

年 報

東京医科大学
医学総合研究所

2023

Annual Report 2023 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 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	9
2) 難病分子制御学部門	20
◆未来医療研究センター	
1) 分子細胞治療研究部門	28
2) 実験病理学部門	45
3) 分子薬理学部門	50

II. 共同利用研究部門

◆低侵襲医療開発総合センター	53
◆西新宿キャンパス共同研究センター	57
◆新宿キャンパス共同研究センター	60
◆疾患モデル研究センター	64
◆分子標的探索センター	67

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は、本学における医学研究の推進と高度化を目指して 2010 年に設立されましたが、今日までその設立趣旨に沿って大変素晴らしい業績をあげられ、本学の評価の向上に多大な貢献を果たされましたことを、学校法人を代表して深甚の感謝を申し上げます。

そもそも東京医科大学は 100 年を超す歴史と伝統を有し、恵まれた環境にあるとともに優れた人材を擁する極めて優秀な大学です。高等教育における国際的な評価である「THE 世界大学ランキング 2024」でも、国内の私立大学では、本学が単科大学であるにもかかわらず第 3 位にランクされ、極めて高い評価を受けています。その中で、研究面において論文引用数で高い業績をあげられておられる医学総合研究所の果たされた功績が極めて大きく貢献していると存じます。このように、医学総合研究所は、先端的な医学研究を推進して実績をあげられるとともに、共同研究部門を中心に本学全体の医学研究をハード、ソフト面からご支援いただいておりますことを、改めて感謝申し上げますところでは。

平成の終わりに明らかとなった入試に関する不適切事案で、厳しい処分を受けましたが、大学運営の透明化とガバナンスとコンプライアンスを強化した体制の確立が高く評価され、全ての処分が回復し、信頼を取り戻すことができました。これを機に、東京医科大学のさらなる発展の第一歩として、大学の 4 キャンパスの施設整備と再開発を実施し、特に教育、研究環境を充実するために、西新宿キャンパス及び新宿キャンパスの再開発を行って、新たに整備された広大なオープンラボを開設し、優秀な研究者を招聘することにより、本学の臨床医学、基礎医学に関する研究力のさらなる向上を目指しているところです。この構想にも、医学総合研究所のご尽力を大いに期待申し上げます次第です。

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

この度、東京医科大学医学総合研究所 2023 年の年報が出来上がり、皆様のお手元にお届けできますこと、大変嬉しく思います。

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、さらに充実した研究組織となるべく 2010 年 1 月に設立されました。医学総合研究所の活動は、東京医科大学の研究活動全般をサポートし、底上げする「共同利用研究部門」と基礎医学研究を強力に推進する「研究部門」とに大きく分けられます。



共同利用研究部門は東京医科大学全体の研究活性化のために、基盤整備を着実に進めてきております。2019 年、共同研究利用部門に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 2021 年 4 月からは疾患モデル研究センターを共同研究利用部門内の組織として改変し、学内の共同研究推進の基盤ができあがりました。研究部門では、基礎研究領域として免疫制御研究部門と難病分子制御学部門があり、未来医療研究センターには分子細胞治療研究部門、分子薬理学部門に加え、2022 年 4 月より中村卓郎特任教授をお迎えし、実験病理学部門が開設され、ますます強力な研究推進体制となり、我が国の医学研究を牽引するような研究所として発展を続けております。その成果として、今年も多くの最先端の研究が活発に行われ、世界に誇れる大変素晴らしい論文が多数発表されました。またその研究成果を学内で共有し、さらなる共同研究の発展につなげるために、2024 年 1 月 31 日に、研究報告会を対面にて開催し、大学院生や若手研究者も含め、学内の多くの皆様にご参加いただくことができました。

今後も医学総合研究所は東京医科大学の研究を支え、牽引し、大きく飛躍させる組織として、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
所長 黒田 雅彦

東京医科大学の医学総合研究所は、本学の研究力の向上のため 2010 年 1 月に設立されました。その後、医学総合研究所は付置研究所の組織となり、現在は、橋渡し研究を強力に推進する研究部門と、研究活動を全学的にサポートする共同利用研究部門が設置されています。特に共同利用研究部門は、2019 年に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、現在は、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、疾患モデル研究センターの運営管理を医学総合研究所が行っています。また、研究部門は、免疫制御、難病分子制御という 2 つの研究室、さらに未来医療研究センター内に 3 つの研究部門が設置され活動を行っています。



さて、東京医科大学の使命は、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、社会に貢献することであります。その中で医学総合研究所は「研究」において極めて重要な役割を担うものと考えます。現在の日本における大学を取り巻く環境は大変厳しいものがありますが、やはり「研究」は大学の評価において一番重要な柱になります。今年本学は、Times Higher Education (THE) ランキングにおいて、国内全私立大学の中で 3 位に評価されました。これは、本学の教育に対する評価でもありますが、医学総合研究所も、研究費の獲得や high impact journal の発表などで、大きく貢献したものと考えています。今後も、医学総合研究所は、研究力の向上と、大学全体の研究支援を行い、さらなる高みを目指して活動していきたいと考えています。引き続き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

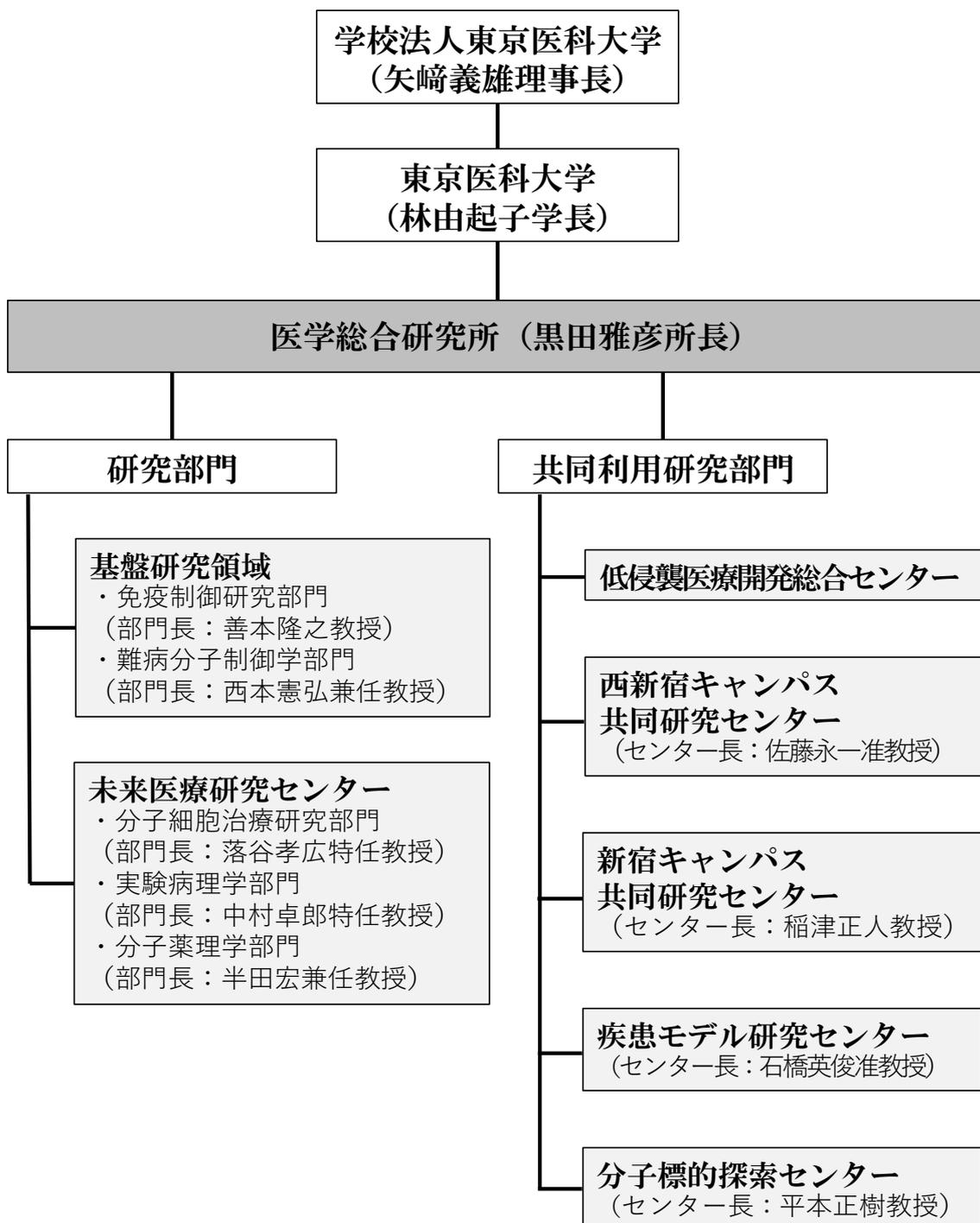
所長	主任教授	黒田 雅彦
【研究部門】		
◆基盤研究領域		
免疫制御研究部門	教授（部門長） 講師 特任助教 兼任助教	善本 隆之 溝口 出 片平 泰弘 長谷川 英哲
難病分子制御学部門	兼任教授（部門長） 兼任講師	西本 憲弘 村上 美帆
◆未来医療研究センター		
分子細胞治療研究部門	特任教授（部門長） 講師（特任） 助教（特任） 兼任助教 兼任助教 兼任助教 兼任助教 兼任助教	落谷 孝広 吉岡 祐亮 Marta Prieto Vila 安部 麻紀 田村 貴明 岡村 昭彦 高橋 一輝 今村 朋美
実験病理学部門	特任教授（部門長） 講師（特任）	中村 卓郎 角南 義孝
分子薬理学部門	兼任教授（部門長）	半田 宏

【共同利用研究部門】

◆低侵襲医療総合開発センター	兼任教授	杉本 昌弘
◆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） 兼任講師	稲津 正人 吉濱 勲
◆疾患モデル研究センター	准教授（センター長） 兼任講師	石橋 英俊 須藤 カツ子
◆分子標的探索センター	教授（センター長） 准教授	平本 正樹 高野 直治

※職名・所属部署等は2023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) 医学総合研究所 研究発表会 Annual Meeting 2023

演題 1 : 「西新宿共同研究センター利用実績報告」

佐藤 永一 (西新宿キャンパス共同研究センター 准教授)

演題 2 : 「新宿キャンパス共同研究センターの利用実績報告」

稲津 正人 (新宿キャンパス共同研究センター 教授)

演題 3 : 「(大学)疾患モデル研究センターの利用実績報告」

石橋 英俊 (疾患モデル研究センター 准教授)

演題 4 : 「アジスロマイシンによるオートファジー阻害機構の解明」

高野 直治 (分子標的探索センター 准教授)

演題 5 : 「化学物質が誘発する自己免疫性白斑症の発症機序とその予測」

善本 隆之 (免疫制御研究部門 教授)

演題 6 : 「IL-6 : From Bedside to Bench」

西本 憲弘 (難病分子制御学部門 兼任教授)

演題 7 : 「NASH に対する新規治療法の開発」

落谷 孝広 (未来医療研究センター[分子細胞治療研究部門] 特任教授)

演題 8 : 「骨軟部肉腫における融合遺伝子とエンハンサーリモデリング」

中村 卓郎 (未来医療研究センター[実験病理学部門] 特任教授)

演題 9 : 「ターゲット同定に基づく関節リウマチ治療薬ブシラミンの作用機構の解析」

半田 宏 (未来医療研究センター[分子薬理学部門] 兼任教授)

日時 : 2023 年 1 月 31 日 (水) 午後 4 時 45 分～午後 6 時 45 分

場所 : 東京医科大学病院 教育研究棟 (自主自学館) 3 階 大教室

Annual Meeting 2023

医学総合研究所研究発表会

2024年1月31日（水）16:45-18:45

会場 東京医科大学病院 教育棟研究棟（自主自学館）3階 大教室

PROGRAM 司会・進行 所長 黒田 雅彦

開会挨拶: 学長 林 由起子

1. 西新宿共同研究センター利用実績報告

西新宿キャンパス共同研究センター・准教授 佐藤 永一

2. 新宿キャンパス共同研究センターの利用実績報告

新宿キャンパス共同研究センター・教授 稲津 正人

3. (大学)疾患モデル研究センターの利用実績報告

疾患モデル研究センター・准教授 石橋 英俊

4. アジスロマイシンによるオートファジー阻害機構の解明

分子標的探索センター・准教授 高野 直治

5. 化学物質が誘発する自己免疫性白斑症の発症機序とその予測

免疫制御研究部門・教授 善本 隆之

6. IL-6: From Bedside to Bench

難病分子制御学部門・兼任教授 西本 憲弘

7. NASHに対する新規治療法の開発

未来医療研究センター(分子細胞治療研究部門)・特任教授 落谷 孝広

8. 骨軟部肉腫における融合遺伝子とエンハンサーリモデリング

未来医療研究センター(実験病理学部門)・特任教授 中村 卓郎

9. ターゲット同定に基づく関節リウマチ治療薬ブシラミンの

作用機構の解析

未来医療研究センター(分子薬理学部門)・兼任教授 半田 宏

閉会挨拶: 所長 黒田 雅彦

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

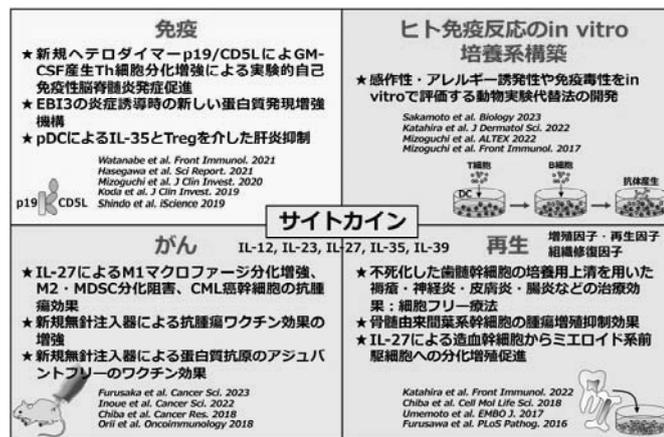
免疫制御研究部門 (Department of Immunoregulation)

【研究スタッフ】

教授（部門長）	善本 隆之
講師	溝口 出
特任助教	片平 泰弘
兼任助教	長谷川英哲
兼任助手	宮川 聡美
大学院生	渡邊 有麻（博士課程1年生）
大学院生	関根 碧水（修士課程2年生）
大学院生	山岸 美宇（修士課程1年生）
大学院生	園田 寿希心（修士課程1年生）
卒業研究生	山口 夏輝（東京薬科大学4年生）
卒業研究生	堀尾 江里（東京薬科大学4年生）
客員教授	小山 義之（小原病院研究所）
客員准教授	大脇 敏之（PuREC 株式会社）
客員講師	伊藤 智子（小原病院研究所）
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	井上 慎也（株式会社Cysay）
客員研究員	中村 賢一（東亜合成株式会社）
客員研究員	大内 彩歌（東亜合成株式会社）
客員研究員	穴水 弘光（株式会社CD34-cell）
客員研究員	大日向 玲紀（東京都立大久保病院）
客員研究員	石尾 徹（細胞アカデミー協会）

【研究概要】

サイトカインは、リンパ球やマクロファージ、樹状細胞などの免疫担当細胞のみならず間葉系幹細胞 (MSC) など多種多様な細胞から産生され、微量で強力な生理活性を示す蛋白質で、生体内で細胞間の情報伝達を担っている。それ故、サイトカインが治療の手段や標的になっている。2021 年の世界で最も売れた医薬品のトップ 20 には、1 位の TNF- α を始め、IL-12/IL-23 と IL-4/IL-13 受容体、IL-17A に対する抗体医薬が入っている。本研究室では、このようなサイトカインの Biology に関する基礎的研究のみならず、免疫、がん、再生医療への治療応用の検討を行っている (上図)。



【研究内容】

1. 免疫関連

IL-6/IL-12 サイトカインファミリーは、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るヘテロダイマーで、さらに、そのサブユニットが共有されているという特徴を有している。最近、我々は、IL-23 のサブユニットの1つ p19 が、CD4⁺T 細胞から分泌され脂肪代謝を調節し、病原性 Th17 分化に重要な転写 ROR γ 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) と会合し、新規のサイトカイン様のヘテロダイマーを形成することを見出した (Hasegawa et al. *Sci Rep.* 2021)。現在、さらに、CD5L の変異体を作製し会合部位を同定し、蛋白質の立体構造解析や、もう1つのレセプターの同定、他の産生細胞の解析などを行っている。

近年、p38 MAP キナーゼの阻害が、乾癬発症を抑制することが明らかになってきているが、その上流のストレス応答 MAP キナーゼ Apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1) は、TNF- α や活性酸素、Ca²⁺などで活性化され、角化細胞の分化を誘導する。そこで、ASK1 欠損マウスを用いてイミキモド (IMQ) 誘導性乾癬モデルへの感受性を検討したところ、p38 の関与とは反対に、ASK1 はむしろ乾癬発症を抑制した。その作用機序として、ASK1 が CD4⁺T 細胞の Th17/22 分化や角化細胞の分化に重要な芳香族炭化水素受容体 (AhR) と会合し、その発現を抑制していることを見出し、検討を続けている。

2. がん関連

今日、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対するワクチンとして、mRNA ワクチンの有効性が世界で実証されている。その投与方法は、有針注射器による筋肉注射であるが、最近、皮膚には常在性の樹状細胞 (DC) が多数存在し、皮内注射の方が、ワ

クチン誘導の効率が良いことや、さらに、有針注射器に比べ、無針注入器は、発現効率や安全性の面でメリットが大きいことが明らかになってきた (Sonoda et al. *Int J Mol Sci.* 2023)。最近、火薬の燃焼エネルギーで駆動する新規の無針注入器 (PJI) を用いて、抗原としてニワトリ卵白由来アルブミン (OVA) の発現ベクターDNA (pOVA) の皮内投与により、有針注射器に比べ高い蛋白質発現を誘導し、抗原特異的な IgG 抗体産生の増強のみならず、強力な細胞傷害性リンパ球の誘導などの細胞性免疫の増強を誘導することを見出した (Inoue et al. *Cancer Sci.* 2023)。マウスリンパ腫瘍 EL-4 細胞株に OVA を強制発現する EG.7-OVA 腫瘍を用いて、抗原特異的な抗腫瘍活性の誘導能力について検討を行った。その結果、PJI を用いて pOVA を皮内投与した後に EG.7-OVA 腫瘍を植えると、CD8⁺T 細胞依存的に抗腫瘍の予防効果を示し、腫瘍を植えてから PJI を用いて pOVA を皮内投与すると、腫瘍の増大が抑制され抗腫瘍の治療効果を示すことが明らかになった。その作用機序としては、PJI を用いた皮内投与により、流速の早い溶液の投与によりシェアストレス (ずり応力) が生じ、皮膚の常在性の樹状細胞への DNA の取り込みが増し、細胞性免疫が増強されたと考えている。さらに、この PJI を用いてアジュバントを加えずに蛋白質投与のみでも、抗原特異的細胞性免疫を増強することも見出し、アジュバントフリーのワクチン療法として、さらに、検討を続けている。

MSC は、他家骨髄由来 MSC を用いた移植片対宿主病 (GVHD) に対する細胞移植が再生医療等製品として認可されているが、他家幹細胞移植の倫理面や臨床応用の利便性、免疫拒絶、腫瘍形成促進作用などが懸念されている。MSC の治療効果は、主に分泌される液性因子のパラクリン効果によることから、MSC の細胞培養上清 (Conditioned Medium: CM) の投与が、細胞フリー療法として、倫理や免疫拒絶の心配がなく注目されている。ところが、その MSC-CM の腫瘍形成への影響やその作用機序は不明のままである。ヒト骨髄 MSC より CM を調製し、複数のヒトおよびマウス扁平上皮癌 SSCVII 細胞の *in vitro* 培養系、さらには、SSCVII 細胞を同系 C3H/He マウスに植えた *in vivo* での腫瘍増殖への影響を調べると、ヒト骨髄 MSC-CM は、*in vitro* および *in vivo* において腫瘍増殖を抑制したのみならず、血管新生も阻害した (Furusaka et al. *Cancer Sci.* 2023)。次に、その CM 中のサイトカインを抗体アレイを用いて解析したところ、Insulin-like growth factor binding protein (IGFBP) -3,4,6 が多く含まれており、これらの IGFBP の組換え蛋白質および中和抗体を用いた検討より、これらの内、IGFBP-4 が腫瘍増殖の抑制のみならず、血管新生の抑制にも関与していることを明らかにした。以上の結果は、MSC の細胞療法に比べて、MSC-CM を用いた細胞フリー療法は、より安全性が高いと期待される。

3. 再生医療関連

ヒト乳歯由来の歯髄幹細胞 (SHED) に不死化遺伝子を導入して不死化した細胞株を作製し、その培養上清 (SHED-CM) を用いて、種々の疾患モデルへの治療効果を検討している。株化細胞を作る利点は、増殖能が高く無限に増殖し、安定的にその培養上清

に高濃度のサイトカインを産生できる点である。そこで、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検討した。その結果、SHED-CMの皮内への頻回投与は、褥瘡の潰瘍形成に対して予防効果と治療効果を示すことがわかった (Katahira et al. *Front Immunol.* 2023)。その作用機序としては、SHED-CMによる血管新生の促進と活性酸素種の産生抑制が関与し、それには、SHED-CM中のHGFやVEGFが重要であることが、それぞれの抗体を用いた検討より明らかになった。さらに、歯髄は神経堤由来のためSHED-CMが、末梢神経障害の治療に有効ではないかと考え、実験的自己免疫性神経炎や抗がん剤の1つであるパクリタキセルで誘発される化学療法誘発性末梢神経障害などの疾患モデルマウスを用いて、それぞれの末梢神経障害での治療効果とその作用機序について検討を行っている。

4. ヒト免疫反応を *in vitro* で再現する細胞共培養系の開発関連

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、アレルギーや自己免疫、炎症性疾患誘発性や感作性など、医薬品等の安全性評価に関する動物実験代替法の開発が産業界のみならず社会的にも必要とされている。特に、接触過敏症などの皮膚アレルギーの場合は、手袋を装着すればかなり改善されるが、職業性喘息などの呼吸器アレルギーの場合は、防毒マスクや全身を覆うスーツの装着が必要とされるため、現実的には、その仕事から遠ざける対応がとられている (Sakamoto et al. *Biology* 2023)。さらに、呼吸器アレルギーのI型アレルギーでは、最悪の場合アナフィラキシーショックにより致死的になる場合もあるため、皮膚感作性と呼吸器感作性を識別する動物実験代替法の開発は急務とされている。我々は、両者の違いは、皮膚アレルギーは、Th1やTh2、Th17、CD8⁺T細胞でも誘導されるが、呼吸器アレルギーは、Th2細胞でのみ誘導される点を注目し、Th2反応の誘導を指標に評価する系を構築すれば、呼吸器感作性を識別できると考え検討を行ってきた。その結果、3次元のDC共培養系とそこへT細胞も加えた2ステップDC/T細胞共培養系を開発し、前者の場合は、DCでのTh2分化誘導に重要なOX40LのmRNA発現増強 (Mizoguchi et al. *Front Immunol.* 2017) で、後者の場合は、T細胞でのIL-4のmRNA発現増強 (Mizoguchi et al. *ALTEX* 2023) を指標に、両者の識別が可能であること明らかにしてきた。さらに、汎用性を改善するために、末梢血由来単球にc-MYCとBMI1、BCL-2遺伝子を導入した単球細胞株CD14-MLと、その株化単球細胞にアロジェニックなTh2細胞を作製し用いている。最終的には、世界で共通の試験法としてOECDのテストガイドラインに採択されることを目指して、検討を進めている。

【学術論文】

原著

1. Tanabe I*, Yoshida K*, Ishikawa S*, Ishimori K*, Hashizume T*, Yoshimoto T, Ashikaga T*: Development of an in vitro sensitization test using a coculture system of human bronchial epithelium. *Altern Lab Anim.* 51(6): 387-400, 2023 (IF=2.7)
2. Yoneto T, Hasumi K*, Takahashi N*, Seki N*, Takeda Y*, Yoshimoto T: Long-lasting complete remission in a patient with systemic metastases of recurrent breast cancer treated with CDK4/6 inhibitors: a case report. *J Med Case Rep.* 17(1): 190, 2023 (IF=1.0)
3. Furusaka Y, Inoue S, Mizoguchi I, Hasegawa H, Katahira Y, Watanabe A, Sakamoto E, Sekine A, Miyakawa S, Umezu T, Owaki T, Yoneto T, Yoshimoto T: Potent antitumor effects of the conditioned medium of bone marrow-derived mesenchymal stem cells via IGFBP-4. *Cancer Sci.* 114(6): 2499-2514, 2023 (IF=5.7)
4. Katahira Y, Murakami F, Inoue S, Miyakawa S, Sakamoto E, Furusaka Y, Watanabe A, Sekine A, Kuroda M, Hasegawa H, Mizoguchi I, Yoshimoto T: Protective effects of conditioned media of immortalized stem cells from human exfoliated deciduous teeth on pressure ulcer formation. *Front Immunol.* 13: 1010700, 2023 (IF=7.3)
5. Inoue S, Mizoguchi I, Sonoda J, Sakamoto E, Katahira Y, Hasegawa H, Watanabe A, Furusaka Y, Xu M, Yoneto T, Sakaguchi N*, Terai K*, Yamashita K*, Yoshimoto T: Induction of potent antitumor immunity by intradermal DNA injection using a novel needle-free pyro-drive jet injector. *Cancer Sci.* 114(1): 34-47, 2023 (IF=5.7)
6. Mizoguchi I, Katahira Y, Inoue S, Sakamoto E, Watanabe A, Furusaka Y, Irie A*, Senju S*, Nishimura Y*, Mizukami S*, Hirayama K*, Nakamura S*, Eto K*, Hasegawa H, Yoshimoto T: A novel coculture system for assessing respiratory sensitizing potential by IL-4 in T cells. *ALTEX.* 40(2): 204-216, 2023 (IF=5.6)

総説

1. Sonoda J, Mizoguchi I, Inoue S, Watanabe A, Sekine A, Yamagishi M, Miyakawa S, Yamaguchi N, Horio E, Katahira Y, Hasegawa H, Hasegawa T, Yamashita K*, Yoshimoto T: A promising needle-free pyro-drive jet injector for augmentation of immunity by intradermal injection as a physical adjuvant. *Int J Mol Sci.* 24(10): 9094, 2023 (IF=5.6)
2. Sakamoto E, Katahira Y, Watanabe A, Furusaka Y, Sekine A, Yamagishi M, Sonoda J, Miyakawa S, Inoue S, Hasegawa H, Yo K*, Yamaji F*, Toyoda T*, Mizoguchi I, Yoshimoto T: Chemical- and Drug-Induced Allergic, Inflammatory, and Autoimmune Diseases via Haptenation. *Biology (Basel).* 12(1):123, 2023 (IF=4.2)

【学会および研究会発表】

国内学会

1. 善本隆之：新規無針注射器を用いた DNA の皮内投与による抗腫瘍細胞性免疫の増強。Annual Meeting 2022 医学総合研究所 研究発表 (2023.1.26) オンライン
2. Inoue S, Sekine A, Katahira Y, Yamagishi M, Sonoda J, Watanabe A, Miyakawa S, Hasegawa H, Mizoguchi I, Yoshimoto T: Conditioned medium of immortalized stem cells from human exfoliated deciduous teeth inhibit melanogenesis by suppressing Wnt signaling via Wnt5a. JSICR/MMCB 2023 Joint Symposium (2023.5.25-26) 和歌山
3. 伊藤智子、小山義之、善本隆之：新規生体組織接着性水和ゲルの開発と医療用基材への応用。第 191 回東京医科大学医学会総会 (2023.6.17) オンライン
4. 伊藤智子、中村賢一、大内彩歌、片平泰弘、長谷川英哲、溝口 出、善本隆之、小山義之：ポリアクリル酸／ポリビニルピロリドンからなる自己調製型生体組織接着性タンパク徐放材の創傷被覆材への応用と治癒促進効果。第 39 回日本 DDS 学会学術集会 (2023.7.27-28) 千葉
5. 小山義之、溝口 出、善本隆之、伊藤智子：インターフェロン誘導機能を持つアデノウイルス由来の小分子核酸「VA-RNA」の細胞外小胞によるデリバリーとその抗腫瘍効果。第 39 回日本 DDS 学会学術集会 (2023.7.27-28) 千葉
6. 長谷川英哲、渡邊有麻、溝口 出、片平泰弘、関根碧水、山岸美宇、園田寿希心、宮川聡美、前田龍郎、原田和俊、大久保ゆかり、善本隆之：イミキモド誘導性乾癬モデルにおけるストレス応答性 MAP キナーゼ ASK1 の役割とその作用機序。第 38 回日本乾癬学会総会・学術大会 (2023.8.25-26) 東京
7. Sonoda J, Mizoguchi I, Katahira Y, Hasegawa H, Yamashita K, Yoshimoto T: Induction of CD8⁺ T cell-mediated antitumor immunity by intradermal protein injection with a new pyroderive jet injector. 第 82 回日本癌学会学術総会 (2023.9.21-23) 横浜
8. 伊藤智子、中村賢一、大内彩歌、片平泰弘、長谷川英哲、溝口 出、善本隆之、小山義之：生体組織接着性ポリアクリル酸／ポリビニルピロリドン複合体の形成挙動とその臨床応用。第 45 回日本バイオマテリアル学会 (2023.11.6-7) 横浜
9. 関根碧水、園田寿希心、山岸美宇、渡邊有麻、長谷川英哲、片平泰弘、溝口 出、善本隆之：不死化ヒト脱落乳歯歯髄幹細胞の培養上清による Wnt シグナル伝達の抑制を介したメラニン生成の阻害。第 192 回東京医科大学医学会総会 (2023.11.4) オンライン
10. 善本隆之：UPA の生物学的機能解析と治療応用の可能性。第 3 回国際集学的治療学会学術大会 共同開催 第 10 回日本臍帯プラセンタ学会学術大会 (2023.11.12) 京都
11. 溝口 出、片平泰弘、長谷川英哲、渡邊有麻、関根碧水、園田寿樹心、山岸美宇、善本隆之：呼吸器と皮膚感作性物質の識別を可能にする Th2 細胞株を応用した改良版 2 ステップ DC/T 共培養系の開発。第 36 回日本動物実験代替法学会 (2023.11.27-29) 千葉

【特許申請】

1. 発明の名称：不死化間葉系幹細胞の上清を含む末梢神経障害治療用医薬組成物、及びその組成物を有効成分とする医薬製剤
出願（取得）人：株式会社 Cysay、学校法人 東京医科大学
発明者：善本隆之、長谷川英哲、溝口出、山下靖弘
特許（出願）番号：PCT/JP2023/007619
国内外の別：国際
出願日：2023年3月1日

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 令和5年度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：善本隆之（分担）
研究課題名：ナノマテリアルを含む化学物質の短期吸入曝露等による免疫毒性評価手法開発のため研究（事業番号：23KD1001）（研究代表者：足利太可雄）
当該年度研究補助金：金額 4,000,000 円
2. 令和5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）
研究課題名：新規無針注入器によるDNA・蛋白質の皮内投与によるワクチン効果と遺伝子治療増強機構（事業番号：22K12772）（研究代表者：善本隆之）
当該年度研究補助金：金額 1,000,000 円
3. 令和5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）
研究課題名：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：金額 100,000 円
4. 令和5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）
研究課題名：安全性の高い間葉系幹細胞の細胞フリー療法の開発：培養上清の抗腫瘍効果（事業番号：22K08722）（研究代表者：米戸敏彦）
当該年度研究補助金：金額 100,000 円
5. 令和5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）
研究課題名：不死化したヒト乳歯歯髄幹細胞の培養上清の基礎的解析と褥瘡マウスモデルの治療効果（事業番号：21K09779）（研究代表者：村上史浩）
当該年度研究補助金：金額 100,000 円
6. 令和5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）

- 研究課題名：ヒト樹状細胞前駆細胞株と T 細胞クローンを用いた新規アレルギー感作性評価法の開発（事業番号：21K12256）（研究代表者：溝口出）
当該年度研究補助金：金額 100,000 円
7. 令和 5 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）
研究課題名：脳卒中・脊髄損傷の後遺障害のリハビリテーション治療への漢方薬の応用（事業番号：21K11227）（研究代表者：徐明利）
当該年度研究補助金：金額 50,000 円
8. 令和 5 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）
研究課題名：不死化したヒト脱落乳歯歯髄幹細胞の培養上清による実験的自己免疫性神経炎の治療効果（事業番号：22K07504）（研究代表者：宮川聡美）
当該年度研究補助金：金額 100,000 円
9. 令和 5 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）
研究課題名：ヒト乳歯歯髄幹細胞培養上清によるメラニン生成の抑制効果とその作用機序解明（事業番号：23K09087）（研究代表者：井上慎也）
当該年度研究補助金：金額 100,000 円
10. 令和 5 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）
研究課題名：ヒト樹状細胞前駆細胞株と T 細胞クローンを用いた新規アレルギー感作性評価法の開発（事業番号：21K12256）（研究代表者：溝口出）
当該年度研究補助金：金額 1,000,000 円
11. 令和 5 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）
研究課題名：新規無針注入器による DNA・蛋白質の皮内投与によるワクチン効果と遺伝子治療増強機構（事業番号：22K12772）（研究代表者：善本隆之）
当該年度研究補助金：金額 100,000 円
12. 令和 5 年度文部科学省科研費助成事業 若手研究
獲得者名：片平泰弘（代表）
研究課題名：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：22K15696）（研究代表者：片平泰弘）
当該年度研究補助金：金額 1,100,000 円
13. 令和 5 年度文部科学省科研費助成事業 若手研究
獲得者名：長谷川英哲（代表）
研究課題名：イミキモド誘導性乾癬モデルにおけるストレス応答 MAP キナーゼ ASK1 の作用機序（事業番号：22K16291）（研究代表者：長谷川英哲）

- 当該年度研究補助金：金額 1,200,000 円
14. 令和 5 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)
研究課題名：脳卒中・脊髄損傷の後遺障害のリハビリテーション治療への漢方薬の応用 (事業番号：21K11227) (研究代表者：徐明利)
当該年度研究補助金：金額 550,000 円
 15. 令和 5 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)
研究課題名：安全性の高い間葉系幹細胞の細胞フリー療法の開発：培養上清の抗腫瘍効果 (事業番号：22K08722) (研究代表者：米戸敏彦)
当該年度研究補助金：金額 1,000,000 円
 16. 令和 5 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：村上史浩 (代表)
研究課題名：不死化したヒト乳歯歯髄幹細胞の培養上清の基礎的解析と褥瘡マウスモデルの治療効果 (事業番号：21K09779) (研究代表者：村上史浩)
当該年度研究補助金：金額 1,000,000 円
 17. 令和 5 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：宮川聡美 (代表)
研究課題名：不死化したヒト脱落乳歯歯髄幹細胞の培養上清による実験的自己免疫性神経炎の治療効果 (事業番号：22K07504) (研究代表者：宮川聡美)
当該年度研究補助金：金額 1,000,000 円
 18. 令和 5 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：井上慎也 (代表)
研究課題名：ヒト乳歯歯髄幹細胞培養上清によるメラニン生成の抑制効果とその作用機序解明 (事業番号：23K09087) (研究代表者：井上慎也)
当該年度研究補助金：金額 1,000,000 円
 19. 株式会社 Cysay 共同研究
獲得者名：善本隆之 (代表)
研究課題名：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：金額 10,000,000 円
 20. 株式会社 Cysay 共同研究
獲得者名：善本隆之 (代表)
研究課題名：不死化歯髄由来幹細胞培養上清の治療応用研究 (研究代表者：善本隆之)
当該年度研究補助金：金額 9,600,000 円
 21. ポーラ化成工業 共同研究
獲得者名：善本隆之 (代表)

研究課題名：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：金額 1,000,000 円

22. 株式会社ダイセル 共同研究

獲得者名：善本隆之（代表）

研究課題名：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：金額 2,750,000 円

23. 有限会社河内菌本舗 共同研究

獲得者名：善本隆之（代表）

研究課題名：ヒトに対する茶麴内有益成分の同定および疾患治療に対する効果の検証（研究代表者：善本隆之）

当該年度研究補助金：金額 1,000,000 円

24. 株式会社 CD34-cell 共同研究

獲得者名：善本隆之（代表）

研究課題名：臍帯由来間葉系幹細胞およびその培養上清に関する基礎的研究（研究代表者：善本隆之）

当該年度研究補助金：金額 1,000,000 円

25. 一般財団法人 世界健康長寿学会 共同研究

獲得者名：善本隆之（代表）

研究課題名：幹細胞培養上清およびエクソソームによる治療応用を目指した研究（研究代表者：善本隆之）

当該年度研究補助金：金額 4,000,000 円

26. 東亜合成株式会社 共同研究

獲得者名：善本隆之（代表）

研究課題名：治癒促進素材に関する開発協力（研究代表者：善本隆之）

当該年度研究補助金：金額 1,000,000 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」2023年5月1日
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」2023年4月11日
「感染症の分子病態」2023年4月25日
「アレルギー性疾患の分子病態」2023年5月23日

【セミナー】

1. 一般社団法人 国際再生医療リテラシー教育学会 準備室勉強会
演題：第1回「再生と再生医療：病気治療と美容、アンチエイジング」2023年3月21日
第2回「幹細胞：iPS細胞」2023年4月18日
第3回「体を構成する分子」2023年5月16日
第4回「間葉系幹細胞の細胞移入療法」2023年6月20日
第5回「間葉系幹細胞の細胞フリー療法」2023年7月18日
第6回「免疫反応：自家移植と同種他家移植」2023年8月22日
第7回「サイトカイン」2023年9月19日
第8回「細胞外小胞体：エクソソーム」2023年10月17日
第9回「美白とアンチエイジング」2023年11月21日
講師：善本隆之
場所：国際文化会館
2. CPHI Japan 2023 Seminar
演題：「不死化ヒト乳歯由来歯髄幹細胞の培養上清の治療応用の可能性」
講師：善本隆之
日時：2023年4月20日
場所：東京ビッグサイト

【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：東京薬科大学客員教授
9. 片平泰弘：東京医科大学 佐々記念賞受賞

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

【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ていません。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 (RA) 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いきます。私達は、RA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、「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 (RA) 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、根治療法に至るには、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、RA 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、RA 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、RA 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、RA 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、マイクロアレイを用いて、患者と健常人の各分化段階の RNA の発現量を網羅的に比較・解析しています。更には、iPS 細胞の全ゲノムシーケンス解析をし、この研究で明らかになった分化異常が、どのような遺伝的な要因に由来するかを検討中です。iPS 細胞から分化させた単球系細胞を用いた破骨細胞への分化実験系では、RA 患者由来の iPS 細胞から単球系細胞への分化過程で、CD14⁺細胞における、破骨細胞への分化に必要な M-CSF の受容体の発現が、健常人由来の細胞より増加していました。そして、RA 由来 iPS 細胞から分化させた単球細胞は、健常人由来の細胞に比べ、破骨細胞へ分化しやすいことを見出しました。

また、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。IL-6 は、RA 患者の iPS 細胞から単球系細胞への分化過程で産生されるのみならず、破骨細胞への分化過程でも産生されることがわかりました。また、IL-6 が、破骨前駆細胞の細胞融合または巨大化を促進することを見出しましたが、一方で、sIL-6 受容体は、IL-6 依存性破骨前駆細胞の巨大化を阻害することもわかりました。IL-6 は、破骨細胞の分化を促進するという報告と阻害するという報告がありますが、前述のメカニズムが、この相反する結果の要因の可能性にあります。

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、RA 患者の骨髄において、TNF と IFN- γ のネットワークの活性化が生じていることを明らかにするとともに、FACS により、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。このことが、前述した「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」の研究に繋がっています。

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

RA 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)。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)」研究グループの一員として実臨床における薬剤減量方法の検討を行いました。(Rheumatology(Oxford) 2022.61:4273)

4. 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(PsA)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 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て、RA ならびに健康人と比較することで、PsA の病態を明らかにすることを目的としております。PsA と RA では、CD3+T 細胞や CD4+T 細胞の割合や活性化マーカーである CD25 の発現に違いがあることを見出しました。また、PsA 患者の TNF 阻害薬治療前と後のサイトカ

インとリンパ球サブセットを経時的にモニターリングしたところ、PsA の病態に関わっている IL-17 や IL-12/23 の血中濃度の変化は見られず、PsA 患者における IL-17 や IL-12/23 産生には、TNF は関与していない可能性があります。

【著書】

1. 西本憲弘：IL-6 とトシリズマブ（TCZ）の開発の歴史, 小児リウマチ疾患 トシリズマブ治療の理論と実際。メディカルレビュー社、21-31、2023 年 3 月
2. 西本憲弘：成人スチル病診療ガイドライン 2017 年版.[2023 年 Update]。株式会社診断と治療社、76-93、2023 年 4 月

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Murakami M, Nishimoto N: Accelerated monocyte differentiation and high expression of macrophage colony-stimulating factor receptor in the monocytes may be involved in accelerated osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. EULAR 2023. Milano. Italy.2023.6.1-3
2. Miyamae T*, Kawabe T*, Nishimura K*, Hattori S*, Imagawa T*, Ishii T*, Ito S*, Iwata N*, Kamata Y*, Kamiyama Y*, Mizuta M*, Mori M*, Murase A*, Nakagishi Y*, Nakano T*, Nakayamada S*, Nozawa T*, Ohya T*, Okamoto N*, Sato K*, Sugita Y*, Takei S*, Tanaka S*, Tanaka Y*, Tomiita M*, Umebayashi H*, Yamasaki Y*, Nishimoto N, Yokota S*: Long-term prognostic follow-up of patients with refractory systemic juvenile idiopathic arthritis after the clinical trial of tocilizumab as a first-line biologic treatment. EULAR 2023. Milano. Italy.2023.6.1-3.
3. Miyamae T*, Kawabe T*, Nishimura K*, Hattori S*, Imagawa T*, Ishii T*, Ito S*, Iwata N*, Kamata Y*, Kamiyama Y*, Mizuta M*, Mori M*, Murase A*, Nakagishi Y*, Nakano T*, Nakayamada S*, Nozawa T*, Ohya T*, Okamoto N*, Sato K*, Sugita Y*, Takei S*, Tanaka S*, Tanaka Y*, Tomiita M*, Umebayashi H*, Yamasaki Y*, Nishimoto N, Yokota S*: Extended report on the long-term prognostic evaluation subsequent to a clinical trial of tocilizumab as first-line biologic therapy in patients with refractory systemic onset juvenile idiopathic arthritis. PreS 2023. Amsterdam.2023.9.28-10.1.

国内学会

1. 村上美帆、西本憲弘：胸部高分解 CT による肺疾患スクリーニング時に発見された肺癌と無症状冠動脈狭窄症。第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (2023.4.25) 福岡
2. 西本憲弘：Interleukin 6 : from bench to bedside。第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (2023.4.26) 福岡

3. 西本憲弘、村上美帆、森雅亮*：27歳で診断に至った Muckle-Wells 症候群の1例。
第32回日本リウマチ学会近畿支部学術集会 (2023.8.26) 奈良
4. 西本憲弘、村上美帆、森園由美子*、渡邊梨江*、新井小百合*、延東理恵*：リウマチ専門クリニックにおけるプレコンセプションケアの最適化。第32回日本リウマチ学会近畿支部学術集会 (2023.8.26) 奈良
5. 西本憲弘：IL-6 阻害薬の臨床的位置づけ。第33回日本リウマチ学会北海道・東北支部学術集会 (2023.10.1) 盛岡

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 奨学寄附金（中外製薬株式会社）
獲得者：西本憲弘
研究課題名：関節リウマチ患者由来 iPS 細胞からマクロファージへの分化異常に関する基礎的研究
当該年度研究補助金：金額 1,000,000 円
2. 東京医科大学科研費フォローアップ助成金
獲得者：村上美帆
当該年度研究補助金：金額 300,000 円

【セミナー】

1. 第54回大阪リウマチカンファレンス
演題：関節リウマチにおけるバイオシミラーの現状と問題点
座長：西本憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2023年1月14日
場所：大阪証券取引所ビル 北浜フォーラム
2. ～西本道場で学ぶ～実臨床での抗サイトカイン療法
演題：私がシムジアを選ぶ理由／私が考えるメトトレキサート治療と抗サイトカイン療法のベストユース／リンパ増殖性疾患を合併した RA の治療
座長：西本憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2023年1月18日
場所：ホテル日航大阪
3. 第17回市民公開講座
演題：リウマチの診断と治療のための検査
演者：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：2023年2月4日
場所：WEB 配信
4. 実地医における MTX を本音で語る会
演題：MTX の副作用と、患者のアドヒアランス

- 演者：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：2023年2月18日
場所：梅田スカイビル
5. 第54回大阪リウマチカンファレンス
演題：関節リウマチ治療における分子標的薬の展望
座長：西本憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2023年4月8日
場所：大阪証券取引所ビル 北浜フォーラム
6. 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会
演題：最近の臨床研究トピック～時間依存性交絡の調整と Directed Acyclic Graph (DAG) ～
座長：西本憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2023年4月24日
場所：福岡国際会議場
7. 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会
演題：ANCA 関連血管炎治療の変遷とアバコパンのポジショニングを考える
座長：西本憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2023年4月26日
場所：福岡国際会議場
8. CTD-ILD Web Seminar
演題：関節リウマチの病態と間質性肺炎 -治療を含めて-
座長：西本憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2023年5月17日
場所：WEB 開催
9. AK 阻害剤の MOA を再考する会
演題：整形外科から見た D2TRA に対する治療戦略
座長：西本憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2023年5月24日
場所：WEB 開催
10. Practical RA Dctor Conference
演題：メトトレキサート、ステロイドの RA 治療について
演者：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：2023年6月7日
場所：WEB 開催
11. 第56回大阪リウマチカンファレンス
演題：MTX 治療の新たな幕開け～国内初の MTX 皮下注射製剤への期待～
座長：西本憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）

- 日時：2023年7月1日
場所：北浜フォーラム
12. 第10回東大阪リウマチ医療を考える会
演題：実地医が解決すべきリウマチ治療の問題点～患者に寄り添った治療を目指して～
演者：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：2023年7月8日
場所：U・コミュニティーホール
13. 第3回堺RAセミナー
演題：関節リウマチ治療におけるIL-6阻害の位置付け
演者：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：2023年7月22日
場所：TKP ガーデンシティ PREMIUM 心斎橋
14. 第32回日本リウマチ学会近畿支部学術集会
演題：関節リウマチ：病態・治療・研究の進歩
座長：西本憲弘
日時：2023年8月27日
場所：奈良県コンベンションセンター
15. 第32回日本リウマチ学会近畿支部学術集会
演題：私の選ぶバイオの基準：RA
座長：西本憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2023年8月27日
場所：奈良県コンベンションセンター
16. JAK阻害剤のMOAを再考する会 2nd
演題：関節リウマチ治療におけるBaricitinibの役割
座長：西本憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2023年9月6日
場所：ANAクラウンプラザホテル大阪
17. RA Web Seminar リウマチ患者さまに妊娠・出産を諦めてほしくない～リウマチ科、産科で共に考える～
演題：WoCBA 関節リウマチ患者の治療課題-リウマチ膠原病母性内科外来におけるプレコンセプションケア-/関節リウマチ治療と共に患者さまの希望を叶える-プレコンセプションケアの現状と課題-
座長：西本憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2023年9月20日
場所：WEB開催

【学術関連広報活動およびその他】

1. 西本憲弘：日本脊椎関節炎学会 理事
2. 西本憲弘：日本脊椎関節炎学会 評議員
3. 西本憲弘：日本リウマチ学会 理事
4. 西本憲弘：日本リウマチ学会近畿支部 支部長
5. 西本憲弘：日本リウマチ学会 評議員
6. 村上美保：日本リウマチ学会 評議員

未来医療研究センター 分子細胞治療研究部門 (Department of Molecular and Cellular Medicine)

【研究スタッフ】

特任教授（部門長）	落谷 孝広
客員教授	加藤 友康
講師（特任）	吉岡 祐亮
助教（特任）	Marta Prieto Vila
兼任助教	安部 麻紀
兼任助教	田村 貴明
兼任助教	岡村 昭彦
兼任助教	高橋 一輝
兼任助教	今村 朋美
兼任助手	織田 由香
客員研究員	津山 慶之（日本学術振興会特別研究員）
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	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	河原田 剛
客員研究員	田代 絢亮
客員研究員	榑原 佳
客員研究員	山田 耕太郎
客員研究員	飯田 修平
客員研究員	阿部 英明
客員研究員	西田 奈央
客員研究員	佐藤 亜沙美
客員研究員	千脇 史子
客員研究員	坂本 唯真
客員研究員	栗山 直也
客員研究員	浅田 孝

客員研究員	小野 竜一
客員研究員	井上 文子
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を行なっています。複雑かつ多様性に満ちている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に研究の重点を置いています。本部門のキーワードは、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、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、がんの微小環境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新規診断法への応用、そしてエクソソームを標的とした新規治療法の開発です。さらにがん以外の疾患、例えば循環器疾患や脳神経系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、新たな治療法を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ェ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乳がん、卵巣がん、前立腺がんなどで同定してきた。本年は、前立腺がん細胞から分泌されるエクソソームが骨の腫瘍微小環境に与える機能として、前立腺がん細胞由来のエクソソーム膜上に存在する CUB-domain-containing protein 1 (CDCP1) が破骨細胞の分化を誘導していることを明らかにした。また、骨転移を有する前立腺がん患者では、血中エクソソームに含まれる CDCP1 の量が上昇しており、前立腺癌骨転移における新規病態解明および診断法の確立につながることを期待される。

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 (EV) 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。エクソソームを含む細胞外小胞において、表面に存在する膜タンパク質は、特定のエクソソームを検出するのに、またそれ自体がバイオマーカーとして利用できるため極めて重要だが、卵巣がんにおける特異的なエクソソーム膜タンパク質は明らかにされておらず、大きな課題となっていた。卵巣がんは予後の悪い女性生殖器悪性腫瘍であり、世界の女性のがん死亡原因の主要な一つとなっていること、そして、早期発見が極めて困難ながんの一つであることから、高精度高感度なバイオマーカーの開発が急務である。本研究では、卵巣がんにおけるエクソソームを対象に、詳細な網羅的タンパク質量解析を行うことで、卵巣がんエクソソーム関連膜タンパク質として、FR α 、Claudin-3、TACSTD2 を同定した。また、エクソソームを捕捉する手段の一つであるナノワイヤを応用し、ナノワイヤをポリケトン鎖修飾することでエクソソーム結合性を高め、より純度の高いエクソソームを捕捉することを可能にした。これらの知見を組み合わせた方法を用いることで、卵巣がん患者におけるエクソソームを利用した新しい検出方法の開発に至った (名古屋大学、横井暁博士との共同研究)。これらの研究結果は、卵巣がんに対する新しいバイオマーカーとして期待される。また、生活習慣病から引き起こされる動脈硬化性疾患の一つである末梢動脈疾患 (PAD) における、動脈硬化性変化の『重症度の客観化』と予後を規定する『硬化病変の重複性』を反映するバイオマーカーの開発にも取り組んでいる。その成果の一つとして重症虚血肢 (PAD の最重症例) の病態に関連して有意に変動する exosomal miRNA の同定を行った (旭川医科大学血管外科との共同研究)。これら miRNA を用いることで、PAD の有無や重症下肢虚血の判別を AUC 0.85 以上の精度で鑑別できた。さらに、予後予測のためのバイオマーカー開発にも取り組み、生存率 (全生存、大切断回避生存)、主要心血管イベント (MACE)、血行再建部位の開存率に影響を与える miRNA を解析した。現在、PAD のみならず、主要な動脈硬化性疾患として、冠動脈疾患および脳血管疾患に対する exosomal miRNA を用いたバイオマーカー開発に取り組んでいる。

3. リプログラミング技術による肝臓再生

低分子化合物による肝臓や膵臓などの成熟細胞を、前駆細胞に戻し、再生医療や臓器再生のメカニズム解明に応用することを目的としている。この肝臓前駆細胞から分化誘導した胆管細胞や肝臓細胞が、胆汁排泄経路を維持したオルガノイドを形成することを世界に先駆けて発表するなど、薬物代謝研究のための細胞ツールとして有用な事実を証明してきた。本年は胆管上皮細胞からも肝臓前駆細胞が誘導できることを証明した。さらに、この肝臓前駆細胞が分泌するエクソソーム中の non-coding RNA の解析から、肝臓疾患を対象とした細胞治療、エクソソーム治療が有効であること分子メカニズムも明らかにした。この前駆細胞の大量培養に必要な細胞の不老化にも成功しており、動物の NASH モデルなどを用いて、その治療有効性を実証することに成功している (論文投稿準備中)。さらに、AMED の支援を受け、長崎大学のチームと共同で、肝障害を有する高齢のドナーから分離した肝臓細胞を肝臓前駆細胞にリプログラミングできることを報告し、ブタの NASH モデルでの細胞治療の効果を確認中であるなど、肝臓前駆

細胞のリプログラミング技術の臨床研究に向けた体制を構築中である。

【著書】

1. 落谷孝広：エクソソームによる育毛と脱毛治療の展望、シーエムシー出版、ヘアケア製品の高機能化技術と市場展望、vol36、72-76、2023年
2. 吉岡祐亮:リキッドバイオプシーにおける細胞外小胞の活用、ニューサイエンス社、メディカル・サイエンス・ダイジェスト、Vol 49(6)、284-287、2023年
3. 田村貴明、落谷孝広:リキッドバイオプシーの新展開(メチル化DNA,マイクロRNA,エクソソーム)、科学評論社、腫瘍内科、vol32(4)、353-359、2023年
4. 吉岡祐亮:身近になりつつあるエクソソーム:宝箱を開ける“鍵”はどこに? コスモバイオ社、エクソソームを含む細胞外小胞ハンドブック、2-6、2023年
5. 岡村昭彦、吉岡祐亮、落谷孝広：新規モダリティ医薬品のための新しい DDS 技術と製剤化、技術情報協会、第4章1節 細胞外小胞を用いた DDS 技術の可能性と課題、2023年

【学術論文】

原著

1. Umezu T, Tanaka S, Kubo S, Enomoto M, Tamori A, Ochiya T, Taguchi YH, Kuroda M, Murakami Y. Characterization of circulating miRNAs in the treatment of primary liver tumors. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2023 Dec 25. (IF=1.7)
2. Takeda N*, Tsuchiya A*, Mito M*, Natsui K*, Natsumi Y*, Koseki Y*, Tomiyoshi K*, Yamazaki F*, Yoshida Y*, Abe H*, Sano M*, Kido T*, Yoshioka Y, Kikuta J*, Itoh T*, Nishimura K*, Ishii M*, Ochiya T, Miyajima A*, Terai S*. Analysis of distribution, collection, and confirmation of capacity dependency of small extracellular vesicles toward a therapy for liver cirrhosis. *Inflamm Regen*. 43(1):48. 2023 Oct 9(IF=8.1)
3. Yokoi A*, Ukai M*, Yasui T*, Inokuma Y*, Hyeon-Deuk K*, Matsuzaki J, Yoshida K*, Kitagawa M*, Chattrairat K*, Iida M*, Shimada T*, Manabe Y*, Chang IY*, Asano-Inami E*, Koya Y*, Nawa A*, Nakamura K*, Kiyono T*, Kato T*, Hirakawa A*, Yoshioka Y, Ochiya T, Hasegawa T*, Baba Y*, Yamamoto Y*, Kajiyama H*. Identifying high-grade serous ovarian carcinoma-specific extracellular vesicles by polyketone-coated nanowires. *Sci Adv*. 9(27):eade6958. 2023 Jul 7(IF=13.01)
4. Ito K*, Yamamoto T*, Hayashi Y*, Sato S*, Nakayama J*, Urabe F*, Shimasaki T*, Nakamura E*, Matui Y*, Fujimoto H*, Kimura T*, Egawa S*, Ochiya T, Yamamoto Y*. Osteoblast-derived extracellular vesicles exert osteoblastic and tumor-suppressive functions via SERPINA3 and LCN2 in prostate cancer. *Mol Oncol*. 17(10):2147-2167. 2023 Oct IF=6.6)
5. Hanai H*, Hart DA*, Jacob G*, Shimomura K*, Ando W*, Yoshioka Y, Ochiya T,

- Nakagawa S^{*}, Nakamura M^{*}, Okada S^{*}, Nakamura N^{*}. Small extracellular vesicles derived from human adipose-derived mesenchymal stromal cells cultured in a new chemically-defined contaminate-free media exhibit enhanced biological and therapeutic effects on human chondrocytes in vitro and in a mouse osteoarthritis model. *J Extracell Vesicles*. 12(7):e12337. 2023 Jul (IF=16)
6. Katsuda T^{*}, Sussman J^{*}, Li J, Merrell AJ^{*}, Vostrejs W^{*}, Secreto A^{*}, Matsuzaki J, Ochiya T, Stanger BZ^{*}. Evidence for in vitro extensive proliferation of adult hepatocytes and biliary epithelial cells. *Stem Cell Reports*. 18(7):1436-1450. 2023 Jul 11 (IF=5.9)
 7. Ichinohe N^{*}, Tanimizu N^{*}, Ishigami K^{*}, Yoshioka Y, Fujitani N^{*}, Ochiya T, Takahashi M^{*}, Mitaka T^{*}. CINC-2 and miR-199a-5p in EVs secreted by transplanted Thyl⁺ cells activate hepatocytic progenitor cell growth in rat liver regeneration. *Stem Cell Res Ther*. 14(1):134. 2023 May 16 (IF=7.5)
 8. Araki Y^{*}, Asano N^{*}, Yamamoto N^{*}, Hayashi K^{*}, Takeuchi A^{*}, Miwa S^{*}, Igarashi K^{*}, Higuchi T^{*}, Abe K^{*}, Taniguchi Y^{*}, Yonezawa H^{*}, Morinaga S^{*}, Asano Y^{*}, Yoshida T^{*}, Hanayama R^{*}, Matsuzaki J, Ochiya T, Kawai A^{*}, Tsuchiya H^{*}. A validation study for the utility of serum microRNA as a diagnostic and prognostic marker in patients with osteosarcoma. *Oncol Lett*. 25(6):222. 2023 Apr 13 (IF=2.9)
 9. Morimoto M^{*}, Maishi N^{*}, Tsumita T^{*}, Alam MT^{*}, Kikuchi H^{*}, Hida Y^{*}, Yoshioka Y, Ochiya T, Annan DA^{*}, Takeda R^{*}, Kitagawa Y^{*}, Hida K^{*}. miR-1246 in tumor extracellular vesicles promotes metastasis *via* increased tumor cell adhesion and endothelial cell barrier destruction. *Front Oncol*. 13:973871. 2023 Apr 12 (IF=4.7)
 10. Shimada Y^{*}, Yoshioka Y, Kudo Y^{*}, Mimae T^{*}, Miyata Y^{*}, Adachi H^{*}, Ito H^{*}, Okada M^{*}, Ohira T^{*}, Matsubayashi J^{*}, Ochiya T, Ikeda N^{*}. Extracellular vesicle-associated microRNA signatures related to lymphovascular invasion in early-stage lung adenocarcinoma. *Sci Rep*. 13(1):4823. 2023 Mar 24 (IF=4.6)
 11. Urabe F^{*}, Kosaka N^{*}, Yamamoto Y^{*}, Ito K^{*}, Otsuka K, Soekmadji C^{*}, Egawa S^{*}, Kimura T^{*}, Ochiya T. Metastatic prostate cancer-derived extracellular vesicles facilitate osteoclastogenesis by transferring the CDCP1 protein. *J Extracell Vesicles*. 12(3):e12312. 2023 Mar (IF=16)
 12. Tashiro K, Yoshioka Y, Ochiya T. Extracellular Vesicles from Adipose-Derived Stem Cells Relieve Extremity Lymphedema in Mouse Models. *Plast Reconstr Surg*. 152(5):1011-1021. 2023 Nov 1 (IF=3.6)
 13. Fujita Y^{*}, Fujimoto S^{*}, Miyamoto A^{*}, Kaneko R^{*}, Kadota T^{*}, Watanabe N^{*}, Kizawa R^{*}, Kawamoto H^{*}, Watanabe J^{*}, Utsumi H^{*}, Wakui H^{*}, Minagawa S^{*}, Araya J^{*}, Ohtsuka T^{*}, Ochiya T, Kuwano K^{*}. Fibroblast-derived Extracellular Vesicles Induce Lung Cancer Progression in the Idiopathic Pulmonary Fibrosis Microenvironment. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 69(1):34-44. 2023 Jul (IF=6.4)

14. Tsuyama Y, Xu B*, Hattori K*, Baek S*, Yoshioka Y, Kojima R*, Cho Y*, Laurell T*, Kim S*, Ota S*, Lee SW*. A 50 μm acoustic resonator microchannel enables focusing 100 nm polystyrene beads and sub-micron bioparticles. *Sens Actuators B Chem.* 376 (Pt B): 132918 2023 Feb (IF=8.4)
15. Suzuki K*, Yokoi A*, Yoshida K*, Kato T*, Ochiya T, Yamamoto Y*, Kajiyama H*. Preoperative serum microRNAs as potential prognostic biomarkers in ovarian clear cell carcinoma. *J Gynecol Oncol.* 34(3):e34. 2023 May (IF=4.7)
16. Matsuzaki J, Kato K*, Oono K*, Tsuchiya N*, Sudo K*, Shimomura A*, Tamura K*, Shiino S*, Kinoshita T*, Daiko H*, Wada T*, Katai H*, Ochiai H*, Kanemitsu Y*, Takamaru H*, Abe S*, Saito Y*, Boku N*, Kondo S*, Ueno H*, Okusaka T*, Shimada K*, Ohe Y*, Asakura K*, Yoshida Y*, Watanabe SI*, Asano N*, Kawai A*, Ohno M*, Narita Y*, Ishikawa M*, Kato T*, Fujimoto H*, Niida S*, Sakamoto H*, Takizawa S*, Akiba T*, Okanohara D*, Shiraishi K*, Kohno T*, Takeshita F*, Nakagama H*, Ota N*, Ochiya T; Project Team for Development and Diagnostic Technology for Detection of miRNA in Body Fluids. Prediction of tissue-of-origin of early stage cancers using serum miRNomes. *JNCI Cancer Spectr.* 7(1):pkac080. 2023 Jan 3 (IF=4.4)
17. Yoshikawa Y*, Fukunaga M*, Takahashi J*, Shimizu D*, Masuda T*, Mizushima T*, Yamada K*, Mori M*, Eguchi H*, Doki Y*, Ochiya T, Mimori K*. Identification of the Minimum Combination of Serum microRNAs to Predict the Recurrence of Colorectal Cancer Cases. *Ann Surg Oncol.* 30(1):233-243. 2023 Jan; (IF=3.7)

総説

1. Sakamoto Y, Ochiya T, Yoshioka Y. Extracellular vesicles in the breast cancer brain metastasis: physiological functions and clinical applications. *Front Hum Neurosci.* 17:1278501. 2023 Dec 4 (IF=2.9)
2. Minami S, Chikazu D, Ochiya T, Yoshioka Y. Extracellular vesicle-based liquid biopsies in cancer: Future biomarkers for oral cancer. *Transl Oncol.* 38:101786. 2023 Dec (IF=5)
3. Otsuka K, Nishiyama H*, Kuriki D*, Kawada N*, Ochiya T. Connecting the dots in the associations between diet, obesity, cancer, and microRNAs. *Semin Cancer Biol.* 93:52-69. 2023 Aug (IF=14.5)
4. Kiya Y, Yoshioka Y, Nagakawa Y, Ochiya T. Extracellular Vesicles Are Important Mediators That Regulate Tumor Lymph Node Metastasis via the Immune System. *Int J Mol Sci.* 24(2):1362. 2023 Jan 10 (IF=5.6)
5. Okamura A, Yoshioka Y, Saito Y*, Ochiya T. Can Extracellular Vesicles as Drug Delivery Systems Be a Game Changer in Cardiac Disease? *Pharm Res.* 40(4):889-908. 2023 Apr (IF=3.7)
6. Yamamoto T, Yamamoto Y*, Ochiya T. Extracellular vesicle-mediated immunoregulation in

cancer. *Int J Hematol.* 117(5):640-646. 2023 May (IF=2.1)

7. Tamura T, Yoshioka Y, Sakamoto S*, Ichikawa T*, Ochiya T. Extracellular vesicles in bone homeostasis: key roles of physiological and pathological conditions. *J Bone Miner Metab.* 41(3):345-357. 2023 May (IF=3.3)

【学術刊行物】

研究報告

1. 落谷孝広：がんや感染症領域におけるエクソソーム研究の新展開、BACTERIAL ADHERENCE & BIOFILM（日本バイオフィルム学会）、vol 36、5-7、2023年
2. 落谷孝広：ステム細胞の新しい概念の確立と細胞外小胞の再生医療への応用、再生医療（日本再生医療学会雑誌）、vol22(2)、33-36、2023年
3. 落谷孝広：エクソソームによるリキッドバイオプシー、東京医科大学雑誌、vol81(4)、413-419、2023年
4. 落谷孝広、竹下文隆*：遺伝子導入技術、遺伝を考える（日本医師会雑誌）、vol152等別号(1)、190-193、2023年

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Ochiya T : Extracellular Vesicles in Liver Disease,2023 Asia Pacific Societies for Extracellular Vesicles (2023.4.1) Taipei,Taiwan
2. Prieto-Vila M, Yoshioka Y, Kuriyama N, Okamura A, Muranaka A, Ochiya T : Adult cardiomyocytes-derived EVs for the treatment of cardiac fibrosis,2023Asia Pacific Societies for Extracellular Vesicles (2023.4.1) Taipei,Taiwan
3. Ochiya T:MSC Therapeutics, International Society for Extracellular Vesicles, 2023 Annual Meeting (2023.5.17-21) Seattle, USA
4. Yoshioka Y, Ochiya T: Extracellular vesicles-associated GPRC5C and EPS8 as early detection and recurrence biomarkers for pancreatic ductal adenocarcinoma. International Society for Extracellular Vesicles, 2023 Annual Meeting (2023.5.17-21) Seattle, USA
5. Tsuyama Y, Hinode K*, Yoshioka Y, Ota S* : Development of high-throughput microfluidic nanoparticle sorter toward extracellular vesicle analysis. International Society for Extracellular Vesicles, 2023 Annual Meeting (2023.5.17-21) Seattle, USA
6. Kuriyama N, Yoshiok Y, Kikuchi S*, Azuma N*, Ochiya T : Reduced loading of AnnexinA1 in extracellular vesicles derived from atherosclerotic plaques in lower extremity artery disease results in the release of various chemokines and the expression of ICAM-1 in vascular smooth muscle cells. International Society for Extracellular Vesicles, 2023 Annual Meeting (2023.5.17-21) Seattle, USA
7. Sakamoto Y, Yoshioka Y, Ochiya T : Breast cancer brain metastasis is suppressed by

- interfering adhesion of cancer EVs to the recipient cells. International Society for Extracellular Vesicles, 2023 Annual Meeting (2023.5.17-21) Seattle, USA
8. Okamura A, Yoshioka Y, Saito Y*, Ochiya T : Analysis of the effect of foam cell-derived extracellular vesicles on the environment surrounding coronary artery plaques. International Society for Extracellular Vesicles 2023 Annual Meeting (2023.5.17-21) Seattle, Washington
 9. Takaaki Tamura, Akiko Kogure, Yusuke Yoshioka, Shinichi Sakamoto*, Tomohiko Ichikawa*, Takahiro Ochiya : Osteoclasts educated by prostate cancer cells regulate osteoblast-activity via communication networks with extracellular vesicles. International Society for Extracellular Vesicles, 2023 Annual Meeting (2023.5.17-21) Seattle, USA
 10. Prieto-Vila M, Yoshioka Y, Kuriyama N, Okamura A, Muranaka A*, Yamamoto Y*, Ochiya T. Cardiomyocytes-derived EVs for the treatment of cardiac fibrosis in hypertension and COVID-19-derived cardiac damage. International Society for Extracellular Vesicles, 2023 Annual Meeting (2023.05.17-21) Seattle, USA
 11. Ochiya T : Extracellular vesicles as a promising biomarker resource in liquid biopsy for cancer, The ISEV workshop “Extracellular Vesicle (EV)-based biomarkers” (2023.10.13) Aalborg, Denmark
 12. Ochiya T : EV-associated COPB2 as a novel therapeutic target of cancer, 2023 Multiomics and Precision Medicine Joint Conference (MOPM) (2023.11.12) Taipei, Taiwan
 13. Okamura A, Yoshioka Y, Hikoso S*, Ochiya T : The Potential of EVs as DDS in Cardiovascular Disease. Nano D2S-2023 (2023.11.27-28) Online
 14. Ochiya T : EV therapy: a new frontier in regenerative medicine, The Global Perspectives Seminar Series (University of Macau) (2023.12.12) Online

国内学会

1. 落谷孝広 : エクソソーム医療革命 : 糖鎖研究との関連も踏まえて。第 12 回 GFRG プロジェクトシンポジウム (2023.1.19) オンライン
2. 吉岡祐亮, 落谷孝広: エクソソーム・リキッドバイオプシーによる新規がん診断法の開発。第 7 回 Liquid Biopsy 研究会 (2023.1.27-28) 東京
3. 落谷孝広 : エクソソーム医療の最前線。第 43 回北陸臨床遺伝研究会 (2023.3.5) オンライン
4. 落谷孝広 : EVs による診断と治療の最前線。第 7 回肺トランスレーショナルメディシン研究会 (2023.3.11) 東京
5. 落谷孝広 : 再生医療の新規モダリティとしてのエクソソーム。第 128 回日本解剖学会総会・全国学術集会 (2023.3.18) 仙台
6. 落谷孝広 : ステム細胞の新しい概念の確立と細胞外小胞の再生医療への応用。第 22 回日本再生医療学会・功績賞受賞講演 (2023.3.24) 京都

7. 落谷孝広 : EV 治療の最前線。第 22 回日本再生医療学会・シンポジウム 22 (2023.3.25) 京都
8. 落谷孝広 : エクソソーム創薬の期待と課題。第 22 回日本再生医療学会・シンポジウム 36 (2023.3.25) 京都
9. Takaaki Tamura, Akiko Kogure, Yusuke Yoshioka, Shinichi Sakamoto*, Tomohiko Ichikawa* and Takahiro Ochiya^a. : Prostate cancer cells educate malignant osteoclasts and regulate osteoblast-activity via communication networks with extracellular vesicles. 第 110 回日本泌尿器科学会総会 (2023.4.20-23) 神戸
10. 落谷孝広 : エクソソームによるリキッドバイオプシー。第 191 回東京医科大学医学部総会 (2023.6.17) 新宿
11. 吉岡祐亮: エクソソームによる臨床革新を目指して (Towards Clinical Innovation with Extracellular Vesicles)。第 50 回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19-21) 横浜
12. 落谷孝広 : 細胞外小胞の医療応用の期待と課題 : 毒性学の観点からの考察。第 50 回日本毒性学会学術年会 (2023.6.21) 横浜
13. 吉岡祐亮: 新規エクソソーム分泌制御因子の同定と治療応用。第 75 回日本細胞生物学会 (2023.6.28-30) 奈良
14. 吉岡祐亮: エクソソーム・リキッドバイオプシーによる新規がん診断法の開発。第 30 回日本遺伝子診療学会大会・第 8 回クリニカルバイオバンク学会 シンポジウム合同学術集会 (2023.7.28-29) 千葉
15. 吉岡祐亮: 細胞外小胞を利用したバイオマーカー開発。第 41 回日本ヒト細胞学会学術集会 (2023.8.26-27) 埼玉
16. 落谷孝広 : エクソソームによる疾患の理解と診断治療への応用。第 166 回日本獣医学会臨床分科会 (2023.9.5) オンライン
17. 落谷孝広 : 細胞外小胞による疾患の診断と治療。第 48 回日本医用マスメクトル学会年会 (2023.9.8) 名古屋
18. 吉岡祐亮: 善玉エクソソーム? 悪玉エクソソーム? : 諸刃の剣“エクソソーム”の生物学的意義と臨床応用。第 12 回細胞再生医療研究会 (2023.9.9) 神戸
19. 田村貴明、木暮暁子、山元智史、吉岡祐亮、坂本信一*、市川智彦*、落谷孝広 : 転移性前立腺癌細胞に教育された成熟破骨細胞は細胞外小胞を介して骨芽細胞活性を調節する。第 82 回日本癌学会学術総会 (2023.9.21-23) 横浜 (ハイブリッド)
20. 落谷孝広 : エクソソームが拓く未来医療。第 15 回日本健康医療学会学術大会 (2023.10.1) 東京
21. Akihiko Okamura, Yusuke Yoshioka, Yoshihiko Saito*, Takahiro Ochiya : Investigation of the effect of foam cell-derived extracellular vesicles on the environment surrounding coronary artery plaques. 第 87 回日本循環器学会学術集会 (2023.3.10-12) 福岡
22. 落谷孝広: 海藻由来のエクソソームの可能性。第 16 回 LMF 臨床研究会 (2023.10.22) オンライン

23. 落谷孝広：JSEV 10 年を振り返って。第 10 回日本細胞外小胞学会学術集会 (2023.10.23) 札幌
24. 吉岡祐亮：学生・初学者向け EV 研究への一歩。第 10 回日本細胞外小胞学会 (2023.10.23-24) 札幌
25. 高橋一輝、吉岡祐亮、田丸裕也*、大平成真*、鎌田啓輔*、竜川貴光*、栗山直也*、吉田有里*、菊地信介*、内田大貴*、東信良*、落谷孝広：血中細胞外小胞由来 microRNA による糖尿病の腹部大動脈瘤制御機序解明と診断バイオマーカーの検討。第 10 回日本細胞外小胞学会学術集会 (2023.10.23-24) 札幌
26. 岡村 昭彦、吉岡 祐亮、彦惣 俊吾*、斎藤 能彦*、落谷 孝広：泡沫細胞由来の細胞外小胞が冠動脈プラーク周辺環境に及ぼす影響の検討。第 10 回日本細胞外小胞学会学術集会 (2023.10.23-24) 札幌
27. 田村貴明、木暮暁子、山元智史、吉岡祐亮、坂本信一*、市川智彦*、落谷孝広：前立腺がん細胞に教育された成熟破骨細胞が放出する細胞外小胞の役割の探索。第 10 回日本細胞外小胞学会学術集会 (2023.10.23-24) 札幌
28. Prieto-Vila M, Yoshioka Y, Kuriyama N, Okamura A, Muranaka A*, Yamamoto Y*, Ochiya T. Cardiomyocytes-derived EVs for the treatment of cardiac fibrosis and COVID-19-derived cardiac damage. 第 10 回日本細胞外小胞学会学術集会 (2023.10.24-25) 札幌
29. 岡村 昭彦、吉岡 祐亮、彦惣 俊吾*、斎藤 能彦*、落谷 孝広：泡沫細胞由来の細胞外小胞が冠動脈プラーク周辺環境に及ぼす影響の検討。第 46 回日本分子生物学会 2023 (2023.12.6-8) 兵庫
30. 落谷孝広：ケミカルバイオロジーがエクソソーム研究に果たす役割。日本ケミカルバイオロジー学会・産学連携委員会（ケミカルバイオロジーの技術革新）(2023.12.20) 東京
31. 落谷孝広：EV 製剤の肝疾患治療への応用。プロメテウスの会 (2023.12.23) 東京

【公的・準公的研究費の獲得】

1. AMED・医薬品等規制調和・評価研究事業
 獲得者名：落谷孝広（分担）
 研究課題名：エクソソーム医薬品の品質・安全性評価に関するレギュラトリーサイエンス研究（事業番号：23mk0101209s0103）（研究代表者：藤田雄）
 当該年度研究補助金：金額 260,000 円
2. AMED・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開発（事業番号：23fk0310518s0802）（研究代表者：田中靖人）
 当該年度研究補助金：金額 6,500,000 円
3. AMED・再生医療実用化研究事業

- 獲得者名：落谷孝広（分担）
研究課題名：低分子化合物による自己肝前駆細胞を用いた革新的肝硬変治療（事業番号：23bk0104152s0102）（研究代表者：江口晋）
当該年度研究補助金：金額 1,950,000 円
4. AMED・橋渡し研究プログラム
獲得者名：落谷孝広（分担）
研究課題名：特発性肺線維症に対する細胞外小胞治療用製剤開発及び実用化（事業番号：23ym0126096s0102）（研究代表者：藤田雄）
当該年度研究補助金：金額 520,000 円
5. 研究課題名：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 6,212,000 円
6. NARO（農研機構）イノベーション創出強化研究事業
獲得者名：落谷孝広（分担）
研究家題名：鶏卵市場拡大に向けた卵の認知機能改善研究と付加価値鶏卵の開発（事業番号：03019B2）（研究代表者：岡田晋治）
当該年度研究補助金：金額 6,965,000 円
7. 令和 5 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 650,000 円
8. 令和 5 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 520,000 円
9. 令和 5 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：リキッドバイオプシーと AI 活用による泌尿器科がん発現トランスポーター分子標的創薬（事業番号：21H03065）（研究代表者：安西尚彦）
当該年度研究補助金：金額 195,000 円
10. 令和 5 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：変形性関節症に対する間葉系間質細胞由来エクソソーム治療における作用機序の解明（事業番号：22H03201）（研究代表者：中村憲正）

当該年度研究補助金：金額 390,000 円

11. 令和5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：破骨細胞由来エクソソーム解析による薬剤関連顎骨壊死発症メカニズム解明への挑戦

（事業番号：22K102300）（研究代表者：近津大地）

当該年度研究補助金：金額 39,000 円

12. 令和5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：腫瘍性膵嚢胞および膵癌の発癌早期予測を可能にする新規バイオマーカーの開発の研究（事業番号：23K06779）（研究代表者：島谷昌明）

当該年度研究補助金：金額 78,000 円

13. AMED・次世代がん医療加速化研究事業

獲得者名：吉岡祐亮（代表）

研究課題名：エクソソームを活用したバイオマーカーによる新規膵臓がん診断法の開発（事業番号：23ama221405h0002）（研究代表者：吉岡祐亮）

当該年度研究補助金：金額 21,050,000 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：JPMJCR19H1）（研究代表者：太田禎夫）

当該年度研究補助金：金額 18,408,000 円

15. 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：消化器がん形成過程における細菌由来 RNA を介した細菌・宿主間情報伝達の解明と血中 RNA 診断への応用（事業番号：23ck0106701s0103）（研究代表者：松崎潤太郎）

当該年度研究補助金：金額 1,300,000 円

16. 令和5年度科学研究費助成事業 基盤研究（C）（一般）

獲得者名：吉岡祐亮（分担）

研究課題名：尿中 CD55/CD9 共陽性エクソソームを標的とした膀胱癌の新規診断・治療法の確立（事業番号：21K09384）（研究代表者：菊地栄次）

当該年度研究補助金：金額 130,000 円

17. 令和5年度科学研究費助成事業 基盤研究（B）（一般）

獲得者名：吉岡祐亮（分担）

研究課題名：変形性関節症に対する間葉系間質細胞由来エクソソーム治療における作用機序の解明（事業番号：22H03201）（研究代表者：中村憲正）

当該年度研究補助金：金額 390,000 円

18. 令和5年度科学研究費助成事業 基盤研究(C) (一般)

獲得者名：吉岡祐亮 (分担)

研究課題名：小細胞肺癌における神経変性疾患関連分子の役割の解明と新規個別化治療への応用（事業番号：22K08984）（研究代表者：嶋田善久）

当該年度研究補助金：金額 0 円

19. 令和5年度科学研究費助成事業 基盤研究(C) (一般)

獲得者名：吉岡祐亮 (分担)

研究課題名：肺癌骨転移の克服を目指した血清エクソソームによる新しい治療法の開発（事業番号：23K06704）（研究代表者：工藤勇人）

当該年度研究補助金：金額 195,000 円

20. 2023年度 JST 研究成果展開事業 (A-STEP)

獲得者名：吉岡祐亮 (分担)

研究課題名：超高感度・高速な微粒子解析装置の試作機開発・実用検証（研究代表者：太田禎生）

当該年度研究補助金：金額 999,000 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」（2023年）オンデマンド
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」（2023年）オンデマンド
3. 落谷孝広：早稲田大学・大学院学生、分子機能生理学持論「The Latest Cancer Treatment」（2023年6月8日）
4. 落谷孝広：早稲田大学・大学院学生、分子機能生理学持論「New Developments in Regenerative Medicine: From Cell Therapy to Exosome Therapy」（2023年6月15日）
5. 吉岡祐亮：北海道大学・歯学部・大学院生、歯学研究セミナー「細胞外小胞 Exosome をどう活用するか？臨床応用への期待と課題」（2023年6月26日）
6. 吉岡祐亮：北海道大学・歯学部・3年生、病理学・口腔病理学II「細胞間コミュニケーションとは？」（2023年6月27日）
7. 落谷孝広：東京大学・医学部、統合講義2023「Non-coding RNA の拓く新しいがん医療の展望と課題」（2023年8月30日）

【セミナー】

1. 第9回 再生医療 EXPO 大阪

- 演題：エクソソームが医療を変える：EV 治療のすべて
講師：落谷孝広
日時：2023 年 3 月 7 日
場所：インデックス大阪
2. 第 6 回 大阪公立大学 アカデミア創薬 シンポジウム
演題：Exosome による診断・治療を目指して
講師：吉岡祐亮
日時：2023 年 3 月 17 日
場所：Link-J ライフサイエンスハブウェスト
共催：大阪公立大学 創薬科学研究所
3. 第 156 回 バイオ計測技術コンソーシアム定例会
演題：細胞外小胞とバイオマーカー開発
講師：吉岡祐亮
日時：2023 年 4 月 27 日
場所：東京 三誠堂ビル（オンライン）
共催：特定非営利活動法人バイオ計測技術コンソーシアム
4. 第 12 回 イモリ型臓器再生フォーラム
演題：細胞外小胞と医療応用:再生医療への応用
講師：吉岡祐亮
日時：2023 年 5 月 12 日
場所：慶應義塾大学医学部信濃町キャンパス
共催：慶應義塾大学医学部形成外科
5. 第 5 回 再生医療 EXPO 東京
演題：エクソソームの医療革命
講師：落谷孝広
日時：2023 年 7 月 5 日
場所：東京ビックサイト
6. 情報機構セミナー
演題：エクソソーム研究のコツとエクソソーム研究がもたらす医療変化
講師：吉岡祐亮
日時：2023 年 7 月 14 日
場所：オンライン
共催：株式会社情報機構
7. Revvity Japan 製品展示及びセミナー
講師：落谷孝広
日時：2023 年 7 月 26 日
場所：九段会館

8. 製薬協セミナー
演題：エクソソーム研究の現状社会実装に向けて何が必要か？
講師：吉岡祐亮
日時：2023年8月4日
場所：オンライン
共催：日本製薬工業協会
9. 2023年度遺伝子・デリバリー研究会 夏期セミナー
演題：細胞外小胞による遺伝情報の水平伝達の役割
講師：落谷孝広
日時：2023年8月27日
場所：稲佐山観光ホテル
10. 第10回日本細胞外小胞学会 ランチョンセミナー
演題：EV対応型フローサイトメーターによるEV検出
講師：吉岡祐亮
日時：2023年10月24日
場所：北海道大学
共催：日本BD社
11. Breast Cancer Scientific Meeting
演題：エクソソームを起点とした乳がん研究の新展開
講師：落谷孝広
日時：2023年11月10日
場所：オンライン
共催：中外製薬株式会社
12. 第1回新規モダリティ創薬セミナー
演題：細胞外小胞による遺伝情報の伝播：疾患の診断と治療への応用
講師：落谷孝広
日時：2023年11月15日
場所：住友商事竹橋ビル
共催：住商ファーマインターナショナル株式会社
13. 医師のための EXOSOME 最前線セミナー
演題：エクソソーム最前線とエクソソームを学ぶ
講師：落谷孝広
日時：2023年11月23日
場所：日本橋ライフサイエンスハブ
共催：株式会社アズフレイヤ/ワイズ・インターナショナル株式会社
14. 医師のための EXOSOME 最前線セミナー
演題：エクソソーム解析とその手法を学ぶ

講師：吉岡祐亮

日時：2023年11月23日

場所：日本橋ライフサイエンスハブ

共催：株式会社アズフレイヤ/ワイズ・インターナショナル株式会社

15. 第1回 JEMO セミナー「再生医療の現状と未来」

演題：再生医療の新規モダリティであるエクソソームについて

講師：落谷孝広

日時：2023年11月25日

場所：新宿住友スカイルーム会議室

共催：一般社団法人 日本エクソソーム推進機

16. 第1回 JEMO セミナー「再生医療の現状と未来」

演題：エクソソームがもたらす生命現象と疾患への関与

講師：吉岡祐亮

日時：2023年11月25日

場所：新宿住友スカイルーム会議室

場所：新宿住友スカイルーム会議室

17. 第1回 JEMO セミナー「再生医療の現状と未来」

演題：エクソソームの治療への応用における現状と展望

講師：田村貴明

日時：2023年11月25日

場所：新宿住友スカイルーム会議室

共催：一般社団法人 日本エクソソーム推進機

【学術関連広報活動およびその他】

1. 落谷孝広：Web of Science2023 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. 吉岡祐亮：Journal “Extracellular Vesicles and Circulating Nucleic Acids” Editorial Board member
8. 吉岡祐亮：日本分子腫瘍マーカー研究会 評議員
9. 落谷孝広：サイエンス ZERO、2023.1.22、取材、「生命の法則を利用する!DNA コンピューターがひらく未来」
10. 落谷孝広：日経ヘルス、2023年春号、取材、老化研究最新キーワード1 エクソソーム

11. 落谷孝広：日経バイオテク、2023.3.22、取材、東京医科大など、前立腺がんの骨転移にエクソソームが関与と解明
12. 落谷孝広：読売新聞、2023.4.7、取材、なるほど科学&医療「エクソソームの医療応用」
13. 落谷孝広：読売新聞、2023.6.1、取材、「肝硬変 痛んだ細胞再生」
14. 落谷孝広：病院経営者の羅針盤 集中（集中出版）、2023.12.31、取材「エクソソームが医療を変える」

未来医療研究センター 実験病理学部門 (Department of Experimental Pathology)

【研究スタッフ】

特任教授	中村 卓郎
講師 (特任)	角南 義孝
助手	山崎 ゆかり
助手	岩元 貴
助手	石川 梓
客員准教授	田中 美和 (がん研究会がん研究所)

【研究概要】

私たちの部門では、がんの発生と悪性化機構の解明に立脚した新しい治療法の開発を目指す研究を行っている。特に、白血病や骨軟部肉腫などがんの中では希少で若年者にも発生する疾患を主たる研究対象としている。ヒトの病態を分子遺伝学的及び形態学的アプローチから理解を進めるとともに、病態を良く反映したマウスモデルを用いた研究を遂行している。白血病ではホメオドメイン転写因子を原因遺伝子とする急性骨髄性白血病 (AML) の発症機構を起点として、その協調因子である偽キナーゼ Trib1 を標的とした治療法開発や、Trib1 シグナル系の造血における役割の解明に取り組んでいる。また、融合遺伝子を原因遺伝子とするタイプの肉腫に焦点を絞って、モデル化を介した発生起源の解明やエピゲノム改変の意義を明らかにし、新たな治療標的の同定と治療シークの獲得を目指している。

【研究内容】

1. 急性骨髄性白血病 (AML) の発症に関わる分子機構の解析

AML の発症と悪性化に関与し、正常造血においても必須な分子として HOXA9 及び MEIS1 ホメオドメイン蛋白質が知られている。当研究室では HOXA9 と MEIS1 の協調作用を早くからヒトとマウスの AML で同定し、その機能的意義を明らかにしてきた。さらに、HOXA9/MEIS1 の協調遺伝子として偽キナーゼをコードする TRIB1 を同定し、その AML における機能的役割が①C/EBPa の分解と②MEK/ERK 系のシグナル増強にあることを明らかにしている。

TRIB1 の AML における機能発揮には E3 ユビキチンリガーゼの COP1 との相互作用が重要であることから、Cop1 コンディショナルノックアウトマウスを作製して AML と造血における機能解析を進めている。Cop1 ノックアウトにより AML の増殖抑制と分化誘導が Trib1 依存的に生じることを確認している。これらの事実を基盤として、Trib1

と Cop1 の相互作用を阻害する創薬研究を開始している。また、Cop1 を造血細胞特異的にノックアウトすると顆粒球系・赤芽球系・リンパ球系に幅広く重篤な分化障害が生じることがわかり、Trib1 ノックアウトによる異常が顆粒球分化に限定することに対して大きな差異が認められた。

2. モデル化による骨軟部肉腫の発生起源と融合遺伝子機能の解析

骨軟部肉腫の約 30%では、原因遺伝子として融合遺伝子が形成されることが知られている。融合遺伝子陽性肉腫は、若年者に発症し、ゲノム変異が少なく、発生起源が不明であるなどの特徴を示すが、良い動物モデルが少なく病態解明が進んでいなかった。当研究室では、世界で初めて EWSR1::FLI1 を原因遺伝子とする Ewing 肉腫のマウスモデルの確立を皮切りに、これまでに 6 種類のモデル系を樹立してきた。本年は其中で、ASPSR1::TFE3 を発現する胞巣状軟部肉腫 (ASPS) と、HEY1::NCOA2 を発現する間葉性軟骨肉腫 (MCS) を中心に研究を進めた。何れの肉腫においても融合蛋白質は転写因子として機能し、しばしばスーパーエンハンサーに結合して標的遺伝子の発現亢進を誘導していることがわかった。

ASPSR1::TFE3 は血管形成に関わるスーパーエンハンサーを認識し維持することから、ASPS の特徴的な胞巣状構造を誘導していることが示唆された。ASPSR1::TFE3 に維持される血管形成関連スーパーエンハンサーを CRISPR エピゲノムスクリーニングにより同定し、血管形成機構と生体内の腫瘍形成に必須な標的遺伝子として Rab27a、Sytl2、Pdgfb、Vwf を同定した。この内 Rab27a と Sytl2 は細胞内小胞輸送を促進する分子として、血管形成に重要な Pdgfb や Vwf などの分泌を促進することで ASPS の血管形成を誘導することが明らかになった。現在、Sytl2 と Rab27a の結合を阻害する加藤仏のスクリーニングを行なっていて、がんの血管形成を阻止する新たな治療法の開発に取り組んでいる。

一方、HEY1::NCOA2 は軟骨分化に関わる転写因子 RUNX2 や RUNX3、HEY1 に制御される転写ネットワークに干渉することで、軟骨細胞の終末分化を阻害し幼若な軟骨前駆細胞の増殖を促進していることが示唆された。

【学術論文】

原著

1. Yamashita K*, Baba S*, Togashi Y*, Dobashi A*, Ae K*, Matsumoto S*, Tanaka M, Nakamura T, Takeuchi K*. Clinicopathologic and genetic characterization of angiofibroma of soft tissue: study of 12 cases including two cases with AHRR::NCOA3 gene fusion. *Histopathology*, 83(1):57-66, 2023 (IF=6.4)
2. Tanaka M, Chuaychob S*, Homme M*, Yamazaki Y, Liu R*, Yamashita K*, Ae K*, Matsumoto S*, Kumegawa K*, Maruyama R*, Qu W*, Miyagi Y*, Yokokawa R*, Nakamura T. ASPSCR1::TFE3 orchestrates the angiogenic program of alveolar soft part

- sarcoma. *Nat Commun*, 14(1): 1957, 2023 (IF=16.6)
3. Rasmussen SV*, Wozniak A*, Lathara M*, Goldenberg JM*, Samudio BM*, Bickford LR*, Nagamori K*, Wright H*, Woods AD*, Chauhan S*, Lee CJ*, Rudzinski ER*, Swift MK*, Kondo T*, Fisher DE*, Imyanitov E*, Machado I*, Llombart-Bosch A*, Andrulis IL*, Gokgoz N*, Wunder J*, Mirotaki H*, Nakamura T, Srinivasa G*, Thway K*, Jones RL*, Huang PH*, Berlow NE*, Schoffski P*, Keller C*. Functional genomics of human clear cell sarcoma genomic, transcriptomic and chemical biology landscape for clear cell sarcoma. *Br J Cancer*, 128(10): 1941-1954, 2023 (IF=8.8)
 4. Tanaka M, Homme M*, Teramura Y*, Kumegawa K*, Yamazaki Y, Yamashita K*, Osato M*, Maruyama R*, Nakamura T. HEY1-NCOA2 expression modulates chondrogenic differentiation and induces mesenchymal chondrosarcoma in mice. *JCI Insight*, 8(10): e160279, 2023 (IF=8.0)
 5. Pecquet C*, Papadopoulos N*, Balligand T*, Chachoua I*, Tisserand A*, Vertenoeil G*, Nédélec A*, Vertommen D*, Roy A*, Marty C*, Nivarthi H*, Defour JP*, El-Khoury M*, Hug E*, Majoros A*, Xu E*, Zagrijtschuk O*, Fertig TE*, Marta DS*, Gisslinger H*, Gisslinger B*, Schalling M*, Casetti I*, Rumi E*, Pietra D*, Cavalloni C*, Arcaini L*, Cazzola M*, Komatsu N*, Kihara Y*, Sunami Y, Edahiro Y*, Araki M*, Lesyk R*, Buxhofer-Ausch V*, Heibl S*, Pasquier F*, Havelange V*, Plo I*, Vainchenker W*, Kralovics R*, Constantinescu SN*. Secreted mutant calreticulins as rogue cytokines in myeloproliferative neoplasms, *Blood*, 141(8), 917-929, 2023 (IF=20.3)

総説

1. Tanaka M, Nakamura T. Targeting epigenetic aberrations of sarcoma in CRISPR era. *Genes Chromosomes Cancer*, 62(9): 510-525, 2023 (IF=3.7)
2. 中村卓郎：融合遺伝子と移植モデル 生体の科学 74(4): 345-348, 2023

【学会および研究会発表】

国内学会

1. 角南義孝、中村卓郎：Cop1 は白血病発症と造血において Trib1 依存のおよび非依存的に機能する。第 27 回造血器腫瘍研究会 (2023.1.20) 広島
2. 中村卓郎、田中美和：骨軟部肉腫モデルを用いた軟骨発生機構の解析と創薬研究。第 6 回日本サルコーム治療研究学会 (2023.2.24) 神戸
3. 田中美和、寺村易予*、本目みずき*、高原智子*、糸川昂平*、山下享子*、山崎ゆかり、中村卓郎、丸山玲緒*：間葉性軟骨肉腫のモデル化による病態解析と新規治療法の検討。第 6 回日本サルコーム治療研究学会 (2023.2.24) 神戸
4. 田中美和、寺村易予*、本目みずき*、高原智子*、糸川昂平*、山下享子*、山崎ゆかり、中村卓郎、丸山玲緒*：HEY1::NCOA2 は転写ネットワークの改変を介して軟骨

発生を模倣した間葉性何骨肉腫の形態形成に寄与する。第 112 回日本病理学会総会 (2023.4.15) 下関

5. 田中美和、中村卓郎、丸山玲緒* : CRISPR/dCas9 スクリーニングによる骨軟部腫瘍の特性を規定するスーパーエンハンサーの同定。第 8 回日本ゲノム編集学会 (2023.6.6-8) 東京
6. 中村卓郎、田中美和 : 肉腫のエピゲノム異常を標的とした病態解析と治療法開発。第 50 回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19) 横浜
7. 田中美和、馬場理也*、横川隆司*、中村卓郎、丸山玲緒* : 細胞内輸送機構の異常はがんの血管構築を促進する。第 82 回日本癌学会学術総会 (2023.9.22) 横浜
8. 角南義孝、芳野聖子*、中村卓郎 : 古い起源を持つ Trib1/Cop1 系を利用した AML の悪性転化機構。第 82 回日本癌学会学術総会 (2023.9.23) 横浜
9. 角南義孝、中村卓郎 : E3 ユビキチンリガーゼ COP1 の骨髄性白血病における役割。第 85 回日本血液学会学術集会 (2023.10.14) 東京

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 令和 4 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (A)
獲得者名 : 中村卓郎 (代表)
研究課題名 : 白血病の骨髄定着と生体内進展を規定する分子機構の統合的解明 (事業番号 : 19H01035) (研究代表者 : 中村卓郎)
当該年度研究補助金 : 金額 8,840,000 円
2. 令和 4 年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究(C)
獲得者名 : 角南義孝 (代表)
研究課題名 : ユビキチン化による蛋白質翻訳後修飾を介した AML 発症・悪性化機序の解明 (事業番号 : 22K08492) (研究代表者 : 角南義孝)
当該年度研究補助金 : 金額 800,000 円
3. 令和 4 年度文部科学省科学研究費助成事業 学術変革領域研究 学術研究支援基盤形成
獲得者名 : 中村卓郎 (分担)
研究課題名 : 先端モデル動物支援プラットフォーム (事業番号 : 22H04922) (研究代表者 : 武川睦寛)
当該年度研究補助金 : 金額 500,000 円
4. 令和 4 年度文部科学省科学研究費助成事業 学術変革領域研究 学術研究支援基盤形成
獲得者名 : 中村卓郎 (分担)
研究課題名 : 生命科学連携推進協議会 (事業番号 : 22H04921) (研究代表者 : 武川睦寛)
当該年度研究補助金 : 金額 40,000 円

5. AMED・創薬基盤推進研究事業
獲得者名：中村卓郎（分担）
研究課題名：PI3K 阻害剤のプロドラッグ化による新規肉腫治療薬開発に関する研究（事業番号：21ak0101170）（研究代表者：旦慎吾）
当該年度研究補助金：金額 5,000,000 円
6. リレー・フォー・ライフ・ジャパン「プロジェクト未来」研究助成
獲得者名：角南義孝（代表）
研究課題名：Tribbles 偽キナーゼを標的とした新たながん治療法の研究開発（研究代表者：角南義孝）
当該年度研究補助金：金額 1,000,000 円

【学生教育】

1. 中村卓郎：岡山大学・歯学部2年、生化学特別講義「発がんの分子機構。がん細胞の特性、がんの多様性、がんの分子進化」2023年1月11日
2. 角南 義孝：東京理科大学・理学部第一部化学科・生物工学2、2023年9月19日-2024年1月16日（全15回）

【学術関連広報活動およびその他】

1. 中村卓郎：Cancer Science, Editor
2. 中村卓郎：Pathology International, Associate Editor
3. 中村卓郎：Cancers, Editorial Board
4. 中村卓郎：Genes, Chromosomes & Cancer, Editorial Board
5. 中村卓郎：日本学術会議 連携会員
6. 中村卓郎：日本肉腫学会 理事
7. 中村卓郎：日本サルコーム治療研究学会 名誉会員
8. 中村卓郎：日本癌学会 名誉会員
9. 中村卓郎：日本病理学会 功労会員
10. 中村卓郎：第18回血液学若手研究者勉強会（麒麟塾）塾頭（2023.7.1）

未来医療研究センター 分子薬理学研究部門 (Department of Molecular Pharmacology)

【研究スタッフ】

兼任教授（部門長） 半田 宏

【研究概要】

生理活性のある小分子化合物のターゲットを単離・同定して、ターゲットが関わる生体反応の制御機構やネットワークを理解し、その成果を創薬へと応用展開する。

【研究内容】

1. ケミカルバイオロジーによる脳神経幹細胞の増殖制御機構の研究

ゼブラフィッシュの神経幹細胞増殖を制御する小分子化合物を見出したので、その化合物や誘導体の活性を、脳神経幹細胞が選択的に蛍光を発するトランスジェニックゼブラフィッシュを用いて確認した。その化合物の作用機構を理解するために、ゼブラフィッシュのターゲットを同定することを試みる。また、その化合物によるヒト神経幹細胞への影響を検討する。

2. サリドマイドによる催眠作用機構の研究

サリドマイドによる催眠作用は、サリドマイドの抗がん作用や催奇性発症に関わるセレブロン・ユビキチン・タンパク質分解経路を介さないことを筑波大学の柳沢研究グループと共同で明らかにした。そこで、サリドマイドの催眠作用のメカニズムの解明を試みる。

3. 新規な分子接着剤（Molecular glues）の開発

サリドマイド催奇性のターゲットとしてセレブロンを発見し、セレブロンがE3ユビキチンリガーゼの基質受容体で、サリドマイドがセレブロンとネオ基質と呼ばれる基質タンパク質をくっ付ける分子接着剤として働き、基質タンパク質のユビキチン化・分解を誘導することを示してきた。そこで、新たな分子接着剤の開発を行っている。

【著書】

1. 川野雅章*、半田宏：第8章 ウイルスのDDSとしての活用とその設計 第2節 ウイルス外殻タンパク質のワクチン製剤としての応用展開。新規モダリティ医薬品のための新しいDDS技術と製剤化（技術情報協会）：447-458, 2023

【学術論文】

原著

1. Asakawa K*, Handa H, Kawakami K*: Dysregulated TDP-43 proteostasis perturbs excitability of spinal motor neurons during brainstem-mediated fictive locomotion in zebrafish. *Development growth & differentiation* 65(8):446-452, 2023 (IF=2.5)
2. Kimura A*, Takagi T*, Thamamongood T*, Sakamoto S*, Ito T, Seki I*, Okamoto M*, Aono H*, Satoshi S*, Naka T*, Imanaka H*, Miyake K*, Ueda T*, Miyanokoshi M*, Wakasugi K*, Iwamoto N*, Ohmagari N*, Iguchi T*, Nittab T*, Takayanagi H*, Yamashita H*, Kaneko H*, Tsuchiya H*, Fujio K*, Handa H, Suzuki H* : Extracellular aaRSs drive autoimmune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis via the release of cytokines and PAD4. *Annals of the rheumatic diseases* 82(9):1153-1161, 2023(IF=27.4)
3. Azuma N*, Yokoi T*, Tanaka T*, Matsuzaka E*, Saida Y*, Nishina S*, Terao M*, Takada S*, Fukami M*, Okamura K*, Maehara K*, Yamasaki T*, Hirayama J*, Nishina H*, Handa H, Yamaguchi Y* : Integrator complex subunit 15 controls mRNA splicing and is critical for eye development. *Human Molecular Genetics* 32(12):2032-2045 : 2023(IF=3.5)
4. Asakawa K*, Handa H, Kawakami K*: Optogenetic interrogation of TDP-43 cytotoxicity in a zebrafish ALS model. *Folia Pharmacologica Japonica* 158(1): 16-20, 2023

【学会および研究会発表】

国内学会

1. 半田宏：サリドマイドの標的 Cereblon の研究に基づく新たな抗がん剤の開発（基調講演）。第 27 回日本がん分子標的治療学会学術集会 (2023.6.21) 佐賀

【セミナー】

1. 第 4 回神戸先端医療研究センターセミナー
演題：サリドマイド催奇性のターゲット CRBN の発見から標的タンパク質分解剤開発への発展
講師：半田宏
座長：北村俊夫
日時：2023 年 5 月 24 日（水）16:00-17:00
場所：神戸医療産業都市推進機構 クリエイティブラボ神戸 2 階イノベーションパーク
2. 東京大学大学院理学系研究科、生物科学専攻、濡木研究室セミナー
演題：薬剤ターゲットの単離・同定 -サリドマイドのターゲット Cereblon の発見から新たな抗がん剤開発への発展-
講師：半田宏

座長：濡木理

日時：2023年8月2日（水）16:30-17:30

場所：東京大学大学院理学系研究科、生物科学専攻、濡木研究室セミナー

3. ファイザー株式会社 社内講演会

演題：サリドマイドの標的 Cereblon の発見から Induced proximity 創薬への発展

講師：半田宏

座長：鈴木光浩

日時：2024年1月26日（水）16:30-17:30

場所：ファイザー株式会社 メディカル部門、オンコロジーメディカルアフェアーズ、血液がんチーム

【学術関連広報活動およびその他】

1. 半田宏：滋賀医科大学 分子工学研究所 客員教授
2. 半田宏：公益財団法人 矢崎科学技術振興記念財団 評議員および選考委員
3. 半田宏：独立行政法人 工業所有権情報・研修館（INPIT）選考委員
4. 半田宏：2024年ノーベル賞医学生理学賞 ノミネーター

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】

兼任教授	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、シミュレーションを行っています。生体内の複雑な細胞と分子間の化学的・物理的な動的な変化の再現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。水溶性・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線維化について、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。手術者や看護師の視線の軌道解析や、意思決定過程の可視化なども実施しています。

【著書】

1. 杉本昌弘：「数理モデルによる仮想人体構築」『動物実験代替法と New Approach Methodologies の開発・利用動向』シーエムシー出版 2023 年 9 月 (ISBN: 9784781317472)

【学術論文】

原著

1. Kasuya K, Imura S*, Ishikawa T, Sugimoto M, Inoue T*. Relationship between Urinary Metabolomic Profiles and Depressive Episode in Antarctica: *International Journal of Molecular Sciences* 24(2) 943-943, 2023 (IF=5.6)
2. Nose D*, Sugimoto M, Muta T*, Miura S*. Salivary Polyamines Help Detect High-Risk Patients with Pancreatic Cancer: A Prospective Validation Study: *International Journal of Molecular Sciences* 24(3) 2998-2998, 2023 (IF=5.6)
3. Sugimoto M, Hikichi S, Takada M*, Toi M*. Machine learning techniques for breast cancer diagnosis and treatment: a narrative review: *Annals of Breast Surgery* 7 7-7, 2023
4. Hirayama A*, Ishikawa T*, Takahashi H*, Yamanaka S*, Ikeda S*, Hirata A*, Harada S*, Sugimoto M, Soga T*, Tomita M*, Takebayashi T*. Quality Control of Targeted Plasma Lipids in a Large-Scale Cohort Study Using Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry: *Metabolites* 13(4) 558-558, 2023 (IF=4.1)
5. Miyagi T, Ueda K*, Sugimoto M, Yagi T*, Ito D*, Yamazaki R, Narumi S*, Hayamizu Y*, Uji-I H*, Kuroda M, Kanekura K. Differential toxicity and localization of arginine-rich C9ORF72 dipeptide repeat proteins depend on de-clustering of positive charges: *iScience* 26(6) 106957-106957, 2023 (IF=5.8)
6. Nose D*, Matsui T*, Otsuka T*, Matsuda Y*, Arimura T*, Yasumoto K*, Sugimoto M, Miura S*. Development of Machine Learning-Based Web System for Estimating Pleural Effusion Using Multi-Frequency Bioelectrical Impedance Analyses: *Journal of Cardiovascular Development and Disease* 10(7) 291-291, 2023 (IF=2.4)
7. Arakawa H, Kawanishi T, Shengyu D, Nishiuchi T, Meguro-Horike M, Horike S, Sugimoto M, Kato Y. Renal pharmacokinetic adaptation to cholestasis causes increased nephrotoxic drug accumulation by Mrp6 downregulation in mice: *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2023 (IF=3.8)
8. Liu L*, Kawashima M*, Sugimoto M, Sonomura K*, Pu F*, Li W*, Takeda M*, Goto T*, Kawaguchi K*, Sato T*, Toi M*. Discovery of lipid profiles in plasma-derived extracellular vesicles as biomarkers for breast cancer diagnosis: *Cancer science*, 2023 (IF=5.7)
9. Ichigaya N*, Kawanishi N*, Adachi T*, Sugimoto M, Kimoto K*, Hoshi N*. Effects of Denture Treatment on Salivary Metabolites: A Pilot Study: *International Journal of Molecular Sciences* 24(18) 13959-13959, 2023 (IF=5.6)
10. Shiraishi S, Sugimoto M, Tokuyue K. Salivary metabolites as novel independent predictors of radiation pneumonitis: *Journal of cancer research and clinical oncology*, 2023 (IF=3.6)
11. Harada S*, Ohmomo H*, Matsumoto M*, Sata M*, Iida M*, Hirata A*, Miyagawa N*, Kuwabara K*, Kato S*, Toki S*, Edagawa S*, Sugiyama D*, Sato A*, Hirayama A*, Sugimoto M, Soga T*, Tomita M*, Shimizu A*, Okamura T*, Takebayashi T. *Metabolomics*

profiles alterations in cigarette smokers and heated tobacco product users: Journal of epidemiology, 2023 (IF=4.7)

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Sugimoto M, Miyashita T* : Simulation of tumor-induced angiogenesis with angiopoietins. 45th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (2023.7.27) Sydney, Australia
2. Sakurai M*, Miyashita T*, Sugimoto M : Mechanical Effects on the Brain of Abusive Head Trauma. 45th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (2023.7.27) Sydney, Australia

国内学会

1. 杉本 昌弘 : メタボローム解析によるリキッドバイオプシーの開発。第7回 Liquid Biopsy 研究会 (2023.1.27) 東京
2. 杉本 昌弘 : メタボローム解析を用いた体液から乳癌のマーカ探索。第20回日本乳癌学会中部地方会 (2023.9.3) 甲府
3. 杉本 昌弘 : 肝臓の線維化における局在ごとに異なる代謝の変化。第17回メタボロームシンポジウム (2023.10.20) 川崎
4. 富田淳美, 杉本 昌弘 : 長期的な咀嚼による唾液代謝プロファイルの変動。第17回メタボロームシンポジウム (2023.10.20) 川崎
5. 相田泰子, 杉本 昌弘 : 南極における尿中代謝物プロファイルとうつ症状の関係。第17回メタボロームシンポジウム (2023.10.19) 川崎
6. 曾我朋義, 杉本 昌弘 : ポリアミン研究の最前線。第96回日本生化学会大会 (2023.10.31) 福岡

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 令和4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 : 内視鏡外科手術における教育評価システム開発に向けた手術効率性分析 (事業番号 : 22K028360) (研究代表者 : 永川裕一)
当該年度研究補助金 : 金額 50,000 円
2. 令和4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 : ドラッグリポジショニングによる眼部悪性腫瘍の新規治療法の開発 (事業番号 : 22K098200) (研究代表者 : 後藤浩)
当該年度研究補助金 : 金額 1,000,000 円

3. 令和5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：ミトコンドリアバイオジェネシス活性化による敗血症関連脳症治療法
確立への戦略的考究 (事業番号：23K084130) (研究代表者：内野博之)
当該年度研究補助金：金額 50,000 円

【学生教育】

1. 杉本昌弘：東京医科大学 (医学科)・2年生 運動医学「健康・運動データの解析」
(2023年11月22日・オンデマンド講義)
2. 杉本昌弘：東京医科大学 (医学科)・4年生 グループ別自研究「データ解析の考え方・統計学入門」(オンデマンド講義)
3. 杉本昌弘：東京医科大学 (看護学科)・2年生 健康とスポーツ「健康データの分析」
(2023年11月30日・オンデマンド講義)

【セミナー】

1. メタボローム解析の基礎技術及びメタボロームデータの実践的な解析・管理・活用
ノウハウ【提携セミナー】
演題：メタボローム解析の基礎技術及びメタボロームデータの実践的な解析・管理・
活用ノウハウ
講師：杉本 昌弘
日時：2023年6月15日13時～17時
場所：オンライン
主催：株式会社 情報機構
2. センサ&IoT コンソーシアムセミナー
演題：メタボローム解析による疾患マーカーの探索と実用化に向けた取り組み
講師：杉本 昌弘
座長：三林 浩二
日時：2023年7月6日14時10分～15時
場所：オンライン
主催：センサ&IoT コンソーシアム

西新宿キャンパス共同研究センター (Medical Research Center)

【研究スタッフ】

准教授（センター長）	佐藤 永一
兼任助手	平津 恵美
書記	河西 智子
書記	中村 香織

【研究概要】

西新宿共同研究センターは、創立 100 周年記念事業の中核である西新宿キャンパスの整備計画に際して設立されました。このセンターは教育研究棟の 14 階および 15 階に設置されており、個別の研究室では調達が困難な大型機器を配備するとともに、熟練した研究補助員が技術的なサービスを提供することによって、西新宿キャンパスで活動する、主として臨床系の研究活動の活性化を図っています。病理・画像部門と分子細胞・生物部門の各部門に教員と技術員が配備され、サンプル処理や解析の補助に従事しています。

【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、バ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います。また教員は組織化学的な技術に関するアドヴァイスやトラブルシューティングも提供しています。

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。

【活動状況】

◆ 分子生物・細胞部門

研究支援サービスの種類	依頼件数	時間数
MoFlo セルソート	24	36:00

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	55	108:15
セルアナライザー	BD FACS Lyric	1	88	191:30
プレートリーダー	PerkinElmer (EnSpire)	1	546	495:47
ゲルイメージングシステム	BIO-RAD (ChemiDoc XRS+)	2	488	365:35
リアルタイム定量 PCR	Roche (LightCycler96System)	2	248	491:10
安全キャビネット	Panasonic	3	70	133:15
バイオクリーンベンチ	Panasonic (MCV-B131F)	3	1167	1779:05
X線フィルム現像機	FUJIFILM (CEPROS Q)	1	6	5:25

スペース	台数	使用人数 (のべ)	貸出稼働時間数
ベンチ	4	280	1175:03

◆ 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	797	¥318,800
凍結ブロック作製	14	¥700
未染標本作製	11011	¥550,550
HE 染色	1580	¥31,600
その他染色	151	¥7,550
免疫組織化学染色	588	¥294,000

共同利用設備の名称	型番	台数	使用人数 (のべ)	稼働 時間数
バーチャルスライドスキャナー	浜松ホトニクス (NanoZoomer-XR)	1	450	1035:13
焦点レーザー顕微鏡	Zeiss (LSM700)	1	184	406:45
レーザーマイクロダイセクション	Zeiss (PALM)	1	1	1:00
滑走式ミクロトーム	YAMATO (リトラトーム REM710)	3	219	1020:45
クリオスタッド	ThermoScientific (Microm HM550)	1	42	400:00

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（部門長）	稲津	正人
助手	國場	寛子
兼任講師	吉濱	勲
大学院生	長倉	知輝（麻酔科学分野・社会人大学院生博士課程）
大学院生	武藤	瑛佑（麻酔科学分野・社会人大学院生博士課程）
卒業研究生	松下	歩未（東京薬科大学・生命科学部・4年）

【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・研究の発展に資することを目的として、共同利用研究機器の管理運用を通じて医学研究を支援するために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>

主な整備機器：透過型電子顕微鏡（JEM-1400Flash）、走査型電子顕微鏡（S-2300）、ミクロトーム、バイオハザードセフティーキャビネット、CO₂インキュベーター、オートクレーブ、テーブルトップ遠心機、共焦点レーザー走査型顕微鏡、EVOS オールインワン蛍光顕微鏡、化学発光・蛍光撮影装置（iBright FL1000 Imager）、オールインワン顕微鏡、ナノドロップ、LightCycler® 96 System、卓上細胞破碎機セルデストロイヤー、超低温フリーザー、超純水作成装置、製氷機、ドライアイス製造器など。

【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（JEM-1400Flash）と、表面・断面構造を解析するための走査型電子顕微鏡（S-2300）及び試料作成に必要な周辺機器が設置されている。学内の研究者に門戸を開き、臨床・基礎医学的の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。2023年の依頼サンプルとして95検体を受けて画像解析を実施した。稼働時間は、JEM-1400Flashが582時間およびS-2300が45時間であった。

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利用されている。本年度は、70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。

【研究内容】

1. β -アミロイド凝集阻害剤リコカルコン E はコリン取り込み阻害を介してミクログリアの M1/M2 分極を制御する

アルツハイマー型認知症 (AD) における神経変性の原因として、 β アミロイド ($A\beta$) 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 $A\beta$ 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。更に、AD の発症に深く関与しているミクログリアは AD 発症初期 (pre-clinical stage ~ 軽度認知障害: MCI) では主に M2 ミクログリアとして神経保護的に振る舞い、認知機能障害が出現する AD 後期では M1 ミクログリアとして神経障害性に関与していることが明らかとなってきた。よって、ミクログリアにおける M1/M2 極性を制御することで、AD の発症や治療が可能になると考えられる。

そこで我々は、コリントランスポーター CTL1 を阻害する化合物探索から、 $A\beta$ 凝集を抑制する化合物 Licochalcone E (Lico E) を発見した。甘草から抽出されるフラボノイドである Licochalcones (A-E) は、免疫学的な抗炎症作用があることが報告されており、Lico A は $A\beta$ 凝集を阻害することが知られている。今回、Lico A から E までの 5 種類の Licos について、 $A\beta$ 1-42 の凝集を抑制する効果を比較検討した。その中で細胞毒性を示さない Lico E を選択し、コリンの取り込み阻害とミクログリア M1/M2 極性化の関係について、マウスミクログリア細胞株 SIM-A9 を用い、検討した。その結果、Lico E は SIM-A9 細胞のコリン取り込みと $A\beta$ 1-42 の凝集を濃度依存的に阻害することが新たに判明し、Lico E のコリン取り込み阻害作用が CTL1 によって媒介されていることが示唆された。M1 ミクログリアのマーカーである腫瘍壊死因子 (TNF- α) の mRNA 発現は、 $A\beta$ 1-42 によって増加し、その効果はコリン欠乏と Lico E によって濃度依存的に抑制された。一方、M2 ミクログリアのマーカーである Arginase-1 の mRNA 発現は IL-4 により増加し、その効果はコリン欠乏と Lico E により増強された。Lico E が $A\beta$ 凝集抑制作用を持ち、ミクログリアにおける CTL1 機能の阻害を介して M1 \rightarrow M2 への切り替えを誘導し、ミクログリアによる M1 作用の神経障害性を抑制し、M2 作用の神経保護作用を増強することが期待される。このように、Lico E は AD の新規治療薬のリード化合物となる可能性がある。

本研究は、麻酔科学分野・社会人大学院生博士課程の武藤瑛佑先生の学位研究であり、Biomolecules, 2023 に掲載された。

2. 神経変性疾患の発症や病態の進展に関連する活性酸素種 (reactive oxygen species; ROS) による神経細胞障害を抑制する低分子化合物の探索

アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の原因解明と治療法の開発は超高齢化社会において重要な課題である。酸素を利用してエネルギー産生を行う体内では、常に活性酸素種 (reactive oxygen species; ROS) が産生されている。ROS はその高い反応性からタンパク質、脂質、DNA などの機能分子を修飾することで、細胞機能の障害を引き起こす。細胞は ROS に対する防御機構を備えているが、細胞の内外で過剰に産生される ROS を十分に処理できない場合に酸化ストレスが生じ細胞機能を障害させる。神経変性疾患の発症や病態の進展に ROS の関与が指摘されており、神経細胞の酸化ストレスに対する脆弱性が問題視されている。この ROS による酸化ストレスにより惹起される神経障害に対して神経保護作用を有する低分子化合物の探索を研究目的とした。

抗酸化作用が期待されるポリフェノール類などの 35 化合物についてフリーラジカル消去作用を検討した。その結果、フェノール化合物およびサルフェン硫黄にフリーラジカル消去作用を見出した。フェノール化合物は、 H_2O_2 および細胞内亜鉛キレーター TPEN 誘導の細胞内 ROS 産生を nM オーダーにて抑制した。一方、サルフェン硫黄は 50-100 μM にて細胞内 ROS 産生を抑制した。また、 H_2O_2 および TPEN による神経細胞死をフェノール化合物およびサルフェン硫黄は有意に抑制した。これらの低分子化合物は ROS による神経障害を抑制することにより、神経保護作用を示したと考えられる。

本研究は、東京薬科大学・生命科学部・4年生の松下歩未さんの卒業研究である。

【学術論文】

原著

1. Muto E, Okada T, Yamanaka T, Uchino H, Inazu M: Licochalcone E, a β -Amyloid Aggregation Inhibitor, Regulates Microglial M1/M2 Polarization via Inhibition of CTL1-Mediated Choline Uptake. *Biomolecules*, 13, 191, 2023. doi.org/10.3390/biom13020191 (IF=5.5)

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Inazu M, Muti E, Okada T, Tajima N, Yamanaka T, Uchino H. Licochalcone E, a β -amyloid aggregation inhibitor, promotes polarity change from M1 to M2 microglia via inhibition of CTL1 function. ISN-ESN 2023 Meeting (2023.8.8-11) Porto, Portugal.

国内学会

1. 稲津正人、岡田寿郎、武藤瑛佑、内野博之、松下歩未、田島直子、山中力：M1/M2 ミクログリアの極性転換を誘導する神経変性疾患治療薬の開発、第 149 回日本薬理

学会関東部会 (2023. 10.14) 東京

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 東京医科大学・学長裁量経費
獲得者名：稲津正人
研究課題名：ミクログリアの機能調節に着目した神経変性疾患治療薬の探索研究
当該年度研究補助金：金額 400,000 円
2. 株式会社 RT
獲得者名：稲津正人
研究課題名：分子予防医学寄附講座（研究代表者：稲津正人）
当該年度研究補助金：金額 10,000,000 円

【学生教育】

1. 稲津正人：令和 5 年度グループ別自主研究「神経変性疾患の治療薬開発への挑戦」
医学部医学科 4 年生：吉田麻桜、湯原茉由莉、八田健二郎の 3 名を受け入れて、研究指導を行った。
2. 稲津正人：東京医科大学・医学科 2 年、薬理学講義「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、薬理学講義、15 コマ担当
4. 稲津正人：東京医科大学・大学院医学修士課程、「糖尿病治療の分子薬理学」「脂質異常症治療薬」2 コマ担当
5. 稲津正人：東京医科大学・大学院医学博士課程「グラント申請の書き方・研究資金の確保」5 コマ担当

【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 名誉顧問
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：東京薬科大学 生命科学部 客員教授
5. 國場寛子：電子顕微鏡技術研究会 世話人

【活動状況】

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	95 件	TEM 582 時間, SEM 45 時間
利用登録者数	70 名	

疾患モデル研究センター (Pre-clinical Research Center)

【研究・施設管理スタッフ】

准教授	石橋 英俊
兼任講師	須藤 カツ子
助教	熊谷 勝義
助手	児島 憲
助手	大原 麻子
書記	仁田尾 里美

【施設概要】

当センターは実験動物を集中的に飼養保管するとともに動物実験環境を提供する共同利用施設であり、大学キャンパス、病院キャンパス、及び茨城医療センターの多くの教室・診療科が利用している。

【研究・施設管理内容】

1. 研究

- 実験動物と実験実施者に負担の少ない麻酔法の開発
- 子宮頸癌新規予防法の開発
- CRISPR による領域特異的な外来遺伝子導入技術の開発
- マウス受精卵への外来遺伝子導入における技術開発

2. 発生工学技術を用いた研究支援

近年の動物実験は、遺伝子組換え動物の利用が増えていること、研究機関相互の動物個体や胚の移動が多くなっていること、及び SPF (Specific Pathogen Free) 条件での実施が求められることから各種発生工学的技術を必要とすることが多い。2023 年は体外受精・クリーニングを 5 件、受精卵凍結・個体発生を 9 件実施した。

3. 施設管理

日常の飼育管理業務の他、3 階熱交換器からの水漏れに対するメンテナンス工事などを進めた。

【学術論文】

原著

1. Saito K*, Orimo K*, Kubo T*, Tamari M*, Yamada A*, Motomura K*, Sugiyama H*, Matsuoka R*, Nagano N*, Hayashi Y*, Arae K*, Hara M*, Ikutani M*, Fukuie T*, Sudo K, Matsuda A*, Ohya Y*, Fujieda S*, Saito H*, Nakae S*, Matsumoto K*, Akdis CA*, Morita H*: Laundry detergents and surfactants-induced eosinophilic airway inflammation by increasing IL-33 expression and activating ILC2s. *Allergy* 78(7):1878-1892, 2023(IF=12.4)
2. Takagi Y*, Sudo K, Yamaguchi S*, Urata S*, Ohno T*, Hirose S*, Matsumoto K*, Kuramoto T*, Serikawa T*, Yasuda J*, Ikutani M*, Nakae S*: Characterization of novel, severely immunodeficient Prkd^{cΔex57/Δex57} mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 20;678:193-199, 2023(IF=3.1)
3. Urata S*, Yamaguchi S*, Nambu A*, Sudo K, Nakae S*, Yasuda J*: The roles of BST-2 in murine B cell development and on virus propagation. *Microbiol Immunol.* 67(3):105-113, 2023(IF=2.6)

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 令和5年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：石橋英俊 (研究分担者)
研究課題名：若年がん男児の妊孕性温存を目指す前臨床研究：精巣凍結保存・移植による生殖能回復 (事業番号：23K08787) (研究代表者：本橋秀之)
当該年度研究補助金：金額 100,000 円
2. 令和4年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：熊谷勝義 (研究代表者)
研究課題名：子宮頸癌の新規予防法開発 (事業番号：20K09654) (研究代表者：熊谷勝義)
当該年度研究補助金：金額 600,000 円

【学生教育】

1. 石橋英俊：東京医科大学・医学部医学科1年、生物学実習「生物学実習における動物実験」2023年4月25日
2. 石橋英俊：東京医科大学・医学部医学科・4年生、グループ別自主研究「実験動物（小動物及び中動物）の麻酔と生体モニタリング」令和5年7月3日～令和5年7月21日
3. 石橋英俊：東京農業大学・大学院博士後期課程、Research Ethics、2023年10月3日・4日・10日・11日
4. 石橋英俊：東京医科大学・大学院博士課程、医学研究における法と倫理「動物実験・組換えDNA実験における法と倫理」2023年9月オンデマンドビデオ講義

【学術関連広報活動およびその他】

1. 石橋英俊：International Union of Physiological Sciences Ethics Committee, Committee Member
2. 石橋英俊：実験動物学会実験動物管理者研修制度委員会 委員
3. 石橋英俊：公私立大学実験動物施設協議会選挙管理委員会 委員長
4. 石橋英俊：公私立大学実験動物施設協議会アドバイザー委員会 副委員長
5. 石橋英俊：公私立大学実験動物施設協議会教育・研修委員会 委員
6. 石橋英俊：公私立大学実験動物施設協議会動物実験適正化委員会 委員

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

【研究スタッフ】

教授（部門長） 平本 正樹
准教授 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、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 CO₂ 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)：CO₂ インキュベーター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。

2. 研究内容：固形腫瘍

オートファジーは細胞内におけるタンパク質や細胞内小器官の分解・恒常性の維持に

必要である他、分解産物を再利用し低栄養条件に適応するために必要な機構です。がん細胞においてもオートファジーが低栄養環境へ適応するために必要な他、腫瘍の成長、転移、薬剤耐性など様々な場面で用いられ、オートファジーはがん治療における標的の1つとして注目されています。しかしながら、臨床で用いることのできるオートファジー阻害薬はヒドロキシクロロキンのみであり、選択肢が無く、副作用の観点からも他の薬剤の開発が望まれています。私たちは、臨床で広く用いられているマクロライド系抗生物質の1つ、アジスロマイシンにオートファジー阻害効果があることに着目し、様々な抗がん剤との併用でがん細胞への殺細胞効果を増強することを報告してきました。今回、この併用療法の臨床応用を目指す上で重要な、アジスロマイシンのオートファジー阻害効果の作用機序を明らかとするため、アジスロマイシンの細胞内標的の探索を試みました。

アジスロマイシンを磁性ナノビーズへ架橋したアジスロマイシンビーズを作製し、アジスロマイシンに結合するタンパク質を単離して、マスペクトル解析により同定したところ、細胞骨格タンパク質であるケラチン、チューブリンが同定されました。特にケラチンへの影響を検討したところ、アジスロマイシン投与により、細胞内ケラチンのダイナミックな動きが阻害されることが明らかになりました。また、ケラチンの発現抑制によりオートファジーが阻害されることが確認されたことから、アジスロマイシンはケラチンの機能を阻害することでオートファジーを阻害していると考えられました。そこで、アジスロマイシンによるオートファジーの阻害点をより詳しく検証したところ、オートファゴソームとリソソームとの融合は阻害しないが、リソソーム内の加水分解酵素の活性化を阻害することで、リソソーム機能を阻害することがわかりました。これは、ケラチンの発現抑制でも一部再現されましたが、一方で、ケラチンだけでなくチューブリンを介した作用があることも示唆されました。また、がん細胞を皮下へ移植した免疫不全マウスへアジスロマイシンを経口投与したところ、腫瘍の成長を抑制し、腫瘍内のオートファジーが阻害されていることが確認できました。以上の結果から、アジスロマイシンはケラチンやチューブリンの機能阻害を介してリソソームの成熟を阻害することで、オートファジー阻害効果を持つこと、また、経口投与で利用可能なオートファジー阻害剤であることを示しました。本研究は今後、アジスロマイシンをオートファジー阻害薬として実臨床で用いるための基盤になると考えています。

3. 研究内容：多発性骨髄腫

多発性骨髄腫は単クローン性 γ -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質が蓄積すると、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質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ボルテゾミブ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。

しかしながら生体内では、骨髄間質細胞と多発性骨髄腫細胞との相互作用を介した薬剤耐性が治療の障壁となることが報告されています。そこで我々は、EGFP で標識した多発性骨髄腫細胞と骨髄間質細胞との共培養系を確立し、解析を行いました。その結果、多発性骨髄腫細胞に対するボルテゾミブの殺細胞効果は、骨髄間質細胞存在下において減弱しましたが、クラリスロマイシンを併用することによって、殺細胞効果が回復することを明らかにしました。また、その分子メカニズムの解析を行い、クラリスロマイシンの併用によって、小胞体ストレス負荷の増強と、アポトーシス誘導に関わる NOXA の発現亢進を介して、殺細胞効果が回復することが明らかとなりました。さらに、多発性骨髄腫細胞において NOXA をノックアウトすると、クラリスロマイシンによる殺細胞効果の増強がキャンセルされることから、NOXA がクラリスロマイシンの併用による細胞死誘導の鍵となる分子であることが示されました。以上の結果から、多発性骨髄腫に対するボルテゾミブとクラリスロマイシンの併用は、生体内においても、その有効性が期待されます。現在は、実臨床への応用を目指し、骨髄間質細胞に対する作用を含め、薬剤耐性克服に関する分子メカニズムについてさらに解析を進めています。

【学術論文】

原著

1. Moriya S, Kazama H, Hino H, Takano N, Hiramoto M, Aizawa S, Miyazawa K. Clarithromycin overcomes stromal cell-mediated drug resistance against proteasome inhibitors in myeloma cells via autophagy flux blockage leading to high NOXA expression. PLoS One. 18(12):e0295273, 2023 (IF=3.7)
2. Takano N, Hiramoto M, Yamada Y, Kokuba H, Tokuhisa M, Hino H, Miyazawa K. Azithromycin, a potent autophagy inhibitor for cancer therapy, perturbs cytoskeletal protein dynamics. British Journal of Cancer 128(10):1838-1849, 2023 (IF=8.8)

【学会および研究会発表】

国内学会

1. 日野浩嗣、田中良法、池田俊勝、原知世、竹谷浩介、高野直治、平本正樹、相澤信、宮澤啓介、江藤真澄、平井宗一：CDK4/6 阻害薬 abemaciclib はリソソーム由来の空胞形成を伴った新規細胞死を誘導する。第 6 回プログラニュリン研究会 (2023.5) 今治
2. 日野浩嗣、田中良法、池田俊勝、原知世、竹谷浩介、高野直治、平本正樹、相澤信、宮澤啓介、江藤真澄、平井宗一：CDK4/6 阻害薬 abemaciclib が誘導する細胞死と連

- 動した空胞形成のメカニズムの検討。第 96 回日本生化学会大会 (2023.10) 福岡
3. 森谷昇太、風間宏美、高野直治、宮澤啓介、岡部聖一：ビタミン K2 は ROS-NOXA-MCL1 経路を標的とすることにより急性骨髄性白血病におけるベネトクラクスの殺細胞作用を増強する。第 192 回東京医科大学医学会総会 (2023.11) 東京
 4. 吉村詩緒莉、犀川莉奈、森谷昇太、風間宏美、高野直治、宮澤啓介：多発性骨髄腫細胞に対するベネトクラクスとビタミン K2 併用によるアポトーシス誘導増強効果の分子メカニズムの解析。第 46 回日本分子生物学会年会 (2023.12) 神戸

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 文部科学省科学研究費・基盤研究 (C)
獲得者名：平本正樹
研究課題名：EGFR チロシンキナーゼ阻害薬による上皮間葉転換誘導の分子機序解明と抑制法開発
当該年度研究補助金：金額 1,000,000 円
2. 文部科学省科学研究費・基盤研究 (C)
獲得者名：高野直治
研究課題名：マクロライド系抗生剤の新規オートファジー阻害活性機序の解明とがん治療への応用展開
当該年度研究補助金：金額 1,300,000 円
3. 文部科学省科学研究費・基盤研究 (C)
獲得者名：高野直治分担
研究課題名：骨髄増殖性腫瘍幹細胞における CD44 を中心とする接着因子発現・機能の調節機構解明 (研究代表者：後藤明彦)
当該年度研究補助金：金額 100,000 円
4. 文部科学省科学研究費・基盤研究 (C)
獲得者名：風間宏美
研究課題名：転移難治性乳癌に対するアグリソーム形成を標的とする新規治療法の開発
当該年度研究補助金：金額 350,000 円
5. 文部科学省科学研究費・基盤研究 (C)
獲得者名：森谷昇太
研究課題名：骨髄腫の薬剤耐性におけるオートファジーネットワークの解明と、阻害による耐性化克服
当該年度研究補助金：金額 1,300,000 円
6. 学内研究費 令和 5 年度学長裁量経費<研究活性化支援>
獲得者名：高野直治
研究課題名：『ビタミン K2 とベネトクラクス併用による多発性骨髄腫細胞に対す

る細胞死増強の分子機構の解明』

当該年度研究補助金：金額 700,000 円

【学生教育】

1. 宮澤啓介：東京医科大学・大学院修士課程 1 年、医学特論 I 「トランスレーショナル・リサーチ」
2. 平本正樹：東京医科大学・大学院修士課程 1 年、分子生物学特論「タンパク質の構造と機能」
3. 平本正樹：東京医科大学・大学院修士課程 1 年、分子生物学特論「タンパク質分解機構・小胞体ストレス・細胞死」
4. 高野直治：東京医科大学・大学院修士課程 1 年、分子生物学特論「セントラルドグマ・ゲノム多様性・機能性 RNA」
5. 高野直治：東京医科大学・大学院修士課程 1 年、分子生物学特論「エピジェネティクス・幹細胞」

【編集後記】

皆様に2023年版の東京医科大学医学総合研究所年報を謹んでお届けいたします。

本年も、各部門から基礎と応用研究に関する優れた業績が積み重ねられ、医学総合研究所が目指す基礎研究のシーズをベッドサイドへという流れが一段と印象づけられる成果を披露することが出来ました。これらの成果の中には東京医科大学の各部門との共同研究も少なくなく、大学の研究活動の底上げにもつながっていると考えられます。今後は我が国の医学研究への更なる貢献を目指して広く発信していくことが望まれます。また、共同利用研究部門も充実が図られていて、大学の研究活動に日々貢献していることは言うまでもありません。

2023年は新型コロナのパンデミックも一段落したことから、世界中で学術集会在オンラインで開催される傾向になってきました。医学総合研究所でも2024年1月に研究報告会が西新宿キャンパスで開催され、それぞれの研究内容をより深く理解する機会となったことは嬉しい限りでした。引き続き研究の更なる発展と施設の充実に向けて努力を続けていきたいと思えます。関係各位には一層のご支援を賜りますことをお願いいたします。

中村 卓郎

医総研年報 2023

発行：2024年4月

発行者：黒田 雅彦

編集者：中村 卓郎

発行所：東京医科大学 医学総合研究所

印刷所：株式会社プリントワークス



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

<https://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：黒田 雅彦
- 免疫制御研究部門
部門長：善本 隆之
- 難病分子制御学部門
部門長：西本 憲弘
- 実験病理学部門(未来医療研究センター)
部門長：中村 卓郎
- 分子薬理学部門(未来医療研究センター)
部門長：半田 宏

<新宿キャンパス共同研究センター>

センター長：稲津 正人

<低侵襲医療開発総合センター>

<分子標的探索センター>

センター長：平本 正樹

<疾患モデル研究センター>

センター長：石橋 英俊

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(未来医療研究センター)
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