

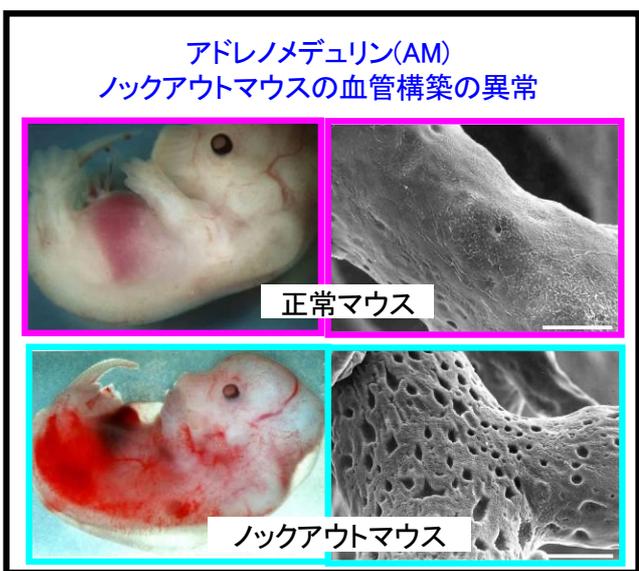
循環病態学教室 (発生再生医学講座)

私たちの教室は、信州大学の中で唯一、遺伝子操作動物作成のためのベクター構築、ES細胞の遺伝子改変、胚操作、遺伝子操作動物の樹立の全行程が自前で行える研究室です。

主として動脈硬化、高血圧、心不全、腎不全などの疾患を対象に、疾患と関連する遺伝子の研究をしています。中でも特定の遺伝子に人為的に変異を導入した、私たちオリジナルの遺伝子操作マウス(ノックアウトマウス、トランスジェニックマウス)を樹立し、これらを用いた疾患、治療研究を中心に行っています。

遺伝子操作マウスの樹立、そして、それを用いた新しい治療法開発の研究のために、ES細胞培養、胚操作技術や動物実験にとどまらず、遺伝子工学、生化学、生理学、病理学的な技術など、現在の医学研究における様々な手法を集約的に導入しています。最近では、新しいゲノム編集技術(CRISPR法)の新技術開発なども行っています。

それまで見つかっていなかった新しい生命現象を、自分自らの手で見つけ、研究成果が実際に病気の治療に発展していく感動や興奮を体験できます。



プレカーサー 副回先駆者 Precursor

信州大学大学院医学系研究科
臓器発生制御医学講座

新藤隆行

血管新生のメカニズムを活用し、新しい治療法の開発をめざす

血管新生因子として注目を集めるアドレノメデュリン。これを標的に新しい治療法の開発が期待されている。信州大学大学院医学系研究科臓器発生制御医学講座教授の新藤隆行は、ノックアウトマウスを作りだすことによってアドレノメデュリンの機能を詳しく解明。さらに、アドレノメデュリンのはたらきを調節する分子に注目した研究を進め、血管新生を標的とした新たな治療法の開発を進めている。

1991年、東京大学医学部医学科卒業。同大、虎ノ門病院内科勤務。1994年、東京大学大学院医学系研究科博士課程入学。1999年、東京大学大学院医学系研究科終了。医学博士号取得。2000年、医療品質評価機構合格取得。2002年、東京大学大学院医学系研究科内科学科助手を経て、2004年より現職。在職の研究に医学博士号も取得して、疾患のメカニズムを解明し、これらを活用した治療法の開発をめざしている。

という新しい化学療法が、一部のがんに限られるが実用化されている¹⁾。このような血管新生抑制の考えにもとづいた新しい治療法の開発では、これまでVEGF(血管内皮細胞増殖因子)、bFGF(肝細胞増殖因子)、bFGF

た。その後、循環系の細胞、とくに血管内皮細胞では副腎の20倍もの濃度で存在していることが明らかになり、循環器病の解明のために盛んに研究が進められた。その結果、他の領域での研究も含めて、発見からこれまで

取材・写真：安藤謙司



開発協力

ハイドロ銀チタン製品



最近の当教室員の研究受賞

- R2,H29,28,26,25,23,22 日本心臓血管作動物質学会 若手科学者賞(7名)
- R2,H28,26,25,23,22,21 日本内分泌学会 若手研究奨励賞(7名)
- R1,H27,26,25,23,22 日本心血管内分泌代謝学会若手研究奨励賞(6名)
- H30 日本癌学会 がん研究における女性研究者シンポジウム賞
- H28,27,22,21 日本血管生物医学学会 若手科学者賞他(4名)
- H26,24 日本動脈硬化学会 若手研究者奨励賞最優秀賞、他(2名)
- H29 信州大学医学部医学科研究奨励賞
- H28 国際心臓研究学会日本部会若手研究奨励賞
- H26 日本リンパ学会 学会賞(西賞)
- H26 日本脈管学会 Japanese College of Angiology Award最優秀賞
- H26 日本炎症再生医学会 優秀演題賞
- H26,25,24,23,22,21 信州大学医学部特別賞(12名)
- H24,20 日本高血圧学会 Young Investigator Award (2名) 他

連絡先

教授 新藤 隆行

〒390-8621 長野県松本市旭3丁目1番1号

信州大学医学部循環病態学教室
(旭総合研究棟2F/5F)

Tel. 0263-37-2578

E-mail organregen@shinshu-u.ac.jp

ホームページ <http://www.7a.biglobe.ne.jp/~shindo/>

※研究の相談、教室見学など随時受け付けます。

信州大学循環病態学教室（発生再生医学講座） 大学院生募集

私たちの教室では、主として動脈硬化、高血圧、心不全、腎不全、がん、糖尿病などの疾患を対象に、疾患と関連する遺伝子の研究をしています。中でも特定の遺伝子に人為的に変異を導入した、私たちオリジナルの遺伝子操作マウス（ノックアウトマウス、トランスジェニックマウス）を樹立し、これらを用いた疾患、治療研究を中心に行っています。

遺伝子操作マウスの樹立、そして、それを用いた新しい治療法開発の研究のために、ES細胞培養、胚操作技術や動物実験にとどまらず、遺伝子工学、生化学、生理学、病理学的な技術など、現在の医学研究における様々な手法を集約的に導入しています。最近では、新しいゲノム編集技術(CRISPR法)の新技术開発なども行っています。

それまで見つかっていなかった新しい生命現象を、自分自らの手で見つけ、研究成果が、実際に病気の治療に発展していく感動や興奮を、体験して頂ければと思います。

2021年度現在、当教室では、大学院修士課程1名、博士課程5名が研究を行っています。

★研究テーマ

下記のテーマで研究をすすめていただける大学院生（修士課程・博士課程）を募集しています。

疾患モデル動物を用いた病態解明、新規治療法開発

（心不全、動脈硬化、糖尿病、脂質異常症、脳梗塞、腎臓病、脂肪肝、NASH、筋疾患、皮膚疾患など）

循環作動ペプチドの血管発生、再生における役割

ES細胞を用いた再生医学研究

CRISPR/Cas法による新規遺伝子操作マウスの樹立、解析

血管、心臓、肝臓の再生医療研究

*希望の研究テーマについては、相談に応じます。

★ 医学部出身以外の学生さんもたくさんいます

これまでに、いろいろな学部の学生さんが、当研究室の大学院に入学しています。

理学部、農学部、総合生命科学部、食品生命科学科、医学部、臨床検査学部、薬学部、保健学科、看護学科など

医学研究に興味がある方なら、経験を問いません。

研究の初歩から、最先端のテクニックまでを系統的に教授して、学会発表、論文発表まで指導します。

当研究室の博士課程の卒業生は、全員、在学期間中に論文（英文誌）を発表しています。

★ 学会発表

当教室では、学生さん達に積極的に学会発表をしてもらっています。

研究成果を評価されて、学会賞などを多数受賞している学生さんもいます。詳しくは教室HPをご覧ください。

<http://www7a.biglobe.ne.jp/~shindo/>

★ 大学院卒業後の進路

大学院卒業後は、身につけた研究スキルをいかして、多くの人が研究職に就いています。

大学教官、大学研究職 10名

企業 研究職 2名

病院(医師) 9名

2020年度卒業まで(博士課程卒業全21名)



第50回

日本心脈管作動物質学会

50th Annual Scientific Meeting of the Japanese Society for Circulation Research in MATSUMOTO CITY

心脈管研究の歴史と未来への継承

～次の半世紀に向けて

会期

2021年 7月16日金・17日土

会場

信州大学医学部附属病院(長野県松本市)

会長

新藤 隆行(信州大学医学部循環病態学教室教授)

[学会事務局]

信州大学医学部 循環病態学教室(担当:市川) 〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1

TEL: 0263-37-2578 FAX: 0263-37-2564 ✉ jscr50@shinshu-u.ac.jp

<http://www.jscr50.jp>



あにゃびえ



無病息災

©第50回日本心脈管作動物質学会
会長 新藤 隆行

難治性がんに対する信州大学発 非ウイルス遺伝子改変CAR-T細胞の開発

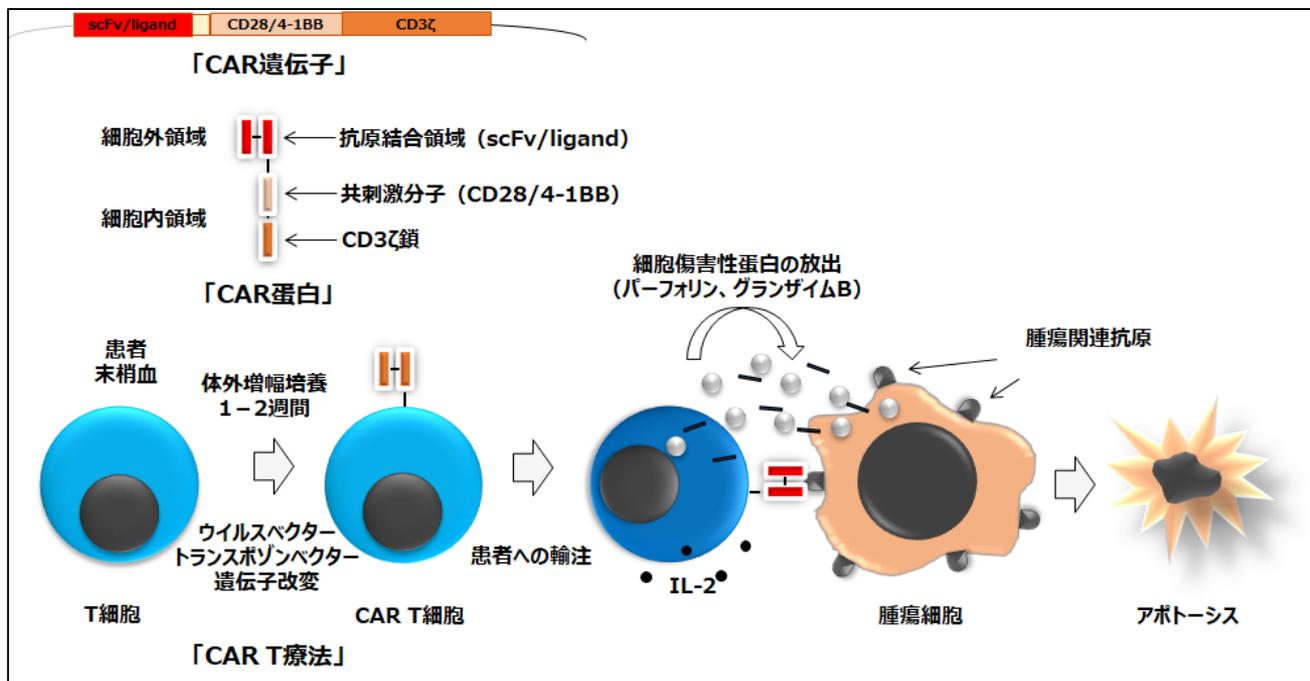
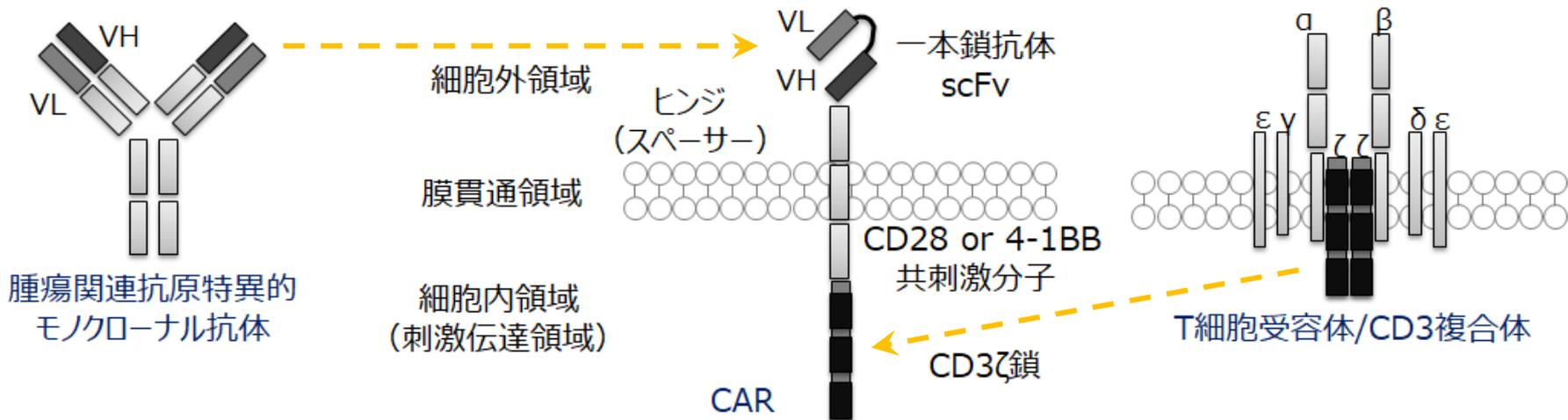
小児医学教室

中沢 洋三

研究内容

- キメラ抗原受容体(CAR)-T細胞の開発
- 治験製品の製造とその製法検討
- バイオベンチャー・大手バイオ関連企業との共同研究への参画
- 細胞医療・遺伝子治療の製品開発やバイオ関連企業に興味のある方はぜひ！

再生医療等製品「CAR-T細胞」



信州大学発非ウイルス遺伝子改変CAR-T細胞

- トランスポゾン、進化の過程で保存されてきた**遺伝子転位**を起こす**酵素活性**を含む遺伝子配列
- PiggyBac*の機能の発見：アオムシ由来(*Trichoplusia ni*)
- PiggyBac* CAR-T細胞 2007年より中沢らが開発
(非ウイルス遺伝子改変CAR-T細胞の論文数世界一)



Nakazawa et al. J Immunother 2009

Galvan et al. J Immunother 2009

Manuri et al. Hum Gene Ther 2010 (**CD19**)

Nakazawa et al. Mol Ther 2011 (**HER2**)

Huye et al. Mol Ther 2011 (**CD19 CAR**)

Saha et al. J Vis Exp. 2012

Nakazawa et al. J Immunother 2013

Saito et al. Cytotherapy 2014 (**CD19**)

Nakazawa et al. J Hematol Oncol 2016 (**GMR**)

Morita et al. Mol Ther Methods Clin Dev 2017 (**CD19**)

Hamada et al. EBioMedicine. 2018 (**CD19**)

Tanaka et al. Mol Ther Oncolytics. 2020 (**CD19**)

Morokawa et al. Clin Transl Immunology 2020 (**GMR**)

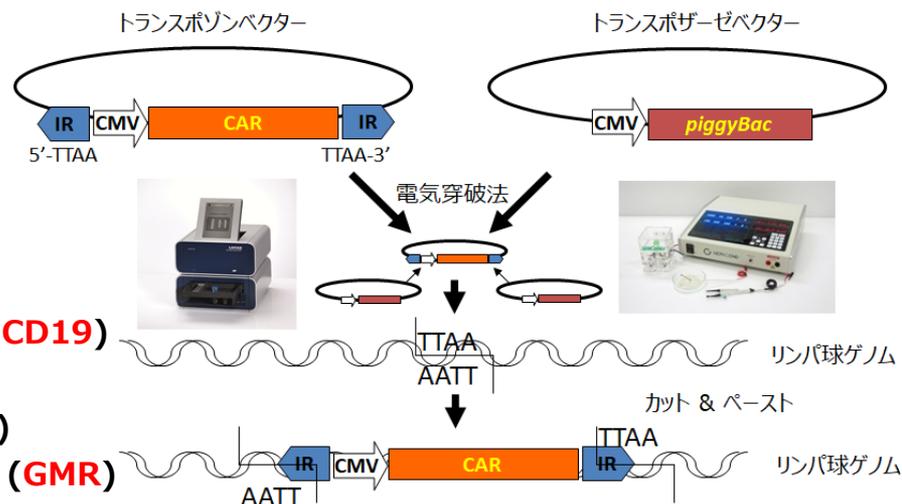
Hasegawa et al. Clin Transl Immunology 2021 (**GMR**)

Nakamura et al. Mol Ther Methods Clin Dev 2021 (**HER2, CD19, GD2**)

Kubo et al. et al. Mol Ther Oncolytics 2021 (**EPHB4**)

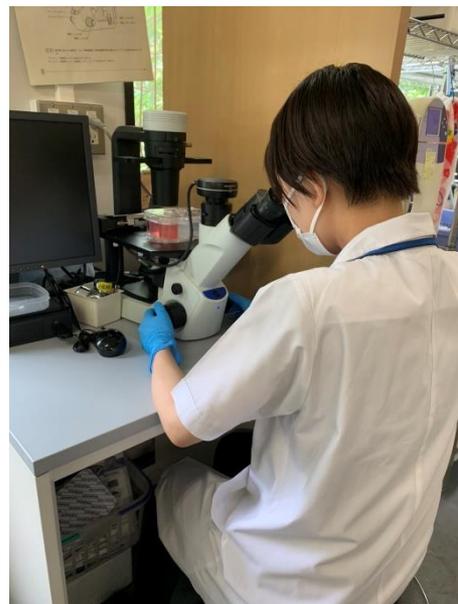
Yagyu et al. et al. Clin Transl Immunology 2021 (**EPHB4**)

Tomida et al. submitted (**GD2**)



シーズから、治験製品製造、FIH治験までオールインワン型開発 ～国内トップレベルの遺伝子治療研究開発拠点～

大学院生による
シーズ開発



医師主導治験開始記者会見
(2021年3月23日)

信大病院CPC
治験製品製造

信大QC Lab
治験製品品質検査



バイオベンチャーとの共同開発

- 信州大学発ベンチャーA-SEEDS
 - 2020年4月設立
 - 信大発CAR-T細胞の事業化



- 他、バイオベンチャー3社、大手バイオ関連製造メーカー2社と共同研究継続中

分子薬理学講座(薬理学)

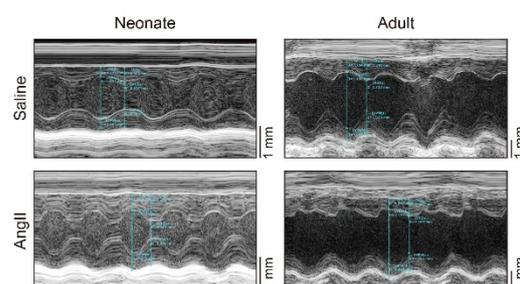
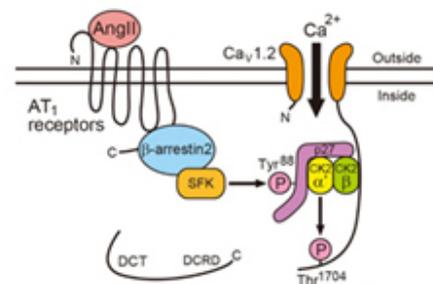
私たちの教室では、心筋・血管平滑筋・骨格筋のイオンチャネル・トランスポーターの分子生理・薬理学的研究を行っています。現在行っている具体的研究テーマは以下の通りです。

(教授: 山田充彦 (myamada@shinshu-u.ac.jp; 教室の場所: 医学部基礎棟 2F)

(教室ホームページ: <http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/chair/i-yakuri/index.html>)

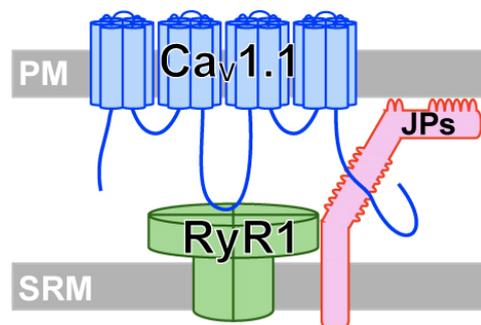
1. 幼若心筋細胞におけるアンジオテンシン II の強心作用の分子機序の研究

アンジオテンシン II (AngII) は、腎機能や血圧の調節に重要な役割を果たすホルモン/オータコイドですが、成人では高血圧、心肥大、心不全などの病態にも関与することが知られています。そこで、これらの病態を治療する目的で、I 型 AngII (AT₁) 受容体を阻害する薬が広く用いられています。しかし古くから AngII は、哺乳類が周産期に受ける強い循環ストレス (例えば、胎盤循環の消失、肺循環の開始、急激な左心室拍出量の増加と血圧上昇) に耐性を獲得するために、重要な役割を果たすと考えられています。しかしこれまでは、その分子機序は良くわかっていませんでした。私たちは、I 型 AngII (AT₁) 受容体刺激が右図上段のような細胞内情報伝達経路を介して、亜急性に (2 時間以上かけて) 強心作用を生じることを見出しました。これにより、右図中段に示すように活動電位に伴う細胞内への Ca²⁺ 流入が強まり、心臓の収縮が強まります。我々は、おそらく AngII はこの分子機序を介して、周産期の児の循環ストレス耐性を形成していると考えています。また、AT₁ 受容体から β アレスチン 2 を選択的に活性化する、β アレスチンバイアス AT₁ 受容体アゴニストが、現在特異的な治療薬の無い小児心不全の治療薬になる可能性を考え、実験を進めています。



2. 骨格筋の収縮における L 型カルシウムチャネルとジャンクトフィリンの役割

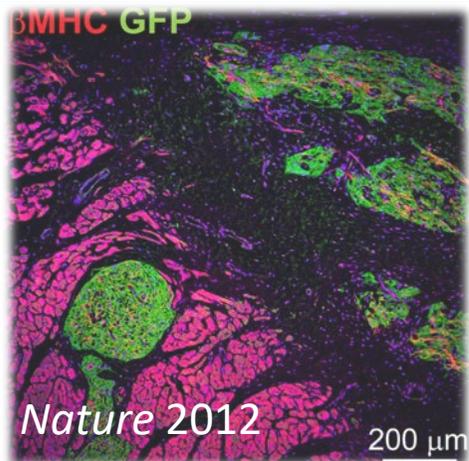
L 型カルシウムチャネル (LTCC) は、骨格筋の収縮にも必要不可欠な存在です。LTCC は細胞膜の電位変化を感知し、立体構造を変化させることで、物理的に結合している筋小胞体膜上のリアノジン受容体を開口させます。これにより、筋小胞体から大量のカルシウムイオンが放出され、筋細胞が収縮します。このプロセスを効率的に起こすために、骨格筋の LTCC は表面細胞膜と筋小胞体膜が近接する結合膜構造と呼ばれる部位に特異的に局在しています。LTCC の結合膜への局在は筋の正常な興奮収縮連関に必須ですが、その集積メカニズムの詳細はわかっていません。私たちはジャンクトフィリン (JP) と呼ばれる分子に注目し、この LTCC の結合膜構造への集積機構について解析を行いました。JP は表面細胞膜と筋小胞体膜を物理的に橋渡しし、結合膜構造を維持するタンパク質として知られています (上図下段)。私たちは、LTCC の主要サブユニットタンパク質である Cav1.1 が、JP と物理的に結合していることを見出しました。次に、JP ドミナントネガティブ体 (JP1ΔCT) をアデノ随伴ウイルスベクターを用いて、マウス筋に発現させると、LTCC と内在性の JP の結合が阻害され、リアノジン受容体との結合も減少し、筋の収縮力などが有意に減少しました。以上の結果から、LTCC の Cav1.1 と JP との物理的結合が、正常な筋収縮にとって必要であることが示唆されました。



最近発表した論文

- Kashihara, T.*, Kawagishi, H.*, Nakada, T., Numaga-Tomita, T., Kadota, S., Wolf, E.E., Du, C.K., Shiba, Y., Morimoto, S., and Yamada, M. (2020) □-Arrestin-Biased AT₁ Agonist, TRV027 Causes a Neonatal-Specific Sustained Positive Inotropic Effect without Increasing Heart Rate. *JACC: Basic to Translational Science* 5: 1057–1069 (*: equal contribution)
- Kashihara, T., Nakada, T., Kojima, K., Takeshita, T., and Yamada, M. (2017) Angiotensin II activates Cav1.2 Ca²⁺ channels through β-arrestin2 and casein kinase 2 in mouse immature cardiomyocytes. *J. Physiol. (Lond.)* 595: 4207–4225
- Guo, X., Kashihara, T., Nakada, T., Aoyama, T., Yamada, M. (2018) PDGF-induced migration of synthetic vascular smooth muscle cells through c-Src-activated L-type Ca²⁺ channels with full-length Cav1.2 C-terminus. *Pflügers Archiv - Eur J Physiol* 470: 909–921
- Nakada, T., Kashihara, T., Komatsu, M., Kojima, K., Takeshita, T. and Yamada, M. (2018) Physical interaction of junctophilin and the Cav1.1C-terminus is crucial for skeletal muscle contraction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 115: 4507–4512

信州大学バイオメディカル研究所 医学部再生医科学教室



卓越した研究成果



キャリア形成サポート



情熱的な指導

LETTER

doi:10.1038/nature19815

Allogeneic transplantation of iPS cell-derived cardiomyocytes regenerates primate hearts

Yuji Shiba^{1,2*}, Toshihito Gomibuchi^{3*}, Tatsuchihiro Seto³, Yuko Wada³, Hajime Ichimura³, Yuki Tanaka³, Tatsuki Ogasawara³, Kenji Okada³, Naoko Shiba⁴, Kengo Sakamoto⁵, Daisuke Ido⁵, Takashi Shiina⁶, Masamichi Ohkura^{7,8}, Junichi Nakai^{7,8}, Narumi Uno⁹, Yasuhiro Kazuki⁹, Mitsuo Oshimura⁹, Itsunari Minami¹⁰ & Uichi Ikeda²

Nature 2016



快適な研究環境

初心者歓迎！

医学部以外の出身者や研究経験のなかった学生が、楽しみながら活躍しています。学生の個性を重視し、情熱をもって指導します。

医学教育学講座

概要

われわれ医療専門職にとって「後輩の育成」という職業人教育は業務の一環である。その点で、医学教育学の素養は、各医療職の専門的知識・技能と同様に必須の能力といえる。近年の医学教育は、

- 「経験・勘・根性」から、心理学や行動科学に基づいた「計画的デザイン」へ、
- 教育者が知識を一方向的に注入する「受動的活動」から、自ら学び成長し続けられる医療者を育成する「主体的活動」へ、
- 教育者が何を教えたかを重視する「履修主義」から、学習者が何を獲得したかを重視する「修得主義」へ、

といった変革を迎えており、これらを志向した研究も盛んに実施されている。さらに、近年のコロナ禍においてオンライン学習の導入が急速に進んだが、対面環境とは異なる特性を活かすための知見の蓄積が急務である。

このような中、本学では、医学教育研修センター教員が中心となって、最先端の医学教育学を医療専門職育成の場に導入する実践活動や研究に取り組んでいる。

近年の主な研究テーマ

院生が自施設で取り組んでいる教育実践や本学のカリキュラムなどから研究テーマを選択する。

- 医療従事者の地域啓発活動への関与を通じた行動変容の探索（修士論文）
- 協調学習における社会的相互依存状態を測定する尺度の開発と妥当性検証
- 医学生の医療安全能力を評価する技能試験の開発
- 診断エラーの教育手法と事例分析枠組の開発
- グループワークにおけるオンライン学習を併用する有効性の検証
- 学生集団の成績を経年的に把握する試験システムの開発（県内企業との共同開発）

本講座における修士課程の目標

- 評価、カリキュラム構築、学習方略における医学教育学の知見をもとに、所属施設などの教育実践を振り返り、改善できる。
- 自身の教育実践を通して新たなリサーチクエスションを見いだすことができる。
- 研究で用いた基本的な量的・質的研究の手法を、所属施設などで活用できる。

担当教員

森淳一郎（講師）、清水郁夫（助教）

連絡先

電話 0263-37-3118（内線 5822） メール medu@shinshu-u.ac.jp

私たちの周りには多くの人獣共通感染症が存在し、我々の健康や食べ物に影響を与えています。本講座では、人獣共通感染症の克服を目指して、寄生虫感染症の診断や治療への協力、病態の解明と診断や治療法につながる研究を行っています。

主な研究テーマ

トキソプラズマなどの細胞内寄生原虫や腸管寄生線虫に対する防御免疫機構の研究、細胞内寄生病原体による炎症機構の解析
腸内細菌叢による炎症や大腸癌発症機序の解析、胃癌の発症機序の解析
トキソプラズマペプチドワクチンの開発
人獣共通感染症

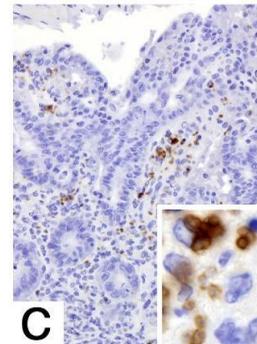
研究から広がる未来

妊婦さんが感染すると、胎児が重篤な疾患を引き起こすトキソプラズマ症をはじめ、寄生虫感染症はワクチンが存在しません。また、診断が難しい場合もあります。それらを克服し、安心して暮らせる社会の実現を目指します。

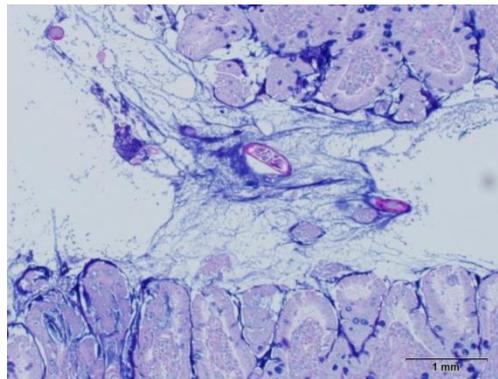
卒業後の未来像

大学院修了後は、研究者として留学や就職などの道が考えられます。
昨年度修了生 公務員

説明会 6/25 16:30～ Zoom meeting ID:913 0019 6689 Pass:229030



マウス小腸より感染するトキソプラズマの免疫染色像

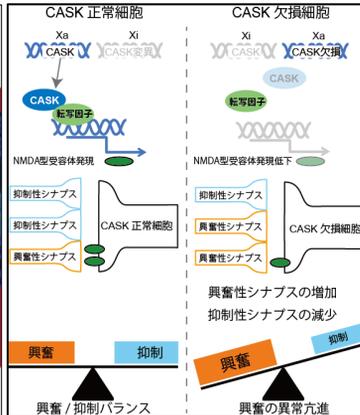


小腸で粘液に包まれ排虫される旋毛虫

分子細胞生理学教室

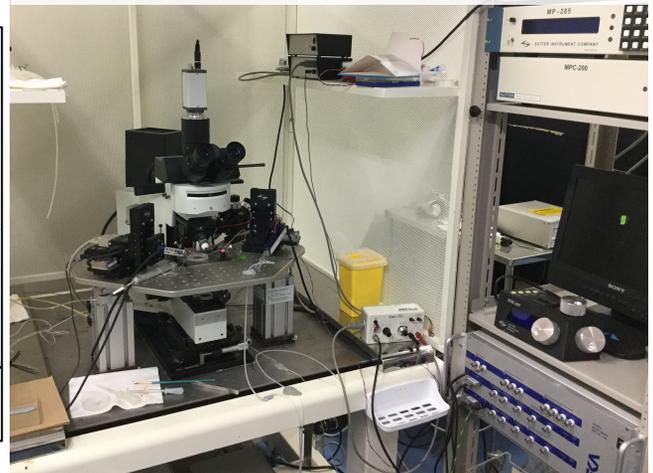
私たちの研究室では、ゲノム編集法を用いた発達障害モデル動物の開発、神経回路の電気生理解析、機械学習を応用した動物の行動解析を組み合わせることで、発症メカニズムを理解し、新しい治療戦略の確立を目指しています。

発達障害の発症メカニズムの解明



Mori et al. Mol. Psychiatry 2019

神経回路動作原理の電気生理解析



AIに基づく機械学習を用いたマウスの行動解析



連絡先

〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1

信州大学学術研究院医学系分子細胞生理学教室

電話: 0263-37-3775

田淵克彦: ktabuchi@shnshu-u.ac.jp

森琢磨: mori@shinshu-u.ac.jp