浄範囲、②洗浄液の至適流量と至適陰圧の2つの事項を検証する。これらのデータ解析によって、エビデンスに基づいた正しい本法の設定条件および適用を目指す。

2. 研究の動機、目的

感染創では、異物を完全に除去して創を広く開放することが、創を治癒させるための大原則である。しかし、創内に人工血管や骨折部のプレートなどの除去できない異物があるため、異物を残したまま治療を行わざるを得ない場合や、脳など重要臓器が露出するため、感染創であっても創を閉鎖せざるを得ない場合がある。特に、人工物に感染が生じた場合、その感染を完全に制御することは困難である。2007年に報告した閉鎖式創内持続陰圧洗浄療法(closed intra-wound continuous negative pressure and irrigation treatment:以下closed IW-CONPIT)は、皮下の閉鎖腔内を洗浄しつつ陰圧をかけることで、通常は治癒し得ない感染創を治癒に導く有用な方法である¹⁾。申請者は本法を用いた症例を数多く経験している。この方法を用いることで、人工物を除去せずに感染を制御し、短期間で創治癒が得られるため、患者のメリットは非常に大きい。ただし、この方法には、①洗浄チューブから吸引チューブへの短絡路が生じるため、感染部位の洗浄が不十分となる、②感染のない部位が早期に癒着してしまい、感染部位の洗浄が十分にできなくなるという改善すべき課題があった。

そこで、局所の感染制御を目的とした、ピンポイント持続洗浄法を開発した。本法は、4方向のスリット入りドレーンと吸引ドレーンを直接連結し(図1)、創内の目的とする部位を「ピンポイント」で、洗浄したい期間中に確実な洗浄を可能とする方法である。実際に、感染創14例にピンポイント洗浄法を施行し、全例で創治癒に至った²⁾。しかし、多くの施設において安全かつ効果的に本法を行うには、局所洗浄の効果と創内陰圧の理論および実測値に基づいたエビデンスの存在が必要不可欠である。デバイスを装着させる実験系を大型のモデル動物で行うには、費用負担が大きい。そこで、非生体の閉鎖創モデルを用いて、局所洗浄の効果と創内陰圧の実測を行う本研究を着想した。

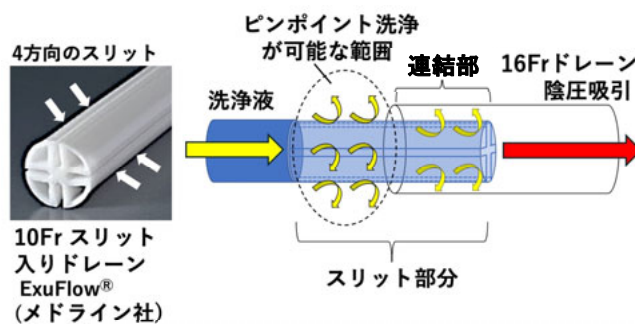


図1 ピンポイント創内持続陰圧洗浄療法

本研究では、ピンポイント持続洗浄法による①創内の洗浄液の流量、流水によって生じる創内陰圧の実測値および洗浄範囲、②洗浄液の至適流量と至適陰圧の2つの事項の検証を計画した。

3. 研究の結果

1. 閉鎖創モデルの作製と洗浄流速、創内陰圧実効値および洗浄範囲の計測

この実験系では、再現性の確認と次の2～4の実験系の基盤となる実測値を取得した。

1) 閉鎖創の感染モデル作製

側面に10Frおよび16Frドレーンを出し入れできる小孔を開けたアクリル容器(130×90×15mm)内に、成形したウレタン樹脂(100×60×5mm)を配置し、16Frドレーンの太さに合わせて樹脂の内腔をくり抜いた。ウレタン樹脂の内腔面には、水彩絵具染料(サクラクレパスポスターカラー)10mlを均一に塗布し、1時間静置し樹脂内に染色液を浸透させた。これを閉鎖創のモデルとする。次いで、樹脂の一方より、10Frの4方向のスリット入りドレーン(ExuFlow®:メドライン社製、以下:洗浄チューブ)を挿入し、対側からは16Frサクションチューブ(以下:吸引チューブ)を挿入し、2本のチューブの先端を樹脂の中央部で連結させた。対照群では、洗浄チューブのスリット部分を1cmに設定した。樹脂の上面はフィルムドレッシングで覆い完全に閉鎖腔とした。洗浄チューブは生理食塩水(500ml)(以下、洗浄液)のボトルと連結し、洗浄液を持続的に灌流させ(洗浄速度80ml/時、水温20℃に調整)、吸引チューブは持続吸引器(メラサキューム®MS-008;泉工医科工業社製)に接続し、-50cmH₂Oで持続吸引した(図2)。

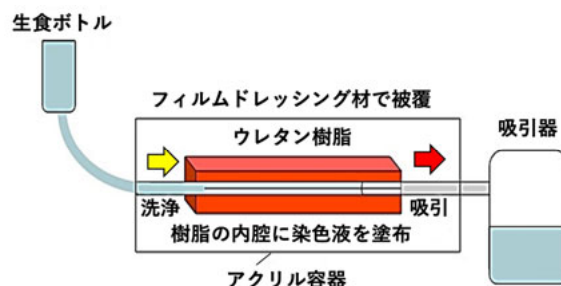


図2 閉鎖創の感染モデル作製とピンポイント持続陰圧洗浄療法の装着

2) 洗浄流量、創内陰圧および洗浄範囲の測定

持続洗浄開始後、①洗浄流量、②創内陰圧の実測値および③洗浄範囲を測定した。①と②を測定する部位は、次の(A)～(F)とした。(A)洗浄チューブの樹脂刺入部、(B)スリット開始部、(C)洗浄エリア中央、(D)連結開始部、(E)連結終了部、(F)陰圧チューブの樹脂出口部である。また、樹脂の上・下面の計12ヵ所で測定を行った(図3)。

③洗浄範囲:開始前、開始後30分、1時間後、2時間後、6時間後の時間プロットで取り出した樹脂を10mm厚のスライスにし、各断面をデジタルカメラで撮影した。撮影画像から肉眼的に染料が消失した範囲をトレースし、

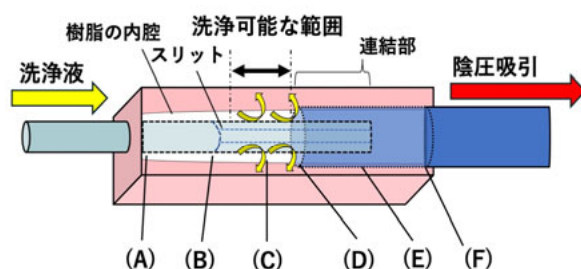


図3 樹脂内腔の測定エリア

ImageJ を用いて三次元再構築画像を作成し、洗浄可能なエリアを可視化した。これらの実験を3回ずつ行ない(n=3)、実験の再現性があることを確認し、創内における実際の洗浄流量および創内陰圧値と洗浄範囲のデータを取得した(対照群)。

2. 洗浄液の滴下スピードを変えた場合の洗浄効果

上述のモデルを用いて、滴下する洗浄液を速度 20、60、80、100ml/時に変化させた場合の計測を行った(n=3)。この実験系からは次の4点が明らかとなった。① (C) 洗浄エリア中央部では流速を上げていくと染料が消失するまでの時間が短縮する。しかし、②速度 80ml/時と 100ml/時では染料の消失時間はほぼ変わらず、洗浄範囲にも有意差がなかった。③ (B) スリット開始部および (D) 連結開始部では、速度 100ml/時条件下でのみ染料が消失し洗浄効果が認められた。④ (A) 洗浄チューブの樹脂刺入部、(E) 連結終了部および (F) 陰圧チューブの樹脂出口部ではいずれの流速においても染料は消失せず、洗浄効果が認められなかった。したがって、洗浄エリア中央部における至適流量は速度 80ml/時以上であった。

3. 吸引圧(陰圧)を変化させた場合の洗浄効果

この実験系では、持続吸引器の吸引圧を $-25\text{cmH}_2\text{O}$ および $-50\text{cmH}_2\text{O}$ に変化させた(n=3)。 $-50\text{cmH}_2\text{O}$ では洗浄液が全て回収された。しかし、 $-25\text{cmH}_2\text{O}$ では、流速速度 60ml/時以上になるとモデル創傷上面のフィルムドレッシングから周囲に洗浄液が漏出した。したがって、至適創内陰圧は $-50\text{cmH}_2\text{O}$ であった。

4. 洗浄チューブのスリット部分の長さを変えた場合の洗浄効果

この実験系では、洗浄チューブスリット部分の長さを 2cm、4cm、6cm とした場合を検討した(図4)。洗浄エリア中央部において、洗浄チューブの長軸方向の洗浄エリアは拡大するものの(青の両端矢印)、短軸方向への洗浄エリアの拡大は見られなかった(白の両端矢印)。また、洗浄効果の及ぶエリアは、①洗浄チューブ上面ではチューブ直径+1.22cm、②チューブ側面では直径+1.57cm、③チューブ下面では直径+1.74cm(いずれも平均値)であった(図5)。

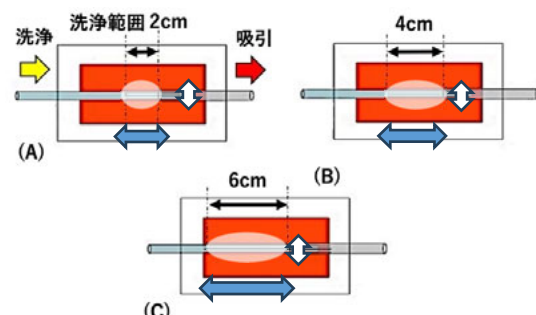


図4 洗浄チューブのスリット部分の長さ

以上の実験系より、ピンポイント洗浄法における至適流量は速度 80ml/時以上、至適創内陰圧は $-50\text{cmH}_2\text{O}$ であり、洗浄可能範囲は洗浄チューブ周囲の 1.57-1.74cm のエリアであった。したがって、実際に本法を適用する際は、次の3点に留意して実施すればよいことが分かった。(1) 最も洗浄したい創傷部分の長軸方向にスリット部分が沿うよう洗浄チューブを配置すること、(2) 洗浄したい創傷断面の中央部に洗浄チューブを置き、(3) チューブ下面側に最も洗浄したいエリアが来るように洗浄チューブを配置する。

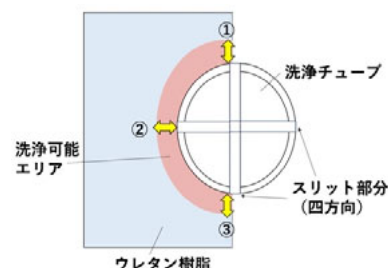


図5 洗浄チューブ周囲の洗浄可能エリア

4. 研究者としてのこれからの展望

私は形成外科医として、この研究の成果を臨床の現場へ応用し、医学の発展に貢献したいと考えています。この研究を通じて得た知識と経験を活かし、さらに新しい治療法や技術の開発に取り組むことで、患者の治療満足度を向上させることを目指しています。この研究を通じて得た知見は、形成外科領域だけでなく臨床科全体で共有し、他の医療専門家との協力を通じて、より高度な医療の提供に貢献したいと考えています。この研究を足掛かりに創傷治癒の研究分野における国内外の医療研究者との交流を図っていきます。私の使命は、研究者としての視点と臨床の現場での実践を橋渡しし、より効果的で安全な治療法の開発や患者の生活の質の向上に貢献することです。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

創内ピンポイント持続陰圧洗浄療法は、皮下の閉鎖腔内を洗浄しながら陰圧をかけることで、創を治癒させることができます。したがって、脳などの重要臓器が露出するために閉鎖せざるを得ない場合や創内に除去できない人工物が存在する感染創に対して、この方法は非常に有用です。特に、胸部の人工血管など除去できない人工物に感染が生じた場合、縦隔洞炎などの重篤な感染症に移行し、死に至る可能性があります。そのため、このような人工物を除去せずに、感染を制御し、短期間で治癒させることができれば、患者のメリットは非常に大きいです。

また、外科系領域の手術創では、一定の確率で創感染が起こり得ます。手術の閉創の際に、予防的に陰圧・洗浄ドレーン留置を行うことで、術後に感染徴候がみられた場合に本法を速やかに施行できます。このことは、外科系診療科の術後感染の発生率を大きく減らせる可能性があり、治療期間や入院期間の短縮など外科領域の合併症治療に大きな貢献ができます。

本研究に対して御支援賜り、厚く御礼申し上げます。

<参考文献>

- 1) Kiyokawa K, Takahashi N, Rikimaru H, et al. New Continuous Negative-Pressure and Irrigation Treatment for Infected Wounds and Intractable Ulcers. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 120:1275-65.
- 2) Migita H, Rikimaru H, Rikimaru-Nishi Y, et al. Indication and Usefulness of New Closed Intra-Wound Negative Pressure Treatment with Pinpoint Continuous Irrigation System. *Int. J. Surg, Wound Care.* 2023;4(2):51-57.

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	寄生虫（トキソプラズマ）感染による宿主ミトコンドリアへの影響 ー トキソプラズマ分泌タンパク質の作用機序に迫るー
キーワード	① トキソプラズマ感染、② ミトコンドリア、③ 脂質結合試験

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ニシゴリ ミツヒロ 錦織 充広
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	福岡大学 理学部 助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	福岡大学 理学部 助教
プロフィール	2012年に九州大学大学院理学府において博士（理学）を取得後、国立循環器病研究センターの特任研究員として、心筋症や動脈瘤などの循環器疾患に関する研究に従事した。2020年より現職に着任し、細胞内のミトコンドリア機能に関する研究に取り組んでいる。

1. 研究の概要

トキソプラズマ (*Toxoplasma gondii*) は病原性微生物（寄生虫）の1種であり、日本人も約20%が感染していると言われている。トキソプラズマ感染による健康者への影響は比較的小さいが、免疫不全患者が感染した場合は致死性の脳症を引き起こし、また、妊婦が感染した場合には流産や新生児の水頭症などの重篤な疾患を引き起こす危険性がある。このようなトキソプラズマ感染症が重篤化した場合、その根治は現状困難であり、新規治療法や予防法の開発が急務である。一方で、トキソプラズマ感染症の発症や感染拡大メカニズムの全容はあまり分かっていない。したがって、新規治療法の開発のためにはトキソプラズマがどのように感染し、疾患を引き起こすのかを明らかにする必要がある。本研究では、トキソプラズマが感染時に細胞内で放出する病原性タンパク質に着目し、このタンパク質が生体に及ぼす影響について解析を行った。

2. 研究の動機、目的

トキソプラズマは哺乳動物等の宿主細胞内において、寄生胞と呼ばれる膜状の構造を形成し、感染・増殖することが知られている。また、トキソプラズマが感染した細胞内において、宿主ミトコンドリアの一部がトキソプラズマの寄生胞膜に集積することが明らかとなっている。申請者の研究グループにおける予備検討では、トキソプラズマから寄生胞膜に分泌される病原性タンパク質の1種が宿主ミトコンドリアに結合することを見出している。このトキソプラズマタンパク質と宿主ミトコンドリアの相互作用がトキソプラズマ感染時においてどのような影響をもたらすかは未知である。そこで、トキソプラズマタンパク質が宿主ミトコンドリアのどのような分子と相互作用するのかを明らかにすることで、トキソプラズマ感染メカニズムに関する新たな知見が得られると考えた。現状、トキソプラズマから放出されたタンパク質が宿主ミトコンドリアに作用し、その機能を攪乱することで感染を有利にしているのか、あるいは宿主ミトコンドリアがトキソプラズマタンパク質を認識することで感染に対して防御的に機能するのかは分かっていない。本研究では、トキソプラズマタンパク質と相互作用す

る宿主ミトコンドリア側の分子を同定し、この相互作用による宿主ミトコンドリア機能への影響を解明することを目的とした。このため、ミトコンドリアに存在するタンパク質および脂質を主な標的として相互作用分子の同定を試みた。また、トキソプラズマタンパク質を欠損させた改変型トキソプラズマを用いた機能解析を行った。

3. 研究の結果

ミトコンドリア結合性トキソプラズマタンパク質の遺伝子導入細胞を用いた網羅的なタンパク質解析を行い、宿主ミトコンドリアの相互作用タンパク質を探索した。細胞分画および消化酵素耐性実験では、トキソプラズマタンパク質がミトコンドリア外膜に結合することが示唆された。そこでミトコンドリア外膜タンパク質に着目して相互作用タンパク質を探索した。免疫沈降による検証実験では、一部のミトコンドリア外膜-内膜貫通型タンパク質との相互作用が確認されたが、ミトコンドリア外膜タンパク質との相互作用は限定的であり、タンパク質間相互作用以外の結合要因の可能性が考えられた。

次に、脂質アレイを用いた結合実験によりトキソプラズマタンパク質と様々なリン脂質との相互作用を調べた。その結果、トキソプラズマタンパク質が特定のリン脂質と特異的に結合することが示された。この結合性はリン脂質の持つ脂肪鎖の長さや二重結合数の違いなどにより変化することも明らかとなった。さらに、ミトコンドリア外膜に存在する上記リン脂質の合成酵素がトキソプラズマタンパク質と相互作用する新事実が見出された。以上より、トキソプラズマタンパク質がミトコンドリア外膜のリン脂質を介して結合することが確認された。

一方、タンパク質改変型トキソプラズマを培養細胞に感染させ、トキソプラズマの感染率、増殖率、感染拡大率を検証した。少なくとも 200 個以上のトキソプラズマをカウントし、上記の値を算出したが、有意な差は見出されず、比較的期間での細胞感染では大きな影響は無いと考えられた。一方、プラークアッセイにより長期間での感染の影響を調べた結果、タンパク質改変型トキソプラズマでは増殖が抑制されていることが明らかとなった。また、リン脂質合成酵素の高発現細胞ではトキソプラズマの感染拡大率が変動した。以上の結果から、宿主ミトコンドリアが膜リン脂質を介してトキソプラズマへ影響を及ぼしている可能性が示唆された。

4. 研究者としてのこれからの展望

私は、現職に着任してからは、細胞内のミトコンドリアの機能、とりわけ寄生虫感染においてミトコンドリアが担う役割の解明を目指した研究をスタートしました。現在は、PI として研究室を主宰できる研究者を目指して、日々、研究に取り組んでいます。以前は循環器病疾患の原因究明や治療法開発を目指した研究に従事しており、研究分野が大きく変わりました。しかし、異分野での研究を行ってきた中で、循環器疾患の中にもミトコンドリアの機能が大きく関係しているものがあることに気づきました。例えばミトコンドリアで機能するタンパク質の先天的な遺伝子変異で循環器疾患を発症する可能性があります。一方で、こういった個々の遺伝子変異がタンパク質の機能にどのような変化を与えて、どのようなメカニズムでミトコンドリアの機能異常や疾患発症につながるのかといった詳細については、まだ未解明なところも多いと感じました。今後は、これまでの自身の知識や経験を活かして、循環器疾患におけるミトコンドリアの機能解析に関する研究にも挑戦していきたいと考えています。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、本研究課題に対してご支援いただき、誠にありがとうございました。今回の研究によって、寄生虫（トキソプラズマ）と細胞内のミトコンドリア間が特定の脂質を介して相互作用するという全く新しい知見を得ることができました。得られた結果は学術論文として現在、投稿しております。研究者にとって、研究成果を論文化することは社会貢献の機会を得るだけでなく、自身の業績として今後のステップアップのために非常に重要なポイントとなります。今回のご支援によって新たな研究成果を出すことができ、論文化につなげることが出来たことを大変ありがたく思っております。今後とも研究に邁進し、さらに多くの研究成果を世の中に発表できるように精進していきます。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	フルオロキノロン系抗菌薬間での大動脈瘤・解離 リスクの相違
キーワード	① 大動脈瘤・大動脈解離、② フルオロキノロン系抗菌薬、③ オステオポンチン

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	イナダ コウシュン 稲田 紘舜
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	福岡大学 薬学部 応用薬剤学教室 助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	福岡大学 薬学部 薬学疾患管理学教室 助教
プロフィール	福岡大学 薬学部 薬学科を卒業し、薬剤師免許を取得。 福岡大学大学院 薬学研究科 薬学専攻 博士課程に進学し、博士（薬学）を取得。 福岡大学 薬学部 応用薬剤学教室 助教として3年間勤務し、現在は同大学 薬学部 薬学疾患管理学教室 助教として勤務。

1. 研究の概要

フルオロキノロン系抗菌薬は、国内外で幅広い感染症に頻用されている。その一方でフルオロキノロン系抗菌薬には大動脈瘤、大動脈解離を引き起こす重大な副作用がある。このように重篤な有害作用である大動脈瘤、大動脈解離のリスクを上昇させることは極めて問題である。しかし、その発症機序については未だ不明な点も多い。そこで本研究では、大動脈瘤、大動脈解離の発症・増悪に関与しているリン酸化糖タンパク質オステオポンチン（OPN）に着目し、各フルオロキノロン系抗菌薬による OPN 発現を介した大動脈瘤、大動脈解離のリスクの相違を検討した。

2. 研究の動機、目的

フルオロキノロン系抗菌薬は薬物動態に優れ、組織移行性が良好であることから国内外で幅広い感染症に頻用されている。一方で、フルオロキノロン系抗菌薬の服用により、大動脈瘤、大動脈解離のリスクが上昇するとの臨床研究（Sonal Singh et al., 2017）やメタアナリシスの研究報告がある（Chien-Chang Lee et al., 2015）。さらに米国食品医薬品局および欧州医薬品局は、シプロフロキサシン（CPFX）、レボフロキサシン（LVFX）およびモキシフロキサシン（MFLX）の3剤が大動脈瘤、大動脈解離と強く関連していることを報告している。本邦の厚生労働省は、2019年に全てのフルオロキノロン系抗菌薬の重大な副作用に「大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがある」と追記するように製薬会社に添付文書の改訂を指示した。大動脈瘤の破裂や大動脈解離は突然発症するため、救命は極めて困難とされており、死亡率は非常に高い。

オステオポンチン（OPN）は血管平滑筋細胞やマクロファージなどから分泌されるリン酸化糖タンパク質である。主な機能として、腫瘍形成、骨リモデリング、免疫反応や生体防御がある。一方で、①腹部大動脈瘤（abdominal aortic aneurysm; AAA）患者の血中およびAAA病変部において OPN 発現が増加し、「OPN の血中濃度と AAA 増悪」に正の相関があること（Jonathan Golledge et al., 2007）、②AAA モデル動物の AAA 病変部で増加した OPN は、

Matrix metalloproteinases (MMPs)発現を増加させ、細胞外基質を分解させることにより、AAAを発症・増悪させること (Jun LI et al., 2016)、③血管平滑筋細胞において OPN は、NADPH oxidase 4 (NOX4) の過剰発現、活性酸素種 (ROS) 産生によって増加すること (Weimin Yu et al., 2017)が報告されている。

幅広い感染症に有効とされるフルオロキノロン系抗菌薬が頻用されているにも関わらず、重篤な有害作用である大動脈瘤、大動脈解離のリスクを上昇させることは極めて問題である。しかし、フルオロキノロン系抗菌薬による大動脈瘤、大動脈解離の発症機序は不明である。そこで本研究では、CPFX、LVFX および MFLX を用いて培養マクロファージ (RAW264.7 細胞) およびラット大動脈平滑筋細胞 (A7r5)における OPN 発現を介した大動脈瘤、大動脈解離のリスクの相違を検討した。

3. 研究の結果

1. 培養マクロファージ (RAW264.7 細胞)

RAW264.7 細胞に CPFX、LVFX および MFLX (各 300 μ M)を 24 時間処理し、ウェスタンブロット法により OPN および NOX4 タンパク発現を比較検討した。また、ROS Assay kit を用いて ROS 産生を評価した。

CPFX、LVFX および MFLX (各 300 μ M) 24 時間処理により、vehicle と比較して OPN タンパク発現を有意に増加させた (図 1A)。また LVFX および MFLX 処理により、vehicle と比較して NOX4 タンパク発現を有意に増加させた (図 1B)。さらに CPFX、LVFX および MFLX 処理により、vehicle と比較して ROS 産生を有意に増加させた (図 2)。

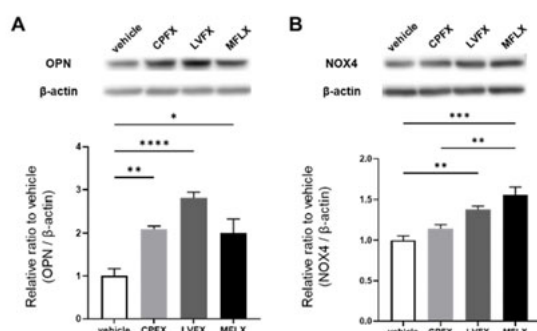


図1 培養マクロファージにおけるフルオロキノロン系抗菌薬によるOPN, NOX4の発現変化

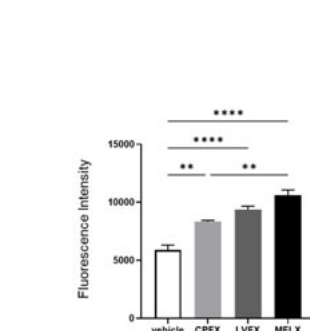


図2 培養マクロファージにおけるフルオロキノロン系抗菌薬によるROS産生

2. ラット大動脈平滑筋細胞 (A7r5)

同様の条件で A7r5 に処理し、ウェスタンブロット法により OPN および NOX4 タンパク発現を比較検討した。LVFX および MFLX (各 300 μ M) 24 時間処理により、vehicle と比較して OPN タンパク発現を有意に増加させた (図 3A)。また、LVFX および MFLX 処理により、vehicle と比較して NOX4 タンパク発現を有意に増加させた (図 3B)。さらに MFLX 処理は、CPFX および LVFX と比較しても NOX4 タンパク発現を有意に増加させた。一方で、CPFX は OPN および NOX4 タンパク発現を増加させなかった。

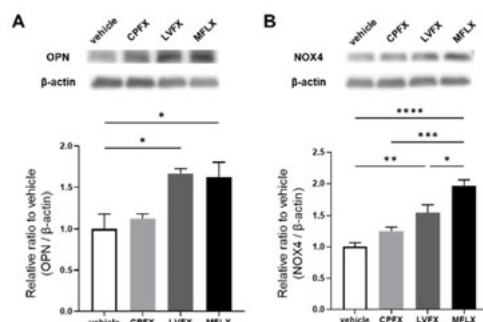


図3 ラット大動脈平滑筋細胞におけるフルオロキノロン系抗菌薬によるOPN, NOX4の発現変化

以上の結果より、マクロファージおよび血管平滑筋細胞において CPFX, LVFX および MFLX は NOX4 発現増加、ROS 産生によって OPN 発現を増加させることで大動脈瘤、大動脈解離の発症・増悪リスクを高める可能性がある。また CPFX, LVFX および MFLX で比較すると、MFLX が最も AAA リスクが高く、CPFX がリスクが低い可能性が示唆された。

4. 研究者としてのこれからの展望

私は学生時代から現在まで一貫して大動脈瘤、大動脈解離に関連した研究に従事してきました。現状、直接的に瘤を小さくしたり、解離を治す薬剤は存在せず、根本的な治療は手術しかありません。私は、これからも大動脈瘤、大動脈解離に関する基礎研究を続け、臨床応用へと繋がるような発見、さらには治療薬開発へと繋がるような発見を目指したいと思います。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、ご支援を賜りました日本私立学校振興・共済事業団の皆様、ご寄付いただきました関係者の皆様に心より御礼申し上げます。

大動脈瘤、大動脈解離は突然発症し死亡率が高いこと、フルオロキノロン系抗菌薬は使用量の多い抗菌薬の1つであることを考慮しますと、本研究は将来、使用するフルオロキノロン系抗菌薬の適正な選択、さらにはフルオロキノロン系抗菌薬の服用による大動脈瘤、大動脈解離に関する予測・軽減・回避対策の構築が可能となり、本薬物の安全性と有効性のさらなる向上が期待できるものと考えております。

社会に貢献できるよう今後も真摯に研究に精進していきたいと存じます。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	アルツハイマー型認知症患者の潜在記憶 ープライミング効果からの検討ー
キーワード	① プライミング効果、② 単語完成課題、③ アルツハイマー型認知症

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	イケシタ ヒロキ 池 下 博紀
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	福岡国際医療福祉大学 言語聴覚専攻科 助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	福岡国際医療福祉大学 医療学部 言語聴覚学科 助教
プロフィール	国際医療福祉大学大学院保健医療学専攻言語聴覚分野修士課程修了。同博士課程単位取得満期退学。その間、主に三次救急病院にて言語聴覚士として脳血管障害により失語症や構音障害などのコミュニケーション障害を抱えた方々の診療を行う。2019年4月より現職。現在、失語症を抱える方々の実用的コミュニケーション能力に関する研究、加齢や認知症による言語・記憶の機能的変化に関する研究に取り組んでいる。

1. 研究の概要

65 歳以上の認知症高齢者の有病者数の将来推計によると 2025 年には 730 万人となり、約 5 人に 1 人が認知症になるとの試算がある。本邦において最も多いのはアルツハイマー型認知症 (Alzheimer-type dementia: ATD) であり、記憶の障害が発症初期から出現する。記憶障害の中核症状はエピソード記憶の障害であるとされている。エピソード記憶障害は日々の出来事に関する記憶の障害であり、自立生活を困難にするだけでなく、社会参加も制限し、生活の質の低下に密接に関係する。一方で、記憶には、顕在記憶と潜在記憶があるとされている。顕在記憶とは、想起しているという意識を持つ記憶であり、例えば、「昨日の夕食はカレーだった」のようなエピソード記憶はこれに該当する。これに対し、潜在記憶は、想起しているという意識を持たない記憶であり、例えば、「路地でカレーの良い香りを嗅いだ次の日の夕食には、知らず知らずのうちにカレーを作っていた」というような先行刺激が後の行動に影響を与えるプライミングが該当する。潜在記憶の測定にはプライミング課題がよく使用されるが、プライミング効果が発症初期の ATD 患者において障害されるかどうかは明らかではない。

本邦におけるプライミング効果の測定に使用される手法の1つに単語完成課題がある。ATD患者は早期から喚語障害や意味記憶障害を呈する場合があり、単語完成課題の実施においては、課題で用いる刺激語の語彙特性を統制した上で検討することが望ましい（例えば課題語を高親密度語にする）。さらには対象者の言語機能の統制も必要であろう。

そこで本研究では、ATD患者のプライミング効果を測定するための課題を作成すること、作成した課題を用いてプライミング効果の有無を測定することの2つを主な目的とした。

新型コロナウイルス感染症の影響もあり、ATD患者への研究協力の依頼および対象者の選定が予定よりも遅れ、十分な協力者を得られなかった。そこで今回は、基礎データの蓄積を目指し健常者高齢者と若年者を対象に実施した結果を報告する。

2. 研究の動機、目的

今後さらなる増加が予測される認知症高齢者への適切な支援システムの構築は本邦における重要な課題の1つである。一般的に認知症患者に対するリハビリテーションにおいては、個別に症状を把握した上で、残存する機能を活用した日常生活支援を行うこと、症状の進行をできるだけ緩やかにすることが重要な目標となる。先にも述べたようにATD患者は、エピソード記憶（顕在記憶）が発症初期から障害され、自立した日常生活に困難さをもたらす。一方で、潜在記憶が発症初期から障害されるかについては明らかではない。潜在記憶の1つであるプライミング効果が比較的保たれるとすれば、日々のケアやリハビリテーションの糸口となることが期待でき、大きな臨床的意義を持つ。そこで本研究ではATD患者の記憶障害について、潜在記憶が保たれるのかどうかをプライミング効果の観点から明らかにすることを目的とした。

3. 研究の結果

今回2種類のプライミング課題を実施したが、ここでは単語完成課題の結果について述べる。

1) 単語完成課題で用いる刺激語の選定と課題の作成

穴抜け単語（3モーラ「りんご→り○ご」、4モーラ「えんぴつ→え○ぴ○」）

健常者20名に提示し正答率を求めた。その上で語の親密度・心像性・正答率を統制し、独自の単語完成課題刺激リストを作成した。刺激リストは2つの学習語リスト（A・B）と1つの非学習語リストからなる。

2) 対象と単語完成課題の手続き

対象：健常高齢者20名、健常若年者20名

方法：図1

- (1) 先行学習：学習語リストA・Bの平仮名単語を提示し音読させる。
- (2) 直後テスト：学習語リストAを提示。穴抜け単語に平仮名を補完させ、意味のある単語を完成するよう求める。
- (3) 2週間後テスト：学習語リストBを提示。直後テストと同様の手続きで実施。

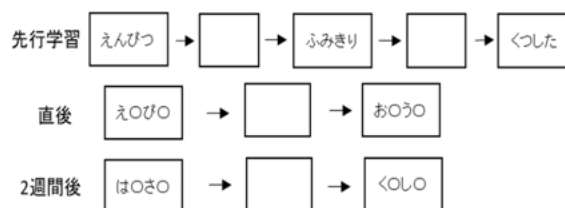


図1：単語完成課題の例と課題の流れ

3) 結果（図2、図3）

単語完成課題を用いてプライミング効果を測定した。高齢者では刺激直後、刺激2週間後ともに非学習語よりも正答数が有意に高く、プライミング効果を認めた。一方、若年者では、直後の正答数は有意に高く、プライミング効果を認めたが、2週間後ではプライミング効果を認めなかった。

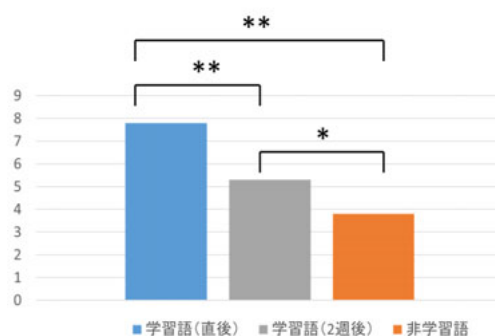


図2：高齢者の単語完成課題の結果

4) 考察

従来の単語完成課題は5～6モーラの単語を使用する。健常者では長期に渡るプライミング効果が観察されることが知られている。今回ATD患者への適応を狙い3～4モーラ語での単語完成課題を作成した。高齢者では2週間後のプライミング効果を認めたが、若年者では認めなかった。この点について、今回作成した単語完成課題が何を反映しているかを今一度検討する必要がある。単語完成課題は物理的な知覚情報のプライミングを反映するか意味的な処理を伴うかについて議論があるが、この点について関連要因等を検討しつつ再考する必要がある。

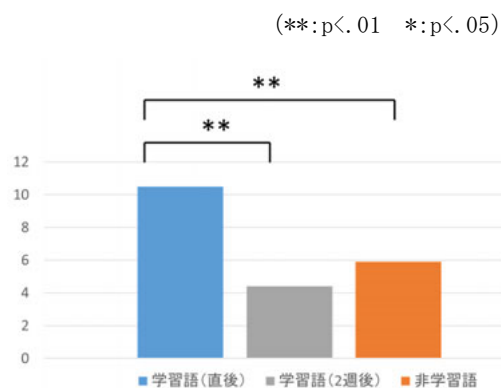


図3：若年者の単語完成課題の結果

4. 研究者としてのこれからの展望

筆者は言語聴覚士として、脳血管障害等によりコミュニケーションに障害を抱えた方々の診療に携わってきました。現在は、言語聴覚士の養成、関連病院での臨床ならびに研究活動に取り組んでいます。

本研究ではプライミング効果を「顕在記憶と潜在記憶」の観点から捉え、健常高齢者と若年者の差異を確認しました。我々言語聴覚士の臨床では、失語症者や認知症者に対する言語治療において、適切な言語刺激を事前に与えた上で、障害された機能の促通を狙うようなプライミング効果を活用したアプローチがしばしば用いられます。プライミング効果により、その後の反応がどう変わるかを検討することは、記憶という側面以外にも「脳内における単語の処理メカニズムの解明」や「失語症や認知症による喚語障害に対する言語治療理論の発展」など多岐に渡る分野への貢献が期待できると考えています。

今回、新型コロナウイルス感染対策等の影響もあり、本来予定していた認知症を抱える方へのデータ収集が遅れ、結果として提示することができませんでした。今回の結果を踏まえ、研究手法等を見直しつつ、今後は、認知症を抱える方や失語症を抱える方へのデータを蓄積し、臨床に有用な指標の検討ならびに治療理論の構築に貢献したいと考えています。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

今回いただいたご支援により、本研究の遂行に必要な環境を整備することができました。コロナ禍での研究活動はデータ収集等に一部制限が生じた面もありましたが、自身の研究を前に進めることができました。今後もデータ収集等を継続し、研究の成果を社会に還元できるよう、精励する所存です。最後になりましたが、今回、本研究の遂行にご支援をいただきました日本私立学校振興・共済事業団の関係者各位ならびにご寄付をいただいた皆様に心より感謝申し上げます。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	クリプトコッカス属真菌が産生するカプセル多糖生合成機構の解明
キーワード	① 莢膜多糖、② 糖転移酵素、③ クリプトコッカス症

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	カドオカ チヒロ 門岡 千尋
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	生物生命学科・助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	生物生命学科・助教
プロフィール	2015年3月 鹿児島大学農学部生物資源化学科中退（飛び級） 2017年4月 日本学術振興会特別研究員 DC1 2020年3月 鹿児島大学大学院連合農学研究科修了（博士（農学）） 2020年4月 日本学術振興会特別研究員 PD（筑波大学生命環境系） 2021年4月 崇城大学生物生命学部応用微生物工学科 助教 2022年4月 崇城大学生物生命学部生物生命学科 助教 現在に至る。 真菌の特徴的な糖鎖構造の生合成機構について研究しています。

1. 研究の概要

クリプトコッカス症の主な原因菌である *Cryptococcus neoformans* は細胞壁の最外層に莢膜と呼ばれる多糖構造を産生する。この莢膜は宿主の免疫系の回避を通して、本菌における最も重要な病原性因子として機能することが指摘されている。莢膜はグルクロノキシロマンナン（GXM）とグルクロノキシロマンノガラクトタン（GXMGal）と呼ばれる2種類の多糖で構成されていることが報告されているものの、その生合成に関与する糖転移酵素はほとんど明らかになっていない。本研究では *Cryptococcus neoformans* のゲノム上より見出した30種の推定ゴルジ体局在機能未知タンパク質の解析により、GXMGalの生合成に関与する新規 β -ガラクトシド α -(1,4)-マンノース転移酵素 Cgm1 を同定した（次頁図参照）。*C. neoformans* の *cgm1* 破壊株は GXMGal のマンナン側鎖が消失し、ヒトの体温である 37℃において温度感受性を示すことを明らかにした。今後は *cgm1* 破壊株のマウスに対する病原性や、Cgm1 タンパク質の立体構造の解析を行う予定である。

2. 研究の動機、目的

クリプトコッカス症は真菌による感染症の1つである。爆発的な感染拡大は起こらないものの、未だに人類を苦しめ続けていることから、未来に向けて克服する必要がある感染症である。従来のクリプトコッカス症はいわゆる日和見感染症であり、免疫不全者に多くみられる病気であったが、最近 *Cryptococcus gattii* による高病原性クリプトコッカス症が世界中で拡大している。高病原性クリプトコッカス症は免疫正常者であっても感染することが知られているため、クリプトコッカス症に対する抗真菌薬の開発が急務となっている。しかしながら、真菌はヒトと基本的な生命維持メカニズムが酷似していることから、抗真菌薬の開発は困難を極める。実際に、上市されている抗真菌薬は作用機序を基に分類すれば4種類しかない。現

在、真菌特有の脂質であるエルゴステロールの合成阻害剤（アゾール系抗真菌薬）が、多くの真菌性感染症に対する第一選択薬となっているが、耐性菌が出現していることから、全く異なる作用機序による抗真菌薬の開発が望まれている。*C. neoformans* の莢膜を欠損した変異体はその病原性をほぼ完全に失うことから、莢膜はクリプトコッカス症の創薬ターゲットとして有効であることが指摘されている。しかしながら、莢膜の生合成に関与する糖転移酵素はほとんど同定されていないのが現状であった。本研究では莢膜の生合成に関与する新規な糖転移酵素を同定し、莢膜生合成機構の全貌を明らかにすることを目指した。

3. 研究の結果

莢膜の生合成はゴルジ体で行われていると考えられているため、1) ゴルジ体に局在すること、2) 多くの糖転移酵素がもつ特徴である N 末端に 1 回膜貫通領域をもつ II 型膜タンパク質であること、3) 機能同定されたホモログが存在しない機能未知なタンパク質であることの 3 つの条件を満たす「推定ゴルジ体局在機能未知 II 型膜タンパク質」の中に莢膜の生合成を担う新奇糖転移酵素が存在すると考えた。そこで膜貫通領域予測ツール (TMHMM) とディープラーニングによって構築されたアルゴリズムに基づくタンパク質局在予測ツール (Deeploc-1.0) を併用することで *C. neoformans* の全 ORF6975 個から、30 種の候補遺伝子を選抜した。候補遺伝子の cDNA を調整し、pET15b ベクターにクローニングし、大腸菌宿主 SHuffle T7 を用いて発現させた。可溶性発現に成功したタンパク質について、様々な組合せの各種 4-メチルウンベリフェリル (4MU) 化糖および糖ヌクレオチドと反応させた結果、4MU- β -ガラクトースに対してマンノースを転移する新規酵素を発見した。この酵素反応産物について、NMR およびメチル化 GC-MS 解析によって構造解析を行った結果、反応産物の構造は 4MU- β -ガラクトースの 4 位に α -マンノースの 1 位が結合した構造であることが明らかになった。そこで当該新規酵素を Cgm1 と名付けた。 β -ガラクトースに α -マンノースを転移する糖転移酵素はこれまでに知られておらず、全生物を通して初めての発見である。次に、*C. neoformans* において *cgm1* 破壊株を構築し、表現型について解析した結果、*cgm1* 破壊株は 30℃ においては野生株とほぼ同様の生育を示すものの、37℃ において生育することができず、温度感受性を示すことが明らかになった。さらに、*cgm1* 破壊株が産生する GXMGal の構造について NMR およびメチル化 GC-MS により解析した結果、野生株の GXMGal に存在するマンナン側鎖が *cgm1* 破壊株の GXMGal では消失もしくは減少していることが明らかになった。以上の結果より、Cgm1 は GXMGal のマンナン側鎖の生合成に関与する β -ガラクトシド α -(1,4)-マンノース転移酵素であることが明らかになった (図)。加えて、*cgm1* 破壊株の表現型から、GXMGal のマンナン側鎖は *C. neoformans* の高温ストレス耐性において何らかの重要な役割があることが明らかになった。

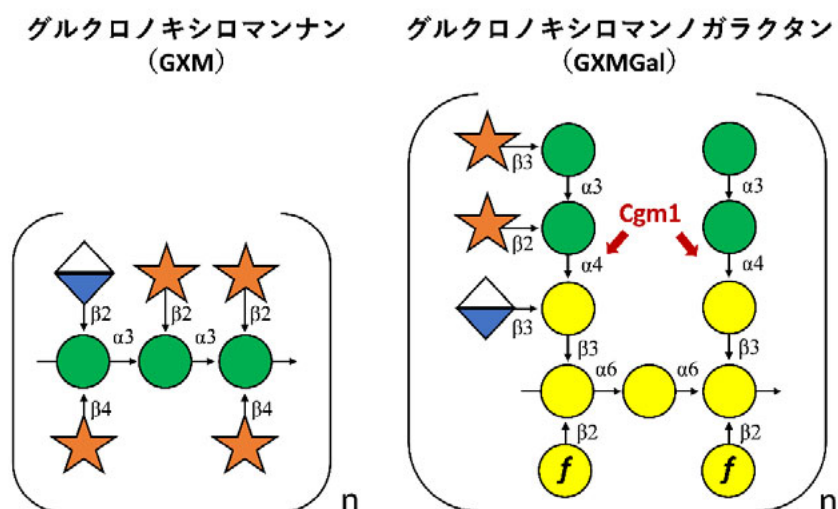


図 *C. neoformans* の莢膜を構成する多糖の構造

4. 研究者としてのこれからの展望

私は学生時代には焼酎製造に用いられる白麹菌のクエン酸高生産機構についての研究を行っており、本学に着任してから初めて糖鎖の研究に取り組んでいる。着任当初は白麹菌と近縁な *Aspergillus* 属糸状菌の病原菌である *A. fumigatus* のガラクトマンナンという多糖の生合成に関する研究に従事していたが、幅広い生物種においてユニークな糖鎖構造の生合成に関与する糖転移酵素を発見したいと思い、昨年度から担子菌酵母でありクリプトコッカス症の原因菌である *C. neoformans* を題材として研究を行っている。実際に、上記のように全生物を通して初めての反応を行う糖転移酵素として Cgm1 を同定することができた。今後は Cgm1 以外の莢膜生合成に関与する糖転移酵素を同定していくことで莢膜生合成機構の全貌を明らかにしたいと考えている。また、これから 40 年近く研究者人生は続いていくが、常に新しいものや現象を対象とした研究に取り組んでいきたい。独創的な研究を展開することで、国内外における当該研究分野の発展に貢献していきたいと考えている。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

本研究を遂行するにあたり、ご支援いただきました日本私立学校振興・共済事業団および関係者各位に心より感謝いたします。ご支援いただきました奨励金によって、解析に必要な試薬類を購入することができ、新規な糖転移酵素を同定することができました。今後は、クリプトコッカス症に対する新たな抗真菌薬の開発に繋がるように本研究を発展させていきたいと考えています。

2022 年度（第 5 回） 女性研究者奨励金

Scholarship Fund for Women Researchers

研究レポート

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	有名人の自殺後にソーシャルメディア上に表れる心理プロセス—Twitter の投稿内容の分析—
キーワード	① 自殺、② ソーシャルメディア、③ 心理プロセス

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	タカハシ アスミ 高橋 あすみ
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	北星学園大学 文学部・助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	北星学園大学 社会福祉学部心理学科・専任講師
プロフィール	北海道北見市生まれ。高校生の頃より自殺の問題に関心を持ち、大学1年生から仲間とともに自殺予防の啓発活動に取り組み始めました。心理学を学んで臨床心理士・公認心理師資格を取得し、2021年より北星学園大学に勤務しています。 現在は多くの研究者や支援者と協働し、主に大学における自殺対策や、有名人の自殺報道に関連するテーマに取り組んでいます。現代の社会問題と密接に絡む内容であり、時宜に適う知見の還元が重要であることから、啓発や教育など自殺の一次予防に関する実践も行っています。

1. 研究の概要

本研究は、2020年に自殺で亡くなったことが報道された俳優に焦点を当て、Twitter上に公開されている投稿内容から、人々の心理プロセスを検討することを目的とした。具体的には、俳優の死亡が報道された2020年7月18日から、1年後の2021年7月18日+3日後までの間に複数の観察時点・期間を設定し、スクレイピングソフトを用いて投稿内容を収集した。収集した投稿内容を整理し、言葉や文章の分析であるテキストマイニングを行った。

有名人の自殺後の人々の心理プロセスを検討する本研究は、影響を受けた個人に対するグリーフケアや、自殺の危険に傾く個人への自殺予防を考えるために重要である。国内では、自殺報道が自殺を増加させるウェルテル効果という現象に研究が集中しており、有名人の自殺報道後に引き起こされる心理に関しては先行研究が不足している。ソーシャルメディアの投稿を用いて分析することは海外では主流となっているため、本研究はそのような国際的な潮流に乗じている点が特色であった。

2. 研究の動機、目的

2020年の日本の年間自殺者数は21,081人であり、それまでの漸減傾向に反して増加した(警察庁, 2021)。この増加の一因として、2020年に相次いだ有名人の自殺報道が挙げられている(いのち支える自殺対策推進センター, 2020)。自殺の報道後に人々の自殺が増加する現象である「ウェルテル効果」(Phillips, 1974)は、多くの先行研究で確認されており、有名人の自殺の場合にその影響力は約5倍であることが示唆されている(Stack, 2005)。しかし、有名人の自殺報道後に個人が経験する心理プロセスについては、明らかになっていない部分

が多い。

国際的には近年、ソーシャルメディア上の投稿から有名人の死後に人々の受ける影響や悲嘆反応を分析する研究がなされている（高橋・大井，2022）。日本においては、自殺報道後のTwitter上の反応の大きさや情報検索量は、自殺の増加と関連することが示唆されている（Ueda et al., 2017; 太刀川・池田，2021）。しかしながら、これらの先行研究は短期間の投稿に対する計量分析であり、ソーシャルメディアの具体的な投稿内容から心理プロセスを明らかにしようとする研究は未だなされていない。Courtbet & Courtbet (2014)によれば、有名人の死後のソーシャルメディアは、ファンの悲嘆表明や死へのより良い対処、ファン同士のサポートなどにつながる、といった肯定的な機能を有している。そのため、有名人の自殺後に、ソーシャルメディア上になされた投稿を一定期間追って検討することにより、人々が有名人の自殺を受けて経験する悲嘆とその変化や、その中でのソーシャルメディアの役割を明らかにすることにもつながる。

3. 研究の結果

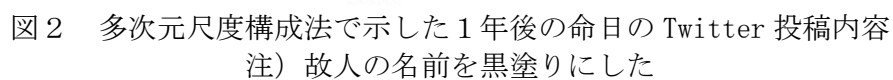
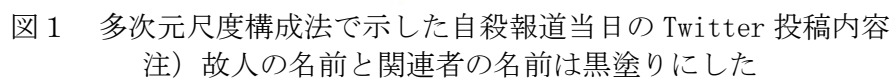
自殺報道後から1年+3日後までに設定した複数の観察時点・期間（標本日）に含まれる合計16日間分の投稿を収集し、重複を除外した33万6,794件の投稿が分析対象となった。

各標本日に収集できた投稿数から、ユーザーが何に反応して投稿したのかを推測した。最も収集数が多かったのは報道のあった当日（2020/7/18）で、12万3,753件であった。次に収集数が多かった7/24は、4万9,286件の投稿のうち、故人のミュージックビデオの放映に関する投稿が目立った。次に女優の自殺報道のあった9/27に2万4,328件の投稿が収集された。これは、故人と女優の関係性への言及や、有名人の自殺報道が続いたことが関連すると考えられた。次に投稿が多かったのは、1年後の命日である2021/7/18で1万6,485件であった。

多次元尺度構成法と呼ばれる方法で、投稿に頻出する語句の類似度を視覚的に示した図を全標本日で表した。本レポートでは報道当日と1年後を抜粋して図1、2に示した。報道当日は、俳優の名前とともに「冥福」「お祈り」「訃報」「悲しい」「辛い」「自殺」など、自殺報道や訃報を受けた悲しみを表す言葉が中心に付置された。また、故人の活動に関連する言葉（「映画」「演技」「テレビ」など）と関連して「笑顔」「大好き」「素敵」など、ユーザーから故人への想いを表現する言葉が近くに付置された。「え」「嘘」「びっくり」「ショック」「若い」など驚きを表す言葉も見られた。自殺に関連する言葉として「死ぬ」「死」「分かる」が近くに付置されているが、これは自殺した故人の背景に対する「分かる／分からなさ」や、自分自身の気持ちの「分かる／分からなさ」などを反映する投稿が含まれていた。1か月後の投稿では「好き」「嬉しい」「ありがとう」「幸せ」「優しい」など、ファンが作品や思い出を通して故人に対するポジティブな感情を投稿していることもうかがえた。

1年後の投稿では、故人の名前の近くに「大好き」「笑顔」「涙」「ありがとう」など、故人に向けたと思われる言葉が多くみられた。また、「空」「見上げる」「想い」「届く」「永遠」など、空を見上げて故人を感じることや、故人への想いは永遠であるといった、ファンと故人の継続される絆を表す投稿がみられた。一方で、故人への「悲しい」「泣く」「辛い」といった死別後のグリーフを表す投稿は、1か月後、半年後、1年たった時点でも依然として残されていた。

これらの結果から、当初は自殺への驚きや、追悼、死別後のグリーフを表現する投稿が多くみられていたが、Twitter上では故人との絆を表現する投稿も多くみられ、1年後には死因に注目した投稿よりも、故人のグリーフや、故人との継続する絆に関する投稿が多いことが明らかとなった。



4. 研究者としてのこれからの展望

筆者は、研究者として日本の自殺対策、ひいては国際的な自殺予防にも貢献していくことを目標に、今後もこの研究テーマを進めていきたいと思っています。本奨励金をいただいた後に研究のアイデアを発展させることができ、本年度から科学研究費を得て関連研究を進められることとなりました。自殺や死を扱う心理学研究を実施する過程では、研究目的を果たそうとするだけの視点では不十分であり、研究に協力してくださる方々や関係者の心情に重きを置くことが最重要といっても過言ではありません。研究者として、本分野での倫理的な研究デザイン・研究方法の確立にも貢献していきたいと考えています。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

改めまして、本研究に助成をいただきましたことに厚く御礼申し上げます。本研究テーマは、国内の先行研究も少なく、研究資金のための助成金もなかなか採択とならなかったところで、この度の女性研究者奨励金という形で評価いただけたことが、研究を行う何よりの励みとなりました。Twitterの投稿内容の収集や投稿内容の整理という点で時間がかかりましたが、助成金を基に論文投稿の準備を進めることができます。本研究で得られた知見はまず、故人と継続する絆を持つファンの方々へ向けた心理的支援につなげられると考えています。また、残念なことに有名人の自殺報道を完全になくすことは難しく、今後も報道後の心理的ケアが重要になってくると思われます。筆者は研究テーマを継続し、得られた知見は時宜を得て自殺報道と向き合う社会、メディア、視聴者の方々に向けたメッセージとして発信していきたいと思っています。そして、人々のグリーフケアや自殺予防に貢献できるように、今後も研究に邁進してまいります。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	手術当日のピモベンダン経口投与の心腎連関の解明 ーピモベンダンの臨床的疑問を解決するー
キーワード	① ピモベンダン、② 心腎連関、③ 獣医麻酔

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	カトウ ケイコ 加藤 桂子
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	酪農学園大学・獣医学群獣医学類・助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	酪農学園大学・獣医学群獣医学類・助教
プロフィール	2013年：獣医師として一般病院に勤務 2015年：酪農学園大学社会人大学院生 2019年：酪農学園附属医療センター麻酔科研修医 2021年～現在：酪農学園大学大学院修了・麻酔学ユニット助教 麻酔学を志したきっかけは水族館であり、また猫が大好きなことから今後は水棲動物や猫を中心とした麻酔を専門にできるようにしていきたいと思っています。また、腎臓を中心とした循環系に強く興味もあるため今後も自分の研究課題としていきたいと思っています。

1. 研究の概要

ピモベンダンの手術当日の投薬の有無に関しては明確な答えを獣医療では得ていない。その答えを得るべく本実験を計画した。

研究の概要として、ピモベンダンを供試犬6頭に実験2週間前より推奨投与量**0.25mg/kg**を添付文書に従い食事1時間前に朝8時および20時の1日2回経口投与した。実験当日8時にブラインドで偽薬もしくはピモベンダンを供試犬に投薬し、ピモベンダンを投薬した群を「**Pimo群**」、偽薬を投薬した群を「**Non-Pimo群**」とした。10時に麻酔導入薬であるアルファキサロン3mg/kg全量を1分かけて静脈内投与（IV）し、アルファキサロンを事前に測定した各供試犬の最小持続静脈内投与速度（MIR）を参考に1.25MIR mg/kg/minで麻酔維持を行った。そしてロクロニウムを0.5mg/kg IV後に1mg/kg/時間で持続投与し、EtCO₂を35～40mmHgになるように人工呼吸を設定した。その後、足背動脈に動脈留置を設置し右外頸静脈から肺動脈カテーテル（Swan-Ganzカテーテル）を設置した。12時、13時、14時、15時に熱希釈法を用いて心拍出量（CO）、肺動脈圧（PAP）、右心房圧（RAP）、肺動脈楔入圧（PAOP）、動脈血圧（ABP）、心拍数（HR）、呼吸数（RR）、血液温（Tb）を測定した。それらの心血管系項目を測定後、超音波パルスドプラ法を用いて右腎臓の葉間動脈を描出しPI（拍動係数）およびRI（抵抗係数）を算出し腎血流量を評価した。

本実験では、より臨床現場の条件に近づけられるように「時間」にもこだわった。多くの動物病院は当日手術の患者を午前中にお預かりし、お昼すぎから手術時間としている。そのため、手術設定時間をお昼すぎからと仮定し測定ポイントの設定を行った。またピモベンダンの投薬時間も実際のオーナー様の投与時間を推定して設定した。

2. 研究の動機、目的

ピモベンダンは心筋の Ca 感受性を増強し心収縮力を高め、PDEⅢ阻害により血管を拡張させるため、2019年に発表された **ACVIM(American College of Veterinary Internal Medicine)** の定めるガイドラインで¹⁾、治療が必要となるステージ B2 での使用を推奨している。さらに、獣医療の進歩によりペットの寿命が延びたことで、心疾患に罹患した動物への麻酔案件も増加している。

従来心疾患の治療に用いられてきた ACEI (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor) は血管拡張作用を有することから、人医療でも麻酔前の投薬は推奨されないが、獣医療においても ACEI の麻酔前の投薬が術中血圧を低下させることが報告された²⁾ことから麻酔前の投薬は基本的には推奨していない。しかし、ACEI と同様に血管拡張作用を示し、ACVIM のガイドラインで ACEI よりも強くその使用が推奨されるピモベンダンについて、麻酔前の投薬の有無について評価した報告はない。

人医療では麻酔前に投薬を制限する薬剤は検討されているが、獣医療では麻酔前の投薬制限に関しての確証となる研究報告は少ないため、獣医師の考えおよび薬剤の作用等を考慮して独自に判断を下している場面が多くあると感じる。実際、私自身も何度も手術前に「**飲ませているのか?**」という質問をいただき、明確な根拠を持って答えられたことがない。麻酔科医として麻酔前の投薬の有無はやはり重要な項目であるため、特に心循環系に作用する薬剤であることから、知るべき最たるものだと感じた。

さらに、心臓と腎臓は「双子」と言われるようにお互いが相互に影響を及ぼしている。「心腎連関」という心機能と腎機能の関連性への理解が深まり、周術期の低血圧の発生が術後の急性腎障害と関連していることから、腎臓を保護するような麻酔管理が獣医療でも求められている。そのため循環に影響を及ぼす薬剤の投与は、心血管系だけではなく腎臓への影響も考慮すべきだと感じる。よって手術当日のピモベンダン経口投与における心腎連関についての検討を行うこととした。

- 1) Keene BW, Atkins CE, Bonagura JD, Fox PR, Häggström J, Fuentes VL, Oyama MA, Rush JE, Stepien R, Uechi M. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. J Vet Intern Med. 2019 May;33(3):1127-1140. doi: 10.1111/jvim.15488. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30974015; PMCID: PMC6524084.
- 2) Coleman AE, Shepard MK, Schmiedt CW, Hofmeister EH, Brown SA. Effects of orally administered enalapril on blood pressure and hemodynamic response to vasopressors during isoflurane anesthesia in healthy dogs. Vet Anaesth Analg. 2016 Sep;43(5):482-94. doi: 10.1111/vaa.12338. Epub 2016 Feb 5. PMID: 26848816.

3. 研究の結果

本実験においてどの供試犬にも有害反応を示す個体はいなかった。

【心拍出量 (CO) について】(図 1)

Pimo 群で Non-Pimo 群よりも、12 時、13 時、14 時に有意に上昇を示したが ($P=0.028$)、15 時には有意な差は認められなかった。また、12 時の CO は 15 時よりも有意に高かった ($P=0.01$)。

【血圧/全身血管抵抗指数 (SVRI) について】(図 2)

平均動脈血圧においては 2 群間に有意な差は認められなかったが、実測値より算出した SVRI は 12 時のみ Pimo 群で優位に低下した ($P=0.028$)。しかし、SVRI はその他のポイントで統計学的な有意差は 2 群間に認められなかったが、Pimo 群で低下傾向を示した。

【心拍数 (HR) について】

HR については Pimo 群で 12 時に Non-Pimo 群よりも有意に上昇を示した。

【PI/RI について】

PI および RI については、2 群間に有意な差を認めなかった。

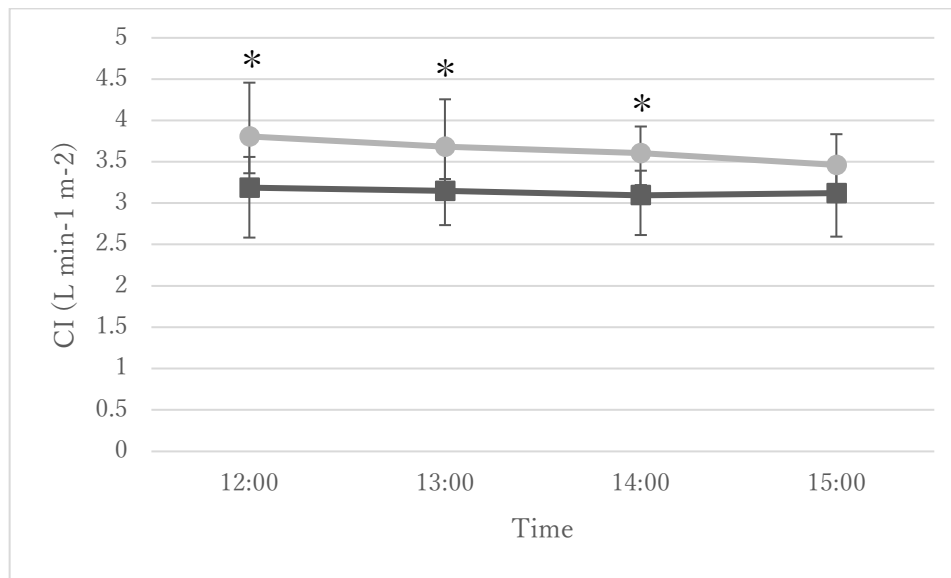


図 1：心拍出量係数 (CI) のグラフ ●：Pimo 群/■：Non-Pimo 群

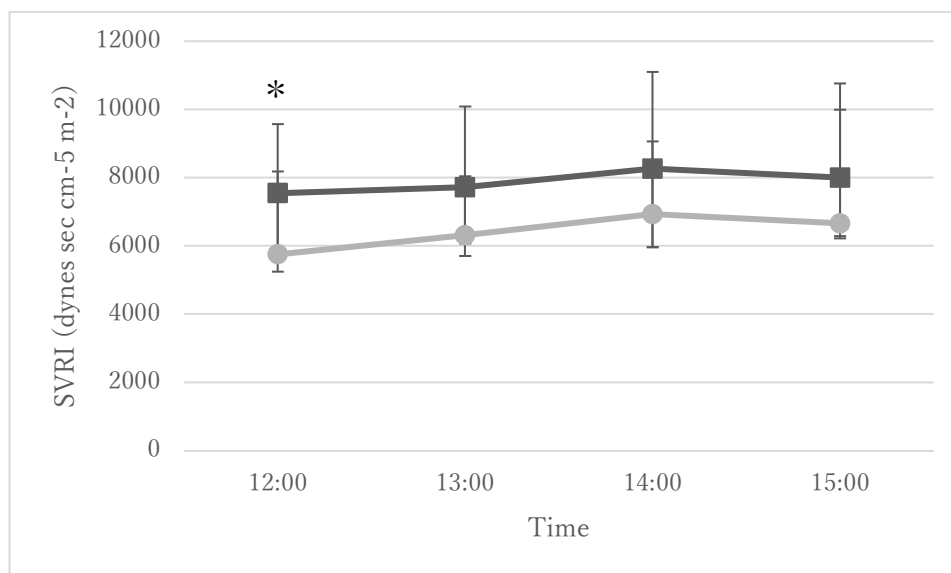


図 2：SVRI のグラフ ●：Pimo 群/■：Non-Pimo 群

その他の項目については特筆すべき結果は得られなかった。

仮説として心拍出量はPimo群で上昇し、ピモベンダンは血管拡張作用も有することから血圧を下げSVRIも低下すると考えた。それらの作用により腎臓の血流量も増加しPIおよびRIもPimo群で上昇すると考えた。

しかし実際はピモベンダンはCOを上げることは本実験でも証明されたが、腎臓への影響はほぼ軽微でPIおよびRIを変化させなかったことからピモベンダンの経口投与は腎臓には影響しないと結論づけることができると考えられる。この理由としては、血圧が犬の腎臓の自己調節能を維持可能な血圧で推移していたため自己調節能が保たれていたことが大きな要因ではないかと考えられた。今回麻酔維持に用いた全静脈麻酔法は吸入麻酔薬よりも循環動態が安定しやすいことが犬で報告されていることから、血圧の維持の原因の一つであると考えられた。

本実験のまとめとして、手術当日のピモベンダンの経口投与は腎臓への影響はほとんどなく、心拍出量を投与後6時間までは上昇させ血圧を維持できることから当日朝の投薬は麻酔管理に有用である可能性が高いと結論付けた。

4. 研究者としてのこれからの展望

私はいち獣医師であり、麻酔科医であり、研究者の端くれである。やはり昔からなぜか興味が惹かれ自分のスペシャリティーとして選んだ「麻酔」についての知識欲は尽きない。

獣医麻酔の分野は、獣医療の中ではとてもニッチな世界で、とても重要であるにも関わらず軽視されている分野でもある。そのため、人の論文や研究等を外挿することも多いのが現状である。しかし、人と動物では取り巻く環境や生理学等が違うためすべてを当てはめることができず、いつも手探りである。

そんな中でも「麻酔」以外に私にはとても興味深いものが2つある。それは「猫」と「水棲動物」である。猫に関しては犬とはまったく違う生理学を有し、犬よりも麻酔管理が難しい。薬剤の代謝や効果も違うが、なかなかわからないことも多い。さらに腎臓というキーワードとは切ってもきれない動物である。さらに猫特有の心臓疾患である肥大型心筋症についても個人的にはとても興味を惹かれる。そのため私は今回いただいた貴重な機会を皮切りに、「腎臓」および「心臓」に関連した猫の研究を麻酔科医という視点から突き詰めていきたいと考えている。そして臨床に活かしていきたい。さらに、もう一つの「水棲動物」に関しては、まるっきり私が普段相手とする動物とは違うだけでなく、わからないことがより多い動物たちである。特に麻酔なんてもっともである。よって、具体的なプランはなくて恐縮ではあるが、水棲動物においても麻酔科医として、研究者として何かしらかわっていききたいと思う。

将来の大きな目標として、「猫といたら…」「水棲動物といたら…」という言葉のあとや、Pub Medの検索で「Cat Anesthesia」や「Dolphin Anesthesia」と検索した時に自分の名前が続くような研究者になりたい。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度はこのような貴重な機会をいただき誠にありがとうございました。

実は私は研究者としてはまだまだ未熟で、この「若手・女性研究者奨励金」に応募させていただいた時は大学院を修了し博士号をいただいたばかりでした。ですので、研究費というものをいただいて研究させていただいたのははじめてのことでした。

なんでもそうですが、やはり「はじめて」のものは自分にとっては特別で、正直ちょうど研究者として自分が向いているのかどうか、いったい私は何をやりたいのだろうという明確な答えが出せない中でのこの機会でしたので、自分の立ち位置を、やりたいことを再度思い出させてくれました。

そのような側面からも今回このような機会をいただけましたこと本当に感謝しております。

自分の興味を追求するという楽しさを今回の実験で改めて感じました。それが自分のライフワークである麻酔で、臨床の現場で生かされるのだと思うととても嬉しく思います。

私は研究者でもあり、臨床で実際に命と向き合う獣医師でもあります。常にこれからも「命」と向き合う最前線で活かされるような研究を、そして寄り添えるような研究者でありたいと思っています。

本当にこの度はありがとうございました。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	介護福祉士を目指す学生における生理用品を用いたケアの教育方法
キーワード	① 介護福祉士養成教育、② 生理用品を用いたケア、③ 利用者の尊厳

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	アイバ メグミ 相場 恵
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	東北福祉大学総合福祉学部社会福祉学科 講師
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	東北福祉大学総合福祉学部社会福祉学科 講師
プロフィール	介護福祉士、社会福祉士、介護支援専門員 福祉施設に勤務後、2年課程介護福祉士養成施設（専門学校）専任教員となる。教員職と並行して通信制大学院修士課程を修了（社会福祉学）。2018年より現職。利用者のライフステージを意識した支援ができる介護福祉士の養成教育・研究をしている。併せて2011年より、EPA 経済連携協定外国人介護福祉士候補者の学習支援事業にも携わっており、介護福祉士を目指す外国人へ向けての教材作成や研修講義などの活動も行っている。

1. 研究の概要

介護福祉士養成教育の中に生理用品を用いたケアを導入するため、ケアを受ける側の利用者とケアをしている家族や介護職員の意見を聴取した。さらに、介護福祉士養成教育を受ける側の学生はどのように生理用品を用いたケアについて考えるのかを把握するためにディスカッションや技術の検討を行った。

利用者、家族、介護職員からは対面によるアンケート調査と内容を補完するためのインタビューを実施した。利用者には【1回の生理期間】【普段使用している生理用品とその理由】【生理用品を選ぶ基準】【生理用品を交換する人】など、16の質問を設定し回答を得た。家族、介護職員には、【利用者の生理用品を選ぶ基準】【生理用品について本人にどのように教えているか】【生理用品を用いたケアを行っていて困っていること】など12項目の質問を設定し回答を得た。

学生とのディスカッションの結果、【多様な生理用品に触れてみて感じたこと】、【介護を必要とする人に生理用品を用いたケアを導入するにはどうしたらよいか】についての考えを知ることができた。さらに、生理用品を用いたケアの検討の際には、4つの障害像を設定した。必要物品、介助手順についてワークシートに記入しながら検討を行った。検討した内容に沿って実技を展開し動画撮影を実施した。その動画を参考に再度介助手順の修正を行った。現在も研究継続中である。

2. 研究の動機、目的

「なぜ、生理については触れられていないのか」

介護福祉士養成教育の「生活支援技術」という介護技術や生活支援の方法を教授する科目がある。その中の「排泄介助」の単位ではおむつ交換の際やトイレ介助といった排泄に関する技

術を教授する。介護福祉士を養成する大学などが使用している中央法規出版の「最新介護福祉士養成講座 7 生活支援技術Ⅱ (2019)」のテキストに記載されている「おむつでの排泄介助」の単位では、おむつの種類や陰部洗浄、陰部清拭、おむつの付け方外し方について絵なども入れ込み 5 ページにわたり介助手順や留意点や根拠についての記述がある。しかし、生理についての記述はない。介護福祉士が働く場には、障害者の介護現場も含まれる。つまり、女性障害者のケアの中に生理時の対応も含まれることが想定される。現在、生理用品も多種多様なものが発売されており、介護福祉士自身の経験レベルでは本当に利用者が望んでいるケアをすることは難しいのではないかと考えている。

本研究では、どのような生理用品を用いたケアをしていくべきかについて、利用者（介護を受ける人）、家族・介護職員（介護をする人）、学生（教育を受け介護福祉職に就く予定の人）の3者の考えを知り、介護福祉士養成教育の中に生理用品を用いたケアを入れる場合、どのような教育方法が良いのかを検討し、教育方法を提案することを目的とした。

※本研究では、月経を「生理」という表現で統一した。

3. 研究の結果

研究協力者 学生 6 名、利用者 6 名、家族 3 名、介護職員 8 名

倫理的配慮 本研究を行うにあたり、東北福祉大学研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。回答は任意であり、調査の趣旨を文書・口頭で説明をした。なお、調査途中でも同意書を撤回し回答を中止できることを明記した。

①生理用品についての調査（研究者が実施）

国内で発売されている生理用品の中から「月経カップ」3 種類、「タンポン」4 種類、「布ナプキン」3 種類、「体につけるナプキン」1 種類、「ショーツ型ナプキン」2 種類、「過多月経用ナプキン」1 種類、「紙ナプキン(夜用)」4 種類、「紙ナプキン(昼用)」3 種類、「コットンの紙ナプキン(昼用)」1 種類、「コットンの紙ナプキン(夜用)」1 種類、「おりもの専用シート」1 種類 計 24 種類を購入した。購入した生理用品の商品名/メーカー/サイズ/素材/特徴/手入れの方法/注意事項を表にまとめた。次に、経血の代わりになるもの作成し、生理用品に吸収させ、吸収量や肌に接した場合の感触を動画にて記録し、各生理用品の特徴を把握した。



写真1 月経カップの検証

②学生とのディスカッション

学生協力者の募集は男女問わず募集したが6名全員女性であった。

研究者が購入した生理用品特性を理解してもらうために触れてもらいながら、介護を要する人が使用する場合の課題について学生とディスカッションを実施した。

障がいがある人が使いやすい生理用品として「紙ナプキン(昼用)」「紙ナプキン(夜用)」「タンポン」が挙げられた。その理由として、「タンポンは上肢に障害がある人が自分で着脱するのには向いていないが、1度つければ長時間持つことや、ナプキンに比べて漏れの心配が少ないことから、介助をすれば使用しやすい商品であると感じた。」「夜用ナプキン・昼用ナプキンについては、介護される場合、陰部に直接触れられる心配が少ないため、着脱時の不快感がなくて済むのではないかと感じた。」「尿も経血も吸い取ることが出来るパットがあればわざわざ併用しなくても良いのでは無いかと考えたが、血尿との見分けができず、病気にかかっていることに気づけない可能性があることも考えると併用することが安全だと感じた。」といった意見があった。



写真2 ディスカッション

介護者が使用しやすい生理用品として、「紙ナプキン(昼用)」「紙ナプキン(夜用)」「ショーツ型ナプキン」が挙げられた。その理由として、「ショーツ型のナプキンであればパットのずれによる漏れや多い日特有の不安感の軽減にもつながる。また、外すときには横の部分を破

くことができ、そのまま捨てることができるので、洗う手間も省けると感じた。」「紙ナプキンであれば、尿取りパッドと構造が似ているため、着脱に慣れている人が多いと感じた。」

「自分でさえも月経カップやタンポンをどう付けるのか分からないのに、それを利用者に付けるまたは介助をさせていただくと考えると、難しいと感じた。」「介護者が月経カップやタンポンを挿入するまでの間、不快感や恥ずかしいという気持ちを持つ利用者もいるはずである。ナプキンやおりものシートであればパンツに付けるだけだが、位置やパンツを上げた時に折り曲がったところがないか、不快感はないかなどの確認は必ずとらなくてはならない」

「ショーツ型のナプキンであればパットのずれによる漏れや多い日特有の不安感の軽減にもつながる。また、外すときには横の部分を破くことができ、そのまま捨てることができるので、洗う手間も省けると感じた。」「夜用ナプキンは介護者も使い慣れているものであるし、長時間使用することができるため、使用しやすいのではないかと感じた。」と意見があった。

ディスカッションの結果をふまえ、利用者・家族・介護職員への調査の際に持参する生理用品として「紙ナプキン(昼用)」「紙ナプキン(夜用)」「コットンの紙ナプキン(昼用)」「ショーツ型ナプキン」「布ナプキン」「体につけるナプキン」「タンポン」「月経カップ」の中で各1種類を選定することで決定した。

③生理用品を用いたケアについて、利用者・家族・介護職員への調査

施設・事業所を利用している女性障害者と家族、介護職員に協力を依頼し、生理用品に関するケアについてのアンケートを対面にて実施した。アンケートを補完するためにインタビューも実施した。今回、アンケートに協力してもらう利用者は、自分の意思で回答可能な人とした。生理用品を持参し、実物に触れてもらい概要を説明しながら回答をいただいた。家族については、3名とも「母親」、介護職員については8名とも「女性」である。今回は、アンケート結果の中から自由記述の一部について記載する。

利用者のアンケート結果

生理用品についてのケアについての意見を伺うと「もっと早く知りたかった。」「いつも使い慣れたものを使っている。」「徐々に新しいものも試してみたい。」「ナプキン買いたいけど高い。」「他の人に生理のこと言いたいけど恥ずかしい。」「施設で男性にみられてしまったときがあつて恥ずかしかった。」「弟と買い物するときに『何買うの?』と言われたとき恥ずかしい。」「生理ノートをつけて管理している」「他の人から生理のことをあまり聞いたことがないからわからない。」「目が見えないため生理が来たときは、においと出た感覚で把握した。」という回答があった。

家族のアンケート結果

生理用品のケアを行っていて困っていることについては、「身体機能低下によって生理用品を変えてきた」「あまり交換しないためナプキンを重ねてつけていること」という回答があった。生理用品を用いたケアについての意見については、「ショーツ型ナプキンが発売になってよかった」「いろいろな生理用品が出ているが使い慣れているものを使ってしまう」「使い方がわかれば使ったことのない生理用品も試してみたい」「生理用品の使い方を障害者向けに教えてほしい」という回答があった。

介護職員のアンケート結果

生理用品のケアを行っていて困っていることとしては、「ナプキンを使用する時に股関節が開かずナプキンが埋もれてしまうことがある」「下半身の緊張がある場合、足が絡まっている場合パンツなどを履かせづらい」「ナプキンがずれていても違和感があってもSOSサインがない」「入浴時などは血が流れるので湯舟には入れない」という回答があった。

生理用品を使ったケアについての意見については、「おむつ使用者には生理用品は不要」「おむつの中で排泄物と経血のにおいが混ざる」「生理用品購入時の経済的負担」「新しい生理用品を選択するには利用者の安全に配慮する必要がある」「デリケートな問題であるから利用者の気持ちを考えた対応が必要」「生理用品の選択肢を提示していくためにも教育が必要」「男女区別せずに使い方や介助方法を教育してほしい」「体内に挿入する生理用品の活用は難しい」という回答があった。

④障害に応じた生理用品の活用についての検討

研究協力者の学生とともに、学内の介護実習室で人体模型もしくはモデル役（研究協力者）

に生理用品をつけ、下記の障害像を設定した生理用品交換の技術の検討を行った。

- 1) 上肢機能障害のある人の生理用品を用いたケア
- 2) 下肢機能障害のある人の生理用品を用いたケア
- 3) 上下肢機能障害のある人の生理用品を用いたケア
- 4) 発達障害者・知的障害者の生理用品を用いたケア

留意事項

- ・モデル役は薄手の服を着用し、その上から生理用品を装着
- ・トイレでの交換場面、おむつとの併用などを試みた。
- ・感染症対策を行った。

場面設定

- ・人体模型もしくはモデル役（研究協力者）に患側（動きづらい、もしくは麻痺をしている）をテープなどで固定し自由に四肢を動かすことができない状況を設定した。
- ・歩行できる人、車いす使用者など使用している福祉用具の違いも考慮し、生理用品の違いがある状況を設定した。
- ・トイレを使用している場合は、トイレに移動を開始するところから始めた。
- ・ベッド上でおむつを交換する場合は、おむつの交換のタイミングから始めた。
- ・介助している様子をビデオで撮影した。
- ・撮影した動画を一動作ごとに区切り、区切った動画を観ながら介助手順を言語化した。
- ・言語化したものに沿って介助手順を再確認し、介助を行った。その際、再度動画を撮影した。

現在、介助に使用する生理用品と利用者の体への負担や介助手順についてさらに検討をすすめているところである。



4. 研究者としてのこれからの展望

介護を必要とする人のQOLの向上と、介護福祉士を目指す学生が介護現場で多様なニーズに対応できるような教育内容の充実を目指したいと思います。そのためにも本研究を発展させて、介護福祉士養成教育用の教材作成や誰にでもわかりやすいような生理に関するケアの資料や動画を作成し啓発をしていきたいと思います。常に「利用者本位」を忘れることなく研鑽していきたいと思います。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

介護福祉士養成教育、障害者への生理用品を用いたケアということに関心を寄せていただき、若手・女性研究者奨励金に採択していただけたこと、大変うれしく思います。

そして、日本私立学校振興・共済事業団にご寄付していただいた支援者の皆様に感謝申し上げます。

新型コロナウイルス感染症の影響により、研究協力者のご自宅や施設への訪問が何度も延期になりました。調査の中止を考えたこともありましたが、研究協力者が「今なら来ていただいても大丈夫です。」など、時間を作ってください研究を続けることができました。実際に生理用品を手にながら対面で研究協力者と話ことができました。研究協力者の皆様にも深く感謝申し上げます。

介護を必要とするすべての人の生活に関心を持っていただけるとありがたいです。

本研究の結果をもとにさらに研究を発展させ、介護福祉士養成教育や介護を必要とするすべての人の生活支援に寄与できるよう努めてまいります。

このたびは、本当にありがとうございました。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	セルフモニタリングを活用した女性アスリートの心身の自己調整
キーワード	① コンディショニング、② セルフマネジメント、③ 女性アスリートの三主徴

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	カハタ ミドリ 加畑 碧
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	仙台大学 体育学部 体育学科 助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	仙台大学 体育学部 体育学科 講師
プロフィール	2020 年、筑波大学大学院 人間総合科学研究科体育学専攻 博士前期課程を修了。同年4月より仙台大学 体育学部体育学科助教に着任。同大学新体操競技部コーチ。 2023 年より、筑波大学大学院人間総合科学学術院 大学体育スポーツ高度化共同専攻 博士後期課程に在学。 2013 年、第9期フェアリージャパン POLA（新体操日本ナショナル強化選手）として活動した。

1. 研究の概要

本研究は女性アスリートのセルフモニタリングと心身のコンディショニングに係る研究である。女性アスリート自身が自分の練習や体調を顧みて、自分の状態を知り、自分自身で調整をしながら競技や生活をよりよくしていく力を養うことを目指して、スマートフォンのアプリを用いたセルフモニタリングシステムを構築し、現場での運用を試みた。8ヶ月間の使用の中でシステムの課題や成果を検証した。

2. 研究の動機、目的

研究実施者は現在、大学新体操競技部のコーチをしている。新体操の練習は他の競技と比べても一際長く、平日は4時間、休日は7時間にも及ぶ。無論効率的な練習を工夫するが、競技力向上を目指して多くの技が組み込まれた演技を5人の選手で一糸乱れず行うためには、多くの練習が必要となる。加えて審美系種目特有の体形維持なども必要で、どの選手も厳しいコンディショニングのなかで練習に励んでいるのが事実である。

このような競技特性のため、利用可能エネルギー不足・視床下部性無月経・骨粗鬆症からなる女性アスリートの三主徴（Nattiv A et al., 2007）は選手たちが抱える身近な問題として存在している。そしてその問題は、選手の身体上に現れる問題としてはもとより、選手自身の身体に対する「無知」に対しての危機感としても感じている。女性の身体は確かなリズムを刻みながら日々変動しているが、それらを知り、身体のリズムを把握してコントロールすることは女性アスリートにとって重要な課題である。本研究では、アスリートの心理面とも密接に関わる月経周期や疲労度といった身体的なコンディショニングを選手自身が継続してモニタリングし、コンディショニングに活用していくスキルの獲得を目指して実施した。

また、コンディショニングを適切に保っていくためにも、パフォーマンスを向上させていくためにも、選手が客観的な情報を活用しながら「今」必要なことを認識し、そこに向けた取り組み

方を自身で考えて実行していく、尚且つ、それを継続的に自主的に繰り返していくセルフマネジメント、セルフコーチングの観点が重要となる。指導者などの他者による徹底管理ではなく、自分自身で必要なことを考えて実行していく態度を育てていくことが、大学や競技を離れ、その先の将来も豊かに歩んでいくうえで必要なスキルだと考える。

そこで本研究では、それらの素地を養成するために、以下の 2 つの機能を備えたセルフモニタリングシステムの構築と検証を目的に研究を実施した。

1. 女性アスリートが心身ともに健やかにスポーツに取り組んでいくための機能
2. コンディショニングとパフォーマンス向上の双方に有効性を発揮するための機能

3. 研究の結果

本研究では、現場での長期・継続的なモニタリングの実施を図るために、株式会社 Aruga が開発したスマートフォンアプリ「Aruga」を活用した。このアプリでは、選手たちが日常的に使用している SNS、LINE の AI 応答機能を用いてセルフモニタリングを実施していくことができる。本研究では、既存の機能に加えて月経周期に係る基礎体温、主観的疲労度やペインスケール、気分状態を図る二次元気分尺度（坂入ら, 2003）といったコンディション項目と、これらの回答結果をグラフ上に示して確認できる機能を開発者に依頼して追加で整備した。具体的なセルフモニタリング内容は、①週目標／②練習における行動目標／③練習の振り返り／④練習満足度／⑤上述のコンディションの 5 項目であった。

本研究では、大学女子新体操選手 6 名を対象に本セルフモニタリングシステムの 8 ヶ月の実践運用を試み、その効果検証および課題抽出を行なった。その結果、モニタリングシステムを継続使用した選手は、使用しなかった選手と比較して**計画、評価・内省能力・・**（スポーツ版自己調整学習尺度：幾留ら, 2016）と**客観性、目標設定能力・・**（J-PATEA：立谷ら, 2020）の向上が確認された（図 1、図 2）。

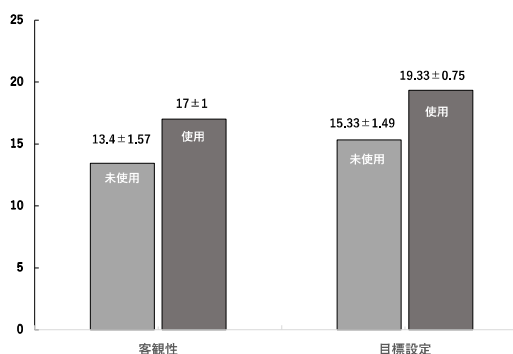


図1 8ヶ月のセルフモニタリングシステム使用群と未使用群の客観性と目標設定

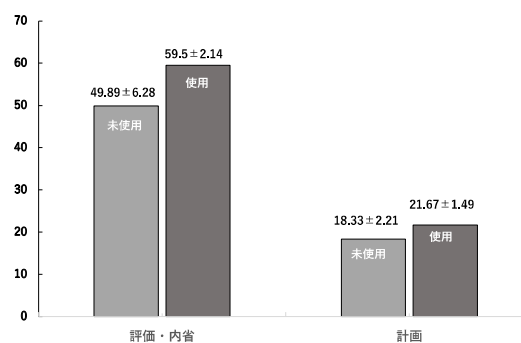


図2 8ヶ月のセルフモニタリングシステム使用群と未使用群の評価・内省及び計画能力

上述より、本セルフモニタリングシステムの継続的な利用は、自身の心身の状態や競技技術の改善に向けて、客観的に自身を省みる能力の向上や練習を振り返って課題を吟味し、計画や目標を立てながら練習を行なっていく選手養成の一助になる可能性が示唆された。一方で本研究の対象者は現状、少数に留まっているため、効果検証には未だ課題が残っている。特にコンディションの項目については、選手自身がその必要性を認識しながら、自身が記録したデータを積極的にコンディショニングに活用していくことが今後さらに期待される。加えて、それらのデータを指導者と選手間でリアルタイムに共有しながら、練習メニューに反映させていくシステムを構築していく必要がある。本セルフモニタリングシステムは現場での課題の一つ一つを解決するうえでの潜在的要素を有しているものの、現時点では使用上の課題が多く残り、その効果を最大限に活用できていない。そのため、今後は選手個々人に合わせて項目をカスタマイズしていくことや、本システムで共有したデータをもとに選手と指導者でコンディショニングについての会話をする機会を設けるなどの工夫を加えていき、より良い活用方法を検討していく必要がある。本研究から得た課題をもとに、本システムをさらにブラッシュアップし、女性アスリートが心身共に健やかに、そして活躍できるスポーツライフの実現に寄与していきたい。

4. 研究者としてのこれからの展望

申請者は2023年より、博士後期課程（体育スポーツ学）に進学し、研究と教育活動、部活動指導を進めながら、それらをさらに充実させていくための学びを続けています。本研究もその一環ですが、教育実践現場と研究活動、及び、部活動の指導実践現場と研究活動を繋いでいき、循環させながら双方の発展のために取り組んでいきます。教育者や指導者として、日々、学生と向き合いながら、学生や選手たちの学びや成長に貢献していけるよう、自分自身を研鑽し、研究や学びを継続させていきたいと思っています。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、数ある応募の中から本研究課題を採択していただき、ありがとうございました。自身の研究課題と向き合い、博士課程への進学という挑戦をするタイミングにおいて、研究について評価していただき、研究活動に対してお力添えを頂けたことを大変感謝しております。また、大変励みになりました。ご支援いただきました日本私立学校振興・共済事業団の関係各位、並びに奨励金をご寄付いただいた皆様に心より御礼申し上げます。今後、研究成果として還元できるよう、努めてまいります。



2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	耳ー脳ネットワークに着目しためまい神経回路の活動様式の解明 一次世代型リハビリテーションの基盤創出を目指して
キーワード	① めまい、② 前庭代償、③ 中枢神経系

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ウミベ アキコ 海邊 昭子
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	獨協医科大学・医学部・助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	獨協医科大学・医学部・助教
プロフィール	2012年獨協医科大学埼玉医療センター耳鼻咽喉・頭頸部外科に入局し専門外来としてめまい外来を開設。病院内および地域の開業医の先生方から難治性めまいの患者さんに対する精密検査依頼を受けるようになりました。そこで、なかなか改善しない患者さんを診察して思い知らされたことは、難治性めまいの原因には耳鼻咽喉科だけでなく脳神経内科・外科や精神科疾患、循環器疾患など多種多様な病態が関係しており、さらにそれぞれの患者さんの家族構成や職業、また現在の日本の社会背景など複雑な要素が絡み合っているという事実です。そのような中から、少しでもめまいに苦しむ患者さんを減らしたいと思い、研究に携わるようになりました。まだまだ、実験系構築の段階ですが、これからも日本の医療のために貢献していきたいと思っています。

1. 研究の概要

めまい症に対する前庭リハビリテーションは、前庭代償を促進させることでめまい症状を緩和させる。代償を早期に促進させることは日常の暮らしへの復帰を早め、また寝たきり・認知症を防ぐ大きな要因となる。しかし、前庭リハビリテーションの具体的な神経学的機序や活動依存的な神経可塑性機構については十分に知られていない。

そこで本研究では、めまい症モデル動物を用いて、前庭代償前後で神経回路の活動様式と可塑的代償機構を単一細胞レベルで解明し、体性感覚刺激を用いた新規前庭リハビリテーションの介入の可能性について探求する。すでに当研究室で確立している *in vivo* リアルタイム領域イメージング法を用いることで、長期間かつ同一個体で小脳深部の神経細胞マッピングを行い、さらに体性感覚刺激時の小脳および大脳体性感覚野の応答様式とそれぞれの相関を比較・解析することで新規リハビリテーションに対する基礎データを蓄積する。

2. 研究の動機、目的

ヒトは、身体のバランスを内耳からの前庭感覚入力を基にして脳幹や小脳と神経ネットワークを形成し制御している。このいずれかの領域が破綻あるいは機能低下すると、身体の平衡

障害をきたし、ふらつきやめまいを自覚する。実地臨床においては、メニエール病や突発性難聴、外リンパ瘻などの一側末梢前庭障害によりめまい・ふらつきを来することが多いが、末梢前庭機能が完全に改善しなくても中枢前庭系の機能代償である静的前庭代償により次第に症状は軽減する。しかし、頭部運動や体動により誘発される眼振やふらつきなどの動的前庭障害は持続し、特に高齢者は動的前庭代償不全に陥りやすく臨床上的問題になることが多い。

めまい症患者に対する前庭リハビリテーションは、1944年に初めて報告され (Cawthorne T, The Journal of the Chartered Society of Physiotherapy, 1944)、その安全性・有効性が示されてきた。しかし、前庭リハビリテーションの神経可塑的な機序や機能的代償を促進する因子および領域・時期特異的なリハビリテーションの効率的な介入の可能性は明らかにされておらず、患者ごとの個別前庭リハビリテーションには至っていないのが現状である。そこで今回研究者は、内耳・脳幹・小脳の神経ネットワーク系において、単一細胞レベルで可視化することで神経ネットワークがどのような神経学的様式を形作っているのか、という疑問に対して研究を推進した。

本研究では内耳-脳幹-小脳という平衡機能ネットワークの中でも、長期抑圧 (Long-term depression: 以下 LTD) と呼ばれる神経可塑性の中心的役割を担う小脳プルキンエ細胞を可視化した。生体マウスで小脳片葉におけるプルキンエ細胞を長期的にかつ繰り返しまッピングすることで、めまい症モデルにおいて前庭代償過程の小脳神経回路活動様式がどのような神経可塑性機構を持つことで前庭代償の恒常性維持に寄与しているのか、さらに領域特異的なあるいは時期依存的な前庭リハビリテーションを行うことで神経可塑性機構の基礎データを蓄積することを目的とする。

3. 研究の結果

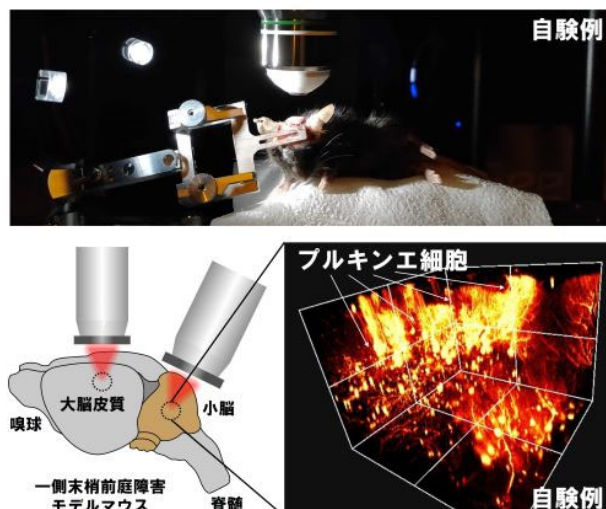
① めまいモデルマウスの作製

めまいモデルマウスとして、一側性末梢前庭障害を引き起こすマウスの作製を試みた。具体的には、麻酔下のマウスに対して外科的な Labyrinthectomy を行った。マウスの左耳の後ろよりアプローチし中耳骨包をドリルおよび探針で慎重に壊し、内耳破壊を行うことによる末梢前庭障害を引き起こしたマウスを作製した。このモデルマウスの頭位の偏位程度と眼振速度の測定を行うことでめまいモデルを確立する。

② 前庭代償時 (静的・動的) の神経細胞活動の可視化

生体下でマウス小脳を観察するために、*Thy1-EGFP* マウス (小脳における苔状線維、および大脳皮質第5層の興奮性神経細胞に発現する *Thy1* 遺伝子プロモーターの制御下に GFP を発現させた遺伝子改変マウス) を使用した。その利点は 2 光子イメージング時に小脳の形態観察を行いやすくするためである。さらに、細胞活動を可視化するため緑色カルシウム感受性蛍光タンパク質 GFP-based Calcium Calmodulin probe (GCaMP: 細胞や生体分子を蛍光標識する緑色蛍光タンパク質である GFP を遺伝子工学的に改変させた緑色蛍光 Ca^{2+} センサー) をコードする遺伝子を挿入したアデノ随伴ウイルスを用いて小脳片葉および大脳皮質体性感覚野に注入し発現させた。このマウスに対し、すでに確立している *in vivo* リアルタイムイメージング法と 2 光子顕微鏡を組み合わせ、神経の応答を Ca^{2+} の蛍光輝度の変化としてとらえ、一側末梢前庭障害前、障害直後、障害後の代償期、頭部回転直後の神経活動を可視化し解析を試みた。2 光子顕微鏡を用いて形態学的にプルキンエ細胞を強く疑う細胞の可視化に成功した (図)。

2光子顕微鏡を用いた *in vivo* イメージング法
(小脳・大脳皮質)



4. 研究者としてのこれからの展望

研究者は、これまで耳鼻咽喉科疾患の中でも神経耳科学に対して専門的な研究および臨床を行ってきた。その中でも平衡機能障害は、実地臨床において多種多様な主訴、精神・心理学的な背景を持つ患者、中枢性病変の可能性など非常に複雑かつ複数の診療科にまたがる領域である。器質的な異常を認めない、あるいは診断に苦慮する患者も非常に多く、治療法や新規リハビリテーションの必要性を痛感しながら外来診療を行っている。当大学病院においては専門外来であるめまい外来を標榜して8年になり、その過程でめまいに対する学会活動および医療従事者に対する教育研究活動、多施設との共同臨床研究を積極的に行い、今後も神経耳科の研究者として積極的に社会に貢献したいと考えている。

また、めまい症モデルマウスの実験で得られた結果を臨床医学に橋渡しできるよう今後もトランスレーショナルリサーチを続けていく。さらに、めまい症の臨床および研究を行える後輩を指導・教育し、めまいの分野の研究に貢献していきたい。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

このたびは、2022年度女性研究者奨励金として、研究費を助成して頂き誠にありがとうございます。この分野は歴史はあるものの、まだ未解明な部分も多く、さらにめまいに苦しむ患者さんは毎年とても多いのが現状です。基礎研究において実験系を構築するところから始め、最終的には橋渡しとなるような研究成果を出すことが目標です。

当診療科で構築しているめまい症モデルマウスの単一細胞レベルでのイメージング技術を、小脳やその他の前庭受容器および中枢神経系に応用し、めまい症の原因について多角的に解明していきたいと思っております。今後とも何卒宜しくお願い致します。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	酪農生産現場で利用可能な分娩後乳牛の子宮評価方法の確立 ー乳牛の繁殖管理の最適化による持続可能な酪農を目指してー
キーワード	① 乳牛 ②子宮疾患 ③診断学

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	クサカ ヒロミ 日下 裕美
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	北里大学獣医学部獣医学科獣医臨床繁殖学研究室 助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	同上
プロフィール	2017年に北里大学獣医学部獣医学科に入学し、博士課程進学後は酪農及び肉用牛生産の基盤となる繁殖学研究の面白さに魅了され、現在は北里大学の教員として研究に邁進しています。酪農・畜産を取り巻く様々な課題に対して、繁殖学の側面からの解決を目指します。

1. 研究の概要

乳牛において飛躍的な生産性の向上は分娩後の繁殖機能回復に影響を及ぼし、特に多発する子宮内膜炎は生産性や繁殖性を阻害する重要な因子である。しかしながら、臨床現場で利用できる子宮内膜炎の診断方法には限りがあり、未だに繁殖性に悪影響を及ぼす“異常な子宮”の明確な定義が存在しない。そのため治療が必要な個体に対する適切な処置が実施されていないという問題がある。本研究では、従来使用されてきたメトリチェック法と超音波画像診断法を併用することで、著しく繁殖性が低下していく子宮内膜炎牛をより高い精度で摘発することが可能であることを示した。

2. 研究の動機、目的

【動機】

日本全体の生乳生産量は減少傾向にあり、消費者に安定的に牛乳を供給するためには、より効率的な乳生産の仕組みが求められる。酪農経営において、生産物である乳と子牛を安定的に得るためには、最適な分娩間隔を維持することが重要になる。しかし、近年分娩間隔は延長し、牛群から除籍される平均産次が低下するなど、繁殖性悪化による酪農経営の収益性低下が大きな問題となっている。最適な分娩間隔を維持するためには、分娩後の繁殖機能をいち早く回復させる必要がある。しかし乳牛では飛躍的な乳生産性の向上が、分娩後の子宮修復に影響を及ぼすことが示唆され、多発する子宮内膜炎は生産性や繁殖性を阻害する重要な因子であることが指摘されている。

子宮内膜炎の定義は、分娩後の炎症波及部位によって規定されるが、生産現場においてバイオプシー法による病理組織学的な確定診断は不可能である。そのためバイオプシー法以外の観察方法を用いて、分娩後の修復過程のなかで繁殖性に悪影響を与える“異常な子宮”の

状態を定義し、抗生物質やホルモン剤の治療が実施されている。しかし、現状ではその“異常な子宮”の明確な基準がないため、治療が必要な個体に対する適切な処置が実施されず、結果的に繁殖性の低下を招いている。

【目的】

分娩後のどのタイミングでの、どのような子宮の状態が繁殖性に悪影響を及ぼすのかについて、明らかにする必要がある。これまで分娩後の子宮修復過程の観察には、従来法として腔内排出物を評価する①メトリチェック法、子宮内貯留液の存在から異常を判定する②超音波画像診断法が個別に用いられてきた。さらに近年では、産婦人科領域にて開発されたサイトブラシが、牛の③子宮内膜細胞診に応用されている。申請者はこれまでに、①～③の3つの方法による分娩後の子宮の観察を経時的に実施し、各方法の使用上の注意点を明らかにしてきた。本研究では、さらに、この3つの方法のうち特に生産現場において利用しやすく、簡便かつ非侵襲的な方法である①と②に着目し、この2つの方法を組み合わせた新たな診断基準の繁殖性予測能を検討した。

3. 研究の結果

分娩後の4および6週目において、①と②の両方を用いて子宮の検診を行った場合、両方の検査でともに陽性となった個体を真の陽性と定義することで、繁殖性が著しく低下する個体を検出することが可能であることが明らかとなった（図1）。この結果は、分娩後早期において1つの診断ツールでのみで子宮内膜炎の診断を行うことの危険性も示唆している。

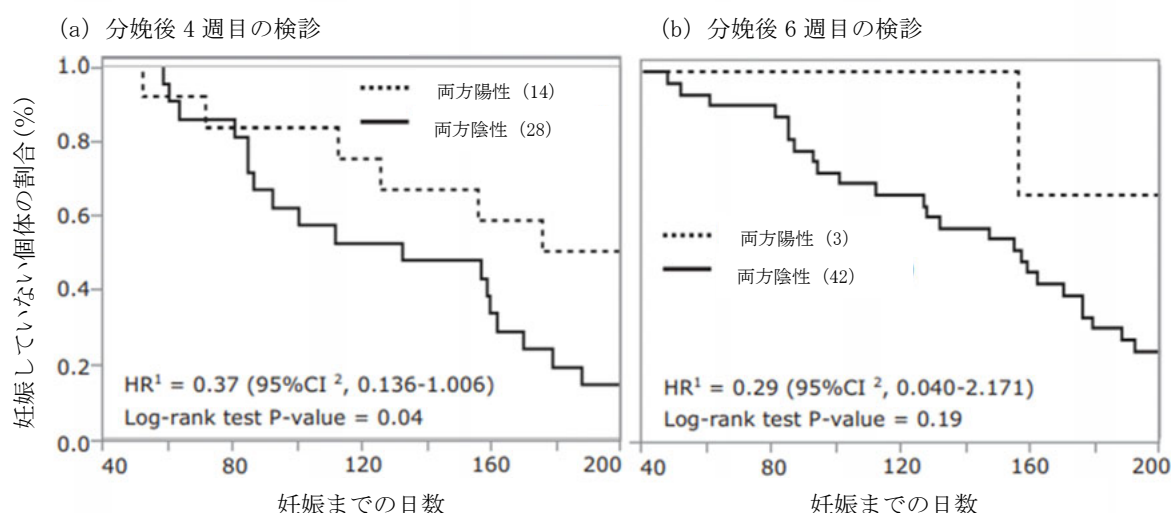


図 1. 分娩後 200 日までの妊娠に対する生存時間分析

—分娩後 4 (a) および 6 週 (b) におけるメトリチェック法および超音波画像診断法にて、両方陽性あるいは陰性と診断された個体について—

¹ Hazard Ratio.

² 95% Confidence Interval.

4. 研究者としてのこれからの展望

本研究で得られた結果より、分娩後の生殖道内全体（腔 - 子宮内部）で異常がみられる個体において、より著しい繁殖性の低下が示唆された。今後は、分娩後の炎症の波及や細菌感染に関して、腔と子宮間のインタラクションにも着目し、子宮内膜炎の病態の詳細を解明し、最適な治療方法の確立を目指したい。

産業動物の健康を守る目的は、生産性の向上や農家の収益性に貢献するだけではなく、安心・安全な畜産物の提供、さらに近年においては、消費者価値観やアニマルウェルフェア意識を考慮した畜産物生産に無くてはならない。私は今後も、研究者として、臨床現場の課題の解決に向けた研究を行い、ヒトと動物の両者の健康に貢献していきたい。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

2022 年度女性研究者奨励金に採択いただき心より感謝申し上げます。研究をさらに発展させるために装置を新たに購入する必要があったため、本奨学金をいただいて物品を購入し、研究室の整備を行うことができました。また、本奨励金のご支援を受けたことで、新たな研究費を獲得するチャンスをいただきました。今後も本研究を継続して行い、研究成果を国内外の学会発表および論文執筆することで社会に貢献していきたいと思います。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	新規化合物セルディノン生産菌が産生する二次代謝産物の網羅的解析
キーワード	① 微生物、② 脂質異常症、③ sterol <i>O</i> -acyltransferase 阻害剤

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	セキ レイコ 関 怜子
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	北里大学 薬学部 助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	北里大学 薬学部 助教
プロフィール	2018年に北里大学大学院修士課程を修了。卒業後は3年間化粧品メーカーで研究・試験業務に携わる。2021年に同学に着任し現在に至る。微生物が産生する二次代謝産物の生物活性相関の解明に取り組んでいる。

1. 研究の概要

カビなどの微生物が産生する二次代謝産物(分子量 300~1,500 程度の低中分子化合物)は、多様な構造を有している。その中でも生物活性を示す化合物は、抗生物質をはじめ様々な「治療薬の種」として利用されてきただけでなく、その標的分子の解明により、生体内シグナル経路の新たな発見につながるなど研究ツールとしても生命科学の発見に大きく寄与してきた。

近年、我が国では5人に1人が動脈硬化症に伴う心疾患や脳血管疾患によって死亡している。そしてその患者数は依然として増加傾向にある。現在の治療では、スタチン系薬剤がこれら疾患の第一選択薬として用いられているが、その効果は30%程の患者に限られている [1]。つまり、患者数が多いのにも関わらず、治療薬の選択肢が少ないことが課題として挙げられる。そこで本研究では、脂質異常症に着目し、生体内のコレステリルエステル(中性脂質)の蓄積を制御する化合物を微生物の培養液中より探索を行った。スクリーニングは細胞を用いた評価系で行い、コレステリルエステルの生成酵素である sterol *O*-acyltransferase (SOAT) 阻害活性を指標に行った。SOAT には SOAT1 と SOAT2 の2つのアイソザイムが報告されている [2]。中でも SOAT2 を選択的に阻害することは副作用を示さず脂質異常症の治療ができると期待されているため [3]、SOAT2 選択的な阻害剤の探索を行った。

先行研究において、カビの培養液中に抗がん活性が報告されていた FD549 と新規化合物セルディノン A および B を単離した(図1) [4]。FD549 とセルディノン B は目的の SOAT2 選択的阻害剤であり、セルディノン A は両アイソザイム阻害剤であった。

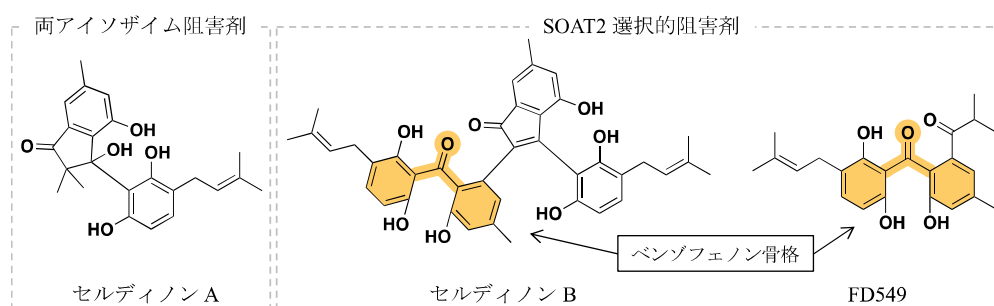


図1 これまでに取得した化合物

2. 研究の動機、目的

SOAT2 選択的阻害剤である FD549 とセルディノン B は共通してその構造中にベンゾフェノン骨格を有していた。このことから、ベンゾフェノンが選択的阻害に重要な部位であると仮説を立てた。この仮説が明らかになれば、脂質異常症の創薬デザインに貢献することができる。そこで、ベンゾフェノンは SOAT2 選択的阻害活性に重要であるかを検証することを目的とし、セルディノンの生産菌を用いてさらに類縁化合物を単離することとした。

3. 研究の結果

ベンゾフェノン化合物を探索するために、セルディノン生産菌の培養液中から分子量やその UV 吸収波長が類似しているものに着目した。今回、セルディノン生産菌から新たに新規化合物 2 成分、既知化合物 5 成分を単離した。新規化合物については未発表のため、既知化合物について明らかになったことを以下に示す。本研究で取得した化合物の骨格はベンゾフェノン、キサントンおよびデブシドンであった (図 2)。単離した 5 成分について、SOAT 阻害活性とアイソザイム選択性を評価した結果、キサントン、デブシドン共に、SOAT アイソザイムに対する選択性はなくなり、さらにセルディノン B や FD549 と比べて SOAT 阻害活性は低下することが明らかになった。さらに、アルゴシン I はベンゾフェノン骨格であるが、SOAT 両アイソザイム阻害剤であった。アルゴシン I は今回の研究において、非極性溶媒中ではベンゾフェノンではなくアセタール構造で存在することが明らかとなり、2 つのパターンの化学構造で存在することから SOAT2 への選択性がなくなったと考えられた。

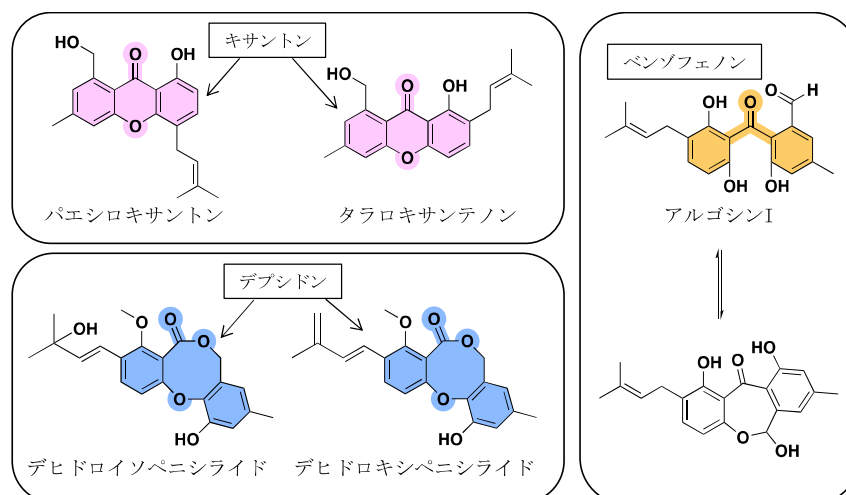


図2 今回取得した化合物

4. 研究者としてのこれからの展望

微生物が産生する二次代謝産物は、抗生物質をはじめとした様々な「治療薬の種」となっています。しかし近年、そういった天然物化学の分野は、製薬会社の撤退により衰退傾向にあります。現在までに発見されている微生物は地球上に存在するとされているわずか数%とも言われており、私はこの天然物化学という分野に無限の可能性を感じ、魅了されてきました。私は、今後も微生物が産生する二次代謝産物に着目した研究に取り組み、積極的に学術論文や学会で発表することで魅力を発信し続けるとともに、研究を通して社会に貢献できるような研究者になりたいと考えています。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、本研究に対しご支援いただき誠にありがとうございました。今回の研究では、脂質異常症に向けた治療薬の候補となる化合物の探索を行い、治療薬として重要な部位に関する知見を深めることができました。こういった知見をより深めることができれば、将来脂質異常症への治療薬のドラッグデザインに貢献できると期待しています。本研究により得られた結果については、学術論文および各種学会にて公表する予定です。既に、第 143 回年会日本薬学会にて研究結果を報告し、さまざまな大学・企業の方と充実したディスカッションをするこ

とができました。このような貴重な時間を過ごすことができたのも本支援があつてこそだと考えております。また、今回の奨励金は私にとって初めての外部競争的資金であり、大変励みになりました。今後も、微生物の産生する二次代謝産物と生物活性に関する研究に取り組み、社会に貢献できるよう精進します。改めてこの度はご支援ありがとうございました。

参考文献

- [1] P. Libby, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **46**, 1225-1228 (2005)
- [2] R. A. Anderson, *J. Biol. Chem.*, **273**, 26747-26754 (1998)
- [3] L. L. Rudel *et al.*, *Curr. Opin. Lipidol.*, **12**, 121-127 (2001)
- [4] Ohshiro T. *et al.*, *J. Antibiot.* **71**, 1000-1007 (2019)

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	医療ビッグデータ組み合わせ解析に基づく 糖尿病薬の心毒性の評価
キーワード	① 医療ビッグデータ、② 基礎研究、③ 薬害（薬剤の有害事象）

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ワタナベ アヤコ 渡邊 亜矢子
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	昭和大学薬学部 助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	昭和大学薬学部 助教
プロフィール	2005 年 昭和大学病院薬剤部に薬剤師として入職。2014 年より昭和大学江東豊洲病院薬剤部に異動、現在に至る。 2010 年より日本初の薬学臨床系講座として開講した昭和大学薬学部 病院薬剤学講座 助教となり、医療現場の臨床薬剤師でありつつ大学の教員という側面も持ち、臨床業務と基礎・臨床研究との融合を目指している。

1. 研究の概要

本研究ではリアルワールドデータを用い、心臓毒性の中でも最も重篤な心不全に着目し、糖尿病患者を対象として評価を行った。その結果、糖尿病治療薬の中でも最も使用頻度の高い薬剤カテゴリーの一つであるジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬（DPP-4i）の投与開始から1年以内に心不全を発症する患者は、全体の1.9%であることを明らかにした。本研究成果は、国際誌である、Biol Pharm Bullに掲載予定である。

2. 研究の動機、目的

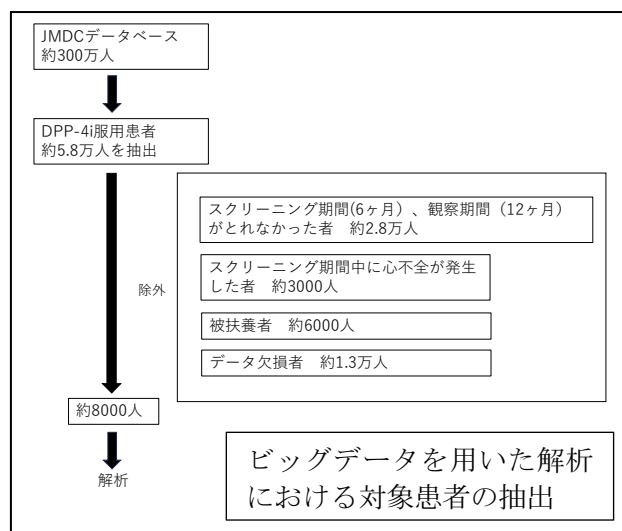
医薬品は、本来、疾患の治療のために使用されるものである。治療を目的とする薬剤が心疾患など生命を脅かしうるリスクになることは避ける必要がある。医薬品開発時には、人を対象に有効であるか、安全であるかの臨床試験が行われ、重篤な毒性が多く認められる場合には開発が中止となる。しかしながら、開発時の臨床試験においては患者背景、投与条件の設定など臨床使用とは異なる条件、不十分な点が多く、当該医薬品が実臨床で使用されるようになってから、想定よりも重篤な副作用、相互作用等が見つかることも少なくない。実際の臨床使用で明らかになった毒性等の情報のフィードバックにより、新たな調査・研究の促進、添付文書の改訂等、薬物療法の適正化へ貢献し、医薬品がより安全性高く、より有効性が高い状況で使用できるようになることを目指す必要がある。

申請者はこれまで、実臨床における「育薬」に着目し、医薬品の適正使用を目指した毒性プロファイルを臨床的、疫学的に明らかにすることに挑戦してきた。具体的には、医療ビッグデータを用い、制酸薬のキードラッグであるプロトンポンプ阻害剤の心毒性のリスク因子を抽出している（Watanabe A et al. Biol Pharm Bull. 2022;45(9):1373-1377）。これは、従来、安全性が高く使いやすい薬剤として考えられ、臨床で処方頻度の高い薬剤であるうちのひとつであるプロトンポンプ阻害剤に、近年、心疾患など生命を脅かしうる重大な有害事象が報告されてきていることに危機感を感じこの研究に着手した。臨床家が臨床の中で見出した懸念を、データサイエンスの技術で定量的にそのリスクを明らかにしたものである。

本申請課題においては、この手法を用い、さらなる心毒性の可能性のある薬剤について評価を行うことが必要と考え、実施に至った。

3. 研究の結果

JMDC（Japan Medical Data Centre）の社会保険レセプトデータを用い、約8,000名のDPP-4iが処方開始となった患者を対象に、DPP-4i投与開始後12ヶ月以内の心不全発生率および、心不全発生に関わる予測因子について検討を行った。その結果、新規心不全の発症率が約1.9%であること、また心不全の発症の要因として、加齢、循環器系の疾患の既往であることを明らかにした。



4. 研究者としてのこれからの展望

糖尿病の薬物治療は、新規薬剤の登場により近年大きく変化し、標準治療の変遷が著しい。新規薬剤のひとつであるDPP-4iでの今回の検討の結果をふまえ、今後、糖尿病薬を開始した患者を一定期間追跡し、従来と近年の治療内容の変化による心毒性の発生の比較の研究を予定している。

私は、大学病院に勤務する薬剤師です。毎日の業務は、薬をつくる調剤、患者の服用薬の把握や鑑別、副作用や相互作用の発見、対策などの検討、患者への服薬指導などの病院薬剤師の仕事です。それと同時に、大学の教員でもあり、研究者でもあります。

日々の臨床業務のなかでは、複数の同種同効薬のなかでなぜこの薬を使うのだろうか？同じ薬を服用している人のなかで、副作用が出る人と出ない人の違いは何だろうか？などのたくさんの疑問が生じます。また、薬剤による、ときには致死的な重篤な有害事象や、一方で、医療者からすると軽微な副作用と思っていたことが、当事者である患者にとっては大きく生活の質を損なっていたというような事例の経験など、解明したい、何とかしたい、と思うことが多く発生します。これらの臨床経験から得た問題点、気づきを疫学的に、また基礎研究へつなげメカニズムを解明することで「育薬」し、本質的な解決を目指していきたいです。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

このたびは、ご支援をいただきありがとうございました。本研究に注目していただき女性研究者奨励金というこのご支援を頂いたことで、大変自信ができました。

今後も臨床薬剤師であり研究者であり続けたいと思います。「データサイエンティストファーマシスト」として、臨床の薬剤師による疫学研究により薬剤のリスクを見出し、基礎研究へつなぐことで、病態を解明することをライフワークとしていきたいと考えています。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	女性ホルモンが肝臓における 抗腫瘍免疫に与える影響の解析
キーワード	① 肝臓癌、② 抗腫瘍免疫、③ MICA

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	オトヤマ ユミ 音山 裕美
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門、助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門、助教
プロフィール	2018 年昭和大学初期研修を終了後、昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門に入局。肝臓班に所属し肝細胞癌と抗腫瘍免疫について研究を行い、2021 年には JSH International Liver Conference で賞を受賞。その後も肝臓学会などで研究成果について報告を行っている。

1. 研究の概要

Natural killer 細胞 (NK 細胞) は腫瘍免疫の中心を担い、肝臓組織の約 18% を占める。そのため正常な肝臓では癌細胞が発生しても、NK 細胞により癌細胞が除去されやすい環境にある。申請者の共同研究者らはゲノムワイド関連解析により C 型肝炎の肝発癌に寄与する感受性遺伝子として MHC class I polypeptide-related sequence A (MICA) を同定した (*Nat Genet* 2011)。MICA は NK 細胞の認識する NK グループ 2D リガンドの一つで、ウイルス感染や癌化等の ストレスにより転写発現が誘導され細胞膜上に発現 (膜型 MICA) する。NK 細胞が膜型 MICA を認識することで癌細胞の選択的排除が行われる。切り離された膜型 MICA は 可溶性 MICA と呼ばれ NK 細胞を攪乱しその癌細胞への認識機構を阻害することが知られている。肝発癌には 膜型 MICA と可溶性 MICA のバランスが関係し、その制御が NK 細胞による抗腫瘍作用を向上させ肝発癌抑止に繋がると考えた。

膜型 MICA の切断を抑止し 高発現させた MICA を細胞膜上に留め置かせる手法も、肝発癌制御機構の制御にとって重要である。申請者らは膜型 MICA の切断機構に着目し、ヒト肝癌細胞株において ADAM ファミリーと呼ばれる蛋白分解酵素群のうち **ADAM9**、ADAM10、ADAM17 が **膜型 MICA 切断に強く関与していることを示した** (*Int J Cancer* 2018)。特に ADAM9 は膜型 MICA と可溶性 MICA の発現と相関を示し、ADAM9 を siRNA で発現を抑制することで膜型 MICA が増加し可溶性 MICA が減少することが肝癌培養細胞で示された (*JGH* 2018)。一方 ADAM9 酵素活性阻害により MICA 切断抑止効果を得ることも可能と考え ADAM9 酵素活性阻害薬 ilmostat を用いたところ膜型 MICA の切断抑止効果を示した。そこで ADAM9 酵素活性阻害薬探索を FDA 承認薬ライブラリで行ったところ興味深いことに女性ホルモンであるエストロゲンが有意に ADAM9 酵素活性阻害効果を有することが明らかになった。

2. 研究の動機、目的

次世代シーケンサーを用いたゲノムワイド解析により肝癌感受性遺伝子として同定された抗腫瘍免疫リガンドである (MICA) の腫瘍細胞膜上の増加が、NK 細胞による細胞傷害活性の増強に寄与する癌免疫療法として期待できる。ADAM9 は膜型 MICA 切断に関与するため、ADAM9 酵素活性阻害剤による肝発癌抑止法の開発を目指す。そのためにすでにスクリーニングで見出されたエストロゲンに注目し、下記の通り多数のエストロゲン類縁体の ADAM9 酵素活性阻害効果および MICA 切断抑止効果をヒト肝癌細胞株で検証する。本研究において、エストロゲンおよびその類縁体が MICA 切断抑止効果を介して NK 細胞による抗腫瘍効果を有するのかについて *in vitro* と *in vivo* の実験を用いて明らかにすることを目的とする。

3. 研究の結果

複数のエストロゲン類縁体から ADAM9 の酵素活性を強く抑制するエストロゲン類縁体の抽出を実施し、rhADAM9、基質、各種エストロゲン類縁体を混合し 37℃環境下で反応させ、ADAM9 酵素活性を基質の切断効果として吸光度で測定した。Positive control として ADAM9 酵素活性阻害薬の ilmostat を用いた。さらに候補薬が濃度依存的に ADAM9 酵素活性を阻害するかの検証も行った。抽出されたエストロゲン類縁体がヒト肝癌細胞株 (HepG2、PLC/PRF/5 等) を使用して、実際に肝癌細胞株における MICA の切断阻害に関与するかを検討するため、可溶性 MICA を ELISA で評価した。さらに同時に siRNA で ADAM9 のノックダウン処理をした上で同様の評価を行い、MICA に及ぼされる効果が解消されるかを確認した。

4. 研究者としてのこれからの展望

肝癌は、主に肝臓の慢性炎症の果てである肝硬変から発生し日本の癌死亡数の第 5 位であり、年間 3 万人もが命を落としています。肝炎ウイルス除去後においても肝発癌を認める症例も多く、肝癌に対する治療法の向上は引き続き重要な課題と考えます。現在、残念ながら肝発癌そのものを抑止する方法はなく、今後の肝臓病治療の目標として肝癌ハイリスク患者や肝癌局所治療後の患者に対しての発癌抑止法を検討すべきであり、MICA と NK 細胞による抗腫瘍作用を向上させることで肝発癌抑止に繋がるため、いつか臨床応用ができるように研究を続けていきたいと考えます。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は女性ホルモンが肝癌における抗腫瘍免疫に与える影響の解析の研究に対してご支援いただき誠にありがとうございました。今後も肝臓癌と抗腫瘍免疫の研究を続け、臨床応用に繋がるように頑張りたいと思います。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	BMP/Smad シグナルによる腸管上皮幹細胞分化・増殖機構 —腸上皮組織構築の恒常性と破綻メカニズムの解明—
キーワード	① BMP シグナル、② 腸管上皮幹細胞、③ 小腸オルガノイド

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ウチダ ヨシミ 内田 吉美
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	昭和薬科大学 薬学部 特任助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	昭和薬科大学 薬学部 特任助教
プロフィール	2019年4月より株式会社ワールドインテック R&D 事業部入社。配属先企業で動物実験および細胞取り扱い業務に従事。2021年3月東京薬科大学大学院生命科学研究科にて博士（生命科学）取得。2021年4月より昭和薬科大学で特任助教として採用、現在に至る。

1. 研究の概要

BMP ファミリーは多彩な機能を持つサイトカインとして知られており、細胞増殖、細胞死、細胞分化、細胞運動などに深く関与している。BMP ファミリーシグナル異常が生じると、生体の恒常性が崩れ、多様な疾病の発症に繋がる。特に腸上皮組織の恒常性維持において BMP シグナルが関与するとの報告はあるが、詳細なメカニズムの解明は進んでいない。本研究では、各種 BMP シグナル遺伝子を欠損可能な遺伝子改変マウスを用いた解析を行うことで、腸上皮組織の恒常性維持における BMP シグナルの役割の解明を目指し研究を行った。

2. 研究の動機、目的

BMP ファミリーは多彩な機能を持つサイトカインとして知られており、細胞増殖、細胞死、細胞分化、細胞運動などに深く関与している。BMP ファミリーシグナル異常が生じると、生体の恒常性が崩れ、多様な疾病の発症に繋がる。BMP ファミリーシグナル異常により発症する疾患の一例として「がん」が挙げられる。例えば、ALK3 や Smad4 遺伝子変異が家族性大腸ポリポーシス症の原因であることが知られている。がん化の過程は本来正常な組織構築過程が破綻した状態とも捉えられることから、遺伝子改変マウスなどを用いて正常な腸管上皮組織構築過程の理解を深めることはがん化の機序の解明や新たな治療薬の開発に繋がると期待される。そこで、本研究では、各種 BMP シグナル関連遺伝子を欠損可能な遺伝子改変マウスを用いた解析に取り組むことで、腸上皮組織の恒常性維持における BMP シグナルの役割の解明を目指し研究を行った。

3. 研究の結果

当初、Lgr5-CreER マウスを用いて消化管上皮幹細胞特異的に各種 BMP シグナル関連遺伝子を欠損させたマウスで解析を行う予定であった。しかし、当該マウスを用いた研究で、遺伝子欠損効率が低いことを明らかにした。そこで計画を変更して、消化管上皮組織特異的に各種 BMP シグナル関連遺伝子を欠損させたマウスで解析を行った。その結果、Smad1/Smad5 を消化管上皮細胞特異的に欠損させたマウス (Smad1^{F/F}/Smad5^{F/F}/villin マウス) ではコントロールマウスに比べて体重増加が抑制されることが明らかになった (Fig. 1)。また、遺伝子欠損処理終了後 20 週で解剖し、小腸の長さを体重で割った値を算出し比較検討した。その結果、コントロールマウスに比べて Smad1^{F/F}/Smad5^{F/F}/villin マウスでは小腸長/体重比が有意に増加することが明らかになった (Fig. 2)。また、これらのマウスの消化管より組織切片を作製して、小腸の絨毛の長さを測定したところ、コントロールマウスに比べて Smad1^{F/F}/Smad5^{F/F}/villin マウスで有意に長いことも明らかになった (Fig. 3)。

今後は、Smad1^{F/F}/Smad5^{F/F}/villin マウスで生じる現象のメカニズムを解明するため、特徴的な遺伝子発現の違いを網羅的に探索する予定である。また、有望な遺伝子を同定できた場合は、試験管内で作製できる小腸 (マウス小腸オルガノイド) で当該遺伝子の発現を調節した際に、どのような変化が認められるか検討する予定である。

Fig.1

コントロールマウスおよびSmad1^{F/F}Smad5^{F/F}/villin体重増加率

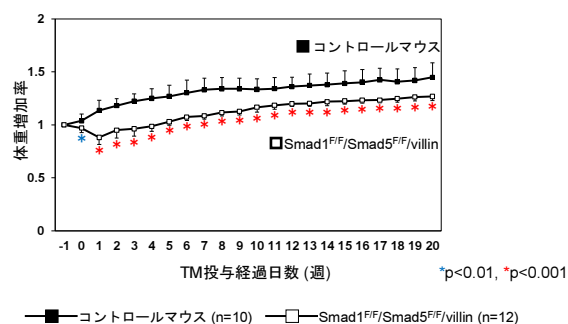


Fig.2

コントロールマウスおよびSmad1^{F/F}Smad5^{F/F}/villinマウスの小腸の長さ/体重の比

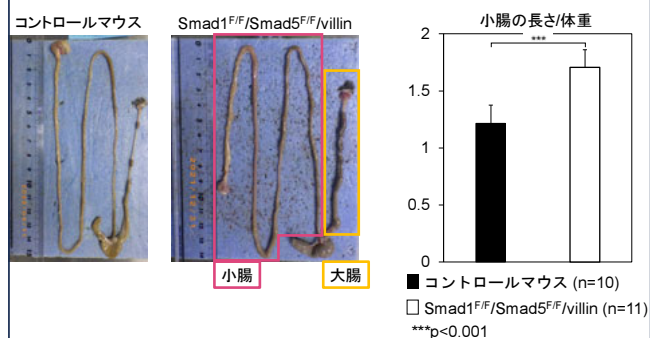
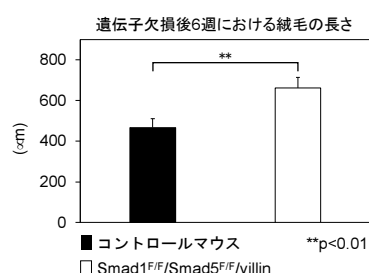


Fig.3

コントロールマウスおよびSmad1^{F/F}Smad5^{F/F}/villinマウスの絨毛の長さ



4. 研究者としてのこれからの展望

今後も謙虚な姿勢で研究に取り組むとともに、自身のバックグラウンドを生かして難病の病態形成メカニズムの解明や治療法の開発に携わってゆきたいと考えています。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

みなさまのご支援のおかげで、本研究を遂行することができました。深く感謝申し上げますとともに、さらに研究を深めてゆきたいと思ひます。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	難削材を含む焼結材料の加工熱を低減する 最適切削加工法の開発
キーワード	① 焼結材（傾斜機能材料）、② 伝熱解析、③ 有限要素法解析

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	カメヤ キョウコ 亀谷 恭子
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	成蹊大学 理工学部・助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	成蹊大学 理工学部・助教
プロフィール	2014 年上智大学理工学研究科にて博士（工学）を取得。在学時には生産加工学分野において、研削加工面で構成された金属接触部（結合部）の接触剛性および真実接触面積を推定する理論式を提案、実験値との比較を行い提案手法の有用性を検討した。その後東京理科大学工学部機械工学科にて助教として従事。破壊確率およびクリープ余寿命を基礎とした機械構造体の最適検査間隔を検討。現在成蹊大学理工学部機械システム専攻助教。機械学習を利用して、難削材を含む焼結材の最適製造法について検討している。

1. 研究の概要

本研究では、難削材を混合させた焼結材（傾斜機能材料）の製造工程をシミュレーションし、加工熱による表面悪化に耐えうる焼結材の製造法を検討した。このために、難削材金属粉末の動力学的挙動を考慮した微細モデルの構築を、動的モンテカルロシミュレーションにより行い、この結果をマルチスケール対応有限要素法解析（FEM解析）に導入することにより、焼結材の熱伝導メカニズムの解明、および得られた結果から切削熱に強い焼結材の製造方法や加工方法の提案を目指した。結果、材料を焼結する以前に行われる溶媒の蒸発過程において、耐熱・耐荷重を向上するには、材料粒子における凝集の把握が重要なことが判明し、さらにその凝集率は材料の粒子拡散運動に関連するパラメータ（ペクレ数）に影響することが分かった。本研究により材料の強度を低下させる影響因子を解明することができ、今後このパラメータを追求することで耐熱・強度が向上する材料の製造法が提案できると考える。

2. 研究の動機、目的

近年、歯車や軸継手等、自動車部品や船舶・航空関連部品に焼結材が広く適用されている。焼結材とは、金属粉末をプレス成形し炉やプラズマ放電等で加熱して焼き固めた材料である。特に新たな強化材料として期待されている傾斜機能材料（FGMs）は、異なる2種類以上の金属粉末を連続的に傾斜（変化）させつつ一体化させた不均質材料で、それぞれの材料特性を活かすことができる革新的な焼結材の一種である。

しかしながら焼結材は金属の粉末粒子から作製される為、材料に亀裂・空孔が内在しやすく多孔質になりやすい。このため工作機械で切削する際、多孔質表面の凹凸により切削抵抗が断続的になり、抵抗により生じる摩擦熱が一般的な金属切削とは異なる挙動を示す。特にチタン

合金やステンレス鋼は、熱伝導率が小さく加工点に熱がこもることから難削材と言われており、切削仕上げ面の悪化が問題となっている[1]。仕上げ面が悪い加工物を機械部品として使用した場合、歯車の噛み合わせ部、および案内面摺動部などで起こる摩擦や傷による構造体の破壊、および寿命の低下につながるものが指摘されている（図1）。

傾斜機能材料の製作方法として、溶媒に異なる2種類の材料粉末を混入したスラリーから製作する方法があるが、このスラリー中の粉末の動力学的挙動は未だ解明されていない部分が残っている。しかしながら焼結材内部における難削材粉末の配置によって加工熱の挙動は変化するため、材料内での難削材粉末の配置が、切削加工による仕上げ面向上にとって重要となってくる。

そこで本研究は、各種難削材から成る焼結材の切削加工において、工作物の仕上げ面が悪化しにくく熱変形に強い焼結材の製造方法を、スラリー溶媒を模擬した動的モンテカルロシミュレーション（KMC）とFEM解析により解明することを目的とした。FEM解析とは、機械材料の強度評価や熱変形解析など、安全性能評価のツールとして、近年産業界で用いられている機械設計ツールの1つである。これに筆者が開発した金属粉末挙動プログラムを併用することで、焼結材の製造工程の解明および切削加工による伝熱挙動の解明を実現することができ、難削材を含む焼結材に見合った最適な切削方法の提案を行うことができると考えた。

[1] 上田隆司ほか，日本機械学会論文集，83 巻 856 号，2017 年，17-00344.

3. 研究の結果

最初に、スラリー溶媒中での材料粒子挙動を KMC シミュレーションにて解明を行った。シミュレーション結果例を図2に示す。図の MCS とはモンテカルロステップであり、時間軸に変わるパラメータである。 Pe^* は無次元ペクレ数を示しており、粒子の拡散速度に関するパラメータである。MCS=3000 時の無次元ペクレ数 (Pe^*) の違いによる結果比較を図3に示す。図の通り、ペクレ数が低くなるにつれて粒子が凝集し、傾斜機能材料の目的である「異なる2種の金属を段階的に傾斜させる」が困難になることが予測できる。参考までに、スラリー中の各位置における溶媒と材料粒子の比率を図4に示す。図(a)の $Pe^*=1.0$ は上部（液面部）近くを粒子が占め、底面部は溶媒が主となっており材料が傾斜していることがわかる。このため、

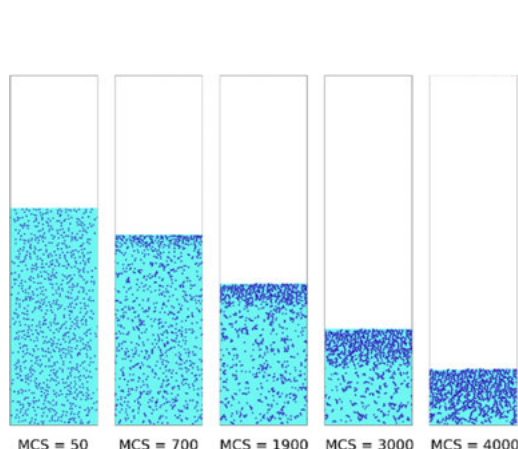


図2 KMC シミュレーション例

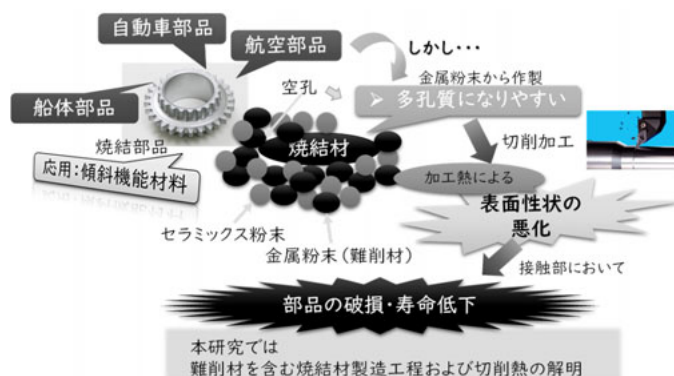


図1 本研究の背景と目的（概要）

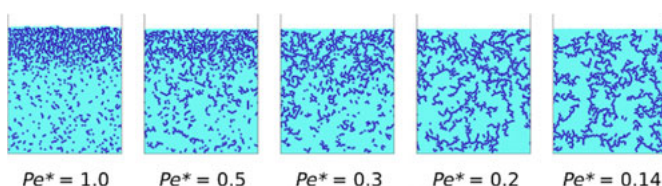


図3 ペクレ数の違いによる粒子の凝集比較

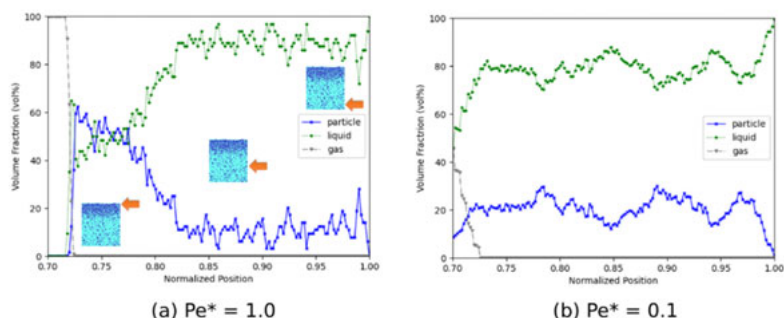


図4 各材料粒子と溶媒の比率

滑らかに傾斜された材料が製造しやすいと考えられる。一方、(b)の $Pe^*=0.1$ に関しては、どの位置でも粒子と溶媒の比率が同じであり、材料が傾斜していないことがわかる。

年度後半では、上記 KMC シミュレーション結果を基に、FEM 解析による熱伝導解析を行った。作成したモデルの熱伝導解析結果を図 5 に示す。図 3 で示す水色部分をナノレベルの小さな材料粒子、青色部分をマイクロレベルの大きな粒子が存在すると仮定した。材料はマイクロ粒子を熱伝導率が高い銅（熱伝導率:372W/m K）、ナノ粒子を熱伝導率が低いエポキシ樹脂（0.3W/m K）に設定した。入熱は図中 x 軸正方向に行い、底面を 0°C 、上面を 14.5°C として定常解析を行った。ペクレ数が高い(a)ほうは、材料上部に Cu 粒子が固まっているため熱流束が低く、逆に底面は熱流束が高い。図 5 右側の温度コンター図を見ると、ペクレ数が高い(a)は、材料に偏りが生じているため、温度分布が曲線になっていることがわかる一方、(c)では Cu 粒子が均一に広がっているため、温度の偏りが少ない。これは傾斜機能材料の製造観点から見れば、(a)のほうが良好な材料を得ることが推測できるが、切削加工観点から見れば、(a)は材料に偏りが出来ているため、加工箇所によっては加工が難航し、仕上げ面が(c)より悪くなると考えられる。したがって、実験のほうでは、(a)と(c)の両材料を製造して仕上げ面や切削熱を比較し、どのくらい差があるかを検討する必要があると考えた。

なお、本研究の成果は投稿論文として、2023 年 2 月に出版された[2]。

[2] K.Kameya et al, “Modeling Nanoparticle Agglomeration in the Centrifugal Method to Evaluate Heat-resistant Functionally Graded Materials” Journal of Nanoparticle Research 25(3) (2023).

4. 研究者としてのこれからの展望

複合材料の製造法および加工法は昔から継続して行われている研究であるが、機械学習を適用して最適法を検討した例は、まだ少ない。現在、筆者は機械学習を主力とした研究室に所属しており、AI に関する研究に携わっているため、本研究でも機械学習を適用させて最適製造法の解明を行いたい。またこのように、新しい学問を常に吸収し、年齢を重ねても学際的分野にチャレンジできるような研究者を目指したいと考える。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

本研究を行うにあたり、日本私立学校振興・共済事業団の皆様、またご寄付を下されました企業や個人の皆様に、心より感謝申し上げます。今回、申請書の提出後に産休・育児休暇を取得してしまうこととなってしまいましたが、これに快諾してくださり、育児休暇復帰後に予定通り4月から本助成金を受けることが出来ました。復帰後は忙しく、外部資金を新たに取得することは難しい状況だったため、本助成金は大変助かりました。お陰様ですぐに研究を開始することが出来、また本研究の成果である学術論文[2]の査読では、とても面白い研究だとコメントいただけました。査読で英文を指摘されたため、英文校正を2回依頼したのですが、これも本助成金があったため出来たこととさせていただきます。本研究はまだまだ発展途上であり、今後検討すべき事項が山ほど残っておりますので、頑張っていきたい所存でございます。重ねてになりますが、筆者のような研究者をご支援くださり誠にありがとうございました。

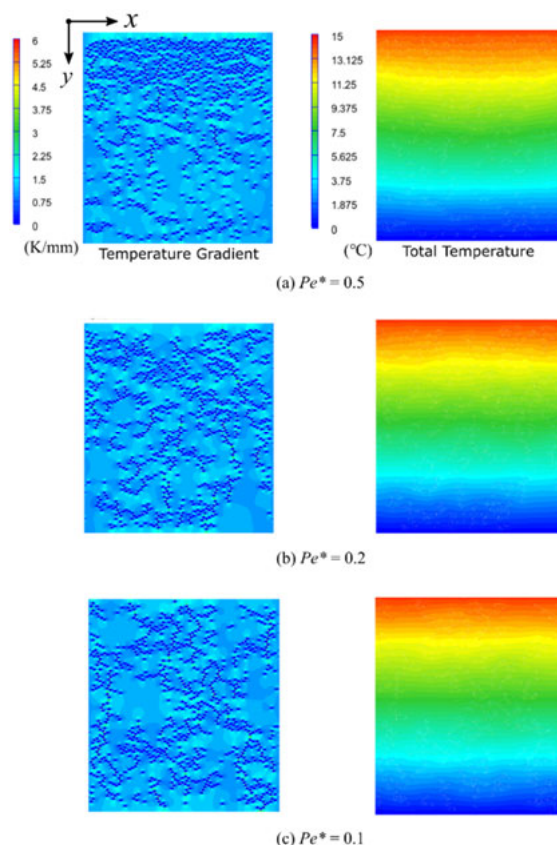


図 5 各ペクレ数における熱伝導解析

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	分泌型細胞外マトリクス蛋白に着目した子宮頸管熟化機序の解明
キーワード	① 頸管熟化、② 細胞外マトリクス蛋白、③ プロゲステロン

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ナカジマ リエ 中嶋 理恵
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	東海大学医学部医学科 専門診療学系 産婦人科学領域 助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	東海大学医学部医学科 専門診療学系 産婦人科学領域 助教
プロフィール	2012年に東海大学医学部を卒業後、初期臨床研修医を経て、2017年に東海大学医学部医学科専門診療学系産婦人科学領域に助教として着任した。診療・教育に従事する傍ら、2019年から4月からは主に産科関連の診療と臨床研究(子宮頸管の超音波検査に関する研究)を行い、また将来の学位取得に向け、細胞培養や分子生物学的実験を開始した。2020年からはサブスペシャリティーとして周産期専門医の修練を開始し、産科・周産期医学の医師兼研究者として始動した。

1. 研究の概要

早産の予知や予防により周産期死亡率低下や未熟児の後遺症減少が可能となる。このためには分娩や陣痛発来メカニズムの解明が欠かせない。ヒトでは他の哺乳類と異なり妊娠維持に関わる重要なステロイドホルモンであるプロゲステロン(P4)の母体血中濃度は、分娩直前に低下しないが、P4受容体レベル、受容体サブクラスの変化、P4局所代謝、共役転写調節因子などが変化し、全体としてP4の作用が減少し、妊娠維持機構が抑制され分娩に至ると考えられている(機能的P4減少)。子宮頸管は妊娠末期まで閉鎖し、物理的強度が保たれて胎児は子宮腔内に保持される。妊娠末期には頸管熟化が始まり組織伸展性が亢進し物理的強度は弱まり、陣痛発来に向けた準備が進む。この過程にも機能的P4減少の関与が考えられるが、子宮筋に比べ子宮頸管に関する研究は不足しており、機能的P4減少の指標となるマーカーは知られていない。今回、コラーゲン構築の調節を通じて頸管の物理的強度維持に関与している可能性の高い細胞外マトリクス蛋白である、SPARCとdecorin(DCN)に着目し、これらがP4により調節されているか否かについて検討を加えることとした。結果として、子宮頸管(非妊娠)の免疫組織染色ではSPARC、DCN、PGRも頸管の間質線維芽細胞を主体に蛋白局在を認め、DCNについては強陽性であった。またヒト子宮頸管由来線維芽細胞株であるHDC細胞に対して、エストラジオール(E2, 10nM)存在下にP4(0-10 μ M)を添加したところ、SPARC mRNAにはP4依存性の変化は見られなかったが、DCN mRNAは、生理的濃度の範囲内でP4濃度依存性に発現量増加を示した。また生理的濃度を下回る10nM添加では発現量の減少が見られた。以上の結果より、ヒト子宮頸管由来線維芽細胞株であるHDC細胞において、DCNの遺伝子発現はP4濃度により調節を受けていることが示唆された。DCNは分泌される細胞外マトリクス蛋白であることから、臨床の現場で頸管粘液中の測定が可能な機能的P4減少のマーカー候補と考えられた。機能的P4減少をアクセスが容易な頸管からのマーカーで知ることができれば、早産の予知マーカーとしての活用や、プロゲステロン投与などによる早産予防の対象を知ることができ、臨床的に非常に有用である。今後、この

ような方向への展開を目指して進んで行きたい。

2. 研究の動機、目的

早産の予知や予防により周産期死亡率低下や未熟児の後遺症減少が可能となる。このためには分娩や陣痛発来メカニズムの解明が欠かせない。近年、妊娠維持に不可欠なプロゲステロン(P4)の作用が再度注目され、早産のハイリスク例でP4関連製剤による早産予防の有効性が示されてきている。ヒトでは他の哺乳類と異なりP4の母体血中濃度は分娩直前に低下しないが、P4受容体レベル、受容体サブクラスの変化、P4局所代謝、共役転写調節因子などが変化し、全体としてP4の作用が減少し、妊娠維持機構が抑制され分娩に至ると考えられている(機能的P4減少)。子宮頸管は妊娠末期まで閉鎖し、物理的強度が保たれて胎児は子宮腔内に保持される。妊娠末期には頸管の熟化が始まり、組織伸展性が著明に亢進し物理的強度は弱まり、陣痛発来に向けた準備が進む。このプロセスにも機能的P4減少が関与していると考えられるが、子宮筋に比べ子宮頸管に関する研究は不足しており、頸管由来の機能的P4減少を示すマーカーも知られていない。そこで今回は、コラーゲン構築の調節を通じて頸管の物理的強度維持に関与している可能性の高い細胞外マトリクス蛋白である、SPARCとdecorin(DCN)に着目し、これらがP4により調節されているか、機能的P4減少の頸管由来マーカーとなり得るか、について検討することとした。

3. 研究の結果

- ①子宮頸管(非妊娠)の免疫組織染色の結果では、SPARC、DCN、P4受容体(PGR)のいずれも頸管の間質線維芽細胞を主体に蛋白局在を認め、特にDCNでは強陽性であった。SPARCとPGRは一部円柱上皮にも蛋白局在を認めた。
- ②ヒト子宮頸管由来線維芽細胞株であるHDC細胞を用い、妊娠環境を模倣するためエストラジオール(E2, 10nM)存在下にP4(0-10 μ M)を添加し、48時間後のSPARC、DCNのmRNA発現レベルをrealtime RT-PCR法により検討したところ、当初の予想と反しSPARC mRNAにはP4依存性の変化は見られなかった。しかしながらDCN mRNAレベルは、生理的濃度の範囲内で添加P4濃度依存性に増加を示した。また生理的濃度を下回る10nM添加では発現レベルの減少が見られた。以上より、ヒト子宮頸管由来線維芽細胞株であるHDC細胞において、DCNの遺伝子発現はP4濃度により調節を受けていることが示唆された。DCNは分泌される蛋白であることから、P4作用の多寡を示す(機能的P4減少の)マーカー候補と考えられた。

4. 研究者としてのこれからの展望

当初、文献的考察よりSPARCを機能的P4減少のマーカー候補として考えていましたが、培養細胞を用いて検討したところ、予想に反してP4によりSPARC mRNAの発現は制御されていませんでした。そこで視点を変え、SPARCと同じように分泌型の細胞外マトリクス蛋白であり、コラーゲン構築の調節にもかかわり頸管熟化に関わる可能性があるDCNに着目したところ、こちらはP4により発現調節を受けている結果を得ました。研究にはこのようなことがしばしば起きるとは聞いてはいましたが、実体験し大変に勉強になりました。

本来であれば網羅的解析を行なって検討すれば近道だったのかもしれませんが、網羅的解析には多額の費用を要するため、資金的に初めからそのようにはできませんでした。

今回いただいた研究援助により、偶然にも意外な形でDCNという新たな研究ターゲットを発見することができましたので、これを無駄にすることなく、結果を礎に研究を発展させ科研費を含む外部研究費も得て行きたいと考えています。

まだまだ研究者としては駆け出しですが、ゆくゆくは医学博士の学位取得を目指したいと思っています。また同時並行で周産期専門医の取得にも挑戦しておりますので、診療から得たヒントを研究に活かし、また逆に研究成果を臨床にフィードバックし、少しでも周産期医学・医療の発展に貢献できるように前進したいと思っています。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、本研究へのご支援をいただき誠に有難うございました。御援助により、早産の予防や減少に向けた研究の、ささやかな一歩を踏み出すことができました。今回得られた結果を足がかりとして研究を発展させると共に、周産期医療・医学の進歩に少しでも貢献できるような医師・研究者になることを目指し、今後も努力したいと考えております。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	藻類由来成分を用いたエシカルな無血清培地の開発 ー多様な藻類抽出液の調合による栄養バランスの均衡化と増殖効果ー
キーワード	① 藻類抽出液、② 動物細胞培養液、③ 無血清

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ヤマナカ クミコ 山中 久美子
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	東京女子医科大学、先端生命医科学研究所、特任助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	東京女子医科大学、先端生命医科学研究所、特任助教
プロフィール	専門は分子生物学です。現在は主に培養肉生産に向けた培養液の研究を行っています。

1. 研究の概要

動物細胞の培養は、基礎生物学研究のみならず、バイオ医薬品の製造や再生医療分野、培養肉の生産でも利用されている。細胞培養には、基礎培地と増殖因子から成る培養液が必須である。一般的に基礎培地は穀類由来の栄養で作られ、増殖因子としては、ウシ胎児血清（FBS: Fetal bovine serum）が使用されている。穀類の生産は、気候変動の影響を受けるため不安定で、使用される化学肥料や農薬は環境汚染の原因となる。血清は動物由来であるため、動物福祉の問題や病原体混入のリスクがあり、さらに価格も高いことが課題である。一方で、微細藻類は、培養にかかる環境負荷が低いため、本研究では、穀類や血清の代わりに微細藻類を使用したエシカルな培養液を作製することを目的とした。

藻類の抽出液には、栄養成分に加え、細胞の増殖を促進する成分が含まれている。産業利用されている4種類の微細藻類（スピルリナ、ヘマトコッカス、クロレラ、クロロコッカム）から、超音波破碎と酸加水分解により抽出液を作製した。作製した抽出液を栄養成分として、または、増殖促進因子としてバイオ医薬生産に用いられる動物細胞（CHO細胞、MDCK細胞）の培養に利用可能か検討を行った。その結果、藻類を栄養成分とした基礎培地で細胞の維持が可能であり、さらに市販の基礎培地（DMEM: Dulbecco's modified Eagle's medium）にFBSの代替として微細藻類抽出液を添加した培養液で細胞を増殖させることができた。

2. 研究の動機、目的

様々な分野で活用され始めた細胞培養技術であるが、現在使用されている培養液は、穀類の栄養と、FBSが使用されているため、大量消費することは、これを利用して生産される製品の持続可能性を脅かすことになる。近年、藻類を用いた動物細胞の培養について相次いで報告がなされた。培養液の「栄養素代替」として、または、「FBS代替」として藻類の抽出液を利用した研究である。これらの報告には、培養可能な細胞が限定されている点や、完全に藻類抽出液に置き換えた場合に細胞の生存率が低下するため、成分を補足する必要があるという課題がある。これらの課題を解決するため、各種藻類の抽出液の成分を解析し、栄養・ミネラルバランスの整った増殖効果を持つ動物由来成分不含の無血清培地を作製することを目的とした。

3. 研究の結果

(1) 藻類の培養・抽出液の作製

本研究では、工業生産されている藻類種を選別し使用した。クロレラ、スピルリナは健康食品として販売されており原末の購入が可能であったが、クロロコッカム、ヘマトコッカスは原末の購入が困難であったため、藻類株を購入し、培養して増幅させた。

①藻類の培養

クロロコッカム（海産藻類）はダイゴ IMK+人工海水培地で培養し、ヘマトコッカスはBG-11 およびC 培地で培養を行った。ヘマトコッカスをC 培地で培養した場合、細胞がアスタキサンチンという赤色のカロテノイド色素を蓄積し、増殖が止まった。窒素不足によるストレス反応と考えられるため、BG-11 で培養したヘマトコッカスを実験に用いることとした。

②成分の抽出

栄養素の抽出は、酸加水分解と超音波破碎によって行った。酸加水分解は、0.5N 塩酸に 50g/L の濃度で藻類原末を添加し、100℃24 時間インキュベートした。その後、50% 水酸化ナトリウム水溶液（19N）で中和した。超音波破碎は、超純水に 100g/L の濃度で藻類原末を添加し、氷冷しながら出力 250W、10 分間超音波処理した。各抽出液は、遠心分離で残渣を除いた後、シリンジフィルターを用いてろ過滅菌した。抽出液の色は、酸加水分解抽出液は、全ての藻類で茶褐色を示した。超音波抽出液は、クロレラ、クロロコッカム、ヘマトコッカスは薄緑色であったが、スピルリナは青色（フィコシアニン由来）を示した。

③栄養成分量、浸透圧およびミネラル量の測定

各抽出液の栄養成分量（図 1）、浸透圧およびミネラル量（図 2）の測定を行った。その結果、藻類種だけでなく抽出方法によっても栄養成分、ミネラル量、浸透圧が異なることが明らかになった。

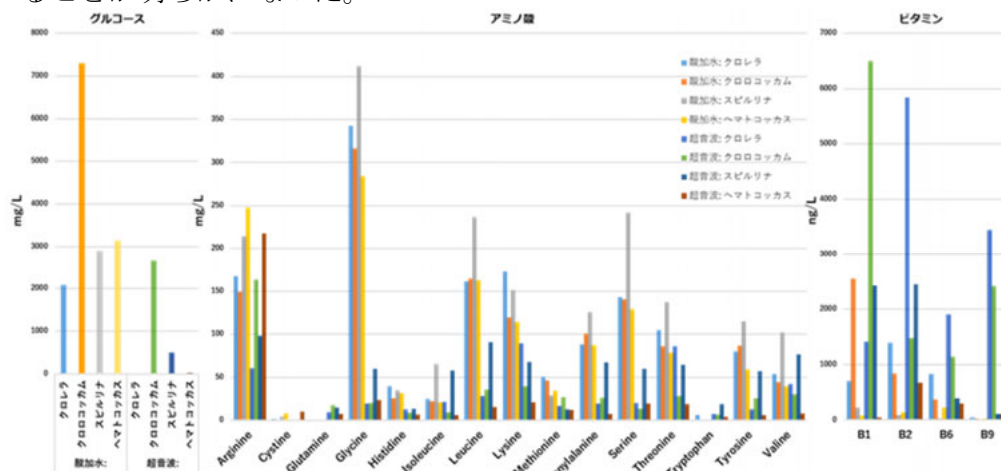


図 1：各種藻類抽出液の栄養成分量

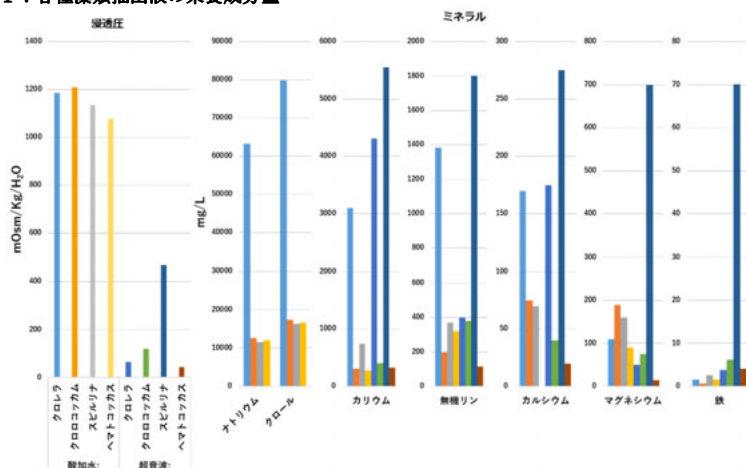


図 2：各種藻類抽出液の浸透圧およびミネラル量

(2) 動物細胞の培養

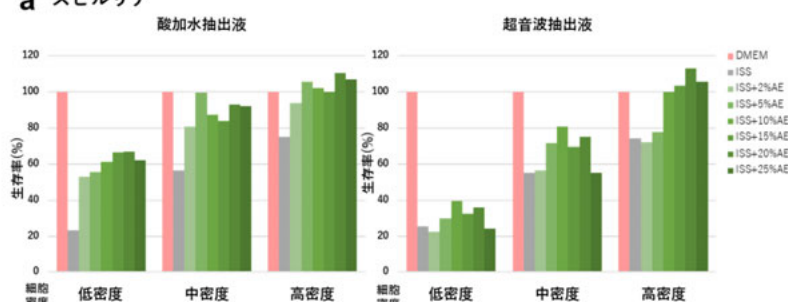
藻類抽出液を使用した培養液の至適な栄養およびミネラル成分を、目的の細胞ごとに決定する必要がある。そのために、各藻類抽出液 (AE: Algal extract) で作製した培養液を用いて動物細胞を 24 時間培養し、その生存率を確認した。また、DMEM を基礎培地として、増殖促進を目的とした添加剤として藻類抽出液を添加して 48 時間培養した場合の細胞の増殖率についても検討を行った。浸透圧は、塩化ナトリウム水溶液を用いて動物細胞の生理的浸透圧 (260–320mOsm/kg/H₂O) になるように調整した。

①イヌ腎臓上皮細胞株 (MDCK 細胞) の培養

MDCK 細胞をスピルリナの酸加水抽出液、超音波抽出液を栄養成分とした基礎培地で培養したところ、細胞の播種密度によって生存率が異なることが分かった。細胞密度が高いほど、細胞の生存率が高く、これには細胞同士のオートクライン、パラクライン効果が発現していることが示唆された (図 3-a)。クロレラの酸加水抽出液を用いた場合、生存率は DMEM よりも高く (146%)、栄養成分としてだけでなく、増殖促進因子も含まれている可能性が示唆された (図 3-b)。

MDCK細胞

a スピルリナ



b クロレラ

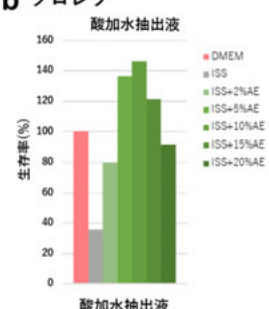


図 3 : MDCK 細胞の生存率 ISS に藻類抽出液を添加した基礎培地で低・中・高の 3 種類の細胞密度の MDCK 細胞を 24 時間培養後の生存率 (XTT assay で測定) a. スピルリナ酸加水抽出液、超音波抽出液 b. クロレラ酸加水抽出液 AE: Algal extract, DMEM: Dulbecco's modified Eagle's medium, ISS: Inorganic salt solution

また、DMEM に増殖促進因子としてスピルリナとヘマトコッカスの抽出液を添加して培養したところ、スピルリナの酸加水抽出液では 2%~25% 添加で増殖活性を認め、ヘマトコッカスの酸加水抽出液、超音波抽出液では、それぞれ、2%、2~10% 添加で増殖活性が認められた (図 4)。添加量が増えると、増殖が抑制される傾向が示された。

MDCK細胞

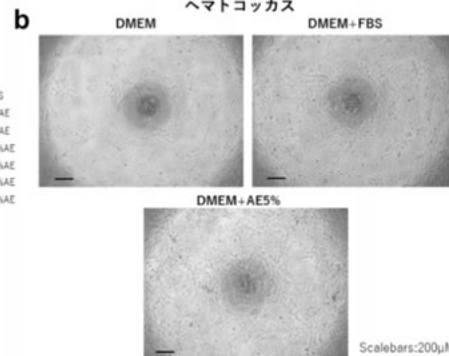
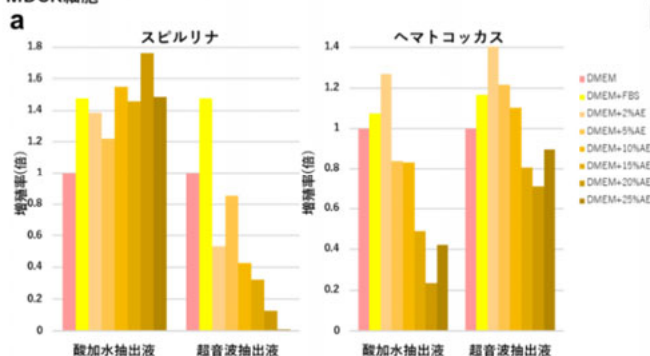


図 4 : MDCK 細胞を DMEM に藻類抽出液を添加した増殖培地で 48 時間培養後の増殖 a. XTT assay を用いた増殖率 b. DMEM、DMEM に FBS を添加した培地、DMEM にヘマトコッカス超音波抽出液 5% を添加した増殖培地で 48 時間培養後の写真 AE: Algal extract, DMEM: Dulbecco's modified Eagle's medium, FBS: Fetal bovine serum

②チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株 (CHO 細胞) の培養

次に、CHO 細胞をクロレラおよびヘマトコッカスの抽出液を栄養成分とした基礎培地で培養したところ、どの場合も DMEM と同等の生存率を得ることはできなかった (図 5-a)。CHO 細胞は栄養消費量が多く、藻類抽出液だけでは賄えなかった可能性がある。対して、DMEM に増殖促進因子としてヘマトコッカスの抽出液を添加して培養したところ、酸加水抽出液では最大約 1.4 倍 (10%AE)、超音波抽出液では 1.8 倍 (5%AE) に増殖した (図 5-b)。

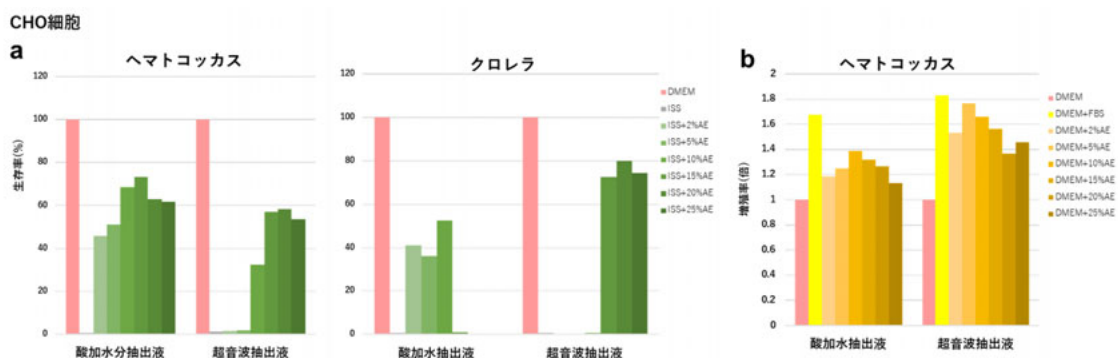


図5: CHO細胞の生存率および増殖率 a. ISSに藻類抽出液を添加した基礎培地で高密度のCHO細胞を24時間培養後の生存率 (XTT assayで測定) b. DMEMに藻類抽出液を添加した増殖培地で48時間培養後の増殖率をXTT assayで測定 AE: Algal extract, ISS: Inorganic salt solution, DMEM: Dulbecco's modified Eagle's medium, FBS: Fetal bovine serum

以上のように、藻類抽出液は、藻類種および抽出方法によって栄養成分やミネラルの組成が多様であり、それに伴って浸透圧も異なる。無機塩培地に藻類抽出液を加えた基礎培地で動物細胞を培養した場合の生存率、市販の基礎培地 (DMEM) に藻類抽出液を添加した増殖培地で動物細胞を培養した場合の増殖率は、藻類抽出液ごとに全く異なる挙動を示した。また、動物細胞は種類によって栄養代謝効率が異なるため、対象の細胞種によっても生存率や増殖率が異なる。本研究では、MDCK細胞の生存と増殖には、それぞれクロレラとスピルリナの酸加水分解抽出液が有効であることが明らかとなった。また、CHO細胞の増殖には、ヘマトコッカスの抽出液が効果的であることが示唆された。今後は、各種藻類抽出液と動物細胞種の組み合わせを変えてデータ収集し、対象とする動物細胞毎に藻類抽出液の混合および添加量の最適化によりテラーメイドで調整すれば、さらに効果の高い培養液の作製が可能であると考えられる。

4. 研究者としてのこれからの展望

細胞培養技術は、100年以上の長い年月をかけて改良され、現在では様々な用途で用いられています。これまでは、技術の進歩に優先的に目が向けられ、地球上の限られた資源をどのように有益に活用するかについては、後回しになっていたように感じています。今回の研究を通して、地球環境への配慮を取り入れた細胞培養技術の開発をしていく必要があると、強く感じました。そこで、今後の研究では、私たちの生活の質の向上だけに目を向けるのではなく、環境や動物福祉への影響も考慮した技術の開発を目指して精進していききたいと思います。

5. 支援者 (寄付企業等や社会一般) 等へのメッセージ

この度は、2022年度 女性研究者奨励金を賜り、厚く感謝申し上げます。ご支援により、目的の微細藻類の購入や、抽出液の栄養成分解析の外部委託などを行うことができ、非常に有用なデータを取得することができました。そのおかげで、エシカルな培養液の開発が前進し、この成果はいずれSDGsの実現にも貢献すると確信しています。ご支援者の皆様方に重ねて深くお礼申し上げます。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	ポリコーン群タンパク PCGF6 の樹状細胞の活性化における役割
キーワード	① 樹状細胞、② ポリコーン群タンパク、③ 免疫賦活化

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ヒラカワ マユミ 平川 真弓
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	東京理科大学 研究推進機構生命医科学研究所 助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	東京理科大学 研究推進機構生命医科学研究所 助教
プロフィール	博士課程はドイツのフライブルクで胸腺分化の研究を行いました。朗らかで聡明な指導教官と国際色豊かなラボメンバーのおかげで様々なことを学びました。4年前に帰国し、現在はT細胞以外の免疫細胞の研究も行っています。

1. 研究の概要

樹状細胞 (dendritic cell ; DC) は免疫細胞の一種で、体内に侵入したウイルスや細菌などの異物を感知し、T細胞を活性化する機能を持つ。DCは通常型DC(conventional DC ; cDC)と形質細胞様DC(plasmacytoid DC ; pDC)に大別される。cDCは高い抗原提示能を有し、ウイルスや腫瘍に対する免疫防御に関与するのに対し、pDCはウイルス感染時にサイトカインを大量に産生する。

ポリコーン群(Polycomb group:PcG)タンパクは代表的なエピジェネティック制御因子の一つである。PcGタンパクはポリコーン抑制複合体1(PRC1)とPRC2に大別され、PRC1はそれぞれPCGFタンパク(PCGF1-6)により、6種類の複合体に分けられる。従来型PRC1に分類されるPCGF2、PCGF4に比べて、異性型PRC1の構成要素であるPCGF1, 3, 5, 6の機能は不明なことが多い。最近、DCが活性化されるとPCGF6の発現が減少するとともに、サイトカインの産生が増加することが報告された(Boukhaled *et al.* Cell Rep., 2016)。しかしこの結果は全て培養細胞を用いた実験に基づいており、生体内DCにおけるPCGF6の機能は不明であった。

そこで申請者は、DC特異的にPCGF6を欠損させるマウス(CD11cCre-Pcgf6^{f1/f1})を作製したところ、PCGF6欠損DCは正常に分化したが、活性化マーカーであるCD80およびCD86の発現が上昇していたことから、生体においてもDCの活性化にPCGF6が関与することが示唆された。

2. 研究の動機、目的

本研究では、生体内DCにおけるPCGF6の機能を明らかにすることを目的とする。近年、DCはがん免疫療法として応用されている。しかし、末梢血や骨髄に存在するDCは非常に少なく、患者のDCの状態により治療成績は大きく異なる。本研究によって得られる知見は、単に、PCGF6によるDCの機能成熟機構の解明にとどまらず、サイトカイン産生能をより増強したDCの作製やがん細胞への特異性が高く副作用が低いという利点を持つ、DCワクチン療法への応用など医療分野に貢献することが期待できる。

3. 研究の結果

PCGF6 欠損 DC の T 細胞への抗原提示能・抗腫瘍機能の解析



図1 PCGF6欠損DCの実験概要

PCGF6 欠損 DC の生体内における役割について、OVA を発現するルイス肺がん細胞 (LLC-OVA) をマウスの背部皮下に移植し、1週間後に OVA 特異的な OT-I マウス由来 CD8 陽性 T 細胞を CFSE でラベルした後、 2×10^5 細胞をコントロール (Pcgf6^{fl/fl}) の担がんマウスと CD11cCre-Pcgf6^{fl/fl} の担がんマウスに尾静脈移入した。T 細胞の分裂を測定することで、DC の抗原提示能を間接的に測定できるため、3 日後に腫瘍のサイズや T 細胞の分裂をフローサイトメトリーで測定した。さらにリンパ節、脾臓を酵素処理し、フローサイトメトリーで cDC の分布を調べた (図 1)。

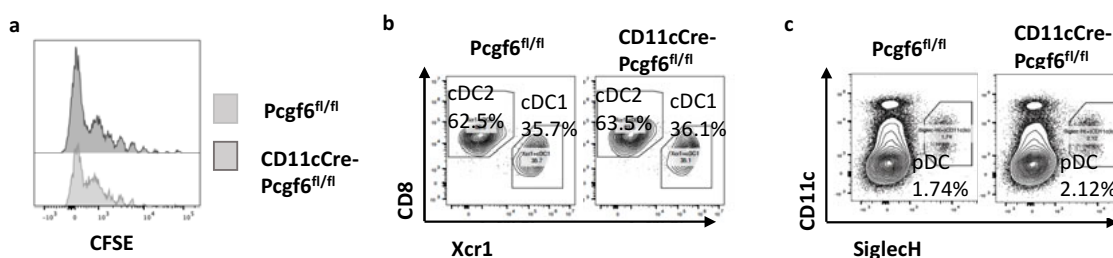


図2 実験結果

- 所属リンパ節におけるCFSEラベルしたCD8陽性細胞の増殖
- 所属リンパ節におけるcDC1とcDC2の割合
- 脾臓におけるpDCの割合

結果、コントロールと CD11cCre-Pcgf6^{fl/fl} マウスで腫瘍のサイズに差はなく、所属リンパ節における CD8 陽性 T 細胞の増殖能に変化が見られなかった (図 2a)。さらに、XCR1⁺cDC1、XCR1⁺cDC2 の割合についても、リンパ節、脾臓において差が見られなかった (図 2b)。さらに脾臓における pDC の割合についても変化が見られなかった (図 2c)。

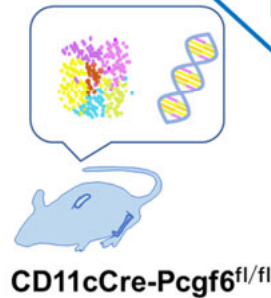
上記の抗腫瘍活性の実験を 3 回 (各回コントロール 3 匹、CD11cCre-Pcgf6^{fl/fl} 3 匹) 実施したが、CFSE ラベルした OT-I マウス由来の CD8 陽性 T 細胞の細胞数が十分量を確保できていなかったため、十分な T 細胞の生着がなく活性が計測できなかったマウスもあった。技術面での改良と実験の精度向上が必要である。さらに、CD11cCre-Pcgf6^{fl/fl} は PCGF6 のノックアウトのタイミングが CD11c を発現してからであるため、成熟 DC の分化に影響はない。Boukhaled たちの論文では骨髄細胞を用いて PCGF6 をノックダウンしており、初期の分化段階、すなわち造血幹細胞から PCGF6 欠損の影響を考慮することで、DC の活性が増強されるか確認する実験が必要と思われる。造血幹細胞特異的に PCGF6 を欠損させる ERT2Cre-Pcgf6^{fl/fl} マウスで検討を重ねたい。具体的には、C57BL/6 (CD45.2) 背景のコントロールマウス (ERT2-Cre;Pcgf6^{+/fl})、ERT2-Cre;Pcgf6^{fl/fl} の骨髄細胞を、C57BL/6 (CD45.1) マウスに尾静脈移植し骨髄キメラを作製する。移植 4 週間後にタモキシフェンを腹腔内投与 (i.p.) した後、8 週間後に DC の分化、活性状態を CD80 や CD86 の発現をフローサイトメトリーで調べる。

さらに、ヒト臍帯血CD34陽性造血幹・前駆細胞を特定のサイトカインを添加して培養しDCに分化させる。申請者らはすでに、マウス及びヒト造血前駆細胞から未分化DCや成熟DCを誘導する培養系を確立している。さらに、ヒト臍帯血のCD34陽性造血幹・前駆細胞を、rhGM-CSFを添加した培養条件でDCへ分化誘導すると、CD11c陽性HLA-DR陽性のDCが産生されること

を確認している。現在、DCの培養条件の最適化を行っている。

次に、CRISPR/Cas9システムを用いて、分化したDCのPCGF6を欠損させる。このPCGF6を欠損したDCを用いて機能解析を行う。具体的には、フローサイトメトリーを用いて活性化マーカー、サイトカイン産生を正常なDCと比較する。このようにして、マウスと同様にヒトDCの活性化にもPCGF6が重要かどうかを明らかにする。

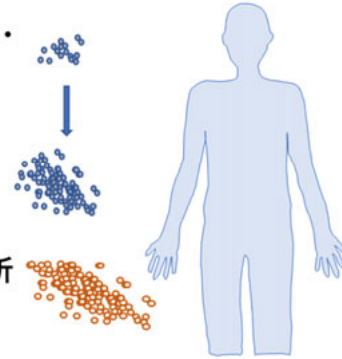
**PCGF6欠損DCのvivo
での機能解析
DCの遺伝子発現の解析**



比較

①ヒト幹細胞
からDCを培養・
増幅し
PCGF6を
ノックアウト
する

②DCの機能解析
遺伝子発現



4. 研究者としてのこれからの展望

たくさん学ぶことがあり、面白い研究を次世代に伝えてつなげていけたらと思います。免疫細胞がおりなす様々な現象を見出し、解明する研究を続けていきたいです。今まで基礎研究を行っていますが、将来、医療応用し役立てるようにこれからも精進いたします。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

本研究課題に対して助成いただき大変励みになりました。予定通りに実験は進まないところがありましたが、これからも上記の研究の実験方法の見直し、研究を続けていきます。本助成に対し、支援いただいたことに心から感謝を申し上げます。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	エクソソームの高感度比色アッセイ法の構築
キーワード	① エクソソーム、② マイクロビーズ、③ 単一粒子測定

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	モリイワ ユキコ 守岩 友紀子
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	東京薬科大学 薬学部 生体分析化学教室・助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	同上
プロフィール	平成 28 年に東京薬科大学薬学部 医療薬物薬学科を卒業後、薬剤師免許を取得。同年に東京薬科大学薬学部 薬学研究科博士課程入学。令和 2 年に東京薬科大学薬学部薬学研究科博士課程修了後、同年に東京薬科大学薬学部 助教に着任した。 現在申請者は、マイクロ粒子を利用した分析法の開発や機能性マイクロ粒子の創製を研究テーマとしている。今後も粒子の界面設計や粒子の合成に積極的に取り組んでいきたい。

1. 研究の概要

エクソソームは血中滞留性や安定性の高さから、バイオマーカーとして注目されている。一方で、血液や尿等の生体試料を対象にした場合、夾雑物質として多量に含まれる多種多様の生体分子からエクソソームを高い回収率かつ高純度で単離すること自体確立されておらず、計測技術の設計が困難である。本申請課題では、リポソームへの膜融合によるエクソソームの単離およびアッセイ法の高感度化に重要となるシグナル増幅と単一粒子測定（SPD）を組み合わせたエクソソームの高感度検出法について検討した。リポソームへのエクソソームの膜融合により、従来の超遠心によるエクソソームの回収率（約 10 %程度）と比較して、回収率の向上が期待される。多量のマーカー色素を封入したリポソームにエクソソームが膜融合すると、アンホテリシン B がコレステロールを認識して膜にナノポアを形成するため、マーカー色素が漏出される。漏出したマーカー色素を検出することで、本法は優れたエクソソームのシグナル増幅能を有することとなる。さらに、漏出したマーカー色素を SPD により単一粒子表面に濃縮することで、大型な装置を必要とせずに高感度な測定法を設計することが可能となる。

2. 研究の動機、目的

エクソソームは細胞から分泌される直径 100 nm 程度の小胞体であり、核酸やタンパク質などの細胞情報が集約されている。分泌元の細胞の状態に応じて、エクソソームを構成する生体分子の種類や量が異なるだけでなく、血中滞留性や安定性の高さから、バイオマーカーとして注目されている。一般に、エクソソームを計測する際には、エクソソームの膜たんぱく質に特異的に結合する抗体を用いたイムノアッセイやイムノセンサーが利用されている。しかしながら、血液や尿等の生体試料を対象にした場合、夾雑物質として多量に含まれる多種多様の生体分子による非特異吸着に計測結果が影響されることがある。このような場合、エクソソームを単離するための前処理が有効であるが、これら夾雑成分が共存する中、エクソソームを高い回

収率かつ高純度で単離することは困難である。

申請者はこれまでに、エクソソームの人工脂質二分子膜への膜融合に関する知見を多く有している。そこで、膜融合を利用することで、夾雑成分を含む生体試料の中から、エクソソームのみを単離することができると考えた。設計した分析法の原理を以下に示す。エクソソームを多量のマーカー色素を封入したリポソームに膜融合させる。このリポソームはフォスファチジルコリン (PC) のみで作製しているが、膜融合によりエクソソーム由来のコレステロールがリポソーム膜に移行する。膜内のコレステロールを分子認識するアムホテリシン B (AmB) で膜融合後のリポソームを処理すると、膜にナノポアを形成する。それにより、封入されていたマーカー色素が漏出される。膜融合するエクソソームの個数に依存して AmB のポア数が増加し、多量のマーカー色素が漏出される。そのため、本法は優れたシグナル増幅能を有することになる。さらに、漏出したマーカー色素を感度良く検出するために、単一粒子測定 (Single particle detection: SPD) に着目した。SPD により、少数のマーカー分子であっても、1 粒子に濃縮することで検出可能になる。そのため、エクソソームが膜融合したリポソーム量も少量でよいと、計測感度の向上が期待される。本法は、エクソソームの単離と高感度検出を達成することができる新規なエクソソーム計測技術となる。

3. 研究の結果

3D プリンター (Photon Mono 4K、Anycubic) を用いてマイクロサイズの粒子が 1 粒子固定化される細孔を有する平面基板を作成した。その細孔に 1 粒子のシリカマイクロビーズ (直径: 500 μm) を固定化し、生検トレパンを用いて直径 3 mm の穴をあけた厚さ 2 mm のポリジメチルシロキサン (PDMS) シートを両面テープで張り合わせることで、固定化したビーズ上にマイクロウェルを作製した (Fig. 1)。比色分析を行う前に蛍光色素であるカルセインを用いて本アッセイ法を検討した。エタノールにより溶解したカルセイン封入リポソーム溶液をシリカマイクロビーズに添加した結果、カルセインがシリカマイクロビーズに凝集・濃縮され、ビーズが強い蛍光を示すことがわかった (Fig. 2)。続いて、脂質二分子膜にコレステロールを含有するカルセイン封入リポソームと AmB を用いて、本アッセイ法が機能するか調査した。コレステロールを指標にしてポアを形成する AmB によりリポソームにポアが形成され、封入されたカルセインが漏出し、ビーズが蛍光を発することがわかった。本アッセイ法をエクソソームの検出に適用するために、エクソソームを脂質二分子膜にコレステロールを含有しないカルセイン封入リポソームに膜融合させた。膜融合によりエクソソーム由来のコレステロールを包埋させ、AmB を添加したところ、ポア形成によりカルセインが漏出し、ビーズの蛍光強度が大きくなることを明らかにすることができた。この結果より、約 10 万個のエクソソームを検出することができた (Fig. 3)。今後は、封入させる色素を検討し、比色分析への適用を検討する。また、エクソソームは負に帯電しているため、容易にカチオン脂質 (EPC) 膜と膜融合する。リポソーム膜組成における EPC 量や pH により膜融合条件の最適化を行う。本法は、マイクロウェルの設計を変えることでマイクロビーズのアレイ化も可能であるため、多検体を対象にエクソソームの一斉分析への応用も期待される。

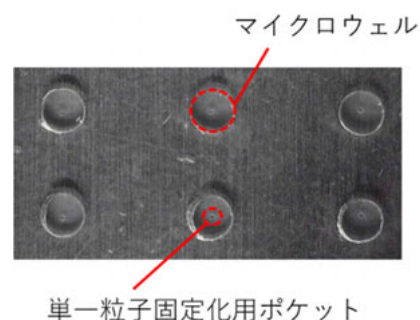


Fig. 1 単一粒子を固定化したマイクロウェル.

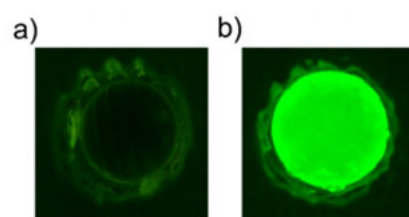


Fig. 2 エタノールにより溶解したカルセイン封入リポソーム添加前 a) と添加後 b) のシリカマイクロビーズ.

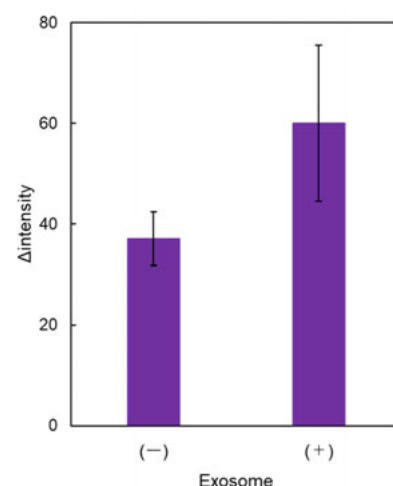


Fig. 3 本アッセイ法によるエクソソームの検出.

4. 研究者としてのこれからの展望

研究者として、自身のアイデアから今まで世の中では考えられなかったアプローチを利用した計測技術やデバイスを開発したいと考えております。これまで、計測技術が高度化・高性能化されてきましたが、現在においても、計測技術課題は多く残されています。計測技術のさらなる発展は、これまで困難であったこと、解明されてこなかった事象をとらえることができることを確信しております。そのため、世の中における計測ニーズを的確に把握し、そのニーズに応えることのスキルを備えている人材になりたいと考えております。そのためには、専門分野を複数持ち、幅広い知識を基盤として活躍する能力を有していることが重要であると考えます。時には、自らの専門分野に閉じこもることなく、周辺の専門分野や全く異なる専門分野を含む多様なものに関心を持ち、既存の枠にとらわれないものの見方を備えていきたいです。今後も、当該研究を含め現在行っている研究をさらに発展させ、多くの学会発表や論文発表を実現できる研究者を目指したいと考えております。また、自身の研究活動を、学生への教育にフィードバックし、次世代の研究者の育成に貢献したいと思います。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は「2022年度 女性研究者奨励金」に採択していただき、誠にありがとうございました。ご支援いただきましたことを、ここに厚く御礼申し上げます。奨励金を頂いたことにより、この研究をより一層前向きに進めることができました。その結果、学会発表や論文の作成につながる成果を得ることができました。今後も、女性研究者として、研究を進められるよう励んで参ります。



Fig. 4 実験の様子.

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	DNA 修復タンパク質 PprA の耐熱化
キーワード	① DNA 修復、② 耐熱化、③ 放射線抵抗性

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	クボ アヤ 久保 彩
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	東洋大学 学術推進研究センター・研究助手
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	東洋大学 学術推進研究センター・研究助手
プロフィール	2019年東京大学大学院 農学生命科学研究科 応用生命工学専攻 後期博士課程修了。米国オクラホマ州立大学でのポスドクを経て2021年8月より現職。博士課程では土壌細菌と外来DNAプラスミドの相互作用について、ポスドクでは緑膿菌の病原性を引き起こす分子機構について研究していた。現在は放射線抵抗性細菌のもつ放射線耐性機構について研究している。

1. 研究の概要

ゲノムDNAの安定な維持は正常な細胞機能の持続性および種の存続において必須であるが、紫外線をはじめとした放射線や化学物質などのストレスにより絶えず損傷を受けている。*Deinococcus radiodurans* は特異的なDNA損傷の修復機構をもつために類まれな高い放射線抵抗性を示す。中でも*D. radiodurans*のDNA修復機構において中心的な役割を担うタンパク質であるPprA (Pleiotropic protein promoting DNA repair A, DNA修復を促進する多面的なタンパク質A) はDNA操作技術に用いる研究試薬として利用されている。しかし、現在市販されているPprAタンパク質は安定性に問題があり、使用温度の利便性や保存期間の長期化を向上させるために当該タンパク質の耐熱性が重要な課題となってくる。そこで、本研究ではPprAの耐熱性を向上させることを目的として研究を行った。

PprAは既に全長の結晶構造が明らかになっているため、これを基に16カ所のアミノ酸を一つずつ変異させたところ、10カ所でPprAの耐熱性が向上することが明らかとなった。これら10カ所の変異を複数組み合わせ合わせた変異PprAの耐熱性を調べたところ、6カ所のアミノ酸を同時に変異させることで最も耐熱性が向上することが明らかとなった。今後は耐熱性PprAを生産する好熱菌 *Thermus thermophilus* は放射線耐性が向上するのか、また、PCRなどに用いる好熱菌由来の酵素と耐熱性PprAの親和性について調べていく予定である。

当該酵素の機能を解明することで、DNA操作技術に用いる研究試薬へ応用できるだけでなく、ヒトにおいてDNA損傷により引き起こされるがんや老化を予防する手立てを講じられると期待される。

2. 研究の動機、目的

生物が種族として生き残るためには、ゲノム配列の情報を安定に保持し次世代へと伝えていくことが必須である。しかしながら、ゲノムは放射線や環境中の化学物質、活性酸素等といったストレスにより絶えず損傷をうけている。また、細胞老化もDNA損傷の一因であり、神経

変性疾患やがんの発生および進行の原因となる。損傷した DNA を速やかに修復することが生体恒常性を維持する基礎であるため、DNA 修復機構を明らかにすることは非常に重要である。

放射線抵抗性細菌 *Deinococcus radiodurans* は 1956 年に米国オレゴン州にてガンマ線滅菌後の牛肉の缶詰から単離された極限環境微生物であり、大腸菌の約 100 倍、ヒトの約 1,000 倍の放射性抵抗性を示す。既にゲノム DNA の全塩基配列が決定されており、この類まれなる放射性抵抗性は、*D. radiodurans* が特異的で高性能な DNA 修復機構をもつためであることが明らかとなっている。大腸菌等の細菌は数個の DNA 二本鎖切断 (double-strand breaks, DSBs) により死に至るが、*D. radiodurans* は 100 箇所以上の DSBs がゲノム中に生じたとしても元通りに修復し生存することが可能である。この DNA 修復の分子機構を明らかにすることにより、DNA 損傷などによって引き起こされるがんや老化を予防する手立てを講じられるだけでなく、DNA 操作技術に用いる研究用試薬へ応用できると期待される。

D. radiodurans の DNA 修復機構には、大腸菌などで広く保存されている RecA タンパク質や LexA タンパク質による SOS 応答で制御される DNA 修復機構の他に、*D. radiodurans* 独自の新規機構が存在する。当該分子機構において中心的な役割を果たす因子として PprA タンパク質 (Pleiotropic protein promoting DNA repair A, DNA 修復を促進する多面的なタンパク質 A) が同定された (Narumi *et al.*, *Mol. Microbiol.*, 2004, 54(1), p. 278)。PprA タンパク質は *D. radiodurans* の DNA リガーゼのみではなく、大腸菌の DNA リガーゼや商品化されている T4 DNA リガーゼの活性を促進し、TA クローニングの効率をも向上させることが分かっている。このように、PprA タンパク質は *in vitro* 条件下において他の DNA 操作技術に用いる研究試薬に対して高い親和性を示すため、産業利用への応用が期待された。実際に PprA タンパク質の性質に関しては特許が取得されており (特許第 4111369 号) これを基とした高効率 DNA 修復試薬「TA-Blunt Ligation Kit」(ニッポンジーン) が販売されている。

しかしながら、現在市販されている PprA は熱に対して不安定であるという課題が残っている。使用温度の利便性や保存期間の長期化を向上させるためには、当該タンパク質の耐熱化が効果的であると考えた。そこで本研究では、PprA タンパク質を耐熱化し、それに伴う機能変化を調べることを目的とした。これにより、現在販売されているキットの改良のみにとどまらず、他の DNA 操作技術に用いる研究試薬の活性促進効果も期待できる。さらには、PprA タンパク質の汎用的な DNA 修復作用は、*in vitro* 条件下のみならず、*in vivo* 条件下においても発揮されるため、DNA 損傷により引き起こされる各種疾病の予防・治療等を含む新規細胞工学の技術への応用も期待される。

3. 研究の結果

まずは野生型 PprA タンパク質の耐熱性を調べた。タンパク質発現用ベクターに *D. radiodurans* の *pprA* 遺伝子を挿入したプラスミドを大腸菌に導入した。遺伝子組換え大腸菌にて生産された PprA タンパク質

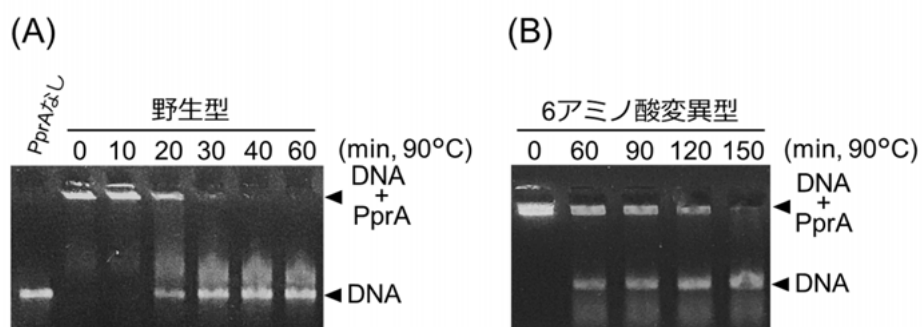


図 1 PprA の耐熱性評価

野生型 (A) または 6 アミノ酸変異型 (B) PprA を 90 度で 0~60 分または 0~150 分間熱処理した後に、制限酵素処理により直鎖状となったプラスミド DNA と反応させ、アガロースゲルシフトアッセイに供することで耐熱性を評価した。

をアフィニティー精製し、精製度を SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法にて確認した。精製した PprA タンパク質を 90 度にて熱処理した後に、制限酵素処理により DNA 切断が生じ直鎖状となったプラスミド DNA と反応させた。これをアガロースゲル電気泳動に供することで PprA タンパク質の DNA 結合能を評価した。その結果、野生型 PprA タンパク質は 30 分間の熱処理により完全に DNA 結合能を失うことが明らかとなった (図 1A)。

次に、PprA タンパク質の結晶構造 (Adachi *et al.*, *FASEB J.*, 2019, 33(3), p. 3647) を基に ① α ヘリックス内のプロリン残基または水素結合を増やす ② β シート内の疎水結合を増やす、という 2 つの観点からアミノ酸残基を選択し、野生型 *pprA* 遺伝子の発現プラスミドを鋳型とした部位特異的変異導入法により合計 16 種の一アミノ酸変異 PprA タンパク質を作製した (図 2)。一アミノ酸変異 PprA タンパク質生産大腸菌を作製し、変異型 PprA タンパク質を精製し、先ほどと同様に熱処理後に直鎖状 DNA との結合能を調べたところ、16 種中 10 種の一アミノ酸変異 PprA タンパク質は野生型 PprA タンパク質よりも耐熱性が向上していることが明らかとなった。そこで、10 種のアミノ酸変異を複数組み合わせることでさらに耐熱性が向上するかどうかを調べた。最終的には 6 カ所のアミノ酸を同時に変異させることで最も耐熱性が向上することが明らかとなった (図 1B)。野生型 PprA タンパク質は 30 分間の熱処理により DNA 結合能を失うが、6 カ所変異型 PprA タンパク質は 2 時間以上の熱処理後も DNA 結合能を維持していた。

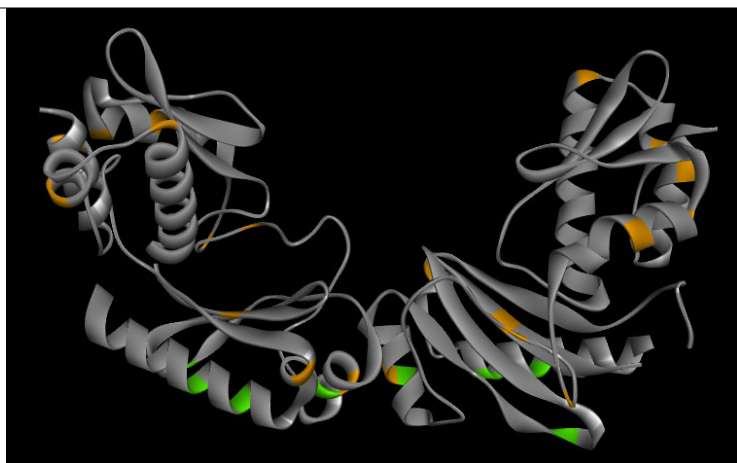


図 2 PprA の耐熱性向上のために置換したアミノ酸残基
置換したアミノ酸残基を橙色で、DNA と結合するアミノ酸残基を緑色で示している。

現在では細胞内でも PprA タンパク質の耐熱性および DNA 修復促進機能が維持されているのかを調べるために、好熱菌であり、かつ *D. radiodurans* と近縁である *Thermus thermophilus* を宿主とした耐熱性 PprA タンパク質生産菌を作製している。今後は耐熱性 PprA タンパク質が高温培養時に *T. thermophilus* に DNA 修復能を付与するか否かを調べる予定である。さらには耐熱性の DNA 操作試薬である PCR 用 DNA ポリメラーゼとの親和性を調べることを予定している。

4. 研究者としてのこれからの展望

指導教員の先生方におんぶに抱っこであった学生時とは異なり、書類上は「一人前の研究者」となった現在、じっくりと自分の研究について考えること、他の研究者との交流、外部資金の獲得、そしてそれらを成すための業績の大切さについてより一層実感しています。共同研究についても、研究試料のやり取りのような簡単なものしか経験がないため、今後は留学経験で学んだことなどを生かし、本格的な共同研究も行っていきたいと考えています。そのためには、本研究について早期に学術論文として発表したいと思っています。また、研究を推進するには長期的な視野が必要不可欠であることもわかってきました。腰を据えて研究ができるように、任期なしの大学教員職へのキャリアアップを目指していきます。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

本研究へご支援いただき誠にありがとうございました。貴奨励金により PprA タンパク質の変異体をどんどん作り、最終的には耐熱性の高い変異型 PprA タンパク質を作製することができました。必要でありながら高価なために購入を躊躇してしまう試薬を無事に購入することもできました。また、迅速に研究を進められただけでなく、積極的に学会に参加し、本研究を発信することもできました。本研究について発表した学会の一つでは優秀ポスター賞も受賞することができました。さらには、金銭面のみではなく、女性研究者奨励金に採択されたこと、そして書類審査時に選考委員会の方々からいただいたコメントにより、本研究の重要性を改めて確認することができ、研究遂行の励みとなりました。偏に支援してくださる皆様のおかげです。重ねて御礼申し上げます。本研究は DNA 操作作用の新規試薬を開発するというだけでなく、将来的にはヒトの DNA 修復治療につながる可能性も秘めている将来性の高い研究であると自負しております。今後もより一層精進してまいります。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	動物不審死体における死後 CT 画像検査の有用性の検討 －動物法関連犯罪の科学的評価方法の確立－
キーワード	① 動物虐待、② 法医学、③ 法獣医学

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	キハラ ユウコ 木原 友子
配付時の所属先・職位等 (令和 4 年 4 月 1 日現在)	日本獣医生命科学大学 野生動物学教室・ポスト・ドクター
現在の所属先・職位等 (令和 5 年 7 月 1 日現在)	シェルターメディスン社会連携講座・社会連携講座助教
プロフィール	動物の法医学である法獣医学を専門としております。法獣医学は動物に関連する法律に関する事項を考究する学問であり、法医学等の公衆衛生分野との連携の下、研究を通じて獣医学だけでなく医学にも貢献できる研究成果と社会への還元を目指しております。動物の溺死診断を目的とした珪藻検査の有用性を研究課題として、実験動物を使用することなく、呼吸数の増大に伴って、肺の珪藻濃度が溺水に匹敵、あるいは超える濃度となることを証明しました。虐待診断における死後 CT 画像検査の有用性の検討では、動物の銃創に初めて X 線分析顕微鏡を使用した銃創分析により受傷機転の診断に有用であることを証明しました。

1. 研究の概要

死後 CT 画像検査を用いた動物虐待等の動物法関連犯罪における科学的な評価方法を確立するにあたり、後方視的かつ前向きに、動物の殺傷および身体的虐待、ネグレクト、中毒、死後変化の死後 CT 画像所見の分類およびその評価方法と、人獣および動物種鑑別の評価方法を検討した。

2. 研究の動機、目的

日本では近年、動物愛護管理法違反、鳥獣保護法違反等、動物法に関連する犯罪の取り締まりが強化されている。動物虐待の評価は、動物が不必要な苦痛を被ったか否かを、客観的、かつ科学的に評価する必要がある、損傷の評価や受傷機転、死因および死因の種類の決定が重要な診断項目となる。死後 CT 画像検査は、医学領域においては法医学を中心として、一般的な検査方法として確立されつつあり、死因診断や解剖では取得できない有意所見の取得に使用されている。一方、獣医学領域において死後 CT 画像検査は未だ一般的ではない。本研究の目的は、動物法関連犯罪が疑われる動物不審死体に対応する獣医学的な診断方法を強化するため、解剖検査に次ぐ検査方法として、死後 CT 画像検査の有用性を検討することとした。

3. 研究の結果

動物虐待のうち動物の殺傷に該当します文化財保護法違反被疑事件における特別天然記念物のニホンカモシカの死後 CT 画像検査を主体とする銃創分析について、国際学会である International Society of Forensic Radiology and Imaging の Annual meeting である ISFRI2022 にて発表した。

Postmortem CT, X-ray analytic microscopy, and ICP-MS used to analyze the wounds of an illegally killed Japanese serow

Yuko Kihara, et al. The 11th Annual Congress of the International Society of Forensic Radiology and Imaging, Tokyo (Virtual) 2022.

また、同内容について、法医学の国際誌である Legal Medicine に投稿し、掲載された。

Yuko Kihara, et al. X-ray analytic microscopy with CT-guided sample extraction to analyze potential projectile fragments in a dead serow, Legal Medicine, 63, <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2023.102257>.

4. 研究者としてのこれからの展望

この度、特別天然記念物であるニホンカモシカの銃創分析の事例を通して、動物虐待の診断における死後 CT 画像検査の有用性を検討するに当たり、殺傷、身体的虐待、ネグレクト、中毒、死後変化、人獣鑑別といった各事例を詳細に検討することが重要であることが分かりました。致死事例においては、生前の情報が得られないことも多いことから、法医学においても、多数の事例報告や症例対照研究等の過去の研究を積み上げて、死後 CT 画像検査での死因診断に有用な所見が検討されておりますため、日本における動物虐待被疑事例の各事例に関して、解剖や死後 CT 画像検査のみならず、生化学検査や薬毒物検査等の結果を踏まえて、詳細に検討する必要があると考えました。

動物虐待は、動物に対する犯罪だけではなく、対人暴力や家庭内暴力・ネグレクトに関連することが示唆されており、獣医師として地域社会の安全と社会秩序の維持に寄与する学問である法獣医学に関連する研究を継続し、社会に役立つ知見を発進して参りたいと存じます。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

2022 年度女性研究者奨励金に採択いただきまして、誠にありがとうございます。

皆様のご支援のおかげで、死後 CT 画像検査に関する多くの文献を検索することができまして、国際誌への投稿と掲載に至ることができました。今後も、死後 CT 画像検査に関する研究を継続して、新たな知見を社会に発信して参りたいと存じます。

本研究課題のためご支援いただきましたこと、厚く御礼申し上げます。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	精神疾患のある親を持つ学童期の子どもと家族の地域生活支援 —サポートプログラムの開発と実施を通して—
キーワード	① 精神疾患のある親、② 学童期の子どもと家族、③ 地域生活支援

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	オオマガリチカ エ 大 曲 睦 恵
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	ルーテル学院大学 総合人間学部 助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	ルーテル学院大学 総合人間学部 准教授
プロフィール	2003年12月米国ミルズ大学大学院修士課程（専攻：Child Life in Hospitals and Community Health Centers with Children who have Medical Needs）修了。 2016年9月ルーテル学院大学総合人間学研究科社会福祉学専攻博士後期課程修了。チャイルド・ライフ・スペシャリスト、社会福祉士、博士（社会福祉学）。 2018年～ルーテル学院大学の教員となり現在に至る。 総合病院、がんセンターでの勤務を通し、「療養環境下にある子どもと家族」「重篤/慢性疾患のある家族を持つ子ども」「近親者を亡くす/亡くした子ども」の支援に長く関わってきた。現在は、地域生活の中でのそうした子どもと家族への支援に取り組んでいる。

1. 研究の概要

近年、精神疾患のある親を持つ子どもの実態（ヤングケアラーや子ども自身の生きづらさにつながっている等）が着目されつつあるが、日本においてはそうした子ども（特に未成年）に対する支援は未開発である。本研究では、以下の流れに沿い、精神疾患のある親を持つ学童期の子どもを対象にした地域におけるサポートプログラムを開発したい。

- ①：先行研究の調査を行い、精神疾患のある親を持つ子どもと家族のニーズと課題、サポートプログラムや支援について精査し、必要な要素を抽出する。
- ②：①に基づき精神保健の専門家らとともにプログラムを開発する。
- ③：プログラムを実施し、子ども・家族の観察やアンケート、スタッフのインタビューを行い、プログラムの効果を分析する。
- ④：プログラム評価を行い、最終プログラム案を完成する。

2. 研究の動機、目的

研究者はこれまでに、親が重篤な（慢性の）病気であったり、または親を亡くした未成年の子どもと家族への個別支援（心理社会的サポート）や学童期に特化したサポートプログラムに携わってきた。支援に関する調査研究も行ってきており、その中で、こうした状況にある子どもの様々な悩みや罪悪感、身体症状や不登校などの問題を把握してきた。

親が重篤な（慢性の）病気であったり、または親を亡くした子どもやその家族（配偶者・親族）へのサポートに関しては、医療現場を中心に関心が高まっており、特にがんの親を持つ学

童期の子どもと家族に特化したサポートプログラムが国内で広がっている。しかしそのほとんどが病院内での実施であり、子どもと家族の生活の基盤である地域においては、ニーズの把握の難しさや支援体制の未整備から十分なケアが行き届いていない。そのため、地域を基盤とした精神疾患のある親を持つ子どもと家族のサポートプログラム作りが必要であると強く感じ、本研究の申請に至った。

今回の研究では、これまでの実践や研究等を基に、地域で行える精神疾患のある親を持つ学童期の子どもを対象にしたサポートプログラムを開発したい。そのために、精神疾患のある親を持つ子どもと家族のニーズ、サポートプログラムに必要な要素は何か、本研究で明らかにしたい事項である。

3. 研究の結果

研究の概要で述べた①～④のうち、2022 年度に実施できた内容については研究①、②である。③、④については、サポートプログラムの開発に時間を要したため、プログラム実施のための準備期間を十分に確保できず、2023 年度 8 月（夏休み期間）の実施予定となっている。2022 年度の研究内容については以下の通りである。

研究① 【文献調査】

先行研究や行政資料より精神疾患のある親を持つ子どもと家族のニーズや課題を抽出し、支援について検討した論文を、所属機関の紀要に投稿した。さらに、本テーマをもとに地域住民や専門職を対象に勉強会を行い、様々な立場の方と意見を交換した。

研究② 【サポートプログラムの開発】

I：精神疾患のある親を持つ子どもと家族の支援にかかわる相談事業所や施設の専門職 6 名にインタビューを実施し、特に地域においてこうした子どもと家族への支援のための必要な要素（下記①～⑦）について整理した：

- ① 様々な関係機関の連携の中で、様子がおかしい（子どもの傷が多い、見せる部屋と見せない部屋がある、遊びに行けない、洋服が汚れている、匂い、子どもの行事に参加しない等）家族がいたら気づいた人が挙げていく仕組みが必要（関係機関：保育・学校等教育機関、医療機関、社協、市役所の福祉課、地域の NPO 法人（相談事業所等）、民生委員児童委員、基幹相談支援センター）
- ② アウトリーチで家の中の様子を知れる立場の方が察知し、共有していく仕組み作り：保健師（要支援家庭）、CSW、PSW、訪問看護スタッフ（ヘルパー等）などケースを知る専門職との連携。
- ③ 学校でも家でもない第 3 の居場所が必要：子ども食堂など、親子で行けるところ、対象となる家族と子どものニーズが高いところ。（学童クラブも利用可能か？）
- ④ いずれにせよ、どこで誰が何をするか、「ハブ」になる、「つなぐ」「コーディネート」をする役割を担う機関や人が必要。役割分担の整理。本人も交えて支援について話し合えるとなお良い。←当事者の方自身のケアがある方が子どものことを考える余裕が出る。少なくとも関係機関は顔を見て話せると良い。ケースによってキーパーソンになる職種も異なる（キーパーソンの性別等含め配慮が必要、精神疾患の方の場合は「言った言わない」に敏感な方が多く、さらにコミュニケーションが難しい方も多いため、根気よく寄り添える、信頼関係がある人が必須。一人で対応しないことも大事。）
- ⑤ 親の集まりも必要：親が（子育てについて）相談できるところを知らない方も多い。
- ⑥ 学校の先生（特に担任の先生）や SC の方がケースを拾い、そうした家族にレスパイトや支援の情報を伝えてくれるといい。（学校の先生との連携は必須）
（大きな枠組みでは、学校での子どもへの精神疾患に関する教育も必要）
- ⑦ 子どもへの統一した関わり方（聞き出さない、子どもが話すのを待つ）の共有、確認も必要では。色々抱えている子どもは時間をかけてゆっくり関わるのが大事。話したい子は多いのではという意見は多かった。専門職の色はなるべく出さず（専門職の視点で得た情報はスタッフ間で共有）、信頼関係作りから。今話さなくても、いつか話したくなった

時に話せる場所があると知っておくことは大事。

＊上記①～⑦で挙げられたように、専門職は「地域における生活支援と心のケアが同時並行できるような仕組み作り」を重要視していることが明らかになった。

Ⅱ：文献調査（研究①）、研究②－Ⅰ（精神疾患のある親を持つ子どもと家族の支援にかかわる相談事業所や施設の専門職 6 名へのインタビュー）の内容を基に、地域の関係機関（A 市社会福祉協議会、B 精神保健福祉専門機関（A 市社会福祉協議会が運営）と継続的に協議を行い、精神疾患のある親を持つ子どもと家族への支援のための下記 2 つのアプローチについて検討した。

①子ども・家族の地域の中の「朝ごはんを介した居場所作り（「ヤングケアラーの支援」という枠組みにて）」

②精神疾患のある母親と家族を対象にした「親子プログラム」

上記①については、A 市社協職員だけでなく、有志の地域住民の方 3～5 名とともに、計 7 回話し合いを重ね、地域で精神疾患のある親を持つ子どもと家族の支援を行っている施設の見学や、A 市の中で実施場所の対象となり得る地域周辺の街歩き等も行い、活用できそうな資源についても検討した。8 月の開催に向けて準備を進めている。

②については、B 精神保健福祉専門機関の職員だけでなく、親子支援の専門家も同席し、専門的・客観的な意見をいただいている。8 月の開催に向けて、対象者への周知を行っている。

Ⅲ：B 精神保健福祉専門機関の利用者（小学生以下の子どもを持つ母親）12 名を対象に、「親子プログラム（親子支援）」に関するアンケートを行い、B 精神保健福祉機関内の「親子プログラム」に関するニーズについて把握した。アンケート結果に関しては以下の通りである。

1. 子どもの年齢（きょうだい含む）			
①乳幼児 4 歳、5 歳	②小学生 平均 9.3 歳	③中学生 13 歳、15 歳	④高校生以上 16 歳
3 名	11 名	2 名	1 名

2. プログラム内容の希望	a. とても興味がある	b. やや興味がある	c. あまり興味がない	d. 全く興味がない
親子で行うプログラムについて	4 名	7 名	1 名	0 名
子ども同士で好きなことに取り組むプログラムについて	4 名	7 名	0 名	1 名
宿題や学習支援について	6 名	3 名	3 名	0 名
精神疾患に関する情報提供について	2 名	6 名	2 名	1 名
子どもが気持ちに適応できるプログラムについて	7 名	3 名	1 名	0 名
親のみでの子育てについて話し合う時間について	2 名	6 名	1 名	0 名

また、「親子プログラム」に関わらず第三者に望むサポートに関しては以下の記述があった：

- ・学童も定員オーバーで入れないので放課後のサポートがあると良いと思う。
- ・子どもの正直な心の声を聞いてほしい。
- ・うちは、ひとりっ子（娘）なので、いろいろな第三者（大人や子ども）と交流させたいです。
- ・気持ちを聞いて、寄り添って頂けると良いと思います。
- ・子どもと遊んでいても、親が疲れないようなサポートが欲しい。
- ・保護者が日々（いい方が悪くても、自分（子）に都合が悪くても）言っていることはあなたを想

っているから、という事が伝わるような話、保護者に違うよ、と言うのも良いことだよ、と伝わる話をしてほしい。

・親と子どもの情報共有。していただけると子どもの混乱が減ると思います。

アンケート結果から、自由記述も踏まえ、親子プログラムの実施への示唆に関しては下記①～⑤が挙げられる：

- ①子どもへの接し方や影響について不安を抱えていらっしゃる方は多そう。特に、しつけ、勉強の中で上手く関われない葛藤はどの世代でも共通に抱えていそう。発達障害を持つ子どもなど、さらに支援が必要な子どもを持つご家庭もあり、母親として多くの負担を抱えているケースもあった。
- ②ご自分の病気のことを子どもに伝えるかどうかには迷いがあるが、子どもへ病気の影響を感じていらっしゃる方がほとんど。（←最初は親の病気についてはしっかり話す、という感じではないほうがいいのかもかもしれない。ただ、親の思いやお母さんが疲れやすい等、子どもが感じるであろうことについて話しやすい雰囲気が作れると良いのかもかもしれない）
- ③数名のクローズの会から始める方が安心感はあるそう。
- ④親子でできるプログラムから始めても良いのかもかもしれない（リフレッシュできそうなもの）。工作・制作なども入りやすいかもかもしれない。
- ⑤例えばその途中で、親は参加自由形式で別のお部屋で休憩（自由に交流）する時間もあるといいのかもかもしれない（親のみの時間をほとんどの方が希望されていたので）。

＊これらの示唆を踏まえた親子プログラムの実施に向け、準備を進めている。

4. 研究者としてのこれからの展望

地域共生社会の実現に向けて、様々な現場で取り組みが行われていますが、その中でこれまで手が届きにくく、声を上げづらい立場にある「精神疾患の家族を持つ子どもと家族」の立場の方々が必要なサポートにつながり、地域での生活が守られることを目指し、研究者として、そして地域の一市民としてできることを探していきたいと思っています。支援の「提供者」「受け手」と区別するのではなく、関わる方々と一緒に楽しみながら、持続可能なサポート体制を一緒に作っていくことができるよう、研究を重ねて行きたいと思っています。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

本奨励金を得ることで、学術研究として承認・支持をされている研究テーマという根拠を持ち各関係機関にご協力の打診をすることができました。地域の社会福祉/精神保健福祉関連の施設・事業所の専門職や地域住民の方々と意見交換を継続的に実施でき、さらに当事者（精神疾患を持つ母親の立場の方々）にアンケートを行えたことで、より幅広く、地域に根差した支援体制という視点で本研究テーマについて検討をすることができています。

当初計画していたものは医療機関あるいは社会福祉・精神保健福祉の専門機関での「精神疾患の家族を持つ子どもと家族」を対象にした「親子プログラム」でしたが、地域住民の方と一緒に「地域における子どもと家族の支援（ヤングケアラーの立場にある子どもの居場所作り）」について検討することで、地域の生活の中で精神疾患の家族を持つ子どもと家族を対象にした支援やアプローチ方法の選択肢が増え、より支援とつながりやすくなるような体制の構築が期待できると考えます。

地域における居場所作りと精神保健福祉専門機関での親子プログラムという2つの軸で進めていたため準備時間が足りず、両方とも実施までには至りませんでした。インタビュー（オンライン含む）実施のための環境整備や今夏の開催に向けて必要な物品を購入するなど、着実に準備を進めることができました。プログラムの実施や評価については引き続き尽力していきたいと思っています。

公的な制度では届かない（届きづらい）方々を対象にした本研究に目を留め、サポートして下さったことに心から感謝申し上げます。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	ポリオーマウイルスを用いたドラッグデリバリーシステムの構築 —ポリオーマウイルス関連疾患の治療を目指して—
キーワード	① ポリオーマウイルス、② ドラッグデリバリーシステム、③ マイクロ RNA

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	イチカワ ヒロナ 市川 裕菜
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	武蔵野大学 薬学部 機能形態学研究室 助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	武蔵野大学 薬学部 機能形態学研究室 助教
プロフィール	2014年3月に武蔵野大学薬学部(6年制)を修了し、薬剤師免許を取得。 2018年3月に東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科ウイルス制御学分野で博士(医学)を取得した。博士課程では主にウイルス学や腫瘍学の研究を行い、ティーチングアシスタントとして参加した医学部の微生物学実習では、インフルエンザウイルスや結核菌を含めて幅広いウイルスや細菌類の取り扱いや検査法を習得した。 2018年4月より現在は、武蔵野大学薬学部で助教として薬学生の教育と並行してウイルス感染症の研究に取り組んでいる。

1. 研究の概要

ウイルス様粒子(VLPs: Virus-like particles)は、ウイルスのカプシドタンパク質で構成されたナノ粒子で、カプシドの内側にウイルス DNA やウイルス RNA を含まない輸送担体である。現在臨床現場では、ヒトパピローマウイルスワクチン等にこの VLPs の技術が応用されている。ワクチン応用以外にも、VLPs を遺伝子導入システムとして利用する遺伝子治療への応用が研究されている。

遺伝子治療は、既にアデノ随伴ウイルス(AAV)やレトロウイルス、レンチウイルスなどが臨床応用されている。しかしながら AAV は、導入する遺伝子の大きさに限りがある。また、レトロウイルスやレンチウイルスには、宿主染色体への挿入変異による癌化などが懸念される(Bulcha JT et al., Signal Transduct Target Ther., 2021)。上記の理由により、より汎用性が高く、安全なウイルス媒体が求められている。本研究において申請者は、ポリオーマウイルスの VLPs を遺伝子導入媒体として注目している。

ポリオーマウイルス科のウイルスは、エンベロープを持たない環状二本鎖 DNA ウイルスである。特にポリオーマウイルス科に属する Simian Virus 40 (SV40) は、これまでも遺伝子導入システムとして研究されている。主に、試験管内(in vitro)でのポリオーマウイルス VLPs の作製が行われてきたが、標的細胞への感染効率や遺伝子発現効率に問題がある(Tsukamoto H et al., Genes Cells., 2007)。ポリオーマウイルスのカプシドタンパク質は、VP1、VP2 および VP3 が知られているが、これまでの系ではウイルス粒子の主たる構成因子である VP1 のみを用いていたことが、感染効率低下の原因と考えられる。

本研究では、3つすべてのカプシドタンパク質を安定的に発現するパッケージング細胞を

作製し、その細胞を用いて培養細胞系でのポリオーマウイルス VLPs の作製方法を構築し、VLPs 感染効率の改善を試みた。

2. 研究の動機、目的

ヒトに感染するポリオーマウイルスは 14 種同定されており、そのうち 8 種はヒトに多様な疾患を引き起こす (Ambalathingal RG et al., Clin Microbiol Rev., 2017, Moens U et al., Infect Genet Evol., 2017)。特に JC ポリオーマウイルスや BK ポリオーマウイルスは、成人の 80% に潜伏感染しており、健常時には病原性を示さないが、後天性免疫不全症候群 (AIDS) の発症や免疫抑制剤服用中などの免疫機能低下時には進行性多巣性白質脳症や BK ウイルス腎症などのポリオーマウイルス関連疾患を引き起こす。しかしながら、これらのポリオーマウイルス関連疾患に対する治療法は確立していない。

申請者はこれまで、ポリオーマウイルスの一種である SV40 の生活環やウイルスタンパク質およびウイルスのマイクロ RNA (miRNA) の機能解析を行ってきた。その過程で、ポリオーマウイルスの miRNA がウイルス複製に必須なウイルスタンパク質である Large T 抗原を標的とし、その発現を低下させることにより、最終的にウイルス複製を低下させることを明らかにした (Tokorodani M*, Ichikawa H* (*equally contributed) et al., Biol Pharm Bull., 2020)。

そこで本研究では、ポリオーマウイルス関連疾患の新規治療法として、同じ感染経路および感染指向性であるポリオーマウイルスの VLPs を用いた miRNA 遺伝子治療法の確立を目指してこの VLPs 作製と感染効率の改善を図った。

3. 研究の結果

初めに、ポリオーマウイルスの複製に必須な T 抗原の発現抑制効果を検証するために、T 抗原を標的とするマイクロ RNA (miR-S1) をポリオーマウイルス VLPs に内包した VLPs-miR-S1 を作製した。野生型ポリオーマウイルスを一次感染させた CV-1 細胞 (ミドリザル腎臓細胞) に VLPs-miR-S1 を添加して 48 時間後の T 抗原の発現をウエスタンブロット法で解析したところ、VLPs-miR-S1 処理群で T 抗原 (Large T 抗原および small t 抗原) の発現抑制傾向が認められた (図 1 左)。次に、T 抗原がゲノム DNA に組み込まれている COS-7 細胞 (ミドリザル腎臓細胞) に VLPs-miR-S1 を添加 48 時間後の T 抗原の発現をウエスタンブロット法で解析したところ、同様に VLPs-miR-S1 処理群で Large T 抗原および small t 抗原の発現が抑制された (図 2 左)。この時の miR-S1 の発現は、VLPs-miR-S1 未処理時と比べて著しく高い発現を示している (図 1, 2 右)。以上の結果より、今回開発した VLPs-miR-S1 は T 抗原を標的としてその発現を抑制し、治療担体として機能していることがわかった。

次に、ポリオーマウイルス VLPs の作製効率化を図るため、レトロウイルスベク

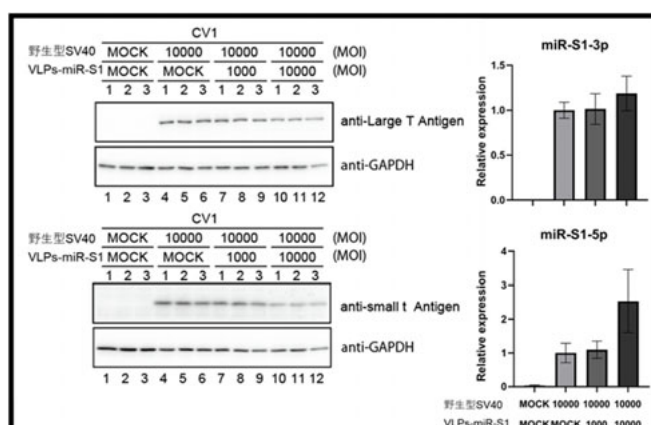


図1. ポリオーマウイルスに感染したCV1細胞にVLPs-miR-S1添加した結果
左) VLPs-miR-S1添加時のLarge T抗原およびsmall t抗原の発現
右) VLPs-miR-S1添加時のmiR-S1-3pおよびmiR-S1-5pの発現量

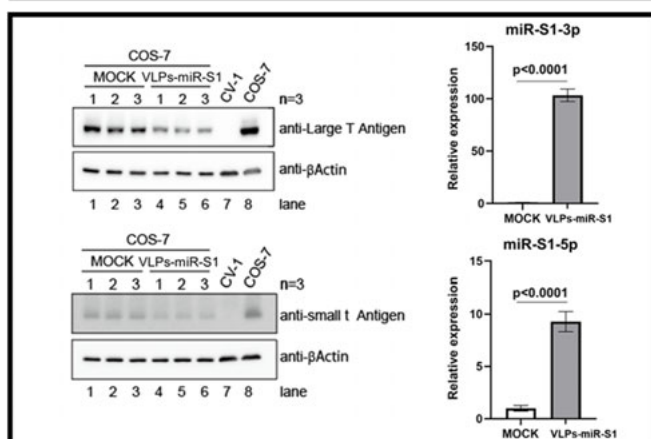


図2 COS-7細胞にVLPs-miR-S1添加した結果
左) VLPs-miR-S1添加時のLarge T抗原およびsmall t抗原の発現
右) VLPs-miR-S1添加時のmiR-S1-3pおよびmiR-S1-5pの発現量

ターの遺伝子導入技術を利用した、ウイルスカプシドタンパク質を安定発現するパッケージ細胞の作出を試みた。ここで細胞にクローニングする領域を選択するのに難渋したが、最終的にはポリオーマウイルス由来のプロモーターを含めてその下流にあるウイルスカプシドタンパク質 (VP1、VP2、VP3) 及びウイルス放出に必須な Agno protein を含む遺伝子クラスターをレトロウイルスベクターにクローニングした。このベクターを 293 細胞 (ヒト胎児腎臓細胞) にトランスフェクションし、クローニングした各遺伝子の発現をウエスタンブロット法で確認しところ、目的通り、VP1、VP2 および VP3 の発現が認められた。今後は、得られたウイルスベクターを利用して SV40 産生時に利用する CV-1 細胞に遺伝子の安定発現を試みる予定である。

4. 研究者としてのこれからの展望

現代では、新型コロナウイルス感染症の世界的流行に代表されるように様々な新興・再興感染症の拡大が社会的な問題となっている。ヒトの生活環境には、多種多様な微生物が存在し、進化および変化し続けており、常に未知の疾患を引き起こす危険を孕んでいる。こうした微生物を適切に取り扱える施設や人材を整備することは研究活動が社会に貢献する大きな役割の一つである。

ウイルス研究を通して病原微生物の取り扱いを学ぶとともにその対策法を見出し、社会に還元していきたい。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

本奨励金により、ポリオーマウイルス感染に対する遺伝子治療法確立の足掛かりが得られました。今後さらなる研究によりポリオーマウイルス感染のみならず、他疾患の遺伝子治療への応用につながるものと考えております。今後も本助成によって得られた研究知見をもとに、研究活動および学生育成に邁進してまいります。

最後になりましたが、本研究をご理解いただき、その遂行をご支援いただきました支援者の皆様並びに日本私立学術振興・共済事業団に心より御礼申し上げます。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	安価な金属を使用した新規酸素貯蔵材料の研究開発
キーワード	① 酸素貯蔵材料、② 酸素ガス製造、③ 遷移金属酸化物

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	タムラ サヤカ 田村 紗也佳
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	明治大学理工学部・助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	株式会社 NTK セラテック・社員
プロフィール	2019 年 3 月東海大学大学院総合理工学研究科総合理工学専攻 博士課程修了。博士(理学)。神奈川大学工学部・博士研究員、同・客員研究員、明治大学理工学部応用化学科・助教を経て、2023 年 4 月より株式会社 NTK セラテックに勤務。

1. 研究の概要

本研究では、酸素ガス製造への応用に向け、低コストと性能を両立した遷移金属酸化物における新規酸素吸脱着材料の設計・開発を目的として研究を推進した。酸素の吸収放出特性を発現する遷移金属化合物として原料コストが安価な鉄に着目し、ペロブスカイト型関連構造鉄系酸化物やその周辺化学組成の鉄系酸化物の合成と酸素貯蔵特性の調査を行った。鉄は存在量が多くコスト面で非常に有利であるが、報告されている低コストな鉄系酸素貯蔵材料は、動作温度が 550 °C と高い。本研究では、既報の鉄系材料よりも 100 °C 以上低い 400 °C 以下の温度で動作する優れた新規酸素貯蔵材料を見出した。

2. 研究の動機、目的

【 動機 】

近年、地球温暖化や化石燃料の枯渇などを背景に、省エネルギー化は重要な課題となっており、産業界では 2030 年までに原油換算で 1,042 万 kL のエネルギー削減が求められている(経済産業省省エネルギー小委員会, 2021 年 5 月資料)。酸素ガスは製鉄・ガラス・化学品合成など多くの分野で使用され、例えば、製鉄所の高炉では燃焼効率を高めるために酸素が使用され

表1 酸素ガス製造方法の比較

	基本動作	吸脱着材料	動作温度	最高酸素濃度	電力源単位 (kWh/Nm ³)	備考
深冷分離法	O ₂ /N ₂ の液化 温度差を利用	—	−183 °C (O ₂ 液化温度)	> 99%	0.32	技術的に成熟、 電力源単位 の大幅な低 減は難しい
従来型PSA法	圧カスイングに よるN ₂ 吸脱着	ゼオライト	室温	93%	0.40	
酸素吸着型 PSA法	圧カスイングに よるO ₂ 吸脱着	酸素貯蔵材料	300 °C~ 400 °C目標	> 99%	0.20目標	排熱の 有効利用

る。酸素は空気からのガス分離により得られるが、酸素と窒素は物性が似ているため、分離には大きなエネルギーを必要とする。そこで、製造時のエネルギーを大きく低減させる革新的な技術が期待されている。現在、酸素ガス製造技術としては主に深冷分離法と圧力スイング吸着 (PSA) 法の2種類が適用されている (表 1)。深冷分離法では空気の冷却・液化によって窒素と酸素を分離するため消費電力は高い。PSA 法は、吸着剤のガスに対する吸着特性の違いを利用して、加圧・減圧を交互に繰り返して目的ガスを分離する方法であり、小容量では省エネルギーの観点から PSA 法が有利である。

現行の PSA 装置では空気分離用の吸着材にはゼオライトが用いられており、空気中の窒素を吸着して酸素濃縮する方法が適用されている。空気中の窒素濃度は約 78%、酸素濃度は約 21%であることから酸素を選択的に吸着するほうが効率的であり、PSA 操作のエネルギーを低減できる可能性がある。

そこで、酸素を選択的に吸着・吸蔵する「酸素貯蔵材料」の吸着材への利用が期待されている (図 1)。同材料は、酸素を構成元素の価数変化に伴い可逆的に吸収・放出する機能性材料である。また、この材料が機能する動作温度 (酸素吸収放出現象の発現温度) は高温である必要があるが、利用工場内での排熱を安価にかつ有効に利用して装置を駆動することにより、酸素ガス製造にかかるコストの削減が可能となる。

この技術の実現のためには、酸素貯蔵能・動作温度・酸素吸収放出速度・耐久性などの点から、**所望の特性をもつ材料の開発**が求められている。

【 目的 】

酸素ガス製造に適した金属酸化物は、 $\text{YBaCo}_4\text{O}_{7+\delta}$ [M. Karppinen et al., *Chem. Mater.*, **18**, 490 (2006)] や $\text{Ca}_2\text{AlMnO}_{5+\delta}$ [T. Motohashi et al., *Chem. Mater.*, **25**, 372 (2013)] が報告されている。これらの材料は構成元素にイットリウム、コバルト等、希少なため高価な金属元素を含有する、または、安価な金属元素のみを使用した材料では動作温度が高くなるため、酸素ガス製造装置の耐熱性の点で問題が生じる。低コストな酸素製造のためには、酸素貯蔵材料自体のコストも重要であり、希少金属を含有しないことも実用化に求められる要素である。

鉄は存在量が多くコスト面で非常に有利であるが、報告されている低コストな鉄系酸素貯蔵材料 $\text{Sr}_{1-x}\text{Ca}_x\text{FeO}_{3-\delta}$ [N. Miura et al., *Ind. Eng. Chem. Res.*, **55**, 3091 (2016)] は、動作温度が 550 °C と高い。そこで本研究では、希少元素を含有しない低コストでありながら高性能かつ安定性のある新規酸素貯蔵材料の開発を目的とする。

3. 研究の結果

本研究では、低コストと性能を両立した遷移金属酸化物として、まだ酸素貯蔵特性が明らかにされていないペロブスカイト型関連構造鉄系酸化物やその周辺化学組成の鉄系酸化物の合成と酸素貯蔵特性の調査を行い、高機能新規酸素貯蔵材料を探索した。

予備検討において、酸素欠損ペロブスカイト $\text{BaFeO}_{3-\delta}$ にカルシウム (Ca) を置換した $\text{Ba}(\text{Ca}_x\text{Fe}_{1-x})\text{O}_{3-\delta}$ (以後、BCFO と示す) が大きな酸素貯蔵能を示すことを見出した。BCFO は希少金属を含有せず、存在量が豊富なバリウム・カルシウム・鉄のみで構成されることから、原料コストの面で非常に有利である。従来の鉄系酸素貯蔵材料である $\text{Sr}_{1-x}\text{Ca}_x\text{FeO}_{3-\delta}$ [N. Miura et al., *Ind. Eng. Chem. Res.*, **55**, 3091 (2016)] は、動作温度が 550 °C と高い。酸素ガス製造装置の耐熱性の点から動作温度は 500 °C 以下である必要があり、さらに、排熱の有効

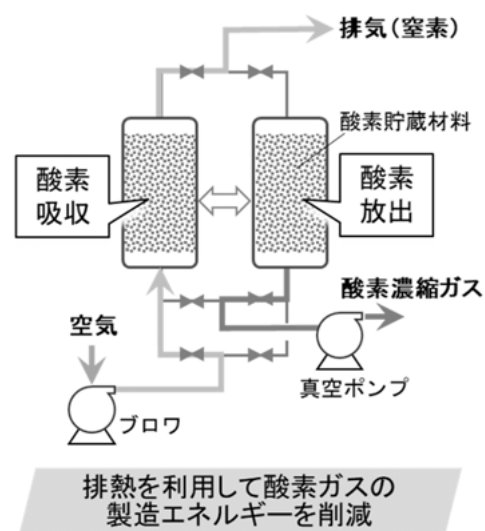


図1 酸素貯蔵材料を用いた酸素ガス製造 PSA 装置の模式図

利用という点からは 400 °C 以下が望ましい。酸素貯蔵材料の性能は酸化還元種と結晶構造に依存することから、金属組成比を調整して酸化還元種である Fe イオン周りの局所構造を変化させることにより、材料の性能を向上できる可能性がある。そこで、BCFO についてカルシウム置換量などの組成比の最適化を行った。

酸素貯蔵特性が未調査である既知相 $\text{Ba}_4\text{CaFe}_3\text{O}_{9.5+6}$ (BCFO-413) をターゲット化合物として、組成比を変えて周辺化学組成の探索を行った結果、従来組成やその他の既知化合物とは一致しない XRD パターンを示す試料が得られ、この組成範囲に未知の鉄系酸化物相が存在することが明らかになった。BCFO-413 および当該鉄系酸化物の温度スイング時の TG 曲線を図 2 に示す。この結果、BCFO-413 と異なる酸素吸収放出挙動を示す新規 BCFO を発見した。酸素気流中の温度変化に対して、BCFO-413 は 100–800 °C 付近で緩やかかつ連続的な重量変化を示す。一方で新規 BCFO は、400 °C 付近のより狭い温度範囲で急激な重量変化が起きている。このように、新規 BCFO は酸素含有雰囲気中でのわずかな温度変化に応じて顕著な酸素放出挙動を示す。また最大酸素吸収量も、BCFO-413 の約 2.0 wt% に対して、新規 BCFO では約 2.7 wt% と大幅な向上が確認された。新規 BCFO の最適組成は $\text{Fe}/\text{Ca} = 4.0$ であった。この最適組成は可逆的かつ不連続な重量変化を示すことから、BCFO-413 よりも大きな構造変化を伴う酸素貯蔵材料であることが示唆された。構造解析の結果、新規 BCFO は三斜晶系の酸素欠損秩序ペロブスカイト型 $\text{Ba}_5\text{CaFe}_4\text{O}_{12}$ であることが分かった。

本材料は 400 °C 以下の温度において、ガス切り替えのみでも安定した酸素吸収放出挙動を示す。370 °C における窒素/合成空気の雰囲気切り替えでは、約 1.2 wt% の酸素を吸収放出する (図 3)。酸素吸収は 1.5 分、酸素放出は 4 分と素早い酸素吸収放出が可能であることも分かった。申請者が以前発見した鉄系酸素貯蔵材料 $\text{SmCa}_2\text{Fe}_3\text{O}_{8+6}$ の PSA 動作温度は 550 °C であったが、新規 BCFO は希土類フリー化合物であるためより低コストであり、動作温度のさらなる低温化にも成功した。また、酸素吸収放出時間も新規 BCFO は $\text{SmCa}_2\text{Fe}_3\text{O}_{8+6}$ と比較して圧倒的に速く、単位時間当たりのサイクル数を増やすことができるため、 $\text{SmCa}_2\text{Fe}_3\text{O}_{8+6}$ の約 1.5 倍の酸素生成が可能になる。このように新規 BCFO は低コストでありながら低温・高速動作が可能な酸素貯蔵材料であり、PSA 法による酸素ガス製造に有望だと考えられる。

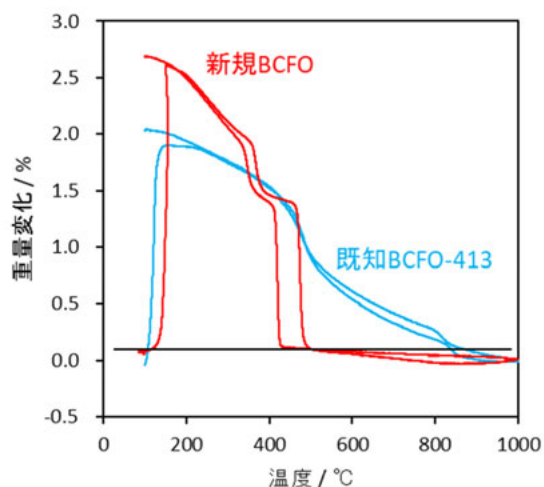


図 2 $\text{Ba}(\text{Ca}_x\text{Fe}_{1-x})\text{O}_{3-\delta}$ の酸素気流中における温度変化に対する酸素吸収放出特性

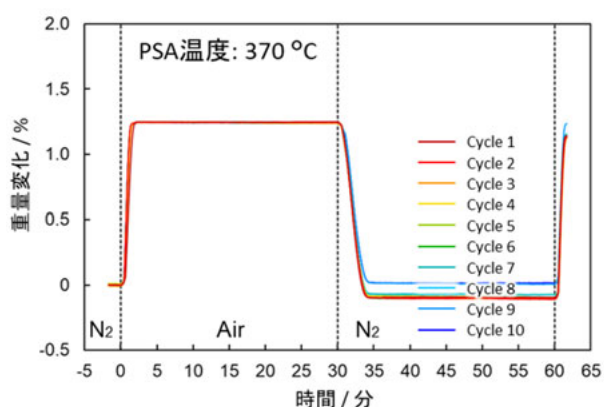


図 3 新規 BCFO の窒素/合成空気ガス雰囲気切り替えによる酸素吸収放出サイクル特性

4. 研究者としてのこれからの展望

環境・エネルギー問題は世界的な課題であり、機能性材料の創出はこれらを打開するための一つの手段であると考えられる。酸素貯蔵材料はその特性が非常に興味深いのと同時に、環境・エネルギー問題の解決のために注目され、実用化に向けたスケールアップ等の取り組みが進め

られている材料である。私にとってこの材料との出会いは材料合成の難しさ・面白さを改めて実感するものであり、ラボレベルの基礎研究から実用化に向けた開発へと移行する過程に接した貴重な機会だった。学術的な興味だけでなく実用化のために必要なことに目を向けるという点で、研究者としての視野が広がったように思う。

大学での基礎研究を経て、現在は企業でよりユーザーに近い立場で開発研究に携わることになった。研究室と比べて大きなスケールでの合成・製造になるが、材料合成という面では変わりなく、これまでに得た知見は大いに活用できるものである。様々な機能性材料の合成を行ってきた経験を社会に還元していきたい。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

本研究を行うにあたり、ご支援くださいました皆さまに心より御礼申し上げます。奨励金の獲得は研究者として大きな励みとなりました。材料合成を進める上で結晶構造は重要かつ必須情報ですが、情報を得るためのデータベースは高額であり、本奨励金によりそれらを購入できたことは研究推進に大変役立ちました。

今後も材料合成を通して、社会の発展に貢献してまいります。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	観光政策形成における心理的論理の考察 —地域性が特定されない観光資源の活用事例を通して—
キーワード	① 地方自治体、② 観光政策、③ 岡山市

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ミヤザキ ユリ 宮崎 友里
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	立教大学観光学部・助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	立教大学観光学部・助教
プロフィール	同志社大学政策学部卒業。神戸大学大学院国際協力研究科博士前期課程 修了。修士（政治学）。神戸大学大学院国際協力研究科博士後期課程 修了。博士（政治学）。龍谷大学地域公共人材・政策開発リサーチセンター博士研究員を経て、2021年度より立教大学観光学部助教。

1. 研究の概要

地方自治体の観光政策が、地域社会においてどのような意味を持つのかを考察するのが、本研究の趣旨である。これまで、地方自治体の政策形成は政治学・行政学において研究が蓄積されてきたが、観光政策の形成については、近年になってようやく研究が蓄積され始めた段階であると指摘できよう。本研究は、地方自治体の観光政策研究群に付け加える一つの事例として、岡山県岡山市に焦点を当てるものである。なお、考察する際には、福島県会津若松市の観光政策を議論の射程に含めた、政治思想の近現代史に関する先行研究から理論的示唆を得た。

2. 研究の動機、目的

本研究は、岡山市による桃太郎伝説の観光資源化がどのような論理で意味を成すのかを明らかにすることが目的である。先行研究として、文化人類学の研究があり、観光資源化の経緯を整理している。一方で本研究が着目したのは、日本において広く知られる桃太郎伝説の候補地は国内に多数あったこと、そしてその有力候補地は岡山市ではないとされていた時代において、岡山市が桃太郎伝説を各所で使用し始めたことである。すなわち、日本各地の候補地を比較の視座で見ると、岡山市のこの動向は研究対象となり得るものであり、考察の対象となると考えた。

3. 研究の結果

研究費は、図書資料費と出張費として執行した。出張は、調査出張が2回と学会出張が1回であった。まず調査出張にて、岡山県岡山市での資料収集を実施した。その後、比較考察対象地である福島県会津若松市においてフィールドワークを実施した。地方自治体の観光政策に関する学術書についての書評を執筆しながら、観光の最新研究との関連を探るために学会出

張を実施した。研究の結果、岡山市が桃太郎伝説を観光資源化したのは、地域社会で醸成されてきた地域像の表明、という意味を持つことが明らかとなった。これは、桃太郎伝説の競合する他の候補地を含めた他地域の動向や、あるいは他地域との差異の強調よりも、地域内部の論理が重要となる状況にあったこと含意する。

本研究に関して、学会報告が1回（学会報告論文として1報）、研究会報告が2回、関連する書評が1本ある。書評は、女性研究者奨励金の助成を受けた研究成果の一部であることを付記して公表している。なお、学会報告論文に加筆修正を加えたものを、公表論文とする方向で研究活動を継続している。

4. 研究者としてのこれからの展望

これまで、大学院生として研究活動を積み重ねていた頃は、その成果を学術論文として学会誌等に投稿し、学術研究に貢献できると試みてきた。その後、博士研究員や教員となってからは、研究活動それ自体が社会への貢献につながり得ることを理解した。研究の社会的価値を理解したことで、今後は、研究者としての活動の場を学術業界に限定することなく実社会に広げるとよいのではないかという展望を持つに至った。そのためには、まずは研究対象地でのフィールドワークを着実に実施していくことが必要だと考えている。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

女性研究者奨励金に採択頂き、この奨励金に基づいて研究活動をする中で、思わぬ反響があったことを報告したい。それは、これまで実績を積んできたキャリア年数の長い女性研究者や、世代を問わず男性研究者からのエールである。女性研究者奨励金という名称の研究費を使用することに気付いた周囲の研究者らが、改めて私の属性に気付いてくださる契機となったのではないかと考えると同時に、こうしたエールを受け取った際は、私自身が他の女性研究者と同じ属性を持つことを自覚する機会となっている。今後は、私から次世代の研究者にエールを届けられるように、研究活動に邁進し続ける所存である。

この度は、大変貴重な機会を頂戴しました。感謝申し上げます。



収集した資料の一部

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	コロナ禍において看護基礎教育を修了した新人看護師の体験 —遠隔授業や遠隔実習での学びをふまえた入職6カ月目の語りより—
キーワード	① 看護基礎教育、② 遠隔授業・遠隔実習、③ 新人看護師

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	キラ リエ 吉良 理絵
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	日本赤十字看護大学 看護学部 助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	東京医療保健大学 東が丘看護学部 講師
プロフィール	2019年3月 日本赤十字看護大学 大学院看護学研究科修士課程修了 2019年4月 日本赤十字看護大学 看護学部 基礎看護学 助教 2023年4月 東京医療保健大学 東が丘看護学部 看護学科 基礎看護学 講師 長年臨床で仕事をしてから看護基礎教育に携わっております。主に看護技術や看護理論の授業と臨地実習を担当しております。患者-看護師関係など、対人関係に関する研究に関心があります。

1. 研究の概要

世界中に猛威を振るう新型コロナウイルス感染症は人々の生活を脅かし、未だに終息の兆しは見え、医療体制を危機的な状況に追い込んだばかりではなく、看護学生への教育にも大きな影響を及ぼした。コロナ禍において、多くの看護教育の現場ではオンライン授業が実施された。なかでも、実習は臨地で行うことができなくなり、オンライン実習を行うこととなった。看護学生も教員も模索を続ける中で、学びの質を保つよう努力をした。多くの学生からは臨地実習に行けていないことで「実習の体験が少ないから不安である」との声が聞かれた。そこでオンラインでの形態で授業や実習を行い看護基礎教育を修了した新人看護師の体験を、半構成的インタビューを用いて明らかにすることとした。

2. 研究の動機、目的

コロナ感染症の蔓延は、看護学生の教育にも多大な影響を及ぼした。看護基礎教育では、授業形態が対面からオンラインへの変更を余儀なくされ、特に、東京都をはじめ関東圏の看護大学では、実習もオンラインでの実施となるケースが増加した。

臨地実習ならではの学びに近づけるよう、シミュレーション教育を活用した代替実習について報告もされるようになった。研究者が所属する看護大学も2020年度は、授業や実習は遠隔に切り替えて実施することを余儀なくされた。遠隔実習では、実習目標に到達するように動画やロールプレイなどを用いたシミュレーション教育の活用を行い、臨地での実習に近い臨場感を工夫したが困難なこともあった。しかしながら、実際にオンライン実習を担当した研究者はコロナ禍においても学ぼうとする学生の様子を感じ、オンライン実習ならではの学びもあったと手ごたえを感じた。

そこで、本研究は、コロナ禍における授業形態とコロナ禍以前の授業形態の両方の授業形態で教育を受け看護基礎教育を修了した新人看護師の体験を記述することを目的とした。

3. 研究の結果

(1) 研究参加者

都内の看護大学を卒業し、2020年4月～2021年3月の期間、授業や実習をコロナ禍以前の授業・実習の構成と比較して、半分以上の授業や実習をオンライン（遠隔）で履修した新人看護師4名に半構成的インタビューを実施した。

(2) 参加者の語りより

研究に参加された新人看護師は、コロナ禍で授業形態が変更になった時は、この先どうなるのだろう、と将来の不安を話した。しかし、それぞれの大学で検討された授業や実習プログラムで学んでいるうちに、「先生方が工夫をしてくれている」ということを話し、現状（遠隔授業や遠隔実習）への学びに前向きに向かうような変化がみられたようである。臨地の実習経験が少ない分、技術の経験が少ないという学生の不安に対しては、学内の演習で対応している大学がほとんどであった。

入職する前には不安が大きかったが、新人研修プログラムが手厚く行われ安心した、と皆、同様に話した。研修プログラムでは、OJTやoff-JTを使い分け、丁寧に研修が行われていたようである。コロナ禍での新人看護師を受け入れる臨床側の準備（オリエンテーションや研修の方法など）も整っていると思われた。なかでも看護技術への不安が皆大きかったと話していた。モデル人形を使用した研修後に、先輩看護師と一緒に実践するというステップを踏んで、患者に技術を実践していき、毎日の勤務で看護技術を実践するうちにできるようになっていたと話していた。

職場の先輩看護師から遠隔授業や遠隔実習について尋ねられることがあると新人看護師は話した。遠隔授業や遠隔実習を経験していない先輩看護師たちは、未知なる遠隔授業や遠隔実習に関心を持つ者もいるようである。今後、臨床現場に遠隔授業や遠隔実習を経験した看護師が増えることも考えられる。現在のDXの導入は、今後の看護基礎教育にどのように活用されていくのか興味は尽きない。

また一方で、看護基礎教育を遠隔授業・遠隔実習で修了したこととのつながりは不明であるが、新人看護師は日々の勤務の辛さも話していた。彼らは、コロナ禍以前の仕事を知らないが、現在のコロナ禍での仕事の継続に迷いを抱いているケースもあった。新人看護師の研修制度やフォローアップについて、またその後の継続教育の重要性が示唆された。

4. 研究者としてのこれからの展望

今後は、コロナ禍で看護基礎教育を修了した新人看護師の体験を積み重ねていきつつ、コロナ禍で看護基礎教育を修了した看護師の成長やキャリアなどを継続して研究していきたいと考えています。

また看護基礎教育に携わり、温かい看護を実践する看護師を目指し、日々学生さんと共に看護を探究していきたいと思っています。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、私の研究にご支援をいただきまして大変ありがとうございました。このようなコロナ禍で無事に研究を遂行することができましたのも、偏に支援者の皆さまのおかげでございます。心より感謝申し上げます。

5類に移行してからも、covid-19がなくなるわけではなく、かわらず厳しい状況にあります。引き続き研究を重ね、社会のお役に立てるよう鋭意努力してまいります。

この度は、誠にありがとうございました。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	異所性脂肪滴融合の制御を担う選択的 LXR リガンド評価系の構築 ーLXR の新たな転写制御機構を紐解くことで創薬基盤を構築するー
キーワード	① 非アルコール性脂肪性肝疾患、② 中性脂肪、③ 肝臓 X 受容体

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	オカダ マイコ 岡田 麻衣子
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	東京工科大学 応用生物学部・助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	東京工科大学 応用生物学部・助教
プロフィール	東京大学大学院農学生命科学研究科博士課程において農学博士の学位を取得後、同大学および聖マリアンナ医科大学の助教を経て、現職に着任。核内受容体を基盤とする生命現象の解明に従事。

1. 研究の概要

非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) は飲酒習慣やウイルス感染によらずに発症する肝疾患である。NAFLD では生体内の過剰な中性脂肪が肝臓に脂肪滴として蓄積し、重篤な脂肪肝および脂肪性肝炎を呈する。従来、NAFLD の治療は食事療法や運動などの対症療法が主であったが、近年重篤な肝硬変や難治性肝がんの一部が NAFLD の悪性化に起因することが明らかとなり、NAFLD の抜本的な治療薬の開発が急務となっている。そこで本研究課題では、NAFLD の創薬シーズスクリーニング系の構築に向けて脂肪滴蓄積制御機構を解明することを目的とした。本研究の遂行により、創薬標的として着目した LXR の脂肪滴制御機構には、従来の脂肪酸合成系に加えて、脂肪滴融合系の制御が重要であることが示された。さらに、LXR 相互作用因子である KCTD3 が脂肪滴融合系の LXR 標的遺伝子の特異的に制御する LXR 制御因子であることが示唆された。つまり、KCTD3 は肝臓において LXR の標的遺伝子特異性を規定する主要な LXR 制御因子であることが示唆された。

以上の研究成果は NAFLD の増悪要因である脂肪滴蓄積の分子基盤を担うものであり、NAFLD の創薬シーズスクリーニング系構築への応用が期待される。

2. 研究の動機、目的

非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) は飲酒習慣によらずに発症する肝疾患である。NAFLD では生体内の過剰な中性脂肪が肝臓に脂肪滴として蓄積し、重篤な脂肪肝および脂肪性肝炎を呈する。従来、NAFLD の治療は食事療法や運動などの対症療法を主としていたが、近年、重篤な肝硬変や難治性肝がんの一部が NAFLD の悪性化に起因することが明らかとなり、NAFLD の抜本的な治療薬の開発が急務となっている。

本研究では創薬標的として NAFLD の増悪要因である肝臓 X 受容体 (liver x receptor: LXR) に着目した。LXR は酸化ステロールを生体内アゴニストとする核内受容体であり、リガンド依存性の遺伝子発現制御を介して生体内のコレステロール恒常性を維持する。しかし、LXR の過剰な活性化は肝臓に異所性の脂肪滴を蓄積させて NAFLD を増悪させる。したがって、この LXR

の機能を抑制する LXR リガンド、すなわち脂肪滴蓄積抑制を担う LXR アンタゴニストは NAFLD の新規創薬シーズとなることが期待される。創薬シーズの開発には LXR の脂肪滴蓄積制御機構の解明が必要不可欠であるが、従来、LXR は脂肪酸合成遺伝子群の発現誘導により中性脂肪を亢進させることで、脂肪滴蓄積に寄与することが知られている。一方でこれまでの研究過程により、LXR が脂肪滴の融合を担う遺伝子の発現を促進して、脂肪滴の肥大化に寄与することを見出しつつある。一般に、脂肪滴のサイズが大きいほどリパーゼによる分解を受けにくくなるため、効率よく脂肪滴内の中性脂肪を貯蔵できると考えられている。興味深いことに、このような脂肪滴融合関連遺伝子群の発現誘導については、既存の LXR の転写制御機構のみでは説明ができないことが明らかになりつつある。したがって、創薬シーズの評価にあたっては、脂肪酸合成を指標とした評価系のみではなく、脂肪滴融合を指標とした評価系の構築が必要である。

以上を踏まえ、本研究では NAFLD の創薬シーズスクリーニング系の構築に向けて、LXR の脂肪滴蓄積制御機構、特に脂肪滴融合制御機構を解明することを目的とした。

3. 研究の結果

1. LXR 標的遺伝子発現における KCTD3 の機能評価

KCTD3は申請者らによりLXR相互作用因子として生化学的に同定されたタンパク質である。KCTD3の発現低下はLXRによる脂肪滴蓄積を著しく低減させたことから、KCTD3はLXRの転写活性化因子であることが示唆されている。そこで、LXRの標的遺伝子群の発現量や細胞内の脂肪滴の形態におけるKCTD3の発現低下の影響を評価した。その結果、KCTD3は既存のLXR標的遺伝子である一連の脂肪酸合成関連遺伝子群の発現制御には関与せず、脂肪滴融合関連遺伝子群の発現を特異的に制御することが示された。さらに、蛍光顕微鏡観察によりKCTD3は脂肪滴のサイズ亢進に寄与することが示唆された。

2. KCTD3 による LXR 転写活性化能の評価系構築の試み

LXRリガンドの既存の評価系として、LXRの転写活性化能を評価するLuciferase reporter assayが挙げられる。KCTD3の発現低下またはKCTD3過剰発現におけるLXRの転写活性化能を評価したところ、LXR応答DNA配列のコンセンサス配列を有するreporter plasmidは、KCTD3によるLXRの転写活性化能の評価に適さないことが明らかとなった。このことから、脂肪滴融合を制御するLXRリガンドの評価系を構築するには、脂肪滴融合遺伝子の発現誘導に重要なLXR応答配列を明らかにして、新たなreporter plasmidを作製する必要があることが示唆された。そこで、データベース解析により、脂肪滴融合遺伝子の近傍のLXR応答配列を探索した。その結果、遺伝子領域上流に2か所のLXR応答配列候補を見出した。今後この候補配列を用いたreporter plasmidを作製することで、脂肪滴融合遺伝子の転写制御機構に特異的なLXRリガンド評価系に応用することができると考えられる。

4. 研究者としてのこれからの展望

LXR の過剰な活性化は肝臓では非アルコール性脂肪性肝疾患の増悪要因となるが、一方で、マクロファージではコレステロール排泄を促すため、アテローム性動脈硬化症の治療の観点からも着目されている。このように LXR の生理機能は多岐に渡るため、LXR の生理機能に特異性を発揮する創薬シーズの開発が必要不可欠である。したがって、今後 KCTD3 が LXR の脂肪滴融合機能を特異的に制御する分子機構を解明できれば、特異性の高い治療薬開発へと応用できることが期待される。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は研究課題に女性研究者奨励金を授与いただきまして、感謝申し上げます。ご支援のおかげで、世界的な課題である非アルコール性脂肪性肝疾患の治療薬開発に向けた研究を遂行することができました。この度得た研究成果は学術的にも新規性が高く、創薬研究のみならず、生体のコレステロール恒常性維持のしくみをより深く理解するうえでも重要であると考えられます。今後、本研究課題で得た成果をさらに発展させていくことで社会還元できるよう、精進して参ります。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	新卒看護師を指導する実地指導者の困難感を評価する 尺度の開発 －実地指導者困難感尺度の信頼性・妥当性の検証－
キーワード	① 実地指導者、② 困難感、③ 尺度開発

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	タナベ サチコ 田辺 幸子
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	帝京平成大学 健康医療スポーツ学部 講師
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	帝京平成大学 健康医療スポーツ学部 講師
プロフィール	国際医療福祉大学大学院の修士課程修了後に帝京平成大学健康医療スポーツ学部看護学科の成人看護学領域で教育と研究に従事してきた。帝京平成大学に就任と同時に国際医療福祉大学大学院の博士課程に進学し、看護管理・政策学領域にて尺度開発の研究を行ってきた。博士課程修了後も新卒看護師を指導する実地指導者が抱く困難感に関する研究を行っている。研究テーマは、新卒看護師を指導する実地指導者の困難感尺度の開発であり、博士課程で培ってきた尺度開発の方法をいかし、研究に取り組んでいる。

1. 研究の概要

2021 年 2 月から 3 月にかけて実地指導者の困難感尺度の質問項目を検討する目的で調査した実地指導者の困難感の質的研究を実施した。その結果をもとに「新卒看護師を指導する実地指導者の困難感尺度」の尺度原案を作成し、内容妥当性を検証した。30 項目 3 下位概念の尺度原案を作成することができ、この尺度原案をもとに尺度開発のための質問紙調査を実施した。

2. 研究の動機、目的

少子高齢化の伸展や医療の高度化、在院日数の短縮化により国民の医療に対するニーズが高まり、質の高い看護が求められている。しかし、看護基礎教育と臨床現場との乖離により、新卒看護師のリアリティショック（糸嶺ら；2006）やバーンアウト（鈴木ら；2005）がおこることが報告されている。2010 年に、新人看護職員研修ガイドライン（以下、ガイドライン）が厚生労働省より公表され（厚生労働省；2010）、卒後研修が努力義務化されたため、新人看護師に対する支援が充実してきている。

一方、新卒看護師の指導を担う実地指導者に対する文献を医中誌 web で検索すると、実地指導者に関する研究の文献に新卒看護師に対する文献が多く含まれており、実際に実地指導者に対する文献は、少なかった（2021 年 8 月 27 日現在）。これらのことから、実地指導者の現状について把握し、実地指導者を支援していく必要があると考えた。

新卒看護師を教育する実地指導者は、学生から看護師になる新卒看護師の継続教育の一環として位置づけられており、看護師としての基本的知識・技術、態度と教育的な評価ができることが求められている（厚生労働省；2014）。そのため、新卒看護師を教育するうえで重要な役割を担っているということが言える。実地指導者について、看護師経験年数が 5 年前後で、社会経験や臨床経験が未熟であり（小宮山；2016）、自身の指導への自信がない事を感じている（伊

藤ら；2016）ことが報告されている。また、新卒看護師の教育の役割のほかにリーダー業務や医療チーム内の一員として様々な役割を担っている。そのため、実地指導者は、緊張感を持ち新卒看護師の指導にあたりと考えられ、指導者として多様な新卒看護師の指導を行うなか、困難感が生じることが考えられる。また、新型コロナウイルス感染症の影響により、看護学生の臨地実習が、臨地で行うことが困難な状況が生じているという現状である。

実地指導者のストレスや困難感についての研究は、研究デザインとして、インタビュー調査による質的研究がほとんどであった。質的研究により実地指導者の困難感を明らかにしたものがいくつか見られた。そこで申請者は、実地指導者の困難感を明らかにするために量的研究による調査も必要であると考えた。量的研究でアンケート調査を行っている先行研究もあったが、研究者の作成した質問紙であり、実地指導者の困難感を評価できる尺度はなかった。そのため、実地指導者の困難感を量的に評価でき、他の概念との因果関係を知ることができるように、実地指導者が抱く困難感を具体的に評価するための実地指導者の困難感尺度を開発する必要があると考えた。

3. 研究の結果

2021年2月から3月にかけて実地指導者の困難感尺度の質問項目を検討する目的で調査した実地指導者の困難感の質的研究を実施した。この質的研究の結果と実地指導者の困難感に関する先行研究の内容を統合し、看護管理を学ぶ大学院生による専門家会議を重ね、尺度原案を作成した。博士号をもつ看護管理・政策学領域の研究者による協力によりスーパーバイズを受け、尺度原案の内的妥当性を検討した。その結果、尺度原案は、30項目3下位概念となった。各下位概念は、「実地指導者が感じる新卒看護師の指導を受ける態度の傾向」9項目、「実地指導者としての役割遂行に対する戸惑い」13項目、「スタッフ間の指導方針の意見の相違」8項目となった。この30項目の内容については、先行研究の内容と概ね一致していた。

尺度開発のための質問紙として（1）基本属性（年齢、性別、実務職種、最終学歴、配置病棟、実地指導者研修の受講の有無、実地指導者経験年数）（2）NIOSH職業ストレス調査票（14項目）（3）MBI-GS日本語版：バーンアウト（16項目）（4）実地指導者の困難感を評価する尺度原案（30項目）とした。基準関連妥当性の検証では、併存的妥当性と弁別的妥当性を検証するためにNIOSH職業ストレス調査票（14項目）、MBI-GS日本語版：バーンアウト（16項目）の尺度を使用した。尺度の使用においては、尺度開発者の承諾を得て使用した。2022年12月末より、郵送法によるアンケート調査の実施を開始した。355名に配布し、有効回答数87名（24.5%）であった。600名へのアンケートの配布を計画していたが、新型コロナウイルス感染症の感染拡大に伴い、依頼時に断られることも多かった。尺度原案は30項目であり、文献では、尺度開発の際のサンプルサイズは、尺度原案の項目数の10倍と書かれているものもあるため、有効回答が、300になるまで今後も調査を続けていく。

4. 研究者としてのこれからの展望

本研究で開発された「新卒看護師を指導する実地指導者の困難感尺度」を活用し、他の概念との因果関係を明らかにできるようにしていきたいと考える。とくに、新卒看護師の指導するうえでの困難感のバーンアウトへの影響への因果関係を明らかにし、実地指導者のバーンアウトの予防への一助としていきたい。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、数ある応募の中から本研究を採択していただきありがとうございます。ご支援いただきました日本私立学校振興・共済事業団の関係者各位、ならびに奨励金をご寄付いただいた皆様にこころより御礼申し上げます。

今回は、対象となる方が、臨床で活躍されている看護師の方々でした。尺度開発のための質問紙が完成し、研究の協力依頼を始めた時は、新型コロナウイルス感染症の影響で断られることも多かったです。そのような中でも協力してくださった、看護部長様、看護師の皆様に厚く御礼を申し上げます。この研究結果を新卒看護師の教育現場で還元できるように今後も研究活動に取り組んでいきたいと思っております。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	イヌにおけるヒトに類似の社会的認知能力に関わる遺伝子の探索 ー候補遺伝子リシーケンスによる候補遺伝子多型の検出ー
キーワード	① イヌ、② 社会的認知能力、③ 遺伝子

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	クゼ サヤカ 久世 明香
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	麻布大学 獣医学部 動物応用科学科 講師
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	麻布大学 獣医学部 動物応用科学科 講師
プロフィール	獣医師免許取得後、博士課程にてイヌの行動遺伝学的研究およびイヌ・ネコの問題行動診療に携わり、獣医学博士を取得。また、獣医行動診療科認定医を取得し、大学附属動物病院および一般動物病院での勤務を経て、2018年4月より現職。ヒトと共生する伴侶動物の社会性に焦点をあて、遺伝学や発達行動学的側面から研究を行うとともに、動物の問題行動の予防や治療に関わる研究も進めている。

1. 研究の概要

最古の家畜として3万年以上前からヒトと共生しているイヌは、人間の最良の友と呼ばれる。その基盤となるのは、高い社会的寛容性とヒトに類似の社会的認知能力の獲得、さらに異種であるヒトとの絆形成が可能になったことであると考えられる。本研究では、社会的認知能力の一つである、解決不可能課題における視線の利用に注目し、その関連遺伝子を同定することを目的とし、10番染色体上の候補領域についてターゲットシーケンスを実施し、検出された変異について視線の利用との関連解析を行った。

2. 研究の動機、目的

イヌとともに暮らす飼い主にとって、指差しのようなヒトの社会的シグナルを理解し、自身では解決不可能な状況ではヒトを見つめて助けを求めるといったイヌのコミュニケーション行動は特別驚くことではない。しかし、ヒトに近縁なチンパンジーやヒトに飼い慣らされたオオカミでは認められないことが示され、イヌの社会的認知能力に対する科学的注目度が高まった。特に、解決不可能課題における視線の利用(図1)については、ヒトとの生活経験の長さに関わらず認められること、さらに遺伝的にオオカミに近縁な原始的な犬種グループでは、その他の一般的な犬種に比べて視線の利用が少ないことが明らかとなり、環境や経験よりも遺伝的要因の影響が強いことが示唆された。また、申請者は、原始的な犬種グループの代表犬種である柴犬は、ヒトとの生活の中で攻撃行動や常同障害といった問題行動を起こしやすく、嫌悪状況を回避する傾向が強いなど、他の欧米犬種と異なる行動特性を持つことを示してきた。



図1:解決不可能課題における視線の利用

イヌ自身では容器内のおやつを取れない状況で、実験者に対する視線の利用を測定

このような柴犬の行動学的また遺伝的な特徴を活かし、視線の利用について、SNP アレイを用いたゲノムワイド関連解析 (GWAS) を行ったところ、10 番染色体上に視線の利用と有意に関連する SNP が検出された (図 2A)。これら有意 SNP 付近は、関連を示唆する SNP も多く存在し (図 2B)、神経発達やストレス応答に関わる 5 つの遺伝子 (図 2C) も存在していることから、有意 SNP 付近が社会的認知能力関連遺伝子の候補領域となることが強く示唆された。

社会的認知能力関連遺伝子を同定するため、10 番染色体上の SNP の周囲 10Mb (図 2B) をターゲットとし、次世代シーケンサによるシーケンス解析を実施することを目的とした。

3. 研究の結果

柴犬 60 頭のゲノム DNA と Twist 社製の試薬によるライブラリ調整および MGI シーケンサによるシーケンス解析を受託解析にて実施後、ターゲット範囲の塩基配列を得た。範囲内に認められた 53417 個の SNP について、視線の利用との関連解析 (図 3) を実施した結果、suggestive level を超える SNP が 4 つ検出され、うち 3 つは *MEIS1* (*Meis homeobox 1*) の intron 上に存在していた。

4. 研究者としてのこれからの展望

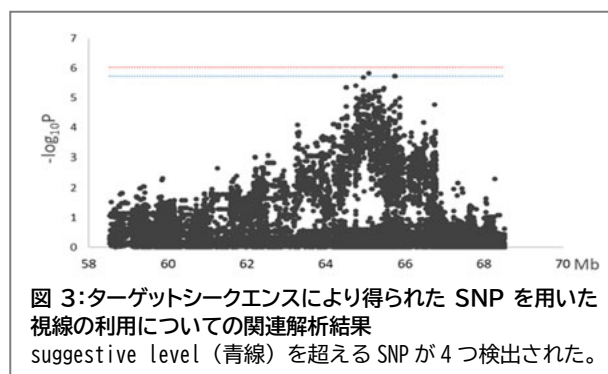
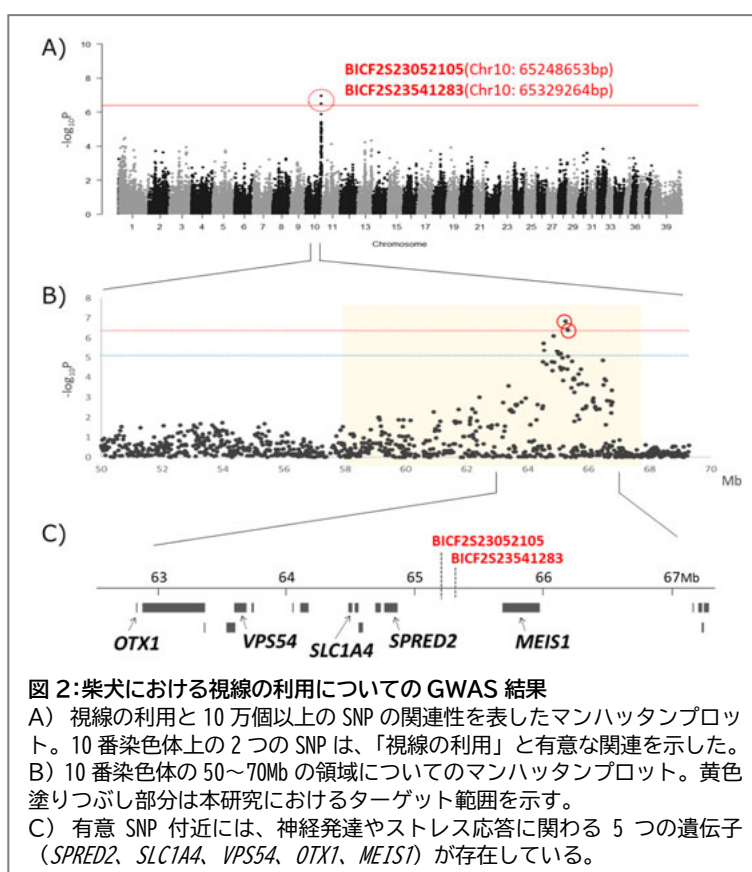
本研究により、柴犬において社会的認知能力に関わる遺伝子多型を検出することができた。現在、原始的な犬種グループに属する別の犬種や、欧米犬種を対象に、視線の利用と柴犬で見出された上記 SNP の関連解析を開始している。今後、ゲノム編集技術を利用し、遺伝子変異を有するマウスを作出することで、本研究により検出された SNP が社会性やストレス応答に対してどのような影響をもたらすのか検証する予定である。

本研究で対象とした社会的認知能力は、人間同士でも用いられる非言語的コミュニケーションである。特に愛着・絆形成に重要なアイコンタクトや、相手の意図や注意を察して振る舞うための視線情報の利用は、ヒトの協調的な社会に必須の要素であるため、本研究が発展することで、ヒトのコミュニケーションやその障害のメカニズム解明にも大きく寄与することが期待される。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

本研究の意義をご理解いただき、その遂行をご支援いただきました日本私立学校振興・共済事業団および関係各位に心より御礼申し上げます。

私たちの生活に溶け込み家族の一員として暮らすイヌという動物の不思議な魅力を研究していますが、実はヒトの社会性のメカニズム解明にも貢献できることが、研究遂行のモチベーションにもなっております。今後も、研究にご参加いただいた犬たちとそのご家族、また、



実験作業や解析のサポートをしてくださった関係者への感謝を忘れずに、研究を進めていきたいと思います。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	TNF 誘発視神経障害モデルでの NFATc1 の役割と IL-1β ー緑内障性視神経障害における病態解明と神経保護治療を目指してー
キーワード	① VIVIT、② TNF 誘発視神経障害モデル、③ NFATc

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ツカハラ チヒロ 塚原 千広
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	聖マリアンナ医科大学 医学部 眼科学 助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	聖マリアンナ医科大学 医学部 眼科学 助教
プロフィール	初期臨床研修を修了後は、眼科において緑内障を中心とした臨床診療に従事しています。診療を行う中で、緑内障治療として眼圧下降だけではなく、神経保護による治療の発展に関心を持ちました。そこで臨床診療と平行してTNF誘発視神経障害モデルを使用した軸索保護と薬物の作用機序について基礎研究に励んでいます。

1. 研究の概要

ヒト緑内障患者の前房水ではTNF上昇(Sawada et al., IOVS, 2010)や視神経軸索にTNF-receptor1発現(Yuan and Neufeld, Glia, 2000)が確認されるなど緑内障とTNFの関連性が多く報告されており(Sawada et al., IOVS, 2010)、動物モデルとしてTNF硝子体注射による視神経障害モデルが緑内障モデルとして認知されてきた(Ko KW et al., J Cell Biol, 2020)。また緑内障において視神経軸索障害が網膜神経節細胞死に先行する構造的特徴を持つ。我々はTNF誘発視神経障害モデルラットにおいてTNF硝子体注射2週間後に視神経軸索数減少を認め、2か月後に網膜神経節細胞数が有意な減少を来すことを報告しており(Kitaoka Y et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006)、緑内障モデルとして有用であると考えます。

またAlzheimer病モデルラットへのNFATc阻害剤であるVIVIT投与による海馬でamyloid β の発現抑制(Rojanathammanee L et al., J Neuroinflammation, 2015)や外傷性脳損傷モデルラットにてVIVITは海馬シナプス機能の改善(Furman JL et al., J Neurosci, 2016)といった、NFATcと神経障害の関与が示されている。しかし視神経におけるVIVITの影響及びNFATc発現を研究した報告はない。このため視神経を用いて、カルシニューリン/NFATc系を探索することは緑内障性視神経障害の機序の解明および治療への発展性があり有用であると考えられる。

2. 研究の動機、目的

緑内障による日本での成人新規視覚障害認定者数は増加しており、原疾患として最多である(Morizane Y et al., Jpn J Ophthalmol, 2019)。緑内障は視神経と視野に特徴的な変化を来す進行性の疾患であり、点眼や手術による眼圧下降が視神経障害の進行を抑制し、視野障害の進行も軽減し得る特徴がある(緑内障診療ガイドライン第4版)。しかし日本人には正常眼圧緑内障患者数が多く(Iwase A et al., Ophthalmology, 2004)、また正常眼圧緑内障では十分に眼圧を低下させた上でも進行する症例も少なくないため(Killer HE et al., Eye (Lond),

2018)、緑内障の生体内での病態と神経保護治療の研究に関心を向けた。

カルシニューリン阻害薬であるタクロリムスの投与により、高眼圧モデルラットにて視神経軸索と網膜神経節細胞の保護効果(Huang W et al., PNAS, 2005)が報告されている。また外傷性脳損傷モデルラットではNFATc1活性の上昇(Qiaoli W et al., Neurochem Res, 2016)が報告されており、神経障害におけるカルシニューリン/NFATc系の関与が示唆されている。

我々はTNF誘発視神経障害モデルラットの視神経において、タクロリムスがNFATc1の発現上昇を抑制し視神経軸索の保護効果を有することを発表した(Tsukahara et al., Neurochem Res, 2019)。さらにヒト緑内障患者における篩状板でのNFATc3の発現上昇(Irnaten M et al., IOVS, 2018)も報告されており、緑内障におけるNFATcの関連が推測される。

しかしタクロリムスはすべてのカルシニューリンホスファターゼ活性を阻害するため、カルシニューリン/NFATc系以外のカルシニューリン依存性経路も阻害する。このため緑内障性視神経障害における病態の解明のため、選択的にNFATcを阻害するVIVITを用いて緑内障におけるNFATcの病態への関与を検索する。TNF誘発視神経障害モデルにおけるVIVITの視神経軸索への保護効果の有無及び、保護効果をきたす有効濃度を検索する。

NFATcはサイトカイン等の転写を調節しているが、緑内障患者の前房水では複数のサイトカイン濃度の上昇を認め、眼圧との正の相関を認めた報告がある(Takai Y et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012)。緑内障におけるNFATcを介した各種のサイトカインの影響として、IL-1 β の発現の上昇やVIVIT投与による変動および局在を確認したい。

3. 研究の結果

TNF誘発視神経障害モデルにおけるVIVITの軸索保護効果を確認するため、各種薬剤を硝子体注射し、2週間後に視神経を摘出した。摘出した視神経を用いてPlastic blockを作成しPPD染色し、軸索数を解析した。コントロールであるPBS群と比較してTNF群では軸索変性を認め、軸索数の有意な減少を確認した。またTNFとそれぞれ 10^{-6} M VIVIT・ 10^{-5} M VIVIT・ 10^{-4} M VIVITの硝子体内への同時投与をしたところ、 10^{-5} M VIVITおよび 10^{-4} M VIVITにて有意な軸索保護効果を認めた。この結果をもとにVIVITの有効濃度を 10^{-5} Mと設定した。

次にPBS、TNF、TNF+ 10^{-5} M VIVITの各群硝子体注射を施行し1週間後に視神経を摘出し、Western Boltにて視神経でのIL-1 β の発現を比較した。PBS群と比較してTNF群ではIL-1 β 発現は上昇し、TNF+ 10^{-5} M VIVIT群ではその発現上昇は抑制された。

PBS、TNF、TNF+ 10^{-5} M VIVITの各群硝子体注射を施行し1週間後に視神経・網膜を摘出した。IL-1 β とNFATc1の発現部位と強度の変化を、免疫染色を用いて検索した。IL-1 β とNFATc1は視神経にて共存を確認できた。PBS群と比較してTNF群においてIL-1 β 発現の増強と、TNF+VIVIT 10^{-5} M群にてその抑制を認めた。

4. 研究者としてのこれからの展望

現在、眼科臨床診療に携わりつつ基礎研究も行っております。診療により基礎研究に割ける時間も限られることありますが、点眼治療を続けていても視野障害が進行してしまう緑内障の患者さんを直接診ることでより一層、神経保護の必要性を実感しています。基礎研究によりわずかでも医学の進歩の一助になれることを望みます。また様々なライフイベントを迎える際には、基礎研究の継続は一人だけでは困難なこともあります。そのような中で上司や同僚の研究者とともに協力をしながら研究を継続したいと考えます。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

現在、日本における新規視覚障害の原疾患として緑内障が最多となっています。その緑内障の治療としては緑内障点眼や緑内障手術による眼圧下降が一般的となっていますが、日本人には正常眼圧緑内障患者数が多く、また正常眼圧緑内障では十分に眼圧を低下させた上でも進行する症例も少なくありません。

このため私は、緑内障の生体内での病態の解明と緑内障に対する神経保護治療に関する研究に興味を持ち、大学院に入学後はTNF誘発視神経障害モデルにおけるタクロリムスの軸索保護効果を研究しました。大学院卒業後も基礎研究を継続できているのは奨励金の支援者の

方々のご協力があったのことに深く感謝しております。今後も神経保護の研究が緑内障患者における視覚障害の減少へとつながるように、邁進したいと思います。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	女性大腿切断者の月経周期における断端周径変化量の解明と要因分析
キーワード	① 断端周径変化、② 月経周期における日間変動、③ 日内変動

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	サトウ ミキ 佐藤 未希
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	新潟医療福祉大学 リハビリテーション学部・助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	新潟医療福祉大学 リハビリテーション学部・講師
プロフィール	高校2年生の交通事故により自身が義足ユーザーとなり、義足を使用し20年を迎えた。2007年に義肢装具士国家試験を取得し、義肢装具製作所で8年間の臨床を経験し、2015年から新潟医療福祉大学に入職し現在に至る。研究テーマは、自身の切断者としての体験と義肢装具士として臨床中に経験した「女性大腿切断者の月経周期における断端周径変化」について取り組んでいる。今後も女性大腿切断者の義足適合向上の一助となる研究を推進していきたい。

1. 研究の概要

義足ソケットの適合は義足の快適性や操作性に重要な役割を果たす。ソケット不適合の要因は体重変化や浮腫みによる断端周径変化があげられ、断端に傷や皮膚炎症が生じ義足装着が困難となる場合がある。切断者にとって義足が装着できないことは就労・納税など社会的不利に直結し、QOLを著しく低下させる（Sarumiento, 1999）。一般的に女性は細胞外貯留液による日内変動や、月経周期のホルモン変化による日間変動により下肢が浮腫みやすい（伊藤ら、2007）。

切断者の断端周径変化に対するアンケート調査では、女性の78%が日内変動を、67%が日間変動を訴えたのに対し、男性で日内・日間変動を訴えた者は39%と少なく断端周径変化には性差が認められた（佐藤ら、2023）（図1）。また、大腿は下腿切断端に比べ骨性の支持面積が小さく軟部組織が多いため、断端周径変化が生じやすい。これらのことから特に女性大腿切断者では断端の日内変動だけでなく、個人でコントロールすることが困難な月経周期による日間変動も生じ、ソケット不適合に類似した現象が生じると考える。そのため女性大腿切断者は日常生活で頻繁にソケットの不調を訴えるが、義肢装具士の84%が男性であり（義肢装具士白書、2019）、性差におけるソケット適合のエビデンスが乏しいため、その処置と対応について苦慮している。

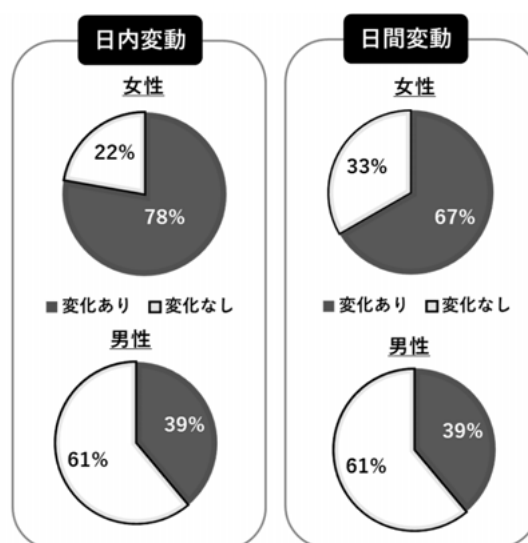


図1. 断端周径の性差

しかし、切断者の性差を比較し断端周径変化量を示した研究は少ない。これらの課題解決のために 3D スキャナーを用い、短時間で計測精度の高い断端周径変化量を明確にし、エコーで浮腫みに起因する血管幅と血流量を分析し、その要因を分析した。

2. 研究の動機、目的

申請者自身が大腿義足使用者であり、8 年間の義肢装具士としての臨床経験から義足のソケット適合は性差により難易度が異なり、女性の方が頻回にソケット不適合を訴えると感じていた。前記したアンケート結果からも、断端周径変化量には性差があり、女性の断端周径変化量が大きかったことから「女性大腿切断者の月経周期に着目し、断端周径変化量を明確にし、その要因を解明することはソケット不適合の回避につながるのでは？」と考え本研究の着想に至った。

上記の背景から、女性大腿切断者の断端周径変化には相応の配慮が求められる重要な問題である。これらの課題を解決するために女性大腿切断者の月経周期における断端周径変化量を明らかにし、その要因の分析を行うことは切断者と義肢装具士双方にとって学術的「問い」に答える研究として位置づけられる。しかし、過去の報告では、月経周期に関わる女性大腿切断者の断端周径変化について評価・分析したものは少ない。そこで、本研究では女性大腿切断者の月経周期における断端周径変化量とその要因を分析し、最適な採型時期を提示することにより、性差におけるコンプレッション値の検討など義足ソケットの製作・適合性の向上の一助とすることを目的とした。

3. 研究の結果

3-1 雑誌論文

Comparison of changes in thigh circumference during the menstrual cycle between female transfemoral amputees and non-amputee females: examination of the reliability and comparison of diurnal and day-to-day fluctuations *Journal of Physical Therapy Science*. 2023 ; 35 (4) : 276-280.

[Purpose] Few studies have investigated diurnal and day-to-day changes in the thigh circumference of the residual limb in female amputees. In this study, we used a limb circumference measuring device to confirm the reliability of the measurement and compared the changes in the measured values over time. [Participants and Methods] The study measured and compared the femoral circumference in 2 female amputees and 8 healthy female non-amputees in the morning and evening. [Results] Reliability was assured by measuring the circumferential diameter in triplicate. There were no significant interactions in both diurnal and day-to-day variations, however, in both variations, there were significant differences in the femoral circumference at any site among the non-amputees. [Conclusion] The amount of edema increased in the evening and varied from day to day in the non-amputees.

3-2 学会発表

(1) Living with Prosthetic Legs 第1弾 教科書では学べない義足ユーザーの生活
第38回日本義肢装具学会学術大会学. 2022 ; シンポジウム : 103.

近年、義足部品の高機能化によりハード面の機能は目ざましい進歩があるが、このような技術の発展により義足ユーザーのQOLは向上してきたのだろうか。義足ユーザーのQOL向上には、義足機能はもちろんのこと、身体的・精神的健康も重要な要素となると考えるが、切断者の身体的・精神的健康度は国民基準値より低下しているという報告がある。義足ユーザーのQOLを向上させるために、我々、医療従事者は何ができるのか、改めて考える必要がある。本シンポジウムでは、性別・年齢・切断原因・義足使用歴等、さまざまなバックグラウンドを持つ義足ユーザー方にご登壇いただき、生の声で伝えられる義足ユーザーの日常生活には、ユーザー自らが個々の悩み事に対処する工夫や解決できていない課題がある。本シンポジウムではその一部を紹介する。現代を生きる義足ユーザーの現状の課題から、その解決方法を探るため、参加者たちと様々な意見交換を行った。特に出産経験のある女性切断者の義足膝継ぎ手の交付に対する市町村格差など、有益な情報共有ができたと考える。

(2) 大腿義足ソケットによる鼠径リンパ節への影響 女性切断者と健常女性の一考察
第 37 回日本義肢装具学会学術大会, 2022 ; 一般演題 : 154.

健常女性と切断者の 2 名を対象に超音波診断装置コニカミノルタ製 HSI を用い、鼠径部リンパ節を比・較分析した。結果、健常女性の鼠径リンパ節は楕円形で、辺縁が無エコー、中心部が高エコーを呈している。観測範囲内では右側が 5 か所、最大径は 7 mm、左側は 4 か所で最大径は 7.5 mm を認めた。大きさに左右の差は認められなかった。切断者は右切断側が 6 か所、最大径は 29 mm と増大した扁平形状を呈し、左側は 5 か所で最大径は 16 mm となった。正常なリンパ節は直径 10~20 mm 以下とされており、大きさに左右差がありリンパ腫脹も認められた。

4. 研究者としてのこれからの展望

研究の概要でも述べたが、義肢装具士の男女比は圧倒的に男性が多いが、義肢装具使用者に大きな男女差は生じない。よって、本研究テーマのような女性特有のセンシティブな問題について、対象者は心的な遠慮や負担から課題について発信することが難しく、また義肢装具士においても性差における義肢装具のエビデンスが乏しいため、その処置と対応について苦慮している現状があり、これらの課題は相応の配慮が求められる重要な問題であると考えます。

本研究テーマは女性大腿切断者の月経周期変化に着目したが、今後は性差における義肢装具使用者の様々な課題を解決する一助となるような研究を推進していきたい。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

本研究において協力していただきました寄付者の皆様、申請に携わりご対応いただきました皆様に深く感謝、御礼申し上げます。本奨励金により研究を遂行できたことで、国際学会の論文投稿や学会発表を行うことができ、研究者としてステップアップさせていただくことができました。

また、本研究は、女性大腿切断者も健常女性と同様に月経周期により断端周径量が変化し、月経期で断端周径が増大することが明らかになり、月経期での採型は避けることが望ましいことが示唆されました。月経を伴う女性大腿切断者の周径変化量や採型時期の指標を提示することで、対象者は日常生活における頻繁なソケットの不調や月経期間中の採型やソケット適合に対する心身の負担を軽減することができ、QOL の向上に繋がると考えます。また、義肢装具士においても製作や適合時間の短縮につながり、双方にとって学術的、社会的に意義があったと言えます。今後も性差における義肢装具使用者の様々な課題を解決する一助となるような研究を推進していきたいと考えております。

本研究奨励金はこれらの実現のために非常に有益な支援であり、今後も研究者を支援する取り組みを継続、拡大していただけることを切に願っております。今回はご支援いただき誠にありがとうございました。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	ATPase を介したタンパク質配送校正機構の解明
キーワード	① タンパク質局在化機構、② 誤局在タンパク質、③ 配送校正機構

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	オノ スズカ 小野 鈴花
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	京都産業大学 タンパク質動態研究所・研究員
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	京都産業大学 タンパク質動態研究所・研究員
プロフィール	京都産業大学 生命科学部 (タンパク質動態研究所)・研究員。東海大学大学院 医学研究科先端医科学専攻にて、博士 (医学) 取得。 2020 年より現職。細胞内輸送とオルガネラによって維持されるホメオスタシスの理解を深めたい。

1. 研究の概要

本研究はミトコンドリアとペルオキシソームに存在する Msp1 (Mitochondrial Sorting of Proteins 1) に着目し、細胞内において Msp1 が制御する「膜タンパク質の配送校正機構」の全容を明らかにするため、出芽酵母を用いて各オルガネラ (細胞小器官) に局在を固定した局在固定型 Msp1 の分子機能解析を行った。

2. 研究の動機、目的

[研究の動機 (背景)]

■ TA タンパク質の局在化機構と誤局在

核内で転写された膜タンパク質は、サイトゾルで翻訳と共に (co-translational) もしくは翻訳された後に (post-translational) 目的のオルガネラに局在化 (targeting) する。C 末領域に疎水性の膜貫通配列を一つ持った TA タンパク質 (Tail-Anchored protein) は、サイトゾルで翻訳された後に、進化的に保存された経路によって ER (小胞体)、ミトコンドリア、ペルオキシソームへと配送されることで、各々に定められたオルガネラへと局在する (図 1)。

出芽酵母における TA タンパク質の ER への局在化は、Get3 が調節する GET (Guided Entry of Tail-anchored) 経路が担い、GET 経路が欠損すると本来 ER に配送されるべき TA タンパク質がミトコンドリアに誤局在することが報告されている [1]。しかし、TA タンパク質のミトコンドリア局在化経路など、誤局在のメカニズムについては不明である (図 1)。

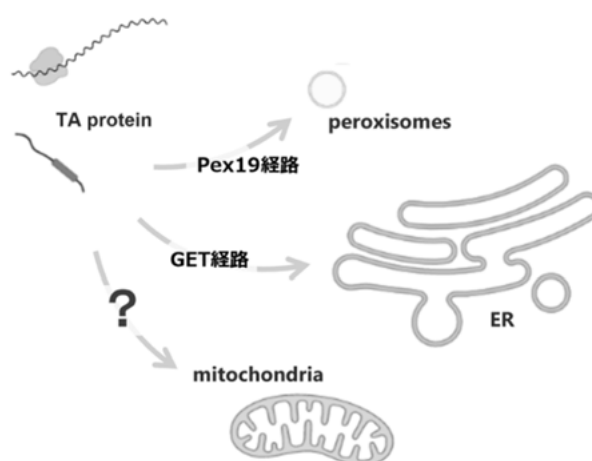


図 1 : TA タンパク質のオルガネラ局在化機構

■ ミトコンドリアにおける配送校正機構

ミトコンドリア外膜に存在する AAA-ATPase Msp1/ATAD1 (ATAD1 ; Msp1 のヒトホモログ) は、ミトコンドリアに誤局在した TA タンパク質を外膜から引き抜き、分解系に回すことが知られている [2, 3]。

出芽酵母の Msp1 については、当研究室におけるこれまでの解析から、Msp1 によってミトコンドリア外膜から引き抜かれた TA タンパク質は GET 経路 (図 1) を介して ER に輸送されること (re-transport)、そして ER においてユビキチン-プロテアソーム分解系の ERAD (Endoplasmic Reticulum-Associated Degradation) によって分解 (degradation)、もしくは TA タンパク質が本来局在する ER 下流のオルガネラに再び局在化 (re-targeting) することが明らかとなった (図 2) [4, 5]。

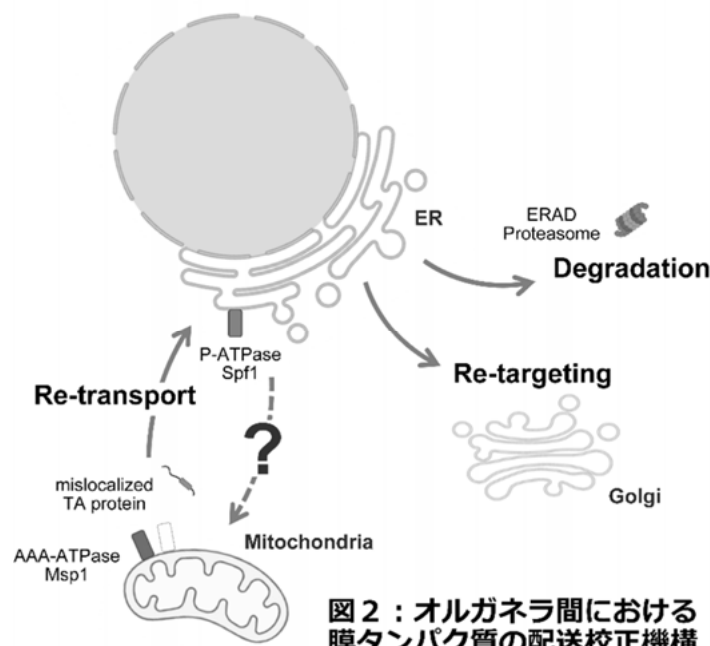


図 2 : オルガネラ間における膜タンパク質の配送校正機構

■ ペルオキシソームにおける再配送機構

Msp1 はミトコンドリアだけでなくペルオキシソームにも存在し、ペルオキシソームでは TA タンパク質の Pex15 をオルガネラ膜から引き抜くことが知られている [6]。

■ ER における配送校正機構

ER 膜に存在する P-ATPase Spf1/ATP13A1 (ATP13A1 ; Spf1 のヒトホモログ) は、TA タンパク質の引き抜き活性を有し、Spf1/ATP13A1 が欠損すると本来ミトコンドリアに配送されるべき Fis1 や Gem1 などの TA タンパク質が ER に誤局在することが報告されている [3, 7, 8]。したがって、ER においてもミトコンドリアと同様に ATPase を介した膜タンパク質の引き抜きによる「膜タンパク質の配送校正機構」の存在が示唆されるが、その詳細は明らかとなっていない (図 2)。

[研究の目的 (課題)]

Msp1/ATAD1 は出芽酵母およびヒトに共通してミトコンドリアとペルオキシソームに存在し、それぞれのオルガネラにおいて膜タンパク質の引き抜きによる再配送を担うことが知られている [2-6]。しかし、Msp1/ATAD1 を介したミトコンドリアとペルオキシソーム間における膜タンパク質のやり取りについては未だ不明である。

ヒト疾患の Zellweger 症候群 (ペルオキシソーム形成異常症) では、ペルオキシソームの欠失がミトコンドリアへの誤局在タンパク質の蓄積を引き起こし、ミトコンドリアの断片化や機能障害が生じるが、ATAD1 の過剰発現はこれらのミトコンドリア異常を「膜タンパク質の配送校正機構」によって回復することが報告されている [9, 10]。そこで本研究では、細胞内で Msp1/ATAD1 が制御する配送校正機構の全容を明らかにすることで、ミトコンドリア-ペルオキシソーム間における膜タンパク質の局在制御機構の存在を見出し、Msp1/ATAD1 のように多重局在するタンパク質の異なるオルガネラ間における機能的関連性の理解を深めることを目的とする。

- [1] Schuldiner M. *et al.*, *Cell.*, 2008. [2] Okreglak V. *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA.*, 2014. [3] Dederer V. *et al.*, *Elife.*, 2019. [4] Matsumoto S. *et al.*, *Mol Cell.*, 2019. [5] Matsumoto S. and Ono S. *et al.*, *J Cell Biol.*, 2022. [6] Weir N. *et al.*, *Elife.*, 2017. [7] Krumpke K. *et al.*, *Mol Biol Cell.*, 2012. [8] McKenna M. *et al.*, *Science.*, 2020. [9] Tanaka H. *et al.*, *J Cell Sci.*, 2019. [10] Nuebel E. *et al.*, *EMBO J.*, 2014.

3. 研究の結果

今回の解析から、本来はミトコンドリアとペルオキシソームに存在する Msp1 が、Spf1 の欠損条件においては ER に誤局在することを見出した。また、ER に誤局在した Msp1 は ER に局在を固定した ER 局在固定型 Msp1 によって膜から引き抜かれることで、ミトコンドリアとペルオキシソームに再配送されることが明らかとなった。さらに、ミトコンドリアに局在する Msp1 はミトコンドリア局在固定型 Msp1 によって膜から引き抜かれることで、一部 ER に誤局在することが確認された。したがって、オルガネラ膜から引き抜かれた Msp1 は、もう一度局在化経路に乗ることで、ミトコンドリアとペルオキシソーム、そして ER に再び局在化することが示唆された (図 3)。

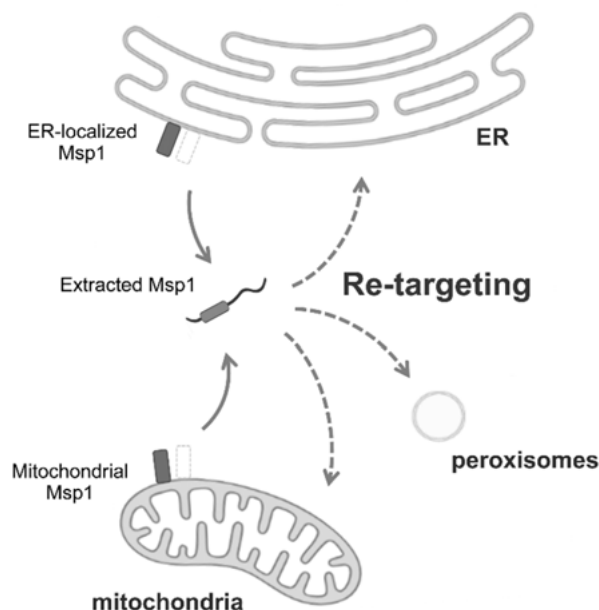


図 3 : Msp1 の多重局在メカニズム (仮説)

4. 研究者としてのこれからの展望

細胞内における恒常性 (ホメオスタシス) は、細胞の機能維持に重要な役割を担い、その破綻が様々なヒト疾患の発症原因となることが知られています。細胞内では、合成されたタンパク質が定められた場所に局在し、また様々な受容体や分泌物、外部因子が膜小胞を介して必要な場所へと輸送されることで一つの細胞の生命を維持しています。さらに、近年の国内外の報告から、オルガネラは必ずしも独立して存在するものではなく、異なったオルガネラ同士が連携することによって細胞内の恒常性を保つ可能性が考えられ始めており、細胞内の恒常性を維持する新たなシステムの存在が示唆されています。私は、このような細胞内輸送やオルガネラの連携によって維持される細胞内恒常性の理解を深めることで、ヒト疾患の発症機構解明や医療還元につながるような研究活動を展開してゆきたいと考えています。

5. 支援者 (寄付企業等や社会一般) 等へのメッセージ

本奨励金によって、大学院の卒業からスタートした研究者としての第一歩を大きく踏み出すことが出来ました。今回の解析から、タンパク質の局在化機構や細胞内におけるプロテオスタシス (タンパク質恒常性) を維持するシステムに、ATPase を介した再配送による「新たな機構」の存在を示唆する結果が得られました。この知見は、これまでの不要なタンパク質の分解処理を基本としたプロテオスタシスの概念を拡大し、異なるオルガネラ間における ATPase を介したタンパク質のやり取りによる連携が細胞機能の維持に重要である可能性を示します。今後はこの知見をもとに、「ATPase によるタンパク質の局在制御機構」の解明を目指し、オルガネラの連携によって維持されるホメオスタシスの理解を深めてゆきたいと思っています。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	アルツハイマー病治療薬のタウリン酸化制御メカニズムの解析 ー神経保護作用に基づく新規アルツハイマー病治療・ 予防薬創製ー
キーワード	① アルツハイマー病、② タウリン酸化、③ 治療薬創製

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	タカトリ ユキ 高鳥 悠記
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	同志社女子大学薬学部特別任用助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	同志社女子大学薬学部特別任用助教
プロフィール	京都大学薬学部卒業、京都大学薬学研究科博士課程修了 京都大学博士（薬学）、高校教諭一種免許、薬剤師免許、薬理学エデュケーター取得 平成17年度日本薬学会近畿支部奨励賞受賞 平成29年度日本薬学会薬理系薬学部会奨励賞受賞

1. 研究の概要

アルツハイマー病治療薬の作用メカニズムに関する研究分野では、 $\alpha 7$ -ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) から Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)、Akt、Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) を介する神経保護作用経路が明らかにされてきた。しかし、GSK-3 以降の神経保護作用メカニズムは不明であり、神経保護作用を基軸とした新規治療戦略に対する期待から、その解明には多くの期待が寄せられている。特に、現在臨床で用いられているアルツハイマー病治療薬においてタウリン酸化が制御されるか、という点が重要である。本研究の特色は、これまで研究者らが明らかにしてきた神経保護作用の作用メカニズムに関する知見と、GSK-3 に関する報告を基にして、アルツハイマー病治療薬の作用点とそこに至る作用経路を明らかにすることである。研究者のこれまでの解析結果は、アルツハイマー病治療薬によって活性化される神経保護経路の下流に GSK-3 が存在することを示しているので、本研究によりリン酸化タウを介したアルツハイマー病治療薬による神経保護作用やタウリン酸化の制御機構の詳細が明らかになることが予想される。

アルツハイマー病治療薬の神経保護作用の作用点は未だにわかっておらず、そこに至る作用メカニズムについても不明な点が多い。これまで世界中で研究が進められてきたが、未だ明らかにされていない「アルツハイマー病治療薬の作用点」を明らかにする知見を得ることで、新たな作用点を有する新規アルツハイマー病治療薬の開発に繋がる非常に重要な基礎的情報を得られると予想される。本研究課題は、アルツハイマー病治療薬の薬効の一部を担うと予想されるオフターゲット効果に注目し、その作用メカニズムを明らかにするという、独創的な発想に基づくものである。研究者がこれまで20年間続けてきたアルツハイマー病治療薬の作用機序と、アルツハイマー病の病理学的特徴であるタウリン酸化の関係を繋げて探索していくという、独自の新しいアイデアである。

2. 研究の動機、目的

アルツハイマー病は進行性の神経変性疾患であり、症例が報告されてから約 120 年経た今も、発症・進行のメカニズムには不明な部分が多く、根本的な治療方法は確立されていない。高齢化が進む社会にとって、アルツハイマー病の発症・進行のメカニズムの解明と治療方法の確立は医学的・社会的に重要な課題である。アルツハイマー病治療薬の多くは、神経伝達物質のアセチルコリンを分解するアセチルコリンエステラーゼ (AChE) の活性を阻害することにより、認知機能障害を緩和することを目的として開発されたが、近年の研究から、アルツハイマー病治療薬の治療効果には、AChE 阻害活性に加えて神経保護作用などの複数の異なる作用が関与する可能性が指摘されている。現在、新たな治療薬開発に向けて、アルツハイマー病治療薬の新たな神経保護作用メカニズムの解明が切望されている。これまで研究者は、アルツハイマー病治療薬の神経保護作用を世界に先駆けて報告し、さらに、nAChR により活性化される PI3K-Akt-GSK-3 シグナル伝達経路が保護作用に重要であることを明らかにしてきた。しかし、Akt 以降の神経保護作用メカニズムの詳細については依然として不明な点が多く、アルツハイマー病治療薬の作用点は明らかにされていない。近年アルツハイマー病治療薬の薬効の一部を担うと予想されるオフターゲット効果に注目し、その作用機序を明らかにする目的で研究を進めており、この知見から、アルツハイマー病をはじめとする様々な神経変性疾患に対する新規治療薬の開発と、新たな作用点を有するアルツハイマー病予防薬創製へ発展させたいという動機に基づき、本研究に着手した。

3. 研究の結果

研究者はこれまでに、ラット胎仔由来初代培養大脳皮質細胞において、アルツハイマー病治療薬として用いられる 3 種の AChE 阻害薬：ドネペジル・ガランタミン・タクリンが神経保護作用を有することを見出し、nAChR により活性化される PI3K-Akt 経路が神経保護作用の伝達に必要であることを明らかにした。さらに、Akt 下流の GSK-3 の活性が、アルツハイマー病治療薬処置により制御されていることを発表し、GSK がアルツハイマー病治療薬の神経保護作用に重要であることも報告してきた。

これまでの知見を踏まえ、ラット胎仔由来初代培養大脳皮質細胞を用いてタウリン酸化の制御機構を明らかにするために解析を行い、タウのリン酸化が惹起される評価系を構築した。また、本評価系を用いて、アルツハイマー病治療薬の作用を検討したところ、タウのリン酸化の増加が制御されることを明らかにした。さらに、タウリン酸化抑制のメカニズムを明らかにするために、nAChR-PI3K-Akt-GSK-3 シグナル伝達経路に関わる分子を、アルツハイマー病治療薬と同様に処置したところ、変化が観察された。

4. 研究者としてのこれからの展望

所属先である同志社女子大学における女性研究者として、育児や家庭と両立させながら、研究を発展させてきた。女性のライフプランが多様化する中で、学生にとって身近なロールモデルを目指し、学生の相談相手を務めたい。女性教員として学外・学内委員会に参画することで、女子大学の組織運営にも貢献し、教育研究とライフイベントの両立を支える仕組みを作ること、多様なワークスタイルの人材を育て、研究者として女性が主体的に活躍できるための教育研究の推進を目指す。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

このたびご支援を頂いたテーマにおける、アルツハイマー病治療薬の病態の制御機構を解析するための具体的な解析を通じて、アルツハイマー病治療薬および予防薬の創薬ターゲットを今後明らかにしていきたいと考えています。まだ英語論文として発表できるまでにまとめられておらず、今回まだ詳細を明らかに出来ず申し訳ございませんが、ご支援により、課題の大半が明らかになり、研究内容の発展に多大な貢献を頂きましたことに、心より深く感謝申し上げます。本当にどうもありがとうございました。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	属性横断的なスティグマ介入プログラムの開発
キーワード	① 精神疾患、② スティグマ、③ ACT

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ツダ ナツミ 津田 菜摘
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	同志社大学 心理学部 助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	同志社大学 心理学部 助教
プロフィール	精神疾患へのスティグマに対するアクセプタンス&コミットメント・セラピーをテーマに研究を行い、2021年3月博士号を取得。同志社大学特任助教を経て現在は同大学助教として勤務。臨床と研究の両立を目標に、臨床現場における研究や臨床に取り組んでいる。

1. 研究の概要

本研究における目的は、人種などのカテゴリーに依存しない形でのスティグマ（特定のグループに向けたネガティブなイメージ）の改善を目指して、介入プログラムの開発を行うことであった。そのために、2022年度に1件の質問紙調査を実施した。質問紙調査の目的は、介入でアプローチすべきスティグマはどのようなものであるかを同定するために、精神疾患を有する人物が晒されている差別や困難を尋ねることで、疾患名に限らず精神疾患全体に共通する背景要因や特徴を検討することである。

そのために、質問紙調査では、自由記述で、精神疾患を有する人物を対象に、これまで精神疾患を開示した上で生じた周囲の反応について、うれしかったことと嫌だったことの回答を依頼した。結果は、内容に従ってグループ化していくという質的分析が行われ、得られた回答をまとめることで行われた。

その結果、周囲の人物の反応は、行動の形態は同じであったとしても、関係性や文脈によってうれしいことにも嫌なことにもなり得る可能性が示唆された。例えば、なんにも言わずに見守ってくれたこと（うれしいこと）と、特に反応なく無視された（嫌なこと）では、両方とも行動の形態は“何も言わない”であるが、それぞれ内包する機能が異なる。今後の研究では、この機能に着目した上で関わりを促すような介入を使用して研究を行う必要があるだろう。

2. 研究の動機、目的

本研究に取り組もうと考えた動機は、ますます多様化する社会において、混在する種々のカテゴリーへのスティグマに対応できる方法を考えたいと思ったからである。これまでの心理教育では、“〇〇の人には、△△という関わり方をしましょう”といった、形態を限定する教育内容が多く見受けられる。しかし、精神疾患だけでも多様な症状や組み合わせがある中、一つの関わり方では網羅できない可能性が懸念される。そのうえ、人種や性別など多様化する社会において一つ一つのカテゴリーに依存したスティグマの解消を行うのは非効率である。そこで、複数のカテゴリーへのスティグマに共通する要因が特定できれば、カテゴリーを網羅したスティグマアプローチに寄与できると考え、精神疾患を有する人物に対する周囲の人物の

反応について調査することを本研究の目的とした。

精神疾患にカテゴリーを限定したのは、精神疾患は、内包される様々な疾患名によって、対応方法も様々である一方で、強いスティグマに晒されているためである。各疾患の個性が大幅に無視されているという意味で、カテゴリーに依存しない形でのスティグマ介入のための基礎的研究として寄与できると考えた。

3. 研究の結果

本研究は、精神疾患を有している人物 400 名（平均年齢：40.40 歳）を対象に質問紙調査を実施した。18 歳～69 歳の精神疾患と診断されたことがあると回答した人物を対象にうれしいことと、嫌だったことについて調査を行った。全体の結果の内、うれしかったことはないと回答したのは 211 名（52.8%）であり、嫌だったことはないと回答したのは 178 名（44.5%）であった。得られた結果は、2 名の心理学を専門とする研究者によってカテゴリー化が行われた。その結果、2 回まとめる作業が行われたところで十分なまとまりとなり、うれしかったことでは、何もいわずに見守ってくれるという“干渉なき見守り”や、頑張りすぎていることを止めてくれる“過剰努力の抑止”のようなカテゴリーが得られ、嫌だったことでは病気のことを無視される“拒否的言動”や励まされたり、無理をしないようにといわれる“気に障った相手の善意”のようなカテゴリーが得られた。これらを統合すると、行動の形態が同じ場合でも、関係性や文脈によって、その行動がうれしいことにも嫌なことにもなり得る可能性が示唆された。本調査結果から、特定の行動を推奨するのではなく、その行動によってどのような効果があるかまで考えた上で関わり方を推奨していく必要があると考えられる。今後の研究では、本研究で得られた結果を例示しながら、自らのスティグマ（思考や行動）に気づくように促すプログラムを作成する必要があるという見解に至った。

4. 研究者としてのこれからの展望

今後の研究者としての目標は、心理職として臨床と研究を両立していくことである。研究者として大学という閉ざされた環境だけで研究を行うことに焦点を絞ってしまうと、実際の社会のニーズやスティグマに触れることが少なくなってしまうと考えている。そのため、心理師として実臨床における貢献も同時に行い、現実社会とのギャップを埋める努力をしていきたい。また、その過程において、自分が両立するだけでなく、大学での基礎研究と臨床実践について、知識だけでなく人の関係性もつなぐことができる人材になりたいと考えている。今あるつながりを大切に、それらを少しずつ広げていきたい。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

本研究の実施にあたり、ご寄付いただいた企業の皆様に厚く御礼申し上げます。本奨励金により研究を遂行できたことで、実際に社会でどのようなスティグマが存在しているかを明らかにすることができました。本結果は、昨今話題になっている意図せずとも他者を傷つけてしまうという“マイクロアグレッション”にも通じるものであり、今後の多様性促進のために大きな役割を与えるものだと思います。本調査は、私自身にとっても共同研究者の先生とつながりを深めることができ、さらに学会発表も予定しているという形でステップアップにつながったように思います。“あらゆるカテゴリーへのスティグマを減らす”という目標は、私一人には大きすぎるものであり、社会全体のご協力がないと達成することはできません。今回の研究も小さな一歩ではありますが、皆さまのお力添えをいただいた上で行うことができたという点で大きな一歩であったと感じています。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	FXR ligand 開発における戦略的特性評価法の構築 －世界初の FXR inverse agonist 同定を目指して－
キーワード	① FXR、② リガンド分類、③ focused library

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ヤマシタ ユキコ 山下 ユキコ
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	広島国際大学 薬学部・特任助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	広島国際大学 薬学部・特任助教
プロフィール	2011年3月に広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 薬学専攻 博士課程後期(博士課程)を修了[博士(薬学)]。その後、広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 特任助教を経て、2013年より広島国際大学に着任し、現在に至る。これまでの研究遍歴は、構造活性相関研究を中心に、天然物化学、有機合成化学、薬効評価解析など多岐にわたる。さまざまな研究分野で培った知識と技術を基盤とし、これまで多くの創薬研究に携わってきた。現在は、FXR/TGR5 リガンド開発に従事し、新規化合物の合成展開を精力的に進めている。

1. 研究の概要

胆汁酸によって活性化される farnesoid X receptor (FXR) は、胆汁酸を内因性リガンドとする核内受容体の一種で、代謝性疾患関連治療薬の標的分子として国内外で注目されている。その一方で、長期投与における副作用などの課題から現在医薬品として臨床応用されているものは少ない。本研究では、「構造的類似性と機能的相違は何に由来するのか」という観点に着目し、リガンドの正確な特性評価を可能にする FXR リガンド評価系の構築を試み、新しいタイプの FXR リガンドを見出した。

2. 研究の動機、目的

核内受容体の1つである FXR は、胆汁酸を内因性リガンドとする核内受容体の一種で、胆汁酸センサーとして、胆汁酸の合成や腸肝循環に関わる遺伝子の発現を調節し、生体内の胆汁酸量及び胆汁酸の腸肝循環を厳密に制御している。また、FXR は脂質や糖質の代謝調節に関与することが明らかになっており、脂質異常症や糖尿病をはじめとする代謝性疾患関連治療薬の標的分子としても、FXR リガンド開発研究が進められている。一方で、代謝性疾患をターゲットとする創薬研究において長期投与における副作用低減は大変重要な課題であるため、調節機能を有するパーシャルリガンドへの関心は高く、FXR リガンド開発研究においてもその傾向は顕著である。

核内受容体のリガンドは大きくフルアゴニスト、パーシャルアゴニスト及びアンタゴニストの3群に大別される。アンタゴニストは、さらに核内受容体の転写活性に影響を与えないニュートラルアンタゴニストと、核内受容体の転写活性を抑制するインバースアゴニストに分けられる。核内受容体に対するニュートラルアンタゴニストは、転写共活性化因子であるコアクチベーターが結合できる活性型コンフォメーションと転写共抑制因子であるコリプレッサーが

結合できる不活性型コンフォメーションの両方に等しく結合するため、コンフォメーションの平衡状態に変化はない。それに対してインバースアゴニストは、不活性型コンフォメーションを取っている受容体に選択的に結合し、それを安定化させる。そのため、平衡は不活性型コンフォメーションの方へ傾き、活性型コンフォメーションを取る受容体数が減少し、核内受容体の活性が低下する。このようなリガンドの作用機序の違いは、薬理的及び薬物動態学的作用に影響を与える可能性があり、大変興味深い。

これまで積み重ねてきた FXR の構造活性相関研究の洞察から、申請者は FXR-LBD (FXR ligand binding domain) の占有に必須となる core structure と、各リガンドの機能を運命づける specific modulator に相当する構造が存在するのではないかと考えている。そこで、「構造的類似性と機能的相違は何に由来するのか」という観点に着目し、リガンドの正確な特性評価と適切なリガンド分類を行うことができる戦略的特性評価スキームを開発することを本研究の目的とした。

3. 研究の結果

申請者は、これまでの研究において、腸管 FXR のターゲット遺伝子に選択的に作用する FXR アンタゴニストとして FLG249 を報告している。そこで、FLG249 (249) の FXR リガンドとしての新たな特徴づけを試みるべく、**Fig. 1A** に示すような FXR-LBD と NCoR-interaction domain (NCoR-ID) との相互作用を評価する two-hybrid assay を構築した。**Fig. 1B** に示すように、FXR-LBD 及び NCoR 発現ベクターを形質導入すると、GAL4 応答性ルシフェラーゼの活性は empty vector を形質導入した場合よりも有意に増加した。またこれらのベクターを形質導入後、FXR フルアゴニストであるケノデオキシコール酸 (CDCA) で処理すると、想定通りにルシフェラーゼ活性を濃度依存的に減少させた (**Fig. 1C**)。FXR アゴニストが結合することにより、FXR は NCoA との結合を強めるため、相対的に NCoR との結合は弱まる。これらの結果より、FXR と NCoR との作用を評価するための実験系が構築できたと考えられる。

この実験系を用いて、FXR アンタゴニストとして報告されている Compound-T3 及び 249 を評価したところ、Compound-T3 は用量依存的にルシフェラーゼ活性を増加させたが、意外なことに 249 はその活性を減少させた (**Fig. 1D**)。また 249 は Compound-T3 によって増加した FXR と NCoR との作用も減少させた。さらに TR-FRET assay においても同様の結果を示した (**Fig. 1E**)。すなわち、Compound-T3 及び 249 は NCoR に対して逆の作用を示したことになる。これらの結果から Compound-T3 はインバースアゴニストである可能性が示唆された。一方 249 は FXR に結合することにより、コアアクチベーターだけでなくコリプレッサーとの結合も低下させ FXR を「孤立」させることで、その作用を抑制させる新しいタイプの FXR リガンドであることが示唆された。

本研究では、戦略的特性評価スキームのうち、特にニュートラルアンタゴニストとインバースアゴニストを明確に区別できる two-hybrid assay 評価系の構築に成功した。FXR の inverse agonist は未だ報告がなく、本手法の確立は世界初となる FXR inverse agonist の同定を実現し得る可能性も秘めており、新規性の高い先駆的な要素を十分に兼ね備えている。同時に、“FXR の孤立”を誘導する新しい FXR リガンドタイプの発見は、新たな FXR リガンドキャラクターの発見であり、FXR をターゲットとする創薬分野の発展に大きく貢献することが期待される。

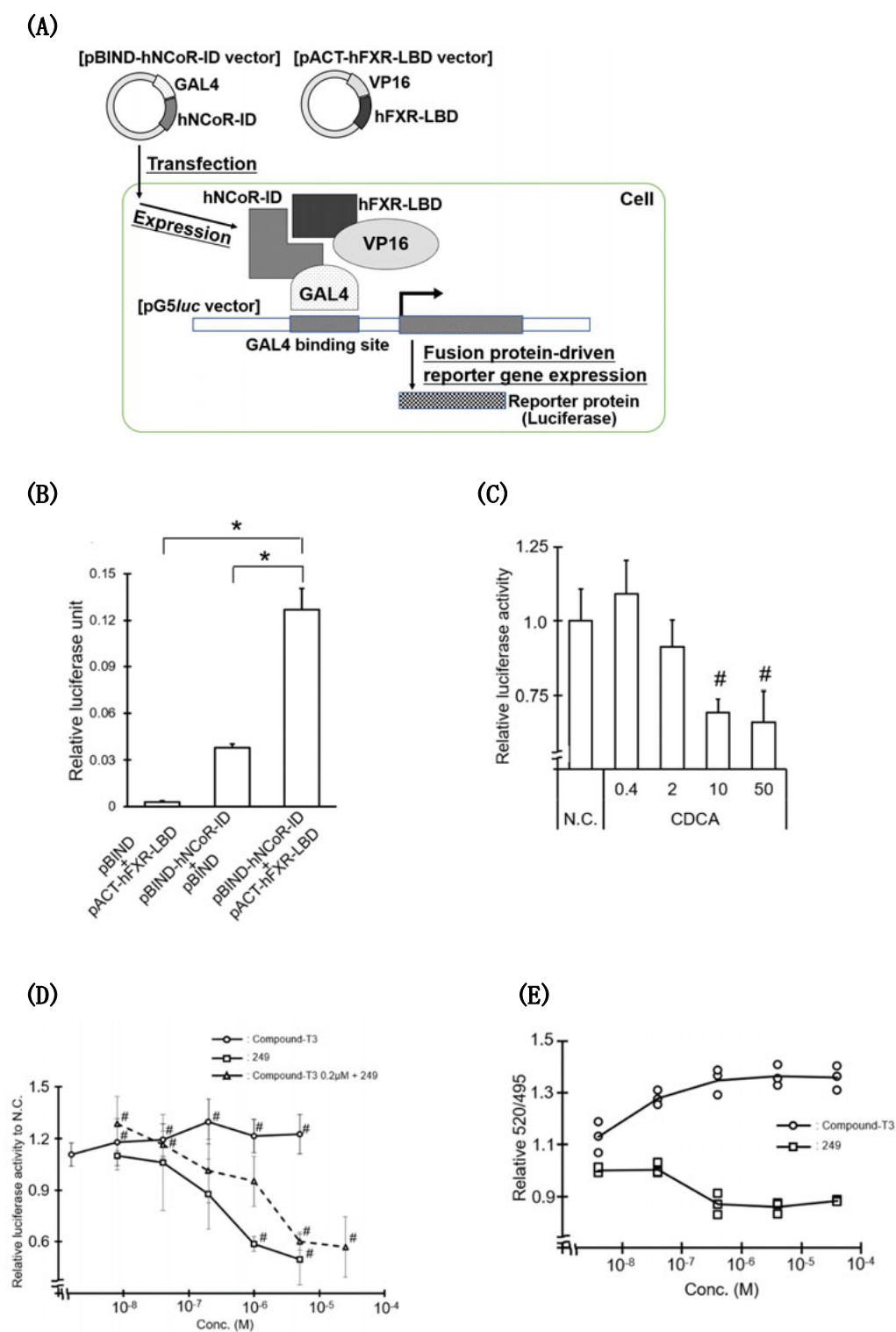


Fig.1 Modification of interaction between FXR and NCoR by FXR ligands. (A) shows an overview of the constructed two-hybrid assay. Co-expression of FXR-LBD and NCoR-ID significantly increased luciferase activity (B). CDCA dose-dependently decreased the interaction between FXR and NCoR (C). Two FXR antagonists showed different effects in this two-hybrid assay and TR-FRET assay (D, E). N=3, *: $p < 0.05$, #: $p < 0.05$ vs. N.C. respectively.

4. 研究者としてのこれからの展望

これまでの研究において、代謝性疾患関連治療薬の標的分子として注目されている2つの胆汁酸受容体、farnesoid X receptor (FXR) 及び transmembrane G protein-coupled receptor 5 (TGR5) の新規リガンド創製を目指して研究を行ってきた。特に FXR リガンド開発研究においては、agonist/antagonist に固執しない柔軟な視点でベンゾイミダゾールフェーマコフォアを中心とした創製展開を実現し agonist/antagonist の switching に成功するなど成果を遂げてきた。これらの研究は、脂質代謝や糖質代謝の改善や糖尿病をはじめとする生活習慣病の予防治療薬開発に貢献することが期待される。本奨励金のご支援により得られた成果を新たな基盤とし、多角的な知見に基づく柔軟な発想を大切にしながら更なる研究の発展に努めたい。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

2022 年度女性研究者奨励金に採択いただき深く感謝申し上げます。研究者としての日は浅く未熟なうえに、これまでの雇用形態が不安定であったことも重なり、1つの機関で腰を据えて研究することが叶わない不安な日々を歩んできました。また、結婚・出産を経て、幼い子供を育てながら研究活動を行う中で、時間的・体力的な制約により実験活動が十分に行えず苦しい葛藤を抱いてきました。ですが、前向きに努力を続けることで、多くの方々のご支援を賜り今日に至っております。研究機関を転々とし1つのテーマを追求できる環境でなかったことは、一見ネガティブな要素にも思えますが、多岐にわたる研究遍歴があるからこそ見出せる斬新かつ先駆的な視点もあり、それを実現するための具体的な方策を立案・実行する研究遂行能力も鍛えられたように思います。

自分の子供や学生と日々過ごす中で「日常は宝物」という言葉を意識して共有するようにしています。特別なことがなくても、何気ない日々こそがかけがえのない宝物だということを胸に刻み、1人でも多くの人が大切な人との“日常”を過ごせるようにという気持ちで、創薬研究に取り組んでいます。

本奨励金のご支援により、今後の発展につながる研究成果を得ることができました。今後も初心を大切に、支えて下さる方々への感謝を忘れず、研究活動に邁進し社会に貢献していきたいと思えます。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	歯科衛生士教育における ICT 教育コンテンツ介入の効果 ー主要三科実習科目の学習理解を促す ICT 教育コンテンツ構築へ向けてー
キーワード	① 歯科衛生士教育、② 学習理解、③ ICT 教育

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	カンダ メグミ 神田 恵実
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	大手前短期大学 歯科衛生学科 助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	大手前短期大学 歯科衛生学科 助教
プロフィール	歯科衛生士として臨床現場で経験を積みながら、心理学を学び、認定心理士を取得した。現在、歯科衛生士養成機関である短期大学で教育と研究を行い、非常勤で臨床にも従事している。自身が構想したコンテンツを授業で実装化し、実際に運用しながら、教材の提供方法や内容について多角的な方面から検討している。

1. 研究の概要

歯科衛生士教育の中心となる歯科診療補助、歯科予防処置、歯科保健指導の主要三科は、知識と実技の習得を目的としているが、国家試験は、実技内容が文章化されたものを理解し、読み解く能力が求められる。ところが、カリキュラムの難易度が高くなると、苦手と感じる課題が増え、成績不振となってしまう学生が一定数存在する。このような苦手意識の克服には、ICT 教育コンテンツの利用が有効であることが予想されることから、本研究を計画した。ICT 教育コンテンツとは、動画や演習問題など PC やインターネットを利用して提供される教材のことをいう。

本研究では、研究者自身が学生にとって最も身近なデバイスであるスマートフォンに特化した ICT 教育コンテンツを制作した。そして、学生が苦手意識を有する課題に対し、種々の ICT 教育コンテンツを活用した学習支援の介入を行うことで、課題解決のためにどのような ICT 教育コンテンツを提示することが有効なのかを明らかにすることを目的とした。

2. 研究の動機、目的

①動機

本研究者は、現在短期大学の歯科衛生学科において歯科診療補助の授業を担当している。歯科診療補助においては歯科治療の行程を言語化して記憶することや、使用する器材の用途を文章で理解することが求められる。歯科衛生士教育において、主要三科の実習における学習内容は、学生にとって馴染みのない専門用語が多く、早期に苦手意識を感じてしまうことで学習の持続を困難とさせる場合がある。専門用語を知識として習得するためには、学生の能動的な学習が欠かせないが、苦手意識は学習意欲の低下に繋がり、自己学習の時間は短くなることが推察される。そこで、苦手意識に対して早期に介入できるよう、ICT コンテンツの効果を検証したいと考えた。

②目的

本研究では、主要三科の実技を学習するにあたり、学生が苦手意識を持ちやすい学習内容を動画など視覚的に理解しやすい ICT 教育コンテンツを本研究自身で作成し、利活用することを試みる。

ICT の強みである対話的な学びを実現し、その効果を客観的に評価することで、学生にとってどのような形式の ICT 教育コンテンツが有効であるのかを明らかにすることを目的とした。これにより歯科衛生士教育において、有効な教材作成の一助となることが期待される。また、ICT コンテンツは実習を伴う科目を学習する場合にも有効となる。

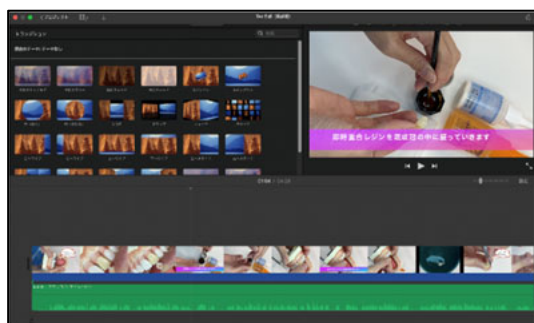
3. 研究の結果

短期大学歯科衛生学科の 2022 年度秋学期に実施される歯科診療補助 I 履修の学生 84 名を対象とした。歯科診療補助科目で実施されたポストテストにて、正答率が 30%を下回った問題を抽出し、学生にとって苦手意識のある課題を分析した。苦手意識があると考えられる課題に対して、スマートフォンで学習が行えるよう、授業動画、ワークシート、演習問題の 3 種類のコンテンツを作成した。ICT コンテンツは、本研究が作成していた授業専用のスマートフォンサイトに 2023 年 2 月から 4 月の約 2 か月間提示した。また、このサイトは PC でも閲覧可能である。

ICT コンテンツの制作

授業動画の制作

スマートフォンやデジタルカメラを使用し、実技の撮影を行った。また PowerPoint にて作成したスライドに音声を録音し、実技動画と合わせて編集し、授業動画を作成した。



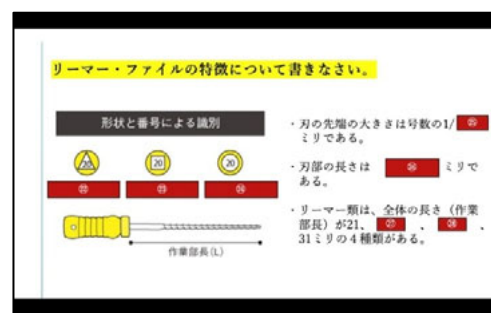
ワークシートの制作

学生の苦手意識が強い課題に対して、教本や参考書などを調べながら自己学習ができるよう、ワークシートのコンテンツを作成した。ワークシートは該当ページをタップすると拡大表示され、スマートフォンでも閲覧しやすいようにした。



不明点は、学生自身が教本や参考書を調べて学習できるようにコンテンツを作成。

ページをタップすると拡大表示ができる



演習問題の制作

学生がコンテンツを利用して自己学習した内容が理解できているかどうかを確認できるよう、演習問題を作成した。演習問題は春休み期間の課題とし、正答率の低い問題については、春学期の初回の授業にて解説を行った。

ICT コンテンツ活用の結果

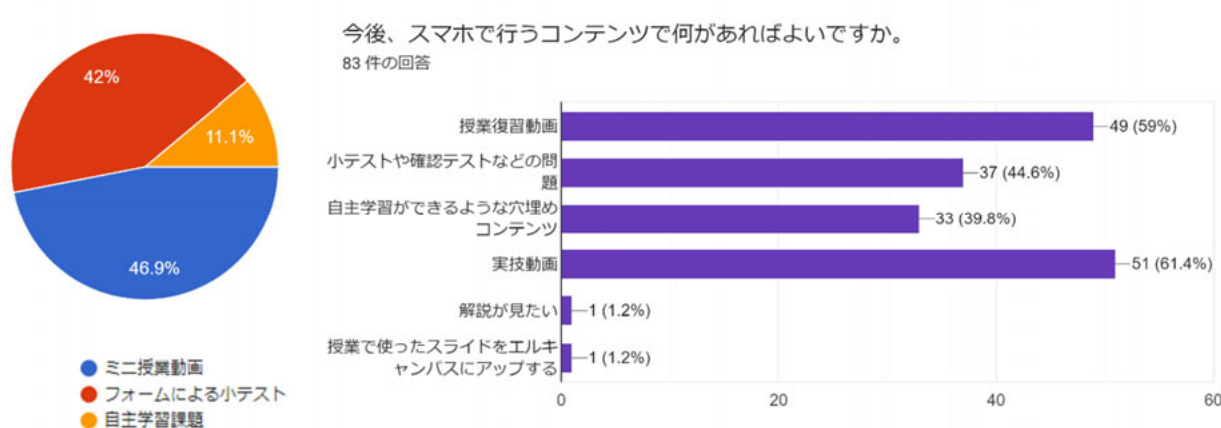
講義動画を提示した 2023 年 2 月から 4 月の YouTube の視聴データを解析したところ、視聴回数は 197 回であった。平均視聴時間は 23 分 21 秒の動画に対して、1/4 以下の 5 分 15 秒であった。

使用されたデバイスは、スマートフォン端末 90.4%、パソコン 8.1%、タブレット 1.0%、テレビ 0.5%であった。



ICT コンテンツの活用について学生にアンケートを実施した結果、配信されたコンテンツで最も活用できたのは、授業動画が 46.9%、演習問題が 42%、ワークシートが 11.1%であった。

そして、今後スマートフォンで行うコンテンツでどんなコンテンツを希望するか（複数回答可能）という質問に対しては、最も多かったのは実技動画 (61.4%) であり、次いで授業復習動画 (59%)、演習問題 (44.6%) であった。



※エルキャンパスとは、学内の学習支援システムである

やはり学生にとって ICT コンテンツを活用する際に使用されるデバイスは圧倒的にスマートフォンが多かった。しかし、平均視聴時間は約 5 分と短く、動画を分割して視聴していることが推測される。一方、デバイスが大きくなるほど平均視聴時間が長くなっており、視聴させたい動画時間が長くなる場合は、デバイスの選択も考慮する必要があるものと思われた。歯科診療補助という実技科目の授業では、学生が ICT コンテンツを活用できたことを実感した。

また希望するコンテンツとして実技動画は欠かせないものであることが明らかになった。学生の能動的な学習を促すためにも、ICT の対話的な学びを活かし、学生が求める有効な教材提供を継続したい。

4. 研究者としてのこれからの展望

歯科衛生士はまだまだ人材不足であり、人材不足の解消には時間を有します。まず、歯科衛生士という職業を多くの方に知っていただき、魅力ある仕事だということを発信するためにも、これからの歯科衛生士を担う逸材である学生の教育は非常に重要であると考えています。GIGA スクール構想が推進されている現在、情報リテラシーの向上も必須であり、それは我々教員にも同様であると思います。目まぐるしい変化を遂げる ICT をどのように活用することが教育にとって有効であるのか考える必要があります。また、時代が進むにつれ、有効である ICT コンテンツは常に変動的であり、多様化していきます。今後も学生にとって、好奇心を刺激し、能動的な学びに繋げることができるコンテンツの開発や研究に取り組みたいと思います。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、数多くの応募から本研究課題を採択いただき、誠にありがとうございます。まだまだ研究者として駆け出しの私を支援してくださり、挑み続ける心の大切さを改めて示してくださったと感じております。周囲の方々への感謝を忘れず、私自身も研鑽を積み重ねながら、様々な課題に挑戦する気持ちを持ち続けてまいります。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	老化関連 miRNA の制御によるオルガネラ・リニューアルの解明
キーワード	① 老化、② miRNA、③ オルガネラ・リニューアル

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ホウリ ケイ 法里 慧
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	近畿大学医学部麻酔科学教室 助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	近畿大学医学部麻酔科学教室 医学部講師
プロフィール	2013年3月に近畿大学医学部を卒業し、2年間の初期研修を経て、2015年4月から現所属である近畿大学医学部麻酔科学教室に着任した。2022年3月に近畿大学大学院医学研究科医学系にて博士課程を修了している。 現在は麻酔科医として臨床業務に従事する傍ら、医学系研究に取り組んでいる。

1. 研究の概要

申請者は、申請時に決めた研究課題よりもさらに、医師という立場から日常診療に即した研究課題に特化することとした。

脳血管障害は脳血管の狭窄や閉塞により起こり、脳細胞のダメージや老化につながる。脳細胞のダメージには酸化ストレスが蓄積することは証明されているが、その詳細なメカニズムは解析されていない。

申請者は神経芽細胞腫とグリア細胞腫のハイブリッド細胞である NG108-15 (Merck KGaA, Germany) を用い、脳虚血状態で見られる低酸素状態、無血糖状態を培養条件から脳虚血モデルとして構築した。その培養条件による NG108-15 への細胞障害を証明し、酸化ストレスの蓄積やメカニズムの解明を計画した。

2. 研究の動機、目的

申請者は、加齢に関して酸化ストレスの発生や蓄積に着目し、研究してきた経緯がある。酸化ストレスの蓄積メカニズムには、miRNA (遺伝子の発現を抑制する効果を持つ非常に短い塩基の一本鎖 RNA) が関与していることを証明した。申請者は、マウスから採取した老化した骨髄間葉系幹細胞を用いて、加齢による細胞内のオルガネラ変化に関して研究していた。しかし今後とも間葉系幹細胞を用いた基礎研究を行うよりも、自身の医師という立場から臨床現場に即したテーマに特化した方が研究の実現可能性や今後の医学の発展への貢献度が高いのではないかと考えた。

そこで脳血管の狭窄や閉塞から起こる脳虚血状態により酸化ストレスが蓄積し、脳細胞のダメージや老化が促進するメカニズムを解明することを本研究の目的とした。以前の研究成果も合わせ、脳細胞で見られる酸化ストレスの蓄積によりオートファジーなどの適切な細胞内小器官の処理機構の機能低下が起こり、劣化した脳細胞で発現が上昇する miRNA が重要な分子になっていると仮定した。

3. 研究の結果

I) 神経細胞の脳虚血状態モデルの構築

本研究は細胞レベルでの脳虚血状態を構築するため、マウス神経芽細胞腫とラットグリオーマ細胞のハイブリッド細胞である NG108-15 を使用した。

細胞増殖サイクルを把握するため、 $2 \times 10^4 / \text{cm}^2$ の濃度で細胞培養を行った ($21\% \text{O}_2$ 、 $5\% \text{CO}_2$ 、 37°C 、培地 $10\% \text{FBS}$ Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM))。結果より、播種後 6 時間から最も細胞増殖が盛んであることが予測された。

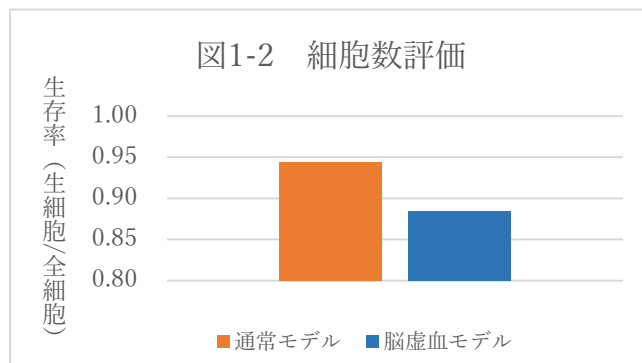
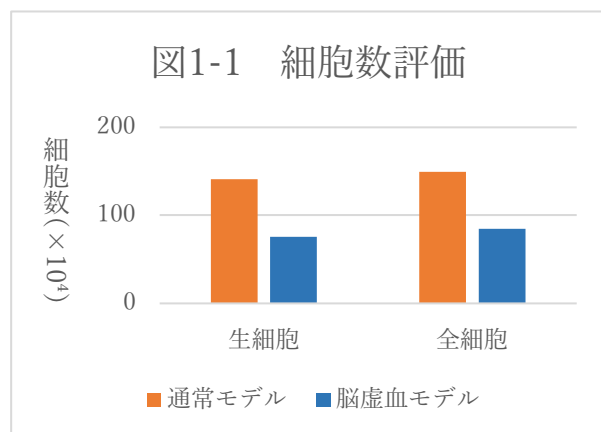
In vivo における脳虚血状態では、脳細胞レベルでは低酸素状態となり、血流の途絶から低栄養、低血糖状態にさらされると考えられる。また過去の文献も基にし、本研究での脳虚血モデルとして培養条件をブドウ糖除去した培養液を用い $1\% \text{酸素}$ 、 $5\% \text{CO}_2$ 、 37°C の環境下で培養を行うこととした。

播種時に① $5\% \text{ブドウ糖含有の DMEM}$ (DMEM, high glucose, gibco) で培養した通常モデル ($21\% \text{O}_2$ 、 $5\% \text{CO}_2$ 、 37°C 培養) と②ブドウ糖除去した DMEM (DMEM, no glucose, gibco) で培養した脳虚血モデル ($1\% \text{O}_2$ 、 $5\% \text{CO}_2$ 、 37°C 培養) の 2 郡に分け、播種後 6 時間の細胞数評価、細胞障害性の評価を行った。

II) 細胞数評価

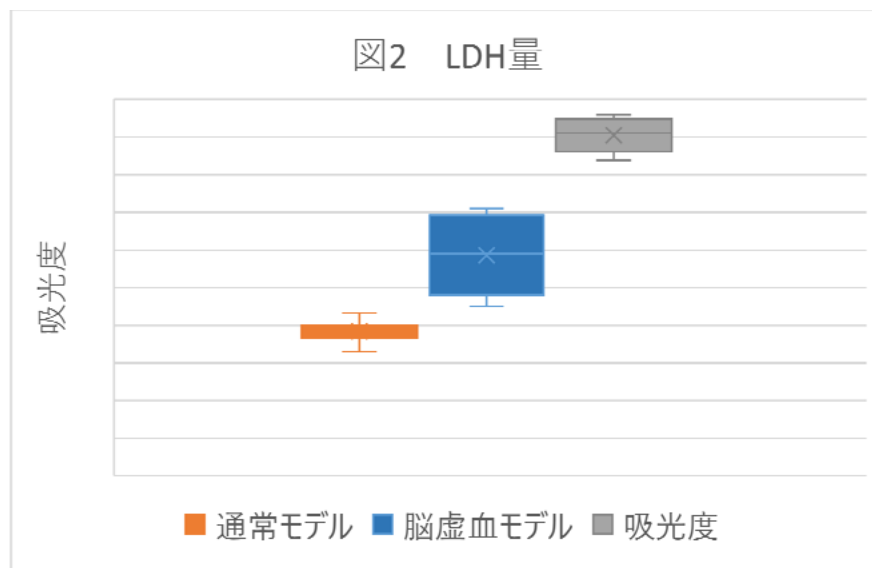
①通常モデルと②脳虚血モデルにおいて、細胞数評価を行った。方法としては、播種後 6 時間に各群それぞれ細胞を回収し、トリパンブルー (Trypan Blue Solution、 0.4% Thermo Fisher) を用いて生細胞数と総細胞数、生存率を評価した。

結果は、①通常モデルは②脳虚血モデルに比べ生細胞が多く、生存率も高いことが分かった。(図 1-1、1-2)



III) 細胞毒性評価

本研究での細胞毒性は、細胞膜障害ととらえ細胞から培地中に排出された LDH 量を LDH Assay Kit (Cytotoxicity LDH Assay Kit-WST、Dojindo) を用いて測定した。吸光度はモノクロメータータイプ吸光マイクロプレートリーダー (Thermo Scientific Multiskan GO) を用いて 490nm の吸光度を測定した。結果としては、②脳虚血モデルのほうが①通常モデルに比べ、LDH の放出が多かった。これにより、脳細胞において②脳虚血モデルのような低酸素・ブドウ糖除去した条件下では細胞膜障害が引き起こされることが証明された。(図 2)



4. 研究者としてのこれからの展望

昨年度のみの研究成果としては、NG108-15 への細胞障害の詳細なメカニズムまでは証明することが出来なかった。その主な原因としては、LDH アッセイに使用したプレートリーダーの故障により修理に多くの時間を費やしてしまったことにある。また日常診療との兼ね合いから、研究にエフォートを割けなかったことも原因と考える。

しかし、申請者は以前より継続している研究から miRNA の計測やウエスタンブロッド法によるタンパク質の抽出などや RNA 抽出などには精通しているため、本研究の過程は今後スムーズに遂行され则认为。

また、本研究を通して細胞レベルでの酸化ストレスの蓄積により細胞小器官の処理機能の低下が起こり、そのメカニズムとして miRNA が関与していることが証明されれば、今後は脳血管障害のある患者からサンプルを採取し同様の反応が得られているのか in vivo 研究へ移行していくことも計画している。

医学は現状未知な部分もまだ多く残っている。今後も臨床現場で働く医師として、日常診療で得る疑問や未知な点を解決すべく研究テーマを広げていくつもりである。また、今までの基礎研究の知識や技術も活用し、臨床のテーマに即した内容も基礎研究の目線からもアプローチする所存である。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は本研究にご支援いただき、心より御礼申し上げます。私学事業団の女性研究者奨励金を獲得したことにより、研究者として自身の研究が今後の医学の発展につながっていくには何を研究テーマにすべきか、改めて考えるきっかけとなりました。実際、脳血管障害による細胞障害をテーマに局限させることで集中的に研究を実行することが出来ました。

今回の私の結果は予想していた物には程遠く、自身の研究を発展させるには至りませんでしたが、本奨励金のおかげで研究活動を行うことが出来ました。皆様のご支援によって、研究者が安心して研究を遂行できる環境が整い、ひいては日本の科学の発展につながっております。

改めまして、このようなご支援を頂きましたこと大変感謝しております。今後はこれを励みに、社会に還元できるような研究を継続して行っていきたいと思っております。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	インドネシア原産メリンジョにおける抗肥満シード化合物の探索
キーワード	① メリンジョ、② 脂肪蓄積、③ 保健機能食品

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	クリヤマ イソコ 栗山 磯子
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	兵庫大学 健康科学部 栄養マネジメント学科・助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	兵庫大学 健康科学部 栄養マネジメント学科・助教
プロフィール	神戸学院大学 栄養学部 卒業。卒業研究で食品科学について興味をもち、同大学院 食品薬品総合科学研究科に進学し、博士課程を修了。主に、DNA 合成酵素阻害活性についての研究に従事してきた。2017 年兵庫大学着任後は、生活習慣病を予防する機能性成分の探索に取り組んでいる。

1. 研究の概要

糖尿病などの生活習慣病の発症には、肥満、特に内臓脂肪蓄積が深く関与しており、これらの予防・改善には日々の食生活が重要である。メリンジョ (*Gnetum gnemon* L.) は、インドネシアでは食習慣があり、消費量が多い地域ほど平均寿命が長いことが報告されている。近年では、メリンジョに含まれるレスベラトロールやその二量体であるグネチン C が、長寿遺伝子活性化作用や抗酸化作用を示すとして研究されており、メリンジョは新規有用化合物が含まれている可能性が高い魅力的な素材であることが考えられる。そこで本研究では、3 種類の有機溶媒を用いて幅広く成分抽出を行い、メリンジョ抽出物の脂肪モデル細胞 3T3-L1 における脂肪蓄積および細胞内への糖取り込みへの影響を評価した。また、関与成分の単離・精製を行った。結果、メリンジョ抽出物を添加することにより脂肪蓄積量は増加し、細胞内への糖取り込みの亢進が示唆された。これらの結果より、メリンジョは生活習慣病の予防・改善に有用な素材である可能性が示唆された。

2. 研究の動機、目的

肥満は糖代謝の異常を引き起こし、糖尿病や心疾患などの生活習慣病を始めとする数多くの疾患のリスク要因となる。近年では日常の食生活で改善する方法として、糖の吸収を穏やかにする作用や脂肪の吸収を抑える作用をもつ保健機能食品が利用されている。

メリンジョ (*Gnetum gnemon* L.) はインドネシアで栽培されているグネツム科の雌雄異株の木である。インドネシアでは食習慣があり、消費量が多い地域ほど平均寿命が長いという統計が得られている。このことから肥満の予防を達成するための素材になりうるのではないかと考えた。

そこで本研究は、脂肪モデル細胞 3T3-L1 を用いて、メリンジョが脂肪蓄積および糖取り込みに及ぼす影響について調べ、新たな保健機能食品素材としての有用性を評価することを目的とした。

3. 研究の結果

メリンジョ粉末から水、50%メタノール、メタノールを用いて成分抽出を行った。抽出液は濾過した後、減圧濃縮・凍結乾燥によりメリンジョ抽出物を得て、各種試験に供した。

●**脂肪蓄積量の定量** 3T3-L1 マウス前駆脂肪細胞を用いて常法に従い、成熟脂肪細胞へと分化誘導・促進した。分化誘導および促進時に、細胞毒性を示さない濃度でメリンジョ抽出物、グネチンCをそれぞれ添加し、脂肪蓄積量について調べた。細胞内脂肪蓄積量は、トリグリセライド E-テストワコー（富士フィルム和光純薬（株））を用いて定量した。得られた脂肪蓄積量は、細胞内タンパク量で補正した。

その結果、いずれの抽出物においても脂肪蓄積量は増加した(図1A)。特に水抽出物での増加が最も大きかった。グネチンCについては添加量に依存して増加した(図1B)。

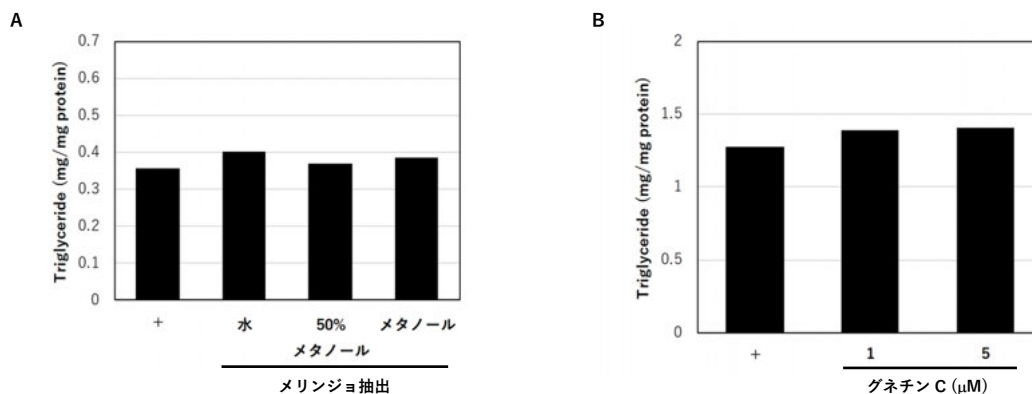


図 1. 脂肪蓄積への影響

●**細胞内への糖取り込み試験** メリンジョ添加による脂肪蓄積量の増加が培養液中の糖取り込みによるものかどうかを調べるために、分化誘導から 7 日目の培養液中のグルコース残存量を調べた。分化誘導・促進は常法に従い行った。グルコース濃度の測定は、グルコース CII テストワコー（富士フィルム和光純薬（株））を用いた。その結果、メリンジョ、グネチン C いずれにおいても培養液中のグルコース残存量は低下し（図 2）、細胞内への糖取り込みの亢進が示唆された。

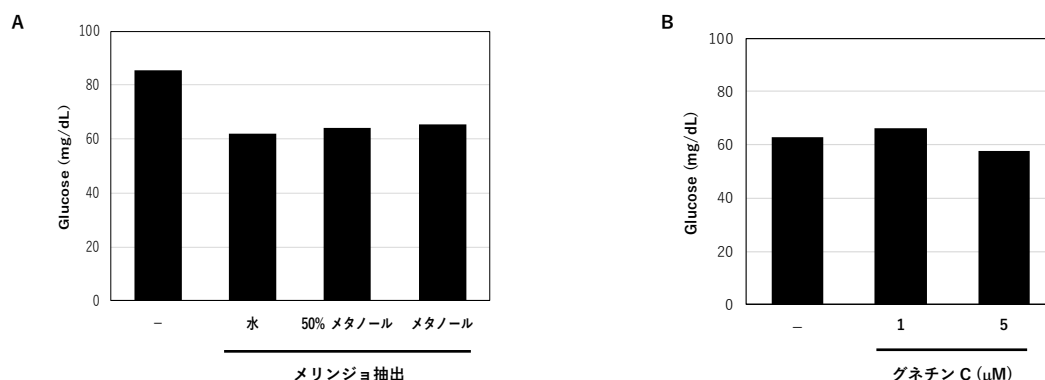


図 2. 培養液中のグルコース濃度への影響

●**活性成分の同定** メリンジョ 50%メタノール抽出物をダイヤイオン HP-20 に供し、メタノールで分画した。得られた各画分を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分析を行ったところ、グネチンCを検出した。

これらの結果からメリンジョ 50%メタノール抽出物にはグネチンCが多く含まれているが、グネチンCは水に溶けにくいいため、脂肪蓄積への関与成分はグネチンCとは別の化合物である可能性が考えられる。

4. 研究者としてのこれからの展望

私の研究者としての目標は、生活習慣病を予防・改善する機能性成分を見出し、その成果を広く社会に提供することにより、人々の健康に寄与することです。また、研究活動を教育活動に役立てていきたいと考えています。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

本研究の遂行にご支援いただきました日本私立学校振興・共済事業団および関係各位に心よりお礼申し上げます。競争的資金の獲得が難しい状況の中で、研究計画を評価していただけたことは日々の研究の大きな励みとなりました。

ご支援いただき得られた研究結果を活かして、さらに研究を進め、生活習慣病の予防・改善に貢献したいと考えております。今後とも、ご支援のほどどうぞよろしくお願いいたします。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	東アジア都城の形態と支配構造に関する比較研究 —中国北朝・朝鮮半島・日本の都城から—
キーワード	① 都城、② 都市、③ 木簡

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	フルウチ エリコ 古内 絵里子
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	福山大学 人間文化学部 人間文化学科 講師
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	福山大学 人間文化学部 人間文化学科 講師
プロフィール	2016 年お茶の水女子大学大学院 人間文化創成科学研究科 博士後期課程修了 (博士 (人文科学))。2016 年お茶の水女子大学 基幹研究院 リサーチフェロー (2018 年 3 月まで)。2020 年独立行政法人日本学術振興会 特別研究員 PD (2021 年 3 月まで)。2021 年から現職。専門は日本古代史。日本と東アジア都城の比較研究を行っている。著書に『古代都城の形態と支配構造』(同成社、2017 年)。

1. 研究の概要

本研究は、中国北朝および朝鮮半島の都城行政と平面プランからの影響という新たな視点から日本の都城形成を再検証することで、日本の都城の特質を明らかにするものである。そこで、以下の (1) ～ (3) を行う。

- (1) 最新の考古資料を活用し、北魏平城・洛陽城・東魏北斉鄴城の形態と支配構造を明らかにする。
- (2) 当時の海外情勢にも着目しながら、中国北朝都城がどのように朝鮮半島に伝わり、北朝都城の何を受け入れ、何をとり入れなかったのかを明確にするとともに、朝鮮半島独自の要素も明らかにする。
- (3) 日本において、朝鮮半島を経由して入った中国北朝・朝鮮半島都城の何をとり入れ、何をとり入れなかったのか、その取舍選択のあり方を通じて日本都城の特質を解明する。

2. 研究の動機、目的

本研究の目的は、中国北朝および朝鮮半島の都城行政と平面プランからの影響という新たな視点から日本の都城形成を再検証することで、日本の都城の特質を明らかにすることである。これまでの日本の都城研究は、隋唐都城との比較研究が多い。だが、日本は、中国との国交が途絶えた 7 世紀後半に、はじめて都城を造営している。この 7 世紀後半は、百済の滅亡により、王族・貴族が日本に渡来し、彼らが、もたらした知識・技術は、日本の政治・社会に大きな影響を与えた。このことから、朝鮮半島の情報をもとに日本の都城は造営されたと考えられる。そして、朝鮮半島の都城は隋唐以前の中国都城の影響を受けて形成されたものであることから、日本の都城は隋唐以前の中国都城の影響も受けていた。しかし、残存する朝鮮半島都城の史料

が少なく検証する手段がなかった。だが、近年、中国六朝と朝鮮半島の都城遺跡の発掘が進み、多くの遺物や出土文字資料が発見されたことで、文献資料では知りえない都城の様子を知ることができるようになり、疑問を解決することが可能となった。また、それに伴い、2015年には韓国内外の百済に関する文字資料を収録した『韓国古代文字資料研究』百済篇(周留城出版社)が出版された。さらに、データベースの公開も始まったことで、現在、韓国の一次文字資料を活用する研究環境は飛躍的に整っている。加えて、韓国の出土木簡から日本の出挙や戸籍制度が朝鮮半島の影響を強く受けていることが判明し、7世紀後半の日本は朝鮮半島を経由して中国の律令制度を受容していた。このような律令制度の受容と変容の中で、日本の都城形成を捉え直すことで、東アジア諸国の影響関係の中での日本の律令制度・社会の成立を再検証する新たな研究を創出できると考えた。

3. 研究の結果

北魏平城以降の中国都城は、宮城・内城・外郭城の三重構造で、唐代の都城へも受け継がれた。ところが、日本の都城は宮城と京城のみの二重構造で、朝鮮半島都城も、高句麗の後期平壤城・百済泗沘城は山城・宮城・外城(京城)で、新羅王京は宮城・京城で構成されており、二重構造であった。このことから、中国北朝都城の情報は朝鮮半島経由で都城は日本に伝わったと考えられる。一方で、朝鮮半島都城に必要な山城や宮城の構造などは、日本ではとり入れられることはなかったという違いも見いだせる。

本研究は、中国北朝都城で形成された外郭城という貴族から民(被支配者層)が集住する空間に着目し、それが6世紀の朝鮮半島に伝播して、高句麗の長安城、百済の泗沘城が造営され、貴族から民衆までが居住する都市空間の成立したことを明らかにした。また、新羅の王京は百済経由で入ってきた北朝都城の情報を受容して6世紀後半から条坊制が導入されたという朝鮮半島における都城情報の伝播ルートを解明した。この都城情報は、形態だけではなく都城に居住する貴族から民衆を管理するシステム、すなわち都城行政も含まれていた。

5世紀の北魏において内城周辺に郡県制とは別の特別行政区、すなわち都の特別行政区画である八部(六部)があり、都は郡県制から独立した特別行政区画であった。高句麗・百済・新羅では、北魏の都城形態が入ってきたことで、貴族から民衆までが集住する都市空間が生まれた。これら都城住民を管理するために、朝鮮半島都城でも地方とは異なる独自の行政がしかれた。ただし、それらはすべて中国のものをそのまま受容したわけではなく、高句麗の都城では五部制、百済の都城では五部五巷制、新羅の都城では六部里制と各国の特性に合わせたものになった。そして、660年に百済が滅亡したことにより、多くの百済貴族が日本へ亡命してきた。彼らの知識を活用して、天智朝の近江京で都のみを独立した別の行政区画とする「京」制という日本の都城行政が作られたことを明らかにした。以上から、日本の都城は、従来の研究で言われてきた「隋唐→日本」だけでなく「北魏→朝鮮半島→日本」という段階的な受容過程があったといえる。

4. 研究者としてのこれからの展望

今回の「2022年度 若手・女性研究者奨励金」によって、都城形態と都城行政という複眼的視点からの日朝都城比較を行い、中国北朝から日本に至るまでの都城の受容と変容に迫ることができた。今後は、日本と同じように中国都城を継受した渤海や東南アジアと日本都城の相違について検討することで、東アジア世界における日本の都城の独自性と位置付けを明らかにする。

5. 支援者(寄付企業等や社会一般)等へのメッセージ

このたびは、私の研究に対してのご支援、心より感謝申し上げます。支援をしていただいたことで、中国北朝および朝鮮半島の都城行政と平面プランからの影響という新たな視角から日本の都城形成を解明することができた。得られた結果は学術論文に投稿中である。支援していただいたことを忘れず、研究にさらに精進し、社会に貢献できるような成果を発表していきたい。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	断酒補助薬アカンプロサートは動脈硬化症・認知症に有効か？ —CD36 発現を介した oxLDL・A β の細胞内蓄積抑制作用—
キーワード	① 動脈硬化症、② 認知症、③ NMDA 受容体

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ヤマダ アヤノ 山田 彩乃
配付時の所属先・職位等 (令和 4 年 4 月 1 日現在)	福岡大学 薬学部 薬物送達学研究室 助教
現在の所属先・職位等 (令和 5 年 7 月 1 日現在)	福岡大学 薬学部 薬物送達学研究室 助教
プロフィール	福岡大学薬学部薬学科を卒業し、同大学院薬学研究科博士課程へ進学。学部生時代より、動脈硬化症関連の副作用を有する薬物について研究。

1. 研究の概要

炎症性疾患の一つとされる動脈硬化症は、世界最大の死因であり、さらにアルツハイマー型認知症 (AD) を発症・増悪させる。超高齢化社会に伴い、密接な関係にある「動脈硬化症」と「AD」の患者数は増加している。しかし、両疾患に対する根本的な治療法がないのが現状であるため、両疾患の予防・軽減・治療の確立が、医学的・社会的にも急務である。そこで、グルタミン酸 N-Methyl-D-Aspartate 型受容体 (NMDAR) 阻害が、①末梢炎症、②AD、に有用であることを基に、NMDAR 阻害作用をもつ経口断酒補助薬アカンプロサート (ACAM) に着目した。現在、動脈硬化症・AD に共通した標的物質に着眼する基礎研究や、ACAM の動脈硬化症に対する基礎研究はほとんどない。動脈硬化症及び AD に共通する NMDAR に焦点を当てようとする本研究は独創的な研究であり、現代の社会問題解決に向けた新たな試みである。そこで、本研究では NMDAR を介した ACAM の動脈硬化症に対する新規作用の可能性を検証した。

2. 研究の動機、目的

本申請者は、これまで動脈硬化症や大動脈瘤・解離の発症・増悪などの心疾患イベントに関連する薬物有害作用の研究に取り組んでいる。具体的に、動物実験では、動脈硬化症モデルマウスである ApoE KO マウスにおいて経口禁煙補助薬バレニクリンが、動脈硬化巣形成を促進させることを明らかにした。動脈硬化巣形成に至る過程では、まず血管内皮に浸潤した単球がマクロファージへ分化し、スカベンジャー受容体 (CD36 など) を介して oxidized low-density lipoprotein (ox LDL) を取り込み、細胞内に蓄積する。マクロファージは次第に肥大化して泡沫化細胞となる。泡沫化マクロファージが血管内皮に蓄積し、プラーク形成へ導く。そこで、本申請者は、培養マクロファージを用いて、バレニクリンがスカベンジャー受容体発現の増加及び oxLDL 排出機構の発現減少により、oxLDL の細胞内蓄積を増加させることを明らかにした。したがって、本研究では動脈硬化巣形成プロセスの中でも「oxLDL の細胞内蓄積」に着目した。さらに、CD36 発現は神経細胞でも明らかにされており、アミロイド β (A β) との結合

による炎症反応が AD 発症へと繋がる (Ana-Maria D et al., 2021)。つまり、ACAM が CD36 発現減少により動脈硬化巣の形成を抑制し、かつ A β との結合を阻止できれば、両疾患の薬物治療の選択肢が広がると考え、本研究を着想した。そこで、NMDAR を介した ACAM の動脈硬化症に対する新規作用の可能性を CD36 に着目し、動脈硬化症及び AD 治療の新規標的としての可能性を追求することを目的とした。

3. 研究の結果

【実験 1】動脈硬化症に対する ACAM の効果

ApoE KO マウスにおいて、ACAM は動脈硬化巣の形成を抑制した (図 1)。さらに、培養マクロファージ (RAW264.7 細胞) において、ACAM は oxLDL を細胞内に取り込むスカベンジャー受容体 CD36 の発現を有意に減少させた (図 2)。そこで、マウス腹腔マクロファージに ACAM 処理後、oxLDL を取り込ませ、oxLDL の細胞内取り込み能を評価した。その結果、ACAM は、oxLDL の取り込みを有意に減少させた (図 3)。したがって、ACAM はマクロファージの CD36 発現を減少させることで、oxLDL の細胞内取り込みを阻害し、動脈硬化巣の形成及び不安定化を抑制することが考えられる。

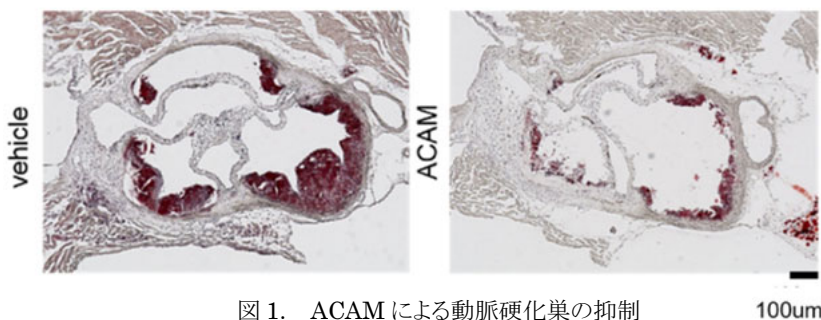


図 1. ACAM による動脈硬化巣の抑制

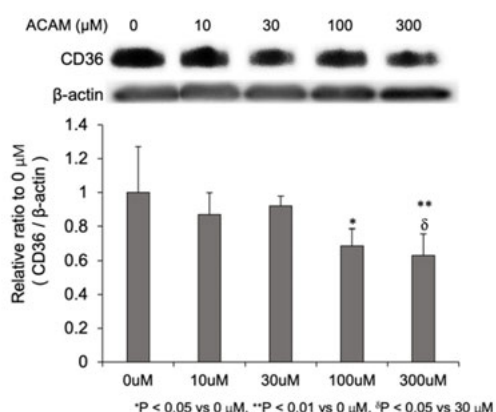


図 2. ACAM による CD36 発現の減少

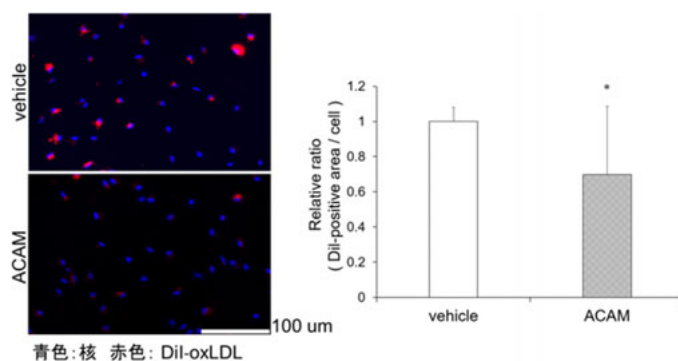


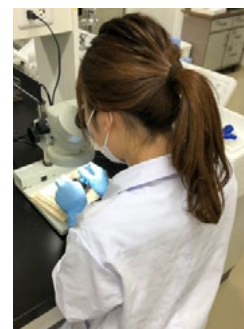
図 3. ACAM による oxLDL 取り込みの減少

【実験 2】AD に対する ACAM の効果

神経細胞 (SH-SY5Y 細胞、ヒト神経芽細胞腫) を用いて、ACAM による CD36 の発現変化を評価した結果、ACAM は CD36 発現を濃度依存的に抑制した。したがって、ACAM は神経細胞における CD36 発現を減少させることで、A β 蓄積を抑制する可能性がある。

また、中枢において NMDAR 活性化は脳内炎症に関与する COX-2 発現を増加させる (Hyo Young Jung et al., 2019)。そこで、ACAM による抗炎症効果を検証するため、Lipopolysaccharide (LPS) によって炎症を誘発させた SH-SY5Y 細胞に ACAM を処理し、炎症性サイトカイン (TNF- α , COX-2, IL-6) のタンパク発現を評価した。SH-SY5Y 細胞において、LPS は TNF- α , COX-2 の発現を増加させた。一方、ACAM は TNF- α , COX-2 の発現増加を抑制した。しかし、IL-6 発現の変化は確認できなかった。したがって、ACAM は神経細胞に対して TNF- α , COX-2 の発現を減少させることで炎症を抑制する可能性が示唆される。

以上のことから、ACAM はマクロファージにおいて CD36 発現を減少させ、oxLDL の細胞内取り込みを阻害し、動脈硬化巣形成を抑制することが示唆される。また、神経細胞においても CD36 発現を減少させ、A β



蓄積を抑制することで、AD の発症・進展を抑制するかもしれない。また、ACAM は、神経細胞の炎症に対しても有効であることが期待できる。

4. 研究者としてのこれからの展望

私は、「AD 併発動脈硬化症予防領域の開拓」を大きな野望として掲げています。

動脈硬化症は国内だけでなく、世界中から危険視されている死因の 1 つです。また、超高齢化社会に伴い 2050 年までに罹患者数が約 3 倍増加すると推測されています (Tiwari S et al., 2019)。同様に、認知症患者も年々増加し、2050 年には 1 億 3150 万人に達すると推定されています (日老医誌, 2019)。相互で増悪関係にある AD 併発動脈硬化症により心筋梗塞や脳卒中などが惹起されれば、手足などの運動麻痺、感覚麻痺、言語障害、高次脳機能障害などの多様な後遺症が残存します。認知機能が低下した AD 患者の QOL 低下は精神的ストレスだけでなく、その家族においても介護・看護による精神的、肉体的疲弊を来とし、患者と家族の大きな負担が社会問題化しています。実際に今現在、実祖母が AD・動脈硬化症を併発しており、本人はもとより自由を奪われた両親の多大なる負担を目の当たりにしています。まさに私自身が社会問題に直面している一国民でもあります。従って、密接な関係にある「動脈硬化症」と「AD」治療の開発は急務かつ最重要課題であると考えています。

現在、両疾患の根本療法はなく、併発における治療も各疾患の対処療法のみです。自身の研究により、AD 併発動脈硬化症に対して、NMDAR を標的とした新規作用を解明することで、動脈硬化巣形成の抑制、更に動脈硬化症により進行する AD も改善できると考えています。今後は、治療だけでなく、予防領域に研究範囲を広げることで、超高齢社会に生きる全国民の健康維持に貢献できると確信しています。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は奨励金を賜りまして誠にありがとうございました。

また、本研究に共感し、ご期待いただけたことを心より嬉しく思います。

私自身、研究者として日が浅く、手探り状態からのスタートでしたが、本奨励金により研究を進めることができました。

一見、研究が進んでいるように見える AD・動脈硬化症分野もまだ開発途上です。相互に増悪関係をもつ動脈硬化症と AD に対して同時かつ根本的な治療・予防の実現を目指します。また、女性研究者として、また AD・動脈硬化症患者の家族として、本邦の更なる健康寿命向上に貢献できるよう邁進してまいります。

甚だ略儀ながら書中にてご支援のお礼を申し上げます。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	プレッシャー下での感情調節方略がパフォーマンスに及ぼす影響—バスケットボールのフリースローをパフォーマンス課題として—
キーワード	① 肯定的再評価、② 気晴らし、③ 表出抑制

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	アイバ エリコ 相羽 枝莉子
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	長崎国際大学 人間社会学部 助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	長崎国際大学 人間社会学部 助教
プロフィール	九州大学大学院人間環境学府にて、2022年3月に博士(心理学)を取得。論文のテーマは「競技スポーツにおける試合中の感情調節方略」であり、現在は博士論文の研究内容を発展させている。

1. 研究の概要

本研究は、スポーツ場面での感情調節方略がパフォーマンスに及ぼす影響について検討することを目的とし、バスケットボールのフリースローの成功率をパフォーマンス指標として実験を遂行した。実験の被験者は、バスケットボール部に所属する大学生 32 名であった。実験前には、スポーツの試合中における感情調節方略尺度(相羽ほか, 2022)を用いて、普段どの感情調節方略をどの程度使用する傾向にあるのか(感情調節方略の使用傾向)を測定した。

本実験におけるパフォーマンス課題(フリースロー)は 1 条件あたり 15 試行とし、条件は「気晴らし」「肯定的再評価」「表出抑制」の感情調節方略を行う 3 条件および統制条件の全 4 条件を設定した。各条件でフリースローの成功率、心拍数、唾液アミラーゼ、感情状態(心理尺度)の測定を行った。得られたデータを解析した結果、フリースローの成功率に有効な感情調節方略についての示唆が得られた。

2. 研究の動機、目的

スポーツ選手は、競技中に生じる様々な感情を、絶え間なくコントロールしている。心理学領域では、感情をコントロールする過程のことを「感情調節」と呼ぶ。また、感情調節をする具体的な方法のことを「感情調節方略」と呼ぶ。例えば、試合直前に不安を紛らわすために音楽を聴く、ミスが続くときには過去の良いパフォーマンスを思い返すなどの方法がとられている(Stanley et al, 2012)。

感情調節方略がパフォーマンスに及ぼす影響について検証した研究は、海外を中心として報告されているが(e.g., Balk et al., 2013)、それらの研究では実験を行う際に、研究者が一方的にある特定の感情調節方略を定め、それを行うよう被験者に指示するという方法がとられてきた。そのため、指示された感情調節方略が各被験者にとって、元々使用しやすい方略と、使用しにくい方略が、混在していた可能性があると考えられる。

実際に、近年の感情調節にかかる研究で、個人がどの感情調節方略を使用しやすいかという個別性(感情調節方略の使用傾向)を加味する必要性が指摘され始めた(Tamir, 2016)。なぜなら、人格特性等の要因によって、どの方略を使用しやすいのかという傾向に、個人差がある

からである (Tamir, 2016; English et al., 2017)。実際の試合場面でも、選手は自身にとって使用しやすい (あるいは、使用しにくい) 方略を選択して感情調節を行っているため、研究知見をスポーツ現場へ還元することを想定すると、それらを加味して研究を進める必要がある。つまり、個人の使用傾向を加味して、感情調節方略とパフォーマンスの関連を検証しなければ、研究とスポーツ現場との乖離が生じてしまう。また、感情調節方略とパフォーマンスの関係性についての知見は不十分であり、さらなる実証的な検証が求められる。

以上より本研究は、感情調節方略がパフォーマンスに及ぼす影響について、使用傾向 (個人がその方略をどの程度使用しやすいかという傾向) を含めて明らかにすることを目的とした。

3. 研究の結果

感情調節方略の違いによるパフォーマンス得点の差を検討するために、各条件を独立変数、パフォーマンス得点を従属変数とする反復測定分散分析を実施した (table 1)。その結果、表出抑制条件において、気晴らし条件および統制条件に比べて有意に高い得点が示された。

table 1. Mean values of free throw performance in each emotion regulation condition

	1. Distraction	2. Reappraisal	3. Suppression	4. Control	F-value	effect size	multiple comparison
Performance	27.72 (.79)	29.13 (.78)	30.44 (.78)	27.34 (.79)	6.56 **	$\eta^2 = .18$	3 > 1・4

** $p < .01$

また、感情調節方略の違いによる感情状態の得点の差を検討するために、各条件を独立変数、感情得点を従属変数とするフリードマンの検定を実施した (table 2)。その結果、快感情およびリラックス得点において主効果が有意であり、その後に多重比較検定を実施したところ、快感情得点は気晴らし、再評価条件において他の 2 条件と比較して有意に高く、またリラックス得点においては、気晴らし条件において表出抑制、統制条件と比較して有意に高い得点が示された。

table 2. Mean values of MCL-S.1 in each emotion regulation condition

	1. Distraction	2. Reappraisal	3. Suppression	4. Control	χ^2	multiple comparison
MCL-S. 1						
Pleasantness	5.56 (4.41)	5.41 (4.36)	3.69 (5.55)	3.66 (5.50)	11.3 **	1・2 > 3・4
Relaxation	6.78 (4.38)	6.47 (3.79)	5.53 (5.08)	4.78 (5.24)	9.76 *	1 > 3・4
Anxiety	-4.00 (2.27)	-3.44 (2.79)	-3.62 (2.58)	-3.41 (2.86)	.90 n.s.	

次に、感情調節方略の使用傾向を含めてパフォーマンス得点の差を検討した。肯定的再評価の使用傾向に応じて、被験者を低群と高群に分類し、対応のない t 検定で群間差を分析したところ、気晴らし条件において、再評価の使用傾向の低群の方が高群よりもパフォーマンス得点が有意に高く ($t = 1.67$, $p < .05$, 95%CI = $-.57 - 5.70$)、効果量は $d = .60$ であった。その他の群間差において、統計学的有意差は確認されなかった。

以上より、バスケットボールのフリースロー時のパフォーマンスにおいては、日常的な感情調節方略の使用傾向にかかわらず、表出抑制が有効な方略である可能性が示された。ただし、表出抑制条件の快感情やリラックスの得点は低値であったことから、プレイヤーの心理的側面を考慮すると、表出抑制が有効な方略であるとは断定しがたい。そのため、なぜ表出抑制条件では他の 3 条件に比べてパフォーマンス得点が高いのかについて、感情状態の変化以外の要因を解明する必要性が見出された。

4. 研究者としてのこれからの展望

近年、競技スポーツの高度化により競技全体のレベルが目覚しく向上しており、それに応じて、選手自身の心理的スキルの水準も高めていくことが求められている。今後も競技スポーツの高度化が進んでいく中で、私個人としても選手の心理的スキルに関する研究の質を高めて

いき、日本国内の選手や指導者に有益な知見を提供できるよう日々の研究活動に尽力していく所存である。また、スポーツを通して養われる心理的スキルは非スポーツ場面でも応用可能なスキルが非常に多く、これはスポーツを行う魅力の一つであると考えている。本研究課題は、競技スポーツ場面の心理的スキルとして感情調節に着目した研究であったが、今後は競技スポーツのための心理的スキルに限らず、スポーツを含めた日常生活に必要な心理的スキルとその汎用についての研究も発展させていきたい。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は女性研究者奨励金をいただきまして、日本私立学校振興・共済事業団の関係者の皆様に、深く感謝いたします。今回ご支援を賜りましたおかげで、個人の力だけでは実施することができなかった応用実験を行うことができました。心より御礼申し上げます。今後も感情調節の研究を進め、その成果を現場へ還元できるよう研究活動に邁進していく所存です。

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	Importin13 の生殖細胞分化における役割の解明
キーワード	① マウス、② 生殖細胞、③ Importin13

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ヤマグチ ヤスカ 山口 泰華
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	熊本保健科学大学・保健科学部・ポストドクター
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	熊本保健科学大学・保健科学部・ポストドクター
プロフィール	動植物のこだわりなく、生殖細胞や幹細胞の細胞間相互作用に着目して新しい分子シグナル経路を探索してきました。現在は、博士後期課程からのテーマである、細胞内トランスポーターである Importin13 遺伝子のマウス生殖細胞での働きを研究中です。新しい研究テーマを発掘し、精力的にこなします。

1. 研究の概要

生物は、次世代を産み出すことにより、遺伝情報を伝達して種の存続を図ってきた。有性生殖を行う個体では、精巣と卵巣、雌雄それぞれの生殖巣において次世代のもとである雌雄の配偶子を形成する。体細胞系譜とは異なり、生殖細胞系列には、配偶子へと分化して遺伝情報を次世代へと伝達する能力が与えられている。また、雌雄の配偶子の受精によりそれぞれの親由来の遺伝情報の混合が起こり、これは、生命の多様性を生み出す原動力の1つとなっている。次世代を作り出すためには、精子と卵子のもとである生殖細胞の形成とその後の減数分裂を伴う雌雄の配偶子への分化が必要であるが、その形成と分化を制御する分子機構については、十分には明らかにされていない。

本研究では、細胞質-核間で特定の分子（カーゴ分子）の物質輸送活性を持つ Importin13 (Ipo13) に着目して研究を進めてきた。この遺伝子は、我々の研究グループが、マウスの生殖細胞で強く発現し、多能性幹細胞には殆ど発現しない遺伝子の探索を行い、その候補の1つとして得たものである（大学院生当時）。Ipo13は、Importin β ファミリーに属し、特定のカーゴ分子の細胞質-核間の輸送（局在変化）に働いている。Importin は、一般的に α 型と β 型が複合体を形成して核内へ（import）、或いは核外へ（export）物質輸送を行うが、Ipo13 は複合体を形成せずに単独でカーゴ分子を運搬し、また、核内と核外への両方向性にカーゴ分子を輸送する（Mingot *et al.*, *EMBO J.* 20: 3685, 2001）。Ipo13 が運搬するカーゴ分子は、細胞質から核内への import カーゴとしてタンパク質の SUMO (Small Ubiquitin-related Modifier) 化修飾に必須な SUMO 特異的 E2 結合酵素である Ubc9 や、グルコシルチコイド受容体、転写因子群 (ARX, Pax3, Pax6) が、一方、核内から細胞質への export カーゴとして翻訳やクロマチ

ンの制御因子群 (EIF1A, EIF4G2, HMG20A) などがカーゴ分子であることが、本研究者の共同研究の論文 (Fatima *et al.*, *Biochim Biophys Acta*, 1864: 546-561, 2017) を含め、報告されている。

これまでの研究から、マウス卵巣を用いたノックダウン系を樹立し、Ipo13 遺伝子が減数分裂のパキテン期において卵母細胞の分化に必須であることを明らかにした。Ipo13 が始原生殖細胞の形成期に関わっていると推測されたので、その解析のために *Ipo13* の欠損胚を作成したが、着床後の胎齢 6 日頃までに致死となった。そこで、*Ipo13* を時空特異的に欠損させることができるように *LoxP* 配列を挿入した *Floxed-Ipo13* マウスを用いて、始原生殖細胞の形成期、及び減数分裂期の生殖細胞を含む胎仔卵巣と成体の精巣での時期特異的な機能欠損解析を行うことを計画した。現在、所属先大学の動物施設にて *Floxed-Ipo13* と、薬剤投与により核移行が誘導され *LoxP* 配列間の組み換えがおこる Cre-ER^{T2} 融合タンパク質を全身性に発現する *Rosa-Cre-ER^{T2}* マウスとの交配を進めている。さらに、我々の研究グループが作成した生殖細胞特異的に Cre-ER^{T2} を発現する *Ifitm3-Cre-ER^{T2}* も用い、薬剤投与により *Ipo13* を始原生殖細胞の形成期、及び減数分裂過程特異的に欠損させ、Ipo13 の役割を明らかにする。次いで、Ipo13 の欠損により細胞質-核間の局在が変化することで、生殖細胞の形成、及び分化に影響を与える Ipo13 の機能的なカーゴ分子の同定を行ない、その作用機序の全貌の解明を目指している。

2. 研究の動機、目的

本研究者は、マウス生殖細胞の分化過程に着目し、Ipo13 の発現について詳しく調べたところ、精母細胞と卵母細胞ともに減数分裂のパキテン期に一過的に強く上昇、それに伴いカーゴ分子である Ubc9 が細胞質から核へと輸送され、核内に局在化することを見出した。そこで、本研究者が胎仔卵巣の器官培養系で siRNA を用いた *Ipo13* のノックダウン実験を行った結果、Ipo13 の発現抑制により Ubc9 の核への局在化が阻害され、卵母細胞のパキテン期以降への分化が阻害されることを明らかにした (Yamaguchi *et al.*, *Dev Biol*, 350-360, 297, 2006)。この Ipo13 の機能解析をさらに進めるため、海外協力研究者の Patrick Tam 教授 (オーストラリア小児医療研究所、シドニー大学) との共同研究で *Ipo13* の欠損マウスを作成し、本研究者がその解析を行った。

その結果、*Ipo13* 欠損胚は、胎齢 3.5 日頃では、正常胚と同様に胚盤胞を得ることができるが、着床後、始原生殖細胞が形成される前の発生段階である胎齢 6 日頃には、正常な生存胚を得ることができないことがわかった。そこで、本研究者は、始原生殖細胞の形成やその後の配偶子形成過程における Ipo13 の役割を明らかにするため、Cre リコンビネースの発現により時空特異的に遺伝子欠損が誘導できる *Floxed-Ipo13* マウスを作成した。現在、*Floxed-Ipo13* マウス等の実験に必要な遺伝子改変マウスを所属先大学の動物施設にて飼育・繁殖させ、その解析を進めている。以上、本研究計画では、この *Floxed-Ipo13* マウスを用いた生殖細胞の形成過程及び配偶子形成過程における時期特異的な機能欠損解析を行い、Ipo13 の生殖細胞分化における役割を解明することを目指している。

3. 研究の結果

始原生殖細胞の形成期 (7 日目胚) において Ipo13 の全身性のノックアウトを作成し、生殖細胞が移動して生殖巣に定着する生殖巣着床期 (12 日目胚) において観察したところ、Ipo13 がノックアウトした胚では生殖巣内に生殖細胞はほとんど観察されなかった。この結果から、Ipo13 は形成期以降の生殖細胞において重要な働きをしていると考えられる。現在は、形成期

以降のどの段階で生殖細胞がなくなるのか、また移動異常や細胞死など、なぜなくなるのかについて解析中である。一方で、減数分裂期における Ipo13 の機能を解析するために、始原生殖細胞の定着期（12日目胚）において Ipo13 の全身性のノックアウトを作成し、減数分裂期（19日目胚の卵巣）において生殖細胞を観察したところ、Ipo13 がノックアウトした胚では減数分裂期の生殖細胞の細胞死増強が観察された。成体の精巣においても、同様にノックアウトしたところ、同じく減数分裂期の生殖細胞の細胞死増強が観察された。

4. 研究者としてのこれからの展望

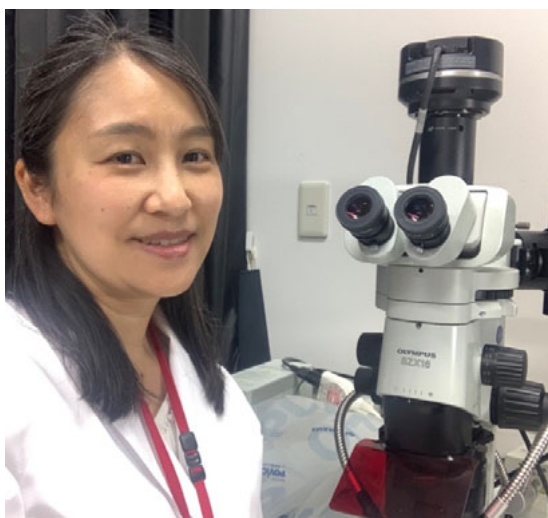
私が研究活動を始めてから 15 年以上になり、日々の研究活動についても落ち着いてデータを重ね、論文としてまとめることができるようになってまいりました。今後は、本研究課題の研究を進めつつ、同時に教育の分野においても活動していくことで、次世代の若手・女性研究者を育てていくことができると考えております。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、ご支援をありがとうございました。

数多くの応募の中から、私を選んで下さったことにとても感謝しています。研究生活を続けていく中で、特に女性研究者には結婚・出産・育児など大きなライフイベントが、時に邪魔になり、活動を中断せざるえないことがあります。私も3人の子供を育てながらの研究活動です。なかなか成果が出ないこともありますので、別の選択肢を選ぶことを考えることが幾度もありました。この度の本事業での採択は、私にとって、これからも研究活動を続けていく上での大きな原動力となりました。

また、採択時に研究内容についての応援メッセージも頂きまして、本当にありがとうございました。今後とも、研究活動や教育活動、そして子育てにも頑張っていきたいと思っております。



2022 年度(第 5 回)若手・女性研究者奨励金 研究レポート

令和 5 年 10 月発行

編 集 日本私立学校振興・共済事業団
助成部 寄付金課

発行所 日本私立学校振興・共済事業団
〒102-8145 東京都千代田区富士見 1-10-12

TEL 03 (3230) 7315・7319・7320

FAX 03 (3230) 8223

禁無断転載