

# 2024 年報

東京医科大学  
医学総合研究所



# 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 宮澤啓介 .....	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
<b>【研究業績】</b>	
I. 研究部門	
◆基盤研究領域	
1) 免疫制御研究部門 .....	11
◆未来医療研究センター	
1) 分子細胞治療研究部門 .....	25
2) 実験病理学部門 .....	40
3) 分子薬理学部門 .....	46
4) ゲノムストレス応答学部門 .....	49

## II. 共同利用研究部門

◆低侵襲医療開発総合センター .....	54
◆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 .....	66

## 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（医総研）が、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。そして今日まで、その設立の趣旨に沿って長年にわたって大変素晴らしい業績を挙げられて、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、学校法人として深く感謝申し上げる次第です。

本年も、新型コロナウイルス感染症の終息が見えず、相変わらず **with corona** の感染対策が医療面だけではなく、社会生活にも大きな影響を及ぼし続けております。さらには円安、物価高に見舞われ、経済状況の悪化から、教育、研究を取り巻く環境は一層厳しい一年でありました。

そのような状況にあっても、医総研は影響を受けることなく研究を推進され、国際的にも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。本学が単科大学にもかかわらず、国公立の総合大学を含めた我が国の大学にあって、国際的な大学評価である「THE 世界大学ランキング」において、昨年に引き続き第3位にランクされています。これには、医総研の果たされた役割が大変大きかったと改めて思いを致しております。

東京医科大学は、建学以来110年にわたり、良き医療人を育成するとともに医学、医療の高度化に貢献してきました。しかし、近年医学、医療をめぐる環境は大きく変化し、医学、医療への社会的なニーズの広がり多様化に、本学は適切に対応する必要があると思っております。

そこで、将来の発展を見据えて、単科大学である本学の研究、教育の在り方を根本的に見直す必要があることを提案したところです。それは、医総研が取り組まれておられる、医工連携の領域研究をさらに発展されるとともに、産学協同を拡大することです。例えば、我が国で特に求められている、創薬を目指した研究、エンジニアリングを活かした手術支援をするロボットなどの開発、医療に関するデータサイエンスの推進などが中心になるのではないかと思います。これには、大きな研究組織を有する研究機関との連携が肝要となります。このような将来計画の実現化を目指して、黒田所長を中心に検討を進めていただいているところです。

そのような役割を担う医学総合研究所が、本学の発展の中核となつてご一層ご活躍されますことを期待させていただいております。



## ご挨拶

東京医科大学  
学長 宮澤 啓介

東京医科大学医学総合研究所「年報 2024」をご覧ください、誠にありがとうございます。

本研究所は、2008年に発足した「難病治療研究センター」を母体とし、2010年にさらなる発展を遂げる形で設立されました。以来、「科学の力が未来を拓く」という理念のもと、基礎医学から臨床応用までをつなぐ先駆的な研究を推進し、医学・医療の発展に寄与してまいりました。

「THE 世界大学ランキング 2025」において、本学は昨年引き続き、2年連続で本邦の私立大学中第3位に選出されました。単科医科大学でありながら、教育・研究の質の高さが評価された背景には、当研究所が優れた研究成果を積極的に発信してきたことが大きく貢献していると考えられます。

近年、医学研究はますます高度化・多様化しており、分野横断的な協力やデジタル技術の活用が不可欠となっています。当研究所では、創薬、診断技術の開発、再生医療、感染症対策といった最先端の分野において、国内外の研究機関や企業と連携し、多くの成果を生み出しています。さらに、研究環境の充実を図るため、個々の研究者の支援体制を強化し、「研究DX」を推進するとともに、データ駆動型の研究基盤の強化にも取り組んでいます。

本「年報 2024」では、当研究所の最新の研究成果や活動の概要をまとめています。本学の研究者がどのような課題に取り組み、どのような未来を描こうとしているのか、その一端をお伝えできれば幸いです。

今後も、私たちは「患者にやさしい医療の実現」を目指し、学際的な研究を推進するとともに、社会に貢献できる医学研究を展開してまいります。引き続き、皆様のご支援とご指導を賜りますよう、心よりお願い申し上げます。



## 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部門があります。共同利用部門は、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が設置されています。また、今年度から新宿キャンパスの各分野が保有する機器の登録管理も医学総合研究所で行うことになりました。研究部門は、免疫制御研究部門に加え、未来医療研究センター内に設置された 4 つの研究部門で構成され、大きく発展をとげています。また、2025 年度からは宮澤学長のリーダーシップのもとに URA の配置も実現しました。



さて、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、「研究」は大学の評価において一番重要な柱になります。今年も本学は、昨年に引き続き 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。医学総合研究所も、研究費の獲得や引用頻度の高い論文を発表することで、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）	善本 隆之
	教授	曲 寧
	客員教授	小山 義之
	客員准教授	大脇 敏之
	講師	溝口 出
	講師（特任）	片平 泰弘
	非常勤講師	長谷川 英哲
	非常勤講師	伊藤 智子
	非常勤講師	徐 明利
	非常勤講師	米戸 敏彦
	助教（特任）	戸田 翔太

#### ◆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）	落谷 孝広
	客員教授	加藤 友康
	講師	吉岡 祐亮
	助教（特任）	李 春
	非常勤講師	安部 麻紀
	非常勤講師	今村 朋美

実験病理学部門	特任教授（部門長）	中村 卓郎
	客員准教授	田中 美和
	講師（特任）	角南 義孝

分子薬理学部門	客員教授（部門長）	半田 宏
---------	-----------	------

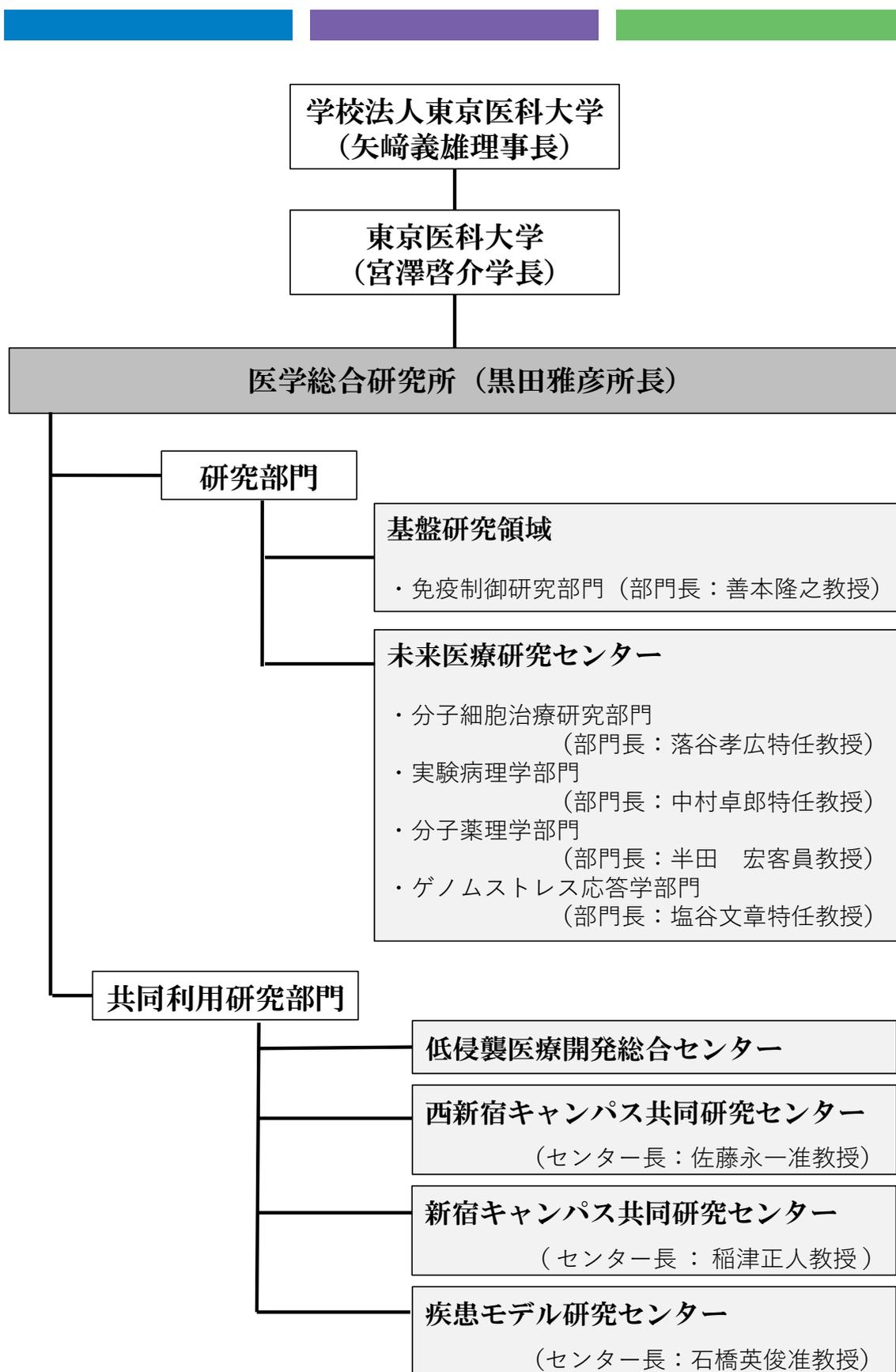
ゲノムストレス応答学部門	教授（特任）（部門長）	塩谷 文章
--------------	-------------	-------

【共同利用研究部門】

- |                   |                     |                 |
|-------------------|---------------------|-----------------|
| ◆低侵襲医療総合開発センター    | 客員教授                | 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）<br>非常勤講師  | 稲津 正人<br>吉濱 勲   |
| ◆疾患モデル研究センター      | 准教授（センター長）<br>非常勤講師 | 石橋 英俊<br>須藤 カツ子 |

※職名・所属部署等は2024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 International symposium -Meet the experts-

日時：令和6年10月4日（金）14：00～16：00

会場：東京医科大学 大学キャンパス 第1校舎 第1講堂

#### I. "Opportunistic RNAs and Acquisitive Genomes"

Andrew Fire Ph.D. (Stanford University School of Medicine)

#### II. "Extracellular vesicles as a novel modality for RNAi therapeutics"

Takahiro Ochiya Ph.D. (Institute of Medical Science)

#### III. "Targeting cis-elements in cancer"

Takuro Nakamura MD., Ph.D. (Institute of Medical Science)

## 2) Bio Japan2024 出展

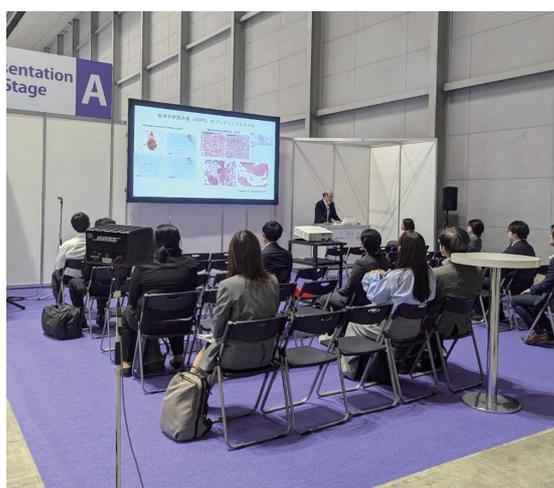
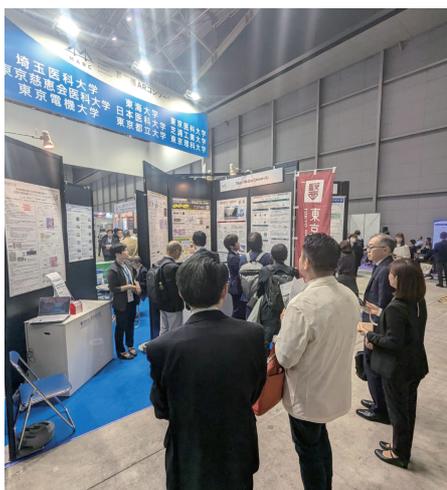
開催日時：令和6年10月9日（水）～11日（金） 10:00～17:00

開催場所：パシフィコ横浜

- ・ポスター発表：出展ブース A-9：首都圏 AR コンソーシアム・2小間
- ・口頭発表：展示会場内プレゼンテーション Stage A

日時・令和6年10月10日（木） 12:05～12:35

- (1) タイトル：新規周期的静水圧負荷培養装置を用いた血管平滑筋細胞のメカニカルストレス応答の検討  
発表者：井上 華 講師（細胞生理学分野）
- (2) タイトル：がん血管新生を促進する細胞内輸送機構に対する阻害剤の開発  
発表者：中村 卓郎 特任教授（未来医療研究センター・実験病理学部門）
- (3) タイトル：【乳歯歯髄幹細胞“培養上清”】と【新規発酵食品“茶麴”】の治療応用  
発表者：片平 泰弘 講師（特任）（免疫制御研究部門）



3) 医学総合研究所 研究発表会 Annual Meeting 2024

日時：令和7年1月29日（水） 16：45～18：45

場所：東京医科大学病院 第一研究・教育棟第2講堂

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：「Oncofertility 視点に基づく若年癌患者の男性不妊症の漢方治療法の確立」

曲 寧（免疫制御研究部門 教授）

演題5：「エクソソーム医薬品の適正な製造に向けて」

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6：「Trib1 pseudokinase による白血病発症機構」

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7：「ゲノムストレス応答：発がん機構の解明と治療への応用」

塩谷 文章（未来医療研究センター[ゲノムストレス応答学部門] 特任教授）



# Annual Meeting 2024

## 医学総合研究所研究発表会

2025年1月29日（水）16:45－18:45

会場 東京医科大学病院 第一研究・教育棟第2講堂

### PROGRAM 司会・進行 所長 黒田 雅彦

開会挨拶

学長 宮澤 啓介

**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

**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 教授 稲津 正人

**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

**Oncofertility 視点に基づく若年癌患者の男性不妊症の漢方治療法の確立**

免疫制御研究部門 教授 曲 寧

**エクソソーム医薬品の適正な製造に向けて**

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

**Trib1 pseudokinase による白血病発症機構**

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

**ゲノムストレス応答：発がん機構の解明と治療への応用**

未来医療研究センター(ゲノムストレス応答学部門) 特任教授 塩谷 文章

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](mailto:imse-sec@tokyo-med.ac.jp)

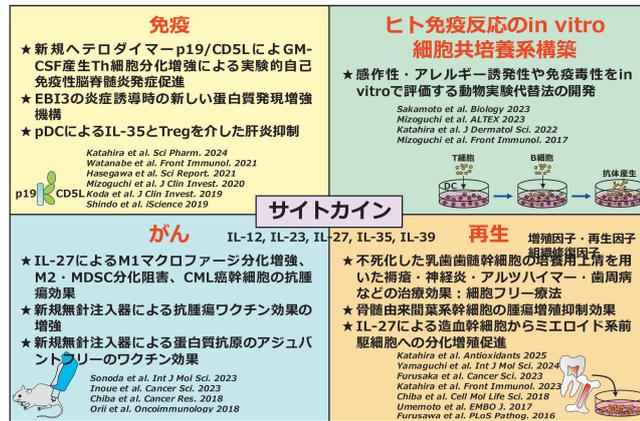
# 免疫制御研究部門 (Department of Immunoregulation)

## 【研究スタッフ】

教授 (部門長)	善本 隆之	
教授	曲 寧	
講師	溝口 出	
講師 (特任)	片平 泰弘	
非常勤講師	長谷川英哲	
助教 (特任)	戸田 翔太	
非常勤助手	宮川 聡美	
大学院生	山岸 美宇	(修士課程2年生)
大学院生	園田 寿希心	(修士課程2年生)
卒業研究生	山口 夏輝	(修士課程1年生)
卒業研究生	堀尾 江里	(修士課程1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)
非常勤講師	伊藤 智子	(小原病院研究所)
非常勤講師	徐 明利	(昭和大学 藤が丘リハビリテーション病院・あそか病院)
非常勤講師	米戸 敏彦	(蔵前内科クリニック)
客員研究員	伊沢 博美	(東京医科大学放射線科・Woman Life Clinic)
客員研究員	金田 宗久	(東海大学医学部附属東京病院・ 順天堂大学再生医療応用低侵襲外科学講座)
客員研究員	村上 史浩	(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	秦 偉	(株式会社Cysay)
客員研究員	長谷部真理	(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	(株式会社メディカルベース)
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】

当研究室では、サイトカインを中心に、免疫学やがん、再生医療、免疫毒性の分野の研究を行っている（次頁図参照）。免疫学の研究では、新規のサイトカイン様分子の解析や茶麴の創傷治癒効果などの検討を行っている。がんの研究では、新規の無針注射器を用いたワクチン増強法の開発などを行っている。再生医療の研究では、ヒト乳歯歯髄幹細胞の培養上清の製剤としての開発を目指し、種々の疾患モデルマウスを用いてその治療効果や作用機序の解明を行っている。免疫毒性の研究では、ヒトの免疫反応を *in vitro* の細胞共培養系で再現し、種々の免疫毒性の評価系の開発を行っている。最近、新たに、漢方を用いた生殖毒性の治療の研究も加わった。



## 【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<sup>+</sup>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 $\gamma$ 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。

裂傷、切創、擦過傷、手術創などの急性皮膚創傷は、しばしば健康上大きな負担となる。一般的には、洗浄、消毒、縫合などが行われるが、傷跡が残る心配があるため、傷跡を残さずに傷を治す新しい治療法の開発が強く望まれている。茶麴は、緑茶の茶葉を麴菌で発酵させたもので、日本が生んだ「国菌」を使った健康雑穀食品の一つである。緑茶と乳酸菌やアスペルギルス・ニガーなどの菌が創傷治癒に寄与するという報告はいくつかあるが、茶麴の創傷治癒に対する治療効果を示した報告はない。本研究では、背部正中線に沿って長さ 10 mm の全皮切開を行った創傷治癒モデルマウスを用い、加熱殺菌した茶麴懸濁液を創傷部への外用による創傷治癒効果を検討したところ、緑茶や水を外用した場合と比較して、創傷治癒が著しく早く、特に傷跡が目立たなかった（Katahira et al. *Sci Pharm.* 2024）。作用機序としては、マウス PAM212 ケラチノサイトを用いたスクラッチアッセイを行ったところ、ケラチノサイトの遊走を促進することがわかった。また、茶麴は緑茶や水に比べ、大腸菌に対する抗菌活性を増強することが明

らかになった。これらの結果から、茶麴には角化細胞遊走能と抗菌活性があり、傷をより傷跡を残さず治す強力な治療効果があることが示唆された。

## 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）。今年、さらに、この PJI で OVA 蛋白質抗原のみを投与しても CD8<sup>+</sup>T 細胞を介した強い抗腫瘍効果のワクチン効果を示すことを見出した。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、皮膚のクロスプレゼンテーションの能力の高い樹状細胞への OVA の取り込みが増し、DAMP の 1 つ HMGB1 発現が増強し、細胞性免疫が増強されたと考えている。

## 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。今回は、剃毛したマウス背部への X 線照射により白毛がかかった毛が生えてくる白髪化モデルマウスに、SHED-CM を頻回皮内投与することにより、白髪化が有意に抑制されることを見出した。その作用機序として、マウスメラノーマ B16F10 の X 線照射により活性酸素種産生増強による細胞死の誘導が、SHED-CM 中の HGF や VEGF の抗酸化作用に部分的によることが明らかになった（Katahira et al. *Antioxidants* 2025）。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（Hasegawa et al. 論文投稿中）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、ストレプトゾトシン誘発性糖尿病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も検討を行っている。

#### 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)。我々は、このような免疫毒性を評価する *in vitro* 細胞共培養の開発を行っている。今年、ヒト末梢血単球細胞株 CD14-ML 由来の未成熟樹状細胞とヒト気道上皮細胞 BEAS-2B の共培養系を用いて、25 種類の皮膚と呼吸器感作性化学物質と非感作性化学物質を用いて、その予測性を評価したところ、約 90% という高い予測性を示すことが明らかになった (Mizoguchi et al. 論文投稿中)。現在、他施設での予測性の再現性の検討を進め、OECD のテストガイドライン化を目指している。同様な単球細胞株やさらに Th2 細胞も用いて、ナノ粒子の免疫毒性や抗体医薬品の免疫原性やサイトカイン放出症候群誘発性の評価系の開発も行っている。

#### 5. 不妊モデル・脳梗塞モデルマウスを用いた実験漢方医学研究

小児・若年患者に対する癌治療は、その内容によって性腺機能不全、妊孕性の消失などを引き起す。最近の抗癌治療では小児癌の 7 割以上の患者が 5 年以上生存し、そのうちの約 3 割が不妊症となることが知られている。精巣は、卵巣より抗癌剤と放射線に感受性が高く、また若年男児の場合は精子形成が未熟なため精子保存が困難である精巣組織凍結保存が唯一の妊孕性温存手段となるが、まだ臨床の場では行われていない。そのため、小児・若年患者抗癌治療による不妊症は深刻な問題である。我々は不妊症治療に良く処方される漢方製剤中からツムラ牛車腎気丸 (TJ107) と八味地黄丸 (TJ7)、補中益気湯 (TJ41) を選び、TJ107 の投与治療と TJ7・TJ41 の併用投与治療 (TJ7+TJ41) が抗癌治療後マウスの精子形成障害を有意に改善することを見出した。さらに、TJ107 は、抗癌剤投与のみならず放射線曝露されたマウスの精子形成障害を著しく改善した。脳と精巣には共通する血液-臓器関門が存在することから、脳虚血と精子形成障害に何らかの共通の機序が存在すると考え、現在は脳梗塞モデルの漢方治療の試みをも開始している。

#### 【学術論文】

##### 原著

1. Numata T\*, Ikutani M\*, Arae K\*, Ohno T\*, Yoshimoto T, Sudo K, Suto H\*, Okumura K\*, Saito H\*, Harada K, Nakae S\*: IL-10 promotes Th17 cell differentiation by enhancing STAT1-dependent IL-6 production via IgE-stimulated mast cells. *Sci Rep.* 14(1): 26706, 2024 (IF=3.8)

2. Katahira Y, Sonoda J, Yamagishi M, Horio E, Yamaguchi N, Hasegawa H, Mizoguchi I, Yoshimoto T: Topical application of Cha-Koji, green tea leaves fermented with *Aspergillus Luchuensis* var *Kawachii Kitahara*, promotes acute cutaneous wound healing in mice. *Sci Pharm.* 92(3): 44, 2024 (IF=2.3)
3. Nagase H\*, Kato T\*, Yoshimoto T: State-of-the-Art Cancer Immunotherapies. *Int J Mol Sci.* 25(5): 2532, 2024 (IF=4.9)
4. Kiyoshima D\*, Tanaka O\*, Terayama H\*, Qu N, Nagahori K\*, Ueda Y\*, Yamamoto M\*, Suyama K\*, Hayashi S\*, Sakabe S\*: Right and left coronary and conus arteries originating from three separate ostia in the right valsalva sinus in a japanese cadaver: A case study with literature review. *Medicina (Kaunas).* 60(5): 730, 2024 (IF=2.4)
5. Tanaka R\*, Kiyoshima D\*, Suyama K\*, Qu N, Inagawa M\*, Hayashi S\*: Morphology of the calcaneofibular ligament reflects degeneration of the talonavicular articular surface: A cadaver study. *J Clin Med.* 13(24): 7565, 2024 (IF=3.0)
6. Yagi M\*, Yoneto T, Yanagihara K\*, Nagata K\*, Matsuki S\*, Takei H\*: Organizing pneumonia associated with pneumocystis jirovecii in a patient receiving dose-dense chemotherapy for breast cancer: a case report. *J Nippon Med Sch.* 91(6): 567-573, 2024 (IF=1.2)

## 総説

1. Yamaguchi N, Horio E, Sonoda J, Yamagishi M, Miyakawa S, Murakami F, Hasegawa H, Katahira Y, Mizoguchi I, Fujii Y, Chikazu D, Yoshimoto T: Immortalization of mesenchymal stem cells for application in regenerative medicine and their potential risks of tumorigenesis. *Int J Mol Sci.* 25(24): 13562, 2024 (IF=4.9)

## 【学会および研究会発表】

### 国際学会

1. Ashikaga T, Tanabe I\*, Yoshida K\*, Ishikawa S\*, Ishimori K\*, Mizoguchi I, Yoshimoto T: Development of an in vitro respiratory sensitization test based on a concept of a co-culture system between human bronchial epithelial cells and antigen presenting cells. LIVE (LUNG IN VITRO event) (2024.6.20-21) Nice, France
2. Yamaguchi N, Hasegawa H, Horio E, Yamagishi M, Sonoda J, Miyakawa S, Inoue S, Murakami F, Anamizu H, Yoneto T, Xu M, Katahira Y, Mizoguchi I, Yoshimoto T: Therapeutic effect of conditioned medium from immortalized stem cells from human exfoliated deciduous teeth against peripheral nerve injury through upregulation of Netrin-1 in a mouse model of sciatic nerve crush injury. *Cytokines 2024 and KAI2024* (2024.10.21) Seoul, Korea

3. Yoshimoto T, Horio E, Yamaguchi N, Hasegawa H, Katahira Y, Yamagishi M, Sonoda J, Miyakawa S, Yoneto T, Xu M, Ikeda S, Amamizu H, Matsumoto H, Mizoguchi I: Therapeutic effects of a novel human placental extract against chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Cytokines 2024 and KAI2024 (2024.10.21) Seoul, Korea

## 国内学会

1. Katahira Y, Watanabe A, Miyakawa S, Hasegawa H, Mizoguchi I, Yoshimoto T: Topical application of Cha-koji, the green tea leaves fermented with *Aspergillus luchuensis ver kawachii kitahara*, on the skin promotes acute cutaneous wound healing in mice. 第 52 回日本免疫学会総会・学術集会 (2024.1.18) 千葉
2. Sekine A, Katahira Y, Watanabe A, Miyakawa S, Hasegawa H, Mizoguchi I, Yoshimoto T: Inhibition of melanogenesis by conditioned medium of an immortalized stem cell line from human exfoliated deciduous teeth through possibly Wnt5a-mediated suppression of Wnt signaling. 第 52 回日本免疫学会総会・学術集会 (2024.1.17) 千葉
3. 堀尾江里, 山岸美宇, 片平泰弘, 長谷川英哲, 井上慎也, 渡邊有麻, 関根碧水, 園田寿希心, 溝口 出, 善本隆之: ヒト乳歯歯髄幹細胞のセクレトームによるストレプトゾトシン誘発性糖尿病モデルマウスの末梢神経障害の抑制. 第 23 回日本再生医療学会総会 (2024.3.23) 新潟
4. 片平泰弘, 長谷川英哲, 井上慎也, 渡邊有麻, 関根碧水, 山岸美宇, 山口夏輝, 徐明利, 溝口 出, 善本隆之: ヒト乳歯歯髄幹細胞由来馴化培地の X 線照射による白髪化に対する保護効果. 第 23 回日本再生医療学会総会 (2024.3.23) 新潟
5. 善本隆之, 堀尾江里, 長谷川英哲, 片平泰弘, 宮川聡美, 米戸敏彦, 池田伸一郎, 穴水弘光, 松本浩彦, 溝口 出: 新しいヒト臍帯・胎盤・羊膜の抽出液による化学療法誘発性末梢神経障害モデルマウスの末梢神経障害の軽減. 第 23 回日本再生医療学会総会 (2024.3.22) 新潟
6. 堀尾江里, 山岸美宇, 片平泰弘, 長谷川英哲, 山口夏輝, 園田寿希心, 井上慎也, 溝口 出, 善本隆之: ヒト乳歯歯髄幹細胞のセクレトームによるストレプトゾトシン誘発性糖尿病モデルマウスの末梢神経障害の抑制. 第 193 回東京医科大学医学会総会 (2024.6.15) オンライン
7. 小山義之, 溝口 出, 善本隆之, 伊藤智子: アデノウイルス由来の小分子核酸「VA-RNA」をコードした DNA のインターフェロン誘導機能および抗腫瘍効果. 第 40 回日本 DDS 学会学術集会 (2024.7.11) 栃木
8. Yamaguchi N, Hasegawa H, Watanabe A, Horio E, Yamagishi M, Sonoda J, Miyakawa S, Inoue S, Murakami F, Amamizu H, Yoneto T, Xu M, Katahira Y, Mizoguchi I, Yoshimoto T: Protective effect of conditioned medium of immortalized human exfoliated deciduous teeth against peripheral nerve injury in a sciatic nerve crush mouse model. The 1<sup>st</sup> Annual Meeting of the Japanese Cytokine Society (2024.7.25-26) 北海道

9. Kikuchi K\*, Shuliak A\*, Kawase W\*, Tsujimura Y\*, Kudo F\*, Saeki K\*, Umemoto T\*, Yoshimoto T, Suzuki Y\*, Ato M\*, Nagamune K\*, Ozato K\*, Tamura T\*, Kurotaki D\*: STAT1 binding element in the *Irf8* promoter drives a distinct inflammatory dendritic cell state upon intracellular pathogen infection. The 1<sup>st</sup> Annual Meeting of the Japanese Cytokine Society (2024.7.25-26) 北海道
10. 溝口 出, 片平泰弘, 長谷川英哲, 善本隆之: 呼吸器と皮膚感作性物質の識別を目指した 2 ステップ DC/T 細胞共培養系の開発. 第 31 回日本免疫毒性学会学術年会 (2024.9.19) 兵庫
11. Qu N, Nagahori K\*, Suyama K\*, Terayama H\*, Kiyoshima D\*, Hayashi S\*, Yoshimoto T: Changes in expression of specific mRNA transcripts in mouse testes after single- or re-irradiation. 第 31 回日本免疫毒性学会学術年会 (2024.9.19) 兵庫
12. 大内彩歌, 中村賢一, 伊藤智子, 片平泰弘, 善本隆之, 小山義之: ポリカルボン酸をベースとした新規癒着防止材の開発. 第 73 回高分子討論会 (2024.9.26) 新潟
13. 大内彩歌, 中村賢一, 伊藤智子, 片平泰弘, 善本隆之, 小山義之: ポリグルタミン酸を用いた新規癒着防止材の開発. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム (2024.10.29) 宮城
14. 徐 明利, 曲 寧, 長谷川英哲, 片平泰弘, 溝口 出, 善本隆之: 慢性期脳梗塞モデルマウスに対する漢方薬の投与による改善効果. 第 194 回東京医科大学医学会総会 (2024.11.2) オンライン
15. 山岸美宇, 堀尾江里, 片平泰弘, 長谷川英哲, 山口夏輝, 園田寿希心, 宮川聡美, 溝口 出, 善本隆之: ヒト乳歯歯髄幹細胞培養上清による化学療法誘発性末梢神経障害の治療効果とその作用機序. 第 194 回東京医科大学医学会総会 (2024.11.2) オンライン
16. 園田寿希心, 山岸美宇, 堀尾江里, 片平泰弘, 長谷川英哲, 山口夏輝, 宮川聡美, 溝口 出, 善本隆之: 無針パイロジェット注入器を用いた蛋白質の皮内投与による Shear Stress 誘導性 HMGB1 発現増強を介した抗腫瘍細胞性免疫の増強. 第 194 回東京医科大学医学会総会 (2024.11.2) オンライン
17. Miyakawa S, Hasegawa H, Yamaguchi N, Horio E, Yamagishi M, Sonoda J, Katahira Y, Mizoguchi I, Yoshimoto T: Therapeutic Effects of Conditioned Medium of Immortalized Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth on The Peripheral Neuropathy of Experimental Autoimmune Neuritis through EGR2. 第 194 回東京医科大学医学会総会 (2024.11.2) オンライン
18. 小山義之, 溝口 出, 善本隆之, 伊藤智子: RNA Pol III で転写産生される小分子 DNA を用いたガン免疫遺伝子治療システム. 遺伝子・デリバリー研究会・熊本カンファレンス 2024 (2024.11.14-15) 熊本
19. 善本隆之: ヒト胎盤抽出液 UPA の末梢神経障害に対する治療効果. 第 11 回日本臍帯プラセンタ学会 (2024.11.23) 東京

20. 溝口 出, 片平泰弘, 長谷川英哲, 園田寿希心, 山岸美宇, 堀尾江里, 山口夏輝, 井上慎也, 宮川聡美, 曲 寧, 善本隆之: 3次元共培養系におけるヒト単球由来細胞株 CD14-ML 由来未成熟 DC での TNFSF4 (OX40L) 現を指標にした in vitro 呼吸器感受性試験法の開発. 第 37 回日本動物実験代替法学会 (2024.11.30) 栃木
21. Horio E, Yamaguchi N, Sonoda J, Yamagishi M, Miyakawa S, Inoue S, Murakami F, Anamizu H, Katahira Y, Hasegawa H, Mizoguchi I, Yoshimoto T: Therapeutic effects of conditioned medium of immortalized stem cells from human exfoliated deciduous teeth on the diabetic peripheral neuropathy in a mouse model of streptozotocin-induced diabetes mellitus. 第 53 回日本免疫学会学術集会 (2024.12.5) 長崎
22. Mizoguchi I, Sonoda J, Yamaguchi N, Horio E, Miyakawa S, Xu M, Yoneto Y, Katahira Y, Hasegawa H, Hasegawa K, Yamashita K, Yoshimoto T: Induction of potent antitumor immunity by intradermal injection of protein using a needle-free pyro-drive jet injecto. 第 53 回日本免疫学会学術集会 (2024.12.5) 長崎
23. Kikuchi K\*, Shuliak A\*, Kawase W\*, Tsujimura Y\*, Kudo F\*, Saeki K\*, Umemoto T\*, Yoshimoto T, Suzuki Y\*, Ato M\*, Nagamune K\*, Ozato K\*, Tamura T\*, Kurotaki D\*: STAT1 binding element in the *Irf8* promoter drives a distinct inflammatory dendritic cell state upon intracellular pathogen infection. 第 53 回日本免疫学会学術集会 (2024.12.5) 長崎

#### 【特許申請】

1. 発明の名称: Caspase-9 依存的な細胞死誘導可能不死化細胞  
出願人: 学校法人 東京医科大学, 株式会社 Cysay  
発明者: 善本隆之, 長谷川英哲, 山下晴弘\*  
出願番号: 特願 2024-068014  
国内外の別: 国内  
出願日: 2024 年 4 月 19 日
2. 発明の名称: 創傷治癒促進剤及び表皮細胞増殖促進剤  
出願人: 一般社団法人 夢源\*, 学校法人 東京医科大学  
出願番号: PCT/JP2024/041712  
国内外の別: 国際  
出願日: 2024 年 11 月 26 日

#### 【公的・準公的研究費の獲得】

1. 令和 6 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: 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：3,500,000 円
2. 令和 6 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：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：1,000,000 円
  3. 令和 6 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：造血幹細胞移植後の男性不妊症に対する漢方治療法の確立に向けた生薬作用機序の解明（事業番号：23K06875）（研究代表者：曲 寧）  
当該年度研究補助金：100,000 円
  4. 令和 6 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：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：100,000 円
  5. 令和 6 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：化学療法誘発性末梢神経障害への治療応用を目指した乳歯歯髄幹細胞セクレトームの開発（事業番号：24K12100）（研究代表者：村上史浩）  
当該年度研究補助金：100,000 円
  6. 令和 6 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：Th2 細胞活性化を指標にした呼吸器アレルギー誘発性評価の動物実験代替法の開発（事業番号：24K15306）（研究代表者：溝口 出）  
当該年度研究補助金：100,000 円
  7. 令和 6 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：ヒト臍帯・胎盤・羊膜抽出液の生化学的・生物学的機能解析と新しい治療用製剤の開発（事業番号：24K12566）（研究代表者：穴水弘光）  
当該年度研究補助金：100,000 円
  8. 令和 6 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：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：50,000 円
  9. 令和 6 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：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：100,000 円
10. 令和 6 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：100,000 円
11. 令和 6 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：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受性評価法の開発（事業番号：21K12256）（研究代表者：溝口 出）  
当該年度研究補助金：1,000,000 円
12. 令和 6 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：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：100,000 円
13. 令和 6 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：穴水弘光（代表）  
研究課題：ヒト臍帯・胎盤・羊膜抽出液の生化学的・生物学的機能解析と新しい治療用製剤の開発（事業番号：24K12566）（研究代表者：穴水弘光）  
当該年度研究補助金：1,000,000 円
14. 令和 6 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：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：1,100,000 円
15. 令和 6 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：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：1,200,000 円
16. 令和 6 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：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：200,000 円
17. 令和 6 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：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：1,000,000 円
18. 令和 6 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：化学療法誘発性末梢神経障害への治療応用を目指した乳歯歯髄幹細胞セクレトームの開発（事業番号：24K12100）（研究代表者：村上史浩）  
当該年度研究補助金：1,000,000 円
19. 令和 6 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：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：1,000,000 円
20. 令和 6 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：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：1,000,000 円
21. 令和 6 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：曲 寧（代表）  
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：400,000 円
22. 令和 6 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：曲 寧（代表）  
研究課題：造血幹細胞移植後の男性不妊症に対する漢方治療法の確立に向けた生薬作用機序の解明（事業番号：23K06875）（研究代表者：曲 寧）  
当該年度研究補助金：950,000 円
23. 令和 6 年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：曲 寧（分担）  
研究課題：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：350,000 円

24. 令和6年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：曲 寧 (分担)  
研究課題：プラスチック可塑剤 DEHP の少量曝露や母胎暴露による男性生殖機能障害に対する漢方治療法の確立 (事業番号：24K10608) (研究代表者：倉升三幸)  
当該年度研究補助金：350,000 円
25. 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 Th2 細胞からの IL-4 産生を指標に呼吸器感作性を評価する共培養系の開発 (研究代表者：善本隆之)  
当該年度研究補助金：10,000,000 円
26. 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：10,000,000 円
27. 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治療応用研究 (研究代表者：善本隆之)  
当該年度研究補助金：9,600,000 円
28. 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：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：1,300,000 円
29. 株式会社 CD34-cell 共同研究  
獲得者名：善本隆之 (代表)  
研究課題：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：1,200,000 円
30. ICVS 東京クリニック 共同研究  
獲得者名：善本隆之 (代表)  
研究課題：未成熟樹状細胞と炎症性サイトカインに対する抗体の投与による抗腫瘍効果の増強に関する検討 (研究代表者：善本隆之)  
当該年度研究補助金：1,200,000 円
31. 株式会社 先進医療東京 共同研究  
獲得者名：善本隆之 (代表)

研究課題：ヒト周産期付属物の治療応用を目指した基礎的研究（研究代表者：善本隆之）

当該年度研究補助金：1,200,000 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）「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」（2024.5.13）
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「分子病態概論」、「感染症の分子病態」、「アレルギー性疾患の分子病態」（2024.4.9, 4.23, 5.21）
3. 曲 寧：茅ヶ崎リハビリテーション専門学校 理学療法学科・作業療法学科 内科学（15コマ）、小児科学（7コマ）、臨床医学I（4コマ）

### 【セミナー】

1. 細胞アカデミー協会セミナー（2024.1.28）  
演題：免疫とサイトカイン  
講師：善本隆之  
場所：オンライン
2. CPHI Japan 2024（2024.4.19）  
演題：ImS細胞の医療応用の可能性について  
講師：善本隆之  
場所：東京ビックサイト
3. 第31回日本免疫毒性学会学術年会 特別講演（2024.9.19）  
演題：呼吸器感作性評価法の開発  
講師：善本隆之  
座長：足利太可雄  
場所：兵庫医科大学 平成記念会館メイン会場
4. Bio Japan 2024（2024.10.10）  
演題：〔乳歯歯髄幹細胞培養上清〕と〔新規発酵食品茶麴〕の治療応用  
講師：片平泰弘、善本隆之  
場所：パシフィコ横浜

### 【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）、日本癌学会（評議員）、日本再生医療学会（代議員）

3. 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
4. 善本隆之：Associate Editor; Journal of Immunology, Frontiers in Immunology, and Cancer Science
5. 曲 寧：日本生殖免疫学会（評議員）、日本アンドロロジー学会（評議員）、日本臨床環境医学会（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	吉岡 祐亮
助教（特任）	李 春
非常勤講師	安部 麻紀
非常勤講師	今村 朋美
客員研究員	田村 貴明（千葉大学）
客員研究員	高橋 一輝（旭川医科大学）
客員研究員	栗山 直也（旭川医科大学）
客員研究員	紀川 朋子（奈良医科大学）
客員研究員	岡村 昭彦（奈良医科大学）
客員研究員	西田 奈央（早稲田大学）
客員研究員	松崎 潤太郎（慶應義塾大学）
客員研究員	成田 道子（国立がん研究センター研究所）
客員研究員	小野 竜一（国立医薬品食品衛生研究所）
客員研究員	山元 智史（国立医薬品食品衛生研究所）
客員研究員	大塚 蔵嵩（キューピー株式会社）
客員研究員	山田 耕太郎（ロート製薬株式会社）
客員研究員	佐藤 亜沙美（テオリアサイエンス株式会社）
客員研究員	松田 昭生（テオリアサイエンス株式会社）
客員研究員	千脇 史子（株式会社アズフレイヤ）
客員研究員	<b>Marta Prieto Vila</b> （株式会社アズフレイヤ）
客員研究員	坂本 唯真（日本たばこ産業株式会社）
客員研究員	井上 文子（株式会社エクソセラ東京）
客員研究員	宮戸 みつる（ISM 株式会社）
客員研究員	浅田 孝（ISM 株式会社）
客員研究員	河原田 剛（ExoEarth 株式会社）
客員研究員	飯田 修平（ExoEarth 株式会社）
書記（臨時）	山口 照子
書記（臨時）	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 (miRNA) 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。さらにはがん以外の疾患、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、昨年に引き続き、前立腺がんにおける骨転移のメカニズム解明に着目し、研究を進めてきた。前立腺がん細胞と破骨細胞を共培養することで、破骨細胞の性質を変化させ、分泌するエクソソームの性質までも変化させることを明らかにした。性質が変化したエクソソームは破骨細胞を活性化させ、骨芽細胞の働きを抑制することで骨破壊を引き起こしていた。また、このエクソソームが特異的に含む 2 種類の miRNA(miR-5112 と miR-1963)をマウスへ投与すると前立腺がんの骨転移が促進された。このような骨転移の分子メカニズムの解明は前立腺がん骨転移における新規治療法の確立につながることで期待される。

さらに 2024 年には、多くのがん細胞がエクソソームを多量に分泌するメカニズムの解明に挑戦し、セリン合成経路の一つである PSAT1 という分子が、がん細胞のエクソソームの分泌を正に制御していることが明らかになり、細胞の代謝プロセスが細胞外小胞の重要な一因であることを証明した。こうした分泌経路を深く理解することは、エクソソームの分泌抑制によるがん転移の制御という新規薬剤の開発につながることで期待される。

## 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は存在しており、がん細胞が分泌したエクソソームを捉えることで、新しいがん診断が可能である。当研究室では、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を同定、そして検出することで、膵臓がんや卵巣がんのバイオマーカーを開発してきた。本年は、新たにエクソソームが持つ酵素活性に着目し、新たな膵臓がんバイオマーカーの開発に取り組んだ(東京大学 小嶋良輔 准教授との共同研究)。エクソソーム中の酵素活性を測定するために、蛍光プローブライブラリを用いて、エンドペプチダーゼとエクソペプチダーゼの活性をそれぞれ測定し、膵臓がん患者血清に由来するエクソソームが持つ特異的な酵素活性を同定した。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)や冠動脈疾患(CAD)、脳血管疾患(CVD)に対する exosomal miRNA を用いた、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 や CAD 患者に特異的な exosomal miRNA の同定を行った(旭川医科大学血管外科、札幌心臓血管クリニックとの共同研究)。

## 3. リプログラミング技術による臓器再生

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。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、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の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死化にも成功しており、動物の MASH 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論文を発表した。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 MASH 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。

2024年には、この低分子化合物によるリプログラミングの技術を心筋細胞に応用し、ヒトの成熟心筋細胞をリプログラミングすることに成功した。この細胞から分泌されるエクソソーム中には、心臓の線維化を抑制するマイクロ RNA が多数含まれることを発見し、事実このエクソソームを用いた疾患治療研究では、マウスの心臓の線維化を抑止するとともに、心不全を改善する効果を観察することができた。これによって、今後は細胞治療ではなく、リプログラミングされた心筋細胞のエクソソームによって心臓疾患を治療する新しい創薬につながる可能性が生じた。

## 【著書】

1. 落谷孝広：アンチエイジングとエクソソーム. 医歯薬出版株式会社, 医学のあゆみ. Vol.291, No.9: 868-874, 2024
2. 落谷孝広：小さな線虫が導いた偉大なマイクロ RNA の発見と生命現象の新たな理解. 医歯薬出版株式会社, 医学のあゆみ. Vol.291, No.12,13: 1153-1156, 2024
3. 吉岡祐亮：細胞外小胞と DDS: 実用化へ向けた課題と現在地. 株式会社じほう, Pharm Tech Japan. Vol.40, No.8: 189-194, 2024
4. 吉岡祐亮：細胞外小胞研究のあり方と臨床研究への応用. 医歯薬出版株式会社, 医学のあゆみ. Vol.291, No.9: 828-834, 2024
5. 吉岡祐亮：エクソソーム・リキッドバイオプシーによるがん検査. 医学書院, 検査と技術. Vol.52, No.12: 1200-1203, 2024

## 【学術論文】

### 原著

1. Fukumoto M\*, Miyamoto D\*, Soyama A\*, Hara T\*, Maruya Y\*, Li P, Matsushima H\*, Migita K\*, Enjoji T\*, Tetsuo H\*, Fujita T\*, Yamashita M\*, Imamura H\*, Adachi T\*, Kanetaka K\*, Ochiya T, Eguchi S\*: Characteristics of chemically induced liver progenitors derived from a pig model of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *PLoS One*. 19(12), 2024 (IF=2.9)
2. Suzuki K\*, Yokoi A\*, Matsuzaki J, Yoshida K\*, Yamamoto Y\*, Kato T\*, Ishikawa M\*, Ochiya T, Kajiyama H\*: Circulating serum miRNAs predict response to platinum chemotherapy in high-grade serous ovarian cancer. *Cancer Med*. 13(22): e70251, 2024 (IF=2.9)
3. Terada Y\*, Obara K\*, Yoshioka Y, Ochiya T, Bito H\*, Tsuchida K\*, Ageta H\*, Ageta-Ishihara N\*: Intracellular dynamics of ubiquitin-like 3 visualized using an inducible fluorescent timer expression system. *Biol Open*. 13(11): bio060345, 2024 (IF=1.8)
4. Yasui T\*, Natsume A\*, Yanagida T\*, Nagashima K\*, Washio T\*, Ichikawa Y\*, Chattrairat K\*, Naganawa T\*, Iida M\*, Kitano Y\*, Aoki K\*, Mizunuma M\*, Shimada T\*, Takayama K\*, Ochiya T, Kawai T\*, Baba Y\*: Early Cancer Detection via Multi-microRNA Profiling of Urinary Exosomes Captured by Nanowires. *Anal Chem*. 96(43): 17145-17153, 2024 (IF=6.8)
5. Uotani K\*, Fujiwara T\*, Ueda K\*, Yoshida A\*, Iwata S\*, Morita T\*, Kiyono M\*, Kunisada T\*, Takeda K\*, Hasei J\*, Yoshioka Y, Ochiya T, Ozaki T\*: Identification of ENO-1 positive extracellular vesicles as a circulating biomarker for monitoring of Ewing sarcoma. *Cancer Sci*. 115(11): 3660-3671, 2024 (IF=4.5)
6. Umezu T, Mori T\*, Toyoda H\*, Kanekura K, Tamori A\*, Ochiya T, Kuroda M, Akutsu T\*, Murakami Y: Analysis of Carcinogenic Involvement of MicroRNA Pattern in Peripheral

- Non-Cancerous Tissues and Chronic Viral Liver Injury. *Int J Mol Sci.* 25(14): 7858, 2024 (IF=4.9)
7. Yamamoto T, Nakayama J\*, Urabe F\*, Ito K\*, Nishida-Aoki N, Kitagawa M\*, Yokoi A\*, Kuroda M, Hattori Y\*, Yamamoto Y\*, Ochiya T: Aberrant regulation of serine metabolism drives extracellular vesicle release and cancer progression. *Cell Rep.* 43(8): 114517, 2024 (IF=7.5)
  8. Miyamoto D\*, Matsuguma K\*, Nagai K\*, Miyoshi T\*, Hara T\*, Matsushima H\*, Soyama A\*, Ochiya T, Miyazaki Y\*, Eguchi S\*: Efficacy of chemically induced human hepatic progenitor cells from diseased liver against nonalcoholic steatohepatitis model. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 31(10): 697-704, 2024 (IF=3.2)
  9. Fujita Y\*, Kadota T\*, Kaneko R\*, Hirano Y\*, Fujimoto S\*, Watanabe N\*, Kizawa R\*, Ohtsuka T\*, Kuwano K\*, Ochiya T, Araya J: Mitigation of acute lung injury by human bronchial epithelial cell-derived extracellular vesicles via ANXA1-mediated FPR signaling. *Commun Biol.* 7(1): 514, 2024 (IF=5.2)
  10. Uehara T\*, Matsuzaki J, Yoshida H\*, Ogawa Y\*, Miura J\*, Fujimiya H\*, Yamamoto Y\*, Kawauchi J\*, Takizawa S\*, Yonemori K\*, Sakamoto H\*, Kato K\*, Ishikawa M\*, Ochiya T: Potential utility of pretreatment serum miRNAs for optimal treatment selection in advanced high-grade serous ovarian cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 54(8): 917-925, 2024 (IF=1.9)
  11. Yoshida M\*, Matsuzaki J, Fujita K\*, Kimura M\*, Umezumi T, Tokuda N\*, Yamaguchi T\*, Kuroda M, Ochiya T, Saito Y\*, Kimura K\*: Plasma extracellular vesicle microRNAs reflecting the therapeutic effect of the CBP/ $\beta$ -catenin inhibitor PRI-724 in patients with liver cirrhosis. *Sci Rep.* 14(1): 6266, 2024 (IF=3.8)
  12. Rii J\*, Sakamoto S\*, Mizokami A\*, Xu M\*, Fujimoto A\*, Saito S\*, Koike H\*, Tamura T, Arai T\*, Yamada Y\*, Goto Y\*, Sazuka T\*, Imamura Y\*, Suzuki K\*, Kanai Y\*, Anzai N\*, Ichikawa T\*: L-type amino acid transporter 1 inhibitor JPH203 prevents the growth of cabazitaxel-resistant prostate cancer by inhibiting cyclin-dependent kinase activity. *Cancer Sci.* 115(3): 937-953, 2024 (IF=4.5)
  13. Umezumi 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).* 7(2): e1964, 2024 (IF=1.5)
  14. Torimura A\*, Kanei S\*, Shimizu Y\*, Baba T\*, Uotani R\*, Sasaki SI\*, Nagase D\*, Inoue Y\*, Ochiya T, Miyazaki D\*: Profiling miRNAs in tear extracellular vesicles: a pilot study with implications for diagnosis of ocular diseases. *Jpn J Ophthalmol.* 68(1): 70-81, 2024 (IF=2.1)
  15. Prieto-Vila M, Yoshioka Y, Kuriyama N, Okamura A, Yamamoto Y\*, Muranaka A, Ochiya T: Adult cardiomyocytes-derived EVs for the treatment of cardiac fibrosis. *J Extracell Vesicles.* 13(7): e12461, 2024 (IF=15.5)

## 総説

1. Urabe F\*, Tamura T, Sakamoto S\*, Kimura T\*, Ochiya T: Extracellular vesicles as novel uro-oncology biomarkers: insights toward clinical applications. *Curr Opin Urol.* 35(1): 13-18, 2024 (IF=2.1)
2. Urabe F\*, Yamada Y\*, Yamamoto S\*, Tsuzuki S\*, Kimura S\*, Ochiya T, Kimura T\*: Extracellular vesicles and prostate cancer management: a narrative review. *Transl Androl Urol.* 13(3): 442-453, 2024 (IF=1.9)
3. Nishida-Aoki N, Ochiya T: Impacts of tissue context on extracellular vesicles-mediated cancer-host cell communications. *Cancer Sci.* 115(6): 1726-1737, 2024 (IF=4.5)
4. Welsh JA\*, Goberdhan DCI\*, O'Driscoll L, Buzas EI\*, Blenkiron C\*, Bussolati B\*, Cai H\*, Di Vizio D\*, Driedonks TAP\*, Erdbrügger U\*, Falcon-Perez JM\*, Fu QL\*, Hill AF\*, Lenassi M\*, Lim SK\*, Mahoney MG\*, Mohanty S\*, Möller A\*, Nieuwland R\*, Ochiya T, Sahoo S\*, Torrecilhas AC\*, Zheng L\*, Zijlstra A\*, Abuelreich S\*, Bagabas R\*, Bergese P\*, Bridges EM\*, Brucale M\*, Burger D\*, Carney RP\*, Cocucci E\*, Crescitelli R\*, Hanser E\*, Harris AL\*, Haughey NJ\*, Hendrix A\*, Ivanov AR\*, Jovanovic-Talisman T\*, Kruh-Garcia NA\*, Ku'u'ulei-Lyn Faustino V\*, Kyburz D\*, Lässer C\*, Lennon KM\*, Lötvall J\*, Maddox AL\*, Martens-Uzunova ES\*, Mizenko RR\*, Newman LA\*, Ridolfi A\*, Rohde E\*, Rojalin T\*, Rowland A\*, Saftics A\*, Sandau US\*, Saugstad JA, Shekari F\*, Swift S\*, Ter-Ovanesyan D\*, Tosar JP\*, Useckaite Z\*, Valle F\*, Varga Z\*, van der Pol E\*, van Herwijnen MJC\*, Wauben MHM\*, Wehman AM\*, Williams S\*, Zendrini A\*, Zimmerman AJ\*; MISEV Consortium; Théry C, Witwer KW: Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches. *J Extracell Vesicles.* 13(2): e12404, 2024 (IF=15.5)
5. Takakura Y\*, Hanayama R\*, Akiyoshi K\*, Futaki S\*, Hida K\*, Ichiki T\*, Ishii-Watabe A\*, Kuroda M, Maki K\*, Miura Y\*, Okada Y\*, Seo N\*, Takeuchi T\*, Yamaguchi T\*, Yoshioka Y: Quality and Safety Considerations for Therapeutic Products Based on Extracellular Vesicles. *Pharm Res.* 41(8): 1573-1594, 2024 (IF=3.5)

## 【学会および研究会発表】

### 国際学会

1. Ochiya T: Extracellular vesicles for regenerative medicine. 2024 FARM Symposium (2024.3.2) Taipei, Taiwan
2. Ochiya T: Toxicological Evaluation of Extracellular Vesicles for Future Medicine. 63th Society of Toxicology (SOT) Annual Meeting (2024.3.13) Salt Lake City, US
3. Ochiya T: Cancer Biomarkers. International Society for Extracellular Vesicles (ISEV) 2024 (2024.5.11) Melbourne, Australia
4. Yoshioka Y, Yokoi A\*, Ochiya T: Screening for an inhibitor of EV secretion in ovarian cancer

- cells using a small molecule library. International Society for Extracellular Vesicles, 2024 Annual Meeting (2024.5.9) Melbourne, Australia
5. Tamura T, Yamamoto T, Kogure A, Yoshioka Y, Sakamoto S\*, Ichikawa T\*, Ochiya T: Osteoclasts educated by prostate cancer cells promote bone destruction via EV-mediated communication networks in bone metastatic site. International Society for Extracellular Vesicles 2024 annual meeting. (2024.5.10) Melbourne, Australia
  6. Prieto-Vila M, Yoshioka Y, Ochiya T: Cardiomyocytes-derived EVs for the treatment of COVID-19-induced cardiac damage. International Society for Extracellular Vesicles, 2024 Annual Meeting (2024.5.11) Melbourne, Australia
  7. Ochiya T: Regulatory aspect of extracellular vesicles for regenerative medicine. The 12th World Biomaterials Congress (WBC 2024) (2024.5.30) Daegu, Korea
  8. Ochiya T: Diagnostic and therapeutic potential of Exosomes. 113 年度新竹科学園区 産学訓交流推動計画 国際技術交流論壇 (2024.7.26) Taipei, Taiwan
  9. Ochiya T: New development of non-invasive EV-based liquid biopsy for CRC. Minimally Invasive Surgery and Multidisciplinary Treatment for Colorectal Cancer (2024.8.24) Taipei, Taiwan
  10. Ochiya T: Blood EVs: past, present and future perspective. Korean Society for Extracellular Vesicles (KSEV) (2024.9.3) Seoul, Korea
  11. Yoshioka Y, Ochiya T: Extracellular vesicles-associated GPRC5C and EPS8 as early detection and recurrence biomarkers for pancreatic ductal adenocarcinoma. ISEV workshop Blood EV (2024.9.5) Seoul, Korea
  12. Ochiya T: EV as a novel therapeutic target for cancer metastasis. The Pohang Global Exosome Forum (PGEF) 2024 (2024.10.1) Pohang, Korea
  13. Prieto-Vila M, Yoshioka Y, Ochiya T: Cardiomyocytes-EVs improved COVID-19-derived cardiac damage and fibrosis. GEIVEX (2024.10.25) Spain
  14. Prieto-Vila M, Yoshioka Y, Okamura A, Ochiya T: Cardiomyocytes-derived EVs for the treatment of cardiac fibrosis and cardiac damage. Asia-Pacific Society for Extracellular Vesicles conference, (2024.11.15) Guangzhou, China
  15. Ochiya T: Current Progress of Extracellular Vesicles in Cancer Diagnosis and Therapeutics. UM Global Academic Symposium (2024.12.2) Macau, China

## 国内学会

1. 落谷孝広：リキッドバイオプシーによるがんの早期発見と予防. 日本総合健診医学会第 52 回大会 (2024.1.27) 岡山
2. 吉岡祐亮, 落谷孝広：EV 研究全盛における EV 研究の在り方と日本細胞外小胞学会の役割および臨床研究に関する見解. 第 23 回日本再生医療学会総会 (2024.3.23) 新潟

3. 田村貴明, 木暮暁子, 吉岡祐亮, 坂本信一\*, 市川智彦\*, 落谷孝広: 前立腺癌は悪玉の破骨細胞を誘導し細胞外小胞を用いたネットワークを介して骨浸潤を加速する. 第111回日本泌尿器科学会総会 (2024.4.25-27) 神奈川
4. 落谷孝広: 植物エクソソームの可能性と産業応用. 第78回日本栄養・食糧学会大会 (2024.5.24) 福岡
5. 落谷孝広: 新規内分泌因子である EV による疾患の診断・治療の新展開. 第97回日本内分泌学会学術総会 (2024.6.8) 神奈川
6. 落谷孝広: MSC 医療の最前線: その可能性と課題. 第9回脂肪幹細胞研究会 (2024.6.22) 神奈川
7. 落谷孝広: プロテオゲノミクス解析による細胞外小胞の疾患診断への応用. 日本プロテオーム学会 2024 年大会 (2024.6.26) 青森
8. Li C, Yoon B\*, Stefani G\*, Slack F\*: J Lipid kinase PIP5K1A regulates *let-7* microRNA biogenesis through interacting with nuclear export protein XPO5. 第25回日本 RNA 学会年会 (2024.6.26-28) 東京
9. Takaaki T, Takahiro O: Osteoclasts educated by prostate cancer cells promote bone destruction via EV-mediated communication networks in bone metastatic site. 第42回日本骨代謝学会学術集会 (2024.6.30-7.2) 沖縄
10. 落谷孝広: 消化器疾患におけるリキッドバイオプシーの現状と課題. 第44回臨床肝臓カンファレンス (2024.7.6) オンライン
11. 吉岡祐亮: 細胞外小胞の役割と医療・産業応用への期待. 第42回日本美容皮膚科学会総会 (2024.9.1) 愛知
12. 落谷孝広: リキッドバイオプシーの開発に重要となる血液検体の品質管理について. 第44回日本分子腫瘍マーカー研究会 (2024.9.18) 福岡
13. 吉岡祐亮, 小嶋良輔\*, 古月晟\*, 永井一正, 水野忠快\* 糸井隆夫, 浦野泰照\*, 落谷孝広: 細胞外小胞に由来する酵素活性に基づいた新規膵臓がんバイオマーカーの開発. 第83回日本癌学会学術総会 (2024.9.20) 福岡
14. 田村貴明, 木暮暁子, 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ネットワークを介して腫瘍骨浸潤を促進する. 第83回日本癌学会学術総会 (2024.9.20) 福岡
15. 落谷孝広: がん検診におけるリキッドバイオプシーの貢献と課題. 第32回日本がん検診・診断学会総会 (2024.9.29) 東京
16. 落谷孝広: LMF のエクソソームの可能性. 第17回 LMF 研究会 (2024.10.6) 大阪
17. 落谷孝広: Current Status and Issues of E V Research in Japan. 第11回日本細胞外小胞学会学術集会 (2024.10.28) 東京
18. 落谷孝広: エクソソーム医薬品開発に必要な製造プロセスの最適化. 第11回日本細胞外小胞学会学術集会 (2024.10.29) 東京
19. 吉岡祐亮: 学生・初学者向け MISEV2023 のポイントを押さえる. 第11回日本細胞

外小胞学会 (2024.10.29) 東京

20. 田村貴明, 木暮暁子, 吉岡祐亮, 坂本信一\*, 市川智彦\*, 落谷孝広: 前立腺癌骨転移巣における炎症性成熟破骨細胞由来細胞外小胞を介した転移進展機構の解明. 第11回日本細胞外小胞学会学術集会 (2024.10.28-29) 東京
21. 高橋一輝, 吉岡祐亮, 栗山直也, 菊地信介\*, 東信良\*, 落谷孝広: 血中細胞外小胞由来 microRNA による腹部大動脈瘤の診断バイオマーカーの検討. 第11回日本細胞外小胞学会学術集会 (2024.10.28-29) 東京
22. 李春, 井上文子, 落谷孝広: Elucidation of the Neuroprotective Effects of Exosomes Using Astrocyte Reprogramming Technology. 第11回日本細胞外小胞学会学術集会 (2024.10.28-29) 東京
23. プリエトピラマルタ, 吉岡祐亮, 落谷孝広: Cardiomyocytes-EVs improved COVID-19-derived cardiac damage and fibrosis. 第11回日本細胞外小胞学会学術集会 (2024.10.28-29) 東京
24. 落谷孝広: 肝前駆細胞エクソソームによる肝疾患治療. 第66回日本消化器病学会大会 (2024.11.2) 兵庫
25. 吉岡祐亮: 細胞外小胞の分泌制御と疾患応用. 第97回日本生化学会 (2024.11.7) 神奈川
26. 落谷孝広: エクソソームによる医療革命～肺疾患領域における現状と課題～. 呼吸器内科レジデント若手医師懇話会 (2024.11.14) 大阪
27. 落谷孝広: Common pathway of microRNA-mediated EV secretion from cancer cells. 第47回日本分子生物学会年会 (2024.11.28) 福岡
28. 落谷孝広: 細胞外小胞による治療に対する期待と課題. 第9回 DIA 再生医療製品・遺伝子治療用製品シンポジウム (2024.12.12) 東京

#### 【公的・準公的研究費の獲得】

1. 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: 実用化に向けた B型肝炎新規治療薬の開発 (事業番号: 24fk0310518s0803)  
(研究代表者: 田中靖人)  
当該年度研究補助金: 6,500,000 円
2. 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: 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: 24bk0104152s0103) (研究代表者: 江口晋)  
当該年度研究補助金: 1,950,000 円
3. 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：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：24ym0126096s0103）（研究代表者：藤田雄）  
当該年度研究補助金：390,000 円
4. 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：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：12,212,800 円
5. AMED・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：細胞外小胞を介した肝前駆細胞の抗線維化活性の解明（事業番号：24fk0210148s0301）（研究代表者：松崎潤太郎）  
当該年度研究補助金：1,300,000 円
6. AMED・難治性疾患等実用化研究事業  
獲得者名：落谷孝広（分担）  
研究課題：低分子化合物誘導肝前駆細胞(CLiP)による希少難治性肝・胆道疾患に対する画期的再生医療の探索研究（事業番号：24ek0109709s0101）（研究代表者：松崎潤太郎）  
当該年度研究補助金：1,040,000 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：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：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：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：390,000 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：変形性関節症に対する間葉系間質細胞由来セクレト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：390,000 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：致死性前立腺癌に対するアミノ酸トランスポーターを基軸とした包括的治

- 療戦略（事業番号：24K02575）（研究代表者：坂本信一）  
当該年度研究補助金：130,000 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：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：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：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：78,000 円
13. 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：エクソソームおよびマイクロ RNA 測定による新たな腎移植後慢性拒絶  
反応の診断法の開発（事業番号：23K06779）（研究代表者：岩本整）  
当該年度研究補助金：206,000 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：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：10,400,000 円
15. 令和 4 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：変形性関節症に対する間葉系間質細胞由来セクレト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：390,000 円
16. 令和 4 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：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：0 円
17. JST 研究成果展開最適展開支援プログラム (A-STEP)  
獲得者名：吉岡祐亮（分担）  
研究課題：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：1,989,000 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：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：100,000 円
19. 令和6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：エクソソームおよびマイクロ RNA 測定による新たな腎移植後慢性拒絶反応の診断法の開発 (事業番号：24K11772) (研究代表者：岩本整)  
当該年度研究補助金：200,000 円
20. 日本骨代謝学会 2024 年度若手研究者助成  
獲得者名：田村貴明  
研究課題：悪性化破骨細胞と由来液性因子に着目した骨転移進展メカニズムの解明 (研究代表者：田村貴明)  
当該年度研究補助金：500,000 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 分子病態学特論「再生医療の明と暗」、「癌の早期発見」 (オンデマンド)

#### 【セミナー】

1. イルミナユーザーミーティング (2024.1.30)  
演題：未病社会の実現に挑む：がん早期発見から治療まで  
講師：落谷孝広  
場所：御茶ノ水ソラシティカンファレンスセンター  
主催：イルミナ株式会社
2. BD セミナー:フローサイトメーターによる Extracellular Vesicles (エクソソーム) 解析入門セミナー (2024.2.15)  
演題：微小な EV を FCM で解析するシングル EV 解析から読み解く EV の多様性  
講師：吉岡祐亮  
場所：オンライン  
主催：日本ベクトン・ディッキンソン株式会社
3. 熊本経済同友会 2 月例会 (2024.2.21)  
演題：がんの早期発見：がんとうまくつき合う方法とは  
講師：落谷孝広  
場所：熊本ホテルキャッスル  
主催：熊本経済同友会

4. 細胞デザイン医科学研究所設立記念シンポジウム (2024.2.28)  
演題：エクソソームの医療革命  
講師：落谷孝広  
場所：ANA クラウンプラザホテル  
主催：山口大学
5. がん撲滅イベント (2024.3.7)  
演題：ヒトと伴侶動物を結ぶがん早期発見  
講師：落谷孝広  
場所：東京ビッグサイト TFT ビル東館  
主催：株式会社メディカル・アーク
6. 点滴療法研究会 春 特別セミナー (2024.3.17)  
演題：エクソソームの医療革命」  
講師：落谷孝広  
場所：大崎ブライトコアホール  
主催：点滴療法研究会
7. 情報機構セミナー (2024.4.18)  
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  
場所：オンライン  
主催：株式会社情報機構
8. 東北大学病院臨床研究推進センター職員研修 (2024.4.19)  
演題：エクソソームの医薬品としてのポテンシャルと開発動向  
講師：落谷孝広  
場所：ハイブリッド  
共催：東北大学
9. 堀場製作所社内講演 (2024.6.25)  
演題：細胞外小胞の生物学的意義解明と臨床応用に向けて～解析に必要なものは何ですか？～  
講師：吉岡祐亮  
場所：京都(堀場製作所 本社)  
主催：株式会社堀場製作所
10. 第39回創薬セミナー (2024.7.9-11)  
演題：エクソソーム創薬への期待と実情  
講師：吉岡祐亮  
座長：上口英則  
場所：メルキュール長野松代リゾート&スパ  
主催：公益社団法人日本薬学会

11. 令和6年熊本大学消化器内科同門会総会・学術講演会 (2024.7.13)  
 演題：エクソソームの医療応用の最前線  
 講師：落谷孝広  
 場所：熊本大学  
 共催：熊本大学
12. アークレイ miRNA を用いた癌の早期発見技術 Seminar (2024.7.19)  
 演題：体液診断開発のために重要な基盤要素とは  
 講師：落谷孝広  
 場所：アークレイ株式会社京都研究所  
 主催：アークレイ株式会社
13. 野村証券セミナー (2024.9.11)  
 演題：エクソソームによるリキッドバイオプシーの現状と課題：がん早期発見と予防への期待  
 講師：落谷孝広  
 場所：web  
 主催：野村証券
14. 東レ株式会社 3D-Gene®ウェビナー (2024.10.22)  
 演題：細胞外小胞 (EV) 研究をする前に気をつけなければいけないこと.  
 講師：吉岡祐亮  
 場所：オンライン  
 主催：東レ株式会社
15. 東レ株式会社 3D-Gene®ウェビナー (2024.11.28)  
 演題：今日から分かる「細胞外小胞」測定  
 講師：吉岡祐亮  
 場所：オンライン  
 主催：東レ株式会社
16. 第11回日本細胞外小胞学会, カフェセミナー (共催 堀場製作所) (2024.10.28-29)  
 演題：ViewSizer3000 による細胞外小胞の粒子径と粒子数の測定  
 講師：吉岡祐亮  
 場所：京王プラザホテル  
 主催：日本細胞外小胞学会

#### 【学術関連広報活動およびその他】

1. 落谷孝広：Web of Science2024 世界の論文高引用率研究者 1%に選出
2. 落谷孝広：令和6年度 SGH 特別賞を受賞
3. 落谷孝広：日本細胞外小胞学会 (JSEV) 理事長
4. 落谷孝広：International society for extracellular vesicles (ISEV) Director

5. 落谷孝広：日本血管生物医学会評議員
6. 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
7. 落谷孝広：Cancer Science Associate Editor
8. 落谷孝広：医歯協 MATE, 2024 年 1 月号取材, 診断、治療への応用に期待膨らむエクソソーム研究
9. 落谷孝広：集中 病院経営者の羅針盤, 2024 年 1 月号取材, 「エクソソーム」が医療を変える～医薬品として規制下での適正な発展を求む～
10. 落谷孝広：産経新聞, 2024.8.1, 取材, 美容目的エクソソームに注意
11. 落谷孝広：読売新聞, 2024.9.13, 取材, 若返り治療に無承認薬
12. 落谷孝広：読売新聞, 2024.10.12, 取材, 遺伝子制御に新たな原理解明
13. 吉岡祐亮：Journal “Extracellular Vesicles and Circulating Nucleic Acids” Editorial Board member
14. 吉岡祐亮：日本分子腫瘍マーカー研究会 評議員
15. 吉岡祐亮：日本細胞外小胞学会 (JSEV) 理事
16. 田村貴明：第 11 回日本細胞外小胞学会奨励賞

# 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（部門長）	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	永尾 暢子
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・悪性化機構の理解に立脚した新しい治療法の開発を目指して研究を行っている。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な研究対象としている。ヒトの病態について分子遺伝学的及び形態学的アプローチから理解を深めるとともに、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/Cop1 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骨軟部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変化の意義を明らかにし、新たな治療標的の同定と治療シーズ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。特に、細胞内小胞輸送を促進する SYTL1 遺伝子が MEIS1 の標的として発現亢進することが骨髄ニッチへの AML 細胞の定着に必要であることを示した。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 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た。この分子生物学的な背景として、Cebpa エンハンサーに対するフィードバックループによる Cebpa mRNA の発現亢進が重要であることを明らかにした。また、Trib1 自身も Cop1 に分解されることを新たに発見した。一方、ヒト AML 症例の遺伝子発現プロファイル解析から、高頻度で認められる NPM1c 変異において TRIB1 と CEBPA の発現の高い症例が少なからず存在し、AML 細胞株を用いた解析では TRIB1/CEBPA を共発現する細胞に TRIB1/COPI 阻害に対する脆弱性が存在することが明らかになった。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 AML 創薬を目的として high throughput screening (HTS) を実施するべく AlphaLISA 系を立ち上げた。

## 2. Trib1/Cop1 の正常造血における役割の解析

マウスにおいて 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。この現象は、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と大きく異なることから、Cop1 による骨髄細胞における蛋白質分解には Trib1 依存的な分解と非依存的なものが存在することが示唆された。Trib1 依存的な造血制御系としては C/EBP ファミリーの転写因子が標的となり、それによる顆粒球系の分化調節が行われていると考えられる。一方、リンパ球分化と赤芽球分化では異なる転写因子が Cop1 の標的となっていると考えられるので、プロテオーム解析や単一細胞解析を実施して標的転写因子の同定を進めるとともに、Cop1 結合領域の同定など分子機構の解明を進めている。

## 3. 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を作製した。これを皮切りに、6種類のモデル系を樹立してきた。本年も、ASPSR1::TFE3 を発現する胞巣状軟部肉腫 (ASPS) を中心に研究を進めた。

ASPSR1::TFE3 が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現象を利用して、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 を同定したが、この中で Rab27a と Sytl2 による細胞内小胞輸送系が ASPS の血管形成を誘導すると考えたので、テトラサイクリン誘導系を利用したノックダウン実験を行い、腫瘍の形成後に Rab27a/Sytl2 の発現を抑制すると腫瘍細胞と血管の解離が生じて腫瘍の変性と退縮が強く誘導されることを確認した。この結果を基に、Sytl2 と Rab27a の結合を阻害する化合物のスクリーニング系として AlphaLISA と Fluoppi を立ち上げた。ヒット化合物を同定し、その作用機序の解析を進めている。また、SYTL2 に

特異的に結合する化合物を同定する HTS 系も準備していて、PROTAC の作製に進む予定である。

一方、Ewing 肉腫において新規 PI3K 阻害薬 ZSTK474 による特異的増殖抑制効果を in vitro と in vivo で確認し、DNaseI 処理による協調作用も検討している。

## 【学術論文】

### 原著

1. Ishihara K\*, Sakoda R\*, Mizoguchi M\*, Fujita M\*, Moyama C\*, Okutani Y\*, Takata K\*, Tanaka M, Minami T\*, Sago H\*, Yamakawa K\*, Nakamura T, Kawashita E\*, Akiba S\*, Nakata S\*: Suppression of Sleeping Beauty-induced gliomagenicity in Ts1Cje mice, a model of Down syndrome. *Anticancer Res.* 44(2): 489-495, 2024 (IF=1.6)
2. Bakaric A\*, Cironi L\*, Praz V\*, Sanalkumar R\*, Broje LC\*, Favre-Bulle K\*, Letovanec I\*, Digkila A\*, Renella R\*, Stamenkovic I\*, Ott CJ\*, Nakamura T, Antonescu CR\*, Rivera MN\*, Riggi N\*: CIC-DUX4 chromatin profiling reveals new epigenetic dependencies and actionable therapeutic targets in CIC-rearranged sarcomas. *Cancers.* 16(2): 457, 2024 (IF=4.5)
3. Chuaychob S\*, Lyu R\*, Tanaka M, Haginiwa A\*, Kitada A\*, Nakamura T, Yokokawa R\*: Mimicking angiogenic microenvironment of alveolar soft part sarcoma in a microfluidic co-culture vasculature chip. *Proc Natl Acad Sci USA.* 121(13): e2312472121, 2024 (IF=9.4)
4. Sunami Y, Yoshino S\*, Yamazaki Y, Iwamoto T, Nakamura T: Rapid increase of C/EBP $\alpha$  p42 induces growth arrest of acute myeloid leukemia (AML) cells by Cop1 deletion in Trib1-expressing AML. *Leukemia.* 38(12): 2585-2597, 2024 (IF=12.8)
5. Nguyen MT\*, Kikuchi R\*, Nishibu S\*, Zhou Y\*, Moritake H\*, Nakamura T, Outani H\*, Hayashi R\*, Sakurai H\*, Yokoyama S\*: HDAC inhibitors induce HLA class I molecules through the SOC10-IRF1 axis in clear cell sarcoma cells. *Biol Pharm Bull.* 47(11): 1913-1919, 2024 (IF=1.7)

### 総説

1. 中村卓郎, 田中美和 : 胞巣状軟部肉腫 (Alveolar Soft Part Sarcoma) —融合遺伝子が制御する血管新生機構—。癌と化学療法. 51(6): 585-590, 2024

## 【学会および研究会発表】

### 国際学会

1. Tanaka M, Nakamura T: Epigenetic reprogramming of RAB27 and SYTL promotes angiogenesis in cancer. *Keystone Symposia on Epigenetic Mechanisms and Cancer*

Treatment. (2024.2.4-2.7) Santa Fe, USA.

## 国内学会

1. 角南義孝, 中村卓郎 : E3 ユビキチンリガーゼ遺伝子 Cop1 KO マウスにおける造血異常. 第 28 回造血器腫瘍研究会 (2024.1.27) 滋賀
2. 角南義孝, 中村卓郎 : 急性骨髄性白血病における COP1/TRIB1 の役割と新規治療標的としての可能性. 2023 年度先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会 (2024.2.8) 滋賀
3. 田中美和, 中村卓郎 : 骨軟部肉腫のゲノム異常とエピゲノム異常. 第 7 回日本サルコーマ治療研究学会学術集会 (2024.2.9) 愛知
4. 中村卓郎, 角南義孝, 岩元貴, 田中美和 : エピゲノム編集を用いた新たながん治療戦略. 第 113 回日本病理学会総会 (2024.3.28) 愛知
5. 田中美和, 中村卓郎, 丸山玲緒\* : エピゲノム編集を用いた肉腫の治療法開発. 第 113 回日本病理学会総会 (2024.3.28) 愛知
6. 田中美和, 角南義孝, 中村卓郎, 丸山玲緒\* : エピゲノム編集を用いたがんの治療法開発. 第 9 回日本ゲノム編集学会 (2024.6.19) 大阪
7. 田中美和, 横川隆司\*, 中村卓郎, 丸山玲緒\* : モデル動物が解き明かす肉腫微小環境の形成機構. 第 83 回日本癌学会学術集会 (2024.9.19) 福岡
8. 角南義孝, 芳野聖子\*, 中村卓郎 : Cop1 欠損による C/EBP $\alpha$  p42 の急速な発現増加は Trib1 高発現 AML 細胞の増殖停止を誘導する. 第 83 回日本癌学会学術集会 (2024.9.20) 福岡
9. 角南義孝, 中村卓郎 : TRIB1/COP1 の C/EBP $\alpha$  蛋白質制御機構と AML における標的化. 第 29 回造血器腫瘍研究会 (2024.11.22) 山形

## 【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 : 角南義孝 (代表)  
研究課題 : 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 : 1,200,000 円
2. 令和 5 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 : 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 : 500,000 円
3. 令和 5 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：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：40,000 円

4. AMED・創薬支援推進事業

獲得者名：中村卓郎（代表）

研究課題：がん血管新生を促進する細胞内輸送促進経路の阻害剤の探索（事業番号：23nk0101659h0001）

当該年度研究補助金：11,600,000 円

5. AMED・創薬支援推進事業

獲得者名：角南義孝（代表）

研究課題：プロテアソーム経路を標的とした難治性急性骨髄性白血病の新規低分子化合物の探索（事業番号：23nk0101657h0001）

当該年度研究補助金：12,200,000 円

6. 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：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：5,000,000 円

7. 2023 年度日本血液学会研究助成事業

獲得者名：角南義孝（代表）

研究課題：TRIB1/COP1 ユビキチンプロテアソーム経路を標的とした AML 新規治療薬の開発

当該年度研究補助金：300,000 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」(2024.1.10)
2. 中村卓郎：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「発がんの分子過程」(2024.5.7)
3. 角南 義孝：東京理科大学・理学部第一部化学科・生物工学 2（15回）(2024.9.17-2025.1.14)

### 【セミナー】

1. University of Iceland Seminar (2024.8.26)  
演題：Modeling alveolar soft part sarcoma. Angiogenic program modulated by ASPSCR1-TFE3.

講師：中村卓郎

場所：アイスランド大学

2. 公益財団法人微生物化学研究会セミナー (2024.11.29)

演題：細胞内小胞輸送の促進を背景とした新たながん血管新生機構

講師：中村卓郎

場所：微生物化学研究所

3. がんと骨髄オンチップモデル研究会 (2024.12.11)

演題：正常造血と白血病における骨髄ニッチの役割

講師：中村卓郎

場所：キャンパスプラザ 京都

4. がんと骨髄オンチップモデル研究会 (2024.12.11)

演題：骨髄チップに用いる細胞リソースについて

講師：角南義孝

場所：キャンパスプラザ 京都

**【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：Cancers, Editorial Board

3. 中村卓郎：Genes, Chromosomes & Cancer, Editorial Board

4. 中村卓郎：日本サルコーマ治療研究学会 名誉会員

5. 中村卓郎：日本癌学会 名誉会員

6. 中村卓郎：日本病理学会 功労会員

# 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】

客員教授（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の共同研究で明らかにした。そこで、サリドマイドの催眠作用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接着し、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う。

## 【著書】

1. Yamamoto J\*, Handa H, Yamaguchi Y\*: Thalidomide - From a Banned Drug to Molecular Glues, PTOTACs, and New Concepts in Drug Discovery. John Wiley & Sons, Inc. Polypharmacology; Strategies for Multi-Target Drug Discovery., Chapter 24, 2024.

## 【学術論文】

### 原著

1. Watanabe T\*, Hayashi M\*, Arai M\*, Matsushita S\*, Handa H, Kawano M\*: Interferon- $\gamma$  production in response to the cytotoxic T lymphocyte epitope within an antigen incorporated in simian virus 40 virus-like particles. *Heliyon*. 11(2): e41729, 2024 (IF=3.7)
2. Wang Y\*, Shimosaki S\*, Ikebe E\*, Iha H\*, Yamamoto J\*, Fife N\*, Ichikawa T\*, Hori M\*, Ogata M\*, Tsukamoto Y\*, Hijiya N\*, Moriyama M\*, Hagiwara S\*, Kusano S\*, Saito M\*, Kamuruddin\*, Nishizono A\*, Handa H, Morishita K\*: IMiD/CELMoD-induced growth suppression of adult T-cell leukemia/lymphoma cells via cereblon through downregulation of target proteins and their downstream effectors. *Frontiers in Oncology*. 13: 1272528, 2024 (IF=3.5)
3. Hatakeyama K\*, Kikushige Y\*, Ishihara D\*, Yamamoto S\*, Kawano G\*, Tochigi T\*, Miyamoto T\*, Sakoda T\*, Christoforou A\*, Kunisaki Y\*, Fukata M\*, Kato K\*, Ito T\*, Handa H, Akashi K\*: Thrombospondin-1 is an endogenous substrate of cereblon responsible for immunomodulatory drugs-induced thromboembolism. *Blood advances*. 8(3): 785-796, 2024 (IF=7.6)

### 総説

1. Asakawa K\*, Handa H, Kawakami K\*: In vivo optogenetic phase transition of an intrinsically disordered protein. *Methods in Molecular Biology*. 2707: 257-264, 2024 (IF=1.2)

## 【セミナー】

1. 矢崎科学技術振興記念財団 第1回発表会 (2024.7.16)

演題1：分子低次元系の新展開

講師：坂本良太 東北大学理学研究科 教授

演題2：カチオン秩序配列制御による新規遷移金属酸化物の合成とその機能探求

講師：島川祐一 京都大学 化学研究所 教授

座長：半田宏

場所：東京工業大学 蔵前会館1階 ロイヤルブルーホール

主催：公益財団法人 矢崎科学技術振興記念財団

2. 矢崎科学技術振興記念財団 今後の助成分野・課題の検討会 (2024.7.29)  
演題：バイオサイエンス分野における科学技術の将来動向  
講師：半田宏  
座長：小田俊理  
場所：静岡県 御殿場市 新橋 研修センター  
主催：公益財団法人 矢崎科学技術振興記念財団
  
3. 第83回日本癌学会学術総会 ランチョンセミナー31 (2024.9.21)  
演題：多発性骨髄腫治療における BCMA 標的二重特異的抗体薬の役割と展望  
講師：半田宏  
場所：福岡国際会議場 5階「501」(第9会場)  
共催：ファイザー株式会社メディカルアフェアーズ共催

**【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：2025年ノーベル賞医学生理学賞 ノミネーター

# 未来医療研究センター ゲノムストレス応答学部門 (Department of Genome Stress Signaling)

## 【研究スタッフ】

教授 (特任) (部門長)	塩谷 文章
客員研究員	本橋 (柳下) 陽香 (慶応義塾大学医学部医学研究科・博士課程 3 年生)
大学院生	遠藤 承樹 (東京科学大学大学院医歯学総合研究科・ 博士課程 1 年生)
卒業研究生	和田 凌河 (星薬科大学・5 年生)

## 【研究概要】

私たちの研究部門では、DNA 複製を妨げる「ゲノムストレス」に対する細胞の応答を研究し、がんの発生や進行の仕組みを解明するとともに、新たな治療法の開発を目指しています。DNA 複製は本来、高い精度で正確に行われる仕組みを持っています。しかし、完全にミスなくコピーされるわけではなく、ある程度の「間違い」を許容することで、細胞や生物が進化できる側面もあります。このような間違いは、遺伝情報の変化 (=ゲノム進化) をもたらす一方で、異常が蓄積するとゲノム不安定性を引き起こし、がんをはじめとするさまざまな疾患の原因となることがあります。私たちは、DNA 複製を阻害するゲノムストレス要因や、それによって生じる「DNA 複製ストレス」に対する細胞の応答を研究しています。特に、DNA 複製ストレスへの耐性がどのようにゲノムの不安定化を引き起こし、細胞の運命を決定するのかに注目しています。これらの研究を通じて、がん細胞は正常細胞に比べて強い DNA 複製ストレスにさらされていることが明らかになってきました。そこで、私たちは DNA 複製ストレス耐性を制御する因子を標的とした新しい治療法の開発に取り組んでいます。ゲノムストレス応答の仕組みは、がんの発生や腫瘍の多様性、がん治療に深く関わる「諸刃の剣」といえます。私たちの研究室では、細胞を用いた分子生物学・生化学的解析による基礎研究を礎とし、動物モデルを用いた検証研究、さらには基礎研究を臨床応用へとつなげるトランスレーショナルリサーチ (TR) にも力を入れ、ゲノムストレス応答の理解を深めています。

## 【研究内容】

### 1. DNA 損傷応答キナーゼの活性化機構の解析

DNA 損傷応答は、ゲノムの安定性を維持するために不可欠であり、PIKK ファミリーに属する ATR、ATM、DNA-PK がその中心的役割を果たしています。ATR は DNA 複製ストレスに応答して複製フォークの安定化と修復を促進し、ATM は二本鎖切断 (DSB)

を制御、DNA-PK は NHEJ による DSB 修復を担います。これらのキナーゼは協調して DNA 修復や細胞周期停止を制御し、ゲノムの健全性を維持します。この仕組みが破綻すると、がんや老化などの疾患に直結します。我々は、環境因子が引き起こす一過性のゲノムストレスに応答する ATR および ATM の *in vitro* 活性化アッセイ法を開発し、二本鎖 DNA 切断直後（平滑末端）には ATM が活性化し、その後、DSB 末端が削り込まれて一本鎖 DNA が現れると ATR が活性化する「ATM から ATR へのスイッチ」機構を解明しました。また、ATR が一本鎖 DNA 上で活性化される複数の仕組みや、その活性化に「Thr1989」部位の自己リン酸化が必要であることを明らかにしました。この自己リン酸化は現在、ATR 活性化の指標として広く利用されています。これらの成果は、一過性ストレスに対する ATR の応答がゲノム安定性を維持し、がんの抑制に寄与していることを示しています。

## 2. 慢性的な DNA 複製ストレスに対する耐性機構（再プライミング）

ゲノム不安定性は、ほぼすべてのがんに共通する特徴であり、新たなゲノム変異やゲノム異常、クロマチン不安定性を促進することにより、ゲノム進化の推進力となり得ます。ゲノム不安定性は腫瘍進行の初期段階で現れ、多くのヒト遺伝性がん症候群ではその原因が DNA 修復関連遺伝子の先天的異常に起因することが確立されています。我々は、散発性がんにおけるゲノム不安定性を引き起こす仕組みについて、がん遺伝子による慢性的な DNA 複製ストレスに注目して解析しました。正常細胞におけるがん遺伝子 KRAS の活性化はクロマチン圧縮を引き起こし、DNA 複製ストレスを誘発することを発見しました。この複製ストレスによって、ほとんどの細胞は細胞死を引き起こしましたが、一部の細胞は ATR の発現を亢進させ、複製を再開する特殊な酵素である PrimPol を活性化することで(再プライミング)、DNA 複製ストレス耐性を獲得することを見出しました。その結果、正常細胞が KRAS 誘導複製ストレスを乗り越え、ゲノム異常を蓄積しながらクローン増殖することが明らかになりました。本年度は、階層的に働く複数の DNA 複製ストレス耐性機構が協調して作用し、KRAS 誘導がん細胞において維持・制御されるメカニズムを解明しました。またこのメカニズムを制御する因子を標的することが、新たながん治療となる可能性を示しました。

## 3. DNA 複製ストレス耐性を制御する新規因子の発見とがん細胞の生存戦略

DNA 複製ストレスは、細胞の生存を脅かす深刻な事態です。しかし、近年の研究から、細胞が巧妙な DNA 複製ストレス耐性システムを備えていることが示唆されています。その一例として、複製フォークの停止（巻き戻し）が挙げられます。このプロセスでは、複製フォークがゲノムストレス（障害物）に直面すると、一旦複製を停止し、巻き戻すことで障害物を回避します。この間に修復酵素が障害物を修復、または特殊なポリメラーゼが複製を再開する状態を整えることが報告されています。我々は、KRAS 誘導細胞における網羅的なリン酸化基質の解析を通じて、複製の停止（巻き戻し）に関連

する新規のリン酸化因子を同定しました。興味深いことに、この因子は従来、DNA 二本鎖切断 (DSB) 応答に関与するとされていた DNA-PK によってリン酸化されることを発見しました。この因子のリン酸化変異体を発現させた細胞を解析した結果、がん遺伝子 KRAS の発現や DNA 損傷誘導性薬剤による複製ストレス下で、複製の停止 (巻き戻し) を制御する上で必須であることが明らかになりました。さらに、外因性の DNA 複製ストレスが存在しないがん細胞、さらには正常細胞における通常の DNA 複製においても、複製の停止 (巻き戻し) が常時引き起こされていることを発見しました。この結果は、腫瘍不均一性を生み出すがん細胞の可塑性に加え、細胞の進化や多様性獲得の普遍的な機序を解明する新たな視点を提供することが期待されます。

#### 4. EGFR-TKI 耐性をもたらす DNA 複製ストレス耐性の解明と克服法の開発

EGFR 変異肺腺がん患者は、第 3 世代 EGFR チロシンキナーゼ阻害薬であるオシメルチニブ療法から大きな利益を得ることができます。しかし、すべての患者が最終的に病勢進行を経験するという臨床的な課題があります。これは、「ゲノム変異」を伴う多様な分子的耐性メカニズムにより、がん細胞が適応するためです。我々は、「ゲノム変異」を引き起こすプロセスの根本的なメカニズムを解明するため、DNA 複製ストレス耐性機構に着目して研究を進めました。オシメルチニブ処理下で生存する薬剤寛容細胞の DNA 複製動態を解析した結果、通常よりも複製速度が上昇する異常な DNA 複製が進行し、これが「ゲノム変異」を誘発する可能性を発見しました。本年度は、オシメルチニブによる DNA 複製ストレスの要因およびそれに対する耐性機構を解析し、「ゲノム変異」獲得プロセスに関連する DNA 複製ストレス耐性機構を同定しました。また、このプロセスを阻害剤で遮断することで、オシメルチニブ耐性ががん細胞の出現を抑制する新たな薬剤耐性克服法の創出が期待されます。

#### 5. 遺伝性がんにおける DNA 複製ストレス耐性機構の関与

遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) は、主に BRCA1/2 遺伝子の病的変異により乳がんや卵巣がんの発症リスクが高まる症候群です。BRCA 遺伝子は、二本鎖 DNA 切断の相同組換え修復や染色体安定性の維持に関与する腫瘍抑制因子です。従来、両アレルの不活性化が腫瘍発症に必要とされる「2 hit モデル」が主流とされてきましたが、近年では BRCA2 片アレル変異のみで乳がん発症が可能である場合があることが示唆されています。我々は塩基編集法を用いて BRCA2 片アレル変異細胞を作出し、DNA 複製動態を解析した結果、新生鎖に一本鎖 DNA ギャップが多発することを見出しました。本年度の研究では、この BRCA2 片アレル変異細胞における異常な DNA 複製に DNA 複製ストレス耐性機構が関与していることを明らかにしました。この結果は、BRCA2 病的変異保因者の乳がん発症プロセスにおいて、DNA 複製ストレス耐性がサイレントなゲノム異常を蓄積させ、ゲノム不安定性の獲得やがん発症に深く関与している可能性を示唆しています。

## 【学術論文】

### 原著

1. Yano K\*, Kato M\*, Endo S., Igarashi T\*, Wada R, T Kohno T\*, Zimmermann A\*, Dahmen H\*, Zenke F. T, \* Shiotani B: PARP inhibition-associated heterochromatin confers increased DNA replication stress and vulnerability to ATR inhibition in SMARCA4-deficient cells. Cell Death Discovery. in press (IF: 6.1)

### 総説

1. Igarashi T\*, Yano K\*, Endo S, Shiotani B: Tolerance of Oncogene-Induced Replication Stress: A Fuel for Genomic Instability. Cancers. 16(20): Article number 3507, 2024. (IF=4.5)
2. Igarashi T\*, Yasuhara T\*, Shiotani B: Replication stress tolerance confers the evolution of cancer genome. Radiation Biology Research Communications. in press (IF なし)

## 【学会および研究会発表】

### 国際学会

1. Igarashi T\*, Yano K\*, Zou L\*, Yasuhara T\*, Shiotani B: An ATR-PrimPol pathway continuously maintains tolerance to chronic heterochromatin-associated replication stress in KRAS<sup>G12V</sup>-driven cancer cell. The 12th 3R+3C International Symposium (2024.11.21) Fukuoka, Japan

### 国内学会

1. 塩谷文章 : The regulations of ATR-dependent tolerance mechanisms in response to KRAS-induced replication stress. 第 47 回日本分子生物学会年会 (2024.11.27) 福岡
2. 遠藤承樹, 五十嵐太一\*, 矢野公義\*, 塩谷文章: HMGA1 による DNA 複製フォーク制御機構の解明. 第 47 回日本分子生物学会年会 (2024.11.28) 福岡
3. 矢野公義\*, 加藤萌\*, 遠藤承樹\*, 五十嵐太一\*, 河野隆志\*, 塩谷文章: SMARCA4 欠損肺腺がんを標的とした ATR 阻害剤と PARP 阻害剤の併用治療法の可能性. 第 47 回日本分子生物学会年会 (2024.11.28) 福岡
4. 五十嵐太一\*, 安原崇哲\*, 塩谷文章: ATR は発がん性 KRAS の活性化に応答して複製ストレス耐性機構を制御する. 第 47 回日本分子生物学会年会 (2024.11.29) 福岡

## 【公的・準公的研究費の獲得】

1. 令和 6 年度科学研究費助成事業 基盤研究 (B)  
獲得者名 : 塩谷文章 (代表)  
研究課題 : ATR 依存的な DNA 複製ストレス耐性による細胞生存戦略の解明 (事業番号 : 23K24999) (研究代表者 : 塩谷文章)

- 当該年度研究補助金：2,600,000 円
2. 令和 6 年度科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：塩谷文章 (分担)  
研究課題：BRCA2 変異片アレル導入細胞株を用いたゲノム不安定性と発癌メカニズムの検証 (事業番号：24K11771) (研究代表者：林田哲)  
当該年度研究補助金：300,000 円
  3. 令和 6 年度科学研究費助成事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：塩谷文章 (分担)  
研究課題：DNA 複製ストレス応答機構に着目した BRCA2-VUS 変異陽性細胞株の特徴の検証 (事業番号：22K08740) (研究代表者：高橋麻衣子)  
当該年度研究補助金：100,000 円
  4. AMED 創薬基盤推進研究事業 基盤研究 (C)  
獲得者名：塩谷文章 (分担)  
研究課題：大規模がんゲノム情報に基づく異常スプライシングに対する新たな創薬標的の開発 (事業番号：24ak0101205h0002) (研究代表者：中奥敬史)  
当該年度研究補助金：500,000 円
  5. Merck KGaA 共同研究  
獲得者名：塩谷文章 (代表)  
研究課題：Preclinical profiling studies for ATRi and ATRi combinations with ATMi, DNA-PKi, PARPi on Lung adenocarcinoma cell line harboring SWI/SNF complex deficiency (SMARCA4, ARID1A, PBRM1) (事業番号：N/A) (研究代表者：塩谷文章)  
当該年度研究補助金：4,600,000 円

#### 【学術関連広報活動およびその他】

1. 塩谷文章：星薬科大学 客員教授
2. 遠藤承樹：Biomedical Research Award 受賞 東京医科歯科大学大学院

# 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】

客員教授 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探索を試みている。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おり、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る。

## 【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、メカニズムの解明に取り組んでいる。水溶性・脂溶性を問わず、幅広い代謝物を測定できる手法の開発にも注力している。

### 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を網羅的に解析する方法を開発している。また、がんの微少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研究にも取り組んでいる。手術者や看護師の視線軌道を解析し、意思決定過程の可視化を行うことで、医療現場における判断プロセスの理解を深める試みも進めている。

## 【学術論文】

### 原著

1. Scheidecker B\*, Poulain S\*, Sugimoto M, Arakawa H, Kim SH\*, Kawanishi Y\*, Kato Y\*, Danoy M\*, Nishikawa M\*, Sakai Y\*: Mechanobiological stimulation in organ-on-a-chip systems reduces hepatic drug metabolic capacity in favor of regenerative specialization. *Biotechnol Bioeng.* 121(4): 1435-1452, 2024 (IF=3.5)
2. Sugimoto M, Oyamada M\*, Tomita A, Inada C\*, Sato M\*: Assessing the Link between

- Nurses' Proficiency and Situational Awareness in Neonatal Care Practice Using an Eye Tracker: An Observational Study Using a Simulator. *Healthcare*. 12(2): 157, 2024 (IF=2.4)
3. Hirata A\*, Harada S\*, Kida M\*, Kurihara A\*, Fukai K\*, Kuwabara K\*, Kato S\*, Matsumoto M\*, Sata M\*, Miyagawa N\*, Toki R\*, Edagawa S\*, Sugiyama D\*, Sato A\*, Hirayama A\*, Sugimoto M, Soga T\*, Tomita M\*, Okamura T\*, Takebayashi T\*: Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Arterial Stiffness and its Metabolomic Profiling in Japanese Community-Dwellers. *J Atheroscler Thromb*. 31(7): 1031-1047, 2024 (IF=3.0)
  4. Nagao M\*, Ohima M\*, Suto H\*, Sugimoto M, Enomoto A\*, Murakami T\*, Shimomura A\*, Wada Y\*, Matsukawa H\*, Ando Y\*, Kishino T\*, Kumamoto K\*, Kobara H\*, Kamada H\*, Masaki T\*, Soga T\*, Okano K\*: Serum Carbohydrate Antigen 19-9 and Metabolite Hypotaurine Are Predictive Markers for Early Recurrence of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas*. 53(4): e301-e309, 2024 (IF=1.7)
  5. Kajiwara N, Kakihana M, Maeda J, Kaneko M\*, Ota S\*, Enomoto N\*, Ikeda N, Sugimoto M: Salivary metabolomic biomarkers for non-invasive lung cancer detection. *Cancer Sci*. 115(5): 1695-1705, 2024 (IF=4.5)
  6. Sugimoto M, Kaneko N\*, Oyamada M\*, Tomita A, Sato M\*: Eye-tracking analysis for situation awareness of incontinence pad changing during older adult nursing training: An observational study. *Nurse Educ Pract*. 76: 103935, 2024 (IF=3.3)
  7. Scheidecker B\*, Poulain S\*, Sugimoto M, Kido T\*, Kawanishi T\*, Miyajima A\*, Kim SH\*, Arakawa H\*, Kato Y\*, Nishikawa M\*, Danoy M\*, Sakai Y\*, Leclerc E\*: Dynamic, iPSC-derived hepatic tissue tri-culture system for the evaluation of liver physiology in vitro. *Biofabrication*. 16(2), 2024 (IF=8.2)
  8. Okinaka Y\*, Kageyama S\*, Goto T\*, Sugimoto M, Tomita A, Aizawa Y, Kobayashi K\*, Wada A\*, Kawauchi A\*, Kataoka Y: Metabolomic profiling of cancer-related fatigue involved in cachexia and chemotherapy. *Sci Rep*. 14: 8329, 2024 (IF=3.8)
  9. Nakane K\*, Yagi K\*, Yajima S\*, Nomura S\*, Sugimoto M, Seto Y: Salivary metabolomic biomarkers for esophageal and gastric cancers by liquid chromatography–mass spectrometry. *Cancer Sci*. 115(9): 3089-3098, 2024 (IF=4.5)
  10. Yamada M\*, Jinno H\*, Naruse S\*, Isono Y\*, Maeda Y\*, Sato A\*, Matsumoto A\*, Ikeda T\*, Sugimoto M: Predictive analysis of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy through plasma metabolomics. *Breast Cancer Res Treat*. 207(2): 393-404, 2024 (IF=3.0)
  11. Ishizaki T, Sugimoto M, Kuboyama Y, Mazaki J, Kasahara K, Tago T, Udo R, Iwasaki K, Hayashi Y, Nagakawa Y: Stage-Specific Plasma Metabolomic Profiles in Colorectal Cancer. *J Clin Med*. 13(17): 5202, 2024 (IF=3.0)
  12. Yakushi A\*, Sugimoto M, Sasaki T\*: Co-expression network and survival analysis of breast cancer inflammation and immune system hallmark genes. *Comput Biol Chem*. 113: 108204, 2024 (IF=2.6)

## 【学術刊行物】

### 研究報告

1. 杉本 昌弘：唾液による代謝関連疾患の検査の開発. 日本歯科医師会雑誌. 76(12): 923-930, 2024
2. 久保山 侑, 石崎 哲央, 有働 竜太郎, 田子 友哉, 笹原 健大, 林 豊, 永川 裕一, 杉本 昌弘：stageIV 大腸癌患者の血漿メタボローム解析の研究. 東京医科大学雑誌. 82(2): 237-238, 2024

## 【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：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：100,000 円
2. 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：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：50,000 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・運動データの解析」(2024.11.27)
2. 杉本昌弘：東京医科大学・医学科・4年 グループ別自主研究（健康増進スポーツ学）「データの討論」(2024.7.12)
3. 杉本昌弘：東京医科大学・看護学科・2年 健康とスポーツ「健康データの分析」(2024.11.21)

# 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
非常勤助手	平津 恵美
書記(嘱託)	河西 智子
書記(嘱託)	中村 香織

## 【研究概要】

西新宿共同研究センターは、教育研究棟の14階と15階に設置された共同利用施設です。個々の研究室では、共同利用に供するために、調達が困難な大型機器や、汎用機器を設置して運用しています。また専任の研究補助員は機器や設備の管理に加えて、組織標本作製や組織化学などの作業を受託しています。全学の研究活動を支援していますが、主として西新宿キャンパスで活動する臨床系研究室による利用が主体を占めています。このセンターは主として細胞生物学や分子生物学的解析設備を配備した分子細胞・生物部門（14階）と、組織学的な解析設備を担う病理・画像部門（15階）の2部門からなっています。

## 【研究内容】

### 1. 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。

### 2. 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にも対応しています。

【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	6	15:22

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 Lyric	1	81	145:54
プレートリーダー	PerkinElmer (EnSpire)	1	565	475:35
プレートリーダー	revvity (Nivo)	1	76	66:28
ゲルイメージングシステム	BIO-RAD (ChemiDoc XRS+)	2	247	228:35
リアルタイム定量 PCR	Roche (LightCycler96System)	2	187	431:25
安全キャビネット	Panasonic	3	713	1204:41
バイオクリーンベンチ	Panasonic (MCV-B131F)	3	1054	1482:33
X線フィルム現像機	FUJIFILM (CEPROS Q)	1	8	15:30

スペース	台数	使用人数 (のべ)	貸出稼働時間数
ベンチ	4	186	858:27

◆ 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	941	¥ 376,400
凍結ブロック作製	77	¥ 3,850
未染標本作製	10923	¥ 545,650
Hematoxylin & Eosin 染色	1672	¥ 33,440
その他染色	192	¥ 9,600
免疫組織化学染色	1160	¥ 580,000

共同利用設備の名称	型番	台数	使用人数 (のべ)	稼働時間数
ヴァーチャルスライドスキャナー	浜松ホトニクス (NanoZoomer-XR)	1	365	660:37
焦点レーザー顕微鏡	Zeiss (LSM700)	1	202	542:35
レーザーマイクロダイセクション	Zeiss (PALM)	1	1	1:00
滑走式マイクロトーム	YAMATO (リトラトーム REM710)	3	289	1589:40
クリオスタッド	ThermoScientific (Microm HM550)	1	59	358:15

# 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（センター長）	稲津 正人
助手	國場 寛子
非常勤講師	吉濱 勲
大学院生	松下 歩未（修士課程 1 年生） 吉田 昂司（口腔外科学分野、博士課程 1 年生）

## 【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、CO<sub>2</sub> 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。

2024 年の依頼サンプルとして 70 検体を受けて画像解析を実施した。稼働時間は、JEM-1400Flash が 809 時間および S-2300 が 60 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ーンベンチや 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、83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. 細胞内亜鉛欠乏および過酸化水素による活性酸素種 ROS 産生に対するポリフェノール化合物の効果

亜鉛は、脳において神経伝達や神経保護に深く関わっており、適切な亜鉛濃度が維持されることで神経系の正常な機能が支えられている。しかし、亜鉛が不足すると神経変性疾患のリスクが高まることが指摘されており、そのメカニズムは複雑ですが、いくつかの要因が関連している。まず、亜鉛は酸化ストレスを防ぐ作用があるため、不足すると脳内の酸化ストレスが増加し、細胞が損傷を受けやすくなる。酸化ストレスは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における重要な病理因子とされており、亜鉛欠乏がこのリスクを増大させる可能性がある。また、亜鉛はアミロイドベータやタウタンパク質の形成や蓄積にも影響を与えることが知られている。亜鉛欠乏がこれらの異常なタンパク質の蓄積を促進し、神経細胞の障害や死滅を引き起こす可能性がある。さらに、亜鉛はシナプスでの神経伝達にも関与しており、欠乏すると神経細胞間の信号伝達が低下する。これは、記憶や認知機能にとって重要な役割を果たす海馬などの脳領域において特に顕著である。実際、亜鉛欠乏によって認知機能が低下し、認知症のリスクが高まることが報告されている。亜鉛がグルタミン酸作動性シナプスにおける興奮毒性の抑制にも関与することから、亜鉛欠乏が興奮毒性を増強し、神経変性の進行を促進する可能性も示唆されている。以上のように、亜鉛欠乏は神経変性疾患の発症や進行に関与する多くの病理メカニズムを通じて脳に悪影響を及ぼす。したがって、亜鉛の適切な摂取は神経系の健康維持にとって重要であり、神経変性疾患の予防にも寄与する可能性があると考えられる。

亜鉛は、細胞の酸化ストレスに関与する活性酸素種 (ROS) との関係が注目されている。ROS は、細胞内での代謝過程や外部からの刺激により生成され、細胞に損傷を与える可能性がある。過剰な ROS は、DNA やタンパク質、脂質の酸化を引き起こし、慢性疾患や老化の原因となる。亜鉛は抗酸化作用を持ち、ROS の生成を抑制する役割を果たしている。具体的には、亜鉛はさまざまな抗酸化酵素の活性を調節し、フリーラジカルとの中和を助ける。特に、亜鉛はスーパーオキシドジスムターゼ (SOD) やグルタチオンペルオキシダーゼといった酵素の構成要素として機能し、細胞の防御メカニズムを強化している。さらに、亜鉛は転写因子の活性化にも関与し、細胞のストレス応答を調節する。これにより、細胞は ROS の増加に対して適切に反応し、自己防御を強化している。一方で、亜鉛不足は抗酸化防御を弱め、ROS の蓄積を招くため、細胞の損傷や機能不全を引き起こすリスクが高まる。したがって、亜鉛は細胞の健康を維持する上で重要な役割

を果たし、ROS とのバランスを保つことで、酸化ストレスから細胞を守る効果があると考えられる。

本研究では、フリーラジカル消去能および細胞内亜鉛キレーターTPEN や過酸化水素 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> による ROS 産生の抑制効果を有するポリフェノール化合物の探索、さらに、それらの細胞保護効果について検討を行った。また、有望なポリフェノール化合物について、アルツハイマー病発症に関与する A $\beta$ 1-42 凝集に対する抑制効果についても検討した。

ポリフェノール化合物の caffeic acid phenethyl ester (CAPE), chicoric acid (ChA), rosmarinic acid (RA) は筋萎縮性側索硬化症の治療に用いられるフリーラジカルスカベンジャーの edaravone (Radicut) よりもラジカル消去作用が強く caffeic acid (CA) は同等の効果を示した。

4 種類のポリフェノール化合物は、ミクログリア SIM-A9 および神経細胞 SH-SY5Y における TPEN および過酸化水素誘発細胞内 ROS 産生を濃度依存的に抑制した。

4 種類のポリフェノール化合物(CA, CAPE, ChA, RA)について、過酸化水素 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> による細胞内 ROS 産生を抑制しないか弱い効果を示す濃度 12.5  $\mu$ M にて、それぞれ単独と 4 種類のポリフェノール化合物カクテルとの効果を比較した。単独の効果よりもポリフェノール化合物カクテルの方が強い細胞内 ROS 産生抑制の効果を示した。単独では効果が弱いポリフェノール化合物をカクテルで用いることにより相乗効果が認められることが示唆された。さらに、ポリフェノール化合物の ChA および RA はミクログリア SIM-A9 および神経細胞 SH-SY5Y における TPEN および過酸化水素誘発細胞死を有意に抑制した。

A $\beta$ 1-42 凝集に対する抑制効果をポリフェノール化合物 4 種で比較検討したところ、CAPE のみで濃度依存的に直接的な凝集抑制作用が確認された。また、高濃度 (100  $\mu$ M) の CAPE は A $\beta$ 1-42 の凝集を解離させる効果も有していた。その他のポリフェノール化合物 (CA, ChA, RA) には A $\beta$ 1-42 凝集抑制効果は認められなかった。

亜鉛欠乏により細胞内 ROS の産生が引き起こされ神経細胞やミクログリアなどが細胞死を引き起こすことが明らかとなった。また、細胞内 ROS 産生を抑制するポリフェノール化合物 4 種を見出し、これらのポリフェノール化合物をカクテルで摂取することで ROS が関与する様々な疾患の発症予防が期待される。また、ポリフェノール化合物の CAPE は、アルツハイマー病の発症に関与する A $\beta$ 1-42 凝集を抑制する効果を有していることより、アルツハイマー病の発症および進行を抑制することが期待される。今後は、我々が見出したポリフェノール化合物について予防医学領域における様々な有用性について検討を進める。

## 2. ヒト歯髄由来幹細胞のコリントランスポーターの機能解析および骨分化誘導との関連性

近年再生医療の期待が高まっており、これまでにヒト ES 細胞、iPS 細胞、骨髄間葉系幹細胞やヒト歯髄幹細胞などの研究が進んでいる。なかでも、ヒト歯髄幹細胞は、2000

年に Gronthos らがヒト歯髄にも分化能の高い間葉系幹細胞が存在することを報告している。Miura らは脱落乳歯由来歯髄幹細胞 (SHED) にも間葉系幹細胞が存在することを見出し、骨芽細胞の前駆細胞でもある骨髄由来間葉系幹細胞に比べ約 3 倍も分裂増殖能が高く、*in vitro* において象牙芽細胞、脂肪細胞、神経細胞に分化能を有することを報告した。さらに、Inoue らは SHED の培養液を脳梗塞モデルラットに移植しその有効性を見出した。このように、歯髄幹細胞の応用は、特に脊髄損傷モデルや脳梗塞モデルなどの中枢神経系への有用性は報告されている。歯髄幹細胞は他の骨髄由来の幹細胞などと比較して活発な増殖能を有しているのが最大の特徴であるが、その機序は未だ不明である。

一方、コリンは全ての細胞にとって重要な役割を果たすバイオフィクターの一つであり、細胞膜の主要な構成成分であるリン脂質の合成に必須である。また、神経伝達物質のアセチルコリンやメチル基供与体の S-アデノシルメチオニンなどの前駆体としても利用されている。このようにコリンは細胞内に取り込まれた後、生体にとって必要な分子へと代謝されて様々な生理機能に関与する。従って、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。現在、コリンを輸送することが知られているトランスポーターは 8 種類存在し、それぞれのトランスポーターは、組織分布、コリンとの親和性、基質特異性など異なる特性を有している。近年、癌細胞においてコリントランスポーターは細胞増殖および生存のために必要不可欠であることが報告されているが、癌細胞と同じく高い増殖能をもつ歯髄幹細胞におけるコリントランスポーターの機能解析に関する研究は未だ報告がなされていない。

そこで本研究では、歯髄幹細胞におけるコリントランスポーターの機能解析および自己複製能の関連性に着目し、歯髄幹細胞における自己複製能の制御機構を明らかにする。さらに、コリントランスポーターと骨分化誘導の関連を検討し、ヒト歯髄幹細胞を細胞源とした歯槽骨および顎骨欠損などの顎顔面領域の疾患における骨再生医療実現化に向けた基礎的機能解析を行うことを目的とする。将来的にはインプラント治療において顎骨吸収が大きい患者や顎骨腫瘍摘出後の顎骨欠損患者における骨再生治療に大いに貢献する可能性がある。

歯髄幹細胞への $[^3\text{H}]$ コリン取り込みは細胞外ナトリウム非依存性の取り込み作用を示した。カイネティクス解析により、2 相性の取り込み作用を示し、 $K_m$  値が 5-10  $\mu\text{M}$  の高親和性と 300-400  $\mu\text{M}$  の低親和性の取り込み機構が存在していた。コリントランスポーターの発現解析により、choline transporter like-protein 1 (CTL1) および CTL2 が主に発言していることが判明した。これまでの研究により、CTL1 が高親和性で CTL2 が低親和性であることが判明しているため、これらのコリントランスポーターにより細胞外からコリンを取り込んでいると考えられる。

今後は、骨分化誘導による CTL1 および CTL2 の機能に対する影響について考究する。

## 【学会および研究会発表】

### 国内学会

1. 松下 歩未, 稲津 正人, 田島 直子\*, 山中 力\*: 活性酸素種による細胞障害を抑制するポリフェノール化合物の探索 -アルツハイマー病予防法の提言-. 第 17 回日本ポリフェノール学会 学術集会 (2024.8.30) 福岡

## 【公的・準公的研究費の獲得】

1. 令和 6 年度文部科学省・科学研究費基金 基盤研究 (C)  
獲得者名：稲津正人（代表）  
研究課題：ミクログリアのコリン輸送体を標的としたアルツハイマー病治療薬の開発（事業番号：24K10042）（研究代表者：稲津正人）  
当該年度研究補助金：1,100,000 円
2. 株式会社 RT  
獲得者名：稲津正人  
研究課題：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：10,000,000 円

## 【学生教育】

1. 稲津正人：東京医科大学・医学科・4 年 グループ別自主研究「神経変性疾患およびがんの新規治療薬開発への挑戦」：鈴木雄大、大桃弓佳、峯崎創平の 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「脂質異常症治療薬」 (2024.11.11)
3. 稲津正人：東京医科大学・看護学科・2 年 薬理学 (15 コマ)
4. 稲津正人：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「糖尿病治療の分子薬理学」、「脂質異常症治療薬」 (2024.4.30, 5.14)
5. 稲津正人：東京医科大学・大学院医学研究科・博士課程 1-3 年 グラント申請の書き方・研究資金の確保 (5 コマ)

## 【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	70 件	TEM 809 時間, SEM 60 時間
利用登録者数	83 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（センター長）	石橋 英俊
非常勤講師	須藤 カツ子
助手	児島 憲
助手	大原 麻子
書記	仁田尾 里美
書記	金子 百合絵

## 【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
- 精巣凍結保存法の開発

### 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。2024 年は体外受精・クリーニングを 16 件、受精卵凍結・個体発生を 13 件実施した。

### 3. 施設管理等

- 動物実験に関する外部検証を受検した
- 1 階飼育区域を消毒し、SPF マウス飼育区域を拡充した
- 1 階飼育区域に低酸素曝露飼育装置を導入した

## 【学術論文】

### 原著

1. Ishibashi H, Motohashi H: Preceding sevoflurane inhalation in rats reduces the stress of intraperitoneal injection both in inexperienced experimenters and subject rats. *Lab. Anim.* in press, 2024 (IF=2.3)
2. Yamanaka H, Ishibashi H, Nakamura K: Development of a DSM test battery to determine depression-like marmoset. *bioRxiv.* 2024 (IF なし)
3. Oikawa K, Ohno SI, Ono K, Hirao K, Murakami A, Harada Y, Kumagai K, Sudo K, Takanashi M, Ishikawa A, Mineo S, Fujita K, Umezumi T, Watanabe N, Murakami Y, Ogawa S\*, Schultz KA\*, Kuroda M: Liver-specific DICER1 syndrome model mice develop cystic liver tumors with defective primary cilia. *J Pathol.* 264(1):17-29, 2024 (IF=5.6)
4. Yoon JH\*, Bae E, Nagafuchi Y\*, Sudo K, Han JS\*, Park SH\*, Nakae S\*, Yamashita T\*, Ju JH\*, Matsumoto I\*, Sumida T\*, Miyazawa K\*, Kato M\*, Kuroda M, Lee IK\*, Fujio K\*, Mamura M\*: Repression of SMAD3 by STAT3 and c-Ski induces conventional dendritic cell differentiation. *Life Sci Alliance.* 7(9), 2024 (IF=3.3)
5. Numata T, Ikutani M\*, Arae K\*, Ohno T\*, Okada K\*, Yoshimoto T, Sudo K, Suto H\*, Okumura K\*, Saito H\*, Harada K, Nakae S\*: IL-10 promotes Th17 cell differentiation by enhancing STAT1-dependent IL-6 production via IgE-stimulated mast cells. *Sci Rep.* 14(1), 2024 (IF=3.8)

## 【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 (分担)  
研究課題：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：100,000 円

## 【学生教育】

1. 石橋英俊：東京医科大学・医学科・1年 生物学実習「生物学実習における動物実験」 (2024.4.26)
2. 石橋英俊：東京農業大学・大学院博士後期課程 Research Ethics (8コマ) (2024.10.8, 9, 15, 16)
3. 石橋英俊：東京医科大学・大学院医学研究科・博士課程 1-3年 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」 (2024.9 オンデマンド)

## 【セミナー】

1. 公私立大学実験動物施設協議会 第29回シンポジウム (2024.6.28)  
演題：遺伝資源のアクセスと利益配分（ABS）の最近の動向及び実験動物との関係  
講師：石田孝英  
座長：石橋英俊  
場所：アートホテル盛岡  
主催：公私立大学実験動物施設協議会
2. 公私立大学実験動物施設協議会 実験動物管理者の教育訓練 2024 (2024.6.29)  
演題：実験動物の麻酔・鎮痛と安楽致死  
講師：石橋英俊  
場所：アートホテル盛岡  
主催：公私立大学実験動物施設協議会
3. 公私立大学実験動物施設協議会 令和6年度研修会「マウス・ラットの麻酔と安楽致死法」 (2024.8.23-2024.8.24)  
演題：マウスとラットの安楽致死法  
講師：石橋英俊  
場所：日本獣医生命科学大学  
主催：公私立大学実験動物施設協議会
4. 第20回実験動物管理者等研修会 (2024.12.3-2024.12.4)  
演題：実験動物の特性と疾患モデル動物  
講師：石橋英俊  
場所：東京大学  
主催：公益社団法人日本実験動物学会

## 【学術関連広報活動およびその他】

1. Hidetoshi Ishibashi, International Union of Physiological Sciences Ethics Committee, Committee Member
2. 石橋英俊：実験動物学会 評議員
3. 石橋英俊：実験動物学会 外部検証専門員
4. 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
5. 石橋英俊：公私立大学実験動物施設協議会 副会長・事務局長
6. 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
7. 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

8. 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 副委員長
9. 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
10. 石橋英俊：実験動物医学専門医協会試験問題検討委員会 委員



## 【編集後記】

2024年「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。

当研究所は2010年1月に創設され、本学の中長期的な戦略と時代の変化に応じて改組を重ね、本年、新たに1部門が加わり、全5部門体制へと拡張されました。さらに、従来から整備されている4つのセンターとともに、多様な研究課題に対応できる体制が強化され、基礎研究と応用研究の連携が一層深まりました。

世界的には新型コロナウイルスの影響が和らぎ、研究活動も再び活発化しています。2024年10月には、ノーベル賞受賞者であるFire博士をお招きし、**International Symposium** を開催しました。これにより、最先端の知見が共有されただけでなく、国際的な交流が促進され、研究のグローバル化に向けた取り組みも着実に進んでいます。一方で、物価高騰の影響は研究資材や研究環境にも及び、依然として厳しい状況が続いています。そのような中であっても、医学総合研究所は新たな知見を積み重ね、社会へ向けて成果を発信し続けてまいりました。今後も、建学の理念を礎とし、国内外へ最先端の研究成果を発信し、日本の医学研究を牽引する大学附属研究所として、さらなる発展を目指して邁進してまいります。

塩谷 文章

医総研年報 2024

発行：2025年4月

発行者：黒田 雅彦

編集者：塩谷 文章

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://tmu-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
- 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>

<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 03-3342-6111

- 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
- ゲノムストレス応答学部門(未来医療研究センター)  
部門長：塩谷 文章

<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