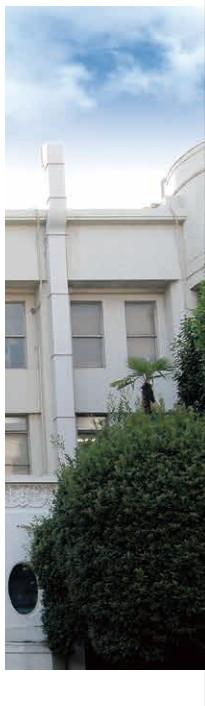
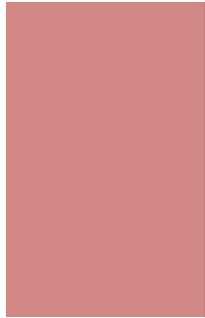


東京医科大学 医学総合研究所
年報 2018



目 次

【ご挨拶】 東京医科大学 学長 林 由起子	1
【ご挨拶】 医学総合研究所 副所長 黒田雅彦	2
【ご挨拶】 医学総合研究所 副所長 中島利博	3
【新任のご挨拶】 医学総合研究所 分子細胞治療研究部門 教授 落谷孝広	4
【医学総合研究所 教職員一覧】	5
【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	9
2) 運動器科学研究部門 教授 中島利博	18
3) 分子細胞治療研究部門 教授 落谷孝広	25
4) 難病分子制御学部門 兼任教授 西本憲弘	29
◆シンクタンク機構	
1) 知的財産探索・技術移転部門 准教授 稲津正人	37
2) 臨床研究コンサルティング部門 兼任講師 磯村達也	43

II. 共同利用研究部門

◆臨床共同研究センター	45
・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	47

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	50
2) 未来医科学研究寄附講座 代表 中島利博	56

ご挨拶

東京医科大学
学長 林 由起子

東京医科大学医学総合研究所は 2008 年に発足した「難病治療研究センター」を母体とし、より発展させる形で 2010 年 1 月に設立されました。その活動は、基礎医学研究を強力に推進する研究部門と、研究の推進を全学的にサポート、底上げする共同利用研究部門とに大きく分けることができます。

今年度、研究部門には、新たに国立がん研究センターから落谷孝広教授をお迎えし、分子細胞治療研究部門が発足いたしました。現在、細胞外小胞（エクソソーム）を基軸とし、がんを新たな視点からとらえる画期的な研究を精力的に進めていらっしゃいます。がん研究は、本学の研究の大きな柱の 1 つとして今後、益々発展させていくべき分野であると考えます。一方で、免疫関連の各分野の研究も非常にすばらしい成果を上げていることは、本報告書を読んでいただくと十分に伝わってくると思います。また、共同利用研究部門は新宿キャンパス、西新宿キャンパスともに設備が充実し、毎年活用範囲が広がっていることが実感されます。

近年、医学部は研修医制度や専門医制度の変更、臨床業務の負担増などにより、大学でありながら研究時間の確保がきわめて困難な状況にあります。一方で基礎研究は医学の進歩のために、ひいては人類の幸福のためになくしてはならないものです。医学総合研究所を中心に、基礎医学・臨床医学の各分野との共同研究を活性化し、アカデミア間や産官学の連携の強化を図り、全学的な協力体制のもとで、本学の研究力を戦略的に向上させていきたいと思っております。



ご挨拶

医学総合研究所

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 30 年度より林由起子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し、社会貢献をする事であります。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。そして、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生まれたものです。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。

ご挨拶

医学総合研究所
副所長 中島 利博

医学総合研究所（医総研、Institute of Medical Science; IMS）は、平成 22 年 1 月 1 日付けで設置され、平成 31 年度からは 10 年目を迎えようとしています。

医総研のミッションは難治性疾患の先端的治療法の開発・臨床応用を目指して研究を行うと共に、あわせて医療政策の立案提言を幅広く行い、東京医科大学における医学研究の高度化の推進を目指すとあります。後者に関しましては、佐藤先生、稲津先生とともに臨床共同研究センターと中央校舎共同利用研究室の運営を行い、附置研として経常費補助金を頂ける

ようになりました。また、当初から行って参りました科研費に関する取り組みも、着実に実を結んでいることも周知のことと存じます。大学院教育における外部資金に関する講座も開設していただきました。4 年を経過し最終課題である、科研費の申請書を提出し、添削させていただけた大学院に所属する方も 120 名を超えました。

株価ではありませんが、悪材料が出尽くした後は、上にあがっていくのみです。

本学の研究環境の整備・高度化に私たちも少しでもコミットできますように日々、精進してまいります。ご指導、ご鞭撻のほどよろしくお願いいたします。



新任のご挨拶

医学総合研究所
分子細胞治療研究部門
教授 落谷 孝広

2018年度より医学総合研究所の一員に加えていただいた落谷孝広です。この1年間は色々な変化に遭遇する日々でしたが、ラボを開設する作業を少しずつ進めてまいりました。この4月からは本格的に研究を始動いたしますので、どうぞよろしくご指導いただきますようお願い申し上げます。

さて、世界に類を見ないスピードで我が国は高齢化社会へと突入しました。これに加えて、いま2人にひとりが「がん」に罹患する時代を迎えています。こうした状況のもとで、増え続ける莫大な国民医療費は2025年には56兆円を超えるとの予想がなされて以来、これに対応するための様々な取り組みが国や民間レベルで行われています。しかし、人間の寿命が100歳をも目指す時代もそう遠い未来でもなくなる現在、健康寿命を延ばすスマートライフケアの需要は益々増えることとなります。未病社会とは、病気になる前に、すなわち、未病の段階で優れた検診を受け、的確な指導の下に安心して健康生活を送ることができる社会を想像します。ですが未病という言葉が流行しているものの、健康なのか病（やまい）の一步手前の未病なのかを正確に判定する指標がない現状では、未病社会の実現を掲げたとしても、具体策にかけます。私どもは、この10年間で、マイクロRNAやエクソソームといった新しい武器を手に入れました。これらを丹念に解析することで、国民が自ら未病を察知して未病から健康の状態に戻る方法、未病を維持して健康寿命を伸ばすための様々な取り組みにつながる新しい研究の芽が生まれつつあります。これからは多くの臨床の先生方と力を合わせ、このような新しい医療の実現に向けて努力したいと存じます。



医学総合研究所 教職員一覧

所長	学長	林 由起子
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） 講師	善本 隆之 溝口 出
運動器科学研究部門	教授（部門長） 講師	中島 利博 荒谷 聡子
分子細胞治療研究部門	教授（部門長）	落谷 孝広
難病分子制御学部門	兼任教授（部門長） 兼任講師	西本 憲弘 村上 美帆
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

客員教授（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

【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

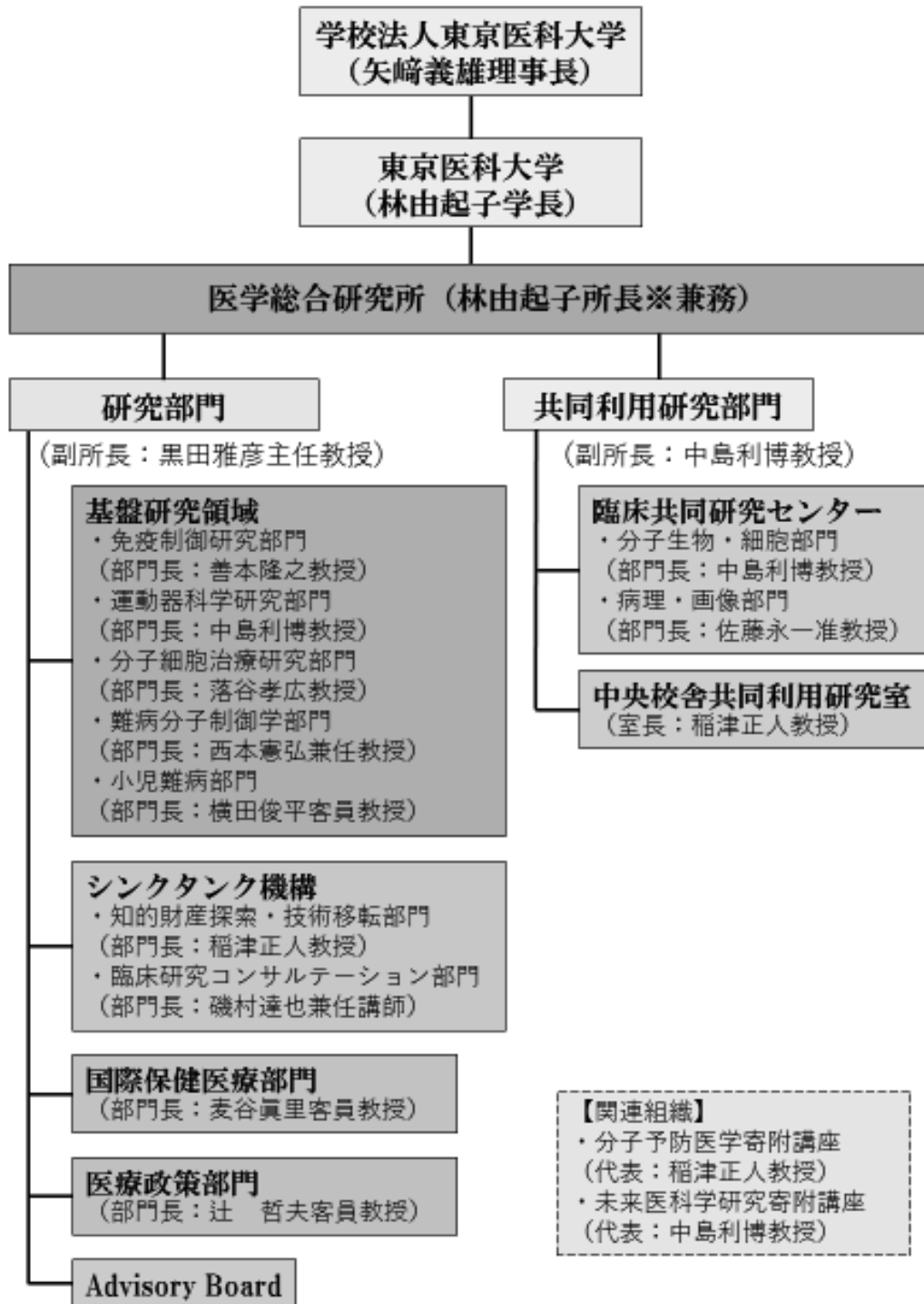
松本美富士 客員教授 桑名市総合医療センター 桑名東医療センター
内科・リウマチ科顧問

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

※職名・所属部署等は2018年12月末日現在のものです。

医学総合研究所 組織図



2018年12月末日現在

年間行事

I. セミナー・シンポジウム

1) 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（医学総合研究所 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

2) 第25回 医総研セミナー（大学院特別講義）

演題：「悪性腫瘍に対する陽子線治療」

講師：メディポリス国際陽子線治療センター センター長 荻野 尚 先生

座長：稲津 正人（医学総合研究所 知的財産探索・技術移転部門 教授）

日時：2018年4月20日（金）午後6時～午後7時

場所：東京医科大学病院 教育研究棟3階 大教室

3) 第26回 医総研セミナー（大学院特別講義）

演題：「医薬品開発と薬事規制」

講師：独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA） 黒川 友哉 先生

座長：稲津 正人（医学総合研究所 知的財産探索・技術移転部門 教授）

日時：2018年7月9日（月）午後6時～午後7時

会場：東京医科大学病院 教育研究棟3階 大教室

4) 第7回 医総研シンポジウム（大学院特別講義）

タイトル：「トランスポーター研究の最前線」

演題1：「生活習慣病関連のトランスポーター研究」

講師1：東京大学医学部附属病院 薬剤部 講師兼第一副部長
高田 龍平 先生

演題2：「難治性呼吸器疾患のチャネル・トランスポーターの制御異常の分子基盤」

講師2：熊本大学大学院 医学薬学研究部 遺伝子機能応用学研究室 准教授
首藤 剛 先生

演題3：「トランスポーターから究明する亜鉛恒常性システムの重要性」

講師3：徳島文理大学 薬学部 病態分子薬理学研究室 教授
深田 俊幸 先生

日時：2018年11月21日（水） 午後6時～午後7時30分
場所：東京医科大学病院 本館6階 臨床講堂
後援：トランスポーター研究会

- 5) 医学総合研究所 研究発表会 Annual Meeting 2018
- 演題1：「サイトカインによる再生・がん・免疫の制御」
講師1：善本 隆之（医学総合研究所 免疫制御研究部門 教授）
- 演題2：「タンパク質分解系を基軸とした
多臓器間エネルギー調節ネットワークの解析」
講師2：中島 利博（医学総合研究所 運動器科学研究部門 教授）
- 演題3：「エクソソーム研究の最前線と創薬研究への流れ」
講師3：落谷 孝広（医学総合研究所 分子細胞治療研究部門 教授）
- 演題4：「植物科学と癌治療の融合」
講師4：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：「臨床共同研究センター実績報告・
蛍光多重染色法による免疫バイオマーカー探索」
講師5：佐藤 永一（医学総合研究所 臨床共同研究センター 准教授）
- 演題6：「中央校舎共同利用研究室利用実績報告」
講師6：國場 寛子（医学総合研究所 中央校舎共同利用研究室 助手）
- 日時：2018年12月26日（水） 午後5時～午後6時30分
場所：東京医科大学病院 第1研究・教育棟4階 第2講堂

Annual Meeting 2018
医学総合研究所 研究発表会

開催挨拶 学長 林 由起子

研究発表

1. サイトカインによる再生・がん・免疫の制御
免疫制御研究部門 教授 善本 隆之
2. タンパク質分解系を基軸とした
多臓器間エネルギー調節ネットワークの解析
運動器科学研究部門 教授 中島 利博
3. エクソソーム研究の最前線と創薬研究への流れ
分子細胞治療研究部門 教授 落谷 孝広
4. 植物化学と癌治療の融合
知的財産探索・技術移転部門 教授 稲津 正人
5. 臨床共同研究センター実績報告・
蛍光多重染色法による免疫バイオマーカー探索
臨床共同研究センター 准教授 佐藤 永一
6. 中央校舎共同利用研究室利用実績報告
中央校舎共同利用研究室 助手 國場 寛子

閉会挨拶 副所長 黒田 雅彦

会場
2018年
12月26日(水)
17:00~18:30
東京医科大学病院
第1研究・教育棟4階 第2講堂
問い合わせ先 医学総合研究所 書記 金田 友香
Mail: imse-sec@tokyo-med.ac.jp

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

教授 (部門長)	善本 隆之	
講師	溝口 出	
客員准教授	大脇 敏之	(メスキュージェナシス株式会社)
客員講師	徐 明利	(大久保病院)
客員講師	米戸 敏彦	(聖ヶ丘病院)
客員研究員	田口 紋子	(メスキュージェナシス株式会社)
	村上 史浩	(クオリーメン株式会社)
大学院生	長谷川英哲	(博士課程3年生)
	折井 直子	(修士課程1年生)

【研究概要】

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

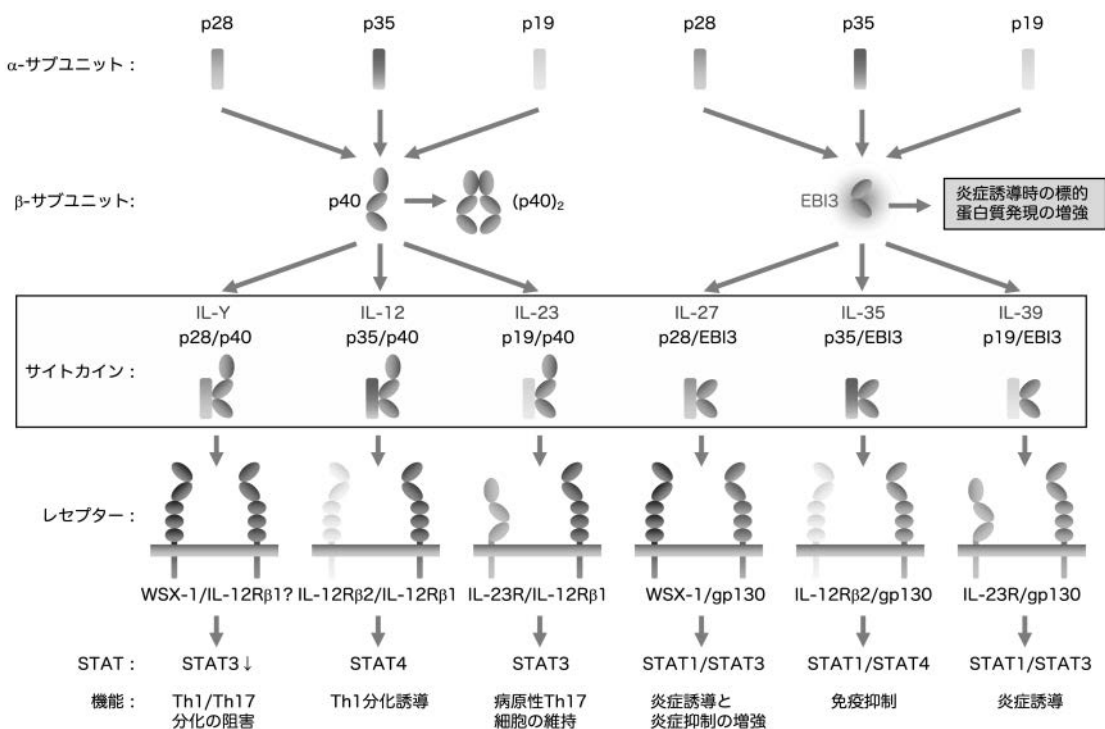



図 1. IL-6/IL-12 ヘテロダイマーサイトカインファミリー

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 へテロダイマーサイトカインファミリー (IL-12、IL-23、IL-27、IL-35、IL39、) に注目し、これらのサイトカインを欠損させたマウスや高発現させたトランスジェニックマウス、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

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)。最近、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、IL-27 が骨髄造血幹細胞に作用し、M1 型マクロファージへの分化増殖を促進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.* 2018)。

近年、免疫抑制作用や組織修復作用を有する間葉系幹細胞 (MSC) を用いた細胞療法が、移植片対宿主病 (GVHD) に対する再生医療として認可されて、注目されている。そこで、ヒト骨髄や臍帯血由来 MSC を用いて、その免疫抑制活性の作用機序について調べたところ、これらの MSC が IL-27 や IL-35 を発現し、さらに炎症性サイトカイン刺激で、これらのサイトカインの発現が増強され、免疫抑制活性を示す可能性が示唆され、検討を行っている。

2. がん

我々は、IL-27 の抗腫瘍効果を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 (Orii et al. *Oncoimmunology.* 2018)。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 (Chiba

et al. *Cancer Res.* 2018)。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発現しており、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

精巣は、全身の免疫系から隔絶され、免疫応答や炎症反応が起こりにくい性質（免疫特権、Immune privilege）を有する臓器である。我々は、以前に、精子で免疫し誘導するマウス自己免疫性精巣炎モデルを用いて、精巣の間質マクロファージが、IL-35 を発現し、免疫特権の維持に関与していることを明らかにした (Terayama et al. *PLoS One.* 2014)。形質細胞様樹状細胞 (pDC) は、主に 2 つの細胞内 Toll-like レセプター 7/9 を発現し DNA や RNA を認識し、ウイルス感染時には多量の IFN- α を産生しウイルス感染を強力に阻止する。ところが、最近、肝炎や脳梗塞のマウスモデルを用いて、pDC の病態形成促進の効果や免疫抑制作用がいくつか報告されている。我々は、最近、コンカナバリン A (Con A) 投与により誘導する自己免疫性肝炎のマウスモデルを用いて、肝炎を発症すると肝臓内の pDC の数が減少することを見出した。そこで、その pDC の役割やその作用機序を明らかにするため、ジフテリア毒素受容体 (DTR) を pDC のマーカーである Siglec-H の遺伝子座にノックインした Siglec-H^{DTR+} マウスにジフテリア毒素を投与し pDC を除去したマウスや、逆に、*in vitro* で骨髄細胞を Flt3-L で刺激し分化誘導した pDC を移入したマウス等を用いて検討した。その結果、Con A を投与すると、pDC は IL-35 を産生し、産生された IL-35 は制御性 T 細胞の数を増やし、さらに IL-35 産生を増強し、自己反応性 T 細胞の活性化を抑制することを明らかにした (Koda et al. *J. Clin Invest.*, in revision)。

4. その他

近年、動物実験を用い 3Rs の世界的な潮流により、医薬品等の安全性評価に関する *in vitro* 試験代替法の開発が産業界のみならず社会的にも急務とされている。現在、いくつかの代替法が開発されているが、いずれも、単独では、従来の動物を用いる試験法を代替することは不可能とされている。これは、感受性の有害性発現経路 (AOP) の Key event 1~3 に相当する初期の機序を反映した方法であるため、生体内でのアレルギー発症により近い Key event 4 の T 細胞の活性化や分化誘導を指標にした方が、より確度は高いと考えられる。さらに、安全管理上の危機管理システムのレベルが大きく違うにも関わらず、皮膚感受性と呼吸器感受性が識別可能な代替法は、未だに報告されていない。そこで、昨年、我々は、ヒト気道上皮を模倣した新しい 3 次元 DC 共培養系を構築し、代表的な皮膚および呼吸器感受性化学物質を用いて、DC の Th2 分化に重要な共刺激分子

OX40L の発現増強を指標に、両者の感作性化学物資の識別が可能な代替法を開発した (Mizoguchi et al. *Front. Immunol.* 2017)。今年、さらに、そこへ CD4⁺T 細胞も加えた新規 3 次元 DC/T 共培養系を開発し、感作性 AOP の Key event 4 の T 細胞の活性化やエフェクターTh (Th1/Th2/Th17) への分化誘導を指標に、感作性やアレルギー誘発性を評価する代替法の開発を検討している。

【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* 78(1): 182-194, 2018 (IF=9.130)
2. Yoneto T, Hasumi K*, Yoshimoto T, Takahashi N*, Takeda Y*: Case report: Two cases of extremely rare primary pure squamous cell carcinoma of the breast. *Medicine* 97(37): e12340, 2018 (IF=2.028)
3. Pagès F*, Mlecnik B*, Xu M, Kawakami Y*, Galon J*, et al.: Worldwide consortium-based validation of Immunoscore for the classification of colon cancer. *Lancet* 391(10135): 2128-2139, 2018 (IF=53.254)

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* 7(5): e1421892, 2018 (IF=5.503)
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* 75(8): 1363-1376, 2018 (IF=6.721)

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Yoshimoto T, Hasegawa H, Orii N, Xu M, Mizoguchi I: Prediction of chemical respiratory sensitizers by OX40L expression in dendritic cells using a new 3D co-culture system. The 4th International Conference on Toxicity Testing Alternatives & Translational Toxicology and the 2nd Asian Congress on Alternatives (2018.10.9-12) Guangzhou, Guangdong, China

国内学会

1. 善本隆之：IL-27 による造血系の制御による抗腫瘍効果の増強。平成 25 年度選定戦略的研究基盤形成支援事業「生体分子情報による次世代型がん個別最適化治療法の開発」最終成果報告会 (2018.1.26) 東京

2. 善本隆之：炎症時の新しい蛋白質発現の増強機構。平成 26 年度選定戦略的研究基盤形成支援事業「機能性磁性ナノビーズ技術を基盤とする難治性疾患におけるタンパク質分解機構の解明と新規治療法の開発」進捗状況報告会（2018.2.28）東京
3. Mizoguchi I, Ohashi M, Hasegawa H, Chiba Y, Orii N, Kan S, Xu M, Ochiai N, Owaki T, Yoshimoto T: A novel role for EBI3 to augment IL-23R α protein expression through a lectin chaperone calnexin. 東京医科大学記念館ポスター発表懇談会（2018.2.28）東京
4. Ohashi M, Mizoguchi I, Chiba Y, Hasegawa H, Orii N, Kan S, Xu M, Ochiai N, Owaki T, Yoshimoto T: Prediction of chemical respiratory and contact sensitizers by OX40L expression in dendritic cells using a novel 3D co-culture system. 東京医科大学記念館ポスター発表懇談会（2018.2.28）東京
5. 大脇敏之、菅原京加、落合 央、溝口 出、千葉 佑規乃、長谷川英哲、折井直子、宮本泰則、弓場俊輔、善本隆之：ヒト間葉系幹細胞による免疫調節と IL-27 の関係性。第 16 回日本再生医療学会総会（2018.3.7-9）仙台
6. 大脇敏之、溝口 出、長谷川英哲、折井直子、善本隆之：ヒト臍帯血由来間葉系幹細胞による免疫調節と IL-27 の関与。第 181 回東京医科大学医学会総会（2018.6.2）東京
7. Orii N, Mizoguchi I, Chiba Y, Hasegawa H, Xu M, Ochiai N, Mochizuki Y, Owaki T, Yoshimoto T: Protective role for IL-27 in the development of mouse chronic myeloid leukemia model. The 45th NATITO CONFERENCE ON Immunological and Molecular Bases for Cancer Immunotherapy（2018.6.26-29）Sapporo, Japan
8. 善本隆之、大橋美緒、長谷川英哲、折井直子、徐 明利、大脇敏之、溝口 出：新しい 3 次元共培養系を用いた呼吸器感作性代替法の開発。第 45 回日本毒性学会学術年会（2018.7.18-20）大阪
9. 大脇敏之、溝口 出、杉山大介*、善本隆之：ヒト臍帯血由来間葉系幹細胞による免疫調節と IL-27 の関与。第 83 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会（2018.7.26-27）東京
10. 溝口 出、折井直子、長谷川英哲、善本隆之：化学物質の呼吸器感作性 in vitro 評価法の開発。第 6 期 LRI 研究報告会（2018.8.31）東京
11. 折井直子、長谷川英哲、溝口 出、仲 一仁*、善本隆之：慢性骨髄性白血病(CML) マウスモデルを用いた CML 発症における IL-27 の抗腫瘍効果。第 77 回日本癌学会学術総会（2018.9.27-29）大阪
12. Mizoguchi I, Ohashi M, Hasegawa H, Chiba Y, Orii N, Kan S, Xu M, Ochiai N, Owaki T, Yoshimoto T: A novel role for EBI3 to augment IL-23R α protein expression through a lectin chaperone calnexin. 東京薬科大学生命科学部 設立 25 周年記念シンポジウム（2018.10.20）東京
13. Orii N, Hasegawa H, Xu M, Mizoguchi I, Yoshida H*, Yoshimoto T: Antitumor effects of IL-27 against a mouse chronic myeloid leukemia model. 第 47 回日本免疫学会総会・学術集会（2018.12.10-12）福岡

14. Koda Y*, Nakamoto N*, Chu P*, Yoshimoto T, Kanai T*: Plasmacytoid dendritic cells suppress acute non-viral hepatitis via induction of interleukin-35 producing regulatory T cells.第 47 回日本免疫学会総会・学術集会 (2018.12.10-12) 福岡
15. 善本隆之: サイトカインによる再生・がん・免疫の制御。医総研 Annual Meeting 2018 (2018.12.26) 東京

【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. 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
3. 平成 30 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：化学物質の呼吸器アレルギー感作性を評価する新しい動物実験代替法の開発 (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
4. 平成 30 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-12 関連サイトカイン IL-27 によるがん治療の臨床応用を目指した包括的研究 (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
5. 平成 30 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：機能性ナノ磁気微粒子を用いた新規抗てんかん薬の作用機序解明と脳保護作用の探索 (事業番号：16K10000) (研究代表者：山中 岳)
当該年度研究補助金：200,000 円
6. 平成 30 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

7. 平成 30 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：化学物質の呼吸器アレルギー感作性を評価する新しい動物実験代替法の開発 (事業番号：18K11658) (研究代表者：溝口 出)
 当該年度研究補助金：1,000,000 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：徐 明利 (代表)
 研究課題：IL-12 関連サイトカイン IL-27 によるがん治療の臨床応用を目指した包括的研究 (事業番号：18K07333) (研究代表者：徐 明利)
 当該年度研究補助金：1,000,000 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：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
10. Quarrymen&Co.奨学寄付金
 獲得者名：善本隆之 (代表)
 研究課題：ヒト歯髄由来不死化細胞培養上清の製造方法の確立 (研究代表者：善本隆之)
 当該年度研究補助金：1,000,000 円
11. 平成 30 年度東京医科大学研究助成金
 獲得者名：長谷川英哲 (代表)
 研究課題：IL-23p19 の新規ヘテロダイマーによる GM-CSF 産生ヘルパーT 細胞の分化誘導 (研究代表者：長谷川英哲)
 当該年度研究補助金：100,000 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」(2018.6.19)
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」(2018.5.14)、
3. 善本隆之：東京医科大学・大学院、分子病態学特論講義
 「分子病態概論」(2018.4.10)
 「感染症の分子病態」(2018.4.24)
 「がんの分子病態」(2018.5.8)
 「アレルギー性疾患の分子病態」(2018.5.22)
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」(2018.6.9)

5. 善本隆之：静岡大学・大学院総合科学技術研究科、生物科学特別講義III・集中講義「免疫学」（2018.9.25-26）「免疫応答の概要」「自然免疫」「獲得免疫と抗原提示」「抗原認識とレパトア形成」「細胞性免疫」「免疫寛容と自己免疫」「過敏症とアレルギー」「感染症とワクチン」「抗体医薬」「がん免疫」「再生医療」「サイトカイン」特別講演「サイトカインによる再生・がん・免疫の制御」

【学術関連広報活動およびその他】

1. 善本隆之：独立行政法人日本学術振興会 科学研究費委員会専門委員、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. 善本隆之：静岡大学非常勤講師
9. 溝口 出：東京医科大学・佐々記念賞受賞



講師の溝口 出君が東京医科大学・佐々記念賞を受賞し（左）、博士課程大学院3年生の長谷川英哲君が東京医科大学・研究助成金に採択され（右）、第181回東京医科大学医学会総会（2018.6.2）で表彰されました。

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
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・2年生)
卒業研究生	宮川 聡美 (東京薬科大学生命科学部・4年生)
書記	山内早有里

【研究概要】

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。これら国民の期待に応えるため、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。なかでも、リウマチの病態形成の主役となる「滑膜細胞とは何か」という問いに対する答えを見出すことがリウマチの病態解明と治療法の開発に必須だと考え、この命題に取り組んだ。その結果、リウマチ滑膜細胞に強発現する新規分子としてシノビオリンを発見・命名した。同分子は ERAD で機能する E3 ユビキチン化酵素であり、遺伝子改変動物では関節症に必要な十分な因子であることを報告し (Amano T et al, *Genes Dev* 17:2436-2449 (2003))、リウマチの病態が ERAD の亢進 (hyper-ERAD) により生じるという新規科学的概念を提唱した (Yagishita N et al, *Nature Clin Rev Rheum* 4:91-97 (2008))。さらに世界で最初に同定に成功した選択的 RING 型 E3 ユビキチン化阻害剤 (Yagishita N et al, *Int J Mole Med* 30:1281-1286 (2012)) としてシノビオリンの阻害剤を用いることで、上記概念がリウマチのみならず慢性炎症共通の基盤となり得る可能性を報告した (Wu T et al, *Genes Dev.* 28:708-722 (2014))。現在、この阻害剤は 500 以上の世界中の研究室よりリクエストされ、数々の難治性病態の治療法の開発研究に用いられ高い評価を受けている。さらに最近の研究より、同分子がエネルギー代謝・メタボリック症候群に重要な役割を成すことを見出した。(Fujita H, *EMBO J* 34:1042-1055 (2015)) 今年度は、植物成分の中にシノビオリン阻害活性を見出し報告した (Fujita H et al, *Mol. Med. Rep* (2018))。これらの知見の社会的実装の一環として、同成分を含有する健康食品の共同開発に成功した。

【研究内容】

1. シノビオリン欠損マウスの解析

シノビオリン阻害活性物質のスクリーニングの過程で、植物成分（クルミ）の中に存在する強力なシノビオリン選択的阻害活性の存在を発見した。これらの活性のリウマチ滑膜細胞に対する効果などを論文化した。また、藤田講師のもとで本学麻酔科（内野博之主任教授）の大学院生である石田先生が本年度、シノビオリンによるキヌレニン代謝経路の制御に関する論文を報告した。

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、日本型リハビリテーションの実践を行うべく、提携病院の選出・整形外科医の受け入れを行った。

本年度はアジア太平洋リウマチ学会の要請のもと中央アジアで初の開催となる APLAR'S EXTENSIVE COURSE ON RHEUMATOLOGY を 6 月 28-19 日に タジキスタンの首都ドシャンベにて開催し、高い評価を受けた。

9 月には中谷元衆議院を代表とする日本キルギス議員連盟のキルギス訪問に随行し、同国国会での両国国会議員を中心とするフォーラムの日本側からの 5 名（国会議員二名、大使閣下、JICA 所長）の一人として参加し、意見交換を行った。その他、在キルギス日本公館にて UNICEF, UN, JICA などの責任者とのディスカッションなどを行った。今後、上記機関との国際的共同研究を行う礎となった。

【学術論文】

原著

1. Fujita H, Aratani S, Yagishita N*, Nishioka K*, Nakajima T: Identification of the inhibitory activity of E3 ligase Syvn1 in walnut extract. *Mol. Med. Rep.*18(6):5701-5708,2018 (IF=1.922)

2. Ishida Y, Fujita H, Aratani S, Chijiwa M, Taniguchi N*, Yokota M, Ogihara Y, Uoshima N, Nagashima F, Uchino H, Nakajima T: The NRF2-PGC-1 β pathway activates kynurenine aminotransferase 4 via attenuation of an E3 ubiquitin ligase, Synoviolin, in a cecal ligation/perforation -induced septic mouse model. *Mol. Med. Rep.* 18(2):2467-2475, 2018(IF=1.922)
3. Maeda T*, Fujita Y*, Tanabe-Fujimura C*, Zou K*, Liu J*, Liu S*, Kikuchi K*, Shen X*, Nakajima T, Komano H*: An E3 Ubiquitin Ligase, Synoviolin, Is Involved in the Degradation of Homocysteine-Inducible Endoplasmic Reticulum Protein. *Biol. Pharm. Bull.* 41(6):915-919, 2018(IF=1.694)
4. Matsubara T*, Inoue H*, Nakajima T, Tanimura K*, Sagawa A*, Sato Y*, Osano K*, Nagano S*, Ueki Y*, Hanyu T*, Hashizume K*, Amano N*, Tanaka Y*, Takeuchi T*: Abatacept in combination with methotrexate in Japanese biologic-naïve patients with active rheumatoid arthritis: a randomised placebo-controlled phase IV study. *RMD Open.* 4;4(2), 2018(IF=該当なし)

総説

1. 荒谷 聡子、中島 利博：線維筋痛症の病態・病因。日本臨牀 76 (11):1921-1926, 2018

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Nakajima T : What Rheumatoid synovial cells tell us: apoptosis. APLAR'S EXTENSIVE COURSE ON RHEUMATOLOGY(2018.6.28-29) Tajikistan

国内学会

1. 須藤カツ子、大久保ゆかり、持田 澄子、天野 栄子、荻野 令子、林 由紀子、小田切優子、中島 利博、荒谷 聡子、西 洋孝、長井 美穂、矢野由希子、真村 瑞子、原 由紀子、河井健太郎：大学院生における研究環境の現状。第 181 回東京医科大学医学会総会 (2018.6.2) 東京
2. 藤田 英俊：慢性炎症疾患を司るシノビオリンの分子・細胞内小器官・臓器・個体レベルでのエネルギー調節機構。第 19 回運動器科学研究会 (2018.9.7-8) 岐阜
3. 藤田 英俊、石田 裕介、荒谷 聡子、横田 真穂、内野 博之、中島 利博：脳内炎症に関わるキヌレニンの代謝機構の解明。日本線維筋痛症学会第 10 回学術集会 (2018.9.29-30) 東京
4. 大久保ゆかり、林 由起子、須藤カツ子、天野 栄子、荻野 令子、花田 尊子、原 由紀子、矢野 由希子、長井 美穂、中島 利博、荒谷 聡子、真村 瑞子、柏木 保代、上野 里絵、西 洋孝、宮澤 啓介、持田 澄子：女性研究者研究活動支援事業の取組とその後の成果。第 7 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム (2018.10.6) 東京

5. 横田 真穂、藤田 英俊、荒谷 聡子、中島 利博：増殖を指標としたリウマチ滑膜細胞の遺伝子発現解析。第 7 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム (2018.10.6) 東京
6. 藤田 英俊、荒谷 聡子、横田 真穂、中島 利博：リウマチ滑膜細胞の増殖機構の解明。第 7 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム (2018.10.6) 東京
7. 横田 真穂、藤田 英俊、荒谷 聡子、中島 利博：リウマチ滑膜細胞における過増殖メカニズムの解明。第 182 回東京医科大学医学会総会 (2018.11.17) 東京
8. 藤田 英俊、荒谷 聡子、横田 真穂、中島 利博：リウマチ滑膜細胞における遺伝子発現ネットワークの解明。第 182 回東京医科大学医学会総会 (2018.11.17) 東京
9. 中島 利博：タンパク質分解系を基軸とした多臓器間エネルギー調節ネットワークの解析。Annual Meeting 2018 医学総合研究所研究発表会 (2018.12.26) 東京

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 平成 30 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：3,100,000 円
2. 平成 30 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：3,500,000 円
3. 平成 30 年度文部科学省・科学研究費基金 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：500,000 円
4. 平成 30 年度文部科学省・科学研究費基金 基盤研究 C
獲得者名：中島 利博 (分担)
研究課題：筋内脂肪浸潤と異所性骨化を決定するメカニズムの解明 (事業番号：18K09036) (研究代表者：谷口 昇*)
当該年度研究補助金：60,000 円
5. 平成 30 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 (分担)
研究課題：敗血症の病態進行におけるヒストンの相互作用の解明とその応用の研究 (事業番号：18H02906) (研究代表者：川原 幸一*)
当該年度研究補助金：100,000 円

6. 平成 30 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 30 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：1,400,000 円
8. 平成 30 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：100,000 円
9. 平成 30 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：100,000 円
10. 平成 30 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 30 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：150,000 円
12. 平成 30 年度ファイザー(株) Academic Contributions
獲得者名：中島 利博（代表）
研究課題：自己免疫疾患に関する研究（研究代表者：中島 利博）
当該年度研究補助金：500,000 円

13. 平成 30 年度エーザイ(株)奨学寄付
獲得者名：中島 利博 (代表)
研究課題：小胞体ストレスを指標とした難治性リウマチの病態メカニズムの解析
(研究代表者：中島 利博)
当該年度研究補助金：500,000 円
14. 平成 30 年度アッヴィ合同会社助成金
獲得者名：中島 利博 (代表)
研究課題：E3 ユビキチン酵素シノビオリンによる B 細胞制御を介した自己免疫疾患の原因・病態メカニズムの解析 (研究代表者：中島 利博)
当該年度研究補助金：800,000 円
15. 平成 30 年度日本イーライリリー(株)助成金
獲得者名：中島 利博 (代表)
研究課題：小胞体シグナルによる難治性リウマチ病態制御機構の解析 (研究代表者：中島 利博)
当該年度研究補助金：500,000 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」
2018 年 4 月 17 日、5 月 29 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」2018 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. セミナー名：プラチナ勉強会
演題：キルギス共和国におけるリウマチ熱撲滅のための国際医療貢献について
講師：中島 利博
日時：2018 年 2 月 14 日 19 時～ 21 時
場所：医療・教育未来創生研究所

【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

分子細胞治療研究部門

(Department of Molecular and Cellular Medicine)

【研究スタッフ】

教授（部門長）	落谷 孝広
客員准教授	小坂 展慶
客員講師	吉岡 祐亮
客員研究員	安部 麻紀
客員研究員	山元 智史
研究助手	澤 百合香

【研究概要】

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

【研究内容】

1. エクソソームによるがん悪性化機構の解明と治療応用

遺伝子発現のファインチューナーである miRNA の発現異常は、がんを含む多くの疾患で認められています。これら miRNA の働きを理解し、発現異常を正常に戻すことで治療を行うことや、miRNA の制御下にある遺伝子について機能解析を行い、新たな治療法の開発を手がけています。また当研究室では、エクソソームを介したがんの増殖、浸潤、転移などのがん悪性化メカニズムおよび、がん微小環境の形成や前転移ニッチの形成メカニズム解明に向けて研究を行っています。例えば、がん細胞が分泌するエクソ

ソームに内包される miRNA が腫瘍内血管新生を引き起こし、その結果、エクソソームおよびエクソソーム内 miRNA が転移にも関与していることを明らかにしました。さらに、がん細胞が分泌するエクソソームは脳血液関門を破壊し、脳転移を促進する一因であることも報告しています。がん細胞のみならず、非がん細胞である骨髄由来間葉系幹細胞が分泌するエクソソームが、がん細胞の休眠状態を誘導し、長期再発に関与していることを明らかにしました。現在、エクソソームが引き起こす卵巣がんの腹膜転移に関する研究やがん微小環境におけるエクソソームの機能解明などの研究を行っています。

2. エクソソームを利用したリキッドバイオプシーの開発

血中をはじめとする体液中にエクソソームは存在していますが、これらエクソソームは様々な細胞が分泌した「カクテル」です。その中から、がん細胞が分泌したエクソソームを捉えることで、がん診断が可能であると考えています。血液や尿の採取は低侵襲的に行えるため、苦痛の少ない診断法となります。エクソソームにはタンパク質や miRNA が含まれており、それぞれがん細胞特異的な分子が存在していますので、何を「目印」にして、どのような方法で検出するか、が研究の重要なポイントになります。当研究室ではハイスループット性の高い、エクソソーム検出系を開発しました。この方法を用いて、大腸がん患者さんの血清に多く含まれるエクソソームの検出に成功しています。現在、血中に存在する膵臓がん細胞由来のエクソソームや、尿中の膀胱がん細胞由来のエクソソームを標的とした診断法の開発を行っています。また、血中に存在する miRNA を標的とした新規バイオマーカーの探索も行っています。

3. リプログラミング技術による肝臓再生

低分子化合物による肝臓や膵臓などの成熟細胞を、前駆細胞に戻し、再生医療や臓器再生のメカニズム解明に応用します。すでにヒト肝臓の前駆細胞の作製に成功しており、まずは臨床への応用による肝硬変治療、さらには薬物代謝研究のための細胞ツールとして、またゲノム編集による肝疾患治療を目的とする研究を行っています。

【著書】

1. Katsuda T*, Ochiya T, Sakai Y*: Springer Protocols, Methods in Molecular Biology, Hepatic Stem Cells; ED. Naoki Tanimizu, Humana Press, 2019. Generation of Hepatic Organoids with Biliary Structures, Methods Mol Biol. 1905: 175-185. doi: 10.1007/978-1-4939-8961-4_16, 2019
2. Katsuda T*, Ochiya T: Springer Protocols, Methods in Molecular Biology, Hepatic Stem Cells; ED. Naoki Tanimizu, Humana Press, 2019. Chemically Induced Liver Progenitors (CLiPs): A Novel Cell Source for Hepatocytes and Biliary Epithelial Cells, Methods Mol Biol. 1905: 117-130. doi: 10.1007/978-1-4939-8961-4_11, 2019

【学術論文】

原著

1. Yokoi A*, Matsuzaki J*, Yamamoto Y*, Yoneoka Y*, Takahashi K*, Shimizu , Uehara T*, Ishikawa M*, Ikeda SI*, Sonoda T*, Kawauchi J*, Takizawa S*, Aoki Y*, Niida S*, Sakamoto H, Kato K*, Kato T*, Ochiya T: Integrated extracellular microRNA profiling for ovarian cancer screening. Nat Commun. 9(1): 4319, 2018 Oct 17 (IF=12.353)
2. Ageta H*, Ageta-Ishihara N*, Hitachi K*, Karayel O*, Onouchi T*, Yamaguchi H*, Kahyo T*, Hatanaka K*, Ikegami K*, Yoshioka Y, Nakamura K*, Kosaka N, Nakatani M*, Uezumi A*, Ide T*, Tsutsumi Y*, Sugimura H*, Kinoshita M*, Ochiya T, Mann M*, Setou M*, Tsuchida K*: UBL3 modification influences protein sorting to small extracellular vesicles. Nat Commun. 9(1): 3936, 2018 Sep 26 (IF=12.353)

総説

1. Takahashi RU*, Prieto-Vila M*, Kohama I*, Ochiya T: Development of microRNA-based therapeutic approaches for cancer patients. Cancer Sci. 2019, in press (IF=4.372)
2. Kogure A*, Kosaka N, Ochiya T: Cross-talk between cancer cells and their neighbors via miRNA in extracellular vesicles: an emerging player in cancer metastasis. J Biomed Sci. 26(1): 7, 2019 Jan 12 (IF=3.466)
3. Sanchez Calle A*, Kawamura Y*, Yamamoto Y*, Takeshita F, Ochiya T: Emerging roles of long non-coding RNA in cancer. Cancer Sci. 109(7): 2093-2100, 2018 Jul (IF=4.372)

【学会および研究会発表】

国内学会

1. 落谷孝広:エクソソーム研究の現状と課題。第36回物性物理化学研究会(2018/7/6) 京都
2. 落谷孝広:低分子化合物により誘導したヒト肝前駆細胞の産業利用。第151回ポスター会(2018/7/7) 京都
3. 落谷孝広:低分子化合物による成熟細胞のリプログラミングと再生医療。第39回日本炎症・再生医学会(2018/7/11) 東京
4. 落谷孝広:成熟肝細胞のリプログラミングによる肝再生。第6回細胞凝集研究会(2018/7/27) 山形
5. 落谷孝広:エクソソーム創薬の可能性。創薬薬理フォーラム 第26回シンポジウム(2018/10/11) 東京

【セミナー】

1. 二国間交流事業共同研究/セミナー
演題：Chemically induced liver progenitors as a source for liver regeneration and drug metabolism
招待講演：落谷 孝広（医学総合研究所 分子細胞治療研究部門 教授）
日時：2018年6月26日
場所：東京大学生産技術研究所
2. 未来がんプロ FD ワークショップ
演題：リキッドバイオプシーの進展：マイクロ RNA によるがんの早期発見
招待講演：落谷 孝広（医学総合研究所 分子細胞治療研究部門 教授）
日時：2018年7月21日
場所：秋田大学本道40周年記念会館
3. 東海大学マトリックス医学生物学センターセミナー
演題：エクソソームによる疾患の理解と診断・治療戦略
招待講演：落谷 孝広（医学総合研究所 分子細胞治療研究部門 教授）
日時：2018年7月23日
場所：東海大学
4. 平成30年度東京医科大学未来がん医療プロフェッショナル養成プラン
シンポジウム「大学院特別講義」
演題：がんの早期発見実現に向けて：リキッドバイオプシーの世界動向
招待講演：落谷 孝広（医学総合研究所 分子細胞治療研究部門 教授）
日時：2019年2月16日
場所：東京医科大学

【学術関連広報活動およびその他】

1. 研究活動のニュース：東京医科大学医学総研究所 落谷孝広 教授の研究グループが
卵巣がんを早期から検出できる血液中マイクロ RNA の組み合わせ診断モデルを作
成、Nature Commun 誌に発表。2018.11.14
https://www.tokyo-med.ac.jp/news/2018/1114_140451001947.html
2. 研究活動のニュース：論文（共著）が Nature Communications に掲載。2018.9.27 藤
田保健衛生大学 土田教授・上田助教との共同研究論文、
「UBL3 modification influences protein sorting to small extracellular vesicles」
<http://www.fujita-hu.ac.jp/ICMS/topics/2medscicafe-25549-75950-83496/index.html>

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

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

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

【研究内容】

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

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

関節リウマチ患者に生物学的製剤等を使用し、臨床的寛解が得られたならば、治療継続により長期間の構造的寛解、機能的寛解が維持できることが明らかになっています。しかし、生物学的製剤の長期安全性は未確立であり、医療費負担の増大も大きな課題です。疾患を再燃させることなく生物学的製剤を減量・中止できればこれらの問題の多くは解決します。私達は、IL-6 を標的とする生物学的製剤トシリズマブ (TCZ) 治療により、血中 MMP-3 の正常化かつ IL-6 < 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：ズバツと答える関節リウマチ～患者さんからの 85 通の挑戦状～.(株)日本医学出版,p206-212,2018
2. 西本憲弘、村上美帆：希少疾患用医薬品の適応拡大と事業性評価. 株式会社 技術情報協会. 2018, p368-373.

【学術論文】（*印は学外）

原著

1. Toshihide Mimura*, Yuya Kondo*, Akihide Ohta*, Masahiro Iwamoto*, Akiko Ohta*, Nami Okamoto*, Yasushi Kawaguchi*, Hajime Kono*, Yoshinari Takasaki*, Shuji Takei*, Norihiro Nishimoto, Manabu Fujimoto*, Yu Funakubo Asanuma*, Akio Mimori*, Naoko Okiyama*, Shunta Kaneko*, Hiroyuki Takahashi*, Masahiro Yokosawa*, Takayuki Sumida*: Evidence-based clinical practice guideline for adult Still's disease. *Modern Rheumatology*. 2018 Sep;28(5):736-757. doi: 10.1080/14397595.2018.1465633. Epub 2018 May 9. Review.
2. Murakami K*, Sekiguchi M*, Hirata S*, Fujii T*, Matsui K*, Morita S*, Ohmura K*, Kawahito Y*, Nishimoto N, Mimori T*, Sano H*: ABROAD study investigators. Predictive factors for structural remission using abatacept: Results from the ABROAD study. *Mod Rheumatol*. 2018 Jun 27:1-7.

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Ichiro Yoshii*, Chiyuki Abe*, Tomasa Izumiyama*, Takeshi Mitsuka*, Masakazu Kondo*, Norihiro Nishimoto, Eisuke Shono*, Tomoe Nishimaki*, Nobuo Takubo*. Being aged, Functional decline, and change of being cared mind for terminal stage in senile rheumatoid arthritis patient. *EULAR 2018*. Amsterdam. NL.2018.6.13-16.

国内学会

1. 村上美帆、西本憲弘：関節リウマチ患者に対するイグランチモドによる治療効果と血中IL-6値の変化量は相関する。第62回日本リウマチ学会総会・学術集会。東京国際フォーラム（2018.4.27）東京
2. 西本憲弘：バイオシミラーはジェネリック医薬品ではない。第28回日本リウマチ学会近畿支部学術集会。ナレッジキャピタル コングレコンベンションセンター（2018.9.1）大阪
3. 西本憲弘：IL-6の役割とIL-6受容体阻害の利点。第33回日本整形外科学会基礎学術集会。奈良春日野国際フォーラム（2018.10.11）奈良

【公的・準公的研究費の取得】

1. 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：6,148,705円
2. 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

3. 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：DNA マイクロアレイを用いた関節リウマチの病態解析と診断法の確立
当該年度研究補助金：1,000,000 円
4. 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：1,000,000 円

【セミナー】

1. 第1回北河内リウマチネットワーク総会
演題：リウマチ専門クリニックにおけるリウマチ診療
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：2018年1月20日
場所：関西医科大学
2. 東三河RAとIL-6研究会
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：2018年2月17日
場所：ホテルアソシア豊橋
3. 第43回大阪リウマチカンファレンス
演題：自然リンパ球と自己免疫性疾患
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：2018年4月21日
場所：北浜フォーラム
4. 第14回トシリズマブのRA適正使用研究会
演題：関節リウマチにおけるIL-6の役割と治療～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：2018年5月16日
場所：ホテル日航福岡
5. 自己免疫疾患セミナー
演題：明日から役立つ乾癬性関節炎の診断と治療
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：2018年5月24日
場所：ホテルアウィーナ大阪
6. 第10回KOCS小児リウマチ研究会
演題：高安動脈炎に対しトシリズマブを使用した世界で最初の症例
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：2018年5月26日
場所：TKP博多駅前シティーセンター

7. 第25回大阪リウマチケア研究会
演題：リウマチクリニックにおけるチーム医療～院内スタッフによるサポートと医療連携～
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：2018年6月23日
場所：梅田スカイビルタワーイースト
8. PsAを再考する
演題：リウマチ外来におけるPsAと類似疾患の鑑別診断
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：2018年6月30日
場所：新阪急ホテル
9. ヒュミラ10周年記念講演会
演題：SpAの鑑別診断と適切な治療ターゲット
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：2018年7月1日
場所：ザ・プリンスパークタワー東京
10. 第6回新潟リウマチサミット
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：2018年7月21日
場所：新潟グランドホテル
11. TNF-inhibitorのBestUseを考える会
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：2018年7月26日
場所：大阪新阪急ホテル
12. 症例から学ぶリウマチ診療連携セミナー
演題：難治性関節リウマチに対する治療戦略
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：2018年8月18日
場所：梅田スカイビル タワーウエスト
13. 第9回JMIG研究会
演題：悪性中皮腫に対するInterleukin-6阻害薬治療の可能性
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：2018年9月8日
場所：YIC Studio

14. 日本脊椎関節炎学会第28回学術集会
演題：Update: Diagnosis and treatment of spondyloarthritis
～Controversies in ASAS classification criteria～
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：2018年9月15日
場所：聖路加国際大学 大村進・美枝子記念聖路加臨床学術センター
15. HUMIRA 発売10周年記念講演会 in Osaka
演題：なにわのDr.G ～多くの専門分野による治療の実際～
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：2018年9月22日
場所：ホテルグランヴィア大阪
16. 第7回RAとIL-6研究会
演題：制御系T細胞の可塑性とIL-6
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：2018年10月6日
場所：品川プリンスホテル
17. 第17回日本リウマチ実地医会
演題：RA内科的治療の up to date～他の膠原病との鑑別～/RA外科的治療の up to date
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：2018年10月7日
場所：仙台国際センター
18. 名古屋腎と膠原病セミナー
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：2018年10月13日
場所：名古屋クレストンホテル
19. トシリズマブリウマチ適応拡大10周年記念講演会
演題：わが国発の生物学的製剤誕生の道のり～Go Together 患者さんの心と体のケアを目指して～
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：2018年11月10日
場所：ロワジュールホテル那覇
20. 第4回鹿児島IL-6研究会
演題：わが国発の生物学的製剤誕生の道のり
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：2018年11月14日
場所：鹿児島サンロイヤルホテル

21. 脊椎関節炎を知る会
 演題：実践!!脊椎関節炎の診断と治療
 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：2018年11月21日
 場所：シティプラザ大阪
22. 東京-モスクワ国際医学フォーラム2018（Tokyo - Moscow International Medical Forum 2018）
 演題：Innovative development of anti-IL-6 receptor antibody in the treatment of intractable immune-inflammatory diseases: Current status and future prospects.
 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：2018年11月23日
 場所：政策研究大学院大学
23. 第33回日本臨床リウマチ学会
 演題：産婦人科の立場から見るWoCBA（Women of child-Bearing Age）関節リウマチ患者の現状と課題
 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：2018年11月24日
 場所：虎ノ門ヒルズフォーラム
24. RA Clinical Symposium in OSAKA
 演題：ライブイベントを考慮したリウマチ治療
 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：2018年12月8日
 場所：大阪国際交流センター
25. 第45回大阪リウマチカンファレンス
 演題：関節リウマチ治療の最前線
 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：2018年12月15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

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

【研究スタッフ】

教授（部門長）	稲津 正人
客員教授	永田 良一
客員研究員	木苗 貴秀
客員研究員	井上 正範
客員研究員	武田 泉穂
大学院生	柴田 薫（博士課程1年生）
大学院生	平井 花歩（修士課程1年生）
卒業研究生	西島 希（東京薬科大学・4学年）
研究生	渡邊才一郎（医学科・3学年）

【研究概要】

我々は、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上で生じる様々な課題の解決を研究者の視点に立って支援している。学内の有望な研究シーズを製薬企業や医療機器メーカーとの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を推進し、医薬品や医療機器等を事業化する産業界とのマッチングなどの産学連携のサポートを行っている。我々自身も医薬品開発に関する基礎研究を実施し、新規の治療メカニズムを有する医薬品開発を進めている。

【研究内容】

1. 「BIO tech 2018 内 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～」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。

今回、このアカデミックフォーラムに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「痛みが少なく採取できる体液で疾患検査」に関する内容を出展することになりサポートを行った。がんを含む様々な疾患の早期発見のためには、患者の負担が少ない検査の開発が必須であり、血液や唾液に含まれる小さな分子と AI による疾患検査技術を紹介した。多くの企業からのコンタクトがあり高評価であった。

2. 植物化学とがん治療の融合～コリン代謝系を標的とした抗腫瘍活性を有する植物由来天然有機化合物の探索～

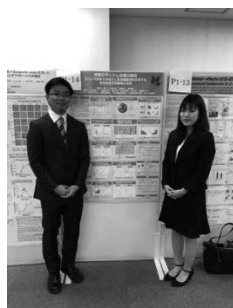
最近、各種癌細胞においてコリントランスポーターの高発現が観察され、そのコリン取り込み機能を阻害するとアポトーシスによる細胞死が誘導されることが報告されている。また、¹⁸F-choline および ¹¹C-choline PET において、コリンの腫瘍への集積性の高さが確認されている。このことからコリントランスポーターはがん治療のターゲット分子としての可能性が考えられる。

現在使用されている抗癌剤には植物由来の化合物が多く存在し、医薬品開発のリソースとして期待できると考えられる。本研究では、グリオーマ U251MG 細胞、膵がん細胞株 MIA PaCa-2、舌がん細胞株 HSC-3 を用いて、コリントランスポーターの機能解析および植物由来の有機化合物ライブラリー（500 化合物）からがん細胞におけるコリン取り込み阻害作用および細胞死誘導作用を有する化合物探索を行い、ヒット化合物の細胞死誘導の機序を検証した。

いずれのがん細胞株は CTL1 と CTL2 が高発現していた。コリンの取り込みをカイネティクスで解析した場合は、中間的親和性の単一の機構での取り込みを行っていることが判明した。コリン取り込み作用の生化学的特徴より細胞外からのコリン取り込みは CTL1 を介していることが考えられる一方、CTL2 は主にミトコンドリアに局在していることより、細胞外からのコリン取り込みには関与していないと思われる。植物由来の天然有機化合物ライブラリー（500 化合物）を用いて、U251MG においてコリンの取り込みを阻害し、かつ細胞生存を抑制するものをスクリーニングした結果、ヒットした化合物の中で現在抗腫瘍活性の報告がないものは 2 化合物であった。このヒット化合物 X/Y のそれぞれの特性を調べたところ、どちらも濃度依存的に細胞生存およびコリンの取り込みを阻害した。また、濃度依存的に caspase-3/7 活性を上昇させ細胞死を引き起こした。さらに、化合物 X は、U251MG においてスフィンゴミエリナーゼの SMPD4 mRNA 発現を亢進させたことより、アポトーシス誘導分子のセラミドの産生が関与していると考えられ、セラミドの影響を検討したところ、セラミドは濃度依存的に細胞生存を抑制し、caspase-3/7 活性を上昇させた。がんの再発や抗がん剤の耐性獲得にがん幹細胞の関与が指摘されている。そこで、U251MG および MIA PaCa-2 をがん幹細胞誘導培地にて培養するとスフェロイド形成を示した。さらに、U251MG のスフェロイド形成に及ぼす化合物 X の影響を検討した結果、化合物 X は、スフェロイド形成を抑制しさらに細胞死を誘導させた。化合物 X は、グリオーマ幹細胞に対しても抗腫瘍効果を有している事が明らかとなった。

以上の結果から、化合物 X/Y はコリンの取り込みを阻害することで細胞内のコリンの濃度を低下させ、これによりホスファチジルコリンの合成が低下し、細胞膜の合成が抑制される。しかしながら、がん細胞は細胞増殖を行うために代償作用としてスフィンゴミエリンをスフィンゴミエリナーゼで分解して phosphocholine を産生させホスファチジルコリン合成を促進させる。しかし、この際に同時に切り出されるアポトーシス誘導分子であるセラミドが caspase-3/7 活性を上昇させ、アポトーシスを誘導すると考えられる。今後、ヌードマウスのがん移植モデルを用いて in vivo での評価を行う。

4. 渡邊才一郎、林睦実、西島希、柴田薫、吉森彩、町田優一、松井元介、森井貫、平井花歩、山中力、稲津正人：植物化学とがん治療の融合～コリン代謝系を標的とした抗腫瘍活性を有する植物由来天然有機化合物の探索～。第 182 回東京医科大学医学総会（2018.11.17）東京



第 182 回東京医科大学医学総会にて発表する
医学科 3 年の渡邊才一郎さんと医学科 4 年の林睦実さん

5. 稲津正人、柴田薫、西島希、渡邊才一郎、平井花歩、山中力：コリントランスポーターを標的とした抗腫瘍活性を有する植物由来天然有機化合物の探索。第 7 回 医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム（2018.10.6）東京
6. 稲津正人、西山、山中力：Functional expression of choline transporter-like proteins (CTLs/SLC44A) in human tongue cancer: A novel molecular target for tongue cancer therapy. 第 5 回東京医科大学記念会館ポスター発表懇談会（2018.2.22）東京
7. 原大知、小林滯奈、重久理恵、鈴木僚一、長倉知輝、藤田陽介、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 5 回東京医科大学記念会館ポスター発表懇談会（2018.2.22）東京
8. 稲津正人：植物化学とがん治療の融合 コリントランスポーターを標的としたグリオーマ治療薬の探索。医学総合研究所 Annual Meeting 2018（2018.12.26）東京

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 平成 30 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：300,000 円
2. 平成30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 1,400,000 円

3. 平成30年度AMED橋渡し研究戦略的推進プログラム シーズA
獲得者名：稲津 正人（研究代表者）
研究課題名：アルツハイマー型認知症治療剤の開発
当該年度研究補助金：金額 2,600,000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」（2018.10.9）
2. 稲津正人：東京医科大学・医学科、薬理学「麻酔薬/鎮静催眠薬」（2018.11.20）
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」（2018.11.27）
4. 稲津正人：東京医科大学・看護学科 2年、臨床薬理学 全15コマ
5. 稲津正人：東京医科大学・大学院医学修士、「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「基礎生理学」、3年「薬理学」、救急救命科 1年「生化学」、救急救命科 3年「薬理学」

【セミナー】

1. 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：島津製作所 大杉 義彰 氏
座長：稲津 正人（医学総合研究所 知的財産探索・技術移転部門 教授）
日時：2018年2月16日 18時～19時
場所：第1看護学科棟 2階 201講義室
2. 第25回医総研セミナー（大学院特別講義）
演題：悪性腫瘍に対する陽子線治療
講師：メディポリス国際陽子線治療センター センター長 荻野 尚 先生
座長：稲津 正人（医学総合研究所 知的財産探索・技術移転部門 教授）
日時：2018年4月20日 18時～19時
場所：東京医科大学病院 自主自学館 3階 大教室
3. 第26回医総研セミナー（大学院特別講義）
演題：医薬品開発と薬事規制
講師：独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）
新薬審査第五部 専門委員 黒川 友哉 先生

座長：稲津 正人（医学総合研究所 知的財産探索・技術移転部門 教授）

日時：2018年7月9日18時～19時

場所：東京医科大学病院 自主自学館 3階 大教室

4. 第7回 医学総合研究所シンポジウム（大学院特別講義）

テーマ：トランスポーター研究の最前線

演題1：「生活習慣病関連のトランスポーター研究」

講師1：東京大学 医学部附属病院 薬剤部第一副部長

高田 龍平 先生

演題2：「難治性呼吸器疾患のチャンネル・トランスポーターの制御異常の分子基盤」

講師2：熊本大学大学院医学薬学研究部 遺伝子機能応用学研究室 准教授

首藤 剛 先生

演題3：「亜鉛トランスポーターから究明する亜鉛恒常性システムの重要性」

講師3：徳島文理大学 薬学部 病態分子薬理学研究室 教授

深田 俊幸 先生

座長：稲津 正人（医学総合研究所 知的財産探索・技術移転部門 教授）

日時：2018年11月21日18時～19時半

場所：東京医科大学病院 6階 臨床講堂

後援：トランスポーター研究会

【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
4. 稲津正人：日本学術振興会 特別研究員等審査会専門委員

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

2018年4月から2019年3月の間に、15件の相談があった。

内訳を下表に示す。

内容	件数
解析手法	12
論文作成/校閲	1
研究デザイン	2
計	15

相談は部門のホームページにて受け付けているが、リピートの相談者が増え、メールにて直接相談の申し込みがあるケースが増えた。例年同様、相談の依頼には基本的に対面にて対応したが、電話やメールも効果的に利用し、出来る限り早めの対応に努めた。相談内容は解析手法に関するものが殆どであった。今年度は例年以上に、統計解析や研究デザインに関する査読コメントへの対応が多かった（例. サンプル数と選択した解析手法の妥当性や、実施した多変量解析の妥当性など）。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

- ◆ 研究デザイン、データ解析、論文作成に関する基礎的かつ実践的なセミナーの実施
- ◆ 他の関連部門との情報共有、意見交換
- ◆ 院内データの効果的な利用（データベース化し、臨床研究に利用する）

【学術論文】

原著

1. Ichikawa M*, Hosono A*, Tamai Y*, Watanabe M*, Shibata K*, Tsujimura S*, Oka K*, Fujita H*, Okamoto N*, Kamiya M*, Kondo F*, Wakabayashi R*, Noguchi T*, Isomura T, Imaeda N*, Goto C*, Yamada T*, Suzuki S*. Handling missing data in an FFQ: multiple imputation and nutrient intake estimates. *Public Health Nutr.* 2019 Feb 26:1-10. doi: 10.1017/S1368980019000168. (IF=2.485)

2. Enomoto A, Sato E, Yasuda T, Isomura T, Nagao T, Chikazu D. Intraepithelial CD8+ lymphocytes as a predictive diagnostic biomarker for the remission of oral lichen planus. *Hum Pathol.* 2018 Apr;74:43-53. doi: 10.1016/j.humpath.2017.12.008. (IF=3.125)

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（教育研究棟 14 および 15 階）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】

1. 病理・画像部門

病理・画像部門では組織標本の作製、組織化学的な解析を支援しています。部門内には自動染色装置、共焦点レーザー顕微鏡、レーザーキャプチャーマイクロダイセクションシステム、画像解析システム、ヴァーチャルスライドスキャナー、定量的イメージング装置等の実験装置や、低温室、実験動物の一時飼育施設も設置されており、利用者によって活用されています。

2. 分子細胞・生物部門

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

【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：イメージング MS インハウスセミナー
演者：ブルカーージャパン株式会社 蕪澤 崇
日時：2018年 6月 28日
2. 臨床共同研究センター 実験技術セミナー
演題：マスサイトメトリー Helios/Hyperion テクニカルセミナー
演者：フリータイム株式会社 ロドリゲス・セバスティアン
日時：2018年 7月 4日
3. 臨床共同研究センター 実験技術セミナー
演題：スペクトル型フローサイトメーター SA3800 製品セミナー
演者：ユニイメージングプロダクツ&ソリューションズ株式会社 石原 誠人
日時：2018年 10月 4日

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。

本年度は、94 検体のサンプル依頼を受けて画像解析を実施した。

2. 組織培養室 (Tissue Culture Section)

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

本年度は、45 名の利用申請があり、細胞培養、遺伝子解析、免疫染色等の研究に利用して頂いた。また、バイオハザードセフティキャビネットを設置し、培養を 2 箇所稼働できるように整備した。

【学術論文】

原著

1. Saito Y., Moriya S., Kazama H., Hirasawa K., Miyahara K., Kokuba H., Hino H., Kikuchi H., Takano N., Hiramoto M., Tsukahara K., Miyazawa K. Amino acid starvation culture condition sensitizes EGFR-expressing cancer cell lines to gefitinib-mediated cytotoxicity by inducing atypical necroptosis. *Int. J. Oncol* 52:1165-1177, 2018
2. 國場寛子 電顕検体の超薄切, 電子染色 *病理と臨床* 36(11) 1119-1124, 2018

【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	備考
MoFlo セルソート	33	

共同利用設備の名称	型番	台数	使用人数(のべ)	稼働時間数
セルアナライザー	BD FACS Verse	1	29	61:00
プレートリーダー	PerkinElmer(EnSpire)	1	99	146:15
ゲルイメージングシステム	BIO-RAD(ChemiDoc XRS+)	1	111	102:05
リアルタイム定量 PCR	Roche(LightCycler96System)	2	240	564:15
安全キャビネット	Panasonic	3	92	135:10
バイオクリーンベンチ	Panasonic(MCV-B131F)	3	1041	1333:08
X線フィルム現像機	FUJIFILM(CEPROS Q)	1	223	275:55

◆ 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	665	
凍結ブロック作製	1	
未染標本作製	6072	
HE 染色	951	
その他染色	29	
免疫組織化学染色	1530	

共同利用設備の名称	型番	台数	使用人数(のべ)	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	251	575:25
病理画像解析ソフト	CTC ライフサイエンス (Definiens Tissue Studio)	1	2	5:00
共焦点レーザー顕微鏡	Zeiss(LSM700)	1	22	48:30
レーザーマイクロダイセクション	Zeiss(PALM)	1		
滑走式マイクロトーム	YAMATO (リトラトーム REM710)	3	369	1407:40
クリオスタッド	ThermoScientific (Microm HM550)	1	31	193:45

【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)	74	
電顕サンプルの画像解析(茨城医療センター分)	20	
組織培養室の利用登録者	45	

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3年生）
大学院生	長倉 知輝（麻酔科学分野、博士課程3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4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。2018年は3つの研究テーマについて実施した。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 Choline transporter-like protein 1 (CTL1) の protein kinase C (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いる。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、また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。我々はこれまでの研究にて、ヒトアストロサイトに機能的発現しているコリントランスポーターが

choline transporter-like proteins 1 (CTL1)であることを同定した。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、CTL1 を介したコリン取り込み作用が protein kinase C (PKC)によりどのように調節されているかを考究した。

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、PKC によるリン酸化部位が細胞内ドメインに 7 箇所存在していることを同定した。さらに、PKC 活性化剤の phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA)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。今後、CTL1 の細胞膜へのトランスロケーションに対する PKC の調節機構について明らかにする予定である。

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、神経幹細胞を用いた神経変性疾患や神経損傷への治療応用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、このよう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、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。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。さらに、hNSC を神経細胞に分化誘導後の軸索の伸展に対する HC-3 の影響について検討した。その結果、HC-3 は軸索の伸展を有意に抑制した。

以上の結果より、hNSC は、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。さらに、CTL1 は、神経細胞の軸索の伸展にも関係している重要な分子である事が示唆された。

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、コリンが最も集積する臓器は肝臓であ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。さらに、細胞膜分画を調整して CTL1 の発現を検討した結果、PMA 刺激により細胞膜上への CTL1 発現が増大した。

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、細胞膜上へのトランスロケーションを促進していると考えられる。

【著書】

1. 稲津正人、神経系のトランスポーターUp to date : 血液脳関門におけるコリントランスポーターの機能、中外医学社、Clinical Neuroscience Vol.36, 6月号、660-663, 2018

【学術論文】

原著

1. Nagashima F, Nishiyama R, Iwao B, Kawai Y, Ishii C, Yamanaka T, Uchino H, Inazu M: Molecular and Functional Characterization of Choline Transporter-Like Proteins in Esophageal Cancer Cells and Potential Therapeutic Targets. *Biomol Ther.* 26(4): 399-408, 2018 (IF=2.659)

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Inazu M, Fujita Y, Nagakura T, Yamanaka T, Uchino H: Functional expression of choline transporter-like proteins in human neural stem cells and its link to self-renewal system and neural differentiation. The 31st International College of Neuropsychopharmacology World Congress (2018.6.16-19) Vienna, Austria
2. Inazu M, Seki M, Yamanaka T, Odawara M: Functional analysis of choline transporter-like proteins in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts: A novel molecular target for rheumatoid arthritis. The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (2018.7.1-6) Kyoto, Japan

国内学会

1. 石川卓也、伊賀千夏、諏訪内浩紹、志熊淳平、伊藤禄郎、高橋友乃、酒井裕幸、三輪隆、稲津正人、小田原雅人：糖尿病神経障害と痛み—診断と治療の選択肢—。第27回神経行動薬理若手研究者の集い（2018.6.30）岡崎
2. 柴田薫、西島希、渡邊才一郎、吉森彩、石川卓也、松井元介、森井貫、近津大地、稲津正人：植物化学とがん治療の融合～コリントランスポーターを標的とした舌がん治療剤の探索～。第13回トランスポーター研究会年会（2018.7.22）福岡
3. 西島希、柴田薫、渡邊才一郎、吉森彩、石川卓也、町田優一、林睦実、山中力、稲津正人：植物化学とがん治療の融合～Fight Against Glioma～。第13回トランスポーター研究会年会（2018.7.22）福岡
4. 渡邊才一郎、林睦実、西島希、柴田薫、吉森彩、町田優一、松井元介、森井貫、平井花歩、山中力、稲津正人：植物化学とがん治療の融合～コリン代謝系を標的とした抗腫瘍活性を有する植物由来天然有機化合物の探索～。第182回東京医科大学医学学会総会（2018.11.17）東京
5. 稲津正人、柴田薫、西島希、渡邊才一郎、平井花歩、山中力：コリントランスポーターを標的とした抗腫瘍活性を有する植物由来天然有機化合物の探索。第7回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム（2018.10.6）東京
6. 稲津正人、西山、山中力：Functional expression of choline transporter-like proteins (CTLs/SLC44A) in human tongue cancer: A novel molecular target for tongue cancer therapy. 第5回東京医科大学記念会館ポスター発表懇談会（2018.2.22）東京
7. 原大知、小林滯奈、重久理恵、鈴木僚一、長倉知輝、藤田陽介、降幡知己、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5回東京医科大学記念会館ポスター発表懇談会（2018.2.22）東京
8. 稲津正人：植物化学とがん治療の融合 コリントランスポーターを標的としたグリオーマ治療薬の探索。医学総合研究所 Annual Meeting 2018（2018.12.26）東京

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 平成30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：300,000 円
2. 平成30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 1,400,000 円
3. 平成30年度AMED橋渡し研究戦略的推進プログラム シーズA
獲得者名：稲津 正人 (研究代表者)
研究課題名：アルツハイマー型認知症治療剤の開発
当該年度研究補助金：金額 2,600,000 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」(2018.10.9)
2. 稲津正人：東京医科大学・医学科、薬理学「麻酔薬/鎮静催眠薬」(2018.11.20)
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」(2018.11.27)
4. 稲津正人：東京医科大学・看護学科2年、臨床薬理学 全15コマ
5. 稲津正人：東京医科大学・大学院医学修士、「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「基礎生理学」、3年「薬理学」、救急救命科1年「生化学」、救急救命科3年「薬理学」

【セミナー】

1. 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：島津製作所 大杉 義彰 氏
座長：稲津 正人 (医学総合研究所 知的財産探索・技術移転部門 教授)
日時：2018年2月16日 18時～19時
場所：第1看護学科棟2階 201講義室

2. 第25回医総研セミナー（大学院特別講義）
 演題：悪性腫瘍に対する陽子線治療
 講師：メディポリス国際陽子線治療センター センター長 荻野 尚 先生
 座長：稲津 正人（医学総合研究所 知的財産探索・技術移転部門 教授）
 日時：2018年4月20日18時～19時
 場所：東京医科大学病院 自主自学館 3階 大教室

3. 第26回医総研セミナー（大学院特別講義）
 演題：医薬品開発と薬事規制
 講師：独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）
 新薬審査第五部 専門委員 黒川 友哉 先生
 座長：稲津 正人（医学総合研究所 知的財産探索・技術移転部門 教授）
 日時：2018年7月9日18時～19時
 場所：東京医科大学病院 自主自学館 3階 大教室

4. 第7回 医学総合研究所シンポジウム（大学院特別講義）
 テーマ：トランスポーター研究の最前線
 演題1：「生活習慣病関連のトランスポーター研究」
 講師1：東京大学 医学部附属病院 薬剤部第一副部長
 高田 龍平 先生
 演題2：「難治性呼吸器疾患のチャネル・トランスポーターの制御異常の分子基盤」
 講師2：熊本大学大学院医学薬学研究部 遺伝子機能応用学研究室 准教授
 首藤 剛 先生
 演題3：「亜鉛トランスポーターから究明する亜鉛恒常性システムの重要性」
 講師3：徳島文理大学 薬学部 病態分子薬理学研究室 教授
 深田 俊幸 先生
 座長：稲津 正人（医学総合研究所 知的財産探索・技術移転部門 教授）
 日時：2018年11月21日18時～19時半
 場所：東京医科大学病院 6階 臨床講堂
 後援：トランスポーター研究会

【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
4. 稲津正人：日本学術振興会 特別研究員等審査会専門委員

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
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
客員教授	高石 官成
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

【研究概要】

私たち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。とくに、今年度、論文化に成功した植物成分由来のシノビオリン阻害活性を活用した健康食品は実用化にも成功しています（運動器科学研究部門参照）。

【研究内容】

1. シノビオリン研究と各客員教員の位置付け

本寄附講座ではこれまで、一貫としてシノビオリンの有する生物学的活性を利用し、種々の疾患に対してアプローチしてきました。その中で、浅原先生は基礎生物学、特に発生生物学を中心としたアプローチにより運動器疾患にこれまでにない視点を与え続けています。山野先生はHAMと呼ばれる難治性神経疾患の医師主導型治験を成功させました。西田先生、谷口先生、高石先生、石原先生は整形外科の領域の病態研究で大変活躍されています。川原先生、清水先生はそれぞれ食品工学と植物学の権威者として、真淵先生は間葉系幹細胞の分野、中谷先生は創薬化学の分野で共同研究を行っています。

これらの若い先生方のご指導の賜物で、上記、実用化に成功することができましたこと改めて感謝いたします。

【著書】

1. 宮澤 慎一*、西田圭一郎：変形性関節症. 4. 骨・関節・カルシウム代謝の病気とくすり 2018 基礎と実践 Expert's Guide。薬局増刊号 69(4): 326-336,2018
2. 西田圭一郎：Q58. 関節リウマチの手術についてどのようなものがあるか教えてください. 第6章 手術について. ズバッと答える関節リウマチ～患者さんからの85通の挑戦状～. 松野 博明*、松原 司*監修 日本医学出版 139-140, 2018
3. 西田圭一郎：Q59. 関節リウマチ手術のメリット、デメリットについて教えてください. 第6章 手術について. ズバッと答える関節リウマチ～患者さんからの85通の挑戦状～. 松野 博明*、松原 司*監修 日本医学出版 141-142, 2018
4. 西田圭一郎：Q67. 関節リウマチの足関節障害の種類と手術方法について教えてください. 第6章 手術について. ズバッと答える関節リウマチ～患者さんからの85通の挑戦状～. 松野 博明*、松原 司*監修 日本医学出版 165-167, 2018
5. 西田圭一郎：Q68. 関節リウマチの足指関節障害の種類と手術方法について教えてください. 第6章 手術について. ズバッと答える関節リウマチ～患者さんからの85通の挑戦状～. 松野 博明*、松原 司*監修 日本医学出版 168-171, 2018
6. 西田圭一郎：手関節・手の疾患・外傷. リハビリテーション医学・医療コアテキスト. 久保 俊一*、加藤 真介*、角田 亘* 編 医学書院 125-127, 2018

【学術論文】

原著

1. Fujita H, Aratani S, Yagishita N*, Nishioka K*, Nakajima T: Identification of the inhibitory activity of E3 ligase Syvn1 in walnut extract. *Mol. Med. Rep.*18(6):5701-5708,2018 (IF=1.922)
2. Ishida Y, Fujita H, Aratani S, Chijiwa M, Taniguchi N, Yokota M, Ogihara Y, Uoshima N, Nagashima F, Uchino H, Nakajima T: The NRF2-PGC-1 β pathway activates kynurenine aminotransferase 4 via attenuation of an E3 ubiquitin ligase, Synoviolin, in a cecal ligation/perforation -induced septic mouse model. *Mol. Med. Rep.* 18(2):2467-2475, 2018(IF=1.922)
3. Maeda T*, Fujita Y*, Tanabe-Fujimura C*, Zou K*, Liu J*, Liu S*, Kikuchi K*, Shen X*, Nakajima T, Komano H*: An E3 Ubiquitin Ligase, Synoviolin, Is Involved in the Degradation of Homocysteine-Inducible Endoplasmic Reticulum Protein. *Biol. Pharm. Bull.* 41(6):915-919,2018(IF=1.694)
4. Matsubara T*, Inoue H*, Nakajima T, Tanimura K*, Sagawa A*, Sato Y*, Osano K*, Nagano S*, Ueki Y*, Hanyu T*, Hashizume K*, Amano N*, Tanaka Y*, Takeuchi T*: Abatacept in combination with methotrexate in Japanese biologic-naïve patients with active rheumatoid arthritis: a randomised placebocontrolled phase IV study. *RMD Open.* 4;4(2),2018(IF=該当なし)

5. Mochizuki Y*, Chiba T*, Kataoka K*, Yamashita S*, Sato T*, Kato T*, Takahashi K*, Miyamoto T*, Kitazawa M*, Hatta T*, Natsume T*, Takai S*, Asahara H: Combinatorial CRISPR/Cas9-approach to elucidate a far-upstream enhancer complex for tissue-specific Sox9 expression. *Dev Cell*. Sep 24;46(6):794-806,2018(IF=9.616)
6. Inui M*, Mokuda S*, Sato T*, Tamano M*, Takada S*, Asahara H: Dissecting the roles of miR-140 and its host gene. *Nat Cell Biol.*(correspondence)May;20(5):516-518,2018 (IF=19.064)
7. Kataoka K*, Matsushima T*, Ito Y*, Sato T*, Yokoyama S*, Asahara H: Bhlha9 regulates apical ectodermal ridge formation during limb development. *JBMM*. Jan;36(1):64-72,2018 (IF=2.472)
8. Nakamichi R*, Kataoka K*, Asahara H: Essential role of Mohawk for tenogenic tissues homeostasis including spinal disc and periodontal ligament. *Mod Rheumatol*. Apr 18:1-20,2018 (IF=1.955)
9. Saito T*, Hara S*, Kato T*, Tamano M*, Muramatsu A*, Asahara H, Takada S*: A tandem repeat array in IG-DMR is essential for imprinting of paternal allele at the Dlk1-Dio3 domain during embryonic development. *Hum Mol Genet*. Sep 15;27(18):3283-3292,2018 (IF=4.902)
10. Alvarez-Garcia O*, Matsuzaki T*, Olmer M*, Miyata K*, Mokuda S*, Sakai D*, Masuda K*, Asahara H, Lotz MK*: FOXO are required for intervertebral disk homeostasis during aging and their deficiency promotes disk degeneration. *Aging Cell*. Oct;17(5):e12800. Epub 2018 Jul 2,2018(IF=7.627)
11. Matsuzaki T*, Alvarez-Garcia O*, Mokuda S*, Nagira K*, Olmer M*, Gamini R*, Miyata K*, Akasaki Y*, Su AI*, Asahara H, Lotz MK*: FoxO transcription factors modulate autophagy and proteoglycan 4 in cartilage homeostasis and osteoarthritis. *Sci Transl Med*. Feb 14;10(428),2018(IF=16.710)
12. Sato T*, Yagishita N*, Tamaki K*, Inoue E*, Hasegawa D*, Nagasaka M*, Suzuki H*, Araya N*, Coler-Reilly AL*, Hasegawa Y*, Tsuboi Y*, Takata A*, Yamano Y.:Proposal of Classification Criteria for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis Disease Activity. *Front Microbiol*. 9:1651, Published online 25 July 2018(IF=4.019)
13. Hirano M*, Jimbo K*, Ogawa M*, Ochi K*, Makiyama J*, Kawamata T*, Yokoyama K*, Tanaka T*, Inamoto Y*, Yamano Y, Fukuda T*, Uchimaru K*, Imai Y*, Tojo A*: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in adult T-cell leukemia-lymphoma patients following allogeneic stem cell transplantation Bone Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. Published online 23 July 2018.(IF=3.874)
14. Kuramitsu M*, Okuma K*, Nakashima M*, Sato T*, Sasaki D*, Hasegawa H*, Umeki K*, Kubota R*, Sasada K*, Sobata R*, Matsumoto C*, Kaneko N*, Tezuka K*, Matsuoka S*, Utsunomiya A*, Koh KR*, Ogata M, * Ishitsuka K*, Taki M*, Nosaka K*, Uchimaru K*,

- Iwanaga M*, Sagara Y*, Yamano Y, Okayama A*, Miura K*, Satake M, * Saito S*, Watanabe T*, Hamaguchi I*: Development of reference material with assigned value for human T-cell leukemia virus type 1 quantitative PCR in Japan. *Microbiol Immunol.* 62(10):673-676, 2018(IF=1.335)
15. Oka T*, Mizuno H*, Sakata M*, Fujita H*, Yoshino T*, Yamano Y, Utsumi K*, Masujima T*, Utsunomiya A*: Metabolic abnormalities in adult T-cell leukemia/lymphoma and induction of specific leukemic cell death using photodynamic therapy. *Scientific Reports.* 8:14979, 2018(IF=4.122)
 16. Shimizu J*, Yamano Y, Kawahata K*, Suzuki N*: Relapsing polychondritis patients were divided into three subgroups: patients with respiratory involvement (R subgroup), patients with auricular involvement (A subgroup), and overlapping patients with both involvements (O subgroup), and each group had distinctive clinical characteristics. *Medicine.* 97(42):e12837, 2018(IF=2.133)
 17. 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.* 39(3):292-299,, 2018. (IF=2.653)
 18. Kojima T*, Ishikawa H*, Tanaka S*, Haga N*, Nishida K, Yukioka M*, Hashimoto 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.* 21(10):1793-1800, 2018. (IF=2.423)
 19. Nishida K, Hashizume K*, Nasu Y*, Ozawa M*, Fujiwara K*, Inoue H*, Ozaki T*: Mid-term results of alumina ceramic unlinked total elbow arthroplasty with cement fixation for patients with rheumatoid arthritis. *Bone Joint J.* 100-B:1066-73, 2018. (IF=3.581)
 20. Nishie H*, Tetsunaga T*, Kanzaki H*, Oda K*, Inoue S*, Ryuo Y*, Ota H*, Miyawaki T*, Arakawa K*, Kitamura Y*, Sendo T*, Morimatsu H*, Ozaki T*, Nishida K: A multidisciplinary approach to the management of chronic pain using a self-managed behavioral exercise program: A pilot study in Japan. *Acta Med Okayama.* 72(4):343-350, 2018. (IF=0.562)
 21. Hirose T*, Fukae Y*, Takeshita A*, Nishida K: The role of lymphotoxin- α in rheumatoid arthritis Inflammation Research. *Inflammation Res.* 67(6):495-501, 2018. (IF=2.99)
 22. Nishida K, Harada R*, Nasu Y*, Takeshita A*, Nakahara R*, Natsumeda M*, Ozaki T*: The clinical course of patients with rheumatoid arthritis who underwent orthopaedic surgeries under disease control by tofacitinib. *Modern Rheumatol.* 30:1-3, 2018. (IF=1.955)
 23. Ohtsuki T*, Asano K*, Inagaki J*, Shinaoka A*, Kumagishi-Shinaoka K*, Cilek MZ*, Hatipoglu OF*, Oohashi T*, Nishida K, Komatsubara I*, Hirohata S*: High molecular

- weight hyaluronan protects cartilage from degradation by inhibiting aggrecanase expression. *J Orthop Res.* 36(12):3247-3255, 2018. (IF=3.414)
24. 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*: Target setting for lower limb joint surgery using the Timed Up and Go test in patients with rheumatoid arthritis: A prospective cohort study. *Int J Rheum Dis.* 21(10):1801-1808, 2018. (IF=2.423)
 25. Tetsunaga T*, Nishida K, Kanzaki H*, Misawa H*, Takigawa T*, Shiozaki Y*, Ozaki T*: Drug dependence in patients with chronic pain: A retrospective study. *Medicine.* 97(40):e12748, 2018. (IF=2.028)
 26. Okita S*, Nishida K, Ohtsuka A*, Ozaki T*: A high incidence of extensor pollicis brevis insertion into the distal phalanx in rheumatoid arthritis patients who required the surgical reconstruction for thumb boutonnière deformity. *Modern Rheumatol.* 4:1-15, 2018. (IF=1.955)
 27. Kikuchi K*, Setoyama K*, Terashi T*, Sumizono M*, Tancharoen S*, Otsuka S*, Takada S*, Nakanishi K*, Ueda K*, Sakakima H*, Kawahara KI, Maruyama I*, Hattori G*, Morioka M*, Tanaka E*, Uchikado H*: Application of a Novel Anti-Adhesive Membrane, E8002, in a Rat Laminectomy Model. *Int J Mol Sci.* 19, 1513. 2018 (IF=3.687)
 28. Kikuchi K*, Setoyama K*, Tanaka E*, Otsuka S*, Terashi T*, Nakanishi K*, Takada S*, Sakakima H*, Ampawong S*, Kawahara KI, Nagasato T*, Hosokawa K*, Harada Y*, Yamamoto M*, Kamikokuryo C*, Kiyama R*, Morioka M*, Ito T*, Maruyama I*, Tancharoen S*: Uric acid enhances alteplase-mediated thrombolysis as an antioxidant. *Sci Rep.* 8:15844. 2018 (IF=4.122)
 29. Sasaki H*, Nagano S*, Taniguchi N, Setoguchi T* : Risk Factors for Surgical Site Infection after Soft-Tissue Sarcoma Resection, Including the Preoperative Geriatric Nutritional Risk Index. *Nutrients.* 10: 2018 (IF= 4.196)
 30. Lee D*, Taniguchi N, Sato K*, Choijookhuu N*, Hishikawa Y*, Kataoka H*, Morinaga H*, Lotz M, * Chosa E*: HMGB2 is a novel adipogenic factor that regulates ectopic fat infiltration in skeletal muscles. *Sci Rep.* 8:9601, 2018 (IF=4.122)
 31. Sasaki H*, Nagano S*, Komiya S*, Taniguchi N, Setoguchi T*: Validation of Different Nutritional Assessment Tools in Predicting Prognosis of Patients with Soft Tissue Spindle-Cell Sarcomas. *Nutrients.* 13;10, 2018 (IF=4.196)
 32. Taniguchi N, D'Lima DD*, Suenaga N*, Chosa E*: A new scale measuring translation of the humeral head as a prognostic factor for the treatment of large and massive rotator cuff tears. *J Shoulder Elbow Surg.* 27:196-203, 2018 (IF=2.849)
 33. Taniguchi N, Kawakami Y*, Maruyama I*, Lotz M*: HMGB proteins and arthritis. *Hum Cell.* 31:1-9, 2018 (IF=2.109)

34. Arung ET*, Amirta R*, Zhu Q*, Amen Y*, Shimizu K: Effect of wood, bark and leaf extracts of Macaranga trees on cytotoxic activity in some cancer and normal cell lines. *Journal of the Indian Academy of Wood Science*. 15(2): 115-119, 2018 (IF=0.60)
35. El-Tantawy NL*, Soliman AF*, Abdel-Magied A*, Ghorab D*, Khalil AT*, Naeem ZM*, Shimizu K, El-Sharkawy SH*: Could Araucaria heterophylla resin extract be used as a new treatment for toxoplasmosis? *Experimental Parasitology*. 195: 44-53, 2018 (IF=1.821)
36. Assaf HK*, Nafady AM*, Allam AE*, Hamed ANE*, Kamel MS*, Shimizu K: Forsskamide, a new ceramide from aerial parts of Forsskaolea tenacissima Linn. *Natural Product Research*. 32(20): 2452-2456, 2018 (IF=1.928)
37. Taga Y*, Hayashida O*, Ashour A*, Amen Y*, Kusubata M*, Ogawa-Goto K*, Shimizu K, Hattori S*: Characterization of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitory Activity of X-Hyp-Gly-Type Tripeptides: Importance of Collagen-Specific Prolyl Hydroxylation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 66(33): 8737-8743, 2018 (IF=3.412)
38. Allam AE*, Nafady AM*, Nakagawa T*, Takemoto N*, Shimizu K: Effect of polyphenols from Vicia faba L on lipase activity and melanogenesis. *Natural Product Research*. 32(16): 1920-1925, 2018 (IF=1.928)
39. Amen Y*, Zhu Q*, Tran HB*, Afifi MS*, Halim AF*, Ashour A*, Fujimoto R*, Goto T*, Shimizu K: Rho-kinase inhibitors from adlay seeds. *Natural Product Research*. 32(16): 1955-1959, 2018 (IF=1.928)
40. Ibrahim F*, El-Deen AK*, Shimizu K: Comparative study of two different chromatographic approaches for quantitation of hydrocortisone acetate and pramoxine hydrochloride in presence of their impurities. *Journal of Food and Drug Analysis*. 26(3): 1160-1170, 2018 (IF=2.852)
41. Mittraphab Y*, Ngamrojanavanich N*, Shimizu K, Matsubara K*, Pudhom K*: Anti-Angiogenic Activity of Rotenoids from the Stems of Derris trifoliata. *Planta Medica*. 84(11): 779-785, 2018 (IF=2.494)
42. Chong Z*, Matsuo H*, Kuroda M*, Yamashita S*, Parajuli GP*, Manandhar HK*, Shimizu K, Katakura Y*: Mushroom extract inhibits ultraviolet B-induced cellular senescence in human keratinocytes. *Cytotechnology*. 70(3): 1001-1008, 2018 (IF=1.461)
43. Nakagawa T*, Zhu Q*, Tamrakar S*, Amen Y*, Mori Y*, Suhara H*, Kaneko S*, Kawashima H*, Okuzono K*, Inoue Y*, Ohnuki K*, Shimizu K: Changes in content of triterpenoids and polysaccharides in Ganoderma lingzhi at different growth stages. *Journal of Natural Medicines*. 72(3): 734-744, 2018 (IF=1.920)
44. Hu Y*, Ren J*, Wang L*, Zhao X*, Zhang M*, Shimizu K, Zhang C*: Protective effects of total alkaloids from Dendrobium crepidatum against LPS-induced acute lung injury in mice and its chemical components. *Phytochemistry*. 149: 12-23, 2018 (IF=3.186)

45. 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.*Journal of Food and Drug Analysis*. 26(2): 834-841, 2018 (IF=2.852)
46. Satria D*, Amen Y*, Niwa Y*, Ashour A*, Allam AE*, Shimizu K: Lucidumol D, a new lanostane-type triterpene from fruiting bodies of Reishi (*Ganoderma lingzhi*). *Natural Product Research*.19: 1-6, 2018 (IF=1.928)
47. Ibrahim F*, El-Deen AK*, Shimizu K: Application of quinone-based fluorophore and native fluorescence for the spectrofluorimetric determination of agomelatine in dosage form: Identification of acidic and alkaline- induced degradation products by LC–MS/TOF.*Luminescence*. 33(1): 225-231, 2018 (IF=1.671)
48. Nakagawa T*, Allam AE*, Ohnuki K*, Shimizu K: Biological activities of extracts from different parts of two cultivars of *Prunus persica* 'akatsuki' and 'fastigiata'.*Natural Product Communications*. 13(10): 1293-1296, 2018 (IF=0.809)
49. Nishide A*, Fujita T*, Nagaregawa Y*, Shoyama Y*, Ohnuki K*, Shimizu K, Yamamoto T*, Watanabe T*, Ohnuki K*: Sleep enhancement by saffron extract in randomized control trial.*Japanese Pharmacology and Therapeutics*. 46(8): 1407-1415, 2018 (SJR=0.12)
50. Ashour A*, Amen Y*, Nakagawa T*, Niwa Y*, Mira A*, Ohnuki K*, Murakami S*, Imao M*, Shimizu K: A new aliphatic ester of hydroxysalicylic acid from fermented *Carica papaya* L. preparation with a potential hair growth stimulating activity.*Natural Product Research*. 4: 1-6, 2018 (IF=1.928)
51. Cao F*, Zhang Y*, Li W*, Shimizu K, Xie H*, Zhang C*: Mogroside IVE attenuates experimental liver fibrosis in mice and inhibits HSC activation through downregulating TLR4-mediated pathways.*International Immunopharmacology*. 55: 183-192, 2018 (IF=3.118)
52. Hu Y*, Ren J*, Wang L*, Zhao X*, Zhang M*, Shimizu K, Zhang C*: Protective effects of total alkaloids from *Dendrobium crepidatum* against LPS-induced acute lung injury in mice and its chemical components.*Phytochemistry*.149: 12-23, 2018 (IF=3.186)
53. Nakagawa T*, Zhu Q*, Tamrakar S*, Amen Y*, Mori Y*, Suhara H*, Kaneko S*, Kawashima H*, Okuzono K*, Inoue Y*, Ohnuki K*, Shimizu K: Changes in triterpenoids and polysaccharides content in *Ganoderma lingzhi* at different growth stages.*Journal of Natural Medicines*. 72: 734-744, 2018 (IF=1.920)
54. Tukiran*, Wardana AP*, Hidayati N*, Shimizu K : An Ellagic Acid Derivative and Its Antioxidant Activity of Chloroform Extract of Stem Bark of *Syzygium polycephalum* Miq. (Myrtaceae)*Indonesian Journal of Chemistry*.18(1): 26-34, 2018 (IF=0.209)
55. Soliman AF*, Naeem ZM*, Khalil AT*, Shimizu K, El-Sharkawy SH*: Microbial transformation of the labdane diterpene 13-epi-cupressic acid.*World Journal of Pharmaceutical Sciences*. 6(5): 61-69, 2018 (IF=0.453)

56. Chong Z*, Matsuo H*, Kuroda M*, Yamashita S*, Parajuli GP*, Manandhar HK*, Shimizu K, Katakura Y*: Mushroom extract inhibits ultraviolet B-induced cellular senescence in human keratinocytes. *Cytotechnology*. 70(3): 1001-1008, 2018 (IF=1.461)

総説

1. 荒谷 聡子、中島 利博：線維筋痛症の病態・病因。日本臨床 76 (11):1921-1926, 2018
2. 山野 嘉久, 山内 淳司*, 新谷奈津美*, 八木下尚子*, 佐藤 知雄*: HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の病態・診断・治療。神経内科 89(3):297-303, 2018
3. 山野 嘉久：HTLV-1 関連脊髄症。感染症 48(6):25-28,2018
4. 山野 嘉久：特集 HTLV-1 関連脊髄症—病態解明と治療の最新情報 はじめに。医学のあゆみ 267(10):735, 2018
5. 堀田 昌宏、小橋 靖子、西田圭一郎：整形外科・知ってるつもり。リウマチ患者の Body Image。臨床整形外科 53(6):512-515,2018
6. 神崎 浩孝、鉄永 倫子、西田圭一郎、千堂 年昭：慢性運動器疼痛治療薬の副作用マネジメント。薬局 69(12):103-109,2018

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Nakajima T : What Rheumatoid synovial cells tell us: apoptosis. APLAR'S EXTENSIVE COURSE ON RHEUMATOLOGY(2018.6.28-29) Tajikistan

国内学会

1. 須藤カツ子、大久保ゆかり、持田 澄子、天野 栄子、荻野 令子、林 由紀子、小田切優子、中島 利博、荒谷 聡子、西 洋孝、長井 美穂、矢野由希子、真村 瑞子、原 由紀子、河井健太郎：大学院生における研究環境の現状。第 181 回東京医科大学医学会総会 (2018.6.2) 東京
2. 藤田 英俊：慢性炎症疾患を司るシノビオリンの分子・細胞内小器官・臓器・個体レベルでのエネルギー調節機構。第 19 回運動器科学研究会 (2018.9.7-8) 岐阜
3. 藤田 英俊、石田 裕介、荒谷 聡子、横田 真穂、内野 博之、中島 利博：脳内炎症に関わるキヌレニンの代謝機構の解明。日本線維筋痛症学会第 10 回学術集会 (2018.9.29-30) 東京
4. 大久保ゆかり、林 由起子、須藤カツ子、天野 栄子、荻野 令子、花田 尊子、原 由紀子、矢野 由希子、長井 美穂、中島 利博、荒谷 聡子、真村 瑞子、柏木 保代、上野 里絵、西 洋孝、宮澤 啓介、持田 澄子：女性研究者研究活動支援事業の取組とその後の成果。第 7 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム (2018.10.6) 東京

5. 横田 真穂、藤田 英俊、荒谷 聡子、中島 利博：増殖を指標としたリウマチ滑膜細胞の遺伝子発現解析。第 7 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム (2018.10.6) 東京
6. 藤田 英俊、荒谷 聡子、横田 真穂、中島 利博：リウマチ滑膜細胞の増殖機構の解明。第 7 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム (2018.10.6) 東京
7. 横田 真穂、藤田 英俊、荒谷 聡子、中島 利博：リウマチ滑膜細胞における過増殖メカニズムの解明。第 182 回東京医科大学医学会総会 (2018.11.17) 東京
8. 藤田 英俊、荒谷 聡子、横田 真穂、中島 利博：リウマチ滑膜細胞における遺伝子発現ネットワークの解明。第 182 回東京医科大学医学会総会 (2018.11.17) 東京
9. 中島 利博：タンパク質分解系を基軸とした多臓器間エネルギー調節ネットワークの解析。Annual Meeting 2018 医学総合研究所研究発表会 (2018.12.26) 東京

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 平成 30 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：3,100,000 円
2. 平成 30 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：3,500,000 円
3. 平成 30 年度文部科学省・科学研究費基金 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：500,000 円
4. 平成 30 年度文部科学省・科学研究費基金 基盤研究 C
獲得者名：中島 利博 (分担)
研究課題：筋内脂肪浸潤と異所性骨化を決定するメカニズムの解明 (事業番号：18K09036) (研究代表者：谷口 昇*)
当該年度研究補助金：60,000 円
5. 平成 30 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 (分担)
研究課題：敗血症の病態進行におけるヒストンの相互作用の解明とその応用の研

- 究（事業番号：18H02906）（研究代表者：川原 幸一*）
当該年度研究補助金：100,000 円
6. 平成 30 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 30 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：1,400,000 円
8. 平成 30 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：100,000 円
9. 平成 30 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：100,000 円
10. 平成 30 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 30 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：150,000 円
12. 平成 30 年度ファイザー(株) Academic Contributions
獲得者名：中島 利博（代表）

研究課題：自己免疫疾患に関する研究（研究代表者：中島 利博）

当該年度研究補助金：500,000 円

13. 平成 30 年度エーザイ(株)奨学寄付

獲得者名：中島 利博（代表）

研究課題：小胞体ストレスを指標とした難治性リウマチの病態メカニズムの解析
（研究代表者：中島 利博）

当該年度研究補助金：500,000 円

14. 平成 30 年度アッヴィ合同会社助成金

獲得者名：中島 利博（代表）

研究課題：E3 ユビキチン酵素シノビオリンによる B 細胞制御を介した自己免疫疾患の原因・病態メカニズムの解析（研究代表者：中島 利博）

当該年度研究補助金：800,000 円

15. 平成 30 年度日本イーライリリー(株)助成金

獲得者名：中島 利博（代表）

研究課題：小胞体シグナルによる難治性リウマチ病態制御機構の解析（研究代表者：中島 利博）

当該年度研究補助金：500,000 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」
2018 年 4 月 17 日、5 月 29 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」2018 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. セミナー名：プラチナ勉強会
演題：キルギス共和国におけるリウマチ熱撲滅のための国際医療貢献について
講師：中島 利博
日時：2018 年 2 月 14 日 19 時～ 21 時
場所：医療・教育未来創生研究所

【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

医総研年報 2018

発行：2019年4月

発行者：林 由起子

編集者：稲津 正人

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：林 由起子
- 副所長：黒田 雅彦
- 副所長：中島 利博

- 免疫制御研究部門
部門長：善本 隆之

- 運動器科学研究部門
部門長：中島 利博

- 難病分子制御学部門
部門長：西本 憲弘

- 知的財産探索・技術移転部門
部門長：稲津 正人

- 臨床研究コンサルテーション部門
部門長：磯村 達也

- < 中央校舎共同利用研究室 >
室長：稲津 正人

東京医科大学病院

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

- 分子細胞治療研究部門
部門長：落谷 孝広

- < 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

- 病理・画像部門
部門長：佐藤 永一