

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kawahata K, Cordeiro IR, Ueda S, Sheng G, Moriyama Y, Nishimori C, Yu R, Koizumi M, Okabe M, Tanaka M. Evolution of the avian digital pattern. *Sci Rep* 2019; 9(1): 8560.

III. 学会発表

- 1) 小泉 誠, 牟田佳那子, 太田裕貴, 岡野ジェイムス洋尚. (ポスター) コモンマーモセットにおける術後悪心嘔吐傾向と予防法の検討. 第66回日本実験動物学会総会. 福岡, 5月. [第66回日本実験動物学会総会抄録集 2019: 118]
- 2) 山崎愛理沙, 中村達朗, 宮部貴子, 平田暁大, 井上理香子, 小林幸司, 宮崎悠介, 石上暁代, 兼子明久, 小泉 誠, 太田裕貴, 岡野ジェイムス洋尚, 村田幸久. (ポスター) マーモセット消耗症候群における尿中脂質代謝産物の産生プロファイル. 第66回日本実験動物学会総会. 福岡, 5月. [第66回日本実験動物学会総会抄録集 2019: 33]

アイソトープ実験研究施設

教授：尾尻 博也 放射線診断学
 教授：朝倉 正 がんの生化学
 講師：箕輪はるか 放射線化学・生物

教育・研究概要

I. プロテアソーム阻害剤耐性細胞の上皮間葉転換 (EMT) 誘発機構の解明

子宮内膜がん細胞 Ishikawa は、プロテアソーム阻害剤 Epoxomicin (EXM) に対して耐性を獲得 (Ishikawa/EXM) することで EMT を誘発し、miR200 の発現低下に伴い ZEB1 発現を誘導し E-cadherin の発現が消失した。このことは、Ishikawa/EXM に miR200 を導入することで、ZEB1 の発現が抑制され E-Cadherin の発現が回復したことから明らかであった。Ishikawa/EXM は dual specificity protein phosphatase 6 (DUSP6) の発現が消失し、ERK1/2 のリン酸化が亢進していた。ERK1/2 のリン酸化亢進により FOS like 1, AP-1 transcription factor (FOSL1) の発現が亢進した。FOSL1 の発現を制御することにより FOSL1 が miR200 の発現を抑制していることがわかった。

一方、Ishikawa/EXM で CD44 の発現亢進が見られ、Ishikawa 細胞ではその発現は見られなかった。Ishikawa に CD44 を過剰発現させると、DUSP6 の発現が消失した。これに伴い FOSL1 の発現と miR200 の発現抑制、ZEB1 の発現亢進が観察された。

これらのことから、CD44 の発現のない Ishikawa では DUSP6 発現により ERK1/2 のリン酸化レベルは低下し、FOSL1 の発現低下に伴い miR200 が発現し ZEB1 の発現が抑制され、E-cadherin が発現した。一方、Ishikawa/EXM ではがん幹細胞化することにより CD44 が発現し、CD44 による DUSP6 発現抑制が ERK1/2 のリン酸化レベルを亢進し、FOSL1 の発現を誘発した。その結果、miR200 が消失し ZEB1 の発現に伴い E-cadherin の発現が抑制された。

II. 薬剤耐性がん細胞に対するクルクミンおよびプロドラッグ型クルクミン (CMG) による化学療法

腸がんの約 40% に認められている KRAS 遺伝子変異は、オキサリプラチンに対する治療抵抗性の要因であると考えられており、この治療抵抗性のメカ

ニズムとして KRAS 遺伝子の変異による NF- κ B 経路の活性化が挙げられる。クルクミンは、NF- κ B 経路及びプロテアソームなどを阻害することが報告されていることからオキサリプラチン抵抗性大腸がんに対する有効な薬剤になり得る。しかしながら、従来の経口型クルクミンは吸収性が低く、十分な治療効果を示す血中濃度に達することが困難であった。新たに開発した CMG はこの点を大幅に改善することに成功した。すなわち、クルクミンは疎水性かつ水に難溶であり静脈投与はできないが、CMG は水溶性で静脈投与が可能であり、生体に投与されると体内の β -glucuronidase により投与直後（5 分以内）にグルクロン酸抱合が外れ、活性体であるクルクミンに代謝されることを見出し、CMG を静脈注射することで高い血中クルクミン濃度が達成できることを明らかにした。

そこで、KRAS 変異を持つヒト結腸腺がん HCT116 細胞 (KRAS mutation/p53 wild-type) を移植したマウスゼノグラフトモデルにおいて、CMG の抗腫瘍効果を検討した。その結果、CMG はオキサリプラチン投与により認められる体重減少、骨髄抑制、肝障害などを伴うことなく、顕著な抗がん活性を示すことが明らかになった。また、CMG はオキサリプラチンと併用することで相加的な抗がん効果を示し、オキサリプラチンの副作用を増強しないことも明らかになった。

Ⅲ. 放射線耐性生物における耐性機構の解析

クマムシは 0.1mm 程度の大きさの微小動物であり、乾燥や電離放射線などの極限環境に耐性を持つことが知られている。このクマムシの電離放射線への耐性機構を明らかにするため、X 線照射による DNA 損傷を分析した。西新橋校周辺の苔から採取したオニクマムシ (*Milnesium Tardigradum*) および東京都下水道局森ヶ崎水再生センターより提供を受けた活性汚泥から採取したゲスイクマムシ (*Isohypsiobius myrops*) を用いた。X 線照射装置 MBR-1520R-3 (Hitachi Power Solutions) により 50Gy、200Gy の X 線をクマムシに照射し、低融点アガロースゲルに封入後、Comet Assay Kit ES II (Trevigen) により電気泳動した。クマムシ細胞中の DNA を SYBER Gold (Life Technologies) 溶液により染色し、蛍光顕微鏡で観察した。コメットアッセイの結果、クマムシの身体から蛍光物質が泳動方向に流れている様子(テイル)が見られた試料があった。また一部のクマムシでは、本体から蛍光物質が全方位に漏れている様子も観測された。この方法に

よりクマムシ DNA の損傷の可視化が可能となった。しかし、テイルの長さや蛍光の明るさは、クマムシの向きと泳動方向との相対位置やゲルの厚みなどによって異なり、照射時間やクマムシの種類による違いを定量的に評価することは難しかった。さらなる実験方法の検討が求められる。

Ⅳ. 環境中における放射性降下物の調査および測定法の開発

引き続き、2011 年 3 月に起きた福島第一原子力発電所事故により環境中に放出された放射性物質の分布と挙動について調査を行っている。福島県および関東地方から土壌や植物などの環境試料を採取し、放射性セシウム等、放射性物質の定量とイメージングプレートを用いた画像解析を行った。福島第一原発から 10km 圏内約 40 地点から採取した室内ダスト試料を測定し ^{134}Cs 、 ^{137}Cs を定量した。事故時の $^{134}\text{Cs}/^{137}\text{Cs}$ 比から 1 号炉由来および 2、3 号炉由来物質の混合比を求め、原発近傍における原子炉別放射性物質の空間拡散分布を推定した。帰還困難区域を今後、解除する際に参考となる重要な基礎データが得られた。また汚染水の海洋漏洩調査のため、海水中の放射性ストロンチウムの安全かつ簡易・迅速な分析法を検討した。ストロンチウム吸着剤 (ピュアセラム Maq (荏原製作所・日本化学工業)) を用いた分析方法を ^{85}Sr および ^{90}Sr を用いて実験的に検証し、複雑な化学操作を要せずに攪拌のみでストロンチウムが吸着することを示した。この吸着剤は海水試料のスクリーニングや汚染水の浄化などに利用が可能である。

「点検・評価」

1. 施設

アイソトープ実験研究施設は、本学における放射性同位元素 (RI) を用いた基礎医学・生化学研究の実施と支援を行っている。また、RI を使用しない生化学実験・動物実験・遺伝子組換え実験等も積極的に受け入れている。2019 年度は、9 講座・研究室の 31 名、2 カリキュラムの 10 名の合計 41 名(うち女性 10 名)が実験・研究を行った。昨年度に比べ、2 講座・研究室が減少し利用者数も 50 名から 41 名へと減少した。RI 受入件数は 5 件と同じであり、使用核種は ^{51}Cr 、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I などであり、使用量合計は 77.9MBq であった。RI の利用者数はここ数年 40~60 名程度で推移しており、RI 実験を行いやすい環境を整えるとともに、コールド実験も推進し共同研究施設として保有する設備・機器を広く利用

してもらえよう継続して努めている。特に、動物飼育室・実験室を整備したことで需要が高まり、延べの利用時間は倍増した。

個人被ばく線量は、外部事業所出向の1名のみが年度累計0.8mSVであったが、その他は検出限界値未満であり、特殊健康診断結果も全員異常はなかった。

環境測定においても、外部放射線線量率ならびに汚染の状況の測定から異常のないこと、排水中放射能濃度および排気中放射能濃度の濃度限度を超えていないことを確認した。また、設備点検においても異常は認められなかった。

現在、施設内で使用できる密封されていない放射性同位元素として使用許可を受けている核種は ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{45}Ca , ^{51}Cr , ^{54}Mn , ^{59}Fe , ^{60}Co , ^{75}Se , ^{85}Sr , ^{89}Sr , ^{90}Sr , ^{109}Cd , ^{125}I , ^{131}I , ^{134}Cs , ^{137}Cs , ^{152}Eu である。

2. 研究

「薬剤耐性細胞のEMT誘発機構の解明」について継続して展開しており、EMT誘発に直接関わる転写抑制因子と、その因子の発現制御をしているシグナル伝達系を検索している。また、薬剤耐性の克服薬の候補分子としてウコンの成分でもあるクルクミンの効果についても研究を進めており、放射線耐性に関わる遺伝子の検索も行っている。

「放射性降下物の環境中における追跡」では、2011年3月11日の東日本大震災による福島第一原子力発電所事故での汚染水の海洋漏洩を受け、海水中の放射性ストロンチウムの安全かつ簡易・迅速な分析法をさらに改良し、海水のスクリーニング調査に利用でき、ストロンチウムの吸着剤は海水試料のスクリーニングや汚染水の浄化などに利用が可能であることを示した。

3. 教育

医学科2年生、3年生の教育に携わり、多くの講義・演習・研究室配属を分担している。特に、コース研究室配属では5名が6週間の実習を行った。またコース基礎医科学Ⅰのユニット「分子から生命へ」では講義・演習・実習を担当しており、コース基礎医科学Ⅱのユニット「血液・造血器系」、コース臨床基礎医学の「ヒトの時間生物学」の各講義を担当している。また、大学院共通カリキュラムにおいては、RI基礎技術の修得を目的とした5日間（予備日を含めて6日間）の実習を行い、5名が受講した。

一方、教職員が施設を有効に利用できるよう、放射線障害防止法に基づく教育訓練を年6回実施し77名が受講した。

社会貢献活動の一環として、一般向けの放射線教育を行っている。NPO法人放射線教育フォーラムの理事として、第1回勉強会を2019年6月16日に南講堂で開催した。第2回勉強会を2020年3月1日に予定していたが、新型コロナウイルスの感染拡大防止のため中止した。他にも放射線教育に関する国際シンポジウム開催、各地で開かれている市民レベルでの講演会に講師を派遣している。また、「放射性降下物の環境中における挙動」については、一般市民の関心が依然として高く、関連研究会での発表のみならず、一般向けの講演会・測定会等も継続して行っている。

放射線ばかりでなく、実験廃棄物や医療廃棄物の問題に関しても積極的に取り組んでおり、有害・医療廃棄物研究会では理事として、研究講演会を2019年7月26日と2020年3月5日に南講堂で開催し、環境省と東京都環境局からの講師による特別講演も実施した。また、2020年3月5日は「新型コロナウイルスに対する正しい感染防御対策」についての特別講演を行った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Mezaki Y](#), [Kato S](#), [Nishikawa O](#), [Takashima I](#), [Tsubokura M](#), [Minowa H](#), [Asakura T](#), [Matsuura T](#), [Senoo H](#). Measurements of radiocesium in animals, plants and fungi in Svalbard after the Fukushima Daiichi nuclear power plant disaster. *Heliyon* 2019; 5(12): e03051.
- 2) [Mimoto R](#), [Yogogawa S](#), [Saijo H](#), [Fushimi A](#), [Nogi H](#), [Asakura T](#), [Yoshida K](#), [Takeyama H](#). Clinical implications of drug screening assay for recurrent metastatic hormone receptor positive, human epidermal receptor 2-negative breast cancer using conditionally reprogrammed cells. *Sci Rep* 2019; 9(1): 13405.

III. 学会発表

- 1) [Minowa H](#), [Ogata Y](#), [Kato Y](#), [Kojima S](#). (Poster) Characteristics of a strontium adsorbent for strontium in seawater. The 10th International Symposium on Radiation Safety and Detection (ISORD-10). Taiwan, July.
- 2) [緒方良至](#), [箕輪はるか](#), [加藤結花](#), [小島貞男](#). (口頭) ストロンチウム吸着剤による海水中ストロンチウムの吸着特性. 第56回アイソトープ・放射線研究発表会. 東京, 7月.
- 3) [箕輪はるか](#), [吉川英樹](#), [中間茂雄](#), [佐藤志彦](#), [末木啓介](#). (口頭) 福島第一原子力発電所近郊の室内ダス

ト試料の $^{134}\text{Cs}/^{137}\text{Cs}$ 比による放射性物質の拡散分布。
日本放射化学第 63 回討論会 (2019). いわき, 9 月.
4) 岸本充弘, 梅田(小澤)瞳, 箕輪はるか, 小山由起,
池内新司, 金井雅史, 今泉 厚, 朝倉 正. (ポスター)
各種薬剤耐性がんに対するクルクミンの抗腫瘍効果と
クルクミンのプロドラッグである curcumin-monog-
lucuronide (CMG) の薬効. 第 136 回成医会総会. 東京,
10 月.

GMP 対応細胞・ベクター産生施設

准教授：村橋 睦了 GMP, 細胞加工施設 CPF,
細胞治療

教育・研究概要

I. 悪性神経腫瘍に対する免疫療法

1. 脳神経外科 (赤崎安晴)

悪性神経腫瘍に対して腫瘍細胞並びに腫瘍形成細胞と樹状細胞との融合細胞を用いた免疫療法の臨床研究を行っている。これは専門的抗原提示細胞として知られる樹状細胞を用いた免疫療法の研究で、樹状細胞と腫瘍細胞との融合細胞を腫瘍ワクチンとして用いることを特徴とする。更に融合細胞は Poly I:C/IL-10-siRNA 包埋カチオニックリポソームにて活性化させ、内因性 IL-12 の分泌促進を図っている。

2. 小児科 (山岡正慶)

難治性小児脳腫瘍を対象とした自家樹状細胞治療を小児科と脳神経外科の共同で行っている。2019 年度は小児脳腫瘍 4 例を対象に計 12 回の細胞治療を施行した。全例において有害事象を認めず、これら 4 例すべてで何らかの治療効果を確認することできた。2 例で無再発生存, 2 例は再発を認めるも再発パターンに変化を認め 1 例では再手術にて寛解となった。今後も症例集積を進め, 2020 年 12 月に開催される国際小児脳腫瘍学会 (ISPNO) で報告予定である。

「点検・評価」

1. 2019 年度の活動

総合医科学研究センターでは GMP 準拠 CPF が以前より稼働しており, これまで耳鼻咽喉科による難治性中耳疾患に対する細胞シートを用いた中耳粘膜再生治療, 脳神経外科・小児科との共同研究として脳腫瘍に対する免疫細胞療法の臨床試験を実施してきた。耳鼻咽喉科による中耳粘膜再生治療は, 現在, AMED の再生医療実用化研究事業として採択されて非臨床安全性試験を実施している状況で, 来年には医師主導治験の開始が予定されている。脳神経外科・小児科による脳腫瘍に対する免疫細胞療法は本年度も安全に実施され, 症例が蓄積されており, AMED の革新的がん医療実用化研究事業での採択を目指している。

2. 新細胞加工施設への移行

2020 年に新外来棟の移設に伴い, 引き続き