
東京医科大学

分子予防医学寄附講座 報告書



平成27年12月1日～平成30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



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

目次

設立目的	2
寄付者	3
寄附講座の体制	3
受け入れた研究生	3
期間および予算	4
研究の概要	5
学生教育	2 2
セミナー開催	2 4
研究業績	
学術論文	2 6
学会活動	2 7
特許申請	3 0
謝辞	3 1

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実施致します。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

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：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：客員教授 山中 力 株式会社ワイズラボ 最高顧問

受け入れた研究生

1. 社会人大学院生 西山 遼太 (麻醉科学分野)
2. 社会人大学院生 長島 史明 (麻醉科学分野)
3. 社会人大学院生 岩尾 紅子 (精神科学分野)
4. 社会人大学院生 關 雅之 (糖尿病代謝内分泌リウマチ膠原病内科)
5. 社会人大学院生 石川 卓也 (糖尿病代謝内分泌リウマチ膠原病内科)
6. 社会人大学院生 藤田 陽介 (麻醉科学分野)
7. 社会人大学院生 長倉 知輝 (麻醉科学分野)
8. 大学院生博士課程 柴田 薫 (口腔外科学分野)
9. 大学院生修士課程 川合 柚衣子
10. 大学院生修士課程 石井 慶直
11. 大学院生修士課程 平井 花歩
12. 医学科学生 原 大知
13. 医学科学生 渡邊 才一郎

-
- | | | |
|------------|-------|----------|
| 14. 医学科学生 | 吉森 彩 | |
| 15. 看護学科学生 | 緑 ありさ | |
| 16. 看護学科学生 | 井上 加菜 | |
| 17. 看護学科学生 | 小林 滯奈 | |
| 18. 看護学科学生 | 重久 理恵 | |
| 19. 看護学科学生 | 鈴木 僚一 | |
| 20. 卒業研究生 | 西島 希 | (東京薬科大学) |

研究期間および予算

研究期間：平成27年12月1日 ～ 平成30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

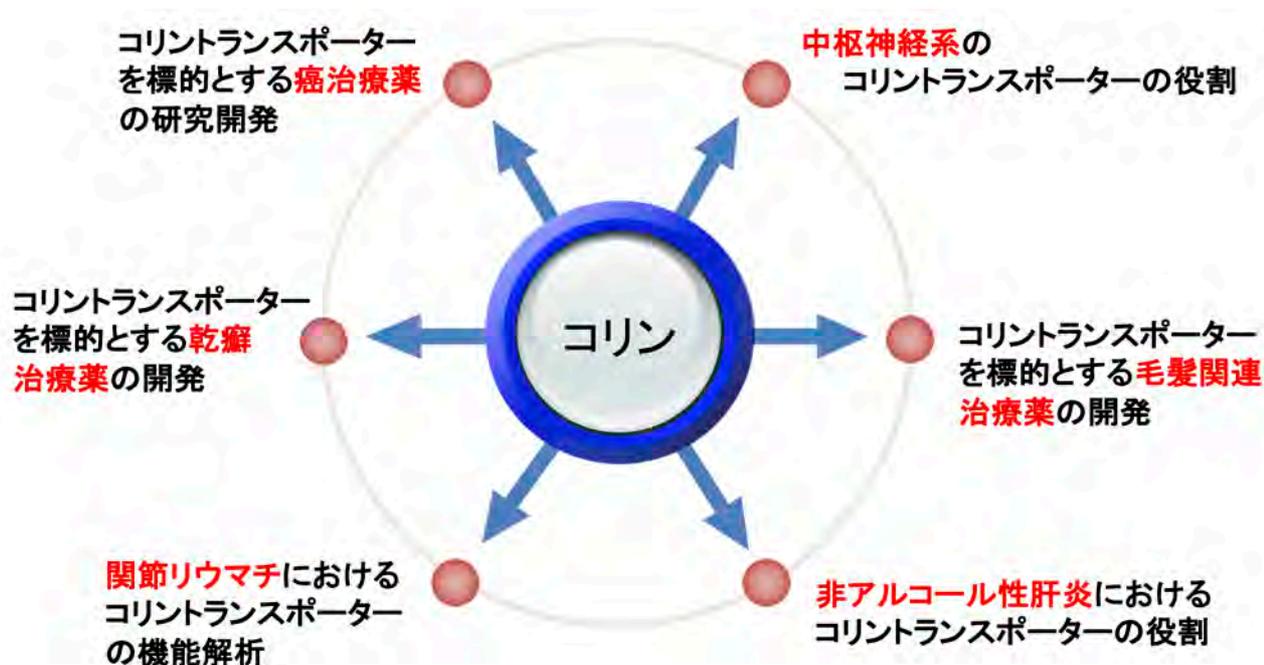
研究は、医学総合研究所および共同利用施設内にて実施。

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6つの領域における研究を推進してきました（下図）。

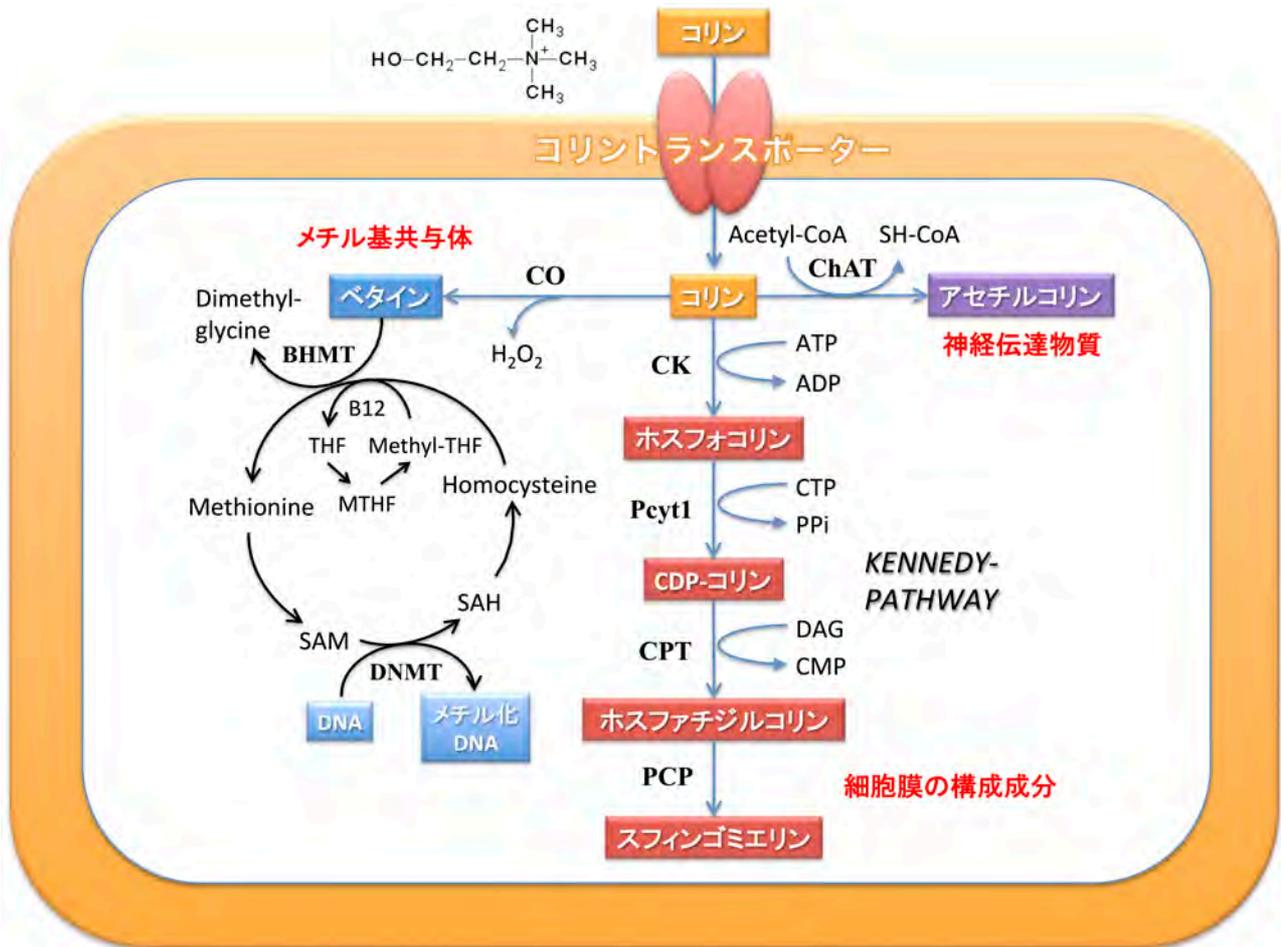
6本柱の研究テーマ



コリン代謝系について

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タンパクの存在が必要である。

図1



コリントランスポーターの分類

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

コリントランスポーターの分類

名称	組織分布	コリン親和性	HC-3阻害定数	ナトリウム依存性	輸送基質
CHT1	脳、脊髄	0.5-3 μ M	50-100 nM	有	コリン
CTL1	ユビキタス	10-50 μ M	10-100 μ M	無	コリン 有機カチオン
CTL2	胎盤、肺	50-200 μ M	不明	不明	コリン
CTL3	大腸、膵臓	不明	不明	不明	不明
CTL4	前立腺、大腸	不明	不明	不明	チアミンピロリン酸
CTL5	ユビキタス	不明	不明	不明	不明
OCT1	肝臓、腎臓	300-400 μ M	>250 μ M	無	有機カチオン
OCT2	腎臓	100-500 μ M	>250 μ M	無	有機カチオン

CHT: high-affinity choline transporter, CTL: choline transporter-like protein, OCT: organic cation transporter, HC-3: hemicholinium-3

1. 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。さらに、植物由来天然有機化合物ライブラリー（500 化合物）から抗腫瘍活性およびコリン取り込み阻害作用を有する化合物のスクリーニングを行なった。

1.1. 舌癌および食道癌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

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エミリンの合成に必須である。また、メチル基共与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、がん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。

最近、コリン代謝と細胞増殖の関連性が注目されており、大腸癌細胞、肺癌細胞、メラノーマにおいて新規のコリントランスポーターであるCTLsが高発現し、そのコリン輸送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報告されている。しかし、舌癌および食道癌におけるコリントランスポーターに関する研究は全くなされていない。舌癌の好発年齢は50歳代後半だが20~30歳代の若年者にもみられる。原因としては飲酒・喫煙などの化学的な慢性刺激や、機械的な慢性刺激などが誘因と考えられている。比較的初期からリンパ節への転移が発生しやすく、5年生存率は60%ほどである。一方、食道癌は、飲酒・喫煙習慣がリスク因子とされ、発症リスクは非飲酒者・非喫煙者と比べ30倍にもなると言われている。治療法には手術療法・化学療法・放射線療法があるが、手術療法単独での治療成績は頭打ちになってきており化学療法、放射線療法を組み合わせた集学的治療が食道癌治療成績のさらなる向上に必要不可欠である。

本研究は、舌癌細胞株のHSC-3細胞および食道癌細胞株のKYSE-180細胞を用いてコリン取り込み機能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及び細胞増殖に及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検討した。

HSC-3細胞およびKYSE-180細胞は時間依存性およびNa⁺非依存性のコリン取り込み機構を有していた。HSC-3細胞は、Km値が3.5μMの親和性を有する特性を示した。KYSE-180細胞は、2相性の取り込み作用を示し、高親和性と低親和性の取り込み機構が存在していた。Real time-PCRおよびWestern blot解析より、両細胞ともコリンとプロトンとの交換輸送であるCTL1およびCTL2が高発現していた。HSC-3細胞において、CTL1は細胞膜に、CTL2はミトコンドリアに発現していた。一方、KYSE-180細胞は、CTL1およびCTL2ともに細胞膜に局在していた。両細胞とも、コリン欠乏状況下では細胞生存が抑制され、Caspase-3/7活性が増加した。さらに、カチオン系医薬品の細胞生存とコリン取り込みに対する影響を検討した結果、細胞生存が抑制され、Caspase-3/7活性が増加した。

以上の結果より、HSC-3細胞は、CTL1は細胞膜に発現していることから細胞外からのコリン取り込みに関与しており、CTL2はミトコンドリアに発現していることから、ミトコンドリアにおけるコリンの酸化（ベタインに代謝）にCTL2が関与しているのではないかと考えられる。

一方、KYSE-180細胞は、CTL1およびCTL2ともに細胞膜に発現し、細胞外からのコリン取り込みに寄与していると思われる。また、コリン欠乏やカチオン系医薬品によりコリン取り込みを阻害すると、細胞生存の抑制とアポトーシスによる細胞死を誘導することが明らかとなった。よって、コリントランスポーターのCTL1およびCTL2は舌癌および食道癌における治療標的分子である可能性が示唆された。舌癌の研究は、麻酔科学分野 西山遼太先生の博士課程学位論文として、*J. Pharmacological Sci.* 131, 101-109, 2016に掲載された。食道癌の研究は、同じく麻酔科学分野 長島史明先生の博士課程学位論文として、*Biomol. Ther.* 26, 399-408, 2018に掲載された。

1.2. 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機能解析と ドラッグ・リポジショニング

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

ルコリンなどの合成に必須である。また、メチル基共与体のS-アデノシルメチオニ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)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の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検討した。

MeWo細胞には、CTL1およびCTL2が高発現していた。コリン取り込み作用は、高親和性と低親和性の2種類が存在し、Na⁺非依存性で細胞外pHの酸性化で抑制され、アルカリ化で増強した。コリン取り込みはコリン取り込み阻害剤のhemicholinium-3により濃度依存的に抑制された。幾つかのカチオン系医薬品は、細胞生存の低下とコリン取り込み阻害作用を示し、両者には有意な相関関係が認められた。コリン取り込み阻害作用と細胞死を誘導するカチオン系医薬品は、Caspase-3/7活性を増強させた。

以上の結果より、ヒトメラノーマMeWo細胞にはコリンとH⁺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、幾つかのカチオン系医薬品によるトランスポーターの機能阻害がCaspase-3/7活性を増大し細胞死を誘導することを見出した。CTL1およびCTL2はヒトメラノーマ治療における標的分子になりうると思われる。

1.3. 植物化学とがん治療の融合～コリン代謝系を標的とした抗腫瘍活性を有する植物由来天然有機化合物の探索: Fight Against Glioma～

グリオーマは悪性脳腫瘍のうち発症頻度が高く、他の脳腫瘍より遥かに致死率が高い。グレードIII以上の場合にはグリオーマが周りの脳組織内に浸潤して増殖するため正常細胞の区別が出来づらくなり、外科治療は難しく放射線治療およびテモゾロミドなどの抗癌剤治療の併用になることが多い。しかし、テモゾロミド耐性癌の存在が問題となっている。コリンは、全ての細胞にとって必須の分子であり、細胞膜のリン脂質合成やアセチルコリン合成およびエピジェネティクスに関与している。近年、コリントランスポーターが各種がん細胞において高発現し、コリン取り込み機能を阻害するとアポトーシスによる細胞死が誘導されることが報告されている。

本研究では、植物由来天然有機化合物ライブラリー（500 化合物）からグリオーマ細胞U251MG における抗腫瘍活性およびコリン取り込み阻害作用を有する化合物のスクリー

ニングを行なった。その結果、幾つかのヒット化合物を見出した。これらの化合物は、濃度依存的にコリンの取り込みおよび細胞増殖を抑制した。さらに、細胞死を誘導する濃度ではcaspase-3/7 活性の増加が観察された。コリン代謝系の抑制で生成する細胞内アポトーシス誘導分子のセラミドを投与するとアポトーシスによる細胞死が誘導された。さらにヒット化合物は、コリンのリン酸化酵素であるcholine kinase-alpha のmRNA 発現を抑制した。

以上の結果より、植物由来天然有機化合物ライブラリーから見出されたヒット化合物は、コリン代謝系を抑制した結果、スフィンゴミエリンの分解系を増大させ生成したセラミドによりcaspase-3/7 活性の増加を伴うアポトーシスを誘導すると考えられる。

1.4. 植物化学とがん治療の融合～コリントランスポーターを標的とした 舌がん治療剤の探索～

舌がんの好発年齢は 50 歳代後半で、発症原因としては飲酒・喫煙などの化学的な慢性刺激や、機械的な慢性刺激などが誘因と考えられている。比較的初期からリンパ節への転移が発生しやすく5年生存率は 約60 % である。コリンは細胞にとって必須分子であり、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 スフィンゴエミリンの合成に必須である。また、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。近年、コリン代謝と細胞増殖の関連性が注目されており、がん細胞において新規のコリントランスポーターであるcholine transporterlike proteins (CTLs) が高発現しており、そのコリン輸送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。

本研究では、舌がん細胞株HSC-3 細胞を用いてコリン取り込み機能の特徴とコリントランスポーターの分子実体を解明した。HSC-3 細胞は時間依存性及び濃度依存性で、Na⁺非依存性のコリン取り込み機構を有していた。またKinetics解析より、Km値3.5μMの親和性を有する特性が得られた。Real Time-PCR 解析よりコリンとプロトンとの交換輸送体であるCTL1 及びCTL2 が高発現していた。Western blot解析においてもCTL1、CTL2 ともにバンドの検出を認め、免疫染色ではCTL1 は細胞膜に、CTL2 は細胞内に発現しているのを確認した。また、コリン取り込み阻害作用を有する幾つかの有機カチオン系薬物およびコリン欠乏がアポトーシスによる細胞死を誘導した。

そこで、植物由来の有機化合物ライブラリー(500化合物)から舌癌細胞株HSC-3におけるコリン取り込み阻害作用および細胞死誘導作用を有する化合物のスクリーニングを行った。その結果2つの化合物がヒットした。これらの化合物は、濃度依存的にコリンの取り込みおよび細胞増殖を抑制した。さらに、細胞死を誘導する濃度ではCaspase-3/7活性の増加が観察されアポトーシスが誘導されたと考えられる。今後更なる検討を重ね、メカニズムの解析を行っていく。

2. 非アルコール性脂肪性肝炎における

コリントランスポーターの役割

2.1. ヒト不死化肝細胞株Fa2N-4細胞におけるコリントランスポーターの 同定と機能解析

非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis ; NASH) ・非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease ; NAFLD) は、常習的なアルコール飲酒歴がなく脂肪肝を有する疾患群であり、NASHはNAFLDの1病型で、肝硬変に進展して肝癌を合併することもあると考えられている。NASHの研究に用いられるモデルマウスは、コリン欠乏食で飼育することで作成されることより、NASHの発症メカニズムにコリン代謝が深く関与していることが推察される。最近、NASH患者の血清コリン濃度の上昇と¹¹C-コリンPET-CTによる画像診断にて、肝臓へのコリン取り込みの低下が報告されている。これらの報告より、肝細胞におけるコリン取り込み機構の低下により、血清コリン濃度が上昇したのではないかと考えられる。しかし、ヒト肝細胞におけるコリントランスポーターの分子の実体および機能解析を行なった研究はない。

本研究は、ヒト不死化肝細胞株Fa2N-4を用いてコリントランスポーターの分子の実体の解明とその機能解析を行なった。Fa2N-4細胞にはcholine transporter-like protein 1(CTL1)およびCTL2が高発現していた。CTL1は細胞膜、CTL2はミトコンドリアに局在していた。Fa2N-4細胞へのコリン取り込み作用は、細胞外pHの酸性化条件で抑制されアルカリ化条件で増強し、コリン取り込み阻害剤のhemicholinium-3(HC-3)添加によって濃度依存的に抑制された。HC-3処置およびコリン欠乏は、細胞生存を低下させCaspase-3/7活性の増大を示した。ハイドロパシー解析により、CTL1は10回膜貫通型のトランスポーターであると推定され、protein kinase C (PKC)によるリン酸化部位を多く認めた。これら解析結果を踏まえ、PKC活性化剤のphorbol-12-myristate 13-acetate(PMA)のコリン取り込みへの影響を検討した結果、PMA刺激によりコリン取り込みが増大した。

以上の結果より、Fa2N-4細胞にはコリンとプロトンとの交換輸送を行うCTL1が細胞膜上に発現し、CTL1が細胞外コリンを取り込むと考えられた。このCTL1を介するコリン取り込みは細胞生存に深く関与していると考えられる。また、CTL1を介するコリン取り込みは、PKCにより促進的に調節されていると考えられた。一方、CTL2はミトコンドリアに局在しており、コリン酸化酵素がミトコンドリアの内膜に存在していることを踏まえると、ミトコンドリアにおけるコリン輸送に関与していることが推察される。

今後、コリン取り込み作用に影響を与える因子の探索を行い、NASHの発症機序にコリントランスポーターの機能異常が関与しているかを明らかにする。

本研究は、社会人大学院生の石川卓也先生の学位研究である。

3. 関節リウマチにおけるコリントランスポーターの役割

3.1. 関節リウマチ滑膜線維芽細胞における コリントランスポーターの同定と機能解析

関節リウマチ(RA)は関節滑膜を炎症の主座とする、原因不明の慢性炎症性疾患である。RAは朝のこわばりと対称性の多発関節炎を特徴とし、罹病期間が長くなるにつれ増殖性滑膜炎と関節の骨破壊が進行していく。RAの日本における罹患率は約1%前後とされ、1:3で女性に多く、30~50歳前後が好発年齢とされている。喫煙習慣や歯周病菌(*P.gingivalis*)感染などの環境因子と遺伝因子(特定のHLA型など)の複合によって発症するとされている。RAの関節の骨破壊には破骨細胞が中心となり進行する。破骨細胞の成熟にはmacrophage-colony stimulating factor(M-CSF)が必要なことはすでに知られているが、RAの滑膜組織では、滑膜線維芽細胞や炎症性サイトカインも破骨細胞の成熟過程において重要な役割を果たす。破骨細胞は造血幹細胞に由来した多核巨細胞であり、骨吸収を行う唯一の細胞である。単球、マクロファージ系細胞が、活性化されたT細胞やマクロファージらによって放出されたtumor necrosis factor(TNF α)やinterleukin-1,6(IL-1、IL-6)などの炎症性サイトカインにより、破骨細胞前駆細胞へと分化する。この際、TNF α などは滑膜線維芽細胞にも働きかけ、滑膜線維芽細胞上に、破骨細胞分化因子であるreceptor activator of nuclear factor kappa B ligand(RANKL)を発現させ、破骨細胞の分化を誘導していく。また活性化された滑膜線維芽細胞はmatrix metalloproteinase(MMP)も産生する。MMPは関節軟骨基盤を破壊するとされ、RAの骨破壊、軟骨破壊の両面において滑膜線維芽細胞は重要な役割を果たしている。よって、RAにおける滑膜線維芽細胞(RASFs)の増殖は、骨および軟骨破壊などにおいて重要な働きをするとされている。

一方、第4級のアンモニウムカチオンであるコリンは、コリントランスポーターによって細胞内に取り込まれ、アセチルコリンとしての神経伝達物質としての働きや、細胞膜の構成、蛋白質の構造安定化などに利用される。近年癌などの増殖性疾患の治療において、コリントランスポーターが注目されてきているが、RASFsの増殖におけるコリンの取り込み機序については不明な点が多いため、本研究ではRASFsのコリントランスポーターの同定、および機能解析について検討した。

RASFsではCholine transporter-like protein 1(CTL1)およびCTL2のmRNAおよび蛋白が細胞膜上に高度に発現していた。³Hコリンの取り込みはNa非依存性・pH依存性で、高親和性、低親和性の2つのコリン取り込みの機能を有していた。HC-3やカチオン系薬剤の存在下では³Hコリンの取り込み、細胞生存性は抑制され、caspase-3/7活性が上昇した。コリン欠乏培地で培養すると細胞生存の低下とcaspase-3/7活性の上昇が観察された。さらに、変形性関節症の滑膜線維芽細胞(OASFs)と比較検討した結果、通常培地および血清無し培地で培養におけるCTL1、CTL2 mRNA発現はRASFsとOASFs共に同じレベ

ルであった。しかしながら、コリン取り込み作用は、血清無し培地で培養した条件において、OASFsよりもRASFsの方が有意に増大していた。

以上の結果より、RASFsにおけるコリン取り込み作用は、炎症性サイトカインなどの働きにより増大し、細胞増殖の異常を引き起こしている可能性が考えられる。また、コリン取り込みを抑制する事により、RASFsの細胞増殖および生存を抑制しアポトーシスを誘導することが可能であると思われる。よって、コリントランスポーターは関節リウマチ治療の標的分子となりうる可能性がある。

本研究は、社会人大学院生の關雅之先生の学位研究で、*Modern Rheumatology* 27(6): 995-1003, 2017にアクセプトされました。

4. 中枢神経系におけるコリントランスポーターの役割

4.1. ヒト不死化アストロサイトにおけるコリントランスポーターの機能解析およびPKCによる機能調節

ヒトアストロサイトは血液脳関門の構成細胞の一つであり、脳内の恒常性維持に強く関与している。近年、ヒトアストロサイトと中枢神経系疾患の病態形成との関連が注目されてきた。一方、コリンはすべての細胞にとって必須の分子であり、アセチルコリンやS-アデノシルメチオニンの前駆物質として利用され、細胞膜の主要な構成成分であるホスファチジルコリンやスフィンゴミエリンの合成にも必須である。現在、ヒトアストロサイトにおけるコリン取り込み機構の特徴やコリントランスポーター機能は明らかになっていない。本研究では、ヒト不死化アストロサイトであるHASTR/ci35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。

HASTR/ci35細胞には、choline transporter-like proteins 1 (CTL1)、CTL2のmRNA及びタンパク質が高発現しており、CTL1は細胞膜上、CTL2はミトコンドリアに局在していた。HASTR/ci35細胞へのコリン取り込みは単一のトランスポーターによって行われ、Na⁺非依存性かつpH依存性を示し、中間的親和性の取り込み機構であることが明らかになった。さらに、コリン取り込み阻害剤のhemichorinium-3により濃度依存的に抑制された。ハイドロパシー解析により、CTL1は10回膜貫通型のトランスポーターであると推定され、protein kinase C (PKC)によるリン酸化部位を多く認めた。Protein kinase C (PKC)活性化剤のphorbol 12-myristate 13-acetateによりコリン取り込みは増強された。従って、HASTR/ci35細胞の細胞膜上にはコリンとプロトンとの交換輸送を行うCTL1が発現し、細胞外からのコリン取り込みを行い、PKCによって促進的に調節されていると考えられる。一方、CTL2はミトコンドリアに局在していることから、S-アデノシルメチオニンの生成に関与していることが示唆される。

本研究は、麻酔科学分野大学院生の長倉知輝先生の学位研究である（継続中）。

4.2. ヒト神経幹細胞におけるコリントランスポーターの機能解析と自己複製能との関連性

神経幹細胞は自己複製能と多分化能をもち、ニューロン、オリゴデンドロサイトおよびアストロサイトに分化することができる。近年、幹細胞を用いた神経変性疾患や神経損傷への治療応用には多くの注目を集めており、神経幹細胞機能のより深い理解が求められている。コリンは、第四級アンモニウムカチオンで全ての細胞に必須のバイオフィクターである。コリンは神経伝達物質のアセチルコリンの前駆体であり、エピジェネティクス機構

に關与するメチル基供与体のS-アデノシルメチオニン (SAM)の前駆体でもある。また、細胞膜の主要な構成成分であるリン脂質のホスファチジルコリンやスフィンゴミエリンの合成にも利用されている。したがって、コリン取り込み機構は、この様な多彩な生理作用を發揮する律速段階の機能でありコリントランスポーターが担っている。

本研究では、ヒト神経幹細胞(hNSC)にけるコリントランスポーターの機能解析と自己複製能との関連性について検討した。hNSCは、choline transporter-like protein 1 (CTL1)とCTL2が高発現していた。一方、コリン作動性神経に発現しているhigh-affinity choline transporter 1の発現は検出できなかった。免疫染色により細胞内局在を検討した結果、CTL1は細胞膜上にCTL2は主にミトコンドリアに局在していた。hNSCにおけるコリン取り込みは、ナトリウム非依存性、pH依存性および単一のトランスポーターにより行われていることが明らかとなった。更に、コリン取り込み阻害薬であるHemicholinium-3 (HC-3)は、濃度依存的にコリン取り込みを阻害し、細胞生存の抑制とcaspase-3/7活性の増大が観察された。hNSCの自己増殖をHC-3は濃度依存的に抑制した。また、hNSCを神経細胞への分化に対して、HC-3は軸索の進展を抑制した。

以上の結果より、hNSCには、H⁺とコリンの交換輸送を行うCTL1が細胞膜上に発現し細胞内へのコリン取り込みを担っていることが明らかとなった。このCTL1を介したコリン取り込み機構は、神経幹細胞における自己複製能を制御する重要な役割を担っていると考えられる。一方、CTL2はミトコンドリアに発現しており、ミトコンドリア内膜に存在するコリン酸化酵素と共役してエピジェネティクス制御を行っている可能性が示唆された。また、神経細胞への分化と軸索の進展においてコリントランスポーター (CTL1)が重要な役割を担っていることが推察される。

本研究は、麻酔科学分野大学院生の藤田陽介先生の学位研究である（継続中）。

4.3. アストロサイトに発現するコリントランスポーターを標的としたアルツハイマー型認知症治療剤の開発

アルツハイマー型認知症は、神経変性疾患の一つで認知症の6割以上を占め、日本のみならず世界的にも患者数が激増している疾患である。2015年の世界アルツハイマー協会の報告書「World Alzheimer Report 2015」の中では、2015年の時点ですでに4,680万人の患者が罹患し、3秒に1人ずつその数が増加すると推計されており、何と2050年には1億3150万人にも昇ると予測されている。一方、日本におけるs認知症の患者数は、2012年で462万人と推計されており、2025年には約700万人、65歳以上の高齢者の約5人に1人に達することが見込まれている（新オレンジプラン：厚生労働省）。よって、超高齢化社会が加速する日本において、認知症に対する対策は長期において重要な課題と言える。

現在、日本国内におけるアルツハイマー型認知症治療剤は、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンとNMDA受容体拮抗薬のメマンチンの4薬剤が認可されている。治療において複数のアセチルコリンエステラーゼ阻害

薬を同時に使用することはできないが、作用機序の異なるメマンチンは、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬のうち1剤と併用して治療することで効果の増大が期待されている。しかしながら、2つのグループの薬剤のみではアルツハイマー型認知症の治療は十分満足いくものではなく、異なるメカニズムの治療薬剤の選択肢を多くして様々な症状に対する治療を行う必要がある。よって、認知機能の改善をもたらすアセチルコリンエステラーゼ阻害薬やNMDA受容体拮抗薬とは異なる新規作用機序の薬剤開発が必要であると考えられる。本研究は、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬が標的としているコリン作動性神経機能を増強させる新規治療メカニズムを提唱し、第三のグループの新規治療薬を開発し、アルツハイマー型認知症治療剤の選択肢を増やすことを目的とする。

我々は、CHT1を阻害せずCTL1を特異的に阻害する化合物の探索を進めている。化合物ライブラリーとして、天然有機化合物ライブラリー480化合物を用いて以下のスクリーニングを実施した。一次スクリーニングとして、ヒトアストロサイトへのコリン取り込み阻害活性を有する化合物の探索を行った結果、22化合物がヒットした。二次スクリーニングとしてCHT1への阻害作用のない化合物の探索として、脳シナプトソームへのコリン取り込みを阻害しない化合物をスクリーニングした結果、10化合物がヒットした。三次スクリーニングでは、ヒトアストロサイトに対する細胞毒性を100 μ Mにて検討した結果、細胞生存に影響を示さない2化合物がヒットした。コリンはカチオン系の化合物であることより、コリン取り込みを競合的に阻害する化合物としてカチオン系薬物を選択して最終的に1化合物がヒットした。

このヒット化合物は、脳シナプトソームへのコリン取り込みを濃度依存的に増大させた。脳シナプトソームには高親和性のCHT1のみならず中間的親和性のCTL1が発現しており、中間的親和性のCTL1のみを阻害することにより高親和性のCHT1を介したコリン取り込みが増大したと考えられる。さらに、脳スライス標本を用いて ^3H コリンを取り込ませた後、 ^3H コリンから ^3H アセチルコリンへの変換に対する効果を検討した結果、ヒット化合物は濃度依存的に ^3H アセチルコリンの含量を増やすことを見出した。これらの結果より、ヒット化合物はアストロサイトに発現しているCTL1を特異的に阻害し、高親和性のCHT1を介した神経細胞へのコリン取り込みを増大させた結果、アセチルコリン合成が増加したと考えられる。次に、脳スライス標本を用いてナトリウム依存性のCHT1とナトリウム非依存性のCTL1の脳内コリンクリアランスの寄与率を検討した。脳スライス標本への ^3H コリンの取り込みをナトリウム存在下と非存在下で検討した結果、コリンクリアランスの寄与率は、それぞれ50%ずつであった。ニューロンにはCHT1とCTL1の両方の発現が確認されているため、アストロサイトとニューロンに取り込まれるコリンの割合は不明である。そこで、脳スライス標本を用いてコリンからアセチルコリンへの変換に関するCHT1とCTL1の寄与率を検討した。ナトリウム存在下と非存在下で ^3H コリンから ^3H アセチルコリンへの変換を検討した結果、CHT1：CTL1の寄与率は19：1であった。これらの結果を総合すると、脳内コリンクリアランスは、アストロサイトに発現する

CTL1が47%を占め、ニューロンに発現するCTL1は3%、CHT1が50%となる。よって、ヒット化合物は、アストロサイトとニューロンに発現しているCTL1を選択的に阻害することで高親和性のCHT1を介するコリン取り込みを増大させ、コリンからアセチルコリンへの合成を増大させたと考えられる。今後、ヒット化合物およびその誘導体のアルツハイマー型認知症治療剤としての可能性について検討し特許出願を目指す。

5. 乾癬モデル細胞HaCaTにおけるコリントランスポーターの機能解析

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。更に、イミキモド誘発乾癬モデルマウスを用いて、CTLsの発現部位を特定し治療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、細胞生存率との間に有意な相関関係を認めた。イミキモド誘発乾癬モデルマウスでは、正常部位と比較してイ

ミキモド塗布部位では、CTL1は肥厚した表皮のケラチノサイトに多く発現し、CTL2は真皮に多く発現していた。

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。さらに、イミキモド誘発乾癬モデルマウスの肥厚部位において、ケラチノサイトに異常発現するCTL1は、乾癬治療のターゲット分子になりうる可能性が考えられる。一方、CTL2は真皮に存在するT細胞などの免疫担当細胞に発現している可能性があり、サイトカイン産生に関与しているかもしれない。

本研究は、大学院修士課程の石井慶直くんの学位研究である。

6. ヒト毛乳頭細胞に発現するコリントランスポーターと 細胞増殖との関連性

毛乳頭細胞は毛細血管に直接結合しており、毛を作り出す毛母細胞に増殖シグナルを送り、発毛を促進させる司令塔の役割を担っている細胞である。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、メチル基共有体であるS-アデノシルメチオニンなどの前駆体としても利用されており、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示唆されている。

本研究では、ヒト毛乳頭細胞 (FDPCs) に発現しているコリントランスポーターをRT-PCR法およびWestern blot解析にて確認し、免疫細胞染色にてそれらの局在を確認した。コリンの取り込み機構を $[^3\text{H}]$ コリンを用いて時間依存性およびKinetics 解析を行った。さらに、コリン取り込みに対するコリン阻害剤であるヘミコリニウム-3 (HC-3) の影響および細胞外pHの影響を検討した。また、コリン欠乏培地にて培養を行い、細胞数およびCaspase-3/7活性の測定を行った。

FDPCsはcholine transporter-like protein1 (CTL1) およびCTL2 が高発現していることをRT-PCR 法およびwestern blot 解析により同定した。免疫細胞染色において、CTL1 およびCTL2 は主に細胞膜上に局在していることを確認した。マウス皮膚組織においてもCTL1およびCTL2の発現が確認された。また、FDPCs におけるコリンの取り込みは Na^+ 非依存性およびpH 依存性の取り込み機構を有していた。Kinetics解析により、高親和性と低親和性のコリン取り込み機構の存在を確認し、それぞれの K_m 値は $8.8 \mu\text{M}$ および $164.2 \mu\text{M}$ であった。HC-3 は、コリン取り込みを濃度依存的に抑制し、 IC_{50} 値は $9.3 \mu\text{M}$ を示した。コリン欠乏培地にてFDPCsを培養すると培養時間依存的に細胞数の減少とCaspase-3/7 活性の増大が観察された。コリン欠乏マウスにおいて、CTL1およびCTL2のmRNA発現量とタンパク発現量が通常飼料で飼育されたマウスよりも増加していた。

以上の結果より、FDPCs に発現しているCTL1及び2は細胞膜上に局在し、細胞外からのコリン取り込みに関与していると考えられる。Kinetics解析により得られた高親和性の取り込み機構は、以前報告されているCTL 1 の特性と類似していた。一方で低親和性CTL2は K_m 値が $164.2 \mu\text{M}$ であることから、大量のコリンを必要とする場合に活性化すると考えられる。また、コリン欠乏は、アポトーシスによる細胞死を誘導することが示唆され、コリン欠乏が脱毛と関連している可能性がある。また生体内のコリンが欠乏するとCTL1、2のmRNAおよびタンパクの発現が増加し、正常状態に戻すためにさらにコリンを取り込んでいると考えられた。

本研究は、大学院修士課程の川合柚衣子さんの学位研究である。

【学生教育】

1. 平成29年度 医学部医学科4年生、グループ別自主研究「ヒト不死化アストロサイトにおけるコリン取り込みを阻害する天然物由来有機化合物の探索」河合太樹、松浦大祐、柳田顕生、山田拓也の4名を受け入れた。

2. 平成30年度 医学部医学科4年生、グループ別自主研究「植物化学によるコリントランスポーターを標的としたグリオーマの治療薬探索」および「口腔癌における天然物由来の有機化合物ライブラリーからの治療薬探索」林睦美、町田優一、松井元介、森井貫の4名を受け入れた。

3. 下記の社会人大学院生（博士課程）8名および修士課程の大学院生3名を受け入れして、学位研究を指導して学位論文の作成を行った（継続中）。

社会人大学院生博士課程	西山 遼太	麻酔科学分野
社会人大学院生博士課程	長島 史明	麻酔科学分野
社会人大学院生博士課程	岩尾 紅子	精神科学分野
社会人大学院生博士課程	關 雅之	糖尿病代謝内分泌リウマチ膠原病内科
社会人大学院生博士課程	石川 卓也	糖尿病代謝内分泌リウマチ膠原病内科
社会人大学院生博士課程	藤田 陽介	麻酔科学分野
社会人大学院生博士課程	長倉 知輝	麻酔科学分野
一般大学院生博士課程	柴田 薫	口腔外科学分野
大学院生修士課程	川合 柚衣子	
大学院生修士課程	石井 慶直	
大学院生修士課程	平井 花歩	

4. 下記の医学科（2名）および看護学科（5名）の学生、東京薬科大学の卒業研究生（1名）を受け入れして、基礎研究を指導した（継続中）。

医学科学生	原 大知
医学科学生	渡邊 才一郎
医学科学生	吉森 彩
看護学科学学生	緑 ありさ
看護学科学学生	井上 加菜

看護学科学生	小林 滯奈	
看護学科学生	重久 理恵	
看護学科学生	鈴木 僚一	
卒業研究生	西島 希	(東京薬科大学)

【セミナー開催】

1. 第21回医総研セミナー（大学院特別講義）

タイトル：医薬品分野の研究開発を活性化するための知的財産の活用法と留意点

講師：日本医療研究開発機構(AMED)知的財産部

アソシエイト知的財産コンサルタント 湯浅 浩司 氏

座長：医学総合研究所 教授 稲津 正人

日時：平成28年11月11日 午後6時～7時

場所：東京医科大学病院 自主自学館3階大教室

2. 第22回東京医科大学 医学総合研究所セミナー

演題：いま、透過電子顕微鏡で何が出来るか？-生物組織内での微量金属の分析-

講師：日本電子株式会社 TEMアプリBioTeam、濱元 千絵子 氏

座長：医学総合研究所 教授 稲津 正人

中央校舎共同利用研究室 助手 國場 寛子

日時：平成29年9月29日（金）18:00～19:00

場所：東京医科大学病院 新教育研究棟3階 大教室

3. 第24回東京医科大学 医学総合研究所セミナー

演題：いま、走査電子顕微鏡で何が出来るか？

-走査電子顕微鏡の生物試料への応用の現状-

講師：日本電子株式会社 SEMアプリ、山口 裕樹 氏

座長：医学総合研究所 教授 稲津 正人

物理学教室 准教授 増淵 伸一

日時：平成29年11月20日（金）17:00～18:30

場所：東京医科大学 基礎新館2階211講義室

4. 「テクニカルセミナー」

日時：平成30年2月16日（金）18:00～19:00

場所：第1看護学科棟2階 201講義室

演題：「ゲノム編集による変異導入個体の簡便迅速選別法

～全自動電気泳動装置 MultiNA 活用術～

講師：島津製作所 大杉 義彰 氏

座長：医学総合研究所 教授 稲津 正人

5. 第25回東京医科大学 医学総合研究所セミナー

演題：悪性腫瘍に対する陽子線治療

講師：メディポリス国際陽子線治療センター センター長 荻野 尚 先生

座長：医学総合研究所 教授 稲津 正人

日時：平成30年4月20日（金）午後6時～午後7時

場所：東京医科大学病院 新教育研究棟3階 大教室

6. 第26回医学総合研究所セミナー（大学院特別講義）

演題：「医薬品開発と薬事規制」

日時：平成30年7月9日（月）18:00～19:00

場所：東京医科大学病院 自主自学館 3階 大教室

演題：医薬品開発と薬事規制

講師：独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）

新薬審査第五部 専門委員 黒川 友哉 先生

座長：医学総合研究所 教授 稲津 正人

7. 第7回東京医科大学医学総合研究所シンポジウム・大学院特別講義

テーマ：「トランスポーター研究の最前線」

日時：平成30年11月21日（水）18:00～19:30

会場：東京医科大学病院 6階 臨床講堂

演題1：生活習慣病関連のトランスポーター研究

高田 龍平 先生 東京大学 医学部附属病院 薬剤部第一副部長

演題2：難治性呼吸器疾患のチャネル・トランスポーターの制御異常の分子基盤

首藤 剛 先生 熊本大学大学院医学薬学研究部 遺伝子機能応用学研究室 准教授

演題3：亜鉛トランスポーターから究明する亜鉛恒常性システムの重要性

深田 俊幸 先生 徳島文理大学 薬学部 病態分子薬理学研究室 教授

座長：医学総合研究所 教授 稲津 正人

後援：トランスポーター研究会

【学術論文・総説など】

1. 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.
2. Nishiyama R, Nagashima F, Iwao B, Kawai Y, Inoue K, Midori A, Yamanaka T, Uchino H, Inazu M: Identification and functional analysis of choline transporter in tongue cancer: A novel molecular target for tongue cancer therapy. **J. Pharmacol. Sci** 131: 101-109, 2016.
3. Hirasawa K, Moriya S, Miyahara K, Kazama H, Hirota A, Takemura J, Abe A, Inazu M, Hiramoto M, Tsukahara K, Miyazawa K: Macrolide Antibiotics Exhibit Cytotoxic Effect under Amino Acid-Depleted Culture Condition by Blocking Autophagy Flux in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Cell Lines. **PLoS One** 11(12): e0164529, 2016.
4. Seki M, Kawai Y, Ishii C, Yamanaka T, Odawara M, Inazu M: Functional analysis of choline transporters in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. **Modern Rheumatol.** 27, 995-1003, 2017.
5. Fumiaki Nagashima, Ryohta Nishiyama, Beniko Iwao, Yuiko Kawai, Chikanao Ishii, Tsuyoshi Yamanaka, Hiroyuki Uchino and Masato Inazu. Molecular and Functional Characterization of Choline Transporter-Like Proteins in Esophageal Cancer Cells and Potential Therapeutic Targets. **Biomol Ther.** 26, 399-408, 2018.
6. Inoue H, Inazu M, Konishi M. Functional expression of TRPM7 and its role in glucose uptake in adipocytes. *European Journal of Physiology* 2018, submitted.
7. 稲津正人：前立腺がんにおけるコリントランスポーターの話題。腎臓内科・泌尿器科 4(5): 489-497, 2016. 総説
8. 稲津正人. 癌治療の新しい分子標的としての choline transporter-like proteins (CTLs) . 東京医科大学雑誌, 75(1): 51-65, 2017. 総説
9. 岩尾紅子、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. 東京医科大学雑誌, 75(1): 74-77,2017. 総説
10. 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. **CLINICAL NEUROSCIENCE** 36(6): 660-662, 2018. 総説

【学会発表、講演会など】

国際学会

1. 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. 30th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology (2016.7.3-5) Seoul, Korea.
2. Inazu M, Yamanaka T: Choline transporter-like proteins as a novel molecular target for the therapy of melanoma. 16th World Congress on Cancers of the Skin and 12th Congress of the European Association of Dermato-Oncology (2016.8.31-9.3) Vienna, Austria.
3. Inazu M, Yara M, Yamanaka T: Characterization of the human blood-placental barrier choline transporter. IFPA Conference 2016 (2016.9.13-16) Portland, Oregon.
4. Inazu M, Nishiyama R, Yamanaka T. Functional expression of choline transporter like-proteins (CTLs/SLC44A) in human tongue cancer: A novel molecular target for tongue cancer therapy. 10th BioMedical Transporters Conference (2017.8.6-9) Switzerland.
5. Inazu M, Fujita Y, Nagakura T, Yamanaka T, Uchino H. Functional expression of choline transporter-like proteins in human neural stem cells and its link to self-renewal system and neural differentiation. 2018 CINP World Congress (2018, 6.16-19) Vienna, Austria.
6. Inazu M, Seki M, Yamanaka T, Odawara M. Functional analysis of choline transporter-like proteins in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts: A novel molecular target for rheumatoid arthritis. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (2018, 7.1-6) Kyoto.

国内学会・講演会

1. 稲津正人、川合柚衣子：メディカルサイエンスから毛髪を科学するー永久脱毛剤の開発ー。第6回化粧品開発展 COSME Tech 2016 アカデミックフォーラム (2016.1.20-22) 東京
2. 緑ありさ、井上加菜：メディカルサイエンスから毛髪を科学するー永久脱毛剤の開発ー。第5回サイエンスインカレ (2016.3.5-6) 神戸
3. 岩尾紅子、川合柚衣子、石井慶直、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同定とその機能解析。第25回神経行動薬理若手研究者の集い (2016.3.8) 大宮 (優秀発表賞受賞)

4. 西山遼太、長島史明、川合柚衣子、稲津正人、内野博之：舌がんにおけるコリントランスポーターの機能解析：麻酔薬のコリン取り込み及び細胞生存に及ぼす影響。日本麻酔科学会 第63 回学術集会（2016.5.26-28）福岡
5. 長島史明、川合柚衣子、稲津正人、内野博之：麻酔薬は癌細胞を細胞死に誘導するか。日本麻酔科学会 第63 回学術集会（2016.5.26-28）福岡
6. 川合柚衣子、石井慶直、稲津正人：ヒト毛乳頭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永久脱毛剤の開発。第11 回トランスポーター研究会（2016.7.2-3）京都（優秀発表賞受賞）
7. 石井慶直、川合柚衣子、山中力、稲津正人：ヒトケラチノサイトに発現するコリントランスポーターは乾癬治療の標的分子となりうるか？第11 回トランスポーター研究会（2016.7.2-3）京都
8. 稲津正人、山中力：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機能解析とドラッグ・リポジショニング。第18 回応用薬理シンポジウム（2016.8.5-6）名古屋
9. 石井慶直、川合柚衣子、山中力、稲津正人：乾癬モデル細胞HaCaT におけるコリントランスポーターの機能解析。第178 回東京医科大学医学会総会（2016.11.5）東京
10. 川合柚衣子、石井慶直、山中力、稲津正人：ヒト毛乳頭細胞に発現するコリントランスポーターと細胞生存との関連性。第178 回東京医科大学医学会総会（2016.11.5）東京
11. 木苗貴秀、稲津正人：トランスレーショナルリサーチ推進部門の研究支援。第178回東京医科大学医学会総会（2016.11.5）東京
12. 稲津正人、山中力：Choline transporter-like proteins(CTLs)はメラノーマ治療の標的分子である。第38 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム（2016.11.17-18）名古屋
13. 稲津正人、石川卓也、川合柚衣子、石井慶直、原大知、小田原雅人：ヒト不死化肝細胞株Fa2N-4 におけるコリントランスポーターの同定と機能解析。第90 回日本薬理学会年会（2017.3.15-17）長崎
14. 小林滯奈、重久理恵、鈴木僚一、長倉知輝、藤田陽介、原大知、降幡知巳、稲津正人：ヒト不死化アストロサイトにおけるコリントランスポーターの機能解析。第12 回トランスポーター研究会年会（2017.7.8-9）

15. 石川卓也、稲津正人：ヒト不死化肝細胞株におけるコリントランスポーターの機能解析. 第12回トランスポーター研究会年会（2017.7.8-9）
16. 稲津正人：細胞増殖と生存に対するコリントランスポーターCTLs/SLC44A の役割. 第59回歯科基礎医学会学術大会 アップデートシンポジウム（2017.9.16-18）長野
17. 長倉知輝、藤田陽介、石川卓也、内野博之、降幡知巳、稲津正人：ヒト不死化アストロサイトにおけるコリントランスポーターの機能解析およびPKC による機能調節. 第2回黒潮カンファレンス（2017.10.28-29）高知
18. 藤田陽介、長倉知輝、石川卓也、内野博之、稲津正人：ヒト神経幹細胞におけるコリントランスポーターの機能解析と自己複製能との関連性. 第2回黒潮カンファレンス（2017.10.28-29）高知
19. 石川卓也、長倉知輝、藤田陽介、小田原雅人、稲津正人：ヒト不死化肝細胞株Fa2N-4におけるコリントランスポーターの機能解析およびPKC による機能調節. 第2回黒潮カンファレンス（2017.10.28-29）高知
20. Nagakura T, Fujita Y, Uchino H and Inazu M: Functional expression of choline transporters in human astrocytes and regulation of protein kinase C. 第180回東京医科大学医学会総会（2017.11.4）東京
21. Fujita Y, Nagakura T, Uchino H and Inazu M. Expression and functional characterization of choline transporters in human neural stem cells and its link to self-renewal system. 第180回東京医科大学医学会総会（2017.11.4）東京
22. Ishikawa T, Nagakura T, Fujita Y, Odawara M and Inazu M: Functional expression of choline transporters in human immortalized hepatic cell line Fa2N-4 and regulation of protein kinase C. 第180回東京医科大学医学会総会（2017.11.4）東京
23. 稲津正人：中枢神経系におけるコリントランスポーターの役割. 医学総合研究所 研究発表会 Annual Meeting 2017（2017.12.27）東京
24. Inazu M, Nishiyama R, Yamanaka T: Functional expression of choline transporter-like proteins (CTL2/SLC44A) in human tongue cancer: A novel molecular target for tongue cancer therapy. 第5回東京医科大学記念会館ポスター発表懇談会. (2018, 2.22) 東京
25. 原大知、小林滯奈、重久理恵、鈴木僚一、長倉知輝、藤田陽介、降幡知巳、稲津正人：ヒト不死化アストロサイトにおけるコリントランスポーターの機能解析. 第5回東京医科大学記念会館ポスター発表懇談会. (2018, 2.22) 東京

26. 石川卓也、伊賀千夏、諏訪内浩紹、志熊淳平、伊藤祿郎、高橋友乃、酒井裕幸、三輪隆、稲津正人、小田原雅人：糖尿病神経障害と痛み—診断と治療の選択肢— 第27回神経行動薬理若手研究者の集い (2018.6.30) 名古屋
27. 柴田薫、西島希、渡邊才一郎、吉森彩、石川卓也、松井元介、森井貫、近津大地、稲津正人：植物化学とがん治療の融合～コリントランスポーターを標的とした舌がん治療剤の探索～、第13回トランスポーター研究会年会 (2018. 7. 21-22) 福岡
28. 西島希、柴田薫、渡邊才一郎、吉森彩、石川卓也、町田優一、林睦実、山中力、稲津正人：植物化学とがん治療の融合 ～Fight Against Glioma～ 第13回トランスポーター研究会年会 (2018. 7. 21-22) 福岡
29. 稲津正人、柴田薫、西島希、渡邊才一郎、平井花歩、山中力：コリントランスポーターを標的とした抗腫瘍活性を有する植物由来天然有機化合物の探索、第7回 医薬工3大学包括連携推進シンポジウム (2018, 10.6) 東京
30. 渡邊才一郎、林睦実、西島希、柴田薫、吉森彩、町田優一、松井元介、森井貫、平井花歩、山中力、稲津正人：植物化学とがん治療の融合～コリン代謝系を標的とした抗腫瘍活性を有する植物由来天然有機化合物の探索～第182回東京医科大学医学会総会 (2018.11.17) 東京

【特許申請】

1. 発明の名称: アポトーシス誘導剤

取得（出願）者氏名: 稲津正人、野中学、一瀬和美、吉原俊雄

出願人: 学校法人東京医科大学、学校法人東京女子医科大学

特許（出願）番号: 特願2016-009914

国内外の別: 国内

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27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、リウマチ内分泌領域、皮膚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や植物由来有機天然物より臨床応用が期待されるヒット化合物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ことが期待されます。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30年12月

分子予防医学寄附講座
代表 稲 津 正 人



東京医科大学 分子予防医学寄附講座

最終報告書 2018

発行日：平成30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 教授

東京都新宿区新宿 6-1-1

TEL 03-3351-6141
