

日本医科大学 先端医学研究所紀要

第5卷 令和元年度



*Institute for Advanced Medical Sciences
Nippon Medical School
Year Book*

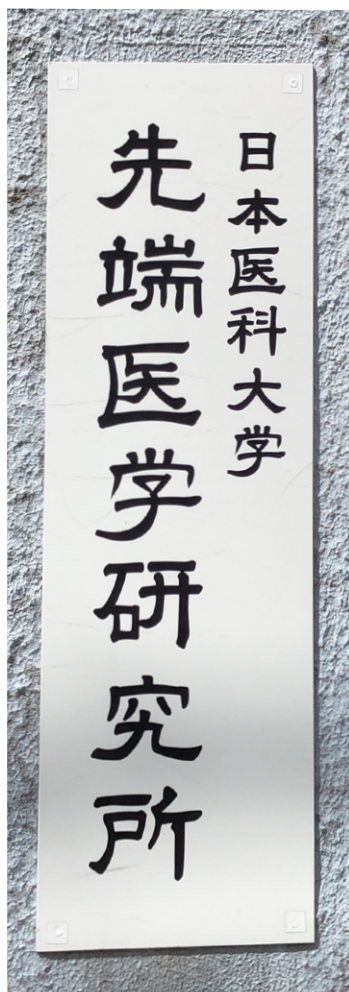
Vol. 5 (2019)

日本医科大学
先端医学研究所紀要

第5卷 令和元年度

Institute for Advanced Medical Sciences
Nippon Medical School
Year Book

Vol. 5 2019



目 次

第5巻発刊によせて	先端医学研究所・所長 田中 信之	1	
I. 病態解析学部門			
1. 研究概要		7	
2. 研究業績		10	
II. 細胞生物学部門			
1. 研究概要		15	
2. 研究業績		16	
III. 遺伝子制御学部門			
1. 研究概要		21	
2. 研究業績		22	
IV. 生体機能制御学部門			
1. 研究概要		27	
2. 研究業績		28	
V. タンパク質間相互作用学部門（社会連携講座）			
1. 研究概要		33	
2. 研究業績		34	
VI. 先端医学研究所運営会議			37
VII. 令和元年度（2019年度）競争的資金獲得状況			41
VIII. 先端医学研究所・教職員，研究者等氏名			43
IX. 先端医学研究所基礎医学大学院棟フロアマップ			45

紀要第5巻の発刊によせて

所長 田中 信之

先端医学研究所紀要第5巻をお送り申し上げます。本紀要は、平成31年・令和元年度の本研究所の研究業績を中心にまとめたものです。

2019年4月より所長に就任いたしました。先端医学研究所は武蔵小杉病院の新築・移転に伴い、2018年12月に私の研究室がある遺伝子制御学部門が、2020年1月に細胞生物学部門（岩井教授）と病態解析学部門（福原教授）が千駄木の日本医科学大学院棟に移転しました。更に、2020年度には生体機能制御学部門が新教授を迎えて大学院棟に移転する予定です。移転にあたっては、大学及び法人の関係者の皆様、大学院棟の基礎医学の研究室や共同実践施設の皆様の多大なご尽力・ご協力を頂き、大変に感謝しております。引き続き、これからの移転に関しても皆様のご協力をお願い申し上げます。

近年の目まぐるしい技術の発展により、医学研究の方法・考え方も大きく変化しています。細胞を構成するすべての分子を知ること、生物学的なヒトから細菌叢を含む生物集合体としてのヒトの病気を解析すること等が可能となり、研究者の考え方や研究体制もそれに合わせて変えていく必要に迫られています。この様な変革の時期に、研究所を大学院棟に移して、これまで距離的に遠かった様々な基礎医学教室及び臨床医学教室の皆様と密接に協力することが可能となったことで、研究所の更なる発展を目指すとても良い環境が整いました。これから新しい環境で更なる努力をして研究を発展させていくことを、研究所一同考えております。

先端医学研究所に名称変更してから5年目となりました。今後とも、皆様の変わらぬご指導ご鞭撻を、何卒よろしくお願い申し上げます。

電子書籍化にあたって

これまで、前身の老人病研究所の時代に21巻、先端医学研究所になって4巻の研究所紀要を上梓してまいりました。この紀要によって研究所各教室の毎年の業績や研究の進捗状況を公表してまいりましたが、紙の書籍を保管しておくことの困難さや、手にする機会が限られるという欠点がありました。より多くの人に手軽に見てもらおうことを考えて、電子書籍化して研究所ホームページで公開する方が良いのではないかという意見が、最近では多く寄せられるようになりました。そこで本年度から新たに「先端医学研究所紀要」を電子書籍として国立国会図書館 ISSN 日本センターに登録し、この度公開する運びとなりました。同時にこれまでのバックナンバーを先端医学研究所のホームページに公開いたしました (https://www.nms.ac.jp/page_preview/ig/kenkyujo/kiyou)。これによって、今まで以上に簡単に読むことが出来るようになりました。研究所一同、これからも研究を発展させ、多くの人に興味を持って読んでいただけるよう頑張っていく所存です。今後ともよろしくお願い申し上げます。(田中信之)

I . 病態解析学部門

Department of Molecular Pathophysiology

病態解析学部門 (大学院 分子細胞構造学分野)



教授 福原 茂朋

【研究概要】

全身を張り巡らす血管は、全ての細胞に酸素や栄養を供給するとともに、臓器間ネットワークを構築しメッセージ物質を運搬することで、生体恒常性を維持している。そのため、血管機能の異常は、本邦の主要な死因である癌、脳梗塞、心筋梗塞を含む多岐に渡る疾患と密接に関連している。また、「人は血管とともに老いる」といわれるように、血管機能の異常は人の加齢や老化とも密接に関連している。従って、健康長寿社会の実現には、血管研究の発展が極めて重要である。私たちの研究室では、“血管が如何に形作られ機能しているのか? ”、“血管機能の破綻が如何に様々な疾患を発症させるのか?”といった疑問を分子レベルで解明することで、血管機能の異常が関わる疾患の病態解明とそれら疾患の予防法・治療法の開発を目指し研究を展開している。

私たちの研究の特徴は、培養細胞などを用いた *in vitro* 実験系とマウスとゼブラフィッシュをモデル動物として用いた *in vivo* 実験系を相互補完的に活用し研究を推進する点にある。私たちは、これまでゼブラフィッシュを用いた蛍光イメージングにより、分子活性や細胞機能を生きた個体で解析する“*in vivo* 細胞生物学研究”を独自に確立し、生命現象や疾患の病態を分子から個体レベルまで統合的に理解することを目指し研究を進めてきた。以下に2019年度の研究成果の概要を示す。

1. 血管新生におけるペリサイトの新たな役割とその破綻がもたらす疾患の病態解明

組織が虚血状態に陥ると、それを解消するために血管新生が誘導され、虚血部位に新たな血管網を構築する。正常組織の血管では、ペリサイトが内皮細胞を被覆することで安定な血管構造を維持している。これまで、「血管新生が誘導されると、血管新生因子が血管壁からペリサイトを剥離し、内皮細胞の出芽・遊走・増殖を促すことで新生血管を構築する」と考えられてきた。我々はこれまでゼブラフィッシュ成魚を用いた蛍光生体イメージングにより、「創傷治癒では、血管新生の誘導によってペリサイトは血管壁から剥離せず、逆に内皮細胞と共に数を増加させ血管壁を被覆する」というこれまでの概念と異なる知見を発見してきた (Noishiki, Yuge et al. *Angiogenesis* 2019)。本年度は、血管新生におけるペリサイトの真の機能を理解するため、NTR (ニトロ還元酵素)/MTZ (メトロニダゾール) システムを用いペリサイトをコンディショナルに除去可能な系を構築した。この系を用いて、ペリサイトを除去した状態で成魚皮膚に傷害を加え、血管新生を誘導したところ、ペリサイト非存在下では、内皮細胞の過剰な出芽が起こり、癌や糖尿病網膜症で見られるような無秩序で機能的に未熟な血管網が形成されることが分かった。以上の結果から、生理的血管新生では、ペリサイトが増殖し血管壁を被覆することで、過剰な内皮細胞の出芽を抑え、機能的な血管網の構築に寄与していることが示唆された。また、癌などで誘導される病的血管新生では、血管新生の誘導に伴うペリサイトの増殖と血管壁への被覆異常が原因となり、未熟で無秩序な血管が形成される可能性が示唆された。これら知見は、生理的及び病的な血管新生の制御機構の違いを示す重要な発見であり、病的血管新生が関わる疾患の病態解明、さらにはそれら疾患の治療法開発に繋がる成果である。現在、血管新生においてペリサイトが過剰な内皮細胞の出芽を抑える分子メカニズムを明らかにするため、ペリサイト存在下・非存在下で血管新生を誘導した際の内皮細胞を単離し、RNAseq 解析を実施している。

2. 内腔圧による血管新生の制御機構の解明

損傷などにより生体組織が虚血状態に陥ると、それを解消するため血管新生が誘導される。我々はこれまで、「創傷治癒過程の血管新生において、損傷血管の伸長は、血流に対して下流側から活発に起こるのに対し、上流側では血流に起因する内腔圧が血管伸長を阻害している」ことを発見した。さらに、そのメカニズムとして、内腔圧は上流損傷血管を拡張することで内皮細胞に伸展刺激を負荷していること、そしてこの伸展刺激が内皮細胞におけるアクチン重合と前後軸極性形成を阻害し、内皮細胞遊走と血管伸長を抑制していることを示してきた。本年度は、伸展刺激が内皮細胞のアクチン重合を抑制する機構について解析を行い、内腔圧による内皮細胞への伸展刺激は、先端端へのアクチン重合促進因子 Arp2/3 複合体の動員を抑えることで、アクチン重合と極性形成を阻害していることを示した。即ち、下流損傷血管の内皮細胞では、先端端に動員された Arp2/3 複合体がアクチン重合を惹起することで内皮細胞遊走・血管伸長を促進するのに対し、内腔圧が負荷された上流損傷血管では、伸展刺激によって Arp2/3 複合体が先端端に動員されず、それにより内皮細胞遊走および血管伸長が阻害されていると考えられる。本知見は、血管新生における内腔圧の新たな機能とその制御機構を示したものであり、虚血性疾患に対する血管再生療法や病的血管新生がかかわる疾患の治療法の開発につながる成果である。現在、内皮細胞が伸展張力を感知するメカニズムについて研究を進めており、伸展張力センサーの候補タンパク質を同定し、その機能解析を進めている。

3. 血管壁細胞の発生制御機構

本研究では生体内ライブイメージングにより得られる血管壁細胞分化の時空間情報と、オミクス解析により得られる壁細胞形質情報を基にしたモデリングを開始点として、壁細胞発生（壁細胞分化系譜、分化制御機構、臓器特異性獲得機構）の全容を明らかにすることで、壁細胞異常と疾患との関連および治療法開発への展開を目標とする。

2019年度は血管壁細胞発生機構を理解する為、これまでに樹立した血管壁細胞が蛍光蛋白質により標識される遺伝子改変ゼブラフィッシュを用いて、発生初期および個体成熟後の“1細胞ごと”の血管壁細胞の遺伝子発現解析を実施した。まず壁細胞が比較的回収しやすく、細胞形質が異なると予想される受精後4日齢と90日齢（成魚）のゼブラフィッシュの“脳血管”の壁細胞の1細胞RNAシーケンスを実施した。その結果、90日齢では血管平滑筋細胞とペリサイトが異なる形質を有する細胞集団として同定された。一方、これまでの生体内イメージングから予想されたように4日齢では血管平滑筋細胞とペリサイトの両方の形質を示す分化途中にあると考えられる細胞集団も同定された。これらの知見から、解析する発生ステージを細かく分け、同様の1細胞RNAシーケンスを進めることで、これまで明らかにされてこなかった血管の成熟化に伴い血管壁細胞の形質が変化する様子を捉えられるものと考えられる。次年度以降も引き続き、異なる発生段階にある血管壁細胞の遺伝子形質を比較し、数理モデルを組み合わせながら血管壁細胞の発生機序とその分子制御機構の解明に迫る。

4. 脳梗塞におけるペリサイトの役割

毛細血管を被覆するペリサイトは、血管形態や血液脳関門の形成・安定化に必須の役割を担うことが広く知られており、『脳梗塞⇒ペリサイト消失⇒脳血管障害⇒神経組織障害の増悪』という一つの病態カスケードが予想されている。しかし、如何にペリサイトが脳梗塞時の脳血管障害の緩和に寄与するのか、その分子メカニズムは不明である。そこで、2019年度ではペリサイトによる血管保護の分子メカニズムの解明と治療標的となり得るペリサイト遺伝子の同定を目指し、脳血管構成細胞集団のトランスクリプトームデータから明らかにしたペリサイト選択的遺伝子群の中から候補遺伝子の

抽出を行い、ペリサイト選択的遺伝子 X または Y の遺伝子改変マウスを準備した。さらに、脳梗塞モデルマウス作成技術の習得を行い、2020 年度からの分子メカニズム解析の研究基盤を整備した。

5. 発生期腎臓の糸球体における血管形成メカニズムの解明

本邦において慢性腎臓病により人口透析を受けている患者数は 30 万人を超える。末期腎臓病の唯一の治療法は臓器移植であるが、ドナー数が限られていることなどから、患者全員が享受できる治療にはなっていない。その為、iPS 細胞などから作出した腎臓を移植する再生医療の開発が精力的になされているが、腎臓の濾過機能を担う血管が糸球体内に形成されないなど未だ多くの問題が残されている。我々は、この問題を解決する為、ゼブラフィッシュをモデル動物として用い、胎生期において前腎糸球体に毛細血管網が形成される機構について研究を進めてきた。その結果、糸球体原基が産生する血管内皮増殖因子 (VEGF) によって血管新生が誘導され、背側大動脈から血管枝が出芽・伸長し、糸球体の周囲で血管を構築すること、さらに、糸球体周囲に形成された血管が糸球体内に沈み込むように侵入し、その後、リモデリングすることで糸球体内に球状の毛細血管網が構築されることを示してきた。本年度は、糸球体周囲に形成された血管が糸球体内に侵入する機構について解析を行い、血流の重要性を明らかにした。血流には二つの機能があり、糸球体周囲を取り巻く血管の管構造を維持するとともに、糸球体原基のリモデリングを促し、それに伴って血管が糸球体内に侵入することが分かった。本知見は、腎臓の再生医療の開発に役立つ成果である。

6. 血管透過性の制御機構とその破綻がもたらす疾患の病態解明

血管内皮細胞は、内皮特異的な接着分子 Vascular endothelial (VE) -cadherin を介した細胞間接着を巧みに調節することで、血管透過性をダイナミクスかつ厳密に制御し、生体恒常性を維持している。しかし、その制御機構の破綻は、血管透過性の過剰な亢進をもたらし、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) や癌など多岐に渡る疾患の病態を悪化させる。我々はこれまで、主に *in vitro* 実験系を用いて Ras ファミリーに属する低分子量 G タンパク質 “Rap1” が血管透過性制御の鍵分子であることを発見し、Rap1 を基軸とした血管透過性制御モデルを提唱してきた。J. Nippon Med. Sch. 誌で本モデルに関して紹介した総説は、日本医科大学医学会の 2019 年度優秀論文賞を授与されている。本年度は、ゼブラフィッシュおよびマウスをモデル動物として用いて、これら機構が生体でも機能し血管透過性を制御しているか検討した。ゼブラフィッシュには rap1aa, rap1ab, rap1b の 3 つの RAP1 ホモログが存在する。CRISPR/Cas9 によりこれら遺伝子すべてを欠損した変異体ゼブラフィッシュを樹立したところ、同変異体は頭部の出血を呈し、Rap1 が頭部血管の透過性維持に関与することが示唆された。また、タモキシフェン誘導性 Cre/loxP システムを用いて、成獣マウスの血管内皮細胞における Rap1A/Rap1B を破壊したところ、VE-cadherin 接着の崩壊により ARDS 様の重度の肺水腫を呈し死亡することが分かった。以上の結果から、Rap1 は正常組織の血管透過性を低い状態に維持する極めて重要なシグナル分子であり、Rap1 機能の破綻が ARDS における過剰な血管透過性亢進に関与する可能性が示唆された。

現在、世界的に猛威を振るう COVID-19 で重症化する患者の多くも ARDS を発症して死に至ることから、ARDS の効果的な治療法の開発が求められている。本研究成果は、Rap1 シグナルが ARDS の治療標的となる可能性を示唆している。その為、我々は、AMED 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS) の支援のもと、Rap1 シグナルを標的とした創薬研究を開始している。

7. 共同研究

- 本学呼吸器内科との共同研究で、薬剤性肺障害を誘発する薬剤が肺血管透過性を亢進する分子メカニズムについて解析を行った。
- 本学心臓血管外科と冠動脈血管の側副血行路形成機構に関する共同研究を行った。

- 愛媛大学 東山繁樹先生と血管新生におけるユビキチンリガーゼの機能について共同研究を行った。
- 熊本大学 西山功一先生、神戸大学 辻田和也先生と創傷治癒過程の血管新生における内腔圧の機能について共同研究を行った。
- 国立循環器病研究センター研究所 望月直樹先生、高野晴子先生と肺胞形成における Rap1 の機能に関する共同研究を行った。
- 東京大学大学院薬学系研究科 青木淳賢先生と血管新生における LPA シグナルの役割について共同研究を行った。
- ウプサラ大学 Christer Betsholtz 先生と血管壁細胞に関する共同研究を行った。

【研究業績】

<原著論文>

1. Rho S., Kobayashi I., Oguri-Nakamura E., Ando K., Fujiwara M., Kamimura N., Hirata H., Iida A., Iwai Y., Mochizuki N., Fukuhara S. (Corresponding author). Rap1b promotes Notch signal-mediated hematopoietic stem cell development by enhancing integrin-mediated cell adhesion. **Developmental Cell** 49(5): 681-696.e6 (2019). doi: 10.1016/j.devcel.2019.03.023
2. *Noishiki C., *Yuge S., Ando K., Wakayama Y., Mochizuki N., Ogawa R., Fukuhara S. (Corresponding author). Live imaging of angiogenesis during cutaneous wound healing in adult zebrafish. **Angiogenesis** 22(2): 341-354 (2019) Jan 4. doi: 10.1007/s10456-018-09660-y. *Equal contribution.
3. Kobayashi I., Kobayashi-Sun J., Hirakawa Y., Ouchi M., Yasuda K., Kamei H., Fukuhara S., Yamaguchi M. Dual role of Jam3b in early hematopoietic and vascular development. **Development** 2020 Jan 8;147(1). pii: dev181040. doi: 10.1242/dev.181040.
4. Simmons S., Sasaki N., Umemoto E., Uchida Y., Fukuhara S., Kitazawa Y., Okudaira M., Inoue A., Tohya K., Aoi K., Aoki J., Mochizuki N., Matsuno K., Takeda K., Miyasaka M., Ishii M. **eLife** 2019 Oct 1;8. pii: e41239. doi: 10.7554/eLife.41239.
5. Shin M., Nozaki N., Idrizi I., Isogai S., Ogasawara K., Ishida K., Yuge S., Roscoe B., Wolfe S.A., Fukuhara S., Mochizuki N., Deguchi T., Lawson N.D. Valves are a conserved feature of the zebrafish lymphatic system. **Developmental Cell** 2019 Nov 4;51(3):374-386.e5. doi: 10.1016/j.devcel.2019.08.019.

<国内外学会発表等>

1. Shigetomo Fukuhara. “Mechanobiology of angiogenesis” International Symposium on AMED “Mechanobiology” Project. Sakata-Hirata Hall, Nagoya University. February 2, 2020
2. 福原茂朋、演題名「Rap1 低分子量 G タンパク質はインテグリン依存性細胞遊走を促進することで造血幹細胞の発生を制御する」第 42 回 日本分子生物学会年会 1PW-08 「細胞リポジショニングバイオロジー：生命現象における細胞再配置のしくみと意義」、福岡国際会議場、2019 年 12 月 3 日
3. Shigetomo Fukuhara. “Fluorescence-based live-imaging of physiological and pathological angiogenesis in zebrafish” Tohoku Forum for Creativity: International Symposium 2: New Technology for Diagnosis and Therapeutics of Cancer. Seiryō Campus, Tohoku University. December 2, 2019
4. 福原茂朋、演題名「Fluorescence-based live-imaging of angiogenesis and hematopoiesis in zebrafish」熊本大学「最先端研究セミナー（リエゾン研究会）、熊本大学 発生医学研究所、2019 年 10 月 30 日
5. 福原茂朋、演題名「蛍光イメージング技術を駆使して生命現象や疾患を理解する」第 14 回肝癌治療

- ナビゲーション研究会 特別講演、東京ガーデンテラス、2019年9月21日
6. 福原茂朋、演題名「創傷治癒過程の血管新生における内腔圧の新たな役割」第92回日本生化学会2S08m「メカノバイオロジー研究の新展開 ―“力”による生命現象制御の理解深化に向けて―」、パシフィコ横浜、2019年9月19日
 7. 福原茂朋、演題名「蛍光生体イメージングにより明らかになった血管新生の新たな制御機構」血管生物医学会 血管研究会、東京医科歯科大学、2019年9月1日
 8. 福原茂朋、演題名「蛍光イメージングが解き明かす血管新生の新たな制御機構」第29回日本サイトメトリー学会学術集会シンポジウム5 ～造血及びイメージング関連～、順天堂大学 センチュリータワー、平成31年5月26日
 9. 福原茂朋、演題名「造血幹細胞の発生におけるRap1の新たな役割」第8回Gタンパク質 Meeting、山形大学医学部、平成31年4月20日
 10. Chikage Noishiki, Shinya Yuge1, Koji Ando, Yuki Wakayama, Naoki Mochizuki, Rei Ogawa, Shigetomo Fukuhara. “Visualizing endothelial cells and pericytes during cutaneous wound angiogenesis in living adult zebrafish” 64th Annual Meeting - Plastic Surgery Research Council. Baltimore, Maryland. May 2-5, 2019
 11. 弓削進弥、安藤康史、小川令、福原茂朋、演題名「ゼブラフィッシュ成魚の創傷治癒で起こる血管新生と壁細胞のライブイメージング」第87回日本医科大学医学会総会、日本医科大学橘桜会館、2019年9月7日
 12. 弓削進弥、西山功一、有馬勇一郎、花田三四郎、花田保之、若山勇紀、横川隆司、三浦岳、望月直樹、福原茂朋、演題名「内腔圧による血管新生の新たな制御機構」日本メカノバイオロジー研究会2019、直島、香川県、2019年9月3日、4日
 13. 安藤康史、Betsholtz Christer、福原茂朋、演題名「血管壁細胞のspecificationに関わるシグナル機構」第42回日本分子生物学会年会WS「血管周囲細胞を基軸とした組織の構築・再生・破綻の理解」、福岡国際会議場・マリンメッセ福岡、2019年12月3日-6日
 14. 弓削進弥、西山功一、有馬勇一郎、花田三四郎、花田保之、若山勇紀、横川隆司、三浦岳、望月直樹、福原茂朋、演題名「創傷治癒過程の血管新生における内腔圧の新たな役割」第42回日本分子生物学会年会WS「生体組織の修復における血管システムのダイナミズム」、福岡国際会議場・マリンメッセ福岡、2019年12月3日-6日
 15. 安藤康史、Betsholtz Christer、福原茂朋、演題名「ATP依存性カリウムチャネルによる血管平滑筋細胞分化調節」CVMW2019 心血管代謝週間（第27回血管生物医学会学術集会）、神戸国際外議場、2019年12月14日、15日
 16. 石井智裕、弓削進弥、野一色千景、安藤康司、望月直樹、福原茂朋、演題名「成体ゼブラフィッシュ in vivo イメージングによる創傷時血管新生過程の細胞動態解析」CVMW2019 心血管代謝週間（第27回血管生物医学会学術集会）、神戸国際外議場、2019年12月14日、15日
 17. 弓削進弥、西山功一、有馬勇一郎、花田三四郎、花田保之、若山勇紀、横川隆司、三浦岳、望月直樹、福原茂朋、演題名「内腔圧が損傷血管の伸長を制御する過程と機構」CVMW2019 心血管代謝週間（第27回血管生物医学会学術集会）、神戸国際外議場、2019年12月14日、15日



II. 細胞生物学部門

Department of Biochemistry and Cell Biology

細胞生物学部門

(大学院 細胞生物学分野)



教授 岩井 佳子

【研究概要】

PD-1 抗体をはじめとする免疫チェックポイント阻害剤の登場により、がん治療のパラダイムシフトが起こりつつある。本研究室では、オプジーボ（PD-1 抗体、ニボルマブ）の開発に携わった経験と、がん拠点病院である本学の特徴を生かして、がん免疫療法の新しい診断および治療法の開発を目標に研究活動を行っている。

1. 免疫チェックポイント阻害剤 PD-1 抗体の開発

がん免疫療法の歴史は古く、1891年に William Coley 博士が腫瘍内に細菌を注射する治療を行ったのがはじまりと言われている。その後、サイトカイン療法、ペプチド療法、活性化リンパ球療法、樹状細胞療法など、さまざまな免疫療法が登場したが、その効果については長い間疑問視されてきた。これまで免疫療法が効果を上げられなかった原因の一つに、免疫系を抑制する“免疫チェックポイント”の存在とその重要性が知られていなかったことがあげられる。免疫システムには、アクセル（共刺激分子）とブレーキ（共抑制分子）が存在し、前者には CD28 や ICOS など、後者には CTLA-4 や PD-1 などが含まれる。後者は「免疫チェックポイント」として機能し、自己への不適切な免疫応答や過剰な炎症反応を抑制して、組織傷害から生体を守る重要な役割を担っている。

PD-1 遺伝子は 1992 年に京都大学医学部医化学第一教室（本庶佑研究室）においてクローニングされた。PD-1 は活性化 T 細胞に発現し、生理的なりガンド（PD-L1 および PD-L2）が結合すると T 細胞の増殖やエフェクター機能を抑制して免疫寛容を誘導する。同研究室において岩井らはがんやウイルス感染細胞が PD-1 シグナルを利用して宿主の免疫監視から逃れるメカニズムを発見し、PD-1 シグナル阻害ががんや感染症の治療に有効であることを動物モデルで示し、さらにヒトへの臨床応用を目指して抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体を作製した。その後、完全ヒト型抗ヒト PD-1 抗体（ニボルマブ、商品名オプジーボ）が開発され、2014 年に世界に先駆けて本邦で悪性黒色腫の治療薬として承認され、現在さまざまな種類のがんへ適応が拡大しつつある。

2. 免疫チェックポイント阻害剤によるがん治療の現状

PD-1 抗体は既治療進行性末期がん患者の約 20% で治療効果を認め、画期的な新薬として期待されているが、残りの約 80% の症例では効果がみられない。PD-1 抗体の作用機序は、新しいエフェクター T 細胞を産生するのではなく、既存のエフェクター T 細胞や記憶 T 細胞を増やすことで免疫応答を増強しており、患者さん自身の“免疫力”や“免疫記憶”に依存している。従ってがん特異的 T 細胞がそもそも存在しない個体に PD-1 抗体を投与しても治療効果は期待できない。

免疫応答には個体差があり、遺伝的要因や環境要因が関与する。例えば、インフルエンザウイルスやがんに対して、免疫応答の強い人もいれば弱い人もいる。ワクチンの原理となる免疫記憶に関しても、長期間安定して持続する人もいれば、免疫記憶ができない人や持続しない人もいる。PD-1 欠損マウスはさらに興味深い表現型を示す。PD-1 欠損マウスは遺伝的背景によって、さまざまな自己免疫疾患を発症する。さらに同じ遺伝的背景であっても自己免疫疾患を発症するマウスと発症しないマウスがいる。最後の例は、免疫応答の個体差が遺伝的要因より環境などの外的要因によることを示唆する。外的要因

としては感染や食事（栄養）などが考えられるが、これらのストレスにより細胞内代謝の変化が生じて免疫担当細胞の分化に影響を及ぼす可能性がある。

【研究業績】

<原著論文>

1. Miyabe Y, Miyabe C, Mani V, Mempel TR, Luster AD. Atypical complement receptor C5aR2 transports C5a to initiate neutrophil adhesion and inflammation, *Science Immunology*,4,eaav5951, 2019.
2. Miyabe C, Miyabe Y, Brico-Moreno L, Lian J, Rahimi R, Miura N, Ohno N, Iwakura Y, Kawakami T, Luster AD. Dectin-2 induced CCL2 production in tissue-resident macrophages ignites cardiac arteritis, *The Journal of Clinical Investigation*,129(9):3610-3624, 2019.
3. Miyabe C, Miyabe Y, Nagai J, Miura NN, Ohno N, Chun J, Tsuboi R, Ueda H, Miyasaka M, Miyasaka N, Nanki T. Abrogation of Lysophosphatidic Acid Receptor 1 Ameliorates Murine Vasculitis, *Arthritis Research and Therapy*, 21(1): 191, 2019.
4. 宮部斉重, 岩井佳子. 関節内インビボイメージングを用いた関節炎病態の解明, 日本医科大学医学会雑誌, 16(1):6-7, 2020.

<総説>

1. Miyabe Y, Lian J, Miyabe C, Luster AD. Chemokines in Rheumatic Diseases and Therapeutic Implications, *Nature Reviews Rheumatology*, 15(12):731-746, 2019.

<招待講演>

1. 岩井佳子：免疫チェックポイントの機能とがん治療への応用 第116回日本内科学会講演会, シンポジウム2 (免疫チェックポイント), 2019年4月, 名古屋
2. 岩井佳子：PD-1抗体：基礎研究から臨床開発へ (The Development of Nivolumab: From Bench to Bedside). 第78回日本癌学会学術総会, 2019年9月, 京都

<学会発表>

1. Miyabe Y, Atypical complement receptor C5aR2 transports C5a to initiate neutrophil adhesion and inflammation, International Cocurrent Workshop: Molecular Target, 第63回リウマチ学会総会・学術集会, 京都, 2019年4月
2. Kashiwada T, Nishimaki K, Kamimura N, Seike M, Gemma A, and Iwai Y. Soluble PD-L1 with PD-1-binding capacity as a biomarker for anti-PD-1/PD-L1 therapy for non-small cell lung cancer. 第78回日本癌学会学術総会, 京都, 2019年9月
3. 清家正博、西槇貴代美、上村尚美、柏田建、弦間昭彦、岩井佳子. 血中のPD-1結合能を有する可溶性PD-L1 (bsPD-L1) を用いた非小細胞肺癌の免疫チェックポイント阻害薬の効果予測, 第60回日本肺癌学会学術集会, 大阪, 2019年12月
4. 西槇貴代美、上村尚美、岩井佳子, 酸化ストレスモニターマウスを用いた免疫細胞のin vitro解析, 第42回日本分子生物学会年会, 福岡, 2019年12月

【社会連携】

1) 共同研究

岩井は本学呼吸器内科学教室（弦間学長、清家教授）と肺癌におけるバイオマーカーに関する共同研究を行っている。宮部は Harvard Medical School (Dr. Luster), University of Winnipeg (Dr. Murooka), University of Liverpool (Dr. Michael) との共同研究を行っている。

2) 企業連携

岩井は可溶性 PD-L1 測定システムの実用化に向けて企業との共同研究を開始した。

3) 学会活動

主な活動学会は、日本分子生物学会、日本癌学会、日本肺癌学会であり、これらで学会発表等を行った。

4) 広報、教育活動

2019年7月26日に本学オープンキャンパスにおいて岩井は模擬講義を、2019年11月26日に第22回日本医科大学父母会総会において岩井は講演を行い、研究活動について紹介した。

5) 社会活動

本年5月11日に開催されたがん患者支援・がん征圧「リレー・フォー・ライフ・ジャパン」(RFLJ) 東京御茶ノ水・がんを学ぼう講座において、岩井はチャリティー講演を行い、がん患者を支援する慈善活動を行った。



Ⅲ. 遺伝子制御学部門

Department of Molecular Oncology

遺伝子制御学部門 (大学院 遺伝子制御学分野)



教授 田中 信之

【研究概要】

がん組織中には少数のより未分化な幹細胞の性質を持つがん幹細胞が存在し、この細胞が分化して増殖の速いがん細胞となり腫瘍を形成すると考えられている。がん幹細胞は、自己複製能を有すること、腫瘍開始能力を有すること、腫瘍内のがん細胞の大部分を構成する非腫瘍形成性がん細胞に分化することを特徴としている。がん幹細胞は非常にゆっくりと自己複製を行い、多くの抗癌剤に抵抗性を示している。また、がん幹細胞は幹細胞状態と非幹細胞状態との間で可逆的に移行する可塑性を有している。このことによって、化学療法で腫瘍が消失しても残存するがん幹細胞によってがんが再発する、あるいはがん幹細胞を標的として特異的に除去しても、残存する非腫瘍形成性がん細胞からがん幹細胞が再び発生することによって、がんの再発が起こると考えられている。従って、化学療法によって効果的にがん細胞を除去し再発を防ぐためには、通常の抗がん剤による非腫瘍形成性がん細胞の除去、がん幹細胞の除去、がん幹細胞の発生の抑制の3方向からの治療を考える必要がある。

我々は、がん抑制遺伝子産物 p53 の解析を続けており、p53 欠損細胞はがん遺伝子 RAS 単独で腫瘍開始能力を獲得することを報告したが、この腫瘍開始の能力の獲得には、転写因子 NF- κ B による解糖系の亢進が必須であること、p53 欠損細胞ではグルコース代謝経路の亢進が更に NF- κ B を活性化するというポジティブフィードバック経路を介して増幅し、このことで癌細胞が膨大なエネルギーを産生していることを見出している。これらのことから、p53 の遺伝子変異や機能抑制とがん化のシグナルが合わさって、細胞内のグルコースの代謝経路を変化させることでがん幹細胞を作り出していることが考えられる。そこで、実際のがん幹細胞を維持するために必要なシグナルの解析を行なったが、ヒト肺がんや大腸がんの培養細胞株のがん幹細胞で特異的に発現しているサイトカインやケモカインを解析した結果、IL-8 が共通して特異的に発現していることを見出した。更に、IL-8 が細胞のグルコースの取り込みとヘキソサミン合成経路の活性化を介してタンパクの O-GlcNAc 修飾を亢進させること、これががん幹細胞の生存・維持に重要であることを見出した。実際に、O-GlcNAc 修飾阻害剤である OSMI1 が腫瘍開始能力を有するがん幹細胞を枯渇させることを示して清水が報告した。

この研究と並行して、阿部はがんを含む様々な幹細胞の維持に関わる Hedgehog 経路の標的転写因子である GLI1 が、アダプター分子 MEP50 を介してアルギニンアルギニンメチル基転移酵素 PRMT5 と複合体を作り GLI1 の Arg990 と Arg1018 がメチル化されること、これらのメチル化がユビキチンリガーゼ ITCH/NUMB との結合を阻害して GLI1 を活性化することを見出し報告した。この研究を進めて、MEP50 と PRMT5 による GLI1 の活性化が肺がんのがん幹細胞の発生・維持に重要であることを見出した。

一方で、炎症性腸疾患患者は発がんリスク高く、腸腫瘍検体で p53 の変異が高頻度で見られること、IBD 患者検体の 89% に（潰瘍性大腸炎 83%、クローン病 94%）p53 変異が入っていることが報告された。また、大腸がんの発生には腸内細菌の感染及び Toll 様受容体シグナルが重要であることが示されている。そこで谷村は Toll 様受容体のシグナル伝達分子 MYD88 の活性型変異体のがん化に及ぼす

影響を調べた。その結果、MYD88 は p53 が機能していない状態で、NF- κ B \rightarrow HIF-1 α の活性化経路を介して OCT3/4 を誘導してがん幹細胞を産生することを見出した。更に、この HIF-1 の活性化には、低酸素応答ではなく HIF-1 α の NF- κ B による転写誘導と JNK シグナル経路によるタンパクの翻訳効率の増加によることを見出し、論文を投稿中である。

上原は I 型 IFN ががん幹細胞の維持に関わっていることを発見し、同時に p53 欠損細胞では異常な DNA 複製によって細胞質内の DNA が増加し、これによって細胞内 DNA センサーである cGAS-STING 経路が活性化して I 型 IFN を産生することも見出している。従って、がんの微小環境では炎症細胞やがん間質細胞から産生された I 型 IFN とがん細胞自らが産生する I 型 IFN によってがん幹細胞が維持されているのではないかと考えられる。同時に、これまで炎症性サイトカイン受容体の糖鎖修飾の阻害が炎症性疾患の治療に効果があることを見出していたが、コロナウイルス感染で注目されたサイトカインストームによるマウス敗血症モデルや肺炎モデルの治療に効果があることを見出している。

中嶋はアポトーシスの分子機構の解明、抗がん剤によるアポトーシス誘導の分子機構、抗がん剤感受性を規定する因子の同定を進めて多くの成果をあげており、特に乳がん、肺がんや白血病などの化学療法感受性を規定する因子の同定や耐性化機序を中心に研究を進めている。中嶋の研究は有効ながん治療の方法の開発や治療抵抗性のがんに対する新たな治療法を開発を、これまでに積み上げたアポトーシス誘導の分子メカニズムの研究から行うものであり、乳腺外科、病理学教室、呼吸器内科学教室、血液内科学教室と共同で研究を行なっている。

また本年度は林らの研究を論文として発表した。神経系でほとんど解析の進んでいない内耳の免疫系を解析する目的で、生後 2 日のマウスから蝸牛感覚上皮を分離して TMEV (タイラーマウス脳脊髄炎ウイルス) をモデル系として解析した結果、(1) ウイルスは支持細胞で最初に起こり、産生された I 型 IFN が内耳の感覚細胞である有毛細胞をウイルス感染を防いでいる事、(2) ウイルスに感染した支持細胞はマクロファージ様細胞 (外側の支持細胞は M1 マクロファージ様に、内側の支持細胞は M2 マクロファージ様に) に変わり動き出す事、(3) 活性化した支持細胞は有毛細胞の毛の喪失とネクロトーシスによる細胞死を誘導する事、を見出した。内耳の免疫系はほとんど解明されておらず、本研究によって初めて支持細胞がミクログリア細胞であることを明らかとなった。本研究は、神経系のウイルス感染防御とウイルス性の突発性難聴発症の新たな機構を解明するもので、脳内でのウイルス感染による神経障害のモデルともなるものであり、医学的にも重要であると考えられる。

【研究業績】

<原著論文>

1. Abe Y, Suzuki Y, Kawamura K, Tanaka N. MEP50/PRMT5-mediated methylation activates GLI1 in Hedgehog signalling through inhibition of ubiquitination by the ITCH/NUMB complex. *Commun Biol.* 2019 Jan 18;2:23. doi: 10.1038/s42003-018-0275-4. eCollection 2019.
2. Shimizu M, Tanaka N. IL-8-induced O-GlcNAc modification via GLUT3 and GFAT regulates cancer stem cell-like properties in colon and lung cancer cells. *Oncogene.* 2019 Feb;38(9):1520-1533. doi: 10.1038/s41388-018-0533-4. Epub 2018 Oct 10.
3. Itoh K, Ebata T, Hirata H, Torii T, Sugimoto W, Onodera K, Nakajima W, Uehara I, Okuzaki D, Yamauchi S, Budirahardja Y, Nishikata T, Tanaka N, Kawauchi K. DMPK is a New Candidate Mediator of Tumor Suppressor p53-Dependent Cell Death. *Molecules.* 2019 Sep 1;24(17):3175. doi: 10.3390/molecules24173175.

4. Sugimoto W, Itoh K, Hirata H, Abe Y, Torii T, Mitsui Y, Budirahardja Y, Tanaka N, Kawauchi K. MMP24 as a Target of YAP is a Potential Prognostic Factor in Cancer Patients. *Bioengineering (Basel)*. 2020 Feb 20;7(1):18. doi: 10.3390/bioengineering7010018. PMID: 32093160
5. Hayashi Y, Suzuki H, Nakajima W, Uehara I, Tanimura A, Himeda T, Koike S, Katsuno T, Kitajiri SI, Koyanagi N, Kawaguchi Y, Onomoto K, Kato H, Yoneyama M, Fujita T, Tanaka N. Cochlear supporting cells function as macrophage-like cells and protect audiosensory receptor hair cells from pathogens. *Sci Rep*. 2020 Apr 21;10(1):6740. doi: 10.1038/s41598-020-63654-9.

<総説>

1. Abe Y, Tanaka N. Fine-Tuning of GLI Activity through Arginine Methylation: Its Mechanisms and Function. *Cells*. 2020 Aug 26;9(9):1973. doi: 10.3390/cells9091973.

<学会発表>

1. 中嶋亘, 栗田智子, 阪口正洋, 坂谷 貴司, 内藤 善弥, 武井 寛幸, 田中 信之 トリプルネガティブ乳癌における微小管阻害薬パクリタキセルに対する細胞死誘導機構の解析 第78回 日本癌学会学術総会 2019年9月 京都
2. 阿部芳憲 田中信之 恒常的に hedgehog シグナル伝達経路が活性化した癌細胞における MEP50/PRMT5 複合体の役割 第78回 日本癌学会学術総会 2019年9月 京都
3. 上原郁野 田中信之 2-デオキシグルコースは炎症関連癌の治療薬候補である 第78回 日本癌学会学術総会 2019年9月 京都
4. 岩淵千里 田中信之 肺癌における転写制御因子 HIF-1a の薬剤耐性獲得機構と癌幹細胞維持機構の解析 第78回 日本癌学会学術総会 2019年9月 京都
5. 中嶋亘, 浅野由ミ, 田中信之 トリプルネガティブ乳がんにおける化学療法抵抗性分子機構の解析 第42回 日本分子生物学会年会 2019年12月 福岡
6. 阿部芳憲 田中信之 恒常的に hedgehog シグナル伝達経路が活性化した癌細胞における MEP50/PRMT5 複合体の役割 第42回 日本分子生物学会年会 2019年12月 福岡
7. 取井猛流, 伊藤功彦, 江畑貴弘, 平田宏聡, 杉本渉, 小野寺恵吾, 中嶋亘, 上原郁野, 奥崎大介, 山内翔太, BUDIRAHARDJA Yemima, 西方敬人, 田中信之, 川内敬子 アポトーシスを誘導する p73 の新規標的分子の同定 第42回 日本分子生物学会年会 2019年12月 福岡
8. 上原郁野 梶田満子 田中信之 cGAS-STING 経路を介して産生される I型インターフェロンのがん細胞における役割 第42回 日本分子生物学会年会 2019年12月 福岡
9. 谷村篤子 中里茜 田中信之 MYD88 シグナルの恒常的活性化は NF-kB/HIF-1a を介して癌化を促進する 第42回 日本分子生物学会年会 2019年12月 福岡



IV. 生体機能制御学部門

Department of Bioregulation

生体機能制御学部門

(大学院 生体機能制御学分野)



教授 南 史朗

【研究概要】

I. 栄養状態と細胞内シグナリング (豊島、時田、大木、八木)

動物は、栄養状態に応答して物質代謝を変動し、恒常性を維持する巧妙な仕組みを持つ。体内の様々なホルモン分泌を変化させると共に、組織ごとに細胞内のシグナル伝達因子を変動させることで物質代謝を調節すると考えられる。私たちは、タンパク質・アミノ酸栄養状態に着目し、それによって変動するホルモン(インスリン、インスリン様成長因子、成長ホルモン、アディポネクチンなど)の分泌調節機構、およびこれらホルモンの細胞内シグナル伝達系を介した代謝調節機構の解明を目指している。

1) インスリン受容体基質を介した代謝調節機構の解明

インスリン受容体基質 (IRS)-1 は、IRS-2 と同様にインスリンやインスリン様成長因子-I のシグナルを伝達する重要な分子である。これまでに、哺乳類における IRS-1 の生理機能は主にマウスで明らかにされており、IRS-1 は正常な成長やインスリン作用の調節に重要な役割を果たす分子と考えられている。今回、マウスと同様にモデル動物として汎用されているラットにおける IRS-1 の生理的役割を明らかにするために、CRISPR/Cas9 システムによって全身で IRS-1 を欠損させたラットを作製し、その表現型を解析した。その結果、IRS-1 欠損ラットは、すでに私たちが確立した IRS-2 欠損ラットよりも重度な成長遅滞を起した。また、IRS-1 欠損ラットは高インスリン血症であり、インスリン抵抗性であった。以上の結果から、ラットでもマウスと同様に、IRS-1 はインスリン作用の調節や正常な成長を促すのに重要な因子であることが明らかとなった。

II. マウスの養育行動の神経回路の解析 (折笠、勝又)

本研究の目標は、養育行動関連の神経回路の特定を行い、その回路発現に関わる分子基盤を明らかにすることにある。私たちは、飼育環境の違いによって雄マウスによる仔への養育行動が変化することを示し、雄による仔への行動反応を定量化する手法を開発した (Orikasa *et al.* *Physiol Behav* 2015)。雌雄の養育行動を制御する遺伝子の候補としてメラニン凝集ホルモン (MCH) に焦点をあて *cfos* 発現を観察したところ、養育行動の違いによって発現に差が認められた。MCH ノックアウトによって出産後の仔の生存数減少が認められ、この現象は仔を養育するための抱え込み行動が減少することにより引き起こされたと考えた。さらに、MCH-Cre リコンビナーゼトランスジェニックマウスを用いた DREADD 法、およびオプトジェネティクス解析により MCH ニューロン行動解析を行い検討した結果、MCH は養育行動にかかわる重要なホルモンであることを明らかにした。

III. 成長ホルモンの新たな生理作用と作用機序 (中田、南)

成長ホルモン (GH) は雄ラットでは3時間ごとに分泌されるのに対し雌では不規則に分泌される。この分泌リズムの違いが様々な遺伝子発現の雌雄差を作っていることが知られているが、その機序や意義はよく解明されていない。私たちは、ラット GH 分泌の雌雄差をマーカーとして GH の新たな生理作用を検討してきた。

GH によって遺伝子発現が変化する転写因子をスクリーニングし、小胞体ストレスの枢軸的役割を担う転写因子 X-box binding protein 1 (XBP1) を同定した。GH のタンパク同化作用には、様々なタン

パク合成が必要である故に、XBP1 を介するシャペロンの誘導は成長に重要な意義があると考えられた。また、Xbp1 mRNA 発現には GH によってリン酸化される転写因子 C/EBP β が関与していることなどを明からにした。GH の作用は多様であり、新たな生理作用について検討を重ねている。

XBP1 と同様に発現には雌雄差があり、ラット肝において GH 依存的に変動する因子として AKR1D1 を同定した。これはステロイド核の 4 位の二重結合を還元する酵素であり、ステロイドホルモンの代謝や胆汁酸の合成に働くことが知られており、GH のステロイド代謝に関する作用の解明につながると考えられる。また、Regulator of calcineurin 1-4 (Rcan1-4) の発現は、c-Jun の活性化を介して GH の調節を受けることをあきらかとしてきた。GH の作用は多様であり、さらに検討を重ねてゆきたい。

IV. インスリン様成長因子 (IGF)-I を介さない GH の直接作用 (石川)

GH の細胞情報伝達経路のうち、IGF-I 産生を促す JAK2-STAT 経路ではなく、Src-Erk 経路を介する作用、つまり IGF-I を解さない作用について研究している。

1) 免疫に関与する作用

母児接点にある絨毛細胞には non-classical major histocompatibility class I の一種である HLA-G が表出されている。この HLA-G を natural killer (NK) 細胞のキラー細胞抑制レセプターが認識し、NK 細胞の攻撃から免れることによって妊娠が継続可能となる。私たちは以前、GH は Src-Erk 経路を介し、肝部分切除後の残存肝で HLA-G の発現を増加させることを見出した。そして、GH 受容体が発現している胎盤の絨毛細胞に対し、胎盤性 GH (pGH) が妊娠継続に必要とされている HLA-G の発現を調節しているのではないかという仮説をたて、検討してきた。絨毛細胞を pGH で刺激すると HLA-G の mRNA が増加することが明らかとなり、pGH の新たな存在意義を提唱した。

2) 膵 β 細胞における小胞体ストレスに関与する作用

XBP-1 は小胞体でのタンパクのフォールディング能力を高めるとされる。膵 β 細胞細胞株である BRIN-BD11 において、GH は Src-Erk 経路を介し、XBP-1 の発現を増加させた。また正常ラットの膵島では α 、 β 双方の細胞で抗 XBP-1 抗体に陽性の細胞が見られたが、GH 単独欠損のある自然発祥矮小ラット (SDR) の膵島では、抗 XBP-1 抗体に陽性の細胞が減少していた。GH の膵島細胞への作用として注目され、今後さらに検討していく。

V. 新しい GH のドーピング検査の開発 (石川、八木)

GH には様々な分子量の variant が存在している。外部からの GH 投与によりその variant の占める割合が血液中では変化することに基づいて、血液中の GH の variant の割合を調べることで GH 投与の有無を検出するというドーピング検査が開発されていた。ただ血液検査では 3 日ほど前までの GH 投与の有無を検討するのが限界であった。

そこで私たちは毛髪を試料とし、質量分析で GH の variant の割合を解析することで、数ヶ月前の GH 投与を検出できないか検討している (大阪市立大学法医学教室との共同研究)

【研究業績】

< 原著論文 >

1. Takashi Yagi, Yuka Toyoshima, Reiko Tokita, Yusuke Taguchi, Yoshihisa Okamoto, Shin-Ichiro Takahashi, Hisanori Kato, Shiro Minami: Low-protein diet enhances adiponectin secretion in rats. Biosci Biotechnol Biochem 83: 1774-1781, 2019
2. Nakata T, Hirano Y, Katsumata H, Tokita R, Yagi T, Toyoshima Y, Minami S. Growth hormone activates X-box binding protein 1 in a sexually dimorphic manner through the extracellular signal-

- regulated protein kinase and CCAAT/enhancer-binding protein β pathway in rat liver. *Endocr J.* 67: 185-200, 2020
3. Naoto Tani, Mayumi Ishikawa, Miho Watanabe, Tomoya Ikeda, Takaki Ishikawa. Thyroid-related hormones as potential markers of hypoxia/ischemia. *Human cell.* (in press).
 4. Manzo Suzuki, Yoshinori Abe, Yusuke Taguchi, Hiroyasu Bito. Effect of remifentanil-based anesthesia on perioperative phagocytic function of human monocytes. *BPB Reports* (in press)
 5. Toyoshima Y, Yoshizawa F, Tokita R, Taguchi Y, Takahashi S, Kato H, Minami S. A translation repressor, 4E-BP1, regulates the triglyceride level in rat liver during protein deprivation. *Am J Physiol*, Ahead of Print 2020 Mar 24, <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00464.2019>
 6. Toyoshima Y, Nakamura K, Tokita R, Teramoto N, Sugihara H, Kato H, Yamanouchi K, and Minami S. Disruption of insulin receptor substrate-2 causes growth retardation but not glucose intolerance in rats. *J Biol Chem* (submitted)
 7. Nakata T, Minami S. Growth hormone increases regulator of calcineurin 1-4 mRNA through c-JUN in rat liver. *PLOS One* (submitted)
 8. 石川真由美、八木 孝、弘世貴久、杉原 仁、南 史朗。長期の成長ホルモン補充療法による糖代謝への影響。日本内分泌学会誌 95 巻 Suppl. Update p17-17, 2019 年。
 9. Involvement of MCH-oxytocin neural relay within the hypothalamus in murine nursing behavior. Kato Y, Katsumata H, Inutsuka A, Yamanaka A, Onaka T, Minami S, Orikasa C, *Sci Rep* (submitted)

< 国内外学会発表 >

1. Y.Kato, Katsumata H, Orikasa C, Minami S. Effects of cell-specific ablation of MCH neurons on parental behavior in mice. *Nigata (Toki messe) Japan* on July 25-28, 2019.
2. 豊島由香、中村克行、時田玲子、田口雄亮、寺本奈保美、杉原英俊、加藤久典、山内啓太郎、南史朗：インスリン受容体基質-2欠損ラットは成長障害を起こす。第92回日本生化学会大会、横浜、2019年9月
3. 内田海登、豊島由香、伯野史彦、高橋伸一郎、竹中麻子：低タンパク質食摂取で生じるマウスの成長遅滞は Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-I) 投与により抑制される。第11回日本アミノ酸学会学術大会、京都、2019年10月
4. 福嶋沙良、熊野美佳子、西 宏起、山中大介、合田祐貴、豊島由香、竹中麻子、片岡直行、伯野史彦、高橋伸一郎：肝細胞においてオルニチンがmTOR非依存的にG6Pase遺伝子発現を誘導する。第42回日本分子生物学会年会、福岡、2019年12月
5. 八木 孝、横山雄章、塩田美桜、水谷 聡、石川真由美、南 史朗：汎下垂体機能低下症を合併した両側副腎悪性リンパ腫(DLBCL)の一例。第92回日本内分泌学会学術総会、仙台、2019年
6. 石川真由美、豊村順子、田口雄亮、八木 孝、中田朋子、豊島由香、杉原 仁、南 史朗：成長ホルモン単独欠損ラットにおける XBP-1 の発言と膝島の形態異常について。第92回日本内分泌学会学術総会、仙台、2019年
7. 八木 孝、木全亮二、富田裕司、佐々木佳枝、金子佳世、福永ヒトミ、石川真由美、杉原 仁、南 史朗：高血糖緊急症・敗血症の治療後に前立腺膿瘍を呈した2症例。第62回日本糖尿病学会年次集会、仙台、2019年
8. 寺島勇人、曾我彬美、成田宏介、八木 孝、石川真由美：抗PD-1抗体投与中に激症1型糖尿病を発症した1例：第656回日本内科学会関東地方会、2019年
9. 小林倫子、岡本淳一、石川真由美、許田典男、大橋隆治、窪倉浩俊、臼田実男：縦隔腫瘍にSIADHを偶然併発した一例。第170回日本呼吸器内視鏡学会関東支部会、2019年
10. 石川真由美、八木 孝、曾我彬美、杉原 仁、南 史朗：成長ホルモン補充療法中断後に耐糖能が増悪した一例。第29回臨床内分泌代謝 Update、高松、2019

11. 八木 孝、曾我彬美、大槻昌子、梁井香那子、石川真由美、杉原 仁、南 史朗： 副腎性クッシング症候群術後に ACTH 単独欠損症が判明した一例。第 29 回臨床内分泌代謝 Update、高知、2019
12. 曾我彬美、梁井香那子、八木 孝、石川真由美、杉原 仁、南 史朗：ペムプロリズマブ中止後に ACTH 単独欠損症を発症した一例。第 29 回臨床内分泌代謝 Update、高知、2019
13. 酒瀬川典子、八木 孝、曾我彬美、濱口 暁、梁井香那子、石川真由美、福田いずみ、杉原 仁、南 史朗：PSL 内服で低血糖を回避できた高分子 IGF-2 産生腫瘍の一例。第 29 回臨床内分泌代謝 Update、高知、2019
14. 酒巻雅典、三品雅洋、八木 孝、鈴木静香、畠 星羅、阿部 新、水越元気、石川真由美、木村和美：糖質・鉍質コルチコイドが奏功した、治療可能な認知症についての検討。第 60 回日本神経学会学術大会、大阪、2019 年



V. タンパク質間相互作用学部門 (社会連携講座)

Department of Protein-protein Interaction Research

タンパク質間相互作用学部門（社会連携講座）

教授 浜窪 隆雄

【研究概要】

本社会連携講座では、血管と炎症および感染症とのかかわりにおける分子機構について、タンパク質間相互作用の解析から全く新しい治療法の開発につなげることを目標とする。

研究内容と成果の概要

(1) ペントラキシン 3 (PTX3) の生体防御反応の解析と敗血症治療薬の開発

PTX3 は自然免疫反応の液性パターン認識受容体として知られている。肺胞上皮や血管内皮に存在し、急性炎症時には、病変部位に集まった好中球から放出され、抗菌作用や補体活性化、貪食細胞活性化作用等を有する。創傷治癒の過程では、血中タンパク質と複合体を作り、細胞外マトリックスを形成する。同時に新生血管の増生や繊維芽細胞の活性化などの役割がある。これまでに、敗血症患者血液中の PTX3 複合体を調べ、好中球 NETs (Neutrophil extracellular traps) に起因するタンパク質群を同定した。NETs は Brinkmann らにより 2004 年に提唱された好中球自身のクロマチンからなる抗菌性構造物であり、生体防御反応の仕組みである。その主成分であるヒストンは細胞傷害性を示し、特に血管内皮細胞が障害をうけることによって、微小血栓形成により臓器傷害に至ると考えられる。

本年度は、PTX3 部分ペプチドでヒストンと相互作用する部位を調べ、Fc フュージョンタンパク質に組み込んで、血中安定性を増加させる研究を行った。また、PTX3 の部分ペプチドは大腸菌発現からの精製が困難である。この精製法を確立し、論文発表を行った⁶。

(2) WTAP (Wilms' tumor 1-associating protein) によるオルタナティブスプライシング機構の解明

WTAP は小児ウィルムス腫瘍の原因遺伝子として同定された WT-1 に相互作用するタンパク質として当初報告された。現在では、WTAP はアデノシンメチル化を通して、広く細胞分化、癌化、ウイルス感染などに重要な役割を果たしていると考えられている。我々は、血管内皮細胞の細胞周期を制御するタンパク質として同定し、その機構としてサイクリン A2 遺伝子の mRNA の安定性を制御していることをつきとめた。その後、アデノシンメチル化 (m6A) 酵素等、複数のタンパク質やノンコーディング RNA と複合体を形成し、核内スペックルと呼ばれる核内微小構造において、オルタナティブスプライシングに関わっていることを報告してきた。

- 1) 本年度は、HUVEC (ヒト臍帯静脈内皮細胞) の RNAseq により WTAP 依存的にオルタナティブスプライシングが起こる遺伝子をゲノムワイドに同定し、スプライシング機構について解析を行った。
- 2) WTAP のタンパク質相互作用を阻害する化合物をスクリーニングにて同定し、オルタナティブスプライシングが変化することを認めた。

(3) アンギオテンシン 2 型受容体 (AT2) および AT2 結合タンパク質 ATIP についての解析

アンギオテンシン受容体には 1 型 (AT1) と 2 型 (AT2) が知られている。両者とも 7 回膜貫通型の G タンパク質共役型受容体に分類されているが、血圧を上昇させる AT1 に比べ、その

反対の作用を持つと考えられる AT2 では、共役する G タンパク質が同定されず、シグナル伝達経路はいまだ議論が多い。AT2 に対する抗体を作製し、X 線結晶構造解析に役立てることができた²。これにより、AT2 ではシグナル伝達に C 端が重要であることが示唆された。C 端に結合するタンパク質として ATIP (angiotensin type 2 receptor interacting protein) が知られており、ATIP に対する抗体を取得して、トランスクリプトーム解析、MS 解析等により、血管内皮細胞 (HUVEC) においてアンギオテンシンが AT2-ATIP を介して COX 2 を誘導することを見出している (論文投稿中)。

そのほか、これまでのがん抗体医薬に関する論文発表^{1,3,4,5}、学会発表を行った。

【研究実績】

< 原著論文 >

1. Akiba H, Takayanagi K., Kusano-Arai O., Iwanari H., **Hamakubo T.**, Tsumoto K.: Generation of biparatopic antibody through two-step targeting of fragment antibodies on antigen using SpyTag and SpyCatcher. *Biotechnology Reports*, 25, e00418, 2020.
2. Asada H, Inoue A, Ngako Kadji FM, Hirata K, Shiimura Y, Im D, Shimamura T, Nomura N, Iwanari H, **Hamakubo T.**, Kusano-Arai O, Hisano H, Uemura T, Suno C, Aoki J, Iwata S.: The Crystal Structure of Angiotensin II Type 2 Receptor with Endogenous Peptide Hormone. *Structure*. 2019 Dec 21. pii: S0969-2126(19)30442-3.
3. Fujiwara K, Tsuji AB, Sudo H, Sugyo A, Akiba H, Iwanari H, Kusano-Arai O, Tsumoto K, Momose T, **Hamakubo T.**, Higashi T.: 111In-labeled anti-cadherin17 antibody D2101 has potential as a noninvasive imaging probe for diagnosing gastric cancer and lymph-node metastasis. *Ann Nucl Med*. 2020 Jan;34(1):13-23.
4. Tachibana K, Ishimoto K, Takahashi R, Kadono H, Awaji T, Yuzuriha T, Tanaka T, **Hamakubo T.**, Sakai J, Kodama T, Aoki S, Doi T.: Development of a Ligand Screening Tool Using Full-Length Human Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Expressing Cell Lines to Ameliorate Metabolic Syndrome. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2019;67(3):199-202.
5. Noriko Komatsu, Miku Komatsu, Riuko Ohashi, Akira Horii, Kazuto Hoshi, Tsuyoshi Takato, Takahiro Abe and **Takao Hamakubo.**: Saponin facilitates anti-Robo1 immunotoxin cytotoxic effects on maxillary sinus squamous cell carcinoma. *J Oncol*. 2020 Mar 11;2020:9593516.
6. Daigo K. and **T. Hamakubo**: Expression and Purification of Full-Length and Domain-Fragment Recombinant Pentraxin 3 (PTX3) Proteins from Mammalian and Bacterial Cells.. in 'Lectin Purification and Analysis', *Methods Mol Biol*. 2020;2132:65-74.

< 学会発表 >

1. Hamakubo T. "Enhancement of Immunotoxin effect on tumor with Photodynamic Therapy", 17th International Photodynamics Association World Congress, IPA, Boston USA, 28 June- 4 July, 2019.



先端医学研究所運営会議

1. 構成委員

田中信之（遺伝子制御学部門責任者・ゲノム医学部門責任者代行・所長）、
南 史朗（生体機能制御学部門責任者・分子生物学部門責任者代行）、福原茂朋（病態解析学部門責任者）、
岩井佳子（細胞生物学部門責任者）、浜窪隆雄（タンパク質間相互作用学講座責任者）

2. 事務局

先端医学研究所事務室：金子勲（事務室長）、細谷宏美（主任）、鈴木弓子（パート）、
山田深雪（パート）、小川泰子（臨時事務職員・H31.4.1）

3. 開催状況

平成 31 年 4 月 24 日（水）午前 9 時 00 分～午前 9 時 40 分
令和 元年 5 月 22 日（水）午前 9 時 00 分～午前 9 時 43 分
令和 元年 6 月 26 日（水）午前 9 時 00 分～午前 9 時 44 分
令和 元年 7 月 24 日（水）午前 9 時 00 分～午前 9 時 33 分
令和 元年 9 月 25 日（水）午前 9 時 20 分～午前 9 時 40 分
令和 元年 10 月 23 日（水）午前 9 時 00 分～午前 9 時 47 分
令和 元年 11 月 27 日（水）午前 9 時 00 分～午前 9 時 37 分
令和 元年 12 月 25 日（水）午前 9 時 00 分～午前 9 時 35 分
令和 2 年 1 月 22 日（水）午前 9 時 00 分～午前 9 時 22 分
令和 2 年 2 月 26 日（水）午前 9 時 00 分～午前 9 時 50 分
令和 2 年 3 月 18 日（水）午後 4 時 30 分～午後 4 時 58 分

4. 活動状況等

（1）報告事項

1）動物実験室管理運営委員会

先端医学研究所の大学院棟への移転、及び武蔵小杉病院移転に伴う土壌調査実施のため、大学院棟及び丸山記念研究棟動物飼育室への動物飼育の移行を順次行い、武蔵小杉地区の動物舎を 2020 年 3 月 31 日付で閉鎖した。

- ① 平成 31 年 4 月に動物実験施設運営会議を開催し、移転準備に伴い、実験動物管理者がタンパク相互作用学講座の太期助教に変更となった。移転に伴う飼育室使用に関する申し合わせを行い、SPF 飼育室の閉鎖時期を 2020 年 3 月とすることを決定した。
- ② これまで契約していた飼育員が 8 月末日付で退職することで、8 月より動物舎を閉鎖する 2020 年 3 月末日まで新しい飼育員を雇用することとした。
- ③ オートクレーブの定期点検について、毎月 1 回の自主点検と年 1 回のボイラー協会による性能検査を実施した。
- ④ 空調機フィルター交換について、外部専門業者に依頼して 2019 年 5 月、8 月、11 月、2020 年 2 月に実施した。

- ⑤ 2019年10月に行われた法人本部管財課との打ち合わせで、武蔵小杉病院移転に伴う土壌検査を2020年5月までには終了させたいとの要望があり、クリーン飼育室を含めた動物舎全体を、3月31日付で閉鎖することが決まった。
- ⑥ 2020年2月に、先行して動物舎洗浄室での土壌調査（ボーリング作業）が行われた。
- ⑦ 2020年3月末日を持って全ての動物が処分され、閉鎖した。

2) 研究活動のための人的交流状況

- ① ポスト・ドクター4名（分子細胞構造学分野3名、遺伝子制御学分野1名）
- ② 大学院生 副科目8名（細胞生物学分野1名、遺伝子制御学分野2名、分子細胞構造学分野5名）
- ③ 大学院研究生4名（分子細胞構造学分野1名、生体機能制御学3名、）
- ④ 学内・外ですでに職にあり、当研究所で研究活動を行っている人4名（生体機能制御学分野3名、病態解析学分野1名）

3) 研究所の大学院棟への移転（第2期）

- ① 当初移転は秋の予定であったが、千葉北総地区における法医学施設の新築工事完成時期が、来年3月末までに延びることが報告され、今年度の改修計画を見直すことが確認された。
- ② 6月に移転の概略が決まり、病態解析学部門、細胞生物学部門の移設場所の見学及び研究室のレイアウトの計画を開始した。
- ③ 南館1階（西側）の土壌調査について、管財課から、病院の敷地内に汚染物質が見つかり、そのまま汚染物質を放置すると地下に浸透してしまう恐れがあるため、細胞生物学部門の移設後に他の未実施部分と同時に再調査を実施したい要望（調査場所であるタンパク質間相互作用学講座をC館2階の病態解析学部門の移設後の空いた場所に移動してもらう）が出されていることの報告があった。
- ④ タンパク質間相互作用学講座の移設先については、浜窪社会連携講座教授から、土壌調査に関連して南館西側部分の移設に関して、大学庶務課・移設担当者（ブルームビルド社）にて打ち合わせを行い、4月中旬までに移設する方向で進めていることの報告があった。なお、移設先は武蔵小杉病院C館2階旧病態解析学部門と基礎医学大学院棟2階の研究室の2箇所である。
- ⑤ 2020年1月に分子細胞構造学部門、細胞生物学部門全体とタンパク質間相互作用学講座の一部の移転が行われ、無事に終了した。

4) 事務室の移設について

金子事務室長から、事務室の移設が決定されたこと、更に移設時期については未定であるが、改修工事が2020年2月下旬までに終了し、3月以降は移設できることの報告があった。

5) 新型コロナウイルスの対応について

大学から、不要不急の行事について自粛するよう依頼があり、懇親会や謝恩会、学生の課外活動クラブにおける追い出しコンパ等が中止になっている。このことから、3月に行う先端研セミナーの開催について、懇親会は開催できない、ポスター展示も対面で説明する場面もなることから、日を改めた方が良いとの意見が出、本年度は開催を見送ることとした。

6) 先端医学研究所における来年度の費用負担について（光熱水費）

大学院棟に研究所の3部門とタンパク質間相互作用学講座の一部が移転する。このため先端医学研究所として負担する光熱水費の根拠について、金子事務室長から説明があった。まず、管財部

としての見解（の費用負担の率）は、所属する又は実際に使用している面積に対して支出するものであり、トイレ、廊下、エントランス等の共有部分は含まれていない。なお、実際の費用負担率（按分）は、4月1日から4.7%、7月1日から6.8%負担することとなる。ただし、武蔵小杉病院での費用負担もあることから、過剰に負担することが無いよう、更には負担が生じる場合には予算措置を行うこととした。なお、実質的な光熱水費を負担できるよう個別メーターを設置することに関しては、建物の構造上不可能であるとの回答があった。

（2）審議事項

- 1) 平成 31 年度教育研究費、教育研究用機器備品費の予算配分を決定した。
- 2) 先端研セミナーについて。基礎医学大学院棟への移設に伴い開催場所についても今後検討しなければならない。本年度はコロナウイルス感染症拡大のため、開催を見送ることとした。
- 3) 備品等の廃棄処分について。細胞生物学部門と病態解析学部門の基礎医学大学院棟への移設に際し、移設しない備品等が出た場合、遺伝子制御学部門の移設時と同様に1箇所に纏めて置くようにしていただくこととした。なお、フロンガスのある備品に関しては、先端研が最終的に移転する際、纏めて共通予算にて処分することを確認した。

（3）人事：下記の人事が承認された。

1) 新任

- ① 平成 31 年 4 月 1 日付 安藤康史 講師（病態解析学部門）
- ② 令和 2 年 1 月 1 日付 石井智裕 助教（病態解析学部門）
- ③ 平成 31 年 4 月 1 日付 西村裕介 ポスト・ドクター（分子細胞構造学分野）
- ④ 平成 31 年 4 月 1 日付 清水幹容 ポスト・ドクター（遺伝子制御学分野）
- ⑤ 令和 元年 5 月 1 日付 石井智裕 ポスト・ドクター（分子細胞構造学分野）
- ⑥ 令和 元年 6 月 1 日付 山本清威 ポスト・ドクター（分子細胞構造学分野）

2) 昇任

無し

3) 退職

- ① 平成 31 年 8 月 31 日付 清水幹容 ポスト・ドクター（遺伝子制御学分野）
- ② 令和 元年 10 月 31 日付 西村裕介 ポスト・ドクター（分子細胞構造学分野）
- ③ 令和 元年 12 月 31 日付 藤原正和 助教（病態解析学部門）
- ④ 令和 元年 12 月 31 日付 石井智裕 ポスト・ドクター（分子細胞構造学分野）
- ⑤ 令和 2 年 2 月 29 日付 大木佳菜子 パート研究技術員（生体機能制御学部門）
- ⑥ 令和 2 年 3 月 31 日付 南 史朗 大学院教授（生体機能制御学分野）
- ⑦ 令和 2 年 3 月 31 日付 横田 隆 マネジメントサポート・スタッフ（細胞生物学部門）

令和元年度（2019年度）競争的資金獲得状況

【病態解析学部門】

- (1) 科学研究費補助金 挑戦的研究（萌芽）
「血管新生における血管内腔圧の新たな機能の解明」
研究代表者 福原 茂朋
- (2) 科学研究費補助金 研究活動スタート支援
「ペリサイト特異的 ATP 依存性カリウムチャンネルが心機能に及ぼす影響の検討」
研究代表者 安藤 康史
- (3) 科学研究費補助金 基盤研究（C）
「蛍光イメージングによる創傷治癒過程の血管新生におけるペリサイトの役割の解明」
研究代表者 弓削 進弥
- (4) 科学研究費補助金 若手研究
「脳梗塞時のペリサイト選択的 K-ATP チャンネルの役割の解明」
研究代表者 安藤 康史
- (5) 科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 ACT-X
「イメージングとオミクス解析による血管壁細胞発生の理解」
研究代表者 安藤 康史
- (6) 上原記念生命科学財団 2019 年度 研究助成金
「血管新生と血管構造の維持におけるペリサイトの役割」
研究代表者 福原 茂朋
- (7) 第一三共生命科学振興財団 2019 年度（第 37 回）研究助成金
「血管新生におけるペリサイトの新たな機能とその破綻がもたらす疾患の病態解明」
研究代表者 福原 茂朋
- (8) テルモ生命科学振興財団 2019 年度 III. 研究助成 ⑤ 予防医療・健康寿命延伸研究
「血管透過性の制御機構とその破綻がもたらす疾患の病態解明」
研究代表者 福原 茂朋
- (9) アステラス病態代謝研究会 2019 年度 研究助成金
「血管恒常性維持・血管新生におけるペリサイトの役割」
研究代表者 福原 茂朋
- (10) かなえ医薬振興財団 第 48 回かなえ医薬振興財団助成金
「周皮細胞特異的 ATP 依存性カリウムチャンネル異常が心疾患を誘発するメカニズムの解明」
研究代表者 安藤 康史
- (11) 2019 年度愛媛大学プロテインサイエンスセンター共同研究
「新規 CUL3 複合体による血管新生制御機構の in vivo 解析」
研究代表者 福原 茂朋

【細胞生物学部門】

- (1) 日本医療研究開発機構（AMED）医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業
「脳内インビボイメージングシステムによるウイルス性脳炎病態解明への挑戦」
宮部 斉重
- (2) 武田科学振興財団医学研究助成
「生体イメージングによる Central Nervous System Lupus 病態解明への挑戦」
宮部 斉重

- (3) 日本医科大学 丸山記念研究助成
「生体イメージングによる Central Nervous System Lupus 病態解明と新規治療法の開発」
宮部斉重
- (4) ノバルティス研究助成
「生体イメージングによる Central Nervous System Lupus 病態解明への挑戦、
並びに新規治療法開発」
宮部斉重
- (5) 日本学術振興会化学研究費補助金 基盤研究 (C)
「水素分子の炎症制御機構解析 – 慢性炎症を基盤とした生活習慣病対策に向けて」
上村尚美
- (6) 日本学術振興会化学研究費補助金 基盤研究 (C)
「免疫細胞の分化と老化における活性酸素の機能の解明」
西槇貴代美
- (7) 日本学術振興会化学研究費補助金 基盤研究 (C)
「Pathogenic Roles of Atypical Chemoattractant Receptors の研究」
宮部斉重
- (8) 日本学術振興会化学研究費補助金 基盤研究 (C)
「バイオマーカーとしての T 細胞免疫機能評価システムの構築」
岩井佳子

【遺伝子制御学部門】

- (1) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (C) 「cGAS-STING 経路によるがん細胞の維持と
転移促進機構の解析」
上原 郁野
- (2) 日本学術振興会科学研究費補助金 若手研究 (B) 「低酸素応答因子 HIF-1 α による薬剤耐性獲得
機構と癌幹細胞維持機構の解析」
岩渕 (吉田) 千里

【生体機能制御学部門】

- (1) 日本学術振興会科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤研究 (C) 「雌雄マウスの
養育行動における脳の性差形成のニズム」2019 ~ 2021
折笠千登世
- (2) 日本学術振興会科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤研究 (C)
「低タンパク質栄養状態の肝臓で増加する翻訳調節因子を介した脂質蓄積機構の解析」
鈴木 (豊島) 由香
- (3) 日本学術振興会科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤研究 (C)
「成長ホルモンの分子量の違いを利用した新しいドーピング検査法の開発」
石川真由美

先端医学研究所・教職員，研究者等氏名

令和2年3月31日現在

I. 病態解析学部門

部門責任者・大学院教授	福原 茂朋
講師	安藤 康史
助教	弓削 進弥
助教	石井 智裕
研究生	友利 裕二 (整形外科学)
ポスト・ドクター	山本 清成
アシスタント・スタッフ	一宮 治美
アシスタントサポート・スタッフ	中村 エリ
秘書 (パート)	加藤久充子
研修生	田中 涼

II. 細胞生物学部門

部門責任者・大学院教授	岩井 佳子
准教授	上村 尚美
講師	宮部 斉重
大学院生	安藤 文彦 (消化器外科学)
マネジメントサポート・スタッフ	横田 隆
マネジメントサポート・スタッフ	西槇貴代美

III. 遺伝子制御学部門

部門責任者・大学院教授	田中 信之
講師	中嶋 亘
助教	阿部 芳憲
助教	上原 郁野
助教	谷村 篤子
日本学術振興会特別研究員 (RPD)	岩渕 (吉田) 千里
テクニカル・スタッフ	浅野 由ミ
テクニカル・スタッフ	梶田 満子
研究生	土佐真美子 (形成外科)
研究生	中道 真仁 (呼吸器内科)
研究生	阪口 正洋 (血液内科)
研究生	大森 郁子 (血液内科)
実験補助	枝川 聖子

IV. 生体機能制御学部門

部門責任者・大学院教授	南 史朗
准教授	折笠千登世
講師	豊島 由香
助教	中田 朋子
マネジメントサポート・スタッフ	勝又 晴美

テクニカル・スタッフ
研究生
講師（内分泌糖尿病代謝内科学分野）

時田 玲子
藤井加代子
石川真由美

V. タンパク質間相互作用学部門（社会連携講座）

社会連携講座教授
社会連携講座助教
社会連携講座助教
社会連携講座助教

浜窪 隆雄
太期 健二
堀内 恵子
早田 敬太

VI. 分子生物学部門

部門責任者代行

南 史朗

VII. ゲノム医学部門

部門責任者代行

田中 信之

VIII. 組換え DNA 実験施設

安全主任者

堀内 恵子

IX. 動物実験室

実験動物飼育員

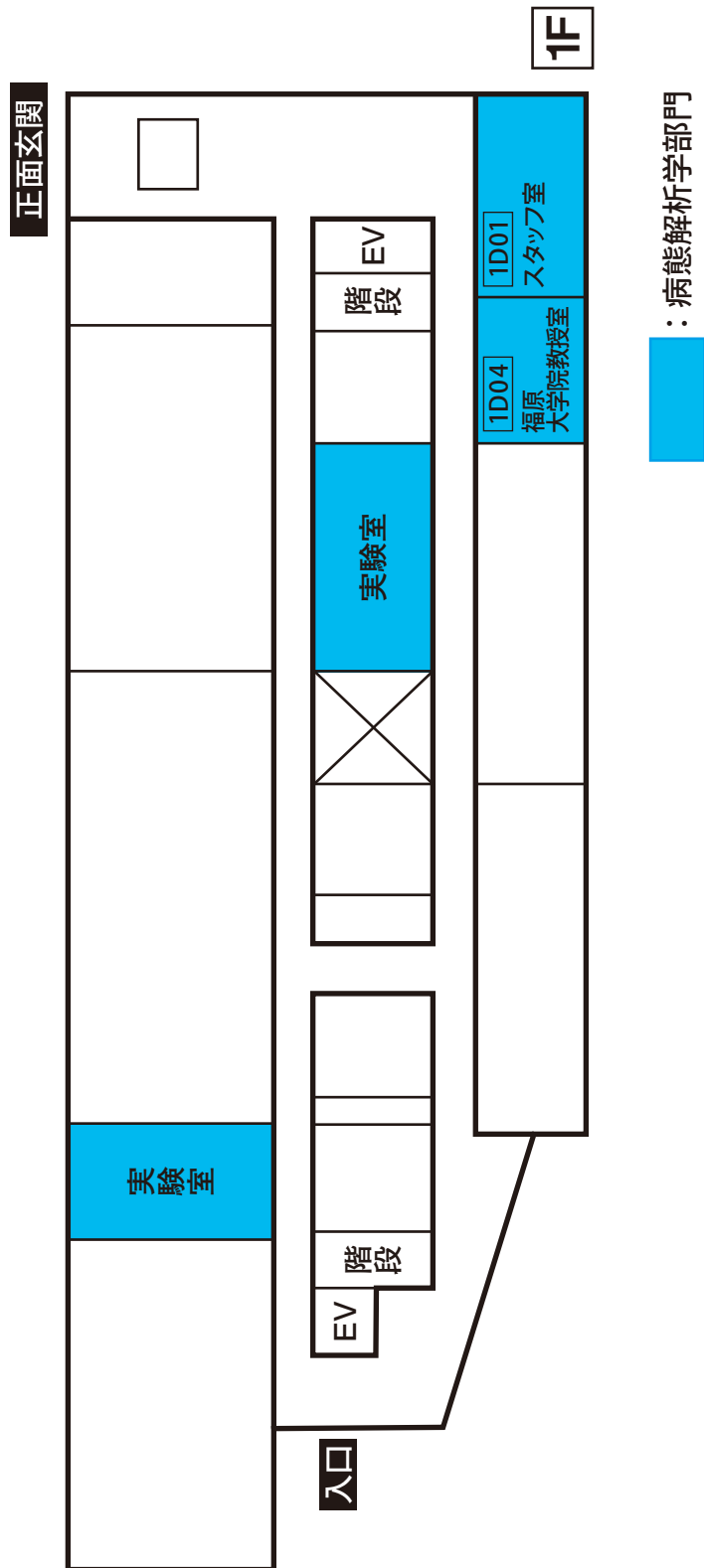
金井祐美子(令和元年8月31日まで)
秋葉 祐子(令和元年8月1日から)

X. 事務室

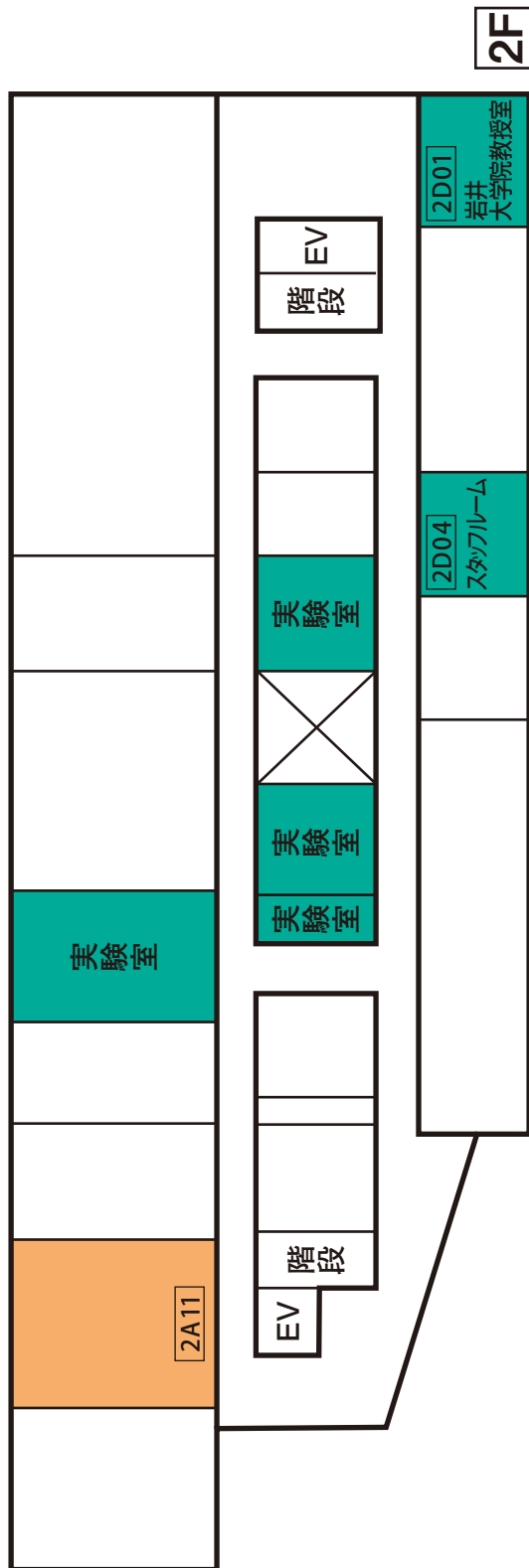
事務室長
主任
パート事務員
パート事務員
臨時事務員

金子 勲
細谷 宏美
鈴木 弓子
山田 深雪
小川 泰子

先端医学研究所
基礎医学大学院棟フロアマップ



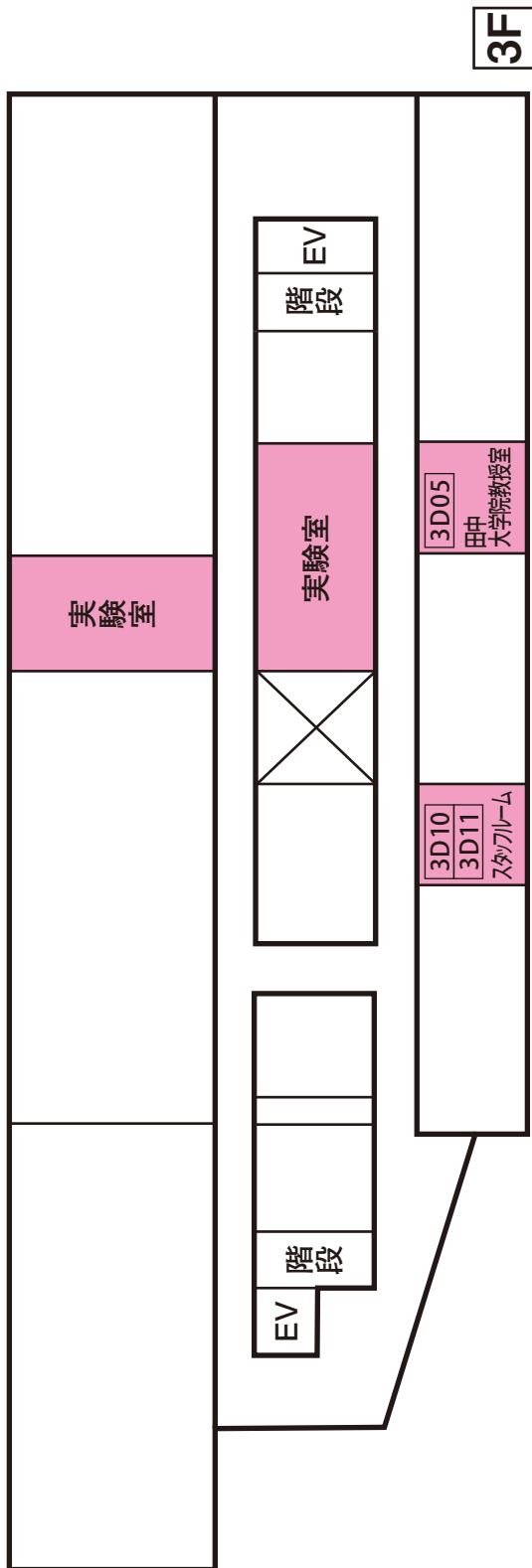
正面玄関



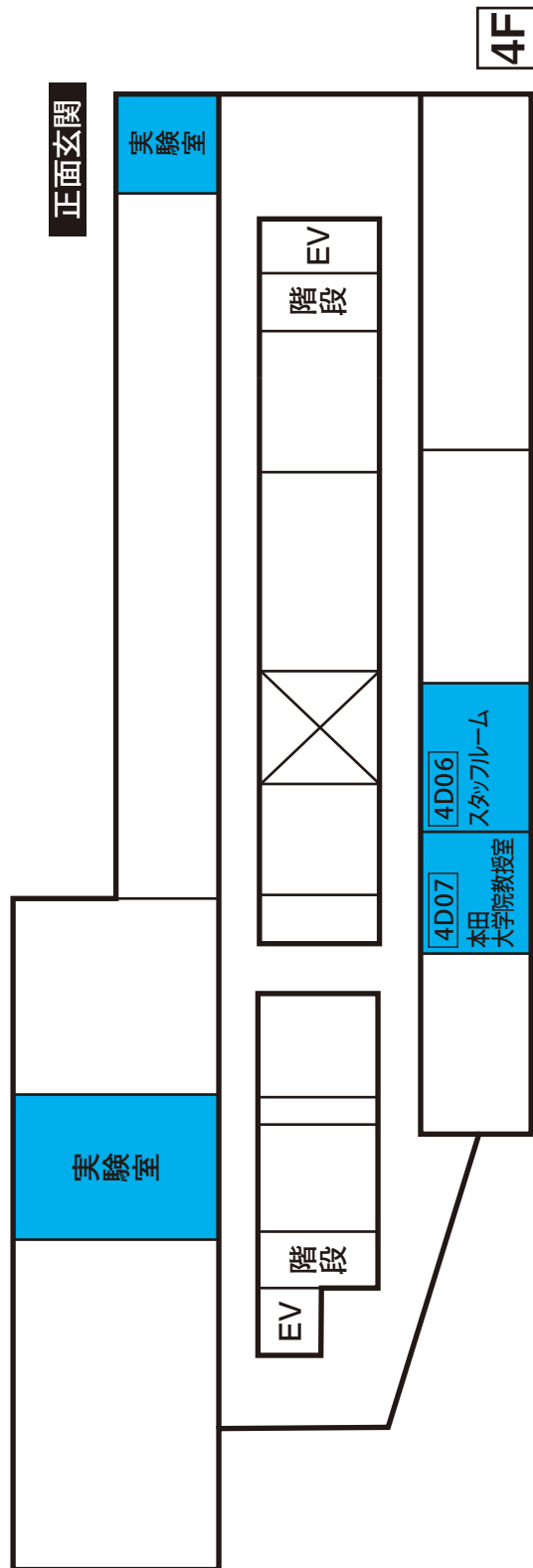
■ : 細胞生物学部門

■ : タンパク質間相互作用学部門
(社会連携講座)

正面玄関



： 遺伝子制御学部門



■ : 生体機能制御学部門

先端医学研究所紀要 第5巻

令和3年3月25日印刷

令和3年3月26日発行（非売品）

発行 日本医科大学

先端医学研究所 紀要委員会

〒211-8533 神奈川県川崎市中原区小杉町1-396

TEL (044) 733-1821

FAX (044) 733-1877

印刷所 栄和印刷株式会社