

## 研究室紹介

### 医学部 ゲノム基礎医学

#### 奥田 晶彦



ゲノム基礎医学は、2020年4月に、ゲノム医学研究センターとして活動していた3つの部門が統合することで、医学部の中の一つの基本学科として誕生した教育・研究グループです。基本学科名の中に“基礎”という単語が用いられているため、純粋な生化学・生物学的な研究のみを行っている基本学科であると誤解されがちですが、実際には、臨床の現場で役立つことを常に念頭において研究を行っており、詳細は後述させていただきますが、特に、片桐岳信教授を中心とした研究グループはかなり臨床応用に近いところで研究を行っています。私たちは、医学部の一部になったことで、今まで以上に教育の現場に参加するように努めていますが、本基本学科には、卓越した研究成果を積み上げてきた教員が数多く在籍していることから、私たちとしては、本学の教育の柱の一つである「研究マインドを持った医療従事者の育成」という点に対して特に貢献できる基盤を有していると自負しています。そのことを具現化する一つの方法として、私たちは、課外学習プログラムにおいて興味深い研究テーマを提案し、一人でも多くの学生さんに研究の醍醐味を伝えることができる機会を得るよう努めています。なお、本基本学科は、成り立ちの経緯からも明らかのように、黒川理樹教授、片桐岳信教授及び私が率いる3つの研究グループから構成されており、それぞれのグループは、独立性を保ちつつ、時に技術提供などによりお互いに協力しつつ、研究を進めています。

以下に、各研究グループの活動について紹介させていただきます。

#### I. 奥田研究グループの研究

奥田研究グループは、ゲノム医学研究センター発足時には、着床前の分化多能性を持った初期胚の一部の細胞や、それに相当する培養細胞であるES細胞が持つ、無限の増殖性等の特筆すべき性質を規定している分子メカニズムを解明することを主な目的として研究を行っていました。しかし、その研究の過程で、全く予期していなかった

ことでありましたが、ES細胞が、生殖細胞ではないにも関わらず、減数分裂を開始する潜在能力を有しており、その潜在能力はポリコム複合体（PRC）1の一つのサブタイプであるPRC1.6によって強力に抑制されていることが明らかになりました。さらには、その後の解析により、PRC1.6複合体が、生殖細胞における生理的な減数分裂の開始時期を調節していることがわかりました。このような経緯により、現状では、奥田グループは、PRC1.6と減数分裂との関連をより明らかにすることに對して大部分の-effortを つぎ込んで研究を行っています。

以下に、現在、奥田グループが行っている減数分裂関連の研究の詳細について紹介させていただきます。

#### 1) 生殖細胞がPRC1.6複合体の機能を減弱もしくは破綻させている分子基盤の解明

私たちは、今までに、生殖細胞が生理的に減数分裂を開始する際にPRC1.6複合体の機能が減弱もしくは破綻していることは明らかにすることはできていますが、生殖細胞がどのような仕組みでもってそのことを達成しているかについてはわかっていないので、それを明らかにすることを目的に研究を行っています。そして、現在までに、PRC1.6複合体を構成する因子の一つであるMaxタンパク質が、同複合体の機能調節の要となっているところまで明らかにすることができいます。

#### 2) MaxがPRC1.6複合体の機能調節の要となっていることの必然性についての解析

Maxタンパク質は、PRC1.6複合体の構成因子の1つであると同時に体細胞分裂を強力に推進するMycのパートナー因子でもあり、そのことによっても間接的に減数分裂の開始を抑制していることが想定されています（図1）。そして、私たちは、そのことと、PRC1.6複合体を構成する14個もの因子の中で、Maxタンパク質が同複合体の生理的な機能調節を受ける標的となっていることとの間には必然性があるのではないかという可能性を考えており、現在、その仮説に沿った研究も行っています。

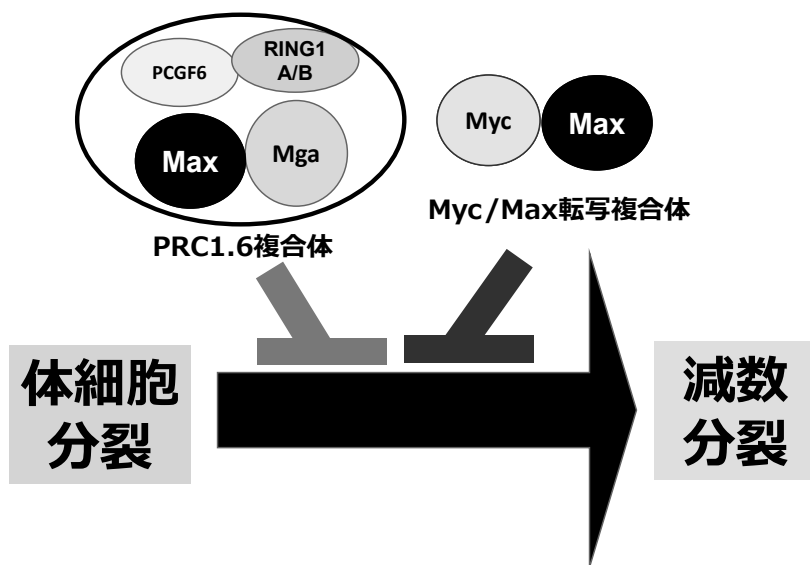


図1 生殖細胞における細胞分裂様式の変換と Max の量の低下の関係を示すモデル図

### 3) 非生殖細胞における減数分裂関連遺伝子の発現に対する強固な抑制のための分子基盤の解明

分化多能性を持ったES細胞や体細胞分裂期にある生殖細胞では、減数分裂関連遺伝子はPRC1.6やPRC2などのその他のポリコム複合体によって主に発現が抑制されています。一方、神経や肝臓細胞などの生殖や分化多能性とは全く関係のない体細胞では、それらの遺伝子の発現は、DNAのメチル化により強固に抑制されているのですが、奥田グループは、その為の仕組みを解明するための研究も行っています。

以上のより、奥田グループは、偶然にして減数分裂に対する調節因子を同定したことがきっかけで、生殖細胞における減数分裂開始機構の解明に向けて日々研究に邁進しています。これらの研究の生物学的な意義については極めて高いと認識しているものの、これらの研究からの成果を医学の発展に繋げていくという未来予想図については現状では描けていません。しかし、PRC1.6の機能に対する調節不全が不妊症の原因の一部である可能性は十分考えられることは間違いのないことであると同時に、男性不妊は、精巣腫瘍発生の危険因子の一つであることから、一部の精巣腫瘍の原因解明に繋がる可能性を常に念頭において研究を行っています。

## II. 黒川研究グループの研究

黒川グループの主要な研究課題を以下にまとめます。

1. ヒトの遺伝子発現機構の解明
2. 非コードRNAのヒトゲノムにおける役割の解析
3. 遺伝子発現制御の異常と関連疾患の解析と治療法の基礎研究
4. 相分離・相転移による遺伝子発現制御と関連する疾患の発症機構

5. 遺伝子異常関連疾患の治療法の開発
6. lncRNAの核酸医薬への応用

黒川グループの研究の中心は、真核生物ゲノムの遺伝子発現機構の解明です。黒川グループはこの研究において多面的なアプローチを試みています。遺伝子の発現制御はすべての生命現象の基盤になる現代医学の重要課題の一つであります。黒川グループは、遺伝子発現制御の主要なステップである転写レベルでの遺伝子制御機構の解明を目指しています。ヒトのゲノムの9割以上は、遺伝子をコードしない非コード領域であり、機能不明なものと考えられてきました。最近のヒトゲノムの転写産物の解析から、この非コード領域の9割は転写され非コードRNA (noncodingRNA: ncRNA) となることが知られてきました。このncRNAの大部分は鎖長200塩基対以上の長鎖非コードRNA (lncRNA) であり、これらが遺伝子制御に機能することが知られてきました。

黒川グループは、細胞周期制御因子であるcyclin D1遺伝子のプロモーター領域から転写されるlncRNAであるpncRNA-Dが、RNA結合タンパク質 (RBP) TLS/FUSと結合してcyclin D1遺伝子発現を抑制する結果を発表し、RNA依存性転写抑制という新規の転写制御機構を提唱しました (図2) (Nature, 2008)。これは、lncRNAが乳癌や肺癌などの増殖亢進に関与するcyclin D1遺伝子を制御する重要な知見であります。lncRNAと腫瘍生物学をリンクさせる重要な知見でもあります。このようにlncRNAは重要な生体機能を制御する役割を担い、様々な疾患の発症に関与することが示唆されています。TLSを初め多くのRBPはlncRNAと結合して、その生理活性の発現を仲介することが示されてきました。

そして、このTLSは、脂肪肉腫の融合遺伝子として、また、筋萎縮性側索硬化症の原因遺伝子としても注目されて

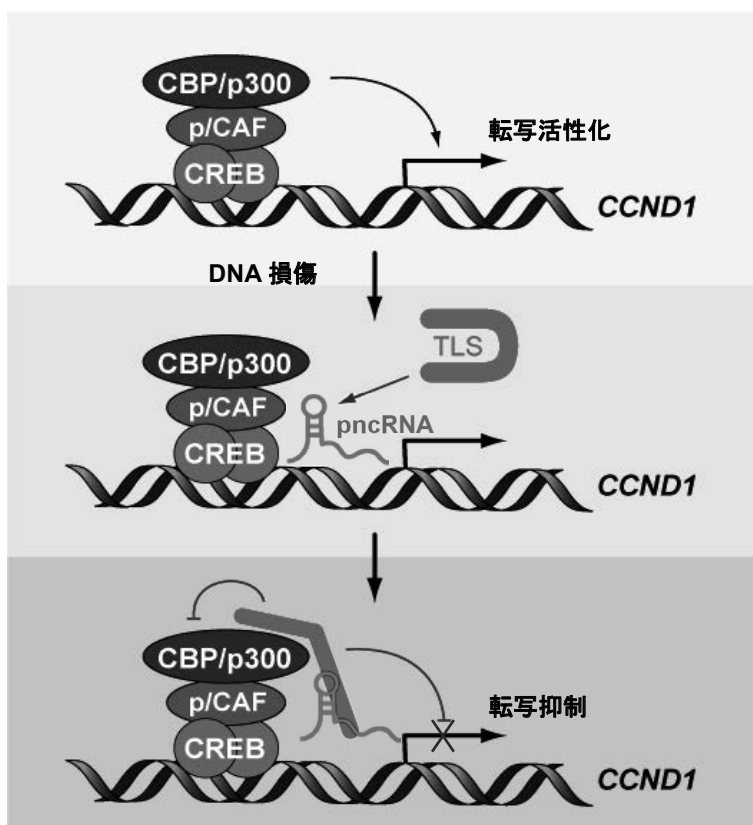


図2 RNA 依存性の転写抑制機構

います。最近、黒川グループは、TLSの相分離現象にも注目しています。TLSは、分子内に、構造をとらない天然変性領域 (IDR) を有し、この IDR を介して分子が会合して液滴 (Condensate) を形成することが明らかにされてきました。この液滴は複数の種類のRBPを会合させて、膜のない細胞内小器官 (RNA 顆粒) を形成します。この現象が、翻訳制御などのRNA機能に関与することが知られています。また、液滴が強く会合すると凝集体・沈殿を形成し、これがALSなど多くの神経変性疾患の原因となることも指摘されています。黒川グループは pncRNA-D が TLS と結合すると、相分離・沈殿の形成を抑制することを示しました。これは、pncRNA-D が ALS の核酸医薬品のシード化合物になる可能性を示唆しています。最近、新たに見出した lncRNA にも TLS の相分離を抑制する活性があることを示しました。これらの lncRNA も、ALS の治療薬のシードとなることが期待されます。黒川グループは、ゲノム中から転写される多くの lncRNA には重要な生理機能に関与する分子があると考え解析を進めています。

さらに、pncRNA-D のメチル化により TLS への結合性が制御され、TLS 相分離も制御される結果を得ています。これは、RNA 修飾が重要な生体制御に関与する可能性を指摘するもので、関連疾患の検索とあわせて研究を進めています。また、TLS の修飾と機能相関についても解析を進めています。

### Ⅲ. 片桐研究グループの研究

片桐グループは、骨を中心に軟骨や筋肉などを含めた「運動器」における分子レベルでの生理的制御機構の解明と、その機序の関連疾患への応用を目指した研究に取り組んでいます。運動器は、文字通り身体を動かすための器官の総称です。運動器の機能が正常に保たれることで、我々の身体を自由に動かして生活することができます。

一方、加齢に伴い運動器にさまざまな障害が起きることが知られています。骨が折れたり、軟骨がすり減ったり、筋肉が萎縮してしまったりすると、身体を動かすことが困難となります。骨の量が減り、骨折が起きやすくなる骨粗鬆症と呼ばれる疾患は、寝たきりの状態を招く主要な原因の1つです。膝の軟骨がすり減って痛みと骨の変形が起こる変形性膝関節症も、高齢者に見られる運動器疾患の1つです。加齢や寝たきり状態、癌の末期などでは、筋肉の量が急激に減少するために、運動能力が低下する場合があります。

片桐グループが目指していることは、こうした運動器の変化の原因を分子レベルで明らかに、それらの科学的な知見を人々が健康な身体を保つために応用することです。

#### 1) TGF-βファミリーのシグナル伝達機構の解明

さまざまな生理活性物質の中で、Transforming Growth Factor-β (TGF-β) ファミリーと呼ばれる類似した構造を持つ30種類以上の成長因子は、特に運動器の制御に重要な



成長因子として知られています。

TGF- $\beta$ ファミリーの中で、最も大きなサブファミリーを形成するのが Bone Morphogenetic Protein (BMP) と呼ばれる成長因子群です。もともと BMP とは、筋組織や皮下への移植に依って新しい骨組織を誘導する生理活性物質に対して付けられた名前でした。この骨誘導活性の発見から 20 年以上経って、ようやく BMP がクローニングされ、すでにクローニングされていた TGF- $\beta$  と相同性が高く、大きなファミリーを形成することが明らかとなりました。

BMP は、1 つの成長因子を移植することで、胎生期の骨格形成や骨折の修復時と同じ過程を経て、最終的には骨髄を含む新しい骨を誘導します。この BMP の骨を誘導する活性は極めてユニークで、筋肉、脳、心臓、肝臓、腎臓など、他の臓器を単一の生理活性物質で再現できる例は他にありません。

この BMP のユニークな生理活性は、BMP が細胞表面に発現している特異的な受容体に結合して細胞内に伝達されます。片桐グループでは、骨を誘導するための受容体やその活性化の機序、細胞内でシグナルが伝達される一連のシグナルカスケードなどを 1 つずつ明らかにし、新しい骨ができる機序を解明したいと考えています。

また、骨を誘導しない TGF- $\beta$  ファミリーの成長因子群も、軟骨や筋肉の形成、維持、再生に重要なことが明らかとなっています。これらの成長因子も、BMP と類似した受容体やシグナル伝達機構で生理活性を示すことから、その特異性を含めた分子機構の解明を目指しています。

## 2) 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) に関する研究

本邦の難病の 1 つに、筋肉の中に過剰な骨ができる遺伝性疾患である進行性骨化性線維異形成症 (FOP) が知られています。片桐グループが埼玉医科大学で研究を開始した当時、FOP の発症機序は不明で、検査法や治療法は確立されていませんでした。FOP 症例の症状が、BMP を筋組織に移植した状態とよく似ていることから、BMP が関与する可能性が考えられました。

そこで、片桐グループは 2005 年に「埼玉医科大学 FOP 診療・研究プロジェクト」を組織して、我が国で初めて FOP に関する本格的な研究を開始しました。その後、FOP の発症原因が BMP に対する受容体の遺伝子変異であることが明らかとなり、簡便な遺伝子診断法を確立しました。FOP の遺伝子変異を持つ BMP 受容体は、過剰なシグナルを細胞内に伝達することを実証し、新しい阻害法を開発しました。現在では、世界の各地で色々な BMP 受容体阻害薬が開発され、FOP 患者さんを対象とした治験が進行しています。

このように、FOP は教科書に載るような典型的な遺伝性疾患で、急速に治療法の開発が進んでいます。一方、どうして筋肉が骨になるのかという点は、未だに解明されていない点が残されています。診断法や治療法を開発すると共に、疾患の発症機序をさらに解析することで、これまで知られていなかった骨や軟骨、筋肉などの制御機構が明らか

になることを期待しています。

## 3) その他の運動器疾患に関する研究

FOP 以外にも、発症原因が明らかとなっていなかったり、治療法が確立されていないさまざまな運動器疾患が知られています。片桐グループは、これらの疾患も解析することで、運動器の全体像を明らかにするための重要なヒントが得られると考えています。同時に、こうした運動器疾患の研究から新しい発症に関わる分子機序が明らかとなり、その後の治療法や診断法の開発につながることを期待しています。

## IV. スタッフ紹介

ゲノム基礎医学は 2022 年 12 月の時点で、非常勤職員も含めて総勢 20 名のメンバーで構成されており、その中で 9 名の常勤教員について以下に簡単に紹介させていただきます。

### 奥田晶彦 (教授)

1992 年 12 月に本学に講師として赴任して以来、ES 細胞が無限の増殖性や分化多能性等の特質を有するための仕組みについて研究を行っている。本学における特筆すべき出来事の一つとして、2008 年から約 6 年間、CREST の代表として ES・iPS 細胞の研究を行い、ES 細胞における Myc が原遺伝子の役割についてまとめた研究成果を CELL の姉妹紙 (Cell Stem Cell) に報告したことを挙げるができる。また、その際に作製した Max ホモ欠失 ES 細胞が上記に記載したように減数分裂様の変化を示したことがきっかけで、現在は、主に、生殖細胞における減数分裂開始機構の解明を目的として研究を行っている。

### 黒川理樹 (教授)

東京大学大学院で理学博士取得後、1991 年からカリフォルニア大学サンディエゴ校医学部の Chris Glass 教授と Geoff Rosenfeld 教授の研究グループに参加。当時、最もホットな核内受容体 (NR) の転写制御機構の解明に取組む。ここでの成果は、Nature 9 報、Cell 2 報、Science 2 報に結実した。この実績が認められ、メリーランド州 Bethesda にある国防総省付属医学部の助教授として独立し PI を経験。2004 年帰国して、埼玉医科大学教授着任、現在に至る。研究テーマは学部学生時代より、一貫して真核生物の遺伝子制御の解明を目指してきた。真核ゲノムの遺伝子制御を多面的に解析している。

### 片桐岳信 (教授)

2004 年 5 月に、当時の埼玉医科大学ゲノム医学研究センター病態生理部門に赴任した。北里大学大学院薬学研究科修士課程の時に、大村智先生から「骨を増やす薬を探す研究」をテーマとして頂いたことがきっかけで、30 年以上骨の研究に従事している。骨を増やす生理活性物質のスクリーニング系構築が研究テーマで、その positive control と

して骨折の修復に関わると予想された「骨誘導因子 (BMP)」の研究を始めた。当時は、まだ BMP がクローニングされておらず、食肉加工場へ牛骨を数十 kg 買いに行き、砕いて、抽出して、分画し、培養細胞で活性を調べることがメインテーマだった。大学院時代に偶然読んだ骨ができる難病に興味を持ち、埼玉医科大学に着任後のメインテーマとなった。

#### 鈴木 歩 (講師)

免疫染色等の発生学的手法を得意としており、その特徴を生かすべく、奥田グループの研究項目の 1 および 2 を担当している。特筆すべき業績としては、2016 年に減数分裂と PRC1.6 との関係について示した Nature Communications に発表した論文と、その成果を基に獲得できた文部科学省科学研究費・若手研究 A が挙げられる。

#### 米田竜馬 (講師)

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の病因タンパク質 FUS の研究を行っている。FUS は RNA と結合することで、機能が変化するため、FUS と相互作用する RNA の修飾や配列による、FUS への影響を検証している。この研究を通して、ALS 発症メカニズムの解明や、発症予防効果をもつ RNA の同定を目指している。

#### 塚本 翔 (講師)

本学保健医療学部 健康医療科学科 (現・臨床検査学科) の出身で、在学中の研究体験プログラム「筋肉が骨になる難病」を通して、希少疾患の基礎研究に興味を持ち、修士課程、博士課程に進んだ。社会に還元する研究を目指して、疾患モデル動物の樹立や解析、病態メカニズムの解明に取り組んでいる。

#### 浦西洸介 (助教)

奥田グループの中では、研究項目 3 を主に担当している。生化学的手法を得意としており、加えて、最近では、バイオインフォマティクス的手法についても研鑽を深めつつある。なお、経歴における特記事項として、金沢大学での大学院期間中に日本学術振興会特別研究員 (DC2) として米国 Memorial Sloan Kettering 研究所に 1 年間の留学経験を持つ。

#### 倉谷麻衣 (助教)

大学院生の時から現在まで、運動器の研究に取り組んできた。広島大学大学院で、一過性運動や疾患によって筋力が低下する機序の解析を行なった。2015 年に本学ゲノム医学研究センター (当時) に赴任してからは、筋肉に骨ができる遺伝性疾患を中心に、TGF- $\beta$  ファミリーシグナルと運動器の制御機構を解析している。

#### 上田奈緒美 (助手)

核内タンパク質の糖化による細胞毒性に注目して研究を進めている。現在は、筋萎縮性側索硬化症の原因遺伝子のひとつである TLS/FUS の糖化と、糖尿病性神経障害の関連に着目し、TLS が非酵素的に糖化される結果を得ている。今後は細胞内における TLS 糖化のメカニズムや細胞毒性への影響を明らかにしたいと考えている。

### V. 結 語

ゲノム基礎医学は、黒川先生、片桐先生及び奥田が率いる 3 つの研究グループがほぼ独立性を保ちつつ研究を進めており、かつ、いずれのグループも確実に研究を進展させることができていると考えています。さらには、グループ間の連携についても、充実しつつあり、以下に列举した発表論文の 1 番の論文がその成果の具体例として挙げる事ができます。今後は、こういったグループ間での連携を、より一層、活発化させることで、今まで以上に研究成果を輩出し、そうすることで、医学の発展に寄与していきたいと考えています。

### VI. 発表論文

以下に、ゲノム基礎医学が誕生した 2020 年以降に報告した主な英文発表論文を列举させていただきます。

#### 英文発表論文

- 1) Yoneda R, Ueda N, Uranishi K, Hirasaki M, Kurokawa R. Long noncoding RNA pncRNA-D reduces cyclin D1 gene expression and arrests cell cycle through RNA m (6)A modification. *J Biol Chem* 2020; 295: 5626-39.
- 2) Hamad N, Mashima T, Yamaoki Y, Kondo K, Yoneda R, Oyoshi T, Kurokawa R, Nagata T, Katahira M. RNA sequence and length contribute to RNA-induced conformational change of TLS/FUS. *Sci Rep* 2020; 10: 2629.
- 3) Hamad N, Watanabe H, Uchihashi T, Kurokawa R, Nagata T, Katahira M. Direct visualization of the conformational change of FUS/TLS upon binding to promoter-associated non-coding RNA. *Chem Commun (Camb)* 2020; 56: 9134-7.
- 4) Tsukamoto S, Kuratani M, Katagiri T. Functional characterization of a unique mutant of ALK2, p.K400E, that is associated with a skeletal disorder, diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Bone* 2020; 137: 115410.
- 5) Matsuoka M, Tsukamoto S, Orihara Y, Kawamura R, Kuratani M, Haga N, Ikebuchi K, Katagiri T. Design of primers for direct sequencing of nine coding exons in the human ACVR1 gene. *Bone* 2020; 138: 115469.
- 6) Machiya A, Tsukamoto S, Ohte S, Kuratani M, Suda N, Katagiri T. Smad4-dependent transforming growth factor-beta family signaling regulates the differentiation of dental epithelial cells in adult mouse incisors. *Bone*

- 2020; 137: 115456.
- 7) Ohte S, Shiokawa T, Koyama N, Katagiri T, Imada C, Tomoda H. A new diketopiperazine-like inhibitor of bone morphogenetic protein-induced osteoblastic differentiation produced by marine-derived *Aspergillus* sp. BFM-0085. *J Antibiot (Tokyo)* 2020; 73: 554-8.
  - 8) Yamazaki H, Ohte S, Rotinsulu H, Wewengkang DS, Sumilat DA, Abdul DB, Maarisit W, Kapojos MM, Namikoshi M, Katagiri T, Tomoda H, Uchida R. Screening for Small Molecule Inhibitors of BMP-Induced Osteoblastic Differentiation from Indonesian Marine Invertebrates. *Mar Drugs* 2020; 18: 606.
  - 9) Yoneda R, Ueda N, Kurokawa R. m(6)A Modified Short RNA Fragments Inhibit Cytoplasmic TLS/FUS Aggregation Induced by Hyperosmotic Stress. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 11014.
  - 10) Hamad N, Yoneda R, So M, Kurokawa R, Nagata T, Katahira M. Non-coding RNA suppresses FUS aggregation caused by mechanistic shear stress on pipetting in a sequence-dependent manner. *Sci Rep* 2021; 11: 9523.
  - 11) Uranishi K, Hirasaki M, Kitamura Y, Mizuno Y, Nishimoto M, Suzuki A, Okuda A. Two DNA binding domains of MGA act in combination to suppress ectopic activation of meiosis-related genes in mouse embryonic stem cells. *Stem Cells* 2021; 39: 1435-46.
  - 12) Kitamura Y, Uranishi K, Hirasaki M, Nishimoto M, Suzuki A, Okuda A. Identification of germ cell-specific *Mga* variant mRNA that promotes meiosis via impediment of a non-canonical PRC1. *Sci Rep* 2021; 11: 9737.
  - 13) Mochizuki K, Sharif J, Shirane K, Uranishi K, Bogutz AB, Janssen SM, Suzuki A, Okuda A, Koseki H, Lorincz MC. Repression of germline genes by PRC1.6 and SETDB1 in the early embryo precedes DNA methylation-mediated silencing. *Nat Commun* 2021; 12: 7020.
  - 14) Nakano T, Aochi H, Hirasaki M, Takenaka Y, Fujita K, Tamura M, Soma H, Kamezawa H, Koizumi T, Shibuya H, Inomata R, Okuda A, Murakoshi T, Shimada A, Inoue I. Effects of *Ppargamma1* deletion on late-stage murine embryogenesis and cells that undergo endocycle. *Dev Biol* 2021; 478: 222-35.
  - 15) Inoue H, Hirasaki M, Kogashiwa Y, Kuba K, Ebihara Y, Nakahira M, Sakai A, Okuda A, Sugasawa M. Predicting the radiosensitivity of HPV-negative oropharyngeal squamous cell carcinoma using miR-130b. *Acta Otolaryngol* 2021; 141: 640-5.
  - 16) Katagiri T, Tsukamoto S, Kuratani M. Accumulated Knowledge of Activin Receptor-Like Kinase 2 (ALK2)/Activin A Receptor, Type 1 (ACVR1) as a Target for Human Disorders. *Biomedicines* 2021; 9: 736.
  - 17) Kitamura Y, Suzuki A, Uranishi K, Nishimoto M, Mizuno S, Takahashi S, Okuda A. Alternative splicing for germ cell-specific *Mga* transcript can be eliminated without compromising mouse viability or fertility. *Dev Growth Differ* 2022; 64: 409-16.
  - 18) Jimi E, Katagiri T. Critical Roles of NF-kappaB Signaling Molecules in Bone Metabolism Revealed by Genetic Mutations in Osteopetrosis. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 7995.



研究室紹介

ゲノム応用医学  
堀江 公仁子



ゲノム応用医学は2020年度よりスタートした医学部基本学科にて、2001年に日高キャンパスにて発足したゲノム医学研究センターの遺伝子情報制御部門と遺伝子治療部門が統合して開設された研究室（英文学科名：Division of Systems Medicine and Gene Therapy）です。分子生物学を基盤として、がんや筋骨格系・代謝系の病態に対する分子標的診断・治療の開発、遺伝子治療とゲノム編集技術の開発を行っており、基礎医学から臨床医学への応用を目指しています。

【構成員】令和4年12月現在、構成員は以下の常勤教員5名、客員教授1名、大学院生（博士課程）2名、特別協力研究員1名、非常勤職員1名です：堀江公仁子（教授、運営責任者）、三谷幸之介（教授、研究主任）、池田和博（准教授、教育主任）、佐藤航（助教）、奥島菜々子（助手）、井上聡（客員教授）、北山沙知（博士課程、総合医療センター泌尿器科・助教）、藤本章博（博士課程、国際医療センター乳腺腫瘍科・助教）、鎌田修平（特別協力研究員）、寺本亜矢子（研究補助員）。

本研究室では、本学の研究者や大学院生・学部生をはじめ、他学外科系の大学院生が国内留学として本研究室に在籍し、ここでの研究成果により学位を取得して、海外留学や教員、医師・薬剤師としてのキャリアパスを形成し、国内外で活躍しています。

【研究テーマ】当研究室は、①遺伝子治療・ゲノム編集プロジェクト、②がん研究プロジェクト、③筋骨格・代謝研究プロジェクトの3テーマを中心として、研究を推進しています。

①遺伝子治療・ゲノム編集プロジェクト

ヒトゲノム全塩基配列が決定され、数多くの病因遺伝子が同定されるに伴い、ゲノム情報を利用した治療戦略の1つとして「遺伝子治療」が注目されるようになりました。さらに近年、染色体を自由に操作する「ゲノム編集」技術が開発され、遺伝子治療への応用が期待されています。私達は、アデノウイルスベクター上から全てのウイルス遺伝

子を除いた、ヘルパー依存型アデノウイルスベクターを開発し、このベクターが単なる遺伝子導入だけでなくゲノム編集にも優れたベクターである事を示してきました。これらのベクター系を遺伝子治療と再生医療に広く応用するための基礎研究を行っています。

①-1) 遺伝子修復を利用した造血系遺伝病の安全な治療法の開発

遺伝病である重症複合免疫不全症に対する遺伝子治療において、レトロウイルスベクターを用いて正常な遺伝子を補完することにより良好な治療効果が得られるようになりました。しかし、レトロウイルスベクターはランダムに遺伝子をゲノムに組み込むため、患者の一部に癌遺伝子への挿入変異を原因とする白血病が発症し大きな問題となりました。2013年にCRISPR-Cas9システムを用いたゲノム編集法が発明され、ゲノム上の目的部位の正確な修復が現実的に可能となりました。我々は安全で安定した治療を行うために、現在はファンconi貧血や重症複合免疫不全症をモデルとして遺伝子修復法の実用化に取り組んでいます。一つの試みとして、当研究室で開発されたヘルパー依存型アデノウイルスベクターを用いて、通常より長い正常遺伝子配列をCRISPR-Cas9と同時に細胞内に入れることにより効率性と安全性を高めます。

①-2) ヒト多能性幹細胞における効率の高いゲノム編集法の開発

ヒト多能性幹細胞（ES細胞、iPS細胞）は、難病に対する再生医療への応用ならびに創薬のための薬剤スクリーニングに用いる細胞のソースとして注目されています。しかし、遺伝子導入、特に相同組換えによるノックアウト・ノックインが困難であり、研究を進める上での障害となっています。そこで、ヒトES/iPS細胞を用いて、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、レンチウイルス等のベクターを用いた遺伝子発現法ならびにゲノム編集法の高効率化を検討しています。また、この研究の過程で、ヘルパー依存型アデノウイルスベクターを用いた場合に相同組換え

の頻度が特に高いことが明らかになったので、その機構の解明を目指しています。

### ①-3) アデノウイルスの増殖特性の解析

ヒトアデノウイルスは現在 60 種以上の血清型が同定され、塩基配列の類似性や臨床症状によって 6 つのグループに分類されます。その中では気管支炎の原因となる 5 型ウイルスが主な研究対象ですが、その他の血清型についての研究は遅れています。我々は下痢症患者より単離された新しい血清型のウイルス株を対象として、培養細胞におけるウイルス増殖機構の特性の解明を目指しています。新しいアデノウイルスベクターを作り出すことにより、今までできなかった疾患に対する遺伝子治療の可能性が出てきます。

### ②がん研究プロジェクト

臨床部門・機関との共同研究にて、倫理基準を満たす臨床がん組織から細胞を分離し、共同研究者と独自に開発した至適培養条件を用いて患者由来がん 3 次元培養系を確立し、これを免疫不全マウスへ移植して腫瘍モデルの構築を行っています。特に、スフェロイド培養法により確立した患者由来がん培養系では、いわゆる「がん親玉細胞」と考えられるがん幹細胞性を有する細胞の分画を濃縮できるため、これら実臨床に近似した患者由来がんモデルを用いて、がん悪性度の進行や治療抵抗性等の病態メカニズムの解明、新規予防・診断・治療法の開発を進めています。

子宮体がん患者由来モデルは、従来、性ホルモン作用や動物レベルの転移モデルが極めて少ないため、私たちが確立した実臨床に近いモデルは内分泌学的にインパクトが大きく、米国内分泌学会雑誌において Featured Article として取り上げられました [Shiba et al., *Endocrinology* 2019; 160: 1895]。膀胱がん患者由来モデルでは、幹細胞性マーカーである ALDH1A1 の高発現によりレチノイン酸シグナルが活性化して、 $\beta$ III チューブリン発現が増加し、腫瘍増殖に結びつく経路を明らかにしました [Namekawa et al., *Int J Cancer* 2020; 146: 1099 (12501 甲第 6170 号)]。精巣がん患者由来モデルでは低酸素応答シグナルが活性化しており、HIF1 $\alpha$  阻害薬と HIF1 $\alpha$  標的遺伝子 NRN1 特異的核酸製剤により、腫瘍増殖抑制することを明らかにしました [Namekawa et al., *Cancer Lett* 2020; 489: 79]。精巣がんモデルより抗がん薬シスプラチン抵抗性細胞を確立し、治療抵抗性がんに対する新規分子標的として減数分裂関連遺伝子 TEX11 を同定し、その特異的核酸製剤が治療効果を示すことを明らかにしました [Kitayama et al., *Sci Rep* 2022; 12: 18423; 第 108 回日本泌尿器科学会総会賞受賞]。腎細胞がんモデルでは、がん幹細胞性マーカーである DPP4 発現性とチロシナーゼ阻害薬 (TKI) 治療抵抗性が正に相関することを明らかにし、2 型糖尿病治療薬でもある DPP4 阻害薬を TKI と併用することにより、TKI 治療抵抗性がん制御が可能になることを実験的かつ臨床的に示しました [Kamada et al., *Oncogene* 2021; 40: 3899 (12501 甲第 6600 号), PCT/JP2021/045772, 第 107 回日本泌尿器科学会総会賞受賞]。

本研究室では、長年、核内受容体ファミリーである性ホ

ルモン受容体の転写調節作用に基づく分子生物学に注目してきました。性ホルモン依存性がんの乳がん・前立腺がんでは、それぞれエストロゲン受容体やアンドロゲン受容体の発現の有無が診断・治療において重要であり、受容体陽性がんに対しては内分泌療法が行われています。しかし、内分泌治療抵抗性が獲得されると再発・転移に至るため、治療抵抗性の克服は臨床上の課題です。私たちは、ホルモン依存性がんのホルモン作用を解明するため、RNA 発現とエピゲノムの観点から、次世代シーケンス解析とがんゲノム情報を組み合わせ、性ホルモン受容体を介する転写調節機能とホルモン標的遺伝子の同定・機能解析を行い、ホルモン依存性がんの新規診断・治療の開発を目指しています。1990 年代に井上客員教授らが独自に開発したゲノム結合部位クロニング法により同定されたエストロゲン標的遺伝子のうち [Inoue et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11117], TRIM (tripartite motif family) 蛋白質ファミリーの Efp/TRIM25 は、細胞周期チェックポイント 14-3-3 $\sigma$  等の標的蛋白質を分解するユビキチンリガーゼとして機能し、乳がん増殖をもたらすことを私たちは明らかにしました [Urano et al., *Nature* 2002; 417: 871; 朝日・毎日・日経新聞掲載]。Efp は NF- $\kappa$ B シグナルの活性化等のメカニズムを介して、細胞増殖やサイトカインシグナル等に関連する様々な遺伝子の発現調節をすることを乳がん・子宮体がんでは明らかにしました [Sato et al., *PLoS One* 2018; 13: e0208351 (32409 乙第 1509 号), Yang et al., *Biochem Biophys Res Commun* 2021; 548: 204 (32620 甲第 2346 号), Sato et al., *Biochem Biophys Res Commun* 2022; 624: 81]。前立腺がんにおいては、Efp はアンドロゲン応答性に GTPase-activating protein-binding protein 2 (G3BP2) と結合し、p53 蛋白質を核外に輸送してがん抑制因子としての p53 シグナルを減弱させて細胞増殖に結びつくことを明らかにしました [Takayama et al., *Oncogene* 2018; 37: 2165]。これら知見に基づき、Efp を分子標的とした各種がんに対する核酸創薬への応用を目指しています [Ueyama et al., *Cancer Gene Ther* 2010 (32620 甲第 1003 号)]。米国との共同研究により、Efp は自然免疫にて機能する RIG-I も基質にし、ウイルス感染防御にかかわる免疫調節作用を担うことを明らかにしました [Gack et al., *Nature* 2007; 446: 916, Gack et al., *Cell Host Microbe* 2009; 5: 439]。Efp は I 型インターフェロン (IFN) により転写因子 STAT1 を介して発現誘導され、ユビキチンだけではなく IFN 依存性に合成されるユビキチン様分子 ISG15 (interferon stimulated gene, 15 kDa) と結合し、自然免疫関連因子の ISG 修飾に関わる可能性を示しました [Nakasato et al., *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351: 540 (32409 甲第 1045 号)]。

他の TRIM ファミリー蛋白質についても機能解析を進めています。染色体 11p15 には TRIM 蛋白質遺伝子のクラスターが存在し、そのうちのひとつ TRIM5 $\alpha$  はレトロウイルスの宿主特異性を決める規定因子であり、I 型 IFN 依存性に STAT1 を介して TRIM5 $\alpha$  プロモーターが活性化し、発現誘



導されることを明らかにしました [Asaoko et al., *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 338: 1950 (32409 甲第 1011 号)]. 同じく染色体 11p15 に位置する TRIM22 について、乳がん組織における蛋白質免疫染色性がエストロゲン受容体陽性乳がん患者の無再発生存期間に関する独立した予後因子であることを示しました [32409 甲第 1385 号]. TRIM47 については、プロテインキナーゼ PKC- $\epsilon$  と PKD3 の蛋白質安定化を介して NF- $\kappa$ B シグナルを活性化し、乳がん内分泌治療薬であるタモキシフェンの治療抵抗性メカニズムに重要な役割を担うことを明らかにしました [Azuma et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 2021; 118: e2100784118]. TRIM44 の免疫染色性も乳がん患者の予後不良因子であり、TRIM44 は NF- $\kappa$ B シグナルを活性化し、乳がん細胞において TRIM44 を発現抑制すると、がん抑制的作用の CDK19 の発現が増加し、がん増殖・転移に関わる MMP1 の発現は低下することを示しました [Kawabata et al., *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1931 (32409 甲第 1396 号)]. TRIM17 はキネトコア複合体因子の ZWINT と蛋白レベルで結合し、乳がん細胞における TRIM17 の過剰発現は増殖を抑制し、ZWINT の過剰発現は増殖を促進して、TRIM17 が ZWINT の蛋白質分解に作用する可能性を示しました [Endo et al., *J Biochem* 2012; 151: 139, 第 21 回日本生化学会 JB 論文賞受賞].

前立腺がんにおけるアンドロゲン受容体ネットワークの解析として、クロマチン免疫沈降法 (chromatin immunoprecipitation: ChIP) をアレイ上でゲノムワイドに解析する ChIP-chip 法により、UDP グルクロン酸転移酵素の一つである UGT1A1 と上皮間葉転換に作用する接着因子 CDH2 がアンドロゲン受容体標的の遺伝子であることを明らかにしました [Takayama et al., *Oncogene* 2007; 26: 4453 (12601 甲第 23755 号)]. また、アンドロゲン受容体標的因子として、アミロイド前駆体蛋白質 APP や微小管安定化蛋白質 TACC2 等を同定し、前立腺がん患者の予後不良因子であり、治療標的となりうることを実験的に示しました [Takayama et al., *Cancer Res* 2009; 69: 137, Takayama et al., *Mol Endocrinol* 2012; 26: 748]. 乳がん細胞におけるエストロゲン受容体ネットワークの時系列解析として、RNA シーケンス法と Cap Analysis of Gene Expression (CAGE)-Seq の手法を用いて転写産物の転写開始点解析を行い、エストロゲン受容体結合部位データと統合的に解析して、複数の新規受容体標的の遺伝子を同定しました [Yamaga et al., *Horm Cancer* 2013; 4: 222 (12601 甲第 28264 号)].

エストロゲン受容体やアンドロゲン受容体の転写調節でパイオニア因子として働くフォークヘッド転写因子 FOXA1 について、子宮体がん組織での免疫染色性とリンパ節転移は負の相関を示し、ホルモン感受性子宮体がん細胞では FOXA1 発現抑制は細胞増殖・遊走を抑制することを示しました [Abe et al., *Cancer Sci* 2012; 103: 806 (32620 甲第 1278 号)]. 同じくフォークヘッド転写因子の FOXP1 は、ホルモン依存性乳がんにおいてエストロゲン受容体標的の

因子であり、その免疫染色性は乳がん患者予後良好と相関し、タモキシフェン治療効果予測因子となりうる可能性を示しました [Shigekawa et al., *Horm Cancer* 2011; 2: 286 (32409 甲第 1190 号)]. FOXP1 はアンドロゲン受容体標的の因子でもあり、前立腺がん細胞のアンドロゲン受容体シグナルに対して抑制的に作用することを示しました [Takayama et al., *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 374: 388].

ゲノム結合部位クローニング法により同定されたエストロゲン標的の遺伝子 estrogen receptor-binding fragment associated antigen 9 (EBAG9) は、乳がんのみならず各種のがんで過剰発現しており、がん細胞が免疫回避する際に重要な役割を担っている可能性が考えられています. *Ebag9* ノックアウトマウスに膀胱がん細胞と移植するとコントロールマウスより腫瘍増殖が抑制され、*Ebag9* ノックアウトマウス由来の CD8+ リンパ球は細胞障害性が増加することを示しました [Miyazaki et al., *Oncogenesis* 2014; 3: e126]. また、前立腺がん細胞由来の細胞外膜小胞を介して EBAG9 蛋白質が腫瘍細胞や T リンパ球系に取り込まれると、前者では細胞増殖・遊走を促進させ、後者では細胞障害性を低下させることを明らかにしました [Miyazaki et al., *Oncogenesis* 2018; 7: 7].

乳がん細胞の short hairpin RNA (shRNA) ライブラリーを用いた機能的スクリーニングにより、乳がん内分泌治療薬タモキシフェンの治療抵抗性に関与する遺伝子として、プロテアソーム 26S サブユニットの PSMD1 を同定し、その発現抑制は細胞周期進行を抑制し、p53 蛋白質の分解が抑制されることを明らかにしました [Okumura et al., *J Biochem* 2018; 163: 19 (32620 甲第 1952 号)]. 前立腺がん細胞の shRNA ライブラリー実験により、アンドロゲン受容体拮抗薬ビカルタミドの治療抵抗性関連遺伝子として、リボソーム 60S サブユニット蛋白の一つ RPL31 を同定しました. RPL31 を発現抑制すると p53 蛋白質が安定化し、細胞周期進行が抑制されることから、RPL31 によるホルモン治療抵抗性の関与が示されました [Maruyama et al., *PLoS One* 2014; 9: e108743 (32620 甲第 1496 号)]. 遺伝子発現の調節因子として低分子非コード RNA の microRNA (miRNA) が注目されており、miRNA 前駆体レンチウイルスライブラリーを用いて乳がんタモキシフェン治療抵抗性に関与する miRNA をスクリーニングしたところ、miR-574-3p が治療抵抗性がん低発現し、その標的遺伝子として clathrin heavy chain (CLTC) を同定しました [Ujihira et al., *Sci Rep* 2015; 5: 7641 (32620 甲第 1493 号)]. CLTC は乳がん患者予後不良因子であることも示しました.

さらに、性ホルモン受容体シグナルと関連する新規長鎖非コード RNA や RNA 結合蛋白質の解析により、これら因子を介したエピゲノム制御によるがん病態や治療抵抗性獲得メカニズムの解明を進めています. 去勢抵抗性前立腺がんの増殖に関わる新規アンドロゲン応答性長鎖非コード RNA として *CTBPI-AS* を同定し、RNA 結合蛋白質 PSF を介してがん抑制遺伝子の転写を抑制し、前立腺がん増殖を

もたらずメカニズムを明らかにしました [Takayama et al., EMBO J 32, 1665, 2013, highlighted in "Have you seen?"]. RNA 結合蛋白質は RNA プロセッシングにおいて重要な役割を担っており、がん病態における鍵分子として注目されています。乳がん内分泌治療薬であるタモキシフェンの治療抵抗性がんにおいては、長鎖非コード RNA の *TMPO-AS1* や新規に同定した *BNAT1* (breast cancer natural antisense transcript 1) が高発現しており、これら RNA 発現性が乳がん患者予後不良と関連し、特異的核酸製剤を用いることにより、治療抵抗性がんの増殖を抑制できることを明らかにしました [Mitobe et al., Mol Cell Biol 2019; 39: e00261-19 & Cover, Horie et al., Cells 2022; 11: 3610]. *TMPO-AS1* は、トリプルネガティブ乳がんにおいても診断・治療標的となることを明らかにし、ドラッグデリバリーシステムを利用した *TMPO-AS1* 核酸製剤の治療効果をマウス異所および同所腫瘍モデルにて示しました [Mitobe et al., Cancer Sci 2020; 111: 2440]. 乳がんにおける RNA 結合蛋白質として PSF や、PSF と同じ *Drosophila* 行動/ヒトスプライシング (DBHS) ファミリー蛋白質である NONO と PSPC1 の作用を検討し、PSF および PSPC1 の標的遺伝子としてエストロゲン受容体遺伝子 *ESR1* と *SCFD2* が、NONO の標的遺伝子として *SKP2* と *E2F8* が同定され、これら標的遺伝子を介しての DBHS ファミリー蛋白質のがん増殖作用を明らかにしました [Mitobe et al., Cancer Res 2020; 80: 2230, Takeiwa et al., Sci Rep 2022; 12: 9495, Iino et al., Cancer Sci 2020; 111: 148 (32409 甲第 1439 号)].

診断時に病期が既に進行していることが多い卵巣がんについても、新規治療標的因子の探索を進めています。卵巣がんの臨床検体における RNA シーケンス解析から、漿液性卵巣がんと明細胞性卵巣がんに特徴的に高発現する遺伝子として、それぞれ *BHLHE41* (basic helix-loop-helix family member e 41) と *CPNE8* (calcium-dependent protein copine 8) を同定し、これらの発現抑制により卵巣がん細胞の増殖を抑制できることを明らかにしました [Nagasawa et al., Int J Mol Sci 2019; 20: 4330 (32620 甲第 2080 号)]. さらに、卵巣がん特異的に高発現する新規長鎖非コード RNA として *OINI* (ovarian cancer long intergenic noncoding RNA 1) を同定して治療標的分子となることを示し [Takeiwa et al., Int J Mol Sci 2021; 22: 11242; PCT/JP2021/029473], *OINI* 特異的核酸製剤の患者由来がんモデルにおける治療効果について詳細な検討を進めています。

### ③筋骨格・代謝研究プロジェクト

エストロゲンとアンドロゲンは、女性と男性の生殖系の発達・機能調節に重要であるとともに、骨粗鬆症・サルコペニアなどのロコモティブ症候群、ホルモン依存性がんを始めとした様々な疾患に深く関与する性ホルモンです。ホルモン減少・欠乏症は、更年期障害のみならず、代謝や免疫系等の多彩な組織における機能変化にもつながります。エストロゲン標的遺伝子として *COX7RP* はミトコンドリア酸素呼吸に関わる呼吸鎖複合体間で構成される「超複合体」

の形成促進因子であることを世界に先駆けて発表し、*COX7RP* を過剰に発現するマウスはマラソンランナー型の運動持久力を持つことを明らかにしました [Ikeda et al., Nat Commun 4, 2147, 2013, 朝日新聞掲載]. さらに *COX7RP* はホルモン依存性の乳がん・子宮体がんにおけるエネルギー産生を高め、特に低酸素状態においてもグルタミンを基質に ATP 産生し、がん増殖に結びつくメカニズムを世界に先駆けて発表しました [林ら, 埼玉医科大学雑誌 2004; 31: 199 (32409 甲第 954 号), Ikeda et al., Nat Commun 2019; 10: 4108]. 現在、ミトコンドリア超複合体と健康長寿・老化の関係について機能解析を進めています。また、エストロゲン受容体を恒常的に活性化させた筋肉系細胞と動物モデルの解析により、エストロゲン受容体はミトコンドリア脱共役蛋白質 UCP3 の発現を抑制し、または核内受容体 NR4A1 の発現を上昇させて、それぞれ ATP 産生を増加させる作用を示しました [Nagai et al., Biochem Biophys Res Commun 2016; 480: 758 (32620 甲第 1955 号); Nagai et al., Endocr J 2018; 65: 1209]. 骨格筋特異的に恒常的活性化エストロゲン受容体のトランスジェニックマウスを作製したところ、メスマウスにおける運動耐久能の亢進が認められ、骨格筋のマイクロアレイ解析より、受容体過剰発現系において脂質代謝、糖代謝、インスリンシグナルに関わる遺伝子の発現上昇が起きていることを明らかにしました [Yoh et al., Biochem Biophys Res Commun 2022; 628: 11].

エストロゲン受容体と構造的によく似ているものの、エストロゲンが結合しないオーファン核内受容体として同定されてきたエストロゲン関連受容体 (ERR) について、*ERRα* と *ERRγ* がエネルギー代謝系の遺伝子発現調節に関わる転写因子として機能しており、両受容体が脂肪細胞分化において促進的に作用する遺伝子発現を調節することを示しました [Ijichi et al., Biochem Biophys Res Commun 2007; 358(3): 813, Kubo et al., Biochim Biophys Acta 2009; 1789: 71 (32620 甲第 1004 号)].

私たちはビタミン K の多彩な作用の解明にも取り組んでおり、ビタミン K が  $\gamma$ -カルボキシラーゼ (GGCX) の補因子として作用する以外に、核内受容体の一つであるステロイド X 受容体を介して、コラーゲン増加に結びつく遺伝子の発現増加を引き起こし、骨質改善につながる骨形成作用をもたらすことを明らかにしました [Ichikawa et al., J Biol Chem 2006; 281: 16927 & Cover, 朝日・読売新聞掲載]. GGCX を全身的にノックアウトしたマウスは出生後すぐに死亡するため、GGCX の作用メカニズムの解析のために、臓器特異的ノックアウトマウスの作製を行ってきました。肝臓特異的 GGCX ノックアウトマウスを作製し、ビタミン K 依存性凝固因子の作用低下から、止血時間の延長をきたし、寿命短縮にかかわることを明らかにしました [Azuma et al., PLoS One 2014; 9: e88643]. 骨芽細胞特異的 GGCX ノックアウトマウスでは、骨組織におけるミネラルの異常な石灰化が起きること [Azuma et al., J Bone Miner Res 2015; 30: 1245], 代謝作用として、少ないインスリン量で

血糖値をコントロールできる糖代謝の変化や白色脂肪組織の減少が認められました [Shiba et al., *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 453: 350]. さらに、精巣の支持細胞である Sertoli 細胞の特異的 GGCX ノックアウトマウスでは、精子が異常な形態を示す遅発性の不妊症をきたし、Sertoli 細胞の基底膜側に発現するギャップジャンクション蛋白質 connexin 43 の発現が損傷されて精巣組織の構造異常をきたすことを明らかにしました。Sertoli 細胞に connexin 43 を過剰発現させると、GGCX 特異的に起きる精巣組織の構造異常が改善することを見出しました [Shiba et al., *Mol Cell Biol* 2021; 41: e00404-20 & Cover, 第 32 回日本アンドロロジー学会賞受賞].

以上のように、私たちは研究成果の積極的な発信と知財確保を行い、産学連携などを通じて社会実装の推進を目指しております。

### 主要論文

- 1) Kitayama S, Ikeda K, Sato W, Takeshita H, Kawakami S, Inoue S, et al. Testis-expressed gene 11 inhibits cisplatin-induced DNA damage and contributes to chemoresistance in testicular germ cell tumor. *Sci Rep* 2022; 12: 18423.
- 2) Takeiwa T, Ikeda K, Suzuki T, Sato W, Iino K, Mitobe Y, et al. PSPC1 is a potential prognostic marker for hormone-dependent breast cancer patients and modulates RNA processing of ESR1 and SCFD2. *Sci Rep* 2022; 12: 9495.
- 3) Azuma K, Ikeda K, Suzuki T, Aogi K, Horie-Inoue K, Inoue S. TRIM47 activates NF- $\kappa$ B signaling via PKC- $\epsilon$ /PKD3 stabilization and contributes to endocrine therapy resistance in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021; 118: e2100784118.
- 4) Kamada S, Namekawa T, Ikeda K, Suzuki T, Kagawa M, Takeshita H, et al. Functional inhibition of cancer stemness-related protein DPP4 rescues tyrosine kinase inhibitor resistance in renal cell carcinoma. *Oncogene* 2021; 40: 3899-913.
- 5) Shiba S, Ikeda K, Horie-Inoue K, Azuma K, Hasegawa T, Amizuka N, et al. Vitamin K-Dependent  $\gamma$ -Glutamyl Carboxylase in Sertoli Cells Is Essential for Male Fertility in Mice. *Mol Cell Biol* 2021; 41: e00404-20 & Cover.
- 6) Yamaguchi T, Uchida E, Okada T, Ozawa K, Onodera M, Kume A, et al. Aspects of Gene Therapy Products Using Current Genome-Editing Technology in Japan. *Hum Gene Ther* 2020; 31: 1043-53.
- 7) Mitobe Y, Iino K, Takayama K, Ikeda K, Suzuki T, Aogi K, et al. PSF Promotes ER-Positive Breast Cancer Progression via Posttranscriptional Regulation of ESR1 and SCFD2. *Cancer Res* 2020; 80: 2230-42.
- 8) Iino K, Mitobe Y, Ikeda K, Takayama K, Suzuki T, Kawabata H, et al. RNA-binding protein NONO promotes breast cancer proliferation by post-transcriptional regulation of SKP2 and E2F8. *Cancer Sci* 2020; 111: 148-59.
- 9) Sone T, Shin M, Ouchi T, Sasanuma H, Miyamoto A, Ohte S, et al. Dual usage of a stage-specific fluorescent reporter system based on a helper-dependent adenoviral vector to visualize osteogenic differentiation. *Sci Rep* 2019; 9: 9705.
- 10) Ikeda K, Horie-Inoue K, Suzuki T, Hobo R, Nakasato N, Takeda S, et al. Mitochondrial supercomplex assembly promotes breast and endometrial tumorigenesis by metabolic alterations and enhanced hypoxia tolerance. *Nat Commun* 2019; 10: 4108.
- 11) Mitobe Y, Ikeda K, Suzuki T, Takagi K, Kawabata H, Horie-Inoue K, et al. *ESR1*-Stabilizing Long Noncoding RNA *TMPO-AS1* Promotes Hormone-Refractory Breast Cancer Progression. *Mol Cell Biol* 2019; 39: e00261-19 & Cover.
- 12) Shiba S, Ikeda K, Suzuki T, Shintani D, Okamoto K, Horie-Inoue K, et al. Hormonal Regulation of Patient-Derived Endometrial Cancer Stem-like Cells Generated by Three-Dimensional Culture. *Endocrinology* 2019; 160: 1895-906, highlighted in "Featured Article".
- 13) Namekawa T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Suzuki T, Okamoto K, Ichikawa T, et al. ALDH1A1 in patient-derived bladder cancer spheroids activates retinoic acid signaling leading to TUBB3 overexpression and tumor progression. *Int J Cancer* 2020; 146: 1099-113.
- 14) Sato W, Ikeda K, Urano T, Abe Y, Nakasato N, Horie-Inoue K, et al. Efp promotes in vitro and in vivo growth of endometrial cancer cells along with the activation of nuclear factor- $\kappa$ B signaling. *PLoS One* 2018; 13: e0208351.
- 15) Goto K, Imamura K, Komatsu K, Mitani K, Aiba K, Nakatsuji N, et al. Simple Derivation of Spinal Motor Neurons from ESCs/iPSCs Using Sendai Virus Vectors. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2017; 4: 115-25.
- 16) Yamashita-Sugahara Y, Matsumoto M, Ohtaka M, Nishimura K, Nakanishi M, Mitani K, et al. An inhibitor of fibroblast growth factor receptor-1 (FGFR1) promotes late-stage terminal differentiation from NGN3+ pancreatic endocrine progenitors. *Sci Rep* 2016; 6: 35908.
- 17) Ikeda K, Shiba S, Horie-Inoue K, Shimokata K, Inoue S. A stabilizing factor for mitochondrial respiratory supercomplex assembly regulates energy metabolism in muscle. *Nat Commun* 2013; 4: 2147.
- 18) Takayama K, Horie-Inoue K, Katayama S, Suzuki T, Tsutsumi S, Ikeda K, et al. Androgen-responsive long



- noncoding RNA *CTBPI-AS* promotes prostate cancer. *EMBO J* 2013; 32: 1665-80, highlighted in "Have you seen?".
- 19) Takayama K, Kaneshiro K, Tsutsumi S, Horie-Inoue K, Ikeda K, Urano T, et al. Identification of novel androgen response genes in prostate cancer cells by coupling chromatin immunoprecipitation and genomic microarray analysis. *Oncogene* 2007; 26: 4453-63.
- 20) Ichikawa T, Horie-Inoue K, Ikeda K, Blumberg B, Inoue S. Steroid and Xenobiotic Receptor SXR Mediates Vitamin K2-activated Transcription of Extracellular Matrix-related Genes and Collagen Accumulation in Osteoblastic Cells. *J Biol Chem* 2006; 281: 16927-34, highlighted in "Paper of the Week" & Cover.

## 研究室紹介

埼玉医科大学病院 呼吸器内科\*

永田 真  
柚 知行

研究室メンバー（大学院生）：教授：永田真，仲村秀俊，柚知行，  
准教授：中込一之，小林威仁（総合診療内科）講師：白畑亨，  
内田義孝，（大学院生）：家村秀俊，片山和紀，星野祐樹

呼吸器内科の研究領域は、免疫・アレルギー、閉塞性肺疾患、感染症、びまん性肺疾患、悪性腫瘍など多岐にわたります。これらは各々がその病態機序、治療法が充分には確立されておらず、研究対象は無限にあるとも言えます。例えば新規のウイルス感染症がパンデミックに至り、その主たる病変部である呼吸器を専門とする医師は予防、機序、治療法の確立に向け更なる研究が求められています。

私たちの教室は、以前から上記各分野の基礎的、臨床的研究に携わってきました。日常の臨床から疑問を持ち解決する過程で、その疾患の病態を解明することや、よりよい治療法を見出すことが、実現可能な思考過程と方法を提供できると考えています。

## 免疫・アレルギー分野

気管支喘息を含むアレルギー疾患は増加の一途をたどり、“21世紀の国民病”ともいわれています。アレルギー疾患の特徴として、ひとりの患者がアレルギー素因を基盤とした、複数の疾患を合併します。また、体質的な要素が基盤にあるため治癒することは難しく、しばしば生涯にわたって患者を苦しめます。小児に多く見られていた食物アレルギーが、成人でも徐々にみられるようになり、高齢者の喘息死が問題となっていることなどはその一端を示しています。この分野の根本療法の確立や、包括的・全身的管理治療法の確立や、そしてとくに重症喘息の治療の改善はきわめて重要な研究テーマといえます。当院は大学病院としては本邦で初のアレルギーセンターを擁しており、埼玉県内

\*専攻：臨床医学 研究系 専攻分野：内科学（呼吸器内科）

大学院基本学科：呼吸器内科

代表指導教員：永田 真，研究主任：柚 知行

連絡先：favre4mn@saitama-med.ac.jp

tsoma@saitama-med.ac.jp

TEL：049-276-1319（医局）

唯一のアレルギー疾患拠点病院に指定されています。私たちの教室はアレルギーセンターの中核として、関連学科との相互協力の上でアレルギー疾患の病態及び治療に関する臨床的・基礎的研究プロジェクトを進めています。

1. 喘息・アレルギー病態の免疫学的・臨床的研究：基礎病態であるアレルギー性炎症に焦点をあて、好酸球を中心とした炎症細胞を単離しての細胞生物学的実験手法を駆使して研究を進めており、多大な論文業績をあげています。日本では、アレルギー・好酸球研究の中心的存在であって、「アレルギー・好酸球研究会」事務局も当科に存在しています。活性化した好中球が好酸球浸潤を誘導する知見は、重症喘息における炎症病態の一因を解明したとして高い評価を受けています。現在アレルギー疾患における炎症機構の解明についてさらなる研究が進行中です。また喘息患者から得た呼気凝縮液や喀痰、血液などの臨床検体から病態解析を行い、基礎研究の臨床的関連性を追求するとともに、複数の英文論文業績を挙げてきています。

2. アレルゲン免疫療法の臨床的・細胞生物学的研究：アレルギー性気道疾患の根治療法として日本でいち早くアレルゲン免疫療法を行ってきており、その臨床効果や機序について多くの知見を報告しています。日本アレルギー学会発行のダニアレルギーおよびスギ花粉症についてのアレルゲン免疫療法手引書の作成においても、当科が中心的役割を担っています。現在、本療法の対象患者から得た臨床検体あるいは患者の免疫担当細胞から産生される各種炎症調節分子を測定し、その効果発現の機序を研究するとともに、さらに免疫療法の臨床的改良を目指したアプローチを行っています。

**慢性閉塞性肺疾患（COPD）・睡眠時無呼吸**：COPDや間質性肺炎（IP）では薬物治療が進歩し治療の手段が増えてきています。一方で、薬物療法に加え、呼吸リハビリテーションによる身体活動性の維持・向上が慢性呼吸器疾患

者の QOL と予後の改善に重要であることがわかってきました。私たちの研究室では、理工系研究者とリハビリテーション科と共同で、先進的な画像センシング技術を応用し、安静時の胸郭と腹部の呼吸運動を非接触の状態で解析し、診断、重症度、増悪の判定を可能とする新システムを開発しています。さらに患者負担が少ない運動機能検査として、Kinect センサーを応用した漸増負荷エルゴメーターによる測定システムの開発も進めています。本装置では運動中の患者の換気量と呼吸数をモニター可能であり、嫌気性代謝閾値の推定が可能で、呼吸器疾患患者に適切な運動処方を提供できるものと期待されます。

COPD では疾患の進行と平行して筋肉量と体重の減少が顕著となり、フレイル、サルコペニアを併発し、QOL が低下します。私たちは、スポーツ、栄養関連の研究者および放射線科と共同で、COPD 患者のエネルギー代謝の研究を実施し、そのデータに基づく栄養、運動療法の改善とバイオマーカーの研究を継続しています。特に CT による気腫、気道病変、筋肉量や体組成の解析、前述の画像解析システムを応用した呼吸運動解析など、最新のテクノロジーを駆使して、COPD における体重減少のメカニズムに迫り、エネルギー必要量を推定可能なバイオマーカーの解明と栄養、運動療法の確立を目指し、研究を続けています。

また当科では IP と睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の患者数が県内有数であり、診療実績を生かした様々な臨床研究を実施し、多数の学会発表を行っています。一例として OSA 診断と重症度判定に対する顔面形態の 3D プリンターによる解析の有用性を英文論文発表しました。現在原発性アルドステロン血症と OSA の関連、鼻腔通気度と CPAP アドヒアランスの関係など、複数診療科での共同研究の企画を進めています。

**びまん性呼吸器疾患分野：**びまん性肺疾患は間質性肺炎を中心に、ガイドライン、気管支鏡によるクライオ肺生検、抗線維化薬など検査方法、診断、治療法が目覚ましく進歩しています。私たちの研究室では間質性肺炎の多施設共同臨床観察研究や本学生化学教室と共同で、肺疾患患者血液中 extracellular vesicle 上分子を指標とした診断マーカーの開発に関する研究を行っています。また、気管支肺胞洗浄液 (BALF) を活用した新規バイオマーカーの探索や間質性肺炎の病態解析を進めています。

**感染症：**当科は新興感染症としての COVID-19 に他内科と共同診療に従事しています。本学の他科や他施設と COVID-19 重症化の治療や免疫学的解析に基づく予測バイオマーカー探索研究を進めています。

**呼吸器悪性腫瘍：**私たちの研究室は以前から各種薬物治療の多施設共同研究に参加し、新規治療法の探索検証を進めています。

#### ◆ 研究室の目指す方向性

臨床医学に根ざし、基礎と臨床の連関性を常に意識した包括的な取り組みを進めていくことを基本としています。

得られた新規の知見は世界に発信していくことが基本的な方向性です。

免疫・アレルギー部門では、喘息・アレルギーに関与する炎症性分子を分析し、病態評価や治療効果の評価が可能となる新規バイオマーカーの探索を進めています。また本学免疫学や、当院の小児科、耳鼻科、皮膚科との共同研究において、関連気道疾患や免疫応答の検討に取り組んでいます。アレルギー反応の主役となる好酸球などの炎症性細胞の浸潤・活性化の機序、またこれらに対する治療薬の効果を検討し、新規データを他の手法や臨床とリンクさせて研究の次期ステップを検討して進めています。

COPD をはじめとした慢性呼吸器疾患の機能解析部門では、理工系研究者との共同研究を積極的に推進し、最新の理工学技術を診療に生かす努力を継続しています。特に呼吸運動の画像解析は SAS, COPD, 間質性肺炎など、様々な疾患の診断や治療効果判定に有用と考えられ、COPD における体重減少のメカニズムの解明にも役立つ可能性があります。

#### ◆ 研究者への指導方針

米国では専門医の育成には研究体験が必須であると認識されています。呼吸器・アレルギー分野の専門的知識を適正に活用し、精度の高い分析結果に立脚した、論理的思考能力をもった内科領域の専門医として、自律的に成長し続けることができるよう指導していきます。臨床・基礎研究を立案でき、後輩医師を指導し、学会で活躍でき、本学や医学に貢献できるリーダー的医師とすることが目標です。研究成果は国際学会で発表し、希望に応じて海外留学を指導しています。過去の大学院生は在籍中に 2~4 点の英文論文を完成できています。

#### ◆ 論文業績

- 1) Hoshino Y, Soma T, Uchida Y, Shiko Y, Nakagome K, Nagata M. Treatment Resistance in Severe Asthma Patients With a Combination of High Fraction of Exhaled Nitric Oxide and Low Blood Eosinophil Counts. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 836635.
- 2) Shirahata T, Nishida Y, Sato H, Yogi S, Akagami T, Nagata M, Tanaka S, Nakamura H, Katsukawa F. Impact of non-exercise activity thermogenesis on physical activity in patients with COPD. *Sci Prog.* 2022; 105(3): 368504221117064.
- 3) Shirahata T, Sato H, Yogi S, Inoue K, Niitsu M, Miyazawa H, Akagami T, Soma M, Mio T, Nagata M, Nishida Y, Tanaka S, Katsukawa F, Nakamura H. Possible association of high-density lipoprotein cholesterol levels with trunk muscle deficits and decrease in energy expenditure in patients with or at risk for COPD: A pilot study. *Respir Investig.* 2022; 60(5): 720-4.
- 4) Ohmura K, Suzuki M, Soma M, Yamazaki S, Uchida Y,



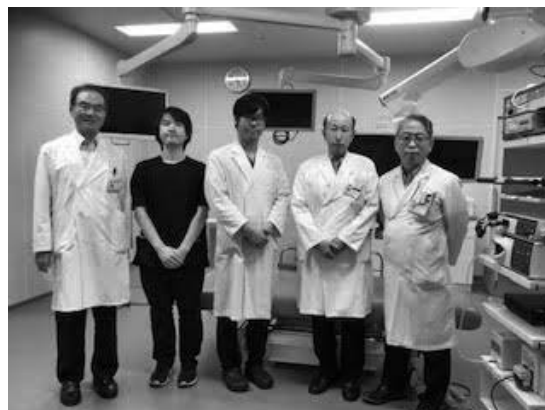
- Komiyama K, Shirahata T, Miyashita T, Nagata M, Nakamura H. Predicting the presence and severity of obstructive sleep apnea based on mandibular measurements using quantitative analysis of facial profiles via three-dimensional photogrammetry. *Respir Investig*. 2022; 60(2): 300-8.
- 5) Uchida T, Nakagome K, Iemura H, Naito E, Miyauchi S, Uchida Y, Soma T, Nagata M. Clinical evaluation of rush immunotherapy using house dust mite allergen in Japanese asthmatics. *Asia Pac Allergy*. 2021; 11: e32.
  - 6) Miyauchi S, Nakagome K, Noguchi T, Kobayashi T, Ueda Y, Soma T, Nagata M. Japanese cedar pollen upregulates the effector functions of eosinophils. *Asia Pac Allergy*. 2021; 11: e26.
  - 7) Sato H, Nakamura H, Nishida Y, Shirahata T, Yogi S, Akagami T, Soma M, Inoue K, Niitsu M, Mio T, Miyashita T, Nagata M, Nakae S, Yamada Y, Tanaka S, Katsukawa F. Energy expenditure and physical activity in COPD by doubly labelled water method and an accelerometer. *ERJ Open Res*. 2021; 7(2): 00407-2020.
  - 8) Shirahata T, Sato H, Yogi S, Inoue K, Niitsu M, Akagami T, Soma M, Mio T, Nagata M, Nakae S, Nishida Y, Tanaka S, Katsukawa F, Nakamura H. The product of trunk muscle area and density on the CT image is a good indicator of energy expenditure in patients with or at risk for COPD. *Respir Res*. 2021; 22(1): 18.
  - 9) Nishida Y, Nakamura H, Sasaki S, Shirahata T, Sato H, Yogi S, Yamada Y, Nakae S, Tanaka S, Katsukawa F. Evaluation of energy intake by brief-type self-administered diet history questionnaire among male patients with stable/at risk for chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open Respir Res*. 2021; 8(1): e000807.
  - 10) Soma T, Uchida Y, Nakagome K, Hoshi R, Nagata M. Eicosanoids seasonally impact pulmonary function in asthmatic patients with Japanese cedar pollinosis. *Allergol Int*. 2020; 69(4): 594-600.
  - 11) Nakagome K, Shimizu T, Bochkov YA, Noguchi T, Kobayashi T, Soma T, Ueki S, Gern JE, Nagata M. Cadherin-related family member 3 upregulates the effector functions of eosinophils. *Allergy*. 2020; 75(7): 1805-9.
  - 12) Uchida Y, Soma T, Nakagome K, Kobayashi T, Nagata M. Implications of prostaglandin D2 and leukotrienes in exhaled breath condensates of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019; 123(1): 81-8.
  - 13) Soma T, Iemura H, Naito E, Miyauchi S, Uchida Y, Nakagome K, Nagata M. Implication of fraction of exhaled nitric oxide and blood eosinophil count in severe asthma. *Allergol Int*. 2018; 67S: S3-S11.
  - 14) Aoki H, Nakamura H. Non-Contact Respiration Measurement during Exercise Tolerance Test by Using Kinect Sensor. *Sports (Basel)*. 2018; 6(1): 23.
  - 15) Shirahata T, Nakamura H, Nakajima T, Nakamura M, Chubachi S, Yoshida S, Tsuduki K, Mashimo S, Takahashi S, Minematsu N, Tateno H, Asano K, Fujishima S, Betsuyaku T. Plasma sE-cadherin and the plasma sE-cadherin/sVE-cadherin ratio are potential biomarkers for chronic obstructive pulmonary disease. *Biomarkers*. 2018; 23: 414-21.
  - 16) Noguchi T, Nakagome K, Kobayashi T, Uchida Y, Soma T, Nakamoto H, Nagata M. Periostin upregulates the effector functions of eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138: 1449-52.
  - 17) Utsugi H, Nakamura H, Suzuki T, Maeno T, Nagata M, Kanazawa M. Associations of lifelong cigarette consumption and hypertension with airflow limitation in primary care clinic outpatients in Japan. *Respir Investig*. 2016; 54: 35-43.
  - 18) Nishihara F, Nakagome K, Kobayashi T, Noguchi T, Araki R, Uchida Y, Soma T, Nagata M. Trans-basement membrane migration of eosinophils induced by LPS-stimulated neutrophils from human peripheral blood *in vitro*. *ERJ Open Res*. 2015; 1.
  - 19) Kobayashi T, Takaku Y, Yokote A, Miyazawa H, Soma T, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. Interferon- $\beta$  augments eosinophil adhesion-inducing activity of endothelial cells. *Eur Respir J* 2008; 32: 1540-1547.
  - 20) Kikuchi I, Kikuchi S, Kobayashi T, Hagiwara K, Sakamoto Y, Kanazawa M, Nagata M. Eosinophil trans-basement membrane migration induced by interleukin-8 and neutrophils. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 34: 760-5.

## 研究室紹介



埼玉医科大学病院 消化管内科

今枝 博之



### 1) 概要

消化管内科は2016年に新たに設立され、それまで総合診療内科で消化管診療を行っていた今枝、大庫と消化器内科・肝臓内科から2名(2022年11月現在;植村,倉田)が加わり診療を開始した。また、今枝は東館3Fに開設された内視鏡センターのセンター長として検査・治療全体をマネジメントしている。今枝、大庫は消化管内科として独立してからも総合診療内科を兼担し、総合診療内科と共同で病棟患者を管理している。2017年から都築が加わり、2022年から宮口が国際医療センターへの出向から戻って消化管内科に加わり、現在6人体制である。

### 2) 臨床研究

主として各人が以下の研究の中心となっている。

今枝博之(教授):内視鏡診断・治療に関する臨床研究

都築義和(教授):炎症性腸疾患に関する臨床研究

大庫秀樹(講師):内視鏡診断・治療,消化管機能性疾患に関する臨床研究

宮口和也(助教):内視鏡の診断・治療および炎症性腸疾患に関する臨床研究

#### (1) 消化器内視鏡を用いた臨床研究

近年、内視鏡診断として、画像強調観察や拡大内視鏡により早期食道癌、早期胃癌、早期大腸癌の診断が以前と比較して容易になり、より詳細な診断が可能となっている。今枝、大庫、宮口が中心となり、上下部内視鏡においてレーザー内視鏡、拡大内視鏡、AI内視鏡を用いた研究を行っている。レーザー内視鏡でLinked color imaging (LCI) モードにすることで、白色光(WLI)に比べて萎縮性胃炎患者において早期胃癌の検出に優れていることを報告した。また、宮口がLCIモードでmean adenoma number per patient (MAP)がWLIより有意に多いことを報告した。また、大腸内視鏡の先端に装着するEndocuffやEndo-wingといったフードの工夫によりヒダにより盲点となっている部位のMAPを向上させることを示した。さらに、症例報告ベースであるが、宮口は超拡大内視鏡(endocytoscopy)を

用いてliveでアメーバの栄養体の動きを観察することにより、アメーバ性大腸炎の迅速診断が可能であることを見出した。また、内視鏡治療においても上下部の内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)を今枝、宮口を中心に施行し、安全で治癒率の高い治療を施行している。

#### (2) 炎症性腸疾患 (IBD)

都築、宮口が中心となり小腸大腸疾患、IBDの臨床研究を行っている。潰瘍性大腸炎(UC)やクローン病(CD)に対してさまざまな薬剤が認可されておりその使い分けに関する研究を多施設共同研究に参加して積極的に行っている。また、治療アルゴリズムとしてtreat to target (T to T)の考え方が浸透してきており、この際、疾患活動性モニタリングに内視鏡を補完する目的で種々のbiomarkerが開発されてきている。従来のbiomarkerであるCRPなどに加えて便中calprotectinや血中LRGなどが承認され、これらとgold standardである内視鏡特に画像強調LCIでの炎症gradeとの相関に関する研究をしている。また、各薬剤の治療効果予測が可能なbiomarkerの抽出の研究も進行中である。上記の薬剤以外に血球成分除去療法(GCAP)がIBDの寛解導入、寛解維持に適応となっており、このGCAPが中等症以上のUCに対するステロイド治療に寛解導入において上乘せ効果があることを報告した。これまで亜鉛の摂取は潰瘍性大腸炎(UC)患者の入院を減らす、亜鉛の血中濃度を維持する必要性が報告されている。また、n-3系脂肪酸を多く含む従来の日本食はUC患者の再燃を抑制する可能性が報告されている。以上から、宮口は亜鉛と日本食(n-3系脂肪酸を多く含む)摂取を促進する栄養指導の組み合わせが、軽度の活動性UC患者の臨床的寛解率を向上させるかどうかを前向きに検討した。結果、内科治療を行っている軽症UC患者の臨床的寛解に上乘せ効果があることを示した。

#### (3) 大腸憩室出血

大腸憩室出血は出血部位の同定が困難なことが多いが、通常のフードよりもロングフードを用いることにより憩

室を翻転することにより同定率が向上することを明らかにした。現在、同定した部位に対する内視鏡的止血術を検討している。

(4) 小腸疾患へのアプローチ

小腸病変に対してカプセル内視鏡やバルーン内視鏡が導入され、診断・治療が大いに向上している。これまでその有用性について学会で報告し、その中でカプセル内視鏡を用いて直接型経口抗凝固薬（DOAC）が原因である小腸病変に関して論文として報告した。

(5) 好酸球性消化管障害

近年、好酸球性食道炎や胃腸炎患者が増加しており、特に好酸球性胃腸炎は内視鏡的所見に特異的なものはなく、また、治療もステロイド依存例もしばしばみられている。我々は小腸絨毛の平低化の所見を報告し、また、ステロイド依存例に対して気管支喘息合併の場合に生物学的製剤の有用性を報告している。

(6) 機能性消化管疾患

慢性便秘や過敏性腸症候群患者において大腸 CT を用いて腸管の長さや太さの比較検討を報告した。また、難治性慢性便秘患者においてポータブルエコーを用いた検討を開始している。

3) 当科の特徴

腹痛、便秘、下痢、吐血、貧血、嘔吐、嚥下障害などの消化管関連症状のある患者さんを診療し、内視鏡、腹部超音波（AUS）、CTなどの検査を速やかに施行し診断している。内視鏡センターにおいて、画像強調観察、（超）拡大内視鏡、超音波内視鏡を用いた精密検査や経鼻内視鏡やカプセル内視鏡などの低侵襲検査も積極的に導入した。大腸ポリプ切除も小病変は外来で積極的に切除し、さらに内視鏡的止血や早期消化管癌に対する内視鏡的粘膜切除術（EMR）やESDにも対応し、経皮内視鏡的胃瘻造設術（PEG）、バルーン小腸鏡、ERCPによる胆道ドレナージ術や胆管結石除石術、ステント留置術なども施行している。

炎症性腸疾患難治例に対してはステロイドに加えて血液浄化療法の導入や抗体製剤・低分子化合物などの新規薬剤を積極的に導入し対応している。さらに、IBD患者に対する臨床治験に積極的に参加している。

今枝が内視鏡センター長として内視鏡センターをマネージメントし、内視鏡検査枠を増設して上下部消化管内視鏡検査は速やかに予約することが可能となっている。消化管内科の外来診療においては緊急を含め迅速に対応している。

**診療実績データ**

消化管内科初診外来患者数は2021年に約1,000人/年、外来述べ患者数は約11,094人（2018年8,333人）であった。1日平均外来患者数は27.2人であった。内視鏡実績は全体で2021年が11,406件（2018年10,786件）であった。

（都築義和 記）

論 文

原 著

- 1) Tsuzuki Y, Shiomi R, Matsumoto H, Miyaguchi K, Kusano T, Ohgo H, Nakamoto H, Imaeda H. Combined effects of granulocyte and monocyte adsorption apheresis and corticosteroids on ulcerative colitis, *J Clin Biochem Nutr.* 2022 (in press).
- 2) Miyaguchi K, Tsuzuki Y, Ichikawa Y, Shiomi R, Ohgo H, Nakamoto H, Imaeda H. Positive zinc intake and a Japanese diet rich in n-3 fatty acids induces clinical remission in patients with mild active ulcerative colitis: a randomized interventional pilot study. *J Clin Biochem Nutr.* 2022 (in press).
- 3) Ohmiya N, Oka S, Nakayama Y, Iwama I, Nakamura M, Shimizu H, Sumioka A, Abe N, Kudo T, Osawa S, Honma H, Okuhira T, Mtsufuji S, Imaeda H, Ota K, Matsuoka R, Hotta N, Inoue M, Nakaji K, Takamaru H, Ozeki K, Kobayashi T, Hosoe N, Tajiri H, Tanaka S. Safety and Efficacy of the Endoscopic Delivery of Capsule Endoscopes in Adult and Pediatric Patients: A Multicenter Japanese Study (Advance-J Study). *Dig Endosc* 2022; 34: 543-52.
- 4) Miyaguchi K, Tsuzuki Y, Hirooka N, Shiomi R, Ohgo H, Nakamoto H, Imaeda H. Endo-wing versus transparent hood-assisted colonoscopy for colorectal adenoma detection: A randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022; 37: 766-72.
- 5) Miyaguchi K, Takabayashi K, Saito D, Tsuzuki Y, Hirooka N, Hosoe N, Ohgo H, Ashitani K, Soma H, Miyanaga R, Kimura K, Tokunaga S, Mitsui T, Miura M, Ozaki R, Nakamoto H, Kanai T, Hisamatsu T, Ogata H, Imaeda H. Linked color imaging versus white light imaging colonoscopy for colorectal adenoma detection: A randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36: 2778-84.
- 6) Yamaoka M, Imaeda H, Miyaguchi K, Ashitani K, Tsuzuki Y, Ohgo H, Soma H, Hirooka N, Nakamoto H. Detection of early stage gastric cancers in screening laser endoscopy using linked color imaging for patients with atrophic gastritis. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36: 1642-8.
- 7) Yamaoka M, Imaeda H, Hosoe N, Yoneno K, Kanno R, Mitsufuji T, Sasaki T, Akiyama Y, Ohgo H, Morohoshi Y, Kanai T, Yamamoto T, Mimura T, Ogata H, Araki N, Yamamoto K, Nakamoto H. Small bowel lesions in patients taking direct oral anticoagulants detected using capsule endoscopy. *Gastroenterology Research and Practice* 2020; 2020: 7125642.
- 8) Imaeda H, Yamaoka M, Ohgo H, Soma H, Ashitani K,



- Miyaguchi K, Tsuzuki Y, Hosoe N, Nakamoto H. Randomized control trial of adenoma detection rate in Endocuff-assisted colonoscopy versus transparent hood-assisted colonoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1492-6.
- 9) Imaeda H, Hibi T. The Burden of Diverticular Disease and Its Complications: West versus East. *Inflamm Intest* 2018; 3: 61-8.
  - 10) Kashiwagi K, Inoue N, Yoshida T, Bessyo R, Yoneno K, Imaeda H, Ogata H, Kanai T, Sugino Y, Iwao Y. Polyp detection rate in transverse and sigmoid colon significantly increases with longer withdrawal time during screening colonoscopy. *PLoS One* 2017; 12: e0174155.
  - 11) Hosoe N, Ohmiya N, Hirai F, Umeno J, Esaki M, Yamagami H, Onodera K, Bamba S, Imaeda H, Yanai S, Hisamatsu T, Ogata H, Matsumoto T; CEAS atlas group. Chronic enteropathy associated with SLCO2A1 gene (CEAS) - Characterization of an enteric disorder to be considered in the differential diagnosis of Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 1277-81.
  - 12) Kashiwagi K, Inoue N, Yoshida T, Bessho R, Yoneno K, Imaeda H, Ogata H, Kanai T, Sugino Y, Iwao Y. The impact of visceral adipose tissue as best predictor for difficult colonoscopy and the clinical utility of a long small-caliber scope as rescue. *PLoS One* 2017; 12(12): e0189817.
  - 13) Imaeda H, Yamaoka M, Ohgo H, Yoneno K, Kobayashi T, Noguchi T, Uchida Y, Soma T, Kayano H, Kanazawa M, Nakamoto H, Nagata M. Eosinophil infiltration in the upper gastrointestinal tract of patients with bronchial asthma. *Allergol Int.* 2016; 65 (Suppl): S6-S10.
  - 14) Imaeda H, Nakajima K, Hosoe N, Nakahara M, Zushi S, Kato M, Kashiwagi K, Matsumoto Y, Wada N, Tsujii M, Yahagi N, Hibi T, Kanai T, Takehara T, Ogata H. Percutaneous endoscopic gastrostomy under steady pressure automatically controlled endoscopy: first clinical series. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 10: 186-91.
  - 15) Hosoe N, Matsukawa S, Kanno Y, Naganuma M, Imaeda H, Ida Y, Tsuchiya Y, Hibi T, Ogata H, Kanai T. Cross-sectional small intestinal surveillance of maintenance hemodialysis patients using video capsule endoscopy: SCHEMA study. *Endoscopy International Open* 2016; 4: E589-96.
  - 16) Ohgo H, Imaeda H, Yamaoka M, Yoneno K, Hosoe N, Mizukami T, Nakamoto H. Irritable bowel syndrome evaluation using computed tomography colonography. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 9394-9.
  - 17) Imaeda H, Hosoe N, Kashiwagi K, Ohmori T, Yahagi N, Kanai T, Ogata H. Advanced endoscopic submucosal dissection with traction. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 286-95.

#### 症例報告

- 18) Miyaguchi K, Tsuzuki Y, Imaeda H. Amoebic colitis rapidly diagnosed by endocytoscopy. *Dig Endosc* 2022; 34: e42-e43.
- 19) Tsuzuki Y, Shiomi R, Ashitani K, Miyaguchi K, Osaki A, Ohgo H, Kim R, Sasaki A, Yamada T, Miyakawa Y, Nakamoto H, Imaeda H. Rituximab-induced ileocolitis in a Patient with Gastric MALToma: A Case Report and Literature Review. *Intern Med* 2021; 60: 731-8.
- 20) Tsuzuki Y, Aoyagi R, Miyaguchi K, Ashitani K, Ohgo H, Yamaoka M, Ishizawa K, Kayano H, Hisamatsu T, Umeno J, Hosoe N, Matsumoto T, Nakamoto H, Imaeda H. Chronic Enteropathy Associated with SLCO2A1 with Pachydermoperiostosis. *Intern Med* 2020; 59: 3147-54.
- 21) Ashitani K, Tsuzuki Y, Yamaoka M, Ohgo H, Ichimura T, Kusano T, Nakayama T, Nakamoto H, Imaeda H. Endoscopic Features and Diagnostic Procedures of Eosinophilic Gastroenteritis. *Intern Med* 2019; 58: 2167-71.

## 研究室紹介

埼玉医科大学病院 産科婦人科

梶原 健



大学病院産婦人科研究室は、以前は福祉棟地下1階にありましたが、東館の建設に伴い、現在の第二研究棟の一階に移動してまいりました。本研究室では、以前より電子顕微鏡を用いた超微形態の研究を中心として研究を行なっておりましたが、現在の研究室では分子生物学的手法や生化学的なアプローチも加えた新しい研究テーマに常に取り組みしております。現在の研究室の主なテーマは、①子宮内膜脱落膜化機構の解析②子宮内膜症の発症メカニズムと新規治療薬の開発③ペルオキシソームと精子機能であります。また、本学の生理学教室、薬理学教室、口腔外科教室、中央研究施設、さらには東京薬科大学薬理学教室などと共同研究を行っております。これまでに留学生も積極的に受け入れており、タイから2名バングラディシュから1名の留学生を受け入れております。また、大学病院、総合医療センター、国際医療センターの産婦人科教室と合同で年一回研究会を開催し、活発な討論を行っております。

次に、研究室の設備ですが、培養室にはクリーンベンチやCO<sub>2</sub>インキュベーターなどの通常の培養環境のほか、低酸素実験用インキュベーターも設置し、低酸素環境での細胞増殖に関する研究も行なっております。研究室にはreal time PCR, western blot, 免疫染色等の実験器材も揃っており、特に遺伝子・タンパク質の発現制御に関わる研究に役立っております。また本学の中央施設には、共焦点顕微鏡やタイムラプス顕微鏡などの形態観察に必要な機器や、マイクロアレイ解析装置や次世代シーケンサーなどの先端機器もあり、形態解析から遺伝子解析まで可能な恵まれた研究環境にあります。

他の地方大学病院産婦人科と同様、慢性的な産婦人科医不足、さらには日常の臨床業務に振り回され、なかなか大きなプロジェクトは遂行できませんが、形態学を含めた地道ではあるが流行に流されない研究を若手の先生方と継続したいと考えております。また企業との連携や大学間の共同研究を推進する環境が整っており、興味のある大学院生や共同研究希望者を常時募集しております。ご興味のある

方はぜひご連絡ください！お待ちしております。

## 業績

- 1) Saito R, Kajihara T, Takamura M, Tochigi H, Sato T, Ishihara O. High stretch cycling inhibits the morphological and biological decidual process in human endometrial stromal cells. *Reprod Med Biol* 2020; 19(4): 378-84.
- 2) Tamaru S, Kajihara T, Mizuno Y, Mizuno Y, Tochigi H, Ishihara O. Endometrial microRNAs and their aberrant expression patterns. *Med Mol Morphol* 2020; 53(3): 131-40.
- 3) Tamaru S, Kajihara T, Mizuno Y, Takano N, Tochigi H, Sato T, Ishihara O. Heparin prevents oxidative stress-induced apoptosis in human decidualized endometrial stromal cells. *Med Mol Morphol* 2019; 52(4): 209-16.
- 4) Kimura M, Kajihara T, Mizuno Y, Sato T, Ishihara O. Loss of high-mobility group N5 contributes to the promotion of human endometrial stromal cell decidualization. *Reprod Med Biol* 2018; 17(4): 493-9.
- 5) Sultana S, Kajihara T, Mizuno Y, Sato T, Oguro T, Kimura M, Akita M, Ishihara O. Overexpression of microRNA-542-3p attenuates the differentiating capacity of endometriotic stromal cells. *Reprod Med Biol*. 2017; 16(2): 170-8.
- 6) Tochigi H, Kajihara T, Mizuno Y, Mizuno Y, Tamaru S, Kamei Y, Okazaki Y, Brosens JJ, Ishihara O. Loss of miR-542-3p enhances IGFBP-1 expression in decidualizing human endometrial stromal cells. *Sci Rep* 2017; 7: 40001.
- 7) Wongwananuruk T, Sato T, Kajihara T, Matsumoto S, Akita M, Tamura K, Brosens JJ, Ishihara O. Endometrial androgen signaling and decidualization regulate trophoblast expansion and invasion in co-culture: A time-lapse study. *Placenta* 2016; 47: 56-62.

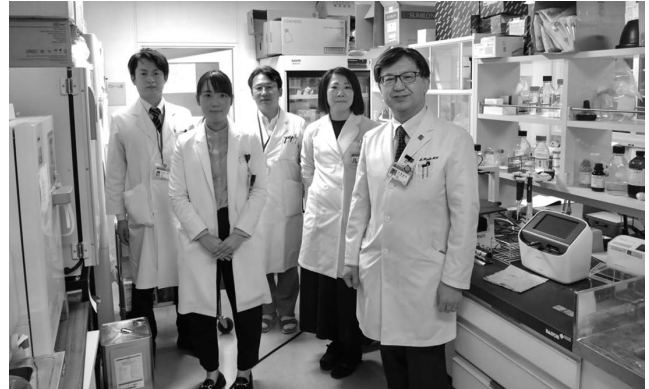
- 8) Tamaru S, Mizuno Y, Tochigi H, Kajihara T, Okazaki Y, Okagaki R, Kamei Y, Ishihara O, Itakura A. MicroRNA-135b suppresses extravillous trophoblast-derived HTR-8/SVneo cell invasion by directly down regulating CXCL12 under low oxygen conditions. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 461 (2): 421-6.
- 9) Prechapanich J, Kajihara T, Fujita K, Sato K, Uchino S, Tanaka K, Matsumoto S, Akita M, Nagashima M, Brosens JJ, Ishihara O. Effect of a dienogest for an experimental three-dimensional endometrial culture model for endometriosis. *Med Mol Morphol* 2014; 47(4): 189-95.
- 10) Kajihara T, Tanaka K, Oguro T, Tochigi H, Prechapanich J, Uchino S, Itakura A, Sućurović S, Murakami K, Brosens JJ, Ishihara O. Androgens modulate the morphological characteristics of human endometrial stromal cells decidualized in vitro. *Reprod Sci* 2014; 21 (3): 372-80.
- 11) Kajihara T, Brosens JJ, Ishihara O. The role of FOXO1 in the decidual transformation of the endometrium and early pregnancy. *Med Mol Morphol* 2013; 46(2): 61-8.
- 12) Kajihara T, Tochigi H, Prechapanich J, Uchino S, Itakura A, Brosens JJ, Ishihara O. Androgen signaling in decidualizing human endometrial stromal cells enhances resistance to oxidative stress. *Fertil Steril* 2012; 97(1): 185-91.
- 13) Kajihara T, Tochigi H, Uchino S, Itakura A, Brosens JJ, Ishihara O. Differential effects of urinary and recombinant chorionic gonadotropin on oxidative stress responses in decidualizing human endometrial stromal cells. *Placenta* 2011; 32(8): 592-7.
- 14) Kajihara T, Uchino S, Suzuki M, Itakura A, Brosens JJ, Ishihara O. Human chorionic gonadotropin confers resistance to oxidative stress-induced apoptosis in decidualizing human endometrial stromal cells. *Fertil Steril* 2011; 95(4): 1302-7.
- 15) Kajihara T, Uchino S, Suzuki M, Itakura A, Brosens JJ, Ishihara O. Increased ovarian follicle atresia in obese Zucker rats is associated with enhanced expression of the forkhead transcription factor FOXO1. *Med Mol Morphol* 2009; 42(4): 216-21.
- 16) Kajihara T, Okagaki R, Ishihara O. LPS-induced transient testicular dysfunction accompanied by apoptosis of testicular germ cells in mice. *Med Mol Morphol* 2006; 39(4): 203-8.



研究室紹介

医学部 総合医療センター 血液内科

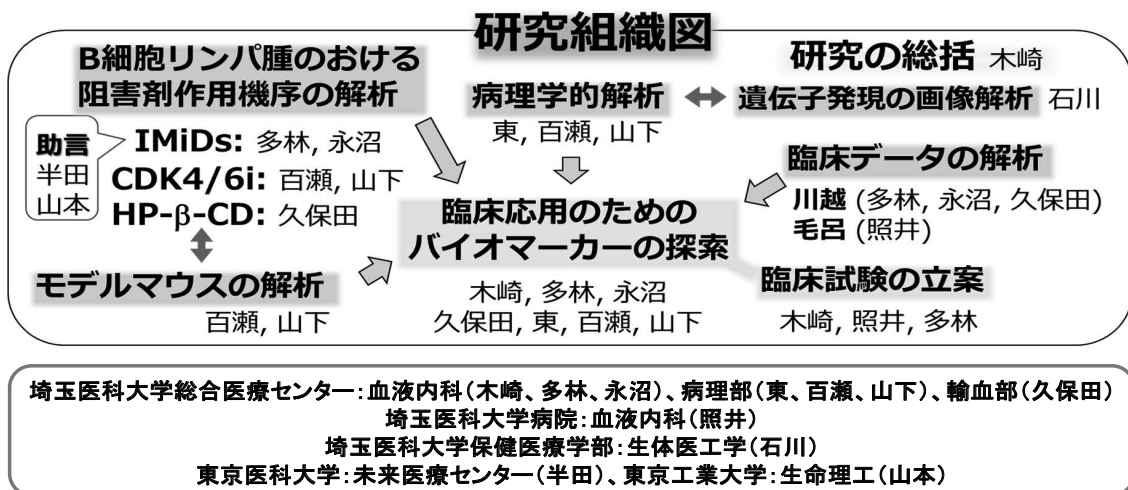
木崎 昌弘



総合医療センター血液内科では、造血器腫瘍の病態解析や新規治療法開発に関する基礎研究・臨床研究を積極的に行っている。基礎研究は、本館の専用研究室、BSL-2レベルの研究室（病理部研究室）および共同利用研究施設にて、実験助手1名とともに白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫を中心とした造血器腫瘍性疾患の分子病態解明とそれらを基盤とした新しい治療法の開発を研究テーマに臨床応用を目指した基礎研究を行っている。また、臨床研究は、臨床の現場での Clinical Question をテーマとし、全てのスタッフが基礎研究、臨床研究のいずれかあるいは双方に携わり、2022年9月には本学創立50周年を記念して公募された「埼玉医科大学創立50周年特別研究費」に応募した課題「難治性B細胞リンパ腫に対する革新的治療法の開発と分子基盤の解明」（研究代表者：木崎昌弘）が採択された。この結果、血液内科、病理部を中心とし3キャンパス及び保健医療学部にもまたがる研究体制を構築し、造血器腫瘍の新たな治療法開発のための基盤研究がなお一層拡充し進展している。

難治性B細胞リンパ腫に対する革新的治療法の開発と分子基盤の解明

本研究助成は、これまでの我々の研究成果を基盤として2022年より3年間の予定で行われる。研究目的は、難治性B細胞リンパ腫の新規治療法を開発し、その分子病態を解明することにある。B細胞リンパ腫のうち、特に根治困難な濾胞性リンパ腫（FL）と標準治療の確立していない高悪性度B細胞リンパ腫（HGBL）に焦点をあて、合成CDK4/6阻害剤であるPalbociclibとAbemaciclib、環状オリゴ糖およびLenalidomide、Pomalidomideなどの既存の免疫調節薬（IMiDs）に加え、共同研究者の半田宏博士（東京医大／東京工業大学）らにより新たに開発された種々のCereblon Modulators（CELMoDs）による、難治性B細胞リンパ腫に対する革新的な治療法の確立とその分子基盤を明らかにする。本研究は、特に難治ならびに根治困難なFLとHGBLの新たな治療法確立のためのevidenceを集積し臨床応用への橋渡しを主眼とするものである。基礎研究から本学の有する豊富な症例を用いての臨床試験までもを視



野に入れた包括的な研究を推進することで、本学からの新規治療法を提示し本学のブランド力のなご一層の向上を目指したい。

## 個別研究

### 1. 細胞周期関連因子を標的とした悪性リンパ腫に対する新規治療法の開発

濾胞性リンパ腫（FL）をはじめとする悪性リンパ腫全般における細胞周期関連因子 Cyclin D3 の生物学的意義を明らかにするとともに、Cyclin D3 を標的とした新たなFLに対する分子標的療法開発のための基盤研究を推進している。

### 2. CD38 を介する骨髄微小環境との相互作用を基盤とする多発性骨髄腫の新規治療法開発

多くの機能を有する分子 CD38 は細胞間の接着／ホーミングに関する受容体としての機能を有することも明らかにされているために、CD38 を介する多発性骨髄腫細胞と骨髄微小環境の生物学的相互作用に基づく生体侵襲の少ない新たな多発性骨髄腫に対する治療法開発を行っている。

### 3. 活性酸素（ROS）を介する間葉系幹細胞制御に基づく多発性骨髄腫の新たな治療法の開発

活性酸素（Reactive oxygen species: ROS）を介する骨髄腫細胞および骨髄微小環境としての間葉系幹細胞を標的とした生体侵襲の少ない新たな治療理念を確立することを目的とした研究を推進し、これまでに多くの成果を公表してきた。我々は、免疫チェックポイント阻害薬や細胞周期チェックポイント阻害を行う WEE-1 に注目し、ROS による WEE-1 の発現制御と細胞死誘導効果の関連を中心に研究を進めている。

### 4. 造血器腫瘍幹細胞／前駆細胞の同定とそれらを標的とした新たな治療法の開発

造血器幹細胞／前駆細胞を標的にするような低分子化合物や生理活性物質の同定と、それらの分子作用機構の詳細を解明すべく研究を続けてきた。引き続き、マウスモデルを用いて造血幹細胞／前駆細胞を標的とした革新的な造血器腫瘍の治療理念を確立するための研究を推進している。

### 5. 間葉系幹細胞の生物学的特性を基盤とした生体侵襲の少ない新たな多発性骨髄腫治療戦略の開発

組織幹細胞である間葉系幹細胞は、骨や軟骨などへの多分化能を有し多発性骨髄腫の新たな治療標的として肝要と考えられる。本課題においては、それらを標的とした ROS を介した生体侵襲の少ない新たな治療理念を確立するための研究を行っている。

### 6. 白血病幹細胞に対する Ribonucleotide reductase を標的とした治療法の開発

DNA 修復機構に関連する Ribonucleotide Reductase (RR) large subunit (M1) および RR small subunit (M2) 阻害薬などによる急性骨髄性白血病（AML）の治癒に導くことが可能な新規治療薬の開発に関する研究を推進している。

## 臨床研究

血液内科では下記の通り、県内外から集まる数多くの症例をもとにした臨床研究を継続している。

### 1. 造血器腫瘍データベースの構築による分子病態の解明

病理学教室と共同で、血液内科が有する豊富な造血器腫瘍症例の詳細なデータベースを構築し、臨床病理学的な病態解析研究を推進している。その上で日常診療の中で患者の診療を通して提出された Clinical Question を解決するための取り組みを行なっている。

### 2. 後方視的臨床研究

血液内科では造血器腫瘍から、後天性血友病、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血などの自己免疫性疾患まで様々な血液疾患を対象として、病態解明とより良い治療法を開発するために、日常診療の中より得られた Clinical Question をもとに多くの後方視的臨床解析を行い、積極的に学会発表を行っている。その際には、血液内科で構築している造血器腫瘍データベースを積極的に活用し、それらの結果は学術論文として発表することで、広く医学の発展に貢献できるように努めている。

### 3. 症例報告の推奨

珍しい症例や示唆に富む症例に関しては、毎週のカンファレンス等で徹底的に議論を行い、初期臨床研修医や専攻医、時にはローテートしている医学部学生に国内外の学会において症例報告させるような指導をしている。

### 4. 全国規模の臨床試験への参加

#### 1) JALSG（日本成人白血病治療共同研究グループ）臨床試験

JALSG（日本成人白血病治療共同研究グループ）は1987年に設立された多施設による白血病臨床研究グループである。より良い診断・治療法を開発し、白血病など造血器腫瘍の治癒率ならびに治療の質を向上させることを目指しており、2014年2月現在、国内229施設がJALSGに参加しており、多くの医師、研究者、医療従事者らが参加・協力している。総合医療センター血液内科でも積極的に参加している。詳細は <http://www.jalsg.jp> を参照のこと。

#### 2) JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）臨床試験

JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）は、国立がん研究センターがん研究開発費（旧がん研究助成金）研究班を中心とする共同研究グループで、国立がん研究センター多施設臨床試験支援センターが研究を直接支援する研究班の集合体である。JCOGにおいては、がんに対する標準治療の確立と進歩を目的として様々な研究活動（多施設共同臨床試験）を行っている。血液内科では血液腫瘍におけるJCOGの臨床試験に積極的に参加し、またそのプロトコル立案の一施設としても選ばれている。詳細につきましては <http://www.jcog.jp> を参照のこと。

#### 3) W-JHS（西日本血液臨床研究グループ）臨床試験

大阪大学、九州大学を中心とする西日本の施設を中心とした血液腫瘍のより良い治療法を開発を目的に設立された

多施設共同臨床研究グループ。血液内科も2016年から参加し、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群などの疾患の病態解明と新しい治療法開発のための臨床研究に参加している。

#### 4) KSGCT (関東造血幹細胞移植共同研究グループ)

関東周辺の造血幹細胞移植実施施設が集まって1995年に設立された臨床研究グループ。2020年現在は27施設が参加し、年に3回の定例会やメーリングリストでの議論などを介して造血幹細胞移植診療の向上のために活発に活動している。我々も積極的に参加し、患者さんの生活の質(Quality of life)を含めた移植成績の改善、そして次世代の移植医療を担う若手医師の育成活動に協力している。

#### 5) 日本血液学会 (JSH) 登録事業

学会主導の疾患登録事業と、これらにより集積された全国規模での臨床データをもとにした我が国独自の情報を発信している。これまでに慢性骨髄性白血病(CML)の登録事業である新TARGET試験では、中心施設として論文発表などを行ってきた。さらに、多発性骨髄腫や骨髄増殖性腫瘍、さらに最近ではCOVID-19感染血液疾患の登録事業に参加し、我が国の血液学の発展に積極的に寄与している。

#### 5. 早期臨床試験(治験)への積極的な参加(臨床第1, 2相試験)

血液内科では多発性骨髄腫、急性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、発作性夜間ヘモグロビン尿症など様々な血液疾患に対する新規薬剤の早期臨床試験(臨床第1・2相試験)を実施できる体制を構築し、積極的に実施している。血液疾患に対する新規治療薬承認に向けての貢献を行うとともに、患者さんには幅広い治療選択肢をご提供いたしている。詳細は、埼玉医科大学総合医療センター倫理委員会HPを参照のこと。

#### 英文論文

Tanaka Y, Momose S, Takayanagi N, Tabayashi T, Tokuhira M, Tamaru J, Kizaki M: Rapid deterioration of intravascular large B-cell lymphoma with mass formation in the trigeminal nerve and multiple organ infiltration: An autopsy case report. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology* 2022; 62(1): 41-5.

Higashi M, Momose S, Takayanagi N, Tanaka Y, Anan T, Yamashita T, Kikuchi J, Tokuhira M, Kizaki M, Tamaru J: CD24 surrogate for "immune cold" phenotype in aggressive large B-cell lymphoma. *Journal of Pathology and Clinical Research* 2022; 8(4): 340-54.

Higashi M, Kikuchi J, Murakami C, Takayanagi N, Momose S, Kizaki M, Tamaru J: Better method for detection of CD30: immunohistochemistry or flow cytometry? *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology* 2021; 61(4): 221-3.

Takayanagi N, Momose S, Kikuchi J, Tanaka Y, Anan T, Yamashita T, Higashi M, Tokuhira M, Kizaki M, Tamaru J: Fluorescent nanoparticle-mediated semiquantitative MYC protein expression analysis in morphologically diffuse large

B-cell lymphoma. *Pathology International* 2021; 71(9): 594-603.

Tanaka Y, Anan T, Tabayashi T, Tokuhira M, Momose S, Tamaru J, Kizaki M: Systemic Epstein-Barr virus-positive T-cell lymphoma in an adult patient with chronic myeloid leukemia receiving a tyrosine kinase inhibitor. *Journal of Saitama Medical University* 2021; 47(2): 91-5.

Naganuma K, Chan A, Zhang Y, Lewis N, Xiao W, Roshal M, Dogan A, Kizaki M, Ho C, Yabe M: Molecular genetic analysis with flow cytometry sorting identifies angioimmunoblastic T-cell lymphoma and concomitant de novo myelodysplastic syndrome arising from the same hematopoietic progenitor. *Journal of Hematology* 2020; 9(4): 140-6.

Kobayashi D, Watanabe R, Yamamoto M, Kizaki M: Efficacy of physical exercise using the balance board game on physical and psychological function in patients with hematological malignancies confined to a bioclean room. *Physical Therapy Research* 2020; 23(2): 172-9.

Yamamoto J, Suwa T, Murase Y, Tateno S, Mizutome H, Asatsuma-Okumura T, Shimizu N, Kishi T, Momose S, Kizaki M, Ito T, Yamaguchi Y, Handa H: ARID2 is a pomalidomide-dependent CRL4<sup>CRBN</sup> substrate critical for the survival of lenalidomide-resistant multiple myeloma cells. *Nature Chemical Biology* 2020; 16(11): 1208-17.

Yamashita T, Higashi M, Momose S, Adachi A, Watanabe T, Tanaka Y, Tokuhira M, Kizaki M, Tamaru J: Decreased MYC-associated factor X (MAX) is a new potential biomarker for adverse prognosis in anaplastic large cell lymphoma. *Scientific Reports* 2020; 10(1): 10391. doi: 10.1038/s41598-020-67500-w.

Tanaka Y, Momose S, Tabayashi T, Yamashita T, Sawada K, Higashi M, Sagawa M, Tokuhira M, Rosenwald A, Kizaki M, Tamaru J: Abemaciclib, a CDK4/6 inhibitors, exerts preclinical activity against aggressive germ center derived B-cell lymphomas. *Cancer Science* 2020; 112(2): 749-59.

Tokuhira M, Tanaka Y, Takahashi Y, Kimura Y, Tomikawa T, Anan T, Watanabe J, Sagawa M, Higashi M, Momose S, Amano K, Tabayashi T, Nakaseko R, Tamaru J, Kizaki M: The clinical impact of absolute lymphocyte count in patients with methotrexate-associated lymphoproliferative disorders. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology* 2020; 60(2): 41-50.

Tokuhira M, Saito S, Suzuki K, Higashi M, Momose S, Shimizu T, Mori T, Kimura Y, Amano K, Okamoto S, Takeuchi T, Tamaru J, Kizaki M: Clinicopathological features of clinical methotrexate-related lymphoproliferative disorders (c-MTX-LPD). *Leukemia and Lymphoma* 2019; 60(10): 2508-15.

Kizaki M, Takahashi N, Iriyama N, Okamoto S, Ono T, Usui N, Inokuchi K, Nakaseko C, Kurokawa M, Sumi M, Nakamura F, Kawaguchi T, Suzuki R, Yamamoto K, Ohnishi



- K, Matsumura I, Naoe T, and the New TARGET investigators. Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia over a 5-year period: results from the Japanese registry obtained by the New TARGET system. *International Journal of Hematology* 2019; 109(4): 426-39.
- Yamashita T, Higashi M, Kawano R, Momose S, Tokuhira M, Kizaki M, Tamaru J: Anaplastic large cell lymphoma with TP63 rearrangement: a dismal prognosis. *Pathology International* 2019; 69(3): 155-9.
- Tokuhira M, Saito S, Okuyama A, Suzuki K, Higashi M, Momose S, Shimizu T, Mori T, Anan-Nemoto T, Amano K, Okamoto S, Takeuchi T, Tamaru JI, Kizaki M: Clinicopathologic investigation of methotrexate-induced lymphoproliferative disorders, with a focus on regression. *Leukemia and Lymphoma* 2018; 59(5): 1143-52.
- Sagawa M, Ohguchi H, Harada T, Samur MK, Tai Y-Z, Munishi NC, Kizaki M, Hideshima T, Anderson KC: Ribonucleotide reductase large subunit (RRM1) as a novel therapeutic target in multiple myeloma. *Clinical Cancer Research* 2017; 23(17): 5225-37.
- Tokuhira M, Tabayashi T, Tanaka Y, Takahashi Y, Tomikawa T, Anan T, Momose S, Higashi M, Okuyama A, Watanabe R, Amano K, Tamaru J, Kizaki M: The aggressive clinical courses of Hodgkin lymphoma primarily diagnosed as methotrexate-induced non-specific lymphoproliferative disorder in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Experimental Hematopathology* 2017; 56(3): 165-9.
- Higashi M, Tokuhira M, Fujino T, Yamashita T, Abe K, Arai E, Kizaki M, Tamaru J: Loss of HLA-DR expression is related to tumor microenvironment and predicts adverse outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 2016; 57(1): 161-6.
- Kizaki M, Tabayashi T: The role of intracellular signaling pathways in the pathogenesis of multiple myeloma and novel therapeutic approach. *Journal of Clinical Experimental Hematopathology* 2016; 56(1):20-7.
- Watanabe R, Tabayashi T, Tomikawa T, Sagawa M, Anan-Nemoto T, Kimura Y, Takahashi Y, Tokuhira M, Otaki S, Oi H, Sawano M, Sugiyama S, Kizaki M: Successful early romiplostim use in a case of severe immune thrombocytopenia with critical carotid arterial injury. *International Journal of Hematology* 2016; 105(1): 100-3.
- Sagawa M, Tabayashi T, Kimura Y, Tomikawa T, Nemoto T, Watanabe R, Tokuhira M, Ri M, Hashimoto Y, Iida S, Kizaki M: TM-233, a novel analog of l'-acetoxychavicol acetate (ACA), induces cell death in myeloma cells by inhibiting both JAK/STAT and proteasome activities. *Cancer Science* 2015; 106(4): 438-46.