

# 年報 2020

東京医科大学 医学総合研究所



Annual Report | 2020

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
【医学総合研究所 教職員一覧】 .....	4
【医学総合研究所 組織図】 .....	6
【年間行事】 .....	7

## 【研究業績】

### I. 研究部門

#### ◆基盤研究領域

1) 免疫制御研究部門 教授 善本隆之 .....	9
2) 運動器科学研究部門 講師 藤田英俊 .....	17
3) 分子細胞治療研究部門 教授 落谷孝広 .....	19
4) 難病分子制御学部門 兼任教授 西本憲弘 .....	35

#### ◆シンクタンク機構

1) 知的財産探索・技術移転部門 教授 稲津正人 .....	40
2) 臨床研究コンサルテーション部門 兼任講師 磯村達也 .....	44

### II. 共同利用研究部門

◆西新宿キャンパス共同研究センター 准教授（センター長） 佐藤永一 .....	46
◆新宿キャンパス共同研究センター 教授（センター長） 稲津正人 .....	47

◆低侵襲医療開発総合センター 教授（センター長） 杉本昌弘	51
◆分子標的探索センター 主任教授（センター長） 宮澤啓介	57

### Ⅲ. 関連講座

#### ◆寄附講座

1) 分子予防医学寄附講座 代表 稲津正人	61
2) 未来医科学研究寄附講座 代表 藤田英俊	69
3) 細胞治療研究開発講座 代表 善本隆之	71

## 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、東京医科大学における医学研究の高度化の推進を目指して、2010年に設立されました。そして今日まで、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を、学校法人として深く感謝申し上げます。



本年度は、年度早々に中国からの新型コロナウイルス感染症が瞬く間に我が国を始め全世界に伝播し、まさに文字通りのパンデミックとなり、歴史に残るような災害となり、社会、経済、医療そして教育に甚大な影響を及ぼしました。本学は、重症者を中心に新型コロナ患者受け入れに奔走し、教職員が一体となって対応して医療崩壊を未然に防ぐことが出来ました。

このようなコロナ禍にあっても、医学総合研究所は影響を受けることなく研究を推進し、国際的に注目される独創的な研究成果を多数発表されてこられました。その結果、英国の **Times Higher Education** 社による「世界大学ランキング 2020 年度版」において、本校は国公立の総合大学を含めた我が国の大学の中で、単科大学にもかかわらず被引用論文で 18 位という高い評価を受けることが出来ました。

医学総合研究所は、このような先端的な医学研究の推進を図るなかで、研究部門を飛躍的に進展する医学研究の進歩に適切に対応して柔軟に再編し、成果を挙げられている不断努力も高く評価されております。さらに、共同研究部門を中心に東京医科大学全体の医学研究の推進のために、ハード、ソフトの両面から支援を頂いていることも、厚く感謝申し上げます。

東京医科大学における医学研究の中核を担っておられる、このような医学総合研究所のご一層のご発展を心よりお祈り申し上げます。

## ご挨拶

東京医科大学  
学長 林 由起子

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 2020 年 1 月から 1 年間の活動を記した年報をお届けします。



2020 年、何より悲しい出来事だったのは、医学総合研究所設立時より長年、研究所の発展に尽くしてこられた運動器科学研究部門の中島利博教授が突然の病で他界されたことです。いつも真っ黒に日焼けして、大きなハリのある声でお話しされていた先生のお姿からは 想像もできないことでした。これまでの御貢献に深く感謝申し上げ、心よりご冥福をお祈りいたします。

また、今年は COVID-19 の猛威に振り回された 1 年となりました。2020 年春の第 1 回目緊急事態宣言下では、一時的にある程度、研究活動を制限せざるを得ない状況となりましたが、例年にも増して、多くの大変素晴らしい成果が得られました。ぜひ、本報告書をじっくりとご覧いただけますと幸いです。そして成果発表の場として、2021 年 1 月 25 日に、研究報告会を zoom にて開催することができました。例年より多くの方にご参加いただき、活発な討議がなされました。

医学総合研究所は、東京医科大学の研究活性化のために、様々な取り組みを進めております。2019 年、低侵襲医療総合開発センターと分子標的探索センターが医学総合研究所に加わり、2020 年 4 月より（旧）中央校舎共同利用研究室、ならびに（旧）臨床共同研究センターをそれぞれ、新宿キャンパス共同利用研究センター、西新宿キャンパス共同利用研究センターと名称変更いたしました。さらに今年、共同利用研究センターの機能を充実し、全学的な研究サポート体制を盤石なものとするために、2021 年 4 月より疾患モデル研究センターを医学総合研究所内に設置するよう組織改変いたしました。

大変誇らしいことに、今年も分子細胞治療研究部門 落谷孝広教授が Web of Science の 2020 年 Highly Cited Researchers に選出されました。また、東京医科大学は単科大学にもかかわらず、Times Higher Education の世界大学ランキング 2021 において、被引用論文数は教育と同じく、国内で 18 位と大変素晴らしい結果をいただいております。

今後も医学総合研究所を東京医科大学の研究を牽引する組織として、さらに充実、発展させていきたいと思っております。

## ご挨拶

医学総合研究所

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 2010 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、2018 年より林由起子学長が所長に就任され新体制となり現在に至っています。

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



さて、2020 年は、COVID-19 が世界のあらゆる分野に影響を与えた年になりました。研究の領域においても、COVID-19 に関する研究が、我々の想像を絶するスピードで行われ、改めて科学の力とその重要性を認識しております。一方、今世界の市場にでていくワクチンの基本技術は、COVID-19 が広がる以前に開発されてきたものであります。これらの技術を産業化まで育成した、ベンチャー企業の研究者、資本家の先見性と忍耐力には敬服します。昨今は、橋渡し研究の重要性が社会的にいわれ、各大学におけるシーズの発掘が重要視されています。また、産学連携が活発なアメリカのシステムと比較され、産学連携の為の組織構築などの様々な議論が行われていますが、いまだ追いついていないが現状です。しかし、研究者の研究に対する信念なくしては、その先はありません。抗体医薬品、分子標的医薬品、核酸医薬品、CART 療法は、いずれも地道な基礎研究から生まれたものです。そこで、医学総合研究所は、あらためて研究の重要性を考えて活動していきたいと考えています。関係者各位の皆様方のご支援をお願い申し上げます。

## 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

### 【研究部門】

#### ◆基盤研究領域

免疫制御研究部門	教授（部門長）	善本 隆之
	講師	溝口 出
	助教（特任）	片平 泰弘

運動器科学研究部門	講師（部門長(代)）	藤田 英俊
-----------	------------	-------

分子細胞治療研究部門	教授（部門長）	落谷 孝広
	講師（特任）	吉岡 祐亮
	助教（特任）	木暮 暁子
	助教（特任）	井上 文子
	助教（特任）	土屋 玲子
	兼任助教	安部 麻紀
	兼任助教	栗山 直也
	兼任助教	田村 貴明
兼任助教	澤田 和可子	

難病分子制御学部門	兼任教授（部門長）	西本 憲弘
	兼任講師	村上 美帆

#### ◆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

【共同利用研究部門】

◆西新宿キャンパス共同研究センター

准教授（センター長） 佐藤 永一

◆新宿キャンパス共同研究センター

教授（センター長） 稲津 正人

◆低侵襲医療総合開発センター 教授（センター長） 杉本 昌弘

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

【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 講師 藤田 英俊

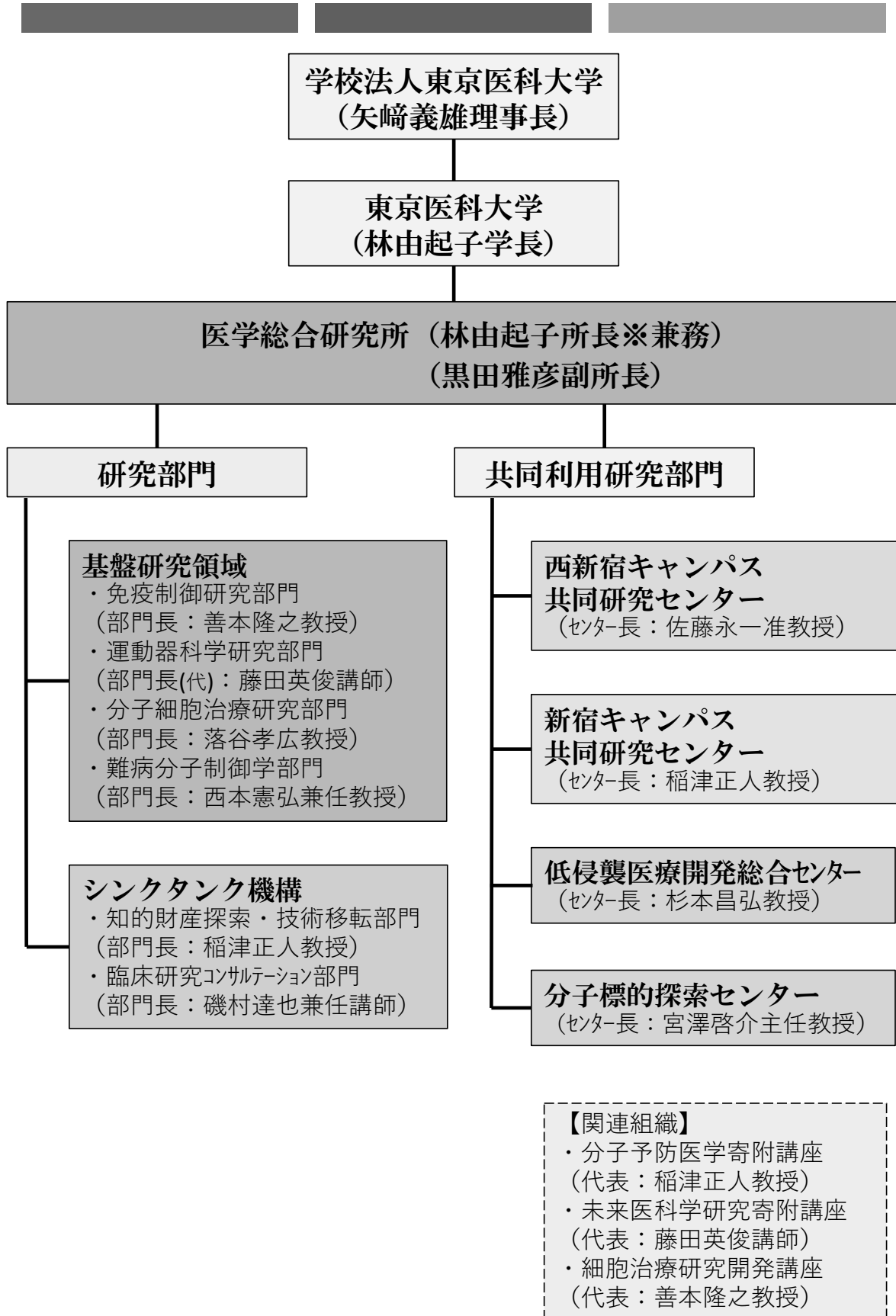
◆産学連携講座

細胞治療研究開発講座 教授（代表） 善本 隆之  
講師 溝口 出

※職名・所属部署等は2020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 29 回医総研セミナー（大学院特別講義）

演題：「エクソソームの最新研究 ～診断から治療薬開発～」

講師：東京慈恵医科大学 内科学講座呼吸器内科 助教 藤田 雄 先生

座長：落谷 孝広（医学総合研究所 分子細胞治療研究部門 教授）

日時：2020 年 9 月 1 日（金）午後 6 時～午後 7 時

会場：Zoom 開催

### 2) 医学総合研究所 研究発表会 Annual Meeting 2020

演題 1：「自己免疫性脳脊髄炎発症に関与する新規ヘテロダイマーサイトカイン」

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：「小胞体関連分解（ERAD）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：「エクソソームの診断と治療」

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：「関節リウマチ患者由来 iPS 細胞から破骨細胞への分化・機能異常の解明」

講師 4：西本 憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）

演題 5：「大学シーズと企業ニーズのマッチングの推進」

講師 5：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 6：「本年度の相談内容と課題」

講師 6：磯村 達也（医学総合研究所 臨床研究コンサルテーション部門 兼任講師）

演題 7：「乳がん細胞におけるミトコンドリアダメージによって誘導される

BRCA1 の新規分解機構」

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：「新宿キャンパス共同研究センター利用実績報告」

講師 7：國場 寛子（医学総合研究所 新宿キャンパス共同研究センター 助手）

演題 8：「西新宿共用施設の利用実績報告」

講師 8：佐藤 永一（医学総合研究所 西新宿キャンパス共同研究センター 准教授）

演題 9：「がん微小空間の物理的・化学的な動的変化のシミュレーション」

講師 9：杉本 昌弘（医学総合研究所 低侵襲医療総合開発センター 教授）

日時：2021 年 1 月 25 日（月） 午後 4 時～午後 6 時

場所：Zoom 開催

# Annual Meeting 2020

医学総合研究所 研究発表会

Zoom開催

**PROGRAM** 司会・進行 副所長 黒田 雅彦

開会挨拶 学長 林 由起子

- 1.自己免疫性脳脊髄炎発症に関与する新規ヘテロダイマーサイトカイン  
免疫制御研究部門 教授 善本 隆之
- 2.小胞体関連分解 (ERAD) 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
- 3.エクソソームの診断と治療  
分子細胞治療研究部門 教授 落谷 孝広
- 4.関節リウマチ患者由来iPS細胞から破骨細胞への分化・機能異常の解明  
難病分子制御学部門 兼任教授 西本 憲弘
- 5.大学シーズと企業ニーズのマッチングの推進  
知的財産探索・技術移転部門 教授 稲津 正人
- 6.本年度の相談内容と課題  
臨床研究コンサルテーション部門 兼任講師 磯村 達也
- 7.乳がん細胞におけるミトコンドリアダメージによって誘導される  
BRCA1の新規分解機構  
分子標的探索センター 主任教授 宮澤 啓介
- 8.新宿キャンパス共同研究センター利用実績報告  
新宿キャンパス共同研究センター 助手 國場 寛子
- 9.西新宿共用施設の利用実績報告  
西新宿キャンパス共同研究センター 准教授 佐藤 永一
- 10.がん微小空間の物理的・化学的な動的変化のシミュレーション  
低侵襲医療開発総合センター 教授 杉本 昌弘

**会期**

2021年1月25日 (月)  
16:00 – 18:00

※Zoom配信にて行いますので、視聴を希望される方は下記までご連絡下さい。

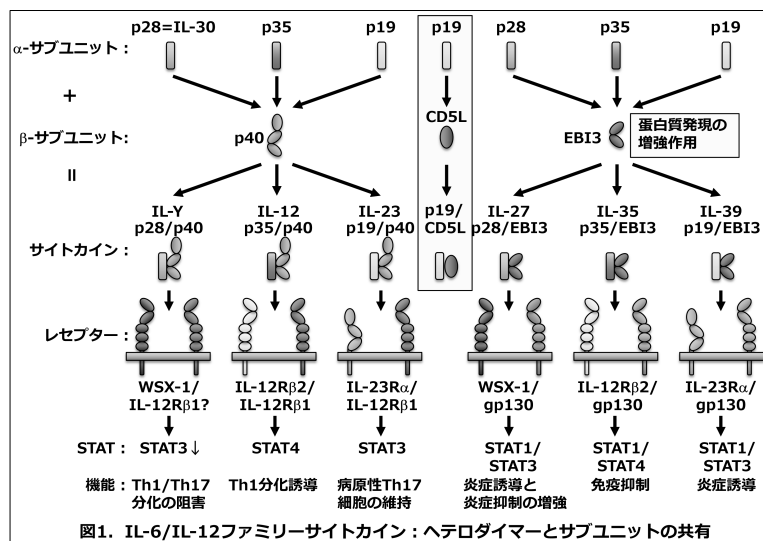
問い合わせ先：  
医学総合研究所 書記 矢野 友香  
Mail : imse-sec@tokyo-med.ac.jp

# 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
特任助教	片平 泰弘
兼任助手	川名 千晶
実験助手	赤木 美保
大学院生	長谷川英哲 (博士課程4年生)
大学院生	井上 慎也 (修士課程1年生)
卒業研究生	渡邊 有麻 (東京薬科大学4年生)
卒業研究生	古阪 悠馬 (東京薬科大学4年生)
卒業研究生	坂本 恵梨 (東京薬科大学4年生)
客員准教授	大脇 敏之 (広島大学病院 広島臨床研究開発支援センター)
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 ヘテロダイマーサ



イトカインファミリー（IL-12、IL-23、IL-27、IL-35、IL39、図1）や幹細胞の培養上清中のサイトカインに注目し、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- $\gamma$  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、ヒト骨髄由来 MSC や歯髄幹細胞由来 MSC を用いて、その培養上清中のサイトカインや増殖因子を 80 種類の抗体アレイを用いて定量し、培養上清中のエクソソーム中の miRNA についてもアレイを用いて網羅的に発現解析を行っている。さらに、マウスの背部に皮膚虚血再灌流による潰瘍を形成させる急性期の褥瘡モデルを作製し、この培養上清の潰瘍形成の抑制効果やその作用機序についても検討している。

### 2. がん

我々は、IL-27 の抗腫瘍効果を最初に報告して以来（Hisada et al. *Cancer Res.* 2004）、IL-27 が種々のタイプのマウスおよびヒト腫瘍モデルに対して、腫瘍の性質により複数の作用機序により強い抗腫瘍効果を示すが、副作用は殆ど見られないことを明らかにしてきた（Orii et al. *Oncoimmunology.* 2018）。一般的に、担癌状態では、腫瘍内に M2 型マクロファージや骨髄由来抑制細胞（MDSC）などの免疫抑制性のミエロイド系細胞の浸潤が多い。ところが、IL-27 を強制発現した腫瘍を移植すると、腫瘍が小さいにも関わらず浸潤している細胞数が多く、その中でも CD11<sup>+</sup>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-

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)。

骨髄由来 MSC の培養上清が、複数のヒト腫瘍細胞株の増殖や血管新生を抑制することを見出した。そこで、その作用機序として、上述の抗体アレイの結果より発現量の高い分子から組換え蛋白質やその中和抗体を用いて検討を行っている。

### 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 (図 1)。この特徴は、2つの既知の分子でも、組み合わせを変えて会合が見られれば、新規の機能的なヘテロダイマーを形成する可能性を秘めている (Hasegawa et al. *Front. Immunol.* 2016)。その1つの機序として、このファミリーの共通サブユニットの1つ EBI3 が、炎症が起きると発現誘導され小胞体において分子シャペロンであるカルネキシンとの結合を介し標的分子の蛋白質レベルでの発現を増強する新しい機構を明らかにした (Mizoguchi et al. *J Clin Invest.* 2020)。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<sup>+</sup>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、CD4<sup>+</sup>T 細胞から同様に分泌される脂肪代謝を調節し、病原性 Th17 分化に重要な転写 ROR $\gamma$ t の機能を抑制し病原性 Th17 への分化の抑制因子である CD5 antigen-like (CD5L) と p19 が会合し、新規ヘテロダイマー p19/CD5L を形成することを見出した (Hasegawa et al. *Sci Rep.* 2021)。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<sup>+</sup>T 細胞特異的コンディショナル p19 欠損マウスおよび全身の CD5L 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<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞の割合の減少と共に、EAE の発症が軽減した。この時、血中の p19/CD5L 濃度の変化を特異的 ELISA で調べると、血中 CD5L の濃度には変化がなかったが、p19/CD5L 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/CD5L 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<sup>+</sup>T 細胞の STAT5 のリン酸化や GM-CSF 産生を増強した。

### 4. その他

近年、動物愛護や福祉の観点から世界的に動物実験を削減・中止する 3Rs の動向により、医薬品等の安全性評価に関する *in vitro* 試験代替法の開発が産業界のみならず社会的にも急務とされている。現在、いくつもの代替法が開発されているが、いずれも、単独では、従来の動物を用いる試験法を代替することは不可能とされている。これは、感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態勢が大きく異なるにも関わらず、皮膚と呼吸器の感作性を識別可能な代替法は、未

だに報告されていない。そこで、我々は、ヒト気道上皮組織を模倣した新しい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)。現在、さらに、そこへ CD4<sup>+</sup>T 細胞も加えた2ステップの3次元 DC/T 共培養系を開発し、感作性 AOP の Key event 4 の T 細胞の活性化やエフェクターTh (Th1/Th2/Th17) への分化誘導を指標に、感作性やアレルギー誘発性を評価する代替法の開発を検討している。また、iPS 細胞や末梢血単核球に細胞周期や細胞増殖に関わる遺伝子を導入し、株化した DC 前駆細胞を用いて汎用化も目指している。

## 【学術論文】

### 原著

1. Hasegawa H, Mizoguchi I, Orii N, Inoue S, Katahira Y, Yoneto T, Mingli X, Miyazaki T\*, Yoshimoto T. IL-23p19 and CD5 antigen-like form a possible heterodimeric cytokine and contribute to experimental autoimmune encephalomyelitis development. *Sci Rep.* in press (IF=3.998)
2. Yamanaka G, Takamatsu T, Morichi S, Yamazaki T, Mizoguchi I, Ohno K, Watanabe Y, Ishida Y, Oana S, Suzuki S, Kashiwagi Y, Takata F, Sakuma H, Yoshimoto T, Kato M, Kawashima H. Interleukin-1 $\beta$  in peripheral monocytes is associated with seizure frequency in pediatric drug-resistant epilepsy. *J Neuroimmunol.* 15;352:577475, 2021 (IF=5.673)
3. Ito T, Sugiura K, Hamotosegawa A\*, Ouchi W\*, Yoshimoto T, Mizoguchi I, Inaba T\*, Hamada K\*, Eriguchi M\*, Koyama Y. Microbial antigen-presenting extracellular vesicles derived from genetically modified tumor cells promote antitumor activity of dendritic cells. *Pharmaceutics.* 4;13(1):57, 2021 (IF=4.421)
4. Mizoguchi I, Ohashi M, Hasegawa H, Chiba Y, Orii N, Inoue S, Kawana C, Xu M, Sudo K, Fujita K, Kuroda M, Hashimoto S, Matsushima K, and Yoshimoto T. EBV-induced gene 3 augments IL-23R $\alpha$  protein expression through a chaperone calnexin. *J Clin Invest.* 130(11):6124-6140, 2020 (IF=11.864)
5. Yoneto T, Hasumi K\*, Takahashi N\*, Takeda\*, Y, Yoshimoto T. Case report of surgically treated primary breast lymphoma in a very elderly patient. *Medicine: Case Reports and Study Protocols.* 1(2):e0038, 2020

### 総説

1. 片平泰弘、井上慎也、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、別冊・医学のあゆみ「サイトカインのすべて」、53-60, 2020

## 【学会および研究会発表】

### 国内学会

1. 溝口 出、川名千晶、長谷川英哲、折井直子、井上慎也、村上史浩、米戸敏彦、徐明利、善本隆之：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、東京医科大学記念館ポスター発表懇談会（2020.2.20）東京
2. 長谷川英哲、溝口 出、折井直子、川名千晶、井上慎也、村上史浩、米戸敏彦、徐明利、善本隆之：活性化 T 細胞から産生される IL-23p19 サブユニットの役割、東京医科大学記念館ポスター発表懇談会（2020.2.20）東京
3. 片平泰弘、樋口廣士\*、山本雄一郎\*、安藤 潔\*、幸谷 愛\*、松下弘道\*、八幡 崇\*、小池 亮\*、佐藤克明\*、今留謙一\*、善本隆之：Increased Granulopoiesis in the Bone Marrow following Epstein-Barr Virus Infection、第 185 回東京医科大学医学会総会（2020.6.20）Web 開催
4. 鈴木知佳、善本隆之、松村 一：コラーゲン添加による血管誘導を応用した新しい脂肪移植方法の開発、第 185 回東京医科大学医学会総会（2020.6.20）Web 開催
5. 高松朋子、溝口 出、善本隆之、山中 岳、河島尚志：Expression of intracellular cytokines in twins with intractable epilepsy associated with lissencephaly. 第 185 回東京医科大学医学会総会（2020.6.20）Web 開催
6. 小山義之、伊藤智子、江里口正純\*、善本隆之、溝口 出、杉浦喜久弥\*、長谷川 綾\*、大内若菜、稲葉俊夫：ESAT-6 抗原提示エクソソームによる免疫活性化、第 7 回日本細胞外小胞学会学術集会（2020.10.26-27）Web 開催
7. 坂本恵梨、片平泰弘、溝口 出、井上慎也、長谷川英哲、善本隆之美白成分による自己免疫性白斑症誘発の作用機序の解明、第 186 回東京医科大学医学会総会（2020.11.7）Web 開催
8. 坂本恵梨、片平泰弘、井上慎也、古阪悠馬、渡邊有麻、長谷川英哲、米戸敏彦、徐明利、溝口 出、善本隆之：化粧品美白成分による白斑症誘発の作用機序の解明とその in vitro 評価法の開発、第 33 回日本動物実験代替法学会（2020.11.12-13）Web 開催 板垣宏学生奨励賞受賞

### 【特許申請】

1. 発明の名称：被検物質の感作性検出方法、感作抑制物質のスクリーニング方法、および生体投与用組成物の製造方法  
発明者：善本隆之、片平泰弘  
出願人：学校法人 東京医科大学  
出願日：2020 年 10 月 27 日  
出願番号：特願 2020-179860



## 【公的・準公的研究費の獲得】

1. 令和2年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：善本隆之（代表）  
研究課題：IL-27 サブユニット EB13 による炎症誘導時の新しい蛋白質発現の増強機構（事業番号：19K06570）（研究代表者：善本隆之）  
当該年度研究補助金：1,000,000 円
2. 令和2年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：善本隆之（分担）  
研究課題：Oncofertility 視点に基づく若年癌患者の性腺機能不全の漢方治療法の確立（事業番号：19K07876）（研究代表者：曲 寧）  
当該年度研究補助金：100,000 円
3. 令和2年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：善本隆之（分担）  
研究課題：ヒト iPS 細胞由来樹状細胞前駆細胞の新しい作製法の開発とその有効性（事業番号：19K09105）（研究代表者：米戸敏彦）  
当該年度研究補助金：100,000 円
4. 令和2年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：善本隆之（分担）  
研究課題：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
5. 令和2年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：善本隆之（分担）  
研究課題：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
6. 令和2年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：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
7. 令和2年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：溝口 出（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
8. 令和2年度文部科学省科研費助成事業 研究スタート支援

- 獲得者名：片平泰弘（代表）  
研究課題：美白成分による自己免疫性白斑誘発の作用機序の解明とその予測法の開発（事業番号：20K22885）（研究代表者：片平泰弘）  
当該年度研究補助金：1,100,000 円
9. 令和2年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究（C）  
獲得者名：徐 明利（代表）  
研究課題：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
10. 令和2年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究（C）  
獲得者名：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
11. 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
12. 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
13. 株式会社 Cysay 共同研究  
獲得者名：善本隆之（代表）  
研究課題：不死化歯髄由来幹細胞培養上清の生化学的研究（研究代表者：善本隆之）  
当該年度研究補助金：11,200,000 円
14. ポーラ化成工業 共同研究  
獲得者名：善本隆之（代表）  
研究課題：白斑物質の免疫応答性評価が可能な三次元培養皮膚モデル構築及び評価法開発に関する研究（研究代表者：善本隆之）  
当該年度研究補助金：6,600,000 円
15. 株式会社ダイセル 共同研究  
獲得者名：善本隆之（代表）  
研究課題：新規投与デバイスの免疫誘導特性の解明（研究代表者：善本隆之）  
当該年度研究補助金：2,000,000 円

16. イーライリリー 奨学寄付金

獲得者名：善本隆之（代表）

研究課題：株化した樹状細胞前駆細胞を用いた新しい人為的免疫制御法の開発（研究代表者：善本隆之）

当該年度研究補助金：100,000 円

**【学生教育】**

1. 善本隆之：東京医科大学・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」（2020.6.29）
2. 善本隆之：東京医科大学・大学院医学研究科・修士課程1年、分子病態学特論講義「分子病態概論」（2020.6.9）  
「感染症の分子病態」（2020.6.23）  
「がんの分子病態」（2020.7.7）  
「アレルギー性疾患の分子病態」（2020.7.21）
3. 善本隆之：東京薬科大学・生命科学科3年、生命医科学特講「からだをまもる免疫のふしぎ」（2020.7.20）Web講義

**【学術関連広報活動およびその他】**

1. 善本隆之：独立行政法人日本学術振興会 科学研究費委員会専門委員
2. 善本隆之：日本免疫学会 評議員
3. 善本隆之：日本癌学会 評議員
4. 善本隆之：日本インターフェロン・サイトカイン学会 幹事
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33回日本動物実験代替法学会（2020.11.12-13）で、卒業研究生の坂本恵梨さんが板垣宏学生奨励賞を受賞しました。



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

### 【研究スタッフ】

講師	藤田 英俊
講師	荒谷 聡子
大学院生	宮川 聡美 (修士課程 2 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十分な因子であることを報告し (Amano T et al, *Genes Dev* 17:2436-2449 (2003))、リウマチの病態が ERAD の亢進 (hyper-ERAD) により生じるという新規科学的概念を提唱した (Yagishita N et al, *Nature Clin Rev Rheum* 4:91-97 (2008) )。さらに、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))。

### 【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、これまで、リウマチ滑膜細胞の増殖において、転写コアクチベータ CREB binding protein (CBP) が重要であることを報告してきた。滑膜細胞の増殖メカニズムを解析することを目的として、転写コアクチベータ CBP に結合する因子を探索した結果、Grap2 cyclin-D interacting protein (GCIP) を同定した。GCIP は、inhibitor of DNA binding/differentiation (Id) ファミリーのひとつで、CBP の機能を負に制御することを見出した。さらに、GCIP が滑膜細胞の増殖の抑制に機能するが、リウマチ滑膜細胞では、その発現が抑制されていることを見出した。

## 2. 全身性エリテマトーデスに関する研究

全身性エリテマトーデス (Systemic Lupus Erythematosus、以下 SLE) は全身の臓器や組織に炎症を起こし、関節痛、こわばり、発熱を伴う自己免疫疾患である。自己抗体の産生により、様々な臓器が障害されるが、その原因はいまだ不明である。治療としては、ステロイド剤や免疫抑制剤が用いられているが、強い副作用が問題である。当研究室では SLE と類似した病態を示す関節リウマチの病態形成に重要であるシノビオリン遺伝子を同定し、シノビオリンを抑制することでリウマチの病態を減弱できることを報告している (Amano T et al, *Genes Dev* 17:2436-2449 (2003))。本研究では、シノビオリンの抑制により SLE の病態を減弱できるかどうかを検討した。その結果、SLE モデルマウスにシノビオリン阻害剤を投与すると、SLE の病態の一つである抗 dsDNA 抗体産生の低下が認められた。本研究で当研究室の学生が修士課程を修めた。

### 【学術論文】

#### 原著

1. Fujita H, Aratani S, Nakajima T: Grap2 cyclin D interacting protein negatively regulates CREB-binding protein, inhibiting fibroblast-like synoviocyte growth. *Mol. Med. Rep.* 23(4):1, 2021 (IF=2.1)

### 【学会および研究会発表】

#### 国内学会

1. 藤田 英俊：小胞体関連分解 (ERAD) を基盤とした病態研究。Annual Meeting 2020 医学総合研究所研究発表会 (2019.12.25) 東京

### 【公的・準公的研究費の獲得】

1. 2020 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：1,260,000 円

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

## 【研究スタッフ】

教授（部門長）	落谷 孝広
講師（特任）	吉岡 祐亮
助教（特任）	木暮 暁子
助教（特任）	井上 文子
助教（特任）	土屋 玲子
兼任助教	安部 麻紀
兼任助教	栗山 直也
兼任助教	田村 貴明
兼任助教	澤田 和可子
兼任助手	永本 紗也佳
客員研究員	Marta Prieto Vila（日本学術振興会海外特別研究員）
客員研究員	伊藤 千尋
客員研究員	大塚 蔵嵩
客員研究員	正田 彩
客員研究員	松崎 潤太郎
客員研究員	村中 麻生
客員研究員	山元 智史（慶應義塾大学 薬学部病態生理学講座）
客員研究員	成田 道子
客員研究員	宮戸 みつる
客員研究員	松田 昭生
客員研究員	中川 史子
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。本年は前立腺がんなどでエクソソームの分泌に関与する新たなメカニズムを同定し、発表した。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。本年は、血中に存在する膵臓がん細胞由来のエクソソームに有する2種類の診断候補分子を持つエクソソーム診断法を東京医大発ベンチャー企業とともにこの診断サービスのすい臓がん早期発見、すい臓がん治療の効果予測、すい臓がんの早期再発のモニタリングに関して、上市を果たした。このすい臓がん特異的エクソソームは、すい炎やすい嚢胞などの良性疾患では分泌されないなどの、従来にマーカーより優れた性能があり、今後さらに、すい臓の良性疾患での検体（糖尿病も含めて）を解析することにより、すい臓がんのハイリスク群を同定するマーカーに育てたい。さらに、新型コロナウイルス感染症において、ウイルス感染判明時（入院時や軽症時）において、重症化するかどうかを高感度で判定可能なエクソソーム(COPB2)を見出し、その診断キットの作製、製造を急いでいる。

### 3. 自律神経によるがん悪性化のメカニズム解明

がん組織内に自律神経系が入り込むことで、その患者の予後を左右することを世界に先駆けて証明した。現時点で、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が世界中で激化した。本年は、自律神経によるがん制御のメカニズムを明らかにする目的で、ヒト iPS 細胞や PC12 細胞からの自律神経の細胞を作製する実験系を立ち上げた。今後、これらの神経細胞からのエクソソームの分泌や、がん細胞の増殖制御のメカニズムを解明する。

#### 4. リプログラミング技術による肝臓再生

低分子化合物による肝臓や膵臓などの成熟細胞を、前駆細胞に戻し、再生医療や臓器再生のメカニズム解明に応用することを目的としている。本年は、この肝臓前駆細胞が、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、エクソソーム治療に有効であることを実証した。この前駆細胞の大量培養に必要な細胞の節化にも成功した。今後、特許を申請するとともに、製薬企業と共同で、肝臓前駆細胞のエクソソームを用いたセルフリーセラピーの開発を目指す。

#### 【著書】

1. 山元智史、服部豊\*、落谷孝広：月刊 血液内科、科学評論社、血液内科,81(3):394-399,2020
2. 落谷孝広、山本雄介\*：別冊・医学のあゆみ、医歯薬出版株式会社、マイクロ RNA 研究の進歩、2020.4.1、編集
3. 吉岡祐亮、落谷孝広：胆と膵、医学図書出版株式会社、41(4)：393-399、2020
4. 吉岡祐亮、落谷孝広：メディカル・サイエンス・ダイジェスト、ニューサイエンス社、46(9)：19(599)-22(562)、2020
5. 吉岡祐亮、落谷孝広：Pharma Medica、メディカルレビュー社、38(7)：7、2020、編集
6. 吉岡祐亮、落谷孝広：決定版エクソソーム実験ガイド：世界に通用するプロトコールで高精度なデータを得る！羊土社、総ページ 197、2020、ISBN 9784758122467.

#### 【学術論文】

##### 原著

1. Otsuka K, Yamamoto Y\*, Ochiya T: Uncovering temperature-dependent extracellular vesicle secretion in breast cancer. *J Extracell Vesicles*. 2020 Dec;10(2):e12049. (IF=14.976)
2. Setsu T\*, Hamada Y\*, Oikawa D\*, Mori T\*, Ishiujji Y\*, Sato D\*, Narita M\*, Miyazaki S\*, Furuta E\*, Suda Y\*, Sakai H\*, Ochiya T, Tezuka H\*, Iseki M\*, Inada E\*, Yamanaka A\*, Kuzumaki N\*, Narita M\*: Direct evidence that the brain reward system is involved in the control of scratching behaviors induced by acute and chronic itch. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021 1;534:624-631. (IF=2.985)
3. Shigemizu D\*, Akiyama S\*, Higaki S\*, Sugimoto T\*, Sakurai T\*, Boroevich KA\*, Sharma A\*, Tsunoda T\*, Ochiya T, Niida S\*, Ozaki K\*: Prognosis prediction model for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease created by integrative analysis of



- multi-omics data. *Alzheimers Res Ther.* 2020 (IF=6.116)
4. Kadota T\*, Yoshioka Y, Fujita Y\*, Araya J\*, Minagawa S\*, Hara H\*, Miyamoto A\*, Suzuki S\*, Fujimori S\*, Kohno T\*, Fujii T\*, Kishi K\*, Kuwano K\*, Ochiya T: Extracellular Vesicles from Fibroblasts Induce Epithelial-Cell Senescence in Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2020 10;12(1):145. (IF=5.373)
  5. Ichikawa A\*, Fujita Y\*, Hosaka Y\*, Kadota T\*, Ito A\*, Yagishita S\*, Watanabe N\*, Fujimoto S\*, Kawamoto H\*, Saito N\*, Yoshida M\*, Hashimoto M\*, Minagawa S\*, Hara H\*, Motoi N\*, Yamamoto Y\*, Ochiya T, Araya J\*, Kuwano K\*: Chaperone-mediated autophagy receptor modulates tumor growth and chemoresistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Sci.* 2020 Nov;111(11):4154-4165. (IF=4.966)
  6. Huang Y\*, Sakai Y\*, Hara T\*, Katsuda T\*, Ochiya T, Gu WL\*, Miyamoto D\*, Hamada T\*, Kanetaka K\*, Adachi T\*, Eguchi S\*: Differentiation of chemically induced liver progenitor cells to cholangiocytes: Investigation of the optimal conditions. *J Biosci Bioeng.* 2020 Nov;130(5):545-552.2020.07.009. (IF=2.366)
  7. Urabe F\*, Kosaka N\*, Sawa Y\*, Ito K\*, Kimura T\*, Egawa S\*, Ochiya T, Yamamoto Y\*: The miR-1908/SRM regulatory axis contributes to extracellular vesicle secretion in prostate cancer. *Cancer Sci.* 2020 Sep;111(9):3258-3267. IF=4.966)
  8. Kogure A, Naito Y\*, Yamamoto Y\*, Yashiro M\*, Kiyono T\*, Yanagihara K\*, Hirakawa K\*, Ochiya T: Cancer cells with high-metastatic potential promote a glycolytic shift in activated fibroblasts. *PLoS One.* 2020 Jun 17;15(6):e0234613. (IF=2.740)
  9. Tanooka H\*, Inoue A, Takahashi RU\*, Tatsumi K\*, Fujikawa K\*, Nagao T\*, Ishiai M\*, Chiwaki F\*, Aoyagi K\*, Sasaki H\*, Ochiya T: Bacterial SOS Genes *mucAB/umuDC* Promote Mouse Tumors by Activating Oncogenes *Nedd9/Aurkb* via a miR-145 Sponge. *Mol Cancer Res.* 2020 Sep;18(9):1271-1277. (IF=4.630)
  10. Sanchez Calle A\*, Yamamoto T\*, Kawamura Y\*, Hironaka-Mitsuhashi A\*, Ono M\*, Tsuda H\*, Shimomura A\*, Tamura K\*, Takeshita F\*, Ochiya T, Yamamoto Y\*: Long non-coding NR2F1-AS1 is associated with tumor recurrence in estrogen receptor-positive breast cancers. *Mol Oncol.* 2020 Sep;14(9):2271-2287. (IF=6.574)
  11. Prieto-Vila M, Shimomura I\*, Kogure A, Usuba W\*, Takahashi RU\*, Ochiya T, Yamamoto Y\*: Quercetin Inhibits Lef1 and Resensitizes Docetaxel-Resistant Breast Cancer Cells. *Molecules.* 2020 Jun 1;25(11):2576. (IF=3.267)
  12. Ono R\*, Yoshioka Y, Furukawa Y\*, Naruse M\*, Kuwagata M\*, Ochiya T, Kitajima S\*, Hirabayashi Y\*: Novel hepatotoxicity biomarkers of extracellular vesicle (EV)-associated miRNAs induced by CCl4. *Toxicol Rep.* 2020 May 29;7:685-692. (IF=2.73)
  13. Urabe F\*, Kosaka N\*, Sawa Y\*, Yamamoto Y\*, Ito K\*, Yamamoto T, Kimura T\*, Egawa S\*, Ochiya T: miR-26a regulates extracellular vesicle secretion from prostate cancer cells via targeting SHC4, PFDN4, and CHORDC1. *Sci Adv.* 2020 Apr 29;6(18):eaay3051.

(IF=13.116)

14. Maeda K\*, Sasaki H\*, Ueda S\*, Miyamoto S\*, Terada S\*, Konishi H\*, Kogata Y\*, Ashihara K\*, Fujiwara S\*, Tanaka Y\*, Tanaka T\*, Hayashi M\*, Ito Y\*, Kondo Y\*, Ochiya T, Ohmichi M\*: Serum exosomal microRNA-34a as a potential biomarker in epithelial ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2020 Apr 26;13(1):47. (IF=2.989)
15. Tadokoro H\*, Hirayama A\*, Kudo R\*, Hasebe M\*, Yoshioka Y, Matsuzaki J, Yamamoto Y\*, Sugimoto M\*, Soga T\*, Ochiya T: Adenosine leakage from perforin-burst extracellular vesicles inhibits perforin secretion by cytotoxic T-lymphocytes. *PLoS One.* 2020 Apr 10;15(4):e0231430. (IF=2.740)
16. Chikuda J\*, Otsuka K, Shimomura I\*, Ito K\*, Miyazaki H\*, Takahashi RU\*, Nagasaki M\*, Mukudai Y\*, Ochiya T, Shimane T\*, Shirota T\*, Yamamoto Y\*: CD44s Induces miR-629-3p Expression in Association with Cisplatin Resistance in Head and Neck Cancer Cells. *Cancers (Basel).* 2020 Apr 1;12(4):856. (IF=6.126)
17. Asakura K\*, Kadota T\*, Matsuzaki J, Yoshida Y\*, Yamamoto Y\*, Nakagawa K\*, Takizawa S\*, Aoki Y\*, Nakamura E\*, Miura J\*, Sakamoto H\*, Kato K\*, Watanabe SI\*, Ochiya T: A miRNA-based diagnostic model predicts resectable lung cancer in humans with high accuracy. *Commun Biol.* 2020 Mar 19;3(1):134. (IF=4.165)
18. Kumazaki M\*, Shimomura I\*, Kiyono T\*, Ochiya T, Yamamoto Y\*. Cell-type specific tumorigenesis with Ras oncogenes in human lung epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020 Apr 30;525(2):483-490. (IF=2.985)
19. Sudo K\*, Kato K\*, Matsuzaki J, Takizawa S\*, Aoki Y\*, Shoji H\*, Iwasa S\*, Honma Y\*, Takashima A\*, Sakamoto H\*, Naka T\*, Sekine S\*, Boku N\*, Ochiya T: Identification of serum microRNAs predicting the response of esophageal squamous-cell carcinoma to nivolumab. *Jpn J Clin Oncol.* 2020 Feb 17;50(2):114-121. (IF=1.914)
20. Nishida-Aoki N\*, Izumi Y\*, Takeda H\*, Takahashi M\*, Ochiya T, Bamba T\*: Lipidomic Analysis of Cells and Extracellular Vesicles from High- and Low-Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Metabolites.* 2020 Feb 13;10(2):67. (IF=4.097)
21. 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.* 2020 Mar;111(3):869-880. (IF=4.966)
22. Hironaka-Mitsuhashi A\*, Otsuka K, Gailhouste L\*, Sanchez Calle A\*, Kumazaki M\*, Yamamoto Y\*, Fujiwara Y\*, Ochiya T: MiR-1285-5p/TMEM194A axis affects cell proliferation in breast cancer. *Cancer Sci.* 2020 Feb;111(2):395-405. (IF=4.966)
23. Noda-Narita S\*, Shimomura A\*, Tanabe Y\*, Kawauchi J\*, Matsuzaki J, Takizawa S\*, Aoki Y\*, Shimizu C\*, Tamura K\*, Ochiya T: Peripheral neuropathy from paclitaxel: risk prediction by serum microRNAs. *BMJ Support Palliat Care.* 2020 Jan 14;bmjpspcare-2019-

001900. (IF=2.681)
24. Nishida-Aoki N\*, Tominaga N\*, Kosaka N\*, Ochiya T: Altered biodistribution of deglycosylated extracellular vesicles through enhanced cellular uptake. *J Extracell Vesicles*. 2020 Jan 13;9(1):1713527. (IF=14.976)
  25. Yoshimura A\*, Tamai Y\*, Ochiya T: Transgenic rats for tracking body fluid/tissue-derived extracellular vesicles. *Methods Enzymol*. 2020;645:231-242. (IF=1.394)
  26. 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*. 2020 Apr;38(4):504-515. (IF=6.022)
  27. 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=7.076)
  28. 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 Jan;594(1):114-125. (IF=3.057)

## 総説

1. Inokuchi K\*, Ochiya T, Matsuzaki J: Extracellular miRNAs for the Management of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2020 (IF=3.303)
2. Kuriyama N, Yoshioka Y, Kikuchi S\*, Azuma N\*, Ochiya T: Extracellular Vesicles Are Key Regulators of Tumor Neovasculature. *Front Cell Dev Biol*. 2020 9;8:611039. (IF=5.186)
3. Tamura T, Yoshioka Y, Sakamoto S\*, Ichikawa T\*, Ochiya T: Extracellular Vesicles in Bone Metastasis: Key Players in the Tumor Microenvironment and Promising Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci*. 2020 12;21(18):6680. (IF=4.556)
4. Yoshida K\*, Yokoi A\*, Kato T\*, Ochiya T, Yamamoto Y\*: The clinical impact of intra- and extracellular miRNAs in ovarian cancer. *Cancer Sci*. 2020 Oct;111(10):3435-3444. (IF=4.966)
5. Kogure A, Yoshioka Y, Ochiya T: Extracellular Vesicles in Cancer Metastasis: Potential as Therapeutic Targets and Materials. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 23;21(12):4463. (IF=4.556)
6. Matsuzaki J, Ochiya T. Circulating microRNAs: Next-generation Cancer Detection. *Keio J Med*. 2020 Dec 25;69(4):88-96. (IF=6.205)
7. 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 Jan 1;318(1):C29-C39. (IF=3.485)

## 【学術刊行物】

### 研究報告

1. 吉岡祐亮：東京保険医新聞、東京保険医協会、1月5・15日合併号：4・5面
2. 吉岡祐亮、落谷孝広：日本老年医学会雑誌、日本老年医学会、57：99-108、2020

## 【学会および研究会発表】

### 国際学会

1. Ochiya T: EV carrying non-coding RNA as a novel cancer biomarker and therapeutic target. NUS non-coding RNA(ncRNA) Symposium (2020.1.4-8 ) Singapore
2. Ochiya T: A large-scale validation study of circulating microRNA biomarkers. JAPAN MED NCI-RDRN Meeting(2020.1.27) 東京 Japan
3. Ochiya T: EVs-based diagnostic and therapeutic management of patients with COVID-19. TSEV, web (2020.6.22) 台湾
4. Ochiya T: Extracellular microRNAs as a novel liquid biopsy for early detection of cancer. The IHEPA2020・The 4ISND,web (2020.11.26) 東京
5. Yoshioka Y, Ochiya T: Role of Extracellular Vesicles in Cancer: Possible Diagnostic and Therapeutic Applications. Japan Association for Animal Cell Technology 2020, (2020. 11. 18) web
6. Akiko Kogure , Fumihiko Urabe\* , Kagenori Ito\* , Takahiro Ochiya: The role of extracellular vesicles from cancer cells in bone metastasis. International Society of Extracellular Vesicles 2020, (2020. 5.23) web
7. Marta Prieto-Vila, Asao Muranaka, Takahiro Ochiya. Chemically modified myocytes-derived EVs for the treatment of cardiac fibrosis. International Society of Extracellular Vesicles 2020, (2020. 5.23) web

### 国内学会

1. 落谷孝広：エクソソームを標的とした創薬研究の最前線。第2回 Translational and Regulatory Science Symposium (2020.1.15) 東京
2. 落谷孝広：リキッドバイオプシーによるがんの早期発見～血液1滴でがんを診断～。第4回 Liquid Biopsy 研究会 (2020.1.17-18) 東京
3. 落谷孝広：リキッドバイオプシーによるがんの早期発見 ～血液1滴でがんを診断～。第13回 NPO 健康医療開発機構シンポジウム 「がん」と医療機器 —「人生100年時代」を生きる(2020.1.18)東京
4. 落谷孝広：エクソソーム診断・創薬の最前線。第22回ヒューマンサイエンス総合研究所ワークショップ(2020.1.23) 東京
5. 落谷孝広：エクソソーム診断と治療の最前線。第20回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム (2020.2.8) 東京

6. 落谷孝広：早期がん診断の最前線: がんと共存する社会の実現。医療産業サミット朝食会（2020.2.14）東京
7. 落谷孝広：血小板に由来する細胞外小胞(P-EVs)の機能と治療応用の可能性。第 42 回日本血栓止血学会学術集会（2020.7.13）web
8. 落谷孝広：エクソソームによる乳がんの診断と治療戦略。Pfizer Breast Cancer Internet Symposium in Yokohama 2020（2020.7.17）web
9. 落谷孝広：リキッドバイオプシーの最前線。第 79 回細胞検査士教育セミナー（2020.8.22～9.5）オンデマンド
10. 落谷孝広：リキッドバイオプシーの現状と課題。東北がんネットワーク総会（2020.9.5）web
11. 落谷孝広：エクソソームによる循環器疾患の診断と治療。腫瘍循環器学会第 3 回学術集会（2021.9.6）web
12. 落谷孝広：細胞外小胞によるがんの骨転移メカニズムの解明と創薬。日本がん予防学会・日本がん疫学・分子疫学研究会合同学会 2020 米子（2020.9.15）web
13. 落谷孝広：Exosome - based cancer diagnosis and therapeutics。第 79 回日本癌学会 International session（2020.10.2）web
14. 落谷孝広：エクソソームによる疾患診断と治療。第 2 回札幌医科大学フロンティア医学研究所（2020.10.13）web
15. 落谷孝広：Exosome を標的にした骨転移・脳転移治療、交感神経によるがんの増殖を標的にした治療。第 28 回日本乳癌学会（200.10.14）web
16. 落谷孝広：エクソソームによる再生医療の最前線。三陸包括的緩和医療研究会（2020.10.17）web
17. 落谷孝広：リキッドバイオプシーの最前線。第 80 回細胞検査士教育セミナー（2020.10.19～11.8）オンデマンド
18. 落谷孝広：エクソソームによる新型コロナウイルス感染症の予防と治療。第 58 回日本癌治療学会学術集会（2020.10.23）web
19. 落谷孝広：がんと共存する社会の実現に向けて：統合医療の可能性。第 9 回エビデンスに基づく統合医療（eBIM）研究会（2020.10.24）web
20. 落谷孝広：エクソソームの診断・治療の最前線。第 2 回 21 世紀 先端医療シンポジウム（2020.11.28）web
21. 落谷孝広：エクソソーム創薬の未来。日本学術会議薬学委員会化学/物理系薬学分科会主催学術会議公開シンポジウム＜モダリティーが切り拓く次世代創薬＞（2020.12.8）web
22. 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製と治療応用研究。第 27 回肝細胞研究会（2020.12.15）web
23. 落谷孝広：エクソソームの診断と治療。第 10 回 DDS 再生医療研究会（2020.12.20）web

24. 落谷孝広：がん骨転移の革新的診断と治療。第 108 回日本泌尿器科学会総会 (2020.12.22) web
25. 吉岡祐亮、落谷孝広：体液中エクソソームを標的とした新規がん診断法の開発。第 4 回 Liquid Biopsy 研究 (2020.1.18) 東京
26. 吉岡祐亮、中面哲也、落谷孝広：血中エクソソームによる早期および再発膵臓がんのバイオマーカー開発。第 79 回日本癌学会学術総会 (2020.10.1-3) web
27. 吉岡祐亮、落谷孝広：早期膵臓がんを見つけるためのリキッドバイオプシーの開発。第 40 回日本分子腫瘍マーカー研究会 (2020.9.30) web
28. 吉岡祐亮、中面哲也\*、落谷孝広：血中エクソソームを標的とした膵臓がんの早期診断 および再発バイオマーカーの開発。第 7 回日本細胞外小胞学会 (2020.10.27) web
29. 吉岡祐亮、落谷孝広. 細胞外小胞エクソソームの生理学的機能と臨床応用: エクソソームは生体ネットワーク解析の新たなツールとなりうるか? 第 43 回日本分子生物学会年会 (2020.12.3) web
30. 木暮暁子、占部文彦\*、落谷孝広：がん細胞由来細胞外小胞に着目したがんの溶骨性転移メカニズムの解明。第 7 回日本細胞外小胞学会 (2020.10.26) web
31. 木暮暁子、占部文彦\*、落谷孝広：がん細胞由来細胞外小胞の溶骨性骨転移における役割。第 79 回日本癌学会学術総会 (2020.10.1) web
32. Marta Prieto-Vila, Iwao Shimomura\*, Akiko Kogure, Wataru Usuba\*, Yusuke Yamamoto\*, Takahiro Ochiya. Resensitizing docetaxel-resistant breast cancer cells with the small molecule quercetin. 第 79 回日本癌学会学術総会 (2020.10.1) web
33. Marta Prieto-Vila, Asao Muranaka\*, Takahiro Ochiya. Chemically modified myocytes-derived EVs for the treatment of cardiac fibrosis. 第 7 回日本細胞外小胞学会 (2020.10.26) web

#### 【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：20cm0106402h0005) (研究代表者：落谷 孝広)  
 当該年度研究補助金：金額 17,340,000 円
2. AMED・感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業 B 型肝炎創薬実用化等研究事業  
 獲得者名：落谷 孝広 (分担)  
 研究課題名：実用化に向けた B 型肝炎新規治療薬の探索及び最適化  
 (事業番号：20fk0310101s0304) (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：20fk0210048s0902）（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：20ck0106525s0202）（研究代表者：加藤 健）

当該年度研究補助金：金額 650,000 円

5. AMED・感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業 肝炎等克服緊急対策研究事業

獲得者名：落谷 孝広（分担）

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

（事業番号：20fk0210070s0201）（研究代表者：寺井 崇二）

当該年度研究補助金：金額 2,600,000 円

6. AMED・再生医療実現拠点ネットワークプログラム 技術開発個別課題

獲得者名：落谷 孝広（分担）

研究課題名：低分子化合物によるヒト肝前駆細胞を用いた肝硬変治療

（事業番号：20bm0404042h0002）（研究代表者：江口 晋）

当該年度研究補助金：金額 1,950,000 円

7. 科学技術振興機構・研究成果展開事業センター・オブ・イノベーション（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：進化的機械知能に基づく XAI の基盤技術と産業応用基盤の開発（事業番号：20001228-0）（研究代表者：長尾 智晴）

当該年度研究補助金：金額 15,180,000 円

9. 平成 31 年度科学研究費助成事業 基盤研究(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 130,000 円
10. 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
11. 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
12. AMED・循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究  
事業獲得者名：落谷 孝広 (代表)  
研究課題名：高齢化・生活習慣病時代における末梢動脈疾患の動脈硬化重症度とそ  
の全身重複性を反映するバイオマーカーの開発  
(事業番号：20ek0210145h0001) (研究代表者：落谷 孝広)  
当該年度研究補助金：金額 5,200,000 円
13. AMED・革新的がん医療実用化研究事業  
獲得者名：落谷 孝広 (分担)  
研究課題名：日本人 BRCA 未発症変異保持者に対する乳癌リスク低減手法の開発研  
究  
(事業番号：20ck0106555s0201) (研究代表者：中村 清吾)  
当該年度研究補助金：金額 1,560,000 円
14. AMED・新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業  
獲得者名：落谷 孝広 (分担)  
研究課題名：COVID-19 急性呼吸窮迫症候群に対する吸入エクソソーム医薬品製造  
および前臨床試験  
(事業番号：20fk0108284h0101) (研究代表者：藤田 雄)  
当該年度研究補助金：金額 1,300,000 円
15. 長寿医療研究開発費  
獲得者名：落谷 孝広 (分担)



- 研究課題名：血中のマイクロ RNA 情報を用いたがんと認知症のバイオマーカー解析とエクソソームの疾患特性に関する研究（事業番号：20-10）（研究代表者：新飯田俊平）  
当該年度研究補助金：金額 2,500,000 円
16. 令和 2 年度科学研究費助成事業 基盤研究(A)  
獲得者名：落谷 孝広（分担）  
研究課題名：がんエクソソーム抗原と内部 RNA 情報の統合解析による診断性能の最高精度化と応用  
（事業番号：20H00541）（研究代表者：石井 秀始）  
当該年度研究補助金：金額 1,300,000 円
17. 令和 2 年度科学研究費助成事業 基盤研究(A)  
獲得者名：落谷 孝広（分担）  
研究課題名：細部との対話を読み解く～エクソソームハンドリングによる変形性関節症の新治療開発  
（事業番号：20H00548）（研究代表者：廣畑 聡）  
当該年度研究補助金：金額 650,000 円
18. 令和 2 年度科学研究費助成事業 基盤研究(C)（一般）  
獲得者名：落谷 孝広（分担）  
研究課題名：完全自家血管新生療法における間葉系細胞培養に係るシグナル伝達に関する検討  
（事業番号：20K09133）（研究代表者：福田 尚司）  
当該年度研究補助金：金額 520,000 円
19. 令和 2 年度科学研究費助成事業 基盤研究(C)（一般）  
獲得者名：落谷 孝広（分担）  
研究課題名：リキッドバイオプシーを応用したアミノ酸トランスポーター前立腺癌治療モデル構築（事業番号：20K09555）（研究代表者：坂本 信一）  
当該年度研究補助金：金額 130,000 円
20. 令和 2 年度科学研究費助成事業（科学研究費補助金）特別研究員奨励費  
獲得者名：落谷 孝広（代表）  
研究課題名：単一細胞発現解析による乳がんの転移メカニズムの解明  
（事業番号：20F20112）（研究代表者：落谷 孝広）  
当該年度研究補助金：金額 1,200,000 円
21. 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 1,690,000 円
22. 戦略的創造研究推進事業 CREST  
獲得者名：吉岡 祐亮（分担）  
研究課題名：細胞外小胞の新規分類とその生物学的意義の解析  
（事業番号：なし）（研究代表者：太田 禎夫）  
当該年度研究補助金：金額 36,816,000 円
23. 長寿医療研究開発費  
獲得者名：吉岡 祐亮（分担）  
研究課題名：血中のマイクロ RNA 情報を用いたがんと認知症のバイオマーカー解析とエクソソームの疾患特性に関する研究（事業番号：20-10）（研究代表者：新飯田 俊平）  
当該年度研究補助金：金額 1,750,000 円
24. AMED・循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究  
事業獲得者名：吉岡 祐亮（分担）  
研究課題名：高齢化・生活習慣病時代における末梢動脈疾患の動脈硬化重症度とその全身重複性を反映するバイオマーカーの開発  
（事業番号：20ek0210145h0001）（研究代表者：落谷 孝広）  
当該年度研究補助金：金額 2,600,000 円
25. AMED・革新的がん医療実用化研究事業  
獲得者名：吉岡 祐亮（分担）  
研究課題名：卵巣がんゲノム搭載細胞外小胞による新規リキッドバイオプシー戦略  
（事業番号：20ck0106630h0001）（研究代表者：横井 暁）  
当該年度研究補助金：金額 2,600,000 円
26. 令和2年度科学研究費助成事業 若手研究  
獲得者名：木暮 暁子（代表）  
研究課題名：がん細胞由来エクソソームに着目した乳がんの骨転移メカニズムの解明  
（事業番号：20K16313）（研究代表者：木暮 暁子）  
当該年度研究補助金：金額 1,800,000 円

### 【学生教育】

1. 落谷孝広：東京医科大学・大学院医学研究科・修士課程1年「再生医療の明と暗」2020年6月16日
2. 落谷孝広：東京医科大学・大学院医学研究科・修士課程1年「癌の早期発見」2020年7月28日
3. 落谷孝広：豊橋技術科学大学・大学院生、リーディングプログラム「がんの早期発見と治療の新展開：がんと共存する社会の実現に向けて」2020年1月30日

日

4. 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」オンデマンド
5. 落谷孝広：鳥取大学医学部3年、特別講義「健康サイエンス最前線 エクソソーム医療革命」オンデマンド
6. 吉岡祐亮：旭川医科大学、特別講義「細胞外小胞エクソソームから読み解く疾患メカニズムと臨床応用」2020年2月6日

## 【セミナー】

### 1. 澁谷工業社内研修会

演題：「エクソソームによる医療革命ー疾患の新規診断から治療応用までー」

講師：落谷孝広

日時：2020年1月22日13時20分～14時20分

場所：澁谷工業株式会社 本社

### 2. 福井赤十字病院 院内従事者研修

演題：「がんの早期診断と実用化に向けての展望」

講師：落谷孝広

日時：2020年2月7日19時～20時30分

場所：福井赤十字病院

### 3. East Japan Hematology Seminar

演題：「がんの早期発見と治療研究の最前線」

講師：落谷孝広

日時：2020年2月15日18時～19時

場所：ホテルメトロポリタン仙台

共催：セルジーン株式会社

### 4. がん対策推進企業アクション「統括セミナー」

演題：がん検診の最新事情「血液マイクロRNAによるがん早期発見の実用化と課題」

講師：落谷孝広

日時：2020年3月18日14時20分～14時50分

場所：時事通信ホール

### 5. Expert Forum in Nephrology and Urology

演題：「体液マイクロRNA診断によるがんの早期発見」

講師：落谷孝広

日時：2020年8月26日18時30分～20時

場所：帝国ホテル

共催：アステラス製薬株式会社

6. 第2回ハイメディックドクター会議  
 演題：「リキッドバイオプシーの最前線」  
 講師：落谷孝広  
 日時：2020年9月6日14時20分～15時10分  
 場所：web
7. 大学院特別講義・第29回医総研セミナー  
 演題：「エクソソームの最新研究～診断から治療薬開発」  
 講師：藤田 雄  
 座長：落谷孝広  
 日時：2020年9月18日18時00分～19時00分  
 場所：web
8. Nova Advance Cell Science セミナ-2020  
 演題：「EVs Therapy の現状と課題」  
 講師：落谷孝広  
 日時：2020年9月29日13時50分～14時30分  
 場所：web
9. BioJapan2020 主催者セミナー  
 演題：「リキッドバイオプシーによる早期診断」  
 講師：落谷孝広  
 日時：2020年10月16日10時～10時30分  
 場所：パシフィコ横浜アネックスホール
10. 羊土社 実験医学ウェビナー  
 演題：「エクソソーム研究の始め方・極め方」  
 講師：落谷孝広、吉岡祐亮  
 日時：2020年12月11日17時30分～19時30分  
 場所：web

#### 【学術関連広報活動およびその他】

1. 落谷孝広：Web of Science2020 世界の論文高引用率研究者1%に選出
2. 落谷孝広：日本細胞外小胞学会（JSEV）理事長
3. 落谷孝広：International society for extracellular vesicles（ISEV）Director
4. 落谷孝広：日本癌学会評議委員
5. 落谷孝広：日本分子腫瘍マーカー研究会 幹事
6. 落谷孝広：日本血管生物医学会評議員
7. 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
8. 落谷孝広：Cancer Science : Associate Editor
9. 落谷孝広：日経新聞、2020.10.13、コロナ重症化を判別

10. 落谷孝広：日経新聞、2020.10.23、がん転移「先兵」叩き遮断
11. 落谷孝広：日経新聞、2020.11.16、細胞間の「宅配網」に活路
12. 吉岡祐亮：Extracellular Vesicles and Circulating Nucleic Acids：Youth Editorial Board Member

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

## 【研究スタッフ】

兼任教授	西本 憲弘
兼任講師	村上 美帆
秘書	宮崎 悦子

## 【研究概要】

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

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

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

臨床研究では、「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きました。

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

## 【研究内容】

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

関節リウマチの主病巣は骨髄であることが示唆されており、免疫細胞の初期の増殖・分化の異常が病態形成に関与する可能性があります。従って、根治療法に結びつけるには、骨髄での初期分化異常の有無を明らかにせねばなりません。私達は特に単球系細胞に着目しました。単球系細胞は、免疫システムの調節のみならず骨代謝にも関わっており、その分化異常の有無を知ることは、関節リウマチの病因解明にとってきわめて重要です。この目的を達成するために、ヒト人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cells、iPS 細胞) の技術を応用しました。京都大学 iPS 細胞研究所の中畑龍俊先生、斎藤 潤先生らとの共同研究で、関節リウマチ患者から iPS 細胞を樹立し、*in vitro* で造血幹細胞、さらには単球、そして破骨細胞への分化を誘導することに成功しました。この系を用いて、関節リウマチの骨髄細胞の分化と機能の異常がどの段階で生じるかを検討したところ、単球系細胞への初期分化の過程で、CD14<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup>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ており、現在、遺伝的な要因の関与について解析中です。加えて、中外製薬株式会社との産学共同研究で iPS 細胞から破骨細胞への分化過程における IL-6 の役割について研究を行っています。2020 年度は、COVID-19 の影響で、iPS 細胞用の実験試薬類の米国からの輸入が滞り、実験が思うように進まない状況が続いておりましたが、実験系を改変し、従来よりも細胞分化に要する日数を大幅に短縮することに成功しました。2021 年度に向けてさらに研究を進めて行く予定です。

### 2. DNA マイクロアレイを用いた免疫難病の病態解析と診断法の確立

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

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

#### ii. 乾癬性関節炎におけるリンパ球機能とサイトカインプロファイルの解析

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

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

#### 【学術論文】 (\* 印は学外)

##### 原著

1. 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. 2020 Sep ;30(5):843-851.
2. Yoshikazu Nakaoka\*, Mitsuaki Isobe\*, Yoshiya Tanaka\*, Tomonori Ishii\*, Seido Ooka\*, Hiroaki Niiro\*, 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 randomized controlled phase 3 TAKT study. Rheumatology.2020 Sep 1;59(9):2427-2434.

### 【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：Feeder-Free 培養を用いた関節炎を有する患者由来ヒト人工多能性幹細胞から単球への分化系の樹立  
当該年度研究補助金：1,000,000 円

### 【セミナー】

1. 大分免疫セミナー  
演題：SpAの鑑別診断と適切な治療ターゲット  
講師：西本憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）  
日時：2020年2月26日  
場所：大分労働福祉会館
2. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会  
演題：臨床研究の現在と未来—NDBを用いた臨床研究と医療ビッグデータに基づく政策—  
座長：西本 憲弘  
日時：2020年8月4日  
場所：WEB開催
3. Tocilizumab User's Meeting  
演題：An overview of the IL-6 signaling pathway and its regulation  
演者：西本 憲弘  
日時：2020年9月10日  
場所：TKPガーデンシティPREMIUM大阪駅前
4. 日本脊椎関節炎学会第30回学術集会  
演題：依存疾患を踏まえたPsAの最新の治療戦略  
座長：西本 憲弘  
日時：2020年9月26日

場所：青蓮会館

5. リンヴォック発売記念講演 Webセミナー in Osaka  
演題：BEYOND,EARLY,MONOTHERAPY ～最適な患者像とは～  
座長：西本 憲弘  
日時：2020年10月24日  
場所：ヒルトン大阪
6. Treat to Thrive in Osaka ～リウマチ発症前の生活を目指して～  
総合座長：西本 憲弘  
日時：2020年11月21日  
場所：帝国ホテル大阪

#### 【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：日本脊椎関節炎学会 理事
5. 西本憲弘：日本臨床リウマチ学会 評議員
6. 西本憲弘：大阪・奈良・和歌山地区 日本リウマチ財団登録医・ケアナース・登録薬剤師研修会 代表世話人
7. 西本憲弘：大阪リウマチカンファレンス 代表世話人
8. 西本憲弘：大阪 RA フォーラム 世話人

## 知的財産探索・技術移転部門

### (Division of Translational Research)

#### 【研究スタッフ】

教授（部門長）	稲津	正人
客員教授	永田	良一
客員研究員	木苗	貴秀

#### 【研究概要】

新規医療技術の開発を通じて社会に貢献することを目指し、基礎および臨床研究で得られたシーズと企業側のニーズとをマッチングさせて産学共同研究を推進することを目的として活動を行なっている。本年度は、企業ニーズと学内の有望な研究シーズを製薬企業との共同研究という形で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た。また、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構(AMED)が運営している会員制 Web サイト型のマッチング支援システム「AMED ぷらっと®」の活用も積極的に実施した。更に、バイオビジネスにおけるアジア最大のパートナーリングイベントである BioJapan2020 や創薬シーズ・基盤技術アライアンスネットワーク(DSANJ)主催の DSANJ Digital Bio Conference に出展することにより、企業とのパートナーリングを加速させ成果を上げている。我々自身も医薬品開発に関する基礎研究を実施し、新規の治療メカニズムを有する医薬品の開発を進めている。

#### 【研究内容】

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

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

本学は、昨年この「AMED ぷらっと」に登録を行い、本学の研究シーズを公開してきました。本年度は、3つの案件に登録してノンコンデータを公開しました。1社からコンタクトがありましたが、残念ながら共同研究の締結には至っておりません。継続的に推進し産学連携を加速していく。

## 2. 企業ニーズから産学連携のアプローチ

2.1. 武田薬品工業株式会社は創薬オープンイノベーション活動を推進する方策として、新しい創薬アイデア（創薬ターゲット、創薬技術等）を、研究者から募集し、その具現化をサポートする研究公募 COCKPI-T（コックピット）Funding を実施している。採択された方には武田薬品工業より研究費（500万円程度）と必要に応じて創薬関連技術・資産が提供され、自身のアイデアの実現可能性検討試験を行って頂くという仕組みで、学内への情報提供を行い共同研究の推進を行なった。

2.2. 田辺三菱製薬では、神経疾患や自己免疫疾患、そして、遺伝子治療や核酸医薬といった医薬品の創製に着目しており、国内のアカデミアを中心に新薬を創製するパートナーを探しており、田辺三菱製薬の2020年 Wish List を学内の職員に情報共有を行なった。その結果、2件のアカデミアシーズについて田辺三菱製薬にて評価中である。今後、他社の Wish List を入手して積極的に学内の研究シーズを発信していく。

## 3. アカデミア研究シーズの出展

### 3.1. BioJapan2020 への出展

BioJapan はバイオビジネスにおけるアジア最大のパートナーリングイベントで、創薬、個別化医療、再生医療、診断・医療機器、ヘルスケア、環境・エネルギー、機能性食品、研究用機器・試薬等の分野において、世界各国からの参加があり、展示会・セミナー・パートナーリングプログラムが開催されている。今回、首都圏 AR コンソーシアム (MARC) 事業の支援を受けて我々の研究成果を出展させて頂きました。多くの企業との面談を行い、その内1社と共同研究の締結を結ぶ事ができ、共同研究をスタートする事ができた。

### 3.2. 第7回 DSANJ Digital Bio Conference への出展

Drug Seeds Alliance Network Japan（創薬シーズ・基盤技術アライアンスネットワーク：DSANJ）とは、日本国内での革新的医薬品創出に係る研究開発活動を創出するためのプログラムです。創薬技術シーズ（創薬標的、新規医薬品化合物、創薬基盤技術（革新的な医薬品を創出するために必要なテクノロジー）、バイオマーカー・診断薬・試薬など）を中心とした研究成果を、DSANJ が独立してその情報を収集、蓄積した上で、製薬企業各社に紹介し、各創薬技術シーズに応じたプロジェクトを組成する事業を展開している。日本医療研究開発機構 (AMED)、日本製薬工業協会、大阪商工会議所、一般社団法人医薬新結合研究所は、新薬研究開発型製薬企業とアカデミア、バイオベンチャーとのパートナーリングの機会である DSANJ Digital Bio Conference and Face to Face Meeting を開催して様々な連携（共同研究、共同公募申請等）を支援している。今回、第7回 DSANJ Digital Bio Conference and Face to Face Meeting に招聘され、7社の製薬企業との面談を行なった。

## 【学術論文】

### 原著

1. Saiki I, Yara M, Yamanaka T, Uchino H, Inazu M: Functional Expression of CholineTransporter-Like Protein 1 in LNCaP Prostate Cancer Cells: A Novel Molecular Target. *Biomol Ther* 28, 195-201, 2020 (IF=3.47)
2. 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*, 21, 777-785, 2020 (IF=2.1)
3. Hirai K, Watanabe S, Nishijima N, Shibata K, Hase A, Yamanaka T, Inazu M. Molecular and Functional Analysis of Choline Transporters and Antitumor Effects of Choline Transporter-Like Protein 1 Inhibitors in Human Pancreatic Cancer Cells. *Int J Mol Sci*. doi: 10.3390/ijms21155190. 2020 (IF=4.556)
4. Watanabe S, Nishijima N, Hirai K, Shibata K, Hase A, Yamanaka T, Inazu M. Anticancer Activity of Amb4269951, a Choline Transporter-Like Protein 1 Inhibitor, in Human Glioma Cells. *Pharmaceuticals* doi: 10.3390/ph13050104. 2020 (IF=4.286)

### 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=4.546) Review

## 【学術刊行物】

### 研究報告

1. Inazu M, Hirai K, Watanabe S, Nishijima N, Shibata K, Hase A, Gido R, Yamanaka T. Development of new therapeutic drugs for pancreatic cancer targeting choline transporter-like protein 1 (CTL1/SLC44A1) *Annals of Oncology* 31 (suppl\_1), S10- S13. 10.1016/annonc/annonc85, 2020 (IF=18.274)
2. Inazu M, Watanabe S, Nishijima N, Hirai K, Hase A, Shibata K, Gido R, Yamanaka T. Development of new therapeutic drugs for glioma targeting choline transporter-like protein 1. *J. Pharmacol. Sci.*, 142 , suppl. 2020 (IF=2.835)

## 【学会および研究会発表】

### 国際学会

1. Inazu M, Hirai K, Nishijima N, Shibata K, Watanabe S, Yamanaka T. Development of new therapeutic drugs for pancreatic cancer targeting choline transporter-like protein 1 (CTL1/SLC44A1). TAT2020-International Congress on Targeted Anticancer Therapies (2020.3.2-4) Paris, France. 誌上開催

### 【特許申請】

1. 発明の名称： コリン取り込み抑制剤、細胞死誘導剤、抗がん剤、およびその用途  
出願（取得）人：学校法人東京医科大学  
発明者：稲津 正人  
特許（出願）番号：特願 2020-053259  
国内外の別：国内

### 【公的・準公的研究費の獲得】

1. 配分機関・研究種目名：AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム シーズ A  
獲得者名：稲津 正人（研究代表者）  
研究課題名：トランスポーターを標的とする抗がん剤の開発（A374TS）  
当該年度研究補助金：金額 2,750,000 円
2. 配分機関・研究種目名：東京医科大学学長裁量経費  
獲得者名：稲津 正人（研究代表者）  
研究課題名：医学部医学科の学生に対する教育・研究活動の活性化  
当該年度研究補助金：金額 1,000,000 円

### 【学生教育】

1. 稲津正人：東京医科大学・医学科2年、薬理学「麻酔薬/鎮静催眠薬」
2. 稲津正人：東京医科大学・医学科2年、薬理学「脂質異常症治療薬」
3. 稲津正人：東京医科大学・看護学科2年、臨床薬理学 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・大学院医学博士課程「知財マネジメントからの外部資金獲得」
6. 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」
7. 医学部医学科4年生、グループ別自主研究「がんおよびアルツハイマー病におけるコリントランスポーターの役割」神尾友規、藤井 拓、森田大雅、矢島啓太郎、山口智之の5名を受け入れて、研究指導を行った。

### 【学術関連広報活動およびその他】

1. 稲津正人：神経行動薬理若手研究者の集い 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

2020年4月から2021年3月の間に、14件の相談があり、うち2件は前年度からの継続案件であった。内訳を下表に示す。

内容	件数
解析手法	10
論文作成/校閲	2
研究デザイン	2
計	14

2012年8月の本部門設立以来の相談件数は119件となった。内訳は統計手法78件、論文作成/校閲20件、研究デザイン17件、その他4件であった。

今年度も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。ただ、臨床研究デザインの複雑化や統計解析アプリケーションにて利用できる解析手法の多様化により、従来のホームページや部門への問い合わせによる新規相談もここ数年より増えた印象がある。本年度はコロナ禍における緊急事態宣言の発令以降、主にメールでの対応となったが、必要に応じて、オンライン面談を併用した。

### 2. 課題

#### ◆ 高度な統計手法の利用が増えてきた

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、それらの手法を手軽に利用できるようになった。また、それらを利用するための how-to 本も増えている。例えば、様々な多変量回帰分析を行うことができるが、正しく利用するためには本質的な理解が不可欠である。ステップワイズ法などの変数選択の手法を選ぶだけでは適切な変数選択はできない。

◆ 統計的有意差だけでは採択率向上に繋がらなくなってきた

2016年に「p値だけで結果を判断するな」という主旨の声明がASA アメリカ統計学会から発表された。この考え方が徐々に広まりつつある。高度な統計手法や統計的有意差だけでは採択に繋がらなくなってきた。論文全体の「論理的一貫性（研究目的⇔背景⇔方法⇔結果⇔考察）」に対する意識やリサーチリテラシーの向上が採択率向上のためには不可欠になりつつある。

◆ 新たな環境への対応が必要になる

院内データの二次的利活用（例．リアルワールドのビッグデータとしてデータベース化し，臨床研究に利用する），AI（機械学習，深層学習）による分析など、大学でもより高度な専門性が求められるようになってきている。研究者（研究を企画する者）と支援者の役割の明確化と支援環境の整備が急務であると思われる。

### 【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



# 西新宿共同研究センター (Medical Research Center)

## 【運営委員会】

委員長	糸井 隆夫 (消化器内科学分野 主任教授)
病理・画像部門管理者	
	佐藤 永一 (医学総合研究所 准教授)
技術補佐員	平津 恵美
	河西 智子
	中村 香織

## 【研究概要】

西新宿共同研究センターは西新宿キャンパス (教育研究棟 14 および 15 階) に設置されています。西新宿共同研究センターでは主として東京医科大学病院に所属する研究者、特に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からの具申に応じて、研究環境の整備、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・画像部門には自動染色装置、共焦点レーザー顕微鏡、レーザーキャプチャーマイクロダイセクションシステム、ヴァーチャルスライドスキャナー、定量的イメージング装置等の実験装置や、低温室が設置されています。

技術員は組織標本の作製を請負っており、組織化学的な技術に関するトラブルシューティングも担当しています。

### 2. 分子細胞・生物部門

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

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

## 【研究スタッフ】

教授	稲津 正人
助手	國場 寛子
兼任講師	吉濱 勲

## 【施設概要】

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

ホームページ : <https://jrcbms.jimdo.com>

## 【支援内容】

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

生物組織・細胞の内部構造を解析するのに必要な透過型電子顕微鏡と、表面・断面構造を解析するための走査型電子顕微鏡及び試料作成に必要な周辺機器が設置されている。学内外の研究者に門戸を開き、臨床・基礎医学的各分野で幅広く利用されている。また、必要な技術指導・サンプル処理等も行っている。2019年度に透過型電子顕微鏡 (JEM-1400Flash) を設置し、デジタルでの画像取得、画像解析が可能となった。依頼サンプルとして 55 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ンベンチや CO<sub>2</sub> インキュベーター等が設置されている。さらに、細胞の形態や機能解析および遺伝子発現解析など様々な機器が整備されており、基礎医学研究を推進する場として多くの研究者に利用されている。

本年度は、53 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を設置し、生物試料等の長期保存が可能な環境整備を行なった。また、分子予防医学寄附講座所有の共焦点レーザー顕微鏡、蛍光顕微鏡、リアルタイム PCR 装置をセンターに移管し多くの研究者に利用して頂いている。

**【学術論文・総説など】**

1. Takeda A., Takano N., Kokuba H., Hino H., Moriya S., Abe A., Hiramoto M., Tsukahara K., Miyazawa K. Macrolide antibiotics enhance the antitumor effect of lansoprazole resulting in lysosomal membrane permeabilization-associated cell death. *International Journal of Oncology* 2020;57(6):1280-1292
2. Hino H., Iriyama N., Kokuba H., Kazama H., Moriya S., Takano N., Hiramoto M., Aizawa S., Miyazawa K. Abemaciclib induces atypical cell death in cancer cells characterized by formation of cytoplasmic vacuoles derived from lysosomes. *Cancer Science* 2020;111(6):2132-2145

**【学術関連広報活動およびその他】**

電子顕微鏡技術研究会 世話人

## 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	13	

共同利用設備の名称	型番	台数	使用人数	稼働時間数
セルアナライザー	BD FACS Verse	1	52	157:00
プレートリーダー	PerkinElmer (EnSpire)	1	410	408:20
ゲルイメージングシステム	BIO-RAD (ChemiDoc XRS+)	2	368	378:55
リアルタイム定量 PCR	Roche (LightCycler96System)	2	139	332:15
安全キャビネット	Panasonic	3	110	167:50
バイオクリーンベンチ	Panasonic (MCV-B131F)	3	1193	2233:04
X 線フィルム現像機	FUJIFILM (CEPROS Q)	1	112	130:45

#### ◆ 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	350	
凍結ブロック作製	0	
未染標本作製	7119	
HE 染色	853	
その他染色	6	
免疫組織化学染色	1623	

共同利用設備の名称	型番	台数	使用人数	稼働時間数
バーチャルスライドスキャナー	浜松ホトニクス (NanoZoomer-XR)	1	325	
病理画像解析ソフト	CTC ライフサイエンス (Definiens Tissue Studio)	1	0	
共焦点レーザー顕微鏡	Zeiss (LSM700)	1	135	
レーザーマイクロダイセクション	Zeiss (PALM)	1	0	
滑走式マイクローム	YAMATO (リトラーム REM710)	3	240	
クリオスタッド	ThermoScientific (Microm HM550)	1	58	

**【東京医科大学・新宿キャンパス共同研究センター】**

研究支援サービスの種類	依頼件数	備考
電顕サンプルの画像解析(大学分)	46 検体	
電顕サンプルの画像解析(茨城医療センター分)	9 検体	
組織培養室の利用登録者	53 人	

# 低侵襲医療開発総合センター (Research and Development Center for Minimally Invasive Therapies)

## 【研究スタッフ】

教授（部門長）	杉本 昌弘
助手	相田 泰子
助手	富田 淳美

## 【研究概要】

質量分析装置を用いてメタボローム解析による生体中の代謝の理解やマーカーの探索を試みています。また、生体内の動的な相互作用を理解するために、代謝 Pathway を数理モデル化し、シミュレーションによってその空間的・化学的な動態を再現することにも取り組んでいます。

## 【研究内容】

### 1. メタボローム解析

血液・尿・唾液・涙・各臓器の組織等、様々な生体サンプルにおいて代謝物の測定を実施し、新たな知見の発見に取り組んでいます。狙った代謝物だけでなく、標準物質を持っていない未知の物質も再現性良く定量できる方法を開発し、水溶性代謝物、脂溶性代謝物等幅広い物質を測定できる方法を開発しています。

### 2. バイオインフォマティクス

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

## 【学術論文】

### 原著

1. Ishikawa S\*, Hiraka T\*, Kirii K\*, Sugimoto M, Shimamoto H\*, Sugano A\*, Kitabatake K\*, Toyoguchi Y\*, Kanoto M\*, Nemoto K\*, Soga T\*, Tomita M\*, Iino M\*: Relationship between Standard Uptake Values of Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Salivary Metabolites in Oral Cancer: A Pilot Study. J. Clin. Med. 2020, 9(12), 3958, 2020 (IF=3.303)
2. Shimizu H, Usui Y, Asakage M, Nezu N, Wakita R, Tsubota K, Sugimoto M, Goto H: Serum

- Metabolomic Profiling of Patients with Non-Infectious Uveitis. *J. Clin. Med.* 9(12), 3955, 2020 (IF=3.303)
3. Udo R, Katsumata K, Kuwabara H, Enomoto M, Ishizaki T, Sunamura M, Nagakawa Y, Soya R, Sugimoto M, Tsuchida A: Urinary charged metabolite profiling of colorectal cancer using capillary electrophoresis-mass spectrometry. *Sci Rep.* 10(1):21057, 2020 (IF=3.998)
  4. Tanosaki S\*, Tohyama S\*, Fujita J\*, Someya S\*, Hishiki T\*, Matsuura T\*, Nakanishi H\*, Ohto-Nakanishi T\*, Akiyama T\*, Morita Y\*, Kishino Y\*, Okada M\*, Tani H\*, Soma Y\*, Nakajima K\*, Kanazawa H\*, Sugimoto M, Ko MSH\*, Suematsu M\*, Fukuda K\*: Fatty Acid Synthesis Is Indispensable for Survival of Human Pluripotent Stem Cells. *iScience.* 2020 Sep 6;23(9):101535, 2020 (IF=4.447)
  5. Sakaguchi W\*, Kubota N\*, Shimizu T\*, Saruta J\*, Fuchida S\*, Kawata A\*, Yamamoto Y\*, Sugimoto M, Yakeishi M\*, Tsukinoki K\*: Existence of SARS-CoV-2 Entry Molecules in the Oral Cavity. *Int J Mol Sci.* 21(17):6000, 2020 (IF=4.556)
  6. Umemura N\*, Sugimoto M, Kitoh Y\*, Saio M\*, Sakagami H\*: Metabolomic profiling of tumor-infiltrating macrophages during tumor growth. *Cancer Immunol Immunother.* 69(11):2357-2369, 2020 (IF=4.846)
  7. Scheidecker B\*, Shinohara M\*, Sugimoto M, Danoy M\*, Nishikawa M\*, Sakai Y\*: Induction of in vitro Metabolic Zonation in Primary Hepatocytes Requires Both Near-Physiological Oxygen Concentration and Flux. *Front Bioeng Biotechnol.* 8:524, 2020 (IF=3.644)
  8. Zhang Z\*, Niwa O\*, Shiba S\*, Tokito S\*, Nagamine, K, Ishikawa, S, Sugimoto, M: Electrochemical enzyme biosensor for carnitine detection based on cathodic stripping voltammetry. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 321, 128473, 2020 (IF=7.100)
  9. Hikichi S\*, Sugimoto M, Tomita M\*: Correlation-centered variable selection of a gene expression signature to predict breast cancer metastasis. *Sci Rep.*10(1):7923, 2020 (IF=4.447)
  10. Fuse S, Sugimoto M, Kurosawa Y, Kuroiwa M, Aita Y, Tomita A, Yamaguchi E, Tanaka R, Endo T, Kime R, Hamaoka T: Relationships between plasma lipidomic profiles and brown adipose tissue density in humans. *Int J Obes (Lond).* 44(6):1387-1396, 2020 (IF=4.419)
  11. Sugimoto M, Sugawara T\*, Obiya S\*, Enomoto A\*, Kaneko M\*, Ota S\*, Soga T\*, Tomita M\*: Sensory properties and metabolomic profiles of dry-cured ham during the ripening process. *Food Res Int.* 129:108850, 2020 (IF=3.790)
  12. Ishikawa S\*, Sugimoto M, Edamatsu K\*, Sugano A\*, Kitabatake K\*, Iino M\*: Discrimination of oral squamous cell carcinoma from oral lichen planus by salivary metabolomics. *Oral Dis.* 26(1):35-42, 2020 (IF=2.430)
  13. Chiba N, Sunamura M, Nakagawa M, Koganezawa I, Yokozuka K, Kobayashi T, Hikita K, Ozawa Y, Okihara M, Sano T, Tomita K, Tsutsui R, Sugimoto M, Kawachi S: Overexpression

of hydroxyproline via EGLN/HIF1A is associated with distant metastasis in pancreatic cancer. *Am J Cancer Res.* 10(8):2570-2581, 2020 (IF=5.177)

14. Kawashima M\*, Tokiwa M\*, Nishimura T\*, Kawata Y\*, Sugimoto M, Kataoka TR\*, Sakurai T\*, Iwaisako K\*, Suzuki E\*, Hagiwara M\*, Harris AL\*, Toi M\*: High-resolution imaging mass spectrometry combined with transcriptomic analysis identified a link between fatty acid composition of phosphatidylinositols and the immune checkpoint pathway at the primary tumour site of breast cancer. *Br J Cancer.* 122(2):245-257, 2020 (IF=5.791)
15. Chen R\*, Sugiyama A\*, Kataoka N\*, Sugimoto M, Yokoyama S\*, Fukuda A\*, Takaishi S\*, Seno H\*: Promoter-Level Transcriptome Identifies Stemness Associated With Relatively High Proliferation in Pancreatic Cancer Cells. *Front Oncol.* 10:316, 2020 (IF=4.848)
16. Tadokoro H, Hirayama A\*, Kudo R, Hasebe M, Yoshioka Y, Matsuzaki J, Yamamoto Y, Sugimoto M, Soga T\*, Ochiya T: Adenosine leakage from perforin-burst extracellular vesicles inhibits perforin secretion by cytotoxic T-lymphocytes. *PLoS One.* 15(4):e0231430, 2020 (IF=2.740)

## 総説

1. Sugimoto M: Salivary metabolomics for cancer detection. Expert review of proteomics. 17(9): 639-648, 2020 (IF=3.614)
2. Sugimoto M, Ota S\*, Kaneko M\*, Enomoto A\*, Soga T\*: Quantification of Salivary Charged Metabolites using Capillary Electrophoresis Time-of-flight-mass Spectrometry. *Bio-Protocol*, 10(20): e3797, 2020

## 【学術刊行物】

### 研究報告

1. 杉本昌弘：「作用機序解析のためのメタボローム解析の利用法」医薬品開発におけるオミクス解析技術～ゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム・メタボローム～。情報機構: 105-111, 2020
2. 杉本昌弘：メタボローム解析によるがん検査の開発。Pharma Medica, 39(7): 19-23, 2020
3. 杉本昌弘：質量分析を用いたメタボロミクス:いつもの風味でコーヒーを注ぐ。ファルマシア, 日本薬学会 56(7): 652-656, 2020

## 【学会および研究会発表】

### 国際学会

1. Sugimoto Masahiro, Machine learning-enabled breast cancer detection using salivary metabolomics. Annual Congress on Advances in Biotechnology (2020.2.17-18) Paris, France



## 国内学会

1. 梶原直央、垣花昌俊、工藤勇人、牧野洋二郎、前原幸夫、嶋田善久、萩原優、大平達夫、杉本昌弘、池田徳彦:メタボローム解析による肺癌術後の予後予測因子探索。呼吸器外科学会 (2020.9.29-10.12) Web 開催
2. 谷葵衣\*、杉本昌弘、佐々木貴規\*:酵母の胞子形成の時系列マイクロアレイデータに対する効果的な非階層的クラスタリング手法開発の検討。第 58 回日本生物物理学会年会 (2020.9.16-18) Web 開催
3. 水越優介\*、杉本昌弘、佐々木貴規\*:ディープラーニング及びオートエンコーダーを用いた乳癌組織中の DEGs からの特徴抽出と予後予測。第 58 回日本生物物理学会年会 (2020.9.16-18) Web 開催
4. 長谷部拓弥\*、杉本昌弘、佐々木貴規\*:演題名:遺伝子発現データからの幾何学的特徴抽出を用いたアトピー性皮膚炎発症における関連遺伝子群の調査。第 58 回日本生物物理学会年会 (2020.9.16-18) Web 開催

## 【公的・準公的研究費の獲得】

1. 令和 2 年度文部科学省・科学研究費補助金 学術変革領域研究 (B) (研究班)  
獲得者名:杉本昌弘 (代表)  
研究課題名:仮想人体構築のための数理モデル化 (事業番号:20H05743) (研究代表者:杉本昌弘)  
当該年度研究補助金:金額 15,500,000 円
2. 令和 2 年度文部科学省・科学研究費補助金 学術変革領域研究 (B) (総括班)  
獲得者名:杉本昌弘 (代表)  
研究課題名:仮想人体構築学の領域内外の連携促進と研究活動の支援 (事業番号:20H05742) (研究代表者:杉本昌弘)  
当該年度研究補助金:金額 2,500,000 円
3. 令和 2 年度文部科学省・科学研究費基金 基盤研究 (C)  
獲得者名:杉本昌弘 (分担)  
研究課題名:糖尿病患者の唾液メタボローム解析による膵癌早期診断の可能性に関する研究 (事業番号:20K07633) (研究代表者:川井田博充)  
当該年度研究補助金:金額 20,000 円
4. 令和 2 年度文部科学省・科学研究費基金 基盤研究 (C)  
獲得者名:杉本昌弘 (分担)  
研究課題名:人工知能とメタボローム解析を用いた肺癌の新規診断方法の開発 (事業番号:20K09171) (研究代表者:梶原直央)  
当該年度研究補助金:金額 300,000 円
5. 令和 2 年度文部科学省・科学研究費基金 挑戦的研究 (萌芽)  
獲得者名:杉本昌弘 (分担)

- 研究課題名：大規模コホート研究による口腔機能低下症の新規検査法開発研究（事業番号：20K21717）（研究代表者：澤瀬隆）  
当該年度研究補助金：金額 300,000 円
6. 令和元年度文部科学省・科学研究費補助金 基盤研究（B）  
獲得者名：杉本昌弘（分担）  
研究課題名：間質応答を利用したホルモン受容体陽性乳がんの治療戦略の構築（事業番号：19H03721）（研究代表者：上野貴之）  
当該年度研究補助金：金額 1,000,000 円
7. 令和元年度文部科学省・科学研究費基金 基盤研究（C）  
獲得者名：杉本昌弘（分担）  
研究課題名：唾液メタボローム解析を用いた放射線感受性予測法の確立（事業番号：19K08106）（研究代表者：白石沙眞）  
当該年度研究補助金：金額 300,000 円
8. 令和元年度文部科学省・科学研究費基金 基盤研究（C）  
獲得者名：杉本昌弘（分担）  
研究課題名：血液・尿・唾液を用いたメタボローム解析による移植腎機能障害の診断法の開発（事業番号：19K09700）（研究代表者：岩本整）  
当該年度研究補助金：金額 400,000 円
9. 令和元年度文部科学省・科学研究費基金 基盤研究（C）  
獲得者名：杉本昌弘（分担）  
研究課題名：眼部悪性腫瘍におけるメタボローム解析～新たなバイオマーカーの創出（事業番号：19K09981）（研究代表者：後藤浩）  
当該年度研究補助金：金額 700,000 円
10. 令和元年度文部科学省・科学研究費基金 基盤研究（C）  
獲得者名：杉本昌弘（分担）  
研究課題名：唾液メタボロームマッピング解析を用いた精神疾患の病態解明および臨床応用法の開発（事業番号：19K10427）（研究代表者：猿田樹理）  
当該年度研究補助金：金額 100,000 円
11. 令和元年度文部科学省・科学研究費基金 基盤研究（C）  
獲得者名：杉本昌弘（分担）  
研究課題名：遷延性意識障害患者への看護介入内容と効果の測定から客観的・定量的評価指標の確立（事業番号：19K11202）（研究代表者：佐藤光栄）  
当該年度研究補助金：金額 100,000 円
12. 令和元年度文部科学省・科学研究費補助金 基盤研究（B）  
獲得者名：杉本昌弘（分担）  
研究課題名：栄養，運動，寒冷介入による褐色・白色脂肪活性化を介した生活習慣病リスク低減の検証（事業番号：19H04061）（研究代表者：浜岡隆文）

当該年度研究補助金：金額 200,000 円

13. 平成 30 年度文部科学省・科学研究費補助金 基盤研究 (B)

獲得者名：杉本昌弘 (分担)

研究課題名：新規概念による NMR 測定を用いた乳がん血清診断法の開発 (事業番号：18H02868) (研究代表者：戸井雅和)

当該年度研究補助金：金額 70,000 円

14. 平成 30 年度文部科学省・科学研究費基金 基盤研究 (C)

獲得者名：杉本昌弘 (分担)

研究課題名：メタボローム解析を用いた乳癌化学療法の効果予測法の確立 (事業番号：18K08602) (研究代表者：神野浩光)

当該年度研究補助金：金額 280,000 円

### 【学生教育】

1. 杉本昌弘：東京医科大学・医学科 2 年、運動医学「健康・運動データの分析」2020 年 11 月 18 日

2. 杉本昌弘：東京医科大学・看護学科 2 年、健康と身体活動「健康データの分析」2020 年 12 月 17 日

### 【セミナー】

1. 順天堂大学同門会特別講演

演題：メタボロミクス解析への機械学習の応用

講師：杉本昌弘

座長：横山和仁 (順天堂大学 公衆衛生学先行)

日時：2020 年 12 月 19 日 14 時～15 時

場所：zoom による web 開催

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

### 【研究スタッフ】

主任教授 (部門長)	宮澤 啓介
准教授	平本 正樹
講師	高野 直治

### 【研究概要】

分子標的探索センターは、文部科学省 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「機能性磁性ナノビーズ技術を基盤とする難治性疾患におけるタンパク質分解機構の解明と新規治療法の開発」(事業番号 S1411011:平成26年度~30年度)によって、東京医科大学 学生化学分野内(第一校舎1階)に設置されました。

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

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

### 【研究内容】

#### 1. 設置機器

(1) 共焦点レーザー顕微鏡 (ZEISS, LSM700) : 倒立顕微鏡との組合せになっており、最大4色のイメージングを高感度、低ノイズで行うことができます。また、専用 CO<sub>2</sub> インキュベーションシステムと組合せ、長時間のタイムラプス観察を行うことも可能です。

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

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

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

## 2. 研究内容：多発性骨髄腫

多発性骨髄腫は単クローン性  $\gamma$ -グロブリンの産生を特徴とする難治性腫瘍であり、多発性骨髄腫細胞ではタンパク質合成・分泌が盛んに行われています。小胞体内腔に不良タンパクが蓄積すると、ユビキチン化を受け、プロテアソームに運ばれて分解されますが、この処理能力を上回る不良タンパクの蓄積によりアポトーシスが誘導されます。我々はこれまで、ユビキチン-プロテアソーム系およびオートファジー-リソソーム系の二大タンパク質分解系と、小胞体とを含めた三者間の細胞内ネットワークに着目して解析を行ってきました。最近の解析で、マクロライド系抗生剤によるオートファジー阻害効果を発見し、プロテアソーム阻害剤との併用で細胞内二大タンパク質分解系を同時に止めることで、小胞体ストレス負荷を介した、がん細胞死が強力に誘導されること報告しました。

現在は、難治性多発性骨髄腫の新規治療を目指して、1. 我々が発見したマクロライド系抗生剤のオートファジー阻害活性における「分子標的」の同定、および、2. プロテアソーム阻害剤とマクロライドとの同時併用で期待される、小胞体ストレス負荷を介した強力な細胞死誘導効果について、分子レベルでのメカニズム解析と、動物実験による治療効果検証との両面から進めています。

## 3. 研究内容：乳がんなど固形腫瘍

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

(2) 細胞周期の G1/S 期移行を制御する CDK4/6 に対する阻害薬が、手術不能または再発乳癌の治療薬として使用され始めています。我々は、CDK4/6 阻害薬 abemaciclib が細胞培養系において、細胞周期を抑制するだけでなく、細胞死を誘導することを明らかにしましたが、この細胞死はアポトーシス、ネクロトーシスなど既知の細胞死メカニズムには該当しませんでした。一方、abemaciclib 添加によって細胞質には大きな空胞形成が認められ、ライブセルイメージングや阻害剤を用いた解析により、この空胞はリソソームが膨化したものであることが示されました。リソソーム内でのタンパク質分解は抑制

されていたことから、abemaciclib はリソソームを膨化させ、機能不全を起こすことで、がん細胞の細胞死を誘導していることが示唆され、現在はその分子メカニズムについて解析を進めています。

(3)SQSTM1/p62 は多機能アダプタータンパク質として、選択的オートファジーや酸化ストレス応答など様々な生理機能に関わるため、p62 の発現・制御の異常は、がん、神経変性疾患、糖尿病など各種疾患の発症につながると考えられています。乳がん組織においても、正常組織と比較して p62 の発現が亢進しており、予後不良との相関についても報告されていますが、その分子の実態は不明な点が多く残されています。我々は、ホルモン受容体陽性・HER2 陽性の乳がん細胞株において、p62 発現量の変化が及ぼす影響について解析を行いました。DNA マイクロアレイ解析の結果、乳がんのサブタイプ分類の指標の一つであるプロゲステロン受容体 (PR) の発現が、p62 の強制発現によって著しく抑制されることが明らかになりました。さらに解析を進めることで、p62 の強制発現 (蓄積) が RNA 誘導サイレンシング複合体を構成する AGO2 の発現を抑制し、AGO2 を介した PR の発現を低下させることが示されました。したがって、p62-AGO2-PR の分子的な繋がりが、乳がんの進行に重要なシグナル伝達カスケードとして同定され、また、p62 が進行性乳がんや予後不良のマーカーとして役立つ可能性が示唆されました。

## 【学術論文】

### 原著

1. Vitamin K2 induces non-apoptotic cell death along with autophagosome formation in breast cancer cell lines. Miyazawa S, Moriya S, Kokuba H, Hino H, Takano N, Miyazawa K. *Breast Cancer*. 2020 Mar;27(2):225-235. (IF=2.695)
2. Comparison of autophagy inducibility in various tyrosine kinase inhibitors and their enhanced cytotoxicity via inhibition of autophagy in cancer cells in combined treatment with azithromycin. Tanaka H, Hino H, Moriya S, Kazama H, Miyazaki M, Takano N, Hiramoto M, Tsukahara K, Miyazawa K. *Biochem Biophys Rep*. 2020 Mar 17;22:100750. (IF=2.834)
3. Abemaciclib induces atypical cell death in cancer cells characterized by formation of cytoplasmic vacuoles derived from lysosomes. Hino H, Iriyama N, Kokuba H, Kazama H, Moriya S, Takano N, Hiramoto M, Aizawa S, Miyazawa K. *Cancer Sci*. 2020 Jun;111(6):2132-2145. (IF=4.966)
4. Sequestosome 1 (p62) accumulation in breast cancer cells suppresses progesterone receptor expression via argonaute 2. Yokota A, Hiramoto M, Hino H, Tokuhisa M, Miyazaki M, Kazama H, Takano N, Miyazawa K. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Oct 15;531(2):256-263. (IF=2.985)

5. Macrolide antibiotics enhance the antitumor effect of lansoprazole resulting in lysosomal membrane permeabilization-associated cell death. Takeda A, Takano N, Kokuba H, Hino H, Moriya S, Abe A, Hiramoto M, Tsukahara K, Miyazawa K. *Int J Oncol.* 2020 Dec;57(6):1280-1292. (IF=3.899)

## 分子予防医学寄附講座

(Department of Molecular Preventive Medicine)

### 【研究スタッフ】

教授（代表）	稲津 正人
客員教授	山中 力
大学院生	藤田 陽介（麻酔科学分野、博士課程 4 年生）
大学院生	長倉 知輝（麻酔科学分野、博士課程 4 年生）
大学院生	岡田 寿郎（麻酔科学分野、博士課程 3 年生）
大学院生	武藤 瑛佑（麻酔科学分野、博士課程 3 年生）
大学院生	柴田 薫（口腔外科学分野、博士課程 3 年生）
大学院生	長谷 紅音（修士課程 2 年生）
研究生	渡邊才一郎（医学科・5 年生）
研究生	目黒 貴大（医学科・3 年生）

### 【研究概要】

コリンは、全ての細胞にとって重要な役割を果たすバイオフィクターの 1 つであり、生体にとって必要な分子へと代謝された後、主に 3 つの重要な生理機能に参与している。コリンの代謝は、細胞膜の主要な構成成分であるホスファチジルコリンやスフィンゴミエリンなどのリン脂質の合成やメチル基供与体である S-アデノシルメチオニンの合成に参与し、エピジェネティクス制御と関連している。また、神経系ではコリンアセチル転移酵素によりコリンをアセチル化して、神経伝達物質であるアセチルコリンの合成に利用しており、コリン作動性神経活動に参与している。この様に、コリンを利用するためには細胞内に取り込む必要があり、コリンの細胞内への輸送は、これらの代謝系の律速段階として重要な機能である。コリンは、水溶性の物質で生理的環境下では、プラスチャージを持った 4 級アンモニウムイオンとして存在するため、細胞膜を通過するにはキャリアタンパク質であるトランスポーターの存在が必要である。我々は、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、中枢神経系とがん領域の 4 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役割 2) コリントランスポーターおよび  $\beta$  アミロイドを標的としたアルツハイマー型認知症治療剤の開発 3) グリオーマにおけ



るコリントランスポーターの機能解析と癌治療薬の開発 4) 膵臓がんにおけるコリントランスポーターの機能解析と癌治療薬の開発。これらの成果について、論文化および特許出願を実施した。

## 【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役割

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化型には、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化型の極性転換（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)によりどのよう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<sup>+</sup>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-1 $\beta$ 、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（継続中）。

## 2. コリントランスポーターおよびβアミロイドを標的としたアルツハイマー型認知症治療剤の開発

アルツハイマー型認知症における神経変性の原因として、βアミロイドの異常沈着およびリン酸化タウ蛋白による神経原線維変化によるコリン作動性神経の変性脱落が考えられている。また、この様な病理学的変化は認知機能障害の出現より 20 年も前から進行していること明らかとなってきた。よって、preclinical stage からβアミロイドの異常沈着やリン酸化タウ蛋白の蓄積を抑制する治療戦略が必要になる。

そこで我々は、植物由来有機化合物ライブラリーからミクログリア SIM-A9 細胞におけるコリン取り込みを阻害する化合物 X を発見した。この化合物 X は、βアミロイド 1-42 の凝集を抑制し、また、フリーラジカルスカベンジャー作用を有していた。また、SIM-A9 細胞をβアミロイド 1-42 で刺激すると炎症性サイトカインである IL-1β、IL6 の mRNA 発現が亢進して M1 型ミクログリアの特性を示し、化合物 X はこの M1 型ミクログリアの作用を抑制した。また、IL-4 で刺激すると抗炎症性作用を有する Arginase-1 の発現が亢進して M2 型ミクログリアの特性を示し、化合物 X はこの M2 型ミクログリアの作用を増強した。これらの M1/M2 極性転換はコリン欠乏によっても引き起こされた。以上の結果より、化合物 X は、βアミロイド 1-42 の凝集抑制、フリーラジカルスカベンジャー作用を有し、コリン取り込み阻害作用を介して M1/M2 極性転換を引き起こし、神経保護作用を有する化合物であると考えられる。

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（継続中）。

## 3. グリオーマにおけるコリントランスポーターの機能解析と癌治療薬の開発

神経膠腫(グリオーマ)は、脳腫瘍の中でも致死率の高い癌であり、5 年生存率(10.1%)は他の脳腫瘍や臓器における悪性腫瘍と比べてもかなり低い。主要の治療方法は外科治療であるがグリオーマは周りの脳組織に浸潤して増殖するため正常細胞との区別が出来づらく、外科治療より放射線治療および抗癌剤治療の併用になることが多い。グリオーマの標準治療に用いられるアルキル化剤のテモゾロミドであるが、薬剤耐性を持つ腫瘍の存在が問題となっている。DNA 修復酵素である O<sup>6</sup>-メチルグアニン-DNA メチルトランスフェラーゼ (MGMT) の発現は、テモゾロミドによる抗腫瘍効果を阻害することが知られている。癌細胞で MGMT の発現は epigenetic に発現調節が制御されており、MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化により MGMT の発現が低下すると、MGMT が働かず、テモゾロミドに対して感受性が高いことになる。一方、MGMT 遺伝子のプロモーター領域のメチル化のない症例では、MGMT が発現し、DNA メチル化が速やかに修復されてアルキル化剤に対して耐性をもつことになる。したがって、血液脳関門を通過できる低分子で MGMT 発現に影響されないアルキル化剤以外の新規治療メカニズムの化学療法剤の開発が望まれている。臨床において、PET/CT を用いた癌の画像診断に <sup>11</sup>C-コリンや <sup>18</sup>F-コリンが用いられるようになり、コリンのグリオーマへの集積性の高さが確認され、その特性が臨床応用されている。特に注目する点は、正常組織へのコ

リン集積が非常に低いことが報告されている (Tumor/Normal ratio =>10)。

そこで我々は、CTL1 を介したコリン取り込みを阻害する化合物の探索をフランスの Greenpharma 社の植物由来天然有機化合物ライブラリー(500 化合物:全て既知化合物)を用いて実施し、さらにヒット化合物の誘導体のスクリーニングを行ってきた。その結果、CTL1 阻害作用と抗腫瘍活性を有するイソキノリン誘導体 (Amb4269951, Amb4269675) を見出した。このヒット化合物を中心に抗腫瘍活性および作用メカニズムについて詳細に解析を行った。

ヒトグリオーマ細胞株 U251MG とヒト正常アストロサイト (HASTR) を用いて CTL1 の mRNA 発現量を比較したところ、U251MG は HASTR と比較して約 10 倍高発現していた。CTL1 は U251MG の細胞膜上に局在していた。また、[3H]コリンを用いた取り込み実験により、U251MG への[3H]コリン取り込み量は HASTR と比較して 7 倍程度亢進していた。以上の結果より、U251MG におけるコリン取り込みは CTL1 を介して行われており、CTL1 が正常アストロサイト (HASTR) よりもグリオーマの U251MG において高発現していることがコリン取り込み量の増大に寄与したと考えられる。

U251MG において Amb4269951 および Amb4269675 は[3H]コリン取り込みを濃度依存的に阻害し、IC50 値はそれぞれ 2.4 $\mu$ M および 3.6 $\mu$ M であった。両化合物は CTL1 を介したコリン取り込みを阻害することが示唆される。Amb4269951 および Amb4269675 はいずれも濃度依存的かつ時間依存的に U251MG の細胞生存を抑制した。このことから細胞周期依存的に細胞生存を抑制していると考えられる。両化合物とも高濃度において細胞生存を 100%抑制することより、細胞死を誘導する可能性が考えられる。細胞死のメカニズムを検討するために、24 時間での細胞生存と caspase-3/7 活性について検討した。Amb4269951 および Amb4269675 は濃度依存的に細胞生存を抑制し、また caspase-3/7 活性を濃度依存的に上昇させた。アポトーシス誘導による細胞死を引き起こして抗腫瘍活性をもたらすと考えられる。

U251MG をヌードマウスに移植したヒトがん細胞異種移植マウスモデルを用いて Amb4269951 の抗腫瘍効果を検討した。Amb4269951, 10 mg/kg の週 3 回腹腔内投与により、腫瘍の増殖を抑制した。体重の変化は対照群と同じ推移を示し、従来の抗がん剤の様な体重減少は認められなかった。

コリン取り込み阻害により Kennedy pathway の抑制が引き金となり sphingomyelin の代謝系が亢進し ceramide が産生することが考えられる。この ceramide はアポトーシス誘導因子として知られており、細胞内の ceramide 産生が亢進すると細胞死が誘導することが考えられる。そこで、U251MG における ceramide の影響について検討した。ceramide 処置 12 時間後において細胞生存は濃度依存的に低下し、caspase-3/7 活性は濃度依存的に増加した。従って、ceramide は U251MG においてアポトーシス誘導による細胞死を引き起こすことが明らかとなった。Ceramide の産生に關与する sphingomyelinase の mRNA 発現を RT-PCR にて検証した結果、U251MG は SMPD4 が主に高発現していた。更に、Amb4269951 の 4 時間処置により濃度依存的に SMPD4 の発現が上昇した。

以上の結果より、Amb4269951によりコリントランスポーター機能が阻害され、細胞膜合成系の Kennedy pathway の抑制が引き金となり sphingomyelin を sphingomyelinase で分解して Kennedy pathway の基質である phosphocholine を供給する経路を活性化するために SMPD4 発現が亢進したと考えられる。sphingomyelin を sphingomyelinase の SMPD4 で分解すると phosphocholine と同時にアポトーシス誘導分子の ceramide が切り出される事になる。

Survivin は G2/M 期でのみ発現し、カスパーゼの活性化を阻害しアポトーシスを抑制する。サバイビンは癌細胞で高度に発現しているのに対し、完全に分化した細胞ではほぼ発現が見られない。癌細胞において、survivin の発現や機能を阻害すると増殖が止まりアポトーシスが誘導されることから、survivin は癌治療において格好のターゲットである。そこで、グリオーマ細胞株である U251MG 細胞に対するヒット化合物の抗腫瘍効果に survivin が関与するか検討した。Amb4269951 は survivin の発現を濃度依存的に抑制した。Amb4269951 の CTL1 阻害作用により細胞内 ceramide が産生しカスパーゼを活性化してアポトーシス誘導することが示唆されている。この ceramide の効果に survivin が関与しているかどうか検討した。Ceramide は細胞死を誘導する濃度にて survivin 発現を抑制した。

これらの結果と以前の結果より、Amb4269951 の抗腫瘍効果は「CTL1 阻害→細胞内コリン濃度低下→phosphocholine 濃度低下→細胞膜リン脂質 (phosphatidylcholine 濃度低下→細胞増殖抑制→sphingomyelinase 4 (SMPD4) 発現上昇→phosphocholine/ceramide 産生増大→survivin 発現の抑制→カスパーゼの活性化→アポトーシス誘導→細胞死」の作用メカニズムにより発揮されていることが示唆された。

#### 4. 膵臓がんにおけるコリントランスポーターの機能解析と癌治療薬の開発

膵臓がんは初期の段階で判別することが難しく、予後不良のがんの一つとして知られている。標準治療としては、化学療法を伴う外科治療である。しかし、完全切除、化学療法、および放射線療法を受けた患者でさえ、5年生存率はわずか5%である。また、膵臓がん患者では遠隔転移していることが多く、切除可能であった場合でも切除後の再発率が高い。現在、化学療法では、FOLFIRINOX (5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan, oxaliplatin) と Gemcitabine の併用治療が行われている。しかし、gemcitabine には耐性株の報告があり、新たに有効な化学療法の確立が必要とされている。

膵臓がんにおけるコリントランスポーターに関する報告が全く無かったため、まず最初に、膵臓がん細胞株 MIA PaCa-2 および PANC-1 に発現するコリントランスポーターの同定を行った。主に CTL1 および CTL2 が MIA PaCa-2 および PANC-1 に発現しており、正常細胞(MCF-10A)よりも高発現であった。CTL1 および CTL2 の細胞局在について検討した結果、CTL1 は細胞膜に CTL2 は細胞内のオルガネラに存在することが判明した。

さらに、コリン取り込みの特性について検討した結果、MIA PaCa-2 におけるコリン

取り込みはナトリウム依存性、単一の取り込み機構、コリン取り込み阻害剤 HC-3 による阻害と pH 依存性を示し、これらの特性は CTL1 に類似していた事より、コリン取り込みは CTL1 を介していることが示唆された。同じ膵臓癌細胞株の PANC-1 は CTL1 発現が MIA PaCa-2 よりも少ないため、コリン取り込み量も少ない結果であり、CTL1 の発現量とコリン取り込み量には相関関係があると思われる。

次に、MIA PaCa-2 の細胞生存に対するコリン欠乏の影響について検討した。MIA PaCa-2 をコリン欠乏培地で培養すると細胞生存が低下し、Caspase-3/7 活性が増大した。MIA PaCa-2 の細胞生存にはコリンが必要であることが示唆された。

MIA PaCa-2 における Amb4269951 および Amb4269675 のコリン取り込み阻害作用を検討した。いずれも濃度依存的にコリン取り込みを阻害し、その IC50 値はそれぞれ 2.4  $\mu$ M と 6  $\mu$ M であり、Amb4269951 の方がわずかに強い阻害作用であった。既存のコリン取り込み阻害剤 HC-3 の IC50 値は 38.4  $\mu$ M であり阻害効果は弱かった。Amb4269951 および Amb4269675 は MIA PaCa-2 の細胞生存を濃度依存的に抑制し、その効果は処理時間依存的に増強した。Amb4269951 および Amb4269675 の抗腫瘍効果は癌細胞に対する直接的な殺作用ではなく、コリン代謝阻害が関係していると推察される。MIA PaCa-2 における Amb4269951 および Amb4269675 の細胞生存の抑制を示す濃度において Caspase-3/7 活性が増大した。よって、Amb4269951 および Amb4269675 による細胞死はカスパーゼシグナル系を介したアポトーシスによることが示唆された。また、グリオーマ細胞で明らかにした作用メカニズムより、CTL1 阻害によりアポトーシス誘導因子である ceramide が産生されることが考えられる。MIA PaCa-2 においても ceramide 処理により細胞生存の抑制と Caspase-3/7 活性の増大が確認された。

MIA PaCa-2 移植モデルマウスにおける Amb4269951 および Amb4269675 の抗腫瘍効果を検討した。Amb4269951 および Amb4269675 は腫瘍の成長を有意に抑制した。また、体重に対する影響は認められなかった。

The Cancer Genome Atlas (TCGA) のデータベースを用いてバイオインフォマティクス解析により、CTL1 発現と生存率との関係を調査した。CTL1 を高発現している膵臓がん患者は、予後が不良で生存率が悪いことが判明し ( $p=0.017$ )、CTL1 は膵臓がんの標的分子としての重要性が示唆される。

## 【学術論文】

### 原著

1. Saiki I, Yara M, Yamanaka T, Uchino H, Inazu M: Functional Expression of CholineTransporter-Like Protein 1 in LNCaP Prostate Cancer Cells: A Novel Molecular Target. *Biomol Ther* 28, 195-201, 2020 (IF=3.47)
2. 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*, 21, 777-785,

2020 (IF=2.1)

3. Hirai K, Watanabe S, Nishijima N, Shibata K, Hase A, Yamanaka T, Inazu M. Molecular and Functional Analysis of Choline Transporters and Antitumor Effects of Choline Transporter-Like Protein 1 Inhibitors in Human Pancreatic Cancer Cells. *Int J Mol Sci.* doi: 10.3390/ijms21155190. 2020 (IF=4.556)
4. Watanabe S, Nishijima N, Hirai K, Shibata K, Hase A, Yamanaka T, Inazu M. Anticancer Activity of Amb4269951, a Choline Transporter-Like Protein 1 Inhibitor, in Human Glioma Cells. *Pharmaceuticals* doi: 10.3390/ph13050104. 2020 (IF=4.286)

### **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=4.546) Review

### **【学術刊行物】**

#### **研究報告**

1. Inazu M, Hirai K, Watanabe S, Nishijima N, Shibata K, Hase A, Gido R, Yamanaka T. Development of new therapeutic drugs for pancreatic cancer targeting choline transporter-like protein 1 (CTL1/SLC44A1) *Annals of Oncology* 31 (suppl\_1), S10- S13. 10.1016/annonc/annonc85, 2020 (IF=18.274)
2. Inazu M, Watanabe S, Nishijima N, Hirai K, Hase A, Shibata K, Gido R, Yamanaka T. Development of new therapeutic drugs for glioma targeting choline transporter-like protein 1. *J. Pharmacol. Sci.*, 142 , suppl. 2020 (IF=2.835)

### **【学会および研究会発表】**

#### **国際学会**

1. Inazu M, Hirai K, Nishijima N, Shibata K, Watanabe S, Yamanaka T. Development of new therapeutic drugs for pancreatic cancer targeting choline transporter-like protein 1 (CTL1/SLC44A1). TAT2020-International Congress on Targeted Anticancer Therapies (2020.3.2-4) Paris, France. 誌上開催

### **【特許申請】**

1. 発明の名称: コリン取り込み抑制剤、細胞死誘導剤、抗がん剤、およびその用途  
出願 (取得) 人: 学校法人東京医科大学  
発明者: 稲津 正人  
特許 (出願) 番号: 特願 2020-053259  
国内外の別: 国内

### 【公的・準公的研究費の獲得】

1. 配分機関・研究種目名：AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム シーズ A  
獲得者名：稲津 正人（研究代表者）  
研究課題名：トランスポーターを標的とする抗がん剤の開発（A374TS）  
当該年度研究補助金：金額 2,750,000 円
2. 配分機関・研究種目名：東京医科大学学長裁量経費  
獲得者名：稲津 正人（研究代表者）  
研究課題名：医学部医学科の学生に対する教育・研究活動の活性化  
当該年度研究補助金：金額 1,000,000 円

### 【学生教育】

1. 稲津正人：東京医科大学・医学科2年、薬理学「麻酔薬/鎮静催眠薬」
2. 稲津正人：東京医科大学・医学科2年、薬理学「脂質異常症治療薬」
3. 稲津正人：東京医科大学・看護学科2年、臨床薬理学 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・大学院医学博士課程「知財マネジメントからの外部  
資金獲得」
6. 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」
7. 医学部医学科 4 年生、グループ別自主研究「がんおよびアルツハイマー病における  
コリントランスポーターの役割」神尾友規、藤井 拓、森田大雅、矢島啓太郎、山  
口智之の 5 名を受け入れて、研究指導を行った。

### 【学術関連広報活動およびその他】

1. 稲津正人：神経行動薬理若手研究者の集い 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】

講師	藤田 英俊
講師	荒谷 聡子
客員講師	石原 陽子
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。慢性炎症・線維化・エネルギー代謝と様々な機能を有し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阻害剤探索から、ある植物に含まれる成分にシノビオリン阻害活性があることを見出し、同植物抽出成分の効能の医科学的な検証および薬理活性の分子機序の解析を行っています。

## 【研究内容】

### 1. シノビオリン研究

世界のこれまで人類が経験したことのない超高齢化社会と飽食の時代を迎え、国民の大きな関心は健康的で活動的な生活です。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す。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の方が 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ます。一方、我々はロコモティブシンドロームの代表的疾患である関節リウマチの関節より E3 ユビキチン化酵素シノビオリンを発見し、同遺伝子が癌、肝硬変、さらに、肥満や糖尿病などのメタボリックシンドロームにも関与することを見出しています。本寄附講座はシノビオリンに着目して大学における先端科学のノウハウを活用し、国民へ科学的裏付けのあるサプリメントを提供するためのプラットフォームとなることを目指しています。



## 【学術論文】

### 原著

1. Fujita H, Aratani S, Nakajima T: Grap2 cyclin D interacting protein negatively regulates CREB-binding protein, inhibiting fibroblast-like synoviocyte growth. *Mol. Med. Rep.* 23(4):1, 2021 (IF=2.1)

## 【学会および研究会発表】

### 国内学会

1. 藤田 英俊：小胞体関連分解（ERAD）を基盤とした病態研究。Annual Meeting 2020 医学総合研究所研究発表会（2019.12.25）東京

## 【公的・準公的研究費の獲得】

1. 2020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：1,260,000 円

# 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等の開発を試みている。

ヒト骨髄由来 MSC を用いて、その培養上清中のサイトカインや増殖因子について 80 種類分子に対する抗体アレイを用いて定量し、培養上清中のエクソソーム中の miRNA についてもアレイを用いて網羅的に発現解析を行っている。また、大屋敷らは骨髄由来 MSC の培養上清が、複数のヒト腫瘍細胞株の増殖や血管新生を抑制することを見出した (Gladkova et al. *Human Cell*. 2020)。そこで、現在、抗体アレイの結果より発現量の高い分子から組換え蛋白質やその中和抗体を用いて検討し、腫瘍増殖抑制や血管新生阻害の作用機序の解明等を試みている。

## 【編集後記】

医学総合研究所が2010年に創立後、11年目を迎えた2020年は、東京オリンピックイヤーであるはずであったが、予期せぬ新型コロナウイルスの猛威により1年延期とされ、リモートが当たり前の生活様式に一変した。そんな中、やっと国内でもコロナワクチンの接種が始まり、米国mRNAワクチンの有効性や利点の実証されつつある一方、日本のワクチン開発やアジュバンド研究のあり方が露呈された形ともなっている。

本学では、前理事長の研究費や入試に関する不祥事により、ここ数年、逆風とその回復期を過ごしている。そんな中でも、医学総合研究所が、他の既存の部門やセンターをも統合し、付置研究所としての体勢を確立しつつあり、少しでも本学の研究活動に貢献しさらに発展し続けることを祈念しております。

善本 隆之

### 医総研年報 2020

発行：2021年4月

発行者：林 由起子

編集者：善本 隆之

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
- 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(代)：藤田 英俊
- 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

### <新宿キャンパス共同研究センター>

センター長：稲津 正人

### <低侵襲医療総合開発センター>

センター長：杉本 昌弘

### <分子標的探索センター>

センター長：宮澤 啓介

### 東京医科大学病院

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

- 分子細胞治療研究部門  
部門長：落谷 孝広

### <西新宿キャンパス共同研究センター>

センター長：佐藤 永一