

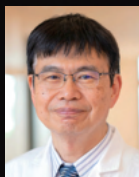
第16回 In vivo 実験医学シンポジウム バイオイメーjingによる 先端医学研究の開拓

抄録集

オーガナイザー

岡野 栄之

慶應義塾大学
再生医療リサーチセンター
教授、センター長



岡野 栄之

慶應義塾大学 再生医療リサーチセンター 教授 / センター長

遺伝子改変マウスの用いた
パーキンソン病の前臨床期、発症前診断法の開発



武部 貴則

大阪大学 大学院医学系研究科 / 東京科学大学 総合研究院
シンシナティ小児病院 消化器部門・発生生物学部門 /
横浜市立大学 コミュニケーション・デザイン・センター 教授

In toto biological framework
for human development



山崎 聡

東京大学医科学研究所 教授

造血幹細胞の階層性と多様性を解き明かす
多スケール解析:次世代医療への橋渡し



末松 誠

公益財団法人実中研 所長・慶應義塾大学WPI-Bio2Q

がんから認知症へ:イメージングメタボロミクス
によるトランスレーション

日時

2025年12月3日(水) 13:00~17:25 シンポジウム
17:30~18:45 情報交換会

会場

東京ミッドタウン 4階 大会議室:シンポジウム
八重洲カンファレンス 5階 イベントスペース:情報交換会

遺伝子改変マーマーモセットを用いた パーキンソン病の前臨床期、 発症前診断法の開発

岡野 栄之

慶應義塾大学
再生医療リサーチセンター

パーキンソン病（PD）は、発症早期に介入可能な信頼性の高いバイオマーカーを欠いていることが大きな課題となっています。私たちはこの問題に挑むべく、世界で初めてヒトの病
因性 α シヌクレイン（SNCA）A30P変異遺伝子を導入し、実中研との共同で遺伝子改変マ
ーモセットによるPDモデルを確立しました。このトランスジェニックマーマーモセットは、運動
機能障害、ドーパミン神経の脱落、さらには α シヌクレイン病理といったPD様の症状を示
すことが明らかとなりました。特に注目すべきは、発症前段階の解析です。この段階におい
て、レム睡眠行動異常（RBD）様の筋緊張や広範なオリゴマー型 α シヌクレインの蓄積が確
認されましたが、ルイ小体は認められませんでした。さらに縦断的な機能的MRI解析により、
予期せぬ所見として橋核（PN）の過活動が発症前に認められ、これが後の運動低下と正の
相関を示すことを見出しました。橋核は皮質下や小脳と広範に関連しており、PNの過活動
がPD症状に結び付く回路メカニズムの存在が示唆されました。重要なことに、この知見は
トランスジェニックマーマーモセットにとどまらず、SNCA重複（PARK4）という稀な家族性
PD患者の発症前段階、さらにはPD発症リスクの高いRBD患者においても橋核の過活動が確
認され、PN過活動が発症前バイオマーカーとして有用であることを実証しました。加えて、
我々はマーマーモセット脳の詳細なMRIアトラスを構築してきており、このリソースは脳回路の
精緻な同定や疾患メカニズム解析を可能にします。遺伝子改変マーマーモセット研究と脳アト
ラスの開発を組み合わせることにより、ヒト神経疾患の病態理解と早期診断、さらには新たな
治療戦略の開拓へとつながる道筋が拓かれつつあります。

主な学会活動

国際幹細胞学会 (International Society for Stem Cell Research, ISSCR) 理事長 2025.7~

日本脳科学関連学会連合 代表 2025.4~

前 日本再生医療学会理事長（~2025.3）

前 日本炎症・再生医学会理事長（~2025.7）

造血幹細胞の階層性と多様性を 解き明かす多スケール解析： 次世代医療への橋渡し

山崎 聡

東京大学医科学研究所

造血幹細胞（Hematopoietic Stem Cells; HSC）は自己複製能と多分化能を備え、生涯にわたり全血球系を供給する組織幹細胞であり、HSC移植や遺伝子治療の基盤をなす極めて重要な細胞である。しかし、HSCは生体内において極めて希少であり、その臨床応用を飛躍的に拡大するためには、機能を保持したまま体外で安定的に増幅する技術の確立が不可欠であった。我々はこの難題に挑み、世界に先駆けてHSCの増幅技術を開発し、新たな治療応用の扉を開いた。さらに、従来の静的解析では把握し得なかったHSCの多様性を解明するため、時系列バイオイメーjingと機械学習、特に深層学習を応用した解析手法を導入した。その結果、熟練の研究者でさえ識別困難な微細形態変化や運動パターンに基づき、HSCの機能的不均一性を抽出するとともに、移植後の造血再構築能や分化能といった臨床的アウトカムを高精度に予測するシステムを構築することに成功した。さらに我々は、この増幅・予測技術が遺伝子治療分野に応用可能である点に着目している。すなわち、特定の遺伝子変異を有する患者由来HSCに対し、体外での修復と増幅を施したうえで自家移植へと応用する革新的な細胞・遺伝子治療戦略の実現を目指している。本講演では、バイオイメーjing、機械学習、そしてHSC増幅という三領域の先端技術を融合させ、難治性血液疾患の克服に挑む我々の研究戦略とその展望を提示する。

がんから認知症へ： イメージングメタボロミクスによる トランスレーション

末松 誠

公益財団法人実中研

実中研では2023年11月に世界最高水準の高磁場MRI（11.7 Tesla with 22-cm bore）を導入した。MRIとして生体から光学的な断面情報を得る能力（空間分解能）が向上するだけでなく、生体局所に関心領域（ROI）を設定し、MR Spectroscopy (MRS)の情報を収集することによって非侵襲で精密な代謝物濃度情報を得ることが可能となった。生体内の代謝物はその構造（官能基）に特異的な化学シフトを有しており、強大な静磁場をかけることによって検出することが可能である。また同一個体において経時的に病態を追跡できることが大きな特色である。一方で代謝物の検出が官能基構造に依存しているため、既存情報のみで共通の官能基を有する代謝物の個々の識別は困難である。このため質量分析イメージング技術による突合解析に基づく比較が重要である。静磁場が強大になることにより、ノイズが劇的に低下し、代謝スペクトルの分解能が向上する結果、帰属未知の代謝物も検出できるようになるので、帰属決定のためのさらなる基礎研究が必要である。CIEMでは超免疫不全（NOG）マウスを用いたヒト由来細胞体内再構成系を駆使した研究、あるいは神経変性疾患モデルとして遺伝子改変マーマーセットを利用した研究を推進してきた。特にアルツハイマー病研究では神経細胞死とグルコース利用の低下の関係に注目が集まっている。これはがん細胞におけるWarburg効果と逆の動態とも考えられる。がんの化学療法耐性には糖代謝異常が重要な役割を果たし、酵素分子が重要な分子標的になり多くの薬剤が開発途上にある。これらの抗がん剤候補薬の中にマウス認知症モデルで効果を発揮する可能性のある薬も見いだされつつある。しかしヒトにフィードバックできる高次脳機能異常を従来のマウスモデルで再現することには限界があり、今後遺伝子改変マーマーセットモデルによる検証に大きな期待がかかる。講演ではCIEMにおけるIn vivo実験医学の進捗と高磁場MRIから得た成果を紹介したい。

In toto biological framework for human development

武部 貴則

大阪大学 大学院医学系研究科
東京科学大学 総合研究院
シンシナティ小児病院
横浜市立大学

近年、ヒト多能性幹細胞由来オルガノイド技術の進展により、発生過程や疾患病態をin vitroで再構築する試みが急速に広がっている。しかし、臓器成熟や病態進展の本質的理解には、全身性ネットワークとの接続、すなわち移植系に基づくin vivo解析が不可欠である。我々はこれまでに、ヒト血管内皮細胞や肝臓オルガノイドを用いた移植モデルを確立し、コロナウイルス感染症や、抗胸腺グロブリン製剤投与による血管障害の動態を生体イメージングにより実時間で可視化することに成功した。特に、頭蓋窓内への移植系を用いたintravital imagingの応用により、血小板凝集、補体沈着、血流途絶などの時空間的過程を細胞レベルで追跡し、薬剤誘発性血管病変の新規メカニズムを明らかにした。これらの成果は、単なる静的な組織観察を超え、動的な「細胞間の振る舞い（single-cell choreography）」を捉えるという概念を提示するものである。さらにこのような、ヒトオルガノイド、生体イメージング、そしてコンピュータビジョンを三位一体で統合する「in toto biological framework」という新たな視座を駆使することで、胎児期に特有な多系統間相互作用や臓器間クロストークを包括的に解析する試みを進めている。

本講演では、ヒトオルガノイド移植系を基盤とするin vivoイメージング研究の最前線を紹介するとともに、発生・疾患研究、さらには創薬や再生医療応用への展望を議論する。移植技術と生体イメージングの融合は、オルガノイド研究を次の段階へと押し上げる戦略的アプローチであり、ヒト生物学の理解を深化させる強力なプラットフォームとなると期待される。