

## 臨床医学研究所

教授：多田 紀夫 脂質代謝学，高齢医学，臨床栄養学，臨床検査学  
(所長，兼任)  
 教授：坪田 昭人 肝臓病学，消化器病学  
 准教授：並木 禎尚 消化器病学，臨床腫瘍学

### 教育・研究概要

#### I. 酸化ストレス誘導性の肝腫瘍原性遺伝子に関する機能解析

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。その酸化ストレス誘導性肝腫瘍原性遺伝子の機能解析を行っている。(文部科学省科学研究費補助金基盤研究 (C))

#### II. C型慢性肝炎の治療におけるトランスポーター遺伝子

C型慢性肝炎の標準的治療は，ペグインターフェロン+リバビリン併用療法である。その治療効果に及ぼす影響因子にHCVのリバビリンへの曝露がある。リバビリンが組織内に取り込まれるには，トランスポーターの存在が必要である。このトランスポーターの機能解析とその遺伝子の single nucleotide polymorphism (SNP) を研究し，治療効果との関連性を検証している。

#### III. C型慢性肝炎の肝組織内 microRNA/mRNA の網羅的解析

実際に治療を受けるC型慢性肝炎患者の肝組織内 microRNA/mRNA を網羅的に解析し，特徴的な microRNA/mRNA の機能解析を検討している。

#### IV. 次世代ナノ診断・治療を実現する「有機・無期ハイブリッド籠型粒子」の四次元精密操作 (最先端・次世代研究開発支援プログラム：並木禎尚 (研究代表者))

広い国民不安を引き起こすインフルエンザなどの感染症，癌などの致死率の高い疾病に対して，早期診断法・からだに優しい治療法を開発し，医療の質を向上させることは我が国にとっても最重要課題の一つである。もし，光・磁気・超音波を遠隔操作し，薬剤の働きを自在にあやつることができれば，こうした課題を解決できる次世代技術として期待される。

そこで，光・磁気・超音波のエネルギーを効率良く変換するナノサイズの極小カプセル『有機・無機ハイブリッド籠型粒子』を創製し，薬剤の集積・放出・効力を遠隔制御できる革新的ナノ医療の実現を目的に実験を重ねている。今まで「診断が難しかった病気」や「治せなかった病気」に対して「高感度迅速診断」や「からだに優しく良く効く治療」が可能となり，高齢者など弱者に優しい医療の実現は健康長寿・医療費削減・医療産業振興に貢献できると確信するからである。また，この技術をもって，創薬の分野にまで貢献できることを計画している。(産業技術研究助成事業 (NEDO)，文部科学省科学研究費補助金基盤研究 (C) で築き上げた磁性ナノ粒子技術を診断・治療技術の開発に応用展開)

#### V. 放射性セシウムを効率よく迅速回収できる磁性除染剤の実用化 (環境省除染技術実証試験，経産省ものづくり支援補助金，JST 国際特許出願支援，DOWA テクノファンド，濱口生化学振興財団，デクセリアルズ共同研究費，フクダエンジニアリング共同研究費：並木禎尚)

研究代表者の「磁性ナノ粒子への薬剤担持」に強磁性体粉，廃棄物処理の技術融合により，迅速に回収できる磁性除染剤の実用化を目指している。

研究代表者らは「除染剤を担持させた磁性粒子」の製造法を発明 (特許登録済) し，セシウム吸着能の高い除染剤を磁石で瞬時に集めることに成功している。本研究では磁性除染剤の磁気回収効率を最大限高めるため，磁気特性に優れ，安価な新規磁性材料を用い，磁性除染剤の大量生産法を開発する。さらに，廃棄物処理技術を応用し，放射性セシウム吸着後の磁性除染剤を磁力で効率よく集める方法を探索していく。(DOWA テクノファンド，池谷科学技術振興財団研究助成金，濱口生化学振興財団研究助成金)

#### VI. 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た。その単離同定を継続している。

#### VII. その他

昨年に続き，当臨床医学研究所を利用した一般研究員の研究継続も多く，以下に項目を挙げる。

1. 新規肝炎ウイルス薬剤の標的トランスクリプトーム解析 (厚生労働科学研究費補助金研究

- 分担)
2. Lactoferrin の新規剤型抗酸化剤の開発
  3. C 型慢性肝炎の治療における SNPs の意義と機序解明 (文部科学省科学研究費補助金研究分担)
  4. 肝細胞における transporter の同定・機能解析及び C 型慢性肝炎療法における transporter gene SNPs の意義に関する研究 (厚生労働科学研究費補助金研究分担)
  5. Atp7B の細胞局在と動態解析 (海外研究施設との共同研究)
  6. 樹状細胞と腫瘍細胞を融合した融合細胞ワクチンの基礎研究
  7. Robotic surgery を用いた婦人科がん術後下肢リンパ浮腫予防手術の開発 (厚生労働科学研究費補助金第 3 次対がん総合戦略研究事業「QOL の向上をめざしたがん治療法の開発研究」)
  8. バクテリアファージを対象とした血清抗ウイルス作用の同定とその作用機序
  9. 「日本人の食事摂取基準 2015 年」に向けての文献レビュー (厚生労働科学研究費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
  10. 動脈硬化リスクの評価における Lp (a) コレステロールの意義 (文部科学省科学研究費補助金基盤研究 (C))
  11. 新規抗菌薬療法による潰瘍性大腸炎の粘膜フローラの変化と治療効果: DNA 多型解析
  12. 卵巣明細胞癌の糖代謝機構と抗癌剤感受性との関連性についての研究
  13. 炎症性腸疾患患者の糞便中の硫酸濃度の検討
  14. 培養血管内皮細胞の MMP2 の制御における Angiotensin の効果

#### 〔点検・評価〕

平成 24 年度は、専任教員 (専任研究員) として常勤 2 名、兼任 1 名、事務・技術職員 (計 3 名) を中核とし運営することになった。そうした体制の中、総合診療部、消化器・肝臓内科、腫瘍・血液内科、臨床検査医学、糖尿病・代謝・内分泌内科、小児科、産婦人科、心臓外科、麻酔科など柏病院診療部に所属する教員が一般研究員として登録・参加し、それぞれの研究テーマに取り組み成果を上げていただいた。また、当臨床医学研究所は医学生ならびに 2 名の大学院生、1 名の訪問研究生の研修の場ともなっている。

#### 研究業績

##### I. 原著論文

- 1) Tsubota A, Shimada N, Yoshizawa K, Furihata T, Agata R, Yumoto Y, Abe H, Ika M, Namiki Y, Chiba K, Fujise K, Tada N, Aizawa Y. Contribution of ribavirin transporter gene polymorphism to treatment response in peginterferon plus ribavirin therapy for HCV genotype 1b patients. *Liver Int* 2012; 32(5): 826-36.
- 2) Namiki Y, Namiki T, Ishii Y, Koido S, Nagase Y, Tsubota A, Tada N, Kitamoto Y. Inorganic-organic magnetic nanocomposites for use in preventive medicine: A rapid and reliable elimination system for cesium. *Pharm Res* 2012; 29(5): 1404-18.
- 3) Yoshida H, Hirowatari Y, Kurosawa H, Manita D, Yanai H, Ito K, Tada N. Estimation of lipoprotein profile in patients with type II diabetes and its relevance to remnant lipoprotein cholesterol levels. *Atherosclerosis* 2012; 222(2): 541-4.
- 4) Kondo C, Atsukawa M, Tsubota A, Itokawa N, Fukuda T, Matsushita Y, Kidokoro H, Kobayashi T, Narahara Y, Nakatsuka K, Kanazawa H, Sakamoto C. An open-label randomized controlled study of pegylated interferon/ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C with versus without fluvastatin. *J Viral Hepat* 2012; 19(9): 615-22.
- 5) Fuchigami T, Kitamoto Y, Namiki Y. Size-tunable drug-delivery capsules composed of a magnetic nanoshell. *Biomatter* 2012; 2(4): 313-20.
- 6) Tsubota A, Shimada N, Abe H, Yoshizawa K, Agata R, Yumoto Y, Ika M, Namiki Y, Nagatsuma K, Matsudaira H, Fujise K, Tada N, Aizawa Y. Several factors including ITPA polymorphism influence ribavirin-induced anemia in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2012; 18(41): 5879-88.
- 7) Kanda T, Nakamoto S, Nishino T, Takada N, Tsubota A, Kato K, Miyamura T, Maruoka D, Wu S, Tanaka T, Arai M, Mikami S, Fujiwara K, Imazeki F, Yokosuka O. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 2 who failed previous interferon therapy. *Int J Med Sci* 2012; 10(1): 43-9.
- 8) Atsukawa M, Tsubota A, Kondo C, Itokawa N, Narahara Y, Nakatsuka K, Hashimoto S, Fukuda T, Matsushita Y, Kidokoro H, Kobayashi T, Kanazawa H, Sakamoto C. Combination of fluvastatin with pegylated interferon/ribavirin therapy reduces viral relapse in chronic hepatitis C infected with HCV genotype 1b. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28(1): 51-6.

- 9) Yoshida H, Shoda T, Yanai H, Ikekawa K, Kurata H, Ito K, Furutani N, Tada N, Witztum JL, Tsimikas S. Effects of pitavastatin and atorvastatin on lipoprotein oxidation biomarkers in patients with dyslipidemia. *Atherosclerosis* 2013; 226(1) : 161-4.
- 10) Itokawa N, Atsukawa M, Tsubota A, Kondo C, Hashimoto S, Fukuda T, Matsushita Y, Kidokoro H, Kobayashi T, Narahara Y, Nakatsuka K, Kanazawa H, Iwakiri K, Sakamoto C. Lead-in treatment with interferon- $\beta$ /ribavirin may modify the early hepatitis C virus dynamics in pegylated interferon alpha-2b/ribavirin combination for chronic hepatitis C patients with the IL28B minor genotype. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28(3) : 443-9.
- 11) Ryotokuji K, Ishimaru K, Kihara K, Namiki Y, Hozumi N. Effect of pinpoint plantar long-wavelength infrared light irradiation on subcutaneous temperature and stress makers. *Laser Ther* 2013; 22(2) : 93-102. Epub 2013 Mar 31.
- 12) 多田紀夫, 伊藤公美恵, 内海有香. 寿命と食事. 日臨栄会誌 2012 ; 34(1) : 2-9.
- 13) 並木禎尚, 前川弘樹, 吉田貴行, 上山俊彦, 後藤昌大, 正田憲司, 川上 智, 鎌田雅美, 渡邊亮栄. 放射性セシウムを磁石で迅速回収できる除染剤の実用化(前編) -グリーンイノベーションに貢献するライフイノベーション発の新技術-. *Material Stage* 2012 ; 12(8) : 62-71.
- 14) 並木禎尚, 前川弘樹, 吉田貴行, 上山俊彦, 後藤昌大, 正田憲司, 川上 智, 鎌田雅美, 渡邊亮栄. 放射性セシウムを磁石で迅速回収できる除染剤の実用化(後編) -グリーンイノベーションに貢献するライフイノベーション発の新技術-. *Material Stage* 2012 ; 12(9) : 61-8.

## II. 総 説

- 1) Aizawa Y, Abe H, Yoshizawa K, Ishiguro H, Aida Y, Shimada N, Akihito Tsubota A. Chapter30: Dyslipoproteinemia in chronic HCV infection. In: Frank S, Kostner G, eds. *Lipoproteins: Role in health and diseases*. Rijeka : InTech, 2012. p.701-18.
- 2) 多田紀夫. 脂質異常症のスキルアップ(その2)疫学的見地から炭水化物と脂肪摂取をどう指導するか(応用編). *New Diet Ther* 2012 ; 28(1) : 27-35.
- 3) 多田紀夫. 【臨床栄養トピックス2012】(Part-2) 臨床栄養学 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版を中心とした食事療法. *臨栄* 2012 ; 121(4) : 418-25.
- 4) 並木禎尚, 前川弘樹, 川上 智. 焼却飛灰から放射性セシウムを吸着除去できる, 磁性ナノ粒子の開発に

成功! 飛灰と洗浄水の分離不要!! 日本の新技術・新工法 2012 ; 4 : 26-7.

## III. 学会発表

- 1) Atsukawa M, Tsubota A, Kondo C, Itokawa N, Hashimoto S, Fukuda T, Matsushita Y, Kidokoro H, Kobayashi T, Narahara Y, Nakatsuka K, Kanazawa H, Sakamoto C. Combination of fluvastatin with pegylated interferon/ribavirin therapy reduces the viral relapse rate in chronic hepatitis C infected with HCV genotype 1b. *EASL : the International Liver Congress 2012 : 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver*. Barcelona, Apr.
- 2) Fuchigami T, Nakagawa M, Namiki Y, Kitamoto Y. Hybrid magnetic capsules composed of Self-assembled monolayer of FePt nanoparticles and polymer designed for drug delivery system. *IACIS 2012 (International Association of Colloid and Interface Scientists Conference)*. Sendai, May.
- 3) 厚川正則<sup>1)</sup>, 坪田昭人, 近藤千紗<sup>1)</sup>, 橋本知美<sup>1)</sup>, 糸川典夫<sup>1)</sup>, 松下洋子<sup>1)</sup>, 福田 健<sup>1)</sup>, 城所秀子<sup>1)</sup>, 小林玲樹<sup>1)</sup>, 植原義之<sup>1)</sup>, 中塚雄久<sup>1)</sup>, 金沢秀典<sup>1)</sup>, 坂本長逸<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>日本医科大学). (オープンワークショップ 45 : OWS-308) 高齢 C 型慢性肝炎に対する Vitamin D 併用 PEG-IFN, Ribavirin 併用療法についての検討. 第 48 回日本肝臓学会総会. 金沢, 6 月.
- 4) 厚川正則<sup>1)</sup>, 坪田昭人, 近藤千紗<sup>1)</sup>, 橋本知美<sup>1)</sup>, 糸川典夫<sup>1)</sup>, 松下洋子<sup>1)</sup>, 福田 健<sup>1)</sup>, 城所秀子<sup>1)</sup>, 小林玲樹<sup>1)</sup>, 植原義之<sup>1)</sup>, 中塚雄久<sup>1)</sup>, 金沢秀典<sup>1)</sup>, 坂本長逸<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>日本医科大学). (オープンワークショップ 49 : OWS-338) 1 型高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN/ribavirin 療法における fluvastatin 併用がウイルス再燃を抑制する. 第 48 回日本肝臓学会総会. 金沢, 6 月.
- 5) 長瀬有貴, 並木禎尚, 石井由季子, 多田紀夫, 測上輝顕, 北本仁孝, 中川 勝. ポリマー修飾シリカ微粒子表面への FePt ナノ粒子の集積化と超臨界水熱処理による FePt 網目状微粒子の形成. 第 46 回成医会柏支部例会. 柏, 12 月.
- 6) 並木禎尚. セシウム・ストロンチウムを同時に迅速除去できるナノ粒子. *イノベーションジャパン 2012 - 大学見本市*. 東京, 9 月.
- 7) 島田紀朋, 加藤慶三, 坪田昭人, 佐藤祥之, 安達哲史, 井家麻紀子, 戸田剛太郎, 安部 宏, 相澤良夫. (肝 P-48) 多 C 型慢性肝炎に対する 3 剤併用療法の早期ウイルス学的効果. 第 16 回日本肝臓学会大会. 神戸, 10 月.
- 8) 熊田 卓, 豊田秀徳, 高口浩一, 島田紀朋, 加藤慶三, 坪田昭人, 泉並木. TVR3 剤併用治療における治

- 療効果予測に関する研究。TVR3 剤 HCV RGT 共同研究会。神戸，10 月。
- 9) Namiki Y, Fuchigami T, Nakagawa M, Kitamoto Y. Lipid-based magnetic nanomedicines for cancer. PRiME 2012 (Pacific Rim Meeting on Electrochemical and Solid-State Science). Honolulu, Oct.
- 10) Fuchigami T, Nakagawa M, Namiki Y, Kitamoto Y. FePt magnetic hollow spheres designed for nano-scale drug delivery system targeted to cancer tumor. PRiME 2012 (Pacific Rim Meeting on Electrochemical and Solid-State Science). Honolulu, Oct.
- 11) Masaki N, Sugiyama M, Ito K, Shimada N, Tsubota A, Mizokami M. Prospective multi-center cohort study for the predictive efficacy of IL28B and ITPA SNPs in patients with chronic hepatitis C treated by peginterferon and ribavirin therapy. 10th JSH Single Topic Conference. Tokyo, Nov.
- 12) 湖上輝顕, 並木禎尚, 北本仁孝. 超臨界流体処理による網目状金属ナノ構造体の形成. 粉体粉末冶金協会平成 24 年秋季大会 (第 110 回講演大会). 草津, 11 月.
- 13) 厚川正則, 坪田昭人, 近藤千紗, 糸川典夫, 福田 健, 松下洋子, 榎原義之, 長田祐二, 中塚雄久, 坂本長逸. (O-32) C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN/Ribavirin/Telaprevir 療法における IL28B genotype 別の HCV-RNA 消失時期の検討. 第 39 回日本肝臓学会東部会. 東京, 12 月.
- 14) 近藤千紗, 厚川正則, 坪田昭人, 糸川典夫, 橋本知美, 福田 健, 松下洋子, 城所秀子, 榎原義之, 中塚雄久, 金沢秀典, 坂本長逸. (O-42) 血小板低値の C 型慢性肝炎に対する PSE 先行 PEG-IFN/Ribavirin/Telaprevir 併用療法の成績. 第 39 回日本肝臓学会東部会. 東京, 12 月.
- 15) 糸川典夫, 厚川正則, 坪田昭人, 近藤千紗, 橋本知美, 松下洋子, 福田 健, 城所秀子, 榎原義之, 中塚雄久, 金沢秀典, 坂本長逸. (O-50) 1 型高ウイルス量, IL28B minor genotype の C 型慢性肝炎に対する IFN $\beta$  2 分割/Ribavirin 併用先行投与の検討. 第 39 回日本肝臓学会東部会. 東京, 12 月.
- 16) 長瀬有貴, 並木禎尚, 石井由季子, 吉田貴行, 上山俊彦, 後藤昌大, 正田憲司, 鎌田雅美, 渡邊亮栄, 前川弘樹, 川上 智, 多田紀夫. 焼却飛灰から放射性セシウムを吸着除去できる磁性ナノ粒子. 第 47 回成医会柏支部例会. 柏, 12 月.
- 17) 加藤慶三, 安達哲史, 立花浩幸, 佐藤祥之, 井家麻紀子, 坪田昭人, 戸田剛太郎, 島田紀朋. (一般演題 (口演) B 型肝炎 1 : O-047) B 型急性肝炎の genotype 別の臨床経過の検討. 第 99 回日本消化器病学会総会. 鹿児島, 3 月.
- 18) 中川 愛, 厚川正則, 島田紀朋, 坪田昭人, 近藤千紗, 糸川典夫, 福田 健, 松下洋子, 榎原義之, 長田祐二, 中塚雄久, 岩切勝彦, 坂本長逸. (一般演題 (口演) C 型肝炎 1 : O-062) C 型慢性肝炎に対する 3 剤併用療法における fluvastatin 併用の初期ウイルス変動に与える影響についての検討. 第 99 回日本消化器病学会総会. 鹿児島, 3 月.
- 19) 糸川典夫, 厚川正則, 坪田昭人, 近藤千紗, 中川 愛, 橋本知美, 福田 健, 松下洋子, 城所秀子, 榎原義之, 中塚雄久, 金沢秀典, 岩切勝彦, 坂本長逸. (一般演題 (口演) C 型肝炎 6 : O-132) IL28B minor genotype の C 型慢性肝炎に対する IFN $\beta$ 2 分割/ribavirin 併用先行投与の成績. 第 99 回日本消化器病学会総会. 鹿児島, 3 月.
- 20) 厚川正則, 坪田昭人, 近藤千紗, 糸川典夫, 中川 愛, 橋本知美, 福田 健, 松下洋子, 城所秀子, 榎原義之, 中塚雄久, 金沢秀典, 岩切勝彦, 坂本長逸. (一般演題 (ポスター) C 型肝炎 2 : P-306) 高齢 C 型慢性肝炎に対する VitaminD 併用 PEG-IFN/ribavirin 併用療法についての検討. 第 99 回日本消化器病学会総会. 鹿児島, 3 月.

#### IV. 著 書

- 1) 並木禎尚. 5 章: 放射性物質の除去技術 6 節: 磁性化プルシアンブルーによる汚染水からの放射性セシウム除去. 作道章一 (琉球大学) 編著. 食と健康の高度安全化: 殺菌, 滅菌, 消毒, 不活化, 有害物除去技術. 東京: S&T 出版, 2012. p.330-9.
- 2) 並木禎尚. 第 2 章: microRNA 治療 8. 核酸医薬などのドラッグデリバリーをめざした磁性ナノコンポジットの創製. 落合孝広 (国立がん研究センター研究所) 監修. 遺伝子医学 MOOK : 23 号: 臨床・創薬利用が見えてきた microRNA. 大阪: メディカルドゥ, 2012. p.163-8.

#### V. その他

- 1) 坪田昭人. C 型肝炎ウイルスキャリアへの対応. 柏市医師会ウイルス肝炎対策研修会. 柏, 6 月.
- 2) 並木禎尚. 焼却灰からセシウム除去, 東京慈恵会医大など新技術開発. 産経新聞 2012.9.26.
- 3) 並木禎尚. 磁性除染剤で同時分離 - セシウムとストロンチウム - 慈恵医大開発医薬品技術を応用. 環境新聞 2012.10.3.
- 4) 並木禎尚. 災害廃棄物を抱える自治体に朗報: 慈恵医大, 焼却飛灰からの放射性セシウム除去技術を開発. CareNet 2012.10.5. <http://www.carenet.com/news/general/carenet/31533>
- 5) 坪田昭人. (講演 1) 最新の知見からみた B 型・C 型肝炎のつきあい方. 柏市肝臓病市民公開講座. 柏, 3 月.