

2019 Issue

Science Translational Medicine

Japanese Scientists in *Science Translational Medicine* 2018

トランスレーショナルメデイシンに載った
日本人研究者



COSMO BIO CO., LTD.
Inspiration for Life Science

Science
Translational
Medicine
ATAAS

このJapanese Scientists in *Science Translational Medicine* (STM) 2018では、2018年の1年間にトランスレーショナルメディシンに論文が掲載された日本人研究者・グループを紹介しています。誌面の都合上、または著者本人のご意向により、すべての日本人著者を紹介しているわけではありませんが、その旨ご了承ください。

所属名、共著者名、本文から図表の選定まで、すべて著者の皆様からご提供いただいたものです。特に、掲載論文については、日本語で分かりやすくご解説いただいておりますので、トランスレーショナルメディシンに掲載された図表とは異なるものを使用している場合があります。また、記載の所属先やメールアドレス、URLなど一切の情報は、2019年1月時点のものになります。

内容については細心の注意を払っていますが、情報の正確性、専門性について発行者はいかなる責任を負うものではありません。正確な情報は、必ず原文にてご確認ください。

発行元

American Association for the Advancement of Science (AAAS)
1200 New York Avenue, NW
Washington, DC 20005
USA

協賛

コスモ・バイオ株式会社
〒135-0016 東京都江東区東陽 2-2-20 東陽駅前ビル
TEL: 03-5632-9610 FAX: 03-5632-9619
<http://www.cosmobio.co.jp>

企画・翻訳・編集

株式会社アスカコーポレーション (Science Japan Customer Service Office)
〒541-0046 大阪市中央区平野町 1丁目 8-13 平野町八千代ビル
TEL: 06-6202-6272 FAX: 06-6202-6271
<http://www.asca-co.com>

表紙デザイン

株式会社大伸社 東京本社
〒151-0051 東京都渋谷区千駄ヶ谷 2-9-9
TEL: 03-3405-0603 FAX: 03-3405-0653
<http://www.daishinsha.co.jp/>

発行日

2019年3月

Science Translational Medicine

Japanese Scientists in *Science Translational Medicine* 2018

トランスレーショナルメディスンに載った日本人研究者

ご挨拶

米国科学振興協会(AAAS)の公式刊行物である*Science Translational Medicine*(STM)は、世界的な科学学術誌 *Science*の姉妹誌として、トランスレーショナル医療に関する先進的な研究成果を毎週発信しています。Translational research(トランスレーショナル・リサーチ)は日本では「橋渡し研究」とよばれ、基礎研究と応用研究をつなぐための、実用化を見据えたメカニズム・現象解明の研究を指します。同誌では、疾患に関する研究室ベースの生物学的知見から医薬品などの開発による医療応用を目的とした研究を2009年の創刊以来取り上げています。

今年で創刊10周年を迎える記念に、STMの編集チームは、毎月、過去10年間に達成された特定のトランスレーショナル・リサーチ分野における重要な進歩に焦点を当てる“Science Transforming Medicine”と題する特集号を発行することにしました。異なる分野をカバーし、ジャーナルの初期に発表された論文を特集しています。それぞれの分野の専門家が、治療や研究内容などが過去10年間でどのように進歩したかを紹介します。一例を挙げると、腸の微生物叢が肥満にどのように影響するかを示した2009年の論文は重要なマイルストーンであり、今もなお内分泌・代謝学を中心とする多くの研究の礎となっています。他の多様なトピックについても注目ください。

「トランスレーショナルメディスンに載った日本人研究者」は、「サイエンス誌に載った日本人研究者」の姉妹冊子として2016年に刊行され、本年の冊子は第4号にあたります。今回は、2018年に *Science Translational Medicine* で発表された9件の研究を紹介しています。*Science Translational Medicine*の日本語ウェブサイトではタイトルのみを日本語で掲載していますが、本誌では新たに翻訳したアブストラクトと、さらに各論文の著者の方々より寄稿いただいた、研究の論点をわかりやすく記した解説文を掲載しています。

臨床応用への橋渡しに大きな期待の掛かる研究成果も相次いでおり、今後もトランスレーショナル・リサーチ、そして *Science Translational Medicine* にぜひご注目いただければ幸いです。

最後に、本誌の制作にあたり、ご多忙の中、ご協力いただきました日本人研究者の皆様にご心より御礼申し上げます。そして、多大なるご支援を賜りましたコスモ・バイオ株式会社様に深く感謝を申し上げます。

2019年3月
編集チーム一同

Japanese Scientists in *Science Translational Medicine* 2018

トランスレーショナルメディスンに載った日本人研究者

Science Translational Medicine 投稿について 3

<div style="background-color: #008000; color: white; padding: 2px; font-size: 8px; margin-bottom: 5px;">3月14日号</div> <div style="border: 1px solid #008000; padding: 2px; font-size: 8px;">Research Article</div>	<p>肥満はIL-6およびおそらくFGF-2をアップレギュレートすることで 乳癌の抗VEGF療法への抵抗性を促してしまう 4</p> <p>Obesity promotes resistance to anti-VEGF therapy in breast cancer by up-regulating IL-6 and potentially FGF-2</p> <p>Associate Professor, Edwin L. Steele Laboratories, Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School 福村 大 Director, Edwin L. Steele Laboratories, Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School Rakesh K. Jain</p>
<div style="background-color: #008000; color: white; padding: 2px; font-size: 8px; margin-bottom: 5px;">4月18日号</div> <div style="border: 1px solid #008000; padding: 2px; font-size: 8px;">Research Article</div>	<p>デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者に対するエクソン53のスキッピングを目的とした アンチセンスオリゴヌクレオチドNS-065/NCNP-01の全身投与 6</p> <p>Systemic administration of the antisense oligonucleotide NS-065/NCNP-01 for skipping of exon 53 in patients with Duchenne muscular dystrophy</p> <p>国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナル・メディカルセンター長 小牧 宏文 国立精神・神経医療研究センター 理事 武田 伸一</p>
<div style="background-color: #008000; color: white; padding: 2px; font-size: 8px; margin-bottom: 5px;">5月9日号</div> <div style="border: 1px solid #008000; padding: 2px; font-size: 8px;">Research Article</div>	<p>ミニプタにおける同系および同種iPSC由来の 神経前駆細胞の脊髄への移植後の生存について 8</p> <p>Survival of syngeneic and allogeneic iPSC-derived neural precursors after spinal grafting in minipigs</p> <p>京都大学IPS細胞研究所 (現 金沢医科大学 総合医学研究所・先端医療研究領域・ヒト幹細胞制御研究分野 特定講師、 [兼]研究推進センター 特定講師、細胞治療プロジェクト プロジェクトマネージャー) 加藤 友久 Professor, Neuroregeneration Laboratory, Department of Anesthesiology, University of California, San Diego (UCSD) Professor, Institute of Neurobiology, Slovak Academy of Sciences Martin Marsala</p>
<div style="background-color: #008000; color: white; padding: 2px; font-size: 8px; margin-bottom: 5px;">7月25日号</div> <div style="border: 1px solid #008000; padding: 2px; font-size: 8px;">Research Article</div>	<p>ヒト口腔粘膜のキズの治りが早いのは遺伝子転写シグネチャーが理由である 10</p> <p>Transcriptional signature primes human oral mucosa for rapid wound healing</p> <p>Visiting Fellow, Laboratory of Skin Biology, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, National Institutes of Health (現 群馬大学大学院 医学系研究科 皮膚科学 医員) 内山 明彦</p>
<div style="background-color: #008000; color: white; padding: 2px; font-size: 8px; margin-bottom: 5px;">8月8日号</div> <div style="border: 1px solid #008000; padding: 2px; font-size: 8px;">Research Article</div>	<p>ラミニン511が自己免疫性膵炎の標的抗原である 12</p> <p>Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis</p> <p>京都大学大学院 医学研究科 消化器内科学 塩川 雅広 京都大学大学院 医学研究科 消化器内科学 (現 神戸大学大学院 医学研究科 内科学講座 消化器内科学分野 主任教授) 児玉 裕三 京都大学大学院 医学研究科 名誉教授 / 関西電力病院 院長 千葉 勉</p>
<div style="background-color: #008000; color: white; padding: 2px; font-size: 8px; margin-bottom: 5px;">8月29日号</div> <div style="border: 1px solid #008000; padding: 2px; font-size: 8px;">Research Article</div>	<p>ノシセプチン受容体およびμオピオイド受容体の両者に作用する 二機能性アゴニストは非ヒト霊長類において副作用を生じることなく鎮痛作用を示す 14</p> <p>A bifunctional nociceptin and mu opioid receptor agonist is analgesic without opioid side effects in nonhuman primates</p> <p>和歌山県立医科大学 医学部 薬理学教室 講師 木口 倫一 和歌山県立医科大学 医学部 薬理学教室 教授 岸岡 史郎</p>
<div style="background-color: #008000; color: white; padding: 2px; font-size: 8px; margin-bottom: 5px;">9月5日号</div> <div style="border: 1px solid #008000; padding: 2px; font-size: 8px;">Research Article</div>	<p>高CO₂はアポトーシスの制御機構とは異なる カスパーゼ7の活性化を介して気道平滑筋を収縮させる 16</p> <p>Hypercapnia increases airway smooth muscle contractility via caspase-7-mediated miR-133a-RhoA signaling</p> <p>Research Assistant Professor, Division of Pulmonary and Critical Care, Department of Medicine, Feinberg School of Medicine, Northwestern University 重村 雅彦 昭和大学 医学部 内科学講座 呼吸器・アレルギー内科学部門 助教 本間 哲也</p>
<div style="background-color: #008000; color: white; padding: 2px; font-size: 8px; margin-bottom: 5px;">9月26日号</div> <div style="border: 1px solid #008000; padding: 2px; font-size: 8px;">Research Article</div>	<p>ガリウムは細菌の鉄代謝を攪乱し、肺感染症のマウスとヒトにおいて治療効果を有する 18</p> <p>Gallium disrupts bacterial iron metabolism and has therapeutic effects in mice and humans with lung infections</p> <p>大阪市立大学大学院 医学研究科 細菌学 教授 金子 幸弘</p>
<div style="background-color: #008000; color: white; padding: 2px; font-size: 8px; margin-bottom: 5px;">11月28日号</div> <div style="border: 1px solid #008000; padding: 2px; font-size: 8px;">Research Article</div>	<p>マウスの術後癒着は中皮細胞に由来し、 中皮細胞発現タンパクに対する抗体によって標的化できる 20</p> <p>Surgical adhesions in mice are derived from mesothelial cells and can be targeted by antibodies against mesothelial markers</p> <p>理化学研究所 医科学イノベーション推進プログラム 健康医療データAI解析標準化ユニット ユニットリーダー 清田 純</p>

Science Translational Medicine 投稿について

*Science Translational Medicine*は、トランスレーショナル医療(Translational Medicine)を対象とした最先端の研究成果を取り上げる週刊の科学専門誌です。基礎科学研究者と臨床研究者を結び、患者ケアの世界的な改善を図るためのトランスレーショナル・リサーチについて、最新の知見を取りまとめ、利用可能なデータとして提供することが本誌の主要な目的です。

以下に、*Science Translational Medicine*のInformation for Authors(投稿規定)の簡易日本語版を掲載します。あくまでこの記事は抜粋版であり、すべての規定を網羅しているわけではないことをご了承ください。投稿前には、後述のウェブサイトで、最新の完全版を必ずご確認ください。

ポリシー

*Science Translational Medicine*に論文を投稿する著者は、著者資格、事前出版、研究デザインなどについて定めた論文の要件を満たすと同時に、資金提供を含む利益相反、著作権の所在、アクセスポリシー、報道解禁など著者の権利と責任に関するポリシーに合意する必要があります。詳細を投稿前にご確認ください。<http://stm.sciencemag.org/content/editorial-policies>

掲載される論文・記事の種類

Research Article: トランスレーショナル・リサーチに関する画期的な研究成果を発表する原著論文。構成はアブストラクト、本文(Introduction, Results, Discussion, Materials and Methods, References, Figures and Figure Legends, Tables and Table Legends, Supplementary Materials)。

10,000語以内、図表は8点まで。論文の理解、評価に必要ではない場合のみSupplementary Materialとして別途添付可。Editorの采配により図表の数を減らした短いResearch ArticleをReportsとして投稿可能。

Research Resources: 新しい評価手法や技術、データベース、またはトランスレーショナル医療に直接関連するデータセット等を提示する仮説駆動型ではない研究。Research ResourcesのフォーマットはResearch Articlesのものと同じです。

Technical Comments: *Science Translational Medicine*に掲載された記事に関する新しい情報や洞察を提供するもの。1,500語未満、References 10点以内、図表2点以内。

Reviews: トランスレーショナル・リサーチの仮説や知見についての総説。8,000語以内でアブストラクト100語以内、本文、References 100点以内、図表4点以内、および図表の説明文を含めること。

Editorials: トランスレーショナル・リサーチに関する依頼原稿。1,500語未満。アブストラクトはなしで、References 5点以内、図表は掲載不可。

Focus: *Science Translational Medicine*やその他のジャーナルで発表された最近の論文に関連した短報。アブストラクト、本文、References、および図表の説明文を含め2,000語以内。簡潔なタイトル、1文のアブストラクト、References 10点以内、図表は1点のみ。

Perspectives: 最新のトランスレーショナル・リサーチの進展について第三者の視点から分析する記事。基礎研究、臨床研究の両者からの視点を含める。3,500語以内で簡潔なタイトル、アブストラクト50語以内、本文、References 30点以内、図表2点以内、および図表の説明文を含めること。

Science Translational Medicine 投稿規定

執筆に関する規程は原稿の種類によって異なります。個別のInformation for Authorsのページを必ずご覧ください。

Information for Authors

<http://stm.sciencemag.org/content/information-authors>

Research Article (初回投稿): <http://stm.sciencemag.org/content/instructions-authors-new-research-articles>

Research Article (査読後修正原稿): <http://stm.sciencemag.org/content/instructions-authors-revised-research-articles>

オンライン投稿システム

<https://cts.sciencemag.org>

論文投稿に関する問い合わせ先

E-mail: scitranslmededitors@aaas.org

<http://stm.sciencemag.org/feedback>

肥満はIL-6およびおそらくFGF-2をアップレギュレートすることで乳癌の抗VEGF療法への抵抗性を促してしまう

Obesity promotes resistance to anti-VEGF therapy in breast cancer by up-regulating IL-6 and potentially FGF-2

Joao Incio^{1,2,3} Jennifer A. Ligibel⁴ Daniel T. McManus^{1,7} Priya Suboj^{1,5} Keehoon Jung¹ 河口 浩介¹
Matthias Pinter^{1,6} Suboj Babykutty^{1,7} Sara M. Tolaney⁴ Ian E. Krop⁴ Dan G. Duda¹ Yves Boucher¹ et al.

¹ Edwin L. Steele Laboratories, Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School
² I3S, Institute for Innovation and Research in Health, Metabolism, Nutrition and Endocrinology Group, Biochemistry Department, Faculty of Medicine, Porto University
³ Department of Internal Medicine, Hospital S. João
⁴ Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School

⁵ Department of Botany and Biotechnology, St. Xavier's College
⁶ Department of Internal Medicine III, Division of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of Vienna
⁷ Department of Zoology, Mar Ivanios College
*現 Laboratory of Clinical Immunology and Microbiology, Viral Immunity and Pathogenesis Unit, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health
全著者リスト: <http://stm.sciencemag.org/content/10/432/eaag0945>



左から福村 大, Rakesh K. Jain

福村 大 Dai Fukumura

Associate Professor, Edwin L. Steele Laboratories, Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School

Rakesh K. Jain

Director, Edwin L. Steele Laboratories, Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School

Contact

福村 大
E-mail: dai@steele.mgh.harvard.edu
所在地: 100 Blossom Street, Cox-7, Boston, MA 02114
URL: <https://steelelab.mgh.harvard.edu/>

Abstract

抗血管内皮成長因子(VEGF)療法はこれまでのところ、乳癌患者の生存を改善することができていない。抗VEGF療法に対する抵抗性の機序として考えられるものとして、代替的な血管新生因子および炎症促進因子のアップレギュレーションが挙げられる。肥満は乳房を含む脂肪組織の低酸素化と関連し、その結果、上に挙げた因子の産生を誘導する。そこでわれわれは、肥満が抗VEGF療法の抵抗性に寄与する可能性があるという仮説を立て、まず、肥満の乳癌患者ではインターロイキン6(IL-6)や線維芽細胞増殖因子2(FGF-2)の全身濃度が高く、その腫瘍血管系の抗VEGF療法に対する感受性が低下していることを明らかにした。さらに、マウスモデルにより、肥満が血管新生、腫瘍増殖および転移に対する抗VEGF療法の効果を損なうことを示した。われわれは、この乳癌の動物実験系において、肥満は腫瘍内の脂肪細胞および骨髄由来細胞におけるIL-6産生を誘導することを発見し、IL-6を阻害することにより、原発部位および転移部位において、肥満による抗VEGF療法への抵抗性を解消することに成功した。IL-6阻害は、直接腫瘍細胞増殖にも影響を及ぼし、腫瘍血管系を正常化させ、低酸素状態を軽減し、免疫抑制を抑えることを明らかにした。さらに、他の乳癌患者や別の乳癌モデルでは肥満がFGF-2亢進と関連していること、特異的FGF受容体阻害あるいはメホルミンによるFGF-2発現の正常化によって、肥満マウスにおいて腫瘍血管密度が低下し、抗VEGF療法に対する腫瘍の感受性が回復されることを発見した。まとめると、われわれのデータから、肥満が炎症促進因子および血管新生因子の産生を介して乳癌の抗VEGF療法に対する抵抗性を高めることが明らかになった。

Figure and Note

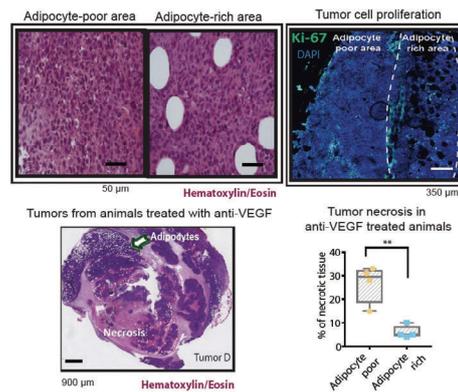


図1: 腫瘍内肥満細胞分布と抗血管新生療法抵抗性の相関
肥満状態において、腫瘍内の肥満細胞は数的にも質的(脂質含有量)にも有意に増加し、肥満細胞の豊富な部位では低酸素、炎症/血管新生因子の増加、腫瘍細胞の増殖能、細胞死に対する抵抗性の著しい増加を認める。

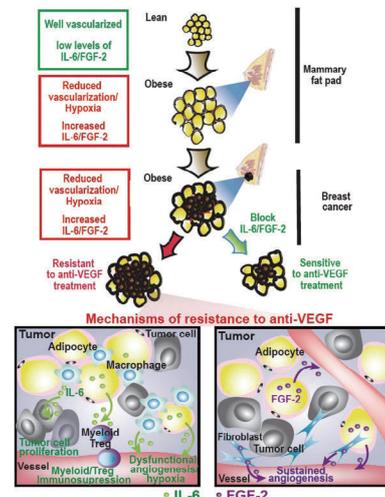


図2: 肥満腫瘍微小環境による抗血管新生療法抵抗性
肥満状態ではIL-6は腫瘍細胞増殖維持、免疫細胞誘引、血管新生不全、低酸素状態増悪により、乳癌の抗VEGF療法抵抗性を誘導する。一方FGF-2は独自の血管新生機序により抗VEGF抗血管新生療法を無効にする。

乳癌組織内肥満細胞のもたらす抗血管新生療法抵抗性

抗血管新生療法(主としてvascular endothelial growth factor (VEGF)をターゲットにした治療)は14年前、これまでになかった新しい治療法として登場したものの、当初期待されていたような効果を発揮していません。特に乳癌においては、一度承認されたにもかかわらず、FDAに承認を取り消された経緯があります。それゆえ治療反応のバイオマーカーや治療抵抗性の機序の解明が急務と言えます。近年、世界的に肥満患者が急増する中、特に米国では肥満が健康に及ぼす様々な悪影響(癌治療も含めて)がすでに深刻な問題となっています。抗血管新生療法が標準治療になっている転移性大腸癌で肥満患者の治療成績が悪いという結果が出ていますが、乳癌の抗血管新生療法に起こす肥満の影響はわかっておりません。今回われわれは、乳癌の抗血管新生療法の臨床治験の傍解析を行うとともに、肥満モデルと乳癌モデルを用いた動物実験を介して、肥満の乳癌における抗血管新生療法に及ぼす影響とその機序を解明し、肥満の悪影響を軽減することにより抗血管新生療法の効果を上げる可能性を模索しました。

今回の研究で肥満状態が腫瘍局所にドラマチックな影響(脂肪細胞の蓄積)を与えること、このcancer associated adipocytes (CAAs)が乳癌の増殖、治療抵抗性に主要な役割を担うことが明らかになりました(図1)。肥満個体の腫瘍における様々な変化はこの腫瘍内肥満細胞周辺で起こっています。肥満細胞は炎症促進因子を介して、骨髄由来細胞を誘致し、血管機能の破綻と低酸素、さらなる炎症促進因子の産生、免疫抑制という悪循環を引き起こします。肥満細胞はさらに周囲の腫瘍細胞の増殖能、細胞死に対する抵抗性を直接誘導することにより、抗血管新生療法抵抗性、腫瘍増殖促進を誘導しています。われわれは、臨床治験患者、実験動物モデルともにinterleukin-6 (IL-6)が主要な炎症促進因子であり、IL-6の阻害は上記の肥満による悪影響を軽減し、抗VEGF療法の効果を改善することを明らかにしました。一方でfibroblast growth factor 2 (FGF-2)は乳癌患者、実験モデルの両者において肥満によって誘導される主要な血管新生因子であり、FGF-2の阻害は抗VEGF抗血管新生療法の効果を改善することもわかりました。

今回の研究で臨床治験は米国北東部にて行われました。CDCの解析によるとこの地域の肥満度(成人人口のうち体格指数(body mass index, BMI)が30を超えるものの比率)は30%未満で、米国の中では比較的肥満度の低い地域です。過半数の州は30%を超えており、35%を超える州が7つもあります(2017年現在)。また、人種による違いも顕著で、アフリカ系の女性は半数近くが体格指数の基準で肥満の状態です。このような地域、人種間では、今回の研究で明らかになった機序がさらに顕著に発現していることが想定されます。米国はまさに“肥満先進国”ですが、肥満化の傾向は世界的な現象であり、将来的には他の国々でも(日本も含めて)同様の事態が発生することが危惧されます。このような中で、肥満の癌患者の臨床研究は緊急の課題と思われれます。

今回の研究で同定、検証したターゲットはいずれも近々の臨床応用が可能なものです。抗IL-6受容体抗体は他疾患にてFDAにすでに承認されています。抗FGF-2薬は臨床治験中であり、FGF-2抑制効果のあるメトホルミンは2型糖尿病薬として広く使われています。抗VEGF療法は米国では乳癌の治療に承認されておりませんが、日本やヨーロッパでは承認されています。これらの国々では肥満度の上昇に備えて、ここに発表したような治療法を検討するのは有意義であると思われれます。

Edwin L. Steele Laboratories for Tumor Biology

私がDeputy Directorを務めさせていただいている米国マサチューセッツ総合病院ならびにハーバード大学医学部のEdwin L. Steele Laboratoriesでは腫瘍微小環境を中心とした研究を行っています。これは癌を単に腫瘍細胞の塊としてではなく、血管、間質や様々な非腫瘍細胞(線維芽細胞、免疫細胞等)の機能的集合体、一つの臓器として捉える研究です。臨床応用を見据えた研究を行うためには、腫瘍微小環境(Tumor microenvironment, TME)の研究は欠かせないものとなってきています。このような研究では、臨床に即した病態を再現できるような実験系での研究が大変重要になってきます。今回の論文では、乳癌に注目して、臨床治験のデータの解析と並行して、肥満ならびに乳癌の臨床病態を再現できる様々な動物実験モデルを組み合わせることによって、肥満が乳癌治療に及ぼす影響をいろいろな角度から検証しています。今研究以外にも様々な部位や腫瘍で、特異的なあるいは共通の肥満の影響を詳細に解析した興味深い研究もあります。肥満を含め、われわれの腫瘍微小環境の研究にご興味のある方は、下記のホームページをご覧ください。

<https://steelelab.mgh.harvard.edu/>



デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者に対する エクソン53のスキッピングを目的とした アンチセンスオリゴヌクレオチドNS-065/NCNP-01の全身投与

Systemic administration of the antisense oligonucleotide NS-065/NCNP-01 for skipping of exon 53 in patients with Duchenne muscular dystrophy

永田 哲也¹ 齊藤 崇¹ 増田 智¹ 竹下 絵里² 佐々木 征行² 立森 久照³ 中村 治雅⁴ 青木 吉嗣¹

¹ 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 遺伝子疾患治療研究部 ² 国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科
³ 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 精神保健計画研究部 ⁴ 国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナル・メディカルセンター 臨床研究支援部



左から小牧 宏文、武田 伸一

小牧 宏文 *Hirofumi Komaki*

国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナル・メディカルセンター長

武田 伸一 *Shin'ichi Takeda*

国立精神・神経医療研究センター 理事

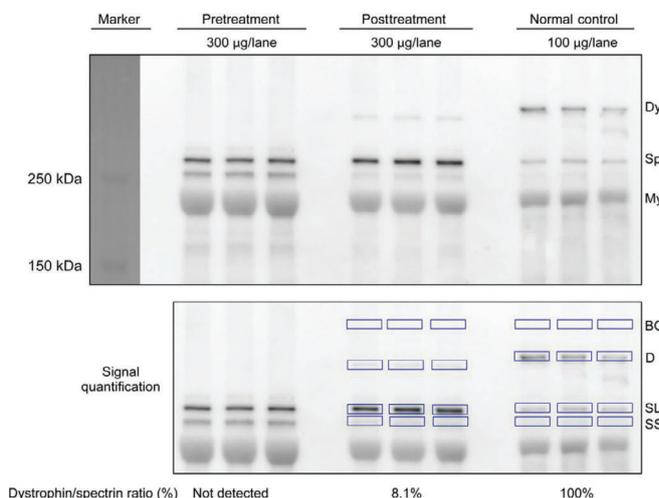
Contact

小牧 宏文 E-mail : komakih@ncnp.go.jp
所在地 : 187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1
U R L : https://www.ncnp.go.jp/
武田 伸一 E-mail : takeda@ncnp.go.jp

Abstract

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) は、筋に存在するタンパク質であるジストロフィンをコードする遺伝子の突然変異によって引き起こされる致死的な遺伝性筋疾患である。これらの変異は、オープンリーディングフレームのシフトをもたらし、ジストロフィンタンパク質の喪失に至る。エクソンスキッピングを誘導するアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) は、マウスおよびイヌモデルにおいて、pre-mRNA スプライシング時にこのフレームシフトを修正し、部分的にジストロフィン発現を回復させる。われわれは、第1相オープンラベル用量漸増試験を実施し、エクソン53のスキッピングを可能にするモルフォリノ ASO である NS-065/NCNP-01 の安全性、薬物動態および活性を明らかにすることを試みた。エクソン53のスキッピングによりリーディングフレームが回復する遺伝子変異を有する DMD 患者 10 例 (6~16 歳) に対し、NS-065/NCNP-01 を 12 週間にわたり週 1 回 1.25、5、または 20 mg/kg 投与した。主要エンドポイントは安全性とし、副次的エンドポイントは薬物動態およびエクソンスキッピングの達成とした。重篤な有害事象は認められず、治療中止も発生しなかった。筋生検検体を治療の前で採取し、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法 (RT-PCR)、免疫蛍光染色法、およびウェスタンブロット法により、エクソン53スキッピングおよびジストロフィン発現を定量して比較した。NS-065/NCNP-01 により、ジストロフィンをコードする mRNA において用量依存性にエクソン53のスキッピングが誘導され、患者 10 例中 7 例でジストロフィン/スペクトリン比が上昇した。さらに、エクソンスキッピングには、最大血漿中薬物濃度 (C_{max}) および血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-t}) との相関が認められた。本研究の結果は、NS-065/NCNP-01 が良好な安全性プロファイルを有し、有望な薬物動態を示したことから、第2相臨床試験でのさらなる研究が妥当であることを示している。

Figure and Note



図：ウェスタンブロットによる前脛骨筋のジストロフィン定量
コントロールタンパクにスペクトリンを用いた。ミオシンはバックグラウンド。下部は上部パネルの定量、青は測定領域、BG；バックグラウンド、D；ジストロフィン (正常対照 427kDa、被験者 389kDa)、SL；スペクトリン-βロングアイソフォーム (274 kDa)、SS；同ショートアイソフォーム (253kDa)。ジストロフィン/スペクトリン比は正常対照を 100% として投与後の被験者では 8.1% であった。

ジストロフィンの発現を誘導する エクソン・スキップ治療の実用化に向けて

DMD 遺伝子は79のエクソンから構成されていますが、もともとジストロフィンには中間部に繰り返し構造を有するため、インフレーム欠失のジストロフィンは正常に機能する 경우가多く、このような患者の表現型は一般的に軽症です。例としてエクソン48-52欠失の mRNA では、エクソン47と53が接続してフレームシフト変異となりますが、エクソン53も欠失した場合はエクソン47と54が接続してインフレーム欠失となります(図)。NS-065/NCNP-01は、ヒト横紋筋肉腫細胞、および MyoD で筋分化を誘導した DMD 患者細胞を用いて配列の探索・最適化が行われ、ヒトにおける忍容性、薬物動態、有効性などの確認を目的として本試験が実施されました。

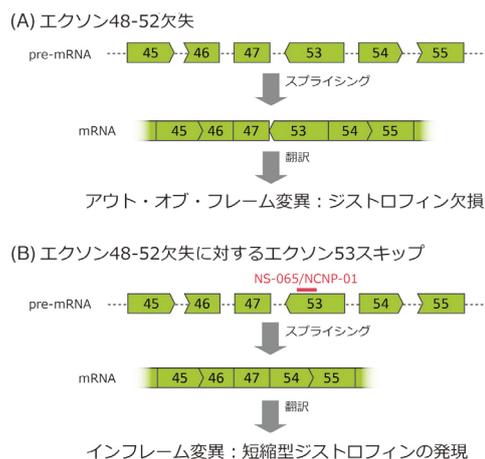
試験デザインに関して、これまでの類薬の FIH 試験は骨格筋への局所投与で実施されましたが、本薬で想定される投与経路と全身での安全性評価の必要性を考慮し、本試験では点滴静注による反復投与が選択されました。また各用量で複数被験者の安全性評価が必要なこと、集積可能な被験者数は最大10例と見込まれたことから、3用量を設定して漸増し最大用量は20mg/kgと設定されました。

安全性に関して、核酸医薬品で懸念される炎症性反応、血液凝固障害、肝毒性などは認めませんでした。しかしアルブミン尿などの腎機能障害、貧血については本剤との因果関係が否定されず、注意を要すると考えられました。

薬物動態に関して本薬の血中濃度は直線的な用量依存性を呈し、ほとんどが24時間以内に尿から排泄されていました。著明なエクソン53スキップとジストロフィン発現を認めた1例の被験者は、全被験者の中で最も高い血中濃度を呈しており、血中濃度とスキップ効率に用量依存性が認められたことから、当該被験者における有効性は血中濃度で説明可能と考えられました。

なおスキップ効率は当該被験者で47.5%の増加を認めましたが、通常の RT-PCR ではスキップされた PCR 産物が過剰に増幅される現象が報告されているため解釈には注意が必要です。またジストロフィンのウェスタンブロットでは、DMD 患者と正常対照の骨格筋ライセートを9:1で混合したジストロフィン発現量10%の模擬ライセートで予備検討を行い一定の定量性を確認していますが、抗ジストロフィン抗体および正常対照ともそれぞれ1種類のみしか用いていないことから、完全なバリデーションは実施されていない点にも留意する必要があります。

エクソン・スキップによる DMD 治療薬には、ジストロフィン発現のみではなく最終的には臨床的なベネフィットが求められ、その点は今後の臨床試験で検証されることになります。ジストロフィン発現量に基づいて本剤の至適用量を探索する第2相臨床試験は2016年から日本と米国で開始されており、トップラインデータからは有望な結果が示されています。



図：エクソンスキッピングによる Duchenne 型筋ジストロフィーの治療

- (A) エクソン48～エクソン52の欠失。フレームシフト変異となりジストロフィンタンパク質は欠損する。
- (B) エクソン48～エクソン52の欠失に対するエクソン53のスキップ。エクソン53をスキップすることによりインフレーム変異となり短縮型のジストロフィンタンパク質が発現する。

筋ジストロフィー治療の新たな展開を目指して

国立精神・神経医療研究センターは研究所と病院が一体となって、精神・神経疾患の克服を目指した研究開発を進めています。NS-065/NCNP-01の開発プロジェクトは、DMDの原因療法となりうる医薬品を日本から世界に向けて提供していきたいという関係者の想いと、本試験のみならず、これまでの研究に協力いただいた多くの患者さん・ご家族の想いを形にするべく進められています。

写真：国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 武田班 研究班会議にて。



ミニブタにおける同系および同種 iPSC 由来の神経前駆細胞の脊髄への移植後の生存について

Survival of syngeneic and allogeneic iPSC-derived neural precursors after spinal grafting in minipigs

Jan Strnadel^{1,2} Samuel L. Pfaff³ Fred H. Gage⁴ Jack Bui⁵ 山田 和彦⁶ Alysson R. Muotri⁷ et al.

¹ Neuroregeneration Laboratory, Department of Anesthesiology, University of California, San Diego (UCSD)

⁴ Laboratory of Genetics, The Salk Institute for Biological Studies

⁵ Department of Pathology, UCSD

² Biomedical Center Martin, Department of Molecular Medicine,

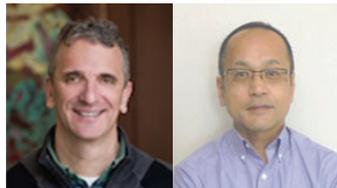
⁶ Columbia University Medical Center Campus

Jessenius Faculty of Medicine in Martin, Comenius University in Bratislava

⁷ Department of Pediatrics/Cellular & Molecular Medicine, UCSD

³ Gene Expression Laboratory and the Howard Hughes Medical Institute, Salk Institute for Biological Studies

全著者リスト : <http://stm.sciencemag.org/content/10/440/eaam6651>



左から Martin Marsala, 加藤 友久

加藤 友久 Tomohisa Kato

京都大学 iPS 細胞研究所

(現 金沢医科大学 総合医学研究所・先端医療研究領域・ヒト幹細胞制御研究分野 特定講師、
[兼] 研究推進センター 特定講師、細胞治療プロジェクト プロジェクトマネージャー)

Martin Marsala

Professor, Neuroregeneration Laboratory, Department of Anesthesiology, University of California, San Diego (UCSD)

Professor, Institute of Neurobiology, Slovak Academy of Sciences

Contact

加藤 友久 E-mail : tkato@kanazawa-med.ac.jp

所在地 : 920-0293 石川県河北郡内灘町大学 1-1

U R L : <http://www.kanazawa-med.ac.jp/mri/site/index.html>

<http://www.kanazawa-med.ac.jp/kmu-c/>

Abstract

人工多能性幹細胞 (iPSCs) に由来する自家 (同系) 細胞を使用することは、種々の疾患や損傷に対して非常に有望な臨床応用が見込まれる。自家細胞を用いた細胞再生治療は、他家移植の場合に必要な免疫抑制を行わないことが期待されるからである。しかし最近の研究から、未分化な自家 iPSCs の移植後に予想外の免疫拒絶が生じることが示されている。同様の免疫原性が、任意の系列へ分化誘導された iPSC 由来の細胞 (神経前駆細胞など) において維持されているか否かはあまりわかっていない。われわれは、近交系ミニブタの体細胞から樹立した (同系の) iPSC 由来の神経前駆細胞 (NPCs) の脊髄への移植が、免疫抑制を行わなくても移植細胞の長期生存ならびに神経細胞およびグリア細胞へ分化成熟することを示した。また、腫瘍形成は認められなかった。一方、脊髄損傷モデルを施し一過性に免疫抑制を行ったブタ白血球抗原 (SLA) 不一致の同種 (異系) ブタにおいて、同様の神経前駆細胞の生着および分化が認められた。これらのデータは、iPSC 由来 NPCs は免疫抑制を行わなくても同系レシピエントには移植可能であること、また、脊髄損傷を有する異系レシピエントにおいて NPC 生着後に長期の免疫寛容を誘導するには一過性の免疫抑制で十分であることを示している。まとめると、われわれの研究の結果は、脊髄に生じる様々な疾病 (外傷、虚血、あるいは筋萎縮性側索硬化症なども含め) の治療において、iPSC 由来 NPCs が移植可能な NPCs の代替リソースであることを示している。

Figure and Note

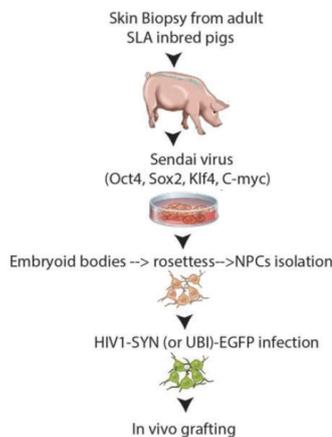


図 1 : 本研究で使用した細胞の概略

近交系のブタの体細胞にセンダイウイルスベクターで山中 4 因子を導入して iPSC 細胞を作製。iPSC-NPCs は胚様体を形成させ神経ロゼットを選択する方法で得た。細胞は必要に応じて EGFP で標識して用いた。

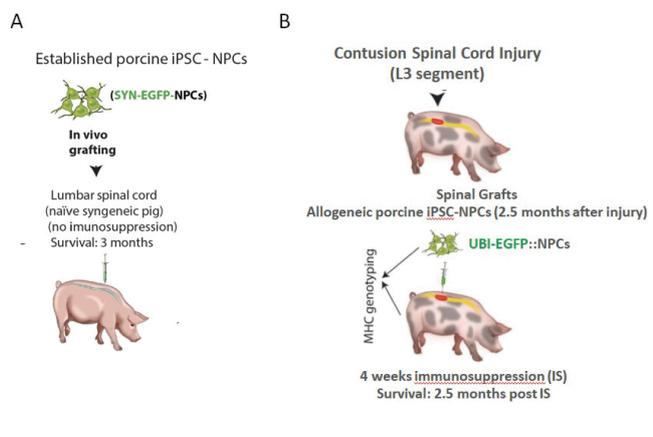
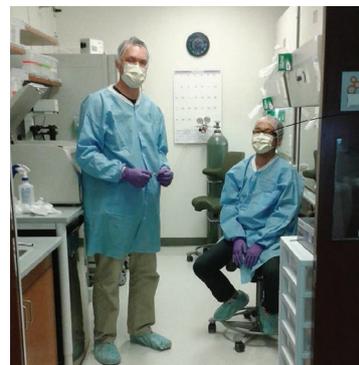


図 2 : syngeneic VS allogeneic な移植の概略図

(A) Syngeneic な iPSC-NPCs の移植 (ナイーブなブタの腰椎部) の概略。
(B) Allogeneic なブタの脊髄損傷モデル (L3 腰椎挫傷) への移植の概略。

大型動物モデルでの自家iPS細胞由来細胞医薬の有用性

脊髄損傷に対して神経幹細胞を用いるといった傷害を受けた組織の再生医療においては、遺伝的に異なるドナー(同種異系)からの移植片(細胞)が免疫学的に拒絶されることが最大の障壁です。UC San Diego (UCSD)のMartin Marsala教授のグループは、これまでヒト胎児由来の神経幹細胞を使って脊髄損傷に対する細胞治療のfirst-in-humanでの治験(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01772810>)を実施するなどの実績を積んでいました(Cirtis et al., *Cell Stem Cell* 2018 June 1, 22: 941-950)。Marsala教授と加藤の共同研究の一環で、Marsala LabのStrnadel博士と加藤で近交系ミニプタの体細胞からiPS細胞を作製して新たな移植細胞のリソースとするプロジェクトを開始したのが本研究のきっかけです。



図：初期化の実験をするStrnadel(左)と加藤

ミニプタはヒトと中枢神経系や脊髄が解剖学的あるいは機能的に似ており、非臨床動物実験に適したモデル動物です。今回、近交系のミニプタを用いることで遺伝的に同系(syngeneic)なiPS細胞を作製し、そこから神経前駆細胞を作製して移植用細胞に供しました。そして、syngeneicな移植は免疫抑制を施すことなく生着し、神経あるいはグリアに成熟し、神経は電気生理学的に機能的であることが示されました。また、共同研究者のPfaff教授(HHMI, Salk Inst.)らによるRNA sequencingと革新的なバイオインフォマティクスの解析法によって、移植された細胞が遺伝子発現特性の面からも中枢神経系の組織の細胞に成熟していることが示されました。

次に、筆者らはiPSC-NPCsを脊髄に損傷を負わせた同種異系(allogeneic)のプタに移植しました。移植に際しては、一過的(4週間)に免疫抑制剤を投与しました。この一過的な免疫抑制剤の処置だけでsyngeneicな細胞の移植同様の長期間の細胞の生着がみられました。

本研究から、iPSC-NPCsが胎児由来NPCsに替わる脊髄損傷をはじめとする疾病の再生医療の細胞リソースとして有用なことが大型モデル動物で示されました。さらに、同系の細胞の移植は免疫抑制を必要としないことが示され、ヒトにおける自家iPS細胞由来の移植用細胞を用いることがiPS細胞の医療応用における究極の目標となることが改めて示されました。一方で異系iPS細胞由来の細胞医薬でも免疫抑制剤の使用などで十分な生着がみられることから、他家iPS細胞でfirst-in-humanの治験を進め、iPS細胞の医療応用の安全性と有効性を実証することが重要であると考えられます。本研究の結果は、掲載号の表紙カバーに掲載されました。(右図)



Sanford Consortium for Regenerative Medicine : 南カリフォルニアの楽園で再生医療実現を目指して

Sanford Consortium for Regenerative Medicine(<http://www.sanfordconsortium.com/>)は、La Jollaに居るUCSDと隣接する生物・医学系の研究所の幹細胞学、再生医療分野の研究者によって構成されるコンソーシアム形式の研究所で、2011年に写真にある研究所が建設されました。2016年にはUCSD内に新たにSanford Stem Cell Clinical Centerが設立され、bench-to bedsideの環境で再生医療に取り組みます。



© UCSD Stem Cell Program

ヒト口腔粘膜のキズの治りが早いのは 遺伝子転写シグネチャーが理由である

Transcriptional signature primes human oral mucosa for rapid wound healing

Ramiro Iglesias-Bartolome^{1,2,*} Alfredo A. Molinolo^{2,3} Loreto Abusleme⁴ Stephen R. Brooks⁵
Juan Luis Callejas-Valera^{2,3} Dean Edwards² Colleen Doci^{2,†} Marie-Liesse Asselin-Labat⁶
Mark W. Onaitis⁶ Niki M. Moutsopoulos⁴ J. Silvio Gutkind^{2,3} Maria I. Morasso¹

¹ Laboratory of Skin Biology, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases

² Oral and Pharyngeal Cancer Branch, National Institute of Dental and Craniofacial Research

³ Department of Pharmacology and Moores Cancer Center, University of California, San Diego

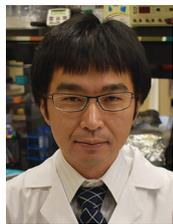
⁴ Oral Immunity and Inflammation Unit, National Institute of Dental and Craniofacial Research

⁵ Biodata Mining and Discovery Section, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases

⁶ Moores Cancer Center, University California, San Diego

* 現) Laboratory of Cellular and Molecular Biology, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health

† 現) College of Arts and Sciences, Marian University



内山 明彦 *Akihiko Uchiyama*

Visiting Fellow, Laboratory of Skin Biology,
National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, National Institutes of Health
(現 群馬大学大学院 医学系研究科 皮膚科学 医員)

Contact

E-mail : akihiko1016@gunma-u.ac.jp

所在地 : 371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-15

U R L : <http://dermatol-h.dept.med.gunma-u.ac.jp/>

Abstract

長い間、口腔粘膜の創傷治癒メカニズムは理想的なプロセスだと考えられてきた。しかし、ヒトにおける口腔粘膜の創傷治癒に関与する固有の性質は、皮膚の創傷治癒と比較してあまり解明されていなかった。本研究では、ペアリングしたヒト口腔粘膜と皮膚から定常状態および創傷治癒過程にかけて経時的に採取した生検検体を用いて比較、検討を行った。RNA-seq法により遺伝子発現解析を行ったところ、口腔粘膜では皮膚で創傷後に活性化する転写ネットワークが定常状態において存在し、その結果、口腔粘膜が高い創傷治癒能力を有することを発見した。また創傷状態における口腔粘膜では上皮細胞の分化および炎症反応を制御する遺伝子ネットワークが形成されており、それらはヒトにおける組織修復・炎症反応の根幹に関わる因子であった。さらに皮膚では発現せず、口腔粘膜に発現する転写因子 SOX2 (sex-determining region Y-box 2) および PITX1 (paired-like homeodomain 1) が口腔上皮細胞の有する特徴的な機能に寄与していることを見出した。さらにわれわれは SOX2 および PITX1 が皮膚ケラチノサイトのリプログラミングを介して細胞遊走能を促進させることを明らかにした。また SOX2 を皮膚ケラチノサイトに発現させることで皮膚創傷治癒を促進することを *in vivo* で示した。本研究は、ヒトの粘膜と皮膚における異なる環境での創傷治癒の生物学的機序の理解を深めることで、慢性および難治性潰瘍を対象とした治療薬の開発に必要な知見を示した。

Figure and Note

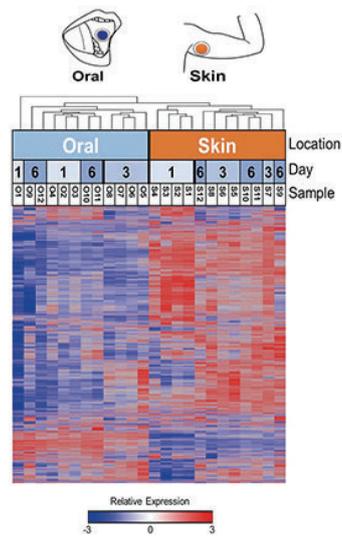


図1：口腔粘膜と皮膚のRNA-seq解析

口腔粘膜と皮膚組織では発現する遺伝子が大きく異なる。さらに、口腔粘膜は Day 6 で Day 1 (定常状態) と差がなく、遺伝子レベルでも創傷治癒が完了していることを示している。

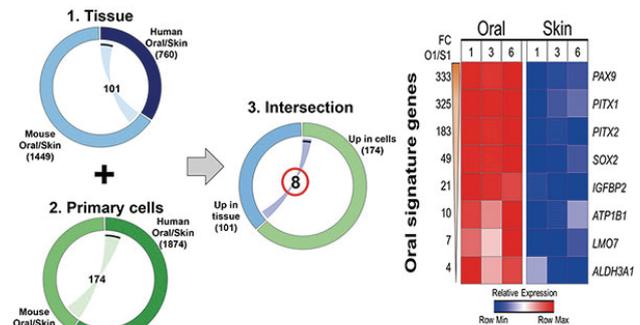


図2：口腔粘膜(上皮・組織)固有の遺伝子

ヒトとマウスの口腔および皮膚(1. 組織 2. 細胞)のデータベースから口腔粘膜に恒常的かつ高発現する8つの遺伝子を同定した。

転写因子による細胞のリプログラミングを介した 新規治療の可能性

創傷の治癒過程は①止血期、②炎症期、③増殖期(肉芽形成期)、④成熟期の過程に分類されます。ケラチノサイトは増殖期において創縁から創の中心に向かって遊走し、再上皮化を促すことで創傷治癒を促します。また、口腔粘膜に生じた創傷は皮膚の創傷と比較して早期に治癒することが古くから経験的に知られていました。創傷部位の環境(筋収縮、唾液や湿潤環境、細菌叢など)の違いが創傷治癒過程に影響することは想像するに難くありません。しかし一方で、口腔粘膜由来ケラチノサイトと皮膚由来ケラチノサイトを用いたin vitroの創傷治癒アッセイにおいても、口腔粘膜由来のケラチノサイト細胞は皮膚由来のケラチノサイトと比べて高い遊走能を示し、早期に創傷が治癒しました。これらのことから、皮膚では発現せず、口腔粘膜に発現する遺伝子が創傷治癒を促進するのではないかという仮説を立てました。また、これまでに様々な動物モデルを用いて口腔内と皮膚の創傷治癒の比較がなされてきましたが、ヒトにおける詳細な検討はこれまでありませんでした。

本研究では、まず健常ヒトにおいてペアリングした口腔粘膜の創傷が皮膚の創傷より早期に治癒することを確認しました。さらに、ヒト口腔粘膜と皮膚組織を定常状態から創傷治癒過程にかけて経時的に採取し、それらを用いてRNAシーケンス解析を行いました。すると口腔粘膜では創傷治癒過程に重要な遺伝子ネットワークが定常状態においてすでに形成されており、その結果創傷が早期に治癒する可能性を見出しました。また口腔ケラチノサイトでは再上皮化過程において分化に関わる遺伝子発現が低下していました。また、創傷状態において炎症反応に関連する遺伝子群の発現が口腔粘膜と比較して皮膚で上昇し、かつ遷延していることがわかりました。さらにヒトおよびマウスの口腔ケラチノサイトにおいて皮膚ケラチノサイト細胞と比較して恒常的(定常状態および創傷治癒過程)に上昇している8つの遺伝子を同定し、転写因子SOX2およびPITX1に着目しました。in vitroの検討の結果SOX2およびPITX1がケラチノサイトの遊走能を制御し、創傷治癒を促進する可能性を見出しました。さらに、表皮ケラチノサイト特異的にSOX2を発現させたマウスでは、対照群と比較して有意に創傷治癒が促進することを明らかにしました。

本研究で得られた知見を元に、今後は転写因子SOX2、PITX1による創傷治癒の制御機構を解明し、糖尿病性潰瘍や下腿潰瘍などの難治性創傷に対する治療応用を目指して研究を進展させていきます。

国際色豊かなNIHのラボ

NIHには世界各国から様々な分野の研究者が集まっています。私の所属していたDr. Morassoのラボにも様々な国から来た研究者が在籍しています。研究テーマは創傷治癒および転写因子DLX-3によるケラチノサイトの制御機構を主としています。ともに切磋琢磨したラボメンバーに感謝し、またNIHと日本で共同研究ができるよう今後も邁進したいと思います。



ラミニン511が 自己免疫性膵炎の標的抗原である

Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis

関口 清俊¹ 栗田 威² 友野 輝子² 栗山 勝利² 山崎 大³ 森田 敏広² 丸井 彩子² 曾我部 裕子²
垣内 伸之² 松森 友昭² 美馬 篤志² 西川 義浩² 上田 樹² 津田 喬之² 山内 雄揮²
佐久間 洋二郎² 丸野 貴久² 宇座 徳光² 鶴山 竜昭⁴ 三森 経世⁵ 妹尾 浩¹

¹ 大阪大学 蛋白質研究所 細胞外マトリックス研究室
² 京都大学大学院 医学研究科 消化器内科学

³ 京都大学大学院 医学研究科 社会健康医学系専攻 医療疫学分野
⁴ 京都大学医学部附属病院 病理診断科

⁵ 京都大学大学院 医学研究科 臨床免疫学



左から千葉 勉、児玉 裕三、塩川 雅広

塩川 雅広 Masahiro Shiokawa

京都大学大学院 医学研究科 消化器内科学

児玉 裕三 Yuzo Kodama

京都大学大学院 医学研究科 消化器内科学

(現 神戸大学大学院 医学研究科 内科学講座 消化器内科学分野 主任教授)

千葉 勉 Tsutomu Chiba

京都大学大学院 医学研究科 名誉教授

関西電力病院 院長

Contact

児玉 裕三 E-mail : kodama@med.kobe-u.ac.jp

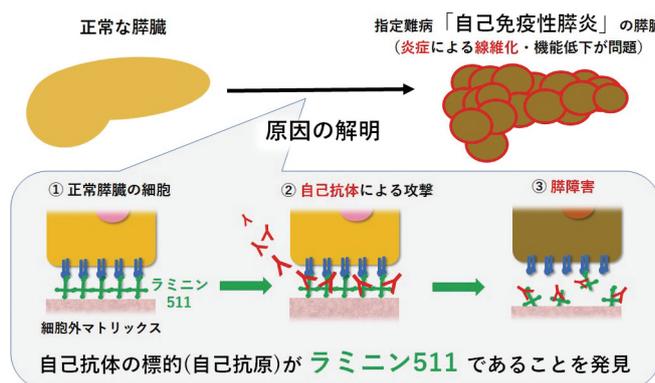
所在地 : 650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7丁目5番1号

URL : <http://www.med.kobe-u.ac.jp/gi/index.html>

Abstract

自己免疫性膵炎(AIP)は、IgG4関連疾患(IgG4-RD)の主要病変の一つで、自己免疫性の疾患であるが、その標的抗原はいまだ不明である。われわれは以前に、AIP患者のIgGが、マウスにおいて細胞外マトリックス(ECM)と結合して膵臓障害を引き起こすことを報告した。今回の研究でわれわれは、ECM蛋白質の一つであるラミニン511-E8(ラミニン511のC末端断片)に対する自己抗体をAIP患者で同定した。抗ラミニン511-E8 IgGは、ELISA法によりAIP患者の51例中26例(51.0%)で認められたが、コントロールでは122例中2例(1.6%)にしか認められなかった。他臓器においてラミニンファミリーメンバーの切断型の存在が報告されているように、われわれはラミニン511の断片がヒトおよびマウスの膵臓にも存在することを確認した。また、患者の膵臓組織の免疫染色により、患者のIgGとラミニン511が共局在することが示された。ヒトラミニン511-E8をマウスに免疫したところ、同マウスには抗ラミニン511-E8抗体が産生されたうえ、ヒトにおけるAIPの病理診断基準を満たす膵臓障害が誘導された。さらに、AIP患者25例中、抗ラミニン511-E8抗体を有さない4例には、ラミニン511のリガンドである抗インテグリン $\alpha 6\beta 1$ 抗体が認められた。抗ラミニン511-E8抗体を有するAIP患者では、同抗体を持たないAIP患者と比較し、悪性疾患またはアレルギー性疾患の頻度が有意に低いなど、特有の臨床的特徴が認められた。これらの結果よりラミニン511が自己免疫性膵炎の標的抗原であると結論づけた。このような自己抗原・自己抗体の発見は、AIPの病態形成に関する理解を深めるのみならず、AIPの診断を含む診療を大きく改善するものと期待される。

Figure and Note



図：指定難病「自己免疫性膵炎」の自己抗原の発見

自己免疫性膵炎では、自己抗体が、膵臓の上皮細胞を裏打ちする基底膜の構成成分ラミニン511を標的として結合することにより、炎症や線維化などの膵臓障害が誘導されるものと考えられる。

指定難病「自己免疫性膵炎」の自己抗原の発見

自己免疫性膵炎は、日本から提唱された疾患であり、血清IgG4高値、膵組織へのIgG4陽性細胞浸潤、線維化などを特徴とする慢性膵炎です。本疾患は、2014年に我が国の指定難病に指定された、全身の臓器にIgG4陽性細胞浸潤を同時性・異時性にきたす疾患、IgG4関連疾患の膵病変であることが知られています。自己免疫性膵炎は、膵癌との鑑別が難しいことや、糖尿病の原因となることから、その病因の解明と特異的な診断マーカーの開発が望まれていました。私たちはこれまでに、自己免疫性膵炎の患者血清から抽出したIgGをマウスへ投与すると、マウス膵組織に結合し膵病変を誘導することを示し、世界に先駆けて病因自己抗体の存在を示してきました。本研究では、患者IgGと結合する蛋白質のスクリーニングにより、自己免疫性膵炎の病因自己抗原を発見しました。

私たちはこれまでの検討により、自己免疫性膵炎の患者IgGが、膵組織内の細胞外マトリックス蛋白質を標的としていることを明らかとしていました。本研究では、ELISA法を用いた細胞外マトリックス蛋白質のスクリーニングにより、患者IgGに結合する蛋白質としてラミニン511のC末端側断片、ラミニン511-E8を発見しました。ラミニン511-E8のリコンビナント蛋白質を用いたELISA法では、自己免疫性膵炎患者の約半数に抗ラミニン511-E8自己抗体の存在を認めること、また、自己免疫性膵炎組織にはラミニン511が発現し、患者IgGが結合していることが確認されました。興味深いことに、抗ラミニン511自己抗体陽性と陰性の自己免疫性膵炎症例の間には、膵障害の罹患領域、アレルギー疾患や悪性腫瘍の合併頻度に有意な差を認めました。さらに私たちは、ラミニン511-E8が真の病因自己抗原かどうかを確認するため、ラミニン511-E8蛋白質をアジュバントとともにマウスへ免疫しました。その結果、マウスには抗ラミニン511抗体が産生され、同抗体が膵組織を標的とし膵障害を誘導することが明らかとなりました。これらの結果から、ラミニン511-E8は自己免疫性膵炎の真の病因自己抗原であると考えられました。

IgG4関連疾患は、その病態に自己免疫の関与が示唆されてきましたが、いまだ病因は不明でした。本研究は、自己免疫性膵炎のみならず、IgG4関連疾患の病態の全体像の解明の端緒となるものと思われます。今後、本研究を基盤とし、汎用性のある抗ラミニン511-E8自己抗体が開発され、自己免疫性膵炎の診断・病型分類・治療効果判定などに寄与すること、さらには病因に基づいた新たな治療方法の開発に貢献することが期待されます。

臨床医ならではの基礎研究を目指す

京都大学と神戸大学の消化器内科は共同で、様々な消化器疾患の病態解明研究を行っています。特に私たちのグループは、自己免疫性膵炎のみならず、潰瘍性大腸炎や原発性硬化性胆管炎など、自己免疫機序の関与する様々な難病の自己抗原・自己抗体の解明に取り組んでいます。今後も、臨床から得られる情報とサンプルを大切に、臨床医ならではの基礎研究を続けたいと思います。



ノシセプチン受容体およびμオピオイド受容体の両者に作用する二機能性アゴニストは非ヒト霊長類において副作用を生じることなく鎮痛作用を示す

A bifunctional nociceptin and mu opioid receptor agonist is analgesic without opioid side effects in nonhuman primates

Huiping Ding¹ Dennis Yasuda² Pankaj R. Daga² Willma E. Polgar² James J. Lu²
Paul W. Czoty¹ Nurulain T. Zaveri² Mei-Chuan Ko^{1,3}

¹ Department of Physiology and Pharmacology, Wake Forest School of Medicine ² Astraea Therapeutics ³ W.G. Hefner Veterans Affairs Medical Center



左から木口 倫一、岸岡 史郎

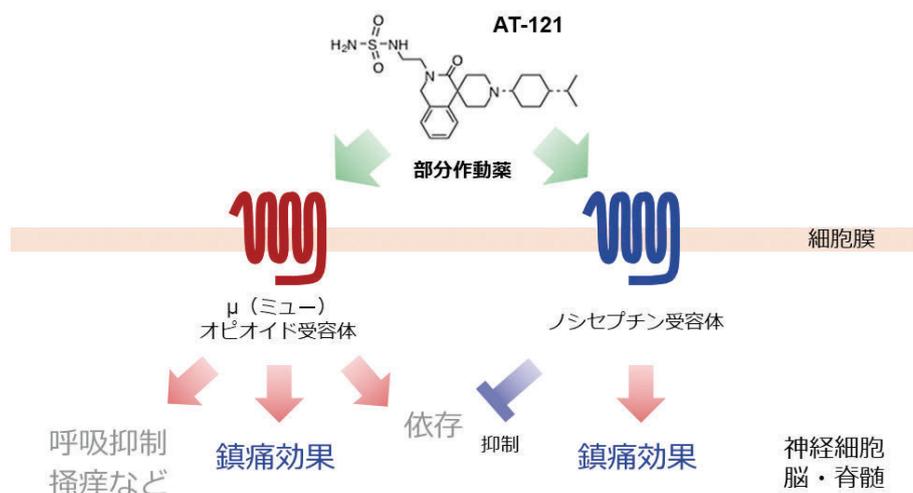
木口 倫一 *Norikazu Kiguchi*
和歌山県立医科大学 医学部 薬理学教室 講師
岸岡 史郎 *Shiroh Kishioka*
和歌山県立医科大学 医学部 薬理学教室 教授

Contact 木口 倫一
E-mail : kiguchi@wakayama-med.ac.jp
所在地 : 641-0012 和歌山県和歌山市紀三井寺811-1
U R L : <http://www.wakayama-med.ac.jp/dept/igakubu/160416/index.html>

Abstract

処方箋オピオイドの誤用と乱用の問題は、依存性のない強力な鎮痛薬の開発が喫緊の課題であることを強く示している。μオピオイドペプチド(MOP)受容体アゴニストは有効な鎮痛効果を有するが、有害作用のために臨床での使用が制限されている。ノシセプチン/オーファニンFQペプチド(NOP)受容体アゴニストは、MOP受容体アゴニストの鎮痛効果や強化効果を調節することがこれまでに報告されている。われわれは、NOP受容体とMOP受容体の両者に部分アゴニスト活性を有する二機能性NOP/MOP受容体アゴニストAT-121を開発した。AT-121はアカゲザルにおいてオキシコドンの強化効果を抑制し、モルヒネと同等以上の鎮痛効果を生じた。またAT-121は、オピオイドの特徴的な有害作用である呼吸抑制、乱用の可能性、痛覚過敏、身体的依存などを誘発しなかった。われわれの知見は、NOP受容体とMOP受容体の両者に対して適切なバランスのアゴニスト活性を有する二機能性NOP/MOP受容体アゴニストが、安全かつ効果的に疼痛を緩和するとともに、処方箋オピオイドの乱用も治療可能な二重の薬理作用を提供できる可能性を示唆している。

Figure and Note



図：新しい作用機序に基づくオピオイド化合物AT-121の薬効

AT-121は脳・脊髄の神経細胞に発現するノシセプチン受容体およびμオピオイド受容体の両者に部分作動薬として作用する。AT-121は霊長類において有害作用を生じることなく鎮痛効果を示す。

安全かつ依存性のない新しいオピオイド鎮痛薬

モルヒネなどの μ オピオイドペプチド(MOP)受容体アゴニストは有効な鎮痛薬ですが、それらの依存形成能や呼吸抑制作用などの有害作用が社会的・経済的負担を増大させています。このような問題を解決するためには、安全に使用できる新しいオピオイド鎮痛薬の開発が重要です。著者らの先行研究において、第四のオピオイド受容体ファミリーであるノシセプチン／オーファニンFQペプチド(NOP)受容体アゴニストをアカゲザルに投与すると、呼吸抑制や強化効果を生じることなく、脊髄、脳および全身レベルでMOP受容体アゴニストの鎮痛効果を増強することを明らかにしていました。そこで本報告では、NOP受容体およびMOP受容体の両者に作用する二機能性アゴニストの新規鎮痛薬としての可能性について検証を行いました。

オピオイド化合物の鎮痛効果や有害作用の強度は、MOP受容体への親和性および効力に依存します。著者らは独自のNOP受容体リガンドライブラリーをもとに構造活性の最適化を行い、NOP受容体およびMOP受容体の両者に対してそれぞれ41.1%および14.2%の部分アゴニスト活性を有するAT-121の合成に成功しました。アカゲザルを用いてAT-121の薬効を評価したところ、モルヒネの約100倍強力な鎮痛効果が認められ、反復投与しても耐性はほとんど形成されませんでした。またAT-121は高用量を用いても、MOP受容体アゴニスト特有の呼吸抑制、搔痒感や痛覚過敏といった有害作用を生じず、反復投与による身体的依存の形成も認められませんでした。最も重要な点として、AT-121は精神的依存の原因となる強化効果を示さず、さらにオキシコドンの強化効果を抑制する作用があることも明らかになりました。これらの結果より、AT-121は安全かつ依存形成能のない鎮痛薬として有望であると考えられます。

本研究の特徴は、新規オピオイド化合物であるAT-121の薬理作用を霊長類で評価したことにあります。加えて、AT-121は強力な鎮痛効果を有する一方で、処方箋オピオイドの乱用を治療できる可能性があることを示した点も大変重要です。今後はNOP受容体およびMOP受容体の分子薬理学的プロファイルを様々な角度から解析し、両受容体の詳細な性質を明らかにすることが求められます。AT-121のようにNOP受容体およびMOP受容体の両者にバランスよく作用する部分作動薬の開発と実用化が発展し、安全かつ依存形成能のないオピオイド鎮痛薬を用いた新しい疼痛医療が実現できることを期待しています。

霊長類を用いた痛み・痒み研究

私が在籍していた米国ウェイクフォレスト大学の生理・薬理学研究室(Mei-Chuan Ko教授)では、非ヒト霊長類を用いた痛み・痒みの研究を行っています。げっ歯類を用いて明らかにされた分子メカニズムをもとに臨床応用を目指した研究を行うには、霊長類での神経薬理学的エビデンスが極めて重要です。2年足らずの在籍期間中に複数の重要なプロジェクトに関わる機会をいただき、Ko教授ならびに研究室のメンバーに心より感謝申し上げます。帰国後も引き続き、共同研究を進めておりますので、ご興味のある方は是非ご連絡ください。(左：木口、右：Ko教授)



高CO₂はアポトーシスの制御機構とは異なるカスパーゼ7の活性化を介して気道平滑筋を収縮させる

Hypercapnia increases airway smooth muscle contractility via caspase-7-mediated miR-133a-RhoA signaling

Emilia Lecuona¹ Martín Angulo² Diego A. Rodríguez³ Francisco J. Gonzalez-Gonzalez¹ Lynn C. Welch¹ Luciano Amarelle^{1,2} Seok-Jo Kim^{1,4} Naftali Kaminski⁵ G.R. Scott Budinger¹ Julian Solway⁶ Jacob I. Sznajder¹

¹ Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Northwestern University

² Pathophysiology Department, School of Medicine, Universidad de la República

³ Pulmonology Department, Hospital del Mar, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Universitat Pompeu Fabra (UPF), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), ISCIII

⁴ Department of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Jesse Brown VA Medical Center

⁵ Department of Internal Medicine, Section of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Yale School of Medicine

⁶ Department of Medicine, University of Chicago



左から重村 雅彦、本間 哲也

重村 雅彦 Masahiko Shigemura

Research Assistant Professor, Division of Pulmonary and Critical Care, Department of Medicine, Feinberg School of Medicine, Northwestern University

本間 哲也 Tetsuya Homma

昭和大学 医学部 内科学講座 呼吸器・アレルギー内科学部門 助教

Contact

重村 雅彦 E-mail : masahiko.shigemura@northwestern.edu

所在地 : 240 E Huron, McGaw M410, Chicago, IL 60611, USA.

U R L : https://labs.feinberg.northwestern.edu/sznajder/

Abstract

呼吸不全を伴う慢性閉塞性肺疾患(COPD)の患者は高CO₂血症を伴うことが知られている。高CO₂血症はCOPDの重症度の指標のひとつであるが、高CO₂がCOPDの病態に及ぼす役割についてはほとんど知られていない。筆者らは本研究中で、CO₂がシグナル伝達分子としてマウスおよびヒトの気道平滑筋細胞に作用することを明らかにした。高CO₂条件においては、気道平滑筋細胞がアポトーシスの制御機構とは異なるカスパーゼ7の活性化を介して収縮し、その結果、マウスにおいて気道抵抗を上昇させた。一方、COPDのコホート研究を用いて、高CO₂血症を伴う患者で気道抵抗および呼吸抵抗が上昇していること、また、非侵襲的陽圧換気療法により高CO₂血症が改善された症例において呼吸抵抗が低下することを見出した。この研究により、高CO₂の気道の病態生理への関与が明らかにされた。高CO₂血症を呈するCOPDの患者においては、高CO₂により気道が収縮し、その結果、高CO₂血症が進行して呼吸不全が悪化する可能性が示唆された。

Figure and Note

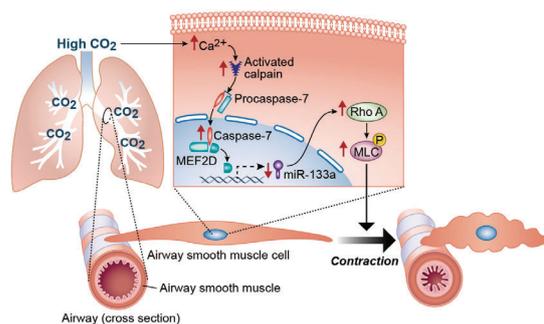


図1：高CO₂により気道平滑筋が収縮する機序

高CO₂は、細胞内カルシウム濃度を上昇させ、カルパインの活性化を介してアポトーシスの制御機構とは異なるカスパーゼ7の活性化を誘導する。活性化されたカスパーゼ7は、MEF2Dを分解し、核における局在を低下させ、MEF2DのmiR-133a遺伝子のプロモーター領域への結合を減少させる。その結果、miR-133aの発現の低下を介してRhoAの発現が上昇し、ミオシン軽鎖のリン酸化も促進されて、気道と気道平滑筋細胞を収縮させる。MLC:ミオシン軽鎖

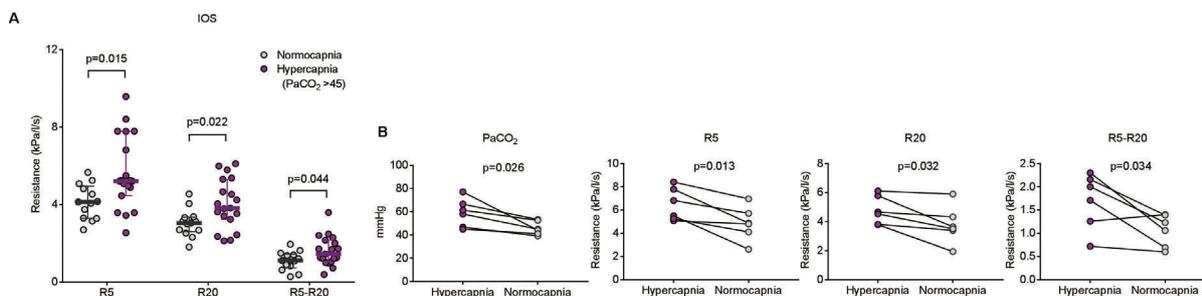


図2：高CO₂血症を伴うCOPD患者では呼吸抵抗が上昇する

(A) 高CO₂血症を伴うCOPD患者(n=19)と高CO₂血症を伴わないCOPD患者(n=13)における呼吸抵抗の比較。

(B) 非侵襲的陽圧換気療法による介入により高CO₂血症が改善された症例(n=6)における呼吸抵抗の変化。

R5:全呼吸抵抗、R20:中枢気道抵抗、R5-R20:末梢気道抵抗

高CO₂は気道平滑筋を収縮させる

高CO₂血症は慢性閉塞性肺疾患(COPD)を代表として、肺胞低換気を伴う種々の呼吸器疾患に認められます。COPDにより世界で年間300万人が死亡しており、世界保健機関(WHO)は2030年までに死因の第3位になると予想しています。慢性的な高CO₂血症は、COPDの死亡率の上昇と関連します。最近、高CO₂血症を呈するCOPDの患者において、非侵襲的陽圧換気療法による介入が死亡率の低下やQOLの改善と関連することが報告されました。

筆者らは本研究で、高CO₂が気道の病態生理に何らかの影響を及ぼすという仮説をたて、高CO₂の影響と機序をin vitroのモデルとマウスのin vivoのモデル、さらには、COPDのコホート研究を用いて検討しました。その結果、in vitroのモデルとマウスのin vivoのモデルの検討から、高CO₂がシグナル伝達分子として気道平滑筋細胞の収縮に影響を及ぼすことを明らかにしました。高CO₂は、細胞内のカルシウム濃度を上昇させ、カルパインの活性化を介してアポトーシスの制御機構とは異なるカスパーゼ7の活性化を誘導しました。このシグナル経路で活性化されたカスパーゼ7は、MEF2Dを分解し、核における局在を低下させ、MEF2DのmiR-133a遺伝子のプロモーター領域への結合を減少させました。その結果、miR-133aの発現の低下を介してRhoAの発現が上昇し、ミオシン軽鎖のリン酸化も促進されて、マウスの気道と気道平滑筋細胞を収縮させました(図1)。一方、COPDのコホート研究から、ヒトにおける高CO₂による気道の収縮性について呼吸抵抗を用いて検討したところ、高CO₂血症を伴う患者では呼吸抵抗が上昇し、また非侵襲的陽圧換気療法により高CO₂血症が改善された症例では呼吸抵抗が低下することを見出しました(図2)。

本研究において、高CO₂は気道平滑筋に有害であることが示唆されました。しかし、高CO₂血症を呈するCOPDの患者において、高CO₂を容認するか否かについては議論があります。その背景のひとつに、急性肺障害/急性呼吸窮迫症候群の患者においては、呼吸の管理において高CO₂血症を容認するという概念が広く普及しています。これは、肺の過膨張による正常な肺の障害を保護する目的で推奨された呼吸の管理法ですが、一方で、高CO₂血症に伴う呼吸性のアシドーシスが抗炎症応答にも寄与することが示唆されており、このことから、治療のための高CO₂血症という治療戦略も提唱されています。近年では、COPDの患者において高CO₂血症への介入が検討され、その有効性が議論されています。本研究の成果は、これらの臨床研究を分子生物学的な観点からサポートする知見であり意義深いと考えています。

Once-in-a-lifetime meeting

ノースウェスタン大学Sznajder研究室には専門の垣根を越えて世界中から研究者と学生が集まります。そのため、グローバルな交流も盛んで世界中の研究者と知的好奇心を共有できる楽しさに満ちています。また留学中は日本人研究者との運命的な出会いもあります。筆者らは、ノースウェスタン大学の異なる講座・研究室に所属していましたが、互いの研究に対する情熱から意気投合し、現在も日本と米国からアイデアを持ち寄り、研究を展開しています。グローバルな環境で経験する一期一会も研究留学の醍醐味の一つだと思います。



ガリウムは細菌の鉄代謝を攪乱し、肺感染症のマウスとヒトにおいて治療効果を有する

Gallium disrupts bacterial iron metabolism and has therapeutic effects in mice and humans with lung infections

Christopher H. Goss^{1,2} Lisa Khuu³ Gail D. Anderson⁴ Sumedha Ravishankar³ Moira L. Aitken¹ Noah Lechtzin⁵ Guolin Zhou⁶ Daniel M. Czyz⁷ Kathryn McLean⁸ Oyebole Olakanmi⁹ Howard A. Shuman⁷ Mary Teresi¹⁰ Ellen Wilhelm¹ Ellen Caldwell¹ Stephen J. Salipante⁹ Douglas B. Hornick¹⁰ Richard J. Siehnel³ Lev Becker⁶ Bradley E. Britigan¹¹ Pradeep K. Singh^{3,1}

¹ Department of Medicine, University of Washington School of Medicine

² Department of Pediatrics, University of Washington School of Medicine

³ Department of Microbiology, University of Washington School of Medicine

⁴ Department of Pharmacy, University of Washington School of Pharmacy

⁵ Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine

⁶ Ben May Department for Cancer Research, University of Chicago

⁷ Department of Microbiology, The University of Chicago

⁸ Department of Laboratory Medicine, University of Washington School of Medicine

⁹ University of Cincinnati College of Medicine

¹⁰ Departments of Medicine and Pediatrics, University of Iowa

¹¹ Department of Medicine, University of Nebraska School of Medicine



金子 幸弘 *Yukihiko Kaneko*

大阪市立大学大学院 医学研究科 細菌学 教授

Contact

E-mail : ykaneko@med.osaka-cu.ac.jp

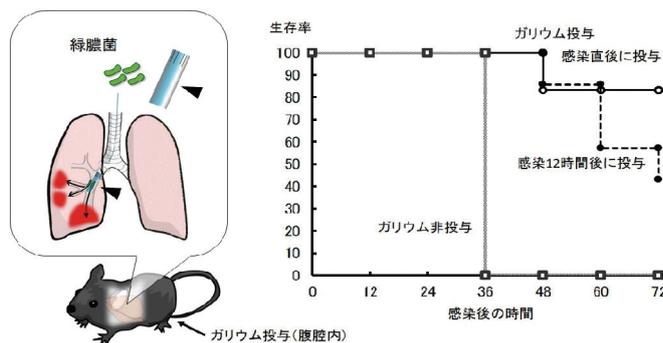
所在地 : 545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町 1-4-3

U R L : <http://www.med.osaka-cu.ac.jp/bacteriology/index.shtml>

Abstract

新たな抗菌薬が登場しないことは、医療関連感染症が直面している最も重要な課題の一つである。この問題は、特にグラム陰性菌について喫緊のものである。新しい抗菌薬戦略は、細菌の栄養摂取および代謝を標的とする。金属であるガリウムは、細菌において鉄に代わって吸収されるため、細菌の鉄代謝を攪乱する。われわれは、気道感染症を有するマウスモデルを用いて、また嚢胞性線維症(CF)または緑膿菌による慢性気道感染症の患者を対象とした第1相臨床試験において、ガリウムの抗菌活性を検討した。われわれの研究の結果から、マイクロモル濃度のガリウムはCF患者の喀痰サンプル中で緑膿菌の増殖を阻害することが示された。ex vivo実験では、ガリウムが細胞の重要な鉄依存性酵素を阻害し、細胞の酸化感受性を高めることが示された。さらに、ガリウム耐性の発現は緩徐であり、その活性はある種の抗菌薬との相乗作用を有し、またガリウムは宿主のマクロファージによる抗菌活性を減弱しなかった。ガリウムの全身投与は、肺感染症マウスにおいて抗菌活性を示した。さらに、予備的1相臨床試験では、ガリウムの全身投与によりCFまたは緑膿菌肺感染症の患者で肺機能が改善した。これらの結果から、細菌性病原体の代謝または栄養に関わる弱点を標的とすることで、ヒトの感染症に対する治療効果が得られる可能性が示された。

Figure and Note



図：マウス気道感染症モデルにおけるガリウム治療の効果

経気管投与によるマウス気道感染症モデルは、長崎大学で開発されたモデルである。5mm長のプラスチックチューブ(矢頭)を挿入することで菌を定着させる。ガリウム全身投与により、生存率を向上させた。

細菌感染症に対するガリウムを用いたトロイの木馬作戦

2004年に私がアイオワ大学に留学したところまで遡ります。当時の上司で、本論文の責任著者Singh博士はラクトフェリンによって鉄の代謝を阻害することでバイオフィーム産生を阻害することを報告しておりました(Singh PK et al., *Nature*, 2002)。その後、共同研究者らとともに、ガリウムが、鉄と間違われて細菌に取り込まれ、バイオフィーム産生を阻害すること(トロイの木馬作戦)を発見しました。さらに、実験を進め、バイオフィーム産生を阻害するだけでなく、すでにできあがったバイオフィームを破壊することや、in vivoでの有効性も確認し、2007年に第1報を報告しました(Kaneko Y et al., *J Clin Invest*, 2007)。本論文は、それから約10年が経過した第2報です。

第1報報告時にはラボごとシアトルに移動しておりました。第1報を報告しつつ、次なる主な課題は、(1)耐性菌の出現、(2)全身投与での有効性、(3)ヒトにおける有効性と安全性でした。耐性菌については、*hitAB*および*hitC*という遺伝子が関与していることを突き止めていましたが、2013年に先を越されてしまいました(García-Contreras R et al., *Int J Med Microbiol*, 2013)。ただ、そのお陰でわれわれの発見が正しいことを証明してくれたと感謝しています。全身投与での有効性と安全性については、最初マウスでは経鼻投与をしておりましたが、全身投与を再検討し、経鼻投与とはほぼ同様の有効性が得られました。ヒトでの第1相試験においても有効性と安全性が確認されました。

私自身は、帰国後直接的に本研究に関わっているわけではありませんが、ヒトにおける有効性と安全性という成果は、大きな進捗であると思っています。今回は呼吸器感染症のみに焦点を絞っておりますが、その他の臓器における緑膿菌感染症にも有効性が期待できます。また、in vitroの結果で示されたように、ガリウムのみよりも、抗菌薬との併用がより高い効果が期待できるであろうと予想しています。基礎的な観点から述べると、ガリウムがなぜ有効性を発揮するのか、実は十分にわかっていません。なぜなら、鉄は様々な代謝に関連しており、どれがキーとなっているのかよくわかっていないからです。したがって、メカニズムの解明も、新しい治療標的と治療薬の開発に有用であろうと期待しています。

帰国から10年越しの論文

帰国後、国立感染症研究所真菌部(前生物活性物質部)を経て、現在は大阪市立大学大学院医学研究科の細菌学教室で自身のラボを持つことになりました。振り返るとたった3年間の留学生活でしたが、非常に充実しておりました。まさか、帰国から10年経ってこのような論文が報告できると思っておりました。留学は必ずしも成功するとは限りませんが、異なる視点や人脈を形成するうえでは貴重な経験です。皆さんも是非挑戦してみてください。

(写真：学生実習中のメンバー)



マウスの術後癒着は中皮細胞に由来し、 中皮細胞発現タンパクに対する抗体によって 標的化できる

Surgical adhesions in mice are derived from mesothelial cells and can be targeted by antibodies against mesothelial markers

Jonathan M. Tsai^{1,2} Rahul Sinha¹ Irving L. Weissman^{1,2,3,4} Yuval Rinkevich⁵ et al.

¹ Institute for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine, Stanford University School of Medicine

² Department of Developmental Biology, Stanford University School of Medicine

³ Department of Pathology, Stanford University School of Medicine

⁴ Ludwig Center for Cancer Stem Cell Biology and Medicine at Stanford University

⁵ Comprehensive Pneumology Center, Institute of Lung Biology and Disease, Helmholtz Zentrum München, Member of the German Center for Lung Research (DZL)

全著者リスト: <http://stm.sciencemag.org/content/10/469/eaan6735>



清田 純 Jun Seita

理化学研究所 医科学イノベーション推進プログラム 健康医療データAI解析標準化ユニット ユニットリーダー

Contact

E-mail: jun.seita@riken.jp

所在地: 103-0027 東京都中央区日本橋1-4-1 日本橋一丁目三井ビルディング15階

URL: <http://www.riken.jp/research/labs/mih/>

Abstract

腹膜癒着は、線維化組織による臓器同士あるいは臓器の腹壁への癒着で、術後および感染症による合併症の主要原因である。どのようなイベントが連鎖して腹膜癒着が形成されるかは、原因細胞が同定されないためにこれまで明らかにされていない。われわれはクローン解析および細胞系譜追跡の手法を用いて、マウスの損傷した中皮表面において発現されるポドプラニン(PDPN)およびメソテリン(MSLN)が、術後腹膜癒着の主要な誘発因子であることを突き止めた。われわれは、外科的結紮により虚血ボタンを形成し、次いで腹膜の外科的搔把を行う腹膜癒着のマウスモデルにおいて、抗MSLN抗体により癒着形成が抑制されることを示した。損傷部位の中皮細胞に対してRNAシーケンシングおよびバイオインフォマティクス解析を実施した結果、癒着形成の病理学的機序の一端と、このプロセスを制御するいくつかの候補因子が明らかになった。例えば、われわれはPDPN陽性MSLN陽性中皮細胞において、癒着形成に先立って低酸素誘導因子1(HIF1 α)の早期発現亢進がみられることを示した。小分子を用いてHIF1 α を阻害したところ、マウスの損傷中皮における損傷反応が改善し、癒着の重症度が軽減した。ヒト由来の癒着組織の分析でも、中皮表面における同様のマーカーおよびシグナル伝達経路が術後腹膜癒着に寄与している可能性が示唆された。

Figure and Note

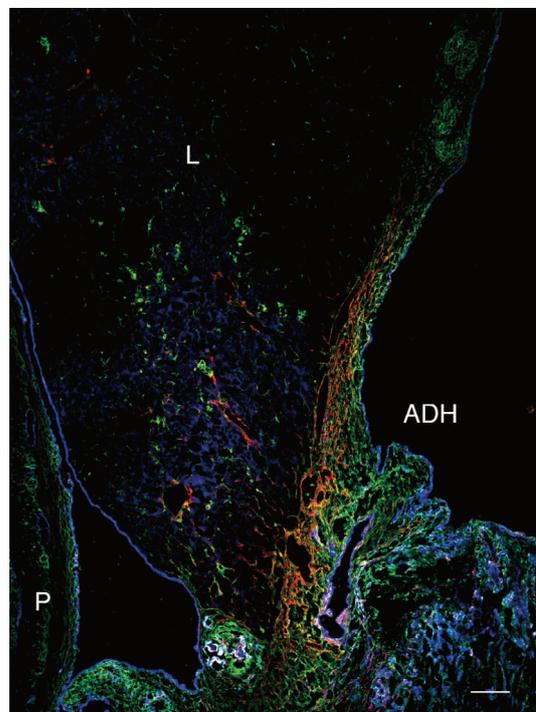


図: 腹膜癒着マウスモデル(術後7日目)の癒着部位
癒着部位の免疫染色像。肝臓(L)表面に腹膜が癒着(ADH)している。P: 腹壁、青: ポドプラニン(PDPN)、赤: メソテリン(MSLN)。

癒着を剥がす最初の一步

外科手術をしたら癒着は不可避という先入観があります。アメリカNIHの推定によれば腹腔手術のおよそ93%で癒着が発生し、約20%で再入院が必要となる合併症を起こすといわれています。したがって、腸閉塞疑いの患者さんが入院してくれば以前の手術歴が極めて重要になるし、再手術の際には癒着剥離のための時間を計算に入れておきます。一方でこの普遍的な現象に対して、予防法や治療法がほとんど存在しない状態が長く続いています。

今回われわれは、腹腔の内側を覆う一層の細胞、中皮細胞に着目し、腹膜癒着の動態解明に迫ることにしました。鍵となったのは再現性の高い腹膜癒着のマウスモデルの確立です。様々な方法を試したのち、つまみ上げた腹膜を糸で結紮して虚血ボタンを形成し、その表面を擦過する方法によって安定した腹膜癒着のモデルができることが明らかになりました。そしてこのマウスモデルを用いて様々な観察を行うことにより、PDPN陽性MSLN陽性中皮細胞が癒着形成の発端となること、そして抗MSLN抗体により癒着形成が抑制されることが判明しました。また網羅的遺伝子発現解析により、癒着形成の初期には低酸素に反応する遺伝子発現ネットワークが動き、これを阻害することによっても癒着の程度が抑制されることがわかりました。

今回の研究は主にマウスモデルを用いたものであり、本研究で示唆された癒着を軽減するメカニズムはヒトでの検証を進めていく必要があります。本研究は癒着形成の発端部分の動態を明らかにしたものであり、そのタイミングで抑制をかけることが可能になれば、癒着形成を効率的にコントロールできる可能性が高いと考えられます。一方、癒着形成のプロセス全体には中皮細胞のみならず線維芽細胞や免疫系の細胞など様々なプレイヤーが関与しています。この全体像を明らかにしていく研究も継続的に必要であることは論を待ちません。

システム・バイオロジーから システム・メディスンへ

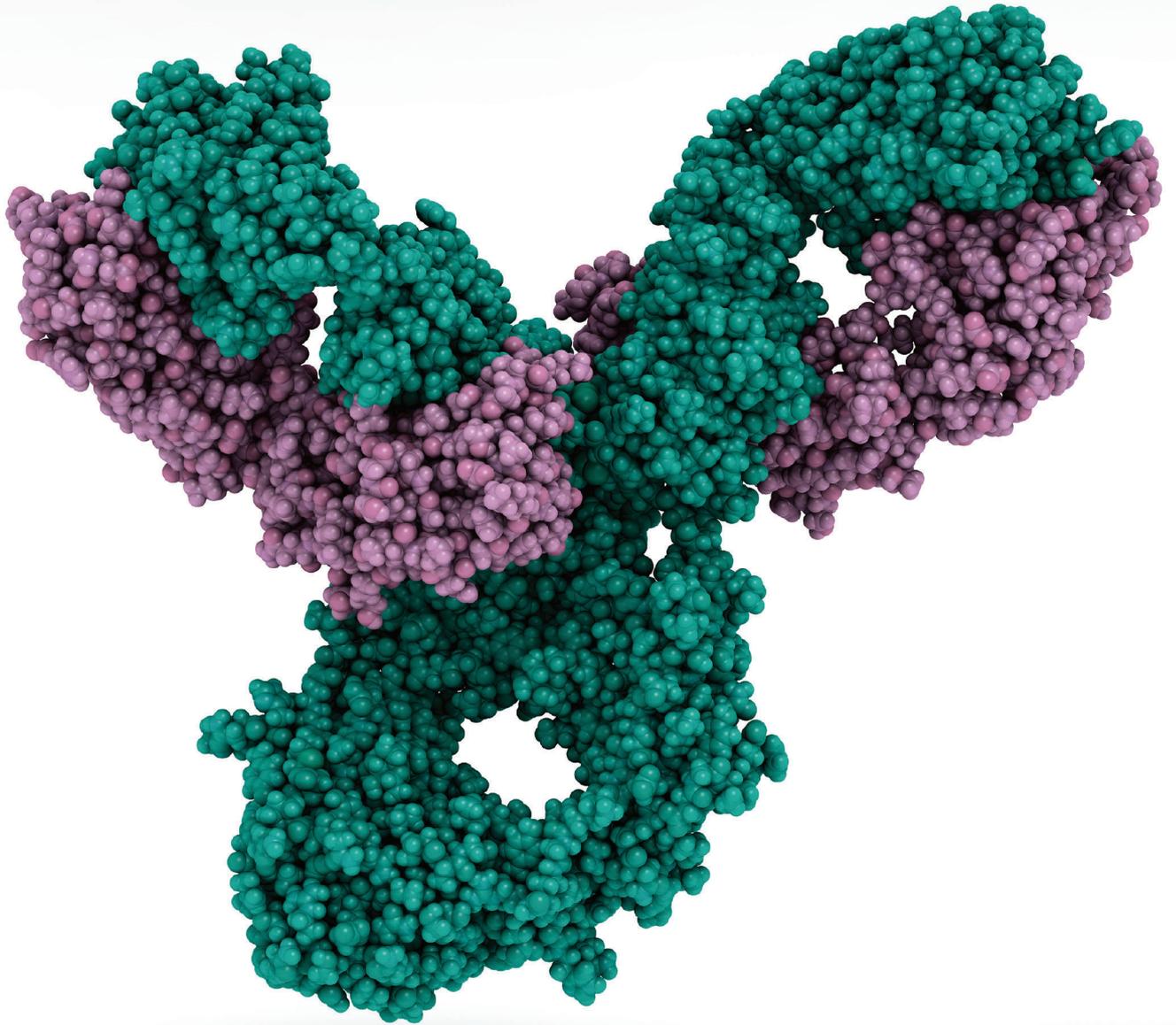
現在、理化学研究所とスタンフォード大学に所属し、網羅的かつ大規模データの解析に基づいてシステムをシステムとして捉えるシステム・バイオロジーを基盤に様々な研究を展開しています。

理化学研究所の研究室(写真)では、ヒトの健康および医療データを対象に、大規模データの解析手法として深層学習にフォーカスして、システム・メディスンの確立を目指しています。この新しい研究分野への参画に興味のある方はご連絡ください。



Antibodies Recognize Antigens...

How will you get **recognized** for your immunology research?



Science Immunology publishes original, peer-reviewed, science-based research articles that report critical advances in all areas of immunological research, including important new tools and techniques.

Submit your research today!
Learn more at [ScienceImmunology.org](https://www.sciencemmunology.org)

Science
Immunology
AAAS

ScienceAdvances



OPEN ACCESS, DIGITAL, AND FREE TO ALL READERS



Pushing the Boundaries of Knowledge

As AAAS's first multidisciplinary, open access journal, *Science Advances* publishes research that reflects the selectivity of high impact, innovative research you expect from the *Science* family of journals, published in an open access format to serve a vast and growing global audience.

Submit your research today!
Learn more at [ScienceAdvances.org](https://www.scienceadvances.org)

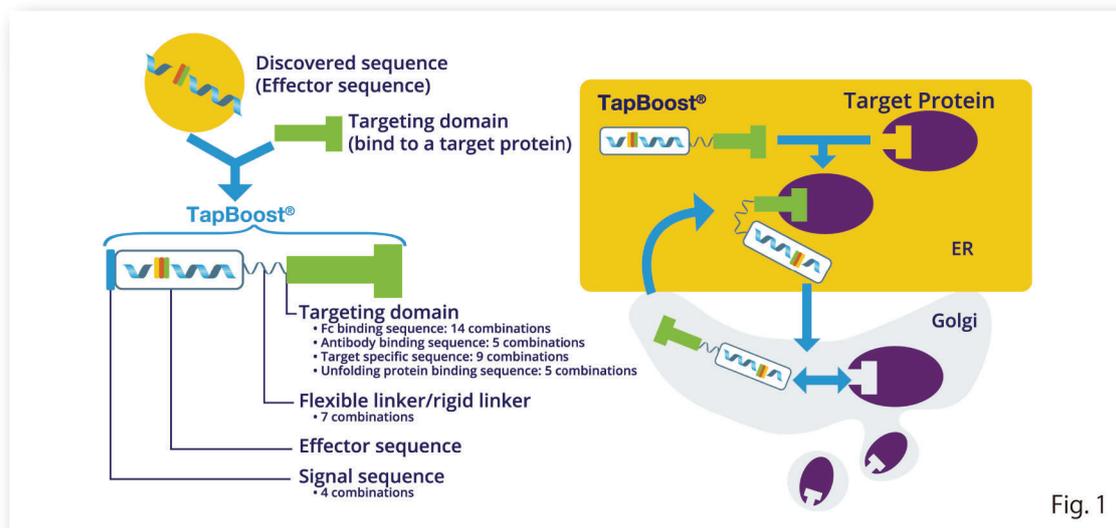
TapBoost® Breakthrough technology

to improve your target
protein production.

[Learn about our technology.](#)

独自の TapBoost® 技術により タンパク質フォールディングとタンパク質の発現を劇的に向上させます。

SOLA Biosciences 社では、独自の分子シャペロンモチーフを利用したタンパク質発現プラットフォーム“TapBoost® 技術”(Fig.1)を開発しました。目的タンパク質の正しいフォールディングを可能にし、さらに従来では発現が困難なタンパク質(分泌タンパク質や GPCR、Fc 融合タンパク質等)の発現を劇的に向上することに成功しました。TapBoost® は、ターゲットのタンパク質、または抗体だけを選択して生産性を向上させるために、そのターゲットタンパク質と結合可能な部位と連結できるように設計されています。



特長

- 既存の生物製剤やターゲット抗体の発現量を 3 ~ 10 倍に高める
- 発現の困難なタンパク質または抗体の発現を可能にする
- 活性を維持したまま発現が可能

サービス内容

- TapBoost® 技術を取り入れたタンパク質発現ベクターのデザインおよび構築サービス
 - タンパク質および抗体発現サービス
- ※ご希望により、安定発現細胞株の構築も可能です。

対応可能な宿主細胞

- 哺乳動物細胞 (293 細胞系、CHO 等)

Mammalian Expression Platform

TapBoost® Platform has a great potential to enhance the production of many therapeutic recombinant proteins

Target proteins	Increased Productivity by TapBoost®	Fold Increase
293T monolayer System		
IL13Rα2-Fc		20
TNFR1-Fc (Enbrel)		5
Factor FVII-Fc		10
Factor IX-Fc		3
Factor VIII-Fc		21
Avastin		4
Humira		6
DP12		7
293F Suspension System*		
IL13Rα2-Fc		11
CHO Suspension System*		
IL13Rα2-Fc		4

*Optimization process is in progress



受託革命！リーズナブル！

マイクロアレイ受託解析サービス

リーズナブルな価格設定で 最高水準のデータをお届けします！

マクロジェンは Agilent、illumina および Affymetrix の Chip を用いてマイクロアレイ解析サービスを提供しています。マクロジェンは、illumina 公式サービス指定会社のため、illumina から認定された正確なデータをお伝えできます。また、バイオインフォマティクスを基盤とした全般的な解析相談も承ります。



Agilent Technologies



affymetrix
Biology for a better world

他社と比べてください！

	プラットフォーム	サンプル数 / スライド	参考価格 / スライド 【解析含む】
Agilent Gene Expression	Human SurePrint G3 Human Gene Expression 8 x 60k Microarray	8	¥497,000
	Mouse SurePrint G3 Mouse GE 8 x 60k Microarray	8	¥497,000

標準納期

サンプルが Macrogen 社に到着しサンプル QC 完了後の標準納期は下記になります。

メーカー	標準納期	
	解析含む	解析含まない
Agilent 社	2.5 週間	2 週間
illumina 社	2.5 週間	2 週間
Affymetrix 社	2.5 週間	2 週間

* Affymetrix 社の Genome-wide Human SNP 6.0 Array と OncoScan™ FFPE Assay Kit Array and Reagent Kit Bundle の納期は、解析を行う場合は約 4 週間、解析を行わない場合は約 3.5 週間になります。

* 繁忙期にチップの在庫がない場合は上記よりも長く納期がかかります。

サービスメニュー

- 遺伝子発現解析
- microRNA 発現解析
- SNP ジェノタイピング
- CGH 法による解析
- メチル化解析
- TaqMan アッセイ

株式会社マクロジェン・ジャパン メーカー略号：MAG

詳しい情報は、コスモ・バイオ Web サイト「記事 ID 検索」で、**15696** クリック！



人と科学のステキな未来へ
コスモ・バイオ株式会社

お問い合わせ
創業・受託サービス部 TEL: (03)5632-9616
URL : <http://www.cosmobio.co.jp/>

Active Kinase and Other Active Enzymes



Active Kinases 活性型キナーゼ

Active Acetyltransferases 活性型アセチルトランスフェラーゼ

Active Histone Deacetylases 活性型ヒストン脱アセチル化酵素

Active Arginine Deiminases 活性型アルギニン分解酵素

Active Kinase Mutants 活性型キナーゼ変異体

Active Phosphatases 活性型脱リン酸化酵素

Active Methyltransferases 活性型メチル基転移酵素

バルクサイズ

カタログ品のバルクサイズもご用意いたします。お気軽にお問い合わせください。

カスタム品

変異を入れたカスタム品も承っております。

詳細は、コスモ・バイオの Web サイトから 記事 ID 検索：14772

キナーゼプロファイリングサービス

約 500 種類のキナーゼによる酵素活性ベースの阻害剤の探索・解析に最適なプロファイリングサービスです。SignalChem 社では、使用するキナーゼについて厳格な QC を実施しており、またキナーゼの基質パネルにより、最適なリン酸化基質を選択しております。詳細は、コスモ・バイオの Web サイトから 記事 ID 検索：14771



Active Enzyme カタログ 大好評配布中!!

SignalChem 社の 500 種類を超える活性型キナーゼ等のカタログです。各遺伝子の情報をはじめ、発現系や法規制、タグ、配列などを一目でご確認いただけます。巻末には別名索引を設けておりますので、検索も簡単です！がんなどの疾患研究や、創薬、薬理研究を行う研究者様におすすめです。

コスモ・バイオ WEB サイト『カタログ請求』からご請求ください。
(資料コード：12487)



人と科学のステキな未来へ
コスモ・バイオ株式会社

お問い合わせ
創薬・受託サービス部 TEL: (03)5632-9616
URL : <http://www.cosmobio.co.jp/>