

学内グラント 報告書

平成25年度 学内グラント終了後報告書

丸木記念特別賞受賞

統合的トランスクリプトーム解析で明らかにする
脂肪・骨芽細胞分化調節メカニズム

研究代表者 水野 洋介 (ゲノム医学研究センター)

研究分担者 仲地 豊*

研究成果リスト

論文

- 1) FANTOM Consortium and the RIKEN PMI and CLST (DGT) (Forrest AR, Kawaji H, Mizuno Y (149 番目), Nakachi Y (159 番目), Piero Carninci, Hayashizaki Y, et al (全 261 名)). Transcribed enhancers lead waves of coordinated transcription in transitioning mammalian cells. Science 2015;347(6225):1010-4.

学会発表

- 1) Mizuno Y, Nakachi Y, Okazaki Y. The regulatory mechanisms of adipocyte and osteoblast differentiation revealed by the integrated transcriptome analysis, CBI学会 2014 年大会, 2014 年 10 月 28 日, 東京
- 2) 水野洋介, 仲地 豊, 八塚由紀子, 徳澤佳美, 岡崎康司. トランスクリプトーム情報を基盤にした骨芽細胞と脂肪細胞の分化機構の統合的解析, 第 37 回

日本分子生物学会年会, 2014 年 11 月 27 日, 横浜

- 3) Mizuno Y, Nakachi Y, Yatsuka Y, Tokuzawa Y, Okazaki Y. The Integrated Transcriptome Analysis of Adipocyte and Osteoblast Differentiation. Keystone Symposium 2014, Obesity and the Metabolic Syndrome: Mitochondria and Energy Expenditure (X7), Mar 24 2015, Whistler, British Columbia, Canada

招待講演

- 1) 水野洋介. トランスクリプトーム解析で見えてくる脂肪細胞・骨芽細胞分化調節メカニズム, 第 37 回日本分子生物学会年会, アフィメトリクス社ランチョンセミナー, 2014 年 11 月 25 日, 横浜
- 2) Mizuno Y. The regulatory mechanisms of adipocyte and osteoblast differentiation revealed by the integrated transcriptome analysis, Invited Seminar at Affymetrix, Inc., Mar 21 2015, Santa Clara, CA, USA.

*ゲノム医学研究センター

学内グラント 報告書

平成25年度 学内グラント終了後報告書

丸木記念特別賞受賞

生体ネットワークの調和を目指す再生医療に向けた 神経および骨再生を担う分子の探索

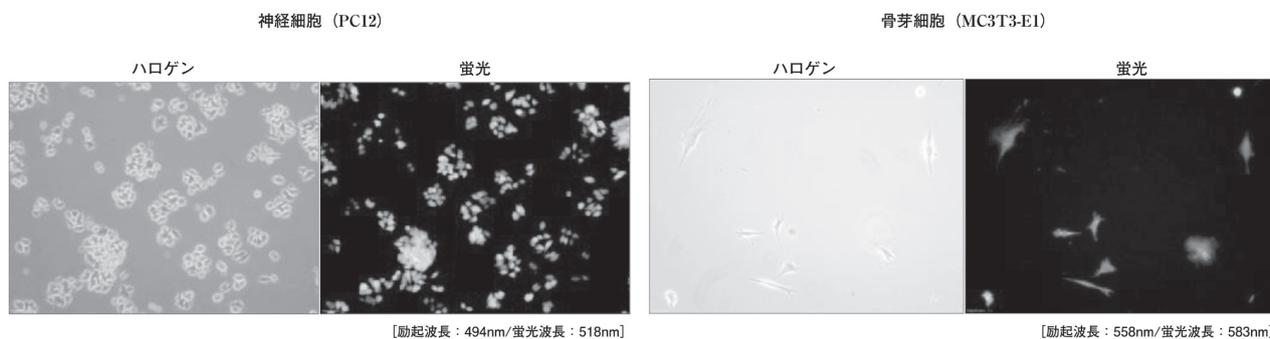
研究代表者 佐藤 毅 (大学病院 歯科・口腔外科)

研究分担者 松本 征仁¹⁾, 榎木 祐一郎²⁾, 千田 大³⁾

本研究の終了時以降、神経細胞PC12はラット由来、骨芽細胞MC3T3-E1はマウス由来であるため、発現を確認した遺伝子が交叉反応を起こしている可能性を考慮し、神経細胞と骨芽細胞を接触型共存培養後に分離する必要があるため、レトロウイルスベクターを用いて神経細胞にVenus遺伝子を、骨芽細胞にDSRed遺伝子を導入した。Venus, DSRed遺伝子のcDNAが組み込まれているpMXsレトロウイルスベクターを、大腸菌(DH5 α 株)で増やした。大腸菌から精製したプラスミドはパッケージセルラインのplat E細胞にリン酸カルシウム法にて遺伝子導入

し、48時間培養後にウイルス上清を採取後0.45 μ mのシリンジフィルターで濾過し、DMEM培地と交換し、pMX-VenusをPC12(PC12/Venus)と、pMX-DSRedをMC3T3-E1(MC3T3-E1/DSRed)とに、それぞれ12時間培養して感染により遺伝子導入した。

今後はPC12/VenusとMC3T3-E1/DSRedを接触型共存培養後FACSにて分離・回収し、各々の細胞についてDNAアレイおよびリアルタイムPCRによる遺伝子発現を検討する予定である。



- 1) ゲノム医学研究センター ゲノム科学部門
- 2) 国際医療センター 頭頸部腫瘍科
- 3) 大学病院 歯科・口腔外科

学内グラント 報告書

平成25年度 学内グラント終了後報告書

小児及び若年者神経膠腫における予後因子としての
ヒストン H3.3 遺伝子変異の解析

研究代表者 安達 淳一 (国際医療センター 脳神経外科/脳脊髄腫瘍科)

研究分担者 西川 亮*

追加研究成果リスト

論文

- 1) Terashima K, Yu A, Chow W-YT, Hsu W-c J, Chen P, Wong S, Huang YS, Suzuki T, Nishikawa R, Matsutani M, Nakamura H, Ng H-K, Allen JC, Aldape KD, Su JM, Adesina AM, Leung H-c E, Man T-K, Lau CC. Genome-wide analysis of DNA copy number alterations and loss of heterozygosity in intracranial germ cell tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:593-600.
- 2) Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Mukasa A, Ida K, Sawamura Y, Sugiyama K, Saito N, Kumabe T, Terasaki M, Nishikawa R, Ishida Y, Kamibeppu K. Cancer-specific health-related quality of life in children with brain tumors. *Qual Life Res* 2014;23:1059-68.
- 3) Aoki T, Nishikawa R, Sugiyama K, Nonoguchi N, Kawabata N, Mishima K, Adachi J, Kurisu K, Yamasaki F, Tominaga T, Kumabe T, Ueki K, Higuchi F, Yamamoto T, Ishikawa E, Takeshima H, Yamashita S, Arita K, Hirano H, Yamada S, Matsutani M. A multicenter phase I/II study of the BCNU implant (Gliadel Wafer) for Japanese patients with malignant gliomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2014;54:290-301.
- 4) Fukushima S, Otsuka A, Suzuki T, Yanagisawa T, Mishima K, Mukasa A, Saito N, Kumabe T, Kanamori M, Tominaga T, Narita Y, Shibui S, Kato M, Shibata T, Matsutani M, Nishikawa R, Ichimura K. Mutually exclusive mutations of KIT and RAS are associated with KIT mRNA expression and chromosomal instability in primary intracranial pure germinomas. *Acta Neuropathol* 2014;127:911-25.
- 5) Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, Carpentier AF, Hoang-Xuan K, Kavan P, Cernea D, Brandes AA, Hilton M, Abrey L, Cloughesy T. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;370:709-22.
- 6) Fukuoka K, Yanagisawa T, Suzuki T, Shirahata M, Adachi J, Mishima K, Fujimaki T, Matsutani M, Nishikawa R. Duration between onset and diagnosis in central nervous system tumors: Impact on prognosis and functional outcome. *Pediatr Int* 2014;56:829-33.
- 7) Wang L, Yamaguchi S, Burstein MD, Terashima K, Chang K, Ng H-K, Nakamura H, He Z, Doddapaneni H, Lewis L, Wang M, Suzuki T, Nishikawa R, Natsume A, Terasaka S, Dauser R, Whitehead W, Adekunle A, Sun J, Qiao Y, Marth G, Muzny DM, Gibbs RA, Leal SM, Wheeler DA, Lau CC. Novel somatic and germline mutations in intracranial germ cell tumours. *Nature* 2014;511:241-5.
- 8) Feng H, Lopez GY, Kim CK, Alvarez A, Duncan CG, Nishikawa R, Nagane M, Su AJ, Auron PE, Hedberg ML, Wang L, Raizer JJ, Kessler JA, Parsa AT, Gao WQm, Kim SH, Minata M, Nakano I, Grandis JR, McLendon RE, Bigner DD, Lin HK, Furnari FB, Cavenee WK, Hu B, Cheng SY. EGFR phosphorylation of DCBLD2 recruits TRAF6 and stimulates AKT-promoted tumorigenesis. *J Clin Invest* 2014;124:3741-56.
- 9) Adachi J, Suzuki T, Fukuoka K, Mishima K, Nishikawa R. Pediatric and adolescent glioma with histone H3.3 gene mutation. *Childs Nerv Syst* 2014;30:1983.
- 10) Adachi J. Rapid IDH1 gene mutation analysis for intraoperative pathological diagnosis. *JSM Neurosurg Spine* 2014;2(3): 1028.

学会発表

- 1) 安達淳一, 和田 智, 鈴木智成, 福岡講平, 柳澤隆昭, 白畑充章, 三島一彦, 藤巻高光, 佐々木惇, 西川 亮. ヒストンH3.3 遺伝子変異を有する小児～若年者グリオーマ, 第32回日本脳腫瘍病理学会学術集会, 2014年5月, 徳島
- 2) 高見澤幸子, 安達淳一, 三島一彦, 白畑充章, 鈴木智成,

* 国際医療センター 脳神経外科/脳脊髄腫瘍科

- 脇谷健司, 藤巻高光, 佐々木惇, 西川 亮. 臓器移植後免疫抑制剤投与中に脳内に発症したリンパ増殖性疾患, 第 32 回日本脳腫瘍病理学会学術集会, 2014 年 5 月, 徳島
- 3) 本間琢, 安達淳一, 清水道生, 西川 亮, 小森隆司, 佐々木惇. 膠芽腫における乏突起膠腫成分の再考, 第 32 回日本脳腫瘍病理学会学術集会, 2014 年 5 月, 徳島
 - 4) Mishima K, Mishima-Kaneko M, Kawata T, Saya H, Ishimara N, Yamada K, Nishikawa R. Mre11-Rad50-Nbs1 complex inhibitor Mirin enhances radiosensitivity in human glioblastoma cells, 20th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy, July 2014, Lake Tahoe, CA, USA
 - 5) Fujimaki T, Fukuoka K, Shirahata M, Suzuki T, Adachi J, Yanagisawa T, Mishima K, Wakiya K, Matsutani M, Nishikawa R. Initial symptoms of pineal region tumors -comparison to historical control of pre-Ct era -, 20th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy, July 2014, Lake Tahoe, CA, USA
 - 6) Ichimura K, Fukushima S, Totoki Y, Matsushita Y, Otsuka A, Tomiyama A, Niwa T, Sakai R, Ushijima T, Nakamura T, Suzuki T, Fukuoka K, Yanagisawa T, Mishima K, Nakazato Y, Hosoda F, Narita Y, Shibui S, Yoshida A, Takami H, Mukasa A, Aihara K, Saito N, Kumabe T, Kanamori M, Tominaga T, Kobayashi K, Shimizu S, Nagane M, Iuchi T, Mizoguchi M, Yoshimoto K, Tamura K, Maehara T, Sugiyama K, Nakada M, Sakai K, Kanemura Y, Yokogami K, Takeshima H, Kawahara N, Takayama T, Yao M, Matsutani M, Shibata T, Nishikawa R, on behalf of the Intracranial Germ Cell Tumor Genome Analysis Consortium. Whole exome sequencing identified that the MAPK and PI3K pathways are the main targets for mutations in intracranial germ cell tumors, 20th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy, July 2014, Lake Tahoe, CA, USA
 - 7) Matsutani M, Takami H, Fukuoka K, Mishima K, Nishikawa R, Ichimura K, Members of the Japanese Pediatric Brain Tumor Study Group. Potency of secreting HCG- β in germinomas. Clinical and biological analysis, 20th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy, July 2014, Lake Tahoe, CA, USA
 - 8) Nishikawa R, Fukuoka K, Ichimura K. Intracranial germ cell tumors with MTOR mutation are common in Basal ganglia, 20th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy, July 2014, Lake Tahoe, CA, USA
 - 9) Adachi J, Mishima K, Suzuki T, Fujimaki T, Nishikawa R. Rapid IDH1 gene mutation analysis for intraoperative pathological diagnosis, 20th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy, July 2014, Lake Tahoe, CA, USA
 - 10) 柳澤隆昭, 福岡講平, 鈴木智成, 内田栄太, 渡辺祐子, 白畑充章, 安達淳一, 三島一彦, 藤巻高光, 松谷雅生, 西川 亮. 分子生物学的解析がわが国の上衣腫治療をどう変えるか?, 日本脳神経外科学会第 73 回学術総会, 2014 年 10 月, 東京
 - 11) 内田栄太, 鈴木智成, 池田峻介, 福岡講平, 安達淳一, 三島一彦, 藤巻高光, 佐々木惇, 西川 亮. 海綿静脈洞に発生した横紋筋肉腫の 1 乳児例, 日本脳神経外科学会第 73 回学術総会, 2014 年 10 月, 東京
 - 12) 三島一彦, 白畑充章, 鈴木智成, 安達淳一, 内田栄太, 藤巻高光, 西川 亮. 再発・治療抵抗性中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する Pemetrexed 療法の経験, 日本脳神経外科学会第 73 回学術総会, 2014 年 10 月, 東京
 - 13) 鈴木智成, 内田栄太, 福岡講平, 柳澤隆昭, 白畑充章, 安達淳一, 三島一彦, 藤巻高光, 西川 亮. 小児松果体部腫瘍に対する組織診断の重要性, 日本脳神経外科学会第 73 回学術総会, 2014 年 10 月, 東京
 - 14) 安達淳一, 三島一彦, 鈴木智成, 西川 亮. 悪性神経膠腫における eloquent area への BCNU wafer 留置の検討, 日本脳神経外科学会第 73 回学術総会, 2014 年 10 月, 東京
 - 15) Adachi J, Suzuki T, Fukuoka K, Mishima K, Nishikawa R. Pediatric and adolescent glioma with histone H3.3 gene mutation, 42nd Annual Meeting of International Society for Pediatric Neurosurgery (ISPN), Nov 2014, Rio de Janeiro, Brazil
 - 16) 鈴木智成, 石原正一郎, 根木宏明, 内田栄太, 池田峻介, 安達淳一, 三島一彦, 藤巻高光, 西川 亮. 脳室内腫瘍に対する神経内視鏡の有用性, 第 21 回日本神経内視鏡学会, 2014 年 11 月, 東京
 - 17) 内田栄太, 鈴木智成, 池田峻介, 白畑充章, 安達淳一, 三島一彦, 藤巻高光, 佐々木惇, 西川 亮. Klinefelter's syndrome に発生した germinoma の 1 例, 第 32 回日本脳腫瘍学会学術集会, 2014 年 11 月, 舞浜
 - 18) 白畑充章, 市村幸一, 小林啓一, 青木洋, 伊藤民雄, 篠島直樹, 内田将司, 初井泰朋, 徳山勤, 北井隆平, 山崎夏雄, 松下裕子, 高見浩数, 中村大志, 青木友和, 鈴木智成, 安達淳一, 三島一彦, 川原信隆, 藤堂具紀, 藤巻高光, 鹿間直人, 成田善孝, 永根基雄, 西川 亮. 高齢者膠芽腫に対する MGMT メチル化を指標とした個別化治療多施設第 II 相試験-中間報-, 第 32 回日本脳腫瘍学会学術集会, 2014 年 11 月, 舞浜
 - 19) 三島一彦, 白畑充章, 鈴木智成, 安達淳一, 内田栄太, 藤巻高光, 西川 亮. 再発・治療抵抗性中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する治療: Pemetrexed 療法の有効性, 第 32 回日本脳腫瘍学会学術集会, 2014 年 12 月, 舞浜

- 20) 柳澤隆昭, 福岡講平, 渡辺祐子, 内田栄太, 鈴木智成, 白畑充章, 安達淳一, 脇谷健司, 三島一彦, 藤巻高光, 松谷雅生, 常喜達裕, 西川 亮. 再発頭蓋内胚細胞腫の治療, 第 32 回日本脳腫瘍学会学術集会, 2014 年 12 月, 舞浜
- 21) Suzuki T, Uchida E, Ishida J, Adachi J, Fujimaki T, Mishima K, Nishikawa R. Visual loss after resection

of pediatric brain tumors, First Congress of Asian-Australasian Society for Pediatric Neurosurgery, Mar 2015, Taipei, Taiwan

特許出願

なし

学内グラント 報告書

平成25年度 学内グラント終了後報告書

腫瘍の代謝多様性を利用した核医学診断法 および治療階層化手法への応用

研究代表者 久慈 一英 (国際医療センター 放射線科(核医学科))

研究分担者 佐伯 俊昭*, 上田 重人*

研究成果リスト

論文

1) Ueda S, Kuji I, Shigekawa T, Takeuchi H, Sano H, Hirokawa E, Shimada H, Suzuki H, Oda M, Osaki A, Saeki T. Optical imaging for monitoring tumor oxygenation response after initiation of single-agent bevacizumab followed by cytotoxic chemotherapy in breast cancer patients. PLoS One 2014;9:e98715.

学会発表

1) Kuji I, Ueda S, Saeki T, Seto A, Shimano Y. Change of hypoxic status during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer by using PET/CT imaging, 第54回日本核

医学会学術総会, 平成26年11月, 大阪

2) 久慈一英, 上田重人, 山根登茂彦, 佐伯俊昭. 乳癌における低酸素状態に伴う腫瘍代謝変化の核医学的画像評価意義と治療応用への可能性, 第10回学内グラント受賞者成果発表会, 平成27年2月, 入間郡毛呂山町

3) Kuji I, Ueda S, Yamane T, Saeki T. A correlation between intracellular hypoxia and extracellular oxygen saturation in breast cancer measured by F-18-fluoroimidazole PET/CT and diffusion optical spectroscopy, 第74回日本医学放射線学会総会, 平成27年4月, 横浜

特許出願

なし

*国際医療センター 乳腺腫瘍科

肺扁平上皮癌に対するアロマターゼ阻害剤選択の可能性

研究代表者 阿部 佳子 (総合医療センター 病理部)

研究分担者 田丸 淳一*

研究成果リスト追加分

学会発表

1) 阿部佳子, 東 守洋, 藤野智志, 新井栄一, 笹野公伸, 田丸淳一. 肺扁平上皮癌におけるホルモン受容体の発現と臨床病理学的因子との検討, 第104回日本病理学会総会, 平成27年5月, 名古屋

*総合医療センター 病理部

学内グラント 報告書

平成25年度 学内グラント終了後報告書

多発性骨髄腫に対するレナリドミドの
効果予測バイオマーカーとしてのセレブロンの意義

研究代表者 富川 武樹 (総合医療センター 血液内科)

研究成果リスト

論文

- 1) Tomikawa T, Tabayashi T, Tokuhira M, Watanabe R, Nemoto T, Kimura Y, et al. Cardiac and breast diffuse large B-cell lymphoma with pericardial effusion and AV-block. *Rinsho Ketsueki* 2015 Jan;56(1):9-15.
- 2) Sagawa M, Tabayashi T, Kimura Y, Tomikawa T, Nemoto-Anan T, Watanabe R, et al. TM-233, a novel analog of 1'-acetoxychavicol acetate, induced cell death in myeloma cells by inhibiting both JAK/STAT and proteasome activities. *Cancer Sci* 2015 Apr;106(4):438-46.
- 3) Tokuhira M, Kimura Y, Nemoto T, Sagawa M, Tomikawa T, Sakai R, et al. Therapy-related myeloid neoplasm in methotrexate-associated lymphoproliferative disease in a rheumatoid arthritis patient. *J Clin Exp Hematop* 2014;54(2):137-41.

学会発表

- 1) Tomikawa T, Tokuhira M, Watanabe R, Tabayashi T, Takahashi Y, Kimura Y, et al. Incidence of EBV-positivity in the very elderly patients (aged ≥ 80 years) with diffuse large B-cell lymphoma: possible new subtype of elderly DLBCL, 第19回ヨーロッパ血液学会総会, 2014年6月, ミラノ
- 2) Tomikawa T, Tokuhira M, Watanabe R, Nemoto T, Takahashi Y, Kimura Y, et al. The clinical impact of imatinib treatment among patients of chronic phase CML, 第76回日本血液学会学術集会, 2014年11月, 大阪
- 3) 富川武樹, 渡部玲子, 得平道英, 高橋康之, 木村勇太, 佐川森彦, 根本朋恵, 多林孝之, 木崎昌弘. 同種移植後再発に対し臍帯血移植が奏効したT細胞性リンパ芽球性リンパ腫, 第37回日本造血細胞移植学会総会, 2015年3月, 神戸

学内グラント 報告書

平成25年度 学内グラント終了後報告書

2 分子会合体認識抗体を用いた脳疾患モデル動物の
ニューロン間情報伝達異常の解析

研究代表者 小谷 典弘 (医学部 生化学)

研究分担者 村越 隆之*, 中野 貴成*

研究成果リスト

Interaction Analysis. GlycoPOD (<http://jcgdb.jp/GlycoPOD/protocolShow.action?nodeId=t234>) (2015)

論文

- 1) Miyagawa-Yamaguchi A, Kotani N, Honke K. Expressed glycosylphosphatidylinositol-anchored horseradish peroxidase identifies co-clustering molecules in individual lipid raft domains. PLoS ONE 2014;9:e93054.

学会発表

- 1) 金子 慶, 大川祐樹, 橋本 登, 大海雄介, 小川光貴, 山内祥生, 小谷典弘, 本家孝一, 古川圭子, 古川鋼一. GD3 発現メラノーマにおける Neogenin の悪性形質創出メカニズム, 第87回日本生化学会大会, 2014年, 京都
- 2) 山口亜利沙, 小谷典弘, 本家孝一. GPI-アンカー型 HRP 融合タンパク質を用いる EMARS 法による脂質ラフトの分別, 第55回日本生化学会中国・四国支部例会, 2014年, 愛媛

著書・総説

- 1) Miyagawa-Yamaguchi A, Kotani N, Honke K. Segregation of lipid rafts revealed by the EMARS method using GPI-anchored HRP fusion proteins. Trends Glycosci. Glycotechnol 2014;26:59-69.
- 2) Honke K, Kotani N. EMARS in Chapter A. Analytical and Structural Approach. Glycoscience Biology and Medicine (Taniguchi N, et al. editors.) 2014;Springer:17-23.
- 3) Kotani N, Honke K. EMARS (Enzyme-Mediated activation of Radical Sources) Methods for Molecular

獲得研究費

- 1) 2015 (平成27)年度 水谷糖質科学振興財団助成金. 「Developing the antibody medicine against glycolipid-enriched raft」(1年間5,000千円代表)

* 医学部 生化学

学内グラント 報告書

平成25年度 学内グラント終了後報告書

メトトレキサート惹起リンパ増殖性疾患発症のメカニズムの解明

研究代表者 得平 道英 (総合医療センター 血液内科)

はじめに

メトトレキサート (methotrexate: MTX) を使用した患者にリンパ増殖性疾患 (MTX related lymphoproliferative disorders; MTX-LPD) が好発することが知られているが、自己免疫性疾患からの報告が主である。そのほとんどが関節リウマチ患者 (rheumatoid arthritis: RA) による症例である。WHO分類ではMTX-LPDは一つの亜群としては認定されておらず、＜免疫不全に伴うLPD＞の4つの亜群の1つである other iatrogenic immunodeficiency-associated LPDs (OIHA-LPDs) の中に収納されている。埼玉医科大学総合医療センターにおける23症例の解析を論文として報告したが¹⁾、今回の研究ではさらに症例を増やして検討を行った。

対象

MTXを投与され、LPDを発症したRA患者で解析可能な36症例の臨床、病理像の解析を行った。全症例RA疾患であった。

結果・考案

以前我々が報告したようにOIHA-LPDsは3つのパターン、すなわち、MTX投与中に発症しMTX中止で消退した群 (MTX-Regressive-LPDs: Regressive群)、MTX投与中に発症しMTX中止でLPDが消退せず化学療法を必要とした群 (MTX-Persistent-LPDs: Persistent群)、MTX投与歴があり他の抗リウマチ薬剤投与中に

LPDが発症した (MTX-Other-LPDs: Other群) の3群に分けることができた。OIHA-LPDsではEpstein-Barr virus (EBV) の関与が示唆されているが、今回の検討で、EBVとLPDの関連が明らかとなり、EBVはHodgkin lymphoma (HL)、polymorphic/Lymphoplasmacytic LPD (P/L-LPD) において50%以上の陽性率を示した一方で、follicular lymphoma, MALTの2亜型においてはEBVは検出されなかった (図1)。Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) の陽性率は46%であり、これは通常の陽性率 (5%-10%) よりはるかに高い値であることから、EBVの関与が強く示唆された。またHL, HL-like, P/L-LPD において100%を示し、LPD亜型とLPD消腿に関連があることも示唆された (表1)。EBV陽性症例とLPD消腿の関連を検討すると、有意差をもって相関を認めた (p=0.04)。

OIHA-LPDsの長期生存に関する詳細なデータは少ないが、今回の検討では36症例中15例が死亡していた。その中でもHLの1症例が化学療法であるABVDを行って二次性の骨髄異形成症候群を発症し死亡していた。ABVDでは2次性発癌の報告は極めて稀であり、論文として報告した。

今回の研究を踏まえ、血清サイトカイン、末梢血リンパ球のフローサイトメトリー、遺伝子などLPD発症時および中止後の変化を見ることにより、本病態の解明に向かって多施設におけるOIHA-LPDsの検討を開始した。今後更なる検討が期待されている。

表 1. OIHA-LPDsとLPD亜型におけるEBV陽性率とLPD消腿との関係

	HL (n=8)	Hodgkin -like (n=3)	P/L-LPD (n=2)	DLBCL (n=13)	FL (n=4)	MALT (n=2)	T-cell lymphoma (n=3)
EBER	100% (n=8)	33% (n=1)	50% (n=1)	46% (n=6)	0% (n=4)	0% (n=2)	33% (n=1)
LPD regression	100% (n=8)	100% (n=3)	100% (n=2)	46% (n=6)	75% (n=3)	50% (n=1)	0% (n=0)

文 献

- 1) Tokuhira M, Watanabe R, Nemoto T, Sagawa M, Tomikawa T, Tamaru J, et al. Clinicopathological analyses in patients with other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative diseases and rheumatoid arthritis. *Leuk Lymphoma* 2012;53:616-23.

研究成果リスト

論文

- 1) Tokuhira M, Kimura Y, Nemoto T, Sagawa M, Tomikawa T, Sakai R, Okuyama A, Amano K, Higashi M, Tamaru J, Mori S, Tabayashi T, Watanabe R, Kizaki M. Therapy-related myeloid neoplasm in methotrexate-associated lymphoproliferative disease in a rheumatoid arthritis patient. *J Clin Exp Hematop* 2014;54:137-41.

学内グラント 報告書

平成25年度 学内グラント終了後報告書

抗原表面結合型リポソームによるC型肝炎治療ワクチン開発

研究代表者 高木 徹 (医学部 微生物学)

研究成果リスト

学会発表

- 1) Horiuchi Y, Takagi A, Uchida T, Akatsuka T. Identification of new hTERT-derived HLA-A2*0201 restricted CTL epitopes for tumor vaccine with antigen chemically coupled to the surface of liposomes, 第43回日本免疫学会, 平成26年12月, 京都

消化管ホルモン IBCAP を用いた生活習慣病治療への分子基盤の確立

研究代表者 横尾 友隆 (ゲノム医学研究センター)

研究成果リスト

学会発表

- 1) 菅原 泉, 横尾友隆, 渡邊和寿, 飯田薫子, 鈴木浩明, 島野 仁, 山田信博, 岡崎康司, 豊島秀男. iPS細胞を用いた, 新規消化管ホルモンIBCAPが膵β細胞分化に与える影響の検討, 第57回日本糖尿病学会年次学術集会, 2014年5月22日, 大阪府大阪市

- 2) Yokoo T, Sugawara YY, Watanabe K, Iida KT, Suzuki H, Shimano H, Yamada N, Okazaki Y, Toyoshima H. Effect of Betagenin on Pancreatic beta-cell Proliferation and Differentiation, 第12回RCGMフロンティア国際シンポジウム, 2014年11月1日, 埼玉県日高市

学内グラント 報告書

平成25年度 学内グラント終了後報告書

神経変性疾患モデルマウスを用いた新規行動解析法の構築と 認知機能改善薬の探索

研究代表者 鈴木 正彦 (保健医療学部 健康医療科学科)

研究分担者 柳下 聡介*, 吉川 圭介*, 淡路 健雄*

研究成果リスト

学会発表

- 1) 柳下聡介, 鈴木星也, 淡路健雄, 平澤 明, 鈴木正彦, 丸山 敬. リン酸化タウが増加する新規モデルマウスの作製及びその解析, 第131回日本薬理学会関東部会, 平成26年10月, 横浜
- 2) Yagishita S, Suzuki S, Awaji T, Yoshikawa K, Suzuki M, Hirasawa A, Maruyama K. Establishment of a non-transgenic mouse model of neurodegenerative diseases with accelerated phosphorylation of endogenous tau,

第12回RCGMフロンティア国際シンポジウム, 平成26年10月, 埼玉医科大学日高キャンパス

- 3) 柳下聡介, 鈴木星也, 鈴木正彦, 丸山 敬, 平澤 明, 淡路健雄. 内在性タウのリン酸化亢進モデルマウスはアルツハイマー病様の表現型を呈する, 第88回日本薬理学会年会, 平成27年3月, 名古屋

受賞

- 1) 若手優秀発表賞, 第131回日本薬理学会関東部会, 平成26年10月

*医学部 薬理学

多発性骨髄腫に対する次世代シーケンサーを用いた 遺伝子発現解析及び新規治療薬の開発

研究代表者 佐川 森彦 (総合医療センター 血液内科)

研究分担者 木崎 昌弘*, 得平 道英*, 多林 孝之*,
阿南 朋恵*, 富川 武樹*

研究成果リスト

論文

- 1) Sagawa M, Tabayashi T, Kimura Y, Tomikawa T, Nemoto T, Watanabe R, Tokuhiro M, Ri M, Hashimoto Y, Iida S, Kizaki M. TM-233, a novel analog of ACA, induces cell death in myeloma cells by inhibiting both

JAK/STAT and proteasome activities. *Cancer Sci* 2015 Apr;106(4):438-46. doi: 10.1111/cas.12616.

- 2) Sadahira K, Sagawa M, Nakazato T, Uchida H, Ikeda Y, Okamoto S, Nakajima H, Kizaki M. Gossypol induces apoptosis in multiple myeloma cells by inhibition of interleukin-6 signaling and Bcl-2/Mcl-1 pathway. *Int J Oncol* 2014 Dec;45(6):2278-86.

*総合医療センター 血液内科

学内グラント 報告書

平成25年度 学内グラント終了後報告書

難治性悪性リンパ腫の増殖機構の解明と新たな治療法の開発

研究代表者 森 茂久 (医学部 医学教育センター)

研究成果リスト

論文

- 1) Hiraoka N, Kikuchi J, Koyama D, Wada T, Mori S, Nakamura Y, Furukawa Y. Alkylating agents induce histone H3K18 hyperacetylation and potentiate HDAC inhibitor-mediated global histone acetylation and cytotoxicity in mantle cell lymphoma. *Blood Cancer J* 2013 Dec 13;3:e169.
- 2) Hiraoka N, Kikuchi J, Yamauchi T, Koyama D, Wada T, Uesawa M, Akutsu M, Mori S, Nakamura Y, Ueda T, Kano Y, Furukawa Y. Purine analog-like properties of bendamustine underlie rapid activation of DNA damage response and synergistic effects with pyrimidine analogues in lymphoid malignancies. *PLoS One* 2014 Mar 13;9(3):e90675.
- 3) Nakamura Y, Kayano H, Kakegawa E, Miyazaki H, Nagai T, Uchida Y, Ito Y, Wakimoto N, Mori S and Bessho M. Identification of SUPT3H as a novel

8q24/MYC partner in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with t(6;8)(p21;q24) translocation. *Blood Cancer J* 2015 Apr 10;5:e301.

特許出願等

なし

終了時報告後の研究経過, 他

IVL細胞株であるSMCH-12の培養において, 抗CD54抗体, 抗CD18抗体添加によって, 凝集塊形成が阻止されたことより, CD54/CD18を介した細胞接着が凝集塊形成に必要であり, 血管内増殖に関与する可能性が示唆された. 今後, マイクロRNAを用いてCD54, CD18の発現を抑制する実験を予定している. またマーカーとなる蛍光蛋白を恒常的に発現するIVL細胞株を作成するために, ゲノム医学研究センター, 遺伝子治療部門, 三谷幸之介教授との共同研究を開始した. このマーカーを発現する細胞株を用いて, IVLモデルマウスを作製し, 血管内増殖を阻害する薬剤の検定を試みる計画である.

学内グラント 報告書

平成25年度 学内グラント終了後報告書

ビタミン K 依存性 γ -グルタミルカルボキシラーゼの生体における 新たな役割の解明

研究代表者 柴 祥子 (ゲノム医学研究センター)

研究成果リスト

論文

- 1) Azuma K, Shiba S, Hasegawa T, Ikeda K, Urano T, Horie-Inoue K, Ouchi Y, Amizuka N, Inoue S. Osteoblast-specific γ -glutamyl carboxylase-deficient mice display enhanced bone formation with aberrant mineralization. *J Bone Miner Res* 2015;30(7):1245-54.
- 2) Shiba S, Ikeda K, Azuma K, Hasegawa T, Amizuka N, Horie-Inoue K, Inoue S. γ -Glutamyl carboxylase in osteoblasts regulates glucose metabolism in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;453(3):350-5.

学会発表

- 1) 柴 祥子, 東浩太郎, 長谷川智香, 池田和博, 堀江公仁子, 網塚憲生, 井上 聡. 骨芽細胞におけるビタミン K 依存性 γ -グルタミルカルボキシラーゼは骨代謝と糖代謝を制御する, 第32回日本骨代謝学会学術集会, 平成26年7月, 大阪: 優秀演題賞受賞(基礎系)
- 2) Shiba S, Azuma K, Hasegawa T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Amizuka N, Inoue S. Vitamin K-dependent gamma-glutamyl carboxylase regulates bone formation and glucose metabolism, ANZBMS 24th Annual Scientific Meeting 2014, September 2014, Queenstown, New Zealand
- 3) 柴 祥子, 池田和博, 堀江公仁子, 井上 聡. COX7RPは動物個体レベルで糖・脂質代謝を調節する, 第87回日本生化学会大会, 平成26年10月, 京都

多発性骨髄腫における血栓形成機序の解明と NF- κ B 阻害による治療法の確立

研究代表者 渡部 玲子 (総合医療センター 血液内科)

研究成果リスト

論文

- 1) Sagawa M, Tabayashi T, Kimura Y, Tomikawa T, Nemoto-Anan T, Watanabe R, Tokuhira M, Ri M, Hashimoto Y, Iida S, Kizaki M. TM-233, a novel analog of 1'-acetoxychavicol acetate, induces cell death in myeloma cells by inhibiting both JAK/STAT and proteasome activities. *Cancer Sci* 2015;106:438-46.

学会発表

- 1) Watanabe R, Nemoto T, Kakimoto T, Sagawa M, Tomikawa T, Tokuhira M, Tabayashi T, Kimura Y, Takahashi Y, Mori S, Kizaki M. Allogeneic HSCT for AML using a conditioning regimen of TBI and G-CSF combined with HDCA, 第76回日本血液学会学術集会, PS-2-274, 2014年11月1日, 神戸

学内グラント 報告書

平成25年度 学内グラント終了後報告書

造血器腫瘍発症におけるアダプター分子 Lnk の
機能解析と新たな治療標的の探索

研究代表者 多林 孝之 (総合医療センター 血液内科)

研究分担者 木崎 昌弘*, 得平 道英*, 根本 朋恵*,
佐川 森彦*, 富川 武樹*

研究成果リスト

学会発表

- 1) Tabayashi T, Takahashi Y, Kimura Y, Tomikawa T, Sagawa M, Nemoto T, Watanabe R, Tokuhira M, Kizaki M. Effectiveness of low-dose cytarabine-based regimen (CAG) followed by azacitidine for elderly acute myeloid leukemia patients, 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2014年7月, 福岡
- 2) Tabayashi T, Takahashi Y, Kimura Y, Tomikawa T, Sagawa M, Nemoto T, Watanabe R, Tokuhira M, Kizaki M. Targeting Wnt/b-catenin signaling pathway in multiple myeloma, 第76回日本血液学会学術集会, 2014年11月, 大阪
- 3) Tabayashi T, Takahashi Y, Kimura Y, Tomikawa T, Sagawa M, Nemoto T, Watanabe R, Tokuhira M, Kizaki M. TAFRO syndrome accompanied with MDS, 第76回日本血液学会学術集会, 2014年11月, 大阪

* 総合医療センター 血液内科