

北海道大学 遺伝子病制御研究所年報

平成22年4月～平成23年3月

平成24年2月

はじめに

遺伝子病制御研究所は、「癌や自己免疫疾患等の遺伝子の異常に基づく疾患の病因、病態の解明とその予防、治療法開発」を設置目的に平成12年4月に発足いたしました。3 大部門11研究分野、2 附属施設・センター、2 寄附講座で構成されており、40数名の教員・研究員が、国際的にレベルの高い学術研究を遂行、発表し、また、その研究成果を社会へ還元すべく日夜研究に励んでおります。また、次世代を担う若手研究者の育成も重要な使命であり、医学研究科、総合化学院、生命科学院、獣医学研究科より集った50名を超える大学院生が教員の指導を受けながら共に研究を推進しております。

本研究所は、新しく全国共同利用・共同研究拠点としてのミッションを遂行するために、平成22年度4月より「細菌やウイルスの持続性感染により発生する感染癌の先端的研究拠点」として再出発いたしました。平成22年度は4件の特別共同研究と22件の一般共同研究を遂行し、また、1件の共同研究集会を開催することができました。今後も、これまでの教育・研究活動に加えて、関連学術研究コミュニティーに広く資する活動も展開して行きます。

ここに、平成22年度の本研究所の活動を総括し、年報としてまとめました。本研究所の各分野では、オンリーワンと言えるオリジナルな研究を推進し、その成果を世界に発信することを大きな目標に掲げております。所員一同、教育・研究に邁進して参りますので、関係各位には今後ともご指導ご鞭撻のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。

平成24年1月記

北海道大学遺伝子病制御研究所長
田 中 一 馬

目 次

I 総論 機構

1. 目的・使命・理念	1
2. 沿 革	1
3. 管理運営機構	4
4. 職 員	5
5. 建 物	7

II 予算規模等

1. 一般運営財源	8
2. 受託事業等財源	8
3. 寄附金財源	8
4. 科学研究費補助金等	8
5. 補助金財源	8
6. 間接経費等	8
7. 科学研究費補助金等受入および民間資金の活用状況	9
a. 科学研究費補助金	
i 文部科学省及び日本学術振興会科学研究費補助金	
ii 厚生労働省科学研究費補助金	
b. 先端研究助成基金助成金	
c. 機関補助金	
d. 民間資金の活用状況	
i 助成金	
ii 寄付金	
iii 受託研究費	
iv 民間等との共同研究	

III 研究活動

病因研究部門

癌ウイルス分野	13
癌関連遺伝子分野	20
分子生体防御分野	26
分子免疫分野	32

病態研究部門

癌生物分野	39
感染病態分野	44
分子腫瘍分野	50
免疫生物分野	55

疾患制御研究部門

疾患モデル創成分野	61
免疫制御分野	66
分子間情報分野	77

寄附研究部門	
マトリックスメディスン研究部門	83
ROYCE' 健康バイオ研究部門	87
附属施設	
動物実験施設	97
感染癌研究センター	100
融合プログラム連携室	105
Ⅳ 教育活動	
1. 大学院担当科目	109
2. 学位取得者	111
3. 学生の進路	113
4. 他学部、他大学等における非常勤講師としての教育活動	114
Ⅴ 共同利用・共同研究	
1. 特別共同研究	115
2. 一般共同研究	115
3. 共同研究集会	116
4. 委員会	117
Ⅵ 教員人事	118
Ⅶ 各種委員会等	119
1. 平成22年度北海道大学各種委員会等一覧	
2. 研究所内委員会の構成	

I 総論 機構

1. 目的・使命・理念

北海道大学遺伝子病制御研究所は、遺伝子病の原因、病態を解明し、これらの病気の予防・治療法を開発することを目標として、免疫科学研究所と医学部附属癌研究施設の統合により2000年（平成12年）4月に創設された。

免疫科学研究所の前身は、1941年（昭和16年）に設置された財団法人結核研究所で、1950年（昭和25年）に北海道大学結核研究所、1974年（昭和49年）に北海道大学免疫科学研究所に改組された。

医学部附属癌研究施設は、1962年（昭和37年）に癌免疫病理研究施設として設置され、1969年（昭和44年）に癌研究施設に改称された。

これまで、免疫科学研究所と医学部附属癌研究施設は、免疫・癌を中心とした医学生物学の領域で多くの研究実績を残し、また多くの人材を輩出してきた。

両者が統合して遺伝子病制御研究所を創立した目的は、これまでの研究業績を土台として、遺伝子病の本態を解明し、予防・治療法を開発することにある。生命科学の時代と言われる21世紀において、北海道大学に強固な医学生命系の研究拠点を確立する。

2. 沿革

【免疫科学研究所】

- 昭和16. 2. 財団法人北方結核研究会が設立された。
- 〳 20. 8. 1 財団法人北方結核研究会に北方結核研究所が設置された。
- 〳 25. 4. 1 財団法人北方結核研究会北方結核研究所が文部省に移管され、北海道大学結核研究所が設置された。
 研究部門として予防部門、細菌部門が設置された。
- 〳 26. 3. 15 財団法人北方結核研究会から北方結核研究所建物（1,935m²）の寄付を受けた。
- 〳 26. 4. 1 化学部門、病理部門が設置された。
- 〳 28. 8. 1 診療部門（内部措置）が設置された。
- 〳 44. 4. 1 生化学部門が設置された。
- 〳 49. 6. 7 北海道大学結核研究所は北海道大学免疫科学研究所に改組された。
 研究部門として細菌感染部門、血清学部門、化学部門、病理部門、生化学部門が設置された。
- 〳 51. 5. 10 附属免疫動物実験施設が設置された。
- 〳 55. 4. 1 細胞免疫部門（時限10年）が設置された。
- 平成 2. 3. 31 細胞免疫部門が廃止された。
- 〳 2. 6. 8 免疫病態部門（時限10年）が設置された。

【医学部附属癌研究施設】

- 昭和37. 4. 1 医学部附属癌免疫病理研究施設が設置された。
 研究部門として「病理部門」が設置された。
- 〳 42. 4. 1 ウイルス部門が設置された。
- 〳 44. 4. 1 医学部附属癌免疫病理研究施設を医学部附属癌研究施設に改称した。
- 〳 46. 4. 1 生化学部門を設置した。
- 〳 54. 4. 1 遺伝部門（時限7年）が設置された。
- 〳 61. 3. 31 遺伝部門が廃止された。
- 〳 61. 4. 1 分子遺伝部門（時限10年）が設置された。
- 平成 4. 4. 10 細胞制御部門（時限10年）が設置された。

- 平成 8. 3. 31 分子遺伝部門が廃止された。
 ♫ 8. 5. 11 遺伝子制御部門（時限10年）、遺伝子治療開発部門（客員）（時限10年）が設置された。

【遺伝子病制御研究所】

- 平成12. 4. 1 免疫科学研究所と医学部附属癌研究施設と改組統合され、遺伝子病制御研究所が設置された。
 ♫ 16. 4. 1 寄附研究部門としてマトリックスメディスン研究部門が設置された。
 ♫ 18. 4. 1 寄附研究部門として ROYCE' 健康バイオ研究部門が設置された。
 ♫ 20. 7. 1 附属動物実験施設と附属感染癌研究センターが設置された。
 ♫ 22. 4. 1 共同利用・共同研究拠点「細菌やウイルスの持続性感染により発生する感染癌の先端的研究拠点」として認定された。
 共同利用・共同研究推進室と融合プログラム連携室が設置された。

歴代所長等

結核研究所長

安田 守雄	昭和25. 4. 1	～昭和28. 3. 31
高橋 義夫	昭和28. 4. 1	～昭和43. 3. 31
柿本 七郎	昭和43. 4. 1	～昭和46. 3. 31
高橋 義夫	昭和46. 4. 1	～昭和49. 3. 31

免疫科学研究所長

大原 達	昭和49. 4. 1	～昭和54. 3. 31
森川 和雄	昭和54. 4. 1	～昭和60. 3. 31
山本 健一	昭和60. 4. 1	～昭和63. 3. 31
東 市郎	昭和63. 4. 1	～平成 6. 3. 31
柿沼 光明	平成 6. 4. 1	～平成 8. 3. 31
小野江 和則	平成 8. 4. 1	～平成12. 3. 31

遺伝子病制御研究所長

小野江 和則	平成12. 4. 1	～平成14. 3. 31
高田 賢藏	平成14. 4. 1	～平成18. 3. 31
上出 利光	平成18. 4. 1	～平成22. 3. 31
田中 一馬	平成22. 4. 1	～

医学部附属免疫病理研究施設長

武田 勝男	昭和37. 4. 1	～昭和40. 3. 31
安部 三史	昭和40. 4. 1	～昭和42. 12. 27
小林 博	昭和42. 12. 28	～昭和48. 3. 31

医学部附属癌研究施設長

小林 博	昭和44. 4. 1	～昭和48. 3. 31
大里 外誉郎	昭和48. 4. 1	～昭和50. 3. 31
牧田 章	昭和50. 4. 1	～昭和52. 3. 31
小林 博	昭和52. 4. 1	～昭和56. 3. 31
大里 外誉郎	昭和56. 4. 1	～昭和60. 3. 31
牧田 章	昭和60. 4. 1	～平成元. 3. 31
大里 外誉郎	平成元. 4. 1	～平成 5. 3. 31
葛卷 暹	平成 5. 4. 1	～平成 9. 3. 31
斉藤 政樹	平成 9. 4. 1	～平成 9. 10. 31

細川 眞澄男 平成 9. 11. 1～平成12. 3. 31

附属免疫動物実験施設長

森川 和雄 昭和51. 5. 10～昭和54. 3. 31
有馬 純 昭和54. 4. 1～昭和56. 3. 31
山本 健一 昭和56. 4. 1～昭和60. 3. 31
東市郎 昭和60. 4. 1～昭和63. 3. 31
奥山 春枝 昭和63. 4. 1～平成 3. 2. 27
小野江 和則 平成 3. 2. 28～平成 8. 3. 31
生田 和良 平成 8. 4. 1～平成10. 10. 31
上出 利光 平成10. 11. 1～平成12. 3. 31

疾患モデル動物実験施設長

上出 利光 平成12. 4. 1～平成16. 3. 31
菊池 九二三 平成16. 4. 1～平成18. 3. 31
畠山 昌則 平成18. 4. 1～平成20. 6. 30

附属動物実験施設長

志田 壽利 平成20. 7. 1～

ウイルスベクター開発センター長

高田 賢藏 平成12. 4. 1～平成14. 3. 31
葛巻 暹 平成14. 4. 1～平成18. 3. 31
志田 壽利 平成18. 4. 1～平成20. 6. 30

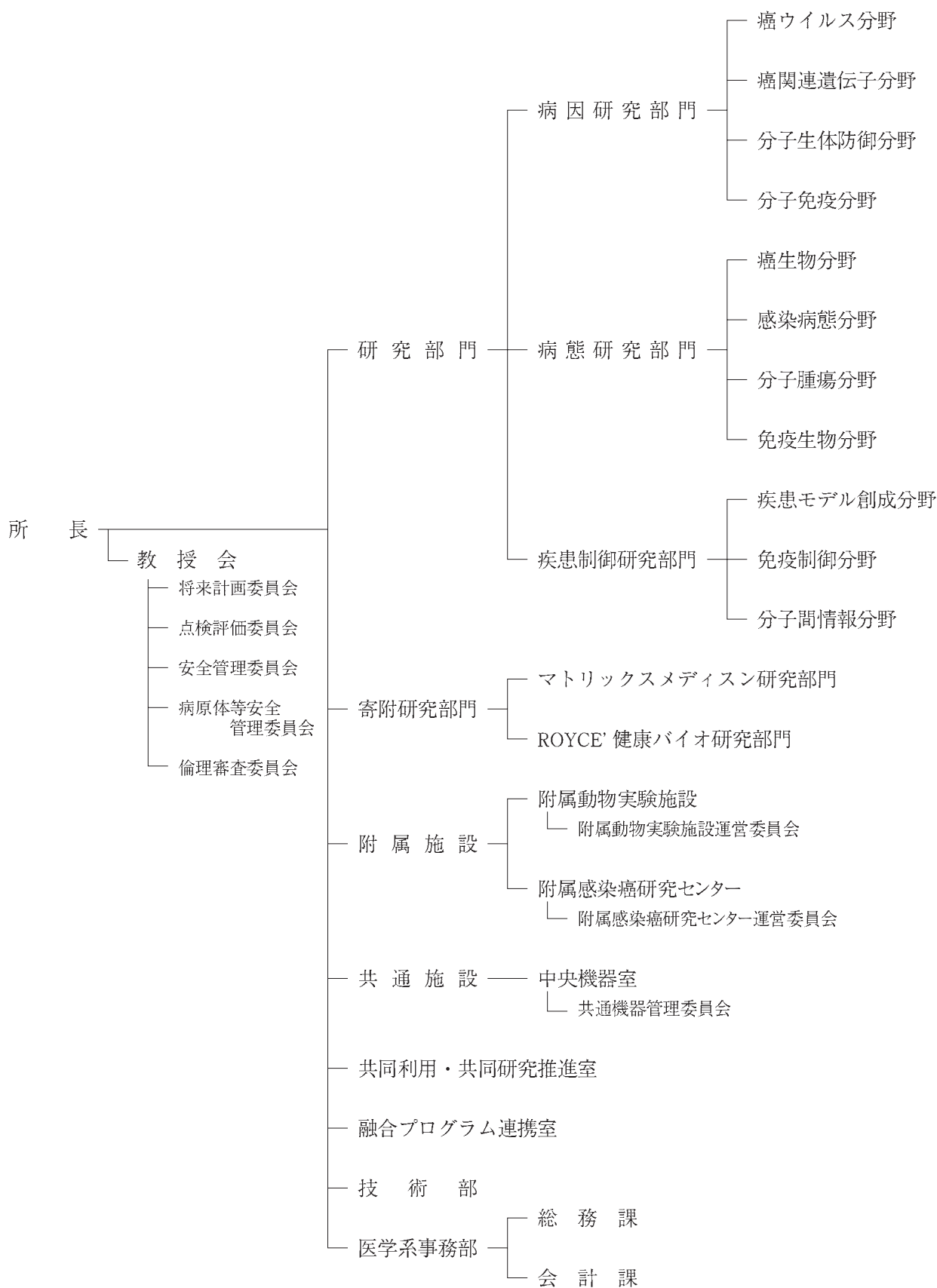
附属感染癌研究センター長

畠山 昌則 平成20. 7. 1～平成21. 6. 30
高岡 晃教 平成21. 7. 1～

名誉教授

安田 守雄 (故人) 昭和39. 4. 22 (称号授与年月日)
高橋 義夫 (故人) 昭和49. 5. 15
柿本 七郎 (故人) 昭和53. 4. 2
大原 達 (故人) 昭和54. 4. 2
森川 和雄 昭和60. 4. 1
山本 健一 昭和63. 4. 1
塩川 洋之 昭和63. 4. 1
奥山 春枝 平成 3. 3. 1
小林 博章 平成 3. 4. 1
牧田 章 平成 6. 4. 1
大里 外誉郎 (故人) 平成 7. 4. 1
柿沼 光明 平成10. 4. 1
東市郎 平成11. 4. 1
細川 眞澄男 平成14. 4. 1
菊池 九二三 平成18. 4. 1
葛巻 暹 平成18. 4. 1
小野江 和則 平成21. 4. 1

3. 管理運営機構



4. 職員 (平成22年4月1日～23年3月31日に在席した者)

所長 田中 一馬
副所長 志田 壽利

病因研究部門

癌ウイルス分野 教授 高田 賢蔵
特任教授
マイケル シュタイニッツ
准教授 丸尾 聖爾
助教 岩切 大
研究支援推進員
勝村紘一リカルド
事務補助 井田 頼子

癌関連遺伝子分野 教授 守内 哲也
准教授 濱田 淳一
助教 飯笹 久
研究支援推進員 矢野目雅子

分子生体防御分野 教授 高岡 晃教
助教 早川 清雄
博士研究員 亀山 武志
博士研究員 北辻 千展
技術職員 吉田 栄子
研究補助 佐藤麻衣子
研究補助 数馬田美香
研究補助 佐藤 裕香

分子免疫分野 教授 上出 利光
助教 森本 純子
助教 前田 直良
技術職員 木村千恵美
事務補助員 佐々木千絵子

病態研究部門

癌生物分野 教授 野口 昌幸
助教 水津 太
助教 福元 隆浩
技術職員 平田 徳幸
研究補助 小島 麻子

感染症態分野 教授 志田 壽利
准教授 大橋 貴
助教 張 陰峰
非常勤研究員 品川 雅彦
エイズリサーチレジデント
陳 晶
研究支援推進員 成田 玲子
技術補助員 石田優理子

分子腫瘍分野 教授 藤田 恭之
准教授 東 秀明
技術職員 石川 晋
研究補助 三船恵津子

免疫生物分野 教授 清野研一郎
助教 香城 諭
学術研究員 草間 千枝
研究支援推進員 岡部 レイ

疾患制御研究部門

疾患モデル創成分野
准教授 森松 正美
助教 富岡 幸子
特任助教 森岡 裕香
研究補助 飯田 義晴

免疫制御分野 教授 西村 孝司
准教授 北村 秀光
助教 脇田 大功
特任助教 大栗 敬幸
博士研究員 田中 沙智
博士研究員 岩淵 禎弘
研究支援推進員 苜米地千穂
研究補助 青柳 由佳
研究補助 吉田 陽香

分子間情報分野 教授 田中 一馬
准教授 鎌田このみ
助教 山本 隆晴
研究支援推進員 伊藤絵里子
研究補助 伊藤 鮎子

寄附研究部門

マトリックスメディスン研究部門

教授（兼） 上出 利光
 特任准教授 松井 裕
 研究補助 山森 織絵

ROYCE' 健康バイオ研究部門

教授（兼） 西村 孝司
 特任助教 佐藤 崇之

附属動物実験施設

施設長（兼） 志田 壽利
 准教授（兼） 森松 正美
 助教（兼） 富岡 幸子
 技術職員 尾関 祐一
 技術職員 室田 宏之
 研究支援推進員 佐藤 織絵

附属感染病研究センター

センター長（併） 教授 高岡 晃教
 准教授 吉山 裕規
 准教授 地主 将久
 特任助教 大西なおみ
 研究補助 保科 京香
 研究補助 林 鈺婷（ユティン）

共同利用・共同研究推進室

室長（兼） 吉山 裕規
 技術職員 山口 桂
 研究支援推進員（兼）
 林 鈺婷（ユティン）
 事務補助員 佐藤麻衣子

融合プログラム連携室

准教授 瀧本 将人

医学系事務部

事務部長 佐竹 順一
 総務課長 萩原 俊博
 総務課長補佐 岩佐 俊明
 庶務担当 係長 千葉 良秀
 主任 西村 公子
 事務職員 奥野 力

庶務担当

事務補助員
 派遣職員
 事務補助員
 事務補助員
 事務補助員

堀井 麻由
 松田 愛子
 川手麻理子
 藤田佳奈子
 高松のぞみ

人事担当

係長
 主任
 事務職員
 事務職員
 事務補助員

伊東 武志
 渡邊 勉
 武部 将智
 岡坂 直寛
 藤井 映美

医学科教務担当

係長
 事務職員
 事務職員
 事務補助員

齋藤 嘉光
 安達 孝徳
 脇坂 恭匡
 三浦 貴子

大学院教務担当

係長
 事務職員
 事務職員

菅田 勝美
 山内 大造
 高崎 峻介

会計課長

会計担当

係長
 主任
 事務職員
 事務職員
 事務職員
 事務補佐員
 事務補助員

北嶋 義夫
 館山 雅樹
 尾瑠川瑞樹
 吉田 哲也
 本間 義将
 河内 洋祐
 小黒 琴恵
 西村 李恵

外部資金担当

係長
 係長
 事務職員
 事務職員
 事務職員
 事務職員
 事務補助員
 事務補助員
 事務補助員

小笠原美勝
 山口 聡子
 永井 潤
 白取 靖子
 高橋ひとみ
 吉川 幸児
 松岡亜希子
 尾田真美子
 赤岡 周

営繕担当

係長
 技術職員
 事務職員
 事務補助員

成田 芳道
 窪田 陽菜
 竹内 亮太
 山内 美希

図書館図書閲覧

係長
 事務職員
 事務職員
 事務職員
 事務補助員
 事務補助員

桑野 勇次
 細井真弓美
 見目亜紀子
 村木麻衣子
 及川 歩
 四宮ちひろ

5. 建 物

医学部北研究棟	1～5階	5,610m ²
合	計	5,610m ²

Ⅱ 予算規模等（平成22年度）

1. 一般運営財源	164,970千円
非常勤教職員人件費	45,651千円
業務費	95,847千円
特別経費	26,859千円
前年度繰越分	-3,387千円
2. 受託事業等財源	94,650千円
受託研究	42,677千円
共同研究	51,973千円
3. 寄附金財源	245,396千円
21年度からの繰越	166,995千円
22年度受入	78,401千円
4. 科学研究費補助金等	206,966千円
科学研究費補助金（文部科学省）	95,261千円
科学研究費補助金（厚生労働省）	30,105千円
先端研究助成基金助成金	81,600千円
5. 補助金財源	17,000千円
6. 間接経費等	17,759千円
科学研究費補助金分	11,885千円
受託・共同研究分	5,874千円
総計	746,741千円

7. 科学研究費補助金等受入および民間資金の活用状況

a. 科学研究費補助金

i. 文部科学省及び日本学術振興会科学研究費補助金

【癌ウイルス分野】

研究種目	件数	配当額（千円）	
		直接経費	間接経費
基盤研究	3	8,300	2,490

【癌関連遺伝子分野】

研究種目	件数	配当額（千円）	
		直接経費	間接経費
挑戦的萌芽研究	1	1,400	0

【分子生体防御分野】

研究種目	件数	配当額（千円）	
		直接経費	間接経費
若手研究	1	14,500	4,350
特定領域研究	1	4,600	0

【分子免疫分野】

研究種目	件数	配当額（千円）	
		直接経費	間接経費
基盤研究	1	3,500	1,050
若手研究	1	1,600	480
特定領域研究	1	4,800	0

【癌生物分野】

研究種目	件数	配当額（千円）	
		直接経費	間接経費
基盤研究	1	7,000	2,100
若手研究	2	3,800	1,140

【感染病態分野】

研究種目	件数	配当額（千円）	
		直接経費	間接経費
基盤研究	2	4,600	1,380

【分子腫瘍分野】

研究種目	件数	配当額（千円）	
		直接経費	間接経費
基盤研究	1	4,800	1,440
研究活動スタート支援	1	1,260	378
特定領域研究	1	6,300	0

【免疫生物分野】

研究種目	件数	配当額 (千円)	
		直接経費	間接経費
基盤研究	1	4,400	1,320

【疾患モデル創成分野】

研究種目	件数	配当額 (千円)	
		直接経費	間接経費
若手研究	2	3,100	930

【免疫制御分野】

研究種目	件数	配当額 (千円)	
		直接経費	間接経費
基盤研究	1	4,800	1,440
若手研究	2	3,500	1,050
特別研究員奨励費	1	900	0

【分子間情報分野】

研究種目	件数	配当額 (千円)	
		直接経費	間接経費
基盤研究	3	5,300	1,590

【マトリックスメディスン研究部門】

研究種目	件数	配当額 (千円)	
		直接経費	間接経費
若手研究	1	1,600	480

【附属感染癌研究センター】

研究種目	件数	配当額 (千円)	
		直接経費	間接経費
若手研究	1	4,200	1,260

【融合プログラム連携室】

研究種目	件数	配当額 (千円)	
		直接経費	間接経費
基盤研究	1	1,000	300

ii. 厚生労働省科学研究費補助金

分野名	件数	受入金額 (千円)
分子免疫分野	2	3,750
癌生物分野	1	2,000
感染病態分野	2	24,000
免疫生物分野	1	355

b. 先端研究助成基金助成金

【分子腫瘍分野】

研 究 種 目	件 数	配当額 (千円)	
		直接経費	間接経費
先端研究助成基金助成金 (最先端・次世代研究開発プログラム)	1	81,600	24,480

c. 機関補助金

分 野 名	件 数	受入金額 (千円)
免疫制御分野	1	16,000
疾患モデル創成分野	1	1,000

d. 民間資金の活用状況

i. 助成金

分 野 名 及 び 財 団 名	件数	受入額 (単位:千円)
【分子生体防御分野】 公益信託 小野がん研究助成基金	1	800
【分子免疫分野】 武田科学振興財団	1	3,000
【癌生物分野】 秋山記念生命科学振興財団	1	1,000
公益信託 日本白血病研究基金	1	500
【分子腫瘍分野】 内藤記念科学振興財団	1	3,000
佐川がん研究助成振興財団	1	1,000
安田記念医学財団	1	2,000
武田科学振興財団	1	2,000
金原一郎記念医学医療振興財団	1	500
ノバルティス科学振興財団	1	1,000
公益信託 小野がん研究助成基金	1	700
【免疫生物分野】 持田記念医学薬学振興財団	1	3,000
内藤記念科学振興財団	1	3,000
医科学応用研究財団	1	1,000
上原記念生命科学財団	1	5,000
武田科学振興財団	1	3,000
先進医薬研究振興財団	1	1,000
【疾患モデル創成分野】 神澤医学研究振興財団	1	1,000
倉田記念日立科学技術財団	1	1,300

【分子間情報分野】 内藤記念科学振興財団	1	500
【感染癌研究センター】 興和生命科学振興財団	1	1,000
安田記念医学研究財団	1	1,000
住友財団	1	2,300

ii. 寄付金

分 野 名	受入金額 (千円)
分子生体防御分野	1,100
分子免疫分野	5,083
癌生物分野	3,089
免疫制御分野	500
分子間情報分野	30
マトリックスメディシン研究部門	30,000

iii. 受託研究費

分 野 名	受入金額 (千円)	
	直接経費	間接経費
癌生物分野	1,000	150
免疫生物分野	6,077	908
免疫制御分野	35,600	0

iv. 民間等との共同研究

分 野 名	受入金額 (千円)	
	直接経費	間接経費
癌関連遺伝子分野	1,818	0
分子生体防御分野	1,000	0
分子免疫分野	5,650	105
分子腫瘍分野	3,360	0
免疫生物分野	500	0
免疫制御分野	39,645	4,711

Ⅲ 研究活動

病因研究部門—癌ウイルス分野

1. 構 成 員 (平成22年12月1日現在)

教 授：高田 賢蔵
特任教授：マイケル シュタイニッツ
准 教 授：丸尾 聖爾
助 教 員：岩切 大
大学院生：中島 款冬、渡邊 亜美
研究支援推進員：勝村紘一リカルド
事務補助：井田 頼子

2. 研究活動の状況

I. 研究室全体のテーマ

がんは、化学発がん物質（タバコ、食事成分など）、放射線、紫外線、ウイルスなどの作用により多段階的に発生する。化学発がん物質（タバコ、食事成分など）、放射線、紫外線が細胞遺伝子のランダムな変異の蓄積によりがんを起こすのに対して、ウイルスは少数のウイルス遺伝子の作用により、一定のメカニズムでがんを起こす。従って、ウイルス発がんは発がんのメカニズムを研究するのに極めて適しており、がん遺伝子、がん抑制遺伝子の発見と理解にも多大の貢献をしてきた。また、肝がん、子宮がんなど、ヒトのがんの約15%はウイルスが原因となっている。

当分野では、ヒトがんウイルスの1つであるEBウイルスに焦点を絞り、発がんの分子メカニズム解明をめざしている。EBウイルスは一部の胃がん、エイズ・臓器移植に合併するリンパ腫の原因として、最近特に注目されている。

II. スタッフ毎

教授 高 田 賢 蔵 (TAKADA Kenzo)

a. 研究テーマ

EBウイルスによる発がんメカニズムの研究

b. 22年度の研究の総括

EBVがコードする小RNA分子EBERは二本鎖RNA様構造をとるものと予想され、自然免疫系の二本鎖RNA検知システムであるRIG-I、TLR3を活性化し発癌に貢献していることをこれまでに報告してきた。今年度の研究では、EBERによるTLR3活性化が、伝染性単核症、慢性活動性EBV感染症、EBV関連血球貪食症候群などの急性EBV感染症で特徴的な高サイトカイン血症、Tリンパ球活性化を誘導し、病態形成に重要な役割を果たしている可能性を明らかにした。

EBV関連癌においては大部分の癌細胞がウイルス産生の無い潜伏感染状態にあり、潜伏感染状態で発現しているEBV産物が発癌に重要と考えられ研究されている。一方、一部の細胞（1%以下）ではEBV産生を伴う溶解感染が起こっているが、その発癌における意義は不明であった。我々は、潜伏感染からのEBV活性化のスイッチ遺伝子BZLF1のノックアウトEBVを作製し、BZLF1ノックアウト

EBV ではリンパ球の癌化効率が低下すること、BZLF1はIL13の産生を誘導し感染細胞に対するCTLの反応を抑制することにより発癌に貢献していること、を明らかにした。本研究は溶解遺伝子産物のバラクラインメカニズムによる発癌という新たな概念を提唱するものである。

准教授 丸 尾 聖 爾 (MARUO Seiji)

a. 研究テーマ

- (1) EBウイルスによる悪性リンパ腫発症機構の解明
- (2) EBウイルス関連がんの治療法の開発

b. 22年度の研究の総括

- (1) EBウイルスはヒト正常Bリンパ球を不死化して無制限に増殖させる活性をもち、悪性リンパ腫などの発生に深く関与する。EBウイルス蛋白質EBNA3が癌抑制経路であるp53経路とpRb経路を制御してBリンパ球の不死化を引き起こしていることを明らかにした。
- (2) EBウイルス関連がんのひとつであるバーキットリンパ腫のがん細胞からEBウイルスを除去することにより、がん細胞の増殖を抑制できることを明らかにした。

c. 今後の抱負

- (1) EBウイルスによる癌抑制経路の制御メカニズムを明らかにする。これにより、EBウイルスが惹き起こすBリンパ球不死化の仕組みを解明し、EBウイルスによる悪性リンパ腫発症機構を明らかにする。
- (2) EBウイルスに特異的な治療法の実験を行い、EBウイルス関連がんおよび難治性EBウイルス関連疾患の治療に役立てる。

助教 岩 切 大 (IWAKIRI Dai)

a. 研究テーマ

1. EBウイルスによる自然免疫シグナル活性化機構の解明
2. EBウイルスによる発がんの分子機構の解明

b. 22年度の研究の総括

EBVはバーキットリンパ腫、胃がん、上咽頭がんなどとの関連が知られるほか、伝染性単核症(IM)や慢性活動性EBV感染症(CAEBV)といった活動性感染症の原因ウイルスともなっている。近年の研究で我々は、EBVのnon-coding RNAであるEBERがEBV感染リンパ球細胞から細胞外に放出され、免疫系細胞のTLR3シグナルを活性化し活動性感染症の病態形成に寄与していることを明らかにした。さらにその後、EBV感染胃がん細胞からもEBERが細胞外に放出され、TLRシグナルを活性化することによりEBV感染胃がん細胞の増殖を促進することを明らかにした。

c. 今後の抱負

これまで我々は、EBERがRIG-Iシグナルの活性化により発がんに寄与していること明らかにし、また細胞外に放出されたEBERがTLR3シグナル活性化により活動性感染症での病原性発現に寄与していることを明らかにしている。そしてEBERによるTLR3シグナルの活性化は胃がんの発生に寄与している可能性が示され、今後EBERの放出機構も含めたその詳細の解析を通じ、自然免疫シグナル活性化による発がんの機構を明らかにするとともに、その機構を標的としたEBV陽性胃がんの制御法への応

用を目指していく。

3. 科学研究費等研究助成金の状況

I. 文部科学省、日本学術振興会科学研究費等

日本学術振興会科学研究補助金（基盤研究(B)） 直接経費：6,200千円 間接経費：1,860千円
高田 賢蔵（代表）
EB ウイルスがコードする血中小 RNA の診断、治療標的としての有用性に関する研究

日本学術振興会科学研究費補助金（基盤研究(C)） 直接経費：1,100千円 間接経費：330千円
丸尾 聖爾（代表）
EB ウイルス核蛋白質 EBNA3C による INK4a/ARF 発現抑制機構

日本学術振興会科学研究費補助金（基盤研究(C)） 直接経費：1,000千円 間接経費：300千円
岩切 大（代表）
EB ウイルス小 RNA による自然免疫シグナルを介した胃癌発生機構の解明

II. 民間資金の活用状況

(1) 助成金

なし

(2) 寄付金

なし

(3) 受託研究費

なし

(4) 民間等との共同研究

なし

4. 国内外・学内の共同研究

区 分			研究プロジェクト名	参 加 教 員			研究者 総 数	研究期間
国際	国内	学内		職名	氏 名	代表 分担		
○			EB ウイルスがコードする BARF1 遺伝子による発がん機構の研究	教 授	高田賢蔵	○	3	2007～

5. 学術に関する受賞状況

なし

6. 国際学術交流状況

I. 受け入れ状況

Michael Steinitz (ヘブライ大学) 2010/7/3 - 2011/3/31

II. 海外派遣状況

高田 賢蔵 第14回国際EBウイルス会議 (英 バーミンガム) 2010/9/6 ~ 2010/9/8

大岡教授との研究打合せ (仏 リヨン) 2011/3/3 ~ 2011/3/8

丸尾 聖爾 第14回国際EBウイルス会議 (英 バーミンガム) 2010/9/6 ~ 2010/9/7

岩切 大 第14回国際EBウイルス会議 (英 バーミンガム) 2010/9/3 ~ 2010/9/9

7. 生涯教育・社会啓蒙教育活動状況

なし

8. 学会等の活動状況

I. 所属学会等

職名	氏名	役職	学会名・学会誌名など
教授	高田 賢蔵	理事	札幌がんセミナー
		会員	日本癌学会
			日本ウイルス学会
			Microbiology and Immunology, Virus Genes, Journal of Cancer Research and Clinical Oncology
American Society for Microbiology			
准教授	丸尾 聖爾	会員	日本癌学会 日本ウイルス学会 日本分子生物学会 American Society for Microbiology
助教	岩切 大	会員	日本癌学会 日本ウイルス学会 日本分子生物学会 日本免疫学会 American Gastroenterological Association

II. 主催した学会、講演会

なし

9. 学内外の各種委員会・審議会等の活動状況（研究所内も含む）

職名	氏名	区分	委員会等名
准教授	丸尾 聖爾	学内	共通機器管理委員会 感染癌研究センター運営委員会 安全管理委員会
助教	岩切 大	学内	動物実験施設運営委員会 図書委員会 有害廃液連絡員

10. 特許申請・取得の有無

なし

11. 研究成果発表等（Original paper、Review、日本語総説、学会発表等）

I. 学術論文

1. Watanabe, A., **Maruo, S.**, Ito, T., Ito, M., Katsumura, K.R. and **Takada, K.** : Epstein-Barr virus-encoded Bcl-2 homologue functions as a survival factor in Wp-restricted Burkitt lymphoma cell line P3HR-1. *J. Virol.*, 84: 2893-2901, 2010.
2. Tsang, C.M., Zhang, G., Seto, E., **Takada, K.**, Deng, W., Yip, Y.L., Man, C., Hau, P.M., Chen, H., Cao, Y., Lo, K.W., Middeldorp, J.M., Cheung, A.L. and Tsao, S.W. : Epstein-Barr virus infection in immortalized nasopharyngeal epithelial cells : Regulation of infection and phenotypic characterization. *Int. J. Cancer*, 127: 1570-1583, 2010.
3. Shinozaki, A., Sakatani, T., Ushiku, T., Hino, R., Isogai, M., Ishikawa, S., Uozaki, H., **Takada, K.** and Fukayama, M. : Downregulation of microRNA-200 in EBV-associated gastric carcinoma. *Cancer Res.*, 70: 4719-4727, 2010.
4. Lai, H.C., Hsiao, J.R., Chen, C.W., Wu, S.Y., Lee, C.H., Su, I.J., **Takada, K.** and Chang, Y. : Endogenous latent membrane protein 1 in Epstein-Barr virus-infected nasopharyngeal carcinoma cells attracts T lymphocytes through upregulation of multiple chemokines. *Virology*, 405: 464-473, 2010.
5. Fiola, S., Gosselin, D., **Takada, K.** and Gosselin, J. : TLR9 contributes to the recognition of EBV by primary monocytes and plasmacytoid dendritic cells. *J. Immunol.*, 185: 3620-3631, 2010.
6. Iizaka, H., Wulff, B.E., Maragkakis, M., Megraw, M., Hatzi-georgiou, A., **Iwakiri, D.**, **Takada, K.**, Wiedmer, A., Showe, L., Lieberman, P. and Nishikura, K. : Editing of Epstein-Barr virus-encoded BART6 micro RNAs controls their dicer targeting and consequently affects viral latency. *J. Biol. Chem.*, 285: 33358-33370, 2010.
7. Huang, S.Y., Fang, C.Y., Tsai, C.H., Chang, Y., **Takada, K.**, Hsu, T.Y. and Chen, J.Y. : N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine induces and cooperates with 12-O-tetradecanoylphorbol-1, 3-acetate/sodium butyrate to enhance Epstein-Barr virus reactivation and genome instability in nasopharyngeal carcinoma cells. *Chem. Biol. Interact.*, 188: 623-634, 2010.
8. Matsumoto, T., Yamada, K., Noguchi, K., Nakajima, K., **Takada, K.**, Khawplod, P. and Nishizono, A. : Isolation and characterization of novel human monoclonal antibodies possessing neutralizing ability against rabies virus. *Microbiol. Immunol.*, 54: 673-683, 2010.

II. 総説、解説、評論等

1. Samanta, M. and Takada, K.: Modulation of innate immunity system by Epstein-Barr virus-encoded non-coding RNA and oncogenesis. *Cancer Science*, 101: 29-35, 2010.
2. Iwakiri, D. and Takada, K. : Role of EBERs in the pathogenesis of EBV infection. *Ad. Cancer Res.*, 107: 119-136, 2010.
3. 勝村紘一、高田賢蔵：エプスタイン・バーウイルス（EBV）による発がん「特集：ウイルス感染による発がんメカニズム、発がん機構の解明と予防・治療について」*Medical Bio1*, 3: 14-20, 2010.
4. 勝村紘一、高田賢蔵：EBウイルスの潜伏感染、再活性化と病態「特集：潜伏感染と再活性化」*化学療法の領域*, 26: 1202-1210, 2010.

III. 著書（学術的価値のある翻訳を含む）

1. 高田賢蔵：感染症—EBウイルス「分子予防環境医学」改訂版（編集）分子予防環境医学研究会、本の泉社、東京、p225-231, 2010.

IV 学術講演

(1) 特別講演

高田賢蔵：EBウイルス感染と免疫、第44回日本無菌生物ノートバイオロジー学会総会、札幌、2011. 1

(2) 全国規模のシンポジウム

1. 岩切 大、高田賢蔵：EBウイルス non-coding RNA（EBER）による自然免疫活性化を発がん 第58回日本ウイルス学会学術集会シンポジウム「ウイルスによる細胞増殖制御」徳島2010.11
2. 岩切 大、高田賢蔵：EBウイルスによる自然免疫シグナル修飾と発がん、第69回日本癌学会学術総会「ウイルス発がん」、大阪、2010. 9

(3) 国際学会発表（一般演題、ワークショップ）

1. Iwakiri, D., Minamitani, T. and Takada, K. : Activation of toll-like receptor 3 signaling by EBER contributes to gastric carcinogenesis. 14th Biennial Conference of the International Association for Research on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases, Birmingham, 2010. 9. (oral)
2. Maruo, S., Kieff, E. and Takada, K. : Epstein-Barr virus nuclear protein EBNA3C contributes to the growth of EBV-transformed B cells through inhibiting INK4A/ARF expression, 14th Biennial Conference of the International Association for Research on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases, Birmingham, 2010. 9. (oral)
3. Yoshiyama, H., Nanbo, A. and Takada, K. : BNLF2a and BNLF2b are expressed as latent genes in EBV-infected B lymphocytes and epithelial cells. 14th Biennial Conference of the International Association for Research on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases, Birmingham, 2010. 9. (oral)
4. Katsumura, K.R., Maruo, S. and Takada, K. : Immuno-evasion by paracrine effect of lytic infection in EBV-induced lymphoproliferation. 14th Biennial Conference of the International Association for Research on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases, Birmingham, 2010. 9. (poster)
5. Watanabe, A., Maruo, S. and Takada, K. : Epstein-Barr virus-encoded bcl-2 homologue functions as a survival factor in Wp-restricted Burkitt lymphoma cell line P3HR-1. 14th Biennial Conference of the International Association for Research on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases, Birmingham, 2010. 9. (poster)
6. Huang, S.Y., Fang, C.Y., Tsai, C.H., Chang, Y., Takada, K., Hsu, T.Y. and Chen, J.Y. : N-methyl-N'-nitrosoguanidine (MNNG) induces and cooperates with TPA/SB to enhance Epstein-Barr virus reac-

tivation and genome instability in nasopharyngeal carcinoma cells. 14th Biennial Conference of the International Association for Research on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases, Birmingham, 2010. 9. (poster)

(4) その他のワークショップ、シンポジウム

なし

12. 学位取得者

- ① 中島 款冬 (博士)
- ② サイトメガロウイルスに対する完全ヒト型モノクローナル抗体の作製と性状解析

- ① 渡邊 亜美 (博士)
- ② バーキットリンパ腫細胞の増殖、生存における EBV の役割に関する研究

13. 報道等

なし

病因研究部門—癌関連遺伝子分野

1. 構 成 員 (平成22年12月1日現在)

教 授：守内 哲也

准 教 授：濱田 淳一

助 教：飯笹 久

大 学 院 生：医学研究科博士課程：ゴウダルジ・ホウマヌ (留学生)、梁 珊瑚 (留学生)

医学研究科修士課程：林 えりか

客員研究員：鈴木友希子

研究支援推進員：矢野目雅子

ビジティングフェロー：樋田 京子、大賀 則孝、北山 和子

ビジティングスチューデント：間石 奈湖、近藤美弥子、秋山 廣輔

2. 研究活動の状況

I. 研究室全体のテーマ

当教室の研究の柱は3つある。第一は、酵母を用いた p53 癌抑制遺伝子の変異スクリーニングと優性阻害効果の研究。第二は、形態形成遺伝子 (HOX 遺伝子) クラスターが癌の転移・浸潤に果たす役割に関する研究。そして第三は、A-to-I RNA 編集酵素 ADAR の腫瘍研究である。

II. スタッフ毎

教授 守内 哲也 (MORIUCHI Tetsuya)

a. 研究テーマ

酵母を用いた癌抑制遺伝子の変異スクリーニング法の開発

p53 癌抑制遺伝子の優性阻害効果が臨床予後に及ぼす影響に関する研究

HOX 遺伝子クラスターの発現異常と癌の転移・浸潤の関わりに関する研究

b. 22年度の研究の総括

優性阻害効果を持つ p53 癌抑制遺伝子の変異は、その変異部位によって異なった gain-of-function を獲得することがヒト肺癌細胞を用いた研究で示された。これにより、当教室で開発された「酵母を用いた p53 遺伝子の dominant negative assay」の臨床的有用性がさらに広がった。

c. 今後の抱負

1. 優性阻害効果を持つ p53 癌抑制蛋白と結合して癌の予後を悪くする未知の蛋白をコードする遺伝子をクローニングしてその機序を開明する。
2. miRNA による HOX 遺伝子の発現調節を証明する。
3. ライフサイエンスに関する産学連携、知的財産法、および MOT 教育に関して積極的に取り組む。

准教授 濱 田 淳 一 (HAMADA Jun-ichi)

a. 研究テーマ

1. がん転移の機序解析とその診断・予防・治療法の開発
2. 転移関連マイクロ RNA の標的遺伝子と発現制御機構の解析
3. 悪性中皮腫の悪性度に及ぼすがん微小環境因子の解析

b. 22年度研究の総括

HOXD8遺伝子がヒト大腸がん細胞の肝転移に対して抑制的に働くか否かを調べるための実験系を構築した。ヒト悪性中皮腫細胞株の幹細胞性を解析し、それらが低酸素条件下においてどのように変化するかを調べた。

c. 今後の抱負

肝転移特異的な転移抑制 HOX 遺伝子の in vivo における発現動態を実験動物を使った生体内イメージングシステムを用いて解析する。ヒト悪性中皮腫細胞の多様性出現における低酸素・低栄養環境の影響について解析する。

助教 飯 笹 久 (IIZASA Hisashi)

a. 研究テーマ

1. A-to-I RNA 編集酵素 ADAR の腫瘍研究
2. がん幹細胞形成におけるウイルス感染の関与
3. ウイルス潜伏感染における miRNA の関与
4. 細胞ストレスによる A-to-I RNA 編集酵素 ADAR の発現変化

b. 22年度の研究の総括

EB ウイルスに由来する microRNA : miR-BART6がヒト Dicer の発現を抑制し、EB ウイルスの潜伏感染を制御している事を Journal of Biological Chemistry 誌に報告した。本研究は、ウイルスに由来する microRNA がヒト microRNA カスケードを標的とすることを示した初めての論文である。引き続き RNA 編集とがんについても研究を続行中である。

c. 今後の抱負

本年度は学会発表を精力的に行った。引き続き、論文掲載及び学会発表などを活発に行う。また科学研究費を含めた外部資金の確保も精力的に行う。学生の指導についても、しっかりおこなっていきたいと思う。

3. 科学研究費等研究助成金の状況

I. 文部科学省、日本学術振興会等科学研究費

挑戦的萌芽研究「miRNA を標的とした新しい再生治療法の開発」代表 守内哲也

直接経費 1,400千円
間接経費 0千円

II. 民間資金の活用状況

(1) 助成金

なし

(2) 寄付金

なし

(3) 受託研究費

なし

(4) 民間等との共同研究

エーザイ株式会社

1,818千円

4. 国内外・学内の共同研究

区 分			研究プロジェクト名	参 加 教 員			研究者 総 数	研究期間
国際	国内	学内		職名	氏 名	代表 分担		
○			酵母を用いた DNA 診断法の開発	教 授	守内哲也	○	4	1196～
	○		肝臓の進展課程における活性酸素 消去酵素 GSH-Px 遺伝子	教 授	守内哲也	○	3	1994～
		○	サッカロミセス酵母の遺伝子相同 組み換えを利用したヒト遺伝子の 機能的変異検出法の開発	教 授	守内哲也	○	5	1996～
		○	DNA アレイを用いた癌個性診断	教 授	守内哲也	○	7	2001～
	○		細胞接着阻害剤の評価	准教授	濱田淳一	○	2	2008～
	○		自己組織化多孔質薄膜によるがん 細胞の悪性化抑制機構	准教授	濱田淳一	○	3	2003～
		○	メラノーマの臓器選択性転移の解 析	准教授	濱田淳一	○	3	2006～
○			ウイルス miRNA の RNA 編集	助 教	飯笹 久	○	4	2009

5. 学術に関する受賞状況

なし

6. 国際学術交流状況

I. 受け入れ状況

なし

II. 海外派遣状況

なし

7. 生涯教育・社会啓蒙教育活動状況

なし

8. 学会等の活動状況

I. 所属学会等

職名	氏名	役職	学会名・学会誌名など
教授	守内 哲也	評議員	日本癌学会 札幌がんセミナー
		世話人	分子病理学研究会
		委員	北海道癌談話会
		評議員	北海道医学会
准教授	濱田 淳一	評議員 理事 幹事	札幌がんセミナー、北海道医学会 日本がん転移学会 北海道癌談話会、北海道病理談話会
助教	飯笹 久	会員	日本癌学会、日本分子生物学会、日本 RNA 学会

II. 主催した学会、講演会

なし

9. 学内外の各種委員会・審議会等の活動状況（研究所内も含む）

職名	氏名	区分	委員会等名
教授	守内 哲也	学外	(独)科学技術振興機構 研究成果活用プラザ北海道
		研究所	シーズ育成試験査読委員会
准教授	濱田 淳一	学外	図書委員会 病原体等安全管理委員会
		研究所	高分解能核磁気共鳴装置研究室運営委員会 動物実験施設運営委員会 感染癌研究センター運営委員会
助教	飯笹 久	研究所	共通機器管理委員会 安全管理委員会 有害廃液連絡員

10. 特許申請・取得の有無

IIZASA Hisashi, HATTORI Kenji, NAKASHIMA Emi, TERASAKI Tetsuya, OBINATA Masuo. Immortalized vascular adventitial cell line. **EU Patent**, EP 1 256 625 B1 (2010).

11. 研究成果発表等 (Original paper、Review、日本語総説、学会発表等)

I. 学術論文

1. Kanai, M., Hamada, J., Takada, M., Asano, T., Murakawa, K., Takahashi, Y., Murai, T., Tada, M., Miyamoto, M., Kondo, S. and Moriuchi, T. : Aberrant expressions of HOX genes in colorectal and epatocellular carcinomas. *Oncol. Rep.* 23 : 843-851, 2010.
2. Inukai, T., Zhang, X., Kameyama, T., Suzuki, Y., Yoshikawa, K., Kuroda, I., Nemoto, A., Akahane, K., Sato, H., Goi, K., Nakamoto, K., Hamada, J., Tada, M., Moriuchi, T. and Sugita, K. : A specific linkage between the incidence of *TP53* mutations and type of chromosomal translocations in B-precursor acute lymphoblastic leukemia cell lines. *Am. J. Hematol.*, 85 : 535-537, 2010.
3. Kinoshita, K., Nakagawa, K., Hamada, J., Hida, Y., Tada, M., Kondo, S. and Moriuchi, T. : Imatinib mesylate inhibits the proliferation-stimulating effect of human lung cancer-associated stromal fibroblasts on lung cancer cells. *Int. J. Oncol.*, 37 : 869-877, 2010.
4. Hassan, N.M.M., Tada, M., Shindoh M., Hamada, J., Kashiwazaki, H., Shimo, T., Ashikaga, Y., Yamazaki, Y., Sasaki, A., Moriuchi, T., and Inoue N. : A multiple primary carcinoma consisting of leukoplakia and SCC : A case report with its p53 mutation analysis. *Anticancer Res.*, 30 : 4773-4778, 2010.
5. Yoshikawa, K., Hamada, J., Tada, M., Kameyama, T., Nakagawa, K., Suzuki, Y., Ikawa, M., Hassan, N.M.M., Kitagawa, Y. and Moriuchi, T. : Mutant p53 R248Q but not R248W enhances *in vitro* invasiveness of human lung cancer NCI-H1299 cells. *Biomedical Res.*, 31 : 401-411, 2010.
6. Iizasa H, Wulff BE, Alla NR, Maragkakis M, Megraw M, Hatzigeorgiou A, Iwakiri D, Takada K, Wiedmer A, Showe L, Lieberman P, *Nishikura, K. : Editing of EBV-encoded BART6 microRNAs controls their dicer targeting and consequently affects viral latency. **J Biol Chem** 285 : 33358-33370, 2010.
7. Higuchi K, Iizasa H., Sai Y, Horieya S, Lee KE, Wada M, Deguchi M, Nishimura T, Wakayama T, Tamura A, Tsukita S, Kose N, Kang YS, Nakashima E. : Differential expression of ezrin and CLP36 in the two layers of syncytiotrophoblast in rats. **Biol Pharm Bull.** 33 : 1400-1406, 2010.
8. Nishimura T, Sai Y, Fujii J, Muta M, Iizasa H, Tomi M, Deureh M, Kose N, Nakashima E. : Roles of TauT and system A in cytoprotection of rat syncytiotrophoblast cell line exposed to hypertonic stress. **Placenta.** 31 (11) : 1003-1009, 2010.

II. 総説、解説、評論等

なし

III. 著書 (学術的価値のある翻訳を含む)

なし

IV. 学術講演

(1) 特別講演

なし

(2) 全国規模のシンポジウム

なし

(3) 国際学会発表（一般演題、ワークショップ）

1. Iizasa H, Wulff B-E, Maragkakis M, Megraw M, Hatzigeorgiou A, Gewirtz AM, Iwakiri D, Takada K, Wiedmer A, Showe L, Lieberman P, Nishikura K. A → I RNA Editing Modulates Targeting of Dicer by Ebv-encoded MicroRNA Bart6 and Viral Latency (selected paper for oral presentation). The 19th CDB Meeting “RNA Sciences in Cell and Developmental Biology”. Kobe, Japan, May, 2010.

(4) その他のワークショップ、シンポジウム

1. 飯笹久. A-to-I RNA 編集酵素 ADAR1 と miRNA ～がんと miRNA. 平成22年度北海道癌談話会春期シンポジウム, 札幌, (2010年7月)
2. 飯笹久, Bjorn-Erik Wulff, 高田賢蔵, 岩切大, 西倉和子. ウィルス由来 microRNA によるウィルス潜伏感染の制御-A-to-I RNA 編集と miRNA. RNA フロンティアミーティング, 三島, (2010年, 9月)
3. 飯笹久. microRNA における A-to-I RNA 編集～ウィルス感染症からがんまで～. 第6回鐘門会（慶應大学薬学部薬剤学講座同門会）—個別薬剤療法2010—, 東京, (2010年, 10月)
4. 飯笹久. EB virus 由来 miRNA は Dicer の発現を抑制し、ウィルス潜伏感染を誘導する. 平成22年度共同研究集会“感染、炎症、発癌”（北海道大学遺伝子病制御研究所）, 札幌, (2010年12月)

12. 学位取得者

なし

13. 報道等

なし

病因研究部門—分子生体防御分野

1. 構 成 員 (平成22年12月1日現在)

教 授：高岡 晃教

助 教：早川 清雄

博士研究員：亀山 武志、北辻 千展

客員研究員：葛巻 哲

技術職員：吉田 栄子

大学院生：

理学院博士課程：亀岡章一郎

理学院修士課程：後藤 翔平、榎木 芙美

総合化学院修士課程：浦山 優輔、鈴木絵里加、木口 舞美

医学研究科博士課程（ビジティングスチューデント）：

（内科学講座血液内科学）白鳥 聡一

（内科学講座消化器内科学）大和 弘明、堀本 啓大、岩崎 純子、太宰 昌佳

（内科学講座腫瘍内科学）ムハンマド・バクダーディー

医学研究科修士課程：畑中加奈枝、岡田佳奈子、山田 大翔

学部学生（理学部）：中村 亨、林 真寛

研究補助：佐藤麻衣子、数馬田美香、佐藤 裕香

2. 研究活動の状況

I. 研究室全体のテーマ

感染症とがんは人類にとって重大な問題となっていることはいうまでもなく、これらの疾患に対する治療の開発は社会的な要求も大きい課題である。これらの課題の克服に少しでも貢献することを目的に、我々の研究室では、微生物やがん細胞に対して働く生体防御の仕組みについて分子生物学的、免疫学的アプローチで明らかにすることを目指している。なかでも我々の生体内に侵入した微生物やがん細胞をどのような分子メカニズムで認識するかという自然免疫系における認識機構および下流のシグナル伝達経路の解明をテーマとしている。

II. スタッフ毎

教授 高 岡 晃 教 (TAKAOKA Akinori)

a. 研究テーマ

- (1) 自然免疫系における新規核酸認識受容体および、その下流のシグナル経路の解明
- (2) 自然免疫系における新しい腫瘍細胞認識機構の解明

b. 22年度の研究の総括

自然免疫系におけるパターン認識受容体の中で、細胞質に存在する「核酸」をリガンドとする認識受容体の検索を行い、いくつかの候補分子を得て現在解析を進めている。一方で、この過程において、これらの受容体の活性化や下流のシグナル伝達経路に関わるものが予想される調節因子を見出した。これらについても機能解析を進め、細胞質に導入した核酸によって誘導されるI型インターフェロンなどの

サイトカイン応答を増強あるいは抑制する因子が同定されたところである。

c. 今後の抱負

今年度同定した正あるいは負の調節因子が関与する自然免疫系のパターン認識受容体を決定し、まず、その受容体の活性化プロセスにおける役割について検討する。さらにその下流のシグナル伝達経路における関与についても調べることにより、当該因子の作用メカニズムを分子レベルで明らかにすることを計画している。また、ウイルスや細菌を用いた感染実験を進めることで、感染防御機構におけるこれらの因子の重要性を探っていききたい。今後は、これらの分子の生物学的な意義を検討するために、トランスジェニックマウスやノックアウトマウスを作製し、個体レベルで現在着目している諸因子の生物学的な意義を検討したい。現在問題となっているインフルエンザをはじめとする感染症に対する治療や予防に対して新しい視点からの応用を目指したいと考えている。

助教 早川 清雄 (HAYAKAWA Sumio)

a. 研究テーマ

- (1) 自然免疫系における新規核酸認識受容体および、その下流のシグナル経路の解明
- (2) 自然免疫系における新しい腫瘍細胞認識機構の解明

b. 22年度の研究の総括

自然免疫系におけるパターン認識受容体の中で、細胞質に存在する「核酸」をリガンドとする認識受容体の検索を行い、いくつかの候補分子を得て現在解析を進めている。一方で、この過程において、これらの受容体の活性化や下流のシグナル伝達経路に関わることが予想される調節因子を見出した。これらについても機能解析を進め、細胞質に導入した核酸によって誘導されるI型インターフェロンなどのサイトカイン応答を増強あるいは抑制する因子が同定されたところである。

c. 今後の抱負

今年度同定した正あるいは負の調節因子が関与する自然免疫系のパターン認識受容体を決定し、まず、その受容体の活性化プロセスにおける役割について検討する。さらにその下流のシグナル伝達経路における関与についても調べることにより、当該因子の作用メカニズムを分子レベルで明らかにすることを計画している。また、ウイルスや細菌を用いた感染実験を進めることで、感染防御機構におけるこれらの因子の重要性を探っていききたい。今後は、これらの分子の生物学的な意義を検討するために、トランスジェニックマウスやノックアウトマウスを作製し、個体レベルで現在着目している諸因子の生物学的な意義を検討したい。現在問題となっているインフルエンザをはじめとする感染症に対する治療や予防に対して新しい視点からの応用を目指したいと考えている。

3. 科学研究費等研究助成金の状況

I. 文部科学省、日本学術振興会科学研究費等

日本学術振興会科学研究費（若手研究S）

高岡晃教（代表）

認識機構に着目した感染とがんに対する生体防御システムの分子機構の解明

直接経費：14,500千円 間接経費：4,350千円

日本学術振興会科学研究費（特定領域研究）

高岡晃教（代表）

ウイルス感染におけるDNAを介する自然免疫応答の解明

直接経費：4,600千円 間接経費：0千円

Ⅱ. 民間資金の活用状況

(1) 助成金

高岡晃教

公益信託 小野がん研究助成基金

800千円

(2) 寄付金

高岡晃教

医療法人社団慈昂会

600千円

明治製菓株式会社 医薬研究所

500千円

(3) 受託研究費

該当なし

(4) 民間等との共同研究

高岡晃教

味の素製薬株式会社

1,000千円

「アミノ酸の自然免疫応答に及ぼす作用に関する研究」

4. 国内外・学内の共同研究

なし

5. 学術に関する受賞状況

なし

6. 国際学術交流状況

I. 受け入れ状況

なし

Ⅱ. 海外派遣状況

高岡晃教

BIT's 1st World Congress of Virus and Infections-2010, Busan, Korea, July 31-August 3, 2010

2010 annual meeting of the french society for immunology, Marseille, France, November 24-26, 2010

7. 生涯教育・社会啓蒙教育活動状況

なし

8. 学会等の活動状況

I. 所属学会等

職名	氏名	役職	学会名・学会誌名など
教授	高岡 晃教	評議員	日本癌学会
		委員	北海道癌談話会
		広報委員	日本免疫学会
		幹事	日本ウイルス学会北海道支部
		会員	日本インターフェロン・サイトカイン学会 日本分子生物学会 がん分子標的治療研究会 日本生化学会 北海道医学会 International Cytokine Society International Society for Interferon and Cytokine Research
助教	早川 清雄	会員	日本生化学会 日本結合組織学会 The American Society Cell Biology 茶学術研究会

II. 主催した学会、講演会

なし

9. 学内外の各種委員会・審議会等の活動状況（研究所内も含む）

職名	氏名	区分	委員会等名
教授	高岡 晃教	学内	図書委員会委員
		所内	図書委員会委員 感染癌研究センター運営委員会委員 病原体等安全管理委員会委員 共同利用・共同研究拠点運営委員会委員 共同利用・共同研究拠点推進委員会委員
		ノーステック財団	「研究開発助成事業」に係る専門委員 「北海道地域イノベーション創出協働体形成事業」プロジェクトチームメンバー
		日本学術振興会	科学研究費委員会専門委員 特別研究員等審査会専門委員及び国際事業委員会書面審査員
助教	早川 清雄	所内	共通機器管理委員会 動物実験施設運営委員会 安全管理委員会 有害廃液連絡員

10. 特許申請・取得の有無

なし

11. 研究成果発表等（Original paper、Review、日本語総説、学会発表等）

I. 学術論文

なし

II. 総説、解説、評論等

1. 高岡晃教、浦山優輔、鈴木絵里加：「自然免疫系における核酸センサーとサイトカイン誘導経路」実験医学、増刊号：28(12)、34-47（2010）

III. 著書（学術的価値のある翻訳を含む）

なし

IV 学術講演

(1) 特別講演

1. 高岡 晃教：「ウイルス認識と I 型インターフェロン応答」、第27臨床肝臓カンファレンス、東京、2010. 7月17日

(2) 全国規模のシンポジウム

1. 高岡晃教：「細胞内核酸認識を介して誘導される自然免疫シグナル応答」、遺伝子・デリバリー研究会 第10回シンポジウム、札幌、2010年6月3日

(3) 国際学会発表（一般演題，ワークショップ）

ワークショップ

1. Takaoak Akinori: A Novel Regulator of the Innate Signaling Activated by Cytoplasmic Nucleic Acids. BIT's 1st World Congress of Virus and Infections-2010, Busan, Korea, July 31-August 3, 2010
2. Muhammad Baghdadi, Masahisa Jinushi, Hirotohi Dosaka-Akita, Akinori Takaoka : Identification of a novel mechanism that comprises antitumor innate immunity mediated by nucleic acids. The 14th International Congress of Immunology, Kobe, Japan, August 22-27, 2010
3. Hayakawa, S., Shiratori, S., Yamato, H., Kameyama, T., Kitatsuji, C., Kashigi, F., Goto, S., Kameoka, S., Sato, M., Kazumata, M., Miyazaki, T., Ohba, Y., Takaoka, A. : Regulation of cytosolic nucleic acid-activated innate responses by the IFN-inducible protein SC I2. The 14th International Congress of Immunology, Kobe, Japan, August 22-27, 2010

プレゼンテーション

1. Takaoka Akinori: Identification of a novel regulator of the innate signaling activated by virus-derived nucleic acids, 2010 annual meeting of the french society for immunology, Marseille, France, November 24-26, 2010

(4) その他のワークショップ、シンポジウム

1. 早川清雄、白鳥聡一、大和弘明、亀山武志、北辻千展、亀岡章一郎、後藤翔平、榎木美美、数馬田美香、佐藤麻衣子、大場雄介、宮崎忠明、高岡晃教：細胞質内核酸による自然免疫活性化機構、第47回日本生化学会北海道支部例会、総説講演、2010.7.17（札幌）
2. 亀岡章一郎、早川清雄、白鳥聡一、大和弘明、亀山武志、北辻千展、後藤翔平、榎木美美、数馬田美香、佐藤麻衣子、大場雄介、宮崎忠明、高岡晃教：RIG-I を介する自然免疫応答における新たな調節因子の役割、第47回日本生化学会北海道支部例会、ポスター発表、2010.7.17（札幌）
3. 後藤翔平、早川清雄、白鳥聡一、大和弘明、亀山武志、北辻千展、亀岡章一郎、榎木美美、数馬田美香、佐藤麻衣子、大場雄介、宮崎忠明、高岡晃教：自然免疫核酸認識受容体を介するシグナルの新たな調節因子の作用機序、第47回日本生化学会北海道支部例会、ポスター発表、2010.7.17（札幌）
4. 亀山武志、早川清雄、白鳥聡一、大和弘明、北辻千展、榎木美美、後藤翔平、亀岡章一郎、藤倉大輔、水谷龍明、数馬田美香、佐藤麻衣子、今村雅寛、浅香正博、大場雄介、宮崎忠昭、高岡晃教：自然免疫系における核酸認識受容体を介したシグナルの新規調節因子と抗ウイルス作用、第58回日本ウイルス学会学術集会、口頭発表、2010.11.8（徳島）
5. 北辻千展、早川清雄、白鳥聡一、大和弘明、亀山武志、榎木美美、後藤翔平、亀岡章一郎、大場雄介、宮崎忠昭、高岡晃教：Identification of a potent stimulator of RIG-I mediated signaling for antiviral response、第33回日本分子生物学会年会、口頭発表、2010.12.8（神戸）

12. 学位取得者

1. 後藤翔平 修士（理学）
「RIG-I 調節因子 ZAPS の in vitro および in vivo での機能解析」
2. 榎木美美 修士（理学）
「核酸によって活性化される自然免疫シグナルの調節機構の解析」
3. 白鳥聡一 博士（医学）
「パターン認識受容体 RIG-I を介した抗ウイルス応答を増強する、新規調節因子 ZAPS の同定」
指導教官 今村雅寛（内科学講座血液内科学）
4. 大和弘明 博士（医学）
「RIG-I シグナル調節因子 ZAPS のウイルス感染防御における生体内の役割」
指導教官 浅香正博（内科学講座消化器内科学）

13. 報道等

2010年11月22日：北海道新聞 1面「免疫活性化の分子の特定」

2010年11月26日：北海道医療新聞 2面「インフル感染防御」

2010年12月24日：北海道医療新聞 3面「インターフェロンを強力に誘導する感染防御分子“ZAPS”」

病因研究部門—分子免疫分野

1. 構 成 員 (平成22年12月1日現在)

教 授：上出 利光

助 教：森本 純子

前田 直良

技 術 職 員：木村千恵美

大 学 院 生：池末 昌弘、伊藤 甲雄、金山 剛士、太田 大地、檀崎 敬子、斐 慶花

事 務 補 助 員：佐々木千絵子

ビ ジ テ ィ ン グ ス チ ュ ー デ ン ト：浅野 毅、遠藤 努、藤森 理子

ビ ジ テ ィ ン グ フ ェ ロ ー：岩崎 倫政、高橋 大介

共 同 研 究 員：前田 龍、中村 哲朗、今 純子

2. 研究活動の状況

I. 研究室全体のテーマ

生体防御反応の制御機構の解析

1. オステオポンチン等の Matricellular Protein 及びインテグリン分子の構造と機能の解析

II. スタッフ毎

教授 上 出 利 光 (UEDE Toshimitsu)

a. 研究テーマ

1. オステオポンチン及びインテグリン分子の分子構造と機能に関する研究

b. 22年度の研究の総括

オステオポンチン (OPN) に代表される Matricellular Protein やその受容体である $\alpha 9$ インテグリンの機能を明らかにした。

1. 関節リウマチにおいて滑膜細胞上に発現する $\alpha 9$ インテグリンと OPN の結合により、関節炎発症に参与する各種サイトカインやケモカインの産生が制御されていることを明らかにした。
2. リンパ管上皮に発現する $\alpha 9$ インテグリンが、リンパ節からのリンパ球 egress を制御していることを明らかにした。
3. $\alpha 9$ 陽性 M Φ が抑制性 M Φ として生体の恒常性に重要であることを示した。
4. 多発性硬化症モデルにおける $\alpha 9$ インテグリンの機能を明らかにした。

c. 今後の抱負

今後に向けての目標は、

1. 評価の高い国際誌に成果を発表する。
2. スタッフ、大学院生を積極的に海外学会で発表させる。
3. 海外との共同研究を積極的に行う。
4. オステオポンチンに対する中和抗体を用いた抗体医薬の開発を行う。
5. $\alpha 9$ インテグリンに対する中和抗体を用いた抗体医薬の開発を行う。

助教 森本純子 (MORIMOTO Junko)

a. 研究テーマ

ウイルス感染防御免疫応答における細胞外マトリックスタンパク質の機能解析

b. 22年度の研究の総括

インフルエンザAウイルス感染後、ウイルス抗原を取り込んだ樹状細胞から産生される osteopontin (Opn) がウイルス抗原特異的メモリー CD8⁺T 細胞の形成を制御していることを見いだした。Opn は抗原提示細胞からの IL-12の産生を促進することで、感染初期に形成されるメモリープレカーサー CD8⁺T 細胞の形成を抑制していることが明らかとなった。

c. 今後の抱負

宿主の感染防御免疫応答、特に獲得免疫応答におけるオステオポンチンの機能を明らかにすることで、効果的なワクチン開発につなげることが最終的な目標である。

助教 前田直良 (MAEDA Naoyoshi)

a. 研究テーマ

ウイルス感染が原因の癌、および炎症性疾患発症機序の解明

b. 22年度の研究の総括

1. インフルエンザウイルス感染に対する宿主 IL-15の機能を明らかにした。さらに、新型ブタインフルエンザウイルスも使用し、宿主免疫応答を解析した。
2. ヒトT細胞白血病ウイルス感染細胞に対する抗 CD30抗体の効果を明らかにした。また、同細胞に対する抗オステオポンチン抗体の効果を検討した。
3. 北海道のヒツジを対象として、ヒツジ肺癌ウイルスの疫学調査を実施した。また、同ウイルスによる肺癌発症機序について研究を継続している。

c. 今後の抱負

引き続き、これらのウイルス感染における病態発現機序を解明する。その研究成果を更に発展させ、創薬を含めた予防・治療法の確立を目指す。

3. 科学研究費等研究助成金の状況

I. 文部科学省、日本学術振興会科学研究費等

1. 上出利光：日本学術振興会 科学研究費補助金基盤研究(B) 直接経費3,500千円・間接経費1,050千円
「オステオポンチン機能制御による難治性炎症性疾患制御の分子基盤」
2. 上出利光：文部科学省 科学研究費補助金特定領域研究 直接経費4,800千円
「新規マクロファージ亜群の同定とその生体内自己免疫反応制御における意義」
3. 森本純子：文部科学省 科学研究費補助金若手研究(B) 直接経費1,600千円・間接経費 480千円
「免疫記憶 CD8T 細胞の形成および維持機構におけるオステオポンチンの機能解析」

Ⅱ. 民間資金の活用状況

(1) 助成金

前田 直良：武田科学振興財団 3,000千円
「新型ブタインフルエンザウイルス H1N1型感染に対する宿主免疫応答の解析」

(2) 寄付金

上出 利光 83千円
(株)アウレオ 5,000千円

(3) 受託研究費

なし

(4) 民間等との共同研究

- 上出利光：(株)ジーンテクノサイエンス 直接経費2,450千円・間接経費 105千円
「細胞外マトリックスを分子標的とした新規創薬の開発」
- 上出利光：(株)ジーンテクノサイエンス 3,200千円
「抗 OPN 抗体のがん転移および関節炎の骨破壊抑制効果の検討」

4. 国内外・学内の共同研究

区 分			研究プロジェクト名	参 加 教 員			研究者 総 数	研究期間
国際	国内	学内		職名	氏 名	代表 分担		
○			血漿中オステオポンチン値と癌患者予後の関係に関する調査研究	教 授	上出利光	○	15	14.4. 1～
	○		リコンビナント蛋白の作成とこれに対する単クローン抗体の作成	教 授	上出利光	○	5	13.5.24～
	○		抗オステオポンチン抗体の医薬品としての開発に関する研究	教 授	上出利光	○	5	13.9.28～
	○		細胞外マトリックス及びその受容体を介するシグナルに関する研究	教 授	上出利光	○	4	19.8.20～

5. 学術に関する受賞状況

- 上出利光：日本病理学会賞「組織微小環境の内的調節因子、オステオポンチンの病態病理学」4月29日
- 池末昌弘：Best of AHA「Role of Syndecan-4 in Neointimal Hyperplasia and Atherosclerosis.」11月15日

6. 国際学術交流状況

I. 受け入れ状況

なし

Ⅱ. 海外派遣状況

なし

7. 生涯教育・社会啓蒙教育活動状況

なし

8. 学会等の活動状況

I. 所属学会等

職名	氏名	役職	学会名・学会誌名など
教授	上出 利光	会長	オステオポンチン研究会
		運営委員	日本生体防御学会
		評議員	日本病理学会
		運営委員	日本免疫学会
		推薦人	日本国際賞
		専門委員	日本学術振興会 特別研究員等審査会 科学研究費委員会
		会員	米国免疫学会
助教	森本 純子	会員	日本生体防御学会 日本分子生物学会 日本免疫学会
助教	前田 直良	会員	日本癌学会 日本ウイルス学会 日本分子生物学会 日本エイズ学会 日本免疫学会 日本生体防御学会 日本病理学会

II. 主催した学会、講演会

なし

9. 学内外の各種委員会・審議会等の活動状況（研究所内も含む）

職名	氏名	区分	委員会等名
教授	上出 利光	全学	医学研究科倫理審査委員会委員
		研究所	倫理審査委員会委員 点検評価委員会 安全管理委員会 防災管理委員会 共同利用・共同研究拠点運営委員会
		経済産業省	経済産業省地域技術開発支援事業 事前評価委員
助教	森本 純子	研究所	共通機器管理委員会委員 動物実験施設運営委員会委員
助教	前田 直良	研究所	感染癌研究センター運営委員 図書委員会委員

10. 特許申請・取得の有無

なし

11. 研究成果発表等 (Original paper、Review、日本語総説、学会発表等)

I. 学術論文

1. D. Iwata, M. Kitamura, N. Kitaichi, Y. Saito, S. Kon, K. Namba, J. Morimoto, A. Ebihara, H. Kitamei, K. Yoshida, S. Ishida, S. Ohno, T. Uede, K. Onoé, K. Iwabuchi : Prevention of experimental autoimmune uveoretinitis by blockade of osteopontin with small interfering RNA. *Exp Eye Res.* 90 : 41-48, 2010.
2. AM. Seier, AC. Renkl, GS. Chulz, T. Uebele, T. Ahrens, A. Sindrilaru, S. Iben, L. Liaw, S. Kon, T. Uede, JM. Weiss : Antigen-specific induction of osteopontin contributes to the chronification of allergic contact dermatitis. *Am J Pathol.* 176 : 246-258, 2010.
3. N. Fujita, S. Fujita, Y. Okada, K. Fujita, A. Kitano, O. Yamanaka, T. Miyamoto, S. Kon, T. Uede, SR. Rittling, DT. Denhardt, S. Saika : Impaired angiogenic response in the cornea of mice lacking osteopontin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 51 : 790-794, 2010.
4. Y. Yamaguchi, S. Hanashima, H. Yagi, Y. Takahashi, H. Sasakawa, E. Kurimoto, T. Iguchi, S. Kon, T. Uede, K. Kato : NMR characterization of intramolecular interaction of osteopontin, an intrinsically disordered protein with cryptic integrin-binding motifs. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 393 : 487-491, 2010.
5. K. Ohno, H. Nishimori, T. Yasoshima, K. Kamiguchi, F. Hata, R. Fukui, K. Okuya, Y. Kimura, R. Denno, S. Kon, T. Uede, N. Sato, K. Hirata : Inhibition of Osteopontin Reduces Liver Metastasis of Human Pancreatic Cancer Xenografts Injected into the Spleen in a Mouse Model. *Surgery Today.* 40 : 347-356, 2010.
6. Nakayama Y, Kon S, Kurotaki D, Morimoto J, Matsui Y, Uede T : Blockade of interaction of alpha9 integrin with its ligands hinders the formation of granulation in cutaneous wound healing. *Lab Invest.* 90 (6) : 881-894, 2010.
7. Nakamura R*, Maeda N*, Shibata K, Yamada H, Kase T, Yoshikai Y : Interleukin-15 is critical in the pathogenesis of influenza A virus-induced acute lung injury. *Journal of Virology* 84 : 5574-5582, 2010.
8. Gotoh K, Tanaka Y, Nishikimi A, Nakamura R, Yamada H, Maeda N, Ishikawa T, Hoshino K, Uruno T, Cao Q, Higashi S, Kawaguchi Y, Enjoji M, Takayanagi R, Kaisho T, Yoshikai Y, Fukui Y : Selective control of type I IFN induction by the Rac activator DOCK2 during TLR-mediated plasmacytoid dendritic cell activation. *The Journal of Experimental Medicine* 207 : 721-730, 2010.
9. Maeda N, Muta H, Oflazoglu E, Yoshikai Y : Susceptibility of human T-cell leukemia virus type I-infected cells to humanized anti-CD30 monoclonal antibodies *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Science* 101 : 224-230, 2010.
10. Tosa N, Iwai A, Tanaka T, Kumagai T, Nitta T, Chiba S, Maeda M, Takahama Y, Uede T, Miyazaki T : Critical function of death-associated protein 3 in T cell receptor-mediated apoptosis induction. *Biochem Biophys Res Commun.* 395(3) : 356-60, 2010.

II. 総説、解説、評論等

1. Yutaka Matsui, Junko Morimoto, Toshimitsu Uede : Role of matricellular proteins in cardiac tissue remodeling after myocardial infarction. *World Biol Chem.* Vol. 1, 2010.
2. Naoyoshi Maeda, Toshimitsu Uede : Swine-origin influenza-virus-induced acute lung injury : Novel or

classical pathogenesis? : World Journal of Biological Chemistry. 1 : 85-94, 2010.

3. Morimoto J, Kon S, Matsui Y, Uede T : Osteopontin ; as a target molecule for the treatment of inflammatory diseases. Curr Drug Targets. 11 (4) : 494-505, 2010.
4. Naoyoshi Maeda, Hung Fan : Pulmonary and nasal adenocarcinomas by ovine β -retroviruses. International Journal of Medical and Biological Frontiers. 17 : #1/2, 2010.

Ⅲ. 著書 (学術的価値のある翻訳を含む)

1. 上出利光 : 医科免疫学2010 (改訂第6版) (菊池浩吉、上出利光、小野江和則 編集) 南江堂、2010

Ⅳ 学術講演

(1) 特別講演

1. 上出利光 : 「組織微小環境の内的調節因子、オステオポンチンの病態病理学」第99回日本病理学会総会宿題報告、4月27日-29日、京王プラザホテル (東京)
2. 上出利光 : 「Osteopontin, a key intrinsic regulator of various intractable inflammatory disorders」中華人民共和国、杭州、6月14日
3. 上出利光 : The aberrant interaction of matricellular proteins and integrins in pathological foci leads to inflammatory tissue damage. Invited speaker, FASEB summer research conferences (米・ステイムポート) 8月1日-6日, 2010
4. 森本純子 : The role of osteopontin in the generation of virus-specific memory CD8T cells. Invited speaker, FASEB summer research conferences (米・ステイムポート) 8月1日-6日, 2010
5. 上出利光 : 「Matricellular proteins and their integrin receptors - new drug targets for inflammatory disorders and cancers」Novo Nordisk Symposium, 中華人民共和国, 北京, 11月4日

(2) 全国規模のシンポジウム

なし

(3) 国際学会発表 (一般演題、ワークショップ)

1. Masahiro Ikesue, Yutaka Matsui, Tetsuhito Kojima, Toshimitsu Uede: Role of Syndecan-4 in neointimal hyperplasia and atherosclerosis. AHA's Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Annual Conference (サンフランシスコ) 4月8日-10日, 2010
2. Keiko Danzaki, Yutaka Matsui, Yoichiro Iwakura, and Toshimitsu Uede : Interleukin-17 Deficiency Accelerates Atherosclerotic Plaque Formation in Apolipoprotein E-Deficient Mice. AHA's Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Annual Conference (サンフランシスコ) 4月8日-10日, 2010
3. Masashi Kanayama, Junko Morimoto, Toshimitsu Uede : Abrogation of integrin $\alpha 9\beta 1$ -mediated signaling skews the generation of functional Th17 cells in regional lymph nodes of arthritic mice. 97th Annual Meeting the American Association of Immunologists (ボルチモア) 5月7日-11日, 2010
4. Koyu Ito, Daisuke Kurotaki, Yutaka Matsui, Masashi Kanayama, Junko Morimoto, Toshimitsu Uede : リンパ管内皮細胞上の $\alpha 9$ インテグリンはリンパ管リンパ節からの細胞の移出を調整する。ゴードンリサーチカンファランス (イタリア・ルッカ) 6月13日-18日, 2010
5. Koyu Ito, Daisuke Kurotaki, Yutaka Matsui, Masashi Kanayama, Junko Morimoto, Toshimitsu Uede : Alpha9 integrin is involved in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis by regulating cell migration from lymph node. 14th International Congress of Immunology (神戸) 8月22-27日, 2010
6. Masashi Kanayama, Junko Morimoto, Toshimitsu Uede : $\alpha 9\beta 1$ integrin regulates the generation and

gress of pathogenic Th17 cells in autoimmune arthritis. 14th International Congress of Immunology (神戸) 8月22-27日, 2010

7. Masahiro Ikesue, Yutaka Matsui, Tetsuhito Kojima, Toshimitsu Uede : Role of Syndecan-4 in Neointimal Hyperplasia and Atherosclerosis. American Heart Association scientific sessions* 2010 (米・シカゴ) 11月14日-16日, 2010 *Best of AHA
8. Junko Morimoto : The role of osteopontin in the generation of virus-specific memory CD8T cells. Cell Symposia (米・ワシントン) 12月2日-4日, 2010

(4) その他のワークショップ、シンポジウム

なし

12. 学位取得者

藪 慶花 (医学修士)

The expression analysis of $\alpha 9$ integrin and its ligands on a murine model of inflammatory bowel disease (炎症性腸疾患マウスモデルにおける $\alpha 9$ インテグリン及びそのリガンドの発現解析)

池末 昌弘 (医学博士)

血管傷害後新生内膜形成におけるシンデカン-4の機能解析

伊藤 甲雄 (医学博士)

$\alpha 9$ インテグリンのリガンド認識機構とリンパ節外移出調節に関する研究

金山 剛士 (医学博士)

自己免疫性関節炎における $\alpha 9$ インテグリンの機能解析

浅野 毅 (医学博士)

関節リウマチにおける内在性制御因子としての $\alpha 9$ インテグリンの役割 (指導教員：三浪明男教授 機能再生医学講座 整形外科学分野)

13. 報道等

なし

病態研究部門—癌生物分野

1. 構成員 (平成22年12月1日現在)

教授：野口 昌幸
助教：水津 太、福元 隆浩
技術職員：平田 徳幸
大学院生：医学研究科博士課程：松田 真実
研究補助：小島 麻子

2. 研究活動の状況

I. 研究室全体のテーマ

細胞内シグナル伝達がどのような機序で細胞増殖と細胞死のバランスの制御を介した生体のホメオスターシスの分子学的な制御機構を多角的に研究し、これらの制御機構の破綻によるヒトの悪性腫瘍の発症機序の解明と治療法の開拓を目標に研究を進めている。特に細胞の生死の制御機構の中心的な因子である AKT キナーゼとその異常としての悪性腫瘍やその他の関連疾患の分子学的解明、治療法の開発、動物モデルの作成とその解析を進めている。

II. スタッフ毎

教授 野口 昌幸 (NOGUCHI Masayuki)

a. 研究テーマ

細胞内の増殖シグナル伝達と細胞死の制御の要の因子である AKT キナーゼに注目してその制御機構の変化がどのように生体ホメオスターシスを制御しているかを解明し、その制御の破綻が分子学的にヒト疾病の原因となっているかを明らかにするとともにこの研究に基づいて新しい治療法の開発を進めている。

b. 22年度の研究の総括

アポトーシスの重要な制御因子である AKT と結合し活性化 AKT を特異的に制御し発がんなどの原因となる分子機構についての研究を進めた。ユビキチン化しその蛋白分解を促す新規 E3ユビキチンリガーゼ TTC3を同定した。また、インフルエンザウイルスの NS1タンパクが AKT と結合し、その活性を高め、インフルエンザの病態発現に寄与していることを明らかにできた。この一連の研究からセリンスレオニンキナーゼ AKT がこれまでに知られていない様々なヒト疾病の発症に関与している可能性を明らかにできた。

c. 今後の抱負

AKT 結合因子による細胞反応の制御の仕組みの解明を進め、これまでに知られていない AKT の *in vivo* での生理機能を明らかにし、AKT による様々な細胞内制御の分子機構の仕組みを明らかにするとともに、AKT 活性制御の乱れに基づく様々なヒト疾病の分子機構の解明とその治療への足がかりを得る。

助教 水 津 太 (SUIZU Futoshi)

a. 研究テーマ

AKT キナーゼ活性化制御因子の同定とその生物活性の解析

b. 22年度の研究の総括

AKT キナーゼの活性化は、細胞死（アポトーシス）を抑制する重要なファクターである。これまでリン酸化および脱リン酸化酵素群による AKT 活性調節機構の研究が主流であったが、タンパク分解による AKT 不活性化機構の存在は知られていなかった。最近、我々は Yeast Two Hybrid システムにより AKT 特異的に結合する E3 ユビキチンリガーゼ TTC3 を同定した。TTC3 は活性化（リン酸化型）AKT を特異的に認識しユビキチン-プロテアソーム系を介して AKT を分解、不活性化に導く AKT 活性抑制因子である事を初めて明らかにした。

c. 今後の抱負

新規 AKT 活性抑制因子として同定された TTC3 の生物機能を明らかにする。Cre-LoxP システムによって作製された組織特異的 *TTC3* 遺伝子ノックアウトマウスや組織特異的過剰発現系トランスジェニックマウスを用いた組織学的、または行動学的解析を行い、TTC3-AKT シグナル伝達の破綻が生体に及ぼす影響について検討する。

助教 福 元 隆 浩 (FUKUMOTO Takahiro)

a. 研究テーマ

セロトニンを指標にした疾患発症機序の解明

b. 22年度の研究の総括

新規の知見を認めるにたる結果が得られたため、国内外の研究機関および企業との応用研究を開始

c. 今後の抱負

引き続き、得られた結果を上市できるよう、協力者との連携を強化して行く

3. 科学研究費等研究助成金の状況

I. 文部科学省、日本学術振興会科学研究費等

野口 昌幸：基盤研究(B)「新規 Akt 特異的ユビキチンリガーゼによる細胞死制御機構の解明」	9,100千円（直接経費 7,000千円 間接経費 2,100千円）
研究成果最適展開支援事業(A-STEP) フィージビリティスタディ・ステージ 探索タイプ 「Akt 結合分子を分子標的とする Akt 特異的阻害剤の開発」	1,300千円
水津 太：若手研究(B)「Akt 修飾因子 TTC3による PI3K-Akt シグナル伝達制御機構の解明」	2,470千円（直接経費 1,900千円 間接経費 570千円）
福元 隆浩：若手研究(B)「セロトニンを指標にした卵胞成熟機構と不妊症の解析」	2,470千円（直接経費 1,900千円 間接経費 570千円）

Ⅱ. 民間資金の活用状況

(1) 助成金

野口 昌幸：秋山記念生命科学振興財団（研究助成） 1,000千円
「人類最多の染色体異常21トリソミーによるダウン症発症分子メカニズムの解明」
公益信託 日本白血病研究基金助成金 500千円

(2) 寄付金

(株)トランスジェニック 3,089千円

(3) 受託研究費

野口 昌幸：(独)科学技術振興機構 1,150千円（直接経費 1,000千円 間接経費 150千円）
「AKT 結合分子を分子標的とする AKT 特異的阻害剤の開発」

(4) 民間等との共同研究

なし

4. 国内外・学内の共同研究

なし

5. 学術に関する受賞状況

なし

6. 国際学術交流状況

I. 受け入れ状況

なし

Ⅱ. 海外派遣状況

なし

7. 生涯教育・社会啓蒙教育活動状況

なし

8. 学会等の活動状況

I. 所属学会等

職名	氏名	役職	学会名・学会誌名など
教授	野口 昌幸	評議員	札幌がんセミナー
		会員	日本免疫学会 日本分子生物学会 日本癌学会 日本内科学会（内科学会総合内科専門医） 日本感染症学会（感染症学会認定指導医） American Association for Cancer Research American Society for Biochemistry and Molecular Biology
助教	水津 太	会員	日本癌学会 日本分子生物学会

II. 主催した学会、講演会

なし

9. 学内外の各種委員会・審議会等の活動状況（研究所内も含む）

職名	氏名	区分	委員会等名
教授	野口 昌幸	学内	医学研究科教務委員会 情報基盤センター情報ネットワークシステム学内 共同利用委員会 遺伝子組換え実験等安全委員会
		研究所内	教授会 将来計画委員会 点検評価委員会
助教	水津 太	委員	安全管理委員会 共通機器管理委員会 動物実験施設運営委員会 感染癌研究センター運営委員会
助教	福元 隆浩	委員	図書委員会

10. 特許申請・取得の有無

なし

11. 研究成果発表等（Original paper、Review、日本語総説、学会発表等）

I. 学術論文

1. M. Matsuda : Characterization of the interaction of Influenza virus NS1 with Akt. Biochem Biophys Res Commun. 2010 ; 395 : 312-317

2. N. Hirata : Dendritic cell-derived TNF- α is responsible for development of IL-10- producing CD4+ T cells. Cell Immunol. 2010 ; 261 : 37-41

II. 総説、解説、評論等

なし

III. 著書（学術的価値のある翻訳を含む）

なし

IV 学術講演

(1) 特別講演

なし

(2) 全国規模のシンポジウム

なし

(3) 国際学会発表（一般演題、ワークショップ）

1. Hirata,N et al., : The role of dendritic cell-produced TNF- α in generation of IL-10-producing CD4+ T cells. 14TH INTERNATIONAL CONGRESS OF IMMUNOLOGY, Kobe, Japan, 2010. 8. 24

(4) その他のワークショップ、シンポジウム

なし

12. 学位取得者

なし

13. 報道等

なし

病態研究部門—感染病態分野

1. 構 成 員 (平成22年12月1日現在)

教 授：志田 壽利
准 教 授：大橋 貴
助 教：張 險峰
非常勤研究員：品川 雅彦
エイズリサーチレジデント：陳 晶
研究支援推進員：成田 玲子
大学院生：
医学研究科博士課程：永井 美佳
医学研究科修士課程：祖父江友芳、宮崎 かや
技術補助員：石田優理子
ビジティンクスチューデント：牧野 俊一

2. 研究活動状況

I. 研究室全体のテーマ

当研究室ではヒトレトロウイルスであるヒト白血病ウイルス (HTLV-1) とエイズウイルス (HIV) の研究をしている。分子生物学的な研究をもとに新しい予防と治療法の開発に寄与することを目標にしている。

II. スタッフ毎

教授 志 田 壽 利 (SHIDA Hisatoshi)

a. 研究テーマ

- (1) HTLV-1/HIV 感染の新しいラットモデル
- (2) ラット細胞における HIV の感染抑制機構
- (3) 組み換えワクシニア HIV ワクチンの作製

b. 22年度研究の総括

エイズウイルス (HIV) は累計で7千万人 (内4千万人が生存) に感染し、年間250万人に上る新規感染者の増加は止まっていない。日本でも感染者数が年々増大し、感染爆発が憂慮されている。他方、感染を防御するための最良の方法はワクチンであるが、開発は遅々としている。

HIV に対するワクチン開発として、我々はワクシニアウイルスベクター、特に独自に開発した m8Δ 株、をベクターとして用いることを提案し、研究を続けている。ワクシニアウイルスは種痘として天然痘撲滅に寄与した大型 DNA ウイルスである。そのゲノム内には増殖に必須でない領域があり、そこに HIV の抗原遺伝子を挿入して組み換えワクシニアを作成すれば対 HIV ワクチンとなりえる。組み換えワクシニアは感染した体内で HIV 抗原を作るために、抗体と CTL の両方が誘導できる。m8Δ 株は一定増殖して、強い免疫を誘導するにも関わらず、副作用を引き起こさない安定な株として2005年に開発した。世界に類を見ない優れたワクシニア株である。また、外来遺伝子を効率よく発現できるプロモーターと、組み換えワクシニアを簡便に作成する方法も開発した。実際、猿エイズ (SIV) の抗原遺伝子を発現する組み換

え m8Δ株を、増殖能を持たない組換え DIs 株と比較すると約10倍効率よく抗 SIV 細胞性免疫を誘導することが分かった。そこで、SIV の感染を制御出来る免疫法の開発プロジェクトをハーバード大学、京都大学、日本 BCG 研究所との共同研究として進めた。

広範囲に働く中和抗体の誘導は challenging な課題である。HIV-1は中和抵抗性で、かつ通常の方法で誘起した抗体は株特異的で狭い範囲でしか有効でない事が知られているからである。この問題を克服するためにも m8Δは使えそうである。なぜなら、広範囲に働く抗 HIV 抗体の誘導には繰り返しの抗原刺激が必要であることが HIV 感染者の研究から分かってきたからである。我々は、m8Δと他のウイルスベクターや免疫活性化因子等との組み合わせなどの工夫を通じて、広範囲な HIV に働く中和抗体の誘導に向けて種々の免疫法を試した。

c. 今後の抱負

我々の分子生物学的な研究結果に基づいて、HTLV-1/HIV の感染小動物モデルを作成し、ワクチンと治療法の開発を目指す。

准教授 大 橋 貴 (OHASHI Takashi)

a. 研究テーマ

HTLV-I による ATL 発症機序のラットモデルを用いた解析
HIV-1感染ラットモデルの開発

b. 22年度の研究の総括

高度に弱毒化されたワクシニアウイルスである m8Δの腫瘍溶解性ウイルスとしての有用性を検証し、ATL 様疾患モデルにおいて、ワクシニアウイルスによる副作用無しに HTLV-I 腫瘍の増殖を抑制することを示した。また、HTLV-I Tax のエピトープを提示する MHC-I 単鎖三量体発現ワクシニアウイルスを作製し、本ウイルスが HTLV-I 特異的 CTL 細胞を溶解すること無しに活性化できることを確認した。このワクシニアウイルスは、腫瘍溶解活性と HTLV-I 特異的免疫誘導活性を有していることから、HTLV-I 感染モデルラットにおいてこれまでより強い抗 HTLV-I 効果が期待される。

c. 今後の抱負

これまでに得られた材料を用いて、感染モデルラットにおける HTLV-I/HIV-1の複製様態についてさらに詳細なウイルス学・免疫学的解析を進め、病態発症モデル、および予防・治療モデルとしての有用性を示していきたい。特に、HTLV-I 感染モデルにおいては、感染ラットより得られた CTL 細胞から HTLV-I 抗原特異的 TCR 遺伝子を単離し、TCR 遺伝子導入による抗 HTLV-I 治療の可能性について検証する。さらに、これまでに構築した MHC-I 単鎖三量体、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、および HTLV-I 特異的 CTL のそれぞれの有効性を相乗的に発揮できる抗 HTLV-I 免疫療法のプロトコルを確立し、臨床応用への可能性の提示を目指す。

助教 張 險 峰 (ZHANG Xianfeng)

a. 研究テーマ

HIV-1感染のヒトラット種間バリアーの解明
ラット抗ヒトレトロウイルス阻害因子と感染モデル

b. 22年度研究の総括

前年度に引き続き、ヒト CCR5、CXCR4、CD4、CRM1、CycT1遺伝子を発現する Tg ラットを用い、*ex vivo* で primary T細胞とマクロファージにおける HIV-1複製の解析を行った。ラットでは HIV-1感染の後期過程において厳密な種間バリアーが存在しないことがわかり、ラットにおいて HIV-1感染後期過程の種間バリアーをほぼ解明した。

HIV-1侵入過程で働く阻害因子の同定のため、Functional cloning 法を用いて、ラット cDNA を導入した HIV-1抵抗性の Molt4CCR5細胞をスクリーニングした。その中から HIV-1感染効率が低い細胞クローンを多数得て、いくつかの宿主遺伝子を同定した。しかし、見出した遺伝子をさらに分析したところ、HIV-1感染耐性とは無関係であることが分かった。一方、マイクロアレイで HIV-1の侵入過程に関わる候補遺伝子 GeneX をしぼり、更なる解析を進めた。ラット細胞で GeneX を siRNA で Knock-down することより、HIV-1の感染効率が2倍以上上がることが分かった。

本研究が進める過程で、ヒト TRIM5 α が HIV-1の生産を抑制し、ラット TRIM5も同じく HIV-1の生産を減弱するとの結果を得た。其の機構の解明を行い、ヒト Trim5 α の437番アルギニンが HIV-1の生産を抑制するのに重要であることを見出した。

c. 今後の抱負

本年度で HIV-1感染のヒト-ラット種間バリアーの解明、ラット抗ヒトレトロウイルス阻害因子の研究課題に区切りをつけて、来年度は安全でかつ、広い範囲に効く中和抗体と強い細胞性免疫の両方を誘導できる抗エイズワクチンの開発を中心に研究を行いたい。

3. 科学研究費等研究助成金の状況

I. 文部科学省、日本学術振興会科学研究費等

日本学術振興会科学研究費（基盤研究(B)） 直接経費：3,500千円 間接経費：1,050千円
研究代表者：志田壽利
抗原多様な HIV に働く中和抗体の誘導と感染ラットモデルの開発

ヒューマンサイエンス財団国際研究グラント 直接経費：22,000千円
研究代表者：志田壽利
増殖型バクテリウム rBCG とワクシニア m8 Δ による抗 SIV 免疫誘導と発症防止

日本学術振興会科学研究費（基盤研究(C)） 直接経費：1,100千円 間接経費：330千円
研究代表者：大橋貴
ヒト T細胞白血病に対する免疫療法・ウイルス療法の開発

II. 民間資金の活用状況

なし

4. 国内外・学内の共同研究

区 分			研究プロジェクト名	参 加 教 員			研究者 総 数	研究期間
国際	国内	学内		職名	氏 名	代表 分担		
○	○		増殖型ベクター rBCG とワクシニア m8Δによる抗 SIV 免疫誘導と発症防止	教 授	志田壽利	○	7	3年
	○		マイクロ RNA 制御組換えワクシニアウイルス	教 授	志田壽利	○	3	1
	○		感染モデルラットを活用したエイズワクチン効果の評価研究	教 授	志田壽利	○	4	1
	○		HIV-1中和抗体誘導法の開発	教 授	志田壽利	○	2	1

5. 学術に関する受賞状況

なし

6. 国際学術交流状況

I. 受け入れ状況

なし

II. 海外派遣状況

なし

7. 生涯教育、社会教育活動

なし

8. 学会等の活動状況

I. 所属学会等

職名	氏名	役職	学会名・学会誌名など
教授	志田 壽利	学会員	日本ウイルス学会 日本エイズ学会 日本分子生物学会 日本癌学会
		査読委員	Microbe & Infection
准教授	大橋 貴	学会員	日本ウイルス学会 日本エイズ学会 日本癌学会 日本免疫学会
		査読委員	北海道医学雑誌
助教	張 險峰	学会員	日本ウイルス学会 日本エイズ学会

II. 主催した学会、講演会

なし

9. 学内外の各種委員会・審議会等の活動状況

職名	氏名	区分	委員会等名
教授	志田 壽利	学内	病原体等安全管理委員会 人獣共通感染症リサーチセンター協議委員会
		研究所内	病原体等安全管理委員会 倫理審査委員会 共同利用・共同研究拠点推進委員会 共同利用・共同研究拠点運営委員会 共同利用・共同研究拠点課題等審査委員会
准教授	大橋 貴	学内	アイソトープ総合センター運営委員会・委員 アイソトープ総合センター点検評価委員会・委員 アイソトープ総合センター放射線障害予防安全委員会・委員 アイソトープ総合センター運営委員会広報専門委員会・委員 アイソトープ総合センター運営委員会教育訓練専門委員会・委員
		研究所内	動物実験施設運営委員会・委員 感染癌研究センター運営委員会・委員 安全管理委員会・委員
助教	張 險峰	研究所内	共通機器管理委員会委員 図書委員会委員 有害廃液連絡員

10. 特許申請・取得の有無

- (1) 特許出願：祖父江友芳、志田壽利、井上誠 他 (2010) 「ワクシニアウイルスベクターおよびセンダイウイルスベクターからなるプライム／ブーストワクチン用ウイルスベクター」 出願番号：特願2010-237954号
- (2) 特許出願：中村貴文、志田壽利、木所稔、他 (2010) 「マイクロ RNA 制御組換えワクシニアウイルス及びその使用」 出願番号：特願2010-090662

11. 研究成果発表等 (Original paper、Review、日本語総説、学会発表等)

I. 学術論文

- (1) Makoto Abe, Hitoshi Suzuki, Hironori Nishitsuji, Hisatoshi Shida, Hiroshi Takaku (2010) : Interaction of human T-cell lymphotropic virus type I Rex protein with Dicer suppresses RNAi silencing. FEBS Lett. 584 : 4313-4318.
- (2) Xianfeng Zhang, Mariko Kondo, Jing Chen, Hiroyuki Miyoshi, Hajime Suzuki, Takashi Ohashi, Hisatoshi Shida (2010) : Inhibitory effect of human TRIM5a on HIV-1 production. Microbes and Infection 12 : 768-77.

II. 総説、解説、評論等

なし

III. 著書 (学術的価値のある翻訳を含む)

なし

IV. 学術講演

(1) 特別講演

なし

(2) 全国規模のシンポジウム

なし

(3) 国際学会一般発表

なし

12. 学位取得者

修士：祖父江 友好

学位論文のタイトル「Contribution of the CD40Lm to the immunogenicity of LC16m8Δ virus vector vaccines targeting the envelope glycoprotein of HIV-1」(抗 Env 免疫誘導に対する CD40Lm の効果)

13. 報道等

なし

病態研究部門—分子腫瘍分野

1. 構 成 員 (平成22年12月1日現在)

教 授：藤田 恭之
准 教 授：東 秀明
技 術 職 員：石川 晋
研 究 補 助：三船恵津子

2. 研究活動の状況

I. 研究室全体のテーマ

分子腫瘍分野では正常上皮細胞と変異細胞の境界で起こる現象に焦点を当てて研究を進めている。これまでの研究で、正常上皮細胞に囲まれた変異細胞は、様々なストレスを受け、上皮細胞層から管腔側へ離脱したり細胞死を起こすことにより体外へと排出されることが明らかになってきた。今後はこれらの現象に関わる分子を同定することにより、『周辺の正常細胞に癌細胞を攻撃させる』という新規の癌治療法の確立を目指していく。

II. スタッフ毎

教授 藤 田 恭 之 (FUJITA Yasuyuki)

a. 研究テーマ

正常上皮細胞と変異細胞の相互作用

b. 22年度の研究の総括

癌抑制タンパク質の Lgl が細胞競合に関与していることは知られていたが、その下流でそのような分子が機能しているかについては明らかになっていなかった。我々は、Lgl の新規結合タンパク質を同定し、Mahjong と命名した。また、Mahjong が細胞競合に関わっていることをショウジョウバエと哺乳類培養細胞にて示した。これらのデータは PLoS Biology に発表されたが、哺乳類で細胞競合が起こることを世界で初めて証明したことから大きな話題になった。

c. 今後の抱負

次の大きなクエスチョンは、どのような分子メカニズムで正常細胞と癌細胞がお互いを認識しそれぞれのシグナル伝達を制御するのかです。今後はそれらに関わる重要な分子の特定に全力で立ち向かっていきたいと考えている。また、細胞競合のモデルシステムとして、マウスの組織特異的ノックインマウスを確立していく。

准教授 東 秀 明 (HIGASHI Hideaki)

a. 研究テーマ

Helicobacter pylori 感染による胃癌発症機構の解明

b. 22年度の研究の総括

H. pylori 病原因子 CagA は細胞極性制御因子 PARP1 キナーゼと EPIYA 配列近傍の分子構造に依存して複合体を形成し、PARP1 キナーゼ活性の抑制を通して細胞極性形成を崩壊させることを明らかにしてきた。また、精製 CagA タンパク質を用いた分子構造解析の結果、CagA は EPIYA 繰り返し領域近傍で分子構造が大きく二分され、主要な生物活性に重要な EPIYA 領域周辺を不定形構造として持つ内因性不規則構造タンパク質であることを示唆する結果を得た。

c. 今後の抱負

CagA 分子立体構造の解析を進め CagA 分子における構造生物活性相関を明らかにし、cagA 陽性ピロリ菌感染により発症する胃癌の予防薬および治療薬の発見・開発を目標として研究を進める。さらに、胃上皮細胞における CagA の発癌作用およびその発症機構を解明するため、cagA トランスジェニックマウスの解析を進めて行く。

3. 科学研究費等研究助成金の状況

I. 文部科学省、日本学術振興会科学研究費等

文部科学省科学研究費補助金（研究活動スタート支援） 1,260千円（378千円）
藤田 恭之「正常上皮細胞と癌細胞の相互作用」

日本学術振興会先端研究助成基金助成金（最先端・次世代研究開発プログラム） 81,600千円（24,480千円）
藤田 恭之「正常上皮細胞と癌細胞の相互作用—新規な癌治療法の開発を目指して—」

文部科学省科学研究費（特定領域研究 がん治療） 6,300千円
東 秀明（代表）「ヘリコバクターピロリ CagA の分子立体構造と病原生物活性の相関」

文部科学省科学研究費（基盤研究(B)） 4,800千円（1,440千円）
東 秀明（代表）
「ヘリコバクターピロリ病原因子 CagA 生物活性に依存した胃組織障害発症機構の解明」

II. 民間資金の活用状況

(1) 助成金

内藤記念科学奨励金（研究助成） 3,000千円
藤田 恭之「正常上皮細胞と癌細胞の相互作用」

佐川がん研究助成 1,000千円
藤田 恭之「正常上皮細胞と癌細胞の相互作用」

安田記念医学財団癌研究助成 2,000千円
藤田 恭之「正常上皮細胞と癌細胞の相互作用」

武田科学振興財団 ビジヨナリーリサーチ助成 2,000千円
藤田 恭之「正常上皮細胞と癌細胞の相互作用」

金原一郎記念医学医療振興財団 基礎医学医療研究助成金
藤田 恭之「正常上皮細胞と癌細胞の相互作用」

500千円

ノバルティス研究奨励金

1,000千円

藤田 恭之「正常上皮細胞と癌細胞の相互作用」

(2) 寄付金

なし

(3) 受託研究費

なし

(4) 民間等との共同研究

塩野義製薬株式会社

3,360千円

「抗腫瘍活性を有する化合物の探索方法の構築」

4. 国内外・学内の共同研究

区 分			研究プロジェクト名	参 加 教 員			研究者 総 数	研究期間
国際	国内	学内		職名	氏 名	代表 分担		
	○		正常上皮細胞と癌細胞の相互作用 －新規の癌治療法の開発を目指し て－	教 授	藤田恭之	○	12	～24.3.31

5. 学術に関する受賞状況

なし

6. 国際学術交流状況

I. 受け入れ状況

なし

II. 海外派遣状況

なし

7. 生涯教育・社会啓蒙教育活動状況

なし

8. 学会等の活動状況

I. 所属学会等

職名	氏名	役職	学会名・学会誌名など
准教授	東 秀明		日本癌学会 日本ヘリコバクター学会

II. 主催した学会、講演会

なし

9. 学内外の各種委員会・審議会等の活動状況（研究所内も含む）

職名	氏名	区分	委員会等名
准教授	東 秀明	遺伝子病制御研究所	共通機器管理委員会委員 動物実験施設運営委員会委員 感染癌研究センター運営委員会委員

10. 特許申請・取得の有無

なし

11. 研究成果発表等（Original paper、Review、日本語総説、学会発表等）

I. 学術論文

Kajita, M., and **Fujita, Y.** (2010) Interface between normal and transformed epithelial cells. *Tanpakushitsu Kakusan Koso* 55 (1) : 48-54.

Kajita, M., Hogan, C., Harris, A. R., Dupre-Crochet, S., Itasaki, N., Kawakami, K., Charras, G., Tada, M., and **Fujita, Y.** (2010) Interaction with surrounding normal cells influences signaling pathways and behavior of Src-transformed cells. *Journal of Cell Science*, 123(Pt2) : 171-80.

Dupré-Crochet, S., Hogan, C., and **Fujita, Y.** (2010) Interactions between normal and transformed epithelial cells. *Med Sci*, 26 (5) : 457-8.

Tamori, Y., Bialucha, C. U. Tian, A-G. Kajita, M., Huang, Y-C., Norman, M., Karmakharm, A., Ivanovitch, K., Disch, L., Liu, T., Deng, W-M., and **Fujita, Y.** (2010) Involvement of Lgl and Mahjong/VprBP in Cell Competition. *PLoS Biology*, 8(7) : e10000422.

II. 総説、解説、評論等

「蛋白質 核酸 酵素」(Vol.55 No.1 (2010)) - 正常上皮細胞と癌細胞のインターフェースで何が起るのか? 藤田 恭之

III. 著書（学術的価値のある翻訳を含む）

なし

Ⅳ 学術講演

(1) 特別講演

なし

(2) 全国規模のシンポジウム

藤田 恭之 第69回日本癌学会学術総会（2010年9月22日－24日）テーマ「がん制圧へ向けての知の統合」

藤田 恭之 第33回日本分子生物学会（2010年12月7日－10日）シンポジウム「正常上皮細胞と変異細胞の相互作用」

(3) 国際学会発表（一般演題、ワークショップ）

なし

(4) その他のワークショップ、シンポジウム

なし

12. 学位取得者

なし

13. 報道等

北海道新聞 8月23日

〈科学 ブームアップ〉 正常細胞 変異細胞を排除 *藤田北大教授* 哺乳類で初確認
藤田 恭之

病態研究部門—免疫生物分野

1. 構 成 員 (平成22年12月1日現在)

教 授：清野研一郎
助 教：香城 諭
学術研究員：草間 千枝
研究支援推進員：岡部 レイ

2. 研究活動の状況

I. 研究室全体のテーマ

免疫系は生体の恒常性維持に不可欠のシステムである。当分野では、自然免疫から獲得免疫への免疫系の進化を、これら免疫応答に関わる免疫細胞の分化の視点から解析している。その知見をもとに生体にとって有利な免疫応答を誘導する方法、すなわち免疫反応の制御の基本戦略を確立し、最終的には免疫関連疾患、移植後免疫寛容、がんなどに対する新しい治療開発を目指して研究を進めている。免疫生物分野では、自然免疫から獲得免疫への免疫系の進化を、これら免疫応答に関わる免疫細胞の分化の視点から解析している。その知見をもとに生体にとって有利な免疫応答を誘導する方法、すなわち免疫反応の制御の基本戦略を確立し、最終的には免疫関連疾患、移植後免疫寛容、がんなどに対する新しい治療開発を目指して研究を進めている。

II. スタッフ毎

教授 清 野 研一郎 (SEINO Ken-ichiro)

a. 研究テーマ

細胞リプログラミングの免疫研究への応用

b. 22年度の研究の総括

免疫細胞のリプログラミング、逆に iPS 細胞等の多能性細胞からの免疫細胞の分化誘導を試みている。本年はマウス B 細胞からの iPS 細胞誘導に成功し、それからのリンパ球分化の特性について解析した。その結果、予想に反し、iPS 細胞からは T 細胞は分化誘導可能であるが B 細胞のそれは困難であることが判明した。その理由として aberrant に発現する Oct4 が問題であった。一方、iPS 細胞から分化誘導させた T 細胞は抗原受容体の刺激で IFN-g を発現し、生体に移入した際に抗腫瘍効果を発揮した。

c. 今後の抱負

細胞リプログラミングを応用した新しい抗腫瘍免疫治療の開発、ならびに免疫研究の開拓

助教 香 城 諭 (KOJO Satoshi)

a. 研究テーマ

- (1) NKT 細胞機能制御に寄与する新規細胞内分子機構の解明
- (2) 炎症反応制御に寄与する新規細胞内分子機構の解明
- (3) 腫瘍免疫回避の分子機構の解明

b. 22年度の研究の総括

- (1) 平成22年8月に着任した。NKT細胞のサイトカイン産生に寄与する細胞内因子のスクリーニングを実施した。DNAマイクロアレイ解析およびsiRNAを用いた遺伝子ノックダウン系によってサイトカイン産生に影響が認められた転写因子Aを同定した。また、転写因子Aと関係が深く、NKT細胞において高発現されている遺伝子B、Cを同定した。また、これらの遺伝子欠損マウスを導入した。これらによるサイトカイン産生制御機構の詳細について解析中である。
- (2) 生体内における炎症反応制御機構の一つとしてT/NKT細胞のアナジーがある。本研究では、アナジーの成立に寄与する新規の細胞内分子機構の存在を想定し、アナジー誘導に伴う非翻訳RNAの発現変動を確認した。いくつかの候補非翻訳RNAが同定されており、これらについてT/NKT細胞のアナジー化への寄与を確認中である。
- (3) メラノーマにおける新しい免疫回避機構の解明を目的としている。現在、メラノコルチンを介した制御性T細胞誘導機構が存在するとの仮説の元、メラノーマにおけるメラノコルチン刺激によるTreg誘導因子の発現を確認した。その結果、制御性T細胞を強力に誘導するサイトカインであるTGF- β の発現がメラノコルチン刺激によって増強されることが明らかとなった。現在、これに関し、制御性T細胞の誘導への寄与やTGF- β 産生メカニズムについて解明を試みている。

c. 今後の抱負

- (1) 転写因子Aおよび遺伝子B、Cについて、サイトカイン制御における詳細な分子機構を明らかにする。また、遺伝子欠損マウスを用い、その生体内での意義を明らかにする。最終的にはNKT細胞機能操作法の確立に寄与する基盤を構築する。
- (2) T/NKT細胞におけるアナジー化に際する非翻訳RNAの役割およびアナジー制御の分子機構を明らかにする。アナジー化のコントロールは、様々な炎症病態の制御に寄与するため、非翻訳RNA制御を介した炎症制御機構の構築を目的とし、研究を推進する。
- (3) メラノーマにおけるメラノコルチンを介した免疫回避機構に関し、その存在および分子機構を明確化する。メラノーマによる制御性T細胞誘導は、抗腫瘍免疫からの回避に大きく寄与しているため、その分子機構を明らかにすることにより、将来的な腫瘍免疫療法の効率化に寄与させうると考えられる。

3. 科学研究費等研究助成金の状況

I. 文部科学省、日本学術振興会科学研究費等

日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究(B)	4,400千円 (直接)
清野研一郎 (代表)	1,320千円 (間接)
Ca 非依存性 PLA2による新しい免疫制御メカニズムと神経変性疾患への関与	

総長室重点配分経費	3,000千円
公募型プロジェクト研究等支援経費 (大型融合プロジェクト支援経費)	
清野研一郎 (代表)	
再生医学時代における新しい免疫制御法の開発に関する研究	

II. 民間資金の活用状況

(1) 助成金

持田記念医学薬学振興財団 第28回研究助成金	3,000千円
清野研一郎	

内藤記念科学振興財団 第42回内藤記念科学奨励金 (研究助成) 清野研一郎	3,000千円
医科学応用研究財団 平成22年度調査研究助成金 清野研一郎	1,000千円
上原記念生命科学財団 研究助成金 清野研一郎	5,000千円
武田科学振興財団 医学系研究奨励 (基礎) 香城 諭	3,000千円
先進医薬研究振興財団 血液医学分野 萌芽研究助成 香城 諭	1,000千円

(2) 寄付金

なし

(3) 受託研究費

科学技術振興機構 個人型研究 (さきがけ) iPS細胞と生命機能 清野研一郎 (代表)	6,100千円 (直接)
細胞リプログラミング技術を用いた免疫細胞再生医療の開発	1,830千円 (間接)

(4) 民間等との共同研究

聖マリアンナ医科大学・(株)メディネット HTLV-1感染がん患者に対する免疫細胞を利用した新しい ATL 治療の可能性に関する検討	500千円
---	-------

4. 国内外・学内の共同研究

なし

5. 学術に関する受賞状況

なし

6. 国際学術交流状況

I. 受け入れ状況

なし

II. 海外派遣状況

なし

7. 生涯教育・社会啓蒙教育活動状況

なし

8. 学会等の活動状況

I. 所属学会等

職名	氏名	役職	学会名・学会誌名など
教授	清野研一郎	評議員	北海道医学会
			日本免疫学会、日本がん免疫学会 日本移植学会、北海道癌談話会 北海道病理談話会、日本再生医療学会 日本癌学会、代用臓器再生医学研究会 日本外科学会
助教	香城 諭		日本免疫学会、日本臨床免疫学会 日本リウマチ学会

II. 主催した学会、講演会

なし

9. 学内外の各種委員会・審議会等の活動状況（研究所内も含む）

職名	氏名	区分	委員会等名
助教	香城 諭	全学	放射線同位元素管理専門委員会 国際規制物資管理専門委員会 高エネルギー超強力X線回析室運営委員会
		所内	共通機器管理委員会 図書委員会 動物実験施設運営委員会 感染癌研究センター運営委員会 安全管理委員会 有害廃液連絡員

10. 特許申請・取得の有無

なし

11. 研究成果発表等（Original paper、Review、日本語総説、学会発表等）

I. 学術論文

- Ohkubo Y, Iwakawa M, Seino K, Nakawatari M, Wada H, Kamijuku H, Nakamura E, Nakano T, Imai T. Combining carbon ion radiotherapy and local injection of α -galactosylceramide-pulsed dendritic cells inhibits lung metastases in an in vivo murine model. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 78 : 1524-31, 2010.

II. 総説、解説、評論等

1. 清野研一郎. 放射線治療と腫瘍免疫との蜜月、放射線科学、53：31-36, 2010.
2. 神宿元、香城諭、和田はるか、清野研一郎. インフルエンザ感染における CTLA4-Ig の効果、リウマチ科、43：291-297, 2010.
3. 和田はるか、清野研一郎. MK 細胞・NKT 細胞の機能制御分子 Notch シグナルによる NK 細胞の分子と機能制御、臨床免疫・アレルギー科、53：126-132, 2010.

III. 著 書

1. 清野研一郎、谷口克. 粘膜免疫における NKT 細胞および NK 細胞の役割、臨床粘膜免疫学 シナジー、89-96, 2010.

IV. 学術講演

(1) 特別講演

1. 清野研一郎. 再生医学時代における免疫制御、第10回 Aichi Transplant Forum、愛知、2010年5月7日.
2. 清野研一郎. これまで行ってきた移植免疫、腫瘍免疫に関する研究概要と iPS 細胞等を用いた今後の展開. 遺制研セミナー、札幌 (北大)、2010年6月8日.
3. 清野研一郎. 再生医学時代における免疫制御の考え方～ iPS 細胞を用いた新しい免疫学研究～. 山梨皮膚研究会、甲府 (山梨大学)、2010年10月4日.
4. 清野研一郎. 再生医学時代における免疫制御の考え方、第21回泌尿器科 分子・細胞研究会、北大・腎泌尿器外科、2011年2月10日.
5. 清野研一郎. 教育講演「免疫寛容のメカニズムと臨床応用の一例」、第8回日本免疫治療学研究会学術集会、東京、2011年2月26日.

(2) 全国規模のシンポジウム

1. 清野研一郎. Approach to New Immune Cell Therapies in the Age of Regenerative Medicine. 第14回国際免疫学会議、神戸、2010年8月25日.

(3) 国際学会発表 (一般演題、ワークショップ)

1. Wada H, Kojo S, Naoki Okamoto, Kano Satoh, Bunpei Ishizuka and Seino K. In vitro T or B lineage differentiation from mouse splenic B cell-derived induced pluripotent stem cells. ISSCR 8th Annual Meeting, San Francisco, 16-19 June.
2. Kojo S, Elly C, Harada Y, Langdon WY, Kronenberg M, Seino K, Liu Y. Mechanisms of iNKT cells' IFN- γ downregulation involve Cbl-b-promoted monoubiquitination of CARMA1. 14th International Congress of Immunology. 2010. 8. (Kobe, Japan)
3. Muto M, Maekawa R, Kamijuku H, Kojo S, Wada H, Seino K. Antigen-presenting capacity of human $\gamma\delta$ T cells activated by Zoledronate. 14th International Congress of Immunology. 2010. 8. (Kobe, Japan)

(4) その他のワークショップ、シンポジウム

1. 清野研一郎. NKT 細胞と iPS 細胞、第31回日本炎症・再生医学会ミニシンポジウム、東京、2010年8月5日.
2. Ken-ichiro Seino. Generation of T cells from iPS cells and their anti-tumor effect in vivo. 2nd Workshop of Synthetic Immunology. Session III, Tokyo, 2010年12月17日.

12. 学位取得者

なし

13. 報道等

1. 2010年9月23日「iPS細胞で白血病治療、北大教授ら」毎日新聞

疾患制御研究部門—疾患モデル創成分野

1. 構 成 員 (平成22年12月1日現在)

准 教 授：森松 正美
助 教：富岡 幸子
特任助教：森岡 裕香
大学院生：医学研究科修士課程：武田 英知
学部学生：松山 新 (ビジティングスチューデント)
研究補助：飯田 義晴

2. 研究活動の状況

I. 研究室全体のテーマ

本研究室では、癌、免疫関連疾患および難治性感染症などの新規モデル動物の開発を発生工学手法を用いて行っている。これらの疾患モデル動物は各種疾患の発生機序の解明や予防・治療法の開発にとって必要不可欠である。また、ウイルス感染症に対する抗病性動物の開発等に関する基礎研究も行っている。

II. スタッフ毎

准教授 森 松 正 美 (MORIMATSU Masami)

a. 研究テーマ

- (1) 核内 I κ B タンパク質 MAIL/I κ B ζ 欠損による免疫疾患の発症機構
- (2) 癌抑制遺伝子 BRCA2の変異による家族性乳癌の発症機構

b. 22年度の研究の総括

MAIL/I κ B ζ 欠損マウスに見られる皮膚炎の原因を探るため、上皮角化細胞における遺伝子発現調節の解析を進めた。BRCA2と組換え酵素 Rad51の相互作用において重要な構造を同定した。

c. 今後の抱負

MAIL/I κ B ζ 欠損マウスにおける皮膚炎発症機構の解明をさらに進めたい。機能未知の BRCA2変異について、発癌への影響をさらに詳細に探りたい。

助教 富 岡 幸 子 (TOMIOKA Yukiko)

a. 研究テーマ

- (1) ヘルペスウイルス前初期蛋白 IE180発現マウスにおける小脳形成不全および精子形成不全の発現メカニズムの解明
- (2) ヘルペスウイルスおよびインフルエンザウイルス感染症抵抗性動物の開発

b. 22年度の研究の総括

IE180発現マウスにおける小脳形成不全がオートファジーの異常に起因する可能性を示した。ヘルペスウイルスやインフルエンザウイルスの感染阻害因子を発現するトランスジェニックマウスの解析を進

め、感染抵抗性獲得のメカニズムについて検証した。

c. 今後の抱負

IE180発現マウスにおける小脳形成不全および精子形成不全の発現メカニズムの解明をさらに進める。ヘルペスウイルス以外の神経向性ウイルスについてもウイルス転写調節因子等を発現するマウスを新規に作出し、単独のウイルス蛋白による神経病理発生機序について解析を進めたい。

特任助教 森岡裕香 (MORIOKA Yuka)

a. 研究テーマ

- (1) 新しい遺伝子改変動物作製技術ならびに疾患モデル動物の開発
- (2) 着床・胎盤形成メカニズムの解明

b. 22年度の研究の総括

本年度から遺伝子病制御研究所に赴任し、これまでの経験を生かして「北海道大学におけるノックアウトマウス作製支援」を立ち上げた。

自身の研究としては、胎盤機能に関与する遺伝子を独自の手法で探索し、いくつかの候補因子を得た。培養細胞レベルで機能解析を行い、興味深い結果が得られた因子についてノックアウトマウスの作製に着手した。

c. 今後の抱負

遺伝子改変動物の作製支援を通して多くの先生方の研究の発展に貢献したい。

独自の研究としては、胎盤機能に関与すると予想される遺伝子について引き続きノックアウトマウスの作製・解析を進め、胎盤の形成機構や機能制御メカニズムの解明を目指す。

3. 科学研究費等研究助成金の状況

I. 文部科学省、日本学術振興会科学研究費等

日本学術振興会科学研究費（若手研究(B)）	直接経費：1,500千円
富岡 幸子	間接経費：450千円
ヘルペスウイルス蛋白質によるオートファジー制御：神経変性疾患への関与の検証	

日本学術振興会科学研究費（若手研究(B)）	直接経費：1,600千円
森岡 裕香	間接経費：480千円
胎盤特異的遺伝子導入による妊娠高血圧症候群モデルマウスの作製とその解析	

文部科学省「輝け、女性研究者！根を張れ、花咲け、実を結べ@北大」（機関補助金）	1,000千円
森岡 裕香	

II. 民間資金の活用状況

(1) 助成金

神澤医学研究振興財団 研究助成金	1,000千円
森岡 裕香	
生殖補助医療の向上を目指した新規着床・胎盤形成関連因子の探索	

倉田記念日立科学技術財団 倉田奨励金

1,300 千円

森岡 裕香

piggyBac トランスポゾンを利用した標的部位特異的なゲノム改変技術の開発

(2) 寄付金

なし

(3) 受託研究費

なし

(4) 民間等との共同研究

なし

4. 国内外・学内の共同研究

区 分			研究プロジェクト名	参 加 教 員			研究者 総 数	研究期間
国際	国内	学内		職名	氏 名	代表 分担		
	○		新規モデル動物を用いたアトピー 性皮膚炎発症機構の解明	准教授	森松正美	○	5	2007～
	○		癌抑制遺伝子 BRCA2の変異によ る家族性乳癌の発症機構	准教授	森松正美	○	3	2005～
	○		遺伝子改変マウスを用いた新規カ ルボキシエステラーゼの機能解 析	准教授	森松正美	○	5	2008～
○			アルツハイマー病の新規原因分子 の解明と疾患モデル動物の開発	助 教	富岡幸子	○	5	2009～
	○		インフルエンザ抵抗性動物の開発	助 教	富岡幸子	○	5	2008～

5. 学術に関する受賞状況

なし

6. 国際学術交流状況

I. 受け入れ状況

なし

II. 海外派遣状況

なし

7. 生涯教育・社会啓蒙教育活動状況

なし

8. 学会等の活動状況

I. 所属学会等

職名	氏名	役職	学会名・学会誌名など
准教授	森松 正美	評議員 学会員 学会員 学会員	日本獣医学会 日本実験動物学会 日本分子生物学会 日本生化学会
助教	富岡 幸子	学会員	日本獣医学会 日本ウイルス学会 日本分子生物学会 日本実験動物学会
特任助教	森岡 裕香	学会員 学会員 学会員 学会員	日本薬学会 日本分子生物学会 日本生殖免疫学会 日本癌学会

II. 主催した学会、講演会

なし

9. 学内外の各種委員会・審議会等の活動状況（研究所内も含む）

職名	氏名	区分	委員会等名
准教授	森松 正美	学内	病原体等安全管理委員会 動物実験委員会 保健管理センター運営委員会
		研究所内	病原体等安全管理委員会 動物実験施設運営委員会 共通機器管理委員会 感染癌研究センター運営委員会 安全管理委員会 共同利用・共同研究拠点推進委員会
助教	富岡 幸子	学内	動物死体焼却炉運営委員会
		研究所内	動物実験施設運営委員会 図書委員会 有害廃液連絡員

10. 特許申請・取得の有無

なし

11. 研究成果発表等 (Original paper、Review、日本語総説、学会発表等)

I. 学術論文

1. López-Ramos, J.C., Tomioka, Y., Morimatsu, M., Yamamoto, S., Ozaki, K., and Ono, E., Delgado-García, J. M. Motor-coordination-dependent learning, more than others, is impaired in transgenic mice expressing pseudorabies virus immediate-early protein IE180. PLoS One 5(8) : e12123(2010)
2. Shibukawa Y., Yamazaki N., Kumasawa K., Daimon E., Tajiri M., Okada (Morioka) Y., Ikawa M., and Wada Y. Calponin 3 regulates actin cytoskeleton rearrangement in trophoblastic cell fusion. Mol. Biol. Cell 21(22) : 3973-3984(2010)
3. Kano K., Kitamura A., Matsuwaki T., Morimatsu M., and Naito K. Discoidin domain receptor 2(DDR2) is required for maintenance of spermatogenesis in male mice. Mol. Reprod. Dev. 77(1) : 29-37(2010)

II. 総説、解説、評論等

なし

III. 著書 (学術的価値のある翻訳を含む)

なし

IV. 学術講演

(1) 特別講演

なし

(2) 全国規模のシンポジウム

なし

(3) 国際学会発表 (一般演題, ワークショップ)

なし

(4) その他のワークショップ, シンポジウム

なし

12. 学位取得者

なし

13. 報道等

なし

疾患制御研究部門—免疫制御分野

1. 構 成 員 (平成22年12月1日現在)

教 授：西村 孝司

准 教 授：北村 秀光

助 教：脇田 大功

特 任 助 教：大栗 敬幸

日本学術振興会特別研究員 (PD)：田中 沙智

博士研究員：岩淵 禎弘

研究支援推進員：苜米地千穂

客員研究員：東 寛、岡野 文義、三田村理恵子、富樫 裕二

医学研究科博士課程：野口 大輔、池田 詩子、小泉 真一、小林 稔、但馬 正樹、塩浜 康雄、
岩澤久美子、増子 和尚

医学研究科修士課程：大竹 淳矢、角田健太郎、牧内なお子、キヴィ絵美、久保田那月

学 部 学 生：大浦 峻介、枝村 達磨、長谷川昌孝、尾関 勝宏

研 究 補 助：青柳 由佳、吉田 陽香

2. 研究活動の状況

I. 研究室全体のテーマ

我々の健康維持にとって重要な働きをもつ免疫系は、様々な細胞群で構成されており、大きく抗原提示細胞とヘルパーT細胞間のサイトカインや相互作用を介して賦活化される細胞性免疫 (Type1免疫) と体液性免疫 (Type2免疫) の二つに分けられる。最近では新しいサブセット Treg や Th17 も報告され、実に多様な免疫系を制御する機構が存在していることが明らかになってきた。通常これらの免疫担当細胞群は互いに協力し合い、外来の異物や自己にとって好ましくない細胞を排除しているが、これらの免疫システムのバランスが破綻すると、様々な自己免疫疾患やアレルギー疾患、がんの発生等に至る。従って免疫バランス制御法の開発はがんや免疫病治療への応用にとって非常に重要である。免疫制御分野においては、免疫調節の中樞を担う Th1/Th2 や Th17/Treg 免疫バランスの制御機構を解明して、がん、アレルギー、自己免疫病などの疾病に対する新しい免疫療法を開発することを目的として研究を実施している。さらに、これまで得られた基盤的がん免疫研究成果を臨床応用するトランスレーショナルリサーチを展開している。

II. スタッフ毎

教授 西 村 孝 司 (NISHIMURA Takashi)

a. 研究テーマ

- 1) 免疫バランス制御法を用いたがんワクチン・細胞治療の開発
- 2) 免疫バランス制御によるアレルギー疾患の予防・改善
- 3) 免疫バランス制御の破綻による自己免疫病発症機序解明
- 4) 免疫系と神経・内分泌系のクロストークに関する研究
- 5) がん制圧を目指したトランスレーショナルリサーチの実施

b. 22年度の研究の総括

タイプ1免疫主導のがん免疫療法に関する基礎研究成果を基に、NEDO 事業において、がん抗原ヘルパーペプチドと特異的 Th1細胞によるがん免疫治療法開発を目指した第 I 相臨床試験研究を実施した。免疫バランス制御に関する研究では、各種 IL-17産生 T細胞の制御機構とがん、自己免疫病への関与を解明した。北海道産農畜水産物における免疫機能制御物質の探索を行い、食品素材成分による免疫バランス制御能に関する機序解明を行うと共に、食と免疫についての社会啓蒙活動を行った。

c. 今後の抱負

NEDO 事業において、がん抗原ヘルパーペプチドによる第 I 相臨床試験の完遂、およびがん特異的 Th1細胞を用いた細胞療法の実施を目指す。更に、がんペプチドワクチン治療を第 II 相臨床試験へと展開し、がん免疫治療による抗腫瘍効果を詳細に検証する。免疫バランスと疾患制御に関して、IL-17と IFN- γ の免疫応答制御に着目し、がん、アレルギー、自己免疫疾患の発症機序の解明、治療法の開発へ繋げる。免疫バランス研究成果の社会還元の一環として、北海道産農畜水産物より機能性成分を同定し、北海道産の食と免疫バランスについての社会啓蒙活動を行なう。

准教授 北 村 秀 光 (KITAMURA Hidemitsu)

a. 研究テーマ

- 1) 樹状細胞を中心とした免疫バランス制御法の開発
- 2) 自然免疫と獲得性免疫におけるサイトカインシグナルを介した制御機構の解明
- 3) がん免疫治療法の開発を目指したトランスレーショナルリサーチの推進

b. 22年度の研究の総括

免疫システムに重要な役割を果たす樹状細胞の機能制御に着目して研究を進めた。TLR リガンドやサイトカインシグナルあるいは神経ペプチドシグナルによる免疫制御機構に関する詳細なメカニズム解明を行った。担がん生体内で生ずる IL-6等のサイトカインストームによって樹状細胞の機能が抑制され、T細胞の機能低下も生ずることを明らかにした。担がん生体の免疫抑制を打破し、有効ながん免疫治療の開発を目指し、がん抗原ヘルパーペプチドおよび免疫アジュバントを用いた臨床試験研究を実施した。

c. 今後の抱負

担がん生体における樹状細胞の機能低下による免疫抑制に関与するサイトカインシグナルの下流分子の同定と、これらサイトカインストームを介した抑制機構の獲得性免疫に対する作用メカニズムも解明したい。がんのみならず炎症性疾患、アレルギー疾患における樹状細胞の機能制御機構を明らかにすることで、免疫疾患の新しい治療法に役立つ研究を行ないたい。さらにヘルパーペプチドワクチンやがん抗原特異的 Th1細胞を用いたがん免疫治療の第 I 相臨床試験の完遂を目指し、次世代がんワクチン・細胞治療法の開発へと繋げる。

助教 脇 田 大 功 (WAKITA Daiko)

a. 研究テーマ

- 1) Type1免疫活性を中心としたがん免疫治療法の開発
- 2) 腫瘍微小環境の T細胞免疫制御機構の解明
- 3) がん幹細胞を中心とした免疫抑制機構の解明

b. 22年度の研究の総括

より効果的ながん免疫療法を開発するため、がん組織内の微小環境におけるT細胞免疫応答を詳細に検討した結果、腫瘍組織内では、炎症性サイトカインの1つであるIL-17が $\gamma\delta$ T細胞より産生されることを見いだした。さらに、IL-17遺伝子欠損マウスを用い、IL-17が腫瘍組織内への血管浸潤を促し、がん細胞の増殖を促進していることを明らかとした。さらに、IL-17産生 $\gamma\delta$ T細胞は抗腫瘍エフェクター分子の発現が低下し、腫瘍増進因子の発現が増加しており、がんを促進するT細胞群であることを証明した。

c. 今後の抱負

がんの発生には免疫細胞による慢性炎症が深く関与している。そこで、腫瘍局所に存在したIL-17産生細胞のがんの発生段階における作用機序に関する研究を展開する。特に、IL-17を介した慢性炎症誘導機序の解明を目指す。また、がんの根幹を成すがん幹細胞はとT細胞免疫応答の関連性を見だし、T細胞免疫応答によるがんの発症制御機構について検討し、新たながん免疫療法の開発へと結びつける。

特任助教 大栗敬幸 (OHKURI Takayuki)

a. 研究テーマ

- 1) がん免疫療法を目指したトランスレーショナルリサーチの推進新規がんワクチンペプチドの探索
- 2) がんワクチン投与患者におけるがん特異的免疫応答の解析
- 3) 新規がんワクチンペプチドの探索

b. 22年度の研究の総括

がん抗原分子であるMAGE-A4およびSurvivinを標的としたがんペプチドワクチンを用いた第I相臨床試験に伴う免疫モニタリングを実施し、投与患者の多くでがん特異的T細胞応答が上昇することを確認した。このことから、これらのがんワクチンペプチドは非常に高い抗腫瘍効果の誘導が期待されるペプチドであることが明らかとなった。また、これらのペプチドを用いて誘導したがん特異的Th1細胞の養子免疫治療効果をヒト化マウスモデル実験にて実証した。さらに、がんの種類によって発現されるがん抗原の種類が異なるため、がんの造腫瘍能に関わる分子を中心に新規がん抗原分子の探索を遂行した。

c. 今後の抱負

平成22年3月31日をもって退職しました。

3. 科学研究費等研究助成金の状況

I. 文部科学省、日本学術振興会科学研究費等

日本学術振興会科学研究費（基盤研究B）

直接経費：4,800千円、間接経費：1,440千円

西村孝司（代表）

「宿主対癌幹細胞反応に基づくProtumor/Antitumor免疫制御機構の解明」

科学技術振興機構「未来創薬・医療イノベーション拠点形成」（機関補助金）

直接経費：1,600千円

西村孝司（代表）

日本学術振興会科学研究費（若手研究B）

直接経費：1,600千円、間接経費：480千円

北村秀光（代表）

「担癌生体内樹状細胞のクロスプレゼンテーションによる癌特異的キラーT細胞の誘導機構」

日本学術振興会科学研究費（若手研究B） 直接経費：1,900千円、間接経費：570千円
脇田大功（代表）

「腫瘍内微小環境における骨髄由来免疫抑制細胞の制御機構の解明」

日本学術振興会科学研究費（特別研究員研究奨励費） 直接経費：900千円、間接経費：0千円
田中沙智（代表）

「食品由来の免疫バランス制御性機能分子の探索とその免疫関連疾患への応用」

日本学術振興会科学研究費（特別研究員研究奨励費） 直接経費：700千円、間接経費：210千円
野口大輔（代表）

「CD4T細胞を介した免疫バランスと疾患の制御に関する研究」

日本学術振興会科学研究費（特別研究員研究奨励費） 直接経費：800千円、間接経費：240千円
但馬正樹（代表）

「生体内におけるT細胞の恒常性破綻と免疫疾患の発症機序の解明」

日本学術振興会科学研究費（特別研究員研究奨励費） 直接経費：700千円、間接経費：210千円
小泉真一（代表）

「免疫バランスを制御する機能性食品開発の為の基礎的研究」

Ⅱ. 民間資金の活用状況

(1) 助成金

なし

(2) 寄付金

アスピオファーマ(株) 直接経費：500千円

(3) 受託研究費

文部科学省 知的クラスター S-バイオ事業 直接経費：3,372千円、間接経費：3,035千円
西村孝司（代表）

「免疫バランス制御による機能性素材開発」

(4) 民間等との共同研究

経済産業省 NEDO 技術開発機構 直接経費：30,008千円、間接経費：4,501千円
基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発／橋渡し促進技術開発

「ヘルパーT細胞を中心とした革新的免疫治療法の開発」

中外製薬株式会社（共同研究） 直接経費：4,621千円、間接経費：378千円
「IL-6の免疫バランスへの影響」

日本たばこ産業(株)医薬総合研究所（共同研究） 直接経費：2,765千円、間接経費：234千円
「免疫を制御するIL-17産生T細胞やTreg細胞等の機能及び分化誘導におけるAhR関与の解析」

北海道三井化学株式会社（共同研究） 直接経費：730千円、間接経費：31千円
「北海道産植物を原料とする機能性素材の抽出法開発と免疫バランス制御機能の評価」

ネピュレ株式会社、北海道三井化学株式会社共（共同研究） 直接経費：420千円、間接経費：42千円
「過熱蒸気処理野菜および野菜ネピュレにおける機能性物質の同定」

(株)バイオイミュランス（共同研究） 直接経費：100千円、間接経費：10千円
「農水畜産物素材等からの免疫制御物質の探索と生理活性物質の同定およびそれらの機能性素材としての応用開発」

NPO 法人イムノサポートセンター（共同研究） 直接経費：100千円、間接経費：10千円
「北海道産健康食品・食材の調査研究およびその免疫バランス制御能評価に関する研究」

山口農園（共同研究） 直接経費：50千円、間接経費：5千円
「野菜等の機能性とその応用に関する研究」

崎山酒造廠（共同研究） 直接経費：50千円、間接経費：5千円
「医食同源理論に基づいた新規機能性食品素材の探索とその薬膳料理等への応用に関する研究」

テラ株式会社（共同研究） 直接経費：380千円、間接経費：38千円
「抗原特異的ヒトT細胞の誘導法および免疫モニタリング評価法等の開発」

塩野義製薬（共同研究） 直接経費：700千円、間接経費：70千円
「癌ワクチンの開発（未来創薬・医療イノベーション拠点形成）」

4. 国内外・学内の共同研究

区 分			研究プロジェクト名	参 加 教 員			研究者 総 数	研究期間
国際	国内	学内		職名	氏 名	代表 分担		
	○		IL-6の免疫バランスへの影響（中外製薬株式会社）	教 授 准教授 助 教	西村孝司 北村秀光 脇田大功	○ ○ ○	7	2009-2010
	○		北海道産植物を原料とする機能性素材の抽出法開発と免疫バランス制御機能の評価（北海道三井化学株式会社）	教 授 准教授 助 教 特任助教	西村孝司 北村秀光 脇田大功 大栗敬幸	○ ○ ○ ○	9	2009-2011
	○		過熱蒸気処理野菜および野菜ネピュレにおける機能性物質の同定（ネピュレ株式会社、北海道三井化学株式会社）	教 授 准教授 助 教 特任助教	西村孝司 北村秀光 脇田大功 大栗敬幸	○ ○ ○ ○	11	2009-2011
	○		免疫を制御する IL-17産生 T細胞や Treg 細胞等の機能及び分化誘導における AhR 関与の解析（日本たばこ産業株式会社）	教 授 准教授 助 教	西村孝司 北村秀光 脇田大功	○ ○ ○	7	2009-2011

○		農水畜産物素材等からの免疫制御物質の探索と生理活性物質の同定およびそれらの機能性素材としての応用開発(株)バイオイミュランス	教授 准教授 助教	西村孝司 北村秀光 脇田大功	○ ○ ○	7	2009-2011
○		北海道産健康食品・食材の調査研究およびその免疫バランス制御能評価に関する研究 (NPO 法人イムノサポートセンター)	教授 准教授 助教	西村孝司 北村秀光 脇田大功	○ ○ ○	5	2010-2011
○		野菜等の機能性とその応用に関する研究 (山口農園)	教授	西村孝司	○	2	2010-2011
○		医食同源理論に基づいた新規機能性食品素材の探索とその薬膳料理等への応用に関する研究 (崎山酒造廠)	教授	西村孝司	○	2	2010-2011
○		抗原特異的ヒト T細胞の誘導法および免疫モニタリング評価法等の開発 (テラ株式会社)	教授	西村孝司	○	4	2010
○		癌ワクチンの開発 (塩野義製薬株式会社)	教授 准教授 助教 特任助教	西村孝司 北村秀光 脇田大功 大栗敬幸	○ ○ ○ ○	20	2010
○		基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発/橋渡し促進技術開発「ヘルパー T細胞を中心とした革新的免疫治療法の開発」 (経済産業省 NEDO 技術開発機構)	教授 准教授 助教 特任助教	西村孝司 北村秀光 脇田大功 大栗敬幸	○ ○ ○ ○	11	2008-2010

5. 学術に関する受賞状況

なし

6. 国際学術交流状況

I. 受け入れ状況

なし

II. 海外派遣状況

なし

7. 生涯教育・社会啓蒙教育活動状況

西村孝司：講演 伊達市「健康ビジネス産業創出セミナー」にて～食、健康、環境を結びつけた6次産業が築く子供の未来と地域創造～伊達市防災センター 5/14 (2010)

- 西村孝司：講演「現代病と食生活」マンマのネットワーク 札幌エルプラザ 6/12 (2010)
- 西村孝司：講演 京都食育講演「免疫バランス改善を目指した食育が切り開く子供の未来と地域に力〜子供たちをアレルギーや新型インフルエンザから守る社会作り」京都府庁旧本館 7/11 (2010)
- 西村孝司：講演「食と健康、観光、医療〜体内環境の改善を目指して」北竜町公民館 8/5 (2010)
- 西村孝司：講演「東京 小野学園女子高等学校修学旅行 食育プログラムにて免疫講義」北海道大学理学部大講堂 9/11 (2010)
- 西村孝司：講演「伊達市ヘルスツーリズムモニターツアー」〜食、健康、環境、観光〜 伊達市防災センター 10/2 (2010)
- 西村孝司：講演「札幌市保育所給食・食育関係者研修会」WEST19 11/11 (2010)
- 西村孝司：講演「全日本鍼灸学会北海道支部研修会」札幌サンプラザ 11/14 (2010)
- 西村孝司：講演「りそな銀行主催講演会」アートホテルズ 11/15 (2010)
- 西村孝司：講演「全国栄養士養成研修会」旭川グランドホテル 11/18 (2010)
- 西村孝司：講演 市民公開講座「進化するがん治療〜樹上細胞ワクチン療法と、ヘルパーT細胞を軸とする免疫療法の現状と展望〜」大手町サンスカイルームA室 12/4 (2010)
- 西村孝司：講演「第6回ナレッジプール講演会」政策研究大学院大学 1/18 (2011)
- 西村孝司：講演「あびら女性の集い」早来公民館（町民センター） 3/6 (2011)

8. 学会等の活動状況

I. 所属学会等

職名	氏名	役職	学会名・学会誌名など
教授	西村 孝司	評議員	日本免疫学会
		幹事	日本がん免疫学会
		評議員	日本癌学会
		評議員	日本臨床分子医学会
		幹事	日本樹状細胞研究会
		評議員	北海道医学会
		会員	日本癌治療学会
		会員	代用臓器研究会
		会員	日本アレルギー学会
		委員	北海道癌談話会
		会員	日本臨床免疫学会
		会員	日本食品免疫学会
		会員	米国癌学会
		会員	米国免疫学会
	総務委員（サテライトシンポジウム委員、プログラム委員）	2010国際免疫学会議組織委員会	
	組織委員	2008年第10回国際樹状細胞シンポジウム	
准教授	北村 秀光	会員	日本免疫学会
		会員	日本癌学会
		評議員	日本がん免疫学会
		評議員	北海道医学会

助 教	脇田 大功	会員 会員 会員	日本免疫学会 日本癌学会 日本がん免疫学会
特任助教	大栗 敬幸	会員 会員 会員	日本免疫学会 日本癌学会 日本がん免疫学会

II. 主催した学会、講演会

なし

9. 学内外の各種委員会・審議会等の活動状況（研究所内も含む）

職 名	氏 名	区 分	委 員 会 等 名
教 授	西村 孝司	学 内 学 内 研究所内	北海道大学放射性同位元素等管理委員会委員会 大学院先端生命科学研究院協力教員 遺制研倫理審査委員会
准教授	北村 秀光	学 内 学 内 研究所内 研究所内 研究所内 研究所内 研究所内 研究所内	先端生命科学研究院放射線障害予防安全委員会 産学連携連絡会議 遺制研動物実験施設運営委員会 遺制研共通機器管理委員会 遺制研安全管理委員会 遺制研図書委員会 遺制研有害廃液連絡委員 遺制研感染癌研究センター運営委員会

10. 特許申請・取得の有無

1. 「免疫バランス制御剤」

国際出願日：2010/08/03

国際出願番号：PCT/JP2010/063049

出 願 人：国立大学法人北海道大学、ネピュレ株式会社

発 明 者：西村 孝司、加納 勉

2. 「抗原特異的T細胞の増殖促進剤」

国際出願日：2010/03/18

国際出願番号：PCT/JP2010/054663

国際公開日：2010/09/23

国際公開番号：WO2010/107083

発 明 者：西村 孝司、宮本 宜之

出 願 人：国立大学法人北海道大学、丸共バイオフーズ株式会社

3. 「抗腫瘍T細胞応答増強剤」

特許出願番号：特願2010-122951

出 願 日：平成22年5月28日

発 明 者：西村 孝司

出 願 人：国立大学法人北海道大学、中外製薬株式会社

11. 研究成果発表等 (Original paper、Review、日本語総説、学会発表等)

I. 学術論文

1. Ikeda U, Wakita D, Ohkuri T, Chamoto K, Kitamura H, Iwakura Y, Nishimura T. Ialpha, 25-Dihydroxyvitamin D (3) and all-trans retinoic acid synergistically inhibit the differentiation and expansion of Th17 cells. *Immunol Lett.* (査読有) 134 (1) : 7-16 (2010)
2. Wakita D, Sumida K, Iwakura Y, Nishikawa H, Ohkuri T, Chamoto K, Kitamura H, Nishimura T. Tumor-infiltrated IL-17-producing gd T cells support the progression of tumor via promoting angiogenesis. *Eur J Immunol.* (査読有) 40 : 1927-1937 (2010).
3. Ashino S, Wakita D, Shiohama Y, Iwakura Y, Chamoto K, Ohkuri T, Kitamura H, Nishimura T. A T (H) 17-polarized cell population that has infiltrated the lung requires cells that convert to IFN-g production in order to induce airway hyperresponsiveness. *Int Immunol.* (査読有) 22 (6) : 503-513 (2010)
4. Chamoto K, Wakita D, Ohkuri T, Uchinami Y, Matsushima K, Kitamura H, Nishimura T. 3-Methylcholanthrene-induced transforming growth factor-beta-producing carcinomas, but not sarcomas, are refractory to regulatory T cell-depletion therapy. *Cancer Sci.* (査読有) 101 (4) : 855-861, (2010)
5. Takeshima T, Chamoto K, Wakita D, Ohkuri T, Togashi Y, Shirato H, Kitamura H, Nishimura T. Local radiation therapy inhibits tumor growth through the generation of tumor-specific CTL: Its potentiation by combination with Th1 cell therapy. *Cancer Res.* (査読有) 70 (7) : 2697-2706 (2010)

II. 総説、解説、評論等

1. 但馬正樹、西村孝司：「自己免疫性大腸炎における IL-17産生 CD8⁺T 細胞の役割」ニューサイエンス社 *Medical Science Digest* vol.36 No.2, 15-17. 2010.
2. 脇田大功、西村孝司：「癌の発生、増殖における protumor cell としての IL-17産生 gdT 細胞の意義」ニューサイエンス社 *Medical Science Digest* vol.36 No.2, 18-20. 2010.
3. 池田詩子、但馬正樹、芦野 滋、脇田大功、北村秀光、西村孝司：「活性型ビタミン D₃と all-trans レチノイン酸 (ATRA) による Th17細胞の分化制御とその疾病治療への応用」*臨床免疫・アレルギー科* 53(3) : 247-259, 2010.
4. 西村孝司、脇田大功、大栗敬幸、北村秀光：「ヘルパーT細胞を軸とした抗腫瘍免疫の制御：基盤研究から臨床応用まで」。シーエムシー出版 *がん免疫療法—実用化へのチャレンジ* p116-p128, 2010年9月
5. 西村孝司、脇田大功、大栗敬幸、富樫裕二、北村秀光：「巷間で行われるリンパ球移入療法の問題点」。メジカルビュー社 *月刊 Mebio* Vol.27, No.12, 124-133, 2010年12月号
6. 西村孝司、脇田大功、小林稔、北村秀光、芦野滋：「Th17細胞による気道過敏反応増強とその機序 Th1/Th 細胞 依存的気道炎症との異同」*臨床免疫・アレルギー科*54(6) : 631-638 2010年

III. 著書 (学術的価値のある翻訳を含む)

なし

Ⅳ 学術講演

(1) 特別講演

なし

(2) 全国規模のシンポジウム

西村孝司：ミニシンポジウム発表 自然免疫の最前線 2 分子から細胞へ「Overcoming the immunosuppressive tumor-escape by Th1-dominant crosstalk between innate and acquired immunity: From basic to clinical study」札幌 7/2 (2010)

西村孝司：シンポジウム発表 第14回日本がん免疫学会総会「ヘルパーT細胞を軸とした革新的がん免疫治療の開発：癌免疫逃避の基盤研究から Th1細胞治療の臨床研究まで」熊本 7/22 (2010)

西村孝司：シンポジウム発表 14th International Congress of Immunology「Overcoming immunosuppressive tumor-escape mechanisms by Th1 cell therapy - From basic to clinical study -」Kobe, Japan August 27 (2010)

西村孝司：モーニングレクチャー発表 第69回日本癌学会学術総会「Th1 cell therapy to overcome immunosuppressive tumor-escape mechanisms - From the basic study to the clinical trial -がんの免疫逃避機構克服を目指した Th1細胞治療の開発～基盤的がん免疫研究から臨床研究への応用まで～」大阪国際会議場 大阪 9/23 (2010)

(3) 国際学会発表（一般演題、ワークショップ）

北村秀光、小林稔、西村孝司：口頭発表 14th International Congress of Immunology「NK2R-dependent neuropeptide signaling regulates DC-mediated type-I immune responses」Kobe, Japan August 23 (2010)

脇田大功、西村孝司：口頭発表 14th International Congress of Immunology「A crucial role for IL-17-producing gdT cells as a major tumor-promoting T cells at tumor microenvironments」Kobe, Japan August 27 (2010)

但馬正樹、西村孝司：口頭発表 14th International Congress of Immunology「Regulatory T cells inhibit IL-6-dependent inflammatory bowel disease triggered by flora-specific IL-17-producing CD8+ T cells」Kobe, Japan August 26 (2010)

(4) その他のワークショップ、シンポジウム

なし

12. 学位取得者

- ① 大竹淳矢：修士（医学）
- ② 次世代がんワクチンの開発に向けた腫瘍抗原特異的 CD4および CD8陽性 T細胞の誘導に関する免疫制御学的研究

- ① 角田健太郎：修士（医学）
- ② 担癌生体内免疫抑制性 CD11b⁺Gr-1⁺未熟ミエロイド細胞群の同定と選択的除去法による癌治療効

果の増強

- ① 牧内なお子：修士（医学）
- ② 道産黒大豆、黒千石抽出物のマウスおよびヒトにおける Type1免疫賦活効果とそのメカニズムの解析

13. 報道等

〈新聞・雑誌掲載〉

- 2010年4月25日 朝日新聞 さっぽろ Bio'S プロジェクトにおいて、当NPO理事、西村孝司教授が免疫バランス調節機能をもつことを証明して付加価値を付与した幻の道産黒大豆、黒千石の記事が掲載
- 2010年5月15日 室蘭民放「食と健康の町」探る 産業送出セミナーにてヘルスツーリズムを促す
- 2010年5月15日 北海道新聞 伊達での産業創出セミナー『旅行+健康 充実を』が掲載
- 2010年7月12日 京都新聞 7/11 京都府食育ネットワークでの講演の模様「免疫力には手作りご飯を」現代生活に警鐘が掲載
- 2010年8月2日 日本経済新聞「北海道のヘルシー駅弁」JR札幌駅構内で発売 栄養バランスにも配慮した駅弁が掲載
- 2010年8月3日 北海道新聞 道産食材使い「健康弁当」健康と食、観光を考えるNPOイムノサポートセンターが企画した栄養の取り方に配慮した弁当の発売が掲載
- 2010年8月6日 北海道新聞「黒千石」を使い地域おこし 健康つくりと観光を組み合わせた「ヘルスツーリズム」で地域おこしにとりくんで欲しいと講演の模様が掲載
- 2010年8月17日 時事通信「悪性乳がん細胞が消失＝人工ペプチドで免疫活性化―北海道大など」
- 2010年8月17日 北海道新聞「がん攻撃細胞2種を同時活性化北大チームが新ワクチン 免疫増強、がん消失例も」
- 2010年8月18日 読売新聞「北大研究グループの新ワクチン がん攻撃細胞を活性化臨床試験で確認」
- 2010年8月18日 朝日新聞「がん攻撃指示細胞を活性化 北大など『効果確認』」
- 2010年8月18日 毎日新聞「抗がん新ワクチン開発免疫細胞『ヘルパー』『キラー』同時に活性化 北大グループ」
- 2010年8月20日 日本経済新聞「ほくと SAY がん新ワクチンに手応え」に掲載
- 2010年8月27日 北海道医療新聞「ペプチドワクチン H/K-HELP 効果を初めて確認 がん完全消失例も」
- 2010年8月31日 北海道新聞「ひと2010」新しいがんワクチンを開発した北大教授に掲載

〈テレビ報道〉

- 2010年6月26日 NHK 海外ネットワーク内にて「黒千石」を紹介
- 2010年8月17日 北海道放送（HBC）NEWS1内「がん細胞消えた。。。。新ワクチン」にて紹介
- 2010年8月18日 北海道文化放送（UHB）スーパーニュース内「がん新ワクチン開発」にて紹介

疾患制御研究部門—分子間情報分野

1. 構 成 員 (平成22年12月1日現在)

教 授：田中 一馬

准 教 授：鎌田このみ

助 教：山本 隆晴

大 学 院 生：生命科学院博士課程 鉢呂 健、Zahra Zandehboodi、武田美代子、花松 久寿、
三岡 哲生、岩村 崇史

生命科学院修士課程 長谷川 隼、水柿 奈紘、山神香菜子

理学院修士課程 宮本 恵美

研究支援推進員：伊藤絵里子

研究補助：伊藤 鮎子

2. 研究活動の状況

I. 研究室全体のテーマ

細胞極性形成や細胞内小胞輸送は細胞にとって普遍的かつ必須な機能であり、これらの異常は癌や糖尿病といった主要な疾患にも関与していることが知られている。細胞極性は細胞膜上で形成され、また、細胞内小胞輸送は膜の輸送機構でもあることから、両者は共に生体膜に深く関わる細胞機能であると言えるが、膜の構成成分である脂質に着目して進められている研究は少ない。一般に、生体膜ではリン脂質分子種は二重層間で異なった分布を示し、これはリン脂質の非対称性と呼ばれる。この脂質非対称性を形成する蛋白質として Type 4 P-type ATPase (flippase) が注目されている。flippase は脂質二重層の非細胞質側層から細胞質側層へ ATP 依存的にリン脂質を反転させる活性を有することが明らかにされつつある。当分野では、flippase が形成する脂質非対称性の役割について、主として細胞極性形成や細胞内小胞輸送の観点から研究を進めている。

II. スタッフ毎

教授 田 中 一 馬 (TANAKA Kazuma)

a. 研究テーマ

脂質非対称性とその変化の生理機能の解明

b. 22年度の研究の総括

出芽酵母をモデル系に用いて、flippase を中心に脂質非対称性の生理機能について解析を進めている。細胞膜の脂質二重層ではフォスファチジルセリンが細胞質側層に多く局在するが、この非対称性はゴルジ体から輸送小胞が形成される際に形成されることを明らかにした。この過程には、何らかの flippase 様輸送体が関与するものと考えられる。また、Cdc50-Drs2 flippase によるエンドソームからの輸送小胞の形成機構において、Arf GAP である Ges1がその lipid packing センサー領域を介して機能していることを明らかにした。更に、Drs2に結合する F-box タンパク質 Rcy1が、Laalを介してクラスリンアダプターである AP-1をリクルートし、クラスリン輸送小胞の形成を促している可能性を明らかにした。

c. 今後の抱負

当分野の研究から、flippaseが細胞極性形成や細胞内小胞輸送を制御していることが明らかになっているが、その分子機構には不明な点が多く、引き続き研究を進める。特に、Cdc50-Drs2 flippaseによる輸送小胞形成機構に焦点を当てて解析を進める。更に、脂質非対称性の特性が細胞膜と細胞内膜系では異なることが明らかになりつつあるので、flippaseの関与を解析すると共に、脂質非対称性を制御する新しい蛋白質についても明らかにして行く予定である。

准教授 鎌田 このみ (KAMADA Konomi)

a. 研究テーマ

膜リン脂質層間移行の生理的役割の解明

b. 22年度の研究の総括

出芽酵母において、エンドソームで機能するflippase Drs2-Cdc50と直接相互作用する因子 Rcy1は、クラスリンアダプター AP1と結合するLal1とも相互作用することを示し、flippaseとクラスリン被覆小胞形成との関連を明らかにした。また、細胞膜で機能するflippase ノックアウト変異株 (lem3) のPS結合薬剤 Papuamide B に対する超感受性を過剰発現で抑圧する遺伝子として SFK1を取得した。sfk1 lem3二重変異株では、細胞膜の流動性が上昇していたことから、Sfk1は膜脂質動態に関連した機能を持つ可能性を見いだした。

c. 今後の抱負

これまでの研究を継続し、flippase活性が小胞形成においてどのような役割を果たすのかを分子レベルで明らかにしていきたい。また、flippaseによるリン脂質の動態変化に加え、新たに脂質動態に関する因子として得られたSfk1の機能を詳細に解析することにより、膜における脂質の動態変化の果たす役割を総合的に解明していきたい。

助教 山本 隆晴 (YAMAMOTO Takaharu)

a. 研究テーマ

生体膜リン脂質 flippase の活性制御機構と生理機能の解明

b. 22年度の研究の総括

flippaseと遺伝学的相互作用を示す因子として、 α -arrestinの一つであるArt5を同定できた。近縁タンパク質の β -arrestinは β アドレナリン受容体の脱感作やその下流のシグナル伝達に関わっているが、 α -arrestinの機能は未知である。遺伝学的解析から、Art5はDnf1/2 flippaseの機能発現を制御している可能性が高いことを見出した。

c. 今後の抱負

Art5はflippaseの活性制御やその下流のシグナル伝達に関わっている可能性が高く、それを明らかにすることにより動物細胞の α -arrestinの機能解明に貢献したい。また、flippaseによって形成される膜リン脂質非対称分布と、それを認識するタンパク質やflippaseと結合するタンパク質が、細胞内小胞輸送における小胞形成をどのようにして引き起こすのかを分子レベルで説明することを目指したい。

3. 科学研究費等研究助成金の状況

I. 文部科学省、日本学術振興会科学研究費等

日本学術振興会 科学研究費（基盤研究一般(B)）	直接	2,800千円
田中 一馬	間接	840千円
「生体膜リン脂質非対称性の変化が制御する細胞機能の解析」		
日本学術振興会 科学研究費（基盤研究一般(C)）	直接	1,400千円
鎌田このみ	間接	420千円
「細胞の極性形成における膜リン脂質の役割」		
日本学術振興会 科学研究費（基盤研究一般(C)）	直接	1,100千円
山本 隆晴	間接	330千円
「リン脂質フリッパーゼを制御する新規キナーゼの生理機能解析」		

II. 民間資金の活用状況

(1) 助成金

財団法人 内藤記念科学振興財団（研究助成金）	500千円
山本 隆晴	
「リン脂質フリッパーゼの生理機能解析」	

(2) 寄付金

田中 一馬	30千円
-------	------

(3) 受託研究費

なし

(4) 民間等との共同研究

なし

4. 国内外・学内の共同研究

区 分			研究プロジェクト名	参 加 教 員			研究者 総 数	研究期間
国際	国内	学内		職名	氏 名	代表 分担		
	○		植物 flippase キナーゼホモログの 生理機能解析	教 授 助 教	田中一馬 山本隆晴	○ ○	4	平成20年 ～
	○		哺乳動物 flippase, ATP9A の機能 解析	教 授 准教授	田中一馬 鎌田このみ	○ ○	5	平成21年 ～平成22年

5. 学術に関する受賞状況

財団法人 内藤記念科学振興財団 内藤記念特定研究助成金受賞
山本 隆晴（助教）

6. 国際学術交流状況

I. 受け入れ状況

Zahra Zendeboodi：イラン（国費留学生）平成20年12月12日～

II. 海外派遣状況

なし

7. 生涯教育・社会啓蒙教育活動状況

なし

8. 学会等の活動状況

I. 所属学会等

職名	氏名	役職	学会名・学会誌名など
教授	田中 一馬	評議員	日本生化学会 日本細胞生物学会 北海道医学会
		会員	日本分子生物学会 American Society of Cell Biology (ASCB)
		編集委員	北海道医学雑誌 Cell Structure and Function
		Associate Editor 編集委員	Journal of Biochemistry
准教授	鎌田このみ	会員	日本分子生物学会 日本生化学会
		評議員	北海道医学会
助教	山本 隆晴	会員	日本分子生物学会 日本生化学会 日本細胞生物学会 日本顕微鏡学会

II. 主催した学会、講演会

なし

9. 学内外の各種委員会・審議会等の活動状況（研究所内も含む）

職名	氏名	区分	委員会等名
教授	田中 一馬	研究所内	将来計画委員会 点検評価委員会 安全管理委員会
		全学	評議会（教育研究評議会） 部局長会議（部局長等連絡会議） 教務委員会 男女共同参画委員会 教育研究支援本部運営委員会 全学運用教員審査委員会 研究戦略オブザーバー
		日本学術振興会	特別研究員等審査専門委員 国際事業委員会書面審査員
准教授	鎌田このみ	研究所内	図書委員会 動物実験施設運営委員会 感染癌研究センター運営委員会
		全学	男女共同参画推進委員
助教	山本 隆晴	研究所内	共通機器管理委員会 有害廃液連絡員 安全管理委員会

10. 特許申請・取得の有無

なし

11. 研究成果発表等（Original paper、Review、日本語総説、学会発表等）

I. 学術論文

- 1) Yamamoto, T., Mochida, J., Kadota, J., Takeda, M., Bi, E., and Tanaka, K., Initial polarized bud growth by endocytic recycling in the absence of actin cable-dependent vesicle transport in yeast., Mol. Biol. Cell, 21, 1237-1252, 2010

II. 総説、解説、評論等

なし

III. 著書（学術的価値のある翻訳を含む）

なし

IV 学術講演

(1) 特別講演

なし

(2) 全国規模のシンポジウム

- 1) 田中一馬、鎌田このみ、山本隆晴：膜脂質非対称性の制御機構と細胞機能、日本農芸化学会2010年度大会 シンポジウム「微生物における脂質シグナリング」、東京、2010年3月30日
- 2) Kazuma Tanaka, Konomi Fujimura-Kamada, Takaharu Yamamoto : Regulation and functional significance of phospholipid asymmetry, The 27th NAITO CONFERENCE on Membrane Dynamics and Lipid Biology [I] (June 29-July 2, 2010, Sapporo)

(3) 国際学会発表（一般演題、ワークショップ）

- 1) Takaharu Yamamoto, Takeru Hachiro, Zahra Zendeboodi, Kazuma Tanaka: Roles of phospholipid flippases and their related ArfGAP for protein trafficking, The 27th NAITO CONFERENCE on Membrane Dynamics and Lipid Biology [I] (June 29-July 2, 2010, Sapporo)
- 2) Konomi Fujimura-Kamada, Hisatoshi Hanamatsu, Koji Saito, Eno Shioji, Rosa Suzuki, Kazuma Tanaka : The functional analysis of phospholipid flippase in endocytic recycling, The 27th NAITO CONFERENCE on Membrane Dynamics and Lipid Biology [I] (June 29-July 2, 2010, Sapporo)
- 3) Takaharu Yamamoto, Takeru Hachiro, Zahra Zendeboodi, Kazuma Tanaka : Roles of phospholipid flippases and their related ArfGAP for protein trafficking., Sapporo International Cancer Symposium 2010 “Membrane Traffic and Cancer” (June 28-29, 2010)
- 4) Konomi Fujimura-Kamada, Hisatoshi Hanamatsu, Koji Saito, Eno Shioji, Rosa Suzuki, Kazuma Tanaka : The functional analysis of phospholipid flippase in endocytic recycling., Sapporo International Cancer Symposium 2010 “Membrane Traffic and Cancer” (June 28-29, 2010)

(4) その他のワークショップ、シンポジウム

なし

12. 学位取得者

- ① 長谷川 隼（修士(生命科学)）
- ② Phosphatidylserine (PS) 合成酵素をコードする CHO1の変異と合成致死となる変異の探索
- ① 水柿 奈紘（修士(生命科学)）
- ② lem3Δフリッパーゼ変異株の Papuamide B に対する感受性を高発現で抑圧する SFK1の機能解析
- ① 山神香菜子（修士(生命科学)）
- ② Flippase の機能に関与する arrestin-related protein Art5の役割の解明

13. 報道等

なし

寄附研究部門—マトリックスメディスン研究部門

1. 構 成 員 (平成22年12月1日現在)

教授(兼務)：上出 利光
(病因研究部門—分子免疫分野教授)
特任准教授：松井 裕
研究補助：山森 織絵

2. 研究活動の状況

I. 研究室全体のテーマ

マトリックスメディスン研究部門は分子免疫分野の研究成果である「抗体医薬によるリウマチ等難病の新規治療法に関わる研究成果」をさらに発展させるべく、2004年4月にアステラス製薬等民間企業3社の寄附により開設され、2009年4月からはアステラス製薬単独の寄附により更に5年間延長された。当研究部門では、多くの疾患発症・増悪化に細胞外マトリックス—インテグリン相互作用が関わっていると考え、これら相互作用に密接に関与する分子の病態における機能を解析することにより、難治性疾患発症機序の解明、さらには新規治療法の開発を目指している。

II. スタッフ毎

教授(兼務) 上 出 利 光 (UEDE Toshimitsu)
特任准教授 松 井 裕 (MATSUI Yutaka)

a. 研究テーマ

細胞外マトリックスとインテグリン相互作用の心血管疾患における機能解析

b. 22年度の研究の総括

これまで心不全、動脈硬化など難治性心血管疾患の分子機構の解明を目指して研究を進めてきた。今年度は、細胞外マトリックスタンパク質の一つであるシンデカン4と、インテグリンの中でも $\alpha 9 \beta 1$ インテグリンの、これら心血管疾患における役割を検討することを目標とした。その結果、各分子の各病態における働きとその作用機序を明らかにしつつある。

c. 今後の抱負

平成23年3月をもって退職しました。

3. 科学研究費等研究助成金の状況

I. 文部科学省、日本学術振興会科学研究費等

松井 裕：文部科学省科学研究費、若手研究(B) 1,600千円(直接経費) 480千円(間接経費)
細胞外マトリックスタンパクとインテグリン相互作用の心血管疾患における機能解析

Ⅱ. 民間資金の活用状況

(1) 助成金

なし

(2) 寄付金

アステラス製薬(株)

30,000千円

(3) 受託研究費

なし

(4) 民間等との共同研究

なし

4. 国内外・学内の共同研究

なし

5. 学術に関する受賞状況

なし

6. 国際学術交流状況

I. 受け入れ状況

なし

Ⅱ. 海外派遣状況

なし

7. 生涯教育・社会啓蒙教育活動状況

なし

8. 学会等の活動状況

I. 所属学会等

職名	氏名	役職	学会名・学会誌名など
特任准教授	松井 裕	会員	日本循環器学会 日本内科学会 日本免疫学会 日本分子生物学会

II. 主催した学会、講演会

なし

9. 学内外の各種委員会・審議会等の活動状況（研究所内も含む）

職名	氏名	区分	委員会等名
特任准教授	松井 裕	研究所	図書委員会委員 有害廃液連絡員 共通機器委員会委員 動物実験施設運営委員会委員 安全管理委員会委員 感染癌研究センター運営委員会委員

10. 特許申請・取得の有無

なし

11. 研究成果発表等（Original paper、Review、日本語総説、学会発表等）

I. 学術論文

1. Nakayama Y, Kon S, Kurotaki D, Morimoto J, Matsui Y, Uede T : Blockade of interaction of alpha9 integrin with its ligands hinders the formation of granulation in cutaneous wound healing. Lab Invest. 2010 90(6) : 881-894.

II. 総説、解説、評論等

1. Matsui Y, Morimoto J, Uede T. Role of matricellular proteins in cardiac tissue remodeling after myocardial infarction. World J Biol Chem. 2010 26; 1(5) : 69-80.

III. 著書（学術的価値のある翻訳を含む）

なし

IV 学術講演

(1) 特別講演

なし

(2) 全国規模のシンポジウム

なし

(3) 国際学会発表（一般演題、ワークショップ）

なし

(4) その他のワークショップ、シンポジウム

なし

12. 学位取得者

なし

13. 報道等

なし

寄附研究部門—ROYCE'健康バイオ研究部門

1. 構 成 員 (平成22年12月1日現在)

教授(兼務)：西村 孝司
(疾患制御研究部門—免疫制御分野)
特任助教：佐藤 崇之

2. 研究活動の状況

I. 研究室全体のテーマ

近年、人類のめざましい発展の代償として環境破壊が深刻な問題となっている中で、人間の体の恒常性を担う上で重要な働きをもつ細胞性免疫 (Type1) および体液性免疫 (Type2) からなる免疫システムも破綻し始め、アレルギー患者の増加、がんの多様化、新たな感染症などの発症が増加している。本研究部門は、特に食の安全と人々の健康に貢献すべく、免疫バランスの制御を核とした研究開発を推進する寄附研究部門として開設された。そこで本研究部門では、人々が快適に暮らせる生活の創造に向けて、健康にとって重要な免疫バランスの制御による、がん、アレルギー、感染症、自己免疫病などの免疫疾患の克服を目指す研究を行う。また、地域連携型産学官共同プロジェクトを通じて、研究成果の社会貢献にも寄与する。本研究室は免疫制御分野との連携体制で、(1)チョコレート等の食品に含まれる新規生理活性成分の探索研究、(2)農畜産物や海洋資源からの機能性物質の探索、(3)ヒト免疫バランスの検索法確立とその制御による免疫疾患克服、(4)花粉症対策を通じた地域社会貢献、の課題を基軸として推進する。以上の研究活動、社会貢献を通して、人が生きるために必要な「食」・「健康」・「環境」・「医療」を有機的に連携させた絶対基盤の構築を目指す。

II. スタッフ毎

教授(兼務) 西 村 孝 司 (NISHIMURA Takashi)

a. 研究テーマ

- 1) 新規生理活性物質による免疫バランスの制御と免疫疾患改善への応用
- 2) 食、医療、環境、健康を横断的に包括した連携システムの構築と地域社会に対する貢献

b. 22年度の研究の総括

チョコレートの成分であるカカオバターと他の植物油による生体への影響、特に免疫応答の変化を比較、検討した。カカオバターを配合した餌を摂取したマウスでは、大豆油に比べて脂肪の蓄積量が顕著に少なく、細胞性免疫応答が増強されることから、各植物油に含まれる脂肪酸の含有率と免疫応答の相関性を解明した。また、カカオバターに含まれる成分が直接T細胞応答を制御する可能性を見いだした。さらに、多数の北海道産食材等における免疫賦活効果を評価し、これらの研究成果をもとに、食、医療、環境、健康を横断的に包括した連携システムの構築を行い食品産業やバイオ産業等の活性化による、地域社会貢献を行った。

c. 今後の抱負

カカオバター配合飼料接種による免疫応答性の増強において、各種脂肪酸の関与やT細胞、樹状細胞への影響などの詳細なメカニズムの解明を実施したい。カカオ成分をはじめ、北海道産農水畜産物に含

まれる免疫制御成分の物性や組成の解析を通し、生理活性物質の同定を具体的に進めたい。また、スギ花粉対策やメタボ対策事業、食育のような社会貢献を通じて、人が生きるために必要な「食」・「健康」・「環境」・「医療」を連携させたシステムの構築を目指したいと考えている。

特任助教 佐藤 崇之 (SATO Takayuki)

a. 研究テーマ

- 1) 北海道産農水畜産物より免疫バランス制御能をもつ機能性物質の探索
- 2) 疾患動物モデルを用いた新規機能性物質による免疫制御機構の解明

b. 22年度の研究の総括

免疫制御分野と ROYCE' 健康バイオ研究部門との協力体制により、食品素材に含まれる生理活性成分を長期間、経口摂取させる生体内評価モデルによって、微細な変化を検出できることを明らかとした。特に、免疫応答変化の検出について精査し、カカオバターをはじめ様々な食品素材からの抽出成分が自然免疫、および獲得免疫を制御する活性を有するを見いだした。食材に含まれる生理活性物質は、上記のモデルは食品素材由来の免疫バランス制御に関する機能性物質の評価に不可欠であり、非常に有効な手法であることを証明した。

c. 今後の抱負

カカオバターをはじめとする様々な食品の抽出物された成分が、どのように免疫制御活性を持っているのかを分子メカニズムの点から明らかにしたい。特にどの成分がどのようにして、免疫のシグナル伝達に参与しているのかを明らかにできるように進めていきたい。それにより、人々によりよい栄養効果を得られるような仕組みの構築に役立てることができればと考えている。

3. 科学研究費等研究助成金の状況

I. 文部科学省、日本学術振興会科学研究費等

日本学術振興会科学研究費（基盤研究B） 直接経費：4,800千円、間接経費：1,440千円
西村 孝司（代表）
「宿主対癌幹細胞反応に基づく Protumor/Antitumor 免疫制御機構の解明」

科学技術振興機構「未来創薬・医療イノベーション拠点形成」（機関補助金） 直接経費：16,000千円
西村 孝司（代表）

II. 民間資金の活用状況

(1) 助成金

なし

(2) 寄付金

なし

(3) 受託研究費

文部科学省 知的クラスター S-バイオ事業 直接経費：33,727千円、間接経費：3,035千円
西村孝司（代表）

「免疫バランス制御による機能性素材開発」

(4) 民間等との共同研究

経済産業省 NEDO 技術開発機構 直接経費：30,008千円、間接経費：4,501千円
基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発／橋渡し促進技術開発

「ヘルパーT細胞を中心とした革新的免疫治療法の開発」

中外製薬株式会社（共同研究） 直接経費：4,621千円、間接経費：378千円

「IL-6の免疫バランスへの影響」

日本たばこ産業(株)医薬総合研究所（共同研究） 直接経費：2,765千円、間接経費：234千円

「免疫を制御する IL-17産生T細胞や Treg 細胞等の機能及び分化誘導における AhR 関与の解析」

北海道三井化学株式会社（共同研究） 直接経費：730千円、間接経費：31千円

「北海道産植物を原料とする機能性素材の抽出法開発と免疫バランス制御機能の評価」

ネピュレ株式会社、北海道三井化学株式会社共（共同研究） 直接経費：420千円、間接経費：42千円

「過熱蒸気処理野菜および野菜ネピュレにおける機能性物質の同定」

(株)バイオイミュランス（共同研究） 直接経費：100千円、間接経費：10千円

「農水畜産物素材等からの免疫制御物質の探索と生理活性物質の同定およびそれらの機能性素材としての応用開発」

NPO 法人イムノサポートセンター（共同研究） 直接経費：100千円、間接経費：10千円

「北海道産健康食品・食材の調査研究およびその免疫バランス制御能評価に関する研究」

山口農園（共同研究） 直接経費：50千円、間接経費：5千円

「野菜等の機能性とその応用に関する研究」

崎山酒造廠（共同研究） 直接経費：50千円、間接経費：5千円

「医食同源理論に基づいた新規機能性食品素材の探索とその薬膳料理等への応用に関する研究」

テラ株式会社（共同研究） 直接経費：380千円、間接経費：38千円

「抗原特異的ヒトT細胞の誘導法および免疫モニタリング評価法等の開発」

塩野義製薬（共同研究） 直接経費：700千円、間接経費：70千円

「癌ワクチンの開発（未来創薬・医療イノベーション拠点形成）」

4. 国内外・学内の共同研究

区 分			研究プロジェクト名	参 加 教 員			研究者 総 数	研究期間
国際	国内	学内		職名	氏 名	代表 分担		
	○		IL-6の免疫バランスへの影響（中外製薬株式会社）	教 授	西村孝司	○	7	2009－ 2010
	○		北海道産植物を原料とする機能性素材の抽出法開発と免疫バランス制御機能の評価（北海道三井化学株式会社）	教 授	西村孝司	○	9	2009－ 2011
	○		過熱蒸気処理野菜および野菜ネピュレにおける機能性物質の同定（ネピュレ株式会社、北海道三井化学株式会社）	教 授	西村孝司	○	11	2009－ 2011
	○		免疫を制御する IL-17産生 T細胞や Treg 細胞等の機能及び分化誘導における AhR 関与の解析（日本たばこ産業株式会社）	教 授	西村孝司	○	7	2009－ 2011
	○		農水畜産物素材等からの免疫制御物質の探索と生理活性物質の同定およびそれらの機能性素材としての応用開発(株)バイオイミュランス	教 授	西村孝司	○	7	2009－ 2011
	○		北海道産健康食品・食材の調査研究およびその免疫バランス制御能評価に関する研究（NPO 法人イムノサポートセンター）	教 授	西村孝司	○	5	2010－ 2011
	○		野菜等の機能性とその応用に関する研究（山口農園）	教 授	西村孝司	○	2	2010－ 2011
	○		医食同源理論に基づいた新規機能性食品素材の探索とその薬膳料理等への応用に関する研究（崎山酒造廠）	教 授	西村孝司	○	2	2010－ 2011
	○		抗原特異的ヒト T細胞の誘導法および免疫モニタリング評価法等の開発(テラ株式会社)	教 授	西村孝司	○	4	2010
	○		癌ワクチンの開発（塩野義製薬株式会社）	教 授	西村孝司	○	20	2010
	○		基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発／橋渡し促進技術開発「ヘルパー T細胞を中心とした革新的免疫治療法の開発」（経済産業省 NEDO 技術開発機構）	教 授	西村孝司	○	11	2008－ 2010

5. 学術に関する受賞状況

なし

6. 国際学術交流状況

I. 受け入れ状況

なし

II. 海外派遣状況

なし

7. 生涯教育・社会啓蒙教育活動状況

西村孝司：講演 伊達市「健康ビジネス産業創出セミナー」にて～食、健康、環境を結びつけた6次産業が築く子供の未来と地域創造～伊達市防災センター 5/14 (2010)

西村孝司：講演「現代病と食生活」マンマのネットワーク 札幌エルプラザ 6/12 (2010)

西村孝司：講演 京都食育講演「免疫バランス改善を目指した食育が切り開く子供の未来と地域に力～子供たちをアレルギーや新型インフルエンザから守る社会作り」京都府庁旧本館 7/11 (2010)

西村孝司：講演「食と健康、観光、医療～体内環境の改善を目指して」北竜町公民館 8/5 (2010)

西村孝司：講演「東京 小野学園女子高等学校修学旅行 食育プログラムにて免疫講義」北海道大学理学部大講堂 9/11 (2010)

西村孝司：講演「伊達市ヘルスツーリズムモニターツアー」～食、健康、環境、観光～ 伊達市防災センター 10/2 (2010)

西村孝司：講演「札幌市保育所給食・食育関係者研修会」WEST19 11/11 (2010)

西村孝司：講演「全日本鍼灸学会北海道支部研修会」札幌サンプラザ 11/14 (2010)

西村孝司：講演「りそな銀行主催講演会」アートホテルズ 11/15 (2010)

西村孝司：講演「全国栄養士養成研修会」旭川グランドホテル 11/18 (2010)

西村孝司：講演 市民公開講座「進化するがん治療～樹上細胞ワクチン療法と、ヘルパーT細胞を軸とする免疫療法の現状と展望～」大手町サンスカイルームA室 12/4 (2010)

西村孝司：講演「第6回ナレッジプール講演会」政策研究大学院大学 1/18 (2011)

西村孝司：講演「あびら女性の集い」早来公民館（町民センター） 3/6 (2011)

8. 学会等の活動状況

I. 所属学会等

職名	氏名	役職	学会名・学会誌名など
教授	西村 孝司	評議員 幹事 評議員 評議員 幹事 評議員 会員 会員 会員 委員 会員 会員 会員 会員 総務委員（サテライトシンポジウム委員、プログラム委員） 組織委員	日本免疫学会 日本がん免疫学会 日本癌学会 日本臨床分子医学会 日本樹状細胞研究会 北海道医学会 日本癌治療学会 代用臓器研究会 日本アレルギー学会 北海道癌談話会 日本臨床免疫学会 日本食品免疫学会 米国癌学会 米国免疫学会 2010国際免疫学会議組織委員会 2008年第10回国際樹状細胞シンポジウム
特任助教	佐藤 崇之		日本生化学会 日本癌学会

II. 主催した学会、講演会

なし

9. 学内外の各種委員会・審議会等の活動状況（研究所内も含む）

職名	氏名	区分	委員会等名
教授	西村 孝司	学内 学内 研究所内	北海道大学放射性同位元素等管理委員会委員会 大学院先端生命科学研究所協力教員 遺制研倫理審査委員会
特任助教	佐藤 崇之	研究所内 研究所内 研究所内 研究所内 研究所内 研究所内 研究所内	遺制研動物実験施設運営委員会 遺制研機種選定委員会 遺制研感染癌研究センター運営委員会 遺制研共通機器管理委員会 遺制研安全管理委員会 遺制研図書委員会 遺制研有害廃液連絡委員

10. 特許申請・取得の有無

1. 「免疫バランス制御剤」

国際出願日：2010/08/03

国際出願番号：PCT/JP2010/063049

出願人：国立大学法人北海道大学、ネピュレ株式会社

発明者：西村 孝司、加納 勉

2. 「抗原特異的T細胞の増殖促進剤」

国際出願日：2010/03/18

国際出願番号：PCT/JP2010/054663

国際公開日：2010/09/23

国際公開番号：WO2010/107083

発明者：西村 孝司、宮本 宜之

出願人：国立大学法人北海道大学、丸共バイオフーズ株式会社

3. 「抗腫瘍T細胞応答増強剤」

特許出願番号：特願2010-122951

出願日：平成22年5月28日

発明者：西村 孝司

出願人：国立大学法人北海道大学、中外製薬株式会社

11. 研究成果発表等（Original paper、Review、日本語総説、学会発表等）

I. 学術論文

【教授：西村孝司】

Ikeda U, Wakita D, Ohkuri T, Chamoto K, Kitamura H, Iwakura Y, Nishimura T. 1alpha, 25-Dihydroxyvitamin D (3) and all-trans retinoic acid synergistically inhibit the differentiation and expansion of Th17 cells. Immunol Lett. (査読有) 134 (1) : 7-16 (2010).

Wakita D, Sumida K, Iwakura Y, Nishikawa H, Ohkuri T, Chamoto K, Kitamura H, Nishimura T. Tumor-infiltrated IL-17-producing gd T cells support the progression of tumor via promoting angiogenesis. Eur J Immunol. (査読有) 40 : 1927-1937 (2010).

Ashino S, Wakita D, Shiohama Y, Iwakura Y, Chamoto K, Ohkuri T, Kitamura H, Nishimura T. A T (H) 17-polarized cell population that has infiltrated the lung requires cells that convert to IFN-g production in order to induce airway hyperresponsiveness. Int Immunol. (査読有) 22 (6) : 503-513 (2010).

Chamoto K, Wakita D, Ohkuri T, Uchinami Y, Matsushima K, Kitamura H, Nishimura T. 3-Methylcholanthrene-induced transforming growth factor-beta-producing carcinomas, but not sarcomas, are refractory to regulatory T cell-depletion therapy. Cancer Sci. (査読有) 101 (4) : 855-861, (2010).

Takeshima T, Chamoto K, Wakita D, Ohkuri T, Togashi Y, Shirato H, Kitamura H, Nishimura T. Local radiation therapy inhibits tumor growth through the generation of tumor-specific CTL: Its potentiation by

combination with Th1 cell therapy. *Cancer Res.* (査読有) 70 (7) : 2697-2706 (2010).

【特任助教：佐藤崇之】

Satoh T, Torii S, Nakayama K, Nishida E. CrkL is a novel target of Sprouty2 in fibroblast growth factor signaling. *Genes Cells.* (査読有) Mar; 15 (3) 161-8 (2010)

Okuyama T, Inoue H, Ookuma S, Satoh T, Kano K, Honjoh S, Hisamoto N, Matsumoto K, Nishida E. The ERK-MAPK pathway regulates longevity through SKN-1 and insulin-like signaling in *Caenorhabditis elegans*. *J Biol Chem.* (査読有) Sep 24; 285 (39) : 30274-81. Epub 2010 Jul 12. (2010)

Ⅱ. 総説、解説、評論等

但馬正樹、西村孝司：「自己免疫性大腸炎における IL-17産生 CD8⁺T 細胞の役割」ニューサイエンス社 *Medical Science Digest* vol.36 No.2, 15-17. 2010.

脇田大功、西村孝司：「癌の発生、増殖における protumor cell としての IL-17産生 gdT 細胞の意義」ニューサイエンス社 *Medical Science Digest* vol.36 No.2, 18-20. 2010.

池田詩子、但馬正樹、芦野 滋、脇田大功、北村秀光、西村孝司：「活性型ビタミン D₃と all-trans レチノイン酸 (ATRA) による Th17細胞の分化制御とその疾病治療への応用」*臨床免疫・アレルギー科* 53(3) : 247-259, 2010.

西村孝司、脇田大功、大栗敬幸、北村秀光：「ヘルパー T細胞を軸とした抗腫瘍免疫の制御：基盤研究から臨床応用まで」シーエムシー出版 *がん免疫療法—実用化へのチャレンジ* p116-p128, 2010年9月

西村孝司、脇田大功、大栗敬幸、富樫裕二、北村秀光：「巷間で行われるリンパ球移入療法の問題点」メジカルビュー社 *月刊 Mebio* Vol. 27, No.12, 124-133, 2010年12月号

西村孝司、脇田大功、小林稔、北村秀光、芦野滋：「Th17細胞による気道過敏反応増強とその機序 Th1/Th細胞 依存的気道炎症との異同」*臨床免疫・アレルギー科*54(6) : 631-638 (2010)1205)

Ⅲ. 著書 (学術的価値のある翻訳を含む)

なし

Ⅳ 学術講演

(1) 特別講演

なし

(2) 全国規模のシンポジウム

西村孝司：ミニシンポジウム発表 自然免疫の最前線 2分子から細胞へ「Overcoming the immunosuppressive tumor-escape by Th1-dominant crosstalk between innate and acquired immunity: From basic to clinical study」札幌 7/2 (2010)

西村孝司：シンポジウム発表 第14回日本がん免疫学会総会「ヘルパー T細胞を軸とした革新的がん免疫治療の開発：癌免疫逃避の基盤研究から Th1細胞治療の臨床研究まで」熊本 7/22 (2010)

西村孝司：シンポジウム発表 14th International Congress of Immunology 「Overcoming immunosuppressive tumor-escape mechanisms by Th1 cell therapy - From basic to clinical study -」 Kobe, Japan August 27 (2010)

西村孝司：モーニングレクチャー発表 第69回日本癌学会学術総会 「Th1 cell therapy to overcome immunosuppressive tumor-escape mechanisms - From the basic study to the clinical trial - がんの免疫逃避機構克服を目指した Th1細胞治療の開発～基盤的がん免疫研究から臨床研究への応用まで～」 大阪国際会議場 大阪 9/23 (2010)

(3) 国際学会発表（一般演題、ワークショップ）

北村秀光、小林稔、西村孝司：口頭発表 14th International Congress of Immunology 「NK2R-dependent neuro peptide signaling regulates DC-mediated type-I immune responses」 Kobe, Japan August 23 (2010)

脇田大功、西村孝司：口頭発表 14th International Congress of Immunology 「A crucial role for IL-17-producing gdT cells as a major tumor-promoting T cells at tumor microenvironments」 Kobe, Japan August 27 (2010)

但馬正樹、西村孝司：口頭発表 14th International Congress of Immunology 「Regulatory T cells inhibit IL-6-dependent inflammatory bowel disease triggered by flora-specific IL-17-producing CD8+ T cells」 Kobe, Japan August 26 (2010)

(4) その他のワークショップ、シンポジウム

なし

12. 学位取得者

なし

13. 報道等

〈新聞・雑誌掲載〉

2010年4月25日 朝日新聞 さっぽろ Bio'S プロジェクトにおいて、当NPO理事、西村孝司教授が免疫バランス調節機能をもつことを証明して付加価値を付与した幻の道産黒大豆、黒千石の記事が掲載

2010年5月15日 室蘭民放「食と健康の町」探る 産業送出セミナーにてヘルスツーリズムを促す

2010年5月15日 北海道新聞 伊達での産業創出セミナー『旅行+健康 充実を』が掲載

2010年7月12日 京都新聞 7/11 京都府食育ネットワークでの講演の模様「免疫力には手作りご飯を」現代生活に警鐘が掲載

2010年8月2日 日本経済新聞「北海道のヘルシー駅弁」 JR 札幌駅構内で発売 栄養バランスにも配慮した駅弁が掲載

2010年8月3日 北海道新聞 道産食材使い「健康弁当」健康と食、観光を考える NPO イムノサポートセンターが企画した栄養の取り方に配慮した弁当の発売が掲載

2010年8月6日 北海道新聞「黒千石」を使い地域おこし 健康つくりと観光を組み合わせた「ヘルスツーリズム」で地域おこしにとりくんで欲しいと講演の模様が掲載

- 2010年8月17日 時事通信「悪性乳がん細胞が消失＝人工ペプチドで免疫活性化― 北海道大など」
- 2010年8月17日 北海道新聞「がん攻撃細胞2種を同時活性化北大チームが新ワクチン 免疫増強、がん消失例も」
- 2010年8月18日 読売新聞「北大研究グループの新ワクチン がん攻撃細胞を活性化臨床試験で確認」
- 2010年8月18日 朝日新聞「がん攻撃指示細胞を活性化 北大など『効果確認』」
- 2010年8月18日 毎日新聞「抗がん新ワクチン開発免疫細胞『ヘルパー』『キラー』同時に活性化 北大グループ」
- 2010年8月20日 日本経済新聞「ほくと SAY がん新ワクチンに手応え」に掲載
- 2010年8月27日 北海道医療新聞「ペプチドワクチン H/K-HELP 効果を初めて確認 がん完全消失例も」
- 2010年8月31日 北海道新聞「ひと2010」新しいがんワクチンを開発した北大教授に掲載

〈テレビ報道〉

- 2010年6月26日 NHK 海外ネットワーク内にて「黒千石」を紹介
- 2010年8月17日 北海道放送（HBC）NEWS1内「がん細胞消えた。。。新ワクチン」にて紹介
- 2010年8月18日 北海道文化放送（UHB）スーパーニュース内「がん新ワクチン開発」にて紹介

附属施設—動物実験施設

1. 構 成 員 (平成22年12月1日現在)

- 教 授：(併) 志田 壽利 (施設長)
(病態研究部門—感染病態分野)
- 准 教 授：(併) 森松 正美
(疾患制御研究部門—疾患モデル創成分野)
- 助 教 員：(併) 富岡 幸子
(疾患制御研究部門—疾患モデル創成分野)
- 技 術 職 員：尾関 祐一
- 技 術 職 員：室田 宏之
- 研究支援推進員：佐藤 織絵

2. 研究活動の状況

I. 研究室全体のテーマ

本施設では、科学的小および倫理的に適正な動物実験を実施するための共同利用環境を整備するとともに、高度かつ先端的な動物実験技術の普及、および新規方法の開発を通じて実験動物学の発展に貢献することをテーマとしている。各種の遺伝子組換え動物やバイオセーフティーレベル (BSL) 3 までの感染症モデル動物が作製され、研究に利用されている。

II. スタッフ毎

- 教 授 (併) 志 田 壽 利 (SHIDA Hisatoshi) (施設長)
- 准教授 (併) 森 松 正 美 (MORIMATSU Masami)
- 助 教 (併) 富 岡 幸 子 (TOMIOKA Yukiko)

a. 研究テーマ

b. 22年度の研究の総括

c. 今後の抱負

それぞれ、各スタッフの所属する分野等に記載。

3. 科学研究費等研究助成金の状況

各スタッフが受けた助成金はそれぞれの所属分野に記載し、それ以外のものを以下に記載した。

I. 文部科学省、日本学術振興会科学研究費等

なし

II. 民間資金の活用状況

なし

4. 国内外・学内の共同研究

なし

5. 学術に関する受賞状況

なし

6. 国際学術交流状況

なし

7. 生涯教育・社会啓蒙教育活動状況

なし

8. 学会等の活動状況

それぞれ、各スタッフの所属する分野等に記載。

9. 学内外の各種委員会・審議会等の活動状況（研究所内も含む）

職名	氏名	区分	委員会等名
教授	志田 壽利	研究所内	動物実験施設運営委員会
准教授	森松 正美	国立大学法人動物 実験施設協議会	幹事会 教育研修委員会
		学内	動物実験委員会
		研究所内	動物実験施設運営委員会
助教	富岡 幸子	研究所内	動物実験施設運営委員会

10. 特許申請・取得の有無

なし

11. 研究成果発表等（Original paper、Review、本語総説、学会発表等）

それぞれ、各スタッフの所属する分野等に記載。

12. 学位取得者

なし

13. 報道等

なし

附属施設—感染癌研究センター

1. 構 成 員 (平成22年12月1日現在)

センター長 (併) 教授：高岡 晃教
准 教 授：吉山 裕規、地主 将久
特 任 助 教：大西なおみ (産休)
大 学 院 生：医学研究科博士課程：バグダディ ムハンマド
研 究 補 助：保科 京香、林 鈺婷 (ユティン)

2. 研究活動の状況

I. 研究室全体のテーマ

癌は、遺伝子に変異が集積することによって、細胞増殖の調節が不可能になって起こる病気である。しかし、その発生メカニズムについては、解明すべき問題点が多く存在する。慢性感染症が癌を引き起こすことは良く知られており、38%の癌が何らかの感染症に起因すると考えられている。感染癌研究センターは、細菌やウイルス感染により発生する癌の発生メカニズムを解明し、癌の予防や治療法を確立することを使命として平成20年7月1日に設立された。

II. スタッフ毎

准教授 吉 山 裕 規 (YOSHIYAMA Hironori)

a. 研究テーマ

ウイルスによる発癌機構の研究、および、ウイルスと細菌の協働による発癌機構の研究

b. 22年度の研究の総括

- 1) EB ウイルス陽性上皮性腫瘍の研究：EB ウイルス陽性胃癌、上咽頭癌の発がんに関わるウイルス遺伝子を同定するとともに、その標的となる細胞側の癌関連遺伝子を決定し、EB ウイルスによる発癌の分子メカニズムを解明する。現在、がん化の初期メカニズムに関する新しい発見を行い、*vivo* で実際に起こっていることの確認中である。
- 2) EB ウイルスの新しい潜伏感染遺伝子の研究：EB ウイルスゲノムの Nhet 領域に全く新規の BNLF2b 遺伝子を見出した。この遺伝子は溶解増殖感染期には感染細胞における EB ウイルスゲノム数の維持に働いていた。また、潜伏感染期にも発現し、細胞のアポトーシス回避に働いているようである。ノックアウトウイルスは、不死化リンパ球形成頻度の低下と増殖能低下を認めた。

c. 今後の抱負

EB ウイルスによる上皮細胞腫瘍化の初期メカニズムに関して、EB ウイルス側の責任遺伝子と宿主細胞側の責任遺伝子をそれぞれ同定し、それらのシグナル伝達経路を明らかにする。癌幹細胞化との関連を調べる。新しい潜伏感染遺伝子に関して、臨床症例での検討と相互作用する宿主細胞因子の同定を目指す。

准教授 地主 将久 (JINUSHI Masahisa)

a. 研究テーマ

腫瘍内宿主免疫応答の修飾が炎症・感染発癌プロセスに及ぼす分子免疫学的メカニズムの解明

b. 22年度の研究の総括

細菌、ウイルス感染による感染症の一部では、慢性化に伴う炎症シグナル異常が感染源固有の発癌因子とのクロストークを介して発癌過程に貢献している可能性が推察される。一方、腫瘍内マクロファージが炎症発癌に果たす役割が注目されているが、感染・炎症微小環境において、マクロファージの発癌促進機能の誘導に貢献するファクターの存在に関しては未知である。以上より、感染発癌の病態の理解、解明や治療開発には、個々の慢性感染に固有で、かつ感染発癌因子により誘導される炎症因子、とりわけ腫瘍内ミエロイド細胞の発癌活性に寄与する因子の同定は重要であると考えられる。本年度のプロジェクトでは、上皮性増殖因子スーパーファミリー MFG-E8が腫瘍内ミエロイド細胞より高産生されることで、宿主免疫寛容、発癌シグナル誘導など多様なメカニズムを介して発癌促進、抗癌剤抵抗性に寄与することを同定した (Jinushi M, et al, J Exp Med, 2009; Jinushi M et al, Cancer Res, 2008)。現在は慢性炎症・感染を背景とした発癌過程における腫瘍内ミエロイド細胞の関与を明らかにするため、ヒト病態に即した感染発癌発症動物モデルでの解析や、ヒト臨床検体を用いた検証を開始している。

c. 今後の抱負

腫瘍微小環境内のミエロイド細胞をはじめとした宿主免疫担当細胞は、慢性感染、炎症をトリガーとした微小環境の変化に応じ、元来備えている抗腫瘍免疫活性を腫瘍促進能に変換する、何らかの分子機構が存在していることが想定される。そこで、炎症・感染因子と宿主免疫応答機構の分子相互作用が発癌過程に与える影響についての普遍的な法則性を明らかにすることを目標に、発癌促進に関連する宿主由来因子を網羅的遺伝子、蛋白解析により同定、その機能を明らかにする。

さらにこれらの因子に対する阻害剤の開発を通して、炎症・感染発癌固有の病態に応じた分子標的剤の開発に寄与することを目指す。

3. 科学研究費等研究助成金の状況

I. 文部科学省、日本学術振興会科学研究費等

「文部科学省科学研究費補助金 若手研究(A)」

研究課題名：悪性黒色腫の転移促進因子インテグリン $\alpha v\beta 3$ の機能解析と治療制御に関する検討

代表研究者：地主 将久

直接経費：4,200千円・間接経費：1,260千円

II. 民間資金の活用状況

(1) 助成金

「興和生命科学振興財団研究助成」

研究課題名：腫瘍内ミエロイド細胞を標的とした癌幹細胞治療戦略

代表研究者：地主 将久

1,000千円

「安田医学研究財団 医学研究助成」

研究課題名：腫瘍内ミエロイド細胞由来因子を標的とした癌幹細胞治療戦略

代表研究者：地主 将久

1,000千円

「住友財団 基礎科学研究助成費」

研究課題名：感染発癌機構にオートファジーが果たす役割についての分子機構の解明

代表研究者：地主 将久

2,300千円

(2) 寄付金

なし

(3) 受託研究費

なし

(4) 民間等との共同研究

なし

4. 国内外・学内の共同研究

区 分			研究プロジェクト名	参 加 教 員			研究者 総 数	研究期間
国際	国内	学内		職名	氏 名	代表 分担		
	○		胃癌発生における Epstein-Barr virus および <i>H. pylori</i> 感染の関与について	准教授	吉山裕規	○	2	2009年－ 2010年
	○	○	EB ウイルスによる上皮細胞の発癌の初期変化に関する研究	准教授	吉山裕規	○	2	2009年－ 2010年
		○	抗癌剤による宿主免疫応答を調節する因子の同定および機能解析	准教授	地主将久	○	3	2008年－
		○	C型肝炎ウイルスに介した慢性炎症・発癌を制御する宿主免疫機構の解析	准教授	地主将久	○	2	2008年－

5. 学術に関する受賞状況

なし

6. 国際学術交流状況

I. 受け入れ状況

なし

II. 海外派遣状況

なし

7. 生涯教育・社会啓蒙教育活動状況

なし

8. 学会等の活動状況

I. 所属学会等

職名	氏名	役職	学会名・学会誌名など
准教授	吉山 裕規	評議員	北海道医学会
		幹事	北海道癌談話会
		会員	日本癌学会 日本分子生物学会 日本ウイルス学会 日本感染症学会
准教授	地主 将久	会員	日本癌学会 日本免疫学会 日本消化器病学会 日本臨床腫瘍学会 American Association of Cancer Research

II. 主催した学会、講演会

主催者名	学会名	開催日時・場所	参加人数
遺伝子病制御研究所 吉山 裕規	平成22年度北海道大学遺伝子病制御研究所共同研究集会 「感染、炎症、発癌」	平成22年12月20-21日 北海道大学医学部フラテ会館	40人

9. 学内外の各種委員会・審議会等の活動状況（研究所内も含む）

職名	氏名	区分	委員会等名
准教授	吉山 裕規	研究所内	感染癌研究センター運営委員会 共通機器管理委員会 図書委員会 共同利用・共同研究拠点推進委員会
准教授	地主 将久	研究所内	感染癌研究センター運営委員会 安全管理委員会 動物実験施設運営委員会 共同利用・共同研究拠点推進委員会

10. 特許申請・取得の有無

なし

11. 研究成果発表等（Original paper、Review、日本語総説、学会発表等）

I. 学術論文

- Schoenfeld J, Jinushi M, Nakazaki Y, Wiener D, Park J, Soiffer R, Neuberg D, Mihm M, Hodi FS & Dranoff G. Active Immunotherapy Induces Antibody Responses that Target Tumor Angiogenesis. Cancer Res., 70: 10150-10160, 2010.

II. 総説、解説、評論等

なし

III. 著書（学術的価値のある翻訳を含む）

なし

IV. 学術講演

(1) 特別講演

なし

(2) 全国規模のシンポジウム

なし

(3) 国際学会発表（一般演題、ワークショップ）

1. Yoshiyama H, Nanbo A, and Takada K; BNLF2a and BNLF2b are expressed as latent genes in EBV-infected B lymphocytes and epithelial cells. 14th international EBV meeting, Birmingham, UK, September 5-7th, 2010.
2. Jinushi M, Tahara H and Dranoff G. *In situ* antitumor immunotherapy with pharmacological blockade of MFG-E8 and chemotherapy against solid and hematological tumors. (Symposium; "Immunology" session.) 100th AACR Annual Meeting, Washington DC, USA, April 18-22nd, 2010.
3. Jinushi M & Dranoff G. Tumor-associated macrophages regulate tumorigenicity and anticancer drug responses in an MFG-E8-dependent manner. AACR Workshop 「Tumor Immunology」. Miami, FL, USA, November 30th-December 2nd, 2010.

(4) その他のワークショップ、シンポジウム

1. 吉山裕規、EB ウイルスによる上皮系腫瘍形成の分子メカニズム、平成22年度日本ウイルス学会北海道支部会 夏期シンポジウム、洞爺湖町、2010年7月24-25日
2. 吉山裕規、西川潤、畠山昌則、Pathophysiological impacts of Epstein-Barr virus infection on polarized epithelial cells、第4回北大若手研究者交流会、札幌、2010年7月30日
3. Jinushi M, Dranoff G & Tahara H. *In situ* antitumor immunotherapy with pharmacological blockade of MFG-E8 and chemotherapy against solid and hematological tumors. (International symposium) 第68回日本癌学会学術集会、2009、大阪、2010年10月1-3日

12. 学位取得者

なし

13. 報道等

なし

融合プログラム連携室

1. 構 成 員 (平成22年12月1日現在)

准 教 授：瀧本 将人

2. 研究活動の状況

I. 研究室全体のテーマ

D40遺伝子はヒトがん、及び正常精巣に高い発現が認められる遺伝子である。最近、この遺伝子がコードする蛋白は細胞分裂期の動原体を構成する蛋白の一つであることが、明らかになった。がん細胞内の D40 蛋白の発現を抑えることにより、がん細胞の増殖を抑えることで、将来、がんの分子標的療法の開発を目指す。また、細胞増殖抑制の詳細なメカニズムについて分子レベルで明らかにする。

II. スタッフ毎

准教授 瀧 本 将 人 (TAKIMOTO Masato)

a. 研究テーマ

- ・動原体蛋白 D40を標的としたがん治療法の開発に関する研究

b. 22年度の研究の総括

これまで複数のヒトがん細胞株に short inhibitory RNA を導入することにより、D40蛋白の発現を抑えることでがん細胞の増殖を抑えることを示してきた。今年、D40 siRNA を担癌動物に移植されたがん細胞に導入するため、Drug Delivery System (DDS) としてアテロコラーゲンを用いると、D40 siRNA が効率良く導入されるという予備的実験結果を得た。

男性不妊症患者の精巣における組織学的異常と D40蛋白の発現低下との間に統計学的有意な関係があることを明かにしつつある。

c. 今後の抱負

既存の分子標的療法薬は肺がん、大腸がん等一定の効果をあげているが、p53遺伝子や K-Ras 遺伝子に変異を持つがんは感受性を示さないことが明らかになりつつある。これら治療抵抗性を示すがんに対しても、D40蛋白を標的とするがん治療薬が有効であるか否かを、明らかにしたい。

また、D40蛋白の抑制による細胞増殖抑制、細胞死誘導の詳細な分子メカニズムを明らかにしたい。D40蛋白の抑制による細胞死がミトコンドリア依存性か否か、caspase 依存性か否か等、について検討したい。

3. 科学研究費等研究助成金の状況

I. 文部科学省、日本学術振興会科学研究費等

科学研究費補助金 基盤研究(C) 研究代表者：瀧本 将人

『「分裂破局死」を癌細胞に誘導する分子創薬へ向けたアプローチ』

直接経費 1,000千円、間接経費 300千円

Ⅱ. 民間資金の活用状況

(1) 助成金

なし

(2) 寄付金

なし

(3) 受託研究費

なし

(4) 民間等との共同研究

なし

4. 国内外・学内の共同研究

区 分			研究プロジェクト名	参 加 教 員			研究者 総 数	研究期間
国際	国内	学内		職名	氏 名	代表 分担		
	○	○	D40を標的としたがん治療法の開発	准教授	瀧本将人	○	4	H20-H25

5. 学術に関する受賞状況

なし

6. 国際学術交流状況

I. 受け入れ状況

なし

Ⅱ. 海外派遣状況

なし

7. 生涯教育・社会啓蒙教育活動状況

なし

8. 学会等の活動状況

I. 所属学会等

職 名	氏 名	役 職	学会名・学会誌名など
准教授	瀧本 将人	評議員 幹事 会員 会員	北海道医学会 北海道癌談話会 日本分子生物学会 日本癌学会

II. 主催した学会、講演会

なし

9. 学内外の各種委員会・審議会等の活動状況（研究所内も含む）

職名	氏名	区分	委員会等名
准教授	瀧本 将人	学 外	日本学術振興会 特別研究等審査会専門委員 国際事業委員会書面審査員
准教授	瀧本 将人	学 内	核磁気共鳴装置研究室運営委員会 オープンコースウェア連絡委員会
准教授	瀧本 将人	研究所内	共通機器管理委員会 図書委員 動物実験施設運営委員会 感染癌研究センター運営委員会 安全管理委員会 有害廃液連絡員

10. 特許申請・取得の有無

特許取得

発 明 者：瀧本将人、葛巻 暹、佐藤昇志、佐原弘益

発明の名称：「新規ヒト癌・精巢抗原及びその遺伝子」

特 許 登 録 平成22年4月30日 特許第4503801号

11. 研究成果発表等（Original paper、Review、日本語総説、学会発表等）

I. 学術論文

なし

II. 総説、解説、評論等

なし

III. 著書（学術的価値のある翻訳を含む）

なし

IV. 学術講演

(1) 特別講演

なし

(2) 全国規模のシンポジウム

なし

(3) 国際学会発表（一般演題、ワークショップ）

Masato Takimoto, Takumi Sasao Naoki Itoh, Hiroko Takano, Satoshi Watanabe, Gang Wei, Peizhong Mao, Taiji Tsukamoto.

Pre-acrosomal outer membrane-associating protein D40 is over expressed in human cancers

第30回札幌国際がんシンポジウム 於札幌 2010年6月28日

(4) その他のワークショップ、シンポジウム

なし

12. 学位取得者

なし

13. 報道等

なし

IV 教育活動

1. 大学院担当科目

癌ウイルス分野

教授 高田 賢 藏	医学研究科	基本医学総論「癌ウイルス学」、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、専門医学研究Ⅰ・Ⅱ
准教授 丸尾 聖 爾	医学研究科	基本医学総論「癌ウイルス学」、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、専門医学研究Ⅰ・Ⅱ
助教 岩切 大	医学研究科	基本医学総論「癌ウイルス学」、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、専門医学研究Ⅰ・Ⅱ

癌関連遺伝子分野

教授 守内 哲 也	医学研究科	基本医学総論「癌関連遺伝子学」、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、専門医学研究Ⅰ・Ⅱ、大学院共通講義「MOT 特別講義」
准教授 濱田 淳 一	医学研究科	基本医学総論「癌関連遺伝子学」、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、専門医学研究Ⅰ・Ⅱ

分子生体防御分野

教授 高岡 晃 教	理学研究科 総合化学院	生体防御化学特論Ⅰ、生体防御化学概論、特別研究Ⅰ～Ⅴ、論文購読Ⅰ～Ⅴ 総合化学特別研究、総合化学実験指導法、総合化学実験研究法、総合化学特別研究第一、総合化学研究・指導法、生物化学Ⅰ（疾病制御化学Ⅰ）
-----------	----------------	---

分子免疫分野

教授 上出 利 光	医学研究科	専門医学研究Ⅰ・Ⅱ、基本医学研究Ⅰ・Ⅱ、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、医学総論「分子免疫学と細胞外基質学」
助教 森本 純 子	医学研究科	専門医学研究Ⅰ・Ⅱ、基本医学研究Ⅰ・Ⅱ、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ

癌生物分野

教授 野口 昌 幸	医学研究科	基本医学総論「分子生物学の基礎」、基本医学研究Ⅰ・Ⅱ、専門医学研究Ⅰ・Ⅱ、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、医学総論「分子腫瘍学総論」
助教 水津 太	医学研究科	基本医学総論「分子生物学の基礎」、基本医学研究Ⅰ・Ⅱ、専門医学研究Ⅰ・Ⅱ、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、医学総論「分子腫瘍学総論」

感染病態分野

教授 志田 壽 利	医学研究科	大学院共通講義「遺伝子と病気」、感染学技法「ウイルス解析法」、感染学技法「病原宿主解析法」、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、研究発表技法Ⅰ・Ⅱ、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、研究発表
-----------	-------	--

准教授 大橋 貴 医学研究科 技法Ⅰ・Ⅱ
大学院共通講義「遺伝子と病気」、感染学技法「ウイルス解析法」、感染学技法「病原宿主解析法」、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、研究発表技法Ⅰ・Ⅱ、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、研究発表技法Ⅰ・Ⅱ

免疫生物分野

教授 清野 研一郎 医学研究科 専門医学研究Ⅰ・Ⅱ、基本医学研究Ⅰ・Ⅱ、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、基本医学総論「免疫生物学」

免疫制御分野

教授 西村 孝司 医学研究科 基本医学研究Ⅰ・Ⅱ、基本医学総論「Type1/Type2サイトカインによる免疫制御」、専門医学研究Ⅰ・Ⅱ、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、医学総論「Type1/Type2サイトカインによる免疫制御と疾患の克服」

准教授 北村 秀光 医学研究科 基本医学研究Ⅰ・Ⅱ、基本医学総論「Type1/Type2サイトカインによる免疫制御」、専門医学研究Ⅰ・Ⅱ、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、医学総論「Type1/Type2サイトカインによる免疫制御と疾患の克服」

分子間情報分野

教授 田中 一馬 生命科学院 生命科学研究、生命科学論文講読、生命科学実習、生命システム科学概論、細胞高次機能学特論

准教授 鎌田 このみ 生命科学院 生命科学研究、生命科学論文講読、生命科学実習、生命システム科学基礎論、細胞高次機能学特論

助教 山本 隆晴 生命科学院 生命科学研究、生命科学論文講読、生命科学実習

感染病研究センター

准教授 吉山 裕規 医学研究科 腫瘍ウイルス学研究

准教授 地主 将久 医学研究科 免疫微生物学研究

融合プログラム連携室

准教授 瀧本 将人 理学研究科 生物化学特論「分子生体防御」

2. 学位取得者

癌ウイルス分野

中島 款冬 (博士)

サイトメガロウイルスに対する完全ヒト型モノクローナル抗体の作製と性状解析

渡邊 亜美 (博士)

バーキットリンパ腫細胞の増殖、生存における EBV の役割に関する研究

分子生体防御分野

後藤 翔平 修士 (理学)

RIG-I 調節因子 ZAPS の *in vitro* および *in vivo* での機能解析

檜木 芙美 修士 (理学)

核酸によって活性化される自然免疫シグナルの調節機構の解析

白鳥 聡一 博士 (医学)

パターン認識受容体 RIG-I を介した抗ウイルス応答を増強する、新規調節因子 ZAPS の同定
指導教官 今村 雅寛 (内科学講座血液内科学)

大和 弘明 博士 (医学)

RIG-I シグナル調節因子 ZAPS のウイルス感染防御における生体内の役割
指導教官 浅香 正博 (内科学講座消化器内科学)

分子免疫分野

斐 慶花 (医学修士)

The expression analysis of $\alpha 9$ integrin and its ligands on a murine model of inflammatory bowel disease (炎症性腸疾患マウスモデルにおける $\alpha 9$ インテグリン及びそのリガンドの発現解析)

池末 昌弘 (医学博士)

血管傷害後新生内膜形成におけるシンデカン-4 の機能解析

伊藤 甲雄 (医学博士)

$\alpha 9$ インテグリンのリガンド認識機構とリンパ節外移出調節に関する研究

金山 剛士 (医学博士)

自己免疫性関節炎における $\alpha 9$ インテグリンの機能解析

浅野 毅 (医学博士)

関節リウマチにおける内在性制御因子としての $\alpha 9$ インテグリンの役割
(指導教員：三浪 明男教授 機能再生医学講座 整形外科学分野)

感染病態分野

祖父江友好 (修士)

Contribution of the CD40Lm to the immunogenicity of LC16m8 Δ virus vector vaccines targeting the envelope glycoprotein of HIV-1 (抗 Env 免疫誘導に対する CD40Lm の効果)

免疫制御分野

大竹 淳矢：修士 (医学)

次世代がんワクチンの開発に向けた腫瘍抗原特異的 CD4 および CD8 陽性 T 細胞の誘導に関する免疫制御学的研究

角田健太郎：修士（医学）

担癌生体内免疫抑制性 CD11b⁺Gr-1⁺未熟ミエロイド細胞群の同定と選択的除去法による癌治療効果の増強

牧内なお子：修士（医学）

道産黒大豆、黒千石抽出物のマウスおよびヒトにおける Type1免疫賦活効果とそのメカニズムの解析

3. 学生の進路

癌ウイルス分野

中島 款冬 (株)イーベック 研究員
渡邊 亜美 東京大学 分子細胞生物学研究所 発生・再生研究分野 特任研究員

分子生体防御分野

後藤 翔平 修士 (理学) ホクレン農業協同組合連合
檜木 美美 修士 (理学) ワールドインテック
白鳥 総一 博士 (医学) 北海道大学医学研究科内科学講座血液内科学分野
大和 弘明 博士 (医学) 市立函館病院消化器内科

分子免疫分野

藁 慶花 (医学修士) 北海道大学大学院医学研究科博士課程 進学
池末 昌弘 (医学博士) 北海道大学遺伝子病制御研究所マトリックスメディスン研究部門
博士研究員
伊藤 甲雄 (医学博士) 北海道大学遺伝子病制御研究所マトリックスメディスン研究部門
助教
金山 剛士 (医学博士) Duke University Medical Center, Department of Immunology
浅野 毅 (医学博士) 斗南病院 整形外科

感染病態分野

祖父江友好 進学

疾患モデル創成分野

松山 新 北海道大学大学院獣医学研究科附属動物病院臨床研修獣医師

免疫制御分野

大竹 淳矢 (修士課程) 北海道大学大学院医学研究科博士課程 進学
角田健太郎 (修士課程) 北海道大学大学院医学研究科博士課程 進学
牧内なお子 (修士課程) 鍼灸師
野口 大輔 (博士課程) 株式会社セイコーマート就職
池田 詩子 (博士課程) 自衛隊病院勤務

分子間情報分野

長谷川 隼 (修士課程) 中学校教員 (理科)
水柿 奈紘 (修士課程) 日本調剤株式会社 (薬剤師)
山神香菜子 (修士課程) 北海道大学大学院生命科学院生命システム科学専攻博士課程 進学

4. 他学部、他大学等における非常勤講師としての教育活動

分子生体防御分野

高岡 晃教	札幌医科大学	内科学第1	2時間
-------	--------	-------	-----

癌関連遺伝子分野

守内 哲也	小樽商科大学	テクノロジービジネス創造	30時間
濱田 淳一	琴似看護専門学校	疾病と治療学Ⅰ	15時間
濱田 淳一	琴似看護専門学校	疾病と治療学Ⅳ	9時間
濱田 淳一	琴似看護専門学校	病理学各論Ⅲ	9時間

免疫生物分野

清野研一郎	聖マリアンナ医科大学	免疫学	3～4回/月・1回8時間
清野研一郎	筑波大学	移植検査学	1.5時間

免疫制御分野

西村 孝司	琉球大学	免疫学	3時間
-------	------	-----	-----

V 共同利用・共同研究

1. 特別共同研究

研究代表者：高岡晃教（遺伝子病制御研究所）

研究テーマ：細菌やウイルスの持続感染による発癌に関わるシグナルネットワーク

No.	所 属	氏 名	研 究 課 題 名
1	東京都臨床医学総合研究所	小原 道法	HCV 肝発癌モデルを利用した宿主自然免疫機構の解析
2	愛知県がんセンター研究所	鶴見 達也	ウサギを用いた EB ウイルス溶解感染誘導が可能なモデル動物の作製
3	北陸先端科学技術大学院大学	藤本 健造	光核酸操作分子を応用した持続感染に対する宿主応答調節機構の解析
4	東京大学	畠山 昌則	ヘリコバクターピロリ菌と自然免疫シグナルとの関連性

2. 一般共同研究

No.	所 属	氏 名	研 究 課 題 名
1	東京大学医科学研究所	岩倉洋一郎	炎症と発癌に関連する遺伝子改変マウスの作成と新規がん治療への応用に関する研究
2	東京大学医科学研究所	中村 貴史	AIDS/ATL の新規治療法の開発
4	愛媛大学	安川 正貴	癌患者に対する Th1細胞治療法の開発と臨床試験の実施に関する研究
5	慶應義塾大学	永井 重徳	感染発癌モデルを用いた宿主免疫応答能の解析
6	琉球大学	田中 勇悦	ヒト化マウスを用いた癌治療モデルの作成と臨床試験への応用に関する研究
7	大阪大学	考藤 達哉	感染発癌モデルを用いた宿主免疫応答能の解析
8	国立成育医療センター研究所	藤本純一郎	ランゲルハンス細胞組織球症におけるオステオポンチンの役割
9	山口大学	中村 和行	EB ウイルスおよびピロリ菌の二重感染が引き起こす胃発癌への作用解析
10	山梨大学	齋藤 正夫	TGF- β による上皮間葉移行の分子機構の解明
11	京都大学ウイルス研究所	小柳 義夫	組換え EB ウイルスを使った抗ウイルス自然免疫機序の解析
12	東京女子医科大学	丸 義朗	ヒト大腸がんの肝転移に関する「転移前土壌」と「HOX 遺伝子」の同定
13	三重大学	今中 恭子	Matricellular protein による心臓リモデリングの制御機構の解明

14	京都大学	長谷あきら	植物フォトトロピンによるリン脂質フリッパーゼの制御機構の解明
15	順天堂大学	八木田秀雄	感染・炎症発癌モデルを用いた宿主免疫応答能の解析
16	東京医科歯科大学	玉村 啓和	感染モデルラットを活用したエイズワクチン効果の評価研究
17	聖マリアンナ医科大学	山野 嘉久	HTLV-1感染細胞およびATL細胞を標的とした $\gamma\delta$ T細胞療法の開発
18	東京大学	宮崎 徹	マクロファージにおけるAKT活性化の仕組みとその生物効果の解析
19	東京大学	深山 正久	EBウイルス関連上皮性腫瘍形成の分子メカニズム
20	京都大学ウイルス研究所	五十嵐樹彦	サル／ヒト免疫不全ウイルス（SHIV）／ラットモデルの確立
21	東京大学医科学研究所	後藤 典子	AKT パスウェイネットワークが規定するがんの分子標的の解析
22	国立感染症研究所	高橋 秀宗	HIV-1中和抗体誘導法の開発

3. 共同研究集会

オーガナイザー：清野 透（国立がん研究センター研究所）

テーマ：感染、炎症による発がん

No.	所 属	氏 名	演 題 名
1	国立感染症研究所	加藤 孝宣	C型肝炎ウイルスの生体内適応変異の解析—慢性化機序の解明を目指して—
2	北海道大学	Aly H Hussein	HCV infection and replication in mouse hepatocytes
3	名古屋市立大学	田中 靖人	B型肝炎ウイルス感染による肝細胞傷害の機序
4	金沢大学	村松 正道	APOBEC ファミリーとB型肝炎ウイルス
5	京都大学	小柳 義夫	個体内における抗 HIV-1因子 APOBEC3による遺伝子変異
6	京都大学	宮沢 孝幸	胎盤で機能しうる内在性レトロウイルスの in silico 探索と機能評価
7	金沢大学	鈴木 健之	レトロウイルス感染マウスを用いた新しいがん分子標的の探索
8	東京医科歯科大学	中村 正孝	HTLV-1 Tax と発癌
9	国立がん研究センター研究所	丹羽 透	ピロリ菌感染によるエピジェネティックな胃発がん機構
10	横浜市立大学	前田 慎	消化器発癌における炎症関連シグナルの関与

11	東京大学	日野 るみ	EBウイルス関連胃癌－高頻度 DNA メチル化異常について－
12	北海道大学	飯笹 久	EBV 由来 miRNA は、Dicer を標的としてウイルスの潜伏感染を調節する－ウイルス感染と RNA 編集－
13	東京大学	川口 寧	ヘルペスウイルスの新規受容体の同定
14	北海道大学	南保明日香	エボラウイルスは糖タンパク質 (GP) 依存的にマクロピノサイトーシスを介して宿主細胞へ侵入する
15	国立がん研究センター研究所	清野 透	HPV と角化細胞の分化
16	東京大学	川名 敬	抗 HPV 粘膜免疫とその誘導

4. 委員会

a. 共同利用・共同研究拠点 運営委員会、課題等審査委員会 (◎：委員長)

氏名	運営	課題	所属・職名
岸本 忠三	○	○	大阪大学大学院生命機能研究科・教授
佐藤 昇志	○	○	札幌医科大学・教授
吉開 泰信	○	○	九州大学副学長・生体防御医学研究所長
足立 昭夫	○	○	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授
野田 哲生	○	○	財団法人癌研究会癌研究所長
笠原 正典	○	○	北海道大学大学院医学研究科・教授
志田 壽利	◎	○	遺伝子病制御研究所・教授
上出 利光	○		遺伝子病制御研究所・教授
高岡 晃教	○	○	遺伝子病制御研究所・教授
田中 一馬		◎	遺伝子病制御研究所・教授

b. 共同利用・共同研究拠点推進委員会

氏名	所属・職名	氏名	所属・職名
志田 壽利 (委員長)	遺伝子病制御研究所・教授	森松 正美	遺伝子病制御研究所・准教授
高岡 晃教	遺伝子病制御研究所・教授	地主 将久	遺伝子病制御研究所・准教授
吉山 裕規	遺伝子病制御研究所・准教授	佐竹 順一	北海道大学・医学系事務部長

Ⅵ 教員人事

採 用

分子腫瘍分野	教 授	藤 田 恭 之	平成22年4月1日
免疫生物分野	教 授	清 野 研一郎	平成22年4月1日
分子免疫分野	特任教授	シュタインツ マイケル	平成22年7月1日
免疫制御分野	助 教	脇 田 大 功	平成22年7月1日
免疫生物分野	助 教	香 城 論	平成22年8月1日
ROYCE 健康バイオ研究部門	特任助教	佐 藤 崇 之	平成22年9月1日
分子腫瘍分野	助 教	梶 田 美穂子	平成23年3月1日

退 職

免疫制御分野	助 教	茶 本 健 司	平成22年4月30日
ROYCE 健康バイオ研究部門	特任助教	脇 田 大 功	平成22年6月30日
免疫生物分野	准 教 授	岩 渕 和 也	平成22年10月31日
分子腫瘍分野	准 教 授	東 秀 明	平成22年12月31日
附属感染癌研究センター	特任助教	大 西 なおみ	平成23年1月19日
分子免疫分野	特任教授	シュタインツ マイケル	平成23年2月28日

定年退職

癌ウイルス分野	教 授	高 田 賢 蔵	平成23年3月31日
癌関連遺伝子分野	教 授	守 内 哲 也	平成23年3月31日
マトリックスメディスン研究部門	特任准教授	松 井 裕	平成23年3月31日
免疫制御分野	特任助教	大 栗 敬 幸	平成23年3月31日

Ⅶ 各種委員会等

1. 平成22年度北海道大学各種委員会等一覧

平成22年5月17日現在

委員会等名	職名	氏名	任期	期間	備考
評議会（教育研究評議会）	所長	田中 一馬	職指定		
部局長会議（部局長等連絡会議）	所長	田中 一馬	職指定		
教務委員会	所長	田中 一馬	職指定		
男女共同参画委員会	所長	田中 一馬	職指定		
教育研究支援本部運営委員会	所長	田中 一馬	職指定		
全学運用教員審査委員会	所長	田中 一馬	職指定		
男女共同参画推進委員	准教授	鎌田このみ	2年	19. 4. 1～21. 3.31 21. 4. 1～24. 3.31	教員
動物実験委員会	准教授	森松 正美	2年	21. 7. 1～22. 3.31 22. 4. 1～24. 3.31	
遺伝子組換え実験等安全委員会	教授	野口 昌幸	2年	22. 4. 1～24. 3.31	
放射性同位元素等管理委員会	教授	西村 孝司	2年	22. 4. 1～24. 3.31	
放射性同位元素管理専門委員会	准教授	岩渕 和也	無	17.11.29～	
国際規制物資管理専門委員会	准教授	岩渕 和也	無	17.11.29～	
病原体等安全管理委員会	教授	志田 壽利	2年	22. 4. 1～24. 3.31	
	准教授	森松 正美	2年	22. 4. 1～24. 3.31	
遺伝子組換え実験等安全主任者	教授	高岡 晃教	2年	21. 7. 1～23. 6.30	
図書館委員会	教授	高岡 晃教	2年	22. 4. 1～24. 3.31	
アイソトープ総合センター運営委員会	准教授	大橋 貴	2年	20. 7. 1～22. 6.30	
〃 点検評価委員会	准教授	大橋 貴	2年	20. 7. 1～22. 6.30	
〃 放射線障害予防安全委員会	准教授	大橋 貴	2年	20. 7. 1～22. 6.30	
〃 広報専門委員会	准教授	大橋 貴		22. 4. 1～22. 6.30	
〃 教育訓練専門委員会	准教授	大橋 貴		20. 4. 1～22. 6.30	
保健管理センター運営委員会	准教授	森松 正美	1年 2年	20. 4. 1～21. 3.31 21. 4. 1～23. 3.31	教授、准教授
情報基盤センター情報ネットワークシステム 学内共同利用委員会	教授	野口 昌幸	2年	20. 4. 1～22. 3.31 22. 4. 1～24. 3.31	
「全学教育科目」担当責任者	教授	高岡 晃教	2年	21. 4. 1～23. 3.31	
利益相反審査会	教授	守内 哲也	2年	21. 1.12～23. 1.11	
施設マネジメント部会	教授	志田 壽利		21. 7. 1～22. 6. 8	
評価担当者	教授	志田 壽利		19. 4. 1～	
長期的研究戦略構想検討WG設置委員会	教授	志田 壽利		19. 6. 1～	
観光学高等研究センター運営委員会委員	教授	西村 孝司	2年	22. 4. 1～24. 3.31	
研究戦略オブザーバー	教授	田中 一馬		22. 4. 1～23. 3.31	
産学連携連絡会連絡員	准教授	北村 秀光			
環境保全センター運営委員会	准教授	大橋 貴		21.10. 1～23. 9.30	
兼業審査委員会	教授	守内 哲也		21. 6.29～21. 6.30	
OCW連絡責任者	准教授	瀧本 将人		～24. 3.31	

他部局関係委員会

高分解能核磁気共鳴装置研究室運営委員会	准教授	濱田 淳一	2年	21. 6. 1~23. 5.31	理学部・大学院理学研究科
エネルギー分散・波長分散蛍光X線分析研究室運営委員会	准教授	吉山 裕規	2年	21. 8.16~23. 8.15	理学部・大学院理学研究科
核磁気共鳴装置研究室運営委員会	准教授	瀧本 将人	無	9. 4. 1~	工学部・大学院工学研究科
光電子分光分析研究室運営委員会	准教授	丸尾 聖爾	3年	21. 4. 1~23. 3.31	工学部・大学院工学研究科
高エネルギー超強力X線回折室運営委員会	准教授	岩渕 和也	2年	19. 4. 1~21. 3.31 21. 4. 1~23. 3.31	工学部・大学院工学研究科
動物死体焼却炉運営委員会	助教	富岡 幸子	2年	21. 4. 1~23. 3.31	大学院獣医学研究科
先端生命科学研究院放射線障害予防安全委員会	准教授	北村 秀光	2年	22. 4. 1~24. 3.31	
人獣共通感染症リサーチセンター協議委員会 (旧：人獣共通感染症リサーチセンター運営委員会)	教授	志田 壽利	2年	21. 4. 1~23. 3.31 22. 4. 1~24. 3.31	教授
医の倫理委員会	教授	上出 利光	2年	22. 4. 1~24. 3.31	大学院医学研究科
医の倫理委員会遺伝子解析審査専門委員会	教授	上出 利光	2年	22. 4. 1~24. 3.31	大学院医学研究科

2. 研究所内委員会の構成

○教授会

田中一馬(所長)、高田賢藏、守内哲也、高岡晃教、上出利光、野口昌幸、志田壽利、藤田恭之、清野研一郎、西村孝司

○将来計画委員会

田中一馬(所長)、高田賢藏、守内哲也、高岡晃教、上出利光、野口昌幸、志田壽利、藤田恭之、清野研一郎、西村孝司

○点検評価委員会

田中一馬(所長)、高田賢藏、守内哲也、高岡晃教、上出利光、野口昌幸、志田壽利、藤田恭之、清野研一郎、西村孝司、佐竹順一

○共通機器管理委員会

丸尾聖爾、飯笹 久、早川清雄、森本純子、水津太、張 險峰、東 秀明、香城 諭、北村秀光、山本隆晴、森松正美、吉山裕規、山口 桂、松井裕、佐藤崇之

○図書委員会

高岡晃教(委員長)、岩切 大、守内哲也、前田直良、福元隆浩、張 險峰、石川 晋、香城 諭、北村秀光、鎌田このみ、富岡幸子、吉山裕規、松井 裕、佐藤崇之

○動物実験施設運営委員会

志田壽利(委員長)、岩切 大、濱田淳一、早川清雄、森本純子、水津 太、大橋 貴、東 秀明、香城 諭、北村秀光、鎌田このみ、森松正美、富岡幸子、地主将久、松井 裕、佐藤崇之

○感染病研究センター運営委員会

高岡晃教(委員長)、丸尾聖爾、濱田淳一、前田直良、水津 太、大橋 貴、東 秀明、香城 諭、北村秀光、鎌田このみ、森松正美、吉山裕規、地主将久、松井 裕、佐藤崇之

○病原体等安全管理委員会

志田壽利(委員長)、守内哲也、高岡晃教、森松正美

○倫理審査委員会

志田壽利(委員長)、上出利光、西村孝司、曾野裕夫(法学研究科)、寺沢浩一(医学研究科)、樋口眞琴(外部委員)

○安全管理委員会

田中一馬(委員長)、丸尾聖爾、飯笹 久、早川清雄、木村千恵美、水津 太、大橋 貴、石川晋、香城 諭、北村秀光、山本隆晴、森松正美、地主将久、松井 裕、佐藤崇之

○有害廃液連絡会

岩切 大、飯笹 久、早川清雄、木村千恵美、平田徳幸、張 險峰、石川 晋、香城 諭、北村秀光、山本隆晴、富岡幸子、吉山裕規、松井 裕、佐藤崇之

北海道大学遺伝子病制御研究所

060-0815 札幌市北区北15条西7丁目

TEL (011) 716-2111 (代)

FAX (011) 717-5286

印刷所 株式会社正文舎

003-0802 札幌市白石区菊水2条1丁目4-27

TEL (011) 811-7151

FAX (011) 813-2581