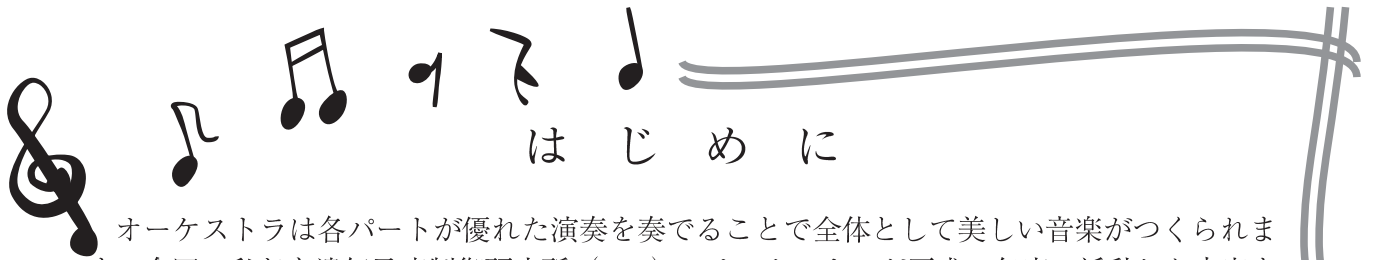


北海道大学 遺伝子病制御研究所年報

平成23年 4 月～平成24年 3 月

平成25年 2 月



オーケストラは各パートが優れた演奏を奏でることによって全体として美しい音楽がつくられます。今回、私ども遺伝子病制御研究所（IGM）のオーケストラが平成23年度に活動した内容を本報告書にまとめました。

IGMは、遡ることおよそ50年に及ぶ歴史のある免疫科学研究所と医学部附属癌研究施設の2つのDNAを引き継ぎ、平成12年に発足した生命科学系の研究所であり、なかでもヒト疾患の病因、病態解明とその予防、治療法への応用を目指して研究を推進しております。IGMの現体制としましては、病因研究部門、病態研究部門、疾患制御研究部門の3大部門に渡る11の研究分野と動物実験施設、感染癌研究センターの2附属施設、さらに3つの寄附研究部門を加えた計16の研究室ユニットから構成されております。またIGMは、医学研究科、総合化学院、生命科学院、獣医学研究科の協力講座等として、常時50名を超える修士および博士課程の大学院生や留学生が研究を行っているのに加え、理学部、歯学部、農学部などの学部学生や大学院生も積極的に受け入れており、現在、総勢100数十名の構成メンバーで活動しております。

また、平成22年より「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」として文部科学省の全国共同利用・共同研究拠点の1つに認定されたことはIGMの1つの大きな特色でもありまして、共同研究を通じて関連研究者コミュニティの研究基盤を提供し、相互に新たな学術研究の展開を目指して活動しております。この拠点に関連した平成23年度の実績としましては、特別共同研究5件及び一般共同研究24件を推進させ、さらに共同研究集会としては、「がん細胞・組織の多様性の出現・維持に関わる微小環境因子」および「感染、免疫、炎症、発癌」というタイトルで、2件行いました。いずれも前年度より多い研究課題数を採択して拠点活動を展開させることができましたことをご報告いたします。これもひとえに皆様のご協力のお陰でございます。ここに深く感謝申し上げます。

平成23年は、日本が未曾有の大震災に見舞われ、多くの方が犠牲になり、甚大な被害がもたらされました。IGMとしましては、緊急の共同研究という形で東北大学の研究室から申請のあった課題について1件受諾し支援を進めましたことも併せてご報告いたします。今もなおその傷跡は深く、様々な局面で大きな影響が残っており、改めて東日本大震災の被害に遭われた方へ心よりお見舞い申し上げます。

最後に、ここにまとめました平成23年度の研究報告を基に、さらに今後とも独創的な基礎研究を推進させ、生命医科学に新しい世界を切り拓くことを目指すと同時に、国際的なレベルで社会に少しでも貢献できる研究を展開していけるようIGMメンバー一丸となって頑張りたいと存じます。オーケストラの各パートが素晴らしい音を奏でることは重要ですが、IGMオーケストラが如何に個性をもって特色のある研究を世界に展開できるかはコンダクターに大きく依存するものと認識しております。その責任をしっかりと受け止め、IGMオーケストラの特色あるフィルハーモニーを奏でることができるよう、私自身も努力して参りたいと存じます。皆様にはどうぞ引き続きご支援・ご指導の程よろしくお願い申し上げます。

平成25年1月記

高岡晃教

北海道大学遺伝子病制御研究所長

高岡晃教



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. 機関補助金	
c. 民間資金の活用状況	
i. 助成金	
ii. 受託研究費	
iii. 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	17
分子生体防御分野	22
分子免疫分野	29

病態研究部門

癌生物分野	35
感染病態分野	40
分子腫瘍分野	46
免疫生物分野	52

疾患制御研究部門

疾患モデル創成分野	58
免疫制御分野	64
分子間情報分野	76

寄附研究部門

マトリックスメディスン研究部門	81
ROYCE' 健康バイオ研究部門	85
プロバイオティクス・免疫ロジー研究部門	96

附属施設

動物実験施設	102
感染癌研究センター	105
融合プログラム連携室	112

Ⅳ 教育活動

1. 大学院担当科目	116
2. 学位取得者	118
3. 学生の進路	120
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	121

Ⅴ 共同利用・共同研究拠点

1. 特別共同研究 実施課題	122
2. 一般共同研究 実施課題	122
3. 共同研究集会	123
4. 東日本大震災に伴う緊急の共同研究 実施課題	125
5. 委員会	125

Ⅵ 教員人事

126

Ⅶ 各種委員会等

127

1. 平成23年度北海道大学各種委員会等一覧
2. 平成23年度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。
- 〳 8. 3. 31 分子遺伝部門が廃止された。

平成 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。

〳 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。

〳 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。

〳 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。

〳 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。

〳 23. 9. 1 寄附研究部門プロバイオティクス・免疫ロジー研究部門が設置された。

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	～平成24. 3. 31

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44. 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 譽 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 譽 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 譽 郎	平成元. 4. 1	～平成 5. 3. 31
葛 卷 暁	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～平成24.	3.	31
---------	-------	----	---------	----	----

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 卷 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

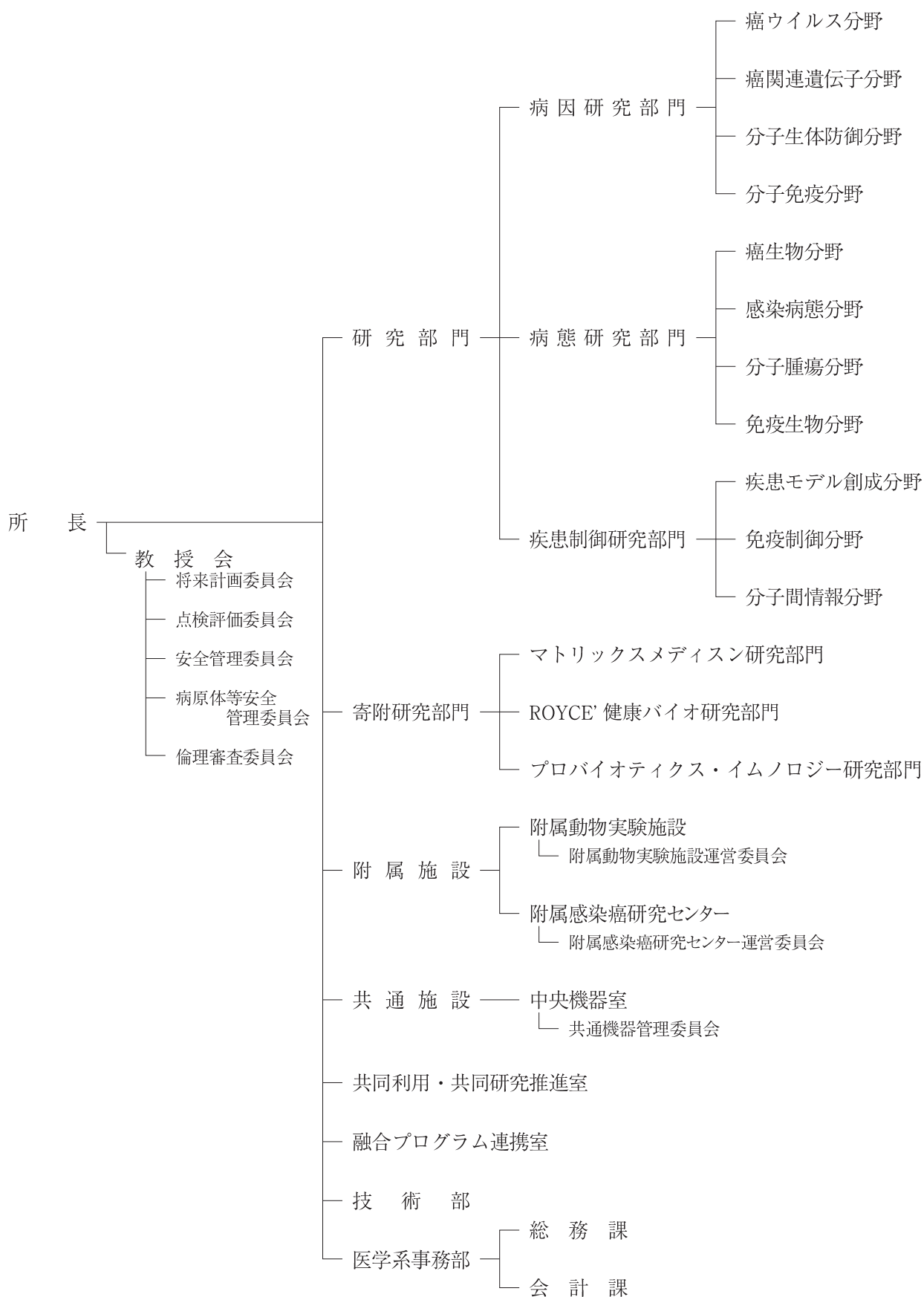
附属感染癌研究センター長

畠 山 昌 則	平成20.	7.	1～平成21.	6.	30
高 岡 晃 教	平成21.	7.	1～平成24.	3.	31

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	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 卷 暹	平成18.	4.	1
小野江 和 則	平成21.	4.	1
高 田 賢 藏	平成23.	4.	1
守 内 哲 也	平成23.	4.	1

3. 管理運営機構



4. 職 員（平成23年4月1日～24年3月31日に在席した者）

所 長		田中 一馬	分子腫瘍分野	教授	藤田 恭之
副所長		志田 壽利		助教	梶田美穂子
				助教	加藤 洋人
病因研究部門				博士研究員	山内 肇
癌ウイルス分野	特任教授	高田 賢藏		技術職員	石川 晋
	准教授	丸尾 聖爾		技術補助員	西川 敦子
	助教	岩切 大		技術補助員	菅沼 瞳
	事務補助員	井田 頼子			
癌関連遺伝子分野	准教授	濱田 淳一	免疫生物分野	教授	清野研一郎
	助教	飯笹 久		助教	香城 諭
	研究支援推進員	矢野目雅子		助教	和田はるか
				学術研究員	草間 千枝
分子生体防御分野	教授	高岡 晃教		研究支援推進員	岡部 レイ
	助教	早川 清雄	疾患制御研究部門		
	博士研究員	亀山 武志	疾患モデル創成分野		
	技術専門職員	吉田 栄子		准教授	森松 正美
	非常勤研究員			助教	富岡 幸子
	足立 義博クリストファー			特任助教	森岡 裕香
	事務補助員	富樫 尚子		研究補助	飯田 義晴
分子免疫分野	教授	上出 利光	免疫制御分野	教授	西村 孝司
	助教	森本 純子		准教授	北村 秀光
	助教	前田 直良		助教	脇田 大功
	技術職員	木村千恵美		学術研究員	田中 沙智
	事務補助員	佐々木千絵子		研究支援推進員	坂口 遥
				研究補助	青柳 由佳
病態研究部門			研究補助	吉田 陽香	
癌生物分野	教授	野口 昌幸	分子間情報分野	教授	田中 一馬
	助教	水津 太		准教授	鎌田このみ
	助教	福元 隆浩		助教	山本 隆晴
	技術職員	平田 徳幸		研究支援推進員	伊藤絵里子
	事務補助員	菅野 佳		研究補助	山木 瑤子
感染病態分野	教授	志田 壽利	寄附研究部門		
	准教授	大橋 貴	マトリックスメディシン研究部門		
	助教	張 陰峰		教授（兼）	上出 利光
	非常勤研究員	佐藤 洋隆		特任准教授	伊藤 甲雄
	研究支援推進員	石田優理子		博士研究員	池末 昌弘
	事務補助員	奥田 靖子		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

プロバイオティクス・イムノロジー研究部門

特任教授	宮崎 忠昭
特任助教	中山 洋佑
博士研究員	塩崎 拓也
研究補助	石神かおり
研究補助	河邊 麻美
事務補助員	小野 由夏

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

附属感染癌研究センター

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	林 隆也
	博士研究員	千葉 殖幹
	研究補助	山階 維騎
	研究補助	櫻井 希
	実験補助員	伊藤 鮎子

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）	櫻井 希
事務補助員（兼）	伊藤 鮎子

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	下出 明	
総務課長	萩原 俊博	
総務課長補佐	松本 典久	
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
	事務職員	野入由起子
	事務補助員	松原 和美
	事務補助員	藤木 三香
	事務補助員	藤田佳奈子

人事担当

係長
主任
主任
事務補助員
事務補助員

医学科教務担当

係長
事務職員
事務職員
事務補助員

大学院教務担当

係長
事務職員
事務職員
事務補助員

会計課長

会計担当

係長
主任
事務職員
事務職員
事務職員
事務職員
事務補佐員
事務補助員

外部資金担当

係長
主任
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
事務補助員
事務補助員

営繕担当

係長
事務職員
嘱託職員
事務補助員

危機管理担当

嘱託職員

最先端研究開発支援プログラム担当

係長
事務補助員
事務補助員

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
嘱託職員

伊東 武志
寺下 雅子
武部 将智
春日 純子
齊藤 利奈
鈴木 百江
安達 孝徳
脇坂 恭匡
三浦 貴子
菅田 勝美
高崎 峻介
中島香寿美
川口麻里子
大森あけみ
館山 雅樹
尾瑠川瑞樹
吉田 哲也
竹内 亮太
河内 洋祐
藤田こゆき
小黒 琴恵
西村 李恵
松橋 和哉
渡辺 国宏
高橋ひとみ
吉川 幸児
永井 潤
平澤 朋美
尾田真美子
赤岡 周
立野 恵理
筒井麻都佳
砂塚 孝子
昔農 清岳
谷口 満
山内 美希
佐竹 順一
木村 一男
山本麻い子
田中 未来
金子 敏
細井真弓美
見目亜紀子
松野とも子
及川 歩
四宮ちひろ
酒巻 孝子

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23年度）

1. 一般運営財源	154,922千円
非常勤教職員人件費	48,466千円
非常勤職員人件費（総長室等事業推進経費）	1,152千円
業務費	79,683千円
業務費（総長室等事業推進経費）	238千円
特別経費	26,859千円
前年度繰越分	－1,476千円
2. 受託事業等財源	84,100千円
受託研究	38,900千円
共同研究	45,200千円
3. 寄附金財源	293,197千円
22年度からの繰越	181,247千円
23年度受入	111,950千円
4. 科学研究費補助金等	142,800千円
科学研究費補助金（文部科学省）	90,500千円
科学研究費補助金（厚生労働省）	52,300千円
5. 補助金財源	13,250千円
6. 間接経費等	17,505千円
科学研究費補助金分	15,750千円
受託・共同研究分	1,755千円
総計	705,774千円

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	8,500	1,275

【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
基盤研究	2	3,300	495
挑戦的萌芽研究	2	2,300	345

【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
基盤研究	1	0	255
研究活動スタート支援	1	1,300	195
若手研究	1	14,500	2,175
挑戦的萌芽研究	1	1,500	225
新学術領域研究	1	6,600	990

平成23年7月異動のため

【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	525
若手研究	1	1,400	210
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	3,800	570
若手研究	2	2,000	300

【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	525
挑戦的萌芽研究	1	1,500	225

【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
研究活動スタート支援	1	1,300	195

【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	1,500	225

【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
基盤研究	1	2,200	300
若手研究	2	2,800	420

【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	4,200	630
若手研究	2	2,600	390
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	2	4,600	690

【プロバイオティクス・免疫ロジー研究部門】

研 究 種 目	件 数	配当額（千円）	
		直接経費	間接経費
基盤研究	1	2,400	360

【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
基盤研究	2	3,900	585
新学術領域研究	1	3,500	525

【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	120

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）	
		直接経費	間接経費
分子免疫分野	2	4,050	0
癌生物分野	1	2,000	0
感染病態分野	2	23,000	0
免疫制御分野	1	20,000	3,000
プロバイオティクス・免疫学・免疫学研究部門	1	3,250	0

b. 機関補助金

分野名	件数	受入金額（千円）
免疫制御分野	1	12,500
疾患モデル創成分野	1	750

c. 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）
【癌ウイルス分野】 公益信託 日本白血病研究基金	1	500
【分子生体防御分野】 公益財団法人 秋山記念生命科学振興財団	1	500
公益財団法人 武田科学振興財団	1	10,000
公益財団法人 内藤記念科学奨励金	1	3,000
【感染病態分野】 公益財団法人 伊藤医薬学術交流財団	1	250
【分子腫瘍分野】 財団法人 安田記念医学財団	1	1,000
【免疫生物分野】 公益財団法人 秋山記念生命科学振興財団	1	500
加藤記念研究助成	1	2,000
【疾患モデル創成分野】 公益財団法人 武田科学振興財団	1	3,000
公益財団法人 アステラス病態代謝研究会	1	1,000
公益財団法人 倉田記念日立科学技術財団	1	1,100
【マトリックスメディスン研究部門】 公益財団法人 先進医薬研究振興財団	1	1,000
高桑栄松奨学基金	1	100
【プロバイオティクス・免疫学・免疫学研究部門】 雪印メグミルク株式会社	1	80,000

【附属感染癌研究センター】		
公益財団法人 秋山記念生命科学振興財団	1	1,000
公益財団法人 神澤医学研究振興財団	1	1,000
公益財団法人 先進医薬研究振興財団	1	1,000
公益財団法人 武田科学振興財団	1	3,000
公益信託 小野がん研究助成基金	1	500
公益信託 日本白血病研究基金	1	500
財団法人 テルモ科学技術振興財団	1	1,000

ii. 受託研究費

分 野 名	受入金額（千円）	
	直接経費	間接経費
感染病態分野	600	90
癌生物分野	400	60
免疫生物分野	7,900	1,185
免疫制御分野	30,000	0

iii. 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
分子生体防御分野	850	35
分子免疫分野	4,750	175
分子腫瘍分野	7,906	0
免疫生物分野	10,014	35
免疫制御分野	18,953	175
プロバイオティクス・免疫学・免疫学・免疫学研究部門	2,727	0

Ⅲ 研究活動

病因研究部門—癌ウイルス分野

1. 構 成 員 (平成23年12月1日現在)

特 任 教 授：高田 賢蔵

准 教 授：丸尾 聖爾

助 教：岩切 大

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 ウイルスに焦点をしぼり、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

特任教授 高 田 賢 蔵 (TAKADA Kenzo)

平成24年3月31日退職

准 教 授 丸 尾 聖 爾 (MARUO Seiji)

平成24年9月30日退職

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. 23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 (ncRNA) 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見出した。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するとともに、さらに EBER の放出がエ

クソソームを介して起こってい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 シグナルや TLR3シグナルの活性化により、発がんや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きた。そして EBER による TLR3シグナルの活性化が胃がんの発生に寄与している可能性が示され、ウイルス ncRNA による自然免疫シグナル活性化を介した発がん機構の存在が示唆されている。今後はさらにその詳細を明らかにすると共に、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た研究を行っていく。

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費補助金（基盤研究(B)）

高田 賢蔵

直接経費：5,400千円 間接経費：1,620千円

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)）

丸尾 聖爾

直接経費：1,500千円 間接経費：450千円

EB ウイルスによる p16-pRb、p14-p53がん抑制経路の制御とその意義

日本学術振興会科学研究費補助金（基盤研究(C)）

岩切 大

直接経費：1,600千円 間接経費：480千円

TLR3シグナルを介した EB ウイルス陽性胃がん発生機構の解明

II. 民間資金の活用状況

(1) 助 成 金

丸尾 聖爾

公益信託 日本白血病研究基金

500千円

(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		
○			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

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
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	研究所内	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	研究所内	図書委員会 動物実験施設運営委員会 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. Minamitani, T., Iwakiri, D., Takada, K. Adenovirus virus-associated RNAs induce type I interferon expression through a RIG-I-mediated pathway. J.Virol, 85: 4035-4040, 2011.
2. Sato K, Misawa N, Nie C, Satou Y, Iwakiri D, Matsuoka M, Takahashi R, Kuzushima K, Ito M, **Takada K**, Koyanagi Y. A novel animal model of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in humanized mice. Blood 117: 5663-5573, 2011.

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

Iwakiri, D, Minamitani T, Takada K.

Epstein-Barr virus-encoded small RNA is secreted via exosomes in gastric epithelial cells.

第70回日本癌学会学術総会 English Oral Sessions 2011.10.4 名古屋国際会議場

12. 学位取得者

なし

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23年12月1日現在)

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 珊珊 (留学生)

医学研究科修士課程：古橋 昌子、林 えりか

特別研究学生：中根 梨恵

客員研究員：半田 康

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

ビジティングスチューデント：中澤誠多朗、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

がん組織内のがん細胞の不均一性・多様性の出現機構およびがん細胞の転移・浸潤能、ストレス耐性獲得機構を明らかにするために、(1)変異 TP53 の gain of function、(2)細胞のもつ位置情報 (HOX 遺伝子クラスター) の異常、(3)低酸素・低栄養微小環境、および(4) A-to-I RNA 編集に焦点をあて研究を進めている。

II. スタッフ毎

准教授 濱 田 淳 一 (HAMADA Jun-ichi)

a. 研究テーマ

1. 細胞のもつ位置情報の異常からみたがんの浸潤・転移の機序解析
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. がんの不均一性を生み出すがん微小環境因子の解析
4. 変異 TP53 遺伝子のがんの浸潤・転移における役割

b. 23年度研究の総括

ヒト大腸がんの xenograft モデルにおいて、がん細胞の HOXD8 遺伝子発現パターンが正所と異所で異なることを見出した。ヒト悪性胸膜中皮腫細胞の運動・浸潤能が低酸素環境において HIF1・MUC1 経路を介して増強されることを見出した。

c. 今後の抱負

肝転移に対して抑制的に働くと予測される HOXD8 遺伝子の標的および制御遺伝子を同定し、大腸がん肝転移における遺伝子発現ネットワークを明らかにしたい。低酸素環境下でみられるヒト悪性中皮腫細胞の運動・浸潤能の増強に、MUC1 がどのような役割を演じているのか明らかにしたい。

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. 23年度の研究の総括

昨年度論文になった EB ウィルスに由来する microRNA と上皮細胞癌について研究を続行中である。
また、乳がんにおける SOX2 の発現制御機構について、新たな知見を得たため癌学会にて発表を行なった。更なる解析を行なっている。

c. 今後の抱負

本年度は学会発表をあまり行なわず、論文化に向けて研究を中心に活動した。来年度は、論文掲載及び学会発表などを活発に行う。また科学研究費を新たに得る事ができたので、さらなる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、日本学術振興会科学研究費補助金

日本学術振興会科学研究費補助金（挑戦的萌芽研究）

守内 哲也

直接経費：1,300千円 間接経費：390千円

miRNA を標的とした新しい再生治療法の開発

日本学術振興会科学研究費補助金（基盤研究(C)）

浜田 淳一

直接経費：1,600千円 間接経費：480千円

大腸癌の肝転移を抑制する HOX 遺伝子の同定

日本学術振興会科学研究費補助金（基盤研究(C)）

飯笹 久

直接経費：1,700千円 間接経費：510千円

上咽頭がん幹細胞における EB ウィルス感染の関与

日本学術振興会科学研究費補助金（挑戦的萌芽研究）

半田 康

直接経費：1,000千円 間接経費：300千円

ホルモン剤使用食肉の摂取とヒトの組織中エストロゲン蓄積および発癌との関連性の究明

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		
○	○		がんの多様性におよぼす低酸素環境の役割	准教授	濱田淳一		○	3	2011～
	○		口腔がんの悪性化におよぼす低酸素環境の役割	准教授	濱田淳一		○	3	2011～
		○	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～
		○	pre-miRNA の RNA 編集	助 教	飯笹 久		○	3	2010～
	○		ウイルス miRNA と癌転移	助 教	飯笹 久	○		2	2010～
	○		乳がんにおける SOX2発現制御機構	助 教	飯笹 久	○		4	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

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	濱田 淳一	評 議 員	日本がん転移学会 北海道医学会
		理 事	札幌がんセミナー
		幹 事	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
准教授	濱田 淳一	学 内	高分解能核磁気共鳴装置研究室運営委員会
		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
助 教	飯笹 久	研究所内	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

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

- Hassan, N.M.N., Hamada, J., Kameyama, T., Tada, M., Nakagawa, K., Yoshida, S., Kashiwazaki, H., Yamazaki, Y., Suzuki, Y., Sasaki, A., Nagatsuka, H., Inoue, N and Moriuchi, T. Increased expression of PRL-3 gene in human oral squamous cell carcinoma and dysplasia tissues. Asian Pacific J. Cancer Prev., 12: 947-951, 2011.
- Onuma, K., Suenaga, Y., Sakaki, R., Yoshitome, S., Sato, Y., Ogawara, S., Suzuki, S., Kuramitsu, M., Yokoyama, H., Murakami, A., Hamada, J., Nicolson, G.L., Kobayashi, M., Fujii, J. and Okada, F. Development of a quantitative bioassay to assess preventive compounds against inflammation-based carcinogenesis. Nitric Oxide, 25: 183-194, 2011.
- Dong, P., Kaneuchi, M., Watari, H., Hamada, J., Sudo, S., Ju, J. and Sakuragi, N. MicroRNA-194 inhibits epithelial to mesenchymal transition of endometrial cancer cells by targeting oncogene BMI-1. Mol.

Cancer, 10: 99, 2011.

4. Hida, Y. and Hamada, J. Differential expressions of matrix metalloproteinases, a disintegrin and metalloproteinases, and a disintegrin and metalloproteinases with thrombospondin motifs and their endogenous inhibitors among histologic subtypes of lung cancers. *Anticancer Agents Med Chem.* 2012, 12: 744-752, 2012.

Ⅱ. 総説、解説、評論等

1. 飯笹久、A-to-I RNA 編集とウイルス感染－宿主防御因子としての ADAR1の役割－、*医学のあゆみ 第5土曜特集 RNA 医学・医療－あらたな診断・治療を拓く* 中村義一 企画、(医歯薬出版) 238 : p573-578 (2011)
2. Valente L, Kawahara Y, Zinshteyn B, Iizasa H, and Nishikura K. Post-transcriptional gene regulation by an Editor: ADAR and its role in RNA Editing. *Post-transcriptional gene regulation: RNA processing in eukaryotes.* (Ed. Jane Y.Wu) Wiley-VCH Verlag GmbH (in press).

Ⅲ. 著書 (学術的価値のある翻訳を含む)

Hassan NMM, Tada M, Hamada J, Shindoh M, Kashiwazaki H, Yamazaki Y, Ashikaga Y, Moriuchi T, Inoue N and Sasaki A. p53 Mutation and Multiple Primary Oral Squamous Cell Carcinomas. In: Ogbureke KUE. (ed). *Oral Cancer InTech*, 2012, pp149-170

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)

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 to I RNA editing of EB virus-derived BART6 miRNAs regulates their Dicer targeting and affects their viral latency (selected paper for oral presentation). "RNA editing, Editing and Modification of RNA and DNA" Gordon Research Conference. Galveston, TX, 2011.

(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

林 えりか (修士：北海道大学大学院医学研究科修了)

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23年12月1日現在)

教 授：高岡 晃教

助 教：早川 清雄

技術専門職員：吉田 栄子 (嘱託職員)

博士研究員：亀山 武志

非常勤研究員：足立義博 クリストファー

事務補助員：富樫 尚子

大 学 院 生：

理学院博士課程：亀岡章一郎

総合化学院修士課程：浦山 優輔、鈴木絵里加、木口 舞美、中村 亨、林 真寛

医学研究科博士課程 (ビジティングスチューデント)：

(内科学講座消化器内科学) 堀本 啓大、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

(免疫生物) 黄 巍

(歯学研究科口腔医学専攻口腔健康科学専修) 鈴木 啓

医学研究科修士課程：畑中加奈枝、岡田佳奈子、山田 大翔

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. 23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」をリガンドとする新たな認識受容体や受容体下流のシグナルを活性化または抑制する因子の探索を進め、いくつかの候補分子を見いだした。これらの因子について詳細な機能解析を進め、ウイルス感染や人工的に細胞質へ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調節する因子を同定したところである。

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認識受容体を決定し、まず、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。次に、その下流のシグナル伝達経路への関与について調べることで、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たい。さらに、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やがん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. 23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」をリガンドとする新たな認識受容体や受容体下流のシグナルを活性化または抑制する因子の探索を進め、いくつかの候補分子を見いだした。これらの因子について詳細な機能解析を進め、ウイルス感染や人工的に細胞質へ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調節する因子を同定したところである。

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認識受容体を決定し、まず、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。次に、その下流のシグナル伝達経路への関与について調べることで、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たい。さらに、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やがん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補助金

日本学術振興会科学研究費補助金（新学術領域研究（研究領域提案型））

高岡 晃教 直接経費：6,600千円 1,980千円
ウイルス RNA と宿主 RNA によって調節される細胞機能制御のメカニズム

日本学術振興会科学研究費補助金（若手研究(S)）

高岡 晃教 直接経費：14,500千円 間接経費：4,350千円
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

日本学術振興会科学研究費補助金（挑戦的萌芽研究）

早川 清雄

直接経費：1,500千円 間接経費：450千円

腫瘍由来の DNA を標的とする自然免疫応答の解析

日本学術振興会科学研究費補助金（基盤研究(C)）

亀山 武志

直接経費：1,700千円 間接経費：510千円

核酸による新しい口腔内免疫賦活化の原理の確立とその応用を目指す基盤研究

日本学術振興会科学研究費補助金（研究活動スタート支援）

足立義博 クリストファー

直接経費：1,300千円 間接経費：390千円

ウイルス RNA 認識センサー MDA5の機能解明

Ⅱ. 民間資金の活用状況

(1) 助 成 金

公益財団法人 武田科学振興財団

高岡 晃教

10,000千円

公益財団法人 内藤記念科学振興財団

高岡 晃教

3,000千円

公益財団法人 秋山記念生命科学振興財団

早川 清雄

500千円

(2) 寄 付 金

なし

(3) 受託研究費

なし

(4) 民間等との共同研究

(株)アウレオサイエンス、(株)アウレオ

高岡 晃教

直接経費：850千円 間接経費：35千円

黒酵母培養物の薬効評価に関する研究

4. 国内外・学内の共同研究

なし

5. 学術に関する受賞状況

高岡晃教 日本医師会 医学研究奨励賞

6. 国際学術交流状況

I. 受け入れ状況

- ① 黄 巍 (中国)
- ② H23.4～H27.3

II. 海外派遣状況

高岡 晃教

4th INTERNATIONAL CONFERENCE ON DRUG DISCOVERY & THERAPY へ出席 (ドバイ) H24.2.11-16
Istanbul International Immunology Forum へ出席 (イスタンブール) H24.3.1-5

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	遺伝子組換え実験等安全主任者 図書館委員会 北海道大学附属図書館学術研究センターコンテンツ小委員会委員
		研究所内	図書委員会 感染癌研究センター運営委員会 病原体等安全管理委員会 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 共同利用・共同研究拠点推進委員会
		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	研究所内	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

- Jinushi M, Chiba S, Yoshiyama H, Masutomi K, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Yagita H, Takaoka A, Tahara H. Tumor-associated macrophages regulate tumorigenicity and anticancer drug responses of cancer stem/initiating cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **108**, 12425-30, 2011.
- Sasaki S, Ishida T, Toyota M, Ota A, Suzuki H, Takaoka A, Yasui H, Yamamoto H, Takagi H, Maeda M, Seito T, Tsujisaki M, Shinomura Y, Imai K. Interferon- α/β and anti-fibroblast growth factor receptor 1 monoclonal antibody suppress hepatic cancer cells in vitro and in vivo. *PLoS One* **6**, e19618, 2011.
- Tsushima K, Osawa T, Yanai H, Nakajima A, Takaoka A, Manabe I, Ohba Y, Imai Y, Taniguchi T, Nagai R. IRF3 regulates cardiac fibrosis but not hypertrophy in mice during angiotensin II-induced hypertension. *FASEB J*. **25**, 1531-43, 2011.
- Jinushi, M., Chiba, S., Baghdadi, M., Kinoshita, I., Dosaka-Akita, H., Ito, K., Yoshiyama, H., Yagita, H., Uede, T., Takaoka, A. ATM-mediated DNA damage signals mediate immune escape through integrin $\alpha v\beta 3$ -dependent mechanisms. *Cancer Res.*, **72**, 56-65, 2011.

Ⅱ. 総説、解説、評論等

1. 林隆也・中村亨・高岡晃教, 自己炎症疾患の新しい知見総説パターン認識受容体 -Pattern recognition receptors-. Jpn. J. Clin. Immunol, 2011.
2. 太宰昌佳・高岡晃教, RIG-I シグナルの正の制御因子 “ZAPS”. 医薬の門社「感染・炎症・免疫」, 2011.
3. 高岡晃教・山田大翔・林真寛, 自然免疫系における核酸認識機構 核酸センサー RIG-I と制御因子 ZAPS, 2011.

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

高岡晃教 Roles of ZAPS as an antiviral regulator in innate immunity, 2nd CSI/JSI/KAI Joint Symposium on Immunology (2011日中韓 合同 免疫シンポジウム、大阪、2011年12月4日～6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. 高岡晃教: Roles of ZAPS as an antiviral regulator in innate immunity, 2nd CSI/JSI/KAI Joint Symposium on Immunology (2011 日中韓 合同 免疫シンポジウム)、大阪、2011 年 12 月 4 日～6 日
2. Takaoka Akinori: Zaps as a booster of innate immune signaling for antiviral defense against influenza virus infection, 4th INTERNATIONAL CONFERENCE ON DRUG DISCOVERY & THERAPY, Dubai, 2011. 2. 12
3. ZAPS functions as an antiviral regulator in innate immunity, Istanbul International Immunology Forum, Istanbul, 2012. 3. 1-2

(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. 浦山 優輔 修士（総合化学）
「自然免疫活性化機構における ZAPS 会合分子の機能解析」
2. 木口 舞美 修士（総合化学）
「核酸を用いた自然免疫経路活性化による抗腫瘍効果の検討」
3. 鈴木絵里加 修士（総合化学）
「DNA リガンドを用いた細胞質 DNA 直接認識経路の解析」
4. 岡田佳奈子 修士（医学）
「plant DNA に対する自然免疫応答～自然免疫調節機能を有するリガンドの探索～」
指導教官 上出教授（遺伝子病制御研究所 分子免疫分野）
5. 山田 大翔 修士（医学）
「IFI16はHCMV感染を認識し、抗ウイルス応答を誘導する」
指導教官 志田教授（遺伝子病制御研究所 感染病態分野）

6. 堀本 啓大 博士 (医学)

「TIPARP Negatively Regulates RIG-I-mediated Signaling Pathway (TIPARP は RIG-I を介するシグナル伝達経路を負に制御する)」

13. 報 道 等

なし

病因研究部門—分子免疫分野

1. 構 成 員 (平成23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：太田 大地、檀崎 敬子
事務補助員：佐々木千絵子
ビジティングスチューデント：遠藤 努、藤盛 理子
ビジティングフェロー：岩崎 倫政
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. 23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、関節炎発症に関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

脾臓内抗原提示細胞亜群の免疫応答調節における機能解析

b. 23年度の研究の総括

1. インフルエンザAウイルス感染後に脾臓内で特定の樹状細胞亜群が増加することを見だし、この樹状細胞の機能解析を進めているところである。
2. 赤脾髄に存在する $\alpha 9$ インテグリンを発現する抑制性マクロファージの機能解析を進めているところである。

c. 今後の抱負

宿主の感染防御免疫応答における脾臓内樹状細胞亜群の機能を解明することで、将来的には感染症に対する効果的なワクチン開発につなげたいと考えている。また $\alpha 9$ インテグリンを発現するマクロファージの機能を解明することで、自己免疫疾患発症のメカニズムの解明につなげたいと考えている。

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. 23年度の研究の総括

1. 北海道のヒツジを対象として、ヒツジ肺癌ウイルス JSRV の疫学調査を実施し、学会発表、および論文発表した。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。
2. 成人T細胞白血病(ATL)細胞を免疫不全マウスに皮下接種する移植モデル系を用いて、ATL病態におけるオステオポンチンの機能について検討し、宿主線維芽細胞由来オステオポンチンの関与を見出した。また同移植系で、抗オステオポンチン抗体の効果を検討し、腫瘍形成、および転移抑制効果を見出した。

c. 今後の抱負

引き続き、ウイルス感染癌の病態発現機序を解明する。また、オステオポンチン-インテグリン相互作用を分子標的とした新規 ATL 治療戦略の分子基盤を創出し、それに基づく革新的な創薬発展を目指す。

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補助金

日本学術振興会科学研究費補助金(特定領域研究)

上出 利光

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

日本学術振興会科学研究費補助金(基盤研究(B))

上出 利光

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

日本学術振興会科学研究費補助金（若手研究(B)）

森本 純子

直接経費：1,400千円 間接経費：420千円

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

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

(株)ジーンテクノサイエンス

上出 利光

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

(株)アウレオサイエンス、(株)アウレオ

上出 利光

直接経費：2,300千円 間接経費：70千円

炎症性疾患としての肥満の病態生理に関する研究

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

1. 上出利光：北海道科学技術賞

「独創的基礎医学研究成果の創薬開発事業への展開と産学官連携による本道経済の活性化」 2月24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

官 職	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
		理 事	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

主催者名	学 会 名	開催日時・場所	参加人数
上出 利光	第10回 オステオポンチン研究会	平成23年 6 月18－19日 北海道大学 医学部学友会館フラテ 特別会議室	60

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）

官 職	氏 名	区 分	委 員 会 等 名
教 授	上出 利光	学 内	医の倫理委員会 医の倫理委員会遺伝子解析審査専門委員会 総合博物館運営委員会
		研究所内	倫理審査委員会委員 共同利用・共同研究拠点運営委員会
		経済産業省	科学研究費委員会専門委員
		九州大学 生体防御医学研究所	共同利用・共同研究委員会委員
		公益信託 小野がん研究助成基金	運営委員
助 教	森本 純子	研究所内	共通機器管理委員会 動物実験施設運営委員会
助 教	前田 直良	研究所内	図書委員会 感染癌研究センター運営委員会

10. 特許申請・取得の有無

なし

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

I. 学術論文

1. Maeda N, Inoshima Y, Oouchi S and Uede T: Surveillance of jaagsiekte sheep retrovirus in sheep in Hokkaido, the northern island of Japan. Journal of Veterinary Medical Science. 73 : 1493-1495, 2011.
2. Morimoto J, Sato K, Nakayama Y, Kimura C, Kajino K, Matsui Y, Miyazaki T and Uede T: Osteopontin modulates the generation of memory CD8+T cells during influenza virus infection. J Immunol. 187 : 5671-5683, 2011.
3. Kanayama M, Morimoto J, Matsui Y, Ikesue M, Danzaki K, Kurotaki D, Ito K, Yoshida T and Uede T: Alpha9beta1 Integrin-Mediated Signaling Serves as an Intrinsic Regulator of Pathogenic Th17 Cell Generation. J Immunol. 187 : 5851-5864, 2011.
4. Irita J, Okura T, Jotoku M, Nagao T, Enomoto D, Kurata M, Desilva VR, Miyoshi K, Matsui Y, Uede T, Denhardt DT, Rittling SR, Higaki J : Osteopontin deficiency protects against aldosterone-induced inflammation, oxidative stress, and interstitial fibrosis in the kidney. Am J Physiol Renal Physiol. 301 : F833-844, 2011.
5. Fujita N, Fujita S, Ogata N, Matsuoka M, Okada Y, Kon S, Uede T, Saika S : Endogenous osteopontin involvement in laser-induced choroidal neovascularization in mice. Invest Ophthalmol Vis Sci. 52 : 9310-9315, 2011.
6. Hamamoto S, Yasui T, Okada A, Hirose M, Matsui Y, Kon S, Sakai F, Kojima Y, Hayashi Y, Tozawa K, Uede T, Kohri K : Crucial role of the cryptic epitope SLAYGLR within osteopontin in renal crystal formation of mice. J Bone Miner Res. 26 : 2967-2977, 2011.

Ⅱ. 総説、解説、評論等

1. Konno S, Kurokawa M, Uede T, Nishimura M, Huang SK : Role of osteopontin, a multifunctional protein, in allergy and asthma. Clin Exp Allergy. 41 : 1360-1366, 2011.
2. Uede T : Osteopontin, intrinsic tissue regulator of intractable inflammatory diseases. Pathol Int. 61 : 265-280, 2011.
3. 檀崎敬子、上出利光、松井 裕：動脈硬化における炎症性サイトカイン、IL-17A の関与。感染・炎症・免疫。第41巻 第2号、65-68、2011.

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. 上出利光：Matricellular proteins as intrinsic regulators of tumor invasion and metastasis in tumor tissue microenvironments. 平成23年度 遺伝子病制御研究所共同研究集会「がん細胞・組織の多様性の出現・維持に関わる微小環境因子」（札幌）、9月6－7日、2011

(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. Daichi Ohta, Toshimitsu Uede : $\alpha 9 \beta 1$ integrin, as a critical regulator of lymphatic metastasis and growth of human breast cancer cells. American Association for Cancer Research 102nd Annual Meeting 2011, (USA, Orlando), Apr 2-6, 2011
2. Masashi Kanayama, Junko Morimoto, Yutaka Matsui, Toshimichi Yoshida, Toshimitsu Uede : Alpha9betal Integrin-Mediated Signaling Serves as an Intrinsic Regulator of Pathogenic Th17 Cell Generation. 98th Annual meeting the American Association of Immunologists, (USA, San Francisco), May 13-17, 2011

(4) その他のワークショップ、シンポジウム

1. 上出利光：免疫と炎症一病巣局所の細胞外微小環境による炎症反応の制御機序。免疫学フォーラム（札幌）、10月28日、2011。

12. 学位取得者

太田 大地（医学博士）

乳癌の転移における ADAM-15/integrin の相互作用の機能解析

13. 報道等

なし

病態研究部門—癌 生 物 分 野

1. 構 成 員 (平成23年12月1日現在)

教 授：野口 昌幸
助 教：水津 太
助 教：福元 隆浩
技術専門職員：平田 徳幸
事務補助員：菅野 佳
大 学 院 生：医学研究科博士課程3年 松田 真実
医学研究科博士課程1年 橋本 学
学 部 学 生：木村 光輝 (医学部3年)

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

生体のホメオスターシス制御の要のセリンスレオニンキナーゼ AKT とヒト疾病とのかかわりに関する研究

b. 23年度の研究の総括

これまで機能の知られていなかったプロトオンコジン TCL1ファミリーが AKT の活性化を促す「AKT 活性補助因子」であることを示し、ヒト T細胞芽球性白血病 (TPLL) の分子学的機序を解明した。さらに AKT-TCL1複合体の構造と機能の解析を通して AKT 活性を抑制する新規ペプチドを同定し、その抗腫瘍効果、インフルエンザ感染への効果を確認した。また、ヒトクロモゾーム21のダウン症発症の責任遺伝子領域に存在する TTC3 (Tetratricopeptide repeat domain 3) が新規 AKT 特異的 E3リガーゼで、AKT のユビキチン化とプロテアソーム蛋白分解を促す分子機構を解明した。

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 の生理機能を明らかにし、AKT による様々な細胞反応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これまでに知られていない様々なヒト疾病の分子機構の解明に基づいて治療への足がかりを得たい。

助教 水 津 太 (SUIZU Futoshi)

a. 研究テーマ

- ・ AKT 特異的に結合する E3 ユビキチンリガーゼ TTC3 の *in vivo* における生物機能の解析
- ・ TTC3 と協調して機能する AKT 修飾因子の同定・解析

b. 23年度の研究の総括

- ・ TTC3 トランスジェニックマウス、およびノックアウトマウスの作成を開始し、TTC3 の生物機能解析のための準備が整いつつある。
- ・ INSERM (フランス国立医学研究機構) の Simonneau 教授研究グループとの共同研究により自閉症関連因子 AUTS2 が、TTC3 と樹状突起において結合・協調し、Akt の活性修飾を担う因子である事を明らかにした。Lepagnol-Bestel, AM., Suizu, F. et al. AUTS2, a gene implicated in psychiatric and neurodevelopmental disorders is a modulator of AKT2 in dendritic spines, submitted to Science.

c. 今後の抱負

遺伝子改変マウスの解析により TTC3 の生物機能を明らかにするとともに、TTC3-AKT シグナル伝達の破綻が細胞や生体に及ぼす影響について検討する。また、AKT 活性を抑制する機能を利用した、AKT 阻害剤の設計や機能解析についても検討していく予定である。

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補助金

日本学術振興会科学研究費補助金 (基盤研究(B))

野口 昌幸

直接経費：3,800千円 間接経費：1,140千円

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

日本学術振興会科学研究費補助金 (若手研究(B))

水津 太

直接経費：800千円 間接経費：240千円

Akt 修飾因子 TTC3 による PI3K-Akt シグナル伝達制御機構の解明

日本学術振興会科学研究費補助金 (若手研究(B))

福元 隆浩

直接経費：1,200千円 間接経費：360千円

セロトニンを指標にした卵胞成熟機構と不妊症の解析

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

(独)科学技術振興機構

野口 昌幸

直接経費：400千円 間接経費：60千円

新規 AKT 阻害剤によるインフルエンザ感染治療法の開拓

(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	理 事	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） Ameridan 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	遺伝子組換え実験等安全委員会 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
		研究所内	病原体等安全管理委員会
助 教	水津 太	研究所内	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 安全管理委員会
助 教	福元 隆浩	研究所内	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. N.Hirata, H.Ogura, M.Satoh, M.Noguchi, M.Matsumoto, H.Togashi, K.Onoe, K.Iwabuchi, Y.Yanagawa : The role of tumor necrosis factor- α for interleukin-10 production by murine dendritic cells. *Cell Immunol.*, 266, 165-171 ; 2011
2. 平田徳幸、柳川芳毅、野口昌幸：IL-10産生 T 細胞を誘導する樹状細胞臨床免疫・アレルギー科, 57 (3): 259-263, 2012

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）

1. M. Noguchi & F. Suizu. Regulation of Akt by phosphorylation of distinct threonine and serine residues Threonine : Structure, Biosynthesis and Functions; Advances in Medicine and Biology.47 Nova Science Publishers, New York. USA ,139-162 ; 2011

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. M. Matsuda, Suizu F, Hirata N, Miyazaki T, Obuse C, Noguchi M : Characterization of the interaction of Akt with virus Nsl. Keystone Symposia, Keystone Resort (コロラド・米), 2011. 2. 14

2. M. Matsuda, Futoshi Suizu, Noriyuki Hirata, Tadaaki Miyazaki, Chikashi Obuse, M.Noguchi : Characterization of the interaction of influenza virus NS1 with Akt. 国際微生物学連合2011会議 2011年9月 日本・札幌市
3. M.Noguchi,: Characterization of protooncogene TCL 1b as an Akt kinase co-activator. CSHL Meeting. Cold Spring Harbor Laboratory. 2011/10/12

(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

教 授：志田 壽利
准 教 授：大橋 貴
助 教：張 陰峰
非常勤研究員：佐藤 洋隆
事務補助員：奥田 靖子
大 学 院 生：医学研究科博士課程：祖父江友芳
医学研究科修士課程：宮崎 かや、一色 真央
研究支援推進員：石田優理子
ビジティングスチューデント：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) 組み換えワクシニア HIV ワクチンの作製
- (2) HTLV-1/HIV 感染の新しいラットモデルの作成

b. 23年度研究の総括

HIV に対する免疫誘起方法として、我々は独自に開発したワクシニアウイルス LC16m8Δ株をワクチン用のベクターとして用いることを提案している。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換えワクシニアを作成すれば対 HIV ワクチンとなりえる。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、組換えワクシニアを簡便に作成する方法も開発した。そこで、日本 BCG 研究所、京都大学ウイルス研究所、米国ハーバード大学と協力して、猿エイズウイルス（SIV）への感染防御効果を調べた。そして、感染防御に成功するという画期的な成果を得た。すなわち、ヒトでの安全性が保証されている BCG 東京172型と m8Δ株を SIV の遺伝子を発現できるように改変し、組み合わせて、インド産赤毛猿を免疫した。BCG は体内に長期間潜伏して免疫を刺激し続けるためにエフェクターメモリーT細胞（Tem）の恒常的な生産と維持が期待できる。他方、m8Δは抗体とT細胞受容体の affinity maturation を引き起こして、高親和性の抗体や細胞障害性T細胞（CTL）を誘導し、Tem の元となるセントラルメモリーT細胞（Tcm）を効率よく生産できる。インド産赤毛猿2頭に組換え BCG と m8Δを prime/boost 法で免疫後、CD8+

T細胞による SIV 抑制活性と多機能性 T細胞が誘導されていることを確認し、高病原性 SIVmac251 を直腸感染させて、感染防御能を調べた。SIVmac251 は抗体高度耐性で抗原多様性を持つウイルス群のために最も感染防御が難しいとされている。その結果、対照の猿 2 頭は容易に感染し、高い体内ウイルス量を示した。一方、より強い抗 SIV 免疫を誘導した猿は完全に防御され、免疫の弱かった猿でさえウイルス量を低く抑え、発症の遅延が期待された。この結果はヒトへの応用が可能な HIV-1 ワクチンとして世界初の快挙であり、現在実用化に向けて努力している。

c. 今後の抱負

我々の HIV ワクチンの更なる改良と実用化を目指す。また、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検定系としての使用を目指す。

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. 23年度の研究の総括

ラットの HTLV-I Tax 特異的 CTL に HTLV-I が感染し、活性化されることを示した。この CTL は持続的な増殖能も有しており、MHC-I 発現低下により CTL からエスケープ可能な HTLV-I 感染細胞も傷害できることが確認された。このような CTL は生体内で広範な細胞傷害活性を呈することが予測され、HTLV-I 関連炎症性疾患への関与が示唆された。また、この CTL から Tax エピトープを認識する T細胞受容体遺伝子を単離した。本 T細胞受容体遺伝子を用いて HTLV-I 特異的 CTL を増強することで、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、これまでに構築した MHC-I 単鎖三量体、Tax 特異的 TCR 発現ベクター、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 陰 峰 (ZHANG Xianfeng)

a. 研究テーマ

増殖型ベクター rBCG とワクシニア m8Δ によるエイズワクチン効果の解析

b. 23年度研究の総括

安全で、有効な感染防御エイズワクチンを開発するため、SIV gag、Env、RT、Rev-Tat-Nef 発現するワクシニアウイルス (rm8Δ) を作製した。SIV 遺伝子発現増殖型組み替え BCG (rBCG) と rm8Δ を組み合わせて、インド産アカゲザルに接種し、ワクチン効果を検討した。ワクチンを投与された赤毛猿 2 頭は rm8Δ boost 後、SIV 特異的 CD8⁺/CD4⁺ T細胞を誘導した。さらに、1 頭の CD8⁺ T細胞は強い SIV 増殖抑制能を示し、この猿は 5 回の SIVmac251 攻撃接種後でも SIV が検出されなかった。

他の免疫猿は3回目の攻撃接種後にSIVが検出されたが、その後速やかに減少した。他方、対照の2頭の猿には2回目の攻撃接種後SIVが検出され、高いウイルス量が維持された。本ワクチン法は有効な免疫を誘導し、感染防御効果を示した。rBCG、rm8Δはいずれも人に安全であり、人での臨床応用が期待できる。

c. 今後の抱負

上記の免疫法をさらに発展させて、抗SIV/HIV-1中和抗体をも誘導できるように更に改善する。そのため、rm8 Δ prime/センダイウイルスベクター (rSeV) boost、またはrBCG prime/rm8 Δ boost/rSeV 2nd boostの免疫法をマウス・ラットの小動物モデルでまず検証する。さらに免疫賦活化因子CD40Lmを用いて、抗体誘導を増強するアジュバント効果を検討する。

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補助金

日本学術振興会科学研究費補助金 (基盤研究(B))

志田 壽利 直接経費：3,500千円 間接経費：1,050千円
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

日本学術振興会科学研究費補助金 (挑戦的萌芽研究)

志田 壽利 直接経費：1,500千円 間接経費：450千円
HTLV-1感染における消耗T細胞の特異的回復

日本学術振興会科学研究費補助金 (基盤研究(C))

大橋 貴 直接経費：1,100千円 間接経費：330千円
成人T細胞白血病に対する免疫療法・ウイルス療法の開発

ヒューマンサイエンス財団国際研究グラント

志田 壽利 直接経費：22,000千円
増殖型ベクター rBCG とワクシニア m8 Δ による抗 SIV 免疫誘導と発症防止

II. 民間資金の活用状況

(1) 助 成 金

張 険峰

公益財団法人 伊藤医薬学術交流財団 250千円

(2) 寄 付 金

なし

(3) 受託研究費

(独)科学技術振興機構

志田 壽利 直接経費：600千円 間接経費：90千円
HIV ワクチンとしてのワクシニアベクターの最適化

(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		
○	○		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
		査読委員	Retrovirology
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 陰峰	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 評価担当者 人獣共通感染症リサーチセンター協議委員会 国際担当教員 北方生物圏フィールド科学センター運営委員会 環境負荷軽減推進員
		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・共同研究拠点運営委員会 共同利用・共同研究拠点課題等審査委員会 共同利用・共同研究拠点推進委員会
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 アイソトープ点検評価委員会 アイソトープ放射線障害予防安全委員会 アイソトープ運営委員会広報専門委員会 アイソトープ運営委員会教育訓練専門委員会 環境保全センター運営委員会
		研究所内	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
助 教	張 陰峰	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) 特許取得：木所稔、志田壽利「高度安全性痘瘡ワクチンウイルスおよびワクシニアウイルスベクター」
日本：特許第4719855号、出願番号2005-511272 米国：登録番号7638132、出願番号10/581495

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 Fofana IB, Colantonio AD, Reeves RK, Connole MA, Gillis JM, Hall LR, Sato S, Audin CR, Evans DT, Shida H, Johnson RP, Johnson WE (2011): Flow cytometry based identification of simian immunodeficiency virus Env-specific B lymphocytes. J Immunol Methods. 370 : 75-85
2. Mina Hikichi, Minoru Kidokoro, Takeshi Haraguchi, Hideo Iba, Hisatoshi Shida, Hideaki Tahara, Takafumi Nakamura (2011): MicroRNA Regulation of Glycoprotein B5R in Oncolytic Vaccinia Virus Reduces Viral Pathogenicity without Impairing its Antitumor Efficacy. Mol. Ther. 19 : 1107-15

3. Mika Nagai-Fukataki, Takashi Ohashi, Iwao Hashimoto, Tominori Kimura, Yoshiyuki Hakata, Hisatoshi Shida (2011): Nuclear and Cytoplasmic Effects of Human CRM1 on HIV-1 Production in Rat Cells. Genes to Cells 16 : 203-216.

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

1. Zhang Xianfeng, Sobue Tomoyoshi, Shida Hisatoshi. Enhancement of CD40Lm on vaccine elicited anti-HIV-1 immunity. 6th IAS conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention. July 2011, Rome, Italy.
2. Tomoyoshi Sobue, Shun-ichi Makino, Xianfeng Zhang, Takashi Ohashi, Kazunori Kato, Tatsuo Shioda, Makoto Inoue, Mamoru Hasegawa, Hisatoshi Shida. Immunogenicity of LC16m8Δ vaccine prime/sendai virus vector boost targeting the envelope glycoprotein of HIV-1 and contribution of CD40Lm. International union of microbiological societies 2011 congress; XV international congress of virology Sep 2011, Sapporo. Japan.
3. H. Shida: Immunogenicity of LC16m8Δ Vaccinia Virus/Sendai Virus Vector Expressing the gp160 of HIV-1 and Effect of CD40Lm AIDS VCCINE 2011 September 2011 Bangkok Thailand.

12. 学位取得者

修士：宮崎 かや

学位論文のタイトル「Enhancing effect of cyclosporin A and arsenic trioxide on HIV-1 infection in rat T cells」（ラットT細胞へのHIV-1感染におけるサイクロスポリンと酸化砒素の増強効果）

13. 報道等

なし

病態研究部門—分子腫瘍分野

1. 構 成 員 (平成23年12月1日現在)

教 授：藤田 恭之
助 教：梶田美穂子、加藤 洋人
博士研究員：山内 肇
技術専門職員：石川 晋
大 学 院 生：
総合化学院修士課程：大岡 敦子、真野 弘毅
学部学生（理学部）：齋藤沙弥佳、八子 優太
技術補助員：菅沼 瞳、西川 敦子

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. 23年度の研究の総括

正常上皮細胞とがん抑制タンパク質 Scribble 変異細胞が混在すると変異細胞が細胞競合によりアポトーシスを起こし、上皮細胞層から除かれることを見出した。また、そのプロセスに p38MAPK の活性化が関与していることも明らかとなった。これらのデータは *Journal of Cell Science* 誌に発表され、大きな反響を呼んだ (Norman et al., 2012, *Journal of Cell Science*)。

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ある。今後はそれらに関わる重要な分子の同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用いて、変異をモザイク様に誘導するシステムを確立していく。

助教 梶 田 美穂子 (KAJITA Mihoko)

a. 研究テーマ

正常上皮細胞と変異細胞の境界で起こる現象の解明

b. 23年度の研究の総括

上皮細胞培養系を用いたスクリーニングにより、正常上皮細胞と変異細胞の境界で特異的に機能する分子を見出し、この分子の働きによって、周りの正常細胞が変異細胞を排除することを明らかにした。

c. 今後の抱負

正常上皮細胞と変異細胞の境界で起こる現象の分子機構を解明する。

助教 加 藤 洋 人 (KATOHI Hiroto)

a. 研究テーマ

多段階発がん過程における異なる腫瘍細胞間の細胞競合
細胞競合マウスモデルの樹立

b. 23年度の研究の総括

培養細胞を使用した実験系において、細胞競合に関わる興味深い知見をいくつか見いだした。
細胞競合マウスモデル作製のためにマウスの実験系を立ち上げた。

c. 今後の抱負

生体内における正常細胞－変異細胞間相互作用の解明、および、異なる2種の変異細胞間における細胞競合現象の解明を目指す。初期発がんメカニズムの解明を目標とする。

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補助金

日本学術振興会科学研究費補助金（研究活動スタート支援）

梶田美穂子

直接経費：130千円 間接経費：390千円

変異細胞と正常上皮細胞の境界で起こる現象の解明

II. 民間資金の活用状況

(1) 助 成 金

山内 肇

財団法人 安田記念医学財団

1,000千円

(2) 寄 付 金

なし

(3) 受託研究費

なし

(4) 民間等との共同研究

塩野義製薬(株)

藤田 恭之

直接経費：3,360千円

抗腫瘍活性を有する化合物の探索方法の構築

大塚製薬(株)

藤田 恭之

直接経費：4,545千円

癌細胞と正常上皮細胞との相互作用に関連する分子の探索研究

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		
	○		癌細胞と正常上皮細胞との相互作用に関連する分子の探求研究	教 授	藤田恭之	○		10	～24.12.31

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

Dr. Masazumi Tada (University College London) と共同提出した Royal Society International Exchanges Scheme が採択された。これにともなって、年一度のお互いの研究所から人員が交換で一月ほど滞在して研究をおこなうこととなった。

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	藤田 恭之	学 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

主催者名	学 会 名	開催日時・場所	参加人数
藤田 恭之	細胞競合コロキウム	平成24年 2 月 2－3 日 遺伝子病制御研究所	20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
教 授	藤田 恭之	学 外	上皮管腔組織形成専門委員会
		学 内	探索医療教育研究センター運営委員会委員 北海道大学大学院薬学研究創薬科学研究教育センター運営委員会実施委員会委員
		研究所内	共通機器管理委員会委員長
助 教	梶田美穂子	研究所内	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	加藤 洋人	研究所内	図書委員会 動物実験施設運営委員会 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

- Hogan, C., Kajita, M., Lawrenson, K., and **Fujita, Y.** (2011) Interactions between normal and transformed epithelial cells: their contributions to tumourigenesis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 43: 496-503.
- Fujita, Y.** (2011) Interface between normal and transformed epithelial cells - A road to a novel type of cancer prevention and treatment. *Cancer Science*, 102(10); 1749-1755.
- Howard, S., Deroo, To., **Fujita, Y.**, and Itasaki, N. (2011) A positive role of cadherin in Wnt/ β -catenin signalling during epithelial-mesenchymal transition. *PLoS ONE*, 6, e23899.
- Norman, M, Wisniewska, K. A., Lawrenson, K., Garcia-Miranda G., Tada M., Kajita M., Mano, H., Ishikawa, S., Ikegawa, M., Shimada, T., and Fujita, Y. (2012) Loss of Scribble causes cell competition in mammalian cells. *Journal of Cell Science*, 125(1): 59-66. Highlight in Journal of Cell Science 2012 125 : e101
- Yamauchi, H and **Fujita, Y.** (2012) Epithelial self-defense against cancer. *Cell Research*, 24 April 2012; doi: 10. 1038/cr. 2012. 69.
- Katoh H, Fujita Y. (2012) Epithelial homeostasis: elimination by live cell extrusion. *Current Biology*, 22 (11): R453-455.

Ⅱ. 総説、解説、評論等

1. Fujita, Y. (2011) Interface between normal and transformed epithelial cells -A road to a novel type of cancer prevention and treatment. *Cancer Science*, vol. 102 (10), p1749-1755.
2. Hogan, C., Kajita, M., Lawrenson, K., and Fujita, Y. (2011) Interactions between normal and transformed epithelial cells: their contributions to tumourigenesis. *Int J Biochem Cell Biol.*, 43(4): 496-503.
3. 梶田美穂子、藤田恭之. 総説「正常上皮細胞と変異上皮細胞間の相互作用とその臨床応用」(2012) 日薬理誌. in press.
4. 加藤洋人、藤田恭之、(2012)「Ras 変異上皮細胞と正常上皮細胞の細胞間相互作用」*生体の科学*, 63(3): 212-217.

Ⅲ. 著書（学術的価値のある翻訳を含む）

「がんの浸潤・転移」－臨床と基礎－高井義美、藤田恭之ら共著
正常細胞との競合と協調 p181－191、ISBN978-4-525-42081-9

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. Yasuyuki Fujita 第63回細胞生物学会（シンポジウム）「Interactions between normal and transformed epithelial cells in mammals-A novel approach for cancer prevention, detection and treatment」(札幌市) 6月27～29日
2. Mihoko Kajita 第63回細胞生物学会（口頭発表）「Interaction with surrounding normal epithelial cells influences signalling pathways and behaviour of Src-transformed cells」(札幌市) 6月27～29日
3. 藤田 恭之 第20回日本 Cell Death 学会学術集会（シンポジウム）「正常上皮細胞と変異細胞の相互作用－新規癌治療法の開発を目指して－」(東京都) 7月29日～30日
4. Yasuyuki Fujita 第70回日本癌学会学術総会（シンポジウム）「Interface between normal and transformed epithelial cells」(名古屋市) 10月3～5日
5. Yasuyuki Fujita 第34回日本分子生物学会年会（シンポジウム）「Interface between normal and Src-transformed epithelial cells in mammalian cell culture systems」(横浜市) 12月7～10日

(3) 国際学会発表（一般演題、ワークショップ）

1. Yasuyuki Fujita The 7th Asia Pacific IAP Congress (Symposium)「The interface between normal and transformed epithelial cells」(Taipei) May20-24, 2011
2. Yasuyuki Fujita Gordon Research Conference (Symposium)「The interface between normal and transformed epithelial cells」(Mount Snow Resort) June19, 2011

(4) その他のワークショップ、シンポジウム

藤田 恭之 平成23年11月19日 第60回サイエンスカフェ・札幌 「おしくらさいぼう押されてなくなれ！」(紀伊國屋書店札幌本店)

12. 学位取得者

なし

13. 報道等

北海道新聞（夕刊） 平成24年 2 月 6 日

藤田 恭之

〈スポット〉副作用のない癌治療 ―正常な細胞の力を活用

朝日新聞（朝刊） 平成24年 3 月31日

藤田 恭之

〈ほっかいどう〉教育 科学易しく 語り手輩出

FMドラマシティ（札幌市厚別区）平成24年 3 月 1 日

午後 8－9 時 研究室で行っているがん研究について語る

病態研究部門—免疫生物分野

1. 構 成 員

教 授：清野研一郎
助 教：香城 諭、和田はるか
学術研究員：草間 千枝
研究支援推進員：岡部 レイ
特別研究学生：工藤 浩也
大 学 院 生：蜂屋 佳織
ビジティングスチューデント：杉崎 麻友

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。

II. スタッフ毎

教授 清 野 研一郎 (SEINO Ken-ichiro)

a. 研究テーマ

腫瘍免疫学、移植免疫学

b. 23年度の研究の総括

ヒトガンマデルタ T 細胞の抗原提示能を生かした新しい免疫知慮の開発。多能性幹細胞を用いた新しい免疫制御法の開発。

c. 今後の抱負

上記を引き続き行う。

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. 23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。

助教 和田 はるか (WADA Haruka)

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. 23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abberant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- γ 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

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補助金

日本学術振興会科学研究費補助金（基盤研究(C)）

和田はるか 直接経費：1,500千円 間接経費：450千円
再生医学的手法を取り入れた新しいがん免疫細胞療法の開発

II. 民間資金の活用状況

(1) 助成金

香城 諭

公益財団法人 秋山記念生命科学振興財団 500千円

香城 諭

公益財団法人 加藤記念研究助成 2,000千円

(2) 寄付金

なし

(3) 受託研究費

(独)科学技術振興機構

清野研一郎 直接経費：7,900千円 間接経費：1,185千円
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

(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

清野研一郎 直接経費：500千円

ATL の治療に対する免疫細胞療法の実施可能性の検討に関する研究

(株)メディネット

清野研一郎 直接経費：4,514千円 間接経費：35千円

がん抗原と $\gamma\delta$ T 細胞を用いた新規がん免疫療法の開発

(独)理化学研究所

清野研一郎 直接経費：5,000千円

NKT 細胞系列決定・機能発現メカニズム

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		
	○		がん抗原と $\gamma\delta$ T 細胞を用いた新規がん免疫療法の開発	教 授	清野研一郎	○		3	2011 ～2012
	○		HTLV-1感染がん患者に対する安全な免疫細胞療法の確立ならびに免疫細胞による ATL 治療の可能性に関する検討	教 授	清野研一郎	○		7	2011 ～2012
	○		NKT 細胞系列決定・機能発現メカニズム	教 授	清野研一郎	○		3	2011 ～2012
	○		ATL の治療に対する免疫細胞療法の実施可能性の検討に関する研究	教 授	清野研一郎	○		7	2011
	○		抑制性T細胞類似の細胞による免疫寛容誘導の試み	教 授	清野研一郎		○	5	2009～
	○		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	教 授	清野研一郎		○	8	2008～
	○		免疫細胞における Dec1 の役割および細胞制御機構解析	助 教	香城 諭	○		3	2011～

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

1. 清野研一郎. 免疫寛容のメカニズムと臨床応用の一例. 日本免疫治療学研究会、東京、2011年2月
2. 清野研一郎. 再生医学の最前線 ― iPS 細胞から癌の最新治療まで ― 日経懇話会、札幌ホテルオークラ、2011年10月11日
3. 清野研一郎. がんの最先端治療について 南札幌ロータリークラブ、札幌パークホテル、2011年10月24日
4. 清野研一郎. 西日本新聞医療座談会「先端医療が切りひらく未来」、西日本新聞会館、2011年11月8日

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	編集幹事、評議員	北海道医学会
		プログラム委員	日本癌学会
		会 員	日本免疫学会、日本移植学会、 日本再生医療学会、北海道癌談話会
助 教	香城 諭	会 員	日本免疫学会、日本臨床免疫学会、 日本リウマチ学会
助 教	和田はるか	会 員	日本免疫学会、日本がん免疫学会、 日本再生医療学会

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	学 内	放射性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線回折室運営委員会
		研究所内	共通機器管理委員会 動物実験施設運営委員会 有害廃液連絡員
助 教	和田はるか	研究所内	図書委員会 感染癌研究センター運営委員会 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

- Hosonuma S, Kobayashi Y, Kojo S, Wada H, Seino K, Kiguchi K, Ishizuka B. Clinical significance of side population in ovarian cancer cells. Hum Cell, 24: 9-12, 2011.
- Kobayashi Y, Seino K, Hosonuma S, Ohara T, Itamochi H, Isonishi S, Kita T, Wada H, Kojo S, Kiguchi K. Side population is increased in paclitaxel-resistant ovarian cancer cell lines regardless of resistance to cisplatin. Gynecol. Oncol. 121: 390-394, 2011.
- Wada H, Kojo S, Okamoto N, Satoh Y, Ishizuka B, Seino K. Successful differentiation to T cells, but unsuccessful B cell generation, from B-cell-derived induced pluripotent stem cells. Int. Immunol. 23: 65-74, 2011.

Ⅱ. 総説、解説、評論等

1. 香城 諭. iNKT 細胞アナジーおよびその誘導機序／ iNKT cell anergy and the mechanisms for induction of it. 臨床免疫・アレルギー科. 55：332-330, 2011.

Ⅲ. 著 書

1. 清野研一郎、がん専門医が部分別に語る. 免疫細胞治療Ⅱ、幻冬舎、218-219, 2011.

Ⅳ. 学術講演

(1) 特別講演

1. 清野研一郎. 移植と癌にまつわる免疫制御研究の変遷と今後の展望ー再生医学時代における新しい免疫制御の考え方ー、北海道大学医学研究科皮膚科学分野特別講演会、札幌、2011年 5 月18日
2. 清野研一郎. 再生医学時代における新しい免疫制御法の考え方、第91回北海道医学大会病理分科会、旭川、2011年 9 月10日

(2) 全国規模のシンポジウム

1. 清野研一郎. iPS テクノロジーを導入した新しいがん免疫細胞療法の確立に向けた取り組みと現状. 第24回バイオセラピー学会学術集会総会、和歌山、2011年12月 1 日

(3) 国際学会発表（一般演題、ワークショップ）

1. Kudo, H, Seino, K. A novel methodology of immune regulation using pluripotent stem cells. The 12th Congress of the Asian Society of Transplantation (Cast2011), Seoul, 2011.9.

(4) その他のワークショップ、シンポジウム

1. 清野研一郎. がんと免疫、第28回日本医学会総会一般向けセミナー、東京、2011年 4 月 5 日

12. 学位取得者

なし

13. 報 道 等

なし

疾患制御研究部門－疾患モデル創成分野

1. 構 成 員 (平成23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

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. 23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、上皮系や免疫系の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 BRC リピート構造を同定した。

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) ウイルス蛋白質発現トランスジェニックマウスにおける病態解析
- (2) ウイルス感染抵抗性動物の開発

b. 23年度の研究の総括

ヘルペスウイルスやレトロウイルスの蛋白質を発現するトランスジェニックマウスの病態解析を進め、疾患モデル動物としての有用性を検証した。また、インフルエンザウイルス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、感染抵抗性について検証した。

c. 今後の抱負

神経向性ウイルスの蛋白質を発現するトランスジェニックマウスの新規作製・解析を進め、ウイルス蛋白質が宿主の遺伝子発現等に影響し病態発生に関与するメカニズムを明らかにしたい。

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. 23年度の研究の総括

「北海道大学におけるノックアウトマウス作製支援」として、薬学研究院より1件の依頼を受けた。自身の研究としては、① 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を確立した。②独自に探索した胎盤機能関連候補遺伝子のノックアウトマウスを作製し、解析に着手した。

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、①新たに確立したゲノム改変技術を利用して、理想的な疾患モデルマウスの作製に取り組む。②作製した胎盤機能関連候補遺伝子ノックアウトマウスの解析を進め、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補助金

日本学術振興会科学研究費補助金（基盤研究(C)）

森松 正美

直接経費：2,200千円 間接経費：660千円

乳癌原因遺伝子 BRCA2の変異を基点としたゲノム不安定化による腫瘍発症機構の解析

日本学術振興会科学研究費補助金（若手研究(B)）

富岡 幸子

直接経費：1,400千円 間接経費：420千円

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補助金（若手研究(B)）

森岡 裕香

直接経費：1,400千円 間接経費：420千円

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

森岡 裕香

直接経費：750千円

輝け、女性研究者！根を張れ、花咲け、実を結べ@北大

II. 民間資金の活用状況

(1) 助 成 金

森岡 裕香

公益財団法人 武田科学振興財団

3,000千円

森岡 裕香
公益財団法人 アステラス病態代謝研究会

1,000千円

森岡 裕香
公益財団法人 倉田記念日立科学技術財団

1,100千円

(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		
	○		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ル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	動物実験委員会 病原体等安全管理委員会 保健センター運営委員会
		研究所内	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 病原体等安全管理委員会 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	図書委員会 動物実験施設運営委員会 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. Ochiai, K., Yoshikawa, Y., Yoshimatsu, K., Oonuma, T., Tomioka, Y., Takeda, E., Arikawa, J., Mominoki, K., Omi, T., Hashizume, K. and Morimatsu, M. Valine 1532 of human BRC repeat 4 plays an important role in the interaction between BRCA2 and RAD51. *FEBS Lett.* **585**: 1771-1777 (2011)
2. Ochiai, K., Yoshikawa, Y., Oonuma, T., Tomioka, Y., Hashizume, K. and Morimatsu, M. Interactions between canine RAD51 and full length or truncated BRCA2 BRC repeats. *Vet. J.* **190**: 293-295 (2011)
3. Meike, S., Yamamori, T., Yasui, H., Eitaki, M., Matsuda, A., Morimatsu, M., Fukushima, M., Yamasaki, Y. and Inanami, O. A nucleoside anticancer drug, 1-(3-C-ethynyl-beta-D-ribo-pentofuranosyl) cytosine (TAS106), sensitizes cells to radiation by suppressing BRCA2 expression. *Mol. Cancer* **10**: 92-100 (2011)
4. Kanatsu-Shinohara M., Kato-Itoh M., Ikawa M., Takehashi M., Sanbo M., Morioka Y., Tanaka T., Morimoto H., Hirabayashi M., and Shinohara T. Homologous Recombination in Rat Germline Stem Cells. *Biol. Reprod.* **85** (1) : 208-217 (2011)
5. Suga T., Kimura E., Morioka Y., Ikawa M., Li S., Uchino K., Uchida Y., Yamashita S., Maeda Y., Chamberlain J.S., and Uchino M. Muscle fiber type-predominant promoter activity in lentiviral-mediated transgenic mouse. *PLoS ONE* **6** (3) : e16908 (2011)
6. Kumasawa K., Ikawa M., Kidoya H., Hasuwa H., Saito-Fujita T., Morioka Y., Takakura N., Kimura T., and Okabe M. Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates preeclampsia in a mouse model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **108** (4) : 1451-1455 (2011)

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)

森岡裕香、藤原祥高、伊川正人：生物機能モデルと新しいリソース・リサーチツール、第Ⅱ部・第1章・第1節・第5項「ノックアウトマウスプロジェクト」(p459-468)

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23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

日本学術振興会特別研究員 (PD)：田中 沙智

研究支援推進員：坂口 遥

客員研究員：東 寛、岡野 文義、成田 義規、三田村理恵子、富樫 裕二

研 究 補 助：青柳 由佳、吉田 陽香

大 学 院 生：小泉 真一、小林 稔、但馬 正樹、岩澤久美子、塩浜 康雄、増子 和尚、大竹 淳矢、
角田健太郎、キヴィ絵美、久保田那月、合田 彩佳、末竹 幸広、寺田 聖

学部学生 (ビジティングスチューデント)：枝村 達磨、大浦 峻介、金海 俊、黒江 美穂、
新海 晃弘、永浦 直幸

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 (Type 1 免疫) と体液性免疫 (Type 2 免疫) の二つに分けられる。通常これらの免疫担当細胞群は互いに協力し合い、外来由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、免疫調節の中枢を担うヘルパーT細胞を基軸とした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もとに、がん患者に対するペプチドワクチン・Th1細胞治療を臨床応用するトランスレーショナルリサーチも展開している。

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. 23年度の研究の総括

これまで得られた Type 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 事業および厚生労働省創薬基盤推進研究事業において、がん抗原ヘルパーペプチドワクチンと特異的 Th1細胞によ

る、がん免疫治療法開発を目指した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、IFN- γ /IL-17産生T細胞誘導に関する分子メカニズムの解明を行った。さらに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

厚生労働省事業において、がん抗原ヘルパーペプチドによる第II相臨床試験を実施し、がん免疫治療による抗腫瘍効果を詳細に検証する。本事業にて付随して行う研究にて、治療効果を予見し得る新規がん抗原やバイオマーカーの探索と同定を行い、より精度・効果の高いがん免疫治療法の開発に繋げる。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. 23年度の研究の総括

昨年度に引き続き、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、TLRリガンドやサイトカイン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。その結果、Type1サイトカインと神経ペプチドシグナルによる樹状細胞の新しい免疫増強機構が存在することを見出した。また担がん生体内で生ずるIL-6によって樹状細胞の抗原提示能が抑制され、T細胞の機能低下も生ずることを明らかにした。さらに、がん患者に対するMAGE-A4/Survivin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ペプチドワクチン第I相臨床試験研究を実施し、ワクチン投与後、早い段階でのがん抗原特異的な免疫応答の惹起を確認するとともに、一部の症例で臨床効果も経験した。

c. 今後の抱負

マウス樹状細胞を用いた研究成果をもとに、さらにヒト樹状細胞の機能制御に繋げる研究を行いたい。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因子の同定と、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しての作用メカニズムも解明したい。がん疾患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、今後各疾患の新しい治療法に役立つ基盤研究を行ないたい。また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探索的臨床試験研究を実施し、次世代がんワクチン・細胞治療法の開発へと繋げたい。

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. 23年度の研究の総括

担がんマウスモデルを構築し、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、 $\gamma\delta$ T細胞より炎症性サイトカインの1つであるIL-17が産生され、この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することを見い出した。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。また、担がんマウスにおける、がん幹細胞の解析も行い、癌細胞の転移能の獲得や免疫逃避機構との関係を精査した。

c. 今後の抱負

これまでの研究成果により、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ことが明らかとなり、今後、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詳細な作用機序に関する研究を展開する。また、担がん生体内における、がん幹細胞とT細胞免疫応答の関連性を見いだし、T細胞免疫応答によるがんの発症制御機構について精査することで、より精度・効果の高い、がん免疫治療の開発へと繋げたい。

3. 科学研究費等研究助成金の状況

1. 文部科学省、日本学術振興会科学研究費補助金

日本学術振興会科学研究費補助金（基盤研究(B)）

西村 孝司

直接経費：4,200千円 間接経費：1,260千円

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

日本学術振興会科学研究費補助金（若手研究(B)）

北村 秀光

直接経費：1,400千円 間接経費：420千円

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補助金（若手研究(B)）

脇田 大功

直接経費：1,200千円 間接経費：360千円

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補助金（特別研究員奨励費）

田中 沙智

直接経費：900千円

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

厚生労働科学研究費補助金（創薬総合推進研究経費）

西村 孝司

直接経費：20,000千円 間接経費：3,000千円

ハイブリッドロングペプチドを用いた革新的次世代がん治療用ワクチンの開発とその臨床効果

文部科学省 未来創薬・医療イノベーション拠点形成

西村 孝司

直接経費：12,500千円

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

(財)北海道科学技術総合振興センター

西村 孝司

直接経費：30,000千円

免疫バランス制御評価による機能性素材開発（地域イノベーション戦略支援プログラム さっぽろバイオクラスター “Bio-S”）

(4) 民間等との共同研究

日本たばこ産業(株)

西村 孝司

直接経費：2,695千円 間接経費：35千円

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

中外製薬(株)

西村 孝司

直接経費：4,482千円 間接経費：70千円

IL-6の免疫バランスへの影響

山口農園

西村 孝司

直接経費：50千円

野菜等の機能性とその応用に関する研究

北海道三井化学(株)

西村 孝司

直接経費：660千円 間接経費：35千円

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

特定非営利活動法人イムノサポートセンター

西村 孝司

直接経費：100千円

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

(株)バイオイミュランス

西村 孝司

直接経費：100千円

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

北海道三井化学(株)、ネピュレ(株)

西村 孝司

直接経費：420千円

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

崎山酒造廠
 西村 孝司 直接経費：50千円
 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への応用に関する研究

(株)木野商事
 西村 孝司 直接経費：100千円
 高付加価値化道産食材等を用いた製品開発に関する研究

(株)きのとや
 西村 孝司 直接経費：200千円
 北海道産食品素材等の機能性付加とその製品開発への応用に関する研究

テラ(株)
 西村 孝司 直接経費：450千円
 ヘルパーエпитープペプチドを用いた癌の革新的免疫治療法の開発研究

(株)バイオイミュランス
 西村 孝司 直接経費：3,850千円
 ヘルパーT細胞を中心とした革新的免疫治療法の開発

(株)ペプチド研究所
 西村 孝司 直接経費：5,253千円
 癌治療用ロングペプチドの安価で高品質な製造方法の開発

(株)バイオイミュランス
 西村 孝司 直接経費：121千円
 癌治療用ロングペプチドの安価で高品質な製造方法の開発

(株)医学生物学研究所
 西村 孝司 直接経費：423千円 間接経費：35千円
 臨床試験における免疫モニタリング技術等の開発

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	2009-2011
	○		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	2010-2011
○	イノベーション推進事業（課題解決型実用化開発助成事業（バイオ医薬の製造技術））「癌治療用ロングペプチドの安価で高品質な製造方法の開発」（株式会社ペプチド研究所）	教授 准教授 助教 特任助教	西村孝司 北村秀光 脇田大功 佐藤崇之	○ ○ ○ ○	10	2011-2012
○	イノベーション推進事業（課題解決型実用化開発助成事業（バイオ医薬の製造技術））「癌治療用ロングペプチドの安価で高品質な製造方法の開発」（株式会社バイオイミュランス）	教授 准教授 助教 特任助教	西村孝司 北村秀光 脇田大功 佐藤崇之	○ ○ ○ ○	5	2011-2012
○	北海道産食品素材等の機能性付加とその製品開発への応用に関する研究（株式会社きのとや）	教授	西村孝司	○	2	2011
○	高付加価値化道産食材を用いた製品開発に関する研究（株式会社木野商事）	教授	西村孝司	○	2	2011

	○		ヘルパーT細胞を中心とした革新的免疫治療法の開発（株式会社バイオイミュランス）	教授 准教授 助教 特任助教	西村孝司 北村秀光 脇田大功 佐藤崇之	○	○ ○ ○	34	2011
--	---	--	---	-------------------------	------------------------------	---	-------------	----	------

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

1. 西村孝司：講演 産学連携クリエイティブネットワーク 「人の健康のための社会的・経済的付加価値の創造と北海道開拓」 函館国際ホテル 函館 5/10 (2011)
2. 西村孝司：講演 経営者モーニングセミナー 「食、健康、環境、医療をターゲットにした北海道開拓」 札幌第一ホテル 札幌 6/16 (2011)
3. 西村孝司：シンポジウム発表 平成23年度北海道癌談話会 「がん抗原ロングペプチドを用いたH/K-HELP がんワクチン治療：安全性とTh1依存的抗腫瘍効果の検証」 アキュ 札幌 6/25 (2011)
4. 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」 北海道大学臨床大講堂 札幌 9/9 (2011)
5. 西村孝司：講演 ペプチド学会市民フォーラム 「新しい人工がんペプチド、H/K-HELP の開発とそのがん撲滅への挑戦」 北海道大学 学術交流会館小講堂 札幌 10/1 (2011)
6. 西村孝司：講演 第7回公益社団法人日本鍼灸師会全国大会 in 北海道 「免疫バランスと健康一食、健康、環境、医療を結びつけた社会基盤構築の重要性」 札幌サンプラザ 札幌 10/10 (2011)
7. 西村孝司：講演 東京会議 Hokkaido2011年10月例会ミニセミナー 「免疫バランスと健康～食・健康・環境・観光をターゲットにした“北海道開拓”～」 北海道東京事務所 東京 10/18 (2011)
8. 西村孝司：講演 うらほろ食育セミナー 「免疫バランスと健康ー子どもの未来と地域創造における重要性ー」 浦幌町教育文化センター 11/5 (2011)
9. 西村孝司：講演 第8回東レ先端融合研究シンポジウム 「がんワクチン治療の新しい幕開け：次世代がんワクチン、H/K-HELP の開発とヒトがん治療への応用」 東レ株式会社 11/14 (2011)
10. 西村孝司：講演 中司政策懇話会 「免疫バランスと健康ー最先端の癌治療と健康に暮らす為の生活ー」 中標津町 11/18 (2011)
11. 西村孝司：講演 北の恵み愛食フェア 「免疫バランスと健康ー子どもの未来と北海道の明日を拓く高付加価値道産食材ー」 KKR ホテル札幌 12/1 (2011)
12. 西村孝司：講演 テラ株式会社主催アイマックスがん治療研究会年次報告 「Helper/killer hybrid epitope long peptide (H/K-HELP) を用いた次世代がんワクチン細胞治療」 国立国際医療研究センター 東京 12/17 (2011)

13. 西村孝司：講演 “地域の食の価値を考える” セミナー 「免疫バランスと健康―食で築く子どもの未来と地域の力―」 札幌駅前地下歩行空間 北3条交差点広場 1/14 (2012)
14. 西村孝司：講演 地産地消推進講演会 「道産食材に対する高付加価値の付与と6次産業の活性化」 上士幌町山村開発センター 1/16 (2012)
15. 西村孝司：講演 “絆と健康を考えよう！洞爺湖温泉雪遊びヘルシーツアー” 内にて 「免疫バランスと健康」 洞爺湖環境情報センター内町民ホール 2/11 (2012)
16. 西村孝司：講演 北海道小児先進医療研究会平成23年度第5回勉強会 「Helper/killer hybrid epitope long peptide (H/K-HELP) を用いた次世代癌ワクチン治療の開発」 旭川医科大学実験実習機器センター 2/14 (2012)

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 日本癌学会 日本臨床分子医学会 北海道医学会
		幹 事	日本がん免疫学会 日本樹状細胞研究会
		会 員	日本癌治療学会 代用臓器研究会 日本アレルギー学会 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
		委 員	北海道癌談話会
		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 会 員 評 議 員 評 議 員	日本免疫学会 日本癌学会 日本がん免疫学会 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

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	放射性同位元素等管理委員会 観光学高等研究センター運営委員会委員
		研究所内	倫理審査委員会
准教授	北村 秀光	学 内	先端生命科学研究院放射線障害予防安全委員会 産学連携連絡会連絡員
		研究所内	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	脇田 大功	研究所内	図書委員会 安全管理委員会 有害廃液連絡員

10. 特許申請・取得の有無

1. 「抗腫瘍T細胞応答増強剤」

国際出願日：2011/05/27

国際出願番号：PCT/JP2011/062209

優 先 日：2010/05/28

優先権基礎出願：特願2010-122951

国際公開番号：WO2011/149051

国際公開日：2011/12/01

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

2. 「医薬組成物」

特許出願番号：特願2012-009759

出 願 日：平成24年 1 月20日

発 明 者：西村孝司

出 願 人：国立大学法人北海道大学

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. Tajima M, Wakita D, Satoh T, Kitamura H, Nishimura T. IL-17/IFN- γ double producing CD8⁺ T (Tc17/IFN- γ) cells: A novel cytotoxic T-cell subset converted from Tc17 cells by IL-12. Int Immunol. (査読有) 23(12): 71-9 (2011)
2. Kitajima M, Ito T, Tumes DJ, Endo Y, Onodera A, Hashimoto K, Motohashi S, Yamashita M, Nishimura T, Ziegler S, Nakayama T. Memory type 2 helper T cells induce long-lasting anti-tumor immunity by activating natural killer cells. Cancer Res. (査読有) 71(14): 4790-8 (2011)
3. Kurotaki D, Kon S, Bae K, Ito K, Matsui Y, Nakayama Y, Kanayama M, Kimura C, Narita Y, Nishimura T, Iwabuchi K, Mack M, van Rooijen N, Sakaguchi S, Uede T, Morimoto J. CSF-1-dependent red pulp

- macrophages regulate CD4 T cell responses. J Immunol. (査読有) 186(4): 2229-2237 (2011)
4. Takahashi D, Azuma H, Sakai H, Sou K, Wakita D, Abe H, Fujihara M, Horinouchi H, Nishimura T, Kobayashi K, Ikeda H. Phagocytosis of liposome particles by rat splenic immature monocytes makes them transiently and highly immunosuppressive in ex vivo culture conditions. J Pharmacol Exp Ther. (査読有) 337(1): 42-49 (2011)
 5. Noguchi D, Wakita D, Ohkuri T, Tajima M, Chamoto K, Kitamura H, Nishimura T. Blockade of IL-6-signaling inhibits the pathogenesis of CD4⁺ T cell-mediated lethal graft-versus-host reaction against minor histocompatibility antigen. Immunol Lett. (査読有) 136: 146-155 (2011)
 6. Moriguchi Y, Yogo K, Aizawa K, Serizawa K, Tashiro Y, Yoroze K, Ishizuka N, Iwabuchi S, Kitamura H, Nishimura T. Left ventricular hypertrophy is associated with inflammation in sodium loaded subtotal nephrectomized rats. Biomed Res. (査読有) 32(2): 83-90 (2011)
 7. Tanaka S, Koizumi SI, Masuko K, Makiuchi N, Aoyagi Y, Quivy E, Mitamura R, Kano T, Ohkuri T, Wakita D, Chamoto K, Kitamura H, Nishimura T. Toll-like receptor-dependent IL-12 production by dendritic cells is required for activation of natural killer cell-mediated Type-1 immunity induced by Chrysanthemum Coronarium L. Int Immunopharmacol. (査読有) 11: 226-232 (2011)
 8. Tanaka S, Koizumi SI, Makiuchi N, Aoyagi Y, Quivy E, Mitamura R, Kano T, Wakita D, Chamoto K, Kitamura H, Nishimura T. Extract of Japanese soybean, Kurosengoku (Glycine max), activates Type-1 immunity via IL-12 production in a Toll-like receptor 2- and 4-dependent manner. Cellular Immunol. (査読有) 266: 135-142 (2011)

II. 総説、解説、評論等

1. 西村孝司、脇田大功：「腫瘍微小環境由来 TGF- β によって誘導される腫瘍増殖促進免疫制御細胞群の性状とその克服によるがん免疫治療」臨床免疫・アレルギー科 56(1)：7-17 (2011) 7月号
2. 西村孝司：「実地医療と臨床研究 1 がん特異的免疫治療の進歩と細胞治療の問題点」腫瘍内科 8(5)：470-477 (2011) 11月号
3. 西村孝司、脇田大功、富樫裕二、北村秀光：「がん特異的な細胞治療の現状」カレントセラピー 29(12)：61-66 (2011) 12月号

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. 西村孝司：講演 国立成育医療研究センター特別セミナー 「ロングペプチドがんワクチン、H/K-HELP の第一相臨床研究：Th1免疫の誘導と抗腫瘍効果の検証」 独立行政法人国立成育医療研究センター 東京 4/28
2. 西村孝司：講演 第32回癌免疫外科研究会 「次世代癌ワクチン、H/K-HELP の第一相臨床研究：Th1免疫の誘導と抗腫瘍効果の検証」 和歌山マリーナシティ 和歌山 5/19

(2) 全国規模のシンポジウム

1. 西村孝司：シンポジウム発表 第15回日本がん免疫学会総会 「次世代癌ワクチン、helper/killer hybrid epitope long peptide (H/K-HELP) の第一相臨床研究：Th1免疫の誘導と抗腫瘍効果の検証」 千里ライフサイエンスセンター 大阪 6/30-7/1
2. 西村孝司：シンポジウム発表 第39回日本臨床免疫学会総会 「ヘルパー T細胞を軸とした癌免疫応

答の制御ー基盤研究から次世代癌ワクチン、H/K-HELPの発見までー」 京王プラザホテル 東京
9/15-17 (2011)

(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

① キヴィ絵美：修士（医学）

② たまねぎ抽出物の Type1免疫賦活効果とそのメカニズムの解析について

① 久保田那月：修士（医学）

② CD133陽性癌幹細胞様細胞における免疫逃避能獲得の分子機構解析

① 小泉真一：博士（医学）

② The regulation mechanisms of immune balance through the activation of innate immunity. （自然免疫を介した免疫バランス制御機構の解明に関する研究）

① 小林 稔：博士（医学）

② Studies on pathogenic and regulatory mechanisms of immune-related diseases. （免疫関連疾患の発症および制御機構の解明に関する研究）

① 但馬正樹：博士（医学）

② The mechanisms of plastic conversion of IL-17-producing CD8⁺T cells into IL-17/IFN- γ -double producing-cytotoxic CTL subset and the physiological role in autoimmune diseases. （IL-17産生 CD8⁺T 細胞の可塑的变化による IL-17/IFN- γ -共陽性 CTL の誘導メカニズムと自己免疫疾患における生理的意義の解明）

13. 報道等

【新聞報道】

北海道新聞 2011年 5月24日

きのとや「まぼろしの黒千石」発売の関連記事～「おいしい共同開発～幻の黒大豆で焼き菓子」

毎日新聞 2011年 5月24日

きのとや「まぼろしの黒千石」発売の関連記事～「道産黒大豆を使った洋菓子 北大教授ら開発」

朝日新聞 2011年 5月24日

きのとや「まぼろしの黒千石」発売の関連記事～「幻の道産黒大豆健康効果 （黒千石）復活 菓子あす発売」

読賣新聞 2011年 5 月24日

きのとや「まぼろしの黒千石」発売の関連記事～「栽培復活の黒大豆で菓子 北大ときのとや開発 免疫力アップ」

日本経済新聞 2011年 5 月24日

きのとや「まぼろしの黒千石」発売の関連記事～「道産大豆の（黒千石）使用 きのとや、焼き菓子発売 抗酸化成分も含有」

日本農業新聞 web 2011年 5 月24日

きのとや「まぼろしの黒千石」発売の関連記事～「ポリフェノールたっぷり 黒大豆の焼き菓子発売 北海道」

北海道建設新聞 2011年10月14日

真砂徳子の起ーパーソン～明日をひらく人々～「イムノリゾート構想旗印に」

【テレビ報道】

テレビ北海道 2011年 5 月23日

「道新ニュース」内にてきのとや「まぼろしの黒千石」発売会見を紹介～「北大研究グループ 道産大豆（黒千石）抗酸化成分が豊富」

NHK 2011年 5 月24日

「おはよう北海道」内にてきのとや「まぼろしの黒千石」発売会見を紹介～「北大と菓子メーカー“黒千石”の洋菓子を開発」

札幌テレビ放送 2011年 5 月25日

「どさんこワイド」内にてきのとや「まぼろしの黒千石」発売会見、黒千石を紹介～「女性に人気！幻の豆」

北海道テレビ 2011年 6 月11日

「ビジネスウィークリー」内にてきのとや「まぼろしの黒千石」発売会見を紹介～「黒千石を使った焼き菓子 発売」。

北海道放送 2011年10月 9 日

「ほっかいどう元気びと」内にて「ヘルスツーリズム」や「黒千石」に関するインタビュー

札幌テレビ放送 2011年11月13日

「Dアンビシャス」内にて「黒千石」に関するインタビュー

疾患制御研究部門一分子間情報分野

1. 構 成 員 (平成23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

研究支援推進員：伊藤絵里子

非常勤職員：山本 瑤子

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

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。細胞極性も細胞内小胞輸送も生体膜に深く関わる細胞機能であるが、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 (フリッパーース) が注目されている。当分野では、フリッパーース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制御の生理機能の解明

b. 23年度の研究の総括

動物細胞アレスチンのホモログである Art5が、高発現によりフリッパーース変異体の小胞輸送欠損を抑圧することを見出した。この抑圧には Art5とユビキチンリガーゼである Rsp5との結合が必須であったことから、フリッパーースが輸送小胞を形成する過程には、カーゴやコートタンパク質のユビキチン化が必要であることが示唆された。また、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、これは、ゴルジ体から細胞膜へ向かう輸送小胞が形成される際に、フリッパーースとは異なる未知の脂質輸送体が細胞質側層へフォスファチジルセリンを輸送することによることを明らかにした。

c. 今後の抱負

当分野の研究から、フリッパーース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 フリッパーース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、フリッパーース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探索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. 23年度の研究の総括

これまでに、出芽酵母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し、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ている。今回、この過程には既知のフリッパーは関与しないことを明らかにした。PI4キナーゼの変異株ではこのフォスファチジルセリン輸送が一部損なわれることから、PI4キナーゼの下流で働く未知の因子がこの輸送過程に関わるものと考えられた。

c. 今後の抱負

なし「平成24年3月31日退職（異動）」

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. 23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 を前年度に同定した。Art5 はユビキチンリガーゼのアダプター蛋白質として知られている。本年度では、Art5 は Dnf1/2 flippase と相互作用する、Dnf1/2 flippase が Art5 を介してユビキチン化され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補助金

日本学術振興会科学研究費補助金（基盤研究(B)）

田中 一馬

直接経費：3,500千円 間接経費：1,050千円

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補助金（基盤研究(C)）

山本 隆晴

直接経費：1,100千円 間接経費：330千円

リン脂質フリッパー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

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		
	○		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 ～

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

- ① Zahra Zendehtoodi (生命科学院、イラン)
- ② 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	学 内	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 共同利用・共同研究拠点課題等審査委員会
		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
		学 内	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 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

1. Takahashi Y., Fujimura-Kamada K., Kondo S., and Tanaka K. Isolation and characterization of novel mutations in CDC50, the non-catalytic subunit of the Drs2p phospholipid flippase. J Biochem. 149. 423-432. 2011.

II. 総説、解説、評論等

1. 山本隆晴、田中一馬「出芽酵母の細胞極性形成におけるエンドサイトーシスーリサイクリング経路の役割 アクチンケーブルが形成されない変異株からわかったこと」化学と生物 49巻 231-233. 2011
2. Kazuma Tanaka, Konomi Fujimura-Kamada and Takaharu Yamamoto. Functions of phospholipid flippases. J. Biochem. 149. 131-143. 2011.

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) 山本隆晴、鎌田このみ、田中一馬：膜輸送におけるリン脂質フリッパーゼの役割、第63回細胞生物学会大会、ミニシンポジウム4「細胞膜で発現する細胞機能のダイナミズム」、札幌、2011年6月28日

(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—マトリックスメディスン研究部門

1. 構 成 員 (平成23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 助 教: 伊藤 甲雄

博士研究員: 池末 昌弘

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)

特任助教 伊 藤 甲 雄 (ITO Koyu)

a. 研究テーマ

リンパ管内皮細胞上の $\alpha 9$ インテグリンのリンパ球動態調節における役割

b. 23年度の研究の総括

これまでにリンパ管内皮細胞上の $\alpha 9$ インテグリンとリガンドの相互作用による機能発現とその分子機序の解明を目指して研究を行ってきた。当研究室で樹立した抗 $\alpha 9$ インテグリン阻害抗体を投与することによって炎症の所属リンパ節からの細胞移出が阻害されることを見出し、単離したリンパ管内皮細胞を用いて、その分子機序を明らかにしつつある。

c. 今後の抱負

本研究を通じて、 $\alpha 9$ インテグリンを介したリンパ球動態調節の分子機序を明らかにすることによって、最終的にはヒトの難治性自己免疫疾患における新規治療法の開発につなげていきたいと考えている。

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

なし

Ⅱ. 民間資金の活用状況

(1) 助 成 金

公益財団法人 先進医薬研究振興財団

池末 昌弘

1,000千円

高桑栄松奨学基金

池末 昌弘

100千円

(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		
	○	○	リンパ管内皮細胞上の $\alpha 9$ インテグリンの機能解析	特任助教	伊藤甲雄	○		5	22.4～

5. 学術に関する受賞状況

1. 池末昌弘：高桑栄松奨学基金奨励賞

「シンデカン-4の循環器系疾患の病態における関与と分子機序の解明」3月14日

2. 伊藤甲雄：平成23年度（前期）Tadamitsu Kishimoto International Travel Award

「Interaction of $\alpha 9$ integrin on medullary sinus with its ligand regulates lymphocyte egress via regulating S1P transporter, Spns2 expression and subsequent S1P secretion under inflammatory condition.」

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
特任助教	伊藤 甲雄	会 員	日本免疫学会 日本病理学会 日本リンパ学会

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
特任助教	伊藤 甲雄	研究所内	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

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.
2. Matsui Y, Ikesue M, Danzaki K, Morimoto J, Sato M, Tanaka S, Kojima T, Tsutsui H, Uede T. Syndecan-4 prevents cardiac rupture and dysfunction after myocardial infarction. Circ Res. 2011 ; 108(11) : 1328-39.
3. Ikesue M, Matsui Y, Ohta D, Danzaki K, Ito K, Kanayama M, Kurotaki D, Morimoto J, Kojima T, Tsutsui H, Uede T. Syndecan-4 deficiency limits neointimal formation after vascular injury by regulating vascular smooth muscle cell proliferation and vascular progenitor cell mobilization. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011 ; 31(5) : 1066-74.

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. Koyu Ito, Yutaka Matsui, Daisuke Kurotaki, Junko Morimoto, Akio Kihara, Toshimitsu Uede : Interaction of $\alpha 9$ integrin on medullary sinus with its ligand regulates lymphocyte egress via regulating S1P trans porter, Spns2 expression and subsequent S1P secretion under inflammatory condition. 98th Annual meeting the American Association of Immunologists, (USA, San Francisco), May 13-17, 2011

(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23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。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。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)北海道産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 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. 23年度の研究の総括

北海道産黒豆や春菊などの多数の食品素材における機能性を評価し、幾つかの食材について免疫賦活能を有する生理活性成分が含まれることを発見した。それらの研究成果について学会発表を行うとともに、国際的な専門誌にも掲載された。さらにチョコレートの成分である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を見出した。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うとともに、食品産業やバイオ産業等の活性化、さらに児童・学生に対する食育・啓蒙活動を行うなど、地域社会貢献を行った。

c. 今後の抱負

北海道産食品素材やカカオバター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。これらの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

システムの充実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. 23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、北海道産各種食品素材に含まれる生理活性成分を試験管内実験による解析法と、マウスを用いて長期間、経口摂取させる生体内評価モデルを構築した。本評価系および動物モデルを用いて、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ことを見いだした。北海道産食品素材に含まれる新しい生理活性物質を見出すとともに、食品素材由来の免疫バランス制御に関する機能性を検証する上記の評価系は非常に有効であることが分かった。

c. 今後の抱負

北海道産農水畜産物素材および黒大豆、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について、分子メカニズムの観点から明らかにしたい。特にどの成分がどのようにして、免疫担当細胞のシグナル伝達系に関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、人々に科学的エビデンスに基づいた、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補助金

日本学術振興会科学研究費補助金（基盤研究(B)）

西村 孝司 直接経費：4,200千円 間接経費：1,260千円
宿主対癌幹細胞反応に基づく Protumor/Antitumor 免疫制御機構の解明

厚生労働科学研究費補助金（創薬総合推進研究経費）

西村 孝司 直接経費：20,000千円 間接経費：3,000千円
ハイブリッドロングペプチドを用いた革新的次世代がん治療用ワクチンの開発とその臨床効果

文部科学省 未来創薬・医療イノベーション拠点形成

西村 孝司 直接経費：12,500千円

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

(財)北海道科学技術総合振興センター

西村 孝司

直接経費：30,000千円

免疫バランス制御評価による機能性素材開発（地域イノベーション戦略支援プログラム さっぽろバイオクラスター “Bio-S”）

(4) 民間等との共同研究

日本たばこ産業(株)

西村 孝司

直接経費：2,695千円 間接経費：35千円

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

中外製薬(株)

西村 孝司

直接経費：4,482千円 間接経費：70千円

IL-6の免疫バランスへの影響

山口農園

西村 孝司

直接経費：50千円

野菜等の機能性とその応用に関する研究

北海道三井化学(株)

西村 孝司

直接経費：660千円 間接経費：35千円

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

特定非営利活動法人イムノサポートセンター

西村 孝司

直接経費：100千円

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

(株)バイオイミュランス

西村 孝司

直接経費：100千円

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

北海道三井化学(株)、ネピュレ(株)

西村 孝司

直接経費：420千円

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

崎山酒造廠

西村 孝司

直接経費：50千円

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への応用に関する研究

(株)木野商事

西村 孝司

直接経費：100千円

高付加価値道産食材等を用いた製品開発に関する研究

(株)きのとや
西村 孝司
北海道産食品素材等の機能性付加とその製品開発への応用に関する研究
直接経費：200千円

テラ(株)
西村 孝司
ヘルパーエпитープペプチドを用いた癌の革新的免疫治療法の開発研究
直接経費：450千円

(株)バイオイミュランス
西村 孝司
ヘルパーT細胞を中心とした革新的免疫治療法の開発
直接経費：3,850千円

(株)ペプチド研究所
西村 孝司
癌治療用ロングペプチドの安価で高品質な製造方法の開発
直接経費：5,253千円

(株)バイオイミュランス
西村 孝司
癌治療用ロングペプチドの安価で高品質な製造方法の開発
直接経費：121千円

(株)医学生物学研究所
西村 孝司
臨床試験における免疫モニタリング技術等の開発
直接経費：423千円 間接経費：35千円

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		
	○		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	2009-2011
	○		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	○	○ ○ ○	1	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	2010-2011
	○		イノベーション推進事業（課題解決型実用化開発助成事業（バイオ医薬の製造技術））「癌治療用ロングペプチドの安価で高品質な製造方法の開発」（株式会社ペプチド研究所）	教 授 准教授 助 教 特任助教	西村孝司 北村秀光 脇田大功 佐藤崇之	○ ○ ○ ○	10	2011-2012
	○		イノベーション推進事業（課題解決型実用化開発助成事業（バイオ医薬の製造技術））「癌治療用ロングペプチドの安価で高品質な製造方法の開発」（株式会社バイオイミュランス）	教 授 准教授 助 教 特任助教	西村孝司 北村秀光 脇田大功 佐藤崇之	○ ○ ○ ○	5	2011-2012
	○		北海道産食品素材等の機能性付加とその製品開発への応用に関する研究（株式会社きのとや）	教 授	西村孝司	○	2	2011
	○		高付加価値化道産食材を用いた製品開発に関する研究（株式会社木野商事）	教 授	西村孝司	○	2	2011
	○		ヘルパー T 細胞を中心とした革新的免疫治療法の開発（株式会社バイオイミュランス）	教 授 准教授 助 教 特任助教	西村孝司 北村秀光 脇田大功 佐藤崇之	○ ○ ○ ○	34	2011

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

1. 西村孝司：講演 産学連携クリエイティブネットワーク「人の健康のための社会的・経済的付加価値の創造と北海道開拓」函館国際ホテル 函館 5/10 (2011)
2. 西村孝司：講演 経営者モーニングセミナー「食、健康、環境、医療をターゲットにした北海道開拓」札幌第一ホテル 札幌 6/16 (2011)
3. 西村孝司：シンポジウム発表 平成23年度北海道癌談話会「がん抗原ロングペプチドを用いたH/K-HELP がんワクチン治療：安全性とTh1依存的抗腫瘍効果の検証」アキュ 札幌 6/25 (2011)
4. 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」北海道大学臨床大講堂 札幌 9/9 (2011)
5. 西村孝司：講演 ペプチド学会市民フォーラム「新しい人工がんペプチド、H/K-HELP の開発とそれががん撲滅への挑戦」北海道大学 学術交流会館小講堂 札幌 10/1 (2011)
6. 西村孝司：講演 第7回公益社団法人日本鍼灸師会全国大会 in 北海道「免疫バランスと健康一食、健康、環境、医療を結びつけた社会基盤構築の重要性」札幌サンプラザ 札幌 10/10 (2011)
7. 西村孝司：講演 東京会議 Hokkaido2011年10月例会ミニセミナー「免疫バランスと健康～食・健康・環境・観光をターゲットにした“北海道開拓”～」北海道東京事務所 東京 10/18 (2011)
8. 西村孝司：講演 うらほろ食育セミナー「免疫バランスと健康 ―子どもの未来と地域創造における重要性―」浦幌町教育文化センター 11/5 (2011)
9. 西村孝司：講演 第8回東レ先端融合研究シンポジウム「がんワクチン治療の新しい幕開け：次世代がんワクチン、H/K-HELP の開発とヒトがん治療への応用」東レ株式会社 11/14 (2011)
10. 西村孝司：講演 中司政策懇話会「免疫バランスと健康―最先端の癌治療と健康に暮らす為の生活―」中標津町 11/18 (2011)
11. 西村孝司：講演 北の恵み愛食フェア「免疫バランスと健康―子どもの未来と北海道の明日を拓く高付加価値道産食材―」KKR ホテル札幌 12/1 (2011)
12. 西村孝司：講演 テラ株式会社主催アイマックスがん治療研究会年次報告「Helper/killer hybrid epitope long peptide (H/K-HELP) を用いた次世代がんワクチン細胞治療」国立国際医療研究センター 東京 12/17 (2011)
13. 西村孝司：講演 “地域の食の価値を考える” セミナー「免疫バランスと健康―食で築く子どもの未来と地域の力―」札幌駅前地下歩行空間 北3条交差点広場 1/14 (2012)
14. 西村孝司：講演 地産地消推進講演会「道産食材に対する高付加価値の付与と6次産業の活性化」上士幌町山村開発センター 1/16 (2012)
15. 西村孝司：講演 “絆と健康を考えよう！洞爺湖温泉雪遊びヘルシーツアー” 内にて「免疫バランスと健康」洞爺湖環境情報センター内町民ホール 2/11 (2012)
16. 西村孝司：講演 北海道小児先進医療研究会平成23年度第5回勉強会「Helper/killer hybrid epitope long peptide (H/K-HELP) を用いた次世代癌ワクチン治療の開発」旭川医科大学実験実習機器センター 2/14 (2012)

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 日本癌学会 日本臨床分子医学会 北海道医学会
		幹 事	日本がん免疫学会 日本樹状細胞研究会
		会 員	日本癌治療学会 代用臓器研究会 日本アレルギー学会 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
		委 員	北海道癌談話会
		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
特任助教	佐藤 孝之	会 員	日本免疫学会 日本癌学会 日本がん免疫学会 北海道医学会

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	放射性同位元素等管理委員会 観光学高等研究センター運営委員会委員
		研究所内	倫理審査委員会
特任助教	佐藤 崇之	研究所内	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

1. 「抗腫瘍T細胞応答増強剤」

国際出願日：2011/05/27

国際出願番号：PCT/JP2011/062209

優先日：2010/05/28

優先権基礎出願：特願2010-122951

国際公開番号：WO2011/149051

国際公開日：2011/12/01

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

2. 「医薬組成物」

特許出願番号：特願2012-009759

出願日：平成24年1月20日

発明者：西村 孝司

出願人：国立大学法人北海道大学

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. Tajima M, Wakita D, Satoh T, Kitamura H, Nishimura T. IL-17 / IFN- γ double producing CD8⁺ T (Tc17 / IFN- γ) cells: A novel cytotoxic T-cell subset converted from Tc17 cells by IL-12. Int Immunol. (査読有) 23 (12) : 71-9 (2011)
2. Kitajima M, Ito T, Tumes DJ, Endo Y, Onodera A, Hashimoto K, Motohashi S, Yamashita M, Nishimura T, Ziegler S, Nakayama T. Memory type 2 helper T cells induce long-lasting anti-tumor immunity by activating natural killer cells. Cancer Res. (査読有) 71 (14) : 4790-8 (2011)
3. Kurotaki D, Kon S, Bae K, Ito K, Matsui Y, Nakayama Y, Kanayama M, Kimura C, Narita Y, Nishimura T, Iwabuchi K, Mack M, van Rooijen N, Sakaguchi S, Uede T, Morimoto J. CSF-1-dependent red pulp macrophages regulate CD4 T cell responses. J Immunol. (査読有) 186 (4) : 2229-2237 (2011)
4. Takahashi D, Azuma H, Sakai H, Sou K, Wakita D, Abe H, Fujihara M, Horinouchi H, Nishimura T, Kobayashi K, Ikeda H. Phagocytosis of liposome particles by rat splenic immature monocytes makes them transiently and highly immunosuppressive in ex vivo culture conditions. J Pharmacol Exp Ther. (査読有) 337 (1) : 42-49 (2011)
5. Noguchi D, Wakita D, Ohkuri T, Tajima M, Chamoto K, Kitamura H, Nishimura T. Blockade of IL-6-signaling inhibits the pathogenesis of CD4⁺ T cell-mediated lethal graft-versus-host reaction against minor histocompatibility antigen. Immunol Lett. (査読有) 136 : 146-155 (2011)
6. Moriguchi Y, Yogo K, Aizawa K, Serizawa K, Tashiro Y, Yoroze K, Ishizuka N, Iwabuchi S, Kitamura H, Nishimura T. Left ventricular hypertrophy is associated with inflammation in sodium loaded subtotal nephrectomized rats. Biomed Res. (査読有) 32 (2) : 83-90 (2011)
7. Tanaka S, Koizumi SI, Masuko K, Makiuchi N, Aoyagi Y, Quivy E, Mitamura R, Kano T, Ohkuri T, Wakita D, Chamoto K, Kitamura H, Nishimura T. Toll-like receptor-dependent IL-12 production by dendritic cells is required for activation of natural killer cell-mediated Type-1 immunity induced by Chrysanthemum Coronarium L. Int Immunopharmacol. (査読有) 11 : 226-232 (2011)

8. Tanaka S, Koizumi SI, Makiuchi N, Aoyagi Y, Quivy E, Mitamura R, Kano T, Wakita D, Chamoto K, Kitamura H, Nishimura T. Extract of Japanese soybean, Kurosengoku (Glycine max), activates Type-1 immunity via IL-12 production in a Toll-like receptor 2- and 4-dependent manner. Cellular Immunol. (査読有) 266 : 135-142 (2011)

II. 総説、解説、評論等

1. 西村孝司、脇田大功：「腫瘍微小環境由来 TGF- β によって誘導される腫瘍増殖促進免疫制御細胞群の性状とその克服によるがん免疫治療」臨床免疫・アレルギー科 56(1) : 7-17 (2011) 7月号
2. 西村孝司：「実地医療と臨床研究1」がん特異的免疫治療の進歩と細胞治療の問題点」腫瘍内科 8(5) : 470-477 (2011) 11月号
3. 西村孝司、脇田大功、富樫裕二、北村秀光：「がん特異的な細胞治療の現状」カレントセラピー 29(12) : 61-66 (2011) 12月号

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. 西村孝司：講演 国立成育医療研究センター特別セミナー 「ロングペプチドがんワクチン、H/K-HELP の第一相臨床研究：Th1免疫の誘導と抗腫瘍効果の検証」 独立行政法人国立成育医療研究センター 東京 4/28
2. 西村孝司：講演 第32回癌免疫外科研究会 「次世代癌ワクチン、H/K-HELP の第一相臨床研究：Th1免疫の誘導と抗腫瘍効果の検証」 和歌山マリーナシティ 和歌山 5/19

(2) 全国規模のシンポジウム

1. 西村孝司：シンポジウム発表 第15回日本がん免疫学会総会 「次世代癌ワクチン、helper/killer hybrid epitope long peptide (H/K-HELP) の第一相臨床研究：Th1免疫の誘導と抗腫瘍効果の検証」 千里ライフサイエンスセンター 大阪 6/30-7/1
2. 西村孝司：シンポジウム発表 第39回日本臨床免疫学会総会 「ヘルパーT細胞を軸とした癌免疫応答の制御 ―基盤研究から次世代癌ワクチン、H/K-HELP の発見まで―」 京王プラザホテル 東京 9/15-17 (2011)

(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

なし

12. 学位取得者

なし

13. 報 道 等

【新聞報道】

北海道新聞 2011年 5 月24日

きのとや「まぼろしの黒千石」発売の関連記事～「おいしい共同開発～幻の黒大豆で焼き菓子」

毎日新聞 2011年 5 月24日

きのとや「まぼろしの黒千石」発売の関連記事～「道産黒大豆を使った洋菓子 北大教授ら開発」

朝日新聞 2011年 5 月24日

きのとや「まぼろしの黒千石」発売の関連記事～「幻の道産黒大豆健康効果 （黒千石）復活 菓子あす発売」

読売新聞 2011年 5 月24日

きのとや「まぼろしの黒千石」発売の関連記事～「栽培復活の黒大豆で菓子 北大ときのとや開発 免疫力アップ」

日本経済新聞 2011年 5 月24日

きのとや「まぼろしの黒千石」発売の関連記事～「道産大豆の（黒千石）使用 きのとや、焼き菓子発売 抗酸化成分も含有」

日本農業新聞 web 2011年 5 月24日

きのとや「まぼろしの黒千石」発売の関連記事～「ポリフェノールたっぷり 黒大豆の焼き菓子発売 北海道」

北海道建設新聞 2011年10月14日

真砂徳子の起ーパースン～明日をひらく人々～「イムノリゾート構想旗印に」

【テレビ報道】

テレビ北海道 2011年 5 月23日

「道新ニュース」内にてきのとや「まぼろしの黒千石」発売会見を紹介～「北大研究グループ 道産大豆（黒千石）抗酸化成分が豊富」

NHK 2011年 5 月24日

「おはよう北海道」内にてきのとや「まぼろしの黒千石」発売会見を紹介～「北大と菓子メーカー“黒千石”の洋菓子を開発」

札幌テレビ放送 2011年 5 月25日

「どさんこワイド」内にてきのとや「まぼろしの黒千石」発売会見、黒千石を紹介～「女性に人気！幻の豆」

北海道テレビ 2011年 6 月11日

「ビジネスウィークリー」内にてきのとや「まぼろしの黒千石」発売会見を紹介～「黒千石を使った焼き菓子 発売」。

北海道放送 2011年10月9日

「ほっかいどう元氣びと」内にて「ヘルスツーリズム」や「黒千石」に関するインタビュー

札幌テレビ放送 2011年11月13日

「Dアンビシャス」内にて「黒千石」に関するインタビュー

プロバイオティクス・免疫ロジー研究部門

1. 構 成 員 (平成23年12月1日現在)

特任教授：宮崎 忠昭
特任助教：中山 洋佑
博士研究員：塩崎 拓也
研究補助：石神かおり、河邊 麻美
事務補助員：小野 由夏

2. 研究活動の状況

I. 研究室全体のテーマ

TNF ファミリー分子 TRAIL は癌細胞に特異的にアポトーシスを誘導する。我々は、DAP3が TRAIL のアポトーシス誘導、および細胞接着喪失によるアポトーシス (Anoikis) 誘導にも重要である事を明らかにした。最近、DAP3に会合する新たなシグナル分子 DELE を同定したため、その機能を解析し、これら分子による癌細胞の増殖・転移機構の解明を目指す。

インフルエンザウイルス感染による病態形成に重要なアポトーシス誘導分子を同定し、その機能を解析する。また、プロバイオティクスによるインフルエンザ予防効果を評価し、その腸管免疫制御機構を明らかにする。さらに、プロバイオティクスによる寿命延長効果を評価し、その制御機構を解明する。

II. スタッフ毎

特任教授 宮 崎 忠 昭 (MIYAZAKI Tadaaki)

a. 研究テーマ

TRAIL シグナル分子および beta2-glycoprotein I の癌細胞増殖・転移における機能解析
インフルエンザウイルス感染における病態形成機構と生体防御機構の解明
インフルエンザおよび癌のプロバイオティクスによる予防・治療効果の評価と作用機序の解析
プロバイオティクスによる寿命制御機構の解明

b. 23年度の研究の総括

DAP3に会合する新規シグナル分子 DELE が caspase の活性化を制御することにより、TRAIL によるアポトーシス誘導および Anoikis 誘導を制御することを明らかにした。

インフルエンザウイルスの RNA ポリメラーゼ PB2に Siva-1が会合し、この分子がウイルス感染細胞のアポトーシス誘導とウイルス増殖を制御することを見出した。また、インフルエンザウイルス感染に対してオステオポンチンによる NK 細胞ポピュレーションの制御が生体防御に重要であることを示した。

c. 今後の抱負

TNF α ・TRAIL シグナル分子および beta2-glycoprotein I の機能解析により癌細胞の増殖・転移機構を明らかにし、標的分子の同定により癌転移治療薬の開発に繋げる。また、プロバイオティクスによるインフルエンザなどの感染症、癌および免疫疾患の予防・治療効果の評価とその作用機序を明らかにする。さらに、プロバイオティクスによる腸管免疫制御機構および寿命延長機構を解明する。

特任助教 中 山 洋 佑 (NAKAYAMA Yosuke)

a. 研究テーマ

プロバイオティクス乳酸菌の経口摂取によるインフルエンザウイルス感染抑制作用の機構解析

b. 23年度の研究の総括

プロバイオティクス乳酸菌である *Lactobacillus gasseri* (Lg) の経口摂取によるインフルエンザAウイルス (IAV) 感染に対する予防効果を評価した。マウスでのウイルス感染による解析結果から、Lg 摂取により IAV 感染後の症状重篤化が軽減される事が明らかとなった。

c. 今後の抱負

プロバイオティクス乳酸菌の摂取による宿主感染防御機構の増強機構および病態形成抑制機構について詳細に解析し、プロバイオティクス乳酸菌の作用点を同定し、その作用機序の解明を目指す。

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補助金

日本学術振興会科学研究費補助金 (基盤研究(C))

宮崎 忠昭

直接経費：2,400千円 間接経費：720千円

ウイルス感染に対する生体防御機構およびアポトーシス誘導機構の解明

II. 民間資金の活用状況

(1) 助 成 金

雪印メグミルク(株)

プロバイオティクス・免疫ロジー研究部門

80,000千円

(2) 寄 付 金

なし

(3) 受託研究費

なし

(4) 民間等との共同研究

雪印メグミルク(株)

宮崎 忠昭

直接経費：2,727千円

プロバイオティクス菌の腸管内機能評価

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		
○			新規アポトーシス誘導分子探索とその誘導機構の解明	特任教授	宮崎忠昭	○		5	2008～
	○		グローバル COE プログラム「人獣共通感染症国際共同教育研究拠点の創成」	特任教授	宮崎忠昭		○	47	2008～
		○	ウイルスの細胞内侵入機構の分子イメージング解析	特任教授	宮崎忠昭	○		3	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
特任教授	宮崎 忠昭	会 員	日本免疫学会 日本分子生物学会 日本癌学会 日本生化学会 日本細胞生物学会 日本インターフェロン・サイトカイン学会 北海道医学会 The American Association of Immunologists
特任助教	中山 洋佑	会 員	日本免疫学会 日本畜産学会

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
特任教授	宮崎 忠昭	学 外	独立行政法人日本学術振興会審査委員 「イノベーション創出基礎的研究推進事業」書類審査専門委員 研究成果最適展開支援プログラム（JST）専門委員 NPO 法人 バイオメディカルサイエンス研究会 北海道地域拠点運営委員会委員
特任助教	中山 洋佑	研究所内	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

1. 「Ⅱ 肺胞上皮細胞活性剤」 出願日：2011/09/08 出願番号：P2011-058 発明者：深田一剛、嶋田貴志、宮崎忠昭
2. 「免疫アジュバント」 出願番号：国際出願 PCT/JP2011/06726（P2010-049、特願2010-171060）
発明者：守屋直幸、守屋祐生子、宮崎忠昭、二川安弘、青木志保
3. 「新規な N 結合型シアロ糖鎖配糖体の製造方法」 出願日：2011/02/25 出願番号：PCT/JP2011/054384 発明者：碓氷泰市、宮崎 忠昭
4. 「ウイルス感染抑制および/または感染症治療剤、ならびにウイルスの感染を抑制および/または感染症を治療する方法」 出願日：2011/04/07 出願番号：PCT/JP2011/058804 発明者：大場雄介、宮崎忠昭

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. Morimoto J, Sato K, Nakayama Y, Kimura C, Kajino K, Matsui Y, Miyazaki T, Uede T. Osteopontin modulates the generation of memory CD8 + T cells during influenza virus infection. **J Immunol.**, 2011 187 : 5671-5683
2. Kurotaki D, Kon S, Bae K, Ito K, Matsui Y, Nakayama Y, Kanayama M, Kimura C, Narita Y, Nishimura T, Iwabuchi K, Mack M, van Rooijen N, Sakaguchi S, Uede T, Morimoto J. CSF-1-dependent red pulp macrophages regulate CD4 T cell responses. **J Immunol.**, 2011 Feb 15 ; 186 (4) : 2229-37
3. Iwai A, Takegami T, Shiozaki T, Miyazaki T. Hepatitis C virus NS3 protein can activate the Notch-signaling pathway through binding to a transcription factor, SRCAP. **PLoS ONE**, 2011 ; 6 (6) : e20718.

4. Kim E, Okumura M, Sawa H, Miyazaki T, Fujikura D, Yamada S, Sugahara K, Sasaki M, Kimura T. Paradoxical effects of chondroitin sulfate-E on Japanese encephalitis viral infection. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 2011 Jun 17 ; 409(4) : 717-22
5. Shiozaki T, Iwai A, Kawaoka Y, Takada A, Kida H, Miyazaki T. Requirement of Siva-1 for replication of influenza A virus through the apoptosis induction. **J Gen Virol.**, 2011 Feb ; 92(Pt 2) : 315-25.
6. Hayakawa S, Shiratori S, Yamato H, Kameyama T, Kitatsuji C, Kashigi F, Goto S, Kameoka S, Fujikura D, Yamada T, Mizutani T, Kazumata M, Sato M, Tanaka J, Asaka M, Ohba Y, Miyazaki T, Imamura M, Takaoka A. ZAPS is a potent stimulator of RIG-I-mediated signaling for antiviral response. **Nature Immunology**, 2011 Jan ; 12(1) : 37-44.
7. Fujioka Y, Tsuda M, Hattori T, Sasaki J, Sasaki T, Miyazaki T, Ohba Y. The Ras-PI3K signaling pathway is involved in clathrin-independent endocytosis and the internalization of influenza viruses. **PLoS ONE.**, 2011 Jan 20 ; 6(1)
8. Shinka T, Onodera D, Tanaka T, Shoji N, Miyazaki T, Moriuchi T, Fukumoto T. Serotonin synthesis and metabolism-related molecules in a human prostate. **Oncology Letters**, 2011 Jan 244 211-215.

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）

1. Fukumoto T, Tosa N, Miyazaki T. AR has a potential role in mediating the serotonin synthesis mechanism; **Nuclear Receptors**, 110-20, 2011
2. Tosa N, Fukumoto T, Miyazaki T. The functional role of the glucocorticoid receptor (Gr) and Nur77 in thymocyte development; **Nuclear Receptors**, 67-86, 2011

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. Yosuke Nakayama, Tadaaki Miyazaki, The 3rd International Young Researcher Seminar for Zoonosis Control, Functional role of TIMP-1 after influenza A virus infection, Sep. 16-17, 2011
2. Fukada K., Kondoh M., Nakayama Y., Fujikura D., Shimada T., Suzuki Y., Miyazaki T., 6th Asian Conference on Lactic Acid Bacteria, The effect of Enterococcus faecalis FK-23 on the prevention of influenza to reduce inflammatory leukocyte influx into the lung, Sep. 8, 2011

(4) その他のワークショップ、シンポジウム

1. Tadaaki Miyazaki, Global COE Program Progress Report FY2010, Mechanism for the pathogenesis of influenza and development of antiviral drug, Mar. 1, 2011
2. Yosuke Nakayama, Global COE Program Progress Report FY2010, Analysis of the role of TIMP-1 after influenza A virus infection, Mar. 10, 2011

12. 学位取得者

なし

13. 報 道 等

2012年 2 月17日 北海道医療新聞 乳酸菌の疾患予防機序追求

附属施設—動物実験施設

1. 構 成 員（平成23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：（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. 23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

I. 所属学会等

それぞれ、各スタッフの所属する分野等に記載。

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	志田 壽利	学 内	病原体等安全管理委員会 評価担当者 長期的研究戦略構想検討 WG 設置委員会 人獣共通感染症リサーチセンター 協議委員会 国際担当教員 北方生物圏フィールド科学センター 運営委員会 環境負荷軽減推進員
		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・共同研究拠点運営委員会 共同利用・共同研究拠点課題等審査委員会 共同利用・共同研究拠点推進委員会

准教授	森松 正美	学 内	動物実験委員会 病原体等安全管理委員会 保健センター運営委員会
		研究所内	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 病原体等安全管理委員会 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	図書委員会 動物実験施設運営委員会 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）

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

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：林 隆也
博士研究員：千葉 殖幹
大 学 院 生：医学研究科博士課程：バグダディ ムハンマド
研究補助員：山階 維騎、櫻井 希
実験補助員：伊藤 鮎子

2. 研究活動状況

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、およそ2割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研究テーマとしている。

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. 23年度研究の総括

- 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。
- 3) ピロリ菌と EB ウイルスの協働の研究：胃上皮細胞にピロリ菌を接触させた後に、EB ウイルスを感染させると、胃上皮細胞での EB ウイルスの増殖が促進されることがわかった。

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。ピロリ菌と EB イルスの協働の研究はその分子機序の解明を行う。

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. 23年度研究の総括

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, *PNAS*, 2011 ; Jinushi M et al, *Cancer Res*, 2012)。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。

助教 林 隆也 (HAYASHI Takaya)

a. 研究テーマ

ピロリ菌感染に対する自然免疫応答の解析

b. 23年度研究の総括

殆どの胃癌はピロリ菌感染が原因であり胃癌発症は慢性萎縮性胃炎を経て起こる事から、他の多くの悪性新生物と同様に持続性の炎症環境の形成が胃癌発症に大きく寄与していると考えられている。炎症性因子の中で胃癌と密接な関連が示唆されている分子がインターロイキン (IL) -1β であるため、宿主細胞によるピロリ菌感染の認識と IL- 1β 産生の分子機序の解明は胃癌形成を理解する上で大きな課題である。本年度はピロリ菌感染により誘導される IL- 1β の産生細胞を検討し、その転写段階と成熟化段階に関連する宿主因子及びピロリ菌の因子の解析を行った。その結果、IL- 1β は胃上皮細胞株からは産生されず一部の免疫担当細胞 (マクロファージや好中球) から産生されることを見出した。また、ピロリ菌の発がんタンパク質である CagA が IL- 1β 産生に大きく関与すること、TAK1 を介した NF- κ B の活性化が IL- 1β の転写段階を制御していることが分かった。現在、成熟化に関わる宿主側の関連因子の検

討と作用機序の解析を行っている。

c. 今後の抱負

ピロリ菌感染による IL-1 β 産生機序を転写・成熟化の両局面から検討を行い、その全体像の解明を目指したい。特に、成熟化に関わるインフラマソームに関しては最近注目されている自然免疫機構であるため、ピロリ菌感染により誘導される活性化機序の詳細を分子レベルで明らかにしたい。

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補助金

日本学術振興会科学研究費補助金（基盤研究(C)）

吉山 裕規

直接経費：2,200千円 間接経費：660千円

EB ウイルスの新しい潜伏感染遺伝子の腫瘍化分子機構の解明

日本学術振興会科学研究費補助金（基盤研究(C)）

地主 将久

直接経費：1,700千円 間接経費：510千円

抗がん剤による抗腫瘍免疫応答活性に関わる分子機構の解明

日本学術振興会科学研究費補助金（新学術領域研究（研究領域提案型））

地主 将久

直接経費：3,500千円 間接経費：1,050千円

癌幹細胞によるミエロイド細胞活性を介した発癌促進機構

II. 民間資金の活用状況

(1) 助成金

公益財団法人 秋山記念生命科学振興財団

地主 将久

1,000千円

公益財団法人 武田科学振興財団

地主 将久

3,000千円

財団法人 テルモ科学技術振興財団

地主 将久

1,000千円

公益信託 日本白血病研究基金

地主 将久

500千円

公益財団法人 先進医薬研究振興財団

地主 将久

1,000千円

公益財団法人 神澤医学研究振興財団

地主 将久

1,000千円

公益信託 小野がん研究助成基金

地主 将久

500千円

(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	2011年－2012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	2011年－2012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、社会教育活動

なし

8. 学会等の活動状況

I. 所属学会等

官 職	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23年度北海道大学遺伝子病制御研究所共同研究集会 「感染、免疫、炎症、発癌」	平成23年12月5-6日 北海道大学医学部フラテ会館	60人
感染癌研究センター 高岡 晃教 吉山 裕規 地主 将久	感染癌研究センター第2回国際シンポジウム Infection-associated Cancers	平成24年3月12-13日 北海道大学医学部フラテ会館	100人

9. 学内外の各種委員会・審議会等の活動状況

官 職	氏 名	区 分	委 員 会 等 名
准教授	吉山 裕規	学 内	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
		研究所内	共通機器管理委員会 図書委員会 感染癌研究センター運営委員会 有害廃液連絡員 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	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 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

1. **Jinushi M, Chiba S, Yoshiyama H**, Masutomi K, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Yagita H, **Takaoka A**, Tahara H. Tumor-associated macrophages regulate tumorigenicity and anticancer drug responses of cancer stem / initiating cells. Proc Natl Acad Sci USA 108 : 12425-30, 2011.
2. Noda C, Murata T, Kanda T, **Yoshiyama H**, Sugimoto A, Kawashima D, Saito S, Isomura H, Tsurumi T. Identification and characterization of CCAAT enhancer-binding protein (C/EBP) as a transcriptional activator for Epstein-Barr virus oncogene latent membrane protein 1. Journal of Biological Chemistry, 286 : 42524-33, 2011.
3. Kanda T, Shibata S, Saitou S, Murata T, Isomura H, **Yoshiyama H**, Takada K, Tsurumi T. Unexpected Instability of Family of Repeats (FR) , the Critical cis-Acting Sequence Required for EBV Latent Infection, in EBV-BAC Systems. PLoS ONE, 6 : e27758, 2011.
4. Miyauchi K, Urano E, **Yoshiyama H**, Komano J. Cytokine signatures of transformed B cells with distinct EBV latencies as a potential diagnostic tool for B cell lymphoma. Cancer Sci, 102 : 1236-41, 2011.

II. 総説、解説、評論等

林 隆也、中村 亨、高岡 晃教、パターン認識受容体、日本臨床免疫学会会誌、総説、34(5) : 329-345、2011。

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

Yoshiyama H, Nanbo A, **Jinushi M**, and Takada K ; Latent expression of BNLF2a and BNLF2b in EBV-infected cells and their oncogenic roles. Symposium : VI-SY8 ; Epstein-Barr Virus, International Union of Microbiological Societies 2011 Congress; X V International Congress of Virology, Sapporo, Japan, Sep. 11-16th, 2011.

(3) 国際学会発表（一般演題、ワークショップ）

1. **Yoshiyama H**, Nanbo A, **Jinushi M**, and Takada K ; Novel Epstein-Barr virus genes, BNLF2a and BNLF2b, are latently expressed and play oncogenic roles. English Oral Session E3-2 ; 70th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Nagoya, Japan, Oct. 3-5th, 2011.
2. **Jinushi M**. Dendritic cell-derived TIM-3 is a universal repressor of nucleic acid-mediated antitumor innate immune responses. In : Cold Spring Harbor Laboratory Meetings “Harnessing Immunity to Prevent and Treat Disease” : 2011 November 16-20, Cold Spring Harbor, NW, USA.

(4) **その他のワークショップ、シンポジウム**

1. **吉山裕規**、潜伏期に発現する EBV の新規遺伝子の造腫瘍活性、平成23年度遺伝子病制御研究所研究集会、札幌、2011年12月5-6日
2. **吉山裕規**、**地主将久**、田中伸哉、日野るみ、深山正久、EB ウイルス関連上皮系腫瘍における癌幹細胞の存在について、第8回 EB ウイルス研究会、大阪、2011年7月8日
3. **吉山裕規**、南保明日香、**地主将久**、Epstein-Barr ウイルスの新規遺伝子 BNLF2a、BNLF2b は、溶解感染のみならず潜伏感染期にも発現し、ウイルスの腫瘍化活性に寄与する 第34回日本分子生物学会年会、横浜、2011年12月13-16日
4. **林隆也**、HIV-1感染における DAI (ZBP1/DLM-1) 強制発現の影響、第45回日本ウイルス学会北海道支部会夏期シンポジウム、登別、2011年7月23日

12. 学位取得者

なし

13. 報 道 等

2011年7月12日 毎日新聞 「悪玉化」の仕組み解明 免疫細胞がん再発防止に光 地主将久

融合プログラム連携室

1. 構 成 員 (平成23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により、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。

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. 23年度の研究の総括

がん細胞株に D40遺伝子特異的 short inhibitory RNA (D40 siRNA) を導入することにより、がん細胞の増殖を抑え、細胞死を誘導できることを示してきた。細胞死の分子機構として、mitochondria を介する経路の他に、最近 mitochondria を介さない経路が知られてきた。

そこで、D40 siRNA 導入後の細胞質 cytochrome c 量を定量したところ、その増加が認められるという予備の結果を得たため、D40 siRNA による細胞死が mitochondria を介する可能性が高まった。

男性不妊症患者の精巣における精細管組織学的異常と D40mRNA・蛋白の発現低下との間に有意な関係があることを明らかにした。

c. 今後の抱負

D40si RNA 導入による細胞増殖抑制、細胞死誘導の分子機構をさらに明らかにしたい。

D40 siRNA による細胞死が、近年報告された Caspase Independent Mitotic cell Death (CIMD) であるのか、または Caspase 依存性か等について検討したい。

また、最近の分子標的療法薬は肺がん等に一定の効果をあげているが、p53遺伝子や Ras 遺伝子の経路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の治療法が有効であるか否かを、明らかにして行きたい。

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補助金

日本学術振興会科学研究費補助金 (基盤研究(C))

瀧本 将人

直接経費：1,000千円 間接経費：300千円

「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

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	北海道医学会
		幹 事	北海道癌談話会
		会 員	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員等審査会専門委員 日本学術振興会国際事業委員会書面審査員
		全 学	情報基盤センター共同利用・共同研究運営委員会委員 「全学教育科目」担当責任者 核磁気共鳴装置研究室運営委員会 OCW連絡責任者
		研究所内	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

特許取得

発 明 者：瀧本将人、ユリ ウラタ、葛巻 暉

発明の名称：「D40あるいはCASC5、又は、該癌・精巣抗原タンパク質のスプライシングアイソフォームタンパク質をコードする遺伝子、及び、該遺伝子産物をターゲットとした癌細胞の増殖・分裂阻止及び細胞死の誘導方法、及び、該増殖・分裂阻止及び細胞死を誘導する物質のスクリーニング方法」

特 許 登 録：平成23年10月28日 特許第4848512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

1. Takumi Sasao, Masato Takimoto, Naoki Itoh, Toshihiro Maeda, Toshiaki Tanaka, Naoya Masumori, and Taiji Tsukamoto, Testis cancer gene D40 expression and its relationship with clinicopathological features in infertile men. International Journal of Urology, 18, 175-179, 2011.

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

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	基本医学研究Ⅰ・Ⅱ、専門医学研究Ⅰ、Ⅱ、基本医学総論、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、医学総論
准教授 丸 尾 聖 爾	医学研究科	基本医学研究Ⅰ・Ⅱ、基本医学総論、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、医学総論
助教 岩 切 大	医学研究科	基本医学研究Ⅰ・Ⅱ、基本医学総論、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、医学総論

癌関連遺伝子分野

准教授 濱 田 淳 一	医学研究科	基本医学研究Ⅰ・Ⅱ、専門医学研究Ⅰ・Ⅱ、基本医学総論、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、医学総論
助教 飯 笹 久	医学研究科	基本医学研究Ⅰ・Ⅱ、専門医学研究Ⅰ・Ⅱ、基本医学総論、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、医学総論

分子生体防御分野

教授 高 岡 晃 教	総合化学院	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	基本医学研究Ⅰ・Ⅱ、専門医学研究Ⅰ・Ⅱ、基本医学総論「分子免疫学と細胞外基質学」、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	基本医学研究Ⅰ・Ⅱ、基本医学総論「分子免疫学と細胞外基質学」、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 前 田 直 良	医学研究科	基本医学研究Ⅰ・Ⅱ、基本医学総論「分子免疫学と細胞外基質学」、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、医学総論「分子免疫学と細胞外基質学」

癌生物分野

教授 野 口 昌 幸	医学研究科	基本医学研究Ⅰ・Ⅱ、専門医学研究Ⅰ・Ⅱ、基本医学総論「分子生物学の基礎」、社会と健康Ⅰ「基礎医学Ⅰ」、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	基本医学研究Ⅰ・Ⅱ、専門医学研究Ⅰ・Ⅱ、基本医学総論「分子生物学の基礎」、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	基本医学研究Ⅰ・Ⅱ、専門医学研究Ⅰ・Ⅱ、基本医学総論「ヒトウイルス感染学」、社会と健康Ⅰ「エイズワクチン研究開発Ⅰ」、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、医学総論「ヒトウイ
------------	-------	--

准教授 大 橋 貴 医学研究科
助 教 張 險 峰 医学研究科

ルス感染学」

基本医学研究Ⅰ・Ⅱ、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ

基本医学研究Ⅰ・Ⅱ、専門医学研究Ⅰ・Ⅱ、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ

分子腫瘍分野

教 授 藤 田 恭 之 総合化学院

生物化学Ⅰ（疾病制御化学Ⅱ）

免疫生物分野

教 授 清 野 研一郎 医学研究科

基本医学研究Ⅰ・Ⅱ、専門医学研究Ⅰ・Ⅱ、基本医学総論、
基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、医学総論

助 教 香 城 諭 医学研究科

基本医学研究Ⅰ・Ⅱ、基本医学総論、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、
医学総論

助 教 和 田 はるか 医学研究科

基本医学研究Ⅰ・Ⅱ、基本医学総論、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、
医学総論

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、専門医学研究Ⅰ・Ⅱ、基本医学総論
「Type1/Type2サイトカインによる免疫制御」、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、専門医学研究Ⅰ・Ⅱ、基本医学総論
「Type1/Type2サイトカインによる免疫制御」、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」

助 教 脇 田 大 功 医学研究科

基本医学研究Ⅰ・Ⅱ、専門医学研究Ⅰ・Ⅱ、基本医学総論
「Type1/Type2サイトカインによる免疫制御」、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」

特任助教 佐 藤 崇 之 医学研究科

基本医学研究Ⅰ・Ⅱ、専門医学研究Ⅰ・Ⅱ、基本医学総論
「Type1/Type2サイトカインによる免疫制御」、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

細胞高次機能学特論

准教授 鎌 田 このみ 生命科学院

細胞高次機能学特論、生命システム科学基礎論

プロバイオティクス・免疫ロジー研究部門

特任教授 宮 崎 忠 昭 獣医学研究科

人獣共通感染症の生態とその制御

感染癌研究センター

准教授 吉 山 裕 規 医学研究科

基本医学研究Ⅰ・Ⅱ、基本医学総論、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、
医学総論

2. 学位取得者

癌関連遺伝子分野

林 えりか 修士 (医学)

ヒト *LEFTY1* 遺伝子プロモーターを用いた KLF4発現細胞検出用ベクター構築の試み

分子生体防御分野

浦山 優輔 修士 (総合化学)

自然免疫活性化機構における ZAPS 会合分子の機能解析

木口 舞美 修士 (総合化学)

核酸を用いた自然免疫経路活性化による抗腫瘍効果の検討

鈴木 絵里加 修士 (総合化学)

DNA リガンドを用いた細胞質 DNA 直接認識経路の解析

岡田 佳奈子 修士 (医学)

plant DNA に対する自然免疫応答～自然免疫調節機能を有するリガンドの探索～

山田 大翔 修士 (医学)

IFI16は HCMV 感染を認識し、抗ウイルス応答を誘導する

堀本 啓大 博士 (医学)

TIPARP Negatively Regulates RIG-I-mediated Signaling Pathway

(TIPARP は RIG-I を介するシグナル伝達経路を負に制御する)

分子免疫分野

太田 大地 博士 (医学)

乳癌の転移における ADAM-15 / integrin の相互作用の機能解析

感染病態分野

宮崎 かや (修士)

Enhancing effect of cyclosporin A and arsenic trioxide on HIV-1 infection in rat T cells

(ラット T 細胞への HIV-1感染におけるサイクロスポリンと酸化砒素の増強効果)

免疫制御分野

キヴィ 絵美 修士 (医学)

たまねぎ抽出物の Type1免疫賦活効果とそのメカニズムの解析について

久保田 那月 修士 (医学)

CD133 陽性癌幹細胞様細胞における免疫逃避能獲得の分子機構解析

小泉 真一 博士 (医学)

The regulation mechanisms of immune balance through the activation of innate immunity.

(自然免疫を介した免疫バランス制御機構の解明に関する研究)

小林 稔 博士 (医学)

Studies on pathogenic and regulatory mechanisms of immune-related diseases.

(免疫関連疾患の発症および制御機構の解明に関する研究)

但馬 正樹 博士 (医学)

The mechanisms of plastic conversion of IL-17-producing CD8⁺T cells into IL-17 / IFN- γ -double producing-cytotoxic CTL subset and the physiological role in autoimmune diseases.

(IL-17産生 CD8⁺T 細胞の可塑的变化による IL-17/IFN- γ -共陽性 CTL の誘導メカニズムと自己免疫疾患における生理的意義の解明)

3. 学生の進路

癌関連遺伝子分野

林 えりか 北海道大学大学院医学研究科博士課程進学

分子生体防御分野

浦山 優輔 花王株式会社 就職

木口 舞美 小野薬品工業株式会社 就職

鈴木絵里加 大鵬薬品工業株式会社 就職

岡田佳奈子 北海道大学大学院医学研究科 腫瘍病理学分野 就職

山田 大翔 北海道大学大学院 医学研究科 医学専攻 博士課程 進学

分子免疫分野

太田 大地 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

感染病態分野

宮崎 かや 就職

疾患モデル創成分野

武田 英知 東北大学大学院医学系研究科博士課程 進学

免疫制御分野

小泉 真一 横浜市立大学医学研究科免疫学教室 博士研究員

小林 稔 京都大学生命科学系キャリアパス形成ユニット放射線腫瘍生物学
博士研究員

但馬 正樹 National Institutes of Health Postdoctoral Fellow

久保田那月 Meiji Seika ファルマ株式会社 研究職

プロバイオティクス・免疫学・免疫学研究部門

塩崎 拓哉 北海道大学遺伝子病制御研究所 プロバイオティクス・免疫学・免疫学
研究部門 博士研究員

原田 種展 国立長寿医療研究センター 老化機構研究部 流動研究員

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

濱田 淳一	琴似看護専門学校	疾病と治療学Ⅰ	12時間
濱田 淳一	琴似看護専門学校	疾病と治療学Ⅳ	7.5時間
濱田 淳一	鳥取大学	特別講義Ⅳ病態生化学	2時間

癌生物分野

福元 隆浩	藤女子大学	解剖生理学実験	週2回・1回3時間
-------	-------	---------	-----------

免疫生物分野

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
-------	------	-----	-----

疾患モデル創成分野

森松 正美	北里大学	特定講義Ⅱ	6時間
-------	------	-------	-----

プロバイオティクス・免疫ロジー研究部門

宮崎 忠昭	札幌医科大学	免疫学Ⅰ	3時間
-------	--------	------	-----

V 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」

1. 特別共同研究 実施課題

研究代表者：高岡晃教

研究課題：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	研究分担者	分 担 研 究 課 題 名
1	東京都医学研究機構	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	EB ウイルスの発癌関連遺伝子 LMP1 の発現制御の機構の解明
3	旭川医科大学	若宮 伸隆	発癌レトロウイルス感染病態における分子生物学的解析
4	北陸先端科学技術大学院大学	藤本 健造	光核酸マニピュレーション技術を用いた新規免疫活性化機構の同定
5	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 実施課題

No.	所 属	氏 名	研 究 課 題 名
1	順天堂大学	八木田秀雄	核酸を介した自然免疫修飾機構が感染発癌機構に果たす役割の解析
2	慶應義塾大学	永井 重徳	胃粘膜免疫システム修飾がピロリ菌胃発癌に果たす役割の解析
3	金沢大学	大島 正伸	自然免疫シグナルが胃発癌機構に果たす役割についての解析
4	九州大学	小野 悦郎	アルツハイマー病の新規原因分子としてのネクチンの役割と疾患モデル動物の開発
5	東京大学	橋本 真一	次世代エピゲノム・トランスクリプトーム解析による担がん生体の分子基盤解明
6	国立成育医療研究センター	片桐 洋子	小児における遺伝性疾患 spondyloenchondrodysplasia のオステオポンチンのリン酸化とグリコシル化
7	東京大学	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
8	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
9	鳥取大学	岡田 太	発癌および癌細胞の多様性誘導要因としての低酸素環境
10	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
11	福島県立医科大学	橋本 康弘	中枢神経疾患における生体防御反応：細胞外マトリックスを中心として

12	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
13	三重大学	今中 恭子	Matricellular protein による心血管組織リモデリングの制御機構の解明
14	琉球大学	田中 勇悦	ヒト化マウスを用いたがん治療モデルの作製とがん制圧を目指した臨床試験への応用
15	理化学研究所	岸本 拓磨	細胞膜脂質ラフトにおけるリン脂質非対称性の制御機構の解明
16	山口大学	中村 和行	ピロリ菌の発癌機構の解析：EB ウイルスとピロリ菌の二重感染モデル
17	秋田大学	佐々木雄彦	ホスホイノシタイドによる AKT パスウェイ活性化の分子機構の解析
18	旭川医科大学	西川 祐司	肝細胞－胆管上皮細胞間の相互可塑性におけるオステオポンチンの役割
19	愛知県がんセンター研究所	磯村 寛樹	ヒトサイトメガロウイルス感染に対する自然免疫応答の解析
20	香川大学	平島 光臣	微小環境ニッチによる癌幹細胞制御機構の解析
21	自治医科大学	森本 哲	ランゲルハンス細胞組織球症における破骨細胞の分化・活性化に対するオステオポンチンの役割
22	神戸大学	井垣 達吏	細胞間相互作用を介した腫瘍形成・悪性化機構の解析
23	北海道医療大学	永易 裕樹	口腔がん細胞のがん幹細胞性に及ぼす低酸素状態の影響
24	北海道大学	木村 和弘	加齢性肥満マウスを用いた褐色脂肪の新規検出法の確立と肥満予防法の評価

3. 共同研究集会

平成23年 9 月 6 日～7 日

研究集会名：がん細胞・組織の多様性の出現・維持に関わる微小環境因子

オーガナイザー：井上 正宏（大阪府立成人病センター）

No.	所 属	演 者	演 題 名
1	大阪府立成人病センター	井上 正宏	がんの低酸素応答
2	東京工業大学	近藤 科江	低酸素誘導因子 HIF 活性のインビボイメージング
3	鳥取大学	岡田 太	低酸素再酸素化環境と発癌・悪性化の進展
4	大阪府立成人病センター	井上 徳光	乳酸は、がん微小環境の炎症メディエーターとして働く
5	国立がん研究センター	落合 淳志	がん微小環境を構成する間質細胞の多様性

6	北海道大学	樋田 京子	腫瘍血管内皮細胞の異常性がもたらすがん治療への影響
7	京都産業大学	板野 直樹	腫瘍関連マクロファージとヒアルロン酸リッチ腫瘍微小環境
8	北海道大学	上出 利光	Matricellular proteins as intrinsic regulators of tumor invasion and metastasis in tumor tissue microenvironments
9	慶応義塾大学	佐谷 秀行	CD44のがん幹細胞における役割
10	金沢大学	平尾 敦	白血病治療抵抗性メカニズムと幹細胞
11	東京医科歯科大学	田中 真二	難治性消化器癌における幹細胞性と分子標的
12	北海道大学	地主 将久	腫瘍マクロファージにより制御される新たな癌幹細胞維持・活性機構の同定
13	東京女子医科大学	丸 義朗	肺生体防御応答と肺転移の関係

平成23年12月5日～6日

研究集会名：感染・免疫・炎症・発癌

オーガナイザー：脇田 隆字（国立感染症研究所）

No.	所 属	演 者	演 題 名
1	北海道大学	吉山 裕規	潜伏期に発現する EBV の新規遺伝子の造腫瘍活性
2	金沢大学	吉崎 智一	上咽頭癌の臨床像と EBV
3	大阪大学	荒瀬 尚	ペア型レセプターを介したヘルペスウイルスの感染機構
4	東京大学	川口 寧	単純ヘルペスウイルスの新しい宿主免疫回避機構
5	京都大学	松岡 雅雄	ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型の病原性発現機構
6	横浜市立大学	梁 明秀	HIV-1 粒子産生を規定する宿主制御因子の探索
7	京都大学	小柳 義夫	細胞性ウイルス抑制因子：ヘルペスウイルスとレトロウイルスの共通メカニズム
8	北海道大学	早川 清雄	ZAPS が担う自然免疫活性化のメカニズム
9	大阪大学	竹内 理	RIG-I ファミリーによる RNA ウイルス認識の生理的意義
10	千葉大学	米山 光俊	ウイルス RNA センサーによる感染検知の分子機構
11	国立感染症研究所	柊元 巖	HPV 侵入・複製の新規メカニズム

12	国立がん研究センター	清野 透	HPV の複製と角化細胞の分化
13	国立がん研究センター	武藤 倫弘	高トリグリセリド血症による大腸がん促進メカニズムの解明
14	国立感染症研究所	渡士 幸一	低分子化合物を利用した肝炎ウイルス学解析
15	京都大学	土方 誠	プロスタノイドによる HCV の感染性粒子産生制御
16	大阪大学	考藤 達哉	HCV 感染症における IFN- λ (ラムダ) -免疫作用と臨床

4. 東日本大震災に伴う緊急の共同研究 実施課題

No.	所 属	氏 名	研 究 課 題 名
1	東北大学	服部 俊夫	オステオポンチンのデング出血熱の血小板減少や plasma leakage に果たす役割

5. 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	○	○	札幌医科大学医学部・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・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
田中 一馬		◎	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

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	下出 明	医学系事務部長

Ⅵ 教員人事

採 用

癌 ウ イ ル ス 分 野	特 任 教 授	高 田 賢 藏	平成23年4月1日
分 子 免 疫 分 野	特 任 教 授	宮 崎 忠 昭	平成23年4月1日
免 疫 生 物 分 野	助 教	和 田 はるか	平成23年4月1日
マトリックスメディスン研究部門	特 任 助 教	伊 藤 甲 雄	平成23年4月1日
ROYCE'健康バイオ研究部門	特 任 助 教	佐 藤 崇 之	平成23年4月1日
分 子 免 疫 分 野	特 任 教 授	ゴープル クンドウ	平成23年5月9日
附属感染癌研究センター	特 任 助 教	林 隆 也	平成23年5月16日
癌 ウ イ ル ス 分 野	特 任 教 授	シュタイニツ マイケル	平成23年6月13日
分 子 腫 瘍 分 野	助 教	加 藤 洋 人	平成23年8月10日
プロバイオティックス・イムノロジー研究部門	特 任 教 授	宮 崎 忠 昭	平成23年9月1日
プロバイオティックス・イムノロジー研究部門	特 任 助 教	中 山 洋 佑	平成23年9月1日

退 職

分 子 間 情 報 分 野	准 教 授	鎌 田 このみ	平成24年3月31日
---------------	-------	---------	------------

定年退職・任期満了

分 子 免 疫 分 野	特 任 教 授	ゴープル クンドウ	平成23年6月10日
分 子 免 疫 分 野	特 任 教 授	宮 崎 忠 昭	平成23年8月31日
癌 ウ イ ル ス 分 野	特 任 教 授	シュタイニツ マイケル	平成23年9月30日
癌 ウ イ ル ス 分 野	特 任 教 授	高 田 賢 藏	平成24年3月31日

Ⅶ 各種委員会等

1. 平成23年度北海道大学各種委員会等一覧

委 員 会 等 名	職 名	23年度氏名	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		
男女共同参画推進委員	准 教 授	鎌田このみ	2 年	21. 4. 1～24. 3.31	
動物実験委員会	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	助 教	香城 諭	無	22.11～	
国際規制物資管理専門委員会	助 教	香城 諭	無	22.11～	
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	23. 7. 1～25. 3.31	
図書館委員会	教 授	高岡 晃教	2 年	22. 4. 1～25. 3.31	
保健センター運営委員会	准 教 授	森松 正美	2 年	23. 4. 1～25. 3.31	
「全学教育科目」担当責任者	准 教 授	瀧本 将人	2 年	23. 4. 1～25. 3.31	
評価担当者	教 授	志田 壽利		19. 4. 1～	
環境保全センター運営委員会	准 教 授	大橋 貴	2 年	21.10. 1～23. 9.30	
OCW連絡責任者	准 教 授	瀧本 将人		20. 4. 1～24. 3.31	
産学連携連絡会連絡員	准 教 授	北村 秀光	無		
国際担当教員	教 授	志田 壽利	無	22. 7～	
北海道大学附属図書館学術研究センターコンテンツ 小委員会委員	教 授	高岡 晃教	2 年	23. 4. 1～25. 3.31	
環境負荷軽減推進員	教 授	志田 壽利	2 年	23. 8. 1～25. 3.31	副所長

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	23. 6. 1～25. 5.31	
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	
核磁気共鳴装置研究室運営委員会	准教授	瀧本 将人	無	19. 4. 1～	
高エネルギー超強力X線回折室運営委員会	助 教	香城 諭	2年	22.11～25. 3.31	
動物死体焼却炉運営委員会	助 教	富岡 幸子	2年	23. 4. 1～25. 3.31	
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	教 授	志田 壽利	2年	22. 4. 1～24. 3.31	
医の倫理委員会	教 授	上出 利光	2年	22. 4. 1～24. 3.31	
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	
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	22. 7. 1～24. 6.30	
〃 点検評価委員会	准教授	大橋 貴	2年	22. 7. 1～24. 6.30	
〃 放射線障害予防安全委員会	准教授	大橋 貴	2年	22. 7. 1～24. 6.30	
〃 運営委員会広報専門委員会	准教授	大橋 貴	2年	22. 7. 1～24. 6.30	
〃 運営委員会教育訓練専門委員会	准教授	大橋 貴	2年	22. 7. 1～24. 6.30	
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	22. 4. 1～24. 3.31	
情報基盤センター共同利用・共同研究運営委員会委員	准教授	瀧本 将人	2年	23. 4. 1～25. 3.31	
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	
総合博物館運営委員会	教 授	上出 利光	2年	23. 4. 1～25. 3.31	
北方生物圏フィールド科学センター運営委員会	教 授	志田 壽利	2年	23. 4. 1～25. 3.31	
探索医療教育研究センター運営委員会委員	教 授	藤田 恭之	2年	23. 4. 1～25. 3.31	
北海道大学大学院薬学研究創薬科学研究教育センター運営委員会実施委員会委員	教 授	藤田 恭之	2年	23. 4. 1～25. 3.31	

2. 平成23年度研究所内委員会の構成

○教授会

田中一馬（所長）、高田賢藏、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、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、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、下出 明

○共通機器管理委員会

志田壽利（委員長）、丸尾聖爾、飯笹 久、早川清雄、森本純子、水津 太、張 陰峰、梶田美穂子、香城 諭、北村秀光、山本隆晴、森松正美、吉山裕規、山口 桂、伊藤甲雄、佐藤崇之、中山洋佑、瀧本将人

○図書委員会

高岡晃教（委員長）、岩切 大、濱田淳一、前田直良、福元隆浩、張 陰峰、加藤洋人、和田はるか、脇田大功、鎌田このみ、富岡幸子、吉山裕規、伊藤甲雄、佐藤崇之、中山洋佑、瀧本将人

○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、加藤洋人、香城 諭、北村秀光、鎌田このみ、森松正美、富岡幸子、地主将久、伊藤甲雄、佐藤崇之、中山洋佑、瀧本将人

○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、梶田美穂子、和田はるか、北村秀光、鎌田このみ、森松正美、吉山裕規、地主将久、伊藤甲雄、佐藤崇之、中山洋佑、瀧本将人

○病原体等安全管理委員会

志田壽利（委員長）、野口昌幸、高岡晃教、森松正美、丸尾聖爾、前田直良、早川清雄、水津 太、石川 晋、北村秀光、地主将久

○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、梶田美穂子、和田はるか、脇田大功、山本隆晴、森松正美、地主将久、伊藤甲雄、佐藤崇之、中山洋佑、瀧本将人

○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 陰峰、加藤洋人、香城 諭、脇田大功、山本隆晴、富岡幸子、吉山裕規、伊藤甲雄、佐藤崇之、中山洋佑、瀧本将人

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