



日中笹川医学奨学金制度
第46期＜ポストドクターコース＞

中間報告書

2025年4月～2026年3月

公益財団法人 日中医学協会

目 次

No.	氏名	研究先	指導責任者	頁数
		研究先テーマ		
1	李 宜諾 LI YINUO	筑波大学附属病院放射線腫瘍科	櫻井 英幸 教授	1
		ナノファイバーメッシュを用いたBNCT薬剤BPAの包埋によるホウ素滞留性の向上に関する研究		
2	孟 雪 MENG XUE	日本医科大学大学院医学研究科生体機能制御学分野	本田 一文 大学院教授	7
		がん微小環境に関わる分子メカニズムの解明と頭頸部がん治療の新たな分子標的の同定		
3	王 召陽 WANG ZHAOYANG	順天堂大学大学院医学研究科アトピー疾患研究センター	高井 敏朗 教授	13
		環境プロテアーゼによる皮膚炎症および経皮感作の機序		
4	黄 格娜 HUANG GENA	国立成育医療研究センター研究所 移植免疫研究室	李 小康 室長	19
		担癌モデルを用いた新規癌ワクチンの開発とその機序の解明		
5	肖 士菊 XIAO SHIJU	大阪大学免疫学フロンティア研究センター皮膚アレルギー生体防御	松岡 悠美 教授	25
		アトピー性皮膚炎モデル発症過程における細菌叢、ストレス応答の相互作用解析		
6	徐 祥赫 XU XIANGHE	九州大学大学院医学研究院細胞生理学分野	神吉 智丈 教授	32
		軟骨細胞におけるマイトファジー機能不全と老化との関係解明		
7	王 宇昊 WANG YUHAO	熊本大学発生医学研究所器官構築部門腎臓発生分野	西中村 隆一 教授	38
		尿流の確保による機能的腎臓オルガノイドの作製		

日中笹川医学奨学金制度<ポストドクターコース>中間評価書
【指導教官用】



第46期

研究者番号: P4611

氏名	李 宜諾	LI YINUO	性別	F	生年月日	1996/7/14
中国所属機関(役職)	筑波大学附属病院放射線腫瘍科/陽子線治療センター(非常勤研究員)					
日本研究先機関名・部署	筑波大学附属病院放射線腫瘍科					
指導教官氏名・役職	櫻井 英幸 教授					
研究テーマ (日本語)	ナノファイバーメッシュを用いたBNCT薬剤BPAの包埋によるホウ素滞留性の向上に関する研究					
研究テーマ (英語)	Improving Boron Retention by Encapsulation of the BNCT Agent BPA Using Nanofiber Mesh					

研究者評価(指導教官記入欄)

進捗状況	優・良・可・不可から選択してください⇒	良	パーセンテージ⇒	70	%
研究者本人が行った研究の概要	本研究では、BNCTに用いられるBPAの速やかな体外排出という薬物動態上の課題を克服するため、ポリカプロラクトン(PCL)を基材としたナノファイバーメッシュ(BPCL-NFM)を開発し、腫瘍局所への徐放型ホウ素送達システムの構築を目指した。李氏は、BPAとPCLの物性を踏まえた包埋条件の最適化および物性評価を主導し、安定的にBPAを含有するBPCL-NFMの作製に成功した。CT26細胞を用いたin vitro解析では、10B集積のタイムコース(1~48時間)を評価し、24時間でピークに達しその後も濃度が維持されることを明らかにした。さらに担がんマウスモデルにおいて腫瘍内¹⁰B濃度の経時的变化を解析し、BPA-fと比較して遷延的な集積を示すことを確認した。加えて中性子照射を併用した有効性評価により、有意な腫瘍増殖抑制効果を実証した。 さらに李氏は、陽子線治療と光子線治療の比較メタアナリシス(Cancers, 2025)および放射線治療とナノマテリアル併用療法の研究動向解析(Nanomaterials, 2025)を発表し、放射線治療と材料科学を融合する学際的研究領域において国際的な研究動向を体系的に整理した。これらの成果は、本研究課題の理論的背景を補強するとともに、将来的な臨床応用展開の基盤となるものと考えられる。				
総合評価	【良かった点】				
	・BPCL-NFMの腫瘍内 ¹⁰ B集積について詳細なタイムコース解析を完了した点 ・担がんマウスにおける有効性評価まで到達し、既存BPA-fとの比較検証を実施した点 ・基礎実験と並行して国際誌に2報を発表し、放射線治療とナノ材料研究の俯瞰的理解を深化させた点 ・材料科学と放射線生物学を横断する学際的研究能力を示した点				
	【改善すべき点】				
	・正常組織における ¹⁰ B濃度評価(T/N比)の解析が未完であること ・動物実験および照射実験の反復回数が十分でなく、統計的強度の向上が必要であること ・線量換算(GyE推定)など定量的放射線生物学的評価の深化				
研究計画書に記載の研究計画の進捗状況	【今後の目標】				
	・正常組織との濃度比評価および線量学的解析の実施 ・BPA含有量および放出速度の最適化による治療効果のさらなる向上 ・BNCT以外の粒子線治療やナノ材料併用療法への展開 ・本成果を基盤とした大型外部資金申請および国際共同研究の推進				
	研究計画書に記載の研究計画の進捗状況				
	①予想以上に進捗している ②おおむね順調 ③やや遅れている ④大幅に遅れている				
進捗が進んでいる内容と遅れている内容及びその理由	進んでいる点は、BPCL-NFMの腫瘍内集積タイムコース解析および担がんマウスでの有効性評価まで完了している点である。一方、正常組織評価および実験回数の補完が未完である。主な理由は、使用した中性子源KURが廃炉予定であったためマシンタイムが限られたこと、照射実験が年度後半に集中したこと、さらにBPAとPCLの物性最適化に予想以上の時間を要したことである。				
現在の進捗状況を踏まえた目標達成見込	主要な薬物動態解析および有効性評価は完了しており、本研究の中心目的は概ね達成段階にある。今後、正常組織評価および追加実験を補完することで、当初目標は十分達成可能と見込まれる。				
評価者(指導教官記名)	櫻井 英幸				
作成日:	2026年 3 月 10 日				

日中笹川医学奨学金制度<ポストドクターコース>中間報告書 【研究者用】



第46期

研究者番号: P4611

作成日: 2026年3月10日

氏名	李 宜諾	LI YINUO	性別	F	生年月日	1996/7/14
中国所属機関(役職)	筑波大学附属病院放射線腫瘍科/陽子線治療センター(非常勤研究員)					
日本研究先(指導教官)	筑波大学附属病院放射線腫瘍科(櫻井 英幸 教授)					
研究テーマ(日文)	ナノファイバーメッシュを用いたBNCT薬剤BPAの包埋によるホウ素滞留性の向上に関する研究					
Research theme	Improving Boron Retention by Encapsulation of the BNCT Agent BPA Using Nanofiber Mesh					

1) 目的(Goal)

臨床で使用されているホウ素製剤ステボロニンの有効成分であるp-boronophenylalanine(BPA)は、いくつかのがん種で優れた治療効果を発揮する一方で、速やかに細胞外に排出されてしまうため、点滴による3時間にわたる連続投与が必要である。本研究では、薬物放出制御が可能なポリマーの1つポリカプロラクトン(polycaprolactone: PCL)を用いてナノファイバーメッシュ(nanofiber mesh: NFM)を合成し、BPAを包埋することで腫瘍内滞留性を向上させ、より効率的なホウ素薬物送達システムの開発とBNCTによる治療効果の向上を目指す。

2) 戦略(Approach)

既存ホウ素製剤であるBPAを生分解性、生体適合性に優れるPCLに包埋したBPCL-NFMを合成し、腫瘍直上への貼付処理により腫瘍内への遷延的なホウ素¹⁰(¹⁰B)の集積効果を達成する。これにより、連続的な投与は不要となり、より安全で効率的なBNCTの実施が可能となり、より多くの疾患への適応拡大と多くの病院へのBNCTの普及へと繋がる可能性を開く。

3) 材料と方法(Materials and methods)

(1) 細胞

マウス大腸がん由来CT26細胞を用い、Eagle-Minimum Essential Mediumに10%牛胎児血清と抗生物質を添加した培地にて37℃、5%CO₂のインキュベータ内で培養した。週2〜3回の頻度で継代を行い、継代後1日以上経過し対数増殖期に入った細胞のみを実験に使用した。

(2) 中性子線照射

京都大学複合原子力科学研究所の研究用原子炉(Kyoto University Research Reactor: KUR)を用いて、細胞および担がんマウスに対する中性子照射実験を実施した。細胞実験では出力1MWで5, 10, 20分の照射を行った。動物実験では出力5MWで12分の照射を行った。

(3) BPA-NFMの合成

国立物質・材料研究機構(NIMS)の荏原研究室と共同研究を行い、BPCL-NFMの合成および物性評価を行った。物性特性として、溶解度試験、ファイバーの観察(TEM画像)、BPA放出試験を実施した。

(4) BPA-フルクトース溶液の合成

比較対象として、BPA-フルクトース溶液(BPF-f)を合成した。BPAは難溶性であるため、フルクトースと錯体形成を行い、アルカリ性にて完全に溶解を確認したのち、中性に戻して実験に使用した。最終的な¹⁰B濃度は1164 ppmとした。

(5) 細胞内¹⁰B集積性評価(細胞実験)

CT26細胞に対して、¹⁰B濃度が10, 25, 40 ppmとなるようにBPAを培地で希釈したBPA溶液を作成し、細胞に対して1時間処理を行った。また、2 mg/mLのBPAを含有するBPCL-NFMを1 cm角に成形し、24 well plateの細胞培養液に沈めて1, 6, 15, 24, 48時間の処理を行った。各処理後細胞を回収し、灰化処理後ICP-AESにて腫瘍内¹⁰B濃度を評価した。

(6) BPCL-NFMの有効性評価(細胞実験)

CT26細胞に対して、¹⁰B濃度が10, 25, 40 ppmとなるようにBPAを培地で希釈したBPA溶液を作成し、細胞に対して1時間処理を行った。また、2 mg/mLのBPAを含有するBPCL-NFMを1 cm角に成形し、24 well plateの細胞培養液に沈めて24時間処理を行った。中性子線を照射後、コロニー形成法を用いて細胞生存率を求め、BNCTによる殺細胞効果を比較した。

(7) 腫瘍への¹⁰B集積性評価(担がん動物実験)

CT26細胞をBALB/cマウス(8-9W、雄)の右脚大腿部に移植し、1週間後腫瘍径が7-9 mmφ(腫瘍体積200-400 mm³)の時点でBPA-fを頸部皮下投与し、また腫瘍直上の皮膚を切開し、BPCL-NFMを貼付したのち縫合した。BPA-f投与群は3および24時間後、BPCL-NFM貼付群は3, 6, 15, 24, 48時間後に腫瘍を摘出し、灰化処理後ICP-AESにて腫瘍内¹⁰B濃度を評価した。

1. 研究概要(2)

(8)BPCL-NFMの有効性評価(担がん動物実験)

CT26細胞をBALB/cマウス(8-9W、雄)の右脚大腿部に移植し、1週間後腫瘍径が7-9 mmφ(腫瘍体積200-400 mm³)の時点でBPA-fを頸部皮下投与し、また腫瘍直上の皮膚を切開し、BPCL-NFMを貼付したのち縫合した。BPA-f投与3時間後およびBPCL-NFM貼付後48時間後に腫瘍部に限局した中性子線照射を実施し、照射後週2回の腫瘍サイズ測定および体重測定を行い、抗腫瘍効果と安全性を評価した。

4)実験結果(Results)

(1)細胞内10B集積性評価(細胞実験)

BPCL-NFMを処理したCT26細胞内の10B濃度のタイムコースを評価した結果、1, 6, 15時間にかけて時間依存的な上昇を示し、24時間でピーク値を示したのち遷延し、48時間と24時間での10B濃度に有意差はなかった。10B濃度の絶対値としては、25ppm10B濃度のBPA-f溶液を1時間処理した際の濃度に相当する濃度を示した。

(2)BPCL-NFMの有効性評価(細胞実験)

細胞集積性の結果から、BPCL-NFM処理後24時間での有効性評価を行った。その結果、BPCL-NFM24時間貼付によるBNCT殺細胞効果は、BPA-f(25 ppm10B)1時間処理による効果と極めて類似した結果となった。

(3)腫瘍への10B集積性評価(担がん動物実験)

BPCL-NFMを処理したCT26移植腫瘍内の10B濃度のタイムコースを評価した結果、細胞への取り込みに比べ緩やかな集積を示すことが明らかとなった。BPA-f皮下投与群では、投与後3時間で10B濃度はピークを示し、24時間ではバックグラウンド(BG)レベルに落ちたのに対し、BPCL-NFM貼付群では、投与後3時間ではBGに比べて有意な上昇は見られず、6, 15, 24と時間依存的な10B値の上昇が見られ、48時間においても24時間と比較して有意な減少は見られなかった。

(4)BPCL-NFMの有効性評価(担がん動物実験)

BPCL-NFM貼付と中性子線を併用することで、CT26移植腫瘍は非照射群、照射単独群に比べて有意な腫瘍増殖の抑制が確認された。一方で、既存薬であるBPA-fとの比較においては、125 mg/kg投与群と比べて有意に強く、250 mg/kg投与群とは有意な差はなく、また500 mg/kg投与群と比較して有意に弱い抗腫瘍効果を示した。

5)考察(Discussion)

本研究では、臨床で用いられているBPAの薬物動態学的課題、すなわち速やかな体内排出と持続点滴投与の必要性[1]を克服することを目的に、ポリカプロラクトンを基材としたナノファイバーメッシュによる局所徐放型ホウ素送達システムを開発した。PCLは生分解性・生体適合性に優れ、拡散制御型の薬物放出特性を有するポリマーとして広く利用されている。本研究においてBPCL-NFMは、in vitroおよびin vivoのいずれにおいても時間依存的な10B集積を示し、腫瘍内濃度を48時間にわたり維持した。一方、BPA-f投与群では3時間でピークを示した後、24時間で背景レベルまで低下した。これは、血流依存的分布を示す全身投与型BPAと、局所拡散により徐放されるNFMとの薬物動態の違いを反映していると考えられる。これまでに我々および荏原らは、PCLナノファイバーがいくつかの薬剤を安定的に保持し、制御放出が可能であることを報告しており[2,3]、本研究はそのBNCT応用における有効性を実証したものである。治療効果の観点では、BPCL-NFM群はBPA-f 125 mg/kg群より有意に高い抗腫瘍効果を示し、250 mg/kg群と同等であった。BNCT効果は照射時点での腫瘍内ホウ素濃度に依存するため、持続的な集積維持は治療戦略として合理的である。すなわち、必ずしも高いピーク濃度を必要とせず、安定した腫瘍内滞留が治療効果に寄与する可能性が示唆された。本手法は持続点滴を不要とし、全身曝露を抑制できる可能性があり、術中貼付や表在性腫瘍への応用など臨床展開が期待される。今後は正常組織との濃度比評価および線量換算による定量的検証を行うことで、臨床応用への橋渡し研究を進める必要がある。

6)当初の研究計画と比し、現在の進捗状況の自己評価 (Self-assessment of the current progress compared to the initial research plan.)

②おおむね順調 (Mostly on track)

7)計画より進んでいる内容と遅れている内容、及びその理由

(Contents that are ahead of schedule and those that are behind schedule, along with the reasons.)

計画より進んでいる内容として、BPCL-NFMの腫瘍内集積性について詳細なタイムコース解析(3~48時間)まで実施できた点が挙げられる。さらに、担がんマウスモデルを用いたBNCT有効性評価も完了しており、既存薬BPA-fとの比較検討まで実施できたことは、当初計画を超える成果である。これにより、本徐放型デリバリーシステムの有効性をin vitroおよびin vivoの両面から検証することができた。一方で、正常組織における10B濃度評価については現在解析途中であり、腫瘍/正常組織比(T/N比)の最終評価には至っていない。また、動物実験および照射実験の反復回数が当初予定より十分ではなく、統計的強度をさらに高める追加実験が必要な状況である。遅延の主な理由として、使用した中性子源である京都大学研究用原子炉(KUR)が本年度末で廃炉予定であるため、応募課題が例年より著しく増加し、十分なマシンタイムが確保できなかったことが挙げられる。特に照射実験は8月から12月および年末にかけて集中配分されたため、取得データの解析および追加実験の時間が限られた。また、BPAとPCLの物性相性が想定より良好ではなく、薬剤包埋条件の最適化および物性評価に予想以上の時間を要したことも進捗に影響した。

今後は、正常組織評価および実験回数の補完を優先的に進め、データの信頼性向上と線量学的評価の充実を図る予定である。

8)参考文献(References)

- [1] Fukuda H., Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) for Cutaneous Malignant Melanoma Using 10B-p-Boronophenylalanine (BPA) with Special Reference to the Radiobiological Basis and Clinical Results, cells, 10, 2881, 2021
- [2] Li Y., et al., Smart Nanofiber Mesh with Locally Sustained Drug Release Enabled Synergistic Combination Therapy for Glioblastoma, Nanomaterials, 13, 414, 2023
- [3] Chen L., et al., A facile, flexible, and multifunctional thermo-chemotherapy system for customized treatment of drug-resistant breast cancer, Journal of Controlled Release, 363, 550-561, 2023

2. 執筆論文 Publication of thesis ※記載した論文を添付してください。Attach all of the papers listed below.

論文名 1 Title	Systematic Review and Meta-Analysis of Proton Beam Therapy Versus Photon Radiotherapy for Medulloblastoma: TRP-Medulloblastoma 2025					
掲載誌名 Published journal	cancers					
	2025 年 6 月	17(13) 巻(号)	2191 頁 ~	頁	言語 Language	英語
第1著者名 First author	Yinuo Li	第2著者名 Second author	Masashi Mizumoto	第3著者名 Third author	Yoshiko Oshiro	
その他著者名 Other authors	Kazushi Maruo, Masako Inaba, Takashi Saito, Sho Hosaka, Takashi Iizumi, Hiroko Fukushima, Ryoko Suzuki, Hazuki Nitta, Shosei Shimizu, Kei Nakai, Hideyuki Sakurai					
論文名 2 Title	Current Research Trends and Hotspots in Radiotherapy Combined with Nanomaterials for Cancer Treatment: A Bibliometric and Visualization Analysis					
掲載誌名 Published journal	nanomaterials					
	2025 年 8 月	15 巻(号)	1205 頁 ~	頁	言語 Language	英語
第1著者名 First author	Muyasha Abulimiti	第2著者名 Second author	Shiqin Dai	第3著者名 Third author	Ebara Mitsuhiro	
その他著者名 Other authors	Yu Sugawara, Yinuo Li, Hideyuki Sakurai, Yoshitaka Mastumoto					
論文名 3 Title						
掲載誌名 Published journal						
	年 月	巻(号)	頁 ~	頁	言語 Language	
第1著者名 First author		第2著者名 Second author		第3著者名 Third author		
その他著者名 Other authors						
論文名 4 Title						
掲載誌名 Published journal						
	年 月	巻(号)	頁 ~	頁	言語 Language	
第1著者名 First author		第2著者名 Second author		第3著者名 Third author		
その他著者名 Other authors						
論文名 5 Title						
掲載誌名 Published journal						
	年 月	巻(号)	頁 ~	頁	言語 Language	
第1著者名 First author		第2著者名 Second author		第3著者名 Third author		
その他著者名 Other authors						

3. 学会発表 Conference presentation ※筆頭演者として総会・国際学会を含む主な学会で発表したものを記載してください。

※Describe your presentation as the principal presenter in major academic meetings including general meetings or international meetings.

学会名 Conference					
演 題 Topic					
開催日 date	年	月	日	開催地 venue	
形式 method	☐ 口頭発表 Oral	☐ ポスター発表 Poster	言語 Language	☐ 日本語	☐ 英語 ☐ 中国語
共同演者名 Co-presenter					
学会名 Conference					
演 題 Topic					
開催日 date	年	月	日	開催地 venue	
形式 method	☐ 口頭発表 Oral	☐ ポスター発表 Poster	言語 Language	☐ 日本語	☐ 英語 ☐ 中国語
共同演者名 Co-presenter					
学会名 Conference					
演 題 Topic					
開催日 date	年	月	日	開催地 venue	
形式 method	☐ 口頭発表 Oral	☐ ポスター発表 Poster	言語 Language	☐ 日本語	☐ 英語 ☐ 中国語
共同演者名 Co-presenter					
学会名 Conference					
演 題 Topic					
開催日 date	年	月	日	開催地 venue	
形式 method	☐ 口頭発表 Oral	☐ ポスター発表 Poster	言語 Language	☐ 日本語	☐ 英語 ☐ 中国語
共同演者名 Co-presenter					

4. 受賞(研究業績) Award (Research achievement)

名 称 Award name	国名 Country		受賞年 Year of	年	月
	国名 Country		受賞年 Year of	年	月

5. 本研究テーマに関わる他の研究助成金受給 Other research grants concerned with your research theme

受給実績 Receipt record	☐ 有 ☒ 無
助成機関名称 Funding agency	
助成金名称 Grant name	
受給期間 Supported period	年 月 ~ 年 月
受給額 Amount received	円
受給実績 Receipt record	☐ 有 ☒ 無
助成機関名称 Funding agency	
助成金名称 Grant name	
受給期間 Supported period	年 月 ~ 年 月
受給額 Amount received	円

6. 他の奨学金受給 Another awarded scholarship

受給実績 Receipt record	☐ 有 ☒ 無
助成機関名称 Funding agency	
奨学金名称 Scholarship name	
受給期間 Supported period	年 月 ~ 年 月
受給額 Amount received	円

7. 研究活動に関する報道発表 Press release concerned with your research activities

※記載した記事を添付してください。Attach a copy of the article described below

報道発表 Press release	☐ 有 ☒ 無	発表年月日 Date of release	
発表機関 Released medium			
発表形式 Release method	・新聞 ・雑誌 ・Web site ・記者発表 ・その他()		
発表タイトル Released title			

8. 本研究テーマに関する特許出願予定 Patent application concerned with your research theme

出願予定 Scheduled	☐ 有 ☒ 無	出願国 Application	
出願内容(概要) Application contents			

9. その他 Others

--

指導責任者(記名) 櫻井 英幸

日中笹川医学奨学金制度<ポストドクターコース>中間評価書 【指導教官用】



第46期

研究者番号: P4612

氏名	孟 雪	MENG XUE	性別	F	生年月日	1986/8/23
中国所属機関(役職)	中国医科大学附属盛京医院口腔科(口腔颌面外科)(主治医師)					
日本研究先機関名・部署	日本医科大学大学院医学研究科生体機能制御学分野					
指導教官氏名・役職	本田 一文 大学院教授					
研究テーマ (日本語)	がん微小環境に関わる分子メカニズムの解明と頭頸部がん治療の新たな分子標的の同定					
研究テーマ (英語)	Understanding the molecular mechanism underlying tumour microenvironment and identification molecular target for head and neck cancer treatment					

研究者評価(指導教官記入欄)

進捗状況	優・良・可・不可から選択してください⇒	優	パーセンテージ⇒	100	%
研究者本人が行った研究の概要	がんの進展メカニズムの理解には、がん微小環境中に存在する細胞の性質を評価することが重要となる。この微小環境中の細胞性質の理解には、個々の細胞が発現するタンパク質の機能、つまり酵素活性が重要になると考えられる。しかし、これまでに様々な一細胞レベルの解析プラットフォームが開発され、がん微小環境の細胞性質解析に利用されているものの、一細胞レベルでの酵素活性測定法は報告されていない。本研究では、一細胞レベルの酵素活性測定法の開発およびがん微小環境中の細胞性質理解を目的として、研究を行なったものである。酵素活性測定には、我々が以前に開発した一分子酵素活性プロファイリング法(SEAP法)で使用した、酵素活性プローブを利用した。さらに、フォトレジスト技術を利用して、一細胞を効率よく捕捉するマイクロデバイスを新規に開発した。これらを組み合わせることにより、一細胞レベルで特定酵素の活性レベルを測定する技術を確認した。さらに、がん細胞の浸潤に関わっているマトリクスメタプロテアーゼに注目して解析したところ、同じ口腔がん細胞株内の細胞集団であっても、MMP活性をもつ細胞と持たない細胞が存在しており、酵素活性の細胞不均一性が確認された。				
総合評価	【良かった点】 孟先生の精力的な研究の成果により、これまで報告されていなかった一細胞酵素活性測定法を確立するに至った。また、本成果が認められ、先日行われた36th NMS international conferenceにて優秀発表賞を受賞された。本技術は、これまでに誰も見ることができなかった個々の細胞の酵素活性不均質性を明らかにしたうえ、薬剤スクリーニングなどへの応用も可能と考える。得られた結果から正しく考察し、地道な試行錯誤に真面目に努力できる孟先生ならではの、大きな成果であるとする。				
	【改善すべき点】 特に見受けられない。強いてあげるなら、稀に結果に対する拡大解釈が見受けられるが、非常に細かな違いにも注意深く考察できる孟先生の長所に由来するものとする。今後より経験や知識を積み上げることで、大きな強みにできると推察する。				
	【今後の目標】 次年度内に論文化を目指すと同時に、がん微小環境内の細胞の酵素活性プロファイルについて随時進める予定である。				
研究計画書に記載の研究計画の進捗状況	①予想以上に進捗している ②おおむね順調 ③やや遅れている ④大幅に遅れている				
進捗が進んでいる内容と遅れている内容及びその理由	研究計画に記載されていた、細胞株を用いた遊走・浸潤アッセイに加え、他の細胞増殖などのアッセイ系も加えて実施している。さらに細胞株を追加して一細胞酵素活性を測定しており、想定上の進捗とデータ量が得られている。来年度中の論文化に向けて動いていることから、予想以上の進捗と評価した。				
現在の進捗状況を踏まえた目標達成見込	目標は十分に達成可能と考える。				
評価者(指導教官記名)	本田 一文	作成日:	2026年	2 月	27 日

日中笹川医学奨学金制度<ポストドクターコース>中間報告書 【研究者用】



第46期

研究者番号: P4612

作成日: 2026年3月10日

氏名	孟 雪	MENG XUE	性別	F	生年月日	1986/8/23
中国所属機関(役職)	中国医科大学附属盛京医院口腔科(口腔颌面外科)(主治医師)					
日本研究先(指導教官)	日本医科大学大学院医学研究科生体機能制御学分野(本田 一文 大学院教授)					
研究テーマ(日文)	がん微小環境に関わる分子メカニズムの解明と頭頸部がん治療の新たな分子標的の同定					
Research theme	Understanding the molecular mechanism underlying tumour microenvironment and identification molecular target for head and neck cancer treatment					
1. 研究概要(1)						
1) 目的 (Goal) We aim to develop an enzyme activity measurement method at single-cell resolution, using a microdevice for efficient single-cell capture and a unique probe that emits fluorescence upon cleavage by specific enzymes.						
2) 戦略 (Approach) A new microdevice system for efficiently capturing individual single cells will be developed using photoresist technology. To detect specific enzyme activity, we will employ a fluorescent probe capable of measuring enzyme activity at the single-molecule level, one we previously developed. By integrating this microdevice with an enzyme probe, we will simultaneously profile the enzyme activity of cancer cells and stromal cells within the tumour microenvironment (TME).						
3) 材料と方法 (Materials and methods) Fluorescent probes containing amino acid sequences specifically cleaved by target enzymes were designed [1,2]. This study focused on matrix metalloproteinases (MMPs), which are associated with the degradation of the basement membrane during cancer cell invasion. Single cancer cells were captured alive in microwells, and MMP enzyme activity within individual cells was analysed.						
4) 実験結果 (Results) We observed MMP enzyme activity in oral cancer cell lines over time using time-lapse confocal laser microscopy. 1. Western blotting is a conventional method for confirming MMP expression levels. In this analysis of eight oral cancer cell lines, MMP-14 and MMP-2 were detected in most cell lines, whereas MMP-9 was detected in only two. 2. Gelatin zymography is another conventional method for confirming MMP enzyme activity, reflecting the activity of the entire cell population. 3. Using photolithography to fabricate a specialised microdevice, we confirmed that a 33 × 46 μm microchamber efficiently traps single cells, successfully developing a novel microdevice. 4. By adopting an assay workflow and performing time-lapse imaging at six locations over 10 hours under a confocal laser scanning microscope (CLSM), MMP activity in single cells can be monitored. 5. Heterogeneity in MMP enzyme activity was observed across four cell lines (HSC2, HSC3, HSC3-M3, SAS). 6. Activation dynamics were quantified by counting the number of MMP-positive cells at each time point and calculating the proportion of positive cells.						
5) 考察 (Discussion) Tumors are not uniform masses, the cellular heterogeneity plays a critical role in tumor progression, invasion, and metastasis. Cancer cells invade by degrading the basement membrane, which is mainly composed of type IV collagen. The key enzymes responsible are gelatinases—MMP-2, MMP-9, and MMP-14. These enzymes act as molecular scissors at the invasive front [3-5].						

1. 研究概要(2)

Comprehensive single-cell omics approaches have been developed, encompassing single-cell genomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics. These technologies have significantly advanced our understanding of molecular heterogeneity at the DNA, RNA, and protein levels. However, enzyme activity, which directly reflects real-time functional cellular behaviour, remains unanalysable at the single-cell level [7-10], making single-cell enzymomics a largely unexplored field.

We have now established a straightforward method for measuring enzyme activity at the single-cell level. This approach has the potential to elucidate enzyme activity heterogeneity across individual cells, leading to novel biological insights into cancer heterogeneity.

To our knowledge, this is the first demonstration of real-time single-cell enzymatic activity analysis, revealing functional heterogeneity that cannot be detected by conventional bulk assays.

6) 当初の研究計画と比し、現在の進捗状況の自己評価 (Self-assessment of the current progress compared to the initial research plan.)

① 予想以上に進捗している (Progressing more than expected.)

② おおむね順調 (Mostly on track)

③ やや遅れている (Slightly behind schedule)

④ 大幅に遅れている (Significantly behind schedule)

7) 計画より進んでいる内容と遅れている内容、及びその理由

(Contents that are ahead of schedule and those that are behind schedule, along with the reasons.)

1. Mostly on track

The core phase of the project—the 'Development of the Novel Analytical Method'—is progressing exceptionally well and is slightly ahead of the original timeline. We have successfully established and validated the platform: the synthesis of high-selectivity activity-based fluorescent probes, the optimization of microdevices for single-cell partitioning, and the standardization of confocal microscopy protocols for robust outcome evaluation.

2. Reasons for Success

This steady progress can be attributed to several key factors:

1) Strategic Guidance: The timely and comprehensive supervision from my mentor has been instrumental in navigating technical bottlenecks.

2) Thorough Preparation: Extensive preliminary research and meticulous experimental design ensured a high success rate from the outset.

3) Resource Support: Generous financial support and grants from various sources have provided the necessary high-end reagents and infrastructure.

4) Dedicated Effort: Consistent and rigorous individual effort in optimizing experimental parameters has accelerated the transition from development to data collection.

8) 参考文献 (References)

[1] Sakamoto S, Komatsu T, Watanabe R, et al. Multiplexed single-molecule enzyme activity analysis for counting disease-related proteins in biological samples. *Sci Adv.* 2020 Mar 11;6(11):eaay0888.

[2] Sakamoto S, Hiraide H, Minoda M, et al. Identification of activity-based biomarkers for early-stage pancreatic tumors in blood using single-molecule enzyme activity screening. *Cell Rep Methods.* 2024 Jan 22;4(1):100688.

[3] Farina AR, Mackay AR. Gelatinase B/MMP-9 in Tumour Pathogenesis and Progression. *Cancers.* 2014; 6(1):240-296.

[4] Chang J, Chaudhuri O. Beyond proteases: Basement membrane mechanics and cancer invasion. *J Cell Biol.* 2019 Aug 5;218(8):2456-2469.

[5] Monea M, Pop AM. The Use of Salivary Levels of Matrix Metalloproteinases as an Adjuvant Method in the Early Diagnosis of Oral Squamous Cell Carcinoma: A Narrative Literature Review. *Curr Issues Mol Biol.* 2022 Dec 12;44(12):6306-6322.

[6] Navin NE. Delineating cancer evolution with single-cell sequencing. *Sci Transl Med.* 2015 Jul 15;7(296):296fs29.

[7] Svensson V, Teichmann SA, Stegle O. SpatialDE: identification of spatially variable genes. *Nat Methods.* 2018 May;15(5):343-346.

[8] Budnik B, Levy E, Harmange G, Slavov N. SCoPE-MS: mass spectrometry of single mammalian cells quantifies proteome heterogeneity during cell differentiation. *Genome Biol.* 2018 Oct 22;19(1):161.

[9] Abouleila Y, Onidani K, Ali A, et al. Live single cell mass spectrometry reveals cancer-specific metabolic profiles of circulating tumor cells. *Cancer Sci.* 2019 Feb;110(2):697-706.

2. 執筆論文 Publication of thesis ※記載した論文を添付してください。Attach all of the papers listed below.

論文名 1 Title	Unveiling disulfidptosis-linked lncRNA signatures: insights into the immune microenvironment and drug responsiveness in oral squamous cell carcinoma					
掲載誌名 Published journal	Frontiers in Genetics					
	2025 年 11 月	16 巻(号)	1650544 頁 ~	頁	言語 Language	English
第1著者名 First author	Xue Meng	第2著者名 Second author	Lichao Cao	第3著者名 Third author	Yantao Liu	
その他著者名 Other authors	Sihan Wang, Weixian Liu, Guangping Zhang, Siqi Guo, Fangyu Qi, Tingting Wang, Yuhe Xia, Ying Ba, Hezi Zhang* and Lijun Fang*					
論文名 2 Title	Twin Block Appliance for Postoperative Treatment of Intracapsular Condylar Fracture in a Child: A Case Report					
掲載誌名 Published journal	Journal of Clinical Question					
	2025 年 6 月	2(3) 巻(号)	e76 頁 ~	頁	言語 Language	English
第1著者名 First author	Xue Meng	第2著者名 Second author	Hao Chen	第3著者名 Third author	Weixian Liu	
その他著者名 Other authors	Lijun Fang*					
論文名 3 Title	Exploring the Mechanism of Action of the Traditional Chinese Medicine Formula Compound Qingwei San in the Treatment of Periodontitis Based on Network-Pharmacology and Molecular Docking Enhanced by Machine Learning					
掲載誌名 Published journal	AI and Clinical Practice					
	2026 年 1 月	1(1) 巻(号)	e1 頁 ~	頁	言語 Language	English
第1著者名 First author	Zongze Li#, Xue Meng#	第2著者名 Second author	Zhanyu Zhang	第3著者名 Third author	Yingjie An	
その他著者名 Other authors	Xin Li, Xiaoyu Qi*					
論文名 4 Title	Bone ECM-inspired gelatin methacryloyl/oxidized chitosan hydrogels with well-aligned fibrous structures guide stem cell alignment for restoring alveolar bone					
掲載誌名 Published journal	Chemical Engineering Journal					
	2026 年 2 月	巻(号)	頁 ~	頁	言語 Language	English
第1著者名 First author	Lin, Yangyang	第2著者名 Second author	Caihao Huang	第3著者名 Third author	Qiang Wang	
その他著者名 Other authors	Haijiang Sun, Lei Cao, Yang Dong, Xue Meng, Xing Zhang, Lei Xue, and Qing Zhou					
論文名 5 Title						
掲載誌名 Published journal						
	年 月	巻(号)	頁 ~	頁	言語 Language	
第1著者名 First author		第2著者名 Second author		第3著者名 Third author		
その他著者名 Other authors						

3. 学会発表 Conference presentation ※筆頭演者として総会・国際学会を含む主な学会で発表したものを記載してください。

※Describe your presentation as the principal presenter in major academic meetings including general meetings or international meetings.

学会名 Conference	The 36th International Research Conference Nippon Medical School			
演 題 Topic	Development of a Real-Time Single-Cell Enzyme Activity Assay			
開催日 date	2026 年 2 月 21 日	開催地 venue	Nippon Veterinary and Life Science University	
形式 method	☒ 口頭発表 Oral ☐ ポスター発表 Poster	言語 Language	☐ 日本語 ☒ 英語 ☐ 中国語	
共同演者名 Co-presenter	Yutaka Naito, Chiaki Hori, Rikiya Watanabe, Toru Komatsu, and Kazufumi Honda			
学会名 Conference	The 16th National Conference on Oral and Maxillofacial Surgery of the Chinese Stomatological Association (2025)			
演 題 Topic	Application of Artificial Intelligence in Early Screening for Oral and Maxillofacial Tumors			
開催日 date	2025 年 10 月 21 日	開催地 venue	China:Hainan	
形式 method	☒ 口頭発表 Oral ☐ ポスター発表 Poster	言語 Language	☐ 日本語 ☒ 英語 ☐ 中国語	
共同演者名 Co-presenter	NO			
学会名 Conference				
演 題 Topic				
開催日 date	年 月 日	開催地 venue		
形式 method	☐ 口頭発表 Oral ☐ ポスター発表 Poster	言語 Language	☐ 日本語 ☐ 英語 ☐ 中国語	
共同演者名 Co-presenter				
学会名 Conference				
演 題 Topic				
開催日 date	年 月 日	開催地 venue		
形式 method	☐ 口頭発表 Oral ☐ ポスター発表 Poster	言語 Language	☐ 日本語 ☐ 英語 ☐ 中国語	
共同演者名 Co-presenter				

4. 受賞(研究業績) Award (Research achievement)

名 称 Award name	The Encouragement Award at the 36th NMS International Research Conference			
	国名 Country	Japan	受賞年 Year of	2026 年 2 月
名 称 Award name	The Honorable Mention at Qiu Weili Hope Award for Young Oral and Maxillofacial Surgeons			
	国名 Country	China	受賞年 Year of	2025 年 10 月

5. 本研究テーマに関わる他の研究助成金受給 Other research grants concerned with your research theme

受給実績 Receipt record	☐ 有 ☒ 無
助成機関名称 Funding agency	
助成金名称 Grant name	
受給期間 Supported period	年 月 ~ 年 月
受給額 Amount received	円
受給実績 Receipt record	☐ 有 ☒ 無
助成機関名称 Funding agency	
助成金名称 Grant name	
受給期間 Supported period	年 月 ~ 年 月
受給額 Amount received	円

6. 他の奨学金受給 Another awarded scholarship

受給実績 Receipt record	☐ 有 ☒ 無
助成機関名称 Funding agency	
奨学金名称 Scholarship name	
受給期間 Supported period	年 月 ~ 年 月
受給額 Amount received	円

7. 研究活動に関する報道発表 Press release concerned with your research activities

※記載した記事を添付してください。Attach a copy of the article described below

報道発表 Press release	☐ 有 ☒ 無	発表年月日 Date of release	
発表機関 Released medium			
発表形式 Release method	・新聞 ・雑誌 ・Web site ・記者発表 ・その他()		
発表タイトル Released title			

8. 本研究テーマに関する特許出願予定 Patent application concerned with your research theme

出願予定 Scheduled	☐ 有 ☒ 無	出願国 Application	
出願内容(概要) Application contents			

9. その他 Others

--

指導責任者(記名) 本田 一文

日中笹川医学奨学金制度<ポストドクターコース>中間評価書
【指導教官用】



第46期

研究者番号: P4613

氏名	王 召陽	WANG ZHAOYANG	性別	F	生年月日	1987/12/3
中国所属機関(役職)	首都医科大学附属北京儿童医院皮膚科(副主任医師)					
日本研究先機関名・部署	順天堂大学大学院医学研究科アトピー疾患研究センター					
指導教官氏名・役職	高井 敏朗 教授					
研究テーマ (日本語)	環境プロテアーゼによる皮膚炎症および経皮感作の機序					
研究テーマ (英語)	Mechanisms of environmental protease-mediated skin inflammation and epicutaneous sensitization					

研究者評価(指導教官記入欄)

進 捗 状 況	優・良・可・不可から選択してください⇒	優	パーセンテージ⇒	95	%
研究者本人が行った研究の概要	【目的】環境アレルゲンやアトピー性皮膚炎患者の皮膚に繁殖する黄色ブドウ球菌に由来するプロテアーゼ抗原は、皮膚炎症を惹起する。研究者本人のメインの研究テーマはこのプロテアーゼに誘導される炎症の機序を明らかにすることである。【実施概要】研究室に着任後、他のラボメンバーの指導による実験手技の習得を含め、協力して実験を進めてきた。本研究室にて開発を進めていた感作相と再惹起相を分離して解析可能なモデルについて、その実験条件の最適化を行いながら機序解析に着手した。自然免疫に依存する感作相とT細胞に依存する再惹起相での応答(皮膚炎症、バリア破壊、Th細胞分化/拡大)を解析した。プロテアーゼ活性依存性、ノックアウトマウスを用いた実験、抗体投与実験を実施した。現在、特に感作相の機序解析について、研究者本人がキーパーソンとなり注力して解析を進めている。また、マウス実験の結果を補完するためのケラチノサイト刺激実験に着手した。【その他】他のサブテーマとして、他のプロテアーゼ抗原モデルを用いた急性痒み、経皮感作後の気道炎症、気道炎症におけるメモリー応答などに関する研究にも貢献している。これらに関連し、右の投稿中の論文および学会発表の予定がある:論文(共著1件、投稿中)、学会発表(筆頭1件および共著1件、10月発表予定)。				
総合評価	【良かった点】 多くの実験および背景にある科学的な理解に、非常に勤勉かつ意欲的に取り組んでいる。頭脳明晰、礼儀正しく勤勉であり、他の模範となっている。科学論文読解も優れている。特に優れた点として、研究の進め方や手技習得について本人が疑問や意見がある場合に、よく相談してくれる。本人がもっと多くの手技習得や実験計画を希望することも多く、当方としても、遠慮なく、最適と思われるレベルに随時調整・変更した研究提案・指導を行う契機となっている。				
	【改善すべき点】 ほとんどない。しいてあげれば(意欲的だからこそで、良い点でもあるのだが)パイロット実験などでも規模を大きく計画する傾向がある。条件検討や予備検討では自身の労力や試薬を節約することも重要で、段階的に漸進した方がうまくいくこともあることを伝え、本人も理解納得している。だが、それくらいの勢い、意欲があることは大変心強い。				
	【今後の目標】 実施できる手技をさらに増やす。他のメンバーとの共同実験とともに、本人が主体となる実験の割合を増やす。実験は机上で期待したような結果ばかりがでるわけではなく、試行錯誤が必要となることも体験する。期待する結果が出た時の喜びを知る。意外な結果が出たときに考える力をつける。これらによって、まず個々の実験を自分で設計する能力を身につけ、最終的には研究テーマのまとめかたも考案できるように指導したい。				
研究計画書に記載の研究計画の進捗状況	①予想以上に進捗している ②おむね順調 ③やや遅れている ④大幅に遅れている				
進捗が進んでいる内容と遅れている内容及その理由	進んでいる内容:開発したマウスモデルにおいて、複数のノックアウトマウスで野生型マウスと表現型の明瞭な差を見出しており、機序解析の手がかりを複数得ることができている。遅れている内容:抗サイトカイン抗体投与のパイロット実験で有意な効果が得られておらず、投与量および日程の最適化、およびモデル自体の最適化、あるいは別法での検証を試みる必要がある。				
現在の進捗状況を踏まえた目標達成見込	本人の筆頭論文に関して、骨子となるデータを次年度内に収集し、研究目標をほぼ達成する形にしたい。投稿論文として磨き上げるには、投稿先の雑誌によっては、掲載受理までにその後1(〜2)年程度は必要になる可能性がある。サブテーマを含めた共著論文を少なくとも2〜3報(現在投稿中1、投稿準備中1、準備開始予定1)を次年度内に発表できると思われる。				
評価者(指導教官記名)	高井敏朗	高井敏朗	作成日:	2026年	3月10日

日中笹川医学奨学金制度<ポストドクターコース>中間報告書 【研究者用】



第46期

研究者番号: P4613

作成日: 2026年3月10日

氏名	王 召陽	WANG ZHAOYANG	性別	F	生年月日	1987/12/3
中国所属機関(役職)	首都医科大学附属北京儿童医院皮膚科(副主任医師)					
日本研究先(指導教官)	順天堂大学大学院医学研究科アトピー疾患研究センター(高井 敏朗 教授)					
研究テーマ(日文)	環境プロテアーゼによる皮膚炎症および経皮感作の機序					
Research theme	Mechanisms of environmental protease-mediated skin inflammation and epicutaneous sensitization					

1. 研究概要(1)

1) 目的(Goal):

Protease antigens derived from environmental allergens or *Staphylococcus aureus* colonizing the skin of patients with atopic dermatitis trigger skin inflammation. The primary aim of this study is to elucidate the mechanisms underlying this protease antigen-mediated inflammation.

Furthermore, I contribute to investigating the mechanisms of acute itch, the development of airway inflammation following epicutaneous sensitization (atopic march), and memory responses in airway inflammation—all of which are driven by protease antigen sensitization via the skin or respiratory tract.

2) 戦略(Approach)

In a previous model established by our group (Ref. 1), the innate immunity-dependent sensitization and adaptive immunity-dependent effector phases were not clearly separated. To address this, we have developed the current two-phase murine model comprising distinct sensitization and rechallenge phases, allowing us to investigate the mechanisms of each phase independently. In parallel, a separate suite of modified models is being employed to analyze acute itch, the atopic march, and airway memory responses (Refs. 2, 3).

3) 材料と方法(Materials and methods):

Ear skin of C57BL/6 mice, pre-treated with sodium dodecyl sulfate (SDS) as a model detergent, was challenged with papain or protease inhibitor-treated papain as model protease antigens. Skin inflammation (ear swelling and histology), barrier disruption (transepidermal water loss; TEWL), and serum levels of IgE and IgG1 were assessed. Additionally, we measured cytokine production from antigen-restimulated skin-draining lymph node cells and analyzed gene expression via qPCR. Underlying mechanisms were further investigated using knockout mice (KO) and the administration of antibodies for cell-specific depletion, signal blockade, or cytokine neutralization.

In parallel, distinct models were employed to analyze other research issues, including acute itch, the atopic march, and airway memory responses.

4) 実験結果(Results)

i) The model exhibited skin inflammation characterized by increased ear thickness and TEWL, along with elevated expression of Th17/Th22 cytokine genes. Both Th17/Th22 and Th2 differentiation or expansion were observed following sensitization and rechallenge.

ii) Notably, sensitization phase responses were preserved in Rag2 KO mice, whereas rechallenge phase responses were absent or markedly reduced in anti-CD4-treated, Rag2 KO, and Wsh mice.

iii) Protease inhibitor-treated papain elicited little to no response during the sensitization phase. However, it induced considerable responses during the rechallenge phase in mice pre-sensitized with active papain, but not in those pre-sensitized with the inhibitor-treated version.

iv) Two KO strains lacking specific epidermal cytokines showed decreased responses in both phases. Preliminary in vitro analysis of cytokine expression using a human keratinocyte cell line is currently ongoing.

v) In a pilot experiment, administration of neutralizing anti-IL-17A and anti-IL-22 antibodies failed to attenuate the responses.

vi) In another pilot experiment, depletion of innate lymphoid cells (ILCs) via anti-Thy1.2 antibody administration attenuated the sensitization phase responses in Rag2 KO mice.

vii) Both the murine model and the antibody administration protocols are currently undergoing optimization regarding dosage and timing.

viii) Details on other sub-themes are excluded for brevity.

1. 研究概要(2)

5) 考察 (Discussion)

i) The current two-phase murine model successfully differentiated the sensitization and rechallenge phases.

ii) Our findings indicate that the sensitization phase is innate immunity-dependent, with preliminary data suggesting the involvement of ILCs or NK cells. In contrast, the rechallenge phase is Th cell-dependent. The specific contributing cell types—such as ILC subsets (ILC1, 2, or 3), NK cells, or Th subsets (Th17, Th22, or Th2)—remain to be fully characterized.

iii) The protease-dependent inflammatory responses will be further investigated using flow cytometry to identify the specific cellular infiltrates involved in each phase.

iv) While two epidermal cytokine pathways have been identified as potential drivers of this inflammation, the underlying molecular and cellular mechanisms require further elucidation.

v) The observed lack of efficacy for anti-IL-17A and anti-IL-22 antibodies in our pilot experiment may be attributed to the robust production of these cytokines, which could potentially saturate the administered antibodies. Consequently, we are currently optimizing the murine model and antibody administration protocols, specifically regarding dosage and timing.

vi) Details regarding other sub-research themes are omitted here for brevity.

6) 当初の研究計画と比し、現在の進捗状況の自己評価 (Self-assessment of the current progress compared to the initial research plan.)

① 予想以上に進捗している (Progressing more than expected.)

② おおむね順調 (Mostly on track)

③ やや遅れている (Slightly behind schedule)

④ 大幅に遅れている (Significantly behind schedule)

7) 計画より進んでいる内容と遅れている内容、及びその理由

(Contents that are ahead of schedule and those that are behind schedule, along with the reasons.)

Ahead of schedule: We have completed the analysis of several knockout (KO) mouse strains, which revealed distinct phenotypic differences in our inflammatory model.

Behind schedule: Regarding the cytokine neutralization experiments using antibody administration, clear inhibitory effects have not yet been observed. Consequently, we are currently optimizing both the murine model and the administration protocols, specifically focusing on dosage and timing.

8) 参考文献 (References)

Ref.1) Yoshimura T, Kamijo S, Ichikawa S, Kimitsu T, Masutani Y, Shimizu S, Takada K, Ogawa T, Tominaga M, Takamori K, Ogawa H, Okumura K, Ikeda S, Takai T. Antigen protease activity with a detergent induces severe skin inflammation with itch and robust T helper 17/T helper 22 differentiation in mice. *J Invest Dermatol*. 143:2314–2318.e3 (2023).

Ref. 2) Kimitsu T, Kamijo S, Yoshimura T, Masutani Y, Shimizu S, Takada K, Suchiva P, Ogawa H, Okumura K, Ikeda S, Takai T. Antigen protease activity on intact or tape-stripped skin induces acute itch and T helper sensitization leading to airway eosinophilia in mice. *JID innov*. 4:100239 (2023)

Ref. 3) Kamijo S, Takeda H, Tokura T, Suzuki M, Inui K, Hara M, Matsuda H, Matsuda A, Oboki K, Ohno T, Saito H, Nakae S, Sudo K, Suto H, Ichikawa S, Ogawa H, Okumura K, Takai T. IL-33-mediated innate response and adaptive immune cells contribute to maximum responses of protease allergen-induced allergic airway inflammation. *J Immunol* 190:4489–99 (2013)

2. 執筆論文 Publication of thesis ※記載した論文を添付してください。Attach all of the papers listed below.

論文名 1 Title						
掲載誌名 Published journal						
	年	月	巻(号)	頁 ~	頁	言語 Language
第1著者名 First author			第2著者名 Second author			第3著者名 Third author
その他著者名 Other authors						
論文名 2 Title						
掲載誌名 Published journal						
	年	月	巻(号)	頁 ~	頁	言語 Language
第1著者名 First author			第2著者名 Second author			第3著者名 Third author
その他著者名 Other authors						
論文名 3 Title						
掲載誌名 Published journal						
	年	月	巻(号)	頁 ~	頁	言語 Language
第1著者名 First author			第2著者名 Second author			第3著者名 Third author
その他著者名 Other authors						
論文名 4 Title						
掲載誌名 Published journal						
	年	月	巻(号)	頁 ~	頁	言語 Language
第1著者名 First author			第2著者名 Second author			第3著者名 Third author
その他著者名 Other authors						
論文名 5 Title						
掲載誌名 Published journal						
	年	月	巻(号)	頁 ~	頁	言語 Language
第1著者名 First author			第2著者名 Second author			第3著者名 Third author
その他著者名 Other authors						

3. 学会発表 Conference presentation ※筆頭演者として総会・国際学会を含む主な学会で発表したものを記載してください。

※Describe your presentation as the principal presenter in major academic meetings including general meetings or international meetings.

学会名 Conference				
演 題 Topic				
開催日 date	年	月	日	開催地 venue
形式 method	☐ 口頭発表 Oral	☐ ポスター発表 Poster	言語 Language	☐ 日本語 ☐ 英語 ☐ 中国語
共同演者名 Co-presenter				
学会名 Conference				
演 題 Topic				
開催日 date	年	月	日	開催地 venue
形式 method	☐ 口頭発表 Oral	☐ ポスター発表 Poster	言語 Language	☐ 日本語 ☐ 英語 ☐ 中国語
共同演者名 Co-presenter				
学会名 Conference				
演 題 Topic				
開催日 date	年	月	日	開催地 venue
形式 method	☐ 口頭発表 Oral	☐ ポスター発表 Poster	言語 Language	☐ 日本語 ☐ 英語 ☐ 中国語
共同演者名 Co-presenter				
学会名 Conference				
演 題 Topic				
開催日 date	年	月	日	開催地 venue
形式 method	☐ 口頭発表 Oral	☐ ポスター発表 Poster	言語 Language	☐ 日本語 ☐ 英語 ☐ 中国語
共同演者名 Co-presenter				

4. 受賞(研究業績) Award (Research achievement)

名 称 Award name			受賞年 Year of	年	月
	国名 Country				
名 称 Award name			受賞年 Year of	年	月
	国名 Country				

5. 本研究テーマに関わる他の研究助成金受給 Other research grants concerned with your research theme

受給実績 Receipt record	☐ 有 ☐ 無
助成機関名称 Funding agency	
助成金名称 Grant name	
受給期間 Supported period	年 月 ~ 年 月
受給額 Amount received	円
受給実績 Receipt record	☐ 有 ☐ 無
助成機関名称 Funding agency	
助成金名称 Grant name	
受給期間 Supported period	年 月 ~ 年 月
受給額 Amount received	円

6. 他の奨学金受給 Another awarded scholarship

受給実績 Receipt record	☐ 有 ☐ 無
助成機関名称 Funding agency	
奨学金名称 Scholarship name	
受給期間 Supported period	年 月 ~ 年 月
受給額 Amount received	円

7. 研究活動に関する報道発表 Press release concerned with your research activities

※記載した記事を添付してください。Attach a copy of the article described below

報道発表 Press release	☐ 有 ☐ 無	発表年月日 Date of release	
発表機関 Released medium			
発表形式 Release method	・新聞 ・雑誌 ・Web site ・記者発表 ・その他()		
発表タイトル Released title			

8. 本研究テーマに関する特許出願予定 Patent application concerned with your research theme

出願予定 Scheduled application	☐ 有 ☐ 無	出願国 Application country	
出願内容(概要) Application contents			

9. その他 Others

--

指導責任者(記名) 高井敏朗

高井敏朗

日中笹川医学奨学金制度<ポストドクターコース>中間評価書 【指導教官用】



第46期

研究者番号: P4614

氏名	黄 格娜	HUANG GENA	性別	F	生年月日	1989/9/30
中国所属機関(役職)	大連医科大学附属第二医院腫瘍内科(副主任医師)					
日本研究先機関名・部署	国立成育医療研究センター研究所 移植免疫研究室					
指導教官氏名・役職	李 小康・室長					
研究テーマ(日本語)	担癌モデルを用いた新規癌ワクチンの開発とその機序の解明					
研究テーマ(英語)	Using mouse cancer models to development of novel cancer vaccines					

研究者評価(指導教官記入欄)

進 捗 状 況	優・良・可・不可から選択してください⇒	良	パーセンテージ⇒	80	%
研究者本人が行った研究の概要	本研究では、樹状細胞(DC)成熟における複合リン脂質アジュバント(cPLs)の作用機序ならびに臨床応用の可能性について検討した。本年度は、骨髄由来樹状細胞(BMDGs)、樹状細胞株XS106、およびマクロファージ細胞株RAW264.7に対し、異なる濃度のcPLsで刺激を行い、DC成熟マーカーを指標として至適濃度を評価した。その結果、cPLsはDC成熟を促進し、TIM-4およびインテグリンβ関連経路を介した下流シグナルの活性化に関与する可能性が示唆された。さらに、DCならびにマクロファージ系細胞株における反応性を検証し、臨床応用を見据えた製剤化の実現可能性を評価した。次段階として、RNA-seq解析を実施し、下流シグナル伝達経路の網羅的同定を進める予定である。				
総合評価	【良かった点】				
	研究者は、in vitro 実験系の確立および cPLs による樹状細胞(DC)成熟促進効果の評価において着実な進捗を示した。本研究は当初の研究計画と整合的に遂行されており、さらに、これまでの研究グループの知見を基盤として発展的に展開されている点で意義深い。				
	【改善すべき点】				
	TIM-4およびインテグリンβに関連する下流シグナル伝達経路については、さらなる機序の検証が必要である。加えて、本研究のトランスレーショナルな意義をより強固にするためには、機能面のデータを追加し、免疫応答や抗腫瘍効果等に対する影響を含めて有効性を示すことが求められる。				
研究計画書に記載の研究計画の進捗状況	【今後の目標】				
	次年度以降の目標は、RNA-seq解析を完遂して、下流シグナル伝達機構を明確化するとともに、in vivo における免疫学的検証へと研究を展開し、臨床応用可能性の評価・実装に向けて前進させることである。				
研究計画書に記載の研究計画の進捗状況	①予想以上に進捗している ②おおむね順調 ③やや遅れている ④大幅に遅れている				
進捗が進んでいる内容と遅れている内容及びその理由	細胞培養系の確立、cPLs刺激条件の最適化、およびDC成熟マーカーの評価は順調に進展している。加えて、TIM-4およびインテグリンβシグナルに関連する探索的知見も得られた。一方で、下流の機序解析およびin vivo実験の一部は当初計画と比較して遅延している。主な理由として、将来的な臨床応用を見据えた乾燥製剤を含むcPLsの濃度設定および製剤条件の最適化のために、追加の検討実験を要したことが挙げられる。				
現在の進捗状況を踏まえた目標達成見込	現時点では、本研究の目標は2年間の支援期間終了までに達成可能と見込まれる。これまでの進捗は、RNA-seq解析および下流経路の検証を含むさらなる機序研究を進めるうえで良好な基盤を提供しており、本プロジェクトはcPLsの作用機序と応用可能性の双方において、意義ある成果を創出する可能性が高い。				
評価者(指導教官記名)	李 小康	作成日:	2026年	3 月	4 日

日中笹川医学奨学金制度<ポストドクターコース>中間報告書 【研究者用】



第46期

研究者番号: P4614

作成日: 2026年3月10日

氏名	黄 格娜	HUANG GENA	性別	F	生年月日	1989/9/30
中国所属機関(役職)	大連医科大学附属第二医院腫瘍内科(副主任医師)					
日本研究先(指導教官)	国立成育医療研究センター研究所 免疫アレルギー・感染研究部 移植免疫研究室(李 小康 室長)					
研究テーマ(日文)	担癌モデルを用いた新規癌ワクチンの開発とその機序の解明					
Research theme	Using mouse cancer models to development of novel cancer vaccines					

1. 研究概要(1)

1) 目的(Goal)

The goal of this study is to clarify the mechanism by which cPLs(Combined phospholipids adjuvant augments) promote dendritic cell maturation and to explore their potential clinical application as a novel cancer vaccine adjuvant.

2) 戦略(Approach)

We evaluated the effects of cPLs on dendritic cells using bone marrow derived dendritic cells(BMDCs) and the DC cell line XS106, and also examined related responses in the macrophage cell line Raw264.7. Based on previous findings, we further focused on TIM-4 and integrin β -related signaling pathways. We also tested dried cPLs prepared by vacuum and nitrogen gas treatment to assess their suitability for future clinical use.

3) 材料と方法(Materials and methods)

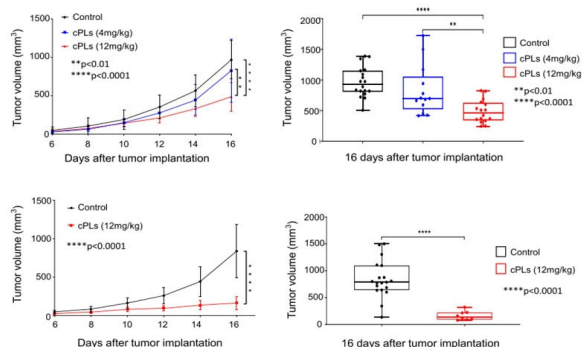
BMDCs, XS106 cells, and Raw264.7 cells were stimulated with different concentrations of cPLs. The expression of DC maturation markers, such as CD40, CD80, CD86, and MHC-II, was analyzed mainly by flow cytometry. Different formulations of cPLs, including dried preparations processed by vacuum and nitrogen gas, were also tested. RNA-seq will be performed to identify downstream signaling pathways.

4) 実験結果(Results)

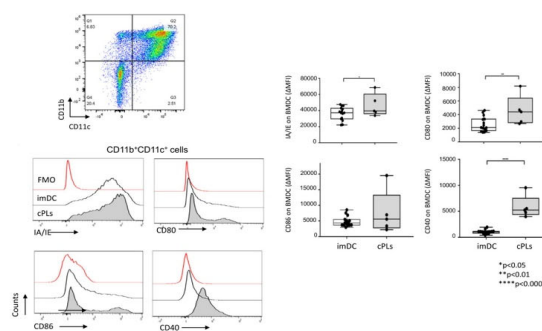
We established the experimental system for cPLs stimulation in BMDCs, XS106 cells, and Raw264.7 cells. cPLs increased the expression of DC maturation markers, and an optimal concentration range was identified. The current results suggest that cPLs may promote DC maturation through TIM-4- and integrin β -related signaling. In addition, dried cPLs preparations also showed biological activity in the tested cell systems.

i. cPLs adjuvant augmented BMDC maturation and anti-tumor response in mice.

cPLs adjuvant treatment augmented the anti-tumor response in mice.

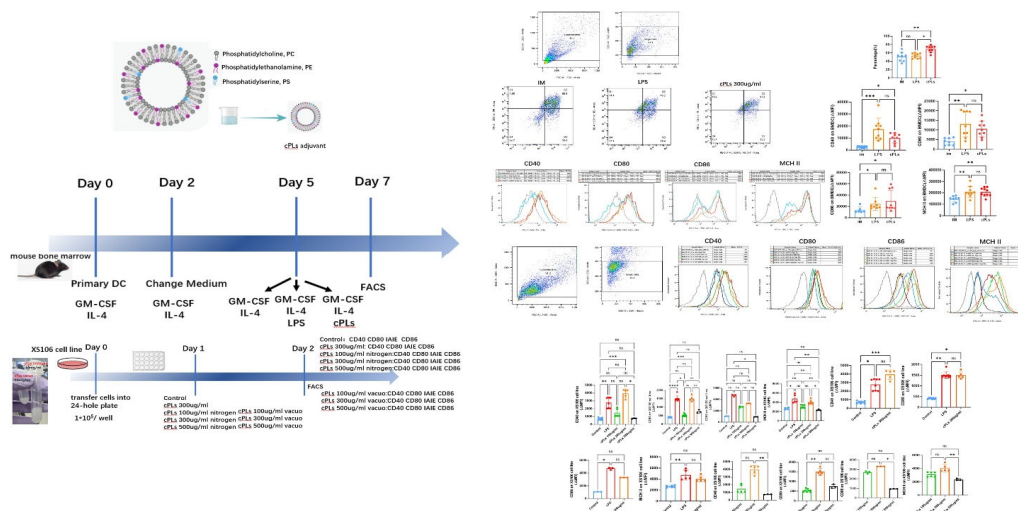


cPLs adjuvant augmented BMDC maturation and cytokine production.



1. 研究概要(2)

ii. cPLs promote the maturation of dendritic cell and macrophage cell lines in vitro, and vacuum- and nitrogen-dried cPLs retain activity for potential clinical application



5) 考察(Discussion)

These findings support the idea that cPLs can enhance dendritic cell maturation and may be useful as an immune adjuvant. The involvement of TIM-4 and integrin β suggests that specific receptor-mediated signaling pathways may contribute to this effect. Further transcriptomic and functional analyses are needed to clarify the downstream mechanisms and translational potential.

6) 当初の研究計画と比し、現在の進捗状況の自己評価 (Self-assessment of the current progress compared to the initial research plan.)

- ① 予想以上に進捗している (Progressing more than expected.)
- ② おおむね順調 (Mostly on track)
- ③ やや遅れている (Slightly behind schedule)
- ④ 大幅に遅れている (Significantly behind schedule)

7) 計画より進んでいる内容と遅れている内容、及びその理由

(Contents that are ahead of schedule and those that are behind schedule, along with the reasons.)

The establishment of the cell culture systems, optimization of cPLs stimulation conditions, and evaluation of DC maturation markers have progressed well. Exploratory findings related to TIM-4 and integrin β signaling have also been obtained. On the other hand, some downstream mechanistic analyses and in vivo experiments are delayed compared with the initial plan. This is mainly because additional experiments were needed to optimize the concentration and formulation of cPLs, including the dried preparation for future clinical application.

8) 参考文献(References)

Shui Y, Hu X, Hirano H, Tsukamoto H, Guo WZ, Hasumi K, Ijima F, Fujino M, Li XK. Combined phospholipids adjuvant augments anti-tumor immune responses through activated tumor-associated dendritic cells. *Neoplasia*. 2023 May;39:100893.

2. 執筆論文 Publication of thesis ※記載した論文を添付してください。Attach all of the papers listed below.

論文名 1 Title						
掲載誌名 Published journal						
	年	月	巻(号)	頁 ~	頁	言語 Language
第1著者名 First author			第2著者名 Second author			第3著者名 Third author
その他著者名 Other authors						
論文名 2 Title						
掲載誌名 Published journal						
	年	月	巻(号)	頁 ~	頁	言語 Language
第1著者名 First author			第2著者名 Second author			第3著者名 Third author
その他著者名 Other authors						
論文名 3 Title						
掲載誌名 Published journal						
	年	月	巻(号)	頁 ~	頁	言語 Language
第1著者名 First author			第2著者名 Second author			第3著者名 Third author
その他著者名 Other authors						
論文名 4 Title						
掲載誌名 Published journal						
	年	月	巻(号)	頁 ~	頁	言語 Language
第1著者名 First author			第2著者名 Second author			第3著者名 Third author
その他著者名 Other authors						
論文名 5 Title						
掲載誌名 Published journal						
	年	月	巻(号)	頁 ~	頁	言語 Language
第1著者名 First author			第2著者名 Second author			第3著者名 Third author
その他著者名 Other authors						

3. 学会発表 Conference presentation ※筆頭演者として総会・国際学会を含む主な学会で発表したものを記載してください。

※Describe your presentation as the principal presenter in major academic meetings including general meetings or international meetings.

学会名 Conference					
演 題 Topic					
開催日 date	年	月	日	開催地 venue	
形式 method	☐ 口頭発表 Oral	☐ ポスター発表 Poster	言語 Language	☐ 日本語	☐ 英語 ☐ 中国語
共同演者名 Co-presenter					
学会名 Conference					
演 題 Topic					
開催日 date	年	月	日	開催地 venue	
形式 method	☐ 口頭発表 Oral	☐ ポスター発表 Poster	言語 Language	☐ 日本語	☐ 英語 ☐ 中国語
共同演者名 Co-presenter					
学会名 Conference					
演 題 Topic					
開催日 date	年	月	日	開催地 venue	
形式 method	☐ 口頭発表 Oral	☐ ポスター発表 Poster	言語 Language	☐ 日本語	☐ 英語 ☐ 中国語
共同演者名 Co-presenter					
学会名 Conference					
演 題 Topic					
開催日 date	年	月	日	開催地 venue	
形式 method	☐ 口頭発表 Oral	☐ ポスター発表 Poster	言語 Language	☐ 日本語	☐ 英語 ☐ 中国語
共同演者名 Co-presenter					

4. 受賞(研究業績) Award (Research achievement)

名 称 Award name			受賞年 Year of	年	月
	国名 Country				
名 称 Award name			受賞年 Year of	年	月
	国名 Country				

5. 本研究テーマに関わる他の研究助成金受給 Other research grants concerned with your research theme

受給実績 Receipt record	☐ 有 ☒ 無
助成機関名称 Funding agency	
助成金名称 Grant name	
受給期間 Supported period	年 月 ~ 年 月
受給額 Amount received	円
受給実績 Receipt record	☐ 有 ☒ 無
助成機関名称 Funding agency	
助成金名称 Grant name	
受給期間 Supported period	年 月 ~ 年 月
受給額 Amount received	円

6. 他の奨学金受給 Another awarded scholarship

受給実績 Receipt record	☐ 有 ☒ 無
助成機関名称 Funding agency	
奨学金名称 Scholarship name	
受給期間 Supported period	年 月 ~ 年 月
受給額 Amount received	円

7. 研究活動に関する報道発表 Press release concerned with your research activities

※記載した記事を添付してください。Attach a copy of the article described below

報道発表 Press release	☐ 有 ☒ 無	発表年月日 Date of release	
発表機関 Released medium			
発表形式 Release method	・新聞 ・雑誌 ・Web site ・記者発表 ・その他()		
発表タイトル Released title			

8. 本研究テーマに関する特許出願予定 Patent application concerned with your research theme

出願予定 Scheduled	☐ 有 ☒ 無	出願国 Application	
出願内容(概要) Application contents			

9. その他 Others

--

指導責任者(記名) 李 小康

日中笹川医学奨学金制度<ポストドクターコース>中間評価書 【指導教官用】



第46期

研究者番号: P4615

氏名	肖 士菊	XIAO SHIJU	性別	F	生年月日	1994/10/19
中国所属機関(役職)	首都医科大学附属北京中医医院皮膚科(医師)					
日本研究先機関名・部署	大阪大学免疫学フロンティア研究センター皮膚アレルギー生体防御					
指導教官氏名・役職	松岡 悠美 教授					
研究テーマ (日本語)	アトピー性皮膚炎モデル発症過程における細菌叢、ストレス応答の相互作用解析					
研究テーマ (英語)	Analysis of the Interaction Between the Microbiota and Stress Responses During the Development of Atopic Dermatitis					

研究者評価(指導教官記入欄)

進捗状況	優・良・可・不可から選択してください⇒	良	パーセンテージ⇒	70	%
研究者本人が行った研究の概要	皮膚病原体(S. aureus, M. canis)からのRNA抽出手技、DNA抽出手技、マウスを用いた実験手技の習得を行った。また、皮膚の細菌叢解析の基本的な手技についても学習し、アトピー性皮膚炎モデルマウス(K5CreStat3f/f)からのサンプリング、DNA抽出、および菌叢解析を行った。未病期のK5CreStat3f/fマウスの細菌叢はその後の発症群と非発症群で異なっており、細菌叢が異なるDysbiosisと言われる現象が、ヒトと同様にその後のアトピー性皮膚炎様の症状発症に繋がっていることが示唆された。 また、真菌の研究においてはM. canisの異なる栄養状態におけるコロニーからのRNAシーケンシングを行い硫黄代謝が、菌糸の成長速度に大きく影響することを見出した。				
総合評価	【良かった点】 これまでに取り組んだことのない実験手技や分野を積極的に勉強し、真面目に取り組む姿勢が評価できる。実験結果からも概ね順調に成果を挙げており評価できる。				
	【改善すべき点】 英語による他の研究室メンバーとのコミュニケーションに多少難があり内向的になった結果、情報伝達に支障をきたしトラブルに成ることがあるので、周囲との密なコミュニケーションが求められる。				
	【今後の目標】 より自身で思考した研究計画の遂行と研究室内での他のメンバーとのコミュニケーションの円滑化。				
研究計画書に記載の研究計画の進捗状況	①予想以上に進捗している ②おむね順調 ③やや遅れている ④大幅に遅れている				
進捗が進んでいる内容と遅れている内容及びその理由	概ね順調のため理由の記載事項なし。				
現在の進捗状況を踏まえた目標達成見込	期間内にある程度達成することが見込まれる。				
評価者(指導教官記名)	松岡 悠美	作成日:	2026年	3 月	10 日

日中笹川医学奨学金制度<ポストドクターコース>中間報告書 【研究者用】



第46期

研究者番号: P4615

作成日: 2026年3月10日

氏名	肖 士菊	XIAO SHIJU	性別	F	生年月日	1994/10/19
中国所属機関(役職)	首都医科大学附属北京中医医院皮膚科(医師)					
日本研究先(指導教官)	大阪大学免疫学フロンティア研究センター皮膚アレルギー生体防御(松岡 悠美 教授)					
研究テーマ(日文)	アトピー性皮膚炎モデル発症過程における細菌叢、ストレス応答の相互作用解析					
Research theme	Analysis of the Interaction Between the Microbiota and Stress Responses During the Development of Atopic Dermatitis					
1. 研究概要(1) 1) 目的(Goal) ・ To investigate the potential molecular mechanisms of <i>M. canis</i> hyphal elongation in S/N limited medium. ・ To explore the mechanisms of the lesions of tinea corporis tend to expand centrifugally. ・ Strengthen the knowledge of the pathogenesis of <i>M. canis</i> with the aim of achieving effective treatments, as well as the prevention and control of infection. 2) 戦略(Approach) ・ Two strains cultured in S/N media with different concentrations. ・ Extracted RNA for RNA sequencing and obtained hundreds of differentially expressed genes. ・ KEGG and GO enrichment analysis using R language were performed to select the candidate genes. ・ Verified the candidate genes by qPCR. ・ The qPCR-validated candidate genes were further screened and subsequently verified by gene knockout. 3) 材料と方法(Materials and methods) RNA extraction: Total RNA was extracted from cultured fungal mycelia. Briefly, fungal biomass was collected and rapidly ground into a fine powder in liquid nitrogen. The powder was then thoroughly mixed with lysis buffer to ensure complete disruption of the sample. After centrifugation to remove impurities, the supernatant was transferred to a spin column to allow RNA binding to the silica membrane. The column was subsequently washed stepwise to remove proteins, polysaccharides, and other contaminants, and total RNA was finally eluted with RNase-free water. RNA concentration and purity were measured using Cytation. Qualified RNA samples were stored at -80°C for subsequent reverse transcription, qPCR, and transcriptome sequencing analyses. Enrichment analysis using R: Functional enrichment analysis of differentially expressed genes was performed using R. First, differentially expressed genes were identified from the transcriptome sequencing data and organized into a gene list. R software (e.g., version 4.3.0) and related packages, including clusterProfiler, enrichplot, and ggplot2, were used to perform Gene Ontology (GO) enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis. After converting the selected differentially expressed genes into the corresponding gene IDs, GO analysis was carried out for the categories of biological process (BP), cellular component (CC), and molecular function (MF), and KEGG analysis was performed to identify significantly enriched pathways. An adjusted P value or false discovery rate (FDR) < 0.05 was used as the threshold for significant enrichment. The significantly enriched results were finally visualized using bubble plots, bar plots, and other graphical formats. The selection of genes based on enrichment analysis results: ・ Differential expression intensity ($\log_2FC$ and p_{adj}) ・ Expression abundance (to facilitate qPCR), filtering out low expression ・ Genes that repeatedly appear in multiple terms within enriched pathways indicate representativeness ・ The cnetplots ・ The gene's position in the pathway ・ Literature evidence The mRNA expression levels of the target genes were determined by quantitative real-time PCR (qPCR). Total RNA was reverse-transcribed into cDNA, which was then used as the template for amplification with a SYBR Green qPCR kit. The PCR reaction mixture typically consisted of SYBR Green Mix, forward primer, reverse primer, cDNA template, and nuclease-free water, with a total volume of 20 μL. The amplification conditions were as follows: 95°C for 2min, followed by 39 cycles of 95°C for 5s and 60°C for 30s; a melting curve analysis was then performed at 95°C for 5s, 65°C for 5s, and 95°C for 5s. After amplification, melting curve analysis was used to verify the specificity of the PCR products. Relative expression levels of the target genes were calculated using the $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method with a reference gene as the internal control. Two technical replicates were set for each sample, and at least three samples were included in each group.						

1. 研究概要(2)

4) 実験結果 (Results)

RNA-seq identified several hundred differentially expressed genes. Take the intersection of the two strains, there are 400 up-regulated and 452 down-regulated genes in S/N limited medium.

Enrichment analysis highlighted the “sulfur compound metabolic process” pathway. The dot plot of the enrichment analysis shows that the “sulfur compound metabolic process” is significantly enriched. The bar plot also shows the same conclusion.

9 genes were selected for qPCR, and showed a significantly or tend of upregulation in S/N limited medium.

5) 考察 (Discussion)

The enrichment analysis based on the transcriptomic data showed that sulfur metabolism significantly affects the hyphal growth rate. Four genes in this pathway were validated by qPCR and showed significant differential expression, which may represent the metabolic prerequisite for hyphal elongation.

In addition, genes associated with hyphal elongation were further screened based on the literature, and their upstream-downstream relationships were determined. As a result, six significantly upregulated genes and three genes showing an upward trend were identified.

In this study, the functions of the differentially expressed genes were mainly concentrated in nutrient/sulfur metabolism, regulation of membrane lipid synthesis, and cell wall structure and remodeling. Among the significantly upregulated genes, Sulfate permease II is involved in extracellular sulfate uptake, suggesting that under nutrient-limited conditions, the pathogen enhances its ability to acquire exogenous sulfur sources. MET3 and CYS3 are associated with sulfur assimilation and sulfur-containing metabolic processes, whereas THI4 is involved in cellular metabolism and cofactor biosynthesis. Together, these changes indicate that sulfur metabolic reprogramming may provide an important basis for maintaining fungal growth and adapting to environmental stress.

On the other hand, ERG13, a key enzyme in the early mevalonate pathway of ergosterol biosynthesis, was upregulated, suggesting that the fungus may maintain membrane structural stability and growth demands by enhancing sterol synthesis. Meanwhile, the significant upregulation of kinesin motor protein suggests that vesicle transport is enhanced, which would facilitate the targeted delivery of cell wall-related proteins and cell wall remodeling, thereby supporting hyphal tip growth and morphogenesis. In contrast, TEF4, which was not significantly upregulated, mainly affects the translation efficiency of gene-encoded proteins. Sre1/SREBP (CPH2) functions as a transcriptional regulator that senses membrane sterol deficiency, hypoxia, and drug inhibition, and regulates sterol and sphingolipid modules, whereas PhiA-like cell wall protein is involved in the construction of the cell wall protein scaffold.

Taken together, these results suggest that the adaptive changes of the fungus under the present conditions may depend primarily on enhanced sulfur utilization, adjustment of membrane lipid synthesis, and vesicle transport-mediated cell wall remodeling, rather than on the synchronous significant activation of all upstream regulatory nodes.

6) 当初の研究計画と比し、現在の進捗状況の自己評価 (Self-assessment of the current progress compared to the initial research plan.)

① 予想以上に進捗している (Progressing more than expected.)

② おおむね順調 (Mostly on track)

③ やや遅れている (Slightly behind schedule)

④ 大幅に遅れている (Significantly behind schedule)

7) 計画より進んでいる内容と遅れている内容、及びその理由

(Contents that are ahead of schedule and those that are behind schedule, along with the reasons.)

Contents completed ahead of schedule: In addition, I acquired experimental techniques for RNA and DNA extraction from skin pathogens (*S. aureus* and *M. canis*), mouse handling and experimental procedures, and the basic techniques for skin microbiota analysis. I also performed sampling, DNA extraction, and microbiota analysis in the atopic dermatitis model mice (K5Cre Stat3f/f). Furthermore, I found that, in pre-disease-stage K5Cre Stat3f/f mice, the composition of the microbiota differed between the group that later developed disease and the group that did not. This finding suggests that, similar to humans, dysbiosis may be associated with the subsequent development of atopic dermatitis-like symptoms.

Reason: The main reasons these tasks were completed ahead of schedule are that the preliminary literature review and experimental preparation were sufficiently thorough, and the research plan was relatively well defined. In addition, with guidance from my supervisor and support from laboratory members, I was able to master the relevant experimental techniques quickly, which reduced the time required for methodological trial and error. Furthermore, the availability of experimental materials and platform conditions ensured that the experiments could be carried out smoothly, allowing part of the research to progress ahead of the original schedule.

8) 参考文献 (References)

1. Liu X, Jiang J, Yin Y, Ma Z. Involvement of FgERG4 in ergosterol biosynthesis, vegetative differentiation and virulence in *Fusarium graminearum*. *Mol Plant Pathol*. 2013;14(1):71–83. doi:10.1111/j.1364-3703.2012.00829.x.
2. Gachotte D, Pierson CA, Lees ND, Barbuch R, Koegel C, Bard M. A yeast sterol auxotroph (erg25) is rescued by addition of azole antifungals and reduced levels of heme. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(21):11173–11178. doi:10.1073/pnas.94.21.11173.
3. Oulmouden A, Karst F. Isolation of the ERG12 gene of *Saccharomyces cerevisiae* encoding mevalonate kinase. *Gene*. 1990;88(2):253–257. doi:10.1016/0378-1119(90)90039-T.
4. Aaron KE, Pierson CA, Lees ND, Bard M. The *Candida albicans* ERG26 gene encoding the C-3 sterol dehydrogenase (C-4 decarboxylase) is essential for growth. *FEMS Yeast Res*. 2001;1(2):93–101. doi:10.1111/j.1567-1364.2001.tb00020.x.
5. Gutierrez-Perez C, Cramer RA. Targeting fungal lipid synthesis for antifungal drug development and potentiation of contemporary antifungals. *NPJ Antimicrob Resist*. 2025;3(1):27. doi:10.1038/s44259-025-00093-4.

1. 研究概要(3)

- 6.Chung D, Barker BM, Carey CC, Merriman B, Werner ER, Lechner BE, et al. ChIP-seq and in vivo transcriptome analyses of the *Aspergillus fumigatus* SREBP SrbA reveals a new regulator of the fungal hypoxia response and virulence. *PLoS Pathog.* 2014;10(11):e1004487. doi:10.1371/journal.ppat.1004487.
- 7.Du T, Ouyang H, Voglmeir J, Wilson IBH, Jin C. *Aspergillus fumigatus* Mnn9 is responsible for mannan synthesis and required for covalent linkage of mannoprotein to the cell wall. *Fungal Genet Biol.* 2019;128:20–28. doi:10.1016/j.fgb.2019.03.006.
- 8.Zhu C, Wang W, Wang M, Ruan R, Sun X, He M, et al. Deletion of PdMit1, a homolog of yeast Csg1, affects growth and Ca(2+) sensitivity of the fungus *Penicillium digitatum*, but does not alter virulence. *Res Microbiol.* 2015;166(3):143–152. doi:10.1016/j.resmic.2015.02.001.
- 9.Wang H, Zhang Y, Wang J, Chen Y, Hou T, Zhao Y, Ma Z. The sphinganine C4-hydroxylase FgSur2 regulates sensitivity to azole antifungal agents and virulence of *Fusarium graminearum*. *Microbiol Res.* 2023;271:127347. doi:10.1016/j.micres.2023.127347.
- 10.Tzelepis GD, Melin P, Jensen DF, Stenlid J, Karlsson M. Functional analysis of glycoside hydrolase family 18 and 20 genes in *Neurospora crassa*. *Fungal Genet Biol.* 2012;49(9):717–730. doi:10.1016/j.fgb.2012.06.013.
- 11.Millet N, Latgé JP, Mouyna I. GH16 and GH81 family β -(1,3)-glucanases in *Aspergillus fumigatus* are essential for conidial cell wall morphogenesis. *Cell Microbiol.* 2016;18(9):1285–1293. doi:10.1111/cmi.12630.
- 12.Melin P, Schnürer J, Wagner EGH. Characterization of phiA, a gene essential for phialide development in *Aspergillus nidulans*. *Fungal Genet Biol.* 2003;40(3):234–241. doi:10.1016/S1087-1845(03)00108-7.
- 13.Gao X, Yin C, Liu X, et al. A glycine-rich protein MoGrp1 functions as a novel splicing factor to regulate fungal virulence and growth in *Magnaporthe oryzae*. *Phytopathol Res.* 2019;1:2. doi:10.1186/s42483-018-0007-1.
- 14.Ouyang H, Du T, Zhou H, Wilson IBH, Yang J, Latgé JP, Jin C. *Aspergillus fumigatus* phosphoethanolamine transferase gene gpi7 is required for proper transportation of the cell wall GPI-anchored proteins and polarized growth. *Sci Rep.* 2019;9(1):5857. doi:10.1038/s41598-019-42344-1.
- 15.Seiler S, Nargang FE, Steinberg G, Schliwa M. Kinesin is essential for cell morphogenesis and polarized secretion in *Neurospora crassa*. *EMBO J.* 1997;16(11):3025–3034. doi:10.1093/emboj/16.11.3025.
- 16.Kinzy TG, Ripmaster TL, Woolford JL Jr. Multiple genes encode the translation elongation factor EF-1 gamma in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nucleic Acids Res.* 1994;22(13):2703–2707. doi:10.1093/nar/22.13.2703.
- 17.Lan J, Mei S, Du Y, Chi M, Yang J, Guo S, et al. ApWD40a, a member of the WD40-repeat protein family, is crucial for fungal development, toxin synthesis, and pathogenicity in the ginseng *Alternaria* leaf blight fungus *Alternaria panax*. *J Fungi (Basel).* 2025;11(1):59.

2. 執筆論文 Publication of thesis ※記載した論文を添付してください。Attach all of the papers listed below.

論文名 1 Title						
掲載誌名 Published journal						
	年	月	巻(号)	頁 ~	頁	言語 Language
第1著者名 First author			第2著者名 Second author			第3著者名 Third author
その他著者名 Other authors						
論文名 2 Title						
掲載誌名 Published journal						
	年	月	巻(号)	頁 ~	頁	言語 Language
第1著者名 First author			第2著者名 Second author			第3著者名 Third author
その他著者名 Other authors						
論文名 3 Title						
掲載誌名 Published journal						
	年	月	巻(号)	頁 ~	頁	言語 Language
第1著者名 First author			第2著者名 Second author			第3著者名 Third author
その他著者名 Other authors						
論文名 4 Title						
掲載誌名 Published journal						
	年	月	巻(号)	頁 ~	頁	言語 Language
第1著者名 First author			第2著者名 Second author			第3著者名 Third author
その他著者名 Other authors						
論文名 5 Title						
掲載誌名 Published journal						
	年	月	巻(号)	頁 ~	頁	言語 Language
第1著者名 First author			第2著者名 Second author			第3著者名 Third author
その他著者名 Other authors						

3. 学会発表 Conference presentation ※筆頭演者として総会・国際学会を含む主な学会で発表したものを記載してください。

※Describe your presentation as the principal presenter in major academic meetings including general meetings or international meetings.

学会名 Conference				
演 題 Topic				
開催日 date	年	月	日	開催地 venue
形式 method	☐ 口頭発表 Oral	☐ ポスター発表 Poster	言語 Language	☐ 日本語 ☐ 英語 ☐ 中国語
共同演者名 Co-presenter				
学会名 Conference				
演 題 Topic				
開催日 date	年	月	日	開催地 venue
形式 method	☐ 口頭発表 Oral	☐ ポスター発表 Poster	言語 Language	☐ 日本語 ☐ 英語 ☐ 中国語
共同演者名 Co-presenter				
学会名 Conference				
演 題 Topic				
開催日 date	年	月	日	開催地 venue
形式 method	☐ 口頭発表 Oral	☐ ポスター発表 Poster	言語 Language	☐ 日本語 ☐ 英語 ☐ 中国語
共同演者名 Co-presenter				
学会名 Conference				
演 題 Topic				
開催日 date	年	月	日	開催地 venue
形式 method	☐ 口頭発表 Oral	☐ ポスター発表 Poster	言語 Language	☐ 日本語 ☐ 英語 ☐ 中国語
共同演者名 Co-presenter				

4. 受賞(研究業績) Award (Research achievement)

名 称 Award name	国名 Country		受賞年 Year of award	年	月
	国名 Country		受賞年 Year of award	年	月

5. 本研究テーマに関わる他の研究助成金受給 Other research grants concerned with your research theme

受給実績 Receipt record	☐ 有 ☒ 無
助成機関名称 Funding agency	
助成金名称 Grant name	
受給期間 Supported period	年 月 ~ 年 月
受給額 Amount received	円
受給実績 Receipt record	☐ 有 ☒ 無
助成機関名称 Funding agency	
助成金名称 Grant name	
受給期間 Supported period	年 月 ~ 年 月
受給額 Amount received	円

6. 他の奨学金受給 Another awarded scholarship

受給実績 Receipt record	☐ 有 ☒ 無
助成機関名称 Funding agency	
奨学金名称 Scholarship name	
受給期間 Supported period	年 月 ~ 年 月
受給額 Amount received	円

7. 研究活動に関する報道発表 Press release concerned with your research activities

※記載した記事を添付してください。Attach a copy of the article described below

報道発表 Press release	☐ 有 ☒ 無	発表年月日 Date of release	
発表機関 Released medium			
発表形式 Release method	・新聞 ・雑誌 ・Web site ・記者発表 ・その他()		
発表タイトル Released title			

8. 本研究テーマに関する特許出願予定 Patent application concerned with your research theme

出願予定 Scheduled	☐ 有 ☒ 無	出願国 Application	
出願内容(概要) Application contents			

9. その他 Others

--

指導責任者(記名) 松岡 悠美

日中笹川医学奨学金制度<ポストドクターコース>中間評価書 【指導教官用】



第46期

研究者番号: P4616

氏名	徐 祥赫	XU XIANGHE	性別	M	生年月日	1986/1/9
中国所属機関(役職)	中山大学附属第五医院創傷・関節外科(副研究員・医師)					
日本研究先機関名・部署	九州大学大学院医学研究院細胞生理学分野					
指導教官氏名・役職	神吉 智文 教授					
研究テーマ(日本語)	軟骨細胞におけるマイトファジー機能不全と老化との関係解明					
研究テーマ(英語)	Elucidate the relationship between mitophagy dysfunction and aging in chondrocytes					

研究者評価(指導教官記入欄)

進捗状況	優・良・可・不可から選択してください⇒	良	パーセンテージ⇒	70	%
研究者本人が行った研究の概要	マイトファジーが抑制されるモデルとしてBNIP3/NIXダブルノックアウトマウス(DKOマウス)を利用し、Micro-CTを用いて腰椎、脛骨の解析を行った。その結果、DKOマウスでは脛骨の海綿骨量が野生型マウスより減少していることを見いだした。 次に、マウスの後肢を不動化し、機械的負荷を軽減した条件で脛骨の解析を行ったところ、DKOマウスにおいて海綿骨減少が増悪していた。さらに、不動化から解放後4日目および7日目に同様の解析を行ったところ、野生型マウスでは骨量の回復傾向を認めたが、DKOマウスでは回復をほとんど認めなかった。 こうした結果から、機械負荷のかかる脛骨においては、BNIP3/NIXが海綿骨量維持に重要な働きを持っていると考えられた。				
総合評価	【良かった点】 徐先生は、マウスの飼育、解剖および骨格筋や軟骨組織の解析において既に一定の知識と手技を持っており、我々のマウスの利用環境が整うとすぐにCTを含む様々な解析に取り組み、上記のような成果を挙げている。骨組織の病理解析も開始しており、結果が出つつある。				
	【改善すべき点】 共同研究施設にどのような設備が設置され、どのような手続きで利用できるかについて十分な知識がなく、Micro-CTの利用も設備の有無を確認したり、利用申請を行うために時間を要してしまった。今後は、大学が保有する設備をスムーズに利用するための体制を整えると同時に、外部の研究機関にも協力を仰ぎ、徐先生の研究を支援したい。				
	【今後の目標】 DKOマウスにおける海綿骨量の減少から、骨芽細胞に注目し、その量的、質的変化および、ミトコンドリアの機能についても検証を進めていく。また、当初の計画である、軟骨細胞についても、マイトファジーの役割について検証を行う。				
研究計画書に記載の研究計画の進捗状況	①予想以上に進捗している ②おおむね順調 ③やや遅れている ④大幅に遅れている				
進捗が進んでいる内容と遅れている内容及びその理由	当初は、軟骨細胞のマイトファジーを検証する予定であったが、我々の教室で最近樹立されたマイトファジー抑制マウスの脛骨海綿骨量に表現型を認めたことから、同じマイトファジー研究の範囲内で軟骨細胞から骨細胞に計画を変更したため、当初の計画は遅れている。今後、軟骨細胞も含めた検証を行っていきたい。				
現在の進捗状況を踏まえた目標達成見込	目標に近い成果を達成出来ると考えられる。				
評価者(指導教官記名)	神吉 智文	作成日:	2026年	3 月	10 日

日中笹川医学奨学金制度<ポストドクターコース>中間報告書 【研究者用】



第46期

研究者番号: P4616

作成日: 2026年3月10日

氏名	徐 祥赫	XU XIANGHE	性別	M	生年月日	1986/1/9
中国所属機関(役職)	中山大学附属第五医院創傷・関節外科(副研究員・医師)					
日本研究先(指導教官)	九州大学大学院医学研究院細胞生理学分野(神吉 智丈 教授)					
研究テーマ(日文)	骨におけるマイトファジー機能不全とメカニカルストレスとの関係解明					
Research theme	Elucidate the relationship between mitophagy dysfunction and mechanical stress in bone					

1. 研究概要(1)

1) 目的(Goal)
This project aims to determine whether BNIP3/NIX plays a role in controlling osteoblast metabolism and bone remodeling under mechanical stress.

2) 戦略(Approach)
1. To test above hypothesis, we will integrate: 1, in vivo mechanical unloading models; 2, cellular mechanotransduction assays; 3, mitochondrial functional analysis; 4, bone structural phenotyping.
2. Aim 1 — Determine the skeletal phenotype under mechanical unloading. Rationale: Mechanical loading is essential for maintaining bone mass. Preliminary evidence suggests BNIP3/NIX-mediated mitophagy may regulate mitochondrial adaptation(1). Experimental design: BNIP3/NIX knockout and WT mice will be subjected to:
1, Baseline condition 2, Hindlimb unloading 3, Reloading phase. Bone structure will be analyzed using: 1, micro-CT analysis (BV/TV, Tb.Th, Tb.N, Tb.Sp, Ct.Th) 2, histological analysis (TRAP, ALP) 3, serum markers (P1NP, CTX-I). Expected outcome: We anticipate that BNIP3/NIX deficiency will impair skeletal adaptation to mechanical unloading, resulting in altered bone remodeling dynamics.
3. Aim 2 — Define BNIP3/NIX-dependent mechanotransduction in osteoblasts. Rationale: Mechanical stimulation triggers early signaling events including Ca^{2+} influx and mitochondrial stress. We hypothesize BNIP3/NIX links mechanotransduction to mitochondrial quality control. Experimental design: Primary osteoblasts or MC3T3-E1 cells will undergo mechanical stimulation: Mechanical strain models. We will measure: Early signaling: 1, intracellular Ca^{2+} dynamics 2, mitochondrial Ca^{2+} uptake. 3, Mitochondrial response: 1, mitochondrial membrane potential; 2, mtROS production; 3, mitochondrial morphology. 4, Mitophagy assessment: 1, mtKeima; 2, LC3 colocalization 3, BNIP3/NIX-dependent pathway analysis. Expected outcome: BNIP3/NIX loss is expected to preserve early mechanosensing signals but disrupt mitochondrial adaptation.
4. Aim 3 — Metabolic adaptation downstream of mitochondrial remodeling. Rationale: Mitochondrial quality control regulates metabolic flexibility required for osteoblast function under mechanical load. Experimental design: 1. Metabolic profiling will be performed using: 1, Seahorse extracellular flux analysis 2, ATP production analysis 3, glycolysis vs oxidative phosphorylation balance. Expected outcome: BNIP3/NIX deficiency is expected to impair oxidative metabolism and induce compensatory metabolic shifts.

3) 材料と方法(Materials and methods)
BNIP3/NIX knockout mice and wild-type littermates were used in this study. Mechanical unloading was induced using the hindlimb unloading (HLU) model for 1 weeks (2). Tibiae / lumbar vertebrae were fixed in 4% paraformaldehyde and scanned using a high-resolution micro-CT system. Parameters measured: 1, BV/TV 2, Tb.Th 3, Tb.N 4, Tb.Sp 5, Ct.Th. 3. Histological analysis: Bone samples were decalcified and embedded for sectioning. Staining methods included: 1, TRAP staining (osteoclast activity) 2, ALP staining (osteoblast activity) 3, Toluidine Blue / Fast Green (bone morphology)

4) 実験結果(Results)
We first examined the baseline skeletal phenotype in BNIP3/NIX knockout (KO) mice. Micro-CT analysis revealed that trabecular bone volume (BV/TV) was significantly decreased in the tibia of KO mice compared to wild-type (WT) controls. In contrast, no significant difference was observed in the lumbar vertebrae between KO and WT mice.
Given that tibial bone is highly sensitive to mechanical loading whereas vertebral bone is relatively less load-dependent, these findings suggested that BNIP3/NIX deficiency may preferentially affect load-bearing skeletal sites.
To further investigate whether BNIP3/NIX is involved in mechanical stress adaptation, we subjected KO and WT mice to hindlimb unloading. Following hindlimb unloading, trabecular bone loss in the tibia was markedly exacerbated in KO mice compared to WT mice.
We then performed reloading experiments after one week of unloading. In WT mice, partial recovery of bone volume was observed at 4 days and 7 days after reloading. However, KO mice failed to show significant recovery during the reloading phase.
Together, these findings suggest that BNIP3/NIX plays a role in skeletal adaptation to mechanical stress.

1. 研究概要(2)

5) 考察(Discussion)

In this study, we identified a site-specific skeletal phenotype in BNIP3/NIX knockout mice. Trabecular bone loss was observed in the tibia but not in the lumbar vertebrae under baseline conditions. Given that the tibia is highly responsive to mechanical loading, whereas vertebral bone is less mechanically sensitive, these findings suggest that BNIP3/NIX may be particularly important for load-dependent skeletal maintenance.

Under mechanical unloading conditions, BNIP3/NIX deficiency led to exacerbated bone loss in the tibia. This indicates that BNIP3/NIX may contribute to adaptive responses to mechanical stress. Furthermore, during the reloading phase, wild-type mice showed partial recovery of bone volume, whereas knockout mice failed to demonstrate significant restoration. These results imply that BNIP3/NIX may be required not only for protection against unloading-induced bone loss but also for effective skeletal recovery following mechanical reloading.

Taken together, our findings support a model in which BNIP3/NIX participates in mitochondrial adaptation processes that are necessary for load-induced bone remodeling. Given the established role of BNIP3/NIX in mitochondrial quality control, it is plausible that impaired mitochondrial remodeling under mechanical stress contributes to the observed skeletal phenotype.

However, the precise cellular and molecular mechanisms remain to be clarified. In particular, whether BNIP3/NIX directly regulates mechanotransduction signaling or acts downstream through mitochondrial metabolic adaptation requires further investigation.

Future studies will focus on defining the mitochondrial functional changes in osteoblasts under mechanical stimulation and determining how BNIP3/NIX-dependent mitophagy contributes to skeletal mechanoadaptation.

6) 当初の研究計画と比し、現在の進捗状況の自己評価 (Self-assessment of the current progress compared to the initial research plan.)

③やや遅れている (Slightly behind schedule)

7) 計画より進んでいる内容と遅れている内容、及びその理由

(Contents that are ahead of schedule and those that are behind schedule, along with the reasons.)

Previously, we aimed to investigate the role of BNIP3/NIX-regulated mitophagy in chondrocytes. However, our preliminary findings suggested that BNIP3/NIX-mediated mitophagy may play a more significant role in bone cells. Therefore, we adjusted the research focus accordingly.

8) 参考文献(References)

(1) Yamashita SI, et al. Mitophagy reporter mouse analysis reveals increased mitophagy activity and ROS production in disuse-induced skeletal muscle atrophy. J Cell Physiol. 2021;236:7155-7168.

(2) Yamashita SI, et al. Mitophagy mediated by BNIP3 and NIX protects against ferroptosis through regulation of mitochondrial ROS. Cell Death Differ. 2024.

2. 執筆論文 Publication of thesis ※記載した論文を添付してください。Attach all of the papers listed below.

論文名 1 Title						
掲載誌名 Published journal						
	年	月	巻(号)	頁 ~	頁	言語 Language
第1著者名 First author			第2著者名 Second author			第3著者名 Third author
その他著者名 Other authors						
論文名 2 Title						
掲載誌名 Published journal						
	年	月	巻(号)	頁 ~	頁	言語 Language
第1著者名 First author			第2著者名 Second author			第3著者名 Third author
その他著者名 Other authors						
論文名 3 Title						
掲載誌名 Published journal						
	年	月	巻(号)	頁 ~	頁	言語 Language
第1著者名 First author			第2著者名 Second author			第3著者名 Third author
その他著者名 Other authors						
論文名 4 Title						
掲載誌名 Published journal						
	年	月	巻(号)	頁 ~	頁	言語 Language
第1著者名 First author			第2著者名 Second author			第3著者名 Third author
その他著者名 Other authors						
論文名 5 Title						
掲載誌名 Published journal						
	年	月	巻(号)	頁 ~	頁	言語 Language
第1著者名 First author			第2著者名 Second author			第3著者名 Third author
その他著者名 Other authors						

3. 学会発表 Conference presentation ※筆頭演者として総会・国際学会を含む主な学会で発表したものを記載してください。

※Describe your presentation as the principal presenter in major academic meetings including general meetings or international meetings.

学会名 Conference				
演 題 Topic				
開催日 date	年	月	日	開催地 venue
形式 method	☐ 口頭発表 Oral	☐ ポスター発表 Poster	言語 Language	☐ 日本語 ☐ 英語 ☐ 中国語
共同演者名 Co-presenter				
学会名 Conference				
演 題 Topic				
開催日 date	年	月	日	開催地 venue
形式 method	☐ 口頭発表 Oral	☐ ポスター発表 Poster	言語 Language	☐ 日本語 ☐ 英語 ☐ 中国語
共同演者名 Co-presenter				
学会名 Conference				
演 題 Topic				
開催日 date	年	月	日	開催地 venue
形式 method	☐ 口頭発表 Oral	☐ ポスター発表 Poster	言語 Language	☐ 日本語 ☐ 英語 ☐ 中国語
共同演者名 Co-presenter				
学会名 Conference				
演 題 Topic				
開催日 date	年	月	日	開催地 venue
形式 method	☐ 口頭発表 Oral	☐ ポスター発表 Poster	言語 Language	☐ 日本語 ☐ 英語 ☐ 中国語
共同演者名 Co-presenter				

4. 受賞(研究業績) Award (Research achievement)

名 称 Award name	国名 Country		受賞年 Year of award	年	月
	国名 Country		受賞年 Year of award	年	月

5. 本研究テーマに関わる他の研究助成金受給 Other research grants concerned with your research theme

受給実績 Receipt record	☐ 有 ☒ 無
助成機関名称 Funding agency	
助成金名称 Grant name	
受給期間 Supported period	年 月 ~ 年 月
受給額 Amount received	円
受給実績 Receipt record	☐ 有 ☒ 無
助成機関名称 Funding agency	
助成金名称 Grant name	
受給期間 Supported period	年 月 ~ 年 月
受給額 Amount received	円

6. 他の奨学金受給 Another awarded scholarship

受給実績 Receipt record	☐ 有 ☒ 無
助成機関名称 Funding agency	
奨学金名称 Scholarship name	
受給期間 Supported period	年 月 ~ 年 月
受給額 Amount received	円

7. 研究活動に関する報道発表 Press release concerned with your research activities

※記載した記事を添付してください。Attach a copy of the article described below

報道発表 Press release	☐ 有 ☒ 無	発表年月日 Date of release	
発表機関 Released medium			
発表形式 Release method	・新聞 ・雑誌 ・Web site ・記者発表 ・その他()		
発表タイトル Released title			

8. 本研究テーマに関する特許出願予定 Patent application concerned with your research theme

出願予定 Scheduled	☐ 有 ☒ 無	出願国 Application	
出願内容(概要) Application contents			

9. その他 Others

--

指導責任者(記名) 神吉 智文

日中笹川医学奨学金制度<ポストドクターコース>中間評価書 【指導教官用】



第46期

研究者番号: P4617

氏名	王 宇昊	WANG YUHAO	性別	M	生年月日	1993/12/9
中国所属機関(役職)	徐州医科大学附属医院泌尿外科・腎移植センター(主治医師)					
日本研究先機関名・部署	熊本大学発生医学研究所器官構築部門 腎臓発生分野					
指導教官氏名・役職	西中村 隆一 教授					
研究テーマ (日本語)	尿流の確保による機能的腎臓オルガノイドの作製					
研究テーマ (英語)	Generation of functional kidney organoids by securing urine flow					

研究者評価(指導教官記入欄)

進捗状況	優・良・可・不可から選択してください⇒	可	パーセンテージ⇒	70 %
研究者本人が行った研究の概要	現行の腎臓オルガノイドは尿の出口がないために、尿を排出するという腎臓としての基本機能が備わっていない。また尿流が成熟を促す可能性も試されていない。これらを解決するためには、ヒトオルガノイドをマウスに移植してホスト血流と接続した上で尿路を確保することが必須である。そこで王氏は、ヒト腎臓オルガノイドの移植モデルとして、マウス胎児期腎臓を移植し極細カテーテルを使って尿路を確保することを目指している。これまでに特注の針と極細カテーテルを使って、新生マウス膀胱の穿刺には成功した。次いでマウス胎児期腎臓を成体マウスに移植しているが、移植自体の成功率が低いために、カテーテルの穿刺の効果判定に至っていない。			
総合評価	【良かった点】 いくつかの針を試して、尿のドレナージに適した極細の針とカテーテルを同定した。マウス胎児期腎臓の単離もある程度できるようになった。			
	【改善すべき点】 マウス胎児期腎臓移植の成功率が低い。マウス胎児期腎臓の単離法およびその移植法を早急に習得する必要がある。			
	【今後の目標】 マウス胎児期腎臓移植の成功率を上げた上で、極細カテーテルを腎盂あるいは膀胱に挿入・留置して移植された腎臓がさらに発生・成熟するかを判定する。その際には組織学的解析に加えて、scRNA-seqも行う。			
研究計画書に記載の研究計画の進捗状況	①予想以上に進捗している ②おおむね順調 ③やや遅れている ④大幅に遅れている			
進捗が進んでいる内容と遅れている内容及びその理由	技術習得に時間がかかること、実験時間が短いことが原因である。長期的視点で計画を立て、効率的に実験してほしい。			
現在の進捗状況を踏まえた目標達成見込	目標達成のために実験スピードを上げることを望む。			
評価者(指導教官記名)	西中村 隆一	作成日:	2026年	3 月 10 日

日中笹川医学奨学金制度<ポスドクターコース>中間報告書 【研究者用】



第46期

研究者番号: P4617

作成日: 2026年3月10日

氏名	王 宇昊	WANG YUHAO	性別	M	生年月日	1993/12/9
中国所属機関(役職)	徐州医科大学附属医院泌尿外科・腎移植センター(主治医師)					
日本研究先(指導教官)	熊本大学発生医学研究所器官構築部門 腎臓発生分野(西中村 隆一 教授)					
研究テーマ(日文)	尿流の確保による機能的腎臓オルガノイドの作製					
Research theme	Generation of functional kidney organoids by securing urine flow					
1. 研究概要(1) 1) 目的(Goal) To promote the further maturation of functional kidney organoids by establishing and maintaining a urinary outflow pathway . 2) 戦略(Approach) Using transplantation models of mouse embryonic kidneys and kidney organoids, we aim to explore strategies for constructing a urinary outflow pathway, and to investigate the role and underlying mechanisms by which establishing and maintaining stable urine flow promote the further development and maturation of embryonic kidneys and kidney organoids. 3) 材料と方法(Materials and methods) Intact bilateral kidneys, ureters, and cloaca (which will later develop into the bladder) were isolated from E12.5 embryos of B6 mice and transplanted into adult recipient mice. After a period of further growth and development in vivo, a second surgery would be performed to establish a stable urinary outflow tract. Initially, different transplantation sites—such as the peritesticular fat region[1] and the para-aortic region—were tested to evaluate the developmental outcomes of the embryonic kidneys, ureters, and bladder in order to identify the optimal site that both supports kidney growth and facilitates secondary surgery for urinary flow reconstruction. Adult mouse bladders and P0 neonatal mouse bladders were used to test various miniature surgical instruments for urinary tract reconstruction, in order to determine the optimal combination of fine needles and catheters and to establish standardized operative procedures for constructing and maintaining urine flow. The optimized microsurgical tools and procedures would then be applied to transplanted embryonic kidneys to establish stable and continuous urine flow after transplantation. In collaboration with laboratory members, similar approaches will also be applied to transplanted kidney organoids[2] to construct and maintain a urinary drainage pathway. Subsequently, morphological assessment, histological staining, and single-cell RNA sequencing will be performed to compare the developmental status of embryonic kidneys and kidney organoids under conditions with or without maintained urine flow. This will allow investigation of the impact of urine flow on kidney development and underlying mechanisms, and ultimately facilitate the generation of more mature and functional kidney organoids through securing urinary flow. 4) 実験結果(Results) Through practice, I have mastered the complete isolation of E12.5 mouse embryonic kidneys, ureters, and cloaca. We have also established preliminary microsurgical instruments and operative procedures for constructing and maintaining urine flow, which were validated in both adult and P0 neonatal mouse bladders. We initially attempted transplantation into the peritesticular fat pad. However, after two weeks of growth, we observed that surrounding adipose tissue tended to envelop and cover the graft, making it difficult to expose the bladder during the second surgery for developmental assessment and catheter insertion. Subsequently, we shifted to transplantation into the para-aortic region. Based on published studies of para-aortic transplantation of rat embryonic kidneys by Prof.Yokoo's group at Jikei University[3-4], we have practiced similar procedural in mice and performed such transplantation in mice. Then, we will check the development result of para-aortic transplantation in mice and proceed with puncture and catheterization to establish urinary outflow.						

5) 考察 (Discussion)

For organoids to reach clinical maturity, both cell quality and spatial structure must meet certain requirements. At the spatial structure level, artificially creating specific structures is sometimes necessary and serves as a crucial window for surgical interventional organoid research and application. The research conducted under the guidance of Professor Nishinakamura is a typical example. Artificially constructing urinary channels is necessary to make the organoids more functionally complete, which in turn further promotes cell differentiation and maturation.

However, this study involved many variables. Different transplantation sites lead to different growth patterns of the embryonic kidneys, ureters, and bladder after transplantation. The invasion of host blood vessels after transplantation is somewhat random and may vary significantly across different experiments. Besides, the cloaca, from which the rectum and bladder both develop, also exhibited a certain degree of variability during development. When transplanted into the paratesticular fat tissue in the early experiments, a distinct intestinal structure can be observed after HE stained.

Transplantation into the paratesticular fat tissue also involves a degree of randomness in graft placement, and the encapsulation of the adipose tissue causes inconvenience for subsequent observation and secondary surgery. Therefore, we later decided to use a method of transplanting the graft next to the aorta, which allows direct visualization of the graft. The aortic blood flow pressure and volume are greater, and the surrounding space is larger, which may help with kidney and bladder development, urine production, and facilitate the secondary surgery. We also referenced the research of Professor Yokoo's team at Jikei University and discussed the technical details with them. However, their experiments were conducted in rats, specifically using E15 rat embryonic kidneys, which are relatively more mature than E12.5 mouse embryos. Therefore, there is some new exploration required in mouse research. Fortunately, we have already established the necessary tools and procedure. The research is still ongoing.

6) 当初の研究計画と比し、現在の進捗状況の自己評価 (Self-assessment of the current progress compared to the initial research plan.)

- ①予想以上に進捗している (Progressing more than expected.)
- ②おおむね順調 (Mostly on track)
- ③やや遅れている (Slightly behind schedule)
- ④大幅に遅れている (Significantly behind schedule)

7) 計画より進んでいる内容と遅れている内容、及びその理由

(Contents that are ahead of schedule and those that are behind schedule, along with the reasons.)

At present, limited progress has been made in the critical step of puncturing and catheterizing the hydronephrotic bladder after transplantation.

There are two main reasons for this. First, mastering the transplantation procedure itself required a considerable amount of time for me. To ensure technical proficiency and avoid operational errors, I spent more time than necessity to practice in the early stage, partly due to a lack of confidence in performing the procedure. Fortunately, after some independent surgeries, in which I did well recently, I have gained confidence.

Second, growth of the graft inside the host is affected by many factors, so it's a little more complicated than expected. The original plan was to transplant the grafts into the peritesticular fat region. However, during post-transplantation observation and secondary surgery, it's not easy and smooth as expected, which necessitated adjustments to the experimental design.

We have now shifted to transplantation in the para-aortic region. After some practice according to advice from Prof. Yokoo's group in Jikei University, now we have conducted para-aortic transplantation and are awaiting for the result. With this optimization, we expect to achieve meaningful progress in the near future and continue to advance the research as planned.

8) 参考文献 (References)

1. Ide H, Miike K, Ohmori T, et al. Mouse embryonic kidney transplantation identifies maturation defects in the medulla. *Sci Rep*. 2024 Dec 5;14(1):30293.
2. Tanigawa S, Tanaka E, Miike K, et al. Generation of the organotypic kidney structure by integrating pluripotent stem cell-derived renal stroma. *Nat Commun*. 2022 Feb 1;13(1):611.
3. Yokote S, Matsunari H, Iwai S, et al. Urine excretion strategy for stem cell-generated embryonic kidneys. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Oct 20;112(42):12980-5.
4. Fujimoto E, Yamanaka S, Kurihara S, et al. Embryonic kidney function in a chronic renal failure model in rodents. *Clin Exp Nephrol*. 2017 Aug;21(4):579-588.

2. 執筆論文 Publication of thesis ※記載した論文を添付してください。Attach all of the papers listed below.

論文名 1 Title						
掲載誌名 Published journal						
	年	月	巻(号)	頁 ~	頁	言語 Language
第1著者名 First author			第2著者名 Second author			第3著者名 Third author
その他著者名 Other authors						
論文名 2 Title						
掲載誌名 Published journal						
	年	月	巻(号)	頁 ~	頁	言語 Language
第1著者名 First author			第2著者名 Second author			第3著者名 Third author
その他著者名 Other authors						
論文名 3 Title						
掲載誌名 Published journal						
	年	月	巻(号)	頁 ~	頁	言語 Language
第1著者名 First author			第2著者名 Second author			第3著者名 Third author
その他著者名 Other authors						
論文名 4 Title						
掲載誌名 Published journal						
	年	月	巻(号)	頁 ~	頁	言語 Language
第1著者名 First author			第2著者名 Second author			第3著者名 Third author
その他著者名 Other authors						
論文名 5 Title						
掲載誌名 Published journal						
	年	月	巻(号)	頁 ~	頁	言語 Language
第1著者名 First author			第2著者名 Second author			第3著者名 Third author
その他著者名 Other authors						

3. 学会発表 Conference presentation ※筆頭演者として総会・国際学会を含む主な学会で発表したものを記載してください。

※Describe your presentation as the principal presenter in major academic meetings including general meetings or international meetings.

学会名 Conference					
演 題 Topic					
開催日 date	年	月	日	開催地 venue	
形式 method	☐ 口頭発表 Oral	☐ ポスター発表 Poster	言語 Language	☐ 日本語	☐ 英語 ☐ 中国語
共同演者名 Co-presenter					
学会名 Conference					
演 題 Topic					
開催日 date	年	月	日	開催地 venue	
形式 method	☐ 口頭発表 Oral	☐ ポスター発表 Poster	言語 Language	☐ 日本語	☐ 英語 ☐ 中国語
共同演者名 Co-presenter					
学会名 Conference					
演 題 Topic					
開催日 date	年	月	日	開催地 venue	
形式 method	☐ 口頭発表 Oral	☐ ポスター発表 Poster	言語 Language	☐ 日本語	☐ 英語 ☐ 中国語
共同演者名 Co-presenter					
学会名 Conference					
演 題 Topic					
開催日 date	年	月	日	開催地 venue	
形式 method	☐ 口頭発表 Oral	☐ ポスター発表 Poster	言語 Language	☐ 日本語	☐ 英語 ☐ 中国語
共同演者名 Co-presenter					

4. 受賞(研究業績) Award (Research achievement)

名 称 Award name			受賞年 Year of	年	月
	国名 Country				
名 称 Award name			受賞年 Year of	年	月
	国名 Country				

5. 本研究テーマに関わる他の研究助成金受給 Other research grants concerned with your research theme

受給実績 Receipt record	☐ 有 ☒ 無			
助成機関名称 Funding agency				
助成金名称 Grant name				
受給期間 Supported period	年	月	～	年 月
受給額 Amount received	円			
受給実績 Receipt record	☐ 有 ☒ 無			
助成機関名称 Funding agency				
助成金名称 Grant name				
受給期間 Supported period	年	月	～	年 月
受給額 Amount received	円			

6. 他の奨学金受給 Another awarded scholarship

受給実績 Receipt record	☐ 有 ☒ 無			
助成機関名称 Funding agency				
奨学金名称 Scholarship name				
受給期間 Supported period	年	月	～	年 月
受給額 Amount received	円			

7. 研究活動に関する報道発表 Press release concerned with your research activities

※記載した記事を添付してください。Attach a copy of the article described below

報道発表 Press release	☐ 有 ☒ 無	発表年月日 Date of release	
発表機関 Released medium			
発表形式 Release method	・新聞 ・雑誌 ・Web site ・記者発表 ・その他()		
発表タイトル Released title			

8. 本研究テーマに関する特許出願予定 Patent application concerned with your research theme

出願予定 Scheduled	☐ 有 ☒ 無	出願国 Application	
出願内容(概要) Application contents			

9. その他 Others

--

指導責任者(記名)

西中村 隆一

公益財団法人日中医学協会
TEL 03-5829-9123
FAX 03-3866-9080
〒101-0032 東京都千代田区岩本町 1-4-3
住 泉 K M ビ ル 6 階
URL : <https://www.jpcnma.or.jp/>