東京医科大学 医学総合研究所
Institute of Medical Science,Tokyo Medical University
http://www.tokyo-med-ims.com/

東京医科大学
〒160-8402 東京都新宿区新宿 6-1-1
大代表 03-3351-6141

- **所長**：西岡 久寿樹（大学内線 301）
- **免疫制御研究部門**
  部門長：善本 隆之（大学内線 431）
- **難病分子制御学部門**
  部門長：西本 憲弘（大学内線 301）
- **知的財産探索・技術移転部門**
  部門長：稲津 正人（大学内線 209）
- **臨床研究コンサルテーション部門**
  部門長：磯村 達也（大学内線 301）

東京医科大学病院
〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1
大代表 03-3351-6111

- **分子腫瘍研究部門**
  部門長：大屋敷純子（病院内線 5171）
- **運動器科学研究部門**
  部門長：中島 利博 （病院内線 6141）
- **国際保健医療部門**
  部門長：麦谷 眞里 （病院内線 6194）

＜臨床共同研究センター＞

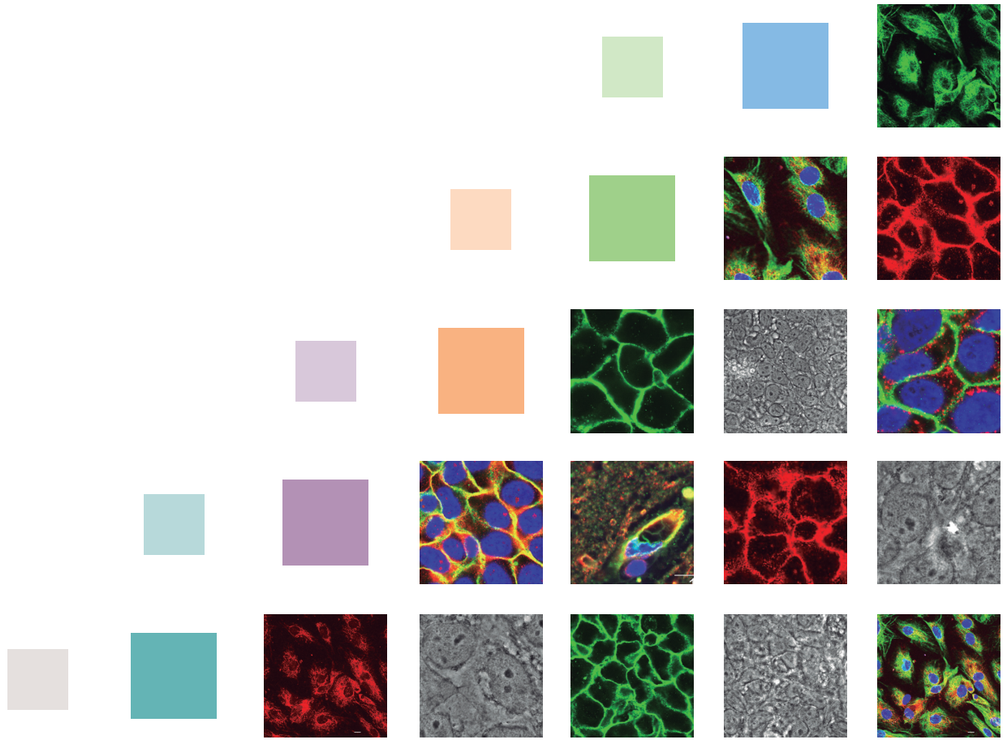
- **分子生物・細胞部門**
  部門長：中島 利博 （病院内線 6141）
- **病理・画像部門**
  部門長：佐藤 永一 （病院内線 6149）

東京医科大学
TOKYO MEDICAL UNIVERSITY

医学総合研究所

創立5周年

記念誌



医総研 創立5周年を迎えて

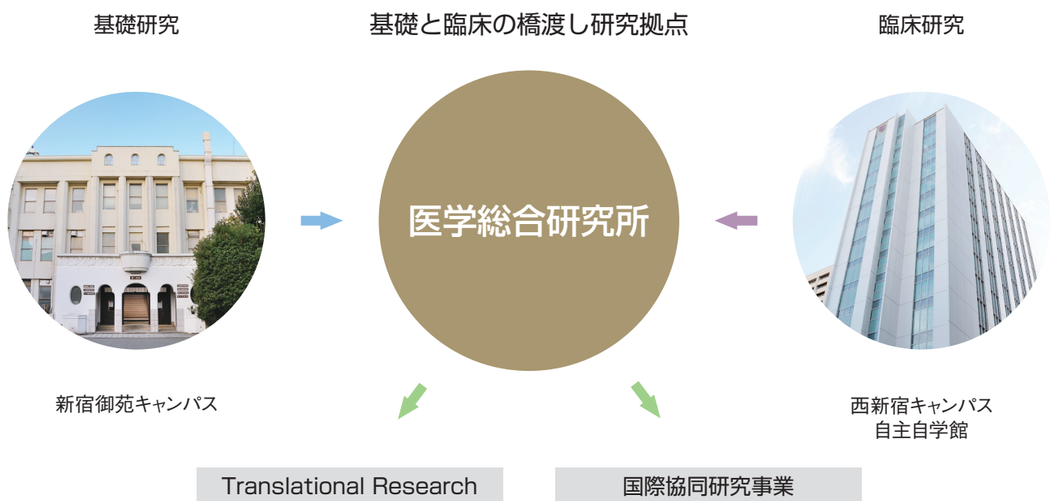
医学総合研究所 所長　西岡 久寿樹

医学総合研究所(医総研)は平成22年に本学初の研究所として新宿御苑キャンパスに創設され、その後西新宿キャンパスに新しく研究施設として建設された新教育研究棟（自主自学館）に分かれて研究を展開しております。

本研究所の責任者を臼井正彦学長（現理事長）から拝命した際にお約束したことは公的資金、特に科研費に対して応募数と採択数の向上と附属研究所の新設への歩みを進めることでした。現在、学内外の優秀なスタッフの協力を得て、研究基盤は確立し、国際貢献などでその成果を徐々に挙げております。

今後もより学際的な医科学研究に重点を置き、同時に大学院医学研究科との人材の交流、臨床研究も含めた学内外の研究部門、研究機関と共同研究を推進するとともに、教授会・理事会のご指導を頂きながら、国際協同研究事業の推進および本学全体の研究体制のイノベーションを目指して、研究基盤整備、知財事業なども推進して参ります。

スタッフ一同、日々精進して参りますので、より一層のご支援、ご協力をお願い致します。



2　所長挨拶「医総研 創立5周年を迎えて」
3　医学総合研究所　組織図
4　理事長挨拶　学長挨拶
5　沿革

研究紹介 基盤研究領域
6　免疫制御研究部門　**サイトカインによる免疫制御と治療応用**／善本 隆之
8　分子腫瘍研究部門　**がんエピジェネティクスの新潮流**／大屋敷 純子
10　運動器科学研究部門　**すべてのサイエンスを志す人々へのゲートウエイでありたい**／中島 利博
12　難病分子制御学部門　**免疫難病への挑戦**／西本 憲弘

活動紹介 シンクタンク機構
14　知的財産探索・技術移転部門　**新規医療技術の確立を目指して**／稲津 正人
16　臨床研究コンサルテーション部門　**本学の臨床研究から優れた知見を国内外へ**／磯村 達也

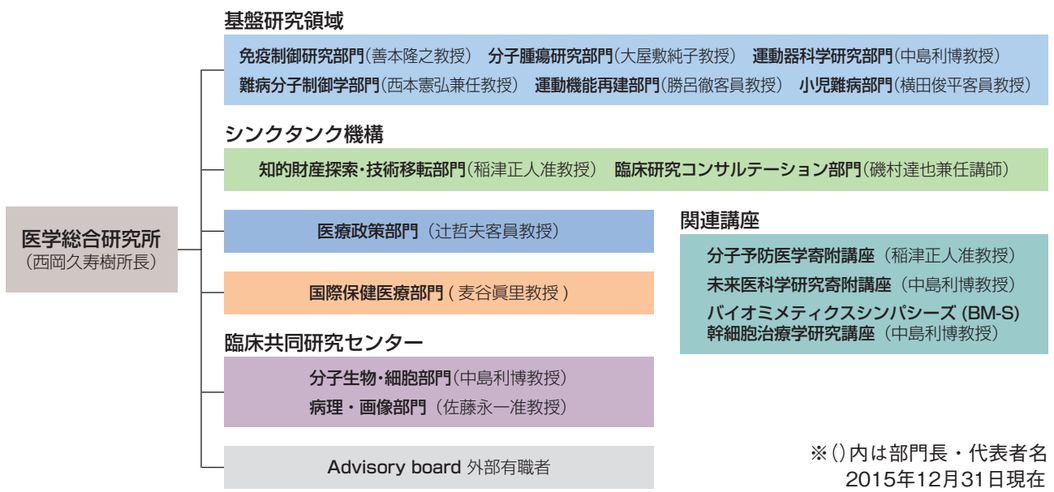
活動紹介 国際保健医療
17　国際保健医療部門　**世界にはばたく東京医科大学へ**／麦谷 眞里

活動紹介 臨床共同研究センター
18　分子生物・細胞部門　**BedからBenchへの架け橋へ**／中島 利博
19　病理・画像部門　**形態学研究の支援センター**／佐藤 永一

研究紹介 関連講座
20　分子予防医学寄附講座　**コリントランスポーター研究を通して、生命科学に貢献する**／稲津 正人
21　未来医科学研究寄附講座　**3F: for Future medical science,Future patients & Future kids**／中島 利博
22　文部科学省・私立大学戦略的研究基盤形成支援事業　**がんクリニカルシーケンス時代へ**／大屋敷 純子

23　研究トピックス
26　教職員紹介
28　参考資料

医学総合研究所 組織図



※()内は部門長・代表者名
2015年12月31日現在

ごあいさつ Message

東京医科大学 理事長　**臼井 正彦**

医学総合研究所の創立5周年、誠におめでとうございます。平成22年1月に、東京医科大学創立100周年記念事業の一環として医総研が設立されてから瞬く間に5年の歳月が過ぎ、ついに平成28年、本学創立100周年という大変記念すべき、かつ節目となる年を迎えました。

その間、医総研の全メンバーが一丸となり「基礎と臨床の橋渡し研究拠点」として本学の医学研究レベル向上を図るために邁進されてきたことに感謝申し上げます。また、医総研のミッションのひとつである外的研究資金獲得の一環として科学研究費の応募数、採択数の増加を掲げてきましたが、医総研設立以降、右肩上がりで躍進してきており、昨年度は新規採択数では私立医大協会加盟29大学中9位となり、念願の10位以内達成という成果を挙げることができました。

そして、次の100年に向かっても本学の発展が継続するよう、「自主自学、正義・友愛・奉仕」の精神を基に、学内全分野が一体となって気持ちも新たに研究活動に取り組み、医学の発展に寄与するよう精進して行くことを願っています。

東京医科大学 学長　**鈴木 衞**

平成10年度に文科省私学助成を得て難病治療研究センターが組織され、以後、難治性免疫疾患研究センター、難治性疾患研究センターを経て平成22年医学総合研究所が設立されました。今回5年を経過し、記念誌発行の運びとなったことに心からお祝い申し上げます。分子生物学、免疫学、腫瘍学、運動器科学などにおいて病態の本質に迫る高度な研究を展開され、着実に成果をあげてこられただけでなく、教育面でも貢献されました。学生達の立派な研究発表や完成した論文に触れるたびに頼もしく感じております。本研究所は人材育成の面でも重要な役割を果たしてきたといえます。

多くの臨床例を日々経験する本学では、今後も臨床各科と密接に連携して研究を進め、新規診断法や治療法を開発していく必要があります。研究の活性化は私立医科大学の学術業績、経営両面に大きく貢献することになります。大学の主たる柱である研究と教育のactivityが今後も高く維持され、世界に発信できる研究成果を積み重ねていかれることを期待しています。

沿革 History

医学総合研究所は「総合的共同研究施設」として、
先端的治療法の開発・臨床応用の研究を目的として設立されました。

2010年（平成22年）

1月●医学総合研究所設立／西岡久寿樹所長 就任
- ●免疫制御研究部門開設／部門長：善本隆之教授（難病治療研究センターを発展）
- ●分子腫瘍研究部門開設／部門長：大屋敷純子教授（難病治療研究センターを発展）

4月●運動器科学研究部門開設／部門長：中島利博教授

8月●医療政策部門開設／部門長：辻哲夫客員教授

2011年（平成23年）

4月●知的財産探索・技術移転部門開設／部門長：稲津正人准教授

2012年（平成24年）

4月●運動機能再建部門開設／部門長：勝呂徹客員教授

6月●硬組織分化制御学寄附講座開設／代表：高石官成教授（2015年5月31日終了）

8月●臨床研究コンサルテーション部門開設／部門長：磯村達也兼任講師

11月●難病分子制御学部門開設／部門長：西本憲弘兼任教授

12月●分子予防医学寄附講座開設／代表：稲津正人准教授

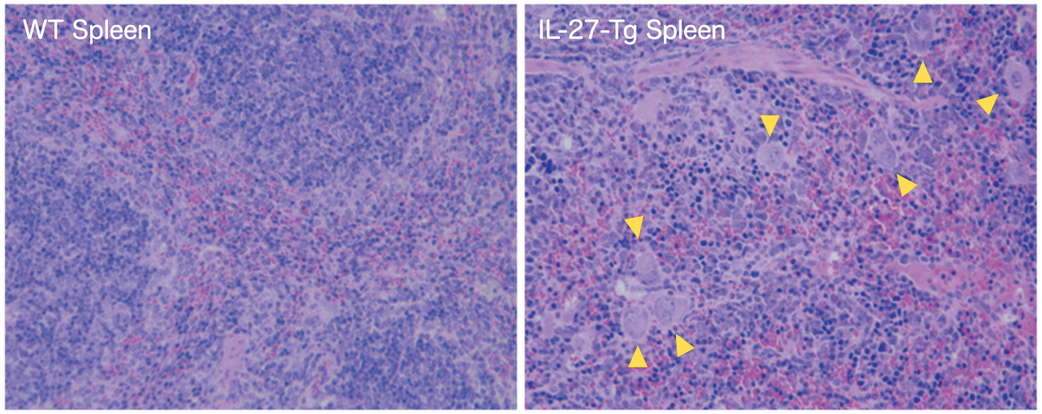
2013年（平成25年）

7月●新教育研究棟（自主自学館）竣工
- ●分子生物・細胞部門開設／部門長：中島利博教授（臨床共同研究センター内）
- ●病理・画像部門開設／部門長：佐藤永一准教授（臨床共同研究センター内）

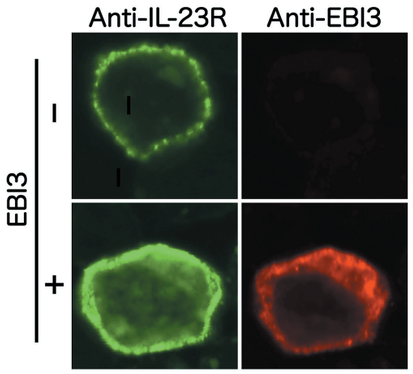
10月●未来医科学研究寄附講座開設／代表：中島利博教授

2014年（平成26年）

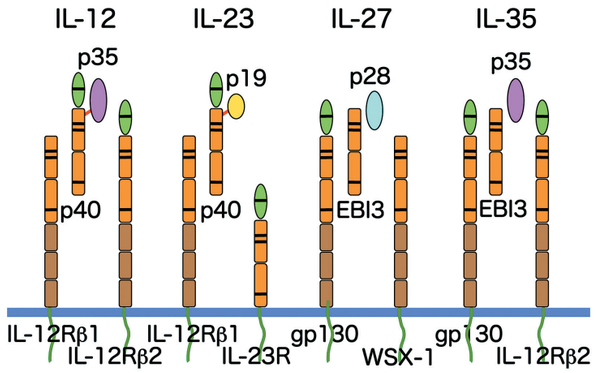
1月●国際保健医療部門開設／部門長：麦谷眞里教授



IL-27による髄外造血の亢進



EBI3によるIL-23R発現増強



IL-6/IL-12サイトカインファミリー

サイトカインによる免疫制御と治療応用

免疫制御研究部門
部門長　善本 隆之

研究概要：

サイトカインは、T・B リンパ球、マクロファージ、樹状細胞などの免疫機構を担当している細胞間の情報伝達を担い、微量で強い生理活性を示す蛋白質である。サイトカインは、これらの免疫担当細胞を活性化あるいは抑制するネットワークを形成し、癌細胞のような標的細胞を攻撃したり、造血幹細胞を分化・増殖させたりなど様々な作用を有している。私達は、このようなサイトカインの免疫制御における役割や作用機序、産生機構や、新規サイトカインや新規機能の同定などを試みている。主に、ヘルパーT（Th）細胞の分化やエフェクター機能の誘導と制御に重要なサイトカインであるIL-6/IL-12ファミリー（IL-12, IL-23, IL-27, IL-35）に注目し、これらのサイトカインを欠損させたマウスや高発現させたトランスジェニックマウス（Tg）、特異的抗体、精製組換え蛋白質などを用い、さらに、自己免疫疾患・感染症・癌・アレルギーなどの種々のマウス疾患モデルと組み合わせて、生理的条件下および病態形成における役割や治療応用への可能性についても検討を行っている。

内容：

1.サイトカインによる造血幹細胞の分化増殖の制御

私達は、以前にIL-27を血中に高発現するTgマウスを作製したところ、骨髄で造血幹細胞（HSC）が高濃度に濃縮された分画を含むLineage$^-$Sca-1$^+$c-Kit$^+$（LSK）細胞の割合が顕著に増加し、ミエロイド系細胞への分化増殖が亢進していることを見出した（*Blood* 2007）。そこで、さらに詳細に検討を行ったところ、IL-27は、幹細胞因子（SCF）と相乗的に長期骨髄再構築能を有するLT-HSCに作用し、好中球などのミエロイド系細胞に分化可能なミエロイド系前駆細胞に長期間強力に分化増殖を誘導することを見出した。ところで、感染が起こると、T細胞やB細胞は抗原特異的刺激により増殖するが、ミエロイド系細胞は増殖性が低く感染防御に使われた後は骨髄からの分化増殖と感染局所への動員が必要である。これまで、IFN-α やIFN-γ がこのEmergency myelopoiesisに重要であると報告されていたが、古くからこれらのサイトカインは副作用として骨髄抑制が知られており、直接の作用は疑問視されていた。そこで、私達は、次にマウス赤内型マラリア弱毒株*P.berghei* XAT 感染モデルを用いた感染防御におけるIL-27の役割について、IL-27レセプター（R）のサブユニットの1つWSX-1の遺伝子欠損マウスを用いて検討した。その結果、感染によって骨髄においてIFN-γ産生を介しIL-27発現が増強され、LSK細胞を分化増殖、さらに脾臓に動員し、感染赤血球の除去に重要な好中球などのミエロイド系細胞数を増やすことにより、感染抵抗性を増強することを見出した（*PLoS Pathog* 2016）。IL-27は、造血幹細胞に直接作用しミエロイド系前駆細胞に分化増殖を誘導する限られたユニークなサイトカインであることがわかった。

2.IL-27の強い抗腫瘍効果

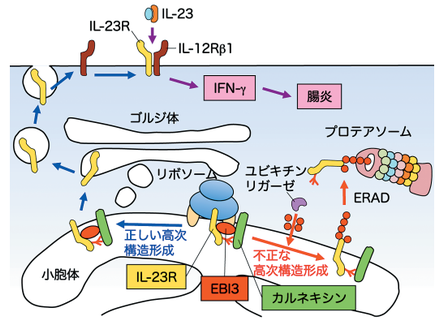
私達は、2004年にマウス大腸がんモデルを用いてIL-27が強い抗腫瘍効果を有していることを世界に先駆けて報告した（*Cancer Res* 2004）。そして、その後も各種のがんに対するIL-27の抗腫瘍効果やその作用機序を明らかにしてきた。その結果、IL-27はがんの特徴によって、パーフォリンやグランザイムBを介するCD8$^+$T細胞による細胞傷害活性、NK細胞やNK細胞と腫瘍特異的抗体による抗体依存的細胞傷害活性、CXCL9やCXCL10などのケモカイン産生を介する血管新生阻害効果、WSX-1/STAT1シグナルを介して腫瘍に直接作用して示す増殖抑制効果など、複数の作用機序により抗腫瘍効果を発揮することがわかった（文献1, 2）。がん治療応用を目指す場合、問題となるのは副作用だか、IL-27はIL-12の様にIFN-γ産生を介して抗腫瘍効果を示すのではないため、IL-12で見られる肝障害などの副作用は少ない。事実、IL-27を高発現するTgマウスは、脾腫や造血系の亢進は見られるものの、胎生致死ではなくほぼ寿命を全うできる。

最近、私達は、IL-27がin vitroでヒトメラノーマ腫瘍に、抗癌作用を有するPoly(I:C)のレセプターであるToll様受容体3発現を増強させることにより、相乗的に腫瘍増殖を抑制することを見出した。さらに、免疫不全NOD/SCIDマウスにヒトメラノーマ腫瘍を移植後、IL-27およびPoly(I:C)を投与することにより協調的に腫瘍増殖を抑制することも明らかにした（*PLoS ONE* 2013）。さらに、私達はIL-27による腫瘍増殖の抑制が見られる際、腫瘍内には浸潤する白血球の割合が多く、その中でもCD11b$^+$ミエロイド系細胞が多いことを見出した。そこで、現在この浸潤しているミエロイド系細胞のFACS解析や抗体投与による除去実験、精製したこのミエロイド系細胞の直接の腫瘍傷害活性の検討などにより、IL-27が骨髄からのミエロイド系前駆細胞への分化増殖を増強し、抗腫瘍活性を有するM1型マクロファージの数を増や腫瘍増殖を抑制する新しい作用機序を明らかにしつつある。

3.EBI3による新しい蛋白質発現の増強機構

私達は、さらに、最近IL-27とIL-35に共通なサブユニットEBI3が、IL-27やIL-35として機能しているのみならず、単独や他の分子と会合して作用している可能性を見出し、検討を行っている。その1つとして、炎症性腸疾患モデルマウスを用いてT細胞でのEBI3の新たな機能や作用機序が明らかになってきた。近年、腸炎誘導にはIL-23によるIFN-γ$^+$Ex-Th17細胞からのIFN-γ産生が重要であることや、さらにIL-23R発現と腸炎発症に相関性があることも明らかになってきている。ナイーブCD4$^+$T細胞を免疫不全（RAG欠損）マウスに細胞移入すると腸炎を誘発するが、EBI3欠損マウス由来のナイーブCD4$^+$T細胞を移入すると、腸管粘膜固有層リンパ球からのIFN-γ産生の低下と共に腸炎発症が顕著に抑制された。その作用機序を詳細に調べると、EBI3が小胞体で生合成された分泌および膜糖蛋白質の高次構造形成を促進する分子シャペロンの1つであるカルネキシンに結合し、IL-23R発現を蛋白質レベルで安定化しIL-23シグナルを増強し、腸炎発症を促進していることを見出した（図1）。今後、EBI3が、腸炎の発症における新たな治療の標的候補分子になる可能性が示唆されるのみならず、EBI3を介した新しい蛋白質発現の増強機構の作用機序や意義についても現在検討中である。

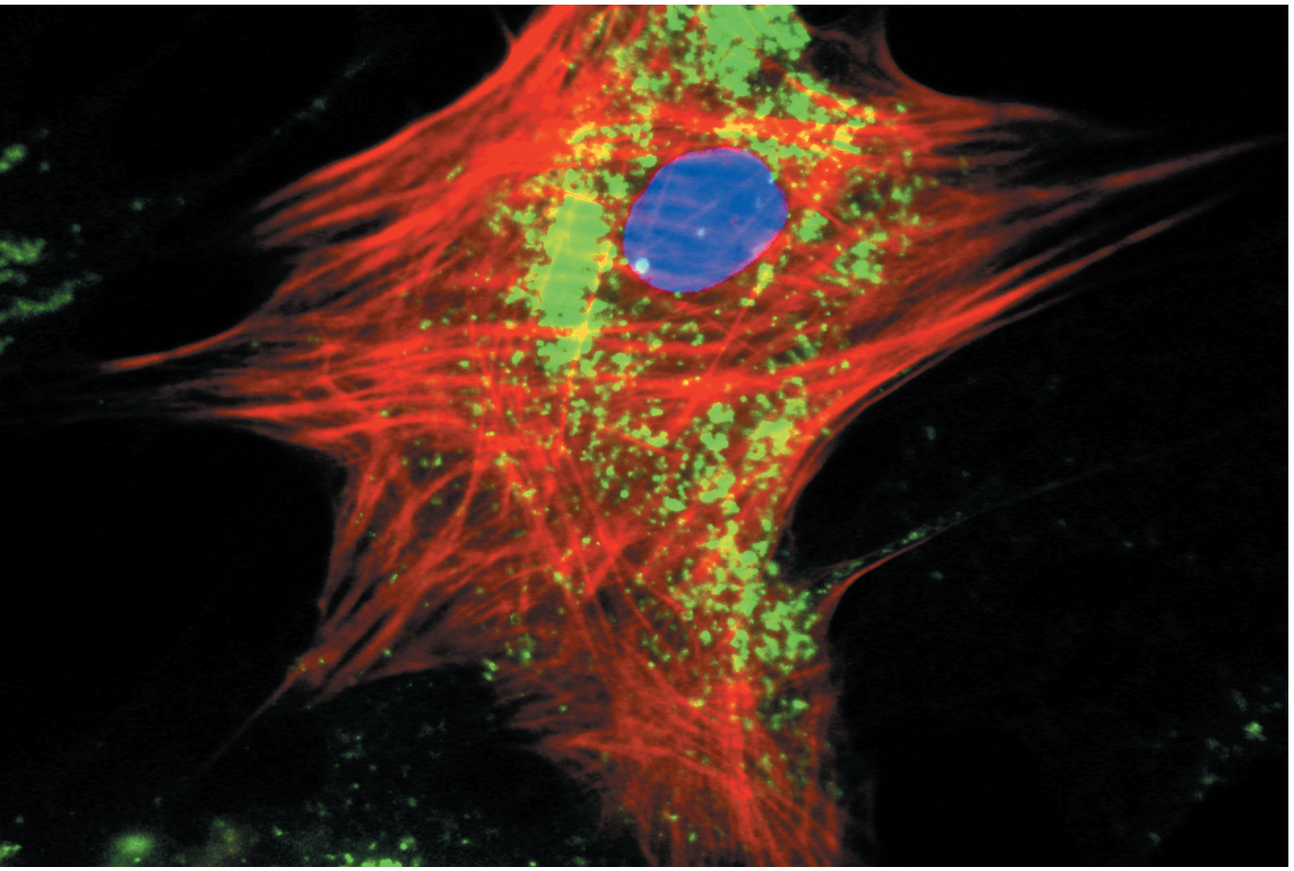
その他、IL-27の関節内投与がリウマチモデルマウスでTh17分化を抑制し治療効果を示すこと（*Arthritis Rheum* 2011）や、IL-23が自己免疫性肝炎モデルでIL-17産生を介し肝炎悪化に、IL-22産生を介し肝炎抑制に作用すること（*Eur J Immunol* 2011）、IL-35が精巣での免疫特権の維持に関与している可能性（*PLoS ONE* 2014）などを明らかにした。



【図1】EBI3のカルネキシンへの結合を介した新しい蛋白質発現の増強機構

参考文献（総説抜粋）：

1) Yoshimoto T, Chiba Y, Furusawa J, Xu M, Tsunoda R, Higuchi K, Mizoguchi I: Potential clinical application of interleukin-27 as an antitumor agent. *Cancer Sci* 106(9): 1103-1110 (2015)
2) Mizoguchi I, Chiba Y, Furusawa J, Xu M, Tsunoda R, Higuchi K, Yoshimoto T: Therapeutic potential of interleukin-27 against cancers in preclinical mouse models. *Oncoimmunology* 4(10): e1042200 (2015)
3) Mizoguchi I, Yoshimoto T, Katagiri S, Furusawa J, Chiba Y, Mizuguchi J, Tauchi T, Ohyashiki JH, Ohyashiki K: Immunological control of chronic myeloid leukemia leading to treatment-free remission. *J Hematol Transfus* 2(3): 1024 (2014)
4) Yoshimoto T, Mizoguchi I, Katagiri S, Tauchi T, Furusawa J, Chiba Y, Mizuguchi J, Ohyashiki JH, Ohyashiki K: Immunosurveillance markers may predict patients who can discontinue imatinib therapy without relapse. *Oncoimmunology* 3: e28861 (2014)
5) Mizoguchi I, Higuchi K, Mitobe K, Tsunoda R, Mizuguchi J, Yoshimoto T: Interleukin-27:Regulation of immune responses and disease development by a pleiotropic cytokine with pro- and anti-inflammatory properties. *In Cytokine Frontiers:Regulation of Immune Responses in Health and Disease*. Editors: Yoshimoto T and Yoshimoto T. Springer, Tokyo, 353-375 (2013)
6) Qu N, Xu M, Mizoguchi I, Furusawa J, Kaneko K, Watanebe K, Mizuguchi J, Itoh M, Kawakami Y, Yoshimoto T: Pivotal roles of T-helper 17-related cytokines, IL-17, IL-22 and IL-23, in inflammatory diseases. *Clin Dev Immunol* 2013: 968549 (2013)



がん微小環境を構築する骨髄間質細胞内のエクソソーム（黄緑）

がんエピジェネティクスの新潮流

分子腫瘍研究部門
部門長　大屋敷 純子

研究概要：

1.基礎と臨床の橋渡し研究

当部門は平成14年に文部科学省ハイテクリサーチセンター整備事業「難病治療研究センター」の臨床研究部門として西新宿キャンパス内に設置された。平成22年1月以後は組織改変により医学総合研究所　分子腫瘍研究部門と名称変更し、文部科学省・私立大学戦略的研究基盤形成支援事業によるプロジェクトを中心に学内の研究拠点として、がん征圧を目的としたがんや老化の分子基盤に関する基礎と臨床の橋渡し研究を担当している。大学病院内の教育研究棟（自主自学館）13階に位置しているため、大型共用研究機器を活用し、臨床各科との共同研究を精力的に行っている。また、東京薬科大学や工学院大学との医薬工三大学連携により技術的・人的交流を積極的に行い、工学院大学・工学部・生体生命情報研究室の福岡　豊教授と「東京医科大学—工学院大学生体分子システム腫瘍学研究ユニット」を構築し、バイオインフォーマティクス統合解析に取り組んでいる。

2.エピジェネティクスとは

ヒトゲノムが解読されてから10年以上経つが、遺伝情報の発現は塩基配列と転写装置だけで制御されているわけではなく、ゲノムDNAとヒストンなどの蛋白質から構成されるクロマチンの修飾やmicroRNA(miRNA)と呼ばれるタンパク質をコードしない小分子RNAなどによる発現制御も受けている。このような制御は「エピジェネティクス」と総称され、老化やがんなどの疾病と深くかかわっていることが知られている。当部門では造血器腫瘍を中心にmiRNA診断の臨床応用について研究を展開してきたが、体液中を循環している細胞外小胞であるエクソソームの中にmiRNAが含まれていることより、がん細胞が放出したエクソソーム内のmiRNAの機能について研究を発展させ、エクソソーム診断と治療を目指している。また、難治性造血器腫瘍である骨髄異形成症候群の第一選択薬であり、DNA脱メチル化剤として知られるアザシチジンの薬剤耐性獲得機構についてクロマチン制御やテロメア制御異常によるゲノム不安定性の解明など多角的なアプローチを試みている。

内容：

1.がんバイオマーカーとしてのmiRNA

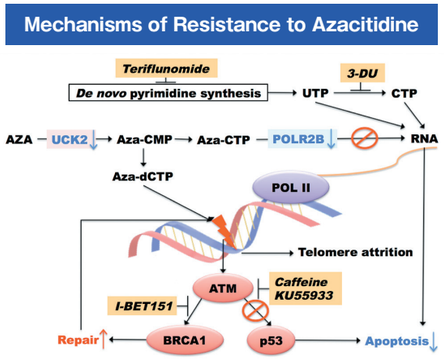
miRNAは21-25塩基長の小さな1本鎖RNAで、遺伝子発現制御のファインチューナーとしての機能を有する。また、現在までにヒトゲノムには1000以上のmiRNAがコードされていると考えられており、診断のみならず創薬のターゲットとして注目を集めている。当研究部門ではバイオマーカーとしてのmiRNAの存在に着目し、白血病や悪性リンパ腫など造血器腫瘍患者の血清中miRNAを用いた診断・予後マーカーの探索を行なってきた。今までに造血器腫瘍患者由来の血清中においてmiR-92aが著減することを見いだし、次々と報告してきたが（*PLoS One* 2009, *PLoS One* 2011, *Blood Cancer J* 2012）、2014年には慢性骨髄性白血病におけるmiRNAによる治療適正化診断に関する研究など、より臨床に直結した研究成果へとつなげている（文献1）。

2.エクソソーム研究の新展開：バイオロジーから治療へ

エクソソームはその中にmiRNAをはじめとする情報物質が内包されており、がん細胞とがん環境を構築する細胞との細胞間コミュニケーションにおいて重要な役割を持つ（文献2）。われわれはがん微小環境の中でも重要な環境要因の一つである「低酸素環境」に注目し、低酸素環境に曝されたがん細胞が放出するエクソソームが、周辺の血管内皮細胞に及ぼす影響について詳細な検討を行った。その結果、低酸素環境下に曝されたがん細胞内で顕著に発現上昇するmiR-210が、エクソソームを介して血管内皮細胞に取り込まれていることをin vitroモデル系で証明した。また低酸素曝露したがん細胞由来エクソソームは、血管内皮細胞内のEphrinA3を抑制することにより血管新生能を促進することを見出した（文献3）。さらに低酸素環境に長期間曝露した生体内環境に近い骨髄腫細胞（低酸素耐性細胞株）が放出するエクソソーム含有miRNAについて、in vivoモデル系を用いて解析を進め、エクソソーム含有miR-135bがHIF-1の制御系を介して腫瘍血管新生を制御し、腫瘍発育進展に適したがん環境をもたらすことを報告した（文献3）。最近では骨髄間質細胞に注目し、骨髄間質細胞が分泌するエクソソームのうちがん化、老化に関連するmiRNAを分子標的として探索中である。左上図は多発性骨髄腫患者の骨髄間質細胞で（細胞骨格フイラメントが赤、核が青）、細胞内に局在するエクソソーム（黄緑）を放出することによって、骨髄腫細胞の増殖しやすい骨髄環境を構築する。さらに腫瘍抑制効果のあるmiRNAを強化した改変エクソソームによるエクソソーム治療の実現をめざして研究を進めている。

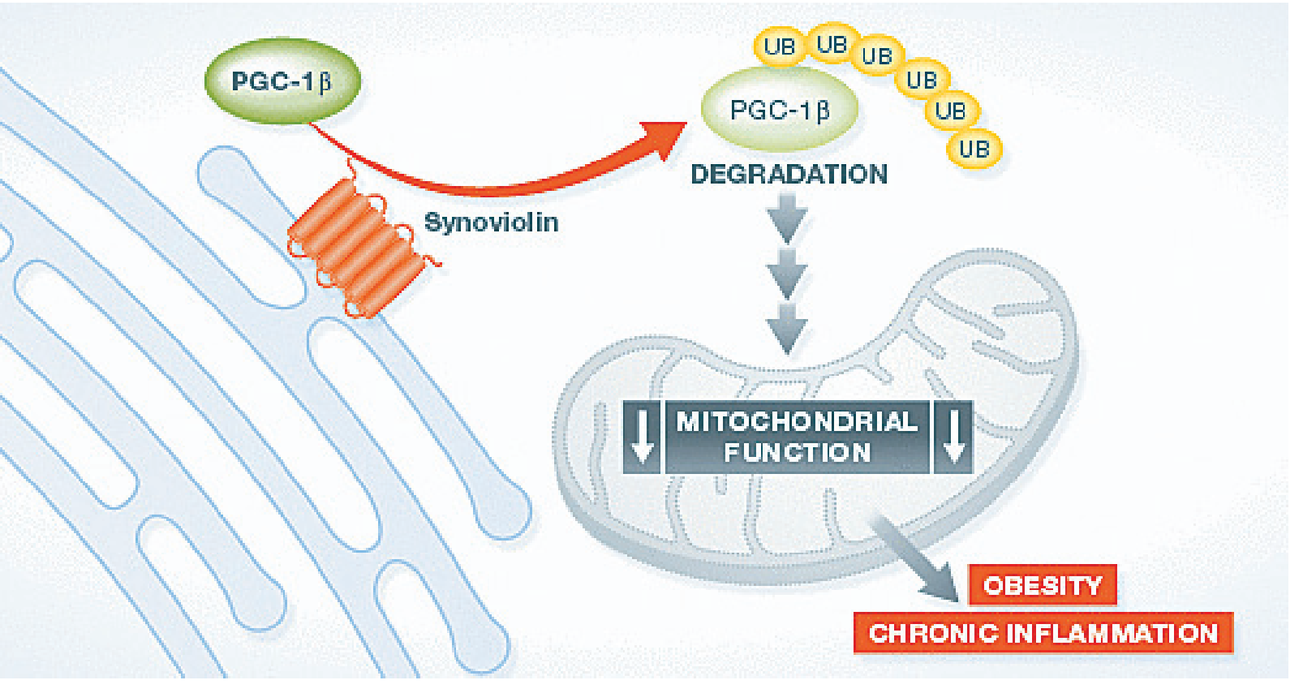
3.メチル化異常とゲノム不安定性

DNAメチル化阻害活性を有するアザシチジン(azacitidine; AZA)は骨髄異形成症候群（Myelodysplastic syndrome; MDS）の患者において生存期間の延長が認められた画期的な薬剤で、本邦では2011年に承認以後、高リスク群の標準的治療となっている。しかしながら短期間の使用で耐性化してしまう例もあり、耐性機序の解明が重要な課題である。当研究部門では2種類のヒト白血病細胞株からAZA耐性細胞を樹立し、耐性化の分子機構について統合的解析を進めている。右図に示すように細胞に取り込まれたAZAはシチジンと同様にリン酸化され、RNAやDNAに取り込まれる。RNAに取り込まれたAZAはRNAの不安定化やタンパク質合成の阻害によって、細胞毒性を発揮する。DNAに取り込まれたAZAはDNAメチル化酵素DNMTと不可逆的な複合体を形成し、この複合体はDNA損傷修復系によって除去、分解されDNAの脱メチル化を引き起こす。われわれはAZA耐性細胞の特徴として、DNA二本鎖損傷に応答するATMが恒常的に活性化しておりATM/BRCA1シグナルの恒常的活性化がAZA耐性に関与していることを報告し（文献5）、ATMシグナル阻害剤であるカフェインやKU55933、そしてde novoピリミジン合成系の阻害剤teriflunomideや3-DUも、AZAへの感受性を回復させる効果があることを見いだしている。なかでも、teriflunomideは関節リウマチの治療に用いられるleflunomideの活性体であることから臨床応用が期待される。一方、DNA二本鎖損傷に対する応答はテロメア維持機構の破綻につながり、long non-coding RNAであるテロメアRNA発現異常を誘導してゲノム不安定性をもたらす。現在はゲノム不安定性の分子基盤であるクロマチン修飾を標的とした個別最適化療法の確立にむけて、近年開発されたBETタンパク質阻害剤を中心に研究を展開している。



参考文献：

1) Ohyashiki JH, Ohtsuki K, Mizoguchi I, Yoshimoto T, Katagiri S, Umezu T, Ohyashiki K: Downregulated microRNA-148b in circulating PBMCs in chronic myeloid leukemia patients with undetectable minimal residual disease: a possible biomarker to discontinue imatinib safely. *Drug Des Devel Ther* 8: 1151-1159 (2014)
2) Umezu T, Ohyashiki K, Kuroda M, Ohyashiki JH: Leukemia cell to endothelial cell communication via exosomal miRNAs. *Oncogene* 32(22): 2747-2755 (2013)
3) Tadokoro H, Umezu T, Ohyashiki K, Hirano T, Ohyashiki JH: Exosomes derived from hypoxic leukemia cells enhance tube formation in endothelial cells. *J Biol Chem* 288(48): 34343-34351 (2013)
4) Umezu T, Tadokoro H, Azuma K, Yoshizawa S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Exosomal miR-135b shed from hypoxic multiple myeloma cells enhances angiogenesis by targeting factor-inhibiting HIF-1. *Blood* 124(25): 3748-3757 (2014)
5) Imanishi S, Umezu T, Ohtsuki K, Kobayashi C, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Constitutive activation of the ATM/BRCA1 pathway prevents DNA damage-induced apoptosis in 5-azacytidine-resistant cell lines. *Biochem Pharmacol* 89(3): 361-369 (2014)



EMBO J（2015）より改変

すべてのサイエンスを志す人々へのゲートウエイでありたい

運動器科学研究部門
部門長　中島 利博

研究概要：

ヒトが人間たる所以であると考えることの一つがサイエンスであること。そして、大学がそのサイエンスを担うミッションを負っている場所の一つであることは明白である。時としてサイエンスはアートに例えられることもあり、純粋な知的欲求、探求心の賜物　換言すれば哲学に近い側面を有している。一方で、医科系大学におけるサイエンスは　患者さんの悩み・治りたいという志を真摯に受け止め解決策を明らかにする。つまり実学としての責務が厳然として存在するのだ。

私たちは、これまで人類が経験したことのない超高齢化社会と飽食の時代を迎え、国民の大きな関心は健康的で活動的な生活であり、それを阻む代表的な病態がロコモーティブシンドロームとメタボリックシンドロームであることは周知の事実だ。関節痛を訴える患者数は全国で約800万人、関節リウマチは80万人、肥満に関しては成人の男性約30%、女性約20%と推定され、医療政策上今世紀の最大の問題となっている。

上記のような国民の負託に応えるため、私たちはロコモーティブシンドロームの代表的疾患である関節リウマチの関節よりE3ユビキチン化酵素 シノビオリンを発見した。同遺伝子の機能解析により、癌、肝硬変、肥満・糖尿病などのメタボリックシンドロームにも密接に関与することを世界に先駆けて報告した。さらに、シノビオリン抑制剤開発に成功している。今後、私たちの研究チームは大学における先端科学のノウハウを活用し、病態研究とともに、そのトランスレーショナル研究の産物である上記の化合物の薬理作用の分子メカニズムを明らかにし、上記疾患群の科学的裏付けのある医薬品・サプリメントを国民へ提供するためのプラットフォームを形成することを目指していく。

また同時に、国境を越え、世代を超えてそれを望むすべての人々に対してサイエンスの素晴らしさを伝え、公的・民間の研究費や市場から直接、投資を引き込む方法としての起業、さらに研究成果の発信・アウトリーチ活動を推進する集団でありたいと願っている。

内容：

1．難治性病態の研究について

関節リウマチ（RA）はQuality of life を脅かす代表的な疾患だ。科学的、かつ根治的な治療法確立のためにもRAの病因・病態形成の全貌を明らかにすることが求められている。その病態に関しては、免疫応答異常、滑膜細胞の過剰増殖、骨・軟骨破壊、線維化などの病的なプロセスが相互作用し時空間的に多様な病態を呈しながら症状が進行することが知られている。これまでに私たちは、このうち滑膜細胞の過剰増殖に着目して研究を進め、RAに関わるE3 ユビキチン化酵素シノビオリンを発見した（*Genes Dev* 2003）。シノビオリンがRA滑膜細胞に過剰発現することにより、小胞体関連分解（ERAD）を活性化し、正確な折りたたみに失敗した不良品タンパク質の再生機能を増加させる。そして、このhyper-ERADという状態が不良品タンパク質の蓄積による小胞体の破綻、細胞死を回避させ、結果として滑膜細胞を増殖させるという新たな病態論を展開した（*Nature Rev Rheum* 2008）。2006年には抗TNF療法の抵抗性に関するバイオマーカーとしても報告されている。2010年にはスイスとの共同研究により膜結合型基質（ERAD-LM）と可溶型基質（ERAD-LS）に大別される小胞体内基質の分解のうち、シノビオリンがERAD-LSで中心的役割を果たすことを明らかとした（*J Cell Biol* 2010）。

同遺伝子のコンディショナルノックアウトマウスの解析を行い、最近、シノビオリンがリウマチのみならず、線維化、さらには肥満・糖尿病などのメタボリック症候群に重要な役割を果たしていることを発見した（*Genes Dev* 2014, *EMBO J* 2015）。中島は米国にて1990年代の転写研究のパラダイムシフトである「転写統合装置」という概念の提唱と、その実証に関する先駆的研究（*Nature* 1995, *Cell* 1996&1997, *Genes Dev* 1996, *Nature Genet* 1998&2000など)の主導的役割を果たしてきた。中島にとってはセレンディピティーのように転写統合装置 PGC-1β がシノビオリンの分子標的であり、その機能を負に制御することで、ミトコンドリアのbiogenesisとエネルギー代謝を調節するという新規経路を発見したのだ。さらに、この調節機構を制御する植物成分を発見し、ロコモーティブ症候群とメタボリック症候群に対するサプリメントの発売までたどり着くことができた。今後、これらの基盤研究から橋渡し研究までを戦略的に展開したいと考えている。

2．中央アジアで蔓延するリウマチ性心疾患の分子疫学的研究

私たちはキルギス共和国（以下、キルギス）からの要請により、2006年に医学交流のため同国を訪問した際に、我が国では人口10万人当たり0.5人以下の発症率と現在ではほとんど診ることのなくなったリウマチ熱（Rheumatic fever：以下、RF）が、中央アジア諸国では未だに猛威を奮っていることを見出した。さらに、キルギス国立心臓病センターとの国際共同研究により、顕在化しないRFの後遺症も含めたリウマチ性心疾患（Rheumatic heart diseases：以下、RHD）が、国土の94%以上が海抜千メートル以上の山地から成り、山岳地帯ともなれば4000メートルを超える高地での生活、つまり低酸素と、“オオカミの次に羊を食べる生き物”と称されるほどの肉食中心の食習慣とソビエト時代からのウオッカの飲酒とあわせて、当該地域での死因の過半数を占める60歳までの心不全の潜在的リスクファクターであることを報告した。

医療介入により改善可能なRF/RHDの克服のため、同国より１０年の間に、小児リウマチ専門医の留学生の受け入れ、40歳未満の若年者の心・脳血管障害の8名の患者の日本での治療、8度の現地調査と総計3000人を超える溶連菌感染の細菌学的検査、これら調査結果の論文化・国際シンポジウムの開催などの情報発信、さらに迅速診断キットの認可の法整備、母子手帳・医師向けプロトコールの作成と頒布、在キルギス日本大使館からODA申請による最新型の超音波検査機の導入など、この問題に対する主導的役割を担っている。特に、平成25年度から科研費海外調査研究のもと、キルギスのほぼ全土を網羅する2000名を超える詳細なフィールド調査を行い、RF/RHDの有無、聴打診、心電図、心エコーなどの理学的所見、溶連菌を中心とした細菌感染症の頻度、家族歴など100を超える項目に関する調査を完遂してきた。これらの人道的活動は高く評価され、中島はキルギスより医療分野に関する国家顧問を2008年より2016年まで任命され、２０１５年には保健大臣より特別栄誉賞（http://www.tokyo-med.ac.jp/160122HPNews_nakajima.pdf）を、キルギスのOmurzakova医師は多くの国際学会にて表彰され、2015年より同省の科学秘書官に任命された。さらに2015年10月、今後の研究の発展に不可欠なキルギス―日本研究センターを開所することができた（http://www.tokyo-med.ac.jp/151029press%20release.pdf）。中島は医療分野にとどまらず、2016年にはキルギス名誉領事を拝命している。

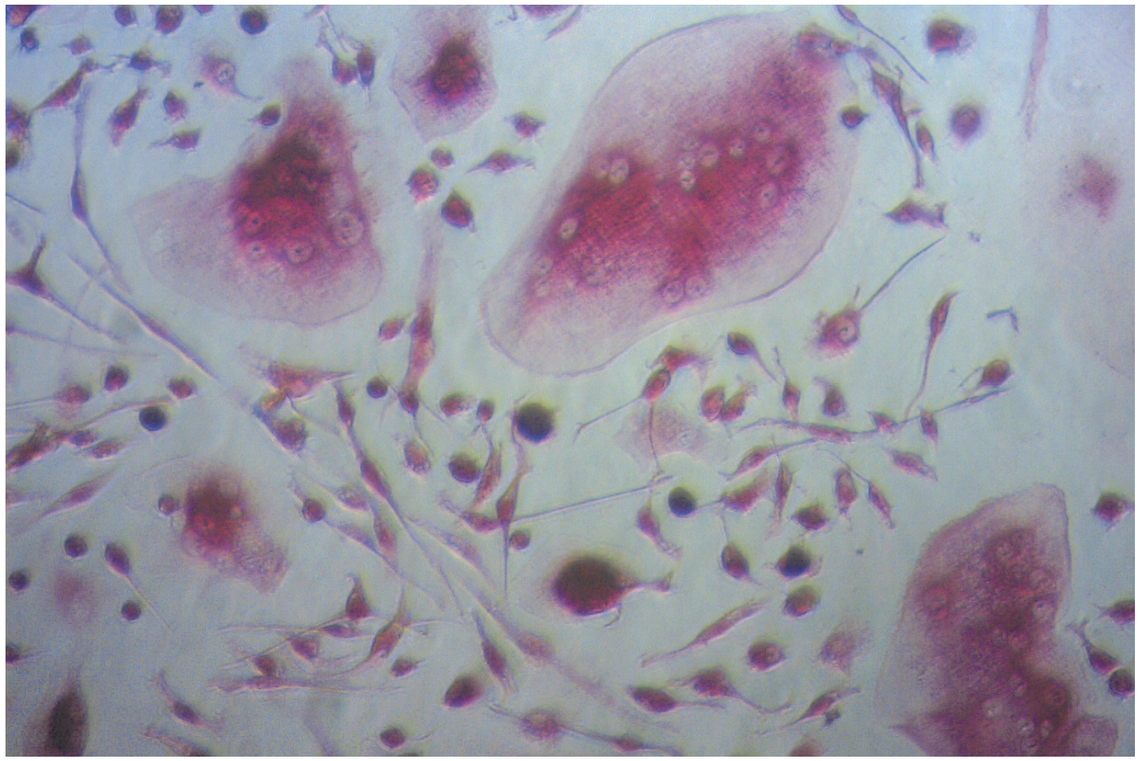
キルギス－日本研究センター開所式

3．研究資金の獲得に関して

研究推進のためのドライビングフォースとして必要不可欠な研究資金・研究環境（機器・設備を含む）の整備のため、本学着任当時より科研費の添削（延べ３００人以上）をはじめ、自主自学館の臨床共同研究センターの整備、大学院生に対する研究費獲得に関する講義などを積極的に行っている。

参考文献：

1）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-1β. *EMBO J* 34(8): 1042-1055 (2015)
2）Wu T, Zhao F, Gao B, Tan C, Yagishita N, Nakajima T, Wong PK, Chapman E, Fang D, Zhang DD: Hrd1 suppresses Nrf2-mediated cellular protection during liver cirrhosis. *Genes Dev* 28(7): 708-722 (2014)
3）Yagishita N, Aratani S, Leach C, Amano T, Yamano Y, Nakatani K, Nishioka K, Nakajima T: RING-finger type E3 ubiquitin ligase inhibitors as novel candidates for the treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Mol Med* 30(6): 1281-1286 (2012)
4）Yagishita N, Yamasaki S, Nishioka K, Nakajima T: Synoviolin, protein folding and the maintenance of joint homeostasis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 4(2): 91-97 (2008)
5）Amano T, Yamasaki S, Yagishita N, Tsuchimochi K, Shin H, Kawahara K, Aratani S, Fujita H, Zhang L, Ikeda R, Fujii R, Miura N, Komiya S, Nishioka K, Maruyama I, Fukamizu A, Nakajima T: Synoviolin/Hrd1, an E3 ubiquitin ligase, as a novel pathogenic factor for arthropathy. *Genes Dev* 17(19): 2436-2449 (2003)



関節リウマチ患者由来のiPS細胞から分化した破骨細胞

免疫難病への挑戦

難病分子制御学部門
部門長　西本 憲弘

研究概要：

2015年1月1日より「難病の患者に対する医療等に関する法律」が施行され、難病を持つ患者に対する新たな社会保障制度がスタートした。難病の患者に対する良質かつ適切な医療の確保と療養生活の質の維持向上、治療方法の確立のために、難病患者のデータの収集を効率的に行い、治療研究を推進すること、さらに、効果的な治療方法が確立されるまでの間、長期の療養による医療費の経済的な負担が大きい患者を支援するための制度である。対象となる指定難病は、従来の56疾患から306疾患に広げられ、これにより、より多くの難病患者が医療費の補助を受けることができるようになった。しかし、多くの難病は、根本的な原因はもとより、その病態のすべてが明らかになったわけではなく、病因の解明と治療法の確立こそが求められている。

我々の研究室では、「ベンチからベッドサイドへ」そして「ベッドサイドからベンチへ」の合言葉をモットーに、双方向のトランスレーショナルリサーチを行っている。兼任教授の西本は、大阪大学元総長岸本忠三先生のご指導の下、炎症性サイトカインであるインターロイキン6（IL-6）のトランスレーショナルリサーチを行い、抗IL-6受容体抗体トシリズマブが、キャッスルマン病、関節リウマチ（RA）、若年性特発性関節炎に対して世界に先駆けて適応承認を取得するのに大きく貢献した。そして現在も、最新のバイオインフォマティクス技術とヒト人工多能性幹細胞（induced pluripotent stem cells: iPS細胞）技術を用いて、免疫難病の病態と発症メカニズムの解明のための研究を行っている。そして、新たな治療標的分子の同定や診断法の確立を目指している。

研究室は、大阪のほぼ中心に位置する心斎橋にある。西本兼任教授が開設した大阪リウマチ・膠原病クリニックに併設されており、ベッドサイドで学んだ問題点を研究室にもどって研究する一方で、基礎的研究で明らかになったことを、臨床に応用するという双方向研究を行うには最適の環境が整っている。

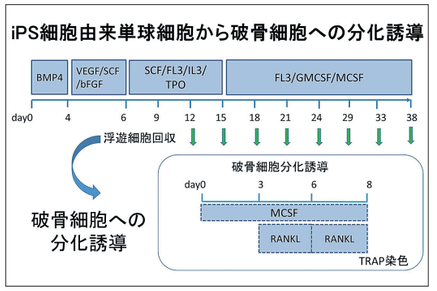
内容：

1．iPS細胞を用いた関節リウマチの骨髄細胞初期分化異常、破骨細胞分化異常の解明

関節リウマチ（RA）は、我が国での患者数は約70万人と推定され、希少疾患ではないことから指定難病には分類されないが、適切な治療が施されなければ重度の機能障害を引き起こす原因不明の免疫難病である。近年、炎症性サイトカインを標的とする抗体医薬が劇的な治療効果を発揮し多くの患者さんの福音となっている。前述のトシリズマブもそのような抗体医薬の1つである。しかし、これらの医薬品もすべての患者に有効であるわけではない。それに加えて、高額な薬剤費が患者個人の負担のみならず、国民医療費を増大させる。したがって、根本的な原因の解明とそれに基づく新たな治療戦略、発症予防戦略が必要である。

これまでの研究から、RAの主病巣は骨髄であり、免疫細胞の骨髄での初期分化の異常が病因に関わる可能性が示唆されている。中でも単球系細胞は、免疫システムの調節のみならず骨代謝にも関わっており、その分化異常を明らかにすることは、RAの病因解明にとってきわめて重要である。この目的を達成するために、ヒト人工多能性幹細胞（induced pluripotent stem cells:iPS細胞）の技術を応用した。京都大学iPS細胞研究所との共同研究で、RA患者からiPS細胞を樹立し、in vitroで間葉系細胞、さらには単球への分化を誘導することに成功した。この系を用いて、RAの骨髄細胞の分化異常がどの段階で生じるかを検討したところ、単球系細胞への初期分化の過程で、癌患者に見られるCD14^{+}CD15^{+}細胞が出現すること、さらに、この特殊な細胞は健常人に比べてRA患者由来のiPS細胞から多く出てくることを見出した。

さらに、iPS細胞から単球を介して破骨細胞へと分化させることに成功した（文献1）（下図はiPS細胞から分化した破骨細胞であり、RAの骨破壊に関わる）。現在、これらの異常がどの遺伝子に由来するかを検討中である。



2．DNAマイクロアレイを用いた免疫難病の病態解析と診断法の確立

多くの免疫難病の根本的な病因は不明であるが、その病態形成に自己の免疫システムが自身の身体を攻撃する自己免疫がかかわっている。免疫は、感染性微生物や癌細胞などを排除する防御システムであり、本来は精巧に制御されている。分子間のネットワークによる制御もそのひとつであり、免疫難病ではこれらの制御システムに異常があると思われる。このネットワークには多数の分子が関与することから、ネットワークの異常を明らかにするには網羅的な解析が必要である。DNAマイクロアレイによる網羅的な遺伝子発現解析と最新のバイオインフォマティクス技術の応用により、それが可能となった。

これまでの研究で、全身発症型若年性特発性関節炎の患児ではミトコンドリアの機能が低下していること、全身性エリテマトーデスの病態にDNA修復酵素の機能低下が関与していることを明らかにした（文献2，3）。さらに、厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）「関節リウマチにおける骨髄・骨格形成細胞間ネットワークの解明と根治療法の開発」（2011-2013年度）の研究で、RA患者の骨髄において、免疫機能の異常な活性化が生じていることを明らかにした（文献4）。

3．IL-6阻害とT細胞活性化阻害による関節リウマチ患者の免疫機能に対する作用の相違の研究

トシリズマブは、炎症性サイトカインとしてのIL-6の作用を阻害することに加え、T細胞とB細胞の分化を制御し、自己免疫現象を抑制すると考えられる。生物学的製剤未使用のRA患者において、トシリズマブ治療によるT・B細胞サブセットへの影響を検証するとともに、T細胞活性化阻害剤であるアバタセプトと比較することで、それぞれの治療薬の効果発現機序を明らかにし、最終的には、IL-6阻害治療とT細胞抑制治療の使い分けを目指している。これまでに、IL-6阻害治療とT細胞抑制治療では、T細胞活性化に対する作用やT細胞サブセットに対する影響に違いがあることを明らかにした（文献5）。

4．その他の臨床研究

（ⅰ）生物学的製剤治療で効果不十分時のイグラチモド追加併用効果の検討（CHASE研究）

生物学的製剤は強力な薬だが、すべてのRA患者が寛解を達成できるわけではない。そこで、効果不十分な症例にNF-Bを阻害するイグラチモドの追加併用による効果の増強の有無を検討するとともに、IL-6をはじめとする血中サイトカインの推移を検証し、効果発現機序を明らかにする多施設共同研究を行っている。

（ⅱ）日本医療研究開発機構難治性疾患等実用化研究事業(免疫アレルギー疾患等実用化研究事業)　関節リウマチの「ドラッグホリデー」と関節破壊「ゼロ」を目指す治療法の確立に関する研究（研究代表者　産業医科大学　田中良哉教授、分担研究者　西本憲弘）

RA患者に生物学的製剤等を使用し、臨床的寛解が得られたならば、治療継続により長期間の構造的寛解、機能的寛解が維持できることが明らかになっている。しかし、生物学的製剤の長期安全性は未確立であり、医療費負担の増大も大きな課題である。疾患を再燃させることなく生物学的製剤を減量・中止できればこれらの問題の多くは解決できる。本研究では、RAの薬剤「フリー」寛解の予測因子としての血中IL-6の有用性を、実臨床において検討中である。本研究は、FREE-J試験のサブ解析として実施している。

参考文献：

1) Ito MN, Murakami M, Saito M, Niwa A, Osawa M, Nakahata T, Nishimoto N: Monocytes differentiated from iPS cells derived from rheumatoid arthritis patients express more m-SCF-receptor together with rank than those from healthy donors resulting in the accelerated osteoclastgenesis. *Ann Rheum Dis* 74: 924 Supple2(2015)
2) Ishikawa S, Mima T, Aoki C, Yoshio-Hoshino N, Adachi Y, Imagawa T, Mori M, Tomiita M, Iwata N, Murata T, Miyoshi M, Takei S, Aihara Y, Yokota S, Matsubara K, Nishimoto N: Abnormal expression of the genes involved in cytokine networks and mitochondrial function in systemic juvenile idiopathic arthritis identified by DNA microarray analysis. *Ann Rheum Dis* 68: 264-272 (2009)
3) Lee HM, Sugino H, Aoki C, Nishimoto N: Underexpression of mitochondrial-DNA encoded ATP synthesis-related genes and DNA repair genes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 13(2): R63 (2011)
4) Lee HM, Sugino H, Aoki C, Shimaoka Y, Suzuki R, Ochi K, Ochi T, Nishimoto N: Abnormal networks of immune response-related molecules in bone marrow cells from patients with rheumatoid arthritis as revealed by DNA microarray analysis. *Arthritis Res Ther* 13(3): R89 (2011)
5) Murakami M, Ito NM, Sekiguchi M, Matsui K, Kitano M, Imura Y, Ohmura K, Fujii T, Kuroiwa T, Maeda K, Morita S, Kawahito Y, Mimori T, Sano H, Nishimoto N: T cell CD80/CD86 co-stimulatory blockade effectively suppresses CD25 (+) in CD4 (+) T cell subpopulation but not the ACPA titers in the course of 48-week treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 73: 678 Supple2 (2014)

新規医療技術の確立を目指し、東京医科大学における臨床研究や企業との共同研究を
進めるうえで生じる様々な課題の解決を研究者の視点に立ってご支援いたします。

部門概略図

新規医療技術の確立を目指して

知的財産探索・技術移転部門
部門長　稲津 正人

活動概要：

医薬品や医療機器開発の一端を担う医療機関において、臨床研究の推進はとても重要な使命である。臨床研究の活性化には、最も有効な治療法や診断法を解明する基礎研究を臨床現場に橋渡しするトランスレーショナルリサーチの推進が強く求められている。基礎研究から生まれてくる有望なシーズを共同研究開発という形でインキュベートして、産業化に結びつける橋渡し研究により医療に貢献していくことを目的とし、トランスレーショナルリサーチを積極的に推進する基盤構築を進めている。新規医療技術の確立を目指し、東京医科大学における臨床研究や企業との共同研究を進めるうえで生じる様々な課題の解決を研究者の視点に立って支援している。

内容：

1. 既存医薬品の適応拡大を目指した臨床研究

東京医科大学病院の各診療科からの医療情報を基に、既存医薬品の適応拡大を目指した候補医薬品を選定した。候補医薬品のリスト化の基準は、①承認医薬品で適応外使用されているもの（欧米で標準的な効能・効果である薬物など）②承認医薬品で新規適応拡大の可能性があるもの（国内で適応外使用として認知されていないもので知財化が可能）③欧米などで標準的な医薬品であるが、国内では未承認医薬品（国内導入対象医薬品）④その他として、新規投与ルート、新規用量、新規製剤、併用療法などの4分野とし、該当する候補医薬品を募集した。その結果、候補医薬品として9品目がリストアップされた。各診療科の医師とのヒアリングを実施し、医療上の必要性の評価や治験実施状況ならびに公知申請に関する情報収集等を行い、4品目につき製薬企業への共同研究開発の打診を実施した。その中から、1品目において企業主導の治験に発展する案件が創出されてきた。今後は、新投与経路医薬品の研究開発の可能性など、違った切り口からのアプローチを試みる予定である。

2. BIO techアカデミックフォーラムに参加

BIO techアカデミックフォーラムは、アカデミアの研究者が口頭発表やポスター展示を通して研究成果を発表する場である。製薬メーカーやバイオテク企業などの間で、共同研究・技術移転・ライセンシングに関する打ち合わせが多数行われるなど、大学―企業間を中心とした実質的な産学連携・パートナリングが期待される。国内外の企業との連携に向けた絶好の機会で、東京医大の保有する研究シーズを発表した。神経生理学分野の八谷如美先生の研究で「タンパク質不溶化問題における画期的手法の開発」、医総研の稲津正人の研究で「コリントランスポーターを標的とした癌治療薬の開発」および麻酔科学分野の諸田沙織先生の研究で「ミトコンドリアの機能解析」の3テーマをエントリーした。多くの企業が興味を示し、数社と面談を進めることができた。今後も、トランスレーショナルリサーチを目指し、国内外の企業との連携に向けた取り組みを継続的に推進することが重要であると考える。

アカデミックフォーラムの様子

3. 大学発新産業創出拠点プロジェクトへの応募支援

大学発新産業創出拠点プロジェクトでは、事業化ノウハウを持った人材（事業プロモーター）ユニットを活用し、大学等発ベンチャーの企業前段階から、研究開発・事業育成のための政府資金と民間の事業化ノウハウ等を組み合わせることにより、リスクは高いがポテンシャルの高い技術シーズに関して、事業戦略・知財戦略を構築しつつ、市場や出口を目指して事業化を目指す。これにより、大学・独立行政法人等の研究成果の社会還元を実現しつつ、持続的な仕組みとしての日本型イノベーションモデルの構築を目指す。神経生理学分野の八谷先生の案件「タンパク質不溶化問題における画期的手法の開発」をアプライしたが、残念ながら市場性や売り上げ予測などの観点から採択に至らなかった。

4. 患者および医療ニーズに応える経鼻製剤の開発

㈱新日本科学が開発したSNBL 経鼻投与システムは、吸収促進剤を含まない粉末製剤で、独自の簡便操作の経鼻投与デバイスである。特に吸収速度が速く注射剤に匹敵する血中動態プロファイルを示し、生物学的利用率が高いため、患者間のばらつきが少ないといったメリットがある。既に、グラニセトロン経鼻剤が米国にてPhase Ⅱ、ゾルミトリプタン経鼻剤がPhase Ⅰ実施中の実績があり、基礎段階ではサルを用いた研究で、フェンタニル、カルシトニン、インスリン、インフルエンザワクチンなどのデータも取得されている。SNBL 経鼻投与システムを利用した、既存医薬品の経鼻製剤として臨床研究からスタートして、将来的には臨床治験を実施する流れが考えられ、㈱新日本科学との連携でWin-Win の関係を構築することが期待される。東京医科大学病院乳腺科の臨床医から、経鼻投与への投与経路変更により医療ニーズに応える候補医薬品についてのヒアリングを行った。リストアップされた候補医薬品について、技術的な面や市場性などの市場調査をおこなったが、有望な医薬品を見いだすに至らなかった。基礎的な研究により、経鼻投与へ適応が可能かの判断が必要であると思われる。今後は、ペプチド性薬物の経鼻投与が期待されることより、この分野に絞って調査を進める。

5. 味の素製薬株式会社との共同研究機会の提案

味の素製薬㈱は、味の素グループで培った研究技術を創薬にも活用し、「臨床栄養」「消化器疾患」「代謝性疾患」の分野に焦点をあてた医薬品の開発を進めている。これらの重点領域に関わる創薬探索研究、開発研究ならびに基盤技術に関する連携･共同開発を希望しており、アカデミア連携研究WISHリストの内容を関係部署に案内した。消化器内科学分野の後藤田卓志准教授より、研究シーズとして「機能性ディスペプシアの診断法」の提案を頂いた。研究者･研究シーズ情報レポートを作成し、味の素製薬㈱に検討して頂いたが、残念ながら採択されなかった。研究内容には大変興味を持って頂いたが、ターゲットとなる知見があればとのことであった。

本学の臨床研究から優れた知見を国内外へ

臨床研究コンサルテーション部門
部門長　磯村 達也

活動概要：

臨床研究コンサルテーション部門は、統計解析のみならず、研究計画の策定、データ収集、実施体制の構築、論文作成、査読対応など、臨床研究全般の相談に対応することを目的として、2012年8月1日に設立された。倫理的かつ科学的な質を担保した臨床研究を支援し、本学から優れた知見（findings）を国内外に提供できるような体制を構築することが本部門の使命である。

臨床研究は「計画（研究デザイン）」、「実施（データ収集）」、「分析（データ解析・報告）」と、大きく3 つの相に分けられる（文献1）。臨床研究はあらゆる段階において相当な気配りが必要な仕事であり、極めて高度な知的努力が要求される。この要求を満たすためには、研究目的や実施状況を共有し、倫理的かつ科学的な観点から、研究実施者を客観的かつ俯瞰的に支援するコンサルテーションの実施が重要であると考えている。

本部門を設立して約3年半が経ち、現在までに、延べ50件ほどのコンサルテーションを実施している。

内容：

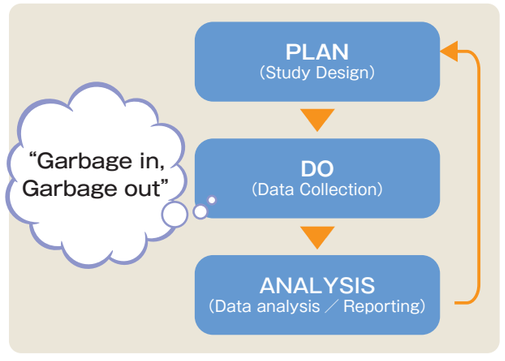
臨床研究コンサルテーション部門では，臨床研究全般にわたっての相談に対応している。当初は統計解析のみを相談対象とする予定であったが、本学から優れた知見（findings）を国内外に発信するという本部門の使命を全うするため、臨床研究全体を包括的に捉えたコンサルテーションを行うこととなった。臨床研究において統計解析は非常に重要な一翼を担うが、選択する統計手法や例数設計だけが研究の質を決めるわけではない。

臨床研究は「計画（研究のデザイン）」、「実施（データ収集）」、「分析（データ解析・報告）」と、大きく3 つの相に分けられる（文献1）。

研究の三つの相

- どのようなデザインでデータをとるか
- どのようにしてデータを収集するか
- どのようにしてデータに基づいて分析を行うか

（林 知己夫 著「データの科学」より）



一般的に注目されるのは研究デザインやデータ解析だが、実際にはデータ収集も極めて大事な作業だ。データの集め方によりデータの性格は変わる。そうなれば適切なデータの評価ができなくなり、分析して高度な結果が出せない。いくら計画と分析が優れていても、怪しげなデータからは怪しげな結果しか得られない（ “Garbage in, Garbage out!!” ）。

勿論、計画と分析も重要である。臨床研究は研究目的を達成するために実施される。目的達成のためには、特に計画が重要となる。計画では、研究の位置づけ（仮説の構築か検証か）を明確にし、リサーチ・クエスチョンと研究デザインを確定する必要がある（文献2,3）

また、臨床研究は人間を対象とするため、科学的な側面のみならず、倫理的な側面にも十分に注意を払う必要がある。ヘルシンキ宣言でも「医学の進歩は人間を対象とする諸試験を要する研究に根本的に基づくものである」と臨床研究の重要性を認めつつ、「医学研究はすべての被験者に対する配慮を推進かつ保証し、その健康と権利を擁護するための倫理基準に従わなければならない」、「医学研究の主な目的は新しい知識を得ることであるが、この目標は個々の被験者の権利および利益に優先することがあってはならない」など、倫理ありきの臨床研究であることを強調している（文献4）。

このように、臨床研究はあらゆる段階において相当な気配りが必要な仕事で、極めて高度な知的努力が要求される。この要求を満たすためには，研究目的や実施状況を共有し、倫理的かつ科学的な観点から、研究実施者を客観的かつ俯瞰的に支援するコンサルテーションの実施が重要であると考えている。

本部門を設立して以来、八王子医療センター、茨城医療センター、看護学科の先生方からのご相談も含め、延べ50件ほどのコンサルテーションを実施している（下図）。

内容	件数
統計解析（手法/解釈）	26
論文作成/査読対応	11
研究デザイン	6
その他	4
計	47

参考文献：

1）林知己夫：データの科学。朝倉書店（2001）
2）Stephen H. Steven C et al: *Designing Clinical Research, 4th ed.* Lippincott Williams & Wilkins (2013)
3）福原俊一：リサーチ・クエスチョンの作り方。iHope (2008)
4）ヘルシンキ宣言2013年改訂版。（日本医師会訳）

世界にはばたく東京医科大学へ

国際保健医療部門
部門長　麦谷 眞里

WHO退官後フランスで暮らされる中嶋宏先生（本学1954年卒・WHO第４代本部事務局長・左）を訪ねた麦谷教授（右）

活動概要：

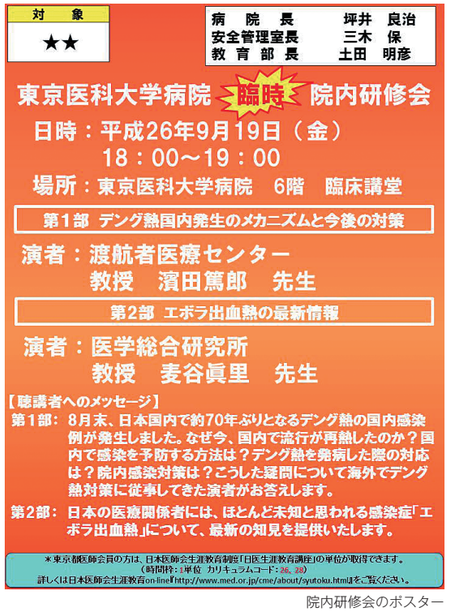
部門長である麦谷教授は、医学部を卒業後、米国ジョンス・ホプキンス大学の衛生・公衆衛生大学院に留学し、その後、医系技官として厚生省（現在の厚生労働省）に３５年間勤務した。厚生省在籍中は、WHO（世界保健機関）の保健総会や地域委員会に日本政府の代表や代表代理として国際交渉を行なったほか、GAVI（世界ワクチン連合）の創設や、G7の危機管理高官会議のメンバーにも就任し、そうした功績を認められて、2009年、厚生労働省は麦谷教授のために国際担当審議官を新設して、その初代の審議官に就任した。英語の肩書きは、Assistant Minister for Global Healthであり、まさに国際保健分野で、日本を代表して活躍するポストであった。その後、2013年に厚生労働省を退官すると、その実績を買われて、2014年、東京医科大学医学総合研究所の国際保健医療部門の担当教授に就任した。現在、これらの知識・経験を生かして、本学の大学院特別講義や定例院内研修会にて教育に従事している。

内容：

麦谷教授は、2009年にH1N１新型インフルエンザが発生したとき、日本政府の新型インフルエンザ対策推進事務局長であった。このとき、世界各国やWHOと連携し、感染対策やワクチン開発を行ない、日本を世界で最も死亡率の低い国に導いた。この経験を元に、感染症に限らず、世界レベルでの対策や連携が必要であることを痛感し、現在、主としてアメリカ合衆国の大学（ジョージタウン大学）や英国の大学（ロンドン大学）、あるいは、アジアでは、タイ王国の大学（マヒドン大学）などとグローバル・プログラムの構築を目指し、共同で研究を行なっている。これを受けて、2013年に起こったエボラ・ウイルスの感染では、WHOに対して、感染防止プログラム策定の助言を行なった。最近では、デング熱、さらにはジカ熱の流行に対しても、関係各方面と連携している。また、近年、日本国内で問題となっているHPV（子宮頸がんワクチン）については、その研究委員会に加わり、国際レベルで各国と情報交換するだけでなく、厚生労働省に対しても指導・助言を行なっている。

学会発表：

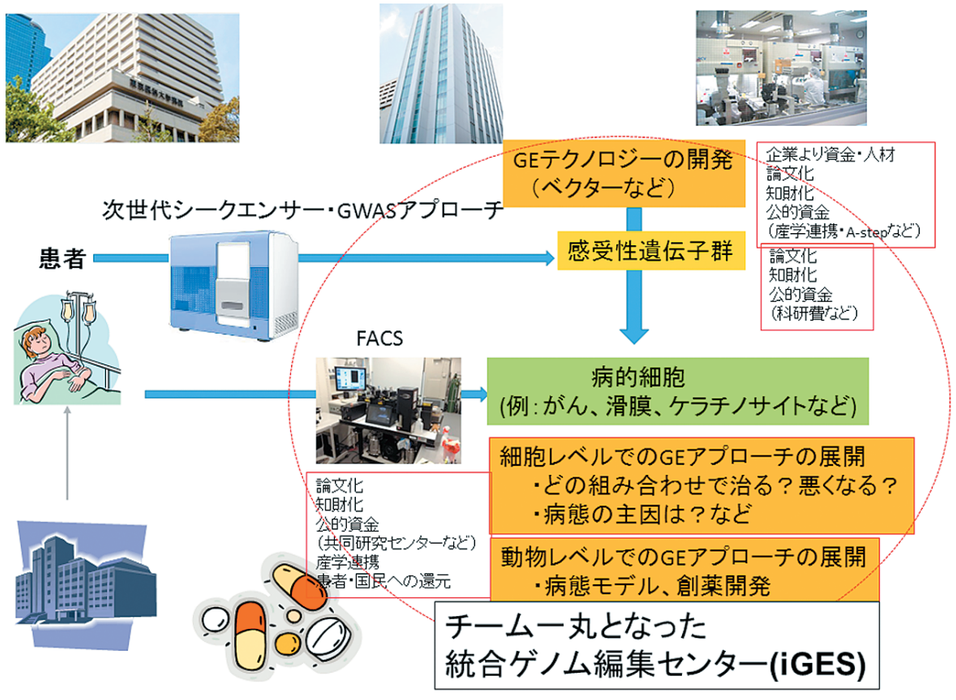
1）麦谷眞里：終末期医療。第22回慢性期医療学会（2014・熊本）
2）麦谷眞里：ユニバーサル・ヘルス・カバレッジ。2015年マヒドン王子賞国際会議（2015・バンコク）
3）麦谷眞里：エボラ出血熱について。国際厚生事業団シンポジウム（2015・東京）
4）麦谷眞里：エボラ出血熱の最前線。名古屋市医師会（2015・愛知）
5）麦谷眞里：地域包括ケアシステム。第16回日本医療マネジメント学会（2015・茨城）
6）麦谷眞里：地域包括ケアとは何か？ 第66回聖マリア医学会（2015・福岡）



院内研修会のポスター

BedからBenchへの架け橋へ

分子生物・細胞部門
部門長　中島 利博



東京医科大学における臨床・基礎との連携を介した統合ゲノム編集センター

活動概要：

臨床共同研究センターは、東京医科大学病院における研究活動の支援、特に、基礎と臨床の橋渡し研究の拠点として、臨床医の先生方の基礎研究をサポートしている。分子生物・細胞部門では、主に、遺伝子のクローニングなどの分子生物学的手法、プライマリーカルチャーや培養細胞を用いた細胞生物学的手法、大腸菌等を用いたタンパク精製などの生化学的手法、さらには、フローサイトメトリーを用いた細胞の分画・解析において、基盤技術の確立を行うとともに、様々な受託サービスを展開させていきたいと考えている。

内容：

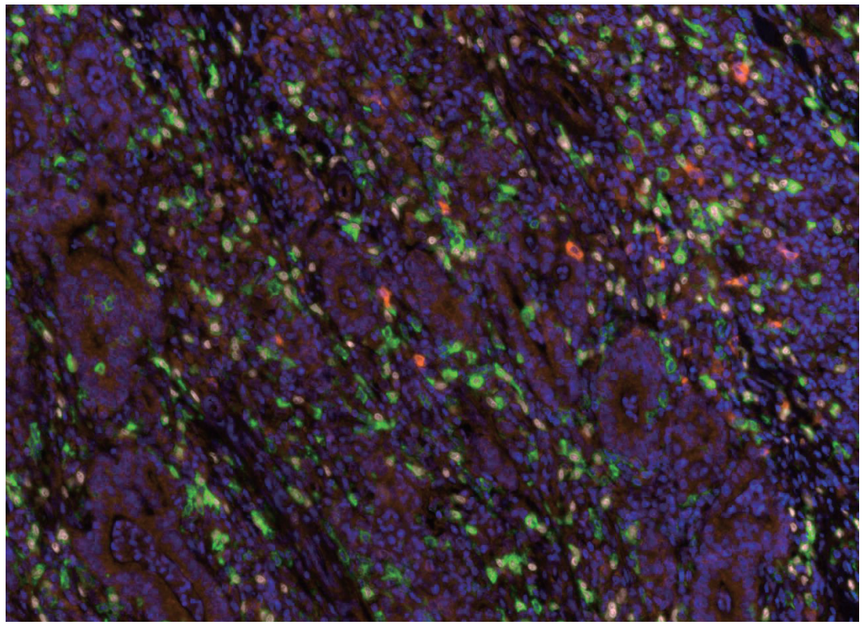
基礎研究の推進にはじまり、シーズの発掘と評価、知財の確保から研究費獲得・産学連携の推進を経て臨床展開による未来医療実現までを推し進めることは、非常に重要と考えられる。分子生物・細胞部門では、現在、細胞培養室、および、FACS室の管理運営を行っている。細胞培養室には、安全キャビネット1台、クリーンベンチ3台、インキュベータ10台、低酸素インキュベータ2台、遠心機2台、さらには、蛍光も観察できる顕微鏡が1台設置されている。FACS室には、FACS装置に加え、Molecular Imager、プレートリーダー、PCR機器、さらには、real-time PCR機が設置されている。また、一方で、（株）IDファーマとの共同研究により、ゲノム編集技術を用いて、難治性病態に対する革新的治療法の研究開発を目指している（統合ゲノム編集センター）。（株）IDファーマの持つウィルスベクターのノウハウを活かし、各疾病関連遺伝子候補（群）について細胞レベル及びマウス個体レベルで病因・病態との関連を明らかにしようというものである。

学会発表：

1）藤田英俊、荒谷聡子、河西智子、平津恵美、中村香織、佐藤永一、西岡久寿樹、中島利博：ゲノム編集技術を用いた基盤的技術の開発。第174回東京医科大学医学会総会（2014）
2）平津恵美、藤田英俊、荒谷聡子、河西智子、中村香織、佐藤永一、西岡久寿樹、中島利博：関節リウマチ患者由来滑膜細胞のプライマリーカルチャー手法の確立。第174回東京医科大学医学会総会（2014）
3）河西智子、藤田英俊、荒谷聡子、平津恵美、中村香織、佐藤永一、西岡久寿樹、中島利博：In-Fusionクローニング法を用いた遺伝子クローニング手法の確立。第174回東京医科大学医学会総会（2014）
4）中村香織、藤田英俊、荒谷聡子、平津恵美、河西智子、佐藤永一、西岡久寿樹、中島利博：フローサイトメトリーを用いた細胞の分画。第174回東京医科大学医学会総会（2014）

形態学研究の支援センター

病理・画像部門
部門長　佐藤 永一



がん間質に浸潤する制御性T細胞［FoxP3 陽性 （Ivory）, ICOS 陽性 （Green）］ がCD303 陽性（Red） のPlasmacytoid Dendritic Cells と共在している

活動概要：

臨床共同研究センターは、個別の研究室では調達が困難な大型機器や高額機器と共通の実験スペースを配備し、さらに研究の遂行に必要な特殊技法を提供することによって、本学に所属する研究者の研究活動を支援し、活性化することを目的として設置された。東京医科大学病院内（教育研究棟・自主自学館）に設備があり、利用者として登録することによって、本学のすべての研究者が利用可能である。病理・画像部門では検体処理や組織標本の作製を受託しており、Zeiss 社製のマイクロダイセクションシステム(PALM MicroBeam) と共焦点蛍光顕微鏡（LSM7800）、浜松ホトニクス社製ヴァーチャルスライドスキャナー(NanoZoomer XR) を配備している。さらにDefiniens 社の画像解析ソフトウエア（Tissue Studio） も整備されており、組織学・形態学的な研究活動を支援している。登録利用者から選任された運営委員によって構成される臨床共同研究センター運営委員会が運営を担っており、専任教員1名と技術員3名の体制で活動している。

内容：

専任教員である佐藤の専門領域はがん免疫学であり、主として自然発生癌の局所免疫反応の解析を行っている。免疫組織化学を主要な研究手法としており、Advanced Cell Diagnostics 社によるRNAscope を用いたRNA in situ hybridization を相補的な手法として採用している。2016年には本邦アカデミアの第一号となるPerkin Elmer 社製Vectra 3 マルチスペクトルイメージング顕微鏡と、NanoString Technologies 社製のデジタルオミックスアナライザー nCounter Analysis System を導入し、外科切除材料や生体検査組織検体を用いた包括的ながん局所の免疫反応解析をすすめる充実した環境が整備された。

浸潤癌での抗原特異的な細胞傷害性免疫反応の解析に加え、非浸潤性病変の解析、さらには発がんに対する免疫反応の影響について、組織学的な手法を用いて包括的な解析を進めている。同時にがん免疫治療の医師主導型を含む治験での抗原発現判定等の役割を務めており、がんに対する免疫反応を解析する各種の疫学研究にも参加している。

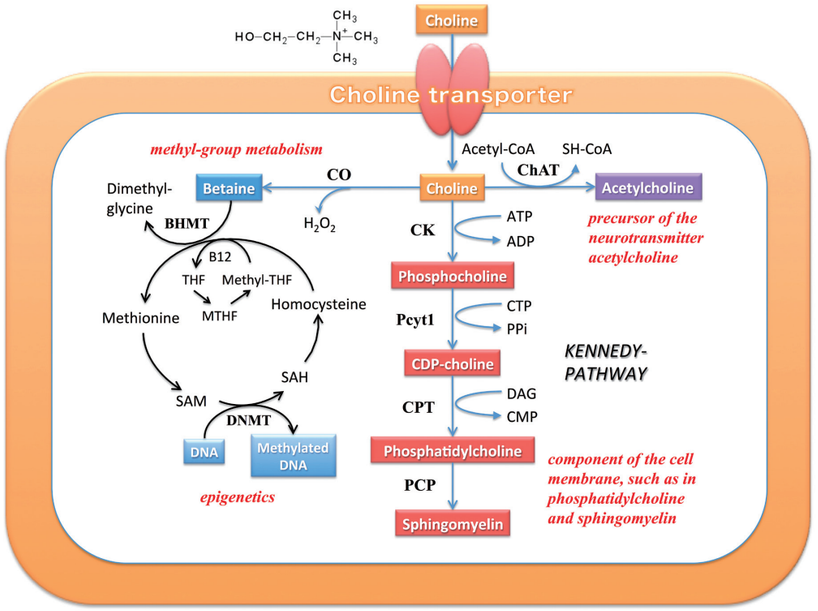
乳がん、肺がん、子宮頸がん、卵巣癌、胃がん、大腸がん、滑膜肉腫、悪性リンパ腫など、多彩な悪性腫瘍を研究の対象としているが、一貫して細胞傷害性リンパ球（Cytotoxic T lymphocytes, CTL）を中核とする免疫反応の解析を進めている。現在はCD4 陽性リンパ球のサブセットバランスによる腫瘍内CTLの制御、がん組織内に浸潤する自然リンパ球の解析を主要なテーマとしているが、さらに非腫瘍性の炎症性病変や移植片対宿主反応、自己免疫性疾患の解析も行っている。学内外、国内外との共同研究体制をさらに充実させ、東京医科大学発の高いレベルの研究を推進すべく、研究を展開している。

参考文献：

1）Kageyama S, Wada H, Muro K, Niwa Y, Ueda S, Miyata H, Takiguchi S, Sugino SH, Miyahara Y, Ikeda H, Imai N, Sato E, Yamada T, Osako M, Ohnishi M, Harada N, Hishida T, Doki Y, Shiku H: Dose-dependent effects of NY-ESO-1 protein vaccine complexed with cholesteryl pullulan (CHP-NY-ESO-1) on immune responses and survival benefits of esophageal cancer patients. *J Transl Med* 11: 246 (2013)
2）Muraoka D, Nishikawa H, Noguchi T, Wang L, Harada N, Sato E, Luescher I, Nakayama E, Kato T, Shiku H: Establishment of animal models to analyze the kinetics and distribution of human tumor antigen-specific CD8(+) Tcells. *Vaccine* 31(17): 2110-2118 (2013)
3）Sugiyama D, Nishikawa H, Maeda Y, Nishioka M, Tanemura A, Katayama I, Ezoe S, Kanakura Y, Sato E, Fukumori Y, Karbach J, Elke Jäger E, Sakaguchi S: Anti-CCR4 mAb selectively depletes effector-type FoxP3+CD4+ regulatory T cells, evoking antitumor immune responses in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110(44): 17945-17950 (2013)
4）Kurose K, Ohue Y, Sato E, Yamauchi A, Eikawa S, Isobe M, Nishio Y, Uenaka A, Oka M, Nakayama E: Increase in activated Treg in TIL in lung cancer and in vitro depletion of Treg by ADCC using an anti-human CCR4 mAb(KM2760). *J Thorac Oncol* 10(1): 74-83 (2015)
5）Saito T, Wada H, Yamasaki M, Miyata H, Nishikawa H, Sato E, Kageyama S, Shiku H, Mori M, Doki Y: High expression of MAGE-A4 and MHC class I antigens in tumor cells and induction of MAGE-A4 immune responses are prognostic markers of CHP-MAGE-A4 cancer vaccine. *Vaccine* 32(45): 5901-5907 (2014)
6）Wada H, Isobe M, Kakimi K, Mizote Y, Eikawa S, Sato E, Takigawa N, Kiura K, Tsuji K, Iwatsuki K, Yamasaki M, Miyata H, Matsushita H, Udono H, Seto Y, Yamada K, Nishikawa H, Pan L, Venhaus R, Oka M, Doki Y, Nakayama E: Vaccination with NY-ESO-1 overlapping peptides mixed with Picibanil OK-432 and montanide ISA-51 in patients with cancers expressing the NY-ESO-1 antigen. *J Immunother* 37(2): 84-92 (2014)
7）Saito T, Nishikawa H, Wada H, Nagano Y, Sugiyama D, Atarashi K, Maeda Y, Hamaguchi M, Ohkura N, Sato E, Nagase H, Nishimura J, Yamamoto H, Takiguchi S, Tanoue T, Suda W, Morita H, Hattori M, Honda K, Mori M, Doki Y, Sakaguchi S: Two FOXP3(+)CD4(+) T cell subpopulations distinctly control the prognosis of colorectal cancers. *Nat Med* 22(6): 679-684 (2016)

コリントランスポーター研究を通して、生命科学に貢献する

分子予防医学寄附講座
代表　稲津 正人



コリン代謝系

研究概要：

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る。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る。従って、分子予防医学寄附講座では、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する。さらに、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する。主な研究分野は、生体必須分子であるコリンを輸送するトランスポーターと疾病との関連性についての研究を実施する。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る。コリン欠乏は、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る。得られた成果は、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する。

内容：

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ァ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、エピジェネティクスとの関連性が注目されている。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)。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トランスポーターの存在が必要である。コリンの細胞内への輸送は、コリン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。 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、コリンアナログのhemicholinium-3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。

最近、癌の画像診断において^{11}C-cholineや^{18}F-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。よって、コリントランスポーター機能と細胞増殖との関連性に着目し、コリントランスポーターを標的とした癌治療薬、乾癬治療薬、鼻茸治療薬、育毛剤の開発研究を推進し新規治療メカニズムを提言した。また、脳および胎児へのコリン輸送は生理学的にも重要な機能であり、血液脳関門および血液胎盤関門におけるコリントランスポーターの機能解析と分子実体を明らかにした。

参考文献：

1) 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* 76: 119-131 (2013)
2) Taguchi C, Inazu M, Saiki I, Yara M, Hara N, Yamanaka T, Uchino H: Functional analysis of [methyl-(3)H]choline uptake in glioblastoma cells:Influence of anti-cancer and central nervous system drugs. *Biochem Pharmacol* 88(3): 303-312 (2014)
3) Inazu M: Choline transporter-like proteins CTLs/SLC44 family as a novel molecular target for cancer therapy. *Biopharm Drug Dispos* 35(8): 431-449 (Invited Review)(2014)
4) 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* 36(6): 631-637 (2015)
5) Hara N, Chijiiwa M, Yara M, Ishida Y, Ogiwara Y, Inazu M, Kuroda M, Karlsson M, Sjovall 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* 44(6): 578-584 (2015)
6) Iwao B, Yara M, Hara N, Kawai Y, Yamanaka T, Nishihara H, Inoue T, Inazu M: Functional expression of choline transporter like-protein 1 (CTL1) and CTL2 in human brain microvascular endothelial cells. *Neurochem Int* 93: 40-50 (2016)

3F: for Future medical science, Future patients & Future kids

未来医科学研究寄附講座
代表　中島 利博

シノビオリン基礎研究の実用化-補助食品アンチノビン

研究概要：

私たちは基礎研究で得られた成果をより早く安全に、そして、コストを軽減し世界の人々に還元・実用化することを目指している。科学的裏付けのされた安全・安心を担保した創薬および機能性食品の開発を発展させることにより、安寧な国民の健康生活の増進、並びに、近い将来訪れる国民の医療費負担の軽減につながると期待される。慢性炎症・線維化・エネルギー代謝と様々な機能を有しメタボリックおよびロコモーティブシンドロームに深く関与する E3 ユビキチン化酵素シノビオリンの阻害剤探索から、ある植物に含まれる成分にシノビオリン阻害活性があることを見出した。同植物抽出成分の効能の医科学的な検証および薬理活性の分子機序の解析から、シノビオリン阻害物主成分とした補助食品「アンチノビン」を作製するに至った。アンチノビンは個体においても効果が期待され、本講座における実用化第一弾として市場への提供の準備を進めている。

内容：

これまで人類が経験したことのない超高齢化社会と飽食の時代を迎え、国民の大きな関心は健康的で活動的な生活である。それを阻む代表的な病態がロコモーティブシンドロームとメタボリックシンドロームであるといえる。関節痛を訴える患者数は全国で約 800 万人、関節リウマチは 80 万人、肥満に関しては成人の男性約 30 %、女性約 20 % と推定され、医療政策上今世紀の最大の問題となっている。これらの予防、すなわち関節の健全性、ダイエット効果を謳ったサプリメントが世にあふれていることも事実である。一方、我々はロコモーティブシンドロームの代表的疾患である関節リウマチの関節より E3 ユビキチン化酵素 シノビオリンを発見し、同遺伝子が癌、肝硬変、さらに代謝性疾患に密接に関与することを世界に先駆けて報告してきた。本寄附講座はシノビオリンに着目して大学における先端科学のノウハウを活用し、国民へ科学的裏付けのあるサプリメントを提供するためのプラットフォームとなることを目指して、2013 年11 月に医療法人さくらの里 だいいちリハビリテーション病院、医療法人緑風会 海里マリン病院、株式会社F.M.S より設立された。

我々はシノビオリンの抑制が関節炎、慢性炎症、肥満、線維化など上記に示した病態に効果があることを見出し、シノビオリンが新たな治療の標的となりうると期待し阻害剤の探索を行った。抑制剤開発過程で植物に含まれる天然化合物がシノビオリン阻害活性を有していることが見いだされたことから、同植物を利用した製品の作製・薬理作用の解析を行うことにより作用機序の明らかな補助食品への実用化を試みた。阻害化合物を含む様々な植物抽出物に対して、シノビオリンの酵素活性・基質との作用・細胞増殖などを指標に検討し、補助食品として最適化した配分を決定した。同補助食品を用いてボランティアによる試験を行ったところ効果が期待される結果が得られた。同補助食品について「アンチノビン」と名付け知財化・論文化を進め、本講座によるシノビオリンの基礎研究から実用化の最初の例として製品化することができた。同化合物以外にも様々なシノビオリン阻害剤候補化合物が得られており、またメタボリックシンドローム以外にもロコモーティブシンドロームにも効果が期待されさらなる展開を進めている。

参考文献：

1) 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-1β. *EMBO J* 34(8): 1042-1055 (2015)
2) Nakajima F, Aratani S, Fujita H, Yagishita N, Ichinose S, Makita K, Setoguchi Y, Nakajima T: Synoviolin inhibitor LS-102 reduces endoplasmic reticulum stress-induced collagen secretion in an in vitro model of stress-related interstitial pneumonia. *Int J Mol Med* 35(1): 110-116 (2015)
3) Wu T, Zhao F, Gao B, Tan C, Yagishita N, Nakajima T, Wong PK, Chapman E, Fang D, Zhang DD: Hrd1 suppresses Nrf2-mediated cellular protection during liver cirrhosis. *Genes Dev* 28(7): 708-722 (2014)
4) Yagishita N, Aratani S, Leach C, Amano T, Yamano Y, Nakatani K, Nishioka K, Nakajima T: RING-finger type E3 ubiquitin ligase inhibitors as novel candidates for the treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Mol Med* 30(6): 1281-1286 (2012)

がんクリニカルシーケンス時代へ

文部科学省・私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
プロジェクト長　大屋敷 純子

個人のゲノム情報から副作用の少ない有効な治療法へ

研究概要：

近年「がん多死化社会」の到来が大きな課題となっているが、がん克服のためにはがん細胞の撲滅と同時に副作用を最小限にして二次発癌を予防することが重要である。そのためにはがんの特性や個人の薬剤感受性・免疫学的背景により個別化し、薬剤投与量・投与方法を最適化した医療の確立が望まれる。本事業は医学総合研究所の２部門（分子腫瘍研究部門ならびに免疫制御研究部門）が中核となって、東京医科大学病院内の臨床各科と連携し、学内の研究基盤を強化することを目的とする。具体的にはがんを細胞レベルでとらえるのではなく、「個体の中におけるがん」として認識し、単にがん細胞のみならず、それをとりまくがん環境、免疫学的背景、遺伝学的素因などの視点から多角的なアプローチを試みる。また、新たに次世代シークエンス技術などを導入し、がんの個別最適化医療の実現を目指し、「がん多死化社会」に立ち向かう若手医師、若手研究者の育成を行う。

内容：

1.クリニカルシーケンスの実用化をめざして

本学におけるクリニカルシーケンスの導入を目的として、平成25年度に次世代シーケンサ（イルミナ社MiSeq）を整備した。平成26年度には稼働時間が飛躍的に増加し、バイオインフォーマティクスに関しては工学院大学と連携し技術支援をうけながら、「wetな実験からデータ解析まで」一貫して学内で行う体制をとり、臨床各科と情報を共有しながら研究を進めている。疾患特異的なパネルを用いたターゲットシーケンスが主流であるが、分子病理学分野では肺癌のRNAシーケンスにも取り組んでおり、がん個別最適化療法の実現に向けて、研究を展開している。

2.がん幹細胞・がん環境を標的とした治療戦略

がんは血管内皮や間質細胞を含む周辺細胞とともに「がん微小環境」を構築している。医学総合研究所分子腫瘍研究部門では、健常者由来骨髄間質細胞（Bone marrow stromal cells: BMSCs）と骨髄腫患者由来BMSCsが放出するエクソソームを解析し、健常者由来BMSCs、特に若年者由来のエクソソームに抗腫瘍血管新生能を有するmiRNAが内包されていること、そして骨髄腫患者由来エクソソームは腫瘍血管新生を誘導することを見いだした（文献１）。一方、がん幹細胞に関する研究は臨床各科で精力的に行われており、なかでも血液内科学分野ではiPS誘導ベクター(CytoTune-Ips2.0)を用いて、primary癌細胞をre-programingする癌幹細胞システムを確立し、分子標的薬開発に取り組んでいる。

3.がん免疫の新展開

近年、免疫チェックポイント分子に対する抗体医薬やキメラ抗原受容体（CAR）遺伝子導入T細胞療法など、がん免疫療法は注目を集めている。医学総合研究所・免疫制御研究部門では樹状細胞（DC）ワクチンに用いる腫瘍抗原蛋白質のペプチドプール（MACS PepTivator®）の有効性やIL-27による抗腫瘍効果など、次々と新知見を報告し（文献２）、最近ではIL-27の抗腫瘍効果の新しい作用機序として、IL-27が骨髄造血幹細胞に作用しM1型マクロファージなどのミエロイド系細胞への分化増殖と腫瘍内への動員を増強し抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。

4.遺伝的背景から

近年、東アジア人に特徴的なBIM遺伝子の多型は薬剤の感受性と深くかかわっていることが明らかになった。本プロジェクトでも血液内科学分野と連携し、BIM遺伝子多型とチロシンキナーゼ阻害剤感受性との関係について報告した。

平成29年度（最終年度）に向けてこれらの成果を集約し、出口戦略を見据えて研究を進めて行きたい。

参考文献：

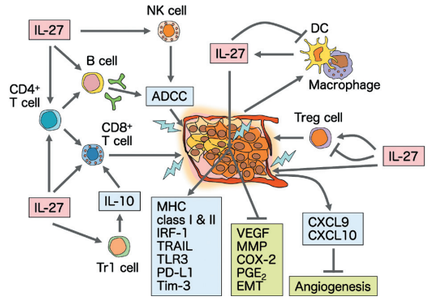
1）Ohyashiki JH, Umezu T, Ohyashiki K: Exosomes promote bone marrow angiogenesis in hematologic neoplasia : the role of hypoxia. *Curr Opin Hematol* 23(3): 268-273 (2016)
2）Mizoguchi I, Chiba Y, Furusawa J, Xu M, Tsunoda R, Higuchi K, Yoshimoto T: Therapeutic potential of interleukin-27 against cancers in preclinical mouse models. *Oncoimmunology* 4(10): e1042200 (2015)

2010年の医学総合研究所設立以来の研究成果の中から、高インパクトのものをダイジェストでご紹介します。

TOPICS ①　基盤研究領域／免疫制御研究部門

IL-27の新しい抗腫瘍作用機序の解明とがん治療応用

本研究室では、2004 年にIL-27が強い抗腫瘍作用を有することを初めて報告（*Cancer Res* 2004）して以来、がん治療への応用を目指し、IL-27の効果や作用機序の検討を行ってきている。その結果、IL-27は腫瘍の性質により、$CD8^+$T細胞による細胞傷害活性、NK細胞と腫瘍特異的抗体による抗体依存的細胞傷害活性、血管新生阻害効果、直接の腫瘍増殖抑制効果など、複数の作用機序により抗腫瘍効果を発揮することがわかった。さらに、最近新しい作用機序として、大学院生千葉らは、IL-27がin vitro でヒトメラノーマ腫瘍に、抗癌作用を有するPoly(I:C)のレセプターであるToll様受容体3発現を増強させることにより、相乗的に腫瘍増殖を抑制することを見出した。さらに、免疫不全NOD/SCIDマウスにヒトメラノーマ腫瘍を移植後、IL-27およびPoly(I:C)を投与することにより協調的に腫瘍増殖を抑制することも明らかにした。

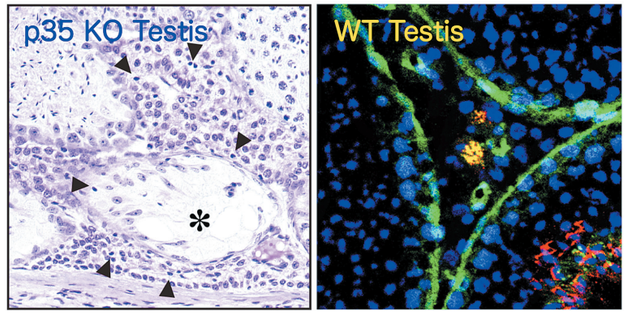


1）Chiba Y, Mizoguchi I, Mitobe K, Higuchi K, Nagai H, Nishigori C, Mizuguchi J, Yoshimoto T: IL-27 enhances the expression of TRAIL and TLR3 in human melanomas and inhibits their tumor growth in cooperation with a TLR3 agonist poly(I:C) partly in a TRAIL-dependent manner. *PLoS ONE* 8(10): e76159 (2013)　2）Yoshimoto T, Chiba Y, Furusawa J, Xu M, Tsunoda R, Higuchi K, Mizoguchi I: Potential clinical application of interleukin-27 as an antitumor agent. *Cancer Sci* 106 (9): 1103-1110 (2015)　3）Mizoguchi I, Chiba Y, Furusawa J, Xu M, Tsunoda R, Higuchi K, Yoshimoto T: Therapeutic potential of interleukin-27 against cancers in preclinical mouse models. *Oncoimmunology* 4(10): e1042200 (2015)

TOPICS ②　基盤研究領域／免疫制御研究部門

精巣での免疫特権維持にIL-35が関与

精巣や眼、脳などの組織は、免疫特権部位（Immune privileged site）と呼ばれ、免疫学的に隔離された領域にあると考えられているが、その機構の詳細は十分には解明されていない。免疫抑制性サイトカインIL-35のサブユニットEBI3 およびp35を欠損させたマウスの精巣では、有意な精子形成障害が見られ、精巣間質中にはCD4、CD8、B220陽性細胞が浸潤するとともに、精巣内でIFN-γ やIL-10発現の上昇や、血清中に精子細胞・精子に対する自己抗体が認められた。さらに、EBI3およびp35は精巣内のCD163陽性細胞の一部（精巣内在住マクロファージ）に共発現していた。以上の結果より、IL-35 が精巣において免疫抑制の維持に関わっている可能性が示唆された。本研究は、人体構造学分野との共同研究である。

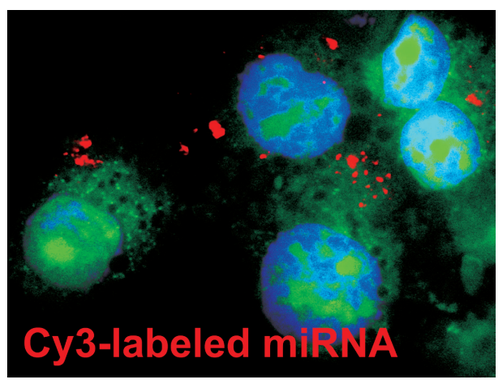


Terayama H, Yoshimoto T, Hirai S, Naito M, Qu N, Hatayama N, Hayashi S, Mitobe K, Furusawa J, Mizoguchi I, Kezuka T, Goto H, Suyama K, Moriyama H, Sakabe K, Itoh M: Contribution of IL-12/IL-35 common subunit p35 to maintaining the testicular immune privilege. *PLoS ONE* 9(4): e96120 (2014)

TOPICS ③　基盤研究領域／分子腫瘍研究部門

情報物質の運び屋・エクソソーム

エクソソームとは細胞が分泌する50～100nmの細胞外小胞で、この中にはタンパク質、mRNA、そしてmiRNAなどの遺伝情報が入っていることより、従来のシグナル伝達経路に加えて、エクソソームを介した第三のシグナル伝達機構として注目されている。すなわち細胞から放出されたエクソソームが離れたところにある別の細胞に乗り移り、「運び屋」として遺伝情報などを伝えることによって、相手の細胞の挙動を変えてしまうのである（図の赤い点はエクソソーム内のmiRNA）。われわれは白血病細胞が放出したエクソソーム内のmiRNAが血管内皮細胞に作用して血管新生を起こさせ白血病にとって増殖しやすい環境を作ることを世界に先駆けて報告した。「情報物質の運び屋」として体内を循環しているエクソソームの機能解析は体液診断としてのみならず、エクソソーム治療開発の糸口となることが期待されている。

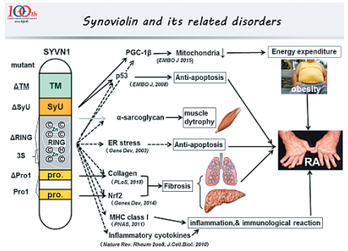


Umezu T, Ohyashiki K, Kuroda M, Ohyashiki JH: Leukemia cell to endothelial cell communication via exosomal miRNAs. *Oncogene* 32(22): 2747-2755 (2013)

TOPICS ④ 基盤研究領域／運動器科学研究部門

シノビオリンが肥満・メタボリック症候群の分子病態を司ることを発見

―シノビオリン阻害剤による、肥満、糖尿病などの メタボリックシンドロームに対する革新的治療法開発に期待―



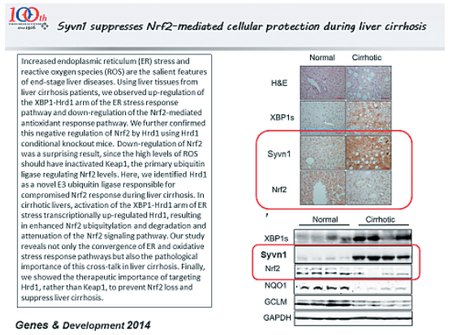
私たちは、シノビオリンがエネルギー代謝に重要なPeroxisome proliferator-activated receptors coactivator-1β （PGC-1β） を分解制御する新規エネルギー調節機構を明らかにした。今回、シノビオリン遺伝子を成獣マウスからノックアウトすると、体重とともに白色脂肪が顕著に減少することを見出した。詳細な解析の結果、シノビオリンノックアウトマウスでは、エネルギー産生に重要な細胞内小器官であるミトコンドリアが増加し、かつ機能亢進していることがあきらかとなったのだ。個体レベルでも、摂餌量は変わらず、基礎代謝が増大し、エネルギー消費の亢進が認められた。さらに、私たちが世界に先駆けて開発したシノビオリンの阻害剤をマウスに投与することにより、遺伝的肥満マウスの体重増加、ならびに糖尿病が抑制されることが見出された。これらの結果は、シノビオリンがリウマチや線維症のみならず、肥満や糖尿病の病態に深く関与し、これら難治性疾患の治療法開発の新規分子標的となる可能性が示されたのである。

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* 34(8): 1042-1055 (2015)

TOPICS ⑤ 基盤研究領域／運動器科学研究部門

シノビオリンは肝硬変など線維化の革新的治療開発の為の分子標的となる

私たちが発見したシノビオリン遺伝子は、リウマチ患者滑膜より単離された小胞体関連タンパク質分解に関わるＥ３ユビキチン化酵素だ。リウマチ（*Genes Dev* 2003、*Nature review Rheumatology* 2007など）のみならず、がん（*EMBO J* 2007）、肝硬変(*PLos One* 2010)などの線維化に重要な役割を果たすことが明らかにされてきた。本研究では、米国アリゾナ大学、ノースウエスタン大学などとの共同研究により、リウマチの原因となるシノビリン遺伝子が、抗酸化シグナルとエネルギー代謝を司る転写因子Ｎｒｆ２の制御を介して肝硬変の進展に重要な役割を果たしていることを証明した。さらには、シノビオリン抑制剤が肝硬変モデルに対して治療効果を示すことも発見した。



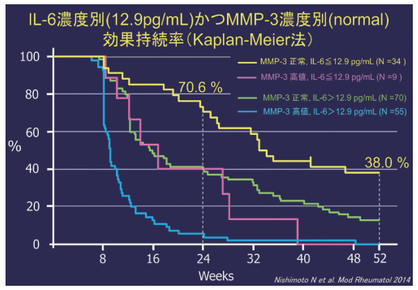
Genes & Development 2014

Wu T, Zhao F, Gao B, Tan C, Yagishita N, Nakajima T, Wong PK, Chapman E, Fang D, Zhang DD: Hrd1 suppresses Nrf2-mediated cellular protection during liver cirrhosis. *Genes Dev* 28(7): 708-722 (2014)

TOPICS ⑥ 基盤研究領域／難病分子制御学部門

関節リウマチを再燃させることなくトシリズマブを休薬できる可能性（1）

抗体医薬は感染症や癌、免疫疾患など幅広い疾患の治療薬としての可能性を秘めており、医薬品開発において最も注目されている。我が国発の抗体医薬であるトシリズマブは、関節リウマチや若年性特発性関節炎、キャッスルマン病などの免疫難病治療において劇的な効果を発揮し、パラダイムシフトをもたらした。しかし、長期安全性は未確立であり、高額な薬剤費による医療費の増大も大きな課題である。疾患を再燃させることなく休薬できれば問題の多くは解決する。私達は、トシリズマブ治療により、血中マトリックス分解酵素（MMP-3）正常化と血清インターロイキン6（IL-6）≦12.9pg/mLを達成した患者は、トシリズマブを休薬しても約40%の患者が1年以上にわたり再燃しないことを、DREAM研究で証明した。

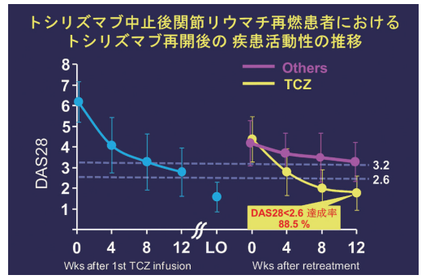


Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, Iwamoto M, KohsakaH, Kondo M, Matsubara T, Mimura T, Miyahara H, Ohta S, Saeki Y, Saito K, Sano H, Takasugi K, Takeuchi T, Tohma S, Tsuru T, Ueki Y, Yamana J, Hashimoto J, Matsutani T, Murakami M, Takagi N: Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod Rheumatol* 24(1): 17-25 (2014)

TOPICS ⑦ 基盤研究領域／難病分子制御学部門

関節リウマチを再燃させることなくトシリズマブを休薬できる可能性（2）

トシリズマブ治療により、血中MMP-3正常化と血清IL-6≦12.9pg/mLを達成した患者は、トシリズマブを休薬しても約40%の患者が1年以上にわたり再燃しないことを、DREAM研究で証明した。しかしながら、多くの患者は休薬後1年を待たずに再燃する。私達は、再燃時にトシリズマブの再投与は安全であり、かつ休薬前と同等の効果が期待できることをRESTORE研究で明らかにした。図の左は初回のトシリズマブ治療時の疾患活動性指標であるDAS28の推移、右は休薬後再燃した際に再投与を行ったときのDAS28の変化を示す。再開後3ヶ月以内に88.5%の患者が寛解を達成した。TCZ：トシリズマブ治療群、Others：MTXなど他の治療群。

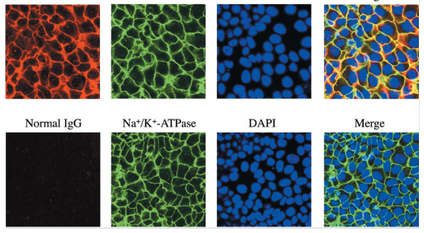


Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, Iwamoto M, Kohsaka H, Kondo M, Matsubara T, Mimura T, Miyahara H, Ohta S, Saeki Y, Saito K, Sano H, Takasugi K, Takeuchi T, Tohma S, Tsuru T, Ueki Y, Yamana J, Hashimoto J, Matsutani T, Murakami M, Takagi N: Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence (RESTORE) study. *Mod Rheumatol* 24(1): 26-32 (2014)

TOPICS ⑧ 関連講座／分子予防医学寄附講座

血液胎盤関門におけるコリン輸送を解明

コリンは、胎児の成長において欠かせない重要なバイオファクターの１つであり、妊娠初期にコリンが欠乏すると神経管欠損症の発症リスクが４倍にも高まることが報告されている。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コリン代謝系やエピジェネティックス機構の律速段階として位置づけられる。血液胎盤関門のモデル細胞株であるJEG-3細胞を用いて、コリンの取り込み機構およびコリントランスポーターの分子的実体を解明した。JEG-3細胞の細胞膜上には、高親和性のcholine transporter-like protein 1 (CTL1)および低親和性のCTL2の２種類のコリントランスポーターが機能発現しており、プロトンとの交換輸送により細胞外からコリンを取り込んでいることが解明された。同定されたCTL1およびCTL2の機能は胎児の成長に重要な役割を担っていると考えられる。

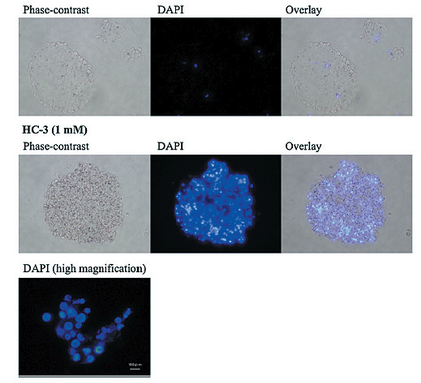


Yara M, Iwao B, Hara N, Yamanaka T, Uchino H, Inazu M: Molecular and functional characterization of choline transporter in the human trophoblastic cell line JEG-3 cells. *Placenta* 36(6): 631-637 (2015)

TOPICS ⑨ 関連講座／分子予防医学寄附講座

コリントランスポーターは小細胞肺癌治療の標的分子である

最近、癌細胞においてコリン代謝系の異常が報告され、細胞増殖との関連性が指摘されている。また、11C-コリンや18F-コリンPET/CTの画像診断において、コリンの腫瘍細胞への集積性の高さが確認されている。従って、癌細胞は積極的にコリンを取り込み細胞増殖に利用していることが推察される。本研究は、小細胞肺癌におけるコリントランスポーターの機能解析を行い、癌細胞の増殖機能との関連性を検討した。小細胞肺癌におけるコリン取り込み機構は、Na+非依存性でプロトンとの交換輸送であり、その分子的実体はcholine transporter-like protein 1(CTL1)であった。コリン取り込みを阻害するHC-3は、生存率を著明に低下させた。また、CTL1 mRNA発現をsiRNAでノックダウンすると細胞死が誘導されCaspase-3/7活性が上昇した。よって、小細胞肺癌のCTL1機能は細胞増殖と関連しており、新しい癌治療のターゲット分子である。



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* 76: 119-131 (2013)

医学総合研究所
所長

兼任教授
西岡 久寿樹

大屋敷研究室

分子腫瘍研究部門

教授
大屋敷 純子

専門は造血器腫瘍の分子遺伝学。血液内科医として過ごした20年間が研究の原動力になっています。

中島研究室

運動器科学研究部門
分子生物・細胞部門
未来医科学研究寄附講座

教授
中島 利博

これまで、リウマチとアボトーシス、転写統合装置、シノビオリン、キルギス、marlinを釣ってきました。What’s next!!

基盤研究領域

善本研究室

免疫制御研究部門

教授
善本 隆之

サイトカインの新たな機能や作用機序の解明、新しいサイトカインの同定などにより生体内の免疫制御機構を明らかにし、病気の治療応用を目指しています。

分子腫瘍研究部門

講師
梅津 知宏

専門分野は発生工学、腫瘍生物学。現在の研究テーマは「がん環境におけるエクソソームの機能解明」。新たなエクソソーム治療法を鋭意開発中です。

運動器科学研究部門
(医師･学生･研究者支援センター)

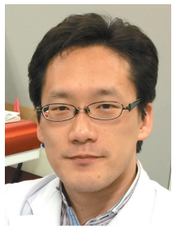
講師
荒谷 聡子

転写調節、阻害剤のスクリーニング、線維筋痛症といろいろ解析しております。

免疫制御研究部門

助教
溝口 出

潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患の原因を、サイトカインの作用とタンパク質分解機構の関わりから解明することを目指しています。



分子腫瘍研究部門

助教
今西 哲

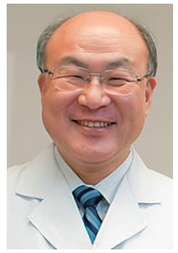
学位取得後、毒性学、幹細胞生物学の研究に携わり、2013年より現職。現在のテーマは「白血病におけるクロマチン修飾を介したエピジェネティック制御機構の解明と治療への応用」。

未来医科学研究寄附講座

講師
藤田英俊

慢性炎症における小胞体ストレス応答機構を解明します。

西本研究室



難病分子制御学部門

兼任教授
西本 憲弘

IL-6のトランスレーショナルリサーチを行い、世界初のIL-6阻害薬アクテムラの臨床開発に大きく貢献いたしました。今も免疫難病の原因を研究しています。

難病分子制御学部門

助教（特任）
村上 美帆

「ベンチからベッドサイドへ」そして「ベッドサイドからベンチへ」をモットーに双方向のトランスレーショナルリサーチを行っております。

教授　**高石 官成**

国際保健医療

国際保健医療部門

教授
麦谷 眞里

感染症対策、偽医薬品問題などの一国では解決できないグローバルな保健医療問題をテーマに、理論ではなく、実際に動くプログラムとして構築することを研究しています。

臨床共同研究センター

病理・画像部門

准教授
佐藤 永一

がんの病理形態学的な解析を行っています。

准教授　**伊谷 有未**

シンクタンク機構

知的財産探索・技術移転部門
分子予防医学寄附講座

准教授
稲津 正人

トランスポーター研究を通して、様々な疾患の病態解明および治療法の開発に取り組んでいます。

臨床研究コンサルテーション部門

兼任講師
(株式会社CLINICAL STUDY SUPPORT 代表取締役社長)
磯村 達也

臨床研究全般のコンサルテーションを通じ、本学から優れた知見を国内外に発信する支援をしております。

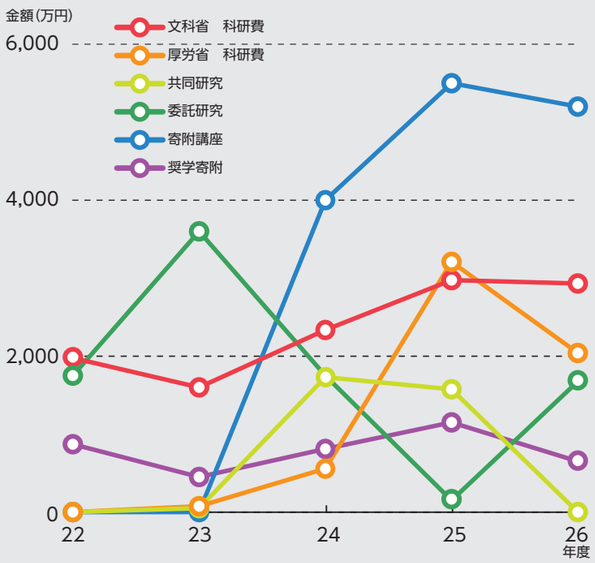
客員教員（関連講座含む）

客員教授	勝呂 徹（運動機能再建部門）	客員教授	松本 美富士	客員准教授	松野 博明	客員教授	山野 嘉久
客員教授	辻 哲夫（医療政策部門）	客員教授	新家 眞	客員准教授	淺沼 ゆう	客員教授	淺原 弘嗣
客員教授	横田 俊平（小児難病部門）	客員教授	片山 壽	客員講師	伊藤 眞里	客員准教授	谷口 昇
客員教授	Herbort C. Peter	客員教授	澤田 泰宏	客員講師	徐 明利	客員准教授	清水 邦義
客員教授	永田 良一	客員准教授	伊藤 健司	客員講師	金 強中	客員教授	山中 力
客員教授	服部 信孝	客員准教授	川原 幸一	客員教授	西田 圭一郎		

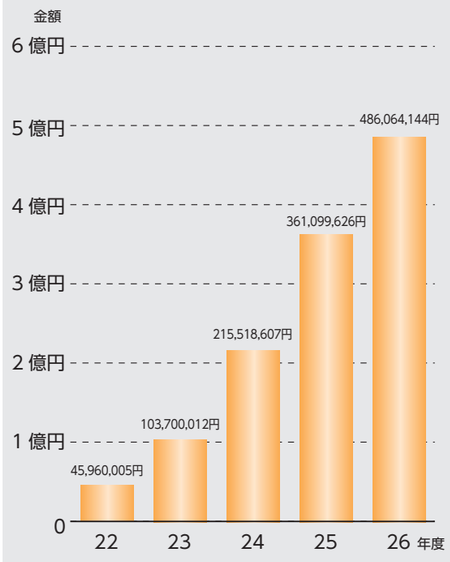
※2015年12月31日までに在籍した教職員

平成22年度～平成26年度
医学総合研究所　外部資金獲得状況

年度推移

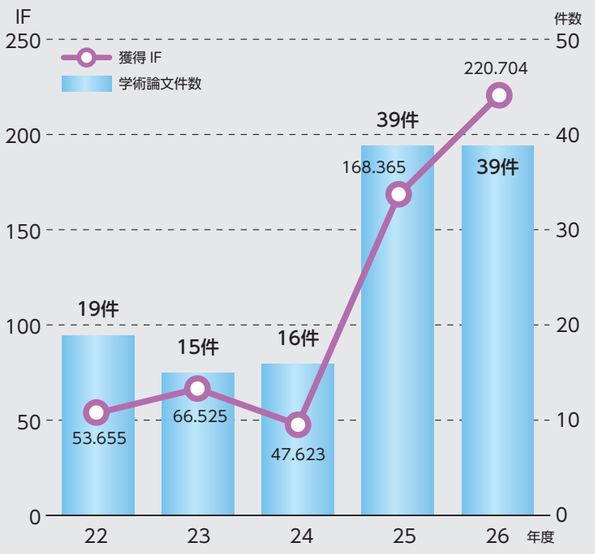


累積獲得金額

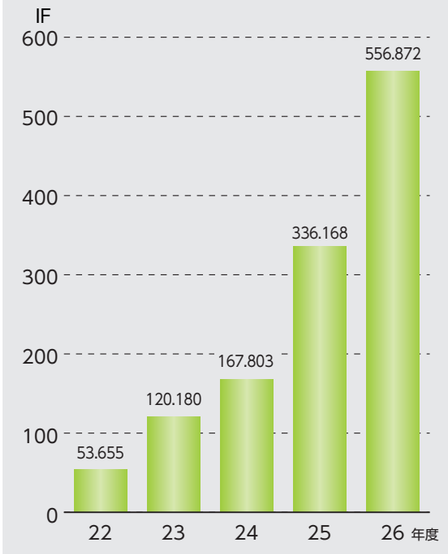


平成22年度～平成26年度
医学総合研究所　学術論文件数・インパクトファクター(IF)獲得状況

年度推移



インパクトファクター累積



平成22年度～平成26年度　医学総合研究所主催セミナー・シンポジウム一覧

		月日	場所	演者	タイトル	座長	備考
平成22年（2010年）	開設記念講演会	7.6	大学病院本館6階臨床講堂	Professor Emeritus Sir. Ravinder Maini	Cytokine targeted therapy in chronic inflammatory disorders		
	開所記念祝賀会	7.6	ハイアットリージェンシー東京				
	定例院内研修会	7.20	大学病院本館6階臨床講堂	1）東京医科大学 学長 臼井 正彦先生 2）西岡 久寿樹所長 3）中島 利博教授 4）木苗 貴秀客員研究員（MVP株式会社）	医学総合研究所開設にあたって		3キャンパス中継
	第1回セミナー（大学院特別講義）	9.24	大学病院本館6階臨床講堂	東京大学 医科学研究所 教授　中内 啓光先生	iPS細胞研究の進展と新しい医療への期待	善本 隆之 教授	
	科研費学内説明会	10.6	大学病院 教育棟5階	中島 利博教授	科研費を獲得するための申請書の書き方		
	第2回セミナー（大学院特別講義）	11.11	大学病院 教育棟5階	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子細胞遺伝分野 教授　稲澤 譲治先生	がんのゲノム･エピゲノム	大屋敷 純子 教授	
平成23年（2011年）	第3回セミナー（大学院特別講義）	2.9	大学病院本館6階臨床講堂	東京大学 高齢社会総合研究機構 教授　辻 哲夫先生（客員教授）	超高齢化社会における医療政策の展望	西岡 久寿樹 所長	
	第4回セミナー（大学院特別講義）定例院内研修会	4.12	大学病院本館6階臨床講堂	公立学校共済組合 関東中央病院病院長 教授　新家 眞先生（客員教授）	緑内障における非眼圧依存性の障害とその治療の可能性	後藤 浩先生（眼科学講座）	
	第5回セミナー（大学院特別講義）	7.6	大学病院本館6階臨床講堂	三重大学大学院 医学系研究科 病態解明医学講座 がんワクチン治療学／遺伝子･免疫細胞治療学 教授　珠玖 洋先生	がんの免疫療法 ー基礎研究からPOC臨床試験へー	善本 隆之 教授	
	第6回セミナー（大学院特別講義）	9.12	大学病院本館6階臨床講堂	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 幹細胞制御分野 教授　田賀 哲也先生	癌幹細胞の自己複製戦略の考察による癌根絶へのアプローチ	大屋敷 純子 教授	
	科研費学内説明会	9.27	大学病院本館6階臨床講堂	中島 利博教授	公的資金獲得へのストラテジックライティング―今年度の傾向と対策―		
	第7回セミナー	11.5	大学病院本館6階臨床講堂 ホワイエ		㈱日立製作所による4演題のポスター掲示 ･ナノサイズのマイクロバブル前駆体を用いる診断･治療技術 ･19F―MRIによるフッ素化合物の薬物動態イメージング ･ナノピラー細胞培養シートを用いた創薬（スクリーニング向け幹細胞3次元スフェロイド培養） ･マイクロ電極を用いた細胞操作･計測	稲津 正人 准教授	医学会総会とのジョイント

※職名･所属部署等はセミナー･シンポジウム開催時のものです。

平成22年度～平成26年度　医学総合研究所主催セミナー・シンポジウム一覧

		月日	場所	演者	タイトル	座長	備考
平成23年（2011年）	第8回セミナー （大学院特別講義）	11.22	大学病院 第1研究教育棟3階 第一講堂	鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 システム血栓制御学 特任教授　丸山 征郎先生	閉鎖循環系の守護神トロンボモデュリンの機能とその破綻の病態	中島 利博 教授	
	第9回セミナー (大学院特別講義)	12.13	大学病院本館 6階臨床講堂	高石 官成教授	炎症性骨破壊を調節するシグナル機構の解析ー基礎研究と臨床の接点ー	中島 利博 教授	
平成24年（2012年）	第10回セミナー （大学院特別講義）	1.16	大学病院 第一研究教育棟3階 第一講堂	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 上席審議役　丸山 浩先生	PMDAとレギュラトリーサイエンスについて	稲津 正人 准教授	
	第11回セミナー （大学院特別講義）	4.9	大学病院本館 6階臨床講堂	株式会社新日本科学 代表取締役社長 永田 良一先生（客員教授）	産学トランスレーショナル研究の実際	稲津 正人 准教授	
	第1回 シンポジウム 第12回セミナー （大学院特別講義）	6.26	大学病院本館 6階臨床講堂	1）国立精神神経 医療センター研究所 神経研究所疾病研究 第一部 室長　林 由起子先生 2）順天堂大学医学部 附属順天堂浦安病院 准教授　志村 秀樹先生 3）順天堂大学医学部 神経学講座 准教授　佐藤 栄人先生 4）東北大学大学院 医学研究科 神経・感覚器病態学講座 神経内科学分野 准教授　武田 篤先生	神経内科学の進歩:神経難病から脳血管障害まで ー神経科学は何処まで病態・治療に寄与できているか? 1）筋ジストロフィー研究の進歩 2）HSP27による新規脳梗塞治療法の開発 3）パーキンソン病の最近の進歩:遺伝性パーキンソン病からの病態解明 4）パーキンソン病の発症機序のメカニズム:嗅覚障害と認知症:新たなパーキンソン病病態基盤の解明	順天堂大学 医学部 脳神経内科 教授 服部 信孝 先生 （客員教授）	共催: 神経内科学講座 老年病学講座
	科研費学内説明会	9.25	大学病院本館 6階臨床講堂	善本 隆之教授	科研費取得のための マル秘知識		
	第13回セミナー （大学院特別講義）	11.21	大学病院本館 6階臨床講堂	東京大学医学部附属病院 免疫細胞治療学講座 准教授　垣見 和宏先生	Cancer Immunotherapy Comes of Age がんワクチン療法と免疫細胞療法の新展開	善本 隆之 教授	共催: 内科学第4講座 外科学第3講座
平成25年（2013年）	第2回 シンポジウム （大学院特別講義）	1.21	大学病院本館 6階臨床講堂	1）勝呂 徹客員教授 2）整形外科学講座 主任教授 山本 謙吾先生 3）谷口 昇客員准教授 4）髙石 官成教授 5）中島 利博教授	運動機能再生の最近の進歩 1）アジア人に最適な人口膝関節の開発と臨床応用（基調講演） 2）関節機能再建のための人工関節摺動面材料-現況と課題- 3）幹細胞に富む関節軟骨表層に特異的に発現するクロマチン蛋白HMGB2の役割 4）骨梁微細構造からみる整形外科疾患の病態評価 5）シノビオリンが拓く運動器再建へのロードマップ	勝呂 徹 客員教授	共催: 整形外科学講座

※職名・所属部署等はセミナー・シンポジウム開催時のものです。

		月日	場所	演者	タイトル	座長	備考
平成25年（2013年）	第14回セミナー （大学院特別講義）	5.20	大学病院本館 6階臨床講堂	独立行政法人 国立がん研究センター 総長・理事長 堀田 知光先生	がん多死社会がやってくるーそれにどう立ち向かうか	大屋敷 純子 教授	共催: 東京医科大学医師会 総合相談・ 支援センター 分子病理学講座 外科学第一講座 外科学第三講座 内科学第一講座 放射線医学講座
	第3回 シンポジウム （大学院特別講義）	9.11	大学病院本館 6階臨床講堂	1）西岡 久寿樹所長 2）西本 憲弘兼任教授 3）中外製薬株式会社 プロジェクト・ライフサイクルマネジメントユニット プライマリーライフサイクルマネジメント部 部長　土屋 政幸先生 4）京都大学iPS研究所 副所長 中畑 龍俊先生	免疫難病に対する挑戦 ～バイオ医薬品からiPS細胞の応用へ～ 1）医薬品開発の新しい成長戦略～バイオ医薬品からiPS細胞の応用へ～ 2）抗体医薬の臨床応用 ートランスレーショナル・リサーチの理想形ー 3）バイオ医薬品の新たな展開ー抗体医薬品の現状と次世代の展望ー 4）iPS細胞の臨床応用ー患者さんから樹立するiPS細胞を用いた難病の病態解析と創薬ー	西本 憲弘 兼任教授	
平成26年（2014年）	第15回セミナー （大学院特別講義）	2.5	大学病院 第一研究教育棟3階 第一講堂	防衛医科大学校 分子生態制御学講座 講師　松尾 洋孝先生	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	稲津 正人 准教授	共催: 腎臓内科
	定例院内研修会	9.19	大学病院本館 6階臨床講堂	麦谷 眞里教授	エボラ出血熱の最新情報		主催: 卒後臨床 研修センター
	第4回 シンポジウム （大学院特別講義）	11.19	大学病院本館 6階臨床講堂	1）西岡 久寿樹所長 2）座長:松本 美富士 客員教授 演者:関西福祉科学大学健康福祉学部 学部長・教授 倉恒 弘彦先生 3）座長:小児科学分野 主任教授 河島 尚志先生 演者:国際医療福祉大学熱海病院 病院長 横田 俊平先生 （客員教授） 4）座長:神経内科学分野 主任教授 相澤 仁志先生 演者:浜松医科大学メディカルフォトニクス研究センター 教授 尾内 康臣先生 5）座長:西岡 久寿樹 所長 演者:九州大学 理事・副学長 井上 和秀先生	ミクログリアの活性化の 基礎と臨床 1）イントロダクション:慢性の痛みと脳内炎症の接点 2）CFS／ME症候群におけるミクログリア活性化の機序について 3）小児科領域における脳内炎症ーサイトカインストームの中心としてー 4）脳内ミクログリアのイメージングと病態について 5）脳内ミクログリアの活性化と疼痛発症のメカニズム	西岡 久寿樹 所長 神経内科学分野 主任教授 相澤 仁志先生 小児科学分野 主任教授 河島 尚志先生	共催: 一般財団法人 難病治療 研究振興財団

※職名・所属部署等はセミナー・シンポジウム開催時のものです。