

本研究では EP4 発現亢進の分子機序を解明するため、胚や稚魚が透明であり、蛍光タンパクによる EP4 プロモーター活性の可視化が可能なゼブラフィッシュを使用して、EP4-EGFP レポーターゼブラフィッシュを作製した。ヒト EP4 に相当するゼブラフィッシュ EP4b の上流 2084 bp について検索プログラムを用いてプロモーター領域を検索し、既報のヒト EP4 プロモーター領域 (Seira et al., *Pharmacol Res Perspect*, 2018) と相同性のある領域を含むようプライマーを作製した。長さの異なるインサート DNA (1246 bp, 315 bp) をクローニングした後、Tol2 ベクターに導入してコンストラクトを作製し、野生型ゼブラフィッシュ受精卵に導入したところ、受精後 1 日および 4 日に EGFP 発現が見られた。これらの結果より、ゼブラフィッシュ EP4b のプロモーター領域がヒト EP4 のプロモーター領域と近い位置にあることが示唆された。今後は、この遺伝子改変ゼブラフィッシュを用いて、EP4 発現を亢進する分子機序を検討してゆく予定である。

16.

TRPM7 チャンネル阻害薬 2-APB は N 末端領域に作用して効果を発揮する

(細胞生理学分野)

○井上 華、水本 遼、横山 詩子

(順天堂大学医学部薬理学教室)

村山 尚、小林 琢也

TRPM7 チャンネルは Mg^{2+} 透過性の陽イオンチャンネルで、細胞増殖や遊走において重要な役割を果たしている。いくつかの癌細胞ではその発現量の増加が病態を悪化させることが報告されていることから、TRPM7 チャンネルの阻害は癌治療の標的となり得るが、現在までのところ、TRPM7 特異的阻害薬は存在していない。そこで本研究では、TRPM7 を阻害する既存の化合物 2-aminoethyl diphenylborinate (2-APB) の作用部位を明らかにし、チャンネルゲートの動作原理を予測することにより、より特異性の高い阻害薬を設計できると考えた。TRPM7 の N 末端、C 末端領域は共に細胞質に存在し、C 末端領域にはセリン/スレオニンキナーゼ活性のあるキナーゼドメインがある。我々はまず始めにキナーゼドメインを欠損した TRPM7- Δ kinase 変異体を作製し HEK293

細胞に発現させ、パッチクランプ法により TRPM7- Δ kinase 電流を測定した。細胞外に 2-APB を添加すると、チャンネル電流は有意に抑制されたことから (201.9 ± 27.1 pA/pF and 42.8 ± 7.57 pA/pF, before and after 2-APB application, respectively, $n = 5$)、キナーゼドメインは 2-APB のターゲットではないことが示された。次に N 末端領域の寄与を調べるため、TRPM7 のホモログで 2-APB により活性化される TRPM6 の N 末端領域を用いてキメラチャンネル (M6NTR-TRPM7) を作製した。M6NTR-TRPM7 電流は 2-APB により抑制されなかった (57.3 ± 4.7 pA/pF and 60.3 ± 4.7 pA/pF, before and after 2-APB application, respectively, $n = 5$)。これらの結果は 2-APB の作用部位が TRPM7 の N 末端領域内であり、かつ TRPM6 の N 末端領域とホモロジーの低い部位であることを示唆している。

17.

小胞体ストレス応答の破綻による糖尿病発症機構の解明

(未来医科学研究寄付講座、医学総合研究所運動器科学研究部門)

○藤田 英俊、中島 利博

(疾患モデルセンター)

熊谷 勝義

(未来医科学研究寄付講座)

荒谷 聡子

(生化学)

平本 正樹

(分子病理学)

金蔵 孝介、黒田 雅彦

(医学総合研究所運動器科学研究部門)

松本 滉平

ウォルフラム症候群は、常染色体劣性遺伝性疾患であり、日本における患者数はおよそ 200 人である。代表的な遺伝性の一型糖尿病であり、いまだその根本的な治療法が確立していない疾患でもある。若年で糖尿病が発症し、その原因遺伝子として、Wolfram syndrome 1 (WFS1) が 1998 年に同定されている。WFS1 は主に細胞内小器官である小胞体に存在する膜タンパク質として、小胞体ストレスの減弱に機能していると考えられている。これまでの研究

により、このWFS1の変異により、膵臓のβ細胞において、小胞体ストレスが高度に上昇し、糖尿病を引き起こすことが明らかになってきた。WFS1遺伝子欠失マウスモデルを用いた研究から、糖尿病の発症には、タンパク質の分解制御に機能するE3ユビキチンリガーゼであるシノビオリンの発現の減弱が重要であることが報告された。しかしながら、シノビオリンの発現の減弱による病態発症の分子機序についてはいまだ不明のままである。本研究では、ウォルフラム症候群で認められる膵臓におけるシノビオリンの発現の減弱による糖尿病発症の分子基盤を明らかにすることを目的とし、膵臓特異的シノビオリンノックアウトマウスを作製した結果を報告する。

18. 東京医大の学内共同研究に対する意識調査～女性・若手研究者の支援に向けて～

(細胞生理学・ダイバーシティ推進センター)

○田代 倫子

(ダイバーシティ推進センター)

荻野 令子、持田 澄子

(ダイバーシティ推進センター、疾患モデル研究センター)

須藤カツ子

(ダイバーシティ推進センター、国際医学情報学)

小島多香子

(ダイバーシティ推進センター、遺伝子診療センター・循環器内科)

稲垣 夏子

(ダイバーシティ推進センター、免疫学)

天野 栄子

(ダイバーシティ推進センター、皮膚科)

大久保ゆかり

背景：旧医師・学生・研究者・支援センターでは、女性医師／研究者の活躍推進のため、研究継続支援、ライフイベントからの研究復帰の支援、共同研究のコーディネートなどで成果を挙げてきた。令和元年度よりダイバーシティ推進センターへと組織改変され、引き続き女性支援に重点を置きながら本学全体の研究力アップにつながる医師／研究者の支援体制を検討し、活動している。

目的：東京医大発の研究の活性化と女性ならびに若手医師／研究者の支援ツールとして「共同研究基礎モデル」を構築する。第一段階として、医師／研究者の研究環境の現状と共同研究に対する希望を調査し、実態を把握する。

方法：本学に在籍する教員および臨床研究医に研究テーマと共同研究の希望について、紙媒体（インターネットからの解答も可）によるアンケート調査を行い、分析した。

結果：教員805件、臨床研究医110件に依頼し、193件（回収率21.1%）の回答を得た。職位別にみた回答率は差がなかったが、施設別にみると大学病院に比べて茨城医療センターや八王子医療センターからの回答率が低かった。共同研究の希望は約半数の89件だった。その中で共同研究のコーディネートの希望件数は42件あり、助教と臨床研究医からは17件だった。

考察：本調査の結果から、共同研究に興味はあるものの、実行にはハードルが高いと感じている人が多いと読み取れた。制約の多い大学組織の中で、限られた研究時間内で、お互いが納得できる研究を進めることは容易ではない。しかしながら、研究活性化のために、研究情報の共有や慎重な共同研究のコーディネートには需要がある。この結果を「共同研究基礎モデル」の構築に反映させたい。

また今後、調査精度を上げるため回答率を上げることが望ましく、多忙でも回答しやすいようにICTを活用するなど、調査方法を検討する課題が得られた。

本研究は学長裁量経費研究助成によった。

19. 低学年におけるレポートの構造的記述法の指導は高学年の臨床実習における自己省察を促進する

(産科婦人科学分野)

○野平 知良

(医学教育学分野)

油川ひとみ、三苫 博

【背景】2015年度より産科婦人科学分野では臨床実習中の「日記」の提出を毎日の課題としている。教員は毎日「日記」を読みコメントを返信するが、