

## V. その他

- 1) 高尾洋之, 竹下康平. ICT 活用による遠隔医療の実  
際 9. ICT の導入と医療現場の改革. 医のあゆみ  
2018 ; 別冊(テレメディシン) : 53-9.
- 2) 高尾洋之. 扉は開いた あとは水をどれだけ流すの  
か. DOC MAGAZINE 2018 ; 2 : 16-8.
- 3) 高尾洋之, 竹下康平. 新しいICT を用いた救急ト  
リアージシステム (脳卒中・心疾患対応). プレホス  
ピタル・ケア 2018 ; 31(2) : 43-7.

## 基盤研究施設 (分子遺伝学)

教授: 玉利真由美	分子遺伝学, アレルギー学
准教授: 鐘ヶ江裕美	分子ウイルス学, 遺伝子治 療
講師: 大野 裕治	薬理学
講師: 廣田 朝光	分子遺伝学, アレルギー学

### 教育・研究概要

#### I. 免疫アレルギー疾患研究

##### 1. 免疫アレルギー疾患の分子遺伝学的研究

近年のヒトゲノム情報基盤の整備と配列解析技術の向上により, 様々な疾患や関連形質においてゲノムワイド関連解析 (GWAS) が行われ, 関連遺伝子が多数同定されている。GWAS で得られた知見の臨床への応用には, ゲノム多様性の機能に及ぼす影響の解析は必須である。我々はゲノム解析を行い, 疾患に関連する遺伝子, パスウェイを同定し, それらの機能解析を通して, 疾患発症や重症化のメカニズムの解明を目指している。

TSLP の多型と慢性副鼻腔炎, 鼻ポリープ, アスピリン喘息との関連, 及び TSLP 遺伝子多型の機能解析の結果を論文にまとめ国際雑誌に投稿中である。旧茶のしずく石鹸使用後の小麦アナフィラキシーについて GWAS を行い, 6 番染色体に強い関連を認めた。これらの結果も国際雑誌に投稿中である。また, 乾癬については遺伝バリエントのタイピング及び生物製剤投与前後でのメタボロミクス解析を行っている。今後も, 多因子疾患の遺伝要因の探索及び遺伝子の機能解析を中心に, 疾患発症や重症化の分子機構の解明を行い, 疾患の予防やバイオマーカーの同定を目指して研究を行う。

##### 2. アレルギー疾患対策に関する研究基盤の構築

厚生労働科学研究特別事業「免疫アレルギー疾患対策に関する研究基盤の構築」(研究代表者: 玉利真由美) の研究を継続している。本年度は数回の班会議及び討議を経て, 研究戦略の工程表案を作成し, また本研究戦略をわかりやすく説明した国民向けパンフレットを作成した。

#### II. アデノウイルスベクター (AdV) を用いた発現制御システムの開発

AdV は遺伝子治療だけでなく基礎研究にも応用可能なベクターである。特に肝臓細胞への遺伝子導入効率が高いことが知られており, 我々は, 肝細胞癌への移行リスクが極めて高い B 型肝炎ウイルス

(HBV) に対する遺伝子治療用ベクターの開発を進めている。我々が開発した HBV ゲノム複製高感度検出系である HBV103-AdV システムを用いて抗 HBV 薬のハイスループットスクリーニングを行い、有用性が期待される化合物を数種類同定するとともに、その作用機序の解析を行った。また、新たに複数の研究機関と共同研究を行い、スクリーニングを継続している。更に、CRISPR/Cas9 による HBV ゲノム複製抑制効率を検討し、高い HBV ゲノム切断効率を示すガイド RNA の同定に成功するとともに、アルブミンプロモーターを用いた肝臓細胞特異的ゲノム編集システムの開発に成功した。AdV は in vivo への応用も可能であり、また HBV ゲノム切断で非常に高い切断効率を示したことから、Sly 病の Gusb 遺伝子をゲノム編集により修復するためのベクターを構築し、ゲノム編集効率の向上に向けた改良を行っている。

## 〔点検・評価〕

### 1. 研究について

免疫アレルギー疾患の分子遺伝学的研究においては、当大学の皮膚科学講座、日本医科大学、大阪大学、東京医科歯科大学等との共同研究を継続している。また、これまでの研究成果について、国際雑誌に報告するとともに、国内外の学会、欧州免疫アレルギー学会、Collegium Internationale Allergologium、日本臨床分子形態学会等にて発表した。

2018年12月には厚生労働省免疫アレルギー疾患研究戦略検討会から、当研究班の報告書をもとにした「免疫アレルギー疾患研究戦略検討会報告書 免疫アレルギー疾患研究10か年戦略～「見える化」による安心社会の醸成～」が発表された。今後も、我が国の免疫アレルギー分野における研究状況や国際情勢を正確に把握し、研究戦略を適切に立て、研究戦略の進行状況を随時確認していく。

AdVの研究については、HBVゲノム複製高感度検出系であるHBV103-AdVシステムを用いて、HBVの逆転写活性を阻害する候補化合物の同定に成功するとともに、CRISPR/Cas9とAdVを組み合わせてHBVゲノムの高効率切断に成功した。これらの結果は、日本ゲノム編集学会、日本遺伝子細胞治療学会、欧州遺伝子細胞治療学会で発表した。

### 2. 学内への貢献

本施設では、DNAシーケンサーおよび個別検査の受託とともに、次世代シーケンサー、セルソーター、フローサイトメトリー、X線照射装置の管理、運営を業務として行っている。シーケンサー

の受託業務、共通機器の運営管理業務は順調に遂行され、学内の研究の進展に寄与できたと考えている。ゲノム情報の臨床への利活用は国内外で進んできており、本学における臨床・基礎講座のゲノム医学研究の発展に貢献したいと考えている。

がんプロフェッショナル事業の連携校として、がんゲノム医療人養成コースを担当し、e-learning用の教材を作成している。

発明制度検討ワーキンググループ、アレルギー拠点病院構想検討チーム、およびがんゲノム医療推進チームワーキンググループに参加している。産婦人科の第131回集談会で特別講演、呼吸器内科による第6回 ATAGO Respiratory Expert Seminar で講演を行った。

### 3. 教育

学部教育では教員が実習、演習、テュートリアルおよび講義を担当し、教育に参加している。また、研究室配属、選択実習、医学英語論文抄読など、少人数での医学科教育を各教員が自主的に担当している。大学院教育では共通カリキュラム（バイオインフォマティクス）の一部を担当した。また、大学院生の研究指導を行っている。2018年7月20日に大学院特別講義を行った。女性医師キャリア支援室活動の一環として、2019年2月23日に「リサーチ講演会－医学研究について知ろう、学ぼう」にて講演を行った。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Sasaki N<sup>1)</sup>, Katagiri S<sup>1)</sup>, Komazaki R<sup>1)</sup>, Watanabe K<sup>1)</sup>, Maekawa S<sup>1)</sup>, Shiba T<sup>1)</sup>, Udagawa S<sup>1)</sup>, Takeuchi Y<sup>1)</sup>, Ohtsu A<sup>1)</sup>, Kohda T<sup>1, 2, 3)</sup> (2) AMED, 3 Univ Yamaguchi, Tohara H<sup>1)</sup>, Miyasaka N<sup>1)</sup>, Hirota T), Tamari M, Izumi Y<sup>1)</sup> (1 Tokyo Med Dent Univ). Endotoxemia by *Porphyromonas gingivalis* injection aggravates non-alcoholic fatty liver disease, disrupts glucose/lipid metabolism, and alters gut microbiota in mice. *Front Microbiol* 2018; 9: 2470.
- 2) Hatano T<sup>1)</sup>, Matsu-Ura T<sup>1)</sup>, Mori KI<sup>1)</sup>, Inaba H, Endo K<sup>1)</sup> (1 JR Tokyo General Hosp), Tamari M, Egawa S. Effect of everolimus treatment for regrown renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex after transcatheter arterial embolization. *Int J Clin Oncol* 2018; 23(6) : 1134-9.
- 3) Kanazawa J<sup>1)</sup>, Masuko H<sup>1)</sup>, Yatagai Y<sup>1)</sup>, Sakamoto T<sup>1)</sup>, Yamada H<sup>1)</sup>, Kitazawa H<sup>1)</sup>, Iijima H<sup>2)</sup>, Naito T<sup>2)</sup> (2 Tsukuba Med Ctr), Saito T (Ibaraki Natl

Hosp), Noguchi E<sup>1)</sup>, Hirota T, Tamari M, Hizawa N<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Univ Tsukuba). Association analyses of eQTLs of the TYRO3 gene and allergic diseases in Japanese populations. *Allergol Int* 2019; 68(1) : 77-81.

- 4) Hatano T<sup>1)</sup>, Matsu-Ura T<sup>1)</sup>, Mori KI<sup>1)</sup>, Inaba H, Endo K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> JR Tokyo General Hosp), Tamari M, Egawa S. Hyperprogression after pembrolizumab treatment in two patients with metastatic urothelial carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2019 Mar 28. [Epub ahead of print]
- 5) Takaishi S, Saito S, Kamada M, Otori N, Kojima H, Ozawa K<sup>1)</sup>, Takaiwa F<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Natl Agriculture Food Res Org). Evaluation of basophil activation caused by transgenic rice seeds expressing whole T cell epitopes of the major Japanese cedar pollen allergens. *Clin Transl Allergy* 2019; 9: 11.
- 6) Hishiki K, Akiyama M, Kanegae Y, Ozaki K, Ohta M, Tsuchitani E, Kaito K, Yamada H. NF- $\kappa$ B signaling activation via increases in BRD2 and BRD4 confers resistance to the bromodomain inhibitor I-BET151 in U937 cells. *Leuk Res* 2018; 74: 57-63.
- 7) Nakamoto FK<sup>1)</sup>, Okamoto S<sup>2)</sup>, Mitsui J<sup>1)</sup>, Sone T<sup>2)</sup>, Ishikawa M<sup>2)</sup>, Yamamoto Y (Tokyo Univ Tech), Kanegae Y, Nakatake Y<sup>2)</sup>, Imaizumi K<sup>2)</sup>, Ishiura H<sup>1)</sup>, Tsuji S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Univ Tokyo), Okano H<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Keio Univ). The pathogenesis linked tocoenzyme Q10 insufficiency in iPSC-derived neurons from patients with multiple-system atrophy. *Sci Rep* 2018; 8(1) : 14215.

## II. 総 説

- 1) 玉利真由美, 廣田朝光. アレルギ-の遺伝的要因の探索. *アレルギ-* 2018; 67(8) : 1006-10.
- 2) 玉利真由美, 廣田朝光. 【アレルギ-研究最前線】基礎研究の最前線 上皮細胞, 炎症細胞などアレルギ-疾患のゲノム解析. *医のあゆみ* 2018; 265(9) : 793-7.
- 3) 廣田朝光, 玉利真由美. 【アレルギ-免疫疾患における大規模データ解析】アレルギ-免疫疾患におけるゲノムワイド関連解析. *臨免疫・アレルギ-科* 2019; 71(1) : 24-8.
- 4) 玉利真由美, 廣田朝光. 【アレルギ-疾患とバイオマ-ーカー】バイオマ-ーカーとアレルギ-疾患対策 医療経済学的な観点も含めて. *アレルギ-免疫* 2018; 26(1) : 12-9.

## III. 学会発表

- 1) Hirota T, Nakayama T, Sakasita M<sup>1)</sup>, Fujieda S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Univ Fukui), Hizawa N (Univ Tsukuba), Taniguchi M (Natl Sagamihara Hosp), Tamari M. (Poster)

A TSLP variant is associated with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and aspirin-exacerbated respiratory disease. EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) Congress 2018. Munich, May.

- 2) 金澤 潤<sup>1)</sup>, 増子裕典<sup>1)</sup>, 山田英恵<sup>1)</sup>, 谷田貝洋平<sup>1)</sup>, 北沢晴奈<sup>1)</sup>, 飯島弘晃<sup>2)</sup>, 内藤隆志<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> 筑波メディカルセンター病院), 廣田朝光, 玉利真由美, 坂本 透<sup>1)</sup>, 檜澤伸之<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 筑波大). (ミニシンポジウム7: 気管支喘息 (成人): 疫学・診断) アレルギ-感作関連遺伝子が成人喘息に与える影響. 第67回日本アレルギ-学会学術大会. 千葉, 6月. [*アレルギ-* 2018; 67(4-5) : 565]
- 3) 玉利真由美, 廣田朝光. (シンポジウム1: ゲノムで見える病態) ゲノムから見たアレルギ-疾患. 第50回日本臨床分子形態学会総会・学術大会. 東京, 9月.
- 4) 玉利真由美, 廣田朝光. (講演) 気管支喘息はどこまでわかったか. 平成30年度北多摩薬剤師会研修会. 東京, 11月.
- 5) 玉利真由美. (教育セミナー9: 遺伝子から見た免疫とアレルギ-) アレルギ-疾患におけるGWASの現況. 日本アレルギ-学会第5回総合アレルギ-講習会. 大阪, 12月. [*日本アレルギ-学会第5回総合アレルギ-講習会テキスト* 2018; 424-6]
- 6) Hirota T, Tamari M, Nakayama T, Hizawa N (Univ Tsukuba), Isogai S (Fujita Med Univ), Fujieda S (Fukui Univ), Mitsui C<sup>1)</sup>, Taniguchi M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Natl Sagamihara Hosp) (Poster). A polymorphism in thymic stromal lymphopoietin (TSLP) is associated with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and aspirin-exacerbated respiratory disease in the Japanese population. The 32nd Symposium of the Collegium Internationale Allergologicum. Palma de Mallorca, Oct.
- 7) 鐘ヶ江裕美, 永本紗也佳 (東京理科大), 前川 文. (口頭) 高効率・短期発現型 Cas 9 を用いたゲノム編集の検討. 日本ゲノム編集学会第3回大会. 広島, 6月.
- 8) 永本紗也佳<sup>1)</sup>, 前川 文, 秋本和憲<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 東京理科大), 鐘ヶ江裕美. (Oral) High efficient genome editing system using short-term and strong expression of Cas9. 第24回日本遺伝子細胞治療学会学術集会. 東京, 7月.
- 9) Nagamoto S<sup>1)</sup>, Akimoto K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Tokyo Univ Sci), Kanegae Y. (Poster) Efficient genome editing system using short-term and strong expression of Cas9. The 26th Annual Congress of the ESGCT (European Society of Gene & Cell Therapy). Lausanne, Oct.

#### IV. 著 書

- 1) Tamari M, Hirota T. Chapter 2: Approaches to understanding the genetic basis of complex diseases: overview-what is the rationale for the genome-wide approach to understand complex diseases, its application and limitations. In: Kaneko T (Yokohama City Univ), ed. Clinical Relevance of Genetic Factors in Pulmonary Diseases. Singapore: Springer Singapore, 2018. p.15-35.

#### 基盤研究施設 (分子細胞生物学)

教 授：馬目 佳信	分子細胞生物学, 分子診断・治療学
教 授：岩本 武夫	生化学, 分子生物物理
教 授：立花 利公	微細形態学
教 授：坪田 昭人	肝臓病学
講 師：池田 恵一	分子細胞生物学, 内分泌学
講 師：藤岡 宏樹	分析化学

#### 教育・研究概要

##### I. 脳腫瘍細胞の治療のための分子標的としてのニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ (NAMPT) 抑制の可能性

脳腫瘍の発生には IDH (イソクエン酸デヒドロゲナーゼ) 1/2 の変異が関わっていることが知られるようになりこの経路の介入による治療への研究応用が進んでいる。しかしこのアプローチの他に以前から脳腫瘍では EGFR (上皮細胞成長因子受容体) や NAMPT などのタンパクが過剰に発現していることが知られており, それらが有用な治療への分子標的である可能性も強く示されている。特に NAMPT は哺乳類 NAD<sup>+</sup> 合成系の律速酵素であり, 脳腫瘍で発現している mRNA の量が患者の予後と相関することが知られているため NAMPT の制御が直接, 放射線療法や化学療法の補助として役立つ可能性がある。そこで我々はこの分子の変調が実際にどの程度の効果があるかについて調べることにした。NAMPT に対するショートヘアピン型の干渉 RNA を転写するベクターを作成してこの RNA を安定に供給する複数の細胞株を樹立した。これらの株を用いて NAMPT 抑制の細胞周期, 増殖, コロニー形成能, 補助療法への影響を調べている。

##### II. 甲状腺乳頭がんの産生する腫瘍関連抗原の検出法の開発

本施設では外科学講座 武山 浩教授により作成された甲状腺乳頭がんに対するモノクローナル抗体を用いて臨床への応用研究を進めている。本年度, 細胞に対して増殖性のシグナルが働かないときには PI3 キナーゼと PD キナーゼ 1 の活性が不十分で Hippo 複合体が分離せずメカノトランスダクションを伝達する YAP (yes-associated protein) タンパクはリン酸化されたまま細胞質内に係留されていることが一般的だが, 甲状腺がん細胞株 SW1736 細胞では細胞が接触して増殖に抑制がかかっている時