

 東京医科大学

**医学総合研究所  
年報 2014**

# 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 .....            | 2  |
| 【ご挨拶】 医学総合研究所 所長 西岡久寿樹 .....          | 3  |
| 【医学総合研究所 部門別教職員一覧】 .....              | 4  |
| 【医学総合研究所組織図】 .....                    | 7  |
| 【年間行事】 .....                          | 8  |
| 【部門別研究業績】                             |    |
| I. 基盤研究                               |    |
| 1) 免疫制御研究部門 (善本 隆之 教授) .....          | 10 |
| 2) 分子腫瘍研究部門 (大屋敷 純子 教授) .....         | 19 |
| 3) 運動器科学研究部門 (中島 利博 教授) .....         | 27 |
| 4) 難病分子制御学部門 (西本 憲弘 兼任教授) .....       | 37 |
| II. シンクタンク機構                          |    |
| 1) 知的財産探索・技術移転部門 (稲津 正人 准教授) .....    | 46 |
| 2) 臨床研究コンサルテーション部門 (磯村 達也 兼任講師) ..... | 53 |
| III. 国際保健医療部門 (麦谷 眞里 教授) .....        | 55 |
| IV. 寄附講座                              |    |
| 1) 硬組織分化制御学寄附講座 (高石 官成 教授) .....      | 56 |
| 2) 分子予防医学寄附講座 (稲津 正人 准教授) .....       | 63 |
| 3) 未来医科学研究寄附講座 (中島 利博 教授) .....       | 71 |
| 【編集後記】 医学総合研究所 病理・画像部門 佐藤 永一          |    |

## 巻頭言

ご挨拶

東京医科大学  
理事長 臼井 正彦

一昨年の7月から理事長・学長を兼任してきましたが、昨年の7月から学長には鈴木衛主任教授が就任しましたので、私は理事長職に専念し大学の経営に励んでおります。そして、医科大学の根幹である教育・研究・診療をバランスよく運営できるように実践しています。特に、少子超高齢化の進行など急速に変化する社会の中で本学の伝統を活かしながら革新をもためらわず本学の運営に邁進していきますので、関係各位におきましては、より一層のご理解とご協力をする次第です。



さて本年は、東京医科大学にとりまして、創立100周年記念の前の年という大変重要な年を迎えました。即ち、私ども東京医科大学が数年前から計画してきた創立100周年記念事業をさらに一層具現化あるいは完遂させ、輝かしい歴史的節目の100年に備える最終の時期であるからです。

医総研といたしましても、創立100周年記念事業の第一弾として竣工した教育研究棟（自主自学館）内の共同研究センターを「基礎と臨床の橋渡し研究の拠点」として内容を充実させると共に、本学の医学研究レベルの向上、そしてより多くの公的資金の獲得を目標に一層精進してまいりたいと思います。

本学は平成26年度に合計3億1,083万円、165件の文部科学省科学研究費が採択され、日本私立医科大学協会加盟29大学中、採択件数で12位（昨年度18位）、採択金額も12位（昨年度19位）という成果を挙げる事が出来ました。医総研創設以降の5年間で飛躍的に数値が伸びてきており、大変喜ばしいことでもあります。

今年も上記の結果に決して満足せず、引き続き医総研全メンバーは一丸となって研究活動に傾注してまいりますので、医総研のさらなる発展に対して何卒、よろしくご指導ご鞭撻の程お願い申し上げます。

## ご挨拶

東京医科大学

学長 鈴木 衛

平成10年度の文科省私学助成を得て難病治療研究センターが組織され、以後、難治性免疫疾患研究センター、難治性疾患研究センターを経て、「医学総合研究所」が設立されるに至りました。

5年を経過したところですが、免疫学、分子生物学、運動器科学、ナノ医工学などのトランスレーショナル

リサーチ（TR）を展開し、研究活動はますます盛んになっ

ています。また、教育面でも医学生や大学院生の講義や実習に貢献しており、とくに大学院生の指導では学会発表や論文作成で成果を上げています。若い先生方が高度な技術を駆使して疾患の本質に切り込む研究に携わっているわけですが、このような研究の面白さは自然に次世代に伝わっていき、学術振興の好循環が形成されていくものと考えます。多くの臨床例を日々経験する本学ではとくにTRが重要で、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発信してほしいものです。学内の研修会やセミナーには毎回多くの若い研究者が参加して熱い討論が交わされています。とかく収支という経営面が重視されがちな私立医科大学においても、大学の主たる柱である研究と教育のactivityがこのように高く維持されることが重要と考えます。

最近の活動としては、国際的にも関心が高まっているエボラ出血熱に関する講演や、本学で推進している女性研究者研究活動支援事業企画のセミナーなど、新しい分野の学術活動があげられます。今後も若い研究者を育成する強力な基盤と環境を整備し、世界に発信できる研究成果を積み重ねていか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

医学総合研究所(医総研)は、平成22年に本学初の附属研究所として創設され早くも5年が過ぎました。医総研創設当初より実施しておりますプロジェクトの一つである本学全体の研究基盤の確立と公的資金獲得は、この5年間で飛躍的に向上し、大きな成果を挙げております。未だ予算面、他大学や外部企業からの協同研究、また、海外からの留学生の受け入れ、インフラの整備などの多くの課題が山積しておりますが、本年度から新たなステップに進み、今後より優れた医科学研究に重点をおくと同時に、大学院医学研究科との横断的な人材の交流、臨床研究も含めて本学100周年に向け、学内外の先生方のご指導を得て大学全体の研究基盤の整備にあたりたいと思っております。



医総研は、新宿御苑キャンパス、西新宿キャンパス、そして新しい研究施設として建設された新教育研究棟(自主自学館)の3施設に分かれて研究を展開しております。本学における附属研究所の設立に向けて、他の研究部門、研究機関と協力して教授会・理事会などのご指導を頂きながら進めて参りたいと思っております。

まだまだ臨床とのジョイント部門やハード面の拡充など色々と越えなければならぬハードルが多々ありますが、スタッフ一同日々精進して参りますので、より一層のご支援、ご協力をお願い致します。

## 医学総合研究所 部門別教職員一覧

|                     |                |                        |
|---------------------|----------------|------------------------|
| 所長                  | 兼任教授           | 西岡久寿樹                  |
| 免疫制御研究部門            | 教授<br>助教       | 善本 隆之<br>溝口 出          |
| 分子腫瘍研究部門            | 教授<br>講師<br>助教 | 大屋敷純子<br>梅津 知宏<br>今西 哲 |
| 運動器科学研究部門           | 教授             | 中島 利博                  |
| 難病分子制御学部門           | 兼任教授<br>助教（特任） | 西本 憲弘<br>村上 美帆         |
| 運動機能再建部門            | 客員教授           | 勝呂 徹                   |
| 知的財産探索・技術移転部門       | 准教授            | 稲津 正人                  |
| 臨床研究<br>コンサルテーション部門 | 兼任講師           | 磯村 達也                  |
| 医療政策                | 客員教授           | 辻 哲夫                   |
| 国際保健医療部門            | 教授             | 麦谷 眞里                  |

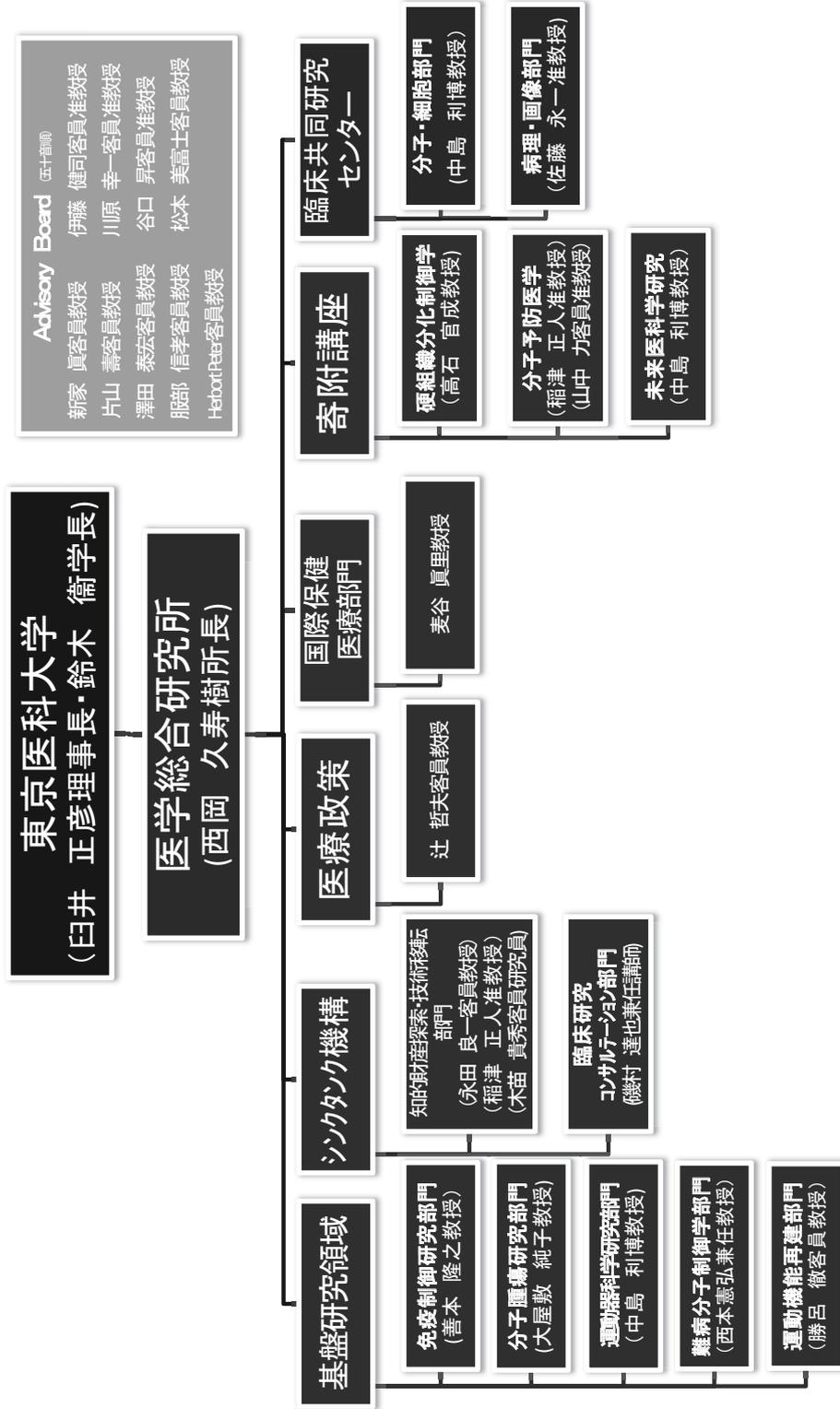


<客員教員 (Advisory Board) >

|               |       |  |
|---------------|-------|--|
| 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  |
| 澤田 泰宏         | 客員教授  | 国立シンガポール大学 准教授   |
| 松本 美富士        | 客員教授  | 桑名市総合医療センター・桑名東医療センター<br>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)<br>尾道市医師会地域医療システム研究所所長<br>片山医院 院長                                      |
| Herbort Peter | 客員教授  | Vice-president and executive board member,<br>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<br>機能性食品研究室 教授   |
| 谷口 昇          | 客員准教授 | 宮崎大学救命救急センター 助教  |

※2014 年度所属

# 医学総合研究所 組織図



# 年間行事

## I. セミナー

### 1) 第 15 回 医総研セミナー（大学院特別講義）

「痛風・高尿酸血症のメカニズムの解明と個人差医療への応用」

講師：防衛医科大学校 分子生態制御学講座 講師

松尾 洋孝 先生

座長：稲津 正人（医学総合研究所 知的財産探索・技術移転部門）

日時：2014 年 2 月 5 日 午後 6 時～

会場：東京医科大学病院 第 1 研究教育棟 3 階 第 1 講堂

共催：腎臓内科

### 2) 定例院内研修会

「エボラ出血熱の最新情報」

演者：麦谷 眞里（医学総合研究所 国際保健医療部門）

日時：2014 年 9 月 19 日 午後 6 時～

会場：東京医科大学病院 本館 6 階 臨床講堂

主催：東京医科大学病院 卒後臨床研修センター

### 3) 第 4 回 医総研シンポジウム（大学院特別講義）

医学総合研究所主催シンポジウム イノベーションシリーズ Vol.4

「ミクログリアの活性化の基礎と臨床」

座長：相澤 仁志 先生（東京医科大学神経内科学分野 主任教授）

河島 尚志 先生（東京医科大学小児科学分野 主任教授）

西岡 久寿樹（医学総合研究所 所長）

#### 演題 1 イン트로ダクション

「慢性の痛みと脳内炎症の接点」

演者：西岡 久寿樹（医学総合研究所 所長）

#### 演題 2 「CFS/ME症候群におけるミクログリア活性化の機序について」

座長：松本 美富士（医学総合研究所 客員教授）

演者：倉恒 弘彦 先生（関西福祉科学大学健康福祉学部 学部長/教授）

演題 3 「小児科領域における脳内炎症-サイトカインストームを中心として-

座長：河島 尚志 先生（東京医科大学小児科学分野 主任教授）

演者：横田 俊平 先生（国際医療福祉大学熱海病院 病院長）

演題 4 「脳内ミクログリアのイメージングと病態について」

座長：相沢 仁志 先生（東京医科大学神経内科学分野 主任教授）

演者：尾内 康臣 先生（浜松医科大学メディカルフォニクス研究センター 教授）

演題 5 「脳内ミクログリアの活性化と疼痛発症のメカニズム」

座長：西岡 久寿樹（医学総合研究所 所長）

演者：井上 和秀 先生（九州大学 理事/副学長）

日時：2014 年 11 月 19 日 午後 6 時～

会場：東京医科大学病院 本館 6 階 臨床講堂

共催：一般財団法人難病治療研究振興財団

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

### 【研究スタッフ】

|       |                         |
|-------|-------------------------|
| 教授    | 善本 隆之                   |
| 助教    | 溝口 出                    |
| 博士研究員 | 古澤 純一                   |
| 客員講師  | 徐 明利                    |
| 技術員   | 水戸部佳奈                   |
| 専攻生   | 樋口 要                    |
| 大学院生  | 千葉 祐規乃 (博士課程1年生)        |
| 大学院生  | 金子 幸太郎 (修士課程2年生)        |
| 大学院生  | 角田 廉 (修士課程1年生)          |
| 卒業研究生 | 小出 知幸 (東京バイオテクノロジー専門学校) |
| 卒業研究生 | 日野 美南子 (東京薬科大学生命科学部)    |

### 【研究概要】

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

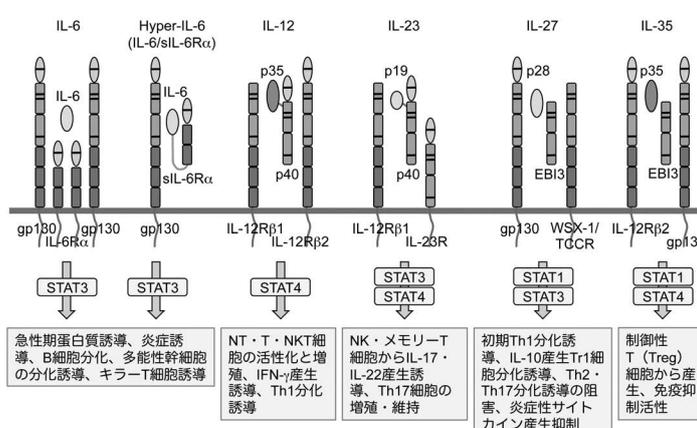


図 1. IL-6/IL-12 サイトカインファミリー

## 【研究内容】

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

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

### 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 が造血幹細胞 やヒト臍帯血由来造血幹細胞に作用し、ミエロイド系細胞に分化誘導することを見出した (Seita et al. *Blood* 2008)。さらにマウス骨髄細胞を IL-27 と幹細胞因子 (SCF) で培養すると、増殖して長期に培養可能な細胞集団が現れ、この細胞の表面マーカーを FACS を用いて詳細に調べたところ、ミエロイド系前駆細胞である可能性が示唆された(東京医科大学消化器外科分野・土田先生との共同研究)。つまり、この細胞を顆粒マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) と IL-4 を用いて通常の樹状細胞を分化誘導する条件で培養すると、強い抗原提示能力を有する樹状細胞に分化誘導してくることを見出した。今年、さ

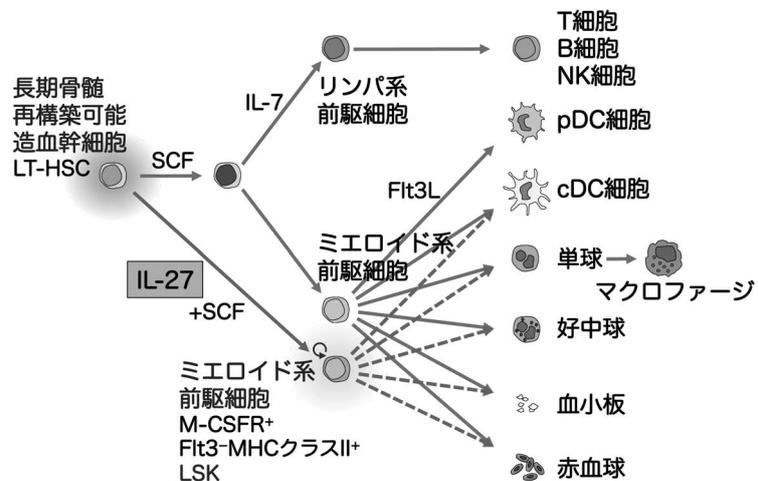


図 2. IL-27 を用いた新しい免疫細胞療法

らに、骨髄細胞のどの細胞に作用して、どんな細胞が分化誘導されるかを検討した。その結果、IL-27 は、骨髄細胞の中で一番ヒエラルキーの高い長期骨髄再構築能を有する造血幹細胞に作用し、単球や好中球などに分化可能なミエロイド系前駆細胞に分化誘導することを見出した（図2、論文投稿準備中）。

### 3. 精巣免疫寛容の維持における IL-35 の役割

最近、人体構造学分野伊藤先生との共同研究より、精巣の免疫寛容の維持における IL-35 の重要性を示唆する結果を得た (Terayama et al. *PLoS One* 2014)。精子細胞や精子は、様々な自己抗原を含んでおり、セルトリ細胞間の結合で構成される血液-精巣関門 (blood-testis barrier) によって免疫系から守られている。また、セルトリ細胞、ライディッヒ細胞および精巣マクロファージの一部が免疫を抑制する働きを担っていることが知られている。さらに、精巣内で分泌されるいくつかのサイトカインが免疫抑制作用を有することも明らかになってきた。IL-35 は、Epstein-Barr virus-induced gene-3 (EBI3) と IL-12p35 からなるヘテロダイマーで、制御性 T 細胞から産生され免疫抑制作用を有している。しかしながら、精巣において IL-35 がどのような役割を担っているのか未だ明らかになっていない。そこで、正常マウス (12 週齢雄 C57BL/6 マウス) を用いて精巣内の EBI3 および p35 の発現や、EBI3 および p35 の欠損マウスの精巣を解析した。その結果、正常マウスの精巣内の EBI3 は、CD163 陽性細胞の一部 (精巣内在住マクロファージ) および精子細胞・精子の頭部に、また、p35 は、EBI3 陽性および F4/80 陽性細胞の一部、精細管の基底膜、血管内皮細胞および精子細胞や精子の頭部に発現していた。EBI3 および p35 の欠損マウスの精巣では、有意な精子形成障害が見られ、精巣間質中には CD4、CD8、B220 陽性細胞が浸潤するとともに、精巣内で IFN- $\gamma$  や IL-10 の上昇も見られ、さらに、血清中に精子細胞・精子に対する自己抗体が認められた。以上の結果より、IL-35 を構成する EBI3 および p35 が CD163 陽性細胞の一部に発現し、精巣において免疫寛容の維持に関わっている可能性が示唆された。

### 4. その他

神戸大学皮膚科永井先生らとの共同研究で、新しい抗腫瘍免疫の増強法を開発した (Fujiwara et al. *J. Invest. Dermatol.* 2014)。OX40 (CD134) は、TNF 受容体スーパーファミリーの分子で活性化した CD4<sup>+</sup>T 細胞や CD8<sup>+</sup>T 細胞のみならず、制御性 T 細胞にも発現される。以前、メラノーマなどの免疫原性の低い腫瘍に対しては、OX40 アゴニスト投与は効果がないことが報告された。そこで、CD4 に対する抗体の投与による制御性 T 細胞を含めた CD4<sup>+</sup>T 細胞の除去により、OX40 アゴニストによりメラノーマに対する強い抗腫瘍効果が誘導されることを見出した。この時、骨髄由来抑制性細胞 (MDSC) も増えるので、さらにこの MDSC を標的にした治療法との併用がさらに治療効果を増強させる可能性が示唆された。

## 【学術論文・総説など】

1. Mizoguchi I, Yoshimoto T, Katagiri S, Furusawa J, Chiba Y, Mizuguchi J, Tauchi T, Ohyashiki JH, Ohyashiki K. Immunological control of chronic myeloid leukemia leading to treatment-free remission. *J Hematol Transfus*. 2014 2(3):1024.
2. Ohyashiki JH, Ohtsuki K, Mizoguchi I, Yoshimoto T, Katagiri S, Umezu T, Ohyashiki K. Down-regulated microRNA-148b in circulating PBMCs in chronic myeloid leukemia patients with undetectable minimal residual disease: A possible molecular classifier to stop imatinib safely. *Drug Des Devel Ther*. 2014 Aug 25;8:1151-1159.
3. Yoshimoto T, Mizoguchi I, Katagiri S, Tauchi T, Furusawa J, Chiba Y, Mizuguchi J, Ohyashiki JH, Ohyashiki K. Immunosurveillance markers may predict patients who can discontinue imatinib therapy without relapse. *Oncoimmunology*. 2014 May 14;3:e28861.
4. Terayama H, Yoshimoto T, Hirai S, Naito M, Qu N, Hatayama N, Hayashi S, Mitobe K, Furusawa J, Mizoguchi I, Kezuka T, Goto H, Suyama K, Moriyama H, Sakabe K, Itoh M. Contribution of IL-12/IL-35 common subunit p35 to maintaining the testicular immune privilege. *PLoS One*. 2014 Apr 23;9(4):e96120.
5. Fujiwara S, Nagai H, Shimoura N, Oniki S, Yoshimoto T, Nishigori C. Intratumoral CD4<sup>+</sup> T lymphodepletion sensitizes poorly immunogenic melanomas to immunotherapy with an OX40 agonist. *J Invest Dermatol*. 2014 134(7):1884-1892.
6. Hasegawa Y, Tang D, Takahashi N, Hayashizaki Y, Forrest AR, the FANTOM Consortium (Furusawa S. 261 人中 87 番目), Suzuki H. CCL2 enhances pluripotency of human induced pluripotent stem cells by activating hypoxia related genes. *Sci Rep*. 2014 Jun 24;4:5228.
7. Morikawa H, Ohkura N, Vandenbon A, Itoh M, Nagao-Sato S, Kawaji H, Lassmann T, Carninci P, Hayashizaki Y, Forrest AR, Standley DM, Date H, Sakaguchi S, the FANTOM Consortium (Furusawa S. 272 人中 91 番目). Differential roles of epigenetic changes and Foxp3 expression in regulatory T cell-specific transcriptional regulation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 Apr 8;111(14):5289-5294.
8. Arner E, Forrest AR, Ehrlund A, Mejhert N, Itoh M, Kawaji H, Lassmann T, Laurencikiene J, Rydén M, Arner P, the FANTOM Consortium (Furusawa S. 267 人中 83 番目). Ceruloplasmin is a novel adipokine which is overexpressed in adipose tissue of obese subjects and in obesity-associated cancer cells. *PLoS One*. 2014 Mar 27;9(3):e80274.
9. The FANTOM Consortium (Furusawa S. 261 人中 77 番目), the RIKEN PMI and CLST (DGT). A promoter-level mammalian expression atlas. *Nature*. 2014 Mar 27;507(7493):462-470.
10. Andersson R, Gebhard C, Miguel-Escalada I, Hoof I, Bornholdt J, the FANTOM Consortium (Furusawa S. 261 人中 77 番目), Forrest AR, Carninci P, Rehli M, Sandelin A.

et al. An atlas of active enhancers across human cell types and tissues. *Nature*. 2014 Mar 27;507(7493):455–461.

11. 寺山隼人、善本隆之、内藤宗和、平井宗一、曲寧、畑山直之、林省吾、金沢輝久、隅山香織、坂部貢、伊藤正裕：精巣内インターロイキン-35 の役割、*Reprod Immunol Biol*. 2014 29 (1),13-23.

### 【学会発表など】

1. Miki K, Nagaoka K, Bohnenkamp H, Yoshimoto T, Kamigaki T, Maekawa R: Induction of both OVA specific CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells by using PepTivator® OVA-pulsed DCs in mouse model. American Association for Cancer Research 105<sup>th</sup> Annual Meeting 2014 (San Diego, California, USA, Apr 5-9, 2014).
2. 古澤純一、善本隆之：IL-27 による造血幹細胞からのミエロイド系前駆細胞の分化・増殖誘導、新学術領域細胞運命若手の会（2014 年 4 月 18～19 日、浜名湖）
3. Takahara M, Goto S, Miki K, Saiwaki S, Nagaoka K, Matsushita H, Kondo T, Bohnenkamp H, Yoshimoto T, Maekawa R, Kamigaki T: Induction of antigen specific T cells using PepTivator®-pulsed DCs. International Society For Cellular Therapy 20<sup>th</sup> Annual Meeting 2014 (Paris, France, Apr 23-26, 2014).
4. Aoyama K, Yoshimoto T: In vivo and in vitro models for prediction of respiratory sensitizers. ILSI-HESI Workshop on the Assessment of Respiratory Sensitization (Alexandria, VA, USA, May 28-29, 2014).
5. 溝口出、金子幸太郎、角田廉、水戸部佳奈、古澤純一、千葉佑規乃、徐明利、樋口要、水口純一郎、善本隆之：IL-27/IL-35 非依存的な EB13 による IL-23 レセプター発現の安定化による炎症性腸炎発症促進、第 91 回東京医科大学・東京薬科大学・免疫アレルギー研究会（2014 年 6 月 3 日、東京）
6. 角田廉、溝口出、金子孝太郎、樋口要、水口純一郎、善本隆之：IL-27/IL-35 の共通サブユニット EB13 によるオートファジーを介した腫瘍増殖の増強、第 173 回東京医科大学医学会総会（2014 年 6 月 7 日、東京）
7. 溝口出、善本隆之、片桐誠一朗、田内哲三、木村之彦、水口純一郎、大屋敷純子、大屋敷一馬：イマチニブ治療を安全に中止できる慢性骨髄性白血病患者の新しい免疫学的抽出法の開発、第 173 回東京医科大学医学会総会（2014 年 6 月 7 日、東京）
8. Terayama H, Naito M, Yoshimoto T, Hirai S, Qu N, Kuramasu M, Hatayama N, Kanazawa T, Suyama K, Sakabe K, Itoh M: Contribution of IL-35 to maintaining the testicular immune privilege. 第 33 回日本アンドロロジー学会学術大会（2014 年 6 月 12～13 日、軽井沢）
9. Miki K, Nagaoka K, Yoshimoto T, Kamigaki T, Maekawa R: PepTivator® OVA-pulsed DCs can induce both OVA specific CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> T cells in mouse model. 第 73 回日本

癌学会学術総会 (2014年9月25~27日、横浜)

10. Chiba Y, Mizoguchi I, Hisada M, Tsuchida A, Mizuguchi J, Yoshimoto T: Regulation of antitumor immune responses through differentiation and mobilization of hematopoietic stem cells by IL-27. 第73回日本癌学会学術総会 (2014年9月25~27日、横浜)
11. Furusawa J, Chiba Y, Mitobe K, Mizoguchi I, Mizuguchi J, Yoshimoto T: IL-27 promotes the differentiation of hematopoietic stem cells into DC progenitor cells. 13<sup>th</sup> International Symposium on Dendritic Cells, DC2014 (Tours, France, Sept 14-18, 2014).
12. 金子幸太郎、溝口出、角田廉、千葉佑規乃、樋口要、須藤カツ子、藤田浩司、黒田雅彦、水口純一郎、善本隆之：炎症性腸炎発症における IL-27/IL-35 非依存的な EB13 による IL-23 レセプター発現の安定化、第174回東京医科大学医学会総会 (2014年11月1日、東京)
13. 川口謙太郎、堀内由莉乃、溝口出、金子幸太郎、角田廉、千葉佑規乃、樋口要、前田龍郎、川口敦子、原田和俊、大久保ゆかり、水上潤哉、坪井良治、水口純一郎、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174回東京医科大学医学会総会 (2014年11月1日、東京)
14. 寺山隼人、善本隆之、内藤宗和、平井宗一、曲寧、畑山直之、林省吾、倉升三幸、水戸部佳奈、古澤純一、溝口出、毛塚剛司、後藤浩、金沢輝久、坂部貢、伊藤正裕：インターロイキン-35 による精巣免疫特権の維持、第92回東京医科大学・東京薬科大学・免疫アレルギー研究会 (2014年11月18日、東京)
15. Chiba Y, Furusawa J, Mizoguchi I, Xu M, Mizuguchi J, Yoshimoto T: IL-27 exerts potent antitumor activity by promoting the differentiation of hematopoietic stem cells to M1-like antitumor macrophages and their mobilization. 第43回日本免疫学会総会・学術集会 (2014年12月10~12日、京都)
16. Furusawa J, Chiba Y, Mizoguchi I, Xu M, Mizuguchi J, Yoshimoto T: IL-27 promotes the differentiation of hematopoietic stem cells into multipotent myeloid progenitor cells. 第43回日本免疫学会総会・学術集会 (2014年12月10~12日、京都)

#### 【特許申請】

なし

#### 【研究費取得】

1. 善本隆之：文部科学省科研費補助金、基盤研究 (B)、研究代表、「新しい IL-6/IL-12 関連サイトカインによる免疫応答の制御機構の包括的解析」
2. 善本隆之：文部科学省科研費補助金、新学術研究 (細胞運命制御)、研究代表、「IL-27 による造血幹細胞の運命決定メカニズム」
3. 善本隆之：文部科学省科研費補助金、挑戦的萌芽、研究分担 (代表：久田将之)、「IL-27 により分化誘導した DC 前駆細胞を用いた新しい癌 DC ワクチン療法の開発」

4. 善本隆之：文部科学省科研費補助金、基盤研究（C）、研究分担（代表：曲寧）、「精子幹細胞の異種間移植法と in vitro 培養による精子形成への分化誘導法の確立」
5. 溝口出：文部科学省科研費補助金、若手研究（B）、研究代表、「IL-23p19、IL-27 EBI3 とこれらの新しい会合分子による免疫応答の制御」
6. 古澤純一：文部科学省科研費補助金、若手研究（スタートアップ）、研究代表、「IL-27 により誘導される IL-10 産生自然リンパ球の同定」
7. 善本隆之：平成 25 年度選定 文部科学省・私立大学戦略的研究基盤形成支援事業、研究分担（代表：大屋敷純子）、「生体分子情報による次世代型がん個別最適化治療法の開発（事業番号：S1311016）」
8. 善本隆之：高松宮妃癌研究基金、研究代表、「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免疫の誘導」
9. 善本隆之：株式会社メディネット、研究代表、「OT-I および OT-II マウス T 細胞を使用した樹状細胞の抗原提示能検討」

#### 【学生教育】

1. 善本隆之：東京医科大学・医学部2年 免疫学講義「免疫学に利用できる実験手法」「サイトカイン」「ケモカイン」、免疫学実習「血液型判定」「抗体の精製」「沈降反応」「ウエスタンブロット方」「酵素抗体法」「オプソニン作用と溶血反応」「免疫担当細胞の分離」「免疫担当細胞の計測」「質問・討論およびレポート作成」
2. 善本隆之：東京医科大学・医学部3年 グループ別自主研究「疾患モデルマウスを用いたサイトカインによる免疫反応の制御」2014年6月30日～7月18日
3. 善本隆之：東京医科大学・大学院 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」、分子病態学特論講義「感染症とその分子機序」「腫瘍に対する生体防御機構」「アレルギー性疾患とその分子機序」「自己免疫性疾患とその分子機序」「免疫不全症候群とその分子機序」
4. 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」2014年7月5日
5. 善本隆之：東京薬科大学・生命科学科4年生 卒業研究
6. 善本隆之：東京バイオテクノロジー専門学校4年生 卒業研究

#### 【セミナー・大学院特別講義】

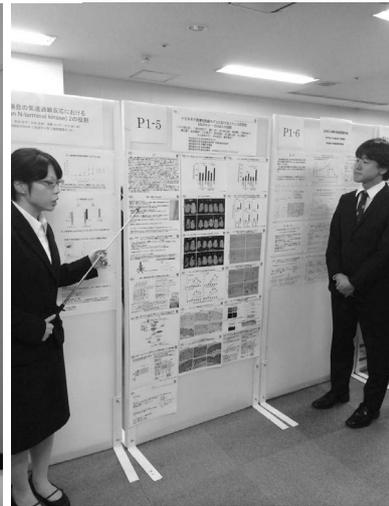
1. 第7回 次世代型がん研究戦略セミナー  
 タイトル：再生医療への応用を目指した組織幹細胞の基礎的研究  
 講師：東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 助教 梅本晃正先生  
 日時：2014年5月21日 東京医科大学病院 教育研究棟4階・第3セミナー室

## 【社会活動】

1. 善本隆之：日本免疫学会 評議員
2. 善本隆之：日本免疫学会 科学コミュニケーション委員会委員
3. 善本隆之：日本免疫学会「免疫ふしぎ未来2014（2014年8月10日）」実行委員会オブザーバー
4. 善本隆之：日本癌学会 評議員
5. 善本隆之：日本インターフェロン・サイトカイン学会 幹事
6. 善本隆之：日本化学工業協会長期自主研究(LRI)、学術諮問会議委員



第7回次世代型がん研究戦略セミナーで、講師として東京女子医科大学先端生命医科学研究所・助教の梅本晃正先生をお招きし、再生医療への応用を目指した組織幹細胞の基盤的研究でご講演頂きました。2014年5月21日



今年の医学部2年生の自主研究では、皮膚科の先生方とも一緒に乾癬モデルマウスにおけるASK1の機能解析の研究を行い、実験結果を研究室内で発表し、第174回医学会総会（2014年11月1日）でも発表しました。2014年6月30日～7月18日

毎年夏休みの恒例行事となっている免疫学会のアウトリーチ活動「免疫ふしぎ未来2014」を、お台場の日本科学未来館で行いました。免疫制御研究部門・善本教授は、実行委員会オブザーバーとして参加し、これは、その時の宣伝用のチラシです。今年は、昨年よりさらに多く過去最高の2,437人の来場者があり大変盛況でした。2014年8月10日

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

### 【研究スタッフ】

|       |  |
|-------|--|
| 教授    | 大屋敷純子  |
| 講師    | 梅津 知宏 (先端分子探索寄附講座)   |
| 助教    | 今西 哲   |
| 特任助教  | 大槻 和重 (血液内科学分野：2014年3月まで)                                  |
| 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 (先端分子探索寄附講座)   |
| 技術補佐員 | 山本ゆかり (文部科学省・戦略的研究基盤形成支援事業)                                |
| 技術補佐員 | 櫻井まり子 (文部科学省・科学技術人材育成費補助事業<br>「女性研究者研究活動支援事業」2014年1月～5月まで) |
| 大学院生  | 田所 弘子 (D3：2014年3月まで)                                       |
| 大学院生  | 武内 健 (M1)  |
| 大学院生  | 大須賀美穂 (M1)   |
| 卒業研究生 | 関野 知聖 (東京薬科大学 生命科学部4年)                                     |
| 卒業研究生 | 高橋 諒子 (東京薬科大学 生命科学部4年)                                     |

### 【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、平成22年に選定された「戦略的研究基盤形成支援事業：ナノ医工学を応用した再生医学研究：事業番号 S1001015」が最終年度となり、ナノ計測に関する特許取得など総括の年となった (研究成果の一部についてはすでにホームページで公開：[http://team.tokyo-med.ac.jp/ims\\_onc/research/project\\_nano.html](http://team.tokyo-med.ac.jp/ims_onc/research/project_nano.html))。また生体内小胞体・エクソソームの細胞間コミュニケーションについての研究が *Blood* 誌に掲載され *Commentary* 欄で巻頭にとりあげられるなど注目を集めた。一方、平成25年度選定された「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の開発：事業番号 S1311016」(平成25年度～平成29年度：プロジェクト長 大屋敷純子)では「生体分子先端研究センター」に共通機器として設置された次世代DNAシーケンサ (NGS) が本格的に稼働するようになった。なお、平成25年に採択された「女性研究者研究活動支援事業」(平成25年度～平成27年度：プロジェクト長 大久保ゆかり)において、櫻井が実験補佐員として2014年1月～5月まで研究支援活動を行った。

## 【研究内容】

### 1. エクソソーム・miRNA のがん診断・治療への応用

近年、「エクソソーム」と呼ばれる細胞外小胞の研究が国内外で精力的におこなわれている。当研究室では、エクソソームを介して細胞外へ放出されている miRNA の存在に着目し、白血病や悪性リンパ腫など造血器腫瘍患者の血清中 miRNA を用いた診断・予後マーカーの探索を行ってきた。今までに造血器腫瘍患者由来の血清中において miR-92a が著減することを見だし、次々と報告してきたが (*PLoS One*. 2009 4(5): e5532, *PLoS One*. 2011 6(2): e16408, *Blood Cancer J*. 2012 2(1): e53)、2014 年には慢性骨髄性白血病における miRNA による治療適正化診断に関する研究など、より臨床に直結した研究成果を報告した (*Drug Des Devel Ther*. 2014 8:1151)。

また、今までのがん細胞が放出するエクソソームのバイオロジーに関する報告 (*Oncogene*. 2011 32(22): 2747, *J Biol Chem*. 2013 288(48): 34343) に加えて、本年はがん環境におけるエクソソームの役割について検討を進めた。すなわち、低酸素環境に長期間曝露した生体内環境に近い骨髄腫細胞が放出するエクソソーム含有 miRNA のうち、miR-135b とその標的分子を見だし、新たな標的として *in vivo* モデル系を用いて、治療戦略の開発を行った (*Blood*. 2014 124(25):3748)。さらにはがん細胞と間葉系細胞の細胞間コミュニケーション機序解明に研究を進め、現在、梅津、小林、東(博士研究員)、武内(M1)、関野(学部4年)の5名がエクソソーム研究に取り組んでいる。今後もバイオロジーから臨床研究まで、様々なアプローチで研究を展開して行きたいと考えている。

### 2. 造血器腫瘍におけるクロマチン制御とゲノム不安定性

DNA メチル化阻害活性を有するアザシチジンは骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic syndrome; MDS) の患者において生存期間の延長が認められた画期的な薬剤で、本邦では 2011 年に承認以後、高リスク群の標準的治療となっている。しかしながら、短期間の使用で耐性化してしまう例もあり、耐性機序の解明が重要な課題である。当研究室では 2 種類のヒト白血病細胞株からアザシチジン耐性細胞を樹立し、耐性化の分子機構について統合的解析を進め、アザシチジン耐性細胞ではピリミジン代謝が変化すると同時に、DNA 障害応答・修復機構が恒常的に活性化していることを明らかにした (*Biochem Pharmacol*. 2014 89(3): 361)。MDS は白血病と異なり、欠失型や複雑型染色体異常が多く、テロメア制御異常と共に、ゲノム不安定性がその分子病態の本質であると考えられている。アザシチジン耐性細胞ではゲノム全体の低メチル化、なかでも gene body の脱メチル化が著しいことより、2014 年はゲノム自体のアーキテクチャに注目し、ヒストン修飾について解析を進めた。その結果、アザシチジン耐性細胞において特徴的なヒストン修飾の変化とテロメア制御機構の破綻を認め、現在は今西、大須賀(M1)、高橋(学部4年)、がクロマチン修飾を標的とした個別最適化療法の確立にむけて研究を展開中である。

### 3. BIM 遺伝子多型に関する分子疫学的アプローチ

Bcl-2 ファミリーの BIM はアポトーシス誘導タンパクで、アポトーシス誘導に重要な役割を担うことが知られている。近年、東アジア人に特徴的な BIM 遺伝子の多型が報告され、BIM 遺伝子多型を有する場合、野生型と比較して活性型 BIM タンパクの発現が低下するため、薬剤の感受性と深くかかわっていることが明らかになって来た。当研究室では BIM 遺伝子多型とチロシンキナーゼ阻害剤感受性との関係についてすでに報告しているが(*Br J Haematol.* 2013 160(2):269-71)、BML との連携で簡便なアッセイ系を開発した(*J Hematol Transfus.* 2014 2(3):1032)。このアッセイを用いて、血液内科学分野、高齢総合医学分野と共同研究を進めている。学内の倫理委員会の承認 (<http://www.tokyo-med.ac.jp/research/rinri/medicalethics.html>) を得た後、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、アミロイドーシスに関しては山本が、アルツハイマー病、レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies; DLB) に関しては小林が担当して解析を進めている。大槻らが担当した慢性骨髄性白血病に関する成果については血液内科学分野の片桐らが米国血液学会で報告した。

### 4. 東京医科大学—工学院大学生体分子システム腫瘍学研究ユニット

2014 年 4 月より東京医科大学-東京薬科大学-工学院大学の医薬工・三大学連携事業として「東京医科大学-工学院大学生体分子システム腫瘍学研究ユニット」が組織された。工学院大学 工学部・電気システム工学科 生体生命情報研究室の福岡 豊教授との共同研究体制を強化し、miRNA-mRNA 統合解析、NGS より得られる大量データ解析などについてバイオインフォマティクス関係の支援体制を整備中である。

#### 【学術論文・総説など】

1. Umezumi T, Tadokoro H, Azuma K, Yoshizawa S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH. Exosomal miR-135b shed from hypoxic multiple myeloma cells enhances angiogenesis by targeting factor-inhibiting HIF-1. *Blood.* 2014 124(25): 3748-57.
2. Ohyashiki JH, Ohtsuki K, Mizoguchi I, Yoshimoto T, Katagiri S, Umezumi T, Ohyashiki K. Downregulated microRNA-148b in circulating PBMCs in chronic myeloid leukemia patients with undetectable minimal residual disease: a possible biomarker to discontinue imatinib safely. *Drug Des Devel Ther.* 2014 8:1151-9.
3. Yoshimoto T, Mizoguchi I, Katagiri S, Tauchi T, Furusawa JI, Chiba Y, Mizoguchi J, Ohyashiki JH, Ohyashiki K. Immunosurveillance markers may predict patients who can discontinue imatinib therapy without relapse. *Oncoimmunology.* 2014 3:e28861.
4. Imanishi S, Umezumi T, Ohtsuki K, Kobayashi C, Ohyashiki K, Ohyashiki JH. Constitutive activation of the ATM/BRCA1 pathway prevents DNA damage-induced apoptosis in 5-azacytidine-resistant cell lines. *Biochem Pharmacol.* 2014 89(3): 361-9.
5. Ohyashiki K, Tadokoro K, Yamaguchi T, Katagiri S, Umezumi T, Ohtsuki K, Tauchi T,

Yamamoto Y, Ohyashiki JH: Detection of BIM (BCL2L11) polymorphic variants in chronic myeloid leukemia by Q-invader assay and their clinical significance. *J Hematol Transfus*. 2014 2(3): 1032

#### 【学会発表、講演など】

1. 片桐誠一郎、梅津 知宏、大槻和重、田所健一、山口敏和、山本善規、田内哲三、大屋敷 純子、大屋敷 一馬：BCL2L11 (BIM) 遺伝子多型は慢性骨髄性白血病患者のイマチニブ不耐応と関係する、第 111 回日本内科学会講演会(2014 年 4 月 11 日～13 日、東京)
2. Umez T, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Hypoxia enhances angiogenesis via exosomal miR-135b derived from multiple myeloma cells. International Society for Extracellular vesicles 2014 (Rotterdam, Netherland, April 30-May 3, 2014)
3. Imanishi S, Umez T, Ohtsuki K, Kobayshi C, Ohyashiki K, Ohyashiki JH. Towards comprehensive understanding of the mechanism underlying resistance to 5-azacytidine. 5th JSH International Symposium 2014 (Hamamatsu, Japan, May 24, 2014)
4. 片桐誠一郎、田内哲三、勝呂多光子、浅野倫代、吉澤成一郎、北原俊彦、赤羽大悟、田中裕子、岡部聖一、後藤守孝、伊藤良和、大屋敷一馬、藤本博昭、梅津知宏、大屋敷純子、田所健一：慢性骨髄性白血病患者における BCL2L11 (BIM) 遺伝子多型はイマチニブ不耐応と関係する、第 173 回東京医科大学医学会総会(2014 年 6 月 7 日、東京)
5. 梅津知宏、今西 哲、大屋敷純子、大屋敷一馬：本学における次世代シーケンサー MiSeq システムの使用経験、第 173 回東京医科大学医学会総会(2014 年 6 月 7 日、東京)
6. 溝口 出、善本隆之、片桐誠一郎、田内哲三、木村之彦、大屋敷一馬、水口純一郎、大屋敷純子：イマチニブ治療を安全に中止できる慢性骨髄性白血病の新しい免疫学的抽出法の開発、第 173 回東京医科大学医学会総会(2014 年 6 月 7 日、東京)
7. 梅津知宏、大屋敷一馬、大屋敷純子：がん微小環境ネットワークにおけるエクソソーム含有 miRNA の機能解析、第 8 回エピジェネティクス研究会(2014 年 5 月 25 日～27 日、東京)
8. Tanaka Y, Okabe S, Tauchi T, Ito Y, Umez T, Ohyashiki JH, Ohyashiki K: Sphingosine 1-phosphate as a therapeutic target in multiple myeloma. 19th Congress of European Hematology Association 2014 (Milan, Italy, June, 12-15)
9. Asano M, Ohyashiki JH, Imanishi S, Kobayashi C, Yamamoto Y, Osuga M, Takahashi R, Umez T, Ohyashiki K: The Global DNA methylation as a predictor of 5-azacytidine in clinical responses. 第 73 回日本癌学会学術総会 (2014 年 9 月 25 日～27 日、横浜)
10. Umez T, Azuma K, Takeuchi K, Sekino C, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: がん微小環境を制御するエクソソーム含有 miRNA：長期低酸素曝露した骨髄腫細胞由来 exosomal

miR-135b の機能解析、第 73 回日本癌学会学術総会（2014 年 9 月 25 日～27 日、横浜）

11. Imanishi S, Umezumi T, Kobayashi C, Osuga M, Asano M, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: A possible association between global DNA hypomethylation and azacitidine resistance in leukemia cells. 第 76 回 日本血液学会学術集会学術集会（2014 年 10 月 31 日～11 月 2 日、大阪）
12. Tanaka Y, Okabe S, Tauchi T, Ito Y, Umezumi T, Ohyashiki JH, Ohyashiki K: Therapeutic potential of fingolimod and sphingosine kinases inhibitors in myeloma cells.第 76 回 日本血液学会学術集会学術集会（2014 年 10 月 31 日～11 月 2 日、大阪）
13. 大屋敷純子, 梅津知宏, 今西 哲, 東 劍虹, 小林千晶, 大屋敷一馬: テロメア RNA (TelRNA)を指標とした 5-アザシチジン有効性の予測、第 59 回日本人類遺伝学会・第 21 回日本遺伝子診療学会合同大会（2014 年 11 月 20 日～22 日、東京）
14. 大屋敷一馬, 福岡 豊, 片桐誠一郎, 田内哲三, 東 劍虹, 武内 健, 梅津知宏, 大屋敷純子: イマチニブ中止可能な慢性骨髄性白血病患者におけるマイクロ RNA プロファイリング、第 59 回日本人類遺伝学会・第 21 回日本遺伝子診療学会合同大会（2014 年 11 月 20 日～22 日、東京）
15. 梅津知宏, 大屋敷一馬, 大屋敷純子: エピジェネティック変化およびテロメア動態を指標とした体細胞初期化品質の評価、第 59 回日本人類遺伝学会・第 21 回日本遺伝子診療学会合同大会（2014 年 11 月 20 日～22 日、東京）
16. 大須賀美穂, 今西 哲, 大屋敷純子, 高橋諒子, 梅津知宏, 小林千晶, 片桐誠一郎, 大屋敷一馬: クロマチン制御標的剤によるアザシチジン耐性克服法の開発、第 174 回東京医科大学医学会総会（2014 年 11 月 1 日、東京）
17. 高橋諒子, 大須賀美穂, 今西 哲, 梅津知宏, 小林千晶, 片桐誠一郎, 大屋敷一馬, 大屋敷純子: アザシチジン耐性白血球細胞におけるヒストン化学修飾の役割の解明、第 174 回東京医科大学医学会総会（2014 年 11 月 1 日、東京）
18. 関野知聖, 梅津 知宏, 小林千晶, 大屋敷一馬, 東 劍虹, 大屋敷純子: 加齢に伴う骨髄間質細胞由来エクソソームの量的・質的变化の解析、第 174 回東京医科大学医学会総会（2014 年 11 月 1 日、東京）
19. 武内 健, 梅津知宏, 東 劍虹, 小林千晶, 大屋敷一馬, 大屋敷純子: 低酸素耐性骨髄腫細胞株の樹立と解析、第 174 回東京医科大学医学会総会（2014 年 11 月 1 日、東京）
20. 梅津知宏, 福岡 豊, 東 劍虹, 大屋敷純子: 本学における次世代 DNA シーケンサー (MiSeq) の運営体制と情報解析について、第 174 回東京医科大学医学会総会（2014 年 11 月 1 日、東京）
21. 吉澤成一郎, 齋藤 優, 後藤守孝, 赤羽大悟, 大屋敷一馬, 梅津知宏, 小林千晶, 大屋敷純子: 同種造血幹細胞移植の GVHD に特異的な exosomal miRNA の解析、第 174 回東京医科大学医学会総会（2014 年 11 月 1 日、東京）

22. Katagiri S, Tauchi T, Saito Y, Suguro T, Asano M, Yoshizawa S, Sakuta J, Akahane D, Tanaka Y, Furuya N, Ando K, Fujimoto H, Okabe S, Gotoh M, Ito Y, Umezumi T, Ohyashiki JH, Ohyashiki K: BCL2L11 (BIM) deletion polymorphism is associated with molecular relapse after ABL tyrosine kinase inhibitors discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia with complete molecular response. 56th American Society of Hematology 2014 (San Francisco, CA, Dec 6- 9, 2014).

### 【特許取得】

1. 発明の名称： 一分子蛍光分析法による DNA メチル化度の決定方法  
発明者： 大屋敷純子、梅津知宏 出願人： 大屋敷一馬  
出願番号： 特願 2010-167412 特許番号： 特許第 5492696 号  
登録日： 2014 年 3 月 7 日 国内外の別： 国内

### 【研究費取得】

1. 大屋敷純子：平成 22 年度選定 文部科学省・私立大学戦略的研究基盤形成支援事業、研究分担、「ナノ医工学を応用した再生医学研究拠点形成(事業番号:S1001015)」
2. 大屋敷純子：平成 25 年度選定 文部科学省・私立大学戦略的研究基盤形成支援事業、研究代表、「生体分子情報による次世代型がん個別最適化治療法の開発(事業番号:S1311016)」
3. 大屋敷純子：平成 26 年度 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 C、「新規がん分子マーカーとしてのテロメア機能性 RNA の解析」研究代表
4. 梅津知宏：平成 26 年度 文部科学省科学研究費補助金 若手研究 B、「機能性エクソソームを介した腫瘍細胞-血管内皮細胞間コミュニケーション機序の解明」研究代表
5. 梅津知宏：平成 26 年度 第 9 回小林がん研究助成(先駆的研究)「多発性骨髄腫におけるエクソソーム含有マイクロ RNA を標的とした新規治療法の開発」研究代表
6. 梅津知宏：平成 26 年度 東京医科大学研究助成金 「がん環境を制御する新たな機構の解明-がん細胞-骨髄間質細胞相互作用をターゲットとした新規治療法の開発を目指して-
7. 今西 哲：平成 26 年度 東京医科大学科研費フォローアップ助成金「がん細胞の生存戦略を理解するための、不安定なクロマチンの維持機構の解明」

### 【学生教育】

1. 大屋敷純子：東京医科大学・大学院 分子病態学特論「遺伝子病の分子基盤」  
2014 年 4 月 10 日
2. 大屋敷純子：東京医科大学・大学院 分子病態学特論「遺伝子と疾患：メンデル遺伝」  
2014 年 4 月 17 日

3. 大屋敷純子：東京医科大学・大学院 分子病態学特論「遺伝子と疾患：多因子遺伝」  
2014年4月24日
4. 大屋敷純子：東京医科大学・大学院 分子病態学特論「遺伝子診断と遺伝子・細胞治療」2014年5月1日
5. 大屋敷純子：東京医科大学・大学院 分子病態学特論「がん分子病態の最新研究」  
2014年5月29日
6. 大屋敷純子：東京医科大学・医学部1年 生体の科学「細胞と遺伝子：染色体異常と遺伝子疾患」2014年10月18日
7. 大屋敷純子：東京医科大学・医学部4年 臨床遺伝学「症例から学ぶ臨床遺伝学：多因子遺伝・家族性腫瘍・遺伝子検査」2014年5月15日
8. 大屋敷純子：東京薬科大学・生命科学部 3年 生命医科学特講「これからのゲノム医療」2014年5月31日

### 【セミナー・大学院特別講義】

1. 第3回次世代型がん研究戦略セミナー（大学院特別講義）  
タイトル：低分子RNA研究の新展開:Cell fate と miRNA  
講師：東海大学 医学部 基盤診療系 再生医療科学 造血腫瘍分野 准教授  
幸谷 愛先生  
日時：2014年1月8日  
場所：東京医科大学病院 教育研究棟 4階 第1セミナー室
2. 第6回生体分子解析テクニカルセミナー  
タイトル：MiSeq トレーニングセミナー  
講師：イルミナ株式会社 サービス・サポート部 渋谷 健太  
日時：2014年1月16日・17日  
場所：東京医科大学病院 教育研究棟 生体分子先端研究センター
3. 第4回次世代型がん研究戦略セミナー（大学院特別講義）  
タイトル：骨髄系腫瘍におけるエピジェネティック制御異常  
講師：千葉大学大学院 医学研究院 細胞分子医学 指田吾郎先生  
日時：2014年2月14日  
場所：東京医科大学病院 教育研究棟 10階 1001室
4. 第5回次世代型がん研究戦略セミナー  
タイトル：サリドマイド類似薬の分子機構—最新の知見  
講師：東京医科大学 ナノ粒子先端医学応用講座 講師 伊藤 拓水先生  
日時：2014年2月26日  
場所：東京医科大学病院 教育研究棟 4階 第1セミナー室
5. 第6回次世代型がん研究戦略セミナー（大学院特別講義）  
タイトル：肝臓癌における miRNA-mRNA 発現の統合解析とシステム論的解釈

講師：工学院大学 工学部 電気システム科 福岡 豊先生

日時：2014年4月23日

場所：東京医科大学病院 教育研究棟 4階 第1セミナー室

6. 第7回次世代型がん研究戦略セミナー（大学院特別講義）

タイトル：再生医療への応用を目指した組織幹細胞の基礎的研究

講師：東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 助教 梅本 晃正先生

日時：2014年5月21日

場所：東京医科大学病院 教育研究棟 4階 第1セミナー室

7. 第7回生体分子解析テクニカルセミナー

タイトル：臨床医のための実用NGS講座（その1）

講師：福島 悠代（キアゲン、アドバンスドゲノミクスアプリケーションサイエンティスト）

日時：2014年6月18日

場所：東京医科大学病院 教育研究棟 4階 第3セミナー室

### 【社会活動】

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



第174回東京医科大学医学会総会（2014年11月1日）：修士課程の2名\*と卒研生2名#がそれぞれのテーマについて発表しました。前列左より小林、吉澤（血液内科分野）、東、今西、後列左より梅津、武内\*、関野#、高橋#、大須賀\*

## 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  |
| 助教   | 荒谷 聡子  |
| 研究員  | 柴田 勝一郎 |
| 大学院生 | 中島 若巳  |
| 書記   | 久津 真実  |

### 【研究概要】

東京医科大学にお世話になることになった際に、「大学を科学すること」、「若手への研究環境の整備」、「自分の科学の集大成」三つのことをやってみたく心に決めていました。

東京医科大学は臼井正彦現理事長というカリスマのもと変革の時を迎え、その柱の一つである公的研究費の獲得をお手伝いすることができました（日本私立医科大学協会加盟 29 大学中、5 年前の 26 番目から 12 位、獲得金額 3 倍、獲得数 2.5 倍）。大学のような組織でも一人のリーダーの決意と教職員全員のモーメンタムが大きな事業を成し遂げられることを学びました。また、多くの方々のご助力のおかげで、大学での共同研究センターの運営を含め、若いスタッフとともに、少しずつ研究環境が整備されて参りました。私自身のサイエンスも、少し時間がかかりましたが、ようやくあるべき立ち位置に復帰できたかなというところです。

### 【研究内容】

#### シノビオリンによる慢性炎症・線維化の分子基盤の解明と制御法の開発

中島らがリウマチ患者滑膜より発見・命名したシノビオリン遺伝子は小胞体関連タンパク質分解に関わる E3 ユビキチンリガーゼです (Genes & Deve 2003)。これまで、リウマチ (Genes & Deve 2003、Nature review Rheumatology 2007 など) のみならず、がん (EMBO J 2007)、肝硬変 (PLoS One 2010) などの慢性炎症の週末像である線維化に重要な役割をなすことが同研究グループによる先進的研究により次々と明らかにされてきました。米国ノースウエスタン大学、聖マリアンナ医科大学などとの共同研究によりシノビリンがエネルギー代謝を司る転写因子 NRF2 の制御を介して肝硬変の進展に重要な役割を果たしていることを証明しました。さらに、私たちが開発した世界で初めての選択的 E3 ユビキチン化阻害剤が肝硬変モデルに対して治療効果を示すことも発見しました。また、肺線維症に対しても同阻害剤が効果を示すことにより (Nakajima F ら in

press)、シノビオリンがリウマチ、線維化などの慢性炎症の分子病態を考える上で鍵となる因子であることが証明されました。

今回の発見により、将来、肝硬変だけでなく共通の病態が存在すると考えられる、肺線維症、リウマチの最終像である線維化などに対する画期的な治療法開発の可能性が示されました。中島らはシノビオリンの遺伝子特許、抑制剤などに対する知財を有していることに加え、その実用化を目指すことをミッションとした未来医科学研究寄附講座が設立されたこともあり、今後の開発研究の展開が期待されます。

### 【学術論文・総説など】

1. Wu T, Zhao F, Gao B, Tan C, Yagishita N, Nakajima T, Wong PK, Chapman E, Fang D, Zhang DD. Hrd1 suppresses Nrf2-mediated cellular protection during liver cirrhosis. 2014 *Genes Dev.* 28(7): 708-22
2. Araya N, Sato T, Ando H, Tomaru U, Yoshida M, Coler-Reilly A, Yagishita N, Yamauchi J, Hasegawa A, Kannagi M, Hasegawa Y, Takahashi K, Kunitomo Y, Tanaka Y, Nakajima T, Nishioka K, Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y. HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells. 2014 *J Clin Invest.* 124(8): 3431-42
3. Nakajima F, Aratani S, Fujita H, Yagishita N, Ichinose S, Makita K, Setoguchi Y, Nakajima T. Synoviolin inhibitor LS102 reduces endoplasmic reticulum stress-induced collagen secretion in an in vitro model of stress-related interstitial pneumonia. 2014 *Int J Mol Med.* 35(1):110-116
4. Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Ando H, Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Shibagaki Y, Nishioka K, Nakajima T, Hasegawa Y, Utsunomiya A, Kimura K, Yamano Y. Anti-CCR4 antibody mogamulizumab targets human T-lymphotropic virus type I-infected CD8+ as well as CD4+ T cells to treat associated myelopathy. 2014 *J Infect Dis.* 211(2):238-48
5. Nakajima F, Komoda A, Kawate M, Aratani S, Fujita H, Nakatani K, Akiyama M, Makita K, Nakajima T. Effects of Xenon Irradiation of Stellate Ganglion Region on Fibromyalgia. 2014 *J Phys Ther Sci.* 27(1):209-12
6. Fujita H, Yagishita N, Aratani S, Saito-Fujita T, Morota S, Yamano Y, Magnus J.H, Inazu M, Kokuba H, Sudo K, Sato E, Kawahara K, Nakajima F, Hasegawa D, Higuchi I, Sato T, Araya N, Usui C, Nishioka K, Nakatani Y, Maruyama I, Usui M, Hara N, Uchino H, Eskil E, Nishioka K, Nakajima T. The E3 ligase synoviolin controls body weight and mitochondrial biogenesis through negative regulation of PGC-1 $\beta$ . 2015 *EMBO J.* (in press)
7. 中島 利博、『リウマチをなおす』、出版芸術社

## 【学会発表、講演など】

1. 八木下尚子、荒谷聡子、藤田英俊、山野嘉久、西岡久寿樹、中島利博: 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、第 58 回日本リウマチ学会(2014 年 4 月 25 日、東京)
2. 藤田英俊、荒谷聡子、八木下尚子、西岡久寿樹、中島利博: E3 ユビキチンリガーゼであるシノビオリンによる体重制御機構、第 58 回日本リウマチ学会(2014 年 4 月 25 日、東京)
3. 荒谷聡子、山野嘉久、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、長田賢一、中村郁朗、西岡久寿樹、中島利博: 小胞体ストレスと線維筋痛症における抗疼痛薬による肥満の関与について、第 58 回日本リウマチ学会(2014 年 4 月 26 日、東京)
4. N. OMURZAKOVA, A. JUMAGULOVA, T. NAKAJIMA: Study about prevalence of group A streptococcus and clinical-functional assessment of rheumatic fever in Kyrgyz Republic. World Congress of Cardiology WCC-2014 in Melbourne (May 4-7, 2014, Australia)
5. N. OMURZAKOVA, T. NAKAJIMA: Prevalence of Group A b-hemolytic Streptococcus and Clinical-Functional Peculiarities Assessment of Rheumatic Fever in the Kyrgyz Republic. The 11-th International Congress of Rheumatology Global Arthritis Research Network -2014 (BRIC -GARN meeting - 2014) in Moscow (Russia) at the International University Forum. (June 5-7, 2014, Russia)
6. 荒谷聡子、藤田英俊、西岡久寿樹、中島利博: 肥満に対する創薬開発を目指した E3 ユビキチン化酵素シノビオリンの解析、第 173 回東京医科大学医学会総会 (2014 年 6 月 7 日、東京)
7. 藤田英俊: 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調節機構、第 15 回運動器科学研究会 (2014 年 9 月 4~5 日、東京)
8. 荒谷聡子: GABA 構造類似薬の副作用による肥満と小胞体ストレスの関与について、日本線維筋痛症学会 第 6 回学術集会 (2014 年 9 月 13~14 日、長野)
9. 藤田英俊、荒谷聡子、中島利博、河西智子、平津恵美、中村香織、佐藤永一、西岡久寿樹: ゲノム編集技術を用いた基盤的技術の開発、第 174 回東京医科大学医学会総会 (2014 年 11 月 1 日、東京)
10. 平津恵美、河西智子、中村香織、佐藤永一、西岡久寿樹、藤田英俊、荒谷聡子、中島利博: 関節リウマチ患者由来滑膜細胞のプライマリーカルチャー手法の確立 第 174 回東京医科大学医学会総会 (2014 年 11 月 1 日、東京)
11. 河西智子、平津恵美、中村香織、佐藤永一、西岡久寿樹、藤田英俊、荒谷聡子、中島利博: In-Fusion クローニング法を用いた遺伝子クローニング手法の確立、第 174 回東京医科大学医学会総会 (2014 年 11 月 1 日、東京)
12. 中村香織、平津恵美、河西智子、佐藤永一、西岡久寿樹、藤田英俊、荒谷聡子、中島利博: フローサイトメトリーを用いた細胞の分画、第 174 回東京医科大学医学会

総会 (2014 年 11 月 1 日、東京)

13. 藤田英俊、荒谷聡子、中島利博、中島若巳、西岡久寿樹、諸田沙織、内野博之、須藤カツ子: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機構、第 174 回東京医科大学医学会総会 (2014 年 11 月 1 日、東京)

#### 【特許申請】

なし

#### 【研究費取得】

1. 中島利博: 文部科学研究費補助金 基盤研究 (B) (海外学術調査)、「中央アジアで蔓延するリウマチ性心疾患総合対策のための分子疫学的研究」、研究代表
2. 荒谷聡子: 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C)、「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」、研究代表
3. 藤田英俊: 文部科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究、「肥満を基盤としたリウマチ発症のメカニズムの解明」、研究代表
4. 中島利博: 文部科学研究費補助金 基盤研究 (C)、「加齢依存症変形関節症に関わる新規クロマチン蛋白」、研究分担
5. 中島利博: 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B)、「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」、研究分担
6. 中島利博: 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C)、「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」、研究分担
7. 荒谷聡子: 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C)、「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」、研究分担
8. 藤田英俊: 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C)、「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」、研究分担
9. 中島利博: 文部科学省経常費補助金 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」、研究分担
10. 中島利博: 未来医科学研究寄付講座、研究代表

#### 【学生教育】

1. 藤田英俊: 大阪工業大学 2 年次、「生殖におけるシグナルトランスダクション」  
2014 年 10 月 20 日

## 【セミナー・大学院特別講義】

1. 宮崎大学 大学院特別講義  
タイトル：タンパク質・脂質間の共役的分解経路の発見と創薬開発ーロコモーティブ症候群とメタボリック症候群の新たなる接点ー  
講師：中島利博  
日時：2014年6月30日 宮崎大学（宮崎）
2. KKJセミナー 科研費の申請・獲得策とその実際IV  
タイトル：～不正行為・使用の防止／審査のポイント／チェックリストとその改善例～研究費4年間で4倍増／学長・研究支援課・医学総研（研究者）の三位一体  
講師：中島利博  
日時：2014年8月27日 日本教育会館 第3会議室（東京・神保町）
3. 文部科学省 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業キックオフシンポジウム  
タイトル：新規小胞体ーミトコンドリア制御経路の発見とその慢性炎症における意義  
講師：中島利博  
日時：2014年10月8日 東京医科大学病院自主自学館3F大教室（東京・西新宿）

## 【社会活動】

1. 中島利博：キルギス共和国 国家顧問（保健分野）
2. 中島利博：NPO法人 シルクロードの健康的な未来を考える会 代表
3. 中島利博：日本リウマチ学会 評議員
4. 中島利博：日本臨床リウマチ学会 評議員
5. 中島利博：日本線維筋痛症学会 理事
6. 中島利博：高知新聞「健康の連絡便」に月1回寄稿
7. 中島利博：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：テレビ東京 ありえへん∞世界『中央アジアの親日国家「キルギス共和国」』 出演

【その他】

ゲノム編集技術を用いた基盤的技術の開発 第174回東京医科大学医学学会総会 (2014年11月1日、東京)



**東京医科大学**  
TOKYO MEDICAL UNIVERSITY



100<sup>th</sup>  
TOKYO MEDICAL UNIVERSITY  
since 1916

**ゲノム編集技術を用いた基盤的技術の開発**

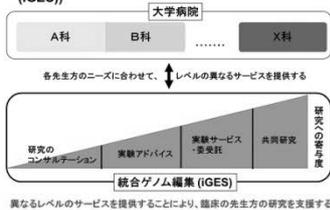
医学総合研究所  
藤田英俊、荒谷聡子、河西智子、平津恵美、中村香織、佐藤永一、西岡久寿樹、中島利博

Abstract

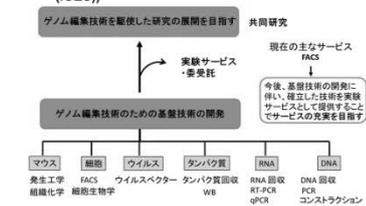
基礎研究の推進にはじまり、シーズの発掘と評価、知財の確保から研究獲得・産学連携の推進を経て臨床展開による未来医療実現までを担い進めることは、非常に重要と考えられます。臨床共同研究センターは、基礎と臨床の橋渡し研究の拠点として、臨床医の先生方の基礎研究をサポートするために設立されました。分子生物・細胞部門では、遺伝子病態に対する革新的治療法の研究開発を目指しています。ダイナベック社の持つウイルスベクターのノウハウを活かし、各疾病関連遺伝子候補(標的)について細胞レベル及びマウス細胞レベルで病因・病態との関連を明らかにしようというものです。

本年度は、これらを行う研究の概略、および、基礎実験の結果について発表・報告します。

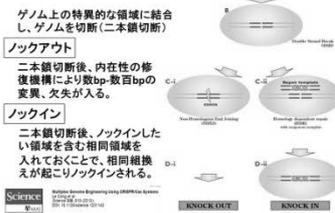
臨床共同研究センター 分子生物・細胞部門  
(統合ゲノム編集: Integrated Gene Editing Section (IGES))



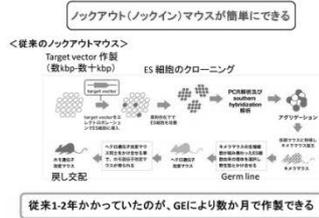
臨床共同研究センター 分子生物・細胞部門  
(統合ゲノム編集: Integrated Gene Editing Section (IGES))



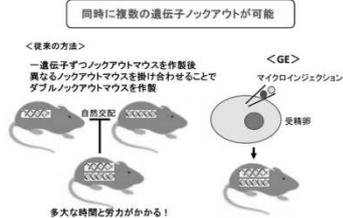
ゲノム編集 (GE) 技術



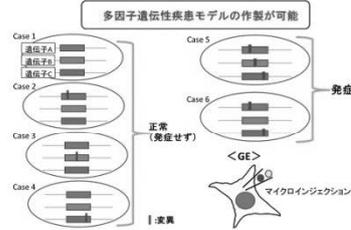
重要性 (1)



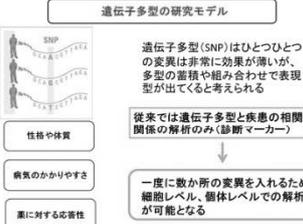
重要性 (2)



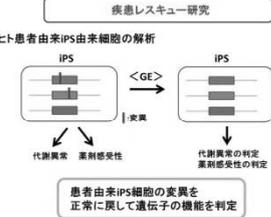
重要性 (3)



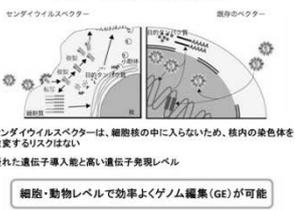
重要性 (4)



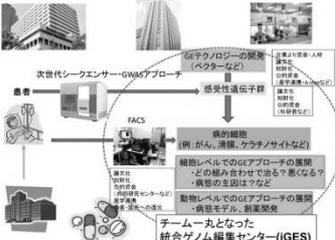
重要性 (5)



ダイナベック社との共同研究



今後



関節リウマチ患者由来滑膜細胞のプライマリーカルチャー手法の確立 第 174 回東京医科大学医学会総会 (2014 年 11 月 1 日、東京)



関節リウマチ患者由来滑膜組織をモデルとしたプライマリーカルチャー手法の確立

医学総合研究所

平津恵美、藤田英俊、荒谷聡子、河西智子、中村香織、佐藤永一、西岡久寿樹、中島利博

Abstract

基礎研究の推進にはじまり、シーズの発掘と評価、知財の確保から研究費獲得・産学連携の推進を経て臨床展開による未来医療実現までを推し進めることは、非常に重要と考えられます。臨床共同研究センターは、基礎と臨床の橋渡し研究の拠点として、臨床医の先生方の基礎研究をサポートするために設立されました。分子生物・細胞部門では、主に、遺伝子のクローニングなどの分子生物学的手法、プライマリーカルチャーや培養細胞を用いた細胞生物学的手法、大腸菌等を用いたタンパク質発現などの生化学的手法、さらには、フローサイトメトリーを用いた細胞の分離・解析において、基盤技術の確立を行うとともに、様々な受託サービスを展開させていきたいと考えています。本年度は、手術に伴い抽出される関節リウマチ患者由来の滑膜組織より滑膜細胞をプライマリーカルチャーする方法を確立したので発表・報告します。

手術検体から細胞を単離する意義

手術検体由来の細胞解析

- メリット**
- 病態を反映しているため、病態メカニズムの解明につながる
  - 治療法の開発や薬剤に対する新規性、感受性を調べることが可能
  - バイオマーカーの宝庫であるため、バイオマーカー探索を行うことができる
  - マウス・ラット等の実験動物を用いた解析ではヒトへの外挿性が低い場合、または培養細胞が病態モデルとならない場合のモデル細胞となりうる
- デメリット**
- 多種多様な細胞から形成されており、目的細胞の単離が難しい→セルソーターの利用？

手術検体から目的の細胞を分離・培養条件により、研究が大きく進展する可能性がある

センターで使用できる機器



センター利用案内

臨床共同研究センター利用開始のご案内

①利用を開始する前に

1.1 「利用申請書」の提出  
当センターのHPに有用申請書をプリントアウトし、必要事項を記入して事務局に提出してください。

1.2 検索予約システムのユーザー登録  
リンクされている検索予約システムのユーザー登録を行ってください。  
<http://tsk.med.educity.com/portal/ScheduleWeb/>

◆登録は1人1アドレスです。  
◆所属、依頼を忘らずに入力してください。

1.3 メールの設定

当センターからのお知らせは、Google group-リスト([tskmed-edu@googlegroups.com](mailto:tskmed-edu@googlegroups.com))を利用しています。メンテナンス情報、後援依頼等よなどの重要なメールや緊急のメールを配信していますので、必ず登録したGmailアドレスに設定してください。登録が正しいメールアドレスに転送するよう設定をお願いします。

②利用を開始した後は

2.1 予約システムへのログイン  
登録したユーザー名またはメールアドレスとパスワードを入力しログインしてください。  
利用する機器を選択し、予約を入れてください。ただし、連続した予約は調整までできません。  
メニューのマイアカウントからプロフィール、パスワードの変更が可能です。ご利用ください。  
◆利用開始に際して、ご利用中変更してください。  
◆メンテナンス予定日を確認してください。  
◆細胞印や培養液、凍害、FACS、FACSの施設の確保につきましてお気を遣いますことをお願いいたします。  
◆実験の予約時間より前に着て予約とお願いいたします。後(受付時間)には予約調整をお願いします。後援申請書が提出できるまでお待ちください。

お問い合わせ

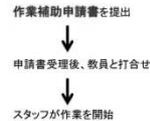
臨床共同研究センター 事務局  
● E-mail: [tsk@tsk.med.ac.jp](mailto:tsk@tsk.med.ac.jp)  
● 電話: 03-4747-1142  
● ユーザー検索: 平日9時～18時

リウマチ滑膜細胞をモデルとして



具体的なサービスを受ける方法

- どのようなサービスを利用したいか
- 研究方針を相談したい
  - 実験をコーディネートしてほしい
  - 作業を補助してほしい





フローサイトメトリーを用いた細胞の分画・解析手法の確立

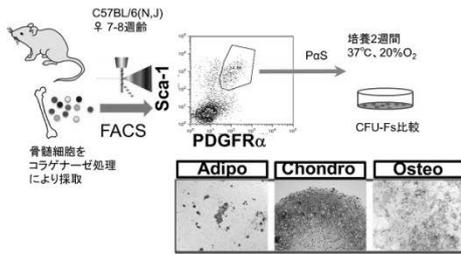
医学総合研究所

中村香織、藤田英俊、荒谷聡子、平津恵美、河西智子、佐藤永一、西岡久寿樹、中島利博

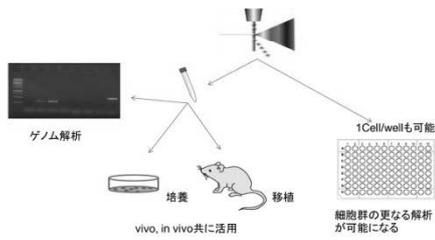
Abstract

基礎研究の推進にはじまり、シーズの発掘と評価、知財の確保から研究費獲得・産学連携の推進を経て臨床展開による未来医療実現までを推し進めることは、非常に重要と考えられます。臨床共同研究センターは、基礎と臨床の橋渡し研究の拠点として、臨床医の先生方の基礎研究をサポートするために設立されました。分子生物・細胞部門では、主に、遺伝子のクローニングなどの分子生物学的手法、プライマリーカルチャーや培養細胞を用いた細胞生物学的手法、大腸菌等を用いたタンパク質精製などの生化学的手法、さらには、フローサイトメトリーを用いた細胞の分画・解析において、基盤技術の確立を行うとともに、様々な受託サービスを展開させていきたいと考えています。本年度は、フローサイトメトリーを用いた細胞の分画・解析について発表・報告します。

MoFlo®を使った実験例：間葉系幹細胞の分離と分化誘導



2つの分取方法があり、それぞれ実験方法に合わせて変えることが出来る



具体的なサービスを受ける方法は下記リンクよりご案内しております

細胞分取を依頼したい場合

**臨床共同研究センター**  
14, 15階

分子・細胞部門 中島利博  
検査・培養部門 佐藤永一

ユーザー登録及び利用申請書、MoFlo利用申請書を提出して下さい。

単離された浮遊細胞を培養液等に懸濁しFACSチューブに入れた状態で持ち込んで下さい。

※注意  
ご利用はウイルス生産能のない単離された浮遊細胞のみです。

MoFlo® XDPの機能説明



1. 生きたまま細胞の分取が可能なセルソーター(当施設機器 fluorescence activated cell sorter MoFlo® XDP 以下 MoFlo®)。
2. 純度、収率とも90%以上の性能で取りこぼしがほとんどないため細胞群の中から少ない細胞をすくい出すのに最適です。
3. マルチカラーに対応している為多重染色が可能で幅広い細胞への活用が期待出来ます。



使用可能な抗体色素とその活用

| 搭載レーザー   | 抗体色素                 |
|----------|----------------------|
| 青(488nm) | PE, PE-CY7, PI, FITC |
| 赤(635)   | APC, APC-CY7         |

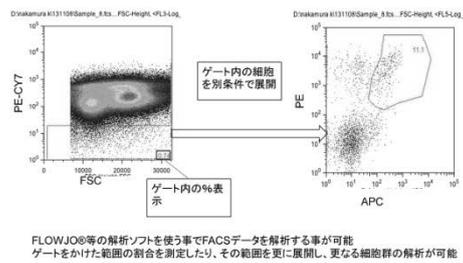
FITCとしてGFP細胞の判別にも使用可

UV(365nm) 抗体色素: DAPI, Hoechst

目的GFP細胞を移植し、VIVOの反応を追う事が出来る

アボトシス、細胞周期の解析が可能だが、未搭載の為本施設では不可

解析ソフトを使って、MoFlo®で得たデータの解析が可能



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の  
タンパク質分解制御機構の解明と新規治療法の開発

## キックオフシンポジウム

～プログラム～

1. 鈴木 衛学長 ご挨拶 18:00~18:05
2. 宮澤 啓介：プロジェクトリーダー 生化学分野 主任教授 18:05~18:15  
「分子標的探索センター」の開設とプロジェクトの全体構想
3. 半田 宏 ナノ粒子先端医学応用講座 特任教授 18:15~18:45  
機能性磁性ビーズの医学・医療への応用
4. 中島 利博 医学総合研究所 教授 18:45~19:15  
新規小胞体-ミトコンドリア制御経路の発見と  
その慢性炎症における意義
5. 林 由起子 神経生理学分野 主任教授 19:15~19:45  
タンパク質分解機構の異常と筋疾患
6. 平本 正樹 生化学分野 講師 19:45~19:55  
「分子標的探索センター」の設備概要と  
DNA固定化ナノビーズを用いた解析例

10月8日水曜日 大安 18:00~20:00  
西新倉キャンパス 自主自学館 3F 大教室  
\*どなたでもご自由にご参加頂けます



## 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  
客員講師 伊藤 眞里  
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、そして治療法の確立こそが、アカデミアの使命であると考えます。

我々は、「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。

2014年度は、基礎研究において、関節リウマチ患者からヒト人工多能性幹細胞（induced pluripotent stem cells: iPS細胞）を樹立し、関節リウマチの原因病巣と考えられる骨髄細胞の分化異常の解析を中心に行いました。そして、骨髄単球系細胞の初期分化に異常があることを見出しました。また、破骨細胞への分化にも差があることを明らかにしました。

一方、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、「危険因子を同定する検診制度導入によるリウマチ制圧プロジェクト」、「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マチモド追加併用効果の検討（CHASE試験）」、「生物学的製剤未使用RA患者に対するアバタセプトの有効性と安全性の検討試験（ABROAD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齋橋にあります。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です。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

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

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。関節リウマチ患者の骨髄に見られる CD14+CD15+ の単球は、MHC class I 分子のひとつである HLA-G も発現していることがわかりました。

### 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が、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 で間葉系細胞、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+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常人に比べて関節リウマチ患者由来の iPS 細胞から多く出てく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の分化のメカニズムを解析中です。

### 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、バイオナイン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. 危険因子を固定する検診制度導入によるリウマチ制圧プロジェクト

関節リウマチに特異性の高い抗 CCP 抗体を検診に用いることにより、①関節リウマチ患者の早期発見が可能か、早期発見により予後を改善するか、さらには③無症状の抗 CCP 抗体陽性者をフォローアップすることにより関節リウマチの早期発見が可能か、の 3 点を明らかにすることを目的とし、聖路加国際病院の岡田正人班長を中心に研究が進められています。当施設では、無症候性抗 CCP 抗体陽性例の抹消血 T 細胞サブセットを解析することにより、抗原特異的な自己免疫反応と T 細胞活性化との関連を検討しています。

#### iii. 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  $IL-6 \leq 12.9 \text{ pg/mL}$  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* 24:17,2014)。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。

#### iv. 生物学的製剤治療で効果不十分時のイグマ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 NFκB を阻害するイグマ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。

#### v. 生物学的製剤未使用関節リウマチ患者に対するアバタセプトの有効性と安全性の検討試験 (ABROAD 試験)

これまでに、T 細胞の活性化を抑制する CTLA4-Ig 治療により、CD25 陽性の活性化 T 細胞の割合が減少するとともに血中 IL-6 も正常化することを示してきました。また、このような CTLA4-Ig による治療効果は、関節リウマチ特異的な自己抗体である抗 CCP 抗体陽性患者で優位であることを明らかにしました。しかし、抗 CCP 抗体価は CTLA4-Ig 治療によって低下しないことを報告しました。なぜ T 細胞の活性化が抑制されるのに自己抗体価が下がらないのか、現在そのメカニズムを解析中です。

#### 【学術論文・総説など】

1. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, Iwamoto M, Kohsaka H, Kondo M, Matsubara T, Mimura T, Miyahara H, Ohta S, Saeki Y, Saito K, Sano H, Takasugi K, Takeuchi T, Tohma S, Tsuru T, Ueki Y, Yamana J, Hashimoto J, Matsutani T, Murakami M, Takagi N. Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod Rheumatol*. 2014 Jan;24(1):17-25.
2. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, Iwamoto M, Kohsaka H, Kondo M, Matsubara T, Mimura T, Miyahara H, Ohta S, Saeki Y, Saito K, Sano H, Takasugi K, Takeuchi T, Tohma S, Tsuru T, Ueki Y, Yamana J, Hashimoto J, Matsutani T, Murakami M, Takagi N. Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence (RESTORE) study. *Mod Rheumatol*. 2014 Jan;24(1):26-32.
3. Tsuru T, Terao K, Murakami M, Matsutani T, Suzaki M, Amamoto T, Nakashima H, Akiyama A, Nishimoto N. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2014 May;24(3):511-6.
4. Fujita R, Kawano F, Ohira T, Nakai N, Shibaguchi T, Nishimoto N, Ohira Y. Anti-interleukin-6 receptor antibody (MR16-1) promotes muscle regeneration via modulation of gene expressions in infiltrated macrophages. *Biochim Biophys Acta*. 2014 oct;1840(10):1016.

5. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T. Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2014 Apr;41(4):759-67.
6. Inui S, Itami S, Murakami M, Nishimoto N. Dermoscopy of discoid lupus erythematosus: Report of two cases. *J Dermatol*. 2014 Aug;41(8):756-7.
7. Quartuccio L, Isola M, Corazza L, Ramos-Casals M, Retamozo S, Ragab GM, Zoheir MN, El-Menyawi MA, Salem MN, Sansonno D, Ferraccioli G, Gremese E, Tzioufas A, Voulgarelis M, Vassilopoulos D, Scarpato S, Pipitone N, Salvarani C, Guillevin L, Terrier B, Cacoub P, Filippini D, Saccardo F, Gabrielli A, Fraticelli P, Sebastiani M, Tomsic M, Tavoni A, Mazzaro C, Pioltelli P, Nishimoto N, Scaini P, Zignego AL, Ferri C, Monti G, Pietrogrande M, Bombardieri S, Galli M, De Vita S. Validation of the classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis. *Rheumatology(Oxford)*. 2014.Dec;53(12):2209-13.
8. Ohtsuji M, Lin Q, Nishikawa K, Ohtsuji N, Okazaki H, Tsurui H, Amano H, Shirai T, Nishimoto N, Nishimura H, Hirose S. IL-6 signal blockade ameliorates the enhanced osteoclastogenesis and the associated joint destruction in a novel FcγRIIB-deficient rheumatoid arthritis mouse model. *Mod Rheumatol*. 2014 Aug 27:1-8.
9. Kawamura YI, Adachi Y, Curiel DT, Kawashima R, Kannagi R, Nishimoto N, Dohi T. Therapeutic adenoviral gene transfer of a glycosyltransferase for prevention of peritoneal dissemination and metastasis of gastric cancer. *Cancer Gene Ther*. 2014 Oct;21(10):427-33.
10. 西本憲弘：小児リウマチ性疾患—病態解明と治療の新展開—序、*炎症と免疫*、先端医学社、2014：22（2）：98-99.
11. 西本憲弘：関節リウマチの薬物療法-日本発のインターロイキン6阻害薬-、*日本内科学会雑誌*、2014:103（3）：665-673.
12. 西本憲弘,村上美帆：生物学的製剤：使い方と安全性 トシリズマブ -IV vs SC-, *Mebio*. メジカルビュー社、2014：Vol.31：No.5：54-61.
13. 村上美帆,西本憲弘：KSHV 関連 Castleman 病におけるヒトおよびウイルス IL-6 の役割、*血液内科*、2014：69(3)：449-454.
14. 西本憲弘：生物学的製剤の新皮下注製剤-トシリズマブ、*リウマチクリニック*、メディカルレビュー社、2014：20：10-11.
15. 西本憲弘：TNF 阻害薬以外の生物学的製剤（アバタセプト、トシリズマブ、リツキシマブ）の特徴と使用法は？ *関節リウマチクリニカルクエスチョン100 Chapter VII* 関節リウマチの治療法2（生物学的製剤）、診断と治療社、2014：133-135.

## 【学会発表、講演など】

1. Nishimoto N, Murakami M, Ito Nogami M, Saito M, Niwa A, Nakahata T : Appearance of CD14+CD15+ population during the differentiation from RA-iPS cells into monocytes. (EULAR 2014. 2014.6.11-14.Paris.France.)
2. Murakami M, Ito Nogami M, Sekiguchi M, Matsui K, Kitano M, Imura Y, Ohmura K, Fujii T, Kuroiwa T, Maeda K, Morita S, Kawahito Y, Mimori T, Sano H, Nishimoto N : T cell CD80/CD86 co-stimulatory blockade does not suppress CD8 (+) subpopulation in the course of 48-week treatment of patients with rheumatoid arthritis. (EULAR 2014.. 2014.6.11-14. Paris .France.)
3. Murakami M, Ito Nogami M, Sekiguchi M, Matsui K, Kitano M, Imura Y, Ohmura K, Fujii T, Kuroiwa T, Maeda K, Morita S, Kawahito Y, Mimori T, Sano H, Nishimoto N : T cell CD80/CD86 co-stimulatory blockade effectively suppresses CD25 (+) in CD4 (+) T cell subpopulation but not the ACPA titers in the course of 48-week treatment of patients with rheumatoid arthritis. (EULAR 2014. 2014.6.14. Paris. France.)
4. Ishiguro N, Atsumi T, Harigai M, Mimori T, Nishimoto N, Sumida T, Takeuchi T, Tanaka Y, Takagi N, Tanaka K, and Yamanaka H : Effectiveness and safety of Tocilizumab in Biologics-Naïve RA Patients-Interim Analysis of PMS for Investigating Success in Achieving Clinical and Functional Remission and Sustaining Efficacy with Tocilizumab in Biologics-Naïve RA Patients(FIRST Bio)Study.ACR 2014.2014.11.14-19. .Boston.USA.
5. 西本憲弘 : リウマチ性疾患の診療～他科との連携の重要性～、第 1 回大阪・奈良・和歌山地区 日本リウマチ財団登録医・ケアナース研修会 (2014 年 1 月 25 日、梅田スカイビルタワーイースト、大阪)
6. 西本憲弘 : ケアラムの新たな可能性を探る、大阪リウマチ薬物治療懇話会 (2014 年 2 月 5 日、エーザイ(株)大阪コミュニケーションオフィス、大阪)
7. 関口昌弘、藤井隆夫、北野将康、松井聖、三木健司、横田章、橋本英雄、山本相浩、前田恵治、藤本隆、新名直樹、日高利彦、黒岩孝則、村上幸作、大村浩一郎、吉井一郎、川人豊、西本憲弘、三森常世、佐野統 : 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有効性と安全性の検討 (ABROAD 試験) -48 週の経過と高齢者における有効性、第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (2014 年 4 月 24 日～26 日、グランドプリンスホテル新高輪、東京)
8. 川人豊、藤井隆夫、横田章、橋本英雄、松井聖、三木健司、北野将康、新名直樹、山本相浩、大村浩一郎、黒岩孝則、日高利彦、関口昌弘、西本憲弘、三森常世、佐野統 : Abatacept の治療反応性予測因子の検討 (ABROAD 試験)、第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (2014 年 4 月 24 日～26 日、グランドプリンスホテル新高輪、東京)
9. 村上美帆、伊藤真里、福家有子、関口昌弘、松井聖、北野将康、井村嘉孝、大村浩一

- 郎、藤井隆夫、黒岩孝則、前田恵治、川人豊、三森常世、佐野統、西本憲弘：RA 患者に対する T 細胞共刺激シグナル抑制治療は抗感情シトルリン化ペプチド抗体価を下げない、第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会（2014 年 4 月 24 日～26 日、グランドプリンスホテル新高輪、東京）
10. 福家有子、村上美帆、伊藤真里、西本憲弘：RA 患者由来 iPS 細胞を用いた単球系細胞分化における CD14+CD15+細胞の異常発現の検討、第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会（2014 年 4 月 24 日～26 日、グランドプリンスホテル新高輪、東京）
  11. 伊藤真里、村上美帆、福家有子、関口昌弘、松井聖、北野将康、井村嘉孝、大村浩一郎、藤井隆夫、黒岩孝則、前田恵治、川人豊、三森常世、佐野統、西本憲弘：RA 患者に対する T 細胞共刺激シグナル抑制治療は CD8 陽性サブセットには影響しない、第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会（2014 年 4 月 24 日～26 日、グランドプリンスホテル新高輪、東京）
  12. 西本憲弘：関節リウマチ治療におけるトシリズマブの位置づけと MMP-3 をマーカーに用いた治療戦略、第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会（2014 年 4 月 24 日～26 日、グランドプリンスホテル新高輪、東京）
  13. 西本憲弘：トシリズマブの Personalized Medicine.千葉県関節リウマチフォーラム千葉アクテムラ皮下注発売 1 周年記念講演会（2014 年 5 月 29 日、ホテルザマンハッタン、千葉）
  14. 伊藤真里、村上美帆、丹羽明、齊藤潤、中畑龍俊、西本憲弘：疾患 iPS 細胞を用いた破骨細胞分化系の構築と分化能の検討、第 1 回日本骨免疫会議（2014 年 7 月 5 日、万国津梁館、沖縄）
  15. 西本憲弘：トシリズマブの Personalized Medicine、第 5 回三河地区トシリズマブ研究会（2014 年 7 月 12 日、ホテルクラウンパレス知立、愛知県）
  16. 西本憲弘：トシリズマブの Personalized Medicine-点滴静注製剤と皮下注製剤の使い分け、アクテムラカンファレンス in Sapporo（2014 年 7 月 26 日、京王プラザホテル札幌、札幌）
  17. 西本憲弘：トシリズマブの Personalized Medicine-点滴静注製剤と皮下注製剤の使い分け、第 4 回 Tocilizumab Expert Meeting（2014 年 7 月 30 日、ホテルグランテラス富山、富山）
  18. 西本憲弘：私が経験した難治例に対するアプローチ、Biologics Useas' Meeting in FUKUOKA（2014 年 8 月 30 日、ホテルオークラ福岡、福岡）
  19. 西本憲弘：DNA マイクロアレイを用いたトシリズマブならびにインフリキシマブの関節リウマチ治療効果予測、第 24 回日本リウマチ学会近畿支部学術集会（2014 年 9 月 6 日、大阪・毎日新聞社オーバルホール、大阪）
  20. 西本憲弘：免疫難病患者の処方から読み取る患者の病態と医師の意図、阪神調剤薬局第 1 回社内学術大会（2014 年 9 月 7 日、神戸国際会議場、兵庫）
  21. 西本憲弘：リウマチ治療の最前線、阪神調剤薬局第 1 回社内学術大会（2014 年 9 月 7

日、神戸国際会議場、兵庫)

22. 西本憲弘：バイオ医薬品の基礎と歴史の総括、バイオ医薬品シンポジウム-バイオ医薬品のこれまで・これから (2014年9月13日、梅田スカイビル、大阪)
23. 西本憲弘：バイオ医薬品の基礎と歴史の総括、バイオ医薬品シンポジウム-バイオ医薬品のこれまで・これから (2014年9月14日、丸ビルコンファレンススクエア、東京)
24. 西本憲弘：関節リウマチ治療における MTX の重要性と注意点、第 2 回愛知 DMARDs 研究会 (2014年9月20日、名古屋観光ホテル、愛知)
25. 西本憲弘：関節リウマチの最近の診断・治療、第 44 回日本腎臓学会西部学術大会 (2014年10月4日、神戸国際会議場、兵庫)
26. 西本憲弘：関節リウマチの薬物治療、平成 26 年度日本リウマチ財団近畿地区リウマチの治療とケア研修会 (2014年10月5日、ナレッジキャピタルコングレコンベンションセンター、大阪)
27. 西本憲弘：我が国発の生物学的製剤誕生の道のり、第 12 回嶺南リウマチ研究会学術講演会 (2014年10月29日、敦賀市医師会館、福井)
28. 藤井隆夫、関口昌弘、松井聖、前田恵治、横田章、三木健司、新名直樹、黒岩孝則、尾崎吉郎、樋上謙士、吉井一郎、野崎祐史、井川宣、村上孝作、大村浩一郎、森田智視、川上豊、西本憲弘、三森経世、佐野統：生物学的製剤未使用関節リウマチ患者におけるアバタセプトによる臨床的寛解予測因子の検討 (ABROAD 試験)、第 29 回日本臨床リウマチ学会 (2014年11月29日～30日、福岡国際会議場、福岡)
29. 西本憲弘：DNA マイクロアレイを用いたトシリズマブならびにインフリキシマブの関節リウマチ治療効果予測、第 29 回日本臨床リウマチ学会、シンポジウム 6 「RA における生物学的製剤のテーラーメイド治療」 (2014年11月30日、福岡国際会議場、福岡)
30. 西本憲弘：Unmet Medical Needs of IL-6 inhibition、第 26 回中之島リウマチセミナー (2014年12月21日、大阪国際会議場、大阪)

#### 【特許申請】

なし

#### 【研究費取得】

1. 西本憲弘：文部科学省科学研究費 基盤研究 (B)、研究代表者、「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」研究分担者 村上美帆、伊藤真里
2. 村上美帆：文部科学省科学研究費 基盤研究 (C)、研究代表者、「IL-6 阻害と T 細胞抑制による関節リウマチ患者の免疫機能に対する修飾の相違点」研究分担者 西本憲弘、伊藤真里
3. 西本憲弘：厚生労働科学研究委託費 (難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等実用化研究事業 (免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化

研究分野)))、研究分担者、「危険因子を固定する検診制度導入によるリウマチ制圧プロジェクト」

4. 西本憲弘：厚生労働科学研究委託費（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)))、研究分担者、「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」
5. 西本憲弘：産学共同研究（中外製薬（株）、「IL-6の各種疾患における病態意義の解明」

#### **【学生教育】**

西本憲弘：東京医科歯科大学 医学部 1学年「日本発の抗体医薬トシリズマブの開発-サムライ精神と悟り、そして夢-」 2014年12月15日

#### **【セミナー・大学院特別講義】**

なし

#### **【社会活動】**

西本憲弘：日本リウマチ学会 評議員

西本憲弘：日本炎症・再生医学会 評議員

西本憲弘：日本免疫学会 評議員

西本憲弘：日本臨床リウマチ学会 評議員

西本憲弘：日本リウマチ財団 登録医制度運営委員会

#### **【その他】**

なし

## 知的財産探索・技術移転部門

### (Division of Translational Research)

#### 【研究スタッフ】

准教授 稲津 正人  
客員教授 永田 良一  
客員研究員 木苗 貴秀  
客員研究員 井上 正範  
客員研究員 武田 泉徳

#### 【研究概要】

創薬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の構築を進めている。

本年度は、BIO tech 2014 第13回国際バイオテクノロジー展/技術会議で開催されたアカデミックフォーラムへの参加案内などを積極的に実施し、麻酔科学講座の諸田沙織助教が「診断・新薬評価ツールとしてのミトコンドリア」の発表を行った。

トランスレーショナルリサーチを意識した基礎研究では、癌細胞や細胞増殖異常を示す鼻茸繊維芽細胞などの細胞増殖能とコリントランスポーターの関連性を研究している。コリンは、全ての動物細胞にとって重要な必須栄養素であり、細胞膜の構成成分であるリン脂質やアセチルコリンの合成に利用されている。細胞内へのコリン輸送を担っているコリントランスポーターの分子の実体の解明と生理学的役割を明らかにし、コリントランスポーターを標的とする医薬品開発に繋がる研究を推進している。また、既存医薬品のドラッグ・リポジショニングの可能性についての検討も行っている。

#### 【研究内容】

##### 1. BIO tech 2014 アカデミックフォーラムへの参加協力

2014年5月14日[水]～16日[金]に東京ビックサイトで開催されたBIO tech 2014 第13回国際バイオテクノロジー展/技術会議アカデミックフォーラムに麻酔科学講座の諸田沙織助教にエントリーして頂きました。発表タイトルは「診断・新薬評価ツールとしてのミトコンドリア」で、細胞の生と死の両局面において様々な役割を果たしてい

るミトコンドリアの呼吸機能解析を疾患の迅速診断や毒性評価に利用できる可能性を紹介して頂きました。ミトコンドリアの機能はエネルギー供給や細胞死への関与など多岐にわたります。ミトコンドリア呼吸能はこれら多岐にわたる機能を支える重要な因子の一つであり、様々な代謝経路の下流に位置しています。本発表ではミトコンドリアの呼吸能解析により、様々な病態あるいは薬剤による代謝変化や細胞への影響を解析し、疾患の迅速診断や毒性評価のツールとして利用できる技術を提供する内容でした。

企業からはっきりとしたオファーはありませんでしたが、技術に関しての質問や、解析の受託をしているか、開発中の新薬に関して等の問い合わせがありました。その他、神経変性疾患などの疾患におけるミトコンドリア機能解析を網羅的に行った報告はないか、癌細胞のミトコンドリア機能解析は行っていないかなど、ミトコンドリアに注目している企業・研究所が意外に多いことに驚きました。アカデミックフォーラムへの参加は今後とも継続していきたいと考えております。

## 【ドラッグ・リポジショニング研究】

### 2. コリントランスポーターを標的とした鼻茸治療法の開発

呼吸器における慢性副鼻腔炎や肺線維症には線維芽細胞が増殖している。線維芽細胞増殖はそれらの病態形成において、増殖やサイトカイン産生を通し主役をなすが、増殖の機序は不明である。それら線維芽細胞は、例えば癌細胞のように、細胞自身の増殖能が増強しているとされている。コリンは細胞にとって必須栄養素であり、細胞膜のリン脂質の合成に利用される。最近、コリン代謝と細胞増殖の関連が指摘されている。新規コリントランスポーターである choline transporter-like proteins (CTLs) が癌細胞のコリン輸送を担っており、その輸送機能を抑制すると細胞増殖抑制やアポトーシスを引き起こす。本研究は、慢性副鼻腔炎に伴い形成される鼻茸より単離した線維芽細胞のコリントランスポーターの機能発現を検討し、特異的に発現するトランスポーターを標的として線維芽細胞増殖を制御することで、新たな呼吸器疾患治療戦略を開発することを目的とする。更に、マクロライド療法が慢性副鼻腔炎の保存療法として有効性の高い治療法であることが認識されていることから、マクロライド系抗生物質、エリスロマイシン誘導体 (EM 化合物：北里大学が合成した新規化合物) およびその他の既存医薬品の効果についても検討した。

鼻茸線維芽細胞は、時間依存性および濃度依存性で  $\text{Na}^+$  非依存性のコリン取り込み機構を有し、高親和性と低親和性の 2 種類の取り込み機構が存在していた。コリン取り込み作用は、細胞外 pH の酸性化で抑制され、アルカリ化で増強した。コリン取り込みは hemicholinium-3 により濃度依存的に抑制された。Real time-PCR 解析により、choline transporter-like protein 1 (CTL1) および CTL2 の mRNA が高発現していた。マクロライド系抗生物質、EM 化合物およびカチオン系の医薬品の 72 時間処置により、細胞死を誘導し、Caspase-3/7 活性を増強させた。さらに、これらの化合物は、コリン取り込みも阻害し、コリン取り込み阻害作用と細胞死との間に有意な相関関係が認められた。

以上の結果より、鼻茸線維芽細胞にはコリンとプロトンとの交換輸送である CTL1 および CTL2 が高発現し、コリンを積極的に取り込み細胞増殖に利用していると考えられる。さらに、その機能阻害が Caspase 活性を増大し細胞死を誘導する可能性が示唆された。既存医薬品のドラッグ・リポジショニングを検討した結果、有望な薬物（12 化合物）を見出すことができた。これらの薬物に関して、用途特許の出願準備を進めている。

### 3. コリントランスポーターを標的とした乾癬治療法の開発

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。しかしながら、乾癬、免疫性・アレルギー性皮膚疾患、慢性創傷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。乾癬の病態は複雑であるが、主たる経路は、種々の細胞よりの TNF- $\alpha$  刺激により樹状細胞から IL-23 が産生され、それにより Th17 細胞が活性化し、IL-17 や IL-22 といったサイトカインを分泌し、これによりケラチノサイトの過増殖が引き起こされると考えられている。従って、ケラチノサイトの病的な細胞増殖を抑制する物質が見出されれば、ケラチノサイトの異常増殖を特徴とする種々の皮膚疾患の治療薬としての利用が期待できる。

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やスフィンゴミエリンの合成に必須である。また、メチル基共用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、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。

本研究は、不死化ヒトケラチノサイトである 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考究する。

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、中間的親和性の取り込み機構が存在していた。コリン取り込み作用は、細胞外 pH の酸性化で抑制され、アルカリ化で増強した。コリン取り込みは hemicholinium-3 により濃度依存的に抑制された。Real time-PCR および Western blot 解析により、CTL1 が高発現していた。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た。

以上の結果より、MeWo 細胞にはコリンとプロトンとの交換輸送である CTL1 が高発現し、コリンを積極的に取り込み細胞増殖に利用していると考えられる。さらに、その機能阻害が Caspase 活性を増大し細胞死を誘導する可能性が示唆され、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。

#### 4. コリントランスポーターを標的としたメラノーマ治療法の開発

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やスフィンゴミエリンの合成に必須である。また、メチル基共用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、新規のコリントランスポーターである choline transporter-like proteins (CTLs) が各種癌細胞において高発現しており、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。本研究は、ヒトメラノーマ細胞株である 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考究する。

MeWo 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、高親和性と低親和性の 2 種類の取り込み機構が存在していた。コリン取り込み作用は、細胞外 pH の酸性化で抑制され、アルカリ化で増強した。コリン取り込みは hemicholinium-3 により濃度依存的に抑制された。Real time-PCR および Western blot 解析により、choline transporter-like protein 1 (CTL1) および CTL2 が高発現していた。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た。

以上の結果より、ヒトメラノーマ MeWo 細胞にはコリンとプロトンとの交換輸送である CTL1 および CTL2 が高発現し、コリンを積極的に取り込み細胞増殖に利用していると考えられる。さらに、その機能阻害が Caspase 活性を増大し細胞死を誘導する可能性が示唆され、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。

#### 【学術論文・総説など】

1. Taguchi C, Inazu M, Saiki I, Yara M, Hara N, Yamanaka T, Uchino H. Functional analysis of [methyl-<sup>3</sup>H]choline uptake in glioblastoma cells: Influence of anti-cancer and central nervous system drugs. *Biochem Pharmacol.* 2014, 88: 303-312.
2. Inazu M. Choline transporter-like proteins CTLs/SLC44 family as a novel molecular target for cancer therapy. *Biopharm. Drug Dispos.* 2014, 35: 431-449 (Invited Review).
3. Inazu M, Konishi H, Suzuki R, Onodera S, Tomita T, Yamanaka T, Nonaka M. Functional analysis of choline transporters in nasal polyp fibroblasts. *J Pharmacol Sci.* 2014, 124, 162P.

### 【学会発表、講演など】

1. 稲津正人、小西花恵、鈴木理紗、小野寺翔、富田隆義、山中力、野中学：鼻茸由来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、第 87 回日本薬理学会年会（2014 年 3 月 19～21 日、仙台）
2. Inazu M, Yamanaka T. Choline transporter-like proteins/SLC44 family as a novel molecular target for cancer therapy. 12<sup>th</sup> International Congress on Targeted Anticancer Therapies（March 5-7, 2014. Washington DC, USA）
3. 瀬尾友佳子、野中学、稲津正人、吉原俊雄：14 員環マクロライド系抗菌薬による鼻茸線維芽細胞のアポトーシス誘導、第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会（2014 年 5 月 14～17 日、福岡）
4. 屋良美紀、岩尾紅子、原直美、齋木巖、内野博之、光畑朋美、佐々木惇、山中力、稲津正人：血液胎盤関門におけるコリントランスポーターの機能発現、第 9 回トランスポーター研究会年会（2014 年 6 月 14～25 日、名古屋）
5. 岩尾紅子、屋良美紀、原直美、齋木巖、内野博之、光畑朋美、佐々木惇、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機能発現、第 9 回トランスポーター研究会年会（2014 年 6 月 14～25 日、名古屋）
6. 野中学、瀬尾友佳子、稲津正人、吉原俊雄：14 員環マクロライド系抗菌薬による鼻茸線維芽細胞のアポトーシス誘導、第 21 回マクロライド新作用研究会、ミニシンポジウム（2014 年 7 月 18 日、東京）
7. 野中学、瀬尾友佳子、稲津正人、崎谷恵理、吉原俊雄：鼻茸線維芽細胞の増殖と IL-8 遊離に対する 14 員環マクロライド系抗菌薬の影響について、第 53 回日本鼻科学会総会・学術講演会（2014 年 9 月 25～27 日、大阪）
8. Inazu M, Taguchi C, Yamanaka T, Uchino H. Functional analysis of [methyl-<sup>3</sup>H]choline uptake in glioblastoma cells: Influence of anti-cancer and central nervous system drugs. 26th EORTC-NCI-AACR Symposium（November 18-21, 2014. Barcelona）



26th EORTC-NCI-AACR Symposiumにて Jiménez 教授と会食をした。

9. 島田敏志、林潤、岡野智也、光畑朋美、屋良美紀、岩尾紅子、山中力、稲津正人：  
不死化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同定とその機能解析、  
第 174 回 東京医科大学医学会総会（2014 年 11 月 1 日、東京）
10. 岡野智也、光畑朋美、林潤、島田敏志、屋良美紀、岩尾紅子、山中力、稲津正人：  
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同定とその機能解析、第  
174 回 東京医科大学医学会総会（2014 年 11 月 1 日、東京）

#### 【特許申請】

1. 発明の名称： エダラボンの敗血症性脳症に対する脳保護効果  
発明者： 内野博之、原直美、稲津正人、黒田雅彦  
出願人： 学校法人 東京医科大学  
国内外の別： 国内

#### 【研究費取得】

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

#### 【学生教育】

1. 稲津正人：東京医科大学・医学部医学科 3 年生、薬理学講義「基本概念 II:イオン  
チャンネルとトランスポーター」「基本概念 IV:自律神経系」「脂質異常症治療薬」  
「麻酔薬鎮静催眠薬」
2. 稲津正人：東京医科大学・医学部看護科 2 年生、薬理学講義：全 15 コマ
3. 稲津正人：東京医科大学・医学部医学科 3 年生、グループ別自主研究「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」「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」
4. 稲津正人：東京医科大学・大学院医学修士、「トランスポーターの基礎」「糖尿病  
治療の分子薬理学」「脂質異常症治療薬」
5. 稲津正人：湘南医療福祉専門学校、東洋療法科 1 年生「生理学」、3 年生「薬理学」、  
救急救命科 3 年生「薬理学」
6. 稲津正人：横浜市医師会 保土谷看護専門学校・看護学科 2 年生、「薬理学」

#### 【セミナー・大学院特別講義】

1. 第 15 回医総研セミナー（大学院特別講義）  
タイトル：「痛風・高尿酸血症のメカニズムの解明と個人差医療への応用」  
講師：防衛医科大学校 分子生体制御学講座 松尾 洋孝 先生  
座長 稲津正人  
日時：2014 年 2 月 5 日 東京医科大学病院 第一研究教育棟 3 階第一講堂

### 【社会活動】

1. 稲津正人：第23回神経行動薬理若手研究者の集い 世話人代表
2. 稲津正人：第9回トランスポーター研究会年会 世話人、組織委員
3. 稲津正人：公益社団法人 日本薬理学会 学術評議員
4. 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
5. 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

## 臨床研究コンサルテーション部門

### (Division of Clinical Research Consultation)

#### 【研究スタッフ】

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

#### 【活動内容】

##### 1. 相談対応

2014年4月から2015年2月の間に、12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    | 9  |
| 論文作成/校閲 | 1  |
| 研究デザイン  | 2  |
| 計       | 12 |

全相談の半数はメール対応のみであったが、残りの半数は対面を交えて対応した。具体的な統計手法に関する相談の場合、メールでも対応可能であるが、問い合わせは統計手法であっても、実際にはリサーチクエスチョンや研究デザインに関する内容であることが多かった。そのような場合、適切なコンサルテーションを行うためには、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った。対面相談は主に教育研究棟で実施した。例年同様、対応範囲外であるデータ解析に関する依頼も多かった。臨床研究の実施件数が増えるにつれ、益々解析手法に関する相談が増えると思われるが、上述のように、実際には手法の問題ではなく、「クリニカルクエスチョン (研究目的)」、「リサーチクエスチョン (研究骨格)」など、研究の根幹部分の不明確さに起因する場合が多いと予想される。今後に向け、対面相談の定期的な実施も検討する予定である。

#### 【今後の活動に向けた検討課題】

- ◆対面相談の定期的な実施
- ◆データ解析の実施も踏まえた体制
- ◆研究デザインや医学統計等の臨床研究に関するセミナーやシンポジウムの企画・実施

### 【学術論文・総説など】

1. Matsudaira K, Konishi H, Miyoshi K, Isomura T, Inuzuka K. Potential risk factors of persistent low back pain developing from mild low back pain in urban Japanese workers. *PLoS One*. 2014 Apr 8;9(4):e93924.
2. Isomura T, Kono T, Hindmarch I, Kikuchi N, Murakami A, Inuzuka K, Kawana S. Central Nervous System Effects of the Second-Generation Antihistamines Marketed in Japan -Review of Inter-Drug Differences Using the Proportional Impairment Ratio (PIR)-. *PLoS One*. 2014 Dec 12;9(12):e114336.
3. Isomura T, Nakamura I, Kawaguchi M, Sato E, Inuzuka K, Osada K, Nishioka K, Hayakawa K. Psychometric assessment of the Japanese version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (JFIQR): reliability and validity. *Int J Rheum Dis*. 2014. (accepted)
4. 磯村達也、中村郁朗、長田賢一、川口美佳、寒河江千鶴、犬塚恭子、西岡健弥：Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR)日本語版の開発：言語的妥当性を担保した翻訳版の作成、*臨床リウマチ*、26（1）、2014 35-44.
5. 松平浩、磯村達也、三好光太、岡崎裕司、小西宏昭：腰痛と肩こりの実態 -危険因子と新たな視点に立った解釈案- *日本臨床*、72（2）：2014 244 -250.
6. 磯村達也、中村郁朗、岡寛、White KP、村上亜弥、犬塚恭子、川口美佳、佐藤恵美子、西岡健弥：日本語版 London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire (LFESSQ) の開発：言語的妥当性を担保した翻訳版の作成、*臨床リウマチ*、26（2）、2014 130-136.
7. 磯村達也、住谷昌彦、松平浩、木村智政、Bennett MI、川口美佳、佐藤恵美子、木村美雪、犬塚恭子、早川和宏：日本語版 Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale (LANSS 痛みスケール)の開発：言語的妥当性を担保した翻訳版の作成、*ペインクリニック*、35（7）、2014 933-40.

### 【学会発表、講演など】

1. 磯村達也、松平浩、小西宏昭：日本人勤労者を対象とした腰痛疫学研究、第62回日本職業・災害医学会学術大会、シンポジウム3 「勤労者の腰痛管理」（2014年11月16日、神戸）
2. Isomura T, Suzuki S, Origasa H, Suzuki M, Sawada T, Terao S, Koga T. The potential for liver damage induced by green tea intake: a systematic review of clinical trials The 25th Annual Scientific Meeting of the Japanese Epidemiology Association. (Jan 23<sup>rd</sup>, 2015. Nagoya, Japan.)
3. 臨床研究の不正問題がもたらしたもの -指針の強化とその影響 -、富山大学大学院医学薬学研究部 バイオ統計学特論（折笠秀樹教授） 第3回大学院特別講義（2014年9月30日）

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

### 【研究スタッフ】

教授 麦谷 眞里

### 【学会発表、講演など】

1. 麦谷 眞里：終末期医療 第22回慢性期医療学会(2014年11月21日、熊本)

### 【セミナー・大学院特別講義】

1. 医療法等の改正に関する説明会  
タイトル：医療法、医師法等の改正とそれに伴う医療行政の方向性について  
講師：厚生労働省医政局指導課医師確保等地域医療対策室長  
在宅医療推進室長併任 佐々木 昌弘先生  
日時：2014年4月25日 東京医科大学病院 臨床講堂
2. 平成26年度診療報酬点数改定に関する説明会  
タイトル：平成26年度診療報酬点数改定に伴う説明会  
講師：厚生労働省保険局医療課課長補佐 櫻本恭司先生  
日時：2014年5月16日 東京医科大学病院 臨床講堂
3. 定例院内研修会  
タイトル：エボラ出血熱の最新情報  
講師：麦谷眞里  
日時：2014年9月19日 東京医科大学病院 臨床講堂
4. 平成26年度東京医科大学保険診療研修会  
タイトル：医療費とは何か？  
講師：麦谷眞里  
日時：2014年11月15日 東京医科大学病院 教育研究棟（自主自学館）3階  
大教室

## 硬組織分化制御学寄附講座

(Department of Skeletal Cell Signaling and Differentiation)

### 【研究スタッフ】

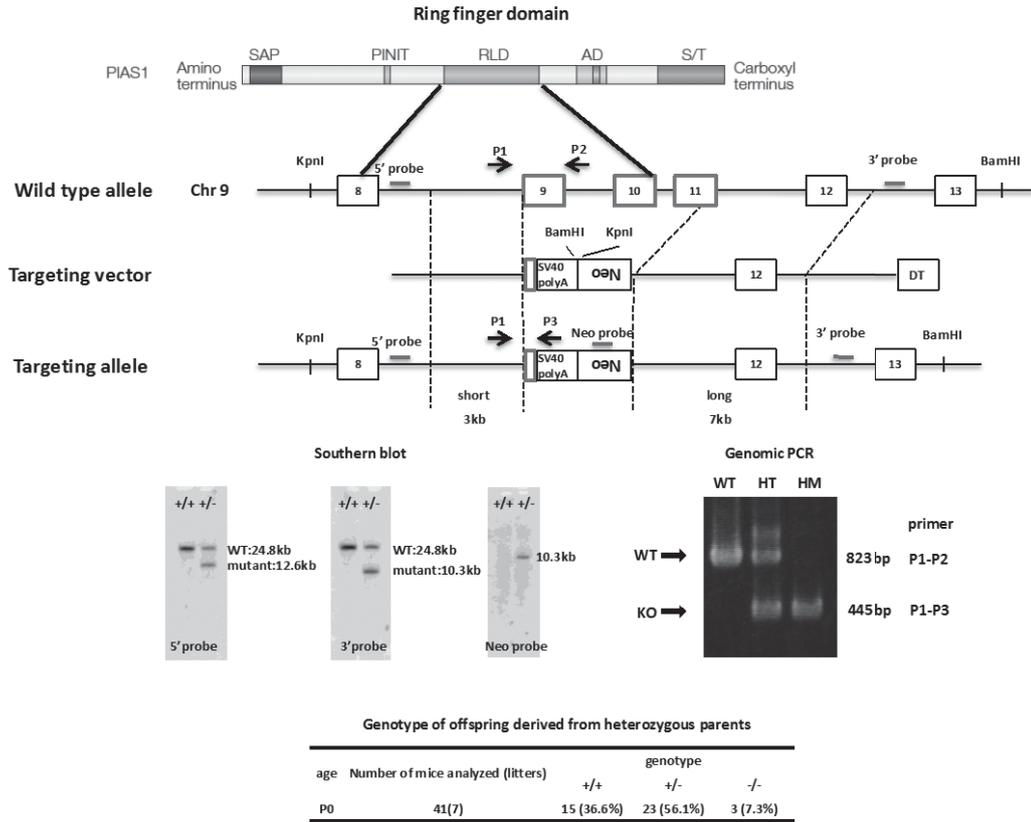
教授 高石 官成

### 【研究概要と内容】

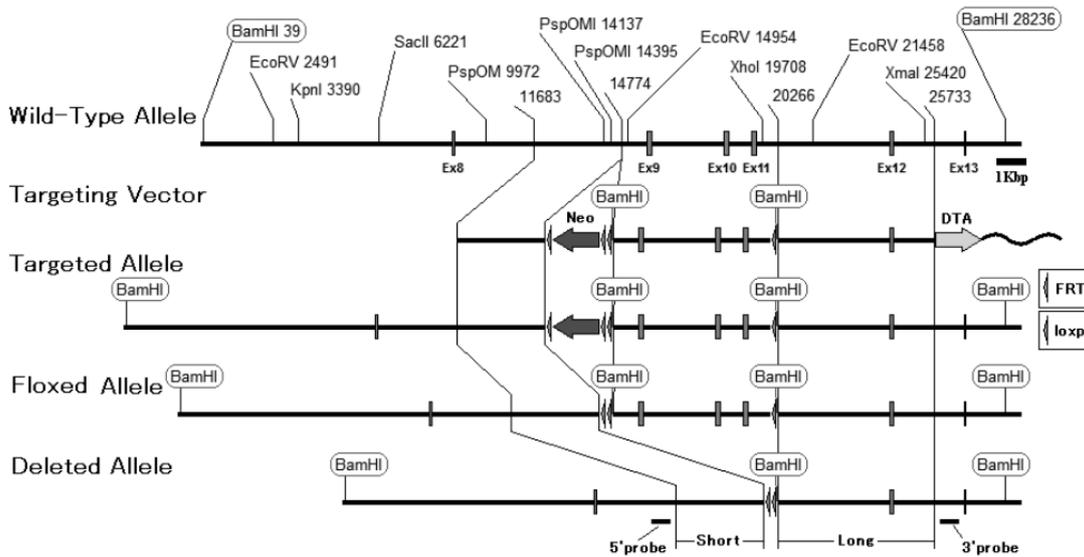
#### 1. 破骨細胞分化における SUMO E3 Ligase PIAS1 を介した c-Fos/NFATc1 制御機構

破骨細胞分化に必須のサイトカインである RANKL は、骨芽細胞のみならず活性化 T 細胞によって産生され、破骨細胞前駆細胞の分化を強力に誘導する。RANKL シグナルのマスター転写因子である c-Fos/NFATc1 の機能活性化には種々の翻訳後修飾や分子間相互作用が働くと考えられているが、メカニズムの詳細は明らかになっていない。そこで、NFAT を活性化する因子のスクリーニングをおこない、PIAS(protein inhibitor of activated stat) 分子ファミリーを同定した。PIAS は SUMO (small ubiquitin-related modifier) E3 Ligase としての活性を持ち、転写調節・核膜輸送・シグナル伝達などを調節することで知られ、そのなかでも PIAS3 が 1)骨芽細胞における STAT3 依存性の RANKL 発現を抑制し、2)破骨細胞において RANKL 依存性の分化シグナルに抑制的に働き、3)その作用点は SUMO 化非依存性の MITF の転写活性抑制であり、4)PIAS3 過剰発現マウスは骨吸収が障害され骨硬化症を呈することを示した (*Blood*. 2009;113(10): 2202-12)。つぎに強制発現系および siRNA を用いたノックダウン系によって、PIAS1 が c-Fos/NFATc1 の活性を調節していることを見出し、遺伝子改変マウスを作製し生体内における役割について解析をすすめた。PIAS1 RING finger ドメインを欠失させた PIAS1 null マウスは出生前致死であったため、loxP 配列ではさんだ exon9-11 の上流に FRT-Neo-FRT 配列を挿入し、フレームシフトによって下流の機能ドメインを変異させた PIAS1<sup>lox/+</sup>マウスを作製した。破骨細胞特異的に Cre 遺伝子を発現する CtsK<sup>Cre/+</sup> (*Cell*. 2007; 130(5): 811-23)と PIAS1<sup>lox/lox</sup>を交配させることによって PIAS1<sup>Δoc/Δoc</sup>を作製した。作出された CtsK<sup>Cre/+</sup> PIAS1<sup>lox/-</sup>と CtsK<sup>Cre/+</sup> PIAS1<sup>lox/+</sup>について、10 週齢で脛骨を採取し骨形態計測をおこない、生体内での PIAS1 分子の破骨細胞分化における役割を検討した。

## Generation of PIAS1-Null Mice



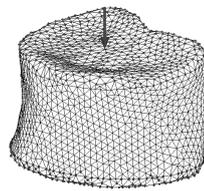
## Generation of transgenic strain harboring loxP-flanked (floxed) PIAS1 alleles (*PIAS1<sup>lox/lox</sup>*)



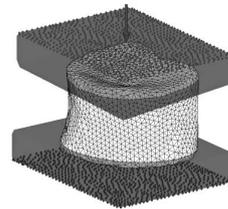
## 2. 骨梁微細構造からみる整形外科疾患の病態評価

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

### **Nonlinear FE Analysis for prediction of vertebral strength**



**Load Control Test**



**Displacement Control Test**

|                           |                                |                        |
|---------------------------|--------------------------------|------------------------|
| <b>Solid</b>              | 2mm*                           | 2mm*                   |
| <b>Cortical Shell</b>     | 0.4mm, < 990mg/cm <sup>3</sup> | -                      |
| <b>Elastic Element</b>    | < 200mg/cm <sup>3</sup>        | -                      |
| <b>Boundary Condition</b> | Uniaxial compression           | PMMA plate compression |

\* Cortical and cancellous bone properties are calculated from the equations proposed by Keyak JH et al, *J Biomech* 1998.

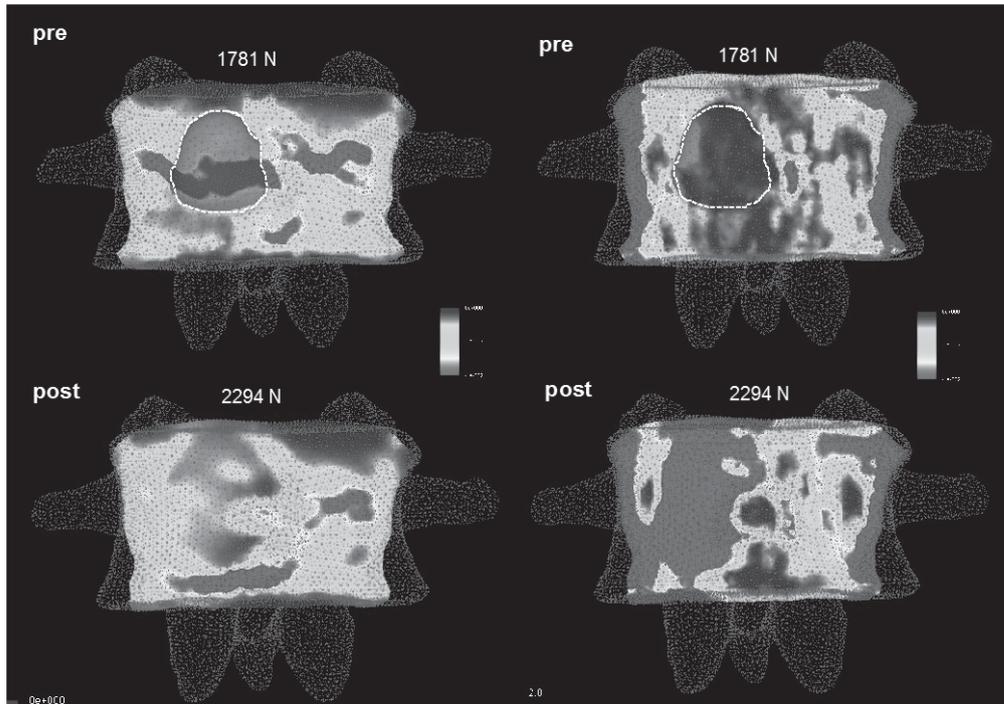
#### (1) 転移性脊椎腫瘍に対するゾレドロン酸の介入効果

転移性骨腫瘍の治療において、ゾレドロン酸（ZOL）は強力な破骨細胞の抑制効果により骨関連事象の発生率を低下させるが、脊柱の動的安定性の改善効果は明らかでない。そこで、ZOL 投与後の転移性腫瘍椎に対する経時的な骨強度評価をおこない、生体力学的観点からその介入効果を評価した。肺腺癌の転移性腫瘍椎と非腫瘍椎を対象に ZOL 投与前、投与後 6 ヶ月の MDCT 画像から三次元有限要素モデルを作製し、変位制御条件下に容積骨密度・骨強度・剛性の変化率を算出し、腫瘍体積比との相関係数を求めた。ZOL 投与後、容積骨密度変化率・骨強度変化率・剛性変化率は腫瘍椎で有意に増加し、いずれの変化率の上昇も腫瘍体積比と高い正の相関がみられた。予測骨折部位は最小主ひずみの分布と一致し、腫瘍が局在していた領域は ZOL 投与によって相当応力の高い骨梁構造に置換されていた。特に腫瘍高度浸潤部位での介入効果が高いことから、ZOL は骨髄微少環境における代謝回転が活発な領域に集積し炎症性骨破壊を強力に抑制することで、非侵襲的に脊椎運動単位の生体力学的特性を改善する可能性が示唆された。

## Metastatic

Minimum compressive strains

Equivalent stress



### (2) 成人脊柱後弯症に対する矯正術後の implant failure

成人脊柱後弯症に対する骨切り術は優れた矯正効果を有するが、10%以下の頻度でロッド折損などの遅発性障害が生じると報告され、その機序はいまだ明らかでない。そこで、各種骨切り術（LIF・PSO・VCR）について、有限要素法を用いて生体力学的安定性を比較評価するとともに、矢状面インバランスが implant failure に与える影響を検討した。成人脊柱後弯症患者の MDCT 画像データから Keyak (J.Biomech 1998) の式に基づき非均質な三次元有限要素モデル (Th10-仙腸関節) を作成し、SVA < 50mm を指標に、LIF (L2/3/4/5 椎間配置) ・ PSO (矯正角 30 度の L3 短縮骨切り) ・ VCR (30 度傾斜の円筒型ケージ置換) による後弯矯正術を接触条件で simulation し、軸圧荷重と動的モーメント負荷後の椎間可動域、implant と椎体に加わる相当応力・最小主ひずみ・応力強度比を非線形解析した。また、PSO 矯正角 10 度、SVA > 100mm の後弯モデルを作成し、矢状面アライメント矯正不良の影響を検討した。LIF は PSO ・ VCR と比較して前後屈・回旋・側屈モーメントによる L2-4 椎間の可動域が有意に抑制されていた。PSO では両側 L2/3/4 の椎間関節を全切除することで回旋不安定性が上昇し、骨切り高位のロッド連結部において高い応力の集中がみられた。また、矯正不良モデルでは荷重軸が前方に位置し、固定尾側端である S1 椎弓根スクリュー周囲の応力強度比が有意に高く、前屈モーメントによって近位隣接椎体の最小主ひずみと骨切り高位のロッドへの相当応力が増加していた。PSO や VCR は椎間関節の全切除が必要となるため、floating fusion の隣接椎間に回旋不安定性をきたし、過剰に集中した応力がロッドの降伏応力を越えるり

スクが高く、LIF は椎体横径に及ぶ接触面積の大きい椎間スペーサーを多椎間に用いることで、骨切り術と同等の後弯矯正効果と力学的に安定な前方支持性を獲得でき、implant failure や矯正損失の抑制に有利である可能性が示唆された。

### **(3) 腰椎変性側弯に対する LIF による前方支柱安定性の評価**

腰椎変性側弯 (DLS) に対する椎体間固定術は、椎間拡大操作によって脊柱管内外での神経障害と冠状面 imbalance を同時に改善でき、その新しい概念として腸腰筋前縁から椎間板にアプローチする LIF による間接的除圧術が注目されている。そこで、椎間楔状化により凸側と凹側で非対称性の骨梁構造を呈する終板の応力分布に着目し、生体力学的観点から LIF の優位性と椎間スペーサーの至適設置部位について検討した。DLS 患者の腰椎 MDCT 画像データを用いて、Hounsfield 値から変換した骨密度値を配分することで力学的に非均質な三次元有限要素モデルを作製し、LIF・両側 PLIF・片側 PLIF による矯正椎体間固定術を simulation し、軸圧荷重と動的モーメント負荷によって implant と椎体終板に加わる相当応力と主ひずみを解析した。有限要素法において、PLIF では凹側の椎間スペーサーに加わる von Mises 応力が高く、凸側屈によって凸側終板の最小主ひずみが有意に上昇していたが、LIF では両側 PLIF や片側 PLIF と比較して椎体終板に加わる相当応力が均等に分散され、ロッドと椎弓根スクリューに加わる負担も軽減されていた。DLS では椎間楔状化による荷重不均衡の結果、終板の力学的強度も非対称となり、椎体間固定術後に矯正損失をきたす傾向がある。LIF は椎体側壁の皮質骨部分においても前方支柱に加わる荷重を分担できるため動的モーメントに対する海綿骨構造のひずみが少なく、安定的な矯正位の保持に有利であることが示唆された。

### **(4) 骨粗鬆症性椎体圧潰にともなう椎間孔内神経障害**

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

### **(5) 腰椎椎間関節嚢腫における血腫形成；tPA-MMP9 過剰発現による二次線溶亢進**

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

## (6) 腸骨スクリューを用いた腰仙椎固定術の有限要素法による評価

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

### 【学会発表、講演など】

1. 高石官成、西良浩一、河野仁、斉藤正史：腸骨スクリューを用いた腰仙椎固定術の有限要素法による評価；Low-profile iliac screw と S2AI screw の比較、第 43 回日本脊椎脊髄病学会（2014 年 4 月 17～19 日、京都）
2. 高石官成、河野仁、斉藤正史：腰椎変性側弯に対する矯正 PLIF の生体力学的検討；凹側と凸側における椎体終板微細構造の比較評価、第 43 回日本脊椎脊髄病学会（2014 年 4 月 17～19 日、京都）
3. 高石官成、河野仁、斉藤正史：骨粗鬆症性椎体圧潰にともなう椎間孔内神経障害；病態に基づいた手術方法の検討、第 43 回日本脊椎脊髄病学会（2014 年 4 月 17～19 日、京都）
4. 高石官成、白石建、西良浩一、河野仁、斉藤正史：CBT screw を用いた腰椎椎体間固定術の生体力学的検討；前方支柱の安定性とすべり整復力の評価、第 43 回日本脊椎脊髄病学会（2014 年 4 月 17～19 日、京都）
5. 河野仁、片岡嗣和、渡邊康伸、中道清弘、斉藤正史、高石官成：腰椎椎間関節嚢腫における血腫形成の病態；tPA-MMP9 過剰発現による二次線溶亢進の関与、第 43 回日本脊椎脊髄病学会（2014 年 4 月 17～19 日、京都）
6. 中道清弘、渡邊康伸、片岡嗣和、河野仁、斉藤正史、細金直文、高石官成、町田正文：Low profile S1 iliac trajectory (LSIT) による腰仙椎固定術、第 43 回日本脊椎脊髄病学会（2014 年 4 月 17～19 日、京都）
7. 竹内拓海、斉藤正史、河野仁、片岡嗣和、渡邊康伸、中道清弘、高石官成、細金直文、町田正文、市村正一：Low profile S1 iliac trajectory (LSIT) による腰仙椎固定術、第 43 回日本脊椎脊髄病学会（2014 年 4 月 17～19 日、京都）
8. 高石官成、白石建、河野仁、斉藤正史：Cortical bone trajectory screw を用いた腰椎椎体間固定術における前方支柱安定性の評価、第 87 回日本整形外科学会（2014 年 5 月 22～25 日、神戸）
9. 高石官成、白石建、西良浩一、河野仁、斉藤正史：Low profile iliac screw による腰仙椎固定術の刺入軌道と生体力学的検討、第 87 回日本整形外科学会（2014 年 5 月 22～25 日、神戸）
10. Takaishi H, Sairyō K, Kouno H, Saito M: Comparative biomechanical study of lumbo-sacropelvic fixation using low profile iliac screws versus S2 alar iliac screws. The 21st

International Meeting on Advanced Spine Techniques (2014.7.16-19、 Valencia)

11. 高石官成: 転移性脊椎腫瘍に対するゾレドロネートの介入効果; 有限要素法による骨強度評価、第5回 Mechanical Finder ユーザー研究会(2014年8月16日、東京)
12. 高石官成、河野仁、斉藤正史: 骨粗鬆症性椎体圧潰にともなう椎間孔内神経障害; 病態に基づいた手術方法の考察、第23回日本脊椎インストゥルメンテーション学会(2014年8月29~30日、浜松)
13. 高石官成、河野仁、斉藤正史: 腰椎変性側弯に対する矯正 PLIF の生体力学的検討; 凹側と凸側における椎体終板支持性の比較評価、第23回日本脊椎インストゥルメンテーション学会(2014年8月29~30日、浜松)
14. 高石官成、河野仁、斉藤正史: 骨粗鬆症性椎体圧潰にともなう椎間孔内神経障害; 病態に基づいた考察、第63回東日本整形災害外科学会(2014年9月19~20日、東京)

## 分子予防医学寄附講座

(Department of Molecular Preventive Medicine)

### 【研究スタッフ】

|         |       |          |
|---------|-------|----------|
| 准教授     | 稲津 正人 |          |
| 客員准教授   | 山中 力  |          |
| 社会人大学院生 | 田口 千聡 | (麻醉科学分野) |
| 社会人大学院生 | 屋良 美紀 | (麻醉科学分野) |
| 社会人大学院生 | 齋木 巖  | (麻醉科学分野) |
| 社会人大学院生 | 原 直美  | (麻醉科学分野) |
| 社会人大学院生 | 岩尾 紅子 | (精神科学分野) |

### 【研究概要】

近年、癌の画像診断において $^{11}\text{C}$ -cholineや $^{18}\text{F}$ -cholineを用いたPET/CTが利用されるようになり、多くの癌種においてコリンの腫瘍への集積性が明らかとなっている (Fig. 1)。従って、癌細胞はコリンを積極的に細胞内に取り込み細胞増殖に利用していることが推察される。しかしながら、癌細胞に機能発現しているコリントランスポーターは明らかにされていない。我々は、各種癌細胞に機能発現するコリントランスポーター分子の同定とその機能阻害による治療への応用について検討している。

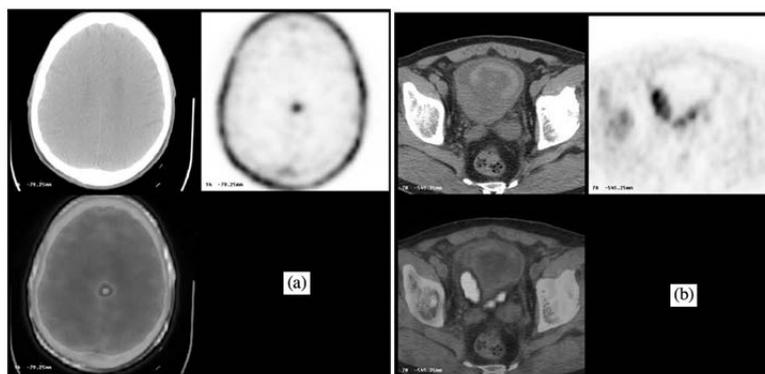


Figure 1: (a) Brain  $^{11}\text{C}$ -choline PET/CT demonstrates a site of disease relapse in a patient affected by glioblastoma previously treated with surgery. Upper left CT image, upper right  $^{11}\text{C}$ -choline PET, lower left fusion imaging. (b)  $^{11}\text{C}$ -choline PET/CT demonstrates a site of cancer in a patient affected by bladder urothelial cancer. Upper left CT image, upper right  $^{11}\text{C}$ -choline PET, lower left fusion imaging. Reprinted with permission from Eur J Nucl Med Mol Imaging (2008; 35: 216–218). Copyright 2007, Springer-Verlag.

## 【研究内容】

### 1. グリオーマ細胞におけるコリントランスポーターの機能解析と抗癌剤および中枢神経系薬物の影響

グリオーマ細胞におけるコリン取り込みは2つのコンポーネントからなっており、高親和性と低親和性のトランスポーターの存在が確認され、それぞれ choline transporter-like protein 1 (CTL1)と CTL2 がコリン輸送を担っていることを見出した。2種類のグリオーマ細胞株 A-172 と U-251MG 細胞を用いて細胞増殖におよぼすコリンの影響について検討した。培養液中のコリンを除くと U-251MG 細胞では細胞増殖が抑制され細胞死が誘導された。一方、A-172 細胞はコリン欠乏培地でも細胞増殖に影響が認められなかった。A-172 細胞は主に CTL1 が高発現し、U-251MG 細胞では CTL2 が高発現していた。よって、グリオーマ細胞の種類によってコリンへの依存性が異なっていることが明らかとなった。さらに、抗ガン剤のコリン取り込みに対する影響においても、コリン取り込みは U-251MG 細胞では抑制されたが A-172 細胞では影響がなかった。即ち、抗がん剤の感受性とコリン取り込み機構が関連していることが示唆された。さらに、グリオーマ細胞へのコリン取り込み作用に中枢神経系薬物の影響について検討した結果、抗うつ薬や麻酔薬は影響を示さなかった。したがって、これらの薬物はグリオーマ治療時に併用しても問題がないと思われる。本研究は、社会人大学院生の井門（田口）千聡先生の研究テーマで、学位を取得しました。(Taguchi et al. *Biochemical Pharmacol.* 88, 303-312, 2014)。

### 2. 前立腺癌細胞におけるコリントランスポーターの機能解析と抗癌剤の影響

前立腺癌において  $^{11}\text{C}$ -choline や  $^{18}\text{F}$ -choline を用いた PET/CT による画像診断の有用性が報告されておりコリンの集積性が確認されている。しかしながら、前立腺癌におけるコリントランスポーターの分子の実体は明らかになっていない。我々は、前立腺癌細胞株の LNCaP 細胞を用いてコリントランスポーター分子の機能解析を行った。LNCaP 細胞には choline transporter-like protein 1 (CTL1)、CTL2 および CTL4 の3種類のコリントランスポーターが高発現していた。LNCaP 細胞におけるコリン取り込みは、 $\text{Na}^+$ 非依存性で  $\text{H}^+$ との交換輸送であることを見出した。また、CTL1 は細胞膜に存在し CTL2 はミトコンドリアに存在していることが確認され、細胞外からのコリン取り込みは CTL1 を介して、CTL2 はミトコンドリアにおけるコリン輸送に関与していることが示唆された。CTL4 はコリン輸送には関与していないことも明らかとなった。さらに、前立腺癌の治療薬であるフルタミドおよびビカルタミドは、コリン取り込みを抑制し細胞増殖との間に有意な相関関係が認められた。前立腺癌におけるコリン輸送には CTL1 および CTL2 が関与しており、抗がん剤の薬理作用とリンクしていることが示唆された。本研究は、社会人大学院生の齋木 巖先生の研究テーマである。(Saiki et al. *Br J Pharmacol.* in preparation)

### 3. ヒトメラノーマ細胞におけるコリン輸送の機能解析

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やスフィンゴミエリンの合成に必須である。また、メチル基共用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、新規のコリントランスポーターである choline transporter-like proteins (CTLs) が各種癌細胞において高発現しており、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。本研究は、ヒトメラノーマ細胞株である 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 細胞は、時間依存性および濃度依存性で  $\text{Na}^+$  非依存性のコリン取り込み機構を有し、高親和性と低親和性の2種類の取り込み機構が存在していた。コリン取り込み作用は、細胞外 pH の酸性化で抑制され、アルカリ化で増強した事より、プロトンとの交換輸送であると思われる。コリン取り込みはコリンアナログの hemicholinium-3 により濃度依存的に抑制された。Real time-PCR および Western blot 解析により、choline transporter-like protein 1 (CTL1) および CTL2 が高発現していた。既存医薬品の 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、コリン取り込みも阻害した。

以上の結果より、ヒトメラノーマ MeWo 細胞にはコリンとプロトンとの交換輸送である CTL1 および CTL2 が高発現し、コリンを積極的に取り込み細胞増殖に利用していると考えられる。さらに、その機能阻害が Caspase 活性を増大し細胞死を誘導する可能性が示唆され、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。

### 4. ヒトケラチノサイトにおけるコリン輸送の機能解析

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。しかしながら、乾癬、免疫性・アレルギー性皮膚疾患、慢性創傷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。乾癬の病態は複雑であるが、主たる経路は、種々の細胞よりの TNF- $\alpha$  刺激により樹状細胞から IL-23 が産生され、それにより Th17 細胞が活性化し、IL-17 や IL-22 といったサイトカインを分泌し、これによりケラチノサイトの過増殖が引き起こされると考えられている。従って、ケラチノサイトの病的な細胞増殖を抑制する物質が見出されれば、ケラチノサイトの異常増殖を特徴とする種々の皮膚疾患の治療薬としての利用が期待できる。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やスフィンゴミエリンの合成に必須である。

また、メチル基共用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、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。本研究は、不死化ヒトケラチノサイトである 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。

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、中間的親和性の取り込み機構が存在していた。コリン取り込み作用は、細胞外 pH の酸性化で抑制され、アルカリ化で増強した事より、プロトンとの交換輸送であると思われる。コリン取り込みはコリンアナログの hemicholinium-3 により濃度依存的に抑制された。Real time-PCR および Western blot 解析により、CTL1 が高発現していた。既存系医薬品の 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た。

以上の結果より、MeWo 細胞にはコリンとプロトンとの交換輸送である CTL1 が高発現し、コリンを積極的に取り込み細胞増殖に利用していると考えられる。さらに、その機能阻害が Caspase 活性を増大し細胞死を誘導する可能性が示唆され、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。

## 5. 血液胎盤関門におけるコリン輸送の機能解析

コリンは、胎児の成長に欠かせない重要なバイオフィクターの一つである。妊娠初期にコリンが欠乏すると神経管欠損症の発症が 4 倍高まる事が報告されている。最近では、コリンは 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し、エピジェネティクスとの関連性が注目されている。従って、母体から胎児へのコリン輸送を担う血液胎盤関門コリントランスポーターの機能はエピジェネティクス機構の律速段階として位置づけられる。しかしながら、血液胎盤関門コリントランスポーターの分子の実体は明らかではない。本研究では、未分化 cytotrophoblast のモデルであるヒト絨毛癌由来の細胞株 JEG-3 細胞を用いて、コリン取り込み機構の特徴を明らかにし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。JEG-3 細胞は、時間依存性、Na<sup>+</sup>非依存性のコリン取り込み作用を有し、高親和性と低親和性の 2 種類の取り込み機構を有していた。これらのコリン取り込みは、細胞外 pH の酸性化により抑制しアルカリ化により増強した。さらに、コリン取り込み阻害薬の Hemicholinium-3 により、濃度依存的に抑制された。また、JEG-3 細胞には、choline transporter-like protein(CTL) family の CTL1 および CTL2 が高発現していることを Real-time PCR および Western blot 解析により確認した。一方、高親和性コリントランスポーターで

ある CHT1 は発現していなかった。免疫細胞染色により、CTL1 および CTL2 はいずれも細胞膜上に発現していることが明らかとなった。

以上の結果より、JEG-3 細胞には CTL1 および CTL2 の 2 種類のコリントランスポーターが機能発現し、プロトンとの交換輸送によりコリンを取り込んでいることが示唆された。本研究は、社会人大学院生の屋良美紀先生の研究テーマである。(Yara et al., *Placenta*, under revised)

## 6. 血液脳関門におけるコリン輸送の機能解析

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、神経伝達物質のアセチルコリンや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ミエリンの合成に必須である。また、メチル基共用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。従って、血液から脳へのコリン輸送を担う血液脳関門コリントランスポーターの機能はエピジェネティクス機構の律速段階として位置づけられる。しかしながら、血液脳関門コリントランスポーターの分子実体は明らかではない。本研究では、血液脳関門の構成細胞である正常ヒト微小脳血管内皮細胞 (BMVEC 細胞) を用いてコリン取り込み機構の特徴を明らかにしコリントランスポーターの分子実体を解明することを目的とした。BMVEC 細胞は、時間依存性、 $\text{Na}^+$  非依存性のコリン取り込み作用を有していた。これらのコリン取り込みは、細胞外 pH の酸性化により抑制された。また細胞外  $\text{K}^+$  濃度を上げるとコリン取り込みは  $\text{K}^+$  濃度依存的に抑制された。さらに、コリン取り込み阻害薬の Hemicholinium-3 および有機カチオン系薬物はコリン取り込みを濃度依存的に抑制した。BMVEC 細胞には、choline transporter-like protein (CTL) family の CTL1 および CTL2 が高発現していることを Real-time PCR および Western blot 解析により確認した。一方、高親和性コリントランスポーターである CHT1 は発現していなかった。免疫細胞染色により、CTL1 は細胞膜と細胞小器官に発現し、CTL2 は細胞小器官に発現していることが明らかとなった。

以上の結果より、BMVEC 細胞には CTL1 および CTL2 の 2 種類のコリントランスポーターが発現し、CTL1 を介して細胞外からコリンをプロトンとの交換輸送により取り込んでいることが示唆された。本研究は、社会人大学院生の岩尾紅子先生の研究テーマである。(Iwao et al., *J Neurochem.*, in preparation)

## 7. 回盲部結紮穿刺モデルマウスにおける敗血症性脳症の発症機序の検討

敗血症関連脳症 (Sepsis-associated encephalopathy; SAE) は敗血症を起因とした広範な脳機能不全である。その病態機序はいまだ明らかでないが、活性酸素種を介した脳ミトコンドリア機能障害が誘因となる可能性が示唆されている。そこで本研究では回盲部結紮穿刺による敗血症モデルマウス (CLP マウス) を用いてミトコンドリアを介した SAE 発症メカニズムを考察した。【方法】当施設の倫理委員会の承認を受け実験を行った。8

週齢の雄性 C57BL/6 マウス 86 匹を CLP-S (n=34), CLP-E (n=27), sham (n=25) の 3 群に分けた。CLP-S と CLP-E 群には 4 日前より 1 日 2 回生理食塩水またはエダラボン (10mg/kg) を腹腔内投与の後に CLP マウスを作製し, sham 群は開腹のみの偽手術を行った。術後 18 時間の生存率, 組織学的解析および電子顕微鏡解析を検討した。術後 6,12,18 時間に Bax と Bcl-2 の mRNA と蛋白の発現解析を行った。統計解析は Fisher's exact 及び one-way ANOVA Tukey's test を用い,  $P < 0.05$  を有意とした。【結果】CLP-E 群は CLP-S 群に比べ有意に生存率が改善した ( $P=0.0381$ )。CLP-S 群は CLP-E 群に比べ Bax 発現量は 6,12 時間後で有意に高く ( $P < 0.05$ )、18 時間後では有意差を認めなかった。Bcl-2 は 2 群間で有意差は認められなかった。CLP-S 群で頭頂葉皮質および海馬の CA1, CA3, DG 領域で有意な細胞死を認め, CLP-E 群で細胞死の軽減を認めた ( $P < 0.05$ )。電顕では, CLP-S 群はミトコンドリアの膨化を認め CLP-E 群ではほぼ正常な構造が認められた。【考察】敗血症性脳症の発症にはフリーラジカル産生によるミトコンドリア機能障害の関与が示唆された。本研究は、社会人大学院生の原直美先生の研究テーマである。(Hara et al., *J Neurochem.*, in preparation) 本研究内容について特許出願を行った。

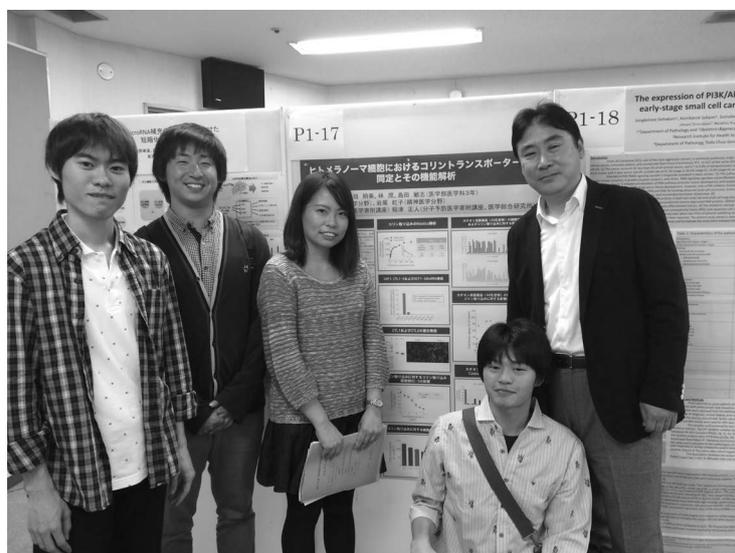
#### 【学術論文・総説など】

1. Taguchi C, Inazu M, Saiki I, Yara M, Hara N, Yamanaka T, Uchino H. Functional analysis of [methyl-<sup>3</sup>H]choline uptake in glioblastoma cells: Influence of anti-cancer and central nervous system drugs. *Biochem Pharmacol.* 2014, 88: 303-312.
2. Inazu M. Choline transporter-like proteins CTLs/SLC44 family as a novel molecular target for cancer therapy. *Biopharm. Drug Dispos.* 2014, 35: 431-449 (Invited Review).
3. Inazu M, Konishi H, Suzuki R, Onodera S, Tomita T, Yamanaka T, Nonaka M. Functional analysis of choline transporters in nasal polyp fibroblasts. *J Pharmacol Sci.* 2014, 124, 162P.

#### 【学会発表、講演など】

1. 稲津正人、小西花恵、鈴木理紗、小野寺翔、富田隆義、山中力、野中学：鼻茸由来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、第 87 回日本薬理学会年会 (2014 年 3 月 19~21 日、仙台)
2. Inazu M, Yamanaka T. Choline transporter-like proteins/SLC44 family as a novel molecular target for cancer therapy. 12<sup>th</sup> International Congress on Targeted Anticancer Therapies (March 5-7, 2014. Washington DC, USA)
3. 瀬尾友佳子、野中学、稲津正人、吉原俊雄：14 員環マクロライド系抗菌薬による鼻茸線維芽細胞のアポトーシス誘導、第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会 (2014 年 5 月 14~17 日、福岡)
4. 屋良美紀、岩尾紅子、原直美、齋木巖、内野博之、光畑朋美、佐々木惇、山中力、稲津正人：血液胎盤関門におけるコリントランスポーターの機能発現、第 9 回トラ

- ンスポーター研究会年会（2014年6月14～25日、名古屋）
5. 岩尾紅子、屋良美紀、原直美、齋木巖、内野博之、光畑朋美、佐々木惇、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機能発現、第9回トランスポーター研究会年会（2014年6月14～25日、名古屋）
  6. 野中学、瀬尾友佳子、稲津正人、吉原俊雄：14員環マクロライド系抗菌薬による鼻茸線維芽細胞のアポトーシス誘導、第21回マクロライド新作用研究会、ミニシンポジウム（2014年7月18日、東京）
  7. 野中学、瀬尾友佳子、稲津正人、崎谷恵理、吉原俊雄：鼻茸線維芽細胞の増殖とIL-8遊離に対する14員環マクロライド系抗菌薬の影響について、第53回日本鼻科学会総会・学術講演会（2014年9月25～27日、大阪）
  8. Inazu M, Taguchi C, Yamanaka T, Uchino H. Functional analysis of [methyl-<sup>3</sup>H]choline uptake in glioblastoma cells: Influence of anti-cancer and central nervous system drugs. 26th EORTC-NCI-AACR Symposium (November 18-21, 2014. Barcelona)
  9. 島田敏志、林潤、岡野智也、光畑朋美、屋良美紀、岩尾紅子、山中力、稲津正人：不死化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同定とその機能解析、第174回東京医科大学医学会総会（2014年11月1日、東京）
  10. 岡野智也、光畑朋美、林潤、島田敏志、屋良美紀、岩尾紅子、山中力、稲津正人：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同定とその機能解析、第174回東京医科大学医学会総会（2014年11月1日、東京）



**第174回東京医科大学医学会総会にて、医学部医学科3年の島田敏志、林潤、岡野智也、光畑朋美の4名が自主研究での成果を発表しました。**

### 【特許申請】

1. 発明の名称： エダラボンの敗血症性脳症に対する脳保護効果  
発明者： 内野博之、原直美、稲津正人、黒田雅彦  
出願人： 学校法人 東京医科大学  
国内外の別： 国内

### 【研究費取得】

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

### 【学生教育】

1. 稲津正人：東京医科大学・医学部医学科 3 年生、薬理学講義「基本概念 II:イオンチャンネルとトランスポーター」「基本概念 IV:自律神経系」「脂質異常症治療薬」「麻酔薬鎮静催眠薬」
2. 稲津正人：東京医科大学・医学部看護科 2 年生、薬理学講義：全 15 コマ
3. 稲津正人：東京医科大学・医学部医学科 3 年生、グループ別自主研究「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」「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」
4. 稲津正人：東京医科大学・大学院医学修士、「トランスポーターの基礎」「糖尿病治療の分子薬理学」「脂質異常症治療薬」
5. 稲津正人：湘南医療福祉専門学校、東洋療法科 1 年生「生理学」、3 年生「薬理学」、救急救命科 3 年生「薬理学」
6. 稲津正人：横浜市医師会 保土谷看護専門学校・看護学科 2 年生、「薬理学」

### 【セミナー・大学院特別講義】

1. 第 15 回医総研セミナー（大学院特別講義）  
タイトル：痛風・高尿酸血症のメカニズムの解明と個人差医療への応用  
講師： 防衛医科大学校 分子生体制御学講座 松尾 洋孝 先生  
座長： 稲津正人  
日時： 2014 年 2 月 5 日 東京医科大学病院第一研究教育棟 3 階第一講堂

### 【社会活動】

1. 稲津 正人：第 23 回神経行動薬理若手研究者の集い 世話人代表
2. 稲津 正人：第 9 回トランスポーター研究会年会 世話人、組織委員
3. 稲津 正人：公益社団法人 日本薬理学会 学術評議員
4. 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
5. 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

# 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 |
| 助教 | 荒谷 聡子 |
| 書記 | 久津 真実 |

## 【研究概要】

シノビオリンの橋渡し研究を行っています。  
今年度、肝硬変、肺線維症に対する Proof of Concept(POC)ができたと考えています。  
私たちの開発した世界で最初の E3 ユビキチン化酵素阻害剤 LS-102 は 100 を越える国内外の研究室に供与されています。

## 【研究内容】

### シノビオリンによる慢性炎症・線維化の分子基盤の解明と制御法の開発

中島らがリウマチ患者滑膜より発見・命名したシノビオリン遺伝子は小胞体関連タンパク質分解に関わる E3 ユビキチンリガーゼです (Genes & Deve 2003)。これまで、リウマチ (Genes & Deve 2003、Nature review Rheumatology 2007 など) のみならず、がん (EMBO J 2007)、肝硬変(PLos One 2010)などの慢性炎症の週末像である線維化に重要な役割をなすことが同研究グループによる先進的研究により次々と明らかにされてきました。米国ノースウエスタン大学、聖マリアンナ医科大学などとの共同研究によりシノビオリンがエネルギー代謝を司る転写因子 NRF2 の制御を介して肝硬変の進展に重要な役割を果たしていることを証明しました。さらに、私たちが開発した世界で初めての選択的 E3 ユビキチン化阻害剤が肝硬変モデルに対して治療効果を示すことも発見しました。また、肺線維症に対しても同阻害剤が効果を示すことにより (Nakajima F ら in press)、シノビオリンがリウマチ、線維化などの慢性炎症の分子病態を考える上で鍵となる因子であることが証明されました。すなわち、シノビオリンの制御により肝硬変、肺線維症、リウマチなどの慢性炎症を共通基盤とする疾患群に対して画期的な治療法開発の可能性が示されました。その産業化を目指すことをミッションとして設立された本寄附講座の責務が問われる日々です。

### 【学術論文・総説など】

1. Wu T, Zhao F, Gao B, Tan C, Yagishita N, Nakajima T, Wong PK, Chapman E, Fang D, Zhang DD. Hrd1 suppresses Nrf2-mediated cellular protection during liver cirrhosis. 2014 *Genes Dev.* 28(7): 708-22
2. Araya N, Sato T, Ando H, Tomaru U, Yoshida M, Coler-Reilly A, Yagishita N, Yamauchi J, Hasegawa A, Kannagi M, Hasegawa Y, Takahashi K, Kunitomo Y, Tanaka Y, Nakajima T, Nishioka K, Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y. HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells. 2014 *J Clin Invest.* 124(8): 3431-42
3. Nakajima F, Aratani S, Fujita H, Yagishita N, Ichinose S, Makita K, Setoguchi Y, Nakajima T. Synoviolin inhibitor LS102 reduces endoplasmic reticulum stress-induced collagen secretion in an in vitro model of stress-related interstitial pneumonia. 2014 *Int J Mol Med.* 35(1):110-116
4. Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Ando H, Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Shibagaki Y, Nishioka K, Nakajima T, Hasegawa Y, Utsunomiya A, Kimura K, Yamano Y. Anti-CCR4 antibody mogamulizumab targets human T-lymphotropic virus type I-infected CD8+ as well as CD4+ T cells to treat associated myelopathy. 2014 *J Infect Dis.* 211(2):238-48
5. Nakajima F, Komoda A, Kawate M, Aratani S, Fujita H, Nakatani K, Akiyama M, Makita K, Nakajima T. Effects of Xenon Irradiation of Stellate Ganglion Region on Fibromyalgia. 2014 *J Phys Ther Sci.* 27(1):209-12
6. Fujita H, Yagishita N, Aratani S, Saito-Fujita T, Morota S, Yamano Y, Magnus J.H, Inazu M, Kokuba H, Sudo K, Sato E, Kawahara K, Nakajima F, Hasegawa D, Higuchi I, Sato T, Araya N, Usui C, Nishioka K, Nakatani Y, Maruyama I, Usui M, Hara N, Uchino H, Eskil E, Nishioka K, Nakajima T. The E3 ligase synoviolin controls body weight and mitochondrial biogenesis through negative regulation of PGC-1 $\beta$ . 2015 *EMBO J.* (in press)
7. 中島 利博、『リウマチをなおす』、出版芸術社

### 【学会発表、講演など】

1. 八木下尚子、荒谷聡子、藤田英俊、山野嘉久、西岡久寿樹、中島利博: 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、第 58 回日本リウマチ学会(2014 年 4 月 25 日、東京)
2. 藤田英俊、荒谷聡子、八木下尚子、西岡久寿樹、中島利博: E3 ユビキチンリガーゼであるシノビオリンによる体重制御機構、第 58 回日本リウマチ学会(2014 年 4 月 25 日、東京)
3. 荒谷聡子、山野嘉久、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、長田賢一、中村郁朗、西岡久寿樹、中島利博: 小胞体ストレスと線維筋痛症における抗疼痛薬による肥満の関与について、第 58 回日本リウマチ学会(2014 年 4 月 26 日、東京)

4. N. OMURZAKOVA, A. JUMAGULOVA, T. NAKAJIMA: Study about prevalence of group A streptococcus and clinical-functional assessment of rheumatic fever in Kyrgyz Republic. World Congress of Cardiology WCC-2014 in Melbourne (May 4-7, 2014, Australia)
5. N. OMURZAKOVA, T. NAKAJIMA: Prevalence of Group A b-hemolytic Streptococcus and Clinical-Functional Peculiarities Assessment of Rheumatic Fever in the Kyrgyz Republic. The 11-th International Congress of Rheumatology Global Arthritis Research Network -2014 (BRIC -GARN meeting - 2014) in Moscow (Russia) at the International University Forum. (June 5-7, 2014, Russia)
6. 荒谷聡子、藤田英俊、西岡久寿樹、中島利博: 肥満に対する創薬開発を目指した E3 ユビキチン化酵素シノビオリンの解析、第 173 回東京医科大学医学会総会 (2014 年 6 月 7 日、東京)
7. 藤田英俊: 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調節機構 第 15 回運動器科学研究会 (2014 年 9 月 4~5 日、東京)
8. 荒谷聡子: GABA 構造類似薬の副作用による肥満と小胞体ストレスの関与について、日本線維筋痛症学会 第 6 回学術集会 (2014 年 9 月 13~14 日、長野)
9. 藤田英俊、荒谷聡子、中島利博、河西智子、平津恵美、中村香織、佐藤永一、西岡久寿樹: ゲノム編集技術を用いた基盤的技術の開発、第 174 回東京医科大学医学会総会 (2014 年 11 月 1 日、東京)
10. 平津恵美、河西智子、中村香織、佐藤永一、西岡久寿樹、藤田英俊、荒谷聡子、中島利博: 関節リウマチ患者由来滑膜細胞のプライマリーカルチャー手法の確立 第 174 回東京医科大学医学会総会 (2014 年 11 月 1 日、東京)
11. 河西智子、平津恵美、中村香織、佐藤永一、西岡久寿樹、藤田英俊、荒谷聡子、中島利博: In-Fusion クローニング法を用いた遺伝子クローニング手法の確立、第 174 回東京医科大学医学会総会 (2014 年 11 月 1 日、東京)
12. 中村香織、平津恵美、河西智子、佐藤永一、西岡久寿樹、藤田英俊、荒谷聡子、中島利博: フローサイトメトリーを用いた細胞の分画、第 174 回東京医科大学医学会総会 (2014 年 11 月 1 日、東京)
13. 藤田英俊、荒谷聡子、中島利博、中島若巳、西岡久寿樹、諸田沙織、内野博之、須藤カツ子: 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機構、第 174 回東京医科大学医学会総会 (2014 年 11 月 1 日、東京)

#### 【特許申請】

なし

## 【研究費取得】

1. 中島利博： 文部科学研究費補助金 基盤研究 (B) (海外学術調査)、「中央アジアで蔓延するリウマチ性心疾患総合対策のための分子疫学的研究」、研究代表
2. 荒谷聡子： 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C)、「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」、研究代表
3. 藤田英俊： 文部科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究、「肥満を基盤としたリウマチ発症のメカニズムの解明」、研究代表
4. 中島利博： 文部科学研究費補助金 基盤研究 (C)、「加齢依存症変形関節症に関わる新規クロマチン蛋白」、研究分担
5. 中島利博： 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B)、「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」、研究分担
6. 中島利博： 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C)、「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」、研究分担
7. 荒谷聡子： 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C)、「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」、研究分担
8. 藤田英俊： 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C)、「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」、研究分担
9. 中島利博： 未来医科学研究寄付講座、研究代表

## 【学生教育】

1. 藤田英俊：大阪工業大学 2年次、「生殖におけるシグナルトランスダクション」  
2014年10月20日

## 【セミナー・大学院特別講義】

1. 宮崎大学 大学院特別講義  
タイトル：タンパク質・脂質間の共役的分解経路の発見と創薬開発ーロコモーティブ症候群とメタボリック症候群の新たなる接点ー  
講師：中島利博  
日時：2014年6月30日 宮崎大学 (宮崎)
2. KKJセミナー 科研費の申請・獲得策とその実際IV  
タイトル：～不正行為・使用の防止／審査のポイント／チェックリストとその改善例～研究費4年間で4倍増／学長・研究支援課・医学総研 (研究者) の三位一体  
講師：中島利博  
日時：2014年8月27日 日本教育会館 第3会議室 (東京・神保町)

### 【社会活動】

1. 中島利博：キルギス共和国 国家顧問（保健分野）
2. 中島利博：NPO 法人 シルクロードの健康的な未来を考える会 代表
3. 中島利博：日本リウマチ学会 評議員
4. 中島利博：日本臨床リウマチ学会 評議員
5. 中島利博：日本線維筋痛症学会 理事
6. 中島利博：高知新聞「健康の連絡便」に月 1 回寄稿
7. 中島利博：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：テレビ東京 ありえへん∞世界『中央アジアの親日国家「キルギス共和国」』 出演

### 【その他】

なし

## 【編集後記】

創立 100 周年を迎えようとする中、西新宿キャンパスで教育研究棟（自主自学館）、大学キャンパスでは第一看護学科棟が竣工し、新大学病院の建設計画が進められるなど、東京医科大学の次世代に繋ぐ構想が具現化されつつあります。

医学総合研究所の目標は本学での医学研究活動の基盤を整備して確立することにあります。折よくも教育研究棟（自主自学館）に設置された臨床共同研究センターの運営を担うことにもなりました。また国際保健医療部門（麦谷教授）が新設され、グローバルヘルスでの社会貢献を視野に入れ、次世代に向けた活動を展開しています。

この年報では医学総合研究所の基盤研究領域を中心に、各部門の研究主題や活動状況を取りまとめております。この年報によって、本学の研究者の皆様に医学総合研究所の活動に一遇をいただき、可能であれば皆様の研究構想に当研究所が貢献できればなによりの喜びです。

佐藤 永一

医総研年報 2014

発行：2015 年 5 月

発行者：西岡 久寿樹

編集者：佐藤 永一

発行所：東京医科大学 医学総合研究所

印刷所：キタ・メディア



## 学校法人 東京医科大学

〒160-8402 東京都新宿区新宿6-1-1

電話 大代表 03-3351-6141

- ◆ 東京医科大学 医学総合研究所
  - 所長 西岡 久寿樹 (大学内線 301)
  - E-mail [imse-sec@tokyo-med.ac.jp](mailto:imse-sec@tokyo-med.ac.jp)
  - URL <http://www.tokyo-med.ac.jp/ims/>
  - 免疫制御研究部門
    - 教授 善本 隆之 (大学内線 431)
    - E-mail [yoshimot@tokyo-med.ac.jp](mailto:yoshimot@tokyo-med.ac.jp)
  - 分子腫瘍研究部門
    - 教授 大屋敷純子 (病院内線 5171)
    - E-mail [junko@tokyo-med.ac.jp](mailto:junko@tokyo-med.ac.jp)
  - 運動器科学研究部門
    - 教授 中島 利博 (病院内線 6141)
    - E-mail [marlin@tokyo-med.ac.jp](mailto:marlin@tokyo-med.ac.jp)
  - 国際保健医療部門
    - 教授 麦谷 眞里 (病院内線 6194)
    - E-mail [mugitani@tokyo-med.ac.jp](mailto:mugitani@tokyo-med.ac.jp)
  - 難病分子制御学部門
    - 兼任教授 西本 憲弘 (大学内線 301)
    - E-mail [nishimot@tokyo-med.ac.jp](mailto:nishimot@tokyo-med.ac.jp)
  - 知的財産探索・技術移転部門
    - 准教授 稲津 正人 (大学内線 209)
    - E-mail [inazu@tokyo-med.ac.jp](mailto:inazu@tokyo-med.ac.jp)
  - 臨床研究コンサルテーション部門
    - 兼任講師 磯村 達也 (大学内線 301)
    - E-mail [ims-tat@tokyo-med.ac.jp](mailto:ims-tat@tokyo-med.ac.jp)
- ◆ 東京医科大学病院
  - 〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1
  - 電話 大代表 03-3351-6141
  - 〈臨床共同研究センター〉
    - 分子・細胞部門
      - 教授 中島 利博 (病院内線 6141)
      - E-mail [marlin@tokyo-med.ac.jp](mailto:marlin@tokyo-med.ac.jp)
    - 病理・画像部門
      - 准教授 佐藤 永一 (病院内線 6149)
      - E-mail [sato-e@tokyo-med.ac.jp](mailto:sato-e@tokyo-med.ac.jp)