

日本医科大学 先端医学研究所紀要

第6巻 令和2年度



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

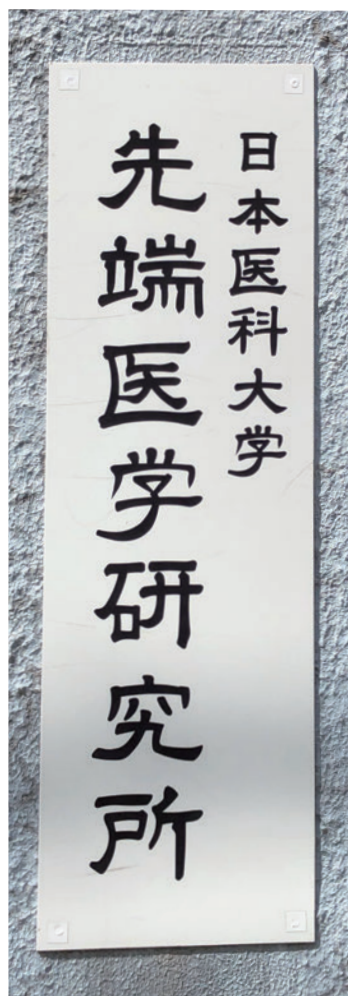
Vol. 6 (2020)

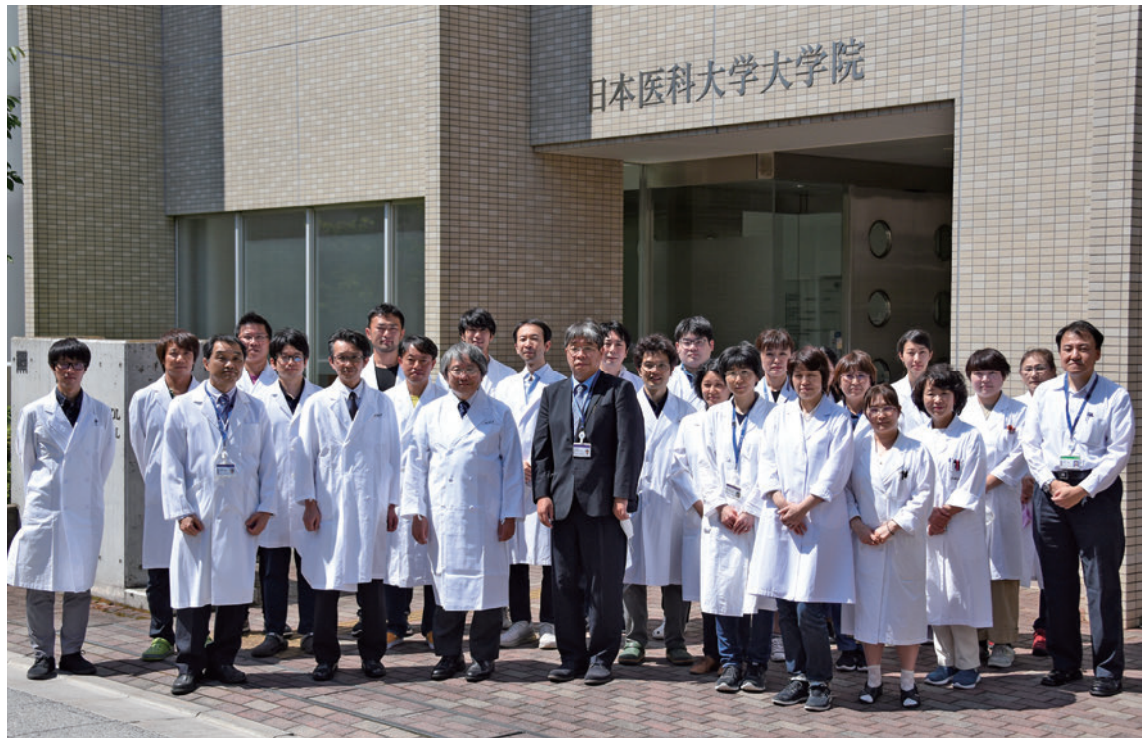
日本医科大学
先端医学研究所紀要

第6卷 令和2年度

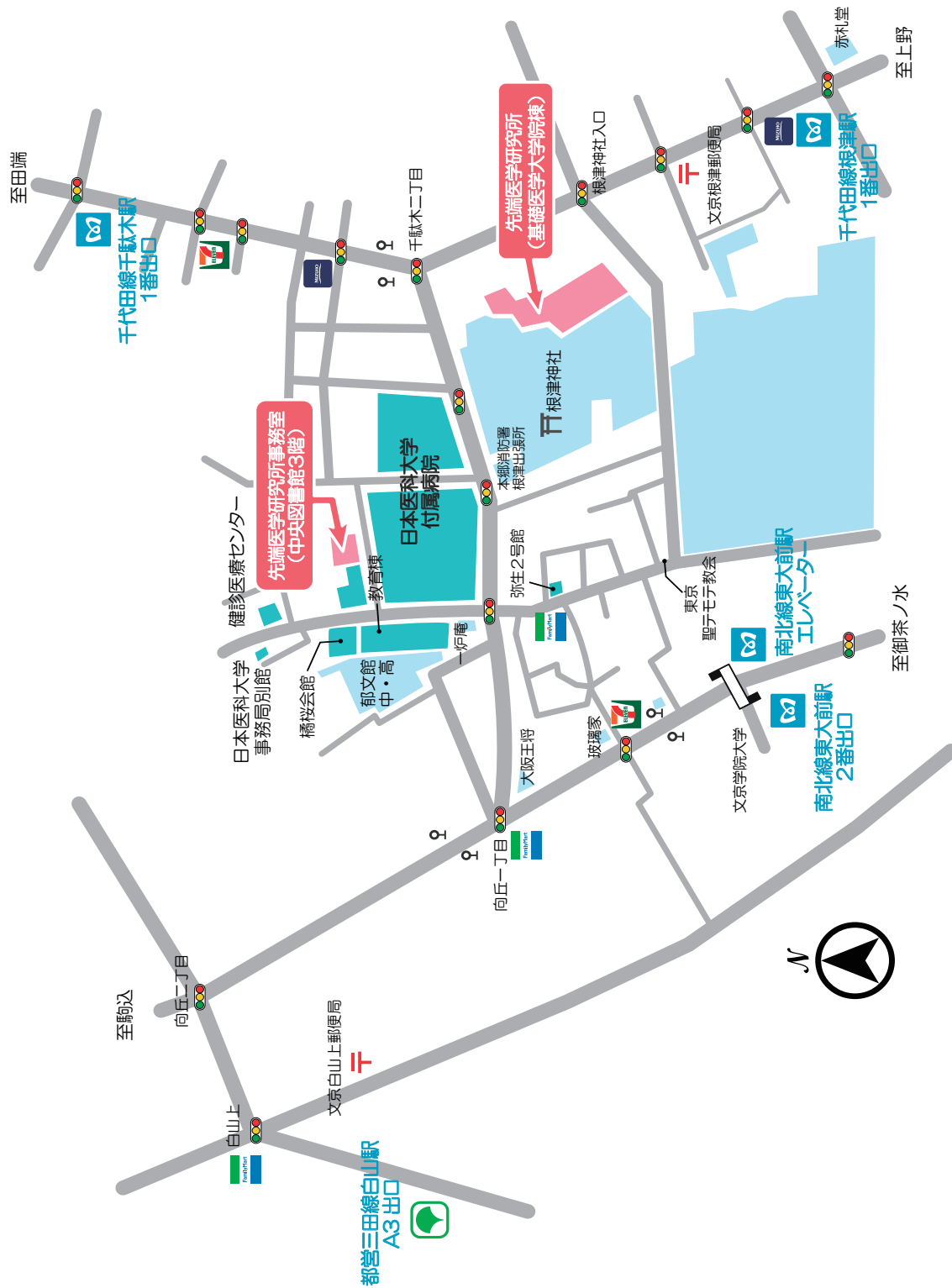
*Institute for Advanced Medical Sciences
Nippon Medical School
Year Book*

Vol. 6 2020





先端医学研究所アクセスマップ



目 次

紀要第6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		5	
2. 研究業績		7	
II. 細胞生物学部門			
1. 研究概要		13	
2. 研究業績		14	
III. 遺伝子制御学部門			
1. 研究概要		19	
2. 研究業績		20	
IV. 生体機能制御学部門			
1. 研究概要		25	
2. 研究業績		27	
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2年度（2020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			44
IX. 先端医学研究所基礎医学大学院棟フロアマップ			46

紀要第6巻の発刊によせて

所長 田中 信之

先端医学研究所紀要第6巻をお送り申し上げます。本紀要は、令和元年・令和2年度の本研究所の研究業績を中心にまとめたものです。

先端医学研究所の武蔵小杉病院からの移転が終了し、生体機能制御学部門長に本田一文・大学院教授を迎えて新たな研究所としての体制が整いました。移転及び新部門の立ち上げにあたっては、大学及び法人の関係者の皆様、基礎医学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、改めてお礼申し上げます。

研究所が基礎医学大学院棟へ移転することで、大学の臨床系研究室・基礎医学研究室と近くなることで、これまでより研究の交流、多くの研究室との共同研究が盛んになったと感じられます。新型コロナウイルスの流行により研究所のある基礎医学大学院棟への学生の出入りの制限や感染者・濃厚接触者の対応など様々な面で困難が生じた1年でしたが、研究面では各教室とも研究活動を低下させることなく、成果をあげることが出来たと考えております。新しい研究所でとても良い研究環境を大学に整えて頂くと共に、大学の共同実験施設の利用が容易になり、これまで以上に効率の良い研究が出来る様になったと考えます。新型コロナウイルスの終息の目処がまだ立たず困難な状況ではありますが、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6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、何卒よろしくお願ひ申し上げます。

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】

病態解析学部門では、“血管”に関する基礎研究、さらにはその成果を実際の医療に応用するための橋渡し研究を推進している。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。当研究部門では、ゼブラフィッシュやマウスをモデル動物として用い、蛍光イメージング技術を駆使することで、“血管が如何に形作られ機能しているのか？”、また“血管機能の破綻が如何に様々な病気を発症するのか？”といった疑問を分子レベルで明らかにすることを目的に研究を推進している。それにより、血管に関わる疾患の病態を解明し、それら疾患の予防法・治療法開発に向けた分子基盤の構築を目指している。以下に 2020 年度に実施した研究内容と成果を示す。

1. 力学的刺激による血管新生の制御機構に関する研究

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。これまで、血管を蛍光タンパク質で可視化したゼブラフィッシュを用い、蛍光イメージング技術を駆使することで、創傷治癒における血管新生の制御機構について解析を進めてきた。その結果、「損傷血管が修復する際、血流に対して下流側の損傷血管は活発に伸長するのに対し、上流側では血流に起因する内腔圧が血管を拡張し内皮細胞に伸展刺激を負荷することで、その伸長を抑えている」という興味深い知見を明らかにした。本年度は、内腔圧による内皮細胞への伸展刺激が血管伸長を抑える分子メカニズムについて解析を行い、TOCAファミリーに属するBARドメイン含有タンパク質 TOCA1・CIP4の重要性を明らかにすることができた。下流損傷血管では、内皮細胞の先端端に TOCA1・CIP4 が集積し、アクチン重合を誘導することで、内皮細胞遊走・血管伸長を促進するのに対し、上流側では、内腔圧による膜張力の上昇が、先端端における TOCA1・CIP4 の局在化を抑え、内皮細胞遊走・血管伸長を阻害していることを見出した。以上により、TOCA1・CIP4 は血管新生における内皮細胞遊走・血管伸長を制御するアクチン調節タンパク質であり、創傷治癒においては内皮細胞の膜張力センサーとしても機能し、内腔圧による血管伸長阻害を調節していることを明らかにした。これにより、力学的刺激による創傷治癒における血管新生の新たな制御機構が明らかになった。本研究成果は、腫瘍血管新生など疾患にかかわる血管新生の病態解明や虚血性疾患における血管再生療法の開発につながる重要な発見であり、現在、メジャージャーナル誌に論文を投稿中である。

2. 抹消組織の毛細血管を被覆するペリサイトの機能に関する研究

毛細血管を被覆するペリサイトは、中枢神経系では血液脳関門を形成し、脳組織の恒常性を維持する。一方、抹消組織の血管を被覆するペリサイトの機能は未だ不明な点が多く残されている。われ

われは、NTR (ニトロ還元酵素) /MTZ (メトロニダゾール) システムを利用してペリサイトをコンディショナルに除去可能なゼブラフィッシュを樹立し、この疑問の解明を試みた。その結果、正常組織の毛細血管を被覆するペリサイトは、内皮細胞を休止期に維持することで、安定な血管構造を維持していることが示唆された。この分子メカニズムを明らかにするため、野生型およびペリサイトを除去した成魚皮膚から単離した血管内皮細胞の RNA シークエンス解析を開始した。

これまでに、成魚皮膚の創傷治癒における血管新生のライブ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」とのこれまでの概念と異なる知見を得た (Noishiki, Yuge et al. *Angiogenesis* 2019)。血管新生におけるペリサイトの真の機能を解明するため、NTR/MTZ システムを用いたペリサイト除去実験を実施した。ペリサイト非存在下で創傷により血管新生を誘導すると、内皮細胞の出芽数の増加と血管枝の伸長方向の異常が認められ、それにより過剰で無秩序な血管網が形成されることが示された。以上により、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、内皮細胞の出芽と血管伸長を制御し、機能的な血管網の構築に寄与していることを示すことができた。現在、血管新生における内皮細胞とペリサイトの細胞間相互作用の分子実体、さらにはがんなど病的な血管新生におけるペリサイトの機能について解析を進めている。

3. 創傷治癒における血管新生と組織修復を制御する細胞間相互作用に関する研究

創傷治癒における組織修復には、血管内皮細胞、ペリサイト、繊維芽細胞、免疫細胞、表皮細胞など様々な細胞種が関与しており、これら細胞間の相互作用が重要である。本年度は、創傷治癒における血管新生と組織修復を制御する細胞間相互作用を分子レベルで明らかにするため、正常および損傷した皮膚組織のシングルセル RNA シークエンス解析を計画し開始した。特に、損傷時、新生血管を被覆するペリサイトは、既存のペリサイトの分裂に加え、繊維芽細胞から新たに分化することにより供給されることを示唆するデータを得ている。現在、創傷治癒時に新たに発生するペリサイトの起源と分子メカニズムを含め解析を進めている。

4. 糸球体毛細血管の形成機構

ゼブラフィッシュ胚の前腎をモデルに、糸球体毛細血管の形成機構を蛍光イメージングにより解析した。背側大動脈から出芽した血管は、はじめ糸球体原基を取り囲み、その後、原基のリモデリングに伴って管構造を維持したまま糸球体内に侵入し、毛細血管係蹄を形成した。この反応には、血流が重要であり、血流は糸球体原基を取り巻く血管構造を安定化するとともに、血液の濾過により原基のリモデリングを誘導することで、毛細血管係蹄を含む糸球体の形成を制御していることを見出した。以上により、血管は血流依存性に糸球体の形態形成を制御していることを明らかにすることができた。これまで、血管内皮細胞は液性因子などのアンジオクリンファクターの産生を介して組織の形成や再生、維持に関与することがわかっている。本研究成果により、血管はアンジオクリンファクターの産生とは別に、その機能を介して組織形成を制御できることが示され、血管の新たな機能が解明された。本研究成果は、アメリカ腎臓学会の学術誌に投稿中である。

5. 血管透過性の制御機構

血管内腔面でシートを形成する血管内皮細胞は、Vascular endothelial (VE)-cadherin による細胞間接着を形成し、血管透過性をダイナミックかつ厳密に制御することにより、生体恒常性を維持している。われわれはこれまで、*in vitro* 解析により、Ras ファミリーに属する低分子量 G タンパク質 Rap1 は、VE-cadherin による血管透過性制御の鍵分子であることを発見した。Rap1 は、Rho ファミリー低分子量 G タンパク質の Rho を抑制し、血管透過性亢進に働く収縮性アクチン繊維を破壊する一方、Cdc42 を介して細胞間接着部位に沿ったアクチン繊維を形成し、VE-cadherin 接着を安定化することにより、血管透過性を

抑えることを明らかにした。本年度は、生体内における血管透過性制御における Rap1 の機能を解明するため、血管内皮細胞特異的 Rap1 遺伝子欠損マウスを樹立・解析し、Rap1 は正常肺組織の血管バリア機能維持に必須であることを発見した。Rap1 は上記シグナル系を制御することで、収縮性アクチン繊維を破壊し、細胞間接着部位に沿ったアクチン繊維を形成することで、VE-cadherin 接着を増強し、肺の血管透過性を低い状態に維持していることを明らかにした。また、Rap1 の上流シグナルについても解析を行い、血流が Rap1 の上流シグナルである可能性を示した。血流に起因するシェアストレスは、内皮細胞における様々な細胞内シグナル伝達系を活性化する。われわれは、シェアストレスが内皮細胞における三量体 G タンパク質 Gs- サイクリック AMP-EPAC1 経路を介して Rap1 を活性化し、血管透過性を制御していることを示唆する結果を得ている。現在、その詳細な分子メカニズムを解析するとともに、Rap1 シグナルと血管透過性の過剰亢進がかかわる疾患との関係性について研究を進めている。

6. 血管による肺胞形成機構に関する研究

5) の血管内皮細胞特異的 Rap1 遺伝子欠損マウス解析から、血管が生後における肺胞形成を制御することを明らかにした。内皮細胞は Rap1 を介してインテグリン接着を亢進し、筋繊維芽細胞の足場となる基底膜を形成することで、肺胞形成に寄与していることを明らかにした。

7. 共同研究

- 本学呼吸器内科：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機構に関する研究
- 本学心臓血管外科：冠動脈血管の側副血行路形成機構に関する研究
- 本学形成外科：皮膚移植における血管新生機構に関する研究
- 本学統御機構診断病理学：血管透過性の制御機構に関する研究
- 愛媛大学（東山 繁樹先生）：血管新生におけるユビキチンリガーゼの機能に関する研究
- 熊本大学（西山 功一先生）、神戸大学（辻田 和也先生、伊藤 俊樹先生）：創傷治癒過程の血管新生における内腔圧の機能に関する研究
- 国立循環器病研究センター研究所（高野 晴子先生、望月 直樹先生）：肺胞形成における Rap1 の機能に関する研究
- 東京大学大学（青木 淳賢先生）：血管新生における LPA シグナルの役割に関する研究
- 金沢大学（小林 功先生）：造血と血管の発生を制御する機構に関する研究
- 名古屋市立大学（植村 明嘉先生）：血管新生を制御する細胞内シグナル伝達機構に関する研究

【研究業績】

<原著論文> (* 責任著者)

1. Rho S., Oguri-Nakamura E., Ando K., Yamamoto K., Takagi Y., Fukuhara S.* Protocol for analysis of integrin-mediated cell adhesion of lateral plate mesoderm cells isolated from zebrafish embryos. *STAR Protoc.* 2021 Mar 31;2(2):100428. doi: 10.1016/j.xpro.2021.100428. eCollection 2021 Jun 18.
2. Fukushima Y., Nishiyama K., Kataoka H., Fruttiger M. Fukuhara S., Nishida K., Mochizuki N., Kurihara H., Nishikawa S., Uemura A. RhoJ integrates attractive and repulsive cues in directional migration of endothelial cells. *EMBO J.* 2020 Jun 17;39(12):e102930. doi: 10.15252/embj.2019102930.
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.

〈総説〉

1. 石井智裕, 山本清威, 福原茂朋. 血管新生における内皮細胞の形態・運動を制御するシグナル機構. 炎症と免疫, 先端医学社, 28(5): 12(360)-16(364), 2020. ISBN: 978-4-86550-475-0
2. 福原茂朋. 創傷治癒における血管新生のライブイメージング解析. YAKUGAKU ZASSHI, 日本薬学会, 140(4): 513-519, 2020.
3. 福原茂朋, 盧承湜, 小栗エリ, 山本清威, 石井智裕. 造血幹細胞がつくられる新たなしくみ. 生体の科学, 医学書院, 71(4): 359-363, 2020.
4. 石井智裕, 弓削進弥, 福原茂朋. 血管新生のメカノバイオロジー. 実験医学(増刊:疾患に挑むメカノバイオロジー), 羊土社, 38(7): 142-147, 2020. ISBN 978-4-7581-0386-2

〈国内外学会発表等〉

1. 福原茂朋、演題名「創傷治癒過程の血管新生において内腔圧は血管内皮細胞に伸展刺激を負荷することで血管伸長を制御する」第45回日本微小循環学会総会〈シンポジウム1 基礎〉、ホテルルビノ京都堀川、2020年9月4日
2. 盧承湜、福原茂朋、演題名「Dynamic Regulation of Vascular Permeability by Vascular Endothelial Cadherin-Mediated Endothelial Cell-Cell Junctions」第88回日本医科大学医学会総会、日本医科大学、2020年9月5日
3. 安藤康史、福原茂朋、演題名「血管壁細胞の初期発生を制御する分子機構の探索」第88回日本医科大学医学会総会、一般演題・ポスター、日本医科大学橋桜会館、2020年9月7日
4. 福原茂朋、演題名「血流に起因する内腔圧による創傷治癒過程の血管新生の新たな制御機構」第93回日本生化学会シンポジウム3S06m「生老病死における血管・リンパ管のダイナミクス」、Web開催、2020年9月16日
5. 弓削進弥、西山功一、有馬勇一郎、花田三四郎、花田保之、石井智裕、若山勇紀、横川隆司、三浦岳、望月直樹、福原茂朋、演題名「内腔圧の機械的刺激により制御される創傷治癒での血管新生」第93回日本生化学会シンポジウム「多彩な生命現象を制御する血流メカノバイオロジー：分子から個体まで」、Web開催、2020年9月16日
6. Koji Ando, Shigetomo Fukuhara、演題名「Mural cells are specified by artery-derived Notch signal」、学術推進(SPC)シンポジウム3血管バイオロジー部会、Web開催、2020年6月18日-20日
7. 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の解明」第61回日本脈管学会総会パネルディスカッション5「脈管のメカノバイオロジー」、Web開催、2020年10月14日
8. 石井智裕, 弓削進弥, 安藤康史, 福原茂朋、演題名「ペリサイトによる血管新生制御機構の解明」第6回血管生物若手研究会、一般演題・口頭、Web開催、2020年11月20日
発展型セッション優秀賞受賞
9. 石井智裕, 弓削進弥, 野一色千景, 安藤康史, 望月直樹, 福原茂朋、演題名「Roles of pericyte in wound angiogenesis clarified by live imaging of adult zebrafish」第28回日本血管生物医学会学術集会・CVMW2019、一般演題・口頭、Web開催、2021年3月12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。

3. 今後の課題と展望

本研究室では「免疫応答の個体差」に注目して、個体の T 細胞免疫機能を評価し得る臨床検査法の開発と、がん免疫療法の鍵を握る「免疫学的記憶」形成のメカニズムの解明を目標に研究を推進している。

免疫応答の個体差が生まれるステップとしては、1) 外的ストレスによる細胞内代謝の変化と、2) 細胞内代謝による免疫担当細胞の分化制御、に分けることができる。これまでの研究で岩井らは bioinformatics を利用して、エフェクター T 細胞と記憶 T 細胞で発現の異なる BATF という転写因子を見出し、BATF がクロマチンリモデリングと同時に ATP 産生を制御することでエフェクター T 細胞の分化を促進することを明らかにした。BATF 欠損マウスは多様な慢性炎症性疾患を発症するが、炎症の個体差が大きいため、何らかの外的ストレスに対する「個体差」を反映していることが推測される。今後は上述の炎症動物モデルを用いて、免疫学的記憶形成において個人差が生まれる分子基盤を解明する。

【2020 年度の活動状況】

本年度は大学院生 2 名(第 2 学年 1 名、第 1 学年 1 名)を受け入れ、研究指導を行なっている。本年度はコロナ禍のため医学部第 3 学年の研究室配属が中止となり、代替策として 1) オンラインによる代替課題およびレポート指導で学生 2 名、2) 基礎医学研究体験で学生 3 名を受け入れ、研究指導を行った。

研究成果の概要は以下のとおりである。

(1) PD-1 結合能を有する可溶性 PD-L1 測定システムの開発

本研究では血中に存在する可溶性 PD-L1 (soluble PD-L1: sPD-L1) に着目して、PD-1 受容体に対する結合能をもった可溶性 PD-L1 (PD-1 binding sPD-L1: bsPD-L1) を特異的に検出する新規 ELISA システムを開発し、T 細胞免疫が関与するさまざまな疾患における診断マーカーとしての有用性について検証を行っている(特許出願済み)。本技術による診断キットの共同開発を目標として、企業との共同研究を開始、推進中である。

(2) 慢性疾患における免疫細胞の遊走機序の解明に関する研究

免疫細胞の“遊走”は臓器毎に異なる Chemoattractant 分子により厳密に制御されている。このため、臓器毎の免疫細胞の遊走制御機構を解明する事は臓器特異的に免疫細胞の遊走を制御できる次世代免疫療法の開発へ繋がると期待される。研究テーマとして「CNS ループスにおける細胞遊走」に取り組んだが、本年度は残念ながら顕著な進展はなかった。大きな問題点として、中枢神経系への細胞遊走は脳の表面ではなく深部でおこるため、生体イメージングは不可能であることが判明し、次年度は研究計画そのものを見直して再挑戦する予定である。

【研究業績】

<原著論文>

1. Michael BD, Bricio-Moreno L, Sorensen E, Miyabe Y, Lian J, Solomon T, Kurt-Jones EA, Luster AD. Astrocyte- and neuron-derived CXCL1 drives neutrophil transmigration and blood-brain barrier permeability in viral encephalitis. *Cell Reports* 2020; 32(11):108150. doi: 10.1016/j.celrep.2020.
2. Takano R, Matsutani T, Hagiwara N, Nomura T, Yoshida H. Racemose hemangioma of the bronchial artery mimicking esophageal submucosal tumor: a case report. *Clinical Journal of Gastroenterology* 2020; 13(6):1022-1027.

< 総説 >

1. Miyabe Y, Miyabe C, Iwai Y, Luster AD.
Targeting the chemokine system in rheumatoid arthritis and vasculitis.
JMA Journal 2020; 3:182-192.
2. 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 巻 1 号，6-7，2020 年
3. 岩井佳子：免疫チェックポイント阻害薬—がんに対する T 細胞免疫応答の制御．医学の歩み 275 巻 5 号，440-444，2020 年

< 招待講演 >

1. 岩井佳子．がん免疫療法の分類と作用機序．第 58 回日本癌治療学会（第 26 回教育セミナー）2020 年 10 月 24 日 京都
2. 岩井佳子．免疫チェックポイント阻害剤：がんに対する T 細胞免疫応答の制御 Comprehensive Lectures on the Art of Thoracic Oncology 2020 2020 年 11 月 7 日，東京

< 学会発表 >

1. 宮部斉重：炎症病態における免疫細胞の遊走制御機構．第 88 回日本医科大学医学会総会 令和元年度丸山記念研究助成金受賞記念講演，2020 年 9 月
2. 宮部斉重，岩井佳子：好中球遊走制御機構における補体受容体 C5aR2 の機能解析．第 88 回日本医科大学医学会総会 2020 年 9 月

【社会連携】

1) 共同研究

本学呼吸器内科学教室（弦間学長、清家教授）と肺癌バイオマーカーに関する共同研究、Harvard Medical School (Dr. Luster), University of Winnipeg (Dr. Murooka), University of Liverpool (Dr. Michael) と細胞遊走に関する共同研究を行っている。

2) 企業連携

可溶性 PD-L1 測定システムの実用化に向けてシスメックス株式会社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生化学会、日本免疫学会、日本癌学会、日本肺癌学会で、本年度は本学医学会において研究発表および講演を行った。

4) 広報、教育活動

PR・情報委員会委員として活動している（岩井）。また日本癌治療学会において講師として教育セミナーを行った（岩井）。



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な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。正常の分化した細胞がリプログラミング因子である4つの転写因子 (c-MYC, KLF4, SOX2, OCT4) を強制発現することで多能性幹細胞 (iPS 細胞) になることが山中らによって示された。なぜ細胞の運命がリプログラムされるかについては、これらの転写因子が作用する DNA 周辺のクロマチンを、転写因子複合体自体やそれに作用するクロマチン修飾因子群が段階的にエピジェネティックに改変することで細胞のリプログラムが起こると考えられている。正常の分化した細胞ががん幹細胞になる過程は、iPS 細胞が出来る過程とよく似ている。実際、iPS 細胞の発生に必要なリプログラミング因子やクロマチン修飾酵素群の発現が様々ながん幹細胞でも高いことが数多く報告されている。従って、さまざまながん遺伝子の活性化やがん抑制遺伝子の機能喪失は、最終的にリプログラミング因子やクロマチン修飾酵素に働くことでがん幹細胞を発生させるように働くと考えられる。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結果、がん細胞ではグルコースの取り込みとヘキソサミン生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が、がん幹細胞の生存・維持に重要であることを見出した。そこで解析を続けた結果、p53 欠損マウス胎児線維芽細胞は HRAS の発現によりがん幹細胞の特徴であるスフェア形成細胞が出現するが、この細胞では SOX2 mRNA が HRAS 導入で 300 ~ 400 倍に誘導され、スフェア形成細胞では更に増加 (約 1600 倍) した。一方で、OCT4 の発現誘導はスフェア形成細胞のみであったことから、RAS によって SOX2 が誘導され、これによって起こるクロマチンの改変により OCT4 が誘導されるようになった少数の細胞からがん幹細胞が発生するのではないかと推測した。実際、この p53 欠損細胞は、SOX2 遺伝子導入のみでがん幹細胞が発生すること、SOX2 遺伝子を欠損させると発生が見られない、SOX2 発現誘導ががん幹細胞発生の主因と考えられた。そこで、SOX2 発現誘導経路を解析した結果、MAPK 経路の下流で誘導

される CDK1 が特異的に O-GlcNAc 修飾を誘導し、これが SOX2 の発現に重要であることを見出した。O-GlcNAc 修飾阻害薬の同定であるが、既知の修飾阻害薬は毒性が強く臨床応用には至っていない。そこで現在、グルコース代謝、ヘキソサミン合成経路に作用する候補薬剤を解析している。これとは別に、O-GlcNAc 転移酵素の分解を促進して O-GlcNAc 修飾を阻害する毒性の少ない薬剤を見出して現在解析している。代謝経路の阻害薬は、様々なものが解析されている。一方で、代謝経路は複雑に関連しており一つの酵素を阻害しても別の経路から補完されることが多い。従って、がん幹細胞の発生を抑制するためにいくつかの阻害剤を組み合わせることも検討している。p53 による代謝の制御ががんの抑制に極めて重要であることを考えると、細胞障害性の毒性の強い薬剤とは異なる緩徐な代謝の調節でも有効にがん幹細胞の発生、がん治療後の再発の予防が可能ではないかと考えている。

これらの研究に加えて、我々は肺がんや胃がん等の多くのがんで恒常的に活性化している HEDGEHOG シグナルが、転写因子 GLI1 を介して p53 の分解を促進することで癌化の誘導に働くことを見出していたが、この GLI1 の制御機構を解析する過程で、GLI1 がアダプター分子 MEP50 を介してアルギニンメチル基転移酵素 PRMT5 と複合体を作って GLI1 分子をメチル化して活性化すること、HEDGEHOG シグナルに加えて多くのがん遺伝子による GLI1 の活性化にはこの機構が重要であることを見出した。GLI1 は様々な幹細胞の維持に関わる重要な転写制御因子であり SOX2 などのリプログラミング因子の発現を誘導することが知られている。そこで、がん治療の標的として抑制剤の開発が試みられているが、まだ臨床応用に至っているものはない。我々は、GLI1 と MEP50 の結合を阻害すると様々ながん細胞の幹細胞が枯渇することを見出し、現在 GLI1 と MEP50 の結合を阻害する薬剤スクリーニングに向けた研究を行っている。

炎症性腸疾患 (IBD) 患者の発がんリスクは高く、腸腫瘍検体で p53 の変異が高頻度で見られること、次世代シーケンシングにより 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粘膜バリア破綻による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 Toll 様受容体のシグナル伝達分子 MYD88 活性型変異体のがん化に及ぼす影響を調べた結果、MYD88 は p53 が機能しない状態で、低酸素応答転写因子 HIF-1 のサブユニットである HIF-1 α の活性化とそれによる OCT4 の誘導を介してがん幹細胞が発生することを見出した。更に我々は、肺がん細胞の治療過程で低酸素応答による安定化した状態の HIF-1 α を分解する機構が存在すること、この機構を誘導すると肺がん幹細胞が減少することを見出した。この機構を誘導する薬剤はそれ自体ではがん細胞に対する抑制効果は弱いですが、マウス移植腫瘍で抗がん剤治療後の腫瘍の再発を抑制する効果があることを見出して、研究を続けている。

【研究業績】

<原著論文>

1. Tanimura A, Nakazato A, Tanaka N. MYD88 signals induce tumour-initiating cell generation through the NF- κ B-HIF-1 α activation cascade. *Sci Rep.* 2021, 11, 3991. doi: 10.1038/s41598-021-83603-4.
2. 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. Virus-infection in cochlear supporting cells induces audiosensory receptor hair cell death by TRAIL-induced necroptosis. *PLoS One.* 2021, 16, e0260443. doi: 10.1371/journal.pone.0260443.
3. Nakajima W, Miyazaki K, Asano Y, Kubota S, Tanaka N. Krüppel-Like Factor 4 and Its Activator APTO-253 Induce NOXA-Mediated, p53-Independent Apoptosis in Triple-Negative Breast Cancer Cells. *Genes (Basel).* 2021, 12, 539. doi: 10.3390/genes12040539.

4. 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, 10, 6740. doi: 10.1038/s41598-020-63654-9.
5. Sato A, Shimizu M, Goto T, Masuno H, Kagechika H, Tanaka N, Shibuya H. WNK regulates Wnt signalling and β -Catenin levels by interfering with the interaction between β -Catenin and GID. *Commun Biol.* 2020, 3, 666. doi: 10.1038/s42003-020-01386-2.
6. 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, 7, 18. doi: 10.3390/bioengineering7010018. PMID: 32093160.

<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. 上原郁野, 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幹細胞における役割. 日本癌学会 第 79 回日本癌学会学術総会 2020.
2. 中嶋亘, 阪口正洋, 田中信之 トリプルネガティブ乳がんにおける DNA メチル化酵素阻害剤の効果を決定づける因子の同定. 日本癌学会 第 79 回日本癌学会学術総会 2020.
3. 谷村篤子, 田中信之 53 欠損マウス繊維芽細胞において、MyD88 シグナル恒常的活性化は NF-kB-HIF-1 α を介してがん幹細胞化を誘導する. 日本癌学会 第 79 回日本癌学会学術総会 2020.
4. 阿部芳憲, 田中信之 PRMT5 は EGFR 変異非小細胞癌において癌幹細胞維持と薬剤耐性獲得に関わる. 日本癌学会 第 79 回日本癌学会学術総会 2020.
5. 谷村篤子, 田中信之 p53 欠損マウス胚性繊維芽細胞における MyD88 シグナル恒常的活性化によるがん幹細胞化誘導機構の解析. 第 43 回日本分子生物学会年会 2020.
6. 阿部芳憲, 佐野匠, 田中信之 PRMT5 は EGFR 変異非小細胞癌において癌幹細胞維持と薬剤耐性獲得に関わる. 第 43 回日本分子生物学会年会 2020.



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 本田 一文

【研究概要】

がんは不均一性に富んだ細胞集団であり、同一臓器・同一病期であっても、その病態は多岐にわたる。個人で発生するがんの特徴を正確かつ簡便に捉えることができれば、各患者個人に対する最適な治療法や診断、効果的な予防法を提供することが可能となる。われわれは、効果的ながん検診やがんの早期診断を可能にするバイオマーカー・分析技術の開発、および適時・最適医療を提供するためのバイオマーカー開発や創薬標的候補の同定を目指し、2020年度は下記の研究を行った。

1) 膵がん検診の効率化を目指した血液バイオマーカーの開発

難治がんの死亡率低減のためには、効果的ながん検診による早期がんの拾い上げが重要となる。中でも、膵がんは固形がんの中で最も生存率の低い難治がんである。われわれは、血液のプロテオーム解析から、膵がんや膵がんリスク集団で特異的に変化するアポリポプロテイン A2 二量体の C 末端アミノ酸の切断異常 (apolipoprotein A2-isoforms: apoA2-i) を発見し、apoA2-i を血液検体から効率よく検出するための ELISA キットを東レ (株) と共同開発した (研究業績 総説 1)。本 ELISA キットを用いて膵がん血液検体を計測したところ、既存のバイオマーカーである CA19-9 と比較して、健常者から膵がん患者を効率的に検出できることを明らかにした。さらに apoA2-i と CA19-9 とを組み合わせることで特異度を下げることなく膵がんを発見する感度を上昇させることを明らかにした (研究業績 総説 1)。しかし、実際の検診現場での性能については未だ不明な点が多い。そこで、神戸大学を中心とした検診施設にて、20 歳以上の男女に対し、apoA2-i ELISA の前向きな実験的膵がん検診研究を行った。本研究にて陽性判定となった被験者には、造影 CT、MRCP または EUS のいずれかの 2 次精密検査を勧めた。本研究には 5120 名の被験者が登録され、陽性と判定された被験者は 84 名 (陽性率 1.5%) であった。そのうち 54 名が 2 次精密検査を受け、この中から膵嚢胞性病変を含む、計 18 例の膵がんおよび膵がんリスク疾患が発見された。また、膵がんリスク疾患とは診断されなかった膵臓の異常画像所見についても 8 例 (早期慢性膵炎疑診 2 例と膵神経内分泌腫瘍、膵体尾部形成不全、膵腫瘍、膵脂肪浸潤が 1 例毎) が指摘された。膵がんおよび膵がんリスクである膵嚢胞性病変を判定する陽性反応的中率 (PPV, positive predictive value) は 33.3% で、画像検査前に膵臓異常所見を指摘する PPV は 48.1% であった (研究業績 原著 4)。既報によると無症状被験者に対して体外式腹部エコーや CT を実施すると膵がんリスクとなる嚢胞性病変が発見される頻度は 1-3% と程度とされている。ApoA2-i は膵がんや膵がんリスク集団を画像検査前に濃縮し、膵がん検診の効率性を高める血液バイオマーカーの可能性がある。

2) 抗体基盤 in situ プロテオミクスとイメージングメタボロミクス解析を融合した spatial in situ multi-omics analysis による卵巣がん創薬標的の探索と薬物耐性機構の解明

われわれは、患者臨床情報が付与された組織マイクロアレイ (tissue microarray; TMA) に対し、多種類の抗体を用いて蛍光免疫染色を行うことで、腫瘍組織内部で発現するタンパク質の定量と全生存期間、化学療法奏功性をハイスループットに自動判定するバイオインフォマティクス手法を考案した (automated quantitative virtual immunofluorescence pathology, AQVIP)。このシステムを

使用して、化学療法未実施かつ減量手術目的で切除された卵巣がん 135 例から作製された TMA に対し 1012 種類の抗体を用いた抗体基盤 *in situ* プロテオミクス解析を実施した。タンパク質が高発現すると全生存期間の短縮を予測するバイオマーカーとして cystathionine γ -lyase (CSE) を同定した。CSE はシステインや硫化水素、ポリスルフィドなどの硫黄代謝に関与する酵素の一つである。CSE 高発現症例では、低発現症例と比較して、シスプラチン (CDDP) を主体とした白金抗悪性腫瘍剤による減量手術後の化学療法に対して抵抗性を示していた。慶應義塾大学医化学教室と共同研究で、表面増強ラマンイメージング技術 [gold-nanoparticle (AuN)-based surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS)] を使用して、卵巣がん組織に対してポリスルフィドのイメージングメタボロミクス解析を行ったところ、ポリスルフィド高発現症例では低発現症例に比較して統計学的有意に予後不良で、白金抗悪性腫瘍剤による化学療法効果が期待できなかった。CDDP は DNA を架橋することで細胞分裂を抑制する。ポリスルフィド存在下では CDDP の DNA の架橋力を減弱することを *in vitro* DNA gel shift assay で明らかにした。さらに、現在去痰剤として臨床で使用されているアンブロキシソールはポリスルフィドを消去する効果を持つ。ポリスルフィドを高発現している卵巣がん細胞株を免疫不全マウスに移植し、CDDP を投与しても腫瘍の増殖抑制効果は期待できない。しかし CDDP とアンブロキシソールを同時投与すると CDDP 単剤に比較して有意に腫瘍増大を抑制することを確認した。CDDP の薬剤耐性機構に CSE により産生されるポリスルフィドが関与することを確認し、ポリスルフィドの消去により CDDP 抵抗性を解除できることを世界では初めて提唱した(研究業績 原著 1)。本研究成果は日本医科大学、慶應義塾大学、国立がん研究センター、AMED から同時にプレスリリースした。

3) 癌患者の予後予測が可能なバイオマーカーの探索

細胞接着分子の一つでありヘミデスモソームの構成成分である bullous pemphigoid antigen II (BP180) について、食道がんを始めとした扁平上皮がんで異常発現することを当研究室では以前より明らかにしていた。しかしながら頭頸部腫瘍患者組織で本分子の挙動は不明であった。そこで、202 例の頭頸部扁平上皮がんの TMA を作成し、国立がんセンター研究所病理部で単離された BP180 を特異的に染色するマウスモノクローナル抗体 NCC-Lu226 を用いて免疫組織化学染色を行い、BP180 発現レベルと患者予後との相関について検討した。臨床ステージの悪性化に伴い BP180 タンパク質が高発現することを明らかにした。さらに BP180 のタンパク質発現を指標に頭頸部扁平上皮がんを層別化し、全生存解析を実施したところ、BP180 の発現が頭頸部扁平上皮がんの予後を予測する独立したバイオマーカーになることを明らかにした(研究業績 原著 3)。さらに、hepatitis B X-interacting protein (HBXIP) についても、頭頸部扁平上皮がんにおける発現と患者予後との相関についてはこれまでに検討されていなかった。221 例を搭載した頭頸部扁平上皮がん TMA を抗 HBXIP 抗体で免疫染色し、HBXIP タンパク質発現を用いて層別化したところ、HBXIP が予後予測のバイオマーカーになりえることを確認した(研究業績 原著 2)。

4) 早期診断バイオマーカー検証プラットフォームによる迅速検証と実用化支援

バイオマーカー候補が実際の臨床現場で体外診断医薬品 (*in vitro* diagnostics, IVD) として利用されるためには、様々なハードルが存在する。バイオマーカー候補の感度・特異度等を薬機法に従い客観的に検証し、PMDA から IVD 承認を受けるための臨床性能試験が必須になる。米国では、バイオマーカーの有効性を評価し、IVD の米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) 承認を支援する組織として NCI EDNRN (NATIONAL CANCER INSTITUTE Early Detection Research Network) が存在するが、日本では性能評価を実施する過程がボトルネックになっている。膵がん早期診断バイオマーカーの IVD 承認を目指し、現在臨床開発を進めているが、検体収集、PMDA 相談、臨床統計、レギュラトリーサイエンスなど乗り越えるべき点は数多い。そこでわれわれは、臨床医、

オミクス研究者、レギュラトリーサイエンスの専門家、臨床統計家がタッグを組み、探索されたバイオマーカーシーズを迅速に検証し社会実装を支援するプラットフォームを AMED の支援を受け、立ち上げた (Platform of Evaluation for Biomarker of Cancer Early Detection, P-EBED)。P-EBED では、バイオマーカー探索、検証研究のための臨床検体の収集、リアルワールドデータを用いたバイオマーカーの概念実証 (proof of concept, POC)、IVD 薬事承認のための臨床性能試験デザイン支援、臨床統計解析支援などを行っている。現在までに、国立がん研究センター中央病院、東邦大学、日本医科大学付属病院などから同一の標準手順書で採集された膵がんや大腸がんなどの悪性疾患、類縁疾患の血漿検体が 1000 例以上、また鹿児島県、北海道で収集している健診データが付帯した健常者検体を 13800 例分保有し、アカデミアや企業が新規で開発したバイオマーカーの POC 取得や IVD の研究支援を行っている。2021 年度からは日本医科大学付属病院だけではなく、武蔵小杉病院、千葉北総病院も参加し、より多くのがん検体や類縁疾患を集めていく予定である。これら検体やノウハウを用いて、現在までに IVD 研究支援やアカデミアの POC 取得に関する共同研究を行っている。

アカデミアとの共同研究としては慶應義塾大学とケンウッド社が開発した抗体やレクチンを貼り付けたコンパクトディスクを用いてエクソソームの絶対数を計測する ExoCounter を用いて、膵がんを血液試料で判別する方法について POC の取得を支援した (研究業績 原著 5)。また東京大学と共同研究で血液中に含まれる複数の酵素活性を「1 分子」レベルで判別し、デジタルカウントする技術 (Single-molecule enzyme activity-based protein profiling; SEAP) の POC を、膵がん血液を用いて取得した。従来、酵素活性の計測には煩雑な研究手法とサンプル量を必要としたが、本方法が開発されたことにより微量検体からの複数種類の酵素活性が簡便かつ迅速に計測できるようになることが期待される。今回の研究では、膵がん患者血液中では、ENPP3 (ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase) 活性が健常者に比べて有意に上昇していることを確認した (研究業績 原著 8)。ハイデルベルグ大学、ウィーン大学と国際共同研究を行い、IPMN high grade dysplasia (膵がん 上皮内がん: ステージ 0 と同義) を検出する血液バイオマーカーの探索を行っている。

企業との共同研究としては、先述した apoA2-isoforms の IVD 申請に向けた臨床開発が東レ (株) と共同研究で進行中である。

また 12th NCI EDRN Scientific Workshop 内に AMED 協賛の「Poster/Interactive Session & Lightning Talks from AMED-Japan Investigators」をコーディネートし、AMED 次世代がん医療創生研究事業に関連する研究者にウェブミーティングの形でバーチャル発表をいただき、NCI EDRN との連携を深めた。

【研究業績】

< 原著論文 >

1. Honda K, Hishiki T, Yamamoto S, Yamamoto T, Miura N, Kubo A, Ito M, Chen W Y, Takano M, Yoshikawa T, Kasamatsu T, Sonoda S, Yoshizawa H, Nakamura S, Itai Y, Shiota M, Koike D, Naya M, Hayaka N, Naito Y, Matsuura T, Iwaisako K, Masui T, Uemoto S, Nagashima K, Hashimoto Y, Sakuma T, Matsubara O, Huang W, Ida T, Akaike T, Masugi Y, Sakamoto M, Kato T, Ino Y, Yoshida H, Tsuda H, Hiraoka N, Kabe Y, Suematsu M. On-tissue polysulfide visualization by surface-enhanced Raman spectroscopy benefits patients with ovarian cancer to predict post-operative chemosensitivity. *Redox Biol*, 2021. PMID:33752108 DOI: 10.1016/j.redox.2021.101926 (Honda K and Hishiki T. equal contribution)
2. Meng X, Mori T, Matsumoto F, Miura N, Onidani K, Kobayashi K, Matsuzaki Y, Yoshimoto S, Ikeda K, Honda K. Hepatitis B X-interacting protein, involved in increasing proliferation and cell migration, is a prognostic marker in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Sci Int*, 2021. <https://doi.org/10.1002/osi2.1103>

3. Meng X, Matsumoto F, Mori T, Miura N, Ino Y, Onidani K, Kobayashi K, Matsuzaki Y, Yoshimoto S, Ikeda K, Honda K. BP180 Is a Prognostic Factor in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Res*, 2021. 41(2): 1089-1099 PMID: 33517320 DOI: 10.21873/anticancer.14867
4. Sato Y, Kobayashi T, Nishiumi S, Okada A, Fujita T, Sanuki T, Kobayashi M, Asahara M, Adachi M, Sakai A, Shiomi H, Masuda A, Yoshida M, Takeuchi K, Kodama Y, Kutsumi H, Nagashima K and Honda K. Prospective Study Using Plasma Apolipoprotein A2-Isoforms to Screen for High-Risk Status of Pancreatic Cancer. *Cancers*, 2020. 12(9): E2625 PMID: 32937962 DOI: 10.3390/cancers12092625
5. Yokose T, Kabe Y, Matsuda A, Kitago M, Matsuda S, Hirai M, Nakagawa T, Masugi Y, Hishiki T, Nakamura Y, Shinoda M, Yagi H, Abe Y, Oshima G, Hori S, Nakano Y, Honda K, Kashiro A, Morizane C, Nara S, Kikuchi S, Shibahara T, Itonaga M, Ono M, Minegishi N, Koshiha S, Yamamoto M, Kuno A, Handa H, Sakamoto M, Suematsu M and Kitagawa Y. O-Glycan-Altered Extracellular Vesicles: A Specific Serum Marker Elevated in Pancreatic Cancer. *Cancers*, 2020. 12(9): E2469 PMID: 32878320 DOI: 10.3390/cancers12092469
6. Kihara T, Yamagishi K, Honda K, Ikeda A, Yatsuya H, Saito I, Kokubo Y, Yamaji T, Shimazu T, Sawada N, Iwasaki M, Iso H and Tsugane S; JPHC Study Group. Apolipoprotein A2 Isoforms in Relation to the Risk of Myocardial Infarction: A Nested Case-Control Analysis in the JPHC Study. *J Atheroscler Thromb*, 2020. Online ahead of print. PMID: 32863295 DOI: 10.5551/jat.56218
7. Sugano T, Yoshida M, Masuda M, Ono M, Tamura K, Kinoshita T, Tsuda H, Honda K, Gemma A and Yamada T. Prognostic impact of ACTN4 gene copy number alteration in hormone receptor-positive, HER2-negative, node-negative invasive breast carcinoma. *Br J Cancer*, 2020. 122(12):1811-1817. PMID: 32265507 DOI: 10.1038/s41416-020-0821-y
8. Sakamoto S, Komatsu T, Watanabe R, Zhang Y, Inoue T, Kawaguchi M, Nakagawa H, Ueno T, Okusaka T, Honda K, Noji H and Urano Y. Multiplexed single-molecule enzyme activity analysis for counting disease-related proteins in biological samples. *Science Adv*, 2020. 6(11): eaay0888. PMID: 32195342 DOI: 10.1126/sciadv.aay0888

<総説>

1. Kato S and Honda K. Use of Biomarkers and Imaging for Early Detection of Pancreatic Cancer. *Cancers*, 2020. 12(7): E1965. PMID: 32707720 DOI: 10.3390/cancers12071965
2. Aoki M, Shoji H, Kashiro A, Takeuchi K, Shimizu Y and Honda K. Prospects for Comprehensive Analyses of Circulating Tumor Cells in Tumor Biology. *Cancers*, 2020. 12(5): E1135. PMID: 32369927 DOI: 10.3390/cancers12051135

<招待講演>

1. 本田一文 がん診断バイオマーカー探索から社会実装・国際共同による展開 第5回 Liquid Biopsy 研究会 2021年1月22日 WEB開催
2. 本田一文 血液バイオマーカーによる膵がんの早期発見とがん検診への展望 日本消化器内視鏡学会第48回重点卒後教育セミナー 2021年9月27日 WEB配信
3. 本田一文 膵がんリスク層別化を目指した血液腫瘍マーカーの開発 -Apolipoprotein A2 2量体のC末端アミノ酸切断異常を指標とした膵がんリスクの層別化- 第40回日本分子腫瘍マーカー研究会 2020年9月30日 広島市
4. 本田一文 多層オミクス研究によるがんバイオマーカー探索と社会実装を目指して 第38回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2020年9月16日 横浜市

<表彰・アウトリーチ活動>

- ・ 本田一文 令和2年度 高松宮妃癌研究基金助成金
「早期膵がんおよび膵がんリスク集団層別化のための血液バイオマーカーの開発」
- ・ 抗体基盤 in situ プロテオミクスとイメージングメタボロミクス解析を融合した in situ multi-omics analysis による卵巣がん創薬標的の探索と薬物耐性機構の解明の成果として「難治性卵巣がんにおける白金製剤無効症例の原因としてのポリスルフィドの役割解明と、その分解剤による薬剤耐性解除効果の発見」を日本医科大学、慶應義塾大学、防衛医科大学、国立がん研究センター、AMED からプレスリリースを行った (https://www.nms.ac.jp/ig/news/_13057.html)。
- ・ 12th NCI EDRN Scientific Workshop 内に AMED 協賛の「Poster/Interactive Session & Lightning Talks from AMED-Japan Investigators」をコーディネートし、AMED 次世代がん医療創生研究事業に関連する研究者にウェブミーティングの形でバーチャル発表をいただき、NCI EDRN との連携を深めた (<https://edrn.nci.nih.gov/about/mission-and-structure/groups/steering-committee/sci-12#agenda>)。



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。2019 年末中国で発見され、2020 年は日本を含む世界でパンデミック感染を起こした新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は、肺炎のほか血管炎の病像を示し、重症例では敗血症から死に至る史上まれなウイルスであることがわかってきた。PTX3 は血管炎の良いマーカーであることから、COVID-19 の重症マーカーとして優れていると考えられ、また、我々の見出した PTX3 部分ペプチドが敗血症の薬となる可能性があり、この点について、研究を推進した。

- 1) 本年度は、ヒストンの血管内皮細胞障害活性に対する PTX3 部分ペプチドによる抑制作用を確認し、5 月に本学より敗血症治療薬としての特許を出願した。
- 2) 小児血管炎である川崎病における血中 PTX3 濃度について、IVIG (intravenous immunoglobulin) 療法への反応性、および CAL (coronary artery lesion) 形成などの重症度判定マーカーとなる可能性について *Frontiers in Immunology* に論文を投稿した (査読中)。COVID-19 の若年層感染例では、川崎病様病状を示すことが報告され、血管炎との関連で重要な所見と考えられる。関連諸機関、企業と連携し、COVID-19 感染における PTX3 重症度判定マーカーの可能性を探る
- 3) ヒストンの血管内皮細胞傷害性について、候補部位を特定し、細胞傷害時に放出されるベジクルについて解析を行った。(論文投稿準備中)

(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。我々は、全く別のアプローチにより、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報告した。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) 酵素との相互作用や、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。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。

- 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。(論文投稿準備中)
- 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。

WTAPはRNAの安定性や細胞内輸送に関与することが知られており、RNAウイルス感染症(出血熱、肝炎ウイルス等)における重要性が考えられる。上記低分子阻害剤も抗ウイルス薬となる可能性がある。

また、本年度は以前より継続していたアンギオテンシン受容体(AT2)に相互作用するタンパク質に関する論文を投稿して、掲載された9。血管内皮細胞がAT2を介してCOX2を産生し、炎症物質を放出するという内容であり、コロナウイルスがACE2(アンギオテンシン変換酵素タイプ2)を介して感染し、血管炎を引き起こすことから、関連領域の研究成果となった。そのほか、これまでのがん抗体医薬に関する論文発表3,6,7,8、学会発表を行った。

【研究業績】

<原著論文>

1. Pan J, Silva TC, Gull N, Yang Q, Plummer JT, Chen S, Daigo K, Hamakubo T, Gery S, Ding LW, Jiang YY, Hu S, Xu LY, Li EM, Ding Y, Klempner SJ, Gayther SA, Berman BP, Koeffler HP, Lin DC. Lineage-Specific Epigenomic and Genomic Activation of Oncogene HNF4A Promotes Gastrointestinal Adenocarcinomas, *Cancer Res.* 2020 Jul 1;80(13):2722-2736.
2. Waku T, Nakamura N, Koji M, Watanabe H, Katoh H, Tatsumi C, Tamura N, Hatanaka A, Hirose S, Katayama H, Tani M, Kubo Y, Hamazaki J, Hamakubo T, Watanabe A, Murata S, Kobayashi A. NRF3-POMP-20S Proteasome Assembly Axis Promotes Cancer Development via Ubiquitin-Independent Proteolysis of p53 and Retinoblastoma Protein. *Mol Cell Biol.* 2020 Apr 28;40(10):e00597-19.
3. Fujiwara K, Koyama K, Tsuji AB, Iwanari H, Kusano-Arai O, Higashi T, Momose T, Hamakubo T. Single-Dose Cisplatin Pre-Treatment Enhances Efficacy of ROBO1-Targeted Radioimmunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 19;21(20):7728.
4. 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.* 2020 Apr 7;28(4):418-425.e4.
5. Daigo K, Hamakubo T. Expression and Purification of Full-Length and Domain-Fragment Recombinant Pentraxin 3 (PTX3) Proteins from Mammalian and Bacterial Cells. *Methods Mol Biol.* 2020;2132:65-74.
6. Fujiwara K, Akiba H, Tsuji AB, Sudo H, Sugyo A, Nagatsu K, Zhang MR, Iwanari H, Kusano-Arai O, Kudo S, Kikuchi C, Tsumoto K, Momose T, Hamakubo T, Higashi T. ⁶⁴Cu-labeled minibody D2101 visualizes CDH17-positive gastric cancer xenografts with short waiting time. *Nucl Med Commun.* 2020 Jul;41(7):688-695.
7. Komatsu N, Komatsu M, Ohashi R, Horii A, Hoshi K, Takato T, Abe T, Hamakubo T. Saponin

Facilitates Anti-Robo1 Immunotoxin Cytotoxic Effects on Maxillary Sinus Squamous Cell Carcinoma. *J Oncol.* 2020 Mar 11;2020:9593516.

8. Komatsu N, Komatsu M, Ohashi R, Horii A, Hoshi K, Takato T, Abe T, Hamakubo T. Photosensitizer with Illumination Enhances In Vivo Antitumor Effect of Anti-ROBO1 Immunotoxin on Maxillary Sinus Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Res.* 2020 Jul;40(7):3793-3799.
9. Soda K, Nakada Y, Iwanari H, Hamakubo T. AT2 receptor interacting protein 1 (ATIP1) mediates COX-2 induction by an AT2 receptor agonist in endothelial cells. *Biochem Biophys Rep.* 2020 Nov 19;24:100850.
10. Ohashi R, Umezu H, Sato A, Abé T, Kondo S, Daigo K, Sato S, Hara N, Miyashita A, Ikeuchi T, Motoyama T, Kishi M, Nagaoka T, Horiuchi K, Shiga A, Okuda S, Sekiya T, Ohtsubo A, Ichikawa K, Kagamu H, Kikuchi T, Watanabe S, Tanuma JI, Schraml P, Hamakubo T, Tsuchida M, Ajioka Y. Frequent Germline and Somatic Single Nucleotide Variants in the Promoter Region of the Ribosomal RNA Gene in Japanese Lung Adenocarcinoma Patients. *Cells.* 2020 Nov 3;9(11):2409.

< 学会発表・招待講演 >

1. 浜窪隆雄 「光線力学療法とイムノトキシンの併用による抗腫瘍効果の増強」レーザーウィーク KOCHI（日本レーザー医学会、日本光線力学学会）令和2年10月（WEB開催）

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）、
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）、
本田一文（生体機能制御学部門責任者）、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）、小島友里枝（アシスタントサポート・スタッフ、令和2年4月1日から）、鈴木弓子（パート・令和2年6月30日まで）、山田深雪（パート・令和2年9月30日まで）、小川泰子（臨時事務職員・令和2年4月30日まで）

3. 開催状況

令和2年4月22日（水）（メール持ち回り審議）
令和2年5月27日（水）（メール持ち回り審議）
令和2年6月24日（水）（メール持ち回り審議）
令和2年7月22日（水）午前9時00分～午前9時40分
令和2年9月23日（水）（メール持ち回り審議）
令和2年10月28日（水）午前9時00分～午前9時47分
令和2年11月25日（水）（メール持ち回り審議）
令和2年12月23日（水）午前9時00分～午前9時32分
令和3年1月27日（水）午前9時00分～午前9時45分
令和3年2月24日（水）午前9時00分～午前9時19分
令和3年3月24日（水）（メール持ち回り審議）

4. 活動状況等

（1）報告事項

1) 研究活動のための人的交流状況

- ① ポスドク4名（遺伝子制御学分野1名、分子細胞構造学分野3名）
- ② 大学院生 副分野18名（細胞生物学分野4名、遺伝子制御学分野5名、分子細胞構造学分野8名、生体機能制御学分野1名）
- ③ 大学院研究生4名（遺伝子制御学分野1名、生体機能制御学分野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2名（生体機能制御学部門1名、タンパク質間相互作用学講座1名）

2) 研究所の基礎医学大学院棟への移転（第3期）

- ① 令和2年3月31日付にて動物舎を閉鎖し、動物舎跡地の土壤汚染は地中深くまでは汚染されていないことが判明した。建物の管理について管財課長と相談した結果、先端医学研究所が全面的に千駄木地区へ移設した時に建物を管財部に引き渡すことになった。
- ② 研究所事務室の移設先が中央図書館3階に決まり、3階の視聴覚室の一部を改修して、9月30日（水）に引越しを行い、10月1日から業務を開始したいとの要望を出し、了承された。

- ③ 生体機能制御学部門の移設について、武蔵小杉地区にて使用していた機器の移設は予定していないので、別の部署で再利用したい機器があれば利用するものとして、研究所で再利用できるものを選定し、残りの機器については研究部委員会で再利用を検討するとの確認が行われた。
- ④ 先端医学研究所の基礎医学大学院棟への移設に伴い、先端医学研究所の看板を8月4日（火）に正面玄関入口に設置することの報告があった。
- ⑤ 令和3年度から共同研究施設の維持管理経費について、先端医学研究所の管理経費の一部にて支出することが説明された。
- ⑥ 生体機能制御学部門の移転は、基礎医学大学院棟4階の改修工事は6月に終了し、本田教授の研究室の国立がんセンターからの移転は令和3年3月に完了した。

3) 実験動物管理について

先端医学研究所の千駄木地区への移転で、先端医学研究所の実験動物を基礎医学大学院棟及び丸山研究棟の実験動物室に移転するのに伴い、飼育員の負担が増加し、十分な飼育対応が出来ないことが判明した。このため、実験動物委員会及び研究部委員会と話し合い、武蔵小杉地区の動物舎における飼育員の予算（人材派遣）を千駄木地区に適用させて、飼育員を1名増やすことで対応することとし、運営会議で了承された。

4) 先端医学研究所セミナー開催について

新型コロナウイルスの影響により中止とした。再開は、事務において担当部署にセミナー開催の要件を確認することで判断することにしたが、本年度の再開は出来ない状況であった。

5) 令和2年度日本医科大学先端医学研究所「紀要」の電子書籍化について

昨今の現状を踏まえ令和2年度における「紀要」は、電子書籍化(e-book)を推進することについて、今年度は電子書籍(ホームページに掲載する)と冊子体(閲覧用として10部)を作成し、次年度以降は電子書籍に移行することとした。なお、「紀要：については、私立大学等経常費補助金(特別補助)研究設備運営支援における研究施設としての条件(研究施設での研究成果を集録した紀要等を作成していること)とされており、冊子体でなくても電子書籍でも問題はないことは確認しており、大学の七役会にも了承されたことが報告された。更に「紀要」の国立国会図書館へISSNの登録申請を行い、その報告がなされた。

(2) 審議事項

- 1) 令和2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) 先端医学研究所公開セミナーについて、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が、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) 日本医科大学先端医学研究所「紀要」の電子書籍化について審議し、了承された。

(3) 人事：下記の人事が承認された。

1) 新任

- ① 令和2年4月1日付 千代田大尚 ポスト・ドクター(分子細胞構造学分野)
- ② 令和2年4月1日付 山本清威 ポスト・ドクター(分子細胞構造学分野)
- ③ 令和2年5月1日付 黒田聖子 アシスタントサポート・スタッフ(細胞生物学部門)

- ④ 令和2年7月1日付 本田一文 大学院教授（生体機能制御学分野）
- ⑤ 令和2年7月1日付 三浦奈美 助教（生体機能制御学部門）
- ⑥ 令和2年8月1日付 高木夕希 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 令和2年4月30日付 豊島由香 講師（生体機能制御学部門）
- ② 令和3年3月31日付 堀内恵子 助教（タンパク質間相互作用学講座）
- ③ 令和3年3月31日付 早田敬太 助教（タンパク質間相互作用学講座）
- ④ 令和3年3月31日付 中田朋子 助教（生体機能制御学部門）
- ⑤ 令和3年3月31日付 勝又晴美 マネジメントサポート・スタッフ（生体機能制御学部門）

4) 異動

- ① 令和2年9月1日付 上村尚美 准教授 臨床系研究室へ配置換（細胞生物学部門）
- ② 令和3年2月1日付 太期健二 助教 タンパク質間相互作用学講座から細胞生物学部門へ配置換（細胞生物学部門）

(4) 自己評価

本年度より、生体機能制御学部門の本田一文教授が新任され研究室が基礎医学大学院棟4階に新設され、新たな研究者が研究所に多く参加するようになった。これにより研究者の多様性と流動性が高くなっており、研究室間の交流を通して研究所全体として活動性が高くなったと考えている。更に研究所移転に伴って、基礎医学教室及び臨床医学教室との研究交流が盛んになったと考えている。今後、これらの教室との共同研究を進めると共に、さらに多くの大学院生の確保、外部からの研究者の受け入れを進めて行かなければならないと考えている。

令和2年度（2020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) 令和2年度 日本医科大学大学院医学研究科特別経費（研究科分）
「血管透過性制御機構とその破綻がもたらす疾患の病態解明および治療法の開発」
研究代表者 福原 茂朋
- (7) 令和2年度丸山記念研究助成金
「ライブイメージングによる腫瘍内血管新生時のペリサイトの細胞動態解析」
研究代表者 石井 智裕
- (8) 2020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) ノバルティス科学振興財団研究助成
「脳内インビボイメージングシステムによる Central Nervous System Lupus 病態解明への挑戦」
宮部 斉重
- (3) 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
- (4) 日本学術振興会化学研究費補助金 基盤研究（C）
「液性パターン認識受容体 PTX3 による親近殺菌促進機構の解析」
太期 健二
- (5) 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

- (6) 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
- (7) 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
- (8) シスメックス株式会社 共同研究費 (2020 年度)
「結合型可溶性 PD-L1 (bsPD-L1) 自動化測定系の構築検討」
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 による薬耐性獲得機構と癌幹細胞維持機構の解析」
岩渕 (吉田) 千里
- (3) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 創薬総合支援事業 (創薬ブースター)
「癌幹細胞の維持に関わる転写制御因子 GLI1 の治療標的としての検証」
阿部 芳憲
- (4) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (C) 「PRMT5 による新たな膵臓癌の癌幹細胞維持機構の解明と治療法開発への展開」
阿部 芳憲
- (5) 日立財団 倉田奨励金 「KRAS 遺伝子変異を持つ癌に対する PRMT5 を介した新しい癌幹細胞維持機構を標的とした癌治療法の確立」
阿部 芳憲
- (6) 日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 「PRMT5 による新たなケロイド幹細胞維持機構の解明と治療法開発への挑戦」
阿部 芳憲 (研究分担)

【生体機能制御学部門】

- (1) AMED 次世代がん医療創生研究事業 (P-CREATE) 研究開発課題名 「タンパク質・ペプチド修飾解析による早期がん・リスク疾患診断のための血液バイオマーカーの開発」
本田 一文
- (2) AMED 革新的がん医療実用化研究事業 研究開発課題名 「非小細胞肺がんの転移活性を評価し術後補助化学療法の効果を予測するバイオマーカーの実用化に関する研究」
久保田班 分担者：本田 一文
- (3) AMED 次世代がん医療創生研究事業 研究開発課題名 「大腸がん早期診断マーカーの実用化にむけた初期臨床性能試験の実施」
足立班 分担者：本田 一文
- (4) AMED 革新的がん医療実用化研究事業 研究開発課題名 「リン酸化プロテオゲノミクスを基盤としたオンデマンドパルスウェイクス解析による胃癌最適医療の構築」
足立班 分担者：本田 一文

- (5) 日本学術振興会科学研究費助成事業 基盤研究 (B) 「リキッドバイオプシーによる口腔がんの免疫チェックポイント阻害薬効果予測法の確立」
本田 一文
- (6) 日本学術振興会科学研究費助成事業 基盤研究 (C)
「消化管がんの末梢循環腫瘍細胞を用いた精密医療」
庄司広和 分担：本田 一文
- (7) JST 研究成果展開事業 大学発新産業創出プログラム (START)
小松徹 分担：本田 一文
- (8) 日本学術振興会科学研究費助成事業 基盤研究 (C)
「術後補助化学療法効果予測マーカーに対するタンパク質相互作用創薬への分子機構の解明」
三浦 奈美
- (9) 共同研究費 東レ株式会社

先端医学研究所・教職員，研究者等氏名

令和3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
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
ポスト・ドクター	山本 清威
ポスト・ドクター	千代田大尚
ポスト・ドクター	高木 夕希
博士研究員	友利 裕二
秘書兼技術スタッフ	加藤久充子

II. 細胞生物学部門

部門責任者・大学院教授	岩井 佳子
講師	宮部 斉重
助教	太期 健二
マネジメントサポート・スタッフ	西槇貴代美
アシスタントサポート・スタッフ	黒田 聖子
大学院生	安藤 文彦
大学院生	高野竜太郎

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	谷村 篤子
助教	上原 郁野
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
大学院生	中道 真仁
研究生	土佐真美子
研究生	阪口 正洋
研究生	大森 郁子
研究補助	枝川 聖子
研究補助	荒井 邦仁
研究補助	大木あゆみ
研修生	清水 幹容
研修生	林 裕史
研修生	岩渕 千里
研修生	伊藤 功彦
日本医科大学学生	宮崎 海
日本医科大学学生	佐野 匠

IV. 生体機能制御学部門

部門責任者・大学院教授
准教授
助教
助教
マネジメントサポート・スタッフ
テクニカル・スタッフ
秘書
研究補助
研究従事者
研修生
研修生

本田 一文
折笠千登世
中田 朋子
三浦 奈美
勝又 晴美
時田 玲子
武内 恵子
孟 雪
加城 歩
豊田 智章
松崎 勇佑

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
秘書
研究補助
研究従事者
研修生

浜窪 隆雄
早田 敬太
小林麻理子
渡邊 永子
高橋 一彰
小松 紀子

VI. 分子生物学部門

部門責任者代行

田中 信之

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

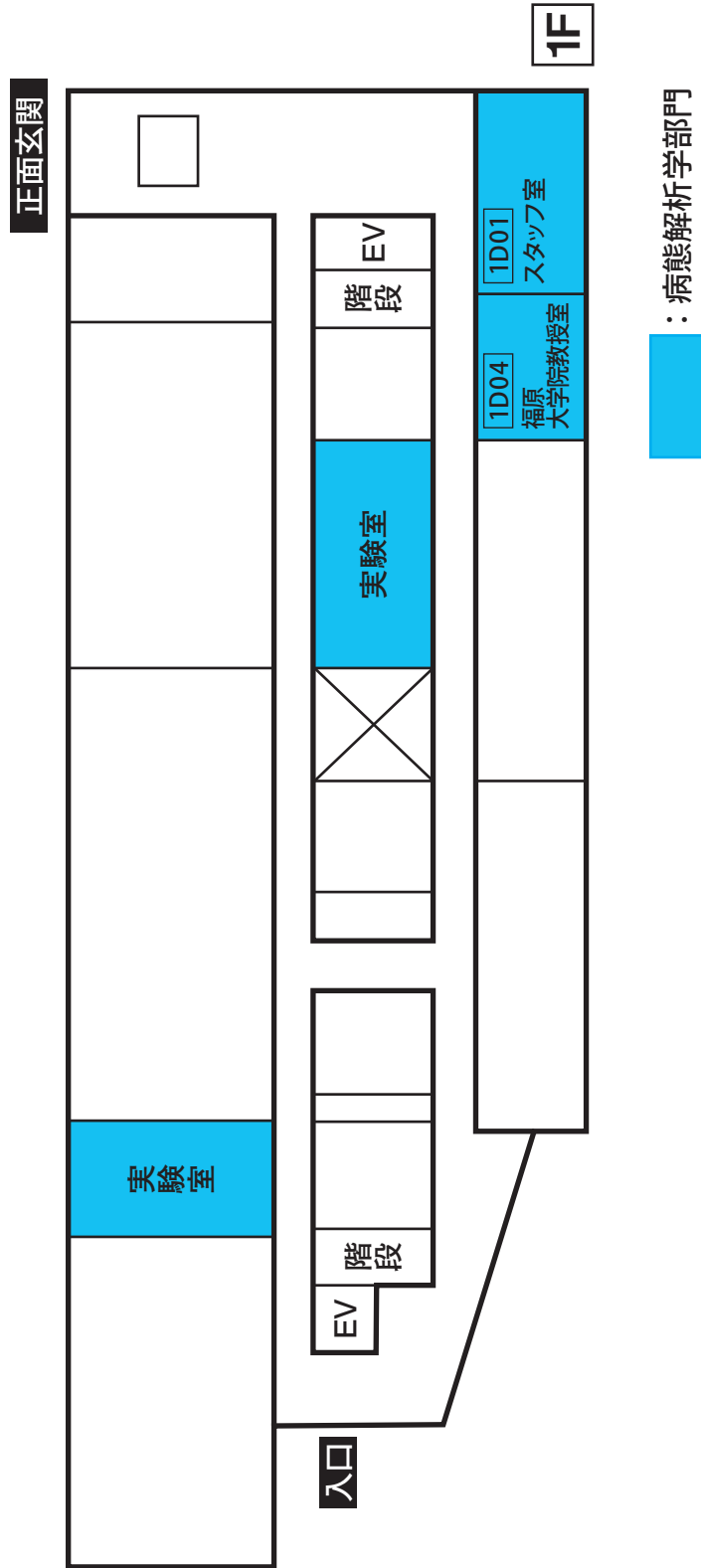
堀内 恵子

IX. 事務室

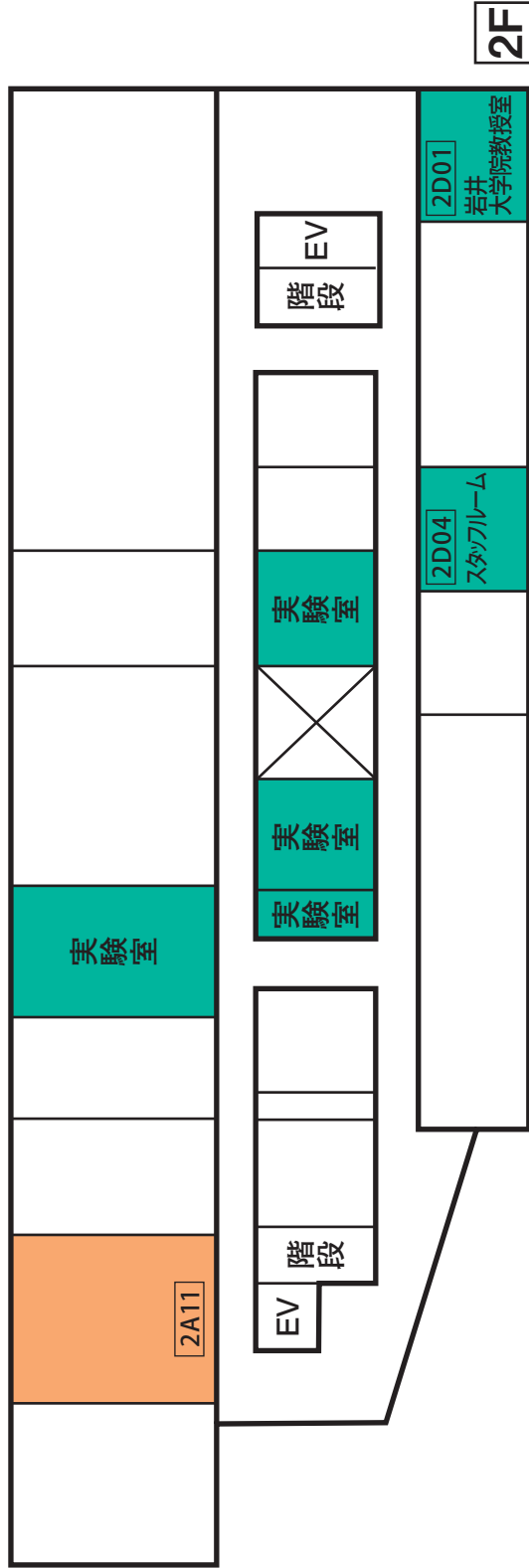
事務室長
主任
アシスタント・スタッフ
派遣

金子 勲
細谷 宏美
小島友里枝
與田 文英

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

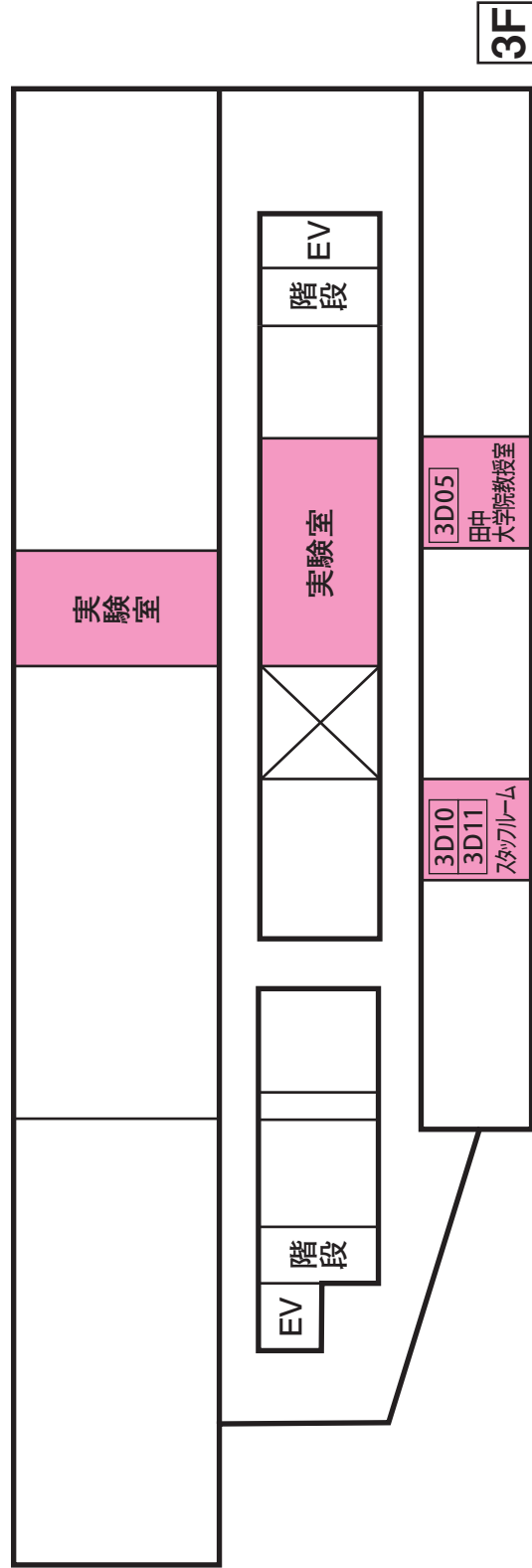


2F

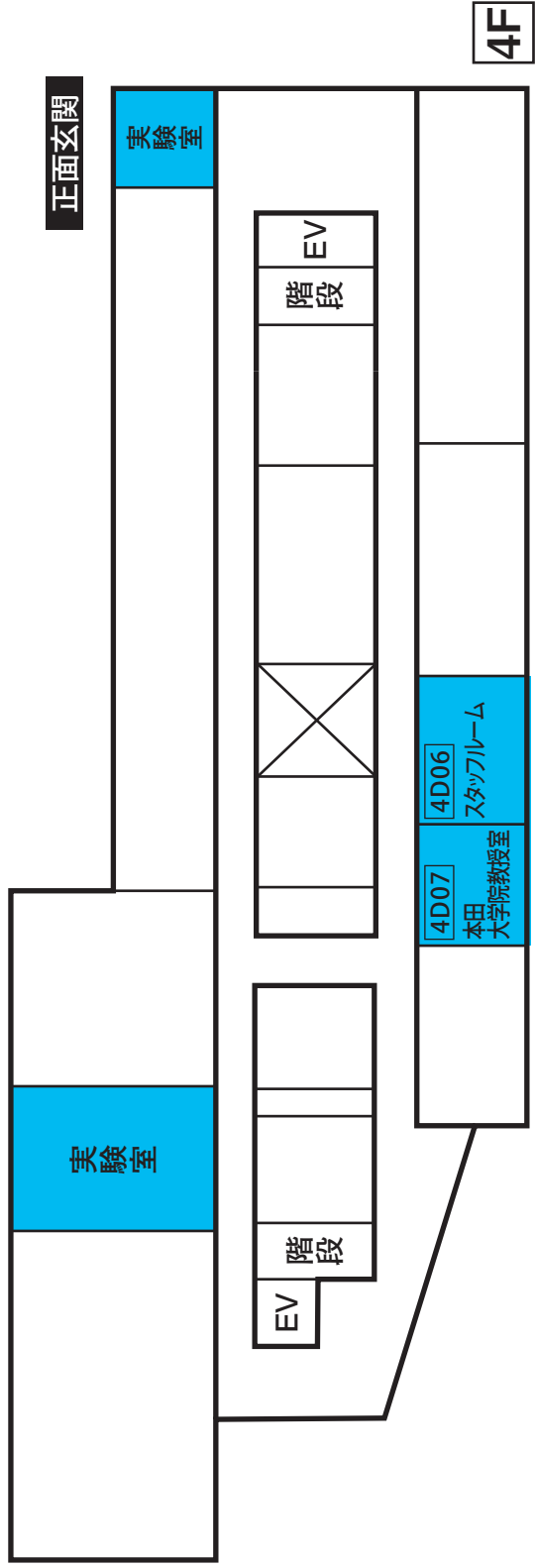
■ : 細胞生物学部門

■ : 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6巻

令和4年3月25日印刷

令和4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

〒113-8602

東京都文京区千駄木1-1-5

TEL 03-3822-2131

FAX 03-5814-6827

印刷所 栄和印刷株式会社