

# 研究室だより

谷口 高平

## I. はじめに

本年度は駕田修史先生が胃癌患者胃液中の Extracellular Vesicles : EVs の抽出結果を *International Journal of Molecular Sciences* (IF:3.687)<sup>1</sup> に、大関舞子先生がキマーゼの癒着形成における病態生理学的役割を *PLOS ONE* (IF:2.767) に報告しました<sup>2</sup>。期間内に無事成果を産出することができ、安堵しております。また、数名の先生が成果論文を投稿中で、追加実験を経て成果報告を目指しております。研究室配属の大学院生の数が増え一層気を引き締めて研究・教育に携わりたい次第です。更に、本年度より解剖学教室から伊藤裕子先生が本教室専任の研究者となり、電子顕微鏡を中心とした組織・形態学実験のサポート及び技術指導を行って頂くことになりました。誠に光栄なことで、研究の更なる質の向上が期待されます。2019年度、現在下記の先生方が研究に励んでおりますのでご紹介致します。

卒後：富岡淳 先生、革島悟史 先生 (八尾総合病院)  
4年生：松尾謙太郎 先生 (三島救命センター)、藤井研介 先生 (救急医学教室)  
3年生：本田浩太郎 先生、寺沢理沙 先生 (市立ひらかた病院)  
2年生：猪俣陽介 先生、富永智 先生、島卓史 先生、出原啓介 先生  
1年生：高野義章 先生、北田和也 先生、前沢早紀 先生、碓絢菜 先生、  
庫本達 先生 (済生会吹田病院)  
研究生：河野恵美子 先生

## II. 研究中テーマの紹介

### 富岡淳 先生 (スフィア形成法を駆使した膵癌幹細胞の指標同定と機能解析)

昨年の研究を進め、癌関連線維芽細胞 (Cancer-Associated Fibroblasts; CAF) に関わる遺伝子に着目して研究を進めています。富岡先生の作製した膵癌3次元培養細胞 (図1) 中での発現変化を中心に進めています。本研究は **2018年度 科学研究費助成事業 (スフィア形成法を駆使した膵癌幹細胞の機能解析と指標の確立：若手研究)** に採択されております。本年度中に十分な結果を産出することを目標にしています。

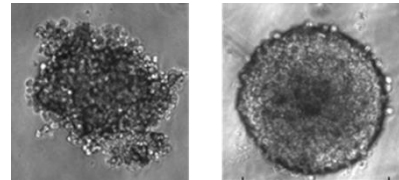
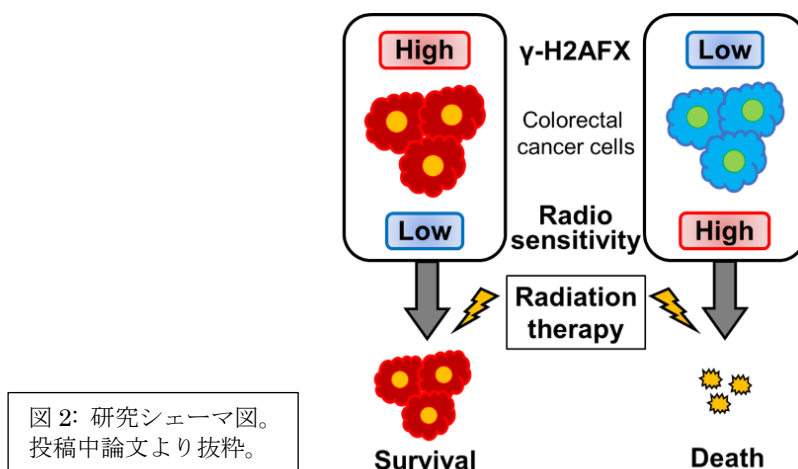


図1: 様々なスフィアの形態 (未発表データ)

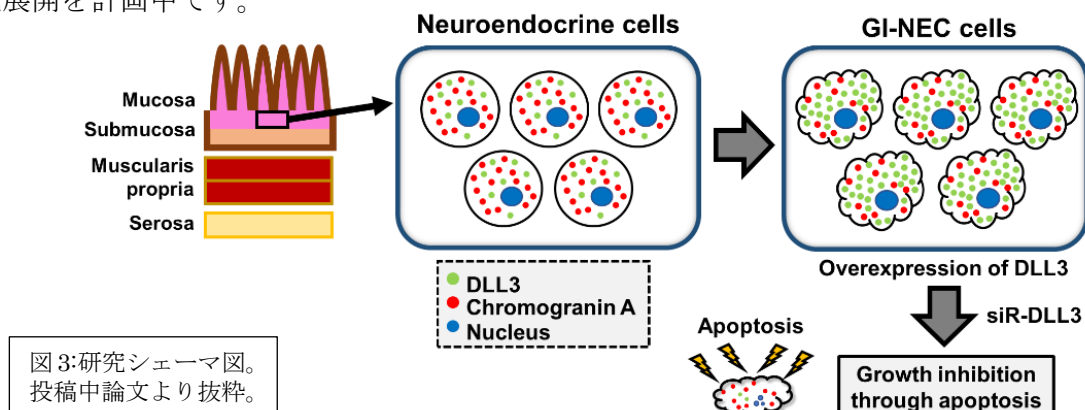
### 革島悟史 先生 (直腸癌放射線感受性と $\gamma$ -H2AFX 発現の関連性)

$\gamma$ -H2AFX は、H2AFX のリン酸化 form で、DNA 二本鎖切断 (DNA double-strand break : DSB) により生じる分子です。多くの腫瘍細胞は、DNA 損傷に対する修復機構 (DNA damage response : DDR) が破綻し  $\gamma$ -H2AFX 発現が亢進しています。本研究では直腸癌における放射線療法と  $\gamma$ -H2AFX の関連性を解析し、 $\gamma$ -H2AFX 発現が亢進した症例では放射線抵抗性を有すること、 $\gamma$ -H2AFX 発現を抑制することで放射線感受性が亢進することを同定しました (図 2)。現在、成果をまとめ投稿中です。本研究は革島悟史先生、田代圭太郎先生、川口直先生と協力し進めてきました。追加実験を経て成果の受理が期待されます。



### 松尾謙太郎 先生 (消化管 NEC における DLL3 の機能解析)

近年、肺小細胞癌を中心に DLL3 標的抗体薬物複合体の第 1 相試験が施行され、DLL3 を標的とした創薬が注目されています<sup>3</sup>。松尾先生は、消化管内分泌細胞に DLL3 発現が局在し、消化管 Neuroendocrine carcinoma (NEC) 細胞株において DLL3 発現が増幅していることを見出しました (図 3)。現在、研究成果を投稿しており、本年度中の論文受理を目指しています。本研究は 2018 年度 科学研究費助成事業 (DLL3 を基軸とした消化管 NET の病態解明と新規創薬への試行：若手研究) に採択されており、更なる研究展開を計画中です。



藤井研介 先生、北田和也 先生

### 1: (Zebrafish によるセロトニン神経の機能解析)

本学生理学教室では Zebrafish を用いた研究が進められています。Zebrafish は哺乳類動物との組織学的類似性も高く、マウス、ラットに次ぐ**第3のヒト疾患動物モデル**となっています。本研究は生理学教室、小野富三人先生の指導下で、研究を進めており、**心臓ペースメーカー細胞で発現していた HCN4 遺伝子が、腸管神経系のセロトニン神経に発現していることを見出し (図4)、**現在、研究成果を投稿中です。本研究は**2018年度科学研究費助成事業 (可視化モデルによるセロトニン神経の機能解析と小児腸管蠕動不全症への挑戦：基盤 C)** に採択され継続した研究が望まれます。

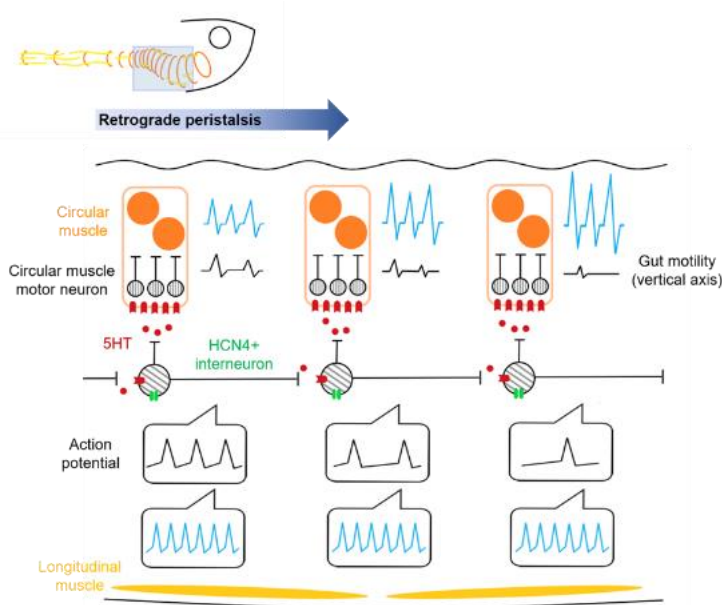


図4:研究シームラ図。投稿中論文より抜粋。

### 2: (Zebrafish がん細胞 xenograft モデルの検証)

また、**Zebrafish がん細胞を移植した際の変化を検証**しています (図5)。現在、最も人間に近い動物モデルとして手術検体を直接マウスに移植する patient-derived xenograft (PDX) モデルが存在します。しかしながら生着率が低く、管理費用が高価であることなど色々な改善点があります。本研究は**2019年度科学研究費助成事業 (がん細胞ゼブラフィッシュ移植モデルによるアッセイ系の構築～膵癌克服への布石～:基盤 C)** に採択されました。病理学教室、TR 部門と共同で研究を進めていきます。

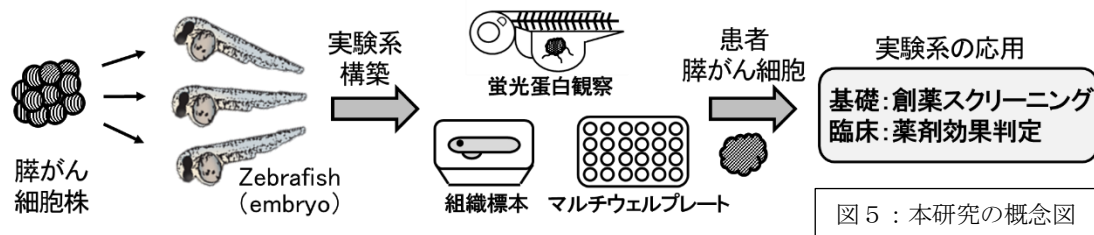


図5：本研究の概念図

藤井先生は当教室より初めて生理学教室に配属されました。慣れない環境で特殊な実験手技を習得し、成果を産出したことは素晴らしいことです。Zebrafish 研究を継続し後進に繋げることが重要です。本年度から北田和也先生が配属になりました。今後の活躍に期待が持たれます。

#### 寺沢理沙 先生 (microRNA によるエリブリン抗腫瘍効果機構の解明)

エリブリンは新規微小管の伸長 (重合) 阻害剤で、細胞分裂阻害によるアポトーシスによって抗癌作用を示します。本学でも積極的にレジメンに取り入れています<sup>4</sup>。本研究では科学的根拠に基づくエリブリンの適正使用を目標に、エリブリンの作用機序を、EMT 中心に microRNA (miRNA) の観点から解析しています。実験結果からエリブリン投与により、ある miRNA の発現上昇を認め、EMT 抑制に関わることが解ってきました。実験も大詰めを迎えており、本年度、研究成果をまとめる計画です。本研究は大阪南医療センター乳腺外科と共同で進行しており、**2018、2019 年度 研究支援センター共同研究プロジェクト (microRNA によるエリブリン抗腫瘍効果機構の解明)** に選定されています。

#### 本田浩太郎 先生 (食道癌手術における再建距離に関する研究)

本研究では食道手術における合併症の一つの要因である再建経路長に関して、胸骨後経路と後縦隔経路の経路長を検討し、経路長に寄与する因子を明らかにすることを目標にしています。造影 CT データからヴォリュームアナライザー VINCENT<sup>®</sup> (富士フィルム) を用いて輪状軟骨から胃十二指腸動脈根部までの距離を測定しています (図 6)。また、帰学早々、他のプロジェクトにも積極的に参加してくれています。本研究成果の報告と様々な研究の展開が期待されます。

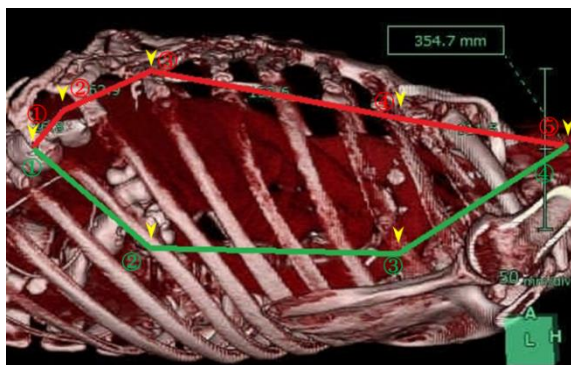


図 6 : 各経路の測定方法

赤線 : 胸骨後経路

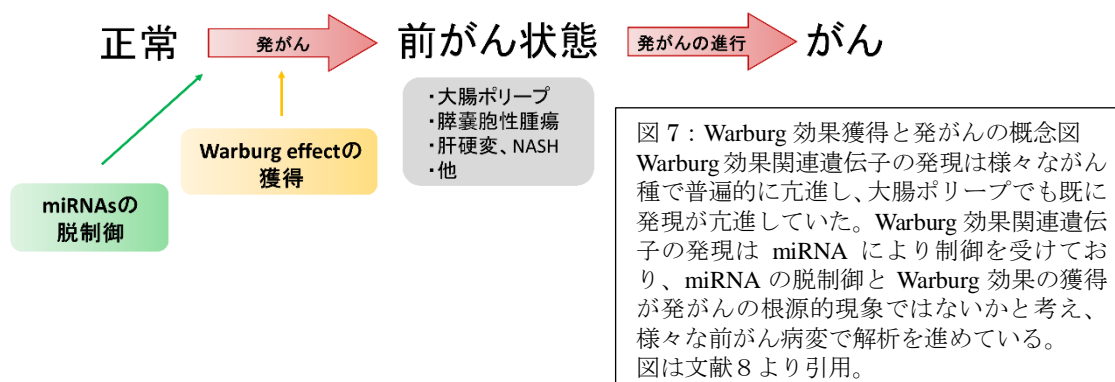
(①GDA 根部、②肝左葉下縁、③胸骨下縁、  
④気管分岐部、⑤輪状軟骨下縁)

緑線 : 後縦隔経路

(①GDA 根部、②食道裂孔、③気管分岐部、  
④輪状軟骨下縁)

## 猪俣陽介 先生 (がん特異的エネルギー代謝関連遺伝子による NASH 病態の解明)

昨年記載した通り、本研究は nonalcoholic steatohepatitis : NASH と Warburg 効果の関連性を検証する研究です。研究結果から、NASH でも Warburg 効果が生じていることが明らかになってきました。一方で、Inflammatory bowel disease : IBD でも Warburg 効果関連遺伝子の発現変化が報告されています<sup>5-7</sup>。このことから Warburg 効果は炎症と関連が深い現象であるということが推測されます。炎症は発癌の発生に強く関与していることは自明であり、我々は Warburg 効果の獲得が発がんの根源では無いかと推測しています (図 7)。現在、まとめの段階に入っており本年度中に成果を論文化する計画です。本研究は韓国 Kyung Hee University 及び、岐阜大学連合創薬医療情報研究科赤尾研究室と共同で進行しています。また、本研究は **2017 年度 科学研究費助成事業 (がん特異的エネルギー代謝機構調節遺伝子による NASH 病態の解明:基盤 C)** に採択されています。猪俣陽介先生は、活動的に他院生の実験サポートも行ってくださっており頼れる存在になりつつあります。今後、更なる飛躍を期待しております。



## 冨永智 先生 (切除不能乳がんにおける miRNA 創薬有効性の検証)

MiRNA を含めた核酸創薬が次世代がん治療として期待されています<sup>8</sup>。課題である、有効な運搬 Cargo の確立や Nuclease による RNA 分解の制御を克服することが必要です。本研究では、医学・工学・薬学の知見を集約し miRNA 創薬の有効性を検証しています。対象疾患として、表在がんであり実験で頻用される腫瘍皮下移植モデルが病巣を反映する乳がんを選択しました。新規ドラッグデリバリーシステム (DDS) として大阪薬科大学や、東京大学で開発された DDS<sup>9,10</sup> を用いる計画です。また、岐阜大学で化学修飾されヌクレアーゼに耐性をもつ合成 miRNA<sup>11,12</sup> を用いた検証を行います。本研究は **平成 28 年、29 年度、30 年度 大阪医科大学研究拠点育成奨励助成 (バイオバンク基盤型 OMC トランスレーショナルリサーチセンターの構築)** を土台に **2018 年度 科学研究費助成事業 (microRNA 創薬の実現～医工薬集約による難治性癌の克服～: 基盤 C)**、**H30 年度 研究支援センター共同研究プロジェクト (バイオバンクを利用したがん病態の解明と核酸創薬への試行)**、**平成 31 年度 研究支援センター共同研究プロジェクト**

(MicroRNA による、がん病態の解明と核酸創薬への試行)、平成 30 年度 一般財団法人 横山臨床薬理研究助成基金 (医工薬集約による microRNA 創薬の実現と難治性乳がんの克服) に採択されており確実な成果の産出が望めます (図 8)。

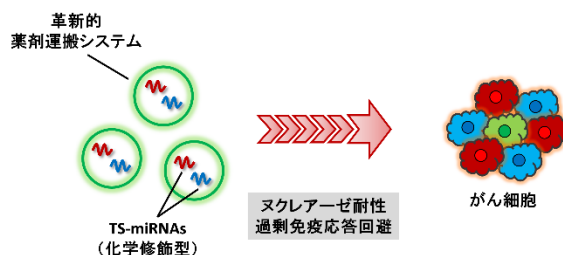


図 8：本研究のシェーマ  
医工薬の知見を集約し miRNA 創薬の実現を目指す。図は文献 8 より引用。

- ・miRNAは体内に内在し、発がん過程で減少する。(補充療法)
- ・1つのmiRNAが数百の遺伝子を標的とする。(疾患原因遺伝子群をシステムとして捉える)

#### 島卓史 先生 (膀胱・GIST における Warburg 効果関連遺伝子の機能解析)

PTBP1 は Warburg 効果関連遺伝子の 1 つであり、splicer (Exon Splicing Silencer) 遺伝子です。即ち、標的となる遺伝子の isoform を抑制的に選択します。我々の先行研究に基づき<sup>13-15</sup>、**膀胱と GIST で PTBP1 のがん遺伝子としての普遍性と、スプライス制御を受ける新規標的遺伝子の同定**の 2 点を軸に研究を展開しています。本研究により我々の知見に更なる普遍性がもたらされることが期待されます。また、GIST の新規診断バイオマーカーの探索や、Imatinib 耐性株の作製や、Imatinib の Warburg 効果に対する影響を検証しています。島先生は同時に数個の研究プロジェクトを活動的に走らせており、今後、彼の実験結果から様々な知見が産出してくると思われま

#### 出原啓介 先生 (DNA ミスマッチ修復系酵素群の構造機能解析)

DNA ミスマッチ修復に関わる、マイクロサテライト不安定性 (microsatellites instability: MSI) はコンパニオン診断薬として、現在、臨床で最も注目されている現象の 1 つです。固形癌の MSI の高い群 (MSI-High 固形癌) で、臓器非特異的に Pembrolizumab の奏功性が高いということが報告されているからです<sup>16</sup>。マイクロサテライトとは DNA 中に 1~数塩基の塩基配列が繰り返す部分を指し DNA 複製時に間違いが生じやすい部分です。MSI-High 症例においては、腫瘍細胞の抗原提示が高く、細胞障害性 T 細胞による腫瘍免疫が盛んであることが考えられます。一方で、体内にはミスマッチを防ぐための機構として DNA ミスマッチ修復系 (mismatch repair: MMR) が存在します (図 9: 左)。出原先生は、本学生化学教室、矢野貴人先生の指導下で、MMR の中心的酵素である MutL の構造解析に基づいた機能解析を進めています<sup>17</sup> (図 9: 右)。手厚いご指導の下、

研究も順調に進んでおり、成果をまとめると共に研究の今後の展開に期待しています。

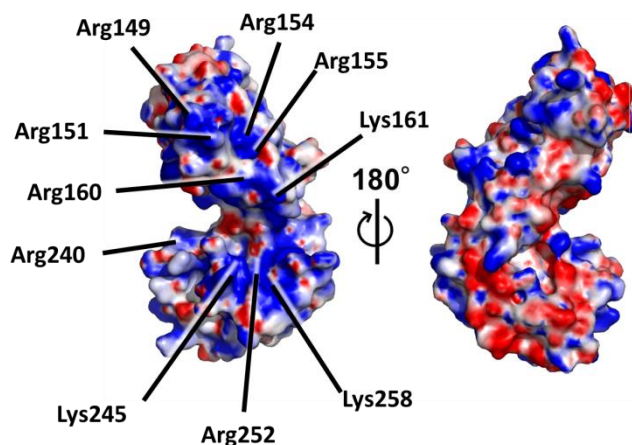
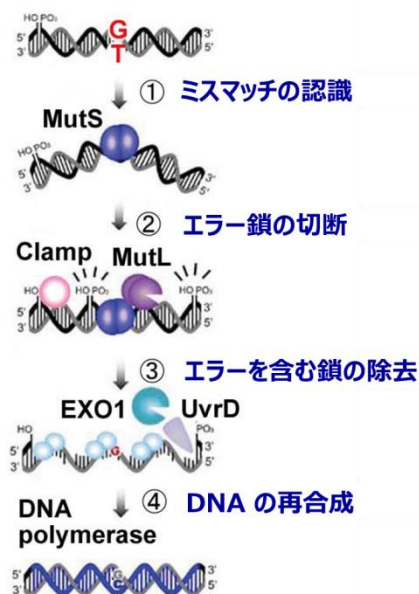


図9: ミスマッチ修復機構(左)と MutL の DNA 結合に関わるアミノ酸残基(右)。本研究では MMR における MutL の構造解析により MMR 機構を詳細に明らかにする。既にアミノ酸残基を特定しており DNA 結合能を中心に解析する。図は文献 17 及び生化学教室、福井健二先生より提供して頂いた。

### 高野義章 先生 (組織由来細胞外小胞による消化器がんの病態解析)

駕田先生の研究で残った課題は、「健常人と胃がん患者で胃液 EVs 内に存在する遺伝子産物プロファイリングに差異があるのか?」ということです。しかし、健常人から胃液を採取することや、異なる環境因子の是正は現実的に困難を極めました。そこで、新たな発想として、同一手術症例の癌部、非癌部から EVs を抽出し解析するという研究を開始しました。組織由来 EVs は、tissue-exudative extracellular vesicles: Te-EVs と命名されています。Te-EVs 研究は現在、本学トランスレーショナルリサーチ部門 (TR 部門) が共同研究契約を結んでいる、大阪大学大学院薬学研究科・薬学部・細胞生理学分野 教授 (薬学研究科附属化合物ライブラリー・スクリーニングセンター長) の辻川和丈先生等のグループが世界に先駆け腎細胞がん機能報告しています<sup>18</sup>。非常に先駆的な研究でバイオマーカーへの展開や、がん組織由来 Te-EVs の特異的分子を標的とした創薬開発への展開が期待できます。おそらく今後、当教室の代表的研究となるプロジェクトです。本プロジェクトは、AMED「創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業」の一環として創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS) からの多大なる支援を受けており、当教室だけでなく、本学として非常に重要な位置づけとなる研究です。

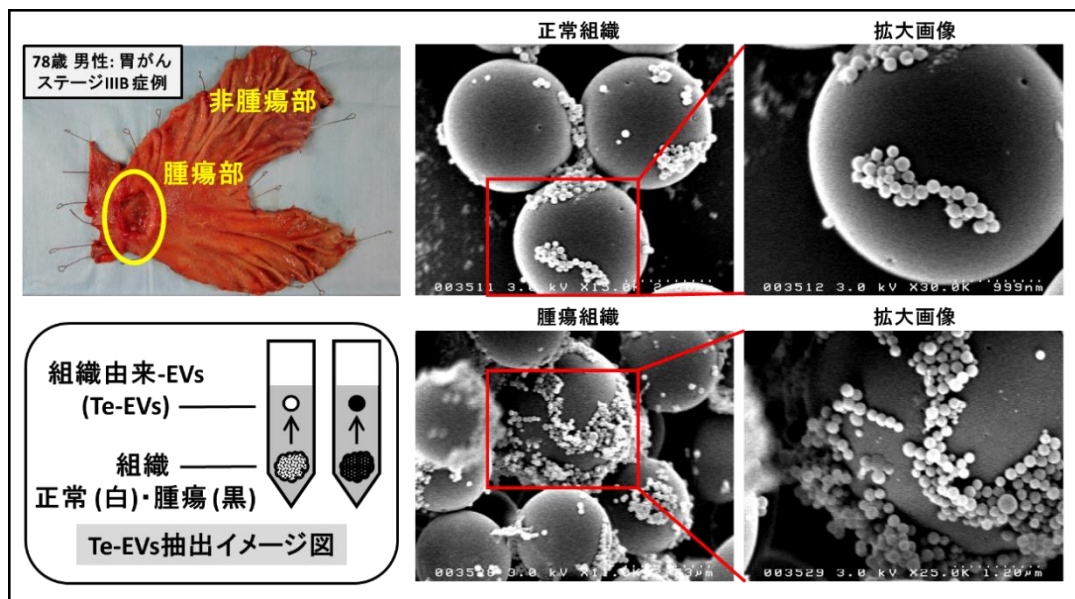


図 10: 胃がん患者組織由来 EVs の電子顕微鏡写真。未発表データ。

**前沢早紀 先生 (乳がん薬剤治療耐性機構の解明とサロゲートマーカーの同定)**

先行研究で藤岡大也先生は、Paclitaxel (PTX) 耐性乳がん細胞株に対し、本学、化学教室、境晶子先生等が独自に確立した改良型 IPG 法を用いて PTX 耐性機序に関わる遺伝子として PPIA を同定されました<sup>19</sup>。また、予備実験として Tamoxifen (TAM) 耐性乳がん細胞株を樹立しています。本研究では、先行研究で同定された他の遺伝子の機能解析と、TAM 耐性乳がん細胞株に改良型 IPG 法を用いて新たな耐性機序に関与する遺伝子を同定・機能解析することが目標です (図 11)。これらの耐性株を駆使すれば、プロテオーム解析だけでなく、様々な観点から耐性機序を解明することが可能です。本研究は 2018 年度 科学研究費助成事業 (改良型プロテオーム解析を用いた、乳癌ホルモン耐性機序の解明：若手研究) に採択されています。

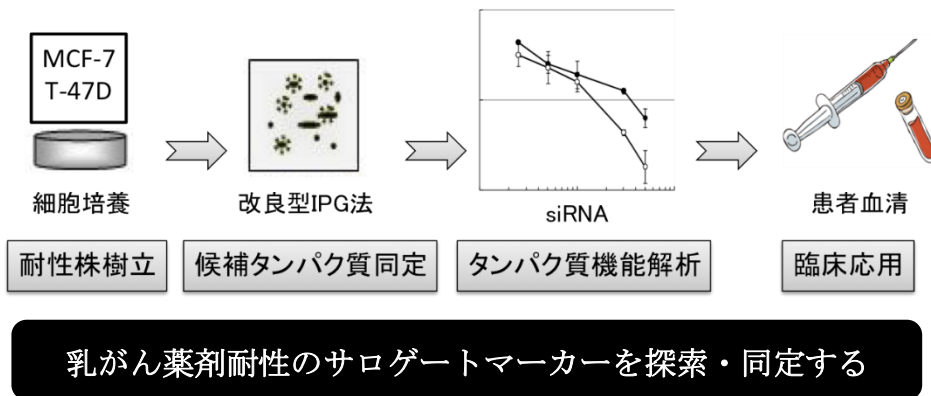


図 11: 本研究の概念図



### 碓絢菜 先生 (脂肪幹細胞の DDS 応用によるがん選択性治療の確立)

抗がん剤治療には種類を問わず、常に副作用の問題が存在します。いくら良い治療標的を同定し新規抗がん剤を開発しても重篤な副作用により治療が制限されれば、その恩恵を受けられません。従って、抗がん剤を如何に効率良くがん組織選択的に作用させ、正常組織への影響を最小限に留めるかという観点が重要です。本学実験動物部門の伊井正明先生は、脂肪組織由来幹細胞 (Adipose-derived Stem Cell: AdSC) の研究に取り組み、AdSC の腫瘍集積性を見出し、AdSC を DDS として利用した新規抗がん治療法の確立を目指しておられます。先行実験で、生体分解性ポリマーである Poly lactic / glycolic acid (PLGA) に抗がん剤を内包する薬剤徐放化ナノ粒子を作成し AdSC に抱合させることに成功しています。また、AdSC は自身に制がん作用を有しているため<sup>20</sup>、抗がん剤搭載型 AdSC 治療は、抗がん剤 DDS と細胞治療を融合したハイブリット型治療法と言えます (図 12)。既に抱合させる抗がん物質の選定も行われており、我々の確立したシステムの効果・作用機序を検証し、科学的根拠に基づいた革新的抗がん治療法の開発を目指します。本研究は **2018 年度 科学研究費助成事業 (抗がん剤抱合脂肪幹細胞を用いた革新的腫瘍選択性がん治療法の開発：基盤 C)** に採択されています。

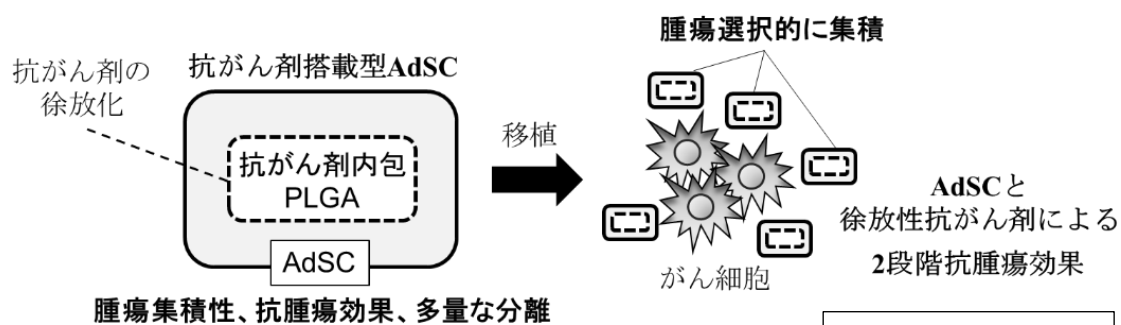


図 12: 本研究の概念図

### 庫本達 先生 (NASH 全容解明に向け動物モデルを駆使した研究)

庫本先生は、現在、済生会吹田病院で臨床に従事していますが、本学創薬医学教室でご指導頂く予定となっています。創薬医学教室では NASH 動物モデルを確立し<sup>21-23</sup>、Chymase の観点から研究を進めてきました。それらの知見を基盤に、**2019 年度 科学研究費助成事業 (NASH 全容解明に向けたラットモデル解析とキマーゼ阻害剤効果の検証：若手研究)** を採択しており、帰学された際にスピーディに研究に取り組める様、研究計画を立案している状況です。

### 河野恵美子 先生 (女性外科医にも使用し易い手術機器の開発)

本年度より、研究生として河野先生を教室に受け入れました。河野先生は女性が外科医として働ける環境づくりに関する活動を全国的に展開されています<sup>24</sup>。より良い手術

機器の開発は外科医が行う代表的な研究テーマと言ってよいと思います<sup>25</sup>。現在、その研究背景を明確にするため、本学研究支援センター 医療統計室と共同でアンケート調査結果を解析しています。本結果を発信した後に、東京大学物性研究所 大平猛先生のバックアップの下、科学的なデータを産出するための研究計画を立案中です。既に、研究の方向性を自身で活動的に開拓されており、独立した研究の立案・資金調達・実行が出来る様に教室としてもサポートする体制を構築していく予定です。

### III.おわりに

医者は何故、わざわざ大学院に入学し研究を行うのでしょうか？「大学院生期間を経て、医者から医科学者へと変貌を遂げる」ことがその意義であると考えています。即ち、科学的視点を持ち、医療・医学に携わることにより、自身が抱いた疑問を解決する力を持つことが必要です。博士（はくし）は読み替えると（はかせ）とも読めます。「はかせ」は、**学問やその道の知識にくわしい人**と定義されています。つまり、自身の研究テーマに関する分野に精通した人が、審査を受け博士という学位を授与されると言えます。学位論文はいわばその通行許可証、パスポートの様な存在ではないでしょうか。決して論文 = 博士ではなく、あくまでも自身の研究テーマに関する内容に精通していることが重要だと考えています。しかし、審査を受けるためには許可証がなくてはならず、期間内に成果を論文にまとめることも重要なミッションです。

平成 31 年度東京大学学部入学式の祝辞で、女性学のパイオニアである上野千鶴子先生の一節に、以下の様な言葉がありました。「**大学で学ぶ価値とは、すでにある知を身につけることではなく、これまで誰も見たことのない知を生み出すための知を身につけることだと、わたしは確信しています。知を生み出す知をメタ知識といいます。そのメタ知識を学生に身につけてもらうことこそが、大学の使命です。**」この言葉はまさに、大学院生に当てはまる内容で冒頭の問いに対する、1つの答えだと思います。

沢山の大学院生が在籍し、一見華々しく見えますが、当教室の研究室はこれから、正念場を迎えると考えています。研究遂行・発展のため、期間内の確実な成果産出と継続した資金確保が求められます。消化器外科研究会を含め、同門の先生方には多大なるご支援を頂き、感謝の念に堪えません。この場を借りて、深謝申し上げます。

引き続き、当科研究室を温かく見守って頂くと同時に、ご指導、ご鞭撻のほど宜しくお願い申し上げます。

## 参考文献

- 1 Kagota, S. *et al.* Analysis of Extracellular Vesicles in Gastric Juice from Gastric Cancer Patients. *International journal of molecular sciences* 20, doi:10.3390/ijms20040953 (2019).
- 2 Ozeki, M. *et al.* Comparison of a chymase inhibitor and hyaluronic acid/carboxymethylcellulose (Septrafilm) in a novel peritoneal adhesion model in rats. *PLoS One* 14, e0211391, doi:10.1371/journal.pone.0211391 (2019).
- 3 Rudin, C. M. *et al.* Rovalpituzumab tesirine, a DLL3-targeted antibody-drug conjugate, in recurrent small-cell lung cancer: a first-in-human, first-in-class, open-label, phase 1 study. *Lancet Oncol.* 18, 42-51, doi:10.1016/s1470-2045(16)30565-4 (2017).
- 4 Kimura, K. *et al.* A phase II, multicenter, single-arm trial of eribulin as first- or second-line chemotherapy for HER2-negative advanced or metastatic breast cancer: evaluation of efficacy, safety, and patient-reported outcomes. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 81, 923-933, doi:10.1007/s00280-018-3567-y (2018).
- 5 Tang, Q. *et al.* Pyruvate kinase M2 regulates apoptosis of intestinal epithelial cells in Crohn's disease. *Dig. Dis. Sci.* 60, 393-404, doi:10.1007/s10620-014-3189-0 (2015).
- 6 Palsson-McDermott, E. M. *et al.* Pyruvate kinase M2 regulates Hif-1 $\alpha$  activity and IL-1 $\beta$  induction and is a critical determinant of the warburg effect in LPS-activated macrophages. *Cell metabolism* 21, 65-80, doi:10.1016/j.cmet.2014.12.005 (2015).
- 7 Almousa, A. A., Morris, M., Fowler, S., Jones, J. & Alcorn, J. Elevation of serum pyruvate kinase M2 (PKM2) in IBD and its relationship to IBD indices. *Clin. Biochem.* 53, 19-24, doi:10.1016/j.clinbiochem.2017.12.007 (2018).
- 8 谷口高平. microRNA 創薬による次世代がん治療. *大阪医科大学雑誌* 77, 57-69 (2018).
- 9 Wada, S. I. *et al.* Structure-activity relationship study of Aib-containing amphipathic helical peptide-cyclic RGD conjugates as carriers for siRNA delivery. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 27, 5378-5381, doi:10.1016/j.bmcl.2017.11.018 (2017).
- 10 Miyata, K. Smart polymeric nanocarriers for small nucleic acid delivery. *Drug Discov. Ther.* 10, 236-247, doi:10.5582/ddt.2016.01061 (2016).
- 11 Yoshikawa, Y. *et al.* Anti-cancer Effects of a Chemically Modified miR-143 on Bladder Cancer by Either Systemic or Intravesical Treatment. *Molecular therapy. Methods & clinical development* 13, 290-302, doi:10.1016/j.omtm.2019.02.005 (2019).
- 12 Takai, T. *et al.* Synthetic miR-143 Exhibited an Anti-Cancer Effect via the Downregulation of K-RAS Networks of Renal Cell Cancer Cells In Vitro and In Vivo. *Mol. Ther.*, doi:10.1016/j.ymthe.2019.03.004 (2019).

- 13 Minami, K. *et al.* MiR-145 negatively regulates Warburg effect by silencing KLF4 and PTBP1 in bladder cancer cells. *Oncotarget* 8, 33064-33077, doi:10.18632/oncotarget.16524 (2017).
- 14 Sugiyama, T. *et al.* MiR-133b inhibits growth of human gastric cancer cells by silencing pyruvate kinase muscle-splicer polypyrimidine tract-binding protein 1. *Cancer Sci.* 107, 1767-1775, doi:10.1111/cas.13091 (2016).
- 15 Taniguchi, K. *et al.* PTBP1-associated microRNA-1 and -133b suppress the Warburg effect in colorectal tumors. *Oncotarget* 7, 18940-18952, doi:10.18632/oncotarget.8005 (2016).
- 16 Le, D. T. *et al.* PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N. Engl. J. Med.* 372, 2509-2520, doi:10.1056/NEJMoa1500596 (2015).
- 17 Fukui, K. *et al.* Crystal structure and DNA-binding property of the ATPase domain of bacterial mismatch repair endonuclease MutL from *Aquifex aeolicus*. *Biochimica et biophysica acta. Proteins and proteomics* 1865, 1178-1187, doi:10.1016/j.bbapap.2017.06.024 (2017).
- 18 Jingushi, K. *et al.* Extracellular vesicles isolated from human renal cell carcinoma tissues disrupt vascular endothelial cell morphology via azurocidin. *Int. J. Cancer* 142, 607-617, doi:10.1002/ijc.31080 (2018).
- 19 Fujioka, H. *et al.* Comparative proteomic analysis of paclitaxel resistance-related proteins in human breast cancer cell lines. *Oncol. Lett.* 13, 289-295, doi:10.3892/ol.2016.5455 (2017).
- 20 Takahara, K. *et al.* microRNA-145 Mediates the Inhibitory Effect of Adipose Tissue-Derived Stromal Cells on Prostate Cancer. *Stem cells and development* 25, 1290-1298, doi:10.1089/scd.2016.0093 (2016).
- 21 Miyaoka, Y. *et al.* A novel hamster nonalcoholic steatohepatitis model induced by a high-fat and high-cholesterol diet. *Exp. Anim.* 67, 239-247, doi:10.1538/expanim.17-0126 (2018).
- 22 Miyaoka, Y. *et al.* Chymase inhibitor prevents the development and progression of non-alcoholic steatohepatitis in rats fed a high-fat and high-cholesterol diet. *J. Pharmacol. Sci.* 134, 139-146, doi:10.1016/j.jphs.2017.04.005 (2017).
- 23 Masubuchi, S. *et al.* Chymase inhibitor ameliorates hepatic steatosis and fibrosis on established non-alcoholic steatohepatitis in hamsters fed a methionine- and choline-deficient diet. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology* 43, 970-978, doi:10.1111/hepr.12042 (2013).
- 24 Kono, E. *et al.* [Current status and future outlook of women's participation in surgical field]. *Nihon Geka Gakkai zasshi* 113, 331-333 (2012).

- 25 Kono, E. *et al.* Ergonomic evaluation of a mechanical anastomotic stapler used by Japanese surgeons. *Surg. Today* 44, 1040-1047, doi:10.1007/s00595-013-0666-6 (2014).