

Title	平成30年度福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集
Sub Title	
Author	福澤基金運営委員会(Fukuzawa kikin un'ei iinkai)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2018
Jtitle	
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-00002018

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

平成 30 年度

福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金

事業報告集

福澤基金運営委員会

目 次

はしがき

福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金規程

ページ

1. 国外留学補助・・・・・・・・・・・・・・・・・・(1)
2. 研究補助・・・・・・・・・・・・・・・・・・(6)
3. 出版補助・・・・・・・・・・・・・・・・・・(36)

は し が き

「福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金」は昭和 36 年、当時の高村象平塾長の提唱により塾内外の協力を得て設置されたものである。

その目的は、義塾における学問の振興、研究者の育成にあり、特に若手教員の海外への派遣、有益な研究に対する補助、学術書出版に対する補助などが、その主たる事業になっている。

まず海外留学生の派遣について言えば、明治 32 年慶應義塾は私学として最初の海外留学制度を実施して 6 名の若い研究者を欧米諸国に留学させ、以来現在に至るまで継続している。しかし第 2 次世界大戦の前後約 10 年は中断せざるを得ず、戦後海外への留学生派遣が再開されたが、中断があったため、その対象が中高年層に片寄る傾向が見られた。

そこで、本基金では従来の留学制度とは別に、将来義塾における学問研究の中核となるべき若手教員を国外に留学させるための補助を行うことにしたのである。

一方、研究費補助については、昭和 24 年「慶應義塾学事振興資金規程」が制定され、この規程に基づき今日まで学術上有益な研究業績に対する表彰および学術上の研究に対する補助が行われている。しかし学事振興資金による研究費補助は、当初その交付範囲を広げる目的で補助金額に上限を設けたため、多額の経費を要する研究が十分な補助を受けられないようになった。

この点にかんがみ本基金はその設置以来、特に多額の経費を要する個人または共同の研究を対象に研究費補助を行うこととし、現在もその趣旨に則って運用されている。

さらに出版補助については、本基金ではわが国の学問を広く海外に紹介する意味も含めて、主として外国語による学術書の出版に限って補助を行っている。また、国際的影響力のある海外学術誌に研究論文を発表するための掲載料の補助を昭和 54 年から行っている。

以上本基金の概略について述べたが、年間の事業件数が少ないため、本基金による事業報告書は 3 年に 1 回の発行とし、今回は平成 28 年から 30 年度の 3 年分を掲載した。

令和 2 年 3 月

福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金規程

昭和 36 年 7 月 20 日 制定

昭和 37 年 5 月 21 日 改正

昭和 42 年 2 月 10 日 改正

昭和 46 年 12 月 14 日 改正

第1条 慶應義塾に福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金(以下「福澤基金」という。)をおく。

第2条 福澤基金は慶應義塾の学事振興ならびにこれに関連する事業の資金を恒久的に確保することを目的とする。

第3条 福澤基金は法人ならびに個人の寄附による。

第4条 福澤基金はその果実を第2条の目的遂行の資金とするために積立てるものとする。ただし寄附者の希望によっては全部もしくはその一部を直ちに資金として運用することができる。

第5条 福澤基金により運営する事業は次の各号とする。

- 1 教職員の海外派遣
- 2 教職員の研究費の給付
- 3 図書ならびに資料の購入
- 4 その他本塾学事の振興に必要と認められる事項

第6条 福澤基金運営のため福澤基金運営委員会(以下「運営委員会」という。)をおく。

第7条 運営委員会は、委員長1名、委員若干名および委員中より選ばれたる常任幹事若干名をもって構成する。

第8条 委員長は塾長とする。

第9条 委員および常任幹事は塾長が委嘱し、任期はいずれも2年とする。ただし重任を妨げない。

第10条 ① 運営委員会に顧問をおくことができる。

② 顧問は塾長が委嘱する。

第11条 運営委員会は毎年1回総会を開催し、常任幹事会は必要に応じ委員長が招集し開催する。

附 則

第12条 本規程は昭和36年7月20日から施行する。

附 則(昭和37年5月21日)

第13条 本規程は昭和37年4月1日から施行する。

附 則(昭和42年2月10日)

第14条 本規程は昭和42年4月1日から施行する。

附 則(昭和46年12月14日)

第15条 本規程は昭和46年12月14日から施行する。

No.1 福澤基金（国外留学補助）2018（平成30）年度

研究代表者	所属	病理学教室	職名	助教
	氏名	藏本 純子		
研究課題				
β -catenin 過剰発現に伴う肝脂質代謝異常が寄与する幹細胞がん発がん機構の解明				
研究分担者または協力者の氏名			所属・学科・職名	
研究成果実績の概要				
<p>背景：Wnt/β-catenin シグナル経路は幹細胞がん発がん過程に深く関わっていることが知られている。我々は、肝特異的 β-catenin 過剰発現ゼブラフィッシュモデル(Tg(fabp10a:pt-β-cat))を使用し、β-catenin 過剰発現に伴う肝脂質代謝異常，特にコリン代謝異常が寄与する肝細胞がん発がん機構の解明を試みる。</p> <p>結果：Wild type(WT)ゼブラフィッシュ肝組織検体，組織学的に肝細胞がんと考えられる Tg(fabp10a:pt-β-cat))肝組織検体を用い，液体クロマトグラフィー質量分析にて，脂質代謝に関与する分子のタンパク質量をおこなったところ，Tg(fabp10a:pt-β-cat)肝組織は WT 肝組織と比較して，ホスファチジルコリン(PC)が有意に高いことがわかった。次に，PC 合成経路の酵素 PEMT，CPT/CEPT に着目し，それぞれの遮断薬である Bezafibrate, Meclofenoxate を WT ゼブラフィッシュ，Tg(fabp10a:pt-β-cat)ゼブラフィッシュを交配させ得られた卵から孵化した稚魚に投与し，3 日後に肝臓の大きさ，組織学的な変化をコントロール群（薬剤非投与群）と比較した。その結果，Tg(fabp10a:pt-β-cat)の形質を受け継ぐ稚魚群において，Bezafibrate, Meclofenoxate を投与した場合に，コントロール群と比較して有意に肝臓が小さく，増殖活性を可視的に測定できる EdU 染色では EdU 陽性細胞が有意に減少していた。</p> <p>考察：Tg(fabp10a:pt-β-cat)の形質を受け継ぐ稚魚群において，PC 合成を阻害することで，肝細胞の増殖活性が有意に抑制されることがわかった。この結果から，Wnt/β-catenin シグナル経路が活性化された肝細胞がんにおいても，PC が，がん細胞の増殖活性に重要な役割を担っていることを推察する結果であると考え。現在，留学期間を延長し，ゼブラフィッシュ，ヒト肝細胞がん株を使用し，β-catenin が関与するコリン経路活性メカニズム，ホスファチジルコリンが寄与する肝細胞がん発がん機構について更なる検討を加えている。</p>				
本研究課題に関する発表				
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)	

No.2 福澤基金（国外留学補助）2018（平成30）年度

研究代表者	所属	理工学部応用化学科	職名	助教
	氏名	萩原 学		
研究課題				
X線・中性子散乱を用いた複合酸化物の局所構造解析				
研究分担者または協力者の氏名			所属・学科・職名	
研究成果実績の概要				
<p>留学期間：2018年9月1日～2019年8月31日</p> <p>留学先：ノルウェー王国・ノルウェー科学技術大学</p> <p>【留学の概要・成果】</p> <p>金属酸化物は電子回路素子や電池、エネルギー変換素子などに広く用いられている重要な材料である。金属酸化物の様々な特性の大部分は結晶構造によって決まるため、結晶構造と材料特性との関係性の解明はより優れた次世代材料の開発に直結する。とくに近年の材料科学では、X線の回折現象を利用した通常の方法によって観測される材料全体の“平均的な”結晶構造に加えて、化学結合の歪みや金属イオン（カチオン）の分布といったより“局所的な”構造が材料特性を決める重要な因子として注目されている。本留学では、酸化物材料の中でもとくに熱を電気に変換することのできる熱電変換材料に着目し、ノルウェー科学技術大学への1年間の滞在により熱電変換材料の特性と局所的な結晶構造との関係性を解明することを目指した。</p> <p>優れた熱電変換特性を示す材料を創製するには、物質中の熱伝導の抑制が鍵となる。そこで複数種類のカチオンが混ざった“複合カチオン”を有する酸化物を低い熱伝導率をもつ候補物質として選定し、その合成とX線・中性子散乱を用いた結晶構造解析を試みた。その結果、チタン酸ランタンカリウムという新規物質の合成に成功し、この物質が通常酸化物に比べて大幅に低い熱伝導率を有することを実証することができた。さらに、この物質の局所構造を明らかにするため、放射光施設にて測定したX線散乱のデータを逆モンテカルロ法と呼ばれるコンピュータシミュレーションにより解析した。この解析により、ランタンとカリウムのイオンが結晶内でランダムに位置することによって結晶格子の振動による熱伝導を効果的に抑制していることが明らかになった。このような複合カチオンによる熱伝導の抑制はこれまで着目されてこなかったため、本留学の成果は熱電変換材料の開発に大きく貢献するものと期待される。</p>				
本研究課題に関する発表				
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)	
萩原学・ Sverre M. Selbach・ 藤原忍	A サイト複合ペロブスカイト 型構造に基づく酸化物熱電材 料の設計と合成	第 39 回電子材料研究討 論会	2019年11月29日	

No.3 福澤基金（国外留学補助）2018（平成30）年度

研究代表者	所属	総合政策学部	職名	准教授
	氏名	杉原 由美		
研究課題				
多文化共生に向き合う第二言語教育と多文化教育の研究－移民国家カナダの教育場面における文化的差異の表出と対応				
研究分担者または協力者の氏名			所属・学科・職名	
研究成果実績の概要				
<p>本研究では、移民を受け入れ多文化主義を政策に掲げるカナダにおける第二言語教育と多文化教育の調査・研究を行った。目的は、日本社会が多様な海外からの移住者の受け入れを推進している状況下において、多言語多文化共生を支える第二言語教育と多文化教育への示唆を得ることである。具体的には、留学先であるブリティッシュ・コロンビア大学(UBC)において、カナダの中でも特にアジア系移民が多いバンクーバー地域を対象とし、1)高等教育の英語教育と異文化間教育、2)成人移民対象の英語教育、3)先住民の社会運動の調査研究を行った。以下に概略を記す。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) UBC 留学生対象のアカデミック・イングリッシュクラスにおいて、特に文化的差異がどのように扱われているのかを中心に 6 ヶ月に渡る参与観察を行った。その上で、当該クラス担当講師と共同で、履修者の日本人学生 2 名が文化的差異をどのように解釈しているのかを追究するインタビュー調査研究を行った（現在共著論文執筆中）。また、言語教育者を育成する大学院の異文化間教育科目を聴講して、教育場面で文化的差異がどのように扱われているのかを追究した上で、日本における言語と異文化を扱う授業での文化的差異の扱いについて考察し小論にまとめた。 2) カナダの成人教育について大学院授業を聴講して学びながら、公立セカンダリースクールにおいて当該地域の学校に通う生徒の保護者を対象とした英語の会話教室に参加してミクロな文脈を観察した。その上で、バンクーバー周辺地域における成人移民対象の英語教育がどのように行われているのか Web 情報収集および調査を行って、日本における地域日本語教育への示唆を得る目的で小論にまとめた。 3) カナダにおけるマイノリティである先住民の尊厳回復の社会運動が盛んに行われていることに注目し、成功事例である 'Idle No More' Movement について調査研究を行って小論にまとめた。 <p>また、UBC の日本研究センターと言語リテラシー教育学部、そしてプリンストン大学の日本語教育フォーラムにて、日本の教育現場における研究を発表した。広く北米の言語教育者および日本研究の専門家と意見交換を行ったことにより、日本において多言語多文化共生を支えるための日本語教育と多文化教育を検討するための新たな視点を得たことも成果である。</p>				
本研究課題に関する発表				

発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)
Yumi Sugihara Yoshida	Promoting Positive Attitudes for Linguistic and Cultural Diversity in Higher Education in Japan	Centre for Japanese Research Lunchtime Lecture, The University of British Columbia	2019/2/26
Yumi Sugihara Yoshida	Developing critical literacy through the construction of active knowledge in intercultural communication	Language & Literacy Education Research seminar, Faculty of Education, The University of British Columbia	2019/6/27
Yumi Sugihara, Takao Tomono (杉原由美・伴野崇生)	Toward inclusive campus for diverse Japanese language user: Examine the lecture targeting linguistic-majority students in a Japanese University (多様な日本語使用者を包摂する大学キャンパスをめざす講義の検討: 言語的多数派への働きかけの観点から)	Princeton Japanese Pedagogy Forum	2019/5/11

No.4 福澤基金（国外留学補助）2018（平成30）年度

研究代表者	所属	産業研究所	職名	教授
	氏名	清田耕造		
研究課題				
経済のグローバル化と国内労働市場				
研究分担者または協力者の氏名			所属・学科・職名	
Theresa Greaney			University of Hawaii-Manoa, Department of Economics, Associate Professor	
研究成果実績の概要				
<p>概要</p> <p>近年の英国における Brexit や米トランプ政権の保護主義的な通商政策，米中の貿易摩擦の拡大など，経済のグローバル化の負の側面が注目を浴びている．しかし，これまでの研究では最終財の貿易を前提としており，最終財と中間財の違いは必ずしも考慮されていないという問題があった．2000 年以降，最終財の貿易だけでなく中間財の貿易も拡大していることを踏まえると，最終財の貿易のみを前提とした経済モデルでは，国際貿易・産業集積の要因や影響を見誤ってしまう可能性がある．</p> <p>本研究では最終財貿易と中間財貿易の違いに注目し，貿易の要因や影響の分析を試みた．その第一歩として，二国間の貿易パターンに注目し，最終財と中間財の貿易パターンの違いをハワイ大学経済学部の Theresa Greaney 教授と分析した．研究の方法は，グラビティ・モデルの推定に基づくものである．グラビティ・モデルの研究はこれまでも数多く行われているが，最終財と中間財を分離するという試みは，Baldwin and Taglioni (2014, JBEF) 以外には行われていない．この Baldwin and Taglioni (2014) は，部品貿易の活発な東アジアにおいては，グラビティ・モデルの説明力が落ちると指摘しているが，彼らの研究は各財を単純に消費財と部品に分類するというものであり，同じ財が中間財だけでなく最終財としても利用される可能性を考慮していなかった．</p> <p>そこで本研究は最終財と中間財それぞれについてグラビティ・モデルを推定し，それぞれの要因の類似点・相違点を分析した．各財が中間財だけでなく最終財にも利用される可能性を考慮するため，データには国際産業連関表を用いた．疑似ポワソン最尤法（Pseudo Poisson Maximum Likelihood）による推定の結果，グラビティ・モデルは最終財だけでなく中間財の貿易パターンも説明できることが明らかになった．我々の結果は Baldwin and Taglioni (2014) の結果とは異なるものである．そこで我々は，その原因についても分析した．分析の結果，グラビティ・モデルの説明力が落ちるのは，中間財と最終財の違いではなく，サンプルサイズの問題や定式化の問題にあることを明らかにした．</p> <p>現在はこれらの結果をまとめた論文を執筆中であり，国際的な学術雑誌に掲載すべく準備を進めている．</p>				
本研究課題に関する発表				
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)	
Theresa Greaney	The Gravity Model and Trade in Intermediate Inputs	Applied Microeconomics Workshop, University of Hawaii-Manoa	2019 年 2 月 12 日	

No. 5 福澤基金（研究補助）2018（平成30）年度

研究代表者	所属	文学部	職名	教授	円
	氏名	岡田 あおい	氏名（英語）	Aoi Okada	
研究課題（日本語）					
近世都市の人口と家族－飛騨高山の宗門改帳を史料として－					
研究課題（英訳）					
Urban Population and Family in Early Modern Japan –A Case of Takayama					
研究組織					
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position			
岡田あおい (Aoi Okada)		文学部			
1. 研究成果実績の概要					
<p>本研究の最終的な目標は、近世都市の人口と家族を歴史人口学の手法を用いて解明することである。近世都市の歴史人口学的研究は数が少ない。その理由は、史料が残存していないことにある。しかし、飛騨高山には約 100 年間に及ぶ宗門改帳が保存されている。この貴重な史料は、慶應義塾大学名誉教授速水融先生のもとで、マイクロフィルム化され、千葉大学名誉教授故佐々木陽一郎先生のもとで分析がなされてきた。2017年佐々木先生が急逝され、先生のご遺志により史料は慶應義塾大学岡田研究室に移された。</p> <p>本研究の一連の流れは、以下のとおりである。まず、このデジタル化された宗門改帳から歴史人口学の手法にのっとり基礎シート(BDS)を作成する。次に、基礎シートをパソコンに入力し、データベースを作成する。データベースが完成した段階で、基本的な人口指標(出生・死亡・移動)と家族指標(世帯規模・世帯構成)の分析を行う。</p> <p>本研究は、デジタル化された飛騨高山の宗門改帳から基礎シートを作成するという、基本的な作業を3年間で行う計画である。まず、初年度である本年は、故佐々木陽一郎先生が作成された基礎シートがすでに劣化し始めているので、これのコピーをとり利用可能な状態にした。この作業と同時に、デジタル化された宗門改帳の目録を作成し、目録に従ってデジタル化された宗門改帳の紙焼きおよび簡易製本(504冊)を行った。</p> <p>宗門改帳の残存期間は、壱之町54年間、弐之町99年間、三之町7年間である。史料の中で最も残存期間の長い壱之町の宗門改帳から基礎シートを作成することにし、作業を開始した。作業は、故佐々木先生作成の基礎シートと照らし合わせながら、現在歴史人口学で共通のフォーマットの基礎シート(BDS)を新たに作成する形で進めている。</p>					
2. 研究成果実績の概要（英訳）					
<p>The final goal of the present research is to clarify the population and families of the early modern city by using the methods of historical demography. There has been little research into the historical demography of the early modern city. However, shūmon aratame chō (SAC, “religious inquisition registry books”) for over approximately 100 years have been maintained in Hidatakayama. These valuable historical records were converted to microfilm by Professor Emeritus Akira Hayami of Keio University. Then, the late Professor Emeritus Yoichiro Sasaki of Chiba University created and analyzed basic data sheets (BDS). Professor Sasaki passed away suddenly in 2017, and according to his will these historical records were moved to the Okada Research Laboratory at Keio University. In the present research the plan for the first three years is to perform the basic work of creating basic data sheets from digitized SAC of Hidatakayama. This year, which was the first year, we photocopied the basic data sheets that the late Professor Yoichiro Sasaki had created but were badly deteriorating, and put them into a usable condition. At the same time we created a table of contents for digitized SAC, made photographic prints of the SAC based on the table of contents, and created bound volumes. This extends to 504 volumes. Now we are creating basic data sheets (BDS) by using the SAC of Ninomachi, which among these historical records have been preserved for the longest time.</p>					
3. 本研究課題に関する発表					
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)		
岡田あおい	「歴史人口学」『よくわかる家族社会学』	ミネルヴァ書房	近刊		

No. 6 福澤基金（研究補助）2018（平成30）年度

研究代表者	所属	文学部	職名	准教授		
	氏名	藤澤 啓子	氏名（英語）	Keiko K. Fujisawa		
研究課題（日本語）						
良好な小学校適応につながる就学前の環境要因に関する調査研究						
研究課題（英訳）						
A survey study on pre-school environmental factors that lead to successful adaptation to elementary school life						
研究組織						
氏名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
藤澤啓子 (Keiko K. Fujisawa)		文学部・准教授				
中室牧子 (Makiko Nakamuro)		総合政策学部・准教授				
1. 研究成果実績の概要						
<p>本年度は、保育環境評価スケールを用いた1年目の調査データについて、記述統計量の確認と探索的な分析を行った。同スケールを用いたアメリカにおける先行研究(Early et al., 2018)が示した4因子構造(学びの機会、相互作用、粗大運動、算数の学び)のうち、「学びの機会」及び「相互作用」の因子に関しては、本調査データにおいて高い内的一貫性を確認できた。「学びの機会」及び「相互作用」それぞれについて、1因子とする確証的因子分析を行ったうえで、クラスごとにそれぞれの因子についての因子得点を求めた。そして、集団レベルの予測変数として、「学びの機会」因子得点、「相互作用」因子得点、クラス担当保育士の平均学歴及び平均職歴、個人レベルの予測変数として、各児の月齢、性別、出生体重、及び保育料とし、結果変数を乳幼児発達スケールの総得点とするマルチレベル分析を行い、保育の質が子どもの発達状況に関連するか検討した。その結果、「学びの機会」得点及び「相互作用」得点が高いほど、また、担当保育士の平均学歴が高いほど、クラスの子どもの発達状況が良好であることが見られた。また、個人レベルの変数である月齢の回帰係数の集団間変動を「相互作用」が予測するということが示され、「相互作用」得点の高いクラスでは、月齢が発達状況にもたらす効果が小さくなっている様子が見られた。このことは、「相互作用」得点が高いクラスでは、不利になりがちな早生まれの子どもの発達が底上げされている可能性を示唆するとも考えられる。今後、良質な保育と子どもの発達保障という観点から、さらに分析を進める予定である。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>The survey data that used the Early Childhood Environmental Rating Scale revealed high internal consistency in factors “Learning opportunity” and “Interaction” amongst four factors demonstrated in a previous study using the same scale (Early et al. 2018). Factor scores for both “Learning opportunity” and “Interaction” were calculated for each class. Then, a multi-level analysis was conducted to investigate associations between the quality of childcare and the developmental condition of the child, where “Learning opportunity”, “Interaction” and the average education and average years of service of nursery school teachers were group-level predictive variables, and the age, sex, birth weight of the child, as well as nursery fees were individual-level predictive variables, and the total score of the Kinder Infant Developmental Scale was the outcome variable. It was found that the higher the scores in “Learning opportunity” and “Interaction” and the higher the average education of the nursery school teacher, the better the developmental condition of the child in the class. Moreover, our analysis revealed that “Interaction” predicts the intergroup variation in the regression coefficient of child age, and the effect of age on the child developmental condition was shown to decrease in classes with a higher score in “Interaction”. This can be understood to imply that the development of children who were born in the first three months of the year and are therefore at a disadvantage are promoted in classes with a higher score in “Interaction”. We are going to carry the analysis a step further from the point of view of quality childcare and secure child development.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
藤澤啓子	保育の“質”と子どもの発達との関連:評価と課題	日本発達心理学会第30回大会 自主企画シンポジウム 保育の質が子どもの発達に与える影響—保育環境の「質」と「効果」の評価、課題—	2019.3.19			
中室牧子	自治体との共同研究の枠組み	日本発達心理学会第30回大会 自主企画シンポジウム 保育の質が子どもの発達に与える影響—保育環境の「質」と「効果」の評価、課題—	2019.3.19			

No. 7 福澤基金（研究補助）2018（平成30）年度

研究代表者	所属	経済学部	職名	教授		
	氏名	崔 在東	氏名（英語）	Jaedong Choi		
研究課題（日本語）						
第 2 次世界大戦後ソ連邦農村社会における火事・災害と国家災害保険：1946～1990						
研究課題（英訳）						
Fire, Disaster and National Disaster Insurance in the Post-World War II in the Soviet Rural Community: 1946-1990						
研究組織						
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
崔在東（Jaedong Choi）		経済学部・教授				
1. 研究成果実績の概要						
<p>革命直後の戦時共産主義期を経て新経済政策（ネップ）の導入を決定したレーニンの率いるボリシェヴィキ政権は、農民保護のために強制火災保険を導入した。</p> <p>国営火災保険の導入と同時に、第 1 次世界大戦と革命期に下火になっていた出火件数は再び急増し、1920 年代後半には革命前のピークをはるかに上回るものとなった。出火原因としては革命前と同様に放火が大きな割合を占めていた。ほとんどの火事・放火は経済的理由によるものであった。ネップ期だけでなく集団化期と第 2 次世界大戦直前の 1930 年代にも出火件数は高止まりを続いていた。農民は火災保険の中に経済的困難から抜け出す救済の手段を見出していた。</p> <p>大規模な徴兵と物価の急騰が起こる第 2 次世界大戦期には、革命前の第 1 次世界大戦期と同様に火災件数は下火になっていた。その主な理由は国営火災保険から期待される保険金では物価の上昇の下でもはや経済的メリットを期待できなくなり、火事に対する農民の対応が消極化したからである。</p> <p>ところが、戦後復興期には国営火災保険が正常化し、物価も安定し、それと同時に火災件数が再び著しく上昇した。このことは火災保険がソヴェト農民経営にとって経済的困難からの抜け道として機能し続けていたことを意味した。</p> <p>一方、国営火災保険事業は赤字に落ちることなく、常に大きな黒字を保ち、ボリシェヴィキ政権の財政の源泉となっていた。</p> <p>研究課題をまとめた論文「ソヴェト農村における火事、放火と国営火災保険：1917-1957」を慶應義塾大学経済学会『三田学会雑誌』第 111 巻 4 号（2019 年 1 月）に公刊した。</p> <p>さらに、目下、論文「ソヴェト農村における家畜の死亡、屠畜と国営家畜保険：1917-1957」を近いうちに学会誌に投稿する予定である。</p> <p>なお、1957 年から 1990 年までの火事・災害と国営災害保険について、目下ロシアの公文書館から収集してきた史料を整理し、投稿論文を執筆中である。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>The Bolshevik government decided to introduce a new economic policy (Nep) after the war-communism period immediately after the revolution, and introduced compulsory fire insurance to protect peasants.</p> <p>At the same time with the introduction of national fire insurance, the number of fires that had fallen during World War I and the Revolution surged again, and in the late 1920s, it surpassed the pre-revolutionary peak by far. As a cause of the fire, as in the pre-revolution period, arson was a large percentage. Most fires and arsons were for economic reasons. Not only during the Nep period, but also during the collectivization and the 1930s just before World War II, the number of fires remained high. Peasants have found in fire insurance a means of salvaging economic hardship, and the proportion of class fires has been very small.</p> <p>During the World War II, when large-scale conscription and price surges occurred, the number of fires went down as in the pre-revolutionary World War I period. The main reason is that with the insurance money expected from the national fire insurance, economic benefits can no longer be expected under the rise in prices, and farmers' response to fires has been weakened.</p> <p>However, during the post-war reconstruction period, the national fire insurance became normal, prices stabilized, and at the same time the number of fires rose sharply again. This meant that fire insurance continued to function as a way out of economic difficulties for Soviet peasants.</p> <p>On the other hand, the national fire insurance has always kept a large surplus without falling into a deficit, and has been a source of finance for the Bolshevik government.</p> <p>An article summarizing research subjects "Fire, arson and national fire insurance in Soviet peasant society: 1917-1957" was published in Journal of Keio Economics, Vol. 111, no. 4, 2019.</p> <p>And in the near future, the paper "Death and slaughter of livestock and national livestock insurance: 1917-1957" will be submitted to the journal.</p> <p>In addition, with regard to fires / disasters from 1957 to 1990 and national disaster insurance, on the basis of the raw historical materials that were excavated and collected from Russian archives, I am writing a paper for submission to the journal.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 （著者・講演者）	発表課題名 （著書名・演題）	発表学術誌名 （著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月 （著書発行年月・講演年月）			
崔在東	ソヴェト農村における火事、放火と 国営火災保険：1917-1957	三田学会雑誌	2019 年 1 月			

No. 8 福澤基金（研究補助）2018（平成30）年度

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	准教授	
	氏名	掛川 渉	氏名（英語）	Wataru Kakegawa	
研究課題（日本語）					
新規光遺伝学技術を用いたシナプス可塑性および運動記憶機構の解明と制御					
研究課題（英訳）					
A novel optogenetic tool which regulates synaptic plasticity and motor learning.					
研究組織					
氏名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position			
掛川 渉 (Wataru Kakegawa)		医学部・医学科・生理学 I 教室・准教授			
三浦会里子 (Eriko Miura)		医学部・医学科・生理学 I 教室・特別研究員			
本橋 淳子 (Junko Motohashi)		医学部・医学科・生理学 I 教室・特別研究員			
1. 研究成果実績の概要					
<p>脳内の神経細胞間を結ぶシナプスは、記憶の形成に重要な部位である。近年、記憶はシナプス強度の可逆的変化(シナプス可塑性)により生じるとされ、その実体はシナプス伝達を担う AMPA 受容体数の増減であることが示唆されている。とりわけ、運動記憶を担う小脳の顆粒細胞-プルキンエ細胞シナプスでは、AMPA 受容体のエンドサイトーシスを伴う長期抑圧(小脳 LTD)が誘発され、この小脳 LTD が阻害された遺伝子改変マウスでは重篤な運動記憶障害を示すといった事例が数多く報告されている。しかし、最近、小脳 LTD が障害されたマウスが正常な運動記憶を呈す所見も得られており、小脳 LTD が本当に運動記憶に直接的に関与しているのかといった大きな疑問が生じつつある。この疑問を明らかにするために、我々は最近、AMPA 受容体エンドサイトーシスを光で制御しうる新しい光遺伝学ツールを開発し(PhotonSABER)、プルキンエ細胞選択的に発現させた PC-PhotonSABER KI マウスを作製した。そこで、このマウスを用い、小脳 LTD と運動学習との関係性について追究することにした。</p> <p>まず、PC-PhotonSABER KI マウスから急性小脳切片を作製し、小脳 LTD を観察すると、暗所条件下では LTD が正常に観察されたものの、光照射した細胞では LTD が著しく阻害された。次に、このマウスの運動学習能を評価するために、代表的な小脳運動学習課題である視運動性眼球反応(OKR)学習課題および前庭動眼反射(VOR)適応課題を行った。その結果、このマウス小脳に光を当てていない条件では、OKR 学習および VOR 適応ともに観察されたのに対し、光を当てた条件では、両学習において有意な阻害が認められた。以上の結果から、AMPA 受容体エンドサイトーシスに伴う小脳 LTD は運動学習に直接的に関与していることが示唆された (Kakegawa et al., Neuron 2018)。今回の新所見は、シナプス可塑性と記憶・学習との因果関係を追究する上で有益な情報になりうるものと期待している。</p>					
2. 研究成果実績の概要（英訳）					
<p>Synapses are crucial sites for learning and memory. Accumulating evidence suggests that synapses continuously change in function and structure in response to learning and memory (synaptic plasticity) throughout life. Long-term depression (LTD) of AMPA-type glutamate receptor (AMPA receptor)-mediated synaptic transmission, a certain form of functional synaptic plasticity, has been proposed as a cellular substrate for learning and memory. Although activity-induced AMPA receptor endocytosis is believed to underlie LTD, it has been unclear whether LTD and AMPA receptor endocytosis at specific synapses are causally linked to learning and memory in vivo. In this study, we developed a new optogenetic tool, termed PhotonSABER, which enabled the control of AMPA receptor endocytosis at active synapses. Previously, we generated mutant mice which express PhotonSABER selectively in cerebellar Purkinje cells (PC-PhotonSABER KI mice) and we found that LTD observed at parallel fiber-Purkinje cell synapses was effectively suppressed in a light-dependent manner. Here, we examined whether cerebellar motor learning was also affected by light illumination to the cerebellum in PC-PhotonSABER KI mice. Interestingly, fiberoptic illumination to Purkinje cells expressing PhotonSABER inhibited cerebellar motor learning during adaptation of the horizontal optokinetic response and vestibulo-ocular reflex, as well as synaptic AMPA receptor decrease in the flocculus, a responsible cerebellar region for ocular motor learning. Our results demonstrate that LTD and AMPA receptor endocytosis at specific neuronal circuits were directly responsible for motor learning in vivo.</p>					
3. 本研究課題に関する発表					
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)		
Matsuda S, Kakegawa W, Yuzaki M	PhotonSABER: new tool shedding light on endocytosis and learning mechanisms in vivo.	Communicative & Integrative Biology	in press		
Kakegawa W, Katoh A, Narumi S, Miura E, Motohashi J, Takahashi A, Kohda K, Fukazawa Y, Yuzaki M, Matsuda S.	Optogenetic control of synaptic AMPA receptor endocytosis reveals roles of LTD in motor learning.	Neuron	2018 September		

No. 9 福澤基金（研究補助）2018（平成30）年度

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	専任講師(有期・医学部)	
	氏名	笹部 潤平	氏名 (英語)	Jumpei Sasabe	
研究課題 (日本語)					
小腸粘膜防御因子 DAO の腸内細菌と宿主による制御機構の解明					
研究課題 (英訳)					
Regulation of intestinal DAO through host-microbe interplay					
研究組織					
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position			
笹部潤平 (Jumpei Sasabe)		医学部専任講師			
1. 研究成果実績の概要					
<p>D-amino acid oxidase (DAO)は細菌に特徴的な代謝物である D-アミノ酸を認識し代謝する。本研究では、宿主粘膜免疫における DAO の役割を明らかにすることが目的である。</p> <p>昨年度までの研究成果で、腸管上皮における腸内細菌誘導性 IgA 制御に、DAO は T 細胞依存のおよび非依存的に2つの機構で寄与することを明らかにした。</p> <p>本年度は DAO の T 細胞依存性・非依存性な IgA 制御機構について精査した。</p> <p>DAO 活性欠損マウスでは、DAO 感受性の高い腸内細菌が腸管上皮および血中で IgA 値を上昇させる。これは、T 細胞受容体 (beta/delta) 欠損・DAO 欠損マウスでは大幅に抑制されることから、DAO 感受性細菌が T 細胞依存経路で IgA を制御していると考えられた。一方、DAO 非感受性細菌は IgA を全く上昇させないが、DAO 欠損マウスでは野生型と比較して naive B 細胞の増加を認めた。この分子機構を明らかにするため、T 細胞受容体 (beta/delta) 欠損・DAO 欠損マウスおよび T 細胞受容体 (beta/delta) 欠損・DAO 野生型マウスの小腸上皮のトランスクリプトームを施行し、T 細胞非依存性な DAO による腸管免疫シグナルを探索した。GO 解析を行った結果、DAO 欠損によって小腸近位部ではアミノ酸代謝を含め有機酸の代謝関連遺伝子発現が増加していた。一方で、遠位部では自然免疫やサイトカインへの反応性に関する遺伝子が増加していた。さらに、シグナル解析を行ったところ、いくつかの炎症性サイトカインがシグナルの上流に存在することが明らかとなった。そこで、同マウスの腸上皮の D-アミノ酸分析を施行したところ、細菌性 D-アミノ酸が遠位小腸で上昇していた。上昇していた D-アミノ酸を小腸上皮細胞の ex vivo 培養に処理したところ、炎症性サイトカインの放出が認められた。このことから、DAO は腸内細菌性 D-アミノ酸の制御によってサイトカインを制御し、免疫制御を行っていることが示唆された。</p>					
2. 研究成果実績の概要 (英訳)					
<p>Mammalian D-amino acid oxidase (DAO) metabolizes bacterial D-amino acids. In this study, we aim to understand effect of DAO on development of host mucosal immunity. Our previous results have shown that DAO regulates bacterial induction of IgA in intestinal epithelium through both T cell dependent and independent pathways. Therefore, this year, we further investigated their mechanisms. DAO-mutant mice increased intestinal and blood IgA through DAO-sensitive microbiota. Such increase of IgA was largely attenuated by absence of T cell receptors. In contrast to DAO-sensitive microbiota, DAO-resistant microbiota did not induce IgA, but increased number of intestinal naive B cell precursors. Transcriptome analysis showed that several inflammatory cytokines are upstream regulator of the increase of naive B cells in DAO-mutant mice. We further identified some bacterial D-amino acids were elevated in intestinal epithelium, which might be related to the induction of inflammatory cytokines. Those results suggest that DAO regulates intestinal IgA through two distinct pathways: one is through DAO-sensitive microbiota and the other via bacterial D-amino acids.</p>					
3. 本研究課題に関する発表					
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)		
Jumpei Sasabe	Emerging role of D-amino acid metabolism in the innate defense	Frontiers in microbiology	2018 May		
Jumpei Sasabe	Distinctive Roles of D-Amino Acids in the Homochiral World: Chirality of Amino Acids Modulates Mammalian Physiology and Pathology	Keio Journal of Medicine	2019 Mar		

No. 10 福澤基金（研究補助）2018（平成30）年度

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	専任講師(有期・医学部)		
	氏名	石井 誠	氏名 (英語)	Makoto Ishii		
研究課題（日本語）						
直接リプログラミングによるヒト肺上皮細胞の誘導と新たな治療法の開発						
研究課題（英訳）						
Induction of induced-pulmonary epithelial-like cells by direct reprogramming and development of new therapeutic strategy for refractory lung diseases						
研究組織						
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
石井 誠 (Makoto Ishii)		呼吸器内科・医学部・専任講師				
洪 実 (Minoru Ko)		システム医学教室・医学部・教授				
家田 真樹 (Masaki Ieda)		循環器内科・医学部・専任講師				
1. 研究成果実績の概要						
<p>これまで、ES 細胞や iPS 細胞などの幹細胞を用いて肺上皮細胞を誘導する技術は報告されているが、肺の発生段階をなぞり、分化過程の各ステップで種々の増殖因子等を添加するなど複雑に培養条件を変更・調整させる必要があった(Mou H, et al. Cell Stem Cell. 2012)。そのような中、幹細胞を経ずに線維芽細胞などの体細胞から目的とする細胞へ直接誘導する、直接プログラミングの成功が、神経細胞(Vierbuchen T. et al. Nature, 2011)や心筋細胞(Ieda M, et al. Cell, 2010)、さらに肺と同じ内胚葉由来の肝細胞(Huang P et al. Nature. 2011) (Sekiya S et al. Nature, 2011)等で相次いで報告され、これまで報告がない肺上皮細胞に関して直接リプログラミングで誘導できないかと考え、申請者らは以下の検討を行った。まず肺の発生・分化に重要と報告されている 14 種を候補因子として選定した。SPC/GFP リポーターマウスの胚性線維芽細胞にレトロウイルスによる各遺伝子導入を複数遺伝子を組み合わせを行い、その結果 4 因子の遺伝子導入により II 型肺胞上皮細胞のマーカである SP-C (GFP 陽性) を産生する肺上皮様細胞の誘導に成功した。以上を踏まえて、マウスで成功した直接リプログラミングを、より臨床応用を意識した次のステップとして、ヒト線維芽細胞株を用いて、肺上皮細胞への直接リプログラミングを開始している。導入する候補因子の選定は肺の発生に重要な 18 種を候補因子として選定し、レンチウイルスにより遺伝子導入を行った。その結果、SP-C 遺伝子はコントロールに比べて約 300 – 600 倍の上昇を認める有望な結果を得ており、研究を継続予定である。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>Induction of pulmonary epithelial cells from ES cells or iPS cells has been previously reported; however, the induction step is complicated as it should undergo step-by-step process of each lung developmental stage. Direct reprogramming of somatic cells into other intended cells without passing through stem cell stage has been previously reported including neural cells (Vierbuchen T. et al. Nature, 2011), cardiomyocytes (Ieda M, et al. Cell, 2010), and hepatocytes (Huang P et al. Nature. 2011) (Sekiya S et al. Nature, 2011). However, direct reprogramming of pulmonary epithelial cells has never been reported. The aim of this study was to develop direct reprogramming strategy of pulmonary epithelial cells. We first selected 14 candidate factors which play pivotal roles on lung development. We used SP-C/GFP transgenic mice and finally selected 4 factors as reprogramming factor. The forced induction of selected 4 factors in mouse embryonic fibroblasts resulted in successful induction of SP-C/GFP-positive pulmonary epithelial-like cells. Based on these results, we are currently trying to obtain human pulmonary epithelial-like cells by direct reprogramming method. Our preliminary data show that SP-C mRNA is 300-600-fold increased after induction of 4 factors in human fibroblast cell line HDFa. We are continuing this project.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
楠本竜也, 石井 誠, 四倉正也, Hegab Ahmed E., 齋藤史武, 浜本純子, 朝倉崇徳, 鎌田 浩史, 南宮湖, 岡森慧, 浅村尚生, 家田真樹, 別役智子	直接リプログラミングによる肺上皮細胞の分化誘導法の確立と誘導細胞を用いたインフルエンザ感染に対する保護的効果の検討	第 58 回日本呼吸器学会総会	2018 年 4 月			

No. 11 福澤基金（研究補助）2018（平成30）年度

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	専任講師(有期・医学部)		
	氏名	廣田 ゆき	氏名（英語）	Yuki Hirota		
研究課題（日本語）						
大脳皮質形成におけるリーリン受容体 VLDLR による辺縁帯への樹状突起伸長制御機構						
研究課題（英訳）						
Roles of Reelin receptor VLDLR during dendrite elongation and branching in the marginal zone						
研究組織						
氏名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
廣田 ゆき (Yuki Hirota)		医学部解剖学・専任講師(学部内)(有期・医学部)				
仲嶋 一範 (Kazunori Nakajima)		医学部解剖学・教授				
1. 研究成果実績の概要						
<p>大脳新皮質形成過程においては莫大な数の幼若ニューロンが組織内を長距離移動し、秩序ある構造を形成する。リーリンは脳表層より分泌される高分子糖タンパク質であり、LDL 受容体 VLDLR と ApoER2 への結合を介して移動ニューロン内部の下流分子にシグナルを伝達し、ニューロン移動と層構造形成を制御するが、実際に Reelin が皮質形成のどのステップに関わるかの詳細は未だ不明な点が多い。応募者は以前、VLDLR が皮質表層で移動を終えた神経細胞に発現し、辺縁帯内部へ伸長した樹状突起の遠位部分に局在すること、この局在が VLDLR 分子中の O 結合型糖鎖修飾部位に依存することを発見した。辺縁帯への樹状突起伸長過程はニューロン移動最終ステップに行われ、誕生時期の異なる神経細胞が適切に分離し、個別の層を形成するのに重要であると考えられている。私たちは Vldlr KO マウスにおいてニューロン形態を可視化するために子宮内エレクトロポレーションによって新生ニューロンを標識し、経時的に観察した。その結果、ニューロンの放射状移動は正常に行われる一方で、辺縁帯直下での正常なニューロン移動停止が損なわれて過剰な移動を生じ、少数の細胞は辺縁帯内部に進入することを見出した。また辺縁帯に分布する VLDLR 欠損ニューロンでは樹状突起の分岐数と長さが減少し、形成不全を生じていた。また辺縁帯に進入した Vldlr 欠損ニューロンの中心体の分布を調べたところ、ランダムに配置しており極性が失われていることが示唆された。さらに、リーリンシグナル下流で機能することが知られる分子のうち、Akt, Rap1, integrin $\alpha 5 \beta 1$ の導入により移動の表現型がレスキューされることを見出した。これらの結果から VLDLR を介した樹状突起形成は辺縁帯直下でのニューロンの正常な停止に必要であることが示唆された。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>During neocortical development, excitatory neurons generated in the ventricular zone migrate towards the pial surface. Neurons stop migrating when they reach at just beneath the marginal zone, then following neurons pass through preceding neurons to establish superficial layers, resulting in a so-called “inside-out” pattern. This layer formation is regulated by several signaling cascades, including the Reelin signaling. Reelin is a glycoprotein mainly secreted by Cajal-Retzius neurons in the marginal zone, and known to function via its lipoprotein receptors, apolipoprotein E receptor 2 (ApoER2) and very low density lipoprotein receptor (Vldlr), and the cytoplasmic adaptor protein disabled 1 (Dab1). The Vldlr single mutant shows invasion of migrating neurons into the MZ without defect in the radial migration, whereas reeler mice lacking the Reelin protein, Apoer2/Vldlr double knockout mice and Dab1 mutants show severe migration defects with roughly inverted formation of the cortical layers, suggesting that Vldlr has specific roles for termination of neuronal migration beneath the MZ. However, precise mechanisms by which Reelin signaling controls the termination of neuronal migration remains unclear. Here, to gain insight into the role of Vldlr-mediated Reelin signaling during cortical development, we examined the migratory behavior of Vldlr-deficient neurons in the developing brain. Stage-specific labeling of newborn neurons revealed that Vldlr-deficiency resulted in the overmigration, impaired dendrite formation and disturbed polarization of pyramidal neurons without affecting radial migration. Rescue experiments showed that Vldlr has a cell-autonomous function and that Akt and Rap1/integrin $\alpha 5 \beta 1$ function downstream of Vldlr. These results suggest that Vldlr controls the proper termination of radial migration during cortical development.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
廣田ゆき, 仲嶋一範	リーリンシグナルによるニューロン移動停止制御機構	第 124 回日本解剖学会総会 全国学術集会	2019 年 3 月			
廣田ゆき, 仲嶋一範	リーリンシグナルによるニューロン移動停止制御機構	第 41 回日本分子生物学会年会	2018 年 11 月			
廣田ゆき, 仲嶋一範	大脳皮質発生におけるリーリンシグナルの機能	2018 年度生理学研究所研究会「神経発達・再生研究会」	2018 年 10 月			
Yuki Hirota, Kazunori Nakajima	How does Reelin signaling control the termination of neuronal migration?	第 40 回日本生物学的精神医学会・第 61 回日本神経化学学会大会 合同年会	2018 年 9 月			

No. 12 福澤基金（研究補助）2018（平成30）年度

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	専任講師		
	氏名	松田 恵子	氏名（英語）	Keiko Matsuda		
研究課題（日本語）						
エネルギー代謝調節における、補体ファミリー分子によるシナプス制御機構の解明						
研究課題（英訳）						
Regulation of synapse differentiation by C1q related family in energy metabolism system.						
研究組織						
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
1. 研究成果実績の概要						
<p>私は、これまで C1q ファミリーに属し、小脳平行線維から分泌される Cbln1 が、デルタ型グルタミン酸受容体と結合しシナプス分化およびシナプス可塑性を構築することを見出してきた。同じこのファミリーに属する 分泌性因子 C1ql2 および C1ql3 が、海馬においてグルタミン酸受容体のシナプス局在化を通じてシナプス成熟に深く関与することも明らかとした。この C1ql3 は、海馬以外にも視床下部を含む特徴的な神経核に強く発現する。本研究の目的は、摂食中枢における C1ql3 によるシナプス制御、およびエネルギー代謝調節機構を明らかとするものである。</p> <p>C1ql3 が発現する神経核がどのような神経ペプチドを分泌している神経核であるか、どのシナプスで機能するかを特異的抗体による免疫染色にて同定した。その結果、摂食中枢とされる外側野に非常に強く発現するまばらの細胞群が存在していることが判明し、これがオレキシン発現細胞と一致する可能性も示唆された。さらに室傍核の一部、弓状核の尾側領域にも発現細胞群が存在することが明らかとなった。</p> <p>先行研究では、C1ql3 欠損マウスにおいて体重減少が見られる傾向があったが、Age とともに体重差は減少することが新たに分かった。C1ql3 欠損マウスでは摂食量は減少していないこと、随時血糖値には変化がないことが分かったが、絶食後の経口グルコース投与後の血糖値が野生型よりも減少していた。ここから C1ql3 は insulin の分泌を抑制する方向の制御を成す可能性が示唆された。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>We have identified the crucial role of Cbln1 belonging C1q/TNFA family in the formation and function of parallel fiber-Purkinje cell synapses. This is achieved by formation of a trans-synaptic tripartite complex which is composed of Cbln1, presynaptic neuroligin (NRX) and postsynaptic glutamate receptor through Amino terminal domain (ATD) region. Related family members, C1ql2 and C1ql3 expressed in hippocampal dentate gyrus granule cells directly associate with ATD of kainate receptor GluK2 and regulate its function at CA3 synapses.</p> <p>C1ql3 is also expressed in hypothalamic region, especially in Lateral hypothalamic area which are known as orexin neuron. C1ql3 null mice show reduced body weight but they catch up with growth. Although there are no statistic reduction in food intake and random blood glucose level, Glucose tolerance was tend to improve in female. These highlighted the possibility of C1ql3-function in regulation of energy metabolism.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)		発表課題名 (著書名・演題)		発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)		学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)
Keiko Matsuda		The C1q complement family proteins and glutamate receptors ~bridge over the synaptic cleft		山梨大学先端脳科学特別教育プログラム国際シンポジウム		2018年2月21日ー22日

No. 13 福澤基金（研究補助）2018（平成30）年度

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	専任講師		
	氏名	中本 伸宏	氏名（英語）	Nobuhiro Nakamoto		
研究課題（日本語）						
非アルコール性脂肪肝炎に対するケモカイン受容体 CCR9 を標的とした新規治療法の開発						
研究課題（英訳）						
Development of a novel therapy targeting chemokine receptor CCR9 against non-alcoholic steatohepatitis.						
研究組織						
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
中本伸宏 (Nobuhiro Nakamoto)		医学部・内科学(消化器)・専任講師				
寺谷俊昭 (Toshiaki Teratani)		医学部・内科学(消化器)・特任助教				
1. 研究成果実績の概要						
<p>近年 CCR1, CCR5 をはじめとするケモカイン受容体の非アルコール性脂肪性肝炎(以下 NASH)病態進展への関与が示されている。我々はこれまでに急性肝障害、肝硬変の病態進展に CCR9 とそのリガンドである CCL25 が促進的に寄与することを報告しており、本研究において NASH を背景とした線維化および発癌への CCR9 の関与を明らかにすることを目的とした。6-8 週齢雄性野生型(以下 WT)および CCR9-/-マウスについて以下のモデルを作成し、血清生化学的及び組織学的評価、免疫細胞の解析、遺伝子発現の解析を行った。1. 60%脂肪 + 1%コレステロール(以下 HFHC)食を 6 ヶ月間自由摂取させた NASH モデル。2. 生後 3 週齢に diethylnitrosamine (DEN)を腹腔内投与後 45 週間 60%脂肪食(HF 食)を投与した HCC 発がんモデル</p> <p>HFHC 食負荷 WT(WT/HFHC)群と HFHC 負荷 CCR9-/(CCR9-/-/HFHC)群間で総体重量の差は認められなかったが、CCR9-/-/HFHC 群は肝細胞内脂肪滴蓄積および線維化の有意な改善を認めた。全肝組織を用いた検討の結果、CCR9-/-/HFHC 群において線維化関連遺伝子の mRNA 発現が低く、組織学的にも肝線維化が有意に抑制された。フローサイトメトリーを用いた肝臓内免疫細胞、および単離した星細胞の解析の結果、CCR9-/-/HFHC 群において TNF 産生能を有する CD11b+ 炎症性 Mφ の減少、および星細胞における線維化関連マーカーの低下を認めた。さらに HCC 発がんモデルにおいても、CCR9-/-マウスにおいて腫瘍数、腫瘍径いずれにおいても有意な発がんの低下を認めた。また肝生検により組織学的に NASH と診断された患者 50 名の血清を用いた検討の結果、NASH 症例において健常人と比較して有意な CCL25 濃度の上昇を認めた。</p> <p>以上の結果より、CCR9 は既報の急性肝障害、肝臓線維化進展に加えて、NASH 進展及び NASH を背景とした HCC 発癌にも関与することが示唆され、上記疾患の新規治療標的として期待される。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>50 biopsy-proven NAFLD patients were recruited in this study. With written informed consent, blood sample were obtained and serum CCL25 level was measured by ELISA, which was compared with healthy volunteers. For further study, Male C57BL/6 (WT) and CCR9 deficient (CCR9-/-) mice were fed either a 60% high-fat and 1% high-cholesterol diet (HFHC) or a normal diet for 24 weeks as a murine NASH model. In other experiments, we analyzed carcinogenesis with WT and CCR9-/- mice administrated diethylnitrosamine (DEN) intraperitoneally at 3 weeks old and fed 60% HF diet (HF+DEN) for 45 weeks. Results: First, we found that serum CCL25 level was significantly higher in NAFLD patients than that of healthy volunteer. To elucidate the role of CCR9, we analyzed WT and CCR9-/- mice fed with HFHC diet and found that CCR9-/- mice fed with HFHC demonstrated ameliorated NASH progression both in serologically and histologically compared with WT mice. To clarify the immunological mechanism, we analyzed liver infiltrating cells and found the increased TNF-α-producing CCR9+CD11b+ macrophages in WT mice fed with HFHC. Besides, we found that CCR9 expression was significantly higher on hepatic stellate cell (HSC) in WT fed with HFHC by immunofluorescence analysis, and the expression of fibrosis-related genes were significantly decreased in HSCs derived from CCR9-/- mice fed with HFHC. Finally, we investigated HF+DEN-induced carcinogenesis model, and revealed that development of hepatocellular carcinoma was suppressed both in the number and the diameter in CCR9-/- mice. These results indicate that CCR9/CCL25 axis plays a pathogenic role both in murine NASH progression and NASH-based HCC development, suggesting a potential clinical therapeutic target against NASH in the future.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Rei Morikawa, Nobuhiro Nakamoto	Roles of CC chemokine receptor 9 in the progression and carcinogenesis of non-alcoholic steatohepatitis	EASL annual meeting 2019, Vienna	April, 2019			

No. 14 福澤基金（研究補助）2018（平成30）年度

研究代表者	所属	理工学部	職名	准教授		
	氏名	竹村 研治郎	氏名（英語）	Kenjiro Takemura		
研究課題（日本語）						
感覚知覚メカニズムに基づく触感センサ／ディスプレイシステムの研究						
研究課題（英訳）						
Tactile sensors/displays based on human tactile perception mechanism						
研究組織						
氏名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
竹村 研治郎 (Kenjiro Takemura)		理工学部・機械工学科・准教授				
前野 隆司 (Takashi Maeno)		システムデザイン・マネジメント研究科・教授				
1. 研究成果実績の概要						
<p>ヒトは物体に触れた際、触覚を通してその物体の形や硬さ、触り心地を知覚する。こうした触覚情報は、筋や腱で知覚される深部感覚（力覚）と皮膚直下に存在する触覚受容器で知覚される皮膚感覚（触感）に大別される。近年、産業界から感覚量の定量的な測定と利用へのニーズが高まっており、特に触感の工学的利用に対する期待は高い。こうした背景に鑑み、本研究では触覚受容器で知覚される触感を定量化することを目的とした。</p> <p>物体を触察した際に触感を知覚するセンサとして、ヒトは皮膚直下に4種類の機械受容器（FA I型、FA II型、SAI型、SA II型）を有している。こうした機械受容器には皮膚に加わる振動刺激の周波数に応じて知覚できる振幅の下限があることが知られているため、我々の研究グループでは、この特性を利用して人工的な触察子で物体を触察した際の振動情報から各機械受容器の発火状態を定量的に推定する手法を提案している。2018年度は触対象物として保湿系ティッシュペーパーおよびシートベルトなどに用いられるウェビングを用いて、ヒトが対象物を触察した際に知覚する触感を、触察子で触察した際の振動情報から推定するモデルを構築した。また、触察子から得られる振動情報に対して、機械学習の一手法であるオートエンコーダを用いて、振動情報に内在する特徴量を抽出することを試み、1000次元の振動情報を21次元に圧縮できることを明らかにした。</p> <p>こうした成果は、触感を定量化する基礎技術であり、今後、触感の工学的利用を進める上で重要な知見となり得る。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>When humans touch an object, they sense the shape, hardness, and touch of the object through tactile sense. Such tactile information is divided into deep sensation (force sense) perceived by muscles and tendons and cutaneous sensation (touch sensation) perceived by tactile receptors present directly under the skin. In recent years, the industry has increased the need for quantitative measurement and utilization of sensory quantities, and the expectation for the use of tactile sensation is particularly high. With these backgrounds in mind, this study aimed to quantify the tactile sensation perceived by tactile receptors.</p> <p>Humans have four types of mechanoreceptors (FA I, FA II, SAI, and SA II) under the skin as a sensor that senses tactile sensation when touching an object. Since it is known that such mechanoreceptors have thresholds of amplitude that can be perceived according to the frequency of vibrational stimulation applied to the skin, our research group uses this property to create artificial tactile sensors. We have proposed a method to quantitatively estimate the firing state of each mechanoreceptor from the vibration information obtained when touching an object. In 2018, we quantified the tactile senses when the subjects touched a moisturized tissue papers and webbings used for seat belts etc. by using the vibration information obtained from a tactile probe. Namely, we constructed a model to quantitatively estimate the tactile feelings. In addition, we extracted feature quantities inherent to vibration information obtained from a tactile probe using Auto Encoder, which is a method of machine learning, resulting in comprising 1000-dimensional vibration information to 21 dimensions.</p> <p>These achievements provide basic techniques for quantifying tactile sensation, and can be an important finding for promoting possible applications of tactile sensation in the future.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
イザ フスナ モハマド ハシム, 中村寿美, 竹村研治郎	肌着用編布における被験者による触感知覚構造の違いと心地よさの支配的要因	Journal of Textile Engineering	2019年1月/2月			
和田俊幸, 森幸雄, イザ フスナ モハマド ハシム, 前野隆司, 竹村研治郎	自動車ドアアームレストの触感認識における国際地域性	自動車技術会論文集	2018年7月			
Lisako Nobuyama, Yuta Kurashina, Kei Kawauchi, Koji Matsui, Kenjiro Takemura	Tactile estimation of molded plastic plates based on the estimated impulse responses of mechanoreceptive units	Sensors	2018年5月			

No. 15 福澤基金（研究補助）2018（平成30）年度

研究代表者	所属	理工学部	職名	教授		
	氏名	杉浦 壽彦	氏名（英語）	Toshihiko Sugiura		
研究課題（日本語）						
固体接触界面を透過する超音波における低周波数成分の発生と非破壊探傷への応用						
研究課題（英訳）						
Generation of low-frequency components in ultrasonic waves transmitted through solid contact interface and its application to nondestructive testing						
研究組織						
氏名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
杉浦 壽彦（Toshihiko Sugiura）		理工学部・機械工学科・教授				
小茂鳥 潤（Jun Komotori）		理工学部・機械工学科・教授				
井口 達雄（Tatsuo Iguchi）		理工学部・数理科学科・教授				
1. 研究成果実績の概要						
<p>社会インフラの老朽化にともない、保守・点検のために非破壊検査の需要が高まっている。従来の超音波探傷法では検出困難な閉口き裂に対して、分数調波（非線形超音波）を利用した探傷法が注目されているが、本研究室では、固体接触界面を透過した超音波に、分数調波とは異なる低周波数成分が含まれることを確認した。低周波数成分に着目した超音波探傷が実現すれば、従来の超音波探傷法では見落としてしまう構造物内の閉口き裂の早期検出が可能となり、構造物の破壊に至る危険な事態を未然に回避でき、老朽化が進む多くの社会インフラの安全保守に貢献しうると期待される。しかし、この低周波数成分の発生原因はいまだに明らかになっていない。本研究では、この低周波数成分の発生原因を明らかにし、これをき裂検出の高精度な手法として利用することを目的とする。</p> <p>初年度は、低周波数成分発生メカニズムを調べ、き裂端で回折し、斜角方向に伝播する超音波における低周波数成分の割合が増加することを明らかにした。それに続き、2年目は、その増加割合と超音波の指向性の関係に着目し、送受信探触子間の角度を変化させた実験により、指向性関数が最小になる角度付近で低周波数成分の割合が極大になるという関係を種々の材質で確認した。さらに、角度を固定し、送信周波数を変化させることで、指向性の周波数依存性を用いて、超音波受信の角度を推定し得ることを示した。以上の結果を踏まえて、3年目の最終年度には、異なる2種類の周波数の超音波を探触子から同時に構造物に送信し、その受信振幅を比較することで、各周波数成分の超音波の伝播経路角度が推定され、その結果、構造物内の欠陥端部の位置特定が可能になることを実験および数値解析により検証した。</p> <p>以上より、指向性の周波数依存性を利用して、超音波を受信した角度から、き裂先端の位置を推定し得ることを示し、異なる複数の周波数成分の超音波を利用する本手法が新たな超音波探傷法として利用し得ることを示した。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>With the aging of social infrastructure, the demand for nondestructive testing for maintenance and inspection is increasing. For closed cracks that are difficult to detect with conventional ultrasonic flaw detection methods, attention is paid to flaw detection methods that use fractional harmonics (non-linear ultrasonic waves), but in our laboratory, it was confirmed that low frequency components different from subharmonic were included in ultrasonic waves transmitted through the solid contact interface. If ultrasonic flaw detection focusing on low frequency components is realized, it is expected that early detection of a closed crack in a structure that can be overlooked by the conventional ultrasonic flaw detection method becomes possible, so that dangerous situations leading to destruction of the structure can be avoided in advance, which can contribute to the safety maintenance of many aging social infrastructures. However, the cause of this low frequency component has not been clarified yet. The purpose of this research is to clarify the cause of this low frequency component and to use it as a highly accurate method of crack detection.</p> <p>In the first year, the mechanism of low frequency component generation was investigated, and diffraction at the crack edge revealed that the ratio of low frequency component in ultrasonic waves propagating in the oblique direction increased. Following that, in the second year, focusing on the relationship between the rate of increase and the directivity of ultrasonic waves, the relationship that the ratio of low-frequency components becomes maximum near the angle at which the directivity function is minimized is confirmed with various materials by experiments where the angle between the transmit and receive probes is changed. Furthermore, it was shown that by fixing the angle and changing the transmission frequency, it is possible to estimate the angle of ultrasound reception using the frequency dependence of directivity. Based on the above results, in the final year of the third year, ultrasonic waves of two different frequencies were simultaneously transmitted from the probe to the structure, and their received amplitudes were compared. The propagation path angle of the sound wave was estimated, and as a result, it was verified by experiments and numerical analysis that the localization of the defect edge in the structure becomes possible.</p> <p>From the above, it was shown that the frequency dependence of directivity can be used to estimate the position of the crack tip from the angle at which the ultrasonic wave is received, and that this method using ultrasonic waves of multiple different frequency components can be used as a new ultrasonic flaw detection method.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 （著者・講演者）	発表課題名 （著書名・演題）	発表学術誌名 （著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月 （著書発行年月・講演年月）			
Kazuki Mura and Toshihiko Sugiura	Identification of a Crack Using Frequency-Dependent Directivity of Ultrasonic Waves	The 15th International Symposium on Nondestructive Characterization of Materials (ISNDCM)	2019年9月（予定）			

No. 16 福澤基金（研究補助）2018（平成30）年度

研究代表者	所属	理工学部	職名	教授		
	氏名	鈴木 哲也	氏名（英語）	Tetsuya Suzuki		
研究課題（日本語）						
形状記憶機能を有した体内埋め込み型医療機器の開発						
研究課題（英訳）						
Development of the embedding type medical equipment in the body with the shape memory functions						
研究組織						
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
鈴木哲也（Tetsuya Suzuki）		理工学部機械工学科教授				
堀田篤（Atsushi Hotta）		理工学部機械工学科教授				
長谷部光泉（Terumitsu Hasebe）		東海大学医学部教授				
1. 研究成果実績の概要						
<p>本研究は、薄膜技術を用いて、本塾医学部出身の医者と共同で実施し、作製・評価が困難な体内埋め込み型医療機器を開発するのが最終目的であり、平成30年度が2年目である。従来のステンレスやベリリウム—銅ステントは、心臓の冠動脈用としては適しているが、動きが激しい下肢動脈等に使用する場合、不規則な変形に耐えなければならない。そこで、本研究の目的は基材にNiTi系形状記憶合金を用い、その表面に高密着性のフッ素を添加したダイヤモンドライクカーボン（DLC）薄膜を被覆し、世界初の「変形追従型ステントを開発する」ことにある。本年度は、密着性の強化および抗血栓性評価を実施した。</p> <p>フッ素を添加したDLCを被覆して、密着性および物理的特性を測定した。また、本ステントは下肢に用いられるため、実用化された時、100万回以上の繰り返し負荷を受けることになる。したがって小野式疲労試験機を用いて、被覆していない試験片を用いて評価方法を確立した。また、繰り返し荷重により破綻に至るがそのメカニズムを解明し、DLC被覆した際の挙動と比較した。NiTiステントが血管内で受ける変形量は、ステント形状にも依存するが、約1-2%程度のひずみが発生することを確認した。下肢動脈が10年間で変形する回数は日本人の平均歩数から約107回（1千万回）だと概算される。以上のように、平成30年度は実用化するうえで、ステントの疲労に関する「評価方法」を確立した。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>The development of material science and material engineering also results in making use of powerful clinical application. Although various kinds of artificial material such as metal, ceramic and polymer have found clinical application, host response and foreign body reaction to biomaterial remain matters of especially serious concern. Surface characteristics are major material variables that could influence the host response. Therefore, surface modification is received growing interests in biomedical engineering as an effective method for improvement of biomaterial. Surface coating is one method of surface modification and various coating materials are developed for medical devices as well as industrial products such as engine components and cutting tools.</p> <p>In 2018, it was suitable for coronary arteries at the heart, but when a movement uses for intense leg arteries, conventional stainless steel and beryllium-copper stents have to endure irregular transformation. So the purpose of this research covers the diamondlike carbon (DLC) film which added fluorine of high density arrive to a substrate material on the surface using NiTi system memory metal, and the first in the world "develops the transformable flattery type stents". The reinforcement and the thrombus by which the current year was close adherence.</p> <p>The DLC to which fluorine was added was covered and close adherence and physical character were measured. For stents to be used for a leg later, when coming to practical use, more than 1,000,000 times of repetition of load will be received. Therefore evaluation method was established using the test fragment which isn't covered using Ono system fatigue testing machine. The NiTi stents also depends on the stents shape for the transformable amount received in the blood vessel, but it's said that the distortion of about 2% of about 1- occurs by a simulation. A leg artery is 1. If it's about 107 times (10,000,000 times) from the average number of steps of the Japanese, the number of times transformed in 0 years is made a rough estimate of. When making a practical use of in fiscal year 2018 like the above, "evaluation method" of stents was established.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			

No. 17 福澤基金（研究補助）2018（平成30）年度

研究代表者	所属	理工学部	職名	専任講師		
	氏名	山本 崇史	氏名（英語）	Yamamoto, Takashi		
研究課題（日本語）						
糖鎖化合物を修飾したダイヤモンド電極による高感度ウイルス検出キットの開発						
研究課題（英訳）						
Highly sensitive diagnosis kit of influenza virus by sugar chain-immobilized diamond electrode						
研究組織						
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
山本崇史 (Yamamoto, Takashi)		理工学部・化学科・専任講師				
高橋大介 (Takahashi, Daisuke)		理工学部・応用化学科・准教授				
松原輝彦 (Matsubara, Teruhiko)		理工学部・生命情報学科・専任講師				
1. 研究成果実績の概要						
<p>本研究課題では、インフルエンザウイルスのような環境中の病原体を高感度に検出できる診断キットを開発することを目的とした。具体的には、山本（代表者）と松原（分担者）が開発してきた「ダイヤモンド電極を利用したバイオセンサー」と高橋（分担者）が開発してきた「インフルエンザウイルスを特異的に認識する糖化合物」を融合させ、電気化学的にインフルエンザウイルスを高感度かつ簡便に検出することを目指した。</p> <p>[1] 糖化合物の合成 インフルエンザウイルス表面に存在するノイラミナーゼによってグリコシド結合が切断された後、電気化学活性な部位が露出するような糖化合物を設計・合成した。具体的には、電気化学活性なフェノールを基本骨格とし、フェノール性水酸基にシアル酸（糖）を結合させ、さらに分子末端に電極表面へ固定化するためのアジド基を導入する化合物を新たに合成した。</p> <p>[2] 電気化学バイオセンサーの作製 電極であるホウ素ドーパダイヤモンド（BDD）は MPCVD 法によって作製し、BDD 電極上での電解還元反応を利用して末端アルキニル基の分子を表面に固定化した。次いで、上述 [1] の糖化合物を Click 反応によって電極表面に導入することによって、インフルエンザウイルスを検出できる電気化学バイオセンサーとした。</p> <p>[3] インフルエンザウイルスの電気化学的検出 上述 [2] で作製したバイオセンサーに対し、はじめにノイラミナーゼ（NA）酵素を作用させて電気化学測定を行った。その結果、NA 添加の有無に応じてフェノールの酸化反応に起因すると考えられる電流値に有意な差が見られた。次いでインフルエンザウイルスを作用させて電気化学検出を試みたところ、NA 添加の場合と同様に、フェノールの酸化反応に起因する電流値が相互作用時間に依存して増加する傾向が得られた。現在、糖化合物の固定化密度を系統的に変化させることによって、高感度かつ迅速なインフルエンザウイルスの検出を可能とする条件を探索している段階である。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>In this research project, we aimed at developing a diagnosis kit for highly sensitive detection of influenza viruses. Specifically, we developed the sensitive and easy electrochemical sensing system, where a biosensor using the diamond electrode (Yamamoto and Matsubara) were combined with the sugar compound exhibiting specific recognition against influenza viruses (Takahashi).</p> <p>[1] Synthesis of the sugar compound We newly designed the sugar compound, in which an electrochemically active moiety is exposed after cleavage of a glycosidic bond by neuraminidase at the surface of influenza viruses. Specifically, we synthesized the sugar compound composed of (1) a phenol skeleton as the electrochemically active moiety, (2) N-acetylneuraminic acid as the recognition moiety, and (3) a terminal azide group as the anchor moiety to diamond electrode surface.</p> <p>[2] Preparation of the electrochemical biosensor A boron-doped diamond (BDD) electrode was prepared by the MPCVD method. The BDD surface was modified with the linker molecule bearing a terminal alkyne moiety by electroreduction. The sugar compound described above [1] was immobilized onto the alkyne-terminated BDD electrode by click reaction, which can be used as an electrochemical biosensor for influenza viruses.</p> <p>[3] Electrochemical detection of influenza viruses We performed electrochemical measurements using the biosensor described above [2]. First, the surface modified BDD electrode was incubated with the neuraminidase (NA) enzyme, and an anodic current derived from the oxidation of phenol was monitored by cyclic voltammetry. As a result, upon addition of the NA enzyme, a clear anodic current was observed, indicating cleavage of a glycosidic bond. Next, the surface modified BDD electrode was incubated with the influenza virus, and an anodic current derived from the oxidation of phenol was monitored by cyclic voltammetry. As a result, a clear anodic current derived from the oxidation of phenol was observed, which was dependent on the incubation time; the longer incubation time gave the larger anodic current. We are now systematically investigating the density of the sugar compound for efficient and rapid detection of the influenza virus.</p>						

3. 本研究課題に関する発表

発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)
Shuhei Kosono, Akihiro Kasai, Sumika Komaba, Teruhiko Matsubara, Toshinori Sato, Daisuke Takahashi, Kazunobu Toshima	Novel Hemagglutinin-Binding Sulfated Oligofucosides and Their Effect on Influenza Virus Infection	Chemical Communications	2018年6月8日
山本崇史、夏井敬介、栄長泰明	電解反応を活用したダイヤモンド電極の機能化	第42回有機電子移動化学討論会	2018年6月28日
加藤颯、松原輝彦、山本崇史、栄長泰明、佐藤智典	インフルエンザウイルスの高感度検出を目指した糖鎖提示ダイヤモンド電極の開発	第2回慶應ライフサイエンスシンポジウム	2018年9月13日
加藤颯、松原輝彦、山本崇史、栄長泰明、佐藤智典	インフルエンザウイルスの高感度検出を目指した糖鎖ライブラリー修飾ダイヤモンド電極の開発	第66回日本ウイルス学会学術集会	2018年10月29日
Takashi Yamamoto	Electrochemical Organic Synthesis Using Boron-Doped Diamond Electrodes	The 13th International Symposium on Organic Reactions (ISOR-13)	2018年11月23日
加藤颯、松原輝彦、山本崇史、栄長泰明、佐藤智典	インフルエンザウイルスの高感度検出を目指した糖鎖ライブラリー固定化ダイヤモンド電極の開発	GlycoTOKYO 2018 シンポジウム	2018年12月1日
堀川諒太、松原輝彦、佐藤智典、高橋大介、戸嶋一敦	アントラキノン-シアル酸ハイブリッドによるインフルエンザウイルスヘマグルチニンの光分解とウイルス感染阻害活性	日本化学会第99春季年会	2019年3月17日

No. 18 福澤基金（研究補助）2018（平成30）年度

研究代表者	所属	理工学部	職名	教授		
	氏名	清水 史郎	氏名（英語）	Siro Simizu		
研究課題（日本語）						
ユニークな化合物を用いる革新的ケミカルバイオロジー研究						
研究課題（英訳）						
Chemical biology study by using unique bioprobes						
研究組織						
氏名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
清水 史郎（Siro Simizu）		理工学部・応用化学科・教授				
末永 聖武（Kiyotake Suenaga）		理工学部・化学科・教授				
野口 耕司（Kohji Noguchi）		薬学部・准教授				
岩崎 有紘（Arihiro Iwasaki）		理工学部・化学科・助教				
1. 研究成果実績の概要						
<p>本研究では、理工学部および薬学部に所属する教員のうち、各々が専門分野で一騎当千の教員4名により、ユニークな化合物の特異な生物現象を、ケミカルバイオロジー研究により解明することを目的とした。探索研究グループ、標的特定グループ、評価グループからなる研究チームを編成し、本研究で得られた化合物が将来の医薬品シーズとなる可能性を常に意識しながら研究を行った。探索チームはシアノバクテリア類から様々な新規骨格を有する化合物の単離・同定に成功した。化学構造が複雑なだけでなく、ユニークな生物活性も有していることから、今後の発展が期待される。</p> <p>標的特定グループでは、天然物のシトスポロリドの分子標的をトポイソメラーゼであることを決定した（投稿中）。酵素活性阻害と細胞増殖抑制活性の程度が一致していることから、今後もさらなる誘導体化を試みる。</p> <p>評価グループでは、熱ショックタンパク質90の阻害剤が急性白血病の薬剤耐性を克服できる可能性を示した。</p> <p>以上のように、本研究グループでの当初の研究目的の通り、本研究期間でこれまでにないユニークな化合物を発見し、それらを用いて細胞内の標的分子を決定し、さらに臨床に応用できる可能性を示した。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>We had for our object to elucidate a peculiar biological phenomenon of unique compounds by chemical biology study by 4 professors. A search study group and a research team which consists of mark distinction group and evaluation group were organized, and it was studied while being always conscious of a possibility that the compound obtained by this research will be a future seeds of medical supplies.</p> <p>A search team succeeded in identification of various compounds from bacteria. Because a chemical structure is complicated and we can synthesize these compounds, future's development is expected.</p> <p>Molecular target of cytosporolide which is a natural product by a mark distinction group, is identified as topoisomerase (submitted) Because the activated degree is identical, enzyme activities obstruction and cell growth restraint will also try further derivatize.</p> <p>Inhibitor of heat shock protein 90 indicated a possibility that drug-resistance of acute leukaemia can be conquered by an evaluation group.</p> <p>Thus, we found the unique compounds we don't have so far in this study duration as the first study purpose by this study group and decide about molecule targets in the cell using those like the above, and also, clinical, a possibility that it can be applied was indicated.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 （著者・講演者）	発表課題名 （著書名・演題）	発表学術誌名 （著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月 （著書発行年月・講演年月）			
Mizuta H, Kuga K, Suzuki T, Niwa Y, Dohmae N & Simizu S	C-mannosylation of R-spondin2 activates Wnt/ β -catenin signaling and migration activity in human tumor cells	International Journal of Oncology	印刷中			
Kawahara R, Niwa Y & Simizu S	Integrin β 1 is an essential factor in vasculogenic mimicry of human cancer cells	Cancer Science	2018年8月 Vol.109, pp 2490-6			
Sumimoto S, Kobayashi M, Sato R, Shinomiya S, Iwasaki A, Suda S, Teruya T, Inuzuka T, Ohno O & Suenaga K	Minnamide A, a linear lipopeptide from the marine cyanobacterium Okeania hirsuta	Organic Letters	2019年2月 Vol.21, pp 1187-90			
Katayama K, Noguchi K & Sugimoto Y	Heat shock protein 90 inhibitors overcome the resistance to Fms-like tyrosine kinase 3 inhibitors in acute myeloid leukemia	Oncotargets	2018年9月 Vol.9, pp 34240-58			

No. 19 福澤基金（研究補助）2018（平成30）年度

研究代表者	所属	理工学部	職名	専任講師		
	氏名	蛭田 勇樹	氏名（英語）	Yuki Hiruta		
研究課題（日本語）						
pH 応答性高分子によるバルブ機能を備えた紙ベースマイクロ流体デバイスの開発						
研究課題（英訳）						
Flow-control system for microfluidic paper-based analytical devices based on pH-responsive polymers						
研究組織						
氏名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
蛭田 勇樹（Yuki Hiruta）		理工学部・応用化学科・専任講師				
Daniel Citterio（Daniel Citterio）		理工学部・応用化学科・教授				
1. 研究成果実績の概要						
<p>マイクロ流体紙基板分析デバイス(μ PADs)は、安価かつ軽量の紙基板分析デバイスであり、サンプル流動のための外部電力が不要・少量のサンプルで分析が可能といった利点を有する。しかし、検出される定量シグナルは一般的に試料の滴下体積に依存する。そのため μ PADs を用いた定量分析においては、マイクロピペットなどの専用器具を用いて規定量のサンプルを滴下する必要があり、ユーザーフレンドリーとは言い難い。本研究では、デバイス作製が容易かつ任意体積量の滴下によって簡便な定量分析が可能となる μ PADs を指向し、紙上での試料溶液のフロー制御システム開発を目指した。規定量の溶液通過後に溶液を遮断するための化学バルブとして、pH に依存して親水性から疎水性に相転移する pH 応答性高分子を開発し、マイクロ流路に応用した。化学バルブは、モノマー・架橋剤・光重合開始剤の混合溶液(モノマー溶液)をインクジェット印刷し、紫外線照射により紙上で直接光重合することで作製した。また、バッファの遅延流動のためのデバイスデザインを考案した。モノマー溶液の組成比および濃度を検討し、ゲル形成を確認した。また、バッファ中でのゲルの pH 応答を確認した。紙上で pH 応答を示すためには十分量のゲルが必要であるため、モノマー溶液印刷回数の検討を行った。紙上での pH 応答は溶液の到達距離を測定することにより確認し、モノマー溶液の印刷回数が 25 回のとき、pH 3 で溶液流動を遮断することを確認した。また、規定量の溶液通過後に pH を変化させ溶液を遮断するために、バッファが遅れて流動するデバイスデザインの検討を行った。色素溶液の流動の様子から、カッターで切込みを入れたデバイスにて流速増加を確認し、同一デバイス内で流速差を生じさせることに成功した。これらを統合することで、任意体積量の滴下でも定量的な分析を可能とする μ PADs の開発が期待される。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>Microfluidic paper-based analytical devices (μ PADs) are analytical devices made from paper substrates. However, analysis results are generally dependent on the applied sample volume, making it necessary to precisely control the amount of sample by a micropipette. Therefore, research on fluid amount control has been done to develop simpler μ PADs. However, there are some problems since the components used in these approaches affect the detection and are complicated to fabricate. In this research, we aimed at the development of a flow-control system for μ PADs enabling sample volume-independent quantitative analysis. A pH-responsive polymer, undergoing a pH-dependent transition from the hydrophilic to the hydrophobic state, is applied as a “chemical valve” onto a microfluidic paper channel, to achieve a sample flow turn-off after passing a fixed volume of liquid. The chemical valve was prepared by inkjet printing a mixture of the monomers, the cross-linker and the initiator and directly photopolymerized on the paper by UV irradiation (365 nm). We designed a flow channel for delayed buffer flow. The composition ratio and concentration of the mixed monomer solution were considered, and gel formation was confirmed. The pH response of the gel in buffer was confirmed. Since a sufficient amount of gel was required to show pH response on paper, the printing cycles of monomer solution were considered. The pH response on paper was evaluated by measuring the flow distance of the solution. It was confirmed that solution flow could be blocked at pH 3 after 25 monomer printing cycles. We designed a flow channel for delayed buffer flow in order to change the pH and block the fluid flow after passing a fixed volume of liquid. From the state of flow of the dye solution, it was confirmed that the flow velocity increased in a device cut with a cutter, and a difference in flow velocity was successfully achieved within a single device. By integrating these, development of μ PADs that enables quantitative analysis even with arbitrary volume dropping can be expected.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Yuki Hiruta	Amphiphilic polymer modified mono disperse calcium carbonate microspheres for application in separation materials	32nd International Symposium on Chromatography	September, 2018			

研究代表者	所属	総合政策学部	職名	専任講師(有期)		
	氏名	高木 丈也	氏名（英語）	TAKAGI Takeya		
研究課題（日本語）						
黒龍江省在住 朝鮮族のアイデンティティと文化 —言語使用と意識に関する調査から—						
研究課題（英訳）						
Identity and Culture of Koreans in Heilongjiang Province, China: From a Survey on the Language Use and Awareness						
研究組織						
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
1. 研究成果実績の概要						
<p>本研究は、中国黒龍江省に居住する朝鮮族のアイデンティティと文化の保存状況について、主に移民4、5世を対象に実施した言語使用、意識調査をもとに考察するものである。</p> <p>本研究では5月1日から7日にかけて黒龍江省 哈爾濱、尚志、齊齊哈爾においてインタビュー、質問紙、談話採録調査を実施し、吉林省 延吉などのデータと比較を試みた。一連の分析により明らかになった主要内容をまとめると、以下のようになる。</p> <p>(1) 言語意識 技能別の使いやすい言語を問うたところ、4技能を問わず、延吉では朝鮮語、哈爾濱では漢語が最も高い数値を示した。しかし、その一方で、延吉では聞くにおいて漢語が、哈爾濱では書く、読むにおいて朝鮮語が比較的高い数値を示しており、言語環境や教育状況を反映していることがわかる。母語だと思ふ言語、子供に習得させたい言語を問うた結果、いずれの地域でも朝鮮語を選択する被験者が最も多く、言語継承への一定の意欲がみられる。ただし、将来重要な言語を尋ねると両地域とも漢語を選択する被験者が多く、その使用には一定の不安定さもみられる。朝鮮語教育の重要性の認識は、両地域ともに相対的に強いが、延吉においては、学校や地域、家庭の役割をより強く認識している。</p> <p>(2) 言語使用 尚志在住の話者より齊齊哈爾在住の話者は、特に語彙、文法という点ではより基層方言を保存した語形が残存している。また、例えばHaypolay(やってみて)のように基層方言である慶尚北道では、使用が減少傾向にある語形が確認されたという点も興味深い。こうした特徴を示すのは、同時代の韓国語との接触の少なさはもちろん、齊齊哈爾においては、農村の朝鮮族共同体が現在に至るまで比較的良好に維持されていることの影響も大きいと思われる。</p> <p>本研究の成果は、3回の学会報告、3本の論文投稿を行なった。特に論文投稿においては海外の学術誌にも掲載をしており、当研究を広く社会に知らせることが可能になった。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>This study examines the identity and cultural preservation among Koreans living in Heilongjiang Province, China, based on a survey of mainly the 4th- and 5th-generation immigrants on their use of languages and awareness. The survey took place from May 1 to 7 in Harbin, Shangzhi and Qiqihar in Heilongjiang Province in the forms of interview, questionnaire, and recorded discourses. The result was then compared with the data collected in Yanji, Jilin Province, and other places. The summary of some of the findings obtained from a series of analyses are shown below.</p> <p>1. Language Awareness To the question about the easiest language in terms of four skills, Korean language scored the highest in all four skills in Yanji, while Chinese was most popular in Harbin. On the other hand, Chinese scored relatively high in “listening” in Yanji, while Korean scored similarly in “writing” and “reading” in Harbin, reflecting their linguistic and educational environments. When asked about the language they identify as their mother tongue, which they want their children to master, the largest majority selected Korean language across the regions, demonstrating the descendants’ willingness to preserve their heritage language. However, many respondents in both regions consider Chinese as the important language in the future, signifying their insecurity about the use of Korean language. While the respondents’ awareness about the importance of Korean language education is relatively strong in both regions, people in Yanji recognize the importance of the roles of schools, communities and homes more than people in Heilongjiang.</p> <p>2. Use of Language Compared to speakers in Shangzhi, speakers in Qiqihar use word forms which preserve more substratum dialects especially in terms of vocabulary and grammar. Also, it is interesting that the survey identified word forms almost no longer in use in the dialect of North Gyeongsang Province, a substratum dialect seen in expressions like “haypolay (try doing it)”. The characteristics of the Korean spoken in these regions may suggest not only the scarcity of their contact with the contemporary Korean language but also the significant impact of the relatively well-preserved Korean communities in the villages of Qiqihar until today.</p> <p>The findings of this study have been introduced in three conferences and three journals. In particular, the publication in overseas academic journals helped its increased visibility in the international society.</p>						

3. 本研究課題に関する発表

発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)
高木丈也	「遼寧省朝鮮語における中老年層談話の発話形式—終止形語尾の出現に注目して—」	『朝鮮学報』第 247 輯(朝鮮学会)	2018 年 4 月
高木丈也	「在外朝鮮族の言語使用と意識—北京市、広東省、京畿道居住者の比較を中心に—」(原題:朝鮮語)	中国韓国(朝鮮)語教育研究学会国際学術大会 2018 中国韓国語教育発展フォーラム(中国韓国(朝鮮)語教育研究学会)	2018 年 7 月
高木丈也	「中国 朝鮮族高校における民族教育の現状—東北3省の比較から—」	朝鮮語教育学会第 79 回例会(朝鮮語教育学会)	2018 年 9 月
高木丈也	「ハイブリッド言語としての黒龍江省朝鮮語」	日本言語学会 第 157 回大会(日本言語学会)	2018 年 11 月
高木丈也	「中国朝鮮語話者と韓国語話者の接触場面談話の特徴」(原題:朝鮮語)	『中国朝鮮語文』2018-4 号(吉林省<<中国朝鮮語文>>杂志社)	2018 年 7 月
高木丈也	「黒龍江省朝鮮語話者の言語使用と意識—哈爾濱市朝鮮族中学校、高校における質問紙調査の結果から—」	『韓国朝鮮文化研究』第 18 号(東京大学 韓国朝鮮文化研究室)	2019 年 3 月

No. 21 福澤基金（研究補助）2018（平成30）年度

研究代表者	所属	総合政策学部	職名	准教授		
	氏名	中室 牧子	氏名（英語）	Makiko Nakamuro		
研究課題（日本語）						
「海外留学」の効果:「トビタテ！留学 JAPAN」のデータを用いた実証分析						
研究課題（英訳）						
Effects of Studying Abroad: An Empirical Analysis Using “Tobitate! Study Abroad JAPAN” Data						
研究組織						
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
1. 研究成果実績の概要						
<p>本研究では、2018 年～2020 年まで「トビタテ！留学 JAPAN」に応募して、書類選考を通過して面接まで進んだ高校生・大学生それぞれ約 800 名のうち、選考の合格基準をギリギリ満たして合格し、実際に留学した生徒（＝処置群）とギリギリ満たせず不合格となり、留学できなかった生徒（＝対照群）を比較するという回帰不連続デザイン(RDD)を用いることで、留学の因果効果を推定する。留学の前後で、</p> <p>処置群と対照群の両方の生徒に、英語コミュニケーション能力を計測するピアソンの VERSANT を受験してもらうことに加え、研究者が作成したアンケート調査にも回答してもらう。またこれらの調査は調査対象者が高校や大学を卒業しても継続して実施する。本年は、「TOBITATE!留学 JAPAN」を申請した 6・7・8 期の大学生のデータを使用して、英語スキルおよび関連する非認知スキルに対する海外留学の効果を推定した。回帰不連続性デザインと 2 期間のパネルデータを使用することによって、留学することは英語スキルと英語コミュニケーションに対する自信を大幅に上昇させることが明らかになった。今後は、帰国した後の進路や就職などへの影響を見るほか、高校生についても分析を進めていく。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>This paper examines the impact of studying abroad on English skills and relevant non-cognitive skills using the data of university students who applied for “TOBITATE! Studying Abroad Program”, a Japanese Government sponsored scholarship program to support university/high school students who aimed to go to abroad for their own study. By employing Regression Discontinuity Design and two-period panel data, the empirical results suggested that taking a chance to study abroad caused to improve English skills and perceived communication competences substantially.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			

No. 22 福澤基金（研究補助）2018（平成30）年度

研究代表者	所属	大学院政策・メディア研究科	職名	教授		
	氏名	仰木 裕嗣	氏名（英語）	Yuji OHGI		
研究課題（日本語）						
スポーツにおける大空間を移動する選手・用具の移動軌跡の観測技術の開発						
研究課題（英訳）						
Development of observation technique of movement trajectory of players and equipments moving in large space in sports						
研究組織						
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
仰木裕嗣 (Yuji OHGI)		政策・メディア研究科				
1. 研究成果実績の概要						
<p>本研究は、屋外の大規模な空間で行われるスポーツ競技の動作解析を行うための方法論を開発するものである。スキージャンプや円盤投げ等の空中を広い範囲で選手や用具が飛翔するスポーツ、漕艇・カヌー、サーフィンなど洋上を移動するスポーツなどでは画像分析によってその動きを分析する際に3次元較正のための標識点を当該空間上に配置できないため実際の競技中に映像分析を高精度で行うことが難しい。バイオメカニクス領域で多用される三次元映像解析法は、射影変換の一種であるがこれには正確な三次元位置をもつ標識点を当該空間内に複数配置すること、ならびにこれらの標識点を異なる光軸をもつ複数カメラから同期して撮影すること、の二つの問題を克服しなければならない。</p> <p>このうち前者についてはセンチメートル精度をもつ GNSS 装置を空間内に配置してこれを観察し、その GNSS より受信した正確な位置情報をもとにして標識点の三次元位置構成を行うことを提案した。そこで本年度の研究は数百 m 離れた場所にあるビデオカメラ間での時刻同期を実現する方法論を開発した。GNSS から送られてくる正確な1秒周期の PPS 信号をもとにした精度の極めて高いクロックをもつ GNSS 時計を開発した。この GNSS 時計からは、カメラの垂直同期をあわせるためのゲンロック信号とタイムコードが得られる。これらゲンロック信号とタイムコードを無線によって転送できる装置を介することで、およそ 200m から 300m 程度離れている市販カメラ同士を完全に時間軸上で同期した映像を撮影した。これには 920MHz 帯を用いる通信インターフェースを利用した。その結果、離れた位置関係にある民生カメラによって完全時刻同期した映像を撮影することが可能になった。このことは、同期用 LED を写し込むといった手間を軽減できるうえに、録画タイミングに依存しないことからスポーツの分析に最適な手法と考えられる。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>This study is to develop a methodology for analyzing motions of sports competitions performed in a large outdoor space. In sports such as ski jumping, discus throwing, etc. where players and equipment fly in a wide range in the air, in rowing / canoeing, sports moving on the ocean such as surfing etc., when analyzing the movement by image analysis, land mark points for 3D calibration can not be placed on the space concerned, and it is difficult to perform video analysis with high precision during actual competitions. A 3D image analysis method frequently used in the biomechanics domain is a kind of projective transformation, in which multiple marker points with accurate three-dimensional positions are arranged in the space, and these marker points are different. We have to overcome the two problems of shooting synchronously from multiple cameras with an optical axis. For the former, it is proposed to place a GNSS device with centimeter accuracy in space and observe it, and to perform three-dimensional position configuration of the marker point based on the accurate position information received from the GNSS. Therefore, this year's research developed a methodology to realize time synchronization between video cameras located several hundred meters away. We developed a GNSS clock with an extremely accurate clock based on the accurate 1-second PPS signal sent from GNSS. The GNSS watch provides a genlock signal and a time code to synchronize the camera's vertical synchronization. By using a device that can wirelessly transfer these genlock signals and time code (SMTPE), we have captured images that are completely synchronized on the time axis with commercially available cameras that are about 200 m to 300 m apart. For this purpose, a communication interface using the 920 MHz band was used. As a result, it became possible to capture a video synchronized in perfect time by a consumer camera in a distant positional relationship. In addition to being able to reduce the time and effort of imprinting the synchronization LED, this is considered to be the most suitable method for analysis of sports because it does not depend on the recording timing.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
仰木裕嗣	スポーツ・センシング for 2020 第23回 複数カメラで撮影する映像の同期方法	インターフェース, 2019年6月号,CQ 出版	2019年4月25日			

No. 23 福澤基金（研究補助）2018（平成30）年度

研究代表者	所属	薬学部	職名	准教授	
	氏名	齋藤 義正	氏名（英語）	Yoshimasa Saito	
研究課題（日本語）					
胆道・膵臓がんオルガノイドバンクの構築とシステムの統合解析によるがんの多様性の理解					
研究課題（英訳）					
Establishment of an organoid bank of biliary tract and pancreatic cancers and understanding of diversity of cancer by systematic integrated analysis					
研究組織					
氏名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position			
齋藤義正 (Yoshimasa Saito)		薬学部・薬物治療学・准教授			
齋藤英胤 (Hidetsugu Saito)		薬学部・薬物治療学・教授			
金井弥栄 (Yae Kanai)		医学部・病理学・教授			
佐藤俊朗 (Toshiro Sato)		医学部・消化器内科・准教授			
山本直樹 (Naoki Yamamoto)		理工学部・物理情報工学科・准教授			
1. 研究成果実績の概要					
<p>オルガノイド培養技術により、組織幹細胞やがん幹細胞を3次元で培養することで、生体内の組織や腫瘍を <i>in vitro</i> で再現することが可能になった。本研究では、肝内胆管がん、胆嚢がんおよび膵臓がんの患者より提供されたがん組織を用いてオルガノイドを樹立し、1年以上にわたり安定的に培養・維持することに成功した。これらの患者由来の胆道・膵臓がんオルガノイドは、生体内の腫瘍と組織学的にも機能的にも極めて高い類似性を示すことを確認している。</p> <p>これらの胆道・膵臓がんオルガノイドを用いて、遺伝子変異解析および遺伝子発現解析を行い、非がん組織由来のオルガノイドに比べて特に発現が上昇している遺伝子や低下している遺伝子を特定した。また、分子標的治療薬の1つであるエルロチニブを投与することで、増殖が抑制されるがんオルガノイド(感受性あり)と、増殖が抑制されないがんオルガノイド(感受性なし)が存在することが明らかとなり、胆道・膵臓がんオルガノイドにおいてエルロチニブに対する感受性あり、なしで発現が大きく異なる遺伝子についても特定した。臨床データベースを用いて、これらの遺伝子発現とがん患者の予後(生存期間)を解析したところ、SOX2、KLK6、CPB2 遺伝子の発現と患者予後が統計学的に有意に相関しており、SOX2、KLK6、CPB2 遺伝子が高発現している患者の予後が特に不良であることを見出した。</p> <p>さらに、樹立した胆道・膵臓がんオルガノイドを用いて、既存薬ライブラリーによる薬物スクリーニングを行い、抗真菌薬であるアモロルフィンおよびフェンチコナゾールが胆道・膵臓がんオルガノイドの増殖を抑制することを見出した。抗真菌薬であるアモロルフィンおよびフェンチコナゾールが、胆道がんおよび膵臓がんを最小限の副作用で効率的に抑制する新規予防・治療薬の候補になることが期待される。</p>					
2. 研究成果実績の概要（英訳）					
<p>The new 3D culture system known as organoid culture allows long-term expansion of tissue stem cells into cyst-like structures (organoids) resembling the properties of original tissues.</p> <p>In the current study, we successfully established organoids derived from patients with biliary tract and pancreatic cancers. These cancer organoids were cultured stably for over one year and closely recapitulated the histopathology, gene expression and genetic alterations evident in the primary tumors. Gene expression profiling of the organoids and clinical data of patients revealed that SOX2, KLK6 and CPB2 could be a potential prognostic biomarker for patients with biliary tract and pancreatic cancers. Moreover, we performed a drug screening with a compound library consisting of drugs employed clinically for their ability to suppress cancer organoids. We discovered that the antifungal drugs amorolfine and fenticonazole significantly suppressed the growth of cancer organoids. Antifungal drugs including amorolfine and fenticonazole could be potentially applied for the prevention and treatment of patients with biliary tract and pancreatic cancers.</p>					
3. 本研究課題に関する発表					
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)		
Saito Y et al.	Establishment of patient-derived organoids and drug screening for biliary tract carcinoma	Cell Reports	April 23, 2019		
Uchida R, Saito Y et al.	Epigenetic silencing of Lgr5 induces senescence of intestinal epithelial organoids during the process of aging	npj Aging and Mechanisms of Disease	December 1, 2018		
Saito Y et al.	Induction of differentiation of intrahepatic cholangiocarcinoma cells to functional hepatocytes using an organoid culture system	Scientific Reports	February 12, 2018		
Saito Y et al.	Establishment and long-term <i>in vitro</i> culture of organoids derived from human biliary tract carcinomas	AACR Annual Meeting 2018	April 17, 2018		

Saito Y	Establishment of preclinical models for refractory cancers by organoid culture and its application for drug discovery	2018 International Meeting on 22nd MDO and 33rd JSSX	October 2, 2018
Saito Y	Establishment of an organoid bank of biliary tract and pancreatic cancers and its application for personalized therapy	Asian Pacific Digestive Week 2018	November 17, 2018

No. 24 福澤基金（研究補助）2018（平成30）年度

研究代表者	所属	薬学部	職名	准教授		
	氏名	長瀬 健一	氏名（英語）	Kenichi Nagase		
研究課題（日本語）						
細胞組織移植の効率化を目的とした細胞増殖因子徐放ナノ粒子の開発						
研究課題（英訳）						
Development of cell growth factor releasing nanoparticles for effective cellular tissue transplantation						
研究組織						
氏名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
長瀬健一（Kenichi Nagase）		薬学部・准教授				
金澤秀子（Hideko Kanazawa）		薬学部・教授				
綾野絵理（Eri Ayano）		薬学部・研究員				
1. 研究成果実績の概要						
<p>近年、新たな治療方法として細胞組織を移植する細胞移植療法が検討され始めているが、心筋細胞から作製した細胞組織を移植する場合、移植した細胞組織が壊死(ネクローシス)を起こすため、全ての移植細胞が疾患部位に効果的に作用できず十分な治療効果が得られていない。そこで本申請課題では、移植細胞組織への血管網構築を促すことが期待される血管内皮細胞増殖因子(VEGF)や繊維芽細胞増殖因子(bFGF)といった細胞増殖因子を徐放するナノ粒子の開発を目的とする。細胞増殖因子徐放ナノ粒子を細胞組織に含有させて移植することで、細胞組織への血管網構築が促進され、移植組織の生着率や組織機能性を向上させる。これにより、細胞移植療法の治療効果を飛躍的に向上させる事を目標にする。</p> <p>ナノ粒子の作成方法として、生分解性高分子の懸濁液をホモジナイザーで乳化し作製する方法、あるいは、エレクトロスピンニング法により粒子を作製する方法を検討した。ホモジナイザーにより、ポリ乳酸-ポリグリコール酸共重合体(PLGA)のエマルションを作成し粒子の作製を試みたところ、粒子は作製できたが、粒子径が数十 μm 程度となり大きな粒子しか作製できなかった。エレクトロスピンニング法により粒子作製を検討したところ、ポリカプロラクトン溶液、PLGA 溶液の濃度、シリンジの先端とコレクターの距離、送液速度、印加電圧などの条件を調節することで数百 nm 程度のナノ粒子を作製することができた。現在、VEGF や bFGF の内包条件の検討を行っている。</p> <p>これらの検討により構築したナノ粒子作製の条件を用いて、血管新生を促進する VEGF や bFGF などの細胞増殖因子を生体内で放出するナノ粒子の開発の可能性が示された。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>Recently, cell transplantation therapy has been performed as novel effective therapy. However, in the case of transplantation of cardiomyocyte cellular tissue, the cellular tissue cannot survive attributed to the necrosis due to the insufficient oxygen supply. Thus, in the present study, we develop cell growth factor releasing nano-particles for effective transplantation of cellular tissue.</p> <p>Nanoparticles were fabricated through two types of methods, emulsifying biodegradable polymer solution or electrospinning of biodegradable polymer. In the preparation of emulsion of biodegradable polymer, biodegradable polymer particles were prepared. However, the size of the prepared particles was relatively large (tens of micrometers), and the size were not suitable for rapid degradation. Thus, the particles were prepared through electrospinning method. Relatively small particles whose size were several hundreds nanometers, were successfully prepared by optimizing preparation condition.</p> <p>The results indicated that the electrospinning methods with optimal condition can prepare nano-particles with suitable size for rapid biodegradation and releasing cell growth factor.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Kenichi Nagase	VEGF Releasing Fiber Mat for Effective Cardiomyocyte Sheets Transplantation	5th TERMIS World Congress	2018/09/04			
長瀬健一	細胞増殖因子徐放ナノファイバーによる細胞組織移植の効率化	第 117 回日本皮膚科学会総会	2018/06/02			

No. 25 福澤基金（研究補助）2018（平成30）年度

研究代表者	所属	薬学部	職名	准教授	
	氏名	松下 麻衣子	氏名（英語）	Maiko Matsushita	
研究課題（日本語）					
バイオインフォマティクスを用いた難治がんに対する真に有効な複合免疫療法の開発					
研究課題（英訳）					
Investigation of truly effective combined immunotherapy against incurable cancers using bioinformatics.					
研究組織					
氏名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position			
松下 麻衣子 (Maiko Matsushita)		薬学部・病態生理学・准教授			
河上 裕 (Yutaka Kawakami)		医学部・教授			
1. 研究成果実績の概要					
<p>本研究では、希少がんを含む難治がんに対して、既存薬剤の中から患者さん自身の抗腫瘍免疫反応を増強する薬剤を見出すことを目的として、既存薬ががん細胞に免疫学的細胞死(ICD)を惹起し得るかどうかについて検討を行った。</p> <p>まず、根治が未だに困難である多発性骨髄腫細胞に対して、既存薬の中でもプロテアソーム阻害薬であるカルフィルゾミブおよびボルテゾミブが臨床で使用している用量よりも低濃度でICDを強く誘導することを <i>in vitro</i> の系で証明した。これらの薬剤で処理した骨髄腫細胞は、樹状細胞の成熟化およびT細胞の増殖を促進する傾向を認め、もともと報告されていた殺細胞効果だけでなく、免疫増強効果を併せ持つことが示唆された。</p> <p>さらに、ハイリスク染色体陽性例を含む3種類の骨髄腫細胞にカルフィルゾミブを添加した際の遺伝子変化をマイクロアレイ法で確認したところ、炎症反応やIFN-γに関する遺伝子変化が認められた。今後、Connectivity Mapを含むデータベースを用いて今回得られた遺伝子データを解析することにより、免疫反応を増強し得る他の既存薬も抽出することが可能であると考えられた。</p> <p>さらに、上記と平行して、薬剤による免疫学的効果を <i>in vivo</i> で評価する実験系の樹立も進めた。まず、我々がこれまでに膵臓がんや骨髄腫に高発現することを証明してきた新規がん抗原に特異的なT細胞をデキストラマー法およびセルソーターを用いて分離し、抗原特異的T細胞受容体(TCR)遺伝子のクローニングを行った結果、3種のクローン候補を得た。今後、これらの抗原特異的TCR遺伝子を導入したヒトT細胞を作成し、各種薬剤とともに担がんマウスに投与することにより、薬剤による免疫増強効果を検討する予定である。</p>					
2. 研究成果実績の概要（英訳）					
<p>We tried to detect drugs which have immunomodulatory effects against incurable cancers. For this purpose, we evaluated existing drugs for their abilities to evoke immunological cell death (ICD). We found that proteasome inhibitor, such as carfilzomib or bortezomib could induce strong ICD to myeloma cells. We also showed that myeloma cells treated with these drugs could enhance maturation of dendritic cells and proliferation of T cells, suggesting that these drugs have not only tumorcidal effect, but also immunomodulatory effects. Moreover, we detected genetic changes related to inflammation or IFN in carfilzomib-treated myeloma cells. These data would be useful for finding other immunomodulatory drugs using databases.</p> <p>At the same time, we are establishing <i>in vivo</i> assay to check immunomodulatory effects. We have cloned 3 types of TCR genes which is specific for the antigen expressed in incurable cancers, including pancreatic cancer or myeloma. Anti-tumor effects by combining transfer of the T cells transduced with TCR genes and administration of immunomodulatory drugs would be evaluated.</p>					
3. 本研究課題に関する発表					
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)		
Matsushita M, Kawaguchi M	Immunomodulatory effects of drugs for effective cancer immunotherapy.	Journal of Oncology	2018/10		
Kashiwazaki S, Matsushita M, Hattori Y et al.	Immunomodulatory Effects of Proteasome Inhibitors in Multiple Myeloma.	60th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition	2018/12		
柴田翔洋、野口瑛美、斎藤義正、松下麻衣子、鈴木岳之	本邦における希少がん治療薬の処方動向に関する研究	第16回日本臨床腫瘍学会学術集会	2018/07		

No. 26 福澤基金（研究補助）2018（平成30）年度

研究代表者	所属	薬学部	職名	専任講師		
	氏名	横川 真梨子	氏名（英語）	Mariko Yokogawa		
研究課題（日本語）						
B型肝炎ウイルス感染機構の構造基盤						
研究課題（英訳）						
Structural basis for the infection mechanism of hepatitis B virus						
研究組織						
氏名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
横川真梨子（Mariko Yokogawa）		薬学部・助教				
大澤匡範（Masanori Osawa）		薬学部・教授				
1. 研究成果実績の概要						
<p>B型肝炎ウイルス(HBV)は、その外殻タンパク質の preS1 領域が、肝細胞特異的な Na⁺・胆汁酸トランスポーター(NTCP)と結合することで、肝細胞に侵入する。PreS1 領域と NTCP の結合を阻害する化合物が HBV 感染を阻害することから、この相互作用は抗 HBV 薬の標的となりうる。そこで本研究は、preS1 領域と NTCP の結合様式を原子分解能で解明し、両者の結合を阻害する画期的新薬の創製を目指した。</p> <p>NTCP はこれまでに大腸菌での発現をウェスタンブロットで確認していたため、立体構造解析に向けて、発現量の増大と精製法の確立を試みた。NTCP の N、C 末端に可溶性の高いタンパク質を付加して発現させた大腸菌の膜画分を調製し、界面活性剤であるドデシルマルトシド(DDM)で可溶化した。N、C 両末端のヒスチジンタグで精製して SDS-PAGE を行い、目的タンパク質を CBB 染色で検出した。TEV protease でタグを切断したところ、元のバンドが消失し、切断されたタグのバンドが出現したが、NTCP に相当するバンドが検出されなかった。このことから、タグ切断後の NTCP は分解されやすいことが示唆された。そこで、プロテアーゼの混入の可能性の低い無細胞タンパク質発現系で検討した結果、目的タンパク質を沈殿画分に、SDS-PAGE 上でほぼ単一バンドとして得た。この沈殿画分を DDM で可溶化し、TEV protease でタグを切断することで、SDS-PAGE 上で NTCP のバンドを明確に検出した。</p> <p>近年、ミリストイル化 preS1 (myr-preS1) と直接結合し、HBV の感染を阻害するペプチドとして、20 残基からなる 4B10 と呼ばれるペプチドが報告された。そこで、myr-preS1 と 4B10 の相互作用を溶液 NMR 法で調べたところ、18 μM の myr-preS1 に対して 10 等量の 4B10 を添加しても観測されたスペクトル変化はわずかであった。よって、水溶液中における myr-preS1 と 4B10 の結合親和性は低いことが分かった。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>Hepatitis B virus (HBV) enters hepatocytes via NTCP, an HBV receptor specifically expressed in the cytoplasmic membrane of hepatocytes, where preS1 domain of the surface protein of HBV directly binds to NTCP. This interaction can be a target for anti-HBV drugs. In this study, we aimed to obtain structural basis for HBV infection useful for the treatment of HBV infection. In our previous study, expression of NTCP in E. coli was confirmed by western blotting using anti-His antibody. For structural analyses of the NTCP-preS1 interaction, we tried to establish expression and purification protocol to prepare large quantity of functional NTCP protein. NTCP was expressed as a fusion protein, in which soluble proteins with a histidine tag were attached to the N and C-termini, respectively. The fusion protein was solubilized from membrane fraction by n-dodecyl β-D-maltoside (DDM). After purification using an IMAC column, the protein was observed as a CBB-stained band on the SDS-PAGE gel. After digestion of the N, C-terminal tags by TEV protease, the band corresponding to NTCP was not detected on SDS-PAGE, suggesting that NTCP was degraded. Then, we tried the NTCP expression in a cell-free system using E. coli extract. The fusion protein was included in precipitate fraction and solubilized by DDM. After digesting the N and C-terminal tags by TEV protease, the CBB-stained band of NTCP was clearly detected on SDS-PAGE.</p> <p>Recently, a 20-residues peptide, called 4B10, was reported to inhibit the HBV infection by directly binding to myristoylated preS1 (myr-preS1). We performed solution NMR analyses of the interaction between myr-preS1 and 4B10. Little spectral change of myr-preS1 was observed upon addition of 10 molar equivalents of 4B10, indicating that their binding affinity is low in solution.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)		発表課題名 (著書名・演題)		発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)		学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)
横川真梨子, 石場智彬, 池田寿子, 藤田浩平, 横田旭美, 大澤匡範		B型肝炎ウイルスの粒子形成機構の解明		第 57 回 NMR 討論会		2018 年 9 月

No. 27 福澤基金（研究補助）2018（平成30）年度

研究代表者	所属	薬学部	職名	専任講師		
	氏名	片山 和浩	氏名（英語）	Kazuhiro Katayama		
研究課題（日本語）						
急性骨髄性白血病細胞の増殖機構の解明と治療法開発への応用						
研究課題（英訳）						
Elucidation of the proliferation mechanism of acute myeloid leukemia cells and application to therapeutic development						
研究組織						
氏名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
片山和浩 (Kazuhiro Katayama)		薬学部・専任講師				
杉本芳一 (Yoshikazu Sugimoto)		薬学部・教授				
野口耕司 (Kohji Noguchi)		薬学部・准教授				
1. 研究成果実績の概要						
<p>急性骨髄性白血病 (AML) は標準化学療法が確立されているにも拘らず、今なお 5 年性生存率が 40% 弱に留まる。古くより CD33 を標的としたゲムツズマブオゾガマイシンが、近年では FLT3 や IDH2 を標的とする分子標的薬が登場し、今後治療成績の改善が見込まれる。しかし FLT3 や IDH2 阻害薬はそれぞれの遺伝子変異陽性患者を対象とした薬剤であり、その割合は AML 全体の 30-40% に過ぎない。本研究は野生型 FLT3 を有する AML 細胞の増殖機構を明らかにし、治療法開発の基盤とすることを目的とした。</p> <p>先行研究にて AML 細胞 (野生型 FLT3 株と変異型 FLT3 株)、急性前骨髄性白血病 (APL; 野生型 FLT3) 細胞の増殖を抑制する阻害薬をスクリーニングしており、慢性骨髄性白血病細胞株 (CML; 野生型 FLT3) と比して mTOR 阻害薬がこれらの細胞株の増殖を特異的に抑制することを見出していた。本研究において mTOR の活性を検討したところ、すべての AML/APL 細胞株で活性化していた。一方で mTOR の上流である PI3K や AKT の阻害薬の効果について調べたが、各細胞間で感受性が全く異なり、潜在的な AKT 発現量の違いに相関していた。このことから mTOR の活性化には他のメカニズムが存在することが示唆された。mTOR の抑制因子として AMPK が報告されており、実際に AMPK アゴニスト/アンタゴニストともに AML/APL 細胞株の増殖を抑制した。しかし CML 細胞株でも増殖抑制がみられ、AML/APL 細胞に特異的とは言い難かった。さらに mTOR を制御しそうなシグナルを調べ、作用が全く異なる 2 つの阻害薬 A と B が AML/APL 細胞の増殖を特異的に抑制することを見出し、細胞株を増やして検討してみても同様な結果が得られた。なお、当初目的として野生型 FLT3 を有する AML を対象としていたが、本研究で見出した阻害薬は FLT3 や IDH2 遺伝子変異の有無を考慮する必要がない。現在この増殖阻害機構の解析を進めており、将来的な AML の治療法へと繋げていきたいと考えている。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>Even though standard chemotherapy has been established for acute myelogenous leukemia (AML), the 5-year survival rate still remains less than 40%. Gemtuzumab ozogamicin (targeted to CD33) and molecular targeted drugs targeting FLT3 and IDH2 have been approved, and therapeutic outcome is expected to be improved in the future. However, the FLT3 and IDH2 inhibitors are drugs that are used only for patients who are positive for each gene mutation, and the ratio is only 30-40% of the total AML. This study aimed to clarify the proliferation mechanism of AML cells with wild type FLT3 and to make it the basis for development of therapy.</p> <p>Previous studies have screened inhibitors that inhibit the proliferation of AML cells (wild-type FLT3 strain and mutant FLT3 strain) and acute promyelocytic leukemia (APL; wild-type FLT3) cells at the lower concentrations than that of chronic myeloid leukemia cell line (CML; wild type FLT3). We found that mTOR inhibitors specifically inhibited the proliferation of AML and APL cell lines as compared to CML cells. In this study, the activity of mTOR was investigated and it was activated in all AML/APL cell lines. On the other hand, we investigated the effect of inhibitors of PI3K and AKT which is upstream of mTOR, but sensitivity was completely different between each cell and correlated with the different AKT expression level. These results suggest that other mechanisms exist for the activation of mTOR. AMPK has been reported as an inhibitor of mTOR, and indeed both AMPK agonists and antagonists inhibited the proliferation of the AML/APL cell lines. However, proliferation of CML cells was also suppressed similar to that of AML/APL cells. Furthermore, we investigated the signal likely to regulate mTOR and found that two inhibitors A and B having completely different actions specifically suppress the proliferation of AML/APL cells. Similar results were obtained when increasing the number of cell lines. For the initial purpose, we targeted AML with wild-type FLT3, but inhibitors A and B are not required to consider the presence or absence of FLT3 or IDH2 gene mutations in the growth suppression of AML/APL cells. We are currently analyzing the growth inhibitory mechanisms and would like to lead to future treatment of AML.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)		発表課題名 (著書名・演題)		発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)		学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)
Mayu Takami, Kazuhiro Katayama, Kohji Noguchi, Yoshikazu Sugimoto.		Protein kinase C alpha-mediated phosphorylation of PIM-1L promotes the survival and proliferation of acute myeloid leukemia cells.		Biochem Biophys Res Commun.		2018/09/10
Kazuhiro Katayama, Kohji Noguchi, Yoshikazu Sugimoto.		Heat shock protein 90 inhibitors overcome the resistance to Fms-like tyrosine kinase 3 inhibitors in acute myeloid leukemia.		Oncotarget		2018/08/21

片山和浩, 野口耕司, 杉本芳一.	HSP90 阻害薬 17-AAG は FLT3-ITD/D835 変異型 AML 細胞の増殖を抑制する.	第 77 回日本癌学会学術総会	2018/09/27
片山和浩, 野口耕司, 杉本芳一.	Quizartinib 耐性急性骨髄性白血病における分子標的としての HSP90.	第 22 回日本がん分子標的治療学会	2018/05/16
Kazuhiro Katayama, Kohji Noguchi, Yoshikazu Sugimoto.	Heat shock protein 90 inhibitors overcome the resistance to various Fms-like tyrosine kinase 3 inhibitors.	30th EORTC-NCI-AACR SYMPOSIUM, 'Molecular Targets and Cancer Therapeutics'	2018/11/16

No. 28 福澤基金（研究補助）2018（平成30）年度

研究代表者	所属	薬学部	職名	助教		
	氏名	中澤 洋介	氏名（英語）	Yosuke Nakazawa		
研究課題（日本語）						
抗老眼治療薬開発を目指して：老眼発症メカニズムの解明と老眼モデル動物の作製						
研究課題（英訳）						
Investigation of TRPV channel functions in the lens for making presbyopia-models animals and anti-presbyopia drugs.						
研究組織						
氏名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
中澤洋介 (Yosuke Nakazawa)		薬学部・薬学科・助教				
多胡めぐみ (Megumi Funakoshi-Tago)		薬学部・薬学科・准教授				
田村悦臣 (Hiroomi Tamura)		薬学部・薬学科・教授				
1. 研究成果実績の概要						
<p>水晶体の浸透圧調節メカニズムを検討するため、水晶体の TRPV チャンネルに着目し、研究をおこなった。TRPV チャンネルは外部刺激に反応するチャンネルとして知られ、温度や物理的的刺激によって活性を変化させる。水晶体は焦点距離によってその厚さを変化させる必要があり、その厚さ調節不全が老眼を引き起こすと推察されている。申請者は厚さ調節不全の原因として浸透圧調節能の低下を推察し、水晶体の TRPV チャンネルを中心とした浸透圧調節メカニズムの解明を目指した。</p> <p>まず、水晶体での TRPV1 および TRPV4 の局在を検討した。その結果、水晶体上皮細胞に強く発現していることが分かり、線維細胞では表層部では細胞質に、深層部（核部）では細胞膜に局在していることが明らかとなった。</p> <p>その後、TRPV1 および TRPV4 の局在を変化させる機構について検討した。その結果、カプサイシン（TRPV1 の活性化剤）では TRPV4 の局在を、GSK101670A（TRPV4 の活性化剤）では TRPV1 の局在を変化させ、水晶体内でのクロストークの可能性が示唆された。</p> <p>本申請研究は、現在論文投稿中である。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>The transient receptor protein vanilloid channels TRPV1 and TRPV4 have recently been shown to be mechanosensors in the ocular lens, that act to transduce physical changes in lens volume and internal hydrostatic pressure into the activation of signalling pathways in lens epithelial cells that regulate ion and water transport to ensure that the optical properties of the lens remain constant. Despite the functional evidence that implicate roles of TRPV1 and TRPV4 in the lens, their respective cellular expression patterns in the different regions of the lens has to date not been fully characterised.</p> <p>Using immunolabelling of lens cryosections confirmed that TRPV1 and TRPV4 are expressed throughout all regions of the lens, but revealed differentiation-dependent differences in the subcellular expression of the two channels in the different regions. This labelling in the lens core of the adult mouse lens appeared to originate in early development as a similar membrane labelling was observed at embryonic day 10 (E10) of the cells in the lens vesicle that subsequently forms the embryonic nucleus in the adult lens. During subsequent stages of embryonic development TRPV1 and TRPV4 remained membranous in the inner cortex and core, while showing cytoplasmic expression only in a superficial outer cortical region.</p> <p>I have shown an early onset and continuous expression of TRPV1 and TRPV4 across all lens regions, and that TRPV4 can be dynamically trafficked into the membranes of differentiating fiber cells, results that suggests that these mechanosensitive channels may also be functionally active in lens fiber cells.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			

No. 29 福澤基金（研究補助）2018（平成30）年度

研究代表者	所属	福澤研究センター	職名	教授		
	氏名	西澤 直子	氏名（英語）	NISHIZAWA NAOKO		
研究課題（日本語）						
『慶應義塾 150 年史資料集』のための資料調査・収集およびデータベースの作成						
研究課題（英訳）						
Researching, Collecting materials and the preparation of data base for Collected Materials on the 150 History of Keio						
研究組織						
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
井奥成彦 (IOKU SIGEHIKO)		文学部教授				
米山光儀 (YONEYAMA MITSUNORI)		教職課程センター教授				
岩谷十郎 (IWATANI JURO)		法学部教授				
池田幸弘 (IKEDA YUKIHIRO)		経済学部教授				
1. 研究成果実績の概要						
<p>本年度は新たな研究課題の初年度として、『慶應義塾 150 年史資料集』のうち第 3 巻諸統計資料集に収録する統計表の作成と校正を中心に行った。明治 23(1890)年度から昭和 17(1942)年度までは『慶應義塾学事および会計報告』が発行されており、昭和 37(1962)年度からは『慶應義塾年鑑』が発行されている。また、平成 17(2005)年度(一部平成 13 年度)からは KEIO Handbook の名称で、大学内での利用を前提とした統計集がデジタルデータで公開されている。これらの資料の統計表を調査し、掲載されている資料に基づきながら、これまでに作成した統計表に加えて、さらに入学者数や在学者数、卒業生数、教職員数、学費などのデータを入力した。それぞれについて男女別や地域別などの数値を加え、できる限り詳細な表の作成に努めた。</p> <p>また会計については、『戦前期早稲田・慶應の経営』(ミネルヴァ書房、2017 年)の著者である戸村理國學院大学准教授を迎えて研究会を行った。予算や決算の収入、支出に関する表だけでなく、寄付金一覧や貸借対応表も収集し、人件費に関わるものとして、教職員の給与が記された原簿のデータを入力し、今後会計に関する様々な統計表を作成するための基礎作業を行った。『慶應義塾年鑑』には個人の給与算出の基となる表が掲載されているので、そのデジタルデータ化も開始した。</p> <p>学事や会計以外にも、図書館の利用者や蔵書数、病院の患者数や手術数などのデータ収集を開始し、また刊行された資料だけではデータが欠損する時期が生じるため、福澤研究センター所蔵資料の調査を行い、1次資料からも統計表の作成を開始した。</p> <p>本課題の遂行には、資料の保存や修理、解読に関する知識と技術が必要であり、かつ常にスキルアップが望まれる。研究代表者や分担者ならびに実務担当者が 8 月に大分県中津市で行われたアーカイブズ講座に参加し、同月末には韓国ソウル大学および高麗大学の文書館と博物館を視察した。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>This year, as the first year of a new research subject, we focused on the preparation and correction of statistical tables to include in the third volume of “Collected Materials on the 150 History of Keio”. The “KEIO Academic Affairs and Accounting Report” was issued from 1890 to 1942, followed by the “KEIO Yearbook” starting in 1962. Also, since 2005 (partially since 2001), under the name “Keio Handbook”, a collection of statistical data has been published and digitally available on-campus.</p> <p>We investigated what kind of statistical tables are included in those materials, and, based on that information, we collected new data regarding the number of new enrollments, the number of students enrolled, the number of graduates, the number of staff, tuition fees, etc. We intended our tables to be as accurate as possible: for example, we added the specific figures for each gender and region to all categories.</p> <p>Together with Associate Prof. Osamu Tomura from Kokugakuin University, who is the author of “Waseda and Keio Management in the Pre-war Period” (Minerva Shobo, 2017), we held a study meeting about university accounting. We collected data not only about budgets and settlement of accounts but also donation lists and balance sheets, as well as information about staff’s salaries as part of personnel costs statistics. Since the “KEIO Yearbook” contains a table that serves as the basis for calculating personnel salaries, we also started to digitalize this data.</p> <p>Furthermore, we started to research and collect other data such as the number of users and books in stock at the libraries, and the number of patients and of operations in the hospital. Because information is not complete for some periods in the published materials, we began to gather further data from primary sources at the Fukuzawa Memorial Center for Modern Japanese Studies.</p> <p>In order to carry out these tasks, it was necessary to obtain and improve our knowledge and skills for document conservation, reparation and deciphering. Thus, some members of this project participated in the archives course held in Nakatsu City (Oita Prefecture) in August, and visited the archives and museums of Seoul National University and Korea University at the end of the same month.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			

研究代表者	所属	横浜初等部	職名	教諭		
	氏名	茅野 真雄	氏名（英語）	Masao Chino		
研究課題（日本語）						
横浜初等部・測定機器プロジェクト						
研究課題（英訳）						
Revised caption data with Yanai collection and study of an equatorial telescope						
研究組織						
氏名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
茅野真雄（Masao Chino）		慶應義塾横浜初等部				
1. 研究成果実績の概要						
【実施事項】						
7月8日（日）測定機器コレクションについて寄贈者の本塾柳井名誉教授と打合わせ						
8月16、17日（木・金）測定機器コレクション撮影準備と整理						
8月20－23日（月－木）測定機器コレクションの撮影						
8月27日－9月7日 測定機器コレクションのキャプション改訂						
10月12、13日（金・土）測定機器コレクション撮影データの検品						
12月15日（土）天体観測会（横浜初等部生4年生とその保護者 総勢200名、横浜初等部校庭にて）（初等部だより68号報告）						
【成果】						
①測定機器コレクション（柳井先生寄贈品）の撮影						
8月、横浜初等部の「ものを測る道具」コレクション42点の撮影を実施した。これまで、本コレクションは図書館のショーケース内に展示してきたが、子どもたちがそれぞれの道具の使い方を理解するには十分な説明が足りなかった。また、我々教員もどのような使い方をすればよいか分からない測定機器もあった。今回、全ての測定機器を撮影し、その使用方法を確認し、各機器のキャプションを改訂した。しかし、改訂したキャプションは説明や用語が難しく、子どもには理解しづらい問題がある。来年度は、理科部の活動で子どもの視点に立ったキャプションを子どもたち自ら製作予定である。						
②天体望遠鏡による天体観察						
本コレクションの36.アストロラーベは古代から使われていた天体観測機器で、太陽や星の高度から緯度を求める測定機器である。本研究はその理解を深めるため、赤道儀式架台と天体望遠鏡を購入し、その使い方と星の日周運動について学習した。すなわち、毎冬実施している天体観測会で、北極星の方角を天体望遠鏡の中心軸に設定した後、天体の動きに合わせて鏡筒を移動させ天体観察した。子どもたちは古い測定機器の仕組みが現在も変わらずに活用されていることを理解し、科学の面白さを実感した。						
【まとめ】						
本研究を通じて、①測定機器コレクション42点の撮影を実施し、各機器の使用法の理解を深めた。②アストロラーベを例にして、子どもたちは古い測定機器もその仕組みが現在も変わらずに活用されていることを理解し、科学の面白さを実感した。						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
Last August, I photographed the 42 items of Yanai Collection (the measurement equipment collection) of Keio Yokohama Elementary School. In order to make this collection more understandable, I revised the caption of each item. One of the collection, Astrolabe, is a piece of astronomical equipment that has been used since ancient times, and it makes it possible to calculate latitude from the altitude of the sun and stars. In order to deepen the student's understanding of astronomy, I purchased an equatorial mount and an astronomical telescope. The students used them at our astronomical observation held every winter, and learned about how to use it and the diurnal motion of stars. The children understood the mechanism of the old measuring instrument and realized the fun of science.						
【Keyword】						
Yanai Collection, measurement equipment, caption, astrolabe, astronomic telescope						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 （著者・講演者）	発表課題名 （著書名・演題）	発表学術誌名 （著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月 （著書発行年月・講演年月）			

No.31 福澤基金（出版補助）2018（平成30）年度

研究代表者	所属	文学部英米文学専攻	職名	教授
	氏名	巽 孝之		
研究課題				
Young Americans in Literature: Post-Romantic Tradition in the Age of Poe, Hawthorne and Melville				
研究分担者または協力者の氏名		所属・学科・職名		
研究成果実績の概要				
<p>申請者はもともと 19 世紀中葉におけるアメリカ文学最初の黄金時代、アメリカン・ルネッサンスを専攻し、1984 年から三年間、塾派遣留学でコーネル大学大学院に留学した時にもその主題で文学博士号 (Ph.D.) 請求論文を仕上げ、その成果はすでに岩波書店から刊行した『E・A・ポウを読む』や青土社から刊行した福澤賞受賞作『ニュー・アメリカニズム』（以上、ともに 1995 年）にもまとめてきたが、しかし以後もこの系統において国内外の学会や学術誌で発表を続けてきた。折しも、2015 年 6 月に本塾を会場として行った国際メルヴィル会議に引き続き本年 2018 年 6 月には国際ポー＆ホーソン会議が京都ガーデンパレスで行われ、カリフォルニア大学ロサンゼルス校教授マイケル・コラカチオとともに申請者自身が基調講演者に選ばれたため、その会議へ海外から参加する 200 名近くの専門家の参考に供するためにも、博士論文執筆以降の申請者の専門分野における英語論文をまとめて世に問いたく、本書の刊行を実現した。その目論見の一つには、博士論文の発想源であるカントの先験哲学からコールリッジのロマン主義を経て北米で開花するエマソンらの超越主義思想の成立の道筋を、いまひとつ明確に掘り下げたいという、長年申請者自身が自分の学問的「宿題」をこなし、アメリカン・ルネッサンスの文学思想史研究へ一石を投じたいという思いがあり、本書はそれをある程度達成したことで、まぎれもなく申請者の代表的著作となった。加えて、本書の隠し味には、そうした環大西洋のみならず極東をも視座に入れた環太平洋的想像力も浮き彫りにする企ても含めた。</p> <p>果たして前述の国際メルヴィル会議や国際ポー＆ホーソン会議に集まった北米の代表的学者たちの反応も上々で、すでに権威ある学術誌 <i>Poe Studies: History, Theory, Interpretation</i> や <i>Journal of Transnational American Studies</i> への書評掲載も予定されている。具体的には、推薦の辞を賜ったスタンフォード大学教授シェリー・フィッシュキンや序文を寄稿してもらったカリフォルニア大学バークレー校教授サミュエル・オッターはもとより、コーネル大学教授ジョナサン・カラー、オハイオ州立大学教授ブライアン・マクヘイル、英国はランカスター大学のトニー・ピンクニーなど、アメリカ文学や批評理論の専門家より高く評価されることとなった。前掲 <i>Journal of Transnational American Studies</i> には、本書がポーとホーソン、野口米次郎の関わりを論じた第二章が転載される運びとなっている。それはもちろん、未来の国際的アメリカ文学史研究を充実させるための重要な第一歩となるだろう。</p>				
本研究課題に関する発表				

発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)
Takayuki TATSUMI 巽孝之	In Pym's Footsteps: Poe, Ooka, and Ballard アメリカ文学史における ポスト・ロマン主義的転 回	The International Poe and Hawthorne Conference アメリカ文学慶友会	June 22, 2018 2018年10月20日& 21日

No.32 福澤基金（出版補助）2018（平成 30）年度

研究代表者	所属	理工学部	職名	専任講師
	氏名	荒木 文果		
研究課題				
<p>Le cappelle Bufalini e Carafa: Dall'odio dottorinale e cultura tra domenicani e francescani alle rivalità artistiche (研究計画提出時の課題名は、以下。La cappella Bufalini di Bernardo Pintoricchio e la cappella Carafa di Filippino Lippi nel contesto romano di fine Quattrocento: una nuova lettura iconografica.)</p>				
研究分担者または協力者の氏名			所属・学科・職名	
研究成果実績の概要				
<p>イタリア、ローマにある美術史関連の学術書に特化したカンピサーノ社から、単著（Le cappelle Bufalini e Carafa: Dall'odio dottorinale e cultura tra domenicani e francescani alle rivalità artistiche）を出版した。</p> <p>五章からなる本書は、15 世紀ローマの礼拝堂装飾壁画について論じたものである。第 1 章では、15 世紀ローマの美術事業のなかで最大規模かつ最も重要であるとみなされているシステリーナ礼拝堂（ヴァチカン）の壁画にみられる画家同士の競合意識について、主にウンブリア出身の画家ピエトロ・ペルジーノとフィレンツェ出身の画家ボッティチェッリの物語画に注目して論じた。第 2 章から第 5 章では、このシステリーナ礼拝堂壁画装飾事業からの影響を様々な形で受けたブファリーニ礼拝堂壁画（ローマ、サンタ・マリア・イン・アラチェリ聖堂）とカラファ礼拝堂壁画（ローマ、サンタ・マリア・ソプラ・ミネルヴァ聖堂）を取り上げている。まず第 2 章においては、従来個別に研究されてきた両礼拝堂の視覚的な類縁性を指摘し、両壁画は同時代の鑑者にとって対作品であると認識されていたことを提示した。第 3 章および第 4 章では、各礼拝堂壁画の図像を詳細に観察し、それぞれに対して、説得性富む新たな図像プログラムを提示した。そのうえで、第 5 章、両壁画の背後に横たわるフランチェスコ会とドメニコ会の対立や制作に関わったウンブリアの画家ベルナルド・ピントリッキオに対するフィレンツェの画家フィリッピーノ・リッピの競合意識について明らかにした。</p> <p>出版作業の過程において、出版社と本のサイズを当初の計画より小さくする代わりにすべての図版をカラーで掲載する、研究計画で提出した課題の課題名ではなく、より効果的なタイトルを付けるといった変更について話し合い、書籍に反映させた。最終稿の完成が 3 月末までかかり、出版社の指示に従い、その完成をもって、3 月 25 日に見積どおりの額の振り込みを行った。</p> <p>このたびの出版については、元ローマ第一大学美術史学科教授のヴィンチェンツォ・ビラルデッロ氏の多大なご助力を受けた。同氏は、本書について、イタリアで出版すべき内容を備えた書籍であると評してくださっている。この成果を励みとし、さらなる研鑽に励んでいきたい。</p>				
本研究課題に関する発表				
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)	

福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金委員会名簿

委員長	長谷山 彰	(塾 長)
運営委員	大石 裕	(常 任 理 事)
	高橋 郁夫	(")
	識名 章喜	(文 学 部 教 授)
	松岡 和美	(経 済 学 部 教 授)
	西川 理恵子	(法 学 部 教 授)
	梅津 光弘	(商 学 部 教 授)
	久保田義顕	(医 学 部 教 授 (有 期))
	山中 直明	(理 工 学 部 教 授)
	宮代 康丈	(総 合 政 策 学 部 准 教 授)
	高汐 一紀	(環 境 情 報 学 部 教 授)
	加藤 眞三	(看 護 医 療 学 部 教 授)
	大澤 匡範	(薬 学 部 教 授)
	高橋 美樹	(志 木 高 等 学 校 長)

平成30年度

福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金

事業報告集

令和2年3月発行

編集発行 福澤基金運営委員会

責任者 大石 裕

事務局 学術研究支援部