

日本医科大学 先端医学研究所紀要

第9巻 令和5年度



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

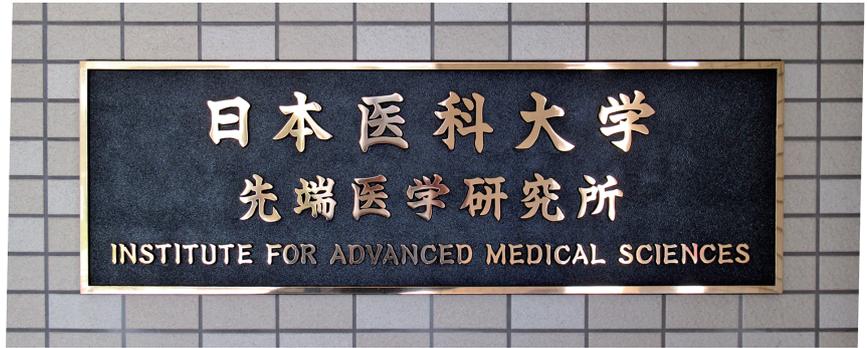
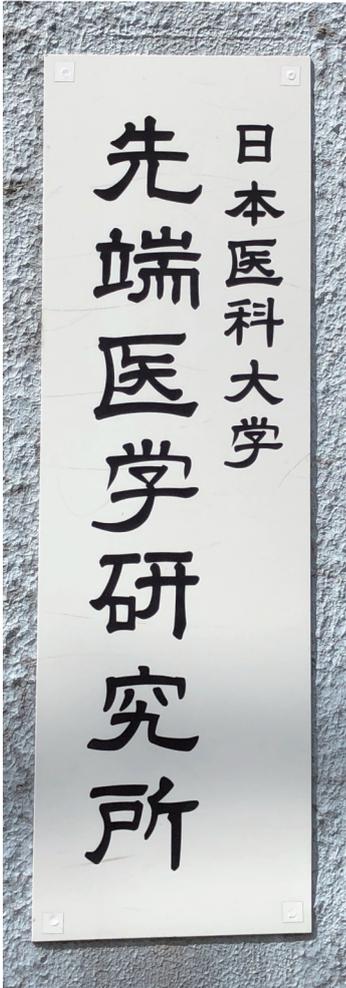
Vol. 9 (2023)

日本医科大学
先端医学研究所紀要

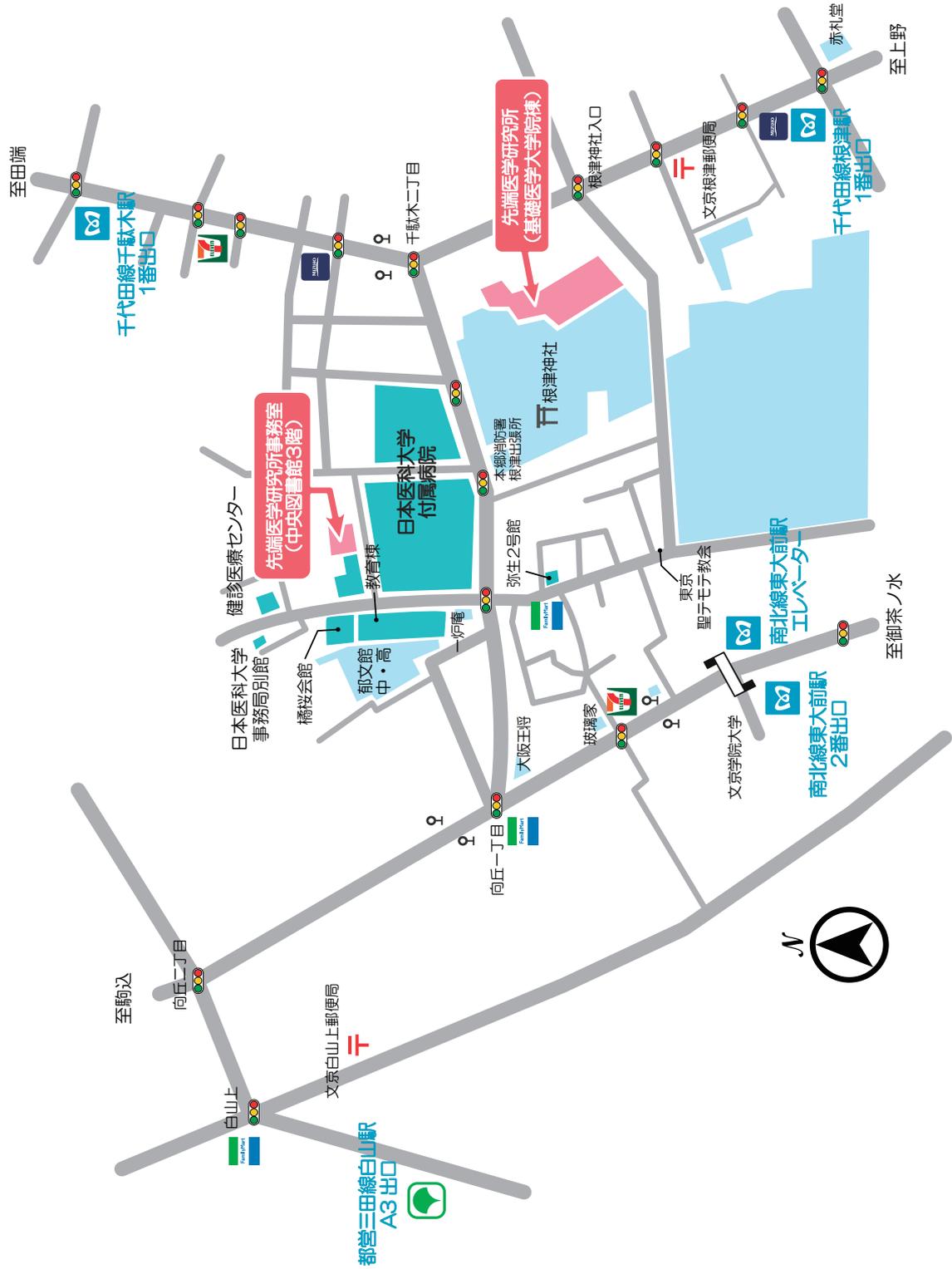
第9巻 令和5年度

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

Vol. 9 (2023)



先端医学研究所アクセスマップ



目 次

紀要第9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		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		21
2. 研究業績		22
IV 生体機能制御学部門		
1. 研究概要		29
2. 研究業績		31
V 先端医学研究所運営会議		34
VI 令和5年度（2023年度）競争的資金獲得状況		37
VII 先端医学研究所・教職員・研究者等氏名		41
VIII 先端医学研究所基礎医学大学院棟フロアマップ		43

紀要第9巻の発刊によせて

所長 福原 茂朋

先端医学研究所紀要第9巻をお送り申し上げます。本紀要は、令和5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身としており、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。令和5年度は、病態解析学部門、細胞生物学部門、遺伝子制御学部門、生体機能制御学部門を中心に、医学研究を精力的に推進することができました。本研究所は、基礎医学から臨床医学まで幅広い分野を担う研究者が集い、それぞれの分野で特色ある研究を展開していることが大きな特徴です。さらに、当研究所は2000年に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、現在では地の利を活かして臨床医学および基礎医学分野の先生方との密接な交流を図りながら、医学研究のさらなる発展に貢献しております。その結果、本年度は多くの研究成果を挙げることができ、獲得した競争的資金も近年で数倍に増加するなど、大きな進展を遂げました。これもひとえに、大学および法人の関係者の皆様、基礎医学や臨床医学の各研究室、ならびに共同実験施設の皆様からの多大なご支援とご協力の賜物であり、改めて深く感謝申し上げます。

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、国際的に活躍できる若手医学研究者を育成することです。今後も、臨床系研究室や基礎医学系研究室との連携をさらに強化し、共同研究の深化を図ることで、本学全体の医学研究を一層推進してまいります。引き続き、皆様のご理解とご支援を賜りますよう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、その機能破綻は様々な疾患の発症・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、血管が形成・維持される機構、さらには、疾患や加齢により血管機能が破綻するメカニズムについて研究を推進し、血管が関わる疾患の予防法・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、2023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. 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過程の血管新生や発生期の臓器血管の形成に関与することを発見し、その機序の一端を明らかにした。血管新生におけるペリサイトの新たな役割を解明し、その研究成果を論文にまとめ投稿した。

2. 血管恒常性維持におけるペリサイトの機能に関する研究

血管壁を被覆するペリサイトの維持機構について研究を行ない、成体にはペリサイトへの分化能力を有する細胞群が存在し、ペリサイトのターンオーバーに寄与している可能性を示唆した。

3. 血管透過性の制御機構に関する研究

Rap1 低分子量 G タンパク質を基軸としたシグナル伝達系が肺胞毛細血管のバリア機能維持に必須であることを発見し、その分子メカニズムを解明した。本研究成果を論文にまとめFASEB Jにて報告した。また、Rap1 の上流シグナルとして、血流に起因するシェアストレスを同定した。

4. 肺胞形成における血管の新たな機能に関する研究

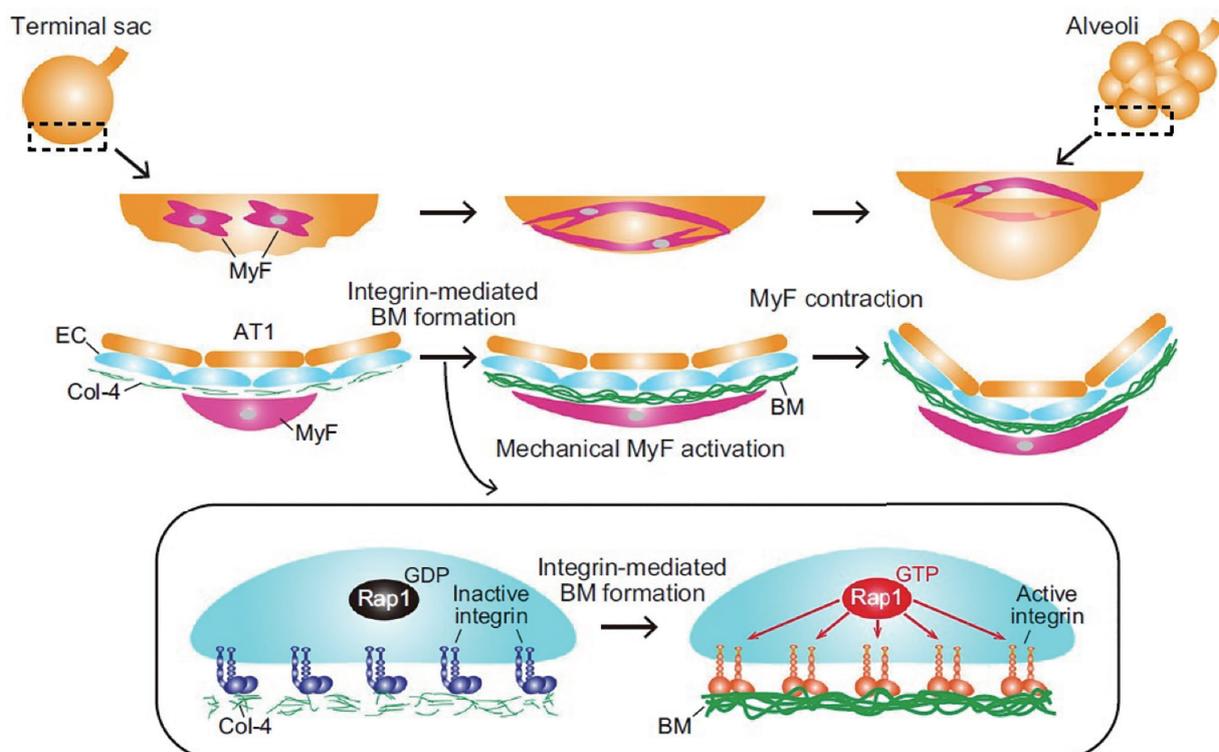
内皮細胞特異的 Rap1 欠損マウスの解析から、肺胞形成時に血管内皮細胞は Rap1 依存性にインテグリンを活性化し、基底膜を形成すること、さらに、筋繊維芽細胞はこの基底膜を足場として収縮し、肺胞を形成することを発見した。これにより、肺胞形成における血管の新たな役割が明らかとなった。本研究成果を論文にまとめ Nature Communications 誌に報告し、また、本学および科学技術振興機構 JST においてプレスリリースを行なった。

5. 血管老化に関する研究

これまでの研究を基盤として、「加齢による血管の臓器多様性喪失が個体老化を誘導する」との仮説を立て、血管老化に関する新たな研究プロジェクトを開始した。なお、本研究プロジェクトは、日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業 AMED-CREST「老化 研究開発領域」にて採択された。

Endothelial cells regulate alveolar morphogenesis by constructing basement membranes acting as a scaffold for myofibroblasts

Haruko Watanabe-Takano ¹✉, Katsuhiro Kato ², Eri Oguri-Nakamura¹, Tomohiro Ishii ¹, Koji Kobayashi³, Takahisa Murata³, Koichiro Tsujikawa⁴, Takaki Miyata ⁴, Yoshiaki Kubota ⁵, Yasuyuki Hanada^{2,6}, Koichi Nishiyama⁶, Tetsuro Watabe⁷, Reinhard Fässler ⁸, Hiroataka Ishii ⁹, Naoki Mochizuki ¹⁰ & Shigetomo Fukuhara ¹✉



6. 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、分子遺伝医学、代謝・栄養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、早稲田大学、東京大学、熊本大学、神戸薬科大学、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. Otomo K., Omura T., Nozawa Y., Edwards S., Sato Y., Saito Y., Yagishita S., Uchida H., Watakabe Y., Naitou K., Yanai R., Sahara N., Takagi S., Iwata Y., Hayakawa Y., Otsuka K., Watanabe-Takano H., Haneda Y., Fukuhara S., Nii T., Takeshita N., Saba R., Yashiro K., Kaku M., Yamada T., Koike H., Oishi Y., Sekine K., Koga J., Kimura K., Karibe F., Kin E., Manabe I., Nemoto T., Tainaka K., Hamada A., Brismar H., A. Susaki E.A. descSPIM: an affordable and easy-to-build light-sheet microscope optimized for tissue clearing techniques.
Nat. Commun. 2024 Jun 12;15 (1) :4941. doi: 10.1038/s41467-024-49131-1.
2. Watanabe-Takano H., Kato K., Oguri-Nakamura E., Ishii T., Kobayashi K., Murata T., Tsujikawa K., Miyata T., Kubota Y., Hanada Y., Nishiyama K., Watabe T., Fässler R., Ishii H., Mochizuki N., Fukuhara S. Endothelial cells regulate alveolar morphogenesis by constructing basement membranes acting as a scaffold for myofibroblasts.
Nat. Commun. 2024 Mar 4;15 (1) :1622. doi: 10.1038/s41467-024-45910-y.
3. Yamamoto K., Watanabe-Takano H., Oguri-Nakamura E., Matsuno H., Horikami D., Ishii T., Ohashi R., Kubota Y., Nishiyama K., Murata T., Mochizuki N., Fukuhara S. Rap1 small GTPase is essential for maintaining pulmonary endothelial barrier function in mice.
FASEB J. 2023 Dec;37 (12) :e23310. doi: 10.1096/fj.202300830RR
4. Mizukami K., Higashiyama H., Arima Y., Ando K., Okada N., Kose K., Yamada S., Takeuchi J.K., Koshihara-Takeuchi K., Fukuhara S., Miyagawa-Tomita S., Kurihara H. Coronary artery established through amniote evolution.
eLife 2023; 12:e83005. <https://doi.org/10.7554/eLife.83005>

<総説>

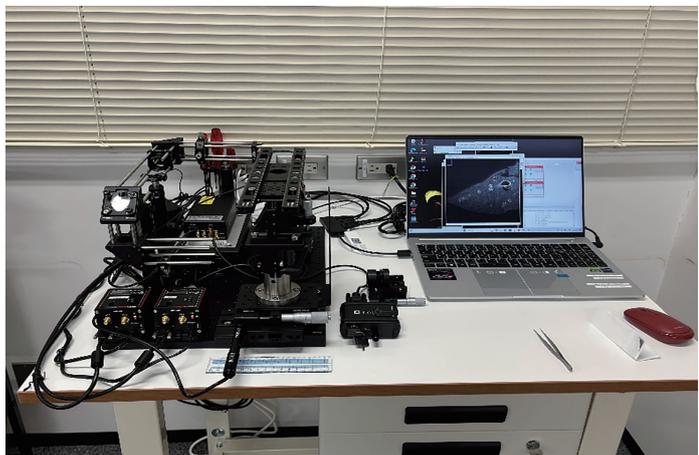
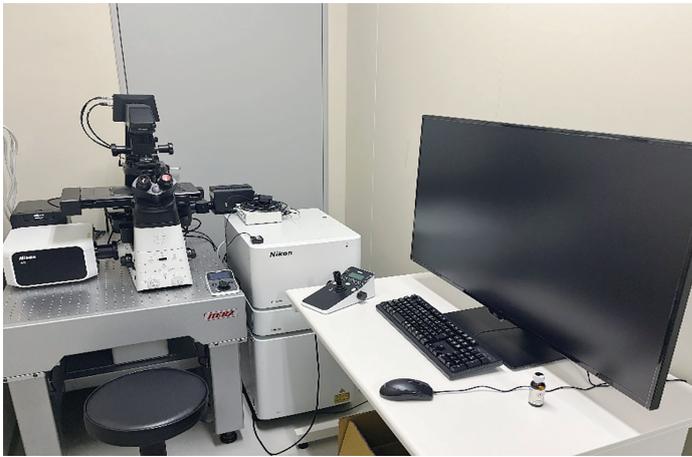
1. Yuge S., Ishii T., Noishiki C., Fukuhara S. Novel regulatory mechanisms underlying angiogenesis during wound healing revealed by fluorescence-based live-imaging in zebrafish.
J. Biochem. 2023 Jun 30;174 (1) :5-12. doi: 10.1096/fj.202300830RR.

<学会発表等>

1. 福原茂朋、演題名「血管による肺サイズ制御メカニズム」第23回日本再生医療学会総会 シンポジウム39 組織・器官のサイズ制御、朱鷺メッセ 新潟コンベンションセンター、2024年3月23日
2. Yuge, S., Nishiyama, K., Ishii, T., Fukuhara, S. “Mechanical regulation of wound angiogenesis in response to intraluminal pressure” International Symposium on Mechanobiology for Human Health: 8 years progress in The AMED-CREST/PRIME project on mechanobiology, Presentation #P2-2, Tokyo, Japan, Mar 22-23, 2023.
3. 福原茂朋、演題名「血管新生におけるペリサイトの役割とその制御機構」第46回日本分子生物学会年会 シンポジウム2AS-04 「血管周囲細胞の推測航法的視点による存在意義の理解」、神戸ポートピアホテル、2023年12月7日
4. 石井智裕、弓削進弥、安藤康史、福原茂朋、演題名「血管新生におけるペリサイトの役割と制御機構の探索」2023CVMW 第31回血管生物医学会、2023年12月、神戸
5. 高野 晴子、加藤 勝洋、久保田 義顕、花田 保之、西山 功一、望月 直樹、福原茂朋、演題名「肺胞の形態形成における血管内皮細胞の新たな役割」 第46回 日本分子生物学会年会、2023年12月 神戸
6. 福原茂朋、演題名「造血系・血管系の発生と恒常性応答」第96回日本生化学会 シンポジウム3S04e「幹細胞の発生、恒常性応答、老化を造血幹細胞から考察する」、福岡国際会議場、2023年11月2日
7. 高野 晴子、加藤 勝洋、久保田 義顕、花田 保之、西山 功一、望月 直樹、福原茂朋、演題名「肺胞の形態形成における血管内皮細胞の新たな役割」第96回 日本生化学会大会、2023年11月、福岡

8. 福原茂朋、演題名「組織修復における血管新生の制御メカニズム」2023 年度 生理研心血管研究会－炎症・免疫系と心血管系の相互作用から切り拓く循環生理機能の解析－、自然科学研究機構、2023年10月13日
9. 福原茂朋、演題名「血管透過性の亢進とAng-2阻害によるその改善」第77回日本臨床眼科学会総会ランチョンセミナー6「nAMD治療における血管新生メカニズムと実臨床データ」、東京国際フォーラム、2023年10月6日
10. 福原茂朋、演題名「血管透過性の制御機構と疾患・加齢によるその破綻メカニズム」第3回日本医科大学・早稲田大学合同シンポジウム、橘桜会館、2023年9月30日
11. Watanabe-Takano H, Mochizuki N, Fukuhara S. “Alveolar morphogenesis regulated by endothelial cells,.” ICoLA International Congress, Poster Presentation, Seoul, Korea, Sept, 2023.
12. Ishii T, Yuge S, Koji Ando, Fukuhara S. “Roles of pericytes in regulation of wound angiogenesis clarified by live imaging of adult zebrafish” ICoLA International Congress, Seoul, Korea, Sept, 2023.
13. 福原茂朋、演題名「血管透過性の制御機構と疾患・加齢によるその破綻」日本血管生物医学会 第3回血管研究会、日本医科大学大学院棟、2023年7月29日
14. 福原茂朋、演題名「血管透過性を制御するシグナル伝達系とその破綻がもたらす疾患の病態」第55回日本動脈硬化学会総会・学術集会、合同シンポジウム、ライトキューブ宇都宮、2023年7月9日
15. 福原茂朋、演題名「血管破綻と血管安定化の仕組み」第5回日本近視学会 ランチョンセミナー2「血管安定化を狙ったnAMDの新たなアプローチ!」、九州大学医学部 百年講堂、2023年5月13日
16. 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」第8回血管生物医学会若手研究会、2023年5月、静岡





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。

【2023年度の活動状況】

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

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。本発明に関して、本年度は国内出願を行い、現在、論文投稿中である。

②IL-21によるIgE産生抑制機序

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。本年度はIL-21による抑制効果の分子機序を明らかにし、現在、投稿準備中である。

③免疫記憶応答におけるC反応蛋白（CRP）の役割

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。現在、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の機能を解析中である。

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

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、血管新生阻害においてサリドマイド標的因子CRBNにより分解されるネオ基質を同定し、下流の経路を明らかにした。現在、論文投稿中である。

⑤脳における炎症および免疫細胞遊走の病態解明

免疫細胞の遊走は炎症病態の根底にあり、その機序を解明することで新規治療法の開発につながると期待される。一方で、中枢神経における免疫細胞の遊走と神経障害メカニズムについては未だ不明な点が多い。本研究では、免疫応答の異常により神経行動学的異常が起こるメカニズムの解明を目的として研究を推進する。本年度はビデオトラッキングシステムを用いた行動実験をセットアップし、免疫異常を起こす複数の遺伝子欠損マウスの解析を行った。今後は定量的に評価する手法を確立し、分子基盤の解明を目指す。

【研究業績】

<原著・プレプリント>

- 1 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.
2. Ando F, Kashiwada T, Kuroda S, Fujii T, Takano R, Miyabe Y, Sakatani T, Asatsuma-Okumura T, Hashiguchi M, Kanazawa Y, Ohashi R, Yoshida H, Seike M, Gemma A, Iwai Y: Clinical significance of PD-1-binding soluble PD-L1 and MMPs in the microenvironment of gastric cancer and non-small cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 blockade.

medRxiv 2024.01.06.23300672; doi: <https://doi.org/10.1101/2024.01.06.23300672>

3. Kashiwada T, Takano R, Ando F, Kuroda S, Miyabe Y, Asatsuma-Okumura T, Hashiguchi M, Kanazawa Y, Yoshida H, Seike M, Gemma A, Iwai Y: Lysosomal degradation of PD-L1 is associated with immune-related adverse events during anti-PD-L1 immunotherapy in NSCLC patients.

medRxiv 2024.01.21.24301536; doi: <https://doi.org/10.1101/2024.01.21.24301536>

<総説>

4. 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. 光アライアンス 34巻10号, 55-58, 2023.

<著書>

5. 岩井佳子：免疫チェックポイント阻害剤. 先進医療NAVIGATORがん免疫療法最前線 先進医療フォーラム編, 日本医学出版：37-39, 2023.
6. 岩井佳子：第24章 免疫学. 分子細胞生物学 第9版 H. Lodish他著, 監訳：堅田利明、須藤和夫、山本啓一, 東京化学同人, 2023.

<招待講演>

1. 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—. 経団連バイオエコノミー委員会企画部会2023年9月, 東京.
2. 岩井佳子：免疫チェックポイント阻害剤 オプジーボの開発—ノーベル賞の舞台裏とその後の展開—. 令和5年度日本医科大学同窓会新年会特別講演 2024年1月, 東京.

<学会発表>

1. Masaaki Hashiguchi, Yoshiko Iwai: Interleukin 21 commits IgG1+ cells not to undergo class switch to IgE but to differentiate into plasmablasts. 第52回日本免疫学会学術集会 2022年12月, 千葉.
2. 大和田竜司, 岩井佳子：ポリグルタミン病疾患モデルにおけるRAN翻訳産物のミクログリアを介した神経系への影響. 第91回日本医科大学医学会総会・学術集会 2023年9月, 東京.
3. 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. 第96回日本生化学会大会 2023年11月, 福岡
4. 岩井佳子：PD-1 抗体ニボルマブ開発の舞台裏とリキッドバイオマーカーによる患者層別化. 2024年がん関連三学会 Rising Star ネットワーキング 2024年1月, 川崎.
5. 岩井佳子：可溶性免疫チェックポイント分子による免疫機能評価法の開発. MARC x 湘南アイパーク シーズ発表会 2023年9月, 藤沢.

<受賞>

岩井佳子：2024 年がん関連三学会 Rising Star ネットワーキング優秀賞

<特許出願>

発明の名称：T細胞関連疾患の病態、予後及び治療効果の予測技術

発明者：岩井佳子、弦間昭彦、清家正博、安藤文彦

出願番号：特願2023-206241

【社会連携】

(1) 共同研究

- ・肺癌に関する共同研究：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）
- ・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、日本免疫学会、およびがん関連三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課題評価委員、経済産業省・産業構造審議会臨時委員および商務流通情報分科会バイオ小委員会委員、日本学術振興会科学研究費委員会専門委員、日本医学会医学用語代委員（日本肺癌学会用語委員会副委員長）、日本生化学会評議員および各種受賞等選考委員として社会活動を行った。

(5) その他

岩井はNIKKEIラジオ「ドクターサロン」に出演し、免疫チェックポイント阻害剤について解説を行った。また経団連バイオエコノミー委員会企画部会にて招待講演を行った。



細胞生物学部門

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月より山本大学院教授主宰の新体制となり、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焦点を絞り、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(神経変性疾患や癌)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の解析

私たちの身体の中ではタンパク質、核酸、脂質などの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適切に分解されて再利用されることで細胞の恒常性が維持されている。オートファジーは細胞内の大規模分解システムであり、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会合状態である「液滴」が選択的オートファジーの標的になること(そのため液滴オートファジーと呼ばれる)、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、昨年度までに国際学術誌に報告している。我々はこの現象を「新たな品質管理ネットワーク」と捉えており、その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(バイオマーカー)の同定や神経変性疾患の診断法の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。特に、オートファジーの新たな亢進メカニズムとして、TAX1BP1が作る液滴がSCAMP3依存的にオートファジー始動複合体をリクルートすることを明らかにし、現在、プレプリント(bioRxiv)を公開するとともに、eLife(IF 7.7)にて論文改訂中である。また、本学血液内科学の山口博樹大学院教授との共同研究、本学呼吸器内科学の清家正博大学院教授との共同研究を進めているほか、提携する早稲田大学の原太一教授との共同研究を開始している。ほか、他学との共同研究成果がHum. Mol. Genet. (IF 3.5)、Cell Death Dis. (IF 9.0)、Cell Struct. Funct. (IF 1.5)に掲載されている。

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12.5万人が罹患し約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おり、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変異陽性肺癌では、共通した代謝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。これまでに、酸化的リン酸化を規定する因子の探索を行い、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因子の同定に至っている。現在は、それらの因子の一つがバイオマーカーとしての効果予測や治療標的となる可能性を見出しており、実際に臨床検体の解析から相関関係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る。一方で、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。今年度上半期に、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のアッセイ系の構築を完了した。今年度下半期より第一三共RDノバーレ株式会社にて、ハイスループットスクリーニング (HTS) を実施するための予備検討を行なっている (来年度第一四半期までを予定)。またGLI1に着目した癌化の分子機構の解明と新しい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についての原著論文を*Commun. Biol.* (IF 5.9) に投稿し、査読者の指示に従って改訂を行い、来年度初めに掲載される見込みである。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行い、膀胱癌細胞におけるPRMT5の新規基質分子を同定した。現在、性質の異なる様々な膀胱癌細胞でPRMT5の基質分子同定を進めるとともに、今後はその機能解析に移行する。ほか、ケロイドにおけるHHシグナル伝達経路の役割を解明した、本学形成外科の土佐眞美子特任教授、小川令大学院教授との共同研究の成果を*Commun. Biol.* (IF 5.9) に発表した。

【研究業績】

<原著論文・プレプリント>

1. Shimizu T., Tamura N., Nishimura T., Saito C., Yamamoto H., Mizushima N.* Comprehensive analysis of autophagic functions of WIPI family proteins and their implications for the pathogenesis of β -propeller associated neurodegeneration
Hum. Mol. Genet. (2023) doi: 10.1093/hmg/ddad096 (IF 3.5)
2. Torii T., Sugimoto W., Itoh K., Kinoshita N., Gessho M., Goto T., Uehara I., Nakajima W., Budirahardja Y., Miyoshi D., Nishikata T., Tanaka N., Hirata H.*, Kawauchi K.* Loss of p53 function promotes DNA damage-induced formation of nuclear actin filaments
Cell Death Dis. (2023) doi: 10.1038/s41419-023-06310-0 (IF 9.0)
3. Matsui T.*, Sakamaki Y., Hiragi S., Fukuda M.* VAMP5 and distinct sets of cognate Q-SNAREs mediate exosome release
Cell Struct. Funct. (2023) doi: 10.1247/csf.23067 (IF 1.5)
4. Tosa M., Abe Y., Egawa S., Hatakeyama T., Iwaguro C., Mitsugi R., Moriyama A., Sano T., Ogawa R., Tanaka N.* The HEDGEHOG-GLI1 pathway is important for fibroproliferative properties in keloids and as a candidate therapeutic target
Commun. Biol. (2023) doi: 10.1038/s42003-023-05561-z (IF 5.9)
5. Hama Y., Kurikawa Y., Matsui T., Mizushima N.*, Yamamoto H.* TAX1BP1 recruits ATG9 vesicles through SCAMP3 binding

<総説・著書・書籍>

1. Yamamoto H.*, Matsui T. Molecular mechanisms of macroautophagy, microautophagy, and chaperone-mediated autophagy
J. Nippon Med. Sch. (2024) doi: 10.1272/jnms.JNMS.2024_91-102
2. Yamamoto H., Zhang S., Mizushima N.* Autophagy genes in biology and disease
Nat. Rev. Genet. (2023) doi: 10.1038/s41576-022-00562-w
3. 山本林 ニューサイエンス社「細胞」簡便で汎用性の高いオートファジー定量法
4. 井澤俊明、稲葉謙次、齊藤知恵子、山本林、関根清薫、倉永英里奈、野村高志、田中元雅
日本顕微鏡学会誌「顕微鏡」新たな顕微技術が明らかにする細胞内分子動態
5. 山本林、水島昇 日本生化学会誌「生化学」鉄貯蔵タンパク質フェリチンの液滴形成とオートファジー

<学会発表>

1. Hayashi Yamamoto 「第46回日本分子生物学会年会」招待講演（2023年11月）
2. Hayashi Yamamoto 「YU-COE (C) Intracellular Iron Symposium」招待講演（2023年11月）
3. 中嶋亘、石野孔祐、宮崎海、大橋隆治、山本林「第82回日本癌学会学術総会」ポスター発表（2023年9月）
4. 中嶋亘、石野孔祐、中道真仁、松本優、浅野由ミ、大橋隆治、山本林「第46回日本分子生物学会年会」ポスター発表（2023年9月）
5. 松井貴英「第75回細胞生物学会大会」招待講演（2023年6月）
6. 松井貴英、酒巻有里子、平城柊、福田光則「第96回日本生化学会大会」ポスター発表（2023年10月）
7. 阿部芳憲、佐野匠、田中信之「第82回日本癌学会学術総会」口頭発表（2023年9月）
8. 阿部芳憲、佐野匠、田中信之「第46回日本分子生物学会年会」ポスター発表（2023年12月）

<講演等>

1. 山本林「ERATO最終シンポジウム」講演（2023年7月）
2. 山本林「学術変革領域研究（A）第3回領域会議」口頭発表（2023年9月）
3. 山本林「第15回オートファジー研究会」口頭発表（2023年11月）
4. 山本林「ERATO評価会」講演（2023年12月）
5. 阿部芳憲、田中信之「令和5年度日本医科大学医学会総会・学術集会」ポスター発表（2023年9月）
6. Zefeng Lai, Yutaro Hama, Masahide Oku, Sidi Zhang, Yasuyoshi Sakai, Hayashi Yamamoto, Noboru Mizushima「第15回オートファジー研究会」ポスター発表（2023年11月）

<共同研究>

- ・東京大学（水島昇教授）との共同研究で「液滴オートファジーの分子メカニズムの解析」を行った。
- ・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「オートファジー関連因子の分子進化の解析」を行った。
- ・早稲田大学（原太一教授）との共同研究で「天然由来低分子化合物での新規オートファジー亢進メカニズムの解析」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。
- ・金沢大学（福岡剛士教授）との共同研究で「オートファジー関連液滴の高速AFM観察」を行った。
- ・京都大学（境祐二特定准教授）との共同研究で「液滴形成の分子動力学シミュレーション」を行った。
- ・慶應義塾大学（増田豪特任講師）との共同研究で「オートファジー関連液滴のプロテオーム解析」を行った。

- ・東京大学（武川睦寛教授）との共同研究で「膵癌におけるPRMT5基質分子の同定」を行った。
- ・東京医科歯科大学・現東京科学大学（澁谷浩司教授）との共同研究で「癌幹細胞発生の分子機構の解明」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の解析」、「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析」を行った。

ラボメンバー集合写真



培養室



スタッフルーム



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）の体外診断医薬品臨床開発のための臨床性能試験を実施した。事前に定めた基準を達成したため、厚生労働省に申請を行い2023年6月に「膵がん診断を補助する体外診断用医薬品」として承認された。同診断医薬品は、2024年2月厚生労働省中央社会保険医療協議会で公的健康保険の適応を受けた。

2022年度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継続した。

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apolipoprotein 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（引用文献1）。さらにapoA2-iとCA19-9とを組み合わせることで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。同検査キットを体外診断用医薬品として薬事承認するために、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。2023年6月に「膵がん診断を補助する体外診断用医薬品」として承認された。同診断医薬品は2024年2月に厚生労働省中央社会保険医療協議会で公的健康保険の適用を受けた。

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。AMED次世代がん医療加速

化研究事業に採択され、同バイオマーカーの臨床的有用性について概念実証するための臨床研究を実施した。

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 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、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 (引用文献5)、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。

4) 他研究機関との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、膵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 (引用文献3, 4, 7)。膵がん血漿中には、高活性を有するDipeptidyl Peptidase-4 (DPP4) (高活性DPP4) と活性が少ないDPP4 (低活性DPP4) が混在して循環していることを明らかにし、膵がんを診断するためにはDPP4濃度だけでなく、その活性型の存在比を明らかにすることが重要であることを初めて示した (引用文献3)。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。

5) 卒後教育に関する研究

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1名 (東京歯科大学口腔病態外科学講座1名) の卒後教育を引き続き行った。東京歯科大学の大学院生はマウス膵管上皮に*KRAS*および*P53*, *PI6*, *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、*Cancer Science* 誌に学位論文を執筆した。日本医科大学呼吸器内科分野の大学院生1名を受け入れ、プロテオーム解析やゲノム編集技術を利用した非小細胞肺癌分子標的薬の耐性獲得のメカニズムの解明について研究指導を行い、*JTO Clin Res Rep.* 2024に論文発表した (引用文献2)。日本医科大学先端医学研究所テクニカルサポート・スタッフを日本医科大学大学院生体機能制御学分野の研究生として受け入れ、膵がんの血漿腫瘍マーカーの臨床開発研究を指導し、*J Gastroenterology.* 2024に論文発表した (引用文献1)。日本医科大学付属病院消化器内科研究生1名を当研究分野で受け入れ、膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous

neoplasm：IPMN)の悪性化層別化血液バイオマーカーの開発研究について研究指導した。

国立がん研究センター中央病院頭頸部・食道内科科長の加藤健博士に「リキッドバイオプシーがん診断の成果と展望、消化器がん・頭頸部がんの臨床試験の最近の成果」について、大学院特別講義でご発表いただいた。ドイツがん研究センター(dkfz.)Genomic Epidemiology GroupのDr. Federico Canzianに、「Germline genetics of pancreatic cancer risk」について、日本医科大学先端医学研究所セミナーでご発表いただいた。

【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に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1)、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)」が継続され、AMED委託研究を行った。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し、厚生労働省中央社会保険医療協議会で公的健康保険の適用を受けた。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く、AMEDの文科省と厚労省の研究事業に橋渡しされた成功例としてAMED理事長記者説明会で報告された(2024年3月5日)。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。薬事承認・健康保険償還までこぎつけられたことは、きわめて感慨深い。今後は薬事承認・健康保険償還にとどまらず、膵がん検診での有効性評価のためのエビデンスづくりなど、公的検診への導入のためにはまだまだ超えるべきハードルは高い。ひとつひとつクリアすることで、一日でも早くがん予防・難治がん検診現場で利用され、難治がんで亡くなる方が一人でも減少することを願ってやまない。学会活動としては、本田大学院教授が日本薬学会医薬化学部会賞受賞(2023年11月)、加城歩エキスパートサポートスタッフがAmerican Pancreatic Association 2023 Annual Meeting Poster of Distinction受賞(2023年11月)、長谷川雄太付属病院消化器内科助教がAssociation 2023 Annual Meeting Young Investigator Award 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. Kashiro A, Kobayashi M, Oh T, Miyamoto M, Atsumi J, Nagashima K, Takeuchi K, Nara S, Hijioka S, Morizane C, Kikuchi S, Kato S, Kato K, Ochiai H, Obata D, Shizume Y, Konishi H, Nomura Y, Matsuyama K, Xie C, Wong C, Huang Y, Jung G, Srivastava S, Kutsumi H, Honda K. Clinical

development of a blood biomarker using apolipoprotein-A2 isoforms for early detection of pancreatic cancer. *J Gastroenterology*. <https://doi.org/10.1007/s00535-023-02072-w> Open access Published: 23 January 2024. (IF: 6.9)

2. Tozuka T, Noro R, Yoshida K, Takahashi S, Hirao M, Matsuda K, Kato Y, Nakamichi S, Takeuchi S, Matsumoto M, Miyanaga A, Kunugi S, Honda K, Adachi J, Seike M. Phosphoproteomic Analysis Identified Mutual Phosphorylation of FAK and Src as a Mechanism of Osimertinib Resistance in EGFR-Mutant Lung Cancer. *JTO Clin Res Rep*. 2024 Mar 21;5 (4) :100668. doi: 10.1016/j.jtocrr.2024.100668. (IF: 3.0)
3. Sakamoto S, Hiraide H, Minoda M, Iwakura N, Suzuki M, Ando J, Takahashi C, Takahashi I, Murai K, Kagami Y, Mizuno T, Koike T, Nara S, Morizane M, Hijioka S, Kashiro A, Honda K, Watanabe R, Urano Y, and Komatsu T. Identification of activity-based biomarkers for early-stage pancreatic tumors in blood using single-molecule enzyme activity screening. *Cell Rep. Methods*. 2024 Jan 22;4 (1) :100688. (IF: 4.3)
4. Ukegawa T, Komatsu T, Minoda M, Matsumoto T, Iwasaka T, Mizuno T, Tachibana R, Sakamoto S, Hanaoka K, Kusuhara H, Honda K, Watanabe R, Urano Y. Thioester-Based Coupled Fluorogenic Assays in Microdevice for the Detection of Single-Molecule Enzyme Activities of Esterases with Specified Substrate Recognition. *Adv Science*. 2023 Dec 22:e2306559. doi: 10.1002/advs.202306559. (IF: 17.5)
5. Futagami S, Agawa S, Nakamura K, Watanabe Y, Habiro M, Kawawa R, Yamawaki H, Tsushima R, Kirita K, Akimoto T, Ueki N, Tomohide T, Itokawa N, Suzuki N, Naito Y, Takeuchi K, Kashiro A, Ohta R, Mizutani S, Taniai N, Yoshida H, Iwakiri K, Honda K. Apolipoprotein A2 isoforms associated with exocrine pancreatic insufficiency in early chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023 Nov;38 (11) :1949-1957. (IF:3.7)
6. Kawamura K, Miyai K, Sato K, Matsukuma S, Honda K, Ito K, Tsuda H. Copy number gain of ACTN4 is associated with poor prognosis in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *Cancer Sci*. 2023 Aug;114 (8) :3411-3422.. doi: 10.1111/cas.15841. Online ahead of print. PMID: 37226638 (IF:4.7)
7. 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. (IF: 7.6)

<補助金・外部資金の獲得>

- (1) AMED次世代がん医療加速化研究事業
研究開発課題名「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) 29,500 (千円)
- (2) AMED革新的がん医療実用化研究事業
研究開発課題名「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) 19,470 (千円)
- (3) AMED革新的先端研究開発支援事業

- 研究開発課題名「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 小松徹、研究分担 本田一文) 5,200 (千円)
- (4) 日本学術振興会科学研究費助成事業 基盤研究 (B)
研究開発課題名「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 本田一文) 5,850 (千円)
- (5) 日本学術振興会科学研究費助成事業 基盤研究 (B)
研究開発課題名「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 柳本惣市、研究分担 本田一文) 65 (千円)
- (6) 日本学術振興会科学研究費助成事業 挑戦的研究 (萌芽)
研究開発課題名「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 本田一文) 3,250 (千円)
- (7) 日本学術振興会科学研究費助成事業 基盤研究 (C)
研究開発課題名「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 庄司広和 研究分担：本田一文) 390 (千円)
- (8) 日本学術振興会科学研究費助成事業 若手研究
研究開発課題名「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 内藤寛) 1,430 (千円)
- (9) 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
研究開発課題名「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 吉田圭介) 13,390 (千円)

<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)
日本薬学会医薬化学部会賞受賞 2023年11月15日
- 2) 加城歩 (日本医科大学大学院医学研究科生体機能制御学分野研究生)
American Pancreatic Association 2023 Annual Meeting Poster of Distinction受賞
2023年11月15-18日
- 3) 長谷川雄太 (日本医科大学付属病院消化器・肝臓内科助教) American Pancreatic Association 2023 Annual Meeting Young Investigator Award 受賞 2023年11月15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)、鳥津製作所 (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、厚生労働省から体外診断薬の承認を受けた。また、2024年2月に厚生労働省中央社会保険医療協議会で健康保険の適応を受けた。本件に関して、AMED本部 (東京都千代田区)でAMED理事長、国立がん研究センター名誉理事長と本田教授で記者会見を行った(2024年3月5日)。

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）
細谷宏美（主任）
斎藤美枝（主任）
多湖まなみ（派遣）

3. 開催状況

令和5年4月26日（水）午前9時から午前10時06分
令和5年5月24日（水）午前9時から午前9時34分
令和5年6月28日（水）午前9時から午前9時17分
令和5年7月26日（水）午前9時から午前9時32分
令和5年9月27日（水）午前9時から午前9時58分
令和5年10月25日（水）午前9時から午前9時58分
令和5年11月22日（水）午前9時から午前9時38分
令和5年12月27日（水）午前9時から午前9時38分
令和6年1月30日（火）午後2時から午後2時25分
令和6年2月29日（木）午前9時から午前9時50分
令和6年3月27日（水）午前9時から午前9時25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 ポスドク5名（分子細胞構造学分野4名、細胞生物学分野1名）
- ② 大学院生 副分野11名（分子細胞構造学分野7名、遺伝子制御学分野1名、細胞生物学分野2名、生体機能制御学分野1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3名（分子細胞構造学分野1名、遺伝子制御学部門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5年10月12日（金）16：00～17：00

場所：日本医科大学 大学院棟 B2F 第3演習室

講演者：Dr. Federico Canzian（German Cancer Research Center DKFZ・Research Group Genomic Epidemiology）

演題：Germline generation of pancreatic cancer risk

担当者：生体機能制御学部門 本田一文 大学院教授

日時：令和6年3月13日（火）16：00～17：00

場所：日本医科大学 大学院棟 B2F 第3演習室

講演者：Prof. Ferdinand le Nobel (Zoological Institute, Department of Cell and Developmental Biology, Karlsruhe Institute of Technology, Germany Group Genomic Epidemiology)

演題：Organo-typic control of angiogenesis in the nervous system

担当者：病態解析学部門 福原 茂朋 大学院教授

- 3) 令和4年度日本医科大学先端医学研究所「紀要」(第8巻)の発行について
令和4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5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6年度先端医学研究所事業計画を作成した。
- 3) 令和5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、細胞生物学部門となることが了承された。尚、令和5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5年4月1日付 松井 貴英 講師(遺伝子制御学部門)
- ② 令和5年6月1日付 福地 智一 ポスト・ドクター(病態解析学部門)
- ③ 令和5年9月1日付 大村 光代 社会連携講座准教授
(革新的疾患バイオマーカー創出研究講座)

2) 昇任

- ① 令和5年4月1日付 中村 エリ アシスタント・スタッフ(病態解析学部門)

3) 退職

- ① 令和5年11月30日付 矢部 力朗 講師(細胞生物学部門)
- ② 令和6年3月31日付 西槇 貴代美 マネジメントサポート・スタッフ(細胞生物学部門)
- ③ 令和6年3月31日付 福地 智一 ポスト・ドクター(病態解析学部門)

(4) 自己評価

コロナ禍の収束に伴い、各研究部門が精力的に研究活動を推進し、各プロジェクトが着実に進展した。その結果、本研究所から多数の学術論文の発表や特許出願が行われ、プレスリリースなどを通じて研究成果を広く社会に発信することができた。また、千駄木地区の立地を活かし、臨床医学分野や基礎医学分野との交流を深め、学内共同研究をさらに強化することができた。本研究所の研究者は、文部科学省の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、さらに各種研究財団の助成金に積極的に応募し、2000年と比較して約5倍の競争的資金を獲得した。さらに、著名な海外研究者を招いた先端研セミナーを2回開催し、国際的な研究交流の推進にも貢献した。また、ポスト・ドクターや若手教員の育成にも精力的に取り組んだ。以上の実績により、2023年度は先端医学研究所における研究活動が飛躍的に進展したと評価している。

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。

(5) 今後の課題

先端医学研究所の使命は、世界をリードする先端的医学研究を推進し、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を育成することである。まず、各部門の研究活動をさらに活性化し、インパクトの高い研究成果を生み出して社会に発信していく。また、本学の臨床医学および基礎医学分野との連携を一層深め、本学全体の医学研究水準の向上に貢献する。

若手医学研究者の育成においては、研究へのモチベーションを高め、将来のビジョンを持って積極的に研究活動を推進できる環境を整備し、自立したプロフェッショナルな研究者を育成していく。さらに、将来自身の研究室を主宰できる女性医学研究者の育成にも力を入れて取り組む。そのため、本学のポスト・ドクター制度や日本学術振興会の特別研究員制度を活用し、優秀な若手研究者を積極的にリクルートしていく。また、大学院分野も担当している本研究所では、大学院生に対する教育と研究指導を通じて、優秀な医学研究者を育成し、本学の医学研究推進に寄与する。

令和5年度（2023年度）競争的研究資金獲得状況

【病態解析学部門】

- (1) 日本医療研究開発機構 令和5年度革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ（AMED-CREST）
「根本的な老化メカニズムの理解と破綻に伴う疾患機序解明」研究開発領域
「加齢に伴う血管の臓器多様性喪失による個体老化機構」
研究代表者 福原 茂朋
- (2) 科学技術振興機構 創発的研究支援事業（FOREST）
「血管内皮細胞を基軸としたメカニカルシグナルによる肺胞形成メカニズムの解明」
研究代表者 高野 晴子
- (3) 科学研究費補助金 挑戦的研究（萌芽）
「血流に起因する内腔圧に着目した腫瘍血管新生による異常血管の形成機構の解明」
研究代表者 福原 茂朋
- (4) 科学研究費補助金 基盤研究（C）
「肺胞形成機構における血管内皮細胞の本質的役割の解明と再生治療への応用」
研究代表者 高野 晴子
- (5) 科学研究費補助金 基盤研究（C）
「メカニカルストレスによる肺血管透過性制御メカニズムの解明」
研究代表者 松野 仁美
- (6) 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
- (7) 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
- (8) 科学研究費補助金 若手研究
「臓器特異的な血管形成における力学的刺激の役割とその制御機構の解明」
研究代表者 羽田 優花
- (9) 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
- (10) 日本学術振興会 特別研究員奨励費
「成体の血管恒常性維持におけるペリサイトのde novo発生機構の解明」
研究代表者 上村 立記
- (11) 日本医科大学大学院医学研究科特別経費（研究科分）共同研究プロジェクト
「加齢に伴う血管内皮細胞の臓器多様性の喪失が老化をもたらすメカニズムの解明」
研究代表者 福原 茂朋
- (12) 公益財団法人ノバルティス科学振興財団
「肺胞形成機構における血管内皮細胞の役割の解明と肺胞再生治療への応用」
研究代表者 高野 晴子
- (13) 公益財団法人 細胞科学研究財団
「肺胞形成における血管内皮細胞を基軸とするメカニカルシグナルの解明」
研究代表者 高野 晴子

(14) 公益財団法人 持田記念医学薬学振興財団
「血管内皮細胞の臓器多様性の獲得と加齢による喪失メカニズムの解明」
研究代表者 高野 晴子

(15) 公益財団法人 武田科学振興財団
「内皮細胞による肺胞形成機構の解明と再生医療への応用」
研究代表者 高野 晴子

【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 (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 研究分担者 岩井 佳子

(4) 日本医科大学 2023年度丸山記念研究助成
「サリドマイド誘導体及びHDAC阻害剤の併用による多発性骨髄腫治療機構及び免疫制御機序の解明」
研究代表者 朝妻 知子

(5) 令和5年度ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ (女性リーダー育成型) 補助事業 (女性研究者研究費支援)
「免疫調節薬および免疫抑制剤によるT細胞分化および疲弊の制御機構」
研究代表者 朝妻 知子

(6) 2023年度持田記念研究助成金
「内在性核酸による記憶T細胞形成制御機構の解明」
研究代表者 矢部 力朗

(7) 2023年度武田科学振興財団研究助成医学系研究助成 (基礎)
「腫瘍免疫応答におけるC反応蛋白の役割の解明」
研究代表者 矢部 力朗

(8) シスメックス株式会社 共同研究費
「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」
研究代表者 吉川 雅英 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」
研究代表者 水島 昇 研究分担者 山本 林

- (4) 令和5年度日本医科大学大学院医学研究科特別経費（研究科分）
「液滴マイクロオートファジーの基質認識メカニズムと細胞外分泌の解析」
研究代表者 山本 林
- (5) 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
- (6) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究（C）
「急性骨髄性白血病におけるミトコンドリア活性化の臨床的意義と新規標的治療の開発」
研究代表者 山口 博樹 研究分担者 中嶋 亘
- (7) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究（C）
「DNMT3A変異陽性AMLに生じるG2/M期の遺伝子発現異常とその標的治療の開発」
研究代表者 脇田 知志 研究分担者 中嶋 亘
- (8) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究（C）
「エクソソームの多様性を生み出す分子基盤の解明」
研究代表者 松井 貴英
- (9) 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
- (10) 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）スクリーニングステージ
「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
- (11) 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
- (12) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究（C）
「空間的な遺伝子解析によるケロイド発生機序の解明と新規治療標的の導出」
研究代表者 土佐 眞美子 研究分担者 阿部 芳憲
- (13) 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
- (14) 東京医科歯科大学難治疾患共同研究拠点事業
「がん幹細胞発生機構の解析とそれを標的とした治療法開発への展開」
研究代表者 阿部 芳憲

【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
- (4) 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
- (5) 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
- (6) 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
- (7) 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
- (8) 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
- (9) 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6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	小栗 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
技術スタッフ	合田 あや
学術振興会特別研究員PD	上村 立記
ポストドクター	羽田 優花
ポストドクター	松野 仁美
ポストドクター	福地 智一
博士研究員	友利 裕二
大学院生	Long Nguyen
大学院生	二島 駿一
大学院生	網谷 亮輔

II. 細胞生物学部門

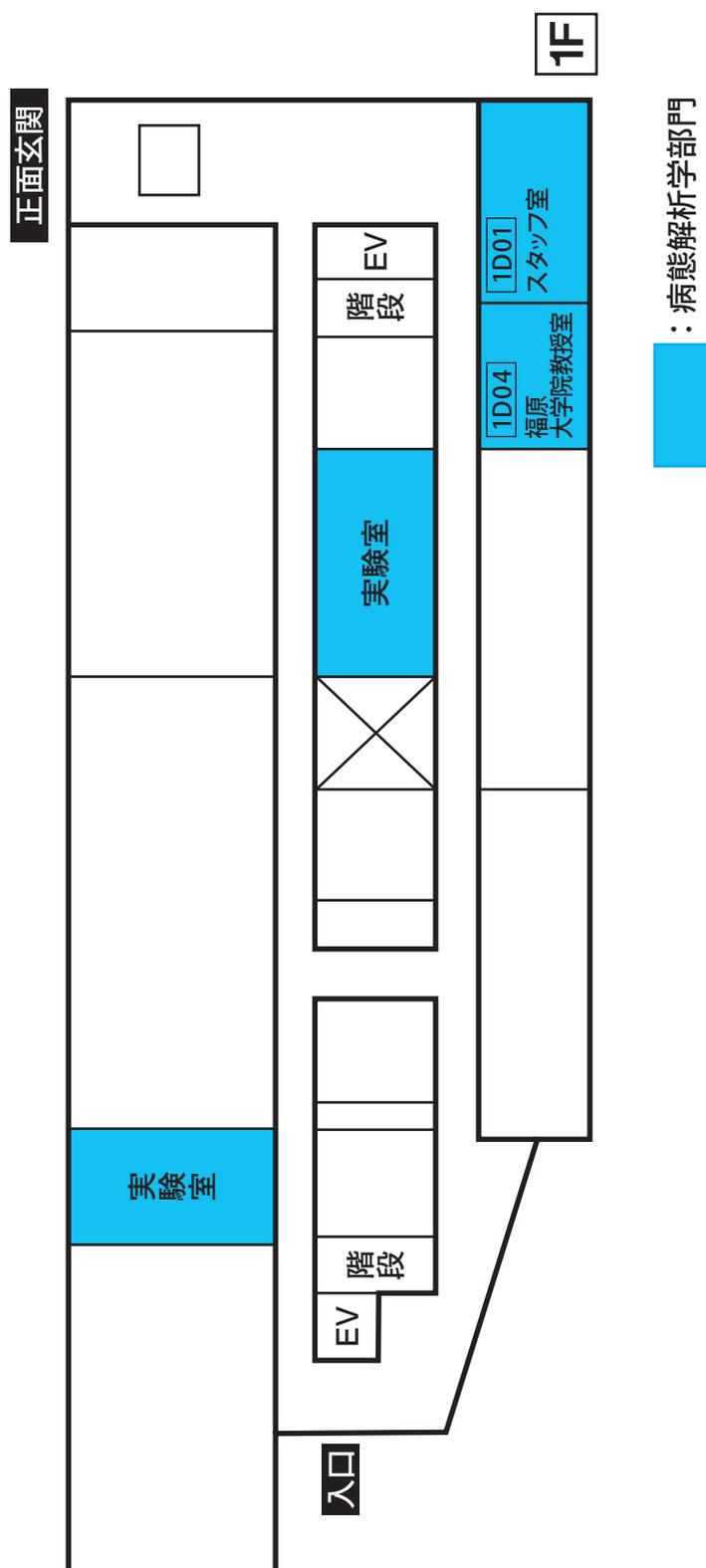
部門責任者・大学院教授	岩井 佳子
准教授	橋口 昌章
講師	矢部 力朗
助教	朝妻 知子
マネジメントサポート・スタッフ	西楨貴代美
アシスタントサポート・スタッフ	黒田 聖子
ポストドクター	大和田竜司
非常勤講師	宮部 斉重
非常勤技術員	安達 彰子
大学院生	安藤 文彦
大学院生	高野竜太郎

III. 遺伝子制御学部門

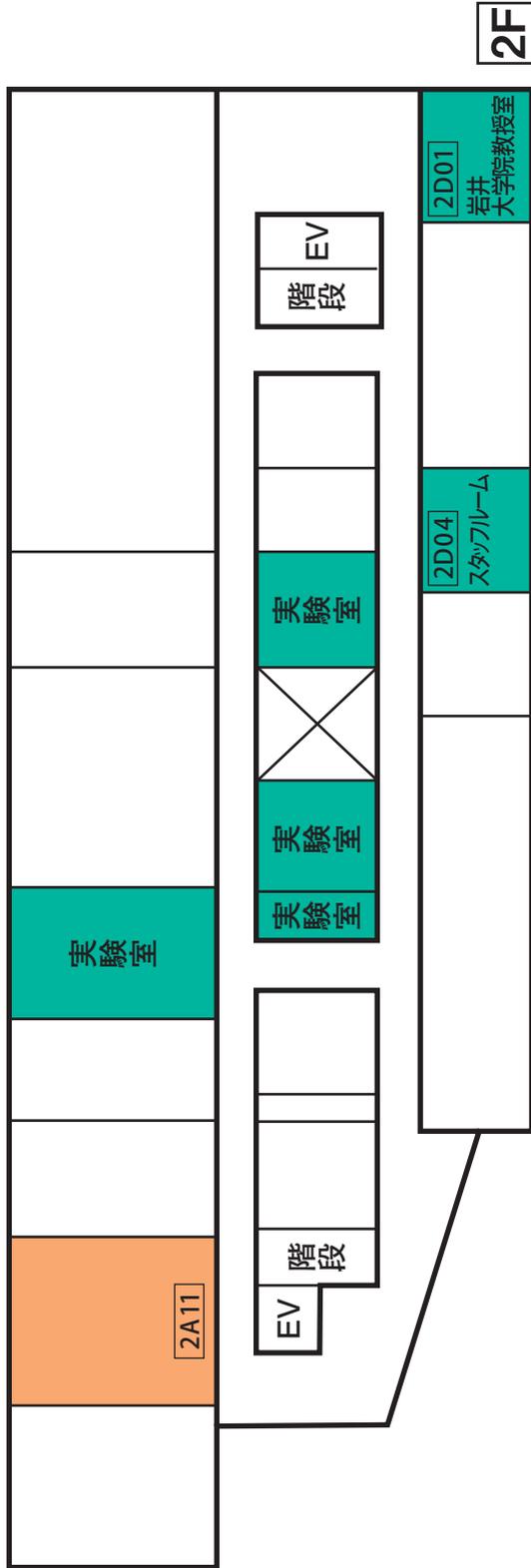
部門責任者・大学院教授	山本 林
講師	中嶋 亘
講師	松井 貴英
助教	阿部 芳憲
テクニカル・スタッフ	浅野 由ミ
テクニカル・スタッフ	梶田 満子
技術スタッフ	白川 麻耶
技術スタッフ	小木 美帆
技術スタッフ	山崎 諒宏

大学院生（国内留学生）	来	澤峰
大学院生（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
講師	内藤	寛
助教	三浦	奈美
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
非常勤講師	長島	健悟
非常勤講師	水野	忠快
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



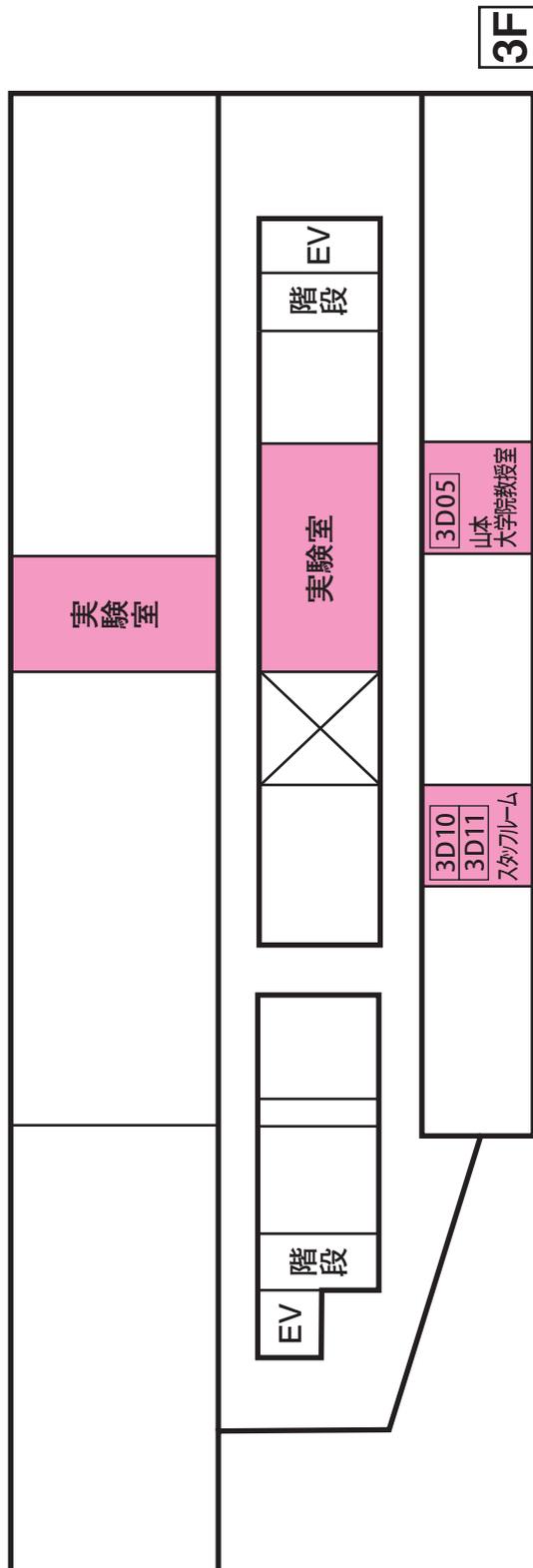
正面玄関



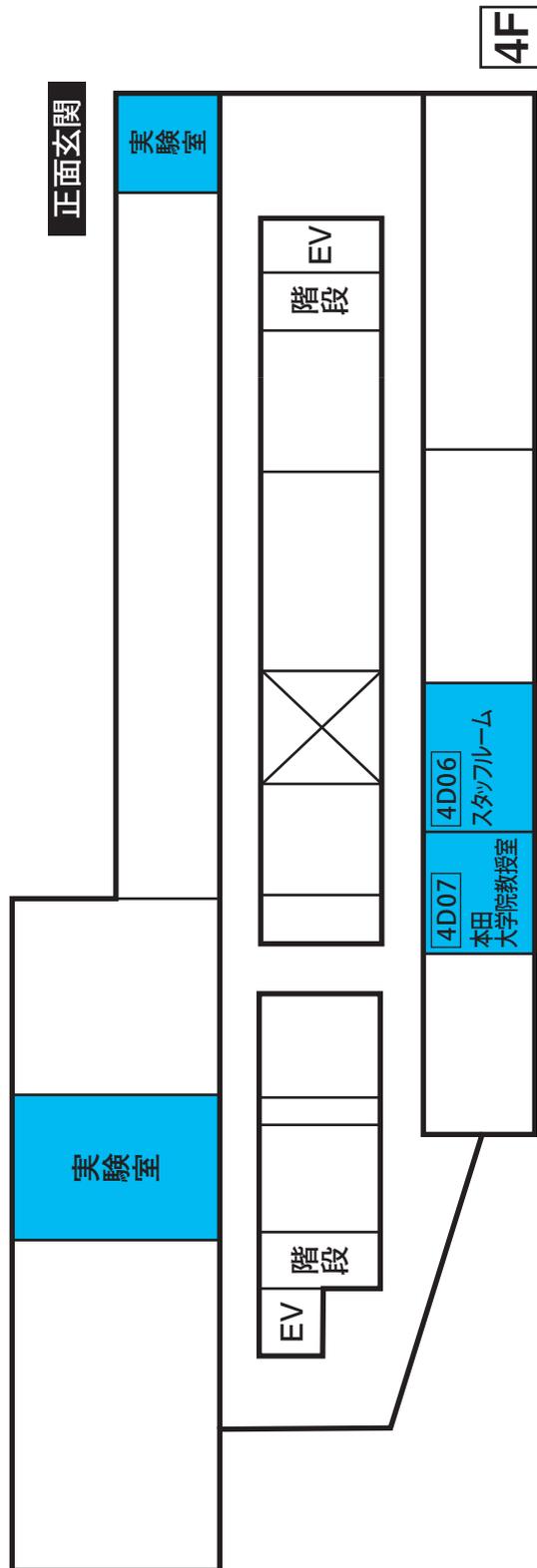
■ : 細胞生物学部門

■ : 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



■ : 生体機能制御学部門

先端医学研究所紀要 第9巻

令和7年2月28日印刷

令和7年3月3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