

法人番号	131054
プロジェクト番号	S1311016

## 平成25年度～平成29年度「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」 研究成果報告書概要

1 学校法人名 東京医科大学 2 大学名 東京医科大学

3 研究組織名 生体分子先端研究センター

4 プロジェクト所在地 東京都新宿区西新宿 6-7-1

5 研究プロジェクト名 生体分子情報による次世代型がん個別最適化治療法の開発

6 研究観点 研究拠点を形成する研究

7 研究代表者

研究代表者名	所属部局名	職名
大屋敷純子	医学総合研究所	教授

8 プロジェクト参加研究者数 48 名

9 該当審査区分 理工・情報 生物・医歯 人文・社会

10 研究プロジェクトに参加する主な研究者

研究者名	所属・職名	プロジェクトでの研究課題	プロジェクトでの役割
大屋敷純子	医学総合研究所・教授	次世代シーケンス技術の応用	プロジェクトの立案と総括
善本 隆之	医学総合研究所・教授	免疫評価法確立とその免疫治療への応用	免疫制御法の開発
大屋敷一馬	血液内科学分野・教授	個別化医療のための分子マーカー探索	がん細胞の変容解明
梅津 知宏	血液内科学分野・講師	エクソソームを標的とした診断治療技術開発	がん環境にかかる生体分子の解明
黒田 雅彦	分子病理学分野・教授	人工知能を用いた新規診断技術および DDS の開発	出口戦略と個別化医療の確立

<研究者の変更状況(研究代表者を含む)>

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割

(変更の時期: 平成 年 月 日)

法人番号	131054
プロジェクト番号	S1311016

新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割

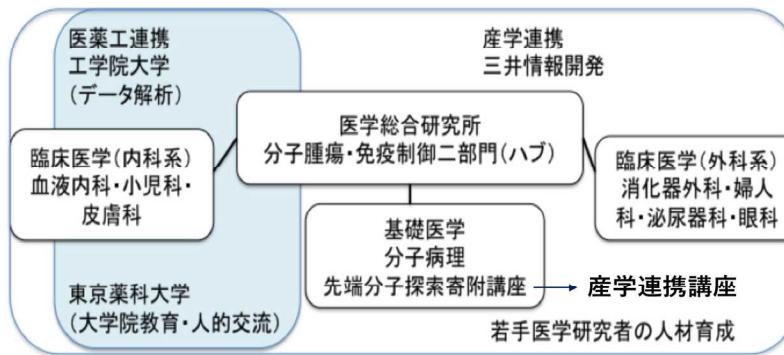
## 1.1 研究の概要(※ 項目全体を10枚以内で作成)

### (1) 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

近年、次世代シーケンス技術の台頭により膨大なDNA情報の高速処理により個人ゲノムを解読できるようになった。このような生命科学の進歩を医療に役立てるためには医学、薬学、工学、物質科学などの分野横断的アプローチが必須である。一方、近年がん多死化社会の到来が大きな課題となっているが、がん克服のためにはがん細胞の撲滅と同時に副作用を最小限にし、二次発癌を予防することが重要である。このためにはがんの特性や患者の薬剤感受性・免疫学的背景により個別化し、薬剤投与量・投与方法を最適化した医療の確立が望まれている。本研究では新たに次世代シーケンス技術の導入により、今までの文部科学省戦略的研究基盤形成支援事業により構築された分野横断的研究体制を飛躍的に発展させ、がん多死化社会に立ち向かう若手人材の育成とともに、がんの個別最適化医療の実現を目的とする。基礎医学と臨床医学の有機的ブリッジングによる新たなドラッグデリバリーシステムの構築や抗がん剤過剰投与回避指針の提案は医療経済学的效果も大きく、社会への還元が期待される。

### (2) 研究組織

本プロジェクトでは、医学総合研究所二部門(分子腫瘍研究部門; 以下「医総研腫瘍」、免疫制御研究部門; 以下「医総研免疫」)をハブとし、基礎医学(分子病理学分野)、血液内科学分野(以下血内)を中心に臨床医学のブリッジングとともに、産学連携、医薬工連携による人的交流、技術支援などを積極的に行い、下図に示した通り研究基盤構築を行う。実現に際しての最大の問題点と考えられるデータの高速処理については三井情報開発および工学院大学と共に簡便な高速情報解析システムを共同開発する。先端分子探索寄附講座は平成28年以後、「医総研腫瘍」に統合されたのち、平成29年度にロシア発ベンチャー企業(KINTARO CELLS POWER社)との産学連携講座「細胞治療研究開発講座」に発展した。



### (3) 研究施設・設備等

基礎—臨床ブリッジングによる情報共有と有効利用のため、東京医科大学病院内の教育研究棟14階フロアー(125 m<sup>2</sup>)に生体分子先端研究センターを設置し、副都心を中心とした研究拠点を形成するための研究施設を活用し、平成25年に同センターに次世代シーケンス(NGS)システムを、平成26年に同じフロアーにある細胞センターに生細胞動画撮影システム(Incucyte)などの設備を整備し、臨床各科で共同利用している。

法人番号	131054
プロジェクト番号	S1311016

(4) 研究成果の概要 ※下記、13及び14に対応する成果には下線及び\*を付すこと。

<現在までの進捗状況及び達成度>

本事業により研究基盤が強化された共同研究の成果を中心にその概要と達成度を列記する。3年目に研究進捗状況、費用対効果などを鑑み、重点領域を絞り込むとともに、病理診断に人工知能を用いた新規アプローチを加えるなど、若干の軌道修正を行なった。それぞれのテーマは縦割りでなく密接に関係しているが、役割分担と共同研究体制を明確化するため、研究組織に示した各分野の役割を付記し、中間報告時の課題であった次世代シーケンサを用いた共同研究の成果についても報告する。( )内は 13,14 に対応する成果で、最終報告であるので、論文(\*)を中心に、現時点では論文化されてないものなどについては学会発表(\*\*)を引用した(番号は 13 および 14 に対応)。特許、その他社会連携に関する成果についても記載した。

なお、中間報告以後の軌道修正により、テーマが散逸しないように、がん環境、遺伝的背景の解明、免疫制御を重点領域とし、成果が集約することを目指した。ことに中間報告の際の課題であった「次世代シーケンスシステムの臨床応用」に関しては本事業で整備されたターゲットシーケンス用の解析装置(MiSeq)をフル稼働すると同時に、全エクソーム解析に関しては京都大学 小川誠司教授に助言をいただき、手探りではあったが当初の目的に近い成果をあげることができた(詳細は後述)。これは、ポスドク、RAをはじめとする若手研究者の精力的な研究活動によるものである。一方、加齢という要素を加味し、人工知能を応用した病理診断など技術的進歩を活用して研究を展開した結果、新しいシーズも見出されたので、以下、主たる成果について記述する。

【がん幹細胞とがん環境の分子基盤】

1. がん幹細胞を標的とした治療戦略:新たな分子標的・バイオマーカーの探索

(1) 造血器腫瘍における新規分子標的に関する研究成果: 血内 医総研腫瘍

慢性骨髄性白血病(CML)根治に関する一連の研究では、MAPK 阻害剤(\* 28. Okabe S et al., J Haematol Oncol. 2015)、polo-like kinase 阻害剤(\* 29. Okabe S et al., Oncotarget 2015)、HDAC 阻害剤(\* 42. Okabe S et al., J Haematol Oncol. 2014)、PI3K および mTOR 阻害剤(\* 45. \* Okabe S et al., Cancer Biol Ther. 2014)について、それぞれの有用性を報告した(達成率 100%)。これらの幹細胞研究を一步進め、平成 27 年度より iPS 誘導ベクター(CytoTune-iPS2.0)を用いて、primary 癌細胞を re-programing する癌幹細胞システムを確立した。そして骨髄異形成症候群においては患者検体より CD34 陽性細胞を分離し、CytoTune-iPS2.0 によるがん幹細胞システム(MDS-iPSC)の作成に成功した。現在、先行する分子標的薬(BBI608)をリード Compound に据えて、新規がん幹細胞分子標的薬開発の基盤形成を目指す新しいアプローチを試みた(\* 18. Tauchi T et al., Journal of Cancer Science and Therapy. 2017)。幹細胞システムは現時点では実用化まではまだ遠いものの、新しいシーズとして期待される(達成率 80%)。

(2) miRNA によるがん診断: 分子病理 医総研腫瘍 血内 婦人科 消化器科

臨床各科でバイオマーカーとしてリキッドバイオプシーを用いた解析が精力的に行われた。例えば、血清 miR-215 レベル(\* 22. Ohyashiki K et al., Int J Mol Sci. 2016) や末梢血リンパ球の miR-148b(\* 47. Ohyashiki JH et al., Drug Des Devel Ther. 2014) が CML の投薬中止基準の指標となりうること、胃癌における miR-200c (\* 20. Kurata A et al., Oncol Rep. 2018)、大腸癌におけるワクチン療法の有用性の予測マーカーとしての miR-125b-1 and miR-378a (\* Tanaka H et al., Cancer Sci. 2017)、子宮頸癌の重症度と関連する miRNA 発現様式(\* 27.

法人番号	131054
プロジェクト番号	S1311016

Nagamitsu Y et al., Mol Med Rep. 2016)などを報告した。これらの成果は血清を試料として用いたアッセイにより得られたものであるが、リキッドバイオプシーの特性を活かし、循環がん細胞や残存する微小病変の変化を早期に正確に判定する目的で、エクソソーム内の miRNA 測定へとアッセイ方法の軌道修正を試みた。血液内科学分野の骨髄移植チームは、造血幹細胞移植を受けた患者の血清よりエクソソームを抽出し、Graft vs host disease 発症時に免疫関連の数種類の miRNA が変動することを見いだし、現在投稿中である(\* \* 51. Yoshizawa S et al., 第 77 回日本血液学会学術集会、2015)。

### (3) エピジェネティック修飾薬の分子機構解明と耐性克服: 医総研腫瘍 血内

がん克服の上で、避けて通れない問題として、薬剤耐性の獲得がある。アザシチジンは DNA の脱メチル化をもたらすエピジェネティック修飾薬で、造血器腫瘍に有用とされているが、早期に薬剤耐性を獲得するためその分子機構の解明が急務とされている。アザシチジン耐性白血病細胞株を用いた解析の結果、DNA 損傷/修復機構の異常が耐性獲得の本体であることを報告した(\* 48. Imanishi S et al., Biochem Pharmacol. 2014)。また、市販リウマチ治療薬であるレフルノミドの活性代謝物テリフルノミドがアザシチジン耐性細胞にも有用であることを見いだし(\* 17. Imanishi S et al., Oncotarget, 2017)、ドラッグリポジショニングの一例として特許を出願した(発明者: 今西 哲ほか 出願人: 東京医科大学、出願番号: 特願 2015-183778) \*。ヘテロクロマチン1(HP1)やプロモドメイン蛋白の阻害剤に着目しアザシチジン耐性克服に対して多角的アプローチを試みている(\* \* 34. Imanashi S, et al., The 78th Annual Meeting of Japanese Society of Hematology, 2016)。これらの知見のうち市販薬のテリフルノミドの併用薬としての有用性は実用化が期待される。

### (4) がん環境を標的とした治療戦略・エクソソームの役割: 医総研腫瘍 血内

近年、「がん微小環境」内における細胞間相互作用機序に「エクソソーム」と呼ばれる 30-120nm の細胞外小胞が関与していることが注目されている。たとえば、低酸素環境におけるがん細胞由来エクソソームががん環境を構築する周辺細胞、なかでも、血管内皮細胞に及ぼす影響について検討し、短期間の低酸素環境でも、腫瘍由来エクソソームの血管新生誘導作用を認めることを見いだした(\* 59. Tadokoro H et al., J Biol Chem 2013)。さらに、生体内のように長期に持続する低酸素環境では特異的に miR-135b が発現しており、miR-135b がエクソソームを介して血管内皮細胞に取り込まれて、その血管新生を亢進することを明らかにした(\* 49. Umez T et al., Blood 2014)(達成率 95%)。この事実は、「情報の運び屋」としてのエクソソームが治療の標的として注目を集めるきっかけとなり、日本経済新聞にも「がんの新しい治療戦略」として大きく取り上げられた。このがん環境における一連のエクソソーム研究については英國王立協会(Royal Society)の科学会議に招聘され、その概要を紀要に報告した(\* 4. Ohyashiki JH et al., Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. 2018)\*。平成 28 年度からは骨髄微小環境の主たる構成要素である骨髄間質細胞に着目し、がん細胞と間質細胞のクロストークにおけるエクソソームの役割について解析を進めた。多発性骨髄腫において、患者由来骨髄間質細胞から放出されるエクソソームが腫瘍血管新生を促進させることを見出した(\* \* 2. Umez T et al., Annual Meeting of International Society for Extracellular Vesicles 2018)(論文投稿中)\*。このことより、多発性骨髄腫においても固形腫瘍における Cancer associated fibroblast(CAF)同様にがん環境が腫瘍の発育を促進し、その鍵を握っているのがエクソソームであると言える。現在、多発性骨髄腫患者由来の骨髄間質細胞から分泌されるエクソソーム以外の液性因子についてもセクレトーム解析を行い、「がん環境を標的とした治療戦略」へ向けて標的分子を探索中である。

### (5) 分子基盤から出口戦略へ

法人番号	131054
プロジェクト番号	S1311016

本事業では miRNA 補充療法について研究を進めると同時に、miRNA を包括し、その情報伝搬を担っているエクソソームの二方向から研究を展開した。そして最終的に骨髓間質細胞の有用性について研究を展開することになった。結果的には細胞治療として健常人由来骨髓間質細胞を扱う KINTARO CELLS POWER 社との産学連携研究に発展し、新しいシーズの実用化の第一歩を進むことになった。

(1) miRNA 補充療法の新展開: **分子病理** **眼科**

miRNA 補充療法はがん化の過程で発現が低下したがん抑制性の miRNA を細胞外から補充することで、その miRNA が標的とする複数のがん遺伝子の発現を抑制する革新的な治療法であるが、実用化には核酸に対する免疫応答を抑制する技術の開発が必須である。そこで、生体分子情報に基づき miRNA の中で唯一 DICER に依存しないで発現する Pre-miR-451 の構造に着目し、研究を進めた。他の miRNA より若干短い一本鎖ヘアピン構造を有する Pre-miR-451 の構造を基盤として熱力学的に安定なヘアピン構造を保つように短縮化した 30 塩基の「短縮型 mimic miRNA」作製に成功した。さらに「短縮型 mimic miRNA」は RNAi 干渉を誘導する無修飾核酸として最短であり、in vivo および in vitro の実験から免疫応答を誘導しにくい核酸であることが明らかとなった(\* 23. Taketani Y et al. Mol Ther Nucleic Acids 2016)。この短縮化技術は他の miRNA や siRNA にも広く応用できたことから、副作用のない RNA 医薬品のプラットフォームとして期待されるため、ボナック社と連携して臨床応用の実現をめざしている(発明者:黒田雅彦ほか 出願人: 東京医科大学出願番号: 特願 2016-168499)。

(2) 健康人由来骨髓間質細胞によるエクソソーム治療: **医総研腫瘍** **血内** **産学連携講座**

骨髓間質細胞は、免疫原性が低い事より細胞治療のソースとして注目されている。本事業では健常者由来骨髓間質細胞が放出するエクソソームに着眼して検討を進め、健常者由来骨髓間質細胞、特に若年者由来骨髓間質細胞が放出するエクソソームに抗腫瘍血管新生能を有する miRNA が内包されていることを見出した。これらの治療効果の高い miRNA とエクソソーム改変技術を応用してがん環境の改善を目指した治療戦略を構築した(\* 16. Umezu T et al., 2017)。若年者と高齢者ではエクソソーム内容物の変化が治療効果と大きく関係することにより、加齢という要素に着目し、KINTARO CELLS POWER 社と連携し、新たな研究シーズとして「加齢による骨髓間質細胞機能の分子生物学的解析」に積極的に取り組んでいる。このことは骨髓間質細胞を用いた細胞治療の品質評価のみならず、骨髓間質細胞由来のエクソソームなどの分泌物を用いた次世代型細胞治療につながると考えられる。実際に骨髓間質細胞由来のエクソソーム投与が造血幹細胞移植後の Graft versus host disease に有効であったという報告がある。したがって、より安全な、より効率の良い、エクソソーム治療の実現のためにはエクソソーム改変技術の応用のみならず、エクソソームのバイオロジーに関する基礎的検討が急務と考えられる。

**【免疫制御】** **医総研免疫** **血内** **医総研腫瘍**

免疫学的側面からのアプローチとしては、従来の基盤研究に加えて、免疫パラメーターの適正評価法を確立し、抗がん剤減量や中止のパラメーターとなりうるエビデンスを蓄積することを目指して、研究を進めた。基盤研究の成果としては IL-7 含有卵白アルブミン(OVA)-ポリエチレングリコール(PEG)-ポリアミノ酸ブロック共重合体ミセルによる抗腫瘍効果(\* 35. Toyota H et al., Oncol Rep. 2015)、IL-27 の抗腫瘍効果(\* 33. Yoshimoto T et al., Cancer Sci 2015, 33. \* Mizoguchi I et al., Oncoimmunology 2015, \* 62. Chiba Y et al., PLoS ONE 2013)について次々と報告した。また、IL-27 の骨髓造血幹細胞に対する作用については、骨髓系前駆細胞へ誘導することにより感染やがんを抑制することを見出した(\* 24. Furusawa J et al., PLoS

法人番号	131054
プロジェクト番号	S1311016

Pathog 2016, 10. \* Chiba Y et al., Cancer Res. 2017, \* 3. Orii N et al., Oncoimmunology 2018) \*。一方、眼科領域では眼内リンパ腫とウイルス感染症との関係を解析し、慢性炎症反応に伴う免疫制御機構の異常がリンパ発症に深く係ることを見いたした(2. Usui Y et al., Scientific Reports 2018)。

一方、本事業における最大の成果は CML 患者における個別最適化判断基準の提唱である。すなわち、健常人、イマチニブ投与中で寛解を維持できている患者、イマチニブ中止にもかかわらず後寛解を維持できている患者群の末梢血単核球の FACS 解析を用いた比較検討より、NK 細胞や CD8+T 細胞の活性化がイマチニブ中止の判断基準になり得る可能性を世界に先駆けて明らかにした (\* 63. Mizoguchi I et al., Cancer Sci 2013, \* 52. Yoshimoto T et al., Oncoimmunology 2014)(達成率 100%)。CML 寛解維持のためには終生イマチニブを飲み続けていなければならぬとされていた時代から、「ストップイマチニブ」に大きく時代が変わろうとしている今日、イマチニブ中止の免疫学的判断基準の提唱は国内外で大きな反響を呼んだ。チロシンキナーゼ阻害剤と免疫学的背景については国内の多施設共同研究の結果、ダサチニブによる制御性 T 細胞の抑制が有効性と関係していることが報告され (\* 1. Najima Y et al., Leukemia Research, 2018)、免疫制御という側面からのアプローチは今後ますます重要性を増すと考えられた。

### 【遺伝的背景】

(1) BIM 遺伝子多型を指標とした個別最適化医療の確立 : **医総研腫瘍 血内 小児科**  
がん診療における遺伝的素因という大きなテーマのうち、本事業では薬剤感受性を予知するコンパニオン診断の実用化という視点から、まず BIM 遺伝子多型に的を絞り、研究を進めた。すなわち、シンガポールのグループから BIM 遺伝子多型とチロシンキナーゼ阻害剤感受性との関係が報告された事に注目し、「ストップイマチニブ」患者で BIM 遺伝子多型を解析し再発例には BIM 遺伝子多型が存在することを報告した (\* 61. Katagiri S et al., 2013)。また BIM 遺伝子欠失と一塩基多型を同時に検出できる簡便なアッセイ法を株式会社 BML と連携して開発し (\* 50. Ohyashiki K et al., J Hematol Transfus. 2014)\*、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、アルツハイマー病などで解析を行った。その結果、悪性リンパ腫のうち、ろ胞性リンパ腫では BIM 遺伝子多型を有する症例では化学療法抵抗性で再発しやすいことを見いたした (\* \* 3. 片桐誠一朗ほか、第 115 回日本内科学会講演会、2018) (達成率 95%)。

(2) がんクリニカルシーケンスの確立 **医総研腫瘍 眼科 血内**

本学におけるがんクリニカルシーケンスの導入を目的として、平成 25 年度に次世代シーケンサ (MiSeq) を整備し、臨床各科で共同研究を展開した。平成 26 年度には稼働時間が飛躍的に増加し、平成 30 年 3 月の平均稼働時間は 480 時間/月で、若手研究者を中心に情報を共有しながら研究を展開した。データ解析のパイプラインが構築された後は、エクソーム解析とターゲットシーケンス解析をそれぞれの利点を生かして使い分けて研究を進め、前者では白血病晚期再発例における微小クローンの推移による再発予知 (\* 12. Katagiri S et al., Leuk Lym 2018)、後者では骨髄系腫瘍の骨髄間質細胞の遺伝的多様性の解明 (\* 19. Azuma K et al., Leukemia Res., 2017)、眼科領域の腫瘍のエクソーム解析など、臨床のニーズに応じて整備された次世代シーケンスシステムにより学内の研究基盤がより強固なものとなった(達成度 80%)。加齢に伴って発生する遺伝子変異が二次発癌の発症にどのようにかかわってくるかについて、悪性リンパ腫を中心に研究をさらに進めている。ことに造血器腫瘍においては健康人においてしばしば認められる clonal hematopoiesis with indeterminate potential (CHIP) が加齢に伴い骨髄系腫瘍に発展することが注目されており、ますます加速される高齢化社会において CHIP をパラメーターとしたがんの危険因子の評価法を確立することが必要と考えられる。

法人番号	131054
プロジェクト番号	S1311016

### <特に優れた研究成果>

本事業の研究成果で特筆すべき点は①世界をリードするエクソーム研究、②CMLにおける個別最適化医療の分子・免疫マーカーの提唱、③骨髓間質細胞の臨床応用に関する産学連携講座への発展、の3点である。エクソームは情報伝達物質である miRNA を内包しており、核酸医薬という側面から、ボナックとの産学連携により基盤研究から出口戦略に直結している。②は治癒のためにはイマチニブという高価な薬剤を終生内服する必要があった CML という疾患を、「ストップイマチニブ」の判定をする分子マーカー(miRNA、BIM)、免疫マーカー(NK 細胞等)によって選別し、真の個別最適化医療に直結させている点で社会的貢献度が大きい。また適正な薬剤中止基準の提唱は医療経済学的側面からも意義が大きい。③は本事業を展開する上で新たに見つかったシーズを実現化するため平成 29 年度に産学連携講座の開設し、もっとも期待される成果である。腫瘍由来骨髓間質細胞はがん環境を構築しがんの発育を助けるため、「腫瘍由来骨髓間質細胞」と標的とした治療戦略の構築につながる。一方、「健康人由来骨髓間質細胞」はがん抑制効果があり、細胞治療としてあるいはエクソームなどの細胞分泌物を用いた次世代型細胞治療として、今後のがん治療の一翼を担うものと考えている。「腫瘍由来骨髓間質細胞」と「健康人由来由来骨髓間質細胞」の中間に位置するのが「高齢者健康人由来骨髓間質細胞」で、加齢という要素を加味した独自のアプローチ及び学内外の共同研究および企業との連携が成功したと考えている。

### <課題となった点>

期間内に出口戦略へと連結させるため、研究テーマを絞り込んだ結果、一部の各個研究の研究支援が十分ではなかった。なかでも臨床各科のクリニカルシーケンスデータに関しては解析が期間内に解析が完了しなかったものもあった。当初、データ解析のパイプライン構築に際しては三井情報が 2015 年から開始した癌遺伝子解析と薬剤情報の提供をコアとした診療支援サービス事業「OncoPrime」を活用する予定であったが、工学院大学との連携がより実用的で、最終的には OncoPrime は用いなかった。このようにパイプラインの構築に手間取った背景には本事業では臨床レベルでの次世代シーケンスへの取り組みが早すぎたことは否めない。臨床各科のデータには隠されたシーズが含まれていることが想定され、事業終了後も解析を続ける予定である。

### <自己評価の実施結果と対応状況>

毎月 1 回の運営会議で進捗状況を報告し、達成率、費用対効果について審議し、必要に応じて研究計画の見直しを行ってきた。平成 28 年度に重点領域を設定し、研究を集約していく方針で軌道修正を行った。

### <外部(第三者)評価の実施結果と対応状況>

平成 28 年 1 月 26 日に外部評価委員 2 名を招いて研究成果の中間報告会(公開)を開催し、外部評価委員からは A 評価を得たが、学内での共同研究における役割分担が不明確であることを指摘されたため、研究計画を見直し、軌道修正を行った。平成 30 年 1 月 26 日には外部評価員 3 名を招いて最終成果報告会を開催した。限られた予算のなかで重点領域を集約したことが成果に繋がったこと、次世代シーケンスシステムを早期より導入し臨床各科の若手研究者を活用したこと、研究テーマに加齢などの新しい切り口でアプローチしシーズ発見に繋がったこと、国際シンポジウムの主催(Role of Aging and Cancer, 2017, Tokyo: [http://team.tokyo-med.ac.jp/ims\\_onc/symposium/index.html](http://team.tokyo-med.ac.jp/ims_onc/symposium/index.html))などが評価された。

法人番号	131054
プロジェクト番号	S1311016

## &lt;研究期間終了後の展望&gt;

miRNA およびエクソソームに関する基盤研究を発展させた核酸医薬およびエクソソーム療法の実現、ドラッグリポジショニングや分子・免疫マーカーによる個別最適化療法のもたらす社会貢献はいうまでもないが、最も期待されるのは「骨髓間質細胞の役割解明と臨床応用」である。実現に向けて产学連携講座で研究を展開する予定である。なお、本事業により次世代シーケンスシステムを中心に若手研究者の育成が格段に進んだので、引き続き学内の研究基盤形成を推進する方針である。

## &lt;研究成果の副次的効果&gt;

- 1.\*特許出願:「細胞増殖抑制剤、抗がん剤、およびメチル基転移酵素阻害剤に対する感受性増強剤」 発明者: 今西 哲ほか 出願人: 東京医科大学  
出願番号: 特願 2015-183778
2. \*特許出願:「遺伝子発現制御のための発現制御核酸分子およびその用途」 発明者: 黒田 雅彦ほか 出願人: 東京医科大学  
出願番号: 特願 2016-168499

12 キーワード(当該研究内容をよく表していると思われるものを8項目以内で記載してください。)

- (1) miRNA (2) エクソソーム (3) がん環境  
 (4) 核酸医薬 (5) 免疫制御 (6) 遺伝的素因  
 (7) 次世代シーケンサ (8) 骨髓間質細胞

13 研究発表の状況(研究論文等公表状況。印刷中も含む。)

上記、11(4)に記載した研究成果に対応するものには\*を付すこと。

## &lt;雑誌論文&gt; 全て査読有

- \*Najima Y, Yoshida C, Iriyama N, Fujisawa S, Wakita H, Chiba S, Okamoto S, Kawakami K, Takezoe N, Kumagai T, Ohyashiki K, Taniguchi J, Yano S, Igarashi T, Kouzai Y, Morita S, Sakamoto J, Sakamaki H, Inokuchi K: Regulatory T cells inhibition by dasatinib is associated with natural killer cell differentiation and a favorable molecular response - The final results of the D-first study. 2018, Leukemia Research, 2018, 66:66–72 [IF =2.501].
- \*Usui Y, Narsing A, Rao, Takase H, Tsubota K, Umazume K, Aguilar D, Kezuka K, Mochizuki M, Goto H, Sugita S. Comprehensive polymerase chain reaction assay for detection of pathogenic DNA in lymphoproliferative disorders of the ocular adnexa. Scientific Reports. 6:36621 | DOI: 10.1038/srep36621 [IF=4.259]
- \*Orii N, Mizoguchi I, Chiba Y, Hasegawa H, Ohashi M, Xu M, Nagai T, Ochiai M, Mochizuki Y, Owaki T, Yoshimoto T. Protective effects against tumors and infection by IL-27 through promotion of expansion and differentiation of hematopoietic stem cells into myeloid progenitors. Oncoimmunology. 2018; doi.org/10.1080/2162402X.2017.1421892. [IF=7.719]
- \*Ohyashiki JH, Umez T, Ohyashiki K: Extracellular vesicle (EV)-mediated cell-cell communication in hematologic neoplasms. Philosophical Transactions of the Royal

法人番号	131054
プロジェクト番号	S1311016

- Society B: Biological Sciences. 2018, 373:1737 [IF 5.50]
5. \* Inokuchi K, Nakayama K, Tauchi T, Takaku T, Yamaguchi H, Kumagaya T, Komatsu N, Ohyashiki K: Molecular biological effects of tyrosine kinase inhibitors and subtype of BCR-ABL1 transcripts of Japanese chronic myeloid leukemia patients with three-way chromosomal translocation. Leukemia Research, 2018, 65:74–79. [IF 2.501].
  6. \* Kurata A, Yamada M, Ohno SI, Inoue S, Hashimoto H, Fujita K, Takanashi M, Kuroda M Expression level of microRNA-200c is associated with cell morphology in vitro and histological differentiation through regulation of ZEB1/2 and E-cadherin in gastric carcinoma. Oncol Rep. 2018;39(1):91–100. doi: 10.3892/or.2017.6093. [IF 2.662]
  7. Mizoguchi I, Ohashi M, Chiba Y, Hasegawa H, Xu M, Owaki T, Yoshimoto T. Prediction of chemical respiratory and contact sensitizers by OX40L expression in dendritic cells using a novel 3D co-culture system. Front Immunol. 2017; 8: 929. [IF=6.429]
  8. Umemoto T, Matsuzaki Y, Shiratsuchi Y, Yoshimoto T, Nakamura-Ishizu A, Petrich B, Yamato Y, Suda T. Integrin  $\alpha v \beta 3$  enhances the suppressive effect of interferon- $\gamma$  on the maintenance of hematopoietic stem cells. EMBO J. 2017; 36(16): 2390–403. [IF=9.792]
  9. Shimoura N, Nagai H, Fujiwara S, Jimbo H, Yoshimoto T, Nishigori C. Interleukin (IL)-18, cooperatively with IL-23, induces prominent inflammation and enhances psoriasis-like epidermal hyperplasia. Arch Dermatol Res. 2017; 309(4): 315–21. [IF=2.327]
  10. \* Chiba Y, Mizoguchi I, Furusawa J, Hasegawa H, Ohashi M, Xu M, Owaki T, Yoshimoto T. Interleukin-27 exerts its antitumor effects by promoting differentiation of hematopoietic stem cells to M1 macrophages. Cancer Res. 2017; pii: canres.0960.2017. [IF=9.122]
  11. Chiba Y, Mizoguchi I, Hasegawa H, Ohashi M, Orii N, Nagai T, Sugahara M, Miyamoto Y, Xu M, Owaki T, Yoshimoto T. Regulation of myelopoiesis by proinflammatory cytokines in infectious diseases. Cell Mol Life Sci. 2017; doi: 10.1007/s00018-017-2724-5. [IF=5.788]
  12. \* Katagiri S, Umez T, Asano M, Akahane D, Azuma K, Makishima H\*, Yoshida K\*, Watatani Y\*, Chiba K\*, Miyano \*S, Ogawa S\*, Ohyashiki JH, Ohyashiki K: Selective clonal sweeping of *FLT3-D835Y* in very late relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Leukemia and Lymphoma, 2017, Oct 3:1–4. [IF 2.755].
  13. Asano M, Umez T, Katagiri S, Kobayashi C, Tauchi T, Gotoh M, Ando K, Okabe S, Ohyashiki JH, Ohyashiki K: Up-regulated exosomal miRNA-140-3p in CML patients with musculoskeletal pain associated with discontinuation of tyrosine kinase inhibitors. International Journal of Hematology, 2017, 105(4):419–422 [IF 1.610].
  14. Katagiri S, Tauchi T, Ando K, Okabe S, Gotoh M, Ohyashiki K: Low body weight and body mass index may be associated with musculoskeletal pain following imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia. Leukemia Research Reports, 2017, 7:33–35 [IF 0.98].
  15. Okabe S, Tauchi T, Tanaka Y, Ohyashiki K: Targeting peroxisome proliferator-activated receptors – A novel strategy for Philadelphia- positive leukemia cells. Leukemia and Lymphoma, 2017, 58(11): 2762–2764 [IF 2.755].
  16. \* Umez T, Imanishi S, Azuma K, Kobayashi C, Yoshizawa S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Replenishing exosomes from older bone marrow stromal cells with miR-340 inhibits multiple myeloma-related angiogenesis. Blood Advances, 2017, 1(13):812–823.[2017 年に

法人番号	131054
プロジェクト番号	S1311016

発刊された Blood(IF=10.452)のオンラインジャーナルで現時点では IF がない】

17. \* Imanishi S, Takahashi R, Katagiri S, Kobayashi C, Umez T, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Teriflunomide restores 5-azacytidine sensitivity via activation of pyrimidine salvage in 5-azacytidine-resistant leukemia cells. *Oncotarget*. 2017; (41):69906–69915. [IF 5.168]
18. \* Tauchi T, Okabe S, Katagiri S, Tanaka Y, Tohyama K, Ohyashiki K: Targeting the Hedgehog signaling pathway by glasdegib limits the self-renewal of MDS-derived induced potent stem cells (iPSC). *Journal of Cancer Science and Therapy*. 2017; 9(5): 479–484 [IF 3.09]
19. \* Azuma K, Umez T, Imanishi S, Asano M, Yoshizawa S, Katagiri S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Genetic alterations are uncommon in bone marrow mesenchymal stromal cells derived from myeloid malignancies. *Leukemia Research*, 2017, 62:23–28 [IF 2.501].
20. \*Tanaka H, Hazama S, Iida M, Tsunedomi R, Takenouchi H, Nakajima M, Tokumitsu Y, Kanekiyo S, Shindo Y, Tomochika S, Tokuhisa Y, Sakamoto K, Suzuki N, Takeda S, Yamamoto S, Yoshino S, Ueno T, Hamamoto Y, Fujita Y, Tanaka H, Tahara K, Shimizu R, Okuno K, Fujita K, Kuroda M, Nakamura Y, Nagano H miR-125b-1 and miR-378a are predictive biomarkers for the efficacy of vaccine treatment against colorectal cancer. *Cancer Sci.* 2017;108(11):2229–2238. doi: 10.1111/cas.13390. [IF 3.974]
21. Ohyashiki JH, Umez T, Ohyashiki K. Exosome promote bone marrow angiogenesis in hematologic neoplasia: Role of hypoxia. *Curr Opin Hematol.* 2016; 23(3): 268–73. [IF 3.97]
22. \*Ohyashiki1 K, Umez T, Katagiri S, Kobayashi C, Azuma K, Tauchi T, Okabe S, Fukuoka Y, Ohyashiki JH. Down-regulation of plasma miR-215 in chronic myeloid leukemia patients with successful imatinib discontinuation. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(4). pii: E570. doi: 10.3390/ijms17040570 [IF 2.862]
23. \*Taketani Y, Usui T, Toyono T, Shima N, Yokoo S, Kimakura M, Satoru Yamagami S, Ohno S, Onodera R, Tahara K, Takeuchi H, Kuroda M Topical use of angiopoietin-like protein 2 RNAi-loaded lipid nanoparticles suppresses corneal neovascularization. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2016; 5:e292. doi: 10.1038/mtna.2016.1. [IF 4.512]
24. \*Furusawa J, Mizoguchi I, Chiba Y, Hisada M, Kobayashi F, Yoshida H, Nakae S, Tsuchida A, Matsumoto T, Ema H, Mizuguchi J, Yoshimoto T. Promotion of expansion and differentiation of hematopoietic stem cells by interleukin-27 into myeloid progenitors to control infection in emergency myelopoiesis. *PLoS Pathog* 2016; 12(3): e1005507. [IF=6.608]
25. Kimura Y, Nagai N, Tsunekawa N, Sato-Matsushita M, Yoshimoto T, Cua D, Iwakura Y, Yagita H, Okada F, Tahara H, Saiki I, Irimura T, Hayakawa Y. IL-17A-producing CD30+ Vδ1 T cells drive inflammation-induced cancer progression. *Cancer Sci* 2016; 107(9):1206–14. [IF=3.974]
26. Hasegawa H, Mizoguchi I, Chiba Y, Ohashi M, Xu M, Yoshimoto T: Expanding diversity in molecular structures and functions of the IL-6/IL-12 heterodimeric cytokine family. *Front Immunol* 2016 Nov 4;7:479 (IF=6.429)
27. \*Nagamitsu Y, Nishi H, Sasaki T, Takaesu Y, Terauchi F, Isaka K. Profiling analysis of circulating microRNA expression in cervical cancer. *Mol Med Rep.* 2016; 35(2): 992–8 [IF 1.554]
28. \*Okabe S, Tauchi T, Tanaka Y, Sakuta J, Ohyashiki K. Anti-leukemic activity of axitinib against cells harboring the BCR-ABL T315I point mutation. *J Hematol Oncol.* 2015; 8:97. doi: 10.1186/s13045-015-0190-9. [IF 4.81]

法人番号	131054
プロジェクト番号	S1311016

29. \*Okabe S, Tauchi T, Tanaka Y, Sakuta J, Ohyashiki K. Efficacy of the polo-like kinase inhibitor rigosertib, alone or in combination with Abelson tyrosine kinase inhibitors, against break point cluster region-c-Abelson-positive leukemia cells. *Oncotarget.* 2015; 6(24): 20231–40. [IF 6.359]
30. Iriyama N, Fujisawa S, Yoshida C, Wakita H, Chiba S, Okamoto S, Kawakami K, Takezako N, Kumagai T, Inokuchi K, Ohyashiki K, Taguchi J, Yano S, Igarashi T, Kouzai Y, Morita S, Sakamoto J, Sakamaki H. Early cytotoxic lymphocyte expansion contributes to a deep molecular response to dasatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in the chronic phase: results of the D-first study. *Am J Hematol.* 2015; 90(9): 819–24. [IF 3.798]
31. Iriyama N, Fujisawa S, Yoshida C, Wakita H, Chiba S, Okamoto S, Kawakami K, Takezako N, Kumagai T, Inokuchi K, Ohyashiki K, Taguchi J, Yano S, Igarashi T, Kouzai Y, Morita S, Sakamoto J, Sakamaki H. Shorter halving time of BCR-ABL1 transcripts is a novel predictor for achievement of molecular responses in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia treated with dasatinib: Results of the D-first study of Kanto CML study group. *Am J Hematol.* 2015; 90(4): 282–7. [IF 3.798]
32. Imanishi S, Takahashi R, Ohsuga M, Ohyashiki K, Ohyashiki JH. Effect of combined deferasirox and 5-azacytidine treatment on human leukemia cells in vitro. *Ann Hematol.* 2015; 94(9): 1601–2. [IF 2.634]
33. \*Yoshimoto T, Chiba Y, Furusawa J, Xu M, Tsunoda R, Higuchi K, and Mizoguchi I. Potential clinical application of interleukin-27 as an antitumor agent. *Cancer Sci.* 2015; 106 (9), 1103–1110. doi: 10.1111/cas.12731. [IF 3.534]
34. \*Mizoguchi I, Chiba Y, Furusawa J, Xu M, Tsunoda R, Higuchi K, and Yoshimoto T. Therapeutic potential of interleukin-27 against cancers in preclinical mouse models. *Oncoimmunology.* 2015; 27; 4(10): e1042200. DOI:10.1080/2162402X..1042200 [IF 6.266]
35. \*Toyota, H., Yanase, N., Yoshimoto, T., Harada, M., Kato, Y., and Mizuguchi, J. Vaccination with OVA-bound nanoparticles encapsulating IL-7 inhibits the growth of OVA-expressing E.G7 tumor cells in vivo. *Oncol. Rep.* 2015; 33(1), 292–296. [IF 2.301]
36. Toyono T, Usui T, Yokoo S, Taketani Y, Nakagawa S, Kuroda M, Yamagami S, Amano S. Angiopoietin-like 7 is an anti-angiogenic protein required to prevent vascularization of the cornea. *PLoS One.* 2015; 10(1):e0116838. [IF 3.234]
37. Takanashi M, Sudo K, Ueda S, Ohno S, Yamada Y, Osakabe Y, Goto H, Matsunaga Y, Ishikawa A, Usui Y, Kuroda M. Novel Types of Small RNA Exhibit Sequence- and Target-dependent Angiogenesis Suppression Without Activation of Toll-like Receptor 3 in an Age-related Macular Degeneration (AMD) Mouse Model. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2015 4:e258. doi: 10.1038/mtna.2015; 34. [IF 4.512]
38. Yoon JH, Sudo K, Kuroda M, Taniguchi T, Kato M, Lee I, Han JS, Nakae S, Imamura T, Kim J, Ju JH, Kim DK, Matsuzaki K, Weinstein M, Nakao A, Matsumoto I, Sumida T, Mamura M.. Phosphorylation status determines the opposing functions of Smad2 and Smad3 as STAT3 cofactors in TH17 differentiation. *Nature commun.* 2015; 21:6:7600. [IF 11.470]
39. Nakama T, Yoshida S, Ishikawa K, Kobayashi Y, Zhou Y, Nakao S, Sassa Y, Oshima Y, Takao K, Shimahara A, Yoshikawa K, Hamasaki T, Ohgi T, Hayashi H, Matsuda A, Kudo A, Nozaki M, Ogura Y, Kuroda M, Ishibashi T. Inhibition of choroidal fibrovascular membrane formation by new class of RNA interference therapeutic agent targeting periostin. *Gene Ther.* 2015; 22(2): 127–37. [IF 3.104]
40. Tajima K, Miyake T, Koike N, Hattori T, Takahashi H, Matsumoto T, Fujita K, Kuroda M, Ito

法人番号	131054
プロジェクト番号	S1311016

- N, Goto H. Two Different Concentrations of Topical Levofloxacin for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Keratitis. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015; 31(10): 636–41. [IF 1.47]
41. Nakajima J Okamono N, Tohyama J, Kato M, Arai H, Funahashi O, Tsurusaki Y, Nakashima M, Kawashima H, Saito H, Matsumoto N, Miyake N. De novo EEF1A2 mutations in patients with characteristic facial features, intellectual disability, autistic behavior and epilepsy. *Clinical Genetics* 2014; 87(4): 356–61. [IF 3.390]
42. \*Okabe S, Tauchi T, Katagiri S, Tanaka Y, Ohyashiki K. Combination of the ABL kinase inhibitor imatinib with the Janus kinase 2 inhibitor TG101348 for targeting residual BCR-ABL-positive cells. *J Hematol Oncol.* 2014; 7:37. doi: 10.1186/1756-8722-7-37. [IF 4.81]
43. Okabe S, Tauchi T, Kimura S, Maekawa T, Kitahara T, Tanaka Y, Ohyashiki K. Combining the ABL1 kinase inhibitor ponatinib and the histone deacetylase inhibitor vorinostat: a potential treatment for BCR-ABL-positive leukemia. *PLoS One.* 2014; 9(2):e89080. doi: 10.1371/journal.pone.0089080. [IF 3.234]
44. Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL, Noji H, Kitamura K, Eto T, Takahashi T, Masuko M, Matsumoto T, Wano Y, Shichishima T, Shibayama H, Hase M, Li L, Johnson K, Lazarowski A, Tamburini P, Inazawa J, Kinoshita T, Kanakura Y. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med.* 2014; 370(7): 632–9. [IF 55.873]
45. \*Okabe S, Tauchi T, Tanaka Y, Kitahara T, Kimura S, Maekawa T, Ohyashiki K. Efficacy of the dual PI3K and mTOR inhibitor NVP-BEZ235 in combination with nilotinib against BCR-ABL-positive leukemia cells involves the ABL kinase domain mutation. *Cancer Biol Ther.* 2014; 15(2): 207–15. [IF 3.072]
46. Yoshizawa K, Mukai HY, Miyazawa M, Miyao M, Ogawa Y, Ohyashiki K, Katoh T, Kusumoto M, Gemma A, Sakai F, Sugiyama Y, Hatake K, Fukuda Y, Kudoh S. Bortezomib therapy-related lung disease in Japanese patients with multiple myeloma: incidence, mortality and clinical characterization. *Cancer Sci.* 2014; 105(2): 195–201. [IF 3.534]
47. \*Ohyashiki JH, Ohtsuki K, Mizoguchi I, Yoshimoto T, Katagiri S, Umez T, Ohyashiki K. Downregulated microRNA-148b in circulating PBMCs in chronic myeloid leukemia patients with undetectable minimal residual disease: a possible biomarker to discontinue imatinib safely. *Drug Des Devel Ther.* 2014; 8:1151–9. [IF 3.028]
48. \*Imanishi S, Umez T, Ohtsuki K, Kobayashi C, Ohyashiki K, Ohyashiki JH. Constitutive activation of the ATM/BRCA1 pathway prevents DNA damage-induced apoptosis in 5-azacytidine-resistant cell lines. *Biochem Pharmacol.* 2014; 89(3): 361–9. [IF 5.009]
49. \*Umez T, Tadokoro H, Azuma K, Yoshizawa S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH. Exosomal miR-135b shedded from hypoxic multiple myeloma cells enhances angiogenesis by targeting factor inhibiting HIF-1 (FIH-1). *Blood* 2014; 124(25), 3748–57. [IF 10.452]
50. \*Ohyashiki K, Tadokoro K, Yamaguchi R, Katagiri S, Umez T, Ohtsuki K, Tauchi T, Yamamoto T, Ohyashiki JH. Detection of BIM (BCL2L11) polymorphic variants in chronic myeloid leukemia by Q-Invader assay and their clinical significance. *J Hematol Transfus.* 2014; e2(3): 1032
51. Mizoguchi, I., Yoshimoto, T., Katagiri, S., Furusawa, J., Chiba, Y., Mizuguchi, J., Tauchi, T., Ohyashiki, J. H., and Ohyashiki, K. Immunological control of chronic myeloid leukemia leading to treatment-free remission. *J. Hematol. Transfus.* 2014; 2(3):1024..
52. \*Yoshimoto, T., Mizoguchi, I., Katagiri, S., Tauchi, T., Furusawa, J., Chiba, Y., Mizuguchi, J.,

法人番号	131054
プロジェクト番号	S1311016

- Ohyashiki, J. H., and Ohyashiki, K. Immunosurveillance markers may predict patients who can discontinue imatinib therapy without relapse. *Oncoimmunology*, 2014; 14;3: e28861. [IF 6.266]
53. Nakaya T, Ogawa S, Manabe I, Tanaka M, Sanada M, Sato T, Taketo MM, Nakao K, Clevers H, Fukayama M, Kuroda M, Nagai R. KLF5 regulates the integrity and oncogenicity of intestinal stem cells. *Cancer Res.* 2014; 74(10): 2882–91. [IF 9.329]
54. Kato Y, Yoshino I, Egusa C, Maeda T, Pili R, Tsuboi R: Combination of HDAC inhibitor MS-275 and IL-2 increased anti-tumor effect in a melanoma model via activated cytotoxic T cells. *J Dermatol Sci.* 2014; 75:140–7. [IF 3.419]
55. Okabe S, Tauchi T, Tanaka Y, Ohyashiki K. Efficacy of ponatinib against ABL tyrosine kinase inhibitor-resistant leukemia cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013; 435(3): 506–11. [IF 2.297]
56. Okabe S, Tauchi T, Tanaka Y, Katagiri S, Kitahara T, Ohyashiki K. Activity of omacetaxine mepesuccinate against ponatinib-resistant BCR-ABL-positive cells. *Blood.* 2013; 122(17): 3086–8. [IF 10.452]
57. Okabe S, Tauchi T, Tanaka Y, Kimura S, Maekawa T, Ohyashiki K. Activity of histone deacetylase inhibitors and an Aurora kinase inhibitor in BCR-ABL-expressing leukemia cells: Combination of HDAC and Aurora inhibitors in BCR-ABL-expressing cells. *Cancer Cell Int.* 2013; 13(1): 32 [IF 2.77]
58. Katagiri S, Tauchi T, Okabe S, Minami Y, Kimura S, Maekawa T, Naoe T, Ohyashiki K. Combination of ponatinib with Hedgehog antagonist vismodegib for therapy-resistant BCR-ABL1-positive leukemia. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(6):1422–32. [IF 8.722]
59. \*Tadokoro H, Umezu T, Ohyashiki K, Hirano T, Ohyashiki JH. Exosomes derived from hypoxic leukemia cells enhance tube formation in endothelial cells. *J Biol Chem.* 2013; 288(48), 34343–51. [IF 4.573]
60. Soeda S, Ohyashiki JH, Ohtsuki K, Umezu T, Setoguchi Y, Ohyashiki K. Clinical relevance of plasma miR-106b levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Mol Med.* 2013; 31(3):533–9. [IF 2.088]
61. \*Katagiri S, Umezu T, Ohyashiki JH, Ohyashiki K. The BCL2L11 (BIM) deletion polymorphism is a possible criterion for discontinuation of imatinib in chronic myeloid leukaemia patients. *Br J Haematol.* 2013; 160(2):269–71. [IF 4.971]
62. \*Chiba, Y., Mizoguchi, K. Mitobe, I., Higuchi, K., Nagai, H., Nishigori, C., Mizuguchi, J. and Yoshimoto, T. IL-27 enhances the expression of TRAIL and TLR3 in human melanomas and inhibits their tumor growth in cooperating with a TLR3 agonist poly(I:C) partly in TRAIL dependent manner. *PLoS ONE.* 2013; 8(10): e76159. doi: 10.1371/journal.pone.0076159. [IF 3.234]
63. \*Mizoguchi I, Yoshimoto T, Katagiri S, Mizuguchi J, Tauchi T, Kimura Y, Inokuchi K, Ohyashiki J H, and Ohyashiki K. Sustained up-regulation of effector natural killer cells in chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib. *Cancer Sci.* 2013; 104:1146–1153. [IF 3.534]
64. Mizoguchi, I., Higuchi, K., Mitobe, K., Tsunoda, R., Mizuguchi, J., and Yoshimoto, T. Interleukin-27: Regulation of immune responses and disease development by a pleiotropic cytokine with pro- and anti-inflammatory properties. In *Cytokine Frontiers: Regulation of Immune Responses in Health and Disease*. Editors: Yoshimoto, T. and Yoshimoto, T. Publisher: Springer, 2013; pp. 353–375.
65. Shimizu M, Ogura K, Mizoguchi I, Chiba Y, Higuchi K, Ohtsuka H, Mizuguchi J, and

法人番号	131054
プロジェクト番号	S1311016

- Yoshimoto T. IL-27 promotes nitric oxide production induced by LPS through STAT1, NF- $\kappa$  B and MAPKs. *Immunobiology* 2013; 218, 628–634. [IF 3.044]
66. Murakami Y, Tamori T, Itami S, Tanahashi T, Toyoda H, Tanaka M, Wu W, Brojigin N, Kaneoka Y, Maeda A, Kumada T, Kawada N, Kubo S, Kuroda M. The expression level of miR-18b in hepatocellular carcinoma is associated with the grade of malignancy and prognosis. *BMC Cancer (Section: Genetics, genomics and epigenetics)* 2013; 4;13:99. doi: 10.1186/1471-2407-13-99. [IF 3.362]
67. Ohno S, Takanashi, Sudo K, Ueda S, Ishikawa A, Matsuyama M, Fujita K, Mizutani T, Ohgi T, Ochiya T, Gotoh, N, Kuroda K. Systemically Injected Exosomes Targeted to EGFR Deliver Antitumor MicroRNA to Breast Cancer Cells. *Mol Ther.* 2013; 21(1): 185–191. [IF 6.227]
68. Hashimoto T, Ohno Y, Nakashima J, Gondo T, Ohori M, Tachibana M. Clinical significance of preoperative peripheral blood neutrophil count in patients with non-metastatic upper urinary tract carcinoma. *World J Urol.* 2013; 31(4): 953–8. [IF 2.666]
69. Wu W, Takanashi M, Borjigin N, Ohno SI, Fujita K, Hoshino S, Osaka Y, Tsuchida A, Kuroda M. MicroRNA-18a modulates STAT3 activity through negative regulation of PIAS3 during gastric adenocarcinogenesis. *Br J Cancer.* 2013; 108(3): 653–61. [IF 4.336]

## &lt;図書&gt;

1. Ohyashiki K, Kuroda M, Ohyashiki JH: Chromosomes and chromosomal instability in human cancer. *The Molecular Basis of Human Cancer (2nd Edition)*. (Coleman WB, Tsongalis GJ, eds). Springer 2017, 241–262.
2. Ohno S, Kuroda M. Exosome-Mediated Targeted Delivery of miRNAs. *Methods Mol Biol.* 2016;1448:261–70. doi: 10.1007/978-1-4939-3753-0\_19.
3. 大屋敷一馬:レナリドミドによる 5q-症候群の治療。造血器腫瘍アトラス 改訂第 5 版、2016 年(谷脇雅史,横田昇平,黒田純也 編)日本医事新報社 2016,704–707.
4. 大屋敷一馬、大屋敷純子:細胞死:テロメア・テロメラーゼ。入門腫瘍内科学(2016 年 第 2 版)。(監修:日本臨床腫瘍学会、編集:「入門腫瘍内科学改訂第 2 版」編集委員会)、篠原出版 2015 年、39–41.
5. 大屋敷一馬:骨髄異形成症候群のリスク別治療方針と新薬の動向。Annual Review 血液。中外医学社(編集:高久史磨、小澤敬也、坂田洋一。金倉譲、小島勢二)2014 年、130–135.

## &lt;学会発表&gt;

1. Umez T, Imanishi S, Gladkova N, Ohyashiki K, Ohyashiki K: Bone marrow mesenchymal stromal cells from healthy donors secrete anti-angiogenic EVs as well as soluble factors having growth inhibitory effect in MM. European Hematology Association (Stockholm, Sweden, June 14–17, 2018)
2. \*Umez T, Imanishi S, Ohyashiki K, Ohyashiki K: The role of extracellular vesicle-mediated miR-10a transfer in bone marrow microenvironment of patients with multiple myeloma. International Society for Extracellular Vesicles 2018, (Barcelona, Spain, May 2–6, 2018)
3. \*\*片桐誠一朗、伊藤良和、梅津知宏、田所健一、吉澤成一朗、赤羽大悟、藤本博昭、大屋敷一馬:濾胞性リンパ腫においてBCL2L11(BIM)欠失多型のみられない女性は生存期間の予後良好因子である。第 115 回日本内科学会講演会(2018 年 4 月 13 日～15 日、

法人番号	131054
プロジェクト番号	S1311016

## 京都)

4. Suguru Saito、Shinichiro Ohno、Yuichiro Harada、Keiki Oikawa, Yoshihiko Kanno, Masahiko Kuroda: AAV-mediated miRNA-29b delivery suppresses renal fibrosis 第9回日本RNAi研究会(広島) 2017年9月1日
5. Yoshihiro Sanbu, Shinichiro Ohno、Masahiko Kuroda: Up-regulation of BLU tumor suppressor by miR-34a 第9回日本RNAi研究会(広島) 2017年9月1日
6. 黒田雅彦: エクソソームの臨床応用、第33回日本DDS学会学術集会 招待講演、2017年7月7日
7. 黒田雅彦: 核酸医薬の臨床応用、第384回CBI学会講演会－核酸医薬－、東京工業大学キャンパスイノベーションセンター(東京)(2017年5月25日)
8. 池畠直樹、高梨正勝、上田しのぶ、里見貴史、渡辺正人、長谷川温、河野通秀、榎本愛、黒田雅彦、近津大地: Activation of TLR2 regulates CARD10 gene expression by miR-146a-5p in oral squamous cell carcinoma. 第106回日本病理学会総会、東京、2017年4月27日
9. 大野慎一郎、原田裕一郎、村上善基、黒田雅彦: RNA干渉核酸に働く短鎖ヘアピンRNAの探索と機能解析.(Search and characterization of novel hairpin RNAs acting on RNA interference. 第106回日本病理学会総会、東京、2017年4月28日)
10. 老川桂生、浅田浩太朗、大野慎一郎、黒田雅彦: miRNA生成経路を欠損する肺がん細胞株の解析.(Analysis of microRNA-deficit lung cancer cell line.) 第106回日本病理学会総会、東京、2017年4月28日
11. 三部芳裕、大野慎一郎、黒田雅彦: Mir-34aによるがん抑制遺伝子BLUの発現制御機構.(Up-regulation of expression of BLU tumor suppressor by miR-32a.) 第106回日本病理学会総会、東京、2017年4月29日
12. 鈴木未来、梅津知宏、小林千晶、吉澤成一郎、大屋敷一馬、東剣紅、今西哲、大屋敷純子:多発性骨髄腫細胞の増殖に影響を与える骨髓間質細胞由来因子の同定。第180回東京医科大学医学会総会(2017年11月4日、東京)。
13. 小澤ひとみ、梅津知宏、川名千晶、東剣紅、今西哲、大屋敷純子:多発性骨髄腫細胞の浸潤様式の解明を目的とした *in vivo* および *in vitro* モデル系の構築。第180回東京医科大学医学会総会(2017年11月4日、東京)。
14. 内山のぞみ、梅津知宏、川名千晶、東剣紅、今西哲、大屋敷純子:多発性骨髄腫細胞の低酸素応答性に関与する lncRNAの解析。第180回東京医科大学医学会総会(2017年11月4日、東京)。
15. Kubota S, Tokunaga K, Oshima M, Umez T, Kanai A, Ton Tan K, Yang H, Iwanaga E, Asou N, Maeda T, Iwama A, Ohyashiki K, Osato M, Sashida G. RUNX2 super enhancer promotes the development of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasia. 79<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology (Tokyo, Oct 22–24, 2017).
16. Katagiri S, Tauchi T, Ohnishi A, Saito Y, Suguro T, Asano M, Yoshizawa S, Sakuta J, Akahane D, Tanaka Y, Furuya N, Ando K, Fujimoto H, Okabe S, Gotoh M, Ito Y, Ohyashiki K: Retrospective analysis of CML patients receiving second TKIs as initial therapy. 79<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology (Tokyo, Oct 22–24, 2017).
17. Okabe S, Tauchi T, Tanaka Y, Ohyashiki K: Targeting peroxisome proliferator-activated receptors: a novel strategy for BCR-ABL positive cells. 79<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology (Tokyo, Oct 22–24, 2017).
18. Saito Y, Azuma K, Imanishi S, Katagiri S, Suguro T, Yoshizawa S, Akahane D, Fujimoto H, Gotoh M, Itoh Y, Ohyashiki JH, Ohyashiki K: Significance of T cell receptor rearrangement of bone marrow in extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type. 79<sup>th</sup> Annual

法人番号	131054
プロジェクト番号	S1311016

- Meeting of the Japanese Society of Hematology (Tokyo, Oct 22–24, 2017).
19. Nannya Y\*, Takeda J\*, Sato S\*, Shinozawa Y\*, Shiraishi Y\*, Kataoka K\*, Chiba K\*, Tanaka H\*, Sanada M\*, Chiba S\*, Asou N\*, Kiyo H\*, Nakao S\*, Ohyashiki K, Miyazaki Y\*, Naoe T\*, Makishima H\*, Yoshida K\*, Miyano S\*, Ogawa S\*: Efficacy of azacitidine for TP53-mutated myelodysplastic syndromes (MDS). 79<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology (Tokyo, Oct 22–24, 2017).
  20. Tanaka Y, Okabe S, Tauchi T, Ohyashiki K: A novel dual inhibitor (PI3K/HDAC), CUDC-907 and combination with carfilzomib inhibits myeloma cells. 79<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology (Tokyo, Oct 22–24, 2017).
  21. Nannya Y, Takeda J\* Sato S, Shinozawa Y, Shiraishi Y, Kataoka K\*, Chiba K, Tanaka H, Sanada M, Chiba S, Asou N, Kiyo H, Nakao S, Ohyashiki K, Miyazaki Y, Naoe T Makishima H, Yoshida K, Miyano S, Ogawa S: Efficacy of azacitidine for TP53-mutated myelodysplastic syndromes (MDS). 第 76 回日本癌学会学術総会(2017 年 9 月 28 日～30 日、横浜)。
  22. Umez T, Imanishi S, Yoshizawa Sm Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Inhibition of extracellular vesicle secretion induces apoptosis of bone marrow stroma cells. 第 76 回日本癌学会学術総会(2017 年 9 月 28 日～30 日、横浜)。
  23. 今西 哲、大屋敷 純子、梅津知宏、小林千晶、大屋敷 一馬:クロマチン制御因子 HP1- のアザシチジン耐性白血病細胞における役割の解明。第 179 回東京医科大学医学会総会(2017 年 6 月 3 日、東京)
  24. 片桐誠一朗、田内哲三、安藤恵子、岡部聖一、後藤守孝、大屋敷一馬:慢性骨髓性白血病において body mass index 低値は imatinib 中止後筋骨格痛と関連する。第 114 回日本内科学会総会・講演会(2017 年 4 月 14～16 日、東京)
  25. Katagiri S, Tauchi T, Tanaka Y, Ando K, Okabe S, Gotoh M, Ito Y, Ohyashiki K: Long term follow-up after tyrosine kinase inhibitors cessation in chronic myeloid leukemia with deep molecular response. 日本臨床腫瘍学会(2017 年 7 月 27 日～29日、神戸)
  26. 斎藤 優、片桐 誠一朗、勝呂 多光子、吉澤 成一郎、赤羽 大悟、藤本 博昭、後藤 守孝、伊藤 良和、大屋敷 一馬、東 劍虹、今西 哲、大屋敷 純子:節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型における骨髓 T 細胞受容体再構成の意義。第 179 回東京医科大学医学会総会(2017 年 6 月 3 日、東京)
  27. Ohno S, Itano K, Harada Y, Asada K, Oikawa K, Kashiwazako M, Okuyama H, Kumagai K, Takanashi M, Sudo K, Ikeda N, Kuroda M. Development of novel Dicer- and Ago2-independent small hairpin RNAs. American Society of Gene & Cell Therapy(ASGCT) 19th Annual Meeting. (Washington,DC, USA. May 4–9 2016).
  28. 黒田雅彦: RNA ワールドと肺がん発がん機構。(教育講演Ⅲ) 第 108 回 ACCP 日本部会定期教育講演会. 東京医科大学病院 6 階臨床講堂. 東京.2016 年 10 月 29 日
  29. 山田侑子、高梨正勝、上田しのぶ、黒田雅彦、須藤カツ子: 肺線維症に対する miR-29b 補充療法。(医学会奨励賞受賞講演)第 177 回東京医科大学医学会総会、2016 年 6 月 4 日.
  30. 黒田雅彦: miRNA 補充療法の開発、第 12 回日本臨床プロテオーム研究会、2016 年 5 月 21 日
  31. 善本隆之:骨髄造血と生体防御～サイトカインによる新たな造血制御～. 第 5 回医総研シンポジウム(2016 年 1 月 19 日、東京)
  32. 善本隆之:免疫学的側面から:サイトカインによる骨髄造血の制御と抗腫瘍効果. 平成 25 年度選定戦略的研究基盤形成支援事業「生体分子情報による次世代型がん個別最適化治療法の開発」中間報告会(2016 年 1 月 26 日、東京)

法人番号	131054
プロジェクト番号	S1311016

33. Umez T, Imanishi S, Azuma K, Yoshizawa S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Anti-angiogenic effect of normal bone marrow stromal cell-derived exosomes rejuvenated by miR-340. The 78th Annual Meeting of Japanese Society of Hematology (JSH2016) (2016.10.13–15) Yokohama
34. \* \* Imanishi S, Takahashi R, Umez T, Kobayashi C, Asano M, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Distinct histone modification patterns in 5-azacitidine sensitive human leukemia cells. The 78th Annual Meeting of Japanese Society of Hematology (2016.10.13–15) Yokohama
35. Azuma K, Umez T, Imanishi S, Asano M, Yoshizawa S, Katagiri S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Mutation analysis of bone marrow stromal cells derived from AML and MDS. The 78th Annual Meeting of Japanese Society of Hematology (2016.10.13–15) Yokohama
36. Umez T, Imanishi S, Azuma K, Kobayashi C, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Bone marrow stromal cells from young healthy donors secrete exosomes that inhibit in vivo angiogenesis in multiple myeloma. 10th AACR-JCA Joint Conference (Maui, Hawaii, February 16–20, 2016)
37. Ohyashiki K, Umez T, Katagiri S, Kobayashi C, Azuma K, Tauchi T, Okabe S, Fukuoka Y, Ohyashiki JH: Down-regulation of plasma miR-215 in chronic myeloid leukemia patients with successful imatinib discontinuation. 10th AACR-JCA Joint Conference (Maui, Hawaii, February 16–20, 2016)
38. 善本隆之, 千葉祐規乃, 角田廉, 徐明利, 溝口出: 化学物質の呼吸器感作性 in vitro 評価法の開発. LRIシンポジウム、第 28 回日本動物実験代替法学会(2015 年 12 月 10–12 日、横浜)
39. Tauchi T, Okabe S, Katagiri S, Tanaka Y, Tohyama K\*, Ohyashiki K: Targeting the hedgehog signaling pathway by PF-04449913 limits the self-renewal of MDS-derived induced potent stem cells (iPSC). 57th Annual Meeting of American Society of Hematology (Florida, USA, Dec 5–8, 2015).
40. Okabe S, Tauchi T, Tanaka Y, Sakuta J, Ohyashiki K: Anti-leukemic activity of axitinib against cells harboring the BCR-ABL point mutation. 57th Annual Meeting of American Society of Hematology (Florida, USA, Dec 5–8, 2015).
41. Schanz J\*, Bennett JM\*, Slovak ML\*, Fenaux P\*, Malcovati L\*, Cazzola M\*, Valent P\*, Ohyashiki K, Levis A\*, Sekeres MA\*, Tauro A\*, Magalhaes S\*, an de Loosdrecht AA\*. Prognostic impact of rare single abnormalities in myelodysplastic syndromes. 57th Annual Meeting of American Society of Hematology (Florida, USA, Dec 5–8, 2015).
42. Mizoguchi I, Chiba Y, Xu M, Yoshimoto T: Binding of Epstein-Barr virus-induced gene 3 to calnexin enhances its chaperone activity and augments interleukin-23 receptor expression, leading to development of colitis. 第 44 回日本免疫学会総会・学術集会(2015 年 11 月 18 日～20 日、札幌)
43. 武内 健, 梅津知宏, 東 剣虹, 小林千晶, 大屋敷一馬, 大屋敷純子: 低酸素耐性骨髓腫細胞株 IM-9-HR の樹立と性状解析 第 176 回医学会総会(2015 年 11 月 7 日, 東京)
44. 大須賀美穂, 高橋諒子, 今西 哲, 小林千晶, 梅津知宏, 片桐誠一朗, 大屋敷一馬, 大屋敷純子: アザシチジン耐性白血病細胞における BET ファミリー阻害剤の分子機構の解明 第 176 回医学会総会(2015 年 11 月 7 日, 東京)
45. 関口昌孝, 内田萌々, 千葉祐規乃, 溝口出, 角田廉, 徐明利, 善本隆之: IL-27 は骨髓由来抑制細胞への分化誘導を阻害する. 第 176 回東京医科大学医学会総会(2015 年 11 月 7 日, 東京)

法人番号	131054
プロジェクト番号	S1311016

46. 加藤利奈、西 洋孝、永光雄造、佐々木 徹、井坂恵一: 血清 miR-100 は子宮頸癌の早期発見のマーカーとなりうる。第 53 回癌治療学会学術集会(2015 年 10 月 29 日～31 日、京都)
47. 上田俊一郎、山川直之、坪田欣也、後藤 浩: 次世代シーケンサーを用いた脈絡膜メラノーマの腫瘍特異的遺伝子変異の解析。第 69 回日本臨床眼科学会(2015 年 10 月 22 日～25 日、名古屋)
48. Okabe S, Tauchi T, Tanaka Y, Ohyashiki K: Phosphoinositide 3-kinase inhibitor, copanlisib for the treatment of Ph positive leukemia cells. 第 77 回日本血液学会学術集会(2015 年 10 月 16 日～18 日、金沢)
49. Tauchi T, Okabe S, Katagiri S, Tanaka Y, Ohyashiki K: Activity of stemness inhibitor, BBI608, on the self-renewal of BCR-ABL1 positive leukemia cells. 第 77 回日本血液学会学術集会(2015 年 10 月 16 日～18 日、金沢)
50. Azuma K, Takeuchi K, Umez T, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Establishment and characterization of a novel chronic hypoxia-resistant multiple myeloma cell line, IM-9R. 第 77 回日本血液学会学術集会学術集会(2015 年 10 月 16 日～18 日、金沢)
51. \*\* Yoshizawa S, Umez T, Saitoh Y, Gotoh M, Akahane D, Kobayashi C, Ohyashiki JH, Ohyashiki K: Exosomal miRNA signature of late onset acute graft-versus-host disease in allogenic hematopoietic stem cell transplantation. 第 77 回日本血液学会学術集会(2015 年 10 月 16 日～18 日、金沢)
52. Katagiri S, Tauchi T, Umez T, Tadokoro K, Mizoguchi I, Yoshimoto T, Ohyashiki JH, Ohyashiki K: Predictive factors for successful treatment discontinuation of CML patients. 第 77 回日本血液学会学術集会 (2015 年 10 月 16 日～18 日、金沢)
53. Saitoh Y, Imanishi S, Umez T, Yoshizawa S, Asano M, Fujimoto H, Akahane D, Yamamoto Y, Kobayashi C, Ohyashiki JH, Ohyashiki K: Exosomal miRNA signature of bone marrow mesenchymal stromal cells derived from MDS patients. 第 77 回日本血液学会学術集会 (2015 年 10 月 16 日～18 日、金沢)
54. Imanishi S, Takahashi R, Ohsuga M, Umez T, Kobayashi C, Katagiri S, Asano M, Saitoh Y, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Targeting bromodomain protein in azacytidine resistant leukemia cells. 第 77 回日本血液学会学術集会(2015 年 10 月 16 日～18 日、金沢)
55. Ito Y, Umez T, Tadokoro K, Saitoh Y, Katagiri S, Suguro T, Asano M, Yoshizawa S, Akahane D, Fujimoto H, Okabe S, Gotoh M, Tauchi T, Ohyashiki JH, Ohyashiki K: BIM deletion polymorphism may be associated with resistance to chemotherapy for follicular lymphoma. 第 77 回日本血液学会学術集会(2015 年 10 月 16 日～18 日、金沢)
56. Umez T, Imanishi S, Azuma K, Yoshizawa S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Exosome-based therapeutic approach using exosomal miRNAs derived from bone marrow mesenchymal stromal cells. 第 74 回日本癌学会学術総会(2015 年 10 月 8 日～10 日、名古屋)
57. Umez T, Imanishi S, Azuma K, Yoshizawa S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Exosome-based therapeutic approach using exosomal miRNAs derived from bone marrow mesenchymal stromal cells. 第 74 回日本癌学会学術総会(2015 年 10 月 8 日～10 日、名古屋)
58. 黒田雅彦: エクソソームが開く新しい医療. 特別講演. 第 19 回日本統合医療学会、山口、2015 年 12 月 13 日
59. 及川恒輔、高梨正勝、佐藤冬樹、黒田雅彦、村垣泰光: TLS-CHOP を発現する粘液型脂肪肉腫細胞の増殖に必須な新規分子経路の探索 第 74 回日本癌学会学術総会(2015 年 10 月 8 日～10 日、名古屋)
60. 黒田雅彦: 体液中マイクロ RNA 測定とがん検査 第 74 回日本癌学会学術総会(2015 年 10 月 8 日～10 日、名古屋)

法人番号	131054
プロジェクト番号	S1311016

61. 上田俊一郎, 山川直之, 坪田欣也, 後藤 浩: 次世代シーケンサーを用いた脈絡膜悪性黒色腫の遺伝子解析. 第34回眼腫瘍学会(2015年10月3日~4日、島根)
62. 大屋敷一馬, 溝口 出, 善本隆之, 田内哲三, 岡部聖一, 片桐誠一朗, 梅津知宏, 大屋敷純子: Stop-imatinib CML 患者末梢血単核球における免疫関連 miRNA の意義 第7回血液疾患免疫療法研究会学術総会(2015年9月26日、東京)
63. Ohyashiki K, Umez T, Imanishi S, Ohyashiki JH: Leukemia cells under persistent hypoxia secrete exosomes enhancing angiogenesis in mice. ISEH 44th Annual Scientific Meeting (Kyoto, Japan, September 17, 2015)
64. Ohki T, Umez T, Ohyashiki JH, Fukuoka Y: Integrative analysis of expression levels of miRNA and mRNA: Investigation of hypoxic tolerance in leukemia. 37th International Annual Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (Milan, Italy, Aug 25-29, 2015)
65. 溝口出, 千葉佑規乃, 角田廉, 徐明利, 善本隆之: 化学物質の呼吸器感作性 *in vitro* 評価法の開発. 第3期 LRI 研究報告会(2015年8月28日、東京)
66. 関野知聖, 梅津知宏, 今西 哲, 東 劍虹, 武内 健, 福岡 豊, 大屋敷一馬, 大屋敷純子: 骨髓間質細胞由来の老化関連エクソソーム miRNA の解析 第4回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム(2015年6月20日、東京)
67. 大木拓也, 梅津知宏, 大屋敷純子, 福岡 豊: 異種データの統合による多発性骨髓腫の低酸素耐性機序の解析. 第4回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム(2015年6月20日、東京)
68. 太田祥貴, 松井一馬, 梅津知宏, 大屋敷純子, 福岡 豊: 次世代シーケンサーデータの高速処理法の開発. 第4回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム(2015年6月20日、東京)
69. Tauchi T, Okabe S, Ohyashiki K: The stemness inhibitor, BB1608, reduces the self-renewal of BCR-ABL positive leukemia cells. 20th European Hematology Association Congress (Wien, Austria, June 11~14, 2015).
70. Umez T, Imanishi S, Azuma K, Yoshizawa S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Bone marrow mesenchymal stromal cells from healthy donors secrete exosomes that inhibit *in vivo* tumor growth and angiogenesis in multiple myeloma. 20th Congress of European Hematology Association (EHA) (Vienna, Austria, June 11-14, 2015)
71. Yoshizawa S, Umez T, Saitoh Y, Gotoh M, Akahane D, Kobayashi C, Ohyashiki JH, Ohyashiki K: Distinct exosomal miRNA expression of late onset graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 20th Congress of European Hematology Association (EHA) (Vienna, Austria, June 11-14, 2015)
72. 梅津知宏, 吉澤成一郎, 東 劍虹, 大屋敷一馬, 大屋敷純子: がん微小環境を制御する新たな機構の解明 -細胞外小胞エクソソームを介した骨髓腫細胞-骨髓内間質細胞間相互作用- 第175回医学会総会(2015年6月6日、東京)
73. 大屋敷純子, 梅津知宏: エピジェネティックな変化およびテロメア動態を指標とした体細胞初期化品質の評価系の確立 第175回医学会総会(2015年6月6日、東京)
74. 東 劍虹, 今西 哲, 梅津知宏, 大屋敷一馬, 大屋敷純子: 次世代シーケンサーによるクリニカルシーケンスの実際: 骨髓系腫瘍の体細胞変異解析 第175回医学会総会(2015年6月6日、東京)
75. 千葉佑規乃, 溝口 出, 角田廉, 徐明利, 橋口要, 善本隆之: IL-27 による M1 マクロファージへの分化増殖と動員を介した抗腫瘍効果の増強. 第175回東京医科大学医学会総会(2015年6月6日、東京)
76. 藤本博昭, 片桐誠一朗, 大屋敷一馬, 溝口出, 善本隆之, 梅津知宏, 大屋敷純子: 本邦

法人番号	131054
プロジェクト番号	S1311016

- 健常者における BCL2L11(BIM)遺伝的多型の頻度と免疫細胞との関係. 第 175 回東京医科大学医学会総会(2015 年 6 月 6 日、東京)
77. 溝口 出, 金子幸太郎, 角田廉, 水戸部佳奈, 古澤純一, 千葉佑規乃, 徐明利, 橋口要, 水口純一郎, 善本隆之: IL-27/IL-35 非依存的な EBI3 による IL-23 レセプター発現の安定化による炎症性腸炎発症促進. 第 91 回東京医科大学・東京薬科大学・免疫アレルギー研究会(2014 年 6 月 3 日、東京)
78. Umez T, Imanishi S, Yoshizawa S, Saitoh Y, Yamamoto Y, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Age-related alterations in exosomal miRNAs derived from bone marrow mesenchymal stromal cells. 6th JSH International Symposium 2015 (Karuizawa, Japan, May 22–23, 2015)
79. Imanishi S, Ohsuga M, Takahashi R, Umez T, Kobayashi C, Katagiri S, Asano M, Saitoh Y, Ohyashiki K, Ohyashiki JH. BET protein inhibition interferes DNA integrity in azacytidine resistant cells through ATM signaling. 6th JSH International Symposium 2015 (Karuizawa, Japan, May 22, 2015)
80. Asano M, Kobayashi C, Umez T, Imanishi S, Azuma K, Akahane D, Fujimoto H, Ohyashiki JH, Ohyashiki K: The genome-wide DNA methylation status as a predictor of 5-azacytidine in clinical responses. 6th JSH International Symposium 2015 (Karuizawa, Japan, May 22–23, 2015)
81. Azuma K, Umez T, Imanishi S, Kobayashi C, Asano M, Katagiri S, Akahane D, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Telomere repeat-containing RNA (TERRA), a possible epigenetic biomarker of DNA damage phenotype in 5-azacytidine-resistant leukemia cells. 6th JSH International Symposium 2015 (Karuizawa, Japan, May 22–23, 2015)
82. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Tachibana M, et al Clinical significance of nutritional prognostic index in patients with clear cell renal cell carcinoma., 2015.May 15–19, 110th Annual meeting of American Urological Association (moderated poster session)
83. 大木拓也, 梅津知宏, 大屋敷純子, 福岡 豊:miRNA と mRNA の統合解析によるがん細胞の低酸素適応のメカニズム解析. 第 54 回日本生体医工学会大会 (2015 年 5 月 7 日～9 日、名古屋)
84. 老川 桂生, 浅田 浩太朗, 大野 慎一郎, 黒田 雅彦: microRNA 生成経路を欠損する肺がん細胞株の解析 第 104 回日本病理学会総会(2015 年 5 月 2 日, 名古屋)
85. 藤田 浩司, 山田 正俊, 高梨 正勝, 黒田 雅彦: 浸潤性乳癌に出現する let-7d 発現細胞の検討 第 104 回日本病理学会総会(2015 年 5 月 2 日, 名古屋)
86. 大野 慎一郎, 板野 華蓮, 原田 裕一郎, 浅田 浩太朗, 老川 桂生, 柏迫 幹絵, 高梨 正勝, 須藤 カツ子, 池田 徳彦, 黒田 雅彦: 肺がん治療を想定した副作用の少ない短鎖型新規核酸医薬の開発 第 104 回日本病理学会学会(2015 年 5 月 2 日, 名古屋)
87. 浅田 浩太朗, 老川 桂生, 大野 慎一郎, 黒田 雅彦: 肺がんにおける Argonaute ファミリーの発現・機能解析 第 104 回日本病理学会総会(2015 年 5 月 2 日, 名古屋)
88. 山田 侑子, 高梨 正勝, 須藤 カツ子, 上田 しのぶ, 黒田 雅彦: 肺線維症に対する miR-29b 補充療法 第 104 回日本病理学会総会(2015 年 5 月 1 日, 名古屋)
89. 倉田 厚, 山田 正俊, 大野 慎一郎, 橋本 浩次, 藤田 浩司, 高梨 正勝, 黒田 雅彦: 胃癌細胞株の形態変化における、上皮間葉移行に関わるマイクロ RNA200c とその標的の検出 第 104 回日本病理学会総会(2015 年 4 月 30 日, 名古屋)
90. 山田 正俊, 斎藤 彰, 山本 陽一郎, 立石 文子, 黒田 雅彦: 核形態測定に基づく乳管内増殖病変診断補助の試み 第 104 回日本病理学会総会(2015 年 4 月 30 日, 名古屋)
91. Miki K, Nagaoka K, Bohnenkamp H, Yoshimoto T, Kamigaki T, Maekawa R: Induction of antigen specific T cell responses using PepTivator® OVA-loaded DCs in mouse model.

法人番号	131054
プロジェクト番号	S1311016

## 第 12 回日本免疫治療学研究会(2015 年 2 月 28 日、東京)

92. Furusawa J, Chiba Y, Mizoguchi I, Xu M, Mizuguchi J, Yoshimoto T: IL-27 promotes the differentiation of hematopoietic stem cells into multipotent myeloid progenitor cells. 第 43 回日本免疫学会総会・学術集会(2014 年 12 月 10-12 日、京都)
93. Chiba Y, Furusawa J, Mizoguchi I, Xu M, Mizuguchi J, Yoshimoto T: IL-27 exerts potent antitumor activity by promoting the differentiation of hematopoietic stem cells to M1-like antitumor macrophages and their mobilization. 第 43 回日本免疫学会総会・学術集会(2014 年 12 月 10 日～12 日、京都)
94. Katagiri S, Tauchi T, Saito Y, Suguro T, Asano M, Yoshizawa S, Sakuta J, Akahane D, Tanaka Y, Furuya N, Ando K, Fujimoto H, Okabe S, Gotoh M, Ito Y, Umez T, Ohyashiki JH, Ohyashiki K: BCL2L11 (BIM deletion polymorphism is associated with molecular relapse after ABL tyrosine kinase inhibitors discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia with complete molecular response. 56th American Society of Hematology (San Francisco, CA, Dec 6-9, 2014).
95. Okabe S, Tauchi T, Tanaka Y, Katagiri S, Ohyashiki K: Anti-leukemic activity of phosphoinositide 3-kinase inhibitor, copanlisib, in ABL tyrosine kinase resistant cells. 56th American Society of Hematology (San Francisco, CA, Dec 6-9, 2014).
96. Tauchi T, Katagiri S, Okabe S, Tanaka Y, Ohyashiki K: Activity of the stemness inhibitor, BBI608, on the self-renewal of BCR-ABL1 positive leukemia cells: Molecular mechanism. 56th American Society of Hematology (San Francisco, CA, Dec 6-9, 2014).
97. 寺山隼人, 内藤宗和, 善本隆之, 平井宗一, 曲寧, 畑山直之, 隅山香織, 坂部貢, 伊藤正裕:精巣内インターロイキン-35 の役割. 第 28 回日本生殖免疫学会総会・学術集会(2013 年 11 月 30-12 月 1 日、兵庫)
98. 大屋敷純子、梅津知宏、今西 哲、東 剣虹、小林千晶、大屋敷一馬:テロメア RNA (TelRNA)を指標とした5—アザシチジン有効性の予測。第 59 回日本人類遺伝学会・第 21 回日本遺伝子診療学会合同大会(2014 年 11 月 20 日～22 日、船堀、東京)。
99. 大屋敷一馬、福岡 豊\*、片桐誠一朗、田内哲三、東 剣高、武内 健、梅津知宏、大屋敷純子:イマチニブ中止可能な慢性骨髄性白血病患者におけるマイクロ RNA プロファイリング。第 59 回日本人類遺伝学会・第 21 回日本遺伝子診療学会合同大会(2014 年 11 月 20 日～22 日、船堀、東京)。
100. 梅津知宏、大屋敷一馬、大屋敷純子:エピジェネティク変化およびテロメア動態を指標とした体細胞初期化品質の評価。第 59 回日本人類遺伝学会・第 21 回日本遺伝子診療学会合同大会(2014 年 11 月 20 日～22 日、船堀、東京)。
101. 許 文聰、黒田雅彦、上田しのぶ、田子友哉、西村絵美、中島哲史、瀧下智恵、佐原八束、細川勇一、永川裕一、粕谷和彦、土田明彦:分泌型 microRNA を用いた膵癌診断の開発. 第 76 回日本臨床外科学会総会(2014 年 11 月 21 日、郡山)
102. Kuroda M. The development of short form of mimic microRNA for lung cancer therapy. 26th EORTC-NCI-ACR Symposium. (Barcelona, SPAIN, Nov 18-21, 2014)
103. 寺山隼人, 善本隆之, 内藤宗和, 平井宗一, 曲寧, 畑山直之, 林省吾, 倉升三幸, 水戸部佳奈, 古澤純一, 溝口 出, 毛塙剛司, 後藤浩, 金沢輝久, 坂部貢, 伊藤正裕:インターロイキン-35による精巣免疫特権の維持. 第 92 回東京医科大学・東京薬科大学・免疫アレルギー研究会(2014 年 11 月 18 日、東京)
104. 金子幸太郎, 溝口 出, 角田廉, 千葉佑規乃, 樋口要, 須藤カツ子, 藤田浩司, 黒田雅彦, 水口純一郎, 善本隆之:炎症性腸炎発症における IL-27/IL-35 非依存的な EBI3 による IL-23 レセプター発現の安定化. 第 174 回東京医科大学医学会総会(2014 年 11 月 1 日、東京)

法人番号	131054
プロジェクト番号	S1311016

- 105.川口謙太郎, 堀内由莉乃, 溝口出, 金子幸太郎, 角田廉, 千葉佑規乃, 樋口要, 前田龍郎, 川口敦子, 原田和俊, 大久保ゆかり, 水上潤哉, 坪井良治, 水口純一郎, 善本隆之:イミキモド誘導性乾癬モデルにおけるストレス応答性 MAP キナーゼ ASK1 の役割。第 174 回東京医科大学医学会総会(2014 年 11 月 1 日、東京)
- 106.大須賀美穂、今西 哲、大屋敷純子、高橋諒子、梅津知宏、小林千晶、片桐誠一郎、大屋敷一馬:クロマチン制御標的剤によるアザシチジン耐性克服法の開発。第 174 回東京医科大学医学会総会。(2014 年 11 月 1 日、東京)
- 107.高橋諒子、大須賀美穂、今西 哲、大屋敷純子、梅津知宏、小林千晶、片桐誠一郎、大屋敷一馬:アザシチジン耐性白血病細胞におけるヒストン化学修飾の役割の解明。第 174 回東京医科大学医学会総会。(2014 年 11 月 1 日、東京)
- 108.関野 知聖、梅津 知宏、小林 千晶、大屋敷一馬、東 剣虹、大屋敷純子:加齢に伴う骨髓間質細胞由来エクソソームの量的・質的变化の解析。第 174 回東京医科大学医学会総会。(2014 年 11 月 1 日、東京)
- 109.武内 健、梅津 知宏、小林 千晶、大屋敷一馬、大屋敷純子、東 剑虹:低酸素耐性骨髓腫細胞株の樹立と解析。第 174 回東京医科大学医学会総会。(2014 年 11 月 1 日、東京)
- 110.吉澤成一郎、斎藤 優、後藤守孝、赤羽大悟、大屋敷一馬、梅津知宏、小林千晶、大屋敷純子:同種造血幹細胞移植の GVHD に特異的な exosomal miRNA の解析。第 174 回東京医科大学医学会総会。(2014 年 11 月 1 日、東京)
- 111.Imanishi S, Umezu T, Kobayashi C, Osuga M, Asano M, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: A possible association between global DNA hypomethylation and azacitidine resistance in leukemia cells. 第 76 回 日本血液学会学術集会学術集会(2014 年 10 月 31 日～11 月 2 日、大阪)
- 112.Okabe S, Tauchi T, Katagiri S, Tanaka Y, Ohyashiki K: The PLK inhibitor rigosertib in combination with ABL kinase inhibitor against BCR-ABL-positive cells。第 76 回 日本血液学会学術集会学術集会(2014 年 10 月 31 日～11 月 2 日、大阪)
- 113.Tauchi T, Katagiri S, Okabe S, Minami Y\*, Naoe T\*, Ohyashiki K: Targeting the Dopamine receptor signal limits the self-renewal of BCR-ABL1 positive leukemia cells. 第 76 回 日本血液学会学術集会学術集会(2014 年 10 月 31 日～11 月 2 日、大阪)
- 114.Kastagiri S, Tauchi T, Saito Y, Suguro T, Asano M, Yoshizawa S, Kitahara T, Akahane D, Tanaka Y, Fujimoto H, Okabe S, Gotoh M, Ito Y, Ohyashiki K: Long term follow-up after Imatinib cessation for patients in deep molecular response。第 76 回 日本血液学会学術集会学術集会(2014 年 10 月 31 日～11 月 2 日、大阪)
- 115.Asano M, Ohyashiki JH, Imanishi S, Kobayashi C, Yamamoto Y, Osuga M, Takahashi R, Umezu T, Ohyashiki K: The Global DNA methylation as a predictor of 5-azacytidine in clinical responses. 第 73 回日本癌学会学術総会(2014 年 9 月 25-27 日、横浜)
- 116.Umezu T, Azuma K, Takeuchi K, Sekino C, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: がん微小環境を制御するエクソソーム含有 miRNA:長期低酸素曝露した骨髓腫細胞由来 exosomal miR-135b の機能解析. 第 73 回日本癌学会学術総会(2014 年 9 月 25-27 日、横浜)
- 117.Chiba Y, Mizoguchi I, Hisada M, Tsuchida A, Mizuguchi J, Yoshimoto T: Regulation of antitumor immune responses through differentiation and mobilization of hematopoietic stem cells by IL-27. 第 73 回日本癌学会学術総会(2014 年 9 月 25-27 日、横浜)
- 118.Miki K, Nagaoka K, Yoshimoto T, Kamigaki T, Maekawa R: PepTivator® OVA-pulsed DCs can induce both OVA specific CD8+ and CD4+ T cells in mouse model. 第 73 回日本癌学会学術総会(2014 年 9 月 25 日～27 日、横浜)
- 119.大野慎一郎、板野華蓮、原田裕一郎、高梨正勝、須藤カツ子、池田徳彦、黒田雅彦. 肺

法人番号	131054
プロジェクト番号	S1311016

がんを効果的に抑制する MimicmicroRNA の新規形状の探索. 第 73 回日本癌学会学術総会. (2014 年 9 月 25-27 日、横浜)

120. Furusawa J, Chiba Y, Mitobe K, Mizoguchi I, Mizuguchi J, Yoshimoto T: IL-27 promotes the differentiation of hematopoietic stem cells into DC progenitor cells. 13th International Symposium on Dendritic Cells, DC2014 (Tours, France, Sep 14-18, 2014)
121. 黒田雅彦、高梨正勝、大野慎一郎. エクソソームによるドラッグデリバリーシステムの応用(Application of drug delivery systems by exosomes). 第 6 回日本 RNAi 研究会(JARI)、第 1 回日本細胞外小胞学会(JSEV). (2014 年 8 月 28-30 日、広島)
122. Okabe S, Tauchi T, Tanaka Y, Kitahara T, Ohyashiki K: Antileukemic effect of PLK inhibitor and in combination with ABL tyrosine kinase inhibitors against BCR-ABL-positive cells. 19th Congress of European Hematology Association, (Milan, Italy, 2014, June, 12-15).
123. Terayama H, Naito M, Yoshimoto T, Hirai S, Qu N, Kuramasu M, Hatayama N, Kanazawa T, Suyama K, Sakabe K, Itoh M: Contribution of IL-35 to maintaining the testicular immune privilege. 第 33 回日本アンドロロジー学会学術大会(2014 年 6 月 12 日～13 日、軽井沢)
124. 片桐誠一朗、田内哲三、勝呂多光子、浅野倫代、吉澤成一郎、北原俊彦、赤羽大悟、田中裕子、岡部聖一、後藤守孝、伊藤良和、大屋敷一馬、藤本博昭、梅津知宏、大屋敷純子、田所健一 \* : 慢性骨髓性白血病患者における BCL2L11 (BIM) 遺伝子多型はイマチニブ不耐応と関係する。第 173 回東京医科大学医学会総会(2014 年 6 月 7 日、東京)
125. 梅津知宏、今西 哲、大屋敷純子、大屋敷一馬: 本学における次世代シーケンサー MiSeq システムの使用経験。第 173 回東京医科大学医学会総会(2014 年 6 月 7 日、東京)
126. 角田廉、溝口 出、金子孝太郎、樋口要、水口純一郎、善本隆之: IL-27/IL-35 の共通サブユニット EBI3 によるオートファジーを介した腫瘍増殖の増強. 第 173 回東京医科大学医学会総会(2014 年 6 月 7 日、東京)
127. 溝口 出、善本隆之、片桐誠一朗、田内哲三、木村之彦、水口純一郎、大屋敷純子、大屋敷一馬: イマチニブ治療を安全に中止できる慢性骨髓性白血病患者の新しい免疫学的抽出法の開発. 第 173 回東京医科大学医学会総会(2014 年 6 月 7 日、東京)
128. 角田廉、溝口 出、金子孝太郎、樋口要、水口純一郎、善本隆之: IL-27/IL-35 の共通サブユニット EBI3 によるオートファジーを介した腫瘍増殖の増強. 第 173 回東京医科大学医学会総会(2014 年 6 月 7 日、東京)
129. 溝口出、善本隆之、片桐誠一朗、田内哲三、木村之彦、水口純一郎、大屋敷純子、大屋敷一馬: イマチニブ治療を安全に中止できる慢性骨髓性白血病患者の新しい免疫学的抽出法の開発. 第 173 回東京医科大学医学会総会(2014 年 6 月 7 日、東京)
130. 溝口 出、善本隆之、片桐誠一朗、田内哲三、木村之彦、大屋敷一馬、水口純一郎、大屋敷純子: イマチニブ治療を安全に中止できる慢性骨髓性白血病の新しい免疫学的抽出法の開発。第 173 回東京医科大学医学会総会。(2014 年 6 月 7 日、東京)
131. Aoyama K, Yoshimoto T: In vivo and in vitro models for prediction of respiratory sensitizers. ILSI-HESI Workshop on the Assessment of Respiratory Sensitization (Alexandria, VA, USA, May 28-29, 2014)
132. 梅津知宏、大屋敷一馬、大屋敷純子: がん微小環境ネットワークにおけるエクソソーム含有 miRNA の機能解析。第 8 回エピジェネティクス研究会。(2014 年 5 月 25 日～27 日、東京)
133. Okabe S, Tauchi T, Tanaka Y, Katagiri S, Kitahara T, Ohyashiki K: Activity of omacetaxine mepesuccinate against Ponatinib-resistant BCR-ABL-positive leukemia cells. 5th JSH International Symposium, (Hamamatsu , May/25, 2014).

法人番号	131054
プロジェクト番号	S1311016

- 134.Imanishi S, Umez T, Ohtsuki K, Kobayashi C, Ohyashiki K, Ohyashiki JH. Towards comprehensive understanding of the mechanism underlying resistance to 5-azacytidine. 5th JSH International Symposium, (Hamamatsu , May/25, 2014).
- 135.Umez T, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Hypoxia enhances angiogenesis via exosomal miR-135b derived from multiple myeloma cells. International Society for Extracellular vesicles. (Rotterdam, April 30th–May 3rd, 2014).
- 136.Takahara M, Goto S, Miki K, Saiwaki S, Nagaoka K, Matsushita H, Kondo T, Bohnenkamp H, Yoshimoto T, Maekawa R, Kamigaki T: Induction of antigen specific T cells using PepTivator®-pulsed DCs. International Society For Cellular Therapy 20th Annual Meeting 2014 (Paris, France, Apr 23–26, 2014)
- 137.Kato R, Nish H, Nagamitsu Y, Sasaki T, Isaka K: miR-100 mediates resistance to paclitaxel in cervical cancer cells. AACR Annual Meeting 2014 (San Diego, USA, May 5–9, 2014)
- 138.高梨 正勝、上田 しのぶ、須藤 カツ子、石川 章夫、黒田 雅彦. 自己細胞由来のエクソソームによるドラッグデリバリーシステムへの応用. 第103回日本病理学会総会 (2014年4月24日～26日、広島)
- 139.古澤純一, 善本隆之:IL-27 による造血幹細胞からのミエロイド系前駆細胞の分化・増殖誘導. 新学術領域細胞運命若手の会(2014年4月18日～19日、浜名湖)
- 140.片桐誠一朗, 梅津 知宏, 大槻和重, 田所健一\*, 山口敏和\*, 山本善規\*, 田内哲三, 大屋敷 純子, 大屋敷 一馬:BCL2L11 (BIM)遺伝子多型は慢性骨髓性白血病患者のイマチニブ不耐応と関係する。内科学会学術集会。(2014年4月11日～13日、東京)
- 141.Miki K, Nagaoka K, Bohnenkamp H, Yoshimoto T, Kamigaki T, Maekawa R: Induction of both OVA specific CD4+ and CD8+ T cells by using PepTivator® OVA-pulsed DCs in mouse model. American Association for Cancer Research 105th Annual Meeting 2014 (San Diego, California, USA, Apr 5–9, 2014)
- 142.Murakami Y, Ohno S, Kuroda M. Novel RNAi agent can control HCV replication. AACR Annual Meeting 2014(San Diego, CA, April 5–9, 2014)
- 143.赤羽大悟、後藤守孝、片桐誠一朗、勝呂多光子、浅野倫代、吉澤成一郎、伊藤良和、大屋敷一馬: ハイリスク骨髄系腫瘍に対する同種造血幹細胞移植後の 5-azacytidine を用いた後療法に関する検討。第36回造血細胞移植学会(2014年3月12日、沖縄)
- 144.古澤純一, 溝口 出, 水戸部佳奈, 樋口要, 金子幸太郎, 角田廉, 水口純一郎, 久田将之, 粕谷和彦, 土田明彦, 善本隆之:癌 DC ワクチン療法への応用を目指した IL-27 を用いた DC 前駆細胞の分化・増殖誘導法の開発. 医薬工3大学包括的連携推進シンポジウム(2013年12月14日、東京)
- 145.Tauchi T, Katagiri S, Okabe S, Minami Y, Naoe T, Ohyashiki K: Targeting the dopamine receptor signaling limits the self-renewal of BCR-ABL1 positive leukemia cells. Molecular mechanisms. 55th Annual Meeting of ASH (New Orleans, USA, Dec 7–10, 2013).
- 146.Yoshizawa S, Umez T, Ohyashiki JH, Iida S, Ohyashiki K: Lower plasma miR-92a levels predict shorter progression-free survival in newly diagnosed symptomatic multiple myeloma patients. 55th Annual Meeting of ASH (New Orleans, USA, Dec 7–10, 2013).
- 147.\*田所 弘子、梅津 知宏、大屋敷純子:低酸素暴露したK562 細胞由来エクソソームの血管新生に対する影響 第3回医薬工3大学包括連携シンポジウム (2013年12月14日、東京)
- 148.永井宏, 藤原進, 下浦典子, 善本隆之, 錦織千佳子:メラノーマ組織内 CD4+T 細胞除去による抗腫瘍免疫反応機序の解析. 第25回日本色素細胞学会学術大会(2013年11月16日～17日、大阪)

法人番号	131054
プロジェクト番号	S1311016

- 149.Furusawa J, Mizoguchi I, Mizuguchi J, Yoshimoto T: IL-27 promotes the differentiation of bone marrow cells into DC progenitor cells. 第 42 回日本免疫学会総会(2013 年 12 月 11 日～13 日、幕張)
- 150.Mizoguchi I, Mizuguchi J, Yoshimoto T: EBI3 promotes IL-23-mediated signaling resulting in the development of colitis by enhancing IFN- $\gamma$  production. 第 42 回日本免疫学会総会(2013 年 12 月 11 日～13 日、幕張)
- 151.Kimura M, Sato-Matsushita M, Yoshimoto T, Tahara H, Saiki I, Irimura T, Hayakawa Y: Cancer immune escalation process triggered by activation of  $\gamma\delta$ T17 cells through MyD88/IL-23 cascade. 第 42 回日本免疫学会総会(2013 年 12 月 11-13 日、幕張)
- 152.古澤純一, 溝口出, 水戸部佳奈, 樋口要, 金子幸太郎, 角田廉, 水口純一郎, 久田将之, 粕谷和彦, 土田明彦, 善本隆之:IL-27 による DC 前駆細胞の分化・増殖誘導. 第 90 回東京医科大学・東京薬科大学・免疫アレルギー研究会(2013 年 11 月 5 日、東京)
- 153.梅津 知宏、大槻 和重、大屋敷純子、大屋敷一馬: IPA データベースを用いた microRNA-mRNA 統合的な分子間ネットワーク解析 第 172 回東京医科大学医学会総会(2013 年 11 月 2 日、東京)
- 154.樋口要, 森健太郎, 溝口出, 水口純一郎, 善本隆之:接触性皮膚炎誘導における IL-22 の役割. 第 172 回東京医科大学医学会総会(2013 年 11 月 2 日、東京)
- 155.Tauchi T, Katagiri S, Okabe S, Minami Y, Naoe T, Ohyashiki K: Targeting the hedgehog signaling pathway limits the self-renewal of BCR-ABL1 positive leukemia cells. 第 76 回日本血液学会学術集会 (2013 年 10 月 11 日～13 日、札幌)
- 156.Okabe S, Tauchi T, Katagiri S, Tanaka Y, Ohyashiki K: Activity of imatinib and Jak kinase inhibitor: A potential treatment for Ph-positive leukemia cells. 第 76 回日本血液学会学術集会 (2013 年 10 月 11 日～13 日、札幌)
- 157.Yoshizawa S, Umez T, Gotoh M, Fujimoto H, Gotoh A, Tauchi T, Ito Y, Ohyashiki JH, Iida S, Ohyashiki K: Feasibility of plasma MiR-92a as a prognostic marker in newly diagnosed multiple myeloma patients. 第 75 回日本血液学会学術総会 (2013 年 10 月 11～13 日、札幌)
- 158.Katagiri S, Mizoguchi I, Yoshimoto T, Ohyashiki JH, Tauchi T, Inokuchi K, Ohyashiki K: Long-term up-regulation of effector NK cells in CML after stopping imatinib 第 75 回日本血液学会学術総会 (2013 年 10 月 11～13 日、札幌)
- 159.Ohtsuki K, Katagiri S, Mizoguchi I, Yoshimoto T, Ohyashiki JH, Tauchi T, Inokuchi K, Ohyashiki K: Clinical implication of down-regulated miR-148b in CML patients stopping imatinib. 第 75 回日本血液学会学術総会 (2013 年 10 月 11～13 日、札幌)
- 160.Asano M, Imanishi S, Umez T, Ohyashiki JH, Ohyashiki K: Clinical and experimental assessment of 5-azacytidine resistance in patients with MDS. 第 75 回日本血液学会学術総会 (2013 年 10 月 11 日～13 日、札幌)
- 161.Tadokoro H, Umez T, Ohyashiki K, Hirano T, Ohyashiki JH: Exosomes derived from hypoxic K562 cells enhances tube formation in endothelial cells. 第 75 回日本血液学会学術総会 (2013 年 10 月 11 日～13 日、札幌)
- 162.Tauchi T, Tojo A, Nakamae H, Kobayashi Y, Miyamura K, Kyo T, Iwasaki H, Hatake K, Usui N, Narasimhan N, Zhang J, Naoe T, Ohyashiki K: Preliminary report of a phase 1/2 study of ponatinib in Japanese patients with Ph+ leukemias. 第 76 回日本血液学会学術集会 (2013 年 10 月 11 日～13 日、札幌)
- 163.黒田 雅彦. シンポジウム 6.マイクロ RNA のがん治療および癌診断への応用 新規の lipid conjugate RNA を用いたがん治療法の開発. 第 72 回日本癌学会学術総会 (2013 年 10 月 5 日、横浜)

法人番号	131054
プロジェクト番号	S1311016

- 164.Okabe S, Tauchi T, Katagiri S, Tanaka Y, Ohyashiki K: Activity of the Aurora kinase inhibitor, MLN8237 (alisertib) and ponatinib against BCR-ABL-positive cells. 第 72 回日本癌学会学術総会(2013 年 10 月 3 日～5 日、横浜)
- 165.Imanishi S, Umez T, Ohtsuki K, Kobayashi C, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: A possible role of DNA damage/repair in 5-azacytidine resistant leukemia cells. 第 72 回日本癌学会学術総会(2013 年 10 月 3～5 日、横浜)
- 166.Umez T, Tadokoro H, Hirano T, Ohyashiki K, Ohyashiki JH: Hypoxia myeloma cells modulates its microenvironment via exosome. 第 72 回日本癌学会学術総会(2013 年 10 月 3～15 日、横浜)
- 167.Yoshimoto T, Mizoguchi I, Hisada M, Mizuguchi J: New approach for DC-mediated cancer vaccine using IL-27-expanded myeloid progenitor cells. 第 72 回日本癌学会学術総会(2013 年 10 月 3 日～5 日、横浜)
- 168.Kimura Y, Sato-Matsushita M, Yoshimoto T, Tahara H, Saiki I, Irimura T, Hayakawa Y: Cross-talk between host and cancer cells amplify inflammation triggered by  $\gamma\delta$  T cells to promote malignant progression. 第 72 回日本癌学会学術総会(2013 年 10 月 3 日～5 日、横浜)
- 169.Mizoguchi I, Mitobe K, Tsunoda R, Higuchi K, Mizuguchi J, Yoshimoto T: EBI3 functions as an intracellular molecule to regulate the development of colitis in naive CD4+CD25- T cells. 15th International Congress of Immunology (Milan, Italy, Aug 22-27, 2013)
- 170.黒田 雅彦、大野慎一郎、高梨 正勝. Exosome によるがん特異的 miRNA デリバリー法の開発. 第 29 回日本DDS学会学術集会、シンポジウム(招待講演)(2013 年 7 月 5 日、京都)
- 171.Katagiri S, Mizoguchi I, Yoshimoto T, Mizuguchi J, Ohyashiki JH, Tauchi T, Inokuchi K, Ohyashiki K: The percentage of effector populations of NK cells correlated highly with sustained CMR with or without imatinib in chronic myeloid leukemia patients. 18th Congress of the European Hematology Association (Stockholm, Sweden, Jun 13-16, 2013)
- 172.高梨 正勝、須藤カツ子、松永 芳径、石川 章夫、大木 忠明、濱崎 智洋、後藤 浩、黒田 雅彦. 新規核酸を用いた血管新生網膜症に対する分子標的治療法の開発. 第 102 回日本病理学会総会(2013 年 6 月 7 日、札幌)
- 173.山田 正俊、大野慎一郎、藤田 浩司、倉田 厚、黒田 雅彦. 前立腺癌における microRNA-200c の発現解析. 第 102 回日本病理学会総会 (2013 年 6 月 7 日、札幌)
- 174.藤田 浩司、仲矢 丈雄、池田 徳彦、黒田 雅彦. 細気管支肺胞上皮癌における RAS と let-7 の発現の特徴. 第 102 回日本病理学会総会 (2013 年 6 月 7 日、札幌)
- 175.角田廉、溝口 出、樋口要、久田将之、粕谷和彦、土田明彦、水口純一郎、善本隆之: IL-27 together with stem cell factor induces differentiation of bone marrow cells into myeloid progenitor cells and expands them. 第 171 回東京医科大学医学会総会(2013 年 6 月 1 日、東京)
- 176.溝口 出、片桐誠一朗、水口純一郎、大屋敷純子、大屋敷一馬、善本隆之: Up-regulation of effector natural killer cells and effector memory CD8+ T cells in maintaining complete molecular response after imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia. 第 171 回東京医科大学医学会総会(2013 年 6 月 1 日、東京)

<研究成果の公開状況>(上記以外)

法人番号	131054
プロジェクト番号	S1311016

シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等

<既に実施しているもの>

1. 国際シンポジウム(主催)

Tokyo Medical University, Institute of Medical Science

1st International Symposium "Role of Aging and Cancer"

Date: August 28, 2017 14:00~19:00

Venue: Tokyo Medical University Hospital,

Education and Research Building Meeting Room (3rd floor)

Organized by Masahiko Kuroda, Takayuki Yoshimoto and Junko H. Ohyashiki

[http://team.tokyo-med.ac.jp/ims\\_onc/symposium/index.html](http://team.tokyo-med.ac.jp/ims_onc/symposium/index.html)

2. 研究成果のインターネットによる公開

[http://team.tokyo-med.ac.jp/ims\\_onc/research/project\\_nano.html](http://team.tokyo-med.ac.jp/ims_onc/research/project_nano.html)

<これから実施する予定のもの>

なし

#### 14 その他の研究成果等

##### プレスリリース

(1) エクソソームを「若返えらせる」ことによる多発性骨髄腫の血管新生抑制効果を証明～細胞分泌物を利用した「がんの次世代細胞治療」へ新たな道筋～  
2017年6月16日

\*科学新聞:多発性骨髄腫 癌血管新生効果証明～エクソソームが若返り～ 2017年7月14日

(2) 抗がん剤に対する薬剤耐性の解除と予防方法を見出す～既存の関節リウマチ等治療薬で血液がんの薬剤耐性を世界で初めて克服へ～  
2017年7月25日

\*科学新聞:抗ガン剤「薬剤耐性」解除と予防法発見 2017年9月1日

法人番号	131054
プロジェクト番号	S1311016

## 15 「選定時」及び「中間評価時」に付された留意事項及び対応

&lt;「選定時」に付された留意事項&gt;

なし

&lt;「選定時」に付された留意事項への対応&gt;

なし

&lt;「中間評価時」に付された留意事項&gt;

なし

&lt;「中間評価時」に付された留意事項への対応&gt;

なし

法人番号	131054
プロジェクト番号	S1311016

16

(千円)

年度・区分	支出額	内 訳						備 考
		法 人 負 担	私 助	学 成	共 同 研 究 機 閣 負 担	受 託 研 究 等	寄 付 金	
平成 25 年 度	施 設	0						
	装 置	0						
	設 備	21,666	7,222	14,444				
	研究費	8,331	4,661	3,670				
平成 26 年 度	施 設	0						
	装 置	0						
	設 備	11,880	3,960	7,920				
	研究費	14,029	8,201	5,828				
平成 27 年 度	施 設	0						
	装 置	0						
	設 備	0						
	研究費	25,501	13,716	11,785				
平成 28 年 度	施 設	0						
	装 置	0						
	設 備	0						
	研究費	25,501	14,844	10,657				
平成 29 年 度	施 設	0						
	装 置	0						
	設 備	0						
	研究費	25,330	14,411	10,919				
総 額	施 設	0	0	0	0	0	0	0
	装 置	0	0	0	0	0	0	0
	設 備	33,546	11,182	22,364	0	0	0	0
	研究費	98,692	55,833	42,859	0	0	0	0
総 計		132,238	67,015	65,223	0	0	0	0

17

## 《施設》(私学助成を受けていないものも含め、使用している施設をすべて記載してください。) (千円)

施設の名称	整備年度	研究施設面積	研究室等数	使用者数	事業経費	補助金額	補助主体
医学総合研究所分子腫瘍 生体分子先端研究センター	H25	99.29m <sup>2</sup> 125m <sup>2</sup>	1 1	15名 10名	0 1575	0 0	
血液内科学分野		55.31m <sup>2</sup>	1	7名	0	0	
臨床共同研究センター 培養室		16.32m <sup>2</sup>	1	22名	0	0	
医学総合研究所免疫制御 分子病理学分野		135m <sup>2</sup> 107.78m <sup>2</sup>	4 2	15名 15名	0 0	0 0	

※ 私学助成による補助事業として行った新增築により、整備前と比較して増加した面積

0 m<sup>2</sup>

## 《装置・設備》(私学助成を受けていないものは、主なもののみを記載してください。) (千円)

装置・設備の名称	整備年度	型 番	台 数	稼働時間数	事業経費	補助金額	補助主体
<b>(研究装置)</b>							
IncuCyte ZOOM 生細胞イメージングシステム	H26		1式	120/週 h	11,880	7,920	私学助成
次世代シークエンサーシステムー式	H25	MS-J-001	1式	96/週 h	21,666	14,444	私学助成
HSオールインワン蛍光顕微鏡	H24	BZ-9000	1式	72/週 h	9,600	6,400	私学助成
VENTANA DISCOVERY ULTRA特別仕様	H23	免疫染色&in Situ hybridization 全自動システム	1式	60/週 h	19,950	0	
Applied Biosystems 7900HT Fast リアルタイムPCRシステム	H22	7900HT-41F	1式	72/週 h	17,760	0	
Applied Biosystems 3130X1シエネティクアナライザ	H20	3130X1	1式	72/週 h	20,506	13,671	私学助成
自動アレイハイブリダイゼーションシステム	H15	VersaDoc1000システム GenePix 4000B GeneTAC Hybridization Station	1式 1式 1式	48/週 h 48/週 h 48/週 h	24,960	15,808	私学助成 私学助成 私学助成
遺伝子解析システム	H14	ABI PRISM 3100特型 他	1式	6/日 h	37,500	25,000	私学助成
<b>(情報処理関係設備)</b>							

## 18 研究費の支出状況 (千円)

年 度	平成 25 年度			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
<b>教 育 研 究 経 費 支 出</b>				
消 耗 品 費	6,354	実験材料	6,354	試薬、実験器具
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費				
報 酬・委 託 料				
( 会議会合費 )	37	会議費	37	会議飲食代
( 謝 金 )	100	謝金	100	講演者謝金
計	6,491		6,491	
<b>ア ル バ イ ト 関 係 支 出</b>				
人 件 費 支 出 ( 兼務職員 )				
教 育 研 究 経 費 支 出				
計	0			
<b>設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)</b>				
教 育 研 究 用 機 器 備 品	1,840	機 器 備 品	1,840	超低温槽、実験台
図 書				
計	1,840		1,840	
<b>研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出</b>				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研 究 支 援 推 進 経 費				
計	0			

法人番号

131054

年 度	平成 26 年度			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	8,280	実験材料	8,280	試薬、実験器具
光 熱 水 費	0		0	
通 信 運 搬 費	0		0	
印 刷 製 本 費	0		0	
旅 費 交 通 費	0		0	
報 酬・委 託 料	376	保守料	376	機器保守料
( 謝 金 )	120	謝金	120	講演者謝金
( 雜 費 )	1,996	雑費	1,996	ソフトウェア
計	10,772		10,772	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 ( 兼務職員 )				
教 育 研 究 経 費 支 出				
計	0			
設 备 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品	3,257	機 器 備 品	3,257	培養器
図 書				
計	3,257		3,257	
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター	4,112	研 究 补 助	4,112	学内1人
研究支援推進経費				
計	4,112		4,112	学内1人

年 度	平成 27 年度			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	16,328	実験材料	16,328	試薬、実験器具
光 熱 水 費	0		0	
通 信 運 搬 費	0		0	
印 刷 製 本 費	20	印 刷 費	20	ボスター印刷
旅 費 交 通 費	1,608	学 会 費	1,608	学会旅費、参加費
報 酬・委 託 料	4,609	委 託 料	4,609	機器保守料、補助業務費
( 雜 費 )	351	雑費	351	マウス飼育管理費、英文校閲料
( 修 理 費 )	1,225	修 理 費	1,225	機器備品修理費
計	24,141		24,141	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 ( 兼務職員 )	511	研 究 补 助	511	時給1,400円、年間時間数 180時間 実人数 2人
教 育 研 究 経 費 支 出				
計	511			
設 备 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品	849	機 器 備 品	849	多本架冷却遠心機
図 書				
計	849			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター	4,211	研 究 补 助	4,211	学内1人
研究支援推進経費				
計	4,211			学内1人

年 度	平成 28 年度			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消耗品費	19,033	実験材料	19,033	試薬、実験器具
光熱水費				
通信運搬費				
印刷製本費	63	印刷製本費		論文投稿料
旅費交通費	218	学会費		学会旅費、参加費
報酬・委託料	3,138	委託料		機器保守料
( 雑費 )	201	雑費		ソフトウェア
( 修理費 )	828	修理費		機器備品修理費
( 雜務費 )	1,420	雑務費		解析、英文校正料
計	24,901			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)				
教育研究経費支出				
計	0			
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品	600	機器備品	600	マルチガスインキュベーター
図 書				
計	600			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター	3,890	研究補助		学内1人
研究支援推進経費				
計	3,890		3,890	

年 度	平成 29 年度			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消耗品費	17,305	実験材料	17,305	試薬、実験器具
光熱水費				
通信運搬費				
印刷製本費	128	印刷製本費	128	抄録印刷、ポスター印刷
旅費交通費	410	学会費	410	学会旅費、参加費
報酬・委託料	3,967	委託料	3,967	機器保守料、補助業務費
( 雑費 )	980	雑費	980	論文掲載料、ソフトウェア
( 修理費 )	67	修理費	67	機器備品修理費
( 雜務費 )	982	雑務費	982	解析、英文校正料
計	23,839		23,839	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)				
教育研究経費支出				
計	0			
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品	1,491	機器備品	1,491	微量分光光度計、微量高速遠心機
図 書				
計	1,491		1,491	
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター	4,734	研究補助	4,734	学内1人
研究支援推進経費				
計	4,734		4,734	