



東京医科大学

医学総合研究所

年報 2013



# 目 次

【巻頭言】 東京医科大学 学長 白井正彦 .....	1
【ご挨拶】 医学総合研究所 所長 西岡久寿樹 .....	2
【医学総合研究所 教職員一覧】 .....	3
【医学総合研究所組織図】 .....	6
【年間行事】 .....	7
<b>【部門別研究業績】</b>	
I. 基盤研究	
1) 免疫制御研究部門 (善本 隆之 教授) .....	10
2) 分子腫瘍研究部門 (大屋敷 純子 教授) .....	20
3) 運動器科学研究部門 (中島 利博 教授) .....	29
4) 難病分子制御学部門 (西本 憲弘 兼任教授) .....	39
II. シンクタンク機構	
1) 知的財産探索・技術移転部門 (稲津 正人 准教授) .....	47
III. 寄附講座	
1) 硬組織分化制御学寄附講座 (高石 官成 教授) .....	54
2) 分子予防医学寄附講座 (稲津 正人 准教授) .....	57
3) 未来医科学研究寄附講座 (中島 利博 教授) .....	64

## 巻頭言

ご挨拶

東京医科大学  
理事長・学長 臼井 正彦

昨年を振り返ると流水の如く瞬く間に過ぎました。昨年 7 月末には、創立 100 周年記念事業の第一弾である教育研究棟（自主自学館）が無事、竣工しました。これにより老朽化した施設から新しい教育研究棟に学生、教職員が移ることができ、安心して活動できるようになりました。医総研が中心となり基礎と臨床の橋渡し研究の拠点として、教育研究棟の共同研究部門をより一層充実させたいと考えています。これまでの 4 年間の間に科研費は申請数、採択数、獲得金額ともに約 3 倍の伸び率を示し、平成 26 年度にはついに 3 億円を超えるところまで参りました。しかしながら、本学の持つ真の実力（ポテンシャル）、プレステージから鑑みると、これらの数値は通過点にすぎません。この点から、従来、科研費時期だけの一対一の関わり、いわば点と点での医総研からのコミットメントでしたが、他大学に先駆けて開講した研究費獲得に関する座学（H25 年度より医学修士、H26 年度より大学院）により将来本学の研究を担う若手への動機づけが出来ます。さらに、前述した自主自学館の共同研究センターを活用する年間を通じた研究費から、実際の研究構想、その実践、論文指導までを教えることが可能になります。すなわち、医総研による 3 次元的といっても過言ではない特色ある研究への寄与が期待されます。また、以前にもまして寄付講座や産学連携講座の設置による外部資金等の獲得に努め、医総研から芽生えてきた研究の目を育て、将来の診療に結びつくトランスレーショナルリサーチをさらに奨励していきたいと思えます。



## ご挨拶

医学総合研究所  
所長 西岡久寿樹

東京医科大学に医学総合研究所（医総研）は本学初の附属研究所として創設されました。

未だ予算面、他大学や外部企業からの協同研究、また、海外からの留学生の受け入れ、インフラの整備などの多くの課題が山積しておりますが、本年度から新たなステップに進み、今後もより優れた医科学研究に重点をおくと同時に、大学院医学研究科との横断的な人材の交流、臨床研究も含めて本学 100 周年に向け、学内外の先生方のご指導を得て大学全体の研究基盤の整備にあたりたいと思っております。



医総研創設当初より実施しておりますプロジェクトの一つである本学全体の研究基盤の確立と公的資金獲得は、この 4 年間で飛躍的に向上し、大きな成果を挙げております。

本年度、前厚生労働省大臣官房国際保健担当審議官、元 WHO 世界保健機関対外調整官、世界保健人材連合議長の麦谷眞里先生を教授として医総研にお迎えしました。麦谷先生にはその豊富な経験を生かしていただき、国際医療・国際医学教育の充実を図っていただき、海外からの留学生の受け入れなどの基盤を確立して参りたいと思っております。

本年度は創設 5 年目となる節目の年となります。医総研は、新宿御苑キャンパス、西新宿キャンパス、そして新しい研究施設として建設された新教育研究棟（自主自学館）の 3 施設に分かれて研究を展開しております。まだまだ臨床とのジョイント部門やハード面の拡充など色々と越えなければならぬハードルが多々ありますが、スタッフ一同日々精進して参りますので、より一層のご支援、ご協力をお願い致します。

## 医学総合研究所 教職員一覧

所長	兼任教授	西岡久寿樹
免疫制御研究部門	教授 助教	善本 隆之 溝口 出
分子腫瘍研究部門	教授 助教 助教	大屋敷純子 梅津 知宏 今西 哲
運動器科学研究部門	教授 助教	中島 利博 荒谷 聡子
難病分子制御学部門	兼任教授	西本 憲弘
運動機能再建部門	客員教授	勝呂 徹
知的財産探索・技術移転部門	准教授	稲津 正人
臨床研究コンサルテーション部門	兼任講師	磯村 達也
国際保健医療部門	教授	麦谷 眞里
硬組織分化制御学寄附講座	教授	高石 官成

分子予防医学寄附講座

准教授  
客員准教授

稲津 正人  
山中 力

未来医科学研究寄附講座

教授  
講師

中島 利博  
藤田 英俊

臨床共同研究センター  
分子・細胞部門

准教授

松崎 有未

臨床共同研究センター  
病理・画像部門

講師

佐藤 永一

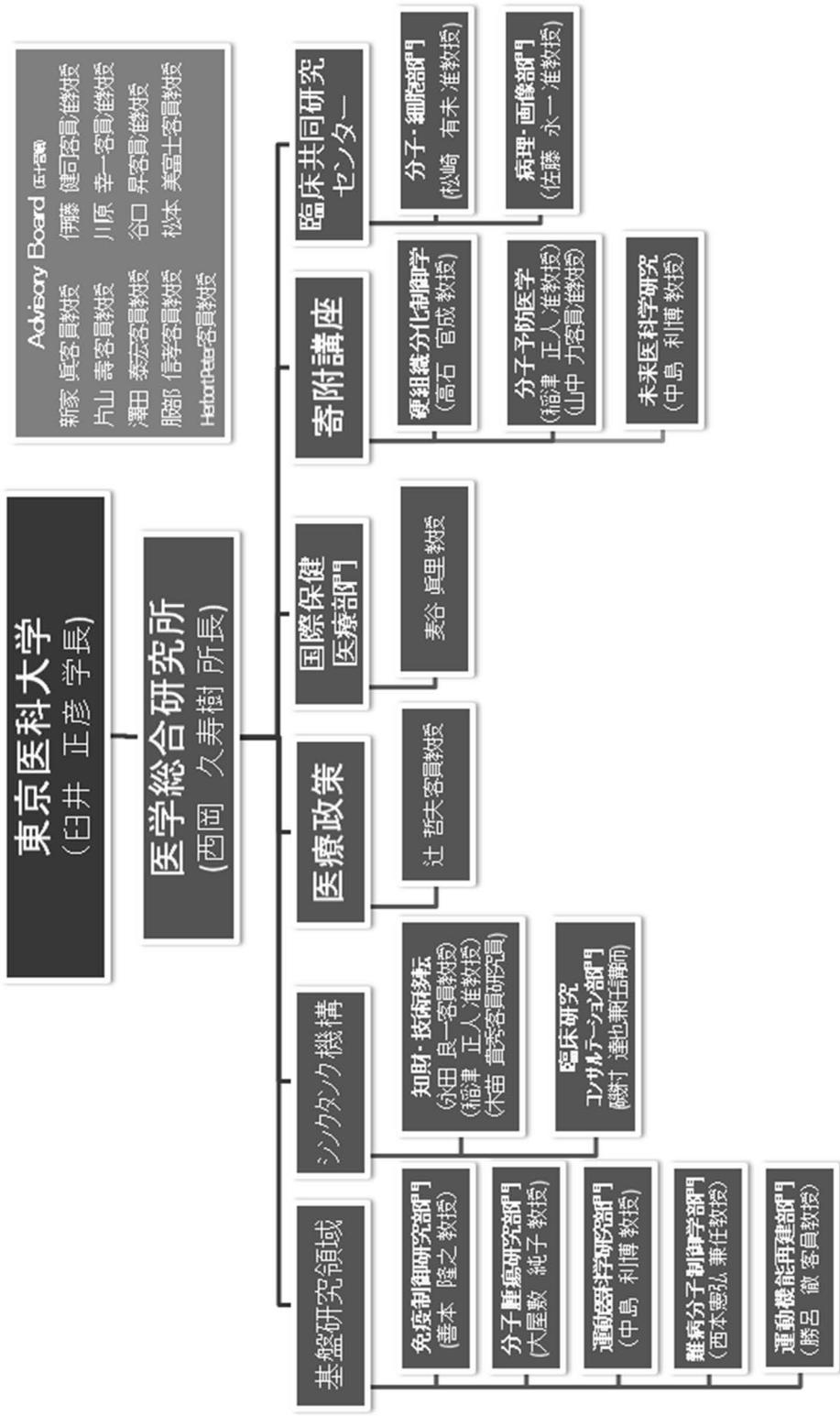
秘書

生野 晶子

## 客員教員

永田 良一	客員教授	(株) 新日本科学 代表取締役社長
辻 哲夫	客員教授	東京大学高齢社会総合研究機構 教授
勝呂 徹	客員教授	日本人工関節研究所、リウマチ治療研究所 所長
新家 眞	客員教授	関東中央病院 院長
服部 信孝	客員教授	順天堂大学医学部 脳神経内科 教授
澤田 泰宏	客員教授	国立シンガポール大学 准教授
松本 美富士	客員教授	桑名市総合医療センター・桑名東医療センター 内科・リウマチ科顧問
片山 壽	客員教授	岡山大学医学部大学院 臨床教授 (緩和医療学) 尾道市医師会地域医療システム研究所所長 片山医院 院長
Herbort Peter	客員教授	Vice-president and executive board member, European Association for Vision and Eye Research
伊藤 健司	客員准教授	防衛医科大学校 膠原病・アレルギー科
川原 幸一	客員准教授	大阪工業大学工学部 生命工学科 機能性食品研究室 教授
谷口 昇	客員准教授	宮崎大学救命救急センター 助教
山中 力	客員准教授	(株) ワイズラボ 最高顧問

# 医学総合研究所 組織図



# 年間行事

## I. 医総研セミナー

### 1) 第 14 回 医総研セミナー (大学院特別講義)

「がん多死社会がやってくるーそれにどう立ち向かうか」

講師：独立行政法人 国立がん研究センター

総長・理事長 堀田 知光先生

座長：大屋敷 純子

平成 25 年 5 月 20 日 午後 6 時 30 分 東京医科大学病院 6 階 臨床講堂

共催：東京医科大学医師会、総合相談・支援センター、分子病理学講座、  
外科学第一講座、外科学第三講座、内科学第一講座、放射線医学講座

### 2) 第 15 回 医総研セミナー (大学院特別講義)

「痛風・高尿酸血症のメカニズムの解明と個人差医療への応用」

講師：防衛医科大学校 分子生態制御学講座 講師

松尾 洋孝 先生

座長：稲津 正人

平成 26 年 2 月 5 日 午後 6 時～ 8 時 第 1 研究教育棟 3 階 第 1 講堂

共催：腎臓内科

### 3) 第 2 回 医総研シンポジウム

医学総合研究所主催シンポジウム イノベーションシリーズ Vol.2

「運動機能再生の最近の進歩」

座長：勝呂 徹 先生：医学総合研究所 運動器機能再建部門 客員教授

基調講演「アジア人に最適な人工膝関節の開発と臨床応用」

勝呂 徹 先生：医学総合研究所 運動器機能再建部門 客員教授 研究所

演題 1 「関節機能再建のための人工関節摺動面材料 ー現況と課題ー」

山本 謙吾 先生：整形外科 主任教授

演題 2 「幹細胞に富む関節軟骨表層に特異的に発現するクロマチン蛋白 HMGB2  
の役割」

谷口 昇 先生：医学総合研究所 客員准教授

演題 3 「骨梁微細構造からみる整形外科疾患の病態評価」

高石 官成 先生：医学総合研究所 硬組織分化制御学寄附講座

演題 4 「シノビオリンが拓く運動器再建へのロードマップ」

中島 利博 先生：医学総合研究所 運動器科学研究部門

平成 25 年 1 月 21 日 午後 6 時～ 8 時

東京医科大学病院 6 階 臨床講堂

共 催：整形外科学講座

#### 4) 第 3 回 医総研シンポジウム

医学総合研究所主催シンポジウム イノベーションシリーズ Vol.3

「免疫難病に対する挑戦 ～バイオ医薬品から iPS 細胞の応用へ～」

座長： 西本 憲弘 先生：医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授

演題 1 「医薬品開発の新しい成長戦略

－Repositioning Translational Research (RTR) 戦略の提言－

西岡 久寿樹 先生：医学総合研究所 所長

演題 2 「抗体医薬の臨床応用 ートランスレーショナル・リサーチの理想形ー」

西本 憲弘 先生：医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授

演題 3 「バイオ医薬品の新たな展開 ー抗体医薬品の現状と次世代の展望ー」

土屋 政幸 先生：中外製薬株式会社 プロジェクト・ライフサイクル  
マネジメントユニット プライマリーライフサイクルマネジメント部長

演題 4 「iPS 細胞の臨床応用

ー患者さんから樹立する iPS 細胞を用いた難病の病態解析と創薬ー」

中畑 龍俊 先生：京都大学 iPS 研究所 副所長

平成 25 年 9 月 11 日 午後 6 時～ 8 時

東京医科大学病院 6 階 臨床講堂

## II. その他の行事

### 1) 歓迎会 (松崎先生・佐藤先生・今西先生)

日時：平成 25 年 7 月 10 日 午後 6 時 30 分～

場所：ホテルサンルートプラザ内レストラン 「ヴィラツア」



### 2) 忘年会

日時：平成 25 年 12 月 9 日 午後 6 時～

場所：フィオーリア 新宿 アリアブル

## 免疫制御研究部門 (Department of Immunoregulation)

### 【研究スタッフ】

教授	善本 隆之
助教	溝口 出
博士研究員	古澤 純一
技術員	水戸部佳奈
専攻生	樋口 要 (免疫学教室)
大学院生	金子 幸太郎 (修士課程 1 年生)
大学院生	渡邊 和典 (修士課程 1 年生)
卒業研究生	角田 廉 (東京バイオテクノロジー専門学校・B4)
研究員	孫 旭東

### 【研究概要】

サイトカインは、T・B リンパ球、マクロファージ、樹状細胞などの免疫機構を担当している細胞間の情報伝達を担い、微量で強い生理活性を示す蛋白質である。サイトカインは、これらの免疫担当細胞を活性化あるいは抑制するネットワークを形成し、癌細胞のような標的細胞を攻撃したり、造血幹細胞を分化・増殖させたりなど様々な作用を有している。当研究室では、このようなサイトカインの免疫制御における役割や作用機序、産生機構や、新規サイトカインや新規機能の同定も試みている。主に、ヘルパー T (Th) 細胞の分化やエフェクター機能の誘導と制御に重要なサイトカインである IL-6/IL-12 ファミリー (IL-12, IL-23, IL-27, IL-35、図 1) に注目し、これらのサイトカインを欠損させたマウスや高発現させたトランスジェニックマウス(Tg)、特異的抗体、精製組換え蛋白などを用い、さらに、自己免疫疾患・感染症・癌・アレルギーなどの種々のマウス疾患モデルと組み合わせて、生理的条件下および病態形成における役割や治療応用の可能性について検討を行っている。

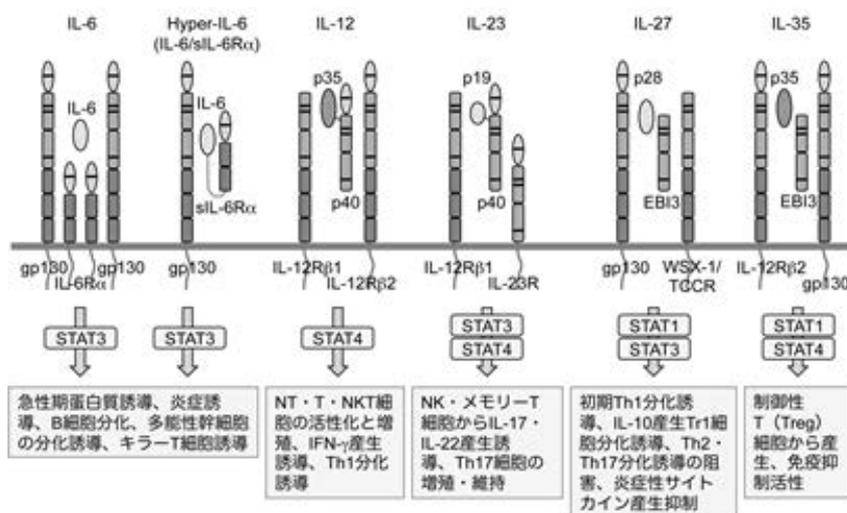


図 1. IL-6/IL-12 サイトカインファミリー

## 【研究内容】

### 1. 新しい IL-6/IL-12 ファミリーサイトカインと機能の同定

最近、我々は、IL-27 と IL-35 に共通なサブユニット EBI3 が、IL-27 や IL-35 として機能しているのみならず、単独や他の分子と会合して作用している可能性を見出し、検討を行っている。今年、炎症性腸疾患モデルマウスを用いて T 細胞中での EBI3 の役割の解析が進み、EBI3 の新たな機能や作用機序が明らかになってきた。ナイーブ CD4<sup>+</sup>T 細胞を免疫不全 (RAG 欠損) マウスに細胞移入すると腸炎を誘発するが、EBI3 欠損マウス由来のナイーブ CD4<sup>+</sup>T 細胞を移入すると、腸管粘膜固有層リンパ球からの IFN- $\gamma$  産生の低下と共に腸炎が著明に抑制された。その作用機序を詳細に調べると、ナイーブ CD4<sup>+</sup>T 細胞では p28 や p35 発現誘導が殆ど見られず、その上、細胞外へ分泌されたサイトカインなどを介して IFN- $\gamma$  産生の低下が誘導されているのではなく、EBI3 が細胞内でアダプター分子様の作用を担っている可能性が示唆された。そこで、さらに解析を続けたところ、EBI3 が IL-23R 発現の安定化を増強していることを見出した (論文投稿準備中)。最近、腸炎誘導には IL-23 による Th17/Th1 細胞からの IFN- $\gamma$  産生が重要であることや、さらに IL-23R 発現と腸炎発症に相関性があることも明らかになってきている。今後、EBI3 は、腸炎の発症における新たな治療の標的候補分子になる可能性が高い。

### 2. 生理的条件下と病態形成における IL-6/IL-12 サイトカインファミリーの役割と治療応用

我々は、IL-23 や IL-27 の種々の腫瘍に対する抗腫瘍効果やその作用機序に関して研究を行ってきた。今年、まず、IL-27 が、腹腔内マクロファージに作用し、LPS と相乗的に LPS のレセプターであるトル様受容体 (TLR) 4 発現の増強、さらに誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) 発現および NO 産生を促進することを明らかにした (Shimizu et al. *Immunobiology* 2013 218 (4): 628-634)。その作用機序としては、IFN- $\gamma$  と同様に、STAT1/NF- $\kappa$ B/MAPKs のシグナル伝達系を介していた。また、IL-27 がヒトメラノーマ細胞の細胞増殖を抑制する作用機序として、IL-27 がメラノーマ細胞に TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) 発現を誘導し細胞増殖を抑制することや、さらに、IL-27 が TLR3 発現も誘導し、TLR3 アゴニストである Poly(I:C) と協調的に TRAIL 発現増強を介し細胞増殖を抑制することも明らかにした (Chiba et al. *PLoS One*, in press)。

一方、我々は IL-27 が抗腫瘍効果を示す際、マクロファージの浸潤が多く見られることに注目している。以前に、我々は IL-27 が造血幹細胞 やヒト臍帯血由来造血幹細胞に作用し、ミエロイド系細胞に分化誘導することを見出した (Seita et al. *Blood* 2008 111 (4): 1903-1912)。そこで、今回さらにマウス骨髄細胞を IL-27 と 幹細胞因子 (SCF) で培養すると、増殖して長期に培養可能な細胞集団が現れ、この細胞の表面マーカーを FACS を用いて詳細に調べたところ、ミエロイド系前駆細胞である可能性が示唆された

(東京医科大学外科学第三講座・土田先生との共同研究)。つまり、この細胞を GM-CSF と IL-4 を用いて通常の樹状細胞 (DC) を分化誘導する条件で培養すると、強い抗原提示能力を有する DC に分化誘導してくることを見出した。現在、この IL-27 で増えてくるミ

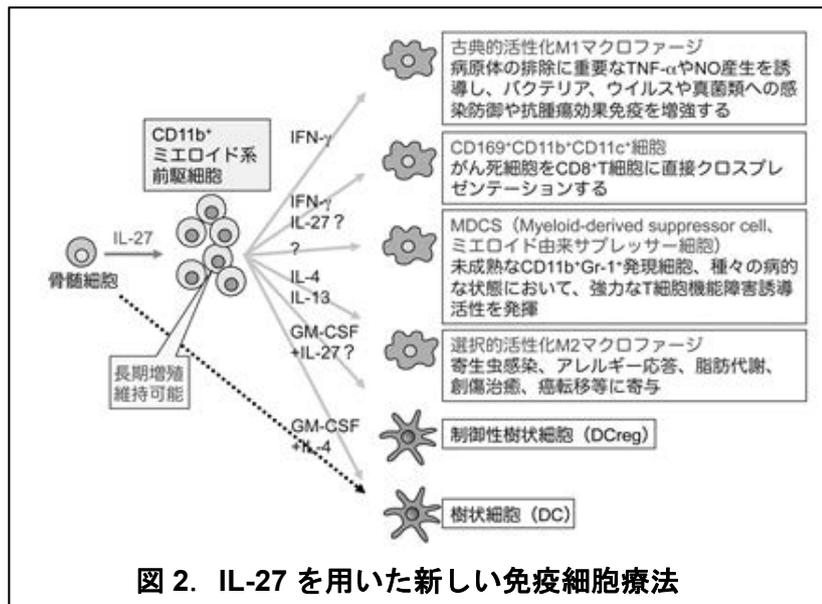


図 2. IL-27 を用いた新しい免疫細胞療法

エロイド系前駆細胞から、さらに、種々の免疫反応を増強または抑制する細胞への分化誘導する可能性についても検討中あり、新しい免疫細胞療法の確立を目指している (図 2)。

また、IL-6/IL-12 ファミリーサイトカインのそれぞれのサブユニットの欠損マウスを用いて精巣を病理組織学的に解析したところ、EBI3 や IL-12Rβ2 欠損マウスでも炎症が見られるが、p35 欠損マウスでは特に強い炎症が誘導されていることを見出した。精巣は、いわゆる免疫特権部位で、この部位での免疫寛容の維持に p35 さらに IL-35 が関与している可能性が示唆され、現在その作用機序についても詳細の検討を行っている (東京医科大学人体構造学講座・伊藤先生との共同研究)。

### 3. 皮膚炎症の誘導における IL-6/IL-12 サイトカインファミリーの役割と治療応用

IL-22 は、免疫細胞から産生され皮膚や腸管などの上皮系の細胞に作用し、皮膚の角化細胞や肝実質細胞の分化促進などを誘導するユニークなサイトカインである。我々は、IL-22 の他にも、IL-23p19、IL-27EBI3、IL-27p28 などの欠損マウスおよび IL-27 を高発現している IL-27 Tg マウスなどを用いて、マウス乾癬モデルや接触皮膚過敏症 (CHS)、皮膚スクラッチングなどの炎症誘導への役割を検討している (神戸大学・永井先生との共同研究)。

今年度は、IL-27 Tg マウスを用いて、CHS 反応を調べたところ、IL-27 が、CHS 反応誘導に重要な CD8<sup>+</sup>T (Tc) 細胞からの IL-17 や IL-22 産生を減弱し Tc17 分化を阻害し、CHS 反応による耳介厚の腫れやリンパ球の浸潤を抑制することを明らかにした (兵庫医科大学・善本先生との共同研究)。さらに、IL-22 欠損マウスを用いて、同様に CHS 反応誘導における IL-22 の役割を調べると、IL-22 欠損マウスでは、CHS 反応の低下が見られ、IL-22 が CHS 反応の炎症や角化細胞の増殖を促進している可能性が示唆された (論文投稿準備中)。

#### 4. 慢性骨髄性白血病患者の免疫学的解析

慢性骨髄性白血病は、フィラデルフィア染色体と呼ばれる異常な染色体が生じることで BCR-ABL という融合遺伝子が生成され、恒常的に増殖シグナルが入り白血病細胞が限りなく増殖していく病気である。今日では、この BCR-ABL 遺伝子を標的にしたチロシンキナーゼ阻害剤イマチニブが開発され、9 割近い患者に細胞遺伝学的完全寛解が認められるようになったが、いつまでイマチニブを飲み続けなければならないかが大きな問題となっている。我々は、残存白血病細胞を抑え込んでいるのは免疫監視機構であると考え、患者の末梢血単核球の各種リンパ球の細胞表面マーカーのみならず、サイトカインなどのエフェクター分子の細胞内染色などの複数のパラメーターを指標にした免疫学的手法を用いて、イマチニブ治療を安全に中止できる患者をより正確に抽出する方法の検討を行った（東京医科大学内科学第一講座・大屋敷一馬先生と医総研・分子腫瘍部門・大屋敷純子先生との共同研究）。その結果、2 年以上分子遺伝学的完全寛解を維持する患者で、エフェクター NK 細胞およびエフェクターメモリー CD8<sup>+</sup>T 細胞の活性化が高い患者ほど、イマチニブの服用を止めても分子遺伝学的完全寛解を維持できる可能性が高いことを見出した (Mizoguchi et al. *Cancer Sci.* 2013 104 (9): 1146-1153)。

#### 5. その他

腸管内には、他の組織では見られないユニークな腸管上皮内リンパ球と呼ばれる細胞が多く存在している。徳島大学の安友先生らとの共同研究により、その内の TCR $\alpha\beta$ <sup>+</sup>CD8 $\alpha\alpha$ <sup>+</sup> 細胞への分化誘導には、芳香族炭化水素受容体 (AhR) およびその核内会合分子である ARNT による STAT3 の活性化を介したシグナルが重要であることを明らかにした (Nakajima et al. *Nat. Commun.*, in press)。

#### 【学術論文・総説など】

1. Fujiwara S, Nagai H, Shimoura N, Oniki S, Yoshimoto T, Nishigori C. Intratumoral CD4<sup>+</sup> T lymphodepletion sensitizes poorly immunogenic melanomas to immunotherapy with an OX40 agonist. *J. Invest. Dermatol.*, in press.
2. Chiba Y, Mizoguchi I, Mitobe K, Higuchi K, Nagai H, Nishigori C, Mizoguchi J, Yoshimoto T. IL-27 enhances the expression of TRAIL and TLR3 in human melanomas and inhibits their tumor growth in cooperating with a TLR3 agonist poly(I:C) partly in TRAIL-dependent manner. *PLoS One*, in press.
3. Qu N, Xu M, Mizoguchi I, Furusawa J, Kaneko K, Watanebe K, Mizoguchi J, Itoh M, Kawakami Y, Yoshimoto T. Pivotal roles of T-helper 17-related cytokines, IL-17, IL-22 and IL-23, in inflammatory diseases. *Clin. Dev. Immunol.*, in press.
4. Mizoguchi I, Yoshimoto T, Katagiri S, Mizoguchi J, Tauchi T, Kimura Y, Inokuchi K, Ohyashiki JH, Ohyashiki K. Sustained up-regulation of effector natural killer cells in

- chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib. *Cancer Sci.* 2013 104 (9): 1146-1153.
5. Nakajima K, Maekawa Y, Kataoka K., Ishifune C, Nishida J, Arimochi H, Kitamura A, Yoshimoto T, Tomita S, Nagahiro S, Yasutomo K. The ARNT-Stat3 axis regulates the differentiation of intestinal intraepithelial TCR $\alpha\beta^+$ CD8 $\alpha\alpha^+$  cells. *Nat. Commun.*, in press.
  6. Mizoguchi I, Higuchi K, Mitobe K, Tsunoda R, Mizuguchi J, Yoshimoto T. Interleukin-27: Regulation of immune responses and disease development by a pleiotropic cytokine with pro- and anti-inflammatory properties. In *Cytokine Frontiers: Regulation of Immune Responses in Health and Disease*. Editors: Yoshimoto T, Yoshimoto T. Publisher: Springer, pp. 353-375, 2013.
  7. Shimizu M, Ogura K, Mizoguchi I, Chiba Y, Higuchi K, Ohtsuka H, Mizuguchi J, Yoshimoto T. IL-27 promotes nitric oxide production induced by LPS through STAT1, NF- $\kappa$ B and MAPKs. *Immunobiology* 2013 218 (4): 628-634.

#### 【学会発表など】

1. Mizoguchi I, Mitobe K, Tsunoda R, Higuchi K, Mizuguchi J, Yoshimoto T: EBI3 functions as an intracellular molecule to regulate the development of colitis in naive CD4 $^+$ CD25 $^-$  T cells. 第 78 日本インターフェロン・サイトカイン学会総会(JSICR)/第 21 回マクロファージ分子細胞生物国際シンポジウム(MMCCB)合同学術集会 (2013 年 5 月 20~21 日、東京)
2. 角田廉、溝口出、樋口要、久田将之、粕谷和彦、土田明彦、水口純一郎、善本隆之 : IL-27 together with stem cell factor induces differentiation of bone marrow cells into myeloid progenitor cells and expands them. 第 171 回東京医科大学医学会総会 (2013 年 6 月 1 日、東京)
3. 溝口出、片桐誠一朗、水口純一郎、大屋敷純子、大屋敷一馬、善本隆之 : Up-regulation of effector natural killer cells and effector memory CD8 $^+$  T cells in maintaining complete molecular response after imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia. 第 171 回東京医科大学医学会総会 (2013 年 6 月 1 日、東京)
4. Katagiri S, Mizoguchi I, Yoshimoto T, Mizuguchi J, Ohyashiki JH, Tauchi ., Inokuchi K, Ohyashiki K: The percentage of effector populations of NK cells correlated highly with sustained CMR with or without imatinib in chronic myeloid leukemia patients. 18th Congress of the European Hematology Association (Stockholm, Sweden, Jun 13~16, 2013)
5. Mizoguchi I, Mitobe K, Tsunoda R, Higuchi K, Mizuguchi J, Yoshimoto T: EBI3 functions as an intracellular molecule to regulate the development of colitis in naive CD4 $^+$ CD25 $^-$  T cells. 15<sup>th</sup> International Congress of Immunology. (Milan, Italy, Aug 22~27, 2013)
6. Yoshimoto T, Mizoguchi I, Hisada M, Mizuguchi J: New approach for DC-mediated

- cancer vaccine using IL-27-expanded myeloid progenitor cells. 第 72 回日本癌学会学術総会 (2013 年 10 月 3~5 日、横浜)
7. Kimura Y, Sato-Matsushita M, Yoshimoto T, Tahara H, Saiki I, Irimura T, Hayakawa Y: Cross-talk between host and cancer cells amplify inflammation triggered by  $\gamma\delta$ T cells to promote malignant progression. 第 72 回日本癌学会学術総会 (2013 年 10 月 3~5 日、横浜)
  8. 永井宏、藤原進、下浦典子、善本隆之、錦織千佳子：メラノーマ組織内 CD4<sup>+</sup>T 細胞除去による抗腫瘍免疫反応機序の解析、第 25 会日本色素細胞学会学術大会(2013 年 11 月 16~17 日、大阪)
  9. Katagiri S, Mizoguchi I, Yoshimoto T, Ohyashiki JH, Tauchi T, Inokuchi K, Ohyashiki K: Long-term up-regulation of effector NK cells in CML after stopping imatinib. 第 75 回日本血液学会学術集会 (2013 年 10 月 11~13 日、横浜)
  10. Ohtsuki K, Katagiri S, Mizoguchi I, Yoshimoto T, Ohyashiki JH, Tauchi T, Inokuchi K, Ohyashiki K. Clinical implication of down-regulated miR-148b in CML patients stopping imatinib. 第 75 回日本血液学会学術集会 (2013 年 10 月 11~13 日、横浜)
  11. 樋口要、森健太郎、溝口出、水口純一郎、善本隆之：接触性皮膚炎誘導における IL-22 の役割、第 172 回東京医科大学医学会総会 (2013 年 11 月 2 日、東京)
  12. 古澤純一、溝口出、水戸部佳奈、樋口要、金子幸太郎、角田廉、水口純一郎、久田将之、粕谷和彦、土田明彦、善本隆之：IL-27 による DC 前駆細胞の分化・増殖誘導、第 90 回東京医科大学・東京薬科大学・免疫アレルギー研究会 (2013 年 11 月 5 日、東京)
  13. 溝口出、金子幸太郎、角田廉、古澤純一、水戸部佳奈、樋口要、善本隆之：IL-27/IL-35 非依存的な EBI3 による IL-23 シグナルの増強による炎症性腸炎の発症、東京医科大学記念館ポスター発表懇談会 (2013 年 11 月 28 日、東京)
  14. 古澤純一、水戸部佳奈、溝口出、金子幸太郎、角田廉、樋口要、善本隆之：IL-6/IL-12 ファミリーサイトカイン IL-27 による DC 前駆細胞の分化・増殖誘導、東京医科大学記念館ポスター発表懇談会 (2013 年 11 月 28 日、東京)
  15. 樋口要、水戸部佳奈、古澤純一、溝口出、金子幸太郎、角田廉、善本隆之：接触性過敏症誘導における IL-6/IL-12 関連サイトカインの役割、東京医科大学記念館ポスター発表懇談会 (2013 年 11 月 28 日、東京)
  16. 寺山隼人、内藤宗和、善本隆之、平井宗一、曲寧、畑山直之、隅山香織、坂部貢、伊藤正裕：精巣内インターロイキン-35 の役割、第 28 回日本生殖免疫学会総会・学術集会 (2013 年 11 月 30~12 月 1 日、兵庫) 学会賞受賞
  17. Furusawa J, Mizoguchi I, Mizuguchi J, Yoshimoto T: IL-27 promotes the differentiation of bone marrow cells into DC progenitor cells. 第 42 回日本免疫学会総会 (2013 年 12 月 11~13 日、幕張)
  18. Mizoguchi I, Mizuguchi J, Yoshimoto T: EBI3 promotes IL-23-mediated signaling

resulting in the development of colitis by enhancing IFN- $\gamma$  production. 第42回日本免疫学会総会 (2013年12月11~13日、幕張)

19. Kimura Y, Sato-Matsushita M, Yoshimoto T, Tahara H, Saiki I, Irimura T, Hayakawa Y: Cancer immune escalation process triggered by activation of  $\gamma\delta$ T17 cells through MyD88/IL-23 cascade. 第42回日本免疫学会総会 (2013年12月11~13日、幕張)
20. 古澤純一、溝口出、水戸部佳奈、樋口要、金子幸太郎、角田廉、水口純一郎、久田将之、粕谷和彦、土田明彦、善本隆之：癌 DC ワクチン療法への応用を目指した IL-27 を用いた DC 前駆細胞の分化・増殖誘導法の開発、医薬工3大学包括的連携推進シンポジウム (2013年12月14日、東京)

#### 【特許申請】

なし

#### 【研究費取得】

1. 善本隆之：文部科学省科研費補助金、基盤研究 (B)、研究代表、「新しい IL-6/IL-12 関連サイトカインによる免疫応答の制御機構の包括的解析」
2. 善本隆之：文部科学省科研費補助金、新学術研究 (細胞運命制御)、研究代表、「IL-27 による造血幹細胞の運命決定メカニズム」
3. 善本隆之：文部科学省科研費補助金、挑戦的萌芽、研究分担 (代表：久田将之)、「IL-27 による樹状細胞とマクロファージを用いた新しい抗腫瘍免疫細胞療法の開発」
4. 善本隆之：文部科学省科研費補助金、基盤研究 (C)、研究分担 (代表：徐明利)、「IL-23 による Notch シグナルを介した新しい免疫制御機構」
5. 善本隆之：文部科学省科研費補助金、基盤研究 (C)、研究分担 (代表：曲寧)、「精子幹細胞の異種間移植法と in vitro 培養による精子形成への分化誘導法の確立」
6. 善本隆之：文部科学省科研費補助金、基盤研究 (C)、研究分担 (代表：永井宏)、「悪性黒色腫、乾癬の新しい治療戦略における IL-23 と IL-27 の役割とその応用」
7. 溝口出：文部科学省科研費補助金、若手研究 (B)、研究代表、「IL-23p19、IL-27 EBI3 とこれらの新しい会合分子による免疫応答の制御」
8. 古澤純一：文部科学省科研費補助金、若手研究 (スタートアップ)、研究代表、「IL-27 により誘導される IL-10 産生自然リンパ球の同定」
9. 善本隆之：コスメトロジー研究振興財団、研究代表、「サイトカインによる接触性皮膚炎誘導の制御に関する基盤研究」
10. 善本隆之：株式会社メディネット、研究代表、「OT-I および OT-II マウス T 細胞を使用した樹状細胞の抗原提示能検討」

## 【学生教育】

1. 善本隆之：東京医科大学・医学部1年 医学入門「基礎医学・社会医学講座見学」平成24年5月16日
2. 善本隆之：東京医科大学・医学部2年 免疫学「免疫学に利用できる実験手法」「サイトカイン」「ケモカイン」、免疫学実習「血液型判定」「抗体の精製」「沈降反応」「ウエスタンブロット方」「酵素抗体法」「オプソニン作用と溶血反応」「免疫担当細胞の分離」「免疫担当細胞の計測」「質問・討論およびレポート作成」
3. 善本隆之：東京医科大学・医学部3年 グループ別自主研究「サイトカインにおける免疫制御と疾患」平成25年7月1日～19日
4. 善本隆之：東京医科大学・大学院 大学院共通基礎講義「基礎研究からのアプローチの仕方 橋渡し研究」平成25年12月4日
5. 善本隆之：東京薬科大学・生命科学科3年 生命医科学特講「からだをまもる免疫のふしぎ」平成24年5月18日
6. 善本隆之：東京バイオテクノロジー専門学校4年生 卒業研究

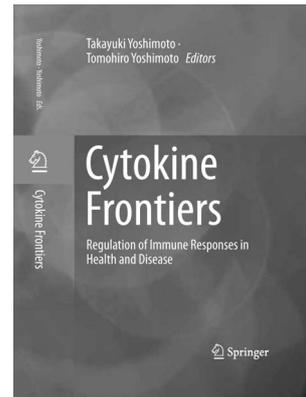
## 【セミナー・大学院特別講義】

1. 第43回 医科学フォーラム・大学院特別講義  
(形成外科学講座松村先生との共同世話人)  
タイトル：毛包の老化メカニズム  
講師：西村栄美 東京医科歯科大学 難治疾患研究所幹細胞医学分野 教授  
日時：平成25年7月30日 東京医科大学病院 第1教育研究等3階 第1講堂
2. 第2回 次世代型がん研究戦略セミナー  
タイトル：樹状細胞分化とその制御  
講師：小内伸幸 東京医科歯科大学 難治疾患研究所生体防御学分野 講師  
日時：平成25年11月20日 東京医科大学病院 教育研究棟4階・第1セミナー室

## 【社会活動】

1. 善本隆之：日本免疫学会 評議員
2. 善本隆之：日本免疫学会 科学コミュニケーション委員会委員
3. 善本隆之：日本免疫学会「免疫ふしぎ未来2013（平成25年8月11日）」実行委員会オブザーバー
4. 善本隆之：日本化学工業協会長期自主研究(LRI)、企画・管理パネル委員会委員

免疫制御研究部門・善本教授と兵庫医科大学の善本知広先生が編集者として、サイトカインの本 *Cytokine Frontiers: Regulation of Immune Responses in Health and Disease*. を Springer 社より出版しました。



**Preface** Takayuki Yoshimoto and Tomohiro Yoshimoto

**Foreword** William E. Paul (NIAID, NIH, USA)

**Introduction** Takayuki Yoshimoto and Tomohiro Yoshimoto

**Part 1. Cytokines in Inflammatory Disorders**

1. IL-1: Charles A. Dinarello (University of Colorado Denver, USA)
2. IL-6: Masaaki Murakami (Osaka University, Japan)
3. IL-17: Susumu Nakae (University of Tokyo, Japan)
4. IL-18: Haruki Okamura (Hyogo College of Medicine, Japan)
5. IL-21: Warren J. Leonard (National Institutes of Health, USA)
6. IL-22: Wenjun Ouyang (Genentech, USA)
7. IL-23: Daniel J. Cua (Merck Research Laboratories, USA)
8. IL-36: John E. Sims (University of Geneva, Switzerland)
9. TNF- $\alpha$ : Marc Feldmann (University of Oxford, UK)

**Part 2. Cytokines in Allergic Disorders**

10. IL-25: Hiroshi Nakajima (Chiba University, Japan)
11. IL-33: Tomohiro Yoshimoto (Hyogo College of Medicine, Japan)
12. TSLP: Steven F. Ziegler (Benaroya Research Institute, USA)

**Part 3. Cytokines in Immunological Tolerance and Anti-inflammation**

13. IL-10: Anne O'Garra (MRC National Institute for Medical Research, UK)
14. IL-27: Takayuki Yoshimoto (Tokyo Medical University, Japan)
15. IL-35: Dario A. A. Vignali (St. Jude Children's Research Hospital, USA)



今年の医学部 2 年生の自主研究は、野球部の男子学生が来てくれて、接触過敏反応のマウスモデルを用いて、ハプテン抗原による感作と惹起による *in vivo* での免疫反応の解析を行いました。平成 25 年 7 月 1~19 日



## 分子腫瘍研究部門 (Department of Molecular Oncology)

### 【研究スタッフ】

教授	大屋敷純子
助教	梅津 知宏 (先端分子探索寄附講座)
助教	今西 哲
特任助教	大槻 和重 (内科学第一講座)
実験助手	小林 千晶 (内科学第一講座)
技術補佐員	山本ゆかり (文部科学省・戦略的研究基盤形成支援事業)
大学院生	田所 弘子 (東京薬科大学 薬学部 D3)

### 【研究活動概要】

当研究室は主に文科省補助事業を通じて学内の共同研究推進の拠点として活動して来たが、平成 25 年度には「戦略的研究基盤形成支援事業：生体分子情報による次世代型がん個別最適化治療法の開発：事業番号 S1311016」(平成 25 年度～平成 29 年度：プロジェクト長 大屋敷純子)が新規に選定された。平成 25 年 8 月に教育研究棟 (自主自学館) 13 階へ移転し、平成 25 年 12 月には教育研究棟 14 階の「生体分子先端研究センター」に共通機器として次世代 DNA シーケンサーが設置され、本格稼働に向けて整備中である。また、平成 22 年に選定された「戦略的研究基盤形成支援事業：ナノ医工学を応用した再生医学研究：事業番号 S1001015」では平成 25 年度より東京医科大学病院・細胞センターの松崎有未先生がプロジェクトのメンバーに加わり、最終年度に向けてヒト間葉系幹細胞を用いた共同研究をスタートした。

### 【研究内容】

#### 1. がん環境を制御する新たな機構の解明：エクソソームの役割

がんは、がん細胞とその周辺の正常細胞 (間質細胞、血管内皮細胞) とが相互作用して「がん微小環境」を構築することにより維持されている。すなわち、これまでのがん細胞を標的とした治療法に加え、がん微小環境のメカニズムを解明することにより、「がん環境」を標的とした革新的ながん治療法の開発に結びつくと考えられている。当研究室では、がん微小環境での新たな細胞間シグナル伝達メカニズムとして、がん細胞が放出する細胞外小胞エクソソームが関与していることを証明し (Umezumi et al. *Oncogene* 2013 32:2747-55) し、エクソソームに含まれる miRNA の役割について研究を進めている。本年は、がん微小環境の中でも最も重要な環境要因の一つである「低酸素環境」に注目し、低酸素環境に曝されたがん細胞が放出するエクソソームが、周辺細胞 (特に血管内皮細胞) に及ぼす影響について解析を行なった。その結果、低酸素環境下 (1%酸

素濃度)に曝されたがん細胞内で特異的に発現上昇する miRNA (miR-210) が、エクソソームを介して血管内皮細胞に取り込まれ、低酸素曝露したがん細胞由来エクソソーム (miR-210 を多く含有する) が、血管内皮細胞内の EphrinA3 を抑制することにより血管新生能を促進するという現象を見いだした (Tadokoro et al. *J Biol Chem* 2013 288:34343-51)。がん細胞が放出するエクソソーム内に含まれる miRNA が新たな分子標的となりうるかどうかは今後の課題であるが、既存の治療薬との併用などによって新たな治療戦略を開発していくことを目指している。

なお、当教室では 2009 年より引き続き miRNA 診断の実用化に向けて研究を行っている。血清 miRNA 診断領域においては miRNA を包括するエクソソーム分画回収の技術的進歩など方法論的問題点が解決されつつあり、呼吸器内科との共同研究で、慢性閉塞性肺疾患における miR-106b の診断的意義について報告した (Soeda et al. *Int J Mol Med*, 2013 31: 533-539)。また「慢性骨髄性白血病における末梢血単核球 miRNA による治療適正化診断」については第 75 回日本血液学会学術総会において、大槻助教が優秀ポスター賞を受賞した。今後もエクソソーム中の miRNA に的を絞って基礎的・臨床的研究を進めていく予定である。

## 2. エピジェネティック修飾薬の分子機構：アザシチジン耐性機序の解明

文科省・戦略的研究基盤形成支援事業「分子情報に基づく難病研究拠点形成：エピジェネティクスを標的とした統合的がん克服のための研究拠点形成 (課題番号 S0801020) (平成 20 年度～平成 24 年度)」の成果に基づき、アザシチジンを中心に臨床研究、基礎研究の双方よりアプローチを試みた。DNA メチル化阻害活性を有するアザシチジンは骨髄異形成症候群の患者において生存期間の延長が認められた初めての薬剤で、本邦では 2011 年に承認以後、高リスク群の標準的治療となっている。しかしながら、短期間の使用で容易に耐性化してしまう例が知られており、耐性機序の解明が喫緊の課題である。当研究室では血液内科との共同研究でアザシチジン使用例において経時的に DNA メチル化度を測定したところ、DNA メチル化指数より早期に耐性化を予測しうることを見いだした。また、アザシチジン低感受性白血病細胞株ではテロメア維持機構の破綻があり、ゲノム不安定性との密接な関係が示唆された。これらの成果は第 12 回国際骨髄異形成症候群シンポジウム (ベルリン) で報告した。

一方、今西らは 2 種類のヒト白血病細胞株からアザシチジン耐性細胞を樹立し、耐性化の分子機構について統合的解析を進めている。その結果、アザシチジン耐性細胞ではピリミジン代謝が変化すると同時に、DNA 障害応答・修復機構が恒常的に活性化していることを明らかにし、詳細については米国癌学会総会などで発表した。これらの研究成果はアザシチジンの耐性獲得機序の解明につながったが、初回投与時よりアザシチジンに不応性を示すいわゆる non-responder の分子機構については不明の点が多い。今後はこれらの臨床-基礎双方のアプローチよりアザシチジン耐性の克服を目指すと共に、不応例の分子機構を含めて個別最適化療法の確立にむけて研究を展開中である。

### 【学術論文・総説など】

1. Tadokoro H, Umezumi T, Ohyashiki K, Hirano T, Ohayashiki JH: Exosomes derived from hypoxic leukemia cells enhance tube formation in endothelial cells. *J Biol Chem.*, 2013 288(48): 34343-34351
2. Umezumi T, Ohyashiki K, Kuroda M, Ohayashiki JH: Leukemia cell to endothelial cell communication via exosomal miRNAs. *Oncogene*, 2013 32(22): 2747-2755
3. Mizoguchi I, Yoshimoto T, Katagiri S, Mizuguchi J, Tauchi T, Kimura Y, Inokuchi K, Ohayashiki JH, Ohyashiki K: Sustained upregulation of effector natural killer cells in chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib. *Cancer Science*, 2013 104(9): 1146-1153
4. Soeda S, Ohayashiki JH, Ohtsuki K, Umezumi T, Setoguchi Y, Ohyashiki K: Clinical relevance of plasma miR-106b levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Mol Med.*, 2013 31(3): 533-539
5. Katagiri S, Umezumi T, Ohayashiki JH, Ohyashiki K: The BCL2L11 (BIM) deletion polymorphism is a possible criterion for discontinuation of imatinib in chronic myeloid leukaemia patients. *Br J Haematol.* 2013 160(2): 269-271

### 【学会発表、講演など】

1. Imanishi S, Umezumi T, Kobayashi C, Ohyashiki K, Ohayashiki JH: Involvement of pyrimidine metabolism pathway in 5'-azacytidine resistance. AACR Annual Meeting 2013 (Washington DC, USA, Apl 6-10, 2013).
2. Umezumi T, Tadokoro H, Ohyashiki K, Ohayashiki JH: Hypoxia modulates tumor exosomes, which function as mediators of angiogenesis. AACR Annual Meeting 2013 (Washington DC, USA, Apl 6-10, 2013).
3. Ohyashiki K, Umezumi T, Tadokoro H, Kobayashi C, Ohtsuki K, Imanishi S, Hirano T, Ohayashiki JH: Myeloma cells in a hypoxic milieu modulate bone marrow angiogenic activity via exosomes. 14th International Myeloma Workshop (Kyoto, Apl 3-7, 2013).
4. Yoshizawa S, Ohayashiki JH, Umezumi T, Inagaki A, Iida S, Ohyashiki K. Lower Plasma miR-92a Levels in Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma patients with Poor-Risk Cytogenetics. 14th International Myeloma Workshop (Kyoto, Apl 3-7, 2013).
5. Ohayashiki JH, Umezumi T, Kobayashi C, Imanishi S, Asano M, Ohyashiki K : A possible association between 5-azacytidine sensitivity and epigenetic modulation of telomere in human leukemia cells. 12th International Symposium on MDS syndrome (Berlin, Germany, May8-11, 2013).
6. Asano M, Ohayashiki JH, Umezumi T, Kobayashi C, Fujimoto H, Gotoh M, Alahane D, Kitahara T, Yoshizawa S, Ito Y, Ohyashiki K. DNA methylated index of peripheral blood is

- a predictive marker for resistance to azacytidine in MDS patients. 12th International Symposium on MDS syndrome (Berlin, Germany, May 8-11, 2013).
7. Ohtsuki K, Ohyashiki JH, Kobayashi C, Katagiri S, Ohyashiki K: Dysregulation of the miRNA-targeting system gene (immune-miRs), a possible biomarker for discontinuation of imatinib in CML patients. International Symposium of Japanese Society of Hematology. (Ehime, May 17-18, 2013)
  8. Katagiri S, Mizoguchi I, Yoshimoto T, Mizuguchi J, Ohyashiki JH, Tauchi T, Inokuchi K, Ohyashiki K: The percentage of effector populations of NK cells correlated highly with sustained CMR with or without imatinib in chronic myeloid leukemia patients. 18th Congress of European Hematology Association (Stockholm, Sweden, June 13-16, 2013).
  9. Tanaka Y, Okabe S, Tauchi T, Ito Y, Umezumi T, Ohyashiki JH, Ohyashiki K: Therapeutic potential of targeting sphingosine-1-phosphate and sphingosine kinases in multiple myeloma. 55th Annual Meeting of ASH (New Orleans, USA, Dec 7-10, 2013).
  10. Katagiri S, Tauchi T, Umezumi T, Ohtsuki K, Tadokoro K, Yamamoto Y, Ohyashiki JH, Ohyashiki K: High frequencies of switching to 2nd TKIs and failure to maintain standard imatinib dose in Japanese CML patients with BIM genetic variants. 55th Annual Meeting of ASH (New Orleans, USA, Dec 7-10, 2013).
  11. Yoshizawa S, Umezumi T, Ohyashiki JH, Iida S, Ohyashiki K: Lower plasma miR-92a levels predict shorter progression-free survival in newly diagnosed symptomatic multiple myeloma patients. 55th Annual Meeting of ASH (New Orleans, USA, Dec 7-10, 2013).
  12. 今西 哲 : VIDAZA 耐性株を用いた脱メチル化剤の分子機構 文部科学省・私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 東京医科大学最終研究成果報告会 (2013 年 1 月 25 日)
  13. 片桐誠一郎、梅津 知宏、大屋敷純子、田内 哲三、木村 之彦、後藤 明彦、岡部 聖一、安藤 恵子、田中 裕子、北原 俊彦、大屋敷一馬 : BCL2L11 (BIM)欠失多型は慢性骨髄性白血病におけるイマチニブ中止を規定する 日本内科学会総会 (2013 年 4 月 14 日、東京)
  14. 溝口 出、善本隆之、水口純一郎、大屋敷純子、片桐誠一郎、田内 哲三、木村 之彦、大屋敷一馬 : Up-regulation of effector natural killer cells and effector memory CD8+ T cells in maintaining complete molecular response after imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia. 第 171 回東京医科大学医学会総会 (2013 年 6 月 1 日、東京)
  15. 梅津 知宏、田所 弘子、大屋敷一馬、: 低酸素環境における exosome を介した骨髄腫細胞 - 骨髄微小環境相互作用の解明 第 171 回東京医科大学医学会総会(2013 年 6 月 1 日、東京)
  16. 溝口 出、善本 隆之、水口純一郎、田内 哲三、木村 之彦、大屋敷純子、片桐誠一郎、大屋敷一馬 : 慢性骨髄性白血病患者のイマチニブ治療中止後の分子遺伝学的完

全寛解維持にはNK細胞の活性化維持が重要である 第89回東京医科大学・東京薬科大学・免疫・アレルギー研究会 (2013年6月4日、東京)

17. Yoshizawa S, Umezumi T, Gotoh M, Fujimoto H, Gotoh A, Tauchi T, Ito Y, Ohyashiki JH, Iida S, Ohyashiki K: Feasibility of plasma MiR-92a as a prognostic marker in newly diagnosed multiple myeloma patients. 第75回日本血液学会学術総会 (2013年10月11～13日、札幌)
18. Katagiri S, Mizoguchi I, Yoshimoto T, Ohyashiki JH, Tauchi T, Inokuchi K, Ohyashiki K: Long-term up-regulation of effector NK cells in CML after stopping imatinib 第75回日本血液学会学術総会 (2013年10月11～13日、札幌)
19. Ohtsuki K, Katagiri S, Mizoguchi I, Yoshimoto T, Ohyashiki JH, Tauchi T, Inokuchi K, Ohyashiki K: Clinical implication of down-regulated miR-148b in CML patients stopping imatinib. 第75回日本血液学会学術総会 (2013年10月11～13日、札幌)
20. Asano M, Imanishi S, Umezumi T, Ohyashiki JH, Ohyashiki K: Clinical and experimental assessment of 5-azacytidine resistance in patients with MDS. 第75回日本血液学会学術総会 (2013年10月11日～13日、札幌)
21. Tadokoro H, Umezumi T, Ohyashiki K, Hirano T, Ohyashiki JH: Exosomes derived from hypoxic K562 cells enhances tube formation in endothelial cells. 第75回日本血液学会学術総会 (2013年10月11日～13日、札幌)
22. Imanishi S, Umezumi T, Ohtsuki K, Kobayashi C, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: A possible role of DNA damage/repair in 5-azacytidine resistant leukemia cells. 第72回日本癌学会学術総会 (2013年10月3～15日、横浜)
23. Umezumi T, Tadokoro H, Hirano T, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Hypoxia myeloma cells modulates its microenvironment via exosome. 第72回日本癌学会学術総会 (2013年10月3～15日、横浜)
24. 梅津 知宏、大槻 和重、大屋敷純子、大屋敷一馬 : IPA データベースを用いた microRNA-mRNA 統合的な分子間ネットワーク解析 第172回東京医科大学医学会総会 (2013年11月2日)
25. 田所 弘子、梅津 知宏、大屋敷純子 : 低酸素暴露した K562 細胞由来エクソソームの血管新生に対する影響 第3回医薬工3大学包括連携シンポジウム (2013年12月14日)

#### 【特許申請】

なし

#### 【研究費取得】

1. 大屋敷純子 : 平成20年度選定 文部科学省・私立大学戦略的研究基盤形成支援事業、研究分担、「分子情報に基づく難病研究拠点形成 (事業番号 : S0801020)」

2. 大屋敷純子：平成 22 年度選定 文部科学省・私立大学戦略的研究基盤形成支援事業、研究分担、「ナノ医工学を応用した再生医学研究拠点形成(事業番号:S1001015)」
3. 大屋敷純子：平成 25 年度選定 文部科学省・私立大学戦略的研究基盤形成支援事業、研究分担、「生体分子情報による次世代型がん個別最適化治療法の開発（事業番号：S1311016）」
4. 大屋敷純子：平成 25 年度 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 C、「新規がん分子マーカーとしてのテロメアキノウセイ RNA の解析」
5. 梅津 知宏：平成 25 年度 文部科学省科学研究費補助金 若手研究 B、「機能性エクソソームを介した腫瘍細胞－血管内皮細胞間コミュニケーション機序の解明」
6. 今西 哲：平成 25 年度 東京医科大学科研費フォローアップ助成金「エピゲノムと RNA 発現のプロファイルに基づく、アザシチジン耐性の統合的解明」

### 【学生教育】

1. 大屋敷純子：東京医科大学・大学院 共通基礎講義「臨床研究へのアプローチ：東京医科大学病院における臨床共同研究の実際」平成 25 年 5 月 22 日
2. 大屋敷純子：東京医科大学・大学院 分子病態学特論「遺伝子病の分子基盤」平成 25 年 4 月 11 日
3. 大屋敷純子：東京医科大学・大学院 分子病態学特論「遺伝子と疾患：メンデル遺伝」平成 25 年 4 月 18 日
4. 大屋敷純子：東京医科大学・大学院 分子病態学特論「遺伝子と疾患：多因子遺伝」平成 25 年 4 月 25 日
5. 大屋敷純子：東京医科大学・大学院 分子病態学特論「遺伝子診断と遺伝子・細胞治療」平成 25 年 5 月 2 日
6. 大屋敷純子：東京医科大学・大学院 分子病態学特論「がん分子病態の最新研究」平成 25 年 5 月 16 日
7. 大屋敷純子：東京医科大学・医学部 1 年 生体の科学「細胞と遺伝子：染色体異常と遺伝子疾患」平成 25 年 10 月 18 日
8. 大屋敷純子：東京医科大学・医学部 1 年 生体の科学「細胞と遺伝子：遺伝子と発がん」平成 25 年 10 月 24 日
9. 大屋敷純子：東京医科大学・医学部 1 年 生体の科学「細胞と遺伝子：遺伝子診断と遺伝子治療」平成 25 年 10 月 24 日
10. 大屋敷純子：東京医科大学・医学部 4 年 臨床遺伝学「症例から学ぶ臨床遺伝学：多因子遺伝・家族性腫瘍・遺伝子検査」平成 25 年 5 月 30 日
11. 大屋敷純子：東京薬科大学・生命科学部 3 年 生命医科学特講「これからのゲノム医療」平成 25 年 5 月 18 日

## 【セミナー・大学院特別講義】

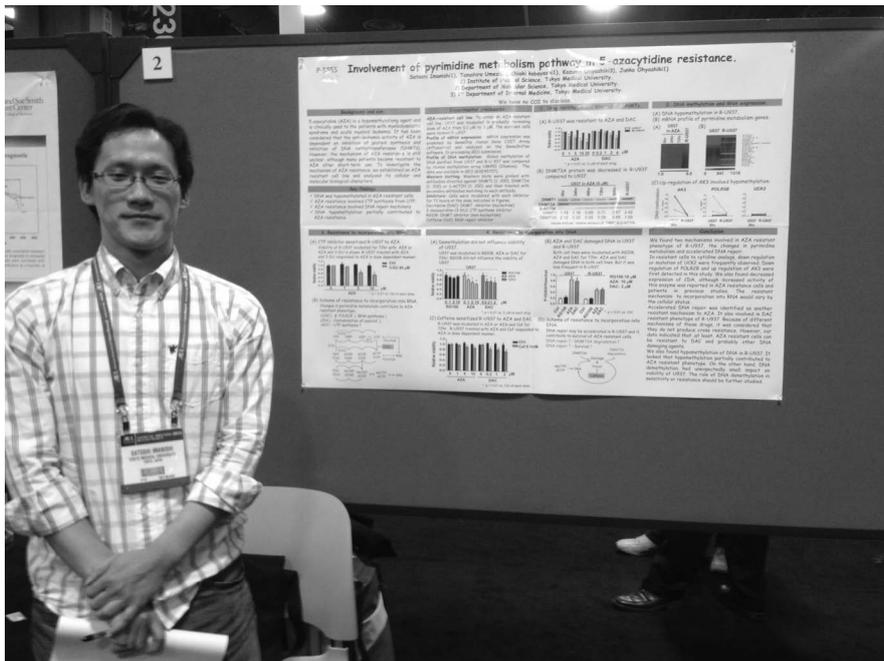
1. 第14回 医総研セミナー  
タイトル：「がん多死社会がやってくるーそれにどう立ち向かうか」  
講師：独立行政法人 国立がん研究センター 総長・理事長 堀田 知光先生  
日時：2013年5月20日  
場所：東京医科大学病院 本館6階 臨床講堂
2. 第3回 生体分子解析テクニカルセミナー  
タイトル：分子間ネットワーク解析の実際: IPA(Ingenuity Pathway Analysis)  
講師：高木 有希先生（トミーデジタルバイオロジー株式会社）  
日時：2013年7月18日  
場所：東京医科大学病院 第3ゼミ室
3. 第1回次世代型がん研究戦略セミナー  
タイトル：がん研究における幹細胞学  
講師：東京医科大学 医学総合研究所 准教授 松崎 有未先生  
日時：2013年10月16日  
場所：東京医科大学病院 教育研究棟（自主自学館）第3セミナー室
4. 第4回 生体分子解析テクニカルセミナー  
タイトル：精製から機能解析に至る次世代エキソソームワークフロー  
講師：北島 亮先生（ライフテクノロジージャパン株式会社）  
日時：2013年11月7日  
場所：東京医科大学病院 教育研究棟（自主自学館）第1セミナー室
5. 第5回 生体分子解析テクニカルセミナー  
タイトル：次世代シーケンサーでの疾患ゲノム解析の最前線  
講師：イルミナ株式会社 マーケティング部 鈴木 健介先生  
日時：2013年11月29日  
場所：東京医科大学病院 教育研究棟（自主自学館）第5セミナー室

## 【社会活動】

1. 大屋敷純子：日本血液学会 代議員
2. 大屋敷純子：日本小児血液学会臨床研究審査委員（内科系血液・腫瘍専門委員）
3. 大屋敷純子：独立行政法人日本学術振興会科学研究費委員会（審査委員）
4. 大屋敷純子：新宿地域産業保健センター相談医



プログ्रेसミーティングの風景。臨床スタッフとの月1回の定例ミーティングは基礎—臨床ブリッジングによる研究には欠かせません。(2013年2月6日)



米国癌学会(AACR Annual Meeting 2013, Washington DC)では今西助教がポスター発表、梅津助教がミニシンポジウムで口演しました。写真はポスター前の今西助教。(2013年4月9日)



第 75 回日本血液学会学術総会(札幌)では大槻助教が優秀ポスター賞を受賞しました。  
無事、発表が終わってホッとした一瞬です。(2013年10月13日)



若手研究者育成のための「次世代型がん研究戦略セミナー」第一回は松崎 有未先生を  
お招きして、教育研究棟（自主自学館）セミナー室で行いました。  
若手からベテランまで満員御礼でした。(2013年10月16日)

## 運動器科学研究部門 (Department of Locomotor Science)

### 【研究スタッフ】

教授	中島 利博
助教	荒谷 聡子
助教	藤田 英俊 (平成 25 年 10 月 1 日より未来医科学研究寄附講座)
研究生	中島 若巳 (東京医科歯科大学)
実験補助員	永井 宏子
書記	塚本 由樹子

### 【研究概要】

私たちは関節リウマチ、骨粗鬆症などのいわゆる運動器疾患の病因・病態を遺伝子発現からタンパク質分解までの各生物学的プロセスの恒常性の変化を通じ見出そうとしています。また、新たな運動器・リウマチ性疾患である線維筋痛症研究のプラットフォーム構築のため患者検体のバイオバンクの創設を試みています。さらに、我が国ではほとんど見ることのなかった、リウマチ性疾患 リウマチ熱がキルギス共和国を中心に蔓延していることの医学支援を行っています。

### 【研究内容】

#### 1. 関節リウマチの病態研究について

関節リウマチ (RA) は Quality of life を脅かす代表的な疾患である。現在、抗 TNF $\alpha$  抗体など生物学的製剤を用いた方法が最も有効とされているが、約 25% はこの治療法に不応である。病因に基づいた科学的、かつ根治的な治療法確立のためにも RA の病因・病態形成の全貌を明らかにすることが求められている。その病態に関しては、免疫応答異常、滑膜細胞の過剰増殖、骨・軟骨破壊、線維化などの病的なプロセスが相互作用し時空間的に多様な病態を呈しながら症状が進行することが知られている。これまでに我々は、このうち滑膜細胞の過剰増殖に着目して研究を進め、RA に関わる E3 ユビキチン化酵素シノビオリンを発見した (*Gene & Deve* 2003)。シノビオリンが RA 滑膜細胞に過剰発現することにより、小胞体関連分解(ERAD) を活性化し、正確な折りたたみに失敗した不良品タンパク質の再生機能を増加させる。そして、この hyper-ERAD という状態が不良品タンパク質の蓄積による小胞体の破綻、細胞死を回避させ、結果として滑膜細胞を増殖させるという新たな病態論を展開した (*Nature Rev. Rheum* 2008)。2006 年には抗 TNF 療法の抵抗性に関するバイオマーカーとしても報告されている。2010 年には中島とスイスの研究グループとの共同研究により膜結合型基質 (ERAD-L<sub>M</sub>) と可溶型基質 (ERAD-L<sub>S</sub>) に大別される小胞体内基質の分解のうち、シノビオリンが

ERAD-L<sub>s</sub> で中心的役割を果たすことを明らかとした (*J. Cell. Biol.*)。

現在、同遺伝子のコンディショナルノックアウトの解析を行っている。また、米国の Progenra 社との共同で選択的 シノビオリン阻害剤の開発を行っている。

## 2. 線維筋痛症の研究プラットフォームの構築について

西岡所長が主宰する我が国の線維筋痛症の総本山・メッカである霞が関アーバンクリニック、ならびに人工関節置換術・リウマチ性疾患の臨床で高名な海里マリン病院と連携することにより、5000 例を超える線維筋痛症と約 2000 例の関節リウマチ患者情報を有している。これらのネットワークを活用し、緒についたばかりの線維筋痛症研究の振興と発展のため、以下の二種類の共通基盤研究プラットフォームを構築している。

① **症例データバンク** : 150 名を超える症例データバンクがすでに構築された。さらに、1) 治療効果。2) 重症度。3) 予後判定の三点から多変量解析を行った結果、いくつかの身体症状が有意差を持って他の事象とは独立に 1)~3) に関与していることが明らかとなった (論文準備中)。これらの結果を各研究者の有する病態モデル・細胞系などに外挿することにより病態研究に対する研究プラットフォームとなることが期待される。

② **検体データバンク** : 100 名以上の線維筋痛症患者の末梢血有核細胞、血漿がストックされた。疾患対象としての関節リウマチに関しては、上記に加え関節液、関節滑膜などのサンプリングも行っている。すでに複数の研究者との共同研究が開始されている。

## 2. 中央アジアで蔓延するリウマチ性心疾患の分子疫学的研究

わたしたちはキルギス共和国 (以下、キルギス) からの要請により 2006 年、医学交流のため訪問した。その際に、我が国の ODA により建造された旧 Republican Children's Hospital (現 the

National Center for Maternal and Child Health) が集計したデータにより、我が国では発症率が人口 10 万人当たり 0.5 人以下とほとんど診ることのなくなったリウマチ

(Rheumatic fever: 以下、RF) が、キ

ルギスをはじめとする中央アジア諸国ではペレストロイカ後、急増し未だに猛威を奮っ

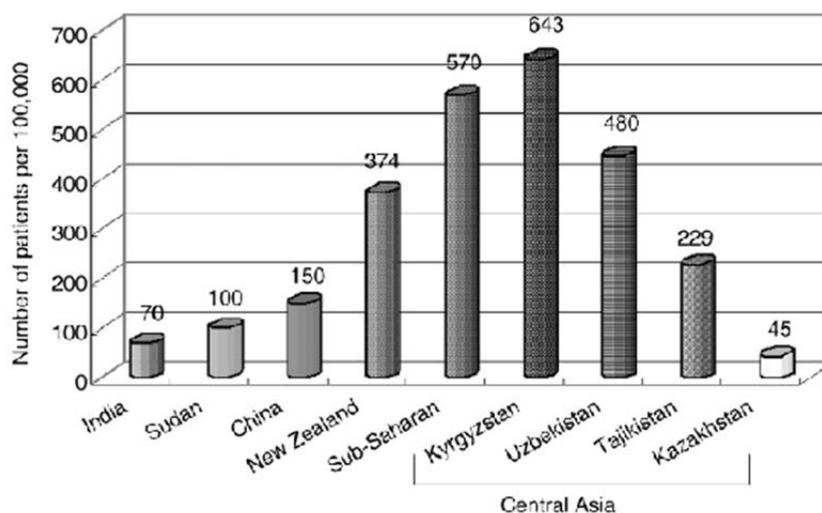


図 1. RF の発症率

ていることを見出した（図1）。

さらに、キルギス国立心臓病センター（NCCIM）との国際共同研究のもと、顕在化しない RF の後遺症も含めたリウマチ性心疾患（Rheumatic heart diseases：以下、RHD）が、例えばキルギスの場合、平均標高 2400 メートルという高地（低酸素），“羊をオオカミの次に食べる生き物”と称されるほどの肉食中心の食習慣とともに、当該地域での死因の過半数を占める心不全の潜在的リスクファクターであることを報告した（文献 2-4）。この状況を改善するため、研究代表者らは、これまでの六年間にキルギスより小児リウマチ専門医の留学受け入れ、3 度の現地調査と 800 人を超える A 群β 溶連菌（以下、溶連菌）感染の細菌学的検査、論文化・国際シンポジウムの開催など情報発信、さらに迅速診断キットの認可の法整備、母子手帳、医師向けプロトコルの作成と頒布などこの問題に対する主導的役割を担ってきている。

### ① 外務省・在キルギス日本大使館より超音波検査機器の供与とその運用

これまでの活動に対して、NCCIM に対して最新型の超音波検査機器（1100 万円相当）が供与された（図 2）。中島が、その申請の指導と機器選定の援助、外務省などの折衝の中心的役割を果たした。さらに、その運用のためオムルザコバ・ナズグル医師を、中島が文科省より助成を受けた科研費 基盤研究 (海外外調査) B にて招聘し、約 1 か月にわた



図 2. 超音波検査機

り実技の研修を行った。本会では同医師の日本での滞在のサポートとキルギスの現状の啓蒙活動を行った（図 3）。オムルザコバ医師は帰国後、超音波検査機器により標高 3000 メートル前後の山岳地帯の 300 人以上のフィールド調査を行った



図 3. 実技研修

### ② 東京医科大学への在日キルギス全権大使閣下の来校（2013年6月24日）

東京医科大学ホームページ (<http://www.tokyo-med.ac.jp/news/130627kirugisunews.html>)  
より抜粋。

6月24日、キルギス共和国モロドガジェフ・リズベク駐日大使閣下が来学され、臼井正彦学長と会談されました。医学総合研究所の中島利博教授が、これまでにキルギス共和国における小児のリウマチ熱とその後遺症による心疾患の根絶を目指して携わってきた医療貢献に対して、本学に感謝の意をお伝えしたいという思いから実現しました。

中島教授は本年度の文部科学省科学研究費「海外学術調査中央アジアで蔓延するリウマチ性心疾患総合対策 (基盤研究 B)」に採択されており、本研究に携わっているキルギス共和国のナズグル医師も同席されました。

この研究では、先進国ではほぼ撲滅されている溶連菌によるリウマチ熱が猛威を奮っていることから、中島教授のほか、細菌学・小児科学、細胞生物学・食品化学、畜産・獣医学の専門家からなるチームを編成し、多角的な面から病態解析を行うことを目的としています。

リズベク駐日大使閣下は、「中島教授の医療貢献により、リウマチ熱による患者が減少していくように国としても支援をし、医療にとどまらず国際化に向けた両国の発展に期待をしたい」と述べられ、臼井学長からは「本学としてこれから、留学生や研究者の受け入れ、将来的には病院連携や姉妹校締結なども視野に入れ、両国にとってより良い関係が築いていけるよう支援していきたい」と述べました。

これから中島教授を中心とした東京医科大学研究チームは、鹿児島大学や大阪工業大学と連携し、キルギス共和国を中心とした中央アジア圏において、臼井学長が掲げる「本学の国際化に向けた取り組み」の新たな第一歩として発展することが期待されます



図4. リズベク駐日大使閣下

### ③ その他

- ・キルギス大統領夫人との会談 (図5) 帝国ホテル 2013/02/27
- ・キルギス大統領朝食会への招待 帝国ホテル 2013/02/28



図 5. 大統領夫人との会談

【学術論文・総説など】

1. Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Kanazawa T, Ito K, Yamano Y, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K. The Japanese version of the modified ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. *Mod Rheumatol*. 2013 23(5): 846-850.
2. Ando H, Sato T, Tomaru U, Yoshida M, Utsunomiya A, Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Coler-Reilly A, Shimizu Y, Yudoh K, Hasegawa Y, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Yamano Y. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain* 2013 136 (9): 2876-2887.
3. Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, Araya N, Yagishita N, Ando H, Yamauchi J, Inoue E, Ueno T, Hasegawa Y, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Izumo S, Yamano Y. CSF CXCL10, CXCL9, and Neopterin as Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 7(10): e2479
4. Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Okamura S, Ito K, Yamano Y, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K. Vulnerability to traumatic stress in fibromyalgia patients: 19 month follow-up after the great East Japan disaster. *Arthritis Research & Therapy* 2013 15:R130
5. Toyoda Y, Tabata S, Kishi J, Kuramoto T, Mitsuhashi A, Saijo A, Kawano H, Goto H, Aono Y, Hanibuchi M, Horikawa H, Nakajima T, Furukawa T, Sone S, Akiyama SI, Nishioka Y. Thymidine phosphorylase regulates the expression of CXCL10 in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheumatol*. 2013 66(3):560-568
6. Wu T, Zhao F, Gao B, Tan C, Yagishita N, Nakajima T, Wong PK, Chapman E, Fang D, Zhang DD. Hrd1 suppresses Nrf2-mediated cellular protection during liver cirrhosis. *Genes Dev*. in press

7. Araya N, Sato T, Ando H, Tomaru U, Yoshida M, Coler-Reilly A, Yagishita N, Yamauchi J, Hasegawa A, Kannagi M, Hasegawa Y, Takahashi K, Kunitomo Y, Tanaka Y, Nakajima T, Nishioka K, Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y. Virus induces Th1-like state in CD4+CCR4+T-cells in HTLV-1-associated 1 myelopathy. *J Clin Invest* in press

#### 【学会発表、講演など】

1. Nakajima T: Synovial rheumatoid arthritis to metabolic disorders. Shanghai-Tokyo Workshop on Rheumatology 2013 (Shanghai, China, Mar 30- Apr 1, 2013)
2. 小松梨恵、藤井亮爾、佐藤知雄、山野嘉久、遊道和雄、別府諸兄、西岡久寿樹、中島利博: 滑膜炎関連因子 SPACIA1 による CDK6 の遺伝子発現調節機構の解析、第 57 回日本リウマチ学会 総会・学術集会 (2013 年 4 月 18~20 日、京都)
3. 中島若巳、荒谷聡子、藤田英俊、西岡久寿樹、中島利博、瀬戸口靖弘: 変異型肺サーファクタント蛋白 C による間質性肺炎におけるシノビオリンの役割、第 171 回東京医科大学医学会総会 (2013 年 6 月 1 日、東京)
4. Nakajima T, Fujita H, Aratani S, Yagishita N: Synovial rheumatoid arthritis to metabolic disorders. 5th Annual Ubiquitin Drug Discovery & Diagnostics Conference 2013 (Philadelphia, USA, Jul 22-24, 2013)
5. Aratani S, Fujita H, Yagishita N, Nishioka K, Nakajima T: Synovial inhibitors have anti-obesity activity. 5th Annual Ubiquitin Drug Discovery & Diagnostics Conference 2013 (Philadelphia, USA, Jul 22-24, 2013)
6. Fujita H, Yagishita N, Aratani S, Nishioka K, Nakajima T: The role of Synovial in weight control. 5th Annual Ubiquitin Drug Discovery & Diagnostics Conference 2013 (Philadelphia, USA, Jul 22-24, 2013)
7. Omurzakov N, Djumagulova A, Nakajima T: Prevalence of Group A  $\beta$ -hemolytic streptococcus and clinical-functional peculiarities assessment of rheumatic fever in the Kyrgyz republic Symposium of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology in conjunction with 2nd Indonesia-Japan Rheumatology Forum (IJREF), (Bali, Indonesia, Aug 30 – Sep 1, 2013)
8. 中島利博: 東京医科大学－霞が関アーバンクリニック－高知だいいちリハビリテーション病院を中心とした線維筋痛症のプラットフォームの構築とその成果、日本線維筋痛症学会 第 5 回学術集会「招待講演」(2013 年 10 月 5~6 日、横浜)
9. 中島若巳、薦田昭宏、澁谷美雪、河手真理子、中谷孝、榎田浩史、中島利博: 線維筋痛症患者に対する星状神経節近傍キセノン光治療の効果、日本線維筋痛症学会 第 5 回学術集会 (2013 年 10 月 5~6 日、横浜)
10. 薦田昭宏、窪内郁恵、橋本聡子、中島若巳、堤克義、梅原由香里、澁谷美雪、岡村聡子、中谷孝、中島利博: 線維筋痛症の歩行障害について、日本線維筋痛症学会 第 5 回学術集会 (2013 年 10 月 5~6 日、横浜)

11. 山野嘉久、渡邊修、西岡健弥、臼井千恵、長田賢一、荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、中村郁朗、岡寛、中島利博、西岡久寿樹: FM 患者における抗電位依存性 K<sup>+</sup>チャンネル (VGKC) 複合体抗体の高い陽性率、日本線維筋痛症学会 第 5 回学術集会 (2013 年 10 月 5~6 日、横浜)
12. 荒谷聡子、臼井千恵、山野嘉久、西岡健弥、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、長田賢一、中村郁朗、西岡久寿樹、中島利博: 抗疼痛薬による肥満と小胞体ストレスの関与、日本線維筋痛症学会 第 5 回学術集会 (2013 年 10 月 5~6 日、横浜)
13. 西森美佐子、尾崎鈴子、梅原由加里、岡村聡子、澁谷美雪、荒谷聡子、中島若巳、堤克嘉、上村致信、中谷孝、中島利博: 線維筋痛症における関節超音波所見と疾患活動性の検討、日本線維筋痛症学会 第 5 回学術集会 (2013 年 10 月 5~6 日、横浜)
14. 岡村聡子、島津央、薦田昭宏、西森美佐子、梅原由加里、澤井健、澁谷美雪、中島若巳、堤克嘉、上村致信、中谷孝、中島利博: 線維筋痛症に対する治療 (医学的介入) 効果について、日本線維筋痛症学会 第 5 回学術集会 (2013 年 10 月 5~6 日、横浜)
15. 藤田英俊、荒谷聡子、中島若巳、西岡久寿樹、中島利博、諸田沙織、内野博之、須藤カツ子: E3 ユビキチンリガーゼであるシノビオリンによる体重制御機構、第 172 回東京医科大学医学会総会 (2013 年 11 月 2 日、東京)
16. 藤田英俊、八木下尚子、荒谷聡子、西岡久寿樹、中島利博: シノビオリンによる新規エネルギー代謝制御機構、第 90 回東京医科大学・東京薬科大学・免疫アレルギー研究会 (2013 年 11 月 5 日、東京)
17. 中島若巳、荒谷聡子、藤田英俊、西岡久寿樹、榎田浩史、瀬戸口靖弘、中島利博: シノビオリンを中心とした変異型肺サーファクタント蛋白 C による間質性肺炎の分子病態モデル、日本肺サーファクタント・界面医学会 第 49 回学術研究会 (2013 年 11 月 16 日、東京)
18. 荒谷聡子: リウマチおよび肥満に対する創薬開発を目指した E3 ユビキチン化酵素シノビオリン阻害剤の研究、東京医科大学記念館ポスター発表懇談会 (2013 年 11 月 27 日、東京)
19. 藤田英俊: E3 ユビキチンリガーゼであるシノビオリンによる体重制御機構 東京医科大学記念館ポスター発表懇談会 (2013 年 11 月 27 日、東京)
20. 中島利博: 新規タンパク質・脂質の共役的分解経路の発見と創薬開発への展開ーロコモティブ症候群とメタボリック症候群の新たな接点ー、第 3 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム「特別講演」(2013 年 12 月 14 日、東京)
21. 藤田英俊、荒谷聡子、八木下尚子、諸田沙織、内野博之、稲津正人、臼井正彦、西岡久寿樹、中島利博: シノビオリンによる新規エネルギー代謝制御機構の発見、第 3 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム (2013 年 12 月 14 日、東京)
22. 荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子、西岡久寿樹、中島利博: リウマチと肥満を標的

としたシノビオリン阻害剤の創薬開発研究の展開、第3回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム（2013年12月14日、東京）

23. 中島若巳、荒谷聡子、藤田英俊、榎田浩史、西岡久寿樹、瀬戸口靖弘、中島利博：サーファクタントタンパク質SP-Cの遺伝子変異をモデルとした肺線維症発症の分子機序へのアプローチ、第3回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム（2013年12月14日、東京）

#### 【特許申請】

1. 発明の名称：小胞体ストレスシグナルを抑制することによる、薬剤の副作用としての体重増加や肥満を防止するために用いられる肥満防止剤  
発明者：中島利博、荒谷聡子、臼井千恵、山野嘉久、西岡健弥、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、中村郁朗、西岡久寿樹  
出願人：株式会社エム・エス・エス  
出願日：2013年6月10日  
国内外の別：国内

#### 【研究費取得】

1. 中島 利博：文部科学研究費補助金 基盤研究 (B) (海外学術調査)、研究代表、「中央アジアで蔓延するリウマチ性心疾患総合対策のための分子疫学的研究」
2. 荒谷 聡子：文部科学研究費補助金 若手研究 (B)、「リウマチ滑膜細胞のユビキチン化、シトルリン化修飾による二元的シグナル制御機構の解析」
3. 藤田 英俊：文部科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究、「放射線による転移制御機構の分子基盤の確立」
4. 中島 利博：文部科学研究費補助金 基盤研究 (C)、研究分担、「加齢依存症変形関節症に関わる新規クロマチン蛋白」
5. 中島 利博：厚生労働省科学研究費補助金 慢性の痛み対策研究事業、研究分担、「線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛機序の解明と治療法の確立に関する研究」
6. 藤田 英俊：アストラゼネカ・R&D・グラント2013、研究代表、「The role of a novel factor in glucose metabolism」

#### 【学生教育】

中島 利博：東京医科大学・大学院 共通基礎講義「科研費申請について」  
平成25年12月11日

#### 【セミナー・大学院特別講義】

1. 東京医科大学医学総合研究所シンポジウム（イノベーションシリーズ Vol.2）運動機能再生の最近の進歩

タイトル：シノビオリンが拓く運動器再建へのロードマップ

講師：東京医科大学 医学総合研究所 教授 中島 利博

日時：平成 25 年 1 月 21 日 東京医科大学病院 臨床講堂:

2. キルギス共和国経済セミナー

タイトル：キルギス共和国で必要とされている医療援助の現状についてーリウマチ熱・心弁膜症牧畜再興感染、パンデミック感染 -

講師：東京医科大学 医学総合研究所 教授 中島 利博

日時：平成 25 年 2 月 7 日 鹿児島県文化センター宝山ホール

3. 香川バイオミーティング

タイトル：線維筋痛症、関節リウマチを中心としたリウマチ性難治性疾患に対する包括的アプローチ

講師：東京医科大学 医学総合研究所 教授 中島 利博

日時：平成 25 年 4 月 27 日 ロイヤルパークホテル高松

4. NPO 飛鳥医療福祉研究会学習会

タイトル：リウマチ性疾患の現在ー過去ー未来への挑戦ー基盤研究ー起業・創薬ー国際貢献ー

講師：東京医科大学 医学総合研究所 教授 中島 利博

日時：平成 25 年 6 月 15 日 榎原文化会館

5. 大塚製薬（株）社内勉強会

タイトル：線維筋痛症と RLS について

講師：東京医科大学 医学総合研究所 教授 中島 利博

日時：平成 25 年 6 月 20 日 大塚製薬（株）高知出張所

6. KKJ セミナー 科研費の申請・獲得策とその実際Ⅲ

タイトル：公的資金獲得のための 3 年間の取り組み～学長（リーダーシップ）ー研究支援課（事務担当）ー医学総合研究所（研究者）による三位一体の改革について～

講師：東京医科大学 医学総合研究所 教授 中島 利博

日時：平成 25 年 8 月 5 日 剛堂会館（明治薬科大学）会議室

7. 科研費アーリープリペアリングセミナー

タイトル：計画調書の書き方

講師：東京医科大学 医学総合研究所 教授 中島 利博

日時：平成 25 年 8 月 29 日 東京医科大学病院 第一研究教育棟 3 階講堂

## 【社会活動】

1. 中島 利博：キルギス共和国 国家顧問（保健分野）
2. 中島 利博：NPO 法人 シルクロードの健康的な未来を考える会 代表
3. 中島 利博：日本リウマチ学会 評議員

4. 中島 利博：日本臨床リウマチ学会 評議員
5. 中島 利博：日本線維筋痛症学会 理事
6. 中島 利博：高知新聞「健康の連絡便」に月 1 回寄稿
7. 中島 利博：日本キルギス交流協会 副会長

# 難病分子制御学部門

(Department of Molecular Regulation for Intractable Diseases)

## 【研究スタッフ】

兼任教授	西本 憲弘
助教(特任)	村上 美帆
助手	福家 有子
客員研究員	伊藤 眞里

## 【研究概要】

関節リウマチや全身性エリテマトーデスをはじめとする免疫難病の治療は、この 10 年で長足の進歩をとげました。関節リウマチにおいては、TNF や IL-6 などの炎症性サイトカインや免疫担当細胞の機能調節にかかわる分子を標的とした治療薬の登場により、治療のパラダイムシフトが生じました。しかし、それらを持ってしても根治にはほど遠く、関節リウマチの原因の解明と根治療法の確立は今もなお患者の悲願であります。

我々は、「ベッドサイドからベンチへ」そして「ベンチからベッドサイドへ」の合言葉をもっとに、最新のバイオインフォマティクス技術を用いて、免疫難病の病態と発症メカニズムの研究を行っております。そして、新たな治療標的分子の同定や診断法の確立を目指しています。また、患者の臨床データベースを構築し、臨床研究に役立てようとしております。

これまで私たちは、大阪府茨木市のライフサイエンスパークにある彩都バイオイノベーションセンターで研究を行ってききましたが、2012 年 10 月に大阪のほぼ中心に位置する心斎橋に、新たな研究室を構えました。この研究室は、兼任教授である西本が開設した大阪リウマチ・膠原病クリニックに併設されており、臨床研究を行うには最適な環境にあります。また、ベンチャー企業であるメドックリサーチ株式会社と受託研究契約を締結し、同社のスタッフと共同にて研究を行っています。

ベッドサイドで学んだ問題点を研究室にもどって研究する一方で、基礎的研究で明らかになったことを、臨床に応用する双方向研究を目指し頑張っています。

## 【研究内容】

### 1. DNA マイクロアレイを用いた免疫難病の病態解析と診断法の確立

免疫難病の多くは、その根本的な病因は不明です。免疫システムは、感染性微生物や癌細胞などを排除する防御システムであり、本来は精巧に制御されています。分子間のネットワークによる制御もそのひとつです。このネットワークには多数の分子が関わっていることから、ネットワークの異常を解析するには網羅的な解析が必要です。DNA マイクロアレイによる網羅的な遺伝子発現解析と最新のバイオインフォマティクス解析の応用により、それが可能となりました。

西本は、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）「関節リウマチにおける骨髄・骨格形成細胞間ネットワークの解明と根治療法の開発」研究班の研究代表者として、関節リウマチの原因解明と根治療法の開発研究を行ってきました。DNA マイクロアレイと最新のバイオインフォマティクス解析の応用により、関節リウマチ患者の骨髄において免疫機能の異常な活性化が生じていることを明らかにするとともに、骨髄細胞の単球系細胞への分化に異常がある可能性を見出しました。それ以外に、ストレス反応、創傷治癒、アポトーシス、細胞貪食機能の亢進が見られる一方で、骨格形成、筋肉形成、DNA のパッケージング、細胞接着、細胞増殖、細胞移動の機能低下が示唆されました。

### 2. iPS 細胞を用いた関節リウマチの骨髄細胞初期分化異常、破骨細胞分化異常の解明

代表的な自己免疫疾患である関節リウマチの原因病巣は造血組織である骨髄であることが示されています。実際に関節リウマチ患者の骨髄では末梢血では見られない免疫担当細胞の強い活性化が生じています。また、関節リウマチでは免疫担当細胞に加えて、骨芽細胞、破骨細胞、滑膜細胞や、骨格を形成・支持する骨、軟骨、筋肉、脂肪組織に病変が見られますが、これらの組織を形成する細胞は骨髄の間葉系細胞から分化します。すなわち、根治療法に結びつけるには、骨髄での初期分化異常を明らかにしなくてはなりません。一方 RA 患者の骨髄検体の入手は困難であり、また、採血時の疾患活動性や薬剤などの影響を受けるため、新鮮な骨髄を用いた研究には限界があります。そこで、疾患特異的 iPS 細胞に着目しました。iPS 細胞は、疾患活動性や薬剤の影響を受けずに、細胞分化の過程を *in vitro* で観察することができます。すでに、京都大学 iPS 細胞研究所の中畑龍俊先生、斎藤 潤先生らとの共同研究で、関節リウマチ特異的 iPS 細胞を作製することに成功し、単球系細胞の初期分化異常の解析を行っております。また、iPS 細胞を用いて破骨細胞の分化のメカニズムを解析中です。

### 3. 関節リウマチに対する生物学的製剤治療におけるリンパ球サブセットの変化

関節リウマチにおいては、T 細胞の活性化を抑制する CTLA4-Ig 治療により、血中 IL-6 が減少することを明らかにしました。また、自己免疫疾患や炎症性疾患の発症に

重要な役割を担っていると考えられている IL-17 産生ヘルパー T 細胞 (Th17 細胞) が減少することを明らかにしました。CTLA4-Ig による T 細胞の活性抑制効果は、関節リウマチ特異的な自己抗体である抗 CCP 抗体陽性患者で優位であることを明らかにし、その結果を 2013 年度の欧州リウマチ学会で発表しました。

#### 4. ミトコンドリアの機能異常による自己免疫現象の発現に関する研究

疾患活動性の高い全身型若年性特発性関節炎患者ではミトコンドリア機能の低下が見られ、IL-6 阻害剤であるトシリズマブにより改善することがわかりました。また、全身性エリテマトーデス患者では、ミトコンドリアにコードされた ATP 産生に関わる分子の遺伝子と ATP 依存性 DNA 修復酵素 (ERCC2、ERCC5) の遺伝子発現の低下が存在することがわかりました。興味深いことに、ERCC2、ERCC5 遺伝子の異常は色素性乾皮症 (XP) などを引き起こしますが、共通の症状として光線過敏症を生じます。そこで、ミトコンドリアの機能異常や DNA 修復酵素の発現低下のメカニズムに関する研究を行っています。

##### 【学術論文・総説など】

1. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, Iwamoto M, Kohsaka H, Kondo M, Matsubara T, Mimura T, Miyahara H, Ohta S, Saeki Y, Saito K, Sano H, Takasugi K, Takeuchi T, Tohma S, Tsuru T, Ueki Y, Yamana J, Hashimoto J, Matsutani T, Murakami M, Takagi N. Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod Rheumatol*. 2014 24(1):17-25
2. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, Iwamoto M, Kohsaka H, Kondo M, Matsubara T, Mimura T, Miyahara H, Ohta S, Saeki Y, Saito K, Sano H, Takasugi K, Takeuchi T, Tohma S, Tsuru T, Ueki Y, Yamana J, Hashimoto J, Matsutani T, Murakami M, Takagi N. Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence (RESTORE) study. *Mod Rheumatol*. 2014 24(1):26-32
3. Fujita R, Kawano F, Ohira T, Nakai N, Shibaguchi T, Nishimoto N, Ohira Y. Anti-interleukin-6 receptor antibody (MR16-1) promotes muscle regeneration via modulation of gene expressions in infiltrated macrophages. *Biochim Biophys Acta*. 2014 S0304-4165(14)00016-6.
4. Schoels MM, van der Heijde D, Breedveld FC, Burmester GR, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Gabay C, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Jones G, Kvien TK, Murakami M, Nishimoto N, Smolen JS. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. *Ann Rheum Dis*. 2013 72(4):583-9

5. Smolen JS, Schoels MM, Nishimoto N, Breedveld FC, Burmester GR, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Gabay C, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Jones G, Kvien TK, Murakami M, Betteridge N, Bingham C 3rd, Bykerk V, Choy EH, Combe B, Cutolo M, Graninger W, Lanas A, Martin-Mola E, Montecucco C, Ostergaard M, Pavelka K, Rubbert-Roth A, Sattar N, Scholte-Voshaar M, Tanaka Y, Trauner M, Valentini G, Winthrop KL, de Wit M, van der Heijde D. Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Ann Rheum Dis*. 2013 72(4):482-92
6. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T. Long-term treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab: results of an open-label extension study in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2013 72(4):627-8
7. Fiala M, Mizwicki MT, Weitzman R, Magpantay L, Nishimoto N. Tocilizumab infusion therapy normalizes inflammation in sporadic ALS patients. *Am J Neurodegener*. 2013 2(2):129-39
8. Shimane K, Kochi Y, Suzuki A, Okada Y, Ishii T, Horita T, Saito K, Okamoto A, Nishimoto N, Myouzen K, Kubo M, Hirakata M, Sumida T, Takasaki Y, Yamada R, Nakamura Y, Kamatani N, Yamamoto K. An association analysis of HLA-DRB1 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in a Japanese population: effects of \*09:01 allele on disease phenotypes. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 52(7):1172-82
9. Chang Q, Bournazou E, Sansone P, Berishaj M, Gao SP, Daly L, Wels J, Theilen T, Granitto S, Zhang X, Cotari J, Alpaugh ML, de Stanchina E, Manova K, Li M, Bonafe M, Ceccarelli C, Taffurelli M, Santini D, Altan-Bonnet G, Kaplan R, Norton L, Nishimoto N, Huszar D, Lyden D, Bromberg J. The IL-6/JAK/Stat3 Feed-Forward Loop Drives Tumorigenesis and Metastasis. *Neoplasia*. 2013 15(7):848-62
10. Hirao M, Hashimoto J, Nishimoto N. Anti-cytokine agents to combat oxidative stress. In: Alcaraz MJ, Gualillo D, Sánchez-Pernaute O. Oxidative Stress in Advanced Basic Research and Clinical Practice. *Studies on Arthritis and Joint Diseases*. Springer. pp 297-309. 2013.
11. 西本憲弘, 村上美帆. 炎症性自己免疫疾患における治療標的としてのIL-6. 日本臨床増刊号「血管炎」. 日本臨床社. 2013 71 (増刊号1) : 623-629
12. 西本憲弘. IL-6標的薬. 特集/関節リウマチ治療における分子標的薬の進歩. 臨床薬理. 三原医学社. 2013 44 (1) : 9-14
13. 松谷隆治, 村上美帆, 西本憲弘. 水銀による自己抗体産生誘導. 臨床免疫・アレルギー科. 科学評論社. 2013 59 (5) : 611-613
14. 西本憲弘, 村上美帆. 成人病発症Still病. 内科. 南江堂. 2013 : 112 (1) : 73-76
15. 西本憲弘. 技術革新で既存の治療法の枠組みを変える可能性. Medical ASAHI. 朝

- 日新聞社. 2013 42 (10) : 16-18
16. 西本憲弘. キャッスルマン病とIL-6.血液内科. 2013 67 (4) : 467-471
  17. 西本憲弘. リウマチ性疾患10.1総論1) 免疫・炎症に關与する細胞分子. 内科学第十版. (矢崎義雄編) 朝倉書店 : 東京 2013 : 1227-1231.
  18. 西本憲弘, 村上美帆. BMS945429(P274)・Brodalumab (P277)・Ixekizumab (P314)・Sarilumab (P346)・Secukinumab (P348)・Siltuximab (P351)・Sirukumab (P352)・Tocilizumab (P358). 免疫・アレルギー疾患の分子標的と治療薬事典 生物学的製剤、低分子化合物のターゲット分子と作用機序、薬効のすべて. (田中良哉編) 羊土社: 東京 2013.
  19. 西本憲弘, 村上美帆. 生物学的製剤使用時のWBC減少. リウマチ病セミナーXXIV. (監修 七川歡次) 永井書店. 2013 : 217

### 【学会発表、講演など】

1. Nishimoto N. A role of interleukin-6 pathogenesis and treatment in auto-immunology disorders. Shanghai-Tokyo Workshop on Rheumatology 2013(Shanghai, China, Mar 30-31, 2013)
2. Terasaki Y, Ikushima S, Ichimura Y, Ujita M, Matsuzawa Y, Arita M, Tomii K, Y. Komase, I. Ohwan, T. Kawamura, S. Izumi, M. Murakami, H. Ishimoto, H. Kimura, M. Bando, N. Hada, Nishimoto N., Matsui S, Ogura T, Comparison Of Pathological Features Of The Lung Lesions Of Systemic IgG4-Related Disease And Multicentric Castleman's Disease. American Thoracic Society 2013(Philadelphia, USA, May 17-22, 2013)
3. Matsutani T, Murakami M., Sekiguchi M, Matsui K, Kitano M, Namiki M, Ohmura K, Imura Y, Fujii T, Kuroiwa T, Nakahara H, Hika S, Maeda K, Nozaki Y, Funauchi M, Murakami K, Ikawa T, Irimajiri S, Nampei A, Azuma T, Sasaki T, Yokota A, Morita S, Kawahito Y, Mimori T, Sano H, Nishimoto N. Abatacept treatment suppresses T CELL activation in anti-cyclic citrullinated peptide antibody (ACPA) positive RA patients but not in acpa negative RA patients. EULAR 2013(Madrid,Spain, Jun 12-15, 2013)
4. Murakami M., Matsutani T, Sekiguchi M, Matsui K, Kitano M, Namiki M, Ohmura K, Imura Y, Fujii T, Kuroiwa T, Nakahara H, Higa S, Maeda K, Nozaki Y, Funauchi M, Murakami K, Ikawa T, Irimajiri S, Nampei A, Azuma T, Sasaki T, Yokota A, Morita S, Kawahito Y, Mimori T, Sano H, Nishimoto N. Changes in cytokine profiles in rheumatoid arthritis patients during abatacept treatment. EULAR 2013 (Madrid, Spain, Jun 12-15, 2013)
5. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, Corazza L, Ramos-Casals M, Retamozo S, Gaafar R M, Zoheir M N, Abdel-Moneim E.-M.M, Salem M. Sansonno D, Conteduca V, Ferraccioli G, Gremese E, Tzioufas A, Voulgarelis M, Vassilopoulos D, Koutsianas C, Zignego A L, Urraro T, Pipitone N, Salvarani C, Ghinoi A, Guillevin L, Terrier B, Cacoub P, Filippini D,

- Saccardo F, Gabrielli A, Fraticelli P, Tomsic M, Ferri C, Sebastiani M, Tavoni A, Catarsi E, Mazzaro C, Pioltelli P, Nishimoto N, Scaini P, Monti G, Pietrogrande M, Galli M, Bombardieri S. Preliminary results of the classification criteria for cryoglobulinemic vasculitis validation study. EULAR 2013 (Madrid, Spain, Jun 12-15, 2013)
6. Nishimoto N. Tocilizumab treatment in autoimmune diseases. 12th International Symposium on Sjogren's Syndrome. Luncheon Seminar 2. (Kyoto, Japan, Oct 9-12, 2013)
  7. 西本憲弘. トシリズマブの Personalized Medicine. 広島トシリズマブ講演会. (2013年3月8日、広島)
  8. 西本憲弘. リウマチ性疾患におけるサイトカインの役割. 小児リウマチ研修会 in OKINAWA イブニングセミナー (2013年3月15日、沖縄)
  9. 西本憲弘. トシリズマブの Personalized Medicine. RA と IL6 学術講演会 (2013年3月21日、神奈川)
  10. 村上美帆、松谷隆治、李穎、關口昌弘、松井聖、北野将康、大村浩一郎、井村嘉孝、藤井隆夫、黒岩孝則、中原英子、前田恵治、村上孝作、森田智視、川人豊、三森経世、佐野統、西本憲弘. 抗環状シトルリン化ペプチド抗体陽性 RA 患者における T 細胞の活性化. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会. ポスター (2013年4月18～20日、京都)
  11. 松谷隆治、李穎、村上美帆、關口昌弘、松井聖、北野将康、大村浩一郎、井村嘉孝、藤井隆夫、黒岩孝則、中原英子、前田恵治、村上孝作、川人豊、三森経世、佐野統、西本憲弘. 関節リウマチの治療 生物学的製剤 (TNF 阻害薬以外) アバタセプト治療は抗環状シトルリン化ペプチド抗体陽性RA患者の活性化 T 細胞を抑制する. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会. 口頭発表 (2013年4月18～20日、京都)
  12. 藤井隆夫、關口昌弘、大村浩一郎、井村嘉孝、橋本求、前田恵治、中原英子、比嘉慎二、黒岩孝則、井川宣、三木健司、吉井一郎、波内俊三、村上孝作、尾本篤志、川人豊、西本憲弘、三森経世、佐野統、ABROAD 研究グループ. 関節リウマチの治療 生物学的製剤 (TNF阻害薬以外) アバタセプトによる生物学的製剤未治療関節リウマチ患者の寛解導入率とそれに影響を与える因子の検討 (ABROAD試験). 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会. (2013年4月18～20日、京都)
  13. 吉川卓宏、松井聖、關口昌弘、北野将康、横田章、船内正憲、八田和大、東光久、新名直樹、樋上謙士、尾崎吉郎、日高利彦、竹内孝男、藤本隆、川人豊、藤井隆夫、西本憲弘、三森経世、佐野統、ABROAD 研究グループ. 関節リウマチの治療 生物学的製剤(TNF阻害薬以外) 生物学的製剤未治療 RA 患者に対する Body Mass Index (BMI) とアバタセプト (ABT) の臨床的効果との関連 (ABROAD 試験の中間解析). 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会 (2013年4月18～20日、京都)
  14. 西本憲弘. リウマチ専門医と共に考えよう！－私の治療、今のままで大丈夫？－. リウマチ治療なにお市民公開講座 (2013年5月12日、大阪)
  15. 西本憲弘. IL-6阻害による関節リウマチの治療. 平成25年度日本内科学会生涯教育

講演会（2013年5月19日、大阪）

16. 西本憲弘. 日本から世界へ発信～抗体医薬が生まれるまで. 第23回つきじ放射線研究会. 特別講演（2013年5月25日、東京）
17. 西本憲弘. トシリズマブの開発から臨床まで. 鳥取県東部リウマチセミナー～IL-6の開発から臨床まで～（2013年5月31日、鳥取）
18. 西本憲弘. トシリズマブの Personalized Medicine. 新潟リウマチサミット～アクテムラ皮下注 162mg 発売記念講演会～（2013年6月22日、新潟）
19. 西本憲弘. 骨代謝における IL-6 の作用と新たな制御分子 S100 ファミリー. 第29回長崎骨粗鬆症研究会（2013年6月26日、長崎）
20. 西本憲弘. 関節リウマチ治療における MTX の重要性と注意点. 第7回北摂リウマチ病診連携会（2013年6月29日、大阪）
21. 西本憲弘. IL-6 と炎症. 第34回日本炎症・再生医学会. 教育講演（2013年7月2日、京都）
22. 西本憲弘. 関節リウマチ診療の現地医療と将来展望-サムライ精神と悟り、そして夢. 第3回膠原病リウマチセミナー in Kyoto（2013年7月6日、京都）
23. 西本憲弘. ABROAD の基礎研究～アバタセプトはACPA陽性患者における T 細胞活性化を抑制する～. リウマチ WEB セミナー（2013年7月10日、大阪）
24. 西本憲弘. トシリズマブの Personalized Medicine. アクテムラ発売5周年・皮下注新発売記念講演会（2013年7月12日、沖縄）
25. 西本憲弘. トシリズマブ皮下注による関節リウマチ治療～MUSASHI study を中心に～. アクテムラ皮下注発売記念講演会（2013年7月27日、大阪）
26. 西本憲弘. リウマチ性疾患におけるサイトカインの役割. 伊勢・志摩サイトカイン療法ネットワーク研究会（2013年8月31日、伊勢）
27. 西本憲弘. 治療薬のコンセプトから臨床応用までの理想的な形について. 第3回東京医科大学医学総合研究所シンポジウム（2013年9月11日、東京）
28. 西本憲弘. IL-6 阻害による関節リウマチの治療. 平成25年度日本内科学会生涯教育講演会（2013年9月29日、名古屋）
29. 西本憲弘. 関節リウマチにおけるTNF- $\alpha$ とIL-6の病的意義. Simponi User's Conference（2013年10月5日、大阪）
30. 西本憲弘. トシリズマブの Personalized Medicine. リウマチセミナー -The Role of IL-6-.（2013年11月23日、金沢）
31. 西本憲弘. 生物学的製剤の有効性からみたRA. 大阪リウマチカンファレンス 第30回記念講演会（2013年12月14日、大阪）

#### 【特許申請】

なし

### 【研究費取得】

1. 西本憲弘：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業） 研究代表者 関節リウマチにおける骨髄・骨格形成細胞間ネットワークの解明と根治療法の開発
2. 西本憲弘：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業） 研究分担者 危険因子を同定する検診制度導入によるリウマチ制圧プロジェクト
3. 西本憲弘：文部科学省科学研究費 基盤研究 (C) 研究分担者 悪性胸膜中皮腫における抗 IL-6 受容体抗体療法の開発
4. 西本憲弘：文部科学省科学研究費 基盤研究 (C) 研究分担者 ヒト試料を用いたアバタセプト (CTL4-Ig) のリウマチ治療効果発現機序の解明
5. 村上美帆：文部科学省科学研究費 基盤研究 (C) 研究代表者 IL-6 阻害と T 細胞抑制による間接リウマチ患者の免疫機能に対する修飾の相違点
6. 西本憲弘：産学共同研究（中外製薬（株））：自己免疫疾患、癌などの病態の解明と新規診断法・治療法の開発
7. 西本憲弘：ブリストル・マイヤーズ（株）助成金：免疫難病の病態解明についての研究
8. 西本憲弘：エーザイ（株）助成金：免疫難病の病態解明についての研究

### 【学生教育】

1. 西本憲弘：大阪大学大学院生命機能研究科 大学院特別集中講義  
平成 25 年 11 月 19 日、22 日

### 【社会活動】

1. 西本憲弘：日本リウマチ学会 評議員
2. 西本憲弘：日本炎症・再生医学会 評議員
3. 西本憲弘：日本免疫学会 評議員
4. 西本憲弘：日本臨床リウマチ学会 評議員
5. 西本憲弘：小児リウマチ学会主催 小児リウマチ研修会講師
6. 西本憲弘：日本リウマチ財団 教育研修会 講師
7. 西本憲弘：日本リウマチ財団 登録医制度運営委員会委員

# 知的財産探索・技術移転部門

## (Division of Translational Research)

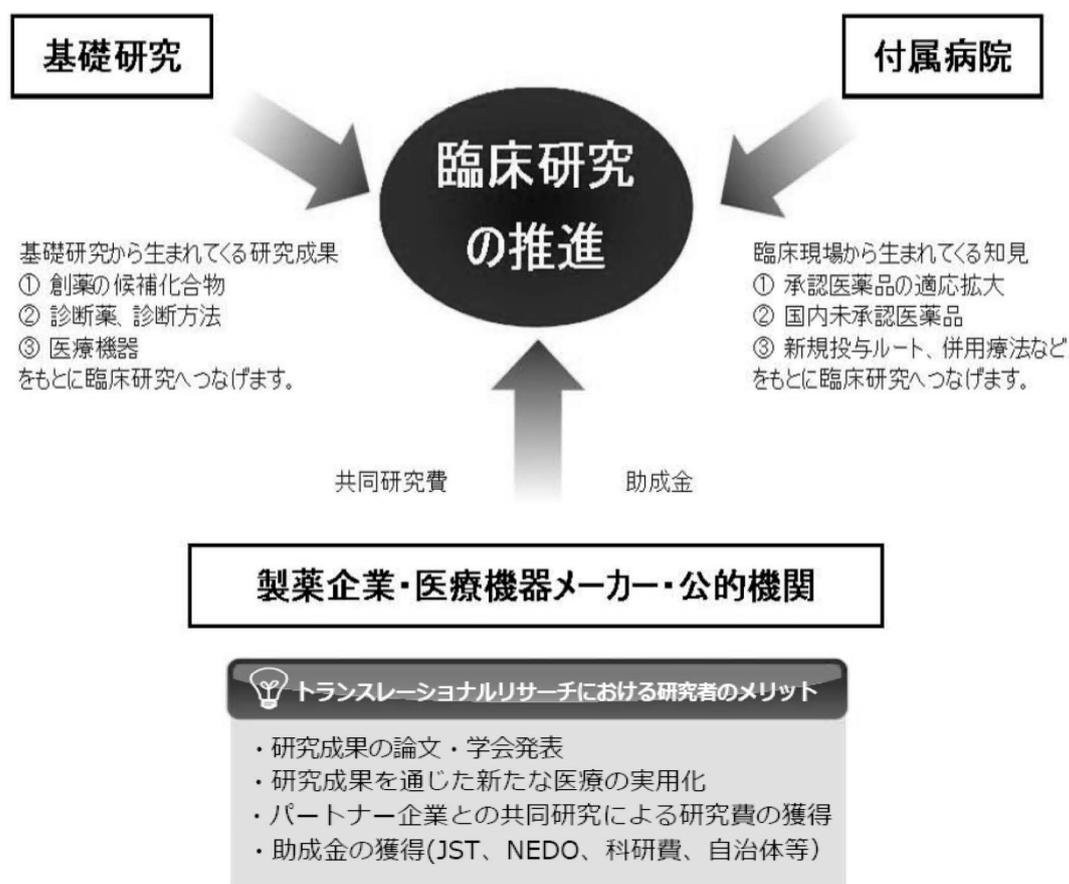
### 【研究スタッフ】

准教授	稲津	正人
客員教授	永田	良一
客員研究員	木苗	貴秀
客員研究員	井上	正則

### 【研究概要】

新規医療技術の確立を目指し、東京医科大学における臨床研究や企業との共同研究を進めるうえで生じる様々な課題の解決のための支援を行っている。

図：トランスレーショナルリサーチ推進部門の概要



## 【研究内容】

### 1. 知財発掘、特許調査及び産学連携パートナーの探索（1件）

学内の研究成果（細胞治療関連技術）を発掘し、特許性調査を行った上で、事業化パートナー（企業）を探索し、特許出願及び共同研究に関する提案を行った。現在、秘密保持契約を締結の上で、共同研究について協議中である。

### 2. 大学間における共同研究パートナーの探索（1件）

学内の研究を推進する際に必要な医療機器に関する技術を他大学から探索し、大学間での共同研究を創出するための活動を行っている。

### 3. 助成金の申請支援（3件）

学内の研究テーマに関する事業化を推進するために、テーマにマッチする助成金を探索し、申請書作成の支援を行った。

### 4. BIO tech 2014 アカデミックフォーラムへの参加支援（1件）

BIO tech 2014 アカデミックフォーラムは、アカデミアの研究者が、口頭発表やポスター展示を通して研究成果を発表する場で、製薬メーカーやバイオテック企業などの間で、共同研究・技術移転・ライセンスに関する打ち合わせが多数行われるなど、大学-企業間を中心とした実質的な産学連携・パートナリングが期待される。国内外の企業との連携に向けた絶好の機会である。2012年に初めて本フォーラムに参加し、多くの企業との面談を進めた経緯があり、2014年のアカデミックフォーラムへの参加をアナウンスしたところ1件のエントリーがあり参加登録した。すでに特許申請済みで開発段階にあるため、企業との連携に向け、数々の企業からのオファー獲得が期待されます。今後も、トランスレーショナルリサーチを目指し、国内外の企業との連携に向けた取り組みを継続的に推進していきます。



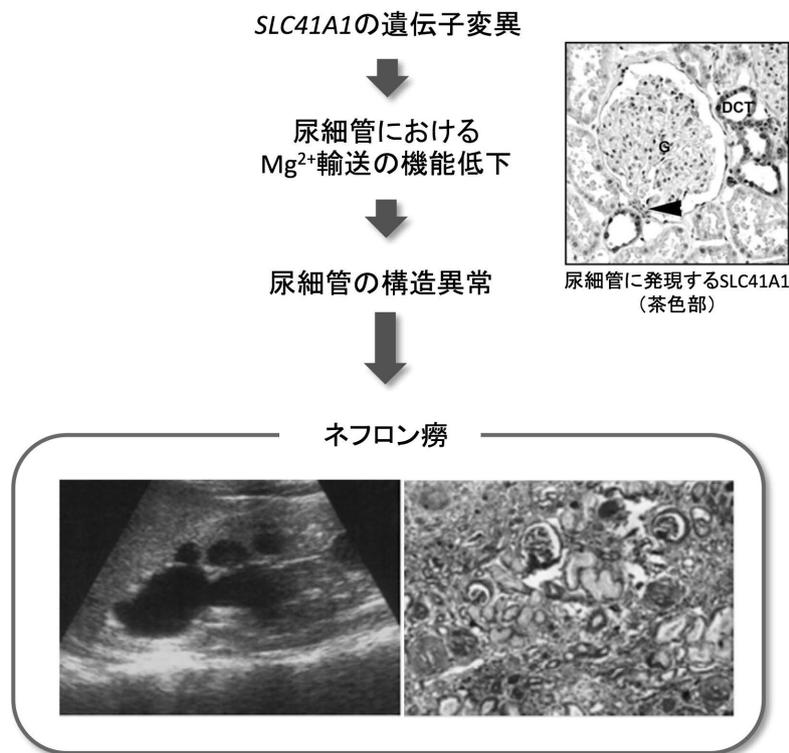
## 基礎研究関連：

### 1. 嚢胞性腎疾患の新しい原因遺伝子「SLC41A1」を発見

—マグネシウムを輸送するタンパク質の機能異常が腎不全の原因のとなる—

東北大学大学院医工学研究科の阿部高明教授らの研究グループ、ミシガン大学のHildebrandt教授らの研究グループおよび東京医科大学細胞生理学講座の井上華講師、小西真人教授らの研究グループと共同で、腎臓に発現する膜タンパク質の1つをコードする「SLC41A1」遺伝子の変異が、先天性嚢胞性腎疾患であるネフロン癆の原因となることを発見しました。ネフロン癆は若年期に腎不全に至る遺伝性疾患の中で最も頻度の高い腎臓病ですが、根本的治療法は存在せず、進行すると透析や腎移植が必要となる病気です。今回の研究成果は、マグネシウムを輸送するタンパク質である SLC41A1 の

機能の低下が腎臓における尿細管の構造異常を引き起こしネフロン癆の原因となることを示すものであり、ネフロン癆を含む嚢胞性腎疾患の病態を理解する上での重要な発見です。嚢胞性腎疾患は腎臓内に袋状の構造である嚢胞が形成される疾患群であり、進行すると腎不全に至る場合がある病気です。なかでもネフロン癆は、腎臓の髄質に嚢胞形成を認める遺伝性の嚢胞性腎疾患の代表であり、その多くは若年期に末期腎不全へと進行してしまいます。これまでネフロン癆の原因としていくつかの遺伝子の変異が原因として報告されていますが、いまだ疾患全体の 70% は原因遺伝子が不明でした。またネフロン癆に対する根本的な治療法は存在しておりません。本研究グループは DNA 配列解析装置である次世代シーケンサーを用いて、ゲノムのタンパク質を決める部分（エクソン）の 30000 個の遺伝子をすべて解析する方法である「全エクソーム解析」をネフロン癆の 500 家系において行いました。その結果、病気の原因の候補として SLC41A1 遺伝子の変異を見つけました。SLC41A1 はこれまでマグネシウムイオンを運搬する輸送タンパク質ということは知られていましたが、実際のヒトの体の中においてどのような働きを担っているかは不明でした。本研究では、この SLC41A1 がネフロン癆の原因となる尿細管の部位に発現していること、また、ネフロン癆患者に存在する遺伝子変異はマグネシウムイオンを輸送する SLC41A1 の機能を大きく低下させるとともに、尿細管の構造異常を起こしうることを明らかにしました（下図）。



**図: マグネシウムを輸送するタンパク質であるSLC41A1の  
機能異常はネフロン癆を引き起こす**

さらに、この遺伝子の欠損をゼブラフィッシュで起こさせると、腎臓になるべき部分が

嚢胞化して正常な腎臓が形成されないことが明らかになりました。この成果は、輸送タンパク質の機能異常がネフロン癆の原因となることを初めて報告したものであるとともに、腎臓内のマグネシウムイオンの恒常性の破綻が嚢胞性腎疾患を引き起こすという新たな知見の発見であります。今後、SLC41A1 をターゲットとすることでネフロン癆を含む嚢胞性腎疾患の新しい治療薬や治療法の開発へと進展が期待されます。本研究成果は、米国の学術誌 *Journal of the American Society of Nephrology* に掲載されました。

## 2. 鼻茸線維芽細胞におけるコリントランスポーターの同定とその機能解析

呼吸器における慢性副鼻腔炎や肺線維症には線維芽細胞が増殖している。線維芽細胞増殖はそれらの病態形成において、増殖やサイトカイン産生を通し主役をなすが、増殖の機序は不明である。それら線維芽細胞は、例えば癌細胞のように、細胞自身の増殖能が増強しているとされている。コリンは細胞にとって必須栄養素であり、細胞膜のリン脂質の合成に利用される。最近、コリン代謝と細胞増殖の関連が指摘されている。新規コリントランスポーターである *choline transporter-like proteins (CTLs)* が癌細胞のコリン輸送を担っており、その輸送機能を抑制すると細胞増殖抑制やアポトーシスを引き起こす。本研究は、慢性副鼻腔炎に伴い形成される鼻茸より単離した線維芽細胞のコリントランスポーターの機能発現を検討し、特異的に発現するトランスポーターを標的として線維芽細胞増殖を制御することで、新たな呼吸器疾患治療戦略を開発することを目的とする。更に、マクロライド療法が慢性副鼻腔炎の保存療法として有効性の高い治療法であることが認識されていることから、マクロライド系抗生物質の効果についても検討した。鼻茸線維芽細胞は、時間依存性および濃度依存性で  $\text{Na}^+$  非依存性のコリン取り込み機構を有し、高親和性と低親和性の 2 種類の取り込み機構が存在していた。コリン取り込み作用は、細胞外 pH の酸性化で抑制され、アルカリ化で増強した。コリン取り込みは *hemicholinium-3* により濃度依存的に抑制された。Real time-PCR 解析により、CTL1 および CTL2 の mRNA が高発現していた。マクロライド系抗生物質の 72 時間処置により、細胞死を誘導し、Caspase-3/7 活性を増強させた。さらに、マクロライド系抗生物質は、コリン取り込みを阻害した。以上の結果より、鼻茸線維芽細胞にはコリンとプロトンとの交換輸送である CTL1 および CTL2 が高発現し、コリンを積極的に取り込み細胞増殖に利用していると考えられる。さらに、その機能阻害が Caspase 活性を増大し細胞死を誘導する可能性が示唆された。本研究は、東京女子医科大学耳鼻咽喉科の野中学教授との共同研究である（論文投稿準備中）。

### 【学術論文・総説など】

1. Inazu M, Sasaki J, Moriyama M, Hosoya R, Tai R. Functional analysis of choline transporter in pancreatic cancer cells. *J Pharmacol Sci.* 2013 121 (suppl.1): 198P
2. Inoue H, Inazu M, Tashiro M, Konishi M. Inhibition of MIC/TRPM7 channel impairs insulin-dependent glucose uptake in adipocytes. *J Physiol Sci.* 2013 63 (suppl.1): S250

3. Moriya S, Che XF, Komatsu S, Abe A, Kawaguchi T, Gotoh A, Inazu M, Tomoda A, Miyazawa K. Macrolide antibiotics block autophagy flux and sensitize to bortezomib via endoplasmic reticulum stress-mediated CHOP induction in myeloma cells. *Int J Oncol*. 2013 42 (5):1541-1550
4. Hurd TW, Otto EA, Mishima E, Gee HY, Inoue H, Inazu M, Yamada H, Halbritter J, Seki G, Konishi M, Zhou W, Yamane T, Murakami S, Caridi G, Ghiggeri G, Abe T, Hildebrandt F. Mutation of the Mg<sup>2+</sup> transporter SLC41A1 results in a nephronophthisis-like phenotype. *J Am Soc Nephrol*. 2013 24(6):967-977
5. Inazu M, Yamada T, Kubota N, Yamanaka T. Functional expression of choline transporter-like protein 1 (CTL1) in small cell lung carcinoma cells: A target molecule for lung cancer therapy. *Pharmacol Res*. 2013 76: 119-131

#### 【学会発表、講演など】

1. Inazu M, Yamada T, Kubota N, Yamanaka T, Tajima H: Functional expression of choline transporter-like proteins in small cell lung carcinoma cells: A target molecule for lung cancer therapy (Dubai, UAE, Feb 18-21, 2013)
2. Inazu M, Sasaki J, Moriyama M, Hosoya R, Tai R. Functional analysis of choline transporter in pancreatic cancer cells. 第 86 回日本薬理学会年会 (2013 年 3 月 21~23 日、福岡)
3. 田口 千聡、荒井 美紀、石田 裕介、齋木 巖、原 直美、内野 博之、稲津 正人: ヒト神経膠芽腫細胞株 A-172 細胞におけるコリントランスポーターの機能解析とプロポフォールによる影響 第 17 回日本神経麻酔・集中治療研究会 (2013 年 4 月 12~13 日、東京)
4. 森谷 昇太、車 暁芳、阿部 晃久、友田 燁夫、宮澤 啓介、小松誠一郎、川口 寛博、後藤 明彦、稲津 正人: 細胞内タンパク分解系を標的としたマクロライド系抗生剤とボルテゾミブとの併用による多発性骨髄腫の新規治療法の検討 第 171 回東京医科大学医学会総会 (2013 年 6 月 1 日、東京)
5. 田口 千聡、荒井 美紀、石田 裕介、齋木 巖、原 直美、内野 博之、稲津 正人: ヒト神経膠芽腫細胞におけるコリントランスポーターの機能解析 第 171 回東京医科大学医学会総会 (2013 年 6 月 1 日、東京)
6. 稲津 正人、山田 朋子、久保田 信雄、山中 力: ヒト小細胞肺癌細胞に機能発現する choline transporter-like protein 1 (SLC44A1) はアセチルコリン合成と細胞増殖に關与する 第 8 回トランスポーター研究会年会 (2013 年 6 月 15 日、熊本)
7. 三島 英換、井上 華、Toby Hurd、稲津 正人、山田 正臣、関 常司、小西 真人、Friedhelm Hildebrand、阿部 高明: Mg<sup>2+</sup>輸送体 SLC41A1 の変異は囊胞性腎疾患ネフロン癆を引き起こす 第 8 回トランスポーター研究会年会 (2013 年 6 月 15 日、熊本)

8. Inazu M and Yamanaka T. Choline transporter-like proteins (SLC44 family) as a novel molecular target for cancer therapy. BioMedical Transporters 2013 (St Moritz, Switzerland, August 11-15, 2013)
9. 稲津 正人: コリントランスポーターを標的としたがん治療薬の開発 戦略的研究推進プログラム (拠点形成型) 次世代重点研究プログラム 薬学・医学・がん研・遺伝子研究施設連携 第1回学術講演会 (2013年9月3日、金沢)
10. 井上 華、田代 倫子、小西 真人、稲津 正人 MIC/TRPM7 チャネルの抑制は脂肪細胞におけるインスリン依存性グルコース取り込みを抑制する 第172回東京医科大学医学会総会 (2013年11月2日、東京)
11. 富田 隆義、小西 花恵、小野寺 翔、鈴木 理紗、野中 学、稲津 正人 鼻茸線維芽細胞におけるコリントランスポーターの同定とその機能解析 第172回東京医科大学医学会総会 (2013年11月2日、東京)

#### 【特許申請】

なし

#### 【研究費取得】

1. 稲津 正人: 文部科学研究費補助金 基盤研究 (C)、分担研究、「呼吸器線維芽細胞におけるコリントランスポーターの同定とその機能解析」

#### 【学生教育】

1. 稲津 正人: 東京医科大学・医学部 3年生、薬理学講義「基本概念 II: イオンチャネルとトランスポーター」「基本概念 IV: 自律神経系」「脂質異常症治療薬」「麻酔薬鎮静催眠薬」
2. 稲津 正人: 東京医科大学・医学部 3年生、薬理学実習「全身麻酔および血圧に関する実習」
3. 稲津 正人: 東京医科大学・医学部 3年生、グループ別自主研究「鼻茸線維芽細胞におけるコリントランスポーターの機能解析」
4. 稲津 正人: 東京医科大学・大学院医学修士 1年生、「トランスポーターの基礎」「糖尿病治療の分子薬理学」「脂質異常症治療薬」
5. 稲津 正人: 文京学院大学・保健医療学部、臨床検査学科 1年生、「生理学」
6. 稲津 正人: 湘南医療福祉専門学校、東洋療法科 1年生「生理学」、3年生「薬理学」
7. 稲津 正人: 横浜市医師会 保土谷看護専門学校・看護学科 2年生、「薬理学」

#### 【セミナー・大学院特別講義】

なし

### **【社会活動】**

1. 稲津 正人：第 22 回神経行動薬理若手研究者の集い 世話人
2. 稲津 正人：第 8 回トランスポーター研究会年会 世話人、組織委員
3. 稲津 正人：公益社団法人 日本薬理学会 学術評議員

# 硬組織分化制御学寄附講座

(Department of Skeletal Cell Signaling and Differentiation)

## 【研究スタッフ】

教授 高石 官成

## 【研究概要と内容】

### 1. 破骨細胞分化における SUMO E3 Ligase PIAS1 による c-Fos/NFATc1 制御機構

骨は生体を支える「運動器」として加齢性変化や外界からの力学的刺激に応答し、造血や免疫系と共通のシグナル経路がその恒常性維持に重要であることが示唆されている。破骨細胞分化に必須のサイトカインである RANKL は、骨芽細胞のみならず活性化 T 細胞によって産生され、破骨細胞前駆細胞の分化を強力に誘導する。この分化シグナルのマスター転写因子である c-Fos/NFATc1 の機能活性化には種々の翻訳後修飾や分子間相互作用が働くと考えられているが、メカニズムの詳細は明らかになっていない。

近年、SUMO (small ubiquitin-related modifier) E3 Ligase としての活性を持ち、転写調節・核膜輸送・シグナル伝達などを調節する PIAS (protein inhibitor of activated stat) 分子ファミリーが同定された。われわれは、NFAT を活性化する因子のスクリーニング系から PIAS1 と PIAS3 分子に注目した。まず PIAS3 が 1)骨芽細胞における STAT3 依存性の RANKL 発現を抑制し、2) RANKL 依存性の破骨細胞分化に抑制的に働き、3) その作用点は SUMO 化非依存性の MITF の転写活性抑制であり、4) PIAS3 過剰発現マウスは骨吸収が障害され骨硬化症を呈することを示した (*Blood*. 2009;113(10): 2202-12)。さらに、レトロウイルスを用いた強制発現系によって、PIAS1 が c-Fos/NFATc1 の活性を調節していることを見出し、遺伝子改変マウスを作製し生体内における役割について解析をすすめている。破骨細胞分化における PIAS 分子の作用機序とその標的と考えられる NFATc1/c-Fos の調節機構を明らかにすることで、生理的な骨代謝および炎症性骨破壊を制御する新規シグナル標的治療薬開発の一助としたい。

### 2. 骨梁微細構造からみる整形外科疾患の病態評価

骨粗鬆症における骨折リスクは、骨密度のみに依存するのではなく骨質と相関することが明らかになり、生体における骨力学特性を正確に評価する方法が求められている。そこで、整形外科疾患患者の臨床用 MDCT 画像データから、Hounsfield 値をもとに骨密度値を換算し、力学的に等価な非均質の三次元腰椎運動単位を作製し、有限要素法によって荷重条件下の破断強度や動的モーメント負荷後の Drucker-Prager 応力と最小主ひずみを計測し、非侵襲的に骨強度の予測をおこなっている。

### (1) 「腰椎変性側弯における椎体終板の骨梁微細構造解析」

腰椎変性側弯の凹側終板では、機械的ストレスによる反応性の骨リモデリングが生じ、海綿骨梁構造パラメータが増加することから、凸側終板と比べて骨強度が高く、固定術の移植母床として適していることが予想される。この仮説を検証するため、腰椎変性側弯患者の MDCT 画像データから、椎体終板の三次元骨梁構造計測と有限要素法による応力解析をおこない、凹側と凸側の骨強度を比較する。また、新しい脊椎固定術である CBT(Cortical Bone Trajectory)- PLIF と椎弓根スクリューを用いた古典的 PLIF について、1) スクリュー軌道の骨梁微細構造計測、2) 有限要素法を用い、10N.m のモーメント(屈曲・伸展・側屈・回旋) 負荷条件下における、椎体間スペーサーの von Mises 応力と椎体終板の Drucker-Prager 応力・最小主ひずみを解析し、前方支柱サポートの観点から低侵襲手術の有用性を評価する。

### (2) 「骨粗鬆症性椎体圧潰にともなう椎間孔内神経障害」

骨粗鬆症性椎体圧潰にともなう単根型の神経障害として、外側陥凹における脊柱管内狭窄のほかに椎間孔内での神経根圧迫が注目されているが、静的な画像診断での評価が困難なため、その発症機序はいまだ明らかでない。そこで、本症の臨床画像的特徴を解析するとともに椎間孔内狭窄の動的 simulation をおこない、病態に基づいた手術的治療について考察している。

### (3) 「腰椎椎間関節嚢腫における血腫形成の病態；tPA-MMP9 過剰発現による二次線溶亢進の関与」

画像診断の進歩とともに、腰椎椎間関節近傍嚢腫の診断が容易になり、その発生には黄色靭帯の変性や椎間関節との交通などが関与することが知られている。同疾患ではしばしば血腫をともない圧迫性神経障害をきたすことが示唆されているが、その病態は明らかでない。そこで、嚢腫被膜で過剰発現している tPA を介した二次線溶の亢進とその下流で作用する MMP-9 の活性化および VEGF の傍分泌作用が血腫形成の関与するかどうか検討している。

### (4) 「腸骨スクリューを用いた腰仙椎固定術の有限要素法による評価」

腰仙椎固定の尾側端アンカーとして、腸骨内板から背側へ挿入する腸骨スクリューを用いた腰仙椎固定術；LSI (Low-profile S1-Iliac) 法を開発し、アンカースクリューとして S1 椎弓根に加わる応力を効果的に腸骨へ分散し、腰仙椎固定の安定性を高め、優れた臨床成績が得られることを報告した。そこで、その固定強度と応力の分散について生体力学的評価をおこない、従来の S2AI (S2 alar iliac) 法との相違について比較検討している。

## 【学会発表、講演など】

1. 高石官成: Low-profile S1-Iliac screw を用いた腰仙椎固定術の治療成績 —解剖学的パラメータと至適刺入法の検討.第 42 回日本脊椎脊髄病学会 (2013 年 4 月 25～27 日,沖縄)

2. 高石官成, 河野亨, 駒形正志: 単根の神経根型障害を呈する骨粗鬆症性椎体圧潰の病態と手術的治療の検討、第 42 回日本脊椎脊髄病学会 (2013 年 4 月 25~27 日, 沖縄)
3. 高石官成: Low profile iliac screw を用いた腰仙椎固定術の刺入軌道と生体力学的検討. 第 3 回 Mechanical Finder ユーザー研究会 (2013 年 8 月 17 日, 東京)
4. 高石官成, 白石建, 河野仁, 斉藤正史: Cortical bone trajectory screw を用いた腰椎椎体間固定術における前方支柱安定性の生体力学的評価、第 22 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会 (2013 年 10 月 24~26 日, 高知)
5. 高石官成, 河野仁, 斉藤正史: Low profile iliac screw を用いた腰仙椎固定術の刺入軌道と生体力学的検討. 第 22 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会 (2013 年 10 月 24~26 日, 高知)

#### 【セミナー・大学院特別講義】

1. 医学総研究所主催シンポジウム・大学院特別講義  
骨梁微細構造からみる整形外科疾患の病態評価  
高石官成  
平成25年1月21日 東京医科大学病院 臨床講堂

#### 【社会活動】

1. 東京青山ロータリークラブ・連合三田会卓話  
変形性膝関節症と腰部脊柱管狭窄症 - 膝や腰の痛みに関する最近の知見  
高石官成  
平成25年7月30日 青山ダイヤモンドホール

# 分子予防医学寄附講座

## (Department of Molecular Preventive Medicine)

### 【研究スタッフ】

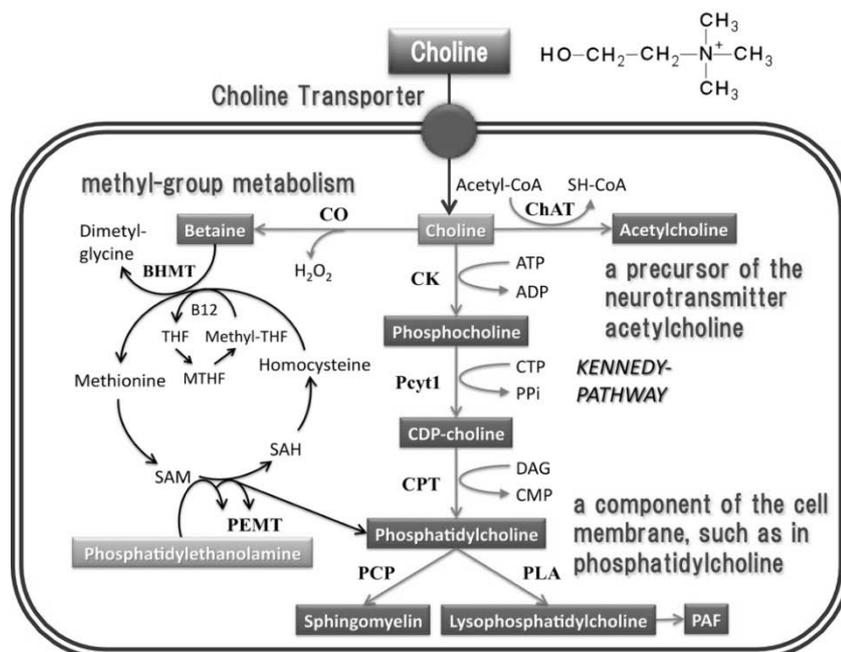
准教授	稲津 正人	
客員准教授	山中 力	
社会人大学院生	田口 千聡	(麻醉科学講座)
社会人大学院生	屋良 美紀	(麻醉科学講座)
社会人大学院生	齋木 巖	(麻醉科学講座)
社会人大学院生	原 直美	(麻醉科学講座)

### 【研究概要】

コリンは全ての細胞にとって重要な役割を果たすバイオフィクターの一つであり、細胞膜の主要な構成成分であるリン脂質のフォスファチジルコリンやスフィンゴミエリンの合成に必須である。また、神経伝達物質のアセチルコリン、脂質メディエーターの血小板活性化因子やメチル基供与体のベタインなどの前駆体としても利用されている。このようにコリンは細胞内に取り込まれた後、生体にとって必要な分子へと代謝され、様々な生理

機能に与関することが知られている (Fig. 1)。従って、コリンを利用するためには細胞内に取り込む必要があり、細胞膜を通過するにはキャリアータンパクの存在が必要である。

コリンの細胞内への輸送は、これらの代謝系の律速段階として重要な機能であり、トランスポーターを介することが知られている。現在、コリンを輸送することが知られているトランスポーターは、コリン



に特異的なトランスポーターとして、高親和性のコリントランスポーターである high-affinity choline transporter 1 (CHT1) と中間的な親和性を有する choline transporter-like proteins (CTLs) およびコリンに対する特異性が低い organic cation transporters (OCTs) の 3 つのグループに分類される (Table 1)。それぞれのトランスポーターは、組織分布、コリンとの親和性、コリンアナログでコリン取り込み阻害剤である hemicholinium-3 の感受性、ナトリウム依存性、輸送基質などが異なる特性を有している。

Table 1

Properties of choline transporters					
Protein name	Tissue Distribution	<i>K<sub>m</sub></i> for Choline	Sensitivity of HC-3 ( <i>K<sub>i</sub></i> )	Sodium-Dependency	Substrates
CHT1 (SLC5A7)	Brain, Spinal cord	< 10 $\mu$ M	50 - 100 nM	Yes	Choline
CTL1 (SLC44A1)	Multiple tissues (Brain, colon, etc)	10 - 50 $\mu$ M	10 - 100 $\mu$ M	No	Choline, Organic cations
CTL2 (SLC44A2)	Tongue, Muscle, Kidney, Lung, Inner ear	unknown	unknown	unknown	Choline
CTL3 (SLC44A3)	Kidney, Colon	unknown	unknown	unknown	unknown
CTL4 (SLC44A4)	Intestine, Kidney Stomach	unknown	unknown	unknown	unknown
CTL5 (SLC44A5)	Spinal cord	unknown	unknown	unknown	unknown
OCT1 (SLC22A1)	Liver, Kidney, Intestine, Brain	300 - 400 $\mu$ M	Low (250 $\mu$ M)	No	Organic cations
OCT2 (SLC22A2)	Kidney, Brain	100 - 500 $\mu$ M	Low (250 $\mu$ M)	No	Organic cations

CHT: high-affinity choline transporter, CTL: choline transporter-like protein, OCT: organic cation transporter

近年、癌の画像診断において  $^{11}\text{C}$ -choline や  $^{18}\text{F}$ -choline を用いた PET/CT が利用されるようになり、多くの癌種においてコリンの腫瘍への集積性が明らかとなっている。従って、癌細胞はコリンを積極的に細胞内に取り込み細胞増殖に利用していることが推察される。しかしながら、癌細胞に機能発現しているコリントランスポーターは明らかにされていない。我々は、各種癌細胞に機能発現するコリントランスポーター分子の同定とその機能阻害による治療への応用について検討している。

## 【研究内容】

### 1. 小細胞肺癌細胞におけるコリントランスポーターの機能解析

小細胞肺癌細胞には choline transporter-like protein 1 (CTL1) が高発現しておりコリン輸送を担っていることが明らかになった。さらに、CTL1 特異的 siRNA によりコリン

取り込みの抑制のみならず細胞増殖が抑制され、Caspase-3/7 活性の上昇が認められた。CTL1 を介したコリン輸送阻害がアポトーシスを誘導することが明らかとなった。さらに、取り込まれたコリンはアセチルコリン合成に利用されていることも明らかとなった。合成されたアセチルコリンは M3 受容体を介して細胞増殖に関与しており、M3 受容体阻害剤により抑制された。小細胞肺癌細胞は、非神経性アセチルコリン系が存在しオートクリン/パラクリンシステムにより細胞増殖を調節している。また、コリントランスポーター機能は、リン脂質やアセチルコリン合成の律速段階として機能していることが明らかとなった。小細胞肺癌細胞に機能発現している CTL1 は、癌治療の標的分子になりうると思われる。これらの成果は、学術論文 (Inazu et al. *Pharmacol Res* 2013 76 119-131) として報告し、Most Downloaded Articles の第 10 位にランクされている。

## 2. グリオーマ細胞におけるコリントランスポーターの機能解析と抗癌剤の影響

グリオーマ細胞におけるコリン取り込みは2つのコンポーネントからなっており、高親和性と低親和性のトランスポーターの存在が確認され、それぞれ choline transporter-like protein 1 (CTL1) と CTL2 がコリン輸送を担っていることを見出した。2種類のグリオーマ細胞株 A-172 と U-251MG 細胞を用いて細胞増殖におよぼすコリンの影響について検討した。培養液中のコリンを除くと U-251MG 細胞では細胞増殖が抑制され細胞死が誘導された。一方、A-172 細胞はコリン欠乏培地でも細胞増殖に影響が認められなかった。A-172 細胞は主に CTL1 が高発現し、U-251MG 細胞では CTL2 が高発現していた。よって、グリオーマ細胞の種類によってコリンへの依存性が異なっていることが明らかとなった。さらに、抗ガン剤のコリン取り込みに対する影響においても、コリン取り込みは U-251MG 細胞では抑制されたが A-172 細胞では影響がなかった。即ち、抗がん剤の感受性とコリン取り込み機構が関連していることが示唆された(Taguchi et al. *Biochemical Pharmacol.* in press)。

## 3. 前立腺癌細胞におけるコリントランスポーターの機能解析

前立腺癌において choline-PET による画像診断の有用性が報告されておりコリンの集積性が確認されている。しかしながら、コリントランスポーターの分子の実体は明らかになっていない。我々は、前立腺癌細胞株の LNCaP 細胞を用いてコリントランスポーター分子の機能解析を行っている。LNCaP 細胞には choline transporter-like protein 4 (CTL4) が高発現しており、コリン取り込みは、プロトン ( $H^+$ ) との交換輸送であることを見出した。また、ナトリウム非依存性のコリン取り込み作用を有していた。現在、前立腺癌の治療薬であるフルタミドのコリン取り込み作用に及ぼす影響と細胞増殖との関連性について検討している。本研究は、社会人大学院生の齋木先生の研究テーマである。

#### 4. ヒト胎盤絨毛細胞におけるコリントランスポーターの機能解析

コリンは細胞膜の主要成分のリン脂質であるフォスファチジルコリンやスフィンゴミエリンの前駆体であり、胎児の成長には欠かせない分子である。しかしながら、母体から胎児へのコリン輸送に関する研究は少なく、胎盤絨毛細胞に機能発現するコリントランスポーター分子は未だ同定されていない。我々は、血液胎盤関門のモデル細胞であるヒト胎盤絨毛細胞株 JEG-3 細胞を用いてコリントランスポーターの機能解析を行っている。JEG-3 細胞は、Na<sup>+</sup> 非依存性および pH 依存性のコリン取り込み作用を有しておりコリンアナログの HC-3 感受性であった。Real-time PCR 解析により、CTL2 mRNA が主に発現しており、CTL2 および CTL3 も僅かながら発現していた。Kinetics 解析より、高親和性と低親和性の 2 種類の取り込み機構の存在が明らかとなった。現在、機能阻害実験および Western blot 解析によりコリントランスポーター分子の特性を解析中である。本研究は、社会人大学院生の屋良先生の研究テーマである。

##### 【学術論文・総説など】

1. Inazu M, Sasaki J, Moriyama M, Hosoya R, Tai R. Functional analysis of choline transporter in pancreatic cancer cells. *J Pharmacol Sci.* 2013 121 (suppl.1): 198P
2. Inoue H, Inazu M, Tashiro M, Konishi M. Inhibition of MIC/TRPM7 channel impairs insulin-dependent glucose uptake in adipocytes. *J Physiol Sci.* 2013 63 (suppl.1): S250
3. Moriya S, Che XF, Komatsu S, Abe A, Kawaguchi T, Gotoh A, Inazu M, Tomoda A, Miyazawa K. Macrolide antibiotics block autophagy flux and sensitize to bortezomib via endoplasmic reticulum stress-mediated CHOP induction in myeloma cells. *Int J Oncol.* 2013 42 (5):1541-1550
4. Hurd TW, Otto EA, Mishima E, Gee HY, Inoue H, Inazu M, Yamada H, Halbritter J, Seki G, Konishi M, Zhou W, Yamane T, Murakami S, Caridi G, Ghiggeri G, Abe T, Hildebrandt F. Mutation of the Mg<sup>2+</sup> transporter SLC41A1 results in a nephronophthisis-like phenotype. *J Am Soc Nephrol.* 2013 24(6):967-977
5. Inazu M, Yamada T, Kubota N, Yamanaka T. Functional expression of choline transporter-like protein 1 (CTL1) in small cell lung carcinoma cells: A target molecule for lung cancer therapy. *Pharmacol Res.* 2013 76: 119-131

##### 【学会発表、講演など】

1. Inazu M, Yamada T, Kubota N, Yamanaka T, Tajima H: Functional expression of choline transporter-like proteins in small cell lung carcinoma cells: A target molecule for lung cancer therapy (Dubai, UAE, Feb 18-21, 2013)
2. Inazu M, Sasaki J, Moriyama M, Hosoya R, Tai R. Functional analysis of choline transporter in pancreatic cancer cells. 第 86 回日本薬理学会年会 (2013 年 3 月 21~23 日、福岡)

3. 田口 千聡、荒井 美紀、石田 裕介、齋木 巖、原 直美、内野 博之、稲津 正人：ヒト神経膠芽腫細胞株 A-172 細胞におけるコリントランスポーターの機能解析とプロポフォールによる影響 第 17 回日本神経麻酔・集中治療研究会 (2013 年 4 月 12~13 日、東京)
4. 森谷 昇太、車 暁芳、阿部 晃久、友田 燐夫、宮澤 啓介、小松誠一郎、川口 寛博、後藤 明彦、稲津 正人：細胞内タンパク分解系を標的としたマクロライド系抗生剤とボルテゾミブとの併用による多発性骨髄腫の新規治療法の検討 第 171 回東京医科大学医学会総会 (2013 年 6 月 1 日、東京)
5. 田口 千聡、荒井 美紀、石田 裕介、齋木 巖、原 直美、内野 博之、稲津 正人：ヒト神経膠芽腫細胞におけるコリントランスポーターの機能解析 第 171 回東京医科大学医学会総会 (2013 年 6 月 1 日、東京)
6. 稲津 正人、山田 朋子、久保田 信雄、山中 力：ヒト小細胞肺癌細胞に機能発現する choline transporter-like protein 1 (SLC44A1) はアセチルコリン合成と細胞増殖に関与する 第 8 回トランスポーター研究会年会 (2013 年 6 月 15 日、熊本)
7. 三島 英換、井上 華、Toby Hurd、稲津 正人、山田 正臣、関 常司、小西 真人、Friedhelm Hildebrand、阿部 高明：Mg<sup>2+</sup>輸送体 SLC41A1 の変異は嚢胞性腎疾患ネフロン癆を引き起こす 第 8 回トランスポーター研究会年会 (2013 年 6 月 15 日、熊本)
8. Inazu M and Yamanaka T. Choline transporter-like proteins (SLC44 family) as a novel molecular target for cancer therapy. BioMedical Transporters 2013 (St Moritz, Switzerland, August 11-15, 2013)
9. 稲津 正人：コリントランスポーターを標的としたがん治療薬の開発 戦略的研究推進プログラム (拠点形成型) 次世代重点研究プログラム 薬学・医学・がん研・遺伝子研究施設連携 第 1 回学術講演会 (2013 年 9 月 3 日、金沢)
10. 井上 華、田代 倫子、小西 真人、稲津 正人 MIC/TRPM7 チャネルの抑制は脂肪細胞におけるインスリン依存性グルコース取り込みを抑制する 第 172 回東京医科大学医学会総会 (2013 年 11 月 2 日、東京)
11. 富田 隆義、小西 花恵、小野寺 翔、鈴木 理紗、野中 学、稲津 正人 鼻茸線維芽細胞におけるコリントランスポーターの同定とその機能解析 第 172 回東京医科大学医学会総会 (2013 年 11 月 2 日、東京)

戦略的研究推進プログラム（拠点形成型）次世代重点研究プログラム薬学・医学・がん研・遺伝子研究施設連携学術講演会のポスター

戦略的研究推進プログラム（拠点形成型）  
次世代重点研究プログラム  
薬学・医学・がん研・遺伝子研究施設連携  
**Transcriptotherapeuticsの創出と  
医療への展開**

多型 Transcriptomics  
臨床表現型

**第1回 学術講演会**  
日時:平成25年9月3日(火) 16:00-18:00  
場所:金沢大学 自然科学1号館 薬学プレゼンテーション室

16:00-17:00 座長 玉井 郁巳  
**コリントランスポーターを標的とした  
がん治療薬の開発**  
東京医科大学 医学総合研究所  
**稲津 正人**

17:00-18:00 座長 中西 猛夫  
**がんの診断・治療の分子標的としての  
アミノ酸トランスポーター**  
大阪大学大学院 医学系研究科  
**金井 好克**

プロジェクト代表: 医薬保健研究域・薬学系薬物動態 中西猛夫  
問合せ先 薬物動態学 中西 (076-234-4421/4478, nakantish@p.kanazawa-u.ac.jp)  
または福田 (076-234-4479, mfukuda@p.kanazawa-u.ac.jp)

#### 【特許申請】

なし

#### 【研究費取得】

2. 稲津 正人: 文部科学研究費補助金 基盤研究 (C)、分担研究、「呼吸器線維芽細胞におけるコリントランスポーターの同定とその機能解析」

#### 【学生教育】

1. 稲津 正人: 東京医科大学・医学部 3 年生、薬理学講義「基本概念 II:イオンチャネルとトランスポーター」「基本概念 IV:自律神経系」「脂質異常症治療薬」「麻酔薬鎮静催眠薬」
2. 稲津 正人: 東京医科大学・医学部 3 年生、薬理学実習「全身麻酔および血圧に関する実習」
3. 稲津 正人: 東京医科大学・医学部 3 年生、グループ別自主研究「鼻茸線維芽細胞におけるコリントランスポーターの機能解析」
4. 稲津 正人: 東京医科大学・大学院医学修士、「トランスポーターの基礎」「糖尿病治療の分子薬理学」「脂質異常症治療薬」
5. 稲津 正人: 文京学院大学・保健医療学部、臨床検査学科 1 年生、「生理学」
6. 稲津 正人: 湘南医療福祉専門学校、東洋療法科 1 年生「生理学」、3 年生「薬理学」
7. 稲津 正人: 横浜市医師会 保土谷看護専門学校・看護学科 2 年生、「薬理学」

### 【セミナー・大学院特別講義】

なし

### 【社会活動】

1. 稲津 正人：第 22 回神経行動薬理若手研究者の集い 世話人
2. 稲津 正人：第 8 回トランスポーター研究会年会 世話人、組織委員
3. 稲津 正人：公益社団法人 日本薬理学会 学術評議員



スイスのサンモリッツで開催された BioMedical Transporter 2013 に参加し、世界のトランスポーター研究者が集結しました。

# 未来医科学研究寄附講座

## (Department of Future Medical Science)

### 【研究スタッフ】

教授	中島 利博
講師	藤田 英俊
研究員	柴田 勝一郎
客員研究員	中谷 裕
客員研究員	岡村 聡子

### 【研究概要】

#### 設立の目的

これまで人類が経験したことのない超高齢化社会と飽食の時代を迎え、国民の大きな関心は健康的で活動的な生活である。それを阻む代表的な病態がロコモティブシンドロームとメタボリックシンドロームであることは明白である。関節痛を訴える患者数は全国で約 800 万人、関節リウマチは 80 万人、肥満に関しては成人の男性約 30 %、女性約 20 % と推定され、医療政策上今世紀の最大の問題となっている。これらの予防、すなわち関節の健全性、ダイエット効果を謳ったサプリメントが世にあふれていることも事実である。

中島らはロコモティブシンドロームの代表的疾患である関節リウマチの関節より E3 ユビキチンリガーゼ シノビオリンを発見した。同遺伝子が癌、肝硬変、さらに代謝性疾患に密接に関与することを世界に先駆けて報告している。本寄付講座は、2013 年 11 月に医療法人さくらの里 だいいちリハビリテーション病院、医療法人緑風会 海里マリン病院、株式会社 F.M.S、株式会社東洋丹芝園により設立された。大学における先端科学のノウハウを活用し、シノビオリン抑制剤開発の過程で見出した天然物を含むサプリメントの薬理作用の分子メカニズムを明らかにし、国民へ科学的裏付けのあるサプリメントを提供するためのプラットフォームを形成する。また、これらの成果は学術論文、知財、学生などへのセミナー・啓蒙・教育に努める。

### 【学術論文・総説など】

1. Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Kanazawa T, Ito K, Yamano Y, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K. The Japanese version of the modified ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. *Mod Rheumatol*. 2013 23(5): 846-850.

2. Ando H, Sato T, Tomaru U, Yoshida M, Utsunomiya A, Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Coler-Reilly A, Shimizu Y, Yudoh K, Hasegawa Y, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Yamano Y. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain* 2013 136 (9): 2876-2887.
3. Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, Araya N, Yagishita N, Ando H, Yamauchi J, Inoue E, Ueno T, Hasegawa Y, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Izumo S, Yamano Y. CSF CXCL10, CXCL9, and Neopterin as Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 7(10): e2479
4. Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Okamura S, Ito K, Yamano Y, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K. Vulnerability to traumatic stress in fibromyalgia patients: 19 month follow-up after the great East Japan disaster. *Arthritis Research & Therapy* 2013 15:R130
5. Toyoda Y, Tabata S, Kishi J, Kuramoto T, Mitsuhashi A, Saijo A, Kawano H, Goto H, Aono Y, Hanibuchi M, Horikawa H, Nakajima T, Furukawa T, Sone S, Akiyama SI, Nishioka Y. Thymidine phosphorylase regulates the expression of CXCL10 in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheumatol*. 2013 66(3):560-568
6. Wu T, Zhao F, Gao B, Tan C, Yagishita N, Nakajima T, Wong PK, Chapman E, Fang D, Zhang DD. Hrd1 suppresses Nrf2-mediated cellular protection during liver cirrhosis. *Genes Dev*. in press
7. Araya N, Sato T, Ando H, Tomaru U, Yoshida M, Coler-Reilly A, Yagishita N, Yamauchi J, Hasegawa A, Kannagi M, Hasegawa Y, Takahashi K, Kunitomo Y, Tanaka Y, Nakajima T, Nishioka K, Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y. Virus induces Th1-like state in CD4+CCR4+T-cells in HTLV-1-associated 1 myelopathy. *J Clin Invest* in press

#### 【学会発表、講演など】

1. Nakajima T: Synoviolin rheumatoid arthritis to metabolic disorders. Shanghai-Tokyo Workshop on Rheumatology 2013 (Shanghai, China, Mar 30- Apr 1, 2013)
2. 小松梨恵、藤井亮爾、佐藤知雄、山野嘉久、遊道和雄、別府諸兄、西岡久寿樹、中島利博: 滑膜炎関連因子 SPACIA1 による CDK6 の遺伝子発現調節機構の解析、第 57 回日本リウマチ学会 総会・学術集会 (2013 年 4 月 18~20 日、京都)
3. 中島若巳、荒谷聡子、藤田英俊、西岡久寿樹、中島利博、瀬戸口靖弘: 変異型肺サーファクタント蛋白 C による間質性肺炎におけるシノビオリンの役割、第 171 回東京医科大学医学会総会 (2013 年 6 月 1 日、東京)
4. Nakajima T, Fujita H, Aratani S, Yagishita N: Synoviolin rheumatoid arthritis to metabolic disorders. 5th Annual Ubiquitin Drug Discovery & Diagnostics Conference 2013 (Philadelphia, USA, Jul 22-24, 2013)

5. Aratani S, Fujita H, Yagishita N, Nishioka K, Nakajima T: Synoviolin inhibitors have anti-obesity activity. 5th Annual Ubiquitin Drug Discovery & Diagnostics Conference 2013 (Philadelphia, USA, Jul 22-24, 2013)
6. Fujita H, Yagishita N, Aratani S, Nishioka K, Nakajima T: The role of Synoviolin in weight control. 5th Annual Ubiquitin Drug Discovery & Diagnostics Conference 2013 (Philadelphia, USA, Jul 22-24, 2013)
7. Omurzakov N, Djumagulova A, Nakajima T: Prevalence of Group A b-hemolytic streptococcus and clinical functional peculiarities assessment of rheumatic fever in the Kyrgyz republic Symposium of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology in conjunction with 2nd Indonesia-Japan Rheumatology Forum (IJREF), (Bali, Indonesia, Aug 30 – Sep 1, 2013)
8. 中島利博: 東京医科大学一霞が関アーバンクリニックー高知だいいちリハビリテーション病院を中心とした線維筋痛症のプラットフォームの構築とその成果、日本線維筋痛症学会 第 5 回学術集会「招待講演」(2013 年 10 月 5~6 日、横浜)
9. 中島若巳、薦田昭宏、澁谷美雪、河手真理子、中谷孝、榎田浩史、中島利博: 線維筋痛症患者に対する星状神経節近傍キセノン光治療の効果、日本線維筋痛症学会 第 5 回学術集会 (2013 年 10 月 5~6 日、横浜)
10. 薦田昭宏、窪内郁恵、橋本聡子、中島若巳、堤克義、梅原由香里、澁谷美雪、岡村聡子、中谷孝、中島利博: 線維筋痛症の歩行障害について、日本線維筋痛症学会 第 5 回学術集会 (2013 年 10 月 5~6 日、横浜)
11. 山野嘉久、渡邊修、西岡健弥、臼井千恵、長田賢一、荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、中村郁朗、岡寛、中島利博、西岡久寿樹: FM 患者における抗電位依存性 K<sup>+</sup>チャネル (VGKC) 複合体抗体の高い陽性率、日本線維筋痛症学会 第 5 回学術集会 (2013 年 10 月 5~6 日、横浜)
12. 荒谷聡子、臼井千恵、山野嘉久、西岡健弥、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、長田賢一、中村郁朗、西岡久寿樹、中島利博: 抗疼痛薬による肥満と小胞体ストレスの関与、日本線維筋痛症学会 第 5 回学術集会 (2013 年 10 月 5~6 日、横浜)
13. 西森美佐子、尾崎鈴子、梅原由加里、岡村聡子、澁谷美雪、荒谷聡子、中島若巳、堤克嘉、上村致信、中谷孝、中島利博: 線維筋痛症における関節超音波所見と疾患活動性の検討、日本線維筋痛症学会 第 5 回学術集会 (2013 年 10 月 5~6 日、横浜)
14. 岡村聡子、島津央、薦田昭宏、西森美佐子、梅原由加里、澤井健、澁谷美雪、中島若巳、堤克嘉、上村致信、中谷孝、中島利博: 線維筋痛症に対する治療 (医学的介入) 効果について、日本線維筋痛症学会 第 5 回学術集会 (2013 年 10 月 5~6 日、横浜)
15. 藤田英俊、荒谷聡子、中島若巳、西岡久寿樹、中島利博、諸田沙織、内野博之、須藤カツ子: E3 ユビキチンリガーゼであるシノビオリンによる体重制御機構、第 172

回東京医科大学医学会総会（2013年11月2日、東京）

16. 藤田英俊、八木下尚子、荒谷聡子、西岡久寿樹、中島利博: シノビオリンによる新規エネルギー代謝制御機構、第90回東京医科大学・東京薬科大学・免疫アレルギー研究会（2013年11月5日、東京）
17. 中島若巳、荒谷聡子、藤田英俊、西岡久寿樹、榎田浩史、瀬戸口靖弘、中島利博: シノビオリンを中心とした変異型肺サーファクタント蛋白 C による間質性肺炎の分子病態モデル、日本肺サーファクタント・界面医学会 第49回学術研究会（2013年11月16日、東京）
18. 藤田英俊: E3 ユビキチンリガーゼであるシノビオリンによる体重制御機構 東京医科大学記念館ポスター発表懇談会（2013年11月27日、東京）
19. 中島利博: 新規タンパク質・脂質の共役的分解経路の発見と創薬開発への展開ーロコモティブ症候群とメタボリック症候群の新たな接点ー、第3回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム「特別講演」（2013年12月14日、東京）
20. 藤田英俊、荒谷聡子、八木下尚子、諸田沙織、内野博之、稲津正人、臼井正彦、西岡久寿樹、中島利博: シノビオリンによる新規エネルギー代謝制御機構の発見、第3回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム（2013年12月14日、東京）
21. 荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子、西岡久寿樹、中島利博: リウマチと肥満を標的としたシノビオリン阻害剤の創薬開発研究の展開、第3回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム（2013年12月14日、東京）
22. 中島若巳、荒谷聡子、藤田英俊、榎田浩史、西岡久寿樹、瀬戸口靖弘、中島利博: サーファクタントタンパク質 SP-C 遺伝子変異をモデルとした肺線維症発症の分子機序へのアプローチ、第3回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム（2013年12月14日、東京）

#### 【特許申請】

1. 発明の名称: 小胞体ストレスシグナルを抑制することによる、薬剤の副作用としての体重増加や肥満を防止するために用いられる肥満防止剤  
発明者: 中島利博、荒谷聡子、臼井千恵、山野嘉久、西岡健弥、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、中村郁朗、西岡久寿樹  
出願人: 株式会社エム・エス・エス  
出願日: 2013年6月10日  
国内外の別: 国内

#### 【研究費取得】

1. 中島 利博: 文部科学研究費補助金 基盤研究 (B) (海外学術調査)、研究代表、「中央アジアで蔓延するリウマチ性心疾患総合対策のための分子疫学的研究」

2. 藤田 英俊: 文部科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究、「放射線による転移制御機構の分子基盤の確立」
3. 中島 利博: 文部科学研究費補助金 基盤研究 (C) 、研究分担、「加齢依存症変形関節症に関わる新規クロマチン蛋白」
4. 中島 利博: 厚生労働省科学研究費補助金 慢性の痛み対策研究事業、研究分担、「線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛機序の解明と治療法の確立に関する研究」
5. 藤田 英俊: アストラゼネカ・R&D・グラント 2013、研究代表、「The role of a novel factor in glucose metabolism」

### 【学生教育】

中島 利博: 東京医科大学・大学院 共通基礎講義「科研費申請について」  
平成 25 年 12 月 11 日

### 【セミナー・大学院特別講義】

1. 東京医科大学医学総合研究所シンポジウム (イノベーションシリーズ Vol.2) 運動機能再生の最近の進歩  
タイトル: シノビオリンが拓く運動器再建へのロードマップ  
講師: 東京医科大学 医学総合研究所 教授 中島 利博  
日時: 平成 25 年 1 月 21 日 東京医科大学病院 臨床講堂:
2. キルギス共和国経済セミナー  
タイトル: キルギス共和国で必要とされている医療援助の現状についてーリウマチ熱・心弁膜症牧畜再興感染、パンデミック感染 -  
講師: 東京医科大学 医学総合研究所 教授 中島 利博  
日時: 平成 25 年 2 月 7 日 鹿児島県文化センター宝山ホール
3. 香川バイオミーティング  
タイトル: 線維筋痛症、関節リウマチを中心としたリウマチ性難治性疾患に対する包括的アプローチ  
講師: 東京医科大学 医学総合研究所 教授 中島 利博  
日時: 平成 25 年 4 月 27 日 ロイヤルパークホテル高松
4. NPO 飛鳥医療福祉研究会学習会  
タイトル: リウマチ性疾患の現在ー過去ー未来への挑戦ー基盤研究ー起業・創薬ー国際貢献ー  
講師: 東京医科大学 医学総合研究所 教授 中島 利博  
日時: 平成 25 年 6 月 15 日 樫原文化会館
5. 大塚製薬 (株) 社内勉強会  
タイトル: 線維筋痛症と RLS について

講師：東京医科大学 医学総合研究所 教授 中島 利博

日時：平成 25 年 6 月 20 日 大塚製薬（株）高知出張所

6. KKJ セミナー 科研費の申請・獲得策とその実際Ⅲ

タイトル：公的資金獲得のための 3 年間の取り組み～学長（リーダーシップ）－研究支援課（事務担当）－医学総合研究所（研究者）による三位一体の改革について～

講師：東京医科大学 医学総合研究所 教授 中島 利博

日時：平成 25 年 8 月 5 日 剛堂会館（明治薬科大学）会議室

7. 科研費アーリープリペアリングセミナー

タイトル：計画調書の書き方

講師：東京医科大学 医学総合研究所 教授 中島 利博

日時：平成 25 年 8 月 29 日 東京医科大学病院 第一研究教育棟 3 階講堂

**【社会活動】**

1. 中島 利博：キルギス共和国 国家顧問（保健分野）
2. 中島 利博：NPO 法人 シルクロードの健康的な未来を考える会 代表
3. 中島 利博：日本リウマチ学会 評議員
4. 中島 利博：日本臨床リウマチ学会 評議員
5. 中島 利博：日本線維筋痛症学会 理事
6. 中島 利博：高知新聞「健康の連絡便」に月 1 回寄稿
7. 中島 利博：日本キルギス交流協会 副会長



**学校法人 東京医科大学**  
**〒160-8402 東京都新宿区新宿6-1-1**  
**電話 大代表03-3351-6141**

- ◆ 東京医科大学 医学総合研究所  
〒160-8402 東京都新宿区新宿 6-1-1  
所長 西岡 久寿樹  
電話 大学内線 301  
E-mail [imse-sec@tokyo-med.ac.jp](mailto:imse-sec@tokyo-med.ac.jp)  
URL <http://www.tokyo-med.ac.jp/ims/>
  
  - 免疫制御研究部門  
教授 善本 隆之（大学内線 431）  
E-mail [yoshimot@tokyo-med.ac.jp](mailto:yoshimot@tokyo-med.ac.jp)
  
  - 分子腫瘍研究部門  
教授 大屋敷純子（病院内線 3915）  
E-mail [junko@tokyo-med.ac.jp](mailto:junko@tokyo-med.ac.jp)
  
  - 運動器科学研究部門  
教授 中島 利博（大学内線 478）  
E-mail [marlin@tokyo-med.ac.jp](mailto:marlin@tokyo-med.ac.jp)
  
  - 難病分子制御学部門  
兼任教授 西本 憲弘（大学内線 301）  
E-mail [nishimot@tokyo-med.ac.jp](mailto:nishimot@tokyo-med.ac.jp)
  
  - 知的財産・技術移転部門  
准教授 稲津 正人（大学内線 209）  
E-mail [inazu@tokyo-med.ac.jp](mailto:inazu@tokyo-med.ac.jp)
  
  - 臨床共同研究センター  
分子・細胞部門（病院内線 6141）  
病理・画像部門 (PHS 63605)
- 
- ◆ 東京医科大学病院  
〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1  
電話 大代表 03-3351-6141
- 
- ◆ 東京医科大学 八王子医療センター  
〒193-0998 東京都八王子市館町 1163  
電話 大代表 0426-65-5611
- 
- ◆ 東京医科大学 茨城医療センター  
〒300-0395 茨城県稲敷郡阿見町中央 3-20-1  
電話 大代表 0298-87-1161