

# 日本生化学会北陸支部 第44回大会

要旨及び総会資料

令和8年6月6日（土）

9:30～19:30

福井大学（文京キャンパス）工学部 100周年記念館

〒910-8507 福井県福井市文京 3-9-1

# 目次

1	大会プログラム	2
2	講演要旨	
	シンポジウム	17
	奨励賞受賞講演	19
	一般演題	20
	学生演題	25
	生化学若い研究者の会 北陸支部 紹介	68
3	総会資料	
	[報告事項]	
	I 令和8年度支部役員	72
	II 令和7年度事業報告	73
	III 令和7年度会計報告	74
	IV 令和8年度会計中間報告	75
	[審議事項]	
	次年度支部役員改選案	76
	後援・協賛	77

# 日本生化学会北陸支部第 44 回大会プログラム

9:30-9:35

会場 A (2 階) : 開会式・支部長挨拶

9:40-10:40

会場 A (2 階) : 学生演題 1 (発表 7 分、討論 3 分)

座長 荒磯裕平 (金沢大学)  
東海林博樹 (金沢医科大学)

[A-1] 9:40-9:50

細胞内 pH 変化により誘導される神経細胞遊走の可逆的方向転換 (Kibisu-gaeshi) の分子機構

○寺尾和香菜<sup>1),2)</sup>、水野克俊<sup>1),3)</sup>、加藤諒大<sup>1),4)</sup>、藤田聡<sup>3),4)</sup>、伊藤貴文<sup>2)</sup>、山田雅己<sup>1),3)</sup>

<sup>1)</sup>福井大学学術研究院 医学系部門 分子生体情報学分野、<sup>2)</sup>福井県立大学大学院 生物資源学研究科 生物資源学専攻 応用生化学領域、<sup>3)</sup>福井大学ライフサイエンスイノベーションセンター、<sup>4)</sup>福井大学学術研究院 工学系部門 繊維先端工学講座

[A-2] 9:50-10:00

*Lactiplantibacillus plantarum* FHC3 が高脂肪食摂取マウスに与える脂肪代謝促進効果

○橋本知哉<sup>1)</sup>、小沢美里<sup>1)</sup>、村田良洋<sup>1)</sup>、松本直輝<sup>2)</sup>、木戸屋浩康<sup>2)</sup>、伊藤崇志<sup>1)</sup>、村上茂<sup>3)</sup>、日弁隆雄<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>福井県立大学生物資源学部応用生化学研究領域、<sup>2)</sup>福井大学医学系部門血管統御学、<sup>3)</sup>福井県立大学院看護福祉学研究科

[A-3] 10:00-10:10

ヒト白内障における性別特異的に発現変動する遺伝子の網羅的探索

○嘉門史織<sup>1)</sup>、高村佳弘<sup>2),3)</sup>、稲谷大<sup>2),3)</sup>、沖昌也<sup>1),3)</sup>

<sup>1)</sup>福井大学大学院工学研究科産業創成工学専攻、<sup>2)</sup>福井大学医学部眼科学教室、<sup>3)</sup>福井大学ライフサイエンスイノベーションセンター

[A-4] 10:10-10:20

フェロトシスを介した虚血性網膜症に対するエピジェネティックな発現制御因子の関与の検証

○水上千鶴<sup>1)</sup>、高村佳弘<sup>2),3)</sup>、山下泰信<sup>4)</sup>、鈴木孝禎<sup>4)</sup>、稲谷大<sup>2),3)</sup>、沖昌也<sup>1),2)</sup>

<sup>1)</sup>福井大学 工学研究科、<sup>2)</sup>福井大学ライフサイエンスイノベーションセンター、<sup>3)</sup>福井大学医学系部門医学領域眼科学、<sup>4)</sup>大阪大学 産業科学研究所

**[A-5] 10:20-10:30**

**タウリンによる硫黄代謝調節を介した認知機能保護：薬理誘導モデルを用いた抗老化作用の再検証**

○川端理希<sup>1)</sup>、松井孝憲<sup>1)</sup>、村上茂<sup>1),2)</sup>、吾郷由希夫<sup>3)</sup>、伊藤崇志<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>福井県立大・生物資源・食品機能科学、<sup>2)</sup>福井県立大・健康生活科学・健康基礎科学、<sup>3)</sup>広島大・医系科学・細胞分子薬理学

**[A-6] 10:30-10:40**

**大動脈解離病変におけるマクロファージ極性の多様性と血管新生誘導能の解析**

○森心遙、吉岡和晃、松居彩、内藤尚道

金沢大学 医薬保健研究域医学系 血管分子生理学

**9:40-10:40**

**会場 B (1 階)：学生演題 1 (発表 7 分、討論 3 分)**

座長 小松節子 (福井工業大学)

高野克彦 (北陸大学)

**[B-1] 9:40-9:50**

**フラボノイド生合成鍵酵素カルコン異性化酵素の構造・機能解析と NMR によるメタボロン相互作用研究**

○隅田深瑠<sup>1)</sup>、小川海凧斗<sup>1)</sup>、矢内太郎<sup>1)</sup>、今泉璃城<sup>2)</sup>、竹下浩平<sup>3)</sup>、服部良一<sup>4)</sup>、齋尾智英<sup>4)</sup>、山本雅貴<sup>3)</sup>、和氣駿之<sup>2)</sup>、中山亨<sup>2)</sup>、片岡邦重<sup>1)</sup>、山下哲<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大院自然科学、<sup>2)</sup>東北大院工、<sup>3)</sup>理研 RSC、<sup>4)</sup>徳島大先端酵素研

**[B-2] 9:50-10:00**

**抗酸化酵素ペルオキシレドキシンの脂質結合能と膜輸送プロセスの関連性**

○中村紗知<sup>1)</sup>、紺野宏記<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 金沢大学自然科学研究科生命理工学専攻・構造動態生物学、<sup>2)</sup>金沢大学・ナノ生命科学研究所

**[B-3] 10:00-10:10**

**近縁なペルオキシレドキシソイソザイム Prx1 および Prx2 における脂質結合能の相違**

○畑中陽帆<sup>1)</sup>、遠藤千智<sup>1),2)</sup>、Tran Ngoc Trang<sup>2),3)</sup>、紺野宏記<sup>1),4)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大学大学院自然科学研究科、<sup>2)</sup>金沢大学ナノ精密医学・理工学卓越大学院プログラム (HaKaSe+ for WISE)、<sup>3)</sup>金沢大学大学院新学術創成研究科、<sup>4)</sup>金沢大学ナノ生命科学研究所 (WPI-NanoLSI)

**[B-4] 10:10-10:20**

**老化細胞における炎症性表現型抑制因子 TMEM178B の同定と機能解析**

○森口裕太<sup>1),2)</sup>、隈本宗一郎<sup>2)</sup>、城村由和<sup>1),2)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大学自然科学研究科生命理工学専攻、<sup>2)</sup>金沢大学がん進展制御研究所

**[B-5] 10:20-10:30**

**糖尿病における糖化ストレスとインスリン抵抗性の病態機序の解明**

○高橋宏弥<sup>1)</sup>、原島愛<sup>1)</sup>、木村久美<sup>1)</sup>、棟居聖一<sup>1)</sup>、大島由<sup>1)</sup>、田中麻莉子<sup>1)</sup>、Yupa Srithongchai<sup>1)</sup>、河野修平<sup>1)</sup>、Sakulsak Pathitta<sup>1)</sup>、浦本知里<sup>1)</sup>、甲田久美<sup>1)</sup>、山本靖彦<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大学 医薬保健学域医学系 血管分子生物学

**[B-6] 10:30-10:40**

**Nuclear Proteomics to Elucidate Promotive Effect of Plant-Derived Smoke Solution on Salt Stressed Wheat**

○Sheikh Shohag<sup>1)</sup>、Hisateru Yamaguchi<sup>2)</sup>、Keisuke Hitachi<sup>3)</sup>、Kunihiro Tsuchida<sup>3)</sup>、and Setsuko Komatsu<sup>1),4)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Applied Sciences and Engineering, Fukui University of Technology,

<sup>2)</sup>Department of Management Nutrition, Aichi Gakusen University, <sup>3)</sup>Center for Medical Science, Fujita Health University, <sup>4)</sup>Faculty of Environment and Information Sciences, Fukui University of Technology

**10:40-10:55**

**コーヒーブレイク**

**10:55-11:55**

**会場 A (2 階) : 学生演題 2 (発表 7 分、討論 3 分)**

座長 藤田恭輔 (富山短期大学)

伊藤貴文 (福井県立大学)

**[A-7] 10:55-11:05**

**転写抑制補因子 Tle1 の過剰発現がウイルス感染における CD8 陽性 T 細胞のエフェクター増殖を促進する**

○志賀諒太郎<sup>1)</sup>、藤澤宗太郎<sup>1)</sup>、田辺和<sup>1),2),3)</sup>、倉知慎<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大学医学系分子遺伝学、<sup>2)</sup>金沢大学新学術創成研究機構、<sup>3)</sup>金沢大学がん進展制御研究所

**[A-8] 11:05-11:15**

**Autotaxin を介した細胞外マトリックス分解酵素分泌制御機構の解析**

○大石直毅<sup>1)</sup>、黒澤信幸<sup>2)</sup>、小池誠一<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>富山大学大学院 オルガネラ合成生物学研究室、<sup>2)</sup>富山大学大学院 遺伝情報工学研究室

**[A-9] 11:15-11:25**

**TFEB の脱リン酸化に基づく新たなリソソーム活性化剤の開発**

○北川源樹<sup>1)</sup>、小林奈央<sup>2)</sup>、黒澤信幸<sup>3)</sup>、豊岡尚樹<sup>2)</sup>、岡田卓哉<sup>2)</sup>、小池誠一<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>オルガネラ合成生物学(Organelle synthetic Biology)、<sup>2)</sup>生体機能性分子工学 (Biofunctional Molecular Chemistry)、<sup>3)</sup>遺伝子情報工学(Laboratory of Molecular and Cellular Biology)

**[A-10] 11:25-11:35**

**ペルオキシレドキシンの細胞内膜輸送プロセスにおける働きと脂質に依存した複合体の形成メカニズムの解明**

○遠藤千智<sup>1),2)</sup>、紺野宏記<sup>1),2)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大・院・自然科学研究科、<sup>2)</sup>金沢大・理工、<sup>3)</sup>金沢大・ナノ生命科学研究所

**[A-11] 11:35-11:45**

**生体分子凝集体の機能解析に向けた高輝度蛍光プローブの開発**

○松本晃希<sup>1)</sup>、北井大空<sup>2)</sup>、牧山佳<sup>1)</sup>、Dini Kurnia Ikliptikawati<sup>3)</sup>、雨森翔悟<sup>3)</sup>、西山嘉男<sup>2)</sup>、永谷広久<sup>4)</sup>、水野元博<sup>4)</sup>、小川数馬<sup>3)</sup>、尾上耕一<sup>5)</sup>、鈴木洋<sup>5)</sup>、Richard W. Wong<sup>6)</sup>、添田貴宏<sup>2)</sup>、羽澤勝治<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大学大学院新学術創成研究科分子細胞生物学研究室、<sup>2)</sup>金沢大学大学院自然科学研究科、<sup>3)</sup>金沢大学新学術創成研究機構、<sup>4)</sup>金沢大学理工研究域、<sup>5)</sup>名古屋大院医学系研究科、<sup>6)</sup>金沢大学 WPI ナノ生命科学研究所

**[A-12] 11:45-11:55**

**二量体形成型蛍光 RNA アプタマーのリンカー結合による短鎖核酸検出センサーの構築**

○上田麻央<sup>1)</sup>、松村茂祥<sup>1),2)</sup>、井川善也<sup>1),2)</sup>

<sup>1)</sup>富山大学 医薬理工学環 生体機能化学研究室、<sup>2)</sup>富山大学 学術研究部 理学系

10:55-11:55

## 会場 B (1階) : 学生演題 2 (発表 7 分、討論 3 分)

座長 向山厚 (福井県立大学)

甲斐田大輔 (富山大学)

### [B-7] 10:55-11:05

#### 核移行因子 KPNA1 の温度依存的な核小体への集積

○山本雄飛<sup>1),2)</sup>、小山滉生<sup>2),3)</sup>、久富理<sup>2),4)</sup>、藤田聡<sup>3),4)</sup>、山田雅己<sup>2),4)</sup>

<sup>1)</sup>福井大学 工学部 物質・生命化学科 バイオ・応用医工学コース、<sup>2)</sup>福井大学 医学系部門 分子生体情報学分野、<sup>3)</sup>福井大学大学院 工学系研究科 産業創成工学専攻 繊維先端コース、<sup>4)</sup>福井大学ライフサイエンスイノベーションセンター

### [B-8] 11:05-11:15

#### メディエーター複合体キナーゼ CDK8 による NuRD 複合体サブユニット GATAD2A のリン酸化解析

○坂東駿輝<sup>1)</sup>、田中亜紀<sup>1)</sup>、永井愛菜<sup>1)</sup>、佐藤蔵人<sup>1)</sup>、上原大宙<sup>1)</sup>、大熊芳明<sup>2)</sup>、廣瀬豊<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>富山大学 学術研究部 (薬学・和漢系)、<sup>2)</sup>長崎大院・医歯薬総合研究科・生化学

### [B-9] 11:15-11:25

#### ミトコンドリア内膜融合因子 OPA1 の一分子イメージング

○白田旬<sup>1)</sup>、今井湧太<sup>1)</sup>、古寺哲幸<sup>2)</sup>、荒磯裕平<sup>1),3)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大学 大学院医薬保健学総合研究科 保健学専攻、<sup>2)</sup>金沢大学 ナノ生命科学研究所、<sup>3)</sup>金沢大学 環境ストレス研究センター

### [B-10] 11:25-11:35

#### リグニン摂餌による腸内細菌叢を介したメタボリックシンドローム改善効果の検証

○福嶋そふいあ<sup>1)</sup>、蔵川卓土<sup>1)</sup>、網優太<sup>2)</sup>、中段晴太<sup>1)</sup>、栗原新<sup>2)</sup>、生城真一<sup>1)</sup>、荒井友梨佳<sup>1)</sup>、長井良憲<sup>1)</sup>、田淵圭章<sup>3)</sup>、古澤之裕<sup>1),3)</sup>

<sup>1)</sup>富山県立大学大学院工学研究科・生物医薬品工学専攻、<sup>2)</sup>近畿大学生物理工学研究科・生物工学専攻、<sup>3)</sup>富山大学生命科学先端研究センター

### [B-11] 11:35-11:45

#### KLK4 ペプチド/HLA 複合体を標的とした T 細胞受容体様抗体の開発

○山賀大輔<sup>1)</sup>、黒澤信幸<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>富山大学大学院理工学研究科 理工学専攻 生命・物質化学プログラム、<sup>2)</sup>富山大学学術研究部 (工学系)

**[B-12] 11:45-11:55**

**ヒト表皮ケラチノサイトにおけるビタミン D3 およびその誘導体の酸化ストレス抑制作用**

○伊東来夢<sup>1)</sup>、木瀬智子<sup>1),2)</sup>、川越文裕<sup>3)</sup>、橘高敦史<sup>3)</sup>、榊利之<sup>1)</sup>、安田佳織<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>富山県立大学 工学研究科 生物・医薬品工学専攻、<sup>2)</sup>東京慈恵会医科大学 薬理学講座、<sup>3)</sup>東京理科大学 理学部

**11:55-12:30**

**昼食休憩 / 幹事会**

**12:30-12:40**

**生化学若い研究者の会 北陸支部 紹介 (会場 A)**

**12:40-12:50**

**総会 (会場 A)**

**12:50-13:00**

**コーヒーブレイク**

**13:00-14:00**

**会場 A (2 階) : 学生演題 3 (発表 7 分、討論 3 分)**

座長 中川嘉 (富山大学)

千原一泰 (福井大学)

**[A-13] 13:00-13:10**

**ミトコンドリア内膜 AAA プロテアーゼ YTA10-YTA12 複合体の分子動態解析**

○西望愛<sup>1)</sup>、古寺哲幸<sup>2)</sup>、荒磯裕平<sup>1),3)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科 保健学専攻、<sup>2)</sup>金沢大学 ナノ生命科学研究  
所、<sup>3)</sup>金沢大学 環境ストレス研究センター

**[A-14] 13:10-13:20**

**ミトコンドリア融合因子 Mitofusin の分子運動性がミトコンドリアダイナミクスに及ぼす影響**

○見田村萌<sup>1)</sup>、川合志朋<sup>1)</sup>、櫻井博<sup>1)</sup>、荒磯裕平<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大学 医薬保健学総合研究科 保健学専攻

**[A-15] 13:20-13:30**

**NLRP3 変異による自発的インフラマソーム活性化を標的とした自己炎症症候群創薬シーズの探索**

○伊東実保<sup>1)</sup>、小川礼慈<sup>1)</sup>、長井良憲<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>富山県立大学大学院工学研究科バイオ医薬品工学部門

**[A-16] 13:30-13:40**

**腸内細菌-上皮細胞相互作用を介した小腸 Th17 細胞誘導のマウス系統差の解析**

○葛西海智<sup>1)</sup>、吉本陽生<sup>1)</sup>、平山琴珠<sup>1)</sup>、古澤之裕<sup>1)</sup>、長井良憲<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>富山県立大学大学院工学研究科バイオ医薬品工学部門

**[A-17] 13:40-13:50**

**修飾米ぬかアラビノキシラン(MGN-3)摂取による腸管免疫賦活化作用と大腸がんの発症予防への展望**

○大橋佳欣<sup>1)</sup>、清田玲央<sup>1)</sup>、中段晴太<sup>1)</sup>、蔵川卓土<sup>1)</sup>、田淵圭章<sup>2)</sup>、古澤之裕<sup>1),2)</sup>

<sup>1)</sup>富山県立大学大学院工学研究科・生物医薬品工学専攻、<sup>2)</sup>富山大学研究推進機構 生命科学先端研究支援ユニット

**[A-18] 13:50-14:00**

**遺伝子改変ラットを用いた皮膚真皮におけるビタミン D 受容体の機能解明**

○前出虎汰<sup>1)</sup>、木瀬智子<sup>1),2)</sup>、薮花奈<sup>1)</sup>、森田慎一<sup>3)</sup>、渡邊康春<sup>4)</sup>、相川幸彦<sup>4)</sup>、榊利之<sup>1)</sup>、安田佳織<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>富山県立大学 工学研究科 生物・医薬品工学専攻、<sup>2)</sup>東京慈恵会医科大学 薬理学講座、<sup>3)</sup>基礎生物学研究所 進化発生研究部門、<sup>4)</sup>富山県薬事総合研究開発センター

**13:00-14:00**

**会場 B (1 階) : 学生演題 3 (発表 7 分、討論 3 分)**

座長 山田雅己 (福井大学)  
久富理 (福井大学)

**[B-13] 13:00-13:10**

**蛍光 RNA アプタマーを導入した RNA ナノ環状四量体の構築および集積依存的な FRET の解析**

○橋実穂<sup>1)</sup>、藤森里奈<sup>1)</sup>、丸茂尚哉<sup>1)</sup>、松村茂祥<sup>1),2)</sup>、井川善也<sup>1),2)</sup>

<sup>1)</sup>富山大学 大学院医薬理工学環 生体機能化学研究室、<sup>2)</sup>富山大学 学術研究部 理学系

**[B-14] 13:10-13:20**

**グループIリボザイムによる DNA 組み換え反応とその応用**

○寺田大<sup>1)</sup>、Yang Na<sup>2)</sup>、吉川晃生<sup>1)</sup>、丸茂尚哉<sup>1)</sup>、松村茂祥<sup>1),2)</sup>、井川善也<sup>1),2)</sup>

<sup>1)</sup>富山大院・医薬理工学環、<sup>2)</sup>富山大院・理工

**[B-15] 13:20-13:30**

**NOSIP による慢性抗原刺激下での CD8<sup>+</sup> T 細胞応答制御**

○宇都宮誠<sup>1)</sup>、玉井利克<sup>1),2)</sup>、李師慧<sup>1)</sup>、藤澤宗太郎<sup>1)</sup>、田辺和<sup>1),3),4)</sup>、新澤結<sup>1)</sup>、中川秀俊<sup>2)</sup>、水腰英四朗<sup>2),5)</sup>、倉知慎<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大学医薬保健学研究科医科学専攻・分子遺伝学、<sup>2)</sup>金沢大学大学院医学系研究科・消化器内科学、<sup>3)</sup>金沢大学がん進展制御研究所・免疫環境ダイナミクス研究分野、<sup>4)</sup>金沢大学新学術創成研究所機構免疫ネットワーク研究ユニット、<sup>5)</sup>金沢医科大学・消化器内科学

**[B-16] 13:30-13:40**

**ヒト白内障サンプルによる AQP1/OXCT1 関連遺伝子群の同定**

○大野颯土<sup>1)</sup>、高村佳弘<sup>2),3)</sup>、稲谷大<sup>2),3)</sup>、沖昌也<sup>1),3)</sup>

<sup>1)</sup>福井大学大学院工学研究科産業創成工学専攻、<sup>2)</sup>福井大学医学部眼科学教室、<sup>3)</sup>福井大学ライフサイエンスイノベーションセンター

**[B-17] 13:40-13:50**

**エピジェネティック制御因子による解糖系代謝と Tip/Stalk バランス制御を介した血管新生機構の解析**

○森本帆貴<sup>1)</sup>、高村佳弘<sup>2),3)</sup>、山下泰信<sup>4)</sup>、鈴木孝禎<sup>4)</sup>、稲谷大<sup>2),3)</sup>、沖昌也<sup>1),3)</sup>

<sup>1)</sup>福井大学大学院 工学研究科 産業創成工学専攻、<sup>2)</sup>福井大学 医学系部門 医学領域 感覚運動医学講座 眼科学、<sup>3)</sup>福井大学 ライフサイエンスイノベーションセンター、<sup>4)</sup>大阪大学 産業科学研究所 複合分子化学研究分野

**[B-18] 13:50-14:00**

**転写因子 SOX10 は核内受容体 RXR $\gamma$  の発現調節によりメラノーマのフェロトシスを制御する**

○伊藤ひより、石塚葉奈、周越、櫻井宏明、横山悟  
富山大学 院薬 がん細胞生物学研究室

14:00-14:15

**コーヒーブレイク**

14:15-14:55

## 会場 A (2 階) : 学生演題 4 (発表 7 分、討論 3 分)

座長 倉知慎 (金沢大学)  
菅井学 (福井大学)

[A-19] 14:15-14:25

Glypican-3 ペプチド/HLA 複合体を標的とする二重特異性 T 細胞誘導性抗体の開発

○小澤昂生<sup>1)</sup>、鈴木利宙<sup>2)</sup>、中面哲也<sup>2)</sup>、黒澤信幸<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>富山大学大学院医薬理工学環 創薬・製剤工学プログラム、<sup>2)</sup>国立がん研究センター  
先端医療開発センター、<sup>3)</sup>富山大学学術研究部 工学系

[A-20] 14:25-14:35

扁平上皮がんにおける EphA2 Ser-897 リン酸化の制御機構および p63 を介した機能維持への関与

○野瀬忠希、周越、清水紗弥、坪内瑠輝、横山悟、櫻井宏明  
富山大学 院薬 がん細胞生物学研究室

[A-21] 14:35-14:45

メディエーター複合体キナーゼ CDK8/19 とクロマチンリモデラーCHD4 による TGF- $\beta$  誘導転写制御機構の解明

○小野凜々香<sup>1)</sup>、齊木淑乃<sup>1)</sup>、鈴木彩夏<sup>1)</sup>、神尾凌哉<sup>2)</sup>、中山皓介<sup>1)</sup>、前田将大<sup>1)</sup>、  
藤田智陽<sup>1)</sup>、大熊芳明<sup>3)</sup>、田中亜紀<sup>1)</sup>、廣瀬豊<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>富山大学 薬学・和漢系、<sup>2)</sup>帝京大学 薬学部、<sup>3)</sup>長崎大院・医歯薬総合研究科

[A-22] 14:45-14:55

膜貫通タンパク質の膜貫通領域におけるヘリックス長変化の *in silico* 解析の試み

○大場悟<sup>1)</sup>、大田美香<sup>1)</sup>、相澤心太<sup>2)</sup>、日山礼弥<sup>1)</sup>、都筑芳樹<sup>1)</sup>、柴知史<sup>1)</sup>、  
菅野亜紀<sup>2),3)</sup>、高岡裕<sup>1),2),4)</sup>

<sup>1)</sup>富山大学 大学院総合医薬学研究科 計算創薬・数理医学講座、<sup>2)</sup>富山大学 研究推進  
機構 先端抗体医薬開発センター、<sup>3)</sup>富山大学 学術研究部 薬学・和漢系 医薬 AI・  
データ科学講座、<sup>4)</sup>神戸大学 医学部附属病院 医療情報部

14:15-14:45

## 会場 B (1 階) : 学生演題 4 (発表 7 分、討論 3 分)

座長 定清直 (福井大学)

[B-19] 14:15-14:25

ラマン分光法によるオルガネラ機能異常の非侵襲的同定法の開発

○林晃成<sup>1)</sup>、小坂将大朗<sup>2)</sup>、大嶋佑介<sup>2)</sup>、小池誠一<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>富山大学工学部生命工学コースオルガネラ合成生物学、<sup>2)</sup>富山大学工学部知能情報工学コース臨床光情報工学

**[B-20] 14:25-14:35**

**異なる代謝表現型を示すマウスを用いた MASH 進展に対する食餌性コール酸の影響**

○青山紗子<sup>1)</sup>、清水真祐子<sup>2)</sup>、渡辺志朗<sup>3)</sup>、常山幸一<sup>2)</sup>、古澤之裕<sup>1)</sup>、長井良憲<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>富山県立大学大学院工学研究科バイオ医薬品工学部門、<sup>2)</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究部疾患病理学分野、<sup>3)</sup>富山大学学術研究部教育研究推進系

**[B-21] 14:35-14:45**

**腸内細菌 SFB 定着に伴う回腸上皮の活性化と Th17 細胞誘導**

○吉本陽生<sup>1)</sup>、葛西海智<sup>1)</sup>、平山琴珠<sup>1)</sup>、古澤之裕<sup>1)</sup>、長井良憲<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>富山県立大学大学院工学研究科バイオ医薬品工学部門

**14:55-15:10**

## コーヒーブレイク

**<これ以降のプログラムはすべて会場 A で行います>**

**15:10-16:25**

### 一般演題（発表 12分、討論 3分）

座長 城村由和（金沢大学）

伊藤崇志（福井県立大学）

**[C-1] 15:10-15:25**

**RAGE によるヒト骨肉腫細胞のがん幹細胞様性制御機構の解析**

○棟居聖一<sup>1)</sup>、武内章彦<sup>1)</sup>、原島愛<sup>1)</sup>、木村久美<sup>1)</sup>、Yupa Srithongchai<sup>1)</sup>、高橋宏弥<sup>1)</sup>、Sakulsak Pathitta<sup>1)</sup>、浦本知里<sup>1)</sup>、甲田実奈<sup>1)</sup>、田中麻莉子<sup>1)</sup>、山本靖彦<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大学医薬保健研究域・医学系・血管分子生物学

**[C-2] 15:25-15:40**

**マウス後根神経節細胞における軸索局在性インポーチンの特異な動態**

○水野克俊<sup>1)</sup>、菅原将樹<sup>1),2)</sup>、加藤諒大<sup>1),2)</sup>、芝田宙<sup>1)</sup>、伊藤貴文<sup>3)</sup>、藤田聡<sup>2)</sup>、山田雅己<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>福井大学医学系部門 分子生体情報学分野、<sup>2)</sup>福井大学工学系部門 繊維先端工学講座、<sup>3)</sup>福井県立大学生物資源科学部

**[C-3] 15:40-15:55**

**MeCP2 による LBX1 転写制御機構の解明と Rett 症候群における側弯症発症への関与**

○堀家慎一<sup>1),2),3)</sup>、目黒牧子<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大学疾患モデル総合研究センター、<sup>2)</sup>金沢大学サピエンス進化医学研究センター、<sup>3)</sup>大阪大学大学院連合小児発達学研究科金沢校

**[C-4] 15:55-16:10**

**低分子化合物 CGK733 がミトコンドリア機能に与える影響の解析**

○甲斐田大輔<sup>1)</sup>、夜久圭介<sup>2)</sup>、中川崇<sup>2)</sup>、小池誠一<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>富山大学学術研究部医学系・遺伝子発現制御学、<sup>2)</sup>富山大学学術研究部医学系・分子医科薬理学、<sup>3)</sup>富山大学学術研究部工学系・オルガネラ合成生物学

**[C-5] 16:10-16:25**

**ミトコンドリアへのタンパク質搬入ゲート TOM 複合体の構造とダイナミクス**

○荒磯裕平<sup>1),2)</sup>、小林菜々子<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大学 医薬保健研究域 保健学系、<sup>2)</sup>金沢大学 環境ストレス研究センター

**16:25-16:40**

**コーヒーブレイク**

**16:40-17:05**

**第 30 回日本生化学会北陸支部奨励賞受賞講演**

座長 定清直（福井大学）

**「腸内細菌と食物繊維による免疫調節の研究」**

古澤之裕（富山県立大学 工学部 医薬品工学科）

**17:05-17:15**

**コーヒーブレイク**

17:15-18:15

## 日本生化学会北陸支部第 44 回大会シンポジウム

### 核輸送とオルガネラ分解が拓く細胞恒常性制御の フロンティア

オーガナイザー・座長 山田雅己（福井大学）

17:15-17:45

#### 「水晶体における大規模オルガネラ分解機構の解明」

森下英晃（九州大学大学院医学研究院生体機能学分野）

17:45-18:15

#### 「Hikeshi : HSP70 の核-細胞質間局在制御とその機能」

小瀬真吾（理化学研究所開拓研究所眞貝細胞記憶研究室）

18:15-18:20

#### 閉会式

18:30-

#### 懇親会・学生ベスト発表賞授賞式



## 講演要旨

1. シンポジウム 2 題  
「核輸送とオルガネラ分解が拓く細胞恒常性制御の  
フロンティア」
2. 奨励賞受賞講演 1 題
3. 一般演題 5 題
4. 学生演題 4 3 題
5. 生化学若い研究者の会 北陸支部 紹介 1 題



## シンポジウム

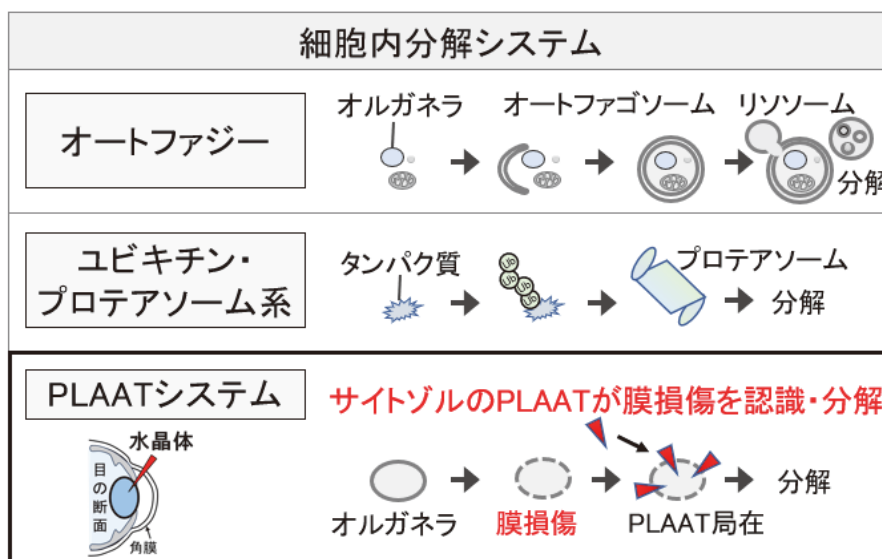
演題名：水晶体における大規模オルガネラ分解機構の解明

演者：森下 英晃（九州大学大学院医学研究院生体機能学分野 教授）

キーワード：水晶体、オルガネラ分解、PLAAT、HSF4、核膜

### 要旨

オルガネラ分解は、生体の恒常性維持や機能獲得に重要な役割を担う基本現象である。その分子基盤は長らくオートファジーを中心に理解されてきたが、既知の経路だけでは説明できない現象が残されてきた。その代表例が、眼の水晶体が透明性を獲得する過程（水晶体を構成する細胞の最終分化過程）において、すべてのオルガネラが消失する現象である。この大規模な細胞内構造の変化は古くから知られていたものの、その実行メカニズムは未解明であった。我々はこの謎に挑み、サイトゾルの脂質代謝酵素 PLAAT が膜損傷オルガネラを選択的に分解するという新規経路「PLAAT システム」が本現象を担うことを発見した (Morishita, *et al.*, Nature 2021)。このシステムにおいて、PLAAT は通常サイトゾルに存在するが不活性化されており、水晶体では熱ショック転写因子 HSF4 に依存した軽微な膜損傷をトリガーとしてオルガネラ表面へ移行し、膜崩壊を誘導するという独自の作動原理を有している。本シンポジウムでは、オートファジーとは独立したこの新規オルガネラ分解経路の発見経緯とその分子機構について紹介するとともに、HSF4 下流因子のスクリーニングから得られた最新の知見を含め、水晶体透明化という劇的な細胞内リモデリングとその破綻の分子基盤について議論したい。



## シンポジウム

演題名：Hikeshi：HSP70の核-細胞質間局在制御とその機能

演者：小瀬 真吾（理化学研究所開拓研究所眞貝細胞記憶研究室 専任研究員）

キーワード：核-細胞質間輸送、熱ストレス応答、分子シャペロン、Hikeshi

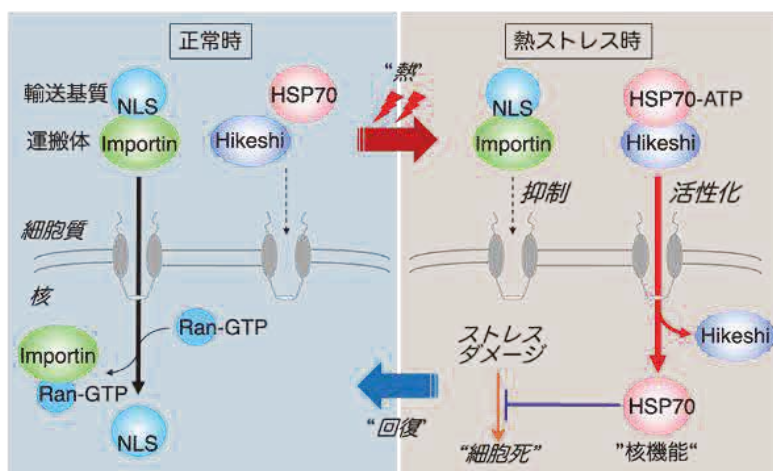
### 要旨

核膜によって区画された細胞核をもつ真核生物では、核-細胞質間の分子輸送は細胞機能発現・個体生存に必須な細胞内プロセスである。そのため、機能分子の核-細胞質間局在変化は、多くの生理機能と関連し、その制御機構の障害は様々な疾患、病理の原因となる。

一般に、核-細胞質間の選択的分子輸送は、核膜孔を通過する活性をもつ Importin  $\beta$ ファミリー分子によって担われているが、熱や酸化ストレスなど細胞がストレスに曝されると、その輸送活性が顕著に低下する（Furuta, *et al.*, *Genes Cells* 2004 など）。一方、代表的な細胞質分子シャペロンである HSP70（ヒトでは HSPA1/HSPA8）は、熱ストレス時に核に強く集積することが古くから知られていたが、その移行機構は長らく不明であった。私達は、機能未知であったヒト C11orf73 を HSP70 の輸送運搬体分子として同定し、HSP70 の核内移行と機能が熱ストレス時の細胞生存に重要であることを示した。そして、この新規運搬体分子を Hikeshi（火消し）と命名した（Kose, *et al.*, *Cell* 2012）。

Hikeshi の発見によって、HSP70 の核-細胞質間局在をある程度制御することが可能になった。そして、正常温度においても、HSP70 の核内機能が転写活性制御やタンパク質恒常性維持に重要であることが判った（Kose, *et al.*, *Life Sci Alliance* 2022）。さらに、HSP70 の核への移行と機能は、個体発生においても重要であり、重篤な疾患とも関連していることが判った。オリゴデンドロサイトや赤血球分化に HSP70 が一過的に核に集積することが重要であることが示されており、ヒト Hikeshi の V54L（Edvardson, *et al.*, *J Med Genet* 2016）や C4S アミノ酸点変異は年少期に死に至る家族性白質脳症の原因となることが明らかになっている。

しかし、ストレス刺激や分化誘導シグナルなどに応答して、Hikeshi による HSP70 核内輸送がどのように活性化するのかなど、HSP70 の細胞内局在の基本的制御メカニズムはまだ十分には判っていない。今回は、核-細胞質間分子輸送と Hikeshi の機能を紹介するとともに、未解決な問題点について議論したい。



熱ストレス時の核-細胞質間分子輸送変化  
通常時のImportin  $\beta$ ファミリー依存的輸送は熱ストレス時には抑制される一方、HikeshiによるHSP70の核への輸送は活性化する。

## 腸内細菌と食物繊維による免疫調節の研究

古澤 之裕

富山県立大学工学部・医薬品工学科

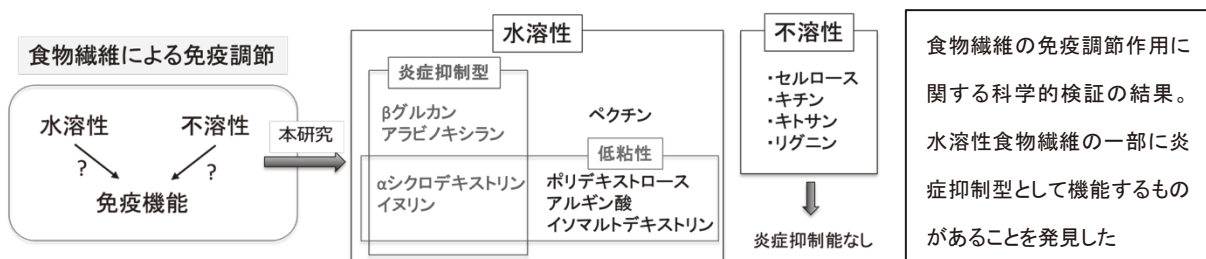
先進国において、炎症性疾患やアレルギーに罹患する患者は増加の一途を辿っており、多方面から原因究明のための研究が進んでいる。これらの疾患の発症には腸内環境が強く影響しており、食物繊維不足との関連が指摘されていたが、その因果関係は長らく不明であった。

我々は、腸内細菌による宿主免疫の制御機構を解明する研究の中で、腸内細菌が食物繊維を代謝し酪酸を産生することで、腸管の免疫寛容を担う制御性 T 細胞 (Treg) を誘導し、腸炎の発症を未然に防いでいることを発見した。

食物繊維は宿主の酵素で消化されない難消化性多糖の総体であり、性質の異なるものが多種多様に存在する。そのため、いずれの食物繊維が Treg を誘導し、宿主の免疫調節に有効となるか不明であった。そこで、種々の食物繊維が腸内環境と免疫系に与える影響を評価したところ、低粘性水溶性食物繊維および穀物由来の水溶性食物繊維の中に、酪酸産生と Treg 誘導を促進し、腸炎症状を軽減するものがあることを見出した。

これまで食物繊維の分類は水溶性・不溶性にとどまり、機能性に基づく体系的な分類は行われていなかった。本研究では、個別の食物繊維に関する研究成果をもとに炎症抑制型食物繊維を提唱し、免疫修飾作用をもとにした食物繊維の新たな分類を行った。

本講演では、これまでの腸内細菌と食物繊維による免疫調節に関する研究成果に加え、現在検討を進めている「酪酸による Treg 誘導メカニズム」についても研究経過を紹介させていただきたい。



## RAGE によるヒト骨肉腫細胞のがん幹細胞様性制御機構の解析

○棟居聖一<sup>1)</sup>、武内章彦<sup>1)</sup>、原島 愛<sup>1)</sup>、木村久美<sup>1)</sup>、Yupa Srithongchai<sup>1)</sup>、高橋宏弥<sup>1)</sup>、Sakulsak Pathitta<sup>1)</sup>、浦本知里<sup>1)</sup>、甲田実奈<sup>1)</sup>、田中麻莉子<sup>1)</sup>、山本靖彦<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大学医薬保健研究域・医学系・血管分子生物学

### 【背景と目的】

終末糖化産物 (Advanced glycation end-products, AGEs) の受容体として発見された RAGE (Receptor for AGEs) は、現在ではパターン認識受容体として機能することが知られており、がんを含むさまざまな病態の形成に関与することが報告されている。本研究では、ヒト骨肉腫細胞株 HOS における RAGE の役割に着目し、がん幹細胞様性への影響とその分子機構の解明を目的とした。

### 【結 果】

RAGE を過剰発現させた HOS-RAGE は、ベクターのみを導入した対照細胞 HOS-mock と比較して、細胞増殖能ならびに遊走・浸潤能が亢進した。また、HOS-RAGE 細胞では、がん幹細胞マーカーである CD24 および CD133 の発現が上昇した。さらに三次元培養下において、HOS-RAGE はがん幹細胞様性を示す特徴の一つであるスフェロイド形成能を獲得した。一方、HOS-mock は二次元的な増殖形態を示した。加えて、ヒト骨肉腫組織において RAGE 陽性細胞は、CD24 および CD133 と共局在を示した。そこで、HOS-RAGE および HOS-mock を用いて遺伝子発現解析を行ったところ、HOS-RAGE 細胞では *WNT5a* の発現上昇および *miR-34a* の発現低下が認められた。

### 【考 察】

以上より、RAGE は骨肉腫の進展や再発・転移に関わるがん幹細胞様性の維持・獲得に寄与する可能性が示唆された。本研究の成果は、RAGE シグナルを標的とした骨肉腫に対する新たな治療戦略の開発につながる可能性がある。

## マウス後根神経節細胞における軸索局在性インポートンの特異な動態

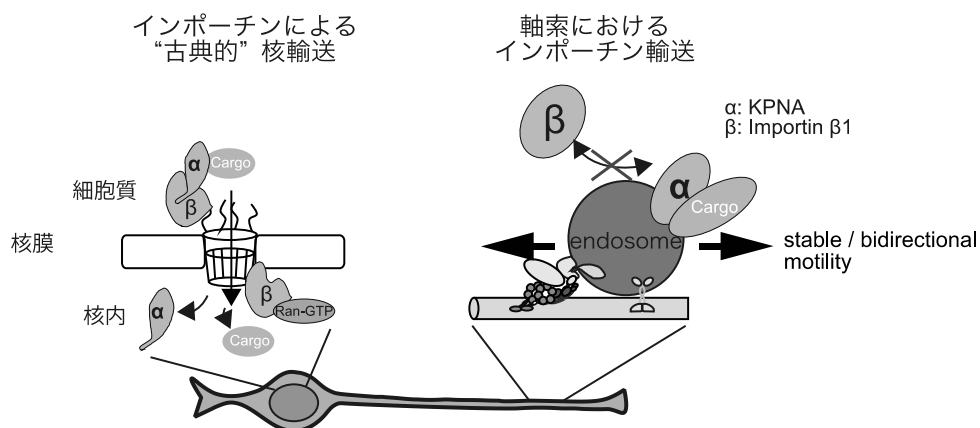
○水野克俊<sup>1)</sup>、菅原将樹<sup>1)2)</sup> 加藤諒大<sup>1)2)</sup>、芝田宙<sup>1)</sup>、伊藤貴文<sup>3)</sup>、藤田聡<sup>2)</sup>、山田雅己<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>福井大学医学系部門 分子生体情報学分野 <sup>2)</sup>福井大学工学系部門 繊維先端工学講座 <sup>3)</sup>福井県立大学生物資源科学部

**【背景と目的】** KPNA/Importin  $\alpha$  は、核移行配列を有するカーゴや Importin  $\beta$  (IPOB1) と三者複合体を形成し、核輸送を担う。近年、KPNA が核輸送以外にも多機能性を有し、*Kpna1* 遺伝子変異と精神疾患との関連も報告されている。神経においては、シナプスや軸索末端から核への情報伝達に KPNA が関わるということが報告されているが、詳細は明らかでない。本研究では、マウス後根神経節細胞を用い、KPNA1 を含むインポートン分子の軸索内における分子動態を解析し、その生理的・病態的意義を検討した。

**【結果】** 後根神経節細胞におけるライブイメージングにより、複数の KPNA ファミリー分子と IPOB1 が順行性および逆行性に移動し、特徴的な分子動態を示すことを明らかにした (Mizuno et al., *JBC*, 2025)。また、KPNA1 は微小管関連因子やモータータンパク質、小胞輸送因子と挙動を共にすること、精神疾患関連変異を有する KPNA1 は局在が異常となること、特定の配列を付加することで KPNA1 の局在や動態が回復することを確認した。

**【考察】** 以上の結果から、軸索局在性インポートン分子は、核輸送とは異なる分子制御機構を有しており、分子モーターを介した軸索上での長距離情報伝達に不可欠な役割を担っていることが示された。さらに、その局在異常を引き起こす変異が精神疾患の発症機構に関与する可能性が示唆された。



## MeCP2 による LBX1 転写制御機構の解明と Rett 症候群における側弯症発症への関与

○堀家慎一<sup>1-3)</sup>、目黒牧子<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大学疾患モデル総合研究センター、<sup>2)</sup>金沢大学サピエンス進化医学研究センター、<sup>3)</sup>大阪大学大学院連合小児発達学研究科金沢校

Rett 症候群は *MECP2* 遺伝子変異により生じる神経発達障害であり、高頻度に側弯症を合併するが、その分子機構は十分に解明されていない。本研究では、特発性側弯症関連遺伝子である *LBX1* に着目し、MeCP2 の下流標的としての役割を解析した。ChIP 解析により、MeCP2 は高メチル化かつ CT リッチな配列を含む *LBX1* プロモーター領域に結合することを確認した。さらに、A172 細胞における CRISPR/Cas9 を用いた *MECP2* 欠損により *LBX1* 発現は著明に低下した一方、アンチセンス転写産物 *LBX1-AS* には変化が認められず、特異的制御が示唆された。加えて、GABA およびグルタミン酸関連 PCR アレイ解析により複数の神経関連遺伝子の発現変動を同定し、*GABRB1* および *P2RX7* が *LBX1* 依存的に制御されることを明らかにした。以上より、MeCP2-LBX1 経路の新規制御軸が神経機能異常に関与し、Rett 症候群における側弯症発症機構の一端を担う可能性が示された。

## 低分子化合物 CGK733 がミトコンドリア機能に与える影響の解析

○甲斐田大輔<sup>1)</sup>、夜久圭介<sup>2)</sup>、中川崇<sup>2)</sup>、小池誠一<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>富山大学学術研究部医学系・遺伝子発現制御学、<sup>2)</sup>富山大学学術研究部医学系・分子医科薬理学、<sup>3)</sup>富山大学学術研究部工学系・オルガネラ合成生物学

【背景と目的】われわれの先行研究により、低分子化合物 CGK733 はミトコンドリア ATP トランスポーター-ANT に結合し、ミトコンドリアマトリックスからの ATP 輸送を阻害するとともに、プロトンリークを誘導することが明らかとなっている。しかしながら、CGK733 がミトコンドリア機能に及ぼす詳細な影響については十分に解析されていない。そこで本研究では、CGK733 がミトコンドリアの形態、電位差、および TCA サイクルに与える影響について解析を行った。

【結果と考察】CGK733 処理細胞では、ミトコンドリアの断片化が認められ、ミトコンドリアストレスが誘導されていることが示唆された。また、質量分析により TCA サイクル関連代謝物を測定したところ、複数の代謝物に加え TCA サイクル由来であるアスパラギン酸などの顕著な減少が認められ、TCA サイクルが円滑に機能していないことが示された。非常に興味深いことに、CGK733 はプロトンリークを誘導するにも関わらず、ミトコンドリア膜電位は維持されており、既知のプロトンリーク誘導剤である FCCP とは異なる挙動を示した。さらに、ミトコンドリア酸素消費量についても、CGK733 処理細胞と FCCP 処理細胞との間で異なる変化が認められた。これらの結果から、CGK733 と FCCP の作用の違いは、CGK733 のみが有する ATP 輸送阻害作用に起因する可能性が示唆された。

## ミトコンドリアへのタンパク質搬入ゲート TOM 複合体の構造とダイナミクス

○荒磯 裕平<sup>1)2)</sup>、小林 菜々子<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大学 医薬保健研究域 保健学系、<sup>2)</sup>金沢大学 環境ストレス研究センター

【背景と目的】TOM 複合体はミトコンドリア外膜に存在するタンパク質輸送チャネルで、 $\beta$  バレル型チャネル Tom40 と、他の 6 つのサブユニットで構成されるヘテロ膜タンパク質複合体として機能する。現在までに Tom40 チャネルを 2 つ有するコア二量体の立体構造が決定されたが、生体膜上ではチャネルを 3 つ有する三量体も機能していることが示されている。そこで我々は、高速原子間力顕微鏡(HS-AFM)とクライオ電子顕微鏡(Cryo-EM)を用いて、TOM 複合体の会合状態と基質輸送の分子機構の解明を試みている。

【結 果】HS-AFM 解析では、3 つの Tom40 チャネルを持ち、中央に受容体サブユニット Tom22 を有する三量体 TOM 複合体を可視化することに成功した。さらに三量体が不安定化し、コア二量体と単量体に解離する様子を一分子レベルで捉えることができた。また、3 種類の異なる精製タグをそれぞれ Tom40 に導入し、タグごとに計 3 回のアフィニティ精製を行った。得られた TOM 複合体はそれぞれ異なるタグを有する Tom40 チャネルを 3 つ持った三量体を形成していることが明らかになった。

【考 察】本研究では、これまでの Cryo-EM 解析では同定することの難しかった三量体フォームの TOM 複合体をリアルタイム観察することに初めて成功した。今後は Cryo-EM 解析を組み合わせることで三量体フォームの精密構造に迫っていきたい。

## 細胞内 pH 変化により誘導される神経細胞遊走の可逆的方向転換

### (Kibisu-gaeshi)の分子機構

○寺尾和香菜<sup>1),2)</sup>、水野克俊<sup>1),3)</sup>、加藤諒大<sup>1),4)</sup>、藤田聡<sup>3),4)</sup>、伊藤貴文<sup>2)</sup>、山田雅己<sup>1),3)</sup>

<sup>1)</sup>福井大学学術研究院 医学系部門 分子生体情報学分野

<sup>2)</sup>福井県立大学大学院 生物資源学研究科 生物資源学専攻 応用生化学領域

<sup>3)</sup>福井大学ライフサイエンスイノベーションセンター

<sup>4)</sup>福井大学学術研究院 工学系部門 繊維先端工学講座

#### 【背景と目的】

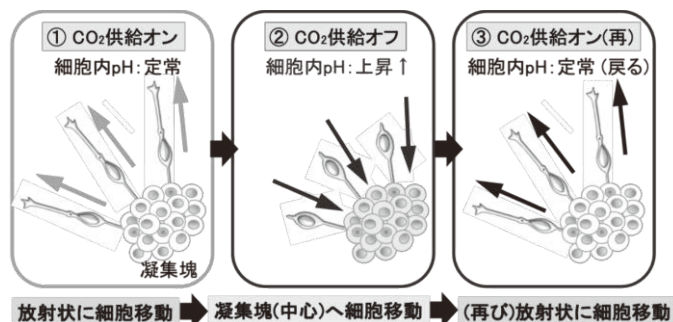
神経細胞の正確な移動は、脳層や神経回路の形成、高次脳機能の発達に不可欠である。私たちは、神経細胞の移動方向が細胞内 pH に依存して可逆的に転換する現象を発見し、"Kibisu-gaeshi" (踵を返すに由来)と命名した。この現象は神経細胞移動における新規な制御機構である可能性が示唆される。本研究では、この現象の分子機構、特に細胞骨格制御シグナルとの関連を中心に解析することを目的とした。

#### 【結果】

本研究では、マウス小脳顆粒細胞(cerebellar granule cells: CGCs)を用い、細胞内 pH 蛍光指示薬による測定を行った。その結果、炭酸緩衝系培養条件における CO<sub>2</sub> 供給の有無に応じた細胞内 pH 変化と、CGCs の遊走方向転換との間に強い相関が認められた。さらに、培地条件の操作により細胞内 pH を人為的に変化させることで本現象が再現され、細胞内 pH が方向転換の誘導に関与することが示された。加えて、Rho/ROCK/LIM キナーゼ経路に着目し阻害剤処理を行ったところ、Kibisu-gaeshi は顕著に抑制された。一方、微小管重合安定化剤とミオシン軽鎖キナーゼ阻害剤は本現象に影響を与えなかった。

#### 【考察】

以上の結果から、細胞内 pH 変化は、Rho/ROCK/LIM キナーゼ経路を介した細胞骨格再編成を誘導する上流トリガーとして機能し、神経細胞遊走の方向転換を駆動することが示唆された。



【図】 Kibisu-gaeshi (踵返し) 現象の模式図

:炭酸緩衝培地へのCO<sub>2</sub>供給オン/オフ、細胞内pH変化と細胞移動方向の相関

## *Lactiplantibacillus plantarum* FHC3 が高脂肪食摂取マウスに与える

### 脂肪代謝促進効果

○橋本知哉<sup>1)</sup>、小沢美里<sup>1)</sup>、村田良洋<sup>1)</sup>、松本直輝<sup>2)</sup>、木戸屋浩康<sup>2)</sup>、伊藤崇志<sup>1)</sup>、村上茂<sup>3)</sup>、日弁隆雄<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>福井県立大学生物資源学部応用生化学研究領域、<sup>2)</sup>福井大学医学系部門血管統御学、<sup>3)</sup>福井県立大学院看護福祉学研究科

【目的】*Lactiplantibacillus plantarum* FHC3 は、チーズスターターとして福井県産ソバから単離された。本研究では、そのプロバイオティクス効果について検証した。

【結果と考察】雄性 C57BL マウスの高脂肪食(HFD)及び HFD+FHC3 株生菌体投与群 (10<sup>9</sup> CFU/day 経口投与) の 2 群 (n=9) で 3 ヶ月間体重や組織重量を比較した結果、FHC3 株生菌体投与群で体重増加や脂肪蓄積が有意に抑制された。同様の対照実験を、高脂肪食(HFD)及び HFD+FHC3 株死菌体投与群 (10<sup>9</sup> CFU 相当量/day) の 2 群(n=9)で行ったところ、両群の体重および脂肪重量に有意な差は認められなかった。次に、脂肪組織における FHC3 投与に伴う遺伝子発現の変化を qPCR 法で解析した。その結果、生菌体投与群では UCP1 および GPR84 遺伝子の顕著な発現上昇が認められたのに対し、死菌体投与群ではいずれも有意な変化はなく、FHC3 株が生きてま腸に届くことで脂肪蓄積の抑制効果を示すことが示唆された。Sun らによると、中鎖脂肪酸受容体 GPR84 の活性化に伴い UCP1 による熱産生の向上が報告されており (X.-N. Sun, *et al.* (2023) *J Clin Invest.* 133(24):e168992)、FHC3 株は同様の機構で脂肪蓄積を抑制した可能性が示唆された。

## ヒト白内障における性別特異的に発現変動する遺伝子の網羅的探索

○嘉門 史織<sup>1)</sup>、高村 佳弘<sup>2)3)</sup>、稲谷 大<sup>2)3)</sup>、沖 昌也<sup>1)3)</sup>

<sup>1)</sup>福井大学大学院工学研究科産業創成工学専攻、

<sup>2)</sup>福井大学医学部眼科学教室、

<sup>3)</sup>福井大学ライフサイエンスイノベーションセンター

**【背景・目的】**白内障は世界の主要な失明原因であり、疫学的に女性の有病率が有意に高い。この性差の要因として従来、平均寿命や性ホルモンの関与が指摘されてきたが、分子レベルの解明は不十分である。近年の知見では、諸疾患の背景としてエピジェネティックな制御の相違が注目されている。本研究では、遺伝子発現プロファイル解析を通じて、白内障の進行過程における性特異的な分子基盤を解明することを目的とした。

**【結果】**ヒト白内障検体のマイクロアレイデータを用い、相互作用モデルによる分散分析を施行した結果、疾患進行に伴い男女で発現挙動が有意に異なる遺伝子群を同定した。これらの遺伝子を用いた部分的最小二乗回帰分析(PLS-DA)では、男女のサンプルがクラスターとして分離し、性差が病態を規定する因子であることが統計的に示された。さらに、VIP スコアおよび Volcano Plot を用いて病態への寄与度が高い主要遺伝子を厳選し、Metascape による機能解析を実施した。その結果、抽出された遺伝子群は男女間で異なる生物学的経路への濃縮を認め、分子レベルでの進行プロセスの相違が明らかとなった。

**【考察】**本解析により、白内障の進行機序には男女で本質的に異なる分子メカニズムが介在することが示唆された。特に女性では、X 染色体不活性化の維持に関わるエピジェネティックな制御破綻が病態進展に寄与している可能性が高いことが示唆された。

## フェロトキシスを介した虚血性網膜症に対する エピジェネティックな発現制御因子の関与の検証

○水上千鶴<sup>1)</sup>、高村佳弘<sup>2)3)</sup>、山下泰信<sup>4)</sup>、鈴木孝禎<sup>4)</sup>、稲谷大<sup>2)3)</sup>、沖昌也<sup>1) 2)</sup>

<sup>1)</sup>福井大学 工学研究科、<sup>2)</sup>福井大学ライフサイエンスイノベーションセンター

<sup>3)</sup>福井大学医学系部門医学領域眼科学、<sup>4)</sup>大阪大学 産業科学研究所

【背景と目的】近年、虚血性網膜症にフェロトキシスが関与することが報告されている。また、我々は現在までに網膜症発症にエピジェネティックな発現を制御する因子が重要であることを見出している。本研究では、マウス OIR（高酸素誘導網膜症）モデルを用い、エピジェネティックな発現を制御する因子を阻害することにより変動した遺伝子を解析し、フェロトキシスが引き起こす網膜症においてエピジェネティックな発現制御がどのように関与するかを明らかにすることを目的とした。

【結 果】コントロール、OIR、阻害剤投与サンプルを用い網羅的に発現量解析を行い、網膜症に重要な遺伝子の絞り込みを行った。発現量がコントロール、OIR、阻害剤投与で 1.5 倍増減した遺伝子を AmiG02 で機能解析し血管新生の機能を持つ 17 遺伝子に注目し RT-qPCR を行った結果、有意な変動がみられた *Hmox1* を含む 9 遺伝子を抽出した。HMOX1 はヘムを分解し鉄を放出する酵素で、過剰な分泌は細胞内の遊離鉄濃度を上昇させるためフェロトキシスへの関与が知られている。そこで OIR 群と阻害剤投与群において、フェロトキシスを抑制する主要な抗酸化酵素である GPX4 の変動を評価した。

【考 察】マウス OIR モデルを用いた本研究により、虚血性網膜症においてエピジェネティックな発現制御因子がフェロトキシスに関与することが示唆された。

## タウリンによる硫黄代謝調節を介した認知機能保護：薬理誘導モデルを用いた抗老化作用の再検証

○川端理希<sup>1)</sup>、松井孝憲<sup>1)</sup>、村上茂<sup>1)2)</sup>、吾郷由希夫<sup>3)</sup>、伊藤崇志<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>福井県立大・生物資源・食品機能科学、<sup>2)</sup>福井県立大・健康生活科学・健康基礎科学、<sup>3)</sup>広島大・医系科学・細胞分子薬理学

加齢とタウリンの関係については、生体タウリン含量の加齢に伴う低下、およびタウリン投与による寿命延伸効果を示した Singh ら (*Science*, 2023) の報告が知られている。本研究では、薬理誘導型の D-galactose (D-gal) 老化モデルにおける生体タウリン含量の変動と、タウリンによる抗老化作用の再現性を検証した。

8 週齢の雄性 C57BL/J マウスへ 8.5 週間 D-gal を慢性投与し、タウリン投与群には D-gal 投与開始 2 週間後から 6.5 週間タウリンを飲水投与 (3 w/v%) した。D-gal による体重や握力の減少はみられなかった。しかし、D-gal によって認知機能が大幅に低下し、タウリン投与によって回復した。生体タウリン含量について、血清と各臓器では老化によって変化しなかった。一方で、タウリン投与により血清や肝臓、腎臓、筋肉でタウリン含量の上昇がみられたが、海馬と心臓では変化がみられなかった。肝臓や腎臓では過酸化脂質 (MDA) が上昇したが、海馬では過酸化脂質 (4-HNE) の変化がなく、酸化ストレス応答には組織間での差がみられた。海馬では細胞老化マーカー p21 の発現が増加し、タウリン投与によって抑制された。加えて、海馬ではメチオニンおよびシスチン含量が D-gal によって低下し、タウリン投与で回復した。

以上より、本モデルは肝臓、腎臓の脂質過酸化と、中枢神経系に偏った老化様変化を示す可能性が見出された。また、タウリンの作用は脳組織内のタウリン含量変化を介さずに、硫黄代謝の調節による老化制御に関与する可能性が示唆された。

## 大動脈解離病変におけるマクロファージ極性の多様性と血管新生誘導能の解析

○森 心遙、吉岡 和晃、松居 彩、内藤 尚道

金沢大学 医薬保健研究域医学系 血管分子生理学

【背景と目的】大動脈解離(AD)は、中膜の解離を特徴とする極めて重篤な疾患であるが、その発症機序は不明な点が多い。当研究室では、ADの病変部で血管壁微小血管(Vasa vasorum)が増生し、血管壁に遊走したマクロファージ(MΦ)が血管内皮増殖因子(VEGF)を高発現することを見出した。本研究では、MΦの表現型の違いがVEGF産生能および血管新生能に与える影響を検討した。

【方法と結果】ヒト単球系細胞株 THP-1 を用い、IL-4 刺激または LPS+NECA 刺激により MΦ の分化誘導を行った。誘導された MΦ における機能関連因子の発現を qPCR および FACS で解析し、さらにマウス大動脈との共培養による Aortic ring assay で血管内皮細胞の出芽・伸長を評価した。qPCR 解析では、IL4-MΦ で MRC1(CD206)が高発現したのに対し、LPS+NECA-MΦ では MRC1 の発現が低く、VEGF の発現が有意に亢進していた。また、Aortic ring assay では、CD163<sup>+</sup>CD206<sup>high</sup> (IL4-MΦ) 添加群で血管新生が抑制され、CD163<sup>+</sup>CD206<sup>low</sup> (LPS+NECA-MΦ) 添加群では血管伸長が顕著に促進された。

【考察】本結果は、先行研究でのヒト AD 病変部で認められた MΦ の表現型と合致していた。AD 病変部の CD163<sup>+</sup>CD206<sup>low</sup> MΦ は M2d 様の表現型を有し、高い VEGF 産生能を介して病的血管新生を促進している可能性が示唆された。今後は、これらの MΦ サブタイプの誘導機序を明らかにするとともに、MΦ と血管内皮細胞の相互作用が AD 病態の進展に果たす機能的役割を解明したい。

## 転写抑制補因子 Tle1 の過剰発現がウイルス感染における CD8 陽性 T 細胞のエフェクター増殖を促進する

○志賀諒太郎<sup>1)</sup>、藤澤宗太郎<sup>1)</sup>、田辺 和<sup>1)、2)、3)</sup>、倉知慎<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大学医学系分子遺伝学

<sup>2)</sup>金沢大学新学術創成研究機構

<sup>3)</sup>金沢大学がん進展制御研究所

**【背景と目的】** CD8 陽性 T 細胞(CTL)は細胞性免疫応答の中樞を担うが、慢性抗原刺激下では「疲弊」と称される機能低下状態に陥る。疲弊 CTL の中でも幹細胞様 CTL は疾患制御に重要であるが、その維持や終末分化の機構には不明な点が多い。我々は幹細胞様 CTL で重要な機能を担う TCF-1 と相互作用する転写抑制補因子 Tle に着目し、ウイルス感染マウスモデルを用いて機能解析を行った。

**【結果】** CTL に対して Tle1、Tle3 または Tle4 を過剰発現(OE)させたところ、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス(LCMV)の急性および慢性感染において CTL 増殖が促進した。Tle3 と Tle4OE メモリーCTL では LCMV 再感染に対する二次応答が増強された。また、Tle1OE により T 細胞受容体 (TCR) シグナルが増強され、それに伴い免疫抑制受容体 (IR) の発現も上昇した。さらに、Tle1 と Tle3 は AP-1、RUNX ファミリーを含む複数の転写因子(TF)との協調によって CTL 応答に関与する遺伝子発現を促すことが示唆された。Tle1OE は慢性感染時に IR 阻害に対する CTL 応答を改善させた。また Tle1 変異体を用いた解析により、Tle1 は TCF-1 との相互作用を介して TCR シグナル伝達および IR 発現を増強するが、増殖促進作用は TCF-1 非依存的事であることが明らかになった。

**【考察】** Tle は AP-1 や RUNX3 を含む TF と協調することで CTL 分化を調節する。Tle1 は TCF-1 との相互作用によりエフェクターCTL 分化を促進するが、細胞増殖の促進は他の TF との相互作用を介して誘導することが示唆された。本研究により Tle への介入によるがん治療への応用が期待される。

## Autotaxin を介した細胞外マトリックス分解酵素分泌制御機構の解析

○大石直毅<sup>1)</sup>、黒澤信幸<sup>2)</sup>、小池誠一<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>富山大学大学院 オルガネラ合成生物学研究室、<sup>2)</sup>富山大学大学院 遺伝情報工  
学研究室

がんの転移は外科的治療を困難にし、致死性を高める。したがって、転移の分子制御機構の解明はがん治療における重要な課題である。本研究では、がん患者で高発現する Autotaxin (ATX) に着目した。ATX は、ホスホリパーゼ D 活性を有する分泌酵素であり、Lysophosphatidylcholine (LPC) から Lysophosphatidic acid (LPA) を産生する。産生された LPA は、細胞膜上の 7 回膜貫通型 LPA 受容体を介して、ERK や Rho GTPase シグナル伝達経路などの活性化を介し、細胞遊走を亢進させることが明らかになっている。一方、がん転移には、遊走性亢進だけでは不十分であり、細胞外マトリックス (ECM) 分解酵素を分泌し、進路を切り開くことが不可欠である。そこで ATX/LPA axis が、がん細胞の転移を促進させるために、ECM 分解酵素の分泌を亢進させている可能性を考えた。

まず、Matrix Metalloproteinase 2 (MMP2) の分泌量を定量化するために、MMP2 と Luciferase の融合タンパク質を安定発現する HeLa 細胞株を樹立した。次に、この細胞に精製 ATX を添加したところ、MMP2 分泌が有意に増加した。興味深いことに、LPA または LPC 単独添加では同様の効果は認められなかった。ここで、ATX または LPA の添加は、濃度依存的な ERK のリン酸化を誘導できたことから、LPA シグナルが細胞内に到達していることは確かである。

これらの結果は、ATX が MMP2 分泌を亢進させること、さらにそれが LPA 産生とは独立したシグナルカスケードを介して起こることを示唆している。本研究は、脂質メディエーターを制御するとされてきた ATX に、従来とは異なる新たな機能の存在を示した。この知見は、がん転移における ATX の役割を理解する上で重要である。

## TFEB の脱リン酸化に基づく新たなリソソーム活性化剤の開発

○北川源樹<sup>1)</sup>、小林奈央<sup>2)</sup>、黒澤信幸<sup>3)</sup>、豊岡尚樹<sup>2)</sup>、岡田卓哉<sup>2)</sup>、小池誠一<sup>1)</sup>

1)オルガネラ合成生物学(Organelle synthetic Biology) 2)生体機能性分子工学  
(Biofunctional Molecular Chemistry) 3) 遺伝子情報工学(Laboratory of Molecular and Cellular Biology)

リソソーム・オートファジー経路は細胞内不要物の分解・再利用を担い、その機能不全はリソソーム病や神経変性疾患の一因となる。TFEBはこの経路を統括するマスター転写因子であり、その活性化はリソソーム機能向上を介した新たな治療戦略として期待されている。一方、既報のTFEB活性化化合物の多くは作用機序が十分解明されておらず、特異性や副作用の課題がある。そこで本研究では、TFEBリン酸化関連複合体の立体構造情報に基づく *in silico* スクリーニングを用いて、TFEBを特異的に活性化する低分子化合物の探索を行った。その結果、GFP-TFEBの核移行を効率的に誘導する新規化合物Xを得た。

化合物XをGFP-TFEB発現HeLa細胞に90分間処理した結果、蛍光顕微鏡観察によりTFEBの核移行が認められ、さらにウエスタンブロット解析によってもその変化が確認された。

さらに化合物Xを24時間作用させた結果、TFEBにより制御されるリソソーム機能の指標として、LAMP1陽性シグナルの有意な増加に加え、LysoTracker、Magic Red、DQ-BSAの各シグナルが増強していたことから、リソソーム量の増加および分解機能の亢進を伴う活性化が確認された。さらに、オートファジー活性の変化を調べた。化合物XによってLC3免疫染色での蛍光シグナルの増加ならびにウエスタンブロットにおけるLC3-IIシグナル増加が観察されたことから、オートファジーの活性化も示された。

本発表ではこれまでに得られた結果を元にして、化合物Xの有効性について考察したい。

## ペルオキシレドキシンの細胞内膜輸送プロセスにおける働きと脂質に依存した複合体の形成メカニズムの解明

○遠藤千智<sup>1)2)</sup>、紺野宏記<sup>1)2)</sup>

<sup>1</sup>金沢大・院・自然科学研究科、<sup>2</sup>金沢大・理工、<sup>3</sup>金沢大・ナノ生命科学研究所

【背景と目的】ペルオキシレドキシ (Prx) は、抗酸化ストレスタンパク質として知られているが、これまでに、Prx が過剰な酸化 (過酸化) によって会合し高分子複合体を形成すると抗酸化作用を失い、代わりにタンパク質の変性を防ぐ分子シャペロンの働きをすることが判明している。更に、ヒト Prx (hPrx) のアイソフォームの 1 つである hPrx2 は脂質・ヌクレオチド依存的に高分子複合体を形成することも判明している。この脂質を含んだ高分子量複合体は、細胞内外の小胞に類似した球状の複合体を形成することから、hPrx2 は様々な膜輸送プロセスと何らかの関連性があることも指摘されている。しかし、hPrx2 以外のアイソフォームが hPrx と同様に脂質・ヌクレオチド依存的に高分子量複合体を形成するか、また、脂質と結合する場合の Prx 上の脂質結合部位についての詳細は不明である。本発表においては、hPrx の各アイソフォームにおける脂質依存的な高分子量複合体形成能の有無、また、脂質と結合する場合における脂質結合部位の特定を行った結果について報告する。

【結 果】Prx2 以外のアイソフォーム (Prx5) について脂質結合能の特定を行った。更に、Prx5 の脂質結合部位の特定する実験を行った。その結果、複数のアミノ酸の組み合わせが脂質との結合に影響を与えていることが分かった。また、細胞内における Prx の脂質結合能の役割を調べるため、Prx ノックアウト細胞を作成した。

【考 察】Prx5Wt は、脂質と反応してオリゴマーを形成する事が判明した。また、脂質結合部位の特定については、脂質と結合しない事を目的として作成した変異体が脂質と結合してしまった事から、予測を再度行う必要があると考えられる。これらの結果を受けて、再度脂質結合部位の絞り込みの実験を行っていきたいと考えている。

## 生体分子凝集体の機能解析に向けた高輝度蛍光プローブの開発

○松本晃希<sup>1)</sup>, 北井大空<sup>2)</sup>, 牧山佳<sup>1)</sup>, Dini Kurnia Ikliptikawati<sup>3)</sup>, 雨森翔悟<sup>3)</sup>, 西山嘉男<sup>2)</sup>, 永谷広久<sup>4)</sup>, 水野元博<sup>4)</sup>, 小川数馬<sup>3)</sup>, 尾上耕一<sup>5)</sup>, 鈴木洋<sup>5)</sup>, Richard W. Wong<sup>6)</sup>, 添田貴宏<sup>2)</sup>, 羽澤勝治<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大学大学院新学術創成研究科分子細胞生物学研究室,

<sup>2)</sup>金沢大学大学院自然科学研究科, <sup>3)</sup>金沢大学新学術創成研究機構,

<sup>4)</sup>金沢大学理工研究域, <sup>5)</sup>名古屋大院医学系研究科,

<sup>6)</sup>金沢大学 WPI ナノ生命科学研究所

【背景と目的】生体内における液-液相分離の異常は疾患に関与するが、生きた細胞内で相分離体の物理化学的特性を観察する技術は乏しい。我々は以前、極性と粘度に応答し、2波長の蛍光強度の比(Excimer/Monomer比)で相分離状態を評価できる蛍光プローブ「Pyr-A」を報告した。しかし水系での量子収率が低く、生細胞での応用に課題があった。本研究は、Pyr-Aの構造を最適化し、発光強度と微小環境への応答感度を向上させた新規誘導体の開発とその評価を目的とする。

【結 果】Pyr-Aの構造改変により、蛍光強度と粘度に対するE/M比の応答性が大幅に向上した新規プローブを合成した。in vitroでBRD4-IDRの相分離液滴に適用し、液滴内の多様な微小環境を反映できることを確認した。またin vivo評価としてHeLa細胞の中心体を解析した結果、細胞周期の進行に伴い中心体はサイズだけでなく内部環境も変化させることを見出した。さらにPLK4過剰発現によって多極紡錘体形成を誘導した細胞においては、中心体のサイズ変化なしにE/M比の有意な変動が捉えられた。

【考 察】本研究で開発した新規プローブは、優れた蛍光特性と環境応答性を有し、細胞周期や異常分裂に関連した中心体の微小環境変化を検出できた。本プローブは、外見上の形態変化に先立つ相分離体内部の物性変容も捉えられるため、細胞状態に応じた相分離液滴の物性変化を高感度にモニタリングできる、有用なツールとなることが示された。

## 二量体形成型蛍光 RNA アプタマーのリンカー結合による 短鎖核酸検出センサーの構築

○上田麻央<sup>1)</sup>、松村茂祥<sup>1)2)</sup>、井川善也<sup>1)2)</sup>

<sup>1)</sup>富山大学 医薬理工学環 生体機能化学研究室

<sup>2)</sup>富山大学 学術研究部 理学系

### 【背景と目的】

蛍光 RNA アプタマーは、非蛍光性の色素と特異的に結合し、色素の蛍光発光能力を増強する RNA であり、進化工学によって獲得された。獲得された蛍光 RNA アプタマーの 1 つに、赤色蛍光タンパク質 (RFP) の蛍光団を模倣した DFHO に結合して蛍光を増強する “Corn”がある。Corn は二量体を形成することで色素である DFHO を挟み、二量体で色素の蛍光を増強するという特徴を持つ<sup>[1]</sup>。

本研究では、二分子の Corn をリンカー配列で繋いだリンカー連結型 Corn の機能解析を行った。その解析結果を踏まえ、リンカー部を認識ユニットとした短鎖核酸の蛍光検出センサーへの展開を考案した。

### 【結果】

当研究室でのアッセイ条件下において、Corn-DFHO 複合体は DFHO 単体の蛍光を約 200 倍増強した。次に、20 塩基のリンカー連結型 Corn の設計・作成を行った。その結果、2 つの Corn アプタマーを 20 塩基のリンカーで結合した単分子化体では、蛍光値が元の Corn と比較し、1/20 程度まで低下した。この連結型 Corn に対してリンカーに相補的な 1 本鎖 DNA を添加して、構造解析と蛍光増強能の評価を行った結果、1 本鎖 DNA の添加により、元の Corn の 50%程度まで蛍光値が回復した。異なる構造の形成と約 8 倍の蛍光の増強を確認した。

### 【考察】

以上の結果より、リンカー連結型 Corn により、1 本鎖 DNA の蛍光検知が可能であることが確認できた。今後は、検出標的の汎用性の拡大や、検出感度の向上に向けた条件や配列の検討を行っていく。

### 【参考文献】

[1] Song, W. *et al.*, *Nat. Chem. Biol.*, **2017**, *13*, 1187.

## 学生演題 A-13

ミトコンドリア内膜 AAA プロテアーゼ YTA10-YTA12 複合体の分子動態解析

○西 望愛<sup>1)</sup>、古寺 哲幸<sup>2)</sup>、荒磯 裕平<sup>1),3)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科 保健学専攻、<sup>2)</sup>金沢大学 ナノ生命科学研究所、

<sup>3)</sup>金沢大学 環境ストレス研究センター

**【背景と目的】** ミトコンドリアは ATP 産生や代謝の中心を担う細胞内小器官であり、その機能は多様な品質管理システムによって保証されている。本研究では、ミトコンドリア内膜に局在したタンパク質恒常性制御を司る AAA プロテアーゼ YTA12-YTA10 複合体に着目した。本複合体は ATP 加水分解に伴う構造変化により基質を引き込み分解すると考えられるが、基質認識や分子・配列の選択性など不明な部分が多い。その構造・機構を解明することを目的として、高速原子間力顕微鏡 (HS-AFM) による分子動態解析を行った。

**【結果】** 酵母発現系で、それぞれ別のタグを融合した YTA12 と YTA10 を共発現し、アフィニティ精製とゲルろ過クロマトグラフィーにより野生型およびペプチダーゼ失活変異体を高純度精製した。Blue Native-PAGE では約 850 kDa の複合体バンドが確認され、YTA12 と YTA10 によるヘテロ膜タンパク質複合体を得ることができた。さらに HS-AFM 解析により、YTA12-YTA10 複合体は溶液中で均一な六量体構造をとることが示唆された。

**【考察】** HS-AFM 解析では安定で均一な触媒領域の可視化に成功したと考えられ、今後のダイナミクス解析の土台となる成果が得られた。今後は ATP 存在下での構造変化や基質取り込み・分解の過程を生化学的に捉え、さらに HS-AFM で可視化することで、タンパク質分解機構を解明する。

## ミトコンドリア融合因子 Mitofusin の分子運動性がミトコンドリア ダイナミクスに及ぼす影響

○見田村萌<sup>1)</sup>、川合志朋<sup>1)</sup>、櫻井博<sup>1)</sup>、荒磯裕平<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大学 医薬保健学総合研究科 保健学専攻

【背景と目的】 Mitofusin (Mfn) はミトコンドリア外膜の融合を促進する GTPase タンパク質であり、G ドメイン、ヘリカルドメイン、膜貫通型ドメインで構成されている。G ドメインの重要性はこれまでも報告されているが、ヘリカルドメインの構造の安定性と、二量体形成時における運動性が、融合の促進に関わっているといった仮説もある。そのため、本研究ではヘリカルドメインに変異を入れた Mfn1 を用いて、ヘリカルドメイン構造の安定性と二量体形成時における運動性が本当に重要であることを解明することを目的とした。

【結 果】 GTPase 活性の比較では、変異体は WT よりも GTPase 活性が低下していることが明らかになった。GTP 結合部位に異常がない L705P 変異体でも活性の低下がみられることから、ヘリカルドメインの運動性の制限が Mfn1 の機能に影響を及ぼす可能性が示唆された。さらに、変異 Mfn1 をヒト培養細胞に発現させ、蛍光観察によってミトコンドリアの形態を比較したところ、変異 Mfn を発現させた細胞において凝集体が多くみられた。

【考 察】 ヘリカルドメインに変異を入れたことによる運動性の制限が、Mfn1 の機能低下と、ミトコンドリアの形態異常をもたらすことが示唆された。アイソフォームである Mfn2 では、ヘリカルドメインに病原性変異が多くあるとの報告もある。今後は Mfn2 の解析も行い、病原性変異との関連性も明らかにしていきたい。

## NLRP3 変異による自発的インフラマソーム活性化を標的とした自己炎症症候群創薬シーズの探索

○伊東実保<sup>1)</sup>、小川礼慈<sup>1)</sup>、長井良憲<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>富山県立大学大学院工学研究科バイオ医薬品工学部門

【背景と目的】CAPS (Cryopyrin-associated Periodic Syndromes) は、NLRP3 遺伝子変異により NLRP3 インフラマソームが自発的に活性化し、IL-1 $\beta$  が過剰産生される自己炎症症候群である。我々は、甘草エキスに微量に含まれるフラボノイド isoliquiritigenin (ILG) が、CAPS 患者で報告されている L353P および D303N 変異による自発的 NLRP3 活性化を阻害することを見出した。本研究では NLRP3-L353P 変異による異常活性化を標的とした創薬シーズの探索を目的として、144 個の ILG 誘導体を合成し、その NLRP3 阻害作用を評価した。

【結果】NLRP3-L353P 変異を有する THP-1 細胞を phorbol 12-myristate 13-acetate によりマクロファージへ分化させ、ILG 誘導体を添加後、doxycycline により自発的 NLRP3 活性化を誘導した。その結果、4 化合物において ILG よりも強い lactate dehydrogenase 放出抑制および IL-1 $\beta$  産生抑制作用を認めた。

【考察】以上より、NLRP3-L353P 変異による自発的インフラマソーム活性化を阻害する新規化合物を同定した。これらの化合物は CAPS に対する創薬シーズとなる可能性が示唆された。今後、これらの NLRP3 阻害作用の分子機序を詳細に解析する。

## 腸内細菌-上皮細胞相互作用を介した小腸 Th17 細胞誘導のマウス系統差の解析

○葛西海智<sup>1)</sup>、吉本陽生<sup>1)</sup>、平山琴珠<sup>1)</sup>、古澤之裕<sup>1)</sup>、長井良憲<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>富山県立大学大学院工学研究科バイオ医薬品工学部門

### 【背景と目的】

Tヘルパー17 (Th17) 細胞は、細菌・真菌に対する感染防御に寄与する一方、自己免疫疾患や慢性炎症の病態にも関与する。腸内細菌の一種である Segmented Filamentous Bacteria (SFB) は、マウス小腸粘膜固有層の Th17 細胞誘導に重要な役割を果たすことが知られているが、SFB 量と腸管 Th17 細胞数のマウス系統差は十分に明らかにされていない。本研究では、複数のマウス系統間で Th17 細胞と SFB 量の差異を比較し、その関連を検討した。

### 【結果】

小腸粘膜固有層から単離した免疫細胞をフローサイトメトリーで解析し、糞便および小腸内容物中の SFB 量を RT-qPCR で評価した。さらに、SFB により誘導され、Th17 細胞分化に関与する Serum Amyloid A1 および 2 (SAA1、SAA2) の小腸における発現を RT-qPCR で解析した。その結果、あるマウス系統では C57BL/6 マウスと比較して Th17 細胞が有意に増加しており、SFB 量および SAA1/2 発現も有意に高かった。

### 【考察】

SFB は小腸上皮細胞に定着して SAA1/2 産生を誘導し、産生された SAA が樹状細胞などを介して Th17 細胞分化を促進することが報告されている。本研究の結果から、当該マウス系統では SFB 定着に伴う SAA1/2 発現上昇が Th17 細胞分化を促進している可能性が示唆された。以上より、本マウス系統は腸内細菌-上皮細胞相互作用を介した Th17 細胞誘導機構の解明に有用なモデルと考えられる。

## 修飾米ぬかアラビノキシラン(MGN-3)摂取による腸管免疫賦活化作用と大腸がんの発症予防への展望

○大橋佳欣<sup>1)</sup>、清田玲央<sup>1)</sup>、中段晴太<sup>1)</sup>、蔵川卓土<sup>1)</sup>、田淵圭章<sup>2)</sup>、古澤之裕<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>富山県立大学大学院工学研究科・生物医薬品工学専攻

<sup>2)</sup>富山大学研究推進機構 生命科学先端研究支援ユニット

先進国では寿命の延伸に伴い悪性腫瘍が死因の第1位を占めており、抗腫瘍免疫機能の維持および強化を促す機能性食品成分が注目されている。MGN-3は、米ぬか由来のアラビノキシラン部分分解物を主な構成成分とする機能性素材であり、1996年に開発されて以来、感染症やがんに対する免疫賦活化効果が数十年にわたり報告されてきた。MGN-3の抗腫瘍効果は多くの臨床試験において評価されているが、その作用機序はいまだに不明な点が多い。腸管には全身の免疫細胞の70%が存在するため、MGN-3の免疫賦活化作用は腸管免疫系を介している可能性がある。そこで本研究では、MGN-3摂取が腸内微小環境へ与える影響を評価した。マウスにAIN76-AまたはMGN-3含有食を摂餌させたところ、MGN-3摂餌群では小腸内のパイエル板樹状細胞の抗原提示分子や共刺激分子の発現のほか、細胞傷害性T細胞が増加していることがわかった。また大腸ではMGN-3摂取により、大腸がんの発症抑制作用を持つ酪酸産生菌が増加する一方、がん免疫を抑制してしまう大腸制御性T細胞(Treg)は誘導されなかった。腸腺腫症自然発症モデルであるApc<sup>min/+</sup>マウスにMGN-3を摂取させたところ、体重減少の抑制および腫瘍サイズの減少が認められ、腫瘍発生の抑制が示唆された。以上のことから、MGN-3は腸内環境の変動を介して抗腫瘍作用を示す可能性が考えられた。

## 遺伝子改変ラットを用いた皮膚真皮におけるビタミンD受容体の機能解明

○前出虎汰<sup>1</sup>、木瀬智子<sup>1,2</sup>、薮花奈<sup>1</sup>、森田慎一<sup>3</sup>、渡邊康春<sup>4</sup>、相川幸彦<sup>4</sup>、榊利之<sup>1</sup>、安田佳織<sup>1</sup>

1. 富山県立大学 工学研究科 生物・医薬品工学専攻
2. 東京慈恵会医科大学 薬理学講座
3. 基礎生物学研究所 進化発生研究部門
4. 富山県薬事総合研究開発センター

ビタミンD受容体（VDR）は表皮の分化制御に不可欠であり、リガンド依存的な作用は乾癬治療に応用されている。一方、当研究室ではリガンド非結合型VDRが皮膚恒常性維持に重要であることを、独自の遺伝子改変ラットにより明らかにしてきた。皮膚は表皮と真皮で構成され、これまでの研究は主に表皮ケラチノサイトのVDR機能に焦点が当てられてきたが、真皮線維芽細胞におけるVDRの役割は未解明である。そこで、本研究では、VDRが真皮組織の機能維持に及ぼす影響を*in vivo*で評価することを目的とした。

野生型ラット（WT）、リガンド結合能のない変異型VDRを発現するラット（KI）、VDR欠損ラット（KO）の3系統を用いて解析した。25週齢皮膚のWTとKOの比較では、KOで真皮層の顕著な肥厚や皮膚硬度の上昇、皮下組織へのコラーゲン浸潤が認められた。さらに、5週齢ラット皮膚を用いたRNA-seqおよびプロテオーム解析により、KOではECM関連遺伝子やTGF- $\beta$ シグナル等、線維化関連分子群の顕著な変動がみられ、KIにおいても軽度の変動が認められた。また、KOでは単離した皮膚初代線維芽細胞において細胞の肥大化が観察され、これら細胞の形質変化が組織変容の一因と考えられる。

今後は3系統の比較を通じ、真皮線維芽細胞におけるVDRのリガンド依存的作用と非依存的作用について、それぞれの分子機構を解明する予定である。

## Glypican-3 ペプチド/HLA 複合体を標的とする二重特異性 T 細胞誘導性抗体の開発

○小澤 昂生<sup>1)</sup>, 鈴木 利宙<sup>2)</sup>, 中面 哲也<sup>2)</sup>, 黒澤 信幸<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>富山大学大学院医薬理工学環 創薬・製剤工学プログラム、<sup>2)</sup>国立がん研究センター 先端医療開発センター、<sup>3)</sup>富山大学学術研究部 工学系

### 【背景と目的】

肝細胞がんで高発現する Glypican-3 (GPC3) を標的とした抗体医薬品において、血中を循環する分泌型 GPC3 による効果の減弱が解決すべき課題である。肝細胞がん膜上には GPC3 由来ペプチド断片 (pGPC3) と HLA の複合体が提示され、これを特異的に認識する T 細胞受容体様抗体 (TCRmAb) が、分泌型 GPC3 に影響を受けない新規抗体医薬品の候補として注目されている。本研究では、pGPC3/HLA-A\*0201 特異的 TCRmAb と TCR サブユニット CD3 の両者を認識する二重特異性 T 細胞誘導性 (BiTE) 抗体を開発することで、新規肝細胞がん治療薬の開発を目指す。

### 【結果】

アラニンスキャンを用いた T2 細胞ペプチドパルス実験により、本抗体は pGPC3 の 3 位および 4 位のアミノ酸残基が結合に必須であり、その他の残基 (リンカーを除く) も結合に寄与することが示された。本抗体由来 BiTE は、肝がん細胞株 HepG2 (GPC3<sup>+</sup>, HLA-A\*0201<sup>+</sup>) に対して T 細胞依存的な細胞傷害活性を示した。一方で GPC3 または HLA-A\*0201 を欠損する細胞には、T 細胞依存的な細胞傷害活性を示さなかった。

## 扁平上皮がんにおける EphA2 Ser-897 リン酸化の制御機構および p63 を介した機能維持への関与

○野瀬 忠希、周 越、清水 紗弥、坪内 瑠輝、横山 悟、櫻井 宏明

富山大学 院薬 がん細胞生物学研究室

【背景と目的】受容体型チロシンキナーゼ EphA2 は様々ながん腫において過剰発現し、悪性進展に関与する。我々は、チロシンキナーゼ活性に依存しない EphA2 Ser-897 リン酸化 (pS-EphA2) がリボソーム S6 キナーゼ (RSK) により誘導され、腺がんの悪性化に寄与することを報告している。しかし、扁平上皮がん (SCC) において、pS-EphA2 の制御機構や機能については未解明である。SCC では、転写因子 p63 が機能維持に必須である。p63 は EphA2 の発現を誘導することが報告されていることから、両者のクロストークが示唆される。そこで本研究では、SCC 細胞における pS-EphA2 の制御機構および p63 との相互作用を検討した。

【結果と考察】まず、pS-EphA2 の制御機構を明らかにするため、5 種類の肺 SCC 細胞を用いた。いずれの細胞においても pS-EphA2 が認められ、このリン酸化は MEK 阻害剤 trametinib および RSK 阻害剤 BI-D1870 により抑制された。同様の結果は皮膚および口腔 SCC 細胞でも認められたため、MEK-ERK-RSK 経路が pS-EphA2 を制御することがわかった。次に、p63 との相互作用を検討した。p63 ノックダウンは EphA2 発現を抑制しなかったが、興味深いことに、EphA2 ノックダウンにより p63 発現が低下した。また、BI-D1870 処理においても p63 発現の低下が認められた。このことから、pS-EphA2 は p63 発現を制御することで SCC の機能維持に関与することが示唆された。最後に臨床的意義を検討するため、肺 SCC 組織を解析した。免疫組織化学染色により SCC 細胞において pS-EphA2 と RSK が共局在し、また、EphA2 発現は予後と負の相関を示した。以上の結果から、pS-EphA2 は p63 を介して SCC の機能維持および悪性進展に関与することが示唆されたため、EphA2-p63 経路は肺 SCC における新規治療標的となることが期待される。

## メディエーター複合体キナーゼ CDK8/19 とクロマチンリモデラー CHD4 による TGF- $\beta$ 誘導転写制御機構の解明

○小野 凜々香<sup>1)</sup>、齊木 淑乃<sup>1)</sup>、鈴木 彩夏<sup>1)</sup>、神尾 凌哉<sup>2)</sup>、中山 皓介<sup>1)</sup>、前田 将大<sup>1)</sup>、藤田 智陽<sup>1)</sup>、大熊 芳明<sup>3)</sup>、田中 亜紀<sup>1)</sup>、廣瀬 豊<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>富山大学 薬学・和漢系、<sup>2)</sup>帝京大学 薬学部、<sup>3)</sup>長崎大院・医歯薬総合研究科

【背景と目的】上皮間葉転換 (EMT) は、上皮系から間葉系への細胞運命変換プロセスであり、転写制御ネットワークの再構築を伴う。TGF- $\beta$  は EMT を制御する転写プログラムを誘導するが、その機構の全容は完全には理解されていない。メディエーター複合体キナーゼモジュール (KM) は、CDK8/19 を活性サブユニットとする複合体であり、転写制御に重要である。我々は KM の相互作用因子としてクロマチンリモデラー CHD3/4 を近年同定し、TGF- $\beta$  経路が共通標的である可能性を見出した。本研究では、KM と CHD4 による TGF- $\beta$  誘導転写調節機構の解明に向け、EMT マスター転写因子 SNAI1 の発現調節機構の解析を行なった。

【方法】ヒト肺がん細胞株 A549 を用い、CDK8/19 または CHD4 の発現抑制およびキナーゼ阻害剤処理による TGF- $\beta$  誘導性 SNAI1 発現への影響を RT-qPCR、WB および ChIP で解析した。

【結果・考察】CDK8/19 または CHD4 の抑制により、TGF- $\beta$  誘導 SNAI1 mRNA 発現が顕著に抑制され、CDK8/19 阻害によっても SNAI1 発現は濃度依存的に阻害された。さらに CDK8/19 阻害によって SNAI1 エンハンサー領域のアセチル化レベルの低下が観察された。興味深いことに、TGF- $\beta$  による SNAI1 発現誘導の経時変化は、刺激後 2 時間で一度ピークに達した後一旦減少する特異な変動パターンを示したが、阻害剤処理により発現変動パターンも影響を受けた。以上、TGF- $\beta$  誘導 SNAI1 発現に KM-CHD4 軸が関与することが示唆された。

## 膜貫通タンパク質の膜貫通領域におけるヘリックス長変化の *in silico* 解析の試み

○大場 悟<sup>1)</sup>、大田 美香<sup>1)</sup>、相澤 心太<sup>2)</sup>、日山 礼弥<sup>1)</sup>、都筑 芳樹<sup>1)</sup>、柴 知史<sup>1)</sup>、菅野 亜紀<sup>2) 3)</sup>、高岡 裕<sup>1)2)4)</sup>

<sup>1)</sup>富山大学 大学院総合医薬学研究科 計算創薬・数理医学講座

<sup>2)</sup>富山大学 研究推進機構 先端抗体医薬開発センター

<sup>3)</sup>富山大学 学術研究部 薬学・和漢系 医薬 AI・データ科学講座

<sup>4)</sup>神戸大学 医学部附属病院 医療情報部

【背景と目的】細胞接着分子の膜貫通領域に生じるミスセンス変異は、膜貫通領域のヘリックス長に影響を与える。その結果、膜貫通領域の角度が変わり、細胞間の距離も変化する。そしてこのことが生理機能異常を引き起こす (Nat Genet, 55(6), 1009–1021, 2023)。

【方法】まず、UniProt で細胞接着分子を選択し、そのうち膜貫通領域にアミノ酸置換変異のあるものに絞り込んだ。そして野生型と変異型の膜貫通領域のヘリックス長を C-QUARK で予測した。さらにこれらの情報に、ClinVar と AlphaMissense Score から取得した情報を付与した。

【結果】UniProt 検索により、16 個の膜タンパク質と総計 144 件のアミノ酸置換が選択された。次に、これら膜タンパク質の野生型と変異型の膜貫通領域のヘリックス長の構造解析を行った。その結果、16 個の膜タンパク質のヘリックス長は、平均値 0.358Å (分散 1.195Å)、中央値-0.003Å (四分位偏差 0.583Å) となった。

【考察】野生型と比較して変異型のヘリックス長が大きく距離変化するものは少なく、これは致命的な変異は進化的に保存されづらいためと考えられた。今後、解析された情報を用いて、細胞間の距離の変化を予測することで、膜貫通領域のアミノ酸置換が生理機能に与える影響の解析を進める予定である。

## フラボノイド生合成鍵酵素カルコン異性化酵素の構造・機能解析と NMRによるメタボロン相互作用研究

○隅田深瑠<sup>1)</sup>, 小川海凧斗<sup>1)</sup>, 矢内太郎<sup>1)</sup>, 今泉璃城<sup>2)</sup>, 竹下浩平<sup>3)</sup>, 服部良一<sup>4)</sup>,  
齋尾智英<sup>4)</sup>, 山本雅貴<sup>3)</sup>, 和氣駿之<sup>2)</sup>, 中山亨<sup>2)</sup>, 片岡邦重<sup>1)</sup>, 山下哲<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大院自然科学, <sup>2)</sup>東北大院工, <sup>3)</sup>理研 RSC, <sup>4)</sup>徳島大先端酵素研

**【背景と目的】**フラボノイドは植物の生存戦略上不可欠であると共に、ヒトに対しても抗酸化作用等により有益である。我々は、農芸化学・医科学的応用価値が高いフラボノイドの代謝効率化の基盤となる代謝酵素複合体（メタボロン）研究を進める中で、鍵酵素であるカルコン異性化酵素 CHI に着目した。CHI は可溶性酵素群の構造的コアを担うと推定されるが、分子実態は未解明である。そこで、高等植物由来 CHI (AmCHI1) の X 線結晶構造解析と変異解析を行うとともに、安定同位体標識 AmCHI を用いた NMR 解析により、他酵素との相互作用解析を検討した。

**【結果】**AmCHI1 の 1.77 Å 分解能 X 線結晶構造を決定した。活性部位の精密構造から、保存システイン残基が触媒に重要とされるメチオニン側鎖と相互作用することが示唆された。システインをセリンまたはアラニンに置換した変異体では、前者で顕著な活性低下、後者で活性消失が認められた。さらに、AmCHI の <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N HSQC スペクトルは良好な分散性を示した。ジヒドロフラボノール 4-レダクターゼ (DFR) の滴定によって、AmCHI の特定残基由来シグナルに変化が観測され、溶液中での直接相互作用が初めて確認された。

**【考察】**CHI 活性部位で従来注目されてこなかったシステイン残基が触媒活性に必須であり、既報の反応機構の再検討が必要である。AmCHI は、NMR を用いたフラボノイドメタボロン相互作用ネットワーク解析の有用なプローブであることが示唆された。



図 (a) 推定されるフラボノイドメタボロン相互作用ネットワーク。(b) AmCHI1のX線結晶構造および活性部位における保存システイン残基付近の詳細。

## 抗酸化酵素ペルオキシレドキシンの脂質結合能と膜輸送プロセスの 関連性

○中村紗知<sup>1</sup>、紺野宏記<sup>2</sup>

<sup>1</sup>金沢大学理工学域生命理工学類・構造動態生物学、<sup>2</sup>金沢大学・ナノ生命科学研究所

【背景と目的】ペルオキシレドキシシン(Prx)は、本来、活性酸素種を除去する抗酸化酵素である。しかし、ヒト由来 Prx2 (hPrx2) は負電荷リン脂質及びヌクレオチド依存的に会合し球状高分子量複合体(HMW)を形成すると抗酸化活性を失い、分子シャペロン活性を示すことも知られている。このことから、hPrx2 の脂質結合能が膜輸送に関与する可能性が示唆されている。また、Prx5 も脂質結合能を持つ。本研究では脂質結合能を有する wt と脂質結合能欠失変異体 mt を用いて hPrx2, 5 の脂質結合能が膜輸送プロセスに与える影響を検討した。

【結 果】SW480 細胞を用いて、hPrx2、hPrx5 をダブルノックアウトした細胞を作成し、電子顕微鏡観察を行ったところ、野生型と異なる細胞形態が認められた。さらに、ホスファチジルセリン (PS) の局在を解析するため、ラクタドヘリン-GFP を安定発現させた結果、野生型では PS が細胞全体に分布したのに対し、二重欠損細胞では核周辺および細胞膜に偏在し、巨大な空胞が観察された。さらに、タグを付加した hPrx2wt、hPrx5wt および hPrx2mt を発現する細胞株を樹立した。

【考 察】hPrx2、hPrx5 の有無により細胞内構造や PS 局在が大きく変化したため、hPrx2、hPrx5 が持つ脂質結合能が膜輸送プロセスに大きく関与する可能性が示唆された。

## 近縁なペルオキシレドキシニンアイソザイム Prx1 および Prx2 における脂質結合能の相違

○畑中陽帆<sup>1)</sup>、遠藤千智<sup>1)2)</sup>、Tran Ngoc Trang<sup>2)3)</sup>、紺野宏記<sup>1)4)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大学大学院自然科学研究科、<sup>2)</sup>金沢大学ナノ精密医学・理工学卓越大学院プログラム (HaKaSe+ for WISE)、<sup>3)</sup>金沢大学大学院新学術創成研究科、<sup>4)</sup>金沢大学ナノ生命科学研究所 (WPI-NanoLSI)

【背景と目的】ペルオキシレドキシニン 2 (Prx2) は活性酸素種を分解する抗酸化ストレスタンパク質であるが、過酸化条件下では高分子量複合体を形成して分子シャペロンとして機能することが知られている。近年、Prx2 は負電荷リン脂質と結合し脂質依存的オリゴマーを形成することが報告されているが、近縁アイソザイム Prx1 が同様の脂質依存的オリゴマー形成能を有するかについては明らかでない。本研究では、Prx1 と Prx2 の脂質依存的オリゴマー形成能の違いを明らかにすることを目的として、ゲルろ過 HPLC による複合体形成解析、部位特異的変異導入による機能解析、および構造モデルに基づく表面電荷分布の比較解析を行った。

【結果】その結果、Prx1 は Prx2 と同様に脂質結合に関与すると報告されている正電荷アミノ酸残基を保存しているにもかかわらず、負電荷リン脂質存在下でも脂質依存的オリゴマーを形成しなかった。また、Prx1 には保持されていない Prx2 特異的な正電荷残基を変異させても脂質依存的オリゴマー形成能は維持された。さらに、表面電荷分布の違いもこの差異を直接説明できないことが示された。

【考察】以上より、Prx2 の脂質認識には一次配列や表面電荷のみでは説明できない構造的要因が関与する可能性が示唆され、Prx ファミリーにおけるアイソザイム特異的な脂質依存的オリゴマー形成機構の理解につながる知見が得られた。

## 老化細胞における炎症性表現型抑制因子 TMEM178B の同定と機能解析

○森口裕太<sup>1)2)</sup>、隈本宗一郎<sup>2)</sup>、城村由和<sup>1)2)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大学自然科学研究科生命理工学専攻, <sup>2)</sup>金沢大学がん進展制御研究所

【背景と目的】 老化細胞は細胞周期が不可逆的に停止した細胞であり、加齢に伴って生体内に蓄積する。これらの細胞は、老化関連分泌表現型（SASP）と呼ばれる炎症性因子群を分泌し、慢性炎症巣を形成することで加齢性疾患の発症・増悪に寄与する。SASP を正に制御する因子は明らかになりつつある一方、SASP を負に制御して慢性炎症を抑制する機構は未解明な点が多い。本研究では、老化細胞の網羅的解析から見出された、老化細胞でのみ発現上昇する新規 SASP 制御因子候補 TMEM178B に着目し、その機能解析を通じて負の SASP 制御機構を明らかにすることを目的とした。

【結果】 公共遺伝子発現データの再解析により、TMEM178B は正常細胞と比較して老化細胞で発現が上昇していることを見出した。TMEM178B は小胞体カルシウム貯蔵の調節に関与する因子であり、細胞内カルシウムイオンはセカンドメッセンジャーとして炎症応答経路の活性化に重要な役割を果たすことが知られている。そこで、老化細胞において RNAi 法により TMEM178B の発現を抑制したところ、IL1B を含む SASP 因子群の発現上昇が認められた。

【考察】 以上の結果から、TMEM178B は老化細胞において SASP を負に制御する因子として機能する可能性が示唆された。今後は、TMEM178B 発現抑制時の網羅的遺伝子発現解析を行うことで、詳細な作用機序を明らかにする。さらに、公開されているヒト一細胞遺伝子発現データを用いて、TMEM178B と加齢性疾患との関連を検討し、その生理的・病態学的意義を明らかにしたい。

## 糖尿病における糖化ストレスとインスリン抵抗性の病態機序の解明

○高橋宏弥<sup>1)</sup>、原島 愛<sup>1)</sup>、木村久美<sup>1)</sup>、棟居聖一<sup>1)</sup>、大島 由<sup>1)</sup>、田中麻莉子<sup>1)</sup>、Yupa Srithongchai<sup>1)</sup>、河野修平<sup>1)</sup>、Sakulsak Pathitta<sup>1)</sup>、浦本知里<sup>1)</sup>、甲田久美<sup>1)</sup>、山本靖彦<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 金沢大学 医薬保健学域医学系 血管分子生物学

### 【背景と目的】

グリケーションは、還元糖やその代謝産物による非酵素的反応であり、advanced glycation end-products (AGEs) 形成を介して糖化ストレスを惹起し、糖尿病病態に関与する。中でも、メチルグリオキサール (MG) は高反応性の糖化中間体であるが、機能性生体分子への影響は十分に解明されていない。本研究では、MG によるインスリンの構造・機能変化を解析し、糖化ストレスを介したインスリン抵抗性形成の分子基盤を明らかにすることを目的とした。

### 【結 果】

ヒトインスリンおよびインスリン製剤を MG と反応させた結果、MG 濃度依存的なグリケーション修飾が生じることを、ウエスタンブロッティングおよび LC-MS/MS により確認した。HepG2 細胞においては、グリケーション修飾インスリンにより細胞内インスリンシグナルの低下が認められた。さらに、マウスにおける機能解析でも、血糖降下作用および臓器インスリンシグナルの減弱が確認された。

### 【考 察】

従来、インスリンは主に分泌量や血中濃度など量的側面から評価されてきた。本研究により、MG によるグリケーションがインスリンの機能低下を引き起こし、インスリン抵抗性形成の新たな要因となる可能性が示された。今後、臨床検体を用いた解析を進めることで、糖尿病病態における糖化ストレスの意義を明らかにし、新規診断・治療戦略の開発につながることを期待される。

## **Nuclear Proteomics to Elucidate Promotive Effect of Plant-Derived Smoke Solution on Salt Stressed Wheat**

○Sheikh Shohag <sup>1)</sup>, Hisateru Yamaguchi <sup>2)</sup>, Keisuke Hitachi <sup>3)</sup>, Kunihiro Tsuchida <sup>3)</sup>, and Setsuko Komatsu <sup>1,4)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Applied Sciences and Engineering, Fukui University of Technology; <sup>2)</sup>Department of Management Nutrition, Aichi Gakusen University; <sup>3)</sup>Center for Medical Science, Fujita Health University; <sup>4)</sup>Faculty of Environment and Information Sciences, Fukui University of Technology.

**Background and Objective:** Salinity, which hampers wheat growth and development, is one of the major abiotic stresses. Plant-derived smoke (PDS) solution alleviates salt stress and promotes wheat growth and development; however, its role is not completely clarified. Nuclear proteomics was performed to reveal the promotive effect of PDS solution on salt-stressed wheat.

**Results:** The purity of nuclear fractions obtained from wheat roots was evaluated, which contains enriched amount of histone H3 and decreased cytosolic ascorbate peroxidase. Using this nuclear purification technique, nuclear proteomics was performed to analyze the effect of PDS solution in salt stressed wheat. Histone H2A significantly decreased under salt stress; however, histone H2A, H2B, H3, and H4 increased by additional PDS solution. DNA polymerase decreased under salt stress whereas PDS solution treatment increased DNA polymerase and DNA topoisomerase II. Besides, pre-mRNA cleavage factor Im 25 kDa subunit and RNA helicase increased by PDS solution treatment. Proteins detected in the nuclear proteomic analysis were verified by immunoblot analysis. Histone deacetylase increased by PDS solution treatment in salt stressed wheat.

**Conclusion:** These results suggest that PDS solution alter nuclear proteins to contribute transcriptional and chromatin level adjustments during salt stress.

## 核移行因子 KPNA1 の温度依存的な核小体への集積

○山本雄飛<sup>1),2)</sup>、小山滉生<sup>2),3)</sup>、久富理<sup>2),4)</sup>、藤田聡<sup>3),4)</sup>、山田雅己<sup>2),4)</sup>

- 1) 福井大学 工学部 物質・生命化学科 バイオ・応用医工学コース
- 2) 福井大学 医学系部門 分子生体情報学分野
- 3) 福井大学大学院 工学系研究科 産業創成工学専攻 繊維先端コース
- 4) 福井大学ライフサイエンスイノベーションセンター

核移行因子の一つである Karyopherin  $\alpha 1$  (KPNA1 ; importin  $\alpha 5$ ) は、統合失調症などの精神疾患との関連が示唆されているが、従来知られている核内輸送機能のみではその病態を十分に説明することは困難である。私たちは前回大会において、マウス脳初代培養細胞に 43°C・1 時間の温度ストレスを負荷すると、周囲のニューロンと比較してオリゴデンドロサイトにおいて顕著に KPNA1 が核小体に集積することを報告した。しかし、この条件では回復過程における可逆性が明確ではなく、この現象が核小体機能に基づく可逆的応答によるものか、あるいは不可逆的なストレス応答を反映するものかは不明であった。そこで本研究では、温度ストレス条件の最適化により、KPNA1 の局在変化の可逆性を検証し、その核小体集積の生理的意義を明らかにすることを目的とした。

マウス由来線維芽細胞株である NIH/3T3 細胞を用い、種々の温度条件でストレスを負荷した後、通常培養条件下 (37°C) でリカバリー処理を行った。さらに、KPNA1 の細胞内局在を、温度ストレスに応答して核小体移行を示すことが報告されている熱ショックタンパク質 Hsp70 と比較解析した。その結果、KPNA1 は Hsp70 と異なる時間的局在変化を示した。これらの結果は、温度ストレスに伴う KPNA1 の核小体集積が、既知の熱ストレス応答経路とは異なる分子機構により制御されている可能性を示唆するものである。

今後は本知見を基盤として、オリゴデンドロサイトにおける温度依存的な KPNA1 核小体集積の分子機構を詳細に解析し、KPNA1 の温度ストレス応答と精神疾患発症との関連の解明を目指す。

## メディエーター複合体キナーゼ CDK8 による NuRD 複合体サブユニット GATAD2A のリン酸化解析

○坂東 駿輝<sup>1)</sup>、田中 亜紀<sup>1)</sup>、永井 愛菜<sup>1)</sup>、佐藤 蔵人<sup>1)</sup>、上原 大宙<sup>1)</sup>、大熊 芳明<sup>2)</sup>、廣瀬 豊<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>富山大学 学術研究部（薬学・和漢系）、<sup>2)</sup>長崎大院・医歯薬総合研究科・生化学

【背景と目的】転写とクロマチン制御は、遺伝子発現調節において中心的な役割を担う。メディエーター複合体のキナーゼモジュール (KM) は、CDK8 を活性サブユニットとして有し、様々な転写関連因子をリン酸化して転写の促進・抑制の両方向に制御を行う。我々は KM の機能解明を目指して CDK8 相互作用因子の探索を行い、クロマチンリモデリング NuRD 複合体のサブユニット CHD3/4 を同定した。また近年、KM が NuRD の複数のサブユニットをリン酸化する可能性が示唆されている。そこで本研究では、KM と NuRD の機能的関係の解明をめざし、両者の相互作用様式および KM による NuRD のリン酸化を検証することを目的とした。

【方 法】KM、CHD4 および NuRD の集合に重要とされる GATAD2A サブユニットの組換えタンパク質を用いた GST プルダウンおよび *in vitro* リン酸化解析を行なった。

【結 果】CDK8 および GATAD2A はいずれも CHD4 の C 末端領域に結合し、両者は共存時において互いの結合に影響を与えず、各々独立して CHD4 と相互作用した。CDK8 は GATAD2A の C 末端領域とも相互作用した。リン酸化解析の結果、GATAD2A が CDK8 のリン酸化基質であることが示唆された。GATAD2A の 100, 114 番目 Ser をそれぞれ Ala に置換した点変異体ではリン酸化が低下し、これらの二重変異体ではリン酸化が完全に消失した。また、神経発達障害で同定されている GATAD2A の T209I 変異ではリン酸化が逆に増強された。

【考 察】KM は NuRD サブユニットを足場として結合し、リン酸化を介して NuRD の機能調節を行っている可能性が考えられる。

## ミトコンドリア内膜融合因子 OPA1 の一分子イメージング

○白田 旬<sup>1)</sup>、今井 湧太<sup>1)</sup>、古寺 哲幸<sup>2)</sup>、荒磯 裕平<sup>1),3)</sup>

1) 金沢大学 大学院医薬保健学総合研究科 保健学専攻、2) 金沢大学 ナノ生命科学研究所、3) 金沢大学 環境ストレス研究センター

【背景と目的】ミトコンドリア内膜融合タンパク質 OPA1 は、GTP 加水分解に伴い複合体を形成し、内膜同士の融合を引き起こすと考えられている。しかし、膜融合の瞬間を直接可視化した例はなく、その分子機構は未解明である。そこで本研究では、OPA1 の大量精製系を確立し、高速原子間力顕微鏡 (HS-AFM) を用いた一分子動態解析によって、OPA1 による膜融合機構を一分子レベルで解明することを目的とした。

【結 果】酵母発現系を用いて OPA1 を過剰発現した。単離したミトコンドリア膜画分を可溶化し、アフィニティ精製とゲル濾過クロマトグラフィーにより均一性の高い試料を得ることに成功した。この精製試料を用いて HS-AFM 解析を行った結果、均一な OPA1 分子の可視化に成功した。

【考 察】本研究により、OPA1 の高純度精製および一分子イメージング系の構築に成功した。HS-AFM 観察から、ヘリックスバンドルが二量体を形成し、その両端に位置する G ドメインがフレキシブルに運動する様子が明らかとなった。今後は G ドメインの運動性が OPA1 による膜融合の調節にどのように関与するか検証したい。さらに、GFP 標識ミトコンドリアから内膜のみを単離し精製 OPA1 を添加することで、OPA1 が内膜に及ぼす構造変化を直接観察することに挑戦する。HS-AFM 観察に基づきミトコンドリア内膜融合の分子メカニズム解明を目指す。

## リグニン摂餌による腸内細菌叢を介した メタボリックシンドローム改善効果の検証

○福嶋そふいあ<sup>1)</sup>、蔵川卓土<sup>1)</sup>、網優太<sup>2)</sup>、中段晴太<sup>1)</sup>、栗原新<sup>2)</sup>、生城真一<sup>1)</sup>、荒井友梨佳<sup>1)</sup>、  
長井良憲<sup>1)</sup>、田渕圭章<sup>3)</sup>、古澤之裕<sup>1),3)</sup>

<sup>1)</sup>富山県立大学大学院工学研究科・生物医薬品工学専攻 <sup>2)</sup>近畿大学生物理工学研究科・生物工学専攻 <sup>3)</sup>富山大学生命科学先端研究センター

現代社会において、メタボリックシンドローム（メタボ）の増加が深刻な健康課題となっており、その発症には腸内細菌叢のバランス失調が関与している。そのため、近年では腸内細菌叢を調節する機能性食品やサプリメントが精力的に開発されており、食物繊維がその例として挙げられる。今回我々は、食物繊維の中でもリグニンに着目した。リグニンは他の食物繊維と異なり芳香族高分子を主成分とする特徴をもつが、その機能は不明な点が多い。そこで、本研究ではリグニンによる腸内細菌叢の変化と抗メタボ効果について評価した。

マウスにリグニンを摂取させたところ、II型糖尿病低減作用をもつ *Akkermansia muciniphila* の増加が確認された。続いて食事誘発性肥満モデルマウスにリグニン含有食を摂餌させたところ、通常飼育マウスと同様 *A.muciniphila* が増加し、インスリン抵抗性が改善した。また、腸管バリア機能を評価したところ、FITC-dextran 透過試験では血中移行量が低下し、タイトジャンクション関連遺伝子である *Tjp1* 発現が増加した。さらに大腸組織において炎症マーカーである *Tnf* の発現が減少した。予測メタゲノム解析では、単糖代謝関連遺伝子の発現が糞便単糖を減少させる方向に変化していた。

以上の結果から、リグニンは *A.muciniphila* を増加させ、腸管バリア機能改善や炎症抑制を介したインスリン抵抗性改善作用をもつことが示唆された。

## KLK4 ペプチド/HLA 複合体を標的とした T 細胞受容体様抗体の開発

○山賀大輔<sup>1)</sup>、黒澤信幸<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>富山大学大学院理工学研究科 理工学専攻 生命・物質化学プログラム

<sup>2)</sup>富山大学 学術研究部 (工学系)

### 【背景と目的】

カリクレイン4は、前立腺がんで高発現する分泌タンパク質である。近年、HLA 結合性ペプチド予想アルゴリズムにより KLK4 の 26 アミノ酸からなるシグナルペプチドに含まれる 9 アミノ酸 (pKLK4) が HLA に提示されると予想され、また pKLK4/HLA 複合体を認識する細胞傷害性 T 細胞が前立腺がん患者に存在することが報告された。このため pKLK4 が前立腺がん免疫療法の標的抗原として期待されている。本研究では、pKLK4/HLA 複合体に対して結合する T 細胞受容体様抗体 (TCRm-Ab) を用いて、KLK4 から pKLK4 へプロセッシングを受け HLA に提示されるかを検証した。

### 【結 果】

pKLK4、pKLK4 の N 末に 10 アミノ酸残基を付加したペプチド、pKLK4 の C 末に 7 アミノ酸残基を付加したペプチド、並びに pKLK4 が小胞体内腔に発現する T2 細胞に対し TCRm-Ab を作用させた。その結果、pKLK4 を発現する細胞にのみ膜上にシグナルが観察された。シグナルペプチドは、新生タンパク質からの切断後、小さな膜貫通ペプチドとなり、膜内切断プロテアーゼにより切断されることで小胞体膜から遊離し、さらなるプロセッシングを受けることが知られている。以上から、KLK4 を発現する T2 細胞で TCRm-Ab の結合が検出されなかった原因は、KLK4 由来シグナルペプチドから pKLK4 へのプロセッシング効率が低いことに起因すると推測された。

## 学生演題 B-12

ヒト表皮ケラチノサイトにおけるビタミン D<sub>3</sub> およびその誘導体の酸化ストレス抑制作用

○伊東来夢<sup>1</sup>、木瀬智子<sup>1,2</sup>、川越文裕<sup>3</sup>、橘高敦史<sup>3</sup>、榊利之<sup>1</sup>、安田佳織<sup>1</sup>

1. 富山県立大学 工学研究科 生物・医薬品工学専攻
2. 東京慈恵会医科大学 薬理学講座
3. 東京理科大学 理学部

体内に取り込まれたビタミン D は肝臓・腎臓において 25 位および 1 $\alpha$  位が水酸化されて活性型 1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> (1,25D<sub>3</sub>) となり、ビタミン D 受容体 (VDR) を介して多様な生理作用を発揮する。VDR 遺伝子欠損 (KO) ラットでは表皮ケラチノサイトの過増殖と分化異常を伴う皮膚異常が見られたが、リガンド結合能を持たない変異型 VDR を発現するラットでは異常が見られなかったため、表皮恒常性の維持にはリガンドを結合していない VDR の作用が重要であると考えられる。一方、皮膚のバリア機能低下や老化には酸化ストレスや慢性炎症が関与しており、ビタミン D による抑制効果が知られている。しかし、その作用機序には VDR 依存的経路に加えて VDR 非依存的経路の関与も示唆されており、両者の分子基盤については十分には解明されていない。

本研究では、ヒト表皮ケラチノサイト株 HaCaT 細胞に過酸化水素 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) を添加し、酸化ストレス誘導モデルを構築した。その結果、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 処理により p21 や IL-6 の発現上昇および核肥大が認められ、ケラチノサイトにおけるストレス応答の誘導が確認された。これらのストレス応答に対する 1,25D<sub>3</sub> および各種誘導体の影響を比較検討した結果、VDR 結合能がきわめて低い誘導体が強い抑制効果を示した。この結果は VDR 非依存的な作用の存在を示唆しており、現在、作用機序の解明を試みている。

## 蛍光 RNA アプタマーを導入した RNA ナノ環状四量体の構築および集積依存的な FRET の解析

○橋実穂<sup>1)</sup>、藤森里奈<sup>1)</sup>、丸茂尚哉<sup>1)</sup>、松村茂祥<sup>1)2)</sup>、井川善也<sup>1)2)</sup>

<sup>1)</sup>富山大学 大学院医薬理工学環 生体機能化学研究室

<sup>2)</sup>富山大学 学術研究部 理学系

【背景と目的】近年、RNA の自己組織化能を利用した高次構造体の構築と機能解析が急速に進展し、ドラッグデリバリーやバイオセンシングなど多様な応用が期待されている。RNA は塩基配列に基づく相補的相互作用により自発的に特定構造を形成できるため、設計性に優れたナノ材料として注目されている。こうした構造体の機能発現を理解するには、分子間距離や空間配置を高精度に評価することが重要であり、その有力な手法として Förster Resonance Energy Transfer (FRET) が挙げられる。そこで本研究では、環状四量体型の RNA ナノ集積構造体をデザインし、さらに各サブユニット RNA に蛍光ユニットを導入し、集積構造に依存した FRET 機能の発現と解析を目的とした。

【結果と考察】結晶構造が既知で安定性の高い P5abc RNA<sup>[1]</sup>を基盤とし、ユニット間相互作用を担う kissing loop 構造<sup>[2]</sup>および蛍光 RNA アプタマーを導入した単量体を設計した。さらに、これらが自己集合して形成する環状四量体構造をモデリングし、その安定性と FRET 特性を予測した。次に、デザインに基づき RNA を合成し、構造解析により環状四量体の形成を確認した。蛍光測定の結果、Donor 蛍光の減少と Acceptor 蛍光の増加が観察され、FRET の発現が示唆されたことから、本構造体は集積構造に依存した蛍光機能を有することが明らかとなった。さらに、環状四量体中に導入する Donor および Acceptor の配置や数を変化させたところ、FRET 効率に明確な差異が認められ、色素配置がエネルギー移動効率に大きく影響することが示唆された。

[参考文献]

[1] Su, Z., *et al.*, *Nature*, **2021**, 596,603.

[2] Ennifar, E., *et al.*, *Nat. Struct. Biology*, **2001**, 8, 1064.

## グループ I リボザイムによる DNA 組み換え反応とその応用

○寺田 大<sup>1)</sup>、Yang Na<sup>2)</sup>、吉川晃生<sup>1)</sup>、丸茂尚哉<sup>1)</sup>、松村茂祥<sup>1)2)</sup>、井川善也<sup>1)2)</sup>

<sup>1)</sup>富山大院・医薬理工学環、<sup>2)</sup>富山大院・理工

### 【背景と目的】

グループ I リボザイム (GI-Rz) は、5'末端の Internal guide sequence (IGS) と基質 RNA との塩基対形成を介して基質 RNA を認識した後、GTP、又は自身の 3'末端 G ( $\omega$ G) のリボース 3'水酸基を求核剤として、S<sub>N</sub>2 反応により基質 RNA の切断と連結を可逆的に行う。また、後者の切断反応を指標として進化分子工学を適用し、DNA を基質として高い切断活性を示す人工変異体 (G63) が創成されている [1]。本研究では、S<sub>N</sub>2 反応の可逆性に着目し、G63 リボザイムによる DNA 基質の組み換え活性を検討し、DNA 編集技術への応用に向けた知見を得ることを目的とした。

### 【結果】

結果 1) 異なる長さを持つ 2 種類の DNA 基質を、G63 リボザイムの存在下で反応させた後、変性ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (D.PAGE) で解析した結果、それらの基質が組み換えられた生成物が確認された。

結果 2) 5'側と 3'側の 2 箇所 IGS 認識配列を設計した長い直鎖 DNA 基質を、G63 リボザイムの存在下で反応させた後、D.PAGE で解析した結果、直鎖 DNA 基質とは異なる位置に、環状 DNA の生成物が確認された。

### 【考察】

以上の結果により、G63 リボザイムは DNA 基質に対して組み換え活性を示し、その応用によって分子内での連結反応により、環状 DNA を生成できることが示された。

今後、長さや配列の異なる直鎖 DNA を用いて環状化能の汎用性を解析し、環状 DNA 合成の手法として応用できる可能性を探索する。

### 【参考文献】

1. J. Tsang, G.F. Joyce, *J. Mol. Biol.*, **1996**, 262, 31-42.

## NOSIP による慢性抗原刺激下での CD8<sup>+</sup> T 細胞応答制御

○宇都宮誠<sup>1)</sup>、玉井利克<sup>1) 2)</sup>、李師慧<sup>1)</sup>、藤澤宗太郎<sup>1)</sup>、田辺和<sup>1) 3) 4)</sup>、新澤結<sup>1)</sup>、中川秀俊<sup>2)</sup>、水腰英四朗<sup>2) 5)</sup>、倉知慎<sup>1)</sup>

1) 金沢大学医薬保健学研究科医科学専攻・分子遺伝学

2) 金沢大学大学院医学系研究科・消化器内科学

3) 金沢大学がん進展制御研究所・免疫環境ダイナミクス研究分野

4) 金沢大学新学術創成研究所機構免疫ネットワーク研究ユニット

5) 金沢医科大学・消化器内科学

**【背景と目的】** CD8<sup>+</sup> T 細胞 (CTL) は獲得免疫系において感染細胞や腫瘍細胞を排除する役割を担っているが、慢性抗原刺激に暴露されると疲弊 (機能不全状態) に陥る。疲弊を回避する機構を解明することは感染症や癌の治療を開発する上で重要である。我々は先行研究より、長期生存する CTL で高発現していた NOSIP (nitric oxide synthase interacting protein) に着目した。本研究では、慢性的な抗原刺激下において、NOSIP がどのように CTL の長期生存に寄与し、疲弊分化に影響を与えるのかを検討した。

**【結果】** LCMV (リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス) 抗原特異的な T 細胞受容体をもつトランスジェニックマウス由来の CTL (P14 細胞) にレトロウイルスベクターを用いて NOSIP を過剰発現させた NOSIP OE P14 と、CRISPR-Cas9 システムを用いて NOSIP をノックアウトした NOSIP KO P14 を作製した。LCMV 感染マウスに NOSIP OE P14 と NOSIP KO P14 をそれぞれ陰性対照細胞とともに共移入した。疲弊期において、NOSIP OE P14 では陰性対照と比較して未分化な CX3CR1<sup>neg</sup>CTL の細胞集団を有意に維持した。また、NOSIP KO P14 では幹細胞様マーカーの発現は減少し、疲弊関連マーカーの発現は増加した。加えて、NOSIP OE P14 は、LCMV 抗原を発現するメラノーマ担癌モデルマウスにおいて、陰性対照よりも強い抗腫瘍効果を示した。また、慢性的な抗原刺激下での培養条件において、NOSIP OE P14 はアポトーシス細胞が減少し、CX3CR1<sup>neg</sup>CTL が増加していた。

**【考察】** 以上の結果から、NOSIP は CTL の幹細胞性を維持し、疲弊の終末分化を抑制することで、細胞の長期生存と抗腫瘍効果を支える調節因子であることが示唆される。

## ヒト白内障サンプルによる AQP1/OXCT1 関連遺伝子群の同定

○大野 颯士<sup>1)</sup>、高村 佳弘<sup>2) 3)</sup>、稲谷 大<sup>2) 3)</sup>、沖 昌也<sup>1)3)</sup>

<sup>1)</sup>福井大学大学院工学研究科産業創成工学専攻、<sup>2)</sup>福井大学医学部眼科学教室、

<sup>3)</sup>福井大学ライフサイエンスイノベーションセンター

【背景と目的】 白内障は水晶体の混濁により視力低下を引き起こす疾患であり、世界の失明原因の第一位である。また糖尿病との関連も知られているが、その影響を除いた分子機構は十分に解明されていない。そこで本研究では、非糖尿病ヒト水晶体サンプルを対象に、階層クラスタリングおよび LASSO ロジスティック回帰分析を用いて、白内障に関連する遺伝子群の同定を目的とした。

【結果】 白内障手術で摘出された水晶体から RNA を抽出し、マイクロアレイ解析により全遺伝子の発現プロファイルを網羅的に解析した。統計解析ソフト R を用いて階層クラスタ解析を行い 100 クラスタに分類後、各クラスタからハブ遺伝子を抽出した。さらにハブ遺伝子を対象に LASSO ロジスティック回帰を行い OXCT1 および AQP1 を同定した。AQP1 を含む 1051 遺伝子のクラスタに対して PCA プロットを行った結果、健常群 (C1)、白内障初期群 (C2) が異なるクラスタを形成した。そこで loading が大きい遺伝子上位 100 遺伝子を抽出し STRING 解析を行った結果、Camera-type eye morphogenesis/development などの眼特異的形態形成過程に加え、Cellular response to cAMP などのシグナル応答系が有意にエンリッチされた。

【考察】 これらの結果から、OXCT1 群および AQP1 群は発生・分化制御およびシグナル応答に加え、水チャネル機能を介した水晶体内恒常性の維持に関与し、その破綻が白内障初期病態に寄与する可能性が示唆された。さらに、これらの遺伝子群には未同定の白内障関連因子が含まれる可能性が示唆された。

## エピジェネティック制御因子による解糖系代謝と Tip/Stalk バランス制御を介した血管新生機構の解析

○森本 帆貴<sup>1)</sup>、高村 佳弘<sup>2)3)</sup>、山下 泰信<sup>4)</sup>、鈴木 孝禎<sup>4)</sup>、稲谷 大<sup>2)3)</sup>、  
沖 昌也<sup>1)3)</sup>

- 1) 福井大学大学院 工学研究科 産業創成工学専攻
- 2) 福井大学 医学系部門 医学領域 感覚運動医学講座 眼科学
- 3) 福井大学 ライフサイエンスイノベーションセンター
- 4) 大阪大学 産業科学研究所 複合分子化学研究分野

### 【背景と目的】

網膜血管新生は生理的、病的いずれにおいても低酸素刺激により誘導されるが、その血管特性の違いを生み出す分子機構は未解明である。当研究室では、病的状況に特異的な低酸素応答を制御し、生理的、病的の違いを生むエピジェネティック制御因子を見出した。本研究では、その因子の阻害剤を用いて、生理的、病的血管新生の分岐制御関わる分子機構を明らかにすることを目的とする。

### 【結果】

高酸素誘導網膜症(OIR)モデルマウスに当該因子の阻害剤を投与し、対照群、OIR群、阻害剤投与群の3群を用いて発現解析を行うことで、異常な血管新生に関与する下流因子の探索を行った。低酸素応答関連遺伝子に着目したところ、解糖系関連遺伝子の発現変動が認められた。そこで、解糖系代謝経路における各因子の mRNA 発現を RT-qPCR により解析した結果、解糖系律速酵素 *Pfkfb3* の発現変動が顕著であった。さらに、血管の伸長は Tip 細胞による先導と Stalk 細胞による支持により制御されることから、解糖系代謝が Tip 細胞形成に及ぼす影響を RT-qPCR により評価した。その結果、Tip 細胞関連遺伝子および Notch シグナル関連遺伝子の発現変動が認められた。

### 【考察】

生理的、病的血管新生の違いを生むエピジェネティック制御因子は、病的状況において解糖系代謝を介して血管内皮細胞の Tip/Stalk バランスを制御し、異常血管新生に関与することが示唆された。

## 転写因子 SOX10 は核内受容体 RXR $\gamma$ の発現調節によりメラノーマの フェロトーシスを制御する

○伊藤 ひより、石塚 葉奈、周 越、櫻井 宏明、横山 悟

富山大学 院薬 がん細胞生物学研究室

【背景と目的】転写因子 SOX10 はメラノーマに高発現しており、下流遺伝子の調節を介してメラノーマの悪性化に関与している。SOX10 が直接発現を制御している遺伝子として、最近我々は RXR  $\gamma$  をコードする *RXR $\gamma$*  を発見した。SOX10 の発現が低い細胞では既存の治療薬である BRAF 阻害剤への耐性を持つ。そこで本研究では、メラノーマにおける RXR  $\gamma$  の生理機能の解明を通して、SOX10 の発現が低い細胞の脆弱性を見つけることを目的とした。

【結果と考察】RXR  $\gamma$  が脂肪酸代謝に関与することから、SOX10 ノックダウン (KD) および RXR  $\gamma$  KD で飽和脂肪酸から一価不飽和脂肪酸への変化を触媒する酵素であるステアロイル CoA デサチュラーゼ (SCD) の発現を検討した。その結果、いずれの条件でも SCD の発現が減少した。さらに SOX10 KD では一価不飽和脂肪酸の比率が減少しており、SCD の機能低下が示唆された。また、RXR  $\gamma$  がペルオキシソーム機能に関与すると考え、カタラーゼ発現量やプラズマローゲン量を検討した結果、SOX10 KD でいずれも減少した。加えて、ペルオキシソーム自体の量も減少していたことから、SOX10 KD でペルオキシソームの機能低下が認められた。さらに、SOX10 KD および RXR  $\gamma$  KD 細胞にフェロトーシス誘導剤である ML162 および IFN  $\gamma$  を処理した結果、フェロトーシスへの感受性が増強した。SCD 阻害剤とフェロトーシス誘導剤の併用でもフェロトーシス感受性が増強した。以上より SOX10 が RXR  $\gamma$  を介して SCD を制御することでフェロトーシス感受性を制御することを明らかにした。BRAF 阻害剤への耐性を獲得した SOX10 の発現が低い細胞は、フェロトーシスへの感受性が高くなっており、メラノーマの薬剤耐性克服につながり得ると考えている。

## ラマン分光法によるオルガネラ機能異常の非侵襲的同定法の開発

○林晃成<sup>1)</sup>、小坂将大朗<sup>2)</sup>、大嶋佑介<sup>2)</sup>、小池誠一<sup>1)</sup>

1). 富山大学工学部生命工学コースオルガネラ合成生物学

2). 富山大学工学部知能情報工学コース臨床光情報工学

### 背景および目的

生きた細胞内のオルガネラはその機能を動的に変化させている。従来、細胞の状態を判別するには、ウェスタンブロット法や免疫染色法などが用いられてきたが、細胞を固定、破碎する侵襲的な処理を伴うため、その後の動的変化を追跡できなかった。そこで本研究では、非侵襲に試料の分子情報を取得できるラマン分光法に着目した。ラマンスペクトルには細胞内の多数の分子の状態を示すデータを含むため、得られた複雑で多次元なデータを主成分判別分析によって判別することで、非侵襲に細胞内の変化を識別できる方法の開発を目指した。

### 結果

まず、ラマン分光法がオルガネラ単位での機能変化を判別可能なのか検証するため 5 つのオルガネラにそれぞれ特異的な阻害剤を細胞に投与し、スペクトルの測定、解析を行った。その結果、阻害したオルガネラごとにクラスタを形成し、判別を行うことができた。次に、ミトコンドリアが持つ各機能を阻害した際も、その機能ごとにクラスタが形成された。そこで、さらに微細な変化の検出が可能なのかを明らかにするため、ミトコンドリア呼吸鎖を構成する 5 つの複合体(図 A)の機能阻害を調べたところ、複合体単位での判別に成功した。(図 B)。

### 考察

本研究により、ミトコンドリア呼吸鎖レベルでの機能の差異を捉えることに成功したことから、私たちが開発した解析方法は、これまでにない感度で細胞の状態の違いを非侵襲に判別できることが明らかになった。

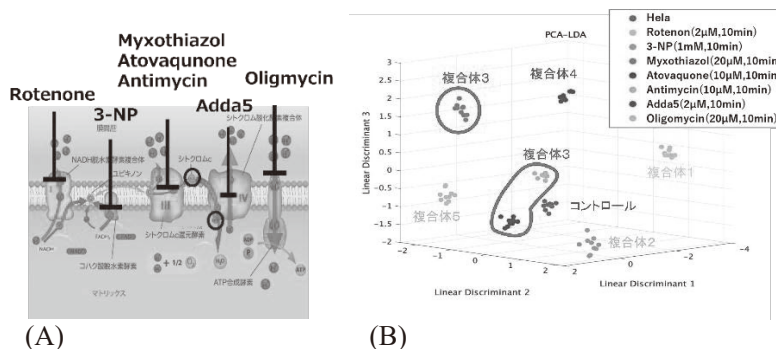


図  
(A)呼吸鎖と阻害剤の対応図  
(B)複合体ごとの  
主成分判別分析結果

## 異なる代謝表現型を示すマウスを用いた MASH 進展に対する食餌性 コール酸の影響

○青山紗子<sup>1)</sup>、清水真祐子<sup>2)</sup>、渡辺志朗<sup>3)</sup>、常山幸一<sup>2)</sup>、古澤之裕<sup>1)</sup>、長井良憲<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>富山県立大学大学院工学研究科バイオ医薬品工学部門

<sup>2)</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究部疾患病理学分野

<sup>3)</sup>富山大学学術研究部教育研究推進系

【背景と目的】代謝機能障害性脂肪性肝炎 (MASH) は炎症および線維化を特徴とする進行性肝疾患である。我々は Tsumura Suzuki obese diabetes (TSOD) マウスと Tsumura Suzuki non-obese (TSNO) マウスに iHFC diet (高脂肪/コレステロール/コール酸 (CA) 含有食) を摂餌させたところ、TSNO マウスで重度の MASH が発症することを明らかにした。本研究では、両マウスに通常食 (ND) または 0.5% CA を添加した ND (ND+CA) を摂餌させ、MASH 進展に対する食餌性 CA の影響を検討した。

【結 果】ND+CA により両マウスで肝腫大および肝障害が誘導され、TSNO マウスで顕著な線維化が認められた。一方、TSOD マウスでは ND+CA による線維化への影響は限定的であったが、腸内細菌叢の構成および糞便中胆汁酸プロファイルが変化した。また、ND+CA は TSNO マウスで線維化誘導性 CD11c<sup>+</sup>マクロファージの浸潤を促進した。

【考 察】食餌性 CA は MASH の病態形成にマウス系統依存的な影響を及ぼした。TSNO マウスでは CA がマクロファージ依存性の肝線維化を促進する一方、TSOD マウスでは主に腸内細菌叢および胆汁酸代謝を調節した。以上から、CA は肝内免疫応答と腸管恒常性を結びつける二面的な役割を持ち、MASH 進展に寄与することが示唆された。

## 腸内細菌 SFB 定着に伴う回腸上皮の活性化と Th17 細胞誘導

○吉本陽生<sup>1)</sup>、葛西海智<sup>1)</sup>、平山琴珠<sup>1)</sup>、古澤之裕<sup>1)</sup>、長井良憲<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>富山県立大学大学院工学研究科バイオ医薬品工学部門

【背景と目的】Th17 はヘルパーT 細胞サブセットの一つであり、腸管に豊富に存在して感染防御や腸管バリア機能に寄与する。一方、その制御異常は自己免疫疾患の発症に関与する。Th17 は腸内細菌の一種であるセグメント細菌 (Segment Filamentous Bacteria: SFB) が小腸上皮に定着することで強力に誘導されるが、その定着機構は十分に解明されていない。当研究室では、あるマウス系統の小腸粘膜固有層においてTh17が多く存在し、SFB量も増加していることを見出した。そこで本研究では、当該マウスを用いて SFB 定着に関わる因子を解析し、Th17 分化誘導機構の解明を目的とした。

【結 果】当該マウスより回腸上皮を単離し、SFB 定着により誘導される分子の発現を RT-qPCR およびウェスタンブロットティングで解析した。本マウスの回腸上皮では抗菌ペプチド Reg3 ファミリーや 2 型フコース転移酵素 Fut2 の遺伝子発現が有意に高かった。また、STAT3 のリン酸化が亢進しており、Reg3 ファミリーはタンパク質レベルでも高発現していた。

【考 察】以上から、本マウスでは SFB 定着の増加に伴い回腸上皮の STAT3 シグナル活性化が生じ、上皮由来分子の発現亢進を介して Th17 分化が促進されている可能性が示唆された。現在、回腸上皮の RNA-seq 解析を進めており、SFB 定着に関与する受容体の同定を試みている。

## 生化学若い研究者の会 北陸支部 紹介

生化学若い研究者の会 北陸支部長

富山県立大学 岡本 侑樹

生化学若い研究者の会 北陸支部は、北陸地域における生命科学分野の若手研究者の交流促進と研究活動の活性化を目的として活動しております。2015年11月の活動再開以降、大学院生および学部生を中心に、分野や所属を越えた研究者同士のつながりを育む場の創出に取り組んでまいりました。

本支部では、年間を通じて様々な企画を実施しております。春には第一線で活躍する研究者を講師としてお招きし、専門分野の最前線に触れるセミナーを開催しております。夏には全国の支部と連携し、「生命科学夏の学校」に参加しております。本企画は1960年に開始された3日間の滞在型研究会であり、生命科学分野の若手研究者が全国から一堂に会します。期間中は、第一線の研究者による講演やシンポジウム、ポスター発表が行われるほか、懇親会や自由集会を通じて、研究内容に加え進路や研究生活に関する議論も活発に行われます。また、支部単体としても、夏から冬にかけて北陸地域のメンバーを中心とした研究交流会を企画し、参加者による研究発表と討論を通じて相互理解を深めるとともに、新たな視点の獲得を促しております。これらの活動には、学部生から博士課程の学生まで幅広い層が参加しており、異なるキャリア段階の研究者同士が刺激し合う環境が形成されています。



2025年度 夏の研究交流会



第65回生命科学夏の学校

このように北陸支部は、専門分野の垣根を越えた議論と交流を通じて、柔軟な発想力と広い視野を持つ研究者の育成を目指しております。日常の研究環境では得難い分野横断的な刺激と人とのつながりを提供する場として、今後も活動の充実を図ってまいります。

北陸地域で生命科学に関わる学生・若手研究者の皆様におかれましては、ぜひ本支部の活動にご参加いただけますと幸いです。研究分野や経験を問わず、多様な背景を持つ仲間との交流を通じて、新たな気づきと成長の機会を得ていただけるものと考えております。皆様のご参加を心よりお待ちしております。



生化学若い研究者の会  
北陸支部 HP



生化学若い研究者の会 北陸支部  
支部員登録フォーム

# 総会資料



## 令和 8 年度日本生化学会北陸支部総会議事次第

### [報告事項]

- I 令和 8 年度支部役員
- II 令和 7 年度事業報告
- III 令和 7 年度会計報告
- IV 令和 8 年度会計中間報告

### [審議事項]

次年度支部役員改選案

I 令和8年度支部役員（敬称略）

**支部長・理事**

定 清直（福井大学 医学系部門）

**幹事（1年目）**

高野 克彦（北陸大学 薬学部）

小澤 龍彦（富山大学 学術研究部 工学系）

荒磯 裕平（金沢大学 医薬保健研究域）

東海林 博樹（金沢医科大学 一般教育機構・生物学）

久富 理（福井大学 医学系部門）

**幹事（2年目）**

甲斐田 大輔（富山大学 学術研究部 医学系）

藤田 恭輔（富山短期大学 食物栄養学科）

倉知 慎（金沢大学 医薬保健研究域）

向山 厚（福井県立大学 生物資源学部）

**代議員**

田岡 東（金沢大学 理工研究域）

齋藤 敦（金沢大学 医薬保健研究域）

城村 由和（金沢大学 がん進展制御研究所）

中川 崇（富山大学 学術研究部 医学系）

山田 雅己（福井大学 医学系部門）

定 清直（福井大学 医学系部門）

**事務担当幹事**

千原 一泰（福井大学 医学系部門）

## Ⅱ 令和7年度事業報告

1. 第43回支部大会の開催（令和7年6月15日）  
金沢大学宝町キャンパスでの開催  
一般演題8，学生演題37  
シンポジウム「タンパク質間相互作用解析の潮流」
2. 第1回幹事会（オンライン幹事会）（令和7年2月28日）  
・年間事業計画の決定
3. 第2回幹事会（オンライン幹事会）（令和7年5月12日）  
・代議員選挙について
4. 第3回幹事会（支部大会中）（令和7年6月15日）  
・次年度役員候補の討議
5. 第4回幹事会（支部大会中）（令和7年6月15日）  
・学生ベスト発表賞審査
6. 第5回幹事会（書面附議）（令和7年8月21日）  
・支部奨励賞審査

Ⅲ 令和7年度北陸支部会決算（令和6年9月1日～令和7年8月31日）

[収入の部]	(単位：円)
前年度繰越	2,069,325
生化学会本部補助金	371,200
生化学会本部シンポジウム補助金	300,000
寄付	20,000
支部大会要旨集広告掲載費	80,000
支部大会ブース出展費	30,000
懇親会費	28,000
利息	1,536
合 計	2,900,061

[支出の部]	(単位：円)
支部賞品※（※R6年度の繰越）	10,000
会場費	76,700
印刷消耗品費（賞状・要旨集等）	99,485
シンポジウム講演者謝金	66,824
旅費・交通費（講演者・幹事）	198,000
会議費（お弁当・お茶）	79,261
支部賞金・賞品（奨励賞，図書カード）	115,000
人件費（アルバイト）	75,000
懇親会費	60,000
通信費（レターパック等）	5,050
残高証明発行費	1,100
合 計	786,420

\* 次年度繰越金 2,113,641 円

IV 令和8年度会計中間報告（令和7年9月1日～令和8年4月30日）

[収入の部]	(単位：円)
前年度繰越	2,113,641
生化学会本部補助金	372,300
生化学会本部シンポジウム補助金	300,000
寄付	40,000
支部大会要旨集広告費	40,000
利息	4,696
合 計	2,870,637

[支出の部]	(単位：円)
残高証明発行代	1,100
合 計	1,100

[審議事項]

## 次年度日本生化学会北陸支部役員案（敬称略）

### 支部長・理事

定 清直（福井大学 医学系部門）

### 幹事（1年目）

古澤 之裕（富山県立大学 工学部）  
夜久 圭介（富山大学 学術研究部 医学系）  
棟居 聖一（金沢大学 医薬保健研究域）  
松井 孝憲（福井県立大学 生物資源学部）

### 幹事（2年目）

高野 克彦（北陸大学 薬学部）  
小澤 龍彦（富山大学 学術研究部 工学系）  
荒磯 裕平（金沢大学 医薬保健研究域）  
東海林 博樹（金沢医科大学 一般教育機構・生物学）  
久富 理（福井大学 医学系部門）

### 代議員

田岡 東（金沢大学 理工研究域）  
齋藤 敦（金沢大学 医薬保健研究域）  
城村 由和（金沢大学 がん進展制御研究所）  
中川 崇（富山大学 学術研究部 医学系）  
山田 雅己（福井大学 医学系部門）  
定 清直（福井大学 医学系部門）

### 事務担当幹事

千原 一泰（福井大学 医学系部門）

## 後援・協賛

本大会の開催にあたり、下記の企業にご協力を頂きました。  
篤くお礼申し上げます。

株式会社 ビオ

富木医療器株式会社

株式会社 上田五兵衛商店

株式会社 服部商会

平野純薬株式会社





人と人との  
ふれあいを  
大切にする  
企業であり  
続けたい。



**平野純薬株式会社**  
Creative Power & Technical Innovation

[福井本社] 福井市下馬2丁目1420番地 TEL.0776-37-4890 FAX.0776-50-1707  
[金沢支店] 金沢市南江西1丁目100番地 TEL.076-239-0758 FAX.076-239-0753  
[富山支店] 富山市石坂1117番1 TEL.076-442-4890 FAX.076-442-1707

平野純薬



<http://www.hirano-j.co.jp/>



**真晃ELS株式会社**

〒910-0854 福井県福井市御幸4丁目20-13  
TEL.0776-27-4646 FAX.0776-22-5288  
URL <http://www.shinko-els.jp/>  
Mail [info@shinko-els.jp](mailto:info@shinko-els.jp)

## 日本生化学会北陸支部第 44 回大会

# ⑤ 株式会社上田五兵衛商店

〒918-8231 福井市問屋町 1 丁目 4 番地

電話 (0776) 24-0004 番 (代表)

FAX (0776) 24-0087 番

URL : <http://www.uedagohei.jp>

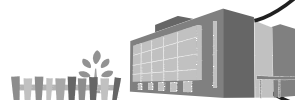
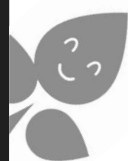
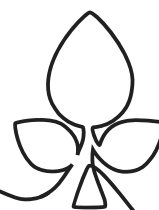
E-mail : [info@uedagohei.jp](mailto:info@uedagohei.jp)

**【試薬】 【臨床試薬】 【医薬品】 【機器】 【消耗品】**



# 100 年を超えて

## いのちをつなぐ。



地域と生きる、医療と歩む since 1918

**富木医療器株式会社**

本社 〒920-8539 石川県金沢市問屋町2-46  
TEL (076) 237-5555 FAX (076) 237-6584

支店/金沢・富山・福井 営業所/七尾・高岡

