



日中笹川医学奨学金制度

第40期研究者

研 究 報 告 集

2018年4月～2019年3月

公益財団法人 日中医学協会

目次

第40期（共同研究コース）研究報告書

- 1 心筋自己抗原に対するトレランスの破綻がもたらす心筋炎の慢性化機構の解明
吉林大学基礎医学院 黄 紅蘭 1
筑波大学医学医療系 青沼和隆
- 2 Laparoscopic transhiatal approach for esophagogastric junction(EGJ)cancer
四川省腫瘤医院 陳 小東 6
国立がん研究センター東病院 木下敬弘
- 3 A study of the influence of Triptolide on the biological activity of umbilical cord derived mesenchymal stromal cells
昆明理工大学附属医院 何 海荷 10
東京大学医科学研究所 長村登紀子
- 4 脱細胞化生体組織の医療応用に関する基礎研究
上海交通大学医学院附属上海児童医学中心 殷 猛 15
東京医科歯科大学生体材料工学研究所 岸田晶夫
- 5 Synergistic effect of sequential expression of miRNA-222 and miRNA-338 on repair of injured peripheral nerve though two different lentivirus vector systems
中国医科大学公共基礎医学院 敖 強 19
帝京大学医学部 松野 彰
- 6 A Bayesian hierarchical-based back calculation model for estimating HIV testing and incidence rate in Guangxi province, Southern China
广西壮族自治区疾病预防控制中心エイズ病防控所 鄭 志剛 23
国立感染症研究所エイズ研究センター 俣野哲朗
- 7 Comparison of anastomotic complications after laparoscopic total gastrectomy with esophagojejunostomy using circular stapler versus linear stapler
上海市東方医院（同済大学附属東方医院） 蔣 小華 27
がん研究会有明病院消化器センター 比企直樹
- 8 肺癌患者に対する免疫チェックポイント阻害剤耐性のメカニズム
延边大学附属医院 朴 紅梅 31
横浜市立大学大学院医学研究科 金子 猛
- 9 The Relationship between Temporomandibular Disorders and Psychological Factors
中国医科大学附属口腔医院 吳 琳 35
神奈川歯科大学 玉置勝司

10	食食細胞による免疫疾患の発症機序およびエクソソームの役割			
		延辺大学附属医院 金 京春	4 0
		金沢大学医学系 華山力成		
11	The pathogenesis and pathologic characteristics of coronary atherosclerosis and coronary heart disease in several knockout hamster models			
		北京大学基礎医学院心血管研究所 王 宇輝	4 5
		山梨大学大学院総合研究部 範 江林		
12	Effects of medium-chain fatty acid triglyceride (MCT) on incretin secretion			
		黒龍江省中医薬科学院 張 曉昀	5 3
		京都大学大学院医学研究科 稲垣暢也		
13	Sanger sequencing and next generation sequencing			
		安徽医科大学第一附属医院 吳 伙	5 7
		京都大学大学院医学研究科 小川誠司		
14	The project of artificial intelligence for secondary hypertension screening			
		新疆ウイグル自治区人民医院 李 南方	6 1
		京都大学大学院総合生存学館（思想館） 趙 亮		
15	The research of prevention effects and the mechanism of antigen specific inducible regulatory T cells on experimental autoimmune encephalomyelitis			
		哈爾濱医科大学基礎医学院 徐 雯	6 8
		大阪大学免疫学フロンティア研究センター 坂口志文		
16	Fabrication of novel nanoparticles and its release character			
		第四軍医大学口腔医院 吳 江	7 2
		広島大学大学院医歯薬保健学研究科 加藤功一		
17	A comparative analysis of cognitive impairment in elderly in China and Japan			
		黒龍江中医薬大学附属第一医院 程 為平	7 6
		県立広島大学保健福祉学部 原田俊英		
18	Biodegradable oral delivery system based on butyrate-functionalized PTMC particles for inflammatory bowel disease therapy			
		遼寧省計画生育科学研究院 楊 立群	8 0
		九州大学工学研究院 片山佳樹		
19	A accurate measurement of oxidative DNA damage in inflammatory model rat			
		黒龍江省労働衛生職業病研究院 胡 英華	8 5
		産業医科大学産業生態科学研究所 河井一明		

20 Genetic mutation for 131I refractory papillary thyroid cancer

天津医科大学総医院	孟 召偉	89
長崎大学原爆後障害医療研究所	光武範吏		

第40期（学位取得コース）中間報告書

1 中国におけるマダニ媒介感染症の疫学調査と有効な駆除法の開発

帯広畜産大学原虫病研究センター	鄭 衛青	94
-----------------	------	-------	----

2 地域在住高齢者におけるフレイルと交通事故発生率およびリスクとの関連

筑波大学体育系	劉 珏	126
---------	-----	-------	-----

3 肺がんに対する免疫療法の研究

東京大学大学院医学系研究科	孫 長博	132
---------------	------	-------	-----

4 肺移植に関する実験的・臨床的研究

東京大学大学院医学系研究科	田 東	146
---------------	-----	-------	-----

5 腫瘍の位置と組み合わせた幽門輪から腫瘍の遠位端までの長さは胃の遠位部に沿ったリンパ節転移の強力な決定因子である

東京大学大学院医学系研究科	張 春東	164
---------------	------	-------	-----

6 家族性片麻痺性頭痛2型モデルマウスを用いた片頭痛病態の解明

慶應義塾大学医学部	唐 春花	198
-----------	------	-------	-----

7 The Relationship between p21 and Carboxylesterase 2 Expression in human Colorectal Cancer Cells

順天堂大学大学院医学研究科	張 順	208
---------------	-----	-------	-----

8 ヒト末梢血リンパ球に対する生薬成分の効果

東京薬科大学	許 文成	222
--------	------	-------	-----

9 画像解析技術を用いた人体における漢方薬の評価

金沢大学附属病院	李 弘揚	238
----------	------	-------	-----

10 超多列CT, 超高精細CT等を用いた胸部疾患の研究

琉球大学大学院医学研究科	徐 妍妍	250
--------------	------	-------	-----

資料	日中笹川医学奨学金制度第40期（共同研究コース）名簿	315
----	----------------------------	-------	-----

	日中笹川医学奨学金制度第40期（学位取得コース）名簿	316
--	----------------------------	-------	-----

日中笹川医学奨学金制度
第40期（共同研究コース）

研 究 報 告 書

日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)研究報告書



* 英語または日本語で作成(请用日文或英文书写)

第 期 研究者番号(研究者编号) : k4001 作成日(书写日期) : 2018年9月10日

氏名 (姓名)	黄紅蘭	性別 (性別)	女	生年月日 (出生日期)	1971.5.7
研究テーマ (研究題目)	心筋自己抗原に対するトレランスの破綻がもたらす心筋炎の慢性化機構の解明				
研究期間(来日～帰国まで) (来日起至回国的研究起止时间)	2018年7月22日～2018年10月17日				
在日共同研究機関・部署 (在日共同研究单位及部门)	筑波大学循環器内科				
共同研究者氏名・役職 (共同研究者姓名/职务)	青沼和隆				
学会参加について (关于在日期间参加学会)	有り(有参加) <input type="checkbox"/> なし(没有参加) <input checked="" type="checkbox"/> ※参加有の方は下記の欄をご記入下さい。(有参加学会者, 请继续填写如下内容)				
	一般参加 (普通参加)	学会名称:			
	一般参加 (普通参加)	学会名称:			
	発表有り (有发表)	学会名称: 発表テーマ(发表題目):			
	発表有り (有发表)	学会名称: 発表テーマ(发表題目):			
論文発表について (关于在日期间论文发表)	発表有/投稿中(已发表或投稿中) <input type="checkbox"/> 発表なし(没有发表) <input checked="" type="checkbox"/> ※既にもしくは発表予定有りの方は下記の欄をご記入下さい。 (已发表或有论文投稿中的, 请填写如下内容, 并另外单独附上全部论文内容的复印件)				
	テーマ(題目):				
	著者名(作者名):				
	雑誌名(期刊名):				
	発行年(发表年度): 巻号(刊卷): ページ(页数): インパクトファクター(影响因子):				

日本滞在中の具体的な共同研究内容についての報告
(关于在日期间就研究题目具体开展的共同研究内容的详述)

【研究目的】(研究目的)

ヒトをはじめとする高次生体は、感染微生物など外来抗原に対して排除応答を示すものの、自己抗原に対しては応答しないように、トレランス(免疫寛容)という性質の免疫システムを持っている。トレランスは免疫系の重要な特徴のひとつであり、自己抗原に対するトレランスの破綻は、免疫系による生体自己組織への攻撃と破壊すなわち自己免疫疾患をもたらす。抗原特異的なトレランスは特定の抗原に特異的に反応するリンパ球の産生あるいは機能が抑止されることで成立する。トレランスの成立には複数の機構が連携して関与し、これらの機構は、一次リンパ組織(主に胸腺)における制御(中枢性トレランス)と二次リンパ組織における制御(末梢性トレランス)に分類される。中枢性トレランスは幼若リンパ球のレパトア形成過程におけるトレランスへの寄与であり、リンパ球産生過程における抗原特異的細胞の排除などの機構が関与する。一方、末梢性トレランスは主に、中枢性トレランスで排除しきれず末梢組織での免疫応答過程などで増加してきた抗原特異的細胞を排除または抑制することで不応答性を保持する機構であり、中枢性トレランスにとっての安全装置的機構とみなすことができる。

拡張型心筋症は心室の拡大と収縮不全を特徴とし、治療抵抗性の心不全や致死性不整脈をきたして死に至る予後不良な疾患群である。拡張型心筋症の心筋切除標本から炎症細胞浸潤がしばしば観察され、心筋構成蛋白に対する自己抗体も約80%の症例に検出されることから、拡張型心筋症の一部は自己免疫異常に伴う慢性の心筋炎を基盤とする病態であると認識されている。

心筋ミオシンは自己免疫性心筋炎を引き起こす自己抗原として特に研究されている蛋白である。心筋ミオシン投与によりマウスやラットに実験的自己免疫性心筋炎を発症させることができ、炎症性拡張型心筋症の動物モデルとして使用されている。ヒトの心筋炎、拡張型心筋症症例においても心筋ミオシン抗体や心筋ミオシン反応性T細胞の存在が多数報告されている。驚くべきことに、心筋ミオシン反応性T細胞は、胸腺における中枢性トレランスによる制御が欠損しているために負の選択がなされず、正常人や正常マウスの末梢リンパ組織にも常時存在しており、心筋炎発症時にはその数が著しく増加していることが近年明らかになった(Lv et al. J Clin Invest 2011)。このように中枢性トレランスで排除されなかった心筋ミオシン反応性T細胞が、正常のヒトやマウスに心筋炎を引き起こすことはないが、その制御機構は未だ不明である。そこで、我々は、なんらかの末梢性トレランスの破綻によって心筋ミオシン反応性T細胞が活性化し、心筋炎を発症させている可能性があると考えている。また、臨床で認められる心筋炎の多くは急性の経過をたどるが、一部の症例は慢性心筋炎となり拡張型心筋症様病態を呈する。このような症例では末梢性トレランスの破綻の持続が炎症の慢性化に寄与していると仮説をたてた。

そこで、本研究の目的は、心筋炎の発症と慢性化に心筋ミオシンに対する末梢性トレランスの破綻がどのように関わっているかを検討することである。

【研究経過】(研究经过)

既存の心筋炎動物モデルとして、コクサッキーウイルス感染によるウイルス性心筋炎や、心筋ミオシン抗原投与による実験的自己免疫性心筋炎が用いられてきた。しかしこれらは、急性炎症のため慢性化せず、ヒトで認められるような慢性心筋炎による拡張型心筋症のモデルとしては不向きであった。そこで、遺伝子組換えBCGシステムを用いた新規の慢性心筋炎モデルを作製した。

【成果】(成果)

心筋ミオシンエピトープ発現ベクターはミオシンが分泌しやすいようにAg85B抗酸菌分泌蛋白と心筋ミオシンペプチドのfusion proteinととして発現するように設計し、BCG東京株にエレクトロポレーションで封入した。ミオシンとAg85Bのfusion proteinの産生をwestern blotで確認すると、culture sup中に分泌を認めた。この心筋ミオシンエピトープ遺伝子を組み込んだ組換えBCG(rBCG-MyHC α)をマウスに投与したが、単独投与では強い心筋炎を誘導できなかった。

そこで、心筋ミオシンペプチドMyHC α 投与でプライミングした後に心筋ミオシンエピトープ遺伝子を組み込んだ組換えBCG(rBCG-MyHC α)を投与した。対照としてプライミングのみ(PBS群)、空ベクター組み込みBCG(rBCG-pSO246)を用いたところ、rBCG-MyHC α 接種群のみに、心筋組織中への持続性の炎症細胞浸潤と線維化の進行を認め、心体重比の増加が認められた。心エコー図検査で心機能を評価したところ、rBCG-MyHC α 投与マウスの心臓は拡大し、収縮能が低下しており、拡張型心筋症様の形態を呈していた。

フローサイトメトリーで心臓に浸潤しているCD4陽性T細胞を評価したところ、rBCG-MyHC α 投与マウスの心臓中にはCD44^{high}CD62^{low}エフェクターCD4陽性T細胞の比率が高く、CD44^{low}CD62^{high}ナイーブT細胞の比率が低く、T細胞のエフェクター機能が高く維持されていることがわかった。

【今後の論文発表予定】 (今后论文发表的计划)

今年度中に新し心筋炎モデル確立とその特性についての成果を科学誌に発表する予定である。

【今後の課題】 (今后的课题)

炎症細胞、特に T 細胞の増殖やサイトカインを抑制することを介して心筋炎を改善する新しいメカニズムがあることから、これらの血管は、将来の新たな心筋炎治療薬の開発につながるさらなる研究を進めていきたい。

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③帰国後の展開予定について述べて下さい。

(请就本次合作研究题目的①研究目的的达标情况、②未来的发展可能性、③您回国后今后的合作研究的规划打算作一论述)

【達成度】 (达标情况)


心筋炎動物モデルとして、コクサッキーウイルス感染によるウイルス性心筋炎と遺伝子組換え BCG システムを用いた新規の慢性心筋炎モデルを作製し、急性期と慢性心筋炎モデルの臨床特性比較と CD4 陽性 T 細胞を評価しており、今後のワクチンの開発のための治療介入実験について検討中である。

【将来性】 (未来的可能性)

本研究は、心筋炎治療として予防的意義から薬物的介入を行うことは重要で、ウイルス感染によるリモデリングは心筋細胞の変性、消失および細胞外マトリックスの変化を念頭に、今後、抗リモデリング、逆リモデリングといった概念を中心に、心筋炎の予防が可能であることが期待できる研究である。

【帰国後共同研究の展開予定】 (回国后的合作规划)

今後、我々は臨床的にも応用できる有用な研究成果を共用または共同開発して、心筋炎の予防治療のために貢献していきたい。

研究者自署：黄红兰  印

日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)
日中共同研究に関わる報告書

作成日：2018年10月31日

氏名(漢字)	青沼 和隆	氏名(ローマ字)	Aonuma Kazutaka
所属機関・部署・役職	筑波大学医学医療系 循環器内科 教授		
研究テーマ	心筋自己抗原に対するトレランスの破綻がもたらす心筋炎の慢性化機構の解明		
中国側共同研究者 氏名と研究者番号	黄紅蘭 K4001	中国側共同研究者 所属機関	吉林大学

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③今後共同研究の展望や予定について述べて下さい。

【達成度】

心筋炎動物モデルとして、コクサッキーウイルス感染によるウイルス性心筋炎と遺伝子組換え BCG システムを用いた新規の慢性心筋炎モデルを作製し、急性期と慢性気心筋炎モデルの臨床特性比較と CD4 陽性 T 細胞を評価しており、今後のワクチンの開発のための治療介入実験について検討中である

【将来性】

本研究は、心筋炎治療として予防的意義から薬物的介入を行うことは重要で、ウイルス感染によるリモデリングは心筋細胞の変性、消失および細胞外マトリックスの変化を念頭に、今後、抗リモデリング、逆リモデリングといった概念を中心に、心筋炎の予防が可能であることが期待できる研究である。

【今後の展望】

炎症細胞、特に T 細胞の増殖やサイトカインを抑制することを介して心筋炎を改善する新しいメカニズムがあることから、これらの血管は、将来の新たな心筋炎治療薬の開発につながるさらなる研究を進めていきたい。今後、我々は臨床的にも応用できる有用な研究成果を共用または共同開発して、心筋炎の予防治療のために貢献していきたい。

日本側共同研究者自署：

青沼和隆 

日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)研究報告書



* 英語または日本語で作成(请用日文或英文书写)

第40期 研究者番号(研究者编号): K4002 作成日(书写日期): 2018年11月30日

氏名 (姓名)	Xiaodong Chen	性別 (性別)	Male	生年月日 (出生日期)	1982-09-26
研究テーマ (研究題目)	Laparoscopic transhiatal approach for esophagogastric junction (EGJ) cancer				
研究期間(来日～帰国まで) (来日起至回国の研究起止时间)	2018年07月01日～2018年12月31日				
在日共同研究機関・部署 (在日共同研究单位及部门)	National Cancer Center Japan Hospital East Gastric Surgery Division				
共同研究者氏名・役職 (共同研究者姓名/职务)	Takahiro Kinoshita Division Chief				
学会参加について (关于在日期间参加学会)	有り(有参加) <input checked="" type="checkbox"/> なし(没有参加) <input type="checkbox"/> ※参加有の方は下記の欄をご記入下さい。(有参加学会者, 请填写如下内容)				
	一般参加 (普通参加)	学会名称: EGJ Surgical Academy			
	一般参加 (普通参加)	学会名称: 第34回関東腹腔鏡下胃切除研究会			
	発表有り (有发表)	学会名称: 日中笹川医学奨学金制度第40期(共同研究コース)研究者集会 発表テーマ(发表題目): Laparoscopic Proximal Gastrectomy for Esophagogastric Junction Cancer			
	発表有り (有发表)	学会名称: 発表テーマ(发表題目):			
論文発表について (关于在日期间论文发表)	発表有/投稿中(已发表或投稿中) <input type="checkbox"/> 発表なし(没有发表) <input checked="" type="checkbox"/> ※既にもしくは発表予定有りの方は下記の欄をご記入下さい。 (已发表或有论文投稿中的, 请填写如下内容, 并另外单独附上全部论文内容的复印件)				
	テーマ(題目):				
	著者名(作者名):				
	雑誌名(期刊名):				
	発行年(发表年度): 巻号(刊卷): ページ(页数): インパクトファクター(影响因子):				

日本滞在中の具体的な共同研究内容についての報告
(关于在日期间就研究题目具体开展的共同研究内容的详述)

【研究目的】 (研究目的)

The study was aimed to evaluate the feasibility, safety, short-term and long-term effectiveness of laparoscopic transhiatal approach for esophagogastric junction (EGJ) cancer.

【研究経過】 (研究经过)

Firstly, the study design was discussed and a retrospective cohort study was confirmed, in which laparoscopic and open approaches, proximal and total gastrectomy were compared with each other. The inclusion and exclusion criteria of patient enrollment were also formulated. Then, a dataset sheet with necessary variables was established, including the clinicopathological features (such as sex, age, clinical staging, TNM staging), operation data (such as operation types, operation time, blood loss, postoperative complications, hospitalization stay) and follow-up data (recurrence-free survival and overall survival). The clinical data of included cases were collected from the patient database of National Cancer Center Japan Hospital East. Finally, the data were analyzed using SPSS statistics. A manuscript is being written.

【成果】 (成果)

We reviewed the medical records of 131 consecutive patients who were clinically diagnosed with EGJ cancer between February 2008 and January 2018 at the National Cancer Center Hospital East in Japan, including 102 males and 29 females with a median age of 68 (range 35~86). We compared laparoscopic gastrectomy (LG, n=60) with open gastrectomy (OG, n=71), proximal gastrectomy (PG, n=52) with total gastrectomy (TG, n= 79). Furthermore, subgroup analysis was performed between open total gastrectomy (OTG, n=60), open proximal gastrectomy (OPG, n=11), laparoscopic total gastrectomy (LTG, n=19) and laparoscopic proximal gastrectomy (LPG, n=41). There were no significant differences between groups in general background information, such as age, sex, body mass index, comorbidities, previous abdominal surgical history or ASA scores. However, larger tumors or tumors with more advanced clinical T and N stage were included in the OG and TG groups. The short-term outcomes and safety profiles after each surgical procedure were generally comparable except that LG had significantly longer operation time whereas much less intraoperative blood loss than OG, and PG had significantly less intraoperative blood loss than TG. Furthermore, the disease-free survival and overall survival were similar between groups stratified by TNM staging. In conclusion, LPG was a safe and oncologically effective procedure for EGJ cancer when performed by an experienced surgeon

【今後の論文発表予定】 (今后论文发表的计划)

An article is currently being written and will be completed in the next month, which is anticipated to be published in a journal of endoscopic surgery or oncology.

【今後の課題】 (今后的课题)

Although the incidence of gastric cancer is on the decline, the incidence of EGJ cancer has been increasing in the world. The treatment of EGJ cancer will be considered as a challenging therapeutic problem with high morbidity and poor prognosis. At present, there are controversies about the optimal surgical procedure for EGJ cancer. On the one hand, there is a debate about total gastrectomy or proximal gastrectomy; on the other hand, whether laparoscopic surgery is as safe and effective as open surgery. It is difficult to draw a firm conclusion based on the existing research data. This study preliminarily confirmed the safety and effectiveness of proximal gastrectomy as well as laparoscopic surgery in EGJ cancer; however, obvious limitations existed, such as its small sample size, retrospective design and single-centered, especially the number of cases, tumor size and stage between the groups were obviously imbalanced. In view of the above factors, it is necessary to conduct a multicenter, prospective, randomized controlled trial to explore the optimal surgical approach for EGJ cancer.

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③帰国後の展開予定について述べて下さい。

(请就本次合作研究题目的①研究目的的达标情况、②未来的发展可能性、③您回国后今后的合作研究的规划打算作一论述)

【達成度】 (达标情况)

On the one hand, under the meticulous guidance of Dr. Kinoshita, we clarified the feasibility, safety and efficacy of laparoscopic transhiatal approach for the treatment of EGJ cancer, which laid the foundation and pointed out the direction for further clinical research. On the other hand, I have acquired a more accurate and thorough understanding of radical gastrectomy, especially laparoscopic gastric surgery through careful observation of Dr. Kinoshita's masterly operations. Therefore, the aims have been achieved in both scientific research and clinical practice.

【将来性】 (未来的可能性)

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in China and Japan. Due to the different development levels of medical service in the two countries, there is a distinctly different profile in clinicopathological features, diagnosis and treatment modes, and prognosis of gastric cancer. Japan is a highly developed country, and its socio-economic level and medical service rank high in the world, especially the scientific research and clinical management of gastric cancer is at the top of the world. Due to extensive population-based screening, the proportion of early gastric cancer is very high; meanwhile, Japanese surgeons have not only excellent surgical technique but also a high level of comprehensive treatments. As a result, the prognosis of gastric cancer in Japan is superior to that of the rest of the world. China is still a developing country, and its socio-economic level and medical service need to be improved. Because of the large population, the screening of gastric cancer has not been adopted, and most patients have been diagnosed with advanced diseases, leading to more difficulty in surgery, lower rate of radical resection and poorer treatment efficacy. Therefore, it is of great importance for us to learn from and do collaborative work with Japanese colleagues. In the future, I will try to raise the diagnosis rate of early gastric cancer; at the same time, I will comprehensively use the existing treatment measures to improve the radical resection rate. In addition, I am planning to carry out prospective clinical studies to provide more optimized treatment measures for gastric cancer.

【帰国後共同研究の展開予定】 (回国后的合作规划)

In recent years, Dr. Kinoshita has made great contributions to China's advancement of scientific research and clinical practice of gastric cancer by going to China several times every year to pass on his valuable experience. In the past five months, he not only taught me the latest concepts and surgical techniques for diagnosis and treatment of gastric cancer, but also selflessly provided clinical data and carefully guided me through data analysis and paper writing. He has become my mentor and friend. Although the time of the collaborative research is quite limited, the research has yielded useful results, laying a solid foundation for further research. On the one hand, I'm planning to invite Dr. Kinoshita to our department to direct clinical work in the near future. On the other hand, multi-center prospective studies may be carried out under appropriate circumstances after the improvement of our clinical practice in gastric cancer, which would continuously promote advancements in scientific research and management of gastric cancer in my hospital even in Sichuan Province.

研究者自署: 陈小东 (印)

日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)
日中共同研究に関わる報告書



作成日：2018年12月27日

氏名(漢字)	木下敬弘	氏名(ローマ字)	TAKKAHIRO KINOSHITA
所属機関・部署・役職	国立がん研究センター東病院胃外科		
研究テーマ	食道胃接合部癌に対する腹腔鏡下手術の有用性		
中国側共同研究者 氏名と研究者番号	陳小東 K4002	中国側共同研究者 所属機関	四川省腫瘤医院

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③今後共同研究の展望や予定について述べて下さい。

【達成度】

当院における食道胃接合部癌に対する腹腔鏡下手術のデータベースを用いて、胃全摘症例と噴門側胃切除症例の治療成績の比較を行った。機能温存手術である噴門側胃切除では術後化学療法のコンプライアンスもよく、体重減少も抑えられており、胃全摘よりも長期成績で良好な傾向にあった。現在はデータをさらにまとめて医学雑誌(英文)に投稿予定としている。

【将来性】

日本、中国では食道胃接合部癌の患者が増加している。おそらくピロリ菌感染率の低下に起因するものと思われる。外科手術は低侵襲、機能温存の方向性があり、噴門側胃切除(胃温存)の有用性を示す本研究は意義あるものと思われる。

【今後の展望】

今後は英文雑誌にアクセプトされることを目指しさらに協力を継続したい。将来的には日本・中国の両国のデータベースを用いて、さらに大規模な研究を行えればと考えている。

日本側共同研究者自署： 木下敬弘



日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)研究報告書



* 英語または日本語で作成(请用日文或英文书写)

第 40 期 研究者番号(研究者编号): K4003 作成日(书写日期): 2018 年 12 月 30 日

氏名 (姓名)	何海萍	性別 (性別)	女	生年月日 (出生日期)	1974/6/5
研究テーマ (研究題目)	A study of the influence of Triptolide on the biological activity of umbilical cord derived mesenchymal stromal cells				
研究期間(来日～帰国まで) (来日起至回国的研究起止时间)	2018 年 8 月 1 日 ~ 2019 年 1 月 31 日				
在日共同研究機関・部署 (在日共同研究单位及部门)	Blood transfusion department, Institute of medical science, University of Tokyo				
共同研究者氏名・役職 (共同研究者姓名/职务)	Nagamura-Inou, Tokiko, Associate professor				
学会参加について (关于在日期间参加学会)	有り(有参加) <input type="checkbox"/> なし(没有参加) <input checked="" type="checkbox"/> ※参加有の方は下記の欄をご記入下さい。(有参加学会者, 请继续填写如下内容)				
	一般参加 (普通参加)	学会名称:			
	一般参加 (普通参加)	学会名称:			
	発表有り (有发表)	学会名称: 発表テーマ(发表題目):			
	発表有り (有发表)	学会名称: 発表テーマ(发表題目):			
論文発表について (关于在日期间论文发表)	発表有/投稿中(已发表或投稿中) <input type="checkbox"/> 発表なし(没有发表) <input checked="" type="checkbox"/> ※既にもしくは発表予定有りの方は下記の欄をご記入下さい。 (已发表或有论文投稿中的, 请填写如下内容, 并另外单独附上全部论文内容的复印件)				
	テーマ(題目):				
	著者名(作者名):				
	雑誌名(期刊名):				
	発行年(发表年度): 巻号(刊卷): ページ(页数): インパクトファクター(影响因子):				

日本滞在中の具体的な共同研究内容についての報告
(关于在日期间就研究题目具体开展的共同研究内容的详述)

【研究目的】(研究目的)

Mesenchymal stem cells (MSC) are known to have the immunosuppressive ability and used in clinic to treat acute graft versus host disease as one of severe complications after hematopoietic stem cells transplantation (HSCT). However, MSC are activated to suppress the immune system only upon the stimulation of inflammatory cytokines. It is ideal that MSC are activated and ready to suppress the immunity (=priming) before administration in vivo. We thought that Triptolide (TPL) might play as an activator for MSC. Chinese herb, Tripterygium Wilfordii Hook F (TWHF) is known in China as Lei-Gong-Teng, and TPL is an extract from Lei Gong Teng. TPL can act as a potent immunosuppressant previously reported. However, because of the severe side effects such as heart toxicity, TPL can't be widely used for the treatments of non-malignancies and the clinical use is limited. In this study, we aim to use TPL as the activator for umbilical cord derived mesenchymal stem cells (UC-MSC) to entry stronger immunosuppressive status.

【研究経過】(研究经过)

First of all, to evaluate the TPL toxicity in UC-MSC, we evaluate the proliferation of UC-MSC with TPL at the concentration of 0.01, 0.1, and 1 μ M for different time of 24, 48, 72hours, and 96h. Cell counting kit-8(CCK-8) was added in the culture medium to detect cell toxicity and the absorbance was measured using microplate reader. Exposure of TPL for UC-MSC for 72hour at the concentration of 0.1 to 1 μ M resulted in the cell damage significantly. Therefore, in the following experiments, we applied 0.01 μ M of TPL up to 48 hours.

To evaluate the influence of TPL on the surface markers of UC-MSC, we cultured UC-MSC for 4hour in 12 well-plate following culture with 0.01 μ M of TPL for 20 hours (TPL-primed UC-MSC). Flow cytometry was used to identify the cell surface markers expression. TPL-primed UC-MSC, which positive for CD105, CD73, and CD90, negative for CD45, CD34, CD14 or CD11b, CD79 α or CD19 and HLA-DR surface molecules.

Furthermore, 2 \times 10⁵/ml of TPL-primed UC-MSC were once replaced with fresh medium and co-culture with mixed lymphocyte reaction (MLR) consisted with 2 \times 10⁶/ml of mononuclear cells (MNCs) stained with CFSE and 2 \times 10⁵/ml of irradiated allogeneic dendritic cell in RPMI 1640 medium supplemented with 10 % FBS. After 4days, the immunosuppressive effect of TPL-primed UC-MSC was analyzed compared with those of UC-MSC alone, by flowcytometry. TPL-primed UC-MSC appeared stronger anti-proliferative effect for activated CD4+ and CD8+ T cells compared with those UC-MSC alone.

Next, we evaluated the induction of anti-inflammatory cytokine and molecules in TPL-primed UC-MSC in response to IFN- γ and/or TNF- α . Briefly, UC-MSC were culture for 24 hours in the culture medium and exposure to 0.01 μ M of TPL for 24 hours, then the medium was replaced with fresh medium containing 10 ng/ml IFN- γ and /or 15 ng/ml TNF- α . After 48 hours or culture, RT-PCR was used to evaluate IDO-1, SOD1, and TGF- β gene expressions. We found TPL-primed UC-MSC promoted the expression of IDO-1, SOD1, and TGF- β stimulated by IFN- γ +/- TNF- α , although TPL alone did not induce these factors. TPL-primed UC-MSC seemed to be ready to be activated or more sensitive to be activated as the immunosuppressant. Furthermore, we found that the PD1 ligand (PD-L1) was induced in TPL-primed UC-MSC, likely IFN- γ enhanced the PDL1 expression, evaluated by flowcytometry.

However, the exact mechanism underlying the TPL-primed UC-MSC remained unresolved. Therefore we extracted the RNA and implemented the microarray analysis of TPL-primed UC-MSC with or without IFN- γ and now it is ready to be analyzed the data.

【成果】(成果)

We obtained the following results;

- 1) TPL-primed UC-MSC showed the equivalent surface markers that are positive for CD90,73, 105, 44, and HLA-ABC, and negative for CD34,CD45,CD11b, and HLA-DR.
- 2) TPL-primed UC-MSC appeared stronger anti-proliferative effect for activated CD4+ and CD8+ T cells in allogeneic MLR.
- 3) Priming with TPL in UC-MSC promoted the expression of IDO-1, SOD1, and TGF- β in response to IFN- γ +/- TNF- α , although TPL alone did not induce these factors, studied by RT-PCR.
- 4) Priming with TPL in UC-MSC enhanced the expression of PD-L1 by FACS analysis.

Conclusively, TPL-primed UC-MSC might show the stronger immunosuppressive effect on CD4 and CD8 T lymphocytes, through the more induction IDO-1, SOD1, and TGF- β in response to IFN- γ +/- TNF- α and increased the expression of PD-L1.

【今後の論文発表予定】(今后论文发表的计划)

Getting together these data (and the results of microarray if possible), we are now preparing the paper about the priming effect with Triptolide on UC-MSC in the immunosuppressive potency.

【今後の課題】(今后的课题)

The mechanisms about MSC immunosuppression were complicated. Our research has showed that TPL has significant effect on UC-MSC. However, the remaining question is how TLP act on UC-MSC. Traditional Chinese medicine (TCM) was a huge goldmine and played an important role in the immune therapy. However, the researches about TCM combine with MSC were few in clinic. The high-level clinical evidence for TCM with MSC may be our target in future.

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③帰国後の展開予定について述べて下さい。

(请就本次合作研究题目的①研究目的的达标情况、②未来的发展可能性、③您回国后今后的合作研究的规划打算作一论述)

【達成度】 (达标情况)

According to the experiment plan, we obtained the fact that UC-MSc primed with TPL showed stronger immunosuppressive effect. We obtained the better results as we expected, even in the short-period stay of study. However, because time is limited, the exact mechanism underlying the TPL priming influence on MSC has not fully understood. Therefore in the next step, we continue to collaborate and plan to analyze the microarray results in comparison with TPL-primed UC-MSc and UC-MSc with or without IFN- γ , and pursue the mechanism.

【将来性】 (未来的可能性)

Chinese medicine has 2500 years history, which stands for the soul of Chinese traditional culture. Most studies suggest that MSC can function through an immunosuppressive role, but others show that MSC can exhibit pro-inflammatory properties. We are exploring a new method, TPL can be used as activator for mesenchymal stem/stromal cells to exert stronger immunosuppressive effect. We believe that it will be a novel therapeutic strategy in the future immunotherapy and clinical practice.

【帰国後共同研究の展開予定】 (回国后的合作规划)

I plan to continue the collaboration with Dr Nagamura

1) To evaluate the influence of priming UC-MSc with TPL, we compare the RNA expression of UC-MSc primed with or without TPL in the presence or absence of IFN- γ and TNF- α .

Microarray analysis in immunology-related genes including scavenger genes among 4 groups including UC-MSc; UC-MSc+TPL; UC-MSc+IFN- γ ; UC-MSc+TPL+IFN- γ .

2) According to the results of more TGF- β expression in TPL-primed UC-MSc, we will evaluate the influence of priming UC-MSc with TPL in the induction of Treg. Briefly, we co-culture the CD4+ T cells or peripheral blood mononuclear cells on the UC-MSc primed with or without TPL. Also we study the relationship of PD-L1 expression on UC-MScs to induce Treg.

3) To study the secreting cytokines in MLR co-cultured with UC-MSc primed with or without TPL, we will measure the inflammatory and chemokine cytokines in the supernatant of them by cytokine beads array.

研究者自署：何海萍



日中笹川医学奨学金制度 (共同研究コース)
日中共同研究に関わる報告書



作成日：2019年1月25日

氏名 (漢字)	長村 登紀子	氏名 (ローマ字)	Tokiko Nagamura-Inoue
所属機関・部署・役職	東京大学医科学研究所・セルプロセッシング・輸血部・准教授		
研究テーマ	A study of the influence of Triptolide on the biological activity of umbilical cord derived mesenchymal stromal cells		
中国側共同研究者 氏名と研究者番号	何海萍	中国側共同研究者 所属機関	昆明理工大学附属医院血液内科

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③今後共同研究の展望や予定について述べて下さい。

【達成度】

本共同研究は、中国ハーブから抽出された抗腫瘍・免疫抑制効果のある分子 Triptolide (TPL)に注目し、東京大学医科学研究所 (東大医科研) にて研究開発してきた臍帯由来間葉系細胞 (MSC) のもつ免疫抑制・抗炎症効果への相乗作用を検討することを目的とし、臍帯由来 MSC を TPL で前処理 (プライミング) した後、種々の免疫抑制効果の実験を行った。

その結果、TPL にてプライミングした臍帯由来 MSC は、非プライミング群に比べて表面抗原の発現に変化はなかったが、活性化リンパ球に対する抑制効果が高く、臍帯由来 MSC の免疫抑制効果の増強を示唆する遺伝子発現データを得られた (特許申請検討中)。これらの結果について、RNA マイクロアレイを実施し、特異的な誘導遺伝子の存在を示唆する結果を得ている。本研究は、6 カ月という時間的制約もあり、一部データ解析に時間を要しているが、見通しのたつポジティブな結果が得られ、期待以上の達成度と考える。

【将来性】


TPL の MSC に対する作用について検討した初の研究であり、新規知見を得た。臍帯由来 MSC は、無刺激では免疫抑制・抗炎症効果は発揮しないが、炎症環境下で炎症性サイトカイン等に誘導されて、これらの能力を発揮する。逆に、その刺激が弱い場合には、効力が弱いこととなる。従って、生体内の環境因子によらず、これらを増強させることは、細胞製品の免疫抑制効果を高める可能性がある。現在、東大医科研では、臍帯由来 MSC を用いて、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病治療の医師主導治験を実施しており、細胞製品化を進めている。TPL は抗腫瘍剤として臨床研究されているが、毒性が高いためにヒトへの直接投与は困難と考えられていたが、プライミングという手法により、次世代の MSC 製品として期待される。

今後、作用機序の解明のため、機能因子の同定を行う一方で、動物実験にてそのプライミング効果を検証することで、臨床応用の可能性が見いだせると考える。

【今後の展望】

何海萍博士は、東大医科研大学院博士課程に共同研究者である長村のもとで臍帯由来 MSC の免疫抑制能について研究されて博士を取得された。帰国後は、昆明理工大学附属医院では血液内科の臨床に従事されるも、研究に対する熱意を持ち続け、今回の来日となった。上述の通り、TPL の作用機序の解明と機能分子の同定等、未だ多くの基礎的検討や動物実験での検証が必要であるが、中国に帰国後は、昆明理工大学にて研究環境を整えるとともに、日中で共同研究を継続する計画である。

東大医科研は平成 30 年に文部大臣より国際共同研究利用・共同研究拠点として認定されており、本研究もこの拠点を軸に日中共同研究を発展させていきたいと考えている (現在、応募中)。中国ハーブ成分と日本で開発した細胞製品製造技術の融合は、日中交流発展に寄与すると考える。

日本側共同研究者自署：長村登紀子 

日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)研究報告書



* 英語または日本語で作成(请用日文或英文书写)

第 40 期 共同研究者番号(研究者编号) : K4004 作成日(书写日期) : 2018 年 11 月 26 日

氏名 (姓名)	殷 猛	性別 (性別)	男性	生年月日 (出生日期)	1972/07/04
研究テーマ (研究題目)	脱細胞化生体組織の医療応用に関する基礎研究				
研究期間(来日～帰国まで) (来日起至回国的研究起止时间)	2018 年 8 月 30 日 ～ 2018 年 11 月 30 日				
在日共同研究機関・部署 (在日共同研究单位及部门)	東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 物質医工学分野				
共同研究者氏名・役職 (共同研究者姓名/职务)	岸田 晶夫・教授				
学会参加について (关于在日期间参加学会)	有り(有参加) <input checked="" type="checkbox"/> なし(没有参加) <input type="checkbox"/> ※参加有の方は下記の欄をご記入下さい。(有参加学会者, 请继续填写如下内容)				
	一般参加 (普通参加)	学会名称 : 第 5 回国際組織工学・再生医療学会			
	一般参加 (普通参加)	学会名称 : 第 56 回日本人工臓器学会大会			
	発表有り (有发表)	学会名称 : 発表テーマ(发表題目) :			
	発表有り (有发表)	学会名称 : 発表テーマ(发表題目) :			
論文発表について (关于在日期间论文发表)	発表有/投稿中(已发表或投稿中) <input type="checkbox"/> 発表なし(没有发表) <input checked="" type="checkbox"/> ※既にもしくは発表予定有りの方は下記の欄をご記入下さい。 (已发表或有论文投稿中的, 请填写如下内容, 并另外单独附上全部论文内容的复印件)				
	テーマ(題目) :				
	著者名(作者名) :				
	雑誌名(期刊名) :				
	発行年(发表年度) : 巻号(刊卷) : ページ(页数) : インパクトファクター(影响因子) :				

日本滞在中の具体的な共同研究内容についての報告
(关于在日期间就研究题目具体开展的共同研究内容的详述)

【研究目的】(研究目的)

脱細胞化組織は、異種/同種組織から細胞成分を除去して得られる新しいバイオマテリアルである。通常、脱細胞化は界面活性剤を用いて行われるが、東京医科歯科大学生体材料工学研究所の物質医工学分野では、高静水圧を用いて細胞を破壊しその後細胞成分を洗浄除去する独自の脱細胞化法を開発し、種々の組織について研究を進めている。私は、この脱細胞化法によって作製された脱細胞化組織の循環器領域への応用を考えている。これまでに高静水圧法による脱細胞化組織は高い生体組織再構築能を示すことが明らかになっているが、その機構については不明な点が多い。また、高静水圧法はこれまでにない新しいプロセスであるため、生体組織を構成する細胞外マトリクス (ECM) への影響や、滅菌効果などについての確認も必要である。本研究では、高静水圧脱細胞化組織を構成するECMの主成分であるコラーゲンを対照として、高静水圧処理がECMに与える影響について主として熱特性を中心に検討する。また、日本の循環器系臨床医・研究者と循環器系材料の必要性について討議することにより、脱細胞化組織の物性や特性の調整の要否について判断を行い、将来的な実用化のための基礎的知見を得る。

【研究経過】(研究经过)

脱細胞化する組織として、ブタ大動脈およびブタ真皮を選択し、界面活性剤法と高静水圧法にて脱細胞化を行い、それぞれの組織の熱的特性を示唆走査型熱量分析と引張り試験による物理特性評価を行った。脱細胞化組織はECMから構成されているが、主成分はコラーゲンであるが、そのほかのタンパク質も多く含んでいる。そのため、脱細胞化組織の熱特性評価の際に、安定したデータを得るために測定条件を変化させる必要があり、時間が必要であった。大まかなデータは得られており、現在、解析中である。

【成果】(成果)

脱細胞化組織のうち、大動脈や真皮組織は比較的単純な構造・組成を有しており、ECMの特性評価には適していると考えられた。実際に測定を行うと、予想以上に共存成分の影響や形状の問題(粉体加工が困難)があることが分かり、信頼できるデータを得るまでに多くの時間を費やした。測定条件は絞られつつあり、信頼性の高いデータが得られつつある。物性測定の結果からは、脱細胞化処理を行うと、物性が変化する(柔らかくなる等)ことが明らかになっているが、これらの特性と熱的特性の関係は、脱細胞化方法の違いによって、異なっているらしいことが明らかとなった。高静水圧法では物性変化と熱的特性に明確な関係はないように見受けられ、界面活性剤法では物性が変化するほど熱的特性も変化していた。これらのことから、脱細胞化組織の品質評価や機能解明には熱的特性が影響するコラーゲン分子の分子構造変化を考慮する必要がある可能性が示された。

【今後の論文発表予定】(今后论文发表的计划)

分子構造変化について検討できるようにさらにデータを集積し、バイオマテリアル関係の学術雑誌に投稿を予定している。中国に帰国後もネットを用いてディスカッションを継続し、6ヶ月以内に学術論文としてまとめる予定である。

【今後の課題】(今后的课题)

脱細胞組織の実用化のためには、医療機器としての性能発現はもとより、その発現機構および安全性の担保が求められる。日本の循環器系臨床医・研究者との討議より、現状の材料よりも必要とされる機能としては、生体と同等の物性、生体適合性、成長性、術場での取り扱いやすさなどであることが分かった。脱細胞化法の選択肢としては、界面活性剤法と高静水圧法の2種を現有しているが、市場の要求に合わせて両者の組み合わせも必要なのではないかと考えられた。

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③帰国後の展開予定について述べて下さい。

(请就本次合作研究题目的①研究目的的达标情况、②未来的发展可能性、③您回国后今后的合作研究的规划打算作一论述)

【達成度】 (达标情况)

来日期間が3ヶ月と短かったこともあり、十分な成果を上げることが出来たとは言えない。しかし、研究の議論のなかで、多くの発見があった。脱細胞化の物性に及ぼす因子は、脱細胞化処理が最も大きい。そのほかにも、動物から採取してからの時間経過や滅菌法、保存法など多くのプロセスがそれぞれ影響を及ぼす可能性がある。日本と中国では採取動物の取り扱い方や組織採取の現状が異なっており、中国に合わせたプロセス開発が必要であることが認識できた。帰国後に、具体的な開発が可能か否かを調査し、さらなる議論を進めたい。

【将来性】 (未来的可能性)

脱細胞化組織は、欧米ではすでに多くの製品が開発されており、一部、実用化もされている。中国は後発であったが、研究についての熱意は高く、脱細胞化角膜など欧米に先駆けて実用化されたものもある。循環器系材料については、欧米と競争を行っているところであり、遅れることなく開発を行いたい。日本側では、企業等の興味が低いらしく開発がやや遅れ気味と聞いた。日本の優れた技術を生かすことが出来れば、中国と日本の双方にとって有益であると考えられるため、今後も共同研究として継続していきたい。

【帰国後共同研究の展開予定】 (回国后的合作规划)

上海交通大学と東京医科歯科大学の間で共同研究契約を締結し、実用化に向けた共同研究を推進する予定である。東京医科歯科大学では高静水圧脱細胞化組織の基礎研究を行って医療機器として特性解析を行い、上海交通大学では実用化のための製品設計、動物実験等を実施する予定である。

研究者自署：

殷猛



日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)
日中共同研究に関わる報告書



作成日：2018年11月26日

氏名(漢字)	岸田 晶夫	氏名(ローマ字)	KISHIDA AKIO
所属機関・部署・役職	東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・教授		
研究テーマ	脱細胞化生体組織の医療応用に関する基礎研究		
中国側共同研究者 氏名と研究者番号	殷 猛 K4004	中国側共同研究者 所属機関	上海交通大学

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③今後共同研究の展望や予定について述べて下さい。

【達成度】

来日期間が3ヶ月と短かったこともあり、十分な成果を上げることが出来たとは言えない。しかし、研究の議論のなかで、多くの発見があった。脱細胞化の物性に及ぼす因子は、脱細胞化処理が最も大きい。そのほかにも、動物から採取してからの時間経過や滅菌法、保存法など多くのプロセスがそれぞれ影響を及ぼす可能性がある。日本と中国では採取動物の取り扱い方や組織採取の現状が異なっており、中国に合わせたプロセス開発が必要であることが認識できた。殷先生の帰国後に、具体的な開発が可能か否かを調査し、さらなる議論を進めたい。

【将来性】

脱細胞化組織は、欧米ではすでに多くの製品が開発されており、一部、実用化もされている。中国は後発であったが、研究についての熱意は高く、脱細胞化角膜など欧米に先駆けて実用化されたものもある。循環器系材料については、欧米と競争を行っているところであり、遅れることなく開発を行いたい。日本では、岸田が積極的に企業に働きかけを行ったものの、企業等の興味が低く開発がやや遅れ気味である。このままでは、我々の技術が日の目を見る可能性は低い。一方、中国では、医療機器の国産化機運が強く、また必要とする患者数も多い。中国で日本の優れた技術を生かすことが出来れば、中国と日本の双方にとって有益であると考えられるため、今後も共同研究として継続していきたい。

【今後の展望】

上海交通大学と東京医科歯科大学の間で共同研究契約を締結し、実用化に向けた共同研究を推進する予定である。東京医科歯科大学では高静水圧脱細胞化組織の基礎研究を行って医療機器として特性解析を行い、上海交通大学では実用化のための製品設計、動物実験等を実施する予定である。

日本側共同研究者自署： 岸田晶夫



日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)研究報告書



* 英語または日本語で作成(请用日文或英文书写)

第 40 期 研究者番号(研究者编号) : K4005 作成日(书写日期) : 2019 年 1 月 8 日

氏名 (姓名)	Qiang Ao	性別 (性別)	male	生年月日 (出生日期)	1968-04-07
研究テーマ (研究題目)	Synergistic effect of sequential expression of miRNA-222 and miRNA-338 on repair of injured peripheral nerve through two different lentivirus vector systems				
研究期間(来日～帰国まで) (来日起至回国的研究起止时间)	2018 年 7 月 26 日 ~ 2019 年 1 月 26 日				
在日共同研究機関・部署 (在日共同研究单位及部门)	Department of Neurosurgery, School of Medicine, Teikyo University				
共同研究者氏名・役職 (共同研究者姓名/职务)	Akita MATSUNO/Professor				
学会参加について (关于在日期间参加学会)	有り(有参加) <input checked="" type="checkbox"/>		なし(没有参加) <input type="checkbox"/>		
	※参加有の方は下記の欄をご記入下さい。(有参加学会者, 请继续填写如下内容)				
	一般参加 (普通参加)	学会名称: Conference of the 2rd International Alliance of China and Japan			
	一般参加 (普通参加)	学会名称:			
	発表有り (有发表)	学会名称: 発表テーマ(发表题目):			
論文発表について (关于在日期间论文发表)	投稿中(投稿中) <input checked="" type="checkbox"/>		発表なし(没有发表) <input type="checkbox"/>		
	※既にもしくは発表予定有りの方は下記の欄をご記入下さい。 (已发表或有论文投稿中的, 请填写如下内容, 并另外单独附上全部论文内容的复印件)				
	テーマ(題目): FG/FN/Hep-bFGF/NGF combined with chitosan nerve conduits to bridge 26 mm goat peroneal nerve defect				
	著者名(作者名): AikeremujiangMuheremu, Lin Chen, Ting Li, Akira Matsuno, Hiroto Ten, Kenichi Oyama, Akihiro Ito, QiangAo				
	雑誌名(期刊名): Biomaterials science				
発行年(发表年度):					
巻号(刊卷):					
ページ(页数):					
インパクトファクター(影响因子): 5.8					

日本滞在中の具体的な共同研究内容についての報告
(关于在日期间就研究题目具体开展的共同研究内容的详述)

【研究目的】 (研究目的): Although neurotropic factors can significantly promote peripheral nerve regeneration, sustained delivery of the necessary amount of neurotropic factors has always been a challenge. The current study was carried out to evaluate the efficacy of a novel neurotropic factor controlled release system in combination with chitosan nerve conduits to bridge long peripheral nerve defects in large animal models.

【研究経過】 (研究经过)

26 mm peroneal nerve defect in 15 goats was treated with chitosan nerve conduit+ controlled release gel including bFGF and NGF (group A), nerve conduit+ physiological saline (group B) and autologous nerve grafting (group C). 12 months after the surgery, the treatment effect was evaluated by functional analysis, histopathologic and electrophysiological analysis.

【成果】 (成果)

The results indicated that FG/Fn/Hep-bFGF/NGF controlled release system has great potential for sustained drug delivery in the treatment of long peripheral nerve defects.

【今後の論文発表予定】 (今后论文发表的计划)

Submission of the paper entitled "FG/FN/Hep-bFGF/NGF combined with chitosan nerve conduits to bridge 26 mm goat peroneal nerve defect" to the Journal Biomaterials science

【今後の課題】 (今后的课题)

Continuing Research Plan:

Research Title: Synergistic effect of sequential expression of miRNA-221 and miRNA-338 on repair of injured peripheral nerve

Abstract:

Application of a variety of means could promote regeneration of injured sciatic nerve for different degrees, but new nerve fibers generally have low myelinations, and ultimately affect recovery of nerve function. Preliminary experimental research showed that, miRNA-221 could promote the proliferation of Schwann cells (SCs), miRNA338 helped SCs form myelin sheath. Accordingly, we propose the assumption that in the repair of peripheral nerve injury, the sequential expression of miRNA-221 and miRNA-338 should be regulated. The initial expression of miRNA-221 promotes SCs proliferation, accelerating the formation of Büngner band, to guide and promote axonal extension; expression of miRNA-338 in the repairing period can regulate myelination factor of SCs, and promote new axonal myelination. In the base of improving the in vitro experiments, this project aims to further adopt in vivo sciatic nerve injury model of rats, using double lentiviral system to regulate miRNA-221 and miRNA-338 sequential expression, and assess the synergistic effect on the sciatic nerve injury. And on this basis to further elucidate synergistic effect mechanism of miRNA-221 and miRNA-338 on repairing of sciatic nerve injury.

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③帰国後の展開予定について述べて下さい。

(请就本次合作研究题目的①研究目的的达标情况、②未来的发展可能性、③您回国后今后的合作研究的规划打算作一论述)

【達成度】 (达标情况)

Animal experiments were completed in China. Animal nerve specimens were examined by electron microscopy in Japan. The two sides complement each other's strengths and successfully accomplish the established tasks.

【将来性】 (未来的可能性)

The two sides of Japan-China cooperation are hopeful to continue the task "Synergistic effect of sequential expression of miRNA-221 and miRNA-338 on repair of injured peripheral nerve".

【帰国後共同研究の展開予定】 (回国后的合作规划)

Professors from Japan and China will exchange visits regularly and continue to conduct cooperative research, and important results can be expected especially in the field of nerve repair.

研究者自署： 敖強



①

日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)
日中共同研究に関わる報告書

作成日: 2019年1月9日

氏名(漢字)	松野 彰	氏名(ローマ字)	Akira Matsuno
所属機関・部署・役職	帝京大学医学部 脳神経外科 主任教授		
研究テーマ	末梢神経再生に関与する種々の因子の解析		
中国側共同研究者 氏名と研究者番号	敖强 (Ao Qiang) K4005	中国側共同研究者 所属機関	中国医科大学

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③今後共同研究の展望や予定について述べて下さい。

【達成度】

敖强 (Ao Qiang) 先生 は、これまでの留学期間中に末梢神経再生の研究に従事し、繊維芽細胞増殖因子 (FGF) と神経成長因子 (NGF) 及びキトサンが末梢神経再生に関与する可能性を明らかにした。これまでの研究結果は今後論文として発表を行う予定となっている

【将来性】

これまでの研究をさらに発展させる目的で、引き続き共同研究を継続する予定である。末梢神経再生に関与する様々な因子、その中でも特に miRNA-221 及び miRNA-338 の連続的な発現がもたらす相乗効果に着目して研究を進める。本研究の結果を将来的には臨床応用することを構想しており、末梢神経障害にて苦しむ患者の福音となる可能性がある。

【今後の展望】

様々な因子が損傷した坐骨神経の再生を促しうるが、一般的には新規の神経繊維はミエリン化に乏しく、このことが神経機能の再生に大きな影響を及ぼすことが知られている。既報の実験結果において、miRNA-221 がシュワン細胞の分化を誘導し得ることや、miRNA338 がミエリン鞘においてシュワン細胞を支持することなどが示されている。これらの結果に基づき、我々は miRNA-221 及び miRNA-338 の連続的な発現が、末梢神経再生において以下のような大きな役割を持つことを想定している。すなわち、miRNA-221 の発現が、シュワン細胞の分化を促し、ピュングナー帯の形成を加速させ、その結果としてアクソンの伸展を促進することや、神経修復過程における miRNA-338 の発現が、シュワン細胞のミエリン形成因子を制御することで、新規のアクソンのミエリン化を促進することなどである。今回の研究計画では、実験系での結果をさらに改善させることにより、ラットの坐骨神経損傷モデルにおいて、ダブルレンチウイルスシステムを用いることで、miRNA-221 と miRNA-338 を連続的に発現させ、両者の坐骨神経の再生における相乗効果に関しての検討を行う。

日本側共同研究者自署: 松野 彰



日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)研究報告書

* 英語または日本語で作成(请用日文或英文书写)



第 40 期 研究者番号(研究者编号) : K4006 作成日(书写日期) : 2018 年 9 月 3 日

氏名 (姓名)	ZHENG Zhigang	性別 (性別)	Male	生年月日 (出生日期)	January, 1975
研究テーマ (研究題目)	A Bayesian hierarchical-based back calculation model for estimating HIV testing and incidence rate in Guangxi province, Southern China				
研究期間(来日～帰国まで) (来日起至回国的研究起止时间)	2018 年 4 月 20 日 ~ 2018 年 10 月 20 日				
在日共同研究機関・部署 (在日共同研究单位及部门)	AIDS Research Center, National Institute of Infectious Diseases (NIID), National Institute of Health, Japan				
共同研究者氏名・役職 (共同研究者姓名/职务)	1. Testuso Matano, director of AIDS Research Center, NIID, NIH, Japan. 2. Saori Matsuoka, senior researcher of AIDS Research Center, NIID, NIH, Japan				
学会参加について (关于在日期间参加学会)	有り(有参加) <input checked="" type="checkbox"/> なし(没有参加) <input type="checkbox"/> ※参加有の方は下記の欄をご記入下さい。(有参加学会者, 请继续填写如下内容)				
	一般参加 (普通参加)	学会名称 : Strengthen laboratory techniques and surveillance system for global control of HIV and related infectious diseases			
	一般参加 (普通参加)	学会名称 : AIDS Research Center internal academic seminar and research progress report1, 2, 4			
	発表有り (有发表)	学会名称 : AIDS Research Center internal academic seminar and research progress report3 発表テーマ(发表題目) : HIV-Mycobacterium co-infection in Guangxi, Southern China			
	発表有り (有发表)	学会名称 : 発表テーマ(发表題目) :			
論文発表について (关于在日期间论文发表)	発表有/投稿中(已发表或投稿中) <input type="checkbox"/> 発表なし(没有发表) <input checked="" type="checkbox"/> ※既にもしくは発表予定有りの方は下記の欄をご記入下さい。 (已发表或有论文投稿中的, 请填写如下内容, 并另外单独附上全部论文内容的复印件)				
	テーマ(題目) :				
	著者名(作者名) :				
	雑誌名(期刊名) :				
	発行年(发表年度) : 巻号(刊卷) : ページ(页数) : インパクトファクター(影响因子) :				

日本滞在中の具体的な共同研究内容についての報告
(关于在日期间就研究题目具体开展的共同研究内容的详述)

【研究目的】 (研究目的)

An Internet-based HIV/AIDS case report system has been established for years in Guangxi, Southern China, but it is still lacking precise approaches to measure the accuracy of case report to address the reported bias of the system. Hence, we conduct a Bayesian hierarchical-based back calculation model to estimate the testing rate and the incidence rate of HIV/AIDS in Guangxi province, provide evidence for the integrity evaluation of the case report system, and understand the performance of 90%-90%-90% HIV control strategy in Guangxi.

【研究経過】 (研究经过)

1. Introduction: Present the HIV/AIDS surveillance results, HIV prevalence, incidence rate in Guangxi, determine estimation of HIV/AIDS testing and incidence in Guangxi as common interest of research.
2. References review: Review the references of methods, models on HIV prevalence/incidence estimation, list the support materials, indicators, outputs, suitable region, advantages and disadvantages of methods or models to discuss with cooperator, then we decide Bayesian hierarchical-based back calculation models, which has been widely used in U.K. and other European countries for HIV incidence estimation, as our estimation method.
3. Model learning, simulation and application.

【成果】 (成果)

1. Methodology: Identify Bayesian hierarchical-based back calculation model as the method of estimation.
2. Model learning: Poisson distribution; Bayesian hierarchical formula, Prior specification, Posterior inference...
3. Surveillance data, CD4 data collection but not adequate.

【今後の論文発表予定】 (今后论文发表的计划)

Continue with the data collection after return to China, if all the information and materials that required by the model are ready, we will discuss the manuscript develop plan with cooperators in Japan, to make a precise estimation, calculate the testing possibility of HIV and estimate the incidence rate in Guangxi, submit a manuscript within five months after return.

【今後の課題】 (今后的课题)

- I welcome any projects cooperation in the future. There are some potential projects for consideration:
1. Identify the role of congenital immunization on the high mortality among HIV and mycobacterium co-infection patients who were both on ART and anti-tuberculosis treatment.
 2. A Bayesian hierarchical-based back calculation model for estimating HIV testing and incidence rate in Guangxi province, Southern China.
 3. Potential cooperation in non-mycobacterium tuberculosis infection research, focusing on pathogen detection, screening algorithm calculation, and non-mycobacterium tuberculosis disease burden calculation.

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③帰国後の展開予定について述べて下さい。

(请就本次合作研究题目的①研究目的的达标情况、②未来的发展可能性、③您回国后今后的合作研究的规划打算作一论述)

【達成度】 (达标情况)

We only identify the method and go through the methodology on HIV testing and incidence estimation. The methodology is arduous; it requires multiple steps, inferences and simulation study before the estimation. We cannot make the precise estimation because of the insufficient of support materials, we are shortage of the data of HIV and AIDS status when patients were diagnosed, and the CD4 count data is also not adequate to support the estimation.

【将来性】 (未来的可能性)

I will keep contact with cooperators in NIID, Japan in the future, create opportunities to work together on HIV incidence estimation, and HIV/AIDS patients' immunization response, and other domains. Continue with the fundamental data collection for accurate HIV estimation after return to China, if all the information and materials that required by the hierarchical-based back calculate model are ready, I will discuss the manuscript development plan with cooperators in Japan to make a precise estimation, calculate the testing possibility of HIV and estimate the incidence rate in Guangxi, submit a manuscript within five months after return.

【帰国後共同研究の展開予定】 (回国后的合作规划)

I welcome any projects cooperation in the future, and plan to invite staff in AIDS Research Center to visit Guangxi provincial center for Disease Control and Prevention when time is convenient for both sides, to create opportunities for a better understanding of research demands. There are some potential projects for consideration:

1. Identify the role of congenital immunization on the high mortality among HIV and mycobacterium co-infection patients who both on ART and anti-tuberculosis treatment.
2. A Bayesian hierarchical-based back calculation model for estimating HIV testing and incidence rate in Guangxi province, Southern China.
3. Potential cooperation in non-mycobacterium tuberculosis infection research, focusing on pathogen detection, screening algorithm calculation, and non-mycobacterium tuberculosis disease burden calculation.

研究者自署: ZHENG Zhigang (印)

日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)
日中共同研究に関わる報告書



作成日：平成 30 年 10 月 31 日

氏名(漢字)	俣野 哲朗	氏名(ローマ字)	Tetsuro MATANO
所属機関・部署・役職	国立感染症研究所・エイズ研究センター・センター長		
研究テーマ	広西省における HIV 感染者数および診断率の推定に関する研究		
中国側共同研究者 氏名と研究者番号	Zhigag ZHENG K4006	中国側共同研究者 所属機関	広西省疾病管理予防センター

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③今後共同研究の展望や予定について述べて下さい。

【達成度】

広西省における HIV 感染症の正確な動向把握に向け、HIV 感染者数および診断率の推定のための推定理論の構築を目的とし、①各国の HIV サーベイランスの比較、②国連エイズ合同計画 (UNAIDS) 専門者会議にて議論が進められている HIV 感染者数推定理論に関する調査と分析、③広西省の HIV サーベイランスと診断者数の特徴、の 3 点に関して詳細な分析、調査を進める、結果や解釈に関して議論した。その結果、広西省の HIV 感染者数推定理論として、現在英国の推定理論として採用されている初診時 CD4 陽性細胞数と経年の年間新規 HIV 診断者数を基礎データとする拡張型逆算法 (Bayesian Hierarchical-back calculation model、以下階層ベイズモデル) が有用であるとの結論に達した。次に調査対象を階層ベイズモデルに絞り、このモデルを広西省 HIV 感染者数推定に最適化させるため、改良が必要な点、その対策について議論した。また日本における HIV 感染者数の推定に関する研究の進捗と国としての取り組み、および関連する HIV 感染拡大防止戦略について紹介した。

研究の進捗に伴い、広西省において HIV 感染拡大防止の施策の一環として、結核感染症 (TB) および非定型抗酸菌の鑑別診断、および多剤耐性結核菌保有率の把握が重要であるとの見解に至った。そこで日本国内の非定型抗酸菌 (MAC) 全国調査を主導されている国立感染症研究所ハンセン病研究センターの星野星彦博士、阿部学部長を訪問し、日本国内の肺 MAC 症 (肺 NTM 症) の新たな鑑別診断法について紹介をいただくとともに、現在推進中のアジア地域内の MAC に関する共同研究の進捗に関して解説していただいた。更に広西省-日本間の共同研究を提案いただくとともに、その可能性について討議した。

全体として HIV 研究は計画通りに進み、広西省のエイズ関連志望数の増加の大きな要因となっている結核関連感染症においても新たな共同研究の枠組を提案できた。6 か月間という短い期間であったが、日中双方において貴重な情報交換の機会となり、深い議論に発展させることができた。目的は十分に達成できたと考えている。

【将来性】

本共同研究をきっかけに、日中双方の HIV サーベイランスに関して理解が深まるとともに、確固たる良好な関係が構築できた。今後は更に精巧な HIV 感染者数推定値の算出に向けて数理モデルの改良を進めるとともに、実際に推定値が算出時はその結果の解釈について議論を行うことを予定している。

【今後の展望】

本期間により築かれた共同研究体制を基盤とし、今後発展が期待される研究として次の課題が挙げられる。積極的に進めたい。

1. 薬剤耐性 HIV 株サーベイランス、および多剤耐性結核菌サーベイランス
2. 広西省における肺 NMT 症の保有率に関する調査、および菌種型別調査
3. 早期 HIV 感染者診断のための検査アルゴリズムの構築

日本側共同研究者自署：俣野 哲朗

日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)研究報告書



* 英語または日本語で作成(请用日文或英文书写)

第 40 期 研究者番号(研究者编号): _____ 作成日(书写日期): 2018年9月14日

氏名 (姓名)	蔣 小華	性別 (性別)	男	生年月日 (出生日期)	1975年7月23日
研究テーマ (研究題目)	Comparison of anastomotic complications after laparoscopic total gastrectomy with esophagojejunostomy using circular stapler versus linear stapler				
研究期間(来日～帰国まで) (来日起至回国の研究起止时间)	2018年7月29日～2018年10月25日				
在日共同研究機関・部署 (在日共同研究单位及部门)	癌研有明病院消化器外科				
共同研究者氏名・役職 (共同研究者姓名/职务)	比企 直樹 胃外科部長				
学会参加について (关于在日期间参加学会)	有り(有参加) <input type="checkbox"/>		なし(没有参加) <input checked="" type="checkbox"/>		
	※参加有の方は下記の欄をご記入下さい。(有参加学会者, 请继续填写如下内容)				
	一般参加 (普通参加)	学会名称:			
	一般参加 (普通参加)	学会名称:			
	発表有り (有发表)	発表テーマ(发表題目):			
発表有り (有发表)	学会名称:				
論文発表について (关于在日期间论文发表)	発表有/投稿中(已发表或投稿中) <input type="checkbox"/>		発表なし(没有发表) <input checked="" type="checkbox"/>		
	※既にもしくは発表予定有りの方は下記の欄をご記入下さい。 (已发表或有论文投稿中的, 请填写如下内容, 并另外单独附上全部论文内容的复印件)				
	テーマ(題目):				
	著者名(作者名):				
	雑誌名(期刊名):				
発行年(发表年度):					
巻号(刊卷):					
ページ(页数):					
インパクトファクター(影响因子):					

日本滞在中の具体的な共同研究内容についての報告
(关于在日期间就研究题目具体开展的共同研究内容的详述)

【研究目的】 (研究目的)

To compare the anastomotic complications after laparoscopic total gastrectomy with esophagojejunostomy using circular stapler versus linear stapler.

【研究経過】 (研究经过)

2018.7.30-2018.9.10 data collection

2018.9.11-2018.9.25 data analysis

2018.9.26-2018.10.24 manuscript writing

【成果】 (成果)

The results showed that there were fewer anastomotic complications after esophagojejunostomy using linear stapler than using circular stapler, especially regarding anastomotic stenosis. So linear stapler with overlap method is recommended when performing esophagojejunostomy

【今後の論文発表予定】 (今后论文发表的计划)

We plan to finish manuscript writing till the end of October , 2018 and to submit the manuscript on November 2018.

【今後の課題】 (今后的课题)

In the future we plan to collaborate for further study about laparoscopic gastrectomy, The ongoing study is about comparison of the outcome of pancreas compressionless technique versus compression technique.

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③帰国後の展開予定について述べて下さい。
(请就本次合作研究题目的①研究目的的达标情况、②未来的发展可能性、③您回国后今后的合作研究的规划打算作一论述)

【達成度】 (达标情况)

Our collaboration study has reached the aim. We have finished all the data collection and analysis.

【将来性】 (未来的可能性)

We hope to publish one English paper in the near future.

【帰国後共同研究の展開予定】 (回国后的合作规划)

We plan to establish further collaboration in the era laparoscopic gastrectomy. The ongoing study is about comparison of the outcome of pancreas compressionless technique versus compression technique. We also plan to invite Prof. Hiki to visit our hospital next year.

研究者自署



印

日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)
日中共同研究に関わる報告書



作成日：2018年10月31日

氏名(漢字)	比企直樹	氏名(ローマ字)	Naoki Hiki
所属機関・部署・役職	がん研究会明病院 消化器センター 消化器外科 胃外科部長		
研究テーマ	早期胃癌に対する低侵襲・機能温存手術		
中国側共同研究者 氏名と研究者番号	蔣小華	中国側共同研究者 所属機関	同済大学附属東方医院

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③今後共同研究の展望や予定について述べて下さい。

【達成度】

研究者は、過去13年間にわたる当院での腹腔鏡下胃癌手術のデータベースをもとに、臨床におけるいくつかの重要な問題に対して真摯にデータ収集と分析、考察を行い、結論を出した。中でも、腹腔鏡下胃癌手術の中でもっとも難易度が高く、術後合併症の頻度が高いとされる腹腔鏡下胃全摘術に着目した。この手術で技術的にもっとも難しい手技は、胃を摘出した後に行われる再建術、すなわち食道と小腸の吻合だが、従来主に行ってきた環状の吻合器を用いた吻合に比べて、近年導入した線状の縫合器を用いた吻合の方が、術後合併症が有意に少ないことを示した。線状の縫合器を用いた食道小腸吻合を標準化するにあたり、科学的根拠を示すことに成功した。また、もう1つのテーマとして、当院において取り組んでいる膵臓に触らない腹腔鏡下胃癌手術の意義について調べた。胃癌手術では膵臓に隣接するリンパ節を郭清するために、膵臓を圧迫する手技が行われることが標準的であり、腹腔鏡下胃癌手術では開腹手術にくらべて膵臓の圧迫に起因すると思われる膵液漏の発生頻度が高いことが報告されている。当院では、膵液漏を避けるために、膵臓を圧迫することなくリンパ節を郭清する手法を導入した。研究者は、実際に膵臓を圧迫しない腹腔鏡下胃癌手術手技を取り入れた外科医の手術において、その手技の導入前後で膵液漏の発生頻度を比較し、導入後において有意に膵液漏が減少したことを示した。膵臓を圧迫しないという新しい腹腔鏡下胃癌手術手技の標準化を後押しするエビデンスを示すことに成功した。その他、いくつかの臨床研究を精力的に行い、科学的根拠の確立に貢献したことから、当初の目標を上回る成果を挙げたとと言える。

【将来性】

胃癌に対する低侵襲・機能温存手術は、これまで転移や再発のリスクが低い早期胃癌を主な対象として行われてきた。様々な後方視的な臨床研究の結果に基づき、腹腔鏡下胃癌手術はその安全性を高めてきたが、腹腔鏡手術手技の成熟と普及を受け、今後さらに進行した胃癌に対しても低侵襲・機能温存手術が行われていくようになると思われる。また、近年はこれまでの腹腔鏡手術に加え、新たにロボットによる胃癌手術が行われるようになり、本邦において保険承認された。今後、ロボットを用いた胃癌手術が普及するにつれて、これまでの腹腔鏡下胃癌手術とは異なる問題が生じてくるとと思われる。これらの問題を解決すべく、今後も精力的に臨床研究を続けていく必要がある。

【今後の展望】

中国は本邦と同様、高い胃癌罹患率を誇り、胃癌治療の経験は豊富である。両国の胃癌診療においては、類似点もあれば相違点もある。今回のような共同研究をface to faceで行うことにより、時折の国際会議では見落とされている相違点をお互いに認識することができる。上記のように、胃癌に対する低侵襲・機能温存手術は今後も発展が予想され、この分野における両国による共同研究は、胃癌診療の進歩に大きく寄与するものと期待される。

日本側共同研究者自署：比企直樹

日中笹川医学奨学金制度 (共同研究コース) 研究報告書



* 英語または日本語で作成 (请用日文或英文书写)

第 40 期 研究者番号 (研究者编号) : k4008 作成日 (书写日期) : 年 月 日

氏名 (姓名)	朴紅梅	性別 (性別)	女	生年月日 (出生日期)	1969.02.18
研究テーマ (研究題目)	肺癌患者に対する免疫チェックポイント阻害剤耐性のメカニズム				
研究期間 (来日～帰国まで) (来日起至回国的研究起止时间)	2018年6月1日～2018年11月26日				
在日共同研究機関・部署 (在日共同研究单位及部门)	横浜市立大学附属病院 呼吸器内科				
共同研究者氏名・役職 (共同研究者姓名/职务)	金子 猛、主任教授				
学会参加について (关于在日期间参加学会)	有り (有参加) <input checked="" type="checkbox"/> なし (没有参加) <input type="checkbox"/> ※参加有の方は下記の欄をご記入下さい。(有参加学会者, 请继续填写如下内容)				
	一般参加 (普通参加)	学会名称: 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会			
	一般参加 (普通参加)	学会名称:			
	発表有り (有发表)	学会名称: 発表テーマ (发表題目):			
	発表有り (有发表)	学会名称: 発表テーマ (发表題目):			
論文発表について (关于在日期间论文发表)	発表有/投稿中 (已发表或投稿中) <input checked="" type="checkbox"/> 発表なし (没有发表) <input type="checkbox"/> ※既にもしくは発表予定有りの方は下記の欄をご記入下さい。 (已发表或有论文投稿中的, 请填写如下内容, 并另外单独附上全部论文内容的复印件)				
	テーマ (題目):				
	著者名 (作者名):				
	雑誌名 (期刊名):				
	発行年 (发表年度): 巻号 (刊卷): ページ (页数): インパクトファクター (影响因子):				

日本滞在中の具体的な共同研究内容についての報告
(关于在日期间就研究题目具体开展的共同研究内容的详述)

【研究目的】 (研究目的)

研究では合成 ODN による ICI の耐性克服、更に効果的な免疫療法の combination therapy の探索的研究を行い、新規抗癌免疫療法の開発を目指す。ヒト肺癌臨床検体を用いた ICI の耐性機構の解明や、合成 ODN を用いた耐性克服に関する基礎実験、トランスレーショナルリサーチを行う。JAK/STAT pathway における poly G ODN の作用は申請者が独自に発見した免疫賦活作用であり、同経路の ICI 耐性との関連も近年指摘され始めた機序であることから、本研究は独創性が高く、また新たな治療法の開発に直結することから社会的にも重要な研究であると考え

【研究経過】 (研究经过)

1. 肺癌細胞株における JAK/STAT 経路の解析と ICI の有用性の検討

肺癌においても JAK/STAT が ICI 耐性機序であるかを臨床検体において検討する。①で計画した臨床研究に付随して、診断時に採取した腫瘍組織における JAK/STAT のリン酸化とチェックポイント阻害剤の奏効率を比較する。

2. Poly-G ODN の腫瘍内 STAT1 への作用の解明

A549 などの肺癌細胞株に poly G ODN 添加し共培養を行い、STAT1 のリン酸化を western blotting や flow cytometry により検出する。IFN-gamma の中和抗体、JAK1/2 の siRNA による silencing により JAK/STAT 経路が阻害された状況下での poly G ODN の作用について検証することで、ICI 耐性克服に有用であるか検討する

3. Poly-G ODN による ICI 耐性克服の検証

ヒト PBMC より分離した T リンパ球にウイルスベクターを用いて NY-ESO-1 特異的 TCR- engineered T リンパ球を作成し、NY-ESO-1 陽性肺癌細胞株 (H1299)、メラノーマ細胞株 (624. 38mel) などの腫瘍細胞と、in vitro で ICI と poly G ODN の相加・相乗作用を cell lysis assay により検証する。

【成果】 (成果)

- ①肺癌細胞株において JAK/STAT Pathway で PD-L1 と $\beta 2M$ の発現が制御されているのが明らかになった。
- ②肺癌においても、JAK / STAT シグナルの mutation が、免疫チェックポイント阻害剤の耐性メカニズムの 1 つであることが推測されました。
- ③また、今回初めて明らかになったこととして、Poly-G ODN は $INF\gamma$ の刺激なしでは、 $\beta 2M$ 発現に影響しないけれども、 $INF\gamma$ 刺激によると $\beta 2M$ と PD-L1 の発現を抑制することがわかりました。

【今後の論文発表予定】 (今后论文发表的计划)

今後はこの特殊な働きをもつオリゴを肺癌治療に活かすべく、さらなる研究を進めてまいります。インパクトファクターが高い雑誌を目指して論文を書いて発表予定です。

【今後の課題】 (今后的课题)

①耐性症例における抗原提示細胞の JAK/STAT 経路の解明

腫瘍細胞における JAK/STAT pathway の不活性化は ICI の耐性機序として報告されているが、単球系細胞においては同経路により M1 マクロファージへの分化誘導が起きる。腫瘍微小環境における単球系細胞 (Tumor associated macrophage; TAM) の不活性化にこの機序の関与が推定されるが、これを検討した報告はない。そこで、原発性肺癌症例を対象とした臨床研究を立案し、ICI 奏効例と不応例でヒト臨床検体での STAT1 のリン酸化を比較、また IFN-gamma 添加後のマクロファージの分化誘導を解析することにより、新たな耐性機序としての単球系細胞の JAK/STAT pathway の意義について明らかにする。

②STAT1 のリン酸化促進による単球系賦活化を機序とした新規免疫療法の確立

poly G ODN による抗腫瘍免疫反応の賦活化効果について、in vitro で検証する。ヒト肺癌臨床検体より分離した PBMC や THP-1 などの cell line を用いて、poly G ODN によるリンパ球活性化試験を行い、その作用を検証する。JAK1/2 を siRNA にて gene silencing し ICI 耐性下での poly G ODN による免疫反応を検証す

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③帰国後の展開予定について述べて下さい。

(请就本次合作研究题目的①研究目的的达标情况、②未来的发展可能性、③您回国后今后的合作研究的规划打算作一论述)

【達成度】(达标情况)

今回横浜市立大学附属病院の呼吸器病学教室と世界中で注目されている肺癌患者に対する免疫チェックポイント阻害剤耐性のメカニズムに関する共同研究できて大変幸いだと思っております。短い時間でしたがいい結果も得られて予想以上でした。

【将来性】(未来的可能性)

合成 ODN による ICI の耐性克服、更に効果的な免疫療法の combination therapy の探索的研究を行い、新規抗癌免疫療法の開発を目指す。

【帰国後共同研究の展開予定】(回国后的合作规划)

帰国して中國で共同研究に関する研究項目に募集し、研究費を申請して大学院生を日本に派遣したり、さらなる活発な研究を進めて参ります。

研究者自署：

朴紅梅



日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)
日中共同研究に関わる報告書

作成日: 2018年11月15日

氏名(漢字)	金子 猛	氏名(ローマ字)	Kaneko Takeshi
所属機関・部署・役職	横浜市立大学大学院医学研究科 呼吸器病学 主任教授		
研究テーマ	Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors among lung cancer patients		
中国側共同研究者 氏名と研究者番号	朴紅梅	中国側共同研究者 所属機関	延辺大学

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③今後共同研究の展望や予定について述べて下さい。

【達成度】

肺癌に対する免疫チェックポイント阻害剤による免疫療法は大変注目されているが、その効果は依然限定的であり、より有用なバイオマーカーの開発や耐性症例に対する治療の開発が必須である。本研究では症例ごとの耐性機序を解明し、それに即した個別化医療を開発することを目標とする。まず、免疫チェックポイントの最も重要な作用点である、PD-L1、 $\beta 2$ マイクログロブリンの発現解析を臨床検体を用いて行う予定であるが、中国側共同研究者と PD-L1 および $\beta 2$ マイクログロブリンの発現解析に関してプロトコールを共有し、測定系を確立した。また両者の発現調節に関連している、JAK/STAT pathway についても western blot による解析手法を標準化した。中国側共同研究者受け入れ期間中に達成すべき技術的な基盤に関して、概ね達成できたため、今後、両国で臨床検体を収集し効率的に解析をおこなっていく計画である。

【将来性】

免疫チェックポイント阻害剤が臨床応用されて以後、免疫療法の理解が深まり急速に研究が広がっている。現在の免疫チェックポイント阻害剤による治療法の課題として、初期より奏効しない症例が存在することや耐性を獲得する症例が多く存在することがあり、これらの機序の解明は、予後予測因子としてのバイオマーカーとそれを克服する治療法につながるため、国内外で研究が盛んに進められている。

本研究は肺癌症例における耐性機序を、PD-L1 や $\beta 2$ ミクログロブリンの発現に関わる因子に注目して明らかにしようとする探索的研究と、それに基づく実証的研究を並行して進めていく事で効率的に研究を遂行する。更に IFN- γ /JAK/STAT 経路の制御による治療開発は極めて独創的であり、社会的な貢献度も高いと考える。

【今後の展望】

今後は日中共同研究として、下記のテーマについて検討を行う予定である。

肺癌臨床検体における PD-L1 発現関連タンパクの網羅的解析

PD-L1 発現に関わるタンパクは Toll Like Receptor 下流シグナルまたは IFN γ receptor 下流シグナルからなる。臨床検体における PD-L1 発現とこれらのタンパクに関する遺伝子変異を検出し、網羅的に免疫治療抵抗性の機序を探索する。

PD-L1 発現と関連遺伝子変異の関連を培養細胞株において検証

先の実験で同定した遺伝子異常が PD-L1 発現に影響を及ぼすか検証する。A549, NCI-H460 など代表的なヒト肺癌細胞株に関連タンパクの遺伝子変異を肺癌細胞株に導入し、PD-L1 や ICI 耐性に関与する $\beta 2$ マイクログロブリンの発現を western blotting, フローサイトメトリーにより検討する。

肺癌患者の免疫細胞(単球、リンパ球)の表面抗原と ICI 耐性の関連について

本研究で採取する肺癌臨床検体で単核球の分離を行い、腫瘍周囲(生検検体、気管支洗浄液、胸水など)と末梢血で単核球における PD-1, PD-L1 の発現に加えて、単球の CD80/CD86 やリンパ球における co-stimulate molecule をフローサイトメトリーにより検出、cis 発現の有無など免疫細胞における表面抗原と ICI の治療効果について臨床的に検討する。また、分離した免疫細胞の PHA や IFN γ に対する免疫反応を in vitro で cell proliferation assay により検討し、肺癌の PD-1, PD-L1 の発現と腫瘍微小環境における免疫状態の関連を明らかにする。

日本側共同研究者自署:

金子 猛 

日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)研究報告書

* 英語または日本語で作成(请用日文或英文书写)



第 40 期 研究者番号(研究者编号): K4009 作成日(书写日期): 2018 年 9 月 12 日

氏名 (姓名)	吴琳	性別 (性別)	女	生年月日 (出生日期)	1969-10-18
研究テーマ (研究題目)	The Relationship between Temporomandibular Disorders and Psychosocial Factors				
研究期間(来日～帰国まで) (来日起至回国的研究起止时间)	2018 年 6 月 8 日 ~ 2018 年 10 月 9 日				
在日共同研究機関・部署 (在日共同研究单位及部门)	神奈川歯科大学大学院歯学研究科 全身管理医歯学講座 顎咬合機能回復補綴医学分野				
共同研究者氏名・役職 (共同研究者姓名/职务)	玉置 勝司 教授				
学会参加について (关于在日期间参加学会)	有り(有参加) <input checked="" type="checkbox"/> なし(没有参加) <input type="checkbox"/> ※参加有の方は下記の欄をご記入下さい。(有参加学会者, 请继续填写如下内容)				
	一般参加 (普通参加)	学会名称: The 127 th Annual Meeting of the <u>Japan Prosthodontic Society in OKAYAMA on June 16-17, 2018</u>			
	一般参加 (普通参加)	学会名称: The 29 th Annual Meeting of <u>Japanese Society of Gerodontology in TOKYO on June 22-23, 2018</u>			
	一般参加 (普通参加)	学会名称: <u>TMJ-Orofacial Pain-Psycho Dentistry Meeting in KOKURA on July 7-8, 2018</u>			
	一般参加 (普通参加)	学会名称: <u>Camping on Anatomical Structure of Brain hosted by Japanese Society of Orofacial Pain in SHINSHU(Matsumoto) on Aug 18-19, 2018</u>			
	発表有り (有发表)	学会名称: <u>The 11th Annual Meeting of the Japanese Society for Evidence and the Dental professional in TOKYO on Aug 25, 2018</u> 発表テーマ(发表題目): 神奈川歯科大学附属病院医科歯科連携センターにおけるオーラルフレイル関連検査項目とその結果の概要 (POSTER) ○玉置勝司 ¹⁾ , 青山典生 ²⁾ , 藤原 基 ¹⁾ , 千原 晃 ¹⁾ , 三辺正人 ²⁾ , 吳琳 ³⁾ 1) 神奈川歯科大学大学院歯学研究科全身管理医歯学講座 2) 神奈川歯科大学口腔統合医療学講座 3) 中国医科大学附属口腔医院修復科			
論文発表について (关于在日期间论文发表)	発表有/投稿中(已发表或投稿中) <input type="checkbox"/> 発表なし(没有发表) <input checked="" type="checkbox"/> ※既にもしくは発表予定有りの方は下記の欄をご記入下さい。 (已发表或有论文投稿中的, 请填写如下内容, 并另外单独附上全部论文内容的复印件)				
	テーマ(題目):				
	著者名(作者名):				
	雑誌名(期刊名):				
	発行年(发表年度):				
	巻号(刊卷): ページ(页数): インパクトファクター(影响因子):				

日本滞在中の具体的な共同研究内容についての報告
 (关于在日期间就研究题目具体开展的共同研究内容的详述)

【研究目的】 (研究目的)

1. Establish a standardized paradigm/guidelines for the patients with occlusal discomfort and Temporomandibular Disorders (TMDs) accompanied by psychological disorders.
2. Study the diagnostic criteria and management strategies to reduce the risk of oral hypofunction (oral frailty) among older people.

【研究経過】 (研究经过)

1. Clinical internship

- ① Splint for the TMDs patients
- ② Occlusal adjustment and reconstruction based on the concept of sequential guidance occlusion
- ③ Diagnosis for occlusal discomfort syndrome (ODS) including patients with psychological disorders
- ④ Practice of oral frailty examination and program for improvement

2. Theoretical learning in Kanagawa Dental University (2018. Jul~Sept)

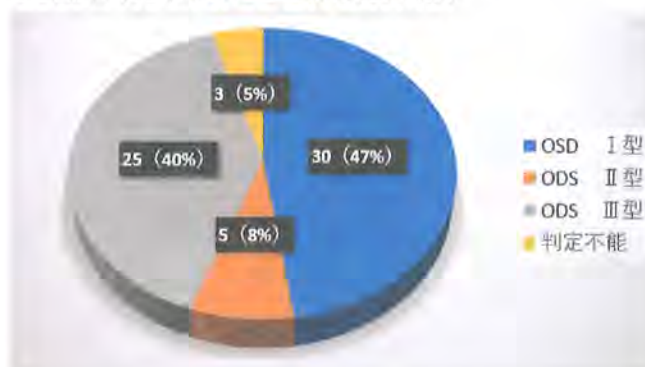
- ① The guideline of the manufacture for the full denture according to the objective evidence
 Speaker: Dental technician 佐藤幸司 July 12, 2018
- ② Change of the occlusion from Gnathology system to Sequential occlusal theory
 Speaker: Dentist 玉置勝司 July 19, 2018
- ③ Flexible use of fNIRS, Occlusal discomfort syndrome, Occlusion and brain function
 Speaker: Dentist 玉置勝司 July 26, 2018
- ④ Management for pain of TMDs
 Speaker: Dentist 島田 淳
- Concept and technic of Sequential occlusion in clinic Speaker: Dentist 糠澤 真彦
- Development of the full-arch connected artificial teeth Speaker: Dentist 小松俊司 Aug 2, 2018
- ⑤ The basic and clinical research of the oral facial pain
 Speaker: Dentist 井川 雅子 Aug 16, 2018
- ⑥ The significance and clinical application of the manufacture for partial denture by 3D printer
 Speaker: Dentist 玉置勝司 Sept 13, 2018
- ⑦ The significance of occlusion treatment and the strategies to oral frailty in aging society
 Speaker: Dentist 玉置勝司 Sept 20, 2018

【成果】 (成果)

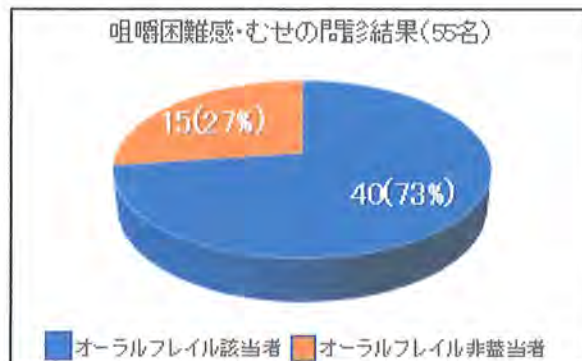
1. Preliminary procedures of the diagnosis and treatment for the patients with occlusal discomfort and TMDs accompanied by psychological disorders have been formed.

- Clinical Classification of ODS (Occlusal discomfort syndrome)
 ODS I: ODS due to abnormality of the tooth and /or the periodontium
 ODS II: ODS due to abnormality of TMJ and masticatory muscle
 ODS III: ODS not due to abnormality of the occlusion except the above.

ODS患者(63名)のODS分類の内訳



2. A summary about the significance of the examination items and the patients with oral frailty was reported by “Items of the examination and the results related to oral frailty at the medical and dental collaboration center in Kanagawa Dental University”



【今後の論文発表予定】(今后论文发表的计划)

We will collect and publish the following data as co-authors in the near future.

- ① Data of ODS and TMDs from China and Japan (epidemiology and therapeutic result)
- ② Data of the examination results of the patients with oral frailty from China and Japan

【今後の課題】(今后的课题)

1. Occlusal discomfort syndrome and psychosocial factors

Investigation of the ODS patients in Stomatological Hospital of China Medical University compared with those in Japan.

2. Oral frailty and the onset of conditions requiring nursing care, extending healthy life expectancy

Examination of oral frailty for the outpatients in Stomatological Hospital of China Medical University and comparison of the morbidity in two countries

3. Clinical practice of the material of 3-D printer denture

4. Clinical practice of full-arch artificial teeth

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③帰国後の展開予定について述べて下さい。
(请就本次合作研究题目的①研究目的的达标情况、②未来的发展可能性、③您回国后今后的合作研究的规划打算作一论述)

【達成度】 (达标情况)

Basically achieved the aim of joint research in 4 months, laying the foundation for further cooperation in the future.

【将来性】 (未来的可能性)

1. Joint research will be continued.
2. The results will be presented in conferences and published in journals in the near future.

【帰国後共同研究の展開予定】 (回国后的合作规划)

Joint research will be carried out around the following contents:

1. Occlusal discomfort syndrome and psychosocial factors
2. Oral frailty and the onset of conditions requiring nursing care, extending healthy life expectancy
3. Clinical practice of the material of 3-D printer denture
4. Clinical practice of full-arch artificial teeth

研究者自署：

吴琳

吳琳



日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)
日中共同研究に関わる報告書



作成日：30年9月13日

氏名(漢字)	玉置 勝司	氏名(ローマ字)	Katsushi Tamaki
所属機関・部署・役職	神奈川歯科大学・全身管理医歯学講座顎咬合機能回復補綴医学分野・教授		
研究テーマ	①歯科心身症、咬合違和感症候群(ODS)患者の疫学調査、②オーラルフレイル検査の効果的活用、③抗菌コーティング剤(ピカッシュ®)の効果		
中国側共同研究者氏名と研究者番号	呉 琳	中国側共同研究者所属機関	

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③今後共同研究の展望や予定について述べて下さい。

【達成度】

基本的には、6月8日以降、共同研究の目的は4ヶ月で達成し、今後のさらなる中国医科大学との共同研究の基盤を築くことができたと考えている。


【将来性】

1. 共同研究を継続していく。
2. 結果は専門学会で発表され、近い将来ジャーナルに掲載する予定である。

【今後の展望】

共同研究は、以下の内容を中心に実施される。

1. 咬合違和感症候群(Occlusal discomfort syndrome)とその心理社会的要因について調査していく。
2. オーラルフレイルおよびフレイル、要介護状態の予防と健康寿命の延長について調査していく。
3. 新たな3Dプリンター義歯材料の臨床実践
4. フルアーチ連結型人工歯の臨床実践

日本側共同研究者自署：玉置勝司 

日本滞在中の具体的な共同研究内容についての報告
(关于在日期间就研究题目具体开展的共同研究内容的详述)

【研究目的】(研究目的)

炎症時に誘導される好中球から分泌されるエクソソームの機能解析を行い、このエクソソームを介したマクロファージ活性化の分子基盤と、好中球由来エクソソームを介した自然免疫応答の制御機構をマウス体内や細胞実験を用いて明らかにする。

【研究経過】(研究经过)

自然免疫応答におけるエクソソームを介した情報伝達の役割りを明らかにするために、腹腔での細菌感染をモデルとして以下の実験を行った。

1. 大腸菌をマウス腹腔内に投与し、炎症による分泌されるエクソソームの量を定量した。さらに、分泌されるエクソソームがどの細胞由来であるのか flowcytometer と western blot 法により解析した。
2. 好中球由来エクソソームの機能を明らかにするために、大腸菌投与後3時間後に好中球由来エクソソームを投与し、肝組織等の破壊により引き起こされる血中 AST・ALT 値の上昇と IL-1 β ・IL-6・TNF- α などの炎症サイトカイン値の上昇を測定した。
3. 好中球由来エクソソームがどの細胞に作用しているのかを明らかにするために、蛍光色素 PKH26 で標識したエクソソームをマウス腹腔内に投与した。投与3時間後に腹腔から細胞を回収し、抗体を用いて免疫細胞マーカーを染色し flowcytometer で測定することで、好中球由来エクソソームが作用している細胞を解析した。
4. 好中球由来エクソソームをマクロファージに作用することで細菌貪食能が亢進するのかを in vitro で評価した。好中球由来エクソソームを作用させた RAW264.7 細胞に pHrodo-E.coli を貪食させることで、好中球由来エクソソームの機能を評価した。

【成果】(成果)

自然免疫応答におけるエクソソームを介した情報伝達の役割りを明らかにするために、上記の実験を行い以下の成果が得られた。

1. 大腸菌をマウス腹腔内に投与すると炎症を起こし、炎症の時間の流れによりエクソソームの分泌量が5倍以上誘導された (NanoSIGHT の測定結果)。この誘導されたエクソソームは CD11b+/Ly6G+細胞即ち好中球由来であることが flowcytometer による解析と Western blot 法による解析で明らかになった (Fig. 1)。
2. 大腸菌感染により18時間後の血中 AST 値は約1000 KU に上昇する。大腸菌感染3時間後に好中球由来エクソソームを投与することにより、エクソソームの投与量依存的に AST 値の顕著な減少が認められた (Fig. 2)。また、血中 ALT 値や炎症性サイトカインも同様に低下しており、好中球由来エクソソームが細菌感染を終息させる作用がある可能性が示唆された。
3. 蛍光色素 PKH で標識した好中球由来エクソソームを腹腔内に投与したところ、ほとんど全てのエクソソームが CD11b+/Tim4+であるマクロファージに送達されていることを flowcytometer による解析で明らかにした (Fig. 3 左)。
4. 好中球由来エクソソームがマクロファージにどのような作用を与えるのかを明らかにするために、マクロファージ細胞株 RAW264.7 細胞に好中球由来エクソソームを作用させ pHrodo-E.coli を添加して細菌貪食能を評価した。RAW264.7 細胞の貪食能は作用させたエクソソーム量依存的に亢進しており、好中球由来エクソソームがマクロファージを活性化して細菌除去に関わっていることを明らかにした (Fig. 3 右)。

これらの結果により、我々は細菌感染において分泌されるエクソソームの新たな役割りを明らかにした。従来、自然免疫では細菌などの侵入に対してサイトカインやケモカインにより好中球やマクロファージなどの免疫細胞が感染部位に遊走し、細菌の除去に関わることが知られていた。本研究では遊走してきた好中球が大量のエクソソームを分泌し、マクロファージの機能を活性化させることで細菌の除去に関わっていることを明らかにした。

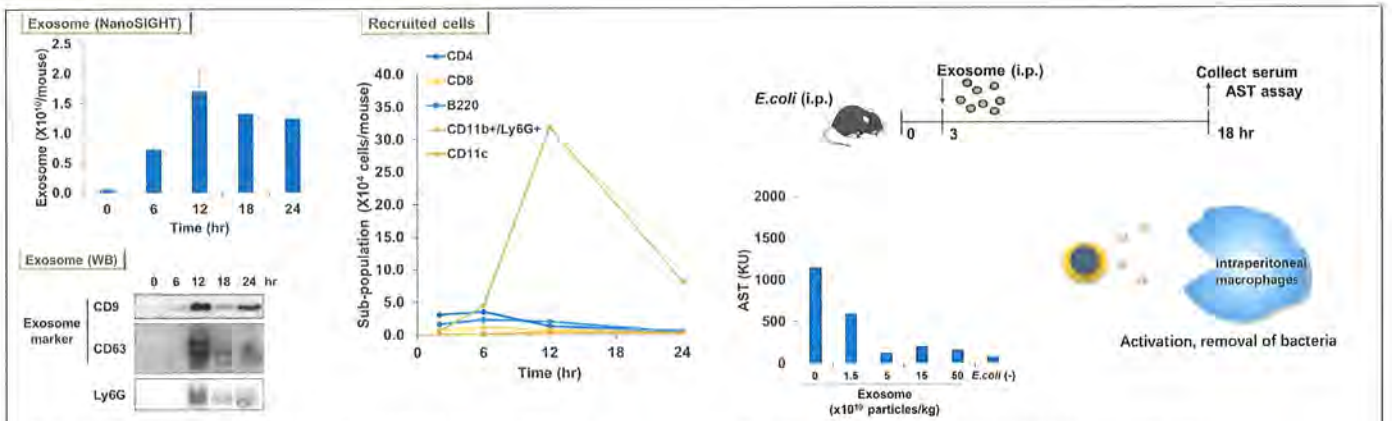


Fig1. Neutrophils secreted much amount of exosomes in acute inflammation.

Fig2. Neutrophil-derived exosomes exhibit antibacterial action.

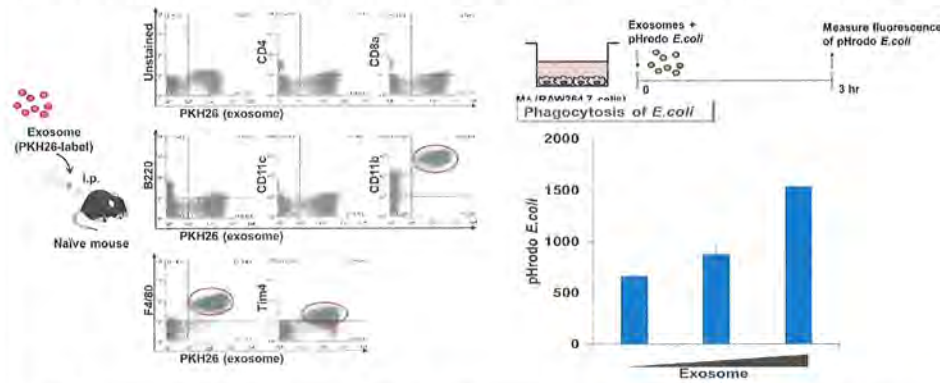


Fig3. Neutrophil-derived exosomes are taken up macrophage specifically, and Exosomes enhance the ability of macrophages to remove bacteria.

【今後の論文発表予定】(今后论文发表的计划)

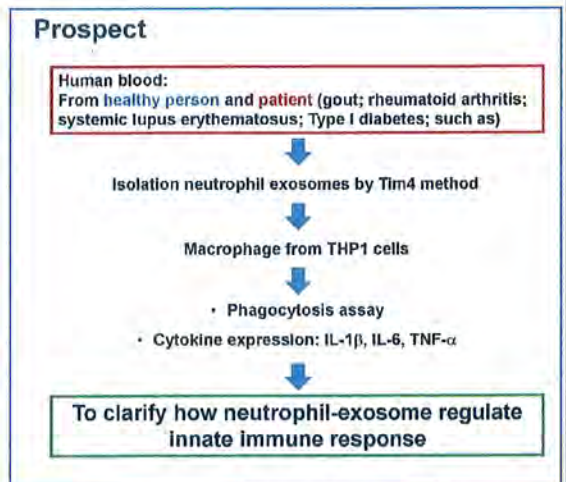
2-3年の間に国際雑誌に論文を発表する予定である。

【今後の課題】(今后的课题)

今後は、好中球由来エクソソームによるマクロファージの活性化に関する分子機構を解明することを目指している。また、健康人および免疫疾患患者の血液中の好中球由来エクソソームが免疫疾患における自然免疫応答をどのように調節するかを明らかにする。

1. ヒト末梢血好中球由来エクソソームによるマクロファージ活性化の有効成分をスクリーニングし、マクロファージの活性化に関する分子機構を解明する。これらによって、好中球由来エクソソームのマクロファージを活性化による免疫応答の調節メカニズムを明らかにし、細菌感染症や敗血症などにおける新たな創薬ターゲットになりうるかを評価する。
2. ヒト末梢血好中球に LPS や fMLP などの炎症刺激を加えてエクソソームを分泌させ、そのエクソソームがマクロファージを活性化するかを明らかにする。また、エクソソームのどの分子又は因子がマクロファージを活性化されるのかその分子機構を同定する。
3. 急性または慢性感染症、全身性エリテマトーデス (SLE) などの免疫病の患者の末梢血好中球由来エクソソームを抽出し、マクロファージの活性化を分析する。健康人の実験で同定したマクロファージを活性化する分子あるいは因子を比較し、感染症や免疫疾患の新たな治療標的の可能性を検討する。

以上の検証を行うことで、急性炎症だけでなく様々な慢性炎症における好中球由来エクソソームの役割の解明を目指す予定である。



本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③帰国後の展開予定について述べて下さい。

(请就本次合作研究题目的①研究目的的达标情况、②未来的发展可能性、③您回国后今后的合作研究的规划打算作一论述)

【達成度】(达标情况)

本共同研究では、エクソソームを介した情報伝達の役割りの解明を目標に研究を実施した。エクソソームを分泌する細胞、受け取る細胞、エクソソームによる情報伝達によって引き起こされる作用を明らかにし、自然免疫におけるエクソソームの新たな役割りの解明につながった。以上のことから、本研究は当初の計画通りに実施され、十分な研究成果が得られており、8割以上の達成度であったと評価している。

【将来性】(未来的可能性)

本研究ではマウス感染症モデルで得られた知見をヒトの様々な免疫疾患において検証を行うものである。それによって、様々な免疫疾患における好中球由来エクソソームの役割りや関与の有無が明らかとなることが期待される。将来的には、エクソソームを標的とした阻害薬や抗体薬などを用いることで、免疫疾患の治療が可能であるのかを疾患モデルマウスあるいはヒト細胞株を用いて検証を行う予定である。また、私たちの研究グループは特定の表面マーカーを発現したエクソソームを高感度に定量できる方法を開発している。これを応用すれば患者さんの血液に含まれる好中球由来エクソソームを高感度に解析することが可能であり、より高精度に免疫疾患を診断できる可能性も期待できる。このように本研究は、免疫疾患の新たな機構の解明だけでなく、それを応用した新たな治療法の開発や高感度な診断法の開発などに発展することが期待される。

【帰国後共同研究の展開予定】(回国后的合作规划)

帰国後は金研究室(延辺大学附属病院血液・リウマチ免疫内科)では、健常人と免疫疾患の患者さんの血液から末梢血好中球を単離し、分泌されたエクソソームをTim4法で抽出し、マクロファージ活性化能の測定を行う。マクロファージの活性化はpHrodo-E.coliを用いた細菌食能、炎症性サイトカインIL6やTNF- α の産生によって評価を行う。また、可能であれば血清中の好中球由来エクソソーム量をELISA法により定量する。得られた結果は、患者さんの生化学検査データ(GOT, GPT, CRP, 血清アミロイドタンパクAなど)や免疫血清学的検査データなどとの相関性を検証する。

華山研究室(金沢大学医学系免疫学教室)は、好中球由来エクソソームがマクロファージを活性化する分子機構の解明を行う。具体的には、好中球由来エクソソーム内のどの分子がマクロファージを活性化するか、また活性化したマクロファージではどのようなシグナル経路の活性化が引き起こされるのかを明らかにする。エクソソーム内の分子の解析は質量分析法またはRNAシーケンス法により網羅的な解析を行う。解析の結果得られた候補分子の過剰発現または欠損により機能分子の同定を行う。マクロファージのシグナル経路の解析はRNAシーケンス法により網羅的な解析を行い、得られた結果から亢進しているシグナル経路を特定する。さらに、ウェスタンブロット法をもちいてシグナル経路に関わるタンパク質リン酸化を検出することで確認を行う。

金研究室および華山研究室で得られた結果を合わせることにより、様々な免疫疾患由来における好中球由来エクソソームの役割りや関与の有無が明らかとなることが期待される。年に1回ミーティングを行い、お互いの研究結果の説明と今後の共同研究内容を検討する。2-3年間の研究を通じて、共同研究がスムーズに進み、国際雑誌に論文を発表する予定である。

研究者自署:

金 幸 春



日中笹川医学奨学金制度 (共同研究コース)
日中共同研究に関わる報告書

作成日：2018年10月26日

氏名 (漢字)	華山力成	氏名 (ローマ字)	Rikinari Hanayama
所属機関・部署・役職	金沢大学・医学系・教授		
研究テーマ	貪食細胞による免疫疾患の発症機序およびエクソソームの役割		
中国側共同研究者 氏名と研究者番号	金 京春・K4010	中国側共同研究者 所属機関	延辺大学附属病院

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③今後共同研究の展望や予定について述べて下さい。

【達成度】

本共同研究では、エクソソームを介した情報伝達の役割の解明を目標にした研究を実施した。その結果、エクソソームを分泌する細胞、受け取る細胞、エクソソームによる情報伝達によって引き起こされる作用を明らかにし、自然免疫におけるエクソソームの新たな役割の解明へと繋がった。以上のことから、本研究は当初の計画通りに実施され、十分な研究成果が得られており、8割以上の達成度であったと評価している。

【将来性】

本研究は、マウス感染症モデルで得られた知見をヒトの様々な免疫疾患において検証するものである。それによって、様々な免疫疾患における好中球由来エクソソームの役割や関与の有無が明らかとなることが期待される。更に将来的には、エクソソームを標的とした阻害薬などを用いることで、免疫疾患の治療が可能になるか否かを疾患モデルマウスあるいはヒト細胞株を用いて検証する予定である。また、私たちの研究グループは、特定の表面マーカーを発現したエクソソームを高感度に定量できる方法を開発している。これを応用することにより、患者の血液に含まれる好中球由来エクソソームを高感度に解析することが可能となり、より高精度に免疫疾患を診断できる可能性も期待できる。このように本研究は、免疫疾患の新たな機構の解明だけでなく、それを応用した新たな治療法の開発や高感度な診断法の開発などへ発展することが期待される。

【今後の展望】

帰国後、金研究室（延辺大学附属病院血液・リウマチ免疫内科）では、健常人と免疫疾患の患者の血液から末梢血の好中球を単離し、分泌されたエクソソームを Tim4 法で抽出して、マクロファージ活性化能の測定を行う。マクロファージの活性化は pHrodo-E.coli を用いた細菌貪食能、炎症性サイトカイン IL-6 や TNF- α の産生によって評価する。また、可能であれば血清中の好中球由来エクソソーム量を ELISA 法により定量する。得られた結果は、患者の生化学検査データ (GOT, GPT, CRP, 血清アミロイドタンパク A など) や免疫血清学的検査データなどとの相関性を検証する。

華山研究室（金沢大学医学系免疫学）では、好中球由来エクソソームがマクロファージを活性化する分子機構の解明を行う。具体的には、好中球由来エクソソーム内に含まれるどの分子がマクロファージを活性化するのか、また活性化したマクロファージでは、どのようなシグナル経路の活性化が引き起こされるのかを明らかにする。エクソソーム内の分子の解析は質量分析法または RNA シークエンス法により網羅的な解析を行う。解析の結果得られた候補分子の過剰発現または欠損により、機能分子の同定を行う。マクロファージのシグナル経路の解析は RNA シークエンス法による網羅的な解析を行い、得られた結果から亢進しているシグナル経路を特定する。さらに、ウェスタンブロット法をもちいてシグナル経路に関わるタンパク質リン酸化を検出することで確認を行う。

金研究室および華山研究室で得られる結果を合わせることで、様々な免疫疾患由来における好中球由来エクソソームの役割や関与の有無が明らかとなることが期待される。年に 1 回ミーティングを行い、お互いの研究結果の説明と今後の共同研究内容を検討する。2-3 年間の研究を通じて、共同研究をスムーズに進め、国際雑誌に論文を発表する予定である。

日本側共同研究者自署： 華山力成 (印)

日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)研究報告書



* 英語または日本語で作成(请用日文或英文书写)

第 40 期 研究者番号(研究者编号): k4011 作成日(书写日期): 2018 年 9 月 10 日

氏名 (姓名)	王宇輝 (WANG YUHUI)	性別 (性別)	男 (Male)	生年月日 (出生日期)	1970.4.16.
研究テーマ (研究題目)	The pathogenesis and pathologic characteristics of coronary atherosclerosis and coronary heart disease in several knockout hamster models				
研究期間(来日～帰国まで) (来日起至回国的研究起止时间)	2018 年 4 月 17 日 ～2018 年 10 月 15 日				
在日共同研究機関・部署 (在日共同研究单位及部门)	Basic Science for Clinical Medicine (Molecular Pathology) Faculty of Medicine, University of Yamanashi				
共同研究者氏名・役職 (共同研究者姓名/职务)	Fan Jianglin Professor				
学会参加について (关于在日期间参加学会)	有り(有参加) <input checked="" type="checkbox"/> なし(没有参加) <input type="checkbox"/> ※参加有の方は下記の欄をご記入下さい。(有参加学会者, 请继续填写如下内容)				
	一般参加 (普通参加)	学会名称: 第 15 回 Lipid Club, 平成 30 年 7 月 7 日 (土) 15:00～18:00, リソル生命の森 日本メディカルトレーニングセンター, 世話人: 昭和大学 平野 勉、筑波大学 島野 仁。			
	一般参加 (普通参加)	学会名称:			
	発表有り (有发表)	学会名称: 第 5 回日本ウサギバイオサイエンス研究会学術集会, 2018 年 7 月 20 日, 神戸大学医学部シスメックスホール。 発表テーマ(发表題目): トピックス ゲノム編集: Generation of Dyslipidemic Golden Hamster Models by CRISPR/Cas9			
	発表有り (有发表)	学会名称: 発表テーマ(发表題目):			
論文発表について (关于在日期间论文发表)	発表有/投稿中(已发表或投稿中) <input type="checkbox"/> 発表なし(没有发表) <input checked="" type="checkbox"/> ※既にもしくは発表予定有りの方は下記の欄をご記入下さい。 (已发表或有论文投稿中的, 请填写如下内容, 并另外单独附上全部论文内容的复印件)				
	テーマ(題目):				
	著者名(作者名):				
	雑誌名(期刊名):				
	発行年(发表年度): 巻号(刊卷): ページ(页数): インパクトファクター(影响因子):				

日本滞在中の具体的な共同研究内容についての報告
(关于在日期间就研究题目具体开展的共同研究内容的详述)

【研究目的】 (研究目的)

The objective is to establish the analysis technology platform of a new animal model, hamster. Through the cooperative research, we will get more evidences of the characteristics of atherosclerosis in hamster to confirm hamster is a human-like animal model. We will publish in this one or two years some SCI research papers and more papers for the cooperation project of Ministry of Science and Technology. We hope we can establish the pathological standard for atherosclerosis lesion analysis and lead the study field of hamster models for lipid and glucose metabolism, and atherosclerosis.

【研究経過】 (研究经过)

1. We usually analyzed the atherosclerotic lesions by frozen sections in mouse model because this method can get results quickly. However, this method cannot get the detailed pathological information of lesions, so that it is necessary to analyze the structure and the histological characteristics of lesions for more evidences of the pathological mechanisms of the development of atherosclerosis. Few reports can be referred to preparing the paraffin sections of small animal models' artery, especially, the coronary artery. We then firstly established hamster coronary artery structure. According to the characteristics of the hamster cardiovascular, we established standard methods for investigation of hamster coronary lesions by paraffin section, including tissue collection, embedding, sectioning, and establish a quantitative method for analysis of coronary artery plaque.

Although in our previous study, we found the lesions in coronary artery by frozen section, in Prof. Fan's lab, we have not found the classical atherosclerotic lesions in coronary artery of low density lipoprotein (LDL) receptor knockout hamster, lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT) and ATP-binding cassette, sub-family A (ABCA1) by paraffin section. Therefore, we performed the following additional research contents.

1.1 Much more samples of coronary artery from LDL receptor knockout hamsters have being analyzed in the lab in Beijing by the standard methods established in Professor Fan's lab. And we considered the large size particles of plasma lipoproteins may inhibit the development of coronary lesions, we also tried to control the levels of plasma triglyceride in LDL receptor knockout hamster by the different types of high cholesterol high fat diets.

1.2 Besides the coronary artery, we also investigate the characteristics of atherosclerotic lesions in aorta and carotid artery. In our previous studies, we only analyzed the quantitation of lesions in artery, whereas now we mainly analyze the detailed structure of the lesions in artery to confirm the mechanisms of development of atherosclerosis in hamster models.

1.3 The characteristics of atherosclerotic lesions from different aged LDL receptor knockout hamsters are evaluated to establish the standard protocol for future atherosclerosis study.

1.4 We have crossed the LDL receptor knockout and LCAT knockout hamster in the lab in Beijing for further coronary atherosclerosis analysis, because the coronary lesions may develop easier in this double knockout hamster with consideration for deficiency of high density lipoprotein (HDL). And we also tried to find the coronary atherosclerosis in ABCA1 knockout hamster. Then we hope to establish a small coronary heart diseases model.

2. In order to investigate the effects on atherosclerosis of LCAT overexpression by AAV in LDL receptor/LCAT double knockout hamster, we prepared the AAV8 with human LCAT in the lab in Beijing and checked the expression in the liver after the AAV8 injecting into the wild type mice and hamsters. The human LCAT expressed in the liver of mice by a dose-dependent pattern, however, the expression have not been able to be checked in hamster. More experiments need to find out the right condition for LCAT overexpression by AAV8 in hamster.

3. We analyzed the phenotypes of another hamster model, ABCA1 knockout hamster. Besides the artery, we examined the pathological changes in kidney and brain of this hamster. The abnormal morphological changes were found in kidney and some special staining are under way. The method of brain morphology has also being studied and some special staining will be performed after the cross-section finished.

4. Pancreatic pathological analysis for comparison of hamster and mouse. We found the severe pancreatic necrosis in hypertriglyceridemia mice after caerulein induction that was not found in mice without hypertriglyceridemia. We also found that in hamster, more severe pancreatitis was induced than in mice with several inducing methods.

【成果】 (成果)

1. Establish the coronary structure of hamster as shown in figure 1.

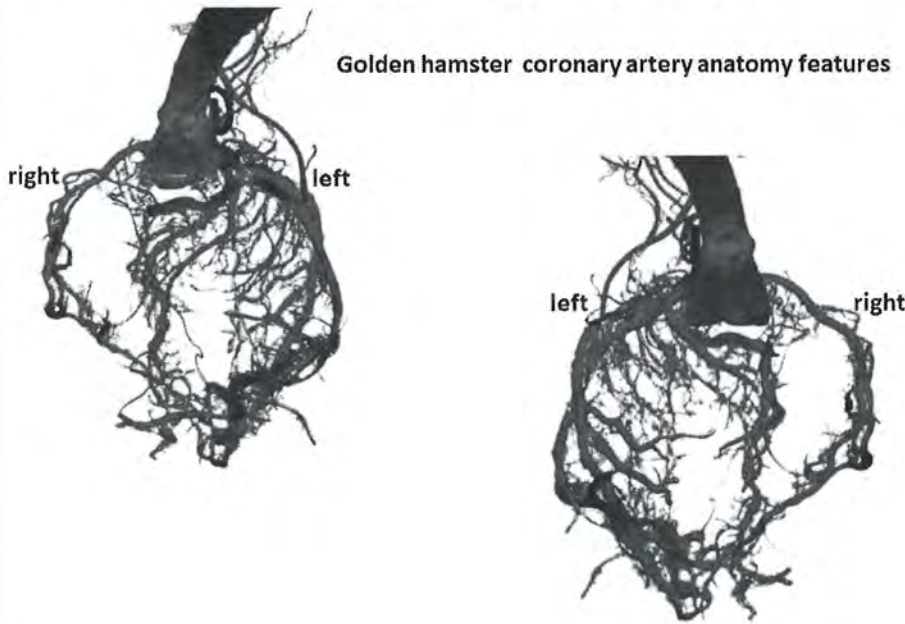
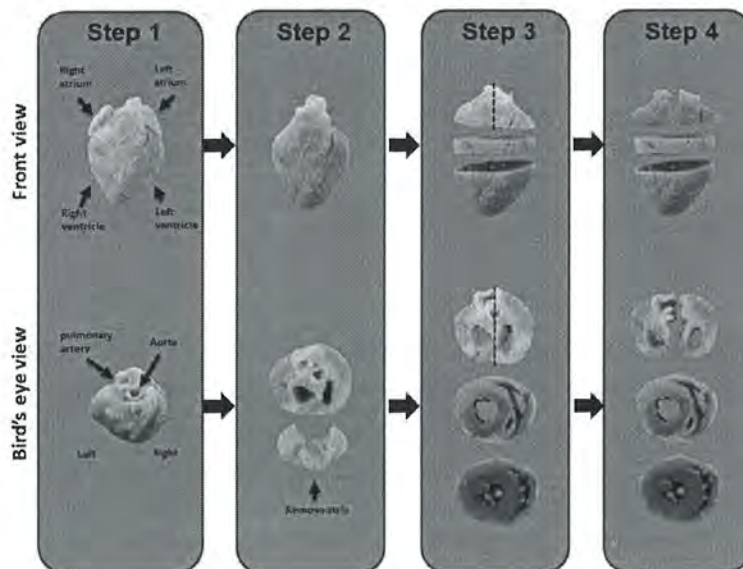


Figure 1. The coronary structure of hamster.

2. Establish the standard protocol for preparation of hamster coronary artery paraffin section as shown as figure 2.

A

The method of preparation of block for hamster according to the method for rabbit.



Rabbit models for the study of human atherosclerosis: from pathophysiological mechanisms to translational medicine. Fan J, Kitajima S, Watanabe T, Xu J, Zhang J, Liu E, Chen YE. Pharmacol Ther. 2015 Feb;146:104-19.

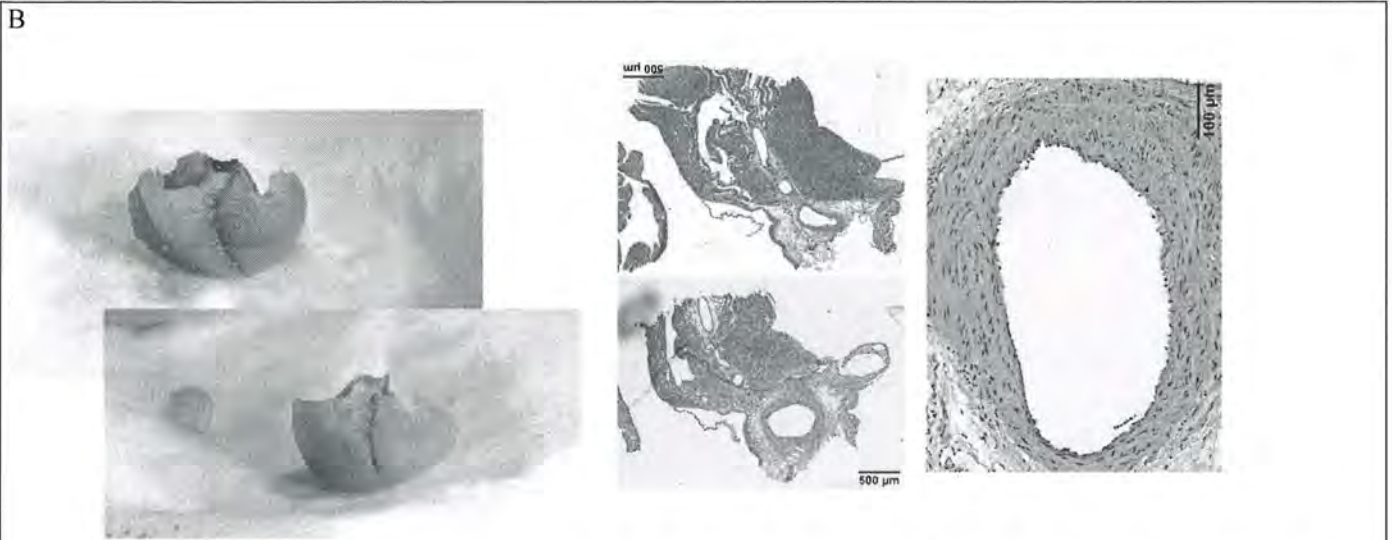


Figure 2. The representative pictures of preparation of hamster coronary artery and the H&E staining result of the coronary artery of LDL receptor knockout hamster. A. The figure from the paper of rabbit (Fan J *et al.* 2015) for illustrating how to slice the fixed heart of hamster before preparation of paraffin sections. B. The left pictures are the blocks of hamster's hearts, and the left coronary artery (LCA) orifice were marked with mercurochrome and LCA also was dyed red. The right picture was the H&E staining of the sections of the beginning of the LCA by different magnification. The sample is from LDL receptor knockout hamster and the lesion was not found in this sample.

3. The expression of human LCAT by AAV8 in the liver of mice and hamster as shown as figure 3.



Figure 3. The western blot results of the human LCAT expression in liver. The upper panel is the samples from mice and the lower panel is the samples from hamster. The expression of human LCAT in mice liver was clearly detected but in hamster liver it was difficult to be detected. Therefore, although we can confirm that the AAV8-LCAT can deliver the human LCAT into hepatocytes in vivo, we should optimize the infecting condition in hamster.

4. The morphological analysis of kidney from ABCA1 knockout hamster as shown as figure 4.

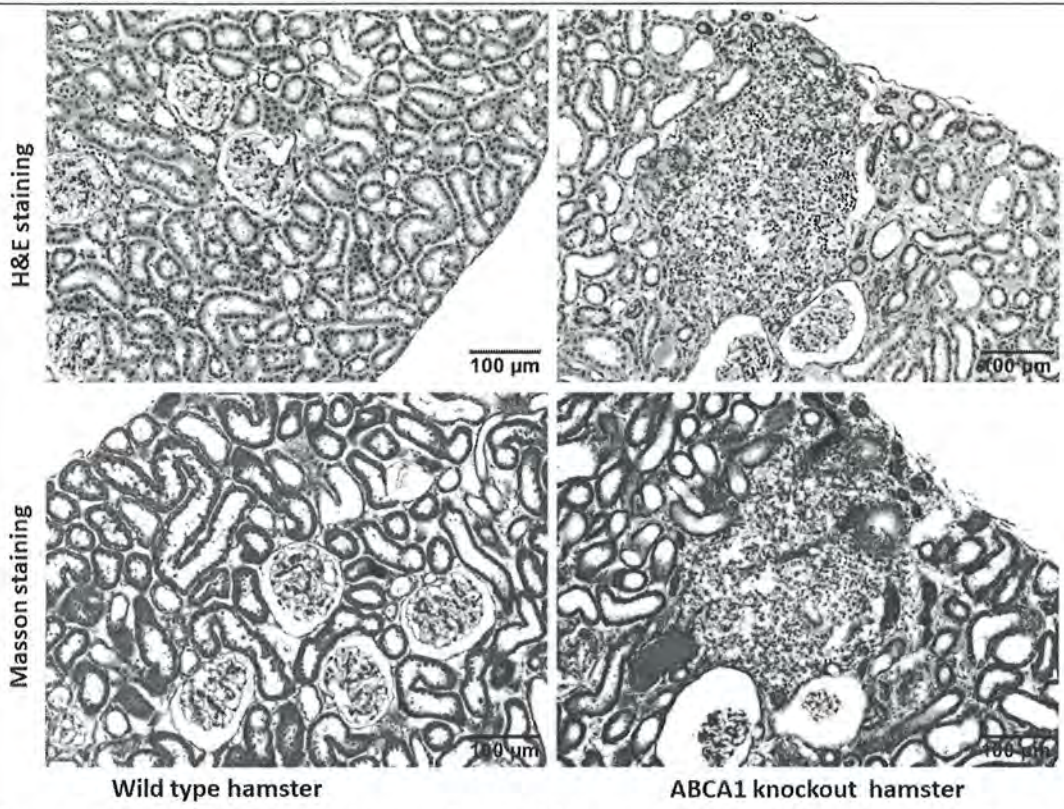


Figure 4. The representative photographs of H&E and Masson staining of kidney tissues. The atrophic glomeruli, increased fibrosis and inflammatory infiltration were found in ABCA1 knockout hamster.

5. The lipid profile of LDL receptor/LCAT double knockout hamster as shown as figure 5.

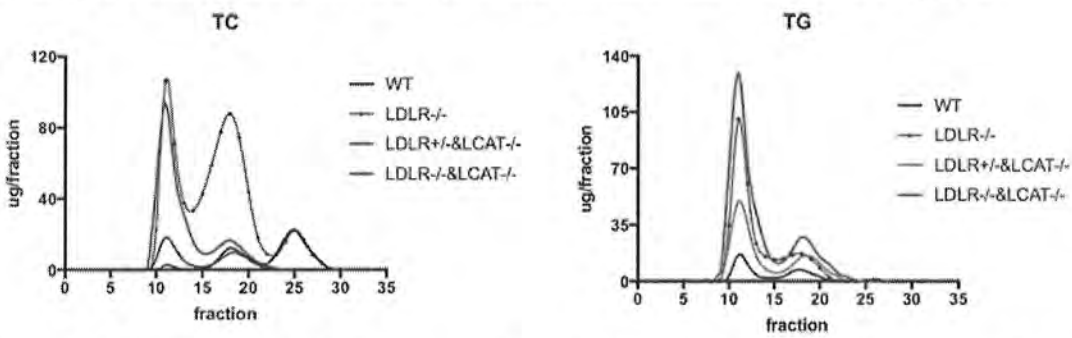


Figure 5. FPLC analysis of the plasma of double knockout hamster. The results showed that LCAT deficiency significantly decreased the LDL fraction in plasma in LDL receptor knockout hamster.

6. The pancreatic pathological analysis in mice and hamster with high cholesterol high fat diet and intraperitoneal injection of ethyl alcohol+palmitoleic acid.

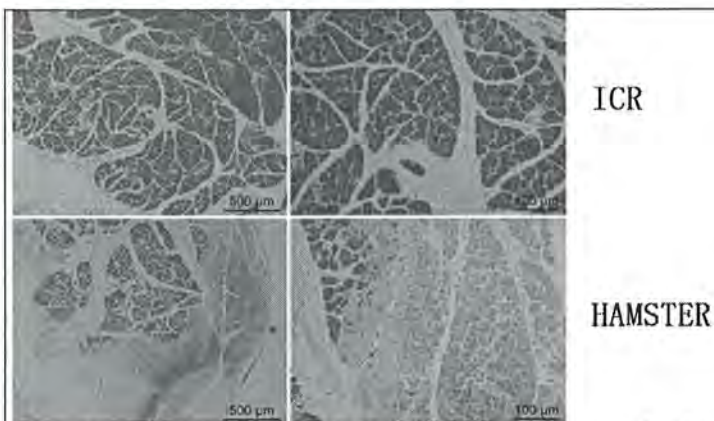


Figure 6. The representative photographs of pancreatic tissues with H&E staining. Intraperitoneal injection of ethyl alcohol+palmitoleic acid is a kind of induction methods for acute pancreatitis in mouse as reported as previous studies. Here, we found that with high cholesterol high fat diet, in ICR mice, it induced mild acute pancreatitis with edema and mild inflammatory infiltration, but in hamster it induced severe acute pancreatitis with large area necrosis.

【今後の論文発表予定】 (今后论文发表的计划)

1. The characteristics of atherosclerosis in LDL receptor or LDL receptor/LCAT double knockout hamster.
The target journal: ATVB or Atherosclerosis
2. The effects of LCAT on LDL metabolism.
The target journal: JLR or Metabolism
3. The kidney damage in ABCA1 knockout hamster.
The target journal: Kidney Int or Am J Kidney Dis
4. The pancreatitis in hamster compared with mice.
The target journal: GUT or Pancreas

【今後の課題】 (今后的课题)

1. The establishment of coronary heart disease small animal model.
2. The function of HDL and the glucose metabolism in coronary heart diseases.
3. The study of the role of ABCA1 in Alzheimer's disease by hamster.
4. The establishment of pancreatitis model in hamster.

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③帰国後の展開予定について述べて下さい。
(请就本次合作研究题目的①研究目的的达标情况、②未来的发展可能性、③您回国后今后的合作研究的规划打算作一论述)

【達成度】 (达标情况)

During about 5 months studying in Japan, I established the method of pathological analysis for hamster coronary artery. This is the main objective in the Sasagawa international cooperative project. Based on the technology platform of atherosclerosis analysis, I can finish the study of my national projects in China and publish the relative papers.

In this time, I have also understood many basic principles in pathological study. Then I can improve the quality of the pathological sample preparation in my future work. I think it is very important just like a Chinese proverb: Give a man a fish and you feed him for a day; teach a man to fish and you feed him for a lifetime. In these 5 months, besides the vascular sample, I learned how to prepare the section of kidney, pancreas and brain. And I got some data of kidney, pancreas and brain this time in our hamster experiments.

It is with regret that I have not found the classical atherosclerotic lesions in hamster coronary artery like in rabbit found by Professor Fan. Hence, I have to do many additional works after I go back to China to continue this study.

I also regret that there is no condition to prepare the knockout hamster in the lab in Japan. Although we communicated a lot about the different manipulations in preparation knockout hamster from the mice, the actual operation was not performed this time.

In Professor Fan's lab, I also received a good training in my presentation in English or Japanese. It is a very good chance for me this time. I very appreciate to Prof. Fan and the members of his lab for their kind help.


【将来性】 (未来的可能性)

Hamster is a better animal model than mouse in cardiovascular study. However, the application of hamster in the experiment is very rare because the genetic modification is difficult in hamster. Our lab established the platform for knockout hamster, so that there are a lot of works to do by hamster in future. The pathological analysis technology for hamster must be useful in more and more studies with hamster. The pathological analysis of coronary atherosclerosis has not been established in small animal models, such as mouse, rat and hamster. The technology we established this time also the first standard protocol for the small animal model in coronary atherosclerosis analysis. I will used in my several projects about the coronary atherosclerosis in hamster model. Therefore, our work in Japan is innovative and applicable. It is hopeful to publish many research articles with these studies.

【帰国後共同研究の展開予定】 (回国后的合作规划)

After going back, I will enhance the academic cooperation and communication with Prof. Fan and his lab. We will accomplish our cooperative project of China's Ministry of Science and Technology together firstly, and then develop more opportunities for cooperation based on the advantage of the each side.

研究者自署：

The image shows a handwritten signature in black ink, which appears to be 'Li Qiang'. To the right of the signature is a red square seal with Chinese characters, likely the official seal of the researcher.

日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)
日中共同研究に関わる報告書

作成日：2018年9月19日

氏名(漢字)	範江林	氏名(ローマ字)	Fan Jianglin
所属機関・部署・役職	山梨大学 大学院総合研究部 医学域 基礎医学系 分子病理学講座・教授		
研究テーマ	遺伝子改変ハムスターモデルを用いた動脈硬化の解析		
中国側共同研究者 氏名と研究者番号	王宇輝 k4011	中国側共同研究者 所属機関	北京大学医学部

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③今後共同研究の展望や予定について述べて下さい。

【達成度】


目標としていたハムスターの心臓及び冠状動脈の解析法を計画通り確立する事ができ、また、当研究室において日常的に応用している生化学分析法や病理標本の作製及び観察法を身につけた。毎週行われる研究室の抄読会や研究発表会にも積極的に参加した。更に研究成果を2018年度日本ウサギバイオサイエンス研究会で発表した。

【将来性】

日本で学んだ研究方法やノウハウは、王宇輝氏の遺伝子改変ハムスターモデルを利用した冠状動脈硬化に関しての将来の研究発展に大いに貢献できると思われる。

【今後の展望】

今回の貴財団奨学金制度(共同研究コース)を好機として、今後も北京大学との共同研究を更に推進していきたい。

日本側共同研究者自署： 範江林 

日本滞在中の具体的な共同研究内容についての報告
(关于在日期间就研究题目具体开展的共同研究内容的详述)

【研究目的】 (研究目的)

To figure out whether medium-chain fatty acid triglyceride(MCT) has an effect on incretin secretion.

【研究経過】 (研究经过)

1. Divided the C57/BL6J mice into 3 groups. Overnight fasting.
2. After overnight fasting, collect the blood before oil tolerance.
0 minutes: Group 1 use the lard oil }
Group 2 use the olive oil } to do the oral tolerance test
Group 3 use the MCT oil }
3. Collect the blood at 30min and 120min
Use GIP ELISA and GLP-1 ELISA to measure the GIP and GLP-1 level in the sample.
4. Divided the mice into 4 groups. Do the oral oil tolerance test.
Group 1: Olive oil (13.3ml/kg); Group 2: Mixed oil [Olive oil (10ml/kg)+ MCT oil (3.3ml/kg)]
Group 3: Olive oil (10.0ml/kg); Group 4: Add on oil [Olive oil (10ml/kg)+ MCT oil (3.3ml/kg)]
5. Collect the blood at 0min, 15min, 30min, 60min, 120min
Use GLP-1 ELISA and GIP ELISA to measure the total GLP-1, GIP level of each group.

【成果】 (成果)

1. Got the result that MCT suppressed the secretion of GIP.
2. The suppression of GIP, GLP-1 secretion is more obvious in mix group.

【今後の論文発表予定】 (今后论文发表的计划)

1. 2019-2021 Publish papers in Chinese core journals related to endocrinology or diabetes, such as International Journal of Endocrinology and Metabolism, Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, Chinese Journal of Diabetes Mellitus and so on. According to the fact, publish one piece or two pieces.
2. 2022-future According to the progress of research after returning, publish one piece of SCI (such as Diabetes Care, Endocrine Reviews, Trends in Endocrinology and Metabolism) or Japanese core journals related to endocrinology or diabetes (such as Folia endocrinologica Japonica, Endocrine Journal)

【今後の課題】 (今后的课题)

1. Digestion and absorption of MCT in GI tract.
2. Mechanism of the suppression of LCT-induced GIP secretion by MCT.

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③帰国後の展開予定について述べて下さい。
(请就本次合作研究题目的①研究目的的达标情况、②未来的发展可能性、③您回国后今后的合作研究的规划打算作一论述)

【達成度】 (达标情况)


According to the experimental purpose to advance the research, observed the experimental phenomena and got the results, systematized and analyzed the original data, eventually completed the current stage of research and proved the original experimental hypothesis.

【将来性】 (未来的可能性)

Through the joint research project in Japan, found that dietary factors and food structure had a close impact on intestinal flora. Therefore, we plan to carry out further study about the influence of Chinese herbal medicine on intestinal flora and fat metabolism, at the same time more and more people are suffering from diabetes, so the related research will be very promising

【帰国後共同研究の展開予定】 (回国后的合作规划)

1. Study the influence of Chinese herbal medicine on the intestinal flora of patients suffering from diabetes mellitus with different habitus.
2. Develop clinical study about the effect of Chinese herbal medicine on the metabolism of chain fatty acids in type 2 diabetes mellitus
3. Deplore the effects of different habitus on type 2 diabetes mellitus.
4. Cultivate excellent talents to continue the permanent cooperation.

研究者自署： 张晓昀 

日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)
日中共同研究に関わる報告書



作成日：2018年11月8日

氏名(漢字)	稲垣 暢也	氏名(ローマ字)	NOBUYA INAGAKI
所属機関・部署・役職	京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学		
研究テーマ	注射脂肪酸トリグリセリドのインクレチン分泌に及ぼす影響について		
中国側共同研究者 氏名と研究者番号	張曉昀	中国側共同研究者 所属機関	黒竜江省漢方医研究院

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③今後共同研究の展望や予定について述べて下さい。

【達成度】

催肥満作用を有する消化管ホルモン gastric inhibitory polypeptide (GIP)は、高脂肪(長鎖脂肪酸トリグリセリド:LCT)食摂取時に過分泌する。我々は、中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)がLCT摂取時のGIP分泌を抑制することを見出した。そこで本研究では、MCTがLCT摂取時のGIP分泌を抑制する機序について検討した。

MCTは、胃リパーゼで分解され胃内で吸収される過程と膵リパーゼによる分解後に小腸で吸収される過程が報告されている。またLCT吸収に必須である膵リパーゼと胆汁動員の必要性もMCT吸収において一定の見解が得られていない。腸管内分泌K細胞は小腸のみに発現するため、MCTの分解、吸収過程は、MCTがGIP分泌を誘導しない機序を明らかにする上で重要となる。我々は、マウスを用いた検討から、MCTは小腸内に存在するリパーゼによって分解され、小腸から速やかに吸収されて門脈に輸送されることが判明した。またMCTは、LCT吸収に必須である胆汁や膵リパーゼの分泌を刺激しないことも明らかになった。以上の結果から、小腸で分解された中鎖脂肪酸がLCT誘導性のGIP分泌抑制する可能性があり、今後はその機序解明を行う予定である。研究の進捗は、順調と考える。

【将来性】

高脂肪食を特徴とする食の欧米化を背景として、軽微な肥満であっても糖尿病を発症する患者が本邦や中国を含む東アジア諸国で急増している。「高脂肪食摂取による肥満・インスリン抵抗性増大」の機序解明と対策が喫緊の課題である。我々は、GIPは「脂肪摂取」と「肥満」をつなぐ重要な消化管ホルモンであり、GIP過分泌抑制を目的とした栄養素の探索は高脂肪食肥満やインスリン抵抗性改善に有効であることから本研究の着想に至った。本研究の成果から、肥満・糖尿病といった代謝疾患の新たな治療戦略につながる可能性もあり、医学的・社会的意義も大きい。

【今後の展望】

本研究では、LCT誘導性のGIP分泌を抑制する機序についてマウスや腫瘍細胞株を用いて解明する。具体的には、マウスを用いたLCT単独(単独)オイルおよび混合オイル摂取後の*in vivo*実験と腫瘍細胞株を用いた*in vitro*実験を行う予定である。*in vivo*実験についてはGIP分泌に影響を及ぼす小腸輸送能、腸管内リパーゼ活性、胆嚢容積、門脈内CCK濃度を評価する予定である。*in vitro*実験については、我々は脂肪酸受容体であるGPR120およびGPR40に着目して実験を行う予定である。脂肪酸受容体GPR120とGPR40は、GIP分泌に必須の受容体である。GPR120およびGPR40発現細胞を用いた*in vitro*の検討から、長鎖脂肪酸は細胞内Caイオン濃度を上昇させ、一方中鎖脂肪酸はCaイオン濃度を上昇させないことが報告されている。しかし注射脂肪酸がGPR120やGPR40を介して長鎖脂肪酸の作用を競合的に阻害するか不明である。そこでGPR120またはGPR40発現HEK293細胞を用いて注射脂肪酸存在、非存在下の長鎖脂肪酸刺激後の細胞内Caイオン濃度を評価する。また両細胞を用いた長鎖脂肪酸のBinding assayを行う予定である。

日本側共同研究者自署：稲垣 暢也



日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)研究報告書



* 英語または日本語で作成(请用日文或英文书写)

第 40 期 研究者番号(研究者编号) : K4013 作成日(书写日期) 2018年08月20日

氏名 (姓名)	Wu Huo	性別 (性別)	Male	生年月日 (出生日期)	1988-11-28
研究テーマ (研究題目)	Sanger Sequencing and Next Generation Sequencing				
研究期間(来日～帰国まで) (来日起至回国的研究起止时间)	2018年6月1日～2018年10月10日				
在日共同研究機関・部署 (在日共同研究单位及部门)	Department of Pathology and Tumor Biology, Kyoto University				
共同研究者氏名・役職 (共同研究者姓名/职务)	Seishi Ogawa, Professor				
学会参加について (关于在日期间参加学会)	有り(有参加) <input type="checkbox"/> なし(没有参加) <input checked="" type="checkbox"/>				
	※参加有の方は下記の欄をご記入下さい。(有参加学会者, 请继续填写如下内容)				
	一般参加 (普通参加)	学会名称:			
	一般参加 (普通参加)	学会名称:			
	発表有り (有发表)	学会名称: 発表テーマ(发表題目):			
発表有り (有发表)	学会名称: 発表テーマ(发表題目):				
論文発表について (关于在日期间论文发表)	発表有/投稿中(已发表或投稿中) <input type="checkbox"/> 発表なし(没有发表) <input checked="" type="checkbox"/>				
	※既にもしくは発表予定有りの方は下記の欄をご記入下さい。 (已发表或有论文投稿中的, 请填写如下内容, 并另外单独附上全部论文内容的复印件)				
	テーマ(題目):				
	著者名(作者名):				
	雑誌名(期刊名):				
発行年(发表年度):					
巻号(刊卷):					
ページ(页数):					
インパクトファクター(影响因子):					

日本滞在中の具体的な共同研究内容についての報告
(关于在日期间就研究题目具体开展的共同研究内容的详述)

【研究目的】 (研究目的)

Understand sanger sequencing and next generation sequencing

【研究経過】 (研究经过)

First know the theory how does sanger sequencing work, and perform a sanger sequencing by the help my teacher. Then, I perform two sanger sequencing to find the SNP and gene fusion. Which get a wonderful results. As for next generation sequencing, I first extract DNA from Formalin-Fixed and Paraffin-Embedded samples and test the DNA results. Then I prepare the DNA samples by shearing the DNA, repairing and dA-Tail the DNA ends, ligating the molecular-barcoded adaptor, purifying the sample using AMPure XP beads, amplifying the adaptor-ligated library, purifying the amplified library with AMPure XP beads and assessing quality and quantity. In the end, we use illumina machine to do next generation sequencing. During the journey, I also go to the hospital to observe the surgeries.

【成果】 (成果)

I successfully find the SNP and gene confusion by Sanger sequencing. The next generation sequencing results is also wonderful. I learn some surgery skills in the hospital.

【今後の論文発表予定】 (今后论文发表的计划)

Next year, I will publish an article which include the sanger sequencing.

【今後の課題】 (今后的课题)

In the future we can use the sanger sequencing the find the site mutation in tumor tissues.

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③帰国後の展開予定について述べて下さい。
(请就本次合作研究题目的①研究目的的达标情况、②未来的发展可能性、③您回国后今后的合作研究的规划打算作一论述)

【達成度】 (达标情况)


I have learn a lot useful knowledge in the lab and will use them in the future.
I think I have achieved the goal.

【将来性】 (未来的可能性)

We have reached a good friendship and will be able to reach each other's places
for academic exchanges in the future.

【帰国後共同研究の展開予定】 (回国后的合作规划)

When back in China, I can communicate with the friends here for sequencing technique
and invite friends to China to make speeches.

研究者自署: Wu Huo 印 

日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)
日中共同研究に関わる報告書



作成日： 2018年11月10日

氏名(漢字)	小川 誠司・井上善景	氏名(ローマ字)	Ogawa Seishi・Yoshikage Inoue
所属機関・部署・役職	京都大学・大学院医学研究科・腫瘍生物学・教授 京都大学・大学院医学研究科・消化管外科学・大学院生		
研究テーマ	遺伝子解析による大腸がんの病態解明		
中国側共同研究者 氏名と研究者番号	13 吳 伙	中国側共同研究者 所属機関	安徽医科大学第一附属医院

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③今後共同研究の展望や予定について述べて下さい。

【達成度】

本プログラムの研究者である吳伙氏に対して、当講座教授小川誠司を筆頭に、講師1名、大学院生1名の体制で環境整備及び研究指導を行った。実験環境に関しては、十分な実験スペースを確保し、次世代シーケンサー、サーマルサイクラーなどの最新設備を導入、維持し、研究試薬を十分に提供した。国内の共同研究施設から取り寄せた検体を確保した。

大腸癌のホルマリン固定、パラフィン包埋組織 (FFPE) から DNA の抽出の手技を繰り返し行った。組織中の腫瘍の同定、切り出し枚数の決定、組織の削り出しの手技に習熟することができた。抽出した DNA に対して、次世代シーケンサーを用いて解析するための preparation の手技を繰り返し行った。FFPE から抽出した DNA は断片化及び変性しているために、新鮮凍結検体から抽出した DNA に比べて preparation の手技は煩雑であり、また条件の検討が複数回にわたり必要になる。それら複雑な過程にも習熟することができた。次世代シーケンサーの解析に先立ち、サンガーシーケンスを用いた変異解析も行った。シーケンスの準備、結果の解釈に習熟することができた。また、次世代シーケンサーにより得られたシーケンス結果の解析を行った。シーケンサー特有のエラーの除去方法、FFPE 検体に入りやすいエラーの解釈の方法等、指導教官から指導を受けながら学習した。さらにデータの解析に慣れる必要であるが、今後の継続により、さらなる向上が期待できる。

【将来性】

実験手技は非常に丁寧であり、一つ一つの過程に手を抜くことはなかった。得られた結果も、エラーが少なく、信頼性の高いデータになっていた。また、実験の過程でミスが入ることがあった場合にもすぐに指導教官からの指示を仰ぐ姿勢を持っており、吳伙氏自身が非常に信頼に足る人物であった。実験手技の習熟、データ解析の学習は非常に早く、今後も今回の経験を生かした研究ができると考えられる。

【今後の展望】

吳伙が現在所属している研究施設は手術の数も多く、大腸癌に限らず非常に多くの検体を手に入れられる環境にある。そのため、今回の経験をもとに、自国での研究を発展させることが可能である。今回学習した内容は、その研究の発展や導入の為に必要な手技である。

今回得られたデータをもとに、症例を追加し、論文を作成する予定としている。

日本側共同研究者自署：

小川 誠司 (印)

日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)研究報告書


告書



* 英語または日本語で作成(请用日文或英文书写)

第 40 期 研究者番号(研究者编号): K4014 作成日(书写日期): 2018 年 12 月 17 日

氏名 (姓名)	Li Nanfang	性別 (性別)	Female	生年月日 (出生日期)	1958.7.19
研究テーマ (研究題目)	The project of artificial intelligence for secondary hypertension screening				
研究期間(来日～帰国まで) (来日起至回国的研究起止时间)	2018 年 8 月 20 日 ~ 2019 年 1 月 25 日				
在日共同研究機関・部署 (在日共同研究单位及部门)	Comprehensive survival Museum, Kyoto University				
共同研究者氏名・役職 (共同研究者姓名/职务)	Zhao Liang, Associate professor				
学会参加について (关于在日期间参加学会)	有り(有参加) <input checked="" type="checkbox"/> なし(没有参加) <input type="checkbox"/> ※参加有の方は下記の欄をご記入下さい。(有参加学会者, 请继续填写如下内容)				
	一般参加 (论坛主持)	学会名称: 27th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (ISH 2018)			
	発表有り (有发表)	学会名称: 27th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (ISH 2018) 発表テーマ(发表題目): Improving Hypertension Control in Primary Health Care Using Simple Standard Treatment Algorithm Could Significantly Reduce Cardiovascular Disease Burden			
	発表有り (有发表)	学会名称: 27th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (ISH 2018) 発表テーマ(发表題目): Trends in Lipids and Lipoproteins among Adults in Northwestern Xinjiang, China, 1998-2015			
	発表有り (有发表)	学会名称: 27th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (ISH 2018) 発表テーマ(发表題目): Enhancing primary care service and preventing excessive alcohol intake to reduce regional disparity in hypertension control—results from the screening of 47000 adults in Emin, China			
論文発表について (关于在日期间论文发表)	発表有/投稿中(已发表或投稿中) <input checked="" type="checkbox"/> 発表なし(没有发表) <input type="checkbox"/> ※既にもしくは発表予定有りの方は下記の欄をご記入下さい。 (已发表或有论文投稿中的, 请填写如下内容, 并另外单独附上全部论文内容的复印件)				
	テーマ(題目): Serum lysosomal-associated membrane protein-2 levels are increased in small and medium vessel vasculitis, especially in polyarteritis nodosa				
	著者名(作者名): Nangfang Li, Bin Zhu, Qing Zhu, Mulalibieke Heizati, Ting Wu, Guoliang Wang, Xiaoguang Yao, Qin Luo, Shasha Liu, Shanshan Liu				
	雑誌名(期刊名): Clin Exp Rheumatol				
	発行年(发表年度): 2018 巻号(刊卷): ページ(页数): インパクトファクター(影响因子): 3.201				

	<p>テーマ(題目) : Increased Serum MCP-1 Levels in Systemic Vasculitis Patients Renal Involvement</p>
	<p>著者名(作者名) : Shasha Liu, Nanfang Li, Qing Zhu, Bin Zhu, Ting Wu, Guoliang Wang, Shanshan Liu, and Qin Luo</p>
	<p>雑誌名(期刊名) : JOURNAL OF INTERFERON & CYTOKINE RESEARCH</p>
	<p>発行年(发表年度) : 2018 巻 号(刊卷) : 38(9) ページ(页数) : 406-412 インパクトファクター(影响因子) : 2.028</p>
	<p>テーマ(題目) : Association of serum/plasma high mobility group box 1 with autoimmune diseases A systematic review and meta-analysis</p>
	<p>著者名(作者名) : Bin Zhu, Qing Zhu, Nanfang Li, Ting Wu, Shasha Liu, Shanshan Liu</p>
	<p>雑誌名(期刊名) : Medicine</p>
	<p>発行年(发表年度) : 2018 巻 号(刊卷) : 97:29 ページ(页数) : インパクトファクター(影响因子) : 2.028</p>

日本滞在中の具体的な共同研究内容についての報告
(关于在日期间就研究题目具体开展的共同研究内容的详述)

【研究目的】 (研究目的)

Secondary hypertension is a kind of hypertension with clear cause or symptom. Some diseases can cause secondary hypertension. For example: endocrine disease, renal disease, and autoimmune disease at al. At present, the screening level of secondary hypertension at home and abroad is around 10%. A large number of studies have shown that secondary hypertension can lead to more serious target organs damage (heart, brain and kidney) comparing with essential hypertension. Therefore, early diagnosis and treatment of secondary hypertension is extremely important.

As the screening and diagnosis of secondary hypertension requires high-level experts, high-end diagnostic platforms and a series of physical and chemical tests, which is difficult to implement in general clinics. Therefore, developing diagnostic software for secondary hypertension by using artificial intelligence is a powerful way to solve this problem.

The hypertension center of Xinjiang has rich experience in diagnosing secondary hypertension, and has successfully diagnosed tens of thousands of patients with secondary hypertension, and the screening capacity for secondary hypertension is nearly 40% among hypertensive inpatients.

Based on clinical diagnostic experience and artificial intelligence diagnostic tool, we would like to develop a diagnostic APP for secondary hypertension. And artificial intelligence is further developed to solve the problem of secondary hypertension screening in non-professional field.

【研究経過】 (研究经过)

- (1) Design the clinical case template by Hypertension Expert Committee.
- (2) APP for collecting Medical history is designed based on the case template above to simplify the type-in process.
- (3) Senior clinical physician will complete the Medical history, physical examination and auxiliary examinations based on template, and then submit voice message, text information and image data.
- (4) Computer Engineer will write the program according to the parts of real data.
- (5) Test the test suite and get the preliminary results.
- (6) Collect data continually, expand sample size and modify template or parameter.
- (7) Program writing and clinical application.
- (8) Publish the practical procedures and innovation points and form a phased result.

【成果】 (成果)

Based on previous work, we have completed initial clinical case data collation and inputting, designed the method of case inputting. On this basis, we will develop an APP and a web interface for secondary hypertension screening.

【今後の論文発表予定】 (今后论文发表的计划)

The application of machine learning methods in early screening of secondary hypertension.

【今後の課題】 (今后的课题)

【研究目的】 (研究目的)

- (1) Build a big data of clinical cases of secondary hypertension.
- (2) Design preliminary APP for collecting data and screening for secondary hypertension.
- (3) Collect data continually and expand the size of big data machine learning.

【研究経路】 (研究経路)

- (1) Design the clinical case template by Hypertension Expert Committee.
- (2) APP for collecting Medical history is designed based on the case template above to simplify the type-in process.
- (3) Senior clinical physician will complete the Medical history, physical examination and auxiliary examinations based on template, and then submit voice message, text information and image data.
- (4) Computer Engineer will write the program according to the parts of text data.
- (5) Test the test suite and get the preliminary results.
- (6) Collect data continually, expand sample size and modify template or parameter.
- (7) Program writing and clinical application.
- (8) Publish the practical procedures and innovation points and form a phased result.

【成果】 (成果)

Based on previous work, we have completed initial clinical case data collation and inputting, designed the method of case inputting. On this basis, we will develop an APP and a web interface for secondary hypertension screening.

【今後の課題】 (今后的课题)

The application of machine learning methods in early screening of secondary hypertension.

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③帰国後の展開予定について述べて下さい。
(请就本次合作研究题目的①研究目的的达标情况、②未来的发展可能性、③您回国后今后的合作研究的规划打算作一论述)

【達成度】 (达标情况)

We have established the preliminary design of diagnostic APP and initial database for screening secondary hypertension based on clinical diagnostic experience and machine learning method and achieved the anticipated target initially.

【将来性】 (未来的可能性)

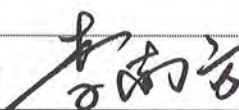

The establishment and the improvement of artificial intelligence require long-term data accumulation and reviewing. In previous work, we have spent nearly half a year for accumulating the case data and achieved the anticipated target initially. For next step, further data for diagnosing secondary hypertension will be collected to provide methods for future diagnosis. At present, we have established the preliminary diagnostic APP for screening secondary hypertension, for next step, we would like to expand sample size based on the APP that has been established for preparing the artificial intelligence development for secondary hypertension screening.

【帰国後共同研究の展開予定】 (回国后的合作规划)

Keep close contact with the collaborating experts in Kyoto University to further improve the relevant functions of the APP that has been developed.

Based on the APP that has been developed, collect data continually, expand sample size, make further test and modification in order to prepare the development of artificial intelligence for secondary hypertension screening.

研究者自署：

日中笹川医学奨学金制度 (共同研究コース)
日中共同研究に関わる報告書



作成日：2019年03月06日

氏名 (漢字)	趙 亮	氏名 (ローマ字)	チョウ リョウ
所属機関・部署・役職	京都大学・大学院総合生存学館・准教授		
研究テーマ	二次性高血圧早期スクリーニングのためのエキスパートシステムの開発		
中国側共同研究者 氏名と研究者番号	李南方・K4014	中国側共同研究者 所属機関	新疆維吾爾自治區人民醫院

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③今後共同研究の展望や予定について述べて下さい。

【達成度】

本研究は、中国側研究者である李教授と李教授がリーダーしている新疆維吾爾自治區人民醫院高血圧センターの長年の経験に基づき、二次性高血圧早期スクリーニングのためのエキスパートシステムの開発を目的としている。本奨学金制度と日中医学協会皆様のご支援で、半年余りの共同研究を通して当初の目的を達成できたと考える。

具体的に、特に病因の判断に重要とされる事項を精査し、合計 400 あまりの検査項目 (身体状況等) に濃縮した。さらにそれぞれが診断の結果に寄与する重みをまとめ、それらに対する回答 (無回答の場合は該当なしとみなす) から重みの合計を計算し、13 種類によくある二次性高血圧に該当する確率をそれぞれ計算し、利用者に計算結果を提示するウェブベースの簡易スクリーニングシステム (中国語版) を作成した (システムの利用画面の一部を図 1 と図 2 で示している)。



继发性高血压初步诊断系统

请勾选病征

基本情况

- 周身不适 心慌 多汗 降压困难 早发心脑血管病 腰痛 腰困 头晕 晨起咽干 晨起口苦 晨起头痛
- 晨起头昏 晨起乏力 夜间胸闷 夜间胸膈痛 夜间心悸 视力下降 睡眠腿动 经常无诱因发热 头痛 剧烈头痛
- 后枕部闷痛 活动后胸闷 活动后气短 消瘦 鼻出血 欣快感 反复感染 早发高血压 视物模糊 容易疲劳
- 疲乏无力 怕热多汗 多言好动 心悸 心悸气短 体重增加 记忆力减退 经常腹胀 眩晕 晕厥 视野偏盲
- 视物不清 飞蚊症 失明 剧烈的移动性胸痛 发作性大汗淋漓 血压骤升骤降 血压持续增高 夜间睡眠不佳
- 脂质代谢紊乱 瘫痪 (史) 视网膜疾病 睡眠障碍 反复咽痛 慢性咳嗽 咯痰 咯血 胸痛 高血压 腹痛
- 头昏 眼花 畏寒 多饮 视力障碍 油脂溢 鸡胸 漏斗胸 凹陷胸 腹部包块 腹部杂音 侏儒体型
- 嗅觉下降 个子大 多部位钙化 好女性发病 舒张压高

运动系统

- 骨质疏松 间歇性跛行 下肢浮肿 四肢无力 (以近端肌肉为甚) 骨痛 肢体末端发凉 肢体温度低 肢体活动后疼痛
- 肢体末端变色 肢体末端疼痛 发作性软瘫 游走性关节炎 关节红肿 关节变形 肌肉痛 肌肉震颤 抽搐
- 腱反射减退 手足搐搦 肌力肌张力亢进 四肢纤细 四肢短小 杵状指 脊柱侧弯 脊柱成角畸形 肌肉萎缩
- 肌肉压痛

内分泌系统

- 肾上腺偶发瘤 甲状腺偶发瘤 甲状腺机能亢进 (甲亢) 颈部甲状腺增大/甲状腺肿瘤

血液循环系统

- 高血脂 高胆固醇 高甘油三酯 低高密度脂蛋白 低血钾 血脂异常 头颈部血管异常搏动 胸前区疼痛 血肌酐升高
- 心脏病 心梗 冠脉介入 支架植入 搭桥手术 脑血管病 心血管病 外周血管病 胸前区异常凸起 心尖搏动弥散扩大
- 心界扩大 心率快慢 心律不齐 心音增强 心音减弱 心脏杂音 心包摩擦音 动脉脉搏洪大
- 颈静脉怒张 脉搏减弱 脉搏消失 脉搏不齐 无脉 水冲脉 血管杂音 (颈部) 血管杂音 (锁骨下) 血管杂音 (剑突下)
- 血管杂音 (脐上) 血管杂音 (脐周) 血管杂音 (背部两侧肋脊角) 血管杂音 (上腹部脐两侧) 血管杂音 (腰部肋脊处)
- 血管杂音 (其他部位) 多部位动脉硬化

呼吸系统

- 睡眠打鼾 睡眠时呼吸暂停 咽痒 鼻通气不畅 呼吸困难 肺结核 哮喘 干罗音 湿罗音 胸腔积液

消化系统

- 口干 返酸 恶心 呕吐 口渴 暖气 排便次数增加 便秘 消化不良 病毒性肝炎 腹泻便秘交替 经常腹泻
- 呕血 黑便 便血

泌尿系统

- 糖尿 夜尿增多 糖尿病 肾脏偶发瘤 血尿 泡沫尿 尿频 尿急 尿痛 排尿困难 夜间憋醒 多尿
- 蛋白尿 潜血 镜下潜血 血滴潜血 肾结石 肾结石手术 肾结石排石 肾结石激光治疗 反复泌尿系结石 肾

図 1 作成した二次性高血圧早期スクリーニングシステムの該当項目入力画面 (中国語版)

疾病名称	得分 (非百分制)	可能性 (最大为1)
嗜铬细胞瘤	445.0	0.18290176736539251
原发性醛固酮增多症	721.0	0.21407363420427553
库兴综合征	624.0	0.15557217651458488
甲状腺机能亢进	196.0	0.09267139479905437
甲状腺功能减退	243.0	0.09375
垂体瘤	597.0	0.13464140730717186
甲状旁腺机能亢进	163.0	0.18070953436807094
睡眠呼吸暂停综合征	704.0	0.11993185689948893
肾血管性高血压/肾动脉狭窄	1542.0	0.2532851511169514
肾性高血压/肾实质性高血压	1434.0	0.16842847075405215
大血管病变/主动脉缩窄	1211.0	0.19149272612270715
小血管病变/血管炎	1269.0	0.18786084381939305
精神心理疾病	575.0	0.10418554085885125

図2. 入力された項目によって13種類の二次性高血圧の該当可能性を示す画面(中国語版)


【将来性】

本システムは、優れた医者の経験をシンプルにまとめた簡易スクリーニングシステムである。病院での運用とともに診断精度の確認と向上を図り、スマホやタブレット端末でも運用できるようにシステムを改良したものを一般公開し、将来、優れた専門医のいない小さい病院や自己診断などで早期に可能性を発見し専門医院に行くよう促すことが期待できる。また、これをベースに、人工知能の技術である機械学習を組み込み、一層精度の高いものにつながると考えている。

【今後の展望】

半年あまりの共同研究で、おかげさまで、これまで医学をまったくわからなかった私が少し医学の研究手法や臨床の事情を分かってきた。世界共通で人命救助にとっても大切な医学は、医者が一生懸命努力しているが、最新の情報処理技術をよく把握していないため、規制が強いため、うまく活用できていないのが現状である。もし今後我々が人工知能をはじめとする最新の情報処理技術を全面的に導入できれば、いままで夢のなかでも見られないほど高精度の診断サービスが得られると考えられる。そのために、現行の倫理や政治、行政、人々の認識などをあらためて見直し、時代遅れによる障害や間違った認識による懐疑などを取っ払ってより多くの人に理解してもらえば、健康100歳を支えてくれる医学も夢ではない。

我々は、このような考え方のもとで、この半年でエキスパートシステムを作成したが、今後、精度の向上や日本語、英語の翻訳、スマホやタブレット端末が利用しやすいシステムの開発プロセスを経て、実データを分析して機械学習を行うことによってより高精度なシステムを目指すとともに、京都大学大学院総合生存学館という文理融合・超学際的な場所の利を生かし、医学における最新の情報技術の利用に関して、倫理や政治、行政などの面から人々の認識とディスカッションしていきたい。

日本側共同研究者自署： 趙亮 

日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)研究報告書



* 英語または日本語で作成(请用日文或英文书写)

第 期 40 研究者番号(研究者编号): **K4015** 作成日(书写日期): 2018 年 9 月 6 日

氏名 (姓名)	Xu Wen (徐 雯)	性別 (性別)	female	生年月日 (出生日期)	June 22, 1968
研究テーマ (研究題目)	The research of prevention effect and the mechanism of antigen specific inducible regulatory T cells on experimental autoimmune encephalomyelitis				
研究期間(来日～帰国まで) (来日起至回国的研究起止时间)	2018 年 4 月 7 日 ~ 2018 年 10 月 9 日				
在日共同研究機関・部署 (在日共同研究单位及部门)	Department of Experimental Immunology, World Premier International Immunology Frontier Research Center, Osaka University				
共同研究者氏名・役職 (共同研究者姓名/职务)	Shimon Sakaguchi /Distinguished Professor				
学会参加について (关于在日期间参加学会)	有り(有参加)		√ なし(没有参加)		
	※参加有の方は下記の欄をご記入下さい。(有参加学会者, 请继续填写如下内容)				
	一般参加 (普通参加)	学会名称:			
	一般参加 (普通参加)	学会名称:			
	発表有り (有发表)	学会名称: 発表テーマ(发表題目):			
発表有り (有发表)	学会名称: 発表テーマ(发表題目):				
論文発表について (关于在日期间论文发表)	発表有/投稿中(已发表或投稿中)		√ 発表なし(没有发表)		
	※既にもしくは発表予定有りの方は下記の欄をご記入下さい。 (已发表或有论文投稿中的, 请填写如下内容 并另外单独附上全部论文内容的复印件)				
	テーマ(題目):				
	著者名(作者名):				
	雑誌名(期刊名):				
発行年(发表年度):					
巻号(刊卷):					
ページ(页数):					
インパクトファクター(影响因子):					

日本滞在中の具体的な共同研究内容についての報告
(关于在日期间就研究题目具体开展的共同研究内容的详述)

【研究目的】 (研究目的)

To investigate the preventive effect and the its mechanisms of antigen-specific inducible regulatory T cells on experimental autoimmune encephalomyelitis

【研究経過】 (研究经过)

First, mice were immunized with myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG), 1 week later the draining lymph nodes were taken, and CD4+ T cells were prepared by MACS, then CD44+CD62L-CD4+ activated CD4+ T cells were sorted, and these cells were cultured and induced the stable super-inducible regulatory T cells (super-iTreg), then the super-iTreg were transferred into recipient mice by i.v. injection. One day after transfer, the recipient mice were immunized for EAE induction. Control mice were just immunized for EAE induction at the same time.

【成果】 (成果)

We found that antigen-specific inducible Treg treatment ameliorate EAE. When transferred iTreg cells were traced, we found that the transferred Treg cells were still alive 1 week after transfer, and some of them were still keep the phenotype of regulatory T cells.

【今後の論文発表予定】 (今后论文发表的计划)

We plan to publish our results within 2 years on the Journal which impact factor is over 5.

【今後の課題】 (今后的课题)

About this project, there are still a lot of issues need further investigation. From now on, we will do our best to push this project forward.

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③帰国後の展開予定について述べて下さい。
(请就本次合作研究题目的①研究目的的达标情况、②未来的发展可能性、③您回国后今后的合作研究的规划打算作一论述)

【達成度】 (达标情况)


A part of research goal has been completed, that is, we found that pretreatment of antigen-specific inducible regulatory T cells could ameliorate EAE. We plan to continue to cooperate to finish the rest part of research goal.

【将来性】 (未来的可能性)

We plan to cooperate in long term in the field of regulatory T cells.

【帰国後共同研究の展開予定】 (回国后的合作规划)

We plan to cooperate in deep and long term in the regulatory T cells field. For example: the Chinese cooperator will take the responsibility of collecting and examining human patients samples of certain diseases, and Japanese cooperator will take the responsibility of providing advanced techniques in the regulatory T cells field.

研究者自署: 徐雯  (印)



日中笹川医学奨学金制度 (共同研究コース)
日中共同研究に関わる報告書

作成日： 2018年9月13日

氏名 (漢字)	坂口 志文	氏名 (ローマ字)	Shimon Sakaguchi
所属機関・部署・役職	大阪大学免疫学フロンティア研究センター・特任教授		
研究テーマ	The role of regulatory T cells in the pathogenesis of immunology related diseases and the application of regulatory T cells in the immunotherapy of diseases		
中国側共同研究者 氏名と研究者番号	Wen Xu	中国側共同研究者 所属機関	Department of Immunology, Harbin Medical University

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③今後共同研究の展望や予定について述べて下さい。

【達成度】

本共同研究では新規 iTreg 誘導法に基づく疾患治療モデル作成に取り組んできた。われわれが開発した新規 iTreg 誘導法は既存の手法に比して生体内投与後の生存性・安定性・機能性の向上を目的としており、それをマウスモデルを用いて評価することは重要である。共同研究期間の成果として、EAE モデルを用いた評価系の構築が概ね達成された。MOG 免疫後のマウスから活性化 T 細胞を精製し、iTreg を作製することが可能であった。また、作製した iTreg をマウスに投与し、EAE を誘導したところ一定の病態抑制作用が認められた。以上の結果から、本研究で構築したマウスモデルが iTreg 評価に適していることが示唆されている。

【将来性】

本研究の成果に基づき、EAE モデルにおける iTreg の抑制機序、性質、動態などを解析することが可能となった。また、将来的にはヒトにおいても MS 患者由来の T 細胞を用いた iTreg 作製を目指すことが考えられる。これらの研究を通じて、自己免疫疾患に対する新規 Treg 細胞療法が確立されることが期待できる。

【今後の展望】

基礎研究として本共同研究で確立した EAE モデルを用い、iTreg 投与後の詳細な表現型解析を予定している。具体的には経時間的な動態・生存・安定性解析、炎症性サイトカイン産生や抑制性分子の発現などメカニズム解析、投与後の細胞のエピゲノム状態解析などである。また、より抑制能の高い iTreg を作製するためのプロトコル改良、投与スケジュール検討なども行う。

マウスでの POC 取得に成功した場合は、ヒト iTreg の作製も試みる。健常人の PBMC および MS 患者由来の活性化 T 細胞を出発材料とし、同様の新規培養法を用いた iTreg 作製を行う。その際にマウスで得られた知見を基に、in vitro での表現型、抑制能評価を行う。最終的にはこれらの知見を基に、MS 治療を目指した臨床試験を実施する事を目指す。

日本側共同研究者自署： 坂口 志文 