

名古屋大学動物実験支援センター

東山動物実験施設

令和3-4年度成果報告書

令和5(2023)年10月2日

目次

はじめに.....	2
歴代センター長及び施設長など	3
ケージ数の年度毎の推移（月延ベケージ数）	4
令和3年度及び4年度の施設保守管理実績	5
令和3年度	5
令和4年度	6
施設利用者講習会実施記録.....	7
発生工学技術支援実績.....	7
東山動物実験施設を利用した成果.....	8
医学系研究科.....	8
統合生理学.....	8
神経内科	11
医療薬学	11
創薬科学研究科.....	12
細胞生化学.....	12
細胞薬効解析学	14
工学研究科	15
機械システム工学.....	15
生命農学研究科.....	16
栄養生化学研究室.....	16
環境医学研究所	18
神経 I	18
MIRAIC－未来の医学研究センター	19
病態神経科学	21
分子代謝医学.....	23
発生・遺伝.....	29
内分泌代謝.....	29

はじめに

名古屋大学動物実験支援センター東山動物実験施設が2013年（平成25年）にSPF動物実験施設として稼働してから10年を超えました。本学及び利用者の先生方のご理解やご協力ならびに現場で作業している職員の日々のご助力を得て大きな感染症汚染事故も無く順調にSPF施設を維持運営することができております。ケージ数も設立の平成25年当初は月延べ平均12,000ケージであったのが、令和4年3月では52,000ケージと4倍以上に増え、現場で作業する技術補佐員もそれに併せて増えているところであります。利用している部局は環境医学研究所をはじめ、医学研究科、生命農学研究科、創薬科学研究科、工学研究科、ラクオリア創薬、理学研究科と東山及び鶴舞キャンパスにわたっています。

令和3年度は、新型肺炎COVIT-19の影響下でテレワークが強く推奨されましたが、現場の維持管理が必須となっている当施設では、テレワークをすること困難な中、全職員が大きな体調不良もなく無事乗り越えることが出来ました。また、この年には名古屋大学として公益社団法人実験動物学会の「動物実験に関する外部検証プログラム（第2期）」を受けました。外部検証員の先生方には本学全体の動物実験について第1回の外部検証にて指摘された点については改善されたことを確認して頂くと共に今後改善すべき点についてもご意見を頂くことが出来ました。

令和4年度は世界情勢の変化が大きく聞く影響し、光熱水費（中でも電気費用）や各種の設備保守に必要な物品の高騰や流通停滞により、施設維持運営が今まで以上に難しくなってきた中で職員が奮闘努力したおかげで大きな支障も無く運営することが出来ました。しかしながら、光熱水費の不足は本学からの支援のみでは賄いきれず、利用料金を値上げせざるを得なくなり、利用者の先生方に多大な負担をおかけせざるを得なかったことには大変恐縮しています。このような状況ではありましたが、諸先生方の多大なる努力のおかげで本施設を利用した多数の成果報告がなされたことには感謝申し上げます。

令和5年度以降も再現性のある研究成果が得られるようにこれまで通りに当動物実験施設の管理を継続できるよう職員一同励んでいく所存です。

令和5年10月2日
動物実験支援センター
東山動物実験施設 施設長
鬼 頭 靖 司

歴代センター長及び施設長など

年度	人事
平成 25 年（2013 年）8 月施設稼働開始	國枝 秀世教授がセンター長に就任 佐藤 純教授が施設長に就任
平成 28 年（2016 年）5 月	山中 宏二教授が副センター長兼施設長に就任
平成 29 年（2017 年）4 月	高橋 雅英教授がセンター長に就任 大野 欽司教授が副センター長に就任 鬼頭 靖司教授が施設長に就任
平成 31 年（2019 年）4 月	大野 欽司教授がセンター長に就任 木村 宏二教授が副センター長に就任
令和 4 年（2022 年）4 月	門松 健治教授がセンター長に就任
令和 5 年 4 月現在	センター長：門松 健治教授（副総長、医学系研究科教授） 副センター長：山中 宏二教授（副総長補佐、環境医学研究所教授） 施設長：鬼頭 靖司教授

東山動物実験施設 飼養保管施設管理者等名簿（「名古屋大学における動物実験等に関する取扱規程第三条 九～十一、第二十四条 一、第二十五条 六」に基づく）

飼養保管施設承認番号： S - 1 3 0 1

管 理 者： 門 松 健 治

施 設 等 責 任 者： 鬼 頭 靖 司

実 験 動 物 管 理 者： 伊 藤 麻 里 子

ケージ数の年度毎の推移（月延ベケージ数）

年度	マウス	ラット	合計
平成 25 年度（2013 年度）	12,269	224	12,492
平成 26 年度（2014 年度）	18,866	1,770	20,636
平成 27 年度（2015 年度）	21,122	1,662	22,784
平成 28 年度（2016 年度）	26,071	1,661	27,732
平成 29 年度（2017 年度）	32,163	4,072	36,235
平成 30 年度（2018 年度）	36,658	2,562	39,220
令和 1 年度（2019 年度）	43,615	1,438	45,053
令和 2 年度（2020 年度）	45,489	1,528	47,017
令和 3 年度（2021 年度）	51,467	2,094	53,561
令和 4 年度（2022 年度）	52,123	1,739	53,861

令和3年度及び4年度の施設保守管理実績

令和3年度

実施日年月日	保守管理内容
2021.5.14	1階玄関 扉修繕工事
2021.5.21	2階飼育室8・8前室 消防設備・熱感知器修理
2021.6.1,9	1階洗浄室 蒸気配管（還）水漏れ補修
2021.6.16	1階洗浄室 ソフト酸化水ミスト装置修理
2021.6.17	2階ロッカー室 入退室用カードリーダー交換
2021.6.25	1階洗浄室 天井用点検口増設工事
2021.7.1	1階洗浄室 ソフト酸化水ミスト装置修理
2021.7.14	1階洗浄室・受入室・階段室 ドアクローザー交換工事
2021.7.17-19	監視カメラシステム更新・増設工事
2021.7.26	中央監視システム 警報転送機能追加
2021.7.29	3階機械室 動物飲水用限外濾過装置警報発報機能追加
2021.8.10	3階ボイラー室 ボイラーNo.2 薬品洗浄
2021.9.9	2階ロッカー室 扉修繕工事
2021.9.30	3階ボイラー室 ボイラーNo.2 薬品洗浄およびガス電磁弁交換
2021.10.7	1階洗浄室 蒸気配管（還）水漏れ補修
2021.10.17-24	1階～3階 蒸気配管（還）大規模補修工事
2021.11.2	3階ボイラー室 減圧弁交換
2021.11.8	3階機械室 空調制御盤用冷却ファン交換
2021.11.25	3階機械室 動物飲水用限外濾過装置改造
2021.11.26	2階飼育室3 耐震固定金具取付工事
2021.12.27	1階検疫室1 監視カメラ増設工事
2022.2.17	1階B階段室 扉シリンダー交換
2022.2.25	2階飼育室8 耐震固定金具取付工事
2022.3.26-27	3階ボイラー室 空調機設置工事

令和4年度

実施年月日	保守管理内容
2022.5.24-25	1階クリーン廊下 ソフト酸化水ミスト装置修理
2022.6.17	監視カメラシステム 録画レコーダー冷却ファン交換
2022.7.27	3階ボイラー室 ボイラー本体保温作業（室内高温対策）
2022.7.27	3階ボイラー室 ボイラー用圧力計交換
2022.9.7	3階ボイラー室 ボイラーNo.1 逆止弁交換
2022.9.14	3階ボイラー室 ボイラーNo.1 給水ストレーナー清掃
2022.10.14	3階ボイラー室 ボイラーNo.1 給水ストレーナー清掃
2022.10.18	3階ボイラー室 ボイラーNo.1 缶内洗浄（高圧洗浄）
2022.11.2	3階機械室 蒸気配管用スチームトラップ交換
2022.11.24	3階ボイラー室 ボイラーNo.1 缶内洗浄（薬液洗浄）
2022.11.28	3階ボイラー室 還水槽清掃
2022.12.3	3階機械室 蒸気系統不具合・蒸気配管調査
2023.2.5	1階洗浄室 オートクレーブ用スチームトラップ交換
2023.2.6	3階機械室 動物飲水用限外濾過装置圧力スイッチ交換
2023.3.6	1階洗浄室 オートクレーブ扉不具合・リミットスイッチ調整
2023.3.15	3階ボイラー室 漏水対策・漏水検知帯敷設
2023.3.17	1階クリーン廊下 ソフト酸化水ミスト装置修理
2023.3.20	3階ボイラー室 ボイラー用中和装置圧力スイッチ交換

施設利用者講習会実施記録

令和3年度：実施回数：14回

実施日年月日： 2021年4月2日、23日
2021年5月23日
2021年6月24日
2021年7月14日
2021年8月4日
2021年9月6日、15日
2021年10月4日、18日、22日
2022年2月8日、22日
2022年3月1日

令和4年度：実施回数：5回

実施日年月日： 2022年4月28日
2022年9月12日
2022年10月14日
2023年1月11日
2023年2月9日

発生工学技術支援実績

技術支援内容	令和3年度件数 (2021年度)	令和4年度件数 (2022年度)
体外受精による個体作成 (コロニー拡大)	5	7
精子凍結	5	28
胚凍結	4	24
微生物クリーニング (他施設からの導入)	凍結胚・冷蔵輸送胚	3
	冷蔵精子-体外受精	2
	凍結精子-体外受精	4
	生体体外受精	6
ゲノム編集	6	3
合計	51	77

東山動物実験施設を利用したの成果

医学系研究科

統合生理学

【原著論文（査読付）】

Fukushima A, Kataoka N, Nakamura K. An oxytocinergic neural pathway that stimulates thermogenic and cardiac sympathetic outflow. *Cell Rep*, 2022; 40:111380. doi: 10.1016/j.celrep.2022.111380

Nakamura Y, Yahiro T, Fukushima A, Kataoka N, Hioki H, Nakamura K. Prostaglandin EP3 receptor-expressing preoptic neurons bidirectionally control body temperature via tonic GABAergic signaling. *Science Adv*, 2022; 8:eadd5463. doi: 10.1126/sciadv.add5463

【著書・総説】

中村和弘. 心理ストレスによる体温上昇の中樞神経回路メカニズム. *Clinical Neuroscience*, 2021; 39:724-726.

中村和弘. 多様な心理ストレス反応を制御する脳神経回路：心身相関メカニズムの理解へ “Annual Review 神経 2021（鈴木則宏、荒木信夫、宇川義一、桑原 聡、塩川芳昭 編集；中外医学社）”, 2021; 329-336.

Nakamura K, Nakamura Y, Kataoka N. A hypothalamomedullary network for physiological responses to environmental stresses. *Nature Rev Neurosci*, 2022; 23:35-52. doi: 10.1038/s41583-021-00532-x

Nakamura K, Morrison SF. Central sympathetic network for thermoregulatory responses to psychological stress. *Auton Neurosci*, 2022; 237:102918. doi: 10.1016/j.autneu.2021.102918

中村和弘. 環境ストレスに応じた体温調節の中樞神経ネットワーク. *Brain and Nerve* 2022; 74:143-150.

中村和弘. II章-6. 体温の調節機構 “自律神経：初めて学ぶ方のためのマニュアル（榎原隆次、内田さえ 編著；中外医学社）”, 2022; 125-133.

片岡直也, 中村和弘. 体温調節とストレス性交感神経反応の脳内メカニズム. 実験医学, 2022; 40(19): 3078-3084.

中村和弘. 心理ストレスによる交感神経反応を生み出す脳の神経回路. 循環器内科, 2022; 92(6): 656-661.

【プレスリリース】

“愛情ホルモン”オキシトシンが脂肪を燃やすための脳の神経路を発見 ～情動-自律神経連関のメカニズム解明や新たな肥満治療法の開発に可能性～.

名古屋大学 2022年9月21日.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/research/pdf/Cel_220921.pdf

科学技術振興機構 (JST) 2022年9月21日.

<https://www.jst.go.jp/pr/announce/20220921-2/index.html>

体温を調節するマスター神経細胞を同定 ～体温・代謝の制御機構の全貌解明と新たな肥満治療技術の開発に可能性～.

名古屋大学 2022年12月24日.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/research/pdf/Sci_221224.pdf

順天堂大学 2022年12月24日.

<https://www.juntendo.ac.jp/news/00641.html>

科学技術振興機構 (JST) 2022年12月24日.

<https://www.jst.go.jp/pr/announce/20221224/index.html>

Study identifies key neurons that maintain body temperature at 37°C in mammals.

Nagoya University 2022年12月26日.

<https://www.nagoya-u.ac.jp/researchinfo/result-en/2022/12/20221226-01.html>

【その他の成果発表（特許など）】

[受賞]

2021年4月14日 中村和弘 令和3年度科学技術分野の文部科学大臣表彰 科学技術賞 (研究部門) 受賞

「ストレス関連疾患の克服を目指した心身相関メカニズムの研究」

【外部資金獲得】

[科学研究費]

研究種別：基盤B

研究課題名：心理ストレスを処理する皮質辺縁系神経回路の解明

研究代表者：中村 和弘

研究種別：基盤 C

研究課題名：感染による食欲不振の中樞神経メカニズム

研究代表者：中村 佳子

研究種別：基盤 C

研究課題名：体温調節中枢の局所神経回路と司令塔メカニズムの解明

研究代表者：中村 佳子

研究種別：基盤 C

研究課題名：網羅的光観察技術を応用した心理ストレス反応の発現に関わる高次中枢神経回路の解明

研究代表者：片岡 直也

研究種別：基盤 C

研究課題名：様々なストレス関連疾患の原因となるストレスホルモンの分泌制御機構解明

研究代表者：片岡 直也

研究種別：基盤 C

研究課題名：交感神経活動を制御する視床下部オキシトシン神経系の中樞神経回路の解明

研究代表者：福島 章紘

研究種別：基盤 C

研究課題名：延髄自律神経中枢へ投射するオキシトシン神経系の機能解明

研究代表者：福島 章紘

研究種別：若手研究

研究課題名：メラノコルチン受容体発現神経細胞の加齢性変容による代謝量調節機構の解明

研究代表者：大屋 愛実

[寄付金]

代表者：片岡 直也

寄付者：公益財団法人木下記念事業団

[受託研究費]

相手方：日本医療研究開発機構（AMED）

事業名等：老化メカニズムの解明・制御プロジェクト

研究代表者：片桐 秀樹

相手方：科学技術振興機構（JST）

事業名等：ムーンショット型研究開発事業（目標2）

研究代表者：片桐 秀樹

相手方：日本医療研究開発機構（AMED）

事業名等：脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）

研究代表者：片岡 直也

神経内科

【原著論文（査読付）】

Takeuchi T, Maeta K, Xin D, Oe Y, Takeda A, Inoue M, Nagano S, Fujihara T, Matsuda S, Ishigaki S, Sahashi K, Minakawa E, Mochizuki H, Neya M, Sobue G and Nagai Y. Sustained therapeutic benefits by transient reduction of TDP-43 using ENA-modified antisense oligonucleotides in ALS/FTD mice. *Mol Ther Nucl Acids*. 2023 Jan 16, 31 : 353-366.
<https://doi.org/10.1016/j.omtn.2023.01.006>.

【外部資金獲得】

AMED 革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト 2021-2023 年
FTLD モデルマーマセットを用いた新規高次脳機能評価系の確立

AMED 医薬品のシーズ探索研究（医薬品ステップ0）2021-2023 年
液-液相分離を正常化する核酸医薬による FTLD 治療法開発

高橋産業経済研究財団 2021-2022 年

市原国際奨学財団 2021 年

中京長寿医療研究推進財団 2021 年

ブレインサイエンス振興財団 2021 年

医療薬学

【外部資金獲得】

[科学研究費]

研究種別：挑戦的研究（萌芽）

研究課題名：食がもたらす喜びと行動を評価する解析システムの開発と脳内機序の解明

研究代表者：溝口博之

[その他の獲得資金]

第 54 回（2022 年度）内藤記念科学奨励金

創薬科学研究科

細胞生化学

【原著論文（査読付）】

Takeuchi T*, Tatsukawa H*, Shinoda Y, Kuwata K, Nishiga M, Takahashi H, Hase N, Hitomi K: Spatially resolved identification of transglutaminase substrates by proteomics in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2021 Sep;65(3):319-330. doi: 10.1165/rcmb.2021-0012OC.

Shinoda Y, Tatsukawa H, Yonaga A, Wakita R, Takeuchi T, Tsuji T, Tanaka M, Suganami T, Hitomi K: Tissue transglutaminase exacerbates renal fibrosis via alternative activation of monocyte-derived macrophages. *Cell Death Dis.* 2023 Mar 2;14(2):136. doi: 10.1038/s41419-023-05622-5.

【著書・総説】

辰川英樹、人見清隆, 臓器の線維化を誘導するタンパク質架橋酵素の網羅的な分子標的解析, *B&I バイオサイエンスとインダストリー* 第 80 巻 2 号 113-117 (2021). Web link: https://www.jba.or.jp/bi_index/2022/2022_vol80_no2.php

Tatsukawa H and Hitomi K: Role of Transglutaminase 2 in Cell Death, Survival, and Fibrosis. *Cells.* 2021 Jul 20;10(7):1842 (12 pages). doi: 10.3390/cells10071842.

辰川英樹、篠田祥希、竹内大修、人見清隆, タンパク質架橋酵素を介した上皮細胞の間葉転換機構の解析, *日本応用酵素協会誌* No. 55 1-9 (2020)

Tatsukawa H, Takeuchi T, Shinoda Y, Hitomi K: Identification and characterization of substrates crosslinked by transglutaminases in liver and kidney fibrosis. *Anal Biochem.* 2020 Sep 1;604:113629. doi: 10.1016/j.ab.2020.113629.

【プレスリリース】

<2023年3月3日 名古屋大学プレスリリース>

「腎臓の機能不全を引き起こすマクロファージの制御因子を発見 ～線維化、癌、動脈硬化などの新たな治療法開発に繋がることが期待～」

<2021年7月16日 名古屋大学プレスリリース>

「肺線維症の分子標的の探索法開発および同定に成功 ～架橋修飾反応に関わる特発性肺線維症の発症機構の解明～」

【外部資金獲得】

[科学研究費]

研究種別：基盤研究 B

研究課題名：組織硬化を誘導する架橋修飾残基の包括的解明と制御法開発

研究代表者：辰川 英樹

研究種別：基盤研究 C H28～H30、4,550 千円

研究課題名：組織線維化に寄与する架橋修飾因子の網羅的解析および線維化抑制剤の開発

研究代表者：辰川 英樹

【その他の獲得資金】

日本応用酵素協会 酵素研究助成、「タンパク質架橋酵素を介した上皮細胞の間葉転換機構の解析」、R1～R2、

東京生化学研究会 研究奨励金 (I)、「上皮細胞の形質転換におけるタンパク質架橋修飾反応の意義」、R1～R2

日本学術振興会 基盤研究(C)、「尿細管上皮の間葉転換を制御するタンパク質架橋修飾の役割」、R1～R3

日本応用酵素協会 酵素研究助成、「マクロファージの極性化を制御するタンパク質架橋酵素の解析」、R2～R3

愛知腎臓財団 研究助成、「タンパク質架橋酵素を標的とした腎線維化の分子機構解明」、R2～R3

日本応用酵素協会 酵素研究助成、「タンパク質架橋酵素の局在依存的な基質架橋部位の網羅的同定・定量法の開発」、R3～R4

天野エンザイム酵素研究助成 奨励研究助成、「タンパク質架橋酵素の新規活性検出プローブの作製と制御剤探索」、R3

愛知腎臓財団 研究助成、「マクロファージの極性を標的とした腎線維化の分子機構解明研究」、R3～R4、200 千円

日本応用酵素協会 応用酵素助成、「架橋酵素反応を検出する新規バイオセンサー開発と制御剤探索」、R4～R5

日本応用酵素協会 応用酵素助成、「架橋酵素反応を検出する新規バイオセンサー開発と制御剤探索」、R4～R5

武田科学振興財団 研究助成、「線維化を誘導する架橋酵素反応の包括的な修飾部位同定法の開発と分子機構解明研究」、R4～R7 千円

立松財団 研究助成、「尿細管障害を標的とした腎線維化の分子機構解明研究」、R4～R7

愛知腎臓財団 一般研究助成、「タンパク質分子間を架橋する酵素反応を捉えるバイオセンサーの開発と制御法探索」、R4～R7

テルモ生命科学振興財団 III研究助成、「架橋酵素修飾を標的とした線維化増悪の分子機構解析と制御法開発」、R4～R5

細胞薬効解析学

【原著論文（査読付）】

Masaki Y, Yamaguchi M, Takeuchi RF, Osakada F*. Monosynaptic rabies virus tracing from projection-targeted single neurons. *Neurosci Res.* 178, 20-32, 2022. 10.1016/j.neures.2022.01.007

【著書・総説】

Ito KN, Isobe K, Osakada F*. Fast z-focus controlling and multiplexing strategies for multiplexed two-photon imaging of neural dynamics. *Neurosci Res.* 179, 15-23, 2022. 10.1016/j.neures.2022.03.007

竹内 遼介, 小坂田 文隆*, 神経回路機能解析のための細胞種特異的な標識と光学イメージング、*医学のあゆみ* 286, 372-379, 2023

釜口 力, 小坂田 文隆*, 狂犬病ウイルストレーシングを用いたマルチスケール神経回路解析、日本神経回路学会誌 30, 56-65, 2023、10.3902/jnns.30.56

【外部資金獲得】

[その他の獲得資金]

公益財団法人 喫煙科学研究財団

視知覚における脳内アセチルコリン動態およびニコチン受容体シグナルの解明

工学研究科

機械システム工学

【その他の成果発表】

[国内会議発表]

王軍鋒, 辻村有紀, 北口哲也, 前田英次郎, 横田秀夫, 松本健郎: FRET 型張力センサを発現するトランスジェニックマウスの作製と評価, 日本機械学会 2021 年度年次大会 (2021/09/05-08, オンライン開催)

道家大悟, 沼野翔太, 王軍鋒, キムジョンヒョン, 前田英次郎, 松本健郎: 血管壁に導入した FRET 型張力センサ発現平滑筋細胞の形態変化観察, 日本機械学会第 32 回バイオフロンティア講演会 (2022/01/13-14, オンライン開催)

王軍鋒, 辻村有紀, 北口哲也, 前田英次郎, 横田秀夫, 松本健郎: FRET 型張力センサ発現マウスの血管と腱の引張に伴う FRET 変化, 日本機械学会第 34 回バイオエンジニアリング講演会 (2022/06/25-26, 福岡国際会議場)

[国際会議発表]

Wang J, Tsujimura Y, Kitaguchi T, Maeda E, Yokota H, Matsumoto T: Generation and evaluation of transgenic mice expressing tension sensor based on FRET, The 11th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (2021/12/2-5, Kyoto, Japan)

Doke D, Numano S, Wang J, Kim J, Maeda E, Matsumoto T: Change of alignment of strain gauge cells injected into blood vessel wall, The 9th World Congress of Biomechanics (2022/7/10-14, Taipei, Taiwan)

Matsumoto T: Microscopic Estimation of Mechanical Environment in Soft Biological Tissues to Elucidate Biological Response Driven by Force and Deformation, The 9th World Congress of Biomechanics (2022/7/10-14, Taipei, Taiwan) 【Plenary Lecture】

Matsumoto T, Wang J, Maeda E, Tsujimura Y, Yokota H, Kitaguchi T: Generation of transgenic mice expressing FRET-based tension sensor: Measurement with conventional CLSM, The 28th Congress of the European Society of Biomechanics (2023/7/9-12, Maastricht, the Netherlands)

Matsumoto T, Wang J, Maeda E, Tsujimura Y, Yokota H, Kitaguchi T: Generation and evaluation of transgenic mice expressing FRET-based tension sensor, The 6th Japan-Switzerland Workshop on Biomechanics (2023/8/29-9/1, Otaru, Japan) 【Invited Lecture】

Matsumoto T, Wang JF, Maeda E, Tsujimura Y, Yokota H, Kitaguchi T: Transgenic mice expressing FRET-based actinin tension sensor for the measurement of intracellular tension in tissues with conventional CLSMs, The 12th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (2023/11/15-8, Kuala Lumpur, Malaysia)

【外部資金獲得】

[科学研究費]

研究種別：若手研究

研究課題名：FRET型張力センサ感度はなぜ組織で異なるのか？新規遺伝子改変マウス組織の網羅的調査

研究代表者：王 軍鋒

生命農学研究科

栄養生化学研究室

【原著論文（査読付）】

Kitaura Y, Shindo D, Ogawa T, Sato A, Shimomura Y. Antihypertensive drug valsartan as a novel BDK inhibitor. *Pharmacol Res.* 2021; 167: 105518. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105518

Yamane T, Kitaura Y, Iwatsuki K, Shimomura Y, Oishi Y. Branched-chain amino acids regulate hyaluronan synthesis and PPAR α expression in the skin. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2021; 85(11): 2292-2294. doi: 10.1093/bbb/zbab160

Watanabe A, Tochio T, Kadota Y, Takahashi M, Kitaura Y, Ishikawa H, Yasutake T, Nakano M, Shinohara H, Kudo T, Nishimoto Y, Mizuguchi Y, Endo A, Shimomura Y. Supplementation of 1-Kestose Modulates the Gut Microbiota Composition to Ameliorate Glucose Metabolism in Obesity-Prone Hosts. *Nutrients*. 2021; 13(9): 2983. doi: 10.3390/nu13092983

Nakai N, Iida N, Kitai S, Shimomura Y, Kitaura Y, Higashida K. BDK knockout skeletal muscle satellite cells exhibit enhanced protein translation initiation signal in response to BCAA in vitro. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2022; 86(5):610-617. doi: 10.1093/bbb/zbac021

【著書・総説】

北浦靖之「骨格筋の肥大・萎縮と運動における BCAA 代謝」 *実験医学* 2022; 40 (14); 2227-2233.

北浦靖之「第 1 章 骨格筋の代謝調節を支える機序 3.骨格筋のタンパク質・アミノ酸代謝一分岐鎖アミノ酸代謝を中心に」 *実験医学増刊「健康寿命の鍵を握る骨格筋」* 2022; 40 (2); 167-173.

【外部資金獲得】

[科学研究費]

研究種別：基盤研究 B

研究課題名：肥満・インスリン抵抗性におけるアミノ酸代謝フロー変化の解明とその応用
研究代表者：北浦 靖之

[寄付金]

代表者：北浦 靖之

寄付者：アスパック株式会社

[その他の獲得資金]

〔共同研究費〕

相手方：物産フードサイエンス株式会社

研究課題：腸内細菌叢に対する 1-ケストースの効果

研究代表者：北浦 靖之

環境医学研究所

神経 I

【原著論文（査読付）】

Hamada S, Mikami K, Ueda S, Nagase M, Nagashima T, Yamamoto M, Bito H, Takemoto-Kimura S, Ohtsuka T, Watabe AM. Experience-dependent changes in affective valence of taste in male mice. *Mol. Brain*. 2023; 16(1):28. doi: 10.1186/s13041-023-01017-x.

Ueda S, Hosokawa M, Arikawa K, Takahashi K, Fujiwara M, Kakita M, Fukada T, Koyama H, Horigane S, Itoi K, Takeyama M, Matsunaga H, Takeyama H, Bito H, Takemoto-Kimura S. Distinctive Regulation of Emotional Behaviors and Fear-Related Gene Expression Responses in Two Extended Amygdala Subnuclei With Similar Molecular Profiles. *Front. Mol. Neurosci*. 2021; 14:741895. doi: 10.3389/fnmol.2021.741895.

【その他の成果発表（特許など）】

出願番号：特願 2021-108698 号、発明の名称：Timothy 症候群のモデル動物、出願日:2021 年 6 月 30 日、発明人：竹本さやか、堀金慎一郎、小澤享弘、阿部学

【外部資金獲得】

[科学研究費]

研究種別：学術変革領域研究(B)

研究課題名：ストレス性情動障害に関わる細胞外分子脳病態解析

研究代表者：竹本 さやか

研究種別：基盤研究(B)

研究課題名：神経細胞移動を制御するカルシウム依存的分子細胞機構の解明

研究代表者：竹本 さやか

研究種別：基盤研究 C

研究課題名：摂食行動による情動神経回路の応答とストレスによる回路機構変容の解析

研究代表者：上田 修平

研究種別：若手研究

研究課題名：抑制性神経細胞に着目した知的能力障害を呈する 13q 欠失症候群の病態解明と治療戦略

研究代表者：小澤 享弘

研究種別：若手研究

研究課題名：抑制性神経回路に着目した自閉スペクトラム症病態の解明と新たな治療戦略の探索

研究代表者：堀金 慎一郎

[寄付金]

代表者：堀金 慎一郎

寄付者：中富健康科学振興財団

代表者：竹本 さやか

寄付者：東レ科学技振興会

代表者：竹本 さやか

寄付者：先進医薬研究振興財団

[受託研究費]

相手方：AMED

事業名等：戦略的国際共同研究プログラム日本（AMED）－英国（MRC）共同研究

研究代表者：尾藤晴彦（分担：竹本さやか）

MIRAIC－未来の医学研究センター

【原著論文（査読付）】

Li, R., Masuda, K., Ono, D., Kanbayashi, T., Hirano, A., and Sakurai, T. Aripiprazole disrupts cellular synchrony in the suprachiasmatic nucleus and enhances entrainment to environmental light–dark cycles in mice. *Frontiers in Neuroscience* 17:1201137. doi: 10.3389/fnins.2023.1201137 (2023).

Ono, D.*, Wang, H., Hung, J.C., Wang, T.H., Kon, N., Yamanaka, A., Li, Y., and Sugiyama, T. Network-driven intracellular cAMP coordinates circadian rhythm in the suprachiasmatic nucleus. *Science Advances* 9(1), DOI: 10.1126/sciadv.abq7032 (2023). (*: Corresponding author)

Natsubori, A., Hirai, S., Kwon, S., Ono, D., Deng, F., Wan, J., Miyazawa, M., Kojima, T., Okado, H., Karashima, A., Li, Y., Tanaka, F. K., and Honda, M. Serotonergic neurons control cortical neuronal intracellular energy dynamics by modulating astrocyte–neuron lactate shuttle. *iScience* DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105830> (2023).

Padlom, A., Ono, D., Hamashima, R., Furukawa, Y., Yoshimura, T., and Nishiwaki-Ohkawa, T. Level of constitutively expressed BMAL1 affects the robustness of circadian oscillations. *Scientific Reports* 12:19519 (2022).

Ono, D.* Neural circuits in the central circadian clock and their regulation of sleep and wakefulness in mammals. *Neuroscience Research* doi.org/10.1016/j.neures.2022.05.005 (2022) (*: Corresponding author)

Rahaman, S.M., Chowdhury, S., Mukai, Y., Ono, D., Yamaguchi, H. and Yamanaka, A. Functional interaction between GABAergic neurons in the ventral tegmental area and serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus. *Frontiers in Neuroscience* 16:877054. doi: 10.3389/fnins.2022.877054 (2022).

【プレスリリース】

<2023年1月15日 名古屋大学プレスリリース>
「体内時計中枢における細胞内 cAMP の機能を解明」

【外部資金獲得】

コルチコトロピン放出因子神経による睡眠・覚醒調節メカニズムの解明，特別研究員奨励費（受入研究者）2022-2023年

厳しい地球環境に適応するための哺乳類生体機能の解明，創発的研究支援事業，2022-2024年（代表）

哺乳類の昼行性・夜行性を決定する神経メカニズムの解明，挑戦的研究（萌芽），2021-2022年（代表）

概日時計による体温調節メカニズムの解明，基盤研究 (B)，2021-2023年，（代表）

時間感覚と睡眠・覚醒リズムを形成する神経基盤の解明，新学術領域研究（研究領域提案型），2021-2022年，（代表）

概日時計が制御するシグナリティー神経回路の探索，新学術領域研究（研究領域提案型），2021-2022年，（代表）

自然環境下における睡眠覚醒調節メカニズムの解明，国際共同研究加速基金（国際共同研究強化 (B)），2020-2023年

病態神経科学

【原著論文（査読付）】

Watanabe S, Horiuchi M, Murata Y, Komine O, Kawade N, Sobue A, *Yamanaka K. Sigma-1 receptor maintains ATAD3A as a monomer to inhibit mitochondrial fragmentation at the mitochondria-associated membrane in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis*, 179: 106031, 2023. (IF: 7.046). doi: 10.1016/j.nbd.2023.106031.

【著書・総説】

山中宏二. ミクログリアと神経変性疾患. 実験医学増刊「神経免疫 メカニズムと疾患 神経系と免疫系を結ぶ分子機構の解明からバイオマーカー・治療標的の探索まで」(羊土社) 39(15): 109-114, 2021.

川出野絵、山中宏二. ミクログリアと神経変性疾患. 実験医学増刊「シン・マクロファージ あらゆる疾患を制御する機能的多様性」(羊土社) 40(5): 132-136, 2022.

大岩康太郎、山中宏二. 筋萎縮性側索硬化症とグリア. (特集 筋萎縮性側索硬化症) 脳神経内科, 97(2), P207-212, 科学評論社, 2022.

Maekawa K, *Yamanaka K. Role of sex hormones in neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Clin Exp Neuroimmunol*, 14(2), 100-109, 2023. doi: 10.1111/cen3.12744

Yamanaka K. Neuroinflammation in neurodegenerative disease. 100th Anniversary of Nagoya J Med Sci: Comments to the Highly Cited Articles. 85(1): 30-32, 2023. doi: 10.18999/nagjms.85.1.30

堀内麻衣、山中宏二. グリア細胞の関与. ALS—どこまでわかり、どこまで治るか. *CLINICAL NEUROSCIENCE* (月刊臨床神経科学) Vol.41(3): 357-360, 2023. 中外医学社

3. プレスリリース

筋萎縮性側索硬化症において $\sigma 1$ 受容体がミトコンドリア形態を制御する仕組みを明らかに～神経変性疾患におけるミトコンドリア異常化メカニズムの一端を解明～ 2023. 2. 2 (名古屋大学プレスリリース)

【外部資金獲得】

[科学研究費]

研究種別：基盤研究 C (2021/4/1～2024/3/31)

研究課題名：アルツハイマー病の神経炎症における免疫系応答の役割解明

研究代表者：小峯 起

研究種別：研究活動スタート支援（2021/8/30～2023/3/31）

研究課題名：脳・全身連関とグリア細胞の脂質代謝系に着目した肥満時のアルツハイマー病の病態解明

研究代表者：川出 野絵

研究種別：基盤研究 A（2022/4/1～2027/3/31）

研究課題名：TDP-43 病理形成・分解機序に着目した筋萎縮性側索硬化症の分子病態解明と制御

研究代表者：山中 宏二

研究種別：国際共同研究強化 B（2019/10/7～2024/3/31）

研究課題名：タンパク質の構造生物学に基づいた筋萎縮性側索硬化症の分子病態解明と治療法開発

研究代表者：山中 宏二

研究種別：基盤研究 B（2018/4/1～2022/3/31）

研究課題名：TBK1 遺伝子ネットワークから解明する ALS の分子病態とその制御

研究代表者：山中 宏二

研究種別：若手研究（2020/4/1～2023/3/31）

研究課題名：グリア細胞を標的としたアルツハイマー病の新規治療候補分子探索とその機能解析

研究代表者：祖父江 顕

研究種別：特別研究員奨励費（2023/3/8～2025/3/31）

研究課題名：TDP-43 病理と TBK1 によるタンパク質代謝制御に着目した ALS の病態解明

研究代表者：酒井 昭平

研究種別：特別研究員奨励費（2023/3/8～2024/3/31）

研究課題名：種特異的 SOD1 凝集によるイヌ変性性脊髄症の病態解明

研究代表者：橋本 慶

[寄付金]

代表者：山中宏二

寄付者：塩野義製薬株式会社

代表者：山中宏二

寄付者：第一三共株式会社

代表者：山中宏二

寄付者：田辺三菱製薬株式会社

代表者：渡邊征爾

寄付者：公益信託宮田幸比古記念 ALS 研究助成基金

代表者：祖父江 顕

寄付者：堀科学芸術振興財団

[受託研究費]

相手方：国立研究開発法人 科学技術振興機構

事業名等：ムーンショット型研究開発事業

研究代表者：高橋良輔

(課題推進者：山中宏二)

相手方：国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

事業名等：革新的先端研究開発支援事業インキュベータータイプ(LEAP)

研究代表者：菅 裕明

(研究分担者：山中宏二)

相手方：国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

事業名等：脳とこころの研究推進プログラム

分子代謝医学

【原著論文（査読付）】

Ohue-Kitano R, Nonaka H, Nishida A, Masujima Y, Takahashi D, Ikeda T, Uwamizu A, Tanaka M, Kohjima M, Igarashi M, Katoh H, Tanaka T, Inoue A, Suganami T, Hase K, Ogawa Y, Aoki J, Kimura I. Medium-chain fatty acids prevent lipotoxicity-induced hepatic fibrosis via GPR84. *JCI Insight* 8: e165469, 2023. doi: 10.1172/jci.insight.165469.

Inoue T, Fu B, Nishio M, Tanaka M, Kato H, Tanaka M, Itoh M, Yamakage H, Ochi K, Ito A, Shiraki Y, Saito S, Ihara M, Nishimura H, Kawamoto A, Inoue S, Saeki K, Enomoto A, Suganami T, Satoh-Asahara N. Novel therapeutic potentials of Taxifolin for obesity-induced hepatic steatosis, fibrogenesis, and tumorigenesis. *Nutrients* 15: 350, 2023. doi: 10.3390/nu15020350.

Oyabu M, Takigawa K, Mizutani S, Hatazawa Y, Fujita M, Ohira Y, Sugimoto T, Suzuki O, Tsuchiya K, Suganami T, Ogawa Y, Ishihara K, Miura S, Kamei Y. FOXO1 cooperates with C/EBP δ and ATF4 to regulate skeletal muscle atrophy transcriptional program during fasting. *FASEB J.* 36: e22152, 2022. doi: 10.1096/fj.202101385RR.

Chen S, Miyazaki T, Itoh M, Matsumoto H, Moro-Oka Y, Tanaka M, Miyahara Y, Suganami T, Matsumoto A. A porous reservoir-backed boronate gel microneedle for efficient skin penetration and sustained glucose-responsive insulin delivery. *Gels* 8: 74, 2022. doi: 10.3390/gels8020074.

Kobayashi A, Ito A, Shirakawa I, Tamura A, Tomono S, Shindou H, Niklas Hedde P, Tanaka M, Tsuboi N, Ishimoto T, Akashi-Takamura S, Maruyama S, Suganami T. Dietary supplementation with eicosapentaenoic acid inhibits plasma cell differentiation and attenuates lupus autoimmunity. *Front. Immunol.* 12: 650856, 2021. doi: 10.3389/fimmu.2021.650856.

Yoshioka N, Tanaka M, Ochi K, Watanabe A, Ono K, Sawada M, Ogi T, Itoh M, Ito A, Shiraki Y, Enomoto A, Ishigami M, Fujishiro M, Ogawa Y, Suganami T. The sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor Tofogliflozin prevents the progression of nonalcoholic steatohepatitis-associated liver tumors in a novel murine model. *Biomed. Pharmacother.* 140: 111738, 2021. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111738.

Morinaga H, Mohri Y, Grachtchouk M, Asakawa K, Matsumura H, Oshima M, Takayama N, Kato T, Nishimori Y, Sorimachi Y, Takubo K, Suganami T, Iwama A, Iwakura Y, Dlugosz AA, Nishimura EK. Obesity accelerates hair thinning in stem cell-centric converging mechanisms. *Nature* 595: 266-271, 2021. doi: 10.1038/s41586-021-03624-x.

Kurita K, Ohta H, Shirakawa I, Tanaka M, Kitaura Y, Iwasaki Y, Matsuzaka T, Shimano H, Aoe S, Arima H, Ogawa Y, *Ito A, Suganami T. Macrophages rely on extracellular serine to suppress aberrant cytokine production. *Sci. Rep.* 11: 11137, 2021. doi: 10.1038/s41598-021-90086-w.

Miyazaki T, Khan T, Tachihara Y, Itoh M, Miyazawa T, Suganami T, Miyahara Y, Cabral H, Matsumoto A. Boronic acid ligands can target multiple subpopulations of pancreatic cancer stem cells via pH-dependent glycan-terminal aialic acid recognition. *ACS Appl. Bio Mater.* 4: 6647-6651, 2021. doi: 10.1021/acsabm.1c00383.

【著書・総説】

Hachiya R, Tanaka M, Itoh M, Suganami T. Molecular mechanism of crosstalk between immune and metabolic systems in metabolic syndrome. *Inflamm. Regen.* 42: 13, 2022. (review) doi: 10.1186/s41232-022-00198-7.

Itoh M, Suganami T, Ogawa. Y. Role of chronic inflammation in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: lessons from a unique mouse model using melanocortin receptor-deficient mice. *Endocr. J.* 68: 743-749, 2021. (review) doi: 10.1507/endocrj.EJ21-0002.

菅波孝祥、田中 都、伊藤美智子「死細胞を核とする炎症慢性化微小環境における脂質の役割」 先端医学社、炎症と免疫 31 巻、1 号、Page 68-73、2023 年

菅波孝祥、田中 都、小川佳宏「脂肪組織の線維化メカニズム」 羊土社、実験医学増刊 39 巻、5 号、Page 26-31、2021 年

菅波孝祥、田中 都「死細胞由来リガンドによるマクロファージ活性化」 羊土社、実験医学増刊 40 巻、5 号、Page 37-43、2021 年

【プレスリリース】

2021 年 5 月 21 日 名古屋大学プレスリリース「新しい非アルコール性脂肪肝炎関連肝がんモデルの確立」

2021 年 6 月 16 日 名古屋大学プレスリリース「エイコサペンタエン酸の摂取は形質細胞分化を抑制し、全身性エリテマトーデス病態を改善する」

【その他の成果発表（特許など）】

非アルコール性脂肪肝炎由来の肝細胞がんの予防又は治療剤

出願人：東海国立大学機構、京都医療センター、神戸医療産業都市推進機構

発明人：菅波孝祥、田中都、浅原哲子、西村秀雄

出願日：2022 年 6 月 23 日「特願 2022-100812」

【外部資金獲得】

[科学研究費]

研究代表者：菅波孝祥

研究種別：基盤研究（B）

研究課題名：死細胞応答の変容に基づく代謝性組織リモデリングの分子機構の解明

研究代表者：菅波孝祥

研究種別：挑戦的研究（萌芽）

研究課題名：死細胞の脂質代謝変容がもたらす新たな炎症慢性化機構の解明

研究代表者：菅波孝祥

研究種別：新学術領域研究（公募研究）

研究課題名：マクロファージの細胞内鉄代謝変容がもたらす肝線維化機構の解明

研究代表者：菅波孝祥

研究種別：新学術領域研究（公募研究）

研究課題名：死細胞センサーによる炎症細胞社会の制御機構

研究代表者：菅波孝祥

研究種別：新学術領域研究（公募研究）

研究課題名：免疫細胞内の鉄代謝動態で理解する肝線維化機構

研究代表者：田中 都

研究種別：基盤研究（C）

研究課題名：微小代謝環境に着目した慢性炎症の分子機構解明

研究代表者：伊藤美智子

研究種別：基盤研究（C）

研究課題名：死細胞貪食に伴う脂質ストレスと NASH 発症機構の解明

研究代表者：伊藤綾香

研究種別：基盤研究（C）

研究課題名：免疫細胞内脂肪酸代謝の抗体産生における意義の解明

研究代表者：伊藤綾香

研究種別：学術変革領域（A）（公募研究）

研究課題名：グリア内脂質代謝を介した脳-身体連関と末梢自己免疫応答制御の解明

研究代表者：木村真一郎

研究種別：若手研究

研究課題名：自律型インスリン投与デバイスによる糖尿病合併症の改善効果の検討

研究代表者：谷貝知樹

研究種別：若手研究

研究課題名：PPAR α による炎症性エクソソーム制御を介した抗炎症作用の分子基盤解析

研究代表者：吉岡直輝

研究種別：若手研究

研究課題名：免疫シグナル分子 DAP12 の代謝性組織リモデリングにおける意義の解明

研究代表者：和田恵梨

研究種別：研究活動スタート支援

研究課題名：糖尿病における分岐鎖アミノ酸代謝とグルカゴン分泌の関連の解明

研究代表者：付友紀子

研究種別：特別研究員奨励費

研究課題名：肥満における視床下部の機能破綻と末梢臓器への制御機序解明

[寄付金]

代表者：菅波孝祥

寄付者：住友電工グループ社会貢献基金

代表者：菅波孝祥

寄付者：小野医学研究財団

代表者：菅波孝祥

寄付者：鈴木謙三記念医科学応用研究財団

代表者：菅波孝祥

寄付者：コーセーコスメトロジー研究財団

代表者：菅波孝祥

寄付者：武田科学振興財団

代表者：菅波孝祥

寄付者：小林財団

代表者：菅波孝祥

寄付者：小野医学研究財団

代表者：菅波孝祥

寄付者：大幸財団

代表者：菅波孝祥

寄付者：コーセーコスメトロジー財団

代表者：菅波孝祥

寄付者：鈴木謙三記念医科学応用研究財団

代表者：田中 都

寄付者：武田科学振興財団

代表者：田中 都

寄付者：上原財団

代表者：伊藤美智子

寄付者：上原財団

代表者：伊藤美智子

寄付者：日立財団

代表者：伊藤綾香

寄付者：稲森財団

代表者：伊藤綾香

寄付者：ロッテ財団

代表者：伊藤綾香

寄付者：武田科学振興財団

代表者：木村真一郎

寄付者：UBE 学術振興財団

代表者：木村真一郎

寄付者：立松財団

代表者：和田恵梨

寄付者：日本糖尿病学会

[受託研究費]

相手方：日本医療研究開発機構

事業名等：革新的先端研究開発支援事業 AMED-CREST

研究代表者：京都大学大学院医学研究科・柳田素子（研究分担者：菅波孝祥）

相手方：文部科学省

事業名等：地域イノベーション・エコシステム形成プログラム

研究代表者：東京医科歯科大学生体材料工学研究所・松元 亮（研究分担者：菅波孝祥）

相手方：日本医療研究開発機構

事業名等：肝炎等克服緊急対策研究事業

研究代表者：国際医療研究センター・由雄祥代（研究分担者：田中 都）

相手方：科学技術振興機構

事業名等：創発的研究支援事業

研究代表者：伊藤綾香

[その他の獲得資金]

メタボ栄養科学寄附研究部門

発生・遺伝

【外部資金獲得】

[科学研究費]

研究種別：基盤 A

研究課題名：環境ストレス応答・ゲノム修復システムの破綻により発症する疾患の病態解明

研究代表者：荻 朋男

[受託研究費]

相手方：日本医療研究開発機構(AMED)

事業名等：ゲノム不安定性疾患群を中心とした希少難治性疾患の次世代マルチオミクス解析拠点構築

研究代表者：荻 朋男

相手方：日本医療研究開発機構(AMED)

事業名等：アルデヒド代謝異常により発症する AMeD 症候群の分子病態解明

研究代表者：岡 泰由

内分泌代謝

【原著論文（査読付）】

Hori M, Hasegawa Y, Hayashi Y, Nakagami T, Harada-Shiba M. Acute Cholesterol-Lowering Effect of Exendin-4 in Ldlr^{-/-} and C57BL/6J Mice Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 2023; 74-86. doi: 10.5551/jat.60921.

【外部資金獲得】

[科学研究費]

研究種別：基盤研究(B)

研究課題名：アミノ酸代謝の恒常性維持機構の解明-グルカゴン作用と肝臓の Zone 特異性を踏まえて

研究代表者：林 良敬

研究種別：基盤研究(C)

研究課題名: 膵内分泌腫瘍モデルマウスを用いたアミノ酸代謝異常を介した発がん機構の解明

研究代表者：堀 美香