

年報

東京医科大学
医学総合研究所

2021



目 次

【巻頭言】 学校法人 東京医科大学 理事長 矢崎義雄	1
【ご挨拶】 東京医科大学 学長 林由起子	2
【ご挨拶】 医学総合研究所 所長 黒田雅彦	3
【医学総合研究所 教職員一覧】	4
【医学総合研究所 組織図】	5
【年間行事】	7
【研究業績】	
I. 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	9
2) 難病分子制御学部門 兼任教授 西本憲弘	20
3) 分子細胞治療研究部門 教授 落谷孝広	27
◆シンクタンク機構	
1) 知的財産探索・技術移転部門 教授 稲津正人	46

II. 共同利用研究部門

◆西新宿キャンパス共同研究センター 准教授（センター長） 佐藤永一 ……	49
◆新宿キャンパス共同研究センター 教授（センター長） 稲津正人 ……	50
◆低侵襲医療開発総合センター 教授（センター長） 杉本昌弘 ……	52
◆分子標的探索センター 主任教授（センター長） 宮澤啓介 ……	61
◆疾患モデル研究センター 准教授（センター長） 石橋英俊 ……	67

III. 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 ……	70
2) 細胞治療研究開発講座 代表 善本隆之 ……	75

巻頭言

学校法人 東京医科大学
理事長 矢崎 義雄

東京医科大学医学総合研究所は、本学における医学研究の推進と高度化を目指して 2010 年に設立されましたが、今日までその設立趣旨に沿って大変素晴らしい業績を挙げられ、本学の評価の向上に多大な功績を果たされましたことを、学校法人を代表して深甚の感謝を申し上げます。

そもそも東京医科大学は 100 年を超す歴史と伝統を有し、恵まれた環境にあるとともに、優れた潜在能力と人材を擁する極めて優秀な大学です。そして今日まで、建学の精神である「自主自学」（自ら取り組み、自らを究める）をモットーに、優れた人材を育成してきました。さらに、林学長が述べておられますように、教育、研究、診療において国際的に高い評価を受けるに至っております。研究面においても、論文引用数で極めて高い評価を受けています。このような高い評価が得られたことには、医学総合研究所の果たされた役割が大きかったと改めて思いを致しております。さらに、医学総合研究所は、本学において医学・医療の最先端の研究を進められて多大な業績を挙げられるだけでなく、本学における臨床及び基礎研究全般を支え推進する基盤として、その機能を十二分に発揮していただきました。



このようにご活躍いただいております医学総合研究所ですが、創設 12 年と比較的に歴史が浅いためかその位置づけが、本学において必ずしも十分でなかったのではという思いがあります。そこで、本学の研究面でのリーダーになっていただくために、本年度より東京医科大学研究戦略推進会議に枢軸のメンバーとして参加頂き、俯瞰的、戦略的に医学研究を一層強力に推進するための役割を担って頂くこととなりました。

さらに、医学総合研究所は、既存施設を融通して設立された経緯があり、今日まで極めて狭小なスペースの中での活動に制限されてきましたが、この度、皆さん待望の大学キャンパスの施設整備を計画し、これを実現させる運びとなりました。そこでは、医学総合研究所の拡充を行い、外部から優れた研究者を招聘するためのオープンラボなどの整備を早急に進めることになっております。ご期待ください。

2 年余りにわたって、社会、経済、教育、そして医療に甚大な影響を及ぼした新型コロナウイルス感染症の収束が今なお見通せない中、緊張と制限の下での研究活動となりますが、医学総合研究所のご一層のご発展を心よりお祈り申し上げます。

ご挨拶

東京医科大学
学長 林 由起子

この度、東京医科大学医学総合研究所 2021 年度の年報が出来上がり、皆様のお手元にお届けできますこと、大変嬉しく思います。

2021 年度も、様々に性質を変化させながら猛威を振るい続ける COVID-19 に振り回された 1 年となりましたが、本報告書でご覧いただけますように、今年度も東京医科大学医学総合研究所から大変素晴らしい多くの研究成果が生まれました。またその成果を学内で共有し、さらなる共同研究の発展につなげるために、2022 年 1 月 28 日に、研究報告会を zoom にて開催し、昨年よりもさらに多くの皆様にご参加いただくことができました。



東京医科大学医学総合研究所は、2008 年に発足した「難病治療研究センター」を母体とし、これをさらに発展させる形で 2010 年 1 月に設立されました。医学総合研究所の活動は、東京医科大学の研究を全学的にサポートし、底上げする「共同利用研究部門」と基礎医学研究を強力に推進する「研究部門」とに大きく分けられます。

共同利用研究部門は東京医科大学全体の研究活性化のために、基盤整備を着実に進めてきております。2019 年、共同研究利用部門に低侵襲医療総合開発センターと分子標的探索センターが加わり、2020 年 4 月より（旧）中央校舎共同利用研究室、ならびに（旧）臨床共同研究センターをそれぞれ、新宿キャンパス共同利用研究センター、西新宿キャンパス共同利用研究センターと名称変更いたしました。さらに 2021 年 4 月からは疾患モデル研究センターを共同研究利用部門内の組織として改変し、ほぼ学内の共同研究推進の基盤ができあがったと考えております。研究部門では多くの最先端の研究が活発に行われており、大変誇らしいことに、分子細胞治療研究部門 落谷孝広教授は昨年につき今年も Web of Science の 2021 年 Highly Cited Researchers に選出されております。2020 年度から外部評価委員による医学総合研究所の活動評価の仕組みもでき、好評価をいただくことができました。

2021 年 9 月より、これまで副所長をお願いしておりました黒田雅彦教授に所長をお願い致しました。早速、医学総合研究所の紹介 movie を作成していただき、好評を博しています。今後も医学総合研究所は東京医科大学の研究を牽引する組織として、さらに充実、発展させていきたいと思っております。

ご挨拶

医学総合研究所
所長 黒田 雅彦

東京医科大学の医学総合研究所は、東京医科大学の研究力の向上のため2010年に1月に設立されました。その後、研究所は付置研究所の組織となり、現在は、トランスレーショナルリサーチを強力に推進する研究部門と、研究の推進を全学的にサポートする共同利用部門が設置されています。特に共同利用部門は、2019年に低侵襲医療総合開発センターと分子標的探索センターが医学総合研究所に加わり、さらに現在は、新宿キャンパス共同利用研究センター、西新宿キャンパス共同利用研究センターまた、疾患モデル研究センターが医学総合研究所内に設置されされています。また、研究部門は、免疫制御、分子細胞治療、難病分子制御という3つの研究室が最先端のトランスレーショナルリサーチを推進しています。



さて、本学のような医科大学の使命は、改めて述べるまでもなく「臨床」、「研究」、「教育」の3つの要素を高度に実践し、社会貢献をすることです。その中で医学総合研究所の役割は「研究」の領域において極めて重要な役割を担うものと考えます。そして、研究力の向上は大学の足腰を支えるものです。

さて、昨今、橋渡し研究の重要性が社会的に認知され、シーズの発掘も重要視されています。また、産学連携が活発なアメリカの大学のシステムとも比較され、産学連携の為の組織構築を含めて様々な議論が行われています。最近本学でもAROの機能をもった、臨床研究推進センターが設置されました。しかしながら、革新的な新薬、治療技術の発展には、まずは基礎研究こそが第一です。抗体医薬品、分子標的医薬品、核酸医薬品、CART療法、mRNAワクチンなど近年の革新的な治療法は、いずれも地道な基礎研究から生まれたものです。そこで、医学総合研究所は、今あらためて研究の重要性を考えて活動していきたいと考えています。関係者各位の皆様方のご支援をお願い申し上げます。

医学総合研究所 教職員一覧

所長	主任教授	黒田 雅彦
【研究部門】		
◆基盤研究領域		
免疫制御研究部門	教授（部門長） 講師 助教（特任） 兼任助教	善本 隆之 溝口 出 片平 泰弘 長谷川 英哲
難病分子制御学部門	兼任教授（部門長） 兼任講師	西本 憲弘 村上 美帆
分子細胞治療研究部門	教授（部門長） 講師（特任） 助教（特任） 助教（特任） 助教（特任） 助教（特任） 兼任助教 兼任助教 兼任助教 兼任助教	落谷 孝広 吉岡 祐亮 木暮 暁子 井上 文子 土屋 玲子 西田 奈央 安部 麻紀 栗山 直也 田村 貴明 澤田 和可子
◆シンクタンク機構		
知的財産探索・技術移転部門	教授（部門長） 客員教授	稲津 正人 永田 良一

【共同利用研究部門】

◆西新宿キャンパス共同研究センター

准教授（センター長） 佐藤 永一

◆新宿キャンパス共同研究センター

教授（センター長） 稲津 正人

◆低侵襲医療総合開発センター 教授（センター長） 杉本 昌弘

◆分子標的探索センター 主任教授（センター長） 宮澤 啓介
准教授 平本 正樹
講師 高野 直治

◆疾患モデル研究センター 准教授（センター長） 石橋 英俊
兼任講師 須藤 カツ子

【関連講座】

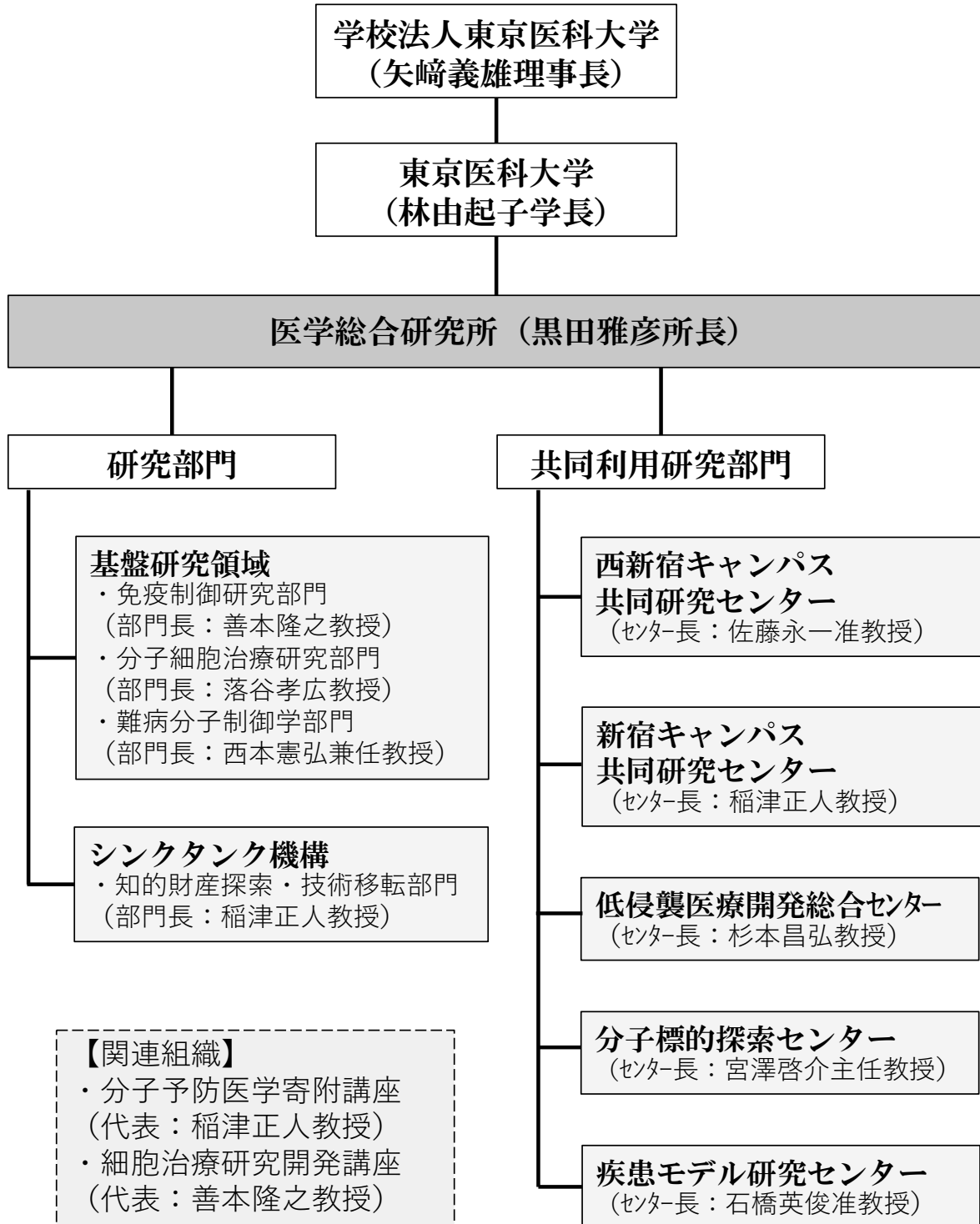
◆寄附講座

分子予防医学寄附講座 教授（代表） 稲津 正人
客員教授 山中 力

細胞治療研究開発講座 教授（代表） 善本 隆之
講師 溝口 出

※職名・所属部署等は2021年12月末日現在のものです。

医学総合研究所 組織図



年間行事

I. セミナー・シンポジウム

1) 医学総合研究所 研究発表会 Annual Meeting 2020

演題 1: 「間葉系幹細胞の培養上清を用いた細胞フリー療法の治療効果」

講師: 善本 隆之 (医学総合研究所 免疫制御研究部門 教授)

演題 2: 「部門の 2021 年研究総括及びエクソソーム創薬の進歩」

講師: 落谷 孝広 (医学総合研究所 分子細胞治療研究部門 教授)

演題 3: 「関節リウマチ患者由来 iPS 細胞から単球系細胞への分化異常の解明」

講師: 西本 憲弘 (医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授)

演題 4: 「コリントランスポーターを標的としたがん治療法の開発」

講師: 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)

演題 5: 「TKI の副次的標的分子 GAK の生物活性と今後の臨床応用展開」

講師: 宮澤 啓介 (医学総合研究所 分子標的探索センター 主任教授)

演題 6: 「新宿キャンパス共同研究センター利用実績報告」

講師: 國場 寛子 (医学総合研究所 新宿キャンパス共同研究センター 助手)

演題 7: 「西新宿共用施設利用実績」

講師: 佐藤 永一 (医学総合研究所 西新宿キャンパス共同研究センター 准教授)

演題 8: 「疾患モデル研究センターの利用実績報告」

講師: 石橋 英俊 (医学総合研究所 疾患モデル研究センター 准教授)

演題 9: 「生体ネットワークのシミュレーションに向けて」

講師: 杉本 昌弘 (医学総合研究所 低侵襲医療総合開発センター 教授)

日時: 2021 年 1 月 28 日 (金) 午後 4 時～午後 6 時

場所: Zoom 開催

Annual Meeting 2021

医学総合研究所 研究発表会

Zoom
開催

PROGRAM

司会・進行 所長 黒田 雅彦

開会挨拶 学長 林 由起子

1. 間葉系幹細胞の培養上清を用いた細胞フリー療法の治療効果

免疫制御研究部門 教授 善本 隆之

2. 部門の2021年研究総括及びエクソソーム創薬の進歩

分子細胞治療研究部門 教授 落谷 孝広

3. 関節リウマチ患者由来iPS細胞から単球系細胞への分化異常の解明

難病分子制御学部門 兼任教授 西本 憲弘

4. コリントランスポーターを標的としたがん治療法の開発

知的財産探索・技術移転部門 教授 稲津 正人

5. TKIの副次的標的分子GAKの生物活性と今後の臨床応用展開

分子標的探索センター 主任教授 宮澤 啓介

6. 新宿キャンパス共同研究センター利用実績報告

新宿キャンパス共同研究センター 助手 國場 寛子

7. 西新宿共用施設利用実績報告

西新宿キャンパス共同研究センター 准教授 佐藤 永一

8. 疾患モデル研究センターの利用実績報告

疾患モデル研究センター 准教授 石橋 英俊

9. 生体ネットワークのシミュレーションに向けて

低侵襲医療開発総合センター 教授 杉本 昌弘

閉会挨拶 所長 黒田 雅彦

会期

2022年1月28日 (金)

16:00 - 18:00

※Zoomにて配信します。

視聴をご希望される方は下記までご連絡ください。

お問い合わせ先：

医学総合研究所 書記 山崎 美月

Mail : imse-sec@tokyo-med.ac.jp

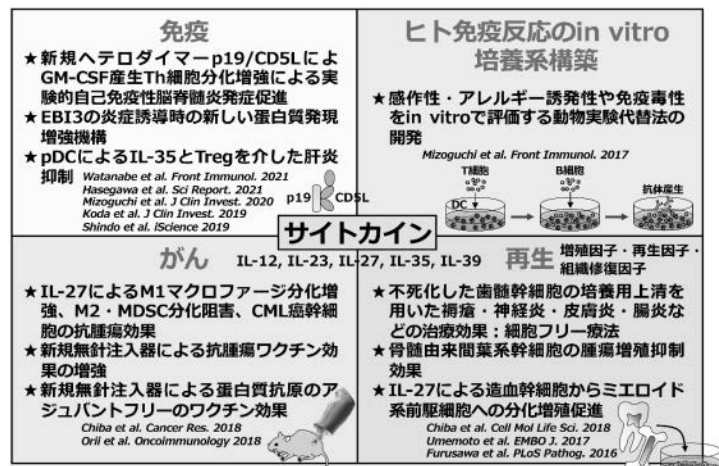
免疫制御研究部門 (Department of Immunoregulation)

【研究スタッフ】

教授 (部門長)	善本 隆之	
講師	溝口 出	
特任助教	片平 泰弘	
兼任助教	長谷川英哲	
兼任助手	宮川 聡美	
大学院生	井上 慎也	(修士課程2年生)
大学院生	渡邊 有麻	(修士課程1年生)
大学院生	古阪 悠馬	(修士課程1年生)
大学院生	坂本 恵梨	(修士課程1年生)
卒業研究生	関根 碧水	(東京薬科大学4年生)
客員教授	小山 義之	(結核予防会 新山手病院)
客員准教授	大脇 敏之	(PuREC 株式会社)
客員講師	伊藤 智子	(結核予防会 新山手病院)
客員講師	徐 明利	(昭和大学 藤が丘リハビリテーション病院)
客員講師	米戸 敏彦	(聖ヶ丘病院)
客員研究員	村上 史浩	(株式会社Cysay・ステムセル研究所)
客員研究員	穴水 弘光	(メディカルグリッド株式会社)

【研究概要】

サイトカインは、リンパ球やマクロファージ、樹状細胞などの免疫担当細胞のみならず間葉系幹細胞 (MSC) など多種多様な細胞から産生され、微量で強力な生理活性を示す蛋白質で、生体内で細胞間の情報伝達を担っている。それ故、サイトカインが治療の手段や標的になっている。2020年の世界で最も売れた医薬品のトップ20には、1位のTNF- α を始め、IL-12/IL-23とIL-17に対する抗体医薬が入っている。本研究室では、このようなサイトカインのBiologyに関する基礎的研究のみならず、免疫、がん、再生医療への治療応用の検討を行っている (図1)。



【研究内容】

1. 免疫関連

IL-6/IL-12 サイトカインファミリーは、とてもユニークなサイトカイン自身が2つの異なるサブユニットからなるヘテロダイマーで、さらに、そのサブユニットが共有されているという特徴を有している（図1）。この特徴は、2つの既知の分子でも、組み合わせを変えて会合が見られれば、新規の機能的なヘテロダイマーを形成する可能性を秘めている（Hasegawa et al. *Front. Immunol.* 2016）。その作用機序の1つとして、このファミリーの共通サブユニットの1つEBI3が、炎症が起きると発現誘導され小胞体において分子シャペロンであるカルネキシンとの結合を介し標的分子の蛋白質レベルでの発現を増強する新しい機構を明らかにした（Mizoguchi et al. *J Clin Invest.* 2020）。p40についても同様な作用が見出され、このファミリーのヘテロダイマー形成の作用機序の1つと考えられる（Watanabe et al. *Front Immunol.* 2021）。また、IL-23のサブユニットの1つp19が、CD4⁺T細胞から分泌され脂肪代謝を調節し、病原性Th17分化に重要な転写ROR γ tの機能を抑制し病原性Th17への分化の抑制因子であるCD5 antigen-like (CD5L)と会合し、新規のサイトカイン様のヘテロダイマーを形成することを見出した（Hasegawa et al. *Sci Rep.* 2021）。レセプターの1つとしてIL-23Raを用い、STAT5のリン酸化を介し、CD4⁺T細胞からのGM-CSF産生を増強し、実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）の発症を促進している。現在、さらに、CD5Lの変異体を作製し会合部位を同定し、蛋白質の立体構造解析やもう1つのレセプターの同定、他の産生細胞の解析などを行っている。

近年、p38 MAPキナーゼの阻害が、乾癬発症を抑制することが明らかになってきているが、その上流のストレス応答MAPキナーゼApoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1)は、TNF- α や活性酸素、Ca²⁺などで活性化され、角化細胞の分化を誘導する。そこで、ASK1欠損マウスを用いてイミキモド（IMQ）誘導性乾癬モデルへの感受性を検討したところ、p38の関与とは反対に、ASK1はむしろ乾癬発症を抑制した。その作用機序として、ASK1がCD4⁺T細胞のTh17/22分化や角化細胞の分化に重要な芳香族炭化水素受容体（AhR）と会合し、その発現を抑制していることを見出し、さらに、検討を続けている。

2. がん関連

今日、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対するワクチンとして、mRNAワクチンの有効性が世界で実証されている。その投与方法は、有針注射器による筋肉注射であるが、最近、皮膚には常在性の樹状細胞（DC）が多数存在し、皮内注射の方が、ワクチン誘導の効率が良いことや、さらに、有針注射器に比べ、無針注入器は、発現効率や安全性の面でメリットが大きいことが明らかになった。最近火薬の燃焼エネルギーで駆動する新規の無針注入器（PJI）が、皮内へのDNA投与により、有針注射器より高い蛋白質発現を誘導し、強力な抗腫瘍免疫を誘導することを見出した。さらに、このPJI

を用いてアジュバントを加えずに蛋白質投与のみでも、抗原特異的細胞性免疫を増強することも見出し、アジュバントフリーのワクチン療法として、さらに、検討を続けている。

MSC は、他家骨髄由来 MSC を用いた移植片対宿主病 (GVHD) に対する細胞移植が再生医療等製品として認可されているが、他家幹細胞移植の倫理面や臨床応用の利便性、免疫拒絶、腫瘍形成促進作用などが懸念される。MSC の治療効果は、主に分泌される液性因子のパラクリン効果によることから、MSC の細胞培養上清 (Conditioned Medium: CM) の投与が、細胞フリー療法として、倫理や免疫拒絶の心配がなく注目されている。ところが、その MSC-CM の腫瘍形成への影響やその作用機序は不明のままである。ヒト骨髄 MSC より CM を調製し、複数のヒトおよびマウス腫瘍細胞株の *in vitro* 培養系に加えると、腫瘍増殖を抑制した。さらに、その CM 中のサイトカインを抗体アレイを用いて解析したところ、Insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-3,4,6 が多く含まれ、IGFBP-4 の中和抗体で増殖抑制効果がキャンセルされ、CM をマウスに投与しても腫瘍形成を抑制する結果を得た。MSC 培養上清の投与により、より安全性の高い細胞フリー療法の開発を試みている。

3. 再生関連

ヒト脱落乳歯由来の歯髄幹細胞 (SHED) に不死化遺伝子を導入して不死化した細胞株を作製し、その培養上清 (SHED-CM) を用いて、種々の疾患モデルへの治療効果を検討している。まず、SHED-CM 中のサイトカインや増殖因子を抗体アレイを用いて定量し、エクソソーム中の miRNA についてもアレイを用いて網羅的に発現解析した。この不死化 SHED-CM には、プライマリー SHED に比べ、約 10~100 倍の各種サイトカインを安定的に産生し、さらに、マウスの背部に皮膚虚血再灌流による潰瘍を形成させる急性期の褥瘡モデルを作製し、この培養上清の潰瘍形成の抑制効果やその作用機序についても検討している。その結果、SHED-CM の皮内への頻回投与が、褥瘡の潰瘍形成を抑制し、その作用機序として HGF や VEGF が関与していることが、抗体を用いた免疫沈降反応による培養上清からの除去により示された。さらに、SHED-CM が、血管新生の増強や、酸化や小胞体ストレスを抑制することもわかり、さらに検討を続けている。

4. ヒト免疫反応の *in vitro* 細胞培養系構築関連

近年、動物愛護や福祉の観点から世界的に動物実験を削減・中止する 3Rs の動向により、医薬品等の安全性評価に関する *in vitro* 試験代替法の開発が産業界のみならず社会的にも急務とされている。現在、いくつもの代替法が開発されているが、いずれも、単独では、従来の動物を用いる試験法を代替することは不可能とされている。これは、感受性の有害性発現経路 (AOP) の Key event 1~3 に相当する初期の機序を反映した方法であるため、生体内でのアレルギー発症により近い Key event 4 の T 細胞の活性化や分化誘導を指標にした方が、より確度は高いと考えられる。さらに、安全管理上の危機管

理態勢が大きく異なるにも関わらず、皮膚と呼吸器の感作性を識別可能な代替法は、未だに報告されていない。そこで、ヒト気道上皮組織を模倣した新しい 3 次元上皮細胞 (E) /樹状細胞 (DC) 共培養系を構築し、代表的な皮膚および呼吸器感作性化学物質を用いて、DC の Th2 分化に重要な共刺激分子 OX40L の発現増強を指標に、両者の感作性化学物質の識別が可能な代替法を開発した (Mizoguchi et al. *Front. Immunol.* 2017)。現在、さらに、そこへ CD4⁺T 細胞も加えた 2 ステップの 3 次元 E/DC/T 共培養系を開発し、感作性 AOP の Key event 4 の T 細胞の活性化やエフェクター Th (Th1/Th2/Th17) への分化誘導を指標に、感作性やアレルギー誘発性を評価する代替法の開発を検討している (Mizoguchi et al. *ALTEX* 2022)。また、末梢血単核球に細胞周期や細胞増殖に関わる遺伝子を導入し、株化した DC 前駆細胞を用いて汎用化も目指している。

【学術論文】

原著

1. Mizoguchi I, Katahira Y, Inoue S, Sakamoto E, Watanabe A, Furusaka Y, Irie A, Senju S, Nishimura Y, Mizukami S, Hirayama K, Nakamura S, Eto K, Hasegawa H, and Yoshimoto. A novel coculture system for assessing respiratory sensitizing potential by IL-4 in T cells. *ALTEX* in press (IF=6.043)
2. Ishihara S*, Sato T*, Fujikado N*, Yoshimoto T, Fukuda S*, Katagiri K*. Rap1 prevents colitogenic Th17 cell expansion and facilitates Treg cell differentiation and distal TCR signaling. *Commun. Biol.* in press (IF=6.268)
3. Nagahori K*, Qu N*, Kuramasu M*, Ogawa Y*, Kiyoshima D*, Suyama K*, Hayashi S*, Sakabe K*, Yoshimoto T, Itoh M. Changes in expression of specific mRNA transcripts after single- or re-irradiation in mouse testes. *Genes* 13(1), 151, 2022 (IF=4.096)
4. Suzuki C, Komiya T, Inoue H, Yoshimoto T, Matsumura H. Adding collagen to adipose tissue transplant increases engraftment by promoting cell proliferation, neovascularization, and macrophage activity in a rat model. *Int Wound J.* 2021 Oct 26 (IF=3.315)
5. Yoshimoto M*, Takeda N*, Yoshimoto T, Matsumoto S*. Hypertensive cerebral hemorrhage with undetectable plasma VEGF levels in a patient receiving intravitreal injection of aflibercept for bilateral diabetic macular edema: a case report. *J Med Case Rep.* 15(1):403, 2021 (IF=0.757)
6. Hasegawa H, Mizoguchi I, Orii N, Inoue S, Katahira Y, Yoneteo T, Mingli X, Miyazaki T*, Yoshimoto T. IL-23p19 and CD5 antigen-like form a possible heterodimeric cytokine and contribute to experimental autoimmune encephalomyelitis development. *Sci Rep.* 11(1):5266, 2021 (IF=4.379) 佐々記念賞受賞
7. Yamanaka G, Takamatsu T, Morichi S, Yamazaki T, Mizoguchi I, Ohno K, Watanabe Y, Ishida Y, Oana S, Suzuki S, Kashiwagi Y, Takata F, Sakuma H, Yoshimoto T, Kato M,

- Kawashima H. Interleukin-1 β in peripheral monocytes is associated with seizure frequency in pediatric drug-resistant epilepsy. *J Neuroimmunol.* 352:577475, 2021 (IF=3.478)
8. Ito T, Sugiura K, Hamotosegawa A*, Ouchi W*, Yoshimoto T, Mizoguchi I, Inaba T*, Hamada K*, Eriguchi M*, Koyama Y. Microbial antigen-presenting extracellular vesicles derived from genetically modified tumor cells promote antitumor activity of dendritic cells. *Pharmaceutics.* 13(1):57, 2021 (IF=6.321)

総説

1. Watanabe A, Mizoguchi I, Hasegawa H, Katahira Y, Inoue S, Sakamoto E, Furusaka Y, Sekine A, Miyakawa S, Murakami F, Xu M, Yoneto T, Yoshimoto T. A chaperone-like role for EBI3 in collaboration with calnexin under inflammatory conditions. *Front Immunol.* 12:757669, 2021 (IF=7.561)

【学会および研究会発表】

国内学会

1. 善本隆之：自己免疫性脳脊髄炎発症に関与する新規ヘテロダイマーサイトカイン。医総研 Annual Meeting 2020 (2021.1.25) Web 開催
2. 善本隆之：免疫系 on-chip への期待。シンポジウム 細胞アッセイ技術の現状と将来 (2021.1.26) Web 開催
3. 溝口 出、井上慎也、長谷川英哲、片平泰弘、善本隆之：IL-27/IL-35 共通サブユニット EBI3 によるシャペロン分子カルネキシンを介した IL-23Ra の新しい蛋白質発現安定化機構。第 85 回本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 シンポジスト (2021.5.21-22) Web 開催
4. 渡邊有麻、長谷川英哲、溝口 出、片平泰弘、井上慎也、古阪悠馬、坂本恵梨、前田龍郎、水上潤哉、原田和俊、名黒 功、一條 秀憲、大久保ゆかり、善本隆之：イミキモド誘導性乾癬モデルにおけるストレス応答性 MAP キナーゼ ASK1 の役割。第 85 回本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 (2021.5.21-22) Web 開催
5. 片平泰弘、坂本恵梨、古阪悠馬、村上史浩、宮川聡美、井上慎也、渡邊有麻、関根碧水、長谷川英哲、溝口 出、善本隆之：不死化したヒト歯髓由来間葉系幹細胞(MSC) 培養上清の褥瘡 モデルマウス皮膚潰瘍に対する治療効果と作用機序の検討。第 85 回本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 (2021.5.21-22) Web 開催 ベストプレゼンテーション賞金賞受賞
6. 坂本恵梨、片平泰弘、井上慎也、古阪悠馬、渡邊有麻、長谷川英哲、米戸敏彦、徐明利、溝口 出、善本隆之：化粧品美白成分ロドデノールによる自己免疫性白斑症誘発の作用機序の解明。第 85 回本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 (2021.5.21-22) Web 開催

7. 長谷川英哲、溝口 出、片平泰弘、井上慎也、渡邊有麻、坂本恵梨、古阪悠馬、米戸敏彦、徐明利、宮崎徹、善本隆之：自己免疫性脳脊髄炎発症に関与する新規ヘテロダイマーサイトカイン p19/CD5L の同定とその機能解析。第 85 回本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会（2021.5.21-22）Web 開催
8. 宮川聡美、荒谷聡子、藤田英俊、善本隆之、中島利博：SLE モデルマウスにおけるシノビオリンの病態静学的意義に関する研究。第 85 回本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会（2021.5.21-22）Web 開催
9. 古阪悠馬、片平泰弘、村上史浩、坂本恵梨、渡邊有麻、井上慎也、長谷川英哲、米戸敏彦、徐明利、溝口 出、善本隆之：間葉系幹細胞培養上清の IGFBP-4 を介した腫瘍増殖の抑制。第 85 回本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会（2021.5.21-22）Web 開催 **ベストプレゼンテーション賞銅賞受賞**
10. 小山義之、伊藤智子、溝口 出、善本隆之、杉浦喜久弥、長谷川綾、大内若菜、葉俊夫：腫瘍溶解性ウイルスを模した癌免疫治療の新戦略。第 85 回本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会（2021.5.21-22）Web 開催
11. 渡邊有麻、長谷川英哲、溝口 出、片平泰弘、井上慎也、古阪悠馬、坂本恵梨、前田龍郎、原田和俊、大久保ゆかり、善本隆之：イミキモド誘導性乾癬モデルにおけるストレス応答性 MAP キナーゼ ASK1 の役割とその作用機序。第 187 回東京医科大学医学会総会（2021.6.19）Web 開催 **医学会奨励賞受賞**
12. 片平泰弘、坂本恵梨、古阪悠馬、井上慎也、渡邊有麻、溝口 出、善本隆之：不死化したヒト歯髄由来間葉系幹細胞(MSC)培養上清の褥瘡 モデルマウス皮膚潰瘍に対する治療効果と作用機序の検討。第 187 回東京医科大学医学会総会（2021.6.19）Web 開催 **医学会奨励賞受賞**
13. 田邊郁也、石川晋吉、石森かな江、橋爪恒夫、善本隆之、足利太可雄：呼吸器特異的な免疫応答を再現した *in vitro* 呼吸器感作性試験の開発。第 48 回日本毒性学会学術年会（2021.7.7-9）Web ハイブリッド開催
14. 善本隆之：ヒト T 細胞の活性化・分化誘導(Key event 4)を指標に感作性・アレルギー誘発性を評価する新規代替法の開発。2021 年日化協 LRI 研究報告会（2021.8.20）Web 開催
15. 井上慎也、溝口 出、片平泰弘、坂口奈央樹、寺居和宏、山下邦彦、善本隆之：新しい無針ジェットインジェクターによる DNA の皮内投与による抗原特異的 CTL と抗体産生誘導の増強。第 80 回日本癌学会学術総会（2021.9.30-10.2）横浜 Web ハイブリッド開催
16. 古阪悠馬、片平泰弘、井上慎也、溝口 出、善本隆之：間葉系幹細胞培養上清の IGFBP-4 を介した腫瘍増殖の抑制。第 80 回日本癌学会学術総会（2021.9.30-10.2）横浜 Web ハイブリッド開催

17. 小山義之、伊藤智子、善本隆之、溝口 出：第 8 回日本細胞外小胞学会。腫瘍溶解性ウイルスを模倣した細胞外小胞による免疫誘導システム (2021.10.18-19) Web 開催
18. 井上槇也、溝口 出、古阪悠馬、坂本恵梨、渡邊有麻、片平泰弘、長谷川英哲、善本隆之：Potent antitumor immunity by intradermal DNA vaccination with a needle-free pyro-drive jet injector。第 188 回東京医科大学医学会総会 (2021.11.6) Web 開催
19. 善本隆之：ヒト T 細胞を指標にアレルギー感作性を評価する新規動物実験代替法の開発。第 34 回日本動物実験代替法学会 指定演題 (2021.11.11-13) 沖縄 Web ハイブリッド開催
20. 溝口 出、片平泰弘、坂本恵梨、井上槇也、古阪悠馬、渡邊有麻、関根碧水、宮川聡美、長谷川英哲、徐 明利、米戸敏彦、善本隆之：ヒト T 細胞の活性化・分化誘導を指標に感作性・アレルギー誘発性を評価する新規代替法の開発。第 34 回日本動物実験代替法学会 (2021.11.11-13) 沖縄 Web ハイブリッド開催 大会長特別賞受賞
21. Katahira Y, Inoue S, Hasegawa H, Watanabe A, Mizoguchi I, Yoshimoto T: Protective effect of conditioned media of immortalized stem cells from human exfoliated deciduous teeth on the formation of acute pressure ulcers via HGF and VEGF. 第 50 回日本免疫学会総会・学術集会 (2021.12.8-10) 奈良 Web ハイブリッド開催
22. Inoue S, Mizoguchi I, Hideaki H, Katahira Y, Watanabe A, Sakaguchi N, Terai K, Yamashita K, Yoshimoto T: Intradermal inoculation of plasmid DNA by a novel pyro-drive jet injector induces potent antitumor immunity. 第 50 回日本免疫学会総会・学術集会 (2021.12.8-10) 奈良 Web ハイブリッド開催

【特許申請】

1. 発明の名称：褥瘡の予防剤及び/又は治療剤
 発明者：善本隆之、片平泰弘
 出願人：株式会社 Cysay、学校法人 東京医科大学
 出願日：2021 年 5 月 19 日
 出願番号：特願 2021-084260

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 令和 2 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)
 獲得者名：善本隆之 (代表)
 研究課題：IL-27 サブユニット EB13 による炎症誘導時の新しい蛋白質発現の増強機構 (事業番号：19K06570) (研究代表者：善本隆之)
 当該年度研究補助金：1,000,000 円
2. 令和 2 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)
 獲得者名：善本隆之 (分担)

研究課題：Oncofertility 視点に基づく若年癌患者の性腺機能不全の漢方治療法の確立（事業番号：19K07876）（研究代表者：曲 寧）

当該年度研究補助金：100,000 円

3. 令和 2 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)

獲得者名：善本隆之（分担）

研究課題：ヒト iPS 細胞由来樹状細胞前駆細胞の新しい作製法の開発とその有効性（事業番号：19K09105）（研究代表者：米戸敏彦）

当該年度研究補助金：100,000 円

4. 令和 2 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)

獲得者名：善本隆之（分担）

研究課題：不死化したヒト乳歯歯髄幹細胞の培養上清の基礎的解析と褥瘡マウスモデルの治療効果（事業番号：21K09779）（研究代表者：村上史浩）

当該年度研究補助金：100,000 円

5. 令和 2 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)

獲得者名：善本隆之（分担）

研究課題：ヒト樹状細胞前駆細胞株と T 細胞クローンを用いた新規アレルギー感受性評価法の開発（事業番号：21K12256）（研究代表者：溝口 出）

当該年度研究補助金：100,000 円

6. 令和 2 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)

獲得者名：善本隆之（分担）

研究課題：脳卒中・脊髄損傷の後遺障害のリハビリテーション治療への漢方薬の応用（事業番号：21K11227）（研究代表者：徐 明利）

当該年度研究補助金：50,000 円

7. 令和 2 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)

獲得者名：溝口 出（代表）

研究課題：ヒト樹状細胞前駆細胞株と T 細胞クローンを用いた新規アレルギー感受性評価法の開発（事業番号：21K12256）（研究代表者：溝口 出）

当該年度研究補助金：1,000,000 円

8. 令和 2 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)

獲得者名：溝口 出（分担）

研究課題：IL-27 サブユニット EB13 による炎症誘導時の新しい蛋白質発現の増強機構（事業番号：19K06570）（研究代表者：善本隆之）

当該年度研究補助金：100,000 円

9. 令和 2 年度文部科学省科研費助成事業 研究スタート支援

獲得者名：片平泰弘（代表）

研究課題：美白成分による自己免疫性白斑誘発の作用機序の解明とその予測法の開発（事業番号：20K22885）（研究代表者：片平泰弘）

当該年度研究補助金：1,100,000 円

10. 令和 2 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：徐 明利 (代表)
研究課題：脳卒中・脊髄損傷の後遺障害のリハビリテーション治療への漢方薬の応用 (事業番号：21K11227) (研究代表者：徐 明利)
当該年度研究補助金：550,000 円
11. 令和 2 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：米戸敏彦 (代表)
研究課題：ヒト iPS 細胞由来樹状細胞前駆細胞の新しい作製法の開発とその有効性 (事業番号：19K09105) (研究代表者：米戸敏彦)
当該年度研究補助金：1,000,000 円
12. 令和 2 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：村上史浩 (代表)
研究課題：不死化したヒト乳歯歯髄幹細胞の培養上清の基礎的解析と褥瘡マウスモデルの治療効果 (事業番号：21K09779) (研究代表者：村上史浩)
当該年度研究補助金：1,000,000 円
13. 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：ヒト T 細胞の活性化・分化誘導(Key event 4)を指標に感作性・アレルギー誘発性を評価する新規代替法の開発 (研究代表者：善本隆之)
当該年度研究補助金：10,000,000 円
14. KINTARO Cells Power 産学連携講座
獲得者名：善本隆之 (代表)
研究課題：細胞治療研究開発講座 (研究代表者：善本隆之)
当該年度研究補助金：2,520,000 円
15. 株式会社 Cysay 共同研究
獲得者名：善本隆之 (代表)
研究課題：不死化歯髄由来幹細胞培養上清の生化学的研究 (研究代表者：善本隆之)
当該年度研究補助金：10,000,000 円
16. 株式会社 Cysay 共同研究
獲得者名：善本隆之 (代表)
研究課題：不死化歯髄由来幹細胞培養上清の治療応用研究 (研究代表者：善本隆之)
当該年度研究補助金：7,200,000 円
17. ポーラ化成工業 共同研究
獲得者名：善本隆之 (代表)

研究課題：白斑物質の免疫応答性評価が可能な三次元培養皮膚モデル構築及び評価法開発に関する研究（研究代表者：善本隆之）

当該年度研究補助金：6,600,000 円

18. 株式会社ダイセル 共同研究

獲得者名：善本隆之（代表）

研究課題：新規投与デバイスの免疫誘導特性の解明（研究代表者：善本隆之）

当該年度研究補助金：2,750,000 円

19. 有限会社河内菌本舗 共同研究

獲得者名：善本隆之（代表）

研究課題：ヒトに対する茶麴内有益成分の同定および疾患治療に対する効果の検証（研究代表者：善本隆之）

当該年度研究補助金：3,000,000 円

【学生教育】

1. 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」（2021.5.10）
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、分子病態学特論講義「分子病態概論」（2021.4.6）
「感染症の分子病態」（2021.4.20）
「アレルギー性疾患の分子病態」（2021.5.25）
3. 善本隆之：東京薬科大学・生命科学科3年、生命医科学特講「からだをまもる免疫のふしぎ」（2021.7.17）Web講義

【学術関連広報活動およびその他】

1. 善本隆之：独立行政法人日本学術振興会 科学研究費委員会専門委員
2. 善本隆之：日本免疫学会 評議員
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、第85回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 開催 大会長 Web開催（右：ポスター）
5. 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



6. 善本隆之：Journal of Immunology, Associate Editor
7. 善本隆之：Frontiers in Immunology, Associate Editor
8. 善本隆之：東京薬科大学非常勤講師



片平泰弘君（上段左）と古阪悠馬君（上段真ん中）が第 85 回本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会でベストプレゼンテーション賞金賞と銅賞、片平泰弘君（下段左）と渡邊有麻さん（下段真ん中）が第 187 回東京医科大学医学会総会で医学会奨励賞、溝口出君（下段右）が第 34 回日本動物実験代替法学会で大会長特別賞を受賞しました。

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
兼任講師	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。また、薬剤が効果を発揮するメカニズムの解析を行っております。

臨床研究では、「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きました。

我々の研究室は、大阪の中心に位置する心斎橋にあります。西本兼任教授が院長を務める大阪リウマチ・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. 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ており、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* で造血幹細胞、さらには単球、そして破骨細胞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⁺CD15⁺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康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ており、現在、遺伝的な要因の関与について解析中です。加えて、中外製薬株式会社との産学共同研究で iPS 細胞から破骨細胞への分化過程における IL-6 の役割について研究を行っています。2020~2021 年度は、COVID-19 の影響で、iPS 細胞用の実験試薬類の米国からの輸入が滞り、実験が思うように進まない状況が続いておりましたが、実験系を改変し、従来よりも細胞分化に要する日数を大幅に短縮することに成功しました。2022 年度に向けてさらに研究を進めて行く予定です。

2. 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者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、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。

現在、前述の RA 患者由来の iPS 細胞の分化に伴う遺伝子発現を DNA マイクロアレイを用いて解析を進めております。

3. 臨床研究

i. 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<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)。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)」研究グループの一員として実臨床における薬剤減量方法の検討を行いました。

ii. 乾癬性関節炎におけるリンパ球機能とサイトカインプロファイルの解析

乾癬性関節炎は皮膚疾患である乾癬を背景に、破壊性・進行性の関節炎を生じる疾患です。HLA-B27などの遺伝的な背景に環境因子の関与が示唆されていますが、その病態は未だ明らかではありません。PsAは関節リウマチ(RA)と同様に、破壊性・進行性の関節炎を呈しますが、RAの病態とは異なり、自己抗体は通常見られず、自己反応性CD4+T細胞の活性化よりもCD8+の細胞障害性T細胞の役割が重要と考えられます。また、PsAの治療に有効性が示されているIL-17阻害剤はRAでは効果がなく、逆に、RAに有効なIL-6阻害剤はPsAに効果はなく、両疾患の関節破壊に関わる責任サイトカインに差異があると考えられます。

本研究では、PsA患者の末梢血中のT細胞、特にCD8+T細胞のサブセットと、血中サイトカインならびに末梢血T細胞のサイトカイン産生能を解析し、RAならびに健常人と比較することで、PsAの病態を明らかにします。

【学術論文】

原著

1. Tanaka Yoshiya*, Yamaguchi Ayako*, Miyamoto Toshiaki*, Tanimura Kazuhide*, Iwai Hideyuki*, Kaneko Yuko*, Takeuchi Tsutomu*, Amano Koichi*, Iwamoto Naoki*, Kawakami Atsushi*, Murakami Miho, Nishimoto Norihiro, Atsumi Tatsuya*, Sumida Takayuki*, Ohmura Koichiro*, Mimori Tsuneyo*, Yamanaka Hisashi*, Fujio Keishi*, Fujino Yoshihisa*, Saito Kazuyoshi*, Nakano Kazuhisa*, Hirata Shintaro*, Nakayamada Shingo*. Selection of treatment regimens based on shared decision-making in patients with rheumatoid arthritis on remission in

the FREE-J study. *Rheumatology (Oxford)*. keac075. doi: 10.1093/rheumatology/keac075. Online ahead of print. PMID: 35136990

2. Yuri Matsubara*, Yosikazu Nakamura*, Naoto Tamura*, Hideto Kameda*, Kotaro Otomo*, Mitsumasa Kishimoto*, Yuho Kadono*, Shigeyoshi Tsuji*, Tatsuya Atsumi*, Hiroaki Matsuno*, Michiaki Takagi*, Shigeto Kobayashi*, Keishi Fujio*, Norihiro Nishimoto*, Nami Okamoto*, Ayako Nakajima*, Kiyoshi Matsui*, Masahiro Yamamura*, Yasuharu Nakashima*, Atsushi Kawakami*, Masaaki Mori* and Tetsuya Tomita*. A Nationwide Questionnaire Survey on the Prevalence of Ankylosing Spondylitis and Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis in Japan. *Mod Rheumatol*. 2021 Nov 10:roab096. doi: 10.1093/mr/roab096. Online ahead of print. PMID: 34755187

【総説】

1. 西本憲弘,村上美帆. IL-6 阻害薬. *日本臨床*. 日本臨床社.2021-9;79(9):1369-1376.

【学会および研究会発表】

国内学会

1. 村上美帆、西本憲弘：関節リウマチ患者由来の人工多能性幹細胞は健常人と比べ早期に骨髄球系細胞に分化する。第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会.神戸ポートピアホテル (2021.4.26-28) 兵庫 (Web 開催)
2. 舟橋恵子、吉玉珠美、片山 耕、三宅信昌、清川重人、織部元廣、佐川 昭、吉田智彦、小山 徹、中村明彦、西本憲弘、西岡洋右、今井淳子、万波健二、三束武司、吉田昌明、生野英祐、橋本麿和、松原 司：実地医における MTX のアドヒアランス調査について-第 2 報-。第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会.神戸ポートピアホテル (2021.4.26-28) 兵庫 (Web 開催)
3. 西本憲弘：トランスレーショナルリサーチ わが国発の生物学的製剤誕生の道のり。第 3 回日本リウマチ学会臨床研修トレーニング合宿.セミナーハウス・クロス・ウェーブ府中 (2021.7.11) 東京 (Web 開催)
4. 西本憲弘、村上美帆：脊椎関節炎に対する IL-6 阻害剤は効かないのか？。日本脊椎関節炎学会第 31 回学術集会.シェーンバッハ・サボー (2021.9.11) 東京 (Web 開催)
5. 西本憲弘： The translational Immunology of IL-17A in Human SpA -From the Enthesis to the clinic。日本脊椎関節炎学会第 31 回学術集会.シェーンバッハ・サボー (2021.9.11) 東京 (Web 開催)
6. 西本憲弘：リウマチ性疾における IL-6 阻害療法。第 62 回九州リウマチ学会.熊本城ホール (2021.9.11) 熊本 (Web 開催)

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 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：関節リウマチ患者由来 Ips 細胞からマクロファージへの分化異常に関する基礎的研究
当該年度研究補助金：1,000,000 円

【セミナー】

1. nr-axSpA 適正画像診断講演会
演題：nr-axSpA の画像診断
座長：西本憲弘
日時：2021年1月20日
場所：Web 開催
2. 妊娠とリウマチを考える会
演題：WoCBA のリウマチ合併妊娠の管理
座長：西本憲弘
日時：2021年2月13日
場所：ガーデンシティクラブ大阪
3. Treat to Thrive in Osakaーリウマチ発症前の生活を目指してー
演題：現在の治療戦略の成果と課題 / 関節リウマチの主観的症状と医師と患者さんのコミュニケーションに関する調査結果
座長：西本憲弘
日時：2021年3月27日
場所：帝国ホテル大阪
4. 第49回大阪リウマチカンファレンス
演題：薬物治療に潜むモンスター
講師：西本憲弘
日時：2021年4月3日
場所：TKP ガーデンシティ梅田
5. 第49回大阪リウマチカンファレンス
演題：高齢 RA 治療における問題点・障壁
座長：西本憲弘
日時：2021年4月3日
場所：TKP ガーデンシティ梅田
6. 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会
演題：臨床研究の最新知見～マシーナラーニングから新薬審査まで～
座長：西本憲弘

日時：2021年4月28日

場所：神戸ポートピアホテル（Web開催）

7. 第50回大阪リウマチカンファレンス

演題：宇宙および地球上での健康維持における抗重力筋活動の重要性 / pre-RA
と腱付着部の研究～リウマチ診療の夢をつなぐ～ / 骨粗鬆症の病態と治療

座長：西本憲弘

日時：2021年8月21日

場所：TKP ガーデンシティ梅田

8. 第30回日本リウマチ学会近畿支部学術集会

演題：臨床研究のすすめ～臨床研究に携わるキャリア～

座長：西本憲弘

日時：2021年9月5日

場所：奈良県コンベンションセンター（Web開催）

9. Tocilizumab User's Web Meeting2021

演題：日常診療に活かす関節リウマチ診療ガイドライン2020

座長：西本憲弘

日時：2021年9月9日

場所：ホテルグランヴィア大阪

10. 第9回自己免疫とIL-6研究会

演題：関節リウマチ診療ガイドライン2020

座長：西本憲弘

日時：2021年10月2日

場所：Web開催

11. Lilly RA Web Conference

演題：コロナ禍におけるリウマチ診療～JAK阻害薬をどう使うべきかを考える～

座長：西本憲弘

日時：2021年11月24日

場所：Web開催

12. Treat to Thrive in Osaka -Phase2-

演題：倦怠感・疲労はなぜ起こるのか？ / 関節リウマチの倦怠感・疲労の原因
を考える

座長：西本憲弘

日時：2021年11月28日

場所：Web開催

【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 理事
2. 西本憲弘：日本リウマチ学会近畿支部 支部長
3. 西本憲弘：日本リウマチ学会 評議員
4. 西本憲弘：日本臨床リウマチ学会 評議員

分子細胞治療研究部門 (Department of Molecular and Cellular Medicine)

【研究スタッフ】

教授（部門長）	落谷 孝広
講師（特任）	吉岡 祐亮
助教（特任）	木暮 暁子
助教（特任）	井上 文子
助教（特任）	土屋 玲子
助教（特任）	西田 奈央
兼任助教	安部 麻紀
兼任助教	栗山 直也
兼任助教	田村 貴明
兼任助教	澤田 和可子
兼任助手	山元 智史
兼任助手	永本 紗也佳
客員研究員	Marta Prieto Vila（日本学術振興会海外特別研究員）
客員研究員	津山 慶之（日本学術振興会特別研究員）
客員研究員	伊藤 千尋
客員研究員	大塚 蔵嵩
客員研究員	正田 彩
客員研究員	松崎 潤太郎
客員研究員	村中 麻生
客員研究員	成田 道子
客員研究員	宮戸 みつる
客員研究員	松田 昭生
客員研究員	中川 史子
客員研究員	河原田 剛
客員研究員	田代 絢亮
客員研究員	榊原 佳
客員研究員	矢嶋 祐也
客員研究員	目崎 美紀
客員研究員	山田 耕太郎
客員研究員	飯田 修平
書記	山口 照子

【研究概要】

分子細胞治療研究部門のミッションは、がんを始めとした様々な疾患の新しい診断法や治療法の確立を目的とした基礎研究の推進です。例えば、がんの病態がそうであるように、がん細胞の顔つきも複雑かつ多様性に満ちています。このような、がん細胞の特性を理解するためには、多方面からのアプローチが必要不可欠であり、そのための日々の技術革新と想像豊かな研究の発想が求められています。本分野のキーワードは、核酸医薬、生体イメージング、ステム細胞、再生医療、細胞工学、分子腫瘍学であり、これらの領域で蓄積した経験を基礎に、常に新しい分野の開拓にチャレンジしております。特に、がん細胞が自ら分泌する細胞外小胞（エクソソーム）に注目し、そのコミュニケーション能力を武器に宿主での生存をかけたエクソソームの戦術を次々に明らかにすることで、がんの新たな理解に迫ろうとしています。具体的には、エクソソームが内包するマイクロRNAによるがんの転移メカニズムの解明と新規診断法への応用、そしてエクソソームを標的とした新規治療法の開発はこれからの新しい研究分野であると考えています。がんに限らず、様々な疾患の進展にエクソソームの役割がこれまで解明されていることから、これらの疾患にも我々が開発するエクソソームを標的とした診断法や治療法が利用できるように研究・開発に取り組んでいます。

【研究内容】**1. エクソソームによるがん悪性化機構の解明と治療応用**

Non-coding RNA の一種である miRNA の発現異常は、がんを含む多くの疾患で認められている。これら miRNA の働きを理解し、発現異常を正常に戻すことで治療を行うことや、miRNA の制御下にある遺伝子について機能解析を行い、新たな治療法の開発を手がけている。また当研究室では、エクソソームを介したがんの増殖、浸潤、転移などのがん悪性化メカニズムおよび、がん微小環境の形成や前転移ニッチェの形成メカニズム解明に向けて研究を行っている。すでに複数のがん種において、それらのがん細胞から分泌されるエクソソームが、生体中のバリア構造やバリア機能を打ち破ることで、臓器への転移が起こることを証明してきた。昨年は前立腺がんなどでエクソソームの分泌に関与する新たなメカニズムを同定し、発表した。本年は、がん細胞のエクソソーム分泌に関わる新規系を発見するとともに、骨転移に関与する CDCP1 というエクソソームの新規分子の機能解析を行うなど、転移の治療薬開発につながる事実を蓄積しており、今後の創薬への基盤を構築した。

2. エクソソームを利用したリキッドバイオプシーの開発

血中をはじめとするあらゆる体液中にエクソソームは存在しているが、がん細胞が分泌したエクソソームだけを捉えることで、新しいがん診断が可能である。昨年は、血中に

存在する膵臓がん細胞由来のエクソソーム診断法を東京医大発ベンチャー企業とともに上市を果たした。さらに今年度は、CD147 というエクソソーム表面分子に注目し、特に消化器系のがんでの診断能力を検証することができ、年度内に検査サービスとして確立する方向である。また前立腺がんの早期発見や骨転移のリキッドバイオプシーとなるエクソソーム表面分子を特定し、特許化を進めており、次年度からはその臨床性能を検証する段階に入る計画である。

3. 自律神経によるがん悪性化のメカニズム解明

がん組織内に自律神経系が入り込むことで、その患者の予後を左右することが世界中から報告されている。現時点で、乳がんを始め、多くのがんでも自律神経との関係性が証明され、がんの進展や転移を制御する新たな治療方法の開発が世界中で激化してきた。本年は、自律神経によるがん制御のメカニズムを明らかにする目的で、ヒト iPS 細胞や PC12 細胞からの自律神経の細胞を作製する実験系を立ち上げた。特に交感神経から分泌されるエクソソームには、がんの微小環境を制御する能力があることが示唆された。今後、これらの神経細胞からのエクソソームの分泌や、がん細胞の増殖制御のメカニズムを解明する。

4. リプログラミング技術による肝臓再生

低分子化合物による肝臓や膵臓などの成熟細胞を、前駆細胞に戻し、再生医療や臓器再生のメカニズム解明に応用することを目的としている。本年は、この肝臓前駆細胞から分化誘導した胆管細胞や肝臓細胞が、胆汁排泄経路を維持したオルガノイドを形成することを世界に先駆けて発表するなど、薬物代謝研究のための細胞ツールとして有用な事実を証明した。さらに、本年は、この前駆細胞のエクソソームの non-coding RNA の解析から、肝臓患を対象とした細胞治療、エクソソーム治療に有効であることの分子メカニズムを実証した。すでにこの前駆細胞の大量培養に必要な細胞の不死化にも成功しており、今後、製薬企業と共同で、肝臓前駆細胞のエクソソームを用いたセルフリーセラピーの開発を目指す。

【著書】

1. 田村貴明、吉岡祐亮、落谷孝広:プレシジョンメディシンを目指した前立腺癌診療、医学図書出版、268-275、2021年7月
2. 下村昭彦*、落谷孝広:リキッドバイオプシーの診断と治療への応用-乳がん-、癌と化学療法、48(10)1197-1202、2021年

【学術論文】

原著

1. Matsui T*, Hamada-Tsutsumi S*, Naito Y*, Nojima M*, Iio E*, Tamori A*, Kubo S*, Ide T*, Kondo Y*, Eguchi Y*, Komori A*, Morine Y*, Shimada M*, Utsunomiya T*, Shirabe K*, Kimura K*, Hiasa Y*, Chuaypen N*, Tangkijvanich P*, Naiki-Ito A*, Takahashi S*, Ochiya T, Tanaka Y*. Identification of microRNA-96-5p as a postoperative, prognostic microRNA predictor in nonviral hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2022 Jan;52(1):93-104. (IF=4.288)
2. Yasui T*, Paisrisarn P*, Yanagida T*, Konakade Y*, Nakamura Y*, Nagashima K*, Musa M*, Thiodorus IA*, Takahashi H*, Naganawa T*, Shimada T*, Kaji N*, Ochiya T, Kawai T*, Baba Y*. Molecular profiling of extracellular vesicles via charge-based capture using oxide nanowire microfluidics. *Biosens Bioelectron.* 2021 Dec 15;194:113589. (IF=10.618)
3. Shimasaki T*, Yamamoto S*, Omura R*, Ito K*, Nishide Y*, Yamada H*, Ohtomo K*, Ishisaka T*, Okano K*, Ogawa T*, Tsuji H*, Matsuo Y*, Minamoto T*, Tomosugi N*, Ferain E*, Ochiya T. Novel Platform for Regulation of Extracellular Vesicles and Metabolites Secretion from Cells Using a Multi-Linkable Horizontal Co-Culture Plate. *Micromachines (Basel).* 2021 Nov 21;12(11):1431. (IF=2.942)
4. Akiyama S*, Higaki S*, Ochiya T, Ozaki K*, Niida S*, Shigemizu D*. JAMIR-eQTL: Japanese genome-wide identification of microRNA expression quantitative trait loci across dementia types. *Database (Oxford).* 2021 Nov 3;2021(2021):baab072. (IF=3.451)
5. Asanomi Y*, Shigemizu D*, Akiyama S*, Sakurai T*, Ozaki K*, Ochiya T, Niida S*. Dementia subtype prediction models constructed by penalized regression methods for multiclass classification using serum microRNA expression data. *Sci Rep.* 2021 Oct 22;11(1):20947. (IF=4.379)
6. Hashimoto K*, Inada M*, Yamamoto Y*, Ochiya T. Preliminary evaluation of miR-1307-3p in human serum for detection of 13 types of solid cancer using microRNA chip. *Heliyon.* 2021 Sep 2;7(9):e07919. (IF=2.85)
7. Martens-Uzunova ES*, Kusuma GD*, Crucitta S*, Lim HK*, Cooper C*, Riches JE*, Azad A*, Ochiya T, Boyle GM*, Southey MC*, Del Re M*, Lim R*, Ramm GA*, Jenster GW*, Soekmadji C*. Androgens alter the heterogeneity of small extracellular vesicles and the small RNA cargo in prostate cancer. *J Extracell Vesicles.* 2021 Aug;10(10):e12136. (IF=25.841)
8. Kadota T*, Fujita Y*, Araya J*, Watanabe N*, Fujimoto S*, Kawamoto H, Minagawa S, Hara H, Ohtsuka T, Yamamoto Y, Kuwano K, Ochiya T. Human bronchial epithelial cell-derived extracellular vesicle therapy for pulmonary fibrosis via inhibition of TGF- β -WNT crosstalk. *J Extracell Vesicles.* 2021 Aug;10(10):e12124. (IF=25.841)

9. Kohama I*, Asano N*, Matsuzaki J, Yamamoto Y*, Yamamoto T, Takahashi RU*, Kobayashi E*, Takizawa S*, Sakamoto H*, Kato K*, Fujimoto H*, Chikuda H*, Kawai A*, Ochiya T. Comprehensive serum and tissue microRNA profiling in dedifferentiated liposarcoma. *Oncol Lett.* 2021 Aug;22(2):623. (IF=2.967)
10. Torii C*, Maishi N*, Kawamoto T*, Morimoto M*, Akiyama K*, Yoshioka Y, Minami T*, Tsumita T*, Alam MT*, Ochiya T, Hida Y*, Hida K*. miRNA-1246 in extracellular vesicles secreted from metastatic tumor induces drug resistance in tumor endothelial cells. *Sci Rep.* 2021 Jul 5;11(1):13502. (IF=4.379)
11. Huang Y*, Sakai Y*, Hara T*, Katsuda T*, Ochiya T, Gu WL*, Miyamoto D*, Hamada T*, Hidaka M*, Kanetaka K*, Adachi T*, Eguchi S*. Bioengineering of a CLiP-derived tubular biliary-duct-like structure for bile transport in vitro. *Biotechnol Bioeng.* 2021 Jul;118(7):2572-2584. (IF=4.539)
12. Abe S*, Matsuzaki J, Sudo K*, Oda I*, Katai H*, Kato K*, Takizawa S*, Sakamoto H*, Takeshita F*, Niida S*, Saito Y*, Ochiya T. A novel combination of serum microRNAs for the detection of early gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2021 Jul;24(4):835-843. (IF=7.37)
13. Umezu T*, Takanashi M*, Murakami Y*, Ohno SI*, Kanekura K*, Sudo K*, Nagamine K*, Takeuchi S*, Ochiya T, Kuroda M*. Acerola exosome-like nanovesicles to systemically deliver nucleic acid medicine via oral administration. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2021 Mar 10;21:199-208. (IF=5.996)
14. Tanimizu N*, Ichinohe N*, Sasaki Y*, Itoh T*, Sudo R*, Yamaguchi T*, Katsuda T*, Ninomiya T*, Tokino T*, Ochiya T, Miyajima A*, Mitaka T*. Generation of functional liver organoids on combining hepatocytes and cholangiocytes with hepatobiliary connections ex vivo. *Nat Commun.* 2021 Jun 7;12(1):3390. (IF=14.919)
15. Gailhouste L*, Sudoh M*, Qin XY*, Watashi K*, Wakita T*, Ochiya T, Matsuura T*, Kojima S*, Furutani Y*. Epigenetic reprogramming promotes the antiviral action of IFN α in HBV-infected cells. *Cell Death Discov.* 2021 Jun 2;7(1):130. (IF=4.53)
16. Fujita Y* Hoshina T*, Matsuzaki J, Yoshioka Y, Kadota T*, Hosaka Y*, Fujimoto S*, Kawamoto H*, Watanabe N*, Sawaki K*, Sakamoto Y*, Miyajima M*, Lee K*, Nakaharai K*, Horino T*, Nakagawa R*, Araya J*, Miyato M*, Yoshida M*, Kuwano K*, Ochiya T. Early prediction of COVID-19 severity using extracellular vesicle COPB2. *J Extracell Vesicles.* 2021 Jun;10(8):e12092. (IF=25.841)
17. Ichinohe N*, Ishii M*, Tanimizu N*, Mizuguchi T*, Yoshioka Y, Ochiya T, Suzuki H*, Mitaka T*. Extracellular vesicles containing miR-146a-5p secreted by bone marrow mesenchymal cells activate hepatocytic progenitors in regenerating rat livers. *Stem Cell Res Ther.* 2021 May 29;12(1):312. (IF=5.985)
18. Habertheuer A*, Ram C*, Schmierer M*, Chatterjee S*, Hu R*, Freas A*, Zielinski P*, Rogers W*, Silvestro EM*, McGrane M*, Moore JS*, Korutla L*, Siddiqui S*, Xin Y*,

- Rizi R*, Tao JQ*, Kreisel D*, Naji A*, Ochiya T, Vallabhajosyula P. Circulating Donor Lung-Specific Exosome Profiles Enable Noninvasive Monitoring of Acute Rejection in a Rodent Orthotopic Lung Transplantation Model. *Transplantation*. 2021 May 14. (IF=4.939)
19. Ryuzaki S*, Yasui T*, Tsutsui M*, Yokota K*, Komoto Y*, Paisrisarn P*, Kaji N*, Ito D*, Tamada K*, Ochiya T, Taniguchi M*, Baba Y*, Kawai T*. Rapid Discrimination of Extracellular Vesicles by Shape Distribution Analysis. *Anal Chem*. 2021 May 11;93(18):7037-7044. (IF=6.986)
 20. Gimona M*, Brizzi MF*, Choo ABH*, Dominici M*, Davidson SM*, Grillari J*, Hermann DM*, Hill AF*, de Kleijn D*, Lai RC*, Lai CP*, Lim R*, Monguió-Tortajada M*, Muraca M*, Ochiya T, Ortiz LA*, Toh WS*, Yi YW*, Witwer KW*, Giebel B*, Lim SK*. Critical considerations for the development of potency tests for therapeutic applications of mesenchymal stromal cell-derived small extracellular vesicles. *Cytotherapy*. 2021 May;23(5):373-380. (IF=5.414)
 21. Yukawa H*, Yamazaki S*, Aoki K*, Muto K*, Kihara N*, Sato K*, Onoshima D*, Ochiya T, Tanaka Y*, Baba Y*. Co-continuous structural effect of size-controlled macro-porous glass membrane on extracellular vesicle collection for the analysis of miRNA. *Sci Rep*. 2021 Apr 21;11(1):8672. (IF=4.379)
 22. Shimomura I*, Watanabe N*, Yamamoto T, Kumazaki M*, Tada Y*, Tatsumi K*, Ochiya T, Yamamoto Y*. Selective targeting of KRAS-driven lung tumorigenesis via unresolved ER stress. *JCI Insight*. 2021 Apr 8;6(7):e137876. (IF=8.315)
 23. Takeuchi S*, Tsuchiya A*, Iwasawa T*, Nojiri S*, Watanabe T*, Ogawa M*, Yoshida T*, Fujiki K*, Kouji Y*, Kido T*, Yoshioka Y, Fujita M*, Kikuta J*, Itoh T*, Takamura M*, Shirahige K*, Ishii M*, Ochiya T, Miyajima A*, Terai S*. Small extracellular vesicles derived from interferon- γ pre-conditioned mesenchymal stromal cells effectively treat liver fibrosis. *NPJ Regen Med*. 2021 Mar 30;6(1):19. (IF=10.364)
 24. Takenaga K*, Ochiya T, Endo H*. Inhibition of the invasion and metastasis of mammary carcinoma cells by NBD peptide targeting S100A4 via the suppression of the Sp1/MMP-14 axis. *Int J Oncol*. 2021 Mar;58(3):397-408. (IF=5.65)
 25. Zhou Y*, Yamamoto Y*, Takeshita F*, Yamamoto T, Xiao Z*, Ochiya T. Delivery of miR-424-5p via Extracellular Vesicles Promotes the Apoptosis of MDA-MB-231 TNBC Cells in the Tumor Microenvironment. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 15;22(2):844. (IF=5.542)
 26. Setsu T*, Hamada Y*, Oikawa D*, Mori T*, Ishiujji Y*, Sato D*, Narita M*, Miyazaki S*, Furuta E*, Suda Y*, Sakai H*, Ochiya T, Tezuka H*, Iseki M*, Inada E*, Yamanaka A*, Kuzumaki N*, Narita M*. Direct evidence that the brain reward system is involved in the control of scratching behaviors induced by acute and chronic itch. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021 Jan 1;534:624-631. (IF=3.575)

27. Terunuma A*, Yoshioka Y, Sekine T*, Takane T*, Shimizu Y*, Narita S*, Ochiya T, Terunuma H*. Extracellular vesicles from mesenchymal stem cells of dental pulp and adipose tissue display distinct transcriptomic characteristics suggestive of potential therapeutic targets. *J Stem Cells Regen Med.* 2021 Dec; 17(2):56-60. (IF=なし)

総説

1. Kuriyama N, Yoshioka Y, Kikuchi S*, Okamura A*, Azuma N*, Ochiya T. Challenges for the Development of Extracellular Vesicle-Based Nucleic Acid Medicines. *Cancers (Basel).* 2021 Dec 6;13(23):6137. (IF=6.102)
2. Witwer KW*, Goberdhan DC*, O'Driscoll L*, Théry C*, Welsh JA*, Blenkiron C*, Buzás EI*, Di Vizio D*, Erdbrügger U*, Falcón-Pérez JM*, Fu QL*, Hill AF*, Lenassi M*, Lötvall J*, Nieuwland R*, Ochiya T, Rome S*, Sahoo S*, Zheng L*. Updating MISEV: Evolving the minimal requirements for studies of extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles.* 2021 Dec;10(14):e12182. (IF=25.841)
3. Yoshida K*, Yokoi A*, Matsuzaki J, Kato T*, Ochiya T, Kajiyama H*, Yamamoto Y*. Extracellular microRNA profiling for prognostic prediction in patients with high-grade serous ovarian carcinoma. *Cancer Sci.* 2021 Dec;112(12):4977-4986. (IF=6.716)
4. Yokoi A*, Ochiya T. Exosomes and extracellular vesicles: Rethinking the essential values in cancer biology. *Semin Cancer Biol.* 2021 Sep;74:79-91. (IF=15.707)
5. Prieto-Vila M, Yoshioka Y, Ochiya T. Biological Functions Driven by mRNAs Carried by Extracellular Vesicles in Cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Aug 30;9:620498.(IF=6.684)
6. Tominaga H*, Matsuzaki J, Oikawa C*, Toyoshima K*, Manabe H*, Ozawa E*, Shimamura A*, Yokoyama R*, Serizawa Y*, Ochiya T, Saito Y*. Challenges for Better Diagnosis and Management of Pancreatic and Biliary Tract Cancers Focusing on Blood Biomarkers: A Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2021 Aug 23;13(16):4220.(IF=6.102)
7. Otsuka K, Ochiya T. Possible connection between diet and microRNA in cancer scenario. *Semin Cancer Biol.* 2021 Aug;73:4-18. (IF=15.707)
8. Urabe F*, Patil K*, Ramm GA*, Ochiya T, Soekmadji C*. Extracellular vesicles in the development of organ-specific metastasis. *J Extracell Vesicles.* 2021 Jul;10(9):e12125. (IF=25.841)
9. Yoshida K*, Yamamoto Y*, Ochiya T. miRNA signaling networks in cancer stem cells. *Regen Ther.* 2021 Jan 29;17:1-7. (IF=3.419)
10. Urabe F*, Kimura T*, Ito K*, Yamamoto Y*, Tsuzuki S*, Miki J*, Ochiya T, Egawa S*. Urinary extracellular vesicles: a rising star in bladder cancer management. *Transl Androl Urol.* 2021 Apr;10(4):1878-1889. (IF=3.15)

11. Tamura T, Yoshioka Y, Sakamoto S*, Ichikawa T*, Ochiya T. Extracellular vesicles as a promising biomarker resource in liquid biopsy for cancer. *Extracell Vesicles Circ Nucleic Acids*. 2021 May; 2:148-174, 2021. (IF=なし)

【学術刊行物】

研究報告

1. 落谷孝広：エクソソームによる疾患の診断と治療。バイオエクスプレス 2021 夏号 2-5
2. 落谷孝広：エクソソームがもたらす医療革命、Life Science Connect、羊土社、2021 年 vol.2
3. 吉岡祐亮, 落谷孝広. 細胞外小胞エクソソームによるがん診断の実現へ. オレオサイエンス (日本油化学会 学会誌). 2021 年 2 月, Vol21 No2, p63-68.

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Ochiya T : Exosome-based immunomodulation in cancer、第 12 回日本血液学会(JSH)国際シンポジウム(2021.5.15) Virtual
2. Kuriyama N, Yoshioka Y, Kikuchi S*, Azuma N*, Ochiya T: Development of a biomarker for peripheral artery disease using extracellular vesicles associated miRNA. International Society for Extracellular Vesicles annual meeting (2021.5.18-21) Virtual
3. Akiko Kogure, Takahiro Ochiya: Cancer cell-derived EVs promote osteoclasts differentiation. The International Society For Extracellular Vesicles 2021 Annual Meeting (2021.5.18-21), Virtual
4. Tamura. T, Kogure-Asada A, Yoshioka Y, Sakamoto S*. Ichikawa T*, Ochiya. T: Extracellular vesicles derived from prostate cancer-educated osteoclasts regulate osteoblast activity. International Society of Extracellular Vesicles 2021 Annual Meeting(2021.5.18-21), Virtual
5. Ochiya T : Generation of Human Hepatic Progenitor Cells、10th AOHUPO(2021.7.2) Virtual
6. Yoshioka Y, Yokoi A*, Ochiya T: Drug repositioning screening for an inhibitor of EV secretion in ovarian cancer cells. International Society for Extracellular Vesicles annual meeting (2021.5.18-21) Virtual
7. Yoshioka Y, Nakatsura T*, Ochiya T: Circulating cancer-associated extracellular vesicles as early detection and recurrence biomarkers for pancreatic ductal adenocarcinoma. NCI-Early Detection Research Network 12th Scientific Workshop (2021.3.23-25) Virtual
8. Yoshioka Y, Yokoi A*, Ochiya T: Discovery of an inhibitor for EV secretion in cancer cells using a small-molecule library approach. Pacificchem 2021 (2021.12.16-21) Virtual.

9. Yoshioka Y, Yokoi A*, Ochiya T: Drug repositioning screening for an inhibitor of EV secretion in ovarian cancer cells. International Society for Extracellular Vesicles annual meeting (2021.5.18-21) Virtual
10. Marta Prieto-Vila, Asao Muranaka, Takahiro Ochiya. Chemically modified myocytes-derived EVs for the treatment of cardiac fibrosis. International Society for Extracellular Vesicles annual meeting (2021.5.18-21), Virtual.

国内学会

1. 落谷孝広：エクソソームによる疾患診断と治療の最前線。第5回 Liquid Biopsy 研究会(2021.1.22) オンライン開催
2. 吉岡祐亮、中面哲也*、落谷孝広：血中エクソソームを標的とした膵臓がんの早期診断および再発バイオマーカーの開発。第5回 Liquid Biopsy 研究会(2021.1.22-23) オンライン開催
3. 落谷孝広：血液中の microRNA による肝臓の早期診断システムおよび COVID19 重症化既定因子の探索について。Liver Scientific Frontier2021 (2021.2.6) web
4. 落谷孝広：エクソソームによる再生医療実現に今何が必要か。第20回日本再生医療学会総会 (2021.3.13) オンライン開催
5. 落谷孝広：リキッドバイオプシーによる未病社会の実現。日本化学会第101春季年会 (2021.3.22) オンライン開催
6. 落谷孝広：Development of exosome-based biomarkers for arteriosclerosis。第85回日本循環器学会学術集会(2021.3.27)横浜
7. 落谷孝広：細胞外小胞の制御と機能。第126回日本解剖学会総会・全国学術集会・第98回日本生理学会大会 合同大会(2021.3.28)web
8. 落谷孝広：がんや循環器疾患の診断治療の最前線。第100回最新臨床医学を学ぶ会 (2021.04.08) オンライン開催
9. 落谷孝広：リキッドバイオプシー。第107回日本消化器病学会総会 (2021.4.18) オンライン開催
10. 落谷孝広：エクソソームによる骨代謝リモデリングとがん微小環境の制御。第94回日本内分泌学会学術総会 (2021.04.22) オンライン開催
11. 落谷孝広：エクソソームの診断と治療。第85回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 (2021.5.21) オンライン開催
12. 落谷孝広：がん早期発見の社会実装に向けて。第141回遠江医学(2021.6.20)web
13. 落谷孝広：エクソソームによるアンチエイジング。第21回日本抗加齢医学会総会 (2021.6.26) オンライン開催
14. 落谷孝広：Exosome。日本消化器病学会再生医療推進委員会セミナー(2021.7.10) オンライン開催

15. 落谷孝広：血液臓器関門を制御するエクソソームの解明。第 30 回日本がん転移学会学術集会・総会(2021.7.29) オンライン開催
16. 落谷孝広：再生医療分野におけるエクソソームの基礎と臨床。第 25 回 薬物動態談話会セミナー(2021.8.27) オンライン開催
17. 落谷孝広：がんと自律神経。第 34 回日本サイコオンコロジー学会総会(2021.9.18) オンライン開催
18. 吉岡祐亮、横井暁*、落谷孝広：Drug repositioning screening for an inhibitor of EV secretion in ovarian cancer cells。第 80 回日本癌学会学術総会(2021. 9.30-10.2) ハイブリッド開催
19. 落谷孝広：Extracellular vesicles as a novel platform for cancer diagnosis。第 80 回日本癌学会学術総会 (2021.9.30-10.2) ハイブリッド開催
20. 木暮 暁子、落谷 孝広：乳がん細胞由来の細胞外小胞は RANKL 依存的な破骨細胞の分化を促進する。第 80 回日本癌学会学術総会 (2021.9.30-10.2) ハイブリッド開催
21. 田村貴明、木暮(浅田)暁子、吉岡祐亮、坂本信一*、市川智彦*、落谷孝広：Extracellular vesicles derived from prostate cancer-educated osteoclasts regulate osteoblast activity. 第 80 回日本癌学会学術総会 (2021. 9.30 - 10.2) ハイブリッド開催
22. Marta Prieto-Vila, Naoaki Watanabe*, Jun Nakayama*, Wataru Usuba*, Yasuyuki Kojima*, Masayuki Yoshida*, Takahiro Ochiya, Yusuke Yamamoto*. Single-cell analysis reveals a small subpopulation of breast cancer cells with metastatic features within primary tumors. 第 80 回日本癌学会学術総会 (2021. 9.30 - 10.2) ハイブリッド開催
23. 吉岡祐亮、中面哲也*、落谷孝広：エクソソームを標的とした膵臓がんバイオマーカーの開発と悪性化メカニズムの解明。第 41 回日本分子腫瘍マーカー研究会 (2021.9.29) ハイブリッド開催
24. 田村貴明、吉岡祐亮、坂本信一*、市川智彦*、落谷孝広：前立腺がん診断・予後予測マーカーとしてのエクソソーム上 LAT1 の可能性の検討。第 41 回日本分子腫瘍マーカー研究会 (2021.9.29) ハイブリッド開催
25. 落谷孝広：エクソソーム研究が切り拓く未来。第 62 回日本脈管学会総会(2021.10.14) 札幌
26. 落谷孝広：世界の細胞外小胞研究に期待すること。第 8 回日本細胞外小胞学会学術集会(2021.10.18) オンライン開催
27. 栗山直也、吉岡祐亮、菊地信介*、東信良*、落谷孝広：動脈硬化病変由来細胞外小胞が血管平滑筋に与える影響とその分子メカニズムの解明。第 8 回日本細胞外小胞学会(2021.10.18-19)オンライン開催
28. 木暮 暁子、落谷 孝広：乳がん細胞由来細胞外小胞に着目したがんの溶骨性転移メカニズムの解明。第 8 回 日本細胞外小胞学会 (2021.10.18-19) オンライン開催

29. 田村貴明、木暮（浅田）暁子、吉岡祐亮、坂本信一*、市川智彦*、落谷孝広：前立腺がん細胞に教育された成熟破骨細胞の遺伝子発現プロファイルと EV 内包物の変化。第 8 回日本細胞外小胞学会 (2021. 10.18 - 10.19) オンライン開催
30. 吉岡祐亮、横井暁*、落谷孝広：ドラッグリポジショニングを用いた卵巣がん細胞の細胞外小胞分泌抑制剤の探索。第 8 回日本細胞外小胞学会 (2021. 10.18 - 10.19) オンライン開催
31. Marta Prieto-Vila、村中麻生、落谷孝広：Chemically modified myocytes-derived EVs for the treatment of cardiac fibrosis. 第 8 回日本細胞外小胞学会 (2021. 10.18 - 10.19) オンライン開催
32. 吉岡祐亮：再生医学研究の今と昔。第 15 回見た目のアンチエイジング研究会 (2021.10.31) オンライン開催
33. 吉岡祐亮：エクソソームを標的としたリキッドバイオプシーと新規治療戦略の開発。第 15 回日本臨床ストレス応答学会(2021.11.19-20) 大阪(ハイブリッド)
34. 落谷孝広：エクソソーム診断と治療の最前線：先制医療の要となるエクソソーム医療の未来を探る。日本先制臨床医学会第 4 回学術大会(2021.11.20)東京
35. 落谷孝広：マイクロ RNA を用いた次世代型がん検診。第 62 回日本肺癌学会学術集会(2021.11.26) オンライン開催
36. 落谷孝広：血液・唾液を用いたリキッドバイオプシーによる診断。第 65 回日本唾液腺学会学術集会(2021.11.27)東京
37. 落谷孝広：エクソソーム創薬の最前線。第 26 回国際個別化医療学会学術集会 (2021.11.28)東京
38. 落谷孝広：細胞外小胞を介した機能性 RNA による生体の恒常性維持と破綻。第 44 回日本分子生物学会年会(2021.12.3) オンライン開催
39. 落谷孝広：細胞外小胞（エクソソーム）による乳がんの診断と治療。第 17 回日本乳癌学会関東地方会(2021.12.4) オンライン開催
40. 落谷孝広：エクソソームがもたらす医療革命に迫。第 25 回ワクチン学会(2021.12.4) オンライン開催
41. 田村貴明、木暮（浅田）暁子、吉岡祐亮、坂本信一*、市川智彦*、落谷孝広：前立腺癌骨転移微小環境における活性化破骨細胞由来細胞外小胞の役割。第 109 回日本泌尿器科学会総会 (2021.12.7-10)横浜
42. 栗山直也、吉岡祐亮、菊地信介*、東信良*、落谷孝広：血栓内膜摘除病変から分離した血管内皮細胞由来の細胞外小胞が血管平滑筋細胞へ与える影響の解析。第 29 回血管生物医学会(2021.12.10-11) オンライン開催
43. 吉岡祐亮、栗山直也、菊地信介*、東信良*、落谷孝広：末梢動脈疾患による重症下肢虚血における血中 Exosomal miRNA プロファイル解析とバイオマーカーの開発。第 29 回血管生物医学会(2021.12.10-11)オンライン開催

44. Marta Prieto-Vila、村中麻生、落谷孝広：Improvement of cardiac fibrosis by the use of chemically modified myocytes-derived EVs. 第29回血管生物医学会(2021.12.10-11) オンライン開催

【特許申請】

1. 発明の名称: 細胞外小胞の分離精製方法
出願(取得)人: ダイセン・メンブレン・システムズ株式会社, 株式会社ダイセル
発明者: 落谷孝広、吉岡祐亮、中塚修志、内村誠一
特許(出願)番号: 特願 2021-0089877

【公的・準公的研究費の獲得】

1. AMED・次世代がん医療創生研究事業
獲得者名: 落谷 孝広(代表)
研究課題名: がん特異的エクソソームの捕捉による新規体液診断の実用化研究
(事業番号: 21cm0106402h0006) (研究代表者: 落谷 孝広)
当該年度研究補助金: 金額 17,340,000 円
2. AMED・感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業 B型肝炎創薬実用化等研究事業
獲得者名: 落谷 孝広(分担)
研究課題名: 実用化に向けたB型肝炎新規治療薬の探索及び最適化
(事業番号: 21fk0310101s0305) (研究代表者: 田中 靖人)
当該年度研究補助金: 金額 5,000,000 円
3. AMED・感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業 肝炎等克服緊急対策研究事業
獲得者名: 落谷 孝広(分担)
研究課題名: C型肝炎の直接作用型抗ウイルス薬による治療後の病態変化に影響を及ぼす宿主因子等の同定を目指したゲノムワイド研究
(事業番号: 21fk0210048s0903) (研究代表者: 田中 靖人)
当該年度研究補助金: 金額 975,000 円
4. AMED・革新的がん医療実用化研究事業
獲得者名: 落谷 孝広(分担)
研究課題名: 血中マイクロRNAがんマーカーの検診コホートにおける性能検証研究
(事業番号: 21ck0106525s0203) (研究代表者: 加藤 健)
当該年度研究補助金: 金額 650,000 円
5. AMED・感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業 肝炎等克服緊急対策研究事業

獲得者名：落谷 孝広（分担）

研究課題名：抗線維化・再生誘導剤の開発：臨床を見据えた肝硬変に対する間葉系幹細胞由来のエクソソームを用いた次世代治療法開発への基盤研究

（事業番号：21fk0210070s0202）（研究代表者：寺井 崇二）

当該年度研究補助金：金額 2,600,000 円

6. AMED・再生医療実現拠点ネットワークプログラム 技術開発個別課題

獲得者名：落谷 孝広（分担）

研究課題名：低分子化合物によるヒト肝前駆細胞を用いた肝硬変治療

（事業番号：21bm0404042h0003）（研究代表者：江口 晋）

当該年度研究補助金：金額 1,950,000 円

7. 科学技術振興機構・研究成果展開事業センター・オブ・イノベーション（CIO）プログラム

獲得者名：落谷 孝広（代表）

研究課題名：尿・唾液中マイクロ RNA による非侵襲予防診断デバイスの開発

（事業番号：なし）（研究代表者：落谷 孝広）

当該年度研究補助金：金額 7,020,000 円

8. NEDO・次世代人工知能・ロボット中核技術開発／人工知能の信頼性に関する技術開発

獲得者名：落谷 孝広（分担）

研究課題名：進化的機械知能に基づく XAI の基盤技術と産業応用基盤の開発（事業番号：20001228-0）（研究代表者：長尾 智晴）

当該年度研究補助金：金額 15,180,000 円

9. 平成 31 年度科学研究費助成事業 基盤研究(B)（一般）

獲得者名：落谷 孝広（分担）

研究課題名：安全で効率の高い間葉系幹細胞由来エクソソームによる変形性関節症治療法の開発

（事業番号：19H03781）（研究代表者：中村 憲正）

当該年度研究補助金：金額 416,000 円

10. AMED・循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究

事業獲得者名：落谷 孝広（代表）

研究課題名：高齢化・生活習慣病時代における末梢動脈疾患の動脈硬化重症度とその全身重複性を反映するバイオマーカーの開発

（事業番号：21ek0210145h0002）（研究代表者：落谷 孝広）

当該年度研究補助金：金額 13,000,000 円

11. AMED・革新的がん医療実用化研究事業

獲得者名：落谷 孝広（分担）

研究課題名：日本人 BRCA 未発症変異保持者に対する乳癌リスク低減手法の開発研究

- (事業番号：21ck010655s0202) (研究代表者：中村 清吾)
当該年度研究補助金：金額 1,690,000 円
12. 長寿医療研究開発費
獲得者名：落谷 孝広 (分担)
研究課題名：血中のマイクロ RNA 情報を用いたがんと認知症のバイオマーカー解析とエクソソームの疾患特性に関する研究 (事業番号：21-22) (研究代表者：新飯田 俊平)
当該年度研究補助金：金額 1,800,000 円
13. 令和3年度科学研究費助成事業 基盤研究(A)
獲得者名：落谷 孝広 (分担)
研究課題名：がんエクソソーム抗原と内部 RNA 情報の統合解析による診断性能の最高精度化と応用
(事業番号：20H00541) (研究代表者：石井 秀始)
当該年度研究補助金：金額 650,000 円
14. 令和3年度科学研究費助成事業 基盤研究(A)
獲得者名：落谷 孝広 (分担)
研究課題名：細部との対話を読み解く～エクソソームハンドリングによる変形性関節症の新治療開発
(事業番号：20H00548) (研究代表者：廣畑 聡)
当該年度研究補助金：金額 520,000 円
15. 令和3年度科学研究費助成事業 基盤研究(C) (一般)
獲得者名：落谷 孝広 (分担)
研究課題名：完全自家血管新生療法における間葉系細胞培養に係るシグナル伝達に関する検討
(事業番号：20K09133) (研究代表者：福田 尚司)
当該年度研究補助金：金額 390,000 円
16. 令和3年度科学研究費助成事業 基盤研究(C) (一般)
獲得者名：落谷 孝広 (分担)
研究課題名：リキッドバイオプシーを応用したアミノ酸トランスポーター前立腺癌治療モデル構築 (事業番号：20K09555) (研究代表者：坂本 信一)
当該年度研究補助金：金額 130,000 円
17. 令和3年度科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 特別研究員奨励費
獲得者名：落谷 孝広 (代表)
研究課題名：単一細胞発現解析による乳がんの転移メカニズムの解明
(事業番号：20F20112) (研究代表者：落谷 孝広)
当該年度研究補助金：金額 1,200,000 円

18. NARO（農研機構）イノベーション創出強化研究事業
獲得者名：落谷 孝広（分担）
研究家題名：鶏卵市場拡大に向けた卵の認知機能改善研究と付加価値鶏卵の開発（事業番号：03019B2）（研究代表者：岡田 晋治）
当該年度研究補助金：金額 2,990,000 円
19. 令和3年度科学研究費助成事業 基盤研究(B)（一般）
獲得者名：落谷 孝広（分担）
研究課題名：リキッドバイオプシーと AI 活用による泌尿器科がん発現トランスポーター分子標的創薬（事業番号：21H03065）（研究代表者：安西 尚彦）
当該年度研究補助金：金額 250,000 円
20. AMED・橋渡し研究プログラム
獲得者名：落谷 孝広（分担）
研究課題名：特発性肺線維症に対するエクソソーム医薬品開発及び実用化（事業番号：21ym0126007s0101）（研究代表者：藤田 雄）
当該年度研究補助金：金額 565,500 円
21. AMED・医薬品等規制調和・評価研究事業
獲得者名：落谷 孝広（分担）
研究課題名：エクソソーム医薬品の品質・安全性評価に関するレギュラトリーサイエンス研究（事業番号：21mk0101209s0101）（研究代表者：藤田 雄）
当該年度研究補助金：金額 325,000 円
22. 戦略的創造研究推進事業 CREST
獲得者名：吉岡 祐亮（分担）
研究課題名：細胞外小胞の新規分類とその生物学的意義の解析（事業番号：なし）（研究代表者：太田 禎夫）
当該年度研究補助金：金額 9,159,800 円
23. 長寿医療研究開発費
獲得者名：吉岡 祐亮（分担）
研究課題名：血中のマイクロ RNA 情報を用いたがんと認知症のバイオマーカー解析とエクソソームの疾患特性に関する研究（事業番号：21-22）（研究代表者：新飯田 俊平）
当該年度研究補助金：金額 1,700,000 円
24. AMED・循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究
事業獲得者名：吉岡 祐亮（分担）
研究課題名：高齢化・生活習慣病時代における末梢動脈疾患の動脈硬化重症度とその全身重複性を反映するバイオマーカーの開発（事業番号：21ek0210145h0002）（研究代表者：落谷 孝広）

- 当該年度研究補助金：金額 2,600,000 円
25. AMED・革新的がん医療実用化研究事業
獲得者名：吉岡 祐亮（分担）
研究課題名：卵巣がんゲノム搭載細胞外小胞による新規リキッドバイオプシー戦略
（事業番号：21ck0106630h0002）（研究代表者：横井 暁）
当該年度研究補助金：金額 2,600,000 円
26. AMED・革新的がん医療実用化研究事業
獲得者名：吉岡 祐亮（分担）
研究課題名：消化器がん形成過程における細菌由来 RNA を介した細菌・宿主間情報伝達の解明と血中 RNA 診断への応用
（事業番号：21ck0106701s0101）（研究代表者：松崎 潤太郎）
当該年度研究補助金：金額 1,300,000 円
27. 令和3年度科学研究費助成事業 基盤研究(C)（一般）
獲得者名：吉岡 祐亮（分担）
研究課題名：尿中 CD55/CD9 共陽性エクソソームを標的とした膀胱癌の新規診断・治療法の確立（事業番号：21K09384）（研究代表者：菊地 栄次）
当該年度研究補助金：金額 130,000 円
28. 令和2年度科学研究費助成事業 若手研究
獲得者名：木暮 暁子（代表）
研究課題名：がん細胞由来エクソソームに着目した乳がんの骨転移メカニズムの解明
（事業番号：20K16313）（研究代表者：木暮 暁子）
当該年度研究補助金：金額 1,800,000 円

【学生教育】

1. 落谷孝広：東京医科大学・大学院医学研究科・修士課程1年「再生医療の明と暗」
2021年4月13日
2. 落谷孝広：東京医科大学・大学院医学研究科・修士課程1年「癌の早期発見」2021
年6月1日
3. 落谷孝広：早稲田大学生命理工学専攻・分子機能生理学特論「がんの最新の治療」
2021年5月13日 web
4. 落谷孝広：早稲田大学生命理工学専攻・分子機能生理学特論「再生医療の新展開：
細胞治療からエクソソーム治療へ」2021年6月3日 web
5. 落谷孝広：東京薬科大学 生命科学部3年・生命医科学特講「細胞間の情報伝達機
構の謎を解く」2021年5月29日 web

【セミナー】

1. 新規素材探索研究会 第19回セミナー公開セミナー
演題：マイクロRNAによるがんの早期診断
講師：落谷孝広
座長：矢澤 一良
日時：2021年6月11日 13時～17時40分
場所：web
2. Melanoma Web Conference
演題：エクソソームによるがん悪性化メカニズムと医療応用
講師：吉岡祐亮
日時：2021年6月25日 19時～20時20分
場所：web(大阪大学)
3. 湘南鎌倉総合病院 予防医学センターオープン記念 市民公開講座
演題：世界初：すい臓がんの早期発見を可能にするエクソソーム診断
講師：落谷孝広
日時：2021年7月4日 13時～16時
場所：鎌倉芸術館
4. 情報機構セミナー
演題：エクソソーム研究のコツとエクソソームリキッドバイオプシーの実例
講師：吉岡祐亮
日時：2021年7月13日 13時～15時30分
場所：web
5. 第8回日本細胞外小胞学会 共催セミナー(ランチョンセミナー)
演題：EV 研究に役立つ技術と研究の難しさ
講師：吉岡祐亮
日時：2021年10月18日 12時15分～13時10分
場所：web
6. 2021 堀場雅夫賞 受賞記念セミナー
演題：エクソソーム診断と治療
講師：落谷孝広
日時：2021年10月19日 14時～17時
場所：株式会社堀場テクノサービス 本社ビル 6F テクノプラザ
7. 医療法人社団ヤマナ会セミナー
演題：早期がん診断の最前線
講師：落谷孝広
日時：2021年10月26日 18時～19時30分
場所：東広島記念病院 大会議室

8. 2021 年度 BINDS アカデミア創薬講習会
 演題：エクソソームによる最新治療
 講師：落谷孝広
 日時：2021 年 11 月 16 日 17 時～19 時
 場所：web
 主催：AMED-BINDS、東京大学構造展開ユニット、大阪大学構造展開ユニット
9. 第 3 回再生医療 EXPO 東京
 演題：エクソソームを用いた新たな治療法開発 肝硬変への再生医療を目指して
 講師：落谷孝広
 日時：2021 年 12 月 10 日 13 時～14 時
 場所：幕張メッセ

【学術関連広報活動およびその他】

1. 落谷孝広：Web of Science2021 世界の論文高引用率研究者 1%に選出
2. Marta Prieto Vila：第 8 回日本細胞外小胞学会学術集会 一般口演奨励賞受賞
3. 落谷孝広：主催 第 41 回日本分子腫瘍マーカー研究会、2021.9.29 ハイブリッド
4. 落谷孝広：Organizers International society for extracellular vesicles (ISEV) 2021.5.18-5.21 web
5. 落谷孝広：日本細胞外小胞学会 (JSEV) 理事長
6. 落谷孝広：International society for extracellular vesicles (ISEV) Director
7. 落谷孝広：日本癌学会評議委員
8. 落谷孝広：日本分子腫瘍マーカー研究会 幹事
9. 落谷孝広：日本血管生物医学会評議員
10. 落谷孝広：JEV(エクソソーム国際協会のオフィシャルジャーナル): Associate Editor
11. 落谷孝広：Cancer Science : Associate Editor
12. 吉岡祐亮：Extracellular Vesicles and Circulating Nucleic Acids : Youth Editorial Board Member
13. 吉岡祐亮：独立行政法人医薬品医療機器総合機構科学委員会 (PMDA) : エクソソームを含む細胞外小胞 (EV) を利用した治療用製剤に関する専門部会委員
14. 落谷孝広：日経サイエンス、2021.1.1、がん転移を抑える新戦略
15. 落谷孝広：日刊工業新聞、2021.1.12、バイオマーカー開発 動脈硬化性疾患
16. 落谷孝広：BS 日テレ「夢のメディ神殿 2021 スペシャル」、2021.1.24、リキッドバイオプシー
17. 落谷孝広：日経新聞、2021.1.25、悪性乳がん細胞 高い温度で増殖
18. 落谷孝広：人民日報 海外版、2021.4.25、特別インタビュー「中日両国は新型コロナウイルスの共同研究を」
19. 落谷孝広：日経新聞、2021.7.30、「ミニ肝臓」胆汁排出も可能に

20. 落谷孝広：日経メディカル、2021.8.12、コロナ重症化を早期に予測する COPB2 とは
21. 落谷孝広：NEWS PICKS(web)、2021.9.24、がんに再生医療。細胞間を行き交う「短い RNA」に注目せよ
22. 落谷孝広：Newsweek 日本版、2021.9.28、血液中のマイクロ RNA 解析が癌を超早期に発見
23. 落谷孝広：NHK WORLD JAPAN、2021.10.11 Detecting Cancer with a Single Drop of Blood
24. 落谷孝広：Nature インタビュー記事、2021.10.20、Reprogramming cells to treat liver disease
25. 落谷孝広：肝胆膵、鼎談記事、2021.10.28、バイオマーカー研究の最前線と臨床への導出
26. 落谷孝広：日経新聞、2021.11.24、膵臓がん、微小物質で早期発見

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

【研究スタッフ】

教授（部門長） 稲津 正人
客員教授 永田 良一
客員研究員 木苗 貴秀

【研究概要】

新規医療技術の開発を通じて社会に貢献することを目指し、基礎および臨床研究で得られたシーズと企業側のニーズとをマッチングさせて産学共同研究を推進することを目的として活動を行なっている。本年度は、企業ニーズと学内の有望な研究シーズを製薬企業との共同研究という形で橋渡しを行った。また、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) が運営している会員制 Web サイト型のマッチング支援システム「AMED ぷらっと®」の活用も引き続き実施した。本部門は今年度をもちまして活動を終了致します。ご支援を賜りました先生に深く感謝申し上げます。

【研究内容】

1. 日本医療研究開発機構 (AMED) の「AMED ぷらっと®」への研究シーズ公開

「AMED ぷらっと」(シーズ・ニーズのマッチングシステム) は、医療分野におけるアカデミア発の研究シーズと企業ニーズを早期にマッチングさせ、産学間の共同研究を推進するツールである。十分にセキュリティの担保された Web システム上にて、アカデミアの研究シーズ情報と企業ニーズの情報交換を可能とし、医療分野における研究開発成果の早期実用化を目指している。本年度は、「AMED ぷらっと」に本学の研究シーズのノンコンデータを公開し企業との産学連携を推進した。

2. 企業ニーズから産学連携のアプローチ

田辺三菱製薬では、神経疾患や自己免疫疾患、そして、遺伝子治療や核酸医薬といった医薬品の創製に着目しており、国内のアカデミアを中心に新薬を創製するパートナーを探しており、田辺三菱製薬の 2021 年 Wish List を学内の職員に情報共有を行なった。その結果、1 件のアカデミアシーズについて田辺三菱製薬にて評価中である。今後、他社の Wish List を入手して積極的に学内の研究シーズを発信していく。

【学術論文】

原著

1. Fujita Y, Nagakura T, Uchino H, Inazu M, Yamanaka T. Functional Expression of Choline Transporters in Human Neural Stem Cells and Its Link to Cell Proliferation, Cell Viability, and Neurite Outgrowth. *Cells*, 10(2), 453, 2021. (IF=6.6)

【特許申請】

1. 発明の名称: コリン取り込み抑制剤、細胞死誘導剤、抗がん剤、およびその用途
出願（取得）人：学校法人東京医科大学
発明者：稲津 正人
特許（出願）番号：PCT/JP2021/005541
国内外の別：国際出願

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 配分機関・研究種目名：AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム シーズ A
獲得者名：稲津 正人（研究代表者）
研究課題名：トランスポーターを標的とする抗がん剤の開発（A374TS）
当該年度研究補助金：金額 1,500,000 円

【学生教育】

1. 稲津正人：東京医科大学・医学科2年、薬理学「麻酔薬/鎮静催眠薬」
2. 稲津正人：東京医科大学・医学科2年、薬理学「脂質異常症治療薬」
3. 稲津正人：東京医科大学・看護学科2年、臨床薬理学、15コマ担当
4. 稲津正人：東京医科大学・大学院医学修士課程
「糖尿病治療の分子薬理学」「脂質異常症治療薬」2コマ担当
5. 稲津正人：東京医科大学・大学院医学博士課程
「グラント申請の書き方・研究資金の確保」4コマ担当
6. 稲津正人：湘南医療福祉専門学校、東洋療法科1年：生物学、生理学、3年：薬理学、救急救命科1年：生化学、救急救命科3年：薬理学、急性毒性学
7. 医学部医学科4年生、グループ別自主研究「各種疾患におけるコリントランスポーターの機能解析」小林亮太、中城晃澄、鬼頭良輔、目黒貴大、北村雄斗、関井麗奈の6名を受け入れて研究指導を行った。

【学術関連広報活動およびその他】

1. 稲津正人：神経行動薬理若手研究者の集い 名誉顧問
2. 稲津正人：トランスポーター研究会 顧問

3. 稲津正人：公益社団法人 日本薬理学会 学術評議員
4. 稲津正人：日本学術振興会 特別研究員等審査会専門委員

西新宿共同研究センター（Medical Research Center）

【研究スタッフ】

部門長（管理者）	佐藤 永一
研究補助員	平津 恵美
	河西 智子
	中村 香織

【研究概要】

西新宿共同研究センターは、2019年に開院した新病院を中心とする西新宿キャンパスの整備計画の一環として設立されました。このセンターは教育研究棟の14階および15階に設置されており、個別の研究室では調達が困難な大型機器や、特殊技法の利用機会を提供することによって、西新宿キャンパスで活動する、主として臨床系の研究活動の活性化を図っています。病理・画像部門と分子細胞・生物部門の各部門に技術員が配備されており、技術指導やサンプル処理、解析作業等に従事しています。

【研究内容】

1. 病理・画像部門

病理・画像部門には自動染色装置、共焦点レーザー顕微鏡、レーザーキャプチャーマイクロダイセクションシステム、ヴァーチャルスライドスキャナー、定量的イメージング装置等の実験装置や、低温室が設置されています。

技術員は組織標本の作製を請負っています。また教員は組織化学的な技術に関するアドヴァイスやトラブルシューティングも提供しています。

2. 分子細胞・生物部門

分子生物・細胞部門では高速セルソーターが配備されており、技術員の操作による細胞分取サービスが提供されています。また登録者自身で操作可能なフローサイトメーター、リアルタイムPCRが配備されています。細胞培養室、実験台、一般実験機器類が共用設備として利用者に提供されています。

新宿キャンパス共同研究センター (Shinjuku Campus Joint Research Center)

【研究スタッフ】

教授	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・新宿キャンパス共同研究センターは、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設置された施設である。本センターには、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>

【支援内容】

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。2019年度に透過型電子顕微鏡 (JEM-1400Flash) を設置し、デジタルでの画像取得、画像解析が可能となった。依頼サンプルとして 85 検体を受けて画像解析を実施した。

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ーンベンチや CO₂ 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多くの研究者に利用されている。

本年度は、63 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、化学発光・蛍光撮影装置 iBright FL1000 Imager を設置し、タンパク質の発現解析の環境整備を行なった。

【学術論文・総説など】

1. Toriyama K., Takano N., Kokuba H., Kazama H., Moriya S., Hiramoto M., Abe S., Miyazawa K. Azithromycin enhances the cytotoxicity of DNA-damaging drugs via lysosomal membrane permeabilization in lung cancer cells. *Cancer Science* 2021;112(8)

【学術関連広報活動およびその他】

電子顕微鏡技術研究会 世話人（國場寛子）

低侵襲医療開発総合センター

(Research and Development Center for Minimally Invasive Therapies)

【研究スタッフ】

教授（部門長）	杉本 昌弘
研究員	相澤 有美
研究員	引地 志織
助手	相田 泰子
助手	富田 淳美

【研究概要】

質量分析装置を用いて、メタボローム解析による生体中の代謝の理解やマーカーの探索を試みています。また、生体内の動的な相互作用を理解するために、代謝 Pathway を数理モデル化し、シミュレーションを行っています。生体内の複雑な細胞と分子間の化学的・物理的なダイナミクスの再現にも取り組んでいます。

【研究内容】

1. メタボローム解析

血液・尿・唾液・涙・各臓器の組織等、様々な生体サンプルにおいて代謝物の測定を実施し、新たな知見の発見に取り組んでいます。水溶性代謝物、脂溶性代謝物等、幅広い物質を測定できる方法を開発しています。

2. バイオインフォマティクス

人工知能を用いた情報解析により、オミックス解析のような多変数のデータから網羅的な解析をする方法を開発しています。また、がんの微小環境における血管新生の動的な変化や肝臓における線維化について、細胞レベルや分子レベルでの相互作用を数理モデル化してシミュレーションする取り組みも行っています。手術者の視線の軌道解析や、意思決定過程の可視化なども実施しています。

【学術論文】

原著

1. Takamori S*, Ishikawa S*, Suzuki J*, Oizumi H*, Uchida T*, Ueda S*, Edamatsu K*, Iino M*, Sugimoto M: Differential diagnosis of lung cancer and benign lung lesion using salivary metabolites: A preliminary study. *Thoracic Cancer* 13(3):460-465, 2021 (IF=3.500)
2. Li Gao R*, Chen R*, Sugimoto M, Mizuta M*, Zhou L*, Kishimoto Y*, Huang X*, Omori K*: The RNA methylation modification 5-methylcytosine impacts immunity characteristics,

- prognosis and progression of oral squamous cell carcinoma by bioinformatics analysis. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 9: 760724, 2021 (IF=5.890)
3. Chen C*, Yamanaka Y, Ueda K*, Li P*, Miyagi T, Harada Y, Tezuka S*, Narumi S*, Sugimoto M, Kuroda M, Hayamizu Y*, Kanekura K: Phase separation and toxicity of C9orf72 poly(PR) depends on alternate distribution of arginine. *Journal of Cell Biology* 220(11): e202103160, 2021 (IF=10.539)
 4. Li Gao R*, Chen R*, Sugimoto M, Mizuta M*, Kishimoto Y*, Omori K*: The impact of m1A methylation modification patterns on tumor immune microenvironment and prognosis in oral squamous cell carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences* 22(19): 10302, 2021 (IF=5.542)
 5. Igarashi K*, Ota S*, Kaneko M*, Hirayama A*, Enomoto M, Katumata K, Sugimoto M, Soga T*: High-throughput screening of salivary polyamine markers for discrimination of colorectal cancer by multisegment injection capillary electrophoresis tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* 1652: 462355, 2021(IF=4.759)
 6. Zhu LM*, Shi HX*, Sugimoto M, Bandow K*, Sakagami H*, Amano S*, Deng HB*, Qing YY*, Gai Y*, Xin XL*, Xu ZY*: Feiyanning formula induces apoptosis of lung adenocarcinoma cells by activating the mitochondrial pathway. *Frontiers in Oncology* 11: 690878, 2021 (IF=6.244)
 7. Nakasuka F*, Tabata S*, Sakamoto T*, Hirayama A*, Ebi H*, Yamada T*, Umetsu K*, Ohishi M*, Ueno A*, Goto H*, Sugimoto M, Nishioka Y*, Yamada Y*, Tomita M*, Sasaki A T*, Yano S*, Soga T*: TGF- β -dependent reprogramming of amino acid metabolism induces epithelial–mesenchymal transition in non-small cell lung cancers. *Communications Biology* 4(1): 782, 2021 (IF=5.489)
 8. Yatsuoka W*, Ueno T*, Miyano K*, Enomoto A*, Ota S*, Sugimoto M, Uezono Y*: Time-course of salivary metabolomic profiles during radiation therapy for head and neck cancer. *Journal of Clinical Medicine* 10(12): 2631, 2021 (IF=4.242)
 9. Kuroiwa M, Hamaoka-Fuse S, Sugimoto M, Kurosawa Y, Aita Y, Tomita A, Anjo M, Tanaka R, Endo T, Kime R, Hamaoka T: Correlation of plasma amino acid and anthropometric profiles with brown adipose tissue density in humans. *Journal of Clinical Medicine* 10(11): 2339, 2021 (IF=4.242)
 10. Kumar N*, Hoque MA*, Sugimoto M: Kernel weighted least square approach for imputing missing values of metabolomics data. *Scientific Reports* 11(1): 11108, 2021 (IF=4.379)
 11. Senda N*, Kawaguchi-Sakita N*, Kawashima M*, Inagaki-Kawata Y*, Yoshida K*, Takada M*, Kataoka M*, Torii M*, Nishimura T*, Kawaguchi K*, Suzuki E*, Kataoka Y*, Matsumoto Y*, Yoshiyoshi H*, Yamagami K*, Tsuyuki S*, Takahara S*, Yamauchi A*, Shinkura N*, Kato H*, Moriguchi Y*, Okamura R*, Kan N*, Suwa H*, Sakata S*, Mashima S*, Yotsumoto F*, Tachibana T*, Tanaka M*, Togashi K*, Haga H*, Yamada T*, Kosugi S*,

- Inamoto T*, Sugimoto M, Ogawa S*, Toi M*: Optimization of prediction methods for risk assessment of pathogenic germline variants in the Japanese population. *Cancer Science* 112(8): 3338-3348, 2021 (IF=6.716)
12. Sakagami H*, Nakatani S*, Enomoto A*, Ota S*, Kaneko M*, Sugimoto M, Horiuchi M*, Toeda K*, Oizumi T*: Multi-omics analysis of anti-inflammatory action of alkaline extract of the leaves of sasa sp. *Journal of Clinical Medicine* 10(10): 2100, 2021 (IF=4.242)
 13. Saito R*, Sugimoto M, Hirayama A*, Soga T*, Tomita M*, Takebayashi T*: Quality assessment of untargeted analytical data in a large-scale metabolomic study. *Journal of Clinical Medicine* 10(9): 1826, 2021 (IF=4.242)
 14. To M*, Sugimoto M, Saruta J*, Yamamoto Y*, Sakaguchi W*, Kawata A*, Matsuo M*, Tsukinoki K*: Cognitive dysfunction in a mouse model of cerebral ischemia influences salivary metabolomics. *Journal of Clinical Medicine* 10(8): 1698, 2021 (IF=4.242)
 15. Ishibashi Y*, Harada S*, Takeuchi A*, Iida M*, Kurihara A*, Kato S*, Kuwabara K*, Hirata A*, Shibuki T*, Okamura T*, Sugiyama D*, Sato A*, Amano K*, Hirayama A*, Sugimoto M, Soga T*, Tomita M*, Takebayashi T*: Reliability of urinary charged metabolite concentrations in a large-scale cohort study using capillary electrophoresis-mass spectrometry. *Scientific Reports* 11(1): 7407, 2021 (IF=4.379)
 16. Eto K*, Sugimoto M: Parents' initiation of alcohol drinking among elementary and kindergarten students. *Children* 8(4): 258, 2021 (IF=2.863)
 17. Fukushima A*, Sugimoto M, Hiwa S*, Hiroyasu T*: Bayesian approach for predicting responses to therapy from high-dimensional time-course gene expression profiles. *BMC Bioinformatics* 22(1): 132, 2021 (IF=3.169)
 18. Kato H*, Sugimoto M, Enomoto A*, Kaneko M*, Hara Y*, Saito N*, Shiomi A*, Ohnuki H*, Izumi K*: Metabolomic alteration of oral keratinocytes and fibroblasts in hypoxia. *Journal of Clinical Medicine* 10(6): 1156, 2021 (IF=4.242)
 19. Shibutani E*, Ishii R*, Harada S*, Kurihara A*, Kuwabara K*, Kato S*, Iida M*, Akiyama M*, Sugiyama D*, Hirayama A*, Sato A*, Amano K*, Sugimoto M, Soga T*, Tomita M*, Takebayashi T*: Charged metabolite biomarkers of food intake assessed via plasma metabolomics in a population-based observational study in Japan. *PLOS ONE* 16(2): e0246456, 2021 (IF=3.240)
 20. Fukuyama K*, Asagiri M*, Sugimoto M, Tsushima H*, Seo S*, Taura K*, Uemoto S*, Iwaisako K*: Gene expression profiles of liver cancer cell lines reveal two hepatocyte-like and fibroblast-like clusters. *PLOS ONE* 16(2) e0245939, 2021 (IF=3.240)
 21. Nezu N, Usui Y, Saito A, Shimizu H, Asakage M, Yamakawa N, Tsubota K, Wakabayashi Y, Narimatsu A, Umazume K, Maruyama K, Sugimoto M, Kuroda M, Goto H: Machine learning approach for intraocular disease prediction based on aqueous humor immune mediator profiles. *Ophthalmology* 128(8): 1197-1208, 2021 (IF=7.389)

22. Yanagisawa H*, Sugimoto M, Miyashita T*: Mathematical simulation of tumour angiogenesis: angiopoietin balance is a key factor in vessel growth and regression. *Scientific Reports* 11(1): 419, 2021 (IF=4.379)
23. Shimizu H, Usui Y, Wakita R, Aita Y, Tomita A, Tsubota K, Asakage M, Nezu N, Komatsu H, Umazume K, Sugimoto M, Goto H: Differential tissue metabolic signatures in IgG4-related ophthalmic disease and orbital mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 62(1): 15, 2021 (IF=4.799)

総説

1. Sugimoto M: Editorial of special issue “Metabolomic analysis in health and diseases”. *Journal of Clinical Medicine* 10(16): 3491, 2021(IF=4.242)
2. Sánchez-López E*, Lomonaco T*, Sugimoto M, Qiu Y*, Campanella B*: Editorial: Metabolomics in the study of unconventional biological matrices. *Frontiers in Chemistry* 9: 736661, 2021(IF=5.221)

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Inoue N*, Oyamada M*, Sugimoto M: Association between social participation and volunteer behavior in community-dwelling subjects in Japan. *Nursing Diversity* 2021 (2021.10.7) Online
2. Sugimoto M, Shimizu H, Aizawa Y, Wakita R, Usui Y, Goto H: Metabolomics and machine learning for ophthalmic diseases. *METABOLOMICS 2021 ONLINE*(2021.6.22-24) Online
3. Aizawa Y, Inoue H*, Saito A*, Suzuki T*: The metabolomic analysis of Zucker fatty rat fed brown rice. *METABOLOMICS 2021 ONLINE*(2021.6.22-24) Online
4. Hikichi S, Sugimoto M, Tomita M*: Correlation-centered feature selection of a gene expression signature for metabolic pathway analysis to predict breast cancer metastasis. *METABOLOMICS 2021 ONLINE*(2021.6.22-24) Online
5. Tomita A, Kuroiwa M, Hamaoka-Fuse S, Kurosawa Y, Anjo M, Tanaka R, Endo T, Kime R, Sugimoto M, Hamaoka T: Relationship between brown adipose tissue density and plasma amino acids. *METABOLOMICS 2021 ONLINE*(2021.6.22-24) Online

国内学会

1. 杉本昌弘：数理モデルと生体模倣システム（MPS）による仮想人体構築に向けた取り組み。CBI学会 2021年大会（2021.10.28）オンライン
2. 杉本昌弘，富田淳美，相田泰子，脇田遼，臼井嘉彦，後藤浩：機械学習と代謝プロファイルを用いた IgG4 関連眼疾患と眼窩 MALT リンパ腫の識別。第 15 回メタボ

ロームシンポジウム (2021.10.14-15) オンライン

3. 相澤有美, 松本泰輔, 福澤誠克, 富田淳美, 相田泰子, 杉本昌弘: 胃癌患者の血清バイオマーカーの探索。第 15 回メタボロームシンポジウム (2021.10.14-15) オンライン
4. 相田 泰子, 富田淳美, 脇田遼, 相澤有美, 杉本 昌弘, 臼井嘉彦, 後藤 浩: LC-MS を用いた水溶性代謝物の一斉分析法による眼関連疾患のメタボローム解析。第 15 回メタボロームシンポジウム (2021.10.14-15) オンライン
5. 富田淳美, 相田泰子, 黒岩美幸, 浜岡沙由理, 黒澤裕子, 安生幹子, 田中璃己, 遠藤祐輝, 木目良太郎, 杉本昌弘, 浜岡隆文: ヒトの褐色脂肪組織密度と血漿アミノ酸濃度および人体測定プロファイルとの相関。第 15 回メタボロームシンポジウム (2021.10.14-15) オンライン
6. 引地志織, 杉本昌弘, 富田勝*: 乳がん組織の 5 年以内転移を予測する遺伝子発現シグネチャーの相関中心変数選択方式。第 80 回日本癌学会学術総会 (2021.9.30-10.2) 神奈川
7. 倉田博之*, 松崎芙美子*, 羽賀雅俊*, 川西潤*, 吉澤美沙*, 前田和勲*, 杉本昌弘: ヒト全身代謝シミュレーションの最前線。2021 年日本バイオインフォマティクス学年年会・第 10 回生命医薬情報学連合大会 (IIBMP2021) (2021.9.29) オンライン
8. 山野 恵美*, 杉本 昌弘, 曾我 朋義*, 渡辺 恭良*, 片岡 洋祐*: 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群におけるメタボロミクス研究。第 17 回日本疲労学会総会・学術集会 (2021.7.28-8.31) オンライン
9. 相田泰子, 富田淳美, 脇田遼, 相澤有美, 杉本昌弘, 臼井嘉彦, 後藤浩: LC-MS を用いた水溶性代謝物の一斉分析法 による眼関連疾患のメタボローム解析。第 28 回クロマトグラフィーシンポジウム (CS28) (2021.6.11) オンライン
10. 杉本昌弘: データ駆動型サイエンスとメタボロミクス。第 28 回クロマトグラフィーシンポジウム (CS28) (2021.6.11) オンライン
11. 脇田遼, 杉本昌弘: メタボロミクスを用いた眼内リンパ腫と眼サルコイドーシスにおける血清代謝物の解析。第 125 回日本眼科学会総会 (2021.4.8) 大阪

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 令和 3 年度文部科学省・科学研究費基金 基盤研究 (C)
獲得者名: 杉本昌弘 (分担)
研究課題名: COVID-19 の味覚障害発生機序の解明: ACE2-BDNF 連関からのアプローチ (事業番号: 21K09847) (研究代表者: 河田亮)
当該年度研究補助金: 100,000 円
2. 令和 3 年度文部科学省・科学研究費基金 基盤研究 (C)
獲得者名: 杉本昌弘 (分担)
研究課題名: メタボローム解析を用いた cdk 4/6 阻害剤の効果予測法の確立

- (事業番号：21K08676) (研究代表者：神野浩光)
当該年度研究補助金：300,000 円
3. 令和3年度文部科学省・科学研究費基金 基盤研究 (C)
獲得者名：杉本昌弘 (分担)
研究課題名：進行再発大腸癌診断におけるメタボロームを用いた新規マーカーの開発 (事業番号：21K07228) (研究代表者：勝又健次)
当該年度研究補助金：150,000 円
4. 令和3年度文部科学省・科学研究費基金 基盤研究 (C)
獲得者名：杉本昌弘 (分担)
研究課題名：麻酔薬による脳保護あるいは脳障害作用のメカニズム解明 (事業番号：21K08980) (研究代表者：柴田勝一郎)
当該年度研究補助金：50,000 円
5. 令和3年度文部科学省・科学研究費基金 挑戦的研究 (萌芽)
獲得者名：杉本昌弘 (代表)
研究課題名：看護・医療におけるオンライン実習教育に向けた意思決定プロセス可視化の技術開発 (事業番号：21K19673) (研究代表者：杉本昌弘)
当該年度研究補助金：3,260,000 円
6. 令和2年度文部科学省・科学研究費補助金 学術変革領域研究 (B)
獲得者名：杉本昌弘 (代表)
研究課題名：仮想人体構築学の領域内外の連携促進と研究活動の支援 (事業番号：20H05742) (研究代表者：杉本昌弘)
当該年度研究補助金：2,100,000 円
7. 令和2年度文部科学省・科学研究費補助金 学術変革領域研究 (B)
獲得者名：杉本昌弘 (代表)
研究課題名：仮想人体構築のための数理モデル化 (事業番号：20H05743)
(研究代表者：杉本昌弘)
当該年度研究補助金：12,500,000 円
8. 令和2年度文部科学省・科学研究費基金 基盤研究 (C)
獲得者名：杉本昌弘 (分担)
研究課題名：糖尿病患者の唾液メタボローム解析による膵癌早期診断の可能性に関する研究 (事業番号：20K07633) (研究代表者：川井田博充)
当該年度研究補助金：50,000 円
9. 令和2年度文部科学省・科学研究費基金 基盤研究 (C)
獲得者名：杉本昌弘 (分担)
研究課題名：人工知能とメタボローム解析を用いた肺癌の新規診断方法の開発 (事業番号：20K09171) (研究代表者：梶原直央)
当該年度研究補助金：300,000 円

10. 令和2年度文部科学省・科学研究費基金 挑戦的研究（萌芽）
獲得者名：杉本昌弘（分担）
研究課題名：大規模コホート研究による口腔機能低下症の新規検査法開発研究
（事業番号：20K21717）（研究代表者：澤瀬隆）
当該年度研究補助金：300,000 円
11. 平成31年度文部科学省・科学研究費補助金 基盤研究（B）
獲得者名：杉本昌弘（分担）
研究課題名：間質応答を利用したホルモン受容体陽性乳がんの治療戦略の構築
（事業番号：19H03721）（研究代表者：上野貴之）
当該年度研究補助金：200,000 円
12. 平成31年度文部科学省・科学研究費基金 基盤研究（C）
獲得者名：杉本昌弘（分担）
研究課題名：眼部悪性腫瘍におけるメタボローム解析～新たなバイオマーカーの
創出（事業番号：19K09981）（研究代表者：後藤浩）
当該年度研究補助金：400,000 円
13. 平成31年度文部科学省・科学研究費基金 基盤研究（C）
獲得者名：杉本昌弘（分担）
研究課題名：遷延性意識障害患者への看護介入内容と効果の測定から客観的・定量的
評価指標の確立（事業番号：19K11202）（研究代表者：佐藤光栄）
当該年度研究補助金：150,000 円
14. 平成31年度文部科学省・科学研究費基金 基盤研究（C）
獲得者名：杉本昌弘（分担）
研究課題名：血液・尿・唾液を用いたメタボローム解析による移植腎機能障害の
診断法の開発（事業番号：19K09700）（研究代表者：岩本整）
当該年度研究補助金：600,000 円
15. 平成31年度文部科学省・科学研究費基金 基盤研究（C）
獲得者名：杉本昌弘（分担）
研究課題名：唾液メタボローム解析を用いた放射線感受性予測法の確立
（事業番号：19K08106）（研究代表者：白石沙眞）
当該年度研究補助金：400,000 円
16. 平成31年度文部科学省・科学研究費基金 基盤研究（C）
獲得者名：杉本昌弘（分担）
研究課題名：唾液メタボロームマッピング解析を用いた精神疾患の病態解明および
臨床応用法の開発（事業番号：19K10427）（研究代表者：猿田樹理）
当該年度研究補助金：100,000 円
17. 平成31年度文部科学省・科学研究費補助金 基盤研究（B）
獲得者名：杉本昌弘（分担）

研究課題名：栄養，運動，寒冷介入による褐色・白色脂肪活性化を介した生活習慣病リスク低減の検証（事業番号：19H04061）（研究代表者：浜岡隆文）

当該年度研究補助金：200,000 円

【学生教育】

1. 杉本昌弘：東京医科大学・大学院医学研究科・博士課程 共通科目「情報科学入門」
（2021年4月20日）
2. 杉本昌弘：東京医科大学・大学院医学研究科 分子病態学特論「がんと代謝」（2021年5月21日）
3. 杉本昌弘：東京医科大学（医学部）・2年生 運動医学「健康・運動のデータ分析」
（2021年11月24日）
4. 杉本昌弘：東京医科大学（看護学科）・2年生 健康と身体活動「健康データ分析」
（2021年12月8日）

【セミナー】

1. 最先端バイオ研究室探訪シリーズ
演題：「唾液一滴で6種類のがんリスクを検査する」
講師：杉本昌弘（医学総合研究所 低侵襲医療開発総合センター 教授）
日時：2021年10月31日 午前9時～10時15分
場所：オンライン
2. メディカルコミュニティーセンター オープンマルシェ
演題：「意外と知らない代謝とがんの関係性～体に負担の少ないがん唾液検査まで～」
講師：杉本昌弘（医学総合研究所 低侵襲医療開発総合センター 教授）
日時：2021年6月26日 午前10時30分～11時30分
場所：オンライン
3. センサ&IOT コンソーシアム主催セミナー
演題：「代謝物の網羅的な測定技術を用いた生体試料からの新規分子マーカーの探索」
講師：杉本昌弘（医学総合研究所 低侵襲医療開発総合センター 教授）
日時：2021年4月27日 午後3時30分～4時30分
場所：オンライン
4. HMT メタボローム Web セミナー特別講演
演題：「データ駆動型サイエンスを目指したメタボローム解析」
講師：杉本昌弘（医学総合研究所 低侵襲医療開発総合センター 教授）
日時：2021年2月17日 午後2時～3時
場所：オンライン

【学術関連広報活動およびその他】

1. 杉本昌弘 : Editorial Board member of "Journals of Clinical Medicine".
2. 杉本昌弘 : Editorial Board member of "Medicine in Omics"
3. 杉本昌弘 : Editorial Board member of "Scientific Reports"

分子標的探索センター (Research Center for Molecular Targets)

【研究スタッフ】

主任教授 (部門長)	宮澤 啓介
准教授	平本 正樹
講師	高野 直治

【研究概要】

分子標的探索センターは、文部科学省 私立大学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」(事業番号 S1411011 : 平成 26 年度~30 年度) によって、東京医科大学 大学生化学分野内 (第一校舎 1 階) に設置されました。

ハイスループット・アフィニティー精製をコア技術として、これまでは特に「タンパク質分解系」に関わる分子標的 (機能タンパク質) の同定を効率的に行い、骨髄腫、固形腫瘍、リウマチ、筋変性疾患などの難治性疾患について、分子病態の解明ならびに新規治療法の開発を目指してまいりました。

現在は、基礎・臨床を問わず、学内外を問わず、全ての研究者に開かれており、設置されている機器を利用することが可能です。利用に際しては、研究スタッフが使用方法を説明いたします。

【研究内容】

1. 設置機器

(1) 共焦点レーザ顕微鏡 (ZEISS, LSM700) : 倒立顕微鏡との組合せになっており、最大 4 色のイメージングを高感度、低ノイズで行うことができます。また、専用 CO₂ インキュベーションシステムと組合せ、長時間のタイムラプス観察を行うことも可能です。

(2) 生細胞イメージングシステム (Essen BioScience, IncuCyte ZOOM) : CO₂ インキュベータ内に連続撮影装置が組み込まれており、位相差と蛍光 2 色について、生細胞の長期間にわたるタイムラプス撮影および測定が可能です。

(3) マススペクトル解析装置 (AB SCIEX, TripleTOF4600) : TOF 型の質量分析装置で、測定質量範囲が広く、スキャンスピードに優れており、精製サンプルの同定だけでなく、クルードサンプルの網羅的な解析も可能です。

(4) 網羅的遺伝子発現解析装置 (Affimetrix GeneAtlas) : mRNA の発現量を網羅的に比較解析することが可能です。また、発現変動遺伝子のネットワーク解析も可能です。

2. 研究内容：多発性骨髄腫

多発性骨髄腫は単クローン性 γ -グロブリンの産生を特徴とする難治性腫瘍であり、多発性骨髄腫細胞ではタンパク質合成・分泌が盛んに行われています。小胞体内腔に不良タンパクが蓄積すると、ユビキチン化を受け、プロテアソームに運ばれて分解されますが、この処理能力を上回る不良タンパクの蓄積によりアポトーシスが誘導されます。我々はこれまで、ユビキチン-プロテアソーム系およびオートファジー-リソソーム系の二大タンパク質分解系と、小胞体とを含めた三者間の細胞内ネットワークに着目して解析を行ってきました。最近の解析で、マクロライド系抗生剤によるオートファジー阻害効果を発見し、プロテアソーム阻害剤との併用で細胞内二大タンパク質分解系を同時に止めることで、小胞体ストレス負荷を介した、がん細胞死が強力に誘導されること報告しました。現在は、難治性多発性骨髄腫の新規治療を目指して、1. 我々が発見したマクロライド系抗生剤のオートファジー阻害活性における「分子標的」の同定、2. 動物実験におけるマクロライド系抗生剤による治療効果の検証、3. 生体を模した骨髄間質細胞との共培養系において、プロテアソーム阻害剤とマクロライド系抗生剤との併用効果に関する分子メカニズムの解析を推進しています。

3. 研究内容：乳がんなど固形腫瘍

(1) BRCA1 は遺伝性乳がん卵巣がん症候群の原因遺伝子の 1 つであり、二本鎖切断 DNA の相同組換え修復に関わるがん抑制遺伝子として知られています。しかしながら、ユビキチンリガーゼ活性に加え、転写調節活性も有しており、BRCA1 の機能および制御の全容は明らかになっていません。我々は、ミトコンドリア阻害薬を用いた解析によって、ミトコンドリアダメージが PINK1-Parkin を介して核内の BRCA1 を分解し、DNA ダメージを誘導することを示しました。また、BRCA1 の発現を抑制すると、乳がん細胞の増殖やコロニー形成能が抑制されるため、BRCA1 の発現が細胞増殖に重要であることも明らかにしました。これは、ミトコンドリアダメージによって BRCA1 が減少すると、細胞増殖が抑制されることを示唆しています。現在は、PINK1-Parkin-BRCA1 を介したミトコンドリア-細胞核間における新規シグナル伝達機構および、従来がん抑制遺伝子として捉えられてきた BRCA1 のがん遺伝子的側面について、さらに解析を進めています。

(2) 非小細胞肺癌細胞株において、ドキソルビシン、エトポシド、カルボプラチンなどの DNA 損傷薬とマクロライド系抗生剤との併用効果を評価し、DNA 損傷薬による殺細胞効果が、マクロライド系抗生剤との併用で顕著に増加することを明らかにしました。がん抑制遺伝子 p53 遺伝子のノックアウトおよび、オートファゴソーム形成に必須な ATG5 遺伝子のノックアウト細胞では、マクロライド系抗生剤による増強効果が減弱するため、この細胞死の増強効果は p53 遺伝子およびオートファゴソーム形成能に依存していることが示されました。さらに我々は、ドキソルビシンがリソソーム膜を損傷する一方で、TFEB の活性化を介してリソソーム生合成を亢進していることを示し、オ

オートファジー阻害効果を有するマクロライド系抗生剤との併用によって、損傷したリソソームおよびオートリソソームの蓄積をもたらし、強力なアポトーシス誘導効果に繋がることを明らかにしました。以上のことから、ドキソルビシンなど DNA 損傷薬とマクロライド系抗生剤との併用が、非小細胞肺癌治療において有望な戦略であることが示唆され、現在は、DNA 損傷薬による p53 遺伝子を介したリソソーム膜損傷の分子メカニズムについて解析を進めるとともに、p53 遺伝子変異を有する癌への新戦略を検討しています。

(3) 頭頸部がん細胞株 CAL27 および Detroit562 において、プロテアソーム阻害剤ボルテゾミブと、ヒストン脱アセチル化酵素 HDAC6 の特異的阻害剤リコリノスタットとの併用効果を検討しました。その結果、ボルテゾミブとリコリノスタットとの併用によって細胞死が顕著に増強されること、誘導される細胞死はネクロプトーシス様であることを明らかにしました。また我々は、リコリノスタットがチューブリンのアセチル化を誘導することで、ボルテゾミブによって誘導されるアグリソーム形成を阻害すること、それと同時に、小胞体ストレスが顕著に増強されることを明らかにしました。さらに、ボルテゾミブとリコリノスタットの併用は、活性酸素種 (ROS) の産生を増大させ、ROS スカベンジャーによって細胞死が抑制されることから、これら 2 剤の併用による細胞死誘導には ROS 産生が鍵となっていることを示しました。現在は、これら 2 剤併用の適応拡大を視野に、動物実験による検証を検討するとともに、乳がんなど他の癌腫における解析を推進しています。

4. 研究内容：オートファジーフラックス制御機構

サイクリン G 関連キナーゼ GAK は、クラスリン依存性エンドサイトーシスと細胞周期進行の調節に関与し、パーキンソン病の危険因子として報告されていましたが、オートファジー-リソソーム系における役割は解明されていませんでした。我々は、GAK 遺伝子のノックアウトおよび GAK 阻害剤を用いて、オートファジーフラックスの解析と、オートファゴソーム/オートリソソームの形態観察を行いました。その結果、GAK 遺伝子のノックアウトは、オートファゴソームとリソソームとの融合および、オートリソソームからのリソソーム再形成を阻害し、飢餓条件下では、膨化したオートファゴソームとオートリソソームの蓄積をもたらすことが明らかとなりました。また、これら形態変化およびオートファジーフラックスの遅滞は、GAK 阻害剤の添加によっても観察されました。さらに、アクトミオシン制御に関わるプロテインキナーゼ ROCK の特異的阻害剤、または ROCK1 遺伝子のノックダウンにより、GAK 遺伝子のノックアウトによって誘導される変化が減弱されることが示されました。以上のことから、GAK がオートファジーフラックスの進行に重要な、リソソーム恒常性を維持する役割を担っていることが示され、またその分子メカニズムとして、GAK がアクトミオシン制御に関わることが示唆されました。

【学術論文】

原著

1. Miyazaki M, Hiramoto M, Takano N, Kokuba H, Takemura J, Tokuhisa M, Hino H, Kazama H, Miyazawa K. Targeted disruption of GAK stagnates autophagic flux by disturbing lysosomal dynamics. *International Journal of Molecular Medicine* 48(4):195 (2021). doi: 10.3892/ijmm.2021.5028. IF2020=4.101
2. Hattori K, Takano N, Kazama H, Moriya S, Miyake K, Hiramoto M, Tsukahara K, Miyazawa K. Induction of synergistic non-apoptotic cell death by simultaneously targeting proteasomes with bortezomib and histone deacetylase 6 with ricolinostat in head and neck tumor cells. *Oncology Letters*. 22(3):680 (2021) doi: 10.3892/ol.2021.12941. IF2020=2.967
3. Toriyama K, Takano N, Kokuba H, Kazama H, Moriya S, Hiramoto M, Abe S, Miyazawa K. Azithromycin enhances the cytotoxicity of DNA-damaging drugs via lysosomal membrane permeabilization in lung cancer cells. *Cancer Science* 112(8):3324-3337 (2021). IF2020=6.716
4. Miyahara K, Takano N, Yamada Y, Kazama H, Tokuhisa M, Hino H, Fujita K, Barroga E, Hiramoto M, Handa H, Kuroda M, Ishikawa T, Miyazawa K. BRCA1 degradation in response to mitochondrial damage in breast cancer cells. *Scientific Reports* 11(1):8735 (2021). IF2020=4.380
5. Saimi M, Moriya S, Li ZL, Miyaso H, Nagahori K, Kawata S, Omotehara T, Ogawa Y, Hino H, Miyazawa K, Sakabe K, Itoh M. Cytonuclear Estrogen Receptor Alpha Regulates Proliferation and Migration of Endometrial Carcinoma Cells. *Tokai J Exp Clin Med.* Apr 20;46(1):7-16. (2021) IF2020=0.604
6. Klionsky DJ, Abdel-Aziz AK, Abdelfatah S, Miyazawa K, Tong CK. 他 2,923 名
Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)(1). *Autophagy*. 17(1):1-382. (2021) IF2020=16.016

【学会および研究会発表】

国内学会

1. 平本正樹、宮崎誠也、高野直治、國場寛子、武村淳、徳久真弓、日野浩嗣、風間宏美、宮澤啓介。サイクリン G 関連キナーゼ GAK によるオートファジー・リソソーム系の調節にはアクトミオシンの制御が関与する：第 94 回日本生化学会大会 2021 年 11 月 (Web 開催)
2. 鳥山和俊、高野直治、國場寛子、風間宏美、森谷昇太、平本正樹、阿部信二、宮澤啓介：アジスロマイシンはリソファジーを阻害しリソソーム膜透過性を亢進させることで DNA 障害性薬剤による細胞死を増強する。第 94 回日本生化学会大会 2021 年 11 月 (Web 開催)
3. 日野浩嗣、田中良法、竹谷浩介、高野直治、平本正樹、相澤信、宮澤啓介、江藤真澄、平井宗一：CDK4/6 阻害薬 abemaciclib が誘導する空胞の形成メカニズムの検討。

第 94 回日本生化学会大会 2021 年 11 月 (Web 開催)

4. Ogawa M, Suzuki S, Hiramoto M, Kazama H, Takano N, Miyazawa K. Fingolimod enhances lapatinib-induced cell death in pancreatic cancer cells with multiple organelle dysfunctions: 第 80 回日本癌学会学術集会 2021 年 10 月 (横浜) ハイブリッド開催
5. Takano N, Hiramoto M, Kazama H, Moriya S, Miyazawa K. Azithromycin enhances DNA-damaging drug-induced lysosomal membrane permeability and cytotoxicity: 第 80 回日本癌学会学術集会 2021 年 10 月 (横浜) . ハイブリッド開催
6. 鳥山和俊、高野直治、風間宏美、森谷昇太、阿部信二、宮澤啓介：非小細胞肺癌において、DNA 障害性抗癌剤にマクロライド系抗菌薬を併用することで、リソソームの膜障害を介して殺細胞効果は増強される。第 61 回日本呼吸器学会学術講演会 2021 年 4 月 (東京国際フォーラム)
7. 宮崎誠也、平本正樹、日野浩嗣、徳久真弓、風間宏美、高野直治、宮澤啓介：分子標的薬 Gefitinib の副次的標的分子 GAK によるオートファジーフラックスの制御機構。第 187 回 東京医科大学医学会総会 2021 年 6 月 19 日
8. 三宅恵太郎、塚原清彰、高野直治、風間宏美、森谷昇太、宮澤 啓介：Combination treatment of adavosertib and ricolinostat enhanced cell deathinduction in TP53-mutated head and neck squamous cell carcinoma cells via. 第 187 回 東京医科大学医学会総会 2021 年 6 月 19 日
9. 平本正樹、宮崎誠也、高野直治、國場寛子、武村淳、徳久真弓、日野浩嗣、風間宏美、宮澤啓介：サイクリン G 関連キナーゼ GAK によるオートファジー調節におけるアクトミオシン系の関与。第 188 回 東京医科大学医学会総会 2021 年 11 月 6 日

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 文部科学省科学研究費・基盤研究 (C)
獲得者名：平本 正樹
研究課題名：EGFR チロシンキナーゼ阻害薬による上皮間葉転換誘導の分子機序解明と抑制法開発
当該年度研究補助金：金額 1,300,000 円
2. 文部科学省科学研究費・基盤研究 (C)
獲得者名：高野 直治
研究課題名：マクロライド系抗生剤の新規オートファジー阻害活性機序の解明とがん治療への応用展開
当該年度研究補助金：金額 1,560,000 円
3. 文部科学省科学研究費・基盤研究 (C)
獲得者名：風間 宏美
研究課題名：転移難治性乳癌に対するアグリソーム形成を標的とする新規治療法の開発

当該年度研究補助金：金額 1,430,000 円

4. 文部科学省科学研究費・基盤研究 (C)

獲得者名：森谷 昇太

研究課題名：骨髄腫に治療抵抗をもたらす微小環境オートファジーの解明と、その阻害に基づく新治療

当該年度研究補助金：金額 1,560,000 円

5. 公益財団法人 東京医科大学がん研究事業団 がん研究助成金

獲得者名：宮澤 啓介

研究課題名：難治性腫瘍に対するリソソーム・フラックスを標的とする“がん細胞自爆療法 (cancer cell suicide therapy)” の確立

当該年度研究補助金：金額 1,000,000 円

6. 学内研究費 令和3年度学長裁量経費<研究活性化支援>

獲得者名：高野 直治

研究課題名：アジスロマイシン処理によるオートファジー抑制が、がん細胞の化学療法後の生存に及ぼす影響の検証

当該年度研究補助金：金額 600,000 円

【学生教育】

1. 宮澤 啓介：東京医科大学・大学院博士課程 共通基礎特講「医療系大学院の目指すもの」
2. 宮澤 啓介：東京医科大学・大学院博士課程 腫瘍系コースワーク「オートファジーの制御法と癌治療への応用」
3. 宮澤 啓介：東京医科大学・大学院修士課程1年 医学特論Ⅰ「トランスレーショナル・リサーチ」
4. 宮澤 啓介：東京医科大学・大学院修士課程1年 分子生物学特論「タンパク質分解機構・小胞体ストレス・細胞死」
5. 平本 正樹：東京医科大学・大学院修士課程1年 分子生物学特論「タンパク質の構造と機能」
6. 高野 直治：東京医科大学・大学院修士課程1年 分子生物学特論「セントラルドグマ・ゲノム多様性・機能性RNA」, 「エピジェネティクス・幹細胞」

疾患モデル研究センター (Pre-clinical Research Center)

【研究・施設管理スタッフ】

准教授	石橋 英俊
兼任講師	須藤 カツ子
助教	熊谷 勝義
助手	児島 憲
助手	大原 麻子
書記	仁田尾 里美

【施設概要】

当センターは実験動物を集中的に飼養保管するとともに動物実験環境を提供する共同利用施設であり、大学キャンパス、病院キャンパス、及び茨城医療センターの多くの教室・診療科が利用している。

【研究・施設管理内容】

1. 研究

- 実験動物と実験実施者に負担の少ない麻酔法の開発
- 子宮頸癌新規予防法の開発
- CRISPR による領域特異的な外来遺伝子導入技術の開発
- マウス受精卵への外来遺伝子導入における技術開発

2. 発生工学技術を用いた研究支援

近年の動物実験は、遺伝子組換え動物の利用が増えていること、研究機関相互の動物の移動が多くなっていること、及び SPF (Specific Pathogen Free) 条件での実施が求められることから各種発生工学的技術を必要とすることが多い。2021 年は遺伝子導入マウス作出を 2 件、体外受精・クリーニングを 4 件、受精卵凍結・個体発生を 15 件請け負った。

3. 施設管理

日常の飼育管理業務の他、1 階通常飼育区域で発生したティザー菌に対する消毒作業、ダクト工事、チラー交換などの工事を進めた。

【学術論文】

原著

1. Ito T*, Ota T*, Kono R*, Miyaoka Y, Ishibashi H, Komori M*, Yasukawa A*, Kanno Y, Miki N*. Pump-free microfluidic hemofiltration device. *Micromachines*. 2021; 12, 992. (IF=2.891)
2. Kumagai K, Takanashi M, Ohno S, Harada Y, Fujita K, Oikawa K, Sudo K, Ikeda S*, Nishi H, Oikawa K*, Kuroda M. WAPL induces cervical intraepithelial neoplasia modulated with estrogen signaling without HPV E6/E7. *Oncogene*. 2021; 40:3695-3706. (IF=9.867)

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 令和3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：石橋英俊 (研究分担者)
研究課題：若年がん男児の妊孕性温存に向けた精巣凍結保存・自家移植による生殖回復モデルの開発 (研究代表者：本橋秀之)
当該年度研究補助金：金額 150,000 円
2. 令和3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：熊谷勝義 (研究代表者)
研究課題：子宮頸癌の新規予防法開発
当該年度研究補助金：金額 400,000 円

【学生教育】

1. 石橋英俊：東京医科大学・医学部医学科1年、生物学実習「生物学実習における動物実験」2021年5月7日
2. 石橋英俊：東京農業大学・大学院博士後期課程、Research Ethics、2021年8月11日・12日全8コマ
3. 石橋英俊：東京医科大学・大学院博士課程、医学研究における法と倫理「動物実験・組換えDNA実験における法と倫理」2021年9月オンデマンドビデオ講義

【学術関連広報活動およびその他】

1. 石橋英俊：公私立大学実験動物施設協議会アドバイザー委員会 副委員長

共同利用研究施設 活動状況

【東京医科大学病院・西新宿キャンパス共同研究センター】

◆ 分子生物・細胞部門

研究支援サービスの種類	依頼件数	稼働時間
MoFlo ソーティング	40	75:10

共同利用設備	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	106	190:10
プレートリーダー	PerkinElmer (EnSpire)	1	478	461:50
ゲルイメージング	ChemiDoc XRS+	2	292	277:10
リアルタイム PCR	LightCycler96System)	2	299	699:15
安全キャビネット	Panasonic	3	198	269:20
クリーンベンチ	MCV-B131F	3	1333	2221:18
X線フィルム現像機	CEPROS Q	1	99	122:00

◆ 病理・画像部門

研究支援サービスの種類	依頼件数
パラフィンブロック作製	1286
未染標本作製	22420
HE 染色	3209
その他染色	100
免疫組織化学染色	2784

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	NanoZoomer-XR	1	424	1448:58
焦点レーザー顕微鏡	LSM7000	1	112	304:14
滑走式マイクローム	REM710	3	248	1108:05
クリオスタッド	Microm HM550	1	69	378:40

【東京医科大学・新宿キャンパス共同研究センター】

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	85	650.5時間
利用登録者	63	

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
大学院生	藤田 陽介（麻酔科学分野、博士課程 5 年生）
大学院生	長倉 知輝（麻酔科学分野、博士課程 5 年生）
大学院生	岡田 寿郎（麻酔科学分野、博士課程 4 年生）
大学院生	武藤 瑛佑（麻酔科学分野、博士課程 4 年生）
大学院生	柴田 薫（口腔外科学分野、博士課程 4 年生）
研究生	目黒 貴大（医学科・4 年生）

【研究概要】

コリンは、様々な細胞にとって重要な役割を果たすバイオフィクターの 1 つであり、生体にとって必要な分子へと代謝され、主に 3 つの重要な生理機能に参与している。コリンの代謝は、1) 細胞膜の主要な構成成分であるホスファチジルコリンやスフィンゴミエリンなどのリン脂質の合成、2) メチル基供与体である S-アデノシルメチオニンの合成に参与し、エピジェネティクス制御、3) 神経系ではコリンアセチル転移酵素によりコリンをアセチル化して、神経伝達物質であるアセチルコリンの合成に利用されており、コリン作動性神経活動に参与している。この様に、コリンを利用するためには細胞内に取り込む必要があり、コリントランスポーターを介した細胞内への輸送は、これらの代謝系の律速段階として重要な機能である。コリンは、水溶性の物質で生理的環境下では、プラスチャージを持った 4 級アンモニウムカチオンとして存在するため、細胞膜を通過するには輸送タンパク質であるトランスポーターの存在が必要である。我々はこれまで、コリンを輸送するコリントランスポーターと各種疾病との関連性について精力的に研究を推進している。また、コリンの欠乏は、認知症などの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る。

本年度は、中枢神経系とがん領域の研究テーマについて実施した。1) ヒト神経幹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自己複製能、細胞生存、神経突起伸展との関連性について 2) 新規の植物由来 Choline Transporter-Like Protein 1 阻害剤 Amb544925 の舌扁平上皮癌にける細胞死と転移抑制について 3) がん治療を目指した抗 Choline Transporter-Like Protein 1 (CTL1)抗体医薬品の開発研究。これらの成果について、論文化および国際特許出願を実施した。

【研究内容】

1. ヒト神経幹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自己複製能、細胞生存、神経突起伸展との関連性について

コリンは生体内で細胞膜や神経伝達物質の合成、DNA のメチル化に関わる必須の栄養素である。神経幹細胞 (NSC) は自己複製能と多分化能をもっている。コリンと神経発達の関連性には、齧歯類でコリン供給により神経新生が促進されるなど、いくつかの報告がある。しかし NSC のコリン取り込みについては不明である。本研究では hNSCs のコリン取り込み機構、コリン取り込みと細胞活動への関連性について検討した。

qRNA と WB で hNSCs に発現するコリントランスポーターを同定した。CTL1 と CTL2 に対する ICC を施行し、タンパク発現の局在を調べた。放射性同位元素を用いてコリン取り込みの特性を調べた。コリン取り込み阻害薬(HC-3)を用いて細胞増殖、細胞生存、神経突起伸展への影響をそれぞれ調べた。

hNSCs には CTL1 と CTL2 の mRNA が高発現しており、WB で同タンパクを検出した。CTL1 は細胞膜上に、CTL2 は一部ミトコンドリア上に存在した。細胞外のコリンはナトリウム非依存性、中間的親和性、pH 依存性で HC-3 により μM の範囲で完全に抑制された。この特性は CTL1 と一致している。HC-3 によって細胞増殖、細胞生存、神経突起伸展が抑制され、アポトーシスを示す Caspase-3/7 が上昇した。

hNSCs の細胞外から細胞内へのコリン取り込みは CTL1 が担っており、細胞内に取り込まれたコリンは種々のコリン代謝物の合成に用いられる。CTL2 はミトコンドリア上でコリン取り込み、ミトコンドリア内膜でのコリン酸化に関わっている可能性がある。HC-3 により細胞増殖、細胞生存、神経突起伸展が抑制されたが、いずれも細胞内コリンの欠乏による細胞膜合成の不全が原因と考えられるが、神経分化における細胞系譜への影響は不明である。NSC の適切な細胞増殖と細胞分化が神経発達に不可欠であり、CTL1 は膜合成を調節することでこの律速段階を担っている可能性がある。胎生期のコリン欠乏は神経堤における細胞増殖を抑制し、神経管閉鎖障害のリスクを高めるとされる。近年、運動失調など神経症状を主体とする CTL1 欠損症と呼ばれる新たな神経変性疾患が報告された。hNSCs とコリントランスポーターに関する本研究成果は神経発達への新たな知見を提供するだけでなく、これら疾患の病態形成を解明する可能性もある。本研究は、麻酔科学分野大学院生の藤田陽介先生の学位研究で Cells に掲載された。

2. 新規の植物由来 Choline Transporter-Like Protein 1 阻害剤 Amb544925 の舌扁平上皮癌にける細胞死と転移抑制について

舌扁平上皮癌は最も頻繁に発生する口腔の悪性腫瘍である。近年治療が進歩しているにもかかわらず、再発率と生存率は改善されていない。原因の一つとしてリンパ節転移の頻度が高いことがあり、転移制御などの新しい治療メカニズムの薬剤開発が望まれる。Choline Transporter-Like Protein 1 (CTL1) は、近年がん治療の標的分子として注目されており、この研究では、植物由来の新規の CTL1 阻害剤である Amb544925 の抗腫瘍効

果を検討した。

Amb544925 は、舌がん細胞株 HSC-3 細胞において、濃度依存的に細胞生存およびコリンの取り込みを阻害し、Caspase-3/7 活性を上昇させた。さらに、アポトーシス誘導因子であるセラミドの産生に関与する酵素スフィンゴミエリナーゼの mRNA は SMPD4 が高発現しており、Amb544925 は SMPD4 タンパク発現を亢進させた。Amb544925 とセラミドはアポトーシス阻害因子であるサバイビンの発現を抑制し、さらに HSC-3 細胞の遊走も阻害した。ヒト舌がん異種移植モデルマウスでは、Amb544925 は深刻な体重減少は起こさず、腫瘍増殖と腫瘍の CTL1mRNA 発現を抑制した。HSC-3 細胞においても同様に CTL1mRNA 発現を抑制し、培地中の FBS 濃度を下げても細胞生存と CTL1mRNA 発現が抑制されることから、細胞の増殖抑制が CTL1mRNA 発現の低下に関与していることが示唆された。ヘミコリニウム-3 (HC-3) は、CTL1 を介したコリン取り込み阻害剤であり、癌細胞におけるその効果は以前に報告されている。HC-3 は濃度依存的に細胞生存を抑制し、高濃度では Caspase-3/7 活性を有意に増加させた。さらに、HC-3 も HSC-3 細胞における CTL1 mRNA の発現を有意に減少させたことから、CTL1 を介したコリン取り込み阻害により、セラミド/サバイビン経路を介した細胞増殖を阻害し、CTL1 発現の低下が起こっていることが示唆された。

以上の結果より、植物由来の有機化合物である Amb544925 は、新しい作用機序であるセラミド/サバイビン経路を介して抗腫瘍効果を発揮し、CTL1 を標的とする新しい抗がん剤の開発に繋がる可能性が示唆された。また、がん細胞の遊走を阻害する効果があり、舌扁平上皮癌患者の頸部リンパ節転移を抑制することが期待されている。本研究は、口腔外科学分野大学院生の柴田薫先生の学位研究で *Cancers* に掲載された。

3. がん治療を目指した抗 Choline Transporter-Like Protein 1 (CTL1)抗体医薬品の開発研究

Choline-PET によるがんの画像診断により、様々ながんにおいて高いコリン集積性が確認されている。したがって、高い増殖能を有する癌細胞はコリンを細胞増殖に利用していると考えられる。我々は、これまでにコリンの癌細胞への取り込み機構の解明を精力的に実施し、がん細胞に高発現している Choline Transporter-Like Protein 1 (CTL1) を介してコリン取り込みがなされていることを突き止めた。さらに、CTL1 を介したコリン取り込みを阻害することにより、アポトーシスによる細胞死を誘導することも見出した。これらの知見より、CTL1 はがん治療の標的分子であると考えられる。そこで、この CTL1 の機能を阻害する低分子化合物の探索を行い、3 つの有望な CTL1 阻害剤を見出した。いずれの化合物も Ceramide/Survivin pathway を介してアポトーシスによる細胞死を誘導することが判明した。

これらの研究背景より、新たに CTL1 を特異的に認識する LV 抗体 (ポロクローナル抗体 : Dr. Bakovic より提供) の抗腫瘍効果を検討した。ヒト膵臓がん細胞株 MIA PaCa-2 および正常膵管上皮細胞を用いて、Normal IgG と LV 抗体による細胞生存に及ぼす影響

を検討した。その結果、LV 抗体は MIA PaCa-2 細胞に対して細胞生存を濃度依存的に低下させた。一方、Normal IgG は影響が認められなかった。さらに、LV 抗体および Normal IgG は正常膵管上皮細胞の細胞生存に影響を示さなかった。これらの結果より、抗 CTL1 抗体の LV 抗体は MIA PaCa-2 細胞に特異的に作用することが明らかとなった。今後、両細胞を用いて、CTL1 の細胞内局在の違いや CTL1 の発現量などについて比較検討を行う。さらに、LV 抗体が認識する CTL1 細胞外ドメインに対するマウスモノクローナル抗体の作成を実施する。本研究は Guelph 大学の Dr.Bakovic との共同研究である。

【学術論文】

原著

1. Fujita Y, Nagakura T, Uchino H, Inazu M, Yamanaka T. Functional Expression of Choline Transporters in Human Neural Stem Cells and Its Link to Cell Proliferation, Cell Viability, and Neurite Outgrowth. *Cells*, 10(2), 453, 2021. (IF=6.6)
2. Shibata K, Nishijima N, Hirai K, Watanabe S, Yamanaka T, Chikazu D, Inazu M. A Novel Plant-Derived Choline Transporter-Like Protein 1 Inhibitor, Amb544925, Induces Apoptotic Cell Death Via the Ceramide/Survivin Pathway in Tongue Squamous Cell Carcinoma. *Cancers*, in press. (IF=6.639)

【特許申請】

1. 発明の名称: コリン取り込み抑制剤、細胞死誘導剤、抗がん剤、およびその用途
出願（取得）人：学校法人東京医科大学
発明者：稲津 正人
特許（出願）番号：PCT/JP2021/005541
国内外の別：国際出願

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 配分機関・研究種目名：AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム シーズ A
獲得者名：稲津 正人（研究代表者）
研究課題名：トランスポーターを標的とする抗がん剤の開発（A374TS）
当該年度研究補助金：金額 1,500,000 円

【学生教育】

1. 稲津正人：東京医科大学・医学科2年、薬理学「麻酔薬/鎮静催眠薬」
2. 稲津正人：東京医科大学・医学科2年、薬理学「脂質異常症治療薬」
3. 稲津正人：東京医科大学・看護学科2年、臨床薬理学、15コマ担当
4. 稲津正人：東京医科大学・大学院医学修士課程

「糖尿病治療の分子薬理学」「脂質異常症治療薬」2コマ担当

5. 稲津正人：東京医科大学・大学院医学博士課程
「グラント申請の書き方・研究資金の確保」4コマ担当
6. 稲津正人：湘南医療福祉専門学校、東洋療法科1年：生物学、生理学、3年：薬理学、救急救命科1年：生化学、救急救命科3年：薬理学、急性毒性学
7. 医学部医学科4年生、グループ別自主研究「各種疾患におけるコリントランスポーターの機能解析」小林亮太、中城晃澄、鬼頭良輔、目黒貴大、北村雄斗、関井麗奈の6名を受け入れて研究指導を行った。

【学術関連広報活動およびその他】

1. 稲津正人：神経行動薬理若手研究者の集い 名誉顧問
2. 稲津正人：トランスポーター研究会 顧問
3. 稲津正人：公益社団法人 日本薬理学会 学術評議員
4. 稲津正人：日本学術振興会 特別研究員等審査会専門委員

細胞治療研究開発講座

(Department of Cell Therapy and Developmental Research)

【研究スタッフ】

教授（代表） 善本 隆之
講師 溝口 出

【研究概要】

骨髄間葉系幹細胞（mesenchymal stem cell: MSC）は、*in vitro* での細胞継代培養で増幅可能で、多分化能や組織修復・再生能、免疫抑制能を有する体性幹細胞で、低免疫原性、非造腫瘍性（iPS 細胞とは異なり奇形腫形成しない）のため、2015 年、国内で初めて他家ヒト骨髄 MSC を用いた細胞移植が再生医療等製品として、急性移植片対宿主病（GVHD）の治療に承認された。ところが、この MSC は、米国人由来の骨髄 MSC であるため、現在、厚生労働省だけでなく経産省も含めて、国内での日本人由来 MSC を用いた商業化ベースのプラットフォームの構築が行われている。一番商業化に近いのは、全く侵襲性がなく、これまでは胎児付属物として破棄されていた場合も多かった臍帯や臍帯血由来 MSC の利用で、これは、公的および民間臍帯血バンクがあるからである。一方、他家幹細胞移植の倫理面や臨床応用の利便性、免疫拒絶、腫瘍形成促進作用などの問題がある。元々、MSC は、生体内で腫瘍の周りにも存在し腫瘍形成を促進する役割があるため、MSC を治療目的で生体に投与した場合、腫瘍があるとそこへ集積し腫瘍細胞の刺激を受けて腫瘍形成を促進する可能性が高いため、がん患者は MSC 細胞療法に適応外になっている。また、MSC の治療効果は、MSC から産生されるサイトカインや増殖因子などの液性因子によるパラクリン効果が大きいと考えられている。そこで、本研究では、倫理や免疫拒絶の心配がなく、安全性の高い MSC の培養上清（Conditioned medium: CM）を投与する細胞フリー療法の開発を目指している。

本産学連携講座は、血液内科学分野主任教授・大屋敷一馬先生が、平成 29 年度～平成 30 年度に運営された講座を、平成 31 年度より引き継いでいる。

【研究内容】

大屋敷らは、以前に、ヒト骨髄由来 MSC-CM が、複数のヒト腫瘍細胞株の増殖や血管新生を抑制することを見出した（Gladkova et al. *Human Cell*. 2020）。そこで、ヒト骨髄由来 MSC を用いて、その CM 中のサイトカインや増殖因子について抗体アレイを用いて定量し、CM 中のエクソソーム中の miRNA についてもアレイを用いて網羅的に発現解析を行った。さらに、複数の腫瘍への効果を検討したところ、ヒト骨髄由来 MSC-CM が、さらに、ヒト多発性骨髄腫や乳癌、肺がん、マウス扁平上皮癌細胞株の *in vitro*

での増殖を阻害すること、管腔形成法による血管新生も阻害すること、それらの作用に Insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-4 が関与していることなどを見出した。さらに、マウス扁平上皮癌細胞株をマウスに移植 5 日の腫瘍が触れるぐらいになった時に、5 日間連続 CM を皮内投与すると、腫瘍形成が有意に抑制されることもわかった。現在さらに、MSC 細胞移植療法と MSC-CM を用いた細胞フリー療法の腫瘍形成への効果や作用機序の違いについて、検討を続けている。

【学会および研究会発表】

国内学会

1. 古阪悠馬、片平泰弘、村上史浩、坂本恵梨、渡邊有麻、井上槇也、長谷川英哲、米戸敏彦、徐 明利、溝口 出、善本隆之：間葉系幹細胞培養上清の IGFBP-4 を介した腫瘍増殖の抑制。第 85 回本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会（2021.5.21-22）Web 開催 ベストプレゼンテーション賞銅賞受賞
2. 古阪悠馬、片平泰弘、井上槇也、溝口 出、善本隆之：間葉系幹細胞培養上清の IGFBP-4 を介した腫瘍増殖の抑制。第 80 回日本癌学会学術総会（2021.9. 30-10. 2）横浜 Web ハイブリッド開催



第 85 回本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会で、古阪悠馬君がベストプレゼンテーション賞銅賞を受賞しました。

【編集後記】

皆様に謹んで2021年の「医学総合研究所年報」をお届けいたします。

新型コロナウイルスの蔓延とともに、日常の研究風景も一変し、リモートワークに始まり、面談の禁止、学会や小さな会議の全面web会議の励行など、戸惑いながら進んできたこの数年間でした。ですが、2021年は、初心に立ち返り、それぞれの研究意義とは何かを医学総合研究所のメンバーはじっくり見つめ直し、基礎研究のさらなる充実と臨床への応用研究を強い信念で進めてまいりました。その成果の全容を本年報でご紹介しております。そしていくつかの成果は立派に社会貢献を果たす段階にまでできております。

我々医学総合研究所は、本学の精神に基づき、今後も世界に向けて常に新しい情報を発信し、我が国の研究の中枢をなす大学付属研究所として、大きく成長していけるよう進んでまいります。

落谷 孝広

医総研年報 2021

発行：2022年4月

発行者：黒田 雅彦

編集者：落谷 孝広

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
TOKYO MEDICAL UNIVERSITY

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：黒田 雅彦
- 免疫制御研究部門
部門長：善本 隆之
- 難病分子制御学部門
部門長：西本 憲弘
- 知的財産探索・技術移転部門
部門長：稲津 正人
- <新宿キャンパス共同研究センター>
センター長：稲津 正人
- <低侵襲医療総合開発センター>
センター長：杉本 昌弘
- <分子標的探索センター>
センター長：宮澤 啓介
- <疾患モデル研究センター>
センター長：石橋 英俊

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

- 分子細胞治療研究部門
部門長：落谷 孝広
- <西新宿キャンパス共同研究センター>
センター長：佐藤 永一