

07. 薬剤治療研究部

室長：中村 和昭

【ミッション・目標】

近年のオミックス解析等の進展に伴い、これまでの小分子化合物を中心とした薬剤開発以外に、分子標的薬、抗体医薬、細胞医薬、核酸医薬など医薬品の新たな考え方が生まれている。加えて、再生医療、遺伝子治療といった新しい治療法が開発されてきている。このような背景のもと、再生医療、遺伝子治療を含む成育医療における新規治療法の開発、薬効薬理・毒性評価法の開発、再生医療・遺伝子治療の発展を目的に、分子・細胞レベルから個体レベルに至る解析を行い、成育医療における疾患の病態解明・新規薬物療法の開発の開発を目指す。また、薬物の毒性評価とその発現機序の検討を行い、小児・妊婦における安心・安全な薬物療法を科学的に検討する。いずれも、分子生物学的、分子細胞生物学的、生物化学的、組織学的、分子生理学的手法等を用い、多角的な観点から小児難治性疾患に対する基礎医学研究を行う。特に、薬物代謝の主要組織である肝臓の *in vitro* 評価系、再生医療・遺伝子治療に資する新規細胞の開発に注力している。

【研究プロジェクト】

[ヒト検体を利用した薬剤治療研究基盤の構築]

1. 薬剤治療に資する肝細胞研究
2. 薬剤治療としての再生医療に資する研究
3. 薬剤治療としての遺伝子治療に資する研究

[神経内分泌的機序に基づく薬物標的分子の探索と機能解析に関する研究]

1. 下垂体後葉ホルモンに関する研究

[医療・社会への貢献]

1. 小児・周産期病院における AI ホスピタル機能の実証研究

【研究体制】

実験薬理研究室と分子薬理研究室により、研究所の各研究部ならびに病院の様々な診療部との連携を図りながら、臨床検体を用いた検討を行うとともに、病態モデル動物の作成・解析、株化細胞、初代培養細胞、iPS 細胞などの組織培養・細胞培養による病態の再現を通じて前臨床試験に向けた研究、治療薬候補の探索を推進している。さらに、ヒト細胞を用いた *in vitro* 評価系の構築による、薬物毒性、薬効薬理評価系の検討を行っている。外部研究機関との共同研究も行い、多角的な観点から成育医療に対する薬剤治療研究を行っている。なお、薬剤治療研究部長は令和 2 年 4 月より欠員であり、分子薬理研究室長は平成 29 年 10 月より欠員であったが、令和 6 年 11 月より本村健一郎女性の健康総合センター女性の健康研究部門女性免疫バイオメディカル研究室長が併任している。

部長：梅澤明弘（併任）

実験薬理研究室長：中村和昭

分子薬理研究室長：本村健一郎（令和 6 年 11 月～：併任）

上級研究員：宮本幸

研究員：田中理恵子（～令和 5 年 3 月）、相澤和子（令和 5 年 4 月～）

大学院生：倉持颯（埼玉大学大学院、令和 5 年 4 月～）、高橋弘人（埼玉大学大学

院、令和 5 年 4 月～）、南木美歩（埼玉大学大学院、令和 6 年 4 月～）、鈴木萌華（埼玉大学大学院、令和 6 年 4 月～）、平塚晶（埼玉大学大学院、令和 6 年 4 月～）

共同研究員：原田一貴、窪田みち、平井悠吾

研究補助員：川崎智恵、宮井まなみ（令和 5 年 4 月～）、寺山恵子（～令和 5 年 3 月）、楠本朝子（～令和 5 年 3 月）

事務補助員：羽野まゆみ（～令和 5 年 8 月）、大場恵子（令和 6 年 9 月～）

【共同研究体制】

1. 大学・研究機関（センター内共同研究を除く）

- 1) 国立環境研究所 前川文彦 上級主幹研究員
- 2) 東京大学 坪井貴司 教授
- 3) 帝京科学大学 近藤保彦 教授
- 4) 金沢大学 加藤将夫 教授、荒川大 准教
- 5) 東京大学 楠原洋之 教授
- 6) 北里大学 前田和哉 教授
- 7) 筑波大学 伊藤弓弦 教授
- 8) 崇城大学 石田誠一 教授
- 9) 名古屋市立大学 松永民秀 教授

2. 企業等

- 1) 株式会社ちとせ
- 2) 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合
- 3) TXP Medical 株式会社
- 4) 株式会社アークス

【研究の概要】

[ヒト検体を利用した薬剤治療研究基盤の構築]

1. 薬剤治療に資する肝細胞研究

これまでの研究成果

これまでにヒト肝細胞株の機能亢進を目指し、新規三次元培養法を開発し、ヒト肝細胞株の機能亢進に成功している。さらにヒト肝細胞株において DNA メチル化酵素と double-stranded RNA (dsRNA)-activated protein kinase (PKR) の抑制が肝機能を亢進することを明らかにし、両者をダブルノックダウンした細胞 (HepG2-DP 細胞) を樹立し、HepG2 細胞よりも高い肝機能および肝分化能を有し、毒性試験や代謝試験により適したヒト肝細胞株である事を示した (Tanaka *et al.*, Sci Rep. 2022)。HepG2-DP 細胞は JCRB 細胞バンクに寄託している。また、低密度で播種することでヒト肝細胞株の細胞間接着の強度が増加し、これに伴い肝機能が亢進することを見出し、肝細胞機能制御に細胞間接着が重要であることを示した (Tanaka *et al.*, Biol Cell. 2022)。

薬剤治療研究部では、倫理審査委員会承認の下、生体肝移植時のレシピエント摘出肝やドナー余剰肝より、日本人ヒト肝細胞の単離・保存・培養を行っている。国内において、手術摘出肝を摘出直後に単離できる施設は当部のみである。これまでに約 400 例に及ぶ手術摘出肝より肝細胞および肝非実質細胞の単離・培養を行い、研究に活用するとともに、共同研究者への提供を行ってきた。ヒト初代培養肝細胞は肝組織ごとに単離した肝細胞の接着性が異なる。これまでに、ヒト初代肝細胞の接着性を左右する要因を解明するとともに、接着性を改善する播種プロトコルを開発し、特許出願を行った (特願 2022-084790)。

令和 5 年・令和 6 年の研究成果

これまでの成果でヒト初代培養肝細胞の培養基材への接着性が細胞表面の細胞外マトリックス (ECM) によって変化していること、および細胞表面 ECM の除去がヒト初代培養肝細胞の培養基材への接着性を改善させることを見出してきた。当該年においては本知見についてさらに検討し、細胞表面 ECM の中で、vitronectin 量と接着率が有意に反比例することを見出し、ECM 分解のための Matrix metalloproteinases 処理が接着性を改善することを見出した。薬物の肝代謝や肝毒性を *in vitro* 系で検討する場合、接着培養による検討が有効であり、本知見はヒト肝細胞を接着状態で培養可能とする方法として、肝細胞の *in vitro* 評価系の改善に寄与するものである。

創薬における開発化合物の安全性および薬物動態を検討する上で、上記の研究成果は培養系における高機能・高接着な肝細胞の提供につながるものであり、薬剤治療研究における意義及び波及効果は大きい。

2. 薬剤治療としての再生医療に資する研究

これまでの研究成果

近年、我が国では再生医療等製品の開発及びその周辺産業が活発化しており、再生医療のさらなる発展のためには再生医療等製品のヒト細胞原料の国内におけ

る安定的な供給サービスの促進が必要であると認識されている。再生医療等製品用ヒト（同種）体性幹細胞原料の安定供給促進事業「再生医療等製品の製造に利用可能なヒト（同種）体性幹細胞原料を継続的かつ安定した品質で提供する供給体制の成育モデル（産業界連携）の構築と実証：研究代表者・梅澤明弘」（2021年度-2023年度）の分担研究者として、国内におけるヒト細胞原料の安定的な供給体制の構築を進め、提供者の同意の下に組織を提供いただき、複数の企業に再生医療等製品の原材料としてのヒト組織の提供を行った。

令和5年・令和6年の成果

当該年度では、「商業利用に対応した再生医療の産業化に向けたヒト間葉系幹細胞の安定供給事業のモデル構築と事業化に向けた体制の構築」により構築した再生医療等製品の原料のためのヒト組織の安定供給成育仲介モデルをもとに、さらに細胞原料の採取、保存、輸送、それに付随する情報管理等の作業手順、条件設定等について検証し、高品質な細胞原料の安定的な供給体制を構築、実証し、実装した。

再生医療等の提供に当たっては、当該再生医療等に用いられる細胞加工物及びその原材料となる細胞について、適切に保管されることが重要である。しかし、これまで、細胞培養加工施設以外の施設における原料及び細胞加工物の保管に係る管理基準や保管業務等の在り方について、明確に定められていなかった。日本再生医療学会に設置された「再生医療等安全性確保法における細胞保管に関する考え方タスクフォース」のメンバーとして、「再生医療等安全性確保法における細胞保管に関する考え方」を作成した。

3. 薬剤治療としての遺伝子治療に資する研究

これまでの研究成果

遺伝子治療に用いるウイルスベクターを産生するためのホスト細胞として、現在主にヒト胎児腎臓由来細胞である HEK293 細胞株やその亜株が用いられている。しかし、HEK293 細胞は組織提供者の由来が不明であり、かつ由来する組織も明瞭ではなく、また海外企業がライセンスを保持しており、国内製薬企業や CDMO（Contract Development and Manufacturing Organization）あるいは試薬メーカーが使用する場合は、多額のライセンス料を要求される。これら国内企業が安心して使用でき、HEK293 細胞に比べより最適な国産ウイルスホスト細胞を新規に樹立するため、20 例の帝王切開褥婦より同意の下に通常医療廃棄物として廃棄される胞衣組織を提供いただき、羊膜細胞を分離し、初代培養、ヒトアデノウイルス E1 遺伝子の導入による不死化細胞の樹立を行った。

令和5年・令和6年の成果

新たな国産のウイルスベクター産生細胞としてこれまでに樹立した不死化羊膜由来細胞を HAT（Human Amniotic epithelial cell line for gene & cell Therapy）細胞と名付け、ウイルスベクター産生細胞としての特性解析を行った。HAT 細胞は、HEK293 細胞に比べ、増殖能が高く、トランスフェクション効率は同等あるいはそれ以上であり、アデノ随伴ウイルスベクター（AAV）、レンチウイルスベクター（LV）、レトロウイルスベクター（LV）のいずれに対しても、高産生能を示した。これらの結果から、HAT 細胞は HEK293 細胞以上にウイルスベクター産生能に優れた細胞であることが示された。HAT 細胞の樹立に当たって提供いただいた胎盤は適切なインフォームド・コンセントを得て提供いただいております、倫理的観点からも適切に樹立されている。本成果は、新規に樹立した HAT 細胞により国産の新規ウイルスベクター産生細胞として HEK293 細胞が抱える課題を克服することが期待されるとともに、今後の我が国における遺伝子治療の発展に寄与するものと期待される。

[神経内分泌的機序に基づく薬物標的分子の探索と機能解析に関する研究]

1. 下垂体後葉ホルモンに関する研究

これまでの成果

下垂体後葉ホルモンであるバソプレシンとオキシトシンは神経ペプチドホルモンであるが、近年これらのペプチドホルモンが代謝をはじめとした生体恒常性の維持とともに、社会認知行動や情動応答などに関与することが明らかにされ、不安障害、うつ病、自閉症などの病態へ関与することが示唆されている。これまでに、オキシトシン

やバソプレシンによる社会認知行動や情動応答などの制御機構を明らかにする目的で、マウスを用いて出生後の親子関係の成り立ちを検討した。幼若マウスを用いて、離乳までの母離れの過程を観察し、母親に対して選好性が弱い幼若個体では、脳内の前帯状皮質と分界条床核領域において神経細胞の活性化が強く起きていることを見出し、前帯状皮質および分界条床核が仔の母親選好性を制御していることが示唆された（Shimizu K, Nakamura K *et al.*, *Neurosci Res.* 2022a）。また、幼若期の母親選好性の強度が発達後の社会性行動と関連があることを見出した（Shimizu K, Nakamura K, *et al.*, *Neurosci Res.* 2022b）。

令和5年・令和6年の成果

血圧や体内の水分量の調節、情動行動や社会的行動などに関わる脳下垂体から分泌されるバソプレシンを受容するバソプレシン受容体遺伝子を欠損したマウスに見られる代謝疾患の発症機構の一端を明らかにした。血液成分分析、組織解析、遺伝子発現解析、ふん便中の脂質分析を行うことで、バソプレシン受容体遺伝子欠損マウスの骨格筋や脂肪組織に脂質が異常に蓄積し、消化管ホルモンであるグルカゴン様ペプチド-1（glucagon-like peptide-1: GLP-1）の分泌能が低下することを明らかにした。このGLP-1の分泌能の低下は、腸内に生息する細菌類（腸内マイクロバイオータ）が作り出す代謝物である酪酸の腸内濃度が異常に増加したことによることも明らかにした。

これら一連の成果は、バソプレシン受容体の機能の一端を明らかにし、代謝疾患の発症機序とその予防・治療法につながる研究であり、疾患の薬物標的因子の探索ならびに機能解析として、薬剤治療研究部の研究活動に資するものである。

[医療・社会への貢献]

1. 小児・周産期病院における AI ホスピタル機能の実証研究

これまでの成果

成育医療研究センターでは、内閣府戦略的イノベーション創造プログラム（SIP）第二期（2018年度-2022年度）として、「AI（人工知能）ホスピタルによる高度診断・治療システム研究」（以下、AIホスピタル）における「小児・周産期病院におけるAIホスピタル機能の実装に基づく実証研究（研究代表者：五十嵐隆）」を進めた。AI技術を用いた「AIホスピタルシステム」を開発・構築・社会実装することにより、高度で先進的な医療サービスを提供することを目的とし、さらに医療機関における効率化を図り、医師や看護師などの医療従事者の抜本的な負担の軽減を実現し、かつ患者満足度の向上を目指した。薬剤治療研究部は本事業のプログラムマネジメントの中心的な役割を担い、AIホスピタルに参画する企業が開発する医療AI技術を成育医療研究センター内で実証研究を行うため、7企業・団体との連携を行い、また、センター独自の開発課題として21課題を設定し、いずれにおいてもプログラムマネジメントととして関与し、AIホスピタルの統合的運営を担った。成育AIホスピタルを通じ、小児・周産期病院におけるAIホスピタル機能の実装に基づく実証研究体制の構築を達成できた。また、成育医療研究センター全体のAI化を行い、成育医療分野に強い「成育AIホスピタルシステム」の創出を目指すことを目標に掲げ、希少疾患診断支援システム、グラム染色細菌判別支援システム、自閉スペクトラム症の早期診断支援システム、医療的ケア児のAI医療・生活支援システム、AI筋電義手などの、小児医療領域におけるAI診断・生活支援システムの開発と実証研究を行い、また遠隔妊婦検診・トリアージシステム、生殖補助医療における健常精子の迅速同定・選別システムの開発と実証研究の支援を行い、成育医療分野でのAI支援技術の開発に貢献できた。

令和5年・令和6年の研究成果

内閣府戦略的イノベーション創造プログラム（SIP）第二期 AI ホスピタルの後継事業として、2023年度は研究開発と Society 5.0 との橋渡しプログラム（BRIDGE）「AIホスピタルを実装化するための医療 AI プラットフォームの構築に必要な技術に関する研究開発」として、2024年度以降は、中小企業イノベーション創出推進事業

（SBIR）「AI（人工知能）ホスピタル実装化のための医療現場のニーズに即した医療AI技術の開発・実証」として、それぞれの本事業のプログラムマネジメントに中心的な役割として関与し、引き続き自閉スペクトラム症の早期診断支援システム、グラ

ム染色細菌判別支援システム、生殖補助医療プロセスの自動化等の開発と実証研究の支援を行い、AIホスピタルの統合的運営を担った。

これら一連の成果は、薬剤治療研究としての中心的なミッションとは外れるものの、これまで薬剤治療研究部が培ってきたセンター内での共同研究体制を成育AIホスピタルの推進にも存分に発揮することにより、本事業の推進とセンターの活動に大きく貢献できた。

【令和5年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. Fukatsu S, Miyamoto Y, Oka Y, Ishibashi M, Shirai R, Ishida Y, Endo S, Katoh H, Yamauchi J. Investigating the Protective Effects of a Citrus Flavonoid on the Retardation Morphogenesis of the Oligodendroglia-like Cell Line by Rnd2 Knockdown. *Neurol Int.* 2023;16(1):33-61.
2. Okabe M, Miyamoto Y, Ikoma Y, Takahashi M, Shirai R, Kukimoto-Niino M, Shirouzu M, Yamauchi J. RhoG-Binding Domain of Elmo1 Ameliorates Excessive Process Elongation Induced by Autism Spectrum Disorder-Associated Sema5A. *Pathophysiology.* 2023;30(4):548-566.
3. Miyamoto Y, Hattori K, Yamauchi J. Defective oligodendrocyte differentiation by hypomyelinating leukodystrophy 13 (HLD13)-associated mutation of Hikeshi. *Mol Genet Metab Rep.* 2023;37:101017.
4. Kawai T, Iwasaki Y, Ogata-Kawata H, Kamura H, Nakamura K, Hata K, Takano T, Nakabayashi K. Identification of a KDM6A somatic mutation responsible for Kabuki syndrome by excluding a conflicting KMT2D germline variant through episignature analysis. *Eur J Med Genet.* 2023;66(8):104806.
5. Shirai R, Cho M, Isogai M, Fukatsu S, Okabe M, Okawa M, Miyamoto Y, Torii T, Yamauchi J. FTD/ALS Type 7-Associated Thr104Asn Mutation of CHMP2B Blunts Neuronal Process Elongation, and Is Recovered by Knockdown of Arf4, the Golgi Stress Regulator. *Neurol Int.* 2023;15(3):980-993.
6. Fuji H, Fujibuchi T, Tanaka H, Ogawa Y, Noda C, Hayakawa M, Nakamura K, Tanaka K.. Changes in satisfaction and anxiety about radiotherapy for pediatric cancer by two-step audio-visual instruction. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol.* 2023;27:100214.
7. Oizumi H, Miyamoto Y, Seiwa C, Yamamoto M, Yoshioka N, Iizuka S, Torii T, Ohbuchi K, Mizoguchi K, Yamauchi J, Asou H. Lethal adulthood myelin breakdown by oligodendrocyte-specific Ddx54 knockout. *iScience.* 2023;26(10):107448.
8. Fukawa M, Shirai R, Torii T, Nakata K, Fukatsu S, Sato T, Homma K, Miyamoto Y, Yamauchi J. Extracellular HSPA5 is autocrinally involved in the regulation of neuronal process elongation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2023;664:50-58.
9. Fukushima N, Shirai R, Sato T, Nakamura S, Ochiai A, Miyamoto Y, Yamauchi J. Knockdown of Rab7B, But Not of Rab7A, Which Antagonistically Regulates Oligodendroglial Cell Morphological Differentiation, Recovers Tunicamycin-Induced Defective Differentiation in FBD-102b Cells. *J Mol Neurosci.* 2023;73(6):363-374.
10. Kato Y, Shirai R, Ohbuchi K, Oizumi H, Yamamoto M, Miyata W, Iguchi T, Mimaki Y, Miyamoto Y, Yamauchi J. Hesperetin Ameliorates Inhibition of Neuronal and Oligodendroglial Cell Differentiation Phenotypes Induced by Knockdown of Rab2b, an Autism Spectrum Disorder-Associated Gene Product. *Neurol Int.* 2023;15(1):371-391.

(2) 和文総説・著書

1. 中村和昭、細胞培養実験における統計学的処理法、「細胞培養・組織培養の技術 第4版」、日本組織培養学会(編)、389-393、2023

2. 中村和昭、「AAV ベクター増殖のためのホスト細胞」、日本医師会雑誌特別号「遺伝を考える」、2023、日本医師会雑誌第 152 巻、特別号 (1)、S232-S234

2. 学会発表

(1) 国際学会一般演題発表

1. Hirai Y, Chang YH, Aizawa K, Yamamoto A, Asahina R, Moromizato R, Kubota K, Nakamura K, Horiuchi T. Scalable Production of AAV Vectors in 10 L Single-Use Orbital Shaken Bioreactors Using Novel Human Amniotic Epithelial-Derived HAT Cell Lines. International Meeting of the JAACT (JAACT 2023) (2023, Nagoya). JAACT2023 Poster Awardee. ポスター

(2) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演・教育講演・特別講演

1. 中村和昭、機能を維持する培養方法・細胞の開発～イントロダクションに代えて～、シンポジウム「次世代インビトロ培養技術への挑戦」、第 46 回日本分子生物学会年会 (2023 年 12 月、神戸) 口頭

(3) 国内学会一般演題

3 題 (省略)

【研究費】

公的研究費 (研究代表者)

[文部科学省研究費]

1. 中村和昭 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤研究 (C) 研究課題名「マイクロ RNA が関与する下垂体細胞分化制御機構の解明」 (2021 年度-2023 年度) 1,560 千円; 間接経費含む (2023 年度)

公的研究費 (研究分担者)

[国立研究開発法人日本医療研究開発機構]

1. 中村和昭 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業 (再生医療等製品用ヒト (同種) 体性幹細胞原料の安定供給促進事業) 研究課題名「再生医療等製品の製造に利用可能なヒト (同種) 体性幹細胞原料を継続的かつ安定した品質で提供する供給体制の成育モデル (産業界連携) の構築と実証」 研究代表者; 梅澤明弘 (成育医療研究センター) 2021 年度-2023 年度、50,000 千円; 直接経費、主任一括 (2023 年度)
2. 中村和昭 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業 研究課題名「遺伝子・細胞治療用ベクターのプラットフォーム製造技術開発」 研究代表者; 大政健史 (次世代バイオ医薬品製造技術研究組合) (2019-2023 年度) 16,000 千円; 直接経費 (2023 年度)

[文部科学省科学研究費]

1. 中村和昭 科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 基盤研究 (B) 研究課題名「ヒト組織由来細胞の高機能化による薬物輸送・代謝研究基盤の構築」 研究代表者: 楠原洋之 (東京大学) (2023 年度-2026 年度) 650 千円; 間接経費含む (2023 年度)

[受託研究費]

1. 中村和昭 研究開発と Sciety5.0 との橋渡しプログラム (BRIDGE) AI ホスピタルを実装化するための医療 AI プラットフォームの構築に必要な技術に関する研究開発 研究開発プロジェクト名「小児・周産期病院における AI サービスの技術的な実証・検証」 研究代表者: 五十嵐隆 (国立成育医療研究センター) (2023 年度) 90,000 千円; ; 間接経費含む、主任一括計上 (2023 年度)

2. 中村和昭 厚生労働省曾長企業イノベーション創出推進事業（SBIR）事業計画名「AI（人工知能）ホスピタル実装化のための医療現場のニーズに即した医療 AI 技術の開発・実証」 研究責任者：五十嵐隆 （2023 年度～2026 年度）
91,740 千円；間接経費含む、主任一括計上（全期間）

【その他】

〔教育活動〕

中村和昭

1. 埼玉大学大学院理工学研究科連携教授
2. 埼玉大学理学部非常勤講師
3. 神奈川大学理学部非常勤講師

田中理恵子

1. 埼玉大学理学部非常勤講師

〔社会貢献〕

中村和昭

1. 日本組織培養学会理事
2. 日本組織培養学会評議員
3. 日本組織培養学会細胞培養基盤教育委員会
4. 日本組織培養学会細胞培養講習会運営委員
5. 日本組織培養学会細胞培養指導士
6. 日本下垂体研究会評議員
7. 日本毒性学会専任査読員
8. 医療法人社団弘恵会杉浦医院認定再生医療等委員会委員
9. 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合バイオセーフティ委員会委員

〔研究所運営への貢献〕

中村和昭

1. 倫理審査委員会基礎部会部会長
2. 倫理審査委員会委員
3. 女性のライフコースを踏まえた基礎研究・臨床研究の積極的な推進 WG メンバー
4. リサーチアドミニストレーション室併任
5. LINK-J&成育共催セミナーvol.1 成育(小児・周産期)医療分野のビジネスマッチング ～国立成育医療センターの取り組みやシーズをご紹介～「ヒト初代肝細胞の接着性向上による接着培養の効率化」

〔倫理審査委員会承認研究課題〕

1. ヒト肝細胞・組織を用いた創薬研究および肝疾患・病態に関する基礎研究
2. ヒト肝型マウスを用いた肝胆道疾患の病態解明と新規治療法の開発研究
3. 肝移植時に生じる手術摘出肝組織の研究利用
4. 診療記録を用いた医師支援 AI の研究開発プロジェクト
5. HAES 移植後に肝移植を受けた新生児期発症型先天性尿素サイクル異常症患者の予後に関する臨床研究
6. 秘密分散・秘密計算技術を使った DPC データのベンチマーク分析ツールの開発とその評価
7. ヒト由来周産期試料を用いた遺伝子治療用ウイルスベクター産生用細胞株の新規樹立
8. 再生医療等製品の原材料としての間葉系幹細胞の quality by design に基づいた品質評価手法の開発
9. AI 通訳翻訳を用いた、外国人患者の対応及び医療機関にとって有益なツールの開発

10. 医療現場における医療関係者と患者の会話のテキストマイニングと用語集の構築のための基盤
11. 電子カルテ構造化データベース構築のための小児医療辞書の開発

【令和6年研究業績】

1. 誌上发表

(1) 英文原著

1. Harada K, Wada E, Osuga Y, Shimizu K, Uenoyama R, Hirai MY, Maekawa F, Miyazaki M, Hayashi YK, Nakamura K, Tsuboi T. Intestinal butyric acid-mediated disruption of gut hormone secretion and lipid metabolism in vasopressin receptor-deficient mice. *Mol Metab*. 2024;91:102072.
2. Miyata W, Sakaibara N, Yoshinaga K, Honjo A, Takahashi M, Ooki T, Yako H, Sango K, Miyamoto Y, Yamauchi J. Bcl2l12, a novel protein interacting with Arf6, triggers Schwann cell differentiation program. *J Biochem*. 2024;mvae078.
3. Tsuji-Hosokawa A, Tsuchiya I, Shimizu K, Terao M, Yasuhara M, Miyamoto N, Kikuchi S, Ogawa Y, Nakamura K, Matsubara Y, Takada S. Genetically humanized phenylketonuria mouse model as a testing tool for human genome editing in fertilized eggs. *J Inherit Metab Dis*. 2024
4. Hayashi H, Shimizu K, Nakamura K, Nishimori K, Kondo Y. The bilevel chamber revealed differential involvement of vasopressin and oxytocin receptors in female mouse sexual behavior. *PLoS One*. 2024;19(6):e0304703.
5. Fukushima N, Miyamoto Y, Yamauchi J. CRISPR/CasRx-Mediated Knockdown of Rab7B Restores Incomplete Cell Shape Induced by Pelizaeus-Merzbacher Disease-Associated PLP1 p.Ala243Val. *Neurosci Insights*. 2024;19:26331055241276873.
6. Fukushima N, Miyamoto Y, Yamauchi J. Knockdown of Rab9 Recovers Defective Morphological Differentiation Induced by Chemical ER Stress Inducer or PMD-Associated PLP1 Mutant Protein in FBD-102b Cells. *Pathophysiology*. 2024;31(3):420-435.
7. Sawaguchi S, Ishida M, Miyamoto Y, Yamauchi J. Hypomyelination Leukodystrophy 16 (HLD16)-Associated Mutation p.Asp252Asn of TMEM106B Blunts Cell Morphological Differentiation. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(8):8088-8103.
8. Okabe M, Sato T, Takahashi M, Honjo A, Okawa M, Ishida M, Kukimoto-Niino M, Shirouzu M, Miyamoto Y, Yamauchi J. Autism Spectrum Disorder- and/or Intellectual Disability-Associated Semaphorin-5A Exploits the Mechanism by Which Dock5 Signaling Molecules Control Cell Shape. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(4):3092-3107.
9. Arakawa H, Ishida N, Nakatsuji T, Matsumoto N, Imamura R, Shengyu D, Araya K, Horike SI, Tanaka-Yachi R, Kasahara M, Yoshioka T, Sumida Y, Ohmiya H, Daikoku T, Wakayama T, Nakamura K, Fujita KI, Kato Y. Endoplasmic reticulum transporter OAT2 regulates drug metabolism and interaction. *Biochem Pharmacol*. 2024;225:116322.
10. Fukatsu S, Okawa M, Okabe M, Cho M, Isogai M, Yokoi T, Shirai R, Oizumi H, Yamamoto M, Ohbuchi K, Miyamoto Y, Yamauchi J. Modulating Golgi Stress Signaling Ameliorates Cell Morphological Phenotypes Induced by CHMP2B with Frontotemporal Dementia-Associated p.Asp148Tyr. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(2):1398-1412.
11. Fukatsu S, Sashi H, Shirai R, Takagi N, Oizumi H, Yamamoto M, Ohbuchi K, Miyamoto Y, Yamauchi J. Rab11a Controls Cell Shape via C9orf72 Protein: Possible Relationships to Frontotemporal Dementia/Amyotrophic Lateral Sclerosis (FTDALS) Type 1. *Pathophysiology*. 2024;31(1):100-116.

(2) 英文総説・著書

1. Torii T, Miyamoto Y, Yamauchi J. Myelination by signaling through Arf guanine nucleotide exchange factor. J Neurochem. 2024;168(9):2201-2213.
2. Japanese Working Group for Consideration of Good Cell Culture Practice (Aoi T, Asaka I, Akustu H, Ito Y, Kataoka K5, Kanda Y, Kojima H, Sekino Y, Suemori H, Nakagawa M, Nakamura K, Nakamura Y, Fujii M, Furue M, Yamazaki D). Secondary Publication: Proposal for “Points of Consideration for Pluripotent Stem Cell Culture. In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2024;60(5):563-568.
3. Mounien L, Nakamura K, Chigr F, Maekawa F (Eds). The role of micro-RNAs in neuroendocrine systems. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1349804.

2. 学会発表

- (1) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演・教育講演・特別講演
 1. 中村和昭、ヒト肝細胞の in vitro 系：凍結肝細胞と培養細胞からの考察、第 31 回肝細胞研究会展望講演、文京区、2024.7.27、口頭
 2. 中村和昭、ヒト摘出肝組織由来細胞を利用した薬物動態・安全性評価方法のための技術開発、シンポジウムⅢ | ヒト組織を利用した ADME 研究最前線：摘出組織と iPS 細胞が織りなす創薬研究への競争と協奏、第 31 回 HAB 研究機構学術年会、藤沢市、2024.6.14、口頭
 3. 中村和昭、培養ヒト肝細胞の機能維持と生体模倣、東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻生命環境科学系第 217 回生命環境科学系セミナー、目黒区、2024.5.21、口頭

(2) 国内学会一般演題

3 題（省略）

【研究費】

公的研究費（研究分担者）

[国立研究開発法人日本医療研究開発機構]

1. 中村和昭 「再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業（遺伝子治療開発加速化研究事業）」研究課題名「ウイルスベクター製造技術の統合開発」研究代表者：大政健史（次世代バイオ医薬品製造技術研究組合）（2024 年度-）
15,400 千円；間接経費含む（2024 年度）

[文部科学省科学研究費]

1. 中村和昭 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）基盤研究（B）研究課題名「ヒト組織由来細胞の高機能化による薬物輸送・代謝研究基盤の構築」研究代表者：楠原洋之（東京大学）（2023 年度-2026 年度）
650 千円；間接経費含む（2024 年度）

[受託研究費]

1. 中村和昭 厚生労働省曾長企業イノベーション創出推進事業（SBIR）事業計画名「AI（人工知能）ホスピタル実装化のための医療現場のニーズに即した医療 AI 技術の開発・実証」研究責任者：五十嵐隆（2023 年度～2026 年度）
91,740 千円；間接経費含む、主任一括計上（全期間）

【その他】

[教育活動]

中村和昭

1. 埼玉大学大学院理工学研究科連携教授
2. 埼玉大学理学部非常勤講師
3. 神奈川大学理学部非常勤講師

[社会貢献]

中村和昭

1. 日本再生医療学会再生医療等安全性確保法における細胞保管に関する考え方タスクフォースメンバー
2. 日本組織培養学会理事
3. 日本組織培養学会評議員
4. 日本組織培養学会細胞培養基盤教育委員
5. 日本組織培養学会細胞培養講習会運営委員
6. 日本組織培養学会細胞培養指導士
7. 日本下垂体研究会評議員
8. 日本毒性学会専任査読員
9. 医療法人社団弘恵会杉浦医院認定再生医療等委員会委員
10. 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合バイオセーフティ委員会委員

〔研究所運営への貢献〕

中村和昭

1. 倫理審査委員会委員
2. 倫理審査委員会基礎科学研究部会長
3. 採用小委員会委員
6. 女性のライフコースを踏まえた基礎研究・臨床研究の積極的な推進 WG メンバー
7. 研究所共同研究管理委員会委員
8. リサーチアドミニストレーション室併任

〔倫理審査委員会承認研究課題〕

1. ヒト肝細胞・組織を用いた創薬研究および肝疾患・病態に関する基礎研究
2. ヒト肝型マウスを用いた肝胆道疾患の病態解明と新規治療法の開発研究
3. 肝移植時に生じる手術摘出肝組織の研究利用
4. HAES 移植後に肝移植を受けた新生児期発症型先天性尿素サイクル異常症患者の予後に関する臨床研究
5. ヒト由来周産期試料を用いた遺伝子治療用ウイルスベクター産生用細胞株の新規樹立
6. 再生医療等製品の原材料としての間葉系幹細胞の **quality by design** に基づいた品質評価手法の開発
7. 医療現場における医療関係者と患者の会話のテキストマイニングと用語集の構築のための基盤
8. 電子カルテ構造化データベース構築のための小児医療辞書の開発
9. 小児・周産期医療に特化した診療支援 AI-看護記録の音声入力システム-の開発

〔プレスリリース〕

中村和昭

1. 腸内代謝物と消化管ホルモンを介した代謝調節－腸内細菌叢・ホルモン・脳システムの解明に向けて－（東京大学、東京医科大学、埼玉大学、岩手大学、理化学研究所、国立環境研究所合同）

〔報告書等〕

中村和昭

1. 再生医療等安全性確保法における細胞保管に関する考え方（第1版：令和6年4月15日公開、一般社団法人日本再生医療学会）、
2. ヒト（同種）細胞原料供給に係るガイダンス（第3版：2024年3月、経済産業省）およびヒト（同種）細胞原料供給に係るガイダンスにおける留意点