

日本医科大学 先端医学研究所紀要

第8巻 令和4年度



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

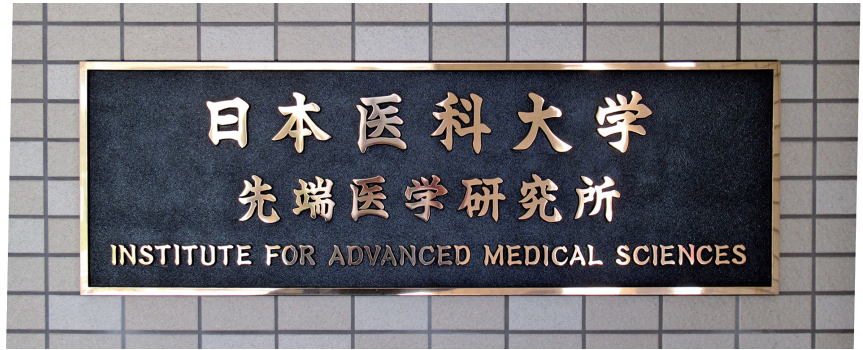
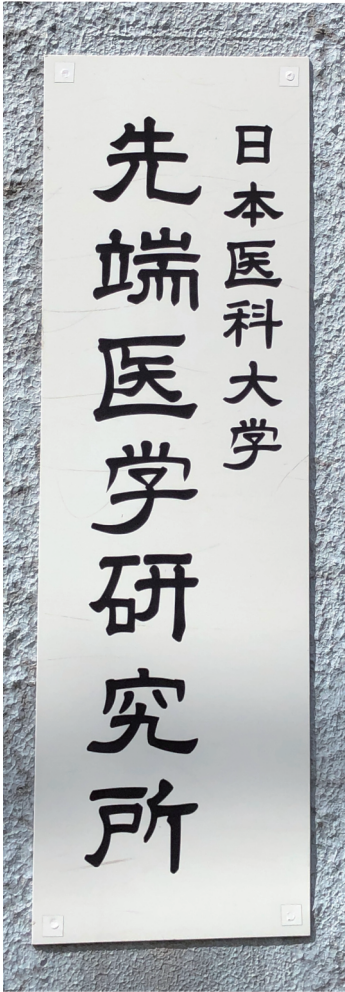
Vol. 8(2022)

日本医科大学
先端医学研究所紀要

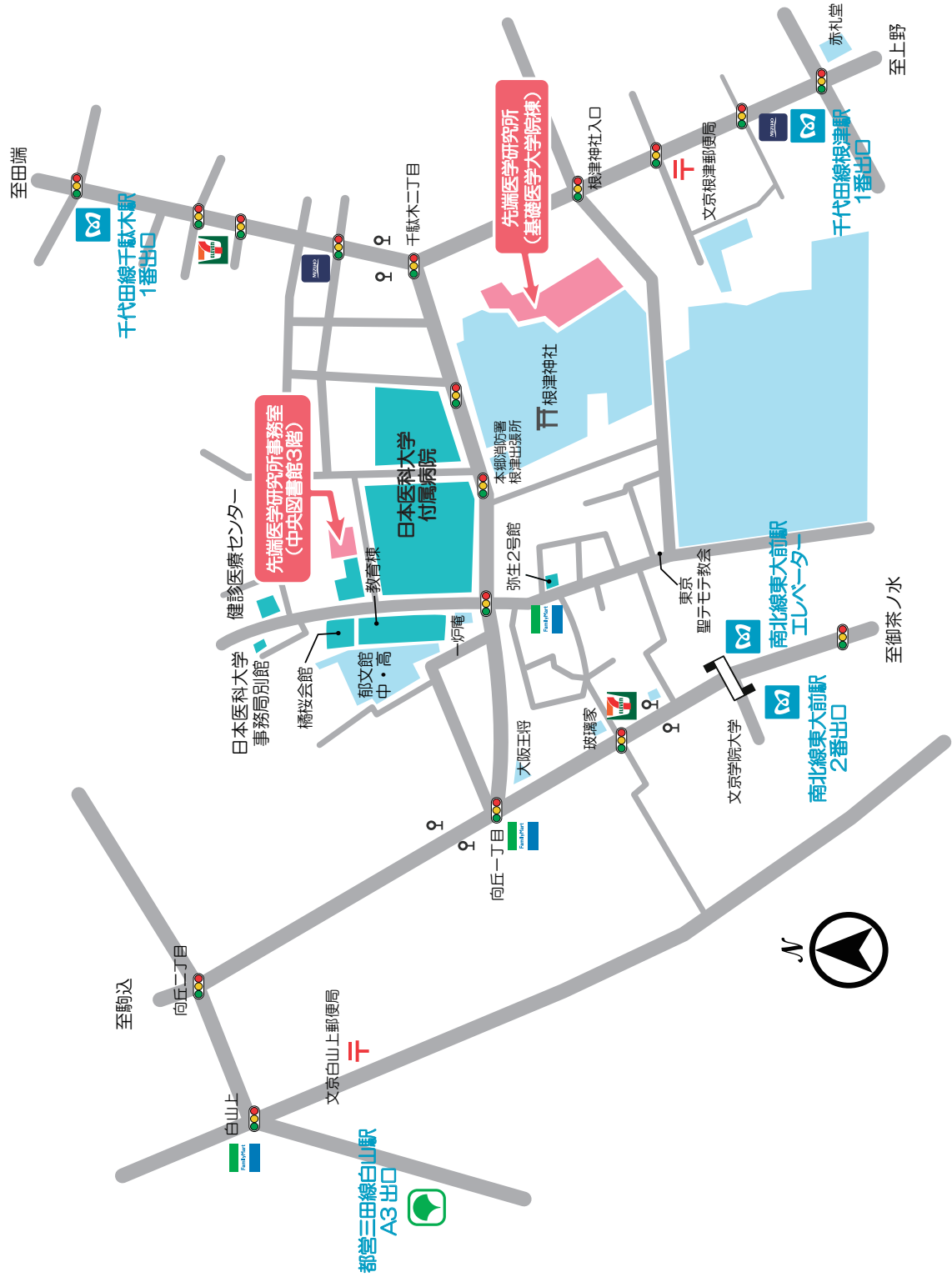
第8巻 令和4年度

Institute for Advanced Medical Sciences
Nippon Medical School
Year Book

Vol. 8(2022)



先端医学研究所アクセスマップ



目 次

| | | |
|----------------------------|------------------|----|
| 紀要第8巻発刊によせて | 先端医学研究所 所長 福原 茂朋 | 1 |
| I 病態解析学部門 | | |
| 1. 研究概要 | | 5 |
| 2. 研究業績 | | 8 |
| II 細胞生物学部門 | | |
| 1. 研究概要 | | 15 |
| 2. 研究業績 | | 17 |
| III 遺伝子制御学部門 | | |
| 1. 研究概要 | | 23 |
| 2. 研究業績 | | 24 |
| IV 生体機能制御学部門 | | |
| 1. 研究概要 | | 31 |
| 2. 研究業績 | | 33 |
| V 先端医学研究所運営会議 | | 37 |
| VI 令和4年度（2022年度）競争的資金獲得状況 | | 41 |
| VII 先端医学研究所・教職員・研究者等氏名 | | 44 |
| VIII 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8巻の発刊によせて

所長 福原 茂朋

先端医学研究所紀要第8巻をお送り申し上げます。本紀要は、令和4年度の本研究所の研究業績を中心にまとめたものです。

先端医学研究所は、日本の近代医学の祖といわれる緒方洪庵の孫にあたる緒方知三郎東京大学名誉教授が1945年に設立した老人病研究所を前進としており、急速な医学研究の発展に対応するため、改組により2015年4月に新たな研究所として誕生しました。2000年には、研究所全体が武蔵小杉キャンパスから千駄木地区の大学院棟に移転しましたが、直後に新型コロナウイルス感染症が流行し、研究所にとっては大変な船出となりました。しかし、移転後、2年目となる本年度では、6月に遺伝子制御学部門の部門長として山本林大学院教授を迎え、新たな研究所としての体制が整い、研究活動を着実に軌道に乗せることができた1年となりました。移転及び新部門の立ち上げに際し、大学及び法人の関係者の皆様、基礎医学や臨床医学の研究室、共同実験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。

先端医学研究所の使命は、世界をリードする先端的な医学研究を推進し、医学の発展に寄与するとともに、国際的に通用する若手医学研究者の育成を図ることです。現在の研究所は、がんや免疫を専門とする研究グループ、さらに様々な疾患や加齢に伴う老化と密接に関連する血管やオートファジーを研究するグループによって構成されており、本紀要の各部門の研究成果に記載されている通り、多岐にわたる最先端の医学研究を精力的に推進しています。今後は、臨床系研究室や基礎医学系研究室との共同研究などの交流を一段と発展させ、本学において医学研究の推進に一層貢献してまいります。引き続き変わらぬご指導とご鞭撻をお願い申し上げます。

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】

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解明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、2022年度に実施した研究プロジェクトと成果の概要を示す。

1. 力学的刺激による血管新生の制御機構に関する研究

当研究部門で独自に開発したゼブラフィッシュ成魚の蛍光ライブイメージング技術を駆使して、創傷治癒過程における血管新生に制御機構について研究を行ない、血流に起因する血管内腔圧による血管新生の新たな制御メカニズムを解明した。本成果を学術誌 (Yuge et al. Nature Communications 13:2594,2022) にて発表し、朝日新聞夕刊にて紹介された。また、本研究結果が認められ、同部門は2022年度日本医科大学賞(研究部門)を、第一著者である弓削助教は2022年 NIKON JOICE AWARDを受賞した。



ARTICLE

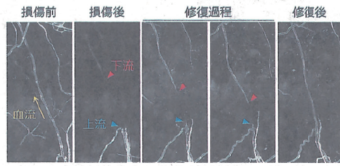


<https://doi.org/10.1038/s41467-022-30197-8>

OPEN

Mechanical loading of intraluminal pressure mediates wound angiogenesis by regulating the TOCA family of F-BAR proteins

Shinya Yuge^{1,12}, Koichi Nishiyama^{2,3,12}✉, Yuichiro Arima^{1,2,4}, Yasuyuki Hanada^{2,5}, Eri Oguri-Nakamura¹, Sanshiro Hanada^{1,2}, Tomohiro Ishii¹, Yuki Wakayama⁶, Urara Hasegawa^{1,7}, Kazuya Tsujita^{1,8,9}, Ryuji Yokokawa^{1,10}, Takashi Miura^{1,11}, Toshiki Itoh^{8,9}, Kenichi Tsujita⁴, Naoki Mochizuki^{1,6} & Shigetomo Fukuhara¹✉



切れた血管が修復される際、下流側からだけ伸びていくことが確認された=研究グループ提供

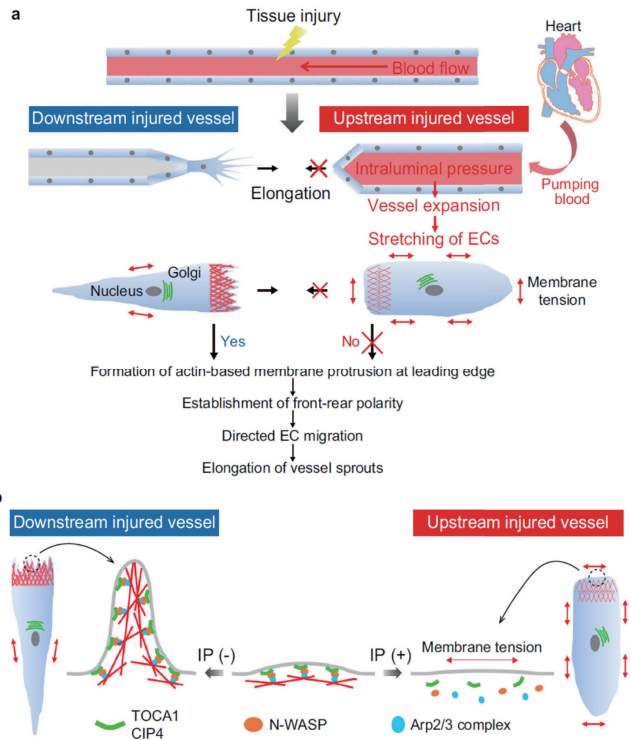
日本医科大・宮崎大グループ 治療応用に期待

切れた血管修復されるメカニズムを、日本医科大学と宮崎大学の研究グループが新たに発見した。血管は「上流側(心臓側)から伸びる」と下流側からだけ伸びて

心臓の病気もかななどの治療に応用できる可能性があるとのこと。今回の発見を踏まえ、毛細血管が切れた(1)出血(2)梗塞(3)末梢性血管障害などの原因となる疾患の治療に活用できる可能性がある。また、この発見は、血管を伸ばす「血管芽細胞」は、毛細血管の無酸素な毛細血管の発生を抑制し、有効な治療手段になる可能性があるとのこと。

この発見は、ゼブラフィッシュの血管を切断し、つなぐという手法を用いて、血管を伸ばす「血管芽細胞」の動きを観察した。その結果、血管は「上流側」からだけ伸び、下流側からだけ伸びた。これは、血管の「伸び」メカニズムの一端が明らかになった。研究グループは「Nature Communications」に論文を発表した。(石井 雅)

切れた血管つながらる仕組み発見



2. 血管形成メカニズムに関する研究

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解析し、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発見した。本成果を学術誌 (Nishimura, Ishii et al. Kidney360 3:700-713,2022) にて報告し、本研究の画像が表紙として掲載された。また、小児から成人に成長する過程で、成体における膨大な長さの血管網が形成されるメカニズムに関する研究を開始した。

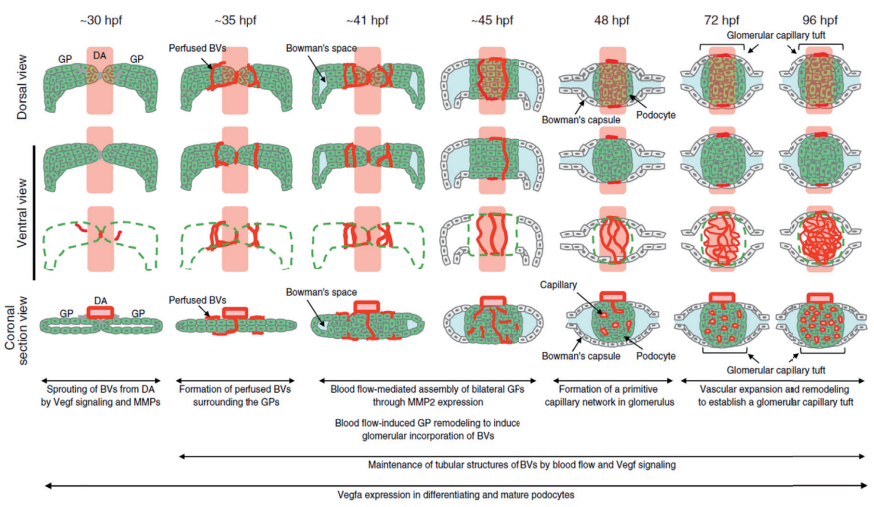


Figure 7. | Proposed model of morphogenetic processes of glomerular capillary formation in zebrafish pronephros. Schematic drawings of the glomerular structures in the zebrafish pronephros at the stage indicated at the top of each column. The first and second/third rows are the dorsal and ventral view images of the glomerular primordia or glomeruli, respectively. The bottom row shows the coronal section views of the glomerular primordia or glomeruli. Green, glomerular primordia or podocytes; red, blood vessels; cyan, Bowman's space. BVs, blood vessels.

3. 毛細血管を被覆するペリサイトの機能に関する研究

毛細血管では、ペリサイトが内皮細胞を被覆し、その恒常性を維持すると考えられている。ゼブラフィッシュをモデル動物として用い、ペリサイトが正常組織における血管の恒常性を維持するメカニズム、さらには、血管を被覆するペリサイトが維持される機構について解析を行った。また、血管新生におけるペリサイトの機能を解析し、ペリサイトが血管新生における内皮細胞の動態を制御し、機能的な血管形成に寄与していることを発見した（論文作成中）。

4. 血管透過性の制御機構に関する研究

Ras ファミリーに属する低分子量 G タンパク質 Rap1 の血管内皮特異的な遺伝子欠損マウスを作成・解析し、Rap1 を基軸とした血管透過性制御シグナルが、肺泡毛細血管のバリア機能維持に必須であることを発見した。また、同シグナル伝達系が、急性肺障害における血管バリア機能の破綻に対して、保護的な作用があることを発見し、同疾患の治療標的となる可能性を示した（論文投稿中）。さらに、Rap1 シグナルの上流として、血流に起因するシェアストレスを同定し、そのメカニズムについて解析を行った。

5. 血管老化に関する研究

急性呼吸窮迫症候群（ARDS）は、感染症や重度の肺炎などが原因となり発症する非心原性肺水腫である。若年者に対して、高齢者は ARDS における重症化リスクが高いことが知られているが、その原因は不明である。我々は、加齢により肺泡血管のバリア機能維持に必須の Rap1 シグナル伝達系が減弱していることを発見し、これが高齢者の ARDS における重症化リスクの原因である可能性を示した。本発見を契機に、加齢による血管老化研究を開始した。

6. 血管による肺胞形成機構に関する研究

6 月より同研究部門に参加した高野講師が、内皮特異的 Rap1 欠損新生仔マウスについて解析を行い、血管内皮細胞による肺胞形成の新たな制御メカニズムを発見した（論文投稿中）。同発見を契機に、高野講師は、肺胞の再生医療の開発を目指した研究を開始し、科学技術振興機構 JST の創発的研究支援事業に採択された。

7. 共同研究

本学の呼吸器内科学・心臓血管外科学・形成外科学・統御機構診断病理学と共同研究を行なった。また、国立循環器病研究センター研究所、東京大学、愛媛大学、熊本大学、神戸大学、慶応大学、宮崎大学と共同研究を実施した。

【研究業績】

<原著論文>

1. Yuge S, Nishiyama K., Arima Y., Hanada Y., Oguri-Nakamura E., Hanada S., Ishii T., Wakayama Y., Hasegawa U., Tsujita K., Yokokawa R., Miura T., Itoh T., Tsujita K., Mochizuki N., Fukuhara S.* Mechanical loading of intraluminal pressure mediates wound angiogenesis by regulating the TOCA family of F-BAR proteins.
Nature Communications 13 (1) :2594, 2022. doi: 10.1038/s41467-022-30197-8.
2. Ando K., Tong L., Peng D., Vázquez-Liébanas E., Chiyoda H., He L., Liu J., Mochizuki N., Fukuhara S., Grutzendler J., Betsholtz C. KCNJ8/ABCC9-containing K-ATP channel modulates brain vascular smooth muscle development and neurovascular coupling.
Developmental Cell 57(11) :1383-1399.e7., 2022. doi: 10.1016/j.devcel.2022.04.019.
3. Nishimura Y.**, Ishii T.**, Ando K., Yuge S., Nakajima H., Zhou W., Mochizuki N., Fukuhara S.* Blood flow regulates glomerular capillary formation in zebrafish pronephros.
Kidney360 3 (4) 700-713, 2022. DOI: <https://doi.org/10.34067/KID.0005962021> **Equal contribution.
4. Sasaki Y., Higashijima Y., Suehiro J., Sugasawa T., Oguri-Nakamura E., Fukuhara S., Nagai N., Hirakawa Y., Wada Y., Nangaku M., Kanki Y. Lysine demethylase 2B regulates angiogenesis via Jumonji C dependent suppression of angiogenic transcription factors.
Biochem Biophys Res Commun. 605:16-23, 2022. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.03.054.
5. 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 11:e74094, 2022. doi: 10.7554/eLife.74094.
6. 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 Protocols 3: 101127, 2022.

<総説>

1. Yuge S., Ishii T., Noishiki C., Fukuhara S. Novel regulatory mechanisms underlying angiogenesis during wound healing revealed by fluorescence-based live-imaging in zebrafish.
J. Biochem. 2023 Mar 17;mvad024. doi: 10.1093/jb/mvad024.
2. 石井智裕、弓削進弥、若山勇紀、福原茂朋. 第12章 ゼブラフィッシュをモデル動物として用いた血管新生の蛍光イメージング, DOJIN BIOSCIENCE SERIES「血管・リンパ管の機能制御と疾患メカニズム」, 化学同人, 12章107-120, 2022
3. 石井智裕、弓削進弥、福原茂朋. 生体イメージングにより解き明かされた創傷治癒における血管新生の制御機構, 生体の科学「新組織学シリーズIII:血管とリンパ管」, 医学書院, 73(6) 529-533, 2022

<学会発表等>

1. 福原茂朋、演題名「血管透過性の制御メカニズムと加齢黄斑変性症におけるその破綻機構」中外製薬社外講師研修会、中外製薬本社、2023年3月24日
2. 福原茂朋、演題名「血管の形成と機能を制御する仕組みとその破綻がもたらす個体老化」関西共創の場 最先端セミナー、Web開催、2023年2月28日
3. 福原茂朋、演題名「血管の形成と機能を制御するシグナル伝達機構」第32回日本循環薬理学会、企画シンポジウム 精緻と協奏が拓く循環薬理学のフロンティア、東京都大田区産業プラザPiO、2023年1月27日

4. Shigetomo Fukuhara, “Regulatory mechanisms of physiological and pathological angiogenesis revealed by fluorescence bioimaging.” Basic Cardiovascular Research Seminar Series –Winter 2022 Seminar-. Miyazaki. December 23, 2022
5. 石井智裕、弓削進弥、野一色千景、安藤康史、福原茂朋、演題名「毛細血管の維持および血管新生制御におけるペリサイトの役割とその制御機構の解明」CVMW2022(第30日本血管生物医学会学術集会)(口頭)、2022年12月16, 17日、東京
6. 渡邊-高野 晴子、加藤勝洋、久保田義顕、望月直樹、福原茂朋、演題名「血管内皮細胞におけるRap1-Integrin β 1シグナルを介した基底膜形成は肺胞形成に必須である」第45回日本分子生物学会年会 WS『生体組織の形成・再生・恒常性維持とその破綻における血管の新たな機能』、2022年12月2日、幕張メッセ
7. Yuka Haneda, Sinya Yuge, Tomohiro Ishii, Shigetomo Fukuhara、演題名「臓器特異的な血管形成における血流の役割とその制御機構の解明」第45回日本分子生物学会年会(ポスター発表)、2022年12月1日、幕張メッセ
8. 福原茂朋、演題名「ペリサイトが機能的な血管を形成・維持する仕組みとAng2によるその破綻メカニズム」関東甲信越e-セミナー「Retinal disease New Generation Conference 2022」(中外製薬主催)、Web開催(長野)、2022年11月22日
9. 弓削 進弥、西山 功一、石井 智裕、野一色 千景、福原茂朋、演題名「ゼブラフィッシュ成魚の蛍光ライブイメージングを用いて創傷治癒の血管新生の過程と制御機構を解明する」第8回ゼブラフィッシュ・メダカ創薬研究会(口頭発表)、2022年11月14-15日、青山学院大学青山キャンパス(東京)
10. 福原茂朋、演題名「ゼブラフィッシュをモデル動物として用いた蛍光イメージングによる血管新生研究」EVIDENTオンラインセミナー、Web開催、2022年11月18日
11. 福原茂朋、演題名「蛍光イメージングによって明らかになった創傷治癒過程の血管新生の新たな制御機構」第63回日本脈管学会総会 招聘講演2、パシフィコ横浜、2022年10月28日
12. Shigetomo Fukuhara, “Novel regulatory mechanisms of angiogenesis during wound healing.” 22nd International Vascular Biology Meeting (IVBM2022), Session “Angiogenesis and Vascular Remodeling”. Oakland Marriott City Center, USA. October 15, 2022
13. Yuge, S., Nishiyama, K., Arima, Y., Hanada, Y., Oguri-Nakamura, E., Hanada, S., Ishii, T., Wakayama, Y., Hasegawa, U., Tsujita, K., Yokokawa, R., Miura, T., Itoh, T., Tsujita, K., Mochizuki, N., and Fukuhara, S. “Novel mechanical regulation of angiogenesis: intraluminal pressure restricts wound angiogenesis” 22nd International Vascular Biology Meeting (IVBM 2022), Oakland Marriott City Center, Oakland, CA, USA, Oct 13-17 (Oct 14), 2022.
14. 福原茂朋、演題名「ペリサイトが機能的な血管を形成・維持する仕組みとAng2によるその破綻メカニズム」中外e-セミナー on Ophthalmology(中外製薬主催)、Web開催(名古屋)、2022年10月11日
15. 弓削 進弥、石井 智裕、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が損傷血管の伸長を抑制する現象とその制御機構」第90回日本医科大学医学会総会・学術集会、2022年9月3日、日本医科大学
16. 福原茂朋、演題名「ペリサイトが機能的な血管を形成・維持する仕組みとAng2によるその破綻メカニズム」中外製薬社外講師研修会、Web開催(中外製薬本社)、2022年7月26日
17. 弓削 進弥、西山 功一、有馬 勇一郎、花田 保之、小栗一中村 エリ、花田 三四郎、石井 智裕、若山 勇紀、長谷川 麗、辻田 和也、横川 隆司、三浦 岳、伊藤 俊樹、辻田 賢一、望月 直樹、福原 茂朋、演題名「内腔圧センサー TOCAファミリー BARタンパク質による血管新生の制御機構」第86回Blood Vessel Club(口頭発表)、2022年7月25日、Web(東京)
18. Shigetomo Fukuhara, “Deciphering the cellular and molecular mechanisms of angiogenesis by fluorescence-based bioimaging in zebrafish.” 17th International Zebrafish Conference (IZFC), Concurrent session IIIC “Blood and Lymphatic Systems, Hematopoiesis, Vascular Biology”. Hybrid (Quebec, Canada). June 25, 2022

19. 福原茂朋、演題名「生命維持に必須な血管を研究する」産業医科大学大学院講義、北九州市、2022年7月8日
20. 福原茂朋、演題名「生命維持に必須な血管を研究する」東京薬科大学大学院講義、Web開催、2022年6月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】

本研究室では、オブジーボ（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を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、商品名オブジーボ）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。

【2022年度の活動状況】

本年7月に矢部助教（10月講師に昇任）、9月に朝妻助教、10月に大和田研究員が着任し、指導および研究体制の充実・強化を図った。また4月に宮部講師が聖マリアンナ医科大学教授に就任し、本学非常勤講師として引続き学生指導を行っている。本年度は大学院生2名（第4学年1名、第3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2名を受け入れ、研究指導を行った。また学校推薦型入学者選抜大学説明会（早稲田系付属3校向け）で模擬講義を4月27日および9月19日に行った。

研究活動の概要は以下のとおりである。

① がん免疫療法効果予測マーカーの開発（岩井）

ICIの課題としては高額医療費の問題がある。また奏効率は約2割程度であり、有効例を見分ける診断法や、無効例に対する新たな治療法の開発が急務となっている。さらにICI併用による死亡リスクが指摘されている。現状では、がん組織を用いた免疫組織染色によるPD-L1発現をもとに患者の層別化が行われているが、患者負担が大きく、定量性や診断精度に問題がある。本研究では、PD-1結合能を有する可溶性PD-L1(soluble PD-L1 with PD-1-binding capacity:bsPD-L1)に着目して、血液検体を用いて、簡便に著効群と増悪群を高精度に見分ける診断法を開発した（特許出願中）。今後は企業と連携し、社会実装化を目指す。

② IL-21によるIgE産生抑制機序（橋口）

IgEはI型アレルギーを引き起こす免疫グロブリンで、IgE産生に対してIL-21が抑制的に作用することが報告されているが、その機序は不明である。本年度はIL-21によるIgEクラススイッチ抑制機構の解明を目的として、マウス未感作B細胞からIgE産生細胞を誘導するin vitroの実験系と、生体内でIgE産生を誘導する実験系を立ち上げた。今後はIL-21による抑制効果を確認するとともに、その分子基盤の解明を目指し、アレルギー性疾患に対する新たな分子標的の探索を行う予定である。

③ 免疫記憶応答におけるC反応蛋白（CRP）の役割（矢部）

これまでのがんコホート研究から、CRP高値は予後不良因子であることが示唆されているが、T細胞応答におけるCRPの生理的役割については不明な点が多い。本研究では動物モデルを用いて生体内でT細胞記憶応答を誘導し、CRPの機能を調べるために、本年度はCRPの大量精製と実験系のセットアップを行った。

④ サリドマイド及びその誘導体による血管新生阻害作用機構（朝妻）

サリドマイドは催奇形性を有することから市場から一度撤退したものの、厳格な統制の下、近年多発性骨髄腫などの治療薬として再認可されている。サリドマイド標的因子セレブロン(Cereblon, CRBN)はCUL4-DDB1とE3ユビキチンリガーゼ複合体を構成し、この複合体CRL4CRBNの基質受容体として機能する。これまでの研究で催奇形性の原因となる基質を同定することができたが、サリドマイドの血管新生阻害作用に関する分子機構については未解明である。本研究では、ヒト血管内皮細胞由来HUVEC細胞を用いた網羅的プロテオミクス解析により、血管新生阻害作用に関与する基質の同定を目指す。

⑤ 脳における炎症および免疫細胞遊走の病態解明（大和田）

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。本研究では脳炎の動物モデルを用いて、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。今後、侵入部位の電顕観察を行う予定である。

【研究業績】**<原著>**

1. Owada R, Kakuta Y, Yoshida, K, Mitsui S, Nakamura K: Conditioned medium from BV2 microglia cells having poly-leucine specifically alters startle response in mice. Scientific reports 2022, 12:18718.
2. Yoshikawa FSY, Wakatsuki M, Yoshida K, Yabe R, Torigoe S, Yamasaki S, Barber GN, Saijo S: Dectin-1/IL-15 pathway affords protection against Extrapulmonary Aspergillus fumigatus infection by regulating natural killer cell survival. J Innate Immune. 2023, 15:1-15.

<総説>

3. 朝妻知子, 半田宏, 伊藤拓水: 多発性骨髄腫および類縁疾患の病態解析と治療の進歩 新たなcereblon modulator (CELMoD) の開発とその標的分子. 月刊血液内科(Hematology) 84号, 489-494, 2022.
4. 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. アレルギー 71巻8号, 931-933, 2022.

<著書>

5. Junichi Yamamoto, Tomoko Asatsuma-Okumura, Takumi Ito, Yuki Yamaguchi, Hiroshi Handa, "History of IMiDs and Protein Degradation as a Pharmacological Modality", Protein Homeostasis in Drug Discovery: A Chemical Biology Perspective, (book, Chapter 8), 2022, 283-315.
6. 岩井 佳子: 免疫チェックポイントとT細胞疲弊. がん免疫ペディア～腫瘍免疫学・がん免疫療法の全てをまるごと理解! 吉村清編, 羊土社: 176-178, 2022.

<招待講演>

1. 矢部力朗, 岩倉洋一郎: 関節炎発症における白血球免疫グロブリン様受容体TARM1の役割. 第37回日本整形外科学基礎学術集会 2022年10月, 宮崎.
2. 岩井佳子: 免疫チェックポイント阻害剤の開発—ノーベル賞の舞台裏—. 日本臨床免疫腫瘍再生細胞療法研究会シンポジウム2022年9月, 東京.
3. 岩井佳子: がん免疫療法: 免疫チェックポイント阻害剤の開発. 第43回日本レーザー医学会総会 2022年10月, 東京.

<学会発表>

1. Masaaki Hashiguchi, Hidefumi Kojima, Yoshiko Iwai: IL-21 and IL-5 coordinately induce surface IgA+ cells. 第51回日本免疫学会学術集会 2022年12月, 熊本.
2. 朝妻知子, 岩井佳子, 半田宏, 伊藤拓水: サリドマイド及びその誘導体の血管新生阻害作用機構の解明. 日本農芸化学 2023年度大会 2023年3月, Web開催.
3. 橋口昌章, 岩井佳子: IL-21とIL-5による細胞表面IgA誘導. 第90回日本医科大学医学会総会・学術集会 2022年9月, Web開催.
4. 安藤文彦, 柏田建, 黒田聖子, 金沢義一, 清家正博, 吉田寛, 岩井佳子: 胃癌および肺癌における可溶性PD-L1の発現解析. 第95回日本生化学会大会 2022年11月, 名古屋.
5. 宮部斉重, 高野竜太郎, 黒田聖子, 岩井佳子: 免疫チェックポイント阻害剤抗PD-1抗体および抗PD-L1抗体投与後の生体内局在. 第95回日本生化学会大会 2022年11月, 名古屋.
6. 安藤文彦, 黒田聖子, 大橋隆治, 金沢義一, 吉田寛, 岩井佳子: 胃癌患者におけるPD-1結合能を有する可溶性PD-L1 (bsPD-L1) の生理学意義. 第95回日本胃癌学会総会 2023年2月, 札幌.

<特許出願>

発明の名称: がん免疫療法治療効果の予測診断用バイオマーカー

発明者: 岩井佳子、弦間昭彦、清家正博

出願番号: 特願2022-161251

【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（清家正博教授）
- ・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（吉田寛大学院教授）
- ・がん免疫に関する共同研究：日本医科大学代謝栄養学（大石由美子大学院教授）
- ・細胞遊走に関する共同研究：聖マリアンナ医科大学免疫学・病害動物学（宮部斉重教授）
- ・免疫調節薬に関する共同研究：東京医科大学・医学総合研究所（伊藤拓水准教授）

(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、日本農芸化学会、日本免疫学会、日本整形外科学会日本レーザー医学会および日本臨床免疫腫瘍再生細胞療法研究会において研究発表および講演を行った。

(4) 社会活動

岩井は日本医療研究開発機構AMED・次世代がん医療加速化研究事業（P-PROMOTE）課題評価委員、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、日本生化学会各種受賞等選考委員、および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。

<研究費>

1. 日本学術振興会化学研究費補助金 基盤研究（C）
「パイエル板Tfhによる抗体産生制御：対立遺伝子排除の破綻とアレルギーの抑制」
橋口昌章（代表）
2. 日本学術振興会化学研究費補助金 基盤研究（C）
「T細胞疲弊に関する免疫機能診断法の構築と病態解明」
岩井佳子（代表）
3. 日本学術振興会化学研究費補助金 基盤研究（B）
「Bリンパ球を用いたレクチンを起点とする細胞表面分子ネットワークの機能解明」
岩井佳子（分担）、鏑田武志（代表）
4. 日本学術振興会化学研究費補助金 基盤研究（C）
「CNSループス病態における免疫細胞の遊走制御機構の解明」
岩井佳子（分担）、宮部斉重（代表）
5. 学内共同プロジェクト発掘特別研究経費
「腫瘍微小環境におけるT細胞—マクロファージ間のクロストーク」
岩井佳子（代表）
6. シスメックス株式会社 共同研究費（2022年度0）
「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（代表）



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 山本 林

【研究概要】

本研究部門は2022年7月より新体制となり、これまでの癌研究に加えて新たにオートファジー研究を開始している。多様なオートファジーの中でも特に液滴を標的とする選択的オートファジーに興味を持ち、その分子メカニズムの解析を進めるとともに、選択的オートファジー不全によって引き起こされる各種疾患（癌や神経変性疾患）との関連を視野に入れた分野横断的な研究を目指している。

1. 液滴を標的とする選択的オートファジーの分子メカニズム

私たちの身体の中ではタンパク質、核酸、脂質など様々な物質が絶え間なく合成されており、同時に、不要あるいは不良となった物質が分解・再利用されることで恒常性が維持されている。このような細胞内分解と品質管理を担っているのが「オートファジー」である。中でもタンパク質凝集体を狙って分解する選択的オートファジーは細胞内品質管理の中心を担い、その破綻は神経変性疾患や癌をはじめとする様々な疾患の発症に繋がる。我々はタンパク質の特殊な集合状態である「液滴」が選択的オートファジーの標的になること、この液滴除去機構が選択的オートファジーだけでなく、エンドソーム・エクソソーム経路を介した細胞外分泌にも分岐することを見出している (Ohshima *et al.* (2022) *J. Cell Biol.*)。我々はこの現象を「細胞内外に渡る新たな品質管理ネットワーク」と捉えており、分子メカニズムの解明を進めるとともに、新規分泌ターゲットの同定（バイオマーカーの同定）や神経変性疾患の診断法開発といった医学応用を視野に入れた研究を進めている。また、これまでは培養細胞でオートファジー活性を定量する方法がなかったが、我々はHaloTagを利用した新たなオートファジー定量法を開発し、従来法では評価が難しかった非選択的オートファジー活性の検出と定量に成功している (Yim *et al.* (2022) *eLife*)。本定量法は高い汎用性と実用性を備えており、非選択的オートファジーだけでなく、Mitophagy（選択的オートファジーによるミトコンドリア分解）やERphagy（選択的オートファジーによる小胞体分解）など、様々なオートファジーの活性定量に応用可能であることから、本学の血液内科学、呼吸器内科学との共同研究に用いていく予定である。

2. 肺癌における免疫チェックポイント阻害薬の治療効果予測についての検討

肺癌は、毎年約125万人が罹患し約7.5万人が死亡する国民病とも言える病であり、1980年代以降、喫煙率減少にも関わらず高齢化に伴い男女とも増加の一途を辿っている。一方で進行肺癌の平均生存期間は従来1年程度であったが、昨今の分子標的薬の開発により、ターゲットとなるドライバー遺伝子変異を有する場合には平均生存期間が延長するようになった。しかしながら分子標的薬が奏功した後にほぼ全例が薬剤に対し耐性を示すようになる事が報告されている。また、日本人に多いEGFR変異陽性肺線癌では癌治療における第4の治療法と言われている免疫チェックポイント阻害薬による奏成功率が他と比べても特に低く、その機序はよくわかっていない。したがって、癌免疫療法による効果予測バイオマーカーの同定や有効性を高める治療法の開発が求められる。これまでの先行研究から、薬剤耐性の起点に着目した創薬が重視されている一方で、耐性獲得後のEGFR変異陽性肺線癌では、共通した代謝リプログラミングによる酸化的リン酸化の亢進が起り、ATP産出を促進していることが分かってきた。我々はこの代謝リプログラミングに着目し、癌細胞が自身に有利な腫瘍微小環境を構築する分子機構の解析を行っている。酸化的リン酸化を規定する因子の探索を行い、いくつかの標的候補因子の阻害は、多岐

に渡る癌免疫療法耐性獲得肺癌の共通した治療標的になり得るのではないかと考えている。今後は、バイオマーカーとしての効果予測や治療への応用を目指すためにも、臨床検体の解析からヒトの耐性メカニズムについて詳細を明らかにしていきたいと準備を進めている。このシステムを用いた解析を行うことで免疫療法の耐性獲得機構の克服だけでなく、他の癌種にも応用可能な新たな治療戦略となるなど、様々な効果の波及が期待される。

3. 癌化に関わる新たな分子機構の解明と創薬開発への展開

Hedgehog (HH) シグナル伝達経路は個体発生や組織の維持に重要な役割を果たすシグナル伝達経路であり、HHシグナル伝達経路制御機構の破綻は細胞の癌化と深く関わることも知られている。これまでに、HHシグナル伝達経路下流で活性化されるGLI1の新しい活性化機構を明らかにし、この機構を遮断することが新たな癌治療法開発のための標的になる可能性を見出している。実際にこの機構は様々な癌細胞で機能し、癌幹細胞の維持に重要な役割を果たすことが明らかとなった。特に肺癌においてこの機構を抑制すると腫瘍形成能が顕著に阻害される。そこでこの機構を阻害できる化合物を約37万種類の化合物ライブラリーから探し出すため、アッセイ系の構築を開始した。来年度より、第一三共RDノバール株式会社にて、ハイスループットスクリーニングを実施するための予備検討に入る予定である。また、GLI1に着目した癌化の分子機構の解明と新たな癌治療薬の創出を目指した研究のほか、アルギニンメチル基転移酵素 (PRMT) に着目した癌化の分子機構の解明を目指した研究も行っている。PRMTファミリーのうち、PRMT5による癌化の分子機構の解明を進めており、本年度は、肺癌細胞を使ってPRMT5による転写制御因子STAT3の新たな活性化機構を見出し、第81回日本癌学会学術総会で成果発表を行なった。さらに膀胱癌細胞におけるPRMT5の新しい基質分子を同定する目的で、東京大学医科学研究所疾患プロテオミクスラボラトリーとの共同研究を開始している。予備実験やパイロット実験を行い、膀胱癌細胞におけるPRMT5の基質分子を同定できる目処が立っており、来年度実施の本実験に向けた準備を進めている。

【研究業績】

<原著論文>

1. Yim W.W., Yamamoto H., Mizushima N.* A pulse-chasable reporter processing assay for mammalian autophagic flux with HaloTag
eLife, 2022, 11:e78923, doi: 10.7554/eLife.78923 (IF 7.7)
2. Sakamaki J., Ode K.L., Kurikawa Y., Ueda H.R., Yamamoto H., Mizushima N.* Ubiquitination of phosphatidylethanolamine in organellar membranes
Mol. Cell, 2022, 82 (19) :3677-3692.e11. doi: 10.1016/j.molcel.2022.08.008 (IF 16.0)
3. Ohshima T., Yamamoto H., Sakamaki Y., Saito C., Mizushima N.* NCOA4 drives ferritin phase separation to facilitate macroferritinophagy and microferritinophagy
J. Cell Biol., 2022, 221 (10) :e202203102. doi: 10.1083/jcb.202203102 (IF 7.8)
4. Fu J., Pang Y., Chen H., Yamamoto H., Lin Z., Chen Y., Li Z., Mizushima N., Jia H.* Apicoplast biogenesis mediated by ATG8 requires the ATG12-ATG5-ATG16L and SNAP29 complexes in *Toxoplasma gondii*
Autophagy, 2022, 19 (4) :1258-1276. doi: 10.1080/15548627.2022.2123639 (IF 13.3)
5. Motoji Y., Fukazawa R.*, Matsui R., Yoshinori A., Uehara I., Watanabe M., Hashimoto Y., Miyaji Y., Nagi-Miura N., Tanaka N., Ishii Y. Statins show anti-atherosclerotic effects by improving endothelial cell function in a Kawasaki disease-like vasculitis mouse model
Int. J. Mol. Sci., 2022, 23 (24) :16108. doi: 10.3390/ijms232416108 (IF 5.6)

<総説>

1. Yim W.W., Yamamoto H.*, Mizushima N.* A HaloTag-based reporter processing assay to monitor autophagic flux
Autophagy, 2022, 19 (4) :1363-1364. doi: 10.1080/15548627.2022.2123638 (IF: 13.3)

<学会発表>

1. Hayashi Yamamoto 「Ferritin phase separation driven by NCOA4 promotes two types of ferritin autophagy, macro-autophagy and endosomal micro-autophagy」第60回日本生物物理学会年会、シンポジウムオーガナイザー・招待講演、2022年9月
2. Hayashi Yamamoto, Willa Wen-You Yim, Noboru Mizushima 「A novel method for measuring autophagic flux in mammalian cells: pulse-chasable HaloTag processing assay」The 10th International Symposium on Autophagy (第10回オートファジー国際会議)、一般採択発表、2022年10月
3. 山本林、大島知子、酒巻有里子、齊藤知恵子、水島昇「フェリチンは液滴を形成することでマクロオートファジーとミクロオートファジーの2つの経路でリソソームに輸送される」第95回日本生化学会大会、口頭発表・ポスター発表、2022年11月
4. 中嶋亘、石野孔祐、中道真仁、宮崎海、浅野由ミ、大橋隆治、山口博樹、山本林「EGFR変異陽性肺癌における酸化的リン酸化を利用した薬剤耐性獲得機構の解明と治療法開発」第45回日本分子生物学会年会、ポスター発表、2022年12月
5. 佐野匠、阿部芳憲、田中信之「肺癌におけるSTAT3とPRMT5の相互活性化機構の役割」第81回日本癌学会学術総会、ポスター発表、2022年10月
6. Zefeng Lai, Yutaro Hama, Sidi Zhang, Yoshitaka Kurikawa, Hayashi Yamamoto, Noboru Mizushima 「Evolutionary diversification of the autophagy initiation complex」第95回日本生化学会大会、口頭発表・ポスター発表、2022年11月

<講演等>

1. 山本林「酵母～細胞の理解に大活躍～」ERATO一般公開シンポジウム、講演、2022年7月
2. 山本林「Phase separation in two types of ferritin autophagy」学術変革領域研究(A)第2回領域会議、研究報告、2022年7月
3. 山本林「液滴を分解標的とする新たなオートファジーネットワークの解析」令和4年度日本医科大学医学会総会・学術集会、講演、2022年9月
4. 山本林「フェリチンの液滴形成と2種類の液滴オートファジーメカニズム」第14回Organelle Zone Seminar、招待講演、2022年9月
5. 山本林「液滴を標的としたオートファジー(マクロオートファジー)と多胞体経路(ミクロオートファジー)」先端医学研究所公開セミナー、講演、2022年9月
6. 山本林「液滴を標的とする新たなオートファジー分子メカニズムの解析」日本医科大学・東京理科大学 第9回合同シンポジウム、講演、2022年12月
7. 山本林「液滴を標的とするマクロオートファジーとミクロオートファジー」NCU Life Science Seminar、招待講演、2023年3月
8. 中嶋亘、石野孔祐、中道真仁、大橋隆治、山本林「分子標的薬剤耐性肺癌における薬剤耐性獲得機構の解明と代謝制御を利用した治療法開発」令和4年度日本医科大学医学会総会・学術集会、ポスター発表・優秀演題賞受賞、2022年9月

<共同研究>

- ・東京大学(水島昇教授)、京都大学(阪井康能教授)、京都先端科学大学(奥公秀准教授)との共同研究で「液滴オートファジーの分子メカニズムと分子進化の解析」を行った。

- ・東北大学（水上進教授）との共同研究で「ケミカルバイオロジーを使ったマイトファジー誘導法の開発」を行った。
- ・中国農業科学院（Honglin Jia教授）、東京大学（水島昇教授）との共同研究で「マラリア原虫における新規オートファジー因子の同定」を行った。
- ・日本医科大学血液内科学（山口博樹大学院教授）との共同研究で「急性骨髄性白血病（AML）におけるミトコンドリアの働きと薬剤耐性に関わる役割」、「抗アポトーシス因子MCL1の発現制御機構を利用したAMLの薬剤耐性緩和療法の研究」を行った。
- ・日本医科大学呼吸器内科学（清家正博大学院教授）との共同研究で「肺癌ドライバー遺伝子のスプライシングバリエーションの違いによる癌悪性化への影響の解析」を行った。
- ・日本医科大学病理学（統御機構・腫瘍学）（大橋隆治大学院教授）との共同研究で「肺癌薬剤耐性株におけるミトコンドリアタンパクの質量分析による解析」を行った。
- ・日本医科大学形成外科学（小川令大学院教授）との共同研究で「ケロイド発症機構の解明」を行った。
- ・東京大学医科学研究所疾患プロテオミクスラボラトリー（武川睦寛教授）との共同研究で「膀胱癌におけるPRMT5基質分子の同定」を行った。
- ・GlaxoSmithKlineとの共同研究で「PRMT5を標的とした膀胱癌およびケロイドに対する治療法開発」を行った。
- ・第一三共RDノバーレ、PerkinElmer Japanとの共同研究で「ハイスループットスクリーニングのためのアッセイ系構築」を行った。

ラボメンバー集合写真



スタッフルーム



培養室



実験室

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）」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) の体外診断医薬品（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、2022年度は次世代がん医療加速化研究事業「抗体基盤網羅的スクリーニングによる消化器がん早期診断バイオマーカーの開発（研究代表 本田一文）」に新規採択され、Proximity Extension Assay (PEA) 法を用いて膵がん・大腸がんを診断する血液バイオマーカーの探索研究を開始した。

1) 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確立

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apolipoproteinA2二量体の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apo-A2-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実施し、事前に定めた主要評価項目を達成したため、膵がん診断を補助する血液腫瘍マーカーとして厚生労働省に体外診断薬の薬事申請をした。

日本医科大学小杉病院消化器内科二神教授と共同研究で、既存PFD試験に代わる膵外分泌機能を推定する血液バイオマーカーの臨床開発に着手した。

2) 抗体基盤網羅的スクリーニングによる消化器がん早期診断バイオマーカーの開発

消化器がん診断に資するバイオマーカーの探索と社会実装に向けた概念実装を目的として、抗体と次世代シーケンサーを組み合わせるタンパク質発現を網羅的に探索するPEA法を用いて、被験者背景を合致させた膵がん、大腸がん、類縁疾患、健常者血漿中に含まれるサイトカインなどの循環タンパク質3000抗原の発現プロファイルを取得し、大腸がんまたは膵がんを健常者から効率よく判別する複数の血液バイオマーカー候補を国際特許出願した。また一部のバイオマーカー候補に関しては、探索研究コホートとは別の検証研究用コホートを用いて、その臨床的有用性を検証した。

3) 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 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を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。

4) 他研究機関と共同研究による創薬標的と早期診断バイオマーカーの探索研究 (東京大学大学院薬学系研究科、大阪大学、医薬基盤・健康・栄養研究所、国立がん研究センター、東京大学医科学研究所など)

東京大学大学院薬学系研究科が開発した1分子酵素活性計測法 (single enzyme activity-based protein profiling: SEAP) を用いて、大腸がんを診断する血液バイオマーカーの探索研究を行った。血漿中のneurolysinの活性を検出し、大腸がんの血漿中ではneurolysin活性が、健常者に比較して有意に上昇していることを明らかにした。1分子neurolysin活性が大腸がん診断のための血液バイオマーカーの候補の可能性を見出した (引用文献 1)。本研究は東京大学大学院薬学系研究科との共同研究である。胃がんの分子標的薬として最近承認されたapatinibは、抗血管新生および抗腫瘍特性を有する高選択的血管内皮増殖因子受容体2 (vascular endothelial growth factor receptor; VEGFR2) 阻害剤であることが知られている。しかしながら、apatinibの多国籍プラセボ対照第III相試験では、ORR (95%信頼区間;CI) は6.9% (3.8-9.9%) であり、患者選択性が問題となっている。11種類以上の胃がん細胞におけるpharmacophosph-proteomeプロファイルと既存データベースデータやタンパク質立体構造データを利用して、apatinibが標的とする真の薬理学的作用点を抽出した。Apatinibに最も感受性が高かったKATOIIIにはVEGFR2の発現を認めず、apatinibによって影響を受ける分子としてSNW1を同定した。少なくともapatinib投与によるKATOIIIの細胞死に関してはVEGFR2とは無関係であり、他の受容体型チロシンキナーゼの発現パターンが関与する可能性を明らかにした (引用文献 2)。本研究は大阪大学数理・データ科学教育研究センター、医薬基盤・健康・栄養研究所、国立がん研究センター病院、東京大学医科学研究所病院との共同研究である。

5) 卒後教育に関する研究：口腔がんにおけるRIOK2の機能解析と予後予測マーカーとしての有用性

40症例の口腔がん組織マイクロアレイを対象に、口腔がんの予後予測に有用なマーカーの同定を試みた。方法として、以前当研究室で開発した、腫瘍内で発現するタンパク質量を定量しながら全生

期間や化学療法奏効性との相関を自動判定するインフォマティクス手技 (Automated Quantitative Virtual Immunofluorescence Pathology : AQVIP) を用いた。その結果、腫瘍組織内における R1OK2タンパク質の発現が口腔がんの予後予測に有用であること、さらにその機能として口腔がん細胞のリボソーム機能・タンパク質合成能力、および細胞増殖能に関わることを明らかとした。本成果は東京歯科大学大学院生の学位論文として、国際学術誌である Current Oncology にて発表した (研究業績 4)

【今後の課題】

われわれは「オリジナルな研究を通じて真に医療に還元する」、「臨床現場の課題を抽出して、新しい基礎研究課題を探索して解決する」をモットーに研究を行っている。今まではがんにかかわる探索研究が多かったが、今後は悪性腫瘍だけでなく、良性疾患に対する創薬標的やバイオマーカー探索にも挑戦したいと考えている。また、バイオマーカーの社会実装を目指して構築した P-EBED の利点を最大限に活用し、アカデミアや企業にある有望なバイオマーカーシーズの迅速な臨床開発に貢献できるよう、さらなる体制整備に早急に着手する必要があると考えている。日本医科大学から出願した特許を民間企業にライセンスし、産学連携による社会実装研究に着手したいと考える。当教室では、米国国立がん研究所 (National Cancer Institute NCI) などとも緊密に連携しながら研究を進めてきたが (研究業績 7, 8)、がん早期診断バイオマーカー探索や臨床開発の国際拠点となれるように、今後も研究を継続したいと考える。

【さいごに】

本年度はAMED次世代がん医療加速化研究事業「抗体基盤網羅的スクリーニングによる消化器がん早期診断バイオマーカーの開発 (研究代表 本田一文)」に新規採択され、AMED委託研究がスタートした。さらに、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 本田一文)」で支援を受け、東レ (株) と apoA2-i の臨床性能試験を実施、PMDA と事前に定めた主要評価項目を達成したため、膵がん診断を補助する血液腫瘍マーカーとして厚生労働省に体外診断医薬品の薬事申請をした。本品は、アカデミアで探索・同定され、厚生労働科学研究費、AMED次世代がん医療創生研究事業、AMED革新的がん医療実用化研究事業と公的研究費ならびに東レ (株) との共同研究で薬事申請まで実施した産官学研究のモデルケースとして評価が高い。実際、本研究の発明はアカデミア (特許出願人 国立がん研究センター 発明者 本田一文他) であり、それを民間企業である東レに実施許諾し、最終製品として臨床性能試験を実施したアカデミア創薬案件である。薬事申請まで実施できたことは、きわめて感慨深い。今後は薬事申請にとどまらず、厚生労働省からの体外診断薬として薬事承認、健康保険償還、学会での適正使用指針の確立など、まだまだ超えるべきハードルは高いが、ひとつひとつクリアし、一日も早く実臨床で利用されることを願ってやまない。昨年より当教室に赴任した吉田准教授、内藤助教ともに公的研究費を獲得し、独立した研究を実施できていることは非常に喜ばしい。今後のさらなる進展を期待したい。学会活動としては、本田大学院教授が2022日本プロテオーム学会賞受賞、内藤助教が日本分子腫瘍マーカー研究会学術奨励賞受賞など、アクティビティーが高い1年であった。

【研究業績】

<英文論文>

1. Nagano N, Ichihashi Y, Komatsu T, Matsuzaki H, Hata K, Watanabe T, Misawa Y, Suzuki M, Sakamoto S, Kagami Y, Kashiro A, Takeuchi K, Kanemitsu Y, Ochiai H, Watanabe R, Honda K, Urano Y. Development of fluorogenic substrates for colorectal tumor-related neuropeptidases for activity-based diagnosis. *Chem Sci*. 2023 Apr 11;14 (17) :4495-4499.doi: 10.1039/d2sc07029d. eCollection 2023 May 3. (IF 8.4)
2. Nojima Y, Aoki M, Suyong Re, Hirano H, Abe Y, Narumi R, Muraoka S, Shoji H, Honda K, Tomonaga T, Mizuguchi K, Boku N, Adachi J. Integration of pharmacoproteomic and computational approaches

reveals the cellular signal transduction pathways affected by apatinib in gastric cancer cell lines **Comput Struct Biotechnol J.** 2023 Mar 15;21:2172-2187. doi: 10.1016/j.csbj.2023.03.006. eCollection 2023. (IF 6.0)

3. Naito Y and **Honda K.** Liquid Biopsy for Oral Cancer Diagnosis: Recent Advances and Challenges. **J. Pers. Med.** 2023, 13 (2) , 303; <https://doi.org/10.3390/jpm130203032022> (IF 3.4)
4. Matsuzaki Y, **Naito Y**, **Miura N**, Mori T, Watabe Y, Yoshimoto S, Shibahara T, Takano M, **Honda K.** RIOK2 Contributes to Cell Growth and Protein Synthesis in Human Oral Squamous Cell Carcinoma. **Curr Oncol.** 2022 Dec 26;30 (1) :381-391. doi: 10.3390/currenocol30010031. (IF 2.6)
5. **Naito Y**, Yoshioka Y, Ochiya T. Intercellular crosstalk between cancer cells and cancer-associated fibroblasts via extracellular vesicles **Cancer Cell Int.** 2022 Nov 24;22 (1) :367. doi: 10.1186/s12935-022-02784-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36424598/>. (IF 5.8)
6. Tozuka T, Noro R, Seike M, **Honda K.** Benefits from Adjuvant Chemotherapy in Patients with Resected Non-Small Cell Lung Cancer: Possibility of Stratification by Gene Amplification of ACTN4 According to Evaluation of Metastatic Ability. **Cancers** 2022, 14 (18) , 4363; <https://doi.org/10.3390/cancers14184363>. (IF 5.2)
7. **Honda K.** Introduction to the special issue Collaboration between US and Japan for the Early Detection of Cancer **Cancer Biomark.** 2022 doi: 10.3233/CBM-229003. PMID: 35367959. (IF 3.1)
8. **Honda K.** Risk stratification of pancreatic cancer by a blood test for apolipoprotein A2-isoforms. **Cancer Biomark** **Cancer Biomark** 2022;33 (4) :503-512. doi: 10.3233/CBM-210198. (IF 3.1)

<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）
2022日本プロテオーム学会賞受賞 2022年8月10日
- 2) 内藤寛（日本医科大学先端医学研究所生体機能制御学部門助教）
第42回日本分子腫瘍マーカー研究会学術奨励賞 受賞 2022年9月28日

<社会連携>

(1) 共同研究

神戸大学、大阪大学、東京大学、熊本大学、慶應義塾大学、国立がん研究センター、医薬基盤・健康・栄養研究所、米国国立がん研究所、ドイツがん研究センター、東レ（株）、島津製作所（株）、北海道大学、鹿児島大学、鹿児島市立病院と共同研究を行い、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

ApoA2-iの臨床性能試験を実施し、PMDAと定める主要評価項目を達成したため、膵がん診断補助する血液腫瘍マーカーとして、厚生労働省に体外診断薬の薬事申請をした。本件に関して、日本医科大学、AMED、国立がん研究センターの連名でプレスリリースをした。

<国際特許出願>

出願人：学校法人日本医科大学

国際出願日：2023年2月17日

発明人：本田一文、加城歩、内藤寛

発明の名称：膵がんの診断補助、膵がん検出用のバイオマーカー、大腸がんの診断補助方法、又は、大腸がん検出用のバイオマーカー

集合写真

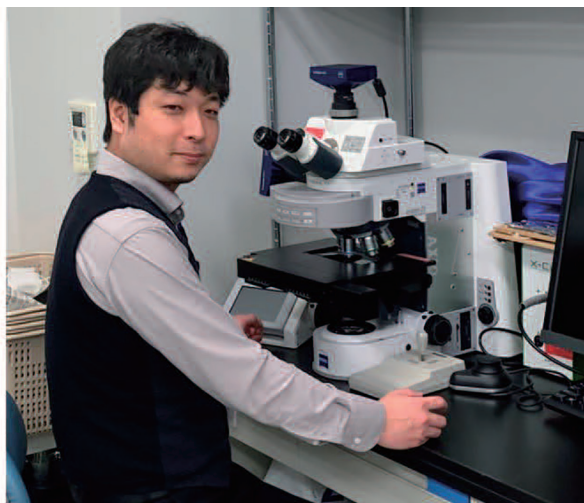


早期診断バイオマーカー検証プラットフォームによる迅速検査と社会実装橋渡し
研究を支えるバイオリソース



生体機能制御学部門

研究風景



先端医学研究所運営会議

1. 構成委員

福原茂朋（病態解析学部門責任者・分子生物学部門責任者代行・ゲノム医学部門責任者代行・所長）
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）
山本林（遺伝子制御学部門責任者）

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4年6月30日まで）
細谷宏美（主任）
斎藤美枝（主任、令和4年7月1日から）
多湖まなみ（派遣）

3. 開催状況

令和4年4月27日（水）午前9時から午前10時32分
令和4年5月25日（水）午前9時から午前10時00分
令和4年6月22日（水）午前9時から午前10時08分
令和4年7月27日（水）午前9時から午前10時05分
令和4年9月27日（火）午前9時から午前9時43分
令和4年10月26日（水）午前9時から午前10時03分
令和4年11月24日（木）午前9時から午前10時30分
令和4年12月28日（水）午前9時から午前9時54分
令和5年1月25日（水）午前9時から午前9時44分
令和5年2月22日（水）午前9時から午前9時32分
令和5年3月22日（水）午前10時から午前10時23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4名（分子細胞構造学分野3名、細胞生物学分野1名）
- ② 大学院生 副分野17名（細胞生物学分野2名、遺伝子制御学分野2名、分子細胞構造学分野10名、生体機能制御学分野3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（細胞生物学分野1名）

2）先端医学研究所セミナー開催について

下記日程で日本医科大学先端医学研究所公開セミナーを実施した。

日時：令和4年9月16日（金）16：00～17：30

場所：日本医科大学 橘桜会館2階 橘桜ホール

講演者：山本 林 大学院教授（遺伝子制御学部門）

演題：液滴を標的としたオートファジー（マクロオートファジー）と

多胞体経路（ミクロオートファジー）

3）令和3年度日本医科大学先端医学研究所「紀要」（第7巻）の発行について

令和3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）として作成し発行した。

4) 研究成果の公表について

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

(2) 審議事項

- 1) 令和4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5年度先端医学研究所事業計画を作成した。
- 3) 基礎医学大学院棟への移転後はじめての先端医学研究所セミナーの開催を検討し、報告事項(1)―(2)のとおり、公開セミナーを開催した。
- 4) 令和4年度の日本医科大学先端医学研究所「紀要」に係る取り扱い部門は、病態解析学部門となることが了承された。尚、令和4年度の紀要に関しても、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4年4月1日付 加城歩 テクニカルサポート・スタッフ (生体機能制御学部門)
- ② 令和4年4月1日付 上村立記 ポスト・ドクター (病態解析学部門)
- ③ 令和4年4月1日付 羽田優花 ポスト・ドクター (病態解析学部門)
- ④ 令和4年4月1日付 鈴木仁美 ポスト・ドクター (病態解析学部門)
- ⑤ 令和4年6月1日付 高野晴子 助教 (病態解析学部門)
- ⑥ 令和4年6月1日付 鈴木奈美 プロジェクト補助員 (生体機能制御学部門)
- ⑦ 令和4年7月1日付 山本林 大学院教授 (遺伝子制御学部門)
- ⑧ 令和4年7月1日付 矢部力朗 助教 (細胞生物学部門)
- ⑨ 令和4年9月1日付 朝妻知子 助教 (細胞生物学部門)
- ⑩ 令和4年10月1日付 大和田竜司 ポスト・ドクター (細胞生物学部門)

2) 昇任

- ① 令和4年10月1日付 高野晴子 講師 (病態解析学部門)
- ② 令和4年10月1日付 矢部力朗 講師 (細胞生物学部門)

3) 退職

- ① 令和5年1月31日付 上原郁野 助教 (ゲノム医学部門)
- ② 令和5年3月31日付 上村立記 ポスト・ドクター (病態解析学部門) (日本学術振興会特別研究員PDに採用のため)

4) 異動

- ① 令和4年7月1日付 岩井透 (マネジメントサポート・スタッフ) 先端医学研究所事務室からアドミッションセンターへ配置換
- ② 令和4年7月1日付 斎藤美枝 (主任) アドミッションセンターから先端医学研究所事務室へ配置換
- ③ 令和4年10月1日付 上原郁野 (助教) 遺伝子制御学部門からゲノム医学部門へ配置換

(4) 自己評価

武蔵小杉キャンパスから千駄木地区への先端医学研究所の全部門の移転が終了して2年が過ぎ、基礎医学大学院棟における研究活動を軌道に乗せることができた。2022年6月には、遺伝子制御学部門の部門長として、山本林大学院教授が就任し、研究所の新たな体制をスタートさせることができた。各研究部門における研究活動も活発に行われ、着実に研究プロジェクトを進展させることができた。それにより、本研究所から多くの研究成果を学術論文や特許出願、プレスリリースなどを通して、社会に発信することができた。また、本研究所の千駄木地区への移転に伴って、臨床医学

分野、基礎医学分野との交流が進み、学内共同研究を強化させることができた。さらに、本研究所に所属する研究者が、文科省科学研究費補助金や日本医療研究開発機構・科学技術振興機構の事業、研究財団の研究助成金に積極的に応募し、多くの競争的資金を獲得することができた。以上のことから、2022年度は、先端医学研究所における研究活動に関して、一定の成果を上げることができたと評価している。

教育に関しては、医学部3年生の研究配属において、各研究部門が学生を受け入れ、研究指導を行い、研究の面白さや醍醐味を伝えることができた。また、各研究部門が副分野として大学院生に研究指導を行い、医学研究者の育成に貢献することができた。

令和4年度（2022年度）競争的研究資金獲得状況

【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 基盤研究 (C)
「うつ病モデルマウスの脳由来エクソソームを用いた血液バイオマーカーの探索」
研究代表者 松野 仁美
- (4) 科学研究費補助金 基盤研究 (C)
「内腔圧が血管新生を制御する機構とその生理的意義の解明」
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 研究活動スタート支援
「個体の成長に伴う血管の形成メカニズムの解明」
研究代表者 羽田 優花
- (7) 上原記念生命科学財団2022年度研究助成金 (基礎医学)
「血管新生における内腔圧の機能とその破綻による疾患」
研究代表者 福原 茂朋
- (8) 第一三共生命科学振興財団平成2022年度 (第40回) 研究助成
「血管新生における内腔圧の新たな機能とその破綻がもたらす疾患の病態解明および治療法開発」
研究代表者 福原 茂朋
- (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チャネルの役割の解明」
研究代表者 安藤 康史
- (10) 令和4年度愛媛大学プロテオサイエンスセンター共同研究
「血管新生を制御するCUL3型E3ユビキチンリガーゼ複合体の役割解明」
研究代表者 福原 茂朋

【細胞生物学部門】

- (1) 日本学術振興会化学研究費補助金 基盤研究 (C)
「パイエル板Tfhによる抗体産生制御：対立遺伝子排除の破綻とアレルギーの抑制」
研究代表者 橋口 昌章
- (2) 日本学術振興会化学研究費補助金 基盤研究 (C)
「T細胞疲弊に関する免疫機能診断法の構築と病態解明」
研究代表者 岩井 佳子
- (3) 日本学術振興会化学研究費補助金 基盤研究 (B)
「Bリンパ球を用いたレクチンを起点とする細胞表面分子ネットワークの機能解明」
研究代表者 鏑田 武志 分担研究者 岩井 佳子
- (4) 日本学術振興会化学研究費補助金 基盤研究 (C)
「CNSループス病態における免疫細胞の遊走制御機構の解明」
研究代表者 宮部 斉重 分担研究者 岩井 佳子
- (5) 学内共同プロジェクト発掘特別研究経費
「腫瘍微小環境におけるT細胞—マクロファージ間のクロストーク」
研究代表者 岩井 佳子
- (6) シスメックス株式会社 共同研究費 (2022年度)
「結合型可溶性PD-L1 (bsPD-L1) 自動化測定系の構築検討」
研究代表者 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 学術変革領域研究 (A) 計画班
「クロススケール細胞内分子構造動態解析が解明する選択的オートファジー始動メカニズム」
研究代表者 山本 林
- (2) 日本学術振興会科学研究費補助金 学術変革領域研究 (A) 総括班
「総括班：クロススケール新生物学」
研究分担者 山本 林
- (3) 国立研究開発法人科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 (ERATO)
「水島細胞内分解ダイナミクスプロジェクト」
研究分担者・グループリーダー 山本 林
- (4) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (C)
「分子標的薬耐性肺がんにおける薬剤耐性獲得機構の解明と代謝制御を利用した治療法開発」
研究代表者 中嶋 亘
- (5) 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) 標的検証・後期ステージ
「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
- (6) 東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
「アルギニンメチル基転移酵素 PRMT5 による膵臓癌発症を制御する分子機構の解明」
研究代表者 阿部 芳憲
- (7) 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
- (8) 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制御機構の解明と新治療薬開発への挑戦」
研究分担者 阿部 芳憲

(9) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (C)

「抗寄生虫薬Ivermectinによるがん幹細胞を標的とした腫瘍抑制機構の解析」

研究代表者 上原 郁野

【生体機能御学部門】

(1) AMED次世代がん医療加速化研究事業

「抗体基盤網羅的スクリーニングによる消化器がん早期診断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次世代がん医療加速化研究事業

「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 研究分担者 本田 一文

(4) AMED革新的先端研究開発支援事業

「Proteoform レベルの酵素機能網羅的解析に基づく疾患診断技術の開発」

研究代表者 小松 徹 研究分担者 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)

「In situ多層オミクスとリアルワールドデータ活用による口腔がん分子標的探索」

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 (B)

「口腔癌遠隔転移に関与する循環腫瘍細胞および循環腫瘍DNAの多施設共同研究」

研究代表者 柳本 惣市 研究分担者 本田 一文

(7) 日本学術振興会科学研究費助成事業 挑戦的研究 (萌芽)

「口腔がんリキッドバイオプシーサンプルからの1細胞・1分子酵素活性分析法の開発」

研究代表者 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)

「リン酸化プロテオゲノミクス解析を用いたBRAF変異陽性大腸癌治療抵抗性の解明」

研究代表者 庄司 広和 研究分担者：本田 一文

(9) 高松宮妃癌研究助成金 (本田一文)

(10) 共同研究費 東レ株式会社

(11) 共同研究費 株式会社島津製作所

(12) 日本学術振興会科学研究費助成事業 若手研究

「癌微小環境内の細胞プロファイルを反映する新規バイオマーカーの探索」

研究代表者 内藤 寛

(13) AMED革新的先端研究開発支援事業

ソロタイプ「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」研究開発領域
「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5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 | 高野 晴子 |
| 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 |
| 技術スタッフ | 松下由起子 |
| ポスト・ドクター | 上村 立記 |
| ポスト・ドクター | 羽田 優花 |
| ポスト・ドクター | 鈴木 仁美 |
| 博士研究員 | 友利 裕二 |
| 大学院生 | 二島 俊一 |
| 大学院生 | 網谷 亮輔 |
| 大学院生 | LongNguyen |

II. 細胞生物学部門

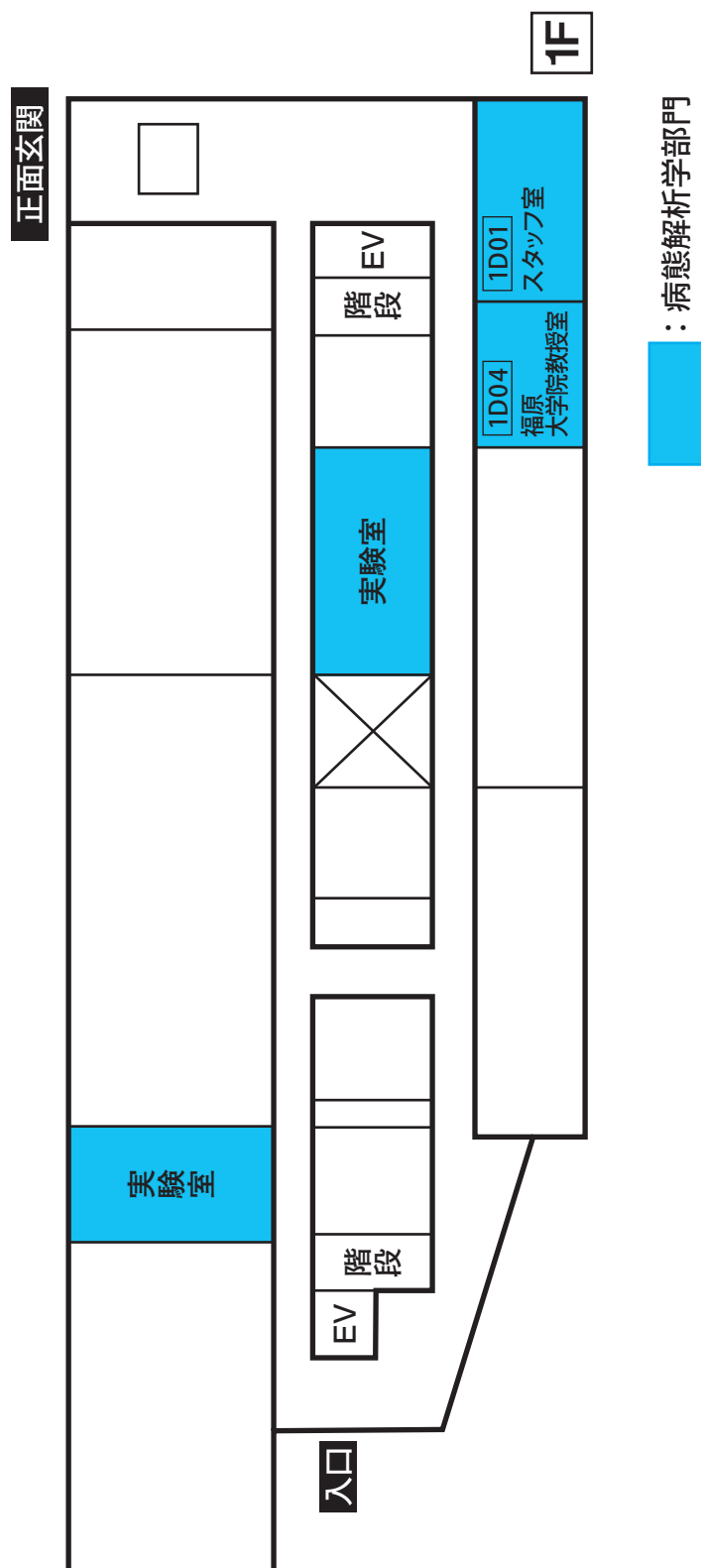
| | |
|-----------------|-------|
| 部門責任者・大学院教授 | 岩井 佳子 |
| 准教授 | 橋口 昌章 |
| 助教 | 矢部 力朗 |
| 助教 | 朝妻 知子 |
| マネジメントサポート・スタッフ | 西槇貴代美 |
| アシスタントサポート・スタッフ | 黒田 聖子 |
| ポスト・ドクター | 大和田竜司 |
| 非常勤講師 | 宮部 斉重 |
| 非常勤技術員 | 安達 彰子 |
| 大学院生 | 安藤 文彦 |
| 大学院生 | 高野竜太郎 |

III. 遺伝子制御学部門

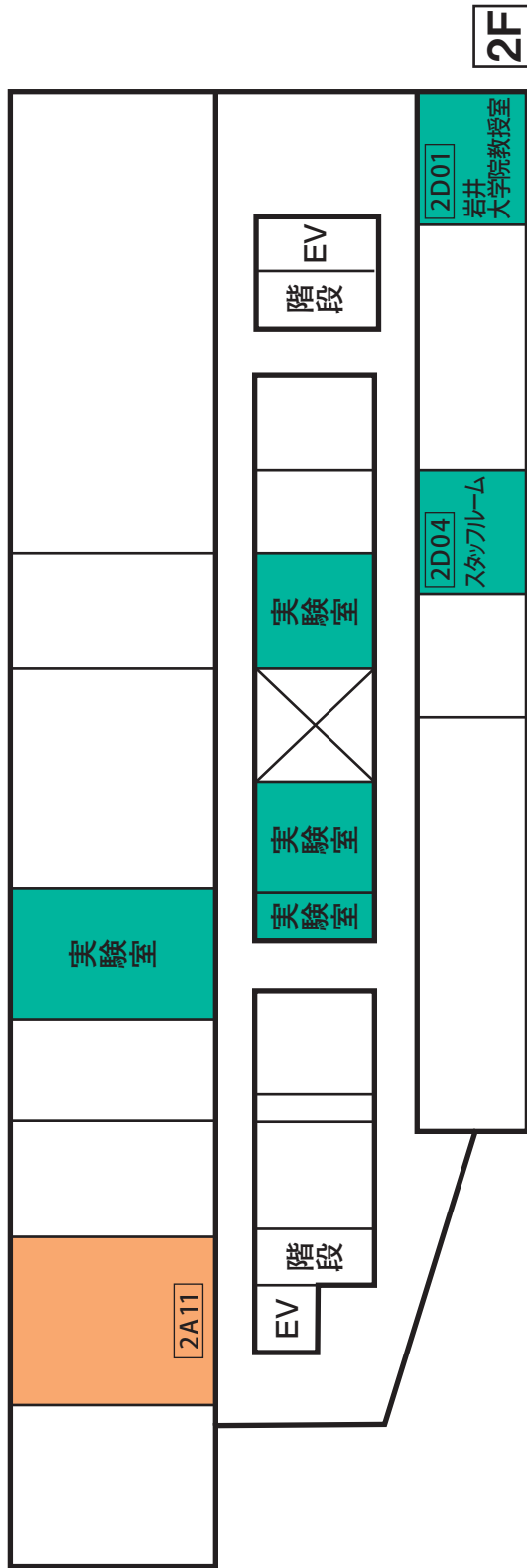
| | |
|-------------|-------|
| 部門責任者・大学院教授 | 山本 林 |
| 講師 | 中嶋 亘 |
| 助教 | 阿部 芳憲 |
| テクニカル・スタッフ | 浅野 由ミ |
| テクニカル・スタッフ | 梶田 満子 |
| 技術スタッフ | 山崎 諒宏 |
| 技術スタッフ | 白川 麻耶 |
| 研究従事者 | 土佐眞美子 |
| 研究従事者 | 阪口 正洋 |
| 国内留学生 | 来 澤峰 |
| 国内留学生 | 向 朝陽 |

| | |
|-----------------|-------|
| 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 |
| テクニカルサポート・スタッフ | 加城 歩 |
| アシスタントサポート・スタッフ | 武内 恵子 |
| プロジェクト補助員 | 鈴木 奈美 |
| 知的財産プロデューサー | 佐藤 浩 |
| 国内留学生 | 豊田 智章 |
| 非常勤講師 | 長島 健悟 |
| 非常勤講師 | 小西 宏 |
| 非常勤講師 | 庄司 広和 |
| 非常勤講師 | 竹下 文隆 |
| V. 分子生物学部門 | |
| 部門責任者代行 | 福原 茂朋 |
| VI. ゲノム医学部門 | |
| 部門責任者代行 | 福原 茂朋 |
| VII. 事務室 | |
| 事務室長 | 金子 勲 |
| 主任 | 細谷 宏美 |
| 主任 | 斎藤 美枝 |
| 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



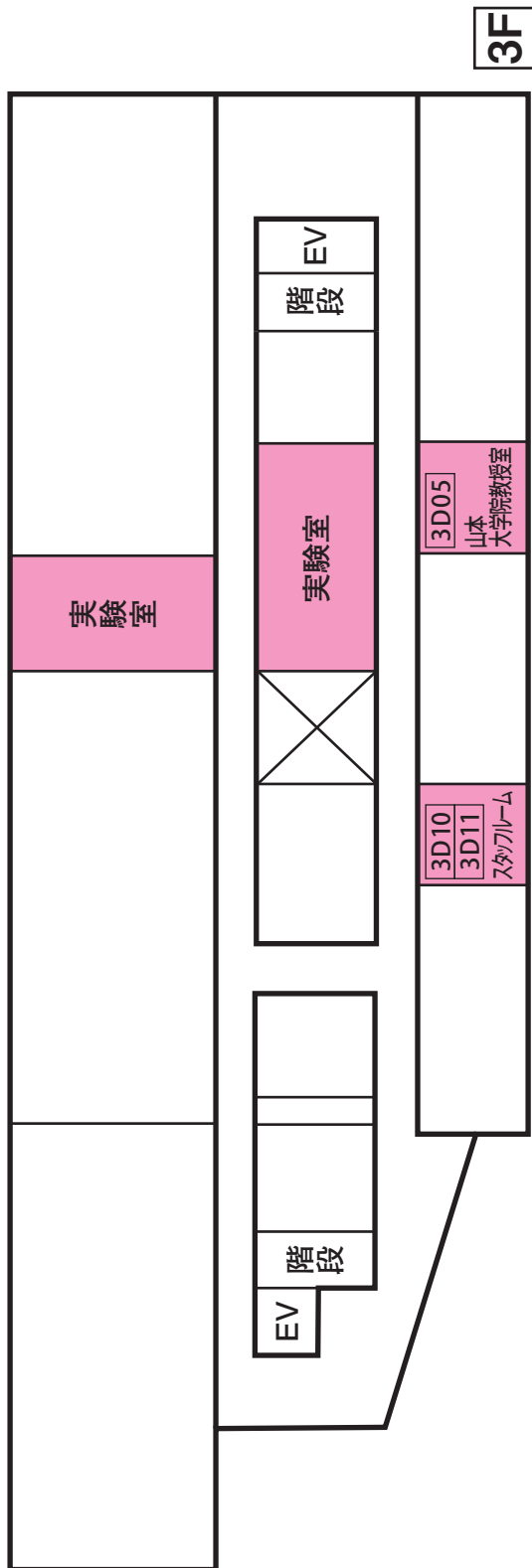
正面玄関



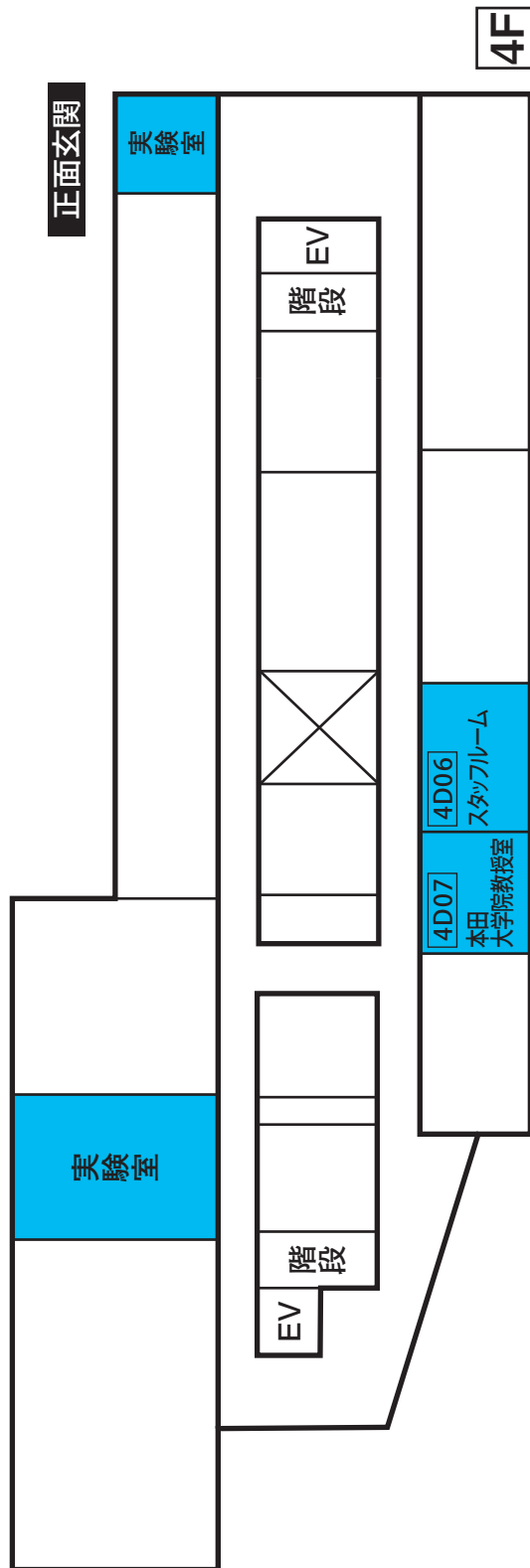
■ : 細胞生物学部門

■ : タンパク質間相互作用学部門
(社会連携講座)

正面玄関



 : 遺伝子制御学部門



■ : 生体機能制御学部門

先端医学研究所紀要 第8巻

令和6年3月25日印刷

令和6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 株式会社博愛社

