

東京医科大学

2025 年報

東京医科大学
医学総合研究所



Annual Report 2025
Institute of Medical Science

目次

【巻頭言】 学校法人 東京医科大学 理事長 林由起子	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】	5
【医学総合研究所 組織図】	7
【年間行事】	8
【研究業績】	
I. 研究部門	
◆基盤研究領域	
1) 免疫制御研究部門	12
◆未来医療研究センター	
1) 分子細胞治療研究部門	27
2) 実験病理学部門	41
3) 分子薬理学部門	49
4) ゲノムストレス応答学部門	51

II. 共同利用研究部門

◆低侵襲医療開発総合センター	59
◆西新宿キャンパス共同研究センター	61
◆新宿キャンパス共同研究センター	64
◆疾患モデル研究センター	69

巻頭言

学校法人東京医科大学
理事長 林 由起子

東京医科大学医学総合研究所（医総研）は、1998年に設立された「難病治療研究センター」を母体とし、2010年に本学における医学研究の推進と高度化を目指して設立されました。今日までの15年間、その設立の趣旨に則って継続的に、大変素晴らしい業績を上げ、本学の研究力の向上に多大な貢献を果たされているとともに、本学の研究環境の整備にもご尽力いただいていますことに、学校法人として深く感謝申し上げます。



今、我が国の研究力は残念ながら低下の一途を辿っております。大学教員の研究時間の減少、限られた研究資金、研究の非効率性など、数々の問題点が指摘されております。昨今の円安、物価高の影響は、研究機器や研究試薬の高騰に直結し、さらなる研究環境の悪化を招いています。

そのような中でも医総研は弛まぬ歩みを続け、国際的にも注目される独創的な研究成果を数多く発表され続けてこられました。本学が単科大学であるにも関わらず、大学ランキングの上位にランクされているのは、医総研の果たされている役割が極めて大きいと思います。

東京医科大学は2026年に創立110周年を迎えます。歴史と伝統を重んじ、良き医療人を育成すると同時に、医学・医療の発展に様々な貢献をしてきました。しかしながら、技術の高度化・複雑化、その進歩の高速化の中で、単科大学が優れた研究成果を生み出していくためには、多角的視点に立って、異なる領域と積極的に関わり、新たな視点から研究力を磨き、発想力と創造性を豊かにしていく必要があります。今年度、本学は独立行政法人産業技術総合研究所、国立医薬品食品衛生研究所、そして女子美術大学と新たに包括連携協定を結びました。また、次年度から本学の研究活動全体を支える新たな組織も発足します。

今後も医総研が新たな挑戦を続け、独自の視点から我が国の研究を牽引するような成果が生まれることを期待しております。

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の「年報 2025」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礎とし、2010年に現在の体制へと発展しました。設立以来、「科学の力が未来を拓く」という理念のもと、基礎医学と臨床医学を架橋するトランスレーショナルリサーチを推進し、本学の研究力向上とわが国の医学・医療の発展に寄与してまいりました。

2026年を迎えたいま、医学研究は新たな転換期にあります。AIやビッグデータ解析をはじめとするデジタル技術の進展は、研究の在り方そのものを変えつつあります。また、超高齢社会の進展、感染症の脅威、がんや難治性疾患への対応など、私たちが向き合うべき課題は一層複雑化しています。こうした時代にあって重要なのは、専門領域の深化と同時に、分野横断的な統合力を高めることです。

本研究所では、創薬研究、先端的診断技術の開発、再生医療、感染症研究、がん研究などの重点分野において、学内外の研究者が連携し、基礎から臨床へとつながる一貫した研究体制を構築しています。さらに、研究DXの推進によりデータ駆動型研究基盤を整備し、研究支援体制の高度化を図ることで、若手研究者の育成と挑戦的研究の創出を後押ししています。

本年報では、2025年度における各部門の研究成果、外部資金獲得状況、共同研究の進展、社会実装への取り組みなどをまとめました。本学の研究者がいかなる志のもとに課題に挑み、どのような未来を構想しているのか、その歩みをご覧ください。幸いです。

医学研究の究極の目的は、患者にやさしく、確かな医療を社会に届けることにあります。東京医科大学医学総合研究所は、今後も学際的かつ国際的な視野を持ち、世界に開かれた研究拠点として進化を続けてまいります。

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

東京医科大学医学総合研究所は、本学における研究力の抜本的な向上と、将来を見据えた研究基盤の整備を目的として、2010年1月に設立されました。設立以来、研究所は時代の要請に応じて機能強化を図り、附置研究所としての組織体制を整えながら発展してまいりました。現在では、運営資金をすべて外部資金で運営する未来医療研究センターを中心とする研究部門と、研究活動を全学的に支援する共同利用部門という二つの柱が明確に位置付けられています。共同利用部門においては、新宿キャンパス共同利



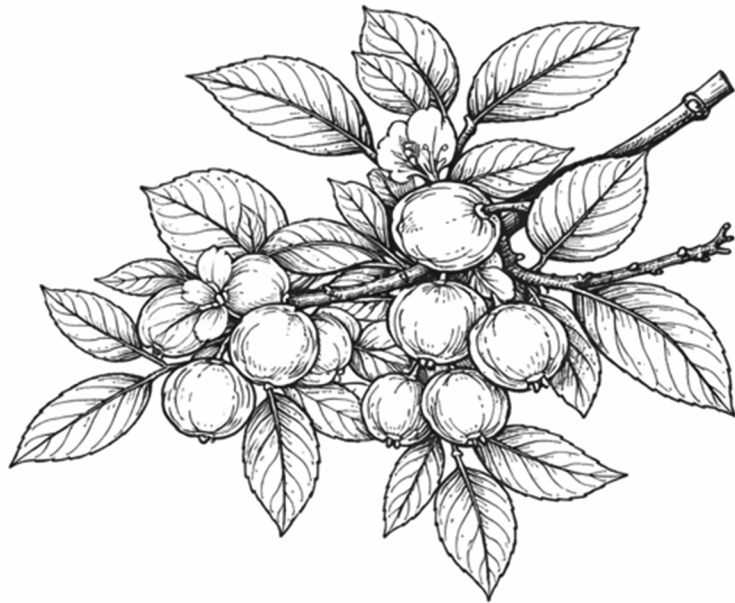
用研究センター、西新宿キャンパス共同利用研究センター、そして疾患モデル研究センターを所管し、その運営管理を医学総合研究所が主体となって担っています。また、新宿キャンパスに設置されている、多岐にわたる研究機器の登録・管理、保守体制の整備も当研究所が行い、研究者が安心して研究に取り組める環境づくりを継続的に進めています。

未来医療研究センターには、2024年度から新たな部門が加わり、研究領域の拡大と高度化がさらに加速しています。これにより、先端医療の創出に向けた学際的研究が一層推進され、多様な研究者が協働できる豊かな研究環境が整備されつつあります。加えて、宮澤学長の強いリーダーシップのもと、URAの配置が実現したことは、研究支援体制の質を向上させる大きな転機となりました。研究費獲得支援や研究戦略の立案など、大学全体の研究競争力を高める取り組みが、より専門性をもって展開されるようになっております。今後は、本学全体の研究体制を総合的に統括する「研究統括部門」が新たに設置される予定であり、医学総合研究所としても、この新たな組織と緊密に連携しつつ、本学の研究のさらなる発展に寄与していきたいと考えております。

現在の日本における医科大学を取り巻く環境は、少子化の影響や研究費獲得競争の激化など、大変厳しさを増していることも事実です。大学評価において研究成果は最重要指標の一つであり、さらに大学法人が遵守すべきガバナンスコードにおいても、研究活動が社会的意義を有し、社会貢献とつながるものであることが求められています。このような背景のもと、医学総合研究所が果たすべき役割はますます大きくなっていると感じております。

最後になりますが、今後の医学総合研究所は、創薬を含む社会実装を視野に入れた研究の推進に、より一層注力してまいります。その実現のためには、競争的研究費の獲得

や、国際的に引用される質の高い論文の発表が必要不可欠であり、研究者の挑戦を支える環境の整備がこれまで以上に重要となります。また、将来的には、現在の医学総合研究所の特色を活かした、細胞外小胞などの研究拠点の設立も視野にいらしています。私たちは、研究力の向上と大学全体の研究支援を車の両輪として、着実に成果を積み重ね、さらなる高みを目指して活動を続けてまいります。今後とも変わらぬご支援を賜りますよう、心より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

研究推進特任教授 大村 光代

【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

准教授（特任） 五十嵐 美樹

講師 溝口 出

講師（特任） 片平 泰弘

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

客員教授（部門長） 中村 卓郎

准教授（特任） 角南 義孝

客員准教授 田中 美和

講師（特任） 芳野 聖子

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

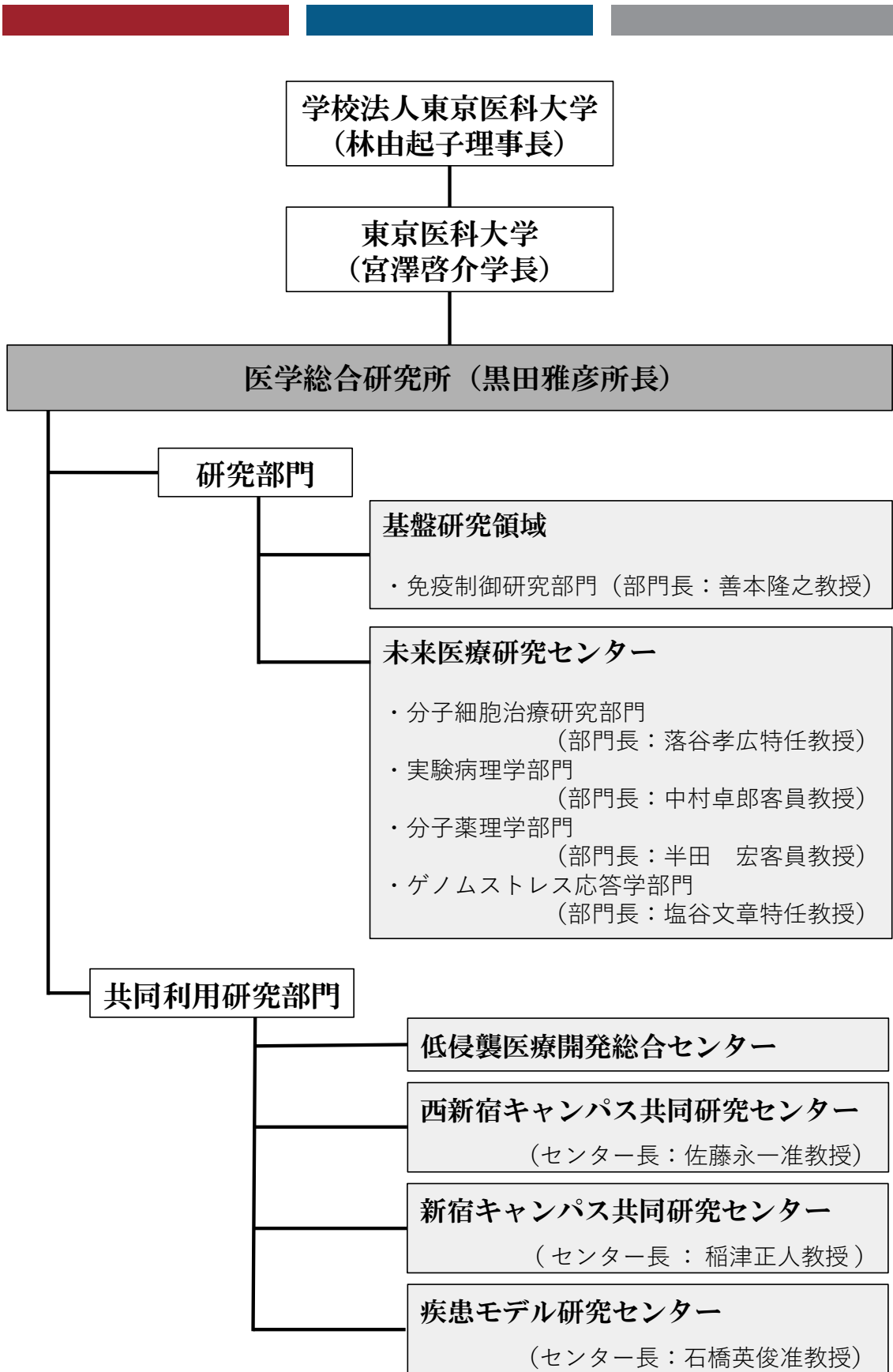
教授（特任）（部門長） 塩谷 文章

【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） | 稲津 正人 |
| ◆疾患モデル研究センター | 准教授（センター長）
非常勤講師 | 石橋 英俊
須藤 カツ子 |

※職名・所属部署等は2025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

1) Bio Japan2025 出展

開催日時：令和7年10月8日（水）～10日（金） 10:00～17:00

開催場所：パシフィコ横浜

・ 口頭発表：展示会場内プレゼンテーション Stage B

日時・令和7年10月9日（木） 12:40～13:10

(1) タイトル：ヒト免疫細胞株の培養系を用いた免疫毒性評価のための動物実験代替法の実用化

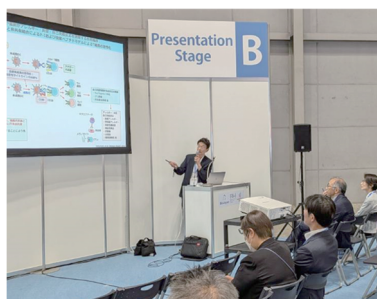
発表者：善本 隆之 教授（免疫制御研究部門）

(2) タイトル：廃棄物から資源へ：月経血幹細胞の産業的および臨床的可能性

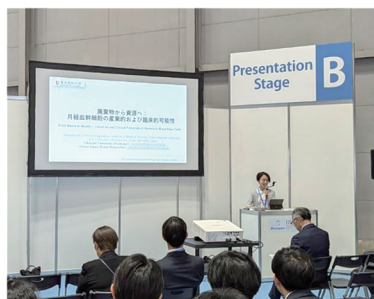
発表者：伊澤 博美 客員研究員（免疫制御研究部門）

(3) タイトル：インプラント型人工腎臓の開発と透析を週1回に減らすハイブリッド腎代替療法

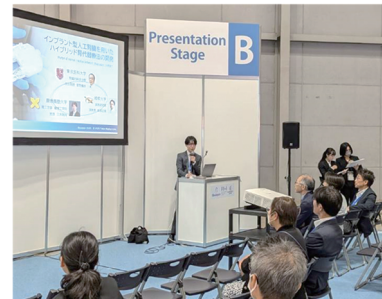
発表者：太田 能士 客員研究員（腎臓内科学分野）



善本 隆之 教授



伊澤 博美 先生



太田 能士 先生

2) 医学総合研究所 研究発表会 Annual Meeting 2025

日時：令和8年1月29日（木） 16：45～18：45

場所：東京医科大学病院 教育研究棟（自主自学館）3階 会議室 A・B

※ オンライン（Zoom）による同時開催あり

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：「ヒト免疫細胞株の培養系を用いた免疫毒性評価法の開発」

善本 隆之（免疫制御研究部門 教授）

演題5：「EV研究の橋渡し：診断×治療×計測・解析基盤の統合と臨床展開」

吉岡 祐亮（未来医療研究センター[分子細胞治療研究部門] 講師）

演題6：「がん血管新生を促進する細胞内小胞輸送経路を標的とした治療法の開発」

中村 卓郎（未来医療研究センター[実験病理学部門] 客員教授）

演題7：「BRCA2変異とHBOCリスク：発症前に潜むゲノム不安定化の理解に向けて」

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）

東京医科大学 医学総合研究所
TOKYO MEDICAL UNIVERSITY INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCE

Annual Meeting 2025

医学総合研究所研究発表会

〈プログラム〉

開会挨拶 学長 宮澤 啓介

西新宿キャンパス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

ヒト免疫細胞株の培養系を用いた免疫毒性評価法の開発
免疫制御研究部門 教授 善本 隆之

EV研究の橋渡し：
診断×治療×計測・解析基盤の統合と臨床展開
分子細胞治療研究部門（未来医療研究センター）講師 吉岡祐亮

がん血管新生を促進する細胞内小胞輸送経路を
標的とした治療法の開発
実験病理学部門（未来医療研究センター）客員教授 中村 卓郎

BRCA2変異とHBOCリスク：
発症前に潜むゲノム不安定化の理解に向けて
ゲノムストレス応答学部門（未来医療研究センター）特任教授 塩谷 文章

閉会挨拶 所長 栗田 雅彦

参加登録はこちら

日時 2026年1月29日（木）16:45-18:45

会場 東京医科大学病院 教育研究棟 3階会議室 A・B

※Zoom 開催を希望の場合は事前のQRコードより申し込みをお願いいたします。
※同日、2026/2/27を定例開催いたします。詳細はP.2026年刊誌を参照してください。

2025 年度 医総研研究発表会（Annual Meeting）開催報告

開催日：2026 年 1 月 29 日（木）16：45～

開催場所：教育研究棟 会議室 A・B

（対面・Zoom ウェビナーによるハイブリッド開催）

参加者数：62 名（会場 48 名、Zoom14 名）

発表件数：7 件（研究部門 4 部門、共同研究利用部門 3 部門）

本研究発表会では、医学総合研究所の各研究部門が、この 1 年間に取り組んだ研究活動およびその成果について発表を行いました。今年度は、参加者の利便性向上を目的として、研究発表会として初めて対面および Zoom ウェビナーを併用したハイブリッド形式での開催となりました。多様な参加形態が可能となり、参加者同士が活発に意見を交わす有意義な場となりました。

今年度は 7 件の研究発表が行われ、各部門における最新の研究成果や今後の展望について共有されました。分野を越えた質疑応答や意見交換も活発に行われ、研究のさらなる発展につながる機会となりました。

発表会終了後には、東京医科大学病院レストラン青山にて懇親会が開催され、参加者同士が和やかな雰囲気の中で交流を深めました。研究分野や所属を越えた意見交換が行われ、今後の連携や情報共有につながる貴重な機会となりました。

本研究発表会の開催にあたり、ご尽力いただいた全ての関係者、ならびに発表者・参加者の皆様に、心より感謝申し上げます。



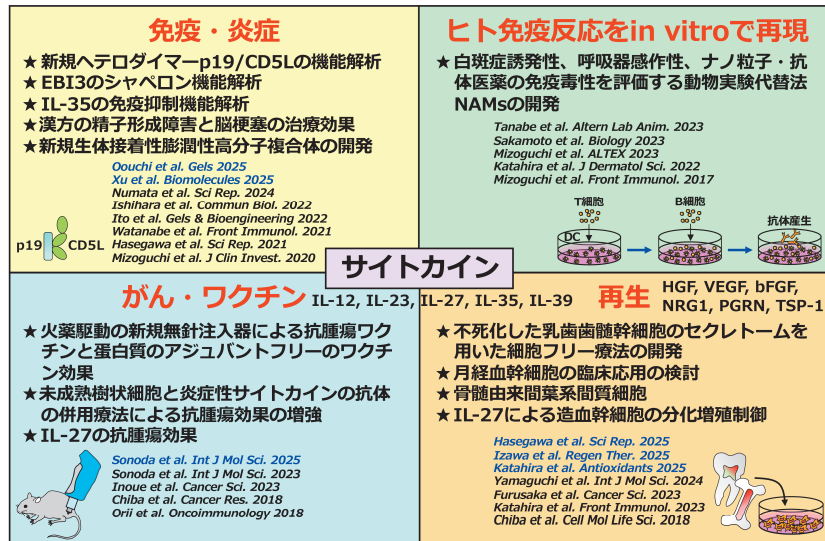
免疫制御研究部門 (Department of Immunoregulation)

【研究スタッフ】

教授	善本 隆之	(部門長)
教授	曲 寧	
准教授 (特任)	五十嵐 美樹	
講師	溝口 出	
講師 (特任)	片平 泰弘	
助教 (特任)	戸田 翔太	
非常勤助手	宮川 聡美	
大学院生	山口 夏輝	(修士課程2年)
大学院生	堀尾 江里	(修士課程2年)
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・あそか病院)
客員講師	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	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	石丸 剛	(株式会社Cysay)
客員研究員	大畑 佳久	(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	(メディカルベース株式会社)
客員研究員	吉村 正太郎	(メディカルベース株式会社)
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、茶麴の創傷治癒や炎症抑制効果の検討や漢方を用いた生殖毒性の治療法の開発、新しい生体組織接着性膨潤性高分子複合体の開発などを行っている。



がんの研究では、新規の火薬駆動の無針注射器を用いたワクチン増強法や、新規の未成熟樹状細胞と炎症性サイトカインに対する抗体との併用療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化や月経血幹細胞の治療応用を目指し、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、白斑症誘発性や呼吸器感受性化学物質、ナノ粒子、抗体医薬などの免疫毒性の評価系の開発を行っている。

【研究内容】

1. 免疫関連

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。これまでに、茶麴の創傷治癒に対する治療効果について、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、特に傷跡が目立ちにくいことを見出した (Katahira et al. *Sci Pharm.* 2024)。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。さらに、先行研究より、腸内細菌叢への影響があることより、炎症性腸疾患のモデルマウスへの治療効果について検討している。

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や妊孕性の消失を引き起こす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、精巣組織凍結保存が唯一の妊孕性温存手段であるが、まだ臨床の場では使われていない。そのため、小児・若年患

者の抗癌治療による不妊症は深刻な問題である。我々は、これまでに、不妊症治療に良く処方される漢方製剤のツムラ牛車腎気丸 (TJ107) が、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することを報告してきた。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、さらに、脳梗塞モデルマウスでの漢方治療を検討したところ、TJ107 投与が脳内マクロファージの浸潤を抑制し、TNF- α や IL-17 の産生を低下させ脳梗塞を改善することを明らかにした (Xu et al. *Biomolecules* 2025)。

近年、超高齢化社会を迎えるに当たり、褥瘡 (床ずれ) や虚血性潰瘍の患者数が急増している。これらの微小血管の損傷を伴う難治性創傷は有効な治癒法がなく、治癒効果の高い新しい治療法の開発が望まれている。我々は、ポリアクリル酸 (PAA) をポリビニルピロリドン (PVP) と特殊な条件下で混合することにより、血液や体液などを吸収して膨潤し、生体組織接着性を持つ水和ゲルを形成する高分子複合体を作製することに成功し、この本基材を用いた創傷被覆材は、臨床において優れた止血機能が示し (Ito et al. *Gels & Bioengineering* 2022)、高い創傷治癒促進効果を持つことを見出した (Oouchi et al. *Gels* 2025)。現在、さらに、幹細胞の培養上清などを内包した複合体を作製し、その有効性についても検討している。

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、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 (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)。さらに、この PJI で OVA 蛋白抗原のみを投与しても CD8⁺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 (Sonoda et al. *Int J Mol Sci.* 2025)。その作用機序としては、PJI を用いた皮内投与により、溶液の高流速による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 XCR1⁺DC への OVA の取り込みが増し、DAMPs の 1 つ HMGB1 発現が増強し、細胞性免疫が増強された。さらに、がん免疫療法の 1 つとして、末梢血単球由来未成熟 DC と炎症性サイトカインに対する抗体の併用療法についても検討を行っている。

3. 再生医療関連

ヒト乳歯由来歯髄幹細胞 (SHED) に不死化遺伝子を導入して株化した SHED を作製し、その培養上清セクレトーム (SHED-CM) の製剤化を目指し、その品質や安全性管理や治療効果の評価、有効成分の同定、作用機序の解明などについて検討を行っている。不死化した株化細胞を用いる利点は、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。剃毛したマウス背部への X 線照射により白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と、白髪化が有意に抑制された (Katahira et al. *Antioxidants* 2025)。その作用機序として、マウスメラノーマ B16F10 を用いて、X 線照射による活性酸素種産生増強による細胞死の誘導が、SHED-CM の抗酸化作用により抑制されることが明らかになった。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、末梢神経のミエリン構成分子 P0 蛋白質由来のペプチドで免疫し誘導するギラン・バレー症候群のモデルマウスである実験的自己免疫性神経炎を用いて検討を行った。その結果、SHED-CM 投与が、坐骨神経でのミエリン形成誘導に重要な転写因子 EGR2 発現を増強し、シュワン細胞の再分化を増強し、ミエリン再生を促進し神経炎の発症を抑制することを明らかにした (Hasegawa et al. *Sci Rep.* 2025)。

加齢性卵巣機能低下や化学療法誘発性卵巣機能不全に対して、従来のホルモン補充療法は、乳癌や子宮癌、血栓症などへの懸念から使用を躊躇する患者も多く、それ故、近年、非ホルモン性細胞治療の 1 つとして間葉系間質細胞 (MSC) を用いた再生医療が注目されている。その中でも、月経血由来幹細胞 (MenSC) は、月経血中に存在し非侵襲的かつ容易に頻回 (月に 1 度) 採取できる点で他の MSC に比べ大きな利点を有し、増殖能も高い。臨床研究を行ったところ、MenSC の静脈内投与により更年期症状の顕著な軽減およびエストラジオール (E2) の上昇と卵胞刺激ホルモン (FSH) の低下傾向が示され、安全性にも優れていることを世界で初めて報告した (Izawa et al. *Regen Ther.* 2025)。MenSC は、女性ホルモンへの感受性が高く、女性特有の生理的特性を高く反映した幹細胞であると考えられるので、現在、さらに、MenSC に特化した卵巣機能改善効果やその分子機序の解明を目指し、研究を進めている。

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である新しい手法 NAMs (New Approach Methodologies) の開発が必要とされている。昨年 2025 年 4 月には、米国 FDA が抗体医薬の承認にも、動物実験データは必須ではなく NAMs の使用を推奨した。我々は、ヒト免疫細胞株を用いてヒトの免疫反応を in vitro の細胞共培養系で再現する検討を行ってきた。これまでに、美白化粧品の有効成分の白斑症誘発性や化学物質の呼吸器感作性の評価系の開発とその社会実装を行ってきた。特に、呼吸器感作性の評価系の開発では、我々の開発中

の DC 共培養系 (DCsens) や 2 ステップ DC/T 細胞共培養系 (DC/Tsens) を含め、いくつかの評価系が OECD のテストガイドラインの候補として現在作成中の Detailed Review Paper に紹介されている。さらに、最近では、ナノ粒子の免疫毒性を、iPS 細胞由来のヒト肺胞マクロファージ様細胞株を用いて IL-1 α などの Danger signal 産生増強や、CD4⁺ T 細胞との共培養系からの IL-4 産生増強を指標に評価できないか検討を行っている。また、抗体医薬のサイトカイン産生症候群 (CRS) や免疫原性を、Fc γ 受容体陽性細胞株と T 細胞などの抗体標的細胞株の単独および共培養系を用いて、IL-2 や IFN- γ 、IL-8 などのサイトカイン産生を指標に評価できないかについても検討を行っている。

【学術論文】

原著

1. Hasegawa H, Sakamoto E, Watanabe A, Yamaguchi N, Horio E, Sonoda J, Yamagishi M, Miyakawa S, Murakami F, Katahira Y, Mizoguchi I, Yoshimoto T: Therapeutic effects of conditioned medium of immortalized dental pulp stem cells from human exfoliated deciduous teeth against experimental autoimmune neuritis. *Sci Rep.* 15(1): 38554, 2025 (IF=3.9)
2. Xu M, Suyama K, Nagahori K, Kiyoshima D, Miyakawa S, Deguchi H, Katahira Y, Mizoguchi I, Terayama H*, Hayashi S*, Yoshimoto T, Qu N: Goshajinki-gan reduces inflammation in chronic ischemic stroke mouse models by suppressing the infiltration of macrophages. *Biomolecules.* 15(8): 1136, 2025 (IF=4.8)
3. Yoneto T, Ikiuo F*, Koyanagi N*, Yoshimoto T, Takeda Y*: Sentinel lymph node biopsy predicts non-sentinel lymph node metastases and supports omission of axillary lymph node dissection in breast cancer patients. *J Clin Med.* 14(10): 3441, 2025 (IF=2.9)
4. Sonoda J, Mizoguchi I, Yamaguchi N, Horio E, Yamagishi M, Miyakawa S, Xu M, Yoneto T, Katahira Y, Hasegawa H, Hasegawa T*, Yamashita K*, Yoshimoto T: Intradermal injection of a protein using a pyro-drive jet injector induces HMGB1-mediated potent CD8⁺ T cell-mediated antitumor immunity. *Int J Mol Sci.* 26(9): 4442, 2025 (IF=4.9)
5. Oouchi A, Ito T, Katahira Y, Hasegawa H, Nakamura K, Mizoguchi I, Yoshimoto T, Koyama Y: Wound healing enhancement and physical characterization of bioadhesive poly(acrylicacid)/polyvinylpyrrolidone complex gels. *Gels.* 11(4): 300, 2025 (IF=5.3)
6. Izawa H, Xiang C*, Ogawa S*, Hisanaga I*, Yoshimoto T: Amelioration of female menopausal syndrome by intravenous administration of autologous menstrual blood-derived stem cells. *Regen Ther.* 29: 192–201, 2025 (IF=3.5)
7. Katahira Y, Horio E, Yamaguchi N, Sonoda J, Yamagishi M, Miyakawa S, Murakami F, Hasegawa H, Mizoguchi I, Yoshimoto T: Protective effect of conditioned medium of immortalized human stem cells from exfoliated deciduous teeth against hair graying caused

- by X-ray irradiation via its antioxidative activity. *Antioxidants (Basel)*. 14(1): 109, 2025 (IF=6.6)
8. Ito T, Yoshimoto T, Mizoguchi I, Koyama Y: Tumor immunotherapy by plasmid DNAs encoding adenovirus virus-associated RNA. *Advanced Therapeutics. RSC Pharm.* 2:257-263, 2025 (IF なし)
 9. Igarashi M, Miyajima T*, Wu C*, Iwamoto T*, Eto Y*: Neurogenin 2-induced central neurons generated from NPC patient-derived iPSC display attenuated neurite outgrowth while accumulating cholesterol. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 1870(6): 159639, 2025 (IF=3.3)
 10. Watanabe K*, Kamei Y*, Igarashi M, Shibuya S*, Shimizu T*, Kimura I*, Maruyama M*: Impact of a water-soluble soy extract on inflammation and gut microbiota in physiologically aged mice. *Biosci Biotechnol Biochem*. 89(6): 884-893, 2025 (IF=1.3)
 11. Ikeda T*, Masujima Y*, Watanabe K*, Nishida A*, Yamano M*, Igarashi M, Sasaki N*, Katoh H*, Kimura I*: The free fatty acid receptor GPR164 maintains intestinal homeostasis and barrier function. *EMBO Rep*. 26(23): 5905-5930, 2025 (IF=6.2)

総説

1. 曲寧, 善本隆之, 坂部貢*, 伊藤正裕: 化学療法と放射線療法による精子形成障害誘発の異なる作用機序. *東京医科大学雑誌*. 83(2): 127-135 2025
2. Qu N: Pharmacological Effects and Immune Mechanisms of Oriental Medicines in Restoring Male Infertility. *Int. J. Mol. Sci*. 26: 4642, 2025 (IF=4.9)

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Aoshima H*, Ishikawa S*, Tanabe I*, Mizoguchi I, Yoshimoto T, Ashikaga T*: Investigation of the Differential Biological Effects of Skin and Respiratory Sensitizing Chemicals Using a Co-Culture System of Bronchial Epithelium and Dendritic Cells. 2025SOT (The SOT 64th Annual Meeting) (2025.3.20-24) Orlando, USA
2. Yoshimoto T, Katahira Y, Hasegawa H, Qu N, Yamaguchi N, Horio E, Ashikaga S*, Mizoguchi I: Prediction of the Respiratory Sensitizing Potential of Chemicals Using DC Coculture and DC/T Cell Coculture Systems. 2025SOT (The SOT 64th Annual Meeting) (2025.3.20-24) Orlando, USA
3. Yoshimoto T, Yamagishi M, Horio E, Yamaguchi N, Sonoda J, Miyakawa S, Murakami F, Qu N, Katahira Y, Hasegawa H, Mizoguchi I: Conditioned medium of immortalized dental pulp stem cells from human exfoliated deciduous teeth alleviates the paclitaxel-induced peripheral neuropathy partly via TIMP-1. IMMUNOLOGY2025 (The Annual Meeting of The American Association of Immunologists) (2025.5.3-7) Honolulu, USA

4. Horio E, Yamaguchi N, Miyakawa S, Murakami F, Anamizu H, Katahira Y, Hasegawa H, Mizoguchi I, Yoshimoto T: Conditioned medium of immortalized dental pulp stem cells from human exfoliated deciduous teeth alleviates the diabetic peripheral neuropathy partly via progranulin. IMMUNOLOGY2025 (The Annual Meeting of The American Association of Immunologists) (2025.5.3-7) Honolulu, USA
5. Yoshimoto T: Predictive potential of chemical respiratory sensitization using DC coculture (DCsens) and two-step DC/T cell coculture (DC/Tsens) systems. RIFM Respiratory Research Workshop: Future Forward (2025.7.15-16) Mahwah, USA
6. Watanabe C*, Maekawa M*, Jimbo E*, Kurokawa Y*, Kojima K*, Muramatsu K*, Miyoshi K*, Wu C*, Igarashi M, Muramatsu S*, Osaka H*, Eto Y*, Yamagata T*: An analysis of biomarkers for the evaluation of gene therapy for Niemann-pick disease type C. International Congress of Inborn Errors of Metabolism 2025 (2025.9.2-5) Kyoto, Japan
7. Eto Y*, Igarashi M, Chen W*, Miyajima T*, Iwamoto T*: Phenotypic expression and drug screening using NGN2-induced Neurons derived from Niemann Pick C (NPC)-iPSCs. International Congress of Inborn Errors of Metabolism 2025 (2025.9.2-5) Kyoto, Japan
8. Qu N, Nagahori K*, Kiyoshima D*, Terayama H*, Miyakawa S, Katahira Y, Mizoguchi I, Suyama K*, Hayashi S*, Yoshimoto T: Changes in expression of specific mRNA transcripts after single- or re-irradiation in mice testes. The 3rd Asian Congress for Reproductive Immunology (ACRI2025) (2025.10.30-11.1) Shenzhen, China
9. Ashikaga T*, Mizoguchi I, Yoshimoto T: Development of integrated approaches to testing and assessment for respiratory sensitization based on the AOP. International Conference on Stem Cell and Organoid Biology (ICSCOB-25) (2025.11. 25-26) Oslo, Norway

国内学会

1. 片平泰弘, 山岸美宇, 堀尾江里, 山口夏輝, 園田寿希心, 宮川聡美, 村上史浩, 長谷川英哲, 溝口出, 善本隆之: 化学療法誘発性末梢神経障害の治療を目指したヒト乳歯歯髄幹細胞培養上清の効果とその作用機序. 第 24 回日本再生医療学会総会 (2025.3.20-22) 神奈川
2. 伊沢博美, 小川誠司*, 永田明久*, 吉居絵理*, 久永一郎*, 佐藤英明*, Xiang Charlie*: 反復分割静脈投与による月経血幹細胞の治療効果の検討. 第 24 回日本再生医療学会総会 (2025.3.20-22) 神奈川
3. 伊沢博美, 小川誠司*, 吉居絵理*, 永田明久*, 福永由香里*, 久永一郎*, 森田祐二*: 閉経前後の女性の QOL 向上に向けた再生医療の可能性. 第 25 回日本抗加齢医学会総会 (2025.6.13-15) 大阪
4. Qu N, Nagahori K*, Suyama K*, Terayama H*, Kiyoshima D*, Hayashi S*, Sakabe K*, Yoshimoto T: Effect of Gosha-Jinki-Gan on levels of specific mRNA transcripts in mouse testes after busulfan treatment. 第 44 回日本アンドロロジー学会 (2025.6.20-21) 兵庫

5. Katahira Y, Yamagishi M, Horio E, Yamaguchi N, Miyakawa S, Murakami F, Mizoguchi I, Yoshimoto T: Therapeutic Mechanism of iSHED-CM against Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy. The 2st Annual Meeting of the Japanese Cytokine Society (2025.6.19-20) 大阪
6. 堀尾江里, 片平泰弘, 山口夏輝, 宮川聡美, 戸田翔太, 大脇敏之, 曲寧, 五十嵐美樹, 溝口出, 善本隆之: 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. 医学科基礎教授懇談会主催ポスター発表懇親会 (2025.5.27) 東京
7. 片平泰弘, 堀尾江里, 山口夏輝, 宮川聡美, 戸田翔太, 大脇敏之, 曲寧, 五十嵐美樹, 溝口出, 善本隆之: Therapeutic effects of conditioned medium of immortalized dental pulp stem cells from human exfoliated deciduous teeth on the paclitaxel-induced peripheral neuropathy via TIMP-1. 医学科基礎教授懇談会主催ポスター発表懇親会 (2025.5.27) 東京
8. 溝口出, 片平泰弘, 堀尾江里, 山口夏輝, 宮川聡美, 戸田翔太, 大脇敏之, 五十嵐美樹, 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)発現を指標にした in vitro 呼吸器感作性試験法の開発. 医学科基礎教授懇談会主催ポスター発表懇親会 (2025.5.27) 東京
9. 山口夏輝, 長谷川英哲, 五十嵐美樹, 堀尾江里, 片平泰弘, 宮川聡美, 戸田翔太, 大脇敏之, 曲寧, 溝口出, 善本隆之: Protective effect of conditioned medium of immortalized human exfoliated deciduous teeth against peripheral nerve injury in a sciatic nerve crush mouse model. 医学科基礎教授懇談会主催ポスター発表懇親会 (2025.5.27) 東京
10. 善本隆之, 園田寿希心, 山口夏輝, 堀尾江里, 片平泰弘, 宮川聡美, 戸田翔太, 大脇敏之, 五十嵐美樹, 曲寧, 溝口出: Induction of potent antitumor immunity by intradermal injection of protein using a needle-free pyro-drive jet injection. 医学科基礎教授懇談会主催ポスター発表懇親会 (2025.5.27) 東京
11. 溝口出, 戸田翔太, 片平泰弘, 五十嵐美樹, 堀尾江里, 山口夏輝, 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)発現を指標にした in vitro 呼吸器感作性試験法の開発. 第195回東京医科大学医学会総会 (2025.6.21) オンライン
12. Qu N, Miyakawa S, Toda S, Katahira Y, Mizoguchi I, Yoshimoto T: Possible molecular mechanisms underlying the therapeutic effects of Gosha-jinki-gan (TJ107) in busulfan-induced spermatogenesis. 第32回日本免疫毒性学会学術年会 (2025.9.4-5) 岐阜
13. 溝口出: 呼吸器感作性化学物質の正確な予測評価を可能にする 3次元共培養系の開発. 第32回日本免疫毒性学会学術年会 (2025.9.4-5) 岐阜

14. Toda S, Mizoguchi I, Yamaguchi N, Horio E, Miyakawa S, Katahira Y, Igarashi M, Qu N, Ashikaga T, Yoshimoto T: Development of a coculture system of Fcγ receptor⁺ cell and antibody-targeted cell lines to predict cytokine release syndrome (CRS) caused by antibody drugs. 第 32 回日本免疫毒性学会学術年会 (2025.9.4-5) 岐阜
15. 五十嵐美樹, 岩佐健介*, 吉川圭介*: 加齢マウスにおける消化管のエンドカンナビノイドシステムと接触行動の変化. 第 34 回日本脂質栄養学会 (2025.9.19-20) 東京
16. 五十嵐美樹, 衛藤義勝*: iPS 細胞由来神経細胞を用いた NPC の病態解析と治療薬の開発. 第 11 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム (2025.9.20) 東京
17. 大脇敏之, 善本隆之: 再生医療に用いる高純度間葉系幹細胞 (Rapid Expanding Cells: REC) の新たな品質規格の設定. 第 11 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム (2025.9.20) 東京
18. 山口夏輝, 五十嵐美樹, 片平泰弘, 堀尾江里, 宮川聡美, 溝口出, 曲寧, 善本隆之: 坐骨神経挫滅損傷モデルマウスに対するヒト乳歯歯髄幹細胞培養上清の神経修復・再生効果とその作用機序. 第 196 回東京医科大学医学会総会 (2025.11.1) オンライン
19. 戸田翔太, 溝口出, 山口夏輝, 堀尾江里, 宮川聡美, 片平泰弘, 五十嵐美樹, 曲寧, 黒田悦史, 足利太可雄*, 善本隆之: ナノ粒子の免疫毒性評価に応用可能なヒト肺胞マクロファージ様細胞株の開発. 第 38 回日本動物実験代替法学会 (2025.11.1-3) 神奈川
20. Horio E, Igarashi M, Katahira Y, Yamaguchi N, Miyakawa S, Murakami F, Anamizu H, Toda S, Qu N, Mizoguchi I, Yoshimoto T: A neuroprotective role of progranulin in the conditioned medium of human dental pulp stem cells for the therapeutic effect against diabetic peripheral neuropathy. 第 54 回日本免疫学会総会・学術集会 (2025.12.10-12) 兵庫
21. Yamaguchi N, Igarashi M, Watanabe A, Hasegawa H, Horio E, Katahira Y, Miyakawa S, Murakami F, Toda S, Qu N, Mizoguchi I, Yoshimoto T: A possible neuroprotective role of netrin-1 in the therapeutic effect of the conditioned medium of human dental pulp stem cells against sciatic nerve crush injury. 第 54 回日本免疫学会総会・学術集会 (2025.12.10-12) 兵庫

【特許申請】

1. 発明の名称: 抗体の免疫毒性の評価方法、免疫毒性抑制物質のスクリーニング方法、および生体投与用組成物の製造方法
出願人: 学校法人 東京医科大学
発明者: 善本隆之, 溝口出, 戸田翔太
出願番号: 特願 2025-133796

- 国内外の別：国内
出願日：2025年8月8日
2. 発明の名称：ナノ粒子の免疫毒性の評価方法、免疫毒性抑制物質のスクリーニング方法、および生体投与用組成物の製造方法
出願人：学校法人 東京医科大学
発明者：善本隆之，溝口出，戸田翔太
出願番号：特願 2025-125310
国内外の別：国内
出願日：2025年7月28日
3. 発明の名称：薬剤依存的な細胞死誘導可能不死化細胞及びその作製方法
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，山下靖弘*
出願番号：PCT/JP2025/015302
公開番号：WO/2025/220751
国内外の別：国際
出願日：2025年4月18日
公開日：2025年10月23日
4. 発明の名称：被験物質の呼吸器感作性検出方法、感作抑制物質のスクリーニング方法、および生体投与用組成物の製造方法
出願人：学校法人 東京医科大学
発明者：善本隆之，溝口出
出願番号：特願 2025-035075
国内外の別：国内
出願日：2025年3月6日
5. 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，東京医科大学
発明者：山元文晴*，善本隆之，片平泰弘
出願番号：PCT/JP2024/041712
公開番号：WO 2025/121195
国内外の別：国際
出願日：2024年11月26日
公開日：2025年6月12日

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 令和7年度AMED・医薬品等規制調和・評価研究事業
獲得者名：善本隆之（分担）
研究課題：NAMsを用いた医薬品等の安全性評価試験の開発と行政活用に関する研

- 究（事業番号：25mk0121308h0201）（研究代表者：足利太可雄）
当該年度研究補助金：8,200,000 円
2. 令和7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：3,000,000 円
3. 令和7年度科学研究費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：善本隆之（代表）
研究課題：ヒト乳歯髄幹細胞の培養上清投与による外傷性末梢神経損傷の治療効果とその作用機序（事業番号：25K10798）
該年度研究補助金：600,000 円
4. 令和7年度科学研究費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：片平泰弘（分担）
研究課題：ヒト乳歯髄幹細胞の培養上清投与による外傷性末梢神経損傷の治療効果とその作用機序（事業番号：25K10798）（研究代表者：善本隆之）
当該年度研究補助金：600,000 円
5. 令和7年度科学研究費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：善本隆之（分担）
研究課題：マクロファージ抑制による「医療用 tattoo 乳輪色素再建の退色予防」の色彩工学的検討（事業番号：25K12943）（研究代表者：小宮貴子）
当該年度研究補助金：100,000 円
6. 令和7年度科学研究費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：溝口出（代表）
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）
当該年度研究補助金：1,100,000 円
7. 令和7年度科学研究費助成事業 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
8. 令和7年度科学研究費助成事業 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髄幹細胞セクレトームの開発（事業番号：24K12100）
当該年度研究補助金：1,000,000 円

9. 令和7年度科学研究費助成事業 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
10. 令和7年度科学研究費助成事業 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）
当該年度研究補助金：1,100,000 円
11. 令和7年度科学研究費助成事業 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
12. 令和7年度科学研究費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：宮川聡美（代表）
研究課題：糖尿病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の培養上清製剤の開発（事業番号：25K12157）
当該年度研究補助金：1,100,000 円
13. 令和7年度科学研究費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：善本隆之（分担）
研究課題：糖尿病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の培養上清製剤の開発（事業番号：25K12157）（研究代表者：宮川聡美）
当該年度研究補助金：100,000 円
14. 令和7年度科学研究費助成事業 若手研究
獲得者名：片平泰弘（代表）
研究課題：アルツハイマー型認知症に対する不死化 MSC 培養上清 (SHED-CM) の治療効果（事業番号：25K19002）
当該年度研究補助金：1,100,000 円
15. 令和7年度科学研究費助成事業 若手研究
獲得者名：戸田翔太（代表）
研究課題：抗体医薬の免疫毒性評価に関する基礎的研究（事業番号：25K23570）
当該年度研究補助金：1,200,000 円
16. 令和7年度科学研究費助成事業 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）
当該年度研究補助金：800,000 円
17. 令和7年度科学研究費助成事業 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
18. 令和7年度科学研究費助成事業 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 の少量曝露や母胎曝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：100,000 円
19. 令和7年度科学研究費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：五十嵐美樹（代表）
研究課題：腸管のアラキドン酸とその代謝物が担う食欲調節に関する研究（事業番号：23K05122）
当該年度研究補助金：1,300,000 円
20. 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受性を評価する共培養系の開発
当該年度研究補助金：8,334,000 円
21. 株式会社 Cysay 共同研究
獲得者名：善本隆之（代表）
研究課題：不死化歯髓由来幹細胞培養上清の生化学的研究
当該年度研究補助金：4,200,000 円
22. 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
当該年度研究補助金：1,000,000 円
23. 株式会社 メディカルベース 共同研究
獲得者名：善本隆之（代表）
研究課題：幹細胞培地の開発と抗老化薬の作用機序に関する基礎研究
当該年度研究補助金：1,000,000 円
24. PuREC 株式会社 共同研究
獲得者名：善本隆之（代表）

研究課題：高純度間葉系幹細胞の特性解析、及び品質評価法の開発

当該年度研究補助金：300,000 円

25. ポーラ化成工業株式会社 共同研究

獲得者名：善本隆之（代表）

研究課題：白斑物質の免疫応答性評価が可能な三次元培養皮膚モデルを用いた美白成分の評価及び化学物質誘導白斑発症メカニズム解明に関する研究

当該年度研究補助金：916,667 円

26. 東亜合成株式会社 奨学寄付金

獲得者名：善本隆之（代表）

研究課題：治癒促進素材に関する開発協力

当該年度研究補助金：950,000 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」
(2025.4.28)
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」 (2025.4.8, 4.22, 6.3)
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 (6コマ)
4. 五十嵐美樹：東京工科大学・工学部など・3-4年 生命機能材料化学「iPS細胞を用いた医療応用」 (2コマ)

【セミナー】

1. Bio Japan 2025 (2025.9.8-10)
演題：ヒト免疫細胞株の培養系を用いた免疫毒性評価法のための動物実験代替法の開発
講師：善本隆之
場所：パシフィコ横浜
2. Bio Japan 2025 (2025.9.8-10)
演題：廃棄物から資源へ：月経血幹細胞の産業的および臨床的可能性
講師：伊沢博美
場所：パシフィコ横浜
3. CERI勉強会 (2025.11.25)
演題：ヒト免疫細胞株の培養系を用いた免疫毒性評価のための動物実験代替法の開発

講師：善本隆之

場所：一般財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所

4. Reflection 2025 (2025.12.3)

演題：Cysay因子 (ImS) の化粧品への応用

講師：善本隆之

場所：東京

【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：日本再生医療学会 代議員
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：Associate Editor; Journal of Immunology, Frontiers in Immunology, and Cancer Science
7. 曲寧：日本生殖免疫学会 評議員
8. 曲寧：日本アンドロロジー学会 評議員
9. 曲寧：日本臨床環境医学会 評議員
10. 五十嵐美樹：日本脂質栄養学会 評議員
11. 溝口出：第196回東京医科大学 医学会奨励賞受賞

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】

教授	落谷 孝広	(部門長)
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	Marta Prieto Vila	(慶應義塾大学)
客員研究員	秋森 太朗	(大阪大学)
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	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	水島 淳	(株式会社アズフレイヤ)
客員研究員	坂本 唯真	(塩野義製薬株式会社 医薬総合研究所)
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	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	山口 照子	
書記	野村 直美	
大学院生	横澤 美稀	(修士課程 1年)

【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、前立腺がんにおける骨転移のメカニズムの一端を解明し、報告した。その内容は、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。

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、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。さらに、それら責任酵素の同定を行った。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）。本年は、これら成果のうち、CAD の新規バイオマーカーとして特許出願を行った。

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 (Cell Stem Cell, 2017; eLIFE, 2019) 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 (Nat Commun, 2023)、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 (Stem Cell reports, 2023)、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の分子メカニズムも明らかにした (in press)。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 (PLoS One, 2024)。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実証するなど、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 年から 2025 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 (JEV, 2024)。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。さらに 2025 年には、ヒトアストロサイトのリプログラミング技術にも成功し、神経変性疾患の治療に、このアストロサイトのエクソソームが有効であるかどうかを検証中である。

4. エクソソーム解析技術の開発

エクソソームを含む細胞外小胞は、細胞と同様に多様な分子群から構成されており、個々のエクソソームにはそれぞれ異なる分子群が搭載されるなど、粒子ごとの「個性」があることが徐々に明らかになってきた。こうした個性の解明は、エクソソームの生物学的意義の理解に資する重要な要素である。一方で、従来のエクソソーム解析技術では、一粒子レベルでの解析は依然として困難であり、高感度かつ高再現性を備えた解析技術の開発が求められている。当研究室では、東京大学 太田禎夫 准教授との共同研究により、これらの技術開発を進めている。本年はその成果として、新規の教師なし深層学習デノイズ法を用いて観測系の感度を向上させ、最小直径 30~40 nm の微粒子を毎秒 10 万個以上の高スループットで観測可能とする手法を報告した。これらの技術は、基礎研究にとどまらず、バイオマーカー探索や品質評価など、医療・産業分野への応用も期待される。

【著書】

1. 落谷孝広：細胞外小胞が解き明かす肝胆膵疾患の病態と治療戦略. 株式会社アークメディア, 肝胆膵. 91(1): 5-6, 2025
2. 落谷孝広：疾患バイオマーカーとしてのエクソソーム. アステラス製薬株式会社, UROLOGY TODAY. 32(2): 8-14, 2025
3. Hattori K*, Iwamoto Y*, Kojima R*, Yoshioka Y, Ota S*: High Dimensional Cytometry for Studying Heterogeneous Small Particles. Springer, Singapore, Extracellular Fine Particles: 243-260, 2025
4. 吉岡祐亮：バイオマーカーとしての細胞外小胞の活用. シーエムシー・リサーチ, 培養細胞が拓く創薬の今— 研究、規制、自動化、そして教育へ —. 81-89, 2025
5. 吉岡祐亮：細胞外小胞の機能と疾患との関わり. ニューサイエンス社, 細胞. 57(10): 4-8, 2025

【学術論文】

原著

1. Ageta H*, Shimada Y*, Nagaoka T*, Takenaka K*, Yoshioka Y, Konno K*, Amemiya R*, Nagase K*, Hitachi K*, Onouchi T*, Watanabe M*, Ochiya T, Tsuchida K*: Statins attenuate PD-L1 sorting to small extracellular vesicles dependent on ubiquitin-like 3 modification. Sci Rep.15(1): 43802, 2025 (IF=3.9)
2. Mizohata Y*, Yoshioka Y, Koga M*, Toda H*, Ohta H*, Kobayashi Y*, Ochiya T, Morimoto Y: Stress-induced brain extracellular vesicles ameliorate anxiety behavior. Transl Psychiatry. 15(1): 504, 2025 (IF=6.2)
3. Kusakabe T, Wada Y, Umezu T, Kuroda M, Okochi H, Nishibe T, Inoue A, Ochiya T, Fukuda S: MicroRNAs in BM-MSC-Derived Extracellular Vesicles Promote Angiogenesis: An in

- Vitro Model Study. *Biomedicines*. 13(10): 2353, 2025 (IF=3.9)
4. Koyama Y, Muguruma M, Horimoto Y, Narui K*, Yamada A*, Yamada K, Yamamoto S*, Orihara S, Kaise H, Kogure A, Yoshioka Y, Ochiya T, Ishikawa T: Hsa-miR-155-5p expression in primary breast tissue may have the potential for prediction of breast cancer brain recurrence: results from the multi-institutional exploratory cohort study. *Breast Cancer Res*. 27(1): 169, 2025 (IF=5.6)
 5. Wada Y, Kudo T*, Koyanagi A*, Kusakabe T, Inoue A, Yoshioka Y, Ochiya T, Fukuda S: Angiogenic Ability of Extracellular Vesicles Derived from Angio-miRNA- Modified Mesenchymal Stromal Cells. *Tissue Eng Regen Med*. 22(7): 993-1003, 2025 (IF=4.1)
 6. Tamura T, Yamamoto T, Kogure A, Yoshioka Y, Yamamoto Y*, Sakamoto S*, Ichikawa T*, Ochiya T: Extracellular Vesicles From Prostate Cancer-Corrupted Osteoclasts Drive a Chain Reaction of Inflammatory Osteolysis and Tumour Progression at the Bone Metastatic Site. *J Extracell Vesicles*. 14(6): e70091, 2025 (IF=14.5)
 7. Yanagimachi M, Umezu T, Takanashi M, Murakami Y, Ochiya T, Kuroda M: Acerola-Derived Photorepair System for Eliminating Ultraviolet-Induced Pyrimidine Dimers in Human Cells. *Nutrients*. 17(5): 792, 2025 (IF=5.0)
 8. Yokoi K*, Wang J*, Yoshioka Y, Fujisawa Y*, Fujimoto M*, Ochiya T, Tanemura A*: Novel Detection and Clinical Utility of Serum-Derived Extracellular Vesicle in Angiosarcoma. *Acta Derm Venereol*. 105: adv40902, 2025 (IF=3.7)
 9. Yamamoto T, Urabe F*, Yoshioka Y, Yamamoto Y*, Ochiya T: Protocol for extracellular vesicle secretion-related gene screening via ExoScreen technique. *STAR Protoc*. 6(1): 103569, 2025 (IF=1.3)
 10. Tsubaki T*, Chijimatsu R*, Takeda T*, Abe M, Ochiya T, Tsuji S*, Inoue K*, Matsuzaki T*, Iwanaga Y*, Omata Y*, Tanaka S*, Saito T*: Aging and cell expansion enhance microRNA diversity in small extracellular vesicles produced from human adipose-derived stem cells. *Cytotechnology*. 77(1): 15, 2025 (IF=1.7)
 11. Minami S, Fujii Y, Yoshioka Y, Hatori A, Kaneko K, Ochiya T, Chikazu D: Extracellular vesicles from mouse bone marrow macrophages-derived osteoclasts treated with zoledronic acid contain miR-146a-5p and miR-322-3p, which inhibit osteoclast function. *Bone*. 190: 117323, 2025 (IF=3.6)
 12. Kondo H*, Tazawa H*, Fujiwara T*, Yoshida A*, Kure M*, Demiya K*, Kanaya N*, Hata T*, Uotani K*, Hasei J*, Kunisada T*, Kagawa S*, Yoshioka Y, Ozaki T*, Fujiwara T*: Osteosarcoma cell-derived CCL2 facilitates lung metastasis via accumulation of tumor-associated macrophages. *Cancer Immunol Immunother*. 74(7): 193, 2025 (IF=5.1)
 13. Iwamoto Y*, Salmon B*, Yoshioka Y, Kojima R*, Krull A*, Ota S*: High throughput analysis of rare nanoparticles with deep-enhanced sensitivity via unsupervised denoising. *Nat Commun*. 16(1): 1728, 2025 (IF=15.7)

14. 秋森太朗, 大堀智毅*, 辻井聡*, 山下修人*, 常松俊鷹*, 田中綾香*, 李知香*, 大谷俊哉*, 佐藤世羅*, 中田研*: 外側半月板中節横断裂に対する縫合法の違い (inside-out 法と all-inside suture 法) による半月板逸脱改善の比較. 日本膝関節学会誌. 2(3): 413-416, 2025 (IF なし)
15. 田中綾香*, 大堀智毅*, 小笠原一生*, 辻井聡*, 山下修人*, 秋森太朗, 常松俊鷹*, 李知香*, 佐藤世羅*, 中田研*: 前十字靭帯再建術後の片脚スクワット動作におけるマーカーレス動作解析による評価の正確度検証. 日本膝関節学会誌. 2(3): 417-423, 2025 (IF なし)

総説

1. Ito K*, Tamura T, Urabe F*, Sakamoto S*, Kimura T*, Egawa S*, Ochiya T: Significance of EVs in Prostate Cancer Bone Metastases. *Int J Mol Sci.* 26(24): 12160, 2025 (IF=4.9)
2. Terai S*, Asonuma M*, Hoshino A*, Kino-Oka M*, Ochiya T, Okada K, Sato Y, Takahashi Y, Tobita M, Tsuchiya A: Guidance on the clinical application of extracellular vesicles. *Regen Ther.* 29: 43-50, 2025 (IF=2.6)
3. Crescitelli R*, Falcon-Perez J*, Hendrix A*, Lenassi M*, Minh LTN*, Ochiya T: Noren Hooten N, Sandau U, Théry C, Nieuwland R. Reproducibility of extracellular vesicle research. *J Extracell Vesicles.* 14(1): e70036, 2025 (IF=14.5)
4. 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, 2025 (IF=2.2)
5. Ochiya T, Hashimoto K*, Shimomura A: Prospects for liquid biopsy using microRNA and extracellular vesicles in breast cancer. *Breast Cancer.* 32(1): 10-15, 2025 (IF=2.9)
6. Hashimoto K*, Ochiya T, Shimomura A*: Liquid biopsy using non-coding RNAs and extracellular vesicles for breast cancer management. *Breast Cancer.* 32(1): 16-25, 2025 (IF=2.9)
7. George Jacob*, Shimomura K*, Hanai H*, Akimori T, Ohori T*, Tsujii A*, Moriguchi Y*, Nakamura N*: Therapeutic potential of microRNA in meniscal repair and regeneration. *Knee.* 55: 18-23, 2025 (IF=3.7)

【学術刊行物】

研究報告

1. 吉岡祐亮: 細胞外小胞の役割と医療・産業応用への期待. *Aesthetic Dermatology* (日本美容皮膚科学会). 35(1): 24-30, 2025

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Ochiya T: Progress of EV-targeting Cancer Therapy. EV related symposium in Taiwan (2025.2.22) Taipei, Taiwan
2. Yoshioka Y, Kojima R*, Furutsuki S*, Mizuno T*, Wong W*, Urano Y*, Ochiya T: Development of a novel pancreatic cancer biomarker based on enzyme activity in circulating extracellular vesicles. International Society for Extracellular Vesicles, 2025 Annual Meeting (2025.4.25) Vienna, Austria
3. Takahashi K, Yoshioka Y, Kuriyama N, Kikuchi S*, Azuma N*, Ochiya T: MicroRNAs of blood extracellular vesicles are associated with abdominal aortic aneurysm development via the TGF- β pathway in diabetes mellitus patients. 2025 Annual Meeting (2025.4.25) Vienna, Austria
4. Ochiya T: Common pathway of microRNA-mediated EV secretion from cancer cells. Asia Pacific Societies for Extracellular Vesicles 2025 (2025.7.3) Singapore
5. Yoshioka Y, Kojima R*, Furutsuki S*, Mizuno T*, Wong W*, Urano Y*, Ochiya T: Enzyme activity in circulating extracellular vesicles: A potential biomarker for pancreatic cancer. Asia Pacific Societies for Extracellular Vesicles 2025 (2025.7.3) Singapore
6. Chun Li*, Inoue A, Ochiya T: Evaluation of the effect of extracellular vesicles from small-molecule-induced astrocytes on neurons. Asia Pacific Societies for Extracellular Vesicles 2025 (2025.7.3) Singapore
7. Ochiya T: Exosome in Disease Treatment. BIO Asia-Taiwan Expo 2025 (2025.7.26) Taipei, Taiwan
8. Yoshioka Y, Kojima R*, Ochiya T: EV Biomarkers for Pancreatic Cancer: Toward Early Detection. Korea Society for Extracellular Vesicles 2025 Annual Meeting (2025.11.9-11) Jeju, Korea
9. Ochiya T: Study of Common Mechanisms of Cancer EV Secretion. SELECT BIO Extracellular Vesicles Asia2025 (2025.10.7) Narita, Japan
10. Ochiya T: Therapeutic application of EVs from reprogrammed human liver progenitor cells for liver diseases. Extracellular Vesicles: New Horizons in Theranostics and Beyond (EV-NEXT) (2025.10.20) Bangkok, Thailand
11. Ochiya T: Chemically reprogrammed cell-derived extracellular vesicles for regenerative therapy. the 8th annual meeting on cell and gene therapy (2025.10.31) Hanoi, Vietnam
12. Ochiya T: Extracellular vesicles for regenerative medicine. Nanobiology for Pharmaceuticals (2025.11.14) Taipei, Taiwan
13. Ochiya T: Therapeutic potential of EVs from reprogrammed progenitor cells. AAEV2025 (2025.11.23) Salt Lake, USA

国内学会

1. 落谷孝広 : Adult cardiomyocytes-derived EVs for the treatment of heart failure. 第 89 回

日本循環器学会学術集会 (2025.3.30) 神奈川

2. 落谷孝広: エクソソームを用いた乳がんのリキッドバイオプシー. 第 33 回日本乳癌学会学術総会 (2025.7.10) 東京
3. 落谷孝広: 生物界を繋ぐ細胞外小胞の役割: 植物エクソソームの解明と応用. 第 14 回細胞再生医療研究会学術集会 (2025.9.13) 兵庫
4. 吉岡祐亮, 小嶋良輔*, 古月晟*, 永井一正, 水野忠快*, Winnie Wong*, 土屋玲子*, 糸井隆夫, 浦野泰照*, 落谷孝広: 膵臓がんバイオマーカーの開発に向けた細胞外小胞中の酵素活性プロファイリングとプロテアーゼの同定. 第 84 回日本癌学会学術総会 (2025.9.25-27) 石川
5. Chun Li and Ochiya T: Exploring the role of astrocyte-derived extracellular vesicles in neurodegenerative diseases. 第 12 回日本細胞外小胞学会学術集会 (2025.10.15) 大阪
6. 高橋一輝, 吉岡祐亮, 栗山直也, 菊地信介*, 東信良*, 落谷孝広: 腹部大動脈瘤患者の瘤径拡大に関する細胞外小胞中 miR-939-5p の病態的役割の解析. 第 12 回日本細胞外小胞学会学術集会 (2025.10.14) 大阪
7. 紀川朋子, 吉岡祐亮, 岡村明彦, 彦惣俊吾*, 落谷孝広: 心房細動発症における老化誘導した心臓微小血管内皮細胞由来の細胞外小胞の関与の検討. 第 12 回日本細胞外小胞学会学術集会 (2025.10.14) 大阪
8. 秋森太郎, 西村仁孝*, 吉岡祐亮, 山元智史, 下村和範*, 森口悠*, 落谷孝広, 石井明子*, 中村憲正*: アニオン交換クロマトグラフィーにより精製されたヒト間葉系幹細胞由来細胞外小胞の関節保護効果の比較検討. 第 12 回日本細胞外小胞学会学術集会 (2025.10.14) 大阪
9. 落谷孝広: LMF 由来エクソソームの可能性. 第 18 回 LMF 臨床研究会 (2025.10.5) オンライン
10. 落谷孝広: 細胞外小胞やマイクロ RNA によるリキッドバイオプシーの新展開. 第 63 回日本癌治療学会学術集会 (2025.10.16) 神奈川
11. 落谷孝広: 臓器移植分野における細胞外小胞の役割. 第 51 回日本臓器保存生物医学学会学術集会 (2025.11.7) 神奈川
12. 落谷孝広: エクソソームが医療をどう変えるか; 疾患の診断治療から法規制に関する最近の話題. 第 36 回日本プラセンタ医学会大会 (2025.11.9) 岡山
13. 落谷孝広: がん細胞の細胞外小胞 (EV) 分泌を制御するマイクロ RNA の解明. 第 48 回日本分子生物学会年会 (2025.12.4) 神奈川
14. 落谷孝広: がん検診におけるリキッドバイオプシーの意義と細胞外小胞の役割. 第 43 回日本染色体遺伝子検査学会総会・学術集会 (2025.12.6) 福岡

【特許申請】

1. 発明の名称: 虚血性心疾患に罹患している可能性を試験する方法
出願 (取得) 人: 学校法人東京医科大学, SOMPOホールディングス株式会社

発明者：落谷孝広，吉岡祐亮
特許（出願）番号：特願 2025-100471
国内外の別：国内

【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 肝炎等克服緊急対策研究事業
獲得者名：落谷孝広（分担）
研究課題名：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：25fk0210148s0302）（研究代表者：松崎潤太郎）
当該年度研究補助金：1,300,000 円
2. AMED・難治性疾患等実用化研究事業
獲得者名：落谷孝広（分担）
研究課題名：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：25ek0109709s0102）（研究代表者：足立智彦）
当該年度研究補助金：1,040,000 円
3. AMED・再生医療等実用化研究事業
獲得者名：落谷孝広（分担）
研究課題名：非代償性肝硬変に対する低分子化合物誘導自己肝前駆細胞を用いた臨床研究（事業番号：25bk0104184s0101）（研究代表者：江口晋）
当該年度研究補助金：2,600,000 円
4. 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）
研究課題名：B 型肝炎機能的治癒を目指す革新的治療法の実用化（事業番号：25fk0310543s0701）（研究代表者：田中靖人）
当該年度研究補助金：5,200,000 円
5. 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：改変型線維芽細胞由来細胞外小胞を用いた COPD に対する肺再生治療（事業番号：25ym0126169s0101）（研究代表者：藤田雄）
当該年度研究補助金：650,000 円
6. AMED・再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム
獲得者名：落谷孝広（分担）
（事業番号：25bm1223027s0301）（研究代表者：松崎潤太郎）
当該年度研究補助金：6,500,000 円
7. 令和 5 年度科学研究費助成事業 基盤研究 (B)
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セクレトーム治療における作用機序の解明（事業番号：23K24460）（研究代表者：中村憲正）

当該年度研究補助金：390,000 円

8. 令和 5 年度科学研究費助成事業 基盤研究 (C)

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：78,000 円

9. 令和 6 年度科学研究費助成事業 基盤研究 (B)

獲得者名：落谷孝広（分担）

研究課題名：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

10. 令和 6 年度科学研究費助成事業 基盤研究 (C)

獲得者名：落谷孝広（分担）

研究課題名：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：24K117720）（研究代表者：岩本整）

当該年度研究補助金：206,000 円

11. 令和 7 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：がん幹細胞を標的とした「デザイナー細胞」療法の基盤構築（事業番号：25H01060）（研究代表者：石井秀始）

当該年度研究補助金：1,825,000 円

12. 令和 7 年度科学研究費助成事業 基盤研究 (B)

獲得者名：落谷孝広（分担）

研究課題名：変形性関節症への細胞外分泌小胞最適化：細胞間クロストークとマルチオミクス解析応用（事業番号：25K02763）（研究代表者：廣畑聡）

当該年度研究補助金：325,000 円

13. 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：2,600,000 円

14. 令和 4 年度科学研究費助成事業 基盤研究 (B)

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：1,170,000 円

15. 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（事業番号：JPMJTR23UB）（研究代表者：太田禎生）

当該年度研究補助金：1,989,000 円

16. 令和 5 年度科学研究費助成事業 基盤研究 (C)

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：130,000 円

17. 令和 6 年度科学研究費助成事業 基盤研究 (C)

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：260,000 円

18. AMED・創薬基盤推進研究事業

獲得者名：吉岡祐亮（代表）

研究課題：細胞外小胞研究における標準化と再現性確保による実用化基盤の構築（事業番号：課題番号: 25ak0101276h）

当該年度研究補助金：25,350,000 円

19. 2025 年度東京医科大学科学研究費フォローアップ助成金

獲得者名：李春

研究課題：アストロサイトのリプログラミング技術を用いたエクソソームの神経保護作用の解明

当該年度研究補助金：450,000 円

20. 令和 7 年度 学長裁量経費＜研究活性化支援＞

獲得者名：李春

研究課題：Functional Roles of Astrocyte-Derived Extracellular Vesicles in Neurodegenerative Diseases

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 分子病態特論「再生医療の明と暗」、「癌の早期発見」（オンデマンド）
2. 落谷孝広：早稲田大学・先進理工学研究科・学部生、大学院生 分子機能生理学特論 (2025.6.26)

3. 吉岡祐亮：北海道大学・歯学部・学部3年 病理学・口腔病理学 II (2025.11.20)
4. 吉岡祐亮：北海道大学・歯学部・大学院生 歯学研究セミナー (2025.11.20)

【セミナー】

1. 東京慈恵会医科大学 先端医学推進拠点群・エクソソーム医学研究センターシンポジウム (2025.1.17)
演題：細胞外小胞を用いた医学研究の進め方
講師：吉岡祐亮
場所：慈恵医科大学
共催：慈恵医科大学
2. EV・LNP と遺伝子導入の新技术 2025 見て、触れて、聴くワークショップ (2025.3.19)
演題：EV 計測技術とその必要性について
講師：吉岡祐亮
場所：鉄鋼エグゼクティブラウンジ&カンファレンスルーム（東京）
共催：メイワフォーシス株式会社
3. 第3回生命科学部トップリーダー連携教育支援プログラム (2025.6.11)
演題：細胞外小胞がもたらす医療革命の最前線
講師：落谷孝広
座長：児島伸彦
場所：東洋大学 朝霞キャンパス
主催：東洋大学
4. 2025 年度思源会総会 (2025.6.14)
演題：細胞外小胞による疾患の診断と治療の最前線：泌尿器科領域における役割と期待
講師：落谷孝広
場所：The Okura Tokyo
主催：東京慈恵会医科大学 泌尿器科学教室
5. ベックマン・コールター株式会社 無料 Web セミナー (2025.6.24)
演題：EV 研究を支える解析ツール：フローサイトメーターはどこまで進化した？
講師：吉岡祐亮
場所：オンライン
共催：ベックマン・コールター株式会社
6. 令和7年度 名医に学ぶセミナー (2025.7.16)
演題：細胞外小胞の医療応用に向けての戦略と法規制の現状について
講師：落谷孝広
場所：熊本大学大学院
主催：熊本大学大学院生命科学研究部 消化器内科学
7. 神経・腎・消化器カンファ in Yamanashi (2025.9.4)

- 演題：エクソソーム医薬品開発による臨床への応用について肝・腎疾患から神経領域まで
講師：落谷孝広
場所：山梨大学
主催：山梨大学
8. 第12回日本細胞外小胞学会，ランチョンセミナー (2025.10.14)
演題：EV研究における次世代フローサイトメーターの活用戦略：CytoFLEX nanoを用いた解析事例を中心に
講師：吉岡祐亮
場所：千里ライフサイエンスセンター
共催：ベックマン・コールター株式会社
9. 第12回日本細胞外小胞学会，ランチョンセミナー (2025.10.14)
演題：EV医薬品開発におけるEV解析手法の課題を探る
講師：落谷孝広
場所：千里ライフサイエンスセンター
共催：日本ベクトン・ディッキンソン株式会社
10. 第98回日本生化学会，ランチョンセミナー (2025.11.4)
演題：EV解析技術の多様性と実験のコツ
講師：吉岡祐亮
場所：京都国際会館
共催：株式会社同人化学研究所
11. 徳洲会グループ医療経営戦略セミナー (2025.11.29)
演題：エクソソームによる診断治療の最前線
講師：落谷孝広
場所：スターゲイトホテル関西エアポート
主催：一般社団法人 徳洲会
12. 第48回日本分子生物学会，ナイトカフェセミナー (2025.12.4)
演題：プロテオーム解析のそこんところ
講師：吉岡祐亮
場所：パシフィコ横浜
共催：フォーネスライフ株式会社，株式会社かずさゲノムテクノロジーズ，株式会社ファーマフーズ・アプロサイエンス
13. 国際幹細胞臨床研究会特別セミナー (2025.12.10)
演題：IPA解析によるBM-MSC Evsに含まれるmiRNAが関わる疾患
講師：落谷孝広
場所：東京科学大学
主催：国際幹細胞普及機構

【学術関連広報活動およびその他】

1. 落谷孝広：Web of Science2025 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：日本血管生物医学会 評議員
4. 落谷孝広：Cancer Science: Associate Editor
5. 落谷孝広：読売新聞, 2025.1.8, がん治療の進展めざす：エクソソームの医療応用
6. 落谷孝広：国際医薬品情報, 2025.4.14, 通巻第 1271 号対談, エクソソーム創薬の可能性と課題を語り合おう
7. 吉岡祐亮：日本細胞外小胞学会 (JSEV) 理事
8. 吉岡祐亮：第 12 回日本細胞外小胞学会 (JSEV) プログラム委員長
9. 吉岡祐亮：日本分子腫瘍マーカー研究会 評議員
10. 吉岡祐亮：Journal “Extracellular Vesicles and Circulating Nucleic Acids” Editorial Board member

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】

客員教授	中村 卓郎	(部門長)
准教授 (特任)	角南 義孝	
講師 (特任)	芳野 聖子	
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と創薬

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。また、Trib1 による C/EBPa の分解の結果、HOXA9 が認識するスーパーエンハンサーの改変が生じることも示している。

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た。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。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/COP1 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 AlphaLISA を用いた high throughput screening (HTS) を実施した。一次スクリーニングの結果 37 種の低分子化合物を同定した。現在、生物学的効果の解析を進めている。

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ている。Cop1 によるユビキチン化などの分子機構や骨髄幹・前駆細胞を用いた *in vitro* 分化誘導能に与える影響の解明を進めている。

3. モデル化による骨軟部肉腫における融合遺伝子機能の解析と創薬

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。

これまでに、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 Rab27a と Sytl2 を同定した。RAB27A/SYTL2 が促進す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、Sytl2 と Rab27a の結合を阻害する化合物の獲得を目指した。AlphaLISA と Fluoppi による HTS によりヒット化合物 A を同定した。A の投与により

ASPS 細胞の血管形成因子の分泌が低下した。さらに、*in vivo* において A を投与した動物では ASPS の血管形成が著しく阻害され腫瘍の退縮が生じることがわかった。今後、この化合物の最適化を行なって有効な治療薬を得る。また、SYTL2 に特異的に結合する化合物を同定する HTS 系も開始した。

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* で確認した。

4. エピゲノム編集を用いた新規がん治療法の開発

当研究室が研究対象としている小児や若年者のがんではエピゲノム異常と少数のドライバー変異を主因として発生するものを中心となっている。このような疾患群の多くでは治療薬・分子標的薬が未開発であり、患者は著しい不利益を被っている。従来エピゲノム異常を対象とした治療薬は全て転写複合体や DNA 結合蛋白質とその修飾酵素などの *trans* 因子を対象としたものであり、腫瘍特異性が必ずしも高くなく毒性も強いなど、実用化されて画期的な改善効果がある薬剤は限定的であった。近年、CRISPR/Cas9 に代表されるゲノム編集技術がライフサイエンス分野において導入され、画期的な技術革新が行われてきた。エピゲノム編集はこの技術から派生した新しい手法で、エンハンサーやプロモーターなどクロマチン側の *cis* 因子を標的とする技術であり、がんやその他の疾患におけるエピゲノム異常を治療するための優れた特徴と可能性を有しているが、治療応用を目指した研究開発は殆ど進められていない。

そこで、がん特異的なエンハンサーやスーパーエンハンサーを標的としたエピゲノム編集技術を立ち上げた。これまでに AML における MLL 融合遺伝子や肉腫における CIC-DUX4 融合遺伝子のエンハンサー解析を行い dCas9-MeCP2-KRAB をリクルートする guide RNA を同定した。これを用いて融合遺伝子の発現抑制と腫瘍細胞の増殖抑制を得ている。今後、対象疾患や遺伝子を拡大するとともに、LNP を用いた RNA デリバリーを *in vivo* で実施して臨床応用を目指す。

【学術論文】

原著

1. Nakata Y*, Ueda T*, Sera Y*, Koizumi M*, Imamura K*, Kanai A*, Ikeda K*, Yamasaki N*, Nagamachi A*, Kobatake K*, Taguchi M*, Sotomaru Y*, Ichinohe T*, Honda Z*, Nakamura T, Manabe I*, Suda T*, Takubo K*, Kaminuma O*, Honda H*: JMJD3 mediated senescence is required to overcome stress induced hematopoietic defects. *EMBO Rep*, 26(24): 6494, 2025 (IF=6.2)
2. Ogami K*, Zheng MM*, Yoshino S, Sugimoto Y*, Seida M*, Mori T*, Yoshizawa R*, Onimaru K*, Kadota M*, Kuraku S*, Suzuki KGN*, Cissé II*, Sharp PA*, Suzuki HI*: RNA Dynamics Regulate Transcriptional Condensate Vivacity to Drive Gene Coordination. *bioRxiv*. 2025 (IF なし)

総説

1. Tanaka M, Nakamura T: Role of the RAB27/SYTL axis in tumor microenvironment construction. *Cancer Sci*, 116(7): 1815-1822, 2025 (IF=4.3)
2. 角南義孝, 中村卓郎: AML に対するエピゲノム編集治療の開発. *医学のあゆみ*. 295(5): 427-431, 2025
3. Seida M*, Ogami K*, Yoshino S, Suzuki HI*: Fine Regulation of MicroRNAs in Gene Regulatory Networks and Pathophysiology. *Int. J. Mol. Sci.* 26(7) :2861, 2025 (IF=4.9)

【学術刊行物】

編集企画

1. 中村卓郎: エピゲノム編集の進歩と医療応用への道. *週刊医学のあゆみ*. 295(5), 2025
2. 芳野聖子: 染色体外 DNA (ecDNA) が誘導するがんの進化と多様性. *実験医学*. 43(14): 2212-2218, 2025
3. 芳野聖子, 鈴木洋*: 生体分子凝集体と染色体外環状 DNA. 月刊「細胞」. 57(7): 52-56, 2025 (Bio Clinica 2023 年 7 月号転載)
4. 芳野聖子, 鈴木洋*: 生体分子凝集体と染色体外環状 DNA. 月刊「アレルギー リウマチ性疾患」. 45(4): 73-77, 2025 (Bio Clinica 2023 年 7 月号転載)
5. 芳野聖子, 鈴木洋*: 生体分子凝集体と染色体外環状 DNA. 月刊「アレルギー リウマチ性疾患」. 45(2): 77-81, 2025 (Bio Clinica 2023 年 7 月号転載)

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Nakamura T: The role of the Cop1/Trib1 axis in normal and malignant hematopoiesis. 24th IRCMS Symposium on Hematopoiesis and Leukemia (2025.2.18-2.20) Kumamoto, Japan
2. Sunami Y, Nakamura T: Cop1 modulates hematopoiesis by regulating the stability of transcription factor proteins. 24th IRCMS Symposium on Hematopoiesis and Leukemia (2025.2.18-2.20) Kumamoto, Japan
3. Nakamura T: Fine tuning of the transcriptional program by the Trib1/Cop1 axis modulates normal and malignant hematopoiesis. IUBMB Focussed Meeting-The Emerging Roles of (Pseudo)Kinases in Signal Transduction (2025.8.18-8.22) Queenstown, New Zealand
4. Sunami Y, Nakamura T: E3 ubiquitin ligase Cop1 regulates hematopoiesis via Trib1-dependent and -independent mechanisms. IUBMB Focussed Meeting-The Emerging Roles of (Pseudo)Kinases in Signal Transduction (2025.8.18-8.22) Queenstown, New Zealand

国内学会

1. 田中美和, 中村卓郎, 丸山玲緒*: 胞巣状軟部肉腫のがん微小環境形成機構と治療法開発. 第 8 回日本サルコーマ治療研究学会 (2025.2.22) 北海道

2. 中村卓郎, 角南義孝, 岩元貴, 田中美和 : Targeting leukemia-specific fusion genes by epigenome editing. 第 114 回日本病理学会総会 (2025.4.17) 宮城
3. 田中美和, 高原智子*, 角南義孝, 中村卓郎, 丸山玲緒* : Application of epigenome editing technology for targeted sarcoma therapy. 第 114 回日本病理学会総会 (2025.4.17) 宮城
4. 角南義孝, 芳野聖子, 松井啓隆*, 桑川昂平*, 丸山玲緒*, 植田浩嗣*, 中村卓郎 : E3 ubiquitin ligase Cop1 modulates hematopoiesis by regulating the stability of transcription factors. 第 22 回幹細胞シンポジウム (2025.5.23) 兵庫
5. 田中美和, 角南義孝, 中村卓郎, 丸山玲緒* : がん特異的融合遺伝子を標的とするエピゲノム編集. 第 10 回日本ゲノム編集学会 (2025.6.17) 東京
6. 角南義孝, 芳野聖子, 山崎ゆかり, 岩元貴, 中村卓郎 : Rapid increase of C/EBP α p42 induces growth arrest of acute myeloid leukemia (AML) cells by Cop1 deletion in Trib1-expressing AML. 第 20 回血液学若手研究者勉強会 (麒麟塾) (2025.6.28) 東京
7. 中村卓郎 : 魅力的な英文科学論文を書くために. 第 84 回日本癌学会学術総会 (2025.9.26) 石川
8. 角南義孝, 田中美和, 中村卓郎 : 急性骨髄性白血病に対するエピゲノム編集を用いた治療法の開発. 第 84 回日本癌学会学術総会 (2025.9.26) 石川
9. 角南義孝, 中村卓郎 : Cop1 modulates hematopoiesis by interfering transcription factors. 第 87 回日本血液学会学術集会 (2025.10.11) 兵庫
10. 齊木颯*, 近藤裕史*, 芳野聖子, 鈴木洋*, 岡島徹也* : 多発性骨髄腫細胞の生存が細胞種特異的に N-型糖鎖前駆体合成酵素遺伝子へ依存する分子機構の解析. 第 98 回日本生化学会大会 (2025.11.5) 京都
11. 芳野聖子, 杉本陽平*, 鈴木洋* : 染色体外 DNA 陽性がんの生存依存性に基づく新規治療標的の探索. 第 48 回日本分子生物学会年会 (2025.12.4) 神奈川
12. 杉本陽平*, 加地建*, 窪川芽衣*, 川又理樹*, 芳野聖子, 鈴木洋* : 染色体外 DNA を標的としたゲノム編集の影響評価および最適化. 第 48 回日本分子生物学会年会 (2025.12.4) 神奈川

【特許申請】

1. 発明の名称 : がん細胞の血管新生阻害剤およびその用途
出願 (取得) 人 : 学校法人東京医科大学, 公益財団法人がん研究会
発明者 : 中村卓郎, 田中美和
特許出願番号 : 特願 2025-160533
国内外の別 : 国内

【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 (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）
当該年度研究補助金：1,000,000 円
2. 令和 6 年度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：500,000 円
3. 令和 6 年度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：40,000 円
4. AMED・創薬支援推進事業
獲得者名：中村卓郎（代表）
研究課題名：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：24nk0101659h0002）
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）
研究課題名：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：24nk0101657h0002）
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：5,000,000 円
7. 公益財団法人 小林がん学術振興会 第 18 回研究助成
獲得者名：角南義孝（代表）
研究課題名：TRIB1/COP1 経路を標的とする新規骨髄性白血病治療法の開発
当該年度研究補助金：3,000,000 円
8. 2024 年度日本血液学会研究助成事業
獲得者名：角南義孝（代表）
研究課題名：E3 ユビキチンリガーゼ Cop1 による造血制御機構の解明
当該年度研究補助金：1,000,000 円

9. 令和6年度科学研究費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：芳野聖子 (代表)
研究課題名：染色体外環状 DNA によるがん悪性化進展機構の解明と治療標的としての可能性 (事業番号：22K07210)
当該年度研究補助金：800,000 円
10. 武田科学振興財団医学系研究助成 (がん領域・基礎)
獲得者名：芳野聖子 (代表)
研究課題名：染色体外環状 DNA 陽性がんにおける新規生存必須遺伝子の機能解明
当該年度研究補助金：2,000,000 円
11. AMED・次世代がん医療加速化研究事業
獲得者名：芳野聖子 (分担)
研究課題名：染色体外環状 DNA を標的とした次世代がん治療法の開発 (事業番号：24ama22111h0003) (研究代表者：鈴木洋)
当該年度研究補助金：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」 (2025.1.15)
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」 (2025.5.20)
3. 角南義孝：東京理科大学・理学部化学科・応用科学科 「応用生物工学 (生物工学2)」 (15回) (2025.9.16-2026.1.13)
4. 芳野聖子：名古屋大学・医学部・2年 「遺伝と遺伝子」、「腫瘍医学」 (2025.6.5)

【セミナー】

1. 第2回ユーイング肉腫研究シーズ発掘セミナー (2025.8.28)
演題：Ewing 肉腫のマウスモデル：発生起源の解明から治療開発へ
講師：中村卓郎
座長：梅田勝嗣
場所：オンライン
主催：ユーイング肉腫委員会
2. 熊本大学最先端研究セミナー (2025.9.17)
演題：The Role of Trib1/Cop1 axis in Acute Myeloid Leukemia
講師：角南義孝
座長：小川峰太郎
場所：熊本大学発生医学研究所 (オンライン含む)
主催：熊本大学発生医学研究所 組織幹細胞分野

【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 : 日本サルコーム治療研究学会 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

分子薬理学研究部門 (Department of Molecular Pharmacology)

【研究スタッフ】

客員教授 半 田 宏 (部門長)
客員研究員 佐 藤 智 美 (埼玉医科大学医学部 解剖学・産婦人科)

【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。

【学術論文】

原著

1. Azuma N*, Yamaguchi Y*, Tanaka T*, Matsuzaka E*, Saida Y*, Yokoi T*, Handa H, Hirayama J*, Nishina H*: INTS15, a subunit of the integrator complex, plays a key

regulatory role in cell cycle and differentiation. *Genes to Cells*. 30(3): e70015, 2025 (IF=2.0)

2. Wu Y*, Manna AK*, Li L*, Shen Z*, Handa H, Chandrasekharan MB*, and Tantin D*: Jade1 and the HBO1 histone acetyltransferase complex are spatial-specific cofactors of the pluripotency transcription factor Oct4. *Journal of Biological Chemistry*. 301(12): 110859, 2025 (IF=5.5)
3. Asakawa K*, Tomita T*, Shioya S*, Handa H, Saeki Y*, and Kawakami K*: Intrinsically accelerated cellular degradation is further amplified by loss of TDP-43 function in ALS-vulnerable motor neurons. *Nature communications*. 16: 9213, 2025 (IF=15.7)

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Nishida M* Hasegawa T*, Katoh K*, Kaushik MK*, Funato H*, Ito T*, Yamaguchi Y*, Handa H, Saitoh T* and Yanagisawa M*: Exploring the Hypnotic Potential of Non-Teratogenic Thalidomide Derivatives. *Pacificchem 2025 (2025.12.15-20) Honolulu USA*

【学術関連広報活動およびその他】

1. 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
2. 半田宏：2026年ノーベル賞医学生理学賞 ノミネーター
3. 半田宏：日本ケミカルバイオロジー学会 顧問

ゲノムストレス応答学研究部門 (Department of Genome Stress Signaling)

【研究スタッフ】

教授 (特任)	塩谷 文章	(部門長)
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 4 年)
客員研究員	前 佛 均	(社会福祉法人北海道社会事業協会小樽病院)
大学院生	遠藤 承樹	(東京科学大学大学院・博士課程 2 年)
卒業研究生	和田 凌河	(星薬科大学・6 年)

【研究概要】

がんは「日本人の二人に一人が罹患する」と言われ、死亡要因としても主要な位置を占めています。高齢化の進行とともに、がんの発生・進展の仕組みを理解し、新しい治療法や積極的な予防戦略の開発につなげる重要性が増しています。がんは遺伝子異常を伴う疾患ですが、環境因子への暴露や遺伝的素因があっても直ちに発症するとは限りません。罹患率が年齢とともに上昇することは、発がんが時間をかけて段階的に進む生物学的過程であることを示しています。この過程では、ゲノム異常が蓄積しやすい「状態」すなわち「ゲノム不安定性」が重要な意味を持ちます。これは腫瘍内不均一性を生み、治療抵抗性や再発の基盤になり得ます。しかしながら、このゲノム不安定性がどの様に獲得されるのかという大きな課題があります。

私たちはここに、DNA 複製ストレスという視点を重ねて研究しています。DNA 複製は高精度に制御されていますが、内因性・外因性要因により複製が滞ることがあります。細胞はその状況でも、細胞周期制御や DNA 修復に加え、近年注目される DNA 複製ストレス耐性機構を動員して複製破綻を回避し、複製を完遂して生存・増殖を維持しようとし、しかしこの適応はしばしば「正確性」より「完遂と細胞生存」を優先し、微細な異常の蓄積を通じてゲノム不安定化を促進する可能性があります。すなわち、複製ストレス下でも増殖を継続できた細胞が選択され、時間をかけて変化を積み上げることが発がん過程の原理の一つだと私たちは考えています。

当部門では、DNA 複製を阻害するゲノムストレス要因と、それに対する細胞応答を解析し、特に複製ストレス耐性がどのようにゲノム不安定化を引き起こし細胞の運命を左右するのかに注目しています。ゲノムストレス応答は、がんの発生や腫瘍の多様性、治療効果に深く関わる「諸刃の剣」であり、同時に治療標的にもなり得ます。私たちは、細胞を用いた分子生物学・生化学的解析を基盤に、動物モデルでの検証を組み合わせ、基礎研究の知見を臨床応用へつなげるトランスレーショナルリサーチ (TR) にも取り組み、新規治療や予防戦略の創出を目指しています。

【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 修復を主に担います。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 (Mol Cell 2009)。また、ATR が一本鎖 DNA 上で活性化される複数の仕組みや (Cell Report 2013, BBA-MCR 2023)、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 (Mol Cell 2011)。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、ほぼすべての固形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、ゲノム不安定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 誘導複製ストレスに耐性を示し、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 (Nature Communications 2023, Cancers 2024)。

本年度は、KRAS が誘導する複製ストレスが、ヘテロクロマチンに関連した特異な複製ストレス (KRAS-induced-Heterochromatin-associated Replication Stress: K-HaRS) であることを明らかにしました。さらに、PrimPol がこの K-HaRS に対して、がん化の進行段階に応じて異なる DNA 複製ストレス耐性機構 (RST) を担うことを見出しました。すなわち、形質転換以前の上皮細胞が急性の K-HaRS に直面する初期段階では、非リン

酸化型 PrimPol がクロマチンリモデリング因子 SMARCAL1 と協調して複製フォークの進行を能動的に減速 (active fork slowing) し、複製フォークを安定化するとともに、エラー誘発性 DNA 合成経路への過度な依存を抑制することを示しました。一方、KRAS シグナルが持続し、ATR シグナルが確立される段階では、PrimPol は ATR 依存的に機能転換し、active fork slowing を弱める一方で再プライミングを優位にすることで、KRAS により形成されたヘテロクロマチン障壁に対して DNA 複製継続を可能にすることを明らかにしました。このモデルと一致して、KRAS 駆動型のがん細胞では ATR 阻害により、複製フォーク挙動が形質転換前の細胞に近い fork slowing 優位の状態へと戻ること、また PrimPol の機能異常は Rev1-Pol ζ 依存的なエラー誘発性の損傷乗り越え DNA 合成への依存を強め、変異負荷の増大につながる可能性を示しました。

以上より、KRAS 発がん過程においては、複製ストレスの性質 (RS) とそれに対応する耐性機構 (RST) の組み合わせが細胞環境依存的に再構成され、PrimPol はその切替を担う中核因子として機能することが示されました。これは、複製破綻による壊滅的細胞死を回避しつつ、クローン進化に必要な変異多様化を許容する、いわば「過不足のない (Goldilocks zone) ゲノム不安定性」の成立機構を説明する新しい概念基盤となります。さらに、本機構を制御する因子群を標的化することは、KRAS 駆動型のがんに対する新たな治療戦略につながる可能性を示しています。

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

ゲノム DNA 複製は、細胞分裂における遺伝情報の伝達に必須である一方、その進行はさまざまな要因で妨げられ、DNA 複製ストレスが生じます。細胞はこのストレスに対し、複製フォークの巻き戻し、再プライミング、損傷乗り越え合成 (TLS) などの複製ストレス耐性機構 (RST) を動員して DNA 合成を継続しますが、これらの応答は細胞生存を支える一方で、ゲノム不安定化やがん進展にも関与すると考えられています。

本研究では、がん遺伝子 KRAS による慢性的な複製ストレスに着目し、網羅的なリン酸化タンパク質解析を通じて、複製フォーク制御に関与する新規のリン酸化制御因子を同定しました。さらに、この因子が DNA 損傷応答 (DNA damage response: DDR) キナーゼである DNA-PK によってリン酸化され、KRAS 発現や軽度の DNA 損傷誘導剤による複製ストレス下で複製フォークとの相互作用を高めることを明らかにしました。また、このリン酸化制御を改変した細胞の解析から、DNA-PK 依存的なリン酸化が、複製ストレス下における複製フォークの減速に必要であることを示しました。このフォーク減速は、単なる受動的な複製阻害ではなく、複製フォークを意図的に減速・安定化して破綻を防ぐ適応応答、すなわち能動的フォーク減速 (active fork slowing) として位置づけられます。実際に、この制御が破綻した細胞では、KRAS 発現下や DNA 損傷下で複製ストレス感受性が高まり、細胞適応性の低下が認められました。本研究で特に重要なのは、明確な DNA 二本鎖切断 (DSB) が存在しない複製ストレス環境において、従来は DSB 応答の中心因子と考えられてきた DNA-PK が、複製フォーク制御において中心的な役

割を担うことを示した点です。これは、DNA-PK の機能を DSB 修復にとどまらず、複製ストレス耐性の制御へと拡張する新しい知見であり、複製ストレス応答の分子理解に新たな視点を与えるものと考えられます。さらに、こうした複製フォークの巻き戻し/減速機構は、外因性ストレスがない条件のがん細胞や正常細胞の通常複製でも一定程度作動していることを見出しました。このことは、active fork slowing が病的条件に限らず、平常時のゲノム維持にも関与する基本的な複製制御機構である可能性を示唆しています。

本研究は、DNA-PK を含む DDR キナーゼによるリン酸化カスケードを介した複製フォーク制御機構を明らかにすることで、複製ストレス耐性機構による複製進行の維持とゲノム多様化の成立原理を理解するための新たな基盤を提供するものです。今後は、当該因子とクロマチン制御との連関を含め、複製ストレス応答の階層的制御の解明と治療標的化への展開を目指します。

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 (EGFR-TKI) であるオシメルチニブ療法により大きな治療効果を得ることができます。一方で、ほぼすべての症例で最終的には病勢進行が生じることが臨床上の大きな課題です。この背景には、がん細胞が治療圧のもとで生き残り、ゲノム変化を蓄積しながら適応していく過程があると考えられます。

我々は、この治療耐性獲得の根底にある分子機構を明らかにするため、DNA 複製ストレス耐性機構 (RST) に着目して研究を進めました。オシメルチニブ処理下で一過性に生存する薬剤寛容細胞 (drug-tolerant persister cells) の DNA 複製動態を解析した結果、通常とは異なる複製制御状態が生じ、複製速度が上昇した異常な DNA 複製が進行していることを見出しました。このような複製動態の変化は、治療ストレス下での生存を可能にする一方で、ゲノム変化の蓄積を促し、耐性変異獲得の温床となる可能性があります。本年度は、オシメルチニブが誘導する DNA 複製ストレスの要因と、それに対抗して作動する耐性機構の解析を進め、耐性変異の獲得プロセスに関与する複製ストレス耐性機構を同定しました。さらに、この過程を薬理的に遮断することで、オシメルチニブ耐性細胞の出現を抑制できる可能性を示しました。

本研究は、EGFR-TKI 耐性を「既に生じた耐性変異を追う」のではなく、耐性変異を生み出す前段階の複製ストレス耐性を標的化するという新しい治療戦略につながるものです。今後は、同定した耐性機構の分子基盤をさらに詳細に解明し、EGFR 変異肺腺がんに対する耐性克服法の開発へ展開していきます。

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遺伝性腫瘍症候群です。BRCA2 は、DNA 二本鎖切

断の相同組換え修復 (HRR) や染色体安定性の維持に重要な腫瘍抑制因子であり、従来は Knudson の「2-hit 理論」に基づき、両アレルの失活による HRR 不全が発がんの必須条件と考えられてきました。一方、近年のゲノム解析から、HBOC 乳がんの一部では野生型アレルが保持され、HRR 機能が保たれているにもかかわらず発がんに至る症例が存在することが示されており、従来の「HRR 不全モデル」だけでは説明できない発症機構の存在が示唆されています。そこで本研究では、BRCA2 片アレル変異 (1-hit) 状態における DNA 複製ストレス応答に着目し、発症前段階におけるゲノム不安定化の分子基盤の解明を進めました。

我々は、Base-editing 法を用いて BRCA2 片アレル変異を導入したヒト正常上皮細胞モデルを独自に構築し、DNA 複製動態を詳細に解析しました。その結果、1-hit 状態の細胞は HRR 能を維持している一方で、DNA 複製過程において新生 DNA 鎖に一本鎖 DNA ギャップ (ssDNA gap) を蓄積するという特徴的な複製異常を示すことを見出しました。これは、従来の 2-hit モデルでは捉えにくかった、発症前の早期段階における“サイレントなゲノム不安定化”の端緒を示す所見と考えられます。さらに本年度は、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 (RST) が関与していることを明らかにしました。すなわち、1-hit 状態の細胞は、複製ストレスに対して一定の耐性機構を動員することで細胞生存と複製継続を可能にする一方で、その過程で ssDNA gap などの複製異常を蓄積し、長期的にはゲノム不安定化を促進している可能性が示されました。

本研究の知見は、HBOC における発がんを「2-hit 後の HRR 不全」だけで説明するのではなく、1-hit 段階から始まる DNA 複製ストレス耐性依存的なゲノム不安定化過程として捉え直す新たな視点を提供するものです。これは、BRCA2 病的変異保因者 (未発症保因者を含む) における発がんリスク評価の精密化や、将来的な予防戦略の構築に向けた重要な基盤になると期待されます。今後は、1-hit 状態に特有の複製異常経路の全体像を明らかにし、診断・予防・治療への応用可能性を検討していきます。

6. DNA 複製ストレス耐性を標的とする治療戦略の開発

DNA 複製ストレスは多くのがんに共通する特徴であり、ゲノム不安定化の原因となる一方で、がん細胞にとっては治療標的となる脆弱性でもあります。がん細胞は、ATR を中心とする DNA 複製ストレス応答・耐性機構 (RST) に依存して生存しており、この ATR 依存性を利用した治療戦略の開発が期待されています (Cancer Science 2023)。

我々はこれまで、SMARCA4 欠損肺腺がん細胞が高度の複製ストレスを示し、ATR 阻害剤 (ATRi) に高感受性であることを明らかにしてきました。これは、SMARCA4 欠損によりヘテロクロマチン形成が亢進し、複製フォーク停滞を伴う複製ストレスが増大すること、さらに ATR 阻害により複製フォーク破綻が誘導されることに起因します。この知見から、SMARCA4 欠損は ATRi 感受性のバイオマーカーとなる可能性を示してきました (NAR Cancer 2020)。

本年度は、ATRi の治療効果をさらに高める併用療法の開発を進め、PARP 阻害剤 (PARPi) との併用が SMARCA4 欠損細胞で強い相乗効果を示すことを見出しました。PARP 阻害によりヘテロクロマチン化が促進され、複製ストレスが増幅されることで、ATR 依存性がさらに高まり、ATRi/PARPi 併用によって強い DNA 損傷と細胞死が誘導されます。さらに、SMARCA4 欠損肺腺がんのゼノグラフトモデルにおいても、ATRi/PARPi 併用は ATRi 単剤を上回る腫瘍増殖抑制効果を示しました (Cell Death Discovery 2025)。

これらの結果は、DNA 複製ストレス耐性を支える ATR 経路への依存性を標的化し、複製ストレスをさらに増幅して破綻に導くという治療概念の有効性を示すものです。今後は、併用療法の最適化と感受性バイオマーカーの検証を進め、複製ストレス耐性を標的とする治療戦略の実用化を目指します。

【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. 11: 31, 2025 (IF=7.0)

総説

1. Igarashi T*, Yasuhara T*, Shiotani B: Replication stress tolerance confers the evolution of cancer genome. Radiation Biology Research Communications. 60: 31-49, 2025 (IF なし)

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Yano K*, Kato M*, Endo S, Igarashi T*, Wada R, T Kohno T*, Zimmermann A*, Dahmen H*, Zenke F. T*, Shiotani B: Heterochromatin Remodeling by PARP Inhibition Drives ATR Dependence and Sensitizes SMARCA4-Deficient Cells to ATR Inhibitor. Keystone Symposia DNA Replication Gaps, Cancer and Disease (2025.5.1) Daejeon, South Korea

国内学会

1. 塩谷文章: SMARCA4 欠損がんにおける ATR/PARP 阻害併用療法の分子基盤と治療応用. 第 28 回 DNA 複製・組換え・修復ワークショップ (3R workshop 2025) (2025.5.30) 神奈川
2. 遠藤承樹, 塩谷文章: HMGA1 による DNA 複製ストレス応答制御機構の解明. 第 28 回 DNA 複製・組換え・修復ワークショップ (3R workshop 2025) (2025.5.30) 神奈川

3. 塩谷文章 : SMARCA4 欠損肺腺がんにおける ATR 阻害剤と PARP 阻害併用療法の有効性. 第 29 回日本がん分子標的治療学会学術集会 (2025.7.4) 北海道
4. 柳下(本橋)陽香, 塩谷文章, 横江隆道*, 永山愛子*, 関朋子*, 高橋麻衣子*, 林田哲*, 北川雄光* : BRCA2 片アレル変異細胞におけるゲノム不安定性をもたらす異常な DNA 複製動態の検証. 第 33 回日本乳癌学会学術総会 (2025.6.30) 東京
5. Bunsyo Shiotani: Targeting replication stress in Cancer with ATR and PARP Inhibition in SMARCA4-Deficient lung adenocarcinoma. 第 84 回日本癌学会学術総会 (2024.9.25) 石川
6. 遠藤承樹, 塩谷文章 : リン酸化 HMGA1 により制御される DNA 複製ストレス耐性機構の解明. 第 48 回日本分子生物学会年会 (2025.12.4) 神奈川
7. 孫継英*, 上村慶高*, 堀越保則*, 川端絵美*, 塩谷文章, Kanaar Roland*, 田代聡* : INO80 複合体の ATR 依存性リン酸化はゲノムの完全性を維持する. 第 48 回日本分子生物学会年会 (2025.12.4) 神奈川
8. 五十嵐太一*, 安原崇哲*, 塩谷文章 : ATR 依存的な PrimPol の二重機能制御が発がん性 KRAS 複製ストレス応答に寄与する. 第 48 回日本分子生物学会年会 (2025.12.4) 神奈川

【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)
研究課題名 : 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)
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)
研究課題名 : 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)
研究課題名 : がん抑制因子の機能不全による DNA 修復亢進とがん細胞の耐性獲得の機序 (事業番号 : 25K15436) (研究代表者 : 内田千晴)
当該年度研究補助金 : 100,000 円
4. AMED 創薬基盤推進研究事業
獲得者名 : 塩谷文章 (分担)
研究課題名 : 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：100,000 円

5. 令和 6 年度（第 56 回）高松宮妃癌研究基金 研究助成金

獲得者名：塩谷文章（代表）

研究課題名：DNA 複製動態解析によるがんの薬剤耐性獲得機構の解明

当該年度研究補助金：2,000,000 円

【学生教育】

1. 塩谷文章：神奈川工科大学・応用化学科生物学科・3 年 「生命機能材料化学」
(2025.4.23, 5.14, 5.21)
2. 塩谷文章：九州大学・大学院薬学府・修士課程 1 年 「染色体生物学とそのがん研究への応用」 (2025.6.6)

【セミナー】

1. Intersection of Urological Tumors and Hereditary Tumors Seminar～泌尿器科腫瘍と遺伝性腫瘍の交差点～ (2025.11.25)
演題：遺伝性腫瘍原因遺伝子 BRCA2 の新規機能とゲノム不安定化の分子基盤
講師：塩谷文章
座長：小坂威雄
場所：オンライン
共催（主催）：武田薬品工業（株）

【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. 塩谷文章：九州大学大学院薬学府 非常勤講師
3. 塩谷文章：神奈川工科大学 非常勤講師

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たメタボローム解析により、生体内の代謝メカニズムの理解やバイオマーカーの探索に取り組んでいます。また、生体内の動的な相互作用を解明するため、代謝経路 (Pathway) を数理モデル化し、計算機によるシミュレーションを行っています。これらのアプローチを通じて、細胞・分子レベルで起こる複雑な化学的・物理的变化を再現し、生命システムの制御機構の解明を目指しています。

【研究内容】

1. メタボローム解析

血液、尿、唾液、涙および各種臓器組織など、多岐にわたる生体試料を対象とした代謝物測定を実施し、新たな生体知見の発見に取り組んでいます。また、水溶性から脂溶性まで幅広い物性を持つ代謝物を一斉かつ高精度に測定するための分析手法の開発も進めています。

2. バイオインフォマティクス

人工知能 (AI) を活用した高度な情報解析技術を用い、オミクス解析をはじめとする多変数データから網羅的な情報を抽出する解析手法の開発を行っています。また、がん微小環境における血管新生の動的変化や、肝線維化の進展プロセスについて、細胞・分子レベルの相互作用を数理モデル化し、シミュレーションによる病態解明に取り組んでいます。さらに、医療工学的なアプローチとして、術者や看護師の視線軌道解析を用いた意思決定過程の可視化など、臨床現場の最適化を目指した研究も実施しています。

【学術論文】

原著

1. Sugawara R, Usui Y, Saito A, Nezu N, Komatsu H, Tsubota K, Asakage M, Yamakawa N, Wakabayashi Y, Sugimoto M, Kuroda M, Goto H: An Approach to Predict Intraocular Diseases by Machine Learning Based on Vitreous Humor Immune Mediator Profile. Invest

- Ophthalmol Vis Sci. 66(3): 38, 2025 (IF=4.7)
2. Biswas B*, Sugimoto M, Hoqie MA*: Discovery of Genomic Targets and Therapeutic Candidates for Liver Cancer Using Single-Cell RNA Sequencing and Molecular Docking. *Biology (Basel)*. 14(4): 431, 2025 (IF=3.5)
 3. Tanaka S*, Sakagami H*, Sugimoto M: Age- and Periodontal Disease Independent Correlation of Salivary Amino Acids. *In Vivo*. 39(3): 1237-1250, 2025 (IF=1.8)
 4. Usui Y, Kinouchi R*, Nakano S*, Iwahashi C*, Hase K*, Nagata K*, Sugimoto M, Hasegawa E*, Tsubota K, Kusuhara S, Akiyama M*, Kashiwagi K*, Takeda A*, Kaburaki T*, Goto H, Sonoda K*: Protocol for Japan-acute retinal necrosis (J-ARN) registry: A combined prospective and retrospective cohort study. *PLoS One*. 20(5): e0323822, 2025 (IF=2.6)
 5. Shiraishi S, Sugimoto M, Tokuyue K: Urinary Metabolites as Biomarkers of Early Radiation Cystitis in Patients With Prostate Cancer Undergoing Radiotherapy. *In Vivo*. 39(4): 2091-2100, 2025 (IF=1.8)
 6. Sadahiro R*, Ohbuchi K*, Nakaya T*, Manabe S*, Wada S*, Yamaguchi T*, Sugimoto M, Shimizu K*, Sato T*, Esaki M*, Daiko H*, Yoshimoto S*, Kanemitsu Y*, Kawai A*, Ishikawa M*, Matsui Y*, Aoki K*, Ueno T*, Matsuoka H*, Uezono Y*: Metabolome Profiling of Yokukansan in Preventing Postoperative Delirium in Elderly Cancer Patients: A Reverse Translational Study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 79(10): 685-696, 2025 (IF=6.2)
 7. Suzuki N, Sugimoto M, Elmer E*, Uchino H: Time-Resolved Metabolomics Reveals Mitochondrial Protection in Septic Liver Injury. *Metabolites*. 15(9): 600, 2025 (IF=3.7)

【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：23K08413) (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」(2025.11.26)
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 (健康増進スポーツ医学)「データの討論」(2025.7.11)
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」
4. 杉本昌弘：東京医科大学・大学院医学研究科・博士課程1年 ステップ1「情報科学入門」(2025.4.23)

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	佐藤 永一	(センター長)
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、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た、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、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	17	37:48

共同利用設備の名称	型番	台数	使用人数	稼働時間数
セルアナライザー	BD FACS Lyric	1	43	84:18
プレートリーダー	PerkinElmer (EnSpire)	1	80	82:45
プレートリーダー	revvity (Nivo)	1	630	436:46
ゲルイメージングシステム	BIO-RAD (ChemiDoc XRS+)	2	207	227:25
リアルタイム定量 PCR	Roche (LightCycler96System)	2	129	223:45
安全キャビネット	Panasonic	3	922	1871:40
バイオクリーンベンチ	Panasonic (MCV-B131F)	3	1468	1954:40
X線フィルム現像機	FUJIFILM (CEPROS Q)	1	7	9:15

スペース	台数	使用人数	稼働時間数
ベンチ	4	112	428:45

◆ 病理・画像部門

研究支援サービスの種類	依頼件数	備考
パラフィンブロック作製	981	¥ 392,400
凍結ブロック作製	20	¥ 1,000
未染標本作製	9096	¥ 454,800
Hematoxylin & Eosin 染色	1113	¥ 22,260
その他染色	56	¥ 2,800
免疫組織化学染色	836	¥ 418,000

共同利用設備の名称	型番	台数	稼働 時間数
バーチャルスライドスキャナー	浜松ホトニクス (NanoZoomer-XR)	1	1238:46
焦点レーザー顕微鏡	Zeiss (LSM700)	1	6:30
焦点レーザー顕微鏡	Nikon (AX)	1	243:16
レーザーマイクロダイセクション	Zeiss (PALM)	1	2:30
滑走式マイクロトーム	YAMATO (リトラトーム REM710)	3	1084:45
クリオスタッド	ThermoScientific (Microm HM550)	1	405:30

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

【研究スタッフ】

教授	稲津 正人	(センター長)
助手	國場 寛子	
非常勤講師	吉濱 勲	
大学院生	吉田 昂司	(博士課程 2年)
大学院生	松下 歩未	(修士課程 2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・細胞の内部構造解析や結晶のディフラクションパターンを観察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。

2025 年の依頼サンプルとして 65 検体を受けて画像解析を実施した。稼働時間は、JEM-1400Flash が 473 時間および S-2300 が 85 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、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. ポリフェノール化合物は細胞内亜鉛欠乏による活性酸素種 (ROS) 産生および NLRP3 インフラマソーム活性化を抑制する

亜鉛は多彩な生理機能を担う必須微量元素であり、その欠乏はアルツハイマー病 (AD) などの神経変性疾患を含む多くの病態に関与することが報告されている。特に亜鉛欠乏は活性酸素種 (ROS) の増加および NLRP3 インフラマソームの活性化と密接に関連し、神経細胞障害やミクログリアの炎症反応を増強する可能性が示唆されている。本研究では、亜鉛欠乏がミクログリアおよび神経モデル細胞へ及ぼす影響を明らかにするとともに、抗酸化・抗炎症作用を有するポリフェノール化合物の抑制効果を検証した。

ミクログリア細胞および神経モデル細胞を用い、DCFH-DA 法により細胞内 ROS 産生を、Presto Blue アッセイにより細胞生存率を評価した。ミクログリアにおいては NLRP3 インフラマソームおよび炎症性サイトカインの mRNA 発現を RT-PCR で測定した。また、亜鉛欠乏による NF- κ B 核内移行とポリフェノール化合物の影響について蛍光顕微鏡で観察した。

細胞内亜鉛欠乏は ROS 産生を有意に増加させ、細胞死を誘導した。ポリフェノール化合物は亜鉛欠乏に伴う ROS 上昇を抑制し、その中でもチコリ酸が最も強い効果を示した。また、亜鉛欠乏による細胞傷害に対し、チコリ酸およびロスマリン酸は顕著な細胞保護作用を示し、とくにロスマリン酸は低濃度から有効であった。さらに、亜鉛欠乏はミクログリアにおける NLRP3 インフラマソームおよび炎症性サイトカイン発現を亢進させたが、これらはポリフェノール化合物により抑制され、特にカフェイン酸フェネチルエステル (CAPE) が最も強い効果を示した。CAPE は NF- κ B の核内移行も抑制した。

本研究は、細胞内亜鉛欠乏が ROS 蓄積、細胞死、NLRP3 インフラマソーム活性化および NF- κ B 核移行を促進することを示し、これらが AD を含む神経変性疾患で報告される病態と一致することから、慢性的な亜鉛不足が神経炎症・神経傷害の進展因子となる可能性が示唆された。一方、ポリフェノール化合物はこれらの異常反応を抑制し、とくにロスマリン酸・チコリ酸は神経細胞死の抑制に、CAPE は NF- κ B 経路阻害に優れた作用を示した。これはポリフェノールが抗酸化剤としてだけでなく、炎症制御を介して神経変性抑制に寄与し得ることを意味する。

以上より、亜鉛欠乏の改善と複数ポリフェノールの併用摂取は、ミクログリア活性化および酸化ストレス関連神経障害を軽減し、AD などの神経変性疾患の予防および治療補助戦略として有望であると考えられる。本研究は松下歩未さんの学位研究である。

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

ヒト歯髄幹細胞 (DPSC) は自己複製能が高く、骨、神経、脂肪、軟骨など複数の細胞系統に分化する多分化能を有しており、顎顔面領域の疾患における骨再生医療への応用が期待されている。一方、コリンは細胞分裂・増殖に必須の分子である。コリンの細胞内への取り込みは、コリントランスポーターが調節しており、細胞増殖の盛んながん細胞ではその発現が亢進している。本研究では、DPSCにおけるコリントランスポーターの機能解析と自己複製能との関連性について検討し、コリントランスポーターを標的とした骨再生医療の基礎的な知見を得ることを目的とした。

日常診療において不要となった乳歯、永久歯より DPSC を単離培養し、DPSC の自己複製能や骨分化におけるコリントランスポーターの機能解析を行った。評価項目として、DPSC におけるコリントランスポーターの発現やコリン取り込み機構の特徴、またコリントランスポーター遺伝子のノックアウトまたはノックインによる自己複製能および骨分化誘導への影響、コリン欠乏培地の影響やコリン取り込み阻害剤 (ヘミコリニウム-3) の影響を検証した。

DPSC には、主に choline transporter-like protein 1 (CTL1) および CTL2 が発現していた。DPSC への³Hコリン取り込みは 2 相性を示した。DPSC の自己複製能はコリン取り込み阻害剤 HC-3 により有意に阻害された。DPSC には CTL1 および CTL2 が機能発現し、自己複製能を調節する重要な分子であることが示唆され、骨再生医療の標的分子として期待される。本研究は、吉田昂司さんの学位研究である。

【学術刊行物】

研究報告

1. Inazu M, Matsushita A, Kimura M, Tajima N, Yamanaka T: Choline transporter CTL2/SLC44A2 as a therapeutic target for breast cancer. *The Breast* 80S (2025) 103920. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2025.103920>, 2025 (IF = 7.9)

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Inazu M, Matsushita A, Kimura M, Tajima N, Yamanaka T: Choline transporter CTL2/SLC44A2 as a therapeutic target for breast cancer. 19th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2025 (2025.3.12-16) Vienna, Austria
2. Inazu M, Matsushita A, Kimura M, Tajima N, Yamanaka T: Intracellular Zinc Deficiency Induces Microglial Inflammation via ROS and NLRP3 Activation: Protective Role of Polyphenols. 28th KSBNS Annual Meeting and the 3rd CJK Neuroscience Meeting (2025.8.24-27) Incheon, Korea

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195回東京医科大学医学会総会 (2025.6.1) オンライン
2. Matsushita A, Kimura M, Tajima N, Yamanaka T, Inazu M: Intracellular Zinc Deficiency in Microglia Induces Reactive Oxygen Species-Mediated NLRP3 Inflammasome Activation and Brain Inflammation: Suppressive Effects of Polyphenols. 第 68 回日本神経化学会大会 (2025.9.11-13) 愛知
3. 松下歩未, 木村真紀, 田島直子, 山中力, 稲津正人: ミクログリアにおける細胞内亜鉛欠乏は活性酸素種を介した NLRP3 インフラマソームの活性化と炎症を誘発する: ポリフェノールの抑制効果. 第 11 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム (2025.9.20) 東京
4. 松下歩未, 木村真紀, 田島直子, 山中力, 稲津正人: ミクログリアにおける細胞内亜鉛欠乏は活性酸素種を介した NLRP3 インフラマソームの活性化と炎症を誘発する: ポリフェノールの抑制効果. メタルバイオサイエンス研究会2025 (2025.10.22-23) 東京
5. 吉田昂司, 稲津正人, 羽鳥綾乃, 近津大地: ヒト歯髄由来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骨分化との関連性. 第 70 回公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会 (2025.11.14-16) 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 (C)
獲得者名: 稲津正人 (代表)
研究課題名: 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)
当該年度研究補助金: 1,300,000 円
2. 株式会社 RT
獲得者名: 稲津正人 (代表)
研究課題: 分子予防医学寄附講座
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」: 医学部医学科 4 年生 2 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」
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 分子病態特論「糖尿病治療の分子薬理学」、「脂質異常症治療薬」（2コマ）
5. 稲津正人：東京医科大学・大学院医学研究科・博士課程 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. 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	65件	TEM 473時間, SEM 85時間
利用登録者	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	(センター長)
兼任講師	須藤 カツ子	
助手	児島 憲	
助手	大原 麻子	
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。2025 年は体外受精・クリーニングを 20 件、受精卵凍結・個体発生を 15 件実施した。

3. 施設管理等

- 空調機器のメンテナンスやフィルター交換等を行った
- 飼育架台のフィルター交換等を行った

【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. 59(2): 272-275, 2025 (IF=2.0)

2. Kusakari S, Suzuki H, Nawa M, Sudo K, Yamazaki R, Miyagi T, Ohara T, Matsuoka M, Kanekura K: Excessive expression of progranulin leads to neurotoxicity rather than neuroprotection. *Neurobiol Dis.* 209: 106895, 2025 (IF=5.6)
3. Fujita-Jimbo E*, Nakamura S*, Sudo K, Momoi T: Abnormal development of gastrointestinal system of homozygous *Foxp2*(R552H)-mutated mice. *Commun Biol.* 8(1): 1059, 2025 (IF=5.1)
4. Shimizu S*, Shin J*, Ota T*, Kondo H*, Nakae S*, Sudo K, Gaballah EM*, Morita K*, Osada Y*: IL-10 is not required for the alleviation of collagen-induced arthritis by non-lethal malarial infection in mice. *Parasitol Int.* 104: 102993, 2025 (IF=1.9)

【学会および研究会発表】

国内学会

1. 石橋英俊：動物実験委員会の業務自動化：効率化とセキュリティ向上-東京医科大学 2025. 第 72 回日本実験動物学会総会 (2025.5.23) 愛知

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 令和 7 年度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」 (2025.4.25)
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) (2025.10.7, 10.8, 10.14, 10.15)
3. 石橋英俊：東京医科大学・大学院医学研究科・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」 (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 30 回シンポジウム (2025.6.27)
座長：石橋英俊
場所：ホテルライフオーブ札幌
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 2025 (2025.6.28)
演題：実験動物の麻酔・鎮痛と安楽致死

講師：石橋英俊

場所：ホテルライフオート札幌

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7年度研修会「マウス・ラットの麻酔と安楽致死法」(2025.10.10-11)

演題：マウスとラットの安楽致死法

講師：石橋英俊

場所：福岡大学

主催：公私立大学実験動物施設協議会

4. 第21回実験動物管理者等研修会(2025.7.3-4)

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：熊本大学

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. 石橋英俊：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：第72回日本実験動物学会総会 実行委員
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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】

本年報は、東京医科大学医学総合研究所における 2025 年度の研究活動を記録したものであり、本研究所が推進してきた多様な研究の成果と、その歩みを示すものです。生命現象の本質に迫る基礎研究から、疾患の理解と治療法創出を目指すトランスレーショナル研究に至るまで、分野の垣根を越えた多彩な研究が展開されています。

近年、生命科学は大きな転換期を迎えています。シングルセル解析や次世代オミクス解析、さらには人工知能（AI）を基盤としたデータ科学の進展により、これまで捉えきれなかった生命システムの複雑性が、新たなかたちで明らかになりつつあります。こうした技術革新は、基礎研究の成果を臨床へと橋渡しするトランスレーショナル研究を大きく加速させ、疾患理解と治療戦略の創出に新たな可能性をもたらしています。

東京医科大学医学総合研究所は、このような時代の潮流の中で、独創的な基礎研究を礎としつつ、分野横断的な連携と先端技術の融合を通じて、新たな医学知の創出に挑み続けています。本年報に収められた研究の数々は、その取り組みの一端を示すものです。

本年報の刊行にあたり、ご寄稿いただいた研究者の皆様ならびに編集作業にご尽力いただいた関係者の皆様に、深く感謝申し上げます。本冊子が本研究所の研究活動を広く共有するとともに、新たな研究連携と学術的発展の契機となることを願っております。

医学研究のフロンティアは、常に更新され続けています。本研究所がその最前線の一端を担い、新たな知の創出と社会への還元に貢献していくことを期待し、本年報の編集後記といたします。

稲津 正人

医総研年報 2025

発行：2026年5月

発行者：黒田 雅彦

編集者：稲津 正人

発行所：東京医科大学 医学総合研究所

印刷所：株式会社プリントワークス



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