

臨床医学研究所

教授：多田 紀夫 (所長) (兼任)	脂質代謝学, 高齢医学, 医学教育, 臨床栄養学, 臨床検査学
准教授：保科 定頼 (副所長) (兼任)	臨床検査医学, 臨床微生物学
准教授：坪田 昭人	肝臓病学, 消化器病学
講師：並木 禎尚	消化器病学, 臨床腫瘍学
講師：成相 孝一 (実験動物研究施設より出向)	生殖生理学, 実験外科学

教育・研究概要

保科定頼准教授は医学部講義の臨床微生物学を担当しており、大学院生対象の講義も行っている。坪田昭人准教授は医学部講義のウイルス学を分担しており、大学院生対象は遺伝子組換え関連の講義を行っている。医学部学生の選択実習も積極的に受け入れている。

並木禎尚講師はNEDO 産業技術研究助成事業に係る東北大学多元物質研究所の修士大学院生1名、および東京工業大学の修士大学院生2名の卒業論文に向けた指導を行い、内2名は、2009年度末に無事卒業され、企業への就職が決まった。また、1名は東京工業大学博士課程への進学が決定した。

I. 臨床微生物学

血流感染症と呼吸器感染症の起因微生物をマルチプレックスPCR法とジルコニアビーズ、磁性ビーズDNA抽出を行い、DNAチップ電気泳動を行って60種を同定した。起因病原体の同時複数感染例が多く認められた。川崎病患者での原因菌の検索を行っている。真菌感染症の遺伝子検査方法を確立し、臨床検体に応用した。感染対策室と連携して遺伝子検査を行った。好熱菌酵素を用いたダイオキシシン・バイオレメディエーション方法を確立し、浄化率90% (W/W) 以上を達成した。感染性廃棄物とケミカルハザード物質の学内における適正処理方法を確立した。

II. 酸化ストレスによる肝発癌遺伝子の網羅的解析とデータベース解析の新たなソフトウェア開発

持続的な酸化ストレス状態で自然発症する肝腫瘍原性動物モデルを用いて、慢性肝障害からの肝発癌の過程において酸化ストレスと関連性が強い遺伝子を網羅的・包括的遺伝子発現解析により明らかにし

た。膨大な遺伝子データとデータベースの情報の中から、有意な関連遺伝子を新たに開発したソフトウェアを用いて明らかにした (Microarray データはNCBI GEOに登録済み)。

III. 新規抗酸化剤の開発

ラクトフェリンの抗酸化活性と新たな作用機序を証明している。C型慢性肝炎に対するラクトフェリンの治験は終了し、その結果を検討中である。またラクトフェリンの新規剤型としてのペグラクトフェリンを開発しており、臨床応用へ向けて研究中である。

IV. C型慢性肝炎における治療法の向上

現代の国民病とも言われるC型慢性肝炎に対する治療効果の向上とより合理的な治療法を確立することで、患者の経済的負担や精神的・身体的負担を軽減する。具体的には、HCV 遺伝子の変異とヒトゲノム解析である。特に後者はIL28Bのsingle nucleotide polymorphism (SNP) を研究している。また附属柏病院の消化器・肝臓内科と共同でウイルス動態等の解析や新規プロトコルの治験を行っている。

V. 磁性ナノ粒子による革新的な癌治療ドラッグデリバリーシステムの開発

磁気エネルギーを利用し、病巣に薬剤・遺伝子を効率良く送達する技術を開発している。特に、自己会合型磁性脂質ナノ粒子を世界で初めて発明し、当該ナノ粒子が遺伝子の送達に非常に有効であることを発表し (Nature Nanotechnology 2009)、現在、企業とともに実用化研究を実施している。また、同過程で発明した新技術について特許出願 (4件) を行っている。研究費については、産業技術研究助成事業 (研究代表者：並木禎尚, 平成20~24年: NEDO)、日立マクセル研究助成金 (研究代表者：並木禎尚, 平成21年~) による助成を受けている。

VI. 磁性ナノ粒子による高感度インフルエンザ迅速診断システムの開発

磁気エネルギーを利用し、従来よりも高感度・迅速・安価にインフルエンザを診断できるシステムを開発している。研究費については、科学研究費助成金 (基盤B; 研究代表者：並木禎尚, 平成22~25年)、ライフサイエンス振興財団 (研究代表者：並木禎尚, 平成21年度) による助成を受けている。

Ⅶ. 血清の抗ウイルス活性分画の単離と同定

HDL ならびに血清の抗ウイルス作用を検討するため、ファージを用いて *in vitro* で実験した。その結果、強い活性を有する血清分画を得ることができ、その単離を質量分析器を用いて開始した。

Ⅷ. その他

昨年に続き、一般研究員の業績も多く、樹状細胞と膀胱細胞を融合した融合細胞ワクチンの基礎研究、進行膀胱癌に対する塩酸ゲムシタピンと WT1 ペプチドの併用療法、肝細胞がんの超早期診断法開発の臨床研究と GPC3 ペプチドワクチン臨床試験（平成 22 年度厚生労働科学研究費補助の研究分担）、ヘルパー T 細胞を中心とした革新的免疫治療法の開発（第 I 相臨床試験：NEDO 技術開発機構の研究分担）、抗菌薬療法による潰瘍性大腸炎の粘膜細菌叢の変化と治療効果の検討、陰イオン交換 HPLC リポ蛋白質法の発展と臨床的有用性などが研究テーマとなり、それぞれの分野の業績が積み重ねられている。

「点検・評価」

今年も、地味ではあるが堅実な研究成果が数多く海外専門誌に報告され、その獲得インパクトファクターは 64 ポイントを越える。産業技術研究助成事業（NEDO）の課題である「がん診断や治療を目指した磁性ナノパーティクルの開発」が、当該事業より唯一、NEDO 成果レポート 2010 (<http://www.nedo.go.jp/kankobutsu/pamphlets/23seika/seika/all.pdf>) に選定されたことは特記できる。産業技術研究助成事業については、提案時に想定した進捗度を大幅に上回り、追加研究助成金、および前倒し研究助成金が交付された。また、好熱菌酵素を用いたダイオキシシン・バイオレメディエーション方法の確立とダイオキシシン浄化に関する研究、さらに肝炎ウイルスを巡る遺伝子変異とヒトゲノム解析、発がんとの関連性をみた一連の研究も佳境を迎えつつある。一方、設立 10 年を迎えての設備、器具の老朽化対策も同時に進めてゆかねばならない。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tsubota A, Matsumoto K, Mogushi K, Nariai K, Namiki Y, Hoshina S, Hano H, Tanaka H, Saito H, Tada N. IQGAP1 and vimentin are key regulator genes in naturally occurring hepatotumorigenesis induced by oxidative stress. *Carcinogenesis* 2010; 31(3): 504-11.

- 2) Aizawa M, Tsubota A, Fujise K, Kato T, Sakamoto M, Ohkusa T, Tajiri H. Highly active antiretroviral therapy improved persistent lamivudine-resistant viremia in acute hepatitis B virus genotype Ae infection with coinfection of human immunodeficiency virus. *Hepato Res* 2010; 40(2): 229-35.
- 3) Namiki Y, Namiki T, Yoshida H, Ishii Y, Tsubota A, Koido S, Nariai K, Mitsunaga M, Yanagisawa S, Kashiwagi H, Mabashi Y, Yumoto Y, Hoshina S, Fujise K, Tada N. A novel magnetic crystal-lipid nanostructure for magnetically guided in vivo gene delivery. *Nature Nanotechnol* 2009; 4(9): 598-606.
- 4) Namiki Y. Gene therapy: Magnetic mission. *NPG Asia Materials* 2010; 2(1): 7.
- 5) 並木 慎尚. 癌・腫瘍学 磁性ナノ粒子を用いた癌治療をめざして. *医のあゆみ* 2010; 232(7): 819-21.
- 6) Koido S, Hara E, Homma S, Namiki Y, Ohkusa T, Gong JL, Tajiri H. Cancer vaccine by fusions of dendritic and cancer cells. *Clin Dev Immunol* 2009; 2009: 657369.
- 7) Jaskelioff M, Song W, Xia J, Liu C, Kramer J, Koido S, Gendler SJ, Calderwood SK, Gong J. Telomerase deficiency and telomere dysfunction inhibit mammary tumors induced by polyomavirus middle T oncogene. *Oncogene* 2009; 28(48): 4225-36.
- 8) Homma S, Koido S, Sagawa Y, Suzuki H, Komita H, Nagasaki E, Takahara A, Horiguchi-Yamada J, Tajiri H, Zeldin D, Obata T. Antigenic stimulation with cytochrome P450 2J expressed in mouse hepatocellular carcinoma cells regulates host anti-tumor immunity. *Clin Exp Immunol* 2009; 156(2): 344-52.
- 9) Koido S, Homma S, Hara E, Namiki Y, Ohkusa T, Gong JL, Tajiri H. Antigen-specific polyclonal cytotoxic T lymphocytes induced by fusions of dendritic cells and tumor cells. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010: 752381.
- 10) Koido S, Hara E, Homma S, Namiki Y, Komita H, Takahara A, Nagasaki E, Ito M, Sagawa Y, Mitsunaga M, Uchiyama K, Satoh K, Arihiro S, Ohkusa T, Gong JL, Tajiri H. Dendritic/pancreatic carcinoma fusions for clinical use: Comparative functional analysis of healthy- versus patient-derived fusions. *Clin Immunol* 2010; 135(3): 384-400. Epub 2010 Mar 11.
- 11) Yanai H, Furutani N, Ito K, Yoshida H, Tada N. Scientigraphic findings and serum matrix metalloproteinase 3 and vascular endothelial growth factor levels in patients with polymyalgia rheumatica. *The Open General and Internal Medicine Journal* 2009; 3: 53-7.

- 12) Yanai H, Furutani N, Yoshida H, Tada N. Myositis, Vasculitis, Hepatic Dysfunction in Adult-Onset Still's Disease. *Case Report Med* 2009; 2009: 504897.
- 13) Yokote K, Saito Y; CHIBA study group (Bujo H, Hanaoka H, Shinomiya M, Mikami K, Shirai K, Nishikawa T, Kodama T, Tada N, Ban T, Endo K, Hashimoto N, Hayashi R, Hirai A, Honjo S, Itaya T, Ito K, Kitagawa H, Ko S, Kobayashi K, Kosuge K, Kuribayashi S, Masuda M, Mimura M, Mizuno K, Murano S, Nakamura M, Nakamura H, Nishide T, Nishimura M, O H, Oeda T, Oshima H, Saito J, Sasaki N, Sato S, Seki N, Shirai K, Sonezaki K, Soyama A, Suzuki S, Tadokoro N, Terano T, Tokinaga K, Tokuyama T, Tokuyama T, Uchida D, Uzawa Y, Yamaguchi T, Yamamoto K, Yamamoto K, Yamazaki K, Yokokura M, Yoshida H.). Influence of statins on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus: sub-analysis of the collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). *J Atheroscler Thromb* 2009; 16(3): 297-8.
- 14) Yanai H, Yoshida H, Tada N. Clinical, radiological, and biochemical characteristics in patients with diseases mimicking polymyalgia rheumatica. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 391-5.
- 15) Yanai H, Tomono Y, Ito K, Hirowatari Y, Yoshida H, Tada N. A molecular mechanism for diacylglycerol-mediated promotion of negative caloric balance. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2010; 3: 1-6.
- 16) Gong J, Zhang Y, Durfee Y, Weng D, Liu C, Koido S, Song B, Apostolopoulos V, Calderwood SK. A heat shock protein 70-based vaccine with enhanced immunogenicity for clinical use. *J Immunol* 2010; 184(1): 488-96.
- 17) 伊藤公美恵, 柳内秀勝, 古谷伸之, 吉田 博, 多田 紀夫. 頸部痛および多発関節痛を認めた41歳男性の1例. *日未病システム会誌* 2009; 15(1): 125-9.
- ンドローム診断基準の危険因子と腹囲, BMIとの関連性. 第106回日本内科学会総会・講演会. 東京, 4月.
- 2) 坪田昭人. 2型低ウイルス量に対する新たな投与方法の提案: ベガシス単独超短期投与の検討. 第10回東葛ベガシス研究会. 柏, 5月.
- 3) 坪田昭人. 肝臓癌に対するインターベンショナルラジオロジーと集学的治療. 第78回獣医麻酔外科学会, 第90回日本獣医循環器学会, 第45回日本獣医画像診断学会2009年春季合同学会. 大宮, 6月.
- 4) 伊藤公美恵, 柳井秀勝, 古谷伸之, 吉田 博, 多田 紀夫. 男性健診受診者における腹囲, BMIと糖・脂質代謝および肝機能に及ぼす影響の検討. 第9回日本抗加齢医学会総会. 東京, 5月.
- 5) Tada N, Koseki M, Suzuki M. (Symposium) Dietary intervention and outcomes extracted from literature. The 41st Annual Scientific Meeting of the Japan Atherosclerosis Society. Shimonoeki, July.
- 6) 多田紀夫. (シンポジウム) メタボリックシンドロームの病態と栄養指導へのアプローチ. 第56回日本臨床検査医学会学術集会. 札幌, 8月.
- 7) 多田紀夫. 職域における「動脈硬化性疾患の一次予防対策」. 実地医家・職域における動脈硬化性疾患予防のための「脂質異常症治療ガイド」普及・啓発セミナー. 秋田, 9月.
- 8) 並木禎尚. 遺伝子導入を目的とした磁性脂質ナノ粒子の開発. *イノベーション・ジャパン2009*—大学見本市. 東京, 9月.
- 9) 河村 亮, 中川 勝, 北本仁孝, 並木禎尚. 表面修飾 FePt ナノ粒子の合成と特性. 第58回高分子討論会. 熊本, 9月.
- 10) 河村 亮, 工藤有希子, 中川 勝, 北本仁孝, 並木禎尚. ポリスチレン微粒子とシリカ粒子表面への表面修飾 FePt ナノ粒子の吸着挙動. 第58回高分子討論会. 熊本, 9月.
- 11) Tada N, Yoshida H, Yanai H, Ito K, Sato N, Tomono Y, Tsukahara H, Koikeda T. Effects of astaxanthin administration on serum lipids in hyperlipidemic man: a randomized, placebo-controlled study. 8th International Congress on Coronary Artery Disease: from Prevention to Intervention. Prague, Oct.
- 12) 坪田昭人. C型慢性肝炎を攻める: 最新の治療法と医療連携. 船橋市医師会学術講演会. 船橋, 10月.
- 13) 並木禎尚, 中川 勝, 北本仁孝, 石井由季子. がん治療磁気ドラッグデリバリーシステムへの応用を目指した体内深部に移植可能な磁気照射装置の開発. 第47回日本人工臓器学会大会. 新潟, 11月.
- 14) 並木禎尚, 中川 勝, 北本仁孝, 石井由季子. 金属アレルギーを回避できる癌治療用デバイスの開発—動

II. 総 説

- 1) 多田紀夫, 鶴飼智恵子, 山岡寛子. 【糖尿病における脂質管理】脂質異常症に対する食事療法のポイント. *プラクティス* 2009; 26(4): 404-12.
- 2) 多田紀夫. 【多価不飽和脂肪酸 病態栄養学的エビデンスの臨床応用】多価不飽和脂肪酸と疾患 脂質異常症. *治療学* 2009; 43(8): 850-6.

III. 学会発表

- 1) 伊藤公美恵, 柳内秀勝, 古谷伸之, 吉田 博, 多田 紀夫. 人間ドック受診男性例におけるメタボリックシ

物モデルを用いた基礎的検討－. 第39回日本皮膚アレルギー・接触性皮膚炎学会総会学術大会. 京都, 11月.

- 15) 多田紀夫. 保健診療の中で実効性を確保した「地域栄養相談システム」の実施と運用への研究. 花王健康科学研究会 2009年度第6回研究助成成果報告会・第7回研究助成受賞者目録授与式. 東京, 11月.
- 16) 坪田昭人. ウイルス肝炎・肝がんを克服するには? C型慢性肝炎の治療～正しい理解と診察のすすめ～. 柏市民公開講座. 柏, 11月.
- 17) 河村 亮, 工藤有希子, 中川 勝, 並木禎尚. FePt ナノ粒子吸着シリカ微粒子の作製. 第9回東北大学多元物質科学研究所研究発表会. 仙台, 12月.
- 18) 多田紀夫. 動脈硬化予防の食生活養生訓. 第10回動脈硬化学会教育フォーラム. 広島, 2月.
- 19) 多田紀夫. 特定健診・特定保健指導の基本的な考え方について. 柏市国保特定保健指導に関する学習会. 柏, 2月.
- 20) 伊藤公美恵, 友野義晴, 柳内秀勝, 吉田 博, 多田紀夫. 専門医と共に考える: アポリポ蛋白C2欠損症へのジアシルグリセロール油の治療的応用. 第2回動脈硬化症例検討会, 東京. 2月.

IV. 著 書

- 1) Tada N, Yoshida H, Yanai H, Ito K, Noriko S, Tomono Y, Koikeda T. Effects of astaxanthin administration on serum lipids in hyperlipidemic man: a randomized, placebo-controlled study. In: Lewis BS, Widimsky P, Flugelman MY, Halon D eds. *New Approaches in Coronary Artery Disease: Proceedings of the 8th International Congress on Coronary Artery Disease*. Bologna: Medimond. 2009, p.543-6.
- 2) 多田紀夫. 5章: 脂質異常に対する薬剤治療とそのエビデンス フィブラート. 寺本民生編. *コレステロール: 基礎から臨床へ*. 東京: ライフサイエンス社, 2009. p.208-13.
- 3) 多田紀夫. 7. 内分泌・代謝系と検査異常 B. 検査異常 6. 高脂血症, 7. 低脂血症, 付記. HDL コレステロール (HDL-C) の動向. チャート内科診断学. 富野康日己編. 東京: 中外医学社, 2009. p.402-12.
- 4) 多田紀夫他著, 「CBT こあかりシミュレーション」編集委員会編. *CBT こあかり2: オールチェック: 予想問題集*. 東京: 医学評論社, 2009.
- 5) 多田紀夫. 8. 大規模臨床試験 LRC-CPPT. 寺本民生編. *見直されたレジン: 陰イオン交換樹脂: その位置づけと使い方*. 大阪: フジメディカル出版, 2010. p.49-55.

V. その他

- 1) 並木禎尚. 核酸医薬向け DDS がん患部に薬集積 慈恵医大 磁性微粒子を活用. *日経産業新聞朝刊* 2009.8.31.
- 2) 並木禎尚. 革新的な癌治療ドラッグデリバリーシステムの開発に成功. NEDO 技術開発機構プレス発表 2009.8.27.
- 3) 並木禎尚. ナノ粒子 がん狙い撃ち 慈恵医大グループ 磁性利用 副作用少なく. *読売新聞夕刊* 2009.8.24.
- 4) Plank C. News and Views: Nanomedicine: Silence the target. *Nature Nanotechnol* 2009; 4(9): 544-5.
- 5) Namiki Y. Nanomedicine: A novel magnetic crystal-lipid nanostructure for magnetically guided in vivo gene delivery. *Nature Publishing Group Press Release* 2009.8.23.