

【令和5年度実績】

1. 呼気診断技術の開発に向けた基礎研究

「研究」

No.18 (1)-1 自由な発想に基づく基礎研究の推進および新興・分野融合研究の開拓, No.20 (2)-1 社会の要請に応える研究の推進, No.32 (3)-2 新規医療イノベーションの創出

実績報告

2020 年度の新型コロナウイルス感染症対策の補正予算として 5 億円の措置を受け、呼気の凝縮液を用いてウイルスゲノム RNA の検出、生体由来のサイトカイン、代謝物の検出を行う「呼気オミックス」を立ち上げた。従来診断に用いられてきた生体試料では、下気道の病態を評価することが困難であるが、呼気は下気道由来の成分を多く含むとされており、呼吸器感染症の診断には格好の生体試料と考えられたからである。また、非侵襲的で患者が自分自身で採取することが可能であるため、検査を行う医療従事者の感染リスクを下げるということが可能になると期待された。新型コロナウイルス感染が収束に向かう中で、他の疾患においても呼気凝縮液中の物質に変化が見られる可能性が示唆されたため、新規呼気診断システムの開発に向けた基礎研究を開始した。呼気凝縮液には、タンパク質、核酸、脂質、ほか様々な代謝物が含まれており、質量分析装置や PCR 装置を用いることにより、これらを定量的・定性的に分析することが可能である。無侵襲で採取可能な呼気凝縮液を、血液や尿に加えて新たな生体試料として利用するため、まずは、健常人のデータを取得する必要がある。そこで、2023 年度には、宮城県の情報誌に広告を掲載して健常人ボランティアを募集したところ、300 名を超える応募があった。呼気採取と採血の実施体制から全員に対応することは困難であったため、そのうち 250 名の健常人ボランティアに協力を要請し、呼気凝縮液と血漿の収集を実施した。その結果、現時点で世界唯一の呼気バンクが立ち上がることになった。2024 年度から、収集された呼気凝縮液や血漿の分析を開始する予定である。呼気診断の有用性を示すフーズビリティスタディの結果は、2023 年 7 月に Nature Communications 誌に論文として発表しており、今後、呼気生検システムの開発は、様々な感染症や代謝疾患の診断やがんの早期発見など幅広く利用でき、新しい診断技術として大きな可能性を秘めているものとして、より多くの研究者・医療関係者に注目される技術になると期待される。

[呼気関連資料.pptx](#) [河北ウィークリ 二次利用データ.pdf](#)

 [呼気関連資料.pptx](#),  [河北ウィークリ 二次利用データ.pdf](#)

2. 世界多施設ラット機能的 MRI 比較による標準プロトコル確立

「研究」

No.18 (1)-1 自由な発想に基づく基礎研究の推進および新興・分野融合研究の開拓, No.19 (1)-2 データ駆動型研究とオープンサイエンスの展開

実績報告

研究用磁気共鳴イメージング (MRI) は非侵襲で全身を高解像度に可視化できる数少ない装置である。動物を用いた基礎研究においては、一定の操作の時間変化による影響を確認できるため重宝されている。加えて、ヒトで用いられている観察手法と同じ手法を適用できることから、基礎と臨床の橋渡し研究への貢献が大きく期待される。

これまで取り組んできた国際大規模ラット脳データ比較研究の成果が世界的に注目されている。本施設がデータを提供し、世界各国の多施設が参画した国際的ラット機能的 MRI 比較研究が、2024 年 4 月に Nature Neuroscience 誌 (Nature 出版) の 26 巻 4 号に掲載された。加えて、本号の表紙を飾る名誉を得た。本論文は、インパクトファクターの高い雑誌に掲載されただけでなく、

「注目度の高い論文」指標とされるトップ1%論文(Field Weighted Citation Impact[FWCI] 13.21)である。世界の46施設から200名の研究者が著者に名を連ねた巨大プロジェクトである。これまで世界でスタンダードとなる実験プロトコルと解析方法が存在せず、施設間でばらつきのある実験結果が得られており、機能的MRIの結果の解釈に難があった。そこで、本プロジェクトによりブラッシュアップされたスタンダードとなる方法が確立されたことから世界中の研究者コミュニティで反響をよんでいる。この実績の素晴らしい点は、各施設の既存データセット(65データセット;ラット646匹)からスタンダード候補の統一プロトコルを作成し、その後そのプロトコルを用いて20施設から21個のデータセット(ラット209匹)を新たに得たことである。これによりこのプロジェクトで作成されたプロトコルが高い妥当性を有していることが示された。

 [Global project rat fMRI.pptx](#)

3. RNA エピトランスクリプトームの疾患応用

「研究」

No.19 (1)-2 データ駆動型研究とオープンサイエンスの展開, No.20 (2)-1 社会の要請に応える研究の推進, No.23 (3)-2 卓越した研究を基盤とした産業界等との共創教育の展開

実績報告

新型コロナウイルス感染症の蔓延や mRNA ワクチンの普及によって、生命科学や創薬における RNA の重要性が再認識され、現在もっとも注目されている研究分野である。また近年、RNA に多様な化学修飾が存在することも明らかになり、RNA 修飾の破綻が老化と関連する多様な疾患の発症原因となることが次々と報告されている。加齢医学研究所では RNA 修飾が関与する生命機能と疾患に着目して精力的に研究を展開している。R5年度では、ミトコンドリア移転 RNA(mt-tRNA)の硫黄修飾を行う酵素である MTU1 に着目した疾患研究を行い、疾患の発症原因の解明ならびに新規治療法の開発につながる成果を挙げた。MTU1 は細胞核にコードされている遺伝子から翻訳される硫黄修飾酵素であり、細胞質内で翻訳された後、ミトコンドリアに運ばれる。ミトコンドリアの中ではミトコンドリア DNA から転写される3種類の mt-tRNA に硫黄を付加する。この硫黄修飾は mt-tRNA による遺伝子の解読を促進することで、ミトコンドリアにおけるタンパク質翻訳に不可欠であり、硫黄修飾の欠損が翻訳とエネルギー代謝の低下を介してミトコンドリア機能障害を引き起こす。MTU1 には多数の病原性変異が小児患者で見つかっており、重篤な肝障害や心不全の発症と相関することが報告されているが、病原性変異による発症機構が不明であり、効果的な治療法が存在しない。加齢医学研究では、これまで患者で見つかった15種類の病原性変異を有する MTU1 を発現するモデル細胞の構築に成功しており、一連の細胞株を用いた質量分析解析やプロテオームなど最先端の分子病態解析を行い、MTU1 の病原性変異は MTU1 タンパクの安定性を障害することで、硫黄修飾の低下を引き起こすことを突き止めた。また、MTU1 安定性低下のメカニズムとして、CLPP と呼ばれるミトコンドリアタンパク質消化酵素が関わっていることを明らかにした。さらに、CLPP の活性抑制が MTU1 の安定性を向上させ、硫黄修飾の回復につながることを発見した。以上の一連の発見は、病原性 MTU1 による肝障害発症の分子病態を世界に先駆けて明らかにしたのみならず、CLPP という新しい視点からの治療薬開発の可能性を示したことで、患者に大きな希望をあたえる成果となった。本研究成果は Nucleic Acids Research 誌に掲載され (Nucl Acids Res 2023)、基礎研究分野とミトコンドリア病の臨床研究分野から大きな反響があった。

 [RNA エピトランスクリプトームの疾患応用.pptx](#)

4. 超硫黄分子研究の世界展開と次世代育成のための拠点形成

「研究」

No.18 (1)-1 自由な発想に基づく基礎研究の推進および新興・分野融合研究の開拓, No.22 (3)-1 優秀な若手研究者の活躍促進

実績報告

超硫黄分子とは、硫黄原子が直列に複数連結して形成される硫黄カテナーション構造を有する分子の総称であり、近年の分析技術の発達により普遍的な生体分子であることが明らかになった。これまでに、超硫黄分子は、抗酸化作用、抗炎症作用、ミトコンドリアのエネルギー酸性的促進作用、シグナル伝達作用、タンパク質の品質管理、などにおいて重要な役割を果たしていることが明らかにされてきている。加齢医学研究所では、2021年度より、科研費・学術変革領域 A「硫黄生物学」の領域代表と計画研究代表者を中心に、生体における超硫黄分子の機能と代謝機構の解明に挑んできた。今年度は、超硫黄分子が新型コロナウイルスに対して抗ウイルス活性を有し、肺炎を軽減させる作用があることを Nature Communications 誌に発表し、超硫黄分子には、マクロファージなどの炎症細胞の機能を抑制する作用があることを、Redox Biology 誌に発表した。さらに、超硫黄分子による新しい酵素活性制御メカニズムとして、一酸化窒素の代謝とホルムアルデヒドの解毒という2つの異なる触媒作用を有するタンパク質 ADH5 において、活性中心の超硫黄化修飾がこれら2つの触媒作用を共役させながら制御していることを明らかにした。この発見は Science Advances 誌に掲載された。さらに、今年度の科研費・国際先導研究として、超硫黄分子をテーマとする課題が採択され、加齢医学研究所はその事務局として国際頭脳循環の推進と若手研究者の育成に取り組むことになった。今年度末には、そのキックオフシンポジウムを主催し、10名を超える海外の研究者を招待し、国内の若手研究者との交流を図りつつ、それぞれの最新の研究成果を共有することを予定している。また、3月から大学院博士課程学生を1名、米国のダナファーバー研究所に1年間の予定で派遣することになっている。

 [超硫黄関連資料.pptx](#)

5. MRI を用いたアミロイド β 可視化技術の開発

「研究」

No.18 (1)-1 自由な発想に基づく基礎研究の推進および新興・分野融合研究の開拓, No.20 (2)-1 社会の要請に応える研究の推進, No.32 (3)-2 新規医療イノベーションの創出

実績報告

- ・レカネマブ治療の適用を決めるために、A β の脳内蓄積の証明が必要となり、アミロイド PET や髄液検査が必須である。
- ・アミロイド PET はレカネマブと同時に 2023 年 12 月に保険適用になったが、対象は軽度の認知障害患者のみに限定され、検査が放射線被曝を伴う性質上、実施施設が限られていたり、1 件 14 万円という高コストが課題である。
- ・髄液検査は侵襲性が高く、熟練した医師しか実施できず、症状が軽微な症例にはハードルが高い。
- ・以上のように、認知症の予防や進行抑制に効果をもたらすレカネマブのような A β を標的とする新薬があるにも関わらず、廉価で簡便に A β の診断および経過観察をする方法がないという重大な課題が存在する。
- ・MRI は、放射線を使わず無侵襲に脳の断層像を得ることのできる画像検査である。被曝があり、高コストで実施施設が限られるアミロイド PET と比較して、MRI は国内では多くの医療施設や

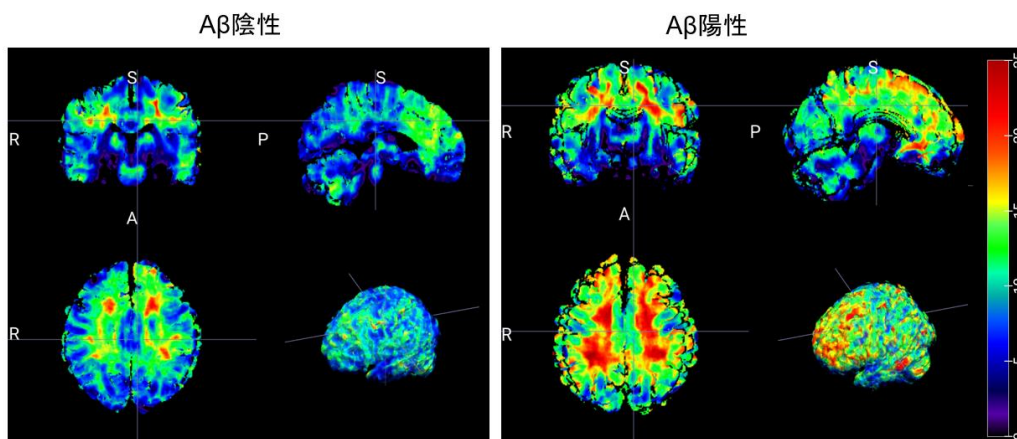
脳ドックなど既に 7,000 台以上が設置され、比較的 low コストで実施することができる。

・MRI を使って AD を超早期段階で見つけることができれば、早期に治療を始めることができる他、レカネマブの治療効果を確かめることで、治療期間を適正化し、医療経済の健全化にも役立つ。また、中等度や進行期の認知症においても、認知症の原因を区別し、最適な治療法を決める大きな助けになる。以上のことから、AD を早い段階で診断するためには、MRI を使って、脳の中に蓄積した $A\beta$ をできるだけ安全、簡便、低コストでどこでも行えるような検査方法が望まれる。

・MRI は体内の組織が持つ独自の磁化パターンの変化を捉えることができ、これは位相と呼ばれる成分の差異として表れる。特に $A\beta$ に結合する鉄は特有の位相変化を引き起こす。この原理を基に、我々の研究グループは、位相情報を活用して $A\beta$ 鉄を識別・可視化する新たな方法を開発した。

開発中のアミロイド可視化MRI画像サンプル

認知機能正常被験者においてアミロイドPETを施行し、PET読影によりアミロイド陰性・陽性を判断した上で、開発中のアミロイド可視化MRIを適用した例



・さらに、アミロイド PET で確認された $A\beta$ の有無を基準として使用し、48 例の臨床例を学習データとして、MRI の位相情報をもとに $A\beta$ の有無を識別するアルゴリズムを開発した。このアルゴリズムはアミロイド PET と比較しても遜色ない診断能を示すことができた。

・本技術は既に PET 出願を完了しており、社会実装を目指し、ベンチャー創出も検討している。これにより、新たな診断ツールとしての可能性を広げ、より多くの人々の認知症予防に貢献することを目指している。

 [MRI 画像サンプル.png](#)

6. 教員の研究時間確保に係る取組

「教員の研究時間確保」

実績報告

1. 知的財産よろず相談室の開催

令和 3 年度より、知的財産部職員による相談会(知的財産よろず相談室)を月 1 回開催し、申請など知的財産に関する疑問等を教員が直接相談することによって、疑問等の解決に要する時間を縮減し、教員の研究時間確保に繋げている。令和 3 年度には 10 件の相談を受け、うち 3 件が知財に発展し、令和 4 年度には 11 件の相談を受け、うち 7 件が知財に結びつき、令和 5 年度にはこれまでのところ相談件数 9 件、うち知財に結びついたのが 4 件と、着実に成果が挙げられている(図 1)。

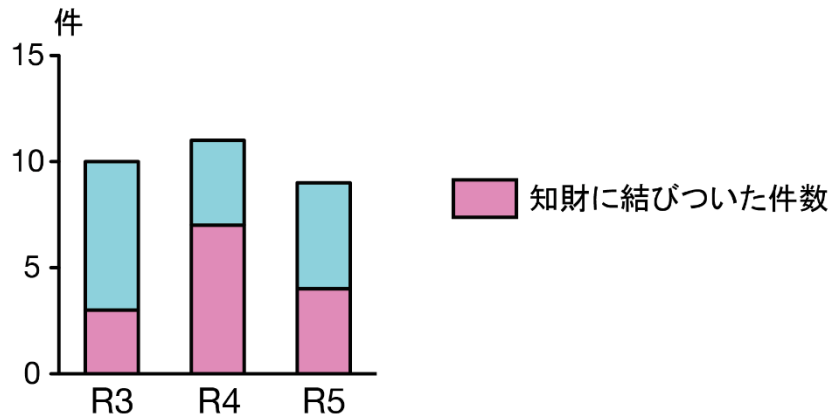


図1 知的財産よろず相談室の年度別相談件数

2. 共通機器取扱説明会の開催

教員が共通機器の使用法の習得に要する時間を短縮するために、定期的を開催する取扱説明会に加えて、ユーザーに個別対応で取扱説明を行い、研究の迅速な遂行に繋げている。令和4年度は定期取扱説明会を54回(延べ63時間)、個別の取扱説明を235回(延べ510時間)行ない、令和5年度はこれまで定期取扱説明会を69回(延べ170時間)、個別の取扱説明を93回(延べ220時間)行い、共通機器の活用に貢献している(図2)。

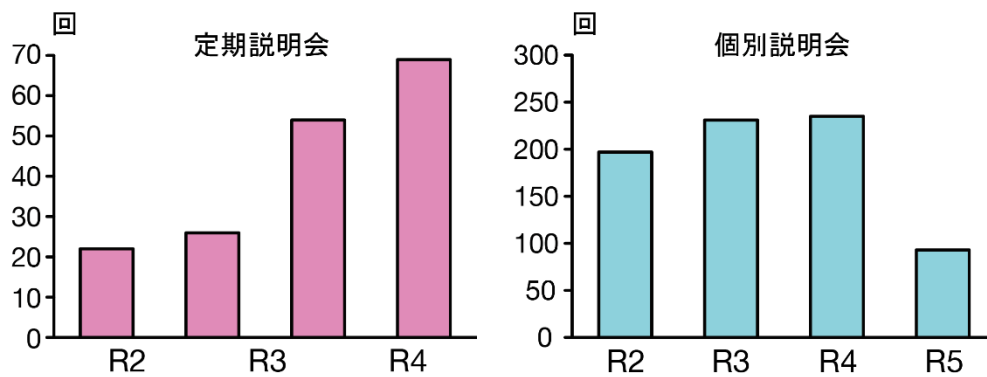


図2 共通機器取扱説明会の年度別開催回数

3. RA・AAの雇用

教員の業務を支援するためにRA(リサーチ・アシスタント; 研究の補助)およびAA(アドミニストレーティブ・アシスタント; 講義や各種業務の補助)を積極的に雇用しており、その数は年々増加している(令和3年度52名、令和4年度80名、令和5年度60名; 図3)。これにより教員の業務負担が軽減され、研究時間の確保に繋がった。

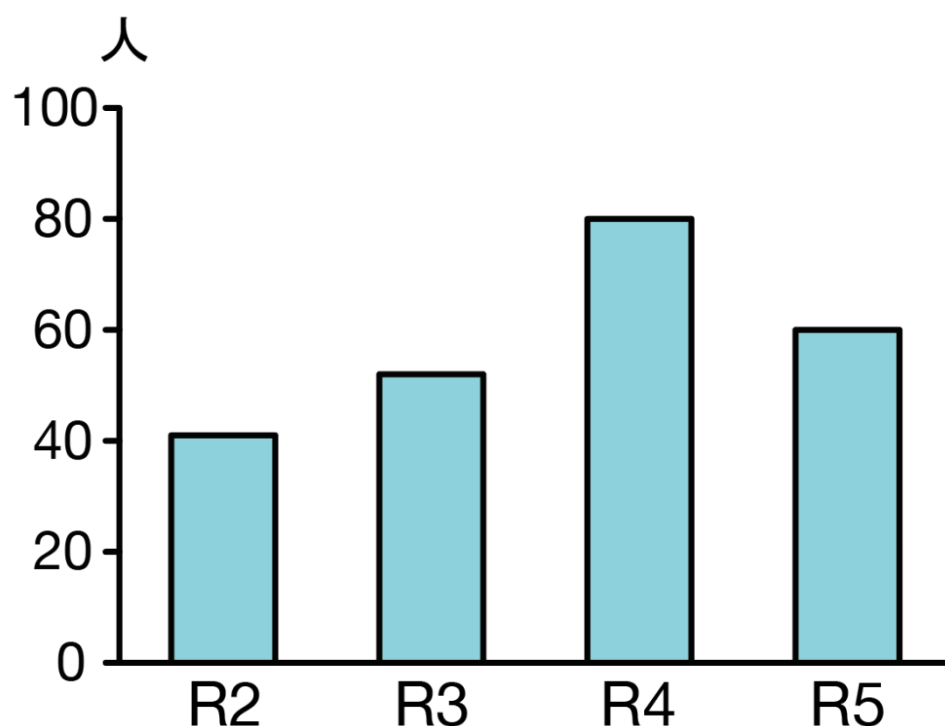


図3 RA・AAの年度別採用者数

4. 所内各種委員会等の開催方法の変更

所内各種委員会等の開催方法を、大部分の所内各種委員会等においてメール審議やWeb会議に変更することによって、会議に係る拘束時間を縮減した。令和4年度のメール審議・Web会議率は87.9% (51/58)、令和5年度のメール審議・Web会議率は76.8% (43/56)であり、コロナ禍の収束以降も対面の会議とメール審議・Web会議の適切な使い分けによって、教員の研究時間確保に繋がった(図4)。

No	委員会等名	開催数	開催方式		
			対面	メール審議	Web会議
1	将来計画委員会	4	4	0	0
2	総務・人事委員会	9	0	9	0
3	財務委員会	5	1	4	0
4	研究推進委員会	1	0	1	0
5	医用細胞資源センター運営委員会	2	1	1	0
6	非臨床試験推進センター運営委員会	1	0	1	0
7	環境ストレス老化研究センター運営委員会	1	0	0	1
8	脳MRIセンター運営委員会	1	0	1	0
9	共同利用・共同研究運営委員会	1	1	0	0
10	共同利用・共同研究委員会	1	0	1	0
11	共通機器運営委員会	5	0	5	0
12	放射線障害予防委員会	0	0	0	0
13	動物施設運営委員会	1	0	0	1
14	先端医療実験棟運営委員会	0	0	0	0
15	GLP委員会	12	0	0	12
16	安全衛生委員会	12	6	6	0
合 計		56	13	29	14

メール審議・Web会議

43

メール審議・Web会議率

76.8%

図4 令和5年度各種委員会等開催状況

5. 事務業務のDX化の推進

事務部の業務のDX化を推進し業務の効率化を図り、教員のサポート時間を確保できる体制を構築した。例えば各種報告書、調査書等の作成にあたっては、事務部で原案を作成、あるいはポイントを取りまとめ教員へ示すことで、各種報告書、調査書等の作成に要する時間を縮減し、研究時間確保に繋げた。

また共通機器使用申請等の事務手続きをオンライン化するなど、教員の事務処理のDX化を推進することによって、教員の研究時間確保に繋げた。

 [図1.png](#),  [図2.png](#),  [図3.png](#),  [図4.png](#)