

東京医科大学 医学総合研究所

年報 2017

目 次

【巻頭言】 東京医科大学 理事長 臼井正彦	1	
【ご挨拶】 医学総合研究所 所長 鈴木 衛	2	
【ご挨拶】 医学総合研究所 副所長 黒田雅彦	3	
【医学総合研究所 教職員一覧】	4	
【医学総合研究所 組織図】	7	
【年間行事】	8	
【研究業績】		
I. 研究部門		
◆基盤研究領域		
1) 免疫制御研究部門 教授 善本隆之	10	
2) 分子腫瘍研究部門 教授 大屋敷純子	19	
3) 運動器科学研究部門 教授 中島利博	27	
4) 難病分子制御学部門 兼任教授 西本憲弘	35	
◆シンクタンク機構		
1) 知的財産探索・技術移転部門 教授 稲津正人	44	
2) 臨床研究コンサルテーション部門 兼任講師 磯村達也	49	
II. 共同利用研究部門		
◆臨床共同研究センター		51
・分子生物・細胞部門 教授 中島利博		
・病理・画像部門 准教授 佐藤永一		
◆中央校舎共同利用研究室 教授（室長） 稲津正人	57	

Ⅲ. 関連講座

◆寄附講座

- 1) 分子予防医学寄附講座 代表 稲津正人 60
- 2) 未来医科学研究寄附講座 代表 中島利博 67

◆産学連携講座

- バイオミメティックシンポジウム幹細胞治療学研究講座 代表 中島利博
..... 79

- 【編集後記】** 医学総合研究所 運動器科学研究部門 教授 中島利博 85

巻頭言

学校法人東京医科大学
理事長 白井 正彦

医学総合研究所が発足して9年が経過し、西岡久寿樹初代所長のもと、設立当初の「研究環境の整備、支援」という目標は、科研費などの競争的外部資金獲得数の増大、自主自学館や臨床共同研究センター、附属研究所の設置などにより次第に達成されて来ました。

今年度より、二代目所長に鈴木衛学長、副所長に黒田雅彦、中島利博両氏を迎えた新体制のもと、医学総合研究所は、「研究環境の整備、支援の高度化」を目指す組織へと飛躍しようとしています。これまでの、科研費などの申請に対する添削・指導によるいわばボトムアップ戦略とともに、新人事も含めたトップダウン戦略を加え、より横断的で柔軟な研究組織としての発展が期待されています。

最後に、長年にわたり本学の研究を推進し、研究所の充実にもご尽力頂いた大屋敷純子教授に感謝と御礼を申し上げます。



ご挨拶

医学総合研究所
所長 鈴木 衛

医学総合研究所の組織は改変され、皆様のご協力により総合的共同研究施設として機能し始めました。昨今はとくに研究施設や設備の効率的な運用が求められており、共同研究利用施設としての意義は大きいものと思います。

さて、平成も残り少なくなりましたが、早いもので30年が経過しました。平成が生まれた頃は、一種の情報革命が始まった時期といえます。我々はITの急速な進歩の真ただ中にあり、今後この傾向は加速度的に強まるわけで、将来像は予測さえ困難な状況です。予防医学や画像診断へのAIの応用が始まっています。稀な血液疾患患者の最適の薬物療法レジメンをAIが短時間で見出したとのニュースも思い出されます。研究面ではデータの整理・分析や課題抽出へのAIの応用が考えられます。ただ、新しい発見やアイデアはいかにして生まれるかを考えてみると、計画どおりに仮説が証明されて新しい知見が得られる場合もありますが、研究の途上で思わぬ発見に遭遇することも少なくありません。いわゆるセレンディピティは、実験に直接携わっていないと気付かないものではないでしょうか。実験進行中は油断せず、その経過を監視できる感性を磨いておくことが必要で、これが新たな発見につながると考えます。日本ではとかく実用化をめざした研究が促進される傾向にあります。それとともに自由度の高い基礎研究も奨励されるべきと考えます。基礎研究で見出した新知見を発展させ、臨床応用へ導く過程には、AIよりもヒトの能力が発揮できると思います。

昨年は医学総合研究所の新体制と教育・研究活動の活性化によって多くの科研費が獲得でき、私立大学等経常費補助金の特別補助、さらに私立大学ブランディング事業も得られました。研究組織の財政基盤は補助金や外部資金の獲得によって強化して行かねばなりません。研究実績の向上には人的資源が最も重要で、研究意欲が高く、隠れた新知見を見逃さない研究者が求められます。本学では研究に興味を持つ学生を発掘して研究医へと育てるコースや、大学院生の海外連携校との交流が進行中です。研究の活性化は大学力を強化します。日本の大学の研究力低下が指摘されていますが、本学では研究と教育のactivityが高く維持され、大学力がさらに向上していくことが望まれます。



ご挨拶

医学総合研究所
副所長 黒田雅彦

東京医科大学の医学総合研究所は、東京医科大学の研究力の向上のため平成 22 年に設立されました。その後、研究所は付置研究所の組織となり、平成 29 年度より鈴木衛学長が所長に就任され新体制となり現在に至っています。

さて、本学のような医科大学の使命は、改めて述べるまでもなく「臨床」、「研究」、「教育」の 3 つの要素を高度に実践する事が重要であります。その中で医学総合研究所の役割は「研究」の領域において極めて重要な役割を担うものと考えます。大学のブランディングの向上は本学にとっても重要ですが、研究力の向上は、大学の足腰をささえるものと考えます。



さて、昨今橋渡し研究の重要性が社会的にもいわれ、各大学で TLO が設置されたり、シーズの発掘が大学内で重要視されています。また、産学連携が活発なアメリカのシステムと比較され、産学連携の為の組織構築などの様々な議論が行われています。本学でも ARO の機能をもった、臨床研究センターが設置されました。しかしながら、革新的な新薬、治療技術の発展には、まずは基礎研究こそが命であります。抗体医薬品、分子標的医薬品、核酸医薬品、CART 療法は、いずれも地道な基礎研究から展開されてきたものです。そこで、医学総合研究所は、あらためて研究の重要性を考えて活動していきたいと考えています。関係者各位の皆様方のご支援をお願い申し上げます。

医学総合研究所 教職員一覧

所長	学長	鈴木 衛
副所長	主任教授	黒田 雅彦
副所長	教授	中島 利博

【研究部門】

◆基盤研究領域

免疫制御研究部門	教授（部門長）	善本 隆之
	講師	溝口 出

分子腫瘍研究部門	教授（部門長）	大屋敷純子
	講師（血液内科）	梅津 知宏
	助教	今西 哲

運動器科学研究部門	教授（部門長）	中島 利博
	講師（医師・学生・研究者支援センター）	荒谷 聡子

難病分子制御学部門	兼任教授（部門長）	西本 憲弘
	兼任講師	村上 美帆

運動機能再建部門	客員教授（部門長）	勝呂 徹
----------	-----------	------

小児難病部門	客員教授（部門長）	横田 俊平
--------	-----------	-------

◆シンクタンク機構

知的財産探索・技術移転部門	教授（部門長）	稲津 正人
---------------	---------	-------

臨床研究コンサルテーション部門

兼任講師（部門長）	磯村 達也
-----------	-------

◆国際保健医療部門	教授（部門長）	麦谷 眞里
-----------	---------	-------

◆医療政策部門	客員教授（部門長）	辻 哲夫
---------	-----------	------

【共同利用研究部門】

◆臨床共同研究センター

分子生物・細胞部門 教授（部門長） 中島 利博

病理・画像部門 准教授（部門長） 佐藤 永一

【関連講座】

◆寄附講座

分子予防医学寄附講座 教授（代表） 稲津 正人
客員教授 山中 力

未来医科学研究寄附講座 教授（代表） 中島 利博
講師 藤田 英俊

◆産学連携講座

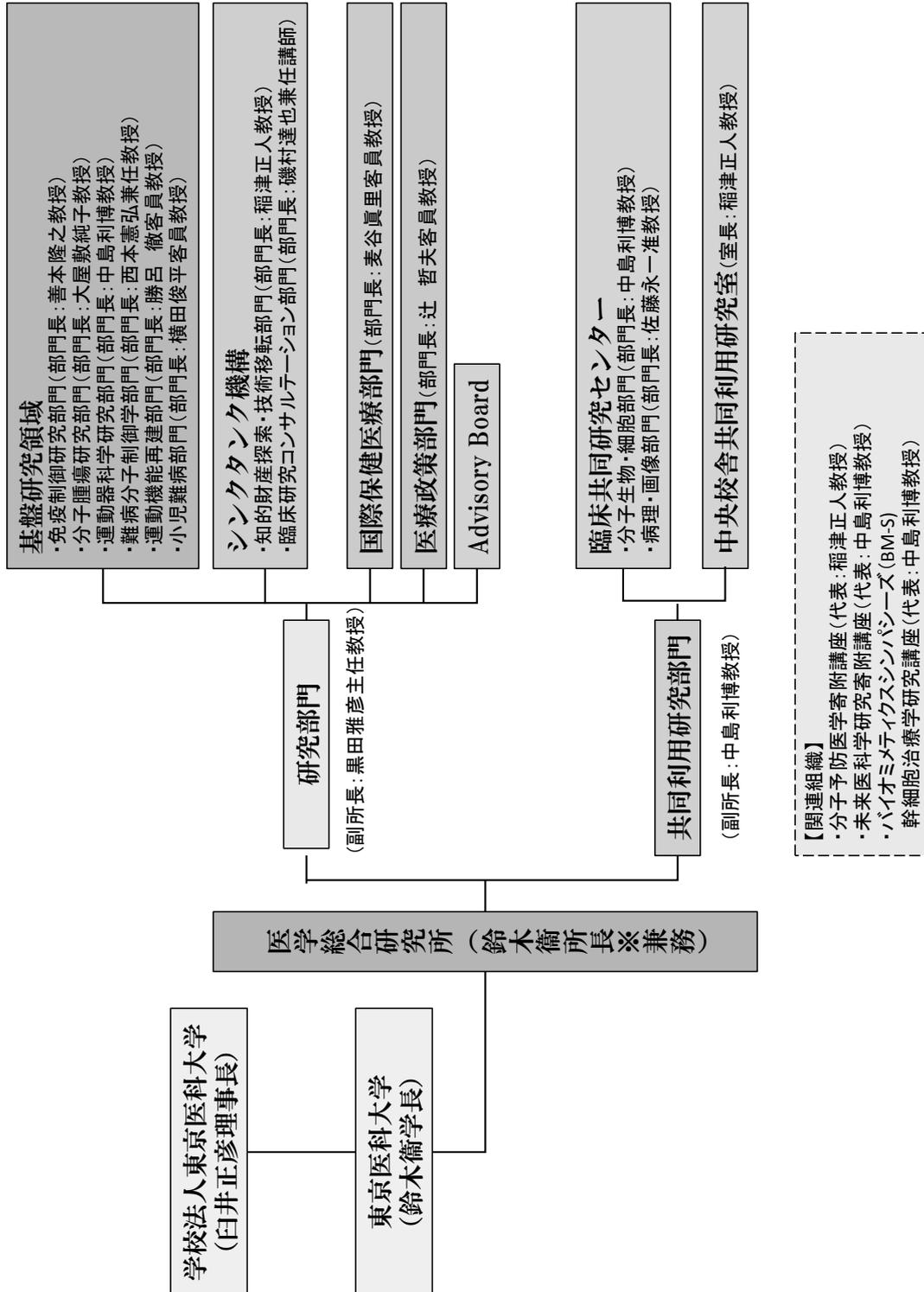
バイオミメティクスシンポジウム（BM-S）幹細胞治療学研究講座
教授（代表） 中島 利博

【客員教員 (Advisory Board)】

新家 眞	客員教授	関東中央病院 院長
服部 信孝	客員教授	順天堂大学医学部 脳神経内科 教授
松本美富士	客員教授	桑名市総合医療センター 桑名東医療センター 内科・リウマチ科顧問
片山 壽	客員教授	岡山大学医学部大学院 臨床教授 (緩和医療学) 尾道市医師会地域医療システム研究所所長 片山医院 院長
Herbort Peter	客員教授	Vice-president and executive board member, European Association for Vision and Eye Research
伊藤 健司	客員准教授	防衛医科大学校 膠原病・アレルギー科
松野 博明	客員准教授	医療法人社団松緑会 松野リウマチ整形外科 理事長

※職名・所属部署等は2017年12月末日現在のものです。

医学総合研究所 組織図



平成 29 年 4 月 20 日現在

年間行事

I. セミナー・シンポジウム

- 1) 第 1 回 医総研国際シンポジウム (大学院特別講義)
演題: 「Recent Advances in Telomeres and Telomerase in Relation to Aging and Cancer」
講師: Prof. Jerry W. Shay
座長: 大屋敷純子 (東京医科大学 分子腫瘍研究部門 教授)
日時: 2017年8月28日(月) 午後6時~午後6時50分
場所: 東京医科大学病院 教育研究棟3階 会議室
共催: 文部科学省

- 2) 第 22 回 医総研セミナー (大学院特別講義)
演題: 「いま、透過電子顕微鏡で何が出来るのか? -生物組織内での微量金属の分析-」
講師: 濱元 千絵子 氏 (日本電子株式会社)
座長: 東京医科大学 物理学教室 准教授 増渕 伸一 先生
日時: 2017年9月29日(金) 午後6時~午後7時
会場: 東京医科大学病院 教育研究棟3階 会議室

- 3) 第 23 回 医総研セミナー (大学院特別講義)
演題: 「秘伝! 論文の書き方・通し方」
講師: 大阪大学 医学系研究科・病理学 教授 仲野 徹 先生
座長: 大屋敷純子 (東京医科大学 分子腫瘍研究部門 教授)
日時: 2017年10月19日(木) 午後6時 ~午後7時
会場: 東京医科大学病院 教育研究棟12階 1201会議室

- 4) 第 24 回 医総研セミナー (大学院特別講義)
演題: 「今、走査型電子顕微鏡で何が出来るのか? -走査型電子顕微鏡の生物試料への応用の現状-」
講師: 日本電子株式会社 山口 裕樹 氏
座長: 東京医科大学 物理学教室 准教授 増渕 伸一 先生
日時: 2017年11月20日(月) 午後5時~午後6時30分
会場: 東京医科大学 基礎新館 2階 211講義室

5) Annual meeting 2017

医学総合研究所 研究発表会

演題 1: 「炎症時の新しいたんぱく質発現の増強機構」

演者: 溝口 出 (医学総合研究所 免疫制御研究部門 講師)

演題 2: 「改変エクソソーム技術を用いた

『エクソソームの若返り』によるがん血管新生抑制効果」

演者: 梅津 知宏 (医学総合研究所 分子腫瘍研究部門 講師)

演題 3: 「シノビリオンの最近の進展と将来展望」

演者: 藤田 英俊 (医学総合研究所 運動器科学研究部門 講師)

演題 4: 「中枢神経系におけるコリントランスポーターの役割」

演者: 稲津 正人 (医学総合研究所 知的財産探索・技術移転部門 教授)

演題 5: 中央校舎共同利用研究室利用実績報告

「ホホジロザメ妊娠子宮の特異な微細構造」

演者: 國場 寛子 (医学総合研究所 中央校舎共同利用研究室 助手)

演題 6: 臨床共同研究センター利用実績報告

「多重蛍光標識法によるがん局所免疫反応の解析」

演者: 佐藤 栄一 (医学総合研究所 臨床共同研究センター 准教授)

日 時: 2017年12月27日 (水) 午後5時～午後6時

会 場: 東京医科大学病院 6階 第2会議室

Annual Meeting 2017
医学総合研究所 研究発表会

開催挨拶 研究所長 鈴木 衛 学長

研究発表

1. 炎症時の新しいたんぱく質発現の増強機構
免疫制御研究部門 講師 溝口 出
2. 改変エクソソーム技術を用いた
『エクソソームの若返り』によるがん血管新生抑制効果
分子腫瘍研究部門 講師 梅津 知宏
3. シノビリオンの最近の進展と将来展望
運動器科学研究部門 講師 藤田 英俊
4. 中枢神経系におけるコリントランスポーターの役割
知的財産探索・技術移転部門 教授 稲津 正人
5. シンクタンク機構 臨床コンサルテーション部門 活動報告
臨床研究コンサルテーション部門 講師 磯村 達也
6. 中央校舎共同利用研究室利用実績報告
「ホホジロザメ妊娠子宮の特異な微細構造」
中央校舎共同利用研究室 助手 國場 寛子
7. 臨床共同研究センター利用実績報告
多重蛍光標識法によるがん局所免疫反応の解析
臨床共同研究センター 准教授 佐藤 栄一

閉会挨拶 副所長 黒田 雅彦 主任教授

会場
2017年
12月27日(水)
17:00~

東京医科大学病院 6階 第2会議室
研究発表会終了後、カフェテリアにて懇親会開催

問い合わせ先 書記 井上 奈緒美
imse-sec@tokyo-med.ac.jp

designed by Kiyosumi - Pngkit.com

6) テクニカルセミナー

演題: 「ゲノム編集による変異導入個体の簡便迅速選別法

～全自動電気泳動装置 MultiNA 活用術～」

講師: 株式会社島津製作所 大杉 義彰 氏

座長: 稲津 正人 (東京医科大学 知的財産探索・技術移転部門 教授)

日時: 2018年2月16日 (金) 午後6時～午後7時

会場: 東京医科大学 第1看護学科棟 2階 201講義室

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

【研究スタッフ】

教授 (部門長)	善本 隆之	
講師	溝口 出	
客員講師	徐 明利	(大久保病院)
客員准教授	大脇 敏之	(メスキュージェナシス株式会社)
客員研究員	望月 佑樹	(メスキュージェナシス株式会社)
	落合 央	(メスキュージェナシス株式会社)
大学院生	千葉祐規乃	(博士課程4年生)
	長谷川英哲	(博士課程2年生)
	大橋 美緒	(修士課程2年生)
卒業研究生	折井 直子	(東京薬科大学生命科学部・4年生)
	干 詩宇	(東京薬科大学生命科学部・4年生)
その他	菅原 京加	(お茶の水女子大学大学院・ 人間文化創成科学研究科・博士課程2年生)

【研究概要】

サイトカインは、T・Bリンパ球、マクロファージ、樹状細胞などの免疫機構を担当している細胞間の情報伝達を担い、微量で強い生理活性を示す蛋白質である。サイトカインは、これらの免疫担当細胞を活性化あるいは抑制するネットワークを形成し、癌細胞のような標的細胞を攻撃したり、造血幹細胞を分化・増殖させたりなど様々な作用を有する。本研究室では、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、新規サイトカインや新規機能の同定などを試みている。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

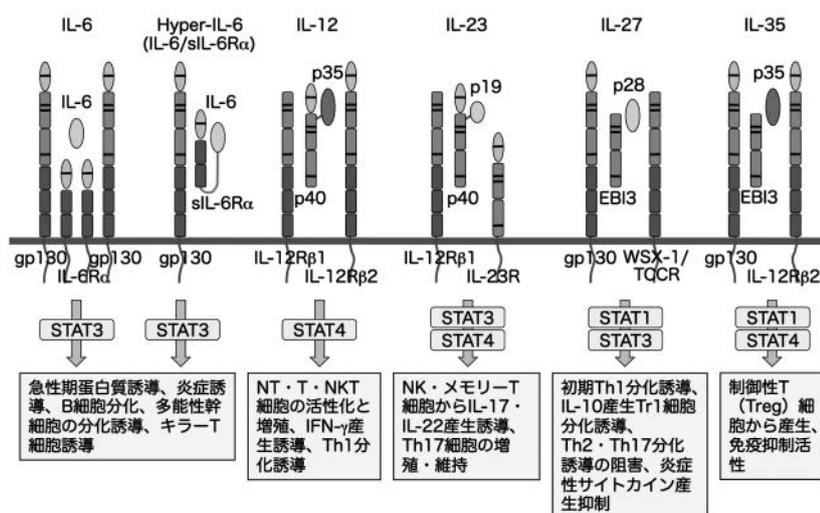


図1. IL-6/IL-12 サイトカインファミリー

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、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、「再生・がん・免疫」におけるこれらのサイトカインの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。

【研究内容】

1. 再生: サイトカインによる造血幹細胞の分化増殖の制御

我々は、IL-27 が造血幹細胞に直接作用する数少ないサイトカインの一つであることを見出して以来 (Seita et al. *Blood* 2008)、IL-27 が造血幹細胞からミエロイド系前駆細胞の分化・増殖を幹細胞因子と共に強力に誘導することを明らかにしてきた (Chiba et al. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017)。昨年、赤内型マラリア感染のモデルマウスを用いて、感染によって産生誘導された IFN- γ を介して骨髄や脾臓で IL-27 発現が増強され、この IL-27 が骨髄で造血幹細胞に作用し、感染初期の防御に重要な好中球などのミエロイド系細胞の産生 (Emergency myelopoiesis) を増強することを明らかにした (Furusawa et al. *PLoS Pathogen.* 2016)。また、これまでに、IL-27 が強い抗腫瘍効果を有していることを報告してきたが、今年、その作用機序の一つとして、次章で説明するように、IL-27 が骨髄造血幹細胞に作用し、その分化増殖を制御することにより抗腫瘍効果を示すという新しい作用機序を明らかにした (Chiba et al. *Cancer Res.* 2017)。

さらに、細胞外マトリックスのレセプターとして、細胞接着に重要な細胞接着分子であるインテグリン $\alpha V\beta 3$ の新しい役割も明らかにした。通常、 $\alpha V\beta 3$ は骨髄の造血幹細胞の維持に重要な役割を担っているが、炎症時には、IFN- γ による STAT1 の 727 番目のセリン残基のリン酸化を増強し、IFN- γ による造血幹細胞の抑制効果をさらに促進するというその状況に依存した機能を示すことを明らかにした (Umemoto et al. *EMBO J.* 2017)。

2. がん: 造血幹細胞の分化増殖を介した抗腫瘍効果

我々は、IL-27 の抗腫瘍効果を世界で最初に報告して以来 (Hisada et al. *Cancer Res.* 2004)、IL-27 が種々のタイプのマウスおよびヒト腫瘍モデルに対して、腫瘍の性質により複数の作用機序により強い抗腫瘍効果を示すが、副作用は殆ど見られないことを明らかにしてきた (Yoshimoto et al. *Cancer Sci.* 2015)。今年、IL-27 のミエロイド系細胞を介した抗腫瘍効果の新しい作用機序を解明した (Chiba et al. *Cancer Res.* 2027)。一般的に、担癌状態では、腫瘍内に M2 型マクロファージや骨髄由来抑制細胞 (MDSC) などの免疫抑制性のミエロイド系細胞の浸潤が多い。ところが、IL-27 を強制発現した腫瘍を移植すると、腫瘍が小さいにも関わらず浸潤している細胞数が多く、その中でも CD11⁺ミエロイド系細胞が多かった。そこで、IL-27 が抗腫瘍効果を発揮する際のこのミエロイド系細胞の役割を検討した。まず、この細胞の *in vitro* での免疫抑制活性の測

定や *in vivo* での抗体投与による除去の効果、親腫瘍と混ぜてマウスに投与する実験などにより、この細胞は、免疫抑制活性が低く、むしろ、腫瘍増殖を抑制する作用を有することがわかった。そして、この細胞は、M1 型のマクロファージのフェノタイプを表しており、腫瘍を一酸化窒素依存的に殺す作用を有していた。さらに、担癌状態で IL-27 が骨髄造血幹細胞に直接作用し、この抗腫瘍作用を有する M1 型マクロファージへの分化能が高いミエロイド系前駆細胞の分化増殖を増強することが明らかになった。

3. 免疫：炎症時の新しい蛋白質発現増強機構

最近、IL-27 と IL-35 に共通なサブユニット EBI3 が、サイトカインとしてではなく、細胞内因子として標的蛋白質の蛋白質レベルでの発現を増強する作用を有していることを見出した (Mizoguchi et al. *Manuscript in preparation*)。まず、炎症性腸疾患などの炎症性疾患や自己免疫性疾患の発症に重要な IL-23 のレセプター (R) のサブユニットの一つ IL-23R α の蛋白質レベルでの発現が EBI3 欠損マウス由来の細胞では低く、この原因が、蛋白質合成の際、小胞体でのプロテアソームでの分解亢進によるものであった。次に、再構成系を用いた検討より、EBI3 が、IL-23R α のみならず、蛋白質の高次構造形成を誘導する分子シャペロンの一つカルネキシンに結合し、CRISPR/Cas9 によりカルネキシン発現を消失した細胞を用いた検討より、EBI3 による IL-23R α 発現増強にはカルネキシンが必須であった。さらに、興味深いことに、IL-23R α の蛋白質レベルでの発現低下によりヒト炎症性腸疾患発症に抵抗性を示す IL-23R α G149R 変異体は、EBI3 への結合能が低下していた。EBI3 の発現は、主に刺激を受けた時に誘導されるため、この結果は、定常状態ではカルネキシンが重要であるが、炎症時には、新たに EBI3 発現が誘導され、カルネキシンと共に標的分子の発現を増強するという新しい機構を提案する結果である。現在、この機構を一般化するため、他の標的分子の探索も行っている。

4. その他：ヘルパーT細胞分化誘導能を評価できる *in vitro* 培養系の確立

職業性喘息は、特定の労働環境で職業特有物質の吸入、暴露による、種々の程度の気流制限と気道過敏性亢進を起こす喘息である。近年、職業性喘息患者は、特に欧米では大人の喘息患者の 15-18%も占めると言われているが、臨床的に診断法が確立している接触性皮膚炎とは異なり、その診断法も不十分で見過ごされている場合も多くその対策は極めて遅れている。職業性喘息の原因物質は、高分子から低分子まで多々あるが、最近新物質が作られ続けている化学物質の割合が増加している。また、国際的な流れである動物愛護などの観点から実験動物を用いない *in vitro* 代替法の開発が急務とされている。それ故、種々の *in vitro* 感作性試験法が開発されてきているが、どの試験法も感作性は検出できても、アレルギー反応の作用機序が異なる皮膚感作性と呼吸器感作性の違いを識別できない。そこで、我々は呼吸器アレルギーと皮膚アレルギーの根本的な作用機序 (AOP: Adverse outcome pathway) の違いに基づき、呼吸器アレルギー発症に重要な Th2 反応の誘導能に着目し、その差異により両者を識別することのできる呼吸器感作

性 *in vitro* 評価法の開発を目指し、多孔質の Scaffold (足場材) から成る 3 次元共培養系を開発した。まず、ヒト上皮細胞株と末梢血由来未成熟樹状細胞、繊維芽細胞株をそれぞれの Scaffold で培養後、順に重ねた 3 次元共培養系を構築した。次に、この系に 3 種類ずつの既知の代表的な呼吸器感作性および皮膚感作性化学物質を加えると、樹状細胞の成熟化の指標である副刺激分子 CD86 発現誘導には差が無いが、呼吸器感作性化学物質により Th2 細胞への分化誘導に重要な樹状細胞上の OX-40L 発現のより強い増強が見られることを見出した (Mizoguchi et al. *Front. Immunol.* 2017)。現在、さらに、汎用性や再現性を高めるため、iPS 細胞由来の樹状細胞も用いて検討を行っている。

【学術論文】

原著

1. Chiba Y, Mizoguchi I, Furusawa J, Hasegawa H, Ohashi M, Xu M, Owaki T, Yoshimoto T: Interleukin-27 exerts its antitumor effects by promoting differentiation of hematopoietic stem cells to M1 macrophages. *Cancer Res.* pii: canres.0960.2017 (IF=9.122)
2. Mizoguchi I, Ohashi M, Chiba Y, Hasegawa H, Xu M, Owaki T, Yoshimoto T: Prediction of chemical respiratory and contact sensitizers by OX40L expression in dendritic cells using a novel 3D co-culture system. *Front Immunol.* 8: 929, 2017 (IF=6.429)
3. Umemoto T*, Matsuzaki Y*, Shiratsuchi Y*, Yoshimoto T, Nakamura-Ishizu A*, Petrich B*, Yamato Y*, Suda T*: Integrin $\alpha\beta3$ enhances the suppressive effect of interferon- γ on the maintenance of hematopoietic stem cells. *EMBO J.* 36(16): 2390-2403, 2017 (IF=9.792)
4. Shimoura N*, Nagai H*, Fujiwara S*, Jimbo H*, Yoshimoto T, Nishigori C*: Interleukin (IL)-18, cooperatively with IL-23, induces prominent inflammation and enhances psoriasis-like epidermal hyperplasia. *Arch Dermatol Res.* 309(4): 315-321, 2017 (IF=2.327)

総説

1. Orii N, Mizoguchi I, Chiba Y, Hasegawa H, Ohashi M, Xu M, Nagai T, Ochiai M, Mochizuki Y, Owaki T, Yoshimoto T: Protective effects against tumors and infection by IL-27 through promotion of expansion and differentiation of hematopoietic stem cells into myeloid progenitors. *Oncoimmunology*, in press (IF=7.719)
2. Chiba Y, Mizoguchi I, Hasegawa H, Ohashi M, Orii N, Nagai T, Sugahara M*, Miyamoto Y*, Xu M, Owaki T, Yoshimoto T: Regulation of myelopoiesis by proinflammatory cytokines in infectious diseases. *Cell Mol Life Sci.* doi: 10.1007/s00018-017-2724-5 (IF=5.788)
3. 長谷川英哲、溝口 出、千葉祐規乃、大橋美緒、徐明利、善本隆之：抑制性サイトカイン IL-35 による免疫制御、*臨床免疫・アレルギー科* 67: 37-43, 2017
4. 神垣 隆*、高原将司*、照屋 剛*、城間 寛*、善本隆之、後藤重則*：がん免疫療

法—がん完治に向けての新たな治療法の探索—II.各論 がん免疫細胞療法、腫瘍ライセートを用いた固形腫瘍に対する樹状細胞ワクチン療法、日本臨床 75(2): 288-294, 2017

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Chiba Y, Ohashi M, Hasegawa H, Xu M, Owaki T, Mizoguchi I, Yoshimoto T: A novel antitumor activity of IL-27 by promoting the differentiation of HSCs to antitumorigenic M1-like macrophages in tumor-bearing mice. The 2nd International Conference on Cytokine Signaling in Cancer (2017.5. 30-6.4) Heraklion, Crete, Greece

国内学会

1. 善本隆之：炎症性腸疾患発症に関与する IL-23R 蛋白質の新しい発現安定化機構。平成 26 年度選定戦略的研究基盤形成支援事業「機能性磁性ナノビーズ技術を基盤とする難治性疾患におけるタンパク質分解機構の解明と新規治療法の開発」中間報告会（2017.1.30）東京
2. 千葉祐規乃、溝口出、長谷川英哲、大橋美緒、徐明利、善本隆之：IL-27 induces antitumor activity by promoting differentiation of HSCs to M1-like antitumorigenic macrophages and their mobilization into tumor. 東京医科大学記念館ポスター発表懇談会（2017.2.24）東京
3. 長谷川英哲、溝口出、千葉祐規乃、大橋美緒、徐明利、善本隆之：A pivotal role for IL-23p19 produced by activated CD4⁺ T cells in development of EAE. 東京医科大学記念館ポスター発表懇談会（2017.2.24）東京
4. 大橋美緒、溝口出、長谷川英哲、千葉祐規乃、徐明利、善本隆之：Development of a novel 3D co-culture system for evaluation of respiratory sensitizing potential. 東京医科大学記念館ポスター発表懇談会（2017.2.24）東京
5. 千葉祐規乃、溝口出、長谷川英哲、大橋美緒、善本隆之：IL-27 を用いたがん治療を目指した新しい DC ワクチン療法への応用。第 16 回日本再生医療学会総会（2017.3.7-9）仙台
6. 溝口出、千葉祐規乃、長谷川英哲、大橋美緒、中村涼乃、折井直子、干詩宇、徐明利、大脇敏之、善本隆之：IL-27/IL-35 共通サブユニット EB13 による IL-23R の新しい蛋白質発現安定化機構。第 6 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム（2017.6.17）東京
7. Yoshimoto, T. Advances in cancer immunotherapy. Institute of Medical University 1st International Symposium on Roles of Aging and Cancer. (2017.8.28) Tokyo
8. 山中岳、溝口出、小穴信吾、石田悠、竹下美佳、森下那月美、森地振一郎、浦辺智美、呉 宗憲、柏木保代、麻生 誠二郎、加藤光広、善本隆之、河島尚志：滑脳

症に伴う難治性てんかん双胎例のサイトカイン産生能の検討。第 67 回日本小児神経学会関東地方会（2017.10.7）大宮

9. 山中岳、溝口出、小穴信吾、石田悠、竹下美佳、森下那月美、森地振一郎、浦辺智美、呉 宗憲、柏木保代、麻生 誠二郎、加藤光広、善本隆之、河島尚志：フローサイトメトリーによる複雑型熱性けいれんの免疫学的検討。第 51 回日本てんかん学会学術集会（2017.11.3-5）京都
10. 大橋美緒、溝口出、千葉祐規乃、長谷川英哲、徐明利、善本隆之：化学物質の呼吸器アレルギー感作性の新規 *in vitro* 評価法の開発。第 180 回東京医科大学医学会総会（2017.11.4）東京
11. Mizoguchi, I., Ohashi, M., Hasegawa, H., Chiba, Y., Xu, M., and Yoshimoto, T. A novel Role for Epstein-Barr virus-induced gene 3 to augment IL-23 receptor α protein expression through a lectin chaperone calnexin. 第 46 回日本免疫学会総会・学術集会（2017.12.12-14）仙台
12. Ohashi, M., Mizoguchi, I., Chiba, Y., Hasegawa, H., Xu, M., and Yoshimoto, T. Prediction of chemical respiratory and contact sensitizers by OX40L expression in dendritic cells using a novel 3D co-culture system. 第 46 回日本免疫学会総会・学術集会（2017.12.12-14）仙台

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 一般社団法人日本化学工業協会「化学物質が人の健康や環境に及ぼす影響に関する長期自主研究活動（LRI）」委託研究費
獲得者名：善本隆之（代表）
研究課題：化学物質の呼吸器感作性 *in vitro* 評価法の開発（研究代表者：善本隆之）
当該年度研究補助金：9,000,000 円
2. 東京医科大学学長裁量経費
獲得者名：善本隆之（代表）
研究課題：サイトカインによるミエロイド系前駆細胞への分化増殖の増強とがん治療応用（研究代表者：善本隆之）
当該年度研究補助金：600,000 円
3. 文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（平成 25 年度～平成 29 年度）
獲得者名：善本隆之（分担）
研究課題：生体分子情報による次世代型がん個別最適化治療の開発（事業番号：S1311016）（研究代表者：大屋敷純子）
当該年度研究補助金：7,000,000 円
4. 文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（平成 26 年度～平成 30 年度）
獲得者名：善本隆之（分担）
研究課題：機能性磁気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性魚機構の解明と新規治療法の開発（事業番号：S1411011）（研究代表者：宮澤啓介）
当該年度研究補助金：5,000,000 円

5. 平成 29 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：善本隆之 (分担)
研究課題：IL-27/IL-35 共通サブユニット EBI3 による新しい蛋白質発現の制御機構
(事業番号：15K07947) (研究代表者：溝口 出)
当該年度研究補助金：100,000 円
6. 平成 29 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：善本隆之 (分担)
研究課題：新しい IL-6/IL-12 ファミリーサイトカインの同定とその機能解析 (事業
番号：15K08433) (研究代表者：徐 明利)
当該年度研究補助金：100,000 円
7. 平成 29 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：善本隆之 (分担)
研究課題：ヒト樹状細胞によるナイーブヘルパーT 細胞の活性化・分化誘導機序の
解明 (事業番号：15K09509) (研究代表者：永井太郎)
当該年度研究補助金：50,000 円
8. 平成 29 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：善本隆之 (分担)
研究課題：ストレス応答 MAP キナーゼ ASK1 による尋常性乾癬の発症の制御 (事
業番号：15K09787) (研究代表者：大久保ゆかり)
当該年度研究補助金：550,000 円
9. 平成 29 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：善本隆之 (分担)
研究課題：抗癌治療後の男性生殖機能障害に対する漢方治療法の確立 (事業番号：
15K08937) (研究代表者：曲 寧)
当該年度研究補助金：100,000 円
10. 平成 29 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：善本隆之 (分担)
研究課題：新しい IL-6/IL-12 ファミリーサイトカインの同定とその機能解析 (事業
番号：S1311016) (研究代表者：山中 岳)
当該年度研究補助金：300,000 円
11. 平成 29 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：善本隆之 (分担)
研究課題：抑制性サイトカイン IL-27 と IL-35 による間葉系幹細胞の治療効果の増
強 (事業番号：17K11030) (研究代表者：大脇敏之)
当該年度研究補助金：100,000 円
12. 平成 29 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：溝口 出 (代表)
研究課題：IL-27/IL-35 共通サブユニット EBI3 による新しい蛋白質発現の制御機構
(事業番号：15K07947) (研究代表者：溝口 出)
当該年度研究補助金：1,000,000 円

13. 平成 29 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)
 獲得者名：徐 明利 (代表)
 研究課題：新しい IL-6/IL-12 ファミリーサイトカインの同定とその機能解析 (事業番号：15K08433) (研究代表者：徐 明利)
 当該年度研究補助金：1,000,000 円
14. 平成 29 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)
 獲得者名：大脇敏之 (代表)
 研究課題：抑制性サイトカイン IL-27 と IL-35 による間葉系幹細胞の治療効果の増強 (事業番号：17K11030) (研究代表者：大脇敏之)
 当該年度研究補助金：1,100,000 円
15. 平成 29 年度文部科学省科研費助成事業 研究活動スタート支援
 獲得者名：望月佑樹 (代表)
 研究課題：試験管内淘汰とオートクライン型細胞アッセイによるペプチドアゴニスト探索法の開発 (事業番号：17H07124) (研究代表者：望月佑樹)
 当該年度研究補助金：1,100,000 円
16. 平成 29 年度文部科学省日本学術振興会 特別研究員奨励費
 獲得者名：千葉祐規乃 (代表)
 研究課題：サイトカインによる骨髄系前駆細胞の分化増殖の増強を介した腫瘍増殖の制御 (事業番号：16J04160) (研究代表者：千葉祐規乃)
 当該年度研究補助金：800,000 円
17. 平成 29 年度公益財団法人コスメトロジー研究振興財団 研究助成金
 獲得者名：善本隆之 (代表)
 研究課題：化学物質のアレルギー感作性 in vitro 評価法の開発増殖の制御 (研究代表者：善本隆之)
 当該年度研究補助金：1,000,000 円

【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「サイトカイン」(2017.6.20)
2. 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」(2017.5.15)、
3. 善本隆之：東京医科大学・大学院、分子病態学特論講義
 「感染症とその分子機序」(2017.5.11)
 「腫瘍に対する生体防御機構」(2017.5.25)
 「アレルギー性疾患とその分子機序」(2017.6.15)
 「自己免疫性疾患とその分子機序」(2017.6.29)
 「免疫不全症候群とその分子機序」(2017.7.13)
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」(2017.6.10)

【学術関連広報活動およびその他】

1. 善本隆之：独立行政法人日本学術振興会 特別研究員等審査会専門委員、卓越研究員候補選考委員会書面審査員、国際事業委員会書面審査員・書面評価員
2. 善本隆之：日本免疫学会 評議員
3. 善本隆之：日本癌学会 評議員
4. 善本隆之：日本インターフェロン・サイトカイン学会 幹事
5. 善本隆之：一般社団法人日本化学工業協会「化学物質が人の健康や環境に及ぼす影響に関する長期自主研究活動（LRI）」 学術諮問会議委員
6. 善本隆之：Journal of Immunology, Associate Editor
7. 善本隆之：Frontiers in Immunology, Associate Editor
8. 千葉祐規乃：The 2nd International Conference on Cytokine Signaling in Cancer, 1st Prize of Poster Award 受賞



博士課程4年生の千葉祐規乃さんが、今年6月、ギリシャのクレタ島で開催された The 2nd International Conference on Cytokine Signaling in Cancer で、ポスター賞の中で一等賞を受賞しました。

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

【研究スタッフ】

教授 (部門長)	大屋敷純子	
講師	梅津 知宏	(血液内科学分野)
助教	今西 哲	
博士研究員	東 剣虹	(文部科学省・戦略的研究基盤形成支援事業)
助手	小林 千晶	(血液内科学分野)
大学院生	関野 知聖	(修士課程 2 年生) (2017 年 3 月まで)
	高橋 諒子	(修士課程 2 年生) (2017 年 3 月まで)
	内山のぞみ	(修士課程 2 年生) (2017 年 4 月より)
	小澤ひとみ	(修士課程 2 年生) (2017 年 4 月より)
	鈴木 未来	(修士課程 2 年生) (2017 年 4 月より)
卒業研究生	東 康哉	(東京薬科大学・4 年生) (2017 年 3 月まで)
	内藤 義貴	(東京薬科大学・4 年生) (2017 年 3 月まで)
	荒山 美波	(東京薬科大学・4 年生) (2017 年 4 月より)
	新倉 佳澄	(東京薬科大学・4 年生) (2017 年 4 月より)

【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、2017 年 3 月、修士課程を修了した関野 知聖、高橋 諒子の 2 名が卒業した。本学で修士課程が設置されてから 3 期目の学生となる。4 月からは修士課程 3 名と新たな卒業研究生 2 名を迎え、研究プロジェクトの遂行と同時に若手研究者の育成を行った。2017 年 8 月には文科省・私立大学研究高度化支援事業による研究成果の集大成として、テキサスサウスウエスタンメディカルセンターから Jerry W. Shay 博士を招聘し、国際シンポジウム (Role of aging and cancer) を開催した。

【研究内容】

1. 細胞外小胞 (Extracellular vesicles; EVs) 研究

EVs のバイオロジーの解明が急速に進歩する中、2017 年 1 月、Royal Society(ロンドン王室協会)が主催する「がん環境と EVs」に関する科学会議で発表する機会を得た。Royal Society の科学会議はこの分野の先端研究を自由に議論する場で、造血器腫瘍における血管新生と EVs について大屋敷が講演した。さらに加齢と EVs、骨髄間質細胞(Bone marrow mesenchymal stromal cells: BMSC)由来 EVs について重点的に研究を展開した。

2. 骨髄間質細胞と産学連携研究

骨髄微小環境の構成成分である BMSC について、腫瘍患者由来の BMSC と健常人由来の BMSC の両面から研究を行った。上述の EVs やセクレトーム解析のみならず、腫瘍患者由来の BMSC については次世代シーケンサによるエクソーム解析も行い、遺伝的かつ機能的変化について研究を進めている。これらの成果が産学連携講座の設立につながり、ロシア発ベンチャー KINTARO CELLS POWER 社との共同研究が進んでいる。

3. 第1回東京医科大学医学総合研究所 国際シンポジウム開催報告

分子病理学分野 黒田 雅彦、大学機能関連分野 医学総合研究所 善本 隆之、大屋敷純子の3名のオーガナイザーにより、2017年8月28日に教育研究棟3階の大教室で開催された。プログラムは下記の通りで学内外の研究者が活発な討議を行った。

Opening Remarks

Prof. Mamoru Suzuki (President of Tokyo Medical University)

Session 1

Chair: Dr. Junko H. Ohyashiki

(1) miRNA in aging and cancer : Prof. Hidetoshi Tahara (Institute of Biomedical & Health Sciences, Basic Life Sciences, Hiroshima University)

(2) Dendritic cell-derived exosomes as Immunotherapy: Dr. Masakatsu Takanashi (Department of Molecular Pathology, Tokyo Medical University)

(3) Cross-talk mediated by bone marrow stromal cell-derived extracellular vesicles: Dr. Tomohiro Umezu (Department of Hematology, Tokyo Medical University)

(4) Clinical application of mesenchymal stromal cells (Kintaro cells™): Mr. Alexei Gladkov (Kintaro Cells Power Corp., Tokyo, Japan)

Session 2

Chair: Prof. Hirotaka Nishi

(5) Advances in cancer immunotherapy: Prof. Takayuki Yoshimoto (Department of Immunoregulation, Institute of Medical Science, Tokyo Medical University) 16:10~16:30

(6) Hypoxia induced paclitaxel resistance via miR-100 as a potential diagnostic biomarker for cervical cancer: Prof. Hirotaka Nishi (Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Medical University) 16:30~16:50

(7) G-quadruplexes in cancer biology and therapeutics: Dr. Hiroyuki Seimiya (Division of Molecular Biotherapy, Cancer Chemotherapy Center, Japanese Foundation for Cancer Research) 16:50~17:20

(8) Recent advance of telomere biology in neuroblastoma: Prof. Eiso Hiyama (Natural Science Center for Basic Research and Development, Hiroshima University) 17:20~17:50

Special lecture

Chair: Dr. Kazuma Ohyashiki

Recent advances in telomeres and telomerase in relation to aging and cancer

Prof. Jerry W. Shay (Department of Cell Biology, UT Southwestern Medical Center, Dallas, U.S.A)

Closing remarks

Prof. Takayuki Yoshimoto



【学術論文】

原著

1. Ohyashiki JH, Umezu T, Ohyashiki K. Extracellular vesicle-mediated cell-cell communication in haematological neoplasms. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2018 373(1737). pii: 20160484. (IF=5.57)
2. Asano M, Umezu T, Katagiri S, Kobayashi C, Tauchi T, Gotoh M, Ando K, Okabe S, Ohyashiki JH, Ohyashiki K. Upregulated exosomal miRNA-140-3p in CML patients with musculoskeletal pain associated with discontinuation of tyrosine kinase inhibitors. *Int J Hematol* 105(4): 419, 2017 (IF=1.846)
3. Umezu T, Imanishi S, Azuma K, Kobayashi C, Yoshizawa S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH. Replenishing exosomes from older bone marrow stromal cells with miR-340 inhibits myeloma-related angiogenesis. *Blood Adv* 1(13): 812, 2017 (2016年に創刊されたBlood [IF=13.16]のon-line journalで現時点ではIFはない)
4. Imanishi S, Takahashi R, Katagiri S, Kobayashi C, Umezu T, Ohyashiki K, Ohyashiki JH. Teriflunomide restores 5-azacytidine sensitivity via activation of pyrimidine salvage in 5-azacytidine-resistant leukemia cells. *Oncotarget* 8(41): 69906, 2017 (IF =5.168)

5. Azuma K, Umezu T, Imanishi S, Asano M, Yoshizawa S, Katagiri S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH. Genetic variations of bone marrow mesenchymal stromal cells derived from acute leukemia and myelodysplastic syndrome by targeted deep sequencing. *Leuk Res* 62: 23, 2017 (IF=2.501)
6. Katagiri S, Umezu T, Azuma K, Asano M, Akahane D, Makishima H*, Yoshida K*, Watatani Y*, Chiba K*, Miyano S*, Ogawa S*, Ohyashiki JH, Ohyashiki K. Hidden FLT3-D835Y clone in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia that evolved into very late relapse with T-lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* (Published online at Oct 3, 2017) (IF=2.755)
7. Shimasaki T*, Ohtsuka H*, Naito C*, Azuma K, Tenno T*, Hiroaki H*, Murakami H*, Aiba H*. Ecl1 is a zinc-binding protein involved in the zinc-limitation-dependent extension of chronological life span in fission yeast. *Mol Genet Genomics* 292(2): 475, 2017 (IF=2.979)

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Ohyashiki JH: Role of extracellular vesicles (EV)-mediated angiogenesis in hematologic neoplasias. The Royal Society Scientific Meeting 2017 “Extracellular Vesicles and the Tumor Microenvironment” (2017.1.23-24) London
2. Umezu T, Imanishi S, Azuma K, Yoshizawa S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Replenishing exosomes from older bone marrow stromal cells by miR-340 inhibits myeloma-related angiogenesis. The Royal Society Scientific Meeting 2017 “Extracellular vesicles and the tumor microenvironment” (2017.1.23-24) London
3. Ohyashiki K, Saitoh Y, Imanishi S, Umezu T, Yoshizawa S, Asano M, Fujimoto H, Akahane D, Kobayashi C, Ohyashiki JH: Extracellular vesicles (EVs) released by bone marrow stromal cells show a distinct miRNA profile in high-risk MDS patients. The 14th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes (MDS2017) (2017.5.3-6) Valencia
4. Ohyashiki JH, Umezu T, Kobayashi C, Imanishi S, Asano M, Ohyashiki K: Telomeric repeat-containing RNA (TERRA) in MDS: Utility of cell-free TERRA packaged in extracellular vesicles. The 14th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes (MDS2017) (2017.5.3-6) Valencia
5. Imanishi S, Takahashi R, Katagiri S, Umezu T, Yoshizawa S, Kobayashi C, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Teriflunomide restores 5-azacytidine sensitivity via activation of pyrimidine salvage in 5-azacytidine-resistant leukemia cells. The 14th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes (MDS2017) (2017.5.3-6) Valencia

6. Umezu T, Imanishi S, Yoshizawa S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: A role of exosomal miR-10a in bone marrow stromal cells obtained from patients with multiple myeloma. 6th Annual Meeting of International Society for Extracellular Vesicles (ISEV2017) (2017.5.18-21) Tronto
7. Ohyashiki K, Asano M, Umezu T, Katagiri S, Kobayashi C, Tauchi T, Gotoh M, Ando K, Okabe S, Ohyashiki JH: miRNA profiling of circulating extracellular vesicles in CML patients with musculoskeletal pain associated with discontinuation of tyrosine kinase inhibitors. 22nd Congress of European Hematology Association (EHA2017) (2017.6.22-25) Madrid
8. Umezu T, Imanishi S, Yoshizawa S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Inhibition of extracellular vesicle secretion induces apoptosis of bone marrow stromal cells: Towards soil-targeted therapy in multiple myeloma. 22nd Congress of European Hematology Association (EHA2017) (2017.6.22-25) Madrid
9. Katagiri S, Tauchi T, Tanaka Y, Ando K, Okabe S, Gotoh M, Ito Y, Umezu T, Tadokoro K*, Ohyashiki JH, Ohyashiki K: Association of *BCL2L1* (BIM) deletion polymorphism with molecular relapse after tyrosine kinase inhibitors cessation in chronic myeloid leukemia with deep molecular response. 22nd Congress of European Hematology Association (EHA2017) (2017.6.22-25) Madrid
10. Ohki T*, Umezu T, Ohyashiki JH, Fukuoka Y*: A statistical integrative analysis method for small size expression data of microRNAs and genes. 39th International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (IEEE EMBC2017) (2017.7.11-15) Jeju
11. Umezu T, Imanishi S, Yoshizawa S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Cross-talk mediated by bone marrow stromal cells-derived extracellular vesicles. Tokyo Medical University, Institute of Medical Science, 1st International Symposium “Role of Aging and Cancer” (2017.8.28) Tokyo
12. Matsui K*, Umezu T, Ohyashiki JH, Fukuoka Y*: A method to extract differential mutatuins by comparing next generation sequencing data from two conditions. 16th International Symposium on Advanced Technology (ISAT-16) (2017.11.1) Hachioji

国内学会

1. 今西 哲、梅津 知宏、小林 千晶、大屋敷一馬、大屋敷純子：クロマチン制御因子 HP1 γ のアザシチジン耐性白血病細胞における役割の解明。第 178 回東京医科大学医学会総会（2017.6.3）東京
2. Umezu T, Imanishi S, Azuma K, Yoshizawa S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Inhibition of extracellular vesicle secretion induces apoptosis of bone marrow stromal cells derived from multiple myeloma patients. The 76th Annual Meeting of Japanese Cancer Association (JCA2017) (2017.9.28-30) Yokohama

3. Yoshizawa S, Umezu T, Saitoh Y, Gotoh M, Akahane D, Kobayashi C, Ohyashiki JH, Ohyashiki K: Altered exosomal miRNA expression of late onset acute graft-versus-host disease in allogenic hematopoietic stem cell transplantation. The 79th Annual Meeting of Japanese Society of Hematology (JSH2017) (2017.10.20-22) Tokyo
4. Saitoh Y, Azuma K, Imanishi S, Katagiri S, Suguro T, Yoshizawa S, Akahane D, Fujimoto H, Gotoh M, Ito Y, Ohyashiki JH, Ohyashiki K: Significance of TCR rearrangement of bone marrow in extranodal NK/T cell lymphoma. The 79th Annual Meeting of Japanese Society of Hematology (JSH2017) (2017.10.20-22) Tokyo
5. Imanishi S, Takahashi R, Katagiri S, Umezu T, Kobayashi C, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Teriflunomide, a de novo pyrimidine synthesis inhibitor, prevents 5-azacytidine resistance. The 79th Annual Meeting of Japanese Society of Hematology (JSH2017) (2017.10.20-22) Tokyo
6. Kubota S*, Tokunaga K*, Oshima M*, Umezu T, Kanai A*, Tan KT*, Yang H*, Iwanaga E*, Aso N*, Maeda T*, Iwama A*, Ohyashiki K, Sashida G*: RUNX2 super enhancer promotes the development of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. The 79th Annual Meeting of Japanese Society of Hematology (JSH2017) (2017.10.20-22) Tokyo
7. 小澤ひとみ、梅津 知宏、小林 千晶、東 剣虹、今西 哲、大屋敷純子：多発性骨髄腫細胞の浸潤様式の解明を目的とした *in vitro* および *in vivo* モデル系の構築。第 179 回東京医科大学医学会総会 (2017.11.4) 東京
8. 内山のぞみ、梅津 知宏、小林 千晶、東 剣虹、今西 哲、大屋敷純子：多発性骨髄腫細胞の低酸素応答性に関する lncRNA の解析。第 179 回東京医科大学医学会総会 (2017.11.4) 東京
9. 鈴木 未来、梅津 知宏、吉澤成一郎、赤羽 大悟、田中 裕子、小林 千晶、東 剣虹、今西 哲、大屋敷一馬、大屋敷純子：多発性骨髄腫細胞の増殖に影響を与える骨髄間質由来因子の同定。第 179 回東京医科大学医学会総会 (2017.11.4) 東京
10. 山根 順子*、油谷 幸代*、今西 哲、赤沼 宏美*、永野 麗子*、加藤 毅*、曾根 秀子*、大迫誠一郎*、藤渕 航*：ヒト ES 細胞を用いた高精度の化合物予測システムの構築。日本薬学会第 137 年会 (2017.3.24-27) 仙台

【特許申請】

1. 発明の名称：がんの罹患の可能性の試験方法およびそれに用いる試験試薬
 発明者：大屋敷純子、梅津 知宏
 出願人：学校法人 東京医科大学
 出願日：2017 年 4 月 20 日
 出願番号：特願 2017-083898

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 文部科学省・私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（平成 25 年度～平成 29 年度）
獲得者名：大屋敷純子（代表）
研究課題：生体分子情報による次世代型がん個別最適化治療の開発（事業番号：S1311016）（研究代表者：大屋敷純子）
当該年度研究補助金：30,000,000 円
2. 文部科学省・私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（平成 27 年度～平成 31 年度）
獲得者名：梅津知宏（分担）
研究課題：RNA メタボロームによる細胞内小胞体の解明に基づいた革新的がん治療の開発（事業番号：S1511011）（研究代表者：黒田 雅彦）
当該年度研究補助金：1,000,000 円
3. 平成 29 年度文部科学省 科学研究費 基盤研究（C）
獲得者名：大屋敷純子（代表）
研究課題：骨髄間質細胞由来機能強化型改変エクソソームによる多発性骨髄腫の新規治療法開発（事業番号：16K07183）（研究代表者：大屋敷純子）
当該年度研究補助金：1,300,000 円
4. 平成 29 年度文部科学省 科学研究費 基盤研究（B）
獲得者名：大屋敷純子（分担）
研究課題：エクソソーム解析系に基づく造血器腫瘍の新規診断法の開発（事業番号：15H04303）（研究代表者：大屋敷一馬）
当該年度研究補助金：700,000 円
5. 平成 29 年度文部科学省 科学研究費 基盤研究（B）
獲得者名：梅津 知宏（分担）
研究課題：エクソソーム解析系に基づく造血器腫瘍の新規診断法の開発（事業番号：15H04303）（研究代表者：大屋敷一馬）
当該年度研究補助金：600,000 円
6. 平成 29 年度文部科学省 科学研究費 基盤研究（C）
獲得者名：梅津 知宏（代表）
研究課題：間質由来エクソソームの加齢性変化が関与するがん間質の新規発生機序の解明（事業番号：15K06841）（研究代表者：梅津知宏）
当該年度研究補助金：1,100,000 円
7. 平成 29 年度文部科学省 科学研究費 若手研究（B）
獲得者名：今西 哲（代表）
研究課題：骨髄異形成症候群の薬剤不応性・耐性を応答性に導き、耐性化を防ぐ新規治療戦略の開発（事業番号：16K19186）（研究代表者：今西 哲）
当該年度研究補助金：1,400,000 円

8. 平成 29 年度文部科学省 科学研究費 若手研究 (B)
 獲得者名：小林 千晶 (代表)
 研究課題：エクソソーム含有テロメア RNA 定量系による血液中がんバイオマーカー測定法の開発 (事業番号：17K15656) (研究代表者：小林 千晶)
 当該年度研究補助金：800,000 円
9. 平成 29 年度文部科学省 科学研究費 若手研究 (B)
 獲得者名：東 剣虹 (代表)
 研究課題：造血器腫瘍の薬剤耐性における、小分子 RNA によるクロマチン制御の役割の解明 (事業番号：17K15760) (研究代表者：東 剣虹)
 当該年度研究補助金：1,600,000 円
10. 武田科学振興財団 医学系研究奨励金 平成 27 年度採択
 獲得者名：今西 哲 (代表)
 研究課題：クロマチン制御と DNA 修復のリンクにおける BET ファミリーの役割の解明 (研究代表者：今西 哲)
 当該年度研究補助金：2,000,000 円

【学生教育】

1. 大屋敷純子：東京医科大学・医学部・医学科 3年 臨床遺伝学「多因子遺伝」(2017.2.9)
2. 大屋敷純子：東京医科大学・医学部・看護学科 4年 遺伝学「多因子遺伝」(2017.5.19)
3. 大屋敷純子：東京医科大学・大学院 分子病態学特論「遺伝子病の分子基盤」(2017.4.13)
4. 大屋敷純子：東京医科大学・大学院 分子病態学特論「遺伝子と疾患：メンデル遺伝」(2017.4.20)
5. 大屋敷純子：東京医科大学・大学院 分子病態学特論「遺伝子と疾患：多因子遺伝」(2017.4.27)
6. 大屋敷純子：東京医科大学・大学院 分子病態学特論「がん分子病態の最新研究」(2017.6.1)
7. 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」(2017.6.8)

【学術関連広報活動およびその他】

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

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

【研究スタッフ】

教授 (部門長)	中島 利博
講師	藤田 英俊
講師	荒谷 聡子 (医師・学生・研究者支援センター)
研究員	柴田 勝一郎
客員研究員	中島 若巳
客員研究員	佐藤 幸男
大学院生	横田 真穂 (修士課程・1年生)
書記	山内 早有里

【研究概要】

我々はこれまで人類が経験したことのない超高齢化社会と飽食の時代を迎え、国民の大きな関心は健康的で活動的な生活であり、それを阻む代表的な病態がロコモティブシンドロームとメタボリックシンドロームであることは周知の事実である。関節痛を訴える患者数は全国で約 800 万人、線維筋痛症に代表される慢性疼痛を自覚している方が 250 万人、関節リウマチ (RA) は 80 万人、肥満に関しては成人の男性約 30 %、女性約 20 % と推定され、医療政策上今世紀の最大の問題となっている。上記のような国民の負託に応えるため、当研究室では運動器を中心とした炎症性疾患に着目し研究を行ってきた。今年度は、ユビキチン化酵素シノビオリンと糖代謝・筋萎縮・うつ病との関連について解析を行った。

【研究内容】

1. シノビオリン欠損マウスの解析

RA は Quality of life を脅かす代表的な疾患であり、科学的、かつ根治的な治療法確立のために病因・病態形成の全貌を明らかにすることが求められている。その病態に関しては、免疫応答異常、滑膜細胞の過剰増殖、骨・軟骨破壊、線維化などの病的なプロセスが相互作用し時空間的に多様な病態を呈しながら症状が進行することが知られている。当研究室では滑膜細胞の過剰増殖に着目して研究を進め、RA に関わる E3 ユビキチン化酵素としてシノビオリンを発見、機能解析を行ってきた。組織特異的シノビオリン欠損マウスを作製し、脂肪組織特異的欠損マウスを用いて RA だけでなく炎症性疾患のひとつである肥満との関与を明らかにしてきた。本年度は膵臓、筋肉特異的欠損マウスの解析を行い、シノビオリンが糖代謝や筋萎縮に関与することを見出した。

一方、うつ病は現在大きな社会的問題になっており、近年、運動が、抗鬱剤と同程度

以上に、うつ病に対して効果を示すことが明らかになりつつある。うつ病患者ではトリプトファンの代謝産物であるキヌレニンが上昇しており、運動によりキヌレニン代謝酵素 (KATs) が上昇しキヌレニンを代謝していることが明らかにされている。本年度、当研究室ではシノビオリンが KATs の発現を負に制御していることを発見し報告した。この結果からシノビオリンの抑制によりキヌレニン代謝の活性化できるのではないかと期待できる。

2. 中央アジアで蔓延するリウマチ性心疾患の分子疫学的研究

当研究室では 2006 年より中央アジアのキルギス共和国(以下、キルギス)において猛威を振るうリウマチ熱 (Rheumatic fever: RF) に関して海外調査研究を行ってきた。現在日本においてはほとんど見ることがなくなった RF であるが、中央アジア諸国においてははまだ患者数、およびその病因である溶連菌の感染頻度が高く、後遺症であるリウマチ性心疾患 (Rheumatic heart diseases : 以下、RHD) は当該地域での死因の過半数をしめる心不全の潜在的リスクファクターとなっている。本研究では科研費基盤 B (海外調査研究)、在キルギス日本大使館からの ODA、明美ちゃん基金をもとに首都ビシュケクに加えキルギス全土を網羅する地域で、RF/RHD の有無、聴打診、心電図、心エコーなどの理学的所見、溶連菌を中心とした細菌感染症の頻度、家族歴など疫学調査を行ってきた。この調査をもとに行っている RF/RHD 予防・治療の啓蒙活動により RF/RHD が減少へと転じている。またキルギスではリハビリテーションを行える医療機関が不足していることから、首都ビシュケク郊外に旧ソ連邦圏内では最大となる 256 床のリハビリテーション病院の建設を進めている。キルギス保険大臣との会談を行い、2018 年着工、キルギスの国家としての協力体制の構築、日本からの医療技術支援、医学教育施設としての認定について確約が得られた。これらの活動が評価され日本人として初めて、ユーラシア心臓病学会より学術メダルを授与された。

3. ミャンマーよりフェローシップの受け入れ

アジア太平洋リウマチ学会 (ASIA PACIFIC LEAGUE OF ASSOCIATIONS FOR RHEUMATOLOGY: APLAR) のフェローシップグラントによる留学生、ミャンマーのリウマチ科医師 Dr. Khin Thuzar Wynn の受け入れ行った。前半は医療機関においてエコーや地域医療などの研修を行い、8 月末～ 11 月の 3 ヶ月間当研究室において細胞培養、核酸、タンパク質の取り扱いなど基本的な研究技術について学んだ。また医師・学生・研究者支援センターの主催により本学においてセミナーを行い、ミャンマーの医療事情について紹介した。

【著書】

なし

【学術論文】

原著

1. Usui C*, Soma T*, Hatta K*, Aratani S, Fujita H, Nishioka K*, Machida Y*, Kuroiwa Y*, Nakajima T, Nishioka K*: A Study of Brain Metabolism in Fibromyalgia by Positron Emission Tomography. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 75: 120-127, 2017 (IF=4.361)
2. Aratani S, Fujita H, Yagishita N*, Yamano Y, Okubo Y, Nishioka K*, Nakajima T: Inhibitory effects of ubiquitination of synoviolin by PADI4. Mol. Med. Rep. 9: 9203-9209, 2017 (IF=1.559)

総説

1. 八木下尚子*, 中島利博: 「アレルギーの臨床」に寄せる-858- 「関節リウマチ発症因子シノビオリン」。アレルギーの臨床 37 (2): 94-100, 2017
2. 藤田英俊、中島利博: 医学用語解説 ゲノム編集技術。炎症と免疫 25 (2): 168-170, 2017
3. 八木下尚子*, 中島利博: 「アレルギーの臨床」に寄せる-885- 「関節リウマチ発症因子シノビオリン」。アレルギーの臨床 37 (9): 72-78, 2017
4. 黒岩義之*, 横田俊平、平井利明*, 中島利博, 中村郁朗*, 西岡久寿樹*: ヒト・パピローマ・ウィルスワクチン接種後の多彩な神経症候に関する病態考察 視床下部 L1 プロテノパチー仮説。自律神経 54 (2): 96-108, 2017

【学術刊行物】

研究報告

なし

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Nakajima T, Aratani S, Fujita H, Kuroiwa Y*, Usui C*, Yokota S, Nakamura I*, Nishioka K*: A study on our novel murine model of Humanpapillomavirus-associated Neuroimmunopathic Syndrome (HANS). 国際自律神経学会 ISAN2017 (2017.8.30-9.2) 名古屋
2. Nakajima T: Synoviolin as a novel factor for Rheumatoid Arthritis, chronic inflammation and metabolic disorders. 18th Myanmar Internal Medicine Conference 2017(in conjunction with 4th AFIM congress and 4th ACP Southeast Asian Chapter Meeting)(2017.10.1) Yangon
3. Fujita H, Aratani S, Yokota M and Nakajima T: Development of novel regulatory methods of mitochondrial functions. The 16th International Symposium on Advanced Technology (ISAT-16)(2017.11.1-2)東京

国内学会

1. 大西孝宏*、横田俊平、中島利博、西岡久寿樹*：HPV ワクチン関連神経免疫異常症候群（HANS）における outbreak peak に関する検討。第 61 回日本リウマチ学会 総会・学術集会（2017.4.20-22）福岡
2. 小松梨恵*、遊道和雄*、仁木久照*、西岡久寿樹*、中島利博、藤井亮爾*：SPAC11/SAAL1 が制御する CKD6 発現量の減少は RA 滑膜細胞の増殖を制御する。第 61 回日本リウマチ学会 総会・学術集会（2017.4.20-22）福岡
3. 中島利博：ユビキチン化酵素シノビオリンの発見から臨床応用。第 13 回日本臨床プロテオーム研究会（2017.5.13）東京
4. 荒谷聡子、藤田英俊、中島利博：リウマチ滑膜細胞のタンパク質の転写後修飾による二元的制御機構の解析。第 6 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム（2017.6.17）東京
5. 藤田英俊、荒谷聡子、横田真穂、中島利博：関節リウマチにおけるタンパク質分解ネットワークの解明。第 6 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム（2017.6.17）東京
6. 横田真穂、藤田英俊、荒谷聡子、中島利博：リウマチ滑膜細胞の増殖機構の解明。第 6 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム（2017.6.17）東京
7. 荒谷聡子：新規ヒトパピローマウイルスワクチン関連神経免疫異常症候群モデルマウスの樹立とその病態解析。第 18 回 運動器科学研究会（2017.9.1-2）広島
8. 藤田英俊：シノビオリンノックアウトマウスにおけるメタボローム解析。第 18 回 運動器科学研究会（2017.9.1-2）広島
9. 荒谷聡子、藤田英俊、黒岩義之*、臼井千恵*、横田俊平、中村郁郎*、西岡久寿樹*、中島利博：モデルマウスを用いたヒトパピローマウイルスワクチン関連神経免疫異常症候群の病態解析。日本線維筋痛症学会 第 9 回学術集会（2017.10.14-15）大阪
10. 西森美佐子*、中平律子*、山口結花*、梅原由加里*、荒谷聡子、中島若巳、北川中行*、中谷孝*、中島利博：線維筋痛症における関節超音波検査の活用法。日本線維筋痛症学会 第 9 回学術集会（2017.10.14-15）大阪
11. 薦田昭宏*、橋本聡子*、手島郁恵*、河野麻衣*、渡邊彩花*、中島若巳、中谷孝*、中島利博：当院における線維筋痛症の短期入院の痛み関連障害について。日本線維筋痛症学会 第 9 回学術集会（2017.10.14-15）大阪
12. 藤田英俊、荒谷聡子、横田真穂、中島利博：関節リウマチにおけるタンパク質分解ネットワークの解明。第 180 回東京医科大学医学会総会（2017.11.4）東京
13. 横田真穂、藤田英俊、荒谷聡子、中島利博：リウマチ滑膜細胞の増殖機構の解明。第 180 回東京医科大学医学会総会（2017.11.4）東京

【特許申請】

なし

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 平成 29 年度文部科学省・科学研究費補助金 基盤研究 B (海外学術調査)
獲得者名：中島利博 (代表)
研究課題：キルギスでのリウマチ熱蔓延の危険因子の分子疫学的解析と拠点集落でのその制圧の試み (事業番号：16H05845) (研究代表者：中島利博)
当該年度研究補助金：3,200,000 円
2. 平成 29 年度文部科学省・科学研究費補助金 基盤研究 B
獲得者名：中島利博 (代表)
研究課題：新規二元的ミトコンドリア制御系によるサルコペニアの病態研究 (事業番号：16H05157) (研究代表者：中島利博)
当該年度研究補助金：4,400,000 円
3. 平成 29 年度文部科学省・科学研究費補助金 基盤研究 C
獲得者名：中島利博 (分担)
研究課題：シノビオリンによる新規調節機構を介したリウマチ滑膜細胞の生理学的意義の解明 (事業番号：17K08675) (研究代表者：八木下尚子)
当該年度研究補助金：50,000 円
4. 平成 29 年度文部科学省・科学研究費補助金 基盤研究 C
獲得者名：中島利博 (分担)
研究課題：肩関節変性疾患の病態解明 (事業番号：15K10484) (研究代表者：谷口 昇)
当該年度研究補助金：60,000 円
5. 平成 29 年度文部科学省・科学研究費補助金 基盤研究 C
獲得者名：中島利博 (分担)
研究課題：非アルコール性脂肪性肝炎の肝線維化に対する Synovilion の役割の検討 (事業番号：15K09024) (研究代表者：中村郁夫)
当該年度研究補助金：100,000 円
6. 平成 29 年度文部科学省・私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
獲得者名：中島利博 (分担)
研究課題：機能性磁性ナノビーズ技術を基盤とする何治性疾患におけるタンパク質分解機構の解明と新規治療法の開発 (事業番号：S1411011) (研究代表者：宮澤 啓介)
当該年度研究補助金：5,000,000 円
7. 平成 29 年度文部科学省・科学研究費補助金 基盤研究 C
獲得者名：荒谷聡子 (代表)
研究課題：新規 HPV ワクチン関連神経免疫異常症候群モデルマウスを用いた病態発症機構の解析 (事業番号：17K08671) (研究代表者：荒谷聡子)
当該年度研究補助金：1,100,000 円

8. 平成 29 年度文部科学省・科学研究費補助金 基盤研究 B
獲得者名：荒谷聡子（分担）
研究課題：新規二元的ミトコンドリア制御系によるサルコペニアの病態研究（事業番号：16H05157）（研究代表者：中島利博）
当該年度研究補助金：500,000 円
9. 平成 29 年度文部科学省・科学研究費補助金 基盤研究 B
獲得者名：藤田英俊（分担）
研究課題：新規二元的ミトコンドリア制御系によるサルコペニアの病態研究（事業番号：16H05157）（研究代表者：中島利博）
当該年度研究補助金：300,000 円
10. 平成 29 年度文部科学省・科学研究費補助金 基盤研究 C
獲得者名：藤田英俊（分担）
研究課題：2 型糖尿病遺伝子 SLC16A11/13 のインスリン抵抗性における役割の解明（事業番号：16K08631）（研究代表者：原一雄）
当該年度研究補助金：100,000 円
11. 平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業
獲得者名：中島利博（分担）
研究課題：脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模施設研究（事業番号：H28-難治等(難)-一般-028）（研究代表者：富田哲也）
当該年度研究補助金：80,000 円
12. 平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金・新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
獲得者名：中島利博（分担）
研究課題：子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究（事業番号：H28-新興行政-一般-001）（研究代表者：池田修一）
当該年度研究補助金：200,000 円
13. 平成 29 年度ファイザー Academic Contributions
獲得者名：中島利博（代表）
研究課題：膠原病・類縁疾患に関する研究（研究代表者：中島利博）
当該年度研究補助金：500,000 円
14. 平成 29 年度エーザイ株式会社奨学寄付
獲得者名：中島利博（代表）
研究課題：慢性炎症性疾患におけるタンパク質の転写後修復制御メカニズムの解析（研究代表者：中島利博）
当該年度研究補助金：500,000 円

15. 平成 29 年度アツヴィ助成金

獲得者名：中島利博（代表）

研究課題：E3 ユビキチン化酵素シノビオリンおよびシトルリン化シグナルを基軸とした難治性関節リウマチの病因・病態メカニズムの解明（研究代表者：中島利博）

当該年度研究補助金：802,000 円

【学生教育】

1. 中島利博：東京医科大学・大学院医学研究科・修士課程 1 年「分子病態学持論」
2017 年 5 月 18 日、6 月 22 日、7 月 20 日
2. 中島利博：東京薬科大学・生命科学部 3 年「生命医科学特講」2017 年 7 月 1 日
3. 中島利博：東京医科大学・大学院医学研究科・博士課程共通基礎講義「グラント申請の書き方・研究資金の確保」2018 年 2 月 7 日、2 月 21 日、3 月 7 日

【セミナー】

1. 日医工株式会社 社内招聘勉強会
演題：RA 診断と治療
講師：中島利博
日時：2017 年 11 月 30 日 19 時 30 分～21 時
場所：ザ クラウンパレス新阪急高知

【学術関連広報活動およびその他】

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 副理事長
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：キルギス共和国 名誉領事
9. 中島利博：公益財団法人 日本リウマチ財団 評議員
10. 中島利博：一般財団法人 難病治療研究振興財団 評議員



第 6 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム（2017.6.17）にて発表
（横田真穂・修士課程 1 年）



ミャンマーからの留学生 Dr. Khin Thuzar Wynn（右から 2 人目）と

難病分子制御学部門 (Department of Molecular Regulation for Intractable Diseases)

【研究スタッフ】

兼任教授	西本 憲弘
兼任講師	村上 美帆
秘書	宮崎 悦子

【研究概要】

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

我々の研究室では、「ベンチからベッドサイドへ」そして「ベッドサイドからベンチへ」の合言葉をモットーに、最新のバイオインフォマティクス技術・ヒト人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cells; iPS 細胞) 技術を用いて、免疫難病の病態と発症メカニズムの研究を行っています。そして、新たな治療標的分子の同定や診断法の確立を目指しています。また、患者の臨床データベースを構築し、臨床研究に役立てようとしています。

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

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

我々の研究室は、大阪のほぼ中心に位置する心斎橋にあります。西本兼任教授が開設した大阪リウマチ・膠原病クリニックに併設されており、ベッドサイドで学んだ問題点を研究室にもどって研究する一方で、基礎的研究で明らかになったことを、臨床に応用するという双方向研究を行うには最適の環境が整っております。患者様の協力を得て、クリニックのスタッフと共同で臨床研究を行っています。

【研究内容】

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

関節リウマチの主病巣は骨髄であることが示唆され、免疫細胞の初期の増殖・分化の異常が病態形成に関与する可能性があります。従って、根治療法に結びつけるには、骨髄での初期分化異常の有無を明らかにせねばなりません。私達は特に単球系細胞に着目しました。単球系細胞は、免疫システムの調節のみならず骨代謝にも関わっており、その分化異常の有無を知ることは、関節リウマチの病因解明にとってきわめて重要です。この目的を達成するために、ヒト人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cells; iPS 細胞) の技術を応用しました。京都大学 iPS 細胞研究所の中畑龍俊先生、斎藤 潤先生らとの共同研究で、関節リウマチ患者から iPS 細胞を樹立し、in vitro で単球系細胞、さらには単球への分化を誘導することに成功しました。この系を用いて、関節リウマチの骨髄細胞の分化と機能の異常がどの段階で生じるかを検討したところ、単球系細胞への初期分化の過程で、CD14⁺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 細胞から多く分化されることを見出しました。現在、これらの異常がどのような遺伝的背景に由来するかを検討中です。また、iPS 細胞を用いて破骨細胞への分化実験系を樹立しました。現在、遺伝的な要因の関与について解析中です。加えて、中外製薬株式会社との産学共同研究で iPS 細胞から破骨細胞への分化過程における IL-6 の役割について研究を行っています。

2. DNA マイクロアレイを用いた免疫難病の病態解析と診断法の確立

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

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

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、バイオナイブの関節リウマチ患者において、TCZ 治療による T・B 細胞サブセットへの影響を検証するとともに、作用機序の違うアバタセプトと比較することで、TCZ による効果発現機序を明らかにすることを目的としています。そして最終的には、IL-6 阻害治療と T 細胞の活性化抑制治療を使い分ける方法の確立を目指しています。現在、大阪リウマチ・膠原病クリニックとの共同で本研究を実施しています。

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

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

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

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

【著書】

1. 西本憲弘：今日の治療指針 私はこう治療している。ベーチェット病(内科)。(株)医学書院, 846-848, 2017
2. 西本憲弘:成人スチル病診療ガイドライン 2017 年版.(株)診断と治療社, 76-93, 2017

【学術論文】（*印は学外）

原著

1. Terasaki Y*, Ikushima S*, Matsui S*, Hebisawa A*, Ichimura Y*, Izumi S*, Ujita M*, Arita M*, Tomii K*, Komase Y*, Owan I*, Kawamura T*, Matsuzawa Y*, Murakami M*, Ishimoto H*, Kimura H*, Bando M*, Nishimoto N, Kawabata Y*, Fukuda Y*, Ogura T*. Comparison of clinical and pathological features of lung lesions of systemic IgG4-related disease and idiopathic multicentric Castleman's disease. *Histopathology*. 2017 Jun;70(7):1114-1124.
2. Fujimoto S*, Koga T*, Kawakami A*, Kawabata H*, Okamoto S*, Mizuki M*, Yano S*, Ide M*, Uno K*, Yagi K*, Kojima T*, Mizutani M*, Tokumine Y*, Nishimoto N, Fujiwara H*, Nakatsuka SI*, Shiozawa K*, Iwaki N*, Masaki Y*, Yoshizaki K*. Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan. *Mod Rheumatol*. 2017 Sep 7:1-7.
3. Nakaoka Y*, Isobe M*, Takei S*, Tanaka Y*, Ishii T*, Yokota S*, Nomura A*, Yoshida S*, Nishimoto N. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov 30. pii: annrheumdis-2017-211878.
4. Hirao M*, Hashimoto J*, Tsuboi H*, Ebina K*, Nampei A*, Noguchi T*, Tsuji S*, Nishimoto N, and Yoshikawa H*. Total Ankle Arthroplasty for Rheumatoid Arthritis in Japanese Patients. A Retrospective Study of Intermediate to Long-Term Follow-up. *JBJS Open Access* : December 28, 2017 - Volume 2 - Issue 4 - p e0033

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Nakaoka Y*, Isobe M*, Takei S*, Tanaka Y*, Ishii T*, Yokota S*, Nomura A*, Yoshida S*, Nishimoto N. Efficacy and Safety of Subcutaneous to Tocilizumab in Japanese Patients with Refractory TAKAYASU Arteritis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop. Ito International Research Center. Toyko, Japan.2017.3.27.
2. Nakaoka Y*, Isobe M*, Takei S*, Tanaka Y*, Ishii T*, Yokota S*, Nomura A*, Yoshida S*, Nishimoto N. Long-Term Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients with Refractory Takayasu Arteritis Treated Continuously Over 52 Weeks: Results from Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial and Open-Label Extension in Japan. *ACR 2017*. San Diego.USA. 2017.11.3-8.
3. Funahashi K*, Yoshitama T*, Oyama T*, Sagawa A*, Katayama K*, Matsubara T*, Nishimoto N, Kiyokawa S*, Miyake N*, Nakamura A*, Oribe M*, Yoshida T*, Mitsuka T*, on behalf of Japanese Clinician Biologics Research Group. Survey on generic drugs (GE) and BIO-similar drugs (BIO-S) of patients with rheumatoid arthritis (RA) and their

doctors-cohort study of the Japanese clinician biologics research group. EULAR 2017. Madrid, Spain.2017.6.14 - 17.

国内学会

1. Yoshikazu Nakaoka*, Mituaki Isobe*, Syuji Takei*, Yoshiya Tanaka*, Tomonori Tshii*, Shumpei Yokota*, Akira Nomura*, Seitaro Yoshida*, Norihiro Nishimoto. A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial of Subcutaneous Tocilizumab in Patients with Refractory Takayasu Arteritis in Japan. 第81回日本循環器学会学術集会. 2017.3.18. 金沢都ホテル. 石川
2. 村上 美帆、栗谷 太郎*、西本 憲弘: IL-6阻害治療は関節リウマチ患者のCD154+ CD4+T細胞の割合を低下させる。第61回日本リウマチ学会総会・学術集会 (2017.4.20) 福岡
3. 関口 昌弘*、村上 孝作*、藤井 隆夫*、北野 将康*、松井 聖*、三木 健司*、横田 章*、橋本 英雄*、黒岩 孝則*、前田 恵治*、山本 相浩*、藤本 隆*、日高 利彦*、新名 直樹*、吉井 一郎*、大村浩一郎*、川人 豊*、西本 憲弘、三森 経世*、佐野 統* : ACPA陽性バイオナীব関節リウマチ患者に対するアバタセプトの関節破壊抑制効果-年齢別の比較検討 (ABROAD試験)。第61回日本リウマチ学会総会・学術集会 (2017.4.20) 福岡
4. 舟橋 恵子*、松原 司*、片山 耕*、吉玉 珠美*、小山 徹*、佐川 昭*、西本 憲弘、清川 重人*、三宅 信昌*、中村 明彦*、織部 元廣*、吉田 智彦*、三東 武司*、三浪三千男*、古妻 達夫*、今井 淳子*、牛尾 一康*、万波 健二*、西岡 洋右*、吉田 昌明*、生野 英祐* : 関節リウマチ (RA) 患者におけるジェネリック医薬品 (GE) ならびにバイオシミラー (BIO-S) に関するアンケート調査-実地医生物学的製剤研究会コホート研究。第61回日本リウマチ学会総会・学術集会 (2017.4.21) 福岡
5. 高橋 留美*、村上 美帆、小山 徹*、泉山 朋政*、吉玉 珠美*、佐川 昭*、中島 洋*、松原 司*、舟橋 恵子*、片山 耕*、三宅 信昌*、西間木友衛*、清川重人*、三東 武司*、織部 元廣*、宇田 慎一*、作田 建夫*、鈴木 王洋*、藤森 十郎*、中村 明彦*、近藤 正一*、吉田 智彦*、安倍 千之*、古妻 達夫*、今井 淳子*、西岡 洋右*、牛尾 一康*、万波 健二*、小島 敦*、西本 憲弘: リウマチ実地医にかかる患者のメトトレキサート服用のアドヒアランスは良い。第61回日本リウマチ学会総会・学術集会 (2017.4.21) 福岡
6. 西本 憲弘: 関節所見のとり方と診断の考え方。日本脊椎関節炎学会第27回学術集会 (2017.9.8) 高知

【特許申請】

なし

【公的・準公的研究費の取得】

1. 厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患政策研究事業））
獲得者：西本 憲弘（分担）
研究課題：脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模施設研究
当該年度研究補助金：80,000 円
2. 産学共同研究（中外製薬株式会社）
獲得者：西本 憲弘（代表）
研究課題：IL-6 の各種疾患における病態意義の解明
当該年度研究補助金：8,675,943 円
3. 奨学寄附金（中外製薬株式会社）
獲得者：西本 憲弘（代表）
研究課題：脊椎関節炎の病態メカニズムの解析に関する臨床的研究活動
当該年度研究補助金：1,000,000 円
4. 奨学寄附金（エーザイ株式会社）
獲得者：西本 憲弘（代表）
研究課題：脊椎関節炎の病態のメカニズム
当該年度研究補助金：1,000,000 円
5. 文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究（C）
獲得者：村上 美帆（代表）
研究課題：乾癬性関節炎におけるリンパ球機能とサイトカインプロファイルの解析
当該年度研究補助金：2,860,000 円

【学生教育】

1. 西本 憲弘：浜松医科大学、免疫学講義「免疫難病に対する IL-6 阻害治療 - from bench to bedside-」（2017.12.20）

【セミナー】

1. 第12回 Young Researchers in Advanced Rheumatology (YRAR)
演題：若手研究者による研究発表とディスカッションpart 2
座長：村上美帆（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任講師）
日時：2017年1月7日
場所：新大阪ワシントンホテルプラザ
2. Immunology Forum 2017 In OSAKA
パネルディスカッション：他科医に聞きたいこと
座長：西本 憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）

- 日時：2017年3月4日
場所：梅田スカイビル
3. DMARDs治療を考える会in 鳥取市
演題：RA治療における抗リウマチ薬の使い方
講師：西本 憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2017年3月15日
場所：ホテルモナーク鳥取
4. 大阪リウマチカンファレンス第40回記念講演会
演題：リウマチ医が知っておくべき骨南部腫瘍
座長：西本 憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2017年4月15日
場所：北浜フォーラム
5. 第6回実地医生物学的製剤研究会カンファレンス
演題：医療データとネットワーク管理
講師：西本 憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2017年4月21日
場所：福岡サンパレス
6. JCR2017アニュアルコースレクチャー
演題：ACL5 リウマチ足部変形の保存的治療（装具療法と運動療法）
座長：西本 憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2017年4月23日
場所：福岡サンパレス
7. 公益社団法人日本リウマチ友の会大阪支部 創立五十周年記念大会
演題：これだけは知っておきたい！生物学的製剤のお話
講師：西本 憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2017年5月14日
場所：大阪国際会議場
8. 第9回KOCS小児リウマチ研究会
演題：27歳で診断に至ったMuckle-Wells syndromeの1例
講師：西本 憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2017年6月3日
場所：ホテルレオパレス博多
9. 桜山RAとIL-6セミナー
演題：トシリズマブのPersonalized Medicine
講師：西本 憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2017年7月12日
場所：名古屋マリオットアソシアホテル

10. 第41回大阪リウマチカンファレンス
演題：遺伝統計学で迫る疾患病態解明とゲノム創薬
座長：西本 憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2017年8月5日
場所：北浜フォーラム
11. アクテムラ学術講演会～高安動脈炎、巨細胞性動脈炎～
演題：高安動脈炎に対するアクテムラの有効性・安全性
座長：西本 憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2017年9月23日
場所：グランドプリンス新高輪
12. Tocilizumab User' s Meeting 2017
演題：Tocilizumab皮下注射～投与間隔短縮オプションをいかに使いこなすか～
座長：西本 憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2017年10月5日
場所：ホテルグランヴィア大阪
13. DMARDsを語る会
演題：RA診療におけるcsDMARDs-作用機序から考えるイグランチモドの使い方-
講師：西本 憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2017年10月28日
場所：エーザイ株式会社大阪コミュニケーションオフィス
14. Expert Interactions in Clinical Intelligence(EICI)
演題：免疫から見た妊娠維持機構とその破綻
座長：西本 憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2017年10月29日
場所：帝国ホテル大阪
15. 第6回 RAとIL-6研究会
演題：Session 1「トシリズマブ投与下の重篤感染症発現時の前駆症状」
座長：西本 憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2017年11月11日
場所：Convention Room AP 新橋虎ノ門
16. 3rd Bio-Symposium Dermatology & Rheumatology
演題：リウマチ性疾患におけるIL-6阻害薬の有用性
講師：西本 憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2017年11月12日
場所：Convention Room AP 新橋虎ノ門

17. 群馬リウマチアカデミー
演題：IL-6の役割とIL-6受容体阻害の利点
講師：西本 憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2017年11月17日
場所：エルテナ高崎
18. Biologics Seminar in 城東
演題：バイオ医薬品の過去・現在・未来
講師：西本憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2017年11月22日
場所：グランドニッコー東京 台場
19. DMARDsを語る会 in 宮崎
演題：リウマチ診療におけるcsDMARDs～作用機序から考えるイグランチモドの使い方～
講師：西本 憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2017年11月25日
場所：宮崎観光ホテル
20. 第42回大阪リウマチカンファレンス
演題：制御性T細胞と自己免疫病
座長：西本 憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2017年12月16日
場所：北浜フォーラム

【学術関連広報活動およびその他】

1. 西本 憲弘：日本リウマチ学会 評議員
2. 西本 憲弘：日本炎症・再生医学会 評議員
3. 西本 憲弘：日本免疫学会 評議員
4. 西本 憲弘：日本臨床リウマチ学会 評議員
5. 西本 憲弘：日本リウマチ財団 登録医制度運営委員会
6. 西本 憲弘：第27回近畿リウマチ学会第27回学術大会 会長

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

【研究スタッフ】

教授	稲津	正人
客員教授	永田	良一
客員研究員	木苗	貴秀
客員研究員	井上	正範
客員研究員	武田	泉穂
大学院生	川合	柚衣子（修士課程2年生）
大学院生	石井	慶直（修士課程2年生）

【研究概要】

医薬品や医療機器開発の一端を担う大学において、研究者の研究成果を特許化し、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トランスレーショナルリサーチの推進により医療に貢献することが強く求められている。知的財産探索・技術移転部門では、トランスレーショナルリサーチを積極的に推進する基盤構築を進めている。新規医療技術の確立を目指し、東京医科大学における臨床研究や企業との共同研究を進めるうえで生じる様々な課題の解決を研究者の視点に立って支援を行なっている。

【研究内容】

1. コリン関連商品の開発

コリンは全ての細胞にとって重要な役割を果たすバイオフィクターの一つであり、細胞膜の主な構成成分であるフォスファチジルコリンやスフィンゴミエリンの合成に必須である。また、神経伝達物質であるアセチルコリンやメチル基共用体であるS-アデノシルメチオニンなどの前駆体としても利用されている。コリンは細胞内に取り込まれた後、生体にとって重要な分子へと代謝され、さまざまな生理機能に関与すると考えられている。したがって、コリンを利用するためには細胞内にコリンを取り込む必要がある。マウスにおいて、コリンが欠乏すると脱毛することが報告されており、育毛においてコリンが重要である可能性が考えられる。我々は、ヒト毛乳頭細胞を用いて、コリントランスポーターの取り込み機構の特徴とコリントランスポーターの分子の実体および細胞増殖との関連性を明らかにした。ヒト毛乳頭細胞は choline transporter-like protein1 (CTL1) および CTL2 が高発現していることを同定した。コリン欠乏培地にてヒト毛乳頭細胞を培養すると培養時間依存的に細胞数の減少と Caspase-3/7 活性の増大が観察

された。従って、コリン欠乏が脱毛と関連している可能性が考えられる。

そこで、コリンを補充することで育毛関連の商品開発が可能ではないかと考え、ヘアケア製品を開発しているライオン、アンファーと面談を行った。育毛剤市場は、大正製薬の一人勝ち状態であり、企業戦略上、現在はトーンダウンしており狭き門となっているとのことであった。リアップ以上の効果ある技術であるかどうか判断基準となっている。アンファーとの面談では、臨床研究の可能性について協議した。現在、返事待ちの状態である。

2. BIO tech 2018 第 15 回アカデミックフォーラム創薬・医療・バイオ 研究発表大会への参加支援

BIO tech 2018 は、世界中の医薬品メーカー、ライフサイエンス研究機器メーカー、試薬メーカー、バイオベンチャー、研究機関、国・自治体が先端バイオ技術を出展し、製品・技術の導入を目的に来場する研究者と出展社との間で、技術相談や商談が活発に行われるアジア最大のバイオ展・国際会議である。また同時に、大学・国公立研究所の研究者が口頭発表やポスター展示を通して、バイオ研究の成果発表を行うアカデミックフォーラム（創薬・医療・バイオ 研究発表大会）が開催される。このアカデミックフォーラムは、製薬メーカーやバイオテック企業など、来場者との間で共同研究・技術移転・ライセンスに関する打ち合わせが多数行われるなど、大学－企業間を中心とした実質的な産学連携・パートナーリング案件が多数生まれている。企業との連携に向け、数々の企業からオファーを獲得できる絶好の場である。このアカデミックフォーラムへの参加を学内に案内したところ、低侵襲医療開発総合センター健康増進・先制医療応用部門の杉本昌弘教授が発表することになった。産学連携のサポートをしていく予定である。

【著書】

1. なし

【学術論文】

原著

1. Masayuki Seki, Yuiko Kawai, Chikanao Ishii, Tsuyoshi Yamanaka, Masato Odawara and Masato Inazu. Functional analysis of choline transporters in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Mod Rheumatol.* 27, 995-1003, 2017 (IF=1.818)
2. Fumiaki Nagashima, Ryohta Nishiyama, Beniko Iwao, Yuiko Kawai, Chikanao Ishii, Tsuyoshi Yamanaka, Hiroyuki Uchino and Masato Inazu. Molecular and Functional Characterization of Choline Transporter-Like Proteins in Esophageal Cancer Cells and Potential Therapeutic Targets. *Biomol Ther.* doi:10.4062/biomolther.2017.113. 2017 (IF=2.075)

総説

1. 稲津 正人. 癌治療の新しい分子標的としての choline transporter-like proteins (CTLs). 東京医科大学雑誌, 75(1): 51-65, 2017
2. 岩尾 紅子、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. 東京医科大学雑誌, 75(1): 74-77, 2017

【学術刊行物】

研究報告

1. 木苗 貴秀, 稲津 正人. トランスレーショナルリサーチ推進部門の研究支援活動. 東京医科大学雑誌, 75(1): 165, 2017
2. 川合 柚衣子, 石井 慶直, 山中 力, 稲津 正人. ヒト毛乳頭細胞に発現するコリントランスポーターの機能解析および細胞生存との関連性について. 東京医科大学雑誌, 75(1): 153, 2017
3. 石井 慶直, 川合 柚衣子, 山中 力, 稲津 正人. 乾癬モデル細胞 HaCaT におけるコリントランスポーターの機能解析. 東京医科大学雑誌, 75(1): 152-153, 2017
4. Inazu M, Ishikawa T, Kawai Y, Ishii C, Hara D, Odawara M. Identification and functional analysis of choline transporter in the human immortalized hepatic cell line Fa2N-4. J. Pharmacol. Sci. 133(3): S237, 2017

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Inazu M, Nishiyama R, Yamanaka T. Functional expression of choline transporter-like proteins (CTLs/SLC44A) in human tongue cancer: A novel molecular target for tongue cancer therapy. 10th BioMedical Transporters Conference (2017.8.6-9) Switzerland.

国内学会

1. 稲津正人、石川卓也、川合柚衣子、石井慶直、原大知、小田原雅人. ヒト不死化肝細胞株 Fa2N-4 におけるコリントランスポーターの同定と機能解析. 第 90 回日本薬理学会年会 (2017. 3. 15-17) 長崎
2. 小林濤奈、重久理恵、鈴木僚一、長倉知輝、藤田陽介、原大知、降幡知巳*、稲津正人. ヒト不死化アストロサイトにおけるコリントランスポーターの機能解析. 第 12 回トランスポーター研究会年会 (2017. 7. 8-9)
3. 石川 卓也、稲津 正人. ヒト不死化肝細胞株におけるコリントランスポーターの機能解析第 12 回トランスポーター研究会年会 (2017. 7. 8-9)
4. 稲津正人. 細胞増殖と生存に対するコリントランスポーターCTLs/SLC44A の役割. 第 59 回歯科基礎医学会学術大会 アップデートシンポジウム (2017. 9. 16-18) 長野

5. 長倉知輝、藤田陽介、石川卓也、内野博之、降幡知巳*、稲津正人. ヒト不死化アストロサイトにおけるコリントランスポーターの機能解析および PKC による機能調節. 第2回黒潮カンファレンス (2017. 10. 28-29) 高知
6. 藤田陽介、長倉知輝、石川卓也、内野博之、稲津正人. ヒト神経幹細胞におけるコリントランスポーターの機能解析と自己複製能との関連性. 第2回黒潮カンファレンス (2017. 10. 28-29) 高知
7. 石川卓也、長倉知輝、藤田陽介、小田原雅人、稲津正人. ヒト不死化肝細胞株 Fa2N-4 におけるコリントランスポーターの機能解析および PKC による機能調節. 第2回黒潮カンファレンス (2017. 10. 28-29) 高知
8. Nagakura T, Fujita Y, Uchino H and Inazu M. Functional expression of choline transporters in human astrocytes and regulation of protein kinase C. 第180回東京医科大学医学会総会 (2017. 11. 4) 東京
9. Fujita Y, Nagakura T, Uchino H and Inazu M. Expression and functional characterization of choline transporters in human neural stem cells and its link to self-renewal system. 第180回東京医科大学医学会総会 (2017. 11. 4) 東京
10. Ishikawa T, Nagakura T, Fujita Y, Odawara M and Inazu M. Functional expression of choline transporters in human immortalized hepatic cell line Fa2N-4 and regulation of protein kinase C. 第180回東京医科大学医学会総会 (2017. 11. 4) 東京
11. 稲津正人. 中枢神経系におけるコリントランスポーターの役割. 医学総合研究所研究発表会 Annual Meeting 2017 (2017. 12. 27) 東京

【特許申請】

1. なし

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 平成 28 年度科学研究費助成事業 基盤研究(C) (一般)
 獲得者名：稲津 正人 (分担)
 研究課題：2 型糖尿病遺伝子 SLC16A11/13 のインスリン抵抗性における役割の解明
 (研究代表者：原 一雄)
 当該年度研究補助金：100,000 円
2. 平成 29 年度科学研究費助成事業 基盤研究(C) (一般)
 獲得者名：稲津 正人 (研究代表者)
 研究課題名：ドラッグ・リポジショニングによるコリントランスポーターを標的とした癌治療薬の開発
 当該年度研究補助金：金額 1,200,000 円

【学生教育】

1. 稲津正人：東京医科大学・医学科、薬理学「基本概念 III」(2017.10.17)
2. 稲津正人：東京医科大学・医学科、薬理学「麻酔薬」(2017.11.21)
3. 稲津正人：東京医科大学・医学科、薬理学「脂質異常症治療薬」(2017.11.28)
4. 稲津正人：東京医科大学・看護学科、臨床薬理学 全15コマ
5. 稲津正人：東京医科大学・大学院医学修士、「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」
6. 稲津正人：東京医科大学・大学院医学博士「知財マネジメントからの外部資金獲得」
7. 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」

【セミナー】

1. 第22回東京医科大学 医学総合研究所セミナー
演題：いま、透過電子顕微鏡で何が出来るか？-生物組織内での微量金属の分析-
講師：日本電子株式会社 TEM アプリ BioTeam、濱元 千絵子 氏
座長：医学総合研究所 教授 稲津 正人
中央校舎共同利用研究室 助手 國場 寛子
日時：2017年9月29日(金) 18:00~19:00
場所：東京医科大学病院 新教育研究棟3階 大教室
2. 第24回東京医科大学 医学総合研究所セミナー
演題：いま、走査電子顕微鏡で何が出来るか？-走査電子顕微鏡の生物試料への応用の現状-
講師：日本電子株式会社 SEM アプリ、山口 裕樹 氏
座長：医学総合研究所 教授 稲津 正人
物理学教室 准教授 増渕 伸一
日時：2017年11月20日(金) 17:00~18:30
場所：東京医科大学 基礎新館2階211講義室

【学術関連広報活動およびその他】

1. 稲津正人：神経行動薬理若手研究者の集い 世話人代表
2. 稲津正人：トランスポーター研究会 顧問
3. 稲津正人：公益社団法人 日本薬理学会 学術評議員

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

【部門スタッフ】

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

【活動概要】

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

【研究内容】

1. 相談対応

2017年4月から2018年3月の間に、15件の相談があり、うち2件は前年度からの継続案件であった。内訳を下表に示す。

内容	件数
解析手法	11
論文作成/校閲	3
研究デザイン	1
計	15

相談は部門のホームページにて受け付けている。例年同様、相談依頼を受けた後、基本的には対面での相談を実施した。対面の方が相応しい内容でも、急ぎ対応を要する場合には電話での相談を実施した。相談内容によってはメールのみで対応した。相談内容は解析手法に関するものが最も多く、基礎的な内容から検査診断能（ROC 解析）、モデル解析まで多岐にわたった。最近よく使われるようになった「傾向スコア」に関する質問もあった。本部門ではデータ解析や解析環境の提供は行っていない。本年度はどうしても解析支援をお願いしたいとの要望があり、大学と別途契約し、対応した。コンサルテーション開始以来続く傾向であるが、研究目的やリサーチクエスチョン（研究骨子）など、まずは研究骨格の確認から必要な質問が多かった。研究骨格に関するコンサルテーションの場合、研究背景の認識を同じくする必要があり、対面の方が効果的である。対面相談はお互いに時間と労力を要するが、論文投稿など、目的～解析方法～結果解釈まで、論理的一貫性の担保が求められる場合にはやはり有効な手段である。

2. 今後の活動に向けた検討課題

- ◆ 他の関連部門との連携
- ◆ 定期相談の実施（対面相談，リモート相談など）
- ◆ データ解析に関する基礎的かつ実践的なセミナーの実施

【学術論文】

原著

1. Kawaguchi M*, Matsudaira K*, Sawada T*, Koga T*, Ishizuka A*, Isomura T, Coggon D*: Assessment of potential risk factors for new onset disabling low back pain in Japanese workers: findings from the CUPID (cultural and psychosocial influences on disability) study. BMC Musculoskelet Disord. Aug 2;18(1):334. doi: 10.1186/s12891-017-1686-y, 2017 (IF=1.739)

【学術関連広報活動およびその他】

1. 「線維筋痛症診療ガイドライン 2017」ガイドライン作成委員会システマティックレビューチーム 編者：一般社団法人日本線維筋痛症学会／国立研究開発法人日本医療開発機構線維筋痛症研究班 出版社：日本医事新報社 発行日：2017年10月20日 第1版

臨床共同研究センター (Medical Research Center)

【研究スタッフ】

センター長	河島 尚志	(小児科学分野 主任教授)
副センター長	坪井 良治	(皮膚科学分野 主任教授)
副センター長/ 病理・画像部門管理者	佐藤 永一	(医学総合研究所 准教授)
分子細胞・生物部門管理者	中島 利博	(医学総合研究所 教授)
技術補佐員	平津 恵美	
	河西 智子	
	中村 香織	

【研究概要】

臨床共同研究センターは東京医科大学病院内に設置されており、西新宿キャンパスの研究者、特に業務に多忙な臨床系の研究者に対して、個別の研究室では調達が困難な大型機器や、特殊技法の利用機会を提供することによって研究活動の活性化を図っています。臨床各科の研究者の代表で構成される運営委員会が、研究の動向やニーズ、本学に存在するシーズを把握し、研究環境の整備計画、運営計画を策定しており、実務は医学総合研究所の教員が担当しています。各部門には管理者とともに技術員が配備されており、技術指導やサンプル処理、解析作業等に従事しています。

【研究内容】

蛍光多重染色法によるがん局所免疫反応の解析

病理・画像部門では、Tyramide Signal Amplification 法を用いた蛍光多重染色法と Liquid Crystal Tunable Filter を搭載した蛍光顕微鏡による観察によって、がん局所での複雑な免疫反応を包括的に解析しており、特に新規治療の治療効果の予測基準、適応の決定基準となりうるバイオマーカーの探索に力を入れている。

【学術論文】

原著

1. Doki N, Suyama M, Sasajima S, Ota J, Igarashi A, Mimura I, Morita H, Fujioka Y, Sugiyama D, Nishikawa H, Shimazu Y, Suda W, Takeshita K, Atarashi K, Hattori M, Sato E, Watakabe-Inamoto K, Yoshioka K, Najima Y, Kobayashi T, Kakihana K, Takahashi N, Sakamaki H, Honda K, Ohashi K. 2017. Clinical impact of pre-transplant gut microbial diversity on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 96: 1517-23

2. Enomoto A, Sato E, Yasuda T, Isomura T, Nagao T, Chikazu D. 2017. Intraepithelial CD8 (+) Lymphocytes as a Predictive Diagnostic Biomarker for the Remission of Oral Lichen Planus. *Hum Pathol*
3. Igari F, Sato E, Horimoto Y, Takahashi Y, Isomura T, Arakawa A, Kitano S, Saito M. 2017. Diagnostic Significance of Intratumoral CD8+ Tumor Infiltrating Lymphocytes in Medullary Carcinoma. *Hum Pathol*
4. Mori M, Funakoshi T, Kameyama K, Kawakami Y, Sato E, Nakayama E, Amagai M, Tanese K. 2017. Lack of XAGE-1b and NY-ESO-1 in metastatic lymph nodes may predict the potential survival of stage III melanoma patients. *J Dermatol* 44: 671-80
5. Murozono M, Miyashita R, Takeda A, Ynagita K, Sato E, Ogiwara Y. 2017. Co-administration of Cyclosporin A and Ondansetron decreases transient local cerebral ischemic injury in the mouse. *Neuro Endocrinol Lett* 38: 163-8
6. Nagase H, Takeoka T, Urakawa S, Morimoto-Okazawa A, Kawashima A, Iwahori K, Takiguchi S, Nishikawa H, Sato E, Sakaguchi S, Mori M, Doki Y, Wada H. 2017. ICOS+ Foxp3+ TILs in gastric cancer are prognostic markers and effector regulatory T cells associated with Helicobacter pylori. *Int J Cancer* 140: 686-95
7. Takamochi K, Takahashi F, Suehara Y, Sato E, Kohsaka S, Hayashi T, Kitano S, Uneno T, Kojima S, Takeuchi K, Mano H, Suzuki K. 2017. DNA mismatch repair deficiency in surgically resected lung adenocarcinoma: Microsatellite instability analysis using the Promega panel. *Lung Cancer* 110: 26-31
8. Takeoka T, Nagase H, Kurose K, Ohue Y, Yamasaki M, Takiguchi S, Sato E, Isobe M, Kanazawa T, Matsumoto M, Iwahori K, Kawashima A, Morimoto-Okazawa A, Nishikawa H, Oka M, Pan L, Venhaus R, Nakayama E, Mori M, Doki Y, Wada H. 2017. NY-ESO-1 Protein Cancer Vaccine With Poly-ICLC and OK-432: Rapid and Strong Induction of NY-ESO-1-specific Immune Responses by Poly-ICLC. *J Immunother*

【学会および研究会発表】

国内学会

1. 杉江 知治*、佐藤 永一、宮下 穰*、三上 芳喜*、山口 倫*、坂谷 貴司、小塚 祐司*、森谷 鈴子*、鈴木 栄治*、垣見 和宏*、森谷 卓也* : 乳腺癌微小環境におけるトリプルネガティブ乳癌の免疫応答。第 55 回日本癌治療学会学術集会 (2017.10.20-22) 横浜

2. 石川 孝、成井 一隆*、菅沼 伸康*、千島 隆司*、菅江 貞亨*、寺岡 冴子、山田 顕光*、海瀬 博史、山田 公人、浅岡真理子、佐藤 永一：薬物療法と手術療法の将来 手術省略のための術前化学療法の臨床研究 Cohort および Feasibility Study. 第 55 回日本癌治療学会学術集会 (2017.10.20-22) 横浜
3. 上中奈津希、山田 公人、海瀬 博史、河手 敬彦、宮原 か奈、寺岡 冴子、浅岡真理子、吉村 宜高、小林 則子、田島 祐、河本 敦夫、高橋 友紀、宮本 淑子、佐藤 永一、石川 孝：乳癌の腋窩リンパ節転移との鑑別が問題になった副乳癌の一例。第 27 回日本乳癌検診学会学術総会 (2017.11.10-11) 徳島
4. 久貝 奈津、吉村 宜高、小林 則子、田島 祐、齋藤 和博、徳植 公一、河手 敬彦、細永 真理、山田 公人、石川 孝、佐藤 永一：葉状腫瘍内に発生した非浸潤性乳管癌の一例。第 53 回日本医学放射線学会秋季臨床大会(2017.9.8-10) 松山
5. 上中奈津希、佐藤 永一、山田 公人、海瀬 博史、細永 真理、河合 佑子、河手 敬彦、宮原 か奈、上田 亜衣、寺岡 冴子、小暮真理子、川井 沙織、石川 孝：Non-luminal 乳がん術前化学療法効果予測因子の包括的多重蛍光染色法による探索。第 25 回日本裕癌学会学術総会 (2027.7.13-15) 福岡
6. 細永 真理、佐藤 永一、山田 公人、海瀬 博史、河合 佑子、河手 敬彦、寺岡 冴子、小暮真理子、上中奈津希、川井 沙織、緒方 昭彦、松村真由子、石川 孝：乳癌 HER2 不均一性が生物学的悪性度に与える影響。第 25 回日本裕癌学会学術総会 (2027.7.13-15) 福岡
7. 海瀬 博史、山田 公人、細永 真理、河手 敬彦、河合 佑子、宮原 か奈、上田 亜衣、寺岡 冴子、岡崎 美季、小暮真理子、上中奈津希、川井 沙織、河野 範男、佐藤 永一、石川 孝：センチネルリンパ節生検の術中迅速診断省略に向けた検討 Whole Node OSNA 法の結果解析より。第 25 回日本裕癌学会学術総会 (2027.7.13-15) 福岡
8. 川井 沙織、佐藤 永一、山田 公人、海瀬 博史、細永 真理、河合 佑子、河手 敬彦、寺岡 冴子、小暮真理子、上中奈津希、松村真由子、石川 孝：ホルモン陰性乳癌における術前化学療法後の遺残腫瘍局所での免疫反応の包括的解析。第 25 回日本裕癌学会学術総会 (2027.7.13-15) 福岡
9. 猪狩 史江*、佐藤 永一、堀本 義哉*、高橋 由佳*、磯村 達也、荒川 敦*、北野 滋久*、齊藤 光江*：蛍光多重染色法による乳癌腫瘍浸潤リンパ球の解析。第 25 回日本裕癌学会学術総会 (2027.7.13-15) 福岡
10. 浅岡 真理子、海瀬 博史、川井 沙織、上中 奈津希、寺岡 冴子、河合 佑子、河手 敬彦、細永 真理、山田 公人、佐藤 永一、成井 一隆*、山田 顕光*、千島 隆司*、石川 孝：初発・再発乳癌に対する化学療法(単独および併用療法)の新たな展開 手術省略のための術前化学療法の臨床研究 コホートおよびプロスペクティブ試験。第 25 回日本裕癌学会学術総会 (2027.7.13-15) 福岡

11. 杉江 知治*、佐藤 永一、宮下 穰*、三上 芳喜*、山口 倫*、坂谷 貴司*、小塚 祐司*、森谷 鈴子*、鈴木 栄治*、森谷 卓也*：免疫腫瘍学による新たな乳癌治療 乳癌における tumor infiltrating lymphocyte 検索の現状。第 25 回日本乳癌学会学術総会 (2027.7.13-15) 福岡
12. 大谷 明夫*、佐藤 永一：リンパ球浸潤のめだつ癌での PD-L1 発現解析(In situ expression of PD-L1 and its co-localization with PD-1+ cells in lymphocyte-rich cancers). 第 106 回日本病理学会総会 (2017.4.27-29) 東京
13. 戸野 泰孝*、石原 幹也*、宮原 慶裕*、白石 泰三*、佐藤 永一、影山 慎一*、片山 直之*、珠玖 洋 *、杉村 芳樹*：難治性尿路上皮がんおよび前立腺がんに対する CHP-NY-ESO-1 がんワクチンと MIS416 の併用療法の第 I 相臨床試験. 第 76 回日本癌学会学術総会 (2017.9.28-30) 横浜
14. ハ・ダンビ*、西川 博嘉*、杉山 大介*、前田 優香*、アティグベ・デニス*、佐藤 永一、種村 篤*、片山 一朗*、坂口 志文*：抗ヒト CTLA-4 モノクローナル抗体の新たなターゲット 制御性 T 細胞/アナジ CD8+T 細胞を介した免疫抑制. 第 76 回日本癌学会学術総会 (2017.9.28-30) 横浜
15. 小暮真理子、海瀬 博史、川井 沙織、上中奈津希、寺岡 冴子、河合 佑子、山田 公人、佐藤 永一、石川 孝：左乳癌(Luminal type)術後 12 年目、急速に全身転移(肝・骨・肺・皮膚・大腸・膵転移、腹膜播種)を来した異時両側性 HER 2 type 乳癌の 1 例。第 79 回日本臨床外科学会総会 (2017. 11. 23-25) 東京
16. 石川 孝、山田 顕光*、成井 一隆*、佐武 利彦*、小宮 貴子、田辺 美樹子、佐藤 永一、海瀬 博史、松村 一：乳房再建における一次再建 vs.二次再建 乳房切除後一次再建の癌治療としての安全性について。第 79 回日本臨床外科学会総会 (2017. 11. 23-25) 東京
17. 小林 則子、吉村 宜高、田島 祐、原田 大世、山田 隆文、荒木 洋一、齋藤 和博、徳植 公一、細永 真理、海瀬 博史、山田 公人、石川 孝、佐藤 永一：アポクリン乳癌の MRI 所見. 第 53 回日本医学放射線学会秋季臨床大会 (2017.9.8-10) 松山
18. 小林 則子、吉村 宜高、齋藤 和博、宮本 淑子、河本 敦夫、細永 真理、海瀬 博史、山田 公人、石川 孝、佐藤 永一、黒田 雅彦、徳植 公一：乳腺に発生した Giant cell tumor of borderline malignancy の 1 例. 第 27 回日本乳癌検診学会学術総会 (2017.11.10-11) 徳島

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 独立行政法人日本医療研究開発機構 日本医療研究開発機構研究費 平成 29 年度革新的がん医療実用化研究事業 日本発の革新的がん診断・治療薬の実用化に関する臨床研究
獲得者名：佐藤 永一 (分担)

研究課題：難治性肉腫に対するワクチン併用 TCR 遺伝子改変 T 細胞輸注療法の多施設共同医師主導治験（研究代表者：影山 慎一）

当該年度研究補助金：700,000 円

2. 独立行政法人日本医療研究開発機構 日本医療研究開発機構研究費 平成 29 年度革新的がん医療実用化研究事業 日本発の革新的がん診断・治療薬の実用化に関する臨床研究

獲得者名：佐藤 永一（分担）

研究課題：NY-ESO-1 抗原特異的 TCR 遺伝子導入 T リンパ球輸注による同種移植後再発難治性成人 T 細胞白血病リンパ腫を対象とした多施設共同臨床第 I 相医師主導治験（研究代表者：池田 裕明）

当該年度研究補助金：1,300,000 円

3. 独立行政法人日本医療研究開発機構 日本医療研究開発機構研究費 平成 29 年度革新的がん医療実用化研究事業 日本発の革新的がん診断・治療薬の実用化に関する臨床研究

獲得者名：佐藤 永一（分担）

研究課題：NY-ESO-1 抗原特異的 TCR 遺伝子導入 T リンパ球輸注による同種移植後再発難治性成人 T 細胞白血病リンパ腫を対象とした多施設共同臨床第 I 相医師主導治験（研究代表者：影山 慎一）

当該年度研究補助金：800,000 円

【セミナー】

1. 臨床共同研究センター 実験技術セミナー
演題：研究データ電子化の現状と将来展望「電子実験ノートの実際」
講師：都築なつみ（CTC ライフサイエンス）
日時：2017 年 2 月 1 日 15 時～16 時
場所：東京医科大学病院教育研究棟（自主自学館）902 号室
2. 臨床共同研究センター 実験技術セミナー
演題：STED 超解像顕微鏡
講師：野添 望（コーンズテクノロジー）
日時：2017 年 6 月 29 日 13 時～14 時
場所：東京医科大学病院教育研究棟（自主自学館）901 号室
3. 臨床共同研究センター 実験技術セミナー
演題：ダーマコン CRISPR/ Cas9 ゲノム編集試薬 活用セミナー
講師：大島 英之（ゼネラルエレクトリック）大木本 圭（LONZA）
日時：2017 年 9 月 7 日 15 時～16 時
場所：東京医科大学病院教育研究棟（自主自学館）第 2 セミナー室

4. 臨床共同研究センター 実験技術セミナー

演題：CLARITY 組織透明化システム

講師：西尾 将人（バイオリサーチセンター）

日時：2017年10月23日 14時～15時

場所：東京医科大学病院教育研究棟（自主自学館）第1セミナー室

中央校舎共同利用研究室 (Joint-Use Laboratories)

【研究スタッフ】

教授 (室長) 稲津 正人
助手 國場 寛子
兼任講師 吉濱 勲

【施設概要】

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

ホームページ : <https://jrcbms.jimdo.com>

【支援内容】

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

生物組織・細胞の内部構造を解析するのに必要な透過型電子顕微鏡と、表面・断面構造を解析するための走査型電子顕微鏡及び試料作成に必要な周辺機器が設置されている。学内外の研究者に門戸を開き、臨床・基礎医学的各分野で幅広く利用されている。また、必要な技術指導やサンプル処理等も行っている。また、電子顕微鏡関連のセミナーを2件行い、多くの研究者が電子顕微鏡による形態観察を取り入れた研究を行って頂くことを目的とした。

2. 組織培養室 (Tissue Culture Section)

組織培養室は、細胞培養に必要なクリーンベンチやCO₂インキュベーター等が設置されている。さらに、細胞の形態や機能解析および遺伝子発現解析など様々な機器が整備されており、基礎医学研究を推進する場として利用できる。

本年度は、30名の利用申請があり、細胞培養、遺伝子解析、免疫染色等の研究に利用して頂いた。今後、老朽化している機器をリニューアルして行く第一弾として、本年度はCO₂インキュベーターの整備を行なった。

【学術論文】

原著

1. Yamane M., Moriya S., Kokuba H. Visualization of ceramide channels in lysosomes following endogenous palmitoyl-ceramide accumulation as an initial step in the induction of necrosis, *Biochem Biophys Rep.* 11:174-181, 2017

【学会および研究会発表】

国内学会

1. 國場 寛子、村井 則子*：妊娠ホホジロサメ子宮の超微構造。第149回電子顕微鏡技術研究会(2017.9.2) 東京
2. 國場 寛子、吉濱 勲、村井 則子*、相馬 廣明*、藤田 浩司、峯尾松一郎、佐藤 圭一*、戸田 実*、中村 將*、内田 詮三*：ホホジロザメ妊娠子宮の特異な微細構造。第25回日本胎盤学会学術集会(2017.11.24-25) 雲仙

【セミナー】

1. 第22回東京医科大学 医学総合研究所セミナー
演題：いま、透過電子顕微鏡で何が出来るか？-生物組織内での微量金属の分析-
講師：日本電子株式会社 TEM アプリ BioTeam、濱元千絵子 氏
座長：医学総合研究所 教授 稲津 正人
中央校舎共同利用研究室 助手 國場 寛子
日時：2017年9月29日(金) 18:00~19:00
場所：東京医科大学病院 新教育研究棟3階 大教室
2. 第24回東京医科大学 医学総合研究所セミナー
演題：いま、走査電子顕微鏡で何が出来るか？-走査電子顕微鏡の生物試料への応用の現状-
講師：日本電子株式会社 SEM アプリ、山口 裕樹 氏
座長：医学総合研究所 教授 稲津 正人
物理学教室 准教授 増淵 伸一
日時：2017年11月20日(金) 17:00~18:30
場所：東京医科大学 基礎新館2階 211 講義室

【学術関連広報活動およびその他】

1. 國場 寛子：電子顕微鏡技術研究会 世話人

共同利用研究施設 活動状況

【東京医科大学病院・臨床共同研究センター】

◆ 分子生物・細胞部門

研究支援サービスの種類	依頼件数	利用時間
MoFlo セルソート	27	35:50

共同利用設備の名称	型番	台数	使用人数	稼働時間数
セルアナライザー	BD FACS Verse	1	36	74:50
プレートリーダー	PerkinElmer (EnSpire)	1	170	133:40
ゲルイメージングシステム	BIO-RAD (ChemiDoc XRS+)	1	84	94:00
リアルタイム定量 PCR	Roche (LightCycler96System)	2	161	677:00
安全キャビネット	Panasonic (MHE-S1301A2)	3	222	235:30
バイオクリーンベンチ	Panasonic (MCV-B131F)	3	1163	1551:10
X線フィルム現像機	FUJIFILM (CEPROS Q)	1	337	388:20

◆ 病理・画像部門

研究支援サービスの種類	依頼件数	備考
パラフィンブロック作製	550	
凍結ブロック作製		
未染標本作製	6451	
HE 染色	1283	
その他染色	59	
免疫組織化学染色	676	

共同利用設備の名称	型番	台数	使用人数	稼働時間数
バーチャルスライドスキャナー	浜松ホトニクス (NanoZoomer-XR)	1	253	493:30
病理画像解析ソフト	CTC ライフサイエンス (Definiens Tissue Studio)	1	13	57:45
共焦点レーザー顕微鏡	Zeiss (LSM700)	1	76	154:00
レーザーマイクロダイセクション	Zeiss (PALM)	1	20	43:00
滑走式マイクローム	YAMATO (リトラーム REM710)	3	403	1087:00
クリオスタット	ThermoScientific (Microm HM550)	1	17	85:00

【東京医科大学・中央校舎共同利用研究室】

研究支援サービスの種類	依頼件数	備考
電顕サンプルの画像解析 (大学分)	88	
電顕サンプルの画像解析 (茨城医療センター分)	24	
組織培養室の利用登録者	30	

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

【研究スタッフ】

教授（代表）	稲津	正人
客員教授	山中	力
大学院生	藤田	陽介（麻酔科学分野、博士課程2年生）
大学院生	長倉	知輝（麻酔科学分野、博士課程2年生）
大学院生	石川	卓也（糖尿病代謝内分泌リウマチ膠原病内科、博士課程3年生）
学部生	原	大知（医学科5年生）
学部生	小林	滢奈（看護学科2年生）
学部生	重久	理恵（看護学科2年生）
学部生	鈴木	僚一（看護学科2年生）

【研究概要】

主な研究分野は、バイオフィクターであるコリンを輸送するコリントランスポーターと各種疾病との関連性について研究を推進している。コリンは、主に食事からの摂取により生体内に供給され、様々な細胞機能に関与している。コリンの欠乏は、様々な疾患を誘発することも知られており、予防医学の対象となる研究分野である。コリンは、生体の全ての細胞にとっての必須分子であり、細胞膜の構成成分であるリン脂質の前駆体および神経伝達物質であるアセチルコリンの前駆体として利用されています。また、メチル基共与体の S-アデノシルメチオニンなどの生成にも関与しており、DNA やヒストンのメチル化などのエピジェネティクス制御との関連性が注目されている。これまでの我々の研究により、細胞増殖とコリントランスポーターとの関連性が明らかになり、細胞増殖異常を伴う様々な疾患の疾病におけるコリントランスポーターの役割を明らかにしてきた。2017 年は3つの新たな研究テーマについて着手した。1) ヒト不死化アストロサイトにおけるコリントランスポーターの機能解析および PKC による機能調節。2) ヒト神経幹細胞におけるコリントランスポーターの機能解析と自己複製能との関連性。3) ヒト不死化肝細胞株 Fa2N-4 細胞におけるコリントランスポーターの機能解析および PKC による機能調節。

【研究内容】

1. ヒト不死化アストロサイトにおけるコリントランスポーターの機能解析および PKC による機能調節

ヒトアストロサイトは血液脳関門の構成細胞の一つであり、脳内の恒常性維持に強く関与している。近年、ヒトアストロサイトと中枢神経系疾患の病態形成との関連が注目

されてきた。一方、コリンはすべての細胞にとって必須の分子であり、アセチルコリンや S-アデノシルメチオニンの前駆物質として利用され、細胞膜の主要な構成成分であるホスファチジルコリンやスフィンゴミエリンの合成にも必須である。現在、ヒトアストロサイトにおけるコリン取り込み機構の特徴やコリントランスポーター機能は明らかになっていない。本研究では、ヒト不死化アストロサイトである HASTR/ci35 細胞を用いて、コリン取り込み機構の特徴とコリントランスポーターの分子実体を解明することを目的とした。

HASTR/ci35 細胞には、choline transporter-like proteins 1 (CTL1)、CTL2 の mRNA 及びタンパク質が高発現しており、CTL1 は細胞膜上、CTL2 はミトコンドリアに局在していた。HASTR/ci35 細胞へのコリン取り込みは単一のトランスポーターによって行われ、Na⁺非依存性かつ pH 依存性を示し、中間的親和性の取り込み機構であることが明らかになった。さらに、コリン取り込み阻害剤の hemichorinium-3 により濃度依存的に抑制された。ハイドロパシー解析により、CTL1 は 10 回膜貫通型のトランスポーターであると推定され、protein kinase C (PKC) によるリン酸化部位を多く認めた。Protein kinase C (PKC) 活性化剤の phorbol 12-myristate 13-acetate によりコリン取り込みは増強された。従って、HASTR/ci35 細胞の細胞膜上にはコリンとプロトンとの交換輸送を行う CTL1 が発現し、細胞外からのコリン取り込みを行い、PKC によって促進的に調節されていると考えられる。一方、CTL2 はミトコンドリアに局在していることから、S-アデノシルメチオニンの生成に関与していることが示唆される。

本研究は、麻酔科学分野大学院生の長倉知輝先生の学位研究である。

2. ヒト神経幹細胞におけるコリントランスポーターの機能解析と自己複製能との関連性

神経幹細胞は自己複製能と多分化能をもち、ニューロン、オリゴデンドロサイトおよびアストロサイトに分化することができる。近年、幹細胞を用いた神経変性疾患や神経損傷への治療応用には多くの注目を集めており、神経幹細胞機能のより深い理解が求められている。コリンは、第四級アンモニウムカチオンで全ての細胞に必須のバイオフィクターである。コリンは神経伝達物質のアセチルコリンの前駆体であり、エピジェネティクス機構に関与するメチル基供与体の S-アデノシルメチオニン (SAM) の前駆体でもある。また、細胞膜の主要な構成成分であるリン脂質のホスファチジルコリンやスフィンゴミエリンの合成にも利用されている。したがって、コリン取り込み機構は、この様な多彩な生理作用を発揮する律速段階の機能でありコリントランスポーターが担っている。本研究では、ヒト神経幹細胞(hNSC)におけるコリントランスポーターの機能解析と自己複製能との関連性について検討した。hNSC は、choline transporter-like protein 1 (CTL1) と CTL2 が高発現していた。一方、コリン作動性神経に発現している high-affinity choline transporter 1 の発現は検出できなかった。免疫染色により細胞内局在を検討した結果、CTL1 は細胞膜上に CTL2 は主にミトコンドリアに局在していた。hNSC におけるコリン取り込みは、ナトリウム非依存性、pH 依存性および単一のトランスポーター

により行われていることが明らかとなった。更に、コリン取り込み阻害薬である Hemicholinium-3 (HC-3)は、濃度依存的にコリン取り込みを阻害し、細胞生存の抑制と caspase-3/7 活性の増大が観察された。以上の結果より、hNSC には、 H^+ とコリンの交換輸送を行う CTL1 が細胞膜上に発現し細胞内へのコリン取り込みを担っていることが明らかとなった。この CTL1 を介したコリン取り込み機構は、神経幹細胞における自己複製能を制御する重要な役割を担っていると考えられる。一方、CTL2 はミトコンドリアに発現しており、ミトコンドリア内膜に存在するコリン酸化酵素と共役してエピジェネティクス制御を行っている可能性が示唆された。

本研究は、麻酔科学分野大学院生の藤田陽介先生の学位研究である。

3. ヒト不死化肝細胞株 Fa2N-4 細胞におけるコリントランスポーターの機能解析および PKC による機能調節

コリンは全ての動物細胞にとって重要なバイオフィクターであり、細胞膜の構成成分であるホスファチジルコリンやスフィンゴミエリンの合成に利用される。コリンの代謝は、コリンがコリントランスポーターを介して細胞内に流入することで始まり、主に肝臓で行われることが知られている。しかしながら、ヒト肝臓におけるコリンの取り込み機構やコリントランスポーターの分子の実体については十分に解明されていない。本研究では、ヒト不死化肝細胞である Fa2N-4 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およびその調節機構を解明することを目的とした。また、標的となるコリントランスポーターの推定膜モデルおよびコリン取り込み活性に関わるリン酸化シグナルの解明についても検討した。

Fa2N-4 細胞には choline transporter-like protein 1(CTL1)および CTL2 が高発現していた。CTL1 は細胞膜、CTL2 はミトコンドリアに局在していた。Fa2N-4 細胞へのコリン取り込み作用は、細胞外 pH の酸性化条件で抑制されアルカリ化条件で増強し、コリン取り込み阻害剤の hemicholinium-3(HC-3)添加によって濃度依存的に抑制された。HC-3 処置およびコリン欠乏は、細胞生存を低下させ Caspase-3/7 活性の増大を示した。ハイドロパシー解析により、CTL1 は 10 回膜貫通型のトランスポーターであると推定され、protein kinase C (PKC)によるリン酸化部位を多く認めた。これら解析結果を踏まえ、PKC 活性化剤の phorbol-12-myristate 13-acetate(PMA)のコリン取り込みへの影響を検討した結果、PMA 刺激によりコリン取り込みが増大した。

以上の結果より、Fa2N-4 細胞にはコリンとプロトンとの交換輸送を行う CTL1 が細胞膜上に発現し、CTL1 が細胞外コリンを取り込むと考えられた。この CTL1 を介するコリン取り込みは細胞生存に深く関与していると考えられる。また、CTL1 を介するコリン取り込みは、PKC により促進的に調節されていると考えられた。一方、CTL2 はミトコンドリアに局在しており、コリン酸化酵素がミトコンドリアの内膜に存在していることを踏まえると、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推察される。

本研究は、糖尿病代謝内分泌リウマチ膠原病内科大学院生の石川卓也先生の学位研究である。

【著書】

1. なし

【学術論文】

原著

1. Masayuki Seki, Yuiko Kawai, Chikanao Ishii, Tsuyoshi Yamanaka, Masato Odawara and Masato Inazu. Functional analysis of choline transporters in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Mod Rheumatol.* 27, 995-1003, 2017 (IF=1.818)
2. Fumiaki Nagashima, Ryohta Nishiyama, Beniko Iwao, Yuiko Kawai, Chikanao Ishii, Tsuyoshi Yamanaka, Hiroyuki Uchino and Masato Inazu. Molecular and Functional Characterization of Choline Transporter-Like Proteins in Esophageal Cancer Cells and Potential Therapeutic Targets. *Biomol Ther.* doi:10.4062/biomolther.2017.113. 2017 (IF=2.075)

総説

1. 稲津 正人. 癌治療の新しい分子標的としての choline transporter-like proteins (CTLs). *東京医科大学雑誌*, 75(1): 51-65, 2017
2. 岩尾 紅子, 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. *東京医科大学雑誌*, 75(1): 74-77, 2017

【学術刊行物】

研究報告

1. 木苗 貴秀, 稲津 正人. トランスレーショナルリサーチ推進部門の研究支援活動. *東京医科大学雑誌*, 75(1): 165, 2017
2. 川合 柚衣子, 石井 慶直, 山中 力, 稲津 正人. ヒト毛乳頭細胞に発現するコリントランスポーターの機能解析および細胞生存との関連性について. *東京医科大学雑誌*, 75(1): 153, 2017
3. 石井 慶直, 川合 柚衣子, 山中 力, 稲津 正人. 乾癬モデル細胞 HaCaT におけるコリントランスポーターの機能解析. *東京医科大学雑誌*, 75(1): 152-153, 2017
4. Inazu M, Ishikawa T, Kawai Y, Ishii C, Hara D, Odawara M. Identification and functional analysis of choline transporter in the human immortalized hepatic cell line Fa2N-4. *J. Pharmacol. Sci.* 133(3): S237, 2017

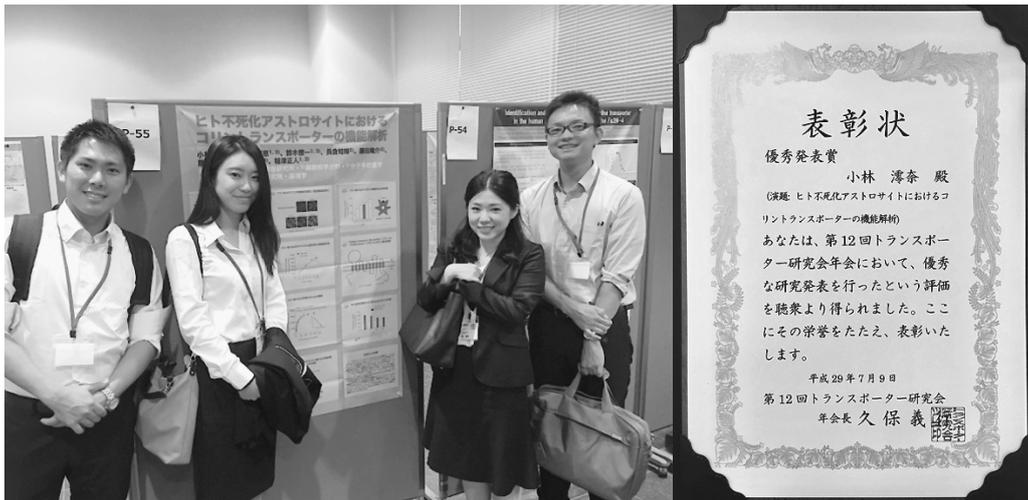
【学会および研究会発表】

国際学会

1. Inazu M, Nishiyama R, Yamanaka T. Functional expression of choline transporter-like proteins (CTLs/SLC44A) in human tongue cancer: A novel molecular target for tongue cancer therapy. 10th BioMedical Transporters Conference (2017.8.6-9) Switzerland.

国内学会

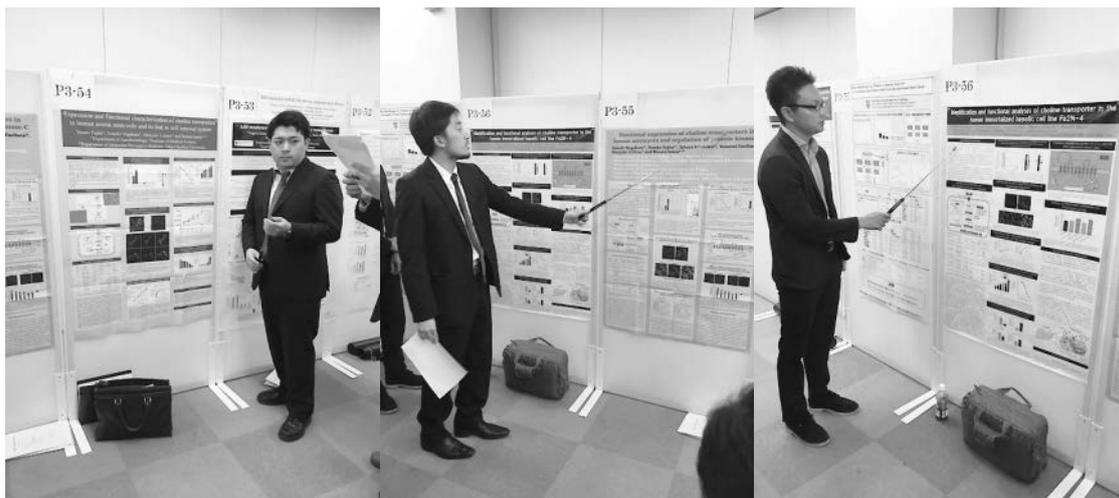
1. 稲津正人、石川卓也、川合柚衣子、石井慶直、原大知、小田原雅人. ヒト不死化肝細胞株 Fa2N-4 におけるコリントランスポーターの同定と機能解析. 第 90 回日本薬理学会年会 (2017. 3. 15-17) 長崎
2. 小林滯奈、重久理恵、鈴木僚一、長倉知輝、藤田陽介、原大知、降幡知巳*、稲津正人. ヒト不死化アストロサイトにおけるコリントランスポーターの機能解析. 第 12 回トランスポーター研究会年会 (2017. 7. 8-9)



第 12 回トランスポーター研究会年会にて優秀発表賞を受賞！
(左から、鈴木僚一、小林滯奈、重久理恵、石川 卓也)

3. 石川 卓也、稲津 正人. ヒト不死化肝細胞株におけるコリントランスポーターの機能解析第 12 回トランスポーター研究会年会 (2017. 7. 8-9)
4. 稲津正人. 細胞増殖と生存に対するコリントランスポーターCTLs/SLC44A の役割. 第 59 回歯科基礎医学会学術大会 アップデートシンポジウム (2017. 9. 16-18) 長野
5. 長倉知輝、藤田陽介、石川卓也、内野博之、降幡知巳*、稲津正人. ヒト不死化アストロサイトにおけるコリントランスポーターの機能解析および PKC による機能調節. 第 2 回黒潮カンファレンス (2017. 10. 28-29) 高知
6. 藤田陽介、長倉知輝、石川卓也、内野博之、稲津正人. ヒト神経幹細胞におけるコリントランスポーターの機能解析と自己複製能との関連性. 第 2 回黒潮カンファレンス (2017. 10. 28-29) 高知
7. 石川卓也、長倉知輝、藤田陽介、小田原雅人、稲津正人. ヒト不死化肝細胞株 Fa2N-4 におけるコリントランスポーターの機能解析および PKC による機能調節. 第 2 回黒潮カンファレンス (2017. 10. 28-29) 高知
8. Nagakura T, Fujita Y, Uchino H and Inazu M. Functional expression of choline transporters in human astrocytes and regulation of protein kinase C. 第 180 回東京医科大学医学会総会 (2017. 11. 4) 東京

9. Fujita Y, Nagakura T, Uchino H and Inazu M. Expression and functional characterization of choline transporters in human neural stem cells and its link to self-renewal system. 第 180 回東京医科大学医学会総会 (2017. 11. 4) 東京
10. Ishikawa T, Nagakura T, Fujita Y, Odawara M and Inazu M. Functional expression of choline transporters in human immortalized hepatic cell line Fa2N-4 and regulation of protein kinase C. 第 180 回東京医科大学医学会総会 (2017. 11. 4) 東京



第 180 回東京医科大学医学会総会にて英語で発表する大学院生。
(左から藤田陽介、長倉知輝、石川卓也)

11. 稲津正人. 中枢神経系におけるコリントランスポーターの役割. 医学総合研究所 研究発表会 Annual Meeting 2017 (2017. 12. 27) 東京

【特許申請】

1. なし

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 平成 28 年度科学研究費助成事業 基盤研究(C) (一般)
獲得者名：稲津 正人 (分担)
研究課題：2 型糖尿病遺伝子 SLC16A11/13 のインスリン抵抗性における役割の解明
(研究代表者：原 一雄)
当該年度研究補助金：100,000 円
2. 平成 29 年度科学研究費助成事業 基盤研究(C) (一般)
獲得者名：稲津 正人 (研究代表者)

研究課題名：ドラッグ・リポジショニングによるコリントランスポーターを標的
とした癌治療薬の開発

当該年度研究補助金：金額 1,200,000 円

【学生教育】

1. 稲津正人：東京医科大学・医学科、薬理学「基本概念 III」(2017.10.17)
2. 稲津正人：東京医科大学・医学科、薬理学「麻酔薬」(2017.11.21)
3. 稲津正人：東京医科大学・医学科、薬理学「脂質異常症治療薬」(2017.11.28)
4. 稲津正人：東京医科大学・看護学科、臨床薬理学 全15コマ
5. 稲津正人：東京医科大学・大学院医学修士、「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」
6. 稲津正人：東京医科大学・大学院医学博士「知財マネジメントからの外部資金獲得」
7. 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」

【セミナー】

1. 第22回東京医科大学 医学総合研究所セミナー
演題：いま、透過電子顕微鏡で何が出来るか？-生物組織内での微量金属の分析-
講師：日本電子株式会社 TEM アプリ BioTeam、濱元 千絵子 氏
座長：医学総合研究所 教授 稲津 正人
中央校舎共同利用研究室 助手 國場 寛子
日時：2017年9月29日(金) 18:00~19:00
場所：東京医科大学病院 新教育研究棟3階 大教室
2. 第24回東京医科大学 医学総合研究所セミナー
演題：いま、走査電子顕微鏡で何が出来るか？-走査電子顕微鏡の生物試料への応用の現状-
講師：日本電子株式会社 SEM アプリ、山口 裕樹 氏
座長：医学総合研究所 教授 稲津 正人
物理学教室 准教授 増淵 伸一
日時：2017年11月20日(金) 17:00~18:30
場所：東京医科大学 基礎新館2階211講義室

【学術関連広報活動およびその他】

1. 稲津正人：神経行動薬理若手研究者の集い 世話人代表
2. 稲津正人：トランスポーター研究会 顧問
3. 稲津正人：公益社団法人 日本薬理学会 学術評議員

未来医科学研究寄附講座 (Department of Future Medical Science)

【研究スタッフ】

教授（部門長）	中島 利博
講師	藤田 英俊
講師	荒谷 聡子（医師・学生・研究者支援センター）
客員教授	浅原 弘嗣
客員教授	山野 嘉久
客員教授	西田 圭一郎
客員教授	川原 幸一
客員教授	谷口 昇
客員准教授	清水 邦義
客員講師	石原 陽子
客員研究員	馬淵 洋
客員研究員	中谷 裕
書記	山内 早有里

【研究概要】

私達はシノビオリンを中心とした研究で得られた成果をより早く安全にそしてコストを軽減し世界の人々に還元・実用化することを目指しています。科学的裏付けのされた安全・安心を担保した創薬および機能性食品の開発に発展させることにより、安寧な国民の健康生活の増進、並びに近い将来訪れる国民の医療費負担の軽減につながることを期待しています。今年度は、現在大きな社会問題となっているうつ病に着目し、うつ病と関連することが報告されているキヌレニンの代謝にシノビオリンが関与することを見出しました。

【研究内容】

1. キヌレニン代謝機構の解析

うつ病は現在大きな社会的問題になっており、近年、運動が、抗鬱剤と同程度以上に、うつ病に対して効果を示すことが明らかになりつつあります。トリプトファンは、睡眠に重要なセロトニンなどに代謝されるとともに、肝臓にてキヌレニンにも代謝され、このキヌレニンが脳に輸送された後、さらに代謝されることで、脳内炎症やうつ症状と関連することが報告されています。実際、うつ症状や統合失調症などの患者においてキヌレニンの量が上昇していることがわかっています。最近、このキヌレニンが無毒のキヌレニン酸に代謝する酵素（KATs）が運動により上昇していることが示されています。

我々は、E3 ユビキチン化酵素シノビオリンがこの KATs の発現を負に制御していることを見出しました。すなわち、シノビオリンを抑制することで、キヌレニンが無毒のキヌレニン酸に代謝できる可能性があります。

【著書】

1. 西田圭一郎, 大橋俊孝*: 関節軟骨のイメージング. 第2章 基礎. 最新医学別冊 診断と治療の ABC. 変形性関節症. 田中 栄 企画, 最新医学社, pp58-63, 2017

【学術論文】

原著

1. Usui C*, Soma T*, Hatta K*, Aratani S, Fujita H, Nishioka K*, Machida Y*, Kuroiwa Y*, Nakajima T, Nishioka K*: A Study of Brain Metabolism in Fibromyalgia by Positron Emission Tomography. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 75: 120-127, 2017 (IF=4.361)
2. Aratani S, Fujita H, Yagishita N*, Yamano Y, Okubo Y, Nishioka K*, Nakajima T: Inhibitory effects of ubiquitination of synoviolin by PADI4. *Mol. Med. Rep.* 9: 9203-9209, 2017 (IF=1.559)
3. Sawada L*, Nagano Y*, Hasegawa A*, Kanai H*, Nogami K*, Ito S*, Sato T*, Yamano Y, Tanaka Y*, Masuda T*, Kannagi M*: IL-10-mediated signals act as a switch for lymphoproliferation in Human T-cell leukemia virus type-1 infection by activating the STAT3 and IRF4 pathways. *PLoS Pathog.* 13(9):e1006597, 2017.
4. Amen Y*, Arung ET*, Afifi MS*, Halim AF*, Ashour A*, Fujimoto R*, Goto T*, Shimizu K: Melanogenesis inhibitors from *Coix lacryma-jobi* seeds in B16-F10 melanoma cells. *Nat Prod Res.* 31: 2712-2718, 2017
5. Kohno T*, Hai-Bang T*, Zhu Q*, Amen Y*, Sakamoto S*, Tanaka H*, Morimoto S*, Shimizu K: Tubulin polymerization-stimulating activity of *Ganoderma* triterpenoids. *J Natural Med.* 71: 457-462, 2017
6. Kishikawa A*, Amen Y*, Shimizu K: Anti-allergic triterpenes isolated from olive milled waste. *Cytotechnology.* 69: 307-315, 2017
7. Amen A*, Zhu Q*, Tran HB*, Afifi MS*, Halim AF*, Ashour A*, Shimizu K: Partial contribution of Rho-kinase inhibition to the bioactivity of *Ganoderma lingzhi* and its isolated compounds: Insights on discovery of natural Rho-kinase inhibitors. *J Natural Med.* 71: 380-388, 2017
8. Hiraki E*, Furuta S*, Kuwahara R*, Takemoto N*, Nagata T*, Akasaka T*, Shirouchi B*, Sato M*, Ohnuki K*, Shimizu K: Anti-obesity activity of Yamabushitake (*Hericium erinaceus*) powder in ovariectomized mice, and its potentially active compounds. *J Natural Med.* 71: 482-491, 2017

9. Ibrahim F*, El-Deen AK*, El Abass SA*, Shimizu K: An eco-friendly green liquid chromatographic method for simultaneous determination of nicotinamide and clindamycin phosphate in pharmaceutical gel for acne treatment. *JFDA*. 25: 741-747, 2017
10. Zhu Q*, Amen YM*, Ohnuki K*, Shimizu K: Anti-influenza effects of *Ganoderma lingzhi*: An animal study. *J Funct Foods*. 34: 224-228, 2017
11. Tan H*, Sonam T*, Shimizu K: The potential of triterpenoids from loquat leaves (*Eriobotrya japonica*) for prevention and treatment of skin disorder. *Int J Mol Sci*. 18: E1030, 2017
12. Hu Y*, Tao L*, Tan H*, Zhang M*, Shimizu K, Zhang F*, Zhang C*: An active drimane-type lactone from *Polygonum jucundum* attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice through TLR4-MAPKs signaling pathway. *Inflammation*. 40: 1204-1213, 2017
13. Tamrakar S*, Nishida M*, Amen Y*, Tran HB*, Suhara H*, Fukami K*, Parajuli GP*, Shimizu K: Antibacterial activity of Nepalese wild mushrooms against *Staphylococcus aureus* and *Propionibacterium acnes*. *J. Wood Sci*. 63: 379-387, 2017
14. Mira A*, Elsherbiny N*, Alkhiary W*, Shebl A*, Tran H*, Shimizu K: Hepatoprotective activities of the methanol extract of *Angelica shikokiana* and isoeopoxypteryxin against hepatocellular carcinoma. *Indian J Pharm Sci*. 79: 576-584, 2017
15. Yusakul G*, Nuntawong P*, Sakamoto S*, Ratnatilaka Na Bhuket P*, Kohno T*, Kikkawa N*, Rojsitthisak P*, Shimizu K, Tanaka H*, Morimoto S*: Bacterial expression of a single-chain variable fragment (scFv) antibody against ganoderic acid A: A cost-effective approach for quantitative analysis using the scFv-based enzyme-linked immunosorbent assay. *Biol Pharm Bull*. 40: 1767-1774, 2017
16. Amen Y*, Zhu Q*, Tran HB*, Afifi MS*, Halim AF*, Ashour A*, Fujimoto R*, Goto T*, Shimizu K: Rho-kinase inhibitors from adlay seeds. *Nat Prod Res*. 1-5: 2017 (in press)
17. Sharaf El-Din MK*, Ibrahim F*, Kamal El-Deen A*, Shimizu K: Stability-indicating spectrofluorimetric method with enhanced sensitivity for determination of vancomycin hydrochloride in pharmaceuticals and spiked human plasma: Application to degradation kinetics. *JFDA*. 1-8: 2017 (in press)
18. Allam AE*, Nafady AM*, Nakagawa T*, Shimizu K: Effect of polyphenols from *Vicia faba* L on lipase activity and melanogenesis. *Nat Prod Res*. 1-6: 2017 (in press)
19. Takasugi K*, Nishida K, Natsumeda M*, Yamashita M*, Yamamoto W*, Ezawa K*: IL-6 is an independent predictive factor of drug survival after dose escalation of infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 22:1-9,2017 PMID: 28828944.
20. Machida T*, Nishida K, Nasu Y*, Nakahara R*, Ozawa M*, Harada R*, Horita M*, Takeshita A*, Kaneda D*, Yoshida A*, Ozaki T*: Inhibitory effect of JAK inhibitor on mechanical stress-induced protease expression by human articular chondrocytes. *Inflamm Res*. 27:2017

21. Kojima T*, Ishikawa H*, Tanaka S*, Haga N*, Nishida K, Yukioka M*, Hashimoto J*, Miyahara H*, Niki Y*, Kimura T*, Oda H*, Asai S*, Funahashi K*, Kojima M*, Ishiguro N*: Characteristics of functional impairment in patients with long-standing rheumatoid arthritis based on range of motion of joints: Baseline data from a multicenter prospective observational cohort study to evaluate the effectiveness of joint surgery in the treat-to-target era. *Mod Rheumatol.* 25:1-8:2017
22. Takigawa T*, Tanaka M*, Sugimoto Y*, Tetsunaga T*, Nishida K, Ozaki T*: Discrimination between Malignant and Benign Vertebral Fractures Using Magnetic Resonance Imaging. *Asian Spine J.* 11(3):478-483, 2017
23. Gion Y*, Iwaki N*, Takata K*, Takeuchi M*, Nishida K, Orita Y*, Tachibana T*, Yoshino T*, Sato Y*: Clinicopathological analysis of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders: Comparison of diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma types. *Cancer Sci.* 108(6):1271-1280, 2017
24. Nishida K, Hashizume K*, Ozawa M*, Takeshita A*, Kaneda D*, Nakahara R*, Nasu Y*, Shimamura Y*, Inoue H*, Ozaki T*: Results of Total Elbow Arthroplasty with Cementless Implantation of an Alumina Ceramic Elbow Prosthesis for Patients with Rheumatoid Arthritis. *Acta Med Okayama.* 71(1):41-47, 2017
25. Tetsunaga T*, Tetsunaga T*, Nishida K, Tanaka M*, Sugimoto Y*, Takigawa T*, Ozaki T*: Short-term outcomes of patients being treated for chronic intractable pain at a liaison clinic and exacerbating factors of prolonged pain after treatment. *J Orthop Sci.* 22(3):554-559, 2017
26. Kojima M*, Nakayama T*, Otani T*, Hasegawa M*, Kawahito Y*, Kaneko Y*, Kishimoto M*, Hirata S*, Seto Y*, Endo H*, Ito H*, Kojima T*, Nishida K, Matsushita I*, Tsutani K*, Igarashi A*, Kamatani N*, Miyasaka N*, Yamanaka H*: Integrating patients' perceptions into clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis in Japan. *Mod Rheumatol.* 25:1-6, 2017
27. Tetsunaga T*, Tetsunaga T*, Nishida K, Tanaka M*, Sugimoto Y*, Takigawa T*, Takei Y*, Ozaki T*: Denosumab and alendronate treatment in patients with back pain due to fresh osteoporotic vertebral fractures. *J Orthop Sci.* 22(2):230-236, 2017
28. Horita M*, Nishida K, Hashizume K*, Nasu Y*, Saiga K*, Nakahara R*, Machida T*, Ohashi H*, Ozaki T*: Resection versus joint-preserving arthroplasty for forefoot deformities in patients with rheumatoid arthritis. *Foot & Ankle Int.* 2017 (in press)
29. Kojima T*, Ishikawa H*, Tanaka S*, Haga N*, Nishida K, Yukioka M*, Shashimoto J*, Miyahara H*, Niki Y*, Kimura T*, Oda H*, Sasi S*, Funahashi K*, Kajima M*, Ishiguro N*: Validation and reliability of the Timed Up and Go test for measuring objective functional impairment in patients with long-standing rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Int J Rheum Dis.* (in press)

30. Kikuchi K*, Setoyama K*, Kawahara KI, Nagasato T*, Terashi T*, Ueda K*, Nakanishi K*, Otsuka S*, Miura N*, Sameshima H*, Hosokawa K*, Harada Y*, Shrestha B*, Yamamoto M*, Morimoto-Yamashita Y*, Kikuchi H*, Kiyama R*, Kamikokuryo C*, Tancharoen S*, Sakakima H*, Morioka M*, Tanaka E*, Ito T*, Maruyama I*: Edaravone, a Synthetic Free Radical Scavenger, Enhances Alteplase-Mediated Thrombolysis. *Oxid Med Cell Longev.* 2017:6873281,2017 doi: 10.1155/2017/6873281.
31. Yokoyama S*, Furukawa S*, Kitada S*, Mori M*, Saito T*, Kawakami K*, Izpisua Belmonte JC*, Kawakami Y*, Ito Y*, Sato T*, Asahara H: Analysis of transcription factors expressed at the anterior mouse limb bud. *PLoS One.* May 3:12(5),2017 e0175673.
32. Ito Y*, Inoue A*, Seers T*, Hato Y*, Igarashi A*, Toyama T*, Taganov K*, Boldin M*, Asahara H: Identification of targets of tumor suppressor microRNA-34a using a reporter library system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Apr 11;114(15):3927-3932, 2017
33. Kataoka K*, Matsushima T*, Ito Y*, Sato T*, Yokoyama S*, Asahara H: Bhlha9 regulates apical ectodermal ridge formation during limb development. *JBMM.* 2017(in press)
34. Hasei J*, Teramura T*, Takehara T*, Onodera Y*, Horii T*, Olmer M*, Hatada I*, Fukuda K*, Ozaki T*, Lotz M*, Asahara H: TWIST1 induces MMP3 expression through up-regulating DNA hydroxymethylation and promotes catabolic responses in human chondrocytes. *Sci Rep.* 21;7:42990, 2017
35. Nakasuji T*, Ogonuki N*, Chiba T*, Kato T*, Shiozawa K*, Yamatoya K*, Tanaka H*, Kondo T*, Miyado K*, Miyasaka N*, Kubota T*, Ogura A*, Asahara H: Complementary critical functions of Zfy1 and Zfy2 in mouse spermatogenesis and reproduction. *PLoS Genetics.* 23;13(1):e1006578, 2017
36. Koda N*, Sato T*, Shinohara M*, Ichinose S*, Ito Y*, Nakamichi R*, Kayama T*, Kataoka K*, Suzuki H*, Moriyama K*, Asahara H: Mohawk transcription factor regulates homeostasis of the periodontal ligament. *Development.* 15;144(2):313-320,2017
37. Asahara H, Inui M*, Lotz M*: Tendons and Ligaments: Connecting Developmental Biology to Musculoskeletal Disease Pathogenesis. *JBMR.*32(9):1773-1782, 2017 Review.
38. Miyata K*, Naito M*, Miyata T*, Mokuda S*, Asahara H: Bisulfite Sequencing for DNA Methylation Analysis of Primary Muscle Stem Cells. *Methods Mol Biol.*1668:3-13, 2017 Review.
39. Shiba D*, Mizuno H*, Yumoto A*, Shimomura M*, Kobayashi H*, Morita H*, Shimbo M*, Hamada M*, Kudo T*, Shinohara M*, Asahara H, Shirakawa M*, Takahashi S*: Development of new experimental platform 'MARS'-Multiple Artificial-gravity Research System-to elucidate the impacts of micro/partial gravity on mice. *Sci Rep.*7;7(1):10837, 2017.

40. Okuda K*, Kobayashi S*, Fukaya M*, Watanabe A*, Murakami T*, Hagiwara M*, Sato T*, Ueno H*, Ogonuki N*, Komano-Inoue S*, Manabe H*, Yamaguchi M*, Ogura A*, Asahara H, Sakagami H*, Mizuguchi M*, Manabe T*, Tanaka T*: CDKL5 controls postsynaptic localization of GluN2B-containing NMDA receptors in the hippocampus and regulates seizure susceptibility. *Neurobiol Dis.* 5. pii: S0969-9961(17):30154-7,2017.
41. Yachie N*, Natsume T*, Robotic crowd biology with Maholo LabDroids. *Nat Biotech.* (corresponding) 2017 Apr 11;35(4):310-312.
42. Matsui-Hasumi A*, Sato Y*, Uto-Konomi A*, Yamashita S*, Uehori J*, Yoshimura A*, Yamashita M*, Asahara H, Suzuki S*, Kubo M*: E3 ubiquitin ligases SIAH1/2 regulates hypoxia-inducible factor 1(HIF1)-mediated TH17 cell differentiation. *Int Immunol.* 1;29(3):133-143,2017
43. Ogino H*, Hisanaga A*, Kohno T*, Kondo Y*, Okumura K*, Kamei T*, Sato T*, Asahara H, Tsuiji H*, Fukata M*, Hattori M*: Secreted Metalloproteinase ADAMTS-3 Inactivates Reelin. *J Neurosci.* 22;37(12):3181-3191, 2017
44. Oba A*, Shimada S*, Akiyama Y*, Nishikawaji T*, Mogushi K*, Ito H*, Matsumura S*, Aihara A*, Mitsunori Y*, Ban D*, Ochiai T*, Kudo A*, Asahara H, Kaida A*: Miura M*, Tanabe M*, Tanaka S*: ARID2 modulates DNA damage response in human hepatocellular carcinoma cells. *J Hepatol.* 66(5):942-951, 2017
45. Saito T*, Hara S*, Tamano M*, Asahara H, Takada S*: Deletion of conserved sequences in IG-DMR at Dlk1-Gtl2 locus suggests their involvement in expression of paternally expressed genes in mice. *J Reprod Dev.* 16;63(1):101-109, 2017
46. Otero M*, Peng H*, El Hachem K*, Culley KL*, Wondimu EB*, Quinn J*, Asahara H, Tsuchimochi K*, Hashimoto K*, Goldring MB*: ELF3 modulates type II collagen gene (COL2A1) transcription in chondrocytes by Inhibiting SOX9-CBP/p300-driven histone acetyltransferase activity. *Connect Tissue Res.* 58(1):15-26, 2017
47. Inoue K*, Suenaga N*, Oizumi N*, Yamaguchi H*, Miyoshi N*, Taniguchi N, Munemoto M*, Egawa T*, Tanaka Y*: Humeral bone resorption after anatomic shoulder arthroplasty using an uncemented stem, *J Shoulder Elbow Surg,* 26:1984-1989, 2017
48. Tajima T*, Sekimoto T*, Yamaguchi N*, Taniguchi N, Kurogi S*, Maruyama M*, Chosa E*: Hemoglobin stimulates the expression of ADAMTS-5 and ADAMTS-9 by synovial cells: a possible cause of articular cartilage damage after intra-articular hemorrhage, *BMC Musculoskelet Disord,* 18: 449, 2017
49. Taniguchi N, D'Lima DD*, Suenaga N*, Ishida Y*, Lee D*, Goya I*, Chosa E*: Translation of the humeral head scale is associated with success of rotator cuff repair for large-massive tears, *BMC Musculoskelet Disord,* 18: 511, 2017

総説

1. 八木下尚子*, 中島利博:「アレルギーの臨床」に寄せる-858-「関節リウマチ発症因子シノビオリン」。アレルギーの臨床 37 (2): 94-100, 2017
2. 藤田英俊、中島利博:医学用語解説 ゲノム編集技術。炎症と免疫 25 (2): 168-170, 2017
3. 八木下尚子*, 中島利博:「アレルギーの臨床」に寄せる-885-「関節リウマチ発症因子シノビオリン」。アレルギーの臨床 37 (9): 72-78, 2017
4. 黒岩義之*, 横田 俊平、平井 利明*, 中島 利博, 中村 郁朗*, 西岡 久寿樹*: ヒト・パピローマ・ウィルスワクチン接種後の多彩な神経症候に関する病態考察 視床下部 L1 プロテノパチー仮説。自律神経 54 (2): 96-108, 2017
5. 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症に対するヒト化抗 CCR4 抗体療法開発の背景 神経治療学 34(4): 453-457, 2017
6. 八木下尚子*, 山野嘉久. HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」によるリアルワールドデータの活用 月刊 PHARMSTAGE 17(6):19-22, 2017
7. 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症の診断と治療 日本内科学会雑誌 106(7):1404-1409, 2017
8. 清水邦義, 吉村友里*, 中川敏法*, 松本清*, 鷲岡ゆき*, 羽賀栄理子*, 本傳晃義*, 中島大輔*, 西條裕美*, 藤田弘毅*, 渡邊雄一郎*, 岡本元一*, 井上伸史*, 安成信次*, 永野純*, 山田祐樹*, 岡本剛*, 大貫宏一郎*, 石川洋哉*, 藤本登留*: スギ材を内装材として使用した室内空間における揮発性成分の分析およびその季節変動 木材学会誌 63: 126-130, 2017
9. 奥田拓*, 中川敏法*, 村野朋哉*, 三好悠*, 亀井裕人*, 佐々木隆雄*, 三枝康弘*, 和田善行*, 湊俊司*, 阪井彰一*, 千里泰三*, 藤本登留*, 清水邦義: 乾燥処理がスギ板材の抽出成分に与える影響 中温乾燥によるテルペン類の量的変化 木材学会誌, 63: 204-213, 2017
10. 後藤純平*, 藤本良二*, 後藤孝洋*, 清水邦義, 大貫宏一郎*: ハトムギエキス未含有サプリメントを摂取することによる成人日本人女性の肌への影響 ランダム化・二重盲検・プラセボ対照比較試験 新薬と臨床 66: 771-781, 2017
11. 西田圭一郎: 変形性関節症に対する薬剤選択と治療の実際～エスフルルビプロフェン製剤を中心に～ 新薬と臨床 66(5): 55-59, 2017
12. 竹本美由紀*, 小野舞子*, 棗田将光*, 藤森美鈴*, 高杉幸司*, 江澤和彦*, 原田遼三*, 西田圭一郎: フット・ケアを要した関節リウマチ患者の足病変の定量化の試みと背景因子の関連 臨床リウマチ 29(1): 36-44, 2017
13. 西田圭一郎, 小橋靖子*, 鉄永倫子*: 関節リウマチの痛みと治療アプローチ 日本運動器疼痛学会誌 9: 7-14, 2017
14. 亀田秀人*, 西田圭一郎, 南木敏宏*, 渡辺彰*, 大島行哉*, 桃原茂樹*: 関節リウマチに対するセルトリズマブペゴルの安全性及び有効性: 使用成績調査の中間解析 日本臨床免疫学会誌 40(3), 196-205, 2017

15. 兼田大輔*, 西田圭一郎, 竹下歩*, 大橋秀基*, 尾崎敏文*, 堅山佳美*, 千田益生*, 中原龍一*, 那須義久*, 堀田昌宏*: 非接触三次元計測器を用いた新たな可動域計測法の考案 日本関節病学会雑誌 36(4): 481-487, 2017
16. 竹下歩*, 島村安則*, 西田圭一郎: 変形性肘関節症. 病態・経過でみる変形性関節症-どこで手術に踏み切るか- MB Orthopaedics 30(2): 19-27, 2017
17. 那須義久*, 坂口和輝*, 西田圭一郎: 人工指関節置換術とそのリハビリテーション Jpn J Rehabil Med. 54:191-194,2017;

【学術刊行物】

研究報告

なし

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Nakajima T, Aratani S, Fujita H, Kuroiwa Y*, Usui C*, Yokota S, Nakamura I*, Nishioka K*: A study on our novel murine model of Humanpapillomavirus-associated Neuroimmunopathic Syndrome (HANS). 国際自律神経学会 ISAN2017 (2017.8.30-9.2) 名古屋
2. Nakajima T: Synoviolin as a novel factor for Rheumatoid Arthritis, chronic inflammation and metabolic disorders. 18th Myanmar Internal Medicine Conference 2017(in conjunction with 4th AFIM congress and 4th ACP Southeast Asian Chapter Meeting)(2017.10.1) Yangon
3. Fujita H, Aratani S, Yokota M and Nakajima T: Development of novel regulatory methods of mitochondrial functions. The 16th International Symposium on Advanced Technology (ISAT-16)(2017.11.1-2)東京

国内学会

1. 大西孝宏*, 横田俊平、中島利博、西岡久寿樹*: HPV ワクチン関連神経免疫異常症候群 (HANS) における outbreak peak に関する検討。第 61 回日本リウマチ学会 総会・学術集会 (2017.4.20-22) 福岡
2. 小松梨恵*, 遊道和雄*, 仁木久照*, 西岡久寿樹*, 中島利博、藤井亮爾*: SPAC11/SAAL1 が制御する CKD6 発現量の減少は RA 滑膜細胞の増殖を制御する。第 61 回日本リウマチ学会 総会・学術集会 (2017.4.20-22) 福岡
3. 中島利博: ユビキチン化酵素シノビオリンの発見から臨床応用。第 13 回日本臨床プロテオーム研究会 (2017.5.13) 東京
4. 荒谷聡子、藤田英俊、中島利博: リウマチ滑膜細胞のタンパク質の転写後修飾による二元的制御機構の解析。第 6 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム (2017.6.17) 東京

5. 藤田英俊、荒谷聡子、横田真穂、中島利博：関節リウマチにおけるタンパク質分解ネットワークの解明。第 6 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム (2017.6.17) 東京
6. 横田真穂、藤田英俊、荒谷聡子、中島利博：リウマチ滑膜細胞の増殖機構の解明。第 6 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム (2017.6.17) 東京
7. 荒谷聡子：新規ヒトパピローマウイルスワクチン関連神経免疫異常症候群モデルマウスの樹立とその病態解析。第 18 回 運動器科学研究会 (2017.9.1-2) 広島
8. 藤田英俊：シノビオリンノックアウトマウスにおけるメタボローム解析。第 18 回 運動器科学研究会 (2017.9.1-2) 広島
9. 荒谷聡子、藤田英俊、黒岩義之*、臼井千恵*、横田俊平、中村郁郎*、西岡久寿樹*、中島利博：モデルマウスを用いたヒトパピローマウイルスワクチン関連神経免疫異常症候群の病態解析。日本線維筋痛症学会 第 9 回学術集会 (2017.10.14-15) 大阪
10. 西森美佐子*、中平律子*、山口結花*、梅原由加里*、荒谷聡子、中島若巳、北川中行*、中谷孝*、中島利博：線維筋痛症における関節超音波検査の活用法。日本線維筋痛症学会 第 9 回学術集会 (2017.10.14-15) 大阪
11. 薦田昭宏*、橋本聡子*、手島郁恵*、河野麻衣*、渡邊彩花*、中島若巳、中谷孝*、中島利博：当院における線維筋痛症の短期入院の痛み関連障害について。日本線維筋痛症学会 第 9 回学術集会 (2017.10.14-15) 大阪
12. 藤田英俊、荒谷聡子、横田真穂、中島利博：関節リウマチにおけるタンパク質分解ネットワークの解明。第 180 回東京医科大学医学会総会 (2017.11.4) 東京
13. 横田真穂、藤田英俊、荒谷聡子、中島利博：リウマチ滑膜細胞の増殖機構の解明。第 180 回東京医科大学医学会総会 (2017.11.4) 東京

【特許申請】

なし

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 平成 29 年度文部科学省・科学研究費補助金 基盤研究 B (海外学術調査)
 獲得者名：中島利博 (代表)
 研究課題：キルギスでのリウマチ熱蔓延の危険因子の分子疫学的解析と拠点集落でのその制圧の試み (事業番号：16H05845) (研究代表者：中島利博)
 当該年度研究補助金：3,200,000 円
2. 平成 29 年度文部科学省・科学研究費補助金 基盤研究 B
 獲得者名：中島利博 (代表)
 研究課題：新規二元的ミトコンドリア制御系によるサルコペニアの病態研究 (事業番号：16H05157) (研究代表者：中島利博)
 当該年度研究補助金：4,400,000 円

3. 平成 29 年度文部科学省・科学研究費補助金 基盤研究 C
獲得者名：中島利博（分担）
研究課題：シノビオリンによる新規調節機構を介したリウマチ滑膜細胞の生理学的意義の解明（事業番号：17K08675）（研究代表者：八木下尚子）
当該年度研究補助金：50,000 円
4. 平成 29 年度文部科学省・科学研究費補助金 基盤研究 C
獲得者名：中島利博（分担）
研究課題：肩関節変性疾患の病態解明（事業番号：15K10484）（研究代表者：谷口昇）
当該年度研究補助金：60,000 円
5. 平成 29 年度文部科学省・科学研究費補助金 基盤研究 C
獲得者名：中島利博（分担）
研究課題：非アルコール性脂肪性肝炎の肝線維化に対する Synovilion の役割の検討（事業番号：15K09024）（研究代表者：中村郁夫）
当該年度研究補助金：100,000 円
6. 平成 29 年度文部科学省・私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
獲得者名：中島利博（分担）
研究課題：機能性磁性ナノビーズ技術を基盤とする何治性疾患におけるタンパク質分解機構の解明と新規治療法の開発（事業番号：S1411011）（研究代表者：宮澤啓介）
当該年度研究補助金：5,000,000 円
7. 平成 29 年度文部科学省・科学研究費補助金 基盤研究 C
獲得者名：荒谷聡子（代表）
研究課題：新規 HPV ワクチン関連神経免疫異常症候群モデルマウスを用いた病態発症機構の解析（事業番号：17K08671）（研究代表者：荒谷聡子）
当該年度研究補助金：1,100,000 円
8. 平成 29 年度文部科学省・科学研究費補助金 基盤研究 B
獲得者名：荒谷聡子（分担）
研究課題：新規二元的ミトコンドリア制御系によるサルコペニアの病態研究（事業番号：16H05157）（研究代表者：中島利博）
当該年度研究補助金：500,000 円
9. 平成 29 年度文部科学省・科学研究費補助金 基盤研究 B
獲得者名：藤田英俊（分担）
研究課題：新規二元的ミトコンドリア制御系によるサルコペニアの病態研究（事業番号：16H05157）（研究代表者：中島利博）
当該年度研究補助金：300,000 円

10. 平成 29 年度文部科学省・科学研究費補助金 基盤研究 C
獲得者名：藤田英俊（分担）
研究課題：2 型糖尿病遺伝子 SLC16A11/13 のインスリン抵抗性における役割の解明（事業番号：16K08631）（研究代表者：原一雄）
当該年度研究補助金：100,000 円
11. 平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業
獲得者名：中島利博（分担）
研究課題：脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模施設研究（事業番号：H28-難治等(難)-一般-028）（研究代表者：富田哲也）
当該年度研究補助金：80,000 円
12. 平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金・新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
獲得者名：中島利博（分担）
研究課題：子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究（事業番号：H28-新興行政-一般-001）（研究代表者：池田修一）
当該年度研究補助金：200,000 円
13. 平成 29 年度ファイザー Academic Contributions
獲得者名：中島利博（代表）
研究課題：膠原病・類縁疾患に関する研究（研究代表者：中島利博）
当該年度研究補助金：500,000 円
14. 平成 29 年度エーザイ株式会社奨学寄付
獲得者名：中島利博（代表）
研究課題：慢性炎症性疾患におけるタンパク質の転写後修復制御メカニズムの解析（研究代表者：中島利博）
当該年度研究補助金：500,000 円
15. 平成 29 年度アッヴィ助成金
獲得者名：中島利博（代表）
研究課題：E3 ユビキチン化酵素シノビオリンおよびシトルリン化シグナルを基軸とした難治性関節リウマチの病因・病態メカニズムの解明（研究代表者：中島利博）
当該年度研究補助金：802,000 円

【学生教育】

1. 中島利博：東京医科大学・大学院医学研究科・修士課程 1 年「分子病態学持論」
2017 年 5 月 18 日、6 月 22 日、7 月 20 日
2. 中島利博：東京薬科大学・生命科学部 3 年「生命医科学特講」2017 年 7 月 1 日
3. 中島利博：東京医科大学・大学院医学研究科・博士課程共通基礎講義「グラント申請の書き方・研究資金の確保」2018 年 2 月 7 日、2 月 21 日、3 月 7 日

【セミナー】

1. 日医工株式会社 社内招聘勉強会
演題：RA 診断と治療
講師：中島利博
日時：2017年11月30日 19時30分～21時
場所：ザ クラウンパレス新阪急高知

【学術関連広報活動およびその他】

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 副理事長
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：キルギス共和国 名誉領事
9. 中島利博：公益財団法人 日本リウマチ財団 評議員
10. 中島利博：一般財団法人 難病治療研究振興財団 評議員



日本－キルギス国交樹立 25 周年のシンポジウム（2017.12.16）にて
在日キルギス共和国 チンギス・アイダベコフ大使（中央）、モルダリエフ・マラット
ベク領事（右）と

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

【研究スタッフ】

教授（部門長） 中島 利博
客員研究員 竹田 美香

【研究概要】

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

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

【研究内容】

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

私たちは、リウマチを中心に病態の分子機序を次々と明らかにしてきました。今回、バイオミメティクスシンパシーズ社の細胞培養技術と、私たちの知識、経験を融合し、間葉系幹細胞の薬理機序の解明を目標とします。シノビオリンと血液疾患との関連について解析を行い、多発性骨髄腫に対するシノビオリン阻害剤の効果について本学発明委員会に申請し知財化することができました。

【著書】

なし

【学術論文】

原著

1. Usui C*, Soma T*, Hatta K*, Aratani S, Fujita H, Nishioka K*, Machida Y*, Kuroiwa Y*, Nakajima T, Nishioka K*: A Study of Brain Metabolism in Fibromyalgia by Positron Emission Tomography. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 75: 120-127, 2017 (IF=4.361)
2. Aratani S, Fujita H, Yagishita N*, Yamano Y, Okubo Y, Nishioka K*, Nakajima T : Inhibitory effects of ubiquitination of synoviolin by PADI4. Mol. Med. Rep. 9: 9203-9209, 2017 (IF=1.559)

総説

1. 八木下尚子*, 中島利博 : 「アレルギーの臨床」に寄せる-858- 「関節リウマチ発症因子シノビオリン」。アレルギーの臨床 37 (2): 94-100, 2017
2. 藤田英俊、中島利博 : 医学用語解説 ゲノム編集技術。炎症と免疫 25 (2): 168-170, 2017
3. 八木下尚子*, 中島利博 : 「アレルギーの臨床」に寄せる-885- 「関節リウマチ発症因子シノビオリン」。アレルギーの臨床 37 (9): 72-78, 2017
4. 黒岩義之*, 横田 俊平、平井 利明*, 中島 利博, 中村 郁朗*, 西岡 久寿樹*: ヒト・パピローマ・ウイルスワクチン接種後の多彩な神経症候に関する病態考察 視床下部 L1 プロテノパチー仮説。自律神経 54 (2): 96-108, 2017

【学術刊行物】

研究報告

なし

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Nakajima T, Aratani S, Fujita H, Kuroiwa Y*, Usui C*, Yokota S, Nakamura I*, Nishioka K*: A study on our novel murine model of Humanpapillomavirus-associated Neuroimmunopathic Syndrome (HANS). 国際自律神経学会 ISAN2017 (2017.8.30-9.2) 名古屋
2. Nakajima T: Synoviolin as a novel factor for Rheumatoid Arthritis, chronic inflammation and metabolic disorders. 18th Myanmar Internal Medicine Conference 2017 (in conjunction with 4th AFIM congress and 4th ACP Southeast Asian Chapter Meeting) (2017.10.1) Yangon

3. Fujita H, Aratani S, Yokota M and Nakajima T: Development of novel regulatory methods of mitochondrial functions. The 16th International Symposium on Advanced Technology (ISAT-16)(2017.11.1-2)東京

国内学会

1. 小松梨恵*、遊道和雄*、仁木久照*、西岡久寿樹*、中島利博、藤井亮爾* : SPAC11/SAAL1が制御する CKD6 発現量の減少は RA 滑膜細胞の増殖を制御する。第 61 回日本リウマチ学会 総会・学術集会 (2017.4.20-22) 福岡
2. 中島利博 : ユビキチン化酵素シノビオリンの発見から臨床応用。第 13 回日本臨床プロテオーム研究会 (2017.5.13) 東京
3. 荒谷聡子、藤田英俊、中島利博 : リウマチ滑膜細胞のタンパク質の転写後修飾による二元的制御機構の解析。第 6 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム (2017.6.17) 東京
4. 藤田英俊、荒谷聡子、横田真穂、中島利博 : 関節リウマチにおけるタンパク質分解ネットワークの解明。第 6 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム (2017.6.17) 東京
5. 横田真穂、藤田英俊、荒谷聡子、中島利博 : リウマチ滑膜細胞の増殖機構の解明。第 6 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム (2017.6.17) 東京
6. 西森美佐子*、中平律子*、山口結花*、梅原由加里*、荒谷聡子、中島若巳、北川中行*、中谷孝*、中島利博 : 線維筋痛症における関節超音波検査の活用法。日本線維筋痛症学会 第 9 回学術集会 (2017.10.14-15) 大阪
7. 薦田昭宏*、橋本聡子*、手島郁恵*、河野麻衣*、渡邊彩花*、中島若巳、中谷孝*、中島利博 : 当院における線維筋痛症の短期入院の痛み関連障害について。日本線維筋痛症学会 第 9 回学術集会 (2017.10.14-15) 大阪
8. 藤田英俊、荒谷聡子、横田真穂、中島利博 : 関節リウマチにおけるタンパク質分解ネットワークの解明。第 180 回東京医科大学医学会総会 (2017.11.4) 東京
9. 横田真穂、藤田英俊、荒谷聡子、中島利博 : リウマチ滑膜細胞の増殖機構の解明。第 180 回東京医科大学医学会総会 (2017.11.4) 東京

【特許申請】

1. 発明の名称: 多発性骨髄腫の治療剤
出願 (取得) 人 : 株式会社バイオミメティクスシンパシーズ、学校法人東京医科大学
大学
発明者 : 中島利博、漆畑直樹*、種村秀輝*、高垣謙太郎*、高岡匠*
特許 (出願) 番号 : 特願 2018- 48903
国内外の別 : 国内

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 平成 29 年度文部科学省・科学研究費補助金 基盤研究 B (海外学術調査)
獲得者名：中島利博 (代表)
研究課題：キルギスでのリウマチ熱蔓延の危険因子の分子疫学的解析と拠点集落でのその制圧の試み (事業番号：16H05845) (研究代表者：中島利博)
当該年度研究補助金：3,200,000 円
2. 平成 29 年度文部科学省・科学研究費補助金 基盤研究 B
獲得者名：中島利博 (代表)
研究課題：新規二元的ミトコンドリア制御系によるサルコペニアの病態研究 (事業番号：16H05157) (研究代表者：中島利博)
当該年度研究補助金：4,400,000 円
3. 平成 29 年度文部科学省・科学研究費補助金 基盤研究 C
獲得者名：中島利博 (分担)
研究課題：シノビオリンによる新規調節機構を介したリウマチ滑膜細胞の生理学的意義の解明 (事業番号：17K08675) (研究代表者：八木下尚子)
当該年度研究補助金：50,000 円
4. 平成 29 年度文部科学省・科学研究費補助金 基盤研究 C
獲得者名：中島利博 (分担)
研究課題：肩関節変性疾患の病態解明 (事業番号：15K10484) (研究代表者：谷口 昇)
当該年度研究補助金：60,000 円
5. 平成 29 年度文部科学省・科学研究費補助金 基盤研究 C
獲得者名：中島利博 (分担)
研究課題：非アルコール性脂肪性肝炎の肝線維化に対する Synovilion の役割の検討 (事業番号：15K09024) (研究代表者：中村郁夫)
当該年度研究補助金：100,000 円
6. 平成 29 年度文部科学省・私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
獲得者名：中島利博 (分担)
研究課題：機能性磁性ナノビーズ技術を基盤とする何治性疾患におけるタンパク質分解機構の解明と新規治療法の開発 (事業番号：S1411011) (研究代表者：宮澤啓介)
当該年度研究補助金：5,000,000 円
7. 平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業
獲得者名：中島利博 (分担)
研究課題：脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模施設研究 (事業番号：H28-難治等(難)-一般-028) (研究代表者：富田哲也)
当該年度研究補助金：80,000 円

8. 平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金・新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
獲得者名：中島利博（分担）
研究課題：子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究（事業番号：H28-新興行政-一般-001）（研究代表者：池田修一）
当該年度研究補助金：200,000 円
9. 平成 29 年度ファイザー Academic Contributions
獲得者名：中島利博（代表）
研究課題：膠原病・類縁疾患に関する研究（研究代表者：中島利博）
当該年度研究補助金：500,000 円
10. 平成 29 年度エーザイ株式会社奨学寄付
獲得者名：中島利博（代表）
研究課題：慢性炎症性疾患におけるタンパク質の転写後修復制御メカニズムの解析（研究代表者：中島利博）
当該年度研究補助金：500,000 円
11. 平成 29 年度アッヴィ助成金
獲得者名：中島利博（代表）
研究課題：E3 ユビキチン化酵素シノビオリンおよびシトルリン化シグナルを基軸とした難治性関節リウマチの病因・病態メカニズムの解明（研究代表者：中島利博）
当該年度研究補助金：802,000 円

【学生教育】

1. 中島利博：東京医科大学・大学院医学研究科・修士課程 1 年「分子病態学持論」
2017 年 5 月 18 日、6 月 22 日、7 月 20 日
2. 中島利博：東京薬科大学・生命科学部 3 年「生命医科学特講」2017 年 7 月 1 日
3. 中島利博：東京医科大学・大学院医学研究科・博士課程共通基礎講義「グラント申請の書き方・研究資金の確保」2018 年 2 月 7 日、2 月 21 日、3 月 7 日

【セミナー】

1. 日医工株式会社 社内招聘勉強会
演題：RA 診断と治療
講師：中島利博
日時：2017 年 11 月 30 日 19 時 30 分～21 時
場所：ザ クラウンパレス新阪急高知

【学術関連広報活動およびその他】

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 副理事長
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：キルギス共和国 名誉領事
9. 中島利博：公益財団法人 日本リウマチ財団 評議員
10. 中島利博：一般財団法人 難病治療研究振興財団 評議員

【編集後記】

医学総合研究所も2010年の創立より8年目を経て、西岡久寿樹初代所長から鈴木衛所長へと引き継がれ変革の時を迎えました。その1年目にあたる今回の年報は各部門が7年間の間に種を蒔き育ててきた研究が着実に成果を表しつつあることがうかがえます。これからの医学総合研究所の益々の発展に期待していただきたいと存じます。

最後に、これまで私達の中心として指導してくださいました大屋敷純子先生に御礼申し上げます。

荒谷・山内・中島

医総研年報 2017

発行：2018年●月●日

発行者：●●●●●

編集者：●●●●●

発行所：東京医科大学 医学総合研究所

印刷所：株式会社キタ・メディア

東京医科大学 医学総合研究所

Institute of Medical Science, Tokyo Medical University

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

東京医科大学

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

- 所長：鈴木 衛(大学内線 301)
- 副所長：黒田 雅彦(大学内線 234)
- 副所長：中島 利博(大学内線 478)

- 免疫制御研究部門
部門長：善本 隆之(大学内線 431)

- 運動器科学研究部門
部門長：中島 利博(大学内線 468)
(病院内線 6141)

- 難病分子制御学部門
部門長：西本 憲弘(大学内線 301)

- 知的財産探索・技術移転部門
部門長：稲津 正人(大学内線 209)

- 臨床研究コンサルテーション部門
部門長：磯村 達也(大学内線 301)

- < 中央校舎共同利用研究室 >
室長：稲津 正人(大学内線 209)

東京医科大学病院

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

- 分子腫瘍研究部門
部門長：大屋敷純子(病院内線 5171)

- 国際保健医療部門
部門長：麦谷 眞里(病院内線 6194)

- < 臨床共同研究センター >
- 分子生物・細胞部門
部門長：中島 利博(病院内線 6141)

- 病理・画像部門
部門長：佐藤 永一(病院内線 6149)