

**令和4年度
山梨大学医学部ライフサイエンスコース
冬季リトリート合宿**



**令和5年2月16日(木)～17日(金)
北杜市小淵沢町
小淵沢カントリークラブ
山梨県北杜市小淵沢町 10060
TEL 0551-36-4411**

目 次

日程表 1

参加者名簿 2

令和4年度特別教育セミナー 3-6

東京大学大学院 薬学系研究科 機能病態学教室 教授
富田 泰輔 先生

「アルツハイマー病の分子・細胞病態解明」

特別講義 7

シミックファーマサイエンス(株) バイオリサーチセンター アドバイザー
秋江 靖樹 様

「医薬品の開発と非臨床試験について」

ライフサイエンスコース学生発表 8-10

「The Active Zone Protein ELKS/CAST Have Some Relationship With Synaptic Vesicle Recycling」
生化学講座第一教室 医学科2年 郭 文博

「ミューラー細胞の異常が正常眼圧緑内障発症を引き起こす」
薬理講座 医学科1年 森 日菜子

「新検定手法 OVL-2 の実データ応用」
放射線医学講座 医学科3年 駒場 敦

マスク会食のお願い

感染対策のため、お食事中は黙食でお願いします。
お食事が終わってからマスクをして会話をしていただきますよう、
皆様のご協力をよろしくお願いいたします。

<日程表>

2月16日(木)	
13:00	医学部車庫前集合
13:15	出発 (山梨交通貸切バス)
14:15	小淵沢カントリークラブ
14:30	開会式、ライフサイエンスコース冬期トリートの開催趣旨説明(小泉教授)
14:40-15:55	ライフサイエンスコース学生研究発表 (発表 15分、質疑応答 10分) 1. 郭 文博(生化学講座第一教室) 2. 森 日菜子(薬理学講座) 3. 駒場 敦(放射線医学講座)
15:55-16:15	休憩
16:15-17:45	特別教育セミナー:富田 泰輔先生 東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室教授 『アルツハイマー病の分子・細胞病態解明』
17:45-18:00	記念撮影
18:00-19:00	夕食、自由時間(特別教育セミナー講師から学生への指導や助言を含む)
19:00-21:00	懇親会(特別教育セミナー講師から学生への指導や助言を含む) ロジアトリエご宿泊の方→マイクロバス 21:00 出発(所要 5分)
2月17日(金)	
7:00-9:00	朝食、自由時間 ロジアトリエご宿泊の方→マイクロバス 7:30 出発(所要 5分)
9:00-10:00	特別講義:秋江 靖樹様 シミックファーマサイエンス(株) バイオリサーチセンター アドバイザー
10:00-10:15	バス移動 (山梨交通貸切バス)
10:15-11:15	シミックファーマサイエンス(株) バイオリサーチセンター ラボツアー
11:15-11:30	バス移動 (山梨交通貸切バス)
11:30-12:30	閉会式、昼食・学生企画 (司会:横田 仁) 教員のみ別室にてFD研修
12:45	ホテル出発 (山梨交通貸切バス)
13:45	大学帰着後解散

＜R4 年度 ライフサイエンスコース冬季合宿参加予定者＞

講座名	氏名	職/学年	参加者		宿泊	夕食	朝食	昼食	発表	行事参加		バス(往路)	バス(復路)	備考
			16日	17日						初日午後	二日目午前			
構造生物	小田 賢幸	教授	●	●	○	○	○	○		○	○	○	○	
	久保 智広	講師	●	●	○	○	○	○		○	○	○	○	
	高橋 光規	助教	●	●	○	○	○	○		○	○	○	○	
	埴 宗継	特任助教	●	●	○	○	○	○		○	○	○	○	
	藤末 歩	2年	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	
	佐々木 凛芽	1年	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	
神経生理	喜多村 和郎	教授	●	●	○	○	○	○		○	○	○	○	
	石山 怜央	2年	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	
	江口 慶	2年	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	
	亀田 奎佑	1年	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	
生化学1	大塚 稔久	教授	●	●	○	○	○	○		○	○	×	×	
	森 靖典	准教授	●	●	○	○	○	○		○	○	○	○	
	浜田 駿	助教	●	●	○	○	○	○		○	○	○	○	
	横田 仁	3年	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	学生代表
	石倉 柗真	2年	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	
	郭 文博	2年	○	○	○	○	○	○	◎	○	○	○	○	
	藤原 碧人	2年	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	
	藤井 俊輔	2年	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	
	小矢 円花	1年	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	
	林 優那	1年	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	
生化学2	宮澤 恵二	教授	●	●	○	○	○	○		○	○	○	○	
	横山 隆志	特任助教	●	●	○	○	○	○		○	○	○	○	
	澤口 友映	2年	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	
	立野 裕人	2年	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	
薬理学	小泉 修一	教授	●	●	○	○	○	○		○	○	×	×	
	大平 なぎさ	1年	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	
	森 日菜子	1年	○	○	○	○	○	○	◎	○	○	○	○	
微生物	葛西 宏威	助教	●	●	○	○	○	○		○	○	○	○	
	福島 瞭	3年	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	
免疫学	中尾 篤人	教授	●	●	○	○	○	○		○	○	×	×	2日目の朝食まで参加
社会医学	齊藤 祐希	3年	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	
	宮内 治	3年	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	
	淡路 桃子	2年	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	
小児科学	水上 翔一郎	3年	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	
分子生命化学 (旧生物化学)	齋藤 正夫	教授	●	●	○	○	○	○		○	○	○	○	
発生生物学	川原 敦雄	教授	●	×	×	×	×	×		○	×	×	×	日帰りで参加(夕食なし)
	鈴木 太智	3年	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	
	小川 智誉	1年	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	
糖尿病・ 内分泌内科学	土屋 恭一郎	教授	●	×	×	×	×	×		△	×	×	×	学生発表(14:40-15:55)のみ参加
放射線医学	城野 悠志	臨床助教	●	×	○	○	×	×		○	×	×	×	1日目のみ参加(朝食なし)
	駒場 敦	3年	○	○	○	○	○	○	◎	○	○	○	○	
	天川 晶智	1年	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	
東京大学	富田 泰輔	特別講師	●	●	○	○	○	×		○	△	×	×	2日目秋江様講義まで参加

<令和4年度特別教育セミナー 講師>

(ふりがな) とみた たいすけ
氏名 富田 泰輔
生年月日 昭和48年1月22日 (満50歳) 男
現職 東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室・教授
東京大学大学院薬学系研究科脳神経疾患治療学社会連携講座・教授 (兼任)

学歴

1995 (平成7) 年3月 東京大学薬学部薬学科 卒業
1995 (平成7) 年4月 第80回薬剤師国家試験合格
1997 (平成9) 年6月 東京大学大学院薬学系研究科博士課程 中退
2000 (平成12) 年6月 東京大学 博士 (薬学) 取得 (第14790号)

職歴及び研究歴

1997 (平成9) 年7月 東京大学大学院薬学系研究科臨床薬学教室 助手
2003 (平成15) 年5月 東京大学大学院薬学系研究科臨床薬学教室 講師
2004 (平成16) 年4月—2005 (平成17) 年8月 日本学術振興会海外特別研究員
ワシントン大学セントルイス校 (Washington University in St. Louis) 医学部
2006 (平成18) 年6月 東京大学大学院薬学系研究科臨床薬学教室 助 (准) 教授
2014 (平成26) 年4月 東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室 教授
2017 (平成29) 年7月—2022 (令和4) 年6月
東京大学大学院薬学系研究科脳神経疾患治療学社会連携講座 教授
現在に至る

受賞歴

2010年 日本認知症学会 学会奨励賞 (基礎研究部門)
2011年 ヘルツ賞2等賞受賞 (岩坪威教授との共同受賞)
2013年 日本認知症学会賞
2015年 長瀬研究振興賞
2018年 島津奨励賞
2021年 JB論文賞 (Cai et al., J Biochem 167:463-471, 2020)
2022年 「第35回独創性を拓く先端技術大賞」社会人部門特別賞 (東京大、和歌山県立医科大、パーミリアン・セ
ピューティックス (堀由起子、金井求、富田泰輔、相馬洋平、鳥居慎一))

所属学会及び学術活動

日本認知症学会 (理事 (2017-)、基礎研究促進委員会委員長 (2018-))
日本神経科学会 (教育委員会メンバー (2014-2016)、将来計画委員会メンバー (2017-))
日本薬学会 (評議員 (2021-))
日本生化学会 (評議員 (2021-))

日本分子生物学会

日本病態プロテアーゼ学会 (評議員 (2020-))

日本神経学会

Society for Neuroscience

American Society for Biochemistry and Molecular Biology

ISTAART

International Proteolysis Society (Asian Council from 2016-2019)

Editorial Board member of Molecular Neurodegeneration (2006-2015)

Editorial Board member of PLoS ONE (2012-2018)

Editorial Board member of The Journal of Biological Chemistry (2013-)

Editorial Board member of Scientific Reports (2016-)

Editorial Board member of Frontiers in Molecular Neuroscience (2017-)

Editorial Board member of JoVE (2018-)

Associate Editor of Neuroscience Research (2018-)

代表論文 (20 shown of 175) *Corresponding author, ORCID ID: 0000-0002-0075-5943

1) Tomita T, Maruyama K, Saido TC, Kume H, Shinozaki K, Tokuhiko S, Capell A, Walter J, Gruenberg J, Haass C, Iwatsubo T*, Obata K*: The presenilin 2 mutation (N141I) linked to familial Alzheimer disease (Volga German families) increases the secretion of amyloid β protein ending at the 42nd (or 43rd) residue. **Proc Natl Acad Sci USA** 94:2025-203, 1997

2) Tomita T, Takikawa R, Koyama A, Morohashi Y, Takasugi N, Saido TC, Maruyama K, Iwatsubo T*: C terminus of presenilin is required for overproduction of amyloidogenic A β 42 through stabilization and endoproteolysis of presenilin. **J Neurosci** 19:10627-10634, 1999

3) Kamenetz F, Tomita T, Seabrook G, Borchelt D, Iwatsubo T, Sisodia S, Malinow R*: APP processing and synaptic function. **Neuron** 37:925-937, 2003

4) Takasugi N, Tomita T*, Hayashi I, Tsuruoka M, Niimura M, Thinakaran G, Takahashi Y, Iwatsubo T: The role of presenilin cofactors in the γ -secretase complex. **Nature** 422:438-441, 2003

5) Sato C, Morohashi Y, Tomita T*, Iwatsubo T: Structure of the catalytic pore of γ -secretase probed by the accessibility of substituted cysteines. **J Neurosci** 26:12081-12088, 2006

6) Imamura Y, Watanabe N, Umezawa N, Iwatsubo T, Kato N, Tomita T*, Higuchi T: Inhibition of γ -secretase activity by helical α -peptide foldamers. **J Am Chem Soc** 131:7353-7359, 2009

7) Ohki Y, Higo T, Uemura K, Shimada N, Osawa S, Berezovska O, Yokoshima S, Fukuyama T, Tomita T*, Iwatsubo T: Phenylpiperidine-type γ -secretase modulators target the transmembrane domain 1 of presenilin 1. **EMBO J** 30(23):4815-4824, 2011

8) Suzuki K, Hayashi Y, Nakahara S, Kumazaki H, Prox J, Horiuchi K, Zeng M, Tanimura S, Nishiyama Y, Osawa S, Sehara-Fujisawa A, Saftig P, Yokoshima S, Fukuyama T, Matsuki N, Koyama R, Tomita T*, Iwatsubo T: Activity-dependent Cleavage of Neuroligin 1. **Neuron** 76:410-422, 2012

- 9) Kanatsu K, Morohashi Y, Suzuki M, Kuroda H, Watanabe T, Tomita T*, Iwatsubo T: Decreased CALM expression reduces A β 42 to total A β through clathrin-mediated endocytosis of γ -secretase. **Nat Commun** 5:3386, 2014.
- 10) Takeo K, Tanimura S, Shinoda T, Osawa S, Zahariev IK, Takegami N, Ishizuka-Katsura Y, Shinya N, Takagi-Niidome S, Tominaga A, Ohsawa N, Kimura-Someya T, Shirouzu M, Yokoshima S, Yokoyama S, Fukuyama T, Tomita T*, Iwatsubo T: Allosteric regulation of γ -secretase activity by a phenylimidazole-type γ -secretase modulator. **Proc Natl Acad Sci USA** 111:10544-10549, 2014
- 11) Cai T, Yonaga M, Tomita T*: Activation of trimming activity of the γ -secretase by topological changes of transmembrane domain 1 of presenilin 1. **J Neurosci** 37:12272-12280, 2017
- 12) Kidana K, Tatebe T, Ito K, Saito T, Kikuchi K, Takatori S, Ouchi Y, Saido T, Makino M, Akishita M, Iwatsubo T, Hori Y, Tomita T*: Loss of astrocyte-derived kallikrein 7 exacerbates amyloid pathology in Alzheimer disease model mouse. **EMBO Mol Med** e8184, 2018
- 13) Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, Kato T, Doecke J, Dore V, Fowler C, Li QX, Martins R, Rowe C, Tomita T, Matsuzaki K, Iwamoto S, Ito K, Tanaka K, Masters CL, Yanagisawa K*: High performance plasma A β -amyloid biomarkers for Alzheimer's disease. **Nature** 554:249-254, 2018
- 14) Ni J, Taniguchi A, Kuninobu Y, Ozawa S, Hori Y, Kuninobu Y, Saito T, Saido TC, Tomita T, Sohma Y, Kanai M*: Near-infrared photoactivatable oxygenation catalysts of amyloid protein. **Chem** 4:807-820, 2018
- 15) Suzuki T, Hori Y, Sawazaki T, Shimizu Y, Nemoto Y, Taniguchi A, Ozawa S, Sohma Y, Kanai M, Tomita T*: Photo-oxygenation inhibits tau amyloid formation. **Chem Comm** 55: 6165-6168, 2019
- 16) Chiu YW, Hori Y, Ebinuma I, Sato H, Hara N, Ikeuchi T, Tomita T*: Identification of Calcium and integrin-binding protein 1 as a novel regulator for A β production by CRISPR/Cas9. **FASEB J** 34(6): 7661-7674, 2020
- 17) Schweighauser M, Shi Y, Tarutani A, Kametani F, Murzin AG, Ghetti B, Matsubara T, Tomita T, Ando T, Hasegawa K, Murayama S, Yoshida M, Hasegawa M, Scheres SHW, Goedert M. Structures of α -synuclein filaments from multiple system atrophy. **Nature** 585:464-469, 2020
- 18) Nagashima N, Ozawa S, Furuta M, Oi M, Hori Y*, Tomita T*, Sohma Y*, Kanai M*: Catalytic photooxygenation reduces brain A β in vivo. **Sci Adv** 7(13): eabc9750, 2021
- 19) Ozawa S, Hori Y, Shimizu Y, Taniguchi A, Suzuki T, Wang W, Chiu YW, Koike R, Yokoshima S, Fukuyama T, Takatori S, Sohma Y*, Kanai M*, Tomita T*: Photo-oxygenation by a biocompatible catalyst reduces A β levels in the brains of Alzheimer disease model mice. **Brain** 144(6):1884-1897, 2021
- 20) Matsuzaki M, Yokoyama M, Yoshizawa Y, Kaneko N, Naito H, Kobayashi H, Korenaga A, Sekiya S, Ikemura K, Opoku G, Hirohata S, Iwamoto S, Tanaka K, Tomita T*: ADAMTS4 is involved in the production of the Alzheimer disease amyloid biomarker APP669-711. **Mol Psychiatry** In press. doi: 10.1038/s41380-023-01946-y.

アルツハイマー病の分子・細胞病態解明

東京大学大学院薬学系研究科 機能病態学教室 教授

富田 泰輔

<要旨>

認知症の多くはアルツハイマー病 (AD) を原因疾患としている。AD の病理学的な特徴として著明な神経細胞死に加え、アミロイドβ (Aβ) を主要構成成分とし細胞外に蓄積する老人斑、そしてタウから構成され細胞内に蓄積する神経原線維変化が知られている。早期発症型家族性 AD に連鎖する遺伝子変異はほぼ全て Aβ 産生や凝集性を亢進させる。一方、タウに関連する遺伝子変異は AD では見いだされていないが、タウ蓄積による神経変性疾患である家族性前頭側頭葉変性症に連鎖する遺伝子変異が同定された。また AD 発症を予防する遺伝子バリエーションが Aβ 産生を低下させることが明らかとなった。そして近年、凝集 Aβ を除去できる抗 Aβ 抗体の治療において、老人斑蓄積の減少とともにタウ蓄積の有意な低下が認められた。これらの研究から、脳内 Aβ 量の増加が神経細胞内のタウ蓄積を招来し、神経細胞死を惹起するという発症メカニズムが考えられ、Aβ やタウを疾患鍵分子とする、分子病態研究が精力的に進められてきた。

近年、これら異常タンパク質の凝集・蓄積は発症の 10-20 年以上前から開始していることも明らかとなってきた。また AD 発症リスクに影響を与える遺伝学・環境リスクの解析から、異常凝集・蓄積した Aβ やタウに対して生じる脳内の細胞応答、すなわち脳内炎症反応が発症プロセスに重要であると理解されつつある。すなわち、慢性疾患として AD を捉え、発症プロセスにおいて Aβ やタウの異常蓄積が脳内の様々な細胞間相互作用に対して惹起する「Cellular pathology」、すなわち細胞病態の理解が必要と考えられるようになった。興味深いことに、蓄積タンパクの種類に応じて異なる炎症応答性を示すグリア細胞群が同定された。また最近 FDA により迅速承認された抗 Aβ 抗体 Aducanumab や Lecanemab の作用機序としてミクログリアによる貪食促進作用が示されており、脳内炎症の理解と、炎症応答性細胞病態の解明は画期的創薬につながる可能性が期待されている。加えて、タウに対する様々な創薬アプローチも治験に入り、その結果が報告されつつある。また我々は最近、光で活性化される低分子化合物を利用した「光認知症療法」の開発に成功し、臨床応用に向けて研究を進めている。本講演では AD の病態・創薬研究におけるこれらの現状と、新たな展開を紹介したい。

山梨大学冬季トリート 講演内容

2023年2月17日 9:00~10:00

場所：小淵沢カントリー倶楽部 コンペルーム

1. 演者プロフィール

秋江靖樹

医学博士

シミックファーマサイエンス(株)

シミックバイオリサーチセンター アドバイザー

1984年 非臨床 CRO 入社（富士生物科学研究所、現シミックファーマサイエンス）

1992年 山梨医科大学大学院薬理学教室研究生

2002年 学位取得

2008年 小淵沢ラボ運営管理者

2010年 東邦大学医学部大学院薬理学教室研究生

2012年 シミック(株)戦略薬事コンサルティング部に転籍 シニアコンサルタント

2015年 シミックファーマサイエンスに転籍 センター長、取締役執行役員

2022年 現職

2. 講義テーマ

【医薬品の開発と非臨床試験について】

日本で販売される医療用医薬品の8割に関わっているシミックグループの機能をご紹介する事で、実際の医薬品の開発はどのように行われているかをご説明し、その中で、小淵沢のシミックバイオリサーチセンターで実施されている基礎研究や非臨床試験はどのようなものかを、事例を交えてご紹介します。

3. ラボツアーの内容紹介

A,B,Cの3班に分かれて以下の施設を見学します。

【研究本館（中会議室）】

シミックバイオリサーチセンターで実施している、呼吸器薬理試験をパワーポイントでご紹介します。

【安全性薬理室】

医薬品の承認申請に必要な安全性薬理試験について心循環器系を中心にご紹介します。

【オペ室】

手術室、X線室をご紹介し、これらの施設を使った試験についてご説明します。

<ライフサイエンスコース学生発表 抄録>

The Active Zone Protein ELKS/CAST Have Some Relationship With Synaptic Vesicle Recycling

医学部生化学講座第一教室 2年 郭 文博

ELKS is one of the six well-known active zone proteins localized in the pre-synapse, and it has been known to be the key protein in synaptic vesicle (SV) mediated neurotransmission. However, it remains largely unknown how ELKS regulates SV dynamics. Recently, our experiments suggested the possibility that ELKS may play a role in SV endocytosis.

In this study, we intend to reveal the function of ELKS in endocytosis. First, in an attempt to find proteins interacting with ELKS, we comprehensively screened SV proteins to pick up the candidates of proteins by GST ALFA-tag/ALFA-nanobody system. We found that EGFP-ELKS was slightly co-precipitated with ALFA-mCherry-Dynamin1 in HEK cells. The result showed that Dynamin1 is a valid candidate for binding protein ELKS.

In the next step, we examined whether CAST/ELKS is involved in SV endocytosis by SypHy, a fusion protein of the Synaptophysin and pH-sensitive GFP. As a result, the fluorescence increase of SypHy induced by action potential was significantly reduced in CAST/ELKS knockdown hippocampal neurons compared with control neurons. On the other hand, the SypHy-fluorescence decay speed after the stimulation had no significant differences. This data suggested that the number of functional SVs were decreased in CAST/ELKS knock-down neurons, but stimulation-dependent-endocytosis still works properly without CAST/ELKS.

To further examine the role of ELKS and Dynamin 1 in endocytosis, we took notice of Endophilin, another essential synaptic vesicle protein. We hypothesize that Endophilin may somehow mediate between ELKS and Dynamin 1.

ミューラー細胞の異常が正常眼圧緑内障発症を引き起こす

医学部薬理学講座 1 年 森日菜子

緑内障は本邦では最多の中途失明原因の疾患である。緑内障における失明は視覚情報を脳へ伝達する網膜神経節細胞(RGC)の傷害によって誘導される。緑内障発症の最もよく知られた危険因子は高眼圧である。しかし、眼圧は正常である正常眼圧緑内障の患者が日本人の大部分を占めている。そのため、眼圧以外の緑内障発症メカニズムの解明が急務の課題である。我々はこれまで、神経系を構成する非神経細胞であるグリア細胞の1つアストロサイトの役割、特に神経障害や神経変性疾患における寄与について研究を行ってきた。本発表では、網膜のアストロサイト系譜細胞であるミューラー細胞の機能的変化が正常眼圧緑内障発症の原因となる可能性について報告する。我々はこれまで全身性 P2Y₁ 受容体欠損(KO)マウスで高眼圧型緑内障様症状を示すことを見出した(Hamada et al. BJP 2021)。網膜における P2Y₁ 受容体発現を免疫組織化学染色にて検討したところ、ミューラー細胞の微細突起に P2Y₁ 受容体が発現することを見出した。また、初代培養細胞を用いたカルシウムイメージングにより、ミューラー細胞が P2Y₁ 受容体を機能的に発現することがわかった。網膜ミューラー細胞の P2Y₁ 受容体欠損(cKO)と緑内障との関連を検討したところ、cKO マウスでは加齢依存的に Rbpms 陽性 RGC 数が減少し、TUNEL 陽性細胞数が増えていた。このことから、RGC がアポトーシスを起こして脱落すると推定された。さらに、視運動反応により視覚機能を検討すると、cKO マウスで視覚応答が顕著に低下していた。一方、cKO マウスの眼圧は正常であった。これらから、cKO マウスは正常眼圧緑内障様の症状を呈することがわかった。cKO マウスの病態発症メカニズムを明らかにするために RNA シークエンスにより網膜の遺伝子発現を解析した。Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes(KEGG)により発現上昇した遺伝子群に関連するパスウェイを調べると、アルツハイマー病やパーキンソン病など神経変性に関わる複数の項目が上位にランクしていた。その詳細をさらに解析すると、ミトコンドリアの Complex I ~IV 遺伝子群の発現が共通して上昇していた。過去の報告ではミトコンドリアの機能異常は酸化ストレスを惹起する可能性が示されている。cKO マウスでは酸化ストレスマーカー 4 HNE 発現が上昇しており、酸化ストレスが生じていると推察された。(954 字)

2 群からそれぞれ抽出したデータをもとに 2 群間の分布の違いを検出するノンパラメトリック検定手法として、2 標本 Kolmogorov-Smirnov 検定, Mann-Whitney の U 検定, Cramér-von Mises 検定などが存在する。我々は、2 標本 Kolmogorov-Smirnov 検定を拡張した OVL-2 を定義した。コンピュータ上で乱数を用いたシミュレーションを行ったところ、平均や中央値に近いが分布の形状のみ異なるような 2 群の比較において、OVL-2 が従来の手法より高い検出力を示す場合があった。しかし、実データを用いた検出力の比較は行っていなかった。また、2 標本 Kolmogorov-Smirnov 検定や OVL-2 の p 値はデータ中に同じ値が含まれない場合にしか定義されておらず、また OVL-2 の p 値は 2 標本が同サイズのときを除いて計算に時間がかかりすぎるという問題があった。

今回は、実データを用いて OVL-2 検定を従来法と比較した。インターネット上で公開されている、2011 年から 2015 年までの 5 年間に集計された、米国の各地区における世帯年収の平均を州ごとにまとめたデータを用いた。まず、OVL-2 に基づく距離を利用して多次元尺度構成法によるデータの視覚化を行い、分布がほぼ等しい州のグループに分けた。次に、全ての州を平均の高い順に並べ、上位の州から、異なるグループに属する 3 つ（ワシントン D.C., メリーランド, ハワイ）を選んだ。最後に、これらについて OVL-2 と従来法でそれぞれ検定を行った。このとき、データをランダムに間引いて同数にすることで、同じ値が含まれない同数のデータになるようにした。

結果として、従来法では p 値が 5% を上回ったが、OVL-2 では p 値が 5% を下回り、有意差が検出された。これにより、実データにおいても OVL-2 が有用な場合があることが示された。