

# 日本医科大学 先端医学研究所紀要

第7卷 令和3年度



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

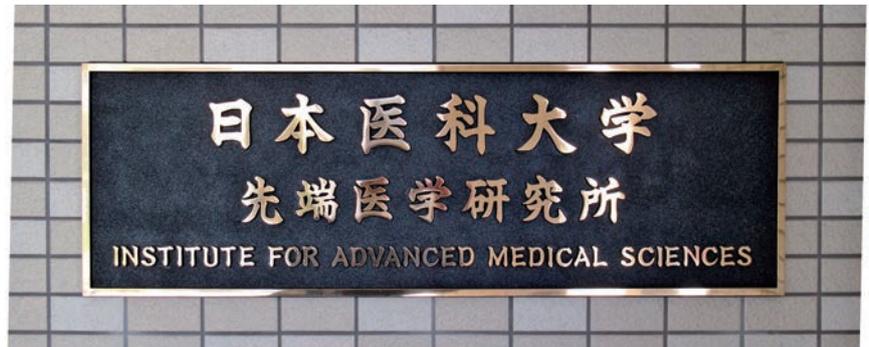
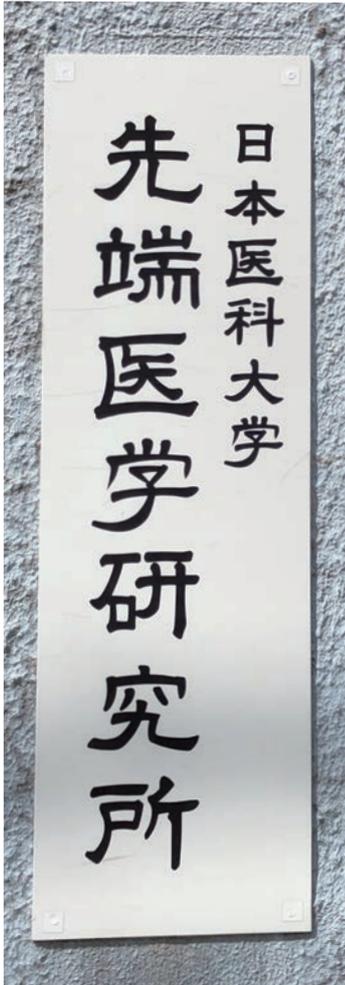
*Vol. 7(2021)*

**日本医科大学**  
**先端医学研究所紀要**

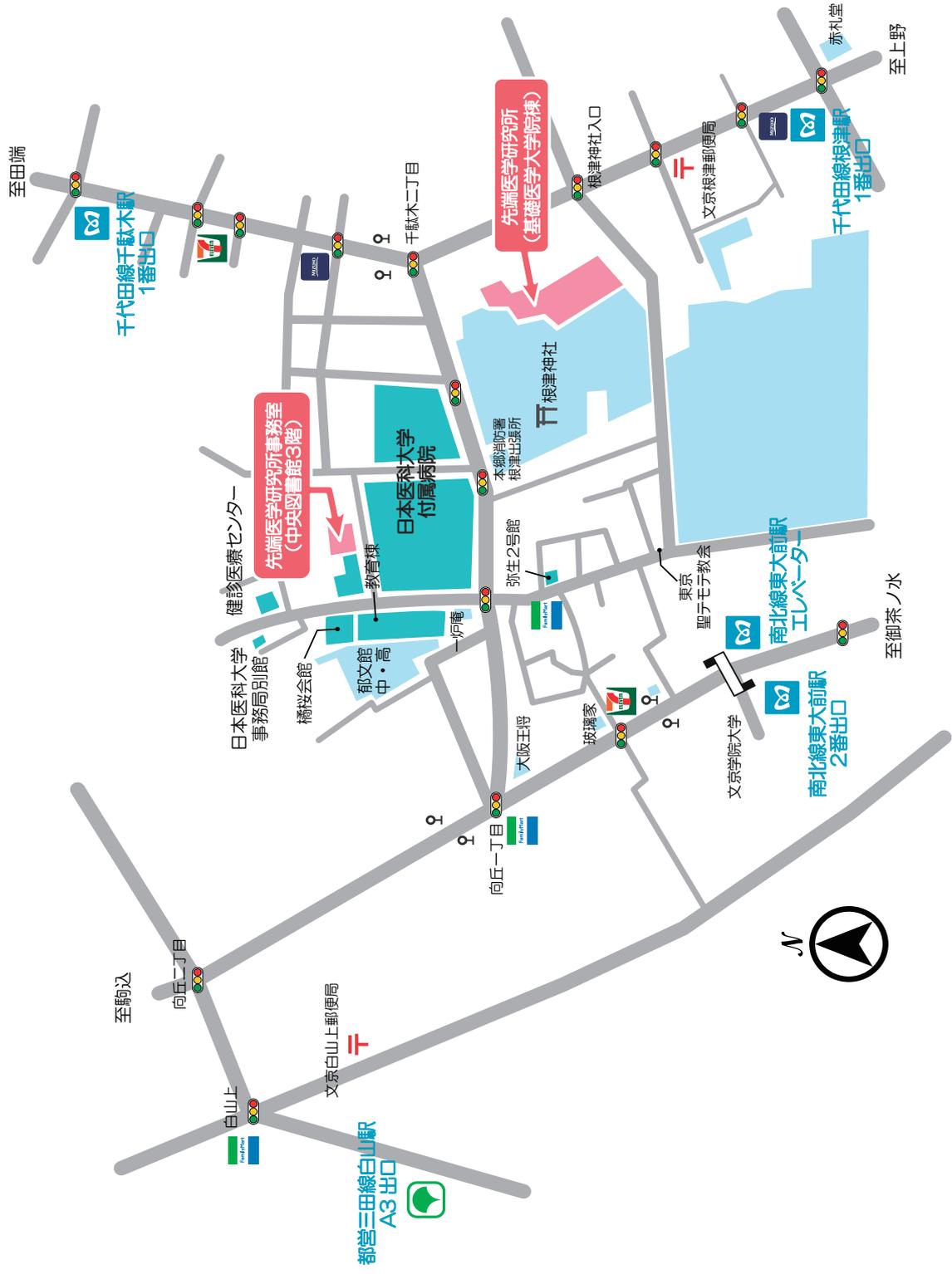
第7卷 令和3年度

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

*Vol. 7 2021*



# 先端医学研究所アクセスマップ



# 目 次

紀要第7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 .....		22	
IV. 生体機能制御学部門			
1. 研究概要 .....		27	
2. 研究業績 .....		30	
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 .....		37	
2. 研究業績 .....		39	
VI. 先端医学研究所運営会議 .....			41
VII. 令和3年度(2021年度)競争的資金獲得状況 .....			45
VIII. 先端医学研究所・教職員, 研究者等氏名 .....			48
IX. 先端医学研究所基礎医学大学院棟フロアマップ .....			50

## 紀要第7巻の発刊によせて

所長 田中 信之

先端医学研究所紀要第7巻をお送り申し上げます。本紀要は、令和3年度の本研究所の研究業績をまとめたものです。

本研究所の日本医科大学大学院棟への移転が終了して2年目となり、各部門が新しい研究体制と研究設備を整えて研究を進めています。また、研究所が移転したことで、各部門ともそれぞれ臨床系研究室や基礎医学研究室との研究の交流、共同研究などが新しく始まっています。新型コロナウイルス感染の流行が本格化して2年目になりましたが、研究所内では大きな感染者クラスターの発生は起こらず、研究活動が低下することなく過ごすことが出来ました。これまで課題としていた研究者の確保に関しましても、千駄木校舎エリアに移転することで臨床医、臨床系大学院生、学部学生の参加が増えています。また、他大学・研究所からの研究者の参加も増えてきており、研究所の益々の発展が期待されます。

研究所紀要の電子書籍化は順調に進み、これまでの研究所紀要も日本医科大学ホームページから読めるようになっています。このことで、より多くの学生・研究者の方々が気軽に目にすることが出来るようになったと考えています。先端医学研究所の研究が多くの皆様の参考になれば幸いです。それでは、研究所各部門の令和3年度の研究の成果を紹介いたします。

# 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】

本研究部門では、“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。血管は、生体の恒常性維持に極めて重要であり、その機能破綻は多岐に渡る疾患の発症・進展、さらには、加齢に伴う老化とも密接に関連している。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、血管が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2021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

ゼブラフィッシュを用いた蛍光イメージングにより、血流に起因する血管の内腔圧が創傷治癒における血管新生を制御していることを発見し、その制御メカニズムを解明した。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、「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」という予期せぬ現象を発見した。さらに、その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が、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発見した。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。

### 2. 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の機能を解明するため、NTR/MTZ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解析を行った。成魚の正常皮膚のペリサイトを除去すると、毛細血管の一部が退縮したことから、ペリサイトは正常組織の毛細血管の維持に重要であることが示された。また、ペリサイトをアブレーションしても、*de novo*機構によりペリサイトが出現し血管壁を被覆することを発見した。本知見は、成体にはペリサイトへの分化能を有する細胞が存在し、正常組織の毛細血管を被覆するペリサイトを維持している可能性を示唆しており、現在その仮説の検証を進めている。

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。そこで、血管新生におけるペリサイトの機能を解析するため、ペリサイト存在下・非存在下で成魚皮膚に創傷を加え、血管新生プロセスを解析した。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が明らかになった。現在、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行い、創傷により繊維芽細胞、ケラチノサイト、マクロファージなどで発現変動する遺伝子を同定した。現在、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明らかにするため、データ解析を行っている。

### 4. 糸球体毛細血管の形成機構

蛍光イメージングにより、ゼブラフィッシュ胚の前腎における糸球体毛細血管の形成機構を明らかにした。特に、血流が糸球体毛細血管の形成を制御するとともに、血液の濾過を介して糸球体の形態形成を制御していることを明らかにした。

### 5. 血管透過性の制御機構

Ras ファミリーに属する低分子量 G タンパク質 Rap1 を血管内皮細胞で特異的に欠損したマウスを作成・解析し、Rap1 は肺血管内皮細胞のアクチン細胞骨格を制御し、Vascular endothelial (VE)-cadherin を介した細胞間接着を増強することで、肺血管のバリア機能を維持していることを明らかにした。また、Rap1 シグナルは、急性肺障害における血管透過性亢進に対して、保護的な作用があることを示した。さらに、肺血管の Rap1 シグナルを活性化する上流シグナルについて解析し、血流に起因するシェアストレスが Rap1 を活性化している可能性を示した。現在、その詳細な分子メカニズムについて解析を進めている。

### 6. 血管による肺胞形成機構に関する研究

生後における肺胞形成における血管内皮細胞の役割とその制御機構を解明した。血管内皮細胞は 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
- 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〉

1. Peng D., Ando K., Hußmann M., Gloger M., Skoczylas R., Mochizuki N., Betsholtz C., Fukuhara S., Schulte-Merker S., Lawson ND., Koltowska K. Proper migration of lymphatic endothelial cells requires survival and guidance cues from arterial mural cells.  
eLife 2022 Mar 22;11:e74094. doi: 10.7554/eLife.74094.
2. Watanabe-Takano H., Fukumoto M., Fukuhara S., Mochizuki N. Protocol for whole-mount X-gal staining combined with tissue clearing in embryo and adult mouse using CUBIC.  
STAR Protoc. 3: 101127, March 18, 2022.
3. Okasato R., Kano K., Kise R., Inoue A., Fukuhara S., Aoki J. An ATX-LPA6-G $\alpha$ 13-ROCK axis shapes and maintains caudal vein plexus in Zebrafish.  
iScience 2021 Oct 12;24(11): 103254. doi: 10.1016/j.isci.2021.103254.
4. Watanabe-Takano H., Ochi H., Chiba A., Matsuo A., Kanai Y., Fukuhara S., Ito N., Sako K., Miyazaki T., Tainaka K., Harada I., Sato S., Sawada Y., Minamino N., Takeda S., Ueda H.R., Yasoda A., Mochizuki N. Mechanical load regulates bone growth via periosteal Osteocrin.
5. Ando K., Shih Y.-H., E. Lwaki, Grosse A, Portman D., Chiba A., Mattonet K., Gerri C., Stainier D.Y.R, Mochizuki N., Fukuhara S., Betsholtz C, Lawson N.D. Conserved and context-dependent roles for Pdgfrb signaling during zebrafish vascular mural cell development.  
Dev. Biol. 2021 Nov;479: 11-22. doi: 10.1016/j.ydbio.2021.06.010. Epub 2021 Jul 24.
6. 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.
7. Abdelhakim M., Dohi T., Yamato M., Takada H., Sakai A., Suzuki H., Ema M., Fukuhara S., Ogawa R. A new model for specific visualization of skin graft neoangiogenesis using Flt1-tdsRed BAC transgenic mice.  
Plast. Reconstr. Surg. 2021 Jul 1;148(1):89-99. doi: 10.1097/PRS.00000000000008039.

## 〈総説〉

1. Yamamoto K., Takagi Y., Ando K., Fukuhara S. Rap1 small GTPase regulates vascular endothelial-cadherin-mediated endothelial cell-cell junctions and vascular permeability.  
Biol. Pharm. Bull. 2021;44(10): 1371-1379. doi: 10.1248/bpb.b21-00504.
2. Ando K., Ishii T., Fukuhara S., Zebrafish vascular mural cell biology: recent advances, development, and functions.  
Life (Basel) 2021 Oct 3;11(10): 1041. doi: 10.3390/life11101041.
3. 福原茂朋. 血管研究を通して生命を理解し医学の発展に貢献する「先端医学研究所 病態解析学部門」, 日本医科大学医学会雑誌, 17 (4) 123-134, 2021
4. 石井智裕, 弓削進弥, 安藤康史, 福原茂朋. ライブイメージングにより血管新生におけるペリサイトの真の機能を解明する, 日本医科大学医学会雑誌, 18(1) 70-71, 2022.

## 〈国内外学会発表等〉

1. 福原茂朋、演題名「Rap1 低分子量 G タンパク質による血管透過性制御とそれを標的とする血管透過性亢進がかかわる疾患の治療戦略」日本薬学会第 142 年会・一般シンポジウム [S23] 血管透過性を標的とする新戦略での疾患治療、Web 開催、2022 年 3 月 27 日

2. 福原茂朋、演題名「生体組織の構築における血管の新たな機能」血管生物医学会 第2回血管研究会、Web 開催、2022年2月22日
3. 福原茂朋、演題名「血流に起因する力学的刺激による血管形成の新たな制御機構」第29回日本血管生物医学会学術集会・CVMW2021 Keynote lecture・シンポジウム「発生・血管新生」、Web 開催、2021年12月11日
4. 安藤 康史、福原 茂朋 演題名「ペリサイト選択的 ATP 感受性カリウムチャンネルによる中枢特異的な血管平滑筋細胞分化制御メカニズムの解明」第29回日本血管生物医学会学術集会、オンライン、2021年12月10日
5. 山本清威、渡邊 - 高野晴子、堀上大貴、大橋隆治、久保田義顕、村田幸久、望月直樹、福原茂朋、演題名「Rap1 低分子量 G タンパク質は血管透過性を制御することにより生体恒常性を維持する」2021年度生理研心管研究会 一比較統合生理学的観点からの循環生理の解析ー シンポジウム1 (心血管)、Web 開催、2021年11月19日
6. 福原茂朋、演題名「血流に起因する内腔圧は TOCA ファミリー F-BAR タンパク質を調節し創傷治癒過程の血管新生を制御する」第94回日本生化学会大会 シンポジウム 3S08a「モダリティ多様化時代における心血管研究の最前線」、Web 開催、2021年11月5日
7. 福原茂朋、演題名「血管恒常性維持・血管新生におけるペリサイトの役割」アステラス病態代謝研究会 第51回研究報告会、Web 開催、2021年10月16日
8. Yuge, S., Nishiyama, K., and Fukuhara, S. “Novel mechanical regulation of wound angiogenesis by intraluminal pressure” The 5th JCS Council Forum on Basic Cardio Vascular Research (BCVR), AbstractAS1-14, Web (Osaka), Japan, Sep 11-12, 2021.
9. 石井智裕, 弓削進弥, 安藤康史, 福原茂朋. 演題名「ライブイメージングによる生理的および腫瘍血管新生におけるペリサイトの役割の解明」第89回日本医科大学医学会総会 2021年9月4日 (令和2年度丸山記念研究助成金 受賞記念講演)
10. 石井智裕, 弓削進弥, 安藤康史, 福原茂朋. 演題名「血管新生過程の内皮細胞・ペリサイトの蛍光ライブイメージング解析」第89回日本医科大学医学会総会 2021年9月4日
11. 福原茂朋、演題名「血流に起因する内腔圧が創傷治癒過程の血管新生を制御する分子メカニズム」第42回日本炎症・再生医学会 シンポジウム9「炎症・再生のかなめ血管新生機構の解明と応用」、Web 開催、2021年7月8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】

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、続いて非小細胞肺癌、腎細胞癌、ホジキンリンパ腫、頭頸部癌など、さまざまな種類のがんへ適応が拡大している。

### 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、例えば、新型コロナ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。また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。ワクチン開発において、免疫応答の記憶応答や個人差が生まれるメカニズムの解明は極めて重要な研究課題と考えられる。

### 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。免疫応答の個人差を研究するには、細胞や動物を用いた実験ではアプローチが難しく、ヒトの臨床検体を用いた臨床研究が欠かせない。そこで、ここ数年は臨床研究にフォーカスして研究を進めてきた。今後は、臨床研究で得られたシーズをもとに「From bedside to bench(臨床研究から基礎研究へ)」という形で、リバーストランスレーショナルリサーチによる創薬を目指している。

#### 【2021 年度の活動状況】

本年 4 月に橋口准教授が着任し、指導体制の充実・強化を図った。本年度は大学院生 2 名（第 3 学年 1 名、第 2 学年 1 名）を受け入れ、研究指導を行なっている。本年度は医学部第 3 学年の研究室配属で学生 6 名を受け入れ、研究指導を行った。また岩井は本年 12 月に東京医科歯科大学大学院講義で 1 コマを担当し、「免疫チェックポイント阻害剤 PD-1 抗体の開発：基礎研究から臨床開発へ」というテーマで特別講義を行った。

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（岩井）

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推進中である。本年度は材料となる蛋白質の産生および精製過程の改良を行い、大量精製の見通しが立ち、臨床研究が進展した。

#### ② bsPD-L1 の産生機序および新規がん免疫療法の開発（橋口）

bsPD-L1 の産生機序はいまだ明らかとなっていない。そこで、その産生への関与が考えられる候補分子を選択し、その分子の発現、機能を検討することを目的として、それらの分子の cDNA を得るとともに、その分子に対するモノクローナル抗体を樹立した。発現ベクターをもちいて、その分子の機能を評価するとともに、樹立した抗体を用いて発現、機能阻害等を評価することで、bsPD-L1 産生機序への関与を検討する。さらに上記分子を手掛かりに、免疫チェックポイント阻害剤の無効例に対する新しいがん免疫療法の開発に取り組み予定である。

#### ③ 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（宮部）

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」に取り組み、免疫細胞が炎症初期に中枢神経系へ浸潤する部位を同定するため、形態学的探索を行った。

### 【研究業績】

#### < 総説 >

1. Miyabe C, Miyabe Y, Miyata R, Ishiguro N. Pathogens in Vasculitis: Is It Really Idiopathic? JMA Journal 2021; 4:216-224.
2. 岩井佳子：がん免疫療法と免疫記憶. 日本医科大学医学会雑誌 17 巻 4 号, 135-139, 440-444, 2021 年
3. 岩井佳子：オーバービュー：がん免疫療法の分類と作用機序. Cefiro (セフィーロ) 34 号, 1-4, 2021 年

## < 招待講演 >

1. 岩井佳子：がん免疫療法：T細胞免疫応答の制御と最近の進歩. 第70回日本アレルギー学会学術大会 2021年10月9日 ハイブリッド開催（横浜）
2. 岩井佳子：免疫チェックポイント阻害剤 PD-1 抗体の開発—基礎研究から臨床開発へ—. 東京医科歯科大学大学院講義 2021年12月22日 Web開催

## < 学会発表 >

1. 安藤文彦, 黒田聖子, 岩井佳子：アミノ酸、糖代謝によるPD-1の糖鎖修飾およびリガンド結合能の制御. 第89回日本医科大学医学会総会 2021年9月
2. 安藤文彦, 黒田聖子, 岩井佳子：糖およびアミノ酸代謝によるPD-1の糖鎖修飾およびリガンド結合能の制御. 第94回日本生化学会大会 2021年11月 Web開催

## 【社会連携】

### (1) 共同研究

- ・ 肺癌バイオマーカーに関する共同研究：日本医科大学呼吸器内科学（清家教授）
- ・ 胃癌バイオマーカーに関する共同研究：日本医科大学消化器外科学（吉田大学院教授）
- ・ がん免疫に関する共同研究：日本医科大学代謝栄養学（大石大学院教授）
- ・ 移植免疫に関する共同研究：京都大学肝胆膵・移植外科（増井講師）
- ・ 細胞遊走に関する共同研究：Harvard Medical School (Dr. Luster), University of Winnipeg (Dr. Murooka), University of Liverpool (Dr. Michael)

### (2) 企業連携

- ・ 結合型可溶性 PD-L1 (bsPD-L1) 自動化測定系の構築：シスメックス株式会社

### (3) 学会活動

主な活動学会：日本生化学会、日本免疫学会、日本癌学会、日本肺癌学会

本年度は本学医学会、日本生化学会および日本アレルギー学会において研究発表および講演を行った。

### (4) 社会活動

岩井は経済産業省・次世代治療・診断実現のための創薬基盤開発事業中間評価検討会委員、東京医科歯科大学医科同窓会研究奨励賞選考委員会委員として社会活動を行った。



# 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】

本年度は、部門長・田中信之の最終年度となるので、これまでに田中が行って来た p53 によるがん化の抑制機構の研究について本年度の業績と共に簡単に述べる。

### p53 によるがん化の抑制：ゲノムの守護神およびがん化の監視者としての働き

p53 は代表的ながん抑制遺伝子であり、p53 遺伝子欠損マウスが極めて高い頻度で腫瘍が発生することから、強力ながん抑制機能を持つことが証明されている。p53 は非常に不安定なタンパクであるが、DNA 損傷などのストレスに応答して活性化し、様々な遺伝子の転写を活性化して細胞周期停止、アポトーシス誘導、DNA 修復などを行う。このことから、p53 は DNA 損傷の際に活性化して細胞増殖を停止して DNA 修復を促すと共に、修復しきれない細胞を排除することで遺伝子の変異が蓄積しないように働くゲノムの守護神として機能すると考えられた。その後、p53 はがん遺伝子が活性化して過度の DNA 複製が誘導されたがん化初期の細胞を積極的に排除する、がん化の監視者として働いていると考えられた。

### p53 によるがん抑制機構の解析

田中は、大阪大学細胞工学センターの谷口維紹教授の研究室で IFN- $\beta$  遺伝子の転写制御因子候補として同定した IRF-1 がアポトーシス誘導や細胞増殖抑制を行いがん化抑制機能があることを発見した (Cell 1996, Nature 1996)。これらの論文で、当時作成されたばかりの p53 欠損マウスの解析を行い、p53 欠損マウスから調製した胎児線維芽細胞が、がん遺伝子 HRAS 単独で造腫瘍形成能を獲得することを発見し報告した。当時は、p53 のがん化抑制機構は明らかではなく、ゲノムの守護神およびがん化の監視者として DNA の変異を防ぐ、異常細胞を排除するという防御的・排除的な機構が示されてからも、なぜ p53 が働かないと積極的に腫瘍を作る能力を獲得しやすくなるかは説明出来なかった。その後、東京大学医学部免疫学教室に移ってからは研究の中心を p53 にして、p53 のがん化の抑制機構を明らかにする目的で p53 誘導遺伝子の同定を進め、アポトーシス実行分子 NOXA を同定し報告した (Science 2000)。NOXA はアポトーシス制御に重要な BCL2 ファミリーの中で、アポトーシスを誘導する BH3 only 因子に属する新たな分子であった。我々の NOXA の発見の後、同じ BH3 only 因子に属する p53 誘導性のアポトーシス実行分子 PUMA が同定され、この両者による p53 のアポトーシス誘導の分子機構が明らかとなった。一方で、我々は NOXA 欠損マウスを作成したが、p53 誘導性細胞周期抑制因子 p21 欠損マウスと同様に、p53 欠損マウスのような高頻度の腫瘍発生は認めなかった (Genes Dev 2003)。従って、p53 によるがん化の抑制には、p53 による異常細胞の排除機構とは別の機構が重要なのではないかと考えた。

### p53 によるグルコース代謝の制御とがん抑制

日本医科大学に移ってから、我々は p53 欠損マウス細胞では転写因子 NF- $\kappa$ B が恒常的に活性化していることを発見した。NF- $\kappa$ B 活性化は多くのがんで見られ、がんの促進分子と考えられていることから、p53 欠損細胞ががん遺伝子 HRAS 単独で腫瘍形成能を獲得する現象に NF- $\kappa$ B が関与するのではない

かと想像した。そこで、p53とNF-kB p65を同時に欠損した細胞に *HRAS* を発現させて解析したが、p53の機能が全く無いにも関わらず腫瘍形成能は獲得しなかった。更に解析した結果、p53欠損細胞はNF-kB依存的にグルコース消費量が増大していた。がん細胞が代謝系の変化により解糖系を主なエネルギー源としていることはワールブルグ効果と呼ばれ1920年代に発見された。グルコース代謝は好氣的条件下ではミトコンドリアで酸素を消費してエネルギー(ATP)に変換される。一方で、がん細胞では好氣的解糖によるATP産生が亢進して、ミトコンドリアでの呼吸が低く抑えられている。この現象によりがんは血管から離れたところでも増殖できると共に、解糖系産物によるアシドーシスによって正常組織を破壊しながら増殖できる利点を有している。我々の研究に先行してp53欠損細胞では酸素消費量が減少していることが報告されていたが、我々の研究でp53欠損細胞が*HRAS*単独で造腫瘍能を獲得するためには酸素消費量の減少は重要ではなく、グルコース消費の増大そのものが必須であることを見出した(Nat Cell Biol 2008)。同時に正常細胞でp53を活性化するとグルコース代謝が抑制されたことから、p53はグルコース代謝のリミッターとして機能していると推測した。更に、p53欠損細胞での解糖系亢進に伴うヘキサミン生合成経路の亢進の結果、タンパクのO-GlcNAc修飾が増大してNF-kBを恒常的に活性化すること、p53のリミッターとしての機能が外れるとポジティブフィードバックによる自己増幅的なグルコース代謝の増大が起こることを見出した(PNAS 2009)。その後、細胞増殖に必要なATPの量は、細胞が通常生命活動の維持に必要なATP量に比べて少なく、ATPの供給の増大そのものが癌細胞の増殖に必要なものでないかということも報告されている。それではp53が働かないことによるグルコース代謝経路の暴走がどのようにしてがん化を誘導しているのか。

### がん幹細胞の発生と p53

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す。また、がん幹細胞は腫瘍を形成する能力を有する幹細胞状態とがん組織の大部分を占める非腫瘍形成性がん細胞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、残存するより分化した非腫瘍形成性がん細胞からがん幹細胞が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。幹細胞の発生に関して、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)によって多能性幹細胞(iPS細胞)に変わることが2006年に山中らによって示された。この細胞の運命がリプログラムされる機構については、これらの転写因子が作用するDNA周辺のクロマチンをクロマチン修飾因子群が段階的に改変することで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も、iPS細胞が出来る過程とよく似ていると考えられる。これに関連して、p53が欠損した細胞ではiPS細胞の発生効率が上昇すること、p53の機能的喪失が脱分化の誘導を促進して細胞の幹細胞性(stemness)の維持に働くことが報告されている。

### がん幹細胞の発生における代謝経路の役割

生体の様々な幹細胞と同様に、がん幹細胞は微小環境内の特定のnicheと呼ばれる至適の環境を提供する支持細胞群に囲まれて存在している。慢性的な炎症ががんを誘発することは実験的にも広く知られており、炎症の微小環境ががんの発生、即ちがん幹細胞の発生に重要だと推測される。我々は培養がん細胞には常に同じ割合で幹細胞が存在すること、単一細胞にしても継代中に幹細胞が常に同じ割合で出現することを見出し、幹細胞はそれ自身が産生する液性因子によってその数及びstemnessが維持されているのではないかと、言い換えればそのような性質を獲得した細胞が培養がん細胞として存在し得たのではないかと仮説を立てた。そこで培養がん細胞の幹細胞を解析したところ、共通して

IL-8 (CXCL8) が産生されていること、IL-8 がグルコースの取り込み亢進と同時に、ヘキソサミン合成経路の律速酵素を誘導して O-GlcNAc 修飾を亢進させることを見出した。加えて、これらのがん細胞を O-GlcNAc 修飾阻害剤で処理すると造腫瘍能を喪失することを見出し、グルコース代謝の亢進による O-GlcNAc 修飾の亢進ががん幹細胞の発生・維持に必要であることを我々は報告した (Oncogene 2019)。更に、p53 欠損細胞に HRAS を発現させるとリプログラミング因子 SOX2 の発現が誘導され、引き続いて OCT4 等が誘導されること、p53 欠損に加えて SOX2 をノックアウトすると HRAS によるがん幹細胞の発生が見られないことを発見した。同時に p53 欠損細胞での HRAS による SOX2 の発現誘導には、ERK-CDK1 活性化の下流で起こる O-GlcNAc 修飾の亢進が重要であることを明らかにし、本年度報告した (Sci Rep 2022)。昨年度我々は p53 欠損細胞では Toll 様受容体のシグナル伝達分子 MYD88 の恒常的活性化が NF- $\kappa$ B によるグルコースを含む様々な代謝の制御因子である HIF-1 の活性化を介して誘導される OCT4 によってがん幹細胞の誘導を起こすことを発見し、慢性炎症から発がんに至る経路の一端を明らかにした (Sci Rep 2021)。これらのことを合わせると、p53 はがん化に関連するシグナルに応答して複数の細胞内代謝経路の誘導を制限することががん幹細胞の発生の障壁となっているのではないかと考えられた。更に、p53 が細胞内の代謝の調節を行うことで十分にがんの発生を抑えていることから考えて、この調節機構に働きかけることでがん発生の予防や効果的ながんの治療・再発の防止が可能になるのではないかと考えている。

これらの研究に加えて、阿部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がん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 GLI1 抑制剤の開発が試みられているが、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のがん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。

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報告した。

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。

## 【研究業績】

### <原著論文>

1. Uehara I, Kajita M, Tanimura A, Hida S, Onda M, Naito Z, Taki S, Tanaka N. 2-Deoxy-d-glucose induces deglycosylation of proinflammatory cytokine receptors and strongly reduces immunological responses in mouse models of inflammation.  
*Pharmacol. Res. Perspect.*, 2022, 10, e00940, doi: 10.1002/prp2.940.
2. Shimizu M, Shibuya H, Tanaka N. Enhanced O-GlcNAc modification induced by the RAS/MAPK/CDK1 pathway is required for SOX2 protein expression and generation of cancer stem cells.  
*Sci. Rep.*, 2022, 12, 2910, doi: 10.1038/s41598-022-06916-y.
3. Nakajima W, Miyazaki K, Sakaguchi M, Asano Y, Ishibashi M, Kurita T, Yamaguchi H, Takei H, Tanaka N. Epigenetic Priming with Decitabine Augments the Therapeutic Effect of Cisplatin on Triple-Negative Breast Cancer Cells through Induction of Proapoptotic Factor NOXA.  
*Cancers*, 2022, 14, 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. 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.
5. 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*, 2021, 12, doi: 10.3390/genes12040539.

### <学会発表>

1. 谷村 篤子、田中 信之：演題名「p53 欠損細胞における MYD88 経路の恒常的活性化は NF-kB-HIF-1a を介する解糖系の亢進によりがん幹細胞化を促進する」第 80 回日本癌学会学術総会、ポスター発表、パシフィコ横浜、2021 年 9 月
2. 清水 幹容、澁谷 浩司、田中 信之：演題名「CXCR2 依存的ながん幹細胞集団の解析」第 44 回日本分子生物学会年会、ポスター発表、パシフィコ横浜、2021 年 12 月
3. 上原 郁野、梶田 満子、田中 信之：演題名「がん幹細胞に対する抗寄生虫薬 Ivermectin の効果」第 44 回日本分子生物学会年会、ポスター発表、パシフィコ横浜、2021 年 12 月
4. 中嶋 亘、宮崎 海、浅野 由ミ、田中 信之：演題名「EGFR 変異陽性肺がんにおける TCA 回路を利用した薬剤耐性獲得機構の解明と治療法開発」第 44 回日本分子生物学会年会、ポスター発表、パシフィコ横浜、2021 年 12 月
5. 佐野 匠、阿部 芳憲、田中 信之：演題名「肺癌における STAT3 と PRMT5 の相互活性化機構の役割」第 44 回日本分子生物学会年会、ポスター発表、パシフィコ横浜、2021 年 12 月



# 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】

当教室が掲げる研究のメインテーマは、「①がん2次予防（がん検診）に有用なバイオマーカー開発と社会実装」、「②がん転移活性を予測し、再発を予防するバイオマーカーの開発」、「③【早期診断バイオマーカー検証プラットフォーム（P-EBED）】によるバイオマーカーの迅速検証と実用化支援」、「④末梢循環腫瘍細胞（CTCs）や循環腫瘍DNA（ctDNA）を用いたがん病態診断マーカーの探索」、である。同上テーマに関して、AMED革新的がん医療実用化研究事業「膵臓外分泌機能を評価する血液バイオマーカーを用いた膵がんリスク疾患・早期膵がんの診断法の確立（研究代表 本田一文）」およびAMED次世代がん医療創生研究事業「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（研究代表 本田一文）」に採択され、多施設共同研究によるがん早期診断バイオマーカー開発を実施中である。特に当研究室で同定され開発された早期膵がん血液バイオマーカーであるapolipoprotein A2-isoforms (apoA2-i)の体外新医薬品（in vitro diagnostics, IVD）承認申請に向けて、レギュラトリーサイエンスに従いPMDAと相談を行い、事前に設定したエンドポイントを達成基準とした臨床性能試験を開始した。

さらに2021年度は、理化学研究所から環境ストレスにエピゲノム記憶と遺伝の分子メカニズムを研究する新進気鋭の吉田圭介博士を新たに准教授に迎え、ゲノム編集技術を実験動物に迅速に導入しその表現型を解析する研究基盤を立ち上げた。The Francis Crick Institute Tumor Cell Biology Laboratory (London)からがん微小環境の不均一性を制御する細胞間相互作用を専門とする内藤寛博士を新たに助教に迎え、1細胞・1酵素活性計測法や細胞外小胞（エクソソーム）を利用したがん診断リキッドバイオプシー研究基盤を構築した。本年度から学校法人日本医科大学研究統括センターのエキスパートサポートスタッフを当大学院分野の研究生として受け入れ、学位研究指導をスタートした。

日本医科大学に着任前より研究指導してきた他大学の大学院生3名（東京歯科大学口腔顎顔面外科学講座1名、東京歯科大学口腔病態外科学講座1名、現東京歯科大学口腔顎顔面外科学レジデント1名）の卒業教育を引き続き行った。現東京歯科大学レジデント（鬼谷薫）は学位論文を執筆した（原著論文5）。当成果により鬼谷博士は、2021年日本分子腫瘍マーカー研究会学術奨励賞を受賞した。その他の東京歯科大学の大学院生2名はマウス膵管上皮にKRASおよびP53, P16, SMAD4に遺伝子変異を導入した膵がんオルガノイド細胞を作成し、同細胞に対してプロテオーム・メタボロームを統合したマルチオミクス解析を行い創薬標的の探索や、国立がん研究センター消化器内科・頭頸部腫瘍内科と共同研究で大腸がんや頭頸部がんの末梢循環腫瘍細胞（circulating tumor cells: CTCs）と末梢循環腫瘍DNA（ctDNA）を前向きに収集し、化学療法や免疫チェックポイント療法の奏功性を層別化するバイオマーカー探索を行っている。

### 1) 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。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。同検査キットを IVD として薬事承認するために、レギュラトリーサイエンスに従い PMDA と相談を重ね、事前に設定したエンドポイントを達成目標に臨床性能試験を開始した。

ハイデルベルグ大学などとの共同研究で、膵がん前がん病変である膵管内乳頭粘液腺腫 (intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN) に対する apoA2-i の診断性能を検証した。IPMN は悪性化への危険が少ない IPMN low grade dysplasia (LGD) と、間質への浸潤がないがいわゆる上皮内がんの状態である high grade dysplasia (HGD) に大別される。IPMN HGD の発見は、いわゆる膵がんのステージ 0 の状態であるため、浸潤がんになる前に早期治療を行うための重要な発見の契機である。ハイデルベルグ大学外科病院は欧州最大の膵がん外科治療のハイボリュームセンターで、同病院で切除手術を受けた IPMN LGD、IPMN HGD、IPMN 関連がん、その健常対照者の血清中の apoA2-i と CA19-9 の濃度をそれぞれ計測した。IPMN HGD を健常者から判別する apoA2-i の感度は 70.6%、特異度は 96.7% となり、CA19-9 の感度 14.5%、特異度 96.7% に比較して圧倒的に高かった (原著論文 4)。

## 2) I 期肺腺がんの転移活性を予測することで、適切な術後補助化学療法戦略を決定するバイオマーカーの開発

I 期肺腺がんに対する UFT の効果を検討する第Ⅲ相試験が行われ、全体では 3% (85% → 88%)、I B 期 (T > 3cm) においては 11% (74% → 85%) の上乘せ効果が認められ、現在ガイドライン化されている。一方で術後病理病期 I 期 (腺がん) の完全切除例では手術単独でも 74% が無再発であり、化学療法の安全性を十分考慮すべきであると同ガイドラインに記載がある。完全切除後にもかかわらず補助化学療法が奏功する患者とは、切除範囲外に微小残存病変があり、その病巣が化学療法に奏功する患者群であると定義することができる。すなわち、そもそも腫瘍の個性として転移活性の高い患者群を層別化することで、切除範囲外に存在する微小残存病変を予測し、補助化学療法を実施するのが合理的といえる。ACTN4 は当教室の本田らが 1998 年にがんの浸潤転移を促進する actin 束状化分子として DNA を単離、全長配列決定、遺伝子登録、命名したがん遺伝子である (英語総説 3, Honda et al. J Cell Biol. 1998, Honda et al. Gastroenterology 2005)。ACTN4 の遺伝子増幅により転移活性を増強することが発見され、同増幅を検出するための FISH プローブを当教室で独自に開発した (英語総説 3)。事実、ACTN4 遺伝子増幅をもつ肺腺がんの 5 年生存割合は 57% と非増幅症例の 95% に比較して統計学的に有意に低く、死亡リスクは 10.5 (hazard ratio; HR 95% CI 4.15-26.7) と有意に高いことを報告してきている (Noro et al., 2013 Ann Oncol.)。そこで、日本医科大学付属病院、国立がん研究センター中央病院、東京医科大学病院で治療された I 期肺腺がん 1136 例の手術病理標本を取集し、ACTN4 FISH プローブによる遺伝子増幅を確認した。ACTN4 増幅症例における UFT を補助化学療法非実施群に対する補助化学療法実施群に対する再発の HR 点推定値は 0.686 と、ACTN4 非増幅症例に対する補助化学療法 HR 点推定値 1.162 に比較して、統計学的には有意差は認められなかったが再発リスクが低いことがうかがえた。高齢者に対する補助化学療法の必要性は、副作用リスクと再発リスクはトレードオフの関係となる。そこで、65 歳以上のサブグループに対して、ACTN4 増幅・非増幅に選別し補助化学療法に関する層別化バイオマーカーの可能性を検討した。65 歳以上の ACTN4 増幅症例サブグループでは、補助化学療法非実施例に対する実施例の再発 HR は 0.084 (95% confidential interval; CI 0.009 – 0.806; p = 0.032; n = 64) と有意に低く、65 歳以上の非増幅症例の HR = 0.923 (95% CI 0.566 – 1.506; p = 0.748, n = 649) となり、有意差は確認できなかった。サブグループ解析ではあるが、上記結果は 65 歳以上の I 期肺腺がんでは ACTN4 増幅症例のみに積極的に UFT 補助化学療法を実施すべき可能性を示唆するものである (原著論文 2)。

### 3) プリン代謝を制御するチロシンキナーゼ ITK の舌がんに対する分子標的治療の可能性

舌がんは口腔に発生する悪性腫瘍の中では最も頻度の高いがんである。チロシンキナーゼ活性を抑制する種々の分子標的治療薬が肺がんなどの領域では臨床開発されてきているが、口腔がんでは EGFR を阻害する抗体医薬品だけが臨床で認可されているのが現状である。舌がんに対する新しい分子標的を探索したところ、interleukin-2-inducible T-cell kinase (ITK) が舌がん組織内で異所性に高発現することを発見した。ITK が高発現する I/II 期舌がんが発現していない症例に比較して有意に全生存期間が短いことを見出した。ITK 遺伝子を導入し強発現する舌がん細胞株を樹立したところ、強発現細胞株は対照細胞株に比較して増殖速度を増加させ、免疫不全マウスの皮下移植でも移植腫瘍を有意に増大させた。ITK がリン酸化する基質をリン酸化プロテオーム解析で探索したところ、プリン代謝にかかわる酵素である trifunctional purine biosynthetic protein adenosine-3 (GART) のチロシンペプチドが特異的にリン酸化することを発見した。さらに、ITK を強発現する舌がん細胞株のメタボローム解析を行ったところ、乳酸やクエン酸塩代謝には変化が見られないが、phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP) や inosine monophosphate (IMP) などの単位時間あたりのプリン合成経路の増加が確認できた。また ITK の自己リン酸化を抑制する化合物を強発現細胞株に添加すると、GART にリン酸化は抑制され、それと同時に細胞増殖速度を有意に抑制することができた。今回の研究から ITK がプリン代謝経路の活性化に深く関与し、舌がんの増殖に促進していることを世界で初めて示すことができた。がんではプリン代謝が増強していることが知られている。抗がん剤の中にはプリン代謝拮抗でがんの DNA 合成を抑制することで、がん増殖を抑える薬剤も存在することから、ITK は舌がんの分子標的として利用できる可能性を本研究で示した。本研究は、日本医科大学生体機能制御学分野、国立がん研究センター中央病院、東京歯科大学口腔顎顔面外科学分野、医薬基盤研究所プロテオームリサーチプロジェクト、慶應大学医学部医化学教室、カルナバイオサイエンスの共同研究による成果である（原著論文 5）。

### 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 認証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 EDRN (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。膀胱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 には、バイオマーカーに造詣の深い臨床医、オミクス研究者、医薬品規制に詳しいレギュラトリーサイエンスの専門家、臨床統計家が参加し、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膀胱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 例強、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が 13800 例保有し、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積中である。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。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、2021 年度中に厚生労働省に提出するためのデータを取得する臨床性能試験を実施した。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い、論文発表した(原著論文4)。また2020年にAMEDとNCI EDNRNで共催した7th US-Japan Workshop on Biomarkers for Cancer Early Detection (2022年1月23日東京大学伊藤謝恩ホール開催)について、米国国際科学雑誌 Cancer Biomarkers (IF 3.8, Editor in Chief; Dr. Srivastava, Associate Editor; Kazufumi Honda ISSN print 1574 – 0153)に特集号を組み、同会議内容を紹介した(英語総説1, 2)

## 【研究業績】

### < 原著論文 >

1. Hirano H, Abe Y, Nojima Y, Aoki M, Shoji H, Isoyama J, Honda K, Boku N, Mizuguchi K, Tomonaga T, Adachi J. Temporal dynamics from phosphoproteomics using endoscopic biopsy specimens provides new therapeutic targets in stage IV gastric cancer. *Sci Rep.* 2022 Mar 25;12(1):4419. doi: 10.1038/s41598-022-08430-7. PMID: 35338158
2. Noro R, Honda K, Nagashima K, Motoi N, Kunugi S, Matsubayashi J, Takeuchi S, Shiraishi H, Okano T, Kashiro A, Meng X, Yoshida Y, Watanabe S, Usuda J, Inoue T, Wilber H, Ikeda N, Seike M, Gemma A, Kubota K. Alpha-actinin-4 (ACTN4) gene amplification is a predictive biomarker for adjuvant chemotherapy with tegafur/uracil in stage I lung adenocarcinomas. *Cancer Sci.* 2022 Mar;113(3):1002-1009. doi: 10.1111/cas.15228. PMID: 34845792
3. 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 non-viral hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2022 Jan;52(1):93-104. doi: 10.1111/hepr.13674. PMID: 34038612
4. Felix K, Honda K, Nagashima K, Kashiro A, Takeuchi K, Kobayashi T, Hinterkopf S, Gaida MM, Dang H, Brindl N, Kaiser J, Büchler MW, Strobel O. Noninvasive risk stratification of intraductal papillary mucinous neoplasia with malignant potential by serum apolipoprotein-A2-isoforms. *Int J Cancer.* 2022 Mar 1;150(5):881-894. doi: 10.1002/ijc.33875. PMID: 34778955 (Felix and Honda, equally contributing)
5. Onidani K, Miura N, Sugiura Y, Abe Y, Watabe Y, Kakuya T, Mori T, Yoshimoto S, Adachi J, Kiyoi T, Kabe Y, Suematsu M, Tomonaga T, Shibahara T, Honda K. Possible Therapeutic Strategy Involving the Purine Synthesis Pathway Regulated by ITK in Tongue Squamous Cell Carcinoma. *Cancers*, 2021. 13(13): 3333 PMID: DOI: 10.3390/cancers13133333

### < 英語総説 >

1. Honda K. Introduction to the special issue Collaboration between US and Japan for the Early Detection of Cancer. *Cancer Biomark.* 2022 Mar 25. doi: 10.3233/CBM-229003. PMID: 35367959
2. Honda K. Risk stratification of pancreatic cancer by a blood test for apolipoprotein A2-isoforms. *Cancer Biomark.*, 2022;33(4):503-512. doi: 10.3233/CBM-210198.

3. *Honda K.* Development of Biomarkers to Predict Recurrence by Determining the Metastatic Ability of Cancer Cells. *J Nippon Med Sch.* 2022 Mar 11;89(1):24-32. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2022\_89-118. Epub 2021 Sep 14. PMID: 34526453

### <日本語総説>

1. 加城 歩, 小林道元, 本田一文 膵癌診断の効率化を目指した血液バイオマーカーの開発 2021年10月 肝胆膵 Vol 83. Nov 4. P637-643
2. 加藤真吾, 本田一文 Liquid biopsyは膵がん診断・治療をどう変えるか? 膵癌liquid biopsyの最適なターゲットとは? 2022年1月 胆と膵 Vol 43(1). P19-24.

### <招待講演>

1. *Kazufumi Honda* Early diagnosis and risk stratification of pancreatic cancer using aberrant truncation of C-terminus apolipoprotein A2 homodimer. The 19th International Symposium on Atherosclerosis. 26th Oct. 2021, Kyoto, Japan. Kyoto International Conference Center

### <当教室に関連する受賞について>

- 1) 本田一文 (日本医科大学大学院生体機能制御学分野大学院教授) 第3回今井浩三賞 (日本分子腫瘍マーカー研究会) 受賞 2021年9月29日
- 2) 鬼谷 薫 (東京歯科大学口腔顎顔面外科学レジデント) 第41回日本分子腫瘍マーカー研究会 学術奨励賞 受賞 2021年9月29日
- 3) 野呂林太郎 (日本医科大学付属病院呼吸器内科講師) 第59回日本癌治療学会 最優秀演題講演 2021年10月24日

### <社会連携>

#### (1) 共同研究

北海道大学、鹿児島大学、日本対がん協会、神戸大学、大阪大学、東京大学、熊本大学、慶應義塾大学、ハイデルベルグ大学、ウィーン大学、国立がん研究センター、医薬基盤・健康・栄養研究所、米国立がん研究所、ドイツがん研究センター、東レ(株)と共同研究を行い、バイオマーカーの探索、臨床開発研究、社会実装・POC研究、創薬研究を行った。

#### (2) アウトリーチ活動

- ・当教室で臨床開発中の膵がん血液バイオマーカー apoA2-iが、Research Futures (London)で紹介された。
- ・ハイデルベルグ大学と当教室との共同研究である IPMN HGD を検出する血液バイオマーカーの同定を、プレスリリースした。
- ・ApoA2-iの臨床開発について、朝日新聞の科学欄で紹介された。
- ・有識者として、日本学術会議編「歯学・口腔科学の課題と展望」の「がんゲノム、コンパニオンマーカー」部分の分担執筆を依頼され、行政、社会への提言に参加するなどの社会活動に努めた。

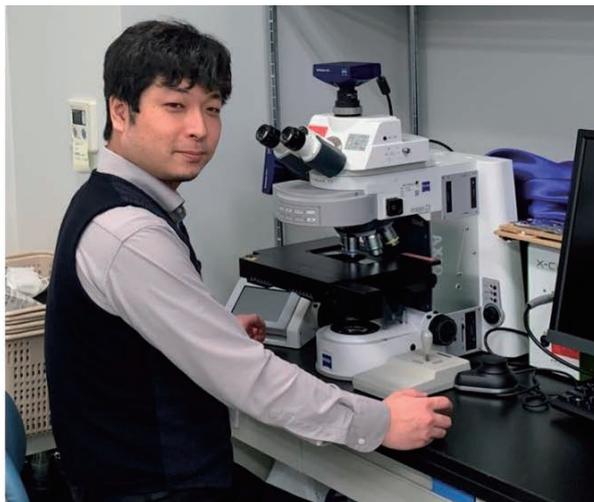
集合写真



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社会実装橋渡し  
研究を支えるバイオリソース



## 研究風景



# **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

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

1) PTX3とは炎症の急性期反応タンパク質 (CRP など) であるペントラキシンファミリーに属する。CRPに比べ、アミノ端側に Xドメインと呼ばれる約 200 アミノ酸残基からなる長い配列を持つ。PTX3は血管内皮細胞で最初に発見され、その他肺上皮細胞や単核球・マクロファージに存在し、炎症時発現誘導、分泌される。最も多量に存在するのは好中球で、NETs (Neutrophil Extracellular Traps) と共に放出されることを我々は見出した。

2) PTX3の構造と機能：ヒト PTX3 遺伝子は、染色体 3 番 25 短腕領域上に位置し、381アミノ酸残基のタンパク質をコードする。PTX3はトル様受容体 (TLR) アゴニストや IL-1 $\beta$ ・TNF $\alpha$  などの炎症性サイトカインによって発現が誘導される。また、ウイルス感染による直接誘導も報告されている。PTX3が感染局所で分泌されるのに対して、CRPはIL6のシグナルにより、肝臓から血中に分泌され、システミックに働く点が異なる。PTX3タンパク質は分子内および分子間ジスルフィド結合によって安定化された 8 量体を形成する (図 1)。PTX3は補体 (C1q、H 因子など)、P セレクチン、あるいは TSG6 (TNF-stimulated gene 6 protein) やインターアルファトリプシンインヒビター (IaI) などの細胞外マトリックスタンパク質および FGF2 (fibroblast growth factor2) などの成長因子、抗菌タンパク質などと結合する。さらに、PTX3は病原体を認識して結合し、補体系の活性化やオプソニン作用による獲得免疫系の活性化を通して病原体を除去する機能を持つ。これまでに、真菌・グラム陰性・陽性菌、ウイルスへの結合性が確認されている。

#### 3) PTX3 と COVID-19 について：2019

年末中国で発見され、2020 年以降日本を含む世界でパンデミック感染 (COVID-19) を起こした新型コロナウイルス (SARS-Cov-2) 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。PTX3は血管炎の良いマーカーであることから、COVID-19の重症化予測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。関連機関と連携し、数十例のデータを取得したが、系統的なデータ取得が困難で、報告には

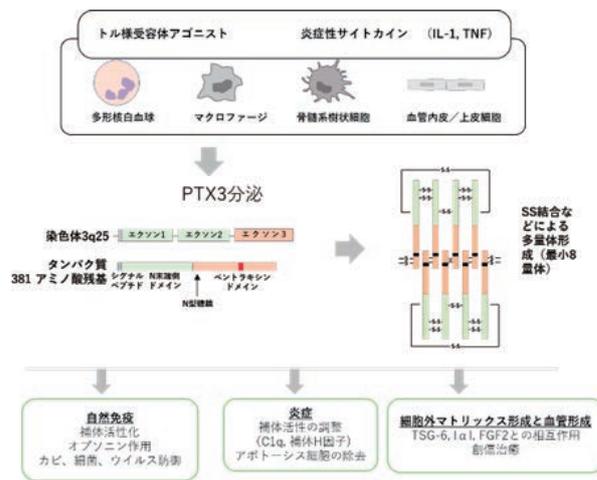


図 1 PTX3の発現誘導・構造・機能 (Garianda's 2010年の提説より改変)

至っていない。また、前年度ヒストン保護作用で作製したPTX3部分ペプチドFcフュージョンタンパク質を用いて、COVID-19ウイルスのコアタンパク質およびスパイクタンパク質との結合性を見た結果、ヒストン結合部位と異なり、C端側のペプチド断片に結合活性があることがわかり、特許の追加申請を行った(図2)。また、このことから、PTX3が作用は弱いものなのかなんかのウイルス感染防御に使用できる可能性を考え、日本獣医生命科学大学の協力を得つつ、ニワトリの各部位からの抽出物におけるPTX3の含有量を測定した。その結果、量は多くはないものの、トリ皮膚に最も多いタンパク質含量があることが判明した。メッセンジャーRNAレベルでの報告はあるものの、タンパク質レベルで検出したのは、初めてである。本研究は、残念ながら期間終了をもって、打ち切りとなった。今後はなんらかの形で共同研究を模索し、続行したいと考えている。

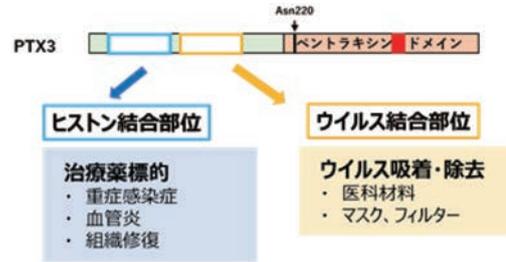


図2 PTX3の治療薬としての開発

- 4) PTX3と川崎病について：2021年度では、小児における川崎病様症状を呈する症例についても重要と考え、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、以前行った愛知医科大学との共同研究の成果をまとめFrontiers in Immunology誌に発表した。川崎病は生後6か月をピークとし、年間1万人を超える感染者が発生する。その数%がCALを発症するが、その症例を抽出するマーカーとしてPTX3は有用と考えられるが、現行のELISAでは必要血液量の多さや検査の手間などにより、臨床での普及が困難である。そこで、川崎病診断薬を開発している湧永製薬とELISAキットを開発しているペルセウスプロテオミクス社の共同研究を仲介し、また日本医科大学救急医学講座とペルセウスプロテオミクス社との外傷性敗血症のマーカー開発の共同研究を仲介し、簡易型迅速診断キット開発の合意に至った。今後、キットのパッケージングと臨床性能試験に向けて進む計画である。

(2) 光感受性色素とイムノトキシンを用いる新規がん治療薬の開発

光感受性色素を用いるがん治療法は光線力学療法 (Photo-dynamic therapy : PDT) と呼ばれ、世界に先駆けて日本において臨床応用が認められた手法である。ポルフィリン骨格を持った色素に光が当たると、一重項酸素が発生し、ミトコンドリアやリソゾームを破壊することによって細胞死に至らしめる。一方、抗体医薬は、ペイロードと呼ばれる抗がん剤を付加することにより、がん殺傷能力が桁違いに上がることが知られており、抗体薬物複合体 (ADC) として固形がんの治療薬として用いられている。しかし、ペイロードが細胞内に入る効率が低いことが問題となっている。

これに対し、PDTとADCを併用することにより、ペイロードの細胞内への送達効率が桁違いに上昇することをこれまでに見出しており、iTAP (intelligent targeted antibody phototherapy) と名付けた。

iTAP法の開発に関して創薬ベンチャー「株式会社 PhotoQ3」を創設し、PDT開発で世界をリードしている日本医科大学呼吸器外科白田教授と共同研究を開始した。

上記の他、前年度までに行ったWTAPの関与するオルタナティブスプライシングのメカニズムに関する研究についてと、がん抗体医薬に関する論文発表、学会発表を行った。

## 【研究業績】

### <原著論文>

1. Horiuchi K, Kawamura T, Hamakubo T. Wilms' tumor 1-associating protein complex regulates alternative splicing and polyadenylation at potential G-quadruplex-forming splice site sequences. J Biol Chem. 2021 Nov;297(5):101248
2. Kitoh T, Ohara T, Muto T, Okumura A, Baba R, Koizumi Y, Yamagishi Y, Mikamo H, Daigo K, Hamakubo T. Increased Pentraxin 3 Levels Correlate with IVIG Responsiveness and Coronary Artery Aneurysm Formation in Kawasaki Disease. Front Immunol. 2021 Apr 12;12:624802.
3. Watanabe Y, Tanabe A, Hamakubo T, Nagatoishi S, Tsumoto K. Development of biparatopic bispecific antibody possessing tetravalent scFv-Fc capable of binding to ROBO1 expressed in hepatocellular carcinoma cells. J Biochem. 2021 Oct 11;170(2):307-315

### <レビュー>

1. 浜窪隆雄 「光線力学療法と免疫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）
2. 浜窪隆雄：光感受性色素と免疫トキシンをを用いた新規がん治療法（iTAP法）の開発、光アライアンス 2021年7月号

### <学会発表・招待講演>

1. 浜窪隆雄：「光感受性色素と免疫トキシンをを用いた新規がん治療法（iTAP法）の開発」第32回日本気管食道科学会認定気管食道科専門医大会 令和4年2月東京

# 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）、岩井透（マネジメントサポート・スタッフ、令和3年10月1日から）、細谷宏美（主任）、小島友里枝（アシスタント・スタッフ、令和3年9月30日まで）、  
奥田文英（派遣、令和3年5月28日まで）、多湖まなみ（派遣、令和3年8月16日から）

## 3. 開催状況

令和3年4月28日（水）午前9時00分～午前9時48分  
令和3年5月26日（水）（メール持ち回り審議）  
令和3年6月23日（水）（メール持ち回り審議）  
令和3年7月28日（水）午前9時00分～午前9時32分  
令和3年9月22日（水）午前9時00分～午前9時20分  
令和3年10月27日（水）午前9時00分～午前9時33分  
令和3年11月24日（水）午前9時00分～午前9時35分  
令和3年12月22日（水）午前9時00分～午前10時10分  
令和4年1月26日（水）午前9時00分～午前9時20分（Web開催）  
令和4年2月24日（木）午前9時00分～午前10時8分（Web開催）  
令和4年3月23日（水）午前9時00分～午前9時45分

## 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 ポスト・ドクター5名（遺伝子制御学分野2名、分子細胞構造学分野3名）
- ② 大学院生 副分野19名（細胞生物学分野2名、遺伝子制御学分野5名、分子細胞構造学分野10名、生体機能制御学分野2名）
- ③ 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1名（タンパク質間相互作用学講座1名）

#### 2）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感染症の影響により本年度の開催は中止とした。

#### 3）令和2年度日本医科大学先端医学研究所「紀要」（第6巻）の発行について

令和2年度日本医科大学先端医学研究所「紀要」を電子書籍（ホームページに掲載）と冊子体（閲覧用として10部）の両方を作成し発行した。

#### 4）法人監事による実査（視察を含む）について

令和3年10月27日（水）午後2時から午後4時まで、法人監事による実査が行われた。

田中所長により、研究所の沿革・武蔵小杉キャンパスからの移転・基礎医学大学院棟への移転

後について説明を行った。その後、各部門責任者から部門の活動状況やこれまでの研究・教育実績について説明がなされ、最後に法人監事からの質疑応答を受けた。

5) 研究成果の公表について

日本医科大学先端医学研究所のホームページにおいて、研究成果に関するプレスリリースを行った。

(2) 審議事項

- 1) 令和3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) 令和4年度先端医学研究所事業計画を作成した。
- 3) 先端研セミナーについて、基礎医学大学院棟への移転後はじめての先端研セミナーの開催を検討したが、新型コロナウイルス感染症拡大のため、最終的に本年度の開催を断念した。
- 4) 令和3年度の日本医科大学先端医学研究所の「紀要」に係る取り扱い部門は、生体機能制御学部門となることが了承された。尚、令和3年度の紀要は、電子媒体のみの作成とすることが了承された。

(3) 人事：下記の人事が承認された。

1) 新任

- ① 令和3年4月1日付 橋口昌章 准教授（細胞生物学部門）
- ② 令和3年4月1日付 武内恵子 アシスタントサポート・スタッフ（生体機能制御学部門）
- ③ 令和3年8月1日付 内藤寛 助教（生体機能制御学部門）
- ④ 令和3年10月1日付 吉田圭介 准教授（生体機能制御学部門）

2) 昇任

- ① 令和3年4月1日付 一宮治美 テクニカルサポート・スタッフ（病態解析学部門）

3) 退職

- ① 令和3年5月31日付 太期健二 助教（細胞生物学部門）
- ② 令和3年6月15日付 早田敬太 ポスト・ドクター（生体機能制御学部門）
- ③ 令和3年6月30日付 岩渕千里 ポスト・ドクター（遺伝子制御学部門）
- ④ 令和3年6月30日付 山本清威 ポスト・ドクター（病態解析学部門）
- ⑤ 令和3年7月31日付 高木夕希 ポスト・ドクター（病態解析学部門）
- ⑥ 令和3年7月31日付 堀内恵子 ポスト・ドクター（遺伝子制御学部門）
- ⑦ 令和4年1月31日付 千代田大尚 ポスト・ドクター（病態解析学部門）
- ⑧ 令和4年3月31日付 田中信之 大学院教授（遺伝子制御学部門）
- ⑨ 令和4年3月31日付 安藤康史 講師（病態解析学部門）
- ⑩ 令和4年3月31日付 宮部齊重 講師（細胞生物学部門）
- ⑪ 令和4年3月31日付 谷村篤子 助教（遺伝子制御学部門）
- ⑫ 令和4年3月31日付 浜窪隆雄 社会連携講座教授（タンパク質間相互作用学講座）

4) 異動

- ① 令和3年10月1日付 小島友里枝 アシスタント・スタッフ 武蔵小杉病院へ配置換（事務室）

#### (4) 自己評価

昨年度、武蔵小杉キャンパスから千駄木地区基礎医学大学院棟への先端医学研究所の全部門の移転が終了し、2021年度より研究所の基礎医学大学院棟における本格的な研究活動が開始した。本年度も新型コロナウイルス感染症問題により社会活動が一部制限された状況が続いたが、研究活動については、各部門ともコロナ以前の状態まで回復させ、着実に研究プロジェクトを進展させることができた。さらに、本研究所の研究者が、文科省科学研究費助成金や日本医療研究開発機構・科学技術振興機構の事業に積極的に応募し、多くの競争的資金を獲得することができた。一方、新型コロナウイルス感染症拡大のため、コロナ以前まで行ってきた研究所セミナーや懇談会を開催することができず、研究所内の人的交流を深めることができなかった。感染状況を踏まえると、本年度の対面での交流は困難であったが、研究所セミナーを Web で開催するなど工夫する必要がある。また、研究所の基礎医学大学院棟への移転に伴って、基礎医学教室及び臨床医学教室との交流が進んだが、コロナ問題により十分な交流とはならなかった。

# 令和3年度（2021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 基盤研究 (B)

「血管透過性のダイナミクスを司る低分子量 G タンパク質 Rap1 の分子的基盤の解明」

研究代表者 福原 茂朋

(2) 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽)

「生体イメージングで明らかとなった血管新生の新たな制御機構とその生理的意義の解明」

研究代表者 福原 茂朋

(3) 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

(4) 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

(5) 科学研究費補助金 若手研究

「生理的および病的な血管新生におけるペリサイトの機能とその制御機構の解明」

研究代表者 石井 智裕

(6) 科学研究費補助金 若手研究

「低分子量 G 蛋白質 Rap1 による血管透過性制御とその破綻による ARDS の病態解明」

研究代表者 山本 清威

(7) 科学研究費補助金 若手研究

「低分子量 G 蛋白質 Rap1 による血液脳関門の形成・維持機構とその破綻による病態解明」

研究代表者 高木 夕希

(8) 科学研究費補助金 若手研究

「ペリサイトに着目した脳梗塞超急性期の炎症惹起機構の解明」

研究代表者 千代田 大尚

(9) 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

(10) 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

(11) 令和3年度愛媛大学プロテオサイエンスセンター共同研究

「生理的・病的血管新生における CUL3 型 E3 ユビキチンリガーゼの機能解析」

研究代表者 福原 茂朋

(12) 2021 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

## 【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）  
「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
- (4) 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
- (5) 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
- (6) シスメックス株式会社 共同研究費（2021 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) 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 の新しい制御機構を標的とした阻害剤の探索」  
研究代表者 阿部 芳憲
- (2) 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」  
研究代表者 阿部 芳憲
- (3) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究（C）  
「PRMT5 による新たなケロイド幹細胞維持機構の解明と治療法開発への挑戦」  
研究分担者 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）  
「cGAS-STING 経路によるがん細胞の維持と転移促進機構の解析」  
研究代表者 上原 郁野

## 【生体機能制御学部門】

- (1) AMED 次世代がん医療創生研究事業  
「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」  
研究代表者 本田 一文
- (2) AMED 革新的がん医療実用化研究事業  
「膵外分泌機能を評価する血液バイオマーカーを用いた膵がんリスク疾患・早期膵がんの診断法の臨床開発」  
研究代表者 本田 一文
- (3) AMED 次世代がん医療創生研究事業  
「転移前微小環境形成を標的とした新規多価型ペプチドがん治療薬の開発」  
研究代表者 丸 義朗 分担研究者 本田 一文
- (4) JST 研究成果展開事業 大学発新産業創出プログラム プロジェクト支援型  
「1分子計測リキッドバイオプシーの事業化」  
研究代表者 小松 徹 分担研究者 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」  
研究代表者 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」  
研究代表者 庄司 広和 分担研究者 本田 一文
- (7) 高松宮妃癌研究助成金  
研究代表者 本田 一文
- (8) 共同研究費 東レ株式会社  
研究代表者 本田 一文
- (9) 共同研究費 株式会社島津製作所  
研究代表者 本田 一文
- (10) AMED-PRIME 健康・医療の向上に向けた早期ライフステージにおける生命現象の解明  
「環境要因によって誘導される疾患表現型の多様性の解析」  
研究代表者 吉田 圭介

# 先端医学研究所・教職員，研究者等氏名

令和4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
テクニカルサポート・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
秘書兼技術スタッフ	加藤久充子
研究従事者	上村 立記
大学院生	二島 俊一
大学院生	網谷 亮輔
その他	松下由起子
特別研修生	友利 裕二

## II. 細胞生物学部門

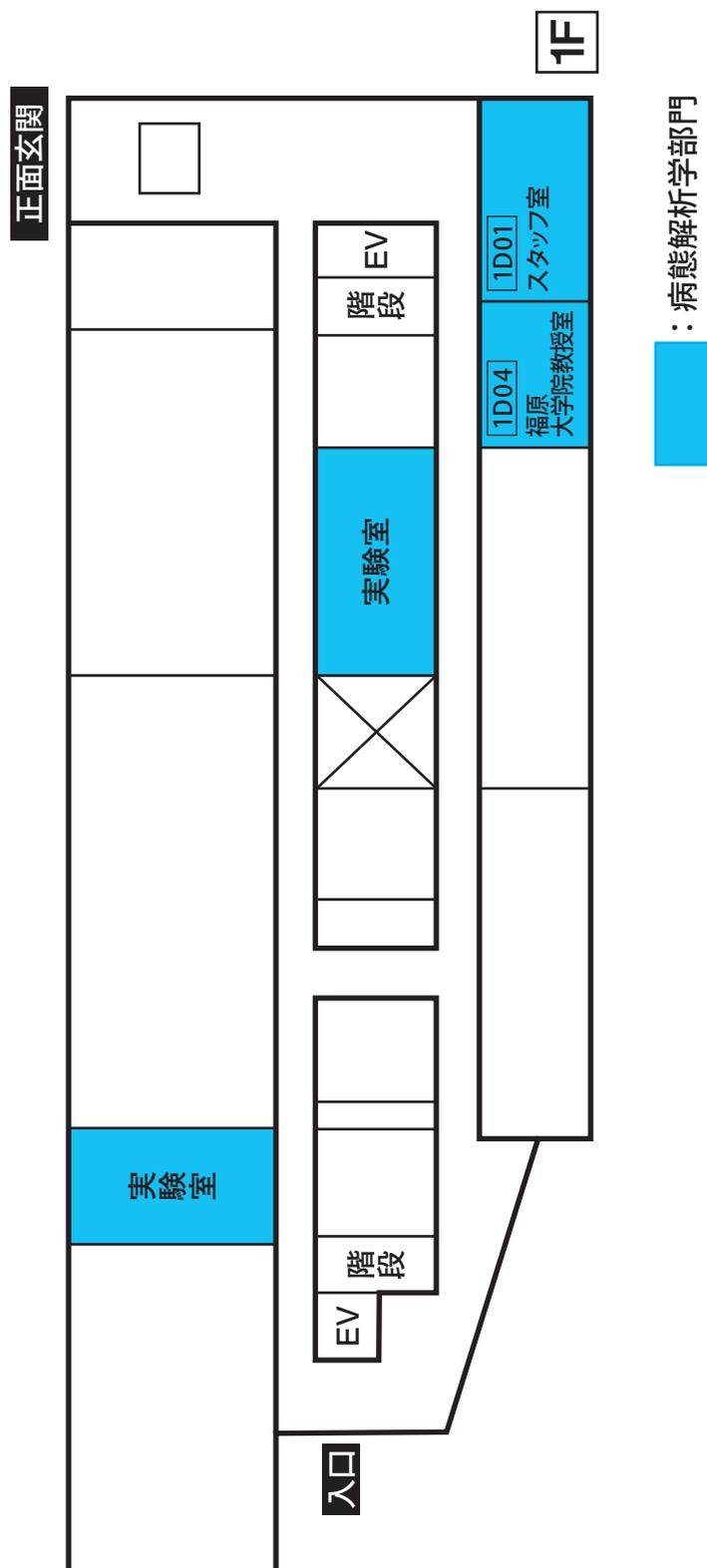
部門責任者・大学院教授	岩井 佳子
准教授	橋口 昌章
講師	宮部 斉重
助教	太期 健二
マネジメントサポート・スタッフ	西槇貴代美
アシスタントサポート・スタッフ	黒田 聖子
大学院生	安藤 文彦
大学院生	高野竜太郎

## III. 遺伝子制御学部門

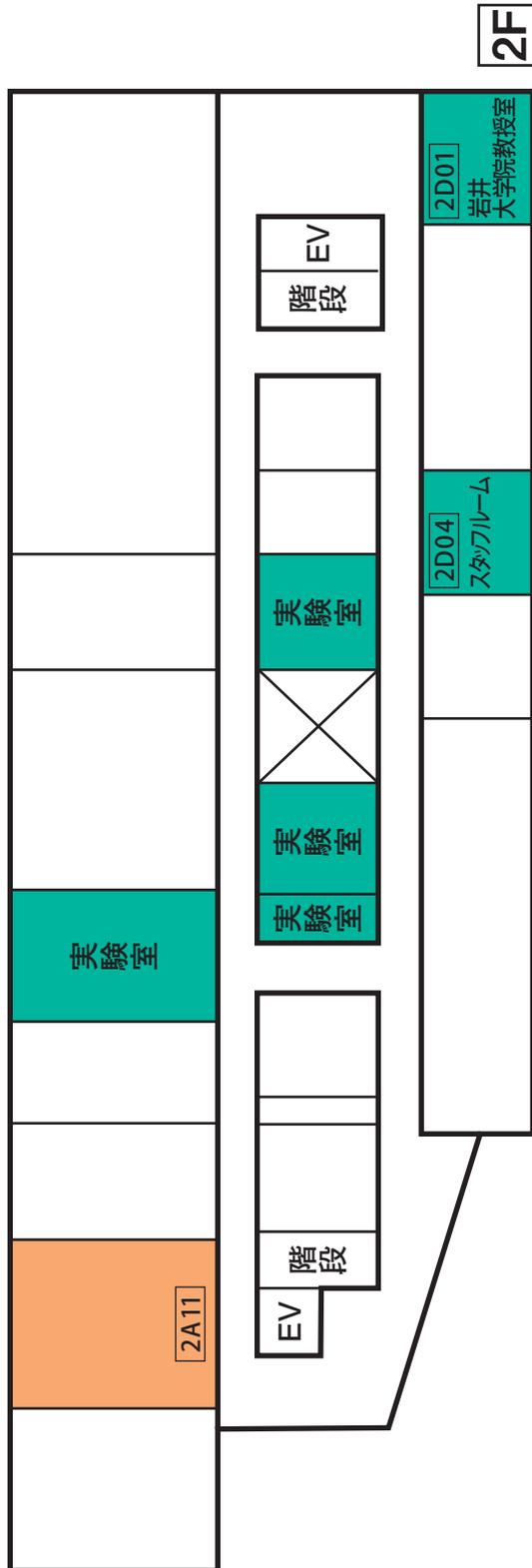
部門責任者・大学院教授	田中 信之
講師	中嶋 亘
助教	阿部 芳憲
助教	谷村 篤子
助教	上原 郁野
テクニカル・スタッフ	浅野 由ミ
テクニカル・スタッフ	梶田 満子
研究従事者	安達 弘人
大学院生	中道 真仁
大学院生	泉二 佑輔
研究生	土佐眞美子
研究生	阪口 正洋
研究生	清水 幹容
研究生	林 裕史
研究補助	荒井 邦仁
研究補助	山崎 諒宏
研究補助	與五沢麻由美
研究補助	枝川 聖子

日本医科大学学生	宮崎 海
日本医科大学学生	佐野 匠
日本医科大学学生	宮本 愛唯
日本医科大学学生	岩畔 千裕
IV. 生体機能制御学部門	
部門責任者・大学院教授	本田 一文
准教授	吉田 圭介
助教	三浦 奈美
助教	内藤 寛
テクニカル・スタッフ	時田 玲子
アシスタント・サポートスタッフ	武内 恵子
研究生	加城 歩
国内留学生	豊田 智章
国内留学生	松崎 勇佑
知的財産プロデューサー	佐藤 浩
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	浜窪 隆雄
秘書	小林麻理子
研究従事者	高橋 一彰
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. 事務室	
事務室長	金子 勲
マネジメントサポート・スタッフ	岩井 透
主任	細谷 宏美
派遣	多湖まなみ

先端医学研究所  
基礎医学大学院棟フロアマップ



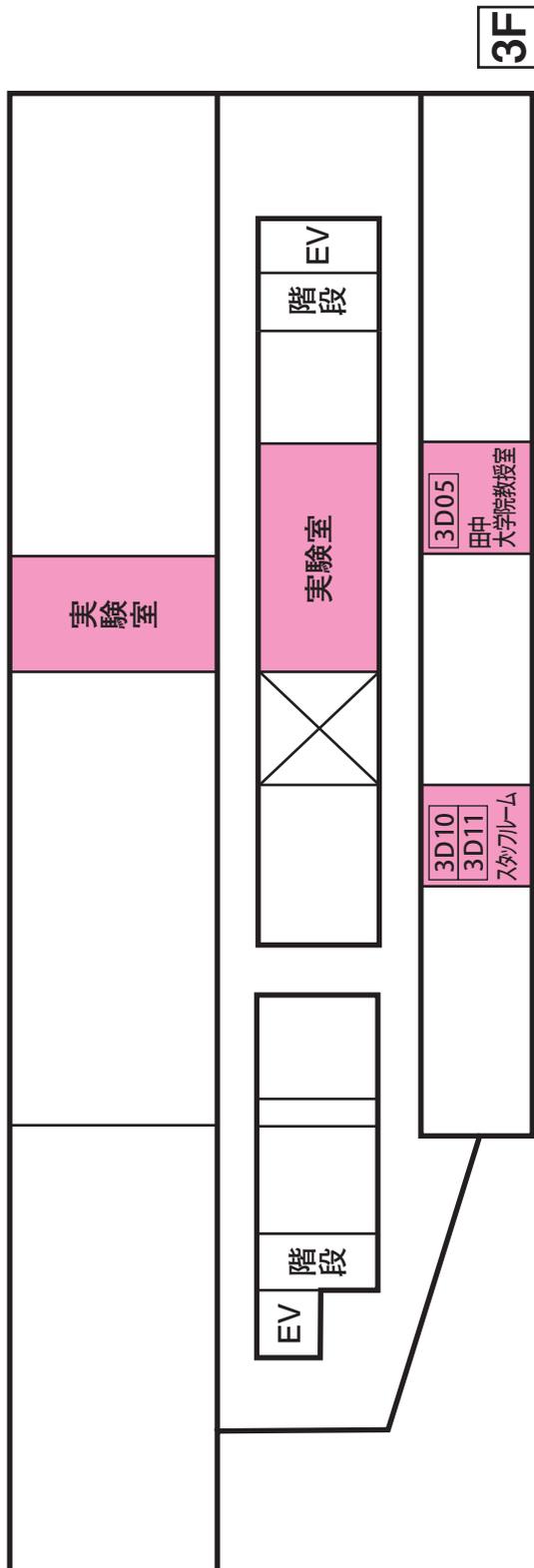
正面玄関



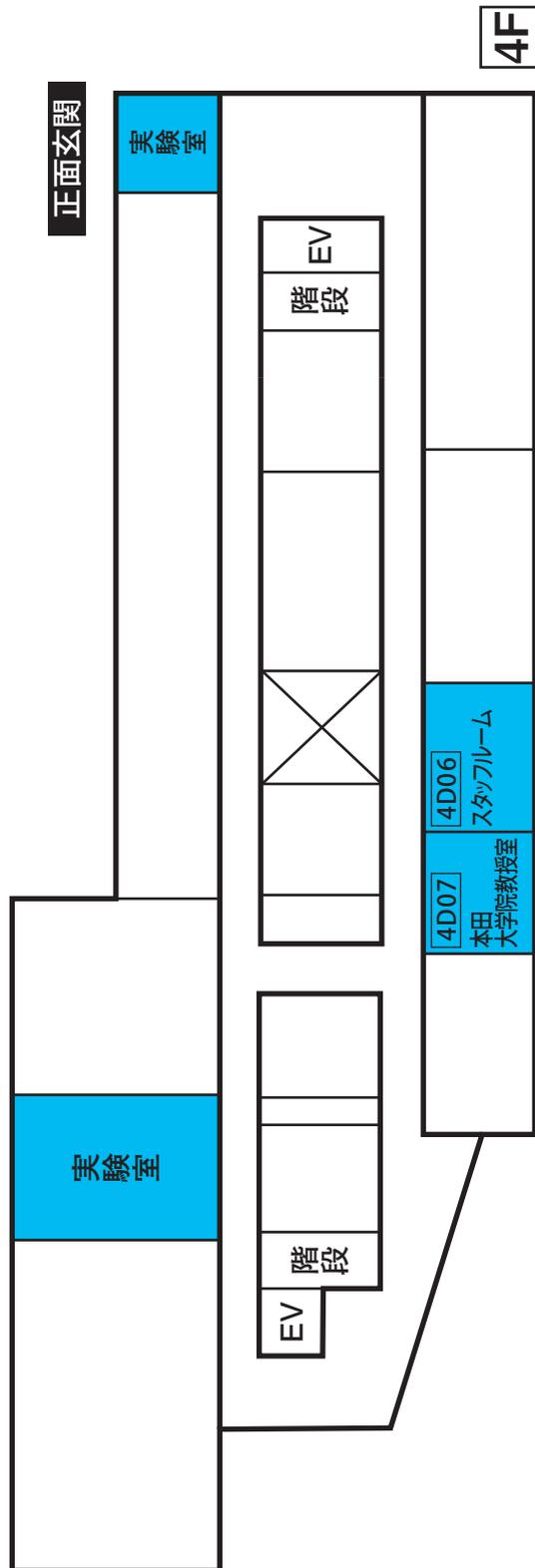
■ : 細胞生物学部門

■ : 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



■ : 生体機能制御学部門

## 先端医学研究所紀要 第7巻

---

令和5年3月25日印刷

令和5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