
東京医科大学

分子予防医学寄附講座 報告書



平成24年12月1日～平成27年11月30日

東京医科大学 分子予防医学寄附講座

Department of Molecular Preventive Medicine

Tokyo Medical University

目 次

設立目的	2
寄付者	3
寄附講座の体制	3
期間および予算	3
研究の概要	4
学生教育	17
セミナー開催	18
研究業績	
学術論文	19
学会活動	21
特許申請	25
謝辞	26

設立目的

今日、少子高齢化社会における医療費抑制が社会的課題となっており、予防医学分野において疾病の罹患を防ぐことを目的とした多角的な研究が必要とされています。複雑な健康問題の解決に当たっては、高度な医学的知見に基づく対応が望まれています。従いまして、東京医科大学に分子予防医学寄附講座を設立して、様々な疾病の発症機序を分子レベルからのアプローチにより解明し、疾病の予防に繋がる医学研究および教育を推進してまいります。すなわち、予防医学から治療医学への掛け橋となりうる研究を推進し、生命科学に貢献することを設立の目的とします。

寄附者である株式会社ワイズラボは、「美と健康」の分野で化粧品、健康食品およびサプリメントなどの企画開発を行っており、分子予防医学寄附講座で得られた知見を基に独創的な商品開発を進めて予防医学に貢献してまいります。

主な研究分野は、生体必須分子である亜鉛やコリンなどを生体内輸送するトランスポーター分子と疾病との関連性についての研究を実施致します。亜鉛やコリンは、主に食事からの摂取により生体内に補充され、様々な細胞機能に関与しています。これらの分子の欠乏は、様々な疾患を誘発することも知られており、予防医学の対象となる研究分野であります。

本寄附講座で得られた成果は、東京医科大学の規定に従って知財化を行い、積極的にトランスレーショナルリサーチを推進することにより社会に貢献することを目的と致します。得られた知的財産は、すべて東京医科大学に帰属致します。さらに、セミナーや大学院特別講義などを企画して、学内の教育にも貢献していきたいと考えております。

分子予防医学寄附講座
代表 稲津 正人



寄附者

株式会社ワイズラボ 東京都港区白金台5-18-18-3F

代表者：代表取締役社長 鈴木 康彦

寄附講座の体制

寄附講座代表：准教授 稲津 正人 東京医科大学 医学総合研究所

寄附講座職員：客員准教授 山中 力 株式会社ワイズラボ 最高顧問

研究期間および予算

研究期間：平成24年12月1日 ～ 平成27年11月30日（3年間）

予算総額：3,000万円（3年間総額、1,000万円／年）

予算内訳：人件費： なし

研究費： 2,565万円

光熱水費： 285万円

事務管理費等：150万円

その他

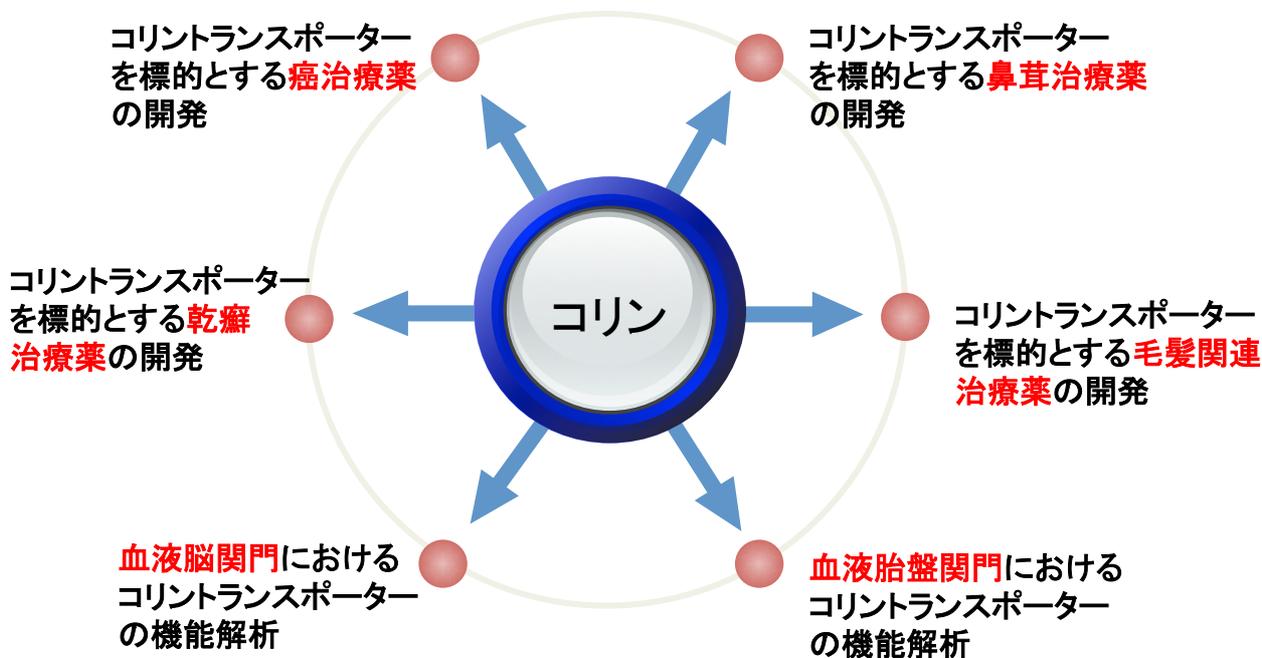
研究は、医学総合研究所および共同利用施設内にて実施。

研究の概要

主な研究分野は、生体必須分子であるコリンを生体内輸送するコリントランスポーター分子と疾病との関連性についての研究を推進致しました。コリンは、主に食事からの摂取により生体内に補充され、様々な細胞機能に関与しています。コリンの欠乏は、様々な疾患を誘発することも知られており、予防医学の対象となる研究分野であります。

コリンは、生体の全ての細胞にとっての必須分子であり、細胞膜の構成成分であるリン脂質の前駆体および神経伝達物質であるアセチルコリンの前駆体として利用されています。また、DNAやヒストンのメチル化に関与しメチル基供与体としても機能し、エピジェネティクスとの関連性が注目されています。これまでの我々の研究により、細胞増殖とコリントランスポーターとの関連性が明らかにされつつあります。細胞増殖異常を伴う様々な疾患の疾患におけるコリントランスポーターの役割を明らかにし、治療および予防医学に寄与することを目的とします（下図）。

6本柱の研究テーマ

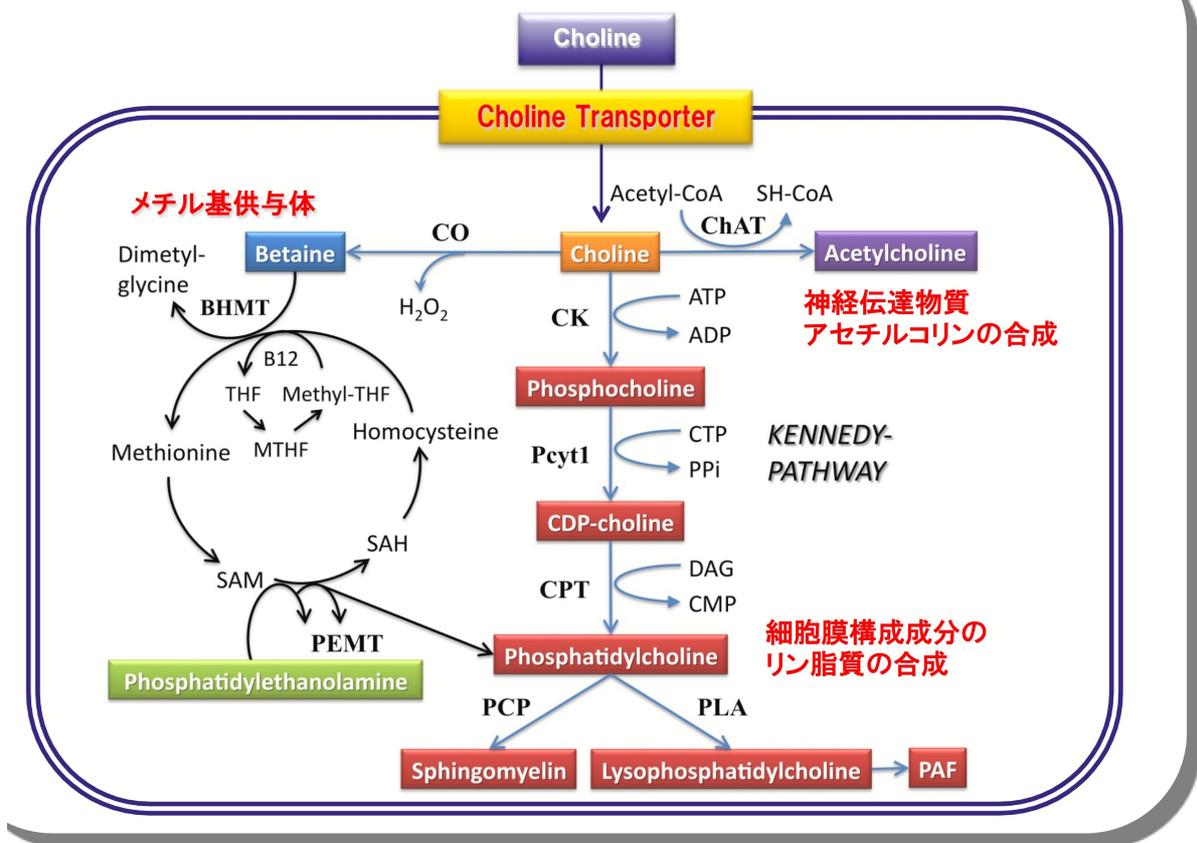


コリン代謝系の概要

コリンは全ての細胞にとって重要な役割を果たすバイオフィクターの一つであり、細胞膜の主要な構成成分であるリン脂質のフォスファチジルコリンやスフィンゴミエリンの合成に必須である。また、神経伝達物質のアセチルコリン、脂質メディエーターの血小板活性化因子やメチル基供与体のベタインなどの前駆体としても利用されている。近年、DNAやヒストンのメチル化に関与しメチル基供与体としても機能し、エピジェネティックスとの関連性が注目されています。このようにコリンは細胞内に取り込まれた後、生体にとって必要な分子へと代謝され、様々な生理機能に関与することが知られている(図1)。従って、コリンを利用するためには細胞内に取り込む必要があり、細胞膜を通過するにはキャリアータンパクの存在が必要である。

図1

コリンの代謝経路と生理機能



コリントランスポーターの概要

コリンの細胞内への輸送は、これらの代謝系の律速段階として重要な機能であり、トランスポーターを介することが知られている。現在、コリンを輸送することが知られているトランスポーターは、コリンに特異的なトランスポーターとして、高親和性のコリントランスポーターであるhigh-affinity choline transporter 1 (CHT1) と中間的な親和性を有するcholine transporter-like proteins (CTLs)およびコリンに対する特異性が低い organic cation transporters (OCTs) の3つのグループに分類される (表1)。それぞれのトランスポーターは、組織分布、コリンとの親和性コリンアナログでコリン取り込み阻害剤であるhemicholinium-3の感受性、ナトリウム依存性、輸送基質などが異なる特性を有している。

表1

Properties of choline transporters					
Protein name	Tissue Distribution	<i>K_m</i> for Choline	Sensitivity of HC-3 (<i>K_i</i>)	Sodium-Dependency	Substrates
CHT1 (SLC5A7)	Brain, Spinal cord	< 10 μ M	50 - 100 nM	Yes	Choline
CTL1 (SLC44A1)	Multiple tissues (Brain, colon, etc)	10 - 50 μ M	10 - 100 μ M	No	Choline, Organic cations
CTL2 (SLC44A2)	Tongue, Muscle, Kidney, Lung, Inner ear	unknown	unknown	unknown	Choline
CTL3 (SLC44A3)	Kidney, Colon	unknown	unknown	unknown	unknown
CTL4 (SLC44A4)	Intestine, Kidney, Stomach	unknown	unknown	unknown	unknown
CTL5 (SLC44A5)	Spinal cord	unknown	unknown	unknown	unknown
OCT1 (SLC22A1)	Liver, Kidney, Intestine, Brain	300 - 400 μ M	Low (250 μ M)	No	Organic cations
OCT2 (SLC22A2)	Kidney, Brain	100 - 500 μ M	Low (250 μ M)	No	Organic cations

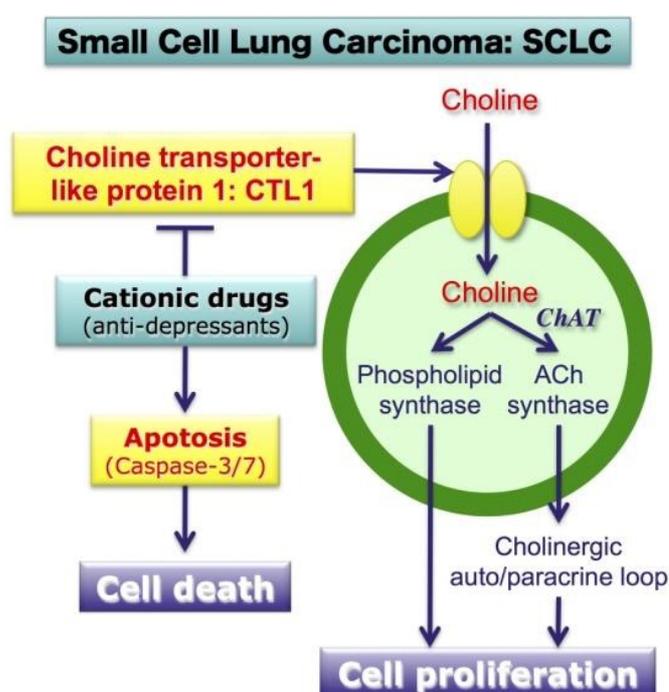
CHT: high-affinity choline transporter, CTL: choline transporter-like protein, OCT: organic cation transporter

コリントランスポーターを標的とする癌治療薬の研究開発

近年、癌の画像診断において¹¹C-cholineや¹⁸F-choline を用いた PET/CT が利用されるようになり、多くの癌種においてコリンの腫瘍への集積性が明らかとなっている。従って、癌細胞はコリンを積極的に細胞内に取り込み細胞増殖に利用していることが推察される。しかしながら、癌細胞に機能発現しているコリントランスポーターは明らかにされていない。我々は、各種癌細胞に機能発現するコリントランスポーター分子の同定とその機能阻害による治療への応用について検討した。

1. 小細胞肺癌細胞におけるコリントランスポーターの機能解析

小細胞肺癌細胞には choline transporter-like protein 1 (CTL1) が高発現しておりコリン輸送を担っていることが明らかになった。さらに、CTL1特異的 siRNA によりコリン取り込みの抑制のみならず細胞増殖が抑制され、Caspase-3/7 活性の上昇が認められた。CTL1 を介したコリン輸送阻害がアポトーシスを誘導することが明らかとなった。さらに、取り込まれたコリンはアセチルコリン合成に利用されていることも明らかとなった。合成されたアセチルコリンはM3受容体を介して細胞増殖に関与しており、M3受容体阻害剤により抑制された。小細胞肺癌細胞は、非神経性アセチルコリン系が存在しオートクリン/パラクリンシステムにより細胞増殖を調節している。また、コリントランスポーター機能は、リン脂質やアセチルコリン合成の律速段階として機能していることが明らかとなった。小細胞肺癌細胞に機能発現している。CTL1 は、癌治療の標的分子になりうると思われる。これらの成果は、学術論文 (Inazu et al. Pharmacol Res 2013 76119-131) として報告し、Most Downloaded Articles の第10 位にランクされた。



3. 前立腺癌細胞におけるコリントランスポーターの機能解析

前立腺癌において choline-PETによる画像診断の有用性が報告されておりコリンの集積性が確認されている。しかしながら、コリントランスポーターの分子の実体は明らかになっていない。我々は、前立腺癌細胞株のLNCaP細胞を用いてコリントランスポーター分子の機能解析を行っている。LNCaP細胞には choline transporter-like protein 1(CTL1)、CTL2およびCTL4が高発現しており、コリン取り込みは、プロトン(H⁺)との交換輸送であることを見出した。また、ナトリウム非依存性のコリン取り込み作用を有していた。前立腺癌の治療薬であるフルタミドおよびビカルタミドのコリン取り込み作用に及ぼす影響と細胞増殖との関連性について検討した結果、両抗がん剤は、コリン取り込み作用と増殖抑制作用との間に有意な相関関係があることが示唆された。本研究は、社会人大学院生の齋木巖先生の研究テーマである。

4. ヒト胎盤絨毛細胞におけるコリントランスポーターの機能解析

コリンは細胞膜の主要成分のリン脂質であるフォスファチジルコリンやスフィンゴミエリンの前駆体であり、胎児の成長には欠かせない分子である。しかしながら、母体から胎児へのコリン輸送に関する研究は少なく、胎盤絨毛細胞に機能発現するコリントランスポーター分子は未だ同定されていない。我々は、血液胎盤関門のモデル細胞であるヒト胎盤絨毛細胞株JEG-3細胞を用いてコリントランスポーターの機能解析を行った。JEG-3細胞は、Na⁺非依存性および pH依存性のコリン取り込み作用を有しておりコリンアナログのHC-3感受性であった。Real-time PCR解析により、CTL2 mRNAが主に発現しており、CTL2および CTL3も僅かながら発現していた。Kinetics解析より、高親和性と低親和性の2種類の取り込み機構の存在が明らかとなった。機能阻害実験および Western blot解析により高親和性のCTL1および低親和性のCTL2が機能発現していることを明らかにした。本研究は、社会人大学院生の屋良美紀先生の研究テーマである。

5. コリントランスポーターを標的としたメラノーマ治療法の開発

メラノーマは皮膚科領域で最も悪性度の高い腫瘍であり、各種治療に抵抗性を示すことでも知られており、化学療法の奏功率は30%以下と有効な治療法に乏しい腫瘍である。コリンは細胞にとって必須栄養素であり、細胞膜の主要な構成成分であるフォスファチジルコリンやスフィンゴミエリンの合成に必須である。また、メチル基共用体のベタインなどの前駆体としても利用されてDNAやヒストンのメチル化に関与し、エピジェネティクス制御との関連性が注目されている。最近、新規のコリントランスポーターであるcholine transporter-like proteins (CTLs)が各種癌細胞において高発現しており、そのコリン輸送機能を阻害することにより細胞増殖抑制やアポトーシスを引き起こすことが明らかとなった。本研究は、ヒトメラノーマ細胞株であるMeWo細胞を用いて、コリン取り込み機構の特徴とコリントランスポーターの分子の実体を解明することを目的とした。また、既存医薬品のコリン取り込み作用および細胞増殖能におよぼす影響について検討し、ドラッグ・リポジショニングの可能性について考究した。MeWo細胞は、時間依存性および濃度依存性でNa⁺非依存性のコリン取り込み機構を有し、高親和性と低親和性の2種類の取り込み機構が存在していた。コリン取り込み作用は、細胞外pHの酸性化で抑制され、アルカリ化で増強した。コリン取り込みはhemicholinium-3により濃度依存的に抑制された。Real time-PCRおよびWestern blot解析により、choline transporter-like protein 1(CTL1)およびCTL2が高発現していた。カチオン系医薬品の24時間処置により、細胞死を誘導し、Caspase-3/7活性を増強させた。さらに、これらの医薬品は、コリン取り込みを阻害した。以上の結果より、ヒトメラノーマMeWo細胞にはコリンとプロトンとの交換輸送であるCTL1およびCTL2が高発現し、コリンを積極的に取り込み細胞増殖に利用していると考えられる。さらに、その機能阻害がCaspase活性を増大し細胞死を誘導する可能性が示唆され、幾つかの既存医薬品にその活性を有していることを見出した。

コリントランスポーターを標的とした鼻茸治療法の開発

呼吸器における慢性副鼻腔炎や肺線維症には線維芽細胞が増殖している。線維芽細胞増殖はそれらの病態形成において、増殖やサイトカイン産生を通し主役をなすが、増殖の機序は不明である。それら線維芽細胞は、例えば癌細胞のように、細胞自身の増殖能が増強しているとされている。コリンは細胞にとって必須栄養素であり、細胞膜のリン脂質の合成に利用される。最近、コリン代謝と細胞増殖の関連が指摘されている。新規コリントランスポーターであるcholine transporter-like proteins (CTLs)が癌細胞のコリン輸送を担っており、その輸送機能を抑制すると細胞増殖抑制やアポトーシスを引き起こす。本研究は、慢性副鼻腔炎に伴い形成される鼻茸より単離した線維芽細胞のコリントランスポーターの機能発現を検討し、特異的に発現するトランスポーターを標的として線維芽細胞増殖を制御することで、新たな呼吸器疾患治療戦略を開発することを目的とする。更に、マクロライド療法が慢性副鼻腔炎の保存療法として有効性の高い治療法であることが認識されていることから、マクロライド系抗生物質、エリスロマイシン誘導體（EM化合物：北里大学が合成した新規化合物）およびその他の既存医薬品の効果についても検討した。鼻茸線維芽細胞は、時間依存性および濃度依存性でNa⁺非依存性のコリン取り込み機構を有し、高親和性と低親和性の2種類の取り込み機構が存在していた。コリン取り込み作用は、細胞外pHの酸性化で抑制され、アルカリ化で増強した。コリン取り込みはhemicholinium-3により濃度依存的に抑制された。Real time-PCR解析により、choline transporter-like protein 1(CTL1)およびCTL2のmRNA が高発現していた。マクロライド系抗生物質、EM化合物およびカチオン系の医薬品の72時間処置により、細胞死を誘導し、Caspase-3/7活性を増強させた。さらに、これらの化合物は、コリン取り込みも阻害し、コリン取り込み阻害作用と細胞死との間に有意な相関関係が認められた。以上の結果より、鼻茸線維芽細胞にはコリンとプロトンとの交換輸送であるCTL1およびCTL2が高発現し、コリンを積極的に取り込み細胞増殖に利用していると考えられる。さらに、その機能阻害がCaspase活性を増大し細胞死を誘導する可能性が示唆された。既存医薬品のドラッグ・リポジショニングを検討した結果、有望な薬物（12化合物）を見出すことができた。これらの薬物に関して用途特許の出願（北里大、東京女子医大、東京医大）を行った。

★ 共同研究者の北里大学 北里生命科学研究所の**大村智特別栄誉教授**が
「**2015年 ノーベル医学・生理学賞**」を受賞されました。

http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2015/

コリントランスポーターを標的とした乾癬治療法の開発

通常の生理状態ではケラチノサイトの増殖は厳密に制御されている。しかしながら、乾癬、免疫性・アレルギー性皮膚疾患、慢性創傷等の多くの皮膚疾患においては、ケラチノサイトの細胞増殖制御機構が破綻をきたし、皮膚上皮細胞の病的な異常増殖による皮膚の肥厚が認められる。乾癬の病態は複雑であるが、主たる経路は、種々の細胞よりのTNF- α 刺激により樹状細胞からIL-23が産生され、それによりTh17細胞が活性化し、IL-17やIL-22といったサイトカインを分泌し、これによりケラチノサイトの過増殖が引き起こされると考えられている。従って、ケラチノサイトの病的な細胞増殖を抑制する物質が見出されれば、ケラチノサイトの異常増殖を特徴とする種々の皮膚疾患の治療薬としての利用が期待できる。コリンは細胞にとって必須栄養素であり、細胞膜の主要な構成成分であるフォスファチジルコリンやスフィンゴミエリンの合成に必須である。また、メチル基共用体のベタインなどの前駆体としても利用されてDNAやヒストンのメチル化に関与し、エピジェネティクス制御との関連性が注目されている。最近、コリン代謝と細胞増殖の関連性が注目されており、癌細胞において新規のコリントランスポーターであるcholine transporter-like proteins (CTLs)が高発現しており、そのコリン輸送機能を阻害することにより細胞増殖抑制やアポトーシスを引き起こすことが明らかとなった。本研究は、不死化ヒトケラチノサイトであるHaCaT細胞を用いて、コリン取り込み機構の特徴とコリントランスポーターの分子の実体を解明することを目的とした。また、既存医薬品のコリン取り込み作用および細胞増殖能におよぼす影響について検討し、ドラッグ・リポジショニングの可能性についても考究する。HaCaT細胞は、時間依存性および濃度依存性でNa⁺非依存性のコリン取り込み機構を有し、中間的親和性の取り込み機構が存在していた。コリン取り込み作用は、細胞外pHの酸性化で抑制され、アルカリ化で増強した。コリン取り込みはhemicholinium-3により濃度依存的に抑制された。Real time-PCRおよびWestern blot解析により、CTL1が高発現していた。カチオン系医薬品の24時間処置により、細胞死を誘導し、Caspase-3/7活性を増強させた。さらに、これらの医薬品は、コリン取り込みを阻害した。以上の結果より、HaCaT細胞にはコリンとプロトンとの交換輸送であるCTL1が高発現し、コリンを積極的に取り込み細胞増殖に利用していると考えられる。さらに、その機能阻害がCaspase 活性を増大し細胞死を誘導する可能性が示唆され、幾つかの既存医薬品にその活性を有していることを見出した。これらの医薬品は、新規適応として乾癬治療薬としての可能性が期待される。

血液胎盤関門におけるコリン輸送の機能解析

コリンは、胎児の成長に欠かせない重要なバイオフィクターの一つである。妊娠初期にコリンが欠乏すると神経管欠損症の発症が4倍高まる事が報告されている。最近では、コリンはDNAやヒストンのメチル化に関与しメチル基供与体としても機能し、エピジェネティクスとの関連性が注目されている。従って、母体から胎児へのコリン輸送を担う血液胎盤関門コリントランスポーターの機能はエピジェネティクス機構の律速段階として位置づけられる。しかしながら、血液胎盤関門コリントランスポーターの分子の実体は明らかではない。本研究では、未分化cytotrophoblast のモデルであるヒト絨毛癌由来の細胞株JEG-3細胞を用いて、コリン取り込み機構の特徴を明らかにしコリントランスポーターの分子の実体を解明することを目的とした。JEG-3細胞は、時間依存性、Na⁺非依存性のコリン取り込み作用を有し、高親和性と低親和性の2種類の取り込み機構を有していた。これらのコリン取り込みは、細胞外pHの酸性化により抑制しアルカリ化により増強した。さらに、コリン取り込み阻害薬のHemicholinium-3により、濃度依存的に抑制された。また、JEG-3細胞には、choline transporter-like protein(CTL) family のCTL1 およびCTL2が高発現していることをReal-time PCRおよびWestern blot解析により確認した。一方、高親和性コリントランスポーターであるCHT1は発現していなかった。免疫細胞染色により、CTL1およびCTL2はいずれも細胞膜上に発現していることが明らかとなった。以上の結果より、JEG-3細胞にはCTL1およびCTL2の2種類のコリントランスポーターが機能発現し、プロトンとの交換輸送によりコリンを取り込んでいることが示唆された。本研究は、社会人大学院生の屋良美紀先生の研究テーマである。(Yara et al., Placenta, 36, 631-637, 2015)

血液脳関門におけるコリン輸送の機能解析

コリンは、全ての細胞にとって重要な役割を果たすバイオフィクターの一つであり、神経伝達物質のアセチルコリンや細胞膜の主要な構成成分であるフォスファチジルコリンやスフィンゴミエリンの合成に必須である。また、メチル基共用体のベタインなどの前駆体としても利用されてDNAやヒストンのメチル化に関与し、エピジェネティクス制御との関連性が注目されている。従って、血液から脳へのコリン輸送を担う血液脳関門コリントランスポーターの機能はエピジェネティクス機構の律速段階として位置づけられる。し

かしながら、血液脳関門コリントランスポーターの分子の実体は明らかではない。本研究では、血液脳関門の構成細胞である正常ヒト微小脳血管内皮細胞(BMVEC細胞)を用いてコリン取り込み機構の特徴を明らかにしコリントランスポーターの分子の実体を解明することを目的とした。BMVEC細胞は、時間依存性、Na⁺非依存性のコリン取り込み作用を有していた。これらのコリン取り込みは、細胞外pHの酸性化により抑制された。また細胞外K⁺濃度を上げるとコリン取り込みはK⁺濃度依存的に抑制された。さらに、コリン取り込み阻害薬のHemicholinium-3および有機カチオン系薬物はコリン取り込みを濃度依存的に抑制した。BMVEC細胞には、choline transporter-like protein(CTL) family のCTL1およびCTL2が高発現していることをReal-time PCRおよびWestern blot解析により確認した。一方、高親和性コリントランスポーターであるCHT1は発現していなかった。免疫細胞染色により、CTL1は細胞膜と細胞小器官に発現し、CTL2は細胞小器官に発現していることが明らかとなった。以上の結果より、BMVEC細胞にはCTL1およびCTL2の2種類のコリントランスポーターが発現し、CTL1を介して細胞外からコリンをプロトンとの交換輸送により取り込んでいることが示唆された。本研究は、社会人大学院生の岩尾紅子先生の研究テーマである。(Iwao et al., Neurochem. International, revised)

回盲部結紮穿刺モデルマウスにおける敗血症性脳症の発症機序の検討

敗血症関連脳症 (Sepsis-associated encephalopathy; SAE) は敗血症を起因とした広範な脳機能不全である。その病態機序はいまだ明らかでないが、活性酸素種を介した脳ミトコンドリア機能障害が誘因となる可能性が示唆されている。そこで本研究では回盲部結紮穿刺による敗血症モデルマウス (CLP マウス) を用いてミトコンドリアを介したSAE発症メカニズムを考察した。【方法】当施設の倫理委員会の承認を受け実験を行った。8週齢の雄性C57BL/6マウス86匹をCLP-S (n=34) , CLP-E (n=27) , sham (n=25)の3群に分けた。CLP-SとCLP-E群には4日前より1日2回生理食塩水またはエダラボン (10mg/kg)を腹腔内投与の後にCLPマウスを作製し、sham群は開腹のみの偽手術を行った。術後18時間の生存率、組織学的解析および電子顕微鏡解析を検討した。術後6,12,18時間にBaxとBcl-2のmRNAと蛋白の発現解析を行った。統計解析はFisher's exact 及び one-way ANOVA Tukey's test を用い、P<0.05 を有意とした。【結果】CLP-E群はCLP-S群に比べ有意に生存率が改善した(P=0.0381)。CLP-S群はCLP-E群に比べBax発現量は

6,12 時間後で有意に高く ($P<0.05$)、18時間後では有意差を認めなかった。Bcl-2は2群間で有意差は認められなかった。CLP-S群で頭頂葉皮質および海馬のCA1, CA3, DG領域で有意な細胞死を認め、CLP-E群で細胞死の軽減を認めた ($P<0.05$)。電顕では、CLP-S群はミトコンドリアの膨化を認めCLP-E群ではほぼ正常な構造が認められた。【考察】敗血症性脳症の発症にはフリーラジカル産生によるミトコンドリア機能障害の関与が示唆された。本研究は、社会人大学院生の原直美先生の研究テーマである (Hara et al., Shock, 2015, in press)。本研究内容について特許出願を行った。

嚢胞性腎疾患の新しい原因遺伝子「SLC41A1」を発見

— マグネシウムを輸送するタンパク質の機能異常が腎不全の原因のとなる —

東北大学大学院医工学研究科の阿部高明教授らの研究グループ、ミシガン大学のHildebrandt教授らの研究グループおよび東京医科大学細胞生理学講座の井上華講師、小西真人教授らの研究グループと共同で、腎臓に発現する膜タンパク質の1つをコードする「SLC41A1」遺伝子の変異が、先天性嚢胞性腎疾患であるネフロン癆の原因となることを発見しました。ネフロン癆は若年期に腎不全に至る遺伝性疾患の中で最も頻度の高い腎臓病ですが、根本的治療法は存在せず、進行すると透析や腎移植が必要となる病気です。今回の研究成果は、マグネシウムを輸送するタンパク質である SLC41A1の機能の低下が腎臓における尿細管の構造異常を引き起こしネフロン癆の原因となることを示すものであり、ネフロン癆を含む嚢胞性腎疾患の病態を理解する上での重要な発見です。嚢胞性腎疾患は腎臓内に袋状の構造である嚢胞が形成される疾患群であり、進行すると腎不全に至る場合がある病気です。なかでもネフロン癆は、腎臓の髄質に嚢胞形成を認める遺伝性の嚢胞性腎疾患の代表であり、その多くは若年期に末期腎不全へと進行してしまいます。これまでネフロン癆の原因としていくつかの遺伝子の変異が原因として報告されていますが、いまだ疾患全体の70%は原因遺伝子が不明でした。またネフロン癆に対する根本的な治療法は存在していません。本研究グループはDNA配列解析装置である次世代シーケンサーを用いて、ゲノムのタンパク質を決める部分(エクソン)の30,000個の遺伝子をすべて解析する方法である「全エクソーム解析」をネフロン癆の500家系において行いました。その結果、病気の原因の候補としてSLC41A1遺伝子の変異を見つけました。SLC41A1はこれまでマグネシウムイオンを運搬する輸送タンパク質ということは知られていましたが、実際のヒトの体の中においてどのような働きを担っているかは不明でした。

本研究では、この SLC41A1がネフロン癆の原因となる尿細管の部位に発現していること、また、ネフロン癆患者に存在する遺伝子変異はマグネシウムイオンを輸送する SLC41A1の機能を大きく低下させるとともに、尿細管の構造異常を起こしうることを明らかにしました。さらに、この遺伝子の欠損をゼブラフィッシュで起こさせると、腎臓になるべき部分が嚢胞化して正常な腎臓が形成されないことが明らかになりました。この成果は、輸送タンパク質の機能異常がネフロン癆の原因となることを初めて報告したものであるとともに、腎臓内のマグネシウムイオンの恒常性の破綻が嚢胞性腎疾患を引き起こすという新たな知見の発見であります。今後、SLC41A1をターゲットとすることでネフロン癆を含む嚢胞性腎疾患の新しい治療薬や治療法の開発へと進展が期待されます。本研究成果は、米国の学術誌 *Journal of the American Society of Nephrology* に掲載されました。

【学生教育】

1. 平成25年度 医学部3年生、グループ別自主研究「鼻茸線維芽細胞におけるコリントランスポーターの機能解析」

富田隆義、小西花恵、小野寺翔、鈴木理紗の4名を受け入れ、第172回東京医科大学医学会総会および第87回日本薬理学会年会にて学会発表を経験させた。

2. 平成26年度 医学部医学科3年生、グループ別自主研究「メラノーマ細胞におけるコリントランスポーターの機能解析」および「ケラチノサイトにおけるコリントランスポーターの機能解析」

島田敏志、林潤、岡野智也、光畑朋美の4名を受け入れ、第174回東京医科大学医学会総会および第88回日本薬理学会年会にて学会発表を経験させた。

3. 平成27年度 医学部医学科3年生、グループ別自主研究「舌癌細胞・食道癌細胞におけるオートファジー誘導を起こす薬の機能解析とオートファジーとコリンの関係性」

川瀬由華、額賀佐和子、原大知の3名を受け入れた。

4. 下記の社会人大学院生（博士課程）7名および修士課程の大学院生1名を受け入れし、学位研究を指導して学位論文の作成を行った（継続中）。

社会人大学院生 田口 千聡（麻醉科学分野）

社会人大学院生 屋良 美紀（麻醉科学分野）

社会人大学院生 齋木 巖（麻醉科学分野）

社会人大学院生 原 直美（麻醉科学分野）

社会人大学院生 西山 遼太（麻醉科学分野）

社会人大学院生 長島 史明（麻醉科学分野）

社会人大学院生 岩尾 紅子（精神科学分野）

修士課程大学院生 川合 柚衣子（医学総合研究所）

5. 医学部看護学科2年生を受け入れし、基礎研究を指導した（継続中）。

看護科2年生：緑 ありさ、井上 可菜

【セミナー開催】

1. 第15回医総研セミナー（大学院特別講義）

タイトル：「痛風・高尿酸血症のメカニズムの解明と個人差医療への応用」

講師：防衛医科大学校 分子生体制御学講座 松尾洋孝 先生

座長 稲津正人

日時：2014年2月5日 東京医科大学病院 第一研究教育棟3階 第一講堂

2. 第19回医総研セミナー（大学院特別講義）

タイトル：「トランスポーターを標的とした創薬」

講師：獨協医科大学 薬理学講座 安西尚彦 先生

座長 稲津正人

日時：2015年9月2日 東京医科大学病院 教育研究棟3階 大教室

【学術論文・総説など】

1. Inazu M, Sasaki J, Moriyama M, Hosoya R, Tai R. Functional analysis of choline transporter in pancreatic cancer cells. *J Pharmacol Sci.* 2013 121, 198P
2. Inoue H, Inazu M, Tashiro M, Konishi M. Inhibition of MIC/TRPM7 channel impairs insulin-dependent glucose uptake in adipocytes. *J Physiol Sci.* 2013 63, S250
3. Moriya S, Che XF, Komatsu S, Abe A, Kawaguchi T, Gotoh A, Inazu M, Tomoda A, Miyazawa K. Macrolide antibiotics block autophagy flux and sensitize to bortezomib via endoplasmic reticulum stress-mediated CHOP induction in myeloma cells. *Int J Oncol.* 2013 42 (5): 1541-1550
4. Hurd TW, Otto EA, Mishima E, Gee HY, Inoue H, Inazu M, Yamada H, Halbritter J, Seki G, Konishi M, Zhou W, Yamane T, Murakami S, Caridi G, Ghiggeri G, Abe T, Hildebrandt F. Mutation of the Mg²⁺ transporter SLC41A1 results in a nephronophthisis-like phenotype. *J Am Soc Nephrol.* 2013 24(6): 967-977
5. Inazu M, Yamada T, Kubota N, Yamanaka T. Functional expression of choline transporter-like protein 1 (CTL1) in small cell lung carcinoma cells: A target molecule for lung cancer therapy. *Pharmacol Res.* 2013 76: 119-131
6. Taguchi C, Inazu M, Saiki I, Yara M, Hara N, Yamanaka T, Uchino H. Functional analysis of [methyl-3H]choline uptake in glioblastoma cells: Influence of anti-cancer and central nervous system drugs. *Biochem Pharmacol.* 2014, 88: 303-312.
7. Inazu M. Choline transporter-like proteins CTLs/SLC44 family as a novel molecular target for cancer therapy. *Biopharm. Drug Dispos.* 2014, 35: 431-449 (Invited Review).
8. Inazu M, Konishi H, Suzuki R, Onodera S, Tomita T, Yamanaka T, Nonaka M. Functional analysis of choline transporters in nasal polyp fibroblasts. *J Pharmacol Sci.* 2014, 124, 162P.
9. Fujita H, Yagishita N, Aratani S, Saito-Fujita T, Morota S, Yamano Y, Hansson MJ, Inazu M, Kokuba H, Sudo K, Sato E, Kawahara K, Nakajima F, Hasegawa D, Higuchi I, Sato T, Araya N, Usui C, Nishioka K, Nakatani Y, Maruyama I, Usui M, Hara N, Uchino H, Elmer E, Nishioka K, Nakajima T. The E3 ligase synoviolin controls body weight and mitochondrial biogenesis through negative regulation of PGC-1 β . *EMBO J.* 2015 15, 34(8): 1042-1055.

-
10. Yara M, Iwao B, Hara N, Yamanaka T, Uchino H, Inazu M. Molecular and functional characterization of choline transporter in the human trophoblastic cell line JEG-3 cells. *Placenta* 2015, 36, 631-637.
 11. Inazu M, Mitsuhata T, Okano T, Shimada S, Hayashi J, Yara M, Iwao B, Hara N, Yamanaka T. Molecular and functional characterization of choline transporters in human melanoma cells. *J Pharmacol Sci.* 2015, 128, 133P.
 12. Moriya S, Komatsu S, Yamasaki K, Kawai Y, Kokuba H, Hirota A, Che XF, Inazu M, Gotoh A, Hiramoto M, Miyazawa K. Targeting the integrated networks of aggresome formation, proteasome, and autophagy potentiates ER stress-mediated cell death in multiple myeloma cells. *Int J Oncol.* 2015 46(2): 474-486.
 13. Iwao B, Yara M, Hara N, Yamanaka T, Nishihara H, Inoue T, Inazu M. Identification and functional characterization of choline transporter in human brain microvascular endothelial cells. *Neurochem Int.* 2015, in press.
 14. Hara N, Chijiwa M, Yara M, Ishida Y, Ogiwara Y, Inazu M, Kuroda M, Karlsson M, Sjovald F, Elmér E, Uchino H. Metabolomic analyses of brain tissue in sepsis induced by cecal ligation reveal specific redox alterations - protective effects of the oxygen radical scavenger edaravone. *Shock*, 2015, in press.

【学会発表、講演会など】

1. Inazu M, Yamada T, Kubota N, Yamanaka T, Tajima H: Functional expression of choline transporter-like proteins in small cell lung carcinoma cells: A target molecule for lung cancer therapy (Dubai, UAE, Feb 18-21, 2013)
2. Inazu M, Sasaki J, Moriyama M, Hosoya R, Tai R. Functional analysis of choline transporter in pancreatic cancer cells. 第86回日本薬理学会年会 (2013年3月21~23日、福岡)
3. 田口千聡、荒井美紀、石田裕介、齋木巖、原直美、内野博之、稲津正人：ヒト神経膠芽腫細胞株A-172細胞におけるコリントランスポーターの機能解析とプロポフォールによる影響 第17回日本神経麻酔・集中治療研究会 (2013年4月12~13日、東京)
4. 森谷昇太、車暁芳、阿部晃久、友田燁夫、宮澤啓介、小松誠一郎、川口寛博、後藤明彦、稲津正人：細胞内タンパク分解系を標的としたマクロライド系抗生剤とボルテゾミブとの併用による多発性骨髄腫の新規治療法の検討 第171回東京医科大学医学会総会 (2013年6月1日、東京)
5. 田口千聡、荒井美紀、石田裕介、齋木巖、原直美、内野博之、稲津正人：ヒト神経膠芽腫細胞におけるコリントランスポーターの機能解析 第171回東京医科大学医学会総会 (2013年6月1日、東京)
6. 稲津正人、山田朋子、久保田信雄、山中力：ヒト小細胞肺癌細胞に機能発現する choline transporter-like protein 1 (SLC44A1) はアセチルコリン合成と細胞増殖に参与する 第8回トランスポーター研究会年会 (2013年6月15日、熊本)
7. 三島英換、井上華、Toby Hurd、稲津正人、山田正臣、関常司、小西真人、Friedhelm Hildebrand、阿部高明：Mg²⁺輸送体SLC41A1の変異は嚢胞性腎疾患ネフロン癆を引き起こす 第8回トランスポーター研究会年会 (2013年6月15日、熊本)
8. Inazu M and Yamanaka T. Choline transporter-like proteins (SLC44 family) as a novel molecular target for cancer therapy. BioMedical Transporters 2013 (St Moritz, Switzerland, August 11-15, 2013)

-
9. 稲津正人：コリントランスポーターを標的としたがん治療薬の開発 戦略的研究推進プログラム（拠点形成型）次世代重点研究プログラム 薬学・医学・がん研・遺伝子研究施設連携 第1回学術講演会（2013年9月3日、金沢）
 10. 井上華、田代倫子、小西真人、稲津正人 MIC/TRPM7 チャネルの抑制は脂肪細胞におけるインスリン依存性グルコース取り込みを抑制する 第172回東京医科大学医学会総会（2013年11月2日、東京）
 11. 富田隆義、小西花恵、小野寺翔、鈴木理紗、野中学、稲津正人：鼻茸線維芽細胞におけるコリントランスポーターの同定とその機能解析 第172回東京医科大学医学会総会（2013年11月2日、東京）
 12. 稲津正人、小西花恵、鈴木理紗、小野寺翔、富田隆義、山中力、野中学鼻茸由来線維芽細胞におけるコリントランスポーターの機能解析、第87回日本薬理学会年会（2014年3月19～21日、仙台）
 13. Inazu M, Yamanaka T. Choline transporter-like proteins/SLC44 family as a novel molecular target for cancer therapy. 12th International Congress on Targeted Anticancer Therapies (March 5-7, 2014. Washington DC, USA)
 14. 瀬尾友佳子、野中学、稲津正人、吉原俊雄：14員環マクロライド系抗菌薬による鼻茸線維芽細胞のアポトーシス誘導、第115回日本耳鼻咽喉科学会総会（2014年5月14～17日、福岡）
 15. 屋良美紀、岩尾紅子、原直美、齋木巖、内野博之、光畑朋美、佐々木惇、山中力、稲津正人：血液胎盤関門におけるコリントランスポーターの機能発現、第9回トランスポーター研究会年会（2014年6月14～25日、名古屋）
 16. 岩尾紅子、屋良美紀、原直美、齋木巖、内野博之、光畑朋美、佐々木惇、山中力、稲津正人：血液脳関門におけるコリントランスポーターの機能発現、第9回トランスポーター研究会年会（2014年6月14～25日、名古屋）

-
17. 野中学、瀬尾友佳子、稲津正人、吉原俊雄：14員環マクロライド系抗菌薬による鼻茸線維芽細胞のアポトーシス誘導、第21回マクロライド新作用研究会、ミニシンポジウム（2014年7月18日、東京）
 18. 野中学、瀬尾友佳子、稲津正人、崎谷恵理、吉原俊雄：鼻茸線維芽細胞の増殖とIL-8遊離に対する14員環マクロライド系抗菌薬の影響について、第53回日本鼻科学会総会・学術講演会（2014年9月25～27日、大阪）
 19. Inazu M, Taguchi C, Yamanaka T, Uchino H. Functional analysis of [methyl-³H]choline uptake in glioblastoma cells: Influence of anti-cancer and central nervous system drugs. 26th EORTC-NCI-AACR Symposium (November 18-21, 2014. Barcelona)
 20. 島田敏志、林潤、岡野智也、光畑朋美、屋良美紀、岩尾紅子、山中力、稲津正人：不死化ヒトケラチノサイトにおけるコリントランスポーターの同定とその機能解析、第174回 東京医科大学医学会総会（2014年11月1日、東京）
 21. 岡野智也、光畑朋美、林潤、島田敏志、屋良美紀、岩尾紅子、山中力、稲津正人：ヒトメラノーマ細胞におけるコリントランスポーターの同定とその機能解析、第174回 東京医科大学医学会総会（2014年11月1日、東京）
 22. Hara N, Chijiwa M, Inazu M, Uchino H. The involvement of mitochondria-mediated mechanism for the pathogenesis of sepsis-associated encephalopathy on cecal ligation and puncture model in mice. Euroanaesthesia 2015 Congress (Berlin, Germany, 30 May – 2 June 2015).
 23. Inazu M, Mitsuata T, Okano T, Shimada S, Hayashi J, Yara M, Iwao B, Hara N, Yamanaka T. Molecular and functional characterization of choline transporters in human melanoma cells. 第88回日本薬理学会年会（2015年3月18日–20日、名古屋）
 24. 一瀬和美、坂林美喜子、瀬尾友佳子、野中学、稲津正人：鼻茸線維芽細胞におけるコリントランスポーターの同定とその機能解析、第116回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会（2015年5月23日、東京）
 25. 坂林美喜子、野中学、稲津正人、瀬尾友佳子、吉原俊雄：抗菌活性を有しない新規マクロライド誘導体の鼻茸線維芽細胞に対する増殖抑制効果の検討、第116回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会（2015年5月23日、東京）
-

-
26. 西山遼太、長島史明、岩尾紅子、井上加菜、緑ありさ、川合柚衣子、稲津正人：ヒト舌がん細胞株HSC-3細胞におけるコリントランスポーターの機能解析、第10回トランスポーター研究会年会（2015年6月21日、東京）
 27. 長島史明、西山遼太、岩尾紅子、井上加菜、緑ありさ、川合柚衣子、稲津正人：ヒト食道癌細胞株KYSE-180細胞におけるコリントランスポーターの機能解析、第10回トランスポーター研究会年会（2015年6月21日、東京）
 28. 西山遼太、長島史明、内野博之、岩尾紅子、井上加菜、緑ありさ、川合柚衣子、稲津正人：ヒト舌がん細胞におけるコリントランスポーターの機能解析、第175回東京医科大学医学会総会（2015年6月6日、東京）
 29. 稲津正人、岩尾紅子、屋良美紀、山中力：ヒト微小脳血管内皮細胞におけるコリントランスポーターの分子および機能的特徴、第38回日本神経科学大会（2015年7月28日、神戸）
 30. Inazu M, Iwao B, Yara M, Yamanaka T. The blood-brain barrier choline transporter. 25th Meeting of the International Society for Neurochemistry (Cairns, Australia, August 23-27, 2015)
 31. 瀬尾友佳子、野中学、稲津正人、パワンカール ルビー、吉原俊雄：15員環マクロライド系抗菌薬による鼻茸線維芽細胞のアポトーシス誘導、第54回日本鼻科学会総会・学術講演会（2015年10月1日、広島）
 32. The Blood-Brain Barrier Choline Transporter. Iwao B, Yara M, Hara N, Nishihara H, Inoue T, Inazu M. 第176回東京医科大学医学会総会（2015年11月7日、東京）
 33. 岩尾紅子、川合柚衣子、山中力、西原広史、井上猛、稲津正人：血液脳関門におけるコリントランスポーターの同定とその機能解析、第37回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム（2015年11月19日、熊本）
 34. 川合柚衣子、屋良美紀、岩尾紅子、山中力、稲津正人：血液胎盤関門におけるコリントランスポーターの同定と機能解析、第37回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム（2015年11月19日、熊本）
-

【特許申請】

1. 発明の名称: 癌治療剤

発明者: 稲津正人、山田朋子、田島裕久

特開2013-049646

出願人: 学校法人 東京医科大学

国内外の別: 国内

2. 発明の名称: エダラボンの敗血症性脳症に対する脳保護効果

発明者: 内野博之、原直美、稲津正人、黒田雅彦

出願人: 学校法人 東京医科大学

国内外の別: 国内

3. 発明の名称: 新規マクロライドEM900シリーズによる鼻茸線維芽細胞の
アポトーシス誘導

出願番号: 特願2015-049519

発明者: 野中学 (東京女子医科大学)、吉原敏雄 (東京女子医科大学)、
瀬尾友佳子 (東京女子医科大学)、砂塚敏明 (北里大学)、大村智 (北里大学)、
稲津正人

出願人: 学校法人 東京医科大学、東京女子医科大学、北里大学

国内外の別: 国内およびPCT出願準備中

謝 辞

分子予防医学寄附講座は、株式会社ワイズラボ様のご寄附により、平成24年12月1日に開講致しました。3年間の研究期間に多くの関係者のご尽力のもと予防医学の発展に貢献していくことを目指して運営してまいりました。

本講座は、「コリントランスポーター」に特化した研究を多角的に癌領域、脳科学領域、耳鼻科領域、皮膚科領域、産婦人科領域といった幅広い分野での研究を推進してきました。また、これらの研究はトランスレーショナルリサーチへの展開を視野に入れて実施し、特に既存医薬品のドラッグ・リポジショニング研究より臨床応用が期待される医薬品を見出してきました。これらの成果は、特許出願により知財化を行い、産学連携による医薬品開発に繋がる基盤構築ができました。今後とも、多くの研究者と共にこれらの成果を継続的に発展させることが今後の課題であると考えております。そして、[生命科学に貢献](#)することが最終目標であります。

本講座の運営ならびに共同研究に参画して頂きました関係各位の皆様方に改めて御礼申し上げます。

平成27年12月

分子予防医学寄附講座
代表 稲 津 正 人



 学校法人東京医科大学
TOKYO MEDICAL UNIVERSITY FOUNDATION

東京医科大学 分子予防医学寄附講座
最終報告書 2015

発行日：平成27年11月30日

発行者：稲津 正人

東京医科大学 医学総合研究所 准教授

東京都新宿区新宿 6-1-1

TEL 03-3351-6141
