

Annual Report 2022 Institute of Medical Science



 東京医科大学

年 報

東京医科大学
医学総合研究所

2022



目 次

【巻頭言】 学校法人 東京医科大学 理事長 矢崎義雄	1
【ご挨拶】 東京医科大学 学長 林由起子	2
【ご挨拶】 医学総合研究所 所長 黒田雅彦	3
【医学総合研究所 教職員一覧】	4
【医学総合研究所 組織図】	6
【年間行事】	7
【研究業績】	
I. 研究部門	
◆基盤研究領域	
1) 免疫制御研究部門 教授 善本隆之	9
2) 難病分子制御学部門 兼任教授 西本憲弘	20
3) 分子細胞治療研究部門 教授 落谷孝広	26
◆未来医療研究センター	
1) 実験病理学部門 特任教授 中村卓郎	47
2) 分子薬理学部門 兼任教授 半田宏	52

II. 共同利用研究部門

◆低侵襲医療開発総合センター 教授（センター長） 杉本昌弘	54
◆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	61
◆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	63
◆疾患モデル研究センター 准教授（センター長） 石橋英俊	72
◆分子標的探索センター 主任教授（センター長） 宮澤啓介	75

III. 関連講座

◆産学連携講座

1) 細胞治療研究開発講座 代表 善本隆之	81
-----------------------	----

巻頭言

学校法人東京医科大学
理事長 矢崎 義雄

東京医科大学医学総合研究所が、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、年初から新型コロナウイルス感染症の感染拡大が持続して第八波を数えるに至り、医療の逼迫状況の改善は見られませんでした。加えて、ウクライナ戦争の勃発、北朝鮮のミサイル発射、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、医学総合研究所は影響を受けることなく研究を推進し、国際的に注目される独創的な研究成果を多数発表されてこられました。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つて、被引用論文数などで国際的に高く評価されておりますのも、医学総合研究所の果たされた役割が大きかったと改めて思いを致しております。

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

本学の教育及び研究環境を新しく整備し、ブランド力向上を目指した大学キャンパスの再開発計画も、長年にわたる願望でありましたが、不適切入試事案により大幅に遅れておりました。しかし、この度の大学運営の透明化とガバナンスの確立による改革が評価され、全額不交付とされていた私立大学等経常費補助金も順次回復したことにより、いよいよ実施されることになりました。そこでは、新宿キャンパスに総合研究棟を新築し、広大な整備された研究スペースがオープンラボとして設けられます。総合医学研究所がこれを活用して一層発展されますことを心よりお祈り申し上げます。



ご挨拶

東京医科大学
学長 林 由起子

この度、東京医科大学医学総合研究所 2022 年度の年報が出来上がり、皆様のお手元にお届けできますこと、大変嬉しく思います。

2022 年度も変身を続ける COVID-19 の影響を無視することのできない 1 年となりましたが、本報告書でご覧いただけますように、今年も東京医科大学医学総合研究所から大変素晴らしい多くの研究成果が生まれました。またその成果を学内で共有し、さらなる共同研究の発展につなげるために、2023 年 1 月 26 日に、研究報告会を zoom にて開催し、昨年同様、学内の多くの皆様にご参加いただくことができました。



東京医科大学医学総合研究所は、2008 年に発足した「難病治療研究センター」を母体とし、これをさらに発展させる形で 2010 年 1 月に設立されました。医学総合研究所の活動は、東京医科大学の研究を全学的にサポートし、底上げする「共同利用研究部門」と基礎医学研究を強力に推進する「研究部門」とに大きく分けられます。

共同利用研究部門は東京医科大学全体の研究活性化のために、基盤整備を着実に進めてきております。2019 年、共同研究利用部門に低侵襲医療総合開発センターと分子標的探索センターが加わり、2020 年 4 月より（旧）中央校舎共同利用研究室、ならびに（旧）臨床共同研究センターをそれぞれ、新宿キャンパス共同利用研究センター、西新宿キャンパス共同利用研究センターと名称変更いたしました。さらに 2021 年 4 月からは疾患モデル研究センターを共同研究利用部門内の組織として改変し、学内の共同研究推進の基盤ができあがりました。研究部門では今年も多くの最先端の研究が活発に行われ、世界に誇れる大変素晴らしい論文も多数発表されました。また、分子細胞治療研究部門 落谷孝広教授は 4 年連続 Web of Science の Highly Cited Researchers に選出されております。そして今年度は、中村卓郎特任教授、半田宏客員教授ほか素晴らしいメンバーによる我が国のバイオクラスターの起点となるような研究施設として未来医療研究センターが新たに開設されました。

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

ご挨拶

医学総合研究所
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、トランスレショナルリサーチを強力に推進する研究部門と、実験活動を全学的にサポートする共同利用部門が設置されています。特に共同利用部門は、2019 年に低侵襲医療総合開発センターと分子標的探索センターが医学総合研究所に加わり、現在は、新宿キャンパス共同利用研究センター、西新宿キャンパス共同利用研究センター、疾患モデル研究センターが医学総合研究所内に配置されています。



また、研究部門は、免疫制御、分子細胞治療、難病分子制御という 3 つの研究室、さらに昨年から未来医療研究センターが組織され活動を行っています。

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、社会貢献をすることです。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。そして、研究力の向上は大学の足腰を支えるものです。現在、橋渡し研究の必要性が社会的に認知され、アカデミアにおけるシーズの発掘も推進されています。また、本学でも URA (University Research Administrator) の配置を含めた ARO (Academic Research Organization) の組織の拡充について議論が始まっています。しかしながら、革新的な新薬、治療技術の開発は、まずは基礎研究こそが第一です。抗体医薬品、分子標的医薬品、核酸医薬品、CAR-T 療法、mRNA ワクチンなど近年の革新的な治療法は、いずれも地道な基礎研究から生まれたものです。医学総合研究所は、今あらためて研究の重要性を念頭に活動していきたいと考えています。関係者各位の皆様方のご支援をお願い申し上げます。

医学総合研究所 教職員一覧

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

【共同利用研究部門】

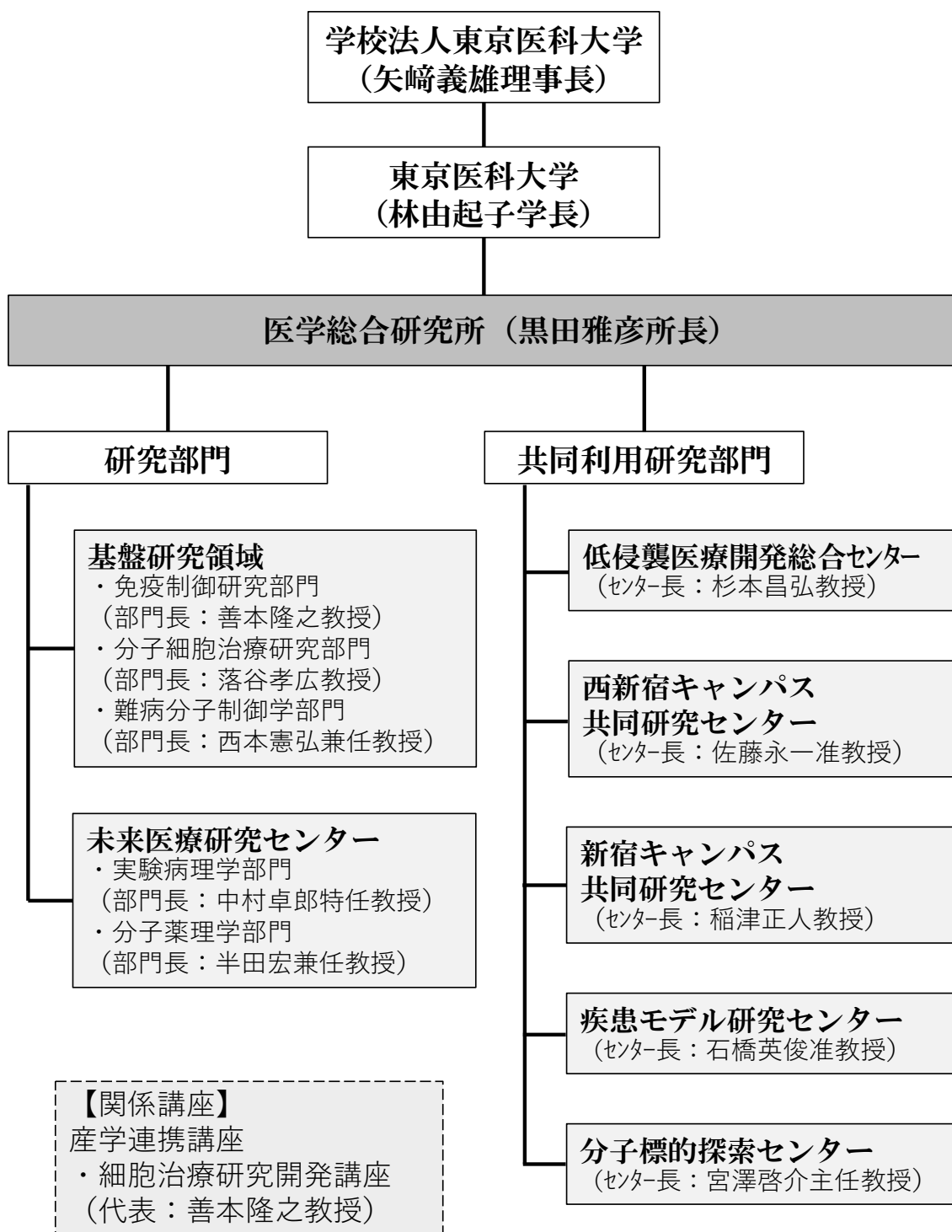
◆低侵襲医療開発総合センター	教授（センター長）	杉本 昌弘
◆西新宿キャンパス共同研究センター	准教授（センター長）	佐藤 永一
◆新宿キャンパス共同研究センター	教授（センター長） 兼任講師	稲津 正人 吉濱 勲
◆疾患モデル研究センター	准教授（センター長） 兼任講師 助教	石橋 英俊 須藤 カツ子 熊谷 勝義
◆分子標的探索センター	主任教授（センター長） 教授 准教授	宮澤 啓介 平本 正樹 高野 直治

【関連講座】

◆産学連携講座		
細胞治療研究開発講座	教授（代表） 講師	善本 隆之 溝口 出

※職名・所属部署等は2022年12月末日現在のものです。

医学総合研究所 組織図



年間行事

I. セミナー・シンポジウム

1) 医学総合研究所 研究発表会 Annual Meeting 2022

演題 1: 「数理モデルによるヘテロな細胞集団のふるまいの理解」

講師: 杉本 昌弘 (医学総合研究所 低侵襲医療総合開発センター 教授)

演題 2: 「再注目されるビタミン K2 の抗腫瘍効果 —高齢者 AML に対するベネトクラクスとの併用療法—」

講師: 宮澤 啓介 (医学総合研究所 分子標的探索センター 主任教授)

演題 3: 「新宿キャンパス共同研究センター利用実績報告」

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

演題 4: 「西新宿共同研究センター利用実績報告」

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

演題 5: 「(大学)疾患モデル研究センターの利用実績報告」

講師: 石橋 英俊 (医学総合研究所 疾患モデル研究センター 准教授)

演題 6: 「新規無針注射器を用いた DNA の皮内投与による抗腫瘍細胞性免疫の増強」

講師: 善本 隆之 (医学総合研究所 免疫制御研究部門 教授)

演題 7: 「細胞外小胞による診断と治療応用の新展開」

講師: 落谷 孝広 (医学総合研究所 分子細胞治療研究部門 教授)

演題 8: 「関節リウマチ患者由来 iPS 細胞の破骨細胞分化における IL-6 の役割の検討」

講師: 西本 憲弘 (医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授)

演題 9: 「骨軟部肉腫の発症・進展機構」

講師: 中村 卓郎

(医学総合研究所 未来医療研究センター[実験病理学部門] 特任教授)

演題 10: 「新規 CRBN モジュレーターの開発」

講師: 半田 宏

(医学総合研究所 未来医療研究センター[分子薬理学部門] 兼任教授)

日時: 2023 年 1 月 26 日 (木) 午後 4 時~午後 6 時

場所: Zoom 開催

Annual Meeting 2022 医学総合研究所 研究発表会

会場
Zoom開催

会期
2023年1月26日(木)
16:00-18:00

PROGRAM 司会・進行 所長 黒田 雅彦

開会挨拶：学長 林 由起子

1. 数理モデルによるヘテロな細胞集団のふるまいの理解
低侵襲医療開発総合センター・教授 杉本 昌弘
2. 再注目されるビタミンK2の抗腫瘍効果
—高齢者AMLに対するベネトクラクスとの併用療法—
分子標的探索センター・主任教授 宮澤 啓介
3. 新宿キャンパス共同研究センター利用実績報告
新宿キャンパス共同研究センター・助手 國場 寛子
4. 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
5. (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
6. 新規無針注射器を用いたDNAの皮内投与による抗腫瘍細胞性免疫の増強
免疫制御研究部門・教授 善本 隆之
7. 細胞外小胞による診断と治療応用の新展開
分子細胞治療研究部門・教授 落谷 孝広
8. 関節リウマチ患者由来iPS細胞の破骨細胞分化におけるIL-6の役割の検討
難病分子制御学部門・兼任教授 西本 憲弘
9. 骨軟部肉腫の発症・進展機構
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
10. 新規CRBNモジュレーターの開発
未来医療研究センター（半田研究チーム）・兼任教授 半田 宏

閉会挨拶：所長 黒田 雅彦

ご視聴をご希望されます方は下記までご連絡くださいませ。
お問い合わせ先：医学総合研究所 書記 山崎美月
Mail: imse-sec@tokyo-med.ac.jp

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

【研究スタッフ】

教授 (部門長)	善本 隆之	
講師	溝口 出	
特任助教	片平 泰弘	
兼任助教	長谷川英哲	
兼任助手	宮川 聡美	
大学院生	渡邊 有麻	(修士課程2年生)
大学院生	古阪 悠馬	(修士課程2年生)
大学院生	坂本 惠梨	(修士課程2年生)
卒業研究生	関根 碧水	(修士課程1年生)
卒業研究生	山岸 美宇	(東京薬科大学4年生)
卒業研究生	園田 寿希心	(東京薬科大学4年生)
客員教授	小山 義之	(小原病院研究所)
客員准教授	大脇 敏之	(PuREC 株式会社)
客員講師	伊藤 智子	(小原病院研究所)
客員講師	徐 明利	(昭和大学 藤が丘リハビリテーション病院)
客員講師	米戸 敏彦	(聖ヶ丘病院)
客員研究員	村上 史浩	(株式会社Cysay・ステムセル研究所)
客員研究員	井上 慎也	(株式会社Cysay)
客員研究員	穴水 弘光	(株式会社CD34-cell)

【研究概要】

サイトカインは、リンパ球やマクロファージ、樹状細胞などの免疫担当細胞のみならず間葉系幹細胞 (MSC) など多種多様な細胞から産生され、微量で強力な生理活性を示す蛋白質で、生体内で細胞間の情報伝達を担っている。それ故、サイトカインが治療の手段や標的になっている。2020年の世界で最も売れた医薬品のトップ 20 には、1位の TNF-a を始め、IL-12/IL-23 と IL-17 に対する抗体医薬が入っている。本研究室では、このようなサイトカインの Biology に関する基礎的研究のみならず、免疫、がん、再生医療への治療応用の検討を行っている (右図)。

<p>免疫</p> <ul style="list-style-type: none"> ★ 新規ヘテロダイマー p19/CD5L による GM-CSF 産生 Th 細胞分化増強による実験的自己免疫性脳脊髄炎発症促進 ★ EB13 の炎症誘導時の新しい蛋白質発現増強機構 ★ pDC による IL-35 と Treg を介した肝炎抑制 <p><small>Watanabe et al. Front Immunol. 2021 Hasegawa et al. Sci Report. 2021 Mizoguchi et al. J Clin Invest. 2020 Koda et al. J Clin Invest. 2019 Shindo et al. Science 2019</small></p>	<p>ヒト免疫反応の in vitro 培養系構築</p> <p>★ 感作性・アレルギー誘発性や免疫毒性を in vitro で評価する動物実験代替法の開発</p> <p><small>Sakamoto et al. Biology 2023 Katahira et al. J Dermatol Sci. 2022 Mizoguchi et al. ALTEX 2022 Mizoguchi et al. Front Immunol. 2017</small></p>
サイトカイン	
<p>がん</p> <p>IL-12, IL-23, IL-27, IL-35, IL-39</p> <ul style="list-style-type: none"> ★ IL-27 による M1 マクロファージ分化増強、M2・MDSC 分化阻害、CML 癌幹細胞の抗腫瘍効果 ★ 新規無針注入器による抗腫瘍ワクチン効果の増強 ★ 新規無針注入器による蛋白質抗原のアジュバントフリーのワクチン効果 <p><small>Furusaka et al. Cancer Sci. 2023 Inoue et al. Cancer Sci. 2022 Chiba et al. Cancer Res. 2018 Ohi et al. Oncoimmunology 2018</small></p>	<p>再生</p> <p>増殖因子・再生因子・組織修復因子</p> <ul style="list-style-type: none"> ★ 不死化した歯髄幹細胞の培養用上清を用いた褥瘡・神経炎・皮膚炎・腸炎などの治療効果：細胞フリー療法 ★ 骨髄由来間葉系幹細胞の腫瘍増殖抑制効果 ★ IL-27 による造血幹細胞からミエロイド系前駆細胞への分化増殖促進 <p><small>Katahira et al. Front Immunol. 2022 Chiba et al. Cell Mol Life Sci. 2018 Umemoto et al. EBIO J. 2017 Furusawa et al. PLoS Pathog. 2016</small></p>

【研究内容】

1. 免疫関連

IL-6/IL-12 サイトカインファミリーは、とてもユニークなサイトカイン自身が2つの異なるサブユニットからなるヘテロダイマーで、さらに、そのサブユニットが共有されているという特徴を有している。最近、我々は、IL-23 のサブユニットの1つ p19 が、CD4⁺T 細胞から分泌され脂肪代謝を調節し、病原性 Th17 分化に重要な転写 ROR α t の機能を抑制し病原性 Th17 への分化の抑制因子である CD5 antigen-like (CD5L) と会合し、新規のサイトカイン様のヘテロダイマーを形成することを見出した (Hasegawa et al. *Sci Rep.* 2021)。現在、さらに、CD5L の変異体を作製し会合部位を同定し、蛋白質の立体構造解析や、もう1つのレセプターの同定、他の産生細胞の解析などを行っている。

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

2. がん関連

今日、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対するワクチンとして、mRNA ワクチンの有効性が世界で実証されている。その投与方法は、有針注射器による筋肉注射であるが、最近、皮膚には常在性の樹状細胞 (DC) が多数存在し、皮内注射の方が、ワクチン誘導の効率が良いことや、さらに、有針注射器に比べ、無針注入器は、発現効率や安全性の面でメリットが大きいことが明らかになってきた。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)。そこで、マウスリンパ腫瘍 EL-4 細胞株に OVA を強制発現する EG.7-OVA 腫瘍を用いて、抗原特異的な抗腫瘍活性の誘導能力について検討を行った。その結果、PJI を用いて pOVA を皮内投与した後に EG.7-OVA 腫瘍を植えると、CD8⁺T 細胞依存的に抗腫瘍の予防効果を示し、腫瘍を植えてから PJI を用いて pOVA を皮内投与すると、腫瘍の増大が抑制され抗腫瘍の治療効果を示すことが明らかになった。その作用機序としては、PJI を用いた皮内投与により、流速の早い溶液の投与によりシェアストレス (ずり応力) が生じ、皮膚の常在性の樹状細胞への DNA の取り込みが増し、細胞性免疫が増強されたと考えている。さらに、この PJI を用いてアジュバントを加えずに蛋白質投与のみでも、抗原特異的細胞性免疫を増強することも見出し、アジュバントフリーのワクチン療法として、さらに、検討を続けている。

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

3. 再生関連

ヒト脱落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。まず、SHED-CM 中のサイトカインや増殖因子を抗体アレイを用いて定量し、エクソソーム中の miRNA についてもアレイを用いて網羅的に発現解析した。この不死化 SHED-CM には、プライマリー SHED に比べ、約 10~100 倍の各種サイトカインを安定的に産生していた。そこで、マウスの背部に皮膚虚血再灌流による潰瘍を形成させる急性期の褥瘡モデルを作製し、この培養上清の潰瘍形成の抑制効果やその作用機序について検討した。その結果、SHED-CM の皮内への頻回投与は、褥瘡の潰瘍形成に対して予防効果と治療効果を示すことがわかった (Katahira et al. *Front Immunol.* 2023)。その作用機序としては、SHED-CM による血管新生の促進と活性酸素種の産生抑制が関与し、それには、SHED-CM 中の HGF や VEGF が重要であることが、それらの抗体を用いた検討より明らかになった。

4. ヒト免疫反応の *in vitro* 細胞培養系構築関連

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 *in vitro* 試験代替法の開発が産業界のみならず社会的にも急務とされている。現在、いくつもの代替法が開発されているが、いずれも、単独では、従来の動物を用いる試験法を代替することは不可能とされている。これは、感作性の有害性発現経路 (AOP) の Key event 1~3 に相当する初期の機序を反映した方法であるため、生体内でのアレルギー

ギー発症により近い Key event 4 の T 細胞の活性化や分化誘導を指標にした方が、より確度は高いと考えられる。以前に、メラニン形成に重要なチロシナーゼの阻害剤、ロドデノール (RD) を美白成分として含む化粧品を使用している消費者の約 2% に白斑症を誘発することが明らかになり社会問題となった。その作用機序として、RD がブチロシナーゼにより酸化された RD-quinone がチロシナーゼなどのメラノサイトの蛋白質に結合し、ハプテンとして、メラノサイト特異的な細胞傷害性 T 細胞を誘導し、自己免疫性の白斑症を誘導したと考えられている。そこで、我々は、現在感作性評価の OECD のテストガイドラインにもなっている h-CLAT で用いられているヒト単球系細胞株 THP-1 とメラノサイトの共培養系 (h-CLATw/M) を構築すれば、RD のような白斑誘発能を *in vitro* の細胞共培養系で評価できる実験動物代替法になるのではと考えた (Katahira et al. *J Dermatol Sci.* 2022)。まず、メラノサイトとしてヒトメラノーマ腫瘍 SK-MEL-37 細胞をトランスウェル様のインサートの底に付けた Scaffold 内で培養し、そのプレートには THP-1 細胞を浮遊細胞系で培養し、メラノーマの上から RD を加え 24 時間後の THP-1 細胞での共刺激分子 CD86 の発現を FACS で調べた。そうすると、h-CLAT 系では、RD による CD86 発現誘導が殆ど見られなかったが、h-CLATw/M 系では、RD 濃度依存的に CD86 発現増強が見られた。他のチロシナーゼ阻害剤で白斑誘発が知られている物質と白斑誘発能がない物質を用いても、CD86 発現誘導で両者を識別できる結果が得られた。近年、自己免疫やアレルギー、炎症性疾患が増えている理由として、感染症の減少による衛生理論の他、防腐剤や抗生剤などの低分子の化学物質や薬剤による、ハプテンまたはプロハプテンとして、免疫寛容の破綻を誘導し、新たなネオ抗原として、これらの自己免疫様の疾病の誘発に関与している可能性が指摘されている (Sakamoto et al. *Biology* 2023)。それ故、事前にこれらの誘発性を評価できる実験動物代替法の開発は、産業界から強く望まれている。

【学術論文】

原著

1. Katahira Y, Sakamoto E, Watanabe A, Furusaka Y, Inoue S, Hasegawa H, Mizoguchi I, Yokota K*, Yamaji F*, Toyoda A*, Yoshimoto T. Upregulation of CD86 and IL-12 by rhododendrol in THP-1 cells cocultured with melanocytes through ROS and ATP. *J Dermatol Sci.* 2022 Dec;108(3):167-177. (IF=5.408)
2. Katahira Y, Murakami M, Inoue S, Miyakawa S, Sakamoto E, Furusaka Y, Watanabe A, Sekine A, Kuroda M, Hasegawa H, Mizoguchi I, Yoshimoto T. Protective effects of conditioned media of immortalized stem cells from human exfoliated deciduous teeth on pressure ulcer formation. *Front Immunol.* 2023 Jan 13;13:1010700. (IF=8.786)
3. Ito T, Yamaguchi S*, Soga D*, Ueda K*, Yoshimoto T, Koyama Y. Water-absorbing bioadhesive poly(acrylic acid)/polyvinylpyrrolidone complex sponge for hemostatic agents. *Bioengineering (Basel).* 2022 Dec 2;9(12):755. (IF=5.046)

4. Yoneto T, Hasumi K*, Fujii Y*, Takahashi N*, Seki N*, Yoshimoto T, Takeda Y*. A patient with stage IIIB advanced breast cancer who is still alive 24 years after surgery; a case report and remarks to the treatment strategies. *Transl Cancer Res.* 2022 Oct;11(10):3903-3911. (IF=0.496)
5. Inoue S, Mizoguchi I, Sonoda J, Sakamoto E, Katahira Y, Hasegawa H, Watanabe A, Furusaka Y, Xu M, Yoneto T, Sakaguchi N*, Terai K*, Yamashita K*, Yoshimoto T. Induction of potent antitumor immunity by intradermal DNA injection using a novel needle-free pyro-drive jet injector. *Cancer Sci.* 2023 Jan;114(1):34-47. (IF=6.518)
6. Ito T, Yamaguchi S*, Soga D*, Yoshimoto T, Koyama Y. Preparation of a bioadhesive poly(acrylic acid)/polyvinylpyrrolidone complex gel and its clinical effect on dental hemostasis. *Gels.* 2022 Jul 23;8(8):462. (IF=6.043)
7. Mizoguchi I, Katahira Y, Inoue S, Sakamoto E, Watanabe A, Furusaka Y, Irie A*, Senju S*, Nishimura Y*, Mizukami S*, Hirayama K*, Nakamura S*, Eto K*, Hasegawa H, and Yoshimoto T. A novel coculture system for assessing respiratory sensitizing potential by IL-4 in T cells. *ALTEX* 2022 Feb 24. (IF=6.250)
8. Ishihara S*, Sato T*, Fujikado N*, Yoshimoto T, Fukuda S*, Katagiri K*. Rap1 prevents colitogenic Th17 cell expansion and facilitates Treg cell differentiation and distal TCR signaling. *Commun. Biol.* 2022 Mar 4;5(1):206. (IF=6.548)
9. Nagahori K*, Qu N*, Kuramasu M*, Ogawa Y*, Kiyoshima D*, Suyama K*, Hayashi S*, Sakabe K*, Yoshimoto T, Itoh M. Changes in expression of specific mRNA transcripts after single- or re-irradiation in mouse testes. *Genes* 2022 13(1), 151. (IF=4.141)

総説

1. Sakamoto E, Katahira Y, Watanabe A, Furusaka Y, Sekine A, Yamagishi M, Sonoda J, Miyakawa S, Inoue S, Hasegawa H, Yo K*, Yamaji F*, Toyoda T*, Mizoguchi I, Yoshimoto T. Chemical- and drug-induced allergic, inflammatory, and autoimmune diseases via haptentation. *Biology (Basel).* 2023 Jan 12;12(1):123. (IF=5.168)

【学会および研究会発表】

国内学会

1. 善本隆之：間葉系幹細胞の培養上清を用いた細胞フリー療法の治療効果、医総研 Annual Meeting 2021 (2022. 1. 28) Web
2. 片平泰弘、長谷川英哲、井上慎也、古阪悠馬、坂本絵梨、渡邊有麻、関根碧水、宮川聡美、溝口 出、善本隆之：不死化したヒト脱落乳歯歯髓幹細胞 (SHED-CM) 培養上清の褥瘡モデルマウス皮膚潰瘍に対する治療効果、第 21 回日本再生医療学会総会 (2022. 3. 17-19) 横浜 Web ハイブリッド開催

3. 善本隆之、長谷川英哲、片平泰弘、井上慎也、古阪悠馬、坂本恵梨、渡邊有麻、宮川聡美、大脇敏之、溝口 出：不死化したヒト脱落乳歯歯髓幹細胞の培養上清投与による実験的自己免疫性神経炎の治療効果、第 21 回日本再生医療学会総会（2022. 3. 17-19）横浜
4. Hasegawa H, Sakamoto E, Katahira Y, Miyakawa S, Murakami F, Inoue S, Watanabe A, Furusaka Y, Sekine A, Owaki T, Mizoguchi I, Yoshimoto T. Protective effect of conditioned medium of immortalized stem cells from human exfoliated deciduous tooth on the peripheral neuropathy of experimental autoimmune neuritis. JSICR MNCB 2022 Joint Symposium（2022. 6. 9-10）東京
5. Mizoguchi I. A novel alternative method for evaluation of sensitizing potential by T cell. ICCA-LRI workshop（2022. 6. 20-21）横浜
6. 米戸敏彦、古阪悠馬、片平泰弘、宮川聡美、長谷川英哲、溝口出、善本隆之：骨髄由来間葉系幹細胞の腫瘍増殖の抑制効果とその作用機序、第 30 回乳癌基礎研究会（2022. 7. 16-17）伊香保
7. 小山 義之、伊藤 智子、善本 隆之、溝口 出：アデノウイルス由来の IFN 誘導因子「VA-RNA」を内包した細胞外小胞の調製とその抗腫瘍効果、遺伝子・デリバリー研究会 第 21 回シンポジウム（2022. 8. 25）東京
8. Furusaka Y, Katahira Y, Hasegawa H, Umezumi T, Mizoguchi I, Yoneto T, Yoshimoto T. Inhibitory effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on tumor growth and its possible molecular mechanism. 第 81 回日本癌学会学術総会（2022. 9. 20-10. 1）横浜
9. 小山 義之、伊藤 智子、杉浦 喜久弥、善本 隆之、溝口 出：アデノウイルス由来の小分子核酸「VA-RNA」を内包した細胞外小胞の IFN 誘導機能と抗腫瘍効果、第 9 回日本細胞外小胞学会学術集会（2022. 10. 24-25）東京
10. 古阪悠馬、溝口出、片平泰弘、宮川聡美、関根碧水、坂本恵梨、渡邊有麻、梅津知宏、善本隆之：骨髄間葉系幹細胞の培養上清によるインスリン様成長因子結合蛋白質-4 を介した抗腫瘍効果、第 190 回東京医科大学医学会総会（2022. 11. 5）Web
11. 坂本恵梨、宮川聡美、古阪悠馬、渡邊有麻、関根碧水、片平泰弘、溝口出、善本隆之：不死化ヒト脱落乳歯歯髓幹細胞の培養上清投与による実験的自己免疫性神経炎の治療効果、第 190 回東京医科大学医学会総会（2022. 11. 5）Web
12. 片平泰弘、坂本恵梨、古阪悠馬、渡邊有麻、関根碧水、山岸美宇、園田寿希心、長谷川英哲、溝口 出、善本隆之：化粧品美白成分ロドデノールはメラノサイトでの活性酸素と細胞外 ATP の産生を介し樹状細胞での共刺激分子 CD86 発現を増強、第 35 回日本動物実験代替法学会（2022. 11. 17-19）静岡
13. Sakamoto E, Hasegawa H, Katahira Y, Miyakawa S, Watanabe A, Mizoguchi I, Yoshimoto T. Conditioned medium of immortalized stem cells from human exfoliated deciduous tooth exhibit protective effect on the peripheral neuropathy of experimental autoimmune neuritis. 第 51 回日本免疫学会総会・学術集会（2022. 12. 7-9）熊本

【特許申請】

1. 発明の名称：褥瘡の予防剤及び/又は治療剤
発明者：善本隆之、片平泰弘、山下靖弘
出願人：株式会社 Cysay、学校法人 東京医科大学
出願日：2022年5月19日
国際出願番号：PCT/JP2022/20880
2. 発明の名称：不死化間葉系幹細胞の上清を含む末梢神経障害治療用医薬組成物、及びその組成物を有効成分とする医薬製剤
発明者：善本隆之、長谷川英哲
出願人：株式会社 Cysay、学校法人 東京医科大学
出願日：2022年3月1日
出願番号：特願 2022-031332

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 令和4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
2. 令和4年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：善本隆之 (分担)
研究課題：Oncofertility 視点に基づく若年癌患者の性腺機能不全の漢方治療法の確立 (事業番号：19K07876) (研究代表者：曲 寧)
当該年度研究補助金：100,000 円
3. 令和4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
4. 令和4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：不死化したヒト乳歯歯髄幹細胞の培養上清の基礎的解析と褥瘡マウスモデルの治療効果 (事業番号：21K09779) (研究代表者：村上史浩)
当該年度研究補助金：100,000 円
5. 令和4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：ヒト樹状細胞前駆細胞株と T 細胞クローンを用いた新規アレルギー感作性評価法の開発（事業番号：21K12256）（研究代表者：溝口 出）
当該年度研究補助金：100,000 円
6. 令和 4 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：ヒト歯髄幹細胞培養上清による炎症性腸疾患の腸管上皮機能も修復する新規治療法の開発（事業番号：22K08018）（研究代表者：大脇敏之）
当該年度研究補助金：100,000 円
7. 令和 4 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
8. 令和 4 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
9. 令和 4 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作性評価法の開発（事業番号：21K12256）（研究代表者：溝口 出）
当該年度研究補助金：1,000,000 円
10. 令和 4 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
11. 令和 4 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
12. 令和 4 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

13. 令和4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：550,000 円
14. 令和4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
15. 令和4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：不死化したヒト乳歯歯髄幹細胞の培養上清の基礎的解析と褥瘡マウスモデルの治療効果 (事業番号：21K09779) (研究代表者：村上史浩)
当該年度研究補助金：1,000,000 円
16. 令和4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
17. 令和4年度文部科学省科研費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：大脇敏之 (代表)
研究課題：ヒト歯髄幹細胞培養上清による炎症性腸疾患の腸管上皮機能も修復する新規治療法の開発 (事業番号：22K08018) (研究代表者：大脇敏之)
当該年度研究補助金：1,000,000 円
18. KINTARO Cells Power 産学連携講座
獲得者名：善本隆之 (代表)
研究課題：細胞治療研究開発講座 (研究代表者：善本隆之)
当該年度研究補助金：2,520,000 円
19. 株式会社 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
20. 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

21. ポーラ化成工業 共同研究
獲得者名：善本隆之（代表）
研究課題：白斑物質の免疫応答性評価が可能な三次元培養皮膚モデル構築及び評価法開発に関する研究（研究代表者：善本隆之）
当該年度研究補助金：6,600,000 円
22. 株式会社ダイセル 共同研究
獲得者名：善本隆之（代表）
研究課題：新規投与デバイスの免疫誘導特性の解明（研究代表者：善本隆之）
当該年度研究補助金：2,750,000 円
23. 有限会社河内菌本舗 共同研究
獲得者名：善本隆之（代表）
研究課題：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：3,000,000 円
24. 株式会社 CD34-cell 共同研究
獲得者名：善本隆之（代表）
研究課題：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：1,000,000 円
25. 一般財団法人 世界健康長寿学会 共同研究
獲得者名：善本隆之（代表）
研究課題：幹細胞培養上清およびエクソソームによる治療応用を目指した研究（研究代表者：善本隆之）
当該年度研究補助金：4,000,000 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（研究代表者：善本隆之）
当該年度研究補助金：500,000 円

【学生教育】

1. 善本隆之：東京医科大学・大学院医学研究科・修士課程1年、医学特論I（総論）講義「免疫学の進歩—免疫学の進歩と免疫学的疾患治療法の進歩の解説」（2022.5.9）
2. 善本隆之：東京医科大学・大学院医学研究科・修士課程1年、分子病態学特論講義「分子病態概論」（2022.4.5）
「感染症の分子病態」（2022.4.19）
「アレルギー性疾患の分子病態」（2022.5.24）

【学術関連広報活動およびその他】

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

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

【研究スタッフ】

兼任教授 西本 憲弘
兼任講師 村上 美帆

【研究概要】

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

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

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

臨床研究では、「関節リウマチの「ドラッグホリデー」と関節破壊「ゼロ」を目指す治療法の確立に関する研究」、「生物学的製剤治療で効果不十分時のイグランチモド追加併用効果の検討 (CHASE 試験)」を、多施設共同研究として行い、着実に成果を挙げてきました。

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

【研究内容】

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

関節リウマチの主病巣は骨髄であることが示唆されており、免疫細胞の初期の増殖・分化の異常が病態形成に関与する可能性があります。従って、根治療法に結びつけるには、骨髄での初期分化異常の有無を明らかにせねばなりません。私達は特に単球系細胞に着目しました。単球系細胞は、免疫システムの調節のみならず骨代謝にも関わっており、その分化異常の有無を知ることは、関節リウマチの病因解明にとってきわめて重要です。この目的を達成するために、ヒト人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cells、iPS 細胞) の技術を応用しました。京都大学 iPS 細胞研究所の中畑龍俊先生、斎藤 潤先生らとの共同研究で、関節リウマチ患者から iPS 細胞を樹立し、*in vitro* で造血幹細胞、さらには単球、そして破骨細胞への分化を誘導することに成功しました。この系を用いて、関節リウマチの骨髄細胞の分化と機能の異常がどの段階で生じるかを検討したところ、単球系細胞への初期分化の過程で、CD14⁺CD15⁺ダブルポジティブ細胞が出現すること、さらに、この特殊な細胞は健康人に比べて関節リウマチ患者由来の iPS 細胞から多く分化されることを見出しました。現在、これらの異常がどのような遺伝的背景に由来するかを検討中です。また、iPS 細胞を用いて破骨細胞への分化実験系を樹立しており、現在、遺伝的な要因の関与について解析中です。また、iPS 細胞から破骨細胞への分化過程における IL-6 の役割について研究を行っています。

2. DNA マイクロアレイを用いた免疫難病の病態解析と診断法の確立

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

これまでの研究で全身性エリテマトーデスにおいて、DNA 修復酵素の機能低下が病態に関与していることを明らかにしました。また、全身発症型若年性特発性関節炎の患者ではミトコンドリアの機能が低下していることを明らかにしました。さらに、関節リウマチ患者の骨髄において、免疫機能の異常な活性化が生じていることを明らかにするとともに、骨髄細胞の単球系細胞への分化に異常があることを見出しました。

現在、前述の RA 患者由来の iPS 細胞の分化に伴う遺伝子発現を DNA マイクロアレイを用いて解析を進めております。

3. 臨床研究

i. 関節リウマチの「ドラッグホリデー」と関節破壊「ゼロ」を目指す治療法の確立に関する研究

関節リウマチ患者に生物学的製剤等を使用し、臨床的寛解が得られたならば、治療継続により長期間の構造的寛解、機能的寛解が維持できることが明らかになっています。しかし、生物学的製剤の長期安全性は未確立であり、医療費負担の増大も大きな課題です。疾患を再燃させることなく生物学的製剤を減量・中止できればこれらの問題の多くは解決します。私達は、IL-6を標的とする生物学的製剤トシリズマブ

(TCZ) 治療により、血中 MMP-3 の正常化かつ IL-6 < 12.9 pg/mL を達成した患者は、TCZ を中止しても約 40% が少なくとも 1 年間再燃しないことを、臨床試験として実施した DREAM 研究で証明しました (Mod Rheumatol 2014 24:17)。産業医科大学の田中良哉班長が推進する「関節リウマチ患者の「ドラッグホリデー」を目指す治療ガイドラインの確立と検証 (FREE-J 試験)」研究グループの一員として実臨床における薬剤減量方法の検討を行いました。(Mod Rheumatol 2022.61:4273)

4. 乾癬性関節炎におけるリンパ球機能とサイトカインプロファイルの解析

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

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

【学術論文】

原著

1. Yoshiya Tanaka *, Ayako Yamaguchi*, Toshiaki Miyamoto*, Kazuhide Tanimura*, Hideyuki Iwai*, Yuko Kaneko*, Tsutomu Takeuchi*, Koichi Amano*, Naoki Iwamoto*, Atsushi Kawakami*, Miho Murakami, Norihiro Nishimoto, Tatsuya Atsumi *, Takayuki Sumida*, Koichiro Ohmura*, Tsuneyo Mimori*, Hisashi Yamanaka*, Keishi Fujio*, Yoshihisa Fujino*, Kazuyoshi Saito*, Kazuhisa Nakano*, Shintaro Hirata*, Shingo Nakayamada*. Selection of treatment regimens based on shared decision-making in patients with rheumatoid arthritis on

remission in the FREE-J study. Rheumatology (Oxford). 2022 Nov 2;61(11):4273-4285. doi: 10.1093/rheumatology/keac075.

【学術刊行物】

1. 西本憲弘. 病歴聴取, 身体診察の基本. 日本臨床. 日本臨床社. 2022-8(4):133-139.
2. 西本憲弘. Tocilizumab (TCZ) が効果的であったケース. 関節リウマチ治療 実践バイブル改訂第2版. 株式会社南江堂. 2022-5:290-293.

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 奨学寄附金 (中外製薬株式会社)
獲得者: 西本憲弘
研究課題: 関節リウマチ患者由来 iPS 細胞からマクロファージへの分化異常に関する基礎的研究
当該年度研究補助金: 1,000,000円
2. 奨学寄附金 (エーザイ株式会社)
獲得者: 西本憲弘
研究課題: 関節リウマチ患者由来ヒト人工多能性幹細胞から破骨細胞への分化異常の解明
当該年度研究補助金: 500,000円
3. 東京医科大学科研費フォローアップ助成金
獲得者: 村上美帆
当該年度研究補助金: 300,000円

【セミナー】

1. Lilly PsA Web Conference
演題: 脊椎関節炎の最新診療
座長: 西本憲弘 (医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授)
日時: 2022年1月12日
場所: WEB 配信
2. 第51回大阪リウマチカンファレンス
演題: 痛みの原因は脳なのか? 2つの慢性痛 AMED 研究から言えること
座長: 西本憲弘 (医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授)
日時: 2022年1月22日
場所: TKP ガーデンシティ大阪梅田
3. 第15回市民公開講座
演題: 生物学的製剤
演者: 西本憲弘 (医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授)

日時：2022年2月19日

場所：WEB配信

4. 第2回 Treat to Thrive in Osaka -Phase 2- リウマチ発症前の生活を目指して
演題：倦怠感・疲労はなぜ起こるのか？/関節リウマチの倦怠感・疲労の原因を考える
演者：西本憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2022年3月27日
場所：帝国ホテル大阪
5. 膠原病に伴う間質性肺疾患を考える会
演題：膠原病に伴う間質性肺炎疾患診療の課題
座長：西本憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2022年5月25日
場所：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 大阪事業所
6. RA Web Seminar リウマチ患者さまに妊娠・出産を諦めてほしくない～リウマチ科、産科で共に考える～
演題：妊娠・出産を希望されるリウマチ患者さんに寄り添う
演者：西本憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2022年6月15日
場所：WEB配信
7. 第27回愛媛リウマチのケア研究会
演題：SpAの鑑別診断と適切な治療ターゲット
演者：西本憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2022年6月18日
場所：愛知県民文化会館
8. 実地医家におけるJAK阻害薬を語る会
演題：①費用対効果を考慮したRA薬物療法～フィルゴチニブの有用性～②私が考えるJAK阻害薬の違い③JAK阻害薬の使い方を考える～ジセラカの特徴を踏まえて～
座長：西本憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2022年6月25日
場所：WEB配信
9. 第26回京大RA症例検討会 リウマチ性疾患におけるIL-6阻害療法
演題：リウマチ性疾患におけるIL-6阻害療法
演者：西本憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）
日時：2022年7月2日
場所：姫路キャッスルグランヴィリオホテル
10. Bio&JAK 徹底討論会
演題：患者さんをDifficult-to-treat RAにしないために～バリシチニブの有効性と安全性の最新情報～

座長：西本憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）

日時：2022年7月13日

場所：インターコンチネンタルホテル大阪

11. 第53回大阪リウマチカンファレンス

演題：関節リウマチから広がる次世代の遠隔医療（XR/AIの活用）

座長：西本憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）

日時：2022年8月6日

場所：TKPガーデンシティ大阪梅田

12. 日本脊椎関節炎学会第32回学術集会

演題：Domainに応じた乾癬性関節炎の治療最適化 ～PsAにおけるJAK阻害剤の役割とは～

座長：西本憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）

日時：2022年9月11日

場所：がごしま県民交流センター

13. 第10回自己免疫とIL-6研究会

演題：自己免疫疾患における移行期医療の現状と課題

座長：西本憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）

日時：2022年10月1日

場所：グランドプリンスホテル新高輪

14. 第19回日本リウマチ実地医会

演題：関節リウマチと手

座長：西本憲弘（医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授）

日時：2022年10月9日

場所：アートホテル弘前シティ

【学術関連広報活動およびその他】

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

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

【研究スタッフ】

教授（部門長）	落谷 孝広
講師（特任）	吉岡 祐亮
助教（特任）	木暮 暁子
助教（特任）	井上 文子
助教（特任）	Marta Prieto Vila
助教（特任）	山元 智史
兼任助教	安部 麻紀
兼任助教	栗山 直也
兼任助教	田村 貴明
兼任助教	岡村 昭彦
兼任助教	今村 朋美
兼任助手	織田 由香
兼任助手	永本 紗也佳
客員研究員	津山 慶之（日本学術振興会特別研究員）
客員研究員	伊藤 千尋
客員研究員	大塚 蔵嵩
客員研究員	正田 彩
客員研究員	松崎 潤太郎
客員研究員	村中 麻生
客員研究員	成田 道子
客員研究員	宮戸 みつる
客員研究員	松田 昭生
客員研究員	中川 史子
客員研究員	河原田 剛
客員研究員	田代 絢亮
客員研究員	榊原 佳
客員研究員	矢嶋 祐也
客員研究員	目崎 美紀
客員研究員	山田 耕太郎
客員研究員	飯田 修平
客員研究員	阿部 英明
客員研究員	西田 奈央

客員研究員	佐藤 亜沙美
客員研究員	松山 基輝
客員研究員	宗 暁輝
客員研究員	池田 凡子
客員研究員	坂本 唯真
書記	山口 照子
書記	野村 直美

【研究概要】

分子細胞治療研究部門は、がんを始めとした様々な疾患の新しい診断法や治療法の確立を目的とした基礎研究の推進を行なっています。複雑かつ多様性に満ちているがん細胞の特性を理解するためには、多方面からのアプローチが必要不可欠であり、そのための日々の技術革新と想像豊かな研究の発想に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、卵巣癌、前立腺がんなどで同定してきた。本年は、口腔がん細胞は細胞外に分泌する小胞を介して正常血管のバリア機能を低下させることでがん浸潤に関わることや、多発性骨髄腫の薬剤耐性の伝播にも関与することを明らかにした。さらに、骨髄異形成症候群 (MDS) 由来の細胞外小胞エクソソームによる骨髄微小環境を介した造血不全の新規メカニズムを解明した。今年の研究成果では、MDS 細胞が分泌するエクソソームに内包される miRNA 群が細胞骨髄微小環境中の間葉系幹細胞 (MSC)

の骨芽細胞系列への分化を抑制し、正常造血に対するニッチ機能を破壊させ、造血不全を引き起こす新しいメカニズムを明らかにした。

2. エクソソームを利用したリキッドバイオプシーの開発

血中をはじめとするあらゆる体液中にエクソソームは存在しているが、がん細胞が分泌したエクソソームだけを捉えることで、新しいがん診断が可能である。これまでに血中に存在する膵臓がん細胞由来のエクソソーム診断法を東京医大発ベンチャー企業とともに上市を果たしたが、その解析内容を論文にまとめて報告した。さらに今年、CD147 というエクソソーム表面分子に注目し、特に消化器系のがんでの診断能力を検証できたことから、検査サービスとして確立した。また前立腺がんの早期発見や骨転移のリキッドバイオプシーとなるエクソソーム表面分子を特定し、その臨床性能を検証する試験研究を開始した。また、末梢動脈疾患（PAD）における、動脈硬化性変化の『重症度の客観化』と予後を規定する『硬化病変の重複性』を反映するバイオマーカーの開発を目的とする。重症虚血肢（PAD の最重症例）の病態に関連して有意に変動する exosomal miRNA の同定を行った。さらに、PAD において高率に合併する動脈疾患の有無を判別する exosomal miRNA の解析も行い、動脈硬化症の重症度の把握の一助になりうるマーカーを創出した。その結果、重症下肢虚血と健常者や中等症以下の症例を判別する AUC は 0.86(0.69~0.96)となった。また、冠動脈疾患、脳血管疾患も同様に判別式を作成、5-fold cross validation を行った。疾患の有無を判別する AUC は冠動脈疾患で 0.84(0.75~0.92)、脳血管疾患で 0.86(0.72~0.93)であった。以上より、重症化予測マーカーのみでなく、他臓器に及ぶ動脈硬化性疾患を予測できる可能性が示唆された。

3. エクソソームと臓器移植の関係

全身の臓器に由来する EVs が蛍光ラベルされた遺伝子改変ラット（Tg ラット）を本研究室は樹立した。この遺伝子改変ラットを用いて、肺移植の成否の判定に、血液中に流れ出るドナー組織由来のエクソソームを検出するという新しい方法を開発し、移植のモニタリングを可能にするリキッドバイオプシーの概念を樹立した。さらに、肺移植の数時間後には、移植ドナー由来の肺組織から細胞外小胞（EVs）が分泌され、胸膜腔を介して縦隔リンパ節へ輸送されます。そのリンパ節内では、抗原提示細胞（APC）と共存し、T細胞を活性化します。これが急性拒絶の要因となることを証明した。これらの一連の研究成果は、エクソソーム研究が移植医療にも様々な形で貢献する可能性を実証したもので、米国の移植学会でも大きな話題となっている。

4. リプログラミング技術による肝臓再生

低分子化合物による肝臓や膵臓などの成熟細胞を、前駆細胞に戻し、再生医療や臓器再生のメカニズム解明に応用することを目的としている。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。さらに、この前駆細胞のエクソソームの non-coding RNA の解析から、肝臓疾患を対象とした細胞治療、エクソソーム治療に有効であることの分子メカニズムも実証した。すでに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 NASH モデルなどを用いて、その治療有効性を実証する研究に進んでいる。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、細胞治療への臨床研究に向けた体制構築も順調に進んでいる。

【著書】

1. 吉岡祐亮、落谷孝広：第 7 章エクソソーム創薬、次世代医薬とバイオ医療 (p203-207)、東京化学同人、2022 年 3 月 31 日
2. 吉岡祐亮、落谷孝広：膵癌の早期発見を目指したバイオマーカー開発。肝胆膵 84(2)159-165,2022 年
3. 及川千尋*、松崎潤太郎、加藤健*、落谷孝広：がんの診断・治療に向けた血中循環 miRNA,エクソソーム研究の最前線。実験医学 40(10)37-43,2022 年 6 月 15 日
4. 落谷孝広：がんになる前に見つけて早く治す、新しいがん診断の最前線。Letterzine,vol4 7-8,2022 年 7 月 20 日
5. 竹下文隆*、落谷孝広：エクソソームによる核酸医薬デリバリー。核酸医薬の創製と応用展開<普及版>185-191,2022 年 8 月 10 日
6. 落谷孝広：エクソソーム研究 最新動向・注目分野・今後の展望。フナコシニュース No.757 4-6,2022 年 10 月 15 日
7. 落谷孝広：乳がん検診におけるリキッドバイオプシーの展望。Rad Fan 20(12)55-57,2022 年 10 月 31 日

【学術論文】

原著

1. Suzuki K*, Yokoi A*, Yoshida K,* Kato T*, Ochiya T, Yamamoto Y*, Kajiyama H*. Preoperative serum microRNAs as potential prognostic biomarkers in ovarian clear cell carcinoma. J Gynecol Oncol. 2022 Dec 23.2. (IF=4.756)
2. Miura T*, Mitsunaga S*, Matsuzaki J, Takizawa S*, Kato K*, Ochiai A*, Ochiya T. Serum microRNAs as new criteria for referral to early palliative care services in treatment-naïve advanced cancer patients. Oncotarget. 2022 Dec 17;13:1341-1349. (IF=なし)
3. Suzuki K*, Yamaguchi T*, Kohda M*, Tanaka M*, Takemura H*, Wakita M,* Tabe Y*, Kato S*, Nasu M*, Hashimoto T*, Mine S*, Serizawa N*, Tomishima K,* Nagahara A*, Matsuda T*, Yamaji T*, Tsugane S*, Saito Y*, Daiko H*, Yoshikawa T*, Kato K*, Okusaka T*, Ochiya T, Yamamoto Y*, Yotsui S*, Yamamoto T, Yamasaki T*, Miyata H*, Yasui M*,

- Omori T*, Ohkawa K*, Ikezawa K*, Nakabori T*, Sugimoto N*, Kudo T*, Yoshida K*, Ohue M*, Nishizawa T*. Establishment of preanalytical conditions for microRNA profile analysis of clinical plasma samples. *PLoS One*. 2022 Dec 14;17(12):e0278927. (IF=3.752)
4. Murakami S*, Soyama A*, Miyamoto D*, Hara T*, Matsuguma K*, Imamura H*, Matsushima H*, Tanaka T*, Maruya Y*, Adachi T*, Miuma S*, Hidaka M*, Kanetaka K*, Ochiya T, Eguchi S*. Transplantation of chemically-induced liver progenitor cells ameliorates hepatic fibrosis in mice with diet-induced nonalcoholic steatohepatitis. *Regen Ther*. 2022 Nov 25;21:574-583. (IF=3.651)
 5. Takamori H*, Urabe F*, Matsuzaki J, Kimura S*, Sasaki H*, Kimura T*, Inaba K*, Nakamura E*, Matsui Y*, Fujimoto H*, Ochiya T. Circulating microRNA profiling for prediction of oncological outcomes in prostate cancer patients following radical prostatectomy. *Prostate*. 2022 Dec;82(16):1537-1546. (IF=4.012)
 6. Tsuchiya A*, Terai S*, Horiguchi I*, Homma Y*, Saito A*, Nakamura N*, Sato Y,* Ochiya T, Kino-Oka M*; Working Group of Attitudes for Preparation and Treatment of Exosomes of Japanese Society of Regenerative Medicine. Basic points to consider regarding the preparation of extracellular vesicles and their clinical applications in Japan. *Regen Ther*. 2022 May 19;21:19-24. (IF=3.651)
 7. Zhang Y*, Goto Y*, Yagishita S*, Shinno Y*, Mizuno K*, Watanabe N*, Yamamoto Y*, Ota NC, Ochiya T, Fujita Y*. Machine learning-based exceptional response prediction of nivolumab monotherapy with circulating microRNAs in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2022 Nov;173:107-115. (IF=6.081)
 8. Hattori K*, Goda Y*, Yamashita M*, Yoshioka Y, Kojima R*, Ota S*. Droplet Array- Based Platform for Parallel Optical Analysis of Dynamic Extracellular Vesicle Secretion from Single Cells. *Anal Chem*. 2022 Aug 16;94(32):11209-11215. (IF=8.008)
 9. Yoshioka Y, Shimomura M*, Saito K*, Ishii H*, Doki Y*, Eguchi H*, Nakatsura T*, Itoi T*, Kuroda M, Mori M*, Ochiya T. Circulating cancer-associated extracellular vesicles as early detection and recurrence biomarkers for pancreatic cancer. *Cancer Sci*. 2022 Oct;113(10):3498-3509. (IF=6.518)
 10. Urabe F*, Matsuzaki J, Takeshita F*, Kishida T*, Ochiya T, Hirai K*. Independent verification of circulating miRNA as diagnostic biomarkers for urothelial carcinoma. *Cancer Sci*. 2022 Oct;113(10):3510-3517. (IF=6.518)
 11. Takatani R*, Yoshioka Y, Takahashi T*, Watanabe M*, Hisada A*, Yamamoto M*, Sakurai K*, Takatani T*, Shimojo N*, Hamada H*, Ochiya T, Mori C*. Investigation of umbilical cord serum miRNAs associated with childhood obesity: A pilot study from a birth cohort study. *J Diabetes Investig*. 2022 Oct;13(10):1740-1744. (IF=3.902)
 12. Tokura M*, Nakayama J*, Prieto-Vila M, Shiino S*, Yoshida M*, Yamamoto T, Watanabe N*, Takayama S*, Suzuki Y*, Okamoto K*, Ochiya T, Kohno T*, Yatabe Y*, Suto A*,

- Yamamoto Y*. Single-Cell Transcriptome Profiling Reveals Intratumoral Heterogeneity and Molecular Features of Ductal Carcinoma In Situ. *Cancer Res.* 2022 Sep 16;82(18):3236-3248. (IF=13.312)
13. Kobayashi M*, Fujiwara K*, Takahashi K*, Yoshioka Y, Ochiya T, Podyma-Inoue KA, Watabe T. Transforming growth factor- β -induced secretion of extracellular vesicles from oral cancer cells evokes endothelial barrier instability via endothelial-mesenchymal transition. *Inflamm Regen.* 2022 Sep 4;42(1):38. (IF=10.426)
 14. Lischnig A*, Bergqvist M*, Ochiya T, Lässer C*. Quantitative Proteomics Identifies Proteins Enriched in Large and Small Extracellular Vesicles. *Mol Cell Proteomics.* 2022 Sep;21(9):100273. (IF=7.381)
 15. Urabe F*, Matsuzaki J, Ito K*, Takamori H*, Tsuzuki S*, Miki J*, Kimura T*, Egawa S*, Nakamura E*, Matsui Y*, Fujimoto H*, Yamamoto Y*, Ochiya T. Serum microRNA as liquid biopsy biomarker for the prediction of oncological outcomes in patients with bladder cancer. *Int J Urol.* 2022 Sep;29(9):968-976. (IF=2.896)
 16. Prieto-Vila M, Usuba W*, Yoshioka Y, Takeshita F*, Yoshiike M*, Sasaki H*, Yamamoto Y*, Ochiya T. High-grade bladder cancer cells secrete extracellular vesicles containing miRNA-146a-5p and promotes angiogenesis. *Journal of Extracellular Biology.* 2022 August 1(8): 47. (IF=7.5)
 17. Habbertheuer A*, Chatterjee S*, Sada Japp A*, Ram C*, Korutla L*, Ochiya T, Li W*, Terada Y*, Takahashi T*, Nava RG*, Puri V*, Kreisel D*, Vallabhajosyula P*. Donor extracellular vesicle trafficking via the pleural space represents a novel pathway for allorecognition after lung transplantation. *Am J Transplant.* 2022 Jul;22(7):1909-1918. (IF=9.369)
 18. Miyoshi T*, Hidaka M*, Miyamoto D*, Sakai Y*, Murakami S*, Huang Y*, Hara T*, Soyama A*, Kanetaka K*, Ochiya T, Eguchi S*. Successful induction of human chemically induced liver progenitors with small molecules from damaged liver. *J Gastroenterol.* 2022 Jun;57(6):441-452. (IF=6.772)
 19. Suzuki K*, Igata H*, Abe M*, Yamamoto Y*; small RNA based cancer classification project. Multiple cancer type classification by small RNA expression profiles with plasma samples from multiple facilities. *Cancer Sci.* 2022 Jun;113(6):2144-2166. (IF=6.518)
 20. Hayashi Y*, Kawabata KC*, Tanaka Y*, Uehara Y*, Mabuchi Y*, Murakami K*, Nishiyama A*, Kiryu S*, Yoshioka Y, Ota Y*, Sugiyama T*, Mikami K*, Tamura M*, Fukushima T*, Asada S*, Takeda R*, Kunisaki Y*, Fukuyama T*, Yokoyama K*, Uchida T*, Hagihara M*, Ohno N*, Usuki K*, Tojo A*, Katayama Y*, Goyama S*, Arai F*, Tamura T*, Nagasawa T*, Ochiya T, Inoue D*, Kitamura T*. MDS cells impair osteolineage differentiation of MSCs via extracellular vesicles to suppress normal hematopoiesis. *Cell Rep.* 2022 May 10;39(6):110805. (IF=9.995)
 21. Yamamoto T, Nakayama J*, Yamamoto Y*, Kuroda M, Hattori Y*, Ochiya T.

- SORT1/LAMP2-mediated extracellular vesicle secretion and cell adhesion are linked to lenalidomide resistance in multiple myeloma. *Blood Adv.* 2022 Apr 26;6(8):2480-2495. (IF=7.642)
22. Ohno SI*, Oikawa K*, Tsurui T*, Harada Y*, Ono K*, Tateishi M*, Mirza A*, Takanashi M*, Kanekura K*, Nagase K*, Shimada Y*, Kudo Y*, Ikeda N*, Ochiya T, Wang X, Kuroda M. Nuclear microRNAs release paused Pol II via the DDX21-CDK9 complex. *Cell Rep.* 2022 Apr 12;39(2):110673. (IF=9.995)
 23. Saeki C*, Matsuzaki J, Kuroda M, Fujita K*, Ichikawa M*, Takizawa S*, Takano K*, Oikawa T*, Nakanuma Y*, Saruta M*, Ochiya T, Tsubota A*. Identification of circulating microRNAs as potential biomarkers for hepatic necroinflammation in patients with autoimmune hepatitis. *BMJ Open Gastroenterol.* 2022 Apr;9(1):e000879. (IF=3.051)
 24. Habertheuer A*, Ram C*, Schmierer M*, Chatterjee S*, Hu R*, Freas A*, Zielinski P*, Rogers W*, Silvestro EM*, McGrane M*, Moore JS*, Korutla L*, Siddiqui S*, Xin Y*, Rizi R*, Qin Tao J*, Kreisel D*, Naji A*, Ochiya T, Vallabhajosyula P. Circulating Donor Lung-specific Exosome Profiles Enable Noninvasive Monitoring of Acute Rejection in a Rodent Orthotopic Lung Transplantation Model. *Transplantation.* 2022 Apr 1;106(4):754-766. (IF=5.385)
 25. Uenaka M*, Yamashita E*, Kikuta J*, Morimoto A*, Ao T*, Mizuno H*, Furuya M*, Hasegawa T*, Tsukazaki H*, Sudo T*, Nishikawa K*, Okuzaki D*, Motooka D*, Kosaka N*, Sugihara F*, Boettger T*, Braun T*, Ochiya T, Ishii M*. Osteoblast-derived vesicles induce a switch from bone-formation to bone-resorption in vivo. *Nat Commun.* 2022 Feb 24;13(1):1066. (IF=17.694)
 26. Izutsu R*, Osaki M*, Nemoto H*, Jingu M*, Sasaki R*, Yoshioka Y, Ochiya T, Okada F*. AMIGO2 contained in cancer cell-derived extracellular vesicles enhances the adhesion of liver endothelial cells to cancer cells. *Sci Rep.* 2022 Jan 17;12(1):792. (IF=4.379)
 27. Takizawa S*, Matsuzaki J, Ochiya T. Circulating microRNAs: Challenges with their use as liquid biopsy biomarkers. *Cancer Biomark.* 2022;35(1):1-9. (IF=3.828)
 28. Matsui T*, Hamada-Tsutsumi S*, Naito Y*, Nojima M*, Iio E*, Tamori A*, Kubo S*, Ide T*, Kondo Y*, Eguchi Y*, Komori A*, Morine Y*, Shimada M*, Utsunomiya T*, Shirabe K*, Kimura K*, Hiasa Y*, Chuaypen N*, Tangkijvanich P*, Naiki-Ito A*, Takahashi S*, Ochiya T, Tanaka Y*. Identification of microRNA-96-5p as a postoperative, prognostic microRNA predictor in nonviral hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2022 Jan;52(1):93-104. (IF=4.942)

総説

1. Okamura A, Yoshioka Y, Saito Y*, Ochiya T. Can Extracellular Vesicles as Drug Delivery Systems Be a Game Changer in Cardiac Disease? *Pharm Res.* 2022 Dec 28. (IF=4.580)

2. Naito Y*, Yoshioka Y, Ochiya T. Intercellular crosstalk between cancer cells and cancer-associated fibroblasts via extracellular vesicles. *Cancer Cell Int.* 2022 Nov 24;22(1):367. (IF=6.436)
3. Yamamoto T, Yamamoto Y*, Ochiya T. Extracellular vesicle-mediated immunoregulation in cancer. *Int J Hematol.* 2022 Aug 11. (IF=2.324)
4. Tamura T, Yoshioka Y, Sakamoto S*, Ichikawa T*, Ochiya T. Extracellular vesicles in bone homeostasis: key roles of physiological and pathological conditions. *J Bone Miner Metab.* 2022 Aug 9. (IF=2.976)
5. Kadota T*, Fujita Y*, Araya J*, Ochiya T, Kuwano K*. Extracellular vesicle-mediated cellular crosstalk in lung repair, remodelling and regeneration. *Eur Respir Rev.* 2022 Jan 25;31(163):210106. (IF=9.553)

【学術刊行物】

研究報告

1. 山元智史、山本雄介*: 多発性骨髄腫および類縁疾患の病態解析と治療の進歩 多発性骨髄腫の病態形成と細胞外小胞 月刊血液内科 84(4)

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Prieto-Vila M, Muranaka A, Yoshioka Y, Ochiya T. Adult cardiomyocytes-derived EVs for the treatment of cardiac fibrosis. International Society for Extracellular Vesicles, 2022 Annual Meeting (2022.5.25-29) Lyon.
2. Yamamoto T, Nakayama J*, Ito K*, Yamamoto Y*, Ochiya T: Aberrant Serine Metabolism in Cancer Cells Promotes an Extracellular Vesicles Secretion. International Society for Extracellular Vesicles, 2022 Annual Meeting (2022.5.25-29) Lyon
3. Ochiya T: Extracellular vesicles from human hepatic progenitor cells towards anti-fibrotic therapy, The Second Rohto Forum 2022(2022.7.22) Virtual
4. Yoshioka Y, Ochiya T : Development of extracellular vesicles-based liquid biopsy for cancer diagnosis. 2nd World Congress on Oleo Science (2022.9.1) Virtual
5. Ochiya T: Extracellular vesicles as a carrier of ncRNAs, 2nd NUS ncRNA Symposium & Liquid Biopsy Summit(2022.9.21) Singapore
6. Ochiya T: Therapeutic potential of extracellular vesicles in liver fibrosis, 2022 International Cell Therapy and Regenerative Medicine Summit(2022.10.22) Virtual
7. Ochiya T: Extracellular Vesicles from Human Progenitor Cells towards Anti-Fibrotic Therapy, ICCB and APOCB 2022(2022.11.9)Taiwan
8. Ochiya T: Current status of therapeutic development of exosome products and safety issues, American College of Toxicology 43rd Annual Meeting(2022.11.16) Virtual

国内学会

1. 落谷孝広：エクソソームによる生活習慣病の診断と治療。第 55 回成人病（生活習慣病）学会(2022.1.16)東京
2. 吉岡祐亮、中面哲也*、落谷孝広：血中エクソソームによる新規膀胱がんバイオマーカーの開発。第 6 回 Liquid Biopsy 研究会(2022.1.28-29) 東京(ハイブリッド)
3. 栗山直也、吉岡祐亮、菊地信介*、東信良*、落谷孝広：末梢動脈疾患における細胞外小胞由来 miRNA を用いた診断バイオマーカーの開発 第 6 回 Liquid Biopsy 研究会(2022.1.28-29) 東京(ハイブリッド)
4. 田村貴明、吉岡祐亮、坂本信一*、市川智彦*、落谷孝広：前立がん診断・予後予測マーカーとしての細胞外小胞上 LAT1 の可能性。第 6 回 Liquid Biopsy 研究(2022.1.28-29) 東京(ハイブリッド)
5. 落谷孝広：がんと自律神経。第 19 回日本臨床腫瘍学会学術集会(2022.2.17)ハイブリッド
6. Marta Prieto Vila, 落谷孝広：Adult cardiomyocytes-derived EVs for the treatment of cardiac fibrosis.第 8 回血管生物若手研究会(2022.03.05-07)神戸
7. 落谷孝広：エクソソームを用いた新たな治療法開発—肝硬変への再生医療を目指して—。第 8 回再生医療 EXPO(2022.3.29)大阪
8. 落谷孝広：幹細胞エクソソームによる治療開発の現状と課題。第 21 回日本再生医療学会総会(2022.3.18)オンライン
9. 落谷孝広：Non-coding RNA によるがんの革新的診断と創薬。第 122 回日本外科学会定期学術集会(2022.4.15)熊本
10. 山元智史、森屋亮平*、中山淳*、伊集院良祐*、青山洋史*、山本雄介*：FLT3 陽性多発性骨髄腫を標的とした新規抗がん剤の合成と探索 第 47 回日本骨髄腫学会学術集会 (2022.5.20-22)岐阜
11. 落谷孝広：細胞外小胞によるリキッドバイオプシーの展望。第 63 回日本臨床細胞学会総会(2022.6.11)東京
12. 落谷孝広：エクソソームによる乳がんの診断・治療法の開発。第 30 回日本乳癌学会学術総会(2022.7.1)横浜
13. 落谷孝広：エクソソームによるがん・ストレスの診断と治療。NEURO2022(日本神経化学会)(2022.7.3) ハイブリッド
14. 山元智史, 中山淳*, 山本雄介*, 落谷孝広: セリン代謝亢進による細胞外小胞の分泌異常と乳がん転移機構 第 31 回日本がん転移学術集会・総会 (2022.7.7-8) 京都
15. 落谷孝広：がんゼロ社会の実現に向けた Pre-Cancer の診断と治療戦略。第 11 回 Clinical Basic Research Forum(2022.7.16)千葉
16. Marta Prieto Vila, 落谷孝広：MiRNA-146a-5p Carried by Extracellular Vesicles Promotes Angiogenesis in High-Grade Bladder Cancer.日本核酸医薬学会第 7 回年会(2022.7.31-

8.3)

17. 吉岡祐亮：細胞外小胞エクソソームの理解に向けて：エクソソームは動物学研究に新知見をもたらすか？ 第 93 回日本動物学会 (2022.9.7) 東京
18. 落谷孝広：がんや感染症領域におけるエクソソーム研究の新展開。第 36 回日本バイオフィルム学会学術集会(2022.9.24)横浜
19. 吉岡祐亮、落谷孝広：エクソソーム・リキッドバイオプシーによる新規がん診断法の開発。第 42 回日本分子腫瘍マーカー研究会 (2022.9.28) オンライン
20. 落谷孝広：社会実装に向けたリキッドバイオプシーの展開“エクソソームからマイクロ RNA まで”。第 81 回日本癌学会学術総会(2022.9.29)横浜
21. 落谷孝広：リキッドバイオプシーによる非侵襲的がん診断。第 81 回日本癌学会学術総会(2022.10.1)横浜
22. 吉岡祐亮、下村真菜美*、齊藤桂吾*、石井秀始*、土岐祐一郎*、江口英利*、中面哲也*、森正樹*、落谷孝広：エクソソームを標的とした早期膵臓がんバイオマーカーの開発。第 81 回日本癌学会学術総会(2022.9.29-10.1) 横浜
23. 木暮 暁子、落谷 孝広：乳がんの骨転移におけるがん細胞由来細胞外小胞の破骨細胞分化に与える影響。第 81 回日本癌学会学術総会(2022.9.29-10.1) 横浜
24. Marta Prieto Vila：Single-cell analysis reveals a metastatic gene expression profile in a small subpopulation of cells in primary tumors. 第 81 回日本癌学会学術総会(2022.9.29-10.1) 横浜
25. 山元智史、森屋亮平*、中山淳*、落谷孝広、山本雄介*：野生型 FLT3 陽性多発性骨髄腫に対する新規阻害剤の合成 第 81 回日本癌学会学術総会(2022.9.29-10.1)横浜
26. 田村貴明、木暮暁子、吉岡祐亮、坂本信一*、市川智彦*、落谷孝広：前立腺がん細胞に教育された破骨細胞由来細胞外小胞の骨形成への影響。第 81 回日本癌学会学術総会(2022.9.29-10.1) 横浜
27. 落谷孝広：フコイダンエクソソームで読み解く。第 15 回 LMF 研究会(2022.10.16) オンライン
28. 落谷孝広：実用化段階に入った EV 医療：ISEV と JSEV の新たなフェイズにおける使命。第 9 回日本細胞外小胞学会学術集会(2022.10.25)東京
29. 吉岡祐亮、下村真菜美*、齊藤桂吾*、石井秀始*、土岐祐一郎*、江口英利*、中面哲也*、森正樹*、落谷孝広：血中エクソソームを標的とした膵臓がんの早期診断および再発バイオマーカーの開発。第 9 回日本細胞外小胞学会 (2022.10.24-25) 東京
30. 吉岡祐亮：初心者向け・細胞外小胞研究のいろは：ISEV ガイドラインと研究の実際。第 9 回日本細胞外小胞学会 (2022.10.24-25) 東京
31. 木暮 暁子、落谷 孝広：細胞外小胞由来マイクロ RNA に着目した乳がんの溶骨転移メカニズムの解明。第 9 回 日本細胞外小胞学会(2022.10.24-25) 東京
32. Marta Prieto Vila, 落谷孝広：筋細胞由来エクソソームのしんきん繊維症に対する治

- 療効果の検討。第9回 日本細胞外小胞学会(2022.10.24-25) 東京
33. 山元智史, 中山淳*, 山本 雄介*, 落谷 孝広: セリン合成の代謝異常ががん細胞における細胞外小胞の分泌を促進する 第9回日本細胞外小胞学会 (2022.10.24-25) 東京
 34. 田村貴明、木暮暁子、吉岡祐亮、坂本信一*、市川智彦*、落谷孝広 :前立腺がん細胞に教育された成熟破骨細胞が放出する細胞外小胞の役割。第9回日本細胞外小胞学会(2022.10.24-25) 東京
 35. 栗山直也、吉岡祐亮、菊地信介*、東信良*、落谷孝広 : 動脈硬化性病変由来細胞外小胞が血管内皮細胞をはじめとした血管構成細胞へ与える影響 第9回日本細胞外小胞学会 (2022.10.24-25) 東京
 36. 岡村昭彦、吉岡祐亮、斎藤能彦*、落谷孝広 : 泡沫細胞由来の細胞外小胞が冠動脈プラーク周辺環境に及ぼす影響の検討。第9回細胞外小胞学会学術集会(2022.10.24-25) 東京
 37. 落谷孝広 : がん細胞の情報伝達の要、エクソソームの真実を暴く。第131回有機デバイス研究会(2022.10.28) オンライン
 38. 落谷孝広 : リキッドバイオプシーによるがん早期診断および個別化医療への応用。第1回包括的がん緩和病態生理医療薬学研究会(2022.11.3)東京
 39. 吉岡祐亮 : エクソソームによるがん診断法と治療法の開発。第37回日本薬物動体学会 (2022.11.9) 横浜
 40. 吉岡祐亮 : エクソソームで医療が変わる!! エクソソームの働き 臨床応用 医療 産業 歯科。第24回口腔医科学会学術大会 (2022.11.13) 東京
 41. 落谷孝広 : 糖・脂質代謝とエクソソーム。第7回KFS ミーティング(2022.11.18) オンライン
 42. 落谷孝広 : マルチモーダル医薬としてのエクソソーム創薬。第37回 Wako ワークショップ(2022.11.24)東京
 43. 吉岡祐亮 : Role of extracellular vesicles in disease: a novel tool for understanding disease mechanism? 第96回日本薬理学会 (2022.11.30) 横浜
 44. 落谷孝広 : エクソソーム研究がもたらす消化器病疾患の新たな診断と治療。第120回日本消化器病学会・第114回内視鏡学会 九州支部例会(2022.12.2)熊本
 45. 落谷孝広 : 悪性腫瘍や循環器疾患における早期診断バイオマーカー。第34回日本臨床検査医学会関東・甲信越支部総会(2022.12.3) オンライン
 46. 落谷孝広 : Extracellular vesicles-based regenerative medicine for cardiac disease。CVMW2022 心血管代謝週間(2022.12.16) オンライン

【特許申請】

1. 発明の名称: 細胞外小胞の分離精製方法
出願 (取得) 人: ダイセン・メンブレン・システムズ株式会社, 株式会社ダイセル

発明者：落谷孝広、吉岡祐亮、中塚修志、内村誠一

特許（出願）番号：特願 2022-005778

国内外の別：国内

2. 発明の名称: 高速液滴分取デバイス
出願（取得）人：国立大学法人 東京大学
発明者：太田禎生、津山慶之、吉岡祐亮
特許（出願）番号：63/422611(要確認)
国内外の別：国内

【公的・準公的研究費の獲得】

1. AMED・循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究
事業獲得者名：落谷 孝広（代表）
研究課題名：高齢化・生活習慣病時代における末梢動脈疾患の動脈硬化重症度とその全身重複性を反映するバイオマーカーの開発
（事業番号：22ek0210145h0003）（研究代表者：落谷 孝広）
当該年度研究補助金：金額 10,040,000 円
2. AMED・感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業 肝炎等克服緊急対策研究事業
獲得者名：落谷 孝広（分担）
研究課題名：抗線維化・再生誘導剤の開発：臨床を見据えた肝硬変に対する間葉系幹細胞由来のエクソソームを用いた次世代治療法開発への基盤研究
（事業番号：22fk0210070s0203）（研究代表者：寺井 崇二）
当該年度研究補助金：金額 2,600,000 円
3. AMED・革新的がん医療実用化研究事業
獲得者名：落谷 孝広（分担）
研究課題名：日本人 BRCA 未発症変異保持者に対する乳癌リスク低減手法の開発研究
（事業番号：22ck0106555s0203）（研究代表者：中村 清吾）
当該年度研究補助金：金額 1,560,000 円
4. AMED・医薬品等規制調和・評価研究事業
獲得者名：落谷 孝広（分担）
研究課題名：エクソソーム医薬品の品質・安全性評価に関するレギュラトリーサイエンス研究
（事業番号：22mk0101209s0102）（研究代表者：藤田 雄）
当該年度研究補助金：金額 260,000 円
5. AMED・肝炎等克服実用化研究事業 B型肝炎創薬実用化等研究事業
獲得者名：落谷 孝広（分担）
研究課題名：実用化に向けた B型肝炎新規治療薬の開発

- (事業番号：22fk0310518s0801) (研究代表者：田中 靖人)
当該年度研究補助金：金額 6,500,000 円
6. AMED・再生医療実用化研究事業
獲得者名：落谷 孝広 (分担)
研究課題名：低分子化合物による自己肝前駆細胞を用いた革新的肝硬変治療
(事業番号：22bk0104152s0101) (研究代表者：江口 晋)
当該年度研究補助金：金額 650,000 円
7. AMED・橋渡し研究プログラム
獲得者名：落谷 孝広 (分担)
研究課題名：特発性肺線維症に対する細胞外小胞治療用製剤開発及び実用化
(事業番号：22ym0126096s0101) (研究代表者：藤田 雄)
当該年度研究補助金：金額 1,300,000 円
8. 研究課題名：NEDO・次世代人工知能・ロボット中核技術開発／人工知能の信頼性に関する技術開発
獲得者名：落谷 孝広 (分担)
研究課題名：進化的機械知能に基づく XAI の基盤技術と産業応用基盤の開発
(事業番号：20001228-0) (研究代表者：長尾 智晴)
当該年度研究補助金：金額 20,387,000 円
9. NARO (農研機構) イノベーション創出強化研究事業
獲得者名：落谷 孝広 (分担)
研究家題名：鶏卵市場拡大に向けた卵の認知機能改善研究と付加価値鶏卵の開発
(事業番号：03019B2) (研究代表者：岡田 晋治)
当該年度研究補助金：金額 5,980,000 円
10. 令和4年度科学研究費助成事業 基盤研究(A)
獲得者名：落谷 孝広 (分担)
研究課題名：がんエクソソーム抗原と内部 RNA 情報の統合解析による診断性能の最高精度化と応用
(事業番号：20H00541) (研究代表者：石井 秀始)
当該年度研究補助金：金額 650,000 円
11. 令和4年度科学研究費助成事業 基盤研究(A)
獲得者名：落谷 孝広 (分担)
研究課題名：細部との対話を読み解く～エクソソームハンドリングによる変形性関節症の新治療開発
(事業番号：20H00548) (研究代表者：廣畑 聡)
当該年度研究補助金：金額 520,000 円
12. 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：落谷 孝広 (分担)

- 研究課題名：リキッドバイオプシーと AI 活用による泌尿器科がん発現トランスポーター分子標的創薬
(事業番号：21H03065) (研究代表者：安西 尚彦)
当該年度研究補助金：金額 260,000 円
13. 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：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：22H03201) (研究代表者：中村 憲正)
当該年度研究補助金：金額 260,000 円
14. 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：落谷 孝広 (分担)
研究課題名：完全自家血管新生療法における間葉系細胞培養に係るシグナル伝達に関する検討
(事業番号：20K09133) (研究代表者：福田 尚司)
当該年度研究補助金：金額 390,000 円
15. 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：落谷 孝広 (分担)
研究課題名：リキッドバイオプシーを応用したアミノ酸トランスポーター前立腺癌治療モデル構築
(事業番号：20K09555) (研究代表者：坂本 信一)
当該年度研究補助金：金額 130,000 円
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：落谷 孝広 (分担)
研究課題名：破骨細胞由来エクソソーム解析による薬剤関連顎骨壊死発症メカニズム解明への挑戦
(事業番号：22K102300) (研究代表者：近津 大地)
当該年度研究補助金：金額 60,000 円
17. AMED・次世代がん医療加速化研究事業
獲得者名：吉岡祐亮 (代表)
研究課題名：エクソソームを活用したバイオマーカーによる新規膵臓がん診断法の開発
(事業番号：22ama221405h0001) (研究代表者：吉岡祐亮)
当該年度研究補助金：金額 24,050,000 円
18. 戦略的創造研究推進事業 CREST
獲得者名：吉岡 祐亮 (分担)
研究課題名：細胞外小胞の新規分類とその生物学的意義の解析

- (事業番号：JPMJCR19H1) (研究代表者：太田 禎夫)
当該年度研究補助金：金額 9,100,000 円
19. AMED・循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究
事業獲得者名：吉岡 祐亮 (分担)
研究課題名：高齢化・生活習慣病時代における末梢動脈疾患の動脈硬化重症度とその全身重複性を反映するバイオマーカーの開発
(事業番号：22ek0210145h0003) (研究代表者：落谷 孝広)
当該年度研究補助金：金額 2,600,000 円
20. AMED・革新的がん医療実用化研究事業
獲得者名：吉岡 祐亮 (分担)
研究課題名：卵巣がんゲノム搭載細胞外小胞による新規リキッドバイオプシー戦略
(事業番号：22ck0106630h0003) (研究代表者：横井 暁)
当該年度研究補助金：金額 650,000 円
21. 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)
研究課題名：尿中 CD55/CD9 共陽性エクソソームを標的とした膀胱癌の新規診断・治療法の確立 (事業番号：21K09384) (研究代表者：菊地 栄次)
当該年度研究補助金：金額 130,000 円
22. AMED・革新的がん医療実用化研究事業
獲得者名：吉岡 祐亮 (分担)
研究課題名：消化器がん形成過程における細菌由来 RNA を介した細菌・宿主間情報伝達の解明と血中 RNA 診断への応用
(事業番号：22ck0106701s0102) (研究代表者：松崎 潤太郎)
当該年度研究補助金：金額 1,300,000 円
23. 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：22H03201) (研究代表者：中村 憲正)
当該年度研究補助金：金額 260,000 円
24. AMED・新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
獲得者名：吉岡 祐亮 (分担)
研究課題名：心筋細胞由来エクソソームを用いたサイトカインストーム等に起因する心筋障害に対する治療法の開発
(事業番号：21fk0108575h0001) (研究代表者：Prieto-Vila Marta)
当該年度研究補助金：金額 1,300,000 円
25. 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)

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

当該年度研究補助金：金額 65,000 円

26. AMED・新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

獲得者名：Prieto-Vila Marta（代表）

研究課題名：心筋細胞由来エクソソームを用いたサイトカインストーム等に起因する心筋障害に対する治療法の開発

（事業番号：21fk0108575h0001）（研究代表者：Prieto-Vila Marta）

当該年度研究補助金：金額 5,200,000 円

27. 令和4年度科学研究費助成事業 研究活動スタート支援

獲得者名：山元 智史（研究代表者又は研究分担者の別）

研究課題名：多発性骨髄腫における細胞外小胞を介した新規免疫調節薬耐性化機構の解明

（事業番号：22K20803）（研究代表者：山元 智史）

当該年度研究補助金：金額 1,430,000 円

【学生教育】

1. 落谷孝広：東京医科大学・大学院医学研究科・修士課程1年「再生医療の明と暗」
2022年4月12日
2. 落谷孝広：東京医科大学・大学院医学研究科・修士課程1年「癌の早期発見」
2022年5月31日
3. 落谷孝広：名古屋大学基盤医学特論「エクソソーム研究の期待と課題」
大学院学生
2022年8月8日
4. 落谷孝広：星薬科大学—NCC 連携大学院ワークショップ「エクソソームを標的としたがん治療と早期診断」
2022年9月3日

【セミナー】

1. 第一回 日本エクソソーム医療推進機構 勉強会
演題：エクソソームを標的としたリキッドバイオプシーと新規治療戦略の開発
講師：吉岡祐亮
日時：2022年2月6日
場所：銀座聖愛わくクリニック
共催：一般社団法人 日本エクソソーム医療推進機構
2. 健康食品セミナー
演題：疾患発症の超早期診断～食及び予防医学への応用
講師：落谷孝広
日時：2022年2月9日

- 場所：オンライン
共催：一般財団法人 医療経済研究・社会保険福祉協会
3. 第二回 日本エクソソーム医療推進機構 勉強会
演題：エクソソームの働きと臨床応用:エクソソームで医療が変わる？
講師：吉岡祐亮
日時：2022年 3月 27日
場所：銀座聖愛わくクリニック
共催：一般社団法人 日本エクソソーム医療推進機構
4. 同仁化学オンラインセミナー
演題：EV研究に役立つ技術と研究の難しさ
講師：吉岡祐亮
日時：2022年 3月 24日
場所：オンライン
共催：株式会社同仁化学研究所
5. 第三回 日本エクソソーム医療推進機構 勉強会
演題：エクソソームの働きと医療・産業応用: エクソソームで私たちの生活にも変化が？
講師：吉岡祐亮
日時：2022年 5月 15日
場所：銀座ユニーク 貸会議室5丁目店3階 G-301
共催：一般社団法人 日本エクソソーム医療推進機構
6. ギルソン社ピペットマン生誕50周年記念 研究フォーラム
演題：がん研究におけるエクソソーム: エクソソームがもたらす新知見
講師：吉岡祐亮
日時：2022年 6月 15日
場所：オンライン
共催：エムエス機器
7. 同仁化学オンラインセミナー
演題：EV研究の課題点と実験の手引き～EV研究の難しさ～
講師：吉岡祐亮
日時：2022年 6月 16日
場所：オンライン
共催：株式会社同仁化学研究所
8. 情報機構セミナー
演題：エクソソーム研究のコツとエクソソーム研究がもたらす医療変化
講師：吉岡祐亮
日時：2022年 7月 12日

場所：オンライン

共催：株式会社情報機構

9. とっとりバイオフィロンティア人材育成セミナー（第1回目）

演題：細胞外小胞がもたらす新たな医学・生物学研究と社会実装への道

講師：吉岡祐亮

日時：2022年7月21日

場所：オンライン

共催：とっとりバイオフィロンティア

10. とっとりバイオフィロンティア人材育成セミナー（第2回目）

演題：細胞外小胞がもたらす新たな医学・生物学研究と社会実装への道

講師：吉岡祐亮

日時：2022年8月4日

場所：オンライン

共催：とっとりバイオフィロンティア

11. とっとりバイオフィロンティア人材育成セミナー（第3回目）

演題：細胞外小胞がもたらす新たな医学・生物学研究と社会実装への道

講師：吉岡祐亮

日時：2022年8月18日

場所：オンライン

共催：とっとりバイオフィロンティア

12. 技術情報協会セミナー「DDS応用を見据えた核酸医薬に対するエクソソーム改変技術開発」

演題：エクソソーム DDS の課題点と実用化への挑戦

講師：吉岡祐亮

日時：2022年8月23日

場所：オンライン

共催：株式会社技術情報協会

13. アークレイ 遺伝子 Web Live Seminar

演題：miRNA を用いた癌の早期発見の未来

講師：落谷孝広

日時：2022年8月27日

場所：アークレイマーケティング株式会社東京本社

共催：株式会社アークレイ

14. 32nd Forum in DOJIN

演題：Overview エクソソームの医療革命

講師：落谷孝広

日時：2022年9月9日

場所：オンライン(熊本)
共催：株式会社同仁化学研究所

15. 32nd Forum in DOJIN

演題：エクソソーム・リキッドバイオプシーの開発: メリットと実用化への難しさ
について

講師：吉岡祐亮

日時：2022年9月9日

場所：オンライン(熊本)

共催：株式会社同仁化学研究所

16. 32nd Forum in DOJIN

演題：Cardiomyocytes-derived EVs for the treatment of cardiac fibrosis and cardiac
regeneration

講師：Marta Prieto Vila

日時：2022年9月9日

場所：オンライン(熊本)

共催：株式会社同仁化学研究所

17. 積水メディカル・徳山積水工業 合同講演会

演題：エクソソームと miRNA にかかる Liquid Biopsy への期待と実現への課題

講師：落谷孝広

日時：2022年9月13日

場所：ハイアットリージェンシー東京

共催：積水メディカル・徳山積水工業

18. ベックマン・コールター株式会社 無料 Web セミナー

演題：エクソソーム研究の基礎と今後の研究発展に必要なこと

講師：吉岡祐亮

日時：2022年9月15日

場所：オンライン

共催：ベックマン・コールター株式会社

19. NSPO 講演会

演題：先端医療「エクソソーム」を知り 近未来社会における医療を読み解く

講師：落谷孝広

日時：2022年10月4日

場所：竹芝ポートホール

共催：一般財団法人日本スポーツ推進機構

20. シスメックス株式会社 無料 Web セミナー

演題：エクソソーム・リキッドバイオプシーの実現に向けて:エクソソーム検出・解
析法とその課題

講師：吉岡祐亮

日時：2022年10月7日

場所：オンライン

共催：シスメックス株式会社

21. 一般社団法人日本エクソソーム医療推進機構設立一周年記念講演

演題：エクソソームによる医療革命 講師：吉岡祐亮

日時：2022年10月9日

場所：The Grand Gallery

共催：一般社団法人日本エクソソーム医療推進機構

22. 第9回日本細胞外小胞学会、カフェセミナー

演題：ExoViewを用いたEVの検出と実用例

講師：吉岡祐亮

日時：2022年10月24日

場所：東京大学

共催：日本カンタムデザイン株式会社

23. 第9回日本細胞外小胞学会、カフェセミナー

講師：山元智史

日時：2022年10月25日

場所：東京大学

共催：株式会社サンテジャ

【学術関連広報活動およびその他】

1. 落谷孝広：Web of Science2022 世界の論文高引用率研究者1%に選出
2. 吉岡祐亮：第21回日本油化学会 オレオサイエンス賞
3. 山元智史：優秀ポスター演題賞 日本骨髄腫学会
4. 山元智史：第9回日本細胞外小胞学会奨励賞受賞 日本細胞外小胞学会
5. 落谷孝広：日本細胞外小胞学会（JSEV）理事長
6. 落谷孝広：International society for extracellular vesicles（ISEV）Director
7. 落谷孝広：日本癌学会評議委員
8. 落谷孝広：日本分子腫瘍マーカー研究会 幹事
9. 落谷孝広：日本血管生物医学会評議員
10. 吉岡祐亮：日本分子腫瘍マーカー研究会 評議員
11. 吉岡祐亮：PMDA「エクソソームを含む細胞外小胞（EV）を利用した治療用製剤に関する専門部会」委員
12. 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
13. 落谷孝広：Cancer Science : Associate Editor
14. 吉岡祐亮：Extracellular Vesicles and Circulating Nucleic Acids : Youth Editorial Board

Member

15. 落谷孝広：国立科学博物館 milsil、2022年5月発行、サイエンスインタビュー「細胞が放出するエクソソームや miRNA 情報伝達メカニズムを診断や治療、予防に活かす」
16. 落谷孝広：日経バイオテク、2022.7.19、取材、臓器移植の急性拒絶にエクソソームが関与、落谷教授「リキッドバイオプシーへの応用に期待」
17. 落谷孝広：メディカルノート、2022.9.14、第62回日本肺癌学会レポート、「血液マイクロ RNA を用いた次世代型がん検診」

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

【研究スタッフ】

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

【研究概要】

私たちの部門では、がんの発生と悪性化機構の解明に立脚した新しい治療法の開発を目指す研究を行っている。特に、白血病や骨軟部肉腫などがんの中では希少で若年者にも発生する疾患を主たる研究対象としている。ヒトの病態を分子遺伝学的及び形態学的アプローチから理解を進めるとともに、病態を良く反映したマウスモデルを用いた研究を遂行している。白血病ではホメオドメイン転写因子を原因遺伝子とする急性骨髄性白血病 (AML) の発症機構を起点として、その協調因子である偽キナーゼ Trib1 を標的とした治療法開発や、Trib1 シグナル系の造血における役割の解明に取り組んでいる。また、融合遺伝子を原因遺伝子とするタイプの肉腫に焦点を絞って、モデル化を介した発生源の解明やエピゲノム改変の意義を明らかにし、新たな治療標的の同定と治療シー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。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。さらに、TRIB1 はダウン症関連急性巨核球性白血病で変異を起こしている事実を以前の研究で明らかにしていることから、本年は Trib1 をダウン症モデルマウス Ts1Cje の骨髄細胞に導入して AML 誘導実験を行った。骨髄移植実験を行うと、Trib1 の高発現により Ts1Cje 骨髄細胞は C57Bl6 骨髄細胞よりも AML を早期に発症し、Hoxa9 発現 AML の遺伝子発現シグニチャを強く示すことが判明した。また、ヒトダウン症関連 AML においても TRIB1 AML の遺伝子発現プロファイルが反映

されていることから、TRIB1 のダウン症関連 AML における重要性が示唆された。

一方、当研究室で世界に先駆けて同定した Evi9/Bcl11a の AML における役割を明らかにした。Bcl11a はそれ自身の高発現では白血病発症能を有さないが、Trib1 との協調的発現によって Trib1 AML の発症を促進することが明らかとなった。この時に、Bcl11a は PU.1 の DNA 結合部位としばしば共存し、PU.1 と直接結合することも明らかとなった。Bcl11a は HDAC を初めとする転写コリプレッサー複合体と結合することが知られているが、Bcl11a によるコリプレッサーの PU.1 結合領域へのリクルートにより、PU.1 の標的遺伝子の発現が抑制され、骨髄細胞の分化抑制を介した AML 悪性化が重要であることが明らかとなった。

2. モデル化による骨軟部肉腫の発生起源と融合遺伝子機能の解析

骨軟部肉腫の約 30%では、原因遺伝子として融合遺伝子が形成されることが知られている。融合遺伝子陽性肉腫は、若年者に発症し、ゲノム変異が少なく、発生起源が不明であるなどの特徴を示すが、良い動物モデルが少なく病態解明が進んでいなかった。当研究室では、世界で初めて EWSR1::FLI1 を原因遺伝子とする Ewing 肉腫のマウスモデルの確立を皮切りに、これまでに 6 種類のモデル系を樹立してきた。本年はその中で、ASPSR1::TFE3 を発現する胞巣状軟部肉腫 (ASPS) と、HEY1::NCOA2 を発現する間葉性軟骨肉腫 (MCS) を中心に研究を進めた。何れの肉腫においても融合蛋白質は転写因子として機能し、しばしばスーパーエンハンサーに結合して標的遺伝子の発現亢進を誘導していることがわかった。特に ASPSCR1::TFE3 は血管形成に関わるスーパーエンハンサーを認識することから、ASPS の特徴的な胞巣状構造を誘導していることが示唆された。京都大学工学部の横川隆司教授のグループとの共同研究により、ASPS スフェロイドを用いた 3D 培養系を作製し ASPS の血管構造を *in vitro* で模倣することに成功した。

【学術論文】

原著

1. Yoshino S*, Tanaka M, Sunami Y, Takahara T*, Yamazaki Y, Homme M*, Niibori-Nambu A*, Osato M*, Minami T*, Ishihara K*, Nakamura T: Trib1 promotes the development of acute myeloid leukemia in a Ts1Cje mouse model of Down syndrome. *Leukemia*. 36(2):558-561, 2022 (IF=12.897).
2. Sunami Y, Yokoyama T*, Yoshino S*, Takahara T*, Yamazaki Y, Harada H*, Nakamura T: BCL11A promotes myeloid leukemogenesis by repressing PU.1 target genes. *Blood Adv*. 6(6):1827-1843, 2022 (IF=7.642).
3. Kameda Y*, Chuaychob S*, Tanaka M, Liu Y*, Okada R*, Fujimoto K*, Nakamura T, Yokokawa R*: Three-dimensional tissue model in direct contact with an on-chip vascular bed enabled by removable membranes. *Lab Chip*. 22(3):641-651, 2022 (IF=7.517).

4. Katsumoto T*, Ogawara Y*, Yamagata K*, Aikawa Y*, Goitsuka R*, Nakamura T, Kitabayashi I*. MOZ is critical for the development of MOZ/MLL-fusion-induced leukemia through regulation of Hoxa9/Meis1 expression. *Blood Adv.* 6(19): 5527-5537, 2022 (IF=7.642).

総説

1. Cidre-Aranaz F*, Watson S*, Amatruda J*, Nakamura T, Delattre O*, de Alava E*, Dirksen U*, Grunewald T*: Small round cell sarcomas. *Nat Rev Dis Primers.* 8(1):66, 2022 (IF=65.038).

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Nakamura T: The role of the TRIB1/COP1 axis in myeloid leukemogenesis and hematopoiesis. JSPS Core-to-Core Program Symposium on Hematopoiesis and Leukemia (2022.1.13-14) Kumamoto
2. Nakamura T: Leukemia research at NCI-Frederick and beyond. 9th US-Japan Oncology Conference (2022.6.17) Online

国内学会

1. 角南義隆、芳野聖子*、中村卓郎：AML の発症と悪性化における E3 ユビキチンリガーゼ Cop1 の役割。第 26 回造血器腫瘍研究会（2022.1.21-22）オンライン
2. 中村卓郎、田中美和：融合遺伝子陽性肉腫の *ex vivo* モデルマウス。システム化と応用。第 5 回日本サルコーマ治療研究会学術集会（2022.2.4-5）京都
3. 角南義孝：Bcl11a は PU.1 標的遺伝子の抑制を介して AML の発症・悪性化を促進する。令和 3 年度金沢大学がん進展制御研究所共同利用・共同研究拠点研究成果報告会（2022.2.14）オンライン
4. 田中美和、本目みずき*、山崎ゆかり、Surachada Chuaychob*、横川隆司*、中村卓郎：細胞内輸送促進機構のがんにおける役割。第 111 回日本病理学会総会（2022.4.14-16）神戸
5. 田中美和、丸山玲緒*、馬場理也*、横川隆司*、中村卓郎：Upregulation of the intracellular trafficking pathway facilitates angiogenesis in cancer。第 81 回日本癌学会学術総会（2022.9.29-10.1）横浜
6. 角南義隆、芳野聖子*、中村卓郎：The role of E3 ubiquitin ligase Cop1 in AML development and progression。第 81 回日本癌学会学術総会（2022.9.29-10.1）横浜
7. 角南義孝、中村卓郎：AML 発症、進展に関わる E3 ユビキチンリガーゼ COP1 の役割。第 84 回日本血液学会学術集会（2022.10.14-16）福岡
8. 田中美和、丸山玲緒*、中村卓郎：ペリサイトが主導するがんの血管形成。第 45 回

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 令和3年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究（A）
獲得者名：中村卓郎（代表）
研究課題名：白血病の骨髄定着と生体内進展を規定する分子機構の統合的解明（事業番号：19H01035）（研究代表者：中村卓郎）
当該年度研究補助金：金額 8,840,000 円
2. 令和3年度文部科学省科学研究費助成事業 若手研究
獲得者名：角南義孝（代表）
研究課題名：C/EBPa 変異と Bcl11a の協調作用による AML 発症・悪性化機序の解明（事業番号：20K17389）（研究代表者：角南義孝）
当該年度研究補助金：金額 1,900,000 円
3. 令和3年度文部科学省科学研究費助成事業 新学術領域研究（研究領域提案型）
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：16H06276）（研究代表者：井上純一郎）
当該年度研究補助金：金額 28,700,000 円
4. 令和3年度文部科学省科学研究費助成事業 新学術領域研究（研究領域提案型）
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：16H06297）（研究代表者：井上純一郎）
当該年度研究補助金：金額 50,000 円
5. AMED・次世代がん医療創成研究事業
獲得者名：中村卓郎（代表）
研究課題名：骨軟部肉腫の悪性化に関わる微小環境を標的とした治療開発（事業番号：21cm0106277）（研究代表者：中村卓郎）
当該年度研究補助金：金額 5,000,000 円
6. AMED・医療研究開発革新基盤形成事業
獲得者名：中村卓郎（分担）
研究課題名：Trib を標的とする急性骨髄性白血病の創薬研究（事業番号：A0101033）（研究代表者：富成祐介）
当該年度研究補助金：金額 13,613,000 円
7. AMED・創薬基盤推進研究事業
獲得者名：中村卓郎（分担）
研究課題名：PI3K 阻害剤のプロドラッグ化による新規肉腫治療薬開発に関する研究（事業番号：21ak0101170）（研究代表者：旦慎吾）

当該年度研究補助金：金額 5,000,000 円

【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」2022年1月12日
2. 中村卓郎：名古屋大学大学院医学系研究科・Cancer Science Lecture「Modeling sarcoma and leukemia identifies key molecules in malignant progression」2022年6月7日

【セミナー】

1. 2022 都民講座
演題：がんの分子生物学と治療法開発の動向
講師：中村卓郎（医学総合研究所 未来医療研究センター 特任教授）
日時：2022年4月22日 14時30分～16時30分
場所：東京都医学総合研究所

【学術関連広報活動およびその他】

1. 中村卓郎：Cancer Science, Editor
2. 中村卓郎：Pathology International, Associate Editor
3. 中村卓郎：Cancers, Editorial Board
4. 中村卓郎：Genes, Chromosomes & Cancer, Editorial Board
5. 中村卓郎：日本学術会議 連携会員
6. 中村卓郎：日本肉腫学会 理事
7. 中村卓郎：日本サルコーマ治療研究学会 評議員
8. 中村卓郎：日本癌学会 名誉会員
9. 中村卓郎：日本病理学会 功労会員

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

【研究スタッフ】

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、複雑な生体反応の制御機構を理解し、得られた結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、その小分子化合物および誘導体の効果を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。今後、その化合物の作用機構を解析するために、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や、ゼブラフィッシュターゲットのヒトホモログの同定などを試みて、ヒト神経幹細胞への研究に展開して行く。

2. サリドマイドによる鎮静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作用に関わるセレブロン・ユビキチン・タンパク質分解経路とは異なることを、筑波大学の柳沢研究グループと共同で明らかにした。そこで、この作用に関わるターゲットを同定し、サリドマイドの鎮静催眠作用機構の解明を試みる。

3. 標的タンパク質分解剤の研究

我々は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、サリドマイドがセレブロンに結合し、複合体を形成すると、その複合体を認識して、ネオ基質タンパク質が複合体に選択的に結合し、セレブロン E3 ユビキチンリガーゼによりユビキチン化され分解されることを示した。その成果から、標的タンパク質分解剤である Molecular glues および PROTACs が創薬として脚光を浴びている。特に、Molecular glues の開発を行っている。

【著書】

1. Tatsuya Onishi, Kisyo Mihara, Sachiko Matsuda, Satoshi Sakamoto, Akihiro Kuwahata, Masaki Sekino, Moriaki Kusakabe, Hiroshi Handa, Yuko Kitagawa: Application of magnetic

nanoparticles for rapid detection and in situ diagnosis in clinical oncology. *Cancers*. 14(2):364-364, 2022

【学術論文】

原著

1. Kazuhide Asakawa, Hiroshi Handa, Koichi Kawakami: Optogenetic phase transition of TPD-43 in spinal motor neurons of zebrafish larvae. *Journal of Visualized Experiments*. JoVE (180), 2022.

総説

1. Junichi Yamamoto, Takumi Ito, Yuki Yamaguchi, Hiroshi Handa: Discovery of CRBN as a target of thalidomide: a breakthrough for progress in the development of protein degraders. *Chemical Society Reviews*. 51(15):6234-&260, 2022.
2. 一三原規奨、大西達也、松田裕子、坂本聡、半田宏、桑波田晃弘、関野正樹、日下部守昭、北川雄光：眼の外科手術における磁気応用—センチネルリンパ節マッピングと術中迅速診断. *電気学論文誌 A* 142(6), 236-242, 2022.

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Hiroshi Handa: Discovery of CRBN as a target of thalidomide: a breakthrough for progress in the development of targeted protein degraders. The International Symposium in Tokyo 2022 Ubiquitin New Frontier from Neo-Biology to Targeted Protein Degradation Ito Hall, (2022.12.3-4) Tokyo, Japan
2. Hiroshi Handa: Identification of the thalidomide target CRBN to the development of targeted protein degraders. The 25th Japanese Foundation for Cancer Research International Symposium on Cancer Chemotherapy (JFCR-ISCC) Miraikan (2022.12.7-8) Tokyo, Japan

【学生教育】

1. 半田宏：東京医科大学・生化学分野 特別講義 2022年6月10日
2. 半田宏：東京薬科大学・生命科学科 講義 2022年6月4日
3. 半田宏：慶應義塾大学医学部・医化学 特別講義 2022年11月14日

【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：信州大学医学部 メディカル・ヘルスイノベーション講座客員教授
3. 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
4. 半田宏：独立行政法人 工業所有権情報・研修館 (INPIT) 選考委員
5. 半田宏：公益財団法人 サントリー生命科学財団 理事

低侵襲医療開発総合センター

(Research and Development Center for Minimally Invasive Therapies)

【研究スタッフ】

教授（部門長）	杉本 昌弘
研究員	相澤 有美
助手	相田 泰子
助手	富田 淳美

【研究概要】

質量分析装置を用いて、メタボローム解析による生体中の代謝の理解やマーカーの探索を試みています。また、生体内の動的な相互作用を理解するために、代謝 Pathway を数理モデル化し、シミュレーションを行っています。生体内の複雑な細胞と分子間の化学的・物理的な動的な変化の再現にも取り組んでいます。

【研究内容】

1. メタボローム解析

血液・尿・唾液・涙・各臓器の組織等、様々な生体サンプルにおいて代謝物の測定を実施し、新たな知見の発見に取り組んでいます。水溶性・脂溶性代謝物等、幅広い物質を測定できる方法を開発しています。

2. バイオインフォマティクス

人工知能を用いた情報解析により、オミックス解析のような多変数のデータから網羅的な解析をする方法を開発しています。また、がんの微小環境における血管新生の動的な変化や肝臓における線維化について、細胞レベルや分子レベルでの相互作用を数理モデル化してシミュレーションする取り組みも行っています。手術者や看護師の視線の軌道解析や、意思決定過程の可視化なども実施しています。

【学術論文】

原著

1. Adachi T*, Kawanishi N*, Ichigaya N*, Sugimoto M, Hoshi N*, Kimoto K*. A Preliminary Pilot Study: Metabolomic analysis of saliva in oral candidiasis. *Metabolites*. 12(12): 1294, 2022 (IF=5.581)
2. Nakayama Y*, Hanada M*, Koda H*, Sugimoto M, Takada M*, Toi M*. Breast cancer detection using volatile compound profiles in exhaled breath via selected ion-flow tube mass spectrometry. *Journal of Breath Research*. 17(1): 016006, 2022 (IF=4.538)

3. Matsumoto T, Fukuzawa M, Itoi T, Sugimoto M, Aizawa Y, Sunamura M, Kawai T, Nemoto D, Shinohara H, Muramatsu T, Suzuki Y, Kagawa Y, Suguro M, Uchida K, Koyama Y, Madarame A, Morise T, Yamaguchi H, Sugimoto A, Yamauchi Y, Kono S, Naito S. Targeted metabolomic profiling of plasma samples in gastric cancer by Liquid chromatography-mass spectrometry. *Digestion*. online first, DOI: 10.1159/000526864 (IF=3.672)
4. Iwamoto H, Okihara M, Akashi I, Kihara Y, Konno O, Kawachi S, Sunamura M, Sugimoto M. Metabolomic profiling of plasma, urine, and saliva of kidney transplantation recipients. *International Journal of Molecular Sciences*. 23(22): 13938, 2022 (IF=6.208)
5. Tamura N*, Mizuno K*, Suzuki R*, Sugimoto M, Enomoto A*, Ota S*, Kaneko M*, Sakagami H*, Takeshima H*. Effect of underwater exercise on salivary metabolites of older persons with disability. *In Vivo*. 36(6): 2678-2688, 2022 (IF=2.406)
6. Sugimoto M, Tomita A, Oyamada M*, Sato M*. Eye-tracking-based analysis of situational awareness of nurses. *Healthcare*. 10(11): 2131, 2022 (IF=3.160)
7. Maeda K*, Hagimori S*, Sugimoto M, Sakai Y*, Nishikawa M*. Simulation of the crosstalk between glucose and acetaminophen metabolism in a liver zonation model. *Frontiers in Pharmacology*. 13: 995597, 2022 (IF=5.988)
8. Yoshizawa M*, Sugimoto M, Tanaka M*, Sakai Y*, Nishikawa M*. Computational simulation of liver fibrosis dynamics. *Scientific Reports*. 12(1): 14112, 2022 (IF=4.996)
9. Saeki Y*, Takenouchi A*, Otani E*, Kim M*, Aizawa Y, Aita Y, Tomita A, Sugimoto M, Matsukubo T*. Long-Term mastication changed salivary metabolomic profiles. *Metabolites*. 12(7): 660, 2022 (IF=5.581)
10. Kuwabara H, Katsumata K, Iwabuchi A, Udo R, Tago T, Kasahara K, Mazaki J, Enomoto M, Ishizaki T, Soya R, Kaneko M*, Ota S*, Enomoto A*, Soga T*, Tomita M*, Sunamura M, Tsuchida A, Sugimoto M, Nagakawa Y. Salivary metabolomics with machine learning for colorectal cancer detection. *Cancer Science*. 113(9): 3234-3243, 2022 (IF=6.518)
11. Tango R*, Koeda A*, Nagamine K*, Tokito S*, Niwa O*, Ishikawa S*, Sugimoto M. Development of a highly sensitive Prussian-blue-based enzymatic biosensor for L-carnitine employing the thiol/disulfide exchange reaction. *Analytical Sciences*. 38(7): 963-968, 2022 (IF=1.967)
12. Miyajima K*, Sudo Y*, Sanechika S*, Hara Y*, Horiguchi M*, Xu F*, Suzuki M*, Hara S*, Tanda K*, Inoue K*, Takada M*, Yoshioka N*, Takebayashi H*, Mori - Kojima M*, Sugimoto M, Sumi - Ichinose C*, Kondo K*, Takao K*, Miyakawa T*, Ichinose H*. Perturbation of monoamine metabolism and enhanced fear responses in mice defective in the regeneration of tetrahydrobiopterin. *Journal of Neurochemistry*. 161(2): 129-145, 2022 (IF=5.546)
13. Sakurai T, Katsumata K, Udo R, Tago T, Kasahara K, Mazaki J, Kuwabara H, Kawakita H*, Enomoto M, Ishizaki T, Nemoto Y*, Osaka Y*, Nagakawa Y, Sugimoto M, Tsuchida A.

- Validation of urinary charged metabolite profiles in colorectal cancer using Capillary electrophoresis-mass spectrometry. *Metabolites*. 12(1): 59, 2022 (IF=5.581)
14. Ishikawa S*, Sugimoto M, Konta T*, Kitabatake K*, Ueda S*, Edamatsu K*, Okuyama N*, Yusa K*, Iino M*. Salivary metabolomics for prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Frontiers in Oncology*. 11: 789248, 2022 (IF=5.738)
 15. Watanabe K*, Iida M*, Harada S*, Kato S*, Kuwabara K*, Kurihara A*, Takeuchi A*, Sugiyama D*, Okamura T*, Suzuki A*, Amano K*, Hirayama A*, Sugimoto M, Soga T*, Tomita M*, Kobayashi Y*, Banno K*, Aoki D*, Takebayashi T*. Metabolic profiling of charged metabolites in association with menopausal status in Japanese community-dwelling midlife women: Tsuruoka Metabolomic Cohort Study. *Maturitas*. 155: 54-62, 2022 (IF=5.11)
 16. Aizawa Y, Mori M*, Suzuki T*, Saito A*, Inoue H*. Shotgun proteomic investigation of methyltransferase and methylation profiles in lipopolysaccharide stimulated RAW264.7 murine macrophages. *Biomedical Research*. 43(3): 73-80, 2022 (IF=1.203)

総説

1. Sugimoto M: Computational simulation of tumor-induced angiogenesis. *Methods in Molecular Biology*. 2553: 275-283, 2022 (IF=1.372)
2. Sugimoto M, Aizawa Y, Tomita A: Data processing and analysis in Liquid chromatography–mass spectrometry-based targeted metabolomics. *Methods in Molecular Biology*. 2571: 241-255, 2022 (IF=1.372)
3. Sugimoto M, Aizawa Y: Metabolomics analysis of blood, urine, and saliva samples based on Capillary electrophoresis–mass spectrometry. *Methods in Molecular Biology*. 2571: 83-94, 2022 (IF=1.372)
4. Panneerselvam K*, Ishikawa S*, Krishnan R*, Sugimoto M. Salivary metabolomics for oral cancer detection: A narrative review. *Metabolites*. 12(5): 436, 2022 (IF=5.581)
5. Gunes S*, Aizawa Y, Sugashi T, Sugimoto M, Rodrigues PP*. Biomarkers for Alzheimer’s disease in the current state: A narrative review. *International Journal of Molecular Sciences*. 23(9): 4962, 2022 (IF=6.208)
6. 杉本昌弘：唾液の代謝物網羅的解析による様々な疾患検査技術の開発。日本唾液腺学会誌 62: 62-68, 2022

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Masahiro Sugimoto: Eye-Tracking-based Nursing Education for Nonverbal Skills. *Nursing Diversity 2022* (2022.5.11) Online
2. Aramaki E*, Kataoka M*, Matsumoto Y*, Kubota K*, Maeda I*, Sugimoto M: AI(General), AI (Radiology), AI (Pathology). *Best of SABCS Kyoto* (2022.1.9) Online

国内学会

1. 杉本昌弘：サリバテクノジーシンポジウム 唾液と癌検査。第1回日本唾液ケア研究会(2022.11.27) 神奈川県横浜市
2. 杉本昌弘：唾液から見える全身の代謝。第57回神奈川歯科大学学会総会(2022.11.26) オンライン
3. 杉本昌弘：肝臓のヘテロな代謝と線維化における動的变化。第16回メタボロームシンポジウム(2022.9.14~16) 山形県鶴岡市
4. 富田淳美：醤油の種類・製造方法の違いによる成分的特性の解析。第16回メタボロームシンポジウム(2022.9.14~16) 山形県鶴岡市
5. 沖中勇輝*, 後藤俊志*, 片岡洋祐*, 相澤有美, 杉本昌弘, 影山進*, 河内明宏*：メタボローム解析を用いた癌関連疲労バイオマーカーの探索。第18回日本疲労学会(2022.6.12) 兵庫県西宮市
6. 杉本昌弘：仮想人体構築のための数理モデル化。第21回日本再生医療学会総会(2022.3.19) オンライン
7. 杉本昌弘：MPSと数理モデルを用いた生体ネットワークの理解に向けて。細胞アッセイ研究会シンポジウム2021(2022.1.25) オンライン

【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(A)
獲得者名：杉本昌弘(代表)
研究課題名：肝ヘテロ細胞ダイナミクスの数理モデル化(事業番号：22H00595)
(研究代表者：杉本昌弘)
当該年度研究補助金：3,700,000円
2. 令和4年度文部科学省・科学研究費基金 基盤研究(C)
獲得者名：杉本昌弘(分担)
研究課題名：メタボローム解析を用いた肝転移切除後の再発予測バイオマーカーの探索(事業番号：22K08857)(研究代表者：石崎哲央)
当該年度研究補助金：300,000円
3. 令和4年度文部科学省・科学研究費基金 基盤研究(C)
獲得者名：杉本昌弘(分担)
研究課題名：ドラッグリポジショニングによる眼部悪性腫瘍の新規治療法の開発(事業番号：22K09820)(研究代表者：後藤浩)
当該年度研究補助金：500,000円
4. 令和4年度文部科学省・科学研究費基金 基盤研究(C)
獲得者名：杉本昌弘(分担)
研究課題名：BDNFを介した唾液腺-脳ネットワークによる精神障害の病態発症メカニズムの解明(事業番号：22K09935)(研究代表者：猿田樹里)

- 当該年度研究補助金：100,000 円
5. 令和4年度文部科学省・科学研究費基金 基盤研究 (C)
獲得者名：杉本昌弘 (分担)
研究課題名：産後うつ病を妊娠期に推測する指標開発と発症防止介入の検証
(事業番号：22K11039) (研究代表者：小山田 路子)
当該年度研究補助金：700,000 円
 6. 令和3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：進行再発大腸癌診断におけるメタボロームを用いた新規マーカーの
開発 (事業番号：21K07228) (研究代表者：勝又健次)
当該年度研究補助金：100,000 円
 7. 令和3年度文部科学省・科学研究費基金 基盤研究 (C)
獲得者名：杉本昌弘 (分担)
研究課題名：メタボローム解析を用いた cdk 4/6 阻害剤の効果予測法の確立
(事業番号：21K08676) (研究代表者：神野浩光)
当該年度研究補助金：350,000 円
 8. 令和3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：COVID-19 の味覚障害発生機序の解明：ACE2-BDNF 連関からのアプ
ローチ (事業番号：21K09847) (研究代表者：河田亮)
当該年度研究補助金：100,000 円
 9. 令和3年度文部科学省・科学研究費基金 挑戦的研究 (萌芽)
獲得者名：杉本昌弘 (代表)
研究課題名：看護・医療におけるオンライン実習教育に向けた意思決定プロセス
可視化の技術開発 (事業番号：21K19673) (研究代表者：杉本昌弘)
当該年度研究補助金：760,000 円
 10. 令和2年度文部科学省・科学研究費補助金 学術変革領域研究 (B)
獲得者名：杉本昌弘 (代表)
研究課題名：仮想人体構築学の領域内外の連携促進と研究活動の支援
(事業番号：20H05742) (研究代表者：杉本昌弘)
当該年度研究補助金：3,700,000 円
 11. 令和2年度文部科学省・科学研究費補助金 学術変革領域研究 (B)
獲得者名：杉本昌弘 (代表)
研究課題名：仮想人体構築のための数理モデル化 (事業番号：20H05743)
(研究代表者：杉本昌弘)
当該年度研究補助金：9,800,000 円
 12. 令和2年度文部科学省・科学研究費基金 基盤研究 (C)

獲得者名：杉本昌弘（分担）

研究課題名：糖尿病患者の唾液メタボローム解析による膵癌早期診断の可能性に関する研究（事業番号：20K07633）（研究代表者：川井田博充）

当該年度研究補助金：50,000 円

13. 令和2年度文部科学省・科学研究費基金 基盤研究（C）

獲得者名：杉本昌弘（分担）

研究課題名：人工知能とメタボローム解析を用いた肺癌の新規診断方法の開発（事業番号：20K09171）（研究代表者：梶原直央）

当該年度研究補助金：200,000 円

14. 令和2年度文部科学省・科学研究費基金 挑戦的研究（萌芽）

獲得者名：杉本昌弘（分担）

研究課題名：大規模コホート研究による口腔機能低下症の新規検査法開発研究（事業番号：20K21717）（研究代表者：澤瀬隆）

当該年度研究補助金：50,000 円

【学生教育】

1. 杉本昌弘：東京医科大学・大学院医学研究科・博士課程 共通科目「情報科学入門」（2022年4月20日）
2. 杉本昌弘：東京医科大学・大学院医学研究科 分子病態学特論「がんと代謝」（2022年5月10日）
3. 杉本昌弘：東京医科大学（医学部）・2年生 運動医学「健康・運動のデータ分析」（2022年11月2日）
4. 杉本昌弘：東京医科大学（看護学科）・2年生 健康と身体活動「健康データ分析」（2022年11月2日）

【セミナー】

1. 第26回 WAKO Web 受託セミナー メタボローム解析の基礎から応用研究まで
演題：「メタボローム解析の基礎から応用研究まで」
講師：杉本昌弘（医学総合研究所 低侵襲医療開発総合センター 教授）
日時：2022年10月19日 午後14時～14時45分
場所：オンライン
2. メタボローム解析技術を用いた実践的なバイオマーカー探索【提携セミナー】
演題：「メタボローム解析技術を用いた実践的なバイオマーカー探索」
講師：杉本昌弘（医学総合研究所 低侵襲医療開発総合センター 教授）
日時：2022年12月8日 午後13時～16時
場所：オンライン

【学術関連広報活動およびその他】

1. 杉本昌弘：Editorial Board member of "PLOS ONE".
2. 杉本昌弘：Editorial Board member of "Journal of Clinical Medicine".
3. 杉本昌弘：Editorial Board member of "Medicine in Omics"
4. 杉本昌弘：Editorial Board member of "Scientific Reports"
5. 杉本昌弘：Editorial Board member of "Breast Cancer"
6. 杉本昌弘：Editorial Board member of "Cancers"

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】

部門長（管理者）	佐藤 永一
研究補助員	平津 恵美
	河西 智子
	中村 香織

【研究概要】

西新宿キャンパス共同研究センターは、西新宿キャンパス整備計画の一環として2013年9月に設立されました。本センターは教育研究棟（自主自学館）に設置されており、共同利用に供する大型機器を配備し、特殊技法を提供することによって研究活動の活性化を図っています。教員と技術員は病理・画像部門と分子細胞・生物部門のそれぞれで技術指導やサンプル処理、解析作業等に従事して研究活動を補助しています。

【研究内容】

1. 病理・画像部門

病理・画像部門には自動染色装置、共焦点レーザー顕微鏡、レーザーキャプチャーマイクロダイセクションシステム、ヴァーチャルスライドスキャナー、定量的イメージング装置等の実験装置や、低温室が設置されています。

技術員は組織標本の作製を請負っており、教員は組織化学的な技術に関するアドバイスやトラブルシューティングも提供しています。

2. 分子細胞・生物部門

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

【活動状況】

◆ 機器稼働実績

セルソーター

MoFlo 高速セルソーターでの細胞分取 依頼件数 61 件

セルアナライザー

FACS Verse 延べ使用件数 173 件

FACs Lyric 延べ使用件数 13 件（新規導入機器）

プレートリーダー		
	EnSpire	延べ使用件数 379 件
ゲルイメージングシステム		
	Chemidoc XRS+	(2 台) 延べ使用件数 196 件
リアルタイム定量 PCR		
	LightCycler 96	(2 台) 延べ使用件数 295 件
安全キャビネット		
	Panasonic	(3 台) 延べ使用件数 97 件
バイオクリーンベンチ		
	Panasonic	(3 台) 延べ使用件数 1404 件
X線フィルム現像機		
	FUJIFILMM CEPROSQ	延べ使用件数 36 件
汎用実験台		
	4 台	延べ使用件数 532 件
ヴァーチャルスライドスキャナー		
	NanoZoomer XR	延べ使用件数 474 件
共焦点レーザー顕微鏡		
	Zeiss LSM 700	延べ使用件数 176 件
レーザーマイクロダイセクション		
	Zeiss PALM	延べ使用件数 5 件
滑走式マイクロトーム		
	Yamato リトラトーム	(3 台) 延べ使用件数 269 件
クリオスタット		
	Thermo Microm HM550	延べ使用件数 39 件

◆ サービス提供実績

パラフィン包埋ブロック作製	依頼件数	856 件
未染色標本作成	延べ枚数	6684 枚
HE 染色	延べ枚数	1489 枚
免疫組織化学	延べ枚数	503 枚
その他組織化学	延べ枚数	26 枚

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
兼任講師	吉濱 勲
大学院生	長倉 知輝（麻醉科学分野：社会人大学院生博士課程）
	岡田 寿郎（麻醉科学分野：社会人大学院生博士課程）
	武藤 瑛佑（麻醉科学分野：社会人大学院生博士課程）
	柴田 薫（口腔外科学分野：大学院生博士課程）

【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>

【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。学内外の研究者に門戸を開き、臨床・基礎医学的の各分野で幅広く利用されている。また、必要な技術指導・サンプル処理等も行っている。依頼サンプルとして78検体を受けて画像解析を実施した。

2. 組織培養室(Tissue Culture Section)

組織培養室は、細胞培養に必要なクリンベンチやCO₂インキュベーター等が設置されている。さらに、細胞の形態や機能解析および遺伝子発現解析など様々な機器が整備されており、基礎医学研究を推進する場として多くの研究者に利用されている。本年度は、62名の利用申請があり、細胞培養、遺伝子解析、免疫染色等の研究に利用して頂いた。また、実験スペースの見直しを行い、使用頻度の低かった暗室の改修工事を行い新たに実験室を確保した。

【研究内容】

1. 舌がんにおけるコリントランスポーターの機能解析と癌治療薬の開発

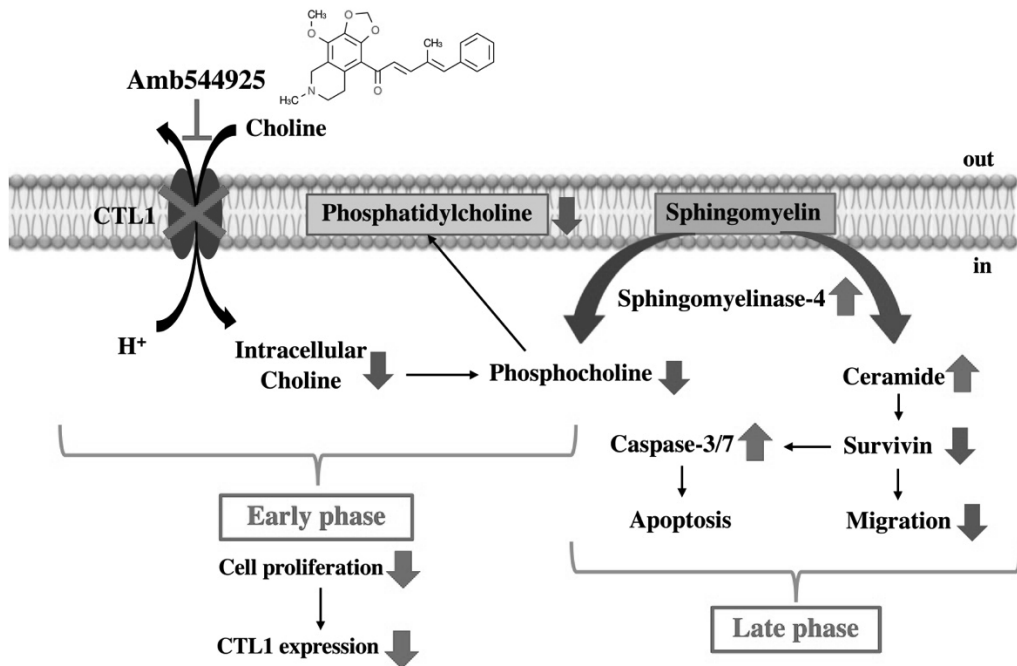
舌がんにおけるコリントランスポーターに関する研究は全くなされておらず、未知の領域の研究である。舌がんの好発年齢は 50 歳代後半だが 20~30 歳代の若年者にもみられる。原因としては飲酒・喫煙などの化学的な慢性刺激や、機械的な慢性刺激などが誘因と考えられている。比較的初期からリンパ節への転移が発生しやすく、5 年生存率は 60%ほどである。一方、食道がんは、飲酒・喫煙習慣がリスク因子とされ、発症リスクは非飲酒者・非喫煙者と比べ 30 倍にもなると言われている。舌がんの治療法は、手術療法・化学療法・放射線療法があるが、手術療法単独での治療成績は頭打ちになってきており化学療法、放射線療法を組み合わせた集学的治療が食道癌治療成績のさらなる向上に必要不可欠である。

本研究は、舌がん細胞株の HSC-3 を用いてコリン取り込み機能の特徴とコリントランスポーターの分子実体を解明し、我々が発見した植物由来有機化合物 Amb544925 の抗腫瘍効果とその作用機序を明らかにすることを目的とした。また、舌がんは比較的初期からリンパ節への転移が発生しやすいことより、転移抑制効果についても検討した。

HSC-3 へのコリン取り込みは、時間依存性およびナトリウム非依存性の特性を有しており、Km 値が 3.5 μ M の親和性を有していた。Real time-PCR および Western blot 解析より、CTL1 および CTL2 が高発現していた。HSC-3 において、CTL1 は細胞膜に、CTL2 はミトコンドリアに発現していた。コリン欠乏状態では細胞生存が抑制され、Caspase-3/7 活性が増加した。以上の結果より、CTL1 が細胞膜に発現していることから細胞外からのコリン取り込みに関与しており、CTL2 はミトコンドリアに発現していることから、ミトコンドリアにおけるコリンの酸化（ベタインに代謝）に関与しているのではないかと考えられる。そこで我々は、CTL1 を介したコリン取り込みを阻害する化合物の探索をフランスの Greenpharma 社の植物由来天然有機化合物ライブラリー(500 化合物)を用いて実施し、CTL1 阻害作用と抗腫瘍活性を有するイソキノリン誘導体、Amb544925 を見出した。この Amb544925 を中心に抗腫瘍活性および作用メカニズムについて詳細に解析を行った。Amb544925 は HSC-3 においてコリン取り込みおよび細胞生存を濃度依存的に抑制した。細胞生存を抑制する濃度において、Caspase-3/7 活性の増大を示した。コリン取り込み阻害により Kennedy pathway の抑制が引き金となり sphingomyelin の代謝系が亢進し細胞内の ceramide 産生が亢進すると細胞死が誘導することが考えられる。Ceramide の産生に関与する sphingomyelinase の mRNA 発現を RT-PCR にて検証した結果、HSC-3 は SMPD4 が主に高発現していた。更に、Amb544925 処置により濃度依存的に SMPD4 の mRNA およびタンパク発現が上昇した。CTL1 阻害によりアポトーシス誘導因子である ceramide が産生されることが考えられるため、HSC-3 において ceramide の効果を検討した結果、ceramide 投与により細胞生存の抑制と Caspase-3/7 活性の増大が確認された。次に、HSC-3 に対する Amb544925 の抗腫瘍効果にアポトーシス抑制因子である survivin が関与するか検討した。Amb544925 は survivin の発現を濃度依存的に

抑制した。以上の結果より、Amb544925 の CTL1 阻害作用により細胞内 ceramide が産生しカスパーゼを活性化してアポトーシス誘導することが示唆されている。この ceramide の効果に survivin が関与しているかどうかを検討した結果、ceramide は細胞死を誘導する濃度にて survivin 発現を抑制した。これらの結果から以下の作用機序が示唆される。Amb544925 の抗腫瘍効果は「CTL1 阻害→細胞内コリン濃度低下→phosphocholine 濃度低下→細胞膜リン脂質 (phosphatidylcholine 濃度低下→細胞増殖抑制→sphingomyelinase 4 (SMPD4)発現上昇→phosphocholine/ceramide 産生増大→survivin 発現の抑制→カスパーゼの活性化→アポトーシス誘導→細胞死」の作用メカニズムにより発揮されていることが示唆された。次に、転移抑制効果を検討するために、HSC-3 の遊走能に対する Amb544925 の効果を検討した。Amb544925 は HSC-3 の遊走を濃度依存的に抑制し、同様に ceramide も濃度依存的に HSC-3 の遊走を有意に抑制した。これらの結果より、Amb544925 は ceramide/survivin pathway を介して転移抑制を示すことが示唆された。HSC-3 移植モデルマウスを用いて、Amb544925 の in vivo 抗腫瘍効果を検討した。Amb544925 は腫瘍の成長を有意に抑制した。また、体重に対する影響は認められず、安全性の高い化合物であると思われる。舌癌細胞株の HSC-3 において、CTL1 はがん治療的分子であることを見出し、CTL1 を阻害するイソキノリン誘導體 Amb544925 を発見した。我々が見出した Amb544925 は新規の治療メカニズムを有する CTL1 阻害剤のリード化合物であると結論付けた。

本研究は、口腔外科学分野・大学院博士課程の柴田 薫先生の学位研究であり、Cancers, 2022 に掲載された。

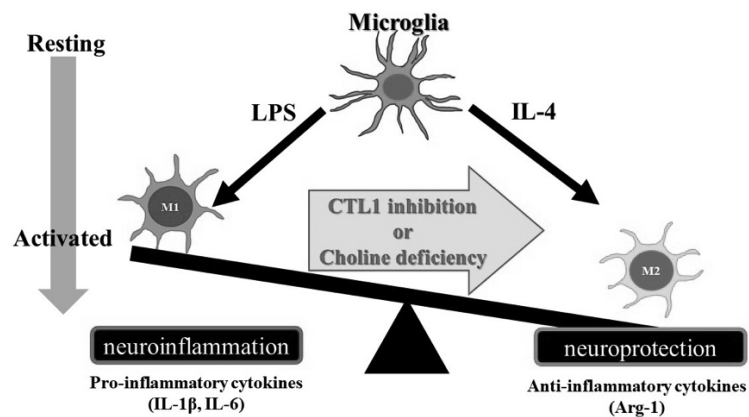


2. ミクログリアにおけるコリントランスポーターの機能解析と M1/M2 極性の制御

グリア細胞の一つであるミクログリアは、中枢の免疫担当細胞として知られており脳内の恒常性維持に強く関与している。中枢神経系において唯一の免疫細胞であるミクログリアは、病態や障害において形態を大きく変化させ、活性化型のミクログリアへと変化することが知られている。中枢神経系におけるミクログリアの活性型には、神経傷害性の M1 型および神経保護性の M2 型の存在が示唆されており、神経変性疾患であるアルツハイマー病などにおいてこれらの活性型の極性転換（神経保護性の M2 型から神経傷害性の M1 型へ）が疾患の進行を加速する可能性が考えられている。コリンは、ホスファチジルコリンやスフィンゴミエリンなどのリン脂質の合成材料であり、生体内で重要なバイオフィクターである。マクロファージではコリン輸送系の阻害により、炎症性サイトカインの分泌が抑制されることが報告されているが、コリン輸送系が M1/M2 極性の制御に果たす役割については解明されていない。本研究では、マウス不死化ミクログリアである SIM-A9 細胞を用いて、コリン取り込み機構および M1/M2 極性との関連について検討した。

SIM-A9 細胞は、choline transporter-like protein 1 (CTL1) と CTL2 が高発現し、CTL1 は細胞膜上に CTL2 は主にミトコンドリアに局在していた。コリンの取り込み作用は、Na⁺非依存性および pH 依存性を示した。また、コリン取り込み阻害薬である Hemicholinium-3 (HC-3) は、濃度依存的にコリン取り込みを阻害した。これらの結果より、SIM-A9 細胞におけるコリン取り込みは CTL1 を介していることが示唆された。SIM-A9 細胞を lipopolysaccharide (LPS) で刺激すると炎症性サイトカインである IL-1β および IL-6 の mRNA 発現が亢進し M1 型ミクログリアの特性を示した。これらの効果は、コリン欠乏と HC-3 によって抑制された。さらに、LPS 刺激によりコリン取り込みが増加した。コリン取り込み作用と炎症性サイトカイン産生に何らかの関与が示唆された。一方、M2 型のマーカーである Arginase-1 の mRNA 発現は IL-4 により増加し、その効果はコリン欠乏および HC-3 により増強された。M1/M2 極性は、パーキンソン病やアルツハイマー病などの神経変性疾患の進行過程に関与していると考えられている。初期のストレス下で M1 型が誘導され炎症性サイトカインを放出するが、炎症が収まると M2 型が誘導され神経保護的な役割を果たす。本研究の結果は、CTL1 を介したミクログリアのコリン取り込みを阻害することで、M2 型の極性を優先的に誘導することを示唆しており、炎症性脳疾患の治療アプローチとして期待される。

本研究は、麻酔科学分野・社会人大学院生博士課程の岡田寿郎先生の学位研究であり、Int. J. Mol. Sci. 2022 に掲載された。



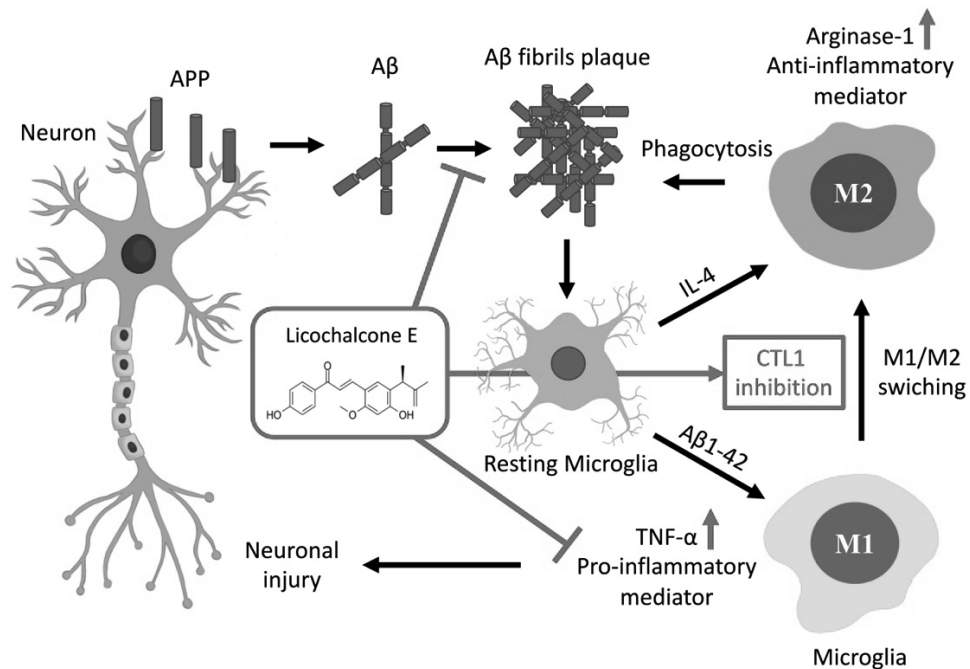
3. コリントランスポーターおよびβアミロイドを標的としたアルツハイマー型認知症治療剤の開発

アルツハイマー型認知症 (AD) における神経変性の原因として、βアミロイド (Aβ) の異常沈着およびリン酸化タウ蛋白による神経原線維変化によるコリン作動性神経の変性脱落が考えられている。また、このような病理学的変化は認知機能障害の出現より 20 年も前から進行していること明らかとなってきた。よって、preclinical stage から Aβ の異常沈着やリン酸化タウ蛋白の蓄積を抑制する治療戦略が必要になる。更に、AD の発症に深く関与しているミクログリアは AD 発症初期 (pre-clinical stage ~ 軽度認知障害: MCI) では主に M2 ミクログリアとして神経保護的に振る舞い、認知機能障害が出現する AD 後期では M1 ミクログリアとして神経障害性に関与していることが明らかとなってきた。よって、ミクログリアにおける M1/M2 極性を制御することで、AD の発症や治療が可能になると考えられる。

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

作用を増強することが期待される。このように、Lico E は AD の新規治療薬のリード化合物となる可能性があります。

本研究は、麻酔科学分野・社会人大学院生博士課程の武藤瑛佑先生の学位研究であり、Biomolecules,2022 に投稿した (in press)。



4. 薬物誘発認知症の発症メカニズムの解明：抗うつ薬、過活動膀胱治療薬の中樞コリン作動性三者間シナプスへの影響

近年、シナプスにおける神経活動は、シナプス前ニューロンとシナプス後ニューロンにアストロサイトを加えた三者間シナプス (Tripartite synapse) として機能していると考えられ、高次脳機能においてアストロサイトの重要な役割の一つとして“ニューロンの活動制御”が注目されている。中枢性コリン作動性神経系においても三者間シナプスの概念を取り入れて、アセチルコリンのシナプス間隙中の濃度調節機構におけるコリントランスポーターの役割は未だ解明されていません。中枢性コリン作動性システムの異常と認知障害は深く関連しており、コリン輸送、アセチルコリン合成・放出、ニコチンおよびムスカリン受容体機能、軸索輸送の変化や修飾が含まれます。中枢性コリン作動性ニューロンのシナプス活動には、シナプスを取り囲むアストロサイトがシナプス前ニューロンとシナプス後ニューロン間の伝達を活発に制御する三者間シナプスが関与しています。抗コリン薬の使用は、主に非認知症高齢者における認知機能の低下と、高齢者における認知障害および認知症のリスク上昇と関連しています。抗コリン薬認知機能負荷 (ACB) スケールは、検査データ、文献レビュー、専門家の意見を組み合わせて作成されました (下記参照)。

Criteria for Categorization (ACB score):

Score 1: Evidence from in vitro data that chemical entity has antagonist activity at muscarinic receptor.

Score 2: Evidence from literature, prescriber's information, or expert opinion of clinical anticholinergic effect.

Score 3: Evidence from literature, expert opinion, or prescribers information that medication may cause delirium.

高齢者において ACB 尺度が高い抗うつ薬や過活動膀胱治療薬を使用すると、薬物性認知症のリスクが高まります。しかし、薬物誘発性認知症の分子メカニズムは依然として不明です。本研究では、抗うつ薬や過活動膀胱治療薬が中枢性コリン作動性三部作シナプスに及ぼす影響について検討した。

マウス脳切片におけるコリンの取り込みは、高親和性コリン輸送体 1 (CHT1) とコリン輸送体様タンパク質 1 (CTL1) の両方が介在し、それぞれ 80%と 20%が寄与していた。しかし、アセチルコリンの合成と放出は、CHT1 を介したコリンの取り込みに連動しており、CTL1 は関与していなかった。CTL1 はアストロサイトでのコリンの取り込みに関与していたが、神経細胞では関与していなかった。抗うつ薬 (20 化合物) および過活動膀胱治療薬 (5 化合物) がマウス脳切片のコリン取り込みおよびアセチルコリン合成・放出に及ぼす影響を調べた。ACB スコアの高い薬剤は、コリンの取り込みとアセチルコリンの合成・放出を阻害することがわかった。また、両薬剤のコリン取り込み阻害作用とアセチルコリン合成・放出阻害作用には有意な相関が見られた ($r=0.594$, $p=0.0018$)。これらの結果から、抗うつ薬や過活動膀胱治療薬は、CHT1 の機能を直接阻害することにより、アセチルコリン合成・放出を抑制している可能性が示唆された。中枢性コリン作動性システムの律速段階である CHT1 を介したコリンの取り込みを阻害する薬剤は、薬剤誘発性認知症のリスクと関連している。

本研究は、麻酔科学分野・社会人大学院生博士課程の長倉知輝先生の学位研究であり、Biomolecules への投稿準備中。

【学術論文】

原著

1. Shibata K, Nishijima N, Hirai K, Watanabe S, Yamanaka T, Chikazu D, Inazu M: A Novel Plant-Derived Choline Transporter-like Protein 1 Inhibitor, Amb544925, Induces Apoptotic Cell Death via the Ceramide/Survivin Pathway in Tongue Squamous Cell Carcinoma. *Cancers*, 2022, 14(2), 329; doi: 10.3390/cancers14020329 (IF=6.575)
2. Okada T, Muto E, Yamanaka T, Uchino H, Inazu M: Functional Expression of Choline Transporters in Microglia and Their Regulation of Microglial M1/M2 Polarization. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23(16), 8924; doi: 10.3390/ijms23168924 (IF=6.208)
3. Muto E, Okada T, Yamanaka T, Uchino H, Inazu M: Licochalcone E, a β -Amyloid

Aggregation Inhibitor, Regulates Microglial M1/M2 Polarization via Inhibition of CTL1-Mediated Choline Uptake. *Biomolecules*, 2022. in press. (IF=6.064)

【学会および研究会発表】

国際学会

1. Inazu M, Hase A, Yamanaka T. Choline transporter-like protein 1 (CTL1/SLC44A1) as a novel molecular target therapy for hepatocellular carcinoma. 4th ISFMS—Biochemistry, Molecular Biology and Druggability of Proteins. (7 Sep, 2022) Florence, Italy.

国内学会

1. Inazu M, Nagakura T, Yamanaka T, Uchino H: Effects of antidepressants and overactive bladder drugs on the central cholinergic system: Elucidation of the mechanism of drug-induced dementia、NEURO2022 (2022.7.1) 沖縄
2. 稲津正人、長倉知輝、山中力、内野博之:薬物誘発認知症の発症メカニズムの解明：抗うつ薬および過活動膀胱治療薬の中樞コリン作動性三者間シナプスへの影響、第44回日本生物学的精神医学会年会、第32回日本臨床精神神経薬理学会年会、第52回日本神経精神薬理学会年会、第6回日本精神薬学会総会・学術集会(BPCNP/NPPP4学会合同年会) (2022.11.5) 東京
3. Inazu M, Okada T, Muto E, Yamanaka T, Uchino H: Functional expression of choline transporters in microglia and their regulation of microglial M1/M2 polarization. JPW2022 (Japan Basic and Clinical Pharmacology Week 2022) (2022. 12.3) 横浜
4. 丸茂雄太*、水野由美*、山口哲*、鷹野夏子*、梶原健*、峯尾松一郎、國場寛子、相馬廣明：絨毛間血栓併存胎盤の病理 第30回日本胎盤学会学術研究会 (2022.11.26)金沢

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 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：金額 10,000,000 円

【学生教育】

1. 令和4年度 医学部医学科4年生、グループ別自主研究「アルツハイマー病型認知症治療薬の開発」黒木悠佳理、平尾祐輔の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、薬理学講義「脂質異常症治療薬」
3. 稲津正人：東京医科大学・看護学科2年、薬理学講義、15コマ担当
4. 稲津正人：東京医科大学・大学院医学修士課程

- 「糖尿病治療の分子薬理学」「脂質異常症治療薬」2 コマ担当
5. 稲津正人：東京医科大学・大学院医学博士課程
「グラント申請の書き方・研究資金の確保」5 コマ担当

【学術関連広報活動およびその他】

1. 稲津正人：神経行動薬理若手研究者の集い 名誉顧問
2. 稲津正人：トランスポーター研究会 顧問
3. 稲津正人：公益社団法人 日本薬理学会 学術評議員
4. 稲津正人：東京薬科大学 生命科学部 客員教授
5. 國場寛子：電子顕微鏡技術研究会 世話人

【活動状況】

研究支援サービスの種類	依頼件数	備考
電顕サンプルの画像解析（大学分）	78	
利用登録者	62	

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

【研究・施設管理スタッフ】

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

【施設概要】

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

【研究・施設管理内容】

1. 研究

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

2. 発生工学技術を用いた研究支援

近年の動物実験は、遺伝子組換え動物の利用が増えていること、研究機関相互の動物個体や胚の移動が多くなっていること、及び SPF (Specific Pathogen Free)条件での実施が求められることから各種発生工学的技術を必要とすることが多い。2022 年は遺伝子導入マウス作出を 2 件、体外受精・クリーニングを 10 件、受精卵凍結・個体発生を 6 件実施した。

3. 施設管理

日常の飼育管理業務の他、3 階熱交換器の交換などのメンテナンス工事を進めた。

【学術論文】

原著

1. Orimo K*, Tamari M*, Takeda T*, Kubo T*, Rückert B*, Motomura K*, Sugiyama H*,

Yamada A*, Saito K*, Arae K*, Kuriyama M*, Hara M*, Soyka MB*, Ikutani M*, Yamaguchi S*, Morimoto N*, Nakabayashi K*, Hata K*, Matsuda A*, Akdis CA*, Sudo K, Saito H*, Nakae S*, Tamaoki J*, Tagaya E*, Matsumoto K*, Morita H* :Direct platelet adhesion potentiates group 2 innate lymphoid cell functions. Allergy 77(3): 843-855, 2022(IF=14.710)

2. Shimura E*, Suto H*, Numata T, Yamaguchi S*, Harada K, Okumura K*, Sudo K, Ikutani M*, Nakae S* :IL-25 contributes to development of chronic contact dermatitis in C57BL/6 mice, but not BALB/c mice. Biochem Biophys Res Commun 5;628:57-63, 2022(IF=3.322)

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 令和4年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：石橋英俊 (研究分担者)
研究課題：若年がん男児の妊孕性温存に向けた精巣凍結保存・自家移植による生殖回復モデルの開発 (研究代表者：本橋秀之)
当該年度研究補助金：金額 150,000 円
2. 令和4年度文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C)
獲得者名：熊谷勝義 (研究代表者)
研究課題：子宮頸癌の新規予防法開発
当該年度研究補助金：金額 600,000 円

【学生教育】

1. 石橋英俊：東京医科大学・医学部医学科1年、生物学実習「生物学実習における動物実験」(2022年4月28日)
2. 石橋英俊：東京医科大学・医学部医学科・4年生、グループ別自主研究「実験動物(小動物及び中動物)の麻酔と生体モニタリング」(令和4年7月4日～令和4年7月22日)
3. 熊谷勝義：東京医科大学・医学部医学科・4年生、グループ別自主研究「最新の発生工学技術を用いた遺伝子改変動物の樹立」(令和4年7月4日～令和4年7月22日)
4. 石橋英俊：東京農業大学・大学院博士後期課程、Research Ethics、2022年10月4日・5日・11日・12日全8コマ
5. 石橋英俊：東京医科大学・大学院博士課程、医学研究における法と倫理「動物実験・組換えDNA実験における法と倫理」(2022年9月オンデマンドビデオ講義)

【学術関連広報活動およびその他】

1. Hidetoshi Ishibashi, International Union of Physiological Sciences Ethics Committee, Committee Member

2. 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
3. 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
4. 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
5. 石橋英俊：公私立大学実験動物施設協議会動物実験適正化委員会 委員
6. 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

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

【研究スタッフ】

主任教授（部門長）	宮澤 啓介
教授	平本 正樹
准教授	高野 直治

【研究概要】

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

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

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

【研究内容】

1. 設置機器

(1) 共焦点レーザー顕微鏡 (ZEISS, LSM700) : 倒立顕微鏡との組合せになっており、最大 4 色のイメージングを高感度、低ノイズで行うことができます。また、専用 CO₂ インキュベーションシステムと組合せ、長時間のタイムラプス観察を行うことも可能です。

(2) 生細胞イメージングシステム (Essen BioScience, IncuCyte ZOOM) : CO₂ インキュベータ内に連続撮影装置が組み込まれており、位相差と蛍光 2 色について、生細胞の長期間にわたるタイムラプス撮影および測定が可能です。

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

2. 研究内容：多発性骨髄腫

多発性骨髄腫は単クローン性 γ -グロブリンの産生を特徴とする難治性腫瘍であり、多発性骨髄腫細胞ではタンパク質合成・分泌が盛んに行われています。小胞体内腔に不良

タンパクが蓄積すると、ユビキチン化を受け、プロテアソームに運ばれて分解されますが、この処理能力を上回る不良タンパクの蓄積によりアポトーシスが誘導されます。我々はこれまで、ユビキチン-プロテアソーム系およびオートファジー-リソソーム系の二大タンパク質分解系と、小胞体とを含めた三者間の細胞内ネットワークに着目して解析を行ってきました。最近の解析で、マクロライド系抗生剤によるオートファジー阻害効果を発見し、プロテアソーム阻害剤ボルテゾミブとの併用で細胞内二大タンパク質分解系を同時に止めることで、小胞体ストレス負荷を介した、がん細胞死が強力に誘導されること報告しました。しかしながら生体内では、骨髄間質細胞と多発性骨髄腫細胞との相互作用を介した薬剤耐性が治療の障壁となることが報告されています。そこで我々は、マクロライド系抗生剤クラリスロマイシンが、骨髄間質細胞存在下においても、ボルテゾミブによる多発性骨髄腫細胞に対する殺細胞効果を増強できるかどうか解析を行いました。その結果、多発性骨髄腫細胞に対するボルテゾミブの殺細胞効果は、骨髄間質細胞存在下において減弱しましたが、クラリスロマイシンを併用することによって、小胞体ストレス負荷の増強と、アポトーシス誘導に関わる NOXA の発現維持を介して、殺細胞効果が回復することを明らかにしました。したがって、実臨床での有効性が期待され、現在は、薬剤耐性克服に関する分子メカニズムについて、さらに解析を進めています。

3. 研究内容：固形腫瘍

(1) G1/S チェックポイントに関わる TP53 遺伝子の変異は、頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC) で最も頻繁に見られる遺伝子変異の 1 つです。TP53 変異の癌細胞は G1/S チェックポイントが機能せず、G2/M チェックポイントに対する依存度が高い状態にあると考えられます。G2/M チェックポイントに関わる WEE1 の阻害剤であるアダボセルチブは、TP53 変異細胞に対する選択的な細胞障害性を有し、初期段階の臨床試験で有望な活性を示しています。我々は、アダボセルチブとヒストン脱アセチル化酵素 HDAC6 の選択的阻害剤であるリコリノスタットとの併用効果を検討し、腫瘍細胞への特異性を損なうことなく、殺細胞効果を増強することを明らかにしました。さらに、リコリノスタットには G2/M チェックポイントに関わる Chk1 の活性化を抑制する効果があることを示し、アダボセルチブによる WEE1 阻害とリコリノスタットによる Chk1 リン酸化阻害の両方によって、G2/M チェックポイント機能が完全に損なわれ、がん細胞が DNA 損傷を持ったまま細胞分裂期に進行してしまうことで細胞死を引き起こす、いわゆる mitotic catastrophe が強力に誘導されることを明らかにしました。正常細胞には TP53 変異がないため、臨床応用された場合には、腫瘍細胞に対してより特異的な効果を発揮し、副作用を抑えた治療効果が期待できると考えています。

(2) 膵管腺癌 (PDAC) 細胞では、その生存と増殖の維持のため、オートファジーとマクロピノサイトーシスを介したリソソームでの分解経路が亢進している場合が多く認

められます。我々は、肺癌細胞に対して効果的であった EGFR/HER2 阻害薬ラパチニブと多発性硬化症治療薬フィンゴリモドとの組み合わせについて、PDAC 細胞株 (BxPC-3, KP-4, PANC-1, MIA PaCa-2) に対する併用効果を調べました。その結果、フィンゴリモドはラパチニブによる殺細胞効果を増強し、2 剤の併用はリソソームの膨化を誘発し、リソソームの酸性化を阻害しました。また、リソソーム膜透過性の亢進、ミトコンドリアの脱分極、小胞体ストレスの誘導、細胞内カルシウム濃度の上昇が認められました。さらに、リソソーム機能・形態に対する作用が報告されている、ヒドロキシクロロキンや CDK4/6 阻害薬アベマシクリブとの併用においてもラパチニブの殺細胞効果は増強されることが明らかとなりました。以上の結果は、リソソームを標的とした薬物の組み合わせが複数の細胞小器官の機能不全を誘発し、PDAC 細胞で顕著な殺細胞効果を発揮することを示しており、現在は、これら薬剤によるリソソーム機能障害の分子機序と、他の細胞小器官に対する波及効果の分子機序についての解析を検討しています。

(3) 様々なストレスによってリソソーム膜透過性亢進 (LMP) が誘発されると、カテプシンなどリソソーム内の加水分解酵素が細胞質に放出され、リソソーム依存性細胞死 (LDCD) を誘導します。我々は、野生型 p53 を発現する肺癌細胞株 A549 に対して DNA 障害性抗がん剤 (ドキシソルビシンなど) を投与すると、p53 をノックアウトした A549 細胞よりも速やかに LMP が誘発され、細胞死が観察されることを明らかにしました。これは、DNA 損傷に応答した p53 依存性に LMP および LDCD が誘導されることを示唆しており、その分子メカニズムの解析を行いました。その結果、DNA 障害性抗がん剤処理によって、p53 – Caspase-8 – BID 経路を介した LMP が引き起こされ、リソソーム内加水分解酵素の細胞質への放出によって LDCD が誘導されることが明らかとなりました。また、これと並行して、p53 – mTOR – TFEB/TFE3 経路を介した細胞保護的なオートファジーが同時に誘導されていることも明らかとなり、膜障害を受けたリソソームがライソファジーによって除去されると考えられます。以上の結果から、DNA 障害性抗がん剤とオートファジー阻害薬との併用は、p53 野生型がん細胞において、効果的な殺細胞効果を発揮することが明らかとなり、現在は、臨床応用を目指し、動物実験による検証を検討しています。

【学術論文】

原著

1. Yamashita G, Takano N, Kazama H, Tsukahara K, Miyazawa K. p53 regulates lysosomal membrane permeabilization as well as cytoprotective autophagy in response to DNA-damaging drugs. *Cell Death Discovery* 8(1):502 doi: 10.1038/s41420-022-01293-x. 2022 (IF=7.113)
2. Miyake K, Takano N, Kazama H, Kikuchi H, Hiramoto M, Tsukahara K, Miyazawa K. Ricolinostat enhances adavosertib-induced mitotic catastrophe in TP53-mutated head and

neck squamous cell carcinoma cells. *International Journal of Oncology* 60(5):54 doi: 10.3892/ijo.2022.5344. 2022 (IF=5.884)

3. Suzuki S, Ogawa M, Miyazaki M, Ota K, Kazama H, Hirota A, Takano N, Hiramoto M, Miyazawa K. Lysosome-targeted drug combination induces multiple organelle dysfunctions and non-canonical death in pancreatic cancer cells. *Oncology Reports* 47(2):40 doi: 10.3892/or.2021.8251. 2022 (IF=4.136)

【学会および研究会発表】

国内学会

1. 森谷 昇太、風間 宏美、高野 直治、平本 正樹、宮澤 啓介：細胞内タンパク質分解系の同時阻害は NOXA の分解を抑制することで骨髄腫における間質細胞誘導性ボルテゾミブ耐性を克服する 第 189 回 東京医科大学医学会総会 (2022.6.18)
2. 高野直治 風間宏美 宮澤啓介：DNA 障害性抗がん剤は p53 を介してリソソーム膜透過性の亢進および、細胞保護的なオートファジーを誘導する DNA-damaging anticancer drugs induce cytotoxic lysosomal membrane permeabilization and cell protective autophagy via p53 第 81 回 日本癌学会学術総会 (2022.9.29~10.1) 横浜
3. 平本 正樹、高野 直治、風間 宏美、宮澤 啓介：ゲフィチニブの副次的分子標的 GAK によるアクチン細胞骨格の再編成 第 81 回 日本癌学会学術総会 (2022.9.29~10.1) 横浜
4. 吉村 詩緒莉、犀川 莉奈、森谷 昇太、風間 宏美、高野 直治、宮澤啓介：多発性骨髄腫細胞に対する venetoclax とビタミン K2 併用によるアポトーシス誘導増強効果とその分子基盤の解明 第 190 回 東京医科大学医学会総会 (2022.11.5)
5. 風間 宏美、高野 直治、平本 正樹、宮澤 啓介：乳癌細胞における HDAC6 阻害剤とプロテアソーム阻害剤との併用による ROS 産生と小胞体ストレス負荷を介した新規細胞死誘導法の開発 第 190 回 東京医科大学医学会総会 (2022.11.5)
6. 山下 凱、高野 直治、風間 宏美、宮澤 啓介、塚原 清彰：p53 regulates lysosomal membrane permeabilization (LMP) and autophagy in response to DNA damage 第 190 回 東京医科大学医学会総会 (2022.11.5)
7. 山下凱、高野直治、風間宏美、塚原清彰、宮澤啓介：DNA 障害性薬剤により活性化された p53 は、リソソーム膜透過性の亢進と細胞保護的なオートファジーを同時に誘導する p53 simultaneously induces cytotoxic lysosomal membrane permeabilization and cytoprotective autophagy in response to DNA-damaging anticancer drugs. 第 95 回 日本生化学会大会 (2022.11.9~11.11) 名古屋
8. 阿部 晃久、森谷 昇太、風間 宏美：イソリキリチゲニンはプロテアソームを阻害することにより細胞内タンパク質凝集体の蓄積を誘導するとともにサバイビンの発現を抑制することによりヒトメラノーマ細胞に細胞死を引き起こす 第 95 回 日本生化学会大会 (2022.11.9~11.11) 名古屋

9. 宇田川陽秀*, 柳田圭介*, 舟橋伸昭*, 添田光太郎*, 南茂隆生*, 平本正樹, 西村渉*, 進藤英雄*, 今泉美佳*, 植木浩二郎*, 安田和基*: 内臓脂肪組織由来培養細胞の中皮細胞関連マーカー発現における転写因子 Gata5 の機能. 第 43 回日本肥満学会・第 40 回日本肥満症治療学会学術集会 2022 年 12 月 (那覇)

【公的・準公的研究費の獲得】

1. 文部科学省科学研究費・基盤研究 (C)
獲得者名: 平本 正樹
研究課題名: EGFR チロシンキナーゼ阻害薬による上皮間葉転換誘導の分子機序解明と抑制法開発
当該年度研究補助金: 金額 1,430,000 円
2. 文部科学省科学研究費・基盤研究 (C)
獲得者名: 高野 直治
研究課題名: マクロライド系抗生剤の新規オートファジー阻害活性機序の解明とがん治療への応用展開
当該年度研究補助金: 金額 1,300,000 円
3. 文部科学省科学研究費・基盤研究 (C)
獲得者名: 風間 宏美
研究課題名: 転移難治性乳癌に対するアグリソーム形成を標的とする新規治療法の開発
当該年度研究補助金: 金額 1,430,000 円
4. 文部科学省科学研究費・基盤研究 (C)
獲得者名: 森谷 昇太
研究課題名: 骨髄腫の薬剤耐性におけるオートファジーネットワークの解明と、阻害による耐性化克服
当該年度研究補助金: 金額 1,300,000 円
5. 学内研究費 令和 4 年度学長裁量経費<研究活性化支援>
獲得者名: 森谷 昇太
研究課題名: 『多発性骨髄腫における間質細胞誘導性薬剤耐性の分子機構の解明と、細胞死促進タンパク質 NOXA の人為的制御に基づく新規癌治療戦略の確立』
当該年度研究補助金: 金額 1000,000 円

【学生教育】

1. 宮澤 啓介: 東京医科大学・大学院博士課程 共通基礎特講「医療系大学院の目指すもの」
2. 宮澤 啓介: 東京医科大学・大学院博士課程 腫瘍系コースワーク「オートファジーの制御法と癌治療への応用」

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

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

【研究スタッフ】

教授（代表） 善本 隆之
講師 溝口 出

【研究概要】

骨髄間葉系幹細胞（mesenchymal stem cell: MSC）は、in vitro での細胞継代培養で増幅可能で、多分化能や組織修復・再生能、免疫抑制能を有する体性幹細胞で、低免疫原性、非造腫瘍性（iPS 細胞とは異なり奇形腫形成しない）のため、2015 年、国内で初めて他家ヒト骨髄 MSC を用いた細胞移植が再生医療等製品として、急性移植片対宿主病（GVHD）の治療に承認された。ところが、この MSC は、米国人由来の骨髄 MSC であるため、現在、厚生労働省だけでなく経産省も含めて、国内での日本人由来 MSC を用いた商業化ベースのプラットフォームの構築が行われている。一番商業化に近いのは、全く侵襲性がなく、これまでは胎児付属物として破棄されていた場合も多かった臍帯や臍帯血由来 MSC の利用で、これは、公的および民間臍帯血バンクがあるからである。一方、他家幹細胞移植の倫理面や臨床応用の利便性、免疫拒絶、腫瘍形成促進作用などの問題がある。元々、MSC は、生体内で腫瘍の周りにも存在し腫瘍形成を促進する役割があるため、MSC を治療目的で生体に投与した場合、腫瘍があるとそこへ集積し腫瘍細胞の刺激を受けて腫瘍形成を促進する可能性が高いため、がん患者は MSC 細胞療法の適応外になっている。また、MSC の治療効果は、MSC から産生されるサイトカインや増殖因子などの液性因子によるパラクリン効果が大きいと考えられている。そこで、本研究では、倫理や免疫拒絶の心配がなく、安全性の高い MSC の培養上清（Conditioned medium: CM）を投与する細胞フリー療法の開発を目指している。

本産学連携講座は、血液内科学分野主任教授・大屋敷一馬先生が、2017 年度～2018 年度に運営された講座を、2019 年度より引き継いでいる。

【研究内容】

MSC は、他家骨髄由来 MSC を用いた移植片対宿主病（GVHD）に対する細胞移植が再生医療等製品として認可されているが、他家幹細胞移植の倫理面や臨床応用の利便性、免疫拒絶、腫瘍形成促進作用などが懸念されている。MSC の治療効果は、主に分泌される液性因子のパラクリン効果によることから、MSC の細胞培養上清（Conditioned Medium: CM）の投与が、細胞フリー療法として、倫理や免疫拒絶の心配がなく注目されている。ところが、その MSC-CM の腫瘍形成への影響やその作用機序は不明のままである。大屋敷らは、以前に、ヒト骨髄由来 MSC-CM が、複数のヒト腫瘍細胞株の増

殖や血管新生を抑制することを見出した (Gladkova et al. *Human Cell*. 2020)。さらに、ヒト骨髄 MSC-CM を用いて、複数のヒトおよびマウス扁平上皮癌 SSCVII 細胞の in vitro 培養系、さらには、SSCVII 細胞を同系 C3H/He マウスに植えた in vivo での腫瘍増殖への影響を調べると、ヒト骨髄 MSC-CM は、in vitro および in vivo において腫瘍増殖を抑制したのみならず、血管新生も阻害した (Furusaka et al. manuscript under revision)。次に、その CM 中のサイトカインを抗体アレイを用いて解析したところ、Insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-3,4,6 が多く含まれており、これらの IGFBP の組換え蛋白質および中和抗体を用いた検討より、これらの内、IGFBP-4 が腫瘍増殖の抑制のみならず、血管新生の抑制にも関与していることを明らかにした。以上の結果は、MSC の細胞療法に比べて、MSC-CM を用いた細胞フリー療法は、より安全性が高いと期待される。

【学会および研究会発表】

国内学会

1. 米戸敏彦、古阪悠馬、片平泰弘、宮川聡美、長谷川英哲、溝口出、善本隆之：骨髄由来間葉系幹細胞の腫瘍増殖の抑制効果とその作用機序、第 30 回乳癌基礎研究会 (2022. 7. 16-17) 伊香保
2. Furusaka Y, Katahira Y, Hasegawa H, Umezu T, Mizoguchi I, Yoneto T, Yoshimoto T. Inhibitory effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on tumor growth and its possible molecular mechanism. 第 81 回日本癌学会学術総会 (2022. 9. 20-10. 1) 横浜
3. 古阪悠馬、溝口出、片平泰弘、宮川聡美、関根碧水、坂本恵梨、渡邊有麻、梅津知宏、善本隆之：骨髄間葉系幹細胞の培養上清によるインスリン様成長因子結合蛋白質-4 を介した抗腫瘍効果、第 190 回東京医科大学医学会総会 (2022. 11. 5) Web

【編集後記】

皆様に謹んで2022年の「医学総合研究所年報」をお届けいたします。

新型コロナウイルスの蔓延とともに、日常の研究風景も一変し、リモートワークに始まり、面談の禁止、学会や会議の全面オンライン会議の励行など、戸惑いながら進んできました。感染の波がそれほど大きくならなくなったこの一年ほどは、対面開催を準備しつついつでもオンラインに変更できるような、普段より負担の多い準備を進めざるを得ない状況でした。そのような苦労を経て、2023年5月からは新型コロナウイルス感染症の位置づけが2類感染症から5類感染症に移行されることで、今後はオンライン会議の良い点と対面会議の良い点をうまく利用して研究のスピードアップが期待できます。

我々医学総合研究所のメンバーは基礎研究の充実と臨床への応用を進めてまいりました。いくつかの成果は立派に社会貢献を果たす段階にまできております。その成果の全容を本年報で紹介しております。医学総合研究所は、本学の建学の精神に基づき、今後も世界に向けて常に新しい情報を発信し、我が国の研究の中枢をなす大学付属研究所として、大きく成長していけるよう進んでまいります。

石橋 英俊

医総研年報 2022

発行：2023年4月

発行者：黒田 雅彦

編集者：石橋 英俊

発行所：東京医科大学 医学総合研究所

印刷所：株式会社キタ・メディア

東京医科大学

〒160-8402 東京都新宿区新宿6-1-1

大代表 03-3351-6141

◆ **所長**：黒田 雅彦

◆ **免疫制御研究部門**

部門長：善本 隆之

◆ **難病分子制御学部門**

部門長：西本 憲弘

◆ **未来医療研究センター**

(実験病理学部門)

部門長：中村 卓郎

◆ **未来医療研究センター**

(分子薬理学部門)

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** >

センター長：杉本 昌弘

< **分子標的探索センター** >

センター長：宮澤 啓介

< **疾患モデル研究センター** >

センター長：石橋 英俊

東京医科大学病院

〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1

大代表 03-3351-6111

◆ **分子細胞治療研究部門**

部門長：落谷 孝広

< **西新宿キャンパス共同研究センター** >

センター長：佐藤 永一