

# 医学総合研究所

Institute of Medical Science

2016 年度版 年報

Annual Report

2016



# 目 次

【巻頭言】 東京医科大学 理事長 白井正彦 .....	1
【ご挨拶】 東京医科大学 学長 鈴木 衛 .....	3
【ご挨拶】 医学総合研究所 所長 西岡久寿樹 .....	4
【医学総合研究所 教職員一覧】 .....	5
【医学総合研究所 組織図】 .....	8
【年間行事】 .....	9
【研究業績】	
I. 所長室 .....	11
II. 研究部門	
◆基盤研究領域	
1) 免疫制御研究部門 教授 善本隆之 .....	15
2) 分子腫瘍研究部門 教授 大屋敷純子 .....	24
3) 運動器科学研究部門 教授 中島利博 .....	32
4) 難病分子制御学部門 兼任教授 西本憲弘 .....	44
◆シンクタンク機構	
1) 知的財産探索・技術移転部門 准教授 稲津正人 .....	51
2) 臨床研究コンサルティング部門 兼任講師 磯村達也 .....	60
◆国際保健医療部門 教授 麦谷真里 .....	63
III. 共同利用研究部門	
◆臨床共同研究センター .....	64

・分子生物・細胞部門 教授 中島利博

・病理・画像部門 准教授 佐藤永一

◆中央校舎共同利用研究室 教授（室長） 稲津正人 .....	65
◆共同利用研究施設 利用状況 .....	67

#### IV. 関連講座

##### ◆寄附講座

1) 分子予防医学寄附講座 代表 稲津正人 .....	68
2) 未来医科学研究寄附講座 代表 中島利博 .....	76

##### ◆産学連携講座

バイオミメティックスシンポジウム幹細胞治療学研究講座 代表 中島利博 .....	87
---	----

**【編集後記】** 医学総合研究所 分子腫瘍研究部門 教授 大屋敷純子

## 巻頭言

東京医科大学創立 100 周年までの医学総合研究所（医総研）の活動と成果

学校法人東京医科大学  
理事長 臼井 正彦

医総研の 2016 年版年報の巻頭言を執筆する機会を頂き、大変光栄です。

医総研の設立の経緯は、1998 年 10 月に学長に就任した頃から、8 年先の創立 100 周年の機会に医科大学の使命である教育・研究・診療を充実させるために、抜本的に見直し、内容の充実と向上を図ることを考えたことにある。そこで、学長として教育と研究に目標値を決め進めることにした。教育では医学課程のゴールは医師国家試験の合格にあるので、100%合格を実現するために春、夏、



正月、国試直前強化合宿を教員の協力を得て実施した。その結果次第にそして年々合格率が上がると同時に多くの学生を医師として誕生させることができ、2016 年には、98.5%の合格率で 132 名の医師を誕生させ合格率は全国で第 3 位になった。

一方、研究についても当時は、ある幾つかの分野を除けばきわめて貧弱な状況にあり、例えば、科研費採択件数も採択金額も私立医科大学中ワースト 5 位以内に入っていた。他大学で活躍している研究者や基礎医学系研究者に改善すべき課題を色々と伺った。その結果、研究体制の充実を図り、将来の医学・医療に貢献する情報などを発信するには、横断的な研究体制や共同研究体制を構築することが重要であるとの事であった。当時の伊東洋理事長のご理解を得て医総研設立を企画した。この目的に理解を示された西岡久寿樹前聖マリアンナ医科大学難病治療研究センターセンター長を医総研の所長として迎え、創立 100 周年に向けて始動した。西岡所長は研究に興味を持つ医学生や若手の医師が研究をするための環境を整えること、科学研究助成金等の外的資金の獲得推進策の一つとして、科研費を応募した研究者へのフォローアップ補助金を設けること等を条件に、私立医科大学 29 校中 15 位以内の採択を目指して初期 6 年間の医総研の運営を始めた。そして、中島教授らと共に科研費獲得のための講演会、すなわち、申請の仕方、申請書の書き方の指導、申請書の校正などをされ、科研費獲得の増加を試みた。その結果、基礎医学や臨床医学各分野の努力や精進もあり 2016 年には 169 件が採用され、採択金額は 3 億 9 千万円に達し、約 6 年間で大幅な増加が達成されると共に、私立医科大学 29 校中ベスト 10 入りを果たした。また、医総研は寄付講座等の立ち上げにも努力され、

多くの外的研究資金を獲得し（約 8 億円）、かつこの期間に欧文論文 180 編、IF700 点以上を成し遂げた。

このように今日の本学研究分野における発展の一つとして、医総研の存在は大きく評価されるものである。医総研のこれまでの活動が基礎となり大学付属研究所としての申請もなされ、補助金取得も 2016 年度から可能となった。

当初企画した医総研の趣旨が、創立 100 周年記念として相応しいものとなり、リサーチマインドを持った学生や若手医師らにやる気を起こさせ、次世代の研究がより進歩、発展して行くことを心から期待する。

## ご挨拶

東京医科大学  
学長 鈴木 衛

難病治療研究センターに始まって発展し設立された医学総合研究所は、昨年5周年を迎えました。改めてお慶び申し上げます。本研究所では様々な基礎研究が展開され、大学院生や若い先生方が高度な技術を駆使して成果を上げています。研究の面白さや厳しさが次世代に伝わっていることと思います。



昨今は研究施設や設備の効率的な運用が特に求められるようになりました。新宿キャンパスの中央校舎共同利用研究室や西新宿キャンパスの臨床共同研究センターなどの活動状況を考え、医学総合研究所の中にこれらを合わせた共同研究利用施設を組織することになり、昨年、本研究所の組織が一部改編されました。この体制で私立大学等経常費補助金の特別補助を申請し、このたび獲得できる運びとなりました。研究組織の財政基盤は補助金や外部資金の獲得によって強化して行かねばなりません。組織の活性化は人的資源によるところが大きいと考えます。研究意欲の高い教員や学生の確保がきわめて重要です。本学では、研究に興味を持つ学生を発掘して研究医へと育てるコースや、大学院生の海外の連携校との交流などを計画中です。

多くの臨床例を日々経験する本学では、今後も臨床各科と密接に連携して研究を進め、新規診断法や治療法を開発していく必要があります。研究の活性化は学術、経営両面から私立医科大学の存在意義を高めることとなります。世界的に日本の大学の研究力低下が指摘されていますが、本学では研究と教育の activity が高く維持され、世界に発信できる研究成果が積み重ねられることを期待しています。

## ご挨拶

医学総合研究所  
所長 西岡久寿樹

本研究所は2010年1月に設立し、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、昨年、創設5周年の記念誌を発行いたしました。

本年もこれまで同様に医療分野にこだわることなく、様々なTOPICSを題材にセミナー・シンポジウムを主催し、これまで数多くの方々から頂いた御指導・御協力に加え、我々が独自に培った経験をもとにグローバル化に対応する唯一無二のユニークな研究所を目指し、10年、50年と先を見据えたGRANDデザインを設計して参りました。



お蔭様で医総研設立時に私達が当時の本学当局の関係者の皆さまにお約束したように医総研を中心とした本学の附属研究所のシステムを整えて参りました。この体制が認められ、本年4月1日から正式に日本私立医科大学協会から研究補助金を獲得できる体制になりました。この意義は極め大きく、十分な研究活動を継続していれば経常費が研究活動に対して常にサポートされるというものです。これに伴って今後は正式な附属医学研究所施設管理運営委員会の機能を充実させることが必須です。さらに産学連携の構築を行うとともに、各種の機能を有する研究ユニットを拡充し、大幅な補助金の増額を企てるという新たなミッションが本学に課せられたこととなります。

未だ様々な課題が山積しておりますが、今後もより優れた医科学研究に重点をおくと同時に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が必要であることはいうまでもありません。医科大学における基礎研究の重要性は臨床に直結するものであり、今後益々質の高い国際的な評価に耐えうる研究所となることが重要です。

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
<b>【研究部門】</b>		
<b>◆基盤研究領域</b>		
免疫制御研究部門	教授（部門長） 講師	善本隆之 溝口 出
分子腫瘍研究部門	教授（部門長） 講師（血液内科） 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（部門長） 講師（医師・学生・研究者支援センター）	中島利博 荒谷聡子
難病分子制御学部門	兼任教授（部門長） 助教（特任）	西本憲弘 村上美帆
運動機能再建部門	客員教授（部門長）	勝呂 徹
小児難病部門	客員教授（部門長）	横田俊平
<b>◆シンクタンク機構</b>		
知的財産探索・技術移転部門	教授（部門長）	稲津正人
臨床研究コンサルテーション部門	兼任講師（部門長）	磯村達也
<b>◆国際保健医療部門</b>	教授（部門長）	麦谷眞里
<b>◆医療政策部門</b>	客員教授（部門長）	辻 哲夫

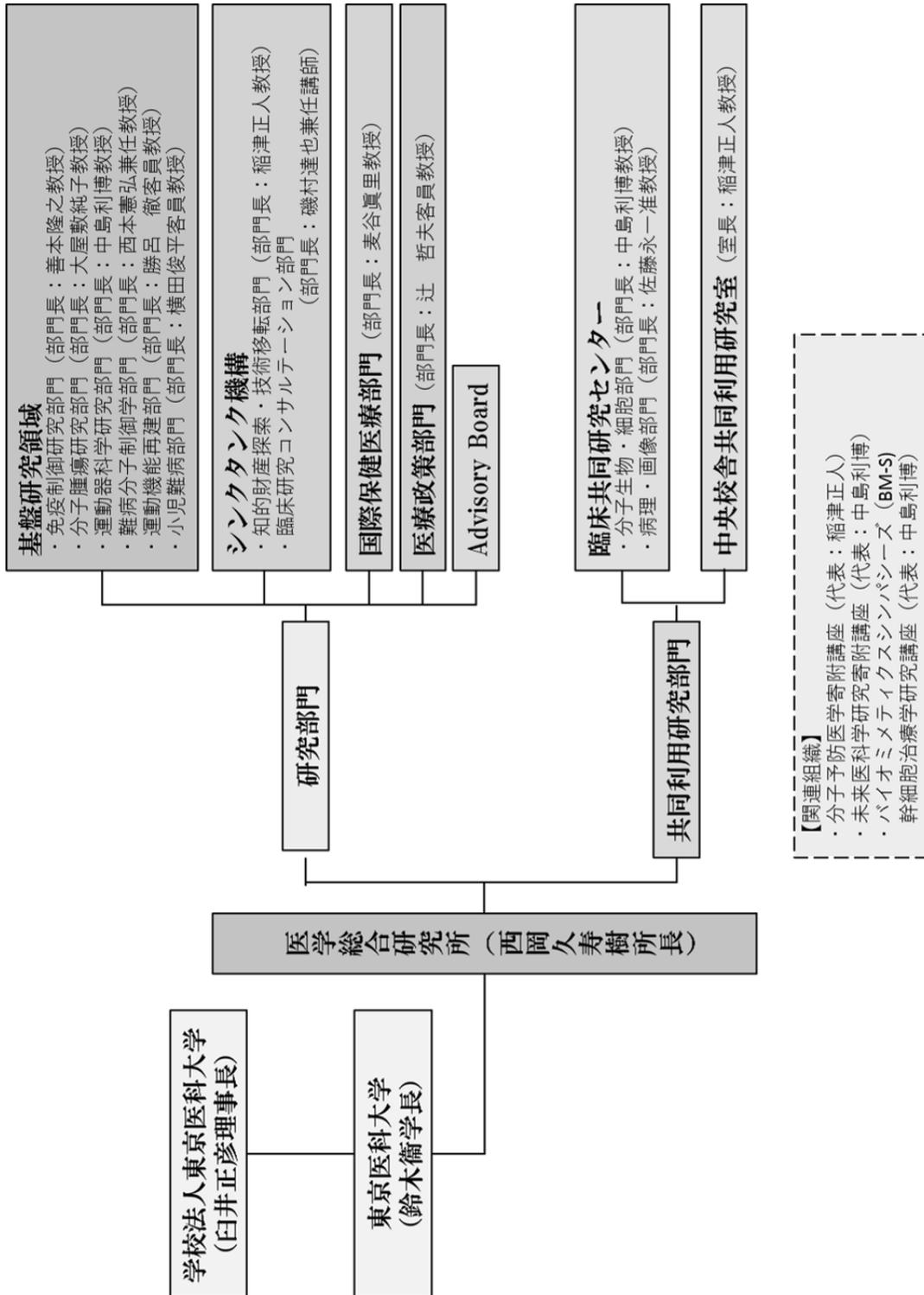


## 【客員教員 (Advisory Board)】

永田良一	客員教授	(株)新日本科学 代表取締役社長
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
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
松野博明	客員准教授	医療法人社団松緑会 松野リウマチ整形外科 理事長

※職名・所属部署等は 2016 年 12 月末日現在のものです。

# 医学総合研究所 組織図



2016年12月末日現在

# 年間行事

## I. セミナー・シンポジウム

### 1) 第 5 回 医総研シンポジウム (大学院特別講義)

タイトル：「免疫研究の新展開」

演題 1：「T 細胞のユビキチンシグナルソーム」

講師 1：東京医科大学免疫学分野 主任教授 横須賀忠 先生

演題 2：「骨髄造血と生体防御～サイトカインによる新たな造血制御～」

講師 2：善本隆之 (医学総合研究所 免疫制御研究部門 教授)

演題 3：「自己免疫性視神経炎のメカニズム～基礎から臨床へ～」

講師 3：東京医科大学眼科学分野 准教授 毛塚剛司 先生

特別講演：「脳梗塞と炎症～炎症は敵か？味方か～」

講師：慶應義塾大学医学部微生物学免疫学教室 講師 七田 嵩 先生

日時：2016 年 1 月 19 日 午後 6 時～午後 7 時 30 分

場所：東京医科大学病院 教育研究棟 3 階 大会議室

共催：東京医科大学 免疫学分野

### 2) 第 20 回 医総研セミナー

演題：「女性医師・研究者のための研究力アップ研修：採択される臨床研究を目指して～Limitation の重要性～」

講師：磯村達也 (医学総合研究所 臨床研究コンサルテーション部門 兼任講師)

日時：2016 年 11 月 28 日 午後 5 時～午後 6 時

会場：東京医科大学病院 教育研究棟 3 階 会議室 A

共催：東京医科大学 医師・学生・研究者支援センター

### 3) 第 6 回 医総研シンポジウム (大学院特別講義)

タイトル：「大学における医科学研究に求められるもの」

演題：「オープンイノベーション時代における我が国の医療研究の新しい取り組みについて」

講師：文部科学省 参与・元事務次官 坂田東一 氏

座長：西岡久寿樹 (医学総合研究所 所長)

日時：2016 年 10 月 19 日 午後 6 時 ～午後 7 時

会場：東京医科大学病院 教育研究棟 3 階 大会議室

共催：附置研究所組織検討委員会

後援：一般財団法人難病治療研究振興財団

4) 第 21 回 医総研セミナー

演題：「医薬品分野の研究開発を活性化するための知的財産の活用法と留意点」

講師：日本医療研究開発機構(AMED)知的財産部 アソシエイト知的財産コンサルタント 湯浅浩司 氏

座長：稲津正人（医学総合研究所 知的財産探索・技術移転部門 教授）

日時：2016 年11月11日 午後6時～午後7時

会場：東京医科大学病院 教育研究棟3階 大会議室

II. その他

- 1) 医学総合研究所（医総研）創立 5 周年記念誌 発行（2016 年 11 月）

## 所長室 (Director of Institute of Medical Science)

### 【研究スタッフ】

所長 (兼任教授) 西岡久寿樹

### 【学術論文】 (\* 印は学外)

#### 原著

1. Hirai T\*, Kuroiwa Y\*, Hayashi T\*, Uchiyama M\*, Nakamura I\*, Yokota S, Nakajima T, Nishioka K, Iguchi Y\*: Adverse effects of human papilloma virus vaccination on central nervous system: Neuro-endocrinological disorders of hypothalamo-pituitary axis. *Autonomic Neuroscience-Basic & Clinical* 53(1): 49-64, 2016 (IF=1.621)
2. Aratani S, Fujita H, Kuroiwa Y\*, Usui C\*, Yokota S, Nakamura I\*, Nishioka K, Nakajima T: Murine hypothalamic destruction with vascular cell apoptosis subsequent to combined. *Nature Scientific Reports* 6:36943, 2016 (IF=5.228)
3. Fujita H, Aratani S, Fujii R\*, Yamano Y, Yagishita N\*, Araya N\*, Izumi T\*, Azakami K\*, Hasegawa D\*, Nishioka K, Nakajima T: Mitochondrial ubiquitin ligase activator of NF- $\kappa$ B regulates NF- $\kappa$ B signaling in cells subjected to ER stress. *Int J Mol Med* 37(6): 1611-1618, 2016 (IF=2.348)
4. Murakami M\*, Osada K\*, Ichibayashi H\*, Mizuno H\*, Ochiai T\*, Ishida M\*, Alev L\*, Nishioka K: An open-label, long-term, phase III extension trial of duloxetine in Japanese patients with fibromyalgia. *Mod Rheumatol* 31: 1-8, 2016 (IF=1.843)
5. Nishioka K\*, Uchida T\*, Usui C\*, Tanaka R\*, Matsushima T\*, Matsumoto Y, Nakamura I\*, Nishioka K, Hattori N: High prevalence of anti-TSH receptor antibody in fibromyalgia syndrome. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2016, 1-6 Online (IF=1.914)
6. Wakabayashi H\*, Inada H\*, Nishioka Y\*, Hasegawa M\*, Sudo A\*, Nishioka K: Maintenance of efficacy and safety with subcutaneous golimumab in rheumatoid arthritis patients with low disease activity who previously received TNF inhibitors. *Clin Rheumatol* Published Online 09 December 2016 (IF=2.042)

#### 総説

1. 西岡久寿樹: 一誌説—リウマチ性疾患の臨床現場から浮上したもの。日本臨床リウマチ学会誌 28(1): 3-6, 2016
2. 西岡久寿樹: 特集号 御巫清允先生を偲ぶ: 御巫清允先生を偲んで~感謝をこめて~。痛風財団会報(御巫清允先生追悼号) 28(9): 13, 2016
3. 西岡久寿樹: 特集: 不定愁訴症候群とどう向き合うか 不定愁訴のみで見逃され

やすい疾患 線維筋痛症－「不定愁訴」の中から見出されてきた中枢神経陰因性疾患－。成人病と生活習慣病 46(10): 1246-1249, 2016

4. 西岡久寿樹：特集Ⅱ：ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経障害/ ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の中枢神経障害を中心とする多彩な病態をどのようにするか：わが国と諸外国の調査成績の検討。神経内科 85(5): 512-519, 2016
5. 横田俊平、黒岩義之\*、中島利博、西岡久寿樹：特集Ⅱ：ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経障害/ ヒトパピローマウイルスワクチン関連神経免疫異常症候群：小児科の視点から。神経内科 85(5): 520-527, 2016
6. 黒岩義之\*、横田俊平、平井利明\*、中村郁朗\*、西岡久寿樹：REVIEW/ ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経障害/ その病態仮説。神経内科 85(5): 567-581, 2016

#### 【学会および研究会発表】（\*印は学外）

##### 国際学会

1. Nishioka K: How can we overwhelm rheumatoid arthritis and gout. MOSCOW INTERNATIONAL FORUM/THE INTERNATIONAL SCHOOL CONFERENCE(ISC) "Interdisciplinary approach to osteoarticular pathology and Bio-Rheumatology" (2016.4.18-21) Moscow
2. Nishioka K: Vaccination and neuro-pathogenic disorders. MOSCOW INTERNATIONAL FORUM/THE INTERNATIONAL SCHOOL CONFERENCE(ISC)"Interdisciplinary approach to osteoarticular pathology and Bio-Rheumatology" (2016.4.18-21) Moscow

##### 国内学会

1. 石原陽子\*、大原由利\*、西岡真樹子\*、西岡久寿樹：ワークショップ W37：リウマチ性疾患の新しい治療法：SAPHO 症候群の新しい画像診断（TCG）と治療治療戦略の提言。第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会（2016.4.21-23）横浜
2. 大西孝宏\*、横田俊平、中島利博、西岡久寿樹：ワークショップ W42：脊椎関節炎、その他：HPV ワクチン関連神経免疫異常症候群（HANS）の症状に関する検討。第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会（2016.4.21-23）横浜
3. 小松梨恵\*、關 巖\*、佐藤知雄\*、青野浩之\*、山野嘉久、遊道和雄\*、仁木久照\*、西岡久寿樹、中島利博、藤井亮爾\*：SPASIC1/SAAL1 の遺伝子欠損はコラーゲン誘導関節炎モデルにおける関節炎の進展を軽減する。第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会（2016.4.21-23）横浜
4. 若林弘樹\*、稲田 均\*、西岡洋右\*、長谷川正裕\*、西岡久寿樹、須藤啓広\*：インフリキシマブからゴリムマブへの切り替えによる疾患活動性維持効果の検討。第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会（2016.4.21-23）横浜

5. 西岡久寿樹：理事長講演：慢性疼痛から見えてきた新しい病態。日本線維筋痛症学会第8回学術集会（2016.9.17-18）東京
6. 西岡久寿樹：市民公開講座：これからの痛みの治療。日本線維筋痛症学会第8回学術集会（2016.9.17-18）東京
7. 黒岩義之\*、横田俊平、中島利博、平井利明\*、大西孝宏\*、中村郁朗\*、西岡久寿樹：HPV ワクチン接種後に起こる神経内分泌錯乱の発症様式：HANS137例にみられた112症状の解析から。日本線維筋痛症学会第8回学術集会（2016.9.17-18）東京
8. 大西孝宏\*、黒岩義之\*、横田俊平、中島利博、西岡久寿樹：HANS 諸症状の時系列的な病態解析について。日本線維筋痛症学会第8回学術集会（2016.9.17-18）東京
9. 長田賢一\*、松本美富士、倉恒弘彦\*、横田俊平、臼井千恵\*、西岡健弥\*、菊地雅子\*、西岡久寿樹：繊維筋痛腫に対する痛みの offset 現象解析医療機器 X のバイオロジカルマーカーの検討。日本線維筋痛症学会第8回学術集会（2016.9.17-18）東京
10. 荒谷聡子、藤田英俊、黒岩義之\*、臼井千恵\*、横田俊平、中村郁朗\*、西岡久寿樹、中島利博：ヒロパピローマウイルスワクチン関連神経免疫異常症候群モデルマウスの解析。日本線維筋痛症学会第8回学術集会（2016.9.17-18）東京
11. 藤田英俊、荒谷聡子、西岡久寿樹、中島利博：シノビオリン阻害剤の探索。日本線維筋痛症学会第8回学術集会（2016.9.17-18）東京
12. 藤田英俊、荒谷聡子、西岡久寿樹、中島利博：マウスモデルを用いたシノビオリン阻害活性を有する天然物の効果の検証。日本線維筋痛症学会第8回学術集会（2016.9.17-18）東京
13. 藤田英俊、荒谷聡子、西岡久寿樹、中島利博：ヒトにおけるシノビオリン阻害剤の効果の検証。日本線維筋痛症学会第8回学術集会（2016.9.17-18）東京
14. 平井利明\*、黒岩義之\*、西岡久寿樹：発作性異常を認める HPV vaccination associated neuro-immunopathic syndrome (HANS)2例における心拍変動の検討。第1回臨床自律神経機能 Forum（2016.11.27）神奈川

## 【セミナー】

1. 第6回医総研シンポジウム（大学院特別講義）  
 タイトル：「大学における医科学研究に求められるもの」  
 講師：文部科学省 参与・元事務次官 坂田東一氏  
 座長：西岡久寿樹  
 日時：2016年10月19日 午後6時～午後7時  
 場所：東京医科大学病院 教育研究棟3階 大会議室  
 共催：附置研究所組織検討委員会  
 後援：一般財団法人難病治療研究振興財団

### 【学術関連広報活動およびその他】

1. 西岡久寿樹：モスクワ医科大学科学アカデミー 名誉教授
2. 西岡久寿樹：アジア太平洋リウマチ会議（APLAR）MASTER
3. 西岡久寿樹：モスクワ国際フォーラム 日本代表世話人
4. 西岡久寿樹：上海東京国際リウマチ会議 日本代表世話人
5. 西岡久寿樹：公益財団法人日本リウマチ財団 常務理事
6. 西岡久寿樹：一般財団法人難病治療研究振興財団 理事長
7. 西岡久寿樹：一般社団法人日本線維筋痛症学会 理事長
8. 西岡久寿樹：日本リウマチ学会 名誉会員
9. 西岡久寿樹：日本臨床リウマチ学会 名誉会員
10. 西岡久寿樹：日本骨免疫学会 顧問
11. 西岡久寿樹：NHK「クローズアップ現代」放映（2016.1.27）
12. 西岡久寿樹：NHK 大阪「かんさい熱視線」放映（2016.2.19）
13. 西岡久寿樹：文藝春秋「週刊文春 4/14号」掲載（2016.4.7）
14. 西岡久寿樹：北海道新聞掲載（2016.4.12）
15. 西岡久寿樹：金曜日「週間金曜日」掲載（2016.4.22）
16. 西岡久寿樹：関西テレビ「みんなのニュースワンダー」放映（2016.7.27）
17. 西岡久寿樹：読売新聞掲載（2016.7.28）

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

## 【研究スタッフ】

教授 (部門長)	善本 隆之
講師	溝口 出
客員講師	徐 明利
客員研究員	大脇 敏之
大学院生	千葉祐規乃 (博士課程3年生)
	長谷川英哲 (博士課程1年生)
	大橋 美緒 (修士課程1年生)

## 【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なども試みている。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。

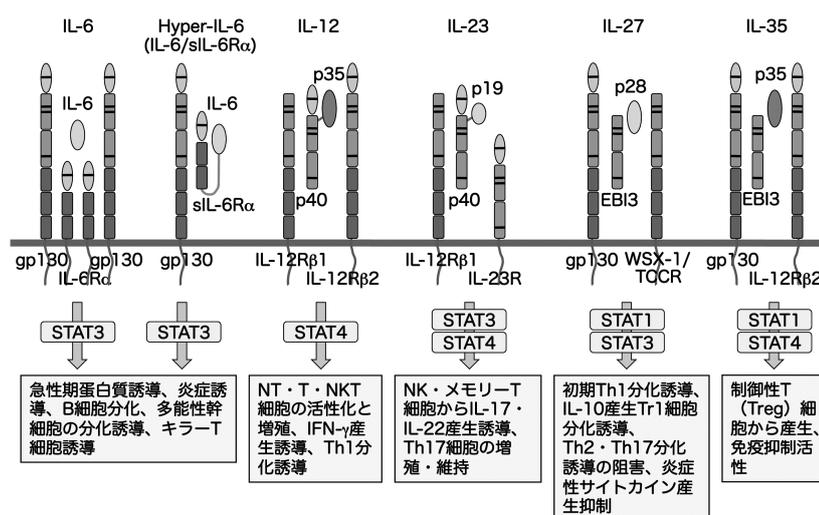


図1. IL-6/IL-12 サイトカインファミリー

## 【研究内容】

### 1. IL-6/IL-12 ファミリーサイトカインの新しい機能と分子の同定

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、新たに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。これまでに、炎症性腸疾患モデルマウスを用いて T 細胞中での EBI3 の役割の解析がさらに進み、EBI3 の新たな機能や作用機序が明らかになってきた。最近、腸炎誘導には IL-23 による Ex-Th17/Th1 細胞からの IFN- $\gamma$  産生が重要であることや、さらに IL-23 レセプター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。そこで、野生型ナイーブ 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発症が顕著に抑制された。その作用機序を詳細に調べると、EBI3 が小胞体での生合成された糖蛋白質の高次構造形成を促進する分子シャペロンの 1 つであるカルネキシンに結合し、IL-23 レセプター発現を蛋白レベルで安定化し IL-23 シグナルを増強し、腸炎発症を促進していることを見出した (Mizoguchi et al. Manuscript in preparation)。現在、EBI3 が、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示唆されるのみならず、EBI3 を介した新しい蛋白質発現の増強機構の作用機序や意義についても検討中である。

### 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。以前に、IL-27 がマウス造血幹細胞 やヒト臍帯血由来造血幹細胞に作用し、ミエロイド系細胞への分化増殖を誘導することを報告した (Seita et al. *Blood* 2008)。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、Lineage<sup>-</sup>Sca-1<sup>+</sup>c-Kit<sup>+</sup> (LSK) 細胞が長期間に渡り増えて、この増えた細胞は M-CSFR<sup>+</sup>Flt3<sup>-</sup>MHC クラス II<sup>+</sup> LSK 細胞で、T 細胞や B 細胞、形質細胞様樹状細胞 (pDC) には分化能を消失し、好中球や単球などのミエロイド系細胞への分化能が増強していた (図 2)。ところで、感染が起こると T 細胞や B 細胞は、抗原特異的の刺激により増殖するが、ミエロイド系細胞は、増殖性が低く感染防御に使われた後は、骨髄からの分化増殖と感染局所への動員が必要である。

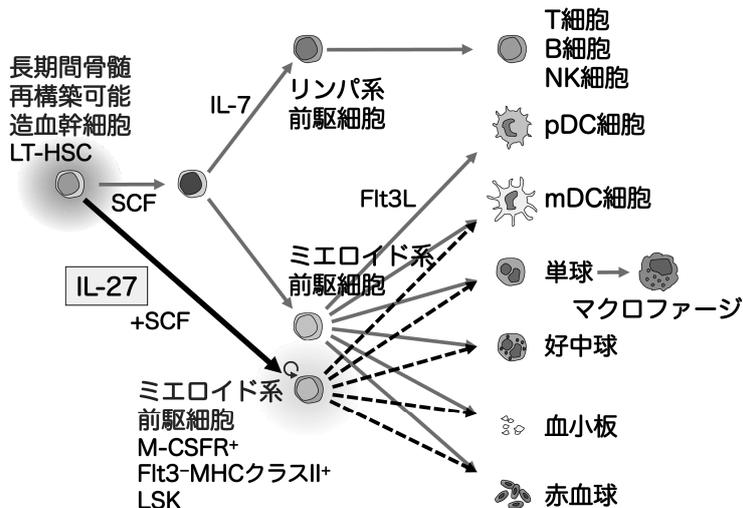


図 2. IL-27 によるミエロイド系前駆細胞の分化増殖の増強

これまで、IFN- $\alpha$  や IFN- $\gamma$  がこの Emergency myelopoiesis に重要であると報告されていたが、古くからこれらのサイトカインは副作用として骨髄抑制が知られており、直接の作用は疑問視されていた。そこで、次にマウス赤内型マラリア弱毒株 *P. berghei* XAT 感染モデルを用いた感染防御における IL-27 の役割について、IL-27 レセプターのサブユニットの 1 つ WSX-1 の遺伝子欠損マウスを用いて検討したところ、感染によって骨髄や脾臓において IFN- $\gamma$  産生を介し IL-27 発現が増強され、LSK 細胞を分化増殖し脾臓に動員し、感染赤血球の除去に重要な好中球などのミエロイド系細胞数を増やすことにより、感染抵抗性を増強することを見出した (Furusawa et al. *PLoS Pathog* 2016)。さらに、現在 IL-27 による抗腫瘍免疫誘導の際、同様な骨髄からのミエロイド系前駆細胞への分化増殖の効果を検討中である。

### 3. ヘルパーT 細胞分化誘導能を評価できる in vitro 培養系の確立

職業性喘息は、特定の労働環境で職業特有物質の吸入、暴露による、種々の程度の気流制限と気道過敏性亢進を起こす喘息である。近年、職業性喘息患者は、特に欧米では大人の喘息患者の 15-18% も占めると言われているが、臨床的に診断法が確立している接触性皮膚炎とは異なり、その診断法も不十分で見過ごされている場合も多くその対策は極めて遅れている。職業性喘息の原因物質は、高分子から低分子まで多々あるが、最近新物質が作られ続けている化学物質の割合が増加している。また、国際的な流れである動物愛護などの観点から実験動物を用いない in vitro 代替法の開発が急務とされている。それ故、種々の in vitro 感作性試験法が開発されてきているが、どの試験法も感作性は検出できても、アレルギー反応の作用機序が異なる皮膚感作性と呼吸器感作性の違いを識別できない。そこで、我々は呼吸器アレルギーと皮膚アレルギーの根本的な作用機序 (AOP; Adverse outcome pathway) の違いに基づき、呼吸器アレルギー発症に重要な樹状細胞による 2 型ヘルパーT 細胞反応の誘導能に着目し、その差異により両者を識別することのできる呼吸器感作性 in vitro 評価法の開発を目指し、多孔質の Scaffold (足場材) から成る 3 次元共培養系を用いて検討を行っている。その結果、ヒト上皮細胞株と末梢血由来未成熟樹状細胞、繊維芽細胞株をそれぞれの Scaffold で培養後、順に重ねた 3 次元共培養系を構築した。そして、この系に典型的な呼吸器感作性および皮膚感作性化学物質を加えると、呼吸器感作性化学物質により 2 型ヘルパーT 細胞への分化誘導に重要な樹状細胞上の分子のより強い発現増強が見られることを見出した。現在、さらに、汎用性や再現性を高めるため、iPS 細胞由来の樹状細胞も用いて検討を行っている。

## 【著書】

なし

## 【学術論文】（\*印は学外）

### 原著

1. Furusawa J, Mizoguchi I, Chiba Y, Hisada M, Kobayashi F\*, Yoshida H\*, Nakae S\*, Tsuchida A, Matsumoto T, Ema H\*, Mizuguchi J, Yoshimoto T: Promotion of expansion and differentiation of hematopoietic stem cells by interleukin-27 into myeloid progenitors to control infection in emergency myelopoiesis. PLoS Pathog 12(3):e1005507, 2016 (IF=7.003)
2. Kimura Y\*, Nagai N\*, Tsunekawa N\*, Sato-Matsushita M\*, Yoshimoto T, Cua D\*, Iwakura Y\*, Yagita H\*, Okada F\*, Tahara H\*, Saiki I\*, Irimura T\*, Hayakawa Y\*: IL-17A-producing CD30<sup>+</sup> Vδ1 T cells drive inflammation-induced cancer progression. Cancer Sci 107(9):1206-1214, 2016 (IF=3.896)

### 総説

1. Hasegawa H, Mizoguchi I, Chiba Y, Ohashi M, Xu M, Yoshimoto T: Expanding diversity in molecular structures and functions of the IL-6/IL-12 heterodimeric cytokine family. Front Immunol 7: 479, 2016 (IF=5.695)

## 【学術刊行物】（\*印は学外）

### 研究報告

1. Miki K\*, Nagaoka K\*, Bohnenkamp H\*, Yoshimoto T, Maekawa M\*, Kamigaki T\*: Dendritic cells pulsed with PepTivator® Ovalbumin induce both OVA-specific CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells and cause antitumor effects in a mouse model of lymphoma. MACS&more 17(1), 7-10, 2016

## 【学会および研究会発表】（\*印は学外）

### 国際学会

1. Yoshimoto T, Ohashi M, Hasegawa H, Chiba Y, Xu M, Mizoguchi I: Establishment of a novel in vitro evaluation system for the prediction of respiratory sensitizing potential of chemicals. ICCA-LRI and NIHS Workshop (2016.6.15-16) Awaji Island
2. Yoshimoto T, Furusawa J, Chiba Y, Xu M, Hasegawa H, Nakae S\*, Kobayashi F\*, Yoshida H\*, Ohashi M, Hasegawa H, Mizoguchi I: Promotion of expansion and differentiation of hematopoietic stem cells by IL-27 into myeloid progenitors to control infection in emergency myelopoiesis. Symposium, 16<sup>th</sup> International Congress of Immunology (2016.8. 21-26) Melbourne, Australia

## 国内学会

1. 善本隆之：骨髄造血と生体防御～サイトカインによる新たな造血制御～。第 5 回医総研シンポジウム（2016.1.19）東京
2. 善本隆之：免疫学的側面から：サイトカインによる骨髄造血の制御と抗腫瘍効果。平成 25 年度選定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」中間報告会（2016.1.26）東京
3. 善本隆之：IL-27/IL-35 共通サブユニット EBI3 による新しい蛋白質発現の増強機構。平成 26 年度選定戦略的研究基盤形成支援事業「機能性磁性ナノビーズ技術を基盤とする難治性疾患におけるタンパク質分解機構の解明と新規治療法の開発」第 1 回進捗状況報告会（2016.1.27）東京
4. 溝口 出、千葉祐規乃、徐 明利、古澤菜奈子、大橋美緒、善本隆之：EBI3 のカルネキシンへの結合を介した IL-23R 発現の増強と腸炎発症促進。東京医科大学記念館ポスター発表懇談会（2016.2.25）東京
5. 千葉祐規乃、溝口 出、徐 明利、大橋美緒、古澤菜奈子、善本隆之：IL-27 による造血幹細胞の分化増殖と動員を介した抗腫瘍効果の増強。東京医科大学記念館ポスター発表懇談会（2016.2.25）東京
6. 千葉祐規乃、溝口 出、大橋美緒、長谷川英哲、徐 明利、善本隆之、土田明彦、松本哲哉：サイトカインによる造血幹細胞の分化増殖の誘導と感染防御における役割。第 177 回東京医科大学医学会総会（2016.6.4）東京
7. 善本隆之、古澤純一、千葉祐規乃、大橋美緒、長谷川英哲、徐 明利、中江 進\*、小林富美恵\*、吉田裕樹\*、溝口 出：IL-27 による造血幹細胞の分化増殖の誘導と感染防御における役割。第 81 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会（2016.5.13）長崎
8. 溝口 出、大橋美緒、長谷川英哲、千葉祐規乃、徐 明利、善本隆之：アレルギー感作性を *in vitro* で評価する新しい方法の開発。第 5 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム（2016.6.18）東京
9. Chiba Y, Mizoguchi I, Hasegawa H, Yoshimoto T: Antitumor effects of IL-27 by promoting differentiation and expansion of hematopoietic stem cells to M1 macrophage. 第 75 回日本癌学会学術総会（2016.10.6-8）横浜
10. 大橋美緒、溝口 出、千葉祐規乃、長谷川英哲、徐 明利、善本隆之：呼吸器感作性の新規 *in vitro* 評価法の開発。第 178 回東京医科大学医学会総会（2016.11.5）東京
11. Ohashi M, Mizoguchi I, Hasegawa H, Chiba C, Xu M., Yoshimoto T: Development of a novel 3D co-culture system for evaluation of respiratory sensitizing potential. 第 45 回日本免疫学会総会・学術集会（2016.12.5-7）沖縄
12. Hasegawa H, Mizoguchi I, Chiba Y, Ohashi M, Xu M, Yoshimoto T: A pivotal role for IL-23p19 produced by activated CD4<sup>+</sup> T cells in development of EAE. 第 45 回日本免疫学会総会・学術集会（2016.12.5-7）沖縄
13. Chiba Y, Mizoguchi I, Hasegawa H, Ohashi M, Xu M, Yoshimoto T: IL-27 induces

antitumor activity by promoting differentiation of HSCs to M1-like antitumorigenic macrophages and their mobilization into tumor. 第45回日本免疫学会総会・学術集会 (2016.12.5-7) 沖縄

14. Nagai T, Yoshimoto T: Differences between immature and mature dendritic cells derived from human monocytes. 第45回日本免疫学会総会・学術集会 (2016.12.5-7) 沖縄

#### 【特許申請】

なし

#### 【公的・準公的研究費の獲得】

1. 一般社団法人日本化学工業協会「化学物質が人の健康や環境に及ぼす影響に関する長期自主研究活動 (LRI)」委託研究費  
獲得者名：善本隆之 (代表)  
研究課題：化学物質の呼吸器感受性 *in vitro* 評価法の開発 (研究代表者：善本隆之)  
当該年度研究補助金：9,000 千円
2. 東京医科大学学長裁量経費  
獲得者名：善本隆之 (代表)  
研究課題：サイトカインによるミエロイド系前駆細胞への分化増殖の増強とがん治療応用 (研究代表者：善本隆之)  
当該年度研究補助金：500 千円
3. 平成 28 年度文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業  
獲得者名：善本隆之 (分担)  
研究課題：生体分子情報による次世代型がん個別最適化治療の開発 (事業番号：S1311016) (研究代表者：大屋敷純子)  
当該年度研究補助金：4,500 千円
4. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：善本隆之 (分担)  
研究課題：IL-27/IL-35 共通サブユニット EB13 による新しい蛋白質発現の制御 (研究代表者：溝口 出)  
当該年度研究補助金：100 千円
5. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：善本隆之 (分担)  
研究課題：新しい IL-6/IL-12 ファミリーサイトカインの同定とその機能解析 (研究代表者：徐 明利)  
当該年度研究補助金：100 千円
6. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：善本隆之 (分担)  
研究課題：ヒト樹状細胞によるナイーブヘルパーT細胞の活性化・分化誘導機序の解明 (研究代表者：永井太朗)  
当該年度研究補助金：50 千円

7. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
 獲得者名：善本隆之 (分担)  
 研究課題：ストレス応答 MAP キナーゼ ASK1 による尋常性乾癬の発症の制御 (研究代表者：大久保ゆかり)  
 当該年度研究補助金：550 千円
8. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
 獲得者名：善本隆之 (分担)  
 研究課題：抗癌治療後の男性生殖機能障害に対する漢方治療法の確立 (研究代表：曲 寧)  
 当該年度研究補助金：100 千円
9. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
 獲得者名：溝口 出 (代表)  
 研究課題：IL-27/IL-35 共通サブユニット EB13 による新しい蛋白質発現の制御機構 (研究代表者：溝口 出)  
 当該年度研究補助金：1,000 千円
10. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
 獲得者名：徐 明利 (代表)  
 研究課題：新しい IL-6/IL-12 ファミリーサイトカインの同定とその機能解析 (研究代表者：徐 明利)  
 当該年度研究補助金：1,000 千円
11. 文部科学省日本学術振興会特別研究員 DC2  
 獲得者名：千葉祐規乃 (代表)  
 研究課題：サイトカインによる骨髄系前駆細胞の分化増殖の増強を介した腫瘍増殖の制御 (研究代表者：千葉祐規乃)  
 当該年度研究補助金：900 千円

### 【学生教育】

1. 善本隆之：東京医科大学・医学部医学科2年、免疫学講義「サイトカイン」(2016.6.28)
2. 善本隆之：東京医科大学・大学院医学研究科・修士課程1年、医学特論I (総論) 講義「免疫学の進歩-免疫学の進歩と免疫学的疾患治療法の進歩の解説」(2016.4.25)、
3. 善本隆之：東京医科大学・大学院医学研究科・修士課程1年、分子病態学特論「感染症とその分子機序」(2016.5.19)
4. 善本隆之：東京医科大学・大学院医学研究科・修士課程1年、分子病態学特論「腫瘍に対する生体防御機構」(2016.5.26)
5. 善本隆之：東京医科大学・大学院医学研究科・修士課程1年、分子病態学特論「アレルギー性疾患とその分子機序」(2016.6.9)
6. 善本隆之：東京医科大学・大学院医学研究科・修士課程1年、分子病態学特論「自己免疫性疾患とその分子機序」(2016.6.23)

7. 善本隆之：東京医科大学・大学院医学研究科・修士課程1年、分子病態学特論「免疫不全症候群とその分子機序」（2016.7.7）
8. 善本隆之：東京薬科大学・生命科学部3年、生命医科学特講「からだをまもる免疫のふしぎ」（2016.7.9）

### 【セミナー】

1. 第5回医総研シンポジウム（大学院特別講義）  
 タイトル：「免疫研究の新展開」  
 演題1：「T細胞のユビキチンシグナルソーム」  
 講師1：東京医科大学免疫学分野 主任教授 横須賀忠 先生  
 演題2：「骨髄造血と生体防御～サイトカインによる新たな造血制御～」  
 講師2：善本隆之（医学総合研究所 免疫制御研究部門 教授）  
 演題3：「自己免疫性視神経炎のメカニズム～基礎から臨床へ～」  
 講師3：東京医科大学眼科学分野 准教授 毛塚剛司 先生  
 特別講演：「脳梗塞と炎症～炎症は敵か？味方か～」  
 講師：慶應義塾大学医学部微生物学免疫学教室 講師 七田 嵩 先生  
 日時：2016年1月19日 午後6時～午後7時30分  
 場所：東京医科大学病院 教育研究棟3階 大会議室  
 共催：東京医科大学免疫学分野

### 【学術関連広報活動およびその他】

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：日本癌学会 評議員
4. 善本隆之：日本インターフェロン・サイトカイン学会 幹事
5. 善本隆之：第80回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 プログラム委員
6. 善本隆之：一般社団法人日本化学工業協会「化学物質が人の健康や環境に及ぼす影響に関する長期自主研究活動（LRI）」、学術諮問会議委員
7. 善本隆之：Associate Editor of Journal of Immunology
8. 善本隆之：Associate Editor of Frontiers in Immunology
9. 千葉祐規乃：東京医科大学医学会賞受賞
10. 千葉祐規乃：日本免疫学会Ursula and Fritz Melchers Travel Award受賞
11. 千葉祐規乃：BioLegend/Tomy Digital “Biology LEGEND Travel Award 2016”受賞



博士課程3年生の千葉祐規乃さんは、今年は、日本学術振興会特別研究員 DC2、東京医科大学医学会賞（左）、日本免疫学会 Ursula and Fritz Melchers Travel Award（右）、BioLegend/Tomy Digital “Biology LEGEND Travel Award 2016” を受賞しました。



2016 年忘年会：今年は、以前に大学院博士課程の研究を一緒に行った大脇君が途中からメンバーに加わりました。写真には、来年度から一緒に研究を行う修士課程および卒業研究生の学生と、その他の人々も写っています。

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

### 【研究スタッフ】

教授 (部門長)	大屋敷純子	
講師	梅津 知宏	(血液内科学分野)
助教	今西 哲	
博士研究員	東 剣虹	(文部科学省・戦略的研究基盤形成支援事業)
助手	小林 千晶	(血液内科学分野)
大学院生	関野 知聖	(修士課程 2 年生)
	高橋 諒子	(修士課程 2 年生)
	内山のぞみ	(修士課程 1 年生)
	小澤ひとみ	(修士課程 1 年生)
	鈴木 未来	(修士課程 1 年生)
卒業研究生	東 康哉	(東京薬科大学生命科学部・4 年生)
	内藤 義貴	(東京薬科大学生命科学部・4 年生)

### 【研究概要】

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、2016年3月、当研究室で初めて修士課程を修了した武内 健、大須賀美穂の2名が卒業した。本学で修士課程が設置されてから2期目の学生となる。4月からは修士課程3名と卒業研究生2名を迎え、研究プロジェクトの遂行と同時に若手研究者の育成を行った。すなわち、国内外で最も注目を集めている細胞外小胞 (Extracellular vesicles; EVs) に関する研究と共に、造血器腫瘍におけるエピジェネティック制御に関する研究の二方向から、研究を展開した。近年、High-throughput 解析が可能になり、腫瘍細胞の変異解析は画期的に進歩した反面、がん環境に関してはまだ不明の点が多い。そこで2016年はがん環境を制御する Bone marrow mesenchymal stromal cells (BM-MSCs) を重点領域として、老化、がん化との関連について解析を進めた。

### 【研究内容】

#### 1. 細胞外小胞 (Extracellular vesicles; EVs) 研究の新局面

EVs のバイオロジーの解明が急速に進歩する中、本年は miRNA から long non-coding RNA (lncRNA) に解析を進めた。まず、造血器腫瘍に特徴的な EVs-lncRNA を同定し、血液を用いたリキッドバイオプシーに応用可能な EVs-lncRNA を見いだした (内藤: 卒業研究、指導: 小林、梅津)。さらに、低酸素応答に関与する lncRNA とその標的となる miRNA を同定し、がん環境の制御における non-coding RNA の相互作用について研究

を進めている（内山）。一方、BM-MSCs に関しては、高齢者由来の BM-MSCs と若年者由来の BM-MSCs で細胞、および EVs の性状解析を行い、BM-MSCs の老化により、分泌される EVs の内容物（ことに miRNA）が異なることを明らかにし（関野：修士課程論文、指導：小林、梅津）、EV 改変により加齢により減少した miRNA の補充療法は腫瘍血管新生を抑制する事を見いだした（梅津、*Blood advances*、リバイス中）。患者骨髄の使用に際しては学内の倫理委員会の承認を得た後、血液内科学のスタッフとの共同研究体制で、BM-MSCs の培養を行い実験に供した（今西）。その他、骨髄腫細胞の浸潤能に関する研究（小澤）、骨髄腫由来 BM-MSCs のセクレトーム解析（鈴木）、骨髄異形成症候群由来 BM-MSCs の deep sequencing[東(剣)]など、「腫瘍細胞 vs がん環境」の視点から精力的に研究を行っている。なお、テロメア制御に関わる telomeric repeat containing RNA (TERRA) も lncRNA の一つであることより、従来の骨髄細胞を用いた FISH 法ではなく、EVs で検出が可能となった。このことはテロメア関連因子の非浸襲的診断法として画期的であり、病勢との関係、薬剤感受性との関係について解析中である（小林、梅津、大屋敷）。

## 2. 造血器腫瘍におけるエピジェネティクス

骨髄異形成症候群におけるエピジェネティクス修飾薬の臨床応用以来、薬剤耐性細胞を用いてその分子機構の解明を行ってきたが、2015 年よりクロマチン制御機構に着目し、解析を進めた。その結果、アザシチジン耐性白血病細胞では H3K9me3 およびその結合蛋白である Heterochromatin protein 1 $\gamma$  (HP-1 $\gamma$ ) の制御異常を見いだした（高橋：修士課程論文、指導：今西）。さらにアザシチジン耐性白血病細胞を用いて HP-1 $\gamma$  の機能解析を行い、分子標的としての有用性を評価した[東(康)：卒業研究、指導：今西]。また、drug repositioning という視点から *de novo* pyrimidine 合成阻害薬であるテリフルノミドがアザシチジン耐性克服につながることを見いだした（今西、*Oncotarget*、リバイス中）。

## 3. 共同研究の進捗状況（\* 印は学外）

- (1) アルツハイマー病における BIM 遺伝子多型解析（高齢総合医学）
- (2) パーキンソン病およびレビー小体型認知症における BIM 遺伝子多型解析（高齢総合医学）
- (3) 職場ストレスとテロメア短縮の関係（公衆衛生学）
- (4) 肝疾患における miRNA プロファイリング（消化器内科学）
- (5) 次世代シーケンサーを用いた眼内黒色腫における変異解析（眼科学）
- (6) 子宮癌における miRNA プロファイリング（産婦人科学）
- (7) 次世代シーケンサーを用いた血友病変異解析：Deep sequencing（臨床検査医学）
- (8) 骨髄間質細胞由来 EVs-miRNA プロファイリング（血液内科学）
- (9) 次世代シーケンサーを用いた白血病クローン解析（血液内科学）
- (10) 次世代シーケンサーにおける疾患関連遺伝子抽出手法の開発（\* 工学院大学：医薬工連携）

- (11) 遺伝子発現 (miRNA-mRNA) 統合解析 (\*工学院大学: 医薬工連携)  
(12) 骨髄間質細胞の機能解析 (\*Cells power 社: 産学連携)

### 【学術論文】(\*印は学外)

#### 原著

1. Asano M, Umezu T, Katagiri S, Kobayashi C, Tauchi T, Gotoh M, Ando K, Okabe S, Ohyashiki JH, Ohyashiki K. Upregulated exosomal miRNA-140-3p in CML patients with musculoskeletal pain associated with discontinuation of tyrosine kinase inhibitors. *Int J Hematol* (in press) (IF=1.846)
2. Ohyashiki JH. Cross-talk mediated by extracellular vesicles in hematological malignancies. *Philosophical Transactions of the Royal Society B* (in press) (IF=5.570)
3. Ohyashiki K, Umezu T, Katagiri S, Kobayashi C, Azuma K, Tauchi T, Okabe S, Fukuoka Y\*, Ohyashiki JH: Downregulation of plasma miR-215 in chronic myeloid leukemia patients with successful discontinuation of imatinib. *Int J Mol Sci* 17(4): 570, 2016 (IF=3.257)
4. Ohyashiki JH, Umezu T, Ohyashiki K: Exosomes promote bone marrow angiogenesis in hematologic neoplasia: the role of hypoxia. *Curr Opin Hematol* 23(3): 268-273, 2016 (IF=3.331)
5. Yamane J\*, Aburatani S\*, Imanishi S, Akanuma H\*, Nagano R\*, Kato T\*, Sone H\*, Ohsako S\*, Fujibuchi W\*: Prediction of developmental chemical toxicity based on gene networks of human embryonic stem cells. *Nucleic Acids Res* 44(12): 5515-5528, 2016 (IF=9.202)

### 【学会および研究会発表】(\*印は学外)

#### 国際学会

1. Ohyashiki K, Umezu T, Katagiri S, Kobayashi C, Azuma K, Tauchi T, Okabe S, Fukuoka Y\*, Ohyashiki JH: Down-regulation of plasma miR-215 in chronic myeloid leukemia patients with successful imatinib discontinuation. 10th AACR-JCA Joint Conference 2016 (2016.2.16-20) Maui
2. Umezu T, Imanishi S, Azuma K, Kobayashi C, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Bone marrow stromal cells from young healthy donors secrete exosomes that inhibit in vivo angiogenesis in multiple myeloma. 10th AACR-JCA Joint Conference 2016 (2016.2.16-20) Maui
3. Umezu T, Imanishi S, Azuma K, Kobayashi C, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Towards exosome-based cancer therapy: rejuvenation of exosomes derived from normal bone marrow stromal cells. ISEV2016 (5th Annual Meeting of International Society for Extracellular Vesicles) (2016.5.4-7) Rotterdam

4. Imanishi S, Takahashi R, Katagiri S, Umezu T, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Teriflunomide restores 5-azacytidine sensitivity via inhibition of DNA methyltransferase. 7th JSH International Symposium 2016 (2016.5.13-14) Awaji
5. Katagiri S, Umezu T, Kobayashi C, Azuma K, Tauchi T, Okabe S, Ohyashiki JH, Ohyashiki K: Clinical relevance of plasma miR-215 level in CML patients treated with imatinib. 7th JSH International Symposium 2016 (2016.5.13-14) Awaji
6. Matsui K\*, Umezu T, Ohyashiki JH, Fukuoka Y\*: Determination of differential mutations by comparing next generation sequencing data from two conditions, IEEE EMBC 2016, FrCT9.7 (2016.8.17-20) Orlando

## 国内学会

1. 大木拓也\*, 福岡 豊\*, 梅津知宏、大屋敷純子：microRNA と遺伝子の統計的統合解析法の検討。電子情報通信学会 ME とバイオサイバネティクス研究会 (2016.3.13) 東京
2. 梅津知宏、大屋敷一馬、大屋敷純子：多発性骨髄腫における骨髄内微小環境でのエクソソームの役割。第 41 回日本骨髄腫学会学術集会 (2016.5.28-29) 徳島
3. 大木拓也\*, 福岡 豊\*, 大屋敷純子、梅津知宏：miRNA と mRNA の統合解析における発現変化の閾値の最適化。第 55 回日本生体医工学会大会 (2016.4.26-28) 富山
4. 松井一馬\*, 福岡 豊\*, 大屋敷純子、梅津知宏：次世代シーケンサデータの 2 条件比較による要因遺伝子の抽出。第 55 回日本生体医工学会大会 (2016.4.26-28) 富山
5. 東 剣虹、梅津知宏、今西 哲、浅野倫代、吉澤成一郎、大屋敷一馬、大屋敷純子：次世代シーケンスを用いた骨髄系腫瘍における骨髄間質細胞の体細胞変異解析。第 177 回東京医科大学医学会総会 (2016.6.4) 東京
6. 小澤ひとみ、梅津知宏、関野知聖、吉澤成一郎、大屋敷一馬、大屋敷純子：多発性骨髄腫細胞の浸潤様式解明を目的とした in vitro モデル実験系の構築。第 5 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム (2016.6.18) 東京
7. 大木拓也\*, 松井一馬\*, 梅津知宏、大屋敷純子、福岡 豊\*：生体分子情報の網羅的解析法の開発。第 5 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム (2016.6.18) 東京
8. 梅津知宏、大屋敷一馬、大屋敷純子：がん環境を標的とした治療戦略：骨髄間質細胞由来エクソソームおよびその内包型 miRNA の役割。第 8 回日本 RNAi 研究会・第 3 回日本細胞外小胞学会 (2016.8.31-9.2) 広島
9. 松井一馬\*, 梅津知宏、大屋敷純子、福岡 豊\*：2 条件の次世代シーケンサデータ比較による疾患の要因遺伝子の抽出法の開発。生体医工学シンポジウム (2016.9.17-18) 旭川

10. Umezu T, Imanishi S, Azuma K, Yoshizawa S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Anti-angiogenic effect of normal bone marrow stromal cell-derived exosomes rejuvenated by miR-340. The 78th Annual Meeting of Japanese Society of Hematology (JSH2016) (2016.10.13-15) Yokohama
11. Imanishi S, Takahashi R, Umezu T, Kobayashi C, Asano M, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Distinct histone modification patterns in 5-azacitidine sensitive human leukemia cells. The 78th Annual Meeting of Japanese Society of Hematology (2016.10.13-15) Yokohama
12. Azuma K, Umezu T, Imanishi S, Asano M, Yoshizawa S, Katagiri S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Mutation analysis of bone marrow stromal cells derived from AML and MDS. The 78th Annual Meeting of Japanese Society of Hematology (2016.10.13-15) Yokohama
13. Katagiri S, Azuma K, Umezu T, Akahane D, Wataya Y\*, Yoshida K\*, Makishima H\*, Ogawa S\*, Ohyashiki JH, Ohyashiki K: Clonal evolution in AML relapsed 15 years after BMT. The 78th Annual Meeting of Japanese Society of Hematology (2016.10.13-15) Yokohama
14. 浅野倫代、梅津知宏、片桐誠一郎、小林千晶、田内哲三、岡部聖一、大屋敷純子、大屋敷一馬：慢性骨髄性白血病におけるチロシンキナーゼ阻害薬中止後の筋骨格痛ではエクソソーム miR-140-3p の上昇がみられる。第 178 回東京医科大学医学会総会（2016.11.5）東京
15. 関野知聖、梅津知宏、吉澤成一郎、大屋敷一馬、大屋敷純子：骨髄間質細胞が放出するエクソソーム内加齢関連 miRNA の同定と機能解析。第 178 回東京医科大学医学会総会（2016.11.5）東京
16. 高橋諒子、今西 哲、梅津知宏、小林千晶、大屋敷一馬、大屋敷純子：アザシチジン耐性白血病細胞におけるヒストン化学修飾の役割の解明。第 178 回東京医科大学医学会総会（2016.11.5）東京
17. 梅津知宏、大屋敷一馬、大屋敷純子：多発性骨髄腫における骨髄内微小環境でのエクソソームの役割。第 19 回癌と骨病変研究会（2016.11.11）東京

#### 【特許申請】

なし

#### 【公的・準公的研究費の獲得】

1. 文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（平成 25 年度～平成 29 年度）  
 獲得者名：大屋敷純子（代表）  
 研究課題：生体分子情報による次世代型がん個別最適化治療の開発（事業番号：S1311016）（研究代表者：大屋敷純子）  
 当該年度研究補助金：30,000,000 円

2. 文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（平成 27 年度～平成 31 年度）  
獲得者名：梅津知宏（分担）  
研究課題：RNA メタボロームによる細胞内小胞体の解明に基づいた革新的がん治療法の開発（事業番号：S1511011）（研究代表者：黒田雅彦）  
当該年度研究補助金：1,000,000 円
3. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究（C）  
獲得者名：大屋敷純子（代表）  
研究課題：骨髄間質細胞由来機能強化型改変エクソソームによる多発性骨髄腫の新規治療法開発（事業番号：16K07183）（研究代表者：大屋敷純子）  
当該年度研究補助金：1,100,000 円
4. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究（B）  
獲得者名：大屋敷純子（分担）  
研究課題：エクソソーム解析系に基づく造血器腫瘍の新規診断法の開発（事業番号：15H04303）（研究代表者：大屋敷一馬）  
当該年度研究補助金：850,000 円
5. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究（B）  
獲得者名：梅津知宏（分担）  
研究課題：エクソソーム解析系に基づく造血器腫瘍の新規診断法の開発（事業番号：15H04303）（研究代表者：大屋敷一馬）  
当該年度研究補助金：700,000 円
6. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究（C）  
獲得者名：梅津知宏（代表）  
研究課題：間質由来エクソソームの加齢性変化が関与するがん間質の新規発生機序の解明（事業番号：15K06841）（研究代表者：梅津知宏）  
当該年度研究補助金：1,400,000 円
7. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 若手研究（B）  
獲得者名：今西 哲（代表）  
研究課題：骨髄異形成症候群の薬剤不応性・耐性を応答性に導き、耐性化を防ぐ新規治療戦略の開発（事業番号：16K19186）（研究代表者：今西 哲）  
当該年度研究補助金：1,500,000 円
8. 平成 28 年度東京医科大学科研費フォローアップ助成金  
獲得者名：小林千晶（代表）  
研究課題：リキッドバイオプシーによるエクソソーム内のテロメア機能性 RNA 定量系の開発（研究代表者：小林千晶）  
当該年度研究補助金：500,000 円
9. 平成 27 年度東京生化学研究会 研究奨励金  
獲得者名：梅津知宏（代表）

研究課題：抗加齢型 miRNA を内包させた改変エクソソームによる新規治療法の開発 (研究代表者：梅津知宏)

当該年度研究補助金：1,500,000 円

10. 平成 27 年度武田科学振興財団 医学系研究奨励金

獲得者名：今西 哲 (代表)

研究課題：クロマチン制御と DNA 修復のリンクにおける BET ファミリーの役割の解明 (研究代表者：今西 哲)

当該年度研究補助金：2,000,000 円

### 【学生教育】

1. 大屋敷純子：東京医科大学・医学部医学科4年、臨床遺伝学「遺伝様式と疾患- 1」(2016.5.12)
2. 大屋敷純子：東京医科大学・医学部看護学科4年、遺伝学「遺伝学概論」(2016.4.6)
3. 大屋敷純子：東京医科大学・医学部看護学科4年、遺伝学「がんの遺伝学」(2016.5.9)
4. 大屋敷純子：東京医科大学・医学部看護学科4年、遺伝学「多因子遺伝子」(2016.5.16)
5. 大屋敷純子：東京医科大学・大学院医学研究科・修士課程1年、分子病態学特論「遺伝子病の分子基盤」(2016.4.7)
6. 大屋敷純子：東京医科大学・大学院医学研究科・修士課程1年、分子病態学特論「遺伝子と疾患：メンデル遺伝」(2016.4.14)
7. 大屋敷純子：東京医科大学・大学院医学研究科・修士課程1年、分子病態学特論「遺伝子と疾患：多因子遺伝」(2016.4.21)
8. 大屋敷純子：東京医科大学・大学院医学研究科・修士課程1年、分子病態学特論「遺伝子診断と遺伝子・細胞治療」(2016.4.28)
9. 大屋敷純子：東京医科大学・大学院医学研究科・修士課程1年、分子病態学特論「がん分子病態の最新研究」(2016.6.2)

### 【学術関連広報活動およびその他】

1. 大屋敷純子：日本血液学会 代議員
2. 大屋敷純子：新宿区地域産業保健センター 相談医
3. 大屋敷純子：特別研究員等審査会専門委員及び国際事業委員会書面審査員 (日本学術振興会)
4. 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)
5. 大屋敷純子：文部科学省・私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 外部評価委員



14 階臨床共同研究センターにて集合写真。前列左より、関野、内山、鈴木、高橋、後列左より梅津、小林、内藤、大屋敷、今西、小澤、東(康)、東(剣)



14 階「生体分子先端研究センター」に設置された次世代シーケンサーのトレーニング風景。

## 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
講師	藤田 英俊 荒谷 聡子 (医師・学生・研究者支援センター)
研究員	柴田勝一郎
客員研究員	中島 若巳
卒業研究生	横田 真穂 (東京薬科大学生命科学部・4年生)
書記	山内早有里

### 【研究概要】

私たちは、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り、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周知の事実です。関節痛を訴える患者数は全国で約 800 万人、線維筋痛症に代表される慢性疼痛を自覚している方が 250 万人、関節リウマチ (RA) 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ます。

上記のような国民の負託に応えるため、私たちは連綿として研究を続けてまいりました。今年度は、線維筋痛症のプロトタイプとなりうる Human papilloma virus vaccine associated neuro-immunopathic syndrome (HANS) の動物モデルの樹立、リウマチ滑膜細胞における新規シグナル伝達の発見に関する報告ができました。また会長として、第 8 回日本線維筋痛症学会学術集会を無事終えることができました。2006 年より継続して行っているキルギスとの国際貢献に関しても進展が認められました。

### 【研究内容】

#### 1. HANS モデル

子宮頸がん撲滅のためヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンが開発されたが、ワクチン副反応として一般的な反応だけでなく慢性疼痛や疲労感、痙攣・高次機能障害、内分泌異常などの可能性が各国より指摘され、西岡らにより同ワクチン関連神経免疫異常症候群 (HANS) として提唱されています。その接種の勧奨を止めている我が国はその解決に向け主導的立場を取るべき緊喫の国際的課題となっています。その科学的理解と解決法の究明を目指し HANS 病態モデルマウスの作製を試みました。自己免疫性中枢神経障害の代表的なモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎モデル (Experimental autoimmune encephalomyelitis) の歴史から学び、HPV ワクチンと百日咳毒素 (PtX) 投与

により、世界で最初の HANS モデルマウスの作製に成功しました。(1) 運動機能と (2) 運動協調性の低下、(3) 第三脳室の狭小化などを呈するモデルの作製に成功しました (Aratani ら 2016)。

子宮頸がん为代表される生命にかかわる疾患の予防が可能なワクチンを用いることができないことは、将来、大きな禍根を残すことは明白です。これまで人類がその叡智を集結して医学上の数々の困難を克服してきたように、我々が今まさに樹立した HANS モデルを活用し、その病態メカニズムと治療法、さらには HANS を生じない HPV ワクチンの改良法の提言を速やかに行います。一方で、本モデルマウスの示す病変はこれまでほとんど手の付けられていなかった視床下部を主座とするものであり、疼痛など同部位の病態科学的意義という新領域の先駆的研究となることが期待されます。

## 2. リウマチ滑膜細胞について

関節リウマチ (RA) は Quality of life を脅かす代表的な疾患です。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ます。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ます。これまでにわたしたちは、このうち滑膜細胞の過剰増殖に着目して研究を進め、そのアポトーシスとの関連や RA に関わる E3 ユビキチン化酵素シノビオリンの発見などを通じ、1987 年に西岡所長が世界に先駆け切り拓いた滑膜生物学を継承して参りました。今年度は、ミトコンドリアに存在する E3 ユビキチンリガーゼ Mitochondrial Ubiquitin Ligase Activator of NF- $\kappa$ B (MULAN) がサイトカインシグナルにおいても重要な役割を成す NF- $\kappa$ B と小胞体ストレスの橋渡し因子であることを見出しました (Fujita ら)。また、臨床上の抗環状シトルリンペプチド抗体に関与し、かつリウマチの疾患感受性遺伝子として知られている PADI4 のシグナルがシノビオリンシグナルとクロストークすることを報告しました (Aratani ら in press)。

## 3. 第 8 回日本線維筋痛症学会の主催

9 月 17 日 (土) から 18 日 (日) に両国 KFC Halls & Rooms にて開催いたしました日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会は、500 名に迫る皆様にご参加いただき、無事、盛会裏に終了することができました。

## 4. 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 年に医学交流のため同国を訪問した際に、我が国では人口 10 万人当たり 0.5 人以下の発症率と現在ではほとんど診ることのなくなったリウマチ熱 (Rheumatic fever : 以下、RF) が、中央アジア諸国では未だに猛威を奮っていることを見出しました。さらに、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) が食生活 (肉食、ウオッカ)、環境因子 (低酸素) と併せて当該地域での死因の過半数を占める 60 歳までの心不全の潜在的リスクファクターであることを報告しました。

その後、科研費基盤 B (海外調査研究)、在キルギス日本大使館から ODA などによりキルギスのほぼ全土を網羅する 2500 名を超える詳細なフィールド調査を行い、RF/RHD の有無、聴打診、心電図、心エコーなどの理学的所見、溶連菌を中心とした細菌感染症の頻度、家族歴など 100 を超える項目に関する調査を完遂しました。これらのフィールド調査、私たちが作成したプロトコールによる啓蒙活動が実を結び、今年度、ついに経年的に観察を続けているモデル集落で RF/RHD の頻度が低下しはじめました (Omuruzakova ら投稿準備中)。10 年間の成果が出始めました。また、12 月 17 日、高知にて、中島の名誉領事就任祝賀会とともにキルギスの医療状況に関するシンポジウムをチンギス・アイダルベコフ在日キルギス全権大使閣下、中谷元衆議院議員 (日本一キルギス議員連盟長)、尾崎正直高知県知事と開催し、800 人を超える聴衆に現状を報告しました。

## 5. 研究資金の獲得に関して

研究の推進のためのドライビングフォースとして必要不可欠な研究資金・研究環境 (機器・設備を含む) の整備のため、本学着任当時より引き続き科研費の添削、自主自学館の臨床共同研究センターの整備、稲津教授、木苗氏とともに大学院生に対する研究費獲得に関する講義などを行っています。

### 【著書】

なし

### 【学術論文】 (\* 印は学外)

#### 原著

1. Fujita H, Aratani S, Fujii R\*, Yamano Y\*, Yagishita N\*, Araya N\*, Izumi T\*, Azakami K\*, Hasegawa D\*, Nishioka K, Nakajima T: Mitochondrial Ubiquitin Ligase Activator of NF- $\kappa$ B (MULAN) regulates NF- $\kappa$ B signaling in ER stress-stimulated cells. *Int J Mol Med* 37(6): 1611-1618, 2016 (IF=2.348)
2. Maeda T\*, Tanabe-Fujimura C\*, Fujita Y\*, Abe C\*, Nanakida Y\*, Kun Zou\*, Liu J\*, Liu S\*, Nakajima T, Komano H\*: NAD(P)H quinone oxidoreductase 1 inhibits the proteasomal degradation of homocysteine-inducible endoplasmic reticulum protein. *Biochem Biophys Res Commun* 473(4): 1276-1280, 2016 (IF=2.371)
3. Hirai T\*, Kuroiwa Y\*, Hayashi T\*, Uchiyama M\*, Nakamura I\*, Yokota S, Nakajima T, Iguchi Y\*: Adverse effects of human papilloma virus vaccination on central nervous system: Neuro-endocrinological disorders of hypothalamo-pituitary axis. *The Autonomic Nervous System* 53(1): 49-64, 2016 (IF=なし)

4. Nakajima F, Aratani S, Fujita H, Nakatani K\*, Makita K\*, Nakajima T: A case of fibromyalgia involving pain throughout the body treated with site-specific targeted pain control. Springerplus 5(1): 1027, 2016 (IF=なし)
5. Aratani S, Fujita H, Yagishita N\*, Yamano Y\*, Okubo Y\*, Nishioka K, Nakajima T: Inhibitory effects of ubiquitination of synoviolin by PADI4. Mol. Med. Rep(in press)(IF=1.559)
6. Sato Y, Mabuchi Y, Miyamoto K\*, Araki D\*, Niibe K\*, Houlihan DD\*, Morikawa S\*, Nakagawa T\*, Nakajima T, Akazawa C, Hori S, Okano H, Matsuzaki Y: Notch2 signaling regulates the proliferation of murine bone marrow-derived mesenchymal stem/stromal cells via c-Myc expression. PLOS ONE 11(11): e0165946, 2016 (IF=3.057)
7. Aratani S, Fujita H, Kuroiwa Y\*, Usui C\*, Yokota S, Nakamura I\*, Nishioka K, Nakajima T: Murine hypothalamic destruction with vascular cell apoptosis subsequent to combined administration of human papilloma virus vaccine and pertussis toxin. Sci. Rep 6; 36943, 2016 (IF=5.228)
8. Fujimoto E\*, Matsushita Y\*, Nakajima T, Yagishita N\*, Yamasaki T\*, Nakanishi T\*: CD81 Mediated Regulation of Synoviolin Expression in Synovial Sarcoma Cells. J. Hard Tissue Biol 25(4): 377- 382, 2016 (IF=0.424)

## 総説

1. 八木下尚子\*, 中島利博:「アレルギーの臨床」に寄せる-842-「関節リウマチ発症因子シノビオリン」アレルギーの臨床 36 (13): 84-90,2016
2. Yagishita N\*, Aratani S, Fujita H, Yamano Y\*, Nishioka K, Nakajima T: Synoviolin is a novel pathogenic factor of arthropathy and chronic inflammation. Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis (InTech)

## 【学術刊行物】

なし

## 【学会および研究会発表】(\*印は学外)

### 国際学会

1. Nakajima T: Synoviolin, as a new stellar factor for understanding chronic inflammation. MOSCOW INTERNATIONAL FORUM OF BONES AND JOINTS DISORDERS/THE INTERNATIONAL SCHOOL CONFERENCE (ISC)(2016.4.18-21) Moscow
2. Omurzakova N\*, Nakajima T: Study on Clinical-Functional Peculiarities Assessment of Rheumatic Fheumatic Fever in the Kyrgyz Republic. The World Congress of Cardiology and Cardiovascular Health (WCC 2016)(2016.6.4-7) Mexico City

3. Aratani S, Nakajima T: Synoviolin, as a novel factor for understanding obesity and metabolic disorders based on chronic inflammation. International Conference on Obesity and Chronic Diseases (ICOCD-2016)(2016.7.25-27) Las Vegas
4. Aratani S, Fujita H, Yagishita N\*, Yokota M, Nishioka K, Nakajima T: E3 Ubiquitin ligase synoviolin inhibitors has effects on obesity. International Conference on Obesity and Chronic Diseases (ICOCD-2016)(2016.7.25-27) Las Vegas

## 国内学会

1. 黒岩義之\*、平井利明\*、中村郁朗\*、中島利博、横田俊平、内山眞幸\*、林 毅\*、西岡久寿樹：HPV ワクチン接種後神経内分泌障害を呈した 104 例：新規症候群のベッドサイド三段階診断群の三段階診断。第 57 回日本神経学会総会（2016.5.18-21）神戸
2. 平井利明\*、黒岩義之\*、内山眞幸\*、林 毅\*、横田俊平、中村郁朗\*、中島利博、西岡久寿樹、井口保之\*：子宮頸癌ワクチン接種後の中枢神経障害：脳血流検査、脳波、内分泌検査異常について。第 57 回日本神経学会総会（2016.5.18-21）神戸
3. 荒谷聡子、藤田英俊、西岡久寿樹、中島利博：E3 ユビキチン化酵素シノビリオン阻害剤の臨床応用への可能性。第 177 回東京医科大学医学会総会（2016.6.4）東京
4. 石田祐介、千々岩みゆき、内野博之、荒谷聡子、藤田英俊、中島利博：肺血症性脳症に対するシノビオリンとの関連。第 177 回東京医科大学医学会総会（2016.6.4）東京
5. 荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子\*、中島若巳、西岡久寿樹、中島利博：シノビオリン阻害剤の実用化に向けて。第 5 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム（2016.6.18）東京
6. 藤田英俊、荒谷聡子、須藤カツ子、稲津正人、原 直美、内野博之、西岡久寿樹、中島利博：Synoviolin is a key regulator in chronic inflammation. 第 5 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム（2016.6.18）東京
7. 中島利博：新規自己炎症症候群モデルマウスの樹立とシノビオリン阻害剤の効果。第 17 回運動器科学研究会（2016.9.2-3）大阪
8. 藤田英俊：リウマチ発症因子シノビオリンによるエネルギー代謝調節の解明。第 17 回 運動器科学研究会（2016.9.2-3）大阪
9. 荒谷聡子：シノビオリン阻害剤の実用化に向けて。第 17 回 運動器科学研究会（2016.9.2-3）大阪
10. 河野麻衣\*、薦田昭宏\*、橋本聡子\*、中谷 孝\*、中島利博：社会復帰に向け生活リズムの獲得に着目した一症例。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
11. 多尾聡美\*、姫田 敬\*、薦田昭宏\*、中谷 孝\*、中島 利博：線維筋痛症患者における当院での作業療法の取り組み。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京

12. 手島議起\*、渡邊彩花\*、薦田昭宏\*、橋本聡子\*、黒田祐子\*、中谷 孝\*、中島 利博：線維筋痛症患者に対するスーパーライザー照射後の即時効果について。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
13. 薦田昭宏\*、橋本聡子\*、窪内郁恵\*、黒田祐子\*、渡邊彩花\*、手島議起\*、中島若巳、中谷 孝\*、中島利博：線維筋痛症に対する運動学習における運動イメージの活用。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
14. 黒田祐子\*、渡邊彩花\*、薦田昭宏\*、橋本聡子\*、手島議起\*、中谷 孝\*、中島 利博：生理的コスト指数と主観的運動強度の関係性。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
15. 斎藤麻衣\*、矢野由紀\*、薦田昭宏\*、中谷 孝\*、中島 利博：線維筋痛症にともなうドライマウスに対するアプローチ。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
16. 山口結花\*、藤島みどり\*、梅原由加里\*、永森ひさみ\*、長野愛子\*、中平律子\*、北川中行\*、中谷 孝\*、中島利博：線維筋痛症・難病センターにおける外来患者の症例報告。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
17. 梅原由加里\*、山口結花\*、長野愛子\*、永森ひさみ\*、北川中行\*、中谷 孝\*、中島利博：入院中 FM 患者の日常生活指導。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
18. 西森美佐子\*、山口結花\*、梅原由加里\*、澁谷美雪\*、荒谷聡子、中島若巳、北川中行\*、中谷 孝\*、中島利博：線維筋痛症における当院の関節超音波検査の取り組みと役割。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
19. 荒谷聡子、藤田英俊、黒岩義之\*、臼井千恵\*、西岡久寿樹、中島利博：ヒトパピローマウイルスワクチン関連神経免疫異常症候群モデルマウスの解析。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
20. 藤田英俊、荒谷聡子、西岡久寿樹、中島利博：シノビオリン阻害剤の探索。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
21. 藤田英俊、荒谷聡子、西岡久寿樹、中島利博：マウスモデルを用いたシノビオリン阻害活性を有する天然物の効果の検証。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
22. 藤田英俊、荒谷聡子、西岡久寿樹、中島利博：ヒトにおけるシノビオリン阻害剤の効果の検証。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
23. 黒岩義之\*、横田俊平、中島利博、平井利明\*、大西孝宏\*、中村郁朗\*、西岡久寿樹：HPV ワクチン接種後に起こる神経内分泌攪乱の発症様式：HANS 137 例にみられた 112 症例の解析から。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
24. 大西孝宏\*、黒岩義之\*、横田俊平、中島利博、西岡久寿樹：HANS 諸症状の時系列的な病態解析について。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京

25. 西森美佐子\*、山口結花\*、梅原由加里\*、中平律子\*、荒谷聡子、中島若巳、北川中行\*、中谷 孝\*、中島利博：線維筋痛症における超音波検査の役割。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
26. 窪内郁恵\*、薦田昭宏\*、橋本聡子\*、渡邊彩花\*、島津 央\*、川口 佑\*、杉田裕介\*、菅原貴和\*、渡邊真也\*、中谷 孝\*、中島利博：線維筋痛症例に対する反復性経頭蓋磁気刺激療法と理学療法の関連性について。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
27. 中島利博：シノビオリンが拓く慢性炎症・関節リウマチの病態メカニズムと新規治療法の開発。第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会（2016.10.13-14）福岡
28. 荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子\*、山野嘉久\*、西岡久寿樹、中島利博：関節リウマチにおける転写後修飾による多重化シグナル調節機構の解析。第 3 回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス（2016.10.14-15）東京
29. 藤田英俊、荒谷聡子、八木下尚子\*、山野嘉久\*、須藤カツ子\*、内野博之、西岡久寿樹、中島利博：リウマチ発症因子シノビオリンによる新規エネルギー代謝機構の解明。第 3 回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス（2016.10.14-15）東京
30. 中島利博：臨床医のリサーチマインドを育成・持続させる大学取り組みさせる大学取り組み。第 178 回東京医科大学医学会総会 100 周年記念特別 シンポジウム（2016.11.5）東京

#### 【特許申請】

なし

#### 【公的・準公的研究費の獲得】

1. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (B) (海外学術調査)  
獲得者名：中島利博 (代表)  
研究課題：キルギスでのリウマチ熱蔓延の危険因子の分子疫学的解析と拠点集落でのその制圧の試み (事業番号：16H05845) (研究代表者：中島利博)  
当該年度研究補助金：3,700,000 円
2. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (B)  
獲得者名：中島利博 (代表)  
研究課題：新規二元的ミトコンドリア制御系によるサルコペニアの病態研究 (事業番号：16H05157) (研究代表者：中島利博)  
当該年度研究補助金：5,300,000 円
3. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 挑戦的萌芽研究  
獲得者名：中島利博 (代表)  
研究課題：選択的ユビキチン化阻害剤を用いたミスセンス病の治療法開発 (事業番号：15K15019) (研究代表者：中島利博)  
当該年度研究補助金：1,200,000 円

4. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：中島利博 (分担)  
研究課題：線維筋痛症における小胞体ストレスを介した疼痛制御機構の解析 (事業番号：26461476) (研究代表者：荒谷聡子)  
当該年度研究補助金：100,000 円
5. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (B)  
獲得者名：中島利博 (分担)  
研究課題：新規致死性因子ヒストンによるインフラマソームの活性化機構の解析 (事業番号：26293387) (研究代表者：川原幸一)  
当該年度研究補助金：100,000 円
6. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：中島利博 (分担)  
研究課題：滑膜細胞調節因子シノビオリンによる関節リウマチ骨軟骨破壊機構の解明 (事業番号：26461478) (研究代表者：八木下尚子)  
当該年度研究補助金：50,000 円
7. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：中島利博 (分担)  
研究課題：肩関節変性疾患の病態解明 (事業番号：15K10484) (研究代表者：谷口昇)  
当該年度研究補助金：65,000 円
8. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：中島利博 (分担)  
研究課題：非アルコール性脂肪性肝炎の肝線維化に対する Synovilion の役割の検討 (事業番号：15K09024) (研究代表者：中村郁夫)  
当該年度研究補助金：100,000 円
9. 平成 27 年度文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業  
獲得者名：中島利博 (分担)  
研究課題：機能性磁性ナノビーズ技術を基盤とする何治性疾患におけるタンパク質分解機構の解明と新規治療法の開発 (事業番号：S1411011) (研究代表者：宮澤啓介)  
当該年度研究補助金：5,000,000 円
10. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：荒谷聡子 (代表)  
研究課題：線維筋痛症における小胞体ストレスを介した疼痛制御機構の解析 (事業番号：26461476) (研究代表者：荒谷聡子)  
当該年度研究補助金：1,100,000 円

11. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (B)  
獲得者名：荒谷聡子 (分担)  
研究課題：新規二元的ミトコンドリア制御系によるサルコペニアの病態研究 (事業番号：16H05157) (研究代表者：中島利博)  
当該年度研究補助金：500,000 円
12. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：荒谷聡子 (分担)  
研究課題：滑膜細胞調節因子シノビオリンによる関節リウマチ骨軟骨破壊機構の解明 (事業番号：26461478) (研究代表者：八木下尚子)  
当該年度研究補助金：50,000 円
13. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (B)  
獲得者名：藤田英俊 (分担)  
研究課題：新規二元的ミトコンドリア制御系によるサルコペニアの病態研究 (事業番号：16H05157) (研究代表者：中島利博)  
当該年度研究補助金：300,000 円
14. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：藤田英俊 (分担)  
研究課題：滑膜細胞調節因子シノビオリンによる関節リウマチ骨軟骨破壊機構の解明 (事業番号：26461478) (研究代表者：八木下尚子)  
当該年度研究補助金：50,000 円
15. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：藤田英俊 (分担)  
研究課題：2 型糖尿病遺伝子 SLC16A11/13 のインスリン抵抗性における役割の解明 (事業番号：16K08631) (研究代表者：原 一雄)  
当該年度研究補助金：100,000 円
16. 平成 28 年度ファイザー Academic Contributions  
獲得者名：中島利博 (代表)  
研究課題：関節リウマチに関する基礎研究
17. 平成 28 年度アステラス製薬 Research Support  
獲得者名：中島利博 (代表)  
研究課題：自己免疫疾患領域に関する研究
18. 平成 28 年度田辺三菱製薬医学薬学研究への支援  
獲得者名：中島利博 (代表)  
研究課題：関節リウマチの治療抵抗性を規定する分子メカニズムの研究
19. 平成 28 年度アッヴィ助成金  
獲得者名：中島利博 (代表)  
研究課題：E3 ユビキチン化酵素シノビオリンを機軸とした難治性関節リウマチの病院・病態メカニズムの解明

20. 平成 28 年度小野医学研究財団  
獲得者名：藤田英俊（代表）  
研究課題：小胞体ストレス応答と脂肪代謝における脂肪酸  $\beta$  酸化との相互作用の  
解明
21. 平成 28 年度東京医科大学科研費フォローアップ助成金  
獲得者名：藤田英俊（代表）  
研究課題：リウマチ滑膜細胞における小胞体ストレスを介したミトコンドリア機能  
異常の解明

### 【学生教育】

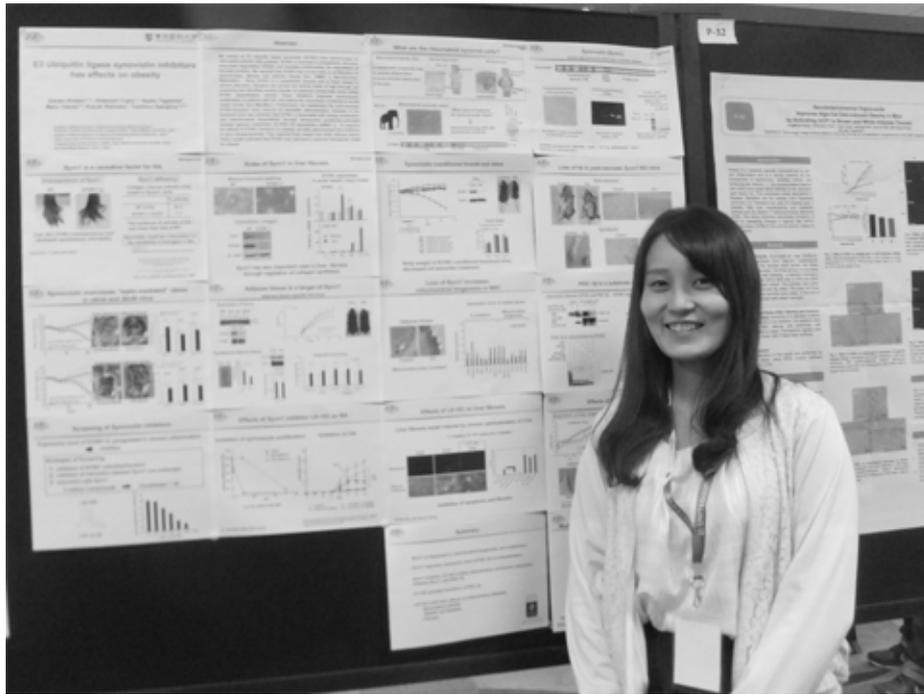
1. 中島利博：東京医科大学・大学院医学研究科・修士課程 1 年、分子病態学持論  
(2016.5.12、6.16、7.14)
2. 中島利博：東京薬科大学・生命化学部 3 年、生命医科学特講 (2016.5.14)
3. 中島利博：東京医科大学・大学院医学研究科・博士課程、共通基礎講義「グラント  
申請の書き方・研究資金の確保」(2017.2.15、3.8、3.15)
4. 藤田英俊：大阪工業大学・3 年、食品工学講義 (2016.11.30)

### 【セミナー】

1. 第 5 回みのりカレッジ  
演題：「リウマチのホント！？／正しい生活習慣病予防」  
講師：中島利博  
日時：2016 年 7 月 12 日 午後 1 時～2 時  
場所：訪問看護ステーション（はーと）内みのりカフェ

### 【学術関連広報活動およびその他】

1. 中島利博：日本リウマチ学会 評議員
2. 中島利博：日本臨床リウマチ学会 評議員
3. 中島利博：日本線維筋痛症学会 理事
4. 中島利博：高知新聞「健康の連絡便」に月 1 回寄稿
5. 中島利博：キルギス共和国 国家顧問（保健分野）
6. 中島利博：キルギス共和国 名誉領事
7. 中島利博：一般社団法人キルギスタン鹿児島友好協会 理事
8. 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
9. 中島利博：キルギスー日本研究センターへ「明美ちゃん基金」より助成受贈



International Conference on Obesity and Chronic Diseases (2016. 7. 25-27) Las Vegas  
にて発表。(荒谷聡子 講師) 出席 (横田真穂 卒研究生)



2016. 6. 4 第 177 回東京医科大学医学会総会にて佐々記念賞授与。(藤田英俊 講師)



日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会(2016. 9. 17-18)東京。(中島利博 教授:学会長)

## 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
秘書	宮崎 悦子

### 【研究概要】

2015年1月1日より「難病の患者に対する医療等に関する法律」が施行され、難病を持つ患者に対する新たな社会保障制度がスタートしました。しかし、多くの難病は、根本的な原因はもとより、病態すらすべてが明らかになったわけではありません。病因の解明と治療法の確立こそが求められています。

我々の研究室では、「ベンチからベッドサイドへ」そして「ベッドサイドからベンチへ」の合言葉をモットーに、最新のバイオインフォマティクス技術・ヒト人工多能性幹細胞（induced pluripotent stem cells; iPS細胞）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います。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います。

基礎的研究のテーマの1つは関節リウマチの病態解明です。関節リウマチは全身の関節に炎症を生じ、増悪と改善を繰り返しながら進行する全身性自己免疫疾患です。患者の関節組織では活性化した破骨細胞により骨が壊されて行きます。私達は、関節リウマチ患者からiPS細胞を樹立し、試験管内でiPS細胞から破骨細胞へ分化させることに成功しました。現在、このシステムを用いて、関節破壊に対する遺伝的要因の関与を明らかにすべく研究を行っています。

臨床研究では、「IL-6阻害とT細胞抑制による関節リウマチ患者の免疫機能に対する修飾の相違点」に関する研究、「関節リウマチの「ドラッグホリデー」と関節破壊「ゼロ」を目指す治療法の確立に関する研究」、「生物学的製剤治療で効果不十分時のイグランチモド追加併用効果の検討（CHASE試験）」を、多施設共同研究として行い、着実に成果を挙げています。

我々の研究室は、大阪のほぼ中心に位置する心斎橋にあります。西本兼任教授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、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、臨床に応用するという双方向研究を行うには最適の環境が整っております。患者様の協力を得て、クリニックのスタッフと共同で臨床研究を行っています。

## 【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

多くの免疫難病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。

これまでの研究で全身性エリテマトーデスにおいて、DNA 修復酵素の機能低下が病態に関与していることを明らかにしました。また、全身発症型若年性特発性関節炎の患児ではミトコンドリアの機能が低下していることを明らかにしました。さらに、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」（2011-2013 年度）の研究で、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ことを見出しました。

### 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

関節リウマチの主病巣は骨髄であることが示唆され、免疫細胞の初期の増殖・分化の異常が病態形成に関与する可能性があります。従って、根治療法に結びつけるには、骨髄での初期分化異常の有無を明らかにせねばなりません。私達は特に単球系細胞に着目しました。単球系細胞は、免疫システムの調節のみならず骨代謝にも関わっており、その分化異常の有無を知ることは、関節リウマチの病因解明にとってきわめて重要です。この目的を達成するために、ヒト人工多能性幹細胞（induced pluripotent stem cells; iPS 細胞）の技術を応用しました。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、関節リウマチ患者から iPS 細胞を樹立し、*in vitro* で単球系細胞、さらには単球への分化を誘導することに成功しました。この系を用いて、関節リウマチの骨髄細胞の分化と機能の異常がどの段階で生じるかを検討したところ、単球系細胞への初期分化の過程で、CD14<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup>ダブルポジティブ細胞が出現すること、さらに、この特殊な細胞は健常人に比べて関節リウマチ患者由来の iPS 細胞から多く分化されることを見出しました。現在、これらの異常がどのような遺伝的背景に由来するかを検討中です。また、iPS 細胞を用いて破骨細胞への分化実験系を樹立しました。現在、遺伝的な要因の関与について解析中です。

### 3. 臨床研究

#### i. IL-6 阻害と T 細胞抑制による関節リウマチ患者の免疫機能に対する修飾の相違

トシリズマブ (TCZ) は、炎症性サイトカインとしてのインターロイキン 6 (IL-6)

の作用を阻害することに加え、T細胞とB細胞の分化を制御し、自己免疫現象を抑制する可能性が考えられます。本研究では、バイオナイーブの関節リウマチ患者において、TCZ治療によるT・B細胞サブセットへの影響を検証するとともに、作用機序の違うアバタセプトと比較することで、TCZによる効果発現機序を明らかにすることを目的としています。そして最終的には、IL-6阻害治療とT細胞の活性化抑制治療を使い分ける方法の確立を目指しています。現在、大阪リウマチ・膠原病クリニックとの共同で本研究を実施しています。

## ii. 関節リウマチの「ドラッグホリデー」と関節破壊「ゼロ」を目指す治療法の確立に関する研究

関節リウマチ患者に生物学的製剤等を使用し、臨床的寛解が得られたならば、治療継続により長期間の構造的寛解、機能的寛解が維持できることが明らかになっています。しかし、生物学的製剤の長期安全性は未確立であり、医療費負担の増大も大きな課題です。疾患を再燃させることなく生物学的製剤を減量・中止できればこれらの問題の多くは解決します。私達は、IL-6を標的とする生物学的製剤トシリズマブ（TCZ）治療により、血中MMP-3の正常化かつIL-6 $\leq$ 12.9 pg/mLを達成した患者は、TCZを中止しても約40%が少なくとも1年間再燃しないことを、臨床試験として実施したDREAM研究で証明しました（*Mod Rheumatol* 2014 24:17）。本研究では、関節リウマチの薬剤「フリー」寛解の予測因子としての血中IL-6の有用性を、実臨床において検討することを目的としています。本研究は、産業医科大学の田中良哉班長が推進する「関節リウマチ患者の「ドラッグホリデー」を目指す治療ガイドラインの確立と検証（FREE-J試験）」研究のサブ解析として実施しております。

## iii. 生物学的製剤治療で効果不十分時のイグラチモド追加併用効果の検討（CHASE試験）

生物学的製剤は強力な治療薬ですが、全員が寛解を達成できるわけではありません。そこで、効果不十分な症例にNF- $\kappa$ Bを阻害するイグラチモドを追加併用することにより、治療効果の増強が見られるか否か、さらには、血中サイトカインの推移を検討することで、効果発現機序を明らかにすることを目的としています。

### 【著書】

1. 村上美帆、西本憲弘：生物学的製剤・膠原病・リウマチ・アレルギー研修ノート。第5章治療薬を使いこなす(A)膠原病・リウマチ治療薬。〔株〕診断と医学社, 255-257, 2016

### 【学術論文】（\*印は学外）

#### 原著

1. Ishiguro N\*, Atsumi T\*, Harigai M\*, Mimori T\*, Nishimoto N, Sumida T\*, Takeuchi T\*, Tanaka Y\*, Nakasone A\*, Takagi N\*, Yamanaka H\*: Effectiveness and safety of tocilizumab

in achieving clinical and functional remission, and sustaining efficacy in biologics-naive patients with rheumatoid arthritis: The FIRST Bio study. *Mod Rheumatol* 14:1-10, 2016(IF=1.843)

2. Sekiguchi M\*, Fujii T\*, Matsui K\*, Murakami K\*, Morita S\*, Ohmura K\*, Kawahito Y\*, Nishimoto N, Mimori T\*, Sano H\*: ABROAD Study Investigators Differences in Predictive Factors for Sustained Clinical Remission with Abatacept Between Younger and Elderly Patients with Biologic-naive Rheumatoid Arthritis: Results from the ABROAD Study. *J Rheumatol* 43(11): 1974-1983, 2016(IF=3.236)

## 【学会および研究会発表】

### 国際学会

1. Murakami M, Kuritani T\*, Nishimoto N: IL-6 Blockade with Tocilizumab does not Suppress CD4+T CELL Activation at 48 weeks of The Treatment. *EULAR 2016* (2016.6.13) Rome, Italy
2. Nakaoka Y\*, Isobe M\*, Takei S\*, Tanaka Y\*, Ishii T\*, Yokota S, Nomura A\*, Yoshida S\*, Nishimoto N: Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients with Refractory Takayasu Arteritis: Results from a Phase 3, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial in Japan. *ACR 2016*(2016.11.13-16) Washington D.C, USA.
3. Matsubara T\*, Funahashi K\*, Nishimoto N, Yoshitama T\*, Katayama K\*, Kiyokawa S\*, Miyake N\*, Oribe M\*, Sagawa A\*, Yoshida T\*, Oyama T\*, Minami M\*, Nakamura A, Nishioka Y\*, Mannami K\*, Ushio K\*, Imai A\*, Mitsuka T\*, Yoshida M\*, Shono E\*: Patient Survey Regarding Generic and Bio-similar Drugs. *ACR 2016*(2016.11.13-16) Washington D.C, USA.
4. Nishimoto N, Johkoh T\*, Hayashi S\*, Ohshima S\*, Mizuki M\*, Kuroyanagi K\*, Nakasone A\*, Tomobe M\*, Nakatsuka S\*, Murakami M: Clinicopathologic Characteristics of 343 Japanese Patients with Castleman's Disease. *The 5th Castleman Disease Collaborative Networkmeeting* (2016.12.3) SanDiego,USA.

### 国内学会

1. 西本憲弘：生物学的製剤で効果不十分な関節リウマチ患者に対するイグラムチドの有用性。DMARDsを語る会（2016.1.17）大阪
2. 西本憲弘：バイオ医薬品の過去・現在・未来。バイオ医薬品のこれまでとこれから～バイオ医薬品の製造と臨床における成果および適正使用の重要性～（2016.1.29）宮崎
3. 西本憲弘：バイオ医薬品の過去・現在・未来。Bologics Seminar for Dermatologist（2016.2.17）東京

4. 西本憲弘：クリニックにおけるリウマチ診療。リウマチ病診連携の会（2016.2.27）大阪
5. 村上美帆、栗谷太郎\*、西本憲弘：IL-6阻害治療による関節リウマチ患者のCD25+CD4+活性化T細胞の割合の変化。第60回日本リウマチ学会（2016.4.21）神奈川県
6. 村上孝作\*、西本憲弘、佐野 統\* 他。生物学的製剤未治療関節リウマチ患者に対するアバタセプトの関節破壊抑制効果（ABROAD試験）—120例を対象とした初回投与時の予測因子について。第60回日本リウマチ学会（2016.4.21）神奈川県
7. 関口昌弘\*、西本憲弘、佐野 統\* 他。バイオナীব関節リウマチ患者に対するアバタセプトの年齢別有効性予測因子の検討（ABROAD試験）。第60回日本リウマチ学会（2016.4.21）神奈川県
8. 西本憲弘、村上美帆、坪井秀規\*、橋本 淳\*：重度の機能障害を有する全身型若年性特発性関節炎のキャリアオーバー症例の1例。KOCS小児リウマチ研究会（2016.6.4）福岡
9. 西本憲弘：「関節が痛むんです」これってリウマチ？—リウマチ性疾患の見分け方—。おおさかりウマチ・膠原病クリニック 市民公開講座（2016.6.19）大阪
10. 西本憲弘：バイオ医薬品の過去・現在・未来。鹿児島臨床薬学研究会（2016.6.22）鹿児島
11. 西本憲弘：生物学的製剤を使いこなす。桜山とRAとIL-6セミナー（2016.7.9）愛知
12. 西本憲弘：シリズマブを使いこなす。IL-6について語る会（2016.7.10）愛知
13. 西本憲弘、村上美帆：[薬物治療]生物学的製剤で効果不十分な関節リウマチ患者に対するイグラチモド追加併用の有用性と血中IL-6低下の意義。リウマチセンター間会議（2016.7.16）札幌
14. 西本憲弘：IL-6 from Bench to Bed。第2回福島県IL-6講演会（2016.7.30）福島
15. 西本憲弘：大阪リウマチ・膠原病クリニックにおける診療と研究。第6回札幌リウマチケアミーティング（2016.8.5）北海道
16. 西本憲弘：IL-6と関節リウマチ—使い分けるから、使いこなす時代へ—。第52回日本リウマチ学会九州・沖縄学術集会（2016.9.3）熊本
17. 西本憲弘：日本における関節リウマチ診療の実際。第63回日本臨床検査医学会学術集会（2016.9.4）兵庫
18. 西本憲弘：バイオ医薬品の過去・現在・未来。第13回東京抗サイトカイン療法研究会（2016.9.17）東京
19. 村上美帆、西本憲弘：脊椎関節炎患者における血中IL-6の検討。第26回脊椎関節炎学会（2016.9.24）東京
20. 西本憲弘：トシリズマブのPersonalized Medicine。第12回トシリズマブの適正使用研究会（2016.10.5）福岡

## 【特許申請】

なし

## 【公的・準公的研究費の取得】

1. 文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (B)  
獲得者：西本憲弘 (代表)  
研究課題：関節リウマチ特異的 iPS 細胞を用いた骨髄間葉系細胞の分化と機能異常の解明 (研究代表者：西本憲弘)  
当該年度研究補助金：3,770,000円
2. 文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (B)  
獲得者：村上美帆 (分担)  
研究課題：関節リウマチ特異的 iPS 細胞を用いた骨髄間葉系細胞の分化と機能異常の解明 (研究代表者：西本憲弘)  
当該年度研究補助金：400,000円
3. 厚生労働省科学研究委託費 (難治性疾患等実用化研究事業 (免疫アレルギー疾患実用化研究事業 (免疫アレルギー疾患実用化研究分野)))  
獲得者：西本憲弘 (分担)  
研究課題：関節リウマチの「ドラッグホリデー」と関節破壊「ゼロ」を目指す治療法の確立に関する研究  
当該年度研究補助金：1,500,000円
4. 厚生労働省科学研究委託費 (難治性疾患等実用化研究事業 (難治性疾患政策研究事業))  
獲得者：西本憲弘 (分担)  
研究課題：脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模施設研究  
当該年度研究補助金：150,000円
5. 産学共同研究 (中外製薬株式会社)  
獲得者：西本憲弘 (代表)  
研究課題：IL-6 の各種疾患における病態意義の解明  
当該年度研究補助金：15,000,000円
6. 奨学寄附金 (中外製薬株式会社)  
獲得者：西本憲弘 (代表)  
研究課題：乾癬性関節炎の関節炎発症のメカニズムの解析に関する臨床的研究活動  
当該年度研究補助金：1,000,000円
7. 奨学寄附金 (エーザイ株式会社)  
獲得者：西本憲弘 (代表)  
研究課題：関節リウマチ患者における寛解達成者と非達成者間の血中サイトカインの比較  
当該年度研究補助金：1,000,000円

8. 奨学寄附金（エーザイ株式会社）  
獲得者：西本憲弘（代表）  
研究課題：乾癬患者と乾癬性関節炎患者の血中サイトカインならびにリンパ球サブセットの比較  
当該年度研究補助金：1,500,000円
9. 奨学寄附金（あゆみ製薬株式会社）  
獲得者：西本憲弘（代表）  
研究課題：リウマチ学の研究  
当該年度研究補助金：500,000円
10. 奨学寄附金（積水メディカル株式会社）  
獲得者：西本憲弘（代表）  
研究課題：免疫難病の病態解明についての研究  
当該年度研究補助金：500,000円
11. 東京医科大学科研費フォローアップ助成金  
獲得者：村上美帆（代表）  
研究課題：乾癬の皮膚および関節病態形成に関わるサイトカインとリンパ球サブセットの相違点  
当該年度研究補助金：300,000円

#### 【学生教育】

1. 西本憲弘：浜松医科大学、免疫学講義「免疫難病に対する IL-6 阻害治療 - from bench to bedside-」（2016.12.14）

#### 【セミナー】

なし

#### 【学術関連広報活動およびその他】

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：日本リウマチ財団 登録医制度運営委員会

## 知的財産探索・技術移転部門 (Division of Translational Research)

### 【研究スタッフ】

教授	稲津 正人
客員教授	永田 良一
客員研究員	木苗 貴秀
	井上 正範
	武田 泉穂
大学院生	川合柚衣子
	石井 慶直
看護学科学生	緑 ありさ (4年生)
	井上 加菜 (4年生)

### 【研究概要】

医薬品や医療機器開発の一端を担う医療機関において、臨床研究の推進はとても重要な使命である。臨床研究の活性化には、最も有効な治療法や診断法を解明する基礎研究を臨床現場に橋渡しするトランスレーショナルリサーチの推進が強く求められている。基礎研究から生まれてくる有望なシーズを共同研究開発という形でインキュベートして、産業化に結びつける橋渡し研究により医療に貢献していくことを目的とし、トランスレーショナルリサーチを積極的に推進する基盤構築を進めている。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を研究者の視点に立って支援している。

### 【研究内容】

#### 1. ドラッグ・リポジショニング研究

ドラッグ・リポジショニングとは、ヒトでの安全性と体内動態が実績によって既に確認されている既存薬から、新たな薬効を見つけ出し実用化に繋げて行く研究である。これまでの基礎研究において、コリン代謝と細胞増殖の関連性が明らかとなり、新規のコリントランスポーターである choline transporter-like proteins (CTLs) の機能阻害により細胞増殖抑制やアポトーシスを引き起こすことを報告してきた。この CTLs を介したコリン輸送はカチオン系医薬品により阻害されることも見出しており、コリン取り込みを阻害する医薬品が細胞増殖異常を伴う癌、乾癬、鼻茸、関節リウマチなどの疾患に適応拡大することが期待される。そこで、乾癬の病態において異常増殖を示すケラチノサイト、鼻茸や関節リウマチにおいて異常増殖を示す線維芽細胞を用いて、カチオン系医薬品のコリン取り込み阻害作用、細胞生存およびアポトーシス誘導作用について検証した。

## 1. 1. ヒトケラチノサイトにおけるコリントランスポーターの機能解析

通常の生理状態ではケラチノサイトの増殖は厳密に制御されているが、乾癬等の多くの皮膚疾患においては、ケラチノサイトの細胞増殖制御機構が破綻をきたし、皮膚上皮細胞の病的な異常増殖による皮膚の肥厚が認められる。最近、癌細胞において新規のコリントランスポーターである choline transporter-like proteins (CTLs) が高発現しており、そのコリン輸送機能を阻害することにより細胞増殖抑制やアポトーシスを引き起こすことが明らかとなった。本研究では、細胞増殖が亢進している不死化ヒトケラチノサイトの HaCaT 細胞を用いて、コリン取り込み機構の特徴とコリントランスポーターの分子実体の解明を目的とした。また、既存医薬品のコリン取り込み作用および細胞増殖能に及ぼす影響について検討し、ドラッグ・リポジショニングの可能性について検討した。更に、イミキモド誘発乾癬モデルマウスを用いて、CTLs の発現部位を特定し治療の可能性についても検討した。

細胞増殖が亢進している不死化ヒトケラチノサイトの HaCaT 細胞は、時間依存性および濃度依存性で Na<sup>+</sup>非依存性のコリン取り込み機構を有し、高親和性および低親和性の2種類の取り込み機構が存在していた。Real time-PCR および Western blot 解析により、CTL1 および CTL2 が高発現し、いずれも細胞膜上に発現していた。カチオン系医薬品の24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、これらの医薬品は、コリン取り込みを阻害し、細胞生存率との間に有意な相関関係を認めた。イミキモド誘発乾癬モデルマウスでは、正常部位と比較してイミキモド塗布部位では、CTL1 は肥厚した表皮のケラチノサイトに多く発現し、CTL2 は真皮に多く発現していた。以上の結果より、ヒトケラチノサイトには 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。また、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、幾つかの既存医薬品にその活性を有していることを見出した。イミキモド誘発乾癬モデルマウスの肥厚部位において、ケラチノサイトに異常発現する CTL1 は、乾癬治療のターゲット分子になりうる可能性が考えられる。一方、CTL2 は真皮に存在する T 細胞などの免疫担当細胞に発現している可能性があり、サイトカイン産生に関与しているかもしれない。

本研究は、大学院生修士の石井慶直くんの学位研究である。

## 1. 2. 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

鼻茸線維芽細胞は、慢性鼻副鼻腔炎の副鼻腔粘膜や鼻茸に増殖・活性化した状態で存在し、サイトカインなどを過剰産生し慢性副鼻腔炎の病態形成に深く寄与している。本研究では、鼻茸線維芽細胞を用いて、耳鼻科領域で良く用いられる抗アレルギー薬や抗ヒスタミン薬の中から、鼻茸線維芽細胞の異常増殖を抑制する薬物のスクリーニングを行った。その結果、コリン取り込み阻害作用および細胞増殖抑制を有する有望な医薬品(12化合物)を見出すことができた。さらに、これらの薬物はアポトーシス誘導作用

を有していることも明らかとなった。鼻茸線維芽細胞におけるコリン取り込みは、CTL1を介することより、鼻茸線維芽細胞に発現している CTL1 は鼻茸の治療ターゲットになりうると考えられる。

これらの医薬品に関して、用途特許の出願(アポトーシス誘導剤:特願 2016-009914)を行なった。

## 2. ヒト毛乳頭細胞におけるコリントランスポーターの機能解析と細胞生存との関連性

毛乳頭細胞は毛細血管に直接結合しており、毛を作り出す毛母細胞に増殖シグナルを送り、発毛を促進させる司令塔の役割を担っている細胞である。毛髪には成長期-退行期-休止期からなる毛周期があり、それらを繰り返すことで毛が作り出される。発毛および育毛の増殖シグナルとして、BMP (骨形成タンパク質)、VEGF (血管内皮増殖因子) および FGF-7 (線維芽細胞増殖因子) などが知られている。特に FGF ファミリーは線維芽細胞だけでなくさまざまな細胞に対し増殖、分化などの活性を示す多機能性シグナル分子であり、その中でも FGF-7 は毛乳頭から産生され、毛母細胞に作用し、毛母細胞の増殖および分裂を促すことで毛髪を成長させると考えられている。したがって、毛乳頭細胞の活性化や生存は発毛および育毛において非常に重要な要素である。

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、細胞膜の主な構成成分であるフォスファチジルコリン (PC) やスフィンゴミエリンの合成に必須である。また、神経伝達物質であるアセチルコリン (ACh) やメチル基共有体である S-アデノシルメチオニン (SAM) などの前駆体としても利用されている。コリンは細胞内に取り込まれた後、生体にとって重要な分子へと代謝され、さまざまな生理機能に関与すると考えられている。したがって、コリンを利用するためには細胞内にコリンを取り込む必要がある。マウスにおいて、コリンが欠乏すると脱毛することが報告されており、育毛においてコリンが重要である可能性が考えられる。

本研究ではヒト毛乳頭細胞 (hFDPCs) を用いて、コリントランスポーターの取り込み機構の特徴とコリントランスポーターの分子の実体を解明し、細胞増殖との関連性を明らかにすることを目的とし、さらにコリン欠乏が毛乳頭細胞に及ぼす影響について検討した。FDPCs は choline transporter-like protein1 (CTL1) および CTL2 が高発現していることを RT-PCR 法および western blot 解析により同定した。免疫細胞染色において、CTL1 および CTL2 は主に細胞膜上に局在していることを確認した。マウス皮膚組織においても CTL1 および CTL2 の発現が確認された。また、FDPCs におけるコリンの取り込みは  $\text{Na}^+$  非依存性および pH 依存性の取り込み機構を有していた。Kinetics 解析により、高親和性と低親和性のコリン取り込み機構の存在を確認し、それぞれの  $K_m$  値は  $8.8 \mu\text{M}$  および  $164.2 \mu\text{M}$  であった。HC-3 は、コリン取り込みを濃度依存的に抑制し、 $\text{IC}_{50}$  値は  $9.3 \mu\text{M}$  を示した。コリン欠乏培地にて FDPCs を培養すると培養時間依存的に細胞数の減少と Caspase-3/7 活性の増大が観察された。コリン欠乏マウスにおいて、CTL1 および CTL2 の mRNA 発現量とタンパク発現量が通常飼料で飼育されたマウスよりも増加していた。

以上の結果より、FDPCs に発現している CTL1 及び 2 は細胞膜上に局在し、細胞外からのコリン取り込みに関与していると考えられる。Kinetics 解析により得られた高親和性の取り込み機構は、以前報告されている CTL1 の特性と類似していた。一方で低親和性 CTL2 は Km 値が 164.2 $\mu$ M であることから、大量のコリンを必要とする場合に活性化すると考えられる。また、コリン欠乏は、アポトーシスによる細胞死を誘導することが示唆され、コリン欠乏が脱毛と関連している可能性がある。また生体内のコリンが欠乏すると CTL1、2 の mRNA およびタンパクの発現が増加し、正常状態に戻すためにさらにコリンを取り込んでいると考えられた。

本研究は、大学院生修士の川合柚衣子さんの学位研究である。

### 3. メディカルサイエンスから毛髪を科学する -永久脱毛剤の開発-

日本におけるエステティックサロン市場規模は 3611 億円 (2014 年) で、その中でも脱毛市場は約 1500 億円 (42%) を占める。また、日本人女性の 73% がムダ毛に悩み、その年齢層は 10 代~50 代と幅広く、近年は男性脱毛のニーズも急増している。現在の脱毛法は、光脱毛、レーザー脱毛、ニードル脱毛、ワックス脱毛、家庭用脱毛器、除毛クリーム、カミソリ、毛抜きの 8 種類の方法がある。それぞれの脱毛法は、脱毛効果、皮膚障害の程度 (痛み、炎症、アレルギー反応)、脱毛範囲、価格等の違いがあり、異なる特徴を有している。現在、永久脱毛ができる技術はニードル脱毛のみであるが、大きな痛みを伴う。また、光脱毛、医療レーザー脱毛および除毛クリームなどでは永久脱毛することができない。

そこで、19~23 歳の女性 27 名に対し脱毛に関する意識調査を行った。その結果、全員がムダ毛を気にしており、約半数がカミソリによる脱毛を行っていることが分かった。また、今流行している脱毛サロンで脱毛している割合が 32% を占めていた。ムダ毛処理におけるトラブルとして、肌荒れ、傷、炎症といった問題が多かった。したがって、皮膚への侵襲が少なく、短期間でできる完全な永久脱毛剤の開発が望まれている。永久脱毛するには、毛乳頭細胞が活着しているかどうかであり、毛乳頭細胞を特異的に破壊する必要がある。よって、毛乳頭細胞は、永久脱毛の標的細胞であると言える。

本研究では、皮膚へのトラブルを防ぐ目的で、アレルギー反応を抑制する既存の抗ヒスタミン薬および抗アレルギー薬を用いて、より安全に永久脱毛が出来る候補医薬品を見つけ出し、実用化につなげるドラッグ・リポジショニング研究を実施した。皮膚のケラチノサイトには影響せず毛乳頭細胞を特異的にアポトーシスによる細胞死を誘導させて、永久脱毛を行う安全で安価な永久脱毛剤を開発することを目的とした。

ヒト毛乳頭細胞 (FDPC 細胞) およびヒトケラチノサイト細胞 (HaCaT 細胞) を用いて、25 種の抗ヒスタミン薬および抗アレルギー薬の細胞死誘導効果を比較検討した。FDPC 細胞の細胞死を誘導する薬剤として 11 種: Azelastine、Clemastine、Cyproheptadine、Ebastine、Homochlorcyclizine、Mequitazine、Oxatomide、Pranlukast、Promethazine、Rupatadine、Tranirast を見出した。また、Tranirast 以外の薬剤は、HaCaT 細胞にはほとんど影響を示

さず、FDPC 細胞のみ細胞死誘導効果を示した。さらに、Azelastine、Clemastine、Cyproheptadine、Ebastine、Mequitazine、Oxatomide は FDPC 細胞において Caspase-3/7 活性を亢進させた。

以上の結果より、既存の医薬品である抗ヒスタミン薬および抗アレルギー薬の中から、ヒト毛乳頭細胞に対する細胞死誘導および Caspase-3/7 活性を亢進させる薬剤：Azelastine、Clemastine、Cyproheptadine、Ebastine、Mequitazine、Oxatomide を見出した。また、これらの薬剤は、ヒトケラチノサイトへの作用が非常に弱く、ヒト毛乳頭細胞への特異性が認められた。従って、これらの薬剤は、永久脱毛の標的細胞であるヒト毛乳頭細胞に対して特異的にアポトーシスを誘導させて細胞死を引き起こすことで、安全に永久脱毛をさせることが期待される。今後、in vivo における検証を進める。

本研究は、看護学科学生 緑ありささん、井上加菜さんの研究テーマで第 5 回サイエンスインカレにて研究発表を行なった。また、第 6 回化粧品開発展 COSME Tech 2016 アカデミックフォーラムでも発表した。



第 5 回サイエンスインカレにて研究発表を行う  
井上加菜さん（左）と緑ありささん（右）

#### 【著書】

なし

#### 【学術論文】（\* 印は学外）

##### 原著

1. Iwao B, Yara M, Hara N, Kawai Y, Yamanaka T, Nishihara H\*, Inoue T, Inazu M: Functionalexpression of choline transporter like-protein 1 (CTL1) and CTL2 in human brainmicrovascular endothelial cells. *Neurochem Int* 93: 40-50, 2016 (IF=3.385)
2. Nishiyama R, Nagashima F, Iwao B, Kawai Y, Inoue K, Midori A, Yamanaka T, Uchino H, Inazu M: Identification and functional analysis of choline transporter in tongue cancer: A novel molecular target for tongue cancer therapy. *J. Pharmacol. Sci* 131: 101-109, 2016 (IF=2.106)

3. Seki M, Kawai Y, Ishii C, Yamanaka T, Odawara M, Inazu M: Functional analysis of choline transporters in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Modern Rheumatol* (in press) <http://dx.doi.org/10.1080/14397595.2017.1280118>. (IF=1.843)
4. Hirasawa K, Moriya S, Miyahara K, Kazama H, Hirota A, Takemura J, Abe A, Inazu M, Hiramoto M, Tsukahara K, Miyazawa K: Macrolide Antibiotics Exhibit Cytotoxic Effect under Amino Acid-Depleted Culture Condition by Blocking Autophagy Flux in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Cell Lines. *PLoS One* 11(12): e0164529, 2016 (IF=3.057)

## 総説

1. 稲津正人：前立腺がんにおけるコリントランスポーターの話題。腎臓内科・泌尿器科 4(5): 489-497, 2016

## 【学術刊行物】

### 研究報告

なし

## 【学会および研究会発表】（\*印は学外）

### 国際学会

1. Iwao B, Yara M, Hara N, Kawai Y, Yamanaka T, Nishihara H\*, Inoue T, Inazu M: Functional expression of choline transporter like-protein 1 (CTL1) and CTL2 in human brain microvascular endothelial cells. 30<sup>th</sup> CINP World Congress of Neuropsychopharmacology (2016.7.3-5) Seoul, Korea.
2. Inazu M, Yamanaka T: Choline transporter-like proteins as a novel molecular target for the therapy of melanoma. 16<sup>th</sup> World Congress on Cancers of the Skin and 12<sup>th</sup> Congress of the European Association of Dermato-Oncology (2016.8.31-9.3) Vienna, Austria.
3. Inazu M, Yara M, Yamanaka T: Characterization of the human blood-placental barrier choline transporter. IFPA Conference 2016 (2016.9.13-16) Portland, Oregon.

### 国内学会

1. 稲津正人、川合柚衣子：メディカルサイエンスから毛髪を科学する-永久脱毛剤の開発-。第6回化粧品開発展 COSME Tech 2016 アカデミックフォーラム (2016.1.20-22) 東京
2. 緑ありさ、井上加菜：メディカルサイエンスから毛髪を科学する-永久脱毛剤の開発-。第5回サイエンスインカレ (2016.3.5-6) 神戸
3. 岩尾紅子、川合柚衣子、石井慶直、山中 力、稲津正人：血液脳関門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25回神経行動薬理若手研究者の集い (2016.3.8) 大宮 (優秀発表賞受賞)

4. 西山遼太、長島史明、川合柚衣子、稲津正人、内野博之：舌がんにおけるコリントランスポーターの機能解析：麻酔薬のコリン取り込み及び細胞生存に及ぼす影響。日本麻酔科学会 第 63 回学術集会 (2016.5.26-28) 福岡
5. 長島史明、川合柚衣子、稲津正人、内野博之：麻酔薬は癌細胞を細胞死に誘導するか。日本麻酔科学会 第 63 回学術集会 (2016.5.26-28) 福岡
6. 川合柚衣子、石井慶直、稲津正人：ヒト毛乳頭細胞におけるコリントランスポーターの機能解析および永久脱毛剤の開発。第 11 回トランスポーター研究会 (2016.7.2-3) 京都 (優秀発表賞受賞)
7. 石井慶直、川合柚衣子、山中 力、稲津正人：ヒトケラチノサイトに発現するコリントランスポーターは乾癬治療の標的分子となりうるか？第 11 回トランスポーター研究会 (2016.7.2-3) 京都



第 11 回トランスポーター研究会にて発表する川合柚衣子さん (左：優秀発表賞) と石井慶直くん (右)

8. 稲津正人、山中 力：ヒトメラノ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ドラッグ・リポジショニング。第 18 回応用薬理シンポジウム (2016.8.5-6) 名古屋
9. 石井慶直、川合柚衣子、山中 力、稲津正人：乾癬モデル細胞 HaCaT におけるコリントランスポーターの機能解析。第 178 回東京医科大学医学会総会 (2016.11.5) 東京
10. 川合柚衣子、石井慶直、山中 力、稲津正人：ヒト毛乳頭細胞に発現するコリントランスポーターと細胞生存との関連性。第 178 回東京医科大学医学会総会 (2016.11.5) 東京
11. 木苗貴秀、稲津正人：トランスレーショナルリサーチ推進部門の研究支援。第 178 回東京医科大学医学会総会 (2016.11.5) 東京
12. 稲津正人、山中 力：Choline transporter-like proteins (CTLs) はメラノーマ治療の標的分子である。第 38 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム (2016.11.17-18) 名古屋

### 【特許申請】

1. 発明の名称： アポトーシス誘導剤  
取得（出願）者氏名： 稲津正人、野中 学、一瀬和美、吉原俊雄  
出願人： 学校法人東京医科大学、学校法人東京女子医科大学  
特許（出願）番号： 特願 2016-009914  
国内外の別： 国内

### 【公的・準公的研究費の獲得】

1. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究(C) (一般)  
獲得者名： 稲津正人 (分担)  
研究課題： 2 型糖尿病遺伝子 SLC16A11/13 のインスリン抵抗性における役割の解明 (研究代表者： 原 一雄)  
当該年度研究補助金： 10 万円

### 【学生教育】

1. 稲津正人：東京医科大学・医学部医学科 2 年、薬理学「基本概念Ⅲ」(2016.10.18)
2. 稲津正人：東京医科大学・医学部医学科 2 年、薬理学「麻醉薬」(2016.11.22)
3. 稲津正人：東京医科大学・医学部医学科 2 年、薬理学「脂質異常症治療薬」(2016.11.30)
4. 稲津正人：東京医科大学・医学部看護学科 2 年、臨床薬理学 全 15 コマ
5. 稲津正人：東京医科大学・大学院医学研究科・修士課程 1 年、「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」
6. 稲津正人：東京医科大学・大学院医学研究科・博士課程講義「知財マネジメントからの外部資金獲得」(2016.2.22)
7. 木苗貴秀：東京医科大学・大学院医学研究科・博士課程講義「利益相反、企業サイドからの外部資金獲得」(2016.3.1)
8. 稲津正人：湘南医療福祉専門学校・東洋療法科 1 年「生理学」、3 年「薬理学」、救急救命科 3 年「薬理学」

### 【セミナー】

1. 第 21 回医総研セミナー (大学院特別講義)  
タイトル：「医薬品分野の研究開発を活性化するための知的財産の活用法と留意点」  
講師：日本医療研究開発機構 (AMED) 知的財産部  
アソシエイト知的財産コンサルタント 湯浅浩司 氏  
座長：稲津正人 (医学総合研究所 知的財産探索・技術移転部門)  
日時：2016 年 11 月 11 日 午後 6 時～7 時  
場所：東京医科大学病院 自主自学館 3 階大教室

### 【学術関連広報活動およびその他】

1. 稲津正人：東京医科大学医学会 幹事
2. 稲津正人：第 25 回神経行動薬理若手研究者の集い 世話人代表
3. 稲津正人：第 11 回トランスポーター研究会年会 世話人
4. 稲津正人：第 1 回黒潮カンファレンス 実行委員
5. 稲津正人：公益社団法人 日本薬理学会 学術評議員
6. 稲津正人：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
7. 稲津正人：公益社団法人 医学系大学共用試験実施評価機構 モニター委員
8. 稲津正人、木苗貴秀：プロトカテク酸及び類縁体におけるヒトでの有効性検証試験に関する産学連携・共同研究の協議（株式会社ジナリス）

## 臨床研究コンサルテーション部門 (Division of Clinical Research Consultation)

### 【部門スタッフ】

兼任講師 磯村 達也  
(株式会社 CLINICAL STUDY SUPPORT 代表取締役社長)

### 【部門概要】

臨床研究全般の相談対応を実施する。倫理的かつ科学的な質を担保した臨床研究を支援し、本学から優れた知見を国内外に提供する。

### 【活動内容】

#### 1. 相談対応

2016年1月から2016年12月の間に、17件の新規相談があった。内訳を下表に示す。

内容	件数
解析手法	12
論文作成/校閲	2
研究デザイン	3
計	17

例年同様、相談依頼を受けた後、基本的には対面での相談を実施した。対面の方が相談しやすい内容でも、急ぎ対応を要する場合には電話での相談を実施した。相談内容によってはメールのみで対応した。

相談内容は解析手法に関するものが最も多く、基礎的な内容からモデル解析まで多岐にわたった。しかし、コンサルテーション開始以来続く傾向であるが、実際には研究目的やリサーチクエスチョン（研究骨子）など、まずは研究骨格の確認から必要な場合が多かった。研究骨格に関するコンサルテーションの場合、研究背景の認識を同じくする必要があり、対面の方が効果的である。対面相談はお互いに時間と労力を要するが、論文投稿など、目的～解析方法～結果解釈まで、論理的一貫性の担保が求められる場合にはやはり有効な手段である。

また、今年も統計手法に関する質問の幾つかは、統計ソフトウェア SPSS での解析方法や出力結果の読み方に関する質問であった。

## 2. 学内セミナーでの講師

2016年11月28日に、第7回女性医師・研究者のための研究力アップ研修として、「採択される臨床研究をめざして - Limitation の重要性 -」のタイトルで、セミナーを実施した。臨床研究の結果を論文化し、採択を目指すためには、新規性に加え、論理的一貫性が求められる。論理的一貫性を担保するためには、結果から得られた Findings (知見) に関する記述同様、結果を解釈する上での Limitation (限界) について、丁寧に記述する必要がある。研修では、事例を交えながら、Limitation の重要性について強調した。

## 3. 今後の活動に向けた検討課題

1. 対面相談の定期的な実施
2. 支援体制の見直し (解析支援に向けた検討, 他の関連部門との連携など)
3. データ解析に関する基礎的かつ実践的なセミナーの実施

### 【著書】

なし

### 【学術論文】 (\* 印は学外)

#### 原著

1. Isomura T, Sumitani M\*, Matsudaira K\*, Kawaguchi M\*, Inoue R\*, Hozumi J\*, Tanaka T\*, Oshima H\*, Mori K\*, Taketomi S\*, Inui H\*, Tahara K\*, Yamagami R\*, Hayakawa K\*: Development of the Japanese Version of the Leeds Assessment of the Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale: Diagnostic Utility in a Clinical Setting. Pain Pract (Epub ahead of print)(IF=2.317)

#### 総説

1. Isomura T, Suzuki S\*, Origasa H\*, Hosono A\*, Suzuki M\*, Sawada T\*, Terao S\*, Muto Y\*, Koga T\*: Liver-related safety assessment of green tea extracts in humans: a systematic review of randomized controlled trials. Eur J Clin Nutr 70(11):1221-1229, 2016 (IF=2.935)

### 【学術刊行物】

なし

### 【学会および研究会発表】

なし

### 【特許申請】

なし

### 【公的・準公的研究費の獲得】

1. 平成28年度日本医療研究開発機構（AMED）委託研究（慢性の痛み解明研究事業）  
獲得者名：磯村達也（分担）  
研究課題：「線維筋痛症の病因・病態の解明と客観的診断・評価法の開発及びトータルマネジメントの確立に関する戦略的総合研究（研究代表者：松本美富士）」

### 【学生教育】

1. 磯村達也：富山大学・大学院・医学薬学研究部、バイオ統計学特論（担当：折笠秀樹教授）大学院特別講義「緑茶安全性のメタ分析 - 稀な事象の評価 -」（2016.9.15）

### 【セミナー】

1. 第7回女性医師・研究者のための研究力UP研修  
タイトル：「採択される臨床研究をめざして - Limitation の重要性 -」  
日時：2016年11月28日 午後5時30分～午後6時30分  
場所：東京医科大学病院 教育研究棟3階 会議室A

### 【学術関連広報活動およびその他】

なし

## 国際保健医療部門 (Department of International Health)

### 【研究スタッフ】

教授

麦谷 眞里

### 【学会および研究会発表】

#### 国内学会

1. 麦谷眞里：医療費の動向。福岡県病院協会（2016.3.1）福岡
2. 麦谷眞里：地域包括ケアとはなにか。日本医療マネジメント学会（2016.4.22）福岡
3. 麦谷眞里：医療と美容の融合。日本健康医療学会（2016.10.23）東京
4. 麦谷眞里：医療費の動向。医療法人聖峰会（2016.11.25）福岡

#### 国際学会

1. 麦谷眞里：日本の難病対策について。国際シンポジウム（2016.4.19）モスクワ

### 【セミナー】

なし

## 臨床共同研究センター (Medical Research Center)

### 【研究スタッフ】

センター長	河島 尚志 (小児科学分野 主任教授)
副センター長	坪井 良治 (皮膚科学分野 主任教授)
副センター長/ 病理・画像部門管理者	佐藤 永一 (医学総合研究所 准教授)
分子生物・細胞部門管理者	中島 利博 (医学総合研究所 教授)

### 【活動内容】

臨床共同研究センターは本年度から医総研の一部門となり、東京医科大学病院で、特に業務に多忙な臨床系の研究者に対する支援を図っています。個別の研究室では調達できない大型機器類や、特殊技法を提供して、研究活動を活性化させています。研究者の代表で構成される運営委員会によって運営されており、運営委員会は研究の動向やニーズ、本学に存在するシーズを把握し、的確な新規機器の導入計画を策定し、実務は各部門の管理者が当たります。各部門には管理者とともに技術員が配備されており、技術指導やサンプル処理、解析サービス等に従事しています。

### 【学術論文】 (\* 印は学外)

#### 原著

1. Wang L\*, Ma N\*, Okamoto S\*, Amaishi Y\*, Sato E, Seo N\*, Mineno J\*, Takesako K\*, Kato T,\*, Shiku H: Efficient tumor regression by adoptively transferred CEA-specific CAR-T cells associated with symptoms of mild cytokine release syndrome. *Oncoimmunology* 5(9): e1211218, 2016 (IF=7.644)
2. Saito T\*, Nishikawa H\*, Wada H\*, Nagano Y\*, Sugiyama D\*, Atarashi K\*, Maeda Y\*, Hamaguchi M\*, Ohkura N\*, Sato E, Nagase H\*, Nishimura J\*, Yamamoto H\*, Takiguchi S\*, Tanoue T\*, Suda W\*, Morita H\*, Hattori M\*, Honda K\*, Mori M\*, Doki Y\*, Sakaguchi S\*: Two FOXP3(+)CD4(+) T cell subpopulations distinctly control the prognosis of colorectal cancers. *Nat Med* 22(6): 679-684, 2016 (IF=30.357)

### 【公的・準公的研究費の獲得】

1. 日本医療研究開発機構 (AMED) 委託研究 (革新的がん医療実用化研究事業)  
獲得者名: 佐藤永一 (分担)  
研究課題: A CHP/NY-ESO-1 ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌症例を対象とした多施設共同前期第 II 相臨床試験 (研究代表者: 影山 慎一)

## 中央校舎共同利用研究室 (Joint-Use Laboratories)

### 【研究スタッフ】

教授 (室長)	稲津 正人
助手	國場 寛子
兼任講師	吉濱 勲

### 【施設概要】

東京医科大学・医学総合研究所中央校舎共同利用研究室は、本学の教育・研究の進展に資することを目的として、共同利用研究機器の運用を通じて研究を支援するため創設された施設である。共同利用研究室には、電子顕微鏡室および組織培養室が整備されており、学部生や大学院生、教職員が自由に利用することができる。

ホームページ : <https://jrcbms.jimdo.com>

### 【活動内容】

#### 1. 電子顕微鏡室 (Electron Microscope Section)

生物組織・細胞の内部構造を解析するのに必要な透過型電子顕微鏡と、表面・断面構造を解析するための走査型電子顕微鏡及び試料作成に必要な周辺機器が設置されている。学内外の研究者に門戸を開き、臨床・基礎医学的各分野で幅広く利用されている。また、必要な技術指導サンプル処理等も行っている。

#### 2. 組織培養室 (Tissue Culture Section)

組織培養室は、細胞培養に必要なクリンベンチやCO<sub>2</sub>インキュベーター等が設置されている。さらに、細胞の形態や機能解析および遺伝子発現解析など様々な機器が整備されており、基礎医学研究を推進する場として利用できる。

本年度は、15名の利用申請があり、細胞培養、遺伝子解析、免疫染色等の研究に利用して頂いた。また、培養施設の改装も行いハード面の整備も行なった。

### 【学術論文】 (\* 印は学外)

1. Miyahara K, Kazama H, Kokuba H, Komatsu S, Hirota A, Takemura J, Hirasawa K, Moriya S, Abe A, Hiramoto M, Ishikawa T, Miyazawa K: Targeting bortezomib-induced aggresome formation using vinorelbine enhances the cytotoxic effect along with ER stress loading in breast cancer cell lines. *Int J Oncol* 1848-1858, 2016 (IF=3.018)

2. Konomi U, Suzuki M, Yoshihama I, Kokuba H, Otsuka K, Ogawa Y, Inagaki T, Shimizu S, Yatomi M: Morphological change and plasticity of vestibular organs after mechanical rupturing of the membranous labyrinth. *Equilibrium Research* 75 (4) 177-188, 2016

**【学術関連広報活動およびその他】**

1. 國場寛子：電子顕微鏡技術研究会 世話人

## 共同利用研究施設 利用状況

### 【東京医科大学病院・臨床共同研究センター】

#### ◆ 分子生物・細胞部門

共同利用設備の名称	型番	台数	使用人数	稼働時間数
セルアナライザー	BD FACS Verse	1	32	86:44
プレートリーダー	PerkinElmer (EnSpire)	1	175	616:50
ゲルイメージングシステム	BIO-RAD (ChemiDoc XRS+)	1	23	44:35
リアルタイム定量PCR	Roche (LightCycler96System)	2	201	399:45
バイオクリーンベンチ	Panasonic (MCV-B131F)	4	1076	1167:50
X線フィルム現像機	FUJIFILM (CEPROS Q)	1	466	492:15

研究支援サービスの種類	依頼件数	備考
MoFlo セルソート	14	16:10h

#### ◆ 病理・画像部門

共同利用設備の名称	型番	台数	使用人数	稼働時間数
バーチャルスライドスキャナー	浜松ホトニクス(NanoZoomer-XR)	1	279	488:10
病理画像解析ソフト	CTCライフサイエンス (Definiens Tissue Studio)	1	42	102:30
共焦点レーザー顕微鏡	Zeiss (LSM700)	1	107	195:45
レーザーマイクロダイセクション	Zeiss (PALM)	1	3	5:00
滑走式マイクローム	YAMATO (リトラーム REM710)	3	377	940:15
クリオスタッド	ThermoScientific (Microm HM550)	1	25	67:00

研究支援サービスの種類	依頼件数	備考
パラフィンブロック作製	460	
凍結ブロック作製	6	
未染標本作製	9134	
HE染色およびその他の染色	1162	
免疫組織化学染色	1406	

### 【東京医科大学・中央校舎共同利用研究室】

研究支援サービスの種類	依頼件数	備考
電顕サンプルの画像解析	114	
組織培養室の利用登録者	15	新規

# 分子予防医学寄附講座 (Department of Molecular Preventive Medicine)

## 【研究スタッフ】

教授（代表）	稲津 正人
客員教授	山中 力
社会人大学院生	齋木 巖（麻醉科学分野）
	西山 遼太（麻醉科学分野）
	長島 史明（麻醉科学分野）
	岩尾 紅子（精神科学分野）
	關 雅之（糖尿病代謝内分泌リウマチ膠原病内科）
	石川 卓也（糖尿病代謝内分泌リウマチ膠原病内科）

## 【研究概要】

主な研究分野は、生体必須分子であるコリンを生体内輸送するコリントランスポーター分子と疾病との関連性についての研究を推進しています。コリンは、主に食事からの摂取により生体内に補充され、様々な細胞機能に関与しています。コリンの欠乏は、様々な疾患を誘発することも知られており、予防医学の対象となる研究分野であります。コリンは、生体の全ての細胞にとっての必須分子であり、細胞膜の構成成分であるリン脂質の前駆体および神経伝達物質であるアセチルコリンの前駆体として利用されています。また、DNA やヒストンのメチル化に関与しメチル基供与体としても機能する S-アデノシルメチオニンの生成にも関与し、エピジェネティクスとの関連性が注目されています。これまでの我々の研究により、細胞増殖とコリントランスポーターとの関連性が明らかにされつつあります。細胞増殖異常を伴う様々な疾患の疾病におけるコリントランスポーターの役割を明らかにし、治療および予防医学に寄与することを目的としています。

## 【研究内容】

### 1. 舌癌および食道癌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

コリンは細胞にとって必須栄養素であり、細胞膜の主要な構成成分であるフォスファチジルコリンやスフィンゴエミリンの合成に必須である。また、メチル基共与体のベタインなどの前駆体としても利用されて DNA やヒストンのメチル化に関与し、エピジェネティクス制御との関連性が注目されている。最近、コリン代謝と細胞増殖の関連性が注目されており、がん細胞において新規のコリントランスポーターである **choline transporter-like proteins (CTLs)** が高発現しており、そのコリン輸送を阻害することにより細胞増殖抑制やアポトーシスを引き起こすことが明らかとなった。

最近、コリン代謝と細胞増殖の関連性が注目されており、大腸癌細胞、肺癌細胞、メラノーマにおいて新規のコリントランスポーターである CTLs が高発現し、そのコリン輸送を阻害することにより細胞増殖抑制やアポトーシスを引き起こすことが報告されている。しかし、舌癌および食道癌におけるコリントランスポーターに関する研究は全くなされていない。舌癌の好発年齢は 50 歳代後半だが 20~30 歳代の若年者にもみられる。原因としては飲酒・喫煙などの化学的な慢性刺激や、機械的な慢性刺激などが誘因と考えられている。比較的初期からリンパ節への転移が発生しやすく、5 年生存率は 60%ほどである。一方、食道癌は、飲酒・喫煙習慣がリスク因子とされ、発症リスクは非飲酒者・非喫煙者と比べ 30 倍にもなると言われている。治療法には手術療法・化学療法・放射線療法があるが、手術療法単独での治療成績は頭打ちになってきており化学療法、放射線療法を組み合わせた集学的治療が食道癌治療成績のさらなる向上に必要不可欠である。

本研究は、舌癌細胞株の HSC-3 細胞および食道癌細胞株の KYSE-180 細胞を用いてコリン取り込み機能の特徴とコリントランスポーターの分子の実体を解明することを目的とした。また、既存医薬品のコリン取り込み作用及び細胞増殖に及ぼす影響について検討し、ドラックリポジショニングの可能性についても検討した。

HSC-3 細胞および KYSE-180 細胞は時間依存性および Na<sup>+</sup>非依存性のコリン取り込み機構を有していた。HSC-3 細胞は、Km 値が 3.5 $\mu$ M の親和性を有する特性を示した。KYSE-180 細胞は、2 相性の取り込み作用を示し、高親和性と低親和性の取り込み機構が存在していた。Real time-PCR および Western blot 解析より、両細胞ともコリンとプロトンとの交換輸送である CTL1 および CTL2 が高発現していた。HSC-3 細胞において、CTL1 は細胞膜に、CTL2 はミトコンドリアに発現していた。一方、KYSE-180 細胞は、CTL1 および CTL2 ともに細胞膜に局在していた。両細胞とも、コリン欠乏状況下では細胞生存が抑制され、Caspase-3/7 活性が増加した。さらに、カチオン系医薬品の細胞生存とコリン取り込みに対する影響を検討した結果、細胞生存が抑制され、Caspase-3/7 活性が増加した。

以上の結果より、HSC-3 細胞は、CTL1 は細胞膜に発現していることから細胞外からのコリン取り込みに関与しており、CTL2 はミトコンドリアに発現していることから、ミトコンドリアにおけるコリンの酸化（ベタインに代謝）に CTL2 が関与しているのではないかと考えられる。一方、KYSE-180 細胞は、CTL1 および CTL2 ともに細胞膜に発現し、細胞外からのコリン取り込みに寄与していると思われる。また、コリン欠乏やカチオン系医薬品によりコリン取り込みを阻害すると、細胞生存の抑制とアポトーシスによる細胞死を誘導することが明らかとなった。よって、コリントランスポーターの CTL1 および CTL2 は舌癌および食道癌における治療標的分子である可能性が示唆された。

舌癌の研究は、麻酔科学分野 西山遼太先生の博士課程学位論文として、*J. Pharmacological Sci* 131, 101-109, 2016 に掲載された。食道癌の研究は、同じく麻酔科学

分野 長島史明先生の博士課程学位論文として、*J. Pharmacological Sci* に投稿中である。

## 2. ヒトメラノ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ドラッグ・リポジショニング

メラノーマは皮膚科領域で最も悪性度の高い腫瘍であり、各種治療に抵抗性を示すことでも知られており、化学療法の奏功率は 30 %以下と有効な治療法に乏しい腫瘍である。コリンは細胞にとって必須栄養素であり、細胞膜の主要な構成成分であるフォスファチジルコリンなどの合成に必須である。また、メチル基共与体の S-アデノシルメチオニンなどの前駆体としても利用されて DNA やヒストンのメチル化に関与し、エピジェネティクス制御との関連性が注目されている。最近、新規のコリントランスポーターである choline transporter-like proteins (CTLs) のコリン輸送機能を阻害することにより細胞増殖抑制やアポトーシスを引き起こすことが明らかとなった。本研究は、ヒトメラノーマ細胞株の MeWo 細胞を用いて、コリン取り込み機構の特徴とコリントランスポーターの分子の実体を解明することを目的とした。また、既存医薬品のコリン取り込み作用および細胞増殖能におよぼす影響について検討し、ドラッグ・リポジショニングの可能性についても検討した。

MeWo 細胞には、CTL1 および CTL2 が高発現していた。コリン取り込み作用は、高親和性と低親和性の 2 種類が存在し、 $\text{Na}^+$ 非依存性で細胞外 pH の酸性化で抑制され、アルカリ化で増強した。コリン取り込みはコリン取り込み阻害剤の hemicholinium-3 により濃度依存的に抑制された。幾つかのカチオン系医薬品は、細胞生存の低下とコリン取り込み阻害作用を示し、両者には有意な相関関係が認められた。コリン取り込み阻害作用と細胞死を誘導するカチオン系医薬品は、Caspase-3/7 活性を増強させた。

以上の結果より、ヒトメラノーマ MeWo 細胞にはコリンと  $\text{H}^+$ 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、幾つかのカチオン系医薬品によるトランスポーターの機能阻害が Caspase-3/7 活性を増大し細胞死を誘導することを見出した。CTL1 および CTL2 はヒトメラノーマ治療における標的分子になりうると思われる。

## 3. ヒト不死化肝細胞株 Fa2N-4 におけるコリントランスポーターの同定と機能解析

非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis; NASH) ・非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD) は、常習的なアルコール飲酒歴がなく脂肪肝を有する疾患群であり、NASH は NAFLD の 1 病型で、肝硬変に進展して肝癌を合併することもあると考えられている。NASH の研究に用いられるモデルマウスは、コリン欠乏食で飼育することで作成されることより、NASH の発症メカニズムにコリン代謝が深く関与していることが推察される。最近、NASH 患者の血清コリン濃度の上昇と  $^{11}\text{C}$ -コリン PET-CT による画像診断にて、肝臓へのコリン取り込みの低下が報告されている。これらの報告より、肝細胞におけるコリン取り込み機構の低下により、血清コリ

ン濃度が上昇したのではないかと考えられる。しかし、ヒト肝細胞におけるコリントランスポーターの分子実体および機能解析を行なった研究はない。

本研究は、ヒト不死化肝細胞株 Fa2N-4 を用いてコリントランスポーターの分子実体の解明とその機能解析を行なった。Fa2N-4 細胞には、CTL1 および CTL2 が高発現しており、CTL1 は細胞膜上に局在し、CTL2 はミトコンドリアに局在していた。Fa2N-4 細胞におけるコリン取り込みは、Na<sup>+</sup>非依存性で pH 依存性の取り込み作用を有していた。Kinetic 解析より、Km 値が 8 μM を示し CTL1 の特性に類似していた。以上の結果より、Fa2N-4 細胞は、プロトンとコリンとの交換輸送の CTL1 を介して細胞外からコリン取り込みを行っており、CTL2 はミトコンドリアへのコリン輸送に関与していると思われる。今後、コリン取り込み作用に影響を与える因子の探索を行い、NASH の発症機序にコリントランスポーターの機能異常が関与しているかを明らかにする。

本研究は、社会人大学院生の石川卓也先生の学位研究である。

#### 4. 関節リウマチ滑膜線維芽細胞におけるコリントランスポーターの同定と機能解析

関節リウマチ (RA) は関節滑膜を炎症の主座とする、原因不明の慢性炎症性疾患である。RA は朝のこわばりと対称性の多発関節炎を特徴とし、罹病期間が長くなるにつれ増殖性滑膜炎と関節の骨破壊が進行していく。RA の日本における罹患率は約 1%前後とされ、1:3 で女性に多く、30~50 歳前後が好発年齢とされている。喫煙習慣や歯周病菌 (*P.gingivalis*) 感染などの環境因子と遺伝因子 (特定の HLA 型など) の複合によって発症するとされている。RA の関節の骨破壊には破骨細胞が中心となり進行する。破骨細胞の成熟には macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) が必要なことはすでに知られているが、RA の滑膜組織では、滑膜線維芽細胞や炎症性サイトカインも破骨細胞の成熟過程において重要な役割を果たす。破骨細胞は造血幹細胞に由来した多核巨細胞であり、骨吸収を行う唯一の細胞である。単球、マクロファージ系細胞が、活性化された T 細胞やマクロファージらによって放出された tumor necrosis factor (TNFα) や interleukin-1,6 (IL-1, IL-6) などの炎症性サイトカインにより、破骨細胞前駆細胞へと分化する。この際、TNFα などは滑膜線維芽細胞にも働きかけ、滑膜線維芽細胞上に、破骨細胞分化因子である receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) を発現させ、破骨細胞の分化を誘導していく。また活性化された滑膜線維芽細胞は matrix metalloproteinase (MMP) も産生する。MMP は関節軟骨基盤を破壊するとされ、RA の骨破壊、軟骨破壊の両面において滑膜線維芽細胞は重要な役割を果たしている。よって、RA における滑膜線維芽細胞 (RASFs) の増殖は、骨および軟骨破壊などにおいて重要な働きをするとされている。

一方、第 4 級のアンモニウムカチオンであるコリンは、コリントランスポーターによって細胞内に取り込まれ、アセチルコリンとしての神経伝達物質としての働きや、細胞膜の構成、蛋白質の構造安定化などに利用される。近年癌などの増殖性疾患の治療において、コリントランスポーターが注目されてきているが、RASFs の増殖におけるコリン

の取り込み機序については不明な点が多いため、本研究では RASFs のコリントランスポーターの同定、および機能解析について検討した。

RASFs では Choline transporter-like protein 1 (CTL1) および CTL2 の mRNA および蛋白が細胞膜上に高度に発現していた。 [<sup>3</sup>H] コリンの取り込みは Na 非依存性・pH 依存性で、高親和性、低親和性の 2 つのコリン取り込みの機能を有していた。HC-3 やカチオン系薬剤の存在下では [<sup>3</sup>H] コリンの取り込み、細胞生存性は抑制され、caspase-3/7 活性が上昇した。コリン欠乏培地で培養すると細胞生存の低下と caspase-3/7 活性の上昇が観察された。さらに、変形性関節症の滑膜線維芽細胞 (OASFs) と比較検討した結果、通常培地および血清無し培地で培養における CTL1、CTL2 mRNA 発現は RASFs と OASFs 共に同じレベルであった。しかしながら、コリン取り込み作用は、血清無し培地で培養した条件において、OASFs よりも RASFs の方が有意に増大していた。

以上の結果より、RASFs におけるコリン取り込み作用は、炎症性サイトカインなどの働きにより増大し、細胞増殖の異常を引き起こしている可能性が考えられる。また、コリン取り込みを抑制する事により、RASFs の細胞増殖および生存を抑制しアポトーシスを誘導することが可能であると思われる。よって、コリントランスポーターは関節リウマチ治療の標的分子となりうる可能性がある。

本研究は、社会人大学院生の關雅之先生の学位研究で、*Modern Rheumatology* にアクセプトされました (<http://dx.doi.org/10.1080/14397595.2017.1280118>)。

## 【著書】

なし

## 【学術論文】 (\* 印は学外)

### 原著

1. Iwao B, Yara M, Hara N, Kawai Y, Yamanaka T, Nishihara H\*, Inoue T, Inazu M: Functional expression of choline transporter like-protein 1 (CTL1) and CTL2 in human brain microvascular endothelial cells. *Neurochem Int* 93: 40-50, 2016 (IF=3.385)
2. Nishiyama R, Nagashima F, Iwao B, Kawai Y, Inoue K, Midori A, Yamanaka T, Uchino H, Inazu M: Identification and functional analysis of choline transporter in tongue cancer: A novel molecular target for tongue cancer therapy. *J. Pharmacol. Sci* 131: 101-109, 2016 (IF=2.106)
3. Seki M, Kawai Y, Ishii C, Yamanaka T, Odawara M, Inazu M: Functional analysis of choline transporters in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Modern Rheumatol*(in press. <http://dx.doi.org/10.1080/14397595.2017.1280118>.) (IF=1.843)
4. Hirasawa K, Moriya S, Miyahara K, Kazama H, Hirota A, Takemura J, Abe A, Inazu M, Hiramoto M, Tsukahara K, Miyazawa K: Macrolide Antibiotics Exhibit Cytotoxic Effect

under Amino Acid-Depleted Culture Condition by Blocking Autophagy Flux in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Cell Lines. PLoS One 11(12): e0164529, 2016 (IF=3.057)

## 総説

1. 稲津正人：前立腺がんにおけるコリントランスポーターの話題。腎臓内科・泌尿器科 4(5): 489-497, 2016

## 【学術刊行物】

なし

## 【学会および研究会発表】（\*印は学外）

### 国際学会

1. Iwao B, Yara M, Hara N, Kawai Y, Yamanaka T, Nishihara H\*, Inoue T, Inazu M: Functional expression of choline transporter like-protein 1 (CTL1) and CTL2 in human brain microvascular endothelial cells. 30<sup>th</sup> CINP World Congress of Neuropsychopharmacology (2016.7.3-5) Seoul, Korea.
2. Inazu M, Yamanaka T: Choline transporter-like proteins as a novel molecular target for the therapy of melanoma. 16<sup>th</sup> World Congress on Cancers of the Skin and 12<sup>th</sup> Congress of the European Association of Dermato-Oncology (2016.8.31-9.3) Vienna, Austria.
3. Inazu M, Yara M, Yamanaka T: Characterization of the human blood-placental barrier choline transporter. IFPA Conference 2016 (2016.9.13-16) Portland, Oregon.

### 国内学会

1. 岩尾紅子、川合柚衣子、石井慶直、山中 力、稲津正人：血液脳関門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25回神経行動薬理若手研究者の集い（2016.3.8）大宮（優秀発表賞受賞）



2. 西山遼太、長島史明、川合柚衣子、稲津正人、内野博之：舌がんにおけるコリントランスポーターの機能解析：麻酔薬のコリン取り込み及び細胞生存に及ぼす影響。日本麻酔科学会 第63回学術集会（2016.5.26-28）福岡
3. 長島史明、川合柚衣子、稲津正人、内野博之：麻酔薬は癌細胞を細胞死に誘導する

- か。日本麻酔科学会 第 63 回学術集会 (2016.5.26-28) 福岡
4. 川合柚衣子、石井慶直、山中 力、稲津正人：ヒト毛乳頭細胞におけるコリントランスポーターの機能解析および永久脱毛剤の開発。第 11 回トランスポーター研究会 (2016.7.2-3) 京都 (優秀発表賞受賞)
  5. 石井慶直、川合柚衣子、山中 力、稲津正人：ヒトケラチノサイトに発現するコリントランスポーターは乾癬治療の標的分子となりうるか？ 第 11 回トランスポーター研究会 (2016.7.2-3) 京都
  6. 稲津正人、山中 力：ヒトメラノ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ドラッグ・リポジショニング。第 18 回応用薬理シンポジウム (2016.8.5-6) 名古屋
  7. 石井慶直、川合柚衣子、山中 力、稲津正人：乾癬モデル細胞 HaCaT におけるコリントランスポーターの機能解析。第 178 回東京医科大学医学会総会 (2016.11.5) 東京
  8. 川合柚衣子、石井慶直、山中 力、稲津正人：ヒト毛乳頭細胞に発現するコリントランスポーターと細胞生存との関連性。第 178 回東京医科大学医学会総会 (2016.11.5) 東京
  9. 稲津正人、山中 力：Choline transporter-like proteins (CTLs) はメラノーマ治療の標的分子である。第 38 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム (2016.11.17-18) 名古屋

#### 【特許申請】

1. 発明の名称： アポトーシス誘導剤  
取得（出願）者氏名： 稲津正人、野中 学、一瀬和美、吉原俊雄  
出願人： 学校法人東京医科大学、学校法人東京女子医科大学  
特許（出願）番号： 特願 2016-009914  
国内外の別： 国内

#### 【公的・準公的研究費の獲得】

1. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究(C) (一般)  
獲得者名： 稲津正人 (分担)  
研究課題： 2 型糖尿病遺伝子 SLC16A11/13 のインスリン抵抗性における役割の解明 (研究代表者： 原 一雄)  
当該年度研究補助金： 10 万円

#### 【学生教育】

1. 稲津正人： 東京医科大学・医学部医学科 2 年、薬理学「基本概念Ⅲ」 (2016.10.18)

2. 稲津正人：東京医科大学・医学部医学科 2 年、薬理学「麻酔薬」(2016.11.22)
3. 稲津正人：東京医科大学・医学部医学科 2 年、薬理学「脂質異常症治療薬」(2016.11.30)
4. 稲津正人：東京医科大学・医学部看護学科 2 年、臨床薬理学 全 15 コマ
5. 稲津正人：東京医科大学・大学院医学研究科・修士課程 1 年、「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」
6. 稲津正人：東京医科大学・大学院医学研究科・博士課程講義「知財マネージメントからの外部資金獲得」(2016.2.22)
7. 木苗貴秀：東京医科大学・大学院医学研究科・博士課程講義「利益相反、企業サイドからの外部資金獲得」(2016.3.1)
8. 稲津正人：湘南医療福祉専門学校・東洋療法科 1 年「生理学」、3 年「薬理学」、救急救命科 3 年「薬理学」

### 【セミナー】

1. 第 21 回医総研セミナー（大学院特別講義）  
 タイトル：「医薬品分野の研究開発を活性化するための知的財産の活用法と留意点」  
 講師：日本医療研究開発機構 (AMED) 知的財産部  
           アソシエイト知的財産コンサルタント 湯浅浩司 氏  
 座長：稲津正人（医学総合研究所 知的財産探索・技術移転部門）  
 日時：2016 年 11 月 11 日 午後 6 時～7 時  
 場所：東京医科大学病院 自主自学館 3 階大教室

### 【学術関連広報活動およびその他】

1. 稲津正人：東京医科大学医学会 幹事
2. 稲津正人：第 25 回神経行動薬理若手研究者の集い 世話人代表
3. 稲津正人：第 11 回トランスポーター研究会年会 世話人
4. 稲津正人：第 1 回黒潮カンファレンス 実行委員
5. 稲津正人：公益社団法人 日本薬理学会 学術評議員
6. 稲津正人：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
7. 稲津正人：公益社団法人 医学系大学共用試験実施評価機構 モニター委員
8. 稲津正人、木苗貴秀：プロトカテク酸及び類縁体におけるヒトでの有効性検証試験に関する産学連携・共同研究の協議（株式会社ジナリス）

## 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
講師	荒谷 聡子 (医師・学生・研究者支援センター)
客員研究員	中谷 裕
客員研究員	馬淵 洋
書記	山内早有里

### 【研究概要】

私達はシノビオリンを中心とした研究で得られた成果をより早く安全にそしてコストを軽減し世界の人々に還元・実用化することを目指しています。科学的裏付けのされた安全・安心を担保した創薬および機能性食品の開発に発展させることにより、安寧な国民の健康生活の増進、並びに近い将来訪れる国民の医療費負担の軽減につながることを期待しています。慢性炎症・線維化・エネルギー代謝と様々な機能を有しメタボリックおよびロコモティブシンドロームに深く関与する E3 ユビキチン化酵素シノビオリンの阻害剤探索から、ある植物に含まれる成分にシノビオリン阻害活性があることを見出し、同植物抽出成分の効能の医科学的な検証および薬理活性の分子機序の解析から、シノビオリン阻害物主成分とした補助食品「アンチノビン」、「ミトコリン」を作製しました。アンチノビンは個体においても効果が期待され、本講座における実用化までたどり着きました。

### 【研究内容】

世界の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す。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す。関節痛を訴える患者数は全国で約 800 万人、線維筋痛症に代表される慢性疼痛の方が 250 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ます。一方、我々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 ユビキチン化酵素シノビオリンを発見し、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ました。本寄付講座はシノビオリンに着目して大学における先端科学のノウハウを活用し、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となることを目指して、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 より設立されました。3年を経過し、今年度、新たに4年間の継続がなされました。今後も基礎と実用化の橋渡し研究に注力して参ります。

#### 【著書】

なし

#### 【学術論文】（\*印は学外）

##### 原著

1. Fujita H, Aratani S, Fujii R\*, Yamano Y\*, Yagishita N\*, Araya N\*, Izumi T\*, Azakami K\*, Hasegawa D\*, Nishioka K, Nakajima T: Mitochondrial Ubiquitin Ligase Activator of NF- $\kappa$ B (MULAN) regulates NF- $\kappa$ B signaling in ER stress-stimulated cells. *Int J Mol Med* 37(6): 1611-1618, 2016 (IF=2.348)
2. Maeda T\*, Tanabe-Fujimura C\*, Fujita Y\*, Abe C\*, Nanakida Y\*, Kun Zou\*, Liu J\*, Liu S\*, Nakajima T, Komano H\*: NAD(P)H quinone oxidoreductase 1 inhibits the proteasomal degradation of homocysteine-inducible endoplasmic reticulum protein. *Biochem Biophys Res Commun* 473(4): 1276-1280, 2016 (IF=2.371)
3. Hirai T\*, Kuroiwa Y\*, Hayashi T\*, Uchiyama M\*, Nakamura I\*, Yokota S, Nakajima T, Iguchi Y\*: Adverse effects of human papilloma virus vaccination on central nervous system: Neuro-endocrinological disorders of hypothalamo-pituitary axis. *The Autonomic Nervous System* 53(1): 49-64, 2016 (IF=なし)
4. Nakajima F, Aratani S, Fujita H, Nakatani K\*, Makita K\*, Nakajima T: A case of fibromyalgia involving pain throughout the body treated with site-specific targeted pain control. *Springerplus* 5(1): 1027, 2016 (IF=なし)
5. Aratani S, Fujita H, Yagishita N\*, Yamano Y\*, Okubo Y\*, Nishioka K, Nakajima T: Inhibitory effects of ubiquitination of synoviolin by PADI4. *Mol. Med. Rep*(in press)(IF=1.559)
6. Sato Y, Mabuchi Y, Miyamoto K\*, Araki D\*, Niibe K\*, Houlihan DD\*, Morikawa S\*, Nakagawa T\*, Nakajima T, Akazawa C, Hori S, Okano H, Matsuzaki Y: Notch2 signaling regulates the proliferation of murine bone marrow-derived mesenchymal stem/stromal cells via c-Myc expression. *PLOS ONE* 11(11): e0165946, 2016 (IF=3.057)
7. Aratani S, Fujita H, Kuroiwa Y\*, Usui C\*, Yokota S, Nakamura I\*, Nishioka K, Nakajima T: Murine hypothalamic destruction with vascular cell apoptosis subsequent to combined administration of human papilloma virus vaccine and pertussis toxin. *Sci. Rep* 6; 36943, 2016 (IF=5.228)
8. Fujimoto E\*, Matsushita Y\*, Nakajima T, Yagishita N\*, Yamasaki T\*, Nakanishi T\*: CD81 Mediated Regulation of Synoviolin Expression in Synovial Sarcoma Cells. *J. Hard Tissue Biol* 25(4): 377- 382, 2016 (IF=0.424)

## 総説

1. 八木下尚子<sup>\*</sup>、中島利博：「アレルギーの臨床」に寄せる-842-「関節リウマチ発症因子シノビオリン」アレルギーの臨床 36 (13): 84-90,2016
2. Yagishita N<sup>\*</sup>, Aratani S, Fujita H, Yamano Y<sup>\*</sup>, Nishioka K, Nakajima T: Synoviolin is a novel pathogenic factor of arthropathy and chronic inflammation. Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis (InTech)

## 【学術刊行物】

なし

## 【学会および研究会発表】（\*印は学外）

### 国際学会

1. Nakajima T: Synoviolin, as a new stellar factor for understanding chronic inflammation. MOSCOW INTERNATIONAL FORUM OF BONES AND JOINTS DISORDERS/THE INTERNATIONAL SCHOOL CONFERENCE (ISC)(2016.4.18-21) Moscow
2. Omurzakova N<sup>\*</sup>, Nakajima T: Study on Clinical-Functional Peculiarities Assessment of Rheumatic Fheumatic Fever in the Kyrgyz Republic. The World Congress of Cardiology and Cardiovascular Health (WCC 2016)(2016.6.4-7) Mexico City
3. Aratani S, Nakajima T: Synoviolin, as a novel factor for understanding obesity and metabolic disorders based on chronic inflammation. International Conference on Obesity and Chronic Diseases (ICOCD-2016)(2016.7.25-27) Las Vegas
4. Aratani S, Fujita H, Yagishita N<sup>\*</sup>, Yokota M, Nishioka K, Nakajima T: E3 Ubiquitin ligase synoviolin inhibitors has effects on obesity. International Conference on Obesity and Chronic Diseases (ICOCD-2016)(2016.7.25-27) Las Vegas

### 国内学会

1. 黒岩義之<sup>\*</sup>、平井利明<sup>\*</sup>、中村郁朗<sup>\*</sup>、中島利博、横田俊平、内山眞幸<sup>\*</sup>、林 毅<sup>\*</sup>、西岡久寿樹：HPV ワクチン接種後神経内分泌障害を呈した 104 例：新規症候群のベッドサイド三段階診断群の三段階診断。第 57 回日本神経学会総会（2016.5.18-21）神戸
2. 平井利明<sup>\*</sup>、黒岩義之<sup>\*</sup>、内山眞幸<sup>\*</sup>、林 毅<sup>\*</sup>、横田俊平、中村郁朗<sup>\*</sup>、中島利博、西岡久寿樹、井口保之<sup>\*</sup>：子宮頸癌ワクチン接種後の中枢神経障害：脳血流検査、脳波、内分泌検査異常について。第 57 回日本神経学会総会（2016.5.18-21）神戸
3. 荒谷聡子、藤田英俊、西岡久寿樹、中島利博：E3 ユビキチン化酵素シノビリン阻害剤の臨床応用への可能性。第 177 回東京医科大学医学会総会（2016.6.4）東京

4. 石田祐介、千々岩みゆき、内野博之、荒谷聡子、藤田英俊、中島利博：肺血症性脳症に対するシノビオリンとの関連。第 177 回東京医科大学医学会総会（2016.6.4）東京
5. 荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子\*、中島若巳、西岡久寿樹、中島利博：シノビオリン阻害剤の実用化に向けて。第 5 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム（2016.6.18）東京
6. 藤田英俊、荒谷聡子、須藤カツ子、稲津正人、原 直美、内野博之、西岡久寿樹、中島利博：Synoviolin is a key regulator in chronic inflammation. 第 5 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム（2016.6.18）東京
7. 中島利博：新規自己炎症症候群モデルマウスの樹立とシノビオリン阻害剤の効果。第 17 回運動器科学研究会（2016.9.2-3）大阪
8. 藤田英俊：リウマチ発症因子シノビオリンによるエネルギー代謝調節の解明。第 17 回 運動器科学研究会（2016.9.2-3）大阪
9. 荒谷聡子：シノビオリン阻害剤の実用化に向けて。第 17 回 運動器科学研究会（2016.9.2-3）大阪
10. 河野麻衣\*、薦田昭宏\*、橋本聡子\*、中谷 孝\*、中島利博：社会復帰に向け生活リズムの獲得に着目した一症例。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
11. 多尾聡美\*、姫田 敬\*、薦田昭宏\*、中谷 孝\*、中島 利博：線維筋痛症患者における当院での作業療法の取り組み。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
12. 手島議起\*、渡邊彩花\*、薦田昭宏\*、橋本聡子\*、黒田祐子\*、中谷 孝\*、中島 利博：線維筋痛症患者に対するスーパーライザー照射後の即時効果について。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
13. 薦田昭宏\*、橋本聡子\*、窪内郁恵\*、黒田祐子\*、渡邊彩花\*、手島議起\*、中島若巳、中谷 孝\*、中島利博：線維筋痛症に対する運動学習における運動イメージの活用。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
14. 黒田祐子\*、渡邊彩花\*、薦田昭宏\*、橋本聡子\*、手島議起\*、中谷 孝\*、中島 利博：生理的コスト指数と主観的運動強度の関係性。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
15. 斎藤麻衣\*、矢野由紀\*、薦田昭宏\*、中谷 孝\*、中島 利博：線維筋痛症にともなうドライマウスに対するアプローチ。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
16. 山口結花\*、藤島みどり\*、梅原由加里\*、永森ひさみ\*、長野愛子\*、中平律子\*、北川中行\*、中谷 孝\*、中島利博：線維筋痛症・難病センターにおける外来患者の症例報告。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
17. 梅原由加里\*、山口結花\*、長野愛子\*、永森ひさみ\*、北川中行\*、中谷 孝\*、中島利博：入院中 FM 患者の日常生活指導。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京

18. 西森美佐子\*、山口結花\*、梅原由加里\*、澁谷美雪\*、荒谷聡子、中島若巳、北川中行\*、中谷 孝\*、中島利博：線維筋痛症における当院の関節超音波検査の取り組みと役割。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
19. 荒谷聡子、藤田英俊、黒岩義之\*、臼井千恵\*、西岡久寿樹、中島利博：ヒトパピローマウイルスワクチン関連神経免疫異常症候群モデルマウスの解析。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
20. 藤田英俊、荒谷聡子、西岡久寿樹、中島利博：シノビオリン阻害剤の探索。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
21. 藤田英俊、荒谷聡子、西岡久寿樹、中島利博：マウスモデルを用いたシノビオリン阻害活性を有する天然物の効果の検証。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
22. 藤田英俊、荒谷聡子、西岡久寿樹、中島利博：ヒトにおけるシノビオリン阻害剤の効果の検証。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
23. 黒岩義之\*、横田俊平、中島利博、平井利明\*、大西孝宏\*、中村郁朗\*、西岡久寿樹：HPV ワクチン接種後に起こる神経内分泌攪乱の発症様式：HANS 137 例にみられた 112 症例の解析から。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
24. 大西孝宏\*、黒岩義之\*、横田俊平、中島利博、西岡久寿樹：HANS 諸症状の時系列的な病態解析について。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
25. 西森美佐子\*、山口結花\*、梅原由加里\*、中平律子\*、荒谷聡子、中島若巳、北川中行\*、中谷 孝\*、中島利博：線維筋痛症における超音波検査の役割。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
26. 窪内郁恵\*、薦田昭宏\*、橋本聡子\*、渡邊彩花\*、島津 央\*、川口 佑\*、杉田裕介\*、菅原貴和\*、渡邊真也\*、中谷 孝\*、中島利博：線維筋痛症例に対する反復性経頭蓋磁気刺激療法と理学療法の関連性について。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
27. 中島利博：シノビオリンが拓く慢性炎症・関節リウマチの病態メカニズムと新規治療法の開発。第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会（2016.10.13-14）福岡
28. 荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子\*、山野嘉久\*、西岡久寿樹、中島利博：関節リウマチにおける転写後修飾による多重化シグナル調節機構の解析。第 3 回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス（2016.10.14-15）東京
29. 藤田英俊、荒谷聡子、八木下尚子\*、山野嘉久\*、須藤カツ子\*、内野博之、西岡久寿樹、中島利博：リウマチ発症因子シノビオリンによる新規エネルギー代謝機構の解明。第 3 回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス（2016.10.14-15）東京
30. 中島利博：臨床医のリサーチマインドを育成・持続させる大学取り組みさせる大学取り組み。第 178 回東京医科大学医学会総会 100 周年記念特別 シンポジウム（2016.11.5）東京

## 【特許申請】

なし

## 【公的・準公的研究費の獲得】

1. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (B) (海外学術調査)  
獲得者名：中島利博 (代表)  
研究課題：キルギスでのリウマチ熱蔓延の危険因子の分子疫学的解析と拠点集落でのその制圧の試み (事業番号：16H05845) (研究代表者：中島利博)  
当該年度研究補助金：3,700,000 円
2. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (B)  
獲得者名：中島利博 (代表)  
研究課題：新規二元的ミトコンドリア制御系によるサルコペニアの病態研究 (事業番号：16H05157) (研究代表者：中島利博)  
当該年度研究補助金：5,300,000 円
3. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 挑戦的萌芽研究  
獲得者名：中島利博 (代表)  
研究課題：選択的ユビキチン化阻害剤を用いたミスセンス病の治療法開発 (事業番号：15K15019) (研究代表者：中島利博)  
当該年度研究補助金：1,200,000 円
4. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：中島利博 (分担)  
研究課題：線維筋痛症における小胞体ストレスを介した疼痛制御機構の解析 (事業番号：26461476) (研究代表者：荒谷聡子)  
当該年度研究補助金：100,000 円
5. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (B)  
獲得者名：中島利博 (分担)  
研究課題：新規致死性因子ヒストンによるインフラマソームの活性化機構の解析 (事業番号：26293387) (研究代表者：川原幸一)  
当該年度研究補助金：100,000 円
6. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：中島利博 (分担)  
研究課題：滑膜細胞調節因子シノビオリンによる関節リウマチ骨軟骨破壊機構の解明 (事業番号：26461478) (研究代表者：八木下尚子)  
当該年度研究補助金：50,000 円
7. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：中島利博 (分担)  
研究課題：肩関節変性疾患の病態解明 (事業番号：15K10484) (研究代表者：谷口昇)  
当該年度研究補助金：65,000 円

8. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：中島利博 (分担)  
研究課題：非アルコール性脂肪性肝炎の肝線維化に対する Synovilion の役割の検討 (事業番号：15K09024) (研究代表者：中村郁夫)  
当該年度研究補助金：100,000 円
9. 平成 27 年度文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業  
獲得者名：中島利博 (分担)  
研究課題：機能的磁性ナノビーズ技術を基盤とする何治性疾患におけるタンパク質分解機構の解明と新規治療法の開発 (事業番号：S1411011) (研究代表者：宮澤啓介)  
当該年度研究補助金：5,000,000 円
10. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：荒谷聡子 (代表)  
研究課題：線維筋痛症における小胞体ストレスを介した疼痛制御機構の解析 (事業番号：26461476) (研究代表者：荒谷聡子)  
当該年度研究補助金：1,100,000 円
11. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (B)  
獲得者名：荒谷聡子 (分担)  
研究課題：新規二元的ミトコンドリア制御系によるサルコペニアの病態研究 (事業番号：16H05157) (研究代表者：中島利博)  
当該年度研究補助金：500,000 円
12. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：荒谷聡子 (分担)  
研究課題：滑膜細胞調節因子シノビオリンによる関節リウマチ骨軟骨破壊機構の解明 (事業番号：26461478) (研究代表者：八木下尚子)  
当該年度研究補助金：50,000 円
13. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (B)  
獲得者名：藤田英俊 (分担)  
研究課題：新規二元的ミトコンドリア制御系によるサルコペニアの病態研究 (事業番号：16H05157) (研究代表者：中島利博)  
当該年度研究補助金：300,000 円
14. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：藤田英俊 (分担)  
研究課題：滑膜細胞調節因子シノビオリンによる関節リウマチ骨軟骨破壊機構の解明 (事業番号：26461478) (研究代表者：八木下尚子)  
当該年度研究補助金：50,000 円

15. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
 獲得者名：藤田英俊 (分担)  
 研究課題：2 型糖尿病遺伝子 SLC16A11/13 のインスリン抵抗性における役割の解明 (事業番号：16K08631) (研究代表者：原 一雄)  
 当該年度研究補助金：100,000 円
16. 平成 28 年度ファイザー Academic Contributions  
 獲得者名：中島利博 (代表)  
 研究課題：関節リウマチに関する基礎研究
17. 平成 28 年度アステラス製薬 Research Support  
 獲得者名：中島利博 (代表)  
 研究課題：自己免疫疾患領域に関する研究
18. 平成 28 年度田辺三菱製薬医学薬学研究への支援  
 獲得者名：中島利博 (代表)  
 研究課題：関節リウマチの治療抵抗性を規定する分子メカニズムの研究
19. 平成 28 年度アッヴィ助成金  
 獲得者名：中島利博 (代表)  
 研究課題：E3 ユビキチン化酵素シノビオリンを機軸とした難治性関節リウマチの病変・病態メカニズムの解明
20. 平成 28 年度小野医学研究財団  
 獲得者名：藤田英俊 (代表)  
 研究課題：小胞体ストレス応答と脂肪代謝における脂肪酸  $\beta$  酸化との相互作用の解明
21. 平成 28 年度東京医科大学科研費フォローアップ助成金  
 獲得者名：藤田英俊 (代表)  
 研究課題：リウマチ滑膜細胞における小胞体ストレスを介したミトコンドリア機能異常の解明

### 【学生教育】

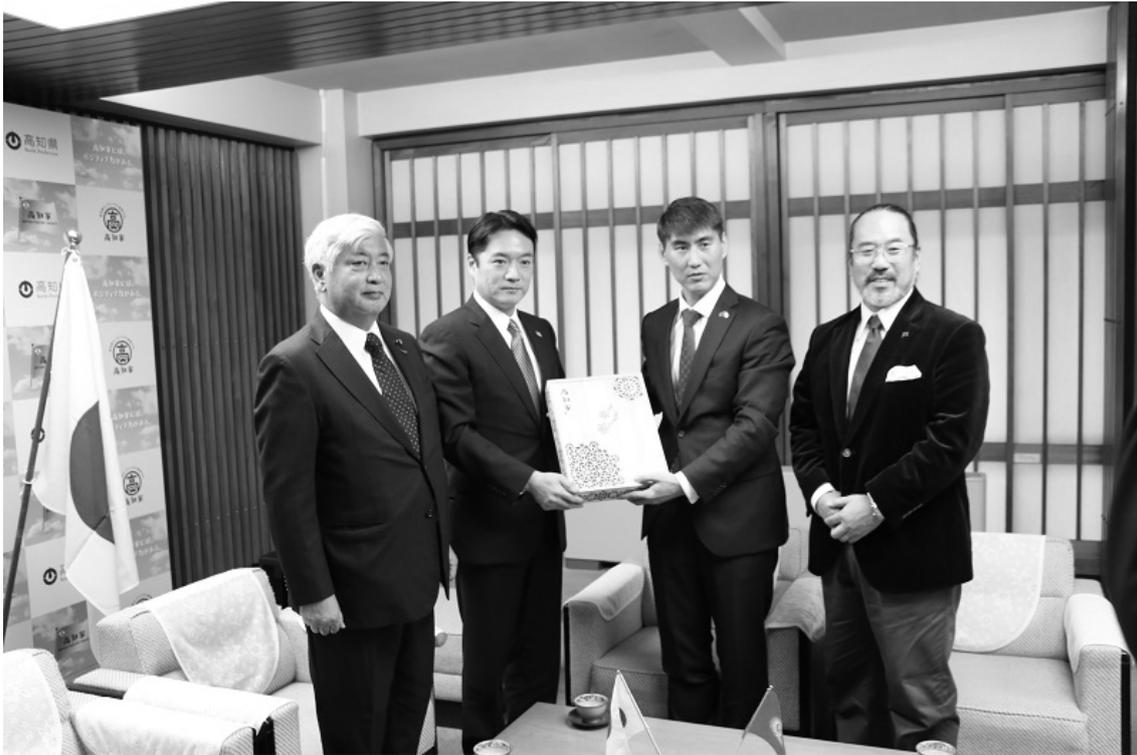
1. 中島利博：東京医科大学・大学院医学研究科・修士課程 1 年、分子病態学持論 (2016.5.12、6.16、7.14)
2. 中島利博：東京薬科大学・生命化学部 3 年、生命医科学特講 (2016.5.14)
3. 中島利博：東京医科大学・大学院医学研究科・博士課程、共通基礎講義「グラント申請の書き方・研究資金の確保」(2017.2.15、3.8、3.15)
4. 藤田英俊：大阪工業大学・3 年、食品工学講義 (2016.11.30)

### 【セミナー】

1. 第5回みのりカレッジ  
演題：「リウマチのホント！？／正しい生活習慣病予防」  
講師：中島利博  
日時：2016年7月12日 午後1時～2時  
場所：訪問看護ステーション（はーと）内みのりカフェ

### 【学術関連広報活動およびその他】

1. 中島利博：日本リウマチ学会 評議員
2. 中島利博：日本臨床リウマチ学会 評議員
3. 中島利博：日本線維筋痛症学会 理事
4. 中島利博：高知新聞「健康の連絡便」に月1回寄稿
5. 中島利博：キルギス共和国 国家顧問（保健分野）
6. 中島利博：キルギス共和国 名誉領事
7. 中島利博：一般社団法人キルギスタン鹿児島友好協会 理事
8. 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
9. 中島利博：キルギスー日本研究センターへ「明美ちゃん基金」より助成受贈



2015. 12. 17 高知県庁にて  
キルギス共和国チンギス・アイダルベコフ駐日大使、中谷元衆議院議員と共に、尾崎正  
直知事を訪問



2015. 12. 17 高知市にて キルギス共和国名誉領事館オープニングセレモニー



2015. 12. 6 キルギスー日本研究センターへ「明美ちゃん基金」より助成受贈

バイオミメティクスシンパシーズ (BM-S)  
幹細胞治療学研究講座  
(Department of Stem cell therapy designated  
by BioMimetics Sympathies )

**【研究スタッフ】**

教授 中島 利博  
研究員 竹田 美香

**【研究概要】**

平成 27 年 4 月 1 日より、新たな産学連携講座として、「バイオミメティクスシンパシーズ(BM-S)幹細胞治療学研究講座」が設置されました。

世界的に細胞治療の機運は高まっており、バイオミメティクスシンパシーズ社の有するヒト由来間葉系幹細胞は、自己免疫疾患をはじめ、がん、加齢性疾患などにすでに臨床応用されています。一方、その薬理作用には不明な点も多く、この点に関して、長年、難治性病態に対するアプローチを行ってきた私たちと共同研究を行い、飛躍的に発展させていくことを目指します。

**【研究内容】**

間葉系幹細胞は、生体内の脂肪、骨髄、臍帯などに存在する、多分化能を有する体性幹細胞です。間葉系幹細胞は種々の中胚葉細胞、例えば、骨芽細胞、軟骨細胞、脂肪細胞に分化することができます。間葉系幹細胞はその多分化能から、骨、関節、筋肉、肝臓、腎臓、心臓、中枢神経系および膵臓などの早期再生医療への応用が期待されています。損傷組織の補填、代替以外にも、間葉系幹細胞は種々のサイトカインや細胞外マトリクスを産生することにより生体内で様々な有用な働きをし、なかでも間葉系幹細胞が持つ免疫抑制能は研究が進み、カナダとニュージーランドにおいては、骨髄から分離された同種間葉系幹細胞が移植片対宿主病 (GvHD) に対する治療薬として承認されています。その他、心筋梗塞、脳梗塞、クローン病、全身性エリテマトーデス、下肢虚血など、幅広い疾患に対して世界中で研究、治験が進められています。間葉系幹細胞の様々な疾病に関する効果性は、徐々に明らかになっていますが、その作用機序に関してはいまだ不明な点が多いです。

私たちは、リウマチを中心に病態の分子機序を次々と明らかにしてきました。今回、バイオミメティクスシンパシーズ社の細胞培養技術と、私たちの知識、経験を融合し、間葉系幹細胞の薬理機序の解明を目標とします。今年度、慶応大学から立ち入り研究員として共同研究を行っていた佐藤幸夫先生が間葉系幹細胞の分化増殖と Notch シグナルの関連を明らかにした論文が報告されました(Sato ら)。

## 【著書】

なし

## 【学術論文】（\*印は学外）

### 原著

1. Fujita H, Aratani S, Fujii R\*, Yamano Y\*, Yagishita N\*, Araya N\*, Izumi T\*, Azakami K\*, Hasegawa D\*, Nishioka K, Nakajima T: Mitochondrial Ubiquitin Ligase Activator of NF- $\kappa$ B (MULAN) regulates NF- $\kappa$ B signaling in ER stress-stimulated cells. *Int J Mol Med* 37(6): 1611-1618, 2016 (IF=2.348)
2. Maeda T\*, Tanabe-Fujimura C\*, Fujita Y\*, Abe C\*, Nanakida Y\*, Kun Zou\*, Liu J\*, Liu S\*, Nakajima T, Komano H\*: NAD(P)H quinone oxidoreductase 1 inhibits the proteasomal degradation of homocysteine-inducible endoplasmic reticulum protein. *Biochem Biophys Res Commun* 473(4): 1276-1280, 2016 (IF=2.371)
3. Hirai T\*, Kuroiwa Y\*, Hayashi T\*, Uchiyama M\*, Nakamura I\*, Yokota S, Nakajima T, Iguchi Y\*: Adverse effects of human papilloma virus vaccination on central nervous system: Neuro-endocrinological disorders of hypothalamo-pituitary axis. *The Autonomic Nervous System* 53(1): 49-64, 2016 (IF=なし)
4. Nakajima F, Aratani S, Fujita H, Nakatani K\*, Makita K\*, Nakajima T: A case of fibromyalgia involving pain throughout the body treated with site-specific targeted pain control. *Springerplus* 5(1): 1027, 2016 (IF=なし)
5. Aratani S, Fujita H, Yagishita N\*, Yamano Y\*, Okubo Y\*, Nishioka K, Nakajima T: Inhibitory effects of ubiquitination of synoviolin by PADI4. *Mol. Med. Rep*(in press)(IF=1.559)
6. Sato Y, Mabuchi Y, Miyamoto K\*, Araki D\*, Niibe K\*, Houlihan DD\*, Morikawa S\*, Nakagawa T\*, Nakajima T, Akazawa C, Hori S, Okano H, Matsuzaki Y: Notch2 signaling regulates the proliferation of murine bone marrow-derived mesenchymal stem/stromal cells via c-Myc expression. *PLOS ONE* 11(11): e0165946, 2016 (IF=3.057)
7. Aratani S, Fujita H, Kuroiwa Y\*, Usui C\*, Yokota S, Nakamura I\*, Nishioka K, Nakajima T: Murine hypothalamic destruction with vascular cell apoptosis subsequent to combined administration of human papilloma virus vaccine and pertussis toxin. *Sci. Rep* 6; 36943, 2016 (IF=5.228)
8. Fujimoto E\*, Matsushita Y\*, Nakajima T, Yagishita N\*, Yamasaki T\*, Nakanishi T\*: CD81 Mediated Regulation of Synoviolin Expression in Synovial Sarcoma Cells. *J. Hard Tissue Biol* 25(4): 377- 382, 2016 (IF=0.424)

## 総説

1. 八木下尚子<sup>\*</sup>、中島利博：「アレルギーの臨床」に寄せる-842-「関節リウマチ発症因子シノビオリン」アレルギーの臨床 36 (13): 84-90,2016
2. Yagishita N<sup>\*</sup>, Aratani S, Fujita H, Yamano Y<sup>\*</sup>, Nishioka K, Nakajima T: Synoviolin is a novel pathogenic factor of arthropathy and chronic inflammation. Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis (InTech)

## 【学術刊行物】

なし

## 【学会および研究会発表】（\*印は学外）

### 国際学会

1. Nakajima T: Synoviolin, as a new stellar factor for understanding chronic inflammation. MOSCOW INTERNATIONAL FORUM OF BONES AND JOINTS DISORDERS/THE INTERNATIONAL SCHOOL CONFERENCE (ISC)(2016.4.18-21) Moscow
2. Omurzakova N<sup>\*</sup>, Nakajima T: Study on Clinical-Functional Peculiarities Assessment of Rheumatic Fheumatic Fever in the Kyrgyz Republic. The World Congress of Cardiology and Cardiovascular Health (WCC 2016)(2016.6.4-7) Mexico City
3. Aratani S, Nakajima T: Synoviolin, as a novel factor for understanding obesity and metabolic disorders based on chronic inflammation. International Conference on Obesity and Chronic Diseases (ICOCD-2016)(2016.7.25-27) Las Vegas
4. Aratani S, Fujita H, Yagishita N<sup>\*</sup>, Yokota M, Nishioka K, Nakajima T: E3 Ubiquitin ligase synoviolin inhibitors has effects on obesity. International Conference on Obesity and Chronic Diseases (ICOCD-2016)(2016.7.25-27) Las Vegas

### 国内学会

1. 黒岩義之<sup>\*</sup>、平井利明<sup>\*</sup>、中村郁朗<sup>\*</sup>、中島利博、横田俊平、内山眞幸<sup>\*</sup>、林 毅<sup>\*</sup>、西岡久寿樹：HPV ワクチン接種後神経内分泌障害を呈した 104 例：新規症候群のベッドサイド三段階診断群の三段階診断。第 57 回日本神経学会総会（2016.5.18-21）神戸
2. 平井利明<sup>\*</sup>、黒岩義之<sup>\*</sup>、内山眞幸<sup>\*</sup>、林 毅<sup>\*</sup>、横田俊平、中村郁朗<sup>\*</sup>、中島利博、西岡久寿樹、井口保之<sup>\*</sup>：子宮頸癌ワクチン接種後の中枢神経障害：脳血流検査、脳波、内分泌検査異常について。第 57 回日本神経学会総会（2016.5.18-21）神戸
3. 荒谷聡子、藤田英俊、西岡久寿樹、中島利博：E3 ユビキチン化酵素シノビリン阻害剤の臨床応用への可能性。第 177 回東京医科大学医学会総会（2016.6.4）東京
4. 石田祐介、千々岩みゆき、内野博之、荒谷聡子、藤田英俊、中島利博：肺血症性脳症に対するシノビオリンとの関連。第 177 回東京医科大学医学会総会（2016.6.4）東京

5. 荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子\*、中島若巳、西岡久寿樹、中島利博：シノビオリン阻害剤の実用化に向けて。第 5 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム (2016.6.18) 東京
6. 藤田英俊、荒谷聡子、須藤カツ子、稲津正人、原 直美、内野博之、西岡久寿樹、中島利博：Synoviolin is a key regulator in chronic inflammation. 第 5 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム (2016.6.18) 東京
7. 中島利博：新規自己炎症症候群モデルマウスの樹立とシノビオリン阻害剤の効果。第 17 回運動器科学研究会 (2016.9.2-3) 大阪
8. 藤田英俊：リウマチ発症因子シノビオリンによるエネルギー代謝調節の解明。第 17 回 運動器科学研究会 (2016.9.2-3) 大阪
9. 荒谷聡子：シノビオリン阻害剤の実用化に向けて。第 17 回 運動器科学研究会 (2016.9.2-3) 大阪
10. 河野麻衣\*、薦田昭宏\*、橋本聡子\*、中谷 孝\*、中島利博：社会復帰に向け生活リズムの獲得に着目した一症例。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会 (2016.9.17-18) 東京
11. 多尾聡美\*、姫田 敬\*、薦田昭宏\*、中谷 孝\*、中島 利博：線維筋痛症患者における当院での作業療法の取り組み。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会 (2016.9.17-18) 東京
12. 手島議起\*、渡邊彩花\*、薦田昭宏\*、橋本聡子\*、黒田祐子\*、中谷 孝\*、中島 利博：線維筋痛症患者に対するスーパーライザー照射後の即時効果について。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会 (2016.9.17-18) 東京
13. 薦田昭宏\*、橋本聡子\*、窪内郁恵\*、黒田祐子\*、渡邊彩花\*、手島議起\*、中島若巳、中谷 孝\*、中島利博：線維筋痛症に対する運動学習における運動イメージの活用。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会 (2016.9.17-18) 東京
14. 黒田祐子\*、渡邊彩花\*、薦田昭宏\*、橋本聡子\*、手島議起\*、中谷 孝\*、中島 利博：生理的コスト指数と主観的運動強度の関係性。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会 (2016.9.17-18) 東京
15. 斎藤麻衣\*、矢野由紀\*、薦田昭宏\*、中谷 孝\*、中島 利博：線維筋痛症にともなうドライマウスに対するアプローチ。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会 (2016.9.17-18) 東京
16. 山口結花\*、藤島みどり\*、梅原由加里\*、永森ひさみ\*、長野愛子\*、中平律子\*、北川中行\*、中谷 孝\*、中島利博：線維筋痛症・難病センターにおける外来患者の症例報告。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会 (2016.9.17-18) 東京
17. 梅原由加里\*、山口結花\*、長野愛子\*、永森ひさみ\*、北川中行\*、中谷 孝\*、中島利博：入院中 FM 患者の日常生活指導。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会 (2016.9.17-18) 東京

18. 西森美佐子\*、山口結花\*、梅原由加里\*、澁谷美雪\*、荒谷聡子、中島若巳、北川中行\*、中谷 孝\*、中島利博：線維筋痛症における当院の関節超音波検査の取り組みと役割。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
19. 荒谷聡子、藤田英俊、黒岩義之\*、臼井千恵\*、西岡久寿樹、中島利博：ヒトパピローウイルスワクチン関連神経免疫異常症候群モデルマウスの解析。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
20. 藤田英俊、荒谷聡子、西岡久寿樹、中島利博：シノビオリン阻害剤の探索。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
21. 藤田英俊、荒谷聡子、西岡久寿樹、中島利博：マウスモデルを用いたシノビオリン阻害活性を有する天然物の効果の検証。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
22. 藤田英俊、荒谷聡子、西岡久寿樹、中島利博：ヒトにおけるシノビオリン阻害剤の効果の検証。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
23. 黒岩義之\*、横田俊平、中島利博、平井利明\*、大西孝宏\*、中村郁朗\*、西岡久寿樹：HPV ワクチン接種後に起こる神経内分泌攪乱の発症様式：HANS 137 例にみられた 112 症例の解析から。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
24. 大西孝宏\*、黒岩義之\*、横田俊平、中島利博、西岡久寿樹：HANS 諸症状の時系列的な病態解析について。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
25. 西森美佐子\*、山口結花\*、梅原由加里\*、中平律子\*、荒谷聡子、中島若巳、北川中行\*、中谷 孝\*、中島利博：線維筋痛症における超音波検査の役割。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
26. 窪内郁恵\*、薦田昭宏\*、橋本聡子\*、渡邊彩花\*、島津 央\*、川口 佑\*、杉田裕介\*、菅原貴和\*、渡邊真也\*、中谷 孝\*、中島利博：線維筋痛症例に対する反復性経頭蓋磁気刺激療法と理学療法の関連性について。日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会（2016.9.17-18）東京
27. 中島利博：シノビオリンが拓く慢性炎症・関節リウマチの病態メカニズムと新規治療法の開発。第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会（2016.10.13-14）福岡
28. 荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子\*、山野嘉久\*、西岡久寿樹、中島利博：関節リウマチにおける転写後修飾による多重化シグナル調節機構の解析。第 3 回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス（2016.10.14-15）東京
29. 藤田英俊、荒谷聡子、八木下尚子\*、山野嘉久\*、須藤カツ子\*、内野博之、西岡久寿樹、中島利博：リウマチ発症因子シノビオリンによる新規エネルギー代謝機構の解明。第 3 回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス（2016.10.14-15）東京
30. 中島利博：臨床医のリサーチマインドを育成・持続させる大学取り組みさせる大学取り組み。第 178 回東京医科大学医学会総会 100 周年記念特別 シンポジウム（2016.11.5）東京

## 【特許申請】

なし

## 【公的・準公的研究費の獲得】

1. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (B) (海外学術調査)  
獲得者名：中島利博 (代表)  
研究課題：キルギスでのリウマチ熱蔓延の危険因子の分子疫学的解析と拠点集落でのその制圧の試み (事業番号：16H05845) (研究代表者：中島利博)  
当該年度研究補助金：3,700,000 円
2. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (B)  
獲得者名：中島利博 (代表)  
研究課題：新規二元的ミトコンドリア制御系によるサルコペニアの病態研究 (事業番号：16H05157) (研究代表者：中島利博)  
当該年度研究補助金：5,300,000 円
3. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 挑戦的萌芽研究  
獲得者名：中島利博 (代表)  
研究課題：選択的ユビキチン化阻害剤を用いたミスセンス病の治療法開発 (事業番号：15K15019) (研究代表者：中島利博)  
当該年度研究補助金：1,200,000 円
4. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：中島利博 (分担)  
研究課題：線維筋痛症における小胞体ストレスを介した疼痛制御機構の解析 (事業番号：26461476) (研究代表者：荒谷聡子)  
当該年度研究補助金：100,000 円
5. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (B)  
獲得者名：中島利博 (分担)  
研究課題：新規致死性因子ヒストンによるインフラマソームの活性化機構の解析 (事業番号：26293387) (研究代表者：川原幸一)  
当該年度研究補助金：100,000 円
6. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：中島利博 (分担)  
研究課題：滑膜細胞調節因子シノビオリンによる関節リウマチ骨軟骨破壊機構の解明 (事業番号：26461478) (研究代表者：八木下尚子)  
当該年度研究補助金：50,000 円
7. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：中島利博 (分担)  
研究課題：肩関節変性疾患の病態解明 (事業番号：15K10484) (研究代表者：谷口昇)  
当該年度研究補助金：65,000 円

8. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：中島利博 (分担)  
研究課題：非アルコール性脂肪性肝炎の肝線維化に対する Synovilion の役割の検討 (事業番号：15K09024) (研究代表者：中村郁夫)  
当該年度研究補助金：100,000 円
9. 平成 27 年度文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業  
獲得者名：中島利博 (分担)  
研究課題：機能的磁性ナノビーズ技術を基盤とする何治性疾患におけるタンパク質分解機構の解明と新規治療法の開発 (事業番号：S1411011) (研究代表者：宮澤啓介)  
当該年度研究補助金：5,000,000 円
10. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：荒谷聡子 (代表)  
研究課題：線維筋痛症における小胞体ストレスを介した疼痛制御機構の解析 (事業番号：26461476) (研究代表者：荒谷聡子)  
当該年度研究補助金：1,100,000 円
11. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (B)  
獲得者名：荒谷聡子 (分担)  
研究課題：新規二元的ミトコンドリア制御系によるサルコペニアの病態研究 (事業番号：16H05157) (研究代表者：中島利博)  
当該年度研究補助金：500,000 円
12. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：荒谷聡子 (分担)  
研究課題：滑膜細胞調節因子シノビオリンによる関節リウマチ骨軟骨破壊機構の解明 (事業番号：26461478) (研究代表者：八木下尚子)  
当該年度研究補助金：50,000 円
13. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (B)  
獲得者名：藤田英俊 (分担)  
研究課題：新規二元的ミトコンドリア制御系によるサルコペニアの病態研究 (事業番号：16H05157) (研究代表者：中島利博)  
当該年度研究補助金：300,000 円
14. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：藤田英俊 (分担)  
研究課題：滑膜細胞調節因子シノビオリンによる関節リウマチ骨軟骨破壊機構の解明 (事業番号：26461478) (研究代表者：八木下尚子)  
当該年度研究補助金：50,000 円

15. 平成 28 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
 獲得者名：藤田英俊 (分担)  
 研究課題：2 型糖尿病遺伝子 SLC16A11/13 のインスリン抵抗性における役割の解明 (事業番号：16K08631) (研究代表者：原 一雄)  
 当該年度研究補助金：100,000 円
16. 平成 28 年度ファイザー Academic Contributions  
 獲得者名：中島利博 (代表)  
 研究課題：関節リウマチに関する基礎研究
17. 平成 28 年度アステラス製薬 Research Support  
 獲得者名：中島利博 (代表)  
 研究課題：自己免疫疾患領域に関する研究
18. 平成 28 年度田辺三菱製薬医学薬学研究への支援  
 獲得者名：中島利博 (代表)  
 研究課題：関節リウマチの治療抵抗性を規定する分子メカニズムの研究
19. 平成 28 年度アッヴィ助成金  
 獲得者名：中島利博 (代表)  
 研究課題：E3 ユビキチン化酵素シノビオリンを機軸とした難治性関節リウマチの病院・病態メカニズムの解明
20. 平成 28 年度小野医学研究財団  
 獲得者名：藤田英俊 (代表)  
 研究課題：小胞体ストレス応答と脂肪代謝における脂肪酸  $\beta$  酸化との相互作用の解明
21. 平成 28 年度東京医科大学科研費フォローアップ助成金  
 獲得者名：藤田英俊 (代表)  
 研究課題：リウマチ滑膜細胞における小胞体ストレスを介したミトコンドリア機能異常の解明

### 【学生教育】

1. 中島利博：東京医科大学・大学院医学研究科・修士課程 1 年、分子病態学持論 (2016.5.12、6.16、7.14)
2. 中島利博：東京薬科大学・生命化学部 3 年、生命医科学特講 (2016.5.14)
3. 中島利博：東京医科大学・大学院医学研究科・博士課程、共通基礎講義「グラント申請の書き方・研究資金の確保」(2017.2.15、3.8、3.15)

## 【セミナー】

1. 第5回みのりカレッジ  
演題：「リウマチのホント！？／正しい生活習慣病予防」  
講師：中島利博  
日時：2016年7月12日 午後1時～2時  
場所：訪問看護ステーション（はーと）内みのりカフェ

## 【学術関連広報活動およびその他】

1. 中島利博：日本リウマチ学会 評議員
2. 中島利博：日本臨床リウマチ学会 評議員
3. 中島利博：日本線維筋痛症学会 理事
4. 中島利博：高知新聞「健康の連絡便」に月1回寄稿
5. 中島利博：キルギス共和国 国家顧問（保健分野）
6. 中島利博：キルギス共和国 名誉領事
7. 中島利博：一般社団法人キルギスタン鹿児島友好協会 理事
8. 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
9. 中島利博：キルギスー日本研究センターへ「明美ちゃん基金」より助成受贈

## 【編集後記】

年報の編集は二度目になる。すなわち、医総研の年報編集は持ち回りでやっているの  
で、6冊目ということになる。正直のところ、難病治療研究センターから医総研になっ  
てからの6年間で、何がどう変わったかという実感はなかったが、しみじみと年報を見  
ると西岡所長の想いとその歩みが言葉にせずとも伝わってくるような気がする。言葉に  
すると嘘になってしまうような気もして、今は多くは語れない心情ではあるが、形が何  
であっても、名称がどうあろうとも、研究の本質は変わらないし、学内の研究基盤を強  
化するという使命は変わらないと思う。

次の創立200周年に向けて、学内の医学研究の発展を祈るばかりである。

大屋敷 純子（分子腫瘍研究部門）

医総研年報 2016

発行：2017年3月31日

発行者：西岡久寿樹

編集者：大屋敷純子

発行所：東京医科大学 医学総合研究所

印刷所：株式会社キタ・メディア



## 東京医科大学 医学総合研究所

Institute of Medical Science, Tokyo Medical University

<http://www.tokyo-med-ims.com/>

### 東京医科大学

〒160-8402 東京都新宿区新宿 6-1-1  
大代表 03-3351-6141

- 所 長：西岡久寿樹 (大学内線 301)
- 免疫制御研究部門  
部門長：善本 隆之 (大学内線 431)
- 難病分子制御学部門  
部門長：西本 憲弘 (大学内線 301)
- 知的財産探索・技術移転部門  
部門長：稲津 正人 (大学内線 209)
- 臨床研究コンサルテーション部門  
部門長：磯村 達也 (大学内線 301)
- < 中央校舎共同利用研究室 >  
室 長：稲津 正人 (大学内線 209)

### 東京医科大学病院

〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1  
大代表 03-3351-6111

- 分子腫瘍研究部門  
部門長：大屋敷純子 (病院内線 5171)
- 運動器科学研究部門  
部門長：中島 利博 (病院内線 6141)
- 国際保健医療部門  
部門長：麦谷 眞里 (病院内線 6194)
- < 臨床共同研究センター >
- 分子生物・細胞部門  
部門長：中島 利博 (病院内線 6141)
- 病理・画像部門  
部門長：佐藤 永一 (病院内線 6149)