

東京医科大学 医学総合研究所

年報 2019

Annual Report 2019 Institute of Medical Science



目次

| | |
|-----------------------------------|----|
| 【巻頭言】 学校法人 東京医科大学 理事長 矢崎義雄 | 1 |
| 【ご挨拶】 東京医科大学 学長 林由起子 | 2 |
| 【ご挨拶】 医学総合研究所 副所長 黒田雅彦 | 3 |
| 【ご挨拶】 医学総合研究所 副所長 中島利博 | 4 |
| 【新部門紹介とご挨拶】 低侵襲医療総合開発センター 教授 杉本昌弘 | 5 |
| 【新部門紹介とご挨拶】 分子標的探索センター 主任教授 宮澤啓介 | 6 |
| 【医学総合研究所 教職員一覧】 | 7 |
| 【医学総合研究所 組織図】 | 9 |
| 【年間行事】 | 10 |

【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 | 12 |
| 2) 運動器科学研究部門 教授 中島利博 | 22 |
| 3) 分子細胞治療研究部門 教授 落谷孝広 | 27 |
| 4) 難病分子制御学部門 兼任教授 西本憲弘 | 42 |

◆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 | 50 |
| 2) 臨床研究コンサルテーション部門 兼任講師 磯村達也 | 56 |

II. 共同利用研究部門

| | |
|--------------------------------|----|
| ◆臨床共同研究センター | 58 |
| ・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 | 59 |

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 | 62 |
| 2) 未来医科学研究寄附講座 代表 中島利博 | 68 |
| 3) 細胞治療研究開発講座 代表 善本隆之 | 78 |

巻頭言

学校法人 東京医科大学
理事長 矢崎 義雄

東京医科大学医学総合研究所がこの度 10 周年を迎えるとともに、今日まで、設立の趣旨に沿って大変素晴らしい業績を挙げられ、本学の評価の向上に多大な功績を果たされましたことは、学校法人として深く感謝申し上げる次第です。

一方、我が国は人口の少子高齢化と経済のグローバル化により、経済の成長が長らく停滞して財政が逼迫し、もともと研究への公的な助成金が欧米より低額であったところに、さらに圧縮される状態が続いています。その影響の大きさは、我が国の大学からの研究原著論文の発表が、量的にも質的にも低迷



していることを示したデータからも明らかです。とくに、医科大学及び医学部では、附属病院における診療事業などを含めた教育活動収支の相償化が求められ、研究への対応が極めて困難になりつつあります。加えて、医師や医学生の研究への関心が専門医制度の導入などにより薄れつつあり、研究意欲、リサーチマインドの醸成も大学に課せられた大きな使命になっています。

このような困難を乗り越えるには、我々はどのように対応すべきかが重要な課題です。学祖高橋琢也先生は本学創立時に、不安と焦燥に駆られた学生たちに、「古来、成事は艱難の日であり、敗事は得意の時にあり」と激励し、動揺を静めたとされています。本学も、この難事を克服すべき施策を戦略的に進めなければいけません。それには、全学的な協力体制、サポートシステムの構築などが欠かせません。研究基盤の整備などを順次進めて行きたく存じています。

医学総合研究所は、平成の終わりに本学の根幹を揺るがす重大事象が明らかとなりましたが、何ら動じる事なく、むしろ研究分野を拡大して新しい展開を積極的に図ってこられたことに感銘を受けました。これからも東京医科大学における研究の推進エンジンとしての重責を果たされるとともに、更なる発展を祈願しております。

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出来ます。ここに医学総合研究所の2019年度の活動を記した年報をお届けします。



今年度は、共同利用研究部門の中に「低侵襲医療総合開発センター（杉本昌弘センター長）」と「分子標的探索センター（宮澤啓介センター長）」が加わりました。低侵襲医療総合開発センターでは、メタボローム解析技術・人工知能などを用いて低侵襲の検査技術の開発を中心に活動しています。分子標的探索センターはハイスループット・アフィニティー精製技術と質量分析を連動させて標的分子を探索・解析しています。今後、より一層の共同研究の推進による画期的な研究成果が期待されます。そして今年度、待ち望まれていた最新の電子顕微鏡 JEM-1400Flash が中央校舎共同利用研究室に設置され、より鮮明な写真が簡便に撮影できるようになりました。2020年4月より、現在の中央校舎共同利用研究室、ならびに臨床共同研究センターをそれぞれ、新宿キャンパス共同利用研究センター、西新宿キャンパス共同利用研究センターと名称変更する予定です。

研究部門では、分子細胞治療研究部門の落谷孝広教授と小坂展慶准教授が Web of Science の2019年 Highly Cited Researchers に選出されたことは特筆すべきことと思います。そして今年度、最も悲しく、最も残念な出来事は、医学総合研究所開設当初からの主要メンバーであった運動器科学研究部門長の中島利博教授が2020年2月に急逝されたことです。これまでの多くの素晴らしいご業績に敬意を表するとともに、心よりご冥福をお祈りいたします。

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令和の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です。



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、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を含めて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第一です。抗体医薬品、分子標的医薬品、核酸医薬品、CART 療法など近年の革新的な治療法は、いずれも地道な基礎研究から生まれたものです。そこで、医学総合研究所は、今あらためて研究の重要性を考えて活動していきたいと考えています。関係者各位の皆様方のご支援をお願い申し上げます。

ご挨拶

医学総合研究所

副所長 中島 利博

医学総合研究所は、平成 22 年 1 月に設置され、令和に入り設立 10 年が経ちました。昨年度は林学長が所長に就任され、そして落谷先生をお迎えし体制の強化をしてみましたが、さらに本年 10 月より臨床研究の新たな要である低侵襲医療開発総合センターおよび基礎研究の分子標的探索センターと統合し、杉本先生、宮澤先生が加わりました。

当研究所は「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」というミッションのもと、臨床と基礎研究のハブとしての位置づけを担っていますが、本学の医学研究をさらに推進するために、臨床共同研究センターおよび中央校舎共同利用研究室と協力して研究環境の整備・高度化を進めて参る所存です。さらには本学の様々な研究者・研究分野をつなげる真の意味での研究のハブとなることを目指していきたいと思えます。関係の皆様方にはご指導・ご鞭撻のほどよろしく願いいたします。



新部門の紹介とご挨拶

低侵襲医療総合開発センター
教授 杉本 昌弘

2019年度の途中から医学総合研究所に加えて頂きました杉本昌弘です。基礎新館の1Fのラボを構え、私自身の部屋は第1校舎の4階（4階は講堂と講堂の間の小さな一部屋だけです）に頂きました。よろしくお願いたします。

私自身は、理工学出身であり、情報工学企業でのソフトウェア開発を行ってまいりました。現在ではバイオインフォマティクスを専門として、医学・生物学をデータ・サイエンスの視点から研究に取り組むことを実施しております。特に、質量分析装置を用いた代謝物を網羅的に測定するメタボローム解析を活用し、代謝物質の一斉分析を観測ツールとして用いてきました。従来の単一物質のマーカー探索といったアプローチではなく、観測できる高次元の観測変数から、症例ごとの代謝状態を多面的に把握できる指標を作り個人化医療に貢献できないかという取り組みをしております。

最近では、生体内の代謝物の化学的な相互作用を数理モデル化して、環境変化に対するダイナミックな応答をシミュレーションすることにより、生体が進化の過程で得てきた合理性をどのようにシステムとして実現しているか、というテーマにも取り組んでいます。古い言葉ではシステムズ・バイオロジーになりますが、複合領域にまたがる技術を駆使して、生体が持つ仕組みを解き明かしていきます。東京医大では既に多くの先生に共同研究をして頂き多数ご指導頂いておりますが、感謝の意を述べるとともに、医学の貢献に繋がる成果を創出していきたいと考えております。

新部門の紹介とご挨拶

分子標的探索センター
(生化学分野 主任教授)
宮澤 啓介

2019 年度より医学総合研究所の共同利用部門として「分子標的探索センター」が加わることになりました。どうぞ宜しくお願い申し上げます。

分子標的探索センターは文科省戦略的研究基盤支援事業（2014-2018）の一環として本学に設置されました。当センターでは、機能性磁性ナノビーズ（FG ビーズ）を用いた **one-step** アフィニティー精製と質量分析とを連動させた研究手法を用いて、迅速かつ効率的な分子標的の同定をサポート致します。

この FG ビーズは磁性体を含むナノ粒子で、本学ケミカルバイオロジー講座 半田 宏教授らが開発したものです。ビーズ表面に種々のリガンド（タンパク質, 核酸, 化合物）の固相化が可能です。当センターでは、このビーズ表面のリガンドに結合する「標的」を単離し、質量分析で同定する新技術が利用可能です。

この新技術を用いた成功事例の一つとして、半田教授らのグループによってサリドマイドの分子標的セレブロン（CRBN）が同定され、サリドマイドによる催奇形性の分子メカニズムが解明されたことは広く知られています（**Science 2010**）。また、生化学分野では、マクロライド系抗生剤のオートファジー阻害活性に関わる標的分子の単離も、この方法で成功しています。

「優れた基礎研究は必ず応用展開に結び付く」これは私が敬愛する師の言葉ですが、本学における優れた研究シーズの創出と実臨床応用に向けて、当センターがこれからも有効に機能していくように努めてまいります。皆様方のご指導とご鞭撻の程を宜しく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 | 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） | 中島 利博 |
| 分子細胞治療研究部門 | 教授（部門長） 准教授（特任） 講師（特任） 助教（特任） 助教（特任） 助教（特任） 兼任助教 | 落谷 孝広 小坂 展慶 吉岡 祐亮 木暮 暁子 Marta Prieto Vila Liew Lee Chuen 安倍 麻紀 |
| 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 |

◆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 |

【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

◆中央校舎共同利用研究室 教授（室長） 稲津 正人

◆低侵襲医療総合開発センター 教授（部門長） 杉本 昌弘

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

【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 荒谷 聡子
講師 藤田 英俊

◆産学連携講座

細胞治療研究開発講座 教授（代表） 善本 隆之

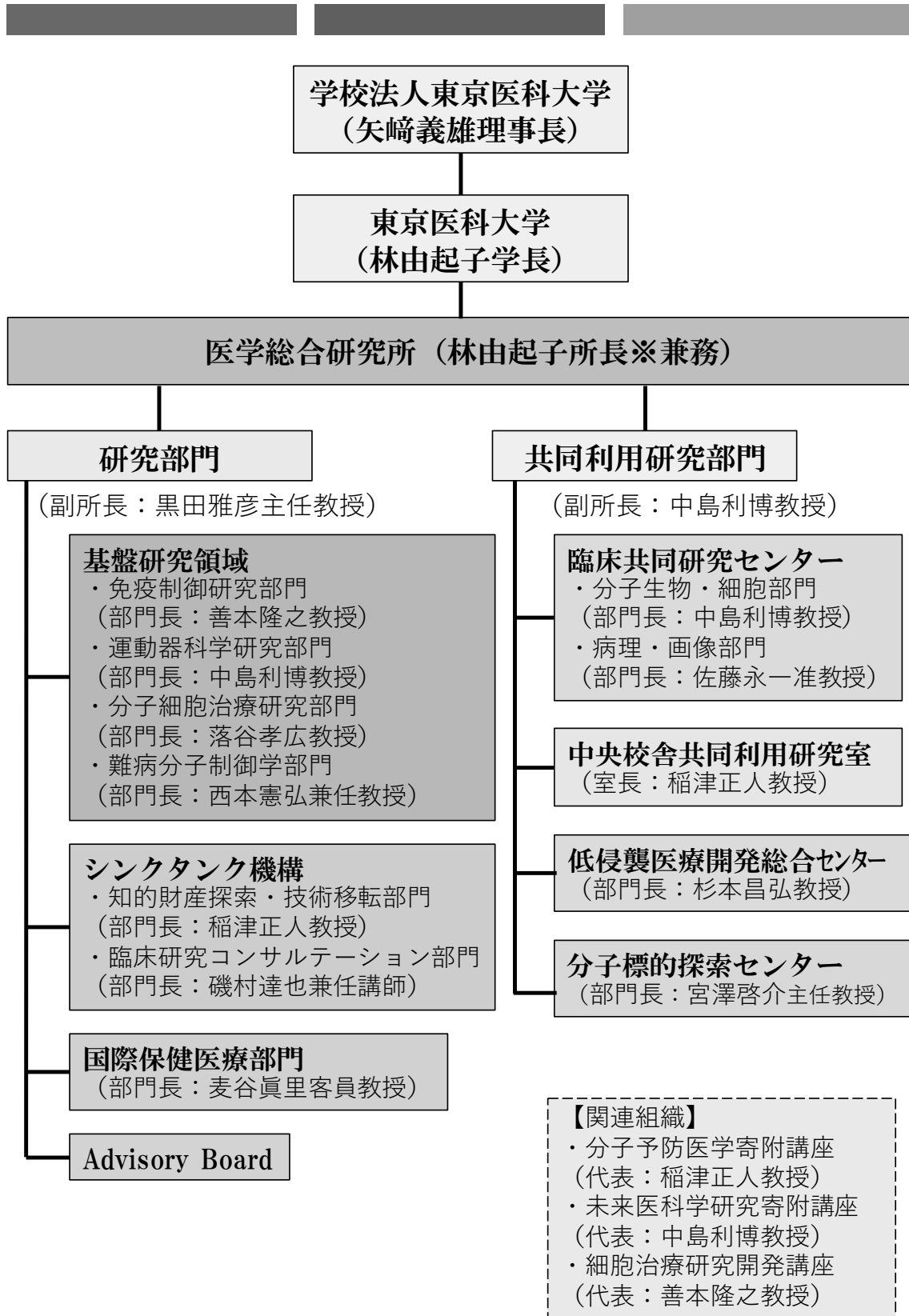
【客員教員（Advisory Board）】

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

※職名・所属部署等は2019年12月末日現在のものです。

医学総合研究所 組織図



年間行事

I. セミナー・シンポジウム

1) 第 27 回医総研セミナー

演題：「アカデミアシーズの実用化と AMED ぷらっとの活用」

講師：日本医療研究開発機構 (AMED) 知的財産部 部長 岩谷 一臣 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)

共催：東京医科大学 研究支援部 研究支援課

日時：2019年2月12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 大教室

2) 第 28 回 医総研セミナー (大学院特別講義)

演題：「最新の透過電子顕微鏡で何ができるのか

JEM-1400Flash で新たな世界へ ～ 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：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：2019年6月14日 (金) 午後6時～午後7時

場所：東京医科大学 第一看護学科棟1階 101 講義室

3) テクニカルセミナー

演題：「電子顕微鏡 JEM-1400Flash テクニカルセミナー」

講師：日本電子株式会社 サービス企画推進本部 主務 河原 尚 氏

座長：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：2019年8月7日 (水) 第一部：午前10時～午前11時30分

第二部：午後2時～午後3時30分

会場：東京医科大学 中央校舎1階 電子顕微鏡室

4) 医学総合研究所 研究発表会 Annual Meeting 2018

演題1：「アレルギー感受性を評価する新しい動物実験代替法の開発」

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：「新規遺伝子発現制御機構 (ER-mediated transcriptional regulation (ETR)) を基盤とした病態研究」

講師2：藤田 英俊 (医学総合研究所 運動器科学研究部門 講師)

演題3：「エクソソーム研究の最前線」

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：「Tripartite synapse におけるコリン・トランスポーターの役割」

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：「代謝はがんにとってドライバーか、レシーバーか？」

講師 5：杉本 昌弘（医学総合研究所 低侵襲医療総合開発センター 教授）

演題 6：「マクロライド系抗生剤のオートファジー阻害活性における
標的分子の同定とがん治療応用への展望」

講師 6：宮澤 啓介（医学総合研究所 分子標的探索センター 主任教授）

演題 7：「中央校舎共同利用研究室実績報告」

講師 7：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 8：「蛍光 mIHC 法によるバイオマーカー探索」

講師 8：佐藤 永一（医学総合研究所 臨床共同研究センター 准教授）

日時：2019年12月25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 2019
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

- アレルギー感受性を評価する新しい動物実験代替法の開発
免疫制御研究部門 教授 善本 隆之
- 新規遺伝子発現制御機構（ER-mediated transcriptional regulation (ETR)）
を基盤とした病態研究
運動器科学研究部門 講師 藤田 英俊
- エクソソーム創薬の最前線
分子細胞治療研究部門 教授 落谷 孝広
- Tripartite synapse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
- 代謝はがんにとってドライバーか、レシーバーか？
低侵襲医療総合開発センター 教授 杉本 昌弘
- マクロライド系抗生剤のオートファジー阻害活性における
標的分子の同定とがん治療応用への展望
分子標的探索センター 主任教授 宮澤 啓介
- 中央校舎共同利用研究室実績報告
中央校舎共同利用研究室 助手 國場 寛子
- 蛍光mIHC 法による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

閉会挨拶 副所長 黒田 雅彦

2019年
12月25日(水)
17:00~18:30

会場 東京医科大学病院
第1研究・教育棟4階 第2講堂

問合せ先 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 | |
| 兼任助手 | 川名 千晶 | |
| 実験助手 | 赤木 美保 | (株式会社Cysay) |
| 大学院生 | 長谷川英哲 | (博士課程4年生) |
| 大学院生 | 折井 直子 | (修士課程2年生) |
| 卒業研究生 | 井上 慎也 | (東京薬科大学4年生) |
| 客員准教授 | 大脇 敏之 | (九州大学 先端融合医療創成センター) |
| 客員講師 | 徐 明利 | (昭和大学 藤が丘リハビリテーション病院) |
| 客員講師 | 米戸 敏彦 | (聖ヶ丘病院) |
| 客員研究員 | 村上 史浩 | (株式会社Cysay・ステムセル研究所) |
| 客員研究員 | 小山 義之 | (結核予防会 新山手病院) |
| 客員研究員 | 伊藤 智子 | (結核予防会 新山手病院) |

【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

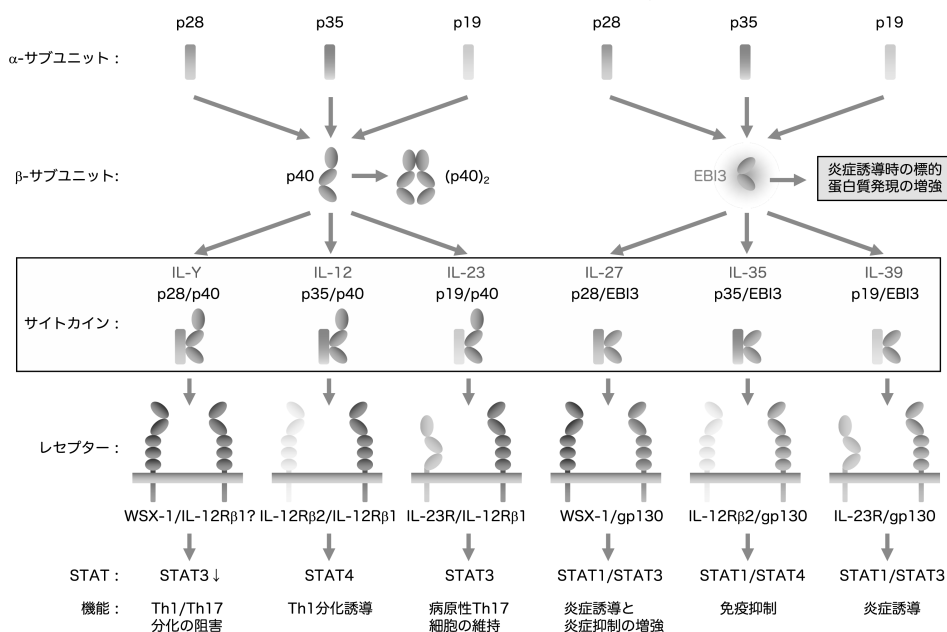


図 1. IL-6/IL-12 ヘテロダイマーサイトカインファミリー

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 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、[図 1](#)) に注目し、これらのサイトカインを欠損させたマウスや高発現させたトランスジェニックマウス、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も明らかにした (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 (Oarii 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

な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。これは、IL-27 が骨髄造血幹細胞に直接作用し、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促進し、誘導性一酸化窒素産生酵素の発現を増強し腫瘍増殖を抑制することがわかった (Chiba et al. *Cancer Res.* 2018)。

IL-27 は、造血幹細胞にも作用することから、最近、がん幹細胞への効果を白血病原因遺伝子 BCR-ABL をレトロウイルス感染で遺伝子導入した造血幹細胞 (LSK 細胞) を放射線照射したマウスに移植し発症させる白血病モデルマウスを用いて検討を行っている。その結果、IL-27 を血中に高発現する IL-27-トランスジェニック (Tg) マウスでは、白血病の発症が抑制され、IL-27 のレセプターの 1 つ WSX-1 の欠損マウス由来の LSK 細胞を野生型マウスに移植すると、発症が促進された。これらの結果より、IL-27 は、白血病モデルマウスにおいても、抗腫瘍効果を示し、その作用機序について現在検討中である。

3. 免疫

IL-6/IL-12 ヘテロダイマーサイトカインファミリーは、サイトカインとしてはとてもユニークなサイトカイン自身が 2 つの異なるサブユニットからなり、さらに、そのサブユニットが共有されている。この特徴は、2 つの既知の分子でも、組み合わせを変えて会合が見られれば、新規の機能的なヘテロダイマーを形成する可能性を秘めている (Hasegawa et al. *Front. Immunol.* 2016)。我々は、最近、IL-23 のサブユニットの 1 つ p19 は、主に活性化した樹状細胞から産生されるが、活性化した CD4⁺T 細胞からも、分泌されることを見出した。そこで、その役割や意義を検討したところ、この p19 が活性化した CD4⁺T 細胞から同様に分泌される分子 X と会合し新規ヘテロダイマーを形成することを見出した。次に、実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の多発性硬化症モデルマウスを用いて検討したところ、CD4⁺T 細胞特異的コンディショナル p19 欠損マウスおよび X 欠損マウスでは、共にコントロールマウスおよび野生型に比べ、脳脊髄内に浸潤した GM-CSF⁺CD4⁺T 細胞の割合が減少し、EAE の発症が軽減した。この時、血中の p19/X 濃度の変化を調べると、血中 X の濃度には変化がなかったが、p19/X 濃度は、発症と共に上昇し、EAE 病態の診断や予後予測への応用が期待される。さらに、p19/X は、IL-6/IL-12 ファミリーのレセプターを遺伝子導入した Ba/3F 細胞の増殖を誘導し、プライマリー CD4⁺T 細胞の STAT5 のリン酸化や GM-CSF 産生を増強した。現在、特許申請し、論文投稿準備中である。

4. その他

近年、動物実験を用い 3R 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、感作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、皮膚感作性と呼吸器感作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、我々は、ヒト気道上皮を模倣した新しい 3 次元樹状細胞 (DC) 共培養系を構築し、代表的な皮膚および呼吸器感作性化学物質を用いて、DC の Th2 分化に重要な共刺激分子 OX40L の発現増強を指標に、両者の感作性化学物質の識別が可能な代替法を開発した (Mizoguchi et al. *Front. Immunol.* 2017)。最近では、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簡便で汎用性の高い代替法の開発を検討している。

【学術論文】 (* 印は学外)

原著

1. Shindo R*, Ohmuraya M*, Komazawa-Sakon S*, Miyake S*, Deguchi Y*, Yamazaki S*, Nishina T*, Yoshimoto T, Kakuta S*, Koike M*, Uchiyama Y*, Konishi H*, Kiyama H*, Mikami T*, Moriwaki K*, Araki K*, Nakano H*: Necroptosis of intestinal epithelial cells induces type 3 innate lymphoid cell-dependent lethal ileitis. *iScience* 15:536-551, 2019
2. Koda Y*, Nakamoto N*, Chu P*, Ugamura A*, Teratani T*, Shiba S*, Taniki N*, Sujino T*, Miyamoto K*, Mikami Y*, Suzuki T*, Yamaguchi A*, Morikawa R*, Sato K*, Yoshimoto T, Kanai K*: Plasmacytoid dendritic cells protect against immune-mediated acute liver injury via IL-35. *J Clin Invest.* 129(8):3201-3213, 2019 (IF=12.282)

総説

1. 折井直子、長谷川英哲、溝口 出、善本隆之 : IL-12 ヘテロダイマーサイトカインファミリーIL-12、IL-23、IL-35、医学のあゆみ、271(5), 445-452, 2019
2. 井上槇也、溝口 出、長谷川英哲、折井直子、川名千晶、村上史裕、善本隆之 : 移植片対宿主病に対する間葉系幹細胞治療、The LUNG perspectives. 27(4), 2020

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Hasegawa H, Orii N, Inoue S, Kawana C, Yoneto T, Xu M, Mizoguchi I, Yoshimoto T: A new heterodimeric cytokine consisting of IL-23p19 plays a role in promotion of differentiation into GM-CSF-producing CD4⁺ T cells. 17th International Congress of Immunology (2019.10.19-23) Beijing, China
2. Mizoguchi I, Hasegawa H, Orii N, Inoue S, Kawana C, Yoneto T, Xu M, Yoshimoto T: EBI3, one of subunits shared among the IL-12 cytokine family, plays a critical role in up-

regulation of MHC class I during DC maturation. 17th International Congress of Immunology (2019.10.19-23) Beijing, China

3. Yoshimoto T: Comparative analysis of the major parameters of bone marrow derived mesenchymal stem cells, obtained from young and elderly donors. International Toxicological school by Ukrainian Toxicology Society (2019.12.6-7) Kyiv, Ukraine

国内学会

1. 折井直子、長谷川英哲、米戸敏彦、徐 明利、大脇敏之、溝口 出、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 の役割。東京医科大学記念館ポスター発表懇談会 (2019.2.22) 東京
2. 溝口 出、長谷川英哲、折井直子、米戸敏彦、徐 明利、大脇敏之、善本隆之：アレルギー感作性を *in vitro* で評価する動物実験代替法の開発。東京医科大学記念館ポスター発表懇談会 (2019.2.22) 東京
3. 善本隆之：炎症誘導時の新しい蛋白質発現増強機構。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 (2019.3.22) 東京
4. Hasegawa H, Orii N, Mizoguchi I, Yoshimoto T. A novel heterodimeric cytokine consisting of IL-23p19 promotes the differentiation into GM-CSF-producing CD4⁺ T cells. 第 183 回東京医科大学医学会総会 (2019.6.1) 東京
5. Orii N, Hasegawa H, Xu M, Mizoguchi I, Yoshida H, Yoshimoto T. Antitumor effects of IL-27 against a mouse chronic myeloid leukemia (CML) model. 第 183 回東京医科大学医学会総会 (2019.6.1) 東京
6. 山中 岳、溝口 出、山崎崇志、高松朋子、春日明子、加納佳奈子、石井知愛子、小穴信吾、石田 悠、竹下美佳、森下那月美、森地振一郎、呉 宗憲、柏木保代、善本隆之、河島尚志：フローサイトメトリーを用いた小児けいれん性疾患に対する Monocyte サイトカイン産生能の検討。第 13 回日本てんかん学会関東甲信越地方会 (2019.6.29) 東京
7. 山中 岳、溝口 出、山崎崇志、高松朋子、春日明子、加納佳奈子、石井知愛子、小穴信吾、石田 悠、竹下美佳、森下那月美、森地振一郎、呉 宗憲、柏木保代、善本隆之、河島尚志：滑脳症に伴う難治性てんかん双胎例に対するフローサイトメトリーを用いた免疫学的アプローチ、第 31 回日本神経免疫学会 (2019.6.26-27) 千葉
8. 井上槇也、溝口 出、長谷川英哲、折井直子、川名千晶、米戸敏彦、徐 明利、善本隆之：IL-12 ファミリーサイトカインの共通サブユニット EB13 による樹状細胞の成熟化における MHC クラス I 発現の増強。第 84 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 (2019/8/2-3) 神戸

9. 善本隆之：化学物質の呼吸器感作性 in vitro 評価法の開発。2019 年日化協 LRI 研究報告会（2019.8.30）東京
10. 溝口 出、川名千晶、井上槇也、折井直子、長谷川英哲、米戸敏彦、徐 明利、善本隆之：ヒト T 細胞の活性化・分化誘導(Key event 4)を指標に感作性・アレルギー誘発性を評価する新規代替法の開発。2019 年日化協 LRI 研究報告会（2019.8.30）東京
11. 溝口 出、川名千晶、井上槇也、折井直子、長谷川英哲、米戸敏彦、徐 明利、善本隆之：アレルギー感作性・誘発性を評価する新規動物実験代替法の開発。第 8 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム（2019.8.31）東京
12. 溝口 出、川名千晶、井上槇也、折井直子、長谷川英哲、米戸敏彦、徐 明利、善本隆之：ヒト T 細胞の活性化・分化誘導(Key event 4)を指標に感作性・アレルギー誘発性を評価する新規代替法の開発。第 184 回東京医科大学医学会総会（2019.11.16）東京
13. 溝口 出、川名千晶、井上槇也、折井直子、長谷川英哲、米戸敏彦、徐 明利、善本隆之：化学物質のアレルギー感作性・誘発性を評価する新規動物実験代替法の開発、第 32 回日本動物実験代替法学会（2019.11.20-22）つくば
14. Mizoguchi I, Inoue S, Orii N, Hasegawa H, Xu M, Yoshimoto T: Development of a novel alternative method for evaluation of sensitizing potential and allergenicity by measuring human T cell activation and differentiation in vitro. 第 48 回日本免疫学会総会・学術集会（2019.12.11-13）浜松
15. Hashimoto H, Ishihara S, Koder Y, Yoshimoto T, Katagiri K: IL-17 plays critical role in the development of spontaneous colitis of T cell-specific Rap1-knockout mice. 第 48 回日本免疫学会総会・学術集会（2019.12.11-13）浜松
16. 善本隆之：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、医総研 Annual Meeting 2019（2019.12.25）東京

【特許申請】

1. 発明の名称：新規サイトカイン、発現キット、およびその用途
 発明者：善本隆之、溝口 出、長谷川英哲
 出願人：学校法人 東京医科大学
 出願日：2019 年 7 月 31 日
 出願番号：特願 2019-140552

【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：ヒト T 細胞の活性化・分化誘導(Key event 4)を指標に感作性・アレルギー誘発性を評価する新規代替法の開発（研究代表者：善本隆之）

当該年度研究補助金：10,000,000 円

2. 平成 31 年度 AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム 研究開発委託費シーズ A
獲得者名：善本隆之（代表）
研究課題：新規ヘテロダイマーサイトカインの同定と機能解析および臨床応用の検討（研究代表者：善本隆之）
当該年度研究補助金：2,100,000 円
3. 平成 31 年度 AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム 研究開発委託費シーズ A 追加支援
獲得者名：善本隆之（代表）
研究課題：新規ヘテロダイマーサイトカインの同定と機能解析および臨床応用の検討（研究代表者：善本隆之）
当該年度研究補助金：4,354,545 円
4. 平成 31 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：善本隆之（代表）
研究課題：IL-27 サブユニット EB13 による炎症誘導時の新しい蛋白質発現の増強機構（事業番号：19K06570）（研究代表者：善本隆之）
当該年度研究補助金：1,000,000 円
5. 平成 31 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：善本隆之（分担）
研究課題：Oncofertility 視点に基づく若年癌患者の性腺機能不全の漢方治療法の確立（事業番号：19K07876）（研究代表者：曲 寧）
当該年度研究補助金：100,000 円
6. 平成 31 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：善本隆之（分担）
研究課題：ヒト iPS 細胞由来樹状細胞前駆細胞の新しい作製法の開発とその有効性（事業番号：19K09105）（研究代表者：米戸敏彦）
当該年度研究補助金：100,000 円
7. 平成 31 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：18K11658）（研究代表者：溝口 出）
当該年度研究補助金：100,000 円
8. 平成 31 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：18K07333）（研究代表者：徐 明利）
当該年度研究補助金：100,000 円
9. 平成 31 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：50,000 円
10. 平成 31 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
11. 平成 31 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：溝口 出（分担）
研究課題：IL-27 サブユニット EB13 による炎症誘導時の新しい蛋白質発現の増強機構（事業番号：19K06570）（研究代表者：善本隆之）
当該年度研究補助金：100,000 円
12. 平成 31 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：溝口 出（分担）
研究課題：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：50,000 円
13. 平成 31 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
14. 平成 31 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：米戸敏彦（代表）
研究課題：ヒト iPS 細胞由来樹状細胞前駆細胞の新しい作製法の開発とその有効性（事業番号：19K09105）（研究代表者：米戸敏彦）
当該年度研究補助金：1,000,000 円
15. 2019 年度ホーユー科学財団
獲得者名：善本隆之（代表）
研究課題：T 細胞のサイトカイン発現を指標にした新しい感作性試験代替法の開発（研究代表者：善本隆之）

- 当該年度研究補助金：500,000 円
16. 第 12 回マンダム動物実験代替法国際研究助成
獲得者名：善本隆之（代表）
研究課題：ヒト T 細胞を指標にアレルギー感作性を評価する新規動物実験代替法の開発（研究代表者：善本隆之）
当該年度研究補助金：1,500,000 円
 17. 株式会社ダイセル奨学寄付金
獲得者名：善本隆之（代表）
研究課題：タンパク質のアレルギー性に関する研究（研究代表者：善本隆之）
当該年度研究補助金：1,000,000 円
 18. KINTARO Cells Power 産学連携講座
獲得者名：善本隆之（代表）
研究課題：細胞治療研究開発講座（研究代表者：善本隆之）
当該年度研究補助金：2,520,000 円
 19. 株式会社 Quarrymen&Co.共同研究
獲得者名：善本隆之（代表）
研究課題：低酸素培養における歯髄由来幹細胞培養上清の制癌作用に関する研究（研究代表者：善本隆之）
当該年度研究補助金：1,000,000 円
 20. 株式会社ダイセル共同研究
獲得者名：善本隆之（代表）
研究課題：新規投与デバイスの免疫誘導特性の解明（研究代表者：善本隆之）
当該年度研究補助金：500,000 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」（2019.6.18）
2. 善本隆之：東京医科大学・大学院医学研究科・修士課程1年、医学特論I（総論）講義「免疫学の進歩—免疫学の進歩と免疫学的疾患治療法の進歩の解説」（2019.5.13）
3. 善本隆之：東京医科大学・大学院医学研究科・修士課程1年、分子病態学特論講義「分子病態概論」（2019.4.9）
「感染症の分子病態」（2019.4.23）
「がんの分子病態」（2019.5.14）
「アレルギー性疾患の分子病態」（2019.5.28）
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」（2019.7.20）
5. Yoshimoto T: Super mesenchymal stem cells effective for regenerative medicine. Seminar at Radisson Hotel Kathmandu（2019.9.2）Kathmandu, Nepal

【学術関連広報活動およびその他】

1. 善本隆之：独立行政法人日本学術振興会 科学研究費委員会専門委員
2. 善本隆之：日本免疫学会 評議員
3. 善本隆之：日本癌学会 評議員
4. 善本隆之：日本インターフェロン・サイトカイン学会 幹事
5. 善本隆之：一般社団法人日本化学工業協会「化学物質が人の健康や環境に及ぼす影響に関する長期自主研究活動（LRI）」 学術諮問会議委員
6. 善本隆之：Journal of Immunology, Associate Editor
7. 善本隆之：Frontiers in Immunology, Associate Editor
8. 善本隆之：東京薬科大学非常勤講師



第 183 回東京医科大学医学会総会（2019.6.1）で、修士課程大学院 2 年生の折井直子さんが医学会奨励賞を受賞し表彰され、受賞講演を行いました（左）。第 184 回東京医科大学医学会総会（2019.11.16）では、博士課程大学院 4 年生の長谷川英哲君さんが医学会奨励賞受賞し表彰され、受賞講演を行いました（右）。

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 |
| 客員研究員 | 中島 若巳 |
| 客員研究員 | 佐藤 幸男 |
| 客員研究員 | 竹田 美香 |
| 大学院生 | 宮川 聡美 (修士課程・1年生) |
| 卒業研究生 | 松本 滉平 (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。当研究室では運動器を中心とした慢性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がリウマチのみならずエネルギー代謝・メタボリック症候群など慢性炎症性疾患に対する効果を有する可能性を示してきた (Fujita H, *EMBO J* 34:1042-1055 (2015))。さらに植物成分の中にシノビオリン阻害活性を見出し (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・販売に成功していたが、海外での流通も視野にいれさらなる開発に展開させている。

【研究内容】

1. リウマチ滑膜細胞に関する研究

関節リウマチの主病変の 1 つである滑膜細胞の過増殖はいまだ詳細な分子メカニズムは明らかにされていない。当研究室では滑膜細胞の増殖メカニズムを解析する過程で、滑膜細胞が均一の細胞群ではなく不均一な細胞群であり増殖を制御する細胞群がいるのではという仮説に至った。滑膜細胞を単一の細胞に分離し性質を解析したところ、増殖速度の異なる複数の細胞群に分けられるという結果が得られた。本研究で当研究室の初めての受け入れ学生が修士課程を修め送り出した。

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いまだ患者数、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。キルギス全土を網羅する地域行っている RF/RHD の医学的所見、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もとに、予防・治療の啓蒙活動を行っている。本年度はロシア語に加えてもう一つの公用語であるキルギス語の母子手帳を作成し、現地 JICA を通して国民に配布を開始した。

各国のキルギス名誉領事が集う第 5 回キルギス共和国名誉領事会議が 3 月にビシュケクで開催され出席した。会議および共和国大統領との謁見においてキルギスにおける医療・介護問題に関して提言し、医療、教育、文化交流に関する貢献を評価され、感謝状を授与された。さらに医療施設の視察・リウマチ性疾患患者の診察、現地の医師・研究者とディスカッションを行い、国際的共同研究を進めるにあたり関係を強化した。

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Nakajima T: The 5th Meeting of the Honorary Consuls of the Kyrgyz Republic in foreign states (2019.3.15-16) Bishkek, Kyrgyz

国内学会

1. 藤田 英俊、荒谷 聡子、横田 真穂、中島 利博：慢性炎症性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。東京医科大学記念会館ポスター発表懇談会 (2019.2.22) 東京
2. 宮川 聡美、荒谷 聡子、藤田 英俊、柴田勝一郎、横田 真穂、中島 利博：Mrl/lpr マウスにおけるシノビオリンの病態生理学的意義に関する研究。東京医科大学記念

- 会館ポスター発表懇談会（2019.2.22）東京
3. 中島 利博：慢性炎症を司るシノビオリンによる分子・細胞内小器官・臓器・個体レベルでのエネルギー調節機構の解明-基礎から実用化まで。戦略的研究基盤支援事業・最終報告会（2019.3.22）東京
 4. 小林 賢礼、内野 博之、石田 裕介、長島 史明、柴田勝一郎、中島 利博、藤田 英俊：Metabolomic Analyses of Brain Tissue in a Cecal Ligation and Puncture-induced septic mouse model of Cyclophilin D KO mouse. 第 183 回東京医科大学医学会総会（2019.6.1）東京
 5. 藤田 英俊、荒谷 聡子、宮川 聡美、松本 滉平、中島 利博：リウマチ滑膜細胞の増殖における分子メカニズムの解明。第 8 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム（2019.8.31）東京
 6. 藤田 英俊：新規遺伝子発現制御機構（ER-mediated transcriptional regulation (ETR)）の破綻による筋委縮の病態研究。第 20 回運動器科学研究会（2019.9.6）神奈川
 7. 宮川 聡美：SLE モデルマウスにおけるシノビオリンの病態生理学的意義に関する研究。第 20 回運動器科学研究会（2019.9.6）神奈川
 8. 薦田 昭宏*、橋本 聡子*、中谷 孝*、中島 利博：線維筋痛症患者の歩行特性について。日本線維筋痛症学会第 11 回学術集会（2019.10.6）東京
 9. 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新規増殖機構の解明。第 6 回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス（2019.10.25）東京
 10. 荒谷 聡子、宮川 聡美、藤田 英俊、中島 利博：シノビオリンを介した全身性エリテマトーデスの病因・病態制御メカニズムの解析。第 6 回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス（2019.10.25）東京
 11. 藤井 亮爾*、小松 梨恵*、中島 利博、仁木 久照*、遊道 和雄*：関節リウマチ滑膜細胞において TNF α は cdk4 ではなく cdk6 遺伝子を発現誘導する。第 34 回日本整形外科学会基礎学術集会（2019.10.17）神奈川
 12. 小松 梨恵*、關 巖*、佐藤 知雄*、許斐 康嗣*、青野 浩之*、遊道 和雄*、仁木 久照*、西岡久寿樹*、中島 利博、藤井 亮爾*：SPACIA1/SAAL1 の遺伝子欠損は CDK6 の mRNA 分解に関与し、CIA モデルにおける関節炎の進展を軽減する。第 34 回日本整形外科学会基礎学術集会（2019.10.18）神奈川
 13. 藤田 英俊：新規遺伝子発現制御機構（ER-mediated transcriptional regulation (ETR)）を基盤とした病態研究。Annual Meeting 2019 医学総合研究所研究発表会（2019.12.25）東京

【特許申請】

1. 発明の名称：Wolfram 症候群の新規治療法に関する発明
出願（取得）人：（学）東京医科大学、あゆみ製薬株
発明者：中島 利博、藤田 英俊、黒田 雅彦、金蔵 孝介、平本 正樹、熊谷

勝義、青野 浩之*
特許（出願）番号：2019-61768
国内外の別：国外

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 2019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. 2019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：1,200,000 円
3. 2019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（代表）
研究課題：ウォルフラム症候群の糖尿病発症の分子機序の解明（事業番号：18K06972）（研究代表者：藤田 英俊）
当該年度研究補助金：1,000,000 円
4. 2019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
5. 2019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：300,000 円
6. 2019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
7. 2019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：250,000 円

8. 2019 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：リウマチ滑膜細胞の増殖異常における新規分子基盤の解明（研究代表者：中島 利博）

当該年度研究補助金：500,000 円

9. 2019 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自己免疫疾患の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：1,000,000 円

10. 2019 年度（財）武田科学振興財団医学系研究奨励

獲得者名：藤田 英俊（代表）

研究課題：ユビキチン・プロテアソーム系を介した着床障害の分子機序の解明（研究代表者：藤田 英俊）

当該年度研究補助金：2,000,000 円

【学生教育】

1. 中島 利博：東京医科大学・大学院医学研究科・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」2019年1月30日、2月20日、2月27日
2. 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」2019年4月16日、6月4日
3. 中島 利博：東京薬科大学・生命科学部3年「生命医科学特講」2019年4月27日

【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 |
| 准教授（特任） | 小坂 展慶 |
| 講師（特任） | 吉岡 祐亮 |
| 助教（特任） | 木暮 暁子 |
| 助教（特任） | Marta Prieto Vila |
| 助教（特任） | Liew Lee Chuen |
| 兼任助教 | 安部 麻紀 |
| 客員研究員 | 土屋 玲子 |
| 客員研究員 | 山口 智子 |
| 客員研究員 | 山元 智史 |
| 客員研究員 | 大塚 蔵嵩 |
| 客員研究員 | 伊藤 千尋 |
| 客員研究員 | 村中 麻生 |
| 客員研究員 | 坂本 唯真 |
| 客員研究員 | 松崎 潤太郎 |
| 客員研究員 | 成田 道子 |
| 研究助手 | 澤 百合香 |
| 書記 | 山口 照子 |
| 書記 | 野村 直美 |

【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

Non-coding RNA の一種である miRNA の発現異常は、がんを含む多くの疾患で認められている。これら miRNA の働きを理解し、発現異常を正常に戻すことで治療を行うことや、miRNA の制御下にある遺伝子について機能解析を行い、新たな治療法の開発を手がけている。また当研究室では、エクソソームを介したがんの増殖、浸潤、転移などのがん悪性化メカニズムおよび、がん微小環境の形成や前転移ニッチの形成メカニズム解明に向けて研究を行っている。すでに複数のがん種において、それらのがん細胞から分泌されるエクソソームが、生体中のバリア構造やバリア機能を打ち破ることで、臓器への転移が起こることを証明してきたが、これはがんの骨転移についても同様であり、増骨性であろうと溶骨性であろうと、がん細胞のエクソソームがコツ転移に深く関係していることを 2019 年は解明した。さらに、これらのがん細胞のエクソソーム分泌を阻害することが、転移そのものの治療につながる事実を蓄積しており、今後の新創薬、治療への発展させる基盤を構築した。

2. エクソソームを利用したリキッドバイオプシーの開発

血中をはじめとするあらゆる体液中にエクソソームは存在しているが、がん細胞が分泌したエクソソームだけを捉えることで、新しいがん診断が可能である。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うる。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るので、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る。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である Exoscreen 法を開発した。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。2019 年は、血中に存在する膵臓がん細胞由来のエクソソームに焦点を当て、2 種類の診断候補分子を持つエクソソーム診断法を開発した。この膵臓がん特異的エクソソームは、すい炎などの良性疾患では分泌されないが、膵臓がんの初期や早期再発で、同一の患者さんに体液に発見されることもわかり、現在、国内診断事業会社と共に体外薬液診断の開発を進めている。また 2019 年は、このがん細胞のエクソソームには、その細胞に特徴的ながん遺伝子の変異を有するゲノム断片が存在し、これが細胞から細胞への水平遺伝子伝達に関わっており、がん細胞の場合は、正常細胞へとこの辺い遺伝子が受け渡されて、ゲノム不安定性を伝播することを証明した。

3. 自律神経によるがん悪性化のメカニズム解明

がん組織内に自律神経系が入り込むことで、その患者の予後を左右することを世界に先駆けて証明した。特に乳がん組織内に交感神経の侵入が多い場合は、その患者は予後不良であること、さらにウイルスベクターで実験的に交感神経を抑制または除去した場合は、がんを縮小したりその転移を抑制できることもわかった。またそのメカニズムは、自律神経が、がん局所での免疫系を制御することによる結果であった。今後、乳がん以外の多くのがんでも自律神経との関係性が証明され、がんの進展や転移を制御する新たな治療方法の開発につながることを期待される。

4. リプログラミング技術による肝臓再生

低分子化合物による肝臓や膵臓などの成熟細胞を、前駆細胞に戻し、再生医療や臓器再生のメカニズム解明に応用することを目的としている。2019 年はヒト成熟肝細胞をリプログラミング技術によって、肝臓前駆細胞に誘導することを発表した。本肝臓前駆細胞は、薬物代謝研究のための細胞ツールとして有用なばかりでなく、肝疾患を対象とした細胞治療、エクソソーム治療へと発展させる。

【学術論文】

原著

1. Yamamoto Y*, Kondo S*, Matsuzaki J, Esaki M*, Okusaka T*, Shimada K*, Murakami Y*, Enomoto M*, Tamori A*, Kato K*, Aoki Y*, Takizawa S*, Sakamoto H*, Niida S*, Takeshita F*, Ochiya T. Highly Sensitive Circulating MicroRNA Panel for Accurate Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Liver Disease. *Hepatology Commun.* 2019;4(2):284-297 (IF=なし)
2. Yasukawa K*, Liew LC, Hagiwara K*, Hironaka-Mitsuhashi A*, Qin XY*, Furutani Y*, Tanaka Y*, Nakagama H*, Kojima S*, Kato T*, Ochiya T, Gailhouste L*. MicroRNA-493-5p-mediated repression of the MYCN oncogene inhibits hepatic cancer cell growth and invasion. *Cancer Sci.* 2019 [Epub ahead of print] (IF=4.751)
3. Liew LC, Gailhouste L*, Tan GC*, Yamamoto Y*, Takeshita F*, Nakagama H*, Ochiya T. MicroRNA-124a inhibits endoderm lineage commitment by targeting Sox17 and Gata6 in mouse embryonic stem cells. *Stem Cells.* 2019. [Epub ahead of print] (IF=5.614)
4. Ohno M*, Matsuzaki J, Kawauchi J*, Aoki Y*, Miura J*, Takizawa S*, Kato K*, Sakamoto H*, Matsushita Y*, Takahashi M*, Miyakita Y*, Ichimura K*, Narita Y*, Ochiya T. Assessment of the Diagnostic Utility of Serum MicroRNA Classification in Patients With Diffuse Glioma. *JAMA Netw Open.* 2019;2(12):e1916953 (IF=なし)
5. Itami-Matsumoto S*, Hayakawa M*, Uchida-Kobayashi S*, Enomoto M*, Tamori A*, Mizuno K*, Toyoda H*, Tamura T*, Akutsu T*, Ochiya T, Kawada N*, Murakami Y*. Circulating Exosomal miRNA Profiles Predict the Occurrence and Recurrence of

- Hepatocellular Carcinoma in Patients with Direct-Acting Antiviral-Induced Sustained Viral Response. *Biomedicines*. 2019;7(4). pii: E87 (IF=2.568)
6. Shigemizu D*, Akiyama S*, Asanomi Y*, Boroevich KA*, Sharma A*, Tsunoda T*, Sakurai T*, Ozaki K*, Ochiya T, Niida S*. A comparison of machine learning classifiers for dementia with Lewy bodies using miRNA expression data. *BMC Med Genomics*. 2019;12(1):150 (IF=2.568)
 7. Sato J*, Shimomura A*, Kawauchi J*, Matsuzaki J, Yamamoto Y*, Takizawa S*, Sakamoto H*, Ohno M*, Narita Y*, Ochiya T, Tamura K*. Brain metastasis-related microRNAs in patients with advanced breast cancer. *PLoS One*. 2019;14(10):e0221538 (IF=2.776)
 8. Yokoi A*, Matsuzaki J, Yamamoto Y*, Tate K*, Yoneoka Y*, Shimizu H*, Uehara T*, Ishikawa M*, Takizawa S*, Aoki Y*, Kato K*, Kato T*, Ochiya T. Serum microRNA profile enables preoperative diagnosis of uterine leiomyosarcoma. *Cancer Sci*. 2019;110(12):3718-3726 (IF=4.751)
 9. Huang Y*, Sakai Y*, Hara T*, Katsuda T*, Ochiya T, Adachi T*, Hidaka M*, Gu WL*, Eguchi S*. Development of Bifunctional Three-Dimensional Cysts from Chemically Induced Liver Progenitors. *Stem Cells Int*. 2019;2019:3975689 (IF=3.902)
 10. Jang SC*, Crescitelli R*, Cvjetkovic A*, Belgrano V*, Olofsson Bagge R*, Sundfeldt K*, Ochiya T, Kalluri R*, Lötvall J*. Mitochondrial protein enriched extracellular vesicles discovered in human melanoma tissues can be detected in patient plasma. *J Extracell Vesicles*. 2019;8(1):1635420 (IF=11.000)
 11. Katsuda T*, Hosaka K*, Matsuzaki J, Usuba W*, Prieto-Vila M, Yamaguchi T*, Tsuchiya A*, Terai S*, Ochiya T. Transcriptomic Dissection of Hepatocyte Heterogeneity: Linking Ploidy, Zonation, and Stem/Progenitor Cell Characteristics. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2020;9(1):161-183 (IF=2.568)
 12. Satomi-Tsushita N*, Shimomura A*, Matsuzaki J, Yamamoto Y*, Kawauchi J*, Takizawa S*, Aoki Y*, Sakamoto H*, Kato K*, Shimizu C*, Ochiya T, Tamura K*. Serum microRNA-based prediction of responsiveness to eribulin in metastatic breast cancer. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222024 (IF=2.776)
 13. Konno M*, Koseki J*, Asai A*, Yamagata A*, Shimamura T*, Motooka D*, Okuzaki D*, Kawamoto K*, Mizushima T*, Eguchi H*, Takiguchi S*, Satoh T*, Mimori K*, Ochiya T, Doki Y*, Ofusa K*, Mori M*, Ishii H*. Distinct methylation levels of mature microRNAs in gastrointestinal cancers. *Nat Commun*. 2019;10(1):3888 (IF=11.880)
 14. Kawamura Y*, Sanchez Calle A*, Yamamoto Y*, Sato TA*, Ochiya T. Extracellular vesicles mediate the horizontal transfer of an active LINE-1 retrotransposon. *J Extracell Vesicles*. 2019;8(1):1643214 (IF=11.000)
 15. Katsuda T*, Kawamata M*, Inoue A*, Yamaguchi T, Abe M, Ochiya T. Long-term maintenance of functional primary human hepatocytes using small molecules. *FEBS Lett*.

- 2020;594(1):114-125 (IF=2.675)
16. Katsuda T*, Matsuzaki J, Yamaguchi T, Yamada Y*, Prieto-Vila M, Hosaka K*, Takeuchi A*, Saito Y*, Ochiya T. Generation of human hepatic progenitor cells with regenerative and metabolic capacities from primary hepatocytes. *Elife*. 2019;8. pii: e47313 (IF=7.551)
 17. Gailhouste L*, Liew LC, Yasukawa K*, Hatada I*, Tanaka Y*, Kato T*, Nakagama H*, Ochiya T. MEG3-derived miR-493-5p overcomes the oncogenic feature of IGF2-miR-483 loss of imprinting in hepatic cancer cells. *Cell Death Dis*. 2019;10(8):553 (IF=5.959)
 18. Prieto-Vila M, Usuba W*, Takahashi RU*, Shimomura I*, Sasaki H*, Ochiya T, Yamamoto Y*. Single-Cell Analysis Reveals a Preexisting Drug-Resistant Subpopulation in the Luminal Breast Cancer Subtype. *Cancer Res*. 2019;79(17):4412-4425 (IF=8.378)
 19. Kamiya A*, Hayama Y*, Kato S*, Shimomura A*, Shimomura T*, Irie K*, Kaneko R*, Yanagawa Y*, Kobayashi K*, Ochiya T. Genetic manipulation of autonomic nerve fiber innervation and activity and its effect on breast cancer progression. *Nat Neurosci*. 2019;22(8):1289-1305 (IF=21.126)
 20. Naito Y*, Yamamoto Y*, Sakamoto N*, Shimomura I*, Kogure A, Kumazaki M*, Yokoi A*, Yashiro M*, Kiyono T*, Yanagihara K*, Takahashi RU*, Hirakawa K*, Yasui W*, Ochiya T. Cancer extracellular vesicles contribute to stromal heterogeneity by inducing chemokines in cancer-associated fibroblasts. *Oncogene*. 2019;38(28):5566-5579 (IF=6.634)
 21. Sonoda T*, Matsuzaki J, Yamamoto Y*, Sakurai T*, Aoki Y*, Takizawa S*, Niida S*, Ochiya T. Serum MicroRNA-Based Risk Prediction for Stroke. *Stroke*. 2019;50(6):1510-1518 (IF=6.046)
 22. Sudo K*, Kato K*, Matsuzaki J, Boku N*, Abe S*, Saito Y*, Daiko H*, Takizawa S*, Aoki Y*, Sakamoto H*, Niida S*, Takeshita F*, Fukuda T*, Ochiya T. Development and Validation of an Esophageal Squamous Cell Carcinoma Detection Model by Large-Scale MicroRNA Profiling. *JAMA Netw Open*. 2019;2(5):e194573 (IF=7.6)
 23. Akazawa Y*, Mizuno S*, Fujinami N*, Suzuki T*, Yoshioka Y, Ochiya T, Nakamoto Y*, Nakatsura T*. Usefulness of serum microRNA as a predictive marker of recurrence and prognosis in biliary tract cancer after radical surgery. *Sci Rep*. 2019;9(1):5925 (IF=4.011)
 24. Asano N*, Matsuzaki J, Ichikawa M*, Kawauchi J*, Takizawa S*, Aoki Y*, Sakamoto H*, Yoshida A*, Kobayashi E*, Tanzawa Y*, Nakayama R*, Morioka H*, Matsumoto M*, Nakamura M*, Kondo T*, Kato K*, Tsuchiya N*, Kawai A*, Ochiya T. A serum microRNA classifier for the diagnosis of sarcomas of various histological subtypes. *Nat Commun*. 2019;10(1):1299 (IF=11.880)
 25. Shimomura I*, Yokoi A*, Kohama I*, Kumazaki M*, Tada Y*, Tatsumi K*, Ochiya T, Yamamoto Y*. Drug library screen reveals benzimidazole derivatives as selective cytotoxic agents for KRAS-mutant lung cancer. *Cancer Lett*. 2019;451:11-22. d (IF=6.508)
 26. Hamada-Tsutsumi S*, Naito Y*, Sato S*, Takaoka A*, Kawashima K*, Isogawa M*, Ochiya

- T, Tanaka Y*. The antiviral effects of human microRNA miR-302c-3p against hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(8):1060-1070 (IF=7.731)
27. Shigemizu D*, Akiyama S*, Asanomi Y, Boroevich KA*, Sharma A*, Tsunoda T*, Matsukuma K*, Ichikawa M*, Sudo H*, Takizawa S*, Sakurai T*, Ozaki K*, Ochiya T, Niida S*. Risk prediction models for dementia constructed by supervised principal component analysis using miRNA expression data. *Commun Biol.* 2019;2:77 (IF=7.5)
28. Urabe F*, Matsuzaki J, Yamamoto Y*, Kimura T*, Hara T*, Ichikawa M*, Takizawa S*, Aoki Y*, Niida S*, Sakamoto H*, Kato K*, Egawa S*, Fujimoto H*, Ochiya T. Large-scale Circulating microRNA Profiling for the Liquid Biopsy of Prostate Cancer. *Clin Cancer Res.* 2019;25(10):3016-3025 (IF=8.911)
29. Shiino S*, Matsuzaki J, Shimomura A*, Kawauchi J*, Takizawa S*, Sakamoto H*, Aoki Y*, Yoshida M*, Tamura K*, Kato K*, Kinoshita T*, Kitagawa Y*, Ochiya T. Serum miRNA-based Prediction of Axillary Lymph Node Metastasis in Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2019;25(6):1817-1827 (IF=8.911)
30. Usuba W*, Urabe F*, Yamamoto Y*, Matsuzaki J, Sasaki H*, Ichikawa M*, Takizawa S*, Aoki Y*, Niida S*, Kato K*, Egawa S*, Chikaraishi T*, Fujimoto H*, Ochiya T. Circulating miRNA panels for specific and early detection in bladder cancer. *Cancer Sci.* 2019;110(1):408-419 (IF=4.751)

総説

1. Urabe F*, Kosaka N, Ito K*, Kimura T*, Egawa S*, Ochiya T. Extracellular vesicles as biomarkers and therapeutic targets for cancer. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2020;318(1):C29-C39 (IF=3.553)
2. Hironaka-Mitsuhashi A*, Sanchez Calle A*, Ochiya T, Takayama S*, Suto A*. Towards Circulating-Tumor DNA-Based Precision Medicine. *J Clin Med.* 2019;8(9). pii: E1365 (IF=5.688)
3. Yamamoto T*, Kosaka N, Ochiya T. Latest advances in extracellular vesicles: from bench to bedside. *Sci Technol Adv Mater.* 2019;20(1):746-757 (IF=3.585)
4. Zhou Y*, Yamamoto Y*, Xiao Z*, Ochiya T. The Immunomodulatory Functions of Mesenchymal Stromal/Stem Cells Mediated via Paracrine Activity. *J Clin Med.* 2019;8(7). pii: E1025 (IF=5.688)
5. Yamaguchi T, Matsuzaki J, Katsuda T*, Saito Y*, Saito H*, Ochiya T. Generation of functional human hepatocytes in vitro: current status and future prospects. *Inflamm Regen.* 2019;39:13 (IF=7.5)
6. Kikuchi S*, Yoshioka Y, Prieto-Vila M, Ochiya T. Involvement of Extracellular Vesicles in Vascular-Related Functions in Cancer Progression and Metastasis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(10). pii: E2584 (IF=4.183)

7. Kohama I*, Kosaka N, Chikuda H, Ochiya T. An Insight into the Roles of MicroRNAs and Exosomes in Sarcoma. *Cancers (Basel)*. 2019;11(3). pii: E428 (IF=6.162)
8. Urabe F*, Ochiya T, Egawa S*. Re: A Prospective Adaptive Utility Trial to Validate Performance of a Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer in Patients with Prostate-specific Antigen 2-10ng/ml at Initial Biopsy. *Eur Urol*. 2019;76(2):254-255 (IF=17.298)
9. Kosaka N, Kogure A, Yamamoto T*, Urabe F*, Usuba W*, Prieto-Vila M, Ochiya T. Exploiting the message from cancer: the diagnostic value of extracellular vesicles for clinical applications. *Exp Mol Med*. 2019;51(3):31 (IF=4.743)
10. Shimomura I*, Yamamoto Y*, Ochiya T. Synthetic Lethality in Lung Cancer-From the Perspective of Cancer Genomics. *Medicines (Basel)*. 2019;6(1). pii: E38 (IF=なし)
11. Takahashi RU*, Prieto-Vila M, Kohama I*, Ochiya T. Development of miRNA-based therapeutic approaches for cancer patients. *Cancer Sci*. 2019;110(4):1140-1147. IF=4.751
12. 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*. 2019;26(1):7 (IF=5.203)
13. Katsuda T*, Ochiya T, Sakai Y*. Generation of Hepatic Organoids with Biliary Structures. *Methods Mol Biol*. 2019;1905:175-185 (IF=なし)
14. Katsuda T*, Ochiya T. Chemically Induced Liver Progenitors (CLiPs): A Novel Cell Source for Hepatocytes and Biliary Epithelial Cells. *Methods Mol Biol*. 2019;1905:117-130 (IF=なし)

【学術刊行物】

和文雑誌

1. 吉岡祐亮, 落谷孝広: 1 滴の血液で病気を診ることができる? ~マイクロ RNA でがん診断~。じっきょう理科資料 (実教出版社), 86: 1~5, 2019
2. 吉岡祐亮, 落谷孝広: がん特異的なエクソソームによるリキッドバイオプシーの実用化を目指して。医学のあゆみ (医歯薬出版社), 271(9): 817~822, 2019

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Ochiya T: Exosomes as a novel therapeutic agent for cancer and regenerative medicine. The AACR-JCA Joint Symposium on Exosomes and Cancer(2019.3.30-4.3)Atlanta USA
2. Ochiya T: EV as a novel therapeutic target for cancer metastasis. ISEV 2019(2019.4.24-28) Kyoto Japan
3. Ochiya T: Circulating tumor cells and cell-free nucleic acids. KLCA-JLCSG(2019.6.20-21) Busan Korea

4. Ochiya T: Therapeutic Potential of EVs for Fibrotic Diseases. SOCRATES workshop (2019.8.18-21) Singapore
5. Ochiya T: Circulating EV-miRNAs For a novel Diagnosis and Early Detection of Cancer. SelectBIO Circulating Biomarkers, Exosomes and Liquid Biopsy Asia (2019.9.9-10) Gimpo Korea
6. Ochiya T: Latest Knowledge about Exosomes. 2019 TMU International Symposium for Stem Cell and Exosome (2019.9.20) Taipei Taiwan
7. Ochiya T: Ultra-Sensitive Liquid Biopsy of Circulating Extracellular Vesicles(EVs) by ExoScreen Method. (2019.10.30-11.1) Rotterdam Netherlands
8. Ochiya T: Exosome:A revolutionary Diagnostic and Therapeutic Target for Cancer. 2019 中日先進医療と新薬研究サミット及び成果実業化大会 (2019.11.9-10) Chengdu China
9. Ochiya T: Exosome-based Cell Free Therapy. APSEV2019 Inaugural Annual Meeting at Jeju (2019.11.24-25) Jeju Island Korea
10. Ochiya T: Exosome in pancreatic cancer surveillance. KDDW2019 (2019.11.28) Seoul Korea
11. Ochiya T: Generation of human hepatic progenitor cells with regenerative and metabolic capacities primary hepatocytes. CSH in Asia (2019.12.9-12) Awaji Sima Japan
12. Ochiya T: Exosome delivery of pathogenic components in cancer me. THE 15TH US-JAPAN SYMPOSIUM ON DRUG DELIVERY SYSTEMS (2019.12.14-18) Maui island USA
13. Prieto-Vila M, Yoshioka Y, Ochiya T: Protein-based EV biomarkers. International Society for Extracellular Vesicles Annual Meeting (2019.04.24-28). Kyoto, Japan.
14. Prieto-Vila M, Usuba W*, Kosaka N, Takeshita F*, Sasaki H*, Chikaraishi T*, Ochiya T: High-Grade Bladder Cancer Cells Secrete Extracellular Vesicles Containing miRNA-146a-5p and Promotes Angiogenesis. International Society for Extracellular Vesicles Annual Meeting (2019.04. 24-28). Kyoto, Japan.
15. Prieto-Vila M, Usuba W*, Takahashi R*, Shimomura I*, Yamamoto Y*, Ochiya T: Single-cell Analysis reveals a Pre-existing Drug Resistant Subpopulation in Luminal Subtype of Breast Cancer Cells. 78th Japanese Cancer Association meeting (2019.09.26-28) Kyoto, Japan.
16. Prieto-Vila M, Usuba W*, Takahashi R*, Ochiya T, Yamamoto Y*. Single-cell analysis identified a LEF-1 positive drug resistant subpopulation in luminal subtype of breast cancer cells. Single Cell Analyses Conference (2019.11.13-16). Cold Spring Harbour, New York, USA.
17. Kogure A, Nishida-Aoki N*, Tominaga N*, Kosaka N, Ochiya T: The glycosylation status affects the biodistribution of cancer extracellular vesicles. International Society for Extracellular Vesicles Annual Meeting (2019.04. 24-28). Kyoto, Japan.
18. Tashiro K*, Yoshioka Y, Ochiya T: Lymphangiogenesis induced by exosomes derived from

adipose- derived mesenchymal stem cells. International Society for Extracellular Vesicles Annual Meeting (2019.04. 24-28). Kyoto, Japan.

19. Yoshioka Y, Nakatsura T*, Ochiya T: Circulating cancer-associated extracellular vesicles as early detection and recurrence biomarkers for pancreatic ductal adenocarcinoma. International Society for Extracellular Vesicles Annual Meeting (2019.04. 24-28). Kyoto, Japan.

国内学会

1. 落谷孝広：未病社会の実現に向けて。第 18 回日本旅行医学会大会（2019.4.6）東京
2. 落谷孝広：未病社会の実現に向けてのメッセージ：がんの予防と早期発見。第 11 回日本臨床検査医学会（2019.4.13）名古屋
3. 落谷孝広：リキッドバイオプシーの最前線：体液中マイクロ RNA とエクソソーム。第 22 回なにわ皮膚腫瘍勉強会（2019.4.12）大阪
4. 落谷孝広：Beyond protein biomarkers: small circulating RNA. Safety biomarker workshop by PSTC（2019.4.17）横浜
5. 落谷孝広：RNA 検査の開発現場から：1 滴の血液からがん検査の体系の変換予測。第 31 回日本消化器画像診断情報研究会（2019.4.20）東京
6. 落谷孝広：消化器疾患における Liquid Biopsy の有用性。第 105 回日本消化器病学会総会（2019.5.9）金沢
7. 落谷孝広：ステム細胞に由来するエクソソームの肝疾患治療の可能性。第 26 回肝細胞研究会（2019.5.23）横浜
8. 落谷孝広：リキッドバイオプシーのもたらす先制医療の未来と展望。第 13 回日本緩和医療学会年会（2019.6.2）千葉
9. 落谷孝広：がん診断マーカー最前線。第 57 回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会（2019.6.7）弘前
10. 落谷孝広：未病社会の実現に必要なバイオマーカーとは。岡山県内科医会総会（2019.6.8）岡山
11. 落谷孝広：マイクロ RNA 診断とエクソソーム治療の最前線。LINK-J シンポジウム「がん医療のイノベーション」（2019.6.10）東京
12. 落谷孝広：未病社会の実現に貢献する体液診断の可能性。第 19 回日本抗加齢医学会総会（2019.6.15）横浜
13. 落谷孝広：エクソソーム創薬の最前線：がんの診断と治療。Future Generations Breast-Cancer Oncologist & Pathologist Conference 2019（2019.6.22）東京
14. 落谷孝広：ヒト成熟肝細胞のリプログラミングによる肝前駆細胞の作成と毒性研究への応用。（2019.6.26）徳島
15. 落谷孝広：低分子化合物により作製したヒト肝前駆細胞の性状と臨床応用。広島肝臓研究プロジェクト研究センターシンポジウム（2019.7.6）広島

16. 落谷孝広：膵臓診断における miRNA の現状と今後の展望。第 50 回日本膵臓学会大会（2019.7.12）東京
17. 落谷孝広：体液診断による泌尿器がんの早期発見とエクソソーム創薬。第 23 回泌尿器癌勉強会（2019.7.12）東京
18. 落谷孝広：体液診断の新しい戦略としてのエクソソーム。第 17 回日本臨床腫瘍学会学術集会（2019.7.19）京都
19. 落谷孝広：東京リキッドバイオプシーの社会実装に向けての期待と課題。第 60 回日本人間ドック学会学術集会大会（2019.7.25）岡山
20. 落谷孝広：Exosome 解析によるがんの Liquid biopsy。第 40 回阿蘇シンポジウム（2019.7.26）熊本
21. 落谷孝広：エクソソームの産業応用。BIO×HARD tech シンポジウム（2019.7.30）京都
22. 落谷孝広：体液マイクロ RNA によるリキッドバイオプシーとがん早期発見実用化。第 27 回日本がん検診・診断学会総会（2019.8.31）横浜
23. 落谷孝広：マイクロ RNA 及びエクソソーム研究による繁殖・生殖領域での新展開。第 112 回日本繁殖生物学会（2019.9.3）北海道
24. 落谷孝広：がんの早期発見と治療の新展開。医療法人社団 同友会 天文ゼミ（2019.9.5）東京
25. 落谷孝広：未病社会の実現に挑む：がん早期発見からの新規治療開発の最前線。LMF 研究会（2019.9.8）東京
26. 落谷孝広：血液検査で 13 種類のがんを見つける miRNA 技術開発の現状。2019 年度がん征圧全国大会記念シンポジウム（2019.9.12）松山
27. 落谷孝広：がんの早期発見と治療研究の最前線。F-CHOP2019（2019.9.14）東京
28. 落谷孝広：エクソソームの基礎と応用。岡山大学異分融合ブレインストーミング（2019.9.15）岡山
29. 落谷孝広：エクソソーム研究での未病社会の実現に挑む。一般財団法人渥美和彦記念財団 未来健康共生社会研究会（2019.9.17）東京
30. 落谷孝広：動き出した体液診断：その性能と評価。第 92 回日本生化学学会大会（2019.9.18）横浜
31. 落谷孝広：わが国初のバイオマーカー開発とその実証。第 39 回日本分子腫瘍マーカー研究会（2019.9.25）京都
32. 落谷孝広：体液中マイクロ RNA 測定技術と、がん早期診断技術の臨床応用。第 78 回日本癌学会学術総会（2019.9.26-28）京都
33. 落谷孝広：乳癌検診におけるリキッドバイオプシー。第 29 回日本乳癌検診学会学術総会（2019.11.8）福井
34. 落谷孝広：エクソソーム診断。第 61 回日本消化器病学会（2019.11.22）神戸
35. 落谷孝広：内分泌代謝領域における細胞外小胞の意義。LIPID CLUB TOKYO 2019

(2019.11.23) 東京

36. 落谷孝広：体液中の細胞外分泌顆粒による新規がんバイオマーカーの開発。21世紀先端医療コンソーシアム 再生医療部会 特別勉強会 (2019.11.29) 東京
37. 落谷孝広：エクソソーム RNA によるがん悪性化機構。第 42 回日本分子生物学会 (2019.12.3-5) 福岡
38. 落谷孝広：がん早期発見から新規治療開発の最前線～エクソソームに秘められた可能性～。がん総合医療 市民公開講座 (2019.12.8) 岡山
39. プリエト・ビラ マルタ、薄場渉*、小坂展慶、竹下文隆*、佐々木秀郎*、落谷孝広：細胞外小胞由来 miR-146a-5p による高悪性度膀胱がん内での血管新生誘導。第 6 回日本細胞外小胞学会学術集会 (2019.10.24-25) 東京
40. 木暮暁子、占部文彦*、伊藤景紀*、小坂展慶、落谷孝広：骨転移におけるがん細胞由来エクソソームの役割。第 6 回日本細胞外小胞学会学術集会 (2019.10.24-25) 東京
41. 木暮暁子、内藤寛*、山本雄介*、清野透*、落谷孝広：高転移性胃がん細胞はがん間質線維芽細胞の代謝変化を誘導する。第 42 回日本分子生物学会年会 (2019.12.04) 福岡
42. 吉岡祐亮、佐々木秀郎*、落谷孝広：尿中エクソソームを用いた新規膀胱がん診断法の開発。第 39 回日本分子腫瘍マーカー研究会 (2019.9.25) 京都
43. 吉岡祐亮、横井暁*、落谷孝広：エクソソーム分泌を阻害する低分子化合物のスクリーニング。第 78 回日本癌学会学術総会, (2019.9.26-28) 京都
44. 吉岡祐亮、曾宮正晴*、木暮暁子、落谷孝広：エクソソーム改変技術を用いた新規 DDS の開発。第 42 回日本分子生物学会年会 (2019.12.04) 福岡
45. 落谷孝広、土屋玲子、安部麻紀、山本雄介*、吉岡祐亮：エピゲノム変化をモニタリングする新規方法“Liquid Methylome”の開発。第 6 回日本細胞外小胞学会学術集会 (2019.10.24-25) 東京
46. 吉岡祐亮、横井暁*、落谷孝広：エクソソーム分泌を阻害する低分子化合物のスクリーニング。第 6 回日本細胞外小胞学会学術集会 (2019.10.24-25) 東京
47. 吉岡祐亮：エクソソームの生理機能と診断・治療への応用研究。第 9 回細胞再生医療研究会 (2019. 8.31) 神戸。

【公的・準公的研究費の獲得】

1. AMED・次世代がん医療創生研究事業
獲得者名：落谷 孝広 (代表)
研究課題名：がん特異的エクソソームの捕捉による新規体液診断の実用化研究
(事業番号：19cm0106402h0004) (研究代表者：落谷 孝広)
当該年度研究補助金：金額 52,800,000 円
2. AMED・感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業 B 型肝炎創薬実用化

- 等研究事業
獲得者名：落谷 孝広（分担）
研究課題名：実用化に向けた B 型肝炎新規治療薬の探索及び最適化
（事業番号：19fk0310101s0303）（研究代表者：田中 靖人）
当該年度研究補助金：金額 5,000,000 円
3. AMED・感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業 肝炎等克服緊急対策研究事業
獲得者名：落谷 孝広（分担）
研究課題名：C 型肝炎の直接作用型抗ウイルス薬による治療後の病態変化に影響を及ぼす宿主因子等の同定を目指したゲノムワイド研究
（事業番号：19fk0210048s0901）（研究代表者：田中 靖人）
当該年度研究補助金：金額 975,000 円
4. AMED・革新的がん医療実用化研究事業
獲得者名：落谷 孝広（分担）
研究課題名：血中マイクロ RNA がんマーカーの検診コホートにおける性能検証研究
（事業番号：19ck0106525s0201）（研究代表者：加藤 健）
当該年度研究補助金：金額 2,600,000 円
5. AMED・感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業 肝炎等克服緊急対策研究事業
獲得者名：落谷 孝広（分担）
研究課題名：肝硬変に対する間葉系幹細胞およびマクロファージの線維化改善機序のイメージングおよびエクソソーム解析による解明とその応用
（事業番号：19fk0210017h0003）（研究代表者：寺井 崇二）
当該年度研究補助金：金額 4,300,000 円
6. AMED・再生医療実現拠点ネットワークプログラム 技術開発個別課題
獲得者名：落谷 孝広（分担）
研究課題名：低分子化合物によるヒト肝前駆細胞を用いた肝硬変治療
（事業番号：19bm0404042s0201）（研究代表者：江口 晋）
当該年度研究補助金：金額 5,200,000 円
7. 科学技術振興機構・研究成果展開事業センター・オブ・イノベーション（COI）プログラム
獲得者名：落谷 孝広（代表）
研究課題名：尿・唾液中マイクロ RNA による非侵襲予防診断デバイスの開発
（事業番号：なし）（研究代表者：落谷 孝広）
当該年度研究補助金：金額 7,020,000 円
8. NEDO・次世代人工知能・ロボット中核技術開発／人工知能の信頼性に関する技術開発

獲得者名：落谷 孝広（分担）

研究課題名：生体データを用いて発がんリスクを説明できる“高信頼性進化的機械学習”の研究開発

（事業番号：19100963-0）（研究代表者：長尾 智晴）

当該年度研究補助金：金額 4,999,000 円

9. 平成 31 年度科学研究費助成事業 基盤研究(S)

獲得者名：落谷 孝広（分担）

研究課題名：包括的統合的アプローチによる日本人早期膵癌の高精度診断の具現化

（事業番号：15H05791）（研究代表者：森 正樹）

当該年度研究補助金：金額 4,355,000 円

10. 平成 31 年度科学研究費助成事業 基盤研究(C)（一般）

獲得者名：落谷 孝広（分担）

研究課題名：中枢系原発悪性リンパ腫の診断・治療に関するバイオマーカーの探索

（事業番号：19K09514）（研究代表者：三島 一彦）

当該年度研究補助金：金額 195,000 円

11. 平成 31 年度科学研究費助成事業 基盤研究(B)（一般）

獲得者名：落谷 孝広（分担）

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

（事業番号：19H03781）（研究代表者：中村 憲正）

当該年度研究補助金：金額 520,000 円

12. 厚生労働科学研究費補助金 化学物質リスク研究事業

獲得者名：落谷 孝広（分担）

研究課題名：血液中の核酸をバイオマーカーに用いた化学物質の高感度な有害性評価に資する研究

（事業番号：なし）（研究代表者：小野 竜一）

当該年度研究補助金：金額 3,000,000 円

13. 平成 31 年度科学研究費助成事業 若手研究

獲得者名：吉岡 祐亮（代表）

研究課題名：エクソソーム分泌を阻害する低分子化合物のスクリーニングによる新規がん治療薬の開発

（事業番号：19K16848）（研究代表者：吉岡 祐亮）

当該年度研究補助金：金額 2,470,000 円

14. 戦略的創造研究推進事業 CREST

獲得者名：吉岡 祐亮（分担）

研究課題名：細胞外小胞の新規分類とその生物学的意義の解析

（事業番号：なし）（研究代表者：太田 禎夫）

当該年度研究補助金：金額 3,900,000 円

15. 令和元年度科学研究費助成事業 若手研究

獲得者名：プリエト・ピラ マルタ（代表）

研究課題名：Single-cell analysis for the identification of metastatic breast cancer cells

（事業番号：19K16761）（研究代表者：プリエト・ピラ マルタ）

当該年度研究補助金：金額 2,990,000 円

【学生教育】

1. 落谷孝広：名古屋市立大学・大学院薬学研究科・臨床薬学分野・薬学部・大学院特別講義「Liquid Biopsy によるがんの早期発見」2019年5月8日
2. 落谷孝広：東京薬科大学・生命科学部3年、生命医科学特講「細胞間の情報伝達機構の謎を解く」2019年5月18日
3. 落谷孝広：星薬科大学5,6年生及び大学院生、疾患研究の最前線：未病社会の実現に向けて」2019年5月25日
4. 吉岡祐亮：東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・硬組織病態生化学分野・大学院特別講義「細胞外小胞エクソソームがもたらす疾患と臨床応用に向けた研究」2019年11月15日

【セミナー】

1. 医療分野の躍進を担うエクソソーム最前線 2019
演題：生命維持の要エクソソーム：未病社会の実現に向けて
講師：落谷孝広
日時：2019年7月8日 9時50分～10時30分
場所：sola city Conference Center
共催：ダイアローグ株式会社
2. 第5回 Clinician-Scientist 育成セミナー
演題：エクソソームによる消化器系疾患の診断と治療
講師：落谷孝広
日時：2019年8月22日 20時00分～20時50分
場所：新潟大学医学部 有壬記念館
共催：第一三共株式会社
3. Scientific exchange meeting
演題：Exosome-based Diagnosis and Treatment for Lung Cancer
講師：落谷孝広
日時：2019年8月23日 20時00分～21時00分
場所：ANA クラウンプラザホテル
共催：アストラゼネカ株式会社

4. 共に学び共に取り組む健康づくりセミナー
 演題：血液1滴で13種類のがんを発見・がん検診がもたらすこと
 講師：落谷孝広
 日時：2019年11月7日 14時30分～15時50分
 場所：一般社団法人新潟県労働衛生医学協会 新潟ウェルネス
5. 日経バイオテク プロフェッショナルセミナー
 演題：エクソソームによる医療革命：疾患の新規診断からの治療応用まで
 講師：落谷孝広
 日時：2019年12月13日 13時05分～13時45分
 場所：日経バイオテク本館
6. 免疫ふしぎ未来2019
 演題：細胞は小さな粒子で会話している？
 講師：吉岡祐亮
 日時：2019年8月4日 13時35分～14時00分
 場所：日本科学未来館
7. 東京保険医新聞企画 講演会
 演題：細胞外小胞エクソソームがもたらす疾患と臨床応用に向けた研究
 講師：吉岡祐亮
 日時：2019年11月15日 19時45分～21時15分
 場所：東京保険医協会セミナールーム

【学術関連広報活動およびその他】

1. 落谷孝広：令和元年度 高松宮妃癌研究基金学術賞 受賞
2. 落谷孝広：ISEV2019 Special Achievement Award 受賞
3. 落谷孝広：BS-TBS「健康サイエンス最前線～エクソソーム医療革命」12/29 O.A.
3. 落谷孝広：日本癌学会評議委員
4. 落谷孝広：日本血管生物医学会評議員
5. 落谷孝広：JEV（エクソソーム国際協会のオフィシャルジャーナル）：
 Associate Editor
6. 落谷孝広：Cancer Science : Associate Editor
7. 落谷孝広：JSEV（日本エクソソーム協会）:会長
8. 落谷孝広：2019 ヒトと伴侶動物の比較医学研究会：会長

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

【研究スタッフ】

| | |
|------|-------|
| 兼任教授 | 西本 憲弘 |
| 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* で間葉系細胞、さらには単球への分化を誘導することに成功しました。この系を用いて、関節リウマチの骨髄細胞の分化と機能の異常がどの段階で生じるかを検討したところ、単球系細胞への初期分化の過程で、CD14⁺CD15⁺ダブルポジティブ細胞が出現すること、さらに、この特殊な細胞は健常人に比べて関節リウマチ患者由来の iPS 細胞から多く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. V 治療-生物学的製剤の正しい使い方とは?4, トシリズマブ/アクテムラ. インフォームドコンセントのための図説シリーズ 関節リウマチ-生物学的製剤の正しい使い方とは?改訂版. 株式会社医薬ジャーナル社. p62-71,2019

【学術論文】

原著

1. Ichiro Yoshii*, Masakazu Kondo*, Norihiro Nishimoto, Akira Sagawa*, Kou Katayama*,

- Motohiro Oribe*, Hiroaki Matsuno*, Nobuo Takubo*, Eisuke Shono*, Chiyuki Abe*, Atsuko Imai*. Divergence between rheumatoid arthritis patient and rheumatologist : From data of questionnaire research. Clin Rheumatol Rel Res.2019Jun ; 31:104-111.
2. Yoshikazu Nakaoka*, Mitsuaki Isobe*, Yoshiya Tanaka*, Tomonori Ishii*, Seido Ooka*, Hiroaki Niino*, Naoto Tamura*, Shogo Banno*, Hajime Yoshifuji*, Yasushi Sakata*, Atsushi Kawakami*, Tatsuya Atsumi*, Shunsuke Furuta*, Hitoshi Kohsaka*, Katsuya Suzuki*, Ryoki Hara*, Yasuhiro Maejima*, Hiroshi Tsukamoto*, Yoshinari Takasaki*, Katsuhisa Yamashita*, Norihiro Okada*, Shinji Yamakido*, Syuji Takei*, Shumpei Yokota*, Norihiro Nishimoto. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomised controlled phase 3 TAKT study.2019 Oct. Rheumatology.
 3. Miho Murakami, Takeshi Johkoh*, Seiji Hayashi*, Shiro Ohshima*, Masao Mizuki*, Shinichi Nakatsuka*, Minako Tomobe*, Kazuyuki Kuroyanagi*, Ayako Nakasone*, Norihiro Nishimoto. Clinicopathologic characteristics of 342 patients with multicentric Castleman disease in Japan. Mod Rheumatol. 2019 Dec 12:1-22. doi: 10.1080/14397595.2019.1704983. [Epub ahead of print]

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Keiko Funahashi*, Tsukasa Matsubara*, Esuke Shono*, Motohiro Oribe*, Keisuke Hashimoto*, Akira Sagawa*, Tamami Yoshitama*, Takeshi Mistuka*, Tomohiko Yoshida*, Atsuko Imai*, Nobuaki Miyake*, Kazuyasu Ushio*, Tomomaro Izumihara*, Tomomi Tsuru*, Yosuke Nishioka*, Shigeto Kiyokawa*, Norihiro Nishimoto. Comparison of initial diagnostic findings and onset factors in elderly onset RA and adult onset RA by multicenter cohort -Differences in onset factors-. EULAR 2019. Madrid. Spain.2019.6.12-15.

国内学会

1. 西本憲弘：関節リウマチの進歩～バイオシミラーの位置付け～。日本リウマチ学会中部支部学術集会第31回中部リウマチ学会。朱鷺メッセ 新潟コンベンションセンター（2019.9.28）新潟
2. 舟橋恵子*, 松原司*, 生野英輔*, 織部元廣*, 橋本圭祐*, 佐川昭*, 吉玉珠美*, 三束武司*, 吉田智彦*, 今井淳子*, 三宅信明*, 牛尾一康*, 泉原智磨*, 都留智巳*, 西岡洋祐*, 清川重人*, 西本憲弘：多施設共同による高齢発症関節リウマチ患者（EORA）と関節リウマチ患者（AORA）における診断時所見と背景因子の比較.第34回日本臨床リウマチ学会.名古屋国際会議場（2019.11.30）愛知
3. 村上美帆, 西本憲弘：脊椎関節炎患者の血中 IL-17 値に対する TNF 阻害治療による影響.第 29 回日本脊椎関節炎学会学術集会.グランフロント大阪 ナレッジキャピタル タワーC（2019.9.14）大阪

【公的・準公的研究費の取得】

1. 奨学寄附金（中外製薬株式会社）
獲得者：西本憲弘（代表）
研究課題：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
2. 奨学寄附金（エーザイ株式会社）
獲得者：西本憲弘（代表）
研究課題：関節リウマチ患者の病態における造血幹細胞から単球への分化過程でのGM-CSFの影響に関する研究
当該年度研究補助金：1,000,000 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 -」（2019.7.10）

【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. 平成30年度近畿地区リウマチの治療とケア教育研修会
演題：若年性脊椎関節炎 診断のコツ
体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎関節炎）の診断、治療について
SAPHO症候群の診断と治療
座長：西本憲弘
日時：2019年2月3日
場所：ホテルメルパルク大阪
3. JAK1/2オルミエント リウマチ治療を考える会in大阪
演題：臨床におけるバリシチニブのポジショニングの実際と期待
座長：西本憲弘
日時：2019年3月17日
場所：帝国ホテル大阪
4. コセンティクス 強直性脊椎炎適応取得記念講演会
演題：強直性脊椎炎の治療戦略
座長：西本憲弘

- 日時：2019年3月23日
場所：ANAクラウンプラザホテル
5. JCR2019アニュアルコースレクチャー
演題：リウマチ性疾患の遺伝的背景と臨床応用
座長：西本憲弘
日時：2019年4月14日
場所：京都国際会議場
6. 学術講演会～骨粗鬆症治療のパラダイムシフトを考える～
演題：骨粗鬆症治療による骨構造特性の変化と骨強度改善作用について
骨卒中予防を目指した最新の骨粗鬆症治療薬選択
座長：西本憲弘
日時：2019年4月17日
場所：インターコンチネンタルホテル大阪
7. 第46回大阪リウマチカンファレンス
演題：抗体医薬の製造技術-今考えられていること、今後おこること
座長：西本憲弘
日時：2019年4月20日
場所：北浜フォーラム
8. 公益社団法人日本リウマチ友の会奈良支部支部結成40周年記念リウマチ医療後援・相談会
演題：病気が良くなったあなたは何がしたいですか
講師：西本憲弘
日時：2019年4月21日
場所：奈良県文化会館
9. 札幌市民健康講座
演題：リウマチと言われたら？
講師：西本憲弘
日時：2019年5月12日
場所：道新ホール
10. 東三河RAとIL-6研究会
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
日時：2019年6月29日
場所：ホテルアソシア豊橋
11. リウマチ膠原病フォーラム
演題：免疫難病の病態におけるIL-6の役割と阻害治療 ～キャッスルマン病、血管炎などの希少疾患を中心に～

講師：西本憲弘

日時：2019年7月17日

場所：ホテルプラザ米子

12. RA Meet The Expert～リウマチ領域における最新の話～

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

日時：2019年7月20日

場所：プレミアムホテルTSUBAKI 札幌

13. 大阪府中央区薬剤師会研修会

演題：関節リウマチの薬物療法～クリニックと薬局の医療情報共有によるリウマチ治療の最適化～

講師：西本憲弘

日時：2019年7月23日

場所：大阪府薬剤師会館

14. IL-6について語る会

演題：IL-6の役割とIL-6受容体阻害の利点

講師：西本憲弘

日時：2019年7月28日

場所：ホテルグランヴィア和歌山

15. 岐阜脊椎関節炎研究会

演題：SpA の鑑別診断と適切な治療ターゲット～あなたは自信を持って診断できますか～

講師：西本憲弘

日時：2019年9月3日

場所：グランヴェール岐阜

16. 日本脊椎関節炎学会第29回学術集会

演題：Pathophysiology of PsA: from bench to bedside

座長：西本憲弘

日時：2019年9月14日

場所：グランフロント大阪 ナレッジキャピタル タワーC

17. 日本リウマチ学会中部支部学術集会第31回中部リウマチ学会

演題：関節リウマチの進歩～バイオシミラーの位置付け～

講師：西本憲弘

日時：2019年9月28日

場所：朱鷺メッセ 新潟コンベンションセンター

18. 自己免疫とIL-6研究会

演題：T-Rex Study: TCZ の MTX 併用療法における MTX 休薬後の効果持続性

座長：西本憲弘

日時：2019年10月5日

場所：グランドプリンスホテル新高輪

19. SpA Expert Meeting

演題：脊椎関節炎の謎？－治療の標的分子はTNF、IL-23、それともIL-17－

講師：西本憲弘

日時：2019年10月6日

場所：ホテル日航大阪

20. 湖北・湖東リウマチ・膠原病科皮膚科連携セミナー

演題：乾癬性関節炎の診断と治療-リウマチクリニックにおける他科連携の重要性-

講師：西本憲弘

日時：2019年12月4日

場所：北ビワコホテルグラツィエ

21. 第48回大阪リウマチカンファレンス

演題：高齢関節リウマチの治療選択～肺病変をふまえて～

座長：西本憲弘

日時：2019年12月14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 理事
2. 西本憲弘：日本リウマチ学会近畿支部 支部長
3. 西本憲弘：日本リウマチ学会 評議員
4. 西本憲弘：日本炎症・再生医学会 評議員
5. 西本憲弘：日本免疫学会 評議員
6. 西本憲弘：日本臨床リウマチ学会 評議員
7. 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 | 武田 泉穂 |
| 大学院生 | 柴田 薫（博士課程2年生） |
| 大学院生 | 平井 花歩（修士課程2年生） |
| 大学院生 | 西島 希（修士課程1年生） |
| 大学院生 | 長谷 紅音（修士課程1年生） |
| 研究生 | 渡邊才一郎（医学科・4学年） |
| 研究生 | 義同 りこ（東京薬科大学・4学年） |

【研究概要】

新規医療技術の開発を通じて社会に貢献することを目指し、基礎および臨床研究を企業との共同研究として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。また、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. 日本医療研究開発機構（AMED）の「AMED ぷらっと」[®]への登録とシーズ公開

「AMED ぷらっと」[®]（シーズ・ニーズのマッチングシステム）は、医療分野におけるアカデミア発シのシーズと企業のニーズとを早期にマッチングし、アカデミアと企業の両方でインキュベートを促すツールである。十分にセキュリティの担保された Web システム上にて、アカデミアの研究シーズ情報と企業ニーズの情報交換を可能とし、医療分野における研究開発成果の早期実用化を目指している。

この「AMED ぷらっと」[®]を利用して学内のシーズを発信していくために、登録を行い学内に周知させた。我々が所有しているシーズである「アポトーシス誘導剤・慢性鼻副鼻腔炎治療薬の開発」を登録し公開した。今後は、積極的に学内シーズの公開を推進していく予定である。

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～」

これまでの研究により、各種癌細胞において新規のコリントランスポーターである Choline transporter-like protein 1 (CTL1) の高発現が観察されており、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明らかとなっている。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おり、癌細胞は細胞増殖にコリンを積極的に取り込んで利用していると考えられる。したがって、コリントランスポーターの CTL1 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、その阻害剤は新規の抗癌剤として期待される。

現在使用されている抗癌剤には植物由来の有機化合物が多く存在し、抗癌剤開発のリソースとして期待できると考えられる。そこで我々は、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 および肝臓がん細胞株 HuH-7 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イ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 は主に細胞内のオルガネラ (ミトコンドリア、小胞体) 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、コリン取り込みを阻害し、かつ細胞生存を抑制する化合物のスクリーニングを行った結果、いくつかの化合物がヒットし、さらに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が 3 化合物見つけることができた。このヒット化合物の特性を調べたところ、いずれ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、ヒット化合物は、スフィンゴミエリナーゼの SMPD4 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た。そこで、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。

ヒット化合物の効果を *in vivo* での評価を行うため、U251MG Luc および MIA PaCa-2 のヒトがん細胞異種移植モデルマウスを作成し抗腫瘍効果を評価した。ヒット化合物を腹腔内投与したところ、コントロール群と比較し腫瘍の体積の増加が有意に抑制され、体重の低下は見られなかった。

植物由来の天然有機化合物ライブラリーから見出した化合物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。本ヒット化合物は新規のがん治療メカニズムを有するリード化合物であると思われる。

本研究は、柴田薫、平井花歩、西島希、長谷紅音、渡邊才一郎による研究成果である。

3. コリンキナーゼ阻害を有するがん治療薬の探索

膵臓がんは他のがん種と比べ予後の悪いがんとして知られ、新たな治療薬の開発が求められている。コリン代謝系はがん細胞の異常増殖に深く関与しており、コリン代謝の律速酵素であるコリンキナーゼ(以下 ChK)は ChK α と β が存在し、がん細胞は主に ChK α が発現しておりがん治療の標的分子である。本研究では、ヒト膵臓がん細胞 MIA PaCa-2 株を用いて植物由来の天然有機化合物ライブラリーから ChK 阻害をする化合物探索を行い、Hit 化合物の細胞生存に及ぼす影響などの薬理学的特徴について検討した。

ChK α,β を阻害する HC-3 と ChK α 特異的阻害剤の RSM932A を用いて ChK α と β の活性寄与率を評価したところ、ChK α と β が 50%ずつの活性の寄与率を示した。しかし、ChK α 特異的阻害剤 RSM932A の細胞生存に対する効果は、時間及び濃度依存的に抑制し、ほぼ 100%抑制した。スクリーニングの結果、ChK 阻害をする Hit 化合物は 15 化合物であった。Hit 化合物のうち 5 化合物は Mg²⁺ をキレートすることによってキナーゼ阻害をしている可能性がある。再現性が得られなかったのが 5 化合物、入手不可能な化合物が 1 化合物であった。残り 4 化合物について ChK 阻害率が 100%は sinomenine、50%は 2-pyridin-3-yl-thiazolidine-4-carboxylic acid, magnofoline, の 3 化合物であり、moschamine は高濃度でないと阻害しなかった。また、細胞増殖抑制率はいずれも 40-60%と RSM932A と比べ低かった。MIA PaCa-2 において ChK α,β の活性寄与率は 50%ずつだが、ChK α 特異的阻害剤 RSM932A は細胞生存率を大幅に低下させることから主に細胞増殖に関与しているものは ChK α だと考えられる。ChK 阻害をする Hit 化合物 4 種類のうち、sinomenine は ChK α,β 両方を阻害すると考えられるが増殖抑制率が低いことから、細胞内に移行しづらいことや不安定な化合物であることが考えられる。また、他の Hit 化合物は ChK α または β のいずれかを阻害している可能性があるが、細胞増殖抑制率が低いことから、ChK β を阻害していると考えられる。今後は細胞系の ChK 阻害実験やスクリーニングする化合物の種類を増やす。

本研究は、東京薬科大学・4 年生の義同りこによる研究成果である。

【著書】

1. 稲津正人 (分担) : 新スタンダード栄養・食物シリーズ 13、分子栄養学—科学的根拠に基づく食理学—、東京科学同人、第 1 版、第 1 刷、2019 年 9 月 11 日発行

【学術論文】

原著

1. Saiki I, Yara M, Yamanaka T, Uchino H, Inazu M: Functional Expression of Choline Transporter-Like Protein 1 in LNCaP Prostate Cancer Cells: A Novel Molecular Target. *Biomol Ther.* doi:10.4062/biomolther.2019.097., 2019 (IF=3.089)
2. Inoue H, Inazu M, Konishi M, Yokoyama U. Functional expression of TRPM7 as a Ca²⁺ influx pathway in adipocytes. *Physiol Rep.* 7(20), e14272, 2019 (IF=2.130)
3. Ishikawa T, Suwanai H, Shikuma J, Suzuki R, Yamanaka T, Odawara M, Inazu M. Protein kinase C promotes choline transporter-like protein 1 function via improved cell surface expression in immortalized human hepatic cells. *Molecular Medicine Reports*, <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10894>, 2019 (IF=1.851)

総説

1. Inazu M. Functional Expression of Choline Transporters in the Blood-Brain Barrier. *Nutrients*, 11(10), 2265. doi:10.3390/nu11102265, 2019 (IF=4.171)

【学術刊行物】

研究報告

1. Inazu M, Hirai K, Watanabe S, Shibata K, Nishijima N, Yamanaka T. Exploratory research in plant-derived natural organic compounds with antitumor activity targeting choline transporter. *J. Pharmacol. Sci.*, 139 (3), suppl. 2019 (IF=2.439)
2. Inazu M, Saiki I, Yamanaka T, Uchino H. Choline transporter-like protein 1 (CTL1/SLC44A1) is a therapeutic target molecule for prostate cancer therapy. *Ann Oncol.* 30(1). pii: mdz029.011. doi: 10.1093/annonc/mdz029.011, 2019 (IF=14.196)

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Hirai K, Nishijima N, Shibata K, Watanabe S, Yamanaka T, Inazu M: Choline transporter-like protein 1 (CTL1/SLC44A1) is a therapeutic target molecule for cancer therapy. The 7th China-Japan Joint Meeting of Basic and Clinical Pharmacology (2019.8.4) Kunming, China.
2. Inazu M, Saiki I, Uchino H, Yamanaka T. Choline transporter-like protein 1 (CTL1/SLC44A1) is a therapeutic target molecule for prostate cancer therapy. TAT 2019 - International Congress on Targeted Anticancer Therapies (2019.2.25-27) Paris, France.

国内学会

1. 稲津正人、平井花歩、渡邊才一郎、柴田薫、西島希、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92回日本薬理学

会年会 (2019.3.16) 大阪

2. 渡邊才一郎、平井花歩、西島希、長谷紅音、儀同りこ、山中力、稲津正人:がん治療標的分子としての Choline transporter-like proteins (CTLs/SLC44A)～植物由来天然化合物からの探索研究～、第14回トランスポーター研究会年会 (2019.7.20) 札幌
3. 平井花歩、渡邊才一郎、柴田薫、西島希、山中力、稲津正人: Drug discovery from plant-derived natural products as a treatment against pancreatic cancer: Search for choline transporter inhibitors、第8回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム (2019.8.31) 東京
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8回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム (2019.8.31) 東京
5. 平井花歩、渡邊才一郎、西島希、柴田薫、長谷紅音、儀同りこ、山中力、稲津正人: がん治療における choline transporter-like protein 1 (CTL1)を標的とした新規化合物の抗腫瘍効果. 第4回黒潮カンファレンス (2019.11.14) 沖縄
6. 長谷紅音、儀同りこ、平井花歩、渡邊才一郎、山中力、稲津正人: ヒト肝がん細胞株 HuH-7におけるコリントランスポーターの機能解析およびコリン取り込み阻害剤の効果、第184回 東京医科大学医学会総会 (2019.11.16) 東京
7. 稲津正人: Tripartite synapse 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 Annual Meeting 2019 (2019.12.25) 東京

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 平成31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 1,100,000 円
2. 平成31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 1,700,000円

【学生教育】

1. 稲津正人: 東京医科大学・医学科、薬理学「麻醉薬/鎮静催眠薬」(2019.11.26)
2. 稲津正人: 東京医科大学・医学科、薬理学「脂質異常症治療薬」(2019.11.26)
3. 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
4. 稲津正人: 東京医科大学・大学院医学修士、「トランスポーターの基礎」「糖尿病治

療の分子薬理学」「脂質異常症治療薬」

5. 稲津正人：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」「生物学」、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」

【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

2019年4月から2020年3月の間に、12件の相談があり、うち1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 | 6 |
| 論文作成/校閲 | 2 |
| 研究デザイン | 4 |
| 計 | 12 |

相談は部門のホームページにて受け付けているが、今年度はリピートの相談者やその紹介者からメールにて直接相談を受けるケースが多かった。基本的に対面による相談対応を心掛けたが、電話やメールを活用し、出来る限り早めの対応に努めた。

今年度も統計解析や研究デザインに関する相談が多かった。SPSSなどの統計解析アプリケーションに様々な解析手法が実装されたことや、易しく書かれた臨床研究や統計解析の手引書が増えたことから、前年よりも高度な手法に関する質問が多かった。ただ、リサーチクエスチョン（研究骨子）を考慮すると不適当な手法が選択されているケースも多く、実際には、殆どの場合、研究目的やリサーチクエスチョンの再確認に帰結した。リサーチクエスチョン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と思われる。

2. 今後の活動に向けた検討課題

- ◆ 院内データの二次的利活用（リアルワールドデータとしてデータベース化し、臨床

研究に利用する)

- ◆ 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

【学術論文】

原著

1. Toyoda K, Uchiyama S, Yamaguchi T, Easton JD, Kimura K, Hoshino H, Sakai N, Okada Y, Tanaka K, Origasa H, Naritomi H, Houkin K, Yamaguchi K, Isobe M, Minematsu K; CSPS.com Trial Investigators. Dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in Japan: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2019 Jun;18(6):539-548. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30148-6. (IF-28.755) *Role: CSPS.com Trial Investigator

【セミナー】

1. LUNCHEON SEMINAR, 16th DIA Japan Annual Meeting 2019
演題 : Putting Patients at the Center of Drug Development: Perspectives from the US and Japan
共同発表者 : Margaret Vernon, PhD, Evidera
日時 : 2019年 11月 12日 (火)
場所 : Room102, RECEPTION HALL, Tokyo Big Sight
共催 : PPD-SNBL

【学術関連広報活動およびその他】

1. 宇宙医学研究（骨量減少・尿路結予防対策）に係る臨床研究及び統計解析アドバイザー。国立研究開発法人 宇宙航空研究開発機構 宇宙飛行士・運用管制ユニット

以上

臨床共同研究センター (Medical Research Center)

【運営委員会】

| | |
|--------------------|----------------------|
| 委員長 | 糸井 隆夫 (紹介内科学分野 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。

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、念願の走査電子顕微鏡 JEM-1400Flash を設置することができ、デジタルでの画像取得が可能となった。依頼サンプルとして 50 検体を受けて画像解析を実施した。

2. 組織培養室 (Tissue Culture Section)

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

本年度は、60 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、-80℃ディープフリーザーの設置準備のために、研究室内の不要な機器を廃棄した。

【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 | 30 | 52:45 |

| 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 | 32 | 69:52 |
| プレートリーダー | PerkinElmer (EnSpire) | 1 | 295 | 252:15 |
| ゲルイメージングシステム | BIO-RAD (ChemiDoc XRS+) | 2 | 246 | 311:30 |
| リアルタイム定量 PCR | Roche (LightCycler96System) | 2 | 130 | 293:30 |
| 安全キャビネット | Panasonic | 3 | 119 | 169:35 |
| バイオクリーンベンチ | Panasonic(MCV-B131F) | 3 | 1551 | 1960:06 |
| X線フィルム現像機 | FUJIFILM (CEPROS Q) | 1 | 230 | 228:05 |

| スペース | 台数 | 使用人数(のべ) | 貸出稼働時間数 |
|------|----|----------|---------|
| ベンチ | 4 | 134 | 971:10 |

◆ 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 | 242 | |
| 凍結ブロック作製 | 2 | |
| 未染標本作製 | 5848 | |
| HE 染色 | 791 | |
| その他染色 | 99 | |
| 免疫組織化学染色 | 1085 | |

| 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 | NanoZoomer-XR | 1 | 290 | 858:20 |
| 病理画像解析ソフト | Definiens Tissue Studio | 1 | 7 | 74:00 |
| 共焦点レーザー顕微鏡 | LSM700 | 1 | 92 | 254:45 |
| レーザーマイクロダイセクション | PALM | 1 | 4 | 18:30 |
| 滑走式マイクローム | REM710 | 3 | 260 | 935:30 |
| クリオスタッド | Microm HM550 | 1 | 85 | 472:00 |

【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） | 25 検体 | |
| 電顕サンプルの画像解析（茨城医療センター分） | 25 検体 | |
| 組織培養室の利用登録者 | 60 人 | |

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 | 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） |
| 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 | 岡田 寿郎（麻酔科学分野、博士課程2年生） |
| 大学院生 | 武藤 瑛佑（麻酔科学分野、博士課程2年生） |

【研究概要】

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するバイオフィクターである。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（ホスファチジルコリン、スフィンゴミエリン）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も利用されている。また、メチル基共与体の S-アデノシルメチオニンなどの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。

我々は、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。

本年度は、3つの研究テーマについて実施した。1) ミクログリア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) Tripartite synapse におけるコリントランスポーターの機能解析 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. ミクログリアにおけるコリントランスポーターの機能解析および protein kinase C (PKC)による機能調節

グリア細胞の一つであるミクログリアは、中枢の免疫担当細胞として知られており脳内の恒常性維持に強く関与している。中枢神経系において唯一の免疫細胞であるミクログリアは、病態や障害において形態を大きく変化させ、活性化型のミクログリアへと変化することが知られている。中枢神経系におけるミクログリアの活性型には、神経傷害性の M1 型および神経保護性の M2 型の存在が示唆されており、神経変性疾患であるア

ルツハイマー病などにおいてこれらの活性型の極性転換（神経保護性の M2 型から神経傷害性の M1 型へ）が疾患の進行を加速する可能性が考えられている。

本研究では、マウス不死化ミクログリアである SIM-A9 細胞を用いて、コリントランスポーターの機能解析およびコリン取り込み作用が protein kinase C (PKC)によりどの様に調節されているかを考究した。SIM-A9 細胞は、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。コリンの取り込み作用は、Na⁺非依存性および pH 依存性を示した。また、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た。これらの結果より、SIM-A9 細胞におけるコリン取り込みは CTL1 を介していると考えられた。

SIM-A9 細胞を lipopolysaccharide (LPS)で刺激すると炎症性サイトカインである IL-1β、IL-6、iNOS の mRNA 発現が亢進し、M1 型ミクログリアの特性を示した。さらに、LPS 刺激によりコリン取り込みが増加した。コリン取り込み作用と炎症性サイトカイン産生に何らかの関与が示唆された。また、IL-4 で刺激すると抗炎症性作用を有する arginase-1 の発現が亢進し、M2 型ミクログリアの特性を示した。SIM-A9 細胞は M1/M2 極性転換を評価するのに適した細胞であると思われる。

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、SIM-A9 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し、M1/M2 極性転換との関連性について研究を進める。

本研究は、麻酔科学分野大学院生の岡田寿郎先生の学位研究である。

2. Tripartite synapse におけるコリントランスポーターの機能解析

近年、シナプスにおける神経活動は、シナプス前ニューロンとシナプス後ニューロンにアストロサイトを加えた三者間シナプスとして機能していると考えられ、高次脳機能において、アストロサイトの重要な役割の一つとして“ニューロンの活動制御”が注目されている。中枢性コリン作動性神経系においても三者間シナプスの概念を取り入れて、アセチルコリンのシナプス間隙中の濃度調節機構におけるコリントランスポーターの役割を明らかにすることを研究目的とした。

アストロサイトにはアセチルコリンがアセチルコリンエステラーゼで分解されて生成するコリンを取り込むトランスポーターである choline transporter-like protein 1 (CTL1)が機能発現していることを報告している(Inazu et al. J. Neurochem, 2005)。このトランスポーターはシナプス前ニューロンに発現している High-affinity choline transporter 1 (CHT1)

とは異なる特性を有している。ニューロンに発現している CHT1 は高親和性でナトリウム依存性の輸送特性を有している。一方、アストロサイトに発現する CTL1 は、中間的親和性でナトリウム非依存性のトランスポーターである。アセチルコリンがアセチルコリンエステラーゼで分解されて生成したコリンはニューロンに発現している CHT1 とアストロサイトに発現する CTL1 を介してそれぞれ取り込まれ、CHT1 を介して取り込まれたコリンのみがアセチルコリン合成に利用されることが推察される。

脳スライス標本を用いてナトリウム依存性の CHT1 とナトリウム非依存性の CTL1 の脳内コリンクリアランスの寄与率を検討した。脳スライス標本への $[^3\text{H}]$ コリンの取り込みをナトリウム存在下と非存在下で検討した結果、コリンクリアランスの寄与率は、それぞれ 50% ずつであった。ニューロンには CHT1 と CTL1 の両方の発現が確認されているため、アストロサイトとニューロンに取り込まれるコリンの割合は不明である。そこで、脳スライス標本を用いてコリンからアセチルコリンへの変換に関与する CHT1 と CTL1 の寄与率を検討した。ナトリウム存在下と非存在下で $[^3\text{H}]$ コリンから $[^3\text{H}]$ アセチルコリンへの変換を検討した結果、CHT1 : CTL1 の寄与率は 19 : 1 であった。

本研究は、麻酔科学分野大学院生の武藤瑛佑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。CTL1 には protein kinase C (PKC)によるリン酸化部位が 7 箇所報告されていることより、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。PMA 刺激によりコリン取り込みが増大し、PMA 刺激により細胞膜上への CTL1 発現が増大した。一方、ネガティブコントロールの 4 α -PMA は影響を示さなかった。

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。

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。Molecular Medicine Reports, <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10894>

【著書】

1. 稲津正人(分担) : 新スタンダード栄養・食物シリーズ 13、分子栄養学—科学的根拠に基づく食理学—、東京科学同人、第 1 版、第 1 刷、2019 年 9 月 11 日発行

【学術論文】

原著

1. Saiki I, Yara M, Yamanaka T, Uchino H, Inazu M: Functional Expression of Choline Transporter-Like Protein 1 in LNCaP Prostate Cancer Cells: A Novel Molecular Target. *Biomol Ther.* doi:10.4062/biomolther.2019.097., 2019 (IF=3.089)
2. Inoue H, Inazu M, Konishi M, Yokoyama U. Functional expression of TRPM7 as a Ca²⁺ influx pathway in adipocytes. *Physiol Rep.* 7(20), e14272, 2019 (IF=2.130)
3. Ishikawa T, Suwanai H, Shikuma J, Suzuki R, Yamanaka T, Odawara M, Inazu M. Protein kinase C promotes choline transporter-like protein 1 function via improved cell surface expression in immortalized human hepatic cells. *Molecular Medicine Reports*, <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10894>, 2019 (IF=1.851)

総説

1. Inazu M. Functional Expression of Choline Transporters in the Blood-Brain Barrier. *Nutrients*, 11(10), 2265. doi:10.3390/nu11102265, 2019 (IF=4.171)

【学術刊行物】

研究報告

1. Inazu M, Hirai K, Watanabe S, Shibata K, Nishijima N, Yamanaka T. Exploratory research in plant-derived natural organic compounds with antitumor activity targeting choline transporter. *J. Pharmacol. Sci.*, 139 (3), suppl. 2019 (IF=2.439)
2. Inazu M, Saiki I, Yamanaka T, Uchino H. Choline transporter-like protein 1 (CTL1/SLC44A1) is a therapeutic target molecule for prostate cancer therapy. *Ann Oncol.* 30(1). pii: mdz029.011. doi: 10.1093/annonc/mdz029.011, 2019 (IF=14.196)

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Hirai K, Nishijima N, Shibata K, Watanabe S, Yamanaka T, Inazu M: Choline transporter-like protein 1 (CTL1/SLC44A1) is a therapeutic target molecule for cancer therapy. The 7th China-Japan Joint Meeting of Basic and Clinical Pharmacology (2019.8.4) Kunming, China.
2. Inazu M, Saiki I, Uchino H, Yamanaka T. Choline transporter-like protein 1 (CTL1/SLC44A1) is a therapeutic target molecule for prostate cancer therapy. TAT 2019 - International Congress on Targeted Anticancer Therapies (2019.2.25-27) Paris, France.

国内学会

1. 稲津正人、平井花歩、渡邊才一郎、柴田薫、西島希、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92回日本薬理学会年会（2019.3.16）大阪
2. 渡邊才一郎、平井花歩、西島希、長谷紅音、儀同りこ、山中力、稲津正人：がん治療標的分子としての Choline transporter-like proteins (CTLs/SLC44A)～植物由来天然化合物からの探索研究～、第14回トランスポーター研究会年会（2019.7.20）札幌
3. 平井花歩、渡邊才一郎、柴田薫、西島希、山中力、稲津正人：Drug discovery from plant-derived natural products as a treatment against pancreatic cancer: Search for choline transporter inhibitors、第8回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム（2019.8.31）東京
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8回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム（2019.8.31）東京
5. 平井花歩、渡邊才一郎、西島希、柴田薫、長谷紅音、儀同りこ、山中力、稲津正人：がん治療における choline transporter-like protein 1 (CTL1)を標的とした新規化合物の抗腫瘍効果、第4回黒潮カンファレンス（2019.11.14）沖縄
6. 長谷紅音、儀同りこ、平井花歩、渡邊才一郎、山中力、稲津正人：ヒト肝がん細胞株 HuH-7におけるコリントランスポーターの機能解析およびコリン取り込み阻害剤の効果、第184回東京医科大学医学会総会（2019.11.16）東京
7. 稲津正人：Tripartite synapse 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 Annual Meeting 2019（2019.12.25）東京

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 平成31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 1,100,000 円

2. 平成31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 1,700,000円

【学生教育】

1. 稲津正人：東京医科大学・医学科、薬理学「麻酔薬/鎮静催眠薬」（2019.11.26）
2. 稲津正人：東京医科大学・医学科、薬理学「脂質異常症治療薬」（2019.11.26）
3. 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
4. 稲津正人：東京医科大学・大学院医学修士、「トランスポーターの基礎」「糖尿病治療の分子薬理学」「脂質異常症治療薬」
5. 稲津正人：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」「生物学」、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」

【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 |
| 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。本寄附講座は、7年目を迎え、これまで1億円を超える外部資金を獲得するとともに、関連研究を含めて **impact factor** が 10 を超える雑誌に論文を発表してきました。

【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、メタボリックおよびロコモティブシンドロームに深く関与する E3 ユビキチン化酵素シノビオリンの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。その過程におきまして、谷口先生、川原先生が教授に、清水先生が准教授に、そして、馬淵先生が助教に昇進され、若い先生方の **step up** のための登竜門としての役割も担ってきました。浅原先生は発生生物学を中心としたアプローチにより運動器疾患、山野先生は HAM と呼ばれる難治性神経疾患、さらに、西

田先生、谷口先生、高石先生、石原先生は整形外科領域における病態研究でそれぞれ大変活躍されています。また、川原先生は食品工学、清水先生は森林生物資源学、馬淵先生は間葉系幹細胞学、中谷先生は創薬化学の各分野で躍進され、今後各先生方との共同研究をさらに発展させていきたいと思えます。

【著書】

1. 小橋 靖子*、西田圭一郎：関節手術時の看護 第II部第4章 日常臨床での関節リウマチ看護の実践例。共同意思決定をめざしたトータルケアの実践 関節リウマチ看護ガイドブック 房間見 恵*、竹内 勤*監修、中原 英子*、金子 祐子*編 羊土社 244-247, 2019
2. 藤田慎一郎*、西田圭一郎：関節リウマチとリハビリテーション 第I部第3章 関節リウマチ治療の基本。共同意思決定をめざしたトータルケアの実践 関節リウマチ看護ガイドブック 房間見 恵*、竹内 勤*監修、中原 英子*、金子 祐子*編 羊土社 111-119, 2019

【学術論文】

原著

1. Yamashita S*, Kataoka K*, Yamamoto H*, Kato T*, Hara S*, Yamaguchi K*, Renard-Guillet C*, Katou Y*, Shirahige K*, Ochi H*, Ogino H*, Uchida T*, Inui M*, Takada S*, Shigenobu S, Asahara H: Comparative analysis demonstrates cell type-specific conservation of SOX9 targets between mouse and chicken. *Sci Rep.* Aug. 29; 9(1): 12560, 2019 (IF=4.011.)
2. Mokuda S*, Nakamichi R*, Matsuzaki T*, Ito Y*, Sato T*, Miyata K*, Inui M*, Olmer M*, Sugiyama E*, Lotz M*, Asahara H: Wwp2 maintains cartilage homeostasis through regulation of Adamts5. *Nat Commun.* Jun 3; 10(1): 2429, 2019 (IF=11.878)
3. Uchida Y*, Chiba T*, Kurimoto R*, Asahara H: Post-transcriptional regulation of inflammation by RNA binding proteins via cis-elements of mRNAs. *J Biochem.* Sep.12.pii: mvz067, 2019 (IF=2.230)
4. Adriaens C*, Rambow F*, Bervoets G*, Silla T*, Mito M*, Chiba T*, Asahara H, Hirose T*, Nakagawa S*, Heick Jensen T* and Marine J*: The lncRNA NEAT1_1 is seemingly dispensable for normal tissue homeostasis and cancer cell growth. *RNA.* Dec; 25(12): 1681-1695, 2019 (IF=3.949)
5. Sasako T*, Ohsugi M*, Kubota N*, Itoh S*, Okazaki Y*, Terai *A, Kubota T*, Yamashita S*, Nakatsukasa K*, Kamura T*, Iwayama K*, Tokuyama K*, Kiyonari H*, Furuta Y, * Shibahara J*, Fukayama M*, Enooku K*, Okushin K*, Tsutsumi T*, Tateishi R*, Tobe K*, Asahara H, Koike K*, Kadowaki T*, Ueki K*: Hepatic Sdf2l1 controls feeding-induced ER stress and regulates metabolism. *Nat Commun.* Feb.27; 10(1): 947, 2019 (IF=11.878)

6. Kita M*, Nakae J*, Kawano Y*, Asahara H, Takemori H*, Okado H*, Itoh H*: Zfp238 regulates the thermogenic program in cooperation with Foxo1. *iScience*. Feb. 22;12:87-101, 2019 (IF= -)
7. Yamauchi J*, Yamano Y, Yuzawa K*: Risk of Human T-cell Leukemia Virus Type 1 Infection in Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 380(3): 296-298, Jan.2019 doi: 10.1056/NEJMc1809779. (IF=70.670)
8. Morio Y*, Izawa KP*, Omori Y*, Katata H*, Ishiyama D*, Koyama S* and Yamano Y: The relationship between walking speed and step length in older aged patients. *Diseases*. 7(1):7, 2 Februar, 2019 doi:10.3390/diseases7010017. (IF= -)
9. Furusawa Y*, Yamaguchi I*, Yagishita N*, Tanzawa K*, Matsuda F*, Yamano Y, RADDAR - J Research and Development Group: National platform for Rare Diseases Data Registry of Japan. *Learning Health Systems*. e10080, 31 January, 2019 doi: 10.1002/lrh2.10080. (IF= -)
10. Tamaki K*, Sato T*, Tsugawa J*, Fujioka S*, Yagishita N*, Araya N*, Yamauchi J*, Coler-Reilly A*, Nagasaka M*, Hasegawa Y*, Yamano Y, Tsuboi Y*: Cerebrospinal Fluid CXCL10 as a Candidate Surrogate Marker for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *Front Microbiol*. 10:2110, 11 September, 2019 doi: 10.3389/fmicb.2019.02110. (IF=4.259)
11. Tsutsumi S*, Sato T*, Yagishita N*, Yamauchi J*, Araya N*, Hasegawa D*, Nagasaka M*, Coler-Reilly A*, Inoue E*, Takata A*, Yamano Y: Real-World Clinical Course of HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) in Japan. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 14(1): 227, 2019. doi: 10.1186/s13023-019-1212-4. (IF=3.687)
12. Yamauchi J*, Sato T*, Yagishita N*, Araya N*, Hasegawa D*, Tsutsumi S*, Nagasaka M*, Coler-Reilly A*, Inoue E*, Takata A*, Hasegawa Y*, Yamano Y: Use of cerebrospinal fluid CXCL10 and neopterin as biomarkers in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis treated with steroids. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Epub ahead of print, Oct. 29, 2019 doi: 10.1136/jnnp-2019-321955. (IF= -)
13. Yamaguchi I*, Furusawa Y*, Kawaguchi T*, Yagishita N*, Tanzawa K*, Yamano Y, Matsuda F*: Establishment of a Comprehensive Information Infrastructure and a Support Organization for Rare Disease Research in Japan (RADDAR-J). *Stud Health Technol Inform*. 264: 1080-1083, Aug. 21, 2019 doi: 10.3233/SHTI190391. (IF= -)
14. Tsuji H*, Tetsunaga T*, Tetsunaga T*, Nishida K, Misawa H*, Ozaki T*:The factors driving self-efficacy in intractable chronic pain patients: a retrospective study. *J Orthop Surg Res*. Dec. 30;14(1): 473, 2019 doi: 10.1186/s13018-019-1535-9. (IF=1.61)
15. Ohtsuki T*, Shinaoka A*, Kumagishi-Shinaoka K*, Asano K*, Hatipoglu OF*, Inagaki J*, Takahashi K*, Oohashi T*, Nishida K, Naruse K*, Hirohata S*: Mechanical strain attenuates cytokine-induced ADAMTS9 expression via transient receptor potential vanilloid type 1.

Exp Cell Res. Aug.12: 111556, 2019 doi: 10.1016/j.yexcr.2019.111556. (IF=3.309)

16. Ito H*, Tsuji S*, Nakayama M*, Mochida Y*, Nishida K, Ishikawa H*, Kojima T*, Matsumoto T*, Kubota A*, Mochizuki T, *Sakuraba K*, Matsushita I*, Nakajima A*, Hara R*, Haraguchi A*, Matsubara T*, Kanbe K*, Nakagawa N*, Hamaguchi M*, Momohara S*, and JOSRA consortium: Does abatacept increase postoperative adverse events in rheumatoid arthritis compared with conventional synthetic disease-modifying drugs? *J Rheumatol*, pii: jrheum.181100, 2019 doi: 10.3899/jrheum.181100. (IF= 3.634)
17. Horita M*, Nishida K, Hasei J*, Furumatsu T*, Sakurai M*, Onodera Y*, Fukuda K*, Salter DM*, Ozaki T*: Involvement of ADAM12 in chondrocyte differentiation by regulation of TGF- β 1-induced IGF-1 and RUNX-2 expression. *Calcif Tissue Int.* 105(1): 97-106, 2019 (IF=3.293)
18. Horita M*, Nishida K, Ozaki T*: Prevalence of and risk factors for the progression of upper cervical lesions in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Med Okayama.* 73(3):235-240, 2019 (IF= 0.562)
19. Hiranaka T*, Nishida K, Konishiike T*, Ozaki T*, Mikasa M*: Tuberosity-overlapping fixation on the humeral shaft in the humeral head replacement surgery. *Acta Med Okayama.* Aug;73(4): 299-305, 2019 doi: 10.18926/AMO/56931. (IF= 0.562)
20. Takahara Y*, Nishida K, Nakashima H*, Ochi N*, Uchida Y*, Kato H*, Itani S*, Nakamura M*, Iwasaki Y*, Tsujimura Y*: Two cases of high tibial osteotomy in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Acta Med Okayama.* 73: 537-542, 2019 (IF= 0.562)
21. Bureta C*, Setoguchi T*, Saitoh Y*, Tominaga H*, Maeda S*, Nagano S*, Komiya S*, Yamamoto T*, Taniguchi N: TGF- β Promotes the Proliferation of Microglia In Vitro. *Brain Sci.* 10(1). pii: E20, 2019 (IF=2.786)
22. Hirotsu M*, Kakoi H*, Taniguchi N: Avulsion fracture of the medial head of the gastrocnemius muscle associated with multiple ligament injuries before closure of the growth plate: a case report. *J Med Case Rep.* 13(1): 382, 2019 (IF=0.690)
23. Tokumoto H*, Setoguchi T*, Saitoh Y*, Sasaki H*, Nagano S*, Maeda S*, Tanimoto A*, Taniguchi N: Neurotensin receptor 1 is a new therapeutic target for human undifferentiated pleomorphic sarcoma growth. *Mol Carcinog.* 58(12): 2230-2240, 2019 (IF=3.411)
24. Nakashima T*, Nagano S*, Setoguchi T*, Sasaki H*, Saitoh Y*, Maeda S*, Komiya S*, Taniguchi N: Tranilast enhances the effect of anticancer agents in osteosarcoma. *Oncol Rep.* 42(1): 176-188, 2019 (IF=3.041)
25. Bureta CA*, Yamamoto T*, Ishidou Y*, Abematsu M*, Tominaga H*, Horinouchi S*, Yone K*, Komiya S*, Taniguchi N: Extraforaminal L5 Nerve Root Compression Caused by Intervertebral Osteophyte Accompanied by Lumbosacral Transitional Vertebra: A Case Treated by Anterior Approach. *World Neurosurg.* 127: 464-468, 2019 (IF=1.723)

26. Bureta C*, Saitoh Y*, Tokumoto H*, Sasaki H*, Maeda S*, Nagano S*, Komiya S*, Taniguchi N, Setoguchi T*: Synergistic effect of arsenic trioxide, vismodegib and temozolomide on glioblastoma. *Oncol Rep.* 41(6): 3404-3412, 2019 (IF=3.041)
27. Harada Y*, Kizuka Y*, Tokoro Y*, Kondo K*, Yagi H, * Kato K, * Inoue H*, Taniguchi N, Maruyama I*: N-glycome inheritance from cells to extracellular vesicles in B16 melanomas. *FEBS Lett.* 593(9): 942-951, 2019 (IF=2.675)
28. Yahiro Y*, Maeda S*, Shinohara N*, Jokoji G*, Sakuma D*, Setoguchi T*, Ishidou Y*, Nagano S*, Komiya S*, Taniguchi N: PEG10 counteracts signaling pathways of TGF- β and BMP to regulate growth, motility and invasion of SW1353 chondrosarcoma cells. *J Bone Miner Metab.* 37(3): 441-454, 2019 (IF=2.310)
29. Harada Y*, Suzuki T*, Fukushige T*, Kizuka Y*, Yagi H*, Yamamoto M*, Kondo K*, Inoue H*, Kato K*, Taniguchi N, Kanekura T*, Dohmae N*, Maruyama I*: Generation of the heterogeneity of extracellular vesicles by membrane organization and sorting machineries. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 1863(4): 681-691, 2019 (IF=3.681)
30. Kawamura I*, Tominaga H*, Tanabe F*, Yamamoto T*, Taniguchi N: Cervical Alignment of Anterior Cervical Hyperostosis Causing Dysphagia. *Spine (Phila Pa 1976)*. 44(5): E269-E272, 2019 (IF=2.903)
31. Saitoh Y*, Bureta C*, Sasaki H*, Nagano S*, Maeda S*, Furukawa T*, Taniguchi N, Setoguchi T*: The histone deacetylase inhibitor LBH589 inhibits undifferentiated pleomorphic sarcoma growth via downregulation of FOS-like antigen 1. *Mol Carcinog.* 58(2): 234-246, 2019 (IF=3.411)
32. Toma T*, Suenaga N*, Taniguchi N, Oizumi N*, Yamaguchi H*, Tome Y*, Kanaya F*: Humeral head histopathological changes in cuff tear arthropathy. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 27(1): 2309499018816428, 2019 (IF=0.957)
33. Nakagawa T*, Ashour A*, Amen Y*, Koba Y*, Ohnuki K*, Shimizu K: α -Glucosidase inhibitory activity of resin from sakhalin fir tree (*Abies sachalinensis*) and its bioactive compounds. *Natural product communications.* 14(6): 1-4, 2019 (IF=0.554)
34. Elsbaey M*, Amen Y*, Nakagawa T*, Shimizu K: White poplar: Targeted isolation of pancreatic lipase inhibitors. *Industrial Crops and Products.* 12(1): 1-4, 2019 (IF=4.191)
35. Tan H*, Zhao C*, Zhu Q*, Katakura Y*, Tanaka H*, Ohnuki K*, Shimizu K: Ursolic Acid Isolated from the Leaves of Loquat (*Eriobotrya japonica*) Inhibited Osteoclast Differentiation through Targeting Exportin 5. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 67(12): 3333-3340, 2019 (IF=3.571)
36. Abdelkarem FM*, Desoky EEK*, Nafady AM*, Allam AE*, Mahdy A*, Ashour A*, Mohamed GA*, Miyamoto T*, Shimizu K: Two new polyhydroxylated steroids from Egyptian soft coral *Heteroxenia fuscescens* (Fam.; Xenidiidae). *Natural Product*

Research. 1-8, 2019 (IF=1.999)

37. Ashour A*, Amen Y*, Allam AE*, Kudo T*, Nagata M*, Ohnuki K*, Shimizu K: New isoindolinones from the fruiting bodies of the fungus *Herichium erinaceus*. *Phytochemistry Letters*, 32: 10-14, 2019 (IF=1.338)
38. Elsbaey M*, Sallam A*, El-Metwally M*, Nagata M*, Tanaka C*, Shimizu K, Miyamoto T*: Melanogenesis Inhibitors from the Endophytic Fungus *Aspergillus amstelodami*. *Chemistry and Biodiversity*.16(8): 1-9, 2019 (IF=1.449)
39. 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*. 33(2): 189-195, 2019 (IF=1.999)
40. Othman DIA*, Selim KB*, El-Sayed MAA*, Tantawy AS*, Amen Y*, Shimizu K, Okauchi T*, Kitamura M*: Design, Synthesis and Anticancer Evaluation of New Substituted Thiophene-Quinoline Derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 27(19): 1-12, 2019 (IF=2.802)
41. Arung ET*, Sinamabela JR*, Rosamah E*, Kusuma IW*, Kuspradini H*, Alam AE*, Amen Y*, Tanaka H*, Satria D*, Shimizu K, Ishikawa H*: Antioxidant and Antimelanogenesis Activities of Glyasperin A from *Macaranga pruinosa* Leaves. *Natural product communications*. 14(7): 1-5, 2019 (IF=0.554)
42. Nakagawa T*, Ashour A*, Amen Y*, Ohnuki K*, Fujimoto N*, Shimizu K: ANTIOXIDANT AND ANTI-LIPASE COMPOUNDS ISOLATED FROM HEARTWOOD OF YAKUSHIMA NATIVE CEDAR (*Cryptomeria japonica*). *Journal of Wood Chemistry and Technology*. 39(5): 305-312, 2019 (IF=1.880)
43. Mwakalukwa R*, Ashour A*, Amen Y*, Niwa Y*, Tamrakar S*, Miyamoto T*, Shimizu K: Anti-allergic activity of polyphenolic compounds isolated from olive mill wastes. *Journal of Functional Foods*. 58: 207-217, 2019 (IF=3.197)
44. Kamel MR*, Nafady AM*, Hassanein AMM*, Hassan AR*, Shimizu K, Ibrahim RR, Haggag EG: *Ent-trachylobane-3 β -hydroperoxide*, a new diterpene from the root bark of *Chrozophora oblongifolia* (Fam.: Euphorbiaceae). *Nature Product Research*. 1-8, 2019 (IF=1.999)

総説

1. 山内 淳司*, 山野 嘉久: HAM の病態と HTLV-1 感染細胞の異常。細胞 51(10):20-23, 2019
2. 山野 嘉久: HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) に対する新規治療法。Annual Review 神経 2019 鈴木 則宏* (他編) 149-15, 中外医学社, 2019
3. 山野 嘉久, 他: 「HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2019」作成委員会。HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2019 編集: 「HTLV-1 関連脊髄症

- (HAM) 診療ガイドライン 2019」作成委員会、監修：日本神経学会、日本神経治療学会、日本神経免疫学会、日本神経感染症学会、日本 HTLV-1 学会、日本移植学会 1-181, 南江堂、2019
4. 山野 嘉久：15 HTLV-1 関連脊髄症 [指定難病 26]。指定難病ペディア 2019 水澤英洋*、五十嵐 隆*、北川 泰久*、高橋 和久*、弓倉 整*監修・編集 P95-97, 日本医師会、東京、2019
 5. 山野 嘉久：HTLV-1 関連脊髄症。内科学書 改訂第 9 版 総編集：南学 正臣*, 386-387, 中山書店、2019
 6. 西田圭一郎：最近のリウマチ治療とリハビリテーション。京都リハビリテーション医学会会誌 6: 10-13, 2019
 7. 松山 宜之*、中原 龍一*、那須 義久*、西田圭一郎：RA 手のリハビリテーション。臨床リウマチ 31:259-265, 2019
 8. 古松 毅之*、西田圭一郎、尾崎 敏文*：半月板からみた早期 OA の予防と進行抑制。日関病誌 38(2):85-90, 2019
 9. 西田圭一郎：リウマチ性疾患・感染症。専門医をめざす症例問題トレーニング。整形外科 70(7):801-807, 2019
 10. 佐藤 康晴*、祇園 由*佳、西田圭一郎、吉野 正*：その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患 リンパ腫 update II：高悪性度 B, T, NK, Hodgkin リンパ腫, 医原性免疫不全 LPD。病理と臨床・別冊 37(4):360-363, 2019
 11. 青木 清*, 西田圭一郎, 赤澤 啓史*, 寺本 亜留美*：小児整形外科における最新の超音波診断。整形・災害外科 62:43-51, 2019

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Nakajima T: The 5th Meeting of the Honorary Consuls of the Kyrgyz Republic in foreign states (2019.3.15-16) Bishkek, Kyrgyz

国内学会

1. 藤田 英俊、荒谷 聡子、横田 真穂、中島 利博：慢性炎症性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。東京医科大学記念会館ポスター発表懇談会 (2019.2.22) 東京
2. 宮川 聡美、荒谷 聡子、藤田 英俊、柴田勝一郎、横田 真穂、中島 利博：Mrl/lpr マウスにおけるシノビオリンの病態生理学的意義に関する研究。東京医科大学記念会館ポスター発表懇談会 (2019.2.22) 東京
3. 中島 利博：慢性炎症を司るシノビオリンによる分子・細胞内小器官・臓器・個体レベルでのエネルギー調節機構の解明-基礎から実用化まで。戦略的研究基盤支援事業・最終報告会 (2019.3.22) 東京

4. 小林 賢礼、内野 博之、石田 裕介、長島 史明、柴田勝一郎、中島 利博、藤田 英俊 : Metabolomic Analyses of Brain Tissue in a Cecal Ligation and Puncture-induced septic mouse model of Cyclophilin D KO mouse. 第 183 回東京医科大学医学会総会 (2019.6.1) 東京
5. 藤田 英俊、荒谷 聡子、宮川 聡美、松本 滉平、中島 利博 : リウマチ滑膜細胞の増殖における分子メカニズムの解明。第 8 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム (2019.8.31) 東京
6. 藤田 英俊 : 新規遺伝子発現制御機構 (ER-mediated transcriptional regulation (ETR)) の破綻による筋委縮の病態研究。第 20 回運動器科学研究会 (2019.9.6) 神奈川
7. 宮川 聡美 : SLE モデルマウスにおけるシノビオリンの病態生理学的意義に関する研究。第 20 回運動器科学研究会 (2019.9.6) 神奈川
8. 薦田 昭宏*、橋本 聡子*、中谷 孝*、中島 利博 : 線維筋痛症患者の歩行特性について。日本線維筋痛症学会第 11 回学術集会 (2019.10.6) 東京
9. 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新規増殖機構の解明。第 6 回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス (2019.10.25) 東京
10. 荒谷 聡子、宮川 聡美、藤田 英俊、中島 利博 : シノビオリンを介した全身性エリテマトーデスの病因・病態制御メカニズムの解析。第 6 回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス (2019.10.25) 東京
11. 藤井 亮爾*、小松 梨恵*、中島 利博、仁木 久照*、遊道 和雄* : 関節リウマチ滑膜細胞において TNF α は cdk4 ではなく cdk6 遺伝子を発現誘導する。第 34 回日本整形外科学会基礎学術集会 (2019.10.17) 神奈川
12. 小松 梨恵*、關 巖*、佐藤 知雄*、許斐 康嗣*、青野 浩之*、遊道 和雄*、仁木 久照*、西岡久寿樹*、中島 利博、藤井 亮爾* : SPACIA1/SAAL1 の遺伝子欠損は CDK6 の mRNA 分解に関与し、CIA モデルにおける関節炎の進展を軽減する。第 34 回日本整形外科学会基礎学術集会 (2019.10.18) 神奈川
13. 藤田 英俊 : 新規遺伝子発現制御機構 (ER-mediated transcriptional regulation (ETR)) を基盤とした病態研究。Annual Meeting 2019 医学総合研究所研究発表会 (2019.12.25) 東京

【特許申請】

1. 発明の名称 : Wolfram 症候群の新規治療法に関する発明
出願 (取得) 人 : (学) 東京医科大学、あゆみ製薬株
発明者 : 中島 利博、藤田 英俊、黒田 雅彦、金蔵 孝介、平本 正樹、熊谷 勝義、青野 浩之*
特許 (出願) 番号 : 2019-61768
国内外の別 : 国外

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 2019 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. 2019 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：1,200,000 円
3. 2019 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 (代表)
研究課題：ウォルフラム症候群の糖尿病発症の分子機序の解明 (事業番号：18K06972) (研究代表者：藤田 英俊)
当該年度研究補助金：1,000,000 円
4. 2019 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
5. 2019 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：300,000 円
6. 2019 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
7. 2019 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：250,000 円
8. 2019 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：リウマチ滑膜細胞の増殖異常における新規分子基盤の解明（研究代表者：中島 利博）

当該年度研究補助金：500,000 円

9. 2019 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自己免疫疾患の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：1,000,000 円

10. 2019 年度（財）武田科学振興財団医学系研究奨励

獲得者名：藤田 英俊（代表）

研究課題：ユビキチン・プロテアソーム系を介した着床障害の分子機序の解明（研究代表者：藤田 英俊）

当該年度研究補助金：2,000,000 円

【学生教育】

1. 中島 利博：東京医科大学・大学院医学研究科・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」2019年1月30日、2月20日、2月27日
2. 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」2019年4月16日、6月4日
3. 中島 利博：東京薬科大学・生命科学部3年「生命医科学特講」2019年4月27日

【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

細胞治療研究開発講座 (Department of Cell Therapy and Developmental Research)

教授（代表） 善本 隆之
講師 溝口 出

【研究概要】

骨髄間葉系幹細胞（mesenchymal stem cell: MSC）は、造血幹細胞の支持組織としてのみならず、様々な細胞へと分化することや、抑制性サイトカイン産生等を介し免疫抑制活性を有していること、免疫原性が低いことなどが明らかにされ、現在、細胞治療の中心的位置を占めつつある。特に、造血幹細胞移植術における移植片対宿主病（graft versus host disease: GVHD）の治療として臨床治験が行われ、画期的な成果が報告された。2013年には、MSC 由来の細胞外小胞（extracellular vesicle）の輸注が、造血幹細胞移植術後の GVHD 治療に極めて有効であったと報告され、MSC の分泌物質にも注目が集められている。2016年には、MSC による造血幹細胞移植術後の GVHD 治療が本邦でも認可され、その治療効果に大きな期待が寄せられている。これらのことは、MSC およびその分泌物質（サイトカインや細胞外小胞）が免疫系の修飾に大きく寄与していることが実証されると共に、実際の治療にも導入されつつあることを示している。本産学連携講座は、血液内科学分野主任教授・大屋敷一馬先生が、平成 29 年度～平成 30 年度に運営された講座を引き継いだものである。

【研究内容】

本産学連携講座では、MSC による治療の可能性として、MSC およびその分泌物質による様々な加齢に伴う疾患、自己免疫疾患の治療、および腫瘍に対して治療創薬を推進することにより新たな治療法のみならず、疾病予防法の創出を目指している。そのためには、細胞治療のソースとなる MSC の機能的評価をより精度の高いものにし、MSC およびその分泌物質（サイトカインや細胞外小胞）の特性を先端科学技術により解明し、さらに、サイトカインなどを用いたプレコンディショニングにより、MSC の機能をさらに増強する方法の開発を試みている。

【国際学会等】

1. Yoshimoto T: Super mesenchymal stem cells effective for regenerative medicine. Seminar at Radisson Hotel Kathmandu (2019.9.2) Kathmandu, Nepal
2. Yoshimoto T: Comparative analysis of the major parameters of bone marrow derived mesenchymal stem cells, obtained from young and elderly donors. International Toxicological school by Ukrainian Toxicology Society (2019.12.6-7) Kyiv, Ukraine

【編集後記】

2019年の医学総合研究所年報をお届けします。

創立100周年事業の基柱として、新大学病院の建設が3年弱の期間をかけて進められてきました。2019年3月に新病院は竣工し、7月1日に無事開院しました。都心に位置する快適な環境を備える新病院では、今後も引き続き特定機能病院として、急性期医療や地域診療連携、災害拠点等の様々な機能を担うことになっており、職員の士気も鼓舞されています。

医学総合研究所にあっても、低侵襲医療総合開発センターと分子標的探索センターが共同利用研究部門に統合されるなど、付置研究所としての体制が拡充されました。さらに本学の研究活動発展に寄与すべく活動を続けることとなりますが、皆様の研究活動に我々が貢献できれば何よりの喜びです。

佐藤 永一

医総研年報 2019

発行：2020年6月

発行者：林 由起子

編集者：佐藤 永一

発行所：東京医科大学 医学総合研究所

印刷所：株式会社キタ・メディア



東京医科大学
TOKYO MEDICAL UNIVERSITY

東京医科大学 医学総合研究所

Institute of Medical Science, Tokyo Medical University

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

東京医科大学

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

- 所長：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

- < 低侵襲医療総合開発センター >
部門長：杉本 昌弘

- < 分子標的探索センター >
部門長：宮澤 啓介

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