

日本医科大学 先端医学研究所紀要

第10巻 令和6年度



*Institute for Advanced Medical Sciences
Nippon Medical School
Year Book*

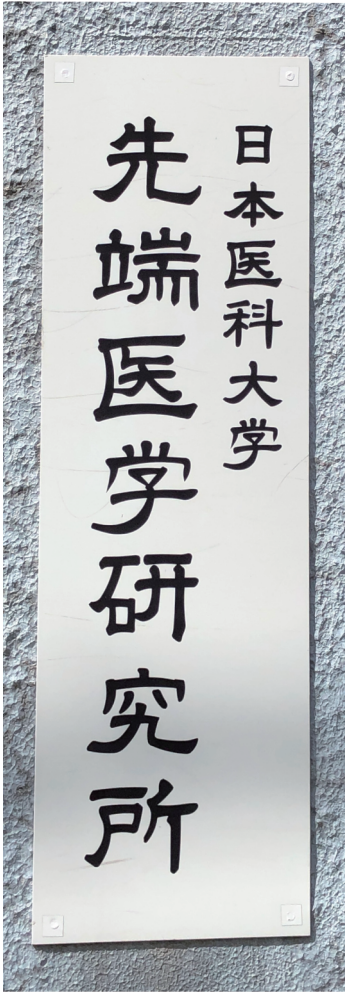
Vol. 10 (2024)

日本医科大学
先端医学研究所紀要

第10巻 令和6年度

*Institute for Advanced Medical Sciences
Nippon Medical School
Year Book*

Vol. 10 (2024)



目 次

紀要第10巻発刊によせて	先端医学研究所 所長 福原 茂朋	1
I 病態解析学部門		
1. 研究概要		5
2. 研究業績		8
II 細胞生物学部門		
1. 研究概要		15
2. 研究業績		16
III 遺伝子制御学部門		
1. 研究概要		23
2. 研究業績		24
IV 生体機能制御学部門		
1. 研究概要		31
2. 研究業績		35
V 分子生物学部門		
1. 研究概要		41
2. 研究業績		41
VI 先端医学研究所運営会議		47
VII 令和6年度（2024年度）競争的研究資金獲得状況		50
VIII 先端医学研究所・教職員、研究者等氏名		54
IX 先端医学研究所 済生学舎2号館（基礎医学大学院棟）フロアマップ		56

紀要第10巻の発刊によせて

所長 福原 茂朋

先端医学研究所紀要第10巻をお届けいたします。本紀要は、令和6年度における本研究所の研究活動・教育活動および社会連携の成果を取りまとめたものです。

当研究所は、老人病研究所を前身として2015年に改組され、基礎医学と臨床医学の双方を見据えた先端的医学研究を推進してきました。令和6年度は、研究体制の強化と研究活動のさらなる活性化が進み、研究所にとって大きな飛躍の一年となりました。特に、分子生物学部門に村上善則特命教授を迎えたことにより研究力が強化され、ポスドク・大学院生・医学部生・学外研究者の参画も増え、人的交流が一層活発化しました。また、AMED、科研費、JST を中心に総額3億円を超える競争的資金を獲得し、継続的に増加してきた外部資金が過去最大規模となりました。これは、先端的プロジェクトを推進する強固な研究基盤が整いつつあることを示す重要な成果です。

研究業績においては、本田一文大学院教授が「第7回 日本医療研究開発大賞 健康・医療戦略担当大臣賞」を受賞し、本研究所の研究が国レベルで高く評価されました。また、NIH のスディール・スリヴァスタバ博士を招聘して公開セミナーを開催するなど、国際交流や学術情報発信も積極的に行いました。

教育面では、医学部生の研究配属や大学院生に対する研究指導を継続し、若手研究者の育成に寄与しました。研究成果のプレスリリース発信、紀要第9巻の電子版発行など、社会への情報発信も引き続き強化しています。

これらの成果は、大学および法人関係者の皆様、基礎・臨床の各研究室、共同実験施設、ならびに事務局スタッフの皆様のご支援によるものであり、深く感謝申し上げます。今後も、基礎医学に根ざした独創的研究と、臨床医学・産官学連携を通じた応用研究を両輪として、本学の先端医学研究をさらに推進してまいります。引き続き、皆様のご理解とご支援を賜りますようお願い申し上げます。

I . 病態解析学部門

Department of Molecular Pathophysiology

病態解析学部門 (大学院 分子細胞構造学分野)

大学院教授 福原 茂朋



【研究概要】

本研究部門では、“血管”に関する基礎研究、さらにはその成果を実際の医療に応用するための橋渡し研究を推進している。血管は、生体恒常性維持に極めて重要であり、その機能破綻は様々な疾患の発症・進展、さらには、加齢に伴う老化と密接に関連している。当研究部門では、ゼブラフィッシュやマウスをモデル動物として用い、蛍光イメージング技術を駆使することで、血管が形成・維持される機構、さらには、疾患や加齢により血管機能が破綻するメカニズムについて研究を推進し、血管が関わる疾患の予防法・治療法開発に向けた分子基盤の構築を目指している。以下に、2024年度に実施した研究プロジェクトと成果の概要を示す。

1. 創傷治癒における血管新生の制御機構に関する研究

ゼブラフィッシュ成魚を用いた蛍光イメージングにより、創傷治癒における血管新生の制御機構について研究を行ない、線維芽細胞や免疫細胞の重要性を示した。

2. 血管新生におけるペリサイトの機能に関する研究

血管新生におけるペリサイトの役割を解明するため、ペリサイトを条件的に除去できるゼブラフィッシュモデルを樹立し解析を行った。その結果、創傷治癒過程の血管新生では、ペリサイトが活性化内皮細胞を被覆することで、内皮細胞の過剰な出芽や増殖を抑制していることを見出した。さらに、伸長中の血管枝をペリサイトが覆うことで、その伸長方向を制御していることも明らかにした。これらの知見から、ペリサイトが内皮細胞の動態を精緻に制御することで、機能的な血管形成に重要な役割を果たしていることを示した。本研究結果は *Communications Biology* 誌にて報告した。

3. 血管恒常性維持におけるペリサイトの機能に関する研究

これまで、正常組織の毛細血管を被覆するペリサイトのターンオーバーやその維持機構は、ほとんど解明されていなかった。そこで本研究では、この疑問に答えるため、ゼブラフィッシュ成魚においてペリサイトを条件的に除去できるシステムを構築した。その解析の結果、ペリサイトが消失した際、生体内には新たなペリサイトを補充する前駆細胞が存在することを明らかにした。さらに、これら前駆細胞が血管周囲線維芽細胞であることを突き止め、そのペリサイトへの分化過程の一端も解明した。

4. 血管透過性の制御機構に関する研究

これまでに、Rap1 低分子量 G タンパク質を中心としたシグナル伝達機構が成体血管の透過性制御に関与し、とくに肺毛細血管のバリア機能維持に必須であることを示してきた。本年度は、Rap1 の上流シグナルに着目して解析を進め、血流に由来するシェアストレスが内皮細胞内の Rap1 を活性化し、内皮細胞間接着を強化することで血管透過性を低く保っていることを明らかにした。また、この機構の破綻が急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) などの病態発症や、高齢者における重症化リスクの増大に関与する可能性も示唆された。

5. 肺胞形成における血管の新たな機能に関する研究

これまでに、生後の肺胞形成において、血管内皮細胞由来の Rap1-Integrin 経路を介した基底膜形成が筋線維芽細胞の足場となり、肺胞形成を制御することを明らかにしてきた [下記のとおり国立研究開発法人科学技術振興機構 JST news June 2024 において紹介された(研究代表者 高野晴子)]。本年度は、胎生期における肺胞血管形成機構を解析し、Rap1、Rap1 活性化因子である C3G、さらに Rap1 の下流で機能する Integrin がいずれも重要な役割を果たすことを明らかにした。

研究成果

創的研究支援事業(FOREST)

研究課題「血管内皮細胞を基軸としたメカニカルシグナルによる肺胞形成メカニズムの解明」

肺胞形成のメカニズムが明らかに

COPDや感染性呼吸器疾患の治療に道

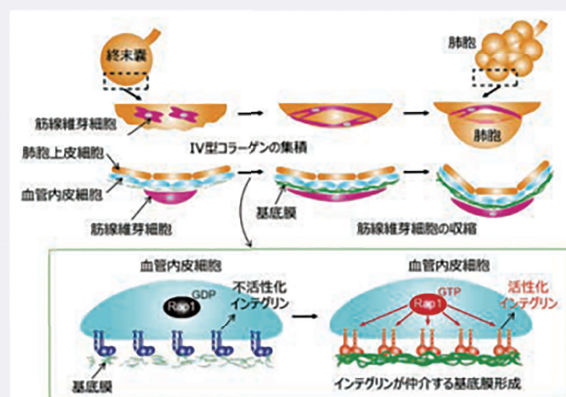
呼吸で酸素と二酸化炭素を交換する肺の組織「肺胞」は、気管支の末端にある小さな袋状の構造をしており、肺の中には数億個も存在します。慢性閉塞性肺疾患(COPD)のような重い肺疾患になると、肺胞が破壊されて呼吸困難から死に至ることもあります。しかし、これまで壊れた肺胞を再生する方法は確立されていませんでした。

肺胞の形成には強い収縮力を持つ肺胞筋線維芽細胞が関与しています。これまでの知見から同細胞が袋状の終末嚢に巻き付き、収縮してくびれを作ることで肺胞が形成されるというモデルが提唱されています。日本医科大学先端医学研究所病態解析学部門の高野晴子教授と福原茂朋大学院教授らの研究グループは、肺胞を構成する細胞の1つであり、酸素や二酸化炭素(CO₂)のガス交換を担う血管内皮細胞に着目し、同細胞にて細胞内情報伝達分子のRap1遺伝子を破壊したマウスでは、肺胞の形成が抑制されることを発見しました。

この結果、血管内皮細胞がRap1たんぱく質の働きにより、細胞接着因子であるインテグリンを活性化してIV型コラーゲンを集めることで基底膜を形成すること、また、この

基底膜が筋線維芽細胞の足場として働くことで同細胞の収縮を誘導し、肺胞形成を促進することが判明しました。

今回の研究成果を応用した肺胞の再生技術が開発されれば、COPDや感染性呼吸器疾患などの治療法を生み出す可能性があります。また、試験管の中で臓器を模倣して作る肺胞オルガノイドにおいても、従来含んでいなかった血管内皮細胞が合わさることで一層機能性が増し、疾患の原因解明や治療法の開発への貢献が見込まれます。



血管内皮細胞は、細胞接着因子であるインテグリンを活性化してIV型コラーゲンを集積することで、筋線維芽細胞の足場となる基底膜を形成し、筋線維芽細胞の収縮を誘導して肺胞の形成を促す役割があるとわかった。

6. 血管老化に関する研究

加齢による血管内皮細胞の変容メカニズムについて研究を進め、加齢に伴い血管内皮細胞の臓器特異的機能が低下することを明らかにした。さらに、この機能低下が臓器機能の減退ひいては個体老化に寄与する可能性を示した。

7. ケロイドにおける血管構造の解析 (形成外科分野との共同研究)

ケロイド病態における血管の関与を明らかにするため、手術により摘出したケロイド組織を透明化試薬で処理して透明化し、免疫染色により血管内皮細胞を蛍光標識した。その後、共焦点レーザー顕微鏡およびライトシート顕微鏡を用いて、ケロイド内部の血管網を三次元的に可視化した。その結果、正常皮膚と比較して、ケロイドでは主に乳頭層と網状層の境界部に過密な異常血管が形成されていることが明らかとなり、この血管異常がケロイド病態に関与する可能性が示唆された。

8. ボルテゾミブによる薬剤性肺傷害発症機序の解明 (呼吸器内科学との共同研究)

プロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブは、多発性骨髄腫などに用いられる治療薬である。一方で、

ボルテゾミブが薬剤性肺障害を引き起こすことが報告されており、本研究ではその発症機序の解析を行った。その結果、ボルテゾミブは低分子量 G タンパク質 RhoA および RhoC のプロテアソーム依存的分解を抑制し、これらのタンパク質量を増加させることが明らかとなった。さらに、増加した RhoA / RhoC が Rho キナーゼを活性化し、その結果として血管内皮細胞の細胞間接着が破綻し、肺血管透過性が亢進することを示した。

9. 共同研究

本学では、呼吸器内科学、心臓血管外科学、形成外科学、統御機構診断病理学、分子遺伝医学、代謝・栄養学の各分野と共同研究を実施した。また、学外機関として、国立循環器病研究センター研究所、早稲田大学、東京大学、東京科学大学、熊本大学、神戸薬科大学、福井大学、慶應義塾大学、宮崎大学、東京理科大学、東京医科大学、九州大学と共同研究を行った。

【研究活動に関する自己評価】

2024 年度は、血管の形成・維持機構、血管新生、血管透過性制御、胎生期肺胞血管形成、加齢による血管内皮細胞の機能変容など、当研究部門の主要な研究課題において着実な進展が得られた。ペリサイトの機能解析や前駆細胞の同定、血流由来シェアストレスによる Rap1 を介した血管透過性制御機構の解明、さらにその破綻が ARDS 発症や高齢者の重症化リスクと関係する可能性を示した成果は、血管生物学および病態解明に重要な知見を提供するものである。また、加齢に伴う血管内皮細胞の臓器特異的機能低下が臓器機能や個体老化に寄与する可能性を示した点も、今後の老化研究の基盤となる成果である。

共同研究についても、学内外の多領域と連携し、研究体制を強化することができた。一方で、得られた基礎的知見を疾患モデルへ応用し治療法開発につなげる橋渡し研究については、今後さらに強化すべき領域であり、既存の成果を基盤として精力的に取り組む必要がある。

総合すると、2024 年度の研究活動は本研究部門の基盤を一層強固にし、今後の応用研究への展開に向けて重要な準備が進んだ一年であったと評価できる。

【研究活動の課題と展望】

当研究部門は、血管形成、透過性制御、血管新生、肺胞血管発生、血管老化などの基礎研究において大きな成果を得てきた。今後は、これらの知見を基盤として、血管生物学の理解をさらに深めるとともに、得られた成果を疾患モデルへ展開し、病態解明や治療法開発につなげる橋渡し研究を一層強化する必要がある。特に、血管透過性制御機構の破綻と ARDS 発症や高齢者の重症化リスクとの関連が示されたことから、疾患モデルを用いた検証研究を精力的に推進することが重要である。

また、日本医療研究開発機構の革新的先端研究開発支援事業 AMED-CREST を中心とした血管老化研究のさらなる発展と成果の早期論文化を図り、次の大型研究費獲得につなげる必要がある。加えて、学内外の研究機関との共同研究を拡大し、多分野の知識を取り入れた研究体制を構築することで、研究の深化と新しい展開を目指す。

併せて、若手研究者の育成も重要な課題であり、大学院教育や研究指導を通じて研究計画能力・実験遂行能力を育成するとともに、積極的なリクルートを行い、将来の独立した医学研究者の輩出を目指す。

【研究業績】

<原著論文> *責任著者

1. Nguyen L., Dohi T.*, Watanabe-Takano H.*, Fukuhara S.*, Ogawa R. Comprehensive analysis of keloid vasculature by tissue clearing and 3D imaging.
Wound Repair Regen. 2025; 33 (2) :e70015. doi: 10.1111/wrr.70015.
2. Watanabe-Takano H.*, Kato K., Oguri-Nakamura E., Ishii T., Kobayashi K., Murata T., Tsujikawa K., Miyata T., Kubota Y., Hanada Y., Nishiyama K., Watabe T., Fässler R., Ishii H., Mochizuki N., Fukuhara S.* Endothelial cells regulate alveolar morphogenesis by constructing basement membranes acting as a scaffold for myofibroblasts.
Nat. Commun. 2024; 15 (1) :1622. doi: 10.1038/s41467-024-45910-y.
3. Otomo K., Omura T., Nozawa Y., Edwards S., Sato Y., Saito Y., Yagishita S., Uchida H., Watakabe Y., Naitou K., Yanai R., Sahara N., Takagi S., Iwata Y., Hayakawa Y., Otsuka K., Watanabe-Takano H., Haneda Y., Fukuhara S., Nii T., Takeshita N., Saba R., Yashiro K., Kaku M., Yamada T., Koike H., Oishi Y., Sekine K., Koga J., Kimura K., Karibe F., Kin E., Manabe I., Nemoto T., Tainaka K., Hamada A., Brismar H., A. Susaki E.A. descSPIM: an affordable and easy-to-build light-sheet microscope optimized for tissue clearing techniques.
Nat. Commun. 2024; 15 (1) :4941. doi: 10.1038/s41467-024-49131-1.
4. Nishima S., Kashiwada T.*, Saito Y., Yuge S., Ishii T., Matsuda K., Kamio K., Seike S., Fukuhara S.*, Gemma A. Bortezomib induces Rho-dependent hyperpermeability of endothelial cells synergistically with inflammatory mediators.
BMC Pulmonary Medicine 2024;24 (1) :617. doi: 10.1186/s12890-024-03387-x.

<総説>

1. 福原茂朋. 生体におけるRap1低分子量Gタンパク質の多様化機能～血管機能への関与を中心に～, 生化学, 日本生化学会, 97 (4) : 393-402, 2025
2. 福原茂朋. 血管新生のメカノバイオロジー, 週刊『医学のあゆみ』特集：分子基盤に基づくメカノバイオロジーの臨床応用最前線, 医歯薬出版株式会社, Vol. 294; No. 10; pp.948-952, 2025/9/6
3. 高野晴子, 福原茂朋. 肺胞形成における血管内皮細胞の新たな役割の解明, 日本医科大学医学会雑誌, 2024年 20巻 4号 p. 294-296
4. 高野晴子, 石井智裕, 福原茂朋. 血管による臓器の形態形成メカニズム, 医学のあゆみ, 医歯薬出版株式会社, vol. 290 No. 1 pp52-57, 2024
5. 弓削進弥, 石井智裕, 福原茂朋. 血流に起因する力学的刺激が創傷治癒過程の血管新生を制御するメカニズム, 週刊『医学のあゆみ』特集：血管・リンパ管研究の最前線と治療への展開, 医歯薬出版株式会社, Vol. 289; No. 13; pp.987-991, 2024/6/29
6. 高野晴子, 福原茂朋. 肺胞形成における血管内皮細胞の新たな役割の解明日本医科大学医学会雑誌 20 (4) :294-295, 2024

<学会発表等>

1. Shigetomo Fukuhara. “Regulation of pulmonary endothelial barrier function and its dysfunction in diseases and aging” The 24th IRCMS Symposium on Hematopoiesis and Leukemia. Session VII. KUMAMOTO-JO HALL. Feb. 19, 2025.
2. Watanabe-Takano H, Mochizuki N, Fukuhara S. 演題名「A novel role of endothelial cells in alveolar morphogenesis」EMBO-JST joint meeting, Heidelberg, Germany, Feb, 2025
3. 羽田 優花, 福原 茂朋, 演題名「個体の成長に伴って血管が構築される仕組みの解明」日本血管生物医学会特別集会、東京、2025年2月23日
4. 福原茂朋、演題名「加齢に伴う血管内皮細胞の機能変容」第54回日本心脈管作動物質学会、シンポ

ジウム2 心血管老化研究のアート、福岡市美術館、2025年1月31日

5. 高野 晴子、加藤 勝洋、望月 直樹、福原 茂朋 演題名「肺胞の形成における血管内皮細胞の役割と血管新生機序」第13回AAA研究会、2025年1月、品川
6. 高野 晴子、加藤 勝洋、望月 直樹、福原 茂朋 演題名「内皮細胞を介した肺胞形成メカニズム」Academic Forum on Pulmonary Fibrosis、2025年1月、日本橋
7. 福原茂朋、演題名「Multifaceted roles of Rap1 small GTPase in endothelial cell functions」第32回日本血管生物医学会学術集会/CVMW2024心血管代謝週間 JVBMO Symposium1「Vascular Research Frontiers」、ステーションカンファレンス東京、2024年12月7日
8. 高野 晴子、福原 茂朋、演題名「肺胞形成における血管内皮細胞の役割と血管新生機序」第32回日本血管生物医学会学術集会/CVMW2024心血管代謝週間、ステーションカンファレンス東京、2024年12月7日
9. 石井 智裕、弓削 進弥、安藤 康史、福原 茂朋 演題名「創傷治癒過程の血管新生におけるペリサイトの役割と制御機構の解明」第32回日本血管生物医学会学術集会/CVMW2024心血管代謝週間、2024年12月、東京
10. 羽田 優花、福原 茂朋、演題名「個体の成長に伴って血管が構築される仕組みの解明」第32回日本血管生物医学会学術集会/CVMW2024心血管代謝週間、ステーションカンファレンス東京、2024年12月7日、最優秀ポスター賞
11. 福原茂朋、演題名「加齢による血管内皮細胞の機能変容」第47回日本分子生物学会 フォーラム2F-06「加齢に伴う血管の変容を起点とした個体老化機構」、福岡国際会議場、2024年11月28日
12. 高野 晴子、石井 智裕、羽田 優花、福原 茂朋 演題名「蛍光イメージングで明らかにする血管内皮細胞の新たな役割」第47回日本分子生物学会学術集会、2024年11月、神戸
13. 高野 晴子、石井 智裕、羽田 優花、福原 茂朋 演題名「蛍光イメージングで明らかにする血管内皮細胞の新たな役割」第47回日本分子生物学会学術集会、2024年11月、神戸
14. 石井 智裕、弓削 進弥、安藤 康史、福原 茂朋 演題名「ペリサイトが制御する血管新生制御機構及び血管恒常性維持機構」日本分子生物学会、2024年11月、福岡
15. 福原茂朋、演題名「血管老化研究の新たな展開空間オミックス解析との統合を目指して」第96回日本生化学会 Symposium 1S06e “生老病死における新たな血管生物学”、横浜、2024年11月6日
16. 福原茂朋、演題名「血管透過性を制御するシグナル伝達機構と疾患および加齢におけるその破綻」早稲田大学空間オミックス解析研究拠点CESOARキックオフシンポジウム、早稲田大学、2024年10月26日
17. Shigetomo Fukuhara. “Regulatory Mechanisms of Endothelial Barrier Function and Its Impairment Associated with Aging.” Third China-Japan Symposium on Medical Exchange. Sub-Forum 1: Geriatric Basic Medicine. SHANGHAI UNIVERSITY. Nov. 4, 2024.
18. 石井 智裕、弓削 進弥、安藤 康史、福原 茂朋 演題名「ペリサイトが制御する血管新生制御機構及びその制御機構の探索」生理研研究会、2024年10月、福岡
19. 福原茂朋、演題名「ゼブラフィッシュを用いた蛍光イメージングによる血管新生制御メカニズムの理解」NIKONオンラインセミナー、Web開催、2024年 9月5日
20. 福原茂朋、演題名「生体の形成・恒常性維持における血管内皮細胞の新たな役割」第32回日本運動生理学会大会 シンポジウム5「アンジオクラインファクターによる生体制御と運動科学への応用」、金沢大学角間キャンパス、2024年8月22日
21. 福原茂朋、演題名「蛍光生体イメージングによる血管構築メカニズム」第66回日本平滑筋学会総会特別講演2（基礎系）、日本医科大学橋桜ホール、2024年8月3日
22. 福原茂朋、演題名「ゼブラフィッシュの蛍光ライブイメージングを用いた血管の形成・維持機構の解明」第64回日本先天異常学会学術集会 シンポジウム3「心大血管機能の獲得・維持機構の理解を目指して2024」、東京都タワーホール船堀、2024年7月26日
23. 高野 晴子、福原 茂朋 演題名「Rap1 低分子量G タンパク質による血管機能制御とその破綻」第56

回日本動脈硬化学会総会・学術集会、2024年7月、神戸

24. Shigetomo Fukuhara. "A novel role of endothelial cells in alveolar morphogenesis." International Vascular Biology Meeting 2024 (IVBM2024) Session 19: Organo-typical vasculature. Amsterdam. July 4, 2024
25. 福原茂朋、演題名「Signaling mechanisms regulating endothelial cell permeability and the diseases caused by its impairment」第46回日本血栓止血学会学術集会 SPCシンポジウム1（血管バイオロジー部会）、石川県立音楽堂、2024年6月13日
26. 石井 智裕、弓削 進弥、安藤 康史、福原 茂朋 演題名「ペリサイトによる血管新生制御機構」第9回血管生物医学会若手研究会、2024年6月、東京 優秀演題賞受賞
27. 羽田 優花、福原 茂朋 演題名「個体の成長に伴って血管が構築される仕組みの解明」第9回血管生物医学会若手研究会、2024年6月、東京
28. 福原茂朋、演題名「血管破綻と血管安定化のメカニズム」VABYSMO Seminar 2024 in Wakayama（中外製薬主催）、和歌山県JAビル会議室、2024年5月23日
29. Watanabe-Takano H, Mochizuki N, Fukuhara S. 演題名「A novel role of endothelial cells in alveolar morphogenesis」1st Respiratory Research Conference、Kyoto, Mar 8-9, 2025
30. 高野 晴子、加藤 勝洋、望月 直樹、福原 茂朋 演題名「血管内皮細胞が制御する肺胞の形態形成機構」第64回日本呼吸器学会学術集会Emerging Talent Symposium、2024年4月、横浜

【教育活動概要】

医学部3年生の研究配属として2名の学生を受け入れ、血管生物学分野に関する研究指導を実施した。研究配属終了後も2名とも継続を希望し、当研究室の研究プロジェクトに参画して研究活動を継続した。また、医学部1年生1名が当研究室で血管生物学に関する研究を新たに開始した。さらに、大学院医学研究科においては、副分野として8名の大学院生を受け入れ、研究計画の立案から実験遂行、成果発表に至るまでの一連の研究指導を行った。教育活動として、医学部1年生を対象とした「科学的探究I」の講義、医学部2年生を対象にした「科学的探究II」の講義を担当したほか、大学院特別講義Aを2件企画し、実施した。

【教育活動に関する自己評価】

医学部生に対しては、研究配属や講義を通じて医学研究の魅力や探究の意義を伝え、研究への関心を高めることができたと考える。大学院生に対しては、日常的な研究指導や討論を通して、研究計画能力・実験遂行能力・学術的発信力の向上に寄与したと評価できる。

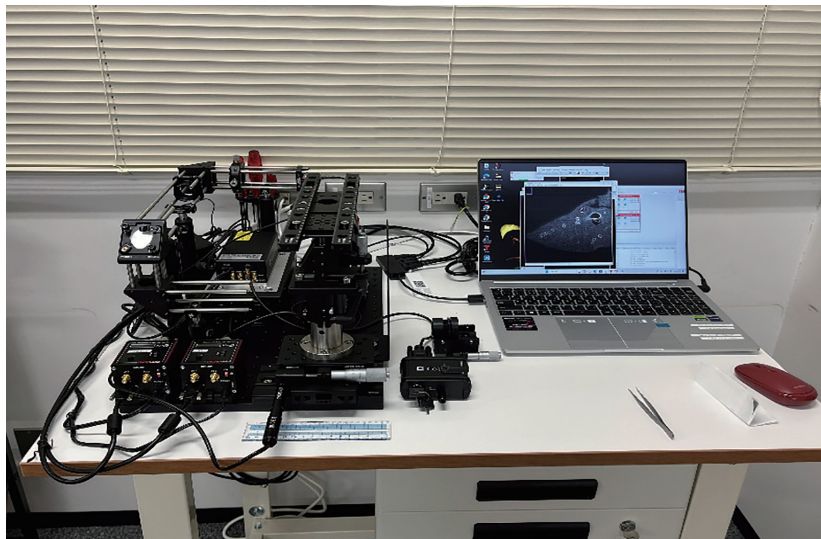
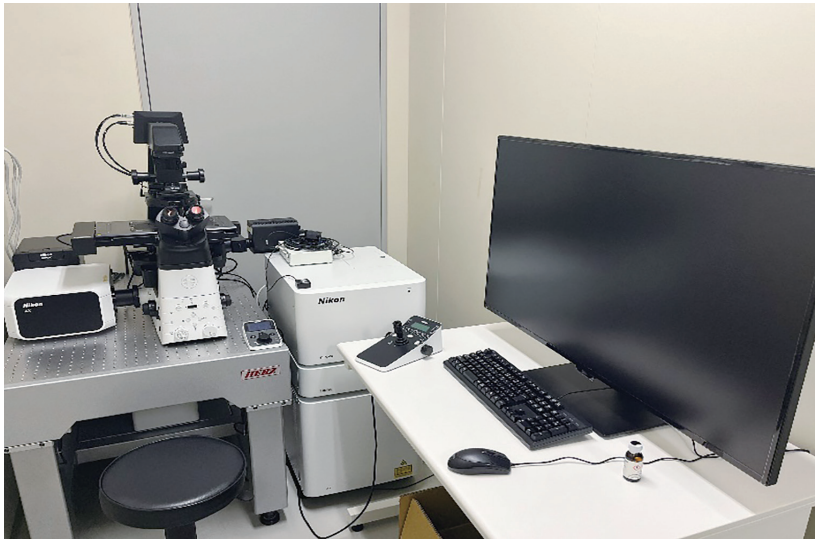
【教育活動の課題と展望】

当研究部門は研究所に所属しているため、医学部生に対する教育機会は限られているものの、研究配属や講義を通じて学生が最先端の医学研究に触れる機会を継続的に提供していく必要がある。今年度は、研究配属の医学部3年生2名が継続して研究に参加し、さらに医学部1年生1名が研究を新たに開始するなど、学生主体の研究参加が進んだ。今後も、このような研究意欲のある学生に対し、研究を通じて科学的思考力を育み、医学研究の魅力や重要性を伝えることが求められる。

大学院生に対しては、副分野として受け入れた8名の大学院生に対し、研究計画の立案から実験遂行、成果発表に至るまで一連の研究指導を行った。今後も、独立した研究者として必要な能力を育成するため、自主性を重んじた研究支援体制をさらに充実させることが課題である。また、「科学的探究I」「科学的探究II」および大学院特別講義Aなど、学部・大学院教育への貢献も継続し、将来の医学研究を担う若手人材の育成を図る。

さらに、優秀かつ研究意欲の高い学生・大学院生をリクルートするため、当研究部門の研究成果や魅力を学内外へ積極的に発信し、研究に主体的に取り組む次世代研究者の育成体制を強化していくことが今後の課題である。





II. 細胞生物学部門

Department of Cell Biology

細胞生物学部門

(大学院 細胞生物学分野)



大学院教授 岩井 佳子

【研究概要】

本研究室では、オプジーボ（PD-1抗体、ニボルマブ）の開発に携わった経験と、がん拠点病院である本学の特徴を生かして、がん免疫療法の新しい診断および治療法を開発を目標に研究活動を行っている。

1. 免疫チェックポイント阻害剤PD-1抗体の開発

がん免疫療法の歴史は古く、1891年にWilliam Coley博士が腫瘍内に細菌を注射する治療を行ったのがはじまりと言われている。その後、サイトカイン療法、ペプチド療法、活性化リンパ球療法、樹状細胞療法など、さまざまな免疫療法が登場したが、その効果については長い間疑問視されてきた。これまで免疫療法が効果を上げられなかった原因の一つに、免疫系を抑制する“免疫チェックポイント”の存在とその重要性が知られていなかったことがあげられる。免疫システムには、アクセル（共刺激分子）とブレーキ（共抑制分子）が存在し、前者にはCD28やICOSなど、後者にはCTLA-4やPD-1などが含まれる。後者は「免疫チェックポイント」として機能し、自己への不適切な免疫応答や過剰な炎症反応を抑制して、組織傷害から生体を守る重要な役割を担っている。

PD-1遺伝子は1992年に京都大学医学部医化学第一教室（本庶佑研究室）においてクローニングされた。PD-1は活性化T細胞に発現し、生理的なりガンド（PD-L1およびPD-L2）が結合するとT細胞の増殖やエフェクター機能を抑制して免疫寛容を誘導する。同研究室において岩井らはがんやウイルス感染細胞がPD-1シグナルを利用して宿主の免疫監視から逃れるメカニズムを発見し、PD-1シグナル阻害ががんや感染症の治療に有効であることを動物モデルで示し、さらにヒトへの臨床応用を目指して抗ヒトPD-1モノクローナル抗体を作製した。その後、完全ヒト型抗ヒトPD-1抗体（ニボルマブ、商品名オプジーボ）が開発され、2014年に世界に先駆けて本邦で悪性黒色腫の治療薬として承認され、続いて非小細胞肺癌、腎細胞癌、ホジキンリンパ腫、頭頸部癌など、さまざまな種類のがんへ適応が拡大している。

2. 免疫チェックポイント阻害剤によるがん治療の現状

PD-1抗体は既治療進行性末期がん患者の約20%で治療効果を認め、画期的な新薬として期待されているが、残りの約80%の症例では効果がみられない。PD-1抗体の作用機序は、新しいエフェクター T細胞を産生するのではなく、既存のエフェクター T細胞や記憶T細胞を増やすことで免疫応答を増強しており、患者さん自身の“免疫力”や“免疫記憶”に依存している。従ってがん特異的T細胞がそもそも存在しない個体にPD-1抗体を投与しても治療効果は期待できない。

免疫応答には個体差があり、例えば、新型コロナウイルスやがんに対して、免疫応答の強い人もいれば弱い人もいる。また免疫記憶に関しても、長期間安定して持続する人もいれば、免疫記憶ができない人や持続しない人もいる。ワクチン開発において、免疫応答の記憶応答や個人差が生まれるメカニズムの解明は極めて重要な研究課題と考えられる。

3. 今後の課題と展望

本研究室では「免疫応答の個体差」に注目して、個体のT細胞免疫機能を評価し得る臨床検査法の開発と、がん免疫療法の鍵を握る「免疫学的記憶」形成のメカニズムの解明を目標に研究を推進している。免疫応答の個人差を研究するには、細胞や動物を用いた実験ではアプローチが難しく、ヒトの臨床検体

を用いた臨床研究が欠かせない。そこで、ここ数年は臨床研究にフォーカスして研究を進めてきた。今後は、臨床研究で得られたシーズをもとに「From bedside to bench（臨床研究から基礎研究へ）」という形で、リバーストランスレショナルリサーチによる創薬を目指している。

【2024年度の活動状況】

研究活動の概要は以下のとおりである。

① がん免疫療法効果予測マーカーの開発

ICIの課題としては高額医療費の問題がある。また奏効率は約2割程度であり、有効例や無効例を見分ける診断法が開発が急務となっている。現状では、がん組織を用いた免疫組織染色によるPD-L1発現をもとに患者の層別化が行われているが、患者負担が大きく、定量性や診断精度に問題がある。本研究では、PD-1結合能を有する可溶性PD-L1 (soluble PD-L1 with PD-1-binding capacity:bsPD-L1) に着目して、血液検体を用いて、簡便に著効群と増悪群を高精度に見分ける診断法を開発した (Ando et al. Front Pharmacol 2024)。

② 抗PD-L1抗体の作用機序および可溶性PD-L1産生のメカニズム

ICIは免疫関連有害事象 (irAE) を起こす可能性があるが、irAEを予測するバイオマーカーは今のところない。本研究では、抗PD-L1抗体を投与すると、マクロファージ上のPD-L1に結合して、抗原抗体複合体がリソソーム内に取り込まれてその分解産物が、血液中に可溶性PD-L1 (sPD-L1) として放出されることを明らかにし、sPD-L1が抗PD-L1抗体のirAE予測に有用であることを示した (Kashiwada et al. Front Pharmacol 2024)。

③ IL-21によるIgE産生抑制機序

IgEはI型アレルギーを引き起こす免疫グロブリンで、IgE産生に対してIL-21が抑制的に作用することが報告されているが、その機序は不明である。本研究では、マウス未感作 B細胞からIgE産生細胞を誘導するin vitroの実験系と、生体内でIgE産生を誘導する実験系を立ち上げ、IL-21によるIgEクラススイッチ抑制機構の分子機序を明らかにした (Hashiguchi et al. Eur J Immunol, 2024)。

④ サリドマイド及びその誘導体による血管新生阻害作用機構

サリドマイド標的因子セレブロン (Cereblon, CRBN) はCUL4-DDB1とE3ユビキチンリガーゼ複合体を構成し、この複合体CRL4CRBNの基質受容体として機能する。これまでの研究で催奇形性の原因となる基質を同定することができたが、サリドマイドの血管新生阻害作用に関する分子機構については未解明である。本研究では、血管新生阻害においてサリドマイド標的因子CRBNにより分解されるネオ基質を同定し、下流の経路を明らかにした (論文投稿中)。

【研究業績】

<原著>

1. Ando F, Kashiwada T, Kuroda S, Fujii T, Takano R, Miyabe Y, Kunugi S, Sakatani T, Miyanaga A, Asatsuma-Okumura T, Hashiguchi M, Kanazawa Y, Ohashi R, Yoshida H, Seike M, Gemma A, and Iwai Y. Combination of plasma MMPs and PD-1-binding soluble PD-L1 predicts recurrence in gastric cancer and the efficacy of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. Front Pharmacol. 15, e1384731, 2024.
2. Kashiwada T, Takano R, Ando F, Kuroda S, Miyabe Y, Owada R, Miyanaga A, Asatsuma-Okumura T, Hashiguchi M, Kanazawa Y, Yoshida H, Seike M, Gemma A, and Iwai Y. Lysosomal degradation of PD-L1 is associated with immune-related adverse events during anti-PD-L1 immunotherapy in NSCLC patients. Front Pharmacol. 15, e1384733, 2024.
3. Hashiguchi M, Asatsuma-Okumura T, and Iwai Y. Interleukin 21 promotes IgG1+ plasma cell differentiation instead of class switching to IgE via Blimp1 expression. Eur J Immunol. 54, e2451041, 2024.

<総説>

4. 岩井佳子：免疫チェックポイント阻害剤の作用機序. ドクターサロン, 68巻11号, 22-25, 2024.
5. 朝妻知子：サリドマイド誘導体及びHDAC阻害剤の併用による多発性骨髄腫治療機構及び免疫制御機序の解明. 日本医科大学医学会雑誌, 20巻4号, 37-38, 2024.
6. 安藤文彦、朝妻知子、岩井佳子：可溶性PD-L1とMMPの組み合わせ診断による免疫チェックポイント阻害剤治療効果予測. 日本医科大学医学会雑誌, 21巻1号, 37-38, 2025.

<招待講演>

7. 岩井佳子：がん免疫治療の基礎. 2024年度第15回日本頭頸部癌学会教育セミナー（教育講演）2024年6月, オンデマンド配信
8. 岩井佳子：免疫チェックポイント阻害剤オプジーボの開発—ノーベル賞の舞台裏とその後の展開— 令和6年度日本医科大学同窓会埼玉支部総会（特別講演）2024年7月, 埼玉
9. 岩井佳子：セレンディピティと研究—ニボルマブ開発の舞台裏と新たな出会い— 2025年がん関連三学会Rising Starネットワーク（特別講演）2025年3月, 川崎
10. 朝妻知子：サリドマイド誘導体及びHDAC阻害剤の併用による多発性骨髄腫治療機構及び免疫制御機序の解明（令和5年度丸山記念研究助成金受賞記念講演）第92回日本医科大学医学会総会 2024年9月, ハイブリッド開催

<学会発表>

1. Owada R, Kashiwada T, Takano R, Ando F, Kuroda S, Miyabe Y, Asatsuma-Okumura T, Seike M, Iwai Y : Lysosomal degradation of PD-L1 is associated with immune-related adverse events during anti-PD-L1 immunotherapy in NSCLC patients. 第53回日本免疫学会学術集会 2024年12月, 長崎
2. Asatsuma-Okumura T, Owada R, Kuroda S, Hashiguchi M, Iwai Y : The transcription factor BATF is involved in nucleic acid-induced maturation of dendritic cells. 第53回日本免疫学会学術集会 2024年12月, 長崎
3. Ando F, Kashiwada T, Kuroda S, Takano R, Miyabe Y, Asatsuma-Okumura T, Seike M, Iwai Y : Combination of plasma MMPs and PD-1-binding soluble PD-L1 as a non-invasive tool to predict recurrence in gastric cancer and the efficacy of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. 第53回日本免疫学会学術集会 2024年12月, 長崎
4. 宮永晃彦、柏田建、安藤文彦、黒田聖子、功刀しのぶ、清家正博、弦間昭彦、岩井佳子：PD-1結合型可溶性PD-L1および血中MMPの組み合わせによる非侵襲的ICI治療効果予測報の開発. 第65回日本肺癌学会学術集会 2024年11月, 横浜
5. 黒田聖子、安藤文彦、柏田建、高野竜太郎、宮部斉重、大和田竜司、朝妻知子、清家正博、岩井佳子：PD-1結合型可溶性PD-L1（bsPD-L1）および非結合型sPD-L1による免疫チェックポイント阻害剤の治療効果および有害事象予測法の開発 第97回日本生化学会大会、2024年11月, 横浜
6. 朝妻知子、大和田竜司、黒田聖子、橋口昌章、岩井佳子：樹状細胞の成熟化における転写因子BATFの役割 第97回日本生化学会大会、2024年11月, 横浜
7. 大和田竜司、宮部斉重、安達彰子、岩井佳子：炎症病態における脳内免疫細胞遊走の解析 第97回日本生化学会大会、2024年11月, 横浜
8. Ando F, Kashiwada T, Kuroda S, Asatsuma-Okumura T, Hashiguchi M, Kanazawa Y, Ohashi R, Yoshida H, Seike M, Gemma A, and Iwai Y : Clinical significance of plasma MMPs and PD-1-binding soluble PD-L1 in gastric cancer and NSCLC treated with ICIs 第83回日本癌学会学術総会、2024年9月, 福岡
9. 橋口昌章、岩井佳子：IL-21はBlimp1を介してIgG1+ B細胞に作用し形質細胞への分化を誘導することでIgEへのクラススイッチを抑制する 第92回日本医科大学医学会総会、2024年9月, ハイブリッド開催

10. 朝妻知子、大和田竜司、橋口昌章、岩井佳子「樹状細胞の成熟化における転写因子BATFの役割」日本農芸化学会2025年度大会、2025年3月、札幌

<特許出願>

発明の名称：T細胞関連疾患の病態、予後及び治療効果の予測技術

発明者：岩井佳子、弦間昭彦、清家正博、安藤文彦

国内出願番号：特願2023-206241

国際出願番号：PCT/JP2024/043111

【社会連携】

(1) 共同研究

- ・肺癌に関する共同研究：日本医科大学呼吸器内科学（清家正博教授）
- ・胃癌に関する共同研究：日本医科大学消化器外科学（吉田寛大学院教授）
- ・細胞遊走に関する共同研究：聖マリアンナ医科大学免疫学・病害動物学（宮部斉重教授）
- ・免疫調節薬に関する共同研究：東京医科大学（伊藤拓水准教授）

(2) 企業連携

- ・体外診断用医薬品開発：株式会社医学生物学研究所

(3) 学会活動

主な活動学会：日本生化学会、日本免疫学会、日本癌学会、日本肺癌学会

本年度は本学医学会、日本生化学会、日本免疫学会、日本癌学会、日本農芸化学会、およびがん関連三学会において研究発表および講演を行った。

(4) 社会活動

岩井佳子：日本医療研究開発機構AMED・次世代がん医療加速化研究事業課題評価委員、日本学術振興会科学研究費委員会専門委員、日本医学会医学用語代委員（日本肺癌学会用語委員会副委員長）、日本肺癌学会学術・産学連携小委員会委員、日本生化学会評議員および各種受賞等選考委員、免疫学会評議員として社会活動を行った。

(5) その他

岩井佳子：NHK海外向け医療情報番組「Medical Frontiers」（NHK WorldおよびNHK BS）に出演し、免疫チェックポイント阻害剤について解説を行った。



Ⅲ. 遺伝子制御学部門

Department of Molecular and Cellular Dynamics

遺伝子制御学部門

(大学院 遺伝子制御学分野)



大学院教授 山本 林

【研究概要】

本研究部門では、多種多様なオートファジーの中でも特に液滴を標的とする選択的オートファジーに焦点を絞り、その分子メカニズムの解析を進めています。また、このような選択的オートファジー不全によって引き起こされる各種疾患（特に神経変性疾患や癌）に着目し、基礎研究から医学・臨床研究まで視野に入れた分野横断的な研究を目指しています。

1. 液滴を標的とする選択的オートファジーの分子メカニズムの解析

私たちの身体の中ではタンパク質、核酸、脂質などの物質が絶え間なく合成されており、同時に、不要あるいは不良となった物質が適切に分解されて再利用されることで細胞の恒常性が維持されている。オートファジーは細胞内の大規模分解システムであり、中でもタンパク質凝集体を狙って分解する選択的オートファジーは細胞内品質管理の中心を担い、その破綻は神経変性疾患や癌をはじめとする様々な疾患の発症に繋がる。我々はタンパク質の特殊な会合状態である「液滴」が選択的オートファジーの標的になること（そのため液滴オートファジーと呼ばれる）、この液滴除去機構が選択的オートファジーだけでなく、エンドソーム・エクソソーム経路を介した細胞外分泌にも分岐することを見出し、国際学術誌に報告している。我々はこの現象を「新たな品質管理ネットワーク」と捉えており、その分子メカニズムの解明を進めるとともに、新規分泌ターゲットの同定（バイオマーカーの同定）や神経変性疾患の診断法の開発といった医学応用を視野に入れた研究を進めている。特に、オートファジーの新たな亢進メカニズムとして、TAX1BP1液滴がSCAMP3依存的にオートファジー始動複合体をリクルートすることを明らかにし、現在、プレプリント (*bioRxiv*) を公開するとともに*eLife*誌にて論文改訂中である。学内外の共同研究として、本学血液内科学の山口博樹大学院教授との共同研究、本学呼吸器内科学の清家正博大学院教授との共同研究を推進しているほか、提携する早稲田大学の原太一教授との共同研究を推進している。また、東北大学の水上進教授、東京大学の水島昇教授との共同研究成果がそれぞれ*Nat. Chem. Biol.*誌、*eLife*誌に掲載されている。

2. 肺癌における免疫チェックポイント阻害薬の治療効果予測についての検討

肺癌は毎年約125万人が罹患し、約75万人が死亡する、まさに国民病ともいえる疾患である。1980年代以降、喫煙率の減少にもかかわらず、高齢化の影響により男女ともに罹患率は増加傾向を示している。進行肺癌の平均生存期間は従来1年程度であったが、分子標的薬の登場により、ドライバー遺伝子変異を有する症例では治療成績が大きく改善した。しかし、分子標的薬は高い初期効果を示す一方で、ほぼ全例で薬剤耐性が出現することが知られている。さらに、日本人に多いEGFR変異陽性肺腺癌では、がん治療の第4の柱とされる免疫チェックポイント阻害薬に対する奏率が極めて低く、その分子機序は依然として十分に解明されていない。この課題に対し、我々は耐性獲得後のEGFR変異陽性肺癌に共通して認められる「代謝リプログラミング」に着目している。これまでの解析から、酸化的リン酸化の亢進によってATP産生が増大し、腫瘍が免疫抑制的な微小環境を形成する可能性が示唆された。さらに、我々は酸化的リン酸化を制御する新規因子を同定し、この分子が免疫療法耐性肺癌に共通する治療標的・バイオマーカーとなり得ることを見出している。現在、本学呼吸器内科学との共同研究体制のもと、臨床検体を用いた解析を新たに進めており、この因子の発現と免疫療法効果の相関を検証している。この解析を

通じて、免疫療法耐性の克服に資する分子基盤の解明を目指している。これらの研究で得られる知見は、他癌種への応用や新たな治療戦略の構築に大きな波及効果をもたらすことが期待される。

3. 癌化に関わる新たな分子機構の解明と創薬開発への展開

Hedgehog (HH) シグナル伝達経路は個体発生や組織の維持に重要な役割を果たすシグナル伝達経路である。一方で、HHシグナル伝達経路制御機構の破綻は細胞の癌化と深く関わることも知られている。これまでに、HHシグナル伝達経路下流で活性化されるGLI1の新しい活性化機構を明らかにし、この機構を遮断することが新たな癌治療法開発のための標的になる可能性を見出している。実際にこの機構は様々な癌細胞で機能し、癌幹細胞の維持に重要な役割を果たすことが明らかとなった。特に肺癌においてこの機構を抑制すると腫瘍形成能が顕著に阻害される。今年度上半期は、この機構を阻害できる化合物を約75万種類の化合物ライブラリーからプライマリースクリーニング後に用いる、高次評価系の構築を行った。今年度下半期には、第一三共株式会社にてハイスループットスクリーニング (HTS) の実施可否を最終判断するためのパイロットスクリーニングを行った。その結果、ヒット化合物が複数得られたことから、HTSが実施可能であるとの結論を得た。このようなGLI1に着目した癌化の分子機構の解明と新しい癌治療薬の創出を目指した研究のほか、アルギニンメチル基転移酵素 (PRMT) に着目した癌化の分子機構の解明を目指した研究も行っている。PRMTファミリーのうち、PRMT5による癌化の分子機構の解明を進めており、肺癌細胞における転写制御因子STAT3の新たな活性化機構に関する研究成果が*Commun. Biol.*誌に掲載された。本論文は、研究配属から継続して研究を行った本学卒業生 (令和4年度卒) が共同筆頭著者となっている。また、ケロイドにおけるPRMTファミリーの役割を解明するため、本学形成外科学の小川令大学院教授、土佐眞美子特任教授と共同研究を行っている。

【研究業績】

<原著論文・プレプリント>

1. Mashita T., Kowada T., Yamamoto H., Hamaguchi S., Sato T., Matsui T., Mizukami S.* (2024) Quantitative control of subcellular protein localization with a photochromic dimerizer
Nat. Chem. Biol., doi: 10.1038/s41589-024-01654-w
2. Shinoda S., Sakai Y., Matsui T., Uematsu M., Koyama-Honda I., Sakamaki J., Yamamoto H., Mizushima N.* (2024) Syntaxin 17 recruitment to mature autophagosomes is temporally regulated by PI4P accumulation
eLife, doi: 10.7554/eLife.92189
3. Abe Y., Sano T., Ohtsuka N., Ogawa M., Tanaka N.* (2024) PRMT5-mediated methylation of STAT3 is required for lung cancer stem cell maintenance and tumour growth
Commun. Biol., doi: 10.1038/s42003-024-06290-7

<総説・著書・書籍>

1. 山本林、水島昇 (2024) 羊土社・実験医学・2024年8月号「フェリチンの液滴形成と2種類のオートファジー経路」
2. 山本林、白川麻耶 (2024) 羊土社・実験医学ハンドブック・実疾患研究につながるオルガネラ実験必携プロトコル「オートファジーの定量法」
3. 松井貴英、山本林 (2024) 羊土社・実験医学ハンドブック・実疾患研究につながるオルガネラ実験必携プロトコル「エンドソーム、リソソーム、オートファジー」

<学会発表>

1. 山本林「第76回日本細胞生物学会大会」招待講演（2024年7月）
2. 山本林「第97回日本生化学会大会」招待講演（2024年11月）
3. 中嶋亘、石野孔祐、北川真吾、大橋隆治、山本林「第83回日本癌学会学術総会」ポスター発表（2024年9月）
4. 中嶋亘、石野孔祐、浅野由ミ、大橋隆治、山本林「第47回日本分子生物学会年会」ポスター発表（2024年11月）
5. 松井貴英、福田光則「第47回日本分子生物学会年会」招待講演（2024年11月）
6. 阿部芳憲、佐野匠、大塚直樹、小川容史、田中信之「第47回日本分子生物学会年会」ポスター発表（2024年11月）
7. Zefeng Lai, Yutaro Hama, Masahide Oku, Sidi Zhang, Yasuyoshi Sakai, Hayashi Yamamoto, Noboru Mizushima「日本生化学会関東支部例会」口頭発表・ポスター発表（2024年6月）
8. Zefeng Lai, Yutaro Hama, Masahide Oku, Sidi Zhang, Yasuyoshi Sakai, Hayashi Yamamoto, Noboru Mizushima「第47回日本分子生物学会年会」口頭発表・ポスター発表（2024年6月）
9. Jiadan Sheng, Yasunobu Nagata, Atsushi Marumo, Masahiro Sakaguchi, Kunihito Arai, Tomoaki Kitano, Miho Miyata, Satoshi Wakita, Hiroki Yamaguchi「第86回日本血液学会学術集会」口頭発表（2024年10月）

<講演等>

1. 山本林「日本医科大学・早稲田大学 第4回合同シンポジウム」講演（2024年9月）
2. 山本林「第16回オートファジー研究会」口頭発表（2024年10月）
3. 山本林「日本医科大学ホームカミングデー」講演（2024年10月）
4. 酒井了平、株田智弘「第16回オートファジー研究会・若手の会」口頭発表（2024年10月）
5. 小川容史、阿部芳憲「令和6年度日本医科大学医学会総会・学術集会」ポスター発表（2024年9月）
6. Zefeng Lai, Yutaro Hama, Masahide Oku, Sidi Zhang, Yasuyoshi Sakai, Hayashi Yamamoto, Noboru Mizushima「Sino-Japan Symposium on Autophagy 2024」ポスター発表（2024年6月）
7. Zefeng Lai, Yutaro Hama, Masahide Oku, Sidi Zhang, Yasuyoshi Sakai, Hayashi Yamamoto, Noboru Mizushima「第16回オートファジー研究会・若手の会」口頭発表（2024年10月）
8. Jiadan Sheng, Yasunobu Nagata, Atsushi Marumo, Kunihito Arai, Tomoaki Kitano, Miho Miyata, Satoshi Wakita, Hiroki Yamaguchi「The 34th Nippon Medical School International Research Conference」口頭発表（2024年2月）審査員特別賞受賞

<共同研究>

- ・東京大学（水島昇教授）との共同研究で「液滴オートファジーの分子メカニズムの解析」を行った。
- ・東京大学（水島昇教授）、京都大学（阪井康能教授）、京都先端科学大学（奥公秀准教授）との共同研究で「オートファジー関連因子の分子進化の解析」を行った。
- ・早稲田大学（原太一教授）との共同研究で「天然由来低分子化合物での新規オートファジー充進メカニズムの解析」を行った。
- ・国立精神・神経医療研究センター（株田智弘室長）との共同研究で「液滴マイクロオートファジーの分子メカニズムの解析」を行った。
- ・東北大学（水上進教授）との共同研究で「ケミカルバイオロジーを使ったマイトファジー誘導法の開発」を行った。
- ・横浜市立大学（境祐二特任准教授）との共同研究で「液滴形成の分子動力学シミュレーション」を行った。
- ・日本医科大学呼吸器内科学（清家正博大学院教授）との共同研究で「肺癌ドライバー遺伝子のスプライシングバリエーションの違いによる癌悪性化への影響の解析」を行った。

- ・日本医科大学血液内科学（山口博樹大学院教授）との共同研究で「急性骨髄性白血病（AML）におけるミトコンドリアの働きと薬剤耐性に関わる役割の解析」、「抗アポトーシス因子MCL1の発現制御機構を利用したAMLの薬剤耐性緩和療法の研究」を行った。
- ・日本医科大学アレルギー膠原病内科学（桑名正隆大学院教授）との共同研究で「全身性硬化症におけるトランスクリプトーム解析とオートファジー解析」を行った。
- ・日本医科大学循環器内科学（浅井邦也大学院教授）との共同研究で「マイトファジーの解析」を行った。
- ・日本医科大学形成外科学（小川令大学院教授）との共同研究で「ケロイド発症機構の解析」を行った。

<アウトリーチ活動>

- ・東北大学（水上進教授）との共同研究により、「光で構造変化する化合物を使って細胞内シグナルを操作することでオートファジーによるミトコンドリア分解のメカニズムを理解する」に関するオンライン記者発表およびプレスリリースを行った（2024年6月）。

ラボメンバー集合写真



培養室



スタッフルーム



実験室

IV. 生体機能制御学部門

Department of Molecular Prevention

生体機能制御学部門

(大学院 生体機能制御学分野)



大学院教授 本田 一文

【研究概要】

当教室が掲げる研究の主たるテーマは以下の3点である。

1. がん二次予防（がん検診）に有用なバイオマーカーの開発と社会実装
2. がん転移活性を予測し再発を予防するバイオマーカーの開発
3. 「早期診断バイオマーカー検証プラットフォーム（P-EBED）」を活用したバイオマーカーの迅速検証および実用化支援

これらのテーマに関連し、当教室はAMED革新的がん医療実用化研究事業「膵外分泌機能を評価する血液バイオマーカーを用いた膵がんリスク疾患・早期膵がんの診断法の臨床開発（研究代表：本田一文）」に採択され、多施設共同研究としてがん早期診断バイオマーカーの開発を進めている。特に、当研究室で同定・開発した早期膵がん血液バイオマーカー apolipoprotein A2-isoforms (apoA2-i) については、体外診断用医薬品としての臨床開発を目的とした臨床性能試験を実施した。その結果、事前に定めた基準を達成したため厚生労働省に申請を行い、2023年6月に「膵がんの診断を補助する体外診断用医薬品」として承認された。さらに本診断薬は、2024年に厚生労働省中央社会保険医療協議会において公的医療保険の適用を受けた。

同成果が高く評価され、本田一文大学院教授は 2025年1月17日、総理大臣官邸にて石破茂内閣総理大臣ご臨席のもと、第7回日本健康医療研究開発大賞・健康医療戦略担当大臣賞を城内実大臣より受賞した。

(写真上) 2025年1月17日 総理大臣官邸での授賞式 写真石破茂 内閣総理大臣、城内実 健康医療戦略担当



大臣ら関係閣僚と記念撮影：左から4番目本田一文大学院教授（写真） 手前：城内実健康医療戦略担当大臣から表彰を受ける本田一文大学院教授、奥：石破茂内閣総理大臣



1) 膵外分泌機能を評価する血液バイオマーカーを用いた膵がんリスク疾患・早期膵がんの診断法の確立

難治がんの死亡率低減のためには、効果的ながん検診による早期がんの拾い上げが重要となる。中でも、膵がんは固形がんの中で最も生存率の低い難治がんである。われわれは、血液のプロテオーム解析から、膵がんや膵がんリスク集団で特異的に変化するapolipoprotein A2 二量体のC末端アミノ酸の切断異常 (apoA2-i) を発見し、apoA2-iを血液検体から効率よく検出するためのELISAキットを東レ (株) と共同開発した。本ELISAキットを用いて膵がん血液検体を計測したところ、既存のバイオマーカーであるCA19-9と比較して、健常者から膵がん患者を効率的に検出できることを明らかにした(引用文献4,5)。さらに、apoA2-i とCA19-9とを組み合わせることで膵がんを発見する感度を上昇させることを明らかにした。同検査キットを体外診断用医薬品として薬事承認するために、臨床性能試験を実施し、事前に定めた主要評価項目を達成したため、膵がん診断を補助する血液腫瘍マーカーとして厚生労働省に体外診断薬の薬事申請をした。2023年6月に「膵がんの診断を補助する体外診断用医薬品」として承認された。同診断医薬品は、2024年2月に厚生労働省中央社会保険医療協議会で公的医療保険の適応を受けた。同バイオマーカーは、現在までに130の医療機関、140の健診機関で利用されている。

2) 抗体基盤網羅的スクリーニングによる消化器がん早期診断バイオマーカーの開発

消化器がん診断に資するバイオマーカーの探索と社会実装に向けた概念実装を目的として、抗体と次世代シーケンサーを組み合わせるタンパク質発現を網羅的に探索するProximity Extension Assay (PEA) 法を用いて、被験者背景を合致させた膵がん、大腸がん、類縁疾患、健常者血漿中に含まれるサイトカインなどの循環タンパク質3000抗原の発現プロファイルを取得し、大腸がんまたは膵がんを健常者から効率よく判別する複数の血液バイオマーカー候補を国際特許出願した。また一部のバイオマーカー候補に関しては、探索研究コホートとは別の検証研究用コホートを用いて、その臨床的有用性を検証した。AMED次世代がん医療加速化研究事業に採択され、同バイオマーカーの臨床的有用性について概念実証するための臨床研究を実施した。

3) 早期診断バイオマーカー検証プラットフォームによる迅速検証と実用化支援

バイオマーカー候補が実際の臨床現場で体外診断医薬品 (in vitro diagnostics, IVD) として利用されるためには、様々なハードルが存在する。バイオマーカー候補の感度・特異度等を薬機法に従い客観的に検証し、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) からIVD認証を受けるための臨床性能試験が必須になる。米国では、バイオマーカーの有効性を評価し、IVDの米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) 承認を支援する組織としてNCI EDRN (NATIONAL CANCER INSTITUTE Early Detection Research Network) が存在するが、日本では性能評価を実施する過程がボトルネックになっている。膵がん早期診断バイオマーカーのIVD承認を目指し、現在臨床開発を進めているが、検体収集、PMDA相談、臨床統計、レギュラトリーサイエンスなど乗り越えるべき点は数多い。そこでわれわれは、臨床医、オミクス研究者、レギュラトリーサイエンスの専門家、臨床統計家がタッグを組み、探索されたバイオマーカーシーズを迅速に検証し社会実装を支援するプラットフォームをAMEDの支援を受け立ち上げた (Platform of Evaluation for Biomarker of Cancer Early Detection, P-EBED)。P-EBEDには、バイオマーカーに造詣の深い臨床医、オミクス研究者、医薬品規制に詳しいレギュラトリーサイエンスの専門家、臨床統計家が参加し、バイオマーカー探索、検証研究のための臨床検体の収集、リアルワールドデータを用いたバイオマーカーの概念実証 (proof of concept, POC)、IVD薬事承認のための臨床性能試験デザイン支援、臨床統計解析支援などを行っている。現在までに、国立がん研究センター中央病院、東邦大学、日本医科大学付属病院などから同一の標準手順書で収集された膵がんや大腸がんなどの悪性疾患、類縁疾患の血漿検体が1000例強、また鹿児島県、北海道で収集している健診データが付帯した健常者検体を13800例保有し、アカデミアや企業が新規で開発したバイオマーカーのPOC取得やIVDの研究支援を行っている。2021年度からは日本医科大学付属病院だけでなく、武蔵小杉病院 (引用文献4, 5, 6)、千葉北総病院も参加し、より多くのがん検体や類縁疾患を集積中である。

4) 他研究機関との共同研究による創薬標的と早期診断バイオマーカーの探索研究（東京大学大学院薬学系研究科、医薬基盤・健康・栄養研究所、国立がん研究センター、東京大学医科学研究所など）

東京大学大学院薬学系研究科が開発した1分子酵素活性計測法（single enzyme activity-based protein profiling：SEAP）を用いて、同大学と共同研究で膵がんを診断する血液バイオマーカーの探索研究を行った（引用文献7）。国立がん研究センター、医薬基盤研究所、東京大学医科学研究所、京都大学との共同研究で高精細リン酸化シグナル解析により胃がんの治療標的を同定した。内視鏡生検検体のリン酸化シグナルデータに基づいて、未治療の胃がん患者は①細胞周期を制御するキナーゼ群が活性化しているタイプ②上皮間葉転換（EMT）タイプ③酸化的リン酸化亢進タイプに分類され、EMTタイプに対する治療法として、EMTタイプで活性化している受容体型チロシンキナーゼAXLの阻害剤と標準治療で使用されているパクリタキセルの併用治療が抗腫瘍効果を有することを胃がん細胞株及びマウス実験で確認した（引用文献8）。香川大学と共同研究でACTN4が「ruffle-edge lamellipodia」という新しい細胞構造を形成することを発見し、この構造ががんの浸潤転移に関与することを明らかにした（引用文献9）

5) 教育活動

われわれは日本医科大学のアドミッション・ポリシーに則り、当研究室の出身者が独創性の高い研究を自立して遂行し、国際的に活躍できる医学研究者として成長できるよう、教育および研究指導に注力している。臨床系大学院生に限らず、他大学の大学院生や日本医科大学医学部学生も広く受け入れ、研究・教育活動を展開している。

研究指導においては、研究コミュニケーション、ディスカッション、プレゼンテーションの機会を特に重視している。少なくとも週1回は大学院教授との対面による研究進捗会を行い、月1回は研究室全体の報告会を開催して情報共有と議論を行っている。また、英語でのプレゼンテーション指導に加え、抄読会も定期的実施している。さらに、医学・歯学・薬学・理学・工学系アカデミアや企業との共同研究先、AMED研究班の班会議などにも学生を参加させ、最先端研究に触れ議論する機会を積極的に提供している。

こうした指導を通じて、医学研究者に求められる生命への畏敬と倫理観、医学・生物学のみならず学際領域にわたる高度知識の習得、ならびに科学的思考の涵養に努めてきた。

■ 大学院教育・研究指導

東京歯科大学大学院生2名（うち1名は口腔病態外科学講座）に対しては、継続して卒後教育を行った。そのうち1名は、マウス膵管上皮に *KRAS*、*P53*、*PI6*、*SMAD4* の遺伝子変異を導入して膵がんオルガノイドを作製し、プロテオーム・メタボロームを統合したマルチオミクス解析を実施した成果を *Cancer Science* 誌に発表し、学位論文として掲載された（研究業績1）。

また、日本医科大学附属病院呼吸器内科の大学院生2名にも学位研究指導を行い、それぞれの学位論文は *JTO Clin Res Rep* および *Anticancer Res* に掲載された（研究業績2, 3）。

さらに、日本医科大学附属病院消化器内科の研究生1名を受け入れ、膵管内乳頭粘液性腫瘍（intraductal papillary mucinous neoplasm: IPMN）の悪性化層別化に資する血液バイオマーカー開発研究を指導した。

日本医科大学先端医学研究所のテクニカルサポートスタッフ1名も研究生として受け入れ、膵がん血漿腫瘍マーカーの臨床開発研究を指導した成果が *J Gastroenterology* 誌に掲載された（研究業績4）。同研究生はさらに、血液バイオマーカーと膵がん早期診断に関する英文総説を *Cancer Biomarkers* に発表した（研究業績5）。

■ 国際教育活動

NCI EDRNの責任者である Dr. Srivastava を招へいし、“The Evolution of Cancer Biomarkers for Early Detection: Promises, Challenges and Hopes for the Future” と題した大学院特別講義を開催し、国際的視点を学ぶ機会を提供した。

■ 教室の教育体制と学生受け入れ

当教室は大学院医学研究科の独立分野であることを踏まえ、国内外の大学からの留学生や研究生を積極的に受け入れている。論文発表・学会発表、そして教室独自のホームページを通じて本分野に関心を寄せる学生に広く門戸を開き、研究指導を行っている。その結果、独創性と国際性を兼ね備えた医学研究者をより多く輩出することを目指している。

■ 医学部教育

医学部教育としては、「基礎配属」で医学部3年生3名、「科学的探究2」で医学部2年生6名を受け入れ、研究指導を実施した。

このように、医学部学生から博士号取得を目指す大学院生まで、多様な背景をもつ若手研究者が当教室に在籍し、自由闊達なディスカッションが常に可能な研究環境が形成されたことにより、非常に活動的で充実した1年間となった

【今後の課題】

われわれは「オリジナルな研究を通じて真に医療に還元する」、「臨床現場の課題を抽出して、新しい基礎研究課題を探索して解決する」を目標に研究を推進してきた。これまでは主としてがん領域の研究が中心であったが、今後は悪性腫瘍に加えて良性疾患に対する創薬標的やバイオマーカー探索にも積極的に取り組んでいきたいと考えている。

また、バイオマーカー社会実装を目的として構築した P-EBED の利点を最大限に活用し、アカデミアや企業が保有する有望なバイオマーカーシーズの迅速な臨床開発に貢献できるよう、体制整備を一層強化する必要があると考えている。加えて、日本医科大学から出願した特許を民間企業へライセンスし、産学連携による社会実装研究の推進にも取り組む方針である。

当教室は、NCIとも緊密に連携しながら研究を進めてきた（研究業績7, 8）。今後も、がん早期診断バイオマーカー探索および臨床開発の国際的拠点となることを目指し、研究の継続と発展に努めていく。

【さいごに】

本年度は、AMED革新的がん医療実用化研究事業「外分泌機能推定による膵がん悪性化リスク層別化に有用な血液バイオマーカーの臨床開発」（研究代表：本田一文）および AMED次世代がん医療加速化研究事業「膵がん・大腸がんの発症予測血液バイオマーカーの開発」（研究代表：本田一文）に継続採択され、AMED委託研究を実施した。

さらに、AMED革新的がん医療実用化研究事業の支援を受け、東レ（株）と共同で apoA2-i の臨床性能試験を実施し、PMDA と事前に定めた主要評価項目を達成したため、膵がん診断を補助する血液腫瘍マーカーとして厚生労働省へ体外診断医薬品の薬事申請を行った。その後、厚生労働省中央社会保険医療協議会において公的健康保険の適用が認められた。

本研究の発明はアカデミア（特許出願人：国立がん研究センター、発明者：本田一文ほか）に端を発し、それを民間企業である東レが実施許諾を受けて最終製品化し、臨床性能試験に成功した、いわゆるアカデミア創薬の成功例である。体外診断薬の薬事承認から保険償還に至るまで到達できたことは、極めて感慨深い成果である。

これらの功績が認められ、本田一文大学院教授は 2025年1月17日、総理大臣官邸にて石破茂内閣総理大臣ご臨席のもと、第7回日本健康医療研究開発大賞・健康医療戦略担当大臣賞（授与：城内実大臣）を受賞した。

しかし、薬事承認・健康保険償還はあくまでスタートであり、膵がん検診における有効性評価のためのエビデンス構築など、公的検診への導入には依然として多くの課題が残されている。これらの課題を一つずつ着実に克服し、一日でも早く難治がん検診の現場で本診断法が活用され、難治がんで亡くなる方が少しでも減少することを切に願っている。

学会活動としても、本田大学院教授が日本医科大学賞（2025年3月）を受賞し、共同研究者である日

本医科大学附属病院消化器外科・松下晃講師が日本膵臓学会で PanCan Award を受賞するなど、非常に活動性の高い1年であった。

【研究業績】

<英文論文>

1. [Toyoda T, Miura N](#), Kato S, Masuda T, Ohashi R, Matsushita A, Matsuda F, Ohtsuki S, Katakura A, [Honda K](#). Identification of TPI1 As a potential therapeutic target in pancreatic cancer with dependency of TP53 mutation using multi-omics analysis. *Cancer Sci*. 2024 Sep 11. doi: 10.1111/cas.16302. (IF=4.3)
2. Tozuka T, Noro R, Yoshida K, Takahashi S, Hirao M, Matsuda K, Kato Y, Nakamichi S, Takeuchi S, Matsumoto M, Miyanaga A, Kunugi S, [Honda K](#), Adachi J, Seike M. Phosphoproteomic Analysis Identified Mutual Phosphorylation of FAK and Src as a Mechanism of Osimertinib Resistance in EGFR-Mutant Lung Cancer. *JTO Clin Res Rep*. 2024 Mar 21;5 (4) :100668. doi: 10.1016/j.jtocrr.2024.100668. eCollection 2024 Apr.
3. Hayashi A, Kamio K, Miyanaga A, [Yoshida K](#), Noro R, Matsuda K, Tozuka T, Omori M, Hirao M, Fukuizumi A, Hisakane K, Takeuchi S, Matsumoto M, Kasahara K, Amano T, [Honda K](#), Seike M. Ivermectin Enhances Paclitaxel Efficacy by Overcoming Resistance Through Modulation of ABCB1 in Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res*. 2024 Dec;44 (12) :5271-5282. doi: 10.21873/anticanres.17355 (IF=2.5)
4. [Kashiro A](#), Kobayashi M, Oh T, Miyamoto M, Atsumi J, Nagashima K, Takeuchi K, Nara S, Hijioka S, Morizane C, Kikuchi S, Kato S, Kato K, Ochiai H, Obata D, Shizume Y, Konishi H, Nomura Y, Matsuyama K, Xie C, Wong C, Huang Y, Jung G, Srivastava S, Kutsumi H, [Honda K](#). Clinical development of a blood biomarker using apolipoprotein-A2 isoforms for early detection of pancreatic cancer. *J Gastroenterology*. <https://doi.org/10.1007/s00535-023-02072-w> (IF=5.5)
5. [Kashiro, A.](#), Jung, G. and [Honda, K.](#) From discovery to clinical implementation of a pancreatic blood biomarker, apolipoprotein A2 isoform. *Cancer Biomark* 2025 Vol. 42 Issue 3. DOI: 10.1177/18758592251317405 (IF=1.9)
6. Nakamura K, Futagami S, Agawa S, Higashida S, Tanabe T, Onda T, Kawawa R, Habiro M, Kirita K, Sai S, Itokawa N, Ueki N, Watanabe Y, Ohta R, Taniai N, [Honda K](#), Iwakiri K, Atsukawa M. High Score of ELST-Blue in Endoscopic Ultrasonography Strain Elastography May Provide a High Risk Group of Early Chronic Pancreatitis with the Reduction of Apolipoprotein A2-i Index. *DEN Open* 2025 Aug 29;6 (1) :e70191. doi: 10.1002/deo2.70191. eCollection 2026 Apr. (IF=1.9)
7. Minoda, M., Hatakeyama, J., Nagano, N., Mizuno, T., Iwasaka, T., Shiga, S., Takahashi, K., Hiraide, H., Sakamoto, S., Kagami, Y., [Kashiro, A.](#), [Honda, K.](#), Sugiura, Y., Mishima, K., Mishima, M. K., Kusahara, H., Urano, Y. and Komatsu, T. Single-Molecule Oxidoreductase Activity Analysis for Activity-Based Diagnosis Based on Proteoform Alterations. *J Am Chem Soc* 2025 Vol. 147 Issue 6 Pages 4743-4751. DOI: 10.1021/jacs.4c07624 (IF=15.0)
8. Shoji H, Hirano H, Nojima Y, Gunji D, Shinkura A, Muraoka S, Abe Y, Narumi R, Nagao C, Aoki M, Obama K, [Honda K](#), Mizuguchi K, Tomonaga T, Saito Y, Yoshikawa T, Kato K, Boku N, Adachi J.

Phosphoproteomic subtyping of gastric cancer reveals dynamic transformation with chemotherapy and guides targeted cancer treatment. *Cell Rep.* 2024 Sep 25;114774. doi: 10.1016/j.celrep.2024.114774. (IF=8.8)

9. Morishita H, Kawai K, Egami Y, Honda K, Araki N. Live-cell imaging and CLEM reveal the existence of ACTN4-dependent ruffle-edge lamellipodia acting as a novel mode of cell migration. *Exp Cell Res.* 2024 Sep 1;442 (2) :114232. doi: 10.1016/j.yexcr.2024.114232. (IF=3.9)

<補助金・外部資金の獲得>

(質の高い研究の遂行のためには、潤沢な研究資金が必要不可欠である。研究費の獲得は、研究者の使命の一つであると自覚し、積極的に競争的研究費の獲得に尽力した。

- (1) AMED次世代がん医療加速化研究事業

研究開発課題名「抗体基盤網羅的スクリーニングによる消化器がん早期診断バイオマーカーの開発」
(研究代表 本田一文) 29,500 (千円)

- (2) AMED革新的がん医療実用化研究事業

研究開発課題名「膵外分泌機能を評価する血液バイオマーカーを用いた膵がんリスク疾患・早期膵がんの診断法の臨床開発」(研究代表 本田一文) 19,470 (千円)

- (3) AMED革新的先端研究開発支援事業

研究開発課題名「Proteoform レベルの酵素機能網羅的解析に基づく疾患診断技術の開発」(研究代表 小松徹、研究分担 本田一文) 5,200 (千円)

- (4) 日本学術振興会科学研究費助成事業 基盤研究 (B)

研究開発課題名「In situ多層オミクスとリアルワールドデータ活用による口腔がん分子標的探索」(研究代表 本田一文) 5,850 (千円)

- (5) 日本学術振興会科学研究費助成事業 基盤研究 (B)

研究開発課題名「口腔癌遠隔転移に関与する循環腫瘍細胞および循環腫瘍DNAの多施設共同研究」(研究代表 柳本惣市、研究分担 本田一文) 65 (千円)

- (6) 日本学術振興会科学研究費助成事業 挑戦的研究 (萌芽)

研究開発課題名「口腔がんリキッドバイオプシーサンプルからの1細胞・1分子酵素活性分析法の開発」(研究代表 本田一文) 3,250 (千円)

- (7) 日本学術振興会科学研究費助成事業 基盤研究 (C)

研究開発課題名「リン酸化プロテオゲノミクス解析を用いたBRAF変異陽性大腸癌治療抵抗性の解明」
(研究代表 庄司広和 研究分担：本田一文) 390 (千円)

- (8) 日本学術振興会科学研究費助成事業 若手研究

研究開発課題名「癌微小環境内の細胞プロファイルを反映する新規バイオマーカーの探索」(研究代表 内藤寛) 1,430 (千円)

- (9) AMED革新的先端研究開発支援事業 ソロタイプ「健康・医療の向上に向けた早期ライフステージにおける生命現象の解明」研究開発領域

研究開発課題名「環境要因によって誘導される疾患表現型の多様性の解析」(研究代表 吉田圭介) 13,390 (千円)

<当教室に関連する受賞について>

- 1) 本田一文 (日本医科大学大学院生体機能制御学分野大学院教授)

第7回日本医療研究開発大賞 健康医療戦略担当大臣賞 2025年1月17日
内閣総理大臣官邸 (東京都千代田区)

- 2) 本田一文 (日本医科大学大学院医学研究科生体機能制御学分野研究生)

日本医科大学賞 2025年3月7日

日本医科大学（東京都文京区）

- 3) 松下 晃（日本医科大学附属病院消化器外科）
第55回日本膵臓学会 PanCan Award 2024年7月26日
ライトキューブ宇都宮（栃木県宇都宮市）

<社会連携>

（1）共同研究

神戸大学、大阪大学、東京大学、熊本大学、慶應義塾大学、国立がん研究センター、医薬基盤・健康・栄養研究所、米国国立がん研究所、ドイツがん研究センター、東レ（株）、島津製作所（株）、北海道大学、鹿児島大学、鹿児島市立病院と共同研究を行い、バイオマーカーの探索、臨床開発研究、社会実装・POC研究、創薬研究を行った。

（2）アウトリーチ活動

AMEDの国民に向けたアウトリーチ活動であるAMEDシンポジウム「しるXしるXみちる～がん研究のこれまでとこれから～」を、国立がん研究センター中釜理事長や東京大学宮園教授らとともに2024年6月15日に国民に向けて、WEB配信した。同配信はYouTubeで公開されている。

<https://www.youtube.com/watch?v=f7fiGhLu9ok>

V. 分子生物学部門

Department of Molecular Biology

分子生物学部門

(大学院 分子生物学分野)

特命教授 村上 善則



【研究概要】

本研究部門は、2024年4月に村上善則特命教授が着任して活動を開始した。細胞接着分子の網羅的解析を中心とする分子生物学的解析と、ゲノム情報、コホートや疾患バイオバンクの健診情報・臨床情報との統合解析による新規疾患予防、診断、治療法の開発に関わる研究を実施した。具体的には、企業従業員のコホートを基盤とする健診情報、ゲノム情報等の統合解析による新規疾患罹患リスク予測法と疾患予防法の研究、2. 新規免疫チェックポイント分子の同定と治療法開発の研究、3. がんの分子標的の解析による診断・治療の研究である。以下に研究内容と成果の概要を示す。

1. 新しい疾患リスク予測法と疾患予防法開発の研究

企業健康診断の健診情報・ゲノム多型情報、バイオバンク・ジャパン (BBJ) の情報から疾患のポリジェニック・リスクスコア (PRS) を算出し、個々人の疾患罹患リスクを予測し、個別化疾患予防法を構築する研究を多機関共同で実施し、肥満、慢性肝臓病等の解析結果を学会等で発表した。科学技術振興機構 (JST) 未来社会創造事業の支援を受けた。またBBJ 等との共同研究により、疾患感受性予測に関する共著者論文を3報発表した。

2. 新規免疫チェックポイント (IC) 分子の同定と治療法開発の研究

ICを制御する免疫細胞とがん細胞の相互作用の大部分が、免疫グロブリン・スーパーファミリー (IgSF) 分子対の結合を介することに注目し、以前よりヒトIgSF 分子群のクローニングを進め、計482分子をクローニングし、Fc融合タンパク質として発現させた。次に、がん細胞でICに関わるが、結合受容体が未知なオーファンリガンド分子に対し、クローニングしたIgSF 分子との物理化学的結合活性を、Amplified Luminescence Proximity Homogenous Assay (ALPHA) 法により網羅的に検索し、複数の候補分子対を同定した。日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費基盤B、同若手研究の支援を受けた。

3. がんの分子標的の解析による診断・治療法の開発研究

IgSF に属する細胞接着分子 CADM1のスプライシング・バリエントを標的として、モノクローナル抗体による小細胞肺癌 (SCLC) 患者の血清診断、並びに抗体薬物複合体によるSCLCの治療開発研究を進め、経過を総説論文にまとめた。また、メラノーマの転移促進分子IGSF3分子同定の論文や、がん進展機構に関する共著論文4報を発表した。日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費基盤B等の支援を受けた。

【研究業績】

<原書論文>

1. Guo Y, Kasai Y, Tanaka Y, Ohashi-Kumagai Y, Sakamoto T, Ito T, Murakami Y. IGSF3 is a homophilic cell adhesion molecule that drives lung metastasis of melanoma by promoting adhesion to vascular endothelium. *Cancer Sci.* 115 (6) :1936-1947, 2024. doi: 10.1111/cas.16166.
2. Sitthirak S, Wangwiwatsin A, Jusakul, Namwat N, Klanrit P, Dokduang H, Sa-ngiamwibool P,

- Titapan A, Jareanrat A, Thanasukarn V, Khuntikeo N, Tean TB, Boulter L, Murakami Y, Loilome W. Whole exome sequencing of multi-regions reveals the tumor heterogeneity of cholangiocarcinoma associated with *Opisthorchis viverrini* infection. *Scientific Reports*, 15 (1) :10886, 2025. doi: 10.1038/s41598-025-95
3. Kanazashi Y, Usui Y, Iwasaki Y, Sasagawa S, Endo M, Yamaguchi M, Maejima K, Johnson T, Momozawa Y, Shiraishi K, Kohno T, Yoshida T, Sugano K, Kamatani Y, Murakami Y, Matsuda M, Matsumoto N, Nakagawa H. Cancer and Disease Profiles for PTEN Pathogenic Variants in Japanese Population. *Journal of Human Genetics*. 70 (3) :135-140, 2025. doi: 10.1038/s10038-024-01311-z.
 4. Dokduang H, Jarernrat A, Titapun A, Sitthirak S, Padthaisong S, Kittirat Y, Sangkamanon S, Sangiamwibool P, Wangwiwatsin A, Klanrit P, Namwat N, Jusakul A, Murakami Y, Loilome W. Characterization of Patient-derived Xenograft Models of Liver Fluke-associated Cholangiocarcinoma: From Establishment to Molecular Profiling *Anticancer Research*. 45 (2) :579-592, 2025. doi: 10.21873/anticancerres.17445.
 5. Tateishi S, Hamada K, Emoto N, Abe K, Abe K, Kawasaki Y, Sunohara M, Moriya K, Katayama H, Tsutsumi T, Murakami Y, Suzuki Y, Yotsuyanagi H, Yanagimoto Y. Facility wastewater monitoring as an effective tool for pandemic infection control: An experience in COVID-19 pandemic with long-term monitoring. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 31 (1) :102499, 2025. doi: 10.1016/j.jiac.2024.08.014.
 6. Flanagan J, Liu X, Ortega-Reyes D, Tomizuka K, Matoba N, Akiyama M, Koido M, Ishigaki K, Ashikawa K, Takata S, Shi MY, Aoi T, Momozawa Y, Ito K, Murakami Y, Matsuda K, Biobank Japan Project, Kamatani Y, Morris AP, Horikoshi M, Terao C. Population-specific reference panel improves imputation quality for genome-wide association studies conducted on the Japanese population. *Communications Biology*. 7 (1) :1665, 2024. doi: 10.1038/s42003-024-07338-4.
 7. Okujima Y, Watanabe T, Ito T, Inoue Y, Kasai Y, Imai Y, Nakamura Y, Koizumi M, Yoshida O, Tokumoto Y, Hirooka Masashi, Abe M, Kawakami R, Saitou T, Imamura T, Murakami Y, Hiasa Y. PKR associates with 4.1R to promote anchorage-independent growth of hepatocellular carcinoma and lead to poor prognosis. *Scientific Reports*. 14 (1) :27768, 2024. doi: 10.1038/s41598-024-75142-5.
 8. Akiyama M, Tamiya G, Fujiwara K, Shiga Y, Yokoyama Y, Hashimoto K, Sato M, Sato K, Narita A, Hashimoto S, Ueda E, Furuta Y, Hata J, Miyake M, Ikeda HO, Suda K, Numa S, Mori Y, Morino K, Murakami Y, Shimokawa S, Nakamura S, Yawata N, Fujisawa K, Yamana S, Mori K, Ikeda Y, Miyata K, Mori K, Ogino K, Koyanagi Y, Kamatani Y; Biobank Japan Project; Ninomiya T, Sonoda KH, Nakazawa T; Japan Glaucoma Society Omics Group; Genomic Research Committee of the Japanese Ophthalmological Society. Genetic Risk Stratification of Primary Open-Angle Glaucoma in Japanese Individuals. *Ophthalmology*. 131 (11) :1271-1280, 2024. doi: 10.1016/j.ophtha.2024.05.026
 9. Shiba-Ishii A, Isagawa T, Shiozawa T, Mato N, Nakagawa T, Takada Y, Hirai K, Hong J, Saitoh A, Takeda N, Niki T, Murakami Y, Matsubara D. Novel therapeutic strategies targeting bypass pathways and mitochondrial dysfunction to combat resistance to RET inhibitors in NSCLC. *BBA - Molecular Basis of Disease*. 1870 (6) :167249, 2024. doi: 10.1016/j.bbadis.

<総説>

1. Murakami Y, Kasai Y, Masuda T, Ichikawa H, Ito T. Multiple functions of Cell adhesion molecule 1 (CADM1) and its role in the pathogenesis of cancer and other diseases. *Journal of Nippon Medical School*, 92 (2) :122-131, 2025. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2025_92-205.

<招待講演等>

1. 村上善則 多層的生体情報の統合による疾患予防システムの構築。JST未来社会創造事業初年度公開キックオフシンポジウム、2025年3月21日、東京都
2. 村上善則 多層的生体情報の統合による疾患予防システムの構築。東京大学社会人向け講座「ゲノムスクール」、2024年11月1日、東京都
3. 村上善則 コホート、バイオバンクを基盤とする疾病予防の新しい戦略。第28回日本肝臓学会大会、特別講演、2024年10月31日、神戸市
4. Murakami Y, Construction of a new disease prevention digital twin by integrating multi-layered bioinformation. The 26th International Charles Heidelberger Symposium on Cancer Research, 2024年10月2日, Belfast, UK.
5. 村上善則 多層的生体情報の統合による新規疾患予防法の開発。R6年度早稲田大学・日本医科大学合同シンポジウム、2024年9月28日、東京都
6. 村上善則、多層的の生体情報の統合による疾患予防デジタルツインの構築。第72回AI・データ利活用研究会、2024年6月28日、オンライン
7. 村上善則。細胞接着分子群を標的とするがんの診断、治療を目指して。自治医科大学遺伝子治療研究センター (JMU-CGTR) 第4回サテライトセミナー2024、2024年6月6日、下野市
8. 村上善則。多層的の生体情報の統合による疾患予防デジタルツインの構築。JST 次世代情報社会の実現領域公開セミナー。2024年5月15日、オンライン

<学会発表等>

1. Ito T, Kasai Y, Kawahara M, Funaki T, Sakamoto T, Tanaka G, Nagase T, Katayama R, Murakami Y. CADM1 is a potential target for diagnosis and treatment of small cell lung cancer. The 13th AACR-JCA Joint Conference: From Cancer Discovery Science to Therapeutic Innovation, 2025年2月2日, Maui, HI, USA
2. Sato A, Yamashita S, Niwa T, Hayashi K, Morizono A, Sasahara A, Shinozaki-Ushiku A, Murakami Y, Tanabe M. Postoperative ctDNA detection may predict local recurrence in early-stage papillary thyroid cancer with *BRAF* V600E mutation. The 13th AACR-JCA Joint Conference: From Cancer Discovery Science to Therapeutic Innovation, 2025年2月2日, Maui, HI, USA
3. 笠井優、東侑生、水澤舞、三戸部耀太、坪井裕見、小宮みこ、伊東剛、村上善則。SIGLEC7はVSI4に対するNK細胞上の免疫チェックポイント受容体である。第47回日本分子生物学会年会（シンポジウム）、2024年11月27日、福岡市
4. 石澤洋平、瀬山倫子、鈴木亨、村上善則。就業世代の企業コホートを活用したCOVID-19の病態と経過分析アンケート調査。第82回日本公衆衛生学会、2024年10月29日、札幌市
5. 笠井優、小宮みこ、伊東剛、村上善則。網羅的相互作用スクリーニングによるVSI4に対するNK細胞上の抑制性受容体Siglec-7の同定。第83回日本癌学会学術総会、2024年9月20日、福岡市
6. 河原舞理恵、船城桐子、伊東剛、坂本毅治、片山量平、村上善則。遺伝子改変マウスモデルを用いた細胞接着分子CADM1による小細胞肺がん悪性化機構の解析。第83回日本癌学会学術総会、2024年9月20日、福岡市
7. 村上善則。多層的分子・生体情報の解析に基づくがん治療、疾患予防の研究。第92回日本医科大学医学会総会・学術集会、2024年9月7日、東京都
8. 笠原要、塩見なぎさ、瀬山倫子、田中宏樹、小井土大、鎌谷洋一郎、鈴木亨、村上善則。2型糖尿病発症前のHbA1c変化への遺伝リスク影響分析。第23回情報技術フォーラム、2024年9月4日、五日市市

<補助金・外部資金の獲得>

科学技術振興機構未来社会創造事業

- ・ 2024-2028 年度、未来社会創造事業本格研究、研究課題：「多層的生体情報の統合による疾患予防デジタルツインの構築」、研究代表者：村上善則

日本学術振興会科学研究費補助金

- ・ 2024-2027 年度、基盤研究 (B)、研究課題：「細胞接着分子群の特性解明に基づくがんの新規診断、治療法の確立と意義の解明」、研究代表者：村上善則
- ・ 2023-2024 年度、若手研究、研究課題：「表面プラズモン共鳴イメージング法を用いたがん転移促進接着分子の探索」、研究代表者：笠井優
- ・ 2022-2024 年度、基盤研究 (B)、研究課題：「HNF4a陽性肺腺癌の組織学的特徴を踏まえた、発癌、転移、代謝のメカニズムの解明」、研究分担者：村上善則
- ・ 2022-2027 年度、学術変革領域、研究課題：「コホート・生体試料支援プラットフォーム」、研究分担者：村上善則
- ・ 2022-2027 年度、学術変革領域、研究課題：「生命科学連携協議会」、研究分担者：村上善則

[社会連携]

(1) 共同研究

「多層的生体情報の統合による疾患予防デジタルツインの構築」東京大学、東京科学大学、国立がん研究センター、NTTプレジジョンメディシン社

「肺腺癌の組織学的特徴を踏まえた、発癌、転移、代謝のメカニズムの解明」筑波大学

「肝吸虫による胆道癌の制御を目指した研究」タイ国コーンケン大学

「がんを含む疾患の罹患感受性の個体差に関する研究」理化学研究所、東京大学

「下水におけるSARS-COV2ウイルスDNAのモニタリングによる新型コロナウイルス感染症予防の研究」東京大学

「乳がん、甲状腺がん手術前後の循環腫瘍DNAの測定による、がんの再発、予後の検討」東京大学

「新規免疫チェックポイント候補分子の網羅的検索とVSIG4SIGLEC7分子対の機能解析」(米国イェール大学)

(2) 企業連携

「多層的生体情報の統合による疾患予防デジタルツインの構築」NTT-プレジジョンメディシン社と共同研究

(3) 学会活動

村上が日本がん治療認定医機構理事、同利益相反委員会委員、日本癌学会名誉会員、同国際委員会委員、日本人類遺伝学会評議員、国際チャールズハイデルバーガー癌研究シンポジウム学術委員として学会活動に参画した。また、日本分子生物学会、日本消化器病学会、日本公衆衛生学会、米国癌学会の会員として学会活動に参加した。

(4) 社会活動

村上が以下の機関、財団等の研究費申請課題の審査等に携わった：国立がん研究センター、研究開発運営委員会委員；国立高度専門医療研究センター、医療研究連携推進本部横断的研究推進課題外部委員；公益財団法人高松宮妃癌研究基金、学術委員；公益財団法人小林がん学術振興会、研究審査委員会委員長；公益財団法人がん研究振興財団、理事・がん研究助成審議委員会委員長

また、村上が以下の学術誌の編集等に携わった：日本癌学会会誌 Cancer Science、Associate Editor；日本人類遺伝学会会誌 Journal of Human Genetics、Editorial Board Member；その他、Nature Communications 誌など国際学術誌の査読。

(5) その他

特になし



図1. 研究室メンバー

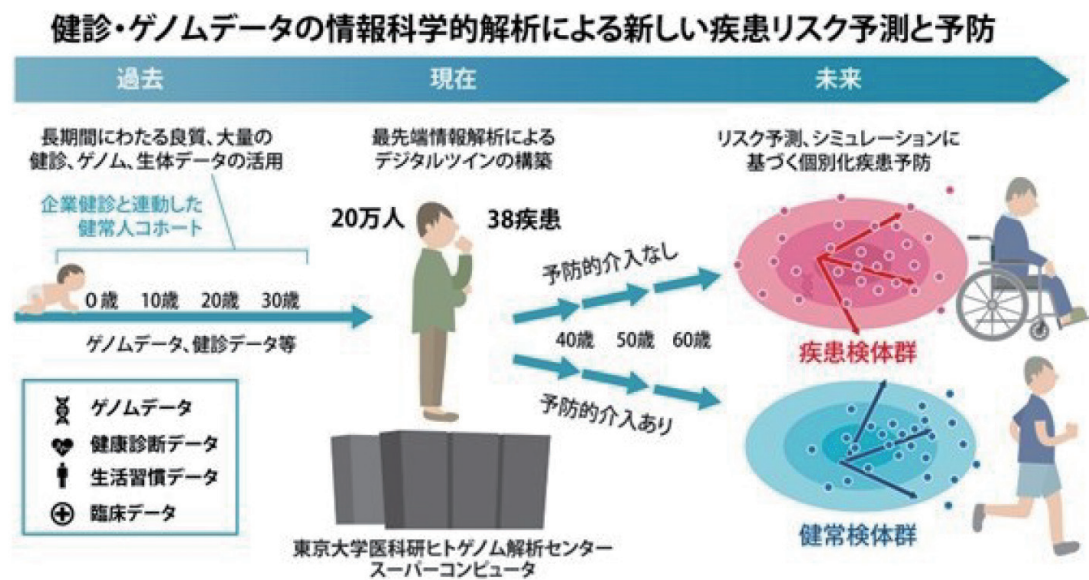


図2. 疾患予防研究の概念図

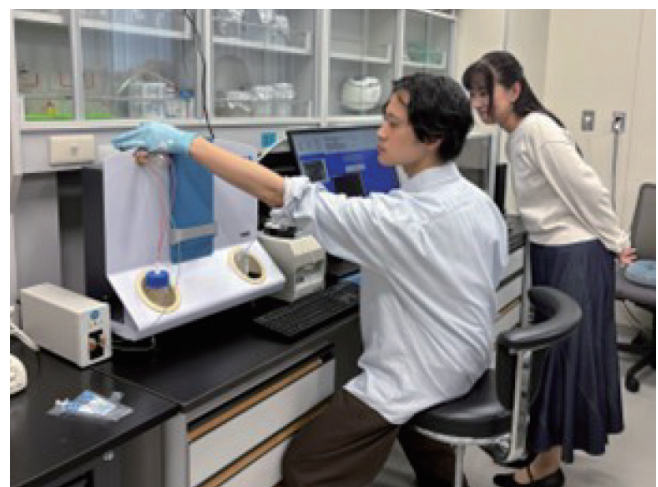


図3. 実験風景

JST 未来社会創造事業「次世代情報社会の実現」領域

「多層的生体情報の統合による疾患予防 デジタルツインの構築」

初年度公開キックオフシンポジウム

日時 2025 **3.21** 14:00
16:00

現地会場 御茶ノ水ソラシティー
カンファレンスセンター 2階 Room C

ハイブリッド開催 現地会場+オンライン(ライブ配信のみ)



参加登録
下のURLまたはQRコードより事前にご登録ください。
<https://forms.office.com/r/dnQkwXNfC9>
参加登録締切：2025年3月18日(火) 17:00

参加費
無料

皆さまの健康を守り、元気に過ごせる社会をつくるためには、病気を予防することがとても大切です。本プロジェクトでは、日本独自の企業健康診断に注目し、一人ひとりの健康データの変化をもとにした、新しい個別化予防法の開発を目指しています。この研究はJSTの支援により2021年9月にスタートし、2024年4月から本格的に進められています。今回は、その研究のねらいや途中経過についてご紹介するキックオフシンポジウムを開催致します。健康に関心のある皆さまにぜひご参加いただければと思います。

プログラム

14:00-14:05 開会挨拶 JST未来社会創造事業「次世代情報社会の実現」領域 運営統括 前田 英作	15:05-15:15 休憩
14:05-14:25 多層的生体情報の統合による 疾患予防システムの構築 日本医科大学先端医学研究所 特命教授 村上 善則	15:15-15:35 ビッグデータの解析による 疾患リスクの予測 東京大学大学院新領域創成科学研究科 特任教授 中谷 明弘
14:25-14:45 科学的エビデンスに基づく 疾患予防に向けて 国立がん研究センターがん対策研究所 副所長 井上 真奈美	15:35-15:55 予防医療に向けた企業コホートの 可能性と展望 NTTプレジジョンメディシン株式会社 部長 瀬山 倫子
14:45-15:05 加齢による身体特徴の変化と ゲノムデータの関係 東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授 鎌谷 洋一郎	15:55-16:00 閉会挨拶 研究代表者 村上 善則
	主催 JST 本格研究課題 「多層的生体情報の統合による疾患予防デジタルツインの構築」 (研究代表者:村上善則 日本医科大学)
	問い合わせ シンポジウム事務局 e-mail: jst-human-centric2025@ntt.com



図4. 主催シンポジウムポスター (於、お茶の水ソラシティー、2024年3月21日)

先端医学研究所運営会議

1. 構成委員

福原茂朋（所長・病態解析学部門責任者・分子生物学部門責任者代行・ゲノム医学部門責任者代行）
岩井佳子（細胞生物学部門責任者）
本田一文（生体機能制御学部門責任者）
山本林（遺伝子制御学部門責任者）
村上善則（分子生物学部門・特命教授）

2. 事務局

金子勲（事務室長）
細谷宏美（エキスパート・スタッフ）
榎田有紗（アシスタント・スタッフ）
多湖まなみ（派遣・令和6年12月まで）
佐藤亜美（派遣・令和7年1月から令和7年3月まで）
遠藤若菜（派遣・令和7年3月から）

3. 開催状況

令和6年4月24日（水）午前9時から午前9時50分
令和6年5月22日（水）午前9時から午前9時42分
令和6年6月26日（水）午前9時から午前9時40分
令和6年7月24日（水）午前9時から午前9時30分
令和6年9月25日（水）午前9時から午前9時33分
令和6年10月23日（水）午前9時から午前9時10分
令和6年11月26日（水）午前9時から午前9時22分
令和6年12月25日（水）午前9時から午前9時44分
令和7年1月22日（火）午前9時から午前9時57分
令和7年2月26日（木）午前9時から午前9時37分
令和7年3月26日（水）午前10時1分から午前10時7分

4. 活動状況等

(1) 報告事項

1) 研究活動のための人的交流状況

- ① ポスト・ドクター6名（分子細胞構造学分野4名、細胞生物学分野1名、生体機能制御学分野1名）
- ② 大学院生21名（分子細胞構造学分野10名、細胞生物学分2名、遺伝子制御学分野8名、生体機能制御学分野1名）
- ③ 医学部学生18名（分子細胞構造学分野3名、細胞生物学分野7名、遺伝子制御学分野6名、生体機能制御学分野2名）
- ④ 学術振興会特別研究員（分子細胞構造学分野1名）

2) 先端医学研究所セミナー開催について

下記日程で日本医科大学先端医学研究所公開セミナーを実施した。

日時：令和6年9月20日（金）15：00～16：00

場所：基礎医学大学院棟地下2階 演習室3

講演者：スディール・スリヴェスタバ先生（Chief, Cancer Biomarkers Research Group,

Division of Cancer Prevention, National Cancer Institute)

演題：The Evolution of Cancer Biomarkers For Early Detection:
Promises, Challenges and Hopes for the Future

担当者：生体機能制御学部門 本田一文 大学院教授

- 3) 令和5年度日本医科大学先端医学研究所「紀要」(第9巻)の発行について
令和5年度日本医科大学先端医学研究所「紀要」を電子書籍(ホームページに掲載)として作成し発行した。
- 4) 研究成果の公表について
日本医科大学先端医学研究所ホームページにおいて、研究成果等に関するプレスリリースを行った。

(2) 審議事項

- 1) 令和6年度教育研究費、教育研究用機器備品費の予算配分を決定した。
- 2) 令和7年度先端医学研究所事業計画を作成した。
- 3) 報告事項(1)-2)の通り、公開セミナーを開催した。
- 4) 令和5年度の日本医科大学先端医学研究所「紀要」に係る取り扱い部門は、細胞生物学部門となることが了承された。

(3) 人事：下記の人事が承認された。

1) 新任

- ① 令和6年4月1日付 村上善則 特命教授(分子生物学部門)
- ② 令和6年4月1日付 笠井優 プロジェクト助教(分子生物学部門)
- ③ 令和6年4月1日付 増田智子 プロジェクト補助員(分子生物学部門)
- ④ 令和6年4月1日付 市原博美 プロジェクト補助員(分子生物学部門)
- ⑤ 令和6年5月1日付 大塚綾香 アシスタントサポート・スタッフ(細胞生物学部門)

2) 昇任

なし

3) 退職

- ① 令和6年10月30日付 橋口昌章 准教授(細胞生物学部門)
- ② 令和7年3月31日付 大村光代 社会連携講座准教授
(革新的疾患バイオマーカー創出研究講座)

4) 異動

- ① 令和6年4月1日付 阿部芳憲 講師(共同研究施設)
- ② 令和6年4月1日付 斎藤美枝 主任(学事部大学院課)

(4) 自己評価

2024年度の先端医学研究所は、研究体制の強化、競争的資金の増加、教員の顕著な業績などにより、研究所全体として大きく発展した一年であった。ポスドクや大学院生、学内外研究者の受け入れが進み、各研究部門での人的交流がさらに活発化した。また、本年度より分子生物学部門に村上善則特命教授が着任し、研究力の向上と部門再編の推進に大きく貢献した。

研究資金獲得については、数年前から増加傾向が続いており、今年度はAMED、科研費、JSTなどの主要な外部資金を中心に総額3億円を超える競争的資金を獲得した。これは研究所における研究推進力の向上を示す重要な成果であり、先端的研究を支える強固な基盤となっている。

また、本田一文大学院教授が「第7回 日本医療研究開発大賞 健康・医療戦略担当大臣賞」を受

賞したことは、本研究所の研究が国レベルで高く評価されたことを示すものであり、本年度の特筆すべき成果である。さらには、海外研究者スディール・スリヴァスタバ先生を招いた公開セミナーの開催や、研究成果に関するプレスリリース、紀要（第9巻）の電子発行を通じ、学术交流および社会への情報発信を積極的に進めた。

研究所運営としては、教育研究費および備品費の配分、令和7年度事業計画の策定などを適切に行い、新任教職員・スタッフの着任によって研究支援体制の充実が進んだ。一方、退職・異動もあり、今後も安定した運営体制の整備が課題である。

教育面では、各研究部門が医学部生の研究配属や大学院生の研究指導に継続して携わり、若手研究者の育成に貢献した。研究所としても、学内教育へ引き続き寄与することができた。

総じて、2024年度は、研究資金の飛躍的増加、顕著な研究業績、国際交流と社会発信の強化など、先端医学研究所が確かな成長を遂げた一年であった。今後は、得られた成果を基盤に、国際共同研究や若手育成、学内外連携の一層の充実を図り、本学における先端的基礎医学研究の中核としてさらなる発展を目指す。

(5) 今後の課題

先端医学研究所の使命は、先端的医学研究を推進し、その成果を社会へ還元するとともに、国際的に活躍できる医学研究者を育成することである。今年度は、研究資金の増加や特命教授の着任により研究基盤が強化されたが、これをさらに発展させるため、以下の課題に取り組む必要がある。

まず、各研究部門の研究活動を一層活性化し、高い学術的意義を持つ成果の創出と継続的な発信を強化することが求められる。プレスリリースや紀要、公開セミナーなどを通じて、研究所の認知度と国際的評価の向上を図ることも重要である。また、学内の臨床・基礎医学分野との連携に加え、東京理科大学や早稲田大学などの連携大学との共同研究や人材交流をさらに拡大し、分野横断的な新規プロジェクトの創出を目指す。また、民間企業との産官学連携を積極的に進め、研究成果の創薬・医療応用への橋渡し、ならびに持続的な外部資金獲得につなげる必要がある。一方で、将来の日本の科学技術力を支えるためには、応用研究だけでなく、地に足のついた基礎医学研究を精力的に推進し、独創的で国際的にも通用する知見を発信し続けることが不可欠である。

若手研究者の育成では、大学院生・ポスドク・医学部生の参画が増えている現状を踏まえ、研究環境の整備やキャリア形成支援、女性研究者の育成を推進する。JSPS特別研究員制度やポスドク制度を活用し、優秀な人材の確保と自立した研究者の育成を図る。さらに、研究支援スタッフの安定的な育成と体制強化も引き続き重要な課題である。

これらの取り組みを通じて、先端医学研究所が本学の基礎医学研究の中核としてさらに発展し、国際競争力の高い研究拠点となることが期待される。

令和6年度（2024年度）競争的研究資金獲得状況

【病態解析学部門】

- (1) 2023-2028年度、令和5年度革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ（AMED-CREST）「根本的な老化メカニズムの理解と破綻に伴う疾患機序解明」研究開発領域
研究課題：「加齢に伴う血管の臓器多様性喪失による個体老化機構」
研究代表者 福原 茂朋
- (2) 2023-2025年度、創発的研究支援事業（FOREST）フェーズ1
研究課題：「血管内皮細胞を基軸としたメカニカルシグナルによる肺胞形成メカニズムの解明」
研究代表者 高野 晴子
- (3) 2023-2024年度、挑戦的研究（萌芽）
研究課題：「血流に起因する内腔圧に着目した腫瘍血管新生による異常血管の形成機構の解明」
研究代表者 福原 茂朋
- (4) 2023-2025年度、基盤研究（C）
研究課題：「肺胞形成機構における血管内皮細胞の本質的役割の解明と再生治療への応用」
研究代表者 高野 晴子
- (5) 2023-2025年度、基盤研究（C）
研究課題：「メカニカルストレスによる肺血管透過性制御メカニズムの解明」
研究代表者 松野 仁美
- (6) 2022-2024年度、基盤研究（C）
研究課題：「内腔圧が血管新生を制御する機構とその生理的意義の解明」
研究代表者 弓削 進弥
- (7) 2024-2026年度、基盤研究（C）
研究課題：「生理的・病的血管新生におけるペリサイトの役割とその制御メカニズム」
研究代表者 石井 智裕
- (8) 2023-2025年度、基盤研究（C）
研究課題：「ヒト汗腺モデルを利用した汗腺老化メカニズムの解明と有効成分の探査」
研究代表者 早川 智久
- (9) 2023-2025年度、若手研究
研究課題：「臓器特異的な血管形成における力学的刺激の役割とその制御機構の解明」
研究代表者 羽田 優花
- (10) 2023-2025年度、特別研究員奨励費
研究課題：「成体の血管恒常性維持におけるペリサイトのde novo発生機構の解明」
研究代表者 上村 立記
- (11) 令和6年度、日本医科大学大学院医学研究科特別経費（研究科分）法人内共同プロジェクト発掘特別研究経費
研究課題：「加齢に伴う血管老化が高齢者の呼吸器疾患に対する重症化リスクを高めるメカニズムの解明」
代表者 福原 茂朋

【細胞生物学部門】

- (1) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究（C）
「パイエル板Tfhによる抗体産生制御：対立遺伝子排除の破綻とアレルギーの抑制」
研究代表者 橋口 昌章

- (2) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (C)
「T細胞疲弊に関する免疫機能診断法の構築と病態解明」
研究代表者 岩井 佳子
- (3) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (C)
「CNSループス病態における免疫細胞の遊走制御機構の解明」
研究分担者 岩井 佳子
- (4) 日本私立学校振興・共済事業団 学術研究振興資金 若手研究者奨励金
「副腎皮質ホルモン剤と抗腫瘍薬剤の併用によるT細胞応答制御機構」
研究代表者 朝妻 知子
- (5) 令和6年度ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ(女性リーダー育成型) 補助事業(女性研究者研究費支援)
「免疫調節薬および免疫抑制剤によるT細胞分化および疲弊の制御機構」
研究代表者 朝妻 知子
- (6) AMED「橋渡し研究プログラム」異分野融合型研究開発推進支援事業/シーズA
「リキッドバイオマーカーによるがん免疫療法効果予測技術の開発」
研究分担者 岩井 佳子
- (7) 株式会社医学生物学研究所 共同研究費
「悪性固形腫瘍患者におけるPD-1 binding soluble PD-L1 (bsPD-L1) およびMMPの臨床的意義の解明および体外診断用医薬品開発を目的としたトランスレーショナルリサーチ研究」
研究分担者 岩井 佳子

【遺伝子制御学部門】

- (1) 日本学術振興会科学研究費補助金 学術変革領域研究 (A)
研究課題:「クロススケール細胞内分子構造動態解析が解明する選択的オートファジー始動メカニズム」
研究代表者 山本 林
- (2) 日本学術振興会科学研究費補助金 学術変革領域研究 (A)
研究課題:「総班: :クロススケール新生物学」
研究分担者 山本 林
- (3) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (B)
研究課題:「フェリチン液滴オートファジーの分子メカニズムの総合的理解」
研究代表者 山本 林
- (4) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (C)
研究課題:「分子標的薬性性肺がんにおける薬剤性獲得機構の解明と代謝制御を利用した治療法開発」
研究代表者 中嶋 亘
- (5) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (C)
研究課題:「急性骨髄性白血病におけるミトコンドリア活性化の臨床的意義と新規標的治療の開発」
研究分担者 中嶋 亘
- (6) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (C)
研究課題:「DNMT3A変異陽性AMLに生じるG2/M期の遺伝子発現異常とその標的治療の開発」
研究分担者 中嶋 亘
- (7) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (C)
研究課題:「エクソソームの多様性を生み出す分子基盤の解明」
研究代表者 松井 貴英
- (8) 日本学術振興会科学研究費補助金 若手研究
研究課題:「ミクロリポファジー制御因子の網羅的探索とその機能解明」
研究代表者 酒井 了平

- (9) 武田科学振興財団 医学系研究助成 (基礎)
研究課題:「オートファジー系新規脂質分解システム制御因子の網羅的探索とその機能解明」
研究代表者 酒井 了平
- (10) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 創薬総合支援事業 (創薬ブースター) スクリーニングステージ
研究課題:「癌細胞の維持に関わる転写制御因子GLI1の新しい制御機構を標的とした阻害剤の探索」
研究代表者 阿部 芳憲
- (11) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (C)
研究課題:「膵癌におけるアルギニンメチル化シグナルネットワークの解明と新規治療標的の導出」
研究代表者 阿部 芳憲
- (12) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (C)
研究課題:「空間的な遺伝子解析によるケロイド発生機序の解明と新規治療標的の導出」
研究分担者 阿部 芳憲
- (13) 東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
研究課題:「アルギニンメチル基転移酵素 PRMT5 による膵臓癌発症を制御する分子機構の解明」
研究代表者 阿部 芳憲
- (14) 東京医科歯科大学難治疾患共同研究拠点事業
研究課題:「がん細胞発生機構の解析とそれを標的とした治療法開発への展開」
研究代表者 阿部 芳憲

【生体機能御学部門】

- (1) AMED次世代がん医療加速化研究事業
研究開発課題名「抗体基盤網羅的スクリーニングによる消化器がん早期診断バイオマーカーの開発」
研究代表者 本田 一文
- (2) AMED革新的がん医療実用化研究事業
研究開発課題名「膵外分泌機能を評価する血液バイオマーカーを用いた膵がんリスク疾患・早期膵がんの診断法の臨床開発」
研究代表者 本田 一文
- (3) AMED革新的先端研究開発支援事業
研究開発課題名「Proteoform レベルの酵素機能網羅的解析に基づく疾患診断技術の開発」
研究代表者 小松 徹、研究分担者 本田 一文
- (4) 日本学術振興会科学研究費助成事業 基盤研究 (B)
研究開発課題名「In situ多層オミクスとリアルワールドデータ活用による口腔がん分子標的探索」
研究代表者 本田 一文
- (5) 日本学術振興会科学研究費助成事業 基盤研究 (B)
研究開発課題名「口腔癌遠隔転移に関与する循環腫瘍細胞および循環腫瘍DNAの多施設共同研究」
研究代表者 柳本 惣市、研究分担者 本田 一文
- (6) 日本学術振興会科学研究費助成事業 挑戦的研究 (萌芽)
研究開発課題名「口腔がんリキッドバイオプシーサンプルからの1細胞・1分子酵素活性分析法の開発」
研究代表者 本田 一文
- (7) 日本学術振興会科学研究費助成事業 基盤研究 (C)
研究開発課題名「リン酸化プロテオゲノミクス解析を用いたBRAF変異陽性大腸癌治療抵抗性の解明」
研究代表者 庄司 広和、研究分担者 本田 一文
- (8) 日本学術振興会科学研究費助成事業 若手研究
研究開発課題名「癌微小環境内の細胞プロファイルを反映する新規バイオマーカーの探索」
研究代表者 内藤 寛

- (9) AMED革新的先端研究開発支援事業 ソロタイプ「健康・医療の向上に向けた早期ライフステージにおける生命現象の解明」研究開発領域
研究開発課題名「環境要因によって誘導される疾患表現型の多様性の解析」
研究代表者 吉田 圭介

【分子生物学部】

- (1) 2024-2028 年度、未来社会創造事業本格研究
研究課題：「多層的生体情報の統合による疾患予防デジタルツインの構築」
研究代表者 村上 善則
- (2) 2024-2027 年度、基盤研究 (B)
研究課題：「細胞接着分子群の特性解明に基づくがんの新規診断、治療法の確立と意義の解明」
研究代表者 村上 善則
- (3) 2023-2024 年度、若手研究
研究課題：「表面プラズモン共鳴イメージング法を用いたがん転移促進接着分子の探索」、
研究代表者 笠井 優
- (4) 2022-2024 年度、基盤研究 (B)
研究課題：「HNF4a陽性肺腺癌の組織学的特徴を踏まえた、発癌、転移、代謝のメカニズムの解明」
研究分担者 村上 善則
- (5) 2022-2027 年度、学術変革領域
研究課題：「コホート・生体試料支援プラットフォーム」
研究分担者 村上 善則
- (6) 2022-2027 年度、学術変革領域
研究課題：「生命科学連携協議会」
研究分担者 村上 善則

先端医学研究所・教職員，研究者等氏名

令和7年3月31日現在

I. 病態解析学部門

部門責任者・大学院教授	福原 茂朋
教授（ポストアップ）・JST創発研究者	高野 晴子
助教	弓削 進弥
助教	石井 智裕
学術振興会特別研究員PD	上村 立記
ポストドクター	羽田 優花
ポストドクター	松野 仁美
ポストドクター	早川 智久
博士研究員	友利 裕二（整形外科学）
テクニカルサポート・スタッフ	中村 エリ
アシスタントサポート・スタッフ	荒井 邦仁
秘書兼技術スタッフ	加藤 久充子
技術スタッフ	松下 由起子
技術スタッフ	水野 夏紀
大学院生	Long Nguyen（形成外科学）
大学院生	二島 駿一（呼吸器内科学）
大学院生	西條 優作（形成外科学）
大学院生	黒川 優太（形成外科学）

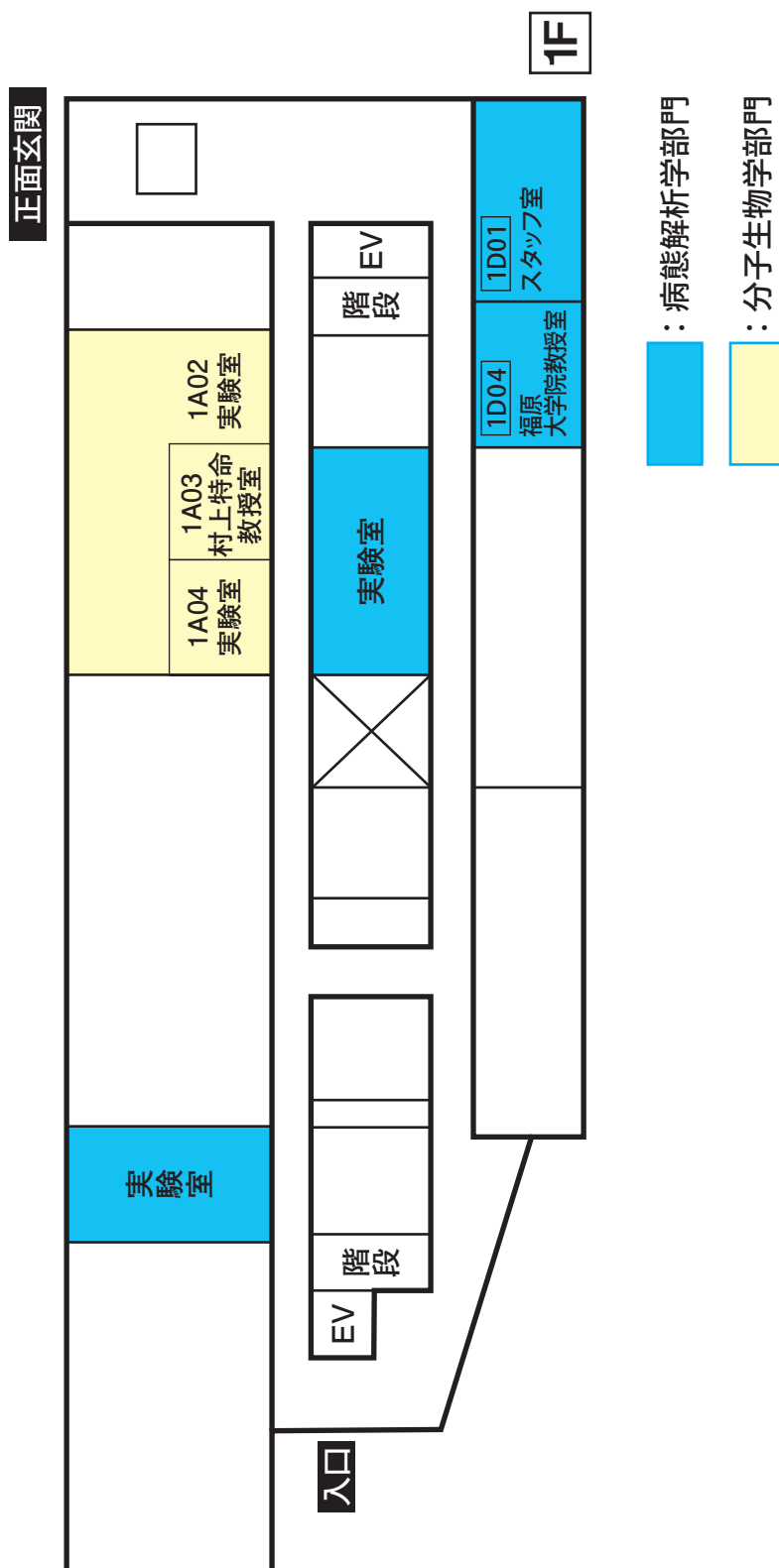
II. 細胞生物学部門

部門責任者・大学院教授	岩井 佳子
准教授	橋口 昌章
助教	朝妻 知子
助教	大和田 竜司
アシスタントサポート・スタッフ	黒田 聖子
アシスタントサポート・スタッフ	大塚 綾香
非常勤講師	宮部 斉重
非常勤技術員	安達 彰子
大学院生	安藤 文彦
大学院生	高野 竜太郎

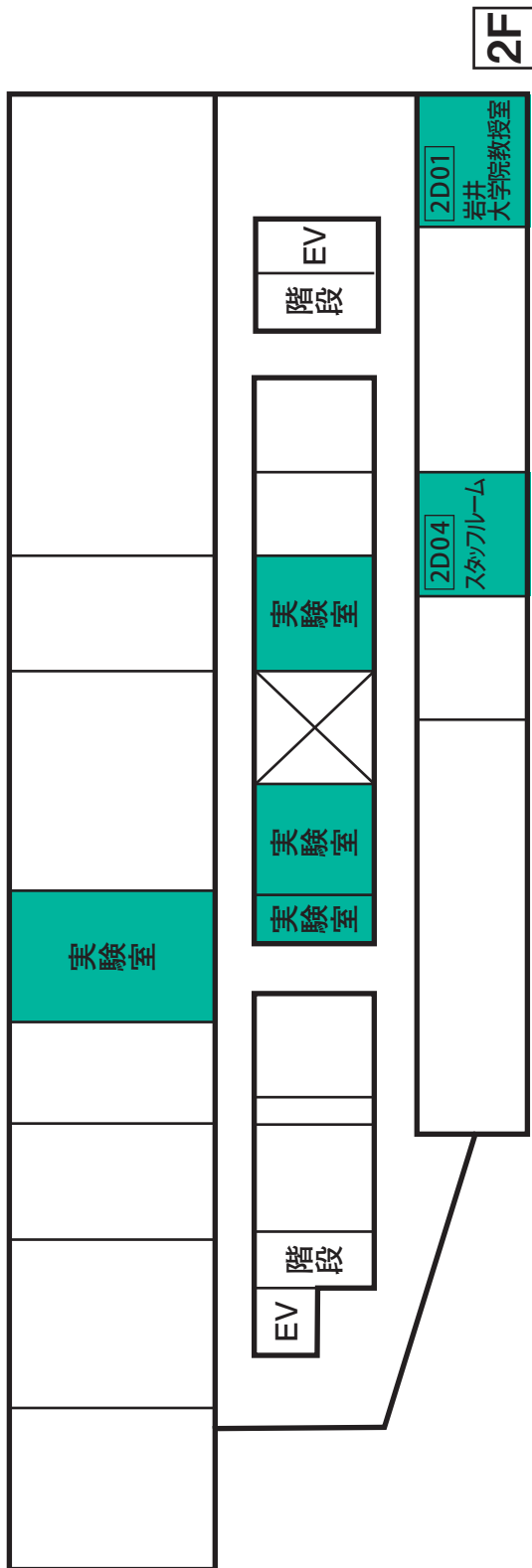
III. 遺伝子制御学部門

部門責任者・大学院教授	山本 林
講師	中嶋 亘
講師	松井 貴英
助教	酒井 了平
助教	阿部 芳憲（共同研究施設）
テクニカル・スタッフ	浅野 由ミ
テクニカル・スタッフ	梶田 満子
技術スタッフ	白川 麻耶
技術スタッフ	小木 美帆

大学院生	Jiadan Sheng(血液内科学)
大学院生	本間 俊佑 (血液内科学)
大学院生	Zefeng Lai (東京大学)
大学院生	Zhaoyang Xiang(東京大学)
IV. 生体機能制御学部門	
部門責任者・大学院教授	本田 一文
准教授	吉田 圭介
講師	内藤 寛
助教	三浦 奈美
テクニカルサポート・スタッフ	加城 歩
アシスタントサポート・スタッフ	武内 恵子
プロジェクト補助員	鈴木 奈美
知的財産プロデューサー	佐藤 浩
非常勤講師	長島 健悟
非常勤講師	水野 忠快
非常勤講師	庄司 広和
非常勤講師	竹下 文隆
V. 分子生物学部門	
特命教授	村上 善則
プロジェクト助教	笠井 優
プロジェクト補助員	増田 智子
プロジェクト補助員	市原 博美
研究補助員	山下 博子
委託研究員	大塚 雄介
委託研究員	奥野 拓也
委託研究員	丸山 弘仁
VI. ゲノム医学部門	
部門責任者代行	福原 茂朋
VII. 事務室	
事務室長	金子 勲
エキスパート・スタッフ	細谷 宏美
アシスタント・スタッフ	榎田 有紗
派遣	佐藤 亜美
派遣	遠藤 若菜

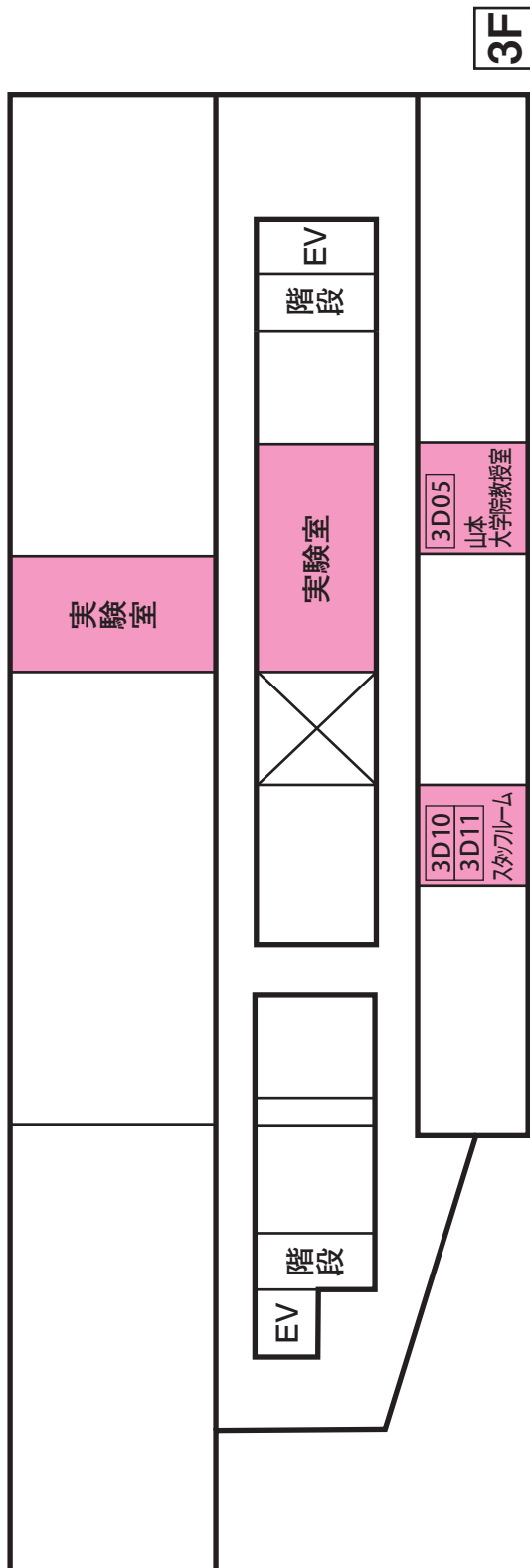


正面玄関

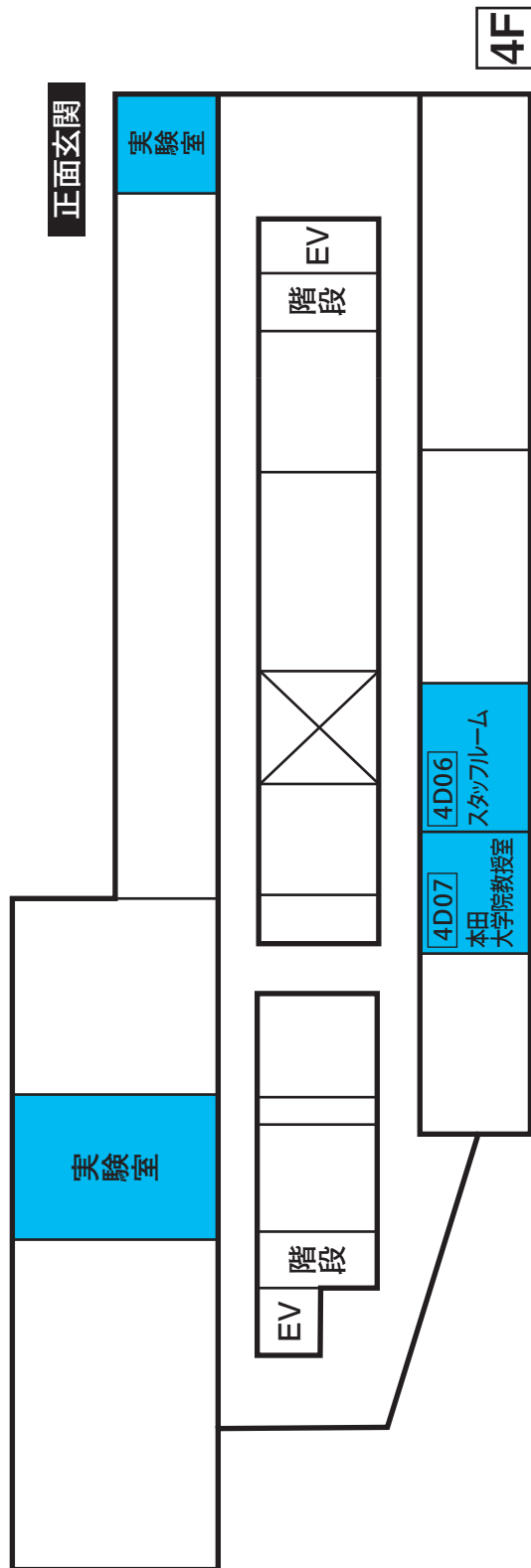


■ : 細胞生物学部門

正面玄関



 : 遺伝子制御学部門



■ : 生体機能制御学部門

先端医学研究所紀要 第10巻

令和 8 年 3 月 27 日印刷

令和 8 年 3 月 27 日発行（非売品）

発行 日本医科大学

先端医学研究所 紀要委員会

〒113-8602

東京都文京区千駄木1-1-5

TEL 03-3822-2131

FAX 03-5814-6827

印刷所 株式会社博愛社

