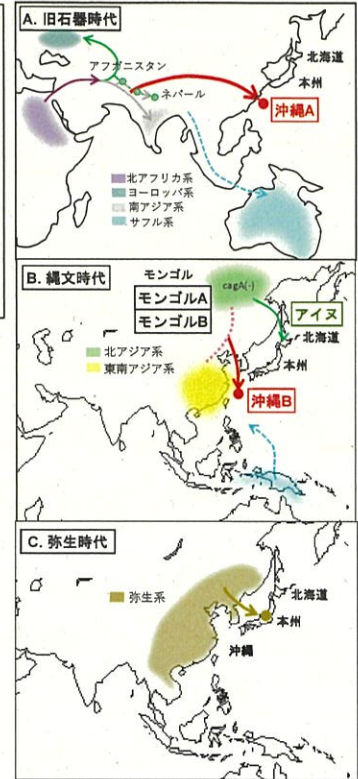


「日本人の起源と成立を解明する文理融合研究」

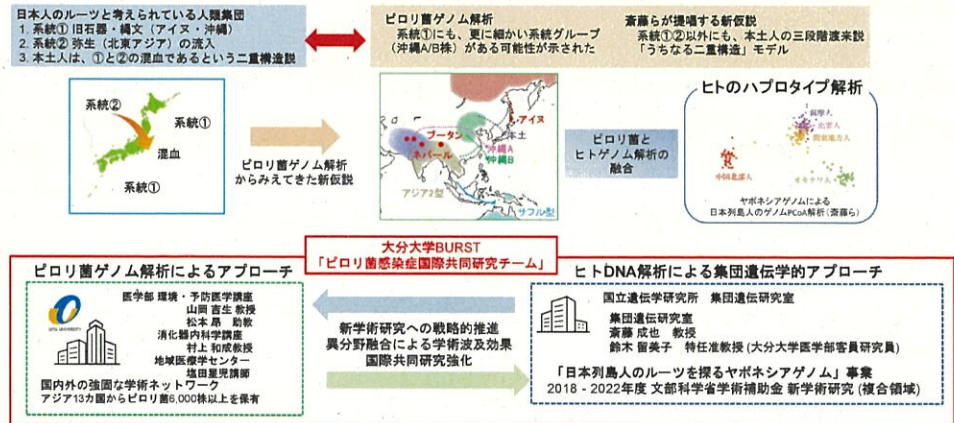
研究総括: 山岡吉生(大分大学医学部長・環境・予防医学講座 教授)

分担研究者: 斎藤成也, 鈴木留美子(国立遺伝学研究所), 松本昂, 塩田星児, 村上和成(大分大学医学部)

人類は、約5~10万年前にアフリカ大陸を出て世界各地に広がった。胃癌の原因と考えられるヘリコバクター・ピロリ菌(ピロリ菌)は、人類の出アフリカ前にヒトの胃への感染を確立し、人類と共に旅してきた。我々はピロリ菌ゲノムを解析することで、人類集団の移動、特にアジアから日本列島への移動を追っている。今までの研究で注目すべきことに、沖縄特異的な菌には、分岐年代が旧石器時代(沖縄A)と縄文時代(沖縄B)の2系統が存在していた。またアイヌ人の菌とアメリカ先住民の菌が近縁であった。沖縄Aタイプに類似性のある菌がアフガニスタンからネパールにかけて存在するなど、日本列島への人口流入の複雑さを示している。沖縄Aタイプのピロリ菌の分岐年代は旧石器時代であるが、ヒトゲノムの研究では旧石器時代の沖縄人(港川人)の系統は途絶えており、現代には残っていない。すなわち、ピロリ菌DNAのみが過去を探る手掛かりである。さらに興味深いことに、少数ながら大分県でも沖縄Aに類似する菌が見られるなど地域性が存在する。本研究では、世界最大規模のピロリ菌コレクションを生かして、さらに近縁株を探索するとともに、このような古い起源のピロリ菌を持つヒトのDNAも合わせて調査することで、日本列島の人類史を明らかにすることを目標とする。日本列島への移動を右図のように旧石器時代、縄文時代、弥生時代以降に分けて考えていく。



日本人の起源と成立を解明する文理融合研究

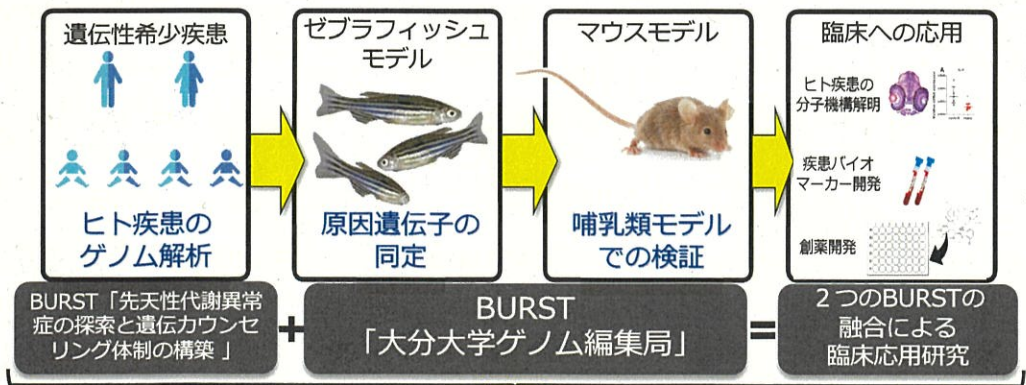


高効率ゲノム編集による疾患研究に最適化したモデル動物の構築

本研究は、基礎医学講座を中心とする大分大学認定研究チーム BURST「大分大学ゲノム編集局」により進められてきた「ゲノム編集による疾患モデル動物の開発」をさらに発展させ、小児科学講座井原健二教授を代表とするBURSTチーム「乳幼児突然死症候群に潜在する先天性代謝異常症の探索と遺伝カウンセリング体制の構築」との共同体制により基礎医学研究と臨床医学研究の融合を図り、難治性希少疾患の病態機構解明および新規治療法の開発を目指すものである。

BURST「大分大学ゲノム編集局」は、これまで学長戦略経費の支援を受け、マウスおよびゼブラフィッシュの遺伝子改変モデル動物の開発をCRISPR/Cas9を用いたゲノム編集により行なってきた。特に、難治性希少疾患患者で新たに発見された遺伝子変異を忠実に動物のゲノムDNAに導入することで患者の病態を再現する疾患モデル動物の開発を行い、マウスとゼブラフィッシュの両種において成功している。疾患原因遺伝子の研究において、マウスは遺伝子操作のしやすさから疾患モデルとしてほぼ一択であったが、CRISPR/Cas9を用いたゲノム編集技術の発展により、他の動物種においても簡便に遺伝子操作が可能となった。ゼブラフィッシュは、低コストかつ成長が早いなど多くの利点を有しており、マウス、ラットに次ぐ第三の医学実験動物として注目されている。

小児科学講座井原健二教授は日本小児内分泌学会疾患登録委員会の委員長を務める等、我が国の希少遺伝性疾患の臨床研究で主導的役割を果たしている。また、現在、大分大学が中心となって進められている日露経済交流促進の成人内視鏡外科トレーニング事業と並行して、昨年より小児内視鏡外科および小児遺伝性希少疾患に関するクラコフ名称ロシア国立医学研究大学との共同研究がスタートした。井原教授は、その中心メンバーとしてプロジェクト推進に貢献している。

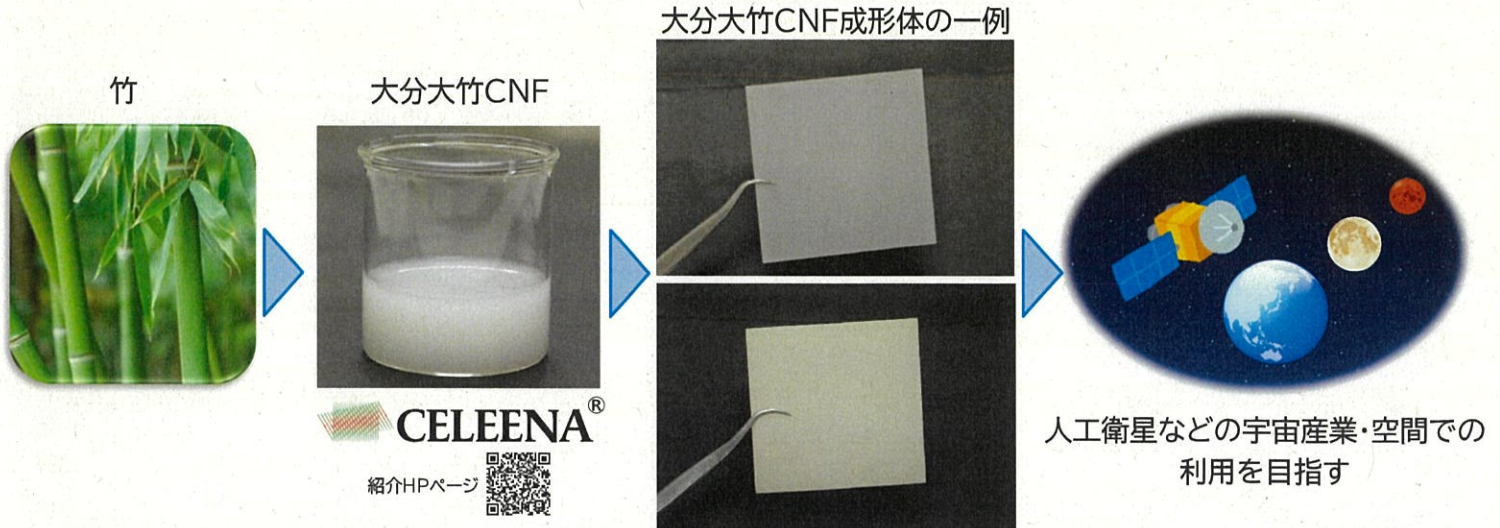


本プロジェクトにおいて、主に大分県またはロシアにおける新規の疾患関連遺伝子を同定し、その疾患モデル動物を構築・解析することにより、難治性希少疾患の病態解明と新たな治療戦略の創出を目指す。

- 研究チーム
- 細胞生物学講座 花田俊勝 教授
 - 小児科学講座 井原健二 教授
 - 感染予防医学講座 小林隆志 教授
 - 神経生理学講座 花田礼子 教授

難治性希少疾患に対する新たな治療戦略の創出

大分大学で開発された独自工程で、竹からセルロースナノファイバー【CNF; CELEENA[®](セレーナ)】を製造し、成形体を作製して、人工衛星部品など宇宙産業・空間で利用するための基礎検討を実施します。



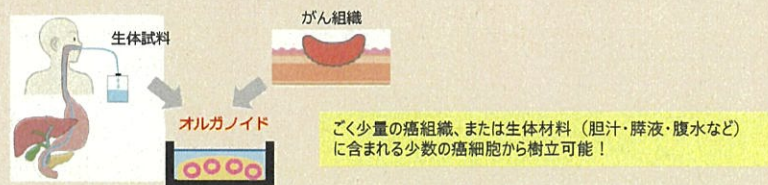
本研究は、大分大学認定研究チーム「おおいた竹取物語オープンイノベーションセンター(xTopic)」チームで実施します。

「難治癌を標的とした新規個別化治療戦略の確立」

【事業構想】難治癌(食道癌・大腸癌・胆管癌・膵癌など)のオルガノイドを樹立して、①最適な治療薬の選択、②効果判定マーカーの同定、③耐性化の解明を実現化し、難治癌の治療成績向上に貢献する

*オルガノイド...生体内に近い条件で立体培養した組織 → 患者の癌の分身 → 最適な癌の研究モデル

| オルガノイド | |
|-----------|---------|
| 利点 | 欠点 |
| 短期間で樹立可能 | 特殊な培養技術 |
| 樹立成功率が高い | 培養費が割高 |
| 癌の不均一性を反映 | |

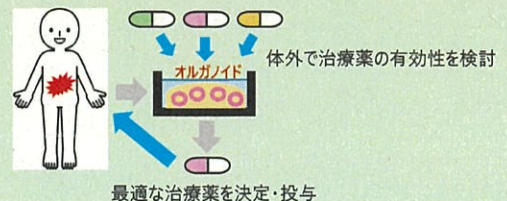


【実施項目】①最適な治療薬の選択的投与が可能なシステムを構築する

これまで 「〇〇癌なので“A薬”を投与します」 ← 本当に効くの?

現在 「△△遺伝子に異常があるので“A薬”を投与します」 ← 本当に効くの?

これから 「“A薬”が効くので“A薬”を投与します」



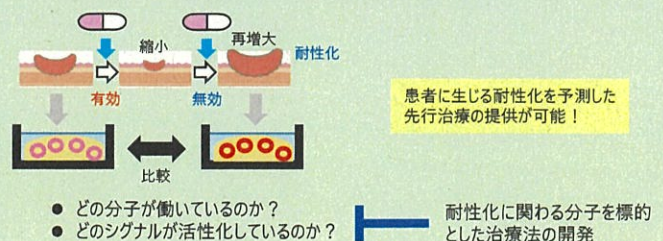
②早期治療効果判定マーカーを同定し臨床応用を目指す

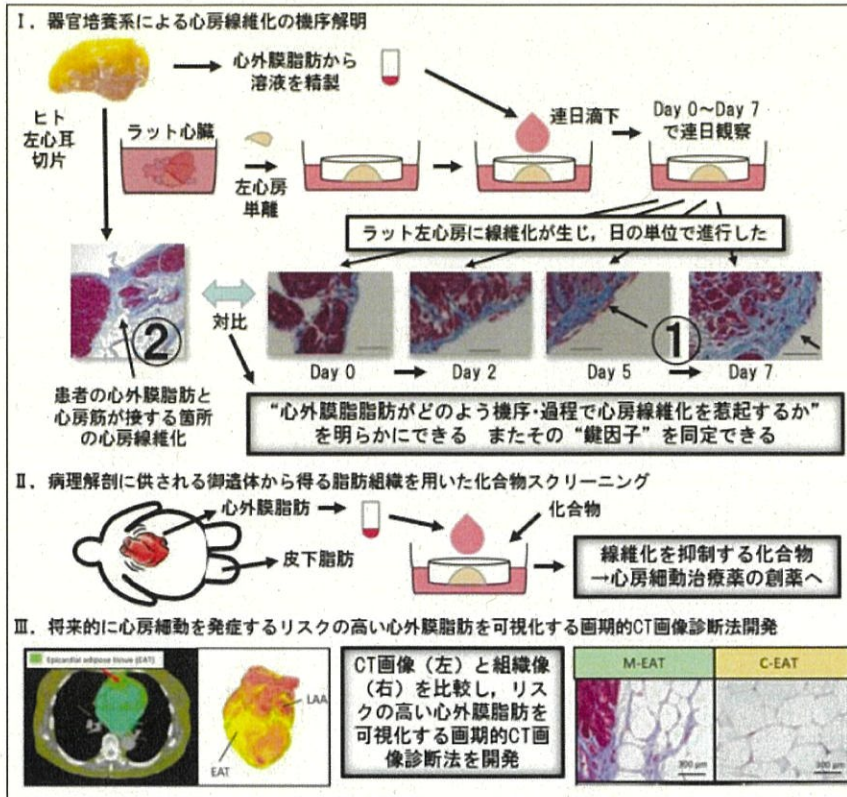
各治療薬の有効性を迅速に判定可能なマーカーを探索する



③治療薬耐性化のメカニズムを解明し、耐性化を標的とした新たな治療戦略を提案する

既存の治療薬と耐性化標的治療薬を併用した新規治療法を確立する





・本研究は、令和元年度に採択された基盤研究（B）「心外膜脂肪が心房線維化をきたす機序解明とこれを抑制する化合物スクリーニング系構築」を大きく発展させ、医学部4講座（循環器内科・臨床検査診断学、放射線医学、診断病理学、心臓血管外科学）で行う研究である。

本研究では、①“器官培養系を用い、ヒト心外膜脂肪によって惹起される心房線維化阻止に有効な化合物スクリーニング系を構築する”ことに加え、②“将来的に心房細動を発症するリスクの高い心外膜脂肪を可視化する画期的CT画像診断法を開発する”ことを目的とする。

図1. 本研究の骨子（概念図）