

2021 年度
活動報告書

国立大学法人熊本大学
生命資源研究・支援センター

はじめに

生命資源研究・支援センター長 尾池 雄一

生命資源研究・支援センター（IRDA）は、熊本大学における研究資源とその情報の管理及び利用等を通して、生命科学分野、自然科学分野、発生・遺伝子工学分野、アイソトープ科学分野の研究および教育の総合的推進に資することを目的として設置され、本目的の達成に向けて活動しております。

本センターは、共同利用施設として動物資源開発研究施設（CARD）、遺伝子実験施設（GTC）、アイソトープ総合施設（RIC, 黒髪 RI, 大江 RI）、及び臨床化学・血液系、病理系、呼吸器系、循環器系、脳・神経系、代謝系、発生・形態系、免疫系の 8 解析室からなる熊本マウスクリニック（KMC）より構成されております。CARD は、建築面積や飼育動物数は国内有数の動物実験施設であり、専門技術や知識を有する技術職員や飼育管理スタッフの下で実験動物を適正に飼育管理しています。さらに、遺伝子改変マウスの作製、開発、解析、保存、供給に関する国内外のハブ拠点として大きな役割を果たしています。GTC では、遺伝子実験に関する設備機器の管理及び利用に関する説明会、遺伝子技術講習会あるいは遺伝情報解析ツールの提供などによって、利用者に対する研究支援活動を行っています。RIC は 2 つの RI 施設を含めて 3 つの建物からなり、放射性同位体の利用に応じることができる設備の管理や提供を通して、利用者に対する研究支援活動を行っています。KMC では、疾患モデルマウスに対しての様々な表現型解析に応じることができる設備の管理や提供を通して、利用者に対する研究支援活動を行っています。

本センターの研究分野は、実験動物分野（旧病態遺伝分野）、資源開発分野、ゲノム機能分野（旧バイオ情報分野）、疾患モデル分野、RI 実験分野、分子血管制御分野、疾患エピゲノム制御分野、生殖機能学分野、生殖工学共同研究分野から構成され、役割を分担しつつ協力して CARD、GTC、RIC 及び KMC の管理運営を行っています。各教職員は、所属する施設、分野の目的に応じて、①研究開発、②研究支援、③社会貢献及び国際貢献、④教育を精力的に行っております。

熊本大学は、研究大学強化促進事業（RU22）に採択され、日本を代表する研究拠点大学の一つとして、これまで以上に研究力を強化する必要性に迫られております。本センターでは、平成 27 年度よりヒト疾患解明研究に必須なヒト疾患リソースの開発とその関連研究の推進のため、ヒト化マウスの開発、表現型解析、保存、供給に関するワンストップショップ形成の国際ハブ拠点を設立し、運営費交付金大学機能強化プロジェクト経費の中で『ヒト疾患リソースの世界のハブ拠点形成』プロジェクトを推進してきました。平成 30 年度からは基幹経費化され、熊本大学において重要なプロジェクトとして位置付けられ、その任を果たし更に発展すべく尽力しているところです。令和 3 年度は、当研究センターにおける遺伝子改変マウスの作製機能を強化するために、生殖機能学分野に野田大地准教授を採用しました。また、遺伝子改変マウスの表現型および病態解析に関する機能強化のために、分子血管制

御分野に亀井俊助教を採用しました。また、新たなバイオリソースとして遺伝子改変ラットの保存および供給を行うラットバンクを整備しました。

熊本大学における研究から、世界をリードする研究成果が一つでも多く生み出されるために、本センターの教職員が一丸となって、研究支援と研究資源を供給する基盤をこれまで以上に強固なものとして構築し、それを将来にわたって確実に提供し続けることが本センターの重大な責務であると考えております。そのためには、研究のトレンドや研究者のニーズの変化に敏感であり、いつでも迅速な対応が出来るための日々の準備が重要です。この点では、本センターは、設立の動機や運営体制が異なる組織を統合して設置されておりますが、これまで複数回にわたり適宜改組を行なうことにより、強力かつ意義のある組織として生まれ変わってきました。

本書は、センター内の個々の分野や施設の活動実態の把握を目的に、2021 年度におけるセンターの活動を記載し、その内容について自己点検及び評価を行ったものであり、本センターの将来の道筋を立てるための指針となる重要な報告書です。種々の活動に関する報告、そしてそれらの活動に対する自己点検をお読みいただき、上記の観点から忌憚のないご意見・評価を頂ければ幸いに存じます。

目次

はじめに.....	2
（１）自己点検・評価概要.....	5
（２）構成.....	12
（３）運営.....	13
（４）各委員会等の2021年度活動内容.....	20
（５）各分野の2021年度活動内容.....	22
（５-１）実験動物分野.....	22
（５-２）資源開発分野.....	30
（５-３）ゲノム機能分野.....	52
（５-４）疾患モデル分野.....	65
（５-５）RI実験分野.....	75
（５-６）分子血管制御分野.....	83
（５-７）疾患エピゲノム制御分野.....	95
（５-８）生殖工学共同研究分野.....	98
（５-９）生殖機能学分野.....	106
（６）動物資源開発研究施設の2021年度活動内容.....	111
（７）遺伝子実験施設の2021年度活動内容.....	122
（８）アイソトープ総合施設3施設の2021年度活動内容.....	133
（９）熊本マウスクリニック（KMC）.....	143
（１０）生命資源研究・支援センターを利用して発表された研究成果.....	153

(1) 自己点検・評価概要

現在の生命資源研究・支援センターは、実験動物分野、資源開発分野、ゲノム機能分野、疾患モデル分野、RI 実験分野、分子血管制御分野、疾患エピゲノム制御分野、生殖機能学分野、生殖工学共同研究分野の 9 研究分野、動物資源開発研究施設(CARD)、遺伝子実験施設(GTC)、アイソトープ総合施設(2つのRI施設を含む)及び熊本マウスクリニック(KMC)で組織されている。そのため、それぞれの分野あるいは施設によってその活動内容は大きく異なる。そこで、研究分野別に研究開発、研究支援、社会貢献及び教育に関して 2021 年度の成果を示し、それぞれの項目について厳格に自己点検と評価を行った。また、各研究支援施設に関しては利用者に対してどのような支援が実施されたかについて記載し、その点検と評価を行った。したがって、各項目についての詳細な自己点検・評価に関しては、報告書のそれぞれの部分を参照されたい。ここでは本センター全体としての本年度の活動を総括し、その評価を記載する。

1. 運営全般に係る事項

運営体制としては、運営委員会、代議員会及び教員懇談会などを構築している。遺伝子改変マウスをはじめとする実験動物の作製、開発、保存、供給、各種情報のデータベース化、解析、バイオインフォマティクス、表現型解析、そして動物実験、遺伝子実験及びアイソトープ実験については、適切に実施できるように運営、研究支援、情報提供並びに技術指導した。令和 2 年度の文部科学省先端研究設備整備費補助金(研究活動再開等のための研究設備の遠隔化・自動化による環境整備)に整備されたケージ自動洗浄システム(本館、新館)、自動給水システム(新館)、熊本マウスクリニックにおける表現型解析に関する遠隔化システム、マウスバンクにおける液体窒素自動供給システム(本館)を活用し、コロナ禍においても研究活動に支障をきたさないよう研究体制を構築し、各施設における申請書類のオンライン化、動物実験の教育訓練に関する制作と利用、支援業務のデジタルトランスフォーメーションを進めている。

2. 教育に係る事項

学内に対しては、コロナ対策としてオンラインによる生配信やオンデマンドによる録画配信を活用して、医学部医学科と保健学科、薬学部薬学科と創薬・生命薬科学科及び工学部物質生命化学科と社会環境工学科の学生、大学院医学教育部修士課程と博士課程、大学院薬学教育部博士前期・後期課程と博士課程の大学院生の講義を担当した。また、動物実験実施者、放射線取扱者、遺伝子組換え実験従事者に対して講義、ワークショップ、セミナー、OSCE トライアル又は実習を行なうことにより、実験動物と動物実験、遺伝子組換え生物等第二種使用、安全管理、生殖工学や放射線の実験手法・技術指導、新規導入した機器の使用に関して教育した。また、医学部や薬学部の学生そして大学院生の研究指導を積極的に行なった。さらに、熊本大学における教養教育改革に伴い、生物教科集団としてオムニバス形式の講義を企画・実施した。

学外に対しても、コロナ対策としてオンラインによる生配信やオンデマンドによる録画配信を活用して、実験動物技術、生殖工学技術、遺伝子実験及びアイソトープ実験に関する講義、技術研修会、体験講座などを行なった。また、熊本大学教員免許状更新講習、県立学校中堅教諭資質向上研修、及び医療関係者、消防、行政や地域住民等に対する放射線に関する研修会も行った。

3. 研究に係る事項

本センターの専任教員による研究成果としては、論文発表 50 報、学会発表 98 件、国内特許取得 1 件であった。また、動物資源開発研究施設 (CARD)、遺伝子実験施設 (GTC)、アイソトープ総合施設 (RIC) 及び熊本マウスクリニック (KMC) を利用して発表した研究成果は 128 報であった。研究資金については、文部科学省の科学研究費／挑戦的研究 (萌芽)、基盤研究 (B)、基盤研究 (C)、新学術領域研究、若手研究、JST 戦略的創造研究推進事業・さきがけ、JST 研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム (A-STEP) トライアウトタイプ、新潟大学脳研究所共同研究、放射線災害・医科学研究拠点共同利用・共同研究、学長裁量経費、公益財団法人 新日本先進医療研究財団 助成金を獲得した。

4. 社会貢献に係る事項

学内においては、評議員、動物実験委員会、遺伝子組換え生物等第二種使用等安全委員会、放射線障害防止委員会、ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会、男女共同参画推進委員会、特定病原体等安全管理委員会委員、研究推進会議委員、埋蔵文化財調査センター運営委員会、附属図書館医学系分館運営委員会、先端研究基盤共用促進事業運営委員会などの各種委員会活動を行なった。また、本荘・大江事業場過半数代表者及び本荘・大江事業場衛生管理者を担当した。

学外においては、国立大学法人動物実験協議会、九州実験動物研究会、日本実験動物技術者協会、日本実験動物学会、日本実験動物医学会、動物生殖工学研究会、生物遺伝資源委員会、全国大学等遺伝子研究支援施設連絡協議会、日本繁殖生物学会、日本遺伝学会、日本学術会議連携会、生物遺伝資源に関するマウス小委員会、日本放射線安全管理学会、大学等放射線施設協議会、原子力安全研究協会、放射線影響懇話会、日本アイソトープ協会放射線安全取扱部会、日本血管生物医学会、日本薬学会、循環器代謝研究会、血管生物医学会、日本実験動物学会感染症対策委員会、日本学術振興会、日本血管生物医学会の理事や評議員等、関連する省庁の専門委員や委員としての活動などを精力的に展開した。

5. 国際交流に係る事項

米国のジャクソン研究所と UC Davis、中国の中国科学院上海実験動物センター、NIFDC および上海交通大学、韓国の韓国生命工学研究院バイオエバリュエーションセンター、英国の MRC、スペインの CSIC、オーストラリア国立大学の APF、台湾国家実験動物センター、フランスのパスツール研究所及びウルグアイのパスツール研究所モンテビデオとの間で締結した学術交流協定に基づき、それぞれの機関と国際共同研究や学術交流を行なった。さらに、AMMRA (Asian Mouse Mutagenesis & Resource

Association)、IMSR(International Mouse Strain Resource)、IMPC(International Mouse Phenotyping Consortium)との連携を通して国際交流を行なった。

6. 研究支援等に係る事項

学内、国内外の研究者に対して、実験動物の病原微生物検査、遺伝子改変マウスの作製、胚・精子の凍結保存、受託試験及び解析、DNAシーケンス受託解析、CARD R-Base、可変型遺伝子トラップクローンデータベース(EGTC)などの研究支援事業を展開・推進した。

平成25年度から本格的な運用を開始した熊本マウスクリニック(KMC)では、8つの専門外来、すなわち、「臨床化学・血液系解析室」、「病理系解析室」、「呼吸器系解析室」、「循環器系解析室」、「脳・神経系解析室」、「代謝系解析室」、「発生・形態系解析室」、「免疫系解析室」において、表現型解析に関する研究支援を行なった。2021年1月～12月のKMC利用登録者数は97人で、利用者負担金の合計金額は¥3,295,520であった。

微生物学的検査については、マウスにおいては施設内の検査体制を強化しており、施設外からの搬入時、飼育中、施設からの搬出時の3ポイントについて合計1,972件を行ない、その充実したモニタリング体制から適切なコントロールが実施された。外部機関からの微生物学的品質検査受託については、マウスを初めとして合計112件(含む細胞ライン数)の依頼があった。

トランスジェニックマウス(2件)やキメラマウス作製(24件)、マウス胚、精子の凍結保存(寄託143件、供給40件)、有料マウス胚・精子凍結保存(依頼167件、供給232件)については、我が国の拠点として極めて高い評価を得ており、安定した事業として順調に推移した。また、研究所間における凍結胚および精子の授受を円滑に行う目的で、研修会の開催による生殖工学技術の普及に努めており、マウス生殖工学技術の標準技術として、“CARD Protocol”が世界中に広まっている。

ホームページの充実、メールニュースの配信、コンサルティング、放射線業務従事者受入、RI使用課題受入件数の各種支援事業も充実しており、堅実にサービスの向上が行なわれている。

7. 総評

本センターは、特に遺伝子改変マウスの作製、保存、供給及びデータベースの構築に関しては我が国の中核的センターとして多大な貢献をし、特色ある成果を残し、過去から現在に至るまで学内外及び国際的に高い評価を得た。

教育面においては、学内に対しては実験動物と動物実験、遺伝子組換え生物等第二種使用、安全管理、生殖工学や放射線等についての基礎的な教育・研修等を着実に実施し、また、学外については各分野の専門家や医療関係者、地域住民等に対する研修会等を行うなど、学内外の多数の方々への教育に多大な貢献ができた。

研究に関しては、本センターのメンバーが支援面のみならず研究面でも昨年度に引き続き本学の中心的な役割を果たすことが出来たことは大いに評価されることである。支援業務だけでなく開発研究を行うことにより、技術の陳旧化を防ぎ、かつ支援業務に必要な技術の改善を行うことが、センター内のメンバーの努力により可能とした。今後さらに多くの研究成果が期待できるものと思われる。

社会貢献に関しては、学内においては、評議員、動物実験委員会や遺伝子組換え生物等第二種使用等安全委員会などの委員会活動や関連講習会の実施などについては、実験面でのリスクマネジメントの窓口の役割を果たした。学外においては、関連団体、学会、協会においてリーダーシップを発揮したことは評価される。

国際的には、関連する海外の研究機関との間に締結した学術交流協定や AMMRA、IMSR、IMPC での国際交流活動は、遺伝子改変マウス研究の向上に多大な貢献をもたらした。

研究支援に関しては、各種動物の微生物学的品質管理、マウス胚、精子の凍結保存、遺伝子改変マウス作製、データベースの構築・維持、RI 事業など、本センター特有の支援事業に対する評価は極めて高く、国際化も順調に推移している。

今年度から、CARD のマウス飼育及び KMC のマウス表現型解析の学外開放を始めた。また一方、利用者の減少が続く RI 関連施設に関しては、RIC と本荘 RI の統廃合、RI 管理区域の一部非 RI 化を行う等、本センターの運営面での改革を進めている。

以上のように、本センター全員によるそれぞれの専門領域での努力が、学内外のみならず国際的にも重要な役割を果たしていたことは明らかである。今年度に蓄積された実績は、生命科学研究の支援と研究資源の供給をおこなうための本センターの基盤を、さらに強固なものとして構築できたことにつながる。この実績は、本センターの教職員に課せられた役割と責務が確実に行われたことを意味しており高く評価される。これらの実績により築き上げられた基盤が、熊本大学から世界をリードする多くの研究成果を生み出したことに貢献したと確信する。（文責：尾池雄一）

8. 国際共著一覧

生命資源研究・支援センターの教員による研究成果の中の、国際共著論文をリストアップした。センター教員を下線で示す。

- 1) Kajioka D, Suzuki K, Matsushita S, Hino S, Sato T, Takada S, Isono K, Takeo T, Kajimoto M, Nakagata N, Nakao M, Suyama M, DeFalco T, Miyagawa S, Yamada G. Sexual fate of murine external genitalia development: Conserved transcriptional competency for male-biased genes in both sexes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Jun 8;118(23):e2024067118. doi: 10.1073/pnas.2024067118.
PMID: 34074765
- 2) Chin HJ, Dobbie MS, Gao X, Hennessy JE, Nam KH, Seong JK, Shiroishi T, Takeo T, Yoshiki A, Zao J, Wang CL Asian Mouse Mutagenesis Resource Association (AMMRA): mouse genetics and laboratory animal resources in the Asia Pacific Mammalian Genome 2021年9月5日 2022 Mar;33(1):192-202. doi: 10.1007/s00335-021-09912-1.
PMID: 34482437 PMCID: PMC8418786
- 3) Roberts, L.B., Jowett, G.M., Read, E., Zabinski, T., Berkachy, R., Selkirk, M.E., Jackson, I., Niazi, U., Anandagoda, N., Araki, M., Araki, K., Kasturiarachchi, J., James, C., Enver, T., Nimmo, R., Reis, R., Howard, J.K., Neves J.F. and Lord, G.M. MicroRNA-142 Critically Regulates Group 2 Innate Lymphoid Cell Homeostasis and Function. 2021 Jun; *J Immunol*:206:2725-2739. PubMed: 34021046.
- 4) Ohguchi H, Park Paul M.C., Wang T, Gryder B E., Ogiya D, Kurata K, Zhang x, Li D, pei C, Masuda T, Johansson C, Wimalasena K V, Kim Y, Hino S, Usuki S, Kawano Y, Samur M K, Tai Yu-Tzu, Munshi N C., Matsuoka M, Ohtsuki S, Nakao M, Minami T, Lauberth S, Khan J, Oppermann U, Durbin A D., Anderson K C., Hideshima T, Qi J, Lysine Demethylase 5A is Required for MYC Driven Transcription in Multiple Myeloma. *Blood Cancer Discovery* 2021 Jul;2(4):370-387 PMID: 34258103 PMCID: PMC8265280
- 5) Muramatsu M, Osawa T, Miyamura Y, Nakagawa S, Tanaka T, Kodama T, Aburatani H, Sakai J, Ryeom S, and Minami T, Loss of Down syndrome critical region-1 leads to cholesterol metabolic dysfunction that exaggerates hypercholesterolemia in ApoE-null background, *J Biol Chem.*, 2021 Jan-Jun 2021;296:100697. PMID: 33895138 PMCID: PMC8142255

9. 国際共同研究件数

生命資源研究・支援センターのバイオリソースを利用して実施されている国際共同研究の件数を下記に示す。

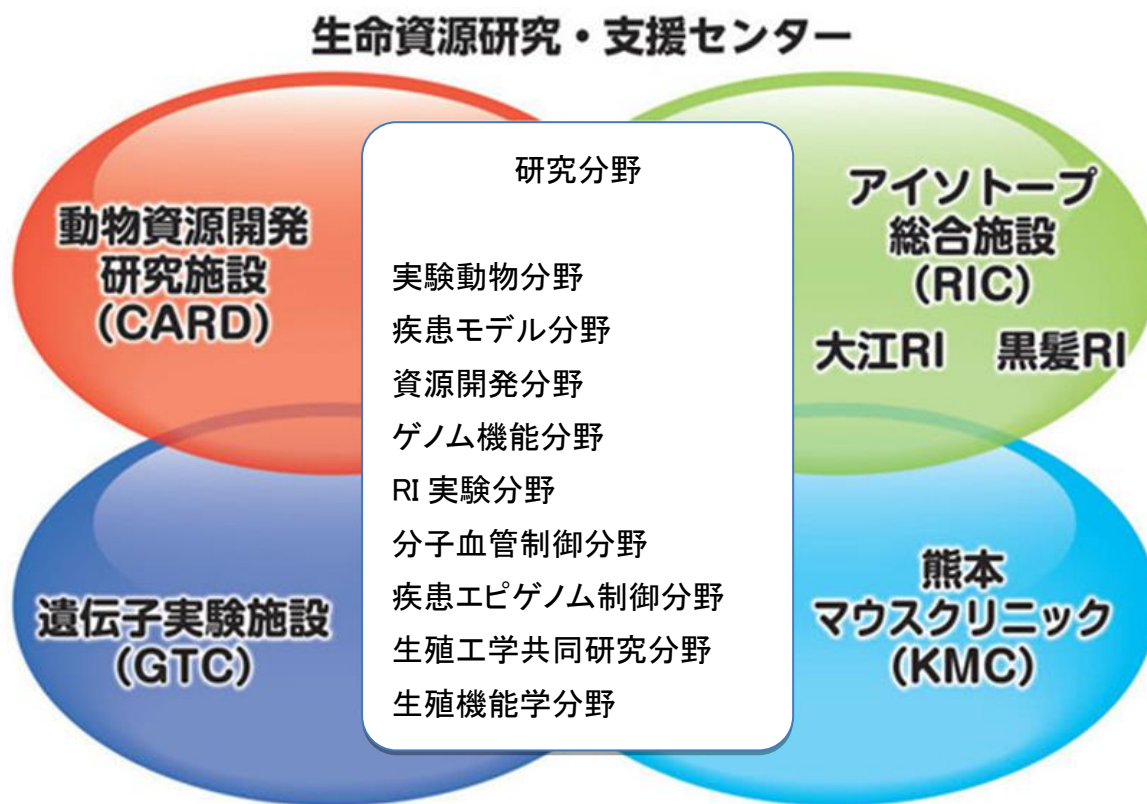
所属	年度	2021 年度
生命科学部		30
生命資源研究・支援センター		29
発生医学研究所		25
ヒトレトロウイルス学共同研究センター		10
国際先端医学研究機構 (IRCMS)		14
合計		108

10. 2021年度における主要な行事

月 日	主要な行事
4月1日～	2021年度実験動物実施者及び飼養者に対する教育訓練（※e-ラーニングで通年開催）
4月1日～	2021年度遺伝子組換え生物等第二種使用等に関する教育訓練講習会（※e-ラーニングで通年開催）
4月20日～4月30日・ 4月21日, 5月12日	2021年度第1回（教育研究系）新規放射線取扱者教育訓練
7月5日～7月16日・ 6月29日, 6月30日, 7月2日	2021年度第2回（教育研究系）新規放射線取扱者教育訓練
10月6日～10月20日・ 10月11日, 10月12日	2021年度第3回（教育研究系）新規放射線取扱者教育訓練
1月11日～1月28日・ 1月11日, 1月12日	2021年度第4回（教育研究系）新規放射線取扱者教育訓練
1月28日	第26回遺伝子実験施設セミナー（オンライン開催）
3月7日～18日	令和4年度放射線取扱者登録更新のための教育訓練（教育研究系）

(2) 構成

2021 年度の構成



(3) 運営

(3-1) 2021年度 生命資源研究・支援センター 運営委員会 委員名簿

	部局	職名	氏名	任期
委員長	生命資源研究・支援センター	センター長	尾池 雄一	2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31
	生命資源研究・支援センター	教授	荒木 喜美	2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31
	生命資源研究・支援センター	教授	南 敬	2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31
	生命資源研究・支援センター	教授	竹尾 透	2020. 4. 1 ~ 2021. 3. 31
	生命資源研究・支援センター	准教授	古嶋 昭博	2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31
	生命資源研究・支援センター	准教授	荒木 正健	2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31
	大学院生命科学研究部	教授	澤 智裕	2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31
	大学院生命科学研究部	教授	香月 博志	2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31
	大学院生命科学研究部	教授	伊藤 茂樹	2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31
	大学院先端科学研究部	教授	木田 徹也	2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31
	熊本大学病院	教授	田中 靖人	2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31
	ヒトレトロウイルス学 共同研究センター	教授	岡田 誠治	2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31
	生命資源研究・支援センター	講師	鳥越 大輔	2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31

(3-2) 2021年度 生命資源研究・支援センター 代議員会 委員名簿

	部局	職名	氏名	任期
委員長	生命資源研究・支援センター	センター長	尾池 雄一	2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31
	生命資源研究・支援センター	教授	荒木 喜美	2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31
	生命資源研究・支援センター	教授	南 敬	2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31
	生命資源研究・支援センター	教授	竹尾 透	2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31
	生命資源研究・支援センター	准教授	古嶋 昭博	2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31
	生命資源研究・支援センター	准教授	荒木 正健	2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31
	大学院生命科学研究部	教授	澤 智裕	2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31
	大学院先端科学研究部	教授	木田 徹也	2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31
	ヒトレトロウイルス学 共同研究センター	教授	岡田 誠治	2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31

(3-3) 2021年度 生命資源研究・支援センター 広報委員会 委員名簿

	所属	職名	氏名	任期
委員長	資源開発分野	教授	竹尾 透	2021. 4. 1 ~ 2022. 3. 31
	分子血管制御分野	教授	南 敬	2021. 4. 1 ~ 2022. 3. 31
	疾患エピゲノム制御分野	准教授	大口 裕人	2021. 4. 1 ~ 2022. 3. 31
	生殖機能分野	准教授	野田 大地	2021. 4. 1 ~ 2022. 3. 31
	実験動物分野	講師	鳥越 大輔	2021. 4. 1 ~ 2022. 3. 31
	R I 実験分野	助教	島崎 達也	2021. 4. 1 ~ 2022. 3. 31
	疾患モデル分野	助教	竹田 直樹	2021. 4. 1 ~ 2022. 3. 31
	ゲノム機能分野	助教	吉信 公美子	2021. 4. 1 ~ 2022. 3. 31

(3-4) 2021年度 生命資源研究・支援センター 運営委員会

遺伝子改変動物等データベース管理運用専門委員会 委員名簿

所属	職名	氏名	任期
委員長 生命資源研究・支援センター	教授	竹尾 透	2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31
生命資源研究・支援センター	教授	荒木 喜美	2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31
総合情報基盤センター	准教授	杉谷 賢一	2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31
生命資源研究・支援センター	教授	荒木 正健	2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31
生命資源研究・支援センター	講師	鳥越 大輔	2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31
技術部	技術専門職員	土山 修治	2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31

(3-5) センター職員名簿

センター長

センター長 (併任) 尾池 雄一 (2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31)

2021年度客員教員

客員教授

(1) (2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31)

筑波大学大学院医学医療系 教授 高橋 智

(2) (2020. 4. 1 ~ 2022. 3. 31)

東京大学医科学研究所 教授 / システム疾患モデル研究センター センター長 山田 泰広

(3) (2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31)

大阪大学微生物病研究所 附属感染動物実験施設 教授 伊川 正人

(4) (2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31)

広島大学大学院統合生命科学研究科 教授 山本 卓

(5) (2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31)

東京大学先端科学技術研究センター がん・代謝プロジェクトリーダー 児玉 龍彦

(6) (2021. 4. 1 ~ 2022. 3. 31)

ENVIGO, 技術顧問 JORGE MARIO SZTEIN

(7) (2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31)

米国ノースウェスタン大学医学研究科 教授 久米 努

(8) (2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31)

株式会社トランスジェニック社取締役 山村 研一

(9) (2020. 4. 1 ~ 2022. 3. 31)

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センター センター長 鍋島 陽一

(10) (2020. 4. 1 ~ 2022. 3. 31)

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センター老化機構研究部上席研究員 若菜 茂晴

(11) (2020. 4. 1 ~ 2022. 3. 31)

理化学研究所・バイオリソース研究センター チームリーダー 田村 勝

(12) (2020. 4. 1 ~ 2022. 3. 31)

国立成育医療研究センター ゲノム医療研究部 部長 要 匡

客員准教授

(13) (2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31)

南洋理工大学医学部 Nanyang Assistant Professor 主任研究員 佐伯 恭範

(14) (2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31)

University of Texas Health Science Center Department of Molecular Medicine Assistant Professor
Barshop Institute for Longevity and Aging Studies Assistant Professor 森田 斉弘

(15) (2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31)

神戸大学医学部附属病院 医療情報部 准教授 高岡 裕

(16) (2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31)

Cardiovascular Research and Training Institute (CVRTI) Department of Internal Medicine
University of Utah Assistant Professor Junco Shibayama Warren

(17) (2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31)

公益財団法人がん研究会 がん研究所細胞生物部 部長 八尾 良司

(18) (2021. 4. 1 ~ 2023. 3. 31)

株式会社トランスジェニック社顧問 李 正花

(19) (2020.10.16 ~ 2022. 3. 31)

Research Specialist

Department of Genome Sciences, University of Washington 浜崎 伸彦

客員助教

(20) (2020. 4. 1 ~ 2022. 3. 31)

川崎市立川崎病院 小児科 担当部長 有安 大典

(21) (2021. 6. 1 ~ 2023. 3. 31)

プラチナバイオ株式会社・主任研究員 中川 佳子

(22) (2021. 6. 1 ~ 2023. 3. 31)

インスブルック大学スポーツ科学科 ポストドクトラルフェロー 丸目 恭平

実験動物分野

電話：(096) 373-6550 FAX：(096) 373-6552

講師	鳥越 大輔	設備管理業務	縄田 浩之 <2> 北野 康廣 <2> 北野 浩 <2> 衛生管理業務 松岡 美智子 <1> 河野 千登勢 <1> 萩原 寿太郎 <1>
技術専門職員	中村 直子 川辺 正等美 高椋 光博	薬学部6年	中村 勇貴
技術職員	井村 みさえ 岩瀬 聖	薬学部4年	浦川 ささら
動物飼育管理業務	下田 剛 <1> 緒方 幸一 <1> 吉本 浩一郎 <1> 竹下 由美 <1> 香山 香織 <1> 野中 浩孝 <1> 松山 順次 <1>	薬学部3年	西浦 佐耶
		<1>：九動(株) <2>：(株)ファビルス	

資源開発分野

電話：(096) 373-6570 FAX：(096) 373-6566

教授	竹尾 透		衛生管理業務	高松 真奈美	<1>	
特任助教	中川 佳子			山本 とし子	<1>	
技術専門職員	土山 修治			栗崎 レイ子	<1>	
	坂本 亘			平岡 勇二	<1>	
特定事業研究員	中尾 聡宏			仰木 理恵	<1>	
技術補佐員	高橋 郁		設備管理業務	福田 静男	<2>	
	岩本 まり			北野 康廣	<2>	
	坂口 香織		医学博士1年	伊藤 琴乃		
	小崎 真弓		薬学修士2年	黒島 星利菜		
凍結保存供給業務	山下 紀代子	<1>	医学修士2年	山鹿 優真		
	近藤 朋子	<1>	医学修士1年	前田 龍成		
	石田 恵理	<1>	薬学修士1年	久保田 凌		
	坂口 摩姫	<1>	薬学部4年	下清水 綾菜		
	弟子丸 優果	<1>	薬学部3年	古閑 礼涼		
	打越 喜春	<1>	薬学部3年	若杉 理乃		
	卯野 耕大	<1>				
	春口 幸恵	<1>				
	動物飼育管理業務	一村 憲児	<1>			
		黒田 裕二	<1>			
		三根 幸子	<1>	<1>：九動(株)		
		宮本 裕華	<1>	<2>：(株)ファビルス		
柴本 理宏		<1>				
下城 剛志		<1>				
竹林 一成		<1>				
内園 香織		<1>				
中山 愛		<1>				
原 凜太郎		<1>				
牛嶋 裕芽	<1>					

ゲノム機能分野

電話：(096) 373-6501 FAX：(096) 373-6502

准教授 助教 技術補佐員 文部科研技術支援者 事務補佐員 臨床検査技師	荒木 正健 吉信 公美子 今村 千賀子 地下 裕美 古閑 成美 上村 清美 山本 寛 <1>	薬学教育部博士後期課程3年 薬学教育部博士後期課程3年 薬学教育部博士後期課程2年 薬学部薬学科6年 薬学部薬学科5年 薬学部薬学科4年 薬学部創薬・生命薬科学科4年 薬学部創薬・生命薬科学科3年	武田 伊世<2> 河野 慎吾 北元 優梨 増田 好美 久場 兼裕 大平 恵里花 上戸 佳那 古河 いまり 池田 琉那
<1> : WDB		<2> : 2021年9月末退学	

疾患モデル分野

電話：(096) 373-6598 FAX：(096) 373-6599

教授 助教 客員助教 特定事業研究員 技術補佐員 文部科研技術支援者	荒木 喜美 竹田 直樹 有安 大典 片岡 太郎 牟田 真由美 <1> 村上 久美子 <2> 後藤 恵 峯 陽子 來海 葉子 山口 一美	薬学教育部博士後期課程4年 薬学教育部修士課程1年 薬学部薬学科6年 薬学部薬学科5年 薬学部薬学科4年 薬学部薬学科3年 薬学部創薬・生命薬科学科4年 薬学部創薬・生命薬科学科3年	古畑 理樹 島田 颯 徳留 遼 平山 愛理 川下 真奈 瓜生 怜華 徳安 碧 平 歩夢
<1> : 九動株式会社		<2> : リサーチスペシャリスト	

R I 実験分野

電話：(096) 373-6512 FAX：(096) 373-6510

准教授 (分野長) 古嶋 昭博 助教 島崎 達也 技術専門職員 (技術部) 川原 修 技術専門職員 (技術部) 白石 善興 技術職員 (技術部) 奥村 梓	事務補佐員 福島 久美子
--	---------------------------------

アイソトープ総合施設 TEL: (096) 373-6512, FAX: (096) 373-6510

黒髪地区アイソトープ施設 (黒髪R I) TEL: (096) 342-3782, FAX: (096) 342-3782

大江地区アイソトープ施設 (大江R I) TEL: (096) 371-4675, FAX: (096) 371-4675

分子血管制御分野

電話：(096) 373-6500 FAX：(096) 373-6503

教授 南 敬 助教 亀井 竣輔 技術補佐員 平島 正子 事務補佐員 狩生 純	大学院博士後期課程年2年 大学院博士前期課程2年 大学院博士前期課程2年 大学院博士前期課程2年 大学院博士前期課程1年 薬学部薬学科4年 薬学部創薬・生命薬科学科4年 薬学部創薬・生命薬科学科4年 薬学部創薬・生命薬科学科4年 薬学部薬学科3年 薬学部創薬・生命薬科学科3年 薬学部創薬・生命薬科学科3年	宮村 優里 井手 友紀子 中村 典華 真辺 貴博 荒田 佳菜子 村上 里穂 大草 有紗 大草 紗佳 朴 ヘミン 上大菌 樹 樋口 陽介 藤掛 彩夏
---	--	--

疾患エピゲノム制御分野

電話：(096) 373-6596 FAX：(096) 373-6596

准教授 大口 裕人 技術補佐員 大口 康代	
--	--

生殖工学共同研究分野

電話：(096) 373-6548

特任教授 中潟 直己 共同研究員 三小田 伸之 <1>	<1> : 九動 (株)
---	--------------

生殖機能学分野

電話：(096) 373-6576

准教授 野田 大地	
------------------------------	--

(4) 各委員会等の2021年度活動内容

(4-1) 生命資源研究・支援センター 運営委員会

第1回	生命資源研究・支援センター運営委員会	2021年	4月9日(金)
第2回	生命資源研究・支援センター運営委員会	2021年	5月25日(火)
第3回	生命資源研究・支援センター運営委員会	2021年	6月4日(金)
第4回	生命資源研究・支援センター運営委員会	2021年	7月21日(水)
第5回	生命資源研究・支援センター運営委員会	2021年	8月20日(金)
第6回	生命資源研究・支援センター運営委員会	2022年	1月13日(木)
第7回	生命資源研究・支援センター運営委員会	2022年	2月16日(水)
第8回	生命資源研究・支援センター運営委員会	2022年	3月23日(水)

(4-2) 生命資源研究・支援センター 代議員会

第1回	生命資源研究・支援センター代議員会	2021年	5月11日(火)
第2回	生命資源研究・支援センター代議員会	2021年	7月15日(木)
第3回	生命資源研究・支援センター代議員会	2021年	11月8日(月)
第4回	生命資源研究・支援センター代議員会	2021年	11月19日(金)
第5回	生命資源研究・支援センター代議員会	2021年	12月14日(火)
第6回	生命資源研究・支援センター代議員会	2022年	1月18日(火)
第7回	生命資源研究・支援センター代議員会	2022年	2月1日(火)
第8回	生命資源研究・支援センター代議員会	2022年	3月17日(木)

(4-3) 生命資源研究・支援センター 教員懇談会

第1回	生命資源研究・支援センター教員懇談会	2021年	4月7日(水)
第2回	生命資源研究・支援センター教員懇談会	2021年	5月7日(金)
第3回	生命資源研究・支援センター教員懇談会	2021年	6月9日(水)
第4回	生命資源研究・支援センター教員懇談会	2021年	7月7日(水)
第5回	生命資源研究・支援センター教員懇談会	2021年	8月4日(水)
第6回	生命資源研究・支援センター教員懇談会	2021年	10月6日(水)
第7回	生命資源研究・支援センター教員懇談会	2021年	11月5日(金)
第8回	生命資源研究・支援センター教員懇談会	2021年	12月8日(水)
第9回	生命資源研究・支援センター教員懇談会	2022年	1月12日(水)
第10回	生命資源研究・支援センター教員懇談会	2022年	2月9日(水)
第11回	生命資源研究・支援センター教員懇談会	2022年	3月9日(水)

(4-4) 生命資源研究・支援センター 広報委員会

広報委員会会議(メール) 2021年5月10日

第1回広報委員会(メール) 2021年6月23日

(4-5) 生命資源研究・支援センターシンポジウム

本年の第18回 IRDA シンポジウムは、コロナ対応のためオンライン形式で開催した。

第18回生命資源研究・支援センターシンポジウム

日時: 2022年3月8日14時-17時

14:00-14:10 挨拶 センター長 尾池雄一（熊本大学生命資源研究・支援センター）

14:10-14:50 教授 竹尾 透（熊本大学生命資源研究・支援センター）

「生殖工学技術を用いたバイオリソースの新展開」

14:50-15:30 特任講師 早野元詞（慶応大学医学部/理工学部）

「老化研究とメタバースによる新しい若手研究者ネットワーク」

15:40-16:20 施設長 若菜茂晴（神戸医療産業都市推進機構動物実験飼育施設/IRDA 客員教授）

「マウス表現型解析情報を正しく伝える-マウスの表現型解析から疾患の本質的理解を目指す-」

16:20-17:00 教授、センター長 山本 卓（広島大学ゲノム編集イノベーションセンター/IRDA 客員教授）

「ゲノム編集の産学連携研究の展開」

第18回 生命資源研究・支援センターシンポジウム

IRDAシンポジウムでは、マウスリソースと生殖工学、老化研究、表現型解析、ゲノム編集の社会実装に関する講演を予定していますので、ぜひご参加下さい。

←Zoomに接続
ここをクリック
ID: 836 5866 3166
Pass code: IRDA2022

 竹尾 透 熊本大学 生命資源研究・支援センター 教授	 早野元詞 慶応大学 医学部・理工学部 特任講師	 若菜茂晴 神戸医療産業都市推進機構 動物実験飼育施設 施設長 IRDA客員教授	 山本 卓 広島大学 ゲノム編集イノベーションセンター 教授、センター長 IRDA客員教授
--	---	--	---

生殖工学技術を用いた バイオリソースの新展開	老化研究とメタバースによる 新しい若手研究者ネットワーク	マウス表現型解析情報を正しく伝える -マウスの表現型解析から疾患の本質的理解を目指す-	ゲノム編集の産学連携研究の展開
---------------------------	---------------------------------	--	-----------------

開催日時 令和4年3月8日(火) 14:00~17:00

*本学の研究者であればどなたでも視聴可能です
*詳細は、IRDAホームページをご確認下さい

(5) 各分野の2021年度活動内容

(5-1) 実験動物分野

1. 実験動物分野の活動の概略

実験動物分野は、学内では主に動物資源開発研究施設内にて行われる動物実験を対象にして、そして学外の実験動物領域をも対象として、適正な実験動物を用いて再現性の高い正確な動物実験成績を得ることをめざして、実験動物と動物実験に関する研究、教育、管理運営（環境学的品質管理、微生物学的品質管理、飼育管理等）及び社会貢献を適切に行うべくその責務を果たしてきた。また、技術開発分野および資源開発分野の業務である、遺伝子改変マウスの供給、生殖細胞の凍結保存に関して、微生物モニタリングの面から協力することの責務も果たしてきた。

研究は、(1) 実験動物の感染症、(2) 疾患モデル動物の遺伝学的解析、(3) 微生物モニタリング・コントロール・クリーニング、(4) 実験動物と動物実験に係る各種規制及び倫理を主たるテーマとして推進し、その成果の一部については適宜発表した。このうち、実験動物分野の研究テーマでもあり同時に研究支援業務でもある微生物学的品質管理、すなわち微生物モニタリング・コントロール・クリーニングについては、これまでの成果も踏まえて、実験動物の中でも特に遺伝子改変マウスを含むマウス及びラットを対象にした微生物学的モニタリング・コントロール・クリーニングの面からのシステムを構築して現場に運用してきた。マウス・ラット等の8種類の実験動物を対象にした、入手時の検収・検疫、飼養保管中の臨床症状等を観察しての飼育管理、病畜の獣医学的な診察・治療、微生物・環境モニタリングを行なった結果、前年度と同様に獣医学的、微生物学的、環境学的に適切に維持管理することができた。実験動物分野の研究支援業務の中でも、特に遺伝子改変マウスを初めとするマウス全体に実施している微生物学的品質管理システムは、我が国の大学では例を見ない厳しい体制であり、極めて大きな特長を有している。その結果、全ての飼育室が specific pathogen free の状態で微生物学的にクリーンに維持・供給することができた。その他に、微生物学的品質を保証したマウスを他機関に供給したこと、また外部機関からの実験動物の微生物検査受託についても実施した。

教育面では、薬学部、医学部、薬学教育部および医学教育部の学生に対する講義・実習を実施した。

2. 研究開発に関して

1) 論文

なし

2) 学会等発表（国内学会、シンポジウム、講演会等）

- (1) 鳥越大輔、佐藤伸行、山本誠 AI 技術を用いたマウス行動学的解析ソフトウェアの開発 第39回九州実験動物研究会総会 2021年11月
- (2) 中村直子、川辺正等美、石田恵理、竹尾透、荒木喜美、鳥越大輔、動物実験施設における抜き取り検査および微生物モニタリング項目以外の検査に関する重要性、第55回日本実験動物技術者協会総会、オンライン 2021年10月

3) 研究費などの資金獲得

- (1) 鳥越大輔（寄附金）：アークリソース株式会社
「マウス産仔検出 AI システムの評価」 142,500円

4) 所属学会

- (1) 日本実験動物学会
- (2) 九州実験動物研究会
- (3) 日本実験動物技術者協会
- (4) 実験動物環境研究会
- (5) 日本獣医学会
- (6) 日本実験動物医学会

3. 研究支援に関して

生命資源研究・支援センター 動物資源開発研究施設 (CARD) は、昭和 56 年 3 月竣工の本館 (旧医学部附属動物実験施設) と、平成 12 年 2 月に竣工した新館という 2 つの独立した建物で構成されている。我々は、CARD 内で飼育される実験動物の微生物学的品質管理を目的として、搬入時には全ての動物の検疫を、搬入後飼育中の品質管理のためには、新館および本館の全てのマウス、ラット飼育室を対象に毎月の微生物モニタリングを主体とした微生物学的品質検査を実施している。さらに、学外の研究機関へのマウスの供給や譲渡の際にはビニールアイソレータを用いた隔離飼育および搬出前の微生物学的検査をおこなうことを原則としており、搬出前にも関門を設けている。実験動物分野では、本館の収容動物 (マウス、ラット、ウサギ、モルモット、フェレット等) の飼育および微生物学的品質検査、ならびに新館の収容動物である遺伝子改変マウスの微生物学的品質検査を担当している (表 1)。

CARD 内で飼育されていた各種実験動物の 2021 年度の微生物学的品質管理状況および成績について述べるとともに、実験動物分野が平成 17 年より継続しておこなっている研究支援業務である微生物受託検査については、2021 年度における実績を報告する。

表 1 CARD における微生物学的品質検査項目

—対象微生物・寄生虫と検査方法—

	マウス	ラット	イヌ	サル	細胞	検査方法 (検査部位)	検査頻度
<i>Mycoplasma pulmonis</i>	○	○	-	-	-	ELISA ^a ・IFA ^b (血清)・培養 (気管・咽喉頭)	6 ^d
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	-	○	-	-	-	培養 (気管・咽喉頭)	3
<i>Brucella canis</i>	-	-	○	-	-	培養 (血液)	入荷時のみ
<i>Citrobacter rodentium</i>	○	-	-	-	-	培養 (盲腸内容)	3
<i>Clostridium piliforme</i>	○	○	-	-	-	ELISA・IFA (血清)	6
<i>Corynebacterium kutscheri</i>	○	○	-	-	-	培養 (気管・咽喉頭、盲腸内容)	3
<i>Filobacterium rodentium</i>	○	○	-	-	-	ELISA・IFA (血清)	1
<i>Helicobacter hepaticus</i>	○	-	-	-	-	PCR ^c (糞便)	3
<i>Helicobacter bilis</i>	○	-	-	-	-	PCR (糞便)	3
<i>Pasteurella pneumotropica</i>	○	-	-	-	-	培養 (気管・咽喉頭、膣スワブ)	3 ^e
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	○	○	-	-	-	培養 (盲腸内容)	3 ^e
<i>Salmonella spp.</i>	○	○	-	○	-	培養 (盲腸内容、糞便 (サル))	3 (サル: 臨時)
<i>Staphylococcus aureus</i>	○	-	-	-	-	培養 (盲腸内容)	3 ^e
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	○	-	-	-	培養 (気管・咽喉頭)	3

B virus	-	-	-	○	-	ELISA (血清)	入荷時のみ外注
Ectromelia virus	○	-	-	-	-	ELISA・IFA (血清)	3
Lymphocytic chorimeningitis virus	○	○	-	-	-	IFA (血清)	1
Mouse adenovirus	○	○	-	-	-	ELISA・IFA (血清)	3
Mouse hepatitis virus・SDAV	○	○	-	-	○	ELISA・IFA (血清), PCR (糞便, (細胞))	6
Pneumonia virus of mice	○	○	-	-	-	ELISA・IFA (血清)	1
Sendai virus	○	○	-	-	-	ELISA・IFA (血清)	3
<i>Aspicularis tetraptera</i>	○	-	-	-	-	鏡検 (結腸内容)	3
<i>Syphacia</i> spp.	○	○	-	-	-	鏡検 (肛門周囲)	3
<i>Giardia muris</i>	○	○	-	-	-	鏡検 (十二指腸内容)	3
<i>Spironucleus muris</i>	○	○	-	-	-	鏡検 (十二指腸内容)	3
<i>Trichomonas</i> spp.	○	○	-	-	-	鏡検 (盲腸内容)	3
<i>Ectoparasite</i>	○	○	-	-	-	鏡検 (被毛)	3
寄生虫卵	-	-	○	○	-	浮遊法・鏡検 (糞便)	臨時
犬糸状虫のマイクロフィラリア	-	-	○	-	-	鏡検 (血液)	入荷時のみ
皮膚糸状菌	○	○	-	-	-	培養 (被毛)	臨時

a: 酵素抗体法、b: 間接蛍光抗体法、c: polymerase chain reaction、d: 回/年、e: 免疫不全マウスのみ

1) 微生物学的品質検査

我々は平成17年4月より開始した微生物学的品質検査受託の2021年度の実績は、マウス 101件 (403匹)、ラット 8件 (16匹)、ハムスター1件 (2匹) の検査依頼があり (表2)、一部のマウスから同定不能原虫が検出された。

表2 CARDにおける微生物品質検査

	H22*	H23	H24	H25	H26	H27	H28	H29	H30	2019	2020	2021
マウス	289**	403	348	336	415	417	329	314	274	276	308	403
	66***	118	132	129	125	132	91	92	98	106	94	101
ラット	49	47	47	37	54	49	45	59	49	42	47	16
	13	14	14	10	15	17	15	18	14	16	20	8
ウサギ	90	90	75	110	90	83	90	82	82	78	52	0
	6	6	5	8	6	6	6	6	6	6	5	0
モルモット	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細胞	93	142	106	4	34	61	54	2	0	33	21	0
	5	5	3	2	7	5	4	1	0	7	5	0
ハムスター	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	3	2
	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	3	1

*: 年度、**: 匹あるいはライン、***: 依頼件数

2) ウサギ、モルモット、ウズラ、フェレット、サル、ブタ (表 3)

ウサギは、ブリーダーにおいてクリーン又は specific pathogen-free (SPF) のグレードで生産、維持されていなければ搬入できないと定めているため、検疫は実施せず、ブリーダーから送付されてくる微生物検査成績を搬入前に確認し、到着時には性別の確認、体重測定および外観の観察等の検収をおこなう。2010年度は、29 匹の新規ウサギが搬入された。入荷時、飼育中のいずれの時期も臨床症状の異常は見つかっていない。

モルモット、ウズラおよびフェレットは、コンベンショナルの個体が搬入されるため搬入時の検疫では外観の観察を重点的に実施している。2021年度は、10匹のモルモットが搬入されたが、他のコンベンショナル動物の搬入はなかった。モルモットの検収時は、*Streptococcus zooepidemicus* 感染による頸部リンパ節の腫大に注意しており、2021度の新規搬入モルモットには、いずれの個体も搬入時に臨床症状の異常は認められていない。

熊本大学生命資源研究・支援センター動物資源開発研究施設本館では、ブタを使用した実験がおこなわれているため、2月1日時点におけるブタ家畜伝染病予防法及び熊本県畜産統計に係る調査の書類を熊本県家畜保健衛生所へ提出している。前年度に引き続き、2021年度も年度内に4頭のブタが導入された。本年度も手術を含む実験内容であったため、利用者からの依頼による術後の混餌による投薬に応じた。

サルの場合、ニホンザル、カニクイザル、アカゲザル等については搬入時に 1 週間の隔離検疫をおこなっている。搬入直後に採血し、外部検査機関へ委託して人獣共通感染症の起因ウイルスのひとつであるBウイルスの抗体検査 (表 1) をおこなうことになっており、さらに検疫期間中に、飼育中に下痢などの症状を示した場合には、*Salmonella* などの病原微生物検査や寄生虫検査をおこなう。マーモセットは、動物生産施設において微生物学的な管理のもとで生産されている個体を搬入するため、搬入時には検疫を省略して体重測定および臨床症状の観察などの検収のみをおこなっている。2021 年度は、マーモセットを含む各種サルの利用申請はなかった。

表 3 CARD へのウサギ・モルモット・ブタ・サル (マーモセット)・フェレット・ウズラ搬入匹数の推移

	H22*	H23	H24	H25	H26	H27	H28	H29	H30	2019	2020	2021
ウサギ	196**	248	82	170	14	229	0	13	88	61	6	29
モルモット	148	7	109	66	20	22	40	8	29	22	5	10
ブタ	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	7	4
サル	0	0	0	1***	4***	3***	1***	0	0	0	0	0
フェレット	0	0	0	3	21	9	10	2	0	0	0	0
ウズラ	23	27	32	20	9	0	0	0	0	0	0	0

*: 年度、** : 匹 (羽)、*** : マーモセット

3) スクンス、イヌ

スクンスの新規搬入は平成 21 年度が最後であり、平成 22 年度まで飼育されていた。現在は飼育中のスクンスは存在しないが受け入れは可能である。搬入に際しては、ブリーダー由来の個体が搬入されるため、導入前にブリーダーが発行する検査成績を確認し、搬入時の検収では臨床状態の観察のみをおこなっている。

イヌについては、平成 20 年度の最後の新規搬入の後、平成 24 年度に全ての実験および飼育が完了しており、2021 年度も CARD 本館でのイヌ飼育履歴はないが、今後も、新規でイヌを搬入する場合は、到着時の検疫 (5 日間) において血液中のイヌ糸状虫のミクロフィラリアの検査および人獣共通感染症の起因菌である *Bruceella canis* の検査をおこなうこととなっている (表 1)。

4) 細胞

CARD 内への胚性幹細胞 (ES 細胞) を含む各種細胞の持ち込みは、polymerase chain reaction を用いたマウス肝炎ウイルス検査で陰性が確認された後に許可される (表 1)。2021 年度は、搬入のために 10

ラインの ES 細胞等各種細胞の検査をおこない、全てにおいてマウス肝炎ウイルスは陰性であった（表 4）。

表 4 CARD への細胞搬入件数の推移

	H22*	H23	H24	H25	H26	H27	H28	H29	H30	2019	2020	2021
細胞	29**	65	49	56	21	54	38	66	50	35	17	10

*: 年度、**: ライン

5) マウス、ラット、ハムスター、スナネズミ

(1) マウス、ラット、ハムスター、スナネズミの搬入（表 1、6）

ブリーダーから CARD 本館へ搬入可能なマウス、ラット、ハムスター、スナネズミは、特定のブリーダーで specific pathogen free (SPF) として生産されている動物に限定している。各ブリーダーにおいて毎月定期的に発行される検査成績をあらかじめ入手して書類審査をおこなって SPF を確認し、搬入時には微生物検査を省略して体重測定と臨床症状の観察のみを行なっている。

これに対して、特定のブリーダー以外の機関から本館一般飼育室へマウスを搬入する場合は、以下の方法によりおこなう。すなわち、入手したマウスは到着後すぐにビニールアイソレータに搬入し、そこで検査用の SPF、ICR、6 週令、雌マウスを 28 日間同居させた後検査用マウスを微生物学的検査に供し、我々自身で SPF を確認した後に本館飼育室へ搬入する。なお、ビニールアイソレータは無菌動物の維持方法に準じた方法で維持している。2021 年度のアイソレータを用いた検疫による本館へのマウスの搬入依頼は国内由来マウス 3 系統（3 件）、海外由来マウス 11 系統（11 件）であった。本館の統御対象微生物はいずれも陰性であり、検疫後は一般飼育室での飼育がおこなわれた。検疫後に導入したマウスが収容されているいずれの飼育室も導入後の微生物モニタリング結果に変化はない。

特定のブリーダー以外の機関から入手したマウスの中で、生殖工学的手法を用いて微生物学的なクリーニングをおこなうためのマウスについては、クリーニング前のマウスの飼育、雌マウスへの過排卵処理および卵管・精巣上体尾部の採取を担当している。まず始めに本館の検査室に併設した専用の感染動物飼育用キャビネットに搬入して飼育を行なう。その際の飼育及び取扱いは、検査室専任の者が担当し、使用済み飼育器材や実験器材、飼育者の衣類等はすべてオートクレーブ滅菌後に処理している。

2021 年度は特定のブリーダー以外の機関に由来する遺伝子組換えラットの導入希望はなく、ハムスターおよびスナネズミについても、本年度の搬入および飼育実績はなかった。

(2) 本館飼育室におけるマウスおよびラットの飼育はこれまでと同様の方法によりおこなっている（詳細については平成 18 年度活動報告書を参照）。

(3) マウス及びラットの微生物モニタリングの方法ならびに微生物学的品質検査（表 1、5、6）

CARD 内のすべてのマウス、ラット飼育室を対象に、平成 28 年 6 月までは毎月、その後は隔月で定期的に微生物モニタリングを実施している。一般マウス飼育室の微生物モニタリング用モニターマウス（モニターマウス）には、CARD 新館内で凍結胚の胚移植によって生産された約 4 週令、雄の C57BL/6J を用い、免疫不全マウス飼育室のモニターマウスとしては、日本 SLC、4 週令、雌の SPF BALB/c Slc nu/+マウスを、微生物モニタリング用モニターラット（モニターラット）には、日本 SLC、4 週令、雌の SPF Wistar ラットを用いている。いずれの動物種も、モニタリング期間は 3 ヶ月間として、表 1 の項目について（財）実験動物中央研究所が行う微生物検査項目および方法に準じて自家検査を実施している。検査項目（表 1）は、実験動物の授受に関するガイドライン（国動協）又は、実験動物のモニタリングに関する指針（公私立動協）にもほぼ準拠している。モニター動物の飼育方法は、ラミナーフローラック飼育室では、モニター動物を収容したケージを、飼育室の排気口近くの床面に直接置いて飼育をおこなっており、一方向気流方式飼育装置飼育室および給排気直結式飼育装置の飼育室では、ラックの排気の一部を分岐させて引き込んだモニターボックスを装置ごとに設置しており、その

中で飼育をおこなっている。飼育期間中は、検査対象微生物ならびに寄生虫の検出感度を上げることを目的として、隔週でのケージ交換時に飼育室内のすべてのケージから使用済み床敷および糞を集めてモニター動物のケージに混入している。

2021年度は、1,155匹のモニターマウスおよび54匹のモニターラットの検査をおこなった。モニターラットについては、検査対象微生物及び寄生虫は全て陰性であった。2020年3月に本館の飼育室でネズミ大腸蠕虫が見つかり、駆虫作業をおこなっているが、当該飼育室のモニターマウスは、2021年度末までネズミ大腸蠕虫陰性を維持している。また、年度内に微生物学的な管理上問題となるような病原微生物は検出されていないものの、平成30年度に初めて本館ならびに新館の飼育室の微生物モニタリング用モニターマウスに見つかった同定不能原虫は、CARDへの侵入経路が不明なまま、今年度も本館では継続的に、新館では散発的に発見された。全ての陽性マウスに異常所見が見られなかったことから、非病原性原虫として経過観察を継続している。

CARDでは、微生物モニタリングとは別に、飼育室内で飼育されているCARD利用者が所有するマウス、ラット等について、検査の必要が生じた場合や利用者から依頼のあった場合に剖検や各種微生物学的検査を実施している。2021年度は、飼育室内で見つかった死亡原因不明マウス等の検査に加え、供給マウスを海外へ輸出するための仮親検査の際に輸出先から依頼のあった検査項目の中で *Helicobacter* spp. が陽性であったため、施設内の複数の飼育室で飼育されているマウスについて検査を実施し、分布の調査を試みた。検査を行った649匹中101匹が *Helicobacter* spp. 陽性であり、その中の一部についてシーケンスをおこなったところ、*Helicobacter japonicus* と同定された。本菌は、動物生産施設によっては統御対象外微生物であり、免疫学的に正常なマウスには非病原性とされているため、CARDマウス一般飼育室においても引き続き統御対象外微生物として扱うこととなったが、CARDから供給するマウスに関わる飼育室については監視を継続することとなった。なお、期間中臨時検査対象となったマウスは全て統御対象微生物陰性であった。なお、哺育中の母マウスの死亡については引き続き監視を続ける。

表5 CARD飼育室における微生物モニタリング用ラット検査数の推移

	H22*	H23	H24	H25	H26	H27	H28	H29	H30	2019	2020	2021
ラット	145**	144	174	180	180	171	129	99	69	54	54	54

*: 年度、**: 匹

(4) マウスの搬出時における微生物学的品質検査（表1、6、7）

CARDからのマウス搬出（供給を含む）は次の3つに大別される。我々はこれらの供給に係わる微生物検査および検査成績や健康検査等各種証明書の発行を担当している。

- i) 飼育室で飼育していたマウスを供給あるいは譲渡する場合は、マウスの微生物学的な状態の保証を確実にこなうために、対象マウスを検査用のSPF雌マウスと共にビニールアイソレータで28日間隔離飼育（検疫）した後、検査用マウスを微生物検査に供し、成績を発行することを原則としている。2021年度は飼育室で飼育していたマウスを国内の研究機関へ譲渡するためのアイソレータ検疫の依頼はなかった。
- ii) マウスを日本国内の研究機関へ供給あるいは譲渡する際に、供給（譲渡）を受ける側が i) のビニールアイソレータによる隔離飼育・検査方式まで必要としない場合は、送り出すマウスが確実にSPFである保証は出来ないマウスであることに対する同意書の発行を供給（譲渡）先へ依頼し、同意書を確認した後に、毎月定期的実施している飼育室単位の微生物モニタリング成績あるいは全飼育室分の検査結果をまとめた微生物モニタリング成績のいずれか必要とされる成績を発行している。また、これらの微生物モニタリング成績は、海外へのマウス輸出の際には、輸出のための書類審査用資料として発行している。2021年度は、国内向け44件、海外向け6件の微生物モニタリング成績発行依頼があった。学外へのマウス搬出の際は、飼育室の微生物モニタリング成績の他にも、実験動物授受のための動物健康及び飼育形態調査レポート、VETERINARY HEALTH CERTIFICATE、施設証明書、施設概要、MOUSE HEALTH INFORMATION FORM、健康検査証明書など多様な形の証明書類が要求されるので、

その都度作成対応している。

iii) 遺伝子改変マウスおよびその仮親は、胚移植直後から供給に至るまでビニールアイソレータで隔離飼育しており、1台のビニールアイソレータあたり最高2匹の仮親を搬出して微生物モニタリングをおこなってSPFを確認し、検査成績を発行している。この検査については、平成30年7月より、CARDで定めた標準の検査項目について微生物学的品質検査受託を利用して検査を進めている。

2021年度は、遺伝子改変マウス等の供給のために140匹(70系統)の仮親の微生物検査を実施し、検査した全ての仮親は標準の全ての項目が陰性であった。

表6 CARDにおける各種マウス検査数の推移

	H22*	H23	H24	H25	H26	H27	H28	H29	H30	2019	2020	2021
海外由来 ^a	27**	32	37	8	48	16	0	4	8	20	6	22
国内由来 ^a	210	105	238	216	312	77	16	18	32	20	18	6
飼育中	1,851	1,997	3,271	3,158	2,167	2,122	1,398	1,115	1,820	1,268	1,108	1,804
搬出時	333	314	312	322	280	194	132	114	148	103	86	140
合計	2,420	2,438	3,383	2,754	2,897	2,409	1,546	1,251	2,008	1,411	1,218	1,972

*: 年度、**: 匹、a: 施設外からの搬入時検査検査

表7 CARDで発行した微生物品質検査成績ならびに健康検査等各種証明書

	H22*	H23	H24	H25	H26	H27	H28	H29	H30	2019	2020	2021
微生物品質検査成績	228**	287	381	354	372	383	107	124	144	191	93	120
各種証明書	47	34	8	21	42	28	90	49	20	47	19	25
合計	285	311	389	375	414	411	137	173	164	238	112	142

*: 年度、**: 枚

4. 社会貢献に関して

1) 学内での役員等

- (1) 動物実験委員会 委員 (鳥越 大輔)
- (2) 特定病原体等安全管理委員会 委員 (鳥越 大輔)
- (3) 生命資源研究支援センター広報委員会 委員 (鳥越 大輔)
- (4) 本荘・大江事業場過半数代表者 (中村 直子)

2) 学外での役員等

- (1) 国立大学法人動物実験協議会 バイオセーフティ委員会 委員 (鳥越 大輔)
- (2) 国立大学法人動物実験協議会 組織委員会 (鳥越 大輔)
- (3) 日本実験動物学会感染症対策委員会 (鳥越 大輔)
- (4) 九州実験動物研究会 監査 (鳥越 大輔)
- (5) 九州実験動物研究会 評議員 (中村 直子)
- (6) 日本実験動物技術者協会 評議員 (中村 直子)
- (7) 日本実験動物技術者協会 広報編集委員会 委員 (中村 直子)
- (8) 日本実験動物技術者協会九州支部副支部長 (中村 直子)
- (9) 公益社団法人日本実験動物学会 評議員 (中村 直子)

5. 教育に関して

1) 学内

1) 講義・実習

大学院医学実験講座：動物実験の基礎Ⅰ、Ⅱ

2021年4月12日

動物実験学・実験動物学特論：実験動物の感染症

2021年7月1日

最先端の生命科学b：実験動物及び動物実験に関する最新情報の紹介

2021年12月3日

実験動物学・生殖工学実習：実験動物の取り扱いの基礎

2022年1月11日～14日

実験動物学演習

2022年2月15日

動物実験実施者及び飼養者に対する実験動物と動物実験に関する教育訓練
過去の受講者数

	第1回	第2回	第3回	第4回	第5回
H26年度	162名	45名	74名	20名	
H27年度	105名	88名	77名	25名	
H28年度	31名	104名	82名	33名	9名
H29年度	142名	69名	113名	31名	1名
H30年度	152名	48名	126名	45名	
2019年度	137名	45名	117名	35名	

■教育訓練（e-ラーニング *1）

	授業用	暫定版	合計
2020年度	53	254	307
2021年度	40	544	584

*1 令和2年度から新型コロナウイルスの影響により、e-ラーニングで実施した。

教育訓練は授業用と暫定版があり、授業用の受講者は受講が確定し、暫定版の受講者は翌年度に再受講を求めている。

2) 学外（学外の実験動物関係者等に対する講義・実習）

令和3年度（第26回）九州地区実験動物技術研修会（基礎コース）

会場：熊本保健科学大学（ハイブリッド開催）

令和3年8月7日・8日 講師：中村直子

(5-2) 資源開発分野

1. 研究開発に関して

1) 研究概略

当分野では、哺乳動物の生殖工学技術に関する基礎研究および新規技術の開発、生殖機能改善および不妊症に関する研究、ゲノム編集受精卵の応用に関する研究および遺伝子改変マウスの効率的な収集、保存および供給を行うマウスバンクシステムに関する研究を行っている。

研究に関しては、1) 受精能獲得に着目した受精促進化合物の探索及び新規体外受精法の開発、2) 胚、精子および卵子の低温保存法の開発、3) 卵胞成熟・排卵に関する分子メカニズム解明および超過剰排卵誘起法の開発、4) 胚移植における着床率向上に関する研究、5) ゲノム編集受精卵の応用に関する研究、6) 前述の技術を利用した効率的なマウスバンクシステムの開発を行っている。本年度は、ラット精子の冷蔵保存におけるケルセチンの有効性を明らかにし、ラット精子の冷蔵保存に世界で初めて成功した。

教育に関しても、積極的に取り組んでおり、薬学部学生、医学教育部大学院生を受け入れている。多様な人材を研究室に受け入れることによって、研究室を活性化し、上記研究開発を活発に行うことで研究・支援・教育の面において精力的に活動している。

2) 研究論文

- (1) Yamaga K, Nakao S, Mikoda N, Yoshimoto H, Nakatsukasa E, Nakagata N, **Takeo T** Quercetin-treated rat sperm enables refrigerated transport with motility and fertility for five days Scientific Reports 11(1) 2021 年 12 月 査読有り
- (2) Chin HJ, Dobbie MS, Gao X, Hennessy JE, Nam KH, Seong JK,Shiroishi T,**Takeo T**,Yoshiki A,Zao J,Wang CL Asian Mouse Mutagenesis Resource Association (AMMRA): mouse genetics and laboratory animal resources in the Asia Pacific Mammalian Genome 2021 年 9 月 5 日 査読有り
- (3) Watanabe H, Fujimura R, Hiramoto Y, Murata R, Nishida K, Bi J, Imafuku T, Komori H, Maeda H, Mukunoki A, **Takeo T**, Nakagata N, Tanaka M, Matsushita K, Fukagawa M, Maruyama T. An acute phase protein α 1-acid glycoprotein mitigates AKI and its progression to CKD through its anti-inflammatory action. Sci Rep. 2021 Apr 12;11(1):7953. doi: 10.1038/s41598-021-87217-8. PMID: 33846468. 査読有り
- (4) Kono K, Nunoya KI, Nakamura Y, Bi J, Mukunoki A, **Takeo T**, Nakagata N, Hitoshi M, Yamaura Y, Imawaka H, Watanabe H, Maruyama T.Species Difference in Hydrolysis of an Ester-type Prodrug of Levodopa in Human and Animal Plasma: Different Contributions of Alpha-1 Acid Glycoprotein. Mol Pharm. 2021 May 3;18(5):1985-1991. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c01134. Epub 2021 Apr 16. 査読有り
- (5) Kajioka D, Suzuki K, Matsushita S, Hino S, Sato T, Takada S, Isono K, **Takeo T**, Kajimoto M, Nakagata N, Nakao M, Suyama M, DeFalco T, Miyagawa S, Yamada G. Sexual fate of murine external genitalia development: Conserved transcriptional competency for male-biased genes in both sexes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021 Jun 8;118(23):e2024067118. doi: 10.1073/pnas.2024067118. PMID: 34074765. 査読有り
- (6) Yamada Y, Ishitsuka Y, Kondo Y, Nakahara S, Nishiyama A, **Takeo T**, Nakagata N, Motoyama K, Higashi T, Arima H, Kamei S, Shuto T, Kai H, Hayashino Y, Sugita M, Kikuchi T, Hirata F, Miwa T, Takeda H, Orita Y, Seki T, Ohta T, Kurauchi Y, Katsuki H, Matsuo M, Higaki K, Ohno K, Matsumoto S, Era T, Irie T Differential mode of cholesterol inclusion with 2-hydroxypropyl-cyclodextrins increases safety margin in treatment of Niemann-Pick

disease type C. Br J Pharmacol. 2021 Jul;178(13):2727-2746. doi: 10.1111/bph.15464. Epub 2021 May 12. PMID: 33782944 査読有り

- (7) Kajimoto M, Suzuki K, Ueda Y, Fujimoto K, **Takeo T**, Nakagata N, Hyuga T, Isono K, Yamada G. Androgen/Wnt/ β -catenin signal axis augments cell proliferation of the mouse erectile tissue, corpus cavernosum. *Congenit Anom* 2022 May;62(3):123-133. doi: 10.1111/cga.12465. Epub 2022 Mar 29. 査読有り
- (8) Matsusaka K, Fujiwara Y, Pan C, Esumi S, Saito Y, Bi J, Nakamura Y, Mukunoki A, **Takeo T**, Nakagata N, Yoshii D, Fukuda R, Nagasaki T, Tanaka R, Komori H, Maeda H, Watanabe H, Tamada K, Komohara Y, Maruyama T. α_1 -Acid Glycoprotein Enhances the Immunosuppressive and Protumor Functions of Tumor-Associated Macrophages. *Cancer Res* (2021) 81 (17): 4545–4559. 査読有り
- (9) Nishida T, Yokoyama R, Kubohira Y, Maeda Y, **Takeo T**, Nakagata N, Takagi H, Ishikura K, Yanagihara K, Misumi S, Kishimoto N, Ishitsuka Y, Kondo Y, Irie T, Soga M, Era T, Onodera R, Higashi T, Motoyama K. Lactose-Appended Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin Lowers Cholesterol Accumulation and Alleviates Motor Dysfunction in Niemann-Pick Type C Disease Model Mice. *ACS Appl Bio Mater* 2022 May 16;5(5):2377-2388. doi: 10.1021/acsabm.2c00233. Epub 2022 May 4. 査読有り
- (10) Yamada Y, Miwa T, Nakashima M, Shirakawa A, Namba N, Kondo Y, **Takeo T**, Nakagata N, Motoyama K, Higashi T, Arima H, Kurauchi Y, Seki T, Katsuki H, Okada Y, Ichikawa A, Higaki K, Hayashi K, Minami K, Yoshikawa N, Ikeda R, Ishikawa Y, Kajii T, Tachii K, Takeda H, Orita Y, Matsuo M, Irie T, Ishitsuka Y. Fine-Tuned Cholesterol Solubilizer, Mono-6-O- α -D-Maltosyl- γ -Cyclodextrin, Ameliorates Experimental Niemann-Pick Disease Type C Without Hearing Loss, SSRN, doi.org/10.2139/ssrn.4037153 査読有り

自己評価：世界初となるラット精子の冷蔵輸送技術に関する成果を報告した（文献 1）。アジアのマウスバンクの国際組織である Asian Mouse Mutagenesis and Resource Association (AMMRA)に関する国際共著論文を発表した（文献 2）。生殖工学技術を活用した遺伝子改変マウス研究の効率化により、多くの共同研究による成果が得られた（文献 3–10）。以上の通り、筆頭著者、共同著者および責任著者として、極めて質の高い研究成果を報告しており、高く評価できる。

3) 学会発表

招待講演

(1) Toru Takeo

Simple transport of laboratory mice by cold-stored embryos and sperm

Cryopreservation and Assisted Reproductive Technologies in Genetically Altered Animals Best practice, tips and tools 2021年4月24日

(2) Toru Takeo

Application of the optimised protocol of in vitro fertilisation in mouse repository

Cryopreservation and Assisted Reproductive Technologies in Genetically Altered Animals Best practice 2021年4月24日

(3) 竹尾 透

実験動物管理者のためのマウス生殖工学の基礎と応用

日本実験動物学会実験動物管理者等研修会 2022年2月7日

(4) **Toru Takeo**, Satohiro Nakao, Katsuma Yamaga, Reiri Koga, Yoshino Wakasugi, Yuka Deshimaru, Maki Sakaguchi

Use of in-vitro fertilization in developing genetically modified mouse models

Workshop on genetically modified mouse models, in-vitro fertilization and therapeutic approaches to genetic diseases 2022年3月28日

国際学会

(1) **Toru Takeo**

Annual Report of Mouse Resource and Reproductive Technology at CARD, The 2021 AMMRA & AMPC Meeting on May 28

国内学会

- (1) 弟子丸優果、近藤朋子、山下紀代子、石田恵理、坂口摩姫、三小田伸之、岩本まり、高橋 郁、坂口香織、坂本 亘、土山修治、中尾聡宏、中川佳子、中瀧直己、**竹尾 透**
20年間凍結保存した遺伝子改変マウスの二細胞期胚を用いた産子の作製
第68回日本実験動物学会 オンライン、2021年5月19日
- (2) 坂口摩姫、近藤朋子、山下紀代子、石田恵理、弟子丸優果、三小田伸之、岩本まり、高橋 郁、坂口香織、坂本 亘、土山修治、中尾聡宏、中川佳子、中瀧直己、**竹尾 透**
低受精能を示す遺伝子改変マウスの精子を用いた体外受精に置ける産子の作製
第68回日本実験動物学会 オンライン、2021年5月19日
- (3) 三小田伸之、中尾聡宏、山鹿優真、**竹尾 透**、中瀧直己
Jcl ラットの凍結-融解精子を用いた体外受精
第68回日本実験動物学会 オンライン、2021年5月19日
- (4) 中川佳子、三小田伸之、佐久間哲史、山本 卓、**竹尾 透**、中瀧直己
ゲノム編集ラットの作製-凍結精子を用いて作製した体外受精卵の利用-
第68回日本実験動物学会 オンライン、2021年5月19日
- (5) 岩本まり、高橋 郁、坂口香織、近藤朋子、山下紀代子、石田恵理、坂口摩姫、弟子丸優果、三小田伸之、坂本 亘、土山修治、中尾聡宏、中川佳子、**竹尾 透**、中瀧直己
熊本大学 CARD におけるマウス胚/精子バンクシステム
第68回日本実験動物学会 オンライン、2021年5月19日
- (6) 高橋 郁、岩本まり、坂口香織、近藤朋子、山下紀代子、石田恵理、坂口摩姫、弟子丸優果、三小田伸之、坂本 亘、土山修治、中尾聡宏、中川佳子、**竹尾 透**、中瀧直己
熊本大学 CARD におけるラット有償バンクシステム
第68回日本実験動物学会 オンライン、2021年5月19日
- (7) 中瀧直己、三小田伸之、中尾聡宏、山鹿優真、中務 胞、**竹尾 透**
冷蔵輸送された遺伝子改変ラット精巣上体尾部精子を用いた体外受精成績 第68回日本実験動物学会 オンライン、2021年5月19日

- (8) 山鹿優真、中尾聡宏、三小田伸之、中潟直己、**竹尾 透**
DMSO および Quercetin がラット冷蔵精子の運動能に与える影響
第 68 回日本実験動物学会 オンライン、2021 年 5 月 19 日
- (9) 中尾聡宏、久保田凌、山鹿優真、土山修治、三小田伸之、中潟直己、**竹尾 透**
デジタルオンライン技術を利用したマウス・ラット生殖工学オンライン指導システムの開発
第 68 回日本実験動物学会 オンライン、2021 年 5 月 19 日
- (10) 土山修治、**竹尾 透**
動物実験のための教育訓練受講者のデータベース化 第 68 回日本実験動物学会 オンライン、2021 年 5 月 19 日
- (11) 前田龍成、中尾聡宏、**竹尾 透**、中潟直己
アニメーション技術を活用したマウスバンクに関するアウトリーチの推進
第 55 回日本実験動物技術者協会 2021 年 10 月 14-16 日
- (12) 中潟直己、三小田伸之、近藤朋子、石田恵理、坂口摩姫、弟子丸優果、山下紀代子、岩本まり、高橋 郁、中村直子、川辺正等美、中尾聡宏、山鹿優真、土山修治、鳥越大輔、**竹尾 透**
老齢遺伝子改変ラット凍結精子における体外受精成績
第 55 回日本実験動物技術者協会 2021 年 10 月 14-16 日
- (13) 西川尊樹、中村智、川内勝、藤山祐弥、落合勇仁、樋口亮太、三小田伸之、篠原秀季、**竹尾 透**、中潟直己
ラット生殖工学技術の習得に関する知見 -精子凍結融解および体外受精-
第 55 回日本実験動物技術者協会 2021 年 10 月 14-16 日
- (14) 山下紀代子、近藤朋子、石田恵理、坂口摩姫、弟子丸優果、三小田伸之、岩本まり、高橋 郁、坂本 亘、土山修治、中尾聡宏、中川佳子、中潟直己、**竹尾 透**
コロナ禍における精子冷蔵輸送法を活用した遺伝子改変マウスのバックアップ対策
第 55 回日本実験動物技術者協会 2021 年 10 月 14-16 日
- (15) 三小田伸之、中尾聡宏、山鹿優真、**竹尾 透**、中潟直己
各種系統ラットにおける凍結精子の受精能について
第 55 回日本実験動物技術者協会 2021 年 10 月 14-16 日
- (16) 石田恵理、近藤朋子、山下紀代子、坂口摩姫、弟子丸優果、三小田伸之、岩本まり、高橋 郁、坂口 香織、坂本 亘、土山修治、中尾聡宏、中川佳子、中潟直己、**竹尾 透**
CARD マウスバンクにおける各種マウス系統に対する超過剰排卵誘起法の成績
第 55 回日本実験動物技術者協会 2021 年 10 月 14-16 日
- (17) 中村直子、川辺正等美、石田恵理、**竹尾 透**、荒木喜美、鳥越大輔
動物実験施設における抜き取り検査および微生物モニタリング項目以外の検査に関する重要性
第 55 回日本実験動物技術者協会 2021 年 10 月 14-16 日
- (18) 中尾聡宏、山鹿優真、久保田凌、土山修治、中潟直己、**竹尾 透**
マウス・ラット生殖工学技術指導システムの開発とオンライン研修会の実施
第 44 回日本分子生物学会 2021 年 12 月 2 日
- (19) 山鹿優真、中尾聡宏、三小田伸之、中潟直己、**竹尾 透**
DMSO および Quercetin がラット冷蔵精子の運動能、受精能、発生能に与える影響
第 44 回日本分子生物学会 2021 年 12 月 2 日
- (20) **竹尾 透**
実験動物管理者のためのマウス生殖工学の基礎と応用
日本実験動物学会実験動物管理者等研修会 2022 年 2 月 7 日
- (21) **竹尾 透**、中尾聡宏、中川佳子、中潟直己
疾患モデル動物の作製、保存、繁殖に関する最先端技術の開発
新潟大学脳研究所共同利用共同研究セミナー 2022 年 2 月 9 日

(22) 竹尾 透

生殖工学技術を活用したバイオリソースの新展開 第 18 回生命資源研究・支援センターシンポジウム
2022 年 3 月 8 日

(23) 竹尾 透

受精適期における精子選別機構の解明
京都大学ウイルス・再生医科学研究所「再生医学・再生医療の先端 融合的共同研究拠点」共同研究報告
会 2022 年 3 月 17 日

自己評価：コロナ禍において学会等の活動が制限される中で、国内外の学会にて 28 回の発表を行い、当研究室の研究や研究支援活動を周知できたことは高く評価できる。

4) 研究資金（科学研究費）

- (1) 研究代表者：竹尾 透、科学研究費基盤研究（C）「未活性型精子を標的とした新規不妊治療法の開発」、（直接経費：1,300 千円、間接経費：300 千円）
- (2) 研究代表者：竹尾 透、科学研究費独立基盤形成支援、（直接経費：1,500 千円）
- (3) 研究代表者：近藤 玄、研究分担者：竹尾 透、科学研究費基盤研究（B）「新規 GPI アンカー型タンパク質からわかる精子の機能分化」、（直接経費 700 千円、間接経費：210 千円）
- (4) 研究代表者：浜崎伸彦、研究分担者：竹尾 透、科学研究費基盤研究（B）「転写因子誘導卵母細胞を基盤とした減数分裂誘導機構の解明と再構築」、（直接経費 600 千円、間接経費：0 千円）
- (5) 研究代表者：入江徹美、研究分担者：竹尾 透、科学研究費基盤研究（C）「ニーマン・ピック病 C 型に対する聴覚障害フリーなシクロデキストリン療法の確立」、（直接経費 100 千円、間接経費：0 千円）

自己評価：本年度獲得した研究資金を有効に活用し、論文発表・学会発表等多くの研究成果を得ることができた。また、生殖機能改善に関する新たな研究テーマに対する研究資金や共同研究に関する研究資金を獲得したことは、高く評価できる。

5) 研究資金（科学研究費以外）

- (1) 研究代表者 竹尾 透、研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム（A-STEP）トライアウトタイプ「精子冷蔵輸送技術を用いた実験動物スマートシェアリングシステムの構築」、3,000,000 円
- (2) 研究代表者 竹尾 透、京都大学ウイルス・再生医科学研究所、再生医学・再生医療の先端融合的共同研究拠点事業、「受精適期における精子選別機構の解明」、400,000 円
- (3) 研究代表者 竹尾 透、研究分担者 中川佳子、中尾聡宏、新潟大学脳研究所共同研究経費 「疾患モデル動物の作製、保存、繁殖に有用なゲノム編集および生殖工学技術の開発」、205,000 円
- (4) 研究代表者 江良沢実、研究分担者 竹尾 透、 受託研究費：AMED 創薬基盤推進研究事業「新技術と新治療コンセプトに基づく先天代謝異常症に対する治療薬開発」2,000,000 円

自己評価 研究代表者や研究分担者として科学研究費補助金を獲得し、研究活動に有効に活用できている。また、当分野の強みである生殖工学技術や遺伝子工学技術に関する研究およびこれら技術の応用に関する研究、研究費が獲得できており、極めて高く評価できる。

6) 企業との共同研究

- (1) 竹尾 透、九動株式会社「マウスおよびラットに関する新規生殖工学技術の開発」、27,000,000 円（直接経費：21,276,923 円、間接経費：5,723,077 円）
- (2) 竹尾 透、プラチナバイオ株式会社「AI を活用したゲノム編集データベースの開発」、1,000,000 円（直接経費：761,538 円 間接経費 228,462 円）
- (3) 竹尾 透、株式会社坪田ラボ「非視覚系光受容体 OPN5 を用いた老化制御」、780,000 円（直接経費：600,000 円、間接経費 180,000 円）

- (4) 竹尾 透、塩野義製薬株式会社「実験動物を用いた受精着床因子の解析に関する共同研究」1,000,000円（直接経費：769,000円、間接経費 231,000円）
- (5) 竹尾 透、株式会社 Dioseve「非減数分裂型卵母細胞のマウス卵巣内における発生挙動観察」2,600,000円（直接経費：2,000,000円、間接経費 600,000円）

自己評価 複数の企業と共同研究を遂行できており、研究費を有効に活用した研究活動を実施できており、極めて高く評価できる。

7) 新規技術の開発

(1) ラット精子の冷蔵保存技術の開発

本研究では、ケルセチンがラット精子の冷蔵保存における運動能および受精能の維持に有用であることを見出し、本知見を活用してラットバンクへの応用を検討している。

自己評価：ラットバンクの基盤となる有用な技術を1件開発しており、高く評価できる。

8) 特許出願・取得

欧州特許取得

整理番号：14042EP41（欧州）

特許登録：2021年8月11日

発明の名称：新規過排卵誘起処理によるマウス卵子の大量作製法

出願人：国立大学法人 熊本大学

発明者：中瀬直己、竹尾 透

9) 所属学会

- (1) 日本実験動物学会
- (2) 日本繁殖生物学会
- (3) 日本分子生物学会
- (4) 日本実験動物技術者協会
- (5) 動物生殖工学研究会
- (6) 日本薬学会
- (7) 日本薬剤師会
- (8) 日本病院薬剤師
- (9) 九州実験動物研究会
- (10) Society for the Study of Reproduction
- (11) The International Society for Transgenic Technologies

自己評価 計 11 の学会に所属し、学会運営への貢献や生殖工学に関する多くの研究成果報告や情報収集できており、非常に高く評価できる。

2. 研究支援に関して

1) 研究支援の概略

資源開発分野では、2000 年より遺伝子改変マウスを中心とした寄託による胚・精子の凍結保存、データベースの構築・公開、品質管理、供給および他施設から当施設に持ち込むマウスの病原微生物クリーニング、当施設以外で作製された凍結胚・精子の保存を担当している。現在までに寄託：2,932 件、供給：1,079 件と安定した保存・供給を実現している。

また、2004 年には、海外からの供給依頼に対する受け入れ体制も確立し、IMSR へのマウスデータベース公開により、現在までに個体 116 件、凍結胚 111 件及び凍結精子 48 件の計 275 件の海外供給を行った。また、2005 年度末より、マウスを第三者へ分与しない、また、そのマウスの情報を公開しないという条件で、有料にてマウス胚/精子の凍結保存サービスを開始した。業務開始から現在まで 1,910 の依頼があり、ユーザーのニーズに応える形となっている。2013 年の CRISPR/Cas 技術を用いた遺伝子改変マウスの作製法が開発されて以来、マウスの作製および保管に関するニーズが高まっている。2018 年には、AMED の老化研究プロジェクトの支援拠点となったことから、マウスの大量作製の依頼が増加している。一方で、2016 年の熊本地震、2020 年以降の新型コロナウイルス感染症の流行もあり、マウスバンクに対する依頼数が変化している。特に、2020 年の新型コロナウイルス感染症では、遺伝子改変マウスの凍結精子をバックアップとして保管することや施設間における遺伝子改変マウスの輸送方法として生体輸送に代わり、精子の冷蔵輸送技術の有用性が高まっている。

研究所間における凍結胚および精子の授受を円滑に行う目的で、研修会の開催による生殖工学技術の普及に努めており、マウス生殖工学技術の標準技術として、“CARD Protocol” が世界中に広まっている。

国際的な共同研究が増加傾向にあることから、米国のジャクソン研究所、UC Davis、中国の上海交通大学と NIFDC、韓国の韓国生命工学研究院バイオエバリュエーションセンター、英国の MRC ハーウェル、スペインの CNB-CSIC、台湾の台湾国家実験動物センター及び豪国のオーストラリア国立大学 APF、フランスのパストール研究所、ウルグアイのパストール研究所モンテビデオと部局間協定を締結し、マウスリソースや生殖工学技術に関する学術・技術交流を行うことにより、国際的な研究協力体制を構築している。

2) 寄託

寄託者は、まず、所定の手続き（マウス胚/精子凍結保存依頼書、第三者への供給に関する承諾書、組換え DNA 実験計画書作成のための情報、プライマーと PCR 条件についての情報、寄託マウスに関する情報）を行った後、寄託マウスを当施設に輸送する（輸送費 CARD 負担）。輸送されたマウスを用いて体外受精を行い、得られた 2 細胞期胚を 1 系統あたり 200 個以上（40 個/チューブ・5 本）凍結保存する。遺伝子改変マウスの場合は、同時に精子の凍結保存（10 ストロー）も行う。体外受精が困難な系統に関しては、レーザー穿孔卵子を用いた体外受精を行うか、過排卵処理を行った雌マウスと雄を交配させ、卵管灌流により 2 細胞期胚を採取している。2021 年度の寄託件数は、143 件である（表 1、図 1）。

表 1 生命資源研究・支援センターにおける寄託件数

2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
144	97	67	89	116	109	151	169	159	231	232	90	75	105	106	130	147	147	133	112	180	143

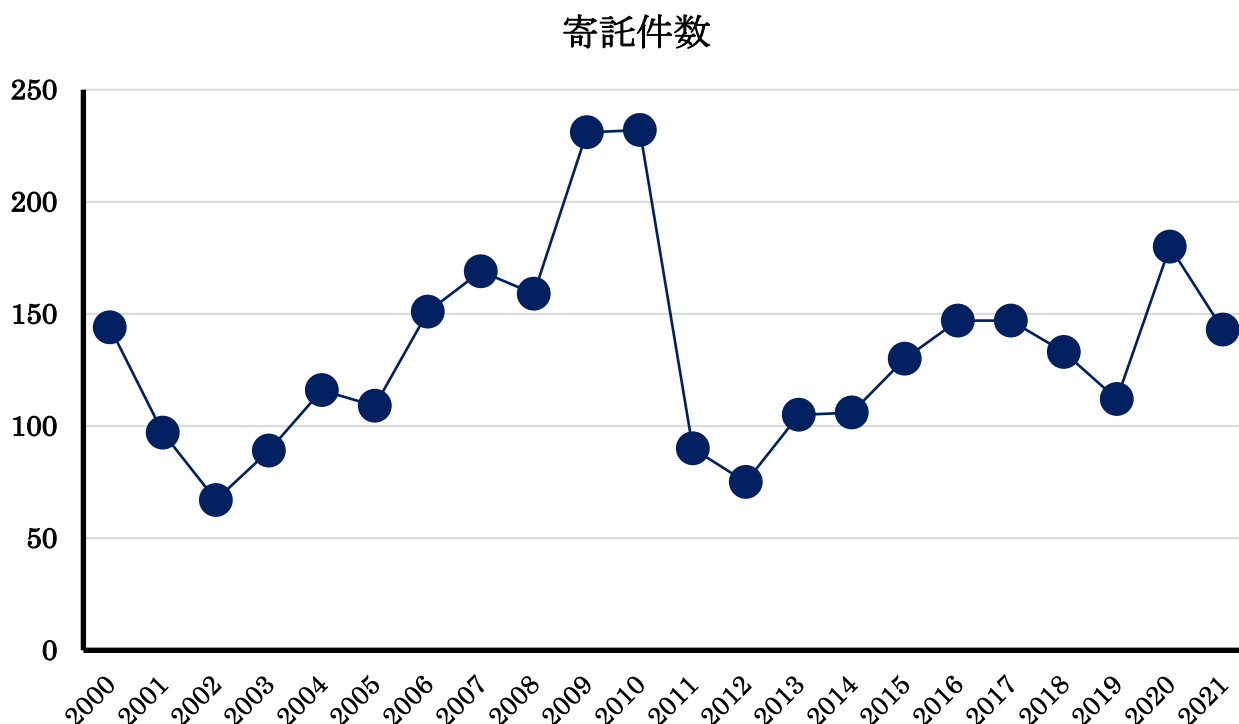


図 1 CARD マウスバンク寄託件数の推移

3) 品質管理

凍結保存を終了した 2 細胞期胚 1 チューブ (40~60 個) を融解し、偽妊娠雌マウスの卵管に移植して、産子への発生能を確認する。その後、生まれた産子の病原微生物検査を行い (実験動物分野担当) 感染の有無を判定する。さらに、これらの産子について、寄託者より送付されたプライマーを用いて PCR を行い、導入遺伝子の確認を行う。産子への発生、病原微生物検査、導入遺伝子の確認を品質管理の項目とし、これら全ての項目に異常のないマウス系統の情報をデータベース化し Web 上 (CARD R-BASE、<https://cardmice.com/rbase/>) で公開する。凍結精子については、1 本のストローを融解し、その運動性を確認する。胚の品質管理により産子への発生能を確認することは、保存してある遺伝資源の品質を保証するために極めて重要な工程である。本年度は、寄託された系統のうち 42 系統 (合計 2,114 系統) について品質管理を終え、寄託者に凍結保存完了通知書を送付している。

4) CARD R-BASE

国立遺伝学研究所、ゲノム機能分野の荒木正健先生および実験動物分野の鳥越大輔先生の協力の下に、CARD に寄託されたマウスに関する情報 (系統情報、遺伝子情報、疾患情報または応用分野等) をデータベース化し、CARD R-Base としてオンラインで自由に閲覧できるようにしている。CARD R-Base の検索では、現在までに 2,396 系統のマウス情報について、日本語、英語版で系統、遺伝子、研究者、論文、応用分野、CARD ID でおこなうことが可能である。

2021 年 5 月からは、CARD R-Base の情報を熊本大学内のサーバーに移動し、新たなウェブサイトから検索できるようになっている (<https://cardmice.com/rbase/>、図 2)。



図 2 新規に制作した CARD R-BASE のウェブサイト

5) CARD R-BASE の閲覧

2001年に立ち上げた CARD R-BASE は、現在月平均 11,292 件のアクセスがあり、1,423 人が利用している。

6) International Mouse Strain Resource (IMSR) へのマウス情報転送

マウスバンクの国際組織である International Mouse Strain Resources (IMSR : <http://www.informatics.jax.org/imsr/index.jsp>) に加盟し、CARD R-BASE に記載されているマウス情報の中から IMSR へ情報を転送することが承諾されているものを公開している。本年度は新たに 127 系統（合計 1,884 系統）を公開した。

7) Federation of International Mouse Resources (FIMRe) の設立・加盟

FIMRe は、世界各国のマウスリソースバンクが協力して凍結保存された胚、配偶子、ES 細胞等を効率的に供給できる体制を構築する機関であり、現在世界にある 17 のリソースバンクにより運営され、CARD はこの設立メンバーとして加盟している。

8) Asian Mouse Mutagenesis and Resource Association (AMMRA) の設立・加盟

アジアでのマウスミュータジェネシスとリソースのネットワーク形成のため、2006年に10施設が加盟し、AMMRA (<http://ammra.info/>) が設立された。1stAMMRA ミーティングが2006年に中国・上海で開催され、前回はオンラインで The 2021 AMMRA & AMPC meeting が開催された (2021年5月)。

9) 供給

マウスの供給を希望する者（供給依頼者）は、CARD R-BASE を閲覧し、希望するマウス系統を CARD に依頼する（有料）。まず、保存凍結胚供給申請書、マウス保存凍結胚供給に係る同意書を CARD に送付する。

寄託者による条件付きの場合は、供給依頼者が直接連絡を取り、寄託者からの文書による承諾書（MTA）を得て、それを同時に送付する。CARD では書類を受領した後、その供給依頼に対して、順次マウスの供給を行う。凍結胚の場合は直ちに専用の輸送器（ドライシッパー）にて依頼者へ送付するが、個体の場合は凍結胚から個体を作製し、病原微生物検査を行った後（実験動物分野担当）、生後 4-6 週頃に依頼者へマウスを送付する（輸送費依頼者負担）。従って、個体での供給は 2-3 ヶ月を要する。

2021 年度の供給件数は、国内では個体 7 件（91 匹）、凍結胚 3 件（180 個）、凍結精子 13 件（26 本）、海外では個体 2 件（26 匹）、凍結胚 8 件（720 個）及び凍結精子 7 件（14 本）の計 40 件である（表 2、図 3）

表 2 生命資源研究・支援センターにおける供給件数

年度	件数 /供給数	国内				国外			合計
		個体	凍結胚	凍結精子	冷蔵胚	個体	凍結胚	凍結精子	
2000	件数	3	1						4
	供給数	14	40						
2001	件数	9	1						10
	供給数	202	40						
2002	件数	25	9						34
	供給数	379	360						
2003	件数	22	11						33
	供給数	211	440						
2004	件数	39	10			4	5		58
	供給数	530	400			25	200		
2005	件数	27	7			2	3		39
	供給数	323	280			6	120		
2006	件数	22	8			4	8		42
	供給数	184	320			54	320		
2007	件数	23	8			2	2		35
	供給数	186	320			35	80		
2008	件数	28	12			12	6		58
	供給数	146	480			68	240		
2009	件数	34	14			9	11		68
	供給数	734	560			119	440		
2010	件数	39	18			10	10		77
	供給数	346	720			51	800		
2011	件数	27	16	3		10	10	2	68
	供給数	171	640	6		64	800	4	
2012	件数	32	10	6		8	10		66
	供給数	224	400	12		28	800		
2013	件数	24	10	1		8	10	2	55
	供給数	149	400	2		69	800	4	
2014	件数	16	17	8	1	4	7	4	57
	供給数	176	680	16	40	50	560	8	
2015	件数	27	14	6		9	3	4	63
	供給数	361	560	12		42	120	8	
2016	件数	22	17	9		7	5	3	63
	供給数	77	1020	18		73	400	6	
2017	件数	22	10	8		5	5	8	58
	供給数	105	800	16		22	400	16	
2018	件数	14	9	18		3	1	7	52
	供給数	110	540	36		14	80	14	
2019	件数	13	12	7		11	3	9	55
	供給数	44	720	14		79	240	18	
2020	件数	17	10	15		6	4	2	54
	供給数	150	600	10		16	320	4	
2021	件数	7	3	13		2	8	7	40
	供給数	91	180	26		26	720	14	

供給件数

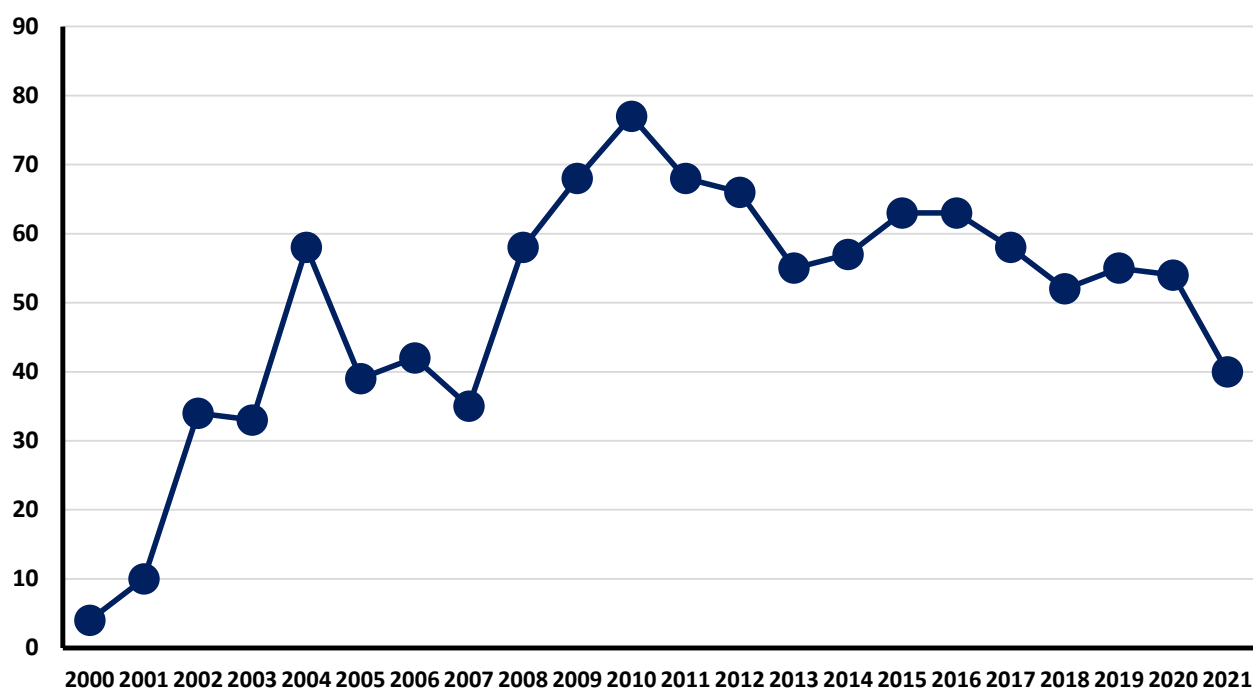


図3 CARD マウスバンクにおける供給件数の年次推移

10) 有償マウス胚・精子バンク

2005年度末よりマウスを第三者へ分与しない、また、そのマウスの情報を公開しないという条件で、有料にてマウス胚/精子の凍結保存サービスを本格的に開始した。<http://card.medic.kumamoto-u.ac.jp/card/japanese/gyoumu/orderexsecret.html>。胚・精子の凍結保存に必要な料金以外に希望保存期間に必要な料金、凍結保存した胚・精子からマウス個体作製のための料金が必要になる。まず、依頼者は、凍結保存についての依頼書類 (<http://card.medic.kumamoto-u.ac.jp/card/japanese/pdf/files/freezesecret.pdf>) マウス胚・精子凍結保存依頼書、組換え DNA 実験計画書作成のための情報、依頼マウスに関する情報を CARD に送付する。書類確認、料金納付確認後、依頼者がマウスを CARD へ送付する（輸送費依頼者負担）。CARD では、それらマウスから精子および体外受精で得られた胚を凍結保存する。保存期間満了後は、依頼者は保存期間の延長、凍結胚/精子またはマウス個体の返還、あるいは CARD マウスバンク (<http://card.medic.kumamoto-u.ac.jp/card/japanese/gyoumu/orderex.html>) への寄託（無料）のいずれかを選択し、CARD に連絡する。業務開始から現在までの胚あるいは精子の凍結保存件数は1,910件であり（表3、図4）、それら凍結細胞から合計44,970匹の産子を作製している（表4、図5、図6）。また、作製したこれら産子はすべて病原微生物学的にクリーンであった。なお、寄託の場合と同様、凍結保存した胚の品質管理を行っており、本年度は、有償バンクを利用して凍結保存されたもののうち、762系統（合計1,952系統）について品質管理を行っている。

表3 胚/精子の凍結保存件数（有償バンク）

胚/精子の凍結件数

年度	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	合計
件数	6	32	62	141	103	102	82	100	128	126	116	114	113	163	127	228	167	1,910

胚/精子の凍結件数

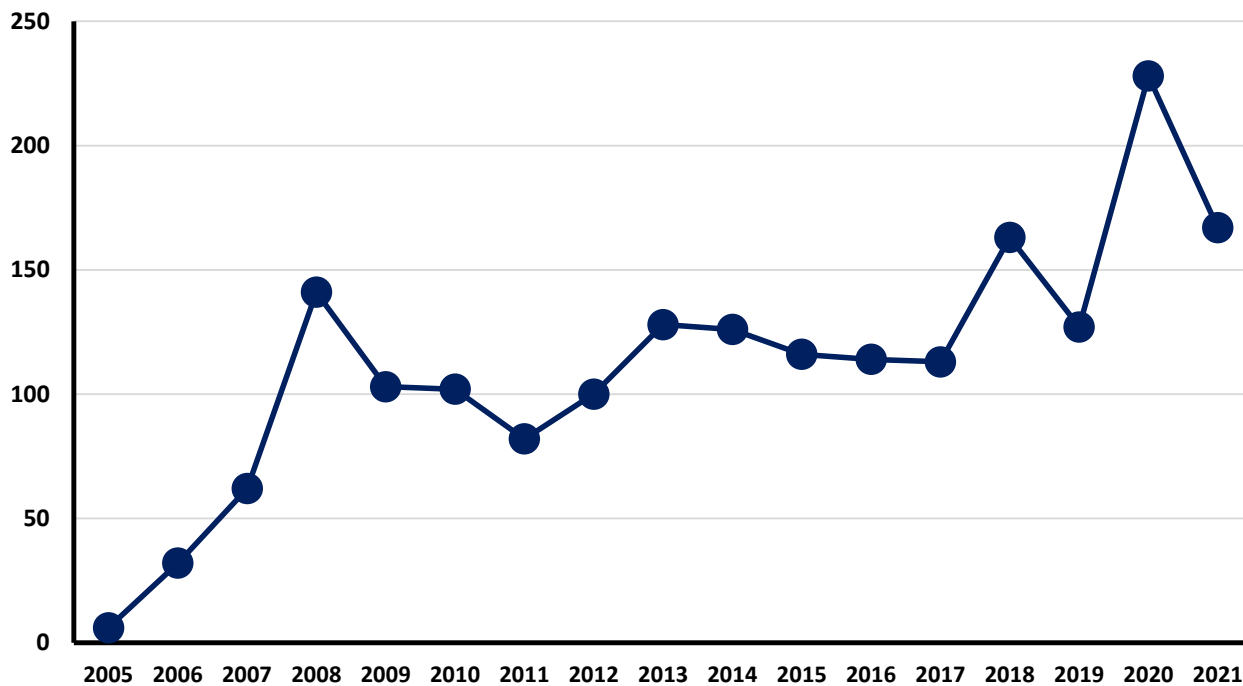


図4 GARD 有償マウスバンクにおける胚/精子の凍結件数の年次推移

表4 有償バンクにおける凍結胚あるいは精子からの産子作出件数

胚/精子からの個体作製件数

年度	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	合計
件数	6	23	48	108	86	91	85	91	73	128	112	74	174	387	237	264	232	2219
匹数	146	634	1,235	1,373	1,389	2,081	1,545	2,162	1,650	2,318	2,921	2,018	2,855	7,579	5,052	4,891	5,121	44,970

胚/精子からの個体作製件数

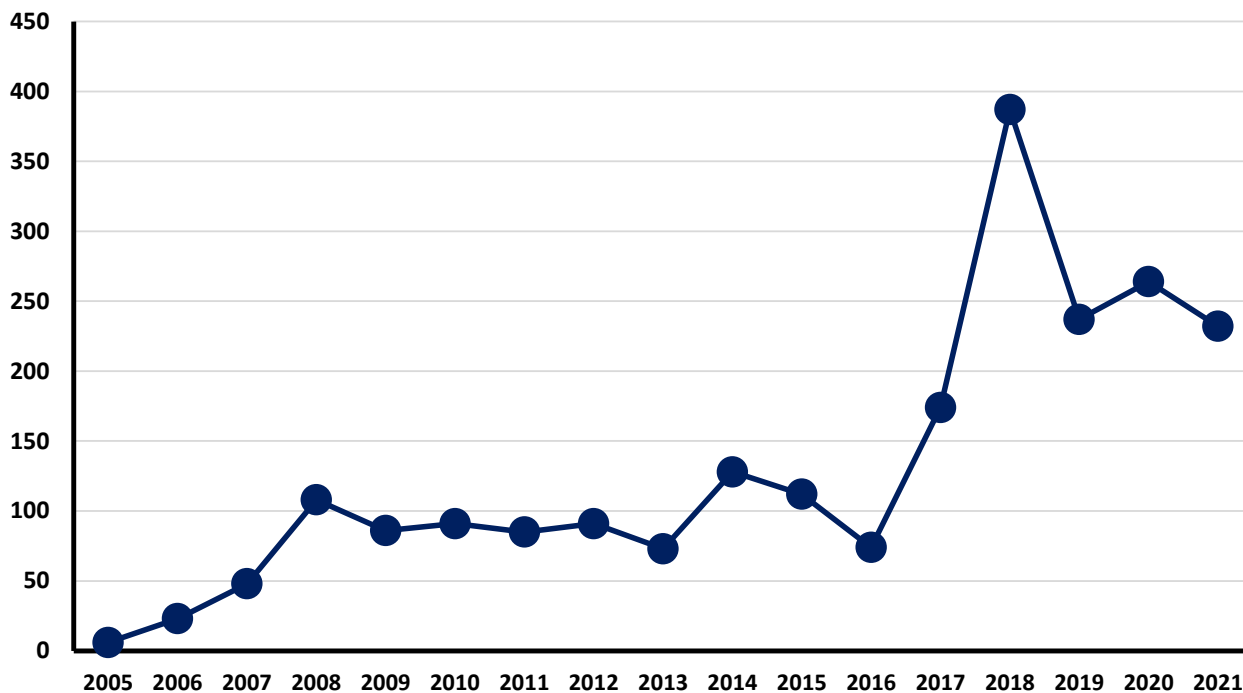


図5 凍結胚/精子からの個体作製件数の年次推移

胚/精子から作製した個体数

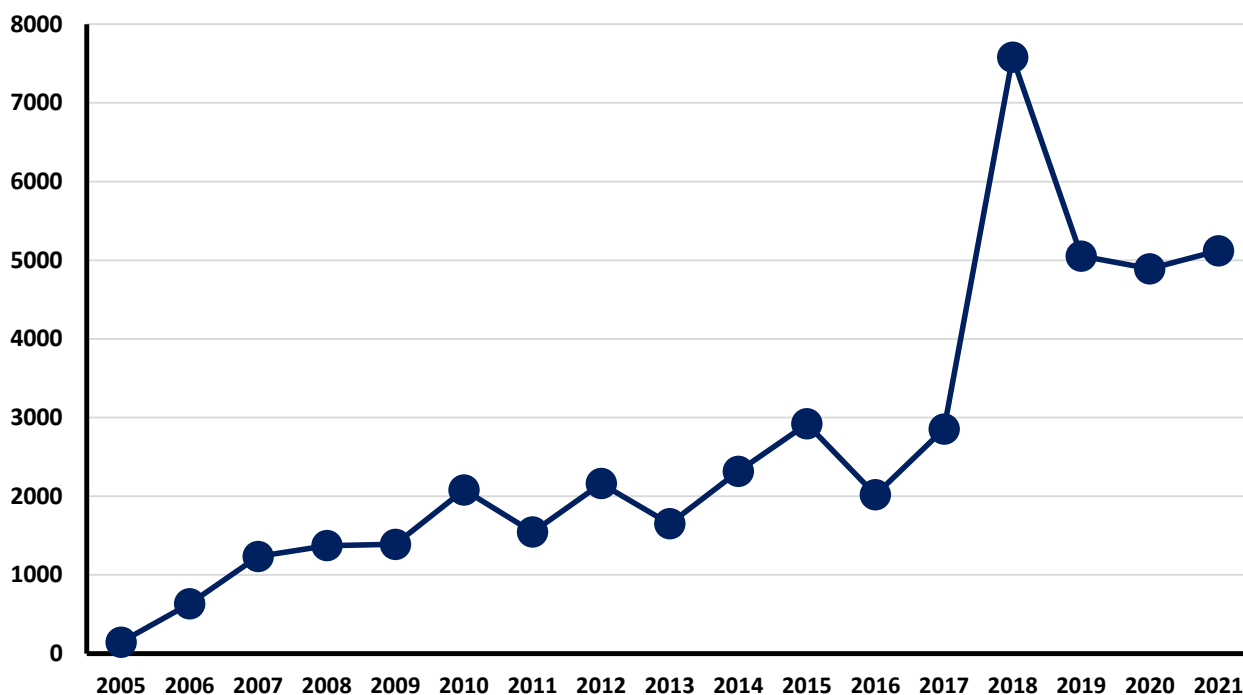


図6 凍結胚/精子から作製した個体数の年次推移

自己評価 寄託件数の増加および有償バンクにおける保存件数が増加しており、遺伝子改変マウスの保管について順調に成果を上げている。また、有償マウス胚・精子バンクを活用し、遺伝子改変マウスを用いた薬効解析や毒性評価を実施するための計画生産に対する需要もあり、動物実験の効率化に貢献していることは、非常に高く評価できる。

1 1) 有償ラット胚・精子バンク

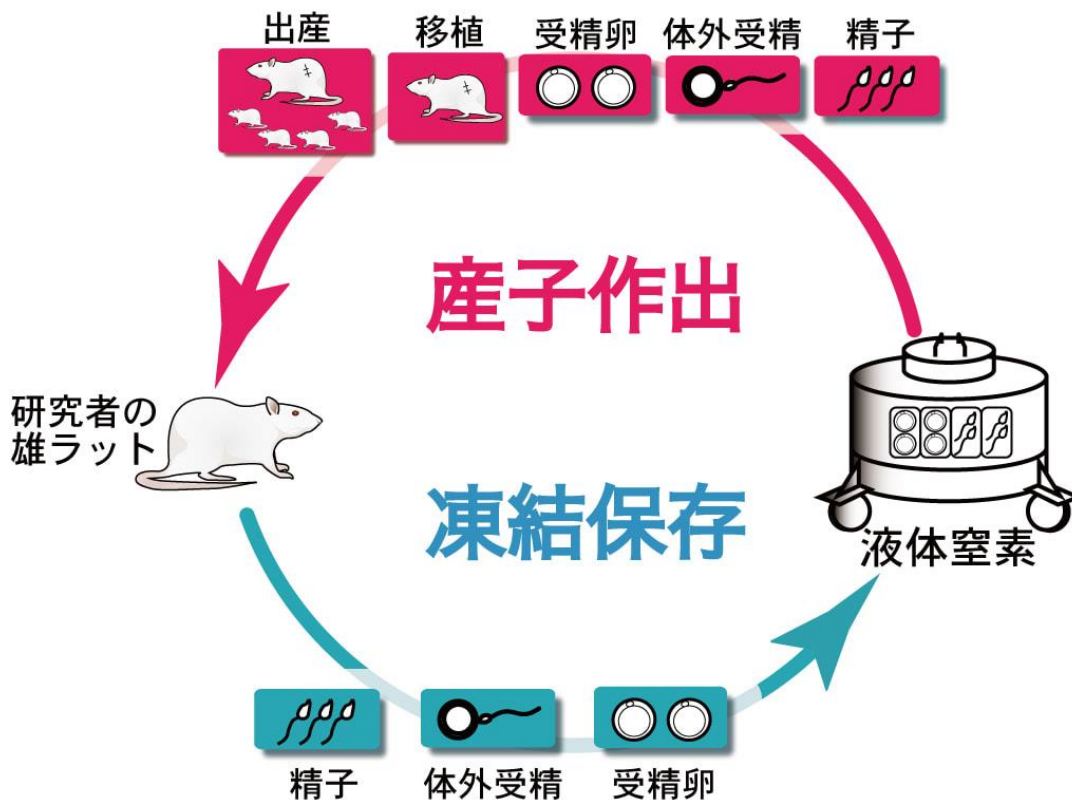
2020 年度よりラットを第三者へ分与しない、また、そのラットの情報を公開しないという条件で、有料にてラット胚/精子の凍結保存サービスを本格的に開始した (CARD ラットバンク :

<https://ratbank.weebly.com/>)。ラットバンクの利用には、胚・精子の凍結保存に必要な料金以外に、希望保存期間に必要な料金、凍結保存した胚・精子からラット個体作製のための料金が必要になる。

まず、依頼者は、凍結保存についての依頼書類

(https://ratbank.weebly.com/uploads/6/8/7/7/68779861/freezesecret_rat.pdf) 遺伝子改変ラットの作製等 (凍結保存を含む) 申請書、遺伝子組換え生物等及び拡散防止措置の一覧表を CARD に送付する。書類確認、料金納付確認後、依頼者がラットを CARD へ送付する (輸送費依頼者負担)。CARD では、それらラットから精子および体外受精で得られた胚を凍結保存する。保存期間満了後は、依頼者は保存期間の延長、凍結胚/精子またはラット個体での返還いずれかを CARD に連絡する。

業務開始から現在までの胚あるいは精子の凍結保存件数は 6 件であり、それら凍結細胞から合計 92 匹の産子を作製している。また、作製したこれら産子はすべて病原微生物学的にクリーンであった。なお、凍結保存した胚の品質管理を行っており、本年度は、有償バンクを利用して凍結保存されたもののうち、2 系統 (累計 5 系統) について品質管理を行った。



1 2) 動物資源開発研究施設新館動物飼育管理

新館では、遺伝子改変マウスを中心としたマウスの飼育管理業務を行っている。本年度のマウス入荷匹数は 13,780 匹、マウス飼育匹数はのべ 9,016,932 匹である（詳細は、動物資源開発研究施設の 2021 年度活動内容 2. 利用状況 表 5、6 参照）。

また、2021 年 5 月より飼育申込書や変更届についてオンライン化に取り組み、書類での申請から PDF ファイルでの申請に変更した (http://card.medic.kumamoto-u.ac.jp/news/pdforder_new.html)。

自己評価 新館におけるマウス飼育数は年々増加しており、個々の利用者のマウス飼育に対する要望も多くなっているが、利用者へのきめ細かな対応、空調設備のメンテナンスも含めた飼育管理は万全の体制で行っている。新館のマウス飼育管理業務のオンライン化にも取り組んでおり、極めて高く評価できる。

表5 ●マウス入荷匹数（新館）

月	匹
2021年4月	876
5月	1,065
6月	954
7月	1,110
8月	934
9月	1,110
10月	1,345
11月	1,591
12月	1,333
2022年1月	1,276
2月	933
3月	1,253
合計	13,780

表6 ●マウス飼育匹数（新館）

月	匹
2021年4月	664,050
5月	721,959
6月	730,500
7月	852,035
8月	737,707
9月	717,600
10月	758,973
11月	772,710
12月	805,783
2022年1月	787,152
2月	689,836
3月	778,627
合計	9,016,932

3. 社会貢献に関して

1) 学内での役員等

- (1) 医学教育部学生委員会 委員長 (竹尾 透)
- (2) 医学教育部大学院教育委員会 委員 (竹尾 透)
- (3) 進路支援委員会 委員 (竹尾 透)
- (4) 実験動物委員会 委員長 (竹尾 透)
- (5) 施設・環境委員会 委員 (竹尾 透)
- (6) S-HIGO フェロシッププログラム運営委員会 委員 (竹尾 透)
- (7) 生命資源研究・支援センター遺伝子改変動物等データベース管理運用専門委員会 委員長 (竹尾 透)
- (8) 生命資源研究・支援センター広報委員会 委員長 (竹尾 透)
- (9) 生命資源研究・支援センター代議委員会 委員 (竹尾 透)
- (10) 生命資源研究・支援センター運営委員会 委員 (竹尾 透)

自己評価：所属するセンターの各種委員を務め、その重責を果たしている。

2) 学外での役員等

- (1) 日本実験動物学会 国際交流委員会 委員 (竹尾 透)
- (2) 日本実験動物学会 将来検討委員会委員 委員 (竹尾 透)
- (3) 日本実験動物学会 実験動物管理者研修制度委員会 委員 (竹尾 透)
- (4) 日本遺伝学研究所 生物遺伝資源委員会 委員 (竹尾 透)
- (5) 動物生殖工学研究会 理事 (竹尾 透)
- (6) Journal of Reproduction and Development Editor (竹尾 透)
- (7) International Society for Transgenic Technologies Board Member (竹尾 透)

自己評価：多くの学会や委員会において、理事・評議員・委員を務めたことは、高く評価される。

3) 実験動物検査計画書の審査

学内で提出された実験動物計画書の審査を行った。(表 7)

表 7 実験動物計画書審査件数

4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	合計
27	12	5	9	6	6	5	1	3	6	13	65	158

4) 海外研究機関との部局間協定

- (1) ジャクソン研究所 (米国) (2004年10月～)
- (2) 韓国生命工学研究院バイオエバリュエーションセンター (韓国) (2008年4月～)
- (3) 台湾国家実験動物センター (台湾) (2010年10月～)
- (4) Mary Lyon Center, MRC Harwell (英国) (2011年2月～)
- (5) National Institutes for Food and Drug Control (NIFDC) (中国) (2012年4月～)
- (6) The State Agency Spanish National Research Council (CSIC) (スペイン) (2012年11月～)
- (7) Mouse Biology Program, University of California, Davis (米国) (2013年4月～)
- (8) Australian Phenomics Facility, The Australian National University (オーストラリア) (2014年3月～)
- (9) パスツール研究所 (フランス) (2015年8月～)
- (10) パスツール研究所モンテビデオ (ウルグアイ) (2017年4月～)
- (11) 上海交通大学 (中国) (2018年8月～)

自己評価 9 か国、11 大学・研究機関と部局間協定を締結しており、共同研究、生殖工学およびマウスリソースバンクに関する情報・技術共有など活発な国際交流を行っていることは、高く評価できる。

5) 海外との学術交流・指導・情報交換等

国際交流の実施

(1) 超過剰排卵誘起法を用いた卵子のガラス化保存法に関する研究

Research on simple vitrification of mouse oocytes derived from ultrasuperovulation technique

英国医学研究会議ハーウェル研究所

(2) 超過剰排卵誘起法を用いた効率的な実験用マウスの開発に関する研究

Development of experimental animals using ultrasuperovulation technique

ジャクソン研究所

(3) 超過剰排卵誘起法を用いたゲノム編集技術に関する研究

Research on genome editing technique using ultrasuperovulation technique

スペイン高等科学研究院バイオテクノロジー研究所

(4) 生殖工学に関する高度技術者の養成システムに関する研究

Research on education system for reproductive technology

パスツール研究所

自己評価 欧米やアジア各国の研究機関との共同研究、オンライン会議による交流により、生殖工学技術に関する多くの情報・技術連携を深めることができた。各国の中核を担う研究機関との交流は、マウスバンクの機能強化に極めて有意義であると同時に、当センターの発展に大いに貢献するものと思われる。

6) 共同研究員の受け入れ

(1) マウスおよびラットに関する新規生殖工学技術の開発

企業 九動株式会社

期間 2020年4月1日～2023年3月31日

研究員 三小田伸之

(2) AI を活用したゲノム編集データベースの開発

企業 プラチナバイオ株式会社

期間 2020年11月1日～2022年2月28日

研究員 中川佳子

(3) 非視覚系光受容体 OPN5 を用いた老化制御

企業 株式会社坪田ラボ

期間 2020年12月1日～2022年11月30日

研究員 早野元詞

(4) 実験動物を用いた受精着床因子の解析に関する共同研究

企業 塩野義製薬株式会社

期間 2021年8月27日～2024年6月30日

研究員 清田浩平

(5) 非減数分裂型卵母細胞のマウス卵巣内における発生挙動観察

企業 株式会社Dioseve

期間 2021年7月19日～2025年3月31日

研究員 Kaharul Kahar

7) 産学連携による成果

九動株式会社との共同研究により、良好な凍結保存成績と高い受精率が得られるマウス精子の凍結保存液、前培養培地および体外受精用培地、超過剰排卵誘起剤を開発した。精子凍結保存液・前培養培地は、商品名 FERTIUP として、体外受精用培地は CARD MEDIUM、超過剰排卵誘起剤は CARD HyperOva として九動株式会社から販売されており、産学連携の成果が社会へ還元されている。

自己評価 産学連携の成果として製品が開発されており、社会貢献できており高く評価できる。

8) マウス生殖工学技術オンラインマニュアルの作製

マウス生殖工学技術を解説した電子版マニュアル（日本語版・英語版）を作製し、CARD の web サイトで公開した。本年度は、116 カ国からのアクセスを受け、日本語版 55,549 件、英語版 26,442 件閲覧された。

自己評価 生殖工学技術オンラインマニュアルに加えて、マニュアル本の作製を行った。これにより、当分野で開発したマウス生殖工学技術を世界中に普及させたことは、極めて高く評価できる。

9) パンフレットの作成および配布

研究者に提供するサービスを解説した CARD マウスバンクシステムの日本語版および英語版リーフレットを作製、国内外の主要なマウスバンクおよび動物実験施設に配布した。また、CARD マウスバンクの紹介アニメーションを制作し、Youtube に公開（日本語版：<https://www.youtube.com/watch?v=hicGUrGbz30>、英語版：<https://youtu.be/0xqo5p-wSHo>）した。

自己評価 マウスバンクのパンフレットを作製・配布することにより、CARD マウスバンク研究支援業務の広報活動を積極的に行ったことは、高く評価できる。

10) メールニュースの配信

2005年2月より、メールニュース(cardnews)を立ち上げ、マウスのみならず、実験動物関連の様々な最新の情報を配信している。本年度は27件のメールニュースを配信した（合計422件）。なお、メールニュース配信希望者は、以下のアドレスから登録可能である（<https://mail.shigen.info/list->

touroku/cardnews-touroku.html)。

自己評価 CARD R-BASE の情報やマウスおよび生殖工学に関する情報を中心に、随時、最新情報を配信していることは評価に値する。今後できるだけホットかつタイムリーな話題を数多く、配信する予定である。

1 1) 海外への供給体制

2001 年より、当施設に寄託されているマウスの海外への供給体制を整備し、海外からのマウスの供給依頼に対応している。IMSR での寄託マウス情報の公開により、現在までに、個体 116 件、凍結胚 111 件、凍結精子 48 件の計 275 件の供給を行った。

自己評価 個体の供給体制については、カルタヘナ法、動物の輸入届出制度等、近年多くの法律改正が行われたが、これら法律に遵守して対応し、中核機関として関連する情報を提供することができた。一方、凍結胚の供給体制についても、輸送先への融解操作の指導など、きめ細かな対応を行うことで、凍結胚の輸送システムの確立に貢献したことは意義深いものと思われる。今後、冷蔵胚や精巣上体尾部の輸送法を用いて、海外へのマウスの授受を行う予定である。

1 2) 生殖工学に関するコンサルティング

生殖工学に関する様々な問合せや相談に対し、適切な助言・アドバイスをを行っている。本年度は 65 件の助言・アドバイスをを行った(合計 612 件)。

自己評価 メール、電話、オンライン会議等により、問い合わせに対して適切に助言を行っている。年々、様々な問合せや相談が増えており、生殖工学への関心が高まっていることから、今後、研修やオンラインワークショップを通じてコンサルティングの質を高めていきたい。

1 3) ホームページ開設・更新

2001 年度より資源開発分野のホームページを開設し、トピックスや当分野の業績など、様々なデータの最新情報を紹介している(ページレビュー数: 6,420 件、ユーザー数: 2,992 人)。CARD のホームページへのアクセス数はページレビュー数 42,876 件、ユーザー数 18,822 人が利用している

(<http://card.medic.kumamoto-u.ac.jp/>)。また、マウス生殖工学技術研修会に関する活動についても、ホームページ上で公開している(<http://www.mouse-ivf-training.com/>)。

4. 教育に関して

1) 学内(学部生・大学院生 講義)

講義(実験医学講座)

開催日 オンライン開催

対象者 医学教育部修士課程、博士課程

受講生 26 名

担当者 竹尾 透

講義(発生再生医学理論)

開催日 オンライン開催

対象者 医学教育部博士課程

受講生 34名
担当者 竹尾 透

講義（実験動物学）

開催日 ハイブリッド開催
対象者 医学教育部修士課程
受講者 39名
担当者 竹尾 透

講義（大学院医学実験講座）

開催日 オンライン開催
対象者 医学教育部博士課程
受講者 115名
担当者 竹尾 透

実習（医学部基礎演習）

開催日 2021年4月5日-7月13日
対象者 医学部生
受講生 2名
担当者 竹尾 透

講義（最先端の生命科学 a）

教養教育
開催日 オンライン開催
受講生 181名
担当者 竹尾 透

講義（動物実験実施者及び飼養者に対する教育訓練）

開催日 令和3年度はe-ラーニングにより実施したため、受講者によって受講日は異なる
受講生（動物実験実施者及び飼養者） 526人
担当者 竹尾 透

講義（発生生物学）

開催日 ハイブリッド開催
受講生 96名（薬学部）
担当者 竹尾 透

講義（資源開発学演習）

開催日 オンライン開催
受講生 2名（薬学部）
担当者 竹尾 透

実習（生殖工学実習）

開催日 2022年1月18日-19日（オンライン開催）
受講生（薬学部創薬・生命薬科学科2年生）39人
担当者 竹尾 透、中尾聡宏、伊藤琴乃、黒島星利菜、久保田凌、
前田龍成、下清水綾菜

自己評価 講義では、デジタル技術を活用して、学生に生殖工学技術やマウスリソースに関して最新の情報を提供している。また、講義のみならず、薬学部創薬・生命薬科学科2年生への生殖工学実習も実施している。さらに、海外留学生を含む医学教育部博士課程の大学院生を対象とした英語での講義（発生再生医学理

論)、薬学部生を対象とした細胞生物学、発生生物学の講義など、新しい試みも行っており、その実績は極めて高く評価できる。

2) 大学院生 (博士・修士) 指導

伊藤琴乃 (医学教育部 医科学専攻 博士課程 1年)
黒島星利菜 (薬学教育部 修士課程 2年)
山鹿優真 (医学教育部 医科学専攻 修士課程 2年)
前田龍成 (医学教育部 医科学専攻 修士課程 1年)
久保田凌 (薬学教育部 修士課程 1年)

3) 学部生指導

下清水綾菜 (薬学部創薬生命薬科学科 4年)
古閑礼涼 (薬学部創薬生命薬科学科 3年)
若杉理乃 (薬学部創薬生命薬科学科 3年)

自己評価：当研究室の学生は、マウスに関する新しい生殖工学技術に精力的に取り組み、大きな成果を上げている。今後も積極的な学生の受け入れを行い研究の発展・教育に努めたい。

4) 生殖工学技術研修

・ラット生殖工学研修会(受講生:)

開催日: 2021年11月10日、2021年12月8日 - 2021年12月10日

担当講師: 中潟直己、三小田 伸之、山鹿 優真、竹尾 透

主催: 熊本大学生命資源研究・支援センター

ウェブサイト: <https://cardrat2021.weebly.com/>

・体験型子ども科学教室『生命の設計図を凍結保存する』(受講生: 18名)

開催日: 2021年11月20日

担当講師 竹尾 透、中尾 聡宏、前田 龍成、久保田 凌

主催: 熊本大学生命資源研究・支援センター、体験型科学館 0-Labo



・CARD-NELAC Online Workshop on Mouse Reproductive Technology (受講生: 4名)

開催日: 2022年2月24-25日

担当講師: 竹尾 透、中尾 聡宏

主催: 熊本大学生命資源研究・支援センター、コンケン大学 North East Laboratory Animal Center

自己評価 学内の学生やスタッフを対象としたラット生殖工学研修会、小中学生向けの生殖工学実習、オンライン研修システムを用いた国際生殖工学研修会を実施した。コロナ禍ではあったが、生殖工学に関する初めての取り組みに挑戦しており、極めて高く評価できる。

(5-3) ゲノム機能分野

1. 研究開発に関して

1) 研究開発活動の概略

ゲノム機能分野では、可変型遺伝子トラップクローンデータベース (EGTC) を構築し、EGTC クローンを活用した遺伝子の機能解析を中心に研究活動を行なっている。2021 年度は、染色体特異的にクラスターを形成しているトラップ領域 (CSCT) と、遺伝子はないのにトラップクローンが集積している領域 (TCAA) の機能解析を行なった。さらに多血症やグルタル酸尿症 2 型、急性骨髄性白血病のヒト疾患モデルマウスの表現型解析により、原因遺伝子と表現型の関連や病態のメカニズム解明に向けて積極的に研究を行なった。それぞれの概略を下記に示す。

(1) 可変型遺伝子トラップクローンデータベース (EGTC) の構築と維持管理

EGTC クローンに関して、国内 18 グループ、国外 27 グループと共同研究を行っている。2021 年度は、Ayu21-T167 を利用した国際共同研究が Nature Communications に、Ayu21-KBW111 に関連した国際共同研究が J. Immunology に、Ayu21-B186 を利用した国内共同研究が Genes to Cells に掲載されたので、EGTC の『Topics』に掲載した。また、コンディショナルノックアウトを行う際に重要なタモキシフェンの投与方法に関する吉信 公美子の論文が Experimental Animals に掲載されたので、これも『Topics』で紹介している。

(2) 染色体特異的にクラスターを形成しているトラップ領域 (CSCT) の解析

EGTC でトラップした遺伝子のアノテーションを行う過程において、染色体特異的にクラスターを形成しているトラップ領域を発見し、Chromosome Specific Clustered Trap region (CSCT) と名付けた。マウス 2 番染色体、4 番染色体、12 番染色体及び 13 番染色体上に存在し、それぞれ CSCT2, CSCT4, CSCT12 及び CSCT13 とし、ゲノム編集技術で各 CSCT 領域全体を欠損させたノックアウトマウスを作製し、その表現型解析を行なった。また、主に CSCT13 の表現型解析を中心とした武田 伊世の論文が Genes to Cells に掲載されたので、『Topics』で紹介している。

(3) 遺伝子はないのにトラップクローンが集積している領域 (TCAA) の機能解析

トラップクローンのアノテーションを行う過程において、遺伝子の存在が確認できず、転写産物も確認できないが、トラップクローンが数多くマップされている領域を発見した。このような領域を TCAA: Trap Clone Accumulated Area と呼ぶことにした。TCAA 領域がマウスゲノム全体でどれくらい存在するのかを推定し、生体内において何らかの機能を有しているのか検討した。なお、『遺伝子はないのに遺伝子トラップクローンが集積している領域 (TCAA) の機能解析』というテーマで科研費・基盤研究 (C) に予算申請し、採択された。課題番号：21K05999、研究代表者：荒木 正健、2021~2023 年度、直接経費：330 万円、間接経費：99 万円、合計：429 万円。

また、この研究に関連して、新たなウェブサイト：クロモエクセル (Chromoexcel by EGTC) を構築し、一般公開を開始した [<https://chxl.egtc.jp>]。これは、マウスゲノムブラウザを用いて、染色体 100 kbp 毎の遺伝子の数と遺伝子トラップクローンの数を表したエクセルアートである。クロモエクセルを見ると、広い範囲に渡って遺伝子が全く無い領域 (遺伝子砂漠) が結構あることが分かる。また逆に、遺伝子はあるのに遺伝子トラップクローンが全く無い領域も結構あることが分かる。遺伝子トラップというのは、主に ES 細胞で働いている (発現している) 遺伝子を捕まえる方法なので、遺伝子はあるのに遺伝子トラップクローンが全く無い領域は、その遺伝子が ES 細胞では働いていないことを示唆している。逆に、遺伝子はないのに遺伝子トラップクローンが数多く存在する領域というのは、我々がまだ知らない遺伝子または遺伝子の様なものが存在することを示唆している。

(4) 潜性 (劣性) 遺伝形式を示す自然発生多血症モデルマウス『pocy』の解析

EGTC クローン解析中に偶然発見した、多血症モデルマウス pocy の責任遺伝子と多血および発毛異常との

関係について解析を進めた。エクソーム解析により同定した責任遺伝子候補の点変異を導入したマウスにおいて、一時的な多血症及び発毛異常という *pocv* の表現型が再現されることを確認した。

(5) グルタル酸尿症 2 型モデルマウスの表現型解析

Etfb (electron transferring flavoprotein, beta polypeptide) 遺伝子をトラップしている *Ayu21-KBW90* の表現型解析を行い、グルタル酸尿症 2 型のモデルマウスとしての可能性を検討した。また、このテーマで共同研究を行なっている小児科で発見された、新たな温度感受性ミトコンドリア障害の遺伝子変異について、そのモデルマウスを作製し、表現型解析を行った。

(6) 急性骨髄性白血病患者で検出された miRNA-142 の 1 塩基変異導入マウスの解析

急性骨髄生白血病 (AML) 患者で発見された miR-142 遺伝子の 1 塩基変異を、ゲノム編集技術を用いて C57BL/6N マウスに導入した。ホモ接合体のみならず、ヘテロ接合体においても血液の異常が観察された。2021 年度は、IRCMS の指田 吾郎先生と共同で骨髄細胞移植実験を行い、miR-142-3p の点変異が、loss of function (KO) だけでなく、gain of function として白血病的発症に寄与している可能性が示唆された。

また、疾患モデル分野の荒木 喜美教授が、『マイクロ RNA miR-142 の機能獲得型変異による白血病発症メカニズムの解明』というテーマで科研費・基盤研究 (B) の予算申請を行い、採択された。

2) 著書

なし。

3) 論文発表・・・2021 年度は 6 報発表した。

- (1) Tamoxifen feeding method is suitable for efficient conditional knockout. Yoshinobu, K., Araki, M., Morita, A., Araki, M., Kokuba, S., Nakagata, N., Araki, K., *Exp. Anim.*, 70, 91-100 (2021).
- (2) Endometrial cancer with a POLE mutation progresses frequently through the type I pathway despite its high-grade endometrioid morphology: a cohort study at a single institution in Japan. Monsur M, Yamaguchi M, Tashiro H., Yoshinobu K., Saito F., Erdenebaatar C., Li C., Iwagoi Y., Ohba T., Iyama KI., Katabuchi H., *Med. Mol. Morphol.*, Jun;54(2):133-145 (2021).
- (3) The lncRNA *Caren* antagonizes heart failure by inactivating DNA damage response and activating mitochondrial biogenesis. Sato, M., Kadomatsu, T., Miyata, K., Warren, J., Tian, Z., Zhu, S., Horiguchi, H., Makaju, A., Bakhtina, A., Morinaga, J., Sugizaki, T., Hirashima, K., Yoshinobu, K., Imasaka, M., Araki, M., Komohara, Y., Wakayama, T., Nakagawa, S., Franklin, S., Node, K., Araki, K., Oike, Y., *Nat Commun.*, 12, 2529 (2021).
- (4) MicroRNA-142 Critically Regulates Group 2 Innate Lymphoid Cell Homeostasis and Function. Roberts, L.B., Jowett, G.M., Read, E., Zabinski, T., Berkachy, R., Selkirk, M.E., Jackson, I., Niazi, U., Anandagoda, N., Araki, M., Araki, K., Kasturiarachchi, J., James, C., Enver, T., Nimmo, R., Reis, R., Howard, J.K., Neves J.F. and Lord, G.M., *J. Immunol.*, 206, 2725-2739 (2021).
- (5) Gene trapping reveals a new transcriptionally active genome element: The chromosome-specific clustered trap region. Takeda, I., Araki, M., Ishiguro, K., Ohga, T., Takada, K. Yamaguchi, Y., Hashimoto, K., Kai, T., Nakagata, N., Imasaka, M., Yoshinobu, K., Araki, K., *Genes to Cells*, 26, 874-890 (2021).
- (6) LincRNA-p21 exon 1 expression correlates with *Cdkn1a* expression in vivo. Furuhashi, R.,

4) 学会発表

<国際学会>・・・なし

<国内学会>・・・2021年度は8件発表した。

- (1) 荒木 喜美、吉信 公美子、荒木 正健：「ゲノム編集を用いた2~3 MbにもわたるKRAB-ZFPクラスター領域の欠損アレルの作製」日本ゲノム編集学会第6回大会、2021年6月16日~18日、オンライン開催
- (2) 増田 好美、北元 優梨、吉信 公美子、中潟 直己、鳥越 大輔、中村 直子、柳 久美子、要 匡、荒木 喜美、荒木 正健：「潜性（劣性）遺伝形式を示す自然発生多血症モデルマウス『pocy』の解析」日本ゲノム編集学会第6回大会、2021年6月16日~18日、オンライン開催
- (3) 北元 優梨、増田 好美、古閑 成美、吉信 公美子、中潟 直己、鳥越 大輔、中村 直子、柳 久美子、要 匡、高岡 裕、荒木 喜美、荒木 正健：「潜性（劣性）遺伝形式を示す自然発生多血症モデルマウス『pocy』の解析」日本遺伝学会第93回大会、2021年9月8日~10日、オンライン開催
- (4) 古畑 理樹、今坂 舞、荒木 正健、吉信 公美子、荒木 喜美：「LincRNA-p21 遺伝子領域における転写は隣接するGdkn1aの転写活性化に重要である」日本遺伝学会第93回大会、2021年9月8日~10日、オンライン開催
- (5) 荒木 正健、齋藤 桂花、昇地 高雅、久場 兼裕、池田 琉那、吉信 公美子、山根 万里子、丹羽 仁史、荒木 喜美：「Trap Clone Accumulated Area (TCAA) は胚性幹細胞の多能性維持に関与している可能性がある」第44回日本分子生物学会年会、2021年12月1日~3日、横浜市（パシフィコ横浜）
- (6) 吉信 公美子、川下 真奈、荒木 喜美、荒木 正健：「マウスゲノム領域”CSCT”の特徴」第44回日本分子生物学会年会、2021年12月1日~3日、横浜市（パシフィコ横浜、オンライン参加）
- (7) 永井 琢哉、関本 朝久、山口 洋一朗、黒木 修司、田島 卓也、今坂 舞、吉信 公美子、荒木 喜美、荒木 正健、帖佐 悦男：「骨表現型スクリーニングで選別したTmem161a欠損トラップマウスは酸化ストレス応答に関与し骨量増加を呈する」第36回日本整形外科学会基礎学術集会、2021年10月14-15日、Web開催
- (8) 北元 優梨、増田 好美、古閑 成美、吉信 公美子、中潟 直己、鳥越 大輔、中村 直子、柳 久美子、要 匡、高岡 裕、荒木 喜美、荒木 正健：「自然発生突然変異マウス『pocy』の多血機序の解析」先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会、2022年2月2日~3日、滋賀県大津市（琵琶湖ホテル）

5) 特許取得

なし

6) 研究費などの資金獲得

[科研費]

- (1) 学術研究助成基金助成金：科学研究費／基盤研究（C）『遺伝子は無いのに遺伝子トラップクローンが集積している領域（TCAA）の機能解析』 研究代表者：荒木 正健
2021年度 直接経費 1,200,000 円、間接経費 360,000 円、合計 1,560,000 円
- (2) 学術研究助成基金助成金：科学研究費／基盤研究（C）『マウスゲノム上に見つけた新しい領域 CSCT の役割』 研究代表者：吉信 公美子、研究分担者：荒木 正健
2020年度 直接経費 1,500,000 円、間接経費 450,000 円、合計 1,950,000 円
- (3) 学術研究助成基金助成金：科学研究費補助金／基盤研究（B）『マイクロ RNA miR-142 の機能獲得型変異による白血病発症メカニズムの解明』
研究代表者：荒木 喜美、研究分担者：荒木 正健
2021年度 分担金 直接経費 400,000 円、間接経費 120,000 円、合計 520,000 円
- (4) 学術研究助成基金助成金：科学研究費／基盤研究（C）『明らかな骨量減少をきたす Itpr1 遺伝子トラップマウスの機能解析』 研究代表者：山口 洋一郎、研究分担者：荒木 正健
2021年度 分担金 直接経費 100,000 円、間接経費 30,000 円、合計 130,000 円

[共同研究]

- (1) 宮崎大学 医学部整形外科 教授 帖佐 悦男
『可変型遺伝子トラップマウスにおける骨軟骨異常のスクリーニング』
- (2) 国立成育医療研究センター ゲノム医療研究部 部長 要 匡
『潜在（劣性）遺伝形式を示す自然発生多血症モデルマウス pocy の解析』
『マイクロ RNA miR-142 の機能獲得型変異による白血病発症メカニズムの解明』
- (3) 筑波大学 医学医療系 教授 高橋 智
『マイクロ RNA miR-142 の機能獲得型変異による白血病発症メカニズムの解明』
- (4) Dr. Rachael Nimmo, University College London (UCL)
『miRNA-142 遺伝子変異マウスの解析』
- (5) Dr. Soo-Hyun Kim, St. George's University of London, Senior Lecturer
『纖毛病モデルマウスとしての Wdr11 遺伝子ヒト化マウスラインの作製と解析』

<研究開発に関する自己評価>

新型コロナウイルス感染拡大の影響で研究活動が制限された期間もあったが、可能な限り研究を進め、論文 6 報、国内学会 8 件の研究成果を発表したことは高く評価できる。研究代表者および研究分担者として科学研究費を獲得し、研究活動に活用している。また、国内及び国外合計 45 グループと共同研究を進めており、国際協力も積極的に進めていると評価できる。

2. 研究支援に関して

1) 研究支援活動の概略

ゲノム機能分野は、遺伝子実験施設の管理・運営を担当し、医学・薬学を含む生命科学分野の研究水準の引き上げに貢献し、研究拠点形成の基盤を支えてきた。

平成 28 年 4 月 14 日及び 16 日に発生した熊本地震により、建物 5 階及び 6 階を使用している遺伝子実験施設の被害は大きかったが、震災復旧予算の措置により、平成 28 年末以降はほぼ正常な活動が行えるようになっている。

平成 16 年度から開始した可変型遺伝子トラップクローンデータベース : EGTC は、ユニークなバイオリソースデータベースとして全世界に公開し、現在、フランス、ドイツ、イギリス、スウェーデン、ハンガリー、スイス、韓国、中国、台湾、シンガポール、アメリカ、カナダ及びチリの研究グループと国際共同研究を推進している。シーケンス受託事業も継続している。施設利用者全員を対象とした GTC On Line News に関しては、2020 年 4 月から 2021 年 3 月末までに 28 通を配信した。詳細は遺伝子実験施設の活動に記載する。

遺伝子実験施設 6 階廊下（講義室の前）に、学内の研究者がポスター発表を行うスペース（アクティブボード）を設置している。基本的には毎月 3 人のポスターを掲示するのであるが、新型コロナウイルス感染拡大の影響も考慮し、2021 年 4 月から 2022 年 3 月までに 18 人が研究発表を行った。

2) 可変型遺伝子トラップクローンデータベース

遺伝子改変マウスは、個体レベルでの遺伝子機能解析を行うための大変有力なツールである。我々は、部位特異的組換えシステムである Cre-lox システムを応用し、単なる遺伝子破壊型の変異を作り出すだけではない『可変型遺伝子トラップ法』を開発し、様々な改良を加えてきた。さらにトラップクローンのデータベースを構築し、平成 16 年 8 月から全世界に公開している。

可変型遺伝子トラップクローンデータベース

The Database for the Exchangeable Gene Trap Clones (EGTC). [<http://egtc.jp>]

<EGTC の特徴>

- (1) PCR とサザンでトラップベクターのシングルコピーインテグレーションを確認している。
- (2) 5' -RACE に用いたプライマーとは異なるプライマーで RT-PCR を行い、トラップした遺伝子とレポーター遺伝子の融合 mRNA の存在を確認している。
- (3) 数多くのトラップクローンに関してキメラマウスを作製し、ジャームライントランスミッションも確認している。
- (4) feeder free TT2 細胞 (KTPU10 及び KTPU8) を使用しているため、培養が楽であるだけでなく、in vitro differentiation の実験が組みやすい。
- (5) プロモータートラップなので、トラップされた遺伝子は null になっている可能性が高い。
- (6) post-insertional modification が可能である。

<DDBJ への登録>

5' -RACE で得られた塩基配列は、大量登録システム (MSS) を用いて、DDBJ に登録している。その際、ジーントラップシーケンスタグは、GSS (genomic survey sequence) というカテゴリーに入る。登録手続完了後、即日一般公開される様に指定している。DDBJ に登録されたデータは、自動的に GenBank および EMBL にも登録される。また、GSS として登録された情報は、EGTC が正式なメンバーとして参加している IGTC (International Gene Trap Consortium) に自動的に登録される様になっている。さらに、ジャクソン研究所の MGI (Mouse Genome Informatics) 及び UCSC Genome Browser にも自動的に取り込まれる様になっている。

<データの検索>

EGTC に登録されているデータを検索する方法として、キーワード検索と塩基配列によるホモロジー検索が出来るようにした。また、すべてのクローンを一覧表で見られるようにしている。一覧表の ID をクリックすると詳細データのページが開き、トラップした遺伝子に関する情報 (Gene Name, Gene Symbol, Chromosome, Genomic Location, Synonyms, Links, Genome Map)、同じ遺伝子をトラップしている他のクローン、トラップクローンに関する情報 (Trap vector, Cell line, Method, Accession, GSS Location, Size, Sequence, Links)、ホモロジーサーチ結果、マウスラインの情報 (CARD ID, Strain Name, Internal Code, Description, Links) を知ることが出来る。

<トラップクロンの供給>

EGTC に登録しているトラップクローンの中で、多くのクローンについてマウスラインを樹立して CARD R-BASE に登録しているので、CARD R-BASE への供給依頼としてマウスまたは凍結胚・精子を送ることにしている。トラップクロンの使用は共同研究を前提としており、研究成果の発表については、第 1 報の著者に名前を入れてもらい、2 報目以降は謝辞に入れてもらう Type A と、1 報目から謝辞に入れてもらう Type B の、2 種類の Approval Form を準備し、供給依頼者に選択してもらうことにした。Type A の場合は、こちらでベクター挿入位置を解析し、ホモ接合体とヘテロ接合体を区別することが出来る genotyping 用の PCR primer をセットアップすることになっている。

<CARD R-BASE との相互リンク>

詳細データのページの CARD ID をクリックすると、CARD R-BASE の該当するクローンのページに飛ぶようにリンクを張っている。逆に、CARD R-BASE に記載されている EGTC ID をクリックすると、EGTC の詳細データのページに飛ぶようにリンクが張られている。

同様に、IGTC, MGI, DDBJ/GenBank/EMBL 及び UCSC Genome Browser から EGTC の該当するクローンの詳細データのページにリンクが張られている。

CARD R-BASE へのマウス寄託について

2021 年度は、新たに 10 系統のマウスラインを寄託した。

EGTC

なし

EGTC 以外

CARD ID: 3077	B6-Dnm11em1Card
CARD ID: 3078	B6-Dnm11em2Card
CARD ID: 3089	C57BL/6N-Rbm12em1Card
CARD ID: 3090	C57BL/6N-Rbm12em2Card
CARD ID: 3093	B6-Wdr11Gt (Ayu21-KBW205*Gnrh-TdTom) 1Card
CARD ID: 3149	B6-Rbm12em3Card
CARD ID: 3162	C57BL/6J-Snhg15em1Card
CARD ID: 3169	C57BL/6J-Snhg15em2Card
CARD ID: 3170	C57BL/6J-Snhg15em3Card
CARD ID: 3171	C57BL/6J-Snhg15em4Card

3) P-Stock について

平成 16 年 4 月から『プラスミドストック (GTC P-Stock)』事業 (有料サービス) を開始した。これは、不特定多数の利用者に公開する事を目的とした、いわゆるプラスミドバンクではなく、学内各研究室の「プラスミド管理の代行」を主な目的としている。新規の依頼は停止しており、2021 年度に継続中のプラスミド登録は 130 検体であった。

<登録について>

登録希望者は、「P-stock 申込書」に必要事項を記入し、プラスミド 10 μ g 以上を 0.5 ml プラスチックチューブに入れて、塩基配列情報、制限酵素地図などの関連情報とともに提出する。遺伝子実験施設は、依頼されたプラスミド毎に「P-stock 登録証」交付する。大腸菌 (XL-1Blue など) にプラスミドを導入し、プラスミドを 200 μ g 以上に増やすと同時に、大腸菌のグリセリンストックも作製し、保管する。ファイルメーカーでプラスミドリストを作成し、データを管理する。

<プラスミド供給について>

登録者から「P-stock 供給依頼書」が提出された場合、プラスミド 50 μ g を分取し、データを付けて学内便で送る。登録期間内であれば、回数は制限しない。プラスミドが不足した場合は、ストックを用いて増やす。

<登録期間について>

登録期間は、申込日から 1 年間とする。特に連絡が無い場合、2 年目以降は自動継続になる。

<登録料について>

登録料は、1 検体 2,000 円とする。他の利用者負担金と同様に徴収する。

<発送代行について>

P-stock 登録者が共同研究者へプラスミドを発送したい場合、遺伝子実験施設が発送を代行する。登録者は、「送付依頼書」に必要事項を記入して提出する。遺伝子実験施設は、シールバッグにプラスミド (1 μ g) を入れて郵送する。発送代行費は 1 件 1,000 円とする。発送代行費は、登録者から利用者負担金として徴収する。この場合、発送先が 1 ヶ所であれば、同時に送るプラスミドが 1 種類でも 10 種類でも 1 件と数える。

4) 『シーケンス受託』事業について

遺伝子実験施設では平成 16 年 4 月からシーケンス受託事業を開始し、学内の研究室から依頼を受け付けている。

ホームページ : <https://gtc.egtc.jp/service/sequence/>

<概要>

サンガー法による DNA のシーケンス受託解析です。シーケンス反応、電気泳動および解析結果の出力を行います。また、シーケンス反応済のサンプルについては、電気泳動および解析結果の出力のみのサービスも行います。解析機器は、3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, 8 本キャピラリー) です。

<シーケンス反応と泳動>

(内容)

○シーケンス反応および精製

- ・ Big Dye Terminator Kit v3.1 または v1.1 (Thermo Fisher Scientific)
または BrilliantDye™ Terminator Cycle Sequencing Kit (Nimagen) **]
- ・ エタノール沈殿による精製 *]

○泳動

○解析結果の出力

(負担金)

1,200 円/サンプル

(持参するもの)

(1) シーケンス受託依頼書 [反応と泳動] (記入を済ませて)

- (2) テンプレートになるプラスミド DNA (500ng) または精製済みの PCR 産物 (100ng)
- (3) プライマー (10pmol 以上)
(ア) GTC のプライマーリストに載っているプライマーを使用する場合は必要ありません。
- (4) 解析結果は、読めた塩基配列情報と波形の raw データおよび PDF を、依頼書の記載されたメールアドレス宛に添付またはオンラインストレージサービス Proself でお送りします。

***** 注意事項 *****

- ・依頼サンプル数が少ない場合は、他の依頼を待って泳動することがあります。
- ・サンプルは返却しません。
- ・テンプレートの精製度が結果に影響することがあります。
- ・ランモジュールは、依頼書に記載された PCR 産物あるいはインサートのサイズに基づき選択します。

〈泳動のみ〉

(内容)

- ・泳動
- ・解析結果の出力

(負担金)

500 円/サンプル

(持参するもの)

- (1) シーケンス受託依頼書[泳動のみ] (記入を済ませて)
- (2) サンプルは、1.5ml チューブでエタノール沈殿を行い乾燥状態にして、アルミホイルで遮光してご持参ください。
- (3) 解析結果は、読めた塩基配列情報と波形の raw データおよび PDF を、依頼書の記載されたメールアドレス宛に添付またはオンラインストレージサービス Proself でお送りします。

***** 注意事項 *****

- ・依頼サンプル数が少ない場合は、他の依頼を待って泳動することがあります。
- ・サンプルは返却しません。
- ・テンプレートの精製度が結果に影響することがあります。
- ・ランモジュールは、依頼書に記載された PCR 産物あるいはインサートのサイズに基づき選択します。

5) 遺伝子組換え生物等第二種使用等安全委員会のサポート

平成 16 年 2 月 19 日付けで施行された『遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律』(カルタヘナ法) に対応し、熊本大学遺伝子組換え生物等第二種使用等安全委員会をサポートしている。准教授である荒木 正健は、平成 21 年度から安全委員会の委員長を務めている。申請書の審査を行うだけでなく、その前段階としてすべての申請書の予備審査を行い、修正が必要なものに関してはその指導を行っている。また、申請前の研究者からの問合せも多い。大臣確認が必要な実験計画に関してのアドバイスも行っている。

平成 18 年度から、カルタヘナ法等の周知徹底を図るために学則の改定を行い、教育訓練の受講を義務付けることにした。また平成 28 年度から、平成 28 年 2 月 27 日(金)に発生した遺伝子組換え生物(レンチウイルスベクター)に関する事故の再発防止策として、遺伝子組換え実験への従事の有無にかかわらず、遺伝子組換え実験を行う分野等の実験従事者は全員、教育訓練の受講を義務付けた。

2021 年度遺伝子組換え生物等第二種使用等に関する教育訓練講習会については、新型コロナウイルスの感染拡大防止措置として 2020 年度にスタートした e-ラーニングによる受講を継続している。

<研究支援活動に関する自己評価>

可変型遺伝子トラップクローンデータベース (EGTC) の公開、EGTC マウスラインの供給、On Line News による情報発信や、アクティブボードの運営、各種セミナーの開催、シーケンス受託事業など、従来から活発な研究支援活動を展開している。また、遺伝子組換え生物等第二種使用等安全委員会への貢献も非常に大きいと判断している。

3. 社会貢献に関して

1) 社会貢献の概略

ゲノム機能分野は、可変型遺伝子トラップクローンのデータベース (EGTC) を構築し、2004 年 8 月から公開しており、EGTC に関する質問対応やクローン提供を行い、国内だけでなく海外のアカデミックユーザーの研究に貢献している。また、遺伝子実験施設ホームページにより設備機器やセミナー開催など様々な情報を提供している。

2) 学内での役員等

- (1) 熊本大学遺伝子組換え生物等第二種使用等安全委員会 委員長 (荒木正健)
- (2) 熊本大学大学院生命科学研究部等ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会 委員 (荒木正健)
- (3) 熊本大学 病原体等安全管理委員会 委員 (荒木正健)
- (4) 生命資源研究・支援センター運営委員会 委員 (荒木正健)
- (5) 生命資源研究・支援センター代議委員会 委員 (荒木正健)
- (6) 生命資源研究・支援センター運営委員会 データベース管理運用専門委員会 委員 (荒木正健)
- (7) 男女共同参画推進委員会 委員 (吉信公美子)
- (8) 生命資源研究・支援センター広報委員会 委員 (吉信公美子)
- (9) 本荘地区男女共同参画推進委員会 委員 (吉信公美子)
- (10) 生命資源研究・支援センター 省エネルギー推進員 (吉信公美子)
- (11) 生命資源研究・支援センター 情報システム管理責任者 (荒木正健)
- (12) 熊本大学遺伝子組換え生物等第二種使用等安全委員会 委員 (吉信公美子)

3) 学外での役員等

- (1) 全国大学等遺伝子研究支援施設連絡協議会 会計担当幹事、副代表幹事 (荒木正健)
- (2) 全国大学等遺伝子研究支援施設連絡協議会 組換え生物等委員会 委員 (荒木正健)
- (3) 全国大学等遺伝子研究支援施設連絡協議会 広報委員会 委員 (吉信公美子)
- (4) 全国大学等遺伝子研究支援施設連絡協議会 実験計画書書式・審査検討 WG メンバー (荒木正健)

4) ホームページによる生命資源情報提供

遺伝子実験施設のホームページの維持管理を行っている。「今月のお知らせ」というページを作成し、少なくとも月に 1 度は更新するようにしている。セミナーや技術講習会の案内、アクティブボードの内容紹介、遺伝子実験施設の設備・機器の紹介などの、様々な生命資源情報を提供している。

5) 2021 年度 熊本大学教員免許状更新講習

熊本大学の地域貢献活動の一環として、熊本大学 教員免許状更新講習『光る大腸菌を作ろう ～中・高における遺伝子教育～』を企画した。シラバスを作成し、定員 16 人で公募を行なったが、コロナ禍の影響もあり、受講申込者が少なかったため、不開講となった。WEB 申込者数：6 人。

6) 体験講座「遺伝子と仲良くなろう」

2021 年度は、コロナ禍のため、毎年開催してきた体験講座「遺伝子と仲良くなろう」を中止した。

7) 熊本県立学校中堅教諭資質向上研修

熊本県立教育センター主催の研修の一つで、本センターでの研修を 8 月 4 日（水）に予定していたが、熊本大学教員免許状更新講習の日程と重なったため、今年度は本センターでは実施しなかった。

8) 遺伝子組換え実験安全研修会

全国大学等遺伝子研究支援施設連絡協議会（大学遺伝子協）が主催する「第 13 回遺伝子組換え実験安全研修会」に、幹事として参加した。

=== 第 13 回遺伝子組換え実験安全研修会 ===

日時：2021 年 7 月 10 日（土）13：00～16：00

場所：オンライン開催（Zoom ウェビナー）

主催：全国大学等遺伝子研究支援施設連絡協議会

共催：国立大学法人中国地方バイオネットワーク連絡会議

後援：文部科学省

参加機関：国立大学法人 38 校、私立大学 23 校、国立研究開発法人・公益財団法人等 9 機関、民間研究機関 21 組織、合計 91 機関

参加者：272 名

概要：

【特別講演 1】

13:00～13:30

「カルタヘナ法について」 文部科学省ライフサイエンス課生命倫理安全対策室

【特別講演 2】

13:30～14:00

「新型コロナウイルスの組換え実験の実際」

広島大学 坂口 剛正氏

【シンポジウム】 『ゲノム編集作物の実用化と安全管理について』

14:10～14:30

「NBRP におけるゲノム編集生物の取扱い（特に残存核酸の有無）についての調査結果」

広島大学 田中 伸和氏

14:30～15:00

「ゲノム編集技術を利用した GABA 高蓄積トマトの開発と実用化」

筑波大学 江面 浩氏

15:00～15:20

「ゲノム編集生物後代における k-mer 法によるヌルセグリガントの証明」

農業・食品産業技術総合研究機構 酒井 寛章氏

15:20～15:40

「ゲノム編集食品の取扱方針とその考え方」

農業・食品産業技術総合研究機構 田部井 豊氏

9) 大学遺伝子協総会

全国大学等遺伝子研究支援施設連絡協議会（大学遺伝子協）の幹事（副代表）として、総会に参加した。

第 37 回全国大学等遺伝子研究支援施設連絡協議会総会及び安全研修会

日時：2021 年 11 月 19 日（金）9:30~16:00

9:30~12:00 総会

13:00~16:00 安全研修会

場所：オンライン WEB 会議（ZOOM ウェビナー）

当番校：沖縄科学技術大学院大学

<総会>

本協議会発足当時は、遺伝子組換え実験の安全管理の推進と遺伝子実験に関係する研究設備等に関する情報交換が 2 大ミッションであったが、安全管理を目的とした会員の増加と共に研究設備のウェットが減少しつつある。また、総会は旧遺伝子実験施設の設置順に当番校を決めて開催してきたが、2020 年の佐賀大学で一巡した。そこで、2021 年は沖縄科学技術大学院大学、2022 年は理化学研究所が担当し、2023 年からは幹事会が担当することにした。これを機に、総会のあり方を含めて、これからの状況に即した協議会に移行するため、今後の大学遺伝子協の在り方について検討した。

その結果、会則を変更し、協議会の名称を「遺伝子研究安全管理協議会」、略称を「遺伝子協」、英語名称を「Association for Promotion of Genetic Studies in Japan (APGS)」に変更することが了承された。また、これまでの「正会員」と「企業会員」を統合して「正会員」とすることが決定した。さらに、新体制を 2022 年 4 月 1 日から開始することが了承された。

<安全研修会>

テーマ：「遺伝子組換え生物と病原体の総合的な安全管理を目指して」

主催：全国大学等遺伝子研究支援施設連絡協議会（AAPGS）

共催：日本バイオセーフティ学会（JBSA）、NPO 法人バイオメディカルサイエンス研究会（BMSA）、
沖縄科学技術大学院大学（OIST）

プログラム：

- (1) 挨拶 畑田 出穂（AAPGS 代表幹事）、北林厚生（JBSA 理事長）、メアリー・コリンズ（OIST プロポスト）
- (2) 感染症法について 前川 秀彰（BMSA）
- (3) 実験室バイオセーフティ：バイオリスクマネジメント 杉山 和良（国立感染症研究所名誉所員）
- (4) 生物学用安全キャビネットの構造・機能 小野 恵一（株式会社日立産機システム）
- (5) 遺伝子組換えキノコ類の拡散防止措置 鈴木 智大（宇都宮大学）
- (6) 遺伝子組換え実験の管理と委員会運営について 西内 功（金沢大学）
- (7) OIST におけるバイオセーフティへの取り組み 田中 俊憲（OIST）
- (8) 総合討論

10) 病原微生物に関する安全管理

数年前から、病原微生物の取扱いに関する学内規則等が整備されていない状態は問題があると提言していた。平成 28 年 11 月に URA 推進室から、研究推進課で病原体取扱いに関する安全規定の策定作業を進めているので協力して欲しいという要請があった。その後、打ち合わせを重ね、平成 29 年度になって熊本大学病原体等管理・運用体制等検討委員会が設置された。メンバーは議長である澤 智裕先生、鳥越 大輔先生、香月 博志先生と私（荒木 正健）である。1 年間の議論を重ね、熊本大学特定病原体等安全管理規則を作成した。平成 30 年度から熊本大学特定病原体等安全管理委員会が設置され、委員として活動している。

<社会貢献に関する自己評価>

学内のさまざまな委員会で委員や委員長として活動し、学外の委員会においても委員や幹事として重要な役割を担っており、高く評価できる。また、遺伝子組換え生物の安全取扱いおよび病原微生物の安全取扱いに関して、重要な役割を果たした。

4. 教育に関して

1) 教育活動の概略

ゲノム機能分野(旧: バイオ情報分野)は、長らく大学院医学教育部に所属していたが、平成28年7月1日付で薬学教育部の担当になった。ただし、医学教育部の講義の一部については、これまで通り担当している。また、薬学部の講義は以前から担当しており、教養教育も担当している。

2021年度は、薬学部薬学科6年生2人(増田 好美、久場 兼裕)、薬学科5年生1人(大平 恵里花)、薬学科4年生1人(上戸 佳那)、創薬・生命薬科学科4年生1人(古河 いまり)、創薬・生命薬科学科3年生1人(池田 琉那)の研究指導を行った。

さらに大学院薬学教育部博士後期課程3年生2人(河野 慎吾、武田 伊世)と博士後期課程2年生1人(北元 優梨)の研究指導を行った。共同研究を行っている疾患モデル分野の学生及び大学院生の指導も行った。

組換えDNA実験に関する相談や、各種機器の使用方法などに関する相談は、随時受け付けている。

2) 講義

(1) 大学院医学教育部・医学実験講座

第23回 4月13日(Moodle) 荒木 正健「遺伝子改変生物の取扱い」

(2) 大学院医学教育部博士過程・前期・選択・2単位 「発生再生医学理論」(分担)

第3回 6月17日(Moodle) 荒木 正健「トランスジェニックマウス、ノックアウトマウス」

第4回 6月24日(Moodle) 荒木 正健「ゲノム編集技術による遺伝子改変マウス作製」

(3) 薬学部 薬学科及び創薬生命薬科学科2年・後期・選択・2単位 「発生生物学」(分担)

第8回 11月12日(Zoom) 荒木 正健「ゲノム情報の取得、取扱い」

(4) 薬学部 薬学科及び創薬生命薬科学科1年・後期・選択・2単位 「分子生物学」(分担)

第6回 11月4日(Moodle) 荒木 正健「DNAからタンパク質へ、発現調節」

第10回 12月2日(Moodle) 荒木 正健「ゲノム情報の取得、取扱い」

第11回 12月9日(Moodle) 荒木 正健「遺伝子改変生物」

(5) 薬学部 創薬生命薬科学科2年・前期・選択・2単位 「細胞生物学」(分担)

第6回 5月14日 吉信 公美子「細胞骨格」(Moodle)

第7回 5月21日 吉信 公美子「細胞骨格」(Moodle)

(6) 大学院医学教育部修士課程「実験動物学」及び大学院薬学教育部 博士前期課程「動物実験学」(分担)

第7回 7月21日(Moodle) 荒木 正健「ジーントラップマウスの作製」

(7) 教養教育

科目名: 最先端の生命科学 a

テーマ: 世界を探求する

オーガナイザー: 荒木 正健

開講時限: 第3ターム、金曜4限、1単位 → オンライン講義 (Moodle)

授業担当者: 荒木 正健、荒木 喜美、吉信 公美子、竹田 直樹、竹尾 透、三浦 恭子

第1回 10月1日 吉信 公美子「バイオリソースの世界へようこそ」

第2回 10月8日 竹尾 透 「マウス生殖工学に関する最新情報の紹介」

第3回 10月15日 竹田 直樹 「トランスジェニックマウスの紹介」

第4回 10月22日 荒木 喜美 「ノックアウトマウスの紹介」

第5回 11月5日 荒木 喜美 「ゲノム編集生物に関する最新情報の紹介」

第6回 11月12日 荒木 正健 「可変型遺伝子トラップクローンデータベース(EGTC)の紹介」

第7回 11月19日 三浦 恭子 「最長寿・がん化耐性げっ歯類ハダカデバネズミ研究の紹介」

第8回 11月26日 荒木 正健 「遺伝子改変生物及びゲノム編集生物の取扱い」

科目名: 最先端の生命科学 b

テーマ：バイオリソース最前線2

オーガナイザー：荒木 正健

開講時限：第4ターム、金曜4限、1単位 → オンライン講義 (Moodle)

授業担当者：荒木 正健、鳥越 大輔、島崎 達也、古嶋 明博、南 敬、堀澤 幸、
佐田 亜衣子

第1回	12月3日	鳥越 大輔	「実験動物および動物実験に関する最新情報の紹介」
第2回	12月10日	島崎 達也	「ラジオアイソトープを用いたバイオ実験」
第3回	12月17日	古嶋 昭博	「小動物分子イメージング技術の紹介」
第4回	12月24日	南 敬	「マウス表現型解析の基礎」
第5回	1月7日	南 敬	「マウス表現型解析に関する最新情報の紹介」
第6回	1月21日	堀澤 幸	「哺乳類の生殖細胞分化過程に関する研究の最先端」
第7回	1月28日	佐田 亜衣子	「マウス発生工学的手法を用いた皮膚再生・老化研究の紹介」
第8回	2月4日	荒木 正健	「バイオリソースバンクの紹介」

3) 遺伝子組換え生物等第二種使用等に関する教育訓練講習会

2021年度は、2020年度に引き続き、オンラインの講習を開催した。

4) セミナー等の開催

2021年度は、新型コロナウイルス感染拡大の影響で、対面形式のセミナーは開催できなかった。第26回遺伝子実験施設セミナー(2022/1/28)については、オンラインで開催した。

<教育に関する自己評価>

自己評価：2021年度は、2020年度に引き続き、新型コロナウイルス感染拡大の影響で、Zoomミーティングシステムを活用してオンラインで講義することが中心になった。疾患モデル分野と合同で行っている教室セミナーも、2020年度からZoomミーティングシステムを利用している。慣れてくると、資料が見やすい、質問やコメントも言いやすいというメリットが分かり、今後、新型コロナウイルスの問題が解消したとしても、このスタイルを継続する可能性が高い。

(5-4) 疾患モデル分野

1. 研究開発に関して

1) 研究開発活動の概略

個体レベルの遺伝子改変技術の開発と応用

遺伝子改変マウスの作製技術支援と遺伝子改変技術の開発・研究を行っている。生命資源研究・支援センターの受託業務としては、マイクロインジェクションによるトランスジェニックマウス作製、ES 細胞からのキメラマウス作製を行っているが、研究者からの様々な要望に応じて、新規 ES 細胞の樹立や Feeder 細胞の頒布、Vector 構築段階からの相談やプラスミド分与、遺伝子改変マウス解析の助言等を積極的におこなっている。さらに ES 細胞への Vector 導入をはじめとする相同組換え体の単離 (Targeting) を共同研究として進めることにより、遺伝子改変マウス作製を一貫して行う体制を整えている。またゲノム編集技術 (CRISPR/Cas9) を用いた、脱落によるノックアウト、点突然変異導入や flox アレル作出といった様々なマウスの遺伝子操作をエレクトロポレーションで迅速かつ効率よく行なっている。

疾患モデルマウスの開発と解析

Cre/変異 lox システムを用いることで、ゲノム上にあらかじめ挿入しておいた変異 lox 部位へ任意の遺伝子を挿入出来る。我々は変異 lox を組み込んだ可変型ノックアウトベクターを作製、これを用いると、第 1 段階で遺伝子を破壊し、第 2 段階でその部位に疾患の原因となる遺伝子を挿入できるので、疾患モデル動物の開発には非常に有効な手段である。このシステムを用い、顕性(優性)遺伝する成長遺伝子異常症のモデルマウス作製に成功した。マウスの Gh 遺伝子をゲノム編集で操作することにより、ヒトと同様の顕性(優性)遺伝性成長遺伝子異常症を発症させることに成功し、その発症機構の解析を行っている。

CRISPR/Cas9 を用いた遺伝子操作

CRISPR/Cas9 システムは発表以来爆発的に普及、その改良・応用も目を見張る速度で進んでおり、今や、遺伝子改変マウス作製に必須の技術になっている。我々は、市販 Cas9 タンパク、crRNA、tracrRNA 受託合成サービスを利用し、受精卵を用いたエレクトロポレーションを行うことで、プラスミドを作ること無く、短期間で高効率にノックアウトマウスを作出する系の構築に成功した。また、マウス ES 細胞の場合には、Cas9 nickase を用いることでリアレンジの少ない相同組換えによるノックインシステムを構築した。また、野生型 Cas9 を用いた場合には、数 Mb にわたる大きな欠損にも成功している。

可変型遺伝子トラップクローンの解析

Cre/変異 lox システムを用いた可変型遺伝子トラップベクターを用い、今までに 1270 クローンにおいてトラップされた遺伝子を同定し、データベース EGTC にて公開している。現在は、得られたトラップクローン

の中でも、非コード長鎖 RNA 遺伝子をトラップしているクローンや、特殊な構造を持つ領域に挿入されたトラップクローン、既知遺伝子ではない領域に挿入しているトラップクローンに注目し、解析を行っている。

Danforth' s short tail (Sd) 変異マウスの解析

Danforth' s short tail (Sd) 変異マウスは、1940 年に同定された自然発生の semi-dominant 変異で、脊椎欠損などの表現型を示す。我々は、Sd 変異はトランスポゾン挿入が原因であると同定し、近傍に存在する Ptf1a の異所性発現が Sd の表現型を引き起こすことを明らかにした。その異所性発現には、本来 Ptf1a の神経管での発現誘導に関わるエンハンサーが重要であることを突き止め、解析を続けている。

プロタミン変異マウスの解析

精子特異的核タンパク質プロタミンに変異を導入し雄性不妊マウスを作製した。これらの精子は精子形態異常や顕著な運動能の低下など、男性不妊疾患の特徴を持つことからヒト疾患モデルマウスとして解析を続けている。

2) 論文発表

(1) Sato M, Kadomatsu T, Miyata K, Warren JS, Tian Z, Zhu S, Horiguchi H, Makaju A, Bakhtina A, Morinaga J, Sugizaki T, Hirashima K, Yoshinobu K, Imasaka M, Araki M, Komohara Y, Wakayama T, Nakagawa S, Franklin S, Node K, Araki K, Oike Y. The lncRNA Caren antagonizes heart failure by inactivating DNA damage response and activating mitochondrial biogenesis. *Nat Commun.* 5:12(1):2529. 2021 May 5.

(2) Horisawa-Takada Y, Kodera C, Takemoto K, Sakashita A, Horisawa K, Maeda R, Shimada R, Usuki S, Fujimura S, Tani N, Matsuura K, Akiyama T, Suzuki A, Niwa H, Tachibana M, Ohba T, Katabuchi H, Namekawa SH, Araki K, Ishiguro KI. Meiosis-specific ZFP541 repressor complex promotes developmental progression of meiotic prophase towards completion during mouse spermatogenesis. *Nat Commun.* 12(1):3184. 2021 Jun 1.

(3) Roberts LB, Jowett GM, Read E, Zabinski T, Berkachy R, Selkirk ME, Jackson I, Niazi U, Anandagoda N, Araki M, Araki K, Kasturiarachchi J, James C, Enver T, Nimmo R, Reis R, Howard JK, Neves JF, Lord GM. MicroRNA-142 Critically Regulates Group 2 Innate Lymphoid Cell Homeostasis and Function. *J Immunol.* 1:206(11):2725-2739. 2021 Jun 1.

(4) Abdallah MG, Niibori-Nambu A, Morii M, Yokomizo T, Yokomizo T, Ideue T, Kubota S, Teoh VSI, Mok MMH, Wang CQ, Omar AA, Tokunaga K, Iwanaga E, Matsuoka M, Asou N, Nakagata N, Araki K,

AboElenin M, Madboly SH, Sashida G, Osato M. RUNX1-ETO (RUNX1-RUNX1T1) induces myeloid leukemia in mice in an age-dependent manner. *Leukemia*. 35(10):2983-2988. 2021 Oct.

(5) Takeda I, Araki M, Ishiguro KI, Ohga T, Takada K, Yamaguchi Y, Hashimoto K, Kai T, Nakagata N, Imasaka M, Yoshinobu K, Araki K. Gene trapping reveals a new transcriptionally active genome element: The chromosome-specific clustered trap region. *Genes Cells*. 26(11):874-890. 2021 Nov.

(6) Rahman FU, Kim YR, Kim EK, Kim HR, Cho SM, Lee GS, Kim SJ, Araki K, Yamamura KI, Lee MN, Park SG, Yoon WK, Lee K, Won YS, Kim HC, Lee Y, Lee HY, Nam KH. Topoisomerase III β Deficiency Induces Neuro-Behavioral Changes and Brain Connectivity Alterations in Mice. *Int J Mol Sci*. 22(23):12806. 2021 Nov 26.

(7) Wang CT, Tezuka T, Takeda N, Araki K, Arai S, Miyazaki T. High salt exacerbates acute kidney injury by disturbing the activation of CD5L/apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) protein. *PLoS One*. 16(11):e0260449. 2021 Nov 29.

(8) Furuhashi R, Imasaka M, Sugimoto M, Yoshinobu K, Araki M, Araki K. LincRNA-p21 exon 1 expression correlates with Cdkn1a expression in vivo. *Genes Cells*. 27(1):14-24. 2022 Jan.

自己評価：令和3（2021）年度は英文論文8報を発表し、高く評価される。

3) 著書 なし

4) 学会発表

- (1) 荒木喜美、吉信公美子、荒木正健「ゲノム編集を用いた 2-3Mb にもわたる KRAB-ZNF クラスター領域の欠損アレルの作製」日本ゲノム編集学会第6回大会 2021/6/16-18 オンライン開催
- (2) 増田好美、北元優梨、吉信公美子、中潟直己、鳥越大輔、中村直子、柳久美子、要匡、荒木喜美、荒木正健「潜性(劣性)遺伝形式を示す自然発生多血症モデルマウス『pocy』の解析」日本ゲノム編集学会第6回大会 2021/6/16-18 オンライン開催
- (3) 北元優梨、増田好美、古閑成美、吉信公美子、中潟直己、鳥越大輔、中村直子、柳久美子、要匡、高岡裕、荒木喜美、荒木正健「潜性(劣性)遺伝形式を示す自然発生多血症モデルマウス『pocy』の解析」日本遺伝学会第93回大会 2021/9/8-10 オンライン開催

- (4) 古畑理樹、今坂舞、荒木正健、吉信公美子、荒木喜美「LincRNA-p21 遺伝子領域における転写は隣接する Cdkn1a の転写活性化に重要である」日本遺伝学会第 93 回大会 2021/9/8-10 オンライン開催
- (5) 徳留遼、島田颯、川下真奈、芝田晋介、有安大典、荒木喜美「成長ホルモン分泌不全症 II 型 (IGHD2) モデルマウスの作製と病態解析」日本遺伝学会第 93 回大会 2021/9/8-10 オンライン開催
- (6) 片岡太郎、田村勝、澁谷仁寿、前野哲輝、阿部幸一郎、鈴木雄祐、城石俊彦、荒木喜美「骨代謝における MyosinX の機能解析」日本遺伝学会第 93 回大会 2021/9/8-10 オンライン開催
- (7) 徳安碧、平山愛理、古畑理樹、松羅由香、杉本道彦、片岡太郎、荒木喜美「トランスポゾン挿入により異所性発現を誘導するエンハンサー領域の解析」日本遺伝学会第 93 回大会 2021/9/8-10 オンライン開催
- (8) 片岡太郎・田村勝・澁谷仁寿・前野哲輝・阿部幸一郎・鈴木雄祐・城石俊彦・荒木喜美「骨代謝における MyosinX の機能解析」日本遺伝学会第 93 回大会・オンライン開催 2021/9/8-10 オンライン開催
- (9) 奥村和弘、齋藤慈、磯貝恵理子、荒木喜美、若林雄一「Pac1 の 3' UTR 多型は代替ポリアデニル化を制御しマウス皮膚がん感受性に影響を与える」第 80 回日本癌学会学術総会 2021/9/30-10/2 パシフィコ横浜
- (10) 藤飯慎也、村田唯、文東美紀、仲地ゆたか、荒木喜美、岩本和也「レトロトランスポゾン LINE-1 転移モニターマウスの作製」第 44 回日本分子生物学会年会 2021/12/1-3 パシフィコ横浜・ハイブリッド開催
- (11) 藤飯慎也、文東美紀、仲地ゆたか、荒木喜美、岩本和也「LINE-1 転移モニターマウスを利用した神経系における新規転移解析」2021 年度先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会 2022/2/2-3 琵琶湖ホテル・ハイブリッド開催
- (12) 徳安碧、平山愛理、古畑理樹、松羅由香、杉本道彦、片岡太郎、荒木喜美「トランスポゾン挿入により異所性発現を誘導するエンハンサー領域の解析」2021 年度先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会 2022/2/2-3 琵琶湖ホテル・ハイブリッド開催

- (13) 島田颯、徳留遼、川下真奈、芝田晋介、有安大典、荒木喜美「成長ホルモン分泌不全症Ⅱ型(IGHD2)モデルマウスの作製と病態解析」2021 年度先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会 2022/2/2-3 琵琶湖ホテル・ハイブリッド開催

自己評価：2021 年度はコロナ禍にも関わらず、日本遺伝学会、日本分子生物学会を中心に 13 演題を発表、活発な学会活動を行っており、高く評価できる。

5) 研究費などの資金獲得

1. 文部科学省科学研究費研究費補助金

- (1) 基盤研究 (B) 『マイクロ RNA miR-142 の機能獲得型変異による白血病発症メカニズムの解明』研究代表者：荒木喜美 交付額 3,380,000 円、直接経費 2,600,000 円、間接経費 780,000 円
- (2) 基盤研究 (C) 『優性遺伝性成長ホルモン欠損モデルマウスの作製と成長ホルモン分泌不全発症機序の解明』研究代表者：有安大典 交付額 910,000 円、直接経費 700,000 円、間接経費 210,000 円
- (3) 新学術領域研究 (研究領域提案型) 『先端モデル動物支援プラットフォーム』研究代表者：井上純一郎 研究分担者：荒木喜美：交付額 44,096,000 円、直接経費 33,920,000 円、間接経費 10,176,000 円
- (4) 学術変革領域研究 (A) 『マウス変異体を用いた非ドメイン型 RNA の生理機能解析』研究代表者：中川真一 研究分担者：荒木喜美 交付額 6,825,000 円 直接経費 5,250,000 円 間接経費 1,575,000 円
- (5) 基盤研究 (B) 『染色体分配因子によるエピゲノム制御機構の解明と新規白血病治療標的の同定』研究代表者：星居孝之 研究分担者：荒木喜美 交付額 650,000 円、直接経費 500,000 円、間接経費 150,000 円
- (6) 基盤研究 (C) 『優性遺伝性成長ホルモン欠損モデルマウスの作製と成長ホルモン分泌不全発症機序の解明』研究代表者：有安大典 研究分担者：荒木喜美 交付額 390,000 円、直接経費 300,000 円、間接経費 90,000 円
- (7) 基盤研究 (C) 『遺伝子はないのに遺伝子トラップクローンが集積している領域 (TCAA) の機能解析』研究代表者：荒木正健 研究分担者：荒木喜美 交付額 260,000 円、直接経費 200,000 円、間接経費 60,000 円

- (8) 基盤研究(C)『明らかな骨量減少をきたす Itpr1 遺伝子トラップマウスの機能解析』研究代表者：山口洋一朗 研究分担者：荒木喜美 交付額 130,000 円、直接経費 100,000 円、間接経費 30,000 円
- (9) 基盤研究(C)『糖尿病の影響を受けた胎児の形態異常に関わる遺伝子のエピゲノム変異に関する研究』研究代表者：大場隆 研究分担者：荒木喜美 交付額 65,000 円、直接経費 50,000 円、間接経費 15,000 円
- (10) 基盤研究(C)『発光レポーター遺伝子導入』研究代表者：入江厚 研究分担者：竹田直樹 交付額 130,000 円、直接経費 100,000 円、間接経費 30,000 円

自己評価：十分な外部資金を獲得し、活発に研究を行なっている。

2. 研究支援に関して

1) 研究支援活動の概略

トランスジェニックマウス作製、ゲノム編集を用いた遺伝子改変マウス作製、ES 細胞を用いた相同組換えとノックアウトマウス作製、及びそれらに関する技術相談に応じている。

2) 文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究における支援活動

平成 28 年度から文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究「先端モデル動物支援プラットフォーム」が発足、八尾良司班長を努める「モデル動物作製支援活動班」において、荒木喜美は研究分担者として、竹田直樹が研究支援協力者として支援を実施している。2021/令和 3 年度は、17 名の依頼者に対して研究支援を行なった。内容としては Tg 作製 2 件、CRIPR/Cas9 を用いた受精卵での遺伝子操作 16 件、CRIPR/Cas9 を用いた ES 細胞での相同組換えとキメラマウス作製 8 件の支援を行った。先端モデル動物支援の依頼は、マウスを用いた実験のビギナーから上級者まで幅広く、最近のゲノム編集技術の適用も相まって、殆どが共同研究ベースで行なっている。

3) 可変型遺伝子トラップクローンデータベース (EGTC) と CARD B-BASE への寄託

(1) EGTC

生命資源研究・支援センター ゲノム機能分野と共同研究を行い、可変型遺伝子トラップクローンデータベース ; EGTC を構築し、平成 16 年 8 月から全世界に公開している。EGTC ホームページ
[<http://egtc.jp>]

遺伝子トラップベクター (pU-18, pU-21, pU-21B, pU-21T, pU-21W, pU-22) の塩基配列およびトラップした遺伝子の塩基配列は、DDBJ の Mass Submission System (MSS) を利用して DDBJ/GenBank/EMBL に登録している。得られたトラップクローン (ES 細胞株及びマウスライン) は熊本大学が権利を有する有体物であり、供給依頼があった場合は MTA を作成し、共同研究を行うことにしている。

(2) CARD B-BASE への寄託

10 系統のマウスラインを CARD R-BASE に寄託した。

CARD ID: 3077 B6-Dnm11em1Card
CARD ID: 3078 B6-Dnm11em2Card
CARD ID: 3089 C57BL/6N-Rbm12em1Card
CARD ID: 3090 C57BL/6N-Rbm12em2Card
CARD ID: 3093 B6-Wdr11Gt (Ayu21-KBW205*Gnrh-TdTom) 1Card
CARD ID: 3149 B6-Rbm12em3Card
CARD ID: 3162 C57BL/6J-Snhg15em1Card
CARD ID: 3169 C57BL/6J-Snhg15em2Card
CARD ID: 3170 C57BL/6J-Snhg15em3Card
CARD ID: 3171 C57BL/6J-Snhg15em4Card

4) 遺伝子改変マウス作出、遺伝子ノックアウトマウス受託作製業務

依頼者からトランスジーンを受取り、マイクロインジェクションによりトランスジェニックマウスを作製する。あるいは、遺伝子改変 ES 細胞からキメラマウスを作製する。また共同研究として組換えベクターの開発、構築、ES 細胞の培養、スクリーニング及びそれらからの遺伝子改変マウスの作製とその解析を行う。令和 3 (2021) 年度には、キメラマウス作製を 2 件、Tg マウス作製を 18 件の、計 20 件をおこなった。(これらには学術研究支援基盤形成先端モデル動物支援プラットフォームで作製した依頼は含まれていない。) ゲノム編集技術によって、遺伝子改変マウス作製の敷居が低くなったことも有り、新規に始める研究室は今後も増えると予想される一方で、それらへの相談や解析のサポートなど見えない比率が増加している。

5) ES 細胞や feeder 細胞の頒布等

ノックアウトマウス作製に先立ち ES 細胞や feeder 細胞が必要となる。新規に実験系を立ち上げる研究室や、これまで用いてきた ES 細胞が劣化したために変更したいなど各種のリクエストに応じ、一定の条件下で ES 細胞や feeder 細胞の分与をおこなっている。また、分与や変異 ES 細胞の単離に伴う技術的支援を随時おこなっている。

自己評価：上記の支援活動を、学内のみならず学外の研究者に対しても積極的に行っており、高く評価される。

3. 社会貢献に関して

1) 学内での役員等

- (1) 生命資源研究・支援センター 運営委員会 委員 (荒木)
- (2) 動物実験委員会 委員 (荒木)
- (3) 研究推進会議委員 (荒木)
- (4) 遺伝子組換え生物等第二種使用等安全委員会 委員 (荒木、竹田)
- (5) 生命資源研究・支援センター広報委員会 委員 (竹田)

2) 学外での役員等

- (1) 日本遺伝学会 男女共同参画推進担当 幹事 (荒木)
- (2) 日本学術会議 連携会員 (荒木)
- (3) 生物遺伝資源に関するマウス小委員会 委員 (荒木)
- (4) 生物遺伝資源委員会 委員 (荒木)

3) 他機関の併任

熊本大学 発生医学研究所 個体発生担当 教授 (荒木)
東京大学 医科学研究所 遺伝子操作動物研究分野 委嘱教授 (荒木)
大阪大学 微生物病研究所 招へい教授 (荒木)

4) 海外の大学等への客員教授等就任

該当なし

5) 外国人客員教授の受入れ

該当なし

6) 所属学会

荒木喜美：日本分子生物学会、日本発生生物学会、日本実験動物学会、日本遺伝学会、日本癌学会、
日本ゲノム編集学会、国際発生生物学会
竹田直樹：日本分子生物学会、日本発生生物学会、日本動物学会、国際発生生物学会

7) 講習会・研修会の実施

該当なし

4. 教育に関して

1) 薬学部における講義

- ① 『分子生物学』：荒木喜美が授業責任者として取りまとめている。2021 年度は、後期に 1 年生を対象として授業を行った。

	日時	担当者	授業内容
1	2021年9月30日(木)	荒木	イントロダクション 遺伝とは
2	2021年10月7日(木)	山中	DNAと染色体、複製、ゲノムの進化(1)
3	2021年10月14日(木)	山中	DNAの複製、ゲノムの進化(2)
4	2021年10月21日(木)	山中	DNAの複製、ゲノムの進化(3)
5	2021年10月28日(木)	立石	DNAの修復、組換えの仕組み
6	2021年11月4日(木)	荒木正健	DNAからタンパク質へ、発現調節
7	2021年11月11日(木)	高田	遺伝子とゲノムの解析I(制限酵素、電気泳動、クローニング、プラスミド、PCR、サザン、ノザン、ウエスタン)
8	2021年11月18日(木)	中村	遺伝子とゲノムの解析II(シーケンス、次世代シーケンス、アレイ、オミクス関係)
9	2021年11月25日(木)	中村	遺伝子とゲノムの解析III(シーケンス、次世代シーケンス、アレイ、オミクス関係)
10	2021年12月2日(木)	荒木正健	ゲノム情報の取得、取り扱い
11	2021年12月9日(木)	荒木正健	遺伝子改変生物(特にマウス、その意義なども含む)
12	2021年12月16日(木)	荒木喜美	メンデルの法則と減数分裂
13	2021年12月23日(木)	荒木喜美	遺伝病、遺伝子多型(1)
14	2022年1月13日(木)	荒木喜美	遺伝病、遺伝子多型(2)
15	2022年1月20日(木)	中村	ショウジョウバエの遺伝学
	2022年1月27日(木)	教員・TA	試験 授業資料持ち込み可で行う。

- ② 2021年7月29日 早期体験学習の学生7名を受け入れ指導を行った。
- ③ 『発生・生物学』: 薬学部創薬・生命薬科学科 2年次対象、後期金曜日1時限
2021年11月5日 : 「マウスの遺伝学的操作」荒木喜美 担当
- ④ 『臓器形成学演習』 薬学部創薬・生命薬科学科 2、3年次対象 後期月曜6限 履修登録をした6人の学生を対象に、疾患モデル分野で行われているセミナーを聴講してもらい、毎回レポートを提出させ、評価を行った。
- ⑤ 『特別実習』 研究室配属の学生に、卒業研究・発表・論文の指導を行った。

2) 薬学教育部

- ① バイオフィーマ・ライフサイエンスV(博士前期課程1年、前期、集中) 7月1日-16日までオンデマンド配信。1時限 「遺伝子導入マウスの作製・解析法」2時限 「遺伝子破壊マウス作製とゲノム編集技術」を担当、試験とレポートで評価を行った。
- ② バイオフィーマ・ライフサイエンスI(微生物薬学・疾患モデル学)(博士前期課程1年、前期)オンラインにて、4回講義を行った。
- ③ 特別実験(臓器形成学) 所属大学院生の指導を行った。授業担当責任者: 荒木喜美

3) 医学教育部

- ① 実験動物学(医科学修士1年、前期、集中)7月1日-16日までオンデマンド配信。1時限 「遺伝子導入マウスの作製・解析法」2時限 「遺伝子破壊マウス作製とゲノム編集技術」を担当(荒木)

4) 教養教育

- ① 科目名: 最先端の生命科学 a
テーマ: バイオリソース最前線 1
オーガナイザー: 荒木正健
開講時間: 第3ターム、金曜4限、1単位 オンライン講義(ストリーミング配信)を行った。
第3回 10月15日 竹田 直樹 「トランスジェニックマウスの紹介」

- 第4回 10月22日 荒木 喜美 「ノックアウトマウスの紹介」
第5回 11月5日 荒木 喜美 「ゲノム編集生物に関する最新情報の紹介」

5) 学部学生の指導

薬学部学生の研究指導を行った。(期間: 2021年4月から2022年3月)

徳留 遼 (薬学部薬学科6年)
平山 愛理 (薬学部薬学科5年)
川下 真奈 (薬学部薬学科4年)
瓜生 怜華 (薬学部薬学科3年)
徳安 碧 (薬学部創薬生命薬科学科4年)
平 歩夢 (薬学部創薬生命薬科学科3年)

6) 大学院生の指導

薬学教育部博士課程学生の研究指導を行った。(期間: 2021年4月から2022年3月)

古畑 理樹 (薬学教育部博士後期課程4年)

薬学教育部修士課程学生の研究指導を行った。(期間: 2021年4月から2022年3月)

島田 颯 (薬学教育部修士課程1年)

7) セミナー等の開催

12月22日、HIGO最先端研究セミナーで、筑波大学の水野 聖哉先生をお招きして、Function of the Exocyst Complex in spermatogenesis という題でセミナーを行った。

自己評価: 薬学教育部の大学院生、薬学部学生を多数受け入れており、高く評価できる。

(5-5) R I 実験分野

1. 研究開発に関して

1) 研究開発活動の概略

生命資源研究・支援センターR I 実験分野および3つのR I 施設（アイソトープ総合施設、黒髪地区アイソトープ施設、大江地区アイソトープ施設）において研究に携わっている職員構成は、准教授1名、助教1名、技術職員3名（全て技術部所属）である。各教員、技術職員の主な研究分野は、放射線医学、核医学、放射線生物学、放射線計測学、放射線医療技術、放射線管理学などであり、令和3年度の研究プロジェクトは、以下のとおりである。

- I. 放射性同位元素（R I）による人体内機能診断のためのイメージング技術に関する研究
- II. R I・蛍光・発光分子イメージングによる小動物生体内機能解析及び薬剤開発に関する研究
- III. 腫瘍細胞に対する放射線治療及び放射線免疫療法に関する研究
- IV. 電子スピン共鳴法（ESR/EPR）を用いた福島・長崎における低線量被ばく線量評価に関する研究
- V. 生活環境に存在する放射性物質による被ばく線量評価に関する研究
- VI. 学生R I 実験教育のためのプログラム策定、教育指導・支援に関する研究
- VII. 放射線安全管理学における実験技術、安全管理技術に関する研究

2) 論文発表

なし

3) 学会発表

（国内学会、研究会など）

1. 市岡大輔、井上淑博、山田耕一郎、松田勝彦、永田智信、高本聖也、岩永拓己、沖川隆志、古嶋昭博：当院における骨シンチグラフィ SPECT 収集条件の適正化 -NEMA body ファントムによる検討-、第 35 回日本核医学技術学会九州地方会学術大会（2021. 7. 17-25、佐賀・大分大会、web 開催）
2. 岩永拓己、井上淑博、山田耕一郎、松田勝彦、永田智信、高本聖也、市岡大輔、沖川隆志、古嶋昭博：MIBG ファントムを用いた H/M 比算出におけるコリメータ特性および自動算出ソフトの有用性についての検討、第 35 回日本核医学技術学会九州地方会学術大会（2021. 7. 17-25、佐賀・大分大会、web 開催）
3. 戸高安曇、豊田新、舘萌々子、島崎達也、岡壽崇、山口一郎、井上一彦、保田浩志、廣田誠子、谷篤史、三宅実、水野秀之、星正治：人の歯のエナメル質の標準試料作成に向けて -試料処理方法による信号生成効率の比較-、2020 年度 ESR 応用計測研究会・ルミネッセンス年代測定研究会・フィッシュントラック研究会合同大会（2021. 2. 20、web 開催）
4. 白石善興、奥村 梓、川原 修、上村実也：実機を用いた放射能測定器の教育スライド作成、

令和3年度技術部 技術報告会 (2022.3.15、熊本市、web開催)

5. Toyoda, S.*, Inoue, K., Yamaguchi, I., Hoshi, M., Hirota, S., Oka, T., Shimazaki, T., Mizuno, H., Tani, A., Yasuda, H., Gonzales, C.A.B., Okutsu, K., Takahashi, A., Tanaka, N., Todaka, A., Interlaboratory comparison of EPR tooth enamel dosimetry with investigations of the dose responses of the standard samples, EPR BioDose 2022 (2022.3.28-30. Online)

4) 研究費などの資金獲得

1. 令和3年度科学研究費 基盤研究(C) 直接経費 600千円、間接経費 180千円

研究代表者：古嶋昭博

研究課題名：小動物のチェレンコフ光分子イメージングにおけるハイブリッド光検出法の最適化

2. 2021年度放射線災害・医科学研究拠点共同利用・共同研究費 実施費 100千円

研究代表者 島崎達也

研究課題名 放射線災害時における低線量電子スピン共鳴 (E S R) 被ばく測定法を用いた長崎原爆被爆者及び福島川内村住民の被ばく線量推定

自己評価：令和3年度の研究活動については、前年度に引き続き新型コロナウイルスの影響もあり国内において教員および技術職員5名で5題の研究発表であったが、さらなる研究努力が必要である。論文発表はなかったので、今後も努力が必要である。研究資金については、教員が科研費や研究費を獲得することができた。次年度以降も継続した努力が必要である。

2. 研究支援に関して

1) 研究支援の概略

R I 実験分野や施設に関係する教職員が業務を行っている3つのR I施設は、生命資源研究・支援センターへの統合以前より単独施設として担ってきた研究支援体制をそれぞれ踏襲し、さらに施設間同士のコミュニケーションを密に図りながら円滑なR I利用による研究サポートを行っている。各R I施設における利用の特色は、アイソトープ総合施設では、生命科学全般を中心としたR I実験支援、生命科学研究部と深く関わり、平成30年度に廃止された本荘アイソトープ施設の主に本荘北地区所属の利用者を受け入れることにより基礎医学や医療分野でのR I実験支援も行っている。大江地区アイソトープ施設では創薬関連のR I実験支援、理工学部と深く関わっている。黒髪地区アイソトープ施設では鉱物試料・素子材料・物性関連のR I実験支援を中心に行っている。また、アイソトープ総合施設での特色のある実験室等としては、R I実験者を育成する放射線教育や教育訓練のための専用講義室やR I実習室、遺伝子組み換

えやエイズ等の病原微生物研究のためのバイオハザード対策を施した P2・P3 レベル実験室、生命体の R I によるイメージング（ガンマカメラ）室などを所有し、黒髪地区アイソトープ施設では、将来、加速器（放射線発生装置）を設置できる実験室も用意している。さらにタンパクの機能解析などの最先端 R I 実験に必要な実験機器や小動物の R I による分子イメージング装置（SPECT/CT システムや in vivo 光イメージングシステム、熊本マウスクリニック機器）なども整備している。

3 つの R I 施設は学内 3 つのキャンパスに点在し、各キャンパス地区における放射線や R I の研究教育、放射線安全管理の主たる窓口となってお互いが有機的に連携している。全学的に早くから導入が望まれていた「学内 LAN を用いた放射線取扱者個人管理システム」をアイソトープ総合施設が平成 13 年度に整備し、さらに平成 21 年度以降はその放射線取扱者個人管理システムに替わる「熊本大学独自仕様の新しい放射線取扱者個人管理システムへの更新」のための予算化と整備を主導的に行いながら、研究者の放射線や R I の実験体制を迅速かつ確実に整えられるように全 R I 施設教職員の協力の下に関係部局や委員会と連携を保ちながら現在円滑な運用を努力し行っている。

2) 研究支援状況概略

放射線業務従事者受け入れ人数（393 名）

管理区域外利用人数（107 名）

R I 使用課題受入数（55 件）

管理区域立入り延人数（12,118 名）

受入 R I 数量（非密封 341.8MBq、10 個）（密封 1850MBq、1 個）

使用 R I 数量（非密封 235.8MBq）

放射性廃棄物の引渡数量（19.54 本/500 ドラム缶換算、1,301 千円）

放射線取扱者教育訓練（講習回数 19 回/年 受講者 799 名）

施設利用説明会（10 回/年 受講者 32 名）

動物実験回数（R I 実験 0 回、non-R I 実験 4 回）

ホームページ・e-Mail リストによる放射線・R I 関連情報の発信（RIC 8 通）

全学放射線取扱者個人管理システムの運用

web 機器予約システムの運用（黒髪 R I）

自己評価：令和 3 年度は、アイソトープ総合施設での管理区域内空調設備更新による利用制限などもあり、施設全体の利用支援は前年度よりもわずかに減少した。最近、3 施設全体の利用は年々減少傾向にあるため、各施設の特長を活かした研究支援を行うことにより、特に学外利用者の積極的な受け入れも含めて R I 施設活用のための努力が必要である。また R I による動物実験の研究利用も少なく、今後も引き続き動物実験のための研究支援を行っていきたい。

3. 社会貢献に関して

1) 社会貢献の概略

R I 実験分野ならびに実務を担当するR I 施設の使命のひとつは、R I 施設利用者のみならず他の放射線取扱者の放射線障害を未然に防止し、放射線やR I を有効利用することにより最大限の研究や教育成果を上げることにより貢献することである。そのために「全学的なR I の安全管理指導、全学的な放射線安全取扱のための教育訓練の主導的な実施、各R I 施設における放射線安全管理」を誠実に遂行しなければならない(図1 学内における放射線安全管理体制)。

所属する教職員は、放射線に関する専門的知識や技能を有するだけでなく、放射線安全管理に必要な資格(第1種・第2種放射線取扱主任者、エックス線作業主任者、第1種・第2種作業環境測定士)を取得し、重責を果たしながらその任にあたっている。さらに、学内外でそれらを活かした社会的な貢献を行っている。また平成元年度より、新たに法令で義務付けられた「人の健康に重大な影響を及ぼす恐れのある特定放射性同位元素の防護措置」の施行が開始された。生命資源研究・支援センターにおいて対象施設となったR I Cと黒髪R I では、従来の放射線管理に加えて盗難防止などのセキュリティ対策を施した厳重な防護管理が求められることになり、R I Cでは当施設関係職員がその責務を果たした(令和3年3月31日まで)。

2) 学内での役員活動

放射線障害防止委員会	古嶋昭博(委員長)
・調査点検WG	島崎達也(WGリーダー)、古嶋昭博、川原 修、白石善興
・教育訓練企画WG	川原 修(WGリーダー)、古嶋昭博、島崎達也、白石善興
・健康管理WG	古嶋昭博、島崎達也、川原 修、白石善興
・国際規制物資管理WG	古嶋昭博、島崎達也、川原 修、白石善興
・規則改正WG	白石善興(WGリーダー)、島崎達也、川原 修

生命資源研究・支援センター運営委員会委員 古嶋昭博
代議委員会委員 古嶋昭博

埋蔵文化財調査センター運営委員会 古嶋昭博

附属図書館医学系分館運営委員会委員 古嶋昭博

生命資源研究・支援センター広報委員会委員 島崎 達也

本荘地区学内共同研究施設男女
共同参画推進委員会委員 島崎達也

3) 学外での役員活動

日本放射線安全管理学会 編集委員会	委員	古嶋昭博
大学等放射線施設協議会	常議員	古嶋昭博
財団法人原子力安全研究協会	研究参与	島崎達也
放射線影響懇話会	世話人	島崎達也
日本アイソトープ協会放射線安全取扱部会	九州支部委員	白石善興
日本アイソトープ協会放射線安全取扱部会年次大会	実行委員	川原 修、白石 善興

4) その他特筆すべきこと

福島第1原子力発電所事故に伴う対応

- 1) 福島県が実施した県民健康調査（2021. 9. 13-17）において地域住民を対象としたホールボディカウンタ（WBC）による体内放射性物質測定を実施し、内部被ばく線量評価及び結果説明を担当
- 2) 緊急被ばく医療および緊急時モニタリング（EMC）要員に携わる病院関係者、行政、消防、警察などの担当者に対する放射線教育プログラムやコンテンツ作成
- 3) 福島県における小中高等学校の放射線教育への基礎知識の啓発と担当教師へのシラバスなどの関係情報の提供と授業への技術支援

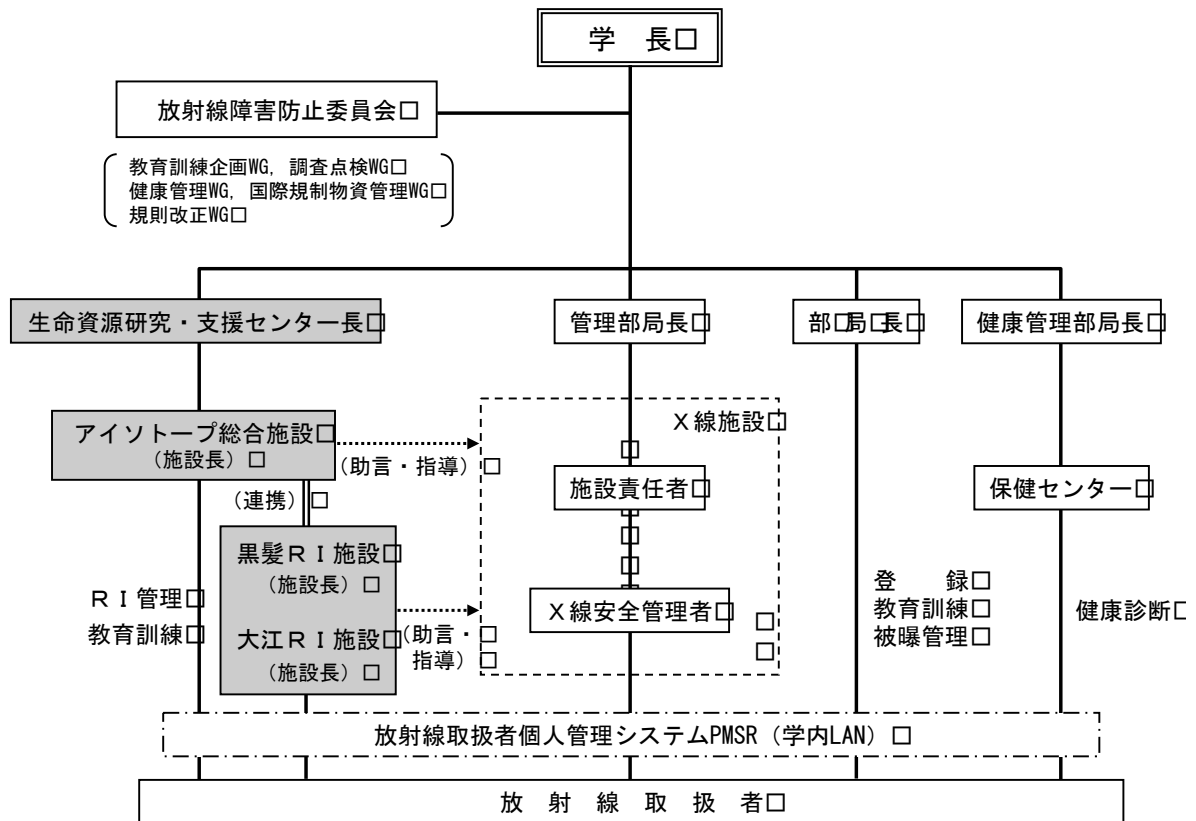


図1 学内における放射線安全管理体制

自己評価：毎年、RI実験分野所属および兼任の教職員全てが全学の放射線関連委員会における中心的役割を担い、学内の放射線安全管理の維持向上や関連部署への適切な指導等を積極的に行っていることは高く評価される。さらに学外でも関連学会などで役員を担いながら会を開催したことも評価できる。また、平成23年3月の福島第一原子力発電所事故後の放射線や放射能による影響調査や教育・啓発活動などにも関わっていることは大きく評価できる。

4. 教育に関して

1) 教育活動の概略

R I 実験分野およびアイソトープ総合施設に所属または関係する教職員は、放射線やR Iに関する専門的知識や技能を有するために学内のみならず学外における機関から「放射線やR I教育」のための講師として要請依頼され、講義や実験ならびに実習を担当している。また、全学の放射線取扱者教育訓練の講師を担当し、施設を利用する教育者には十分なR I実習ができるように技術・技能サポートを行っている。さらに、学内外の放射線関連研修会からの依頼により放射線教育活動を積極的におこなっている。

令和3年度に関わった主な教育分野は、放射線医学、核医学、放射線生物学、放射線計測実験、放射線医療技術、放射線管理学実験、放射化学実験などである。

2) 学内（大学院・学部学生 講義）

(1) 令和3年4月19日～6月7日 12:50～16:00、7回

対 象：医学部保健学科 放射線技術科学専攻3年次生、34名

内 容：放射化学実験（前期）(Moodle 配信)

担当者：島崎達也

(2) 令和3年4月13日～7月20日 10:20～11:50、15回

対 象：薬学部 3年次生、79名

内 容：放射化学 (Moodle 配信)

担当者：島崎達也、川原 修、白石善興

(3) 令和3年6月4日（金） 8:45～10:15、1回

対 象：大学院医学教育部修士課程1年、3名

内 容：基礎放射線学

担当者：古嶋昭博

(4) 令和3年6月9日～6月10日、2回

対 象：大学院医学教育部修士課程1年、3名

内 容：基礎放射線学

担当者：島崎達也、白石善興

(5) 令和3年6月23日～8月5日、14回

対 象：理学部化学コース3年次生39名

内 容：身近な放射線測定

担当者：奥村 梓

(6) 令和3年6月29日～7月16日、11回

対象：薬学部 3年次生、96名

内容：薬学部放射性医薬品学実習、物理系薬学実習Ⅲ (Moodle 配信及び対面)

担当者：島崎達也、川原 修、白石善興

(7) 令和3年7月1日～16日(木) Moodle 14:30～16:00、1回

対象：大学院医学教育部修士課程1年次生19名、大学院薬学教育部博士課程前期1年次生

19名

内容：動物実験学・実験動物学

担当者：古嶋昭博

(8) 令和3年12月10日、1回

対象：教養教育1年、98名

内容：最先端の生命科学b (第4ターム、Moodle 配信)

担当者：島崎達也

(9) 令和3年12月17日(金)～23日(木) Moodle、1回

対象：全学部学生1～4年次生計130名

内容：最先端の生命科学b ～バイオリソース最前線2～「バイオイメージングに関する最新情報の紹介」

担当者：古嶋昭博

(10) 令和4年3月15日(火)、18日(金) 15:00～16:30、2回、1月～3月 e-learning 併用

対象：大学院医学教育部博士課程1～4年次生26名、プレ柴三郎4年次生1名

内容：先端診断学理論

担当者：古嶋昭博

3) 学外講義

(1) 令和3年11月9日(火)～令和3年12月21日(火) 10:30～12:00、6回

対象：熊本保健科学大学 保健科学部衛生技術科4年生115名

内容：放射性同位元素検査学講義

担当者：古嶋昭博

(2) 令和4年1月27日(木) 15:00～17:00、1回

対 象：熊本県消防学校 救急科学生 83 名

内 容：放射線障害講義

担当者：古嶋昭博

4) 施設利用者向け講習会

(1) 放射線取扱者教育訓練

・2021 年度第 1 回

<講習 A>

4 月 21 日 (水) 9:30～17:30

5 月 12 日 (水) 13:00～15:20 R I 総合施設 6 階講義室

講師：古嶋、島崎、川原、白石

・2021 年度第 2 回

<講習 A>

6 月 29 日 (火) 13:00～16:20

6 月 30 日 (水) 13:00～16:20 大江地区 多目的ホール

7 月 2 日 (金) 8:50～16:30、R I 総合施設 6 階講義室

講師：古嶋、島崎、川原、白石

・2021 年度第 3 回

<講習 A>

10 月 11 日 (月) 13:20～16:40

10 月 12 日 (火) 13:20～16:50、R I 総合施設 6 階講義室

講師：古嶋、島崎、川原、白石

・2021 年度第 4 回

<講習 A>

1 月 11 日 (火) 13:20～16:40

1 月 12 日 (水) 13:20～16:50、R I 総合施設 6 階講義室

講師：古嶋、島崎、川原、白石

自己評価：前年度に引き続き、学内外からの要請により学生に対する講義や実験・実習などの教育を積極的に担当または分担協力し、かつ、全学の放射線取扱者教育訓練の実施を分野関係の全教職員が担当したことは、非常に高く評価できる。全学の放射線取扱者教育訓練については、今後も放射線障害防止委員会と連携しながら、教育訓練の企画および実施を推進していきたい。

(5-6) 分子血管制御分野

1. 研究開発に関して

1) 研究支援活動の概略

(1) 血管動態の表現型解析研究から、がん・動脈硬化・血栓症などの血管の病態を理解し、治療法を考える

現在の超高齢化社会を迎え、脳卒中・心筋梗塞の素因となり血栓症や動脈硬化症及び病的な血管新生に起因するがん増殖・転移での死亡率は年々上昇している。これらの病態にはいずれも血管が深く関与しており、血管の生理・病理変化に焦点をおき、凝固・炎症・透過性・血管新生の基本原則を分子レベルで解明していくことがその第一ステップである。特に血管系の基礎を構築する内皮細胞での遺伝子発現変化・エピゲノム変化を包括的に追跡し、かつその制御システムを理解していくことに挑戦している。

(2) アプローチ 1：血管内皮細胞の動態変化を包括的に調べる

～アクセルとブレーキを介した内皮活性化システム～

内皮恒常性や血管構築に強く寄与する VEGF や血栓に関与するトロンビンが転写因子 NFAT の核内移行や EGR3 誘導を行う代表的な内皮アクセルであり、血管新生に必須な各因子の発現誘導を行うが、恒常的に強く誘導し続けるとアポトーシス関連因子の誘導を介して内皮自体が不安定化する。常に適切なフィードバック系路がないと恒常性の維持が出来ない仕組みとなっている。EGR3 はそのフィードバック系として、NAB2 タンパクを誘導し、一方 NFAT は上流のカルシニューリンを特異的にフィードバック調節する因子として私たちはダウン症因子 (DSCR)-1 を見出している (Minami, et. al. JBC. 2004, 2006)。これらブレーキシステムは活性化シグナルを適切に伝達し、多くの因子の相互作用によって成り立つ血管新生を正常に進めるのに必須である。DSCR-1 のノックアウトマウスは NFAT 活性化が過剰で、透過性亢進並びに胎生期における部分的な脳血管の出血を呈する (Ryeom et. al. Cancer cell 2007)。さらに炎症度が構成的に高く、敗血症などの急性期ストレスに脆弱となる (Minami et. al. J. Clin. Invest. 2009)。また血管密度に比して VEGF 濃度が高い腫瘍原発巣においては逆に血管新生が抑制される結果となる (Minami et. al. Cell Rep. 2013)。その一方で DSCR-1 の構成的発現トランスジェニックマウスもアクセル/ブレーキでの閉じた系 (恒常性) を破綻させる。DSCR-1 遺伝子座 Bac トランスジェニック (Tg) マウスは胎生致死であることは知られており、筆者らの内皮特異的 DSCR-1 コンディショナル Tg マウスにおいても DSCR-1 ブレーキの発現量が多いと、血管総数減少による発育不全や血管分岐異常を呈する。しかしながらブレーキを効率良く、かつタイミング良くかけることによって病的な内皮活性化を抑制することも可能である。固形がん、メラノーマの癌種を移植した xenograft マウスでのがん増殖は、血管新生を強く抑制することに基づいて大きく遅延し、その炎症度や最終的な生存度も改善する。ダウン症患者

者が固形がんにかかりにくい疫学の論理も DSCR-1 の発現度に大きく依存していることも私たちの国際共同研究から明らかとなっている (Baek et. al. Nature 2009)。また近年は、DSCR-1 欠損による脂質異常や角膜血管形成異常についても報告しており (Muramatsu et. al. ATVB 2020 / JBC 2021)、ダウン症における DSCR-1 の血管保護効果についても示唆している。このようにフィードバック因子の発現量のバランスによって大きく表現型が異なるが、シグナル制御の中心を担うこのようなブレーキ因子は今後の新たな抗血管新生創薬としての価値が見出される可能性がある。

(3) アプローチ 2 : 恒常性システムの破綻による血管病の分子機構を解明する

生体は優れた恒常性維持システムを保有しており、血管内皮細胞も様々な刺激やストレスをアクセル/ブレーキシステムを介して下流に適切に伝え、血流・血圧・自然免疫・炎症や凝固・血管新生反応を担っている (Minami J. Biochem. review 2014)。そのシステムの破綻が病的な活性化に繋がると想定されるが、DSCR-1 ブレーキシステムを考慮した場合、通常 2 コピー存在しているのに、一旦がんが形成されると、無処置の場合大きく増殖し、また他臓器へ血管やリンパ管を通して転移する。あらかじめブレーキの量を増やしておくのががん転移は遅延するが、完全に防護はできない。即ち、ブレーキシステムが効かない微小環境に陥っていることが想定される。転移は血管・リンパ管などの管を通して必ず引き起こされるので、内皮活性化に変化が生じた可能性が示唆される。私たちは、その可能性として、① 1つの活性化シグナルによって 新たな因子が内皮から分泌され、転移が進む。②病態微小環境下、内皮細胞の形態や内皮特異性が変化し、内皮特有のブレーキが効かなくなる。③ 内皮細胞においてエピゲノム変化が生じ、自己終息しなくなる。これら3つの仮説を考えている。

まず、1番目の新しい環境要因が加わる可能性であるが、例えば VEGF シグナルに 2 型ヘルパー T 細胞が主に分泌する慢性的な IL-4/13 シグナルが加わると、持続的な炎症反応となり、VEGF によって引き起こされる内皮への単球接着反応 (炎症初期反応) も DSCR-1 安定発現のみでは終息しなくなる (Tozawa. et. al. Mol. Cell. Biol. 2011)。がん細胞においても同じように血管内に侵入する過程にこのような慢性シグナルが関与している可能性が示唆される。また私たちは近年、NFAT の下流で血管新生性マクロファージの動員や内皮不安定化に寄与する Angiopoietin (ANG)-2 を見出している (Minami et. al. Cell Rep. 2013)。次に 2 番目の可能性であるが、心弁形成時や病的な梗塞時・がん微小環境下において、血管内皮細胞が間葉系細胞様の性質に変化する Endothelial cell-mesenchymal transition (EndMT) という事象が起きる可能性について近年考えられている。

さらに内皮分化を運命付ける転写因子カスケードについても明解になってきている。このカスケードの末端に位置する 2 つの ETS 因子が GATA2 の影響を受けて安定発現し、内皮を規定しているが (Kanki et. al. EMBO J. 2011)、がん微小環境下においてこ

これらの転写因子の発現が下がり、EndMT を引き起こすきっかけとなっていることを免疫染色やゲノムワイド ChIP-seq から解明しており (Nagai et al. PLOS Genet. 2018)、実際に生体でその発現を変化させた際のがん増殖への血管の影響も現在検討している。最後に 3 番目の可能性であるが、VEGF 刺激における網羅的エピゲノムマッピングから、血管新生に必要な転写因子群の発現制御には必ず H3K4me3 ヒストン修飾の増大が生じており、そのアクセラマークを入れるトリソラックス複合体をクロマチンに動員するアクセラタータンパクが NFAT と相互作用して核内移行し、標的配列のクロマチン修飾に関与している可能性を考えている。一部その機能については報告し (Kanki et al. Cell Rep. 2022)、現在も遺伝子改変マウスを用いてより詳細に調査中である。このアクセラタータンパクを発現阻害すると、内皮恒常性は維持したまま VEGF 刺激におけるアクセラスイッチを切ってしまうので、病的な血管新生やがん増殖は大きく抑制される結果となる。これら 3 つの可能性は VEGF 阻害剤における抗腫瘍血管阻害法単独では成功しなかった VEGF 非依存性獲得やがん悪性化、転移能亢進を抑制する新たな方法論であり、タンパク相互作用阻害剤などの開発を通じた創薬への発展も期待したい。

2) 論文発表

1. Ohguchi H, Park Paul M.C., Wang T, Gryder B E., Ogiya D, Kurata K, Zhang x, Li D, pei C, Masuda T, Johansson C, Wimalasena K V, Kim Y, Hino S, Usuki S, Kawano Y, Samur M K, Tai Yu-Tzu, Munshi N C., Matsuoka M, Ohtsuki S, Nakao M, Minami T, Lauberth S, Khan J, Oppermann U, Durbin A D., Anderson K G., Hideshima T, Qi J, Lysine Demethylase 5A is Required for MYC Driven Transcription in Multiple Myeloma, Blood Cancer Discovery 2021 Jul;2(4):370-387 doi: 10.1158/2643-3230.BCD-20-0108
2. Muramatsu M, Osawa T, Miyamura Y, Nakagawa S, Tanaka T, Kodama T, Aburatani H, Sakai J, Ryeom S, and Minami T, Loss of Down syndrome critical region-1 leads to cholesterol metabolic dysfunction that exaggerates hypercholesterolemia in ApoE-null background, J Biol Chem., 2021 Jan-Jun 2021;296:100697. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100697. Epub 2021 Apr 23.
3. Muramatsu M, Ito T, Shimoji H, Komiya M, Miyamura Y, Nishiyama K, Suzuki T, and Minami T, NFAT indicates nucleocytoplasmic damped oscillation via its

feedback modulator, *Biochem Biophys Res Commun.*, 2021 Sep 24;571:201-209.
doi: 10.1016/j.bbrc.2021.07.072. Epub 2021 Jul 28.

4. Manabe T, Park H, and Minami T, Calcineurin-nuclear factor for activated T cells (NFAT) signaling in pathophysiology of wound healing, *Inflammation and Regeneration*, 2021 Aug 18;41(1):26. doi: 10.1186/s41232-021-00176-5
5. Kanki Y, Muramatsu M, Miyamura Y, Kikuchi K, Higashijima Y, Suehiro J, Sasaki Y, Kubota Y, Koseki H, Kodama T, Nakao M, Aburatani H, Kurotaki D, and Minami T: Bivalent histone marked gene regulation is vital for VEGF triggered angiogenesis, *Cell Rep.*, 2022 Feb 8;38(6):110332.
doi:10.1016/j.celrep.2022.110332

3) 学会発表

—国内—

1. 第3回 Kyushu Vascular Biology Meeting (福岡) 2021, 5, 29
2021, 5, 29

発表形式：座長（オーガナイザー）

発表者：南 敬

2. 第3回 Kyushu Vascular Biology Meeting (福岡) 2021, 5, 29
2021, 5, 29

発表形式：口頭

発表者：宮村 優里

演題：FOXO1 のゲノムワイドな転写解析に基づく内皮特異的及び Tip/Stalk 遺伝子の発現

制御

3. 第21回日本抗加齢医学会総会（京都）2021, 6, 25-27
2021, 6, 27

発表形式：口頭発表（日本語）招待講演

発表者：南 敬

演題：ダウン症関連因子 DSCR-1 による抗加齢・生活習慣病予防効果

4. 第42回日本炎症・再生医学会（オンラインのみ）2021, 7, 7-8
2021, 7, 8

発表形式：口頭発表（日本語）招待講演

発表者：南 敬

演題：エピゲノムダイナミクスを介した血管新生制御遺伝子群の誘導と炎症・再生御機構

5. 第 20 回次世代を担う若手のためのファーマバイオフォーラム（オンライン開催）

2021, 8, 28

発表形式：口頭発表

発表者：宮村優里

演題：FOXO1 のゲノムワイドな転写会席に基づく内皮特異的な Tip/Stalk 遺伝子の発現制御

6. 第 20 回次世代を担う若手のためのファーマバイオフォーラム（オンライン開催）

2021, 8, 28

発表形式：口頭発表

発表者：中村 典華

演題：転写因子 NFAT5 は心臓の発生と浸透圧ストレスの調整に影響を及ぼす

7. 第 20 回次世代を担う若手のためのファーマバイオフォーラム（オンライン開催）

2021, 8, 28

発表形式：口頭発表

発表者：真辺 貴博

演題：ダウン症関連因子 1 による炎症・血管再生制御と創傷治癒

8. 先端モデル動物支援プラットフォーム 2021 年度 若手支援技術講習会 2021. 9. 6

発表形式：口頭

発表者：宮村 優里

演題：グローバル FOXO1 転写解析に基づく内皮特異性及び Tip/Stalk 遺伝子発現制御

9. 第 29 回 日本血管生物医学会学術集会（CVMW2021）2021. 12. 10-13

発表形式：口頭

発表者：中村 典華

演題：転写因子 NFAT5 は心臓の発生と浸透圧ストレスの調節に影響を及ぼす

10. 第 53 回日本動脈硬化学会（京都）2021, 10, 23~24

2021, 10, 23

発表形式：口頭発表

発表者：南 敬

演題：ゲノムワイド網羅解析から始まる血管シグナル研究

11. 第 94 回日本生化学会大会（オンライン開催）2021, 11, 3～5
発表形式：オーガナイザー（座長）
発表者：南 敬
シンポジウム名：温故知新；古くて新しい GATA 転写因子研究の最前線

12. 第 38 回日本薬学会九州山口支部大会（オンライン開催）2021, 11, 13
発表形式：口頭発表
発表者：中村 典華
演題：転写因子 NFAT5 は胎仔心臓発生に不可欠である

13. 第 44 回日本分子生物学会年会（パシフィコ横浜）2021, 12, 1～3
発表形式：口頭発表（英語）招待講演
発表者：南 敬
演題：the Down syndrome-related gene sets regulate vascular inflammation via a cytokines storm

14. 第 44 回日本分子生物学会年会（パシフィコ横浜）2021, 12, 1～3
発表形式：ポスター発表
発表者：宮村 優里
演題：グローバル FOXO1 転写解析に基づく内皮特異性及び Tip/Stalk 遺伝子発現制御

15. 第 44 回日本分子生物学会年会（パシフィコ横浜）2021, 12, 1～3
発表形式：ポスター発表
発表者：中村 典華
演題：転写因子 NFAT5 は心臓の発生と浸透圧ストレスの調節に影響を及ぼす

16. 群馬大学 内分泌・代謝学共同利用・共同研究拠点セミナー 2021, 12, 20
発表形式：口頭発表 招待講演
発表者：南 敬
演題：エピゲノムダイナミクスを介した血管活性化遺伝子群の誘導とダウン症関連因子による抗がん・抗生活習慣病制御

17. 先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会 2022, 2, 2～3
2022. 2. 3

発表形式：口頭発表

発表者：南 敬

演題：ダウン症モデル及びダウン症関連因子改変モデルマウスを用いた抗血管病アプローチ

18. 第7回血管生物医学会 若手研究会 2022, 3, 4~5

発表形式：口頭発表

発表者：亀井 竣輔

演題：Regulatory mechanism of gene expression in Tip/Stalk cells and vessel branching via NFAT activation

19. 第7回血管生物医学会 若手研究会 2022, 3, 4~5

発表形式：口頭発表

発表者：宮村 優里

演題：グローバル FOXO1 転写解析に基づく内皮特異的な遺伝子発現制御

4) 研究費等の獲得資金

(科研費)

事業名：2021年度科学研究費助成事業（補助金）基盤研究B

研究代表者：南 敬

研究題目：非線形的ダウン症病態・D SCR-1 の機能解析に基づく抗血管病アプローチ

配分額：17,290千円（直接経費：13,300千円、間接経費：3,990千円）

研究期間：3年間

2021年度：6,760千円（直接経費：5,200千円、間接経費：1,560千円）

事業名：2018年度科学研究費助成事業（基金）基盤研究（B）特設分野研究

研究題目：倍数性・ダウン症モデル解析に基づく加齢疾患の発症原理解明と創薬応用

配分：18,200千円（直接経費：14,000千円、間接経費：4,200千円）研究代表者：南 敬

研究期間：3年間

2021年度：繰越し使用

事業名：2019年度科学研究費助成事業（基金）挑戦的研究（萌芽）

研究代表者：久米 努

研究題目：リンパ管は腸管粘膜構造維持に機能する

配分額：6,240 千円（直接経費：4,800 千円、間接経費：1,440 千円）

研究期間：3 年間

2021 年度：2,080 千円（直接経費：1,600 千円、間接経費：480 千円）

事業名：2018 年度科学研究費助成事業（補助金）基盤研究（B）

研究題目：Foxc 分子ネットワーク解明による腫瘍リンパ管新生制御と転移阻害手法の
確立

配分額：17,420 千円（直接経費：13,400 千円、間接経費：4,020 千円）

研究代表者：久米 努

研究分担者：南 敬

研究期間：3 年間

2021 年度：繰越し使用

（その他）

事業名：公益財団法人小野医学研究財団第 34 回（2021 年度）研究助成

研究題目：ダウン症モデルマウスを用いた脂質代謝正常化と血管病の相関解析

研究代表者：南 敬

交付額：2,000 千円

2. 研究支援に関して

1) 遺伝子組換えマウス作製による研究支援

分子血管制御分野では本年度より疾患モデル分野と連携して様々な遺伝子改変マウスを作製し、CARD の所有するマウスバンクへ提供・保存することで、世界中の研究者へ実験動物を提供できる研究支援活動を行っている。特に血管の関わる血管疾患はがんや心血管疾患、脳血管疾患をはじめ現代社会における主要な死因を占めており、その病態を解析するための実験動物モデルや疾患モデル創出の必要性は増大している。当分野では本年度、新規の血管内皮特異的コンディショナルマウスを作製し、マウスバンクへ寄付する支援を行った。実際には当分野の村松前助教による組換え ES 細胞の作製によって Fam124b-lacZ レポーターマウスがマウス化され、現在マウスの繁殖および凍結精子の保存を完了している。Fam124b 遺伝子は血管内皮細胞の安定化に寄与していることが我々の研究結果から示唆されており、生体レベルでの生理的条件および病的条件下における機能解析には本マウスの解析が重要な位置を占める。さらに、内皮特異性の報告されている ROB04 遺伝子を用いた ROB04-CreERT2 マウスのマウス化も

T2A を導入し、現在進行中である。これまでの内皮特異的 CreERT2 コンディショナルマウスは Gdh5-CreERT2 および Tie2-CreERT2 が主流であるが、腫瘍組織での発現低下や骨髄細胞でも発現が認められる点から、病態モデルとしての利用に制限があった。我々の作製している ROB04-CreERT2 コンディショナルマウスはこれらの問題点を改善し、これまで解析が難しかった病態における血管動態にアプローチできる有用なモデルになると考えられる。

2) 新規ダウン症モデルマウスの創出支援

ダウン症は 21 番染色体のトリソミーによって生じる疾患であり、年間 750 人に 1 人の割合で出生する最も患者数の多い先天性異常である。それにもかかわらず、病態解析が可能な実験動物モデルは、突然変異によって見出された数種類に限られている。そこで当分野では遺伝子編集技術を応用して特定領域のトリソミーをもつ新規ダウン症モデルマウスの構築を、生命資源研究・支援センター全分野と協力して行い、マウスバンクに寄付することにより、ダウン症病態解析の研究支援を行う。本研究支援は、4 段階によって構成される複雑な遺伝子編集技術と ES 細胞の操作技術が必須であり、当分野の助教・大学院生らの精力的な研究支援活躍によって最終段階まで遂行されており、最終ステップで僅かに難航しているものの次年度でのマウス化を目標としている。

3) 熊本マウスクリニック (KMC) 共同利用機器の使用と管理業務

分子血管制御分野では、生命資源研究・支援センター熊本マウスクリニック (KMC) で提供している in vivo リアルタイムイメージングシステム (IVIS SPECTRUM, Caliper LifeScience) を管理している。機器管理責任者として村松前助教が再任して 2020 年度まで管理してきた。2021 年度の終盤に現在管理担当の亀井助教が着任し、利用者に対する使用法の説明や実験計画の助言等を通じて、研究支援を行っている。当該年度は本学医学部整形外科の有馬様、IRCMS の森嶋様らの研究に際し、機械の作動確認やメンテナンス等を行った。

4) 小動物用マイクロ CT 装置を用いた研究支援

KMC の共同利用機器であり、当分野で管理している in vivo ライブイメージング装置の使用および併用する小動物用麻酔システムの使用に関して、2020 年度まで村松前助教が研究支援体制を維持してきたが、機器の仕様頻度と修理費用の関係から当該年度は支援を停止している。

3. 社会貢献に関して

1) 学外での役員等

- (1) 日本血管生物医学会：理事，学術委員（南 敬）
- (2) 日本生化学会：評議員（南 敬）
- (3) 日本薬学会生物系薬学部会：常任世話人（南 敬）
- (4) KVBM（九州血管生物研究会）：世話人（南 敬）

2) 学内での役員等

- (1) 生命資源研究・支援センター代議委員会 委員（南 敬）
- (2) 生命資源研究・支援センター運営委員会 委員（南 敬）
- (3) 熊本大学薬学部運営執行部（センター代表兼）（南 敬）
- (4) 熊本大学薬学部大学院教務副委員長（南 敬）
- (5) 熊本大学薬学部教務委員長（南 敬）
- (6) 熊本大学薬学部大学院入試委員（南 敬）
- (7) 熊本大学全学教務委員（南 敬）
- (8) 発生医学研究所業績評価委員（南 敬）
- (9) 発生研運営委員会委員（南 敬）

4. 教育に関して

1) 薬学部における講義

(1) 細胞生物学

主担当：南 敬（ほか4名）

2021年4月9日：第1回「overview、ゲノム・ウイルス」（南 敬）

2021年4月16日：第2回「エピゲノムと病気」（南 敬）

2021年4月23日：第3回「エネルギー代謝（教科書－生活習慣とのリンク）」
（南 敬）

2021年7月9日：第14回「代謝とミトコンドリア」（南 敬）

2021年7月16日：第15回「血管生物学」（南 敬）

(2) 分子血管制御学演習

担当：南 敬

2021年9月27日：第1回、10月4日：第2回、10月11日：第3回、10月18日：第4回
10月25日：第5回、11月1日：第6回、11月8日：第7回、11月15日：第8回、
11月22日：第9回、11月29日：第10回、12月6日：第11回

(3) 発生生物学

主担当：中村 輝（ほか5名）

2021年10月29日：「血液と血管の発生と病理」（南 敬）

(4) 薬科学入門B

主担当：杉本 幸彦（ほか9名）

2021年12月10日：第10回「血管の病気を考える～ヒト3大疾病とその薬（1）」
（南 敬）

2021年12月17日：第11回「血管の病気を考える～ヒト3大疾病とその薬（2）」
（南 敬）

(5) 最先端の生命科学b

主担当：荒木 正健（ほか7名）

2021年12月24日：第4回「マウス表現型解析の基礎」（亀井 竣輔）

2022年1月7日：第5回「マウス表現型解析に関する最新情報の紹介」（亀井 竣輔）

2) 薬学部教育部

(1) バイオフィーマ・ライフサイエンスⅡ

担当：三隅 将吾・南 敬

2021年10月6日 特別講義「生活習慣病～遺伝子からエピゲノムへ」（東北大学／
酒井 寿郎）

2021年10月27日特別講義「Physiology and Pathology of Pulmonary Vasculature」
（名古屋大学／加藤勝洋）

2021年11月2日 特別講義「サテライト細胞による骨格筋の再生制御」（発生医学
研究所／小野悠介）

3) 学部学生の研究指導

大草 有紗 (創薬・生命薬科学科 4 年)
大草 紗佳 (創薬・生命薬科学科 4 年)
朴 ヘミン (創薬・生命薬科学科 4 年)
村上 里穂 (薬学科 4 年)
藤掛 彩夏 (創薬・生命薬科学科 3 年)
樋口 陽介 (創薬・生命薬科学科 3 年)
上大菌 樹 (薬学科 3 年)

4) 大学院生の研究指導

宮村 優里 (薬学教育部博士後期課程 2 年)
中村 典華 (薬学教育部博士前期課程 2 年)
真辺 貴博 (薬学教育部博士前期課程 2 年)
荒田 佳菜子 (薬学教育部博士前期課程 1 年)

5) 所属学会

日本血管生物医学会 (南 敬)
日本炎症再生医学会 (南 敬)
日本生化学会 (南 敬・亀井 竣輔)
日本癌学会 (南 敬)
日本分子生物学会 (南 敬・亀井 竣輔)
日本薬学会 (南 敬)
日本内分泌学会 (南 敬)
日本エピジェネティクス研究会 (南 敬)
日本ダウン症基礎研究会 (南 敬)
日本薬理学会 (亀井 竣輔)

(5-7) 疾患エピゲノム制御分野

1. 研究開発に関して

1) 研究開発活動の概略

今世紀に入り、造血器悪性腫瘍を初めとするがんの治療成績は、分子標的療法（病態に関与する分子やシグナル経路を直接標的とする治療法）の登場により飛躍的に向上している。この背景には、疾患の病態を基礎的な研究により明らかにしてきたことが挙げられる。しかしながら、未だに多くのがんは治癒不能であり、その病態の理解も十分ではない。最近の研究により、がんの分子病態にはゲノム変化のみでなくエピゲノム変化（DNA 塩基配列の変化を伴わない情報の変化）が深く関わっていることが明らかにされつつある。そこで、造血器悪性腫瘍の新規治療法開発に向け、エピゲノム制御異常を含めた包括的な病態の理解を目指した研究を行っている。

(1) 骨髄微小環境を介する多発性骨髄腫エピゲノム制御異常の解明

多発性骨髄腫は、B 細胞の最終分化段階である形質細胞の性質を有する悪性腫瘍である。多発性骨髄腫の予後は、プロテアソーム阻害薬、免疫調整薬 (IMiDs)、抗体医薬など新規治療薬の導入により改善しているが、未だに治癒は期待できず、新たな治療戦略が模索されている。多発性骨髄腫の発症進展には、まず、非腫瘍性のクローナルな形質細胞の増殖段階である MGUS、続いて、無症候性骨髄腫、さらに症候性骨髄腫へと進む多段階モデルが考えられているが、その進展には、遺伝子学的な変化に加えて骨髄微小環境が関わり、それに伴うエピゲノム変化が重要な役割を果たすことが示唆されている。我々は、骨髄腫細胞におけるヒストン修飾酵素の役割を検討してきたが、骨髄腫細胞において、ヒストン脱メチル化酵素 KDM3A の発現がこの疾患の進展とともに上昇すること、また、骨髄間質細胞からの刺激で誘導されることを見出した。そして、KDM3A は、H3K9 脱メチル化依存的に転写因子 KLF2 および IRF4 の発現を制御し、これら転写因子ネットワークと協調的に骨髄腫細胞生存維持に関わることを明らかにした (Nat Commun 2016)。また、もう一つのヒストン脱メチル化酵素 KDM6B も骨髄間質細胞からの刺激により骨髄腫細胞で誘導され、骨髄腫細胞生存において重要な経路である MAPK 経路関連遺伝子を活性化し、骨髄腫細胞を維持することを明らかにした (Leukemia 2017)。これらの結果は、骨髄腫細胞においてエピゲノム制御因子が骨髄微小環境からの刺激で誘導され、異常転写ネットワーク形成に寄与していることを示し、骨髄微小環境が骨髄腫細胞生存に有利なエピゲノム変化を誘導することを裏付けた。そこで、さらに骨髄微小環境が多発性骨髄腫の病態に与える影響をエピジェネティクスの観点から解明を目指し研究を行っている。

(2) DIS3 変異が多発性骨髄腫発症進展に果たす役割の解明

多発性骨髄腫の発症進展は、遺伝子学的変化を背景にして起こる。まず、一次的な遺伝子学的イベントとして、MMSET、CCND1、c-MAF などの脱制御を来す IGH 転座、あるいは高 2 倍性が起こり、クローナルな形質細胞の増殖 MGUS が起こる。そこに、二次的な遺伝子学的イベントである NRAS、KRAS に代表されるがん遺伝子、TP53 などのがん抑制遺伝子の点変異や 1p21 コピー数増多、13 番染色体欠失などのコピー数変化が加わり、骨髄腫は発症進展する (Manier et al. Nat Rev Clin Oncol 2017)。こうした遺伝子学的変化は、ヒト骨髄腫サンプルの解析から明らかにされているが、実際にこれら遺伝子学的異常が骨髄腫を引き起こすかの個体レベルでの検証は十分に行われていない。すなわち、ヒト遺伝子学的変化に基づいた骨髄腫モデルマウスは MYC 過剰発現による Vκ*MYC モデルを除いてほとんど報告されていない (Chesi et al. Cancer Cell 2008)。こうした現状で、ヒト遺伝子学的変化に基づいた新たなマウスモデルの確立は、骨髄腫発症分子基盤の解明に必須であるのみでなく、新規治療法開発に向けても有用なツールになると考えられる。我々は、ヒト骨髄腫検体で認められる反復変異のなかで DIS3 変異に着目した。DIS3 変異はヒト骨髄腫検体において KRAS、NRAS に続いて高頻度で認められる反復変異であり、がん種のなかでは骨髄腫に比較的特徴的な変異である (Manier et al. Nat Rev Clin Oncol 2017, Walker et al. Blood 2018)。DIS3 はエクソゾーム複合体に含まれる RNase であり、eRNAs、PROMTs を含む様々な RNA の品質管理や加工に関わっている (Houseley et al. Nat Rev Mol Cell Biol. 2006, Davidson et al. Cell Reports 2019)。骨

髄腫細胞で認められる DIS3 変異は酵素活性部位に集中しており、酵母を用いた研究結果から機能喪失型変異であると想定されている (Tomecki et al. *Nucleic Acids Res.* 2014)。これまで細胞株を用いた研究で DIS3 機能喪失は let7 miRNA の成熟を阻害して MYC、RAS などの翻訳を増強することが報告されているが (Segalla et al. *Nucleic Acids Res.* 2015)、個体レベルで DIS3 の機能解析が行われた報告はなく、DIS3 機能喪失が骨髄腫発症進展に果たす生物学的な役割については未だに不明である。そこで、DIS3 の骨髄腫発症進展における役割を明らかにするため、Dis3 遺伝子条件付きノックアウトマウスを作製し研究を行っている。

2) 論文発表

- (1) Ohguchi H, Park PMC, Wang T, Gryder BE, Ogiya D, Kurata K, Zhang X, Li D, Pei C, Masuda T, Johansson C, Wimalasena VK, Kim Y, Hino S, Usuki S, Kawano Y, Samur MK, Tai YT, Munshi NC, Matsuoka M, Ohtsuki S, Nakao M, Minami T, Lauberth S, Khan J, Oppermann U, Durbin AD, Anderson KC, Hideshima T, Qi J. Lysine Demethylase 5A is Required for MYC Driven Transcription in Multiple Myeloma. *Blood Cancer Discov.* 2021;2(4):370-387.

3) 学会発表

<国際学会>

- (1) Ohguchi H, Park PMC, Wang T, Gryder BE, Ogiya D, Kurata K, Zhang X, Li D, Pei C, Masuda T, Johansson C, Wimalasena VK, Kim Y, Hino S, Usuki S, Kawano Y, Samur MK, Tai YT, Munshi NC, Matsuoka M, Ohtsuki S, Nakao M, Minami T, Lauberth S, Khan J, Oppermann U, Durbin AD, Anderson KC, Hideshima T, Qi J. Lysine Demethylase 5A is Required for MYC Driven Transcription in Multiple Myeloma. AACR Annual Meeting, April 10-15/May 17-21, 2021. Virtual Meeting.

<国内学会>

- (1) Ohguchi H, Ogiya D, Wang T, Gryder B, Park P, Kurata K, Li D, Masuda T, Hino S, Usuki S, Kawano Y, Samur MK, Tai YZ, Munshi NC, Matsuoka M, Ohtsuki S, Nakao M, Minami T, Durbin AD, Anderson KC, Hideshima T, Qi J. 「KDM5A は多発性骨髄腫において MYC 標的遺伝子の維持に必要な因子である」 第 46 回日本骨髄腫学会学術集会、2021 年 5 月 29 日～30 日、福島市 (ザ・セレクトン福島)
- (2) Ohguchi H, Park PMC, Wang T, Gryder BE, Ogiya D, Kurata K, Zhang X, Li D, Pei C, Masuda T, Johansson C, Wimalasena VK, Kim Y, Hino S, Usuki S, Kawano Y, Samur MK, Tai YT, Munshi NC, Matsuoka M, Ohtsuki S, Nakao M, Minami T, Lauberth S, Khan J, Oppermann U, Durbin AD, Anderson KC, Hideshima T, Qi J. 「KDM5A は骨髄腫細胞において RNA ポリメラーゼ II リン酸化を制御し、MYC 駆動性の転写を促進する」 第 44 回日本分子生物学会年会、2021 年 12 月 1 日～3 日、横浜市 (パシフィコ横浜)
- (3) Miyamura Y, Goto Y, Ide Y, Masuo M, Usuki S, Ohguchi H, Satou Y, Minami T. 「グローバル FOXO1 転写解析に基づく内皮特異性及び Tip/Stalk 遺伝子発現制御」 第 44 回日本分子生物学会年会、2021 年 12 月 1 日～3 日、横浜市 (パシフィコ横浜)

4) 研究費などの資金獲得

1. 文部科学省科学研究費補助金

- (1) 基盤研究 (C) 『Dis3 欠損骨髄腫モデルマウスの確立』
研究代表者: 大口裕人 交付額 1,430,000 円、直接経費 1,100,000 円、間接経費 330,000 円

2. その他

- (1) 日本血液学会 2021 年度研究助成 『骨髄微小環境が惹起する新規骨髄腫生存シグナルの解明』研究代表者: 大口裕人 交付額 500,000 円

- (2) トランスオミクス医学研究拠点ネットワーク形成事業（研究助成）2021 年度『IL6 が創発する多発性骨髄腫異常転写プログラム』研究代表者：大口裕人 交付額 400,000 円

自己評価：論文発表 1 件、学会発表 4 件であった。外部資金の獲得に一層の努力が必要である。

2. 研究支援に関して

ゲノム機能分野により管理・運営されている遺伝子実験施設に設置されている共同利用機器は、当センター内外の利用者に幅広く使用されている。当分野は、フローサイトメーターFACS Verse を管理担当し、利用者が円滑に実験を遂行できるように保守点検、利用者への使用法の説明などを行っている。

3. 社会貢献に関して

1) 学内での役員等

大口裕人：生命資源研究・支援センター広報委員会 委員

2) 学外での役員等

なし

3) 他機関の併任

なし

4) 所属学会

大口裕人：日本内科学会、日本血液学会、日本骨髄腫学会、日本エピジェネティクス研究会、International Myeloma Society、日本分子生物学会、日本癌学会、日本リウマチ学会

4. 教育に関して

1) 学内（学部学生・大学院生・講義）

(1) (講義)

医学教育部医科学専攻（博士課程）造血免疫制御学理論

2021 年 8 月 20 日 「形質細胞性腫瘍の分子形態」 大口裕人 担当

(2) 学部学生の指導

なし。

(3) 大学院生の研究指導

大口裕人：医学教育部博士課程院生 2 名の学位審査の審査員を担当した。

2) 講習会

なし

(5-8) 生殖工学共同研究分野

1. 研究に関して

1) 研究概略

当分野では、マウスおよびラットに関する生殖工学技術の開発、特にラットにおける、過剰排卵法、体外受精、胚・精子の凍結および冷蔵保存技術の更なる改良、また、新規技術の開発において精力的に活動している。

2) 研究論文

- (1) Harada N, Okajima K, Kurihara H, **Nakagata N**. Neuropharmacology. 2022 Jan 1;202:108882. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108882. Epub 2021 Nov 11. PMID: 34774329
Retraction notice to "Stimulation of sensory neurons by capsaicin increases tissue levels of IGF-I, thereby reducing reperfusion-induced apoptosis in mice" [Neuropharmacology, 52 (2007) 1303-1311]. 査読有り
- (2) Abdallah MG, Niibori-Nambu A, Morii M, Yokomizo T, Ideue T, Kubota S, Teoh VSI, Mok MMH, Wang CQ, Omar AA, Tokunaga K, Iwanaga E, Matsuoka M, Asou N, **Nakagata N**, Araki K, AboElenin M, Madboly SH, Sashida G, Osato M.
RUNX1-ETO (RUNX1-RUNX1T1) induces myeloid leukemia in mice in an age-dependent manner.
Leukemia. 2021 Oct;35(10):2983-2988. doi: 10.1038/s41375-021-01268-4. Epub 2021 Jun 19. PMID: 34148054 Free PMC article. 査読有り
- (3) Matsusaka K, Fujiwara Y, Pan C, Esumi S, Saito Y, Bi J, Nakamura Y, Mukunoki A, Takeo T, **Nakagata N**, Yoshii D, Fukuda R, Nagasaki T, Tanaka R, Komori H, Maeda H, Watanabe H, Tamada K, Komohara Y, Maruyama T.
 α_1 -Acid Glycoprotein Enhances the Immunosuppressive and Protumor Functions of Tumor-Associated Macrophages.
Cancer Res. 2021 Sep 1;81(17):4545-4559. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-3471. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34210751 査読有り
- (4) Yamaga K, Nakao S, Mikoda N, Yoshimoto H, Nakatsukasa E, **Nakagata N**, Takeo T.
Quercetin-treated rat sperm enables refrigerated transport with motility and fertility for five days Sci Rep. 2021 Nov 22;11(1):22641. doi: 10.1038/s41598-021-02166-6. PMID: 34811440 Free PMC article. 査読有り
- (5) Kimura Y, Izumiya Y, Araki S, Yamamura S, Hanatani S, Onoue Y, Ishida T, Arima Y, Nakamura T,

Yamamoto E, Senokuchi T, Yoshizawa T, Sata M, Kim-Mitsuyama S, **Nakagata N**, Bober E, Braun T, Kaikita K, Yamagata K, Tsujita K. *Circ J*.

Sirt7 Deficiency Attenuates Neointimal Formation Following Vascular Injury by Modulating Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation.

2021 Nov 25;85(12):2232-2240. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0936. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33678753 Free article. 査読有り

- (6) Takeda I, Araki M, Ishiguro KI, Ohga T, Takada K, Yamaguchi Y, Hashimoto K, Kai T, **Nakagata N**, Imasaka M, Yoshinobu K, Araki K.

Gene trapping reveals a new transcriptionally active genome element: The chromosome-specific clustered trap region.

Genes Cells. 2021 Nov;26(11):874-890. doi: 10.1111/gtc.12890. Epub 2021 Aug 30. PMID: 34418226 Free article. 査読有り

- (7) Kajioka D, Suzuki K, Matsushita S, Hino S, Sato T, Takada S, Isono K, Takeo T, Kajimoto M, **Nakagata N**, Nakao M, Suyama M, DeFalco T, Miyagawa S, Yamada G.

Sexual fate of murine external genitalia development: Conserved transcriptional competency for male-biased genes in both sexes.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2021 Jun 8;118(23):e2024067118. doi: 10.1073/pnas.2024067118. PMID: 34074765 Free PMC article. 査読有り

- (8) Tsuchida M, Sakurai D, Komura N, **Nakagata N**, Suzuki H.

Induction of oestrus by administering Inhibin antiserum along with equine chorionic gonadotropin in anoestrous bitches.

Reprod Domest Anim. 2021 Nov;56(11):1398-1405. doi: 10.1111/rda.14004. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34388283 査読有り

- (9) Watanabe H, Fujimura R, Hiramoto Y, Murata R, Nishida K, Bi J, Imafuku T, Komori H, Maeda H, Mukunoki A, Takeo T, **Nakagata N**, Tanaka M, Matsushita K, Fukagawa M, Maruyama T.

An acute phase protein α_1 -acid glycoprotein mitigates AKI and its progression to CKD through its anti-inflammatory action.

Sci Rep. 2021 Apr 12;11(1):7953. doi: 10.1038/s41598-021-87217-8. PMID: 33846468 Free PMC article. 査読有り

- (10) Yamada Y, Ishitsuka Y, Kondo Y, Nakahara S, Nishiyama A, Takeo T, **Nakagata N**, Motoyama K, Higashi T, Arima H, Kamei S, Shuto T, Kai H, Hayashino Y, Sugita M, Kikuchi T, Hirata F, Miwa T, Takeda H, Orita Y,

Seki T, Ohta T, Kurauchi Y, Katsuki H, Matsuo M, Higaki K, Ohno K, Matsumoto S, Era T, Irie T.
Differential mode of cholesterol inclusion with 2-hydroxypropyl-cyclodextrins increases safety margin in
treatment of Niemann-Pick disease type C.

Br J Pharmacol. 2021 Jul;178(13):2727-2746. doi: 10.1111/bph.15464. Epub 2021 May 12. PMID: 33782944
Free article. 査読有り

(11)Kono K, Nunoya KI, Nakamura Y, Bi J, Mukunoki A, Takeo T, **Nakagata N**, Hitoshi M, Yamaura Y, Imawaka
H, Watanabe H, Maruyama T.

Species Difference in Hydrolysis of an Ester-type Prodrug of Levodopa in Human and Animal Plasma:
Different Contributions of Alpha-1 Acid Glycoprotein.

Mol Pharm. 2021 May 3;18(5):1985-1991. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c01134. Epub 2021 Apr 16.
PMID: 33861617 査読有り

(12)Watanabe S, Miura M, Morita H, Nishi M, Yokota SI, Hattori S, Matsumoto H, Fukui E, Kusakabe KT, Ochi
M, **Nakagata N**, Kiso Y, Kai C, Yoshizawa M.

Successful blastocyst production by intracytoplasmic injection of sperm after in vitro maturation of follicular
oocytes obtained from immature female squirrel monkeys (*Saimiri boliviensis*).

J Reprod Dev. 2021 Aug 27;67(4):265-272. doi: 10.1262/jrd.2021-018. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34248070
Free PMC article. 査読有り

(13)Nishida T, Yokoyama R, Kubohira Y, Maeda Y, Takeo T, **Nakagata N**, Takagi H, Ishikura K, Yanagihara K,
Misumi S, Kishimoto N, Ishitsuka Y, Kondo Y, Irie T, Soga M, Era T, Onodera R, Higashi T, Motoyama K.

Lactose-Appended Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin Lowers Cholesterol Accumulation and Alleviates Motor
Dysfunction in Niemann-Pick Type C Disease Model Mice.

ACS Appl Bio Mater. 2022 May 16;5(5):2377-2388. doi: 10.1021/acsabm.2c00233. Epub 2022 May 4.
PMID: 35506864 査読有り

(14)Utsunomiya T, Yao T, Itoh H, Kai Y, Kumasako Y, Setoguchi M, **Nakagata N**, Abe H, Ishikawa M, Kyono K,
Shibahara H, Tsutsumi O, Terada Y, Fujii S, Yanagida K, Yokoyama M, Niimura S, Endo T, Fukuda Y, Inoue
M, Kono T, Kuji N, Tawara F, Yoshida H, Yokota Y, Tada Y.

Creation, effects on embryo quality, and clinical outcomes of a new embryo culture medium with 31
optimized components derived from human oviduct fluid: A prospective multicenter randomized trial.

Reprod Med Biol. 2022 Apr 11;21(1):e12459. doi: 10.1002/rmb2.12459. eCollection 2022 Jan-Dec. PMID:
35431648 Free PMC article. 査読有り

(15)Watanabe H, Fujimura R, Hiramoto Y, Murata R, Nishida K, Bi J, Imafuku T, Komori H, Maeda H,

Mukunoki A, Takeo T, **Nakagata N**, Tanaka M, Matsushita K, Fukagawa M, Maruyama T. An acute phase protein α 1-acid glycoprotein mitigates AKI and its progression to CKD through its anti-inflammatory action. *Sci Rep*. 2021 Apr 12;11(1):7953. doi: 10.1038/s41598-021-87217-8. PMID: 33846468. 査読有り

(16)Kono K, Nunoya KI, Nakamura Y, Bi J, Mukunoki A, Takeo T, **Nakagata N**, Hitoshi M, Yamaura Y, Imawaka H, Watanabe H, Maruyama T. Species Difference in Hydrolysis of an Ester-type Prodrug of Levodopa in Human and Animal Plasma: Different Contributions of Alpha-1 Acid Glycoprotein. *Mol Pharm*. 2021 May 3;18(5):1985-1991. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c01134. Epub 2021 Apr 16. 査読有り

(17)Kajimoto M, Suzuki K, Ueda Y, Fujimoto K, Takeo T, **Nakagata N**, Hyuga T, Isono K, Yamada G. Androgen/Wnt/ β -catenin signal axis augments cell proliferation of the mouse erectile tissue, corpus cavernosum. *Congenit Anom*. 2022 May;62(3):123-133. doi: 10.1111/cga.12465. Epub 2022 Mar 29. 査読有り

(18)Yamada Y, Miwa T, Nakashima M, Shirakawa A, Namba N, Kondo Y, Takeo T, **Nakagata N**, Motoyama K, Higashi T, Arima H, Kurauchi Y, Seki T, Katsuki H, Okada Y, Ichikawa A, Higaki K, Hayashi K, Minami K, Yoshikawa N, Ikeda R, Ishikawa Y, Kajii T, Tachii K, Takeda H, Orita Y, Matsuo M, Irie T, Ishitsuka Y. Fine-Tuned Cholesterol Solubilizer, Mono-6-O- α -D-Maltosyl- γ -Cyclodextrin, Ameliorates Experimental Niemann-Pick Disease Type C Without Hearing Loss. *SSRN*, doi.org/10.2139/ssrn.4037153 査読有り

自己評価：マウス・ラットバンクや生殖工学技術および種々の共同研究に関する研究成果を多数報告しており（18編）、高く評価できる。

3) 学会発表

国内学会

(1) 弟子丸 優果、近藤 朋子、山下 紀代子、石田 恵理、坂口 摩姫、三小田 伸之、岩本 まり、高橋 郁、坂口 香織、坂本 亘、土山 修治、中尾 聡宏、中川 佳子、中潟 直己、竹尾 透
20年間凍結保存した遺伝子改変マウスの二細胞期胚を用いた産子の作製
第68回日本実験動物学会 オンライン、2021年5月19日

(2) 坂口 摩姫、近藤 朋子、山下 紀代子、石田 恵理、弟子丸 優果、三小田 伸之、岩本 まり、高橋 郁、坂口 香織、坂本 亘、土山 修治、中尾 聡宏、中川 佳子、中潟 直己、竹尾 透
低受精能を示す遺伝子改変マウスの精子を用いた体外受精に置ける産子の作製
第68回日本実験動物学会 オンライン、2021年5月19日

(3) 三小田 伸之、中尾 聡宏、山鹿 優真、竹尾 透、中潟 直己
Jc1ラットの凍結-融解精子を用いた体外受精
第68回日本実験動物学会 オンライン、2021年5月19日

(4) 中川 佳子、三小田 伸之、佐久間 哲史、山本 卓、竹尾 透、中潟 直己
ゲノム編集ラットの作製-凍結精子を用いて作製した体外受精卵の利用-
第68回日本実験動物学会 オンライン、2021年5月19日

(5) 岩本 まり、高橋 郁、坂口 香織、近藤 朋子、山下 紀代子、石田 恵理、坂口 摩姫、弟子丸 優果、三小田 伸之、坂本 亘、土山 修治、中尾 聡宏、中川 佳子、竹尾 透、中潟 直己
熊本大学CARDにおけるマウス胚/精子バンクシステム
第68回日本実験動物学会 オンライン、2021年5月19日

(6) 高橋 郁、岩本 まり、坂口 香織、近藤 朋子、山下 紀代子、石田 恵理、坂口 摩姫、弟子丸 優果、三小田 伸之、坂本 亘、土山 修治、中尾 聡宏、中川 佳子、竹尾 透、中潟 直己
熊本大学CARDにおけるラット有償バンクシステム
第68回日本実験動物学会 オンライン、2021年5月19日

(7) 中潟 直己、三小田 伸之、中尾 聡宏、山鹿 優真、中務 胞、竹尾 透
冷蔵輸送された遺伝子改変ラット精巢上体尾部精子を用いた体外受精成績 第68回日本実験動物学会
オンライン、2021年5月19日

(8) 山鹿 優真、中尾 聡宏、三小田 伸之、中潟 直己、竹尾 透
DMSOおよびQuercetinがラット冷蔵精子の運動能に与える影響
第68回日本実験動物学会 オンライン、2021年5月19日

(9) 中尾 聡宏、久保田 凌、山鹿 優真、土山 修治、三小田 伸之、中潟 直己、竹尾 透
デジタルオンライン技術を利用したマウス・ラット生殖工学オンライン指導システムの開発
第 68 回日本実験動物学会 オンライン、2021 年 5 月 19 日

(10) 前田 龍成、中尾 聡宏、竹尾 透、中潟 直己
アニメーション技術を活用したマウスバンクに関するアウトリーチの推進
第 55 回日本実験動物技術者協会 2021 年 10 月 14-16 日

(11) 中潟 直己、三小田 伸之、近藤 朋子、石田 恵理、坂口 摩姫、弟子丸 優果、山下 紀代子、岩本 まり、高橋 郁、中村 直子、川辺 正等美、中尾 聡宏、山鹿 優真、土山 修治、鳥越 大輔、竹尾 透
老齢遺伝子改変ラット凍結精子における体外受精成績
第 55 回日本実験動物技術者協会 2021 年 10 月 14-16 日

(12) 西川 尊樹、中村 智、川内 勝、藤山 祐弥、落合 勇仁、樋口 亮太、三小田 伸之、篠原 秀季、竹尾 透、中潟 直己
ラット生殖工学技術の習得に関する知見 -精子凍結融解および体外受精-
第 55 回日本実験動物技術者協会 2021 年 10 月 14-16 日

(13) 山下 紀代子、近藤 朋子、石田 恵理、坂口 摩姫、弟子丸 優果、三小田 伸之、岩本 まり、高橋 郁、坂本 亘、土山 修治、中尾 聡宏、中川 佳子、中潟 直己、竹尾 透
コロナ禍における精子冷蔵輸送法を活用した遺伝子改変マウスのバックアップ対策
第 55 回日本実験動物技術者協会 2021 年 10 月 14-16 日

(14) 三小田 伸之、中尾 聡宏、山鹿 優真、竹尾 透、中潟 直己
各種系統ラットにおける凍結精子の受精能について
第 55 回日本実験動物技術者協会 2021 年 10 月 14-16 日

(15) 石田 恵理、近藤 朋子、山下 紀代子、坂口 摩姫、弟子丸 優果、三小田 伸之、岩本 まり、高橋 郁、坂口 香織、坂本 亘、土山 修治、中尾 聡宏、中川 佳子、中潟 直己、竹尾 透
CARD マウスバンクにおける各種マウス系統に対する超過剰排卵誘起法の成績
第 55 回日本実験動物技術者協会 2021 年 10 月 14-16 日

(16) 中尾 聡宏、山鹿 優真、久保田 凌、土山 修治、中潟 直己、竹尾 透
マウス・ラット生殖工学技術指導システムの開発とオンライン研修会の実施
第 44 回日本分子生物学会 2021 年 12 月 2 日

(17) 山鹿 優真、中尾 聡宏、三小田 伸之、中潟 直己、竹尾 透 DMSO および Quercetin がラット冷蔵精子の運動能、受精能、発生能に与える影響 第 44 回日本分子生物学会 2021 年 12 月 2 日

(18) 竹尾 透, 中尾 聡宏, 中川 佳子, **中潟直己** 疾患モデル動物の作製、保存、繁殖に関する最先端技術の開発
新潟大学脳研究所共同利用共同研究セミナー 2022 年 2 月 9 日

自己評価：当分野および生命資源研究支援センターの研究および研究支援の内容を紹介することで、遺伝子改変マウスを用いた医学研究における当センターの役割が周知されたことは、高く評価できる。

4) 企業との共同研究

- (1) 竹尾 透、中潟直己 九動株式会社「マウスおよびラットに関する新規生殖工学技術の開発」、
7,000,000 円

自己評価：企業からの共同研究経費を有効に活用し、生殖工学技術の先進化を推進するために、過剰排卵誘起法の改良、受胎率の向上に関する研究を遂行しており、高く評価できる。

5) 新規技術の開発

1. ラット精子は物理的傷害を受け易いため、これまで冷蔵保存や凍結保存が困難であったが、冷蔵および凍結技術の改良を重ね、比較的良好的な成績が得られる方法を確立した。
2. 年に 1~2 回しか発情期がないイヌに、排卵を促す抗インヒビン抗体を応用し、効率的な発情誘起法の開発に貢献した。
3. ヒト卵管液由来の成分を含む新しい日本人に適した体外受精培養液の開発に貢献した。

自己評価：マウスのみならず、ラット、イヌ、ヒトなどの生殖工学技術の改良・開発に広く貢献したことは、非常に高く評価できる。

6) 特許出願・取得

国内特許取得

発明の名称：ラット精子の凍結方法および該方法で保存したラット精子を用いた体外受精方法

特願 2019-231190

出願日：2019 年 12 月 24 日

発明者：中潟直己、竹尾透、三小田伸之

7) 所属学会

- (1) 日本実験動物学会
- (2) 日本繁殖生物学会
- (3) 日本受精着床学会
- (4) 日本実験動物技術者協会
- (5) 日本卵子学会
- (6) 動物生殖工学研究会
- (7) Society for the Study of Reproduction
- (8) The International Society for Transgenic Technologies

自己評価 計 8 の学会に所属し、学会運営への貢献や生殖工学に関する多くの研究成果報告や情報収集できしており、非常に高く評価できる。

3. 社会貢献に関して

1) 学内での役員等

特になし

2) 学外での役員等

- (1) 日本哺乳動物卵子学会 理事 (中瀬直己)
- (2) 動物生殖工学研究会 理事 (中瀬直己)

自己評価 学会や委員会において、理事を務めたことは、高く評価される。

(5-9) 生殖機能学分野

1. 研究開発に関して

1) 研究開発活動の概略

ゲノム編集技術の登場で、内在性遺伝子を改変したノックアウト・ノックインマウスが効率的に作製できるようになり、遺伝子改変マウスを用いた表現型スクリーニングが現実的になりました。実際に、前所属研究室において私は、特に精巣や副生殖器で強く発現する遺伝子を網羅的にノックアウトして、精子受精能力に必要な遺伝子を見出しました (Kim CR#, Noda T# et al., Cell Rep 2020 ; Larasati T#, Noda T# et al., BOR 2020 ; Noda T et al., PNAS 2020 ; Fujihara Y#, Noda T# et al., PNAS 2019 ; Noda T et al., Andrology 2019 ; Noda T et al., BOR 2019 ; Oji A#, Noda T# et al., Sci Rep 2016)。しかし、精子受精能力獲得の分子メカニズム解明には至っていません。私達の研究室では、生殖工学・発生工学的な手法の開発に取り組むとともに、特に交尾により雌性生殖路内に射出された精子が卵と受精するまでの過程にフォーカスして、その分子メカニズム解明に個体レベルで迫りたいと考えています。得られた成果は、男性避妊薬開発のための新規ターゲット選定や生殖補助医療だけでなく、もともと畜産学部出身なので、家畜の低繁殖症の原因究明や診断法の開発にも応用したいと考えています。

ゲノム編集技術を用いた遺伝子改変マウスの作出

ゲノム編集技術、特に CRISPR/Cas9 の登場により、多種多様な動物種で内在性遺伝子を標的改変できるようになりました。我々は、生活環が比較的短く、ゲノムの 99% がヒトでも保存されていることなどから、主にマウスを用いて遺伝子改変を行っています。ゲノム編集によく使われる化膿レンサ球菌由来の Cas9 は、標的配列の隣に PAM と呼ばれる NGG 配列 (N は A, T, C, G どれでも OK) が必要なため、標的配列が限定されるといった問題点がありました。そこで私たちは、共同研究において、NGN 配列を認識する改変型 Cas9 を開発して、培養細胞レベルで効率よく切断することを明らかにしました (Nishimasu et al., Science 2018)。さらに野生型 spCas9 では標的にできない CAG リピートを spCas9-NG により切断短縮して、ハンチントン病の治療モデルを開発することにも成功している (Oura#, Noda# et al., Communi Biol 2021)。今後も、遺伝子改変動物作製の効率化に取り組むとともに、それを活かして哺乳類精子の受精メカニズム解明に取り組みたい。

精子成熟メカニズムの解明

多くの哺乳類において、精巣で作られた精子は形態を完成しているものの、卵と受精する能力は持っていません。それらの能力は、精巣に隣接する精巣上体と呼ばれる管組織をマウスでは 10 日ほどかけて通過する間に獲得されます。例えば、私たちが精巣上体で強く発現する遺伝子クラスターを欠損させたところ、このノックアウト精子は形態や運動性は正常であるものの、子宮から卵管へと移行できないために不妊になることを突き止めました (Fujihara Y#, Noda T# et al., PNAS 2019)。その後、精巣上体を通過した精子は、副生殖腺 (精囊腺や前立腺などの総称) から分泌される液とともに雌性生殖道内に射出されます。副生殖腺由来の分泌液の精子受精能力における役割を明らかにするために、私たちは射出される前の精子を体外に取

り出して、子宮内に人工的に注入する方法（人工授精）を確立しました（Noda T et al., BOR 2019）。この方法により、少ない精子を人工授精する際には、精嚢腺分泌液と精子を混合する方が精子だけを注入するよりも高い受精率が得られることを見出しました（Noda T et al., BOR 2019）。このように、精子成熟（精巣で精子の形態が完成した後に受精能力を獲得する過程）には、精巣上体だけでなく副生殖腺も重要だと考えています。どのような分子メカニズムで精子成熟が制御されているのかについて研究を進めています。

受精メカニズムの解明

子宮内に射出された精子は、卵管へと移行して卵管膨大部で卵と出会います。精子は、精子頭部の先体胞から酵素を放出したり（先体反応）、飛び跳ねるような激しい運動（超活性化）を示して、卵の周りを覆っている卵丘細胞層や透明帯を通過したのち、卵細胞膜と相互作用（結合・融合）します。融合した精子は、父性染色体を卵に送り込むと同時に、卵を活性化します。私たちは特に、精子と卵の相互作用に興味を持っています。精子と卵の相互作用には、精子膜タンパク質 IZUMO1 とそのレセプターである卵細胞膜上の JUNO (IZUMO1r/FOLR4) の結合が必須です(Matsumura T, Noda T et al., Front Cell Dev Biol, 2022)。また、卵細胞膜上に存在する CD9 も卵細胞膜の正常性を通して、精子と卵の相互作用に関与します。さらに私たちは、SOF1、DCST1/2 など 6 種類の精子タンパク質が精子と卵の融合に必須であることを最近見出しました（Noda T et al., Commun Biol 2022; Noda T et al., PNAS 2020）。これらの分子が卵因子とどのように関係して融合ステップを制御しているのか、その分子メカニズム解明を目指して研究を進めています。

2) 論文発表

1. Matsumura T, **Noda T**, Satouh Y, Morohoshi A, Yuri S, Ogawa M, Lu Y, Isotani A, Ikawa M. Sperm IZUMO1 Is Required for Binding Preceding Fusion With Oolemma in Mice and Rats. *Front Cell Dev Biol* 9, 810118 (Jan 2022).
2. Oura S#, **Noda T# (equal)**, Morimura N, Hitoshi S, Nishimasu H, Nagai Y, Nureki O, Ikawa M. Precise CAG repeat contraction in a Huntington's Disease mouse model is enabled by gene editing with SpCas9-NG. *Commun Biol* 4, 771 (Dec 2021).
3. Morohoshi A, Miyata H, Oyama Y, Oura S, **Noda T**, Ikawa M. FAM71F1 binds to RAB2A and RAB2B and is essential for acrosome formation and male fertility in mice. *Development* 148, dev199644 (Nov 2021).
4. Zhang X, Sun J, Lu Y, Zhang J, Shimada K, **Noda T**, Zhao S, Koyano T, Matsuyama M, Zhou S, Wu J, Ikawa M, Liu M. LRRC23 is a conserved component of the radial spoke that is necessary for sperm motility and male fertility in mice. *J Cell Sci* 134, jscs259381 (Sep 2021).

自己評価：2021年度は英文論文4報を発表した。研究室を立ち上げたばかりであるが、筆頭著者の論文も報告できて、一定の評価をしたい。

3) 著書

1. **野田 大地**、伊川 正人. ゲノム編集マウスの作製と注意点. マウス・ラットモデル作製・解析プロフェッショナル, pp 20-30 (2021/4).

4) 学会発表

- (1) **野田 大地**、遺伝子組換えマウスを用いた受精メカニズムの解明、大阪大学蛋白研セミナー、シンポジウム-“生殖細胞と減数分裂研究の過去、現在、未来”(2022/3) (招待講演)
- (2) **野田 大地**、伊川 正人、精子-卵の融合に必須な精子タンパク質の同定、第 62 回日本卵子学会学術集会、若手企画 (2021/5) (招待講演)

自己評価：2021 年度は 2 件の招待講演を行っており、評価できる。

5) 研究費などの資金獲得

2021 年度採択済み助成金は以下の通りである。

1. JST さきがけ研究 (多細胞領域)、2021~2024 年度、遺伝子改変マウスを用いた配偶子相互作用とそのダイナミクスの解明、代表、47,600 千円
2. (公財) 肥後医育振興会、2021 年度、ダウン症候群モデルマウスを用いたオス生殖能力の解析、代表、150 千円
3. (公財) 中島記念国際交流財団、2021~2022 年度、哺乳類の精子と卵の細胞膜融合に関わる分子メカニズムの解明、代表、5,000 千円
4. 科研費 基盤研究 (B)、2020~2023 年度、融合因子 SOF の機能解析を通じた精子-卵子の細胞膜融合機構の解明、代表、13,600 千円

自己評価：外部資金を獲得し、研究活動を行なえている。

2. 研究支援に関して

1) 研究支援活動の概略

トランスジェニックマウス作製、ゲノム編集を用いた遺伝子改変マウス作製、顕微授精を用いた個体復元、及びそれらに関する技術相談などに応じている。

2) 文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究における支援活動

文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究「先端モデル動物支援プラットフォームのモデル動物作製支援活動班」において、研究支援協力者として 2 件の支援を行った。

3) 遺伝子改変マウス作出の支援活動

マイクロインジェクションやエレクトロポレーションにより遺伝子改変マウスの作製を行うとともに、顕微授精による個体復元を行った。2021 年度には、遺伝子欠損マウス作製を 1 件、ノックインマウス作製を 3 件、顕微授精を 4 件、計 8 件おこなった (学術研究支援基盤形成先端モデル動物支援プラットフォーム依頼は含まれない。)

自己評価：上記の支援活動を通じて、特に学内研究者の研究推進に貢献した点で、評価できる。今後、学外研究者に対しても積極的に行っていききたい。

3. 社会貢献に関して

1) 学内での役員等

生命資源研究・支援センター広報委員会 委員

2) 学外での役員等

該当なし

3) 他機関の併任

大阪大学 微生物病研究所 遺伝子機能解析分野 招へい准教授

4) 海外の大学等への客員教授等就任

該当なし

5) 外国人客員教授の受入れ

該当なし

6) 所属学会

2019年 - 現在 日本実験動物学会

2018年 - 現在 アメリカ生殖生物学会

2011年 - 現在 日本繁殖生物学会

2009年 - 現在 日本アンドロロジー学会

7) 講習会・研修会の実施

該当なし

自己評価：今後、社会貢献も考えて活動を行っていききたい。

4. 教育に関して

1) 薬学教育部

- ① バイオフィーマ・ライフサイエンス I (微生物薬学・疾患モデル学) (博士前期課程 1 年、前期) オンラインにて、1 回講義を行い、レポート課題による評価を行った。

2) 学部学生の指導

薬学部学生の研究指導を行った。(期間：2021 年 4 月から 2022 年 3 月)

平 歩夢 (薬学部創薬生命薬科学科 3 年)

3) セミナー等の開催

2022年1月21日(金) 第225回 CARD セミナー「盲導犬育成のための生殖工学技術開発」、帯広畜産大学 原虫病研究センター 鈴木 宏志 教授

自己評価：授業や薬学部学生の指導を行っており、また世話人として学外から講演者を招いてセミナーを開催した点は評価できる。

(6) 動物資源開発研究施設の2021年度活動内容

1. 本館 主要設備

本館工事概要

- 建物位置 熊本市中央区本荘2丁目2番1号
(熊本大学本荘団地中地区)
- 工期 昭和55年3月～昭和56年3月
- 基本設計 熊本大学施設部
- 工事監理 熊本大学施設部
- 設計 建築 教育施設研究所
設備関係 末松設備総合コンサルタント(株)
- 施工 建築工事 フジタ工業(株)
設備工事 三建設備工業(株)
電気工事 九州電気工業(株)
昇降機設備 フジテック(株)

本館建築概要

- 構造 鉄骨鉄筋コンクリート造
地下1階地上4階
- 面積 延べ面積 4,254.20 m²
B階 972.58 m²
1階 886.17 m²
2階 896.98 m²
3階 899.68 m²
4階 532.78 m²
PH 66.01 m²
- 外装 コンクリート打放し砂壁状吹付壁
一部磁器質壁タイル二丁掛張り

本館空調設備改修工事概要

- 第1回目 平成5年度
- 第2回目 平成21年度

●主たる室の内装

室名	床	壁	天井
玄関・ホール	磁器質床タイル	複層模様吹付	アルミ成型板
廊下	ビニル床シート	アクリル樹脂厚型吹付	化粧石こうボード
1階管理室	ビニル床タイル	〃	〃
地下イヌ検収室	磁器質床タイル	陶器質壁タイル	石綿硅カル板AEP
地下イヌ検疫室	特殊塗り床	コンクリート打放しVE	〃
飼育室(イヌ・ウサギ)	〃	〃	〃
2階236室	磁器質床タイル	陶器質壁タイル	〃
3・4階動物飼育室	ビニル床シート	モルタル・アクリル樹脂厚型吹付	石綿硅カル板EP
地下中動物飼育室-4(061室)	ビニル床シート	コンクリート打放しXP	石綿硅カル板XP
手術室	特殊塗り床	アクリル樹脂厚型吹付	石綿硅カル板EP
第7実験室	特殊塗り床	(木組下地)石綿硅カル板EP	〃
2階206・207室	磁器質床タイル	(木組下地)石綿硅カル板VE	〃
3階308～310室	ビニル床シート	(〃) 〃	〃
1階中央洗浄室	塗り床NS仕上げ	コンクリート打放しVE	石綿硅カル板AEP
3階γ線照射室(312室)	ビニル床シート	モルタルXP	石綿硅カル板XP

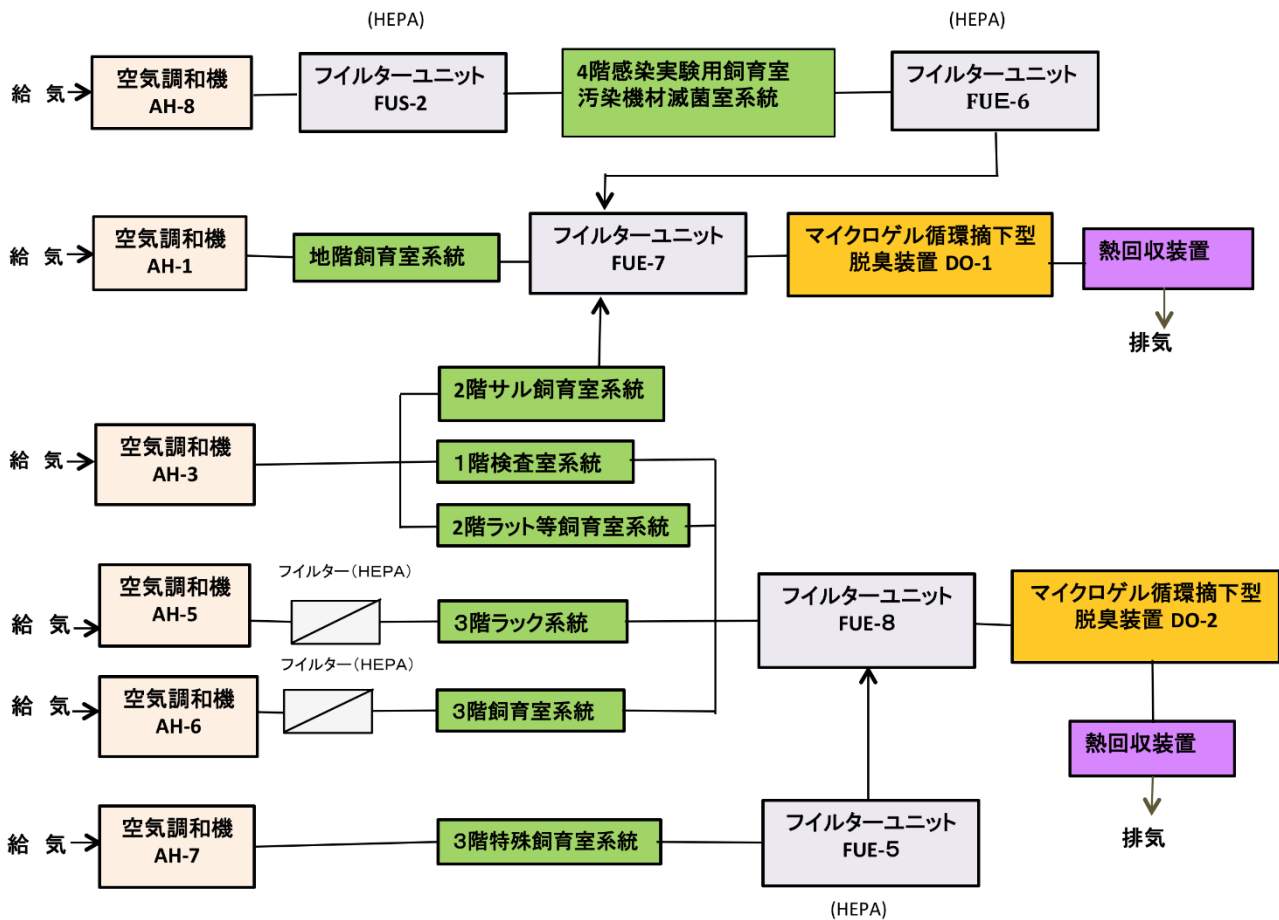
1. 空調設備

(1) 空調設備系統・種別

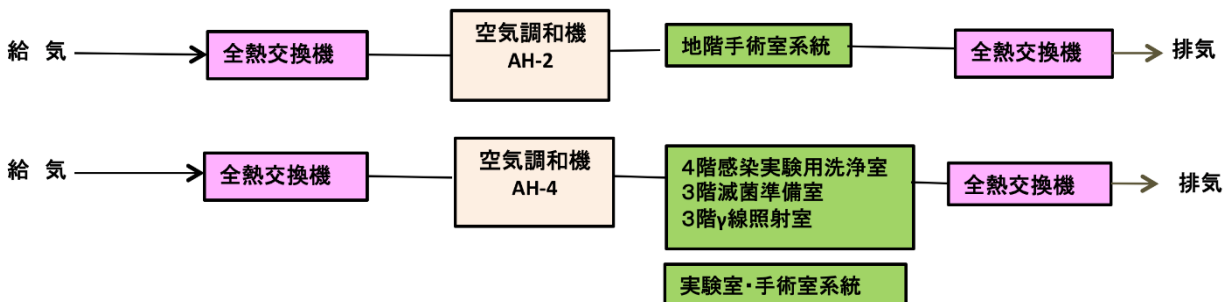
動物飼育室系統	エアーハンドリングユニット式	全外気単一ダクト方式
実験室・手術室系統	エアーハンドリングユニット式	全外気単一ダクト方式
一般居室系統	空冷ヒートポンプ式パッケージ型ルームエアコンディショナー	
中央洗浄室系統	オールフレッシュパッケージ方式	
3階準備室・器材倉庫系統	空冷ヒートポンプ式パッケージ+新鮮空気ダクト方式	

(2) 空調系統図

1. 動物飼育室系統



2. 実験室・手術室系統



2. 主要機器

冷凍機	ターボ冷凍機 125USRT × 2台
ボイラー	貫流ボイラー 蒸発量:2・0 t/h × 2台
冷却塔	超低騒音型 250RT × 開放型1台(ターボ冷凍機用)
	超低騒音型 30RT × 開放型1台(オールフレッシュパッケージ用)
空調機	・エアハンドリングユニット式 × 8台 (動物飼育室系統・・・6台、実験室・手術室系統・・・2台)
	・オールフレッシュパッケージ方式 × 1台(中央洗浄室系統)
	・空冷ヒートポンプ式パッケージ型ルームエアコンデショナー × 26台 (一般居室系統)
中央監視装置	遠隔発停 51点 状態監視 150点 警報監視 102点 計測 104点

3. 給排水ガス設備

給湯設備 (ストレージタンク)	蒸気加熱方式 立型 3,000ℓ貯湯槽 1,400φ×2,400h SUS製 給湯循環ポンプ:50φ×300ℓ/min×15m
排水設備	1.一般排水→公共下水道
	2.一般動物排水→地下汚水槽→公共下水道
	3.感染物質系排水→排水連続滅菌装置→公共下水道
ガス	都市ガス(低圧ガス、及びボイラー用中圧ガス)

4. 特殊設備

オートクレーブ設備	高圧蒸気滅菌装置 6台
液体窒素設備	コールドエバポレーター(CE・3型)
液体窒素容器	1,100φ×H960 11台
医療ガス設備	圧縮空気
ケージウォッシャー	1台
エレベーター設備	750kg(11人乗り)×60m/min×4か所停止 1台
	750kg(11人乗り)×60m/min×5か所停止 1台
自家発電設備	非常用自家発電機(1,250KVA)

5. 防災設備

消火設備	屋内消火栓、連結送水管、自動火災報知設備、消火器
------	--------------------------

6. 通信設備

ネットワーク設備	
電話設備	
放送設備	2系統
出入管理設備	指静脈認証装置、監視カメラ、電気錠

2. 新館 主要設備

新館 工事概要

- 建物位置 熊本市中央区本荘2丁目2番1号
(熊本大学本荘団地中地区)
- 工 期 平成10年12月～平成12年2月
- 基本設計 熊本大学施設部
- 工事監理 熊本大学施設部
- 設 計 (株)山下設計 九州支社
- 施 工 建築工事 大林・鴻池・建吉特定建設工事共同企業体
電気工事 (株)協和エクシオ
設備工事 須賀・大橋特定建設工事共同企業体
昇降機設備 フジテック(株)

新館 建築概要

- 構 造 鉄骨鉄筋コンクリート造
地下1階地上10階
- 面 積 延べ面積 4061.98 m²
1階 209 m²
2階 146 m²
3階 121 m²
4階 44 m²
5階 600.48 m²
6階 600.48 m²
7階 598.48 m²
8階 603.48 m²
9階 603.48 m²
10階 498.18 m²
R階 37.4 m²
- 外 装 根巾木:御影石本磨き(ラステンバーグ)
下 部:磁器質100角割肌タイル
上 部:磁器質50二丁ラスタタイル

新館空調設備改修工事概要

- 第1回目 2019年度～2021年度

●主たる室の内装

室 名	床	壁	天 井
玄関・ホール	御影石張り(JB仕上げ)	結晶化ガラス張り	岩綿吸音板張り(リブ)
5階 遺伝情報解析室	ビニル床シート	複層塗材E(内部用)	化粧石こうボード
5階 細胞操作実験室、実習室	耐薬ビニル床シート	〃	〃
5階 演習室	ビニル床シート	〃	岩綿吸音板
5階 教授室	タイルカーペット敷き	ビニルクロス張り	〃
5階 教官室	ビニル床シート	複層塗材E(内部用)	〃
5階 ラウンジ	ビニル床タイル(ホモジニアス)	〃	岩綿吸音板張り(リブ)
6階 画像処理室	ビニル床シート	〃	化粧石こうボード
6階 特殊実験室	耐薬ビニル床シート	石こうボードVE	〃
6階 特殊実験室	〃	化粧珪酸カルシウム板	化粧珪酸カルシウム板
6階 マウス胚操作室	〃	石こうボードVE	化粧石こうボード
6階 動物管理室	ビニル床シート	複層塗材E(内部用)	岩綿吸音板
6階 低温保存室	設備(プレハブ)	設備(プレハブ)	設備(プレハブ)
6階 電気泳動・情報処理室	耐薬ビニル床シート	複層塗材E(内部用)	化粧石こうボード
6階 組織検査室	〃	〃	〃
6階 洗浄室	塗床(ノンスリップ)	化粧珪酸カルシウム板	化粧珪酸カルシウム板
6階 マウス処置室	耐薬ビニル床シート	石こうボードVE	化粧石こうボード
6階 ラウンジ	ビニル床タイル(ホモジニアス)	複層塗材E(内部用)	岩綿吸音板張り(リブ)
7階 アイソレーター室	耐薬ビニル床シート	化粧珪酸カルシウム板	化粧珪酸カルシウム板
7階 滅菌室	ビニル床シート	〃	〃
7階 洗浄室	塗床(ノンスリップ)	〃	化粧珪酸カルシウム板
7階 手術室、処置室、胚操作室	耐薬ビニル床シート	石こうボードVE	化粧石こうボード
7階 凍結保存室	塗床(ノンスリップ)	複層塗材E(内部用)	〃
7階 機材受入室、検収検査室	耐薬ビニル床シート	化粧珪酸カルシウム板	化粧珪酸カルシウム板
7階 機材保管室	〃	複層塗材E(内部用)	化粧石こうボード
8・9階 飼育室	〃	化粧珪酸カルシウム板	化粧珪酸カルシウム板
8・9階 飼料床敷保管室	ビニル床シート	〃	〃
8・9階 飼育機材準備室	〃	〃	〃
10階 実験用動物飼育室	耐薬ビニル床シート	〃	〃
10階 飼育機材保管室	ビニル床シート	複層塗材E(内部用)	化粧石こうボード
10階 汚染機材処理室	耐薬ビニル床シート	化粧珪酸カルシウム板	化粧珪酸カルシウム板
10階 洗浄室	塗床(ノンスリップ)	〃	〃

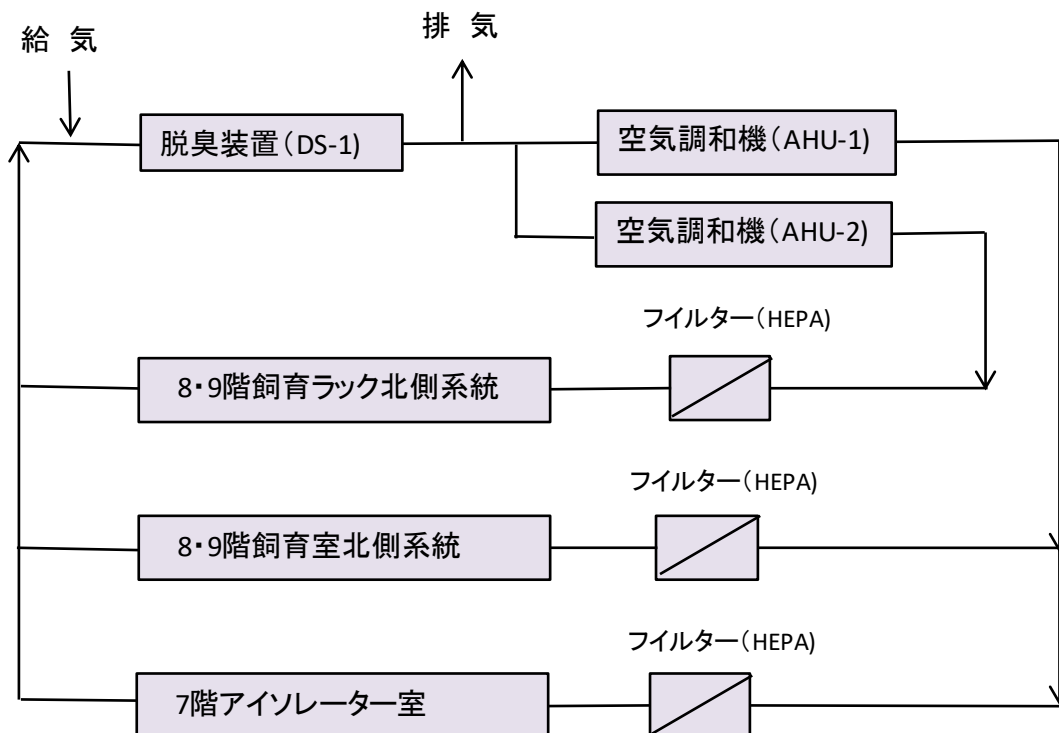
1. 空気調和設備

(1) 7階アイソレーター室及び8・9階飼育室北側系統

蒸気ボイラー（貫流型）＋冷凍機（RR1～3）→空気調和機 AHU-1・2→飼育室→脱臭装置（NO.1）

→循環一部排気

循環方式：33,700CMH 総排気量（循環量の約31%）

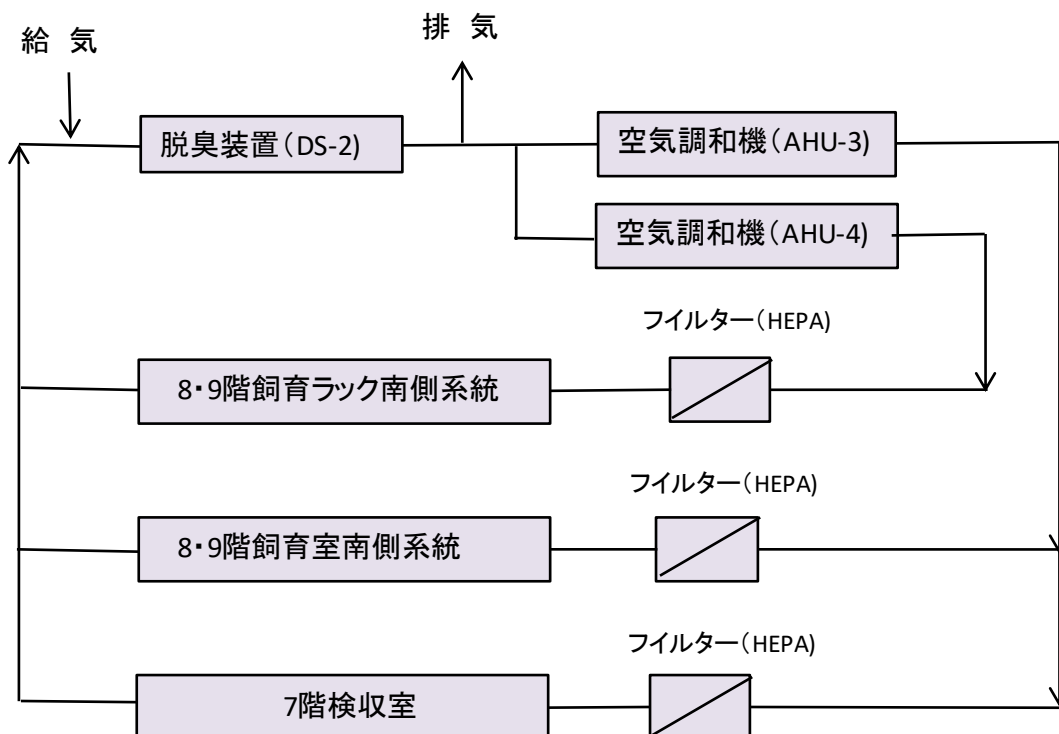


(2) 7階検収室及び8・9階飼育室南側系統

蒸気ボイラー（貫流型）＋冷凍機（RR1～3）→空気調和機 AHU-3・4→飼育室→脱臭装置（NO.1）

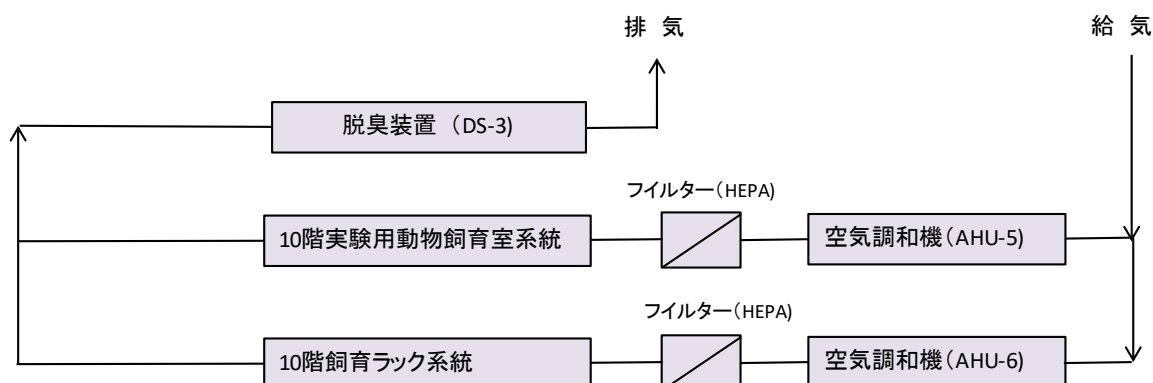
→排気

循環方式：33,100CMH 総排気量（循環量の約31%）



(3) 10階実験用動物飼育室系統

蒸気ボイラー（貫流型）＋冷凍機（RR1～3）→空気調和機 AHU-5・6→飼育室→脱臭装置（NO.3）
 →排気
 全外気方式：12,880CMH



(4) 一般居室系統

空冷ヒートポンプ式 マルチシステムパッケージ型空気調和機（AM1～16）
 換気：全熱交換器（HEA1～8）

2. 主要機器

冷凍機	チラー(RR-1~3) 冷却能力:214,000kcal/h × 3台
空気調和機	AHU-1 8・9階飼育室北側系統 16,900 CMH 1台 AHU-2 8・9階飼育室ラック北側系統 9,600 CMH 1台 AHU-3 8・9階飼育室南側系統 16,700 CMH 1台 AHU-4 8・9階飼育室ラック南側系統 8,640 CMH 1台 AHU-5 10階飼育室系統 9,800 CMH 1台 AHU-6 10階感染・隔離室ラック系統 2,880 CMH 1台 一般居室系統 AM8~16(室外機×9) 空冷ヒートポンプ式パッケージ型空気調和機(マルチシステム)
脱臭装置	DS-1 7階アイソレーター室及び8・9階飼育室北側系統 DS-2 7階検収室及び8・9階飼育室南側系統 DS-3 10階感染・隔離室系統
換気装置	全熱交換器 35台 天井換気扇 15台 排気ファン 12台 ドラフトチャンバー用排気ファン 4台

3. 給排水・給湯・ガス設備

給水設備(市水)	加圧式給水設備 FRP製受水槽(2m ³) 加圧給水ユニット 50φ×90ℓ/min×45mAq
給水設備(井水)	FRP製受水槽(40m ³) SUS製高置水槽(15m ³)
	揚水ポンプ 80φ×750ℓ/min×65mAq×2 加圧給水ユニット(9F・10F用) 50φ×280ℓ/min×30mAq
給湯設備 (ストレージタンク)	蒸気加熱方式 SUS製貯湯槽(4m ³) 1基 膨張タンク SUS製(270ℓ) 給湯循環ポンプ 20φ×8ℓ/min×8mAq
排水設備	1. 検水槽排水ポンプ
	2. 一般排水→公共下水道
	3. 実験室・動物排水→検水槽→公共下水道
ガス	都市ガス(低圧ガス、及びボイラー用中圧ガス)

4. 特殊設備

高圧蒸気滅菌装置	オートクレーブ 4台
ケージウォッシャー	1台
圧縮空気設備	吐出空気量:1,750ℓ/min×1台 23箇所供給
低温用冷凍庫	6階低温保存室(プレハブ式) 4℃ 1室
エレベーター設備	EV-1 乗用(車椅子兼用)750kg(11人乗り)×60m/min×6か所停止 1台
	EV-3 荷物用 750kg×60m/min×10か所停止 1台
	EV-4 荷物用 750kg×45m/min×4か所停止 1台

5. 防災設備

屋内消火栓ポンプ	本荘団地中地区用 50φ×300ℓ/min×90mAq×1台
消火設備	屋内消火栓、連結送水管、自動火災報知設備、消火器

6. 通信設備

ネットワーク設備	
電話設備	
放送設備	2系統
出入管理設備	指静脈認証照合、監視カメラ、電気錠

3. 利用状況

動物別入荷匹数（本館）					
					*単位：匹
	マウス	ラット	モルモット	ウサギ	ブタ
2021.4月	619	83			
5月	363	84	6	10	
6月	848	228			
7月	672	234			
8月	487	284		3	1
9月	470	227			1
10月	621	223		1	1
11月	670	288		4	
12月	453	163		3	
2022.1月	372	193	2	3	1
2月	737	174	2		
3月	644	270		5	
合計	6,956	2,451	10	29	4

動物別飼育匹数(本館)					
					*単位：匹
	マウス	ラット	モルモット	ウサギ	ブタ
2021.4月	499,170	20,340	0	330	90
5月	543,833	20,646	93	558	62
6月	525,510	18,360	90	450	60
7月	571,578	13,950	93	465	31
8月	559,271	12,679		527	31
9月	520,710	12,720		510	60
10月	537,075	14,260		465	62
11月	533,070	16,350		510	30
12月	547,429	15,593		589	31
2022.1月	559,519	13,547	62	682	31
2月	520,856	12,320	112	392	28
3月	602,082	12,927	93	403	31
合計	6,520,103	183,692	543	5,881	547

施設利用登録者数（本館・新館） 合計 396人

	研究分野	登録者数		研究分野	登録者数	
生命科学研 究部 【医学】	形態構築学	1	発生医学研 究所	薬学生化学	3	
	生体微細構築学	3		臨床薬物動態学（薬剤部）	10	
	分子生理学	10		製剤設計学	2	
	知覚生理学	1		薬剤学	1	
	シグナル・代謝医学	10		薬物活性学	1	
	病態生化学	9		臨床薬理学	4	
	細胞情報薬理学	1		生体機能分子合成学	2	
	生体機能薬理学	1		腎臓発生分野	10	
	機能病理学	5		脳発生分野	3	
	細胞病理学	6		組織幹細胞分野	6	
	分子遺伝学	13		損傷修復分野	1	
	法医学	2		幹細胞誘導分野	2	
	免疫学	11		細胞医学分野	6	
	微生物学	3		染色体制御分野	7	
	分子脳科学	6		多能性幹細胞分野	1	
	老化・健康長寿学	1		生殖発生分野	1	
	臨床病態解析学	3		ゲノム神経学分野	11	
	呼吸器内科学	1		筋発生再生分野	11	
	消化器内科学	5		ヒトレトロウ イルス学共同 研究センター	造血・腫瘍制御学	5
	血液・膠原病・感染症内科学	6		生命資源研 究・支援セン ター	臨床レトロウイルス学	1
	腎臓内科学	12			実験動物分野	1
	糖尿病代謝内分泌内科学	21	資源開発分野		11	
	循環器内科学	11	ゲノム機能分野		10	
	脳神経内科学	4	疾患モデル分野		10	
	小児科学	2	分子血管制御分野		9	
	消化器外科学	6	疾患エピゲノム制御分野		2	
	脳神経外科学	6	生殖機能学分野		1	
	整形外科	12	国際先端医 学研究機構 (IRCMS)		幹細胞制御研究室	4
	小児外科学・移植外科学	1			造血幹細胞工学寄附講座	3
	皮膚病態治療再建学	5		白血病転写制御研究室	8	
	眼科学	7		がん代謝研究室	5	
	耳鼻咽喉科・頭頸部外科学	2		幹細胞ストレス研究室	6	
	産科婦人科学	1		多次元生体イメージング研究室	5	
麻酔科学	3	皮膚再生・老化研究室		4		
歯科口腔外科学	7	免疫ゲノム構造学研究室		2		
神経精神医学	5	心臓発生研究室		5		
【保健学】	検査技術科学	1		消化器がん生物学研究室	11	
	構造機能解析学	2	幹細胞プロテオスタシス研究室	3		
【薬学】	微生物薬学	2	合 計	396		

本館 エネルギー使用量（電気、ガス使用量）

	電気		ガス 中圧（ボイラー）	
	月間電力量 (kWh)	1日平均 (kWh)	月間電力量 (m³)	1日平均 (m³)
2021年4月	109,923	3,664.1	31,244	1,041.5
5月	138,095	4,454.7	30,189	973.8
6月	157,954	5,265.1	27,204	906.8
7月	194,226	6,265.4	25,152	811.4
8月	197,770	6,379.7	25,205	813.1
9月	172,936	5,764.5	25,973	865.8
10月	138,390	4,464.2	30,248	975.7
11月	99,294	3,309.8	33,426	1,114.2
12月	90,986	2,935.0	42,954	1,385.6
2022年1月	91,918	2,965.1	43,398	1,399.9
2月	84,785	3,028.0	40,086	1,431.6
3月	98,390	3,173.9	36,040	1,162.6
年計・平均	1,574,667	4314.2	391,119	1071.6

新館 エネルギー使用量（電気、ガス使用量）

月	電気		ガス
	KWH	1日平均	m³
4月	73,884	2,463	2
5月	95,260	3,073	1
6月	173,930	5,798	1
7月	156,327	5,043	1
8月	191,559	6,179	0
9月	210,610	7,020	1
10月	179,872	5,802	1
11月	149,642	4,988	1
12月	148,728	4,798	3
1月	152,874	4,931	3
2月	138,277	4,938	3
3月	153,517	4,952	3
合計	1,824,478	4,999	20

(7) 遺伝子実験施設の 2021 年度活動内容

1. 主要設備

遺伝子実験施設では実験環境を整備した実験室、各種解析機器を備え、適切な運用と維持に努めている。主な機器は、DNA シーケンサー、リアルタイム PCR、各種 PCR マシン、超遠心機、共焦点レーザースキャン顕微鏡、蛍光顕微鏡、実体顕微鏡、クリオスタット、フローサイトメーター、マルチマイクロプレートリーダー、超解像レーザ顕微鏡、インキュベーター顕微鏡、in situ Hybridization & 免疫染色システムなどである。

2. 利用状況

1) 施設利用登録者数

施設利用登録者：326 名（2022 年 3 月 31 日現在）

（生命科学部、医学教育部、医学部、薬学教育部、薬学部、大学院自然科学研究科、教育学部、ヒトレトロウイルス学共同研究センター、発生医学研究所、生命資源研究・支援センター等：85 分野）

所 属 \ 年 度	2017 年度	2018 年度	2019 年度	2020 年度	2021 年度
生命科学部(医学系)	128	111	103	113	109
生命科学部(薬学系)	84	100	99	99	93
生命科学部(保健学科系)	15	12	8	7	7
大学院自然科学研究科	12	12	9	9	11
教育学部	3	7	10	5	2
生命資源研究・支援センター	65	70	66	44	62
発生医学研究所	20	19	17	17	16
ヒトレトロウイルス学共同研究センター	10	11	6	6	7
国際先端医学研究機構(IRCMS)	8	12	9	12	15
その他	5	7	11	1	0
合計	350	361	338	313	322

自己評価：利用登録者数は、若干の変動はあるがほぼ横這いである。しかしながら、2021 年度は、2020 年度に引き続き、新型コロナウイルス感染拡大の影響で、講義だけでなく、研究活動が制限された時期もあり、実際に実験室で活動した利用者は例年よりも減少していると予想される。

2) 利用者負担金

(過去5年間)

(単位：千円、千円以下は四捨五入して表記)

利用期間	H28. 10-H29. 9	H29. 10-H30. 9	H31. 10-R1. 9	R1. 10-R2. 9	R2. 10-R3. 9
移算年度	2017 年度	2018 年度	2019 年度	2020 年度	2021 年度
教育研究経費	1,636	1,768	1,460	1,556	1405
寄附金	542	693	627	378	117
その他	52	138	600	192	157
合 計	2,230	2,599	2,687	2,126	1,679

※前年の10月からその年の9月までの1年間の利用記録を集計し、利用者負担金として請求している。

自己評価：遺伝子実験施設では、受益者負担の原則に従い、特定の機器や消耗品に関して、その使用記録を集計し、利用者負担金を算出している。利用者登録料金は徴収していない。2021年度の利用者負担金：約168万円のうち、機器使用料金は約22万円である。機器使用料以外の内訳は、スペース占有料（約72万円）、コンピューター関係（約56万円）、試薬及び消耗品（約4万円）、業務受託（約14万円）である。これらの数字は施設が実際に有効利用されている事を示すものであり、高く評価できる。しかしながら、利用者負担金が減少傾向にあることは間違いなく、特に機器使用料が減少している。何らかの対策を検討する必要がある。

3) 主な設備機器の利用状況

(過去5年間)

(回数)

	2017 年度	2018 年度	2019 年度	2020 年度	2021 年度
共焦点レーザースキャン顕微鏡 (FLUOVIEW FV3000)	39	90	105	58	50
キャピラリーシークエンサー (ABI 310)	421	330	89	29	2
フローサイトメーター (BD FACSVerser)	10	111	56	9	48
クリオスタット (CM3050S)	29	32	51	35	22
オールインワン蛍光顕微鏡 (Biozero BZ-8000)	11	6	4	7	2
マイクロプレートリーダー (MTP800AFC & iMark)	55	28	9	30	5
マルチマイクロプレートリーダー (SH-9000Lab)	42	31	17	1	21
インキュベーターシェーカー (Innova42)	44	14	16	17	11
パラフィン包埋ブロック作製装置 (TEC-IV, Tissue-Tek)	35	45	17	35	49
生化学分析装置 (ドライケム)	24	138	150	69	32
キャピラリーシークエンサー (Applied Biosystems3500)	45	131	78	13	40
*全自動血液学解析装置 (ADVIA2120i)	12	45	37	32	21
*生化学自動分析装置 (JCA-BM6050)	40	23	20	25	13
*インキュベーター蛍光顕微鏡 (LCV110)	19	3	10	1	0
*全自動密閉式ティッシュプロセッサ (ASP300S)	50	87	74	25	47

*熊本マウスクリニック (KMC) の機器

自己評価：実験環境の整備と機器の最適な運用に務め、学内の研究に貢献したことは高く評価できる。

4) 受託業務

(1). 『GTC P-Stock』事業

平成 16 年 4 月から『プラスミドストック (GTC P-Stock)』事業 (有料サービス) を開始した。これは、不特定多数の利用者に公開する事を目的とした、いわゆるプラスミドバンクではなく、学内各研究室の「プラスミド管理の代行」を主な目的としている。詳細は、ゲノム機能分野の活動 (5-4) 2-3 参照。

P-Stock 登録状況 (2022 年 3 月 31 日現在)

プラスミド登録 : 130 検体

プラスミド発送代行 : 0 件

(2). 『シーケンス受託』事業

平成 16 年 4 月から学内限定の受託事業として実施している。詳細は、ゲノム機能分野の活動 (5-4) 2-4 参照。

2021 年度 (2021 年 4 月~2022 年 3 月) 利用状況

解析数 : 59 検体

利用者 : 先端科学研究部、IROAST、生命科学研究部

(3). 『全自動血液学解析受託』事業 (KMC)

学内限定の受託事業として実施している。2021 年度からの学外からの受託が可能となるように学内規則等を改定した。

2021 年 (2021 年 1 月~2022 年 12 月) 利用状況

解析数 : 38 検体

利用者 : 生命科学研究部

(4). 『生化学自動分析受託』事業 (KMC)

学内外の受託事業として実施している。

・ 2021 年 (2021 年 1 月~2022 年 3 月) 利用状況

解析数 : 237 (内学外 86) 検体

利用者 : 生命科学研究部、生命資源研究・支援センター

電解質あり (23 項目) : 1 検体 2,200 円

電解質なし (20 項目) : 1 検体 1,900 円

電解質あり (23 項目) + 尿クレアチニン : 1 検体 2,500 円

電解質なし (20 項目) + 尿クレアチニン : 1 検体 2,200 円

※尿クレアチニンは、原液では高値を示し測定範囲外となることが多いため、こちらで尿を 10 倍希釈して測定します。

※尿クレアチニンは、血清と同時依頼を受け付けており、単独では受け付けません。

自己評価 : 受託サービスは、依頼数が年々減少している。シーケンス受託は、遺伝子実験施設以外にも発生医学研究所や医学部総研も行っており、また、企業の受託サービスも価格が低下している状況であり、今後の運営について検討が必要である。生化学検査及び血液学検査は学内では熊本マウスクリニック (KMC) でのみ提供しているサービスという特色があり、今後、学内外に宣伝活動を行うことで利用増につながると考えられる。

5) 利用者負担金一覧

(2022年3月31日現在)

(A) 機器使用料金

- [1] コピーマシーン (606号室)
コピー1枚あたり、白黒 10円、カラー 60円
- [2] 共焦点レーザー走査型顕微鏡 (FV3000, オリンパス) (507号室)
使用時間1時間 : 500円
- [3] キャピラリーシーケンサー (ABI PRISM 310, Applied Biosystems) (502号室)
ロングキャピラリー : 1サンプル 350円
- [4] 電気泳動画像処理装置 (プリントグラフ, アトー) (501号室)
プリント1枚 10円
- [5] 炭酸ガス培養器 (CO2 インキュベーター, Panasonic) (514号室)
1ヶ月登録料金 : 1人 500円
- [6] フローサイトメーター (BD FACSVerser, BD Biosciences) (502号室)
使用時間1時間 : 300円
- [7] 卓上型超遠心機 (OptimaTLX, BECKMAN COULTER) (514号室)
使用回数1回 : 1,000円
- [8] リアルタイムPCR (7500 System, Applied Biosystems) (502号室)
使用回数1回 : 1,000円
- [9] インクジェットプリンター
プリント1枚 : 30円
- [10] 各種PCRマシン (502号室)
使用回数1回 : 100円
- [11] クリオスタット (CM3050S, Leica) (508号室)
使用回数1回 : 1,000円
- [12] 遺伝子導入装置 (ジーンパルサーII システムD, Bio-Rad) (502号室)
使用回数1回 : 100円
- [13] 倒立型リサーチ顕微鏡 (IX73, オリンパス) (507号室)
使用時間1時間 : 100円
- [14] オールインワン蛍光顕微鏡 (Biozero BZ-8000, キーエンス) (514号室)
使用時間1時間 : 100円
- [15] マイクロプレートリーダー (iMark, Bio-Rad,) (502号室)
マイクロプレート1枚 : 100円
- [16] マルチマイクロプレートリーダー (SH-9000Lab, コロナ) (502号室)
マイクロプレート1枚 : 200円
- [17] GeneChip 解析システム (Affymetrix) (502号室)

使用回数1回： 1,000円

[18] エレクトロポレーション (Neon Transfection System, Invitrogen) (514号室)

使用回数1回： 100円

[19] 超音波ホモジナイザー (SONIFIER モデル 250, BRANSON) (502号室)

使用回数1回： 100円

[20] インキュベーターシェーカー (Innova42, New Brunswick) (501号室)

使用回数1回： 200円

[21] パラフィン包埋ブロック作製装置 (TEC-IV, Tissue-Tek) (508号室)

使用回数1回： 500円

[22] 生化学分析装置 (ドライケム, 富士フィルム, 503号室)

電解質、オート 1スライドにつき 100円

電解質、手動 1スライドにつき 50円

電解質以外、オート 1スライドにつき 100円

電解質以外、手動 1スライドにつき 50円

[23] ロータリーミクロトーム (RM2245, Leica, 508号室)

使用回数1回につき 100円

(B) コンピュータ-関係

[1] GENETYX (年間登録料金)

GENETYX for Mac、GENETYX for Win の2種類

クライアントマシン1台目は20,000円、2台目以降1台あたり1,000円の年間登録料金

(C) 試薬及び消耗品

[1] プライマー・リスト (PCR用)

[2] ディスポ製品

チューブなど

[3] その他の消耗品

(D) スペース占有料

[1] 冷蔵ショーケース (4°C) (501、502、514号室)

1ヶ月使用料金：1エリア 600円

[2] フリーザー (-25°C) (501、514号室)

[501] 上段 (A~F) 1ヶ月使用料金：1ラック 400円

下段 (G~J) 1ヶ月使用料金：1ラック 600円

[514] 全段 (A~L) 1ヶ月使用料金：1ラック 400円

[3] ディープフリーザー (-80°C) (501、503、508、509号室)

1ヶ月使用料金：1ラック 1,200円、引出し1段 300円

[4] 大型液体窒素タンク (培養細胞用) (509号室)

1ヶ月使用料金：1箱 800円

[5] 液体窒素タンク (培養細胞用) (514号室)

1ヶ月使用料金：1エリア 300円

〔6〕引きだし及び保管棚（501、502、508、514号室）

1ヶ月使用料金：1スペース 250円

〔7〕専有実験台（501、514号室）

1ヶ月使用料金：1スペース 3,000円

（E）受託業務

〔1〕『プラスミドストック（GTC P-Stock）』事業

1年間の保管料：1検体 2,000円

発送代行費：1件 1,000円

〔2〕『シーケンス受託』事業

受託価格：シーケンス反応と泳動 1,200円/サンプル

泳動のみ 500円/サンプル

〔3〕『全自動血液学解析受託』* 事業

受託価格：1検体 3,300円

〔4〕『生化学自動分析受託』* 事業

受託価格：1検体 2,200円（電解質 有）

1,900円（電解質 無）

*は熊本マウスクリニック（KMC）の機器

自己評価：遺伝子実験施設では、利用者登録料は徴収せず、受益者負担の原則に従い、機器や消耗品、ストックスペースなどの使用状況に応じて利用者負担金を徴収している。使用記録を集計し、利用している講座の長が納得出来る形で利用者負担金を集めている努力は、高く評価される。

3. 行事・活動状況

1) 遺伝子実験施設セミナー

第26回遺伝子実験施設セミナー オンライン開催 2022年1月28日 参加者：65名

テーマ：『マクロファージの分化と機能制御』

『単球・マクロファージの分化経路と疾患標的としての可能性』

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 生体防御学分野

教授 榑木 俊聡

『マクロファージの機能制御における Large Maf 転写因子』

筑波大学 医学医療系 解剖学発生学研究室

トランスポーター医学研究センター／生命科学動物資源センター

教授／センター長 高橋 智

2) 遺伝子技術講習会

なし

自己評価：2021年度は、2020年度に引き続き、新型コロナウイルス感染拡大の影響で、講義室を利用したオンサイトセミナーの実施は困難であったため、遺伝子技術講習会は開催しなかった。第26回遺伝子実験施設セミナーも、Zoom ミーティングシステムを利用してオンライン開催を行なった。

3) 各種機器使用説明会

なし

4) アクティブボード

遺伝子実験施設 6 階廊下（講義室の前）に、学内の研究者がポスター発表を行うスペース（アクティブボード）を設置している。平成 13 年 8 月にスタートし、2021 年度は 18 人が研究発表を行った。要旨はホームページで公開している。

[<http://gtc.egtc.jp/view/active/index>]

2021 年 4 月～5 月 発表者

- ・中尾 聡宏 氏（熊本大学 生命資源研究・支援センター 資源開発分野）
Development of remote teaching system for reproductive technology using online digital technology.
- ・山鹿 優真 氏（熊本大学 生命資源研究・支援センター 資源開発分野）
Efficient transport and storage system for genetically engineered mice using refrigeration and cryopreservation of sperm.
- ・久保田 凌 氏（熊本大学 生命資源研究・支援センター 資源開発分野）
Emergency protocol for cryopreservation of genetically engineered mice sperm.

2021 年 6 月～7 月 発表者

- ・三小田 伸之 氏（熊本大学 生命資源研究・支援センター 資源開発分野）
In vitro fertilization using freeze-thaw sperm in Jcl rat strains.
- ・下清水 綾菜 氏（熊本大学 生命資源研究・支援センター 資源開発分野）
20 年間凍結保存した遺伝子改変マウスの二細胞期胚を用いた産子の作製.
- ・前田 龍成 氏（熊本大学 生命資源研究・支援センター 資源開発分野）
アニメーション技術を活用したマウスバンクに関するアウトリーチの推進.

2021 年 8 月～9 月 発表者

- ・喜納 寛野 氏（熊本大学 大学院薬学教育部・発生医学研究所 生殖発生分野）
Drosophila Tpp ensures the germ plasm assembly by facilitating the posterior localization of Aubergine in the oocyte.
- ・丹野 修宏 氏（熊本大学 発生医学研究所 染色体制御分野）
Phosphorylation of the Anaphase Promoting Complex activator FZR1/CDH1 is required for Meiosis II entry in mouse male germ cell.
- ・増田 好美 氏（熊本大学 生命資源研究・支援センター ゲノム機能分野）
潜性（劣性）遺伝形式を示す自然発生多血症モデルマウス『pocy』の解析

2021 年 10 月～12 月 発表者

- ・古畑 理樹 氏（熊本大学 生命資源研究・支援センター 疾患モデル分野）
LincRNA-p21 遺伝子領域における転写は隣接する Cdkn1a の転写活性化に重要である。
- ・徳留 遼 氏（熊本大学 生命資源研究・支援センター 疾患モデル分野）
成長ホルモン分泌不全症 II 型 (IGHD2) モデルマウスの作製と病態解析。
- ・徳安 碧 氏（熊本大学 生命資源研究・支援センター 疾患モデル分野）
トランスポゾン挿入により異所性発現を誘導するエンハンサー領域の解析。

2022 年 1 月～2 月 発表者

- ・谷川 俊祐 氏 (熊本大学 発生医学研究所 腎臓発生分野)
ヒト iPS 細胞由来腎臓ネフロン前駆細胞の増幅培養法の確立と病態再現.
- ・遠藤 充浩 氏 (熊本大学 発生医学研究所 多能性幹細胞分野)
Dppa2/4 establish naïve pluripotency-specific transcriptionally permissive heterochromatin at germline genes by assembling PRC1.6 and Compass-like complexes.
- ・荒木 正健 氏 (熊本大学 生命資源研究・支援センター ゲノム機能分野)
Trap Clone Accumulated Area (TCAA) は胚性幹細胞の多能性維持に関与している可能性がある.

2022年3月 発表者

- ・藤飯 慎也 氏 (熊本大学 大学院生命科学研究部 分子脳科学講座)
LINE-1 転移モニターマウスを利用した神経系における新規転移解析.
- ・平山 真弓 氏 (熊本大学 大学院生命科学研究部 臨床病態解析学講座)
DDX41 機能抑制はスプライシング異常を引き起こし R-loop 依存性 DNA ダメージを誘導する.
Loss of DDX41 function induces RNA splicing disability that results in R-loop-associated DNA damage.
- ・宮村 優里 氏 (熊本大学 生命資源研究・支援センター 分子血管制御分野)
グローバル FOXO1 転写解析に基づく内皮特異性及び Tip/Stalk 遺伝子発現制御.

自己評価：2021年度中に18人が研究発表を行った。施設利用者間の情報交換だけでなく、施設見学者などに本学の研究活動を紹介し、最先端の生命科学を実感させる役目も果たしたと考えられる。

5) オン・ライン・ニュース

平成10年1月から、施設利用者への連絡にE-mailを活用している。施設利用登録者全員を対象としたメーリングリストを作成し、「GTC On Line News」を配信している。また、各種機器使用者を対象にしたメーリングリストも作成し、機器のトラブルに関する情報や、ソフトのバージョンアップの連絡などを行っている。「GTC On Line News」については、2021年4月から2022年3月末までに28通を配信した。

以下に、ニュースの内容を列記する。また、2022年3月31日現在の登録者数も記した。

(1) GTC On Line News [対象：施設利用登録者全員 (322人登録)]

GTC On Line NewsNo.1739 今月のお知らせ・2021年4月	2021年4月3日
GTC On Line NewsNo.1740 今月のお知らせ・2021年5月	2021年5月1日
GTC On Line NewsNo.1741 ワックス掛けのお知らせ	2021年5月7日
GTC On Line NewsNo.1742 第13回 遺伝子組換え実験安全研修会のご案内	2021年6月7日
GTC On Line NewsNo.1743 今月のお知らせ・2021年6月	2021年6月8日
GTC On Line NewsNo.1744 生命資源研究・支援センターを利用して発表された研究業績の提出のお願いについて	2021年6月30日
GTC On Line NewsNo.1745	2021年7月4日

今月のお知らせ・2021年7月

GTC On Line NewsNo. 1746
今月のお知らせ・2021年8月

2021年 8月 6日

GTC On Line NewsNo. 1747
分光光度計 NanoVue 不具合のお知らせ

2021年 8月 17日

GTC On Line NewsNo. 1748
微量分光光度計 代替機設置のお知らせ

2021年 9月 2日

GTC On Line NewsNo. 1749
今月のお知らせ・2021年9月

2021年 9月 3日

GTC On Line NewsNo. 1750
今月のお知らせ・2021年10月

2021年 10月 4日

GTC On Line NewsNo. 1751
今月のお知らせ・2021年11月

2021年 11月 3日

GTC On Line NewsNo. 1752
今月のお知らせ・2021年12月

2021年 12月 4日

GTC On Line NewsNo. 1753
第225回CARDセミナーのご案内

2022年 1月 5日

GTC On Line NewsNo. 1754
今月のお知らせ・2022年1月

2022年 1月 8日

GTC On Line NewsNo. 1755
第26回遺伝子実験施設セミナーのご案内

2022年 1月 14日

GTC On Line NewsNo. 1756
時間外及び休日利用について

2022年 1月 19日

GTC On Line NewsNo. 1757
第26回遺伝子実験施設セミナーについて

2022年 1月 19日

GTC On Line NewsNo. 1758
【本日開催】第225回CARDセミナーのご案内

2022年 1月 21日

GTC On Line NewsNo. 1759
今月のお知らせ・2022年2月

2022年 2月 5日

GTC On Line NewsNo. 1760
安全キャビネットの廃棄作業について

2022年 2月 23日

GTC On Line NewsNo. 1761
研究開発活動の変革(リサーチトランスフォーメーション)に関するセミナー

2022年 2月 24日

GTC On Line NewsNo.1762 安全キャビネットのホルマリン燻蒸	2022年 2月 28日
GTC On Line NewsNo.1763 停電・断水に伴う使用停止機器等のお知らせ	2022年 3月 3日
GTC On Line NewsNo.1764 安全キャビネットの廃棄作業について	2022年 3月 3日
GTC On Line NewsNo.1765 今月のお知らせ・2022年3月	2022年 3月 5日
GTC On Line NewsNo.1766 入退室管理システムについて	2022年 3月 15日

自己評価：2021年度は、新型コロナウイルス感染拡大の影響で遺伝子技術講習会や機器使用説明会などが少なかったこともあり、「今月のお知らせ」以外の News が激減した。コロナ禍の中での情報提供を工夫する必要がある。

(8) アイソトープ総合施設3施設の2021年度活動内容

1. 使用可能核種および主要設備

生命資源研究・支援センターアイソトープ総合施設は、本荘中地区キャンパスに位置するアイソトープ総合施設（R I C）と黒髪地区キャンパスの黒髪地区アイソトープ施設（黒髪R I）、大江地区キャンパスの大江地区アイソトープ施設（大江R I）の3つのR I施設より構成されている。各R I施設は、それぞれのキャンパス部局の利用内容の特色に応じた教育・研究の支援活動を行っている。例えば、R I Cでは生命科学全般と基礎医学や医療分野を含む放射線・R I実験支援、黒髪R Iでは素子材料・物性関連のR I実験・中性子照射実験支援、大江R Iでは創薬関連のR I実験支援を行っている。

1) アイソトープ総合施設（R I C）

【使用可能核種】

非密封R I 23核種 (^3H , ^{14}C , ^{18}F , ^{22}N , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{47}Sc , ^{51}Cr , ^{59}Fe , ^{64}Cu , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{68}Ge , ^{99}Mo , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{137}Cs , ^{201}Tl)

密封R I 1核種 (^{137}Cs , ガンマ線照射装置装備)

【実験機器】

オートウェルガンマカウンタ2台、液体シンチレーションカウンタ2台、プレートカウンター、バイオイメージングアナライザー、typhoon 2台、高速液体クロマトグラフィー1台、フローシンチレーションアナライザー、蛍光用マルチプレートリーダー1台、超高感度CCDカメラ解析システム、凍結マイクロトム、パルスフィールド電気泳動装置、CO₂インキュベーター8台、超遠心分離機2台、Ge半導体核種分析システム、小動物用SPECT/CT分子イメージング装置（熊本マウスクリニック、KMC）（FX3300, TriFoil Imaging社製）、リアルタイムin vivo 蛍光・発光分子イメージング装置（KMC）（IVIS Spectrum, PerkinElmer社製）

【特色ある実験室】

動物実験室、P2レベル実験室2室、P3レベル実験室2室、学生実習室（60名収容）、小動物分子イメージング室、ガンマ線照射装置室（動物資源開発研究施設・本館）

2) 黒髪地区アイソトープ施設（黒髪R I）

【使用可能核種】

非密封R I 57核種 (^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , ^{108}Ag , $^{110\text{m}}\text{Ag}$, ^{113}Sn , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, $^{119\text{m}}\text{Sn}$, ^{120}Sb , ^{123}Sn , ^{124}Sb , ^{125}Sb , ^{125}I , ^{131}I , ^{134}Cs , ^{137}Cs , ^{141}Ce , ^{147}Pm , ^{147}Nb , ^{152}Eu , ^{153}Gd , ^{160}Tb , ^{169}Yb , ^{170}Tm , ^{178}W , ^{181}Hf , ^{184}Re , $^{184\text{m}}\text{Re}$, ^{185}W , ^{198}Au , ^{203}Hg , ^{208}Po , ^{210}Po , ^{210}Pb , ^{210}Bi , ^{22}Na , ^{226}Ra , ^{24}Na , ^{26}Al , $^3\text{H}+\text{Ti}$, ^{31}Si , ^{33}P , ^{36}Cl , ^{45}Ca , ^{46}Sc , ^{51}Cr , ^{54}Mn , ^{59}Fe , ^{60}Co , ^{65}Zn , ^{75}Se , ^{86}Rb , ^{90}Y , ^{90}Sr , ^{99}Mo , $^{99\text{m}}\text{Tc}$)

密封R I 11核種 ($^{226}\text{Ra}+\text{Be}$, $^{241}\text{Am}+\text{Be}$, ^{60}Co , ^{90}Sr , ^{109}Cd , ^{137}Cs , ^{147}Pm , ^{241}Am , ^{192}Ir , ^{57}Co , $^{119\text{m}}\text{Sn}$)

【実験機器】

²⁴¹Am-Be 中性子照射装置、オートウェルガンマカウンタ、液体シンチレーションカウンタ、バリアブルイメージアナライザー、ジェネティックアナライザー、プラスミド自動抽出装置、マルチラベルカウンター、超遠心分離機、Ge 半導体核種分析システム、超純水製造装置

【特色ある実験室】

中性子線源室（中性子照射実験）、準備・解析室（DNA 解析）

3) 大江地区アイソトープ施設（大江R I）

【使用可能核種】

非密封R I 29核種 (³H, ¹⁴C, ³²P, ³³P, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁴⁵Ca, ⁵¹Cr, ⁵⁴Mn, ⁵⁹Fe, ⁶⁰Co, ⁶³Ni, ⁶⁴Cu, ⁶⁵Zn, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁶⁸Ge, ⁹⁰Sr, ⁹⁰Y, ⁹⁹Mo, ^{99m}Tc, ^{99m}Tc, ¹⁰⁹Cd, ¹¹¹In, ¹¹³Sn, ¹²⁵I, ¹³⁷Cs, ¹⁸⁶Re, ²⁰³Pb)

【実験機器】

オートウェルガンマカウンタ2台、液体シンチレーションカウンタ2台、プレートカウンター1台、CO₂インキュベーター2台、遠心機 himacCF7D2、パーソナル小型遠心機、倒立型ルンペン顕微鏡、動物飼育フード

【特色ある実験室】

P 2 レベル実験室、P 3 レベル実験室

自己評価：各R I 施設において、研究や教育実習のために必要なR I 実験機器や放射線測定機器を整備・提供し、時には施設間で機器を融通するなど有効活用を行っていることは評価できる。しかし、依然として老朽化等により更新が急務な放射線管理用設備機器もあるため学長裁量経費などの特別予算を積極的に要求しながら施設の利用増加に努めたい。

2. 利用状況

1) 各R I 施設の放射線取扱者登録数

※管理区域外
分析機器利
用者数

部 局	R I C (C1)		R I C (C2)		黒髪R I		大江R I		計 (人)	黒髪R I	
	職員・その他	学生、院生	職員、その他	学生、院生	職員その他	学生、院生	職員、その他	学生、院生		職員、その他	学生、院生
(研究利用)											
理学部	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	14
医学部	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
附属病院	10	0	7	0	0	0	0	0	17	0	0
薬学部	0	4	0	0	0	0	0	25	29	0	0
工学部	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
大学院生命科学 研究部	18	0	0	4	0	0	13	0	35	0	0
大学院医学教 育部	0	6	0	14	0	0	0	0	20	0	0
大学院薬学教 育部	0	23	0	1	0	0	0	24	48	0	0
ヒトレトロウ イルス学共同 研究センター	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生命資源研 究・支援セン ター	3	0	1	0	1	0	0	0	5	1	0
発生医学研究 所	4	0	6	0	0	0	0	0	10	0	0
大学院自然科 学研究科	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
大学院自然科 学教育部	0	0	0	0	0	3	0	0	3	0	28
大学院先端科学 研究部 (理学 系)	0	0	0	0	2	0	0	0	2	8	0
大学院先端科学 研究部 (工学 系)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
大学教育統括 管理運営機構	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
教育学部 (※教 員：大学院教育 学研究科所属)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
保健学教育部	0	30	0	0	0	0	0	0	30	0	0

環境安全センター	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
くまもと水循環・減災研究教育センター	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
産業ナノマテリアル研究所	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0
熊本創生推進機構	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
医学部保健学科	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
国際先端科学技術研究機構	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
国際先端医学研究機構	5	0	17	0	0	0	0	0	22	0	0
技術部	2	0	3	0	1	0	1	0	7	1	0
先導機構	3	0	4	0	0	0	0	0	7	0	0
計 (人)	45	64	38	19	4	4	16	49	239	21	48
	109		57		8		65			69	
(教育利用) 学生実習											
薬学部	48		0		0		0		48	0	
工学部	0		0		0		0		0	0	
理学部	0		0		38		0		38	38	
全学 (基礎セミナー)	0		0		0		0		0	0	
医学部保健学科	68		0		0		0		68	0	
計 (人)	116		0		38		0		154	38	
計 (人)	225		57		46		65		393	107	

2) 研究・教育テーマ数

部 局	R I C (C1)	R I C (C2)	黒髪R I	大江R I	合計
環境安全センター	0	0	1	0	1
医学部	0	0	0	0	0
附属病院	0	0	0	0	0
薬学部	0	0	0	0	0
工学部	0	0	0	0	0
大学院自然科学研究科	0	0	0	0	0
大学院先端科学研究部 (理学系)	0	0	8	0	8
大学院先端科学研究部 (工学)	0	0	3	0	3

系)					
大学院生命科学研究部	9	1	0	2	12
大学院医学教育部	1	2	0	0	3
大学院薬学教育部	0	0	0	0	0
ヒトレトロウイルス学共同研究センター	0	0	0	0	0
生命資源研究・支援センター	5	2	1	3	11
発生医学研究所	3	2	0	0	5
大学院先導機構	0	2	0	0	2
国際先端医学研究機構	1	4	0	0	5
くまもと水循環・減災研究教育センター	0	0	0	0	0
国際先端科学技術研究機構	0	0	1	0	1
産業ナノマテリアル研究所	0	0	2	0	2
技術部	0	0	1	0	1
教育学部	0	0	1	0	1
計 (件)	19	13	18	6	56

3) 管理区域に立ち入った放射線取扱者延べ人数

R I 施設	R I C (C1)	R I C (C2)	黒髪R I	大江R I	計
人数	1,954	310	1,026	8,828	12,118

4) 受け入れたR I線源の核種別数量

核種	放射能 (MBq)			
	R I C	黒髪R I	大江R I	計
^3H	11.07	0	0	11.070
^{14}C	0	0	0	0
^{32}P	44.95	0	0	44.95
^{35}S	211.7	0	0	211.7
^{51}Cr	0	0	0	0
^{59}Fe	0	0	0	0
^{111}In	0	0	0	0
^{125}I	0	74	0.0592	74.0592
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	0	0	0	0
^{131}I	0	0	0	0
^{67}Ga	0	0	0	0
^{123}I	0	0	0	0
^{99}Mo	0	0	0	0
^{18}F	0	0	0	0
^{137}Cs	0	0	0	0

⁵⁷ Co(メスバウア)	0	1850	0	1850
計 (非密封)	267.72	74.00	0.0592	341.7792
計 (密封)	0	1850	0	1850
RI 線源 (個数)	7	2	1	10

5) 使用したR I線源の核種別数量
(非密封RI)

核種	放射能 (MBq)			
	R I C	黒髪R I	大江R I	計
³ H	0.59	0	*43.5118	44.1018
¹⁴ C	0	0	0	0
³² P	12.84	0	0	12.84
³⁵ S	178.75	0	0	178.75
⁵¹ Cr	0	0	0	0
⁵⁹ Fe	0	0	0	0
¹¹¹ In	0	0	0	0
¹²⁵ I	0	0	*0.0853	0.0853
^{99m} Tc	0	0	0	0
¹³¹ I	0	0	0	0
⁶⁷ Ga	0	0	0	0
¹²³ I	0	0	0	0
⁹⁹ Mo	0	0	0	0
¹⁸ F	0	0	0	0
¹³⁷ Cs	0	0	0	0
¹³⁷ Cs (密封)	83,680,000	1	0	83,680,001
⁵⁷ Co(メスバウア) (密封)	0	1850	0	1850
計 (非密封)	192.18	0	*43.5971	235.7771

* 印は、減衰補正有り

(密封RI)

核種	使用回数			
	R I C	黒髪R I	大江R I	計
¹³⁷ Cs	386	0	0	386
⁵⁷ Co(メスバウア)	0	13	0	13
計 (非密封)	386	13	0	399

6) 放射性廃棄物の引渡数量

廃棄物の種類	引 渡 数 量 (本数)			
	R I C	黒髪R I	大江R I	計
可燃物	1	1	1	3
難燃物	2	2	1	5
不燃物	1	1	0	2
非圧縮性不燃物	0	0	1	1
動物	0	0	0	0
無機液体	0	1	0	1
有機液体	1	0	0	1
焼却型フィルター	0	0	0	0
通常型フィルター	0	0	6.54	6.54
計	5	5	9.54	19.54
廃棄物集荷料 (千円)	409	256	636	1,301

〈可燃、難燃、不燃、動物、非圧〉 単位：本 (50 ℓドラム缶/本)
 〈無機液体〉 単位：本 (25 ℓポリタンク/本)
 〈焼却型、通常型フィルター〉 単位：本 (50 ℓ換算)

自己評価：3つのR I施設全体における令和3年度の利用状況については、前年度よりよりもわずかに減少した。毎年継続的に行われていた学生の教育実習では新型コロナウイルスの影響により立ち入りに制限があった。全学的に研究のための利用については年々減少傾向にある。従って、今後はアイソトープ総合施設、黒髪、大江の3つのR I施設において、学内のみならず学外からの利用を図りながらさらにR I利用の研究支援促進の努力が必要である。

3. 行事・活動状況

1) 放射線取扱者教育訓練

(新規者)

4期開催/年 (講習回数 18回/年 396名)

開催時期	講習	
	開催回数	受講人数
4月期	8	257
7月期	4	93
10月期	2	28
1月期	4	18
計	18	396

*教育研究系のみを集計

(更新者)

3 月期開催 (R I 更新者と X 線更新者の合計) (3 月 31 日までの受講分)

講習回数 1 回/年 403 名

開催時期	講習 B	
	開催回数	受講人数
更新者講習	1	403

*教育研究系のみを集計

2) 施設利用説明会

各 R I 施設で随時開催 (10 回/年、受講者 32 名)

開催 R I 施設	開催回数	受講人数
R I C	6	24
黒髪 R I	1	2
大江 R I	3	6
計	10	32

3) 動物実験実施回数

R I 施設	R I C	黒髪 R I	大江 R I	計
R I 動物実験	0	0	0	0
non-RI 動物分析	4	0	0	4
計	4	0	0	4

4) 施設利用者への情報発信

施設利用者への情報発信のための連絡網を整備し、情報の提供を行っている。

- ・ RI 実験における放射線防護の技術支援、イメージングプレートによる画像データ解析装置の取扱説明およびデータ解析に関する技術支援を行った。
- ・ RI からの放射線被ばくを心配する取扱者に対して、被ばく線量を低減する技術指導や実験による被ばく線量評価を行い正確な情報を伝えた。
- ・ 医学部保健学科や薬学部の学部実験に伴う放射線測定機器の提供や利用説明など、技術的支援を行った。

E-Mail リストによる施設利用者への連絡網を整備し、重要な情報を迅速に発信している。

RIC においては「RIC E-Mail News」にて 8 通を発信した。

5) 放射線関係の集会や資格取得・更新のための講習会などへの参加

- ・ 令和 3 年度 大学等における放射線安全管理研修会 (web 開催) 古嶋 (2021.9.10、東京)
放射線取扱主任者定期講習の受講

- ・放射線取扱主任者定期講習 古嶋（2021. 12. 22、オンライン受講、原子力安全技術センター）
- ・放射線取扱主任者定期講習 島崎（2022. 3. 10、オンライン受講、原子力安全技術センター）

自己評価：全R I 施設に関係する教職員の研修等については、令和3年度も新型コロナウイルスの影響によりオンライン参加を行った。各R I 施設での利用開始前に、随時、柔軟に分かりやすい施設利用説明を行っていること、さらに、施設利用登録後もホームページや電子メールを活用して利用者へ情報を発信していることも評価できる。

4. その他

1) 全学的放射線安全管理への実務面での貢献

- (1) 黒髪・本荘・大江地区における個人被ばく測定バッジの配布・回収の日常業務
- (2) 新熊本大学放射線取扱者個人管理システム（PMSR）の運用、整備および各部局への支援
- (3) 国際規制物資の学内管理への技術的サポート、発見された国際規制物資に対する文科省への対応及び医学部での国際規制物資一斉点検の実施要項作成や点検の実施
- (4) 学内における RI やエックス線装置に関する調査点検などの安全管理の審査・技術的サポート
- (5) 放射線障害防止委員会に対して e ラーニングを用いた放射線取扱者再教育訓練のコンテンツ作成と講習会開催実施について協力
- (6) 放射線障害防止委員会に対して WebCT による放射線取扱者健康診断に係わる問診入力システムの運用について協力
- (7) 各キャンパスで実施される健康診断時に受検者からの様々な質問に答えるための立ち会い

自己評価：全R I 施設に関係する教職員は全学の放射線関連委員会の委員および協力者として積極的に活動し、専門的立場から国際規制物資を含めた放射線やR I に関わる問題解決のために協力および支援を行っていることは、高く評価できる。今後も継続して協力していきたい。

(9) 熊本マウスクリニック (KMC)

1. 熊本マウスクリニック (KMC) 概要

平成 22 年度から 24 年度までの 3 年間の最先端研究基盤事業（事業名：ゲノム機能医学研究環境整備）が採択され、本事業推進のため、平成 23 年度に熊本マウスクリニック (KMC) が設立された。KMC には「臨床化学・血液系解析室」、「病理系解析室」、「呼吸器系解析室」、「循環器系解析室」、「脳・神経系解析室」、「代謝系解析室」、「発生・形態系解析室」、「免疫系解析室」の 8 つの専門分野の病態生理に対応できる解析室を設け、各々の病態に対応した表現型解析に関する研究推進体制を構築した。8 つの専門解析室に室長（学内併任）を配置し、規則制定を行い、平成 25 年度より本格的な活動を開始した。

KMC の機器を利用するためには、まず KMC の利用者登録（登録料 1 人年間 1 万円）が必要である。また、利用する機器が設置されている施設の利用者登録も必要である。表 1 には設置された機器の名称、機器管理責任者、設置場所等、表 2 には設置した機器の使用料金等を示した。毎年 1 月～12 月の使用記録を集計し、翌年 1 月に利用者負担金の移算手続きを行う。

KMC の機器も、H30. 4. 14 の前震 (M6. 5) 及び H30. 4. 16 の本震 (M7. 3) を中心とする熊本地震によって、一部の機器は被害を被った。動物資源開発研究施設 (CARD) 本館・2 階に設置している機器に関してはほとんど損傷を受けなかったが、それ以外の機器は影響を受けた。特に、遺伝子実験施設・5 階及び本荘 RI 施設・9 階に設置している機器は、実験室自体が壊滅的な被害にあったため、約半年間は使用できなかった。ただし、KMC の機器そのものは、すべて修理で対応できたため、更新された機械はなかった。

詳細な情報はホームページで公開している。

<http://irda.kuma-u.jp/yoyaku/index.html>

2. 利用状況

1) KMC 利用登録者数

(過去 5 年間)

利用期間	2017/1-12	2018/1-12	2019/1-12	2020/1-12	2021/1-12
生命科学研究部	74	74	78	67	67
生命資源研究・支援センター	13	11	14	12	5
発生医学研究所	7	3	1	5	18
ヒトレトロウイルス学共同研究センター	1	1	1	1	1
国際先端医学研究機構	1	3	5	4	5
自然科学研究科	1	1	1		1
合計	97	93	100	89	97

2) 機器使用料金

(過去5年間)

利用期間	2017/1-12	2018/1-12	2019/1-12	2020/1-12	2021/1-12
生命科学研究部	2,246,600	1,969,200	1,469,600	1,264,400	1,821,220
生命資源研究・支援センター	435,100	631,000	548,000	465,500	378,900
発生医学研究所	83,000	40,000	188,100	30,000	93,700
ヒトレトロウィルス学共同研究センター	62,700	61,200			
国際先端医学研究機構	21,000	24,000	90,000	11,000	27,900
自然科学研究科	12,000	-	24,000	2,000	3,800
合計	2,860,400	2,725,400	2,319,700	1,772,900	2,325,520

3) 利用者負担金合計

(過去5年間)

利用期間	2017/1-12	2018/1-12	2019/1-12	2020/1-12	2021/1-12
流用年度	平成29年度	平成30年度	2019年度	2020年度	2021年度
生命科学研究部	2,986,600	2,709,200	2,219,600	1,944,400	2,491,220
生命資源研究・支援センター	565,100	741,000	688,000	585,500	428,900
発生医学研究所	153,000	70,000	228,100	80,000	273,700
ヒトレトロウィルス学共同研究センター	72,700	71,200	10,000	10,000	10,000
国際先端医学研究機構	31,000	54,000	140,000	41,000	77,900
自然科学研究科	22,000	10,000	34,000	2,000	13,800
合計	3,830,400	3,655,400	3,319,700	2,662,900	3,295,520

3. 熊本マウスクリニック (KMC) 機器一覧

1) KMC 解析室長および機器管理責任者 (表 1)

表 1 KMC 解析室長および機器管理責任者

解析室	室長	機器番号	機器	機器管理責任者				設置年度	設置場所
				氏名	所属	連絡先			
						(内線)	(メール)		
臨床化学・血液系	荒木 正健 (生命資源)	R 1	自動血液解析装置	荒木 正健	ゲノム機能分野	6501	maraki	H22	遺伝子実験施設503号室
		R 2	生化学自動分析装置	荒木 正健	ゲノム機能分野	6501	maraki	H22	遺伝子実験施設503号室
病理系	南 敬 (生命資源)	B 3	全自動密閉式ティッシュプロセッサ	吉信 公美子	ゲノム機能分野	6501	yosinobu	H22	遺伝子実験施設508号室
		B 4	インキュベーター蛍光顕微鏡	吉信 公美子	ゲノム機能分野	6501	yosinobu	H22	遺伝子実験施設514号室
		B 24	in vivoリアルタイムイメージングシステム	亀井 峻輔	分子血管制御分野	6500	skamei	H24	アイトーブ総合施設207号室
		B 25	超解像レーザー顕微鏡	福田 孝一	形態構築学講座	5038	tfukuda	H24	遺伝子実験施設507号室
		B 32	セルソーター	亀井 峻輔	分子血管制御分野	6500	skamei	H27	遺伝子実験施設514号室
		B 33	in vivoイメージングシステム	佐藤 迪夫	分子遺伝学講座	5142	m_sato	H29	CARD新館1032号室
呼吸器系	鳥越 大輔 (生命資源)	K 5	鼻部吸入暴露システム	工藤 信次	機能病理学講座	5089	kudoh	H22	CARD本館208号室
		K 7	呼吸機能解析システム	工藤 信次	機能病理学講座	5089	kudoh	H23	CARD本館208号室
循環器系	尾池 雄一 (生命科学研究所)	J 8	二次元レーザー血流計	佐藤 迪夫	分子遺伝学講座	5142	m_sato	H22-23	アイトーブ総合施設310号室
		J 9	マウス・ラット用無加温型非観血式血圧計	佐藤 迪夫	分子遺伝学講座	5142	m_sato	H23	CARD新館
		J 10	心エコー	佐藤 迪夫	分子遺伝学講座	5142	m_sato	H22-23	基礎研究棟1007号室
		J 11	実験動物テレメトリーシステム	佐藤 迪夫	分子遺伝学講座	5142	m_sato	H22-23	基礎研究棟1007号室
		J 30	小動物用CT装置 ALOKA LaTheta LCT-100	佐藤 迪夫	分子遺伝学講座	5142	m_sato	H26	医学総合研究棟813号室
		J 35	高分解能 X線マイクロCT【SkyScan1176】	佐藤 迪夫	分子遺伝学講座	5142	m_sato	H29	アイトーブ総合施設311号室
脳・神経系	富澤 一仁 (生命科学研究所)	N 12	行動解析システム	鳥越 大輔	実験動物分野	6549	dori	H23	CARD本館207号室
		N 13	Fear Conditioning解析システム	鳥越 大輔	実験動物分野	6549	dori	H23	CARD本館204号室
		N 14	オペラント学習実験装置	鳥越 大輔	実験動物分野	6549	dori	H23	CARD本館204号室
		N 15	パッシブアポイダシ測定装置	鳥越 大輔	実験動物分野	6549	dori	H23	CARD本館204号室
		N 16	テールサスペンション解析システム	鳥越 大輔	実験動物分野	6549	dori	H23	CARD本館204号室
		N 17	実験動物用脳定位固定装置	鳥越 大輔	実験動物分野	6549	dori	H23	CARD本館208号室
		N 18	小動物用マイクロサージェリーシステム	鳥越 大輔	実験動物分野	6549	dori	H23	CARD本館208号室
		N 19	スーパーメックス16チャンネルシステム	鳥越 大輔	実験動物分野	6549	dori	H23	CARD本館208号室
		N 31	モーリス空間学習解析システム	鳥越 大輔	実験動物分野	6549	dori	H27	CARD本館208号室
		N 34	RIKEN Modified SHIRPA	鳥越 大輔	実験動物分野	6549	dori	H29	CARD本館271号室
代謝系	古嶋 昭博 (生命資源)	T 6	小動物用麻酔システム	亀井 峻輔	分子血管制御分野	6500	skamei	H23	アイトーブ総合施設207号室
		T 20	質量分析マウス用呼吸ガス運動量:12チャンネル	佐藤 迪夫	分子遺伝学講座	5142	m_sato	H23	アイトーブ総合施設310号室
		T 21	細胞外フラックスアナライザー	門松 毅	分子遺伝学講座	5142	tkado	H23	医学総合研究棟815号室
		T 22	Spect CTシステム	亀井 峻輔	分子血管制御分野	6500	skamei	H22-23	アイトーブ総合施設207号室
発生・形態系	荒木 喜美 (生命資源)	H 23	in situ Hybridization & 免疫染色システム	吉信 公美子	ゲノム機能分野	6501	yosinobu	H24	遺伝子実験施設503号室
免疫系	南 敬 (生命資源)	M 26	サスペンションアレイシステム	門松 毅	分子遺伝学講座	5142	tkado	H22-23	医学総合研究棟815号室
		M 27	リアルタイムPCR	吉信 公美子	ゲノム機能分野	6501	yosinobu	H23	遺伝子実験施設503号室
		M 28	フローサイトメーター	入江 厚	免疫学講座	5313	airie	H24	医学総合研究棟815号室

2) KMC 機器の設置場所および使用料金 (表 2)

表 1 KMC 機器の設置場所及び使用料金

機器 番号	機器名	設置場所	使用料金 (円)		備考
			単位	料金	
R1	全自動血液学解析装置 【ADVIA2120i, SIEMENS】	GTC503 号室	1 検体	3,300	専任のオペレーターによる受託解析。ただし、メーカーによるトレーニングを受けて、使用を許可された場合、研究者自身の測定も可能。その場合は 1 検体 2,000 円。
R2	生化学自動分析装置 【JCA-BM6050, 日本電子】	GTC503 号室	1 検体	2,200	専任のオペレーターによる受託解析。電解質あり (23 項目)、尿クレアチニン追加の場合、+300 円。
			1 検体	1,900	専任のオペレーターによる受託解析。電解質なし (20 項目)、尿クレアチニン追加の場合、+300 円。
B3	全自動密閉式ティッシュプロセッサ 【ASP310S, ライカマイクロシステムズ】	GTC508 号室	1 回	1,000	研究者自身による測定。組織へのパラフィン浸透を自動化した装置。
B4	インキュベーター蛍光顕微鏡 【LCV110, OLYMPUS】	GTC514 号室	1 日	1,000	研究者自身による測定。CO2 インキュベーターと光学顕微鏡が一体化した、培養細胞の長時間多次元タイムラプス観察に最適な顕微鏡。
B24	in vivo リアルタイムイメージングシステム 【IVIS SPECTRUM, Caliper LifeSciences】	RIC207 号室	1 時間	1,000	研究者自身による測定。蛍光、発光を用いたリアルタイムイメージングが可能。
B25	超解像レーザー顕微鏡 【TCS STED CW, ライカマイクロシステムズ】	GTC507 号室	1 時間	1,000	研究者自身による測定。従来型共焦点レーザー顕微鏡の解像度を越える蛍光画像が取得できる。
B32	セルソーター 【S3, BIO-RAD】	GTC514 号室	1 回 (3 h 以内)	1,000	研究者自身による測定。488 レーザーを搭載し、簡便かつ高速な全自動細胞分離が可能。
B33	in vivo イメージングシステム 【NightOWL II LB983, ベルトールドテクノロジーズ】	CARD 新館 1032 号室	1 回	1,000	研究者自身による測定。マウス体内の発光あるいは蛍光を撮影するためのイメージング装置
K5	鼻部吸入暴露システム 【NES-1000, シンテクノ】	CARD 本館 208 号室	1 回	500	研究者自身による測定。化学物質 (主に煙草) の吸入による毒性評価試験 (曝露試験) を行う装置
K7	呼吸機能解析システム 【flexiVent, FLEXIWARE】	CARD 本館 208 号室	1 回	17,850	研究者自身による測定。in vivo 肺機能測定のゴールドスタンダードとして広く認められている。
J8	二次元レーザー血流計 【OZ-1, 室町機械】	RIC 310 号室	1 h	2,000	研究者自身による測定。
J9	マウス・ラット用無加温非観血式 血圧計 【MK-2000ST, 室町機械】	CARD 新館	1 匹	260	研究者自身による測定。
J10	心エコー	基礎研究棟	1 匹	500	ドップラーエコー (カラーも含む) の場

機器番号	機器名	設置場所	使用料金（円）		備考
			単位	料金	
	【Vevo2100, PRIMETECK】	1007 号室			合、1 匹 2,000 円。
J11	実験動物テレメトリーシステム （血圧測定） 【PhysioTel, PRIMETECK】	医学総合研究棟 918 号室	1 匹	164,000	マウスへの送信機植込み及び測定は研究者自身行う。マウスへの送信機植込みは、トレーニング必要。
	実験動物テレメトリーシステム （体温測定） 【PhysioTel, PRIMETECK】		1 匹	62,000	
J30	小動物用 CT 装置 【LaTheta LCT-100, ALOKA】	医学総合研究棟 813 号室	1 断層	50	研究者自身による測定。X 線機器利用のために学内放射線取扱者資格が必要。
J35	高分解能 X 線マイクロ CT 【SkyScan1176】	RIC311 号室	1 日	学内 15,000 学外 30,000	CT 撮影のみ料金発生。CT 撮影は原則、堀口先生が行い、データ解析については利用者自身で行う。吸入麻酔（イソフルラン）は利用者自身で持ち込み。
N12	行動解析システム 【LimeLight, アクトメトリクス】	CARD 本館 207 号室	1 回 （8 h 以内）	2,000	機器清掃用の消毒薬および 8 方向迷路用の餌ペレットは使用料金に含まれます。キムワイブ、キムタオルは各自でご持参願います。
N13	Fear Conditioning 解析システム 【FreezaFrame, アクトメトリクス/MFD-100, シンファクトリー】	CARD 本館 204 号室	1 回 （8 h 以内）	2,000	機器清掃用の消毒薬および摂食量測定用のパルマスシートは使用料金に含まれます。キムワイブ、キムタオルは各自でご持参願います。
N14	オペラント学習実験装置 【MED-PCIV, メドアソシエイツ/ARCO-2000, アルコシステム】	CARD 本館 204 号室	1 回 （8 h 以内）	2,000	機器清掃用の消毒薬は使用料金に含まれます。キムワイブ、キムタオルは各自でご持参願います。
N15	パッシブアボイダンス測定装置 【MED-PCIV, メドアソシエイツ】	CARD 本館 204 号室	1 回 （8 h 以内）	2,000	機器清掃用の消毒薬は使用料金に含まれます。キムワイブ、キムタオルは各自でご持参願います。
N16	テールサスペンション解析システム 【TailSuspension, メドアソシエイツ/ACTIMO-100, シンファクトリー】	CARD 本館 204 号室	1 回 （8 h 以内）	2,000	機器清掃用の消毒薬は使用料金に含まれます。キムワイブ、キムタオルは各自でご持参願います。
N17	実験動物用脳定位固定装置 【MODEL900, デヴィッドコフ】	CARD 本館 208 号室	1 回 （8 h 以内）	2,000	機器清掃用の消毒薬は使用料金に含まれます。キムワイブ、キムタオルは各自でご持参願います。
N18	小動物用マイクロサージェリーシステム 【SZX7-APO C, オリンパス】	CARD 本館 208 号室	1 回 （8 h 以内）	2,000	機器清掃用の消毒薬は使用料金に含まれます。キムワイブ、キムタオルは各自でご持参願います。
N19	スーパーメックス 16 チャンネルシステム 【SUPERMEX, 室町機械】	CARD 本館 208 号室	1 回 （8 h 以内）	2,000	機器清掃用の消毒薬は使用料金に含まれます。キムワイブ、キムタオルは各自でご持参願います。
N31	モーリス空間学習解析システム 【エンビジョン XT, ノルダス】	CARD 本館 208 号室	1 回 （8 h 以内）	2,000	機器清掃用の消毒薬は使用料金に含まれます。キムワイブ、キムタオルは各自でご持参願います。
N34	RIKEN Modified SHIRPA	CARD 本館 271 号室	1 匹	1,000	専任のオペレーターによる測定。1 系統 10 匹（遺伝子改変マウス 5 匹、コントロールマウス 5 匹）以上を推奨します。

機器 番号	機器名	設置場所	使用料金（円）		備考
			単位	料金	
T6	小動物用麻酔システム 【TK-7, ニューロサイエンス】	RIC 207 号室	1 匹	200	研究者自身が、SPECT/CT システム (T22) と組み合わせて使用。施設利用のために学内放射線取扱者資格が必要。
T20	質量分析マウス用呼気ガス運動量 測定：12 チャンネル 【MK-5000RQ/MS, 室町機械】	RIC310 号室	1 日	12,000	研究者自身による測定。
			1 h	500	
T21	細胞外フラックスアナライザー 【XF24-3, PRIMETECK】	医学総合研究棟 815 号室	1 日	1,000	研究者自身による測定。
T22	Spect CT システム 【FX3310, エスアイアイ・ ナノテクノロジー】	RIC207 号室	1 h	3,000	研究者自身による測定。SPECT とマイクロ CT を融合させた 3 次元生体内イメージングが可能。
H23	in situ Hybridization & 免疫染色システム 【Ventana Discovery XT, Roche】	GTC503 号室	1 枚	1,000	研究者自身による操作、解析。31 検体をそれぞれ異なる条件で一度に処理することが可能。
M26	サスペンションアレイシステム 【Bio-Plex, BIO-RAD】	医学総合研究棟 815 号室	1 日	1,000	研究者自身による測定。表面に測定対象となる物質に特異的な抗体が結合したマイクロビーズを用いてサンプル溶液中の物質濃度を測定するシステム。
M27	リアルタイム PCR 【7500 Fast, Applied Biosystems】	GTC503 号室	1 回	1,000	研究者自身による測定。正確で再現性のある核酸の定量が可能。
M28	フローサイトメーター 【FACSVerse, ベクトン・ ディッキンソン】	医学総合研究棟 815 号室	1 h	200	研究者自身による測定。自動光軸調整機能により、安定した性能を発揮し再現性の良い結果を得ることが可能。

4. 熊本マウスクリニック（KMC）の利用に関する申合せ

熊本マウスクリニック（KMC）に設置した機器の利用に関しては、運営委員会が定めた以下の申し合わせにもとづき運用していくこととした。

熊本大学生命資源研究・支援センター 熊本マウスクリニック（KMC）の利用に関する申合せ

（趣旨）

第1条 この申合せは、熊本大学生命資源研究・支援センター熊本マウスクリニック（KMC）（以下「KMC」という。）の利用に関し必要な事項を定める。

（利用の条件）

第2条 KMCの利用は、研究・教育その他熊本大学（以下「本学」という。）の運営上必要と認められたものに限る。

（利用者の資格）

第3条 KMCを利用できる者は、次に掲げる者とする。

- （1） 本学の教職員。
- （2） 本学の学部学生、大学院生及び研究生
- （3） その他熊本大学生命資源研究・支援センター長（以下「センター長」という。）が適当と認めた者。

（利用者の登録）

第4条 KMCを利用しようとする者は、次の各号に掲げる利用形態に応じ、当該各号に掲げる手続を行わなければならない。

- （1） KMCを利用する場合、「熊本マウスクリニック利用申込書」（様式は別に定める）に必要事項を記入し、センター長に提出し、承認を得る。
- （2） 利用しようとする機器が熊本大学生命資源研究・支援センター動物資源開発研究施設（以下「CARD」という。）に設置されている場合は、CARDの利用者登録手続（登録料1人年間3万円必要）を行う。ただし、機器の設置場所が動物管理区域外である場合、CARDの登録料金は免除される。
- （3） 利用しようとする機器が熊本大学生命資源研究・支援センター遺伝子実験施設（以下「GTC」という。）に設置されている場合は、GTCの利用者登録手続を行う。
- （4） 利用しようとする機器が熊本大学生命資源研究・支援センターアイソトープ総合施設（以下「RIC」という。）に設置されている場合は、RICの利用者登録手続（登録料1人年間2万円必要）を行う。

（利用の承認）

第5条 センター長は、前条第1項の申請が適当であると認めたときは、これを承認し、「熊本マウスクリニック利用承認証」（様式は別に定める）を交付するものとする。

（規則等の遵守）

第6条 利用者は、この申合せに定めるもののほか、本学が定める安全管理規則、動物実験等に関する規則、動物資源開発研究施設申合せ、遺伝子組換え生物の取扱に関する規則、アイソトープの取扱に関する規則等に従うものとする。

（利用承認の取消）

第7条 センター長は、利用者が前条に違反した場合又はKMCの運営に重大な支障を生じさせた場合には、その利用の承認を取り消し、又はその利用を一定期間停止することができる。

（利用者の責任）

第8条 利用者は申合せを遵守し、KMCの秩序及び清潔を保持し、設備及び機器を常に良好な状態に保つように務めなければならない。

（経費の負担）

第9条 センター長は、KMC利用に係る経費の一部を利用者負担金として、利用者に請求することができる。

（1） 登録料

KMCを利用するためには第4条（1）に定めた利用者登録を行わなければならない。

登録料金は1人年間1万円とする。

（2） 機器使用料金

KMCに設置している各機器の利用者は、その使用実績に応じて別表に掲げる機器使用料金を納めなければならない。

（雑則）

第10条 この申合せに定めるもののほか、KMCの利用に関し必要な事項は、センター長が別に定める。

附則

この申合せは、平成23年4月1日から施行する。

この申合せは、平成24年4月1日から施行する。

この申合せは、平成27年11月20日から施行する。

5. 熊本マウスクリニック（KMC） 内規

熊本大学生命資源研究・支援センター
熊本マウスクリニック（KMC） 内規
（平成30年11月20日 生命資源研究・支援センター運営委員会承認）

- 1) 遺伝子改変マウスの系統的・専門的表現型解析を行うために必要な設備・装置を整備し、使用方法の指導や解析支援を行う。また、いくつかの機器については専任のオペレーターを配置し、受託解析を行う。
- 2) 責任者はセンター長が兼任する。
- 3) 「免疫系解析室」、「発生・形態系解析室」、「代謝系解析室」、「脳・神経系解析室」、「循環器系解析室」、「呼吸器系解析室」、「病理系解析室」および「臨床化学・血液系解析室」を設置し、それぞれ室長（学内兼任）を任命する。
- 4) 機器毎に、その使用に必要な試薬、消耗品、光熱費及び維持管理に必要な費用を考慮した利用者負担金を設定し、1月から12月までの1年間の使用実績に応じて、翌年1月又は2月に徴収する。また、機器の修理が発生した場合、その費用も使用実績に応じてその都度あるいは年度末に徴収する。
- 5) 「熊本マウスクリニック（KMC）利用申込書」を提出し、利用者として登録された者だけが、熊本マウスクリニック（KMC）に設置された機器を利用することができる。

6. 学外からの受託解析について

2018年度から、KMC機器の外部受託解析をスタートした。運営委員会が定めた受託解析利用の手引き（学外者用）に基づき、運営していくことにした。

特に、『生化学自動分析装置（JCA-BM6050）』については、学内の利用者に対しても専任のオペレーターによる受託解析を行っている。学外からの利用に関して、電解質ありの場合1検体3,000円、電解質なしの場合1検体2,800円である。

6-1. 熊本大学生命資源研究・支援センター 熊本マウスクリニック（KMC）受託解析利用の手引き（学外者用）

1. 概要

熊本大学生命資源研究・支援センター 熊本マウスクリニック（KMC）（以下「KMC」という。）の機器（別添一覧表）を利用した受託解析を行います。

2. 利用の条件

KMC機器の利用は、研究・教育、その他生命科学の進展に資するものに限る。

3. 利用の申請と承認

- (1) KMC機器受託解析を依頼する場合には、「KMC機器受託解析申請書」（様式26）を提出すること。
- (2) センター長が、申請が適当であると認めたときは、これを承認し、「KMC機器受託解析承諾書」（様式27）を交付する。また、受託解析終了後は、完了報告書（様式28）およびKMC機器受託解析結果報告書を依頼者に送付する。

4. 経費の負担

KMC機器の受託解析利用に係る経費は、利用実績に応じて、受託解析利用料金（熊本大学諸料金規則による）を本学が発行する請求書により納めなければならない。

5. その他

- (1) KMC機器の受託解析を利用して得られた論文掲載等の成果は、以下の窓口担当者に報告すること。
- (2) KMC機器の受託解析についての事故および不測の事態に関しては一切責任を負わないものとします。ただし、熊本大学に故意または重大な過失が認められた場合はこの限りではありません。

6. 問い合わせ先等

KMC機器の受託解析の利用については、HP掲載の受託解析担当者と事前に打ち合わせる。

申し込みに関する問い合わせは、以下のとおり。

(1) 窓口

動物資源開発研究施設

TEL: 096-373-6550

MAIL: irda-card@kumamoto-u.ac.jp

(2) 各種書類提出先

〒860-0811

熊本市中央区本荘 2-2-1

熊本大学生命資源研究・支援センター

動物資源開発研究施設 (CARD)

実験動物分野

6-2. 国立大学法人熊本大学諸料金規則 (抜粋)

(趣旨)

第 1 条 国立大学法人熊本大学 (以下「本学」という。) における授業料その他の料金に関しては、他の法令、本学の諸規則に別段の定めのあるもののほか、この規則の定めるところによる。

(遺伝子改変マウスの作製料等の額及び徴収方法)

第 26 条 遺伝子改変マウスの作製及び供給並びに凍結胚・凍結精子の供給及び保存に係る料金の額は、別表第 13 及び別表第 13 の 2 に掲げるとおりとする。

2 前項の料金の徴収方法については別に定める。

(可変型遺伝子トラップクローンマウス ES 細胞分譲に係る額及び徴収方法)

第 26 条の 2 可変型遺伝子トラップクローンマウス ES 細胞分譲に係る額は、次に掲げるとおりとする。

(1) 委託者が国、国立大学法人又は大学共同利用機関法人の場合 66,000 円

(2) 委託者が前号以外の場合 86,000 円

2 前項の料金の徴収方法については別に定める。

(生命資源研究・支援センターにおける実験動物関係教職員高度技術研修の研修料の額及び徴収方法)

第 27 条 生命資源研究・支援センターにおける実験動物関係教職員高度技術研修の研修料の額は、別表第 14 に掲げるとおりとする。

2 前項の研修料は、研修を許可したときに、当該許可を受けた者の所属する機関から徴収するものとする。ただし、国立大学法人及び大学共同利用機関法人からは、徴収しないものとする。

(生命資源研究・支援センターにおける微生物品質検査料の額及び徴収方法)

第 35 条 生命資源研究・支援センターにおける微生物品質検査料の額は、別表第 20 に掲げるとおりとする。

2 前項の検査料の徴収方法については、別に定める。

(生命資源研究・支援センターにおけるマウス飼育料等の額及び徴収方法)

第 46 条 生命資源研究・支援センターにおける本学以外の機関の研究者が委託するマウス飼育料の額は、1 日・1 ケージ当たり 75 円とする。ただし、アイソレーターを利用した場合のマウス飼育料等の額は、1 日・1 台当たり 750 円とする。

(生命資源研究・支援センターにおける受託解析料等の額及び徴収方法)

第 49 条 生命資源研究・支援センターにおける本学以外の機関の研究者が委託する解析料の額は、別表第 27 に掲げるとおりとする。

2 前項の解析料の徴収方法については、別に定める。

6-3. 熊本マウスクリニック (KMC) における受託解析料金 (学外者用)

別表第 27 生命資源研究・支援センターにおける受託解析料の額 (第 49 条関係)

	受託解析業務	解析単位	解析料金
1	生化学自動分析装置による血液中に存在する LDH, AST, ALT, ALP, γ -GTP, CK, AMY, T-Cho, TG, HDL-C, LDL-C, TP, ALB, T-BiL, UN, UA, CRE, Ca, IP, Glu, Na, K, Cl の 23 項目の解析	電解質あり 1 解析	3,000 円
		電解質なし 1 解析	2,800 円
2	in vivo リアルタイムイメージングシステムによる生きているマウスの非侵襲による骨格や各種臓器の解析	1 解析	4,200 円
3	セルソーターによる各種細胞の発現タンパク質解析	〃	4,700 円
4	二次元レーザー血流計による様々な部位の組織血流量分布解析	〃	3,000 円
5	マウス・ラット用無加温型非観血式血圧計による尾静脈の血圧解析	〃	3,300 円
6	心エコーによる心臓の機能解析	〃	4,000 円
7	実験動物テレメトリーシステムによる血圧または体温の長期間連続解析	〃	14,100 円
8	小動物用 CT 装置 ALOKA LaTheta LCT-100 による生きているマウスの脂肪、骨、体積等の定量的解析	〃	5,500 円
9	行動解析システムによるマウスの行動異常の解析	〃	10,000 円
10	Fear Conditioning 解析システムによるマウスの恐怖条件づけ解析	〃	10,000 円
11	テールサスペンション解析システムによるマウスの向精神作用解析	〃	10,000 円
12	脳定位固定装置 RIKEN Modified SHIRPA によるマウスの形態、行動、感覚反応などの網羅的解析	〃	10,000 円
13	細胞外フラックスアナライザーによる細胞の代謝経路解析	〃	5,700 円
14	in situ Hybridization&免疫染色システムによる細胞の遺伝子発現解析	〃	20,000 円
15	全自動血液学解析装置による血液学解析 (令和 3 年 8 月 1 日～)	〃	6,200 円

(10) 生命資源研究・支援センターを利用して発表された研究成果

○：国際共著論文

【大学院生命科学研究部】

◇生体微細構築学

- 1) Wakayama T, Yokota S, Noguchi K, Sugawara T, Sonoda K, Wanta A.
Quantitative evaluation of spermatogenesis by fluorescent histochemistry.
Histochemistry and Cell Biology. 2022. 157: 287-295. PubMed PMID: 35211802.
CARD

◇分子生理学

- 1) Fukuda H, Chujo T, Wei FY, Shi SL, Hirayama M, Kaitsuka T, et al. Cooperative methylation of human tRNA³Lys at positions A58 and U54 drives the early and late steps of HIV-1 replication. Nucleic Acids Res. 2021;49(20):11855-67.
RIC
- 2) Miwa T, Wei F-y, Tomizawa K. Cdk5 regulatory subunit-associated protein 1 knockout mice show hearing loss phenotypically similar to age-related hearing loss. Molecular Brain. 2021;14(1).
CARD

◇細胞病理学

- 1) Yonemitsu K, Miyasato Y, Shiota T, Shinchi Y, Fujiwara Y, Hosaka S, Yamamoto Y, Komohara Y. Soluble Factors Involved in Cancer Cell-Macrophage Interaction Promote Breast Cancer Growth. Anticancer Res 41: 4249-4258, 2021. PMID: 34475044.
CARD
- 2) Fujiwara Y, Okada S, Uryu K, Maru I, Komohara Y. The extract of Ilex kudingcha inhibits atherosclerosis in apoE-deficient mice by suppressing cholesterol accumulation in macrophages. Biosci Biotechnol Biochem 85: 2177-2184, 2021. PMID: 34369980.
CARD

◇微生物学

- 1) Tsutsuki H, Zhang T, Yahiro K, Ono K, Fujiwara Y, Iyoda S, Wei FY, Monde K, Seto K, Ohnishi M, Oshiumi H, Akaike T, Sawa T. Subtilase cytotoxin from Shiga-toxigenic *Escherichia coli* impairs the inflammasome and exacerbates enteropathogenic bacterial infection. *iScience*. 2022;25(4):104050. PubMed PMID: 35345462. Pubmed Central PMCID: PMC8957020. DOI: 10.1016/j.isci.2022.104050.

CARD

◇分子遺伝学

- 1) Sato M, Kadomatsu T, Miyata K, Warren J, Tian Z, Zhu S, Horiguchi H, Makaju A, Bakhtina A, Morinaga J, Sugizaki T, Hirashima K, Yoshinobu K, Imasaka M, Araki M, Komohara Y, Wakayama T, Nakagawa S, Franklin S, Node K, Araki K & Oike Y. The lncRNA Caren antagonizes heart failure by inactivating DNA damage response and activating mitochondrial biogenesis. *Nat Commun*. 2021 May 5;12(1):2529. PMID: 33953175
PMCID: PMC8099897

CARD, KMC

- 2) Fukami H, Morinaga J, Nakagami H, Hayashi H, Okadome Y, Matsunaga E, Kadomatsu T, Horiguchi H, Sato M, Sugizaki T, Kuwabara T, Miyata K, Mukoyama M, Morishita R & Oike Y. Vaccine targeting ANGPTL3 ameliorates dyslipidemia and associated diseases in mouse models of obese dyslipidemia and familial hypercholesterolemia. *Cell Rep Med*. 2021 Nov 16;2(11):100446. PMID: 34841293 PMCID: PMC8606905

CARD

- 3) Takeshita Y, Motohara T, Kadomatsu T, Doi T, Obayashi K, Oike Y, Katabuchi H & Endo M. Angiopoietin-like protein 2 decreases peritoneal metastasis of ovarian cancer cells by suppressing anoikis resistance. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021 Jul 5;561:26-32. PMID: 34000514

CARD

◇シグナル・代謝医学

- 1) Horiguchi H, Kadomatsu T, Miyata K, Terada K, Sato M, Torigoe D, Morinaga J, Moroishi T, Oike Y. Stroma-derived ANGPTL2 establishes an anti-tumor microenvironment during intestinal tumorigenesis. *Oncogene*. 2021 Jan;40(1):55-67. PubMed PMID: 33051596.

CARD

- 2) Shinchi H, Yuki M, Yamauchi T, Niimura M, Wakao M, Cottam HB, Hayashi T, Carson DA,

Moroishi T, Suda Y. Glyco-Nanoadjuvants: Sugar Structures on Carriers of a Small Molecule TLR7 Ligand Affect Their Immunostimulatory Activities. ACS Appl Bio Mater. 2021 Mar 15;4(3):2732-2741. PubMed PMID: 35014312.

CARD

◇老化・健康長寿学

- 1) Oka K*, Fujioka S*, Kawamura Y*, Komohara Y, Chujo T, Sekiguchi K, Yamamura Y, Oiwa Y, Omamiuda-Ishikawa N, Komaki S, Sutoh Y, Sakurai S, Tomizawa K, Bono H, Shimizu A, Araki K, Yamamoto T, Yamada Y, Oshiumi H, Miura K (*equally contributed). Resistance to chemical carcinogenesis induction via a dampened inflammatory response in naked mole-rats. Communications biology 2022;5(1) :287-287.

GTC, CARD

- 2) Yamamura Y*, Kawamura Y*, Oiwa Y, Oka K, Onishi N, Saya H & Miura K (*equally contributed). Isolation and characterization of neural stem/progenitor cells in the subventricular zone of the naked mole-rat brain. Inflammation and Regeneration. 2021;41: Article number: 31

GTC, CARD

- 3) Oka K, Bono H, Kuroiwa A, Fujioka S, Shimizu A, Katsu Y, and Miura K. Diversification of mineralocorticoid receptor genes in a subterranean rodent, the naked mole-rat. Journal of Molecular Endocrinology. 2021;66(4):299-311.

GTC

◇腎臓内科学

- 1) Mizumoto T, Kakizoe Y, Nakagawa T, Iwata Y, Miyasato Y, Uchimura K, Adachi M, Deng Q, Hayata M, Morinaga J, Miyoshi T, Izumi Y, Kuwabara T, Sakai Y, Tomita K, Kitamura K, Mukoyama M. A serine protease inhibitor camostat mesilate prevents podocyte apoptosis and attenuates podocyte injury in metabolic syndrome model rats. J Pharmacol Sci. 2021; 146:192-199.

CARD

◇代謝内科学

- 1) Yoshinaga A, Kajihara N, Kukidome D, Motoshima H, Matsumura T, Nishikawa T, Araki E. Hypoglycemia Induces Mitochondrial Reactive Oxygen Species Production Through increased Fatty Acid Oxidation and Promotes Retinal Vascular Permeability in Diabetic

Mice. *Antioxid Redox Signal*. 34(16):1245–1259. 2021.

CARD

◇循環器内科学

- 1) Yamamoto M, Hanatani S, Araki S, Izumiya Y, Yamada T, Nakanishi N, Ishida T, Yamamura S, Kimura Y, Arima Y, Nakamura T, Takashio S, Yamamoto E, Sakamoto K, Kaikita K, Matsushita K, Morimoto S, Ito T, Tsujita K. HE4 Predicts Progressive Fibrosis and Cardiovascular Events in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2021 Aug 3;10(15):e021069. PubMed PMID: 34320813.

CARD

- 2) Kimura Y, Izumiya Y, Araki S, Yamamura S, Hanatani S, Onoue Y, Ishida T, Arima Y, Nakamura T, Yamamoto E, Senokuchi T, Yoshizawa T, Sata M, Kim-Mitsuyama S, Nakagata N, Bober E, Braun T, Kaikita K, Yamagata K, Tsujita K. *Circ J*. 2021 Nov 25;85(12):2232–2240. Sirt7 Deficiency Attenuates Neointimal Formation Following Vascular Injury by Modulating Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation. PubMed PMID: 33678753.

CARD,GTC,KMC

◇眼科学

- 1) Fujimoto T, Inoue-Mochita M, Iraha S, Tanihara H, Inoue T. Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) inhibits transforming growth factor-beta 2-induced increases in aqueous humor outflow resistance. *J Biol Chem*. 2021 Sep;297(3):101070. doi: 10.1016/j.jbc.2021.101070. Epub 2021 Aug 11. PMID: 34389355; PMCID: PMC8406002.

CARD

- 2) Fujimoto T, Nakashima KI, Watanabe-Kitamura F, Watanabe T, Nakamura K, Maki K, Shimazaki A, Kato M, Tanihara H, Inoue T. Intraocular Pressure-Lowering Effects of Trabeculectomy Versus MicroShunt Insertion in Rabbit Eyes. *Transl Vis Sci Technol*. 2021 Aug 2;10(9):9. doi: 10.1167/tvst.10.9.9. PMID: 34357381; PMCID: PMC8354029.

CARD

- 3) Watanabe-Kitamura F, Ogawa A, Fujimoto T, Iraha S, Inoue-Mochita M, Watanabe T, Takahashi E, Tanihara H, Inoue T. Potential roles of the IL-6 family in conjunctival fibrosis. *Exp Eye Res*. 2021 Sep;210:108708. doi: 10.1016/j.exer.2021.108708. Epub 2021

Jul 30. PMID: 34332990.

CARD

◇臨床薬物動態学(薬剤部)

- 1) Shirakawa Y, Ohta K, Miyake S, Kanemaru A, Kuwano A, Yonemaru K, Uchino S, Yamaoka M, Ito Y, Ito N, Hide T, Shinojima N, Mukasa A, Saito H, Jono H. Glioma Cells Acquire Stem-like Characters by Extrinsic Ribosome Stimuli. *Cells*. 2021 Nov 1;10(11):2970.. PubMed PMID: 34831193. Pubmed Central PMCID: PMC8616507.
KMC, GTC

◇病理部

- 1) Yoshii D, Shimata K, Yokouchi Y, Komohara Y, Suda H, Honda M, Yamamura K, Hibi T, Inomata Y. SOX9 contributes to the progression of ductular reaction for the protection from chronic liver injury. *Hum Cell*. 2022 Mar;35(2):721–734. PubMed PMID: 35152338.
CARD

◇薬剤学

- 1) Watanabe H, Fujimura R, Hiramoto Y, Murata R, Nishida K, Bi J, Imafuku T, Komori H, Maeda H, Mukunoki A, Takeo T, Nakagata N, Tanaka M, Matsushita K, Fukagawa M, Maruyama T. An acute phase protein α 1-acid glycoprotein mitigates AKI and its progression to CKD through its anti-inflammatory action. *Sci Rep*. 2021 Apr 12;11(1):7953. doi: 10.1038/s41598-021-87217-8.
KMC, CARD
- 2) Nishida K, Watanabe H, Murata R, Tokumaru K, Fujimura R, Oshiro S, Nagasaki T, Miyahisa M, Hiramoto Y, Nosaki H, Imafuku T, Maeda H, Fukagawa M, Maruyama T. Recombinant Long-Acting Thioredoxin Ameliorates AKI to CKD Transition via Modulating Renal Oxidative Stress and Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2021 May 25;22(11):5600. doi: 10.3390/ijms22115600.
KMC

- 3) Maeda H, Ishima Y, Saruwatari J, Mizuta Y, Minayoshi Y, Ichimizu S, Yanagisawa H, Nagasaki T, Yasuda K, Oshiro S, Taura M, McConnell MJ, Oniki K, Sonoda K, Wakayama T, Kinoshita M, Shuto T, Kai H, Tanaka M, Sasaki Y, Iwakiri Y, Otagiri M, Watanabe H, Maruyama T. Nitric oxide facilitates the targeting Kupffer cells of a nano-antioxidant for the

treatment of NASH. J Control Release. 2021 Nov 29:S0168-3659(21)00634-9. doi: 10.1016/j.jconrel.2021.11.039.

KMC、RIC

- 4) Mizuta Y, Maeda H, Ishima Y, Minayoshi Y, Ichimizu S, Kinoshita R, Fujita I, Kai T, Hirata K, Nakamura T, Saruwatari J, Arima H, Watanabe H, Otagiri M, Maruyama T. A Mannosylated, PEGylated Albumin as a Drug Delivery System for the Treatment of Cancer Stroma Cells. 2021 Adv. funct. mater. 31 2104136.

KMC、RIC

- 5) Nakano T, Watanabe H, Imafuku T, Tokumaru K, Fujita I, Arimura N, Maeda H, Tanaka M, Matsushita K, Fukagawa M, Maruyama T. Indoxyl Sulfate Contributes to mTORC1-Induced Renal Fibrosis via The OAT/NADPH Oxidase/ROS Pathway. 2021 Toxins (Basel). Dec 18;13(12):909. doi: 10.3390/toxins13120909.

KMC

- 6) Murata R, Watanabe H, Nosaki H, Nishida K, Maeda H, Nishida M, Maruyama T. Long-Acting Thioredoxin Ameliorates Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy via Its Anti-Oxidative and Anti-Inflammatory Action. 2022 Pharmaceutics. Mar 3;14(3):562. doi: 10.3390/pharmaceutics14030562.

KMC

◇微生物薬学

- 1) Ogata S, Ito S, Masuda T, Ohtsuki S. Diurnal Changes in Protein Expression at the Blood-Brain Barrier in Mice. Biol Pharm Bull. 2022;45(6):751-6. 2. Ogata S, Ito S, Masuda T, Oh

CARD,GTC

【発生医学研究所】

◇腎臓発生分野

- 1) Tanigawa S, Tanaka E, Miike K, Ohmori T, Inoue D, Cai CL, Taguchi A, Kobayashi A, Nishinakamura R. Generation of the organotypic kidney structure by integrating pluripotent stem cell-derived renal stroma. Nat Commun, 13:611, 2022.

CARD

◇細胞医学分野

1) T. Koga, F. Sasaki, K. Saeki, S. Tsuchiya, T. Okuno, M. Ohba, T. Ichiki, S. Iwamoto, H. Uzawa, K. Kitajima, C. Meno, E. Nakamura, N. Tada, Y. Fukui, J. Kikuta, M. Ishii, Y. Sugimoto, M. Nakao, and T. Yokomizo. Expression of leukotriene B4 receptor 1 defines functionally distinct DCs that control allergic skin inflammation. *Cell. Mol. Immunol.* 18: 1437-1449, 2021.

CARD

2) T. Igata, H. Tanaka, K. Etoh, S. Hong, N. Tani, T. Koga, and M. Nakao. Loss of the transcription repressor ZHX3 induces senescence-associated gene expression and mitochondrial-nucleolar activation. *PLoS One* 17: e0262488, 2022.

CARD

○3) H. Matsumori, K. Watanabe, H. Tachiwana, T. Fujita, Y. Ito, M. Tokunaga, K. Sakata-Sogawa, H. Osakada, T. Haraguchi, A. Awatsu, H. Ochiai, Y. Sakata, K. Ochiai, T. Toki, E. Ito, I.G. Goldberg, K. Tokunaga, M. Nakao, and N. Saitoh. Ribosomal protein L5 facilitates rDNA bundling and nucleolar assembly. *Life Sci. Alliance* 5: e202101045, 2022. GTC

4) Y. Arima, Y. Nakagawa, T. Takeo, T. Ishida, T. Yamada, S. Hino, M. Nakao, S. Hanada, T. Umemoto, T. Suda, T. Sakuma, T. Yamamoto, T. Watanabe, K. Nagaoka, Y. Tanaka, Y.K. Kawamura, K. Tonami, H. Kurihara, Y. Sato, K. Yamagata, T. Nakamura, S. Araki, E. Yamamoto, Y. Izumiya, K. Sakamoto, K. Kaikita, K. Matsushita, K. Nishiyama, N. Nakagata, and K. Tsujita. Murine neonatal ketogenesis preserves mitochondrial energetics by preventing protein hyperacetylation. *Nature Metab.* 3: 196-210, 2021 CARD

5) D. Kajioka, K. Suzuki, S. Matsushita, S. Hino, T. Sato, S. Takada, K. Isono, T. Takeo, M.Kajimoto, N. Nakagata, M. Nakao, M. Suyama, T. DeFalco, S. Miyagawa, and G. Yamada. Sexual fate of murine external genitalia development: Conserved transcriptional competency for male-biased genes in both sexes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 118: e2024067118, 2021.

CARD

◇損傷修復分野

○1) Lou J, Yang Y, Gu Q, Price BA, Qiu Y, Fedoriw Y, Desai S, Mose LE, Chen B, Tateishi S, Parker JS, Vaziri C, Wu D. Rad18 mediates specific mutational signatures and shapes the genomic landscape of carcinogen-induced tumors in vivo. *NAR Cancer.* 2021 Mar;3(1):zcaa037. doi: 10.1093/narcan/zcaa037. Epub 2021 Jan 6.

GTC,CARD

- 2) Mustofa MK, Tanoue Y, Chirifu M, Shimasaki T, Tateishi C, Nakamura T, *Tateishi S. RAD18 mediates DNA double-strand break-induced ubiquitination of chromatin protein. *J Biochem.* 2021 Sep 22. 170(1):33-40. DOI: 10.1093/jb/mvab010
RIC,GTC,CARD
- 3) Takaoka Y, Ohta M, Tateishi S, Sugano A, Nakano E, Miura K, Suzuki T, Nishigori C. In Silico Drug Repurposing by Structural Alteration after Induced Fit: Discovery of a Candidate Agent for Recovery of Nucleotide Excision Repair in Xeroderma Pigmentosum Group D Mutant (R683W). *Biomedicines.* 2021 Mar 3. 9(3):249. DOI: 10.3390/biomedicines9030249
GTC,CARD
- 4) 立石 智 放射線生物研究 2021年12月発行の56巻4号 総説「ユビキチンライゲース RAD18による、損傷トレランスの制御」
RIC,GTC,CARD

◇脳発生分野

- 1) Sato H, Hatakeyama J, Iwasato T, Araki K, Yamamoto N, Shimamura K. Thalamocortical axons control the cytoarchitecture of neocortical layers by area-specific supply of VGF. *eLife.* 2022 Mar 15. 11:e67549. Pubmed Central PMCID: PMC8959604, PubMed PMID: 35289744.
CARD

◇染色体制御分野

- 1) Ishiguro K. : Mechanism of initiation of meiosis in mouse germ cells. *Current Topics in Developmental Biology* 151(2022)
CARD
- 2) Ishiguro K. : Sexually dimorphic properties in meiotic chromosome. *Sexual Development* (2022) doi:10.1159/000520682
CARD
- 3) Ishiguro K, Shimada R. : MEIOSIN directs initiation of meiosis and subsequent meiotic prophase programs during spermatogenesis. *Genes & Genetic Systems* 97(1), 27–39 (2022) CARD

- 4) Oura S, Hino T, Satoh T, Noda T, Koyano T, sotani A, Matsuyama M, Akira S, Ishiguro K, Ikawa M : Trim41 is required to regulate chromosome axis protein dynamics and meiosis in male mice. *PLOS Genetics* 18(6): e1010241 (2022)
CARD
- 5) Tanno N, Takemoto K, Takada-Horisawa Y, Shimada R., Fujimura S, Tani N., Takeda N., Araki K, Ishiguro K : FBXO47 is essential for preventing the synaptonemal complex from premature disassembly in mouse male meiosis. *iScience* 25(4), 104008 (2022)
CARD
- 6) Horisawa-Takada Y, Kodera C, Takemoto K, Sakashita A, Horisawa K, Maeda R, Shimada R, Usuki S, Fujimura S, Tani N, Matsuura K, Akiyama T, Suzuki A, Niwa H, Tachibana M, Ohba T, Katabuchi H, Namekawa S, Araki K, Ishiguro K. Meiosis-specific ZFP541 repressor complex promotes developmental progression of meiotic prophase towards completion during mouse spermatogenesis. ***Nature Communications* 12, 3184** (2021)
CARD
- 7) Takada Y, Yaman-Deveci R, Shirakawa T, Sharif J, Tomizawa S, Miura F, Ito T, Ono M, Nakajima K, Koseki Y, Shiotani F, Ishiguro K, Ohbo K, Koseki H. Maintenance DNA methylation in pre-meiotic germ cells regulates meiotic prophase by facilitating homologous chromosome pairing. *Development* 148(10) :dev194605. (2021)
CARD
- 8) Oura S, Koyano T, Kodera C, Takada Y, Matsuyama M, Ishiguro K, Ikawa M. KCTD19 and its associated protein ZFP541 are independently essential for meiosis in male mice. *PLOS Genetics* 17(5): e1009412 (2021)
CARD
- 9) 石黒啓一郎 減数分裂のメカニズムと不妊との関連 *日本受精着床学会誌* 39(1) 1-9, 2022
CARD
- 10) 石黒啓一郎 減数分裂開始の分子機構 *Hormone Frontier in Gynecology メディカルレビュー社* 29(1) 11-17, 2022
CARD
- 11) 石黒啓一郎,高田幸, 島田龍輝, 竹本一政, 小寺千聡, 丹野修宏, 江崎綾乃, 荒木喜美 精巢の減数第一分裂でエピゲノムの解消に働く ZFP541-KCTD19 転写抑制複合体 *Precision*

Medicine 7 月臨時増刊号 シングルセル解析の新たな可能性 4(8)71-76, 2021

CARD

- 12) 野修宏, 竹本一政, 高田幸, 石黒啓一郎 ゲノムデータベースに眠る生殖細胞関連遺伝子の同定とその疾患モデル動物の解析 BIO Clinica 5 月号 疾患ゲノム研究の最前線 36(5), 85-90, 2021

CARD

◇組織幹細胞分野

- 1) Tsuruda M, Morino-Koga S, Ogawa M. Hematopoietic stem cell-independent differentiation of mast cells from mouse intraembryonic VE-cadherin⁺ cells. *Stem Cells*. 2022 Feb 28;40:332-345. PubMed PMID: 35294553.

CARD

◇筋発生再生分野

- 1) Fujimaki S, Matsumoto T, Muramatsu M, Nagahisa H, Horii N, Seko D, Masuda S, Wang X, Asakura Y, Takahashi Y, Miyamoto Y, Usuki S, Yasunaga KI, Kamei Y, Nishinakamura R, Minami T, Fukuda T, Asakura A, **Ono Y**. The endothelial Dll4-muscular Notch2 axis regulates skeletal muscle mass. *Nature Metabolism*. 2022 Feb;4(2):180-189.

GTC,CARD

【ヒトレトロウイルス学共同研究センター】

◇造血・腫瘍制御学分野

- 1) Ueno M, Kariya R, Gunya S, Cheevaprak K, *Okada S. Midkine inhibitor (iMDK) induces apoptosis of primary effusion lymphoma via G2/M cell cycle arrest. *Leuk Res*. 116:106826, 2022 DOI: 10.1016/j.leukres.2022.106826

CARD

- 2) Panaampon J, Kariya R, *Okada S. Elotuzumab, a potential therapeutic humanized anti-SLAMF7 monoclonal antibody, enhances natural killer cell-mediated killing of primary effusion lymphoma cells. *Cancer Immunol Immunother*. In press DOI: 10.1007/s00262-022-03177-6

CARD

- 3) Dana P, Kariya R, Lert-Itthiporn W, Seubwai W, Saisomboon S, Wongkham C, Okada S, Wongkham S, Vaeteewoottacharn K. Homophilic Interaction of CD147 Promotes IL-6-Mediated Cholangiocarcinoma Invasion via the NF- κ B-Dependent Pathway. *Int J Mol Sci.* 22(24):13496, 2021 doi: 10.3390/ijms222413496.
CARD
- 4) Hiyoshi M, Takahashi N, Eltalkhawy YM, Noyori O, Lotfi S, Panaampon J, Okada S, Tanaka Y, Ueno T, Fujisawa JI, Sato Y, Suzuki T, Hasegawa H, Tokunaga M, Satou Y, Yasunaga JI, Matsuoka M, Utsunomiya A, Suzu S. M-Sec induced by HTLV-1 mediates an efficient viral transmission. *PLoS Pathog.* 17(11): e1010126, 2021
CARD
- 5) Hiyoshi M, Takahashi N, Eltalkhawy YM, Noyori O, Lotfi S, Panaampon J, Okada S, Tanaka Y, Ueno T, Fujisawa JI, Sato Y, Suzuki T, Hasegawa H, Tokunaga M, Satou Y, Yasunaga JI, Matsuoka M, Utsunomiya A, Suzu S. M-Sec induced by HTLV-1 mediates an efficient viral transmission. *PLoS Pathog.* 17(11): e1010126, 2021
CARD
- 6) Boonnate P, Vaeteewoottacharn K, Kariya R, Fujikawa S, Boonmars T, Pinlaor S, Pairojkul C, *Okada S. Mucin-producing hamster cholangiocarcinoma cell line, Ham-2, possesses the aggressive cancer phenotypes with liver and lung metastases. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 57(8): 825-834, 2021 doi:
CARD
- 7) Panaampon J, Kariya R, *Okada S. Efficacy and mechanism of the anti-CD38 monoclonal antibody Daratumumab against primary effusion lymphoma. *Cancer Immunol Immunother.* 71(5):1017-1031, 2022
CARD
- 8) Boonnate P, Kariya R, Saranaruk P, Cha'on U, Sawanyawisuth K, Jitrapakdee S, *Okada S, *Vaeteewoottacharn K. Five-(Tetradecyloxy)-2-furoic Acid Alleviates Cholangiocarcinoma Growth by Inhibition of Cell-cycle Progression and Induction of Apoptosis. *Anticancer Res* 41(7):3389-3400, 2021 doi: 10.21873/anticancerres.15126.
CARD
- 9) J, Sasamoto K, Kariya R, *Okada S. Establishment of Nude Mice Lacking NK Cells and

Their Application for Human Tumor Xenografts. *Asian Pac J Cancer Prev.* 1;22(4):1069-1074,
2021
CARD

- 10) Ueno M, Kariya R, Sittithumchareea G, *Okada S. Cucurbitacin B induces apoptosis of primary effusion lymphoma via disruption of cytoskeletal organization. *Phytomedicine* 85:153545, 2021
CARD

【生命資源研究・支援センター】

◇資源開発分野

- 1) Watanabe H, Fujimura R, Hiramoto Y, Murata R, Nishida K, Bi J, Imafuku T, Komori H, Maeda H, Mukunoki A, Takeo T, Nakagata N, Tanaka M, Matsushita K, Fukagawa M, Maruyama T. An acute phase protein α 1-acid glycoprotein mitigates AKI and its progression to CKD through its anti-inflammatory action. *Sci Rep.* 2021 Apr 12;11(1):7953. doi: 10.1038/s41598-021-87217-8.
PMID: **33846468** PMCID: PMC8041882
CARD
- 2) Kono K, Nunoya KI, Nakamura Y, Bi J, Mukunoki A, Takeo T, Nakagata N, Hitoshi M, Yamaura Y, Imawaka H, Watanabe H, Maruyama T. Species Difference in Hydrolysis of an Ester-type Prodrug of Levodopa in Human and Animal Plasma: Different Contributions of Alpha-1 Acid Glycoprotein. *Mol Pharm.* 2021 May 3;18(5):1985-1991. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c01134. Epub 2021 Apr 16.
PMID: **33861617**
CARD
- 3) Kajioka D, Suzuki K, Matsushita S, Hino S, Sato T, Takada S, Isono K, Takeo T, Kajimoto M, Nakagata N, Nakao M, Suyama M, DeFalco T, Miyagawa S, Yamada G. Sexual fate of murine external genitalia development: Conserved transcriptional competency for male-biased genes in both sexes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Jun 8;118(23):e2024067118. doi: 10.1073/pnas.2024067118.
PMID: 34074765
CARD

- 4) Chin HJ, Dobbie MS, Gao X, Hennessy JE, Nam KH, Seong JK, Shiroishi T, Takeo T, Yoshiki A, Zao J, Wang CL Asian Mouse Mutagenesis Resource Association (AMMRA): mouse genetics and laboratory animal resources in the Asia Pacific Mammalian Genome
2021年9月5日 2022 Mar;33(1):192-202. doi: 10.1007/s00335-021-09912-1.
PMID: 34482437 PMCID: PMC8418786
CARD
- 5) Yamada Y, Ishitsuka Y, Kondo Y, Nakahara S, Nishiyama A, Takeo T, Nakagata N, Motoyama K, Higashi T, Arima H, Kamei S, Shuto T, Kai H, Hayashino Y, Sugita M, Kikuchi T, Hirata F, Miwa T, Takeda H, Orita Y, Seki T, Ohta T, Kurauchi Y, Katsuki H, Matsuo M, Higaki K, Ohno K, Matsumoto S, Era T, Irie T. Differential mode of cholesterol inclusion with 2-hydroxypropyl-cyclodextrins increases safety margin in treatment of Niemann-Pick disease type C DOI: 10.1111/bph.15464
PMID: 33782944
CARD
- 6) Yamaga K, Nakao S, Mikoda N, Yoshimoto H, Nakatsukasa E, Nakagata N, Takeo T. Quercetin-treated rat sperm enables refrigerated transport with motility and fertility for five days Scientific Reports 11(1) 2021年12月 DOI: 10.1038/s41598-021-02166-6
PMID: 34811440 PMCID: PMC8608898
CARD
- 7) Matsusaka K, Fujiwara Y, Pan C, Esumi S, Saito Y, Bi J, Nakamura Y, Mukunoki A, Takeo T, Nakagata N, Yoshii D, Fukuda R, Nagasaki T, Tanaka R, Komori H, Maeda H, Watanabe H, Tamada K, Komohara Y, Maruyama T. α 1-Acid Glycoprotein Enhances the Immunosuppressive and Protumor Functions of Tumor-Associated Macrophages Cancer Research, doi.10.1158/0008-5472.CAN-20-3471
PMID: 34210751
CARD
- 8) Kajimoto M, Suzuki K, Ueda Y, Fujimoto K, Takeo T, Nakagata N, Hyuga T, Isono K, Yamada G Androgen/Wnt/ β -catenin signal axis augments cell proliferation of the mouse erectile tissue, corpus cavernosum Congenit Anom (Kyoto) 2022 May;62(3):123-133 DOI: 10.1111/cga.12465
PMID: 35318743
CARD

9) Nishida T, Yokoyama R, Kubohira Y, Maeda Yuki, Takeo T, Nakagata N, Takagi H, Ishikura K, Yanagihara K, Misumi S, Kishimoto N, Ishitsuka Y, Kondo Y, Irie T, Soga M, Era T, Onodera R, Higashi T, and Motoyama K Lactose-Appended Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin Lowers Cholesterol Accumulation and Alleviates Motor Dysfunction in Niemann-Pick Type C Disease Model Mice ACS Appl. Bio Mater. 2022 May 16;5(5):2377-2388.doi: 10.1021/acsabm.2c00233 PMID:35506864

CARD

10) Yamada Y, Miwa T, Nakashima M, Shirakawa A, Namba N, Kondo Y, Takeo T, Nakagata N, Motoyama K, Higashi T, Arima H, Kurauchi Y, Seki T, Katsuki H, Okada Y, Ichikawa A, Higaki K, Hayashi K, Minami K, Yoshikawa N, Ikeda R, Ishikawa Y, Kajii T, Tachii K, Takeda H, Orita Y, Matsuo M, Irie T, Ishitsuka Y Fine-Tuned Cholesterol Solubilizer, Mono-6-O- α -D-Maltosyl- γ -Cyclodextrin, Ameliorates Experimental Niemann-Pick Disease Type C Without Hearing Loss SSRN, doi.org/10.2139/ssrn.4037153

CARD

◇ゲノム機能分野

1) Monsur M, Yamaguchi M, Tashiro H, Yoshinobu K, Saito F, Erdenebaatar C, Li C, Iwagoi Y, Ohba T, Iyama KI, Katabuchi H. Endometrial cancer with a POLE mutation progresses frequently through the type I pathway despite its high-grade endometrioid morphology: a cohort study at a single institution in Japan. Medical Molecular Morphology. 2021 Jun;54(2):133-145. PubMed PMID: 33399963

GTC

2) Sato, M., Kadomatsu, T., Miyata, K., Warren, J., Tian, Z., Zhu, S., Horiguchi, H., Makaju, A., Bakhtina, A., Morinaga, J., Sugizaki, T., Hirashima, K., Yoshinobu, K., Imasaka, M., Araki, M., Komohara, Y., Wakayama, T., Nakagawa, S., Franklin, S., Node, K., Araki, K., Oike, Y. The lncRNA Caren antagonizes heart failure by inactivating DNA damage response and activating mitochondrial biogenesis. Nat Commun. 2021 May;12:2529. PubMed: 33953175.

GTC, CARD, KMC

○3) Roberts, L.B., Jowett, G.M., Read, E., Zabinski, T., Berkachy, R., Selkirk, M.E., Jackson, I., Niazi, U., Anandagoda, N., Araki, M., Araki, K., Kasturiarachchi, J., James, C., Enver, T., Nimmo, R., Reis, R., Howard, J.K., Neves J.F. and Lord, G.M. MicroRNA-142 Critically Regulates Group 2 Innate Lymphoid Cell Homeostasis and Function. 2021 Jun;J

Immunol:206:2725-2739. PubMed: 34021046.

GTC

- 4) Takeda, I., Araki, M., Ishiguro, K., Ohga, T., Takada, K., Yamaguchi, Y., Hashimoto, K., Kai, T., Nakagata, N., Imasaka, M., Yoshinobu, K., Araki, K. Gene trapping reveals a new transcriptionally active genome element: The chromosome-specific clustered trap region. *Genes to Cells* 2021 Nov;26:874–890. PubMed: 34418226.
GTC, CARD

- 5) Furuhashi, R., Imasaka, M., Sugimoto, M., Yoshinobu, K., Araki, M., Araki, K. LincRNA-p21 exon 1 expression correlates with Cdkn1a expression in vivo. *Genes to Cells* 2022 Jan;27:14–24. PubMed: 34808017.
GTC, CARD

◇疾患モデル分野

- 1) Sato M, Kadomatsu T, Miyata K, Warren JS, Tian Z, Zhu S, Horiguchi H, Makaju A, Bakhtina A, Morinaga J, Sugizaki T, Hirashima K, Yoshinobu K, Imasaka M, Araki M, Komohara Y, Wakayama T, Nakagawa S, Franklin S, Node K, Araki K, Oike Y. The lncRNA Caren antagonizes heart failure by inactivating DNA damage response and activating mitochondrial biogenesis. *Nat Commun.* 5;12(1):2529. 2021 May 5.
KMC,GTC,CARD
- 2) Horisawa-Takada Y, Kodera C, Takemoto K, Sakashita A, Horisawa K, Maeda R, Shimada R, Usuki S, Fujimura S, Tani N, Matsuura K, Akiyama T, Suzuki A, Niwa H, Tachibana M, Ohba T, Katabuchi H, Namekawa SH, Araki K, Ishiguro KI. Meiosis-specific ZFP541 repressor complex promotes developmental progression of meiotic prophase towards completion during mouse spermatogenesis. *Nat Commun.* 12(1):3184. 2021 Jun 1.
CARD
- 3) Abdallah MG, Niibori-Nambu A, Morii M, Yokomizo T, Yokomizo T, Ideue T, Kubota S, Teoh VSI, Mok MMH, Wang CQ, Omar AA, Tokunaga K, Iwanaga E, Matsuoka M, Asou N, Nakagata N, Araki K, AboElenin M, Madboly SH, Sashida G, Osato M. RUNX1-ETO (RUNX1-RUNX1T1) induces myeloid leukemia in mice in an age-dependent manner. *Leukemia.* 35(10):2983–2988. 2021 Oct.
CARD

- 4) Roberts LB, Jowett GM, Read E, Zabinski T, Berkachy R, Selkirk ME, Jackson I, Niazi U, Anandagoda N, Araki M, Araki K, Kasturiarachchi J, James C, Enver T, Nimmo R, Reis R, Howard JK, Neves JF, Lord GM. MicroRNA-142 Critically Regulates Group 2 Innate Lymphoid Cell Homeostasis and Function. *J Immunol.* 1;206(11):2725–2739. 2021 Jun 1. GTC,CARD
- 5) Rahman FU, Kim YR, Kim EK, Kim HR, Cho SM, Lee CS, Kim SJ, Araki K, Yamamura KI, Lee MN, Park SG, Yoon WK, Lee K, Won YS, Kim HC, Lee Y, Lee HY, Nam KH. Topoisomerase III β Deficiency Induces Neuro-Behavioral Changes and Brain Connectivity Alterations in Mice. *Int J Mol Sci.* 22(23):12806. 2021 Nov 26. CARD
- 6) Takeda I, Araki M, Ishiguro KI, Ohga T, Takada K, Yamaguchi Y, Hashimoto K, Kai T, Nakagata N, Imasaka M, Yoshinobu K, Araki K. Gene trapping reveals a new transcriptionally active genome element: The chromosome-specific clustered trap region. *Genes Cells.* 26(11):874–890. 2021 Nov. GTC,CARD
- 7) Wang CT, Tezuka T, Takeda N, Araki K, Arai S, Miyazaki T. High salt exacerbates acute kidney injury by disturbing the activation of CD5L/apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) protein. *PLoS One.* 16(11):e0260449. 2021 Nov 29. CARD
- 8) Furuhata R, Imasaka M, Sugimoto M, Yoshinobu K, Araki M, Araki K. LincRNA-p21 exon 1 expression correlates with Cdkn1a expression in vivo. *Genes Cells.* 27(1):14–24. 2022 Jan. KMC,GTC,CARD

◇分子血管制御分野

- 1) Ohguchi H, Park Paul M.C., Wang T, Gryder B E., Ogiya D, Kurata K, Zhang x, Li D, pei C, Masuda T, Johansson C, Wimalasena K V, Kim Y, Hino S, Usuki S, Kawano Y, Samur M K, Tai Yu-Tzu, Munshi N C., Matsuoka M, Ohtsuki S, Nakao M, Minami T, Lauberth S, Khan J, Oppermann U, Durbin A D., Anderson K C., Hideshima T, Qi J, Lysine Demethylase 5A is Required for MYC Driven Transcription in Multiple Myeloma. *Blood Cancer Discovery* 2021 Jul;2(4):370–387 PMID: 34258103 PMCID: PMC8265280
KMC,CARD,GTC

- 2) Muramatsu M, Osawa T, Miyamura Y, Nakagawa S, Tanaka T, Kodama T, Aburatani H, Sakai J, Ryeom S, and Minami T, Loss of Down syndrome critical region-1 leads to cholesterol metabolic dysfunction that exaggerates hypercholesterolemia in ApoE-null background, *J Biol Chem.*, 2021 Jan-Jun 2021;296:100697. PMID: 33895138 PMCID: PMC8142255
KMC,GTC,CARD
- 3) Muramatsu M, Ito T, Shimoji H, Komiya M, Miyamura Y, Nishiyama K, Suzuki T, and Minami T, NFAT indicates nucleocytoplasmic damped oscillation via its feedback modulator, *Biochem Biophys Res Commun.*, 2021 Sep 24;571:201-209. PMID: 34332425
KMC,GTC,CARD
- 4) Manabe T, Park H, and Minami T, Calcineurin-nuclear factor for activated T cells (NFAT) signaling in pathophysiology of wound healing, *Inflammation and Regeneration*, 2021 Aug 18;41(1):26. PMID: 34407893 PMCID: PMC8371293
KMC,GTC,CARD
- 5) Kanki Y, Muramatsu M, Miyamura Y, Kikuchi K, Higashijima Y, Suehiro J, Sasaki Y, Kubota Y, Koseki H, Kodama T, Nakao M, Aburatani H, Kurotaki D, and Minami T: Bivalent histone marked gene regulation is vital for VEGF triggered angiogenesis, *Cell Reports* 2022 Feb 8;38(6):110332. PMID: 35139389
KMC,GTC,CARD

◇疾患エピゲノム制御分野

- 1) Ohguchi H, Park PM, Wang T, Gryder BE, Ogiya D, Kurata K, Zhang X, Li D, Pei C, Masuda T, Johansson C, Wimalasena VK, Kim Y, Hino S, Usuki S, Kawano Y, Samur MK, Tai YT, Munshi NC, Matsuoka M, Ohtsuki S, Nakao M, Minami T, Lauberth S, Khan J, Oppermann U, Durbin AD, Anderson KC, Hideshima T, Qi J. Lysine Demethylase 5A is Required for MYC Driven Transcription in Multiple Myeloma. *Blood Cancer Discov.* 2021;2(4):370-387. PubMed PMID: 34258103. Pubmed Central PMCID: PMC8265280.
GTC,CARD

【国際先端医学研究機構】

◇幹細胞ストレス研究室(滝澤研)

- 1) Kovtonyuk LV, Caiado F, Garcia-Martin S, Manz EM, Helbling PM, Takizawa H, Boettcher

S, Al-Shahrour F, Nombela-Arrieta C, Slack E, Manz MG*. IL-1 mediates microbiome-induced inflammaging of hematopoietic stem cells in mice. *Blood*, 2022 Jan 6;139(1):44-58. doi: 10.1182/blood.2021011570.

CARD

- 2) Ho NP, Takizawa H*. Inflammation regulates haematopoietic stem cells and their niche. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022 Jan 20;23(3):1125. doi: 10.3390/ijms23031125. (IF: 5.924)

CARD

- 3) Mende N, Bastos HP, Santoro A, Mahbubani KT, Ciaurro V, Calderbank EF, Quiroga Londoño M, Sham K, Mantica G, Morishima T, Mitchell E, LidonniciMR, Meier-Abt F, Hayler D, Jardine L, Curd A, Haniffa M, Ferrari G, Takizawa H, Wilson NK, Göttgens B, Saeb-Parsy K, Frontini M, Laurenti E. Unique molecular and functional features of extramedullary hematopoietic stem and progenitor cell reservoirs in humans. *Blood*, 2022 Jan 24;blood.2021013450. doi: 10.1182/blood.2021013450.

CARD

- 4) Wang Y, Morishima T, Sezaki M, Nakato G, Fukuda S, Li Y, Takizawa H*. Akkermansia Muciniphila induces chronic extramedullary hematopoiesis through cooperative IL-1R and TLR signals. <https://connect.biorxiv.org/qr/2022.01.03.474846> bioRxiv January, 2022

(NA) CARD

- 5) Tanaka Y, Takeda R, Fukushima T, Mikami K, Tsuchiya S, Tamura M, Adachi K, Umemoto T, Asada S, Watanabe N, Morishita S, Imai M, Nagata M, Araki M, Takizawa H, Fukuyama T, Lamagna C, Masuda ES, Ito R, Goyama S, Komatsu N, Takaku T, Kitamura T*. Eliminating chronic myeloid leukemia stem cells by IRAK1/4 inhibitors. *Nat Commun.*, 2022 Jan 12;13(1):271. doi: 10.1038/s41467-021-27928-8.

CARD

- 6) Ahmed K, Arima Y, Tabata N, Ishii M, Sato R, Yamashita T, Yamanaga K, Takizawa H, Hokimoto S, Sueta D, Araki S, Fujisue K, Takashio S, Fujimoto K, Shimomura H, Tsunoda R, Hirose T, Sato K, Kikuta K, Sakaino N, Nakamura S, Yamamoto N, Matsumura T, Kajiwara I, Tayama S, Sakamoto T, Nakao K, Oshima S, Yamamoto E, Sakamoto K, Kaikita K, Matsushita K, Tsujita K. Impact of cerebrovascular comorbidity on prognosis in Japanese patients undergoing PCI: 1-year data from Japanese multicenter registry (KICS). *Heart Vessels.*, 2022 Jan 11. doi: 10.1007/s00380-021-01997-7.

CARD

- 7) Hayashi Y#, Sezaki M#, Nakato G, Biswas S, Fakruddin Md, Morishima T, Moon J, Ahn S, Kim P, Miyamoto Y, Baba H, Fukuda S, Takizawa H*. Hematopoietic stem and progenitor cells integrate Bacteroides-derived innate immune signals to promote gut tissue repair. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.05.463122> bioRxiv October, 2021 (NA)

CARD

- 8) Matsubara T, Yanagida T, Kawaguchi N, Nakano T, Yoshimoto J, Sezaki M, Takizawa H, Tsunoda SP, Horigane SI, Ueda S, Takemoto-Kimura S, Kandori H, Yamanaka A, Yamashita T*. Remote control of neural function by X-ray-induced scintillation. *Nat Commun.*, 2021 Jul 22;12(1):4478. doi: 10.1038/s41467-021-24717-1. PMID: 34294698

CARD

- 9) Sezaki M, Biswas S, Nakata S, Oshima M, Koide S, Ho NPY, Okamoto N, Miyamoto T, Iwama A, Takizawa H. CD271+CD51+PALLADIN- human mesenchymal stromal cells possess enhanced ossicle-forming potential. *Stem Cells Dev.*, 2021 Jul 15;30(14):725-735. doi: 10.1089/scd.2021.0021. Epub 2021 Jun 7. PMID: 33926240

CARD

- 10) Flahou C, Morishima T, Takizawa H, Sugimoto N*. Fit-For-All iPSC-Derived Q1 Cell Therapies and Their Evaluation in Humanized Mice with NK Cell Immunity. *Front Immunol.*, 2021 Apr 2;12:662360. doi: 10.3389/fimmu.2021.662360. eCollection 2021. CARD

◇がん代謝研究室(馬場研)

- 1) Woodford MR, Andreou A, Baba M, van de Beek I, Di Malta C, Glykofridis I, Grimes H, Henske EP, Iliopoulos O, Kurihara M, Lazor R, Linehan WM, Matsumoto K, Marciniak SJ, Namba Y, Pause A, Rajan N, Ray A, Schmidt LS, Shi W, Steinlein OK, Thierauf J, Zoncu R, Webb A, Mollapour M. Seventh BHD international symposium: recent scientific and clinical advancement. *Oncotarget.* 2022 Jan 20;13:173-181. PMID: 35070081.

KMC,CARD

- 2) Nishizawa H, Baba M, Furuya M, Kato I, Kurahashi R, Honda Y, Mikami Y, Nagashima Y, Eto M, Kamba T. t(6; 11) renal cell carcinoma. A case report successfully diagnosed by using fluorescence in situ hybridization. *IJU Case Rep.* 2021 Aug 12;4(6):375-378. PMID:

34755060

GTC

◇白血病転写制御研究室(指田研)

- 1) Sun Y, Kubota S, Iimori M, Hamashima A, Murakami H, Bai J, Morii M, Yokomizo-Nakano T, Osato M, Araki K, Sashida G. The acidic domain of Hmga2 and the domain's linker region are critical for driving self-renewal of hematopoietic stem cell. *Int J Hematol.* 2022 Apr;115(4):553-562. doi: 10.1007/s12185-021-03274-9. Epub 2022 Jan 24. PMID: 35067851
CARD

- 2) Abdallah MG, Niibori-Nambu A, Morii M, Yokomizo T, Yokomizo T, Ideue T, Kubota S, Teoh VSI, Mok MMH, Wang CQ, Omar AA, Tokunaga K, Iwanaga E, Matsuoka M, Asou N, Nakagata N, Araki K, AboElenin M, Madboly SH, Sashida G, Osato M. RUNX1-ETO (RUNX1-RUNX1T1) induces myeloid leukemia in mice in an age-dependent manner. *Leukemia.* 2021 Oct;35(10):2983-2988. doi: 10.1038/s41375-021-01268-4. Epub 2021 Jun 19. PMID: 34148054
CARD

【大学院先端科学研究部(理系)】

◇基礎科学部門 生物科学 (副島研究室)

- 1) Sata H, Shimizu M, Iwasaki T, Ikeda H, Soejima A, Kozhevnikov AE, Kozhevnikova ZV, Im HT, Jang SK, Azuma T, Nagano AJ, Fuji N. Phylogeography of the East Asian grassland plant, *Viola orientalis* (Violaceae), inferred from plastid and nuclear restriction site-associated DNA sequencing data. *Journal of Plant Research* 2021 Sept.
黒髪 RI

◇基礎科学部門 化学 (速水研究室)

- 1) Crystal Structures and Spin Crossover of Iron(III) Cocrystal Formed via Halogen Bonding H. Zenno, R. Akiyoshi, M. Nakamura, Y. Sekine, S. Hayami *Chem. Lett.*, 50(6), 1259-1262 (2021).
黒髪 RI
- 2) Supramolecular Modulation of Spin Crossover in an Fe(II) Dinuclear Triple Helicate A. R. Craze, H. Zenno, M. C. Pfrunder, J. C. McMurtrie, S. Hayami, J. K. Clegg, F. Li *Inorg. Chem.*, 60(9), 6731-6738 (2021).
黒髪 RI

3) Magnetism in a helicate complexes arising with the tetradentate ligand H. Ohmagari, M. Nakaya, K. Tanaka, H. Zenno, R. Akiyoshi, Y. Sekine, Y. Zhang, K. S. Min, M. Hasegawa, L. F. Lyndoy, S. Hayami Dalton. Trans., 50(2), 494-498 (2021).

黒髪 RI

4) Light-induced excited spin state trapping in iron(III) complexes M. Nakaya, R. Ohtani, L. F. Lindoy, S. Hayami Inorg. Chem. Front., 8(2), 484-498 (2021).

黒髪 RI

【国際先端科学技術研究機構】

◇植物発生学研究室（相田研究室）

1) Yamada M, Tanaka S, Miyazaki T, Aida M. Expression of the auxin biosynthetic genes *YUCCA1* and *YUCCA4* is dependent on the boundary regulators *CUP-SHAPED COTYLEDON* genes in the *Arabidopsis thaliana* embryo. Plant Biotechnol (Tokyo). 2022 Mar 25;39(1):37-42. doi: 10.5511/plantbiotechnology.21.0924a. PMID: 35800963; PMCID: PMC9200086.

黒髪 RI, GTC

2) Suzuki R, Yamada M, Higaki T, Aida M, Kubo M, Tsai AY, Sawa S. *PUCHI* regulates giant cell morphology during root-knot nematode infection in *Arabidopsis thaliana*. Front Plant Sci. 2021 Oct 6;12:755610. doi: 10.3389/fpls.2021.755610. PMID: 34691131; PMCID: PMC8527015.

黒髪 RI, GTC

○3) Ikeda Y, Králová M, Zalabák D, Kubalová I, Aida M. Post-Embryonic Lateral Organ Development and Adaxial-Abaxial polarity are regulated by the combined effect of *ENHANCER OF SHOOT REGENERATION 1* and *WUSCHEL* in *Arabidopsis* shoots. Int J Mol Sci. 2021 Sep 30;22(19):10621. doi: 10.3390/ijms221910621. PMID: 34638958; PMCID: PMC8508843.

黒髪 RI, GTC

4) Takahama A, Aida M. Visualization and quantification of cortical microtubules in the apical region of the *Arabidopsis thaliana* embryo. Cytologia 2021 Sep 25;86(3):181-182. doi: 10.1508/cytologia.86.181.

黒髪 RI, GTC

- 5) Fujihara R, Uchida N, Tameshige T, Kawamoto N, Hotokezaka Y, Higaki T, Simon R, Torii KU, Tasaka M, Aida M. The boundary-expressed *EPIDERMAL PATTERNING FACTOR-LIKE2* gene encoding a signaling peptide promotes cotyledon growth during *Arabidopsis thaliana* embryogenesis. *Plant Biotechnol (Tokyo)*. 2021 Sep 25;38(3):317-322. doi: 10.5511/plantbiotechnology.21.0508a. PMID: 34782818; PMCID: PMC8562585.
黒髪 RI, GTC