

Fujioka S, Yanaga K, Suzuki N, Hattori A. (Session 8: Medical Image Computing, Visualization and Navigation IV) Augmented reality-based navigation surgery for hepatectomy and pancreatectomy. 9th Asian Conference on Computer Aided Surgery (ACCAS 2013). Tokyo, Sept

13) Suzuki N. (VTR 2013: Visual tracking and 3D reconstruction for computer assisted interventions: state-of-the-art and challenges) Utility of multi-view camera system for navigation surgery. 16th International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI 2013). Nagoya, Sept.

14) 佐伯晋一郎¹⁾, 花房昭彦^(¹芝浦工業大), 鈴木直樹, 服部麻木. 低侵襲手術用内視鏡のオーバーチュープの開発に関する研究～空気圧による屈曲機構の開発～. 第29回ライフサポート学会大会. 甲府, 9月.

15) 花房昭彦¹⁾, 黄木剛正¹⁾, 西田 健¹⁾ (¹芝浦工大), 服部麻木, 鈴木直樹. 車いす着座時の脊椎形状推定システム. 第34回バイオメカニズム学術講演会 (SO-BIM2013 in Tokorozawa). 所沢, 11月.

16) Saeki S¹⁾, Hanafusa A¹⁾ (¹Shibaura Institute of Technology), Suzuki N, Hattori A. Development of a fluid drive system for the endoscopic surgery robot. 8th SEATUC (South East Asian Technical University Consortium) Symposium. Johor Bahru, Mar.

17) Ouki K¹⁾, Nishida K¹⁾, Hanafusa A¹⁾ (¹Shibaura Institute of Technology), Suzuki N, Hattori A. Development of a 3D spinal model superimposed display system based on seating posture in a wheelchair. 8th SEATUC (South East Asian Technical Univ Consortium) Symposium. Johor Bahru, Mar.

臨床医学研究所

教授：大橋 十也 小児科学, 遺伝子治療, 先天代謝異常
(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薬の柱にリバビリンがある。リバビリンが併用される治療の効果に影響する因子として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た。また, 新たな抗HCV剤である direct-acting antivirals (DAAs) に関連するトランスポーターも *in vitro* での解析を行っている。

III. C型慢性肝炎の肝組織内 microRNA/mRNA の網羅的解析

実際に治療を受けたC型慢性肝炎患者の肝組織内 microRNA/mRNA を網羅的に解析した。その結果, 興味深い特徴的な microRNA/mRNA と相互的な関連性が明らかになった。HCV増殖とその microRNA/mRNA の相互作用に関する機序を明らかにした。更に今後主流となる DAAs における microRNA/mRNA について検討を行っている。

IV. 次世代ナノ診断・治療を実現する「有機・無機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』を創生し、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. 樹状細胞と隣癌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
15. MHC class I と II 拘束性のマルチプル WT1 ペプチドパルス樹状細胞療法 (企業・他大学共同)
16. WT1 ペプチドワクチン療法 (他大学共同)

「点検・評価」

平成 25 年度は, 総合医科学研究センター・センター長である大橋十也教授が臨床医学研究所・所長

を兼任し、さらに専任教員（専任研究員）として常勤2名、技術職員・事務員計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、産婦人科、心臓外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、2名の大学院生、1名の訪問研究員の研修の場ともなっている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kanda T¹⁾, Kato K (Narita Red Cross Hosp), Tsubota A, Takada N (Toho Univ), Nishino T (Tokyo Women's Medical Univ), Mikami S (Kikkoman Hosp), Miyamura T¹⁾, Maruoka D¹⁾, Wu S¹⁾, Nakamoto S¹⁾, Arai M¹⁾, Fujiwara K¹⁾, Imazeki F¹⁾, Yokosuka O¹⁾ (¹Chiba Univ). Platelet count and sustained virological response in hepatitis C treatment. *World J Hepatol* 2013; 5(4) : 182-8.
- 2) Koido S, Homma S, Okamoto M (Keio Univ), Namiki Y, Takakura K, Uchiyama K, Kajihara M, Arihiro S, Imazu H, Arakawa H, Kan S, Komita H, Ito M, Ohkusa T, Gong J (Boston Univ), Tajiri H. Fusions between dendritic cells and whole tumor cells as anticancer vaccines. *Oncoimmunology* 2013; 2(5) : e24437.
- 3) Koido S, Homma S, Okamoto M (Keio Univ), Namiki Y, Takakura K, Takahara A, Odahara S, Tsukinaga S, Yukawa T, Mitobe J, Matsudaira H, Nagatsuma K, Uchiyama K, Kajihara M, Arihiro S, Imazu H, Arakawa H, Kan S, Komita H, Ito M, Ohkusa T, Gong J (Boston Univ), Tajiri H. Combined TLR2/4-activated dendritic/tumor cell fusions induce augmented cytotoxic T lymphocytes. *PLoS One* 2013; 8(3) : e59280.
- 4) Koido S, Homma S, Okamoto M (Keio Univ), Namiki Y, Takakura K, Takahara A, Odahara S, Tsukinaga S, Yukawa T, Mitobe J, Matsudaira H, Nagatsuma K, Kajihara M, Uchiyama K, Arihiro S, Imazu H, Arakawa H, Kan S, Hayashi K, Komita H, Kamata Y, Ito M, Hara E (Saitama Cancer Center Research), Ohkusa T, Gong J (Boston Univ), Tajiri H. Augmentation of antitumor immunity by fusions of ethanol-treated tumor cells and dendritic cells stimulated via dual TLRs through TGF- β 1 blockade and IL-12p70 production. *PLoS One* 2013; 8(5) : e63498.
- 5) Aizawa Y, Shimada N¹⁾, Abe H, Seki N, Aida Y, Ishiguro H, Ika M¹⁾ (¹Shinmatsudo Chuo General Hosp), Kato K, Tsubota A. Serum lipoprotein profiles and response to pegylated interferon plus ribavirin combination therapy in patients with chronic HCV genotype 1b infection. *Hepat Mon* 2013; 13(5) : e8988.
- 6) Yoshizawa K, Abe H, Aida Y, Ishiguro H, Ika M¹⁾, Shimada N¹⁾ (¹Shinmatsudo Central General Hosp), Tsubota A, Aizawa Y. Serum apolipoprotein B-100 concentration predicts the virological response to pegylated interferon plus ribavirin combination therapy in patients infected with chronic hepatitis C virus genotype 1b. *J Med Virol* 2013; 85(7) : 1180-90.
- 7) Koido S, Homma S, Okamoto M (Keio Univ), Namiki Y, Takakura K, Uchiyama K, Kajihara M, Ohkusa T, Gong J (Boston Univ), Tajiri H. The combination of TLR2 and TLR4 agonists promotes the immunogenicity of dendritic cell/cancer cell fusions. *Oncoimmunology* 2013; 2(7) : e24660.
- 8) Koido S, Homma S, Okamoto M (Keio Univ), Namiki Y, Kan S, Takakura K, Kajihara M, Uchiyama K, Hara E, Ohkusa T, Gong J (Boston Univ), Tajiri H. Improved immunogenicity of fusions between ethanol-treated cancer cells and dendritic cells exposed to dual TLR stimulation. *Oncoimmunology* 2013; 2(8) : e25375.
- 9) Abe H, Aida Y, Ishiguro H, Yoshizawa K, Seki N, Miyazaki T, Itagaki M, Sutoh S, Ika M¹⁾, Kato K¹⁾, Shimada N¹⁾ (¹Shinmatsudo Central General Hosp), Tsubota A, Aizawa Y. New proposal for response-guided peg-interferon-plus-ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus genotype 2 infection. *J Med Virol* 2013; 85(9) : 1523-33.
- 10) Koido S, Homma S, Okamoto M (Keio Univ), Namiki Y, Takakura K, Uchiyama K, Kajihara M, Arihiro S, Imazu H, Arakawa H, Kan S, Komita H, Kamata Y, Ito M, Ohkusa T, Gong J (Boston Univ), Tajiri H. Strategies to improve the immunogenicity of anticancer vaccines based on dendritic cell/malignant cell fusions. *Oncoimmunology* 2013; 2(9) : e25994.
- 11) Koido S, Ohkusa T, Homma S, Namiki Y, Takakura K, Saito K, Ito Z, Kobayashi H, Kajihara M, Uchiyama K, Arihiro S, Arakawa H, Okamoto M (Keio Univ), Gong J (Boston Univ), Tajiri H. Immunotherapy for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19(46) : 8531-42.
- 12) Atsukawa M¹⁾, Tsubota A, Shimada N (Shinmatsudo Central General Hosp), Kondo C¹⁾, Itokawa N¹⁾, Nakagawa A¹⁾, Hashimoto S¹⁾, Fukuda T¹⁾, Matsu-

- shita Y¹⁾, Kidokoro H¹⁾, Narahara Y¹⁾, Nakatsuka K¹⁾, Iwakiri K¹⁾, Kawamoto C¹⁾, Sakamoto C¹⁾ (¹Nippon Medical School). Efficacy of alfacalcidol on PEG-IFN/ribavirin combination therapy for elderly patients with chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepat Mon* 2013; 13(12) : e14872.
- 13) Tsubota A, Shimada N¹⁾, Atsukawa M (Nippon Medical School), Abe H, Kato K¹⁾, Ika M¹⁾ (¹Shinmatsudo Central General Hosp), Matsudaira H, Nagatsuma K, Matsuura T, Aizawa Y. Impact of IL28B polymorphisms on 24-week telaprevir-based combination therapy for Asian chronic hepatitis C patients with hepatitis C virus genotype 1b. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29(1) : 144-50.
- 14) Ito K¹⁾²⁾, Yotsuyanagi H (Univ of Tokyo), Yatsushashi H (NHO Nagasaki Medical Center), Karino Y (Sapporo Kosei General Hosp), Takikawa Y (Iwate Medical Univ), Saito T (Yamagata Univ), Arase Y (Toranomon Hosp), Imazeki F (Chiba Univ), Kurosaki M (Musashino Red Cross Hosp), Umemura T (Shinshu Univ), Ichida T (Juntendo Univ), Toyoda H (Ogaki Municipal Hosp), Yoneda M (Aichi Medical Univ), Mita E²⁾ (²Osaka National Hosp), Yamamoto K (Okayama Univ), Michitaka K (Ehime Univ), Maeshiro T (Univ of Ryukyus), Tanuma J¹⁾, Tanaka Y (Nagoya City Univ), Sugiyama M¹⁾, Murata K¹⁾, Masaki N¹⁾, Mizokami M¹⁾ (¹National Center for Global Health and Medicine); Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology* 2014; 59(1) : 89-97.
- 15) Nagatsuma K, Hano H, Murakami K (Tohoku Welfare Pension Hosp), Shindo D, Matsumoto Y, Mitobe J, Tanaka K, Saito M (Kaijo Building Clinic), Maehashi H, Owada M, Ikegami M, Tsubota A, Ohkusa T, Aizawa Y, Takagi I, Tajiri H, Matsuura T. Hepatic stellate cells that coexpress LRAT and CRBP-1 partially contribute to portal fibrogenesis in patients with human viral hepatitis. *Liver Int* 2014; 34(2) : 243-52.
- 16) Shimada N, Tsubota A, Atsukawa M¹⁾, Abe H, Ika M²⁾, Kato K²⁾, Sato Y²⁾ (²Shinmatsudo Central General Hosp), Kondo C²⁾, Sakamoto C²⁾ (²Nippon Medical School), Tanaka Y (Nagoya City Univ), Aizawa Y. α -Fetoprotein is a surrogate marker for predicting treatment failure in telaprevir-based triple combination therapy for genotype 1b chronic hepatitis C Japanese patients with the IL28B minor genotype. *J Med Virol* 2014; 86(3) : 461-72.
- 17) Ryotokuji K¹⁾, Ishimaru K¹⁾, Kihara K¹⁾, Namiki Y¹⁾, Hozumi N¹⁾ (¹Ryotokuji Univ). Effect of pinpoint plantar long-wavelength infrared light irradiation on subcutaneous temperature and stress markers. *Laser Ther* 2013; 22(2) : 93-102.
- 18) Ryotokuji K¹⁾, Ishimaru K¹⁾, Kihara K¹⁾, Namiki Y¹⁾, Hozumi N¹⁾ (¹Ryotokuji Univ). Preliminary results of pinpoint plantar long-wavelength infrared light irradiation on blood glucose, insulin and stress hormones in patients with type 2 diabetes mellitus. *Laser Ther* 2013; 22(3) : 209-14.
- 19) Shimada N¹⁾, Toyoda H²⁾, Tsubota A, Ide T³⁾, Takaguchi K (Kagawa Prefectural Central Hosp), Kato K¹⁾ (¹Shinmatsudo Central General Hosp), Kondoh M⁴⁾, Matsuyama K⁴⁾ (⁴Roche Diagnostics), Kumada T²⁾ (²Ogaki Municipal Hosp), Sata M³⁾ (³Kurume Univ). Baseline factors and very early viral response (week 1) for predicting sustained virological response in telaprevir-based triple combination therapy for Japanese genotype 1b chronic hepatitis C patients: a multicenter study. *J Gastroenterol* 2013 Nov 28. [Epub ahead of print]
- 20) Atsukawa M¹⁾, Tsubota A, Shimada N (Shinmatsudo Central General Hosp), Kondo C¹⁾, Itokawa N¹⁾, Nakagawa A¹⁾, Hashimoto S¹⁾, Fukuda T¹⁾, Matsu-shita Y¹⁾, Narahara Y¹⁾, Iwakiri K¹⁾, Nakatsuka K¹⁾, Kawamoto C¹⁾, Sakamoto C¹⁾ (¹Nippon Medical School). Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels affect treatment outcome in pegylated interferon/ribavirin combination therapy for compensated cirrhotic patients with hepatitis C virus genotype 1b and high viral load. *Hepatol Res* 2014 Jan 14. [Epub ahead of print]
- 21) Shimada N¹⁾, Tsubota A, Atsukawa M²⁾, Abe H, Ide T³⁾, Takaguchi K (Kagawa Prefectural Central Hosp), Chuganji Y (Tokyo Metropolitan Bokutoh Hosp), Toyoda H⁴⁾, Yoshizawa K (Machida Municipal Hosp), Ika M¹⁾, Sato Y¹⁾, Kato K¹⁾ (¹Shinmatsudo Central General Hosp), Kumada T⁴⁾ (⁴Ogaki Municipal Hosp), Sakamoto C²⁾ (²Nippon Medical School), Aizawa Y, Sata M³⁾ (³Kurume Univ). A 48-week telaprevir-based triple combination therapy improves sustained virological response rate in previous non-responders to peginterferon and ribavirin with genotype 1b chronic hepatitis C: A multicenter study. *Hepatol Res* 2014 Mar 10. [Epub ahead of print]
- 22) Ryotokuji K¹⁾, Ishimaru K¹⁾, Kihara K¹⁾, Namiki

Y¹⁾, Nakashima T¹⁾, Otani S¹⁾ (¹Ryotokuji Univ). Effect of Stress-free therapy on cerebral blood flow: comparisons among patients with metabolic cardiovascular disease, healthy subjects and placebo-treated subjects. *Laser Ther* 2014; 23(1): 9-12.

II. 総説

- 1) Tsubota A, Furihata T¹⁾, Matsumoto Y, Chiba K¹⁾ (¹Chiba Univ). Sustained and rapid virological responses in hepatitis C clinical trials. *Clin Investig* 2013; 3(11): 1083-93.

III. 学会発表

- 1) Takaguchi K¹⁾, Toyota H²⁾, Seno T¹⁾, Baba N¹⁾, Nagano T¹⁾ (¹Kagawa Prefectural Central Hosp), Kumada T²⁾ (²Ogaki Municipal Hosp), Kato K³⁾, Shimada N³⁾ (³Shinmatsudo Central General Hosp), Ide T (Kurume Univ), Sata M (KU Leuven), Tsubota A, Izumi N (Musashino Red Cross Hosp). (Posters: 499) Very-early viral response (week-1) to triple therapy with telaprevir, peg-interferon and ribavirin predicts extended-RVR and treatment outcomes in patients with HCV genotype 1. The International Liver Congress 2013, 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Amsterdam, Apr.
- 2) Ide T, Sata M, Takaguchi K, Toyoda H, Kumada T, Shimada N, Kato K, Tsubota A, Izumi N. (Poster Sessions: 1968) IL28B gene and very early viral kinetics (Week-1) predict sustained virological response to triple therapy in chronic hepatitis C patients with genotype 1b and high viral load. The Liver Meeting, 64th Annual Meeting of the AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) 2013. Washington, D.C., Nov.
- 3) 島田紀朋, 厚川正則, 相澤良夫, 坪田昭人. (一般演題口演 セッション 29: C 型肝炎・TVR 1 (O-162)) TVR3 剤併用療法の治療成績～更なる SVR 率の向上を目指して～. 第 49 回日本肝臓学会総会. 東京, 6 月.
- 4) 安部 宏, 島田紀朋, 厚川正則, 坪田昭人, 関 伸嘉, 会田雄太, 石黒晴哉, 井家麻紀子, 加藤慶三, 相澤良夫. (一般演題口演 セッション 29: C 型肝炎・TVR 1 (O-165)) IL28B ゲノタイプおよび HCV G1b コア 70 番アミノ酸置換から見たテラプレビル, リバビリン, ペグインターフェロン 3 剤併用療法の治療効果の検討. 第 49 回日本肝臓学会総会. 東京, 6 月.
- 5) 島田紀朋, 厚川正則, 坪田昭人, 安部 宏, 加藤慶三, 井家麻紀子, 佐藤祥之, 立花浩幸, 米澤 健, 戸田剛太郎, 相澤良夫. (一般演題口演 セッション 30: C 型肝炎・TVR 2 (O-173)) TVR3 剤併用療法のウイルス陰性化時期別の治療成績の検討. 第 49 回日本肝臓学会総会. 東京, 6 月.
- 6) 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 セッション 30: C 型肝炎・TVR 2 (O-174)) C 型慢性肝炎に対する 3 剤併用療法の治療効果に寄与する因子～スタチン併用も含め～. 第 49 回日本肝臓学会総会. 東京, 6 月.
- 7) 近藤千紗, 厚川正則, 島田紀朋, 坪田昭人, 糸川典夫, 中川 愛, 橋本知実, 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 セッション 32: C 型肝炎・TVR 4 (O-188)) 血小板数低値の C 型慢性肝炎に対する PSE 先行 3 剤併用療法について. 第 49 回日本肝臓学会総会. 東京, 6 月.
- 8) 石黒晴哉, 関 伸嘉, 会田雄太, 安部 宏, 井家麻紀子, 加藤慶三, 島田紀朋, 坪田昭人, 相澤良夫. (ポスターセッション 39: C 型肝炎・IFN 1 (P-221)) C 型慢性肝炎 Genotype2 に対する治療効果と IL28B 遺伝子多型との関連性. 第 49 回日本肝臓学会総会. 東京, 6 月.
- 9) 神田達郎, 厚川正則, 島田紀朋, 篠崎正美, 三上 繁, 星野容子, 加藤慶三, 中本晋吾, 千葉哲博, 新井誠人, 今関文夫, 坪田昭人. (ポスターセッション 51: B 型肝炎・臨床 1 (P-287)) 横須賀収. B 型慢性肝炎に対する Peginterferon alpha-2a 単独および Sequential Therapy 施行時の HBs 抗原量の推移に関する検討～多施設共同研究～. 第 49 回日本肝臓学会総会. 東京, 6 月.
- 10) 中川 愛, 厚川正則, 島田紀朋, 坪田昭人, 糸川典夫, 近藤千紗, 福田 健, 松下洋子, 榎原義之, 中塚雄久, 長田祐二, 岩切勝彦, 坂本長逸. (ポスター: 肝 P-51) C 型慢性肝炎に対する Telaprevir を含む 3 剤併用療法における治療成績. 第 17 回日本肝臓学会大会. 東京, 10 月.
- 11) 加藤慶三, 島田紀朋, 豊田秀徳, 井出達也, 坪田昭人, 高口浩一, 佐田通夫, 泉 並木, 熊田 卓. (ポスター: 肝 P-60) 早期ウイルス動態からの Telaprevir 3 剤併用療法の治療効果予測の検討. 第 17 回日本肝臓学会大会. 東京, 10 月.
- 12) 厚川正則, 島田紀朋, 坪田昭人, 近藤千紗, 糸川典夫, 中川 愛, 福田 健, 榎原義之, 安部 宏, 相澤良夫, 岩切勝彦, 坂本長逸. (ポスター: 肝 P-97) 脾腫を伴う血小板低値の C 型慢性肝炎に対する PSE 先行 3 剤併用療法の検討. 第 17 回日本肝臓学会大会. 東京, 10 月.

- 13) 坪田昭人. (自由討論会: ラクトフェリンのこれから) Bovine lactoferrin の酸化ストレス状態における効果と作用機序. 第4回臨床ラクトフェリンシンポジウム. 東京, 3月.

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, 9月.
- 2) 坪田昭人. 今後の肝臓病学における臨床研究を考える. 東葛・城東地区肝臓病研究会. 東京, 10月.
- 3) 坪田昭人. B型・C型肝炎の今後. 中外製薬社員研修会. 松戸, 11月.
- 4) 坪田昭人. C型肝炎治療の現状について. プリストル・マイヤーズ研修会. 柏, 2月.

再生医学研究部

教授: 岡野ジェイムス洋尚 分子神経科学, 再生医学

教育・研究概要

再生医学研究部は、神経変性疾患等の難治性疾患に対する新規治療法の開発を目標に、遺伝子改変による疾患モデル動物、疾患 iPS 細胞、タイムラプス細胞イメージング技術、非侵襲的生体イメージング技術などを駆使して基礎研究を行っている。

I. 遅発性小脳失調モデル動物を用いた軸索変性機序の解明

神経特異的 RNA 結合タンパク質 Hu ファミリーは標的 RNA の安定化や翻訳促進により神経前駆細胞からニューロンへの分化を促進することが知られている。HuC ノックアウト (KO) マウスは正常に発育するが生後7ヶ月になると歩行障害などの運動失調症状を呈する。このマウスの小脳では神経回路が正常に形成されたのちに遅発性にシナプス脱落を伴ったプルキンエ細胞の軸索変性が起こるが、プルキンエ細胞は細胞死には至らない。球状に変性した軸索にはミトコンドリアや APP が貯留していることから軸索輸送の不全が疑われている。軸索変性の分子メカニズムを解明するためには、小脳において Hu タンパク質が結合する標的 RNA を同定する必要がある。我々は RIP-CHIP 法により成体小脳組織を用いて HuC の標的スクリーニングを行った。RIP-CHIP 法は免疫沈降法の応用技術であり、HuC が複合体を形成する RNA を検出することができる。その結果、Kinesin (キネシンスーパーファミリー, KIF) 含む多くの HuC 標的候補遺伝子が同定された。これまでの解析により複数の KIF タンパク質の mRNA が HuC による翻訳調節を受け、HuC KO マウスのプルキンエ細胞において発現レベルが低下していることがわかった。これらの結果は、軸索輸送機構の障害が起こって軸索変性・シナプス脱落に至るという病態モデルを示唆している。

軸索が球状に肥大する変性所見は様々な神経疾患で観察されるが、神経症状発症との関連性については不明な点が多い。球状変性が出現する分子機序も詳細はわかっていない。さらに、なぜ多くの神経変性疾患が加齢に伴って発症するのかという大きな疑問も残されている。ヒトの神経変性疾患と同様に高年齢になってから発症する HuC KO マウスは、ヒ