

北海道大学 遺伝子病制御研究所年報

平成24年4月～平成25年3月

平成26年1月

はじめに



遺伝子病制御研究所（IGM）は、半世紀以上遡ることのできる結核研究所（後の免疫科学研究所）と医学部附属癌研究施設がミレニアムの年に統合してできた研究所で、「遺伝子病の制御に関する学理及びその応用の研究を行う」ことを目指した研究所であります。IGMは、「遺伝子病」、なかでも歴史的な背景を発展させ、特に感染症・免疫疾患、がんにもフォーカスした研究を推進させるべく、3研究部門（11研究分野）、動物実験施設および感染癌研究センターの2附属施設、さらに寄附研究部門を加えた多くの研究室ユニットで構成されており、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、平成24年度時点で約60名の大学院生や留学生、さらに学部学生を積極的に受け入れ、事務職員約50名を含め、総勢約190名の構成メンバーで活動しております。

このような中で、平成22年に文部科学省の全国共同利用・共同研究拠点の1つとして、当研究所は「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な研究拠点」に認定していただきました。拠点としての活動は、IGMの本来のミッションをさらに洗練させる重要なものとして認識しており、とくに感染癌研究センターを中心に据えて行って参りました。平成24年度の拠点に関する実績としましては、特別共同研究5件および一般共同研究20件を採択して推進させました。

さらにIGMが中心となって発展させてきた感染癌の関連コミュニティを拡大させる目的で平成24年度に開催した共同研究集会についていくつかご紹介します：(1)平成24年6月18-19日開催：「感染・免疫・炎症・発癌」、(2)平成24年9月18日開催：「感染癌のエフェクター分子とその標的」、(3)平成24年11月5日開催：「がんの悪性進展過程とその微小環境」。これらの中で(2)については、日本において最大のがんに関する学術組織である日本癌学会による学術総会（第71回）が札幌で開催されたこともありまして、学会会長をなされた札幌医科大学 佐藤昇志教授のご協力もいただき、学会前日にサテライトシンポジウム形式で開催することが実現し、本拠点の研究コミュニティの拡大に大きく貢献された集会になりましたことをご報告申し上げます。一方、(1)と(3)につきましては、私どもの拠点と密接な関連性のある東京大学医科学研究所や京都大学ウイルス研究所、金沢大学がん進展制御研究所とジョイントシンポジウム形式で行いました。私どもの拠点が、他の拠点と有機的に結びつくことで、私どもの研究領域の深さを深めるのみならず、幅を広げることや、さらには、新しい領域の創出にもつながることが期待されることから、今後もこのような活動をより積極的に推進していきたいと考えております。

拠点活動による来所者数は、開始当初の平成

22年度は、53名でありましたが、平成23年度は88名、そして平成24年度はさらに増え、100名を超え（101名）、本研究所の拠点活動も活発化していることを確認することができました。平成24年度を終え、その6年間の認定期間の丁度半分を終了したことになります。これに関連して平成25年度に文部科学省による中間評価が実施されました。その結果は、「A」（拠点としての活動は概ね順調に行われており、今後、共同利用・共同研究を通じた成果や効果が期待され、関連コミュニティへ貢献していると判断される。）の評価をいただきました。本件につきましては、平成25年度の事項でありますので、次年度の報告で詳細をご報告したいと存じます。現在、この評価を受けて、共同利用・共同研究を通じて関連研究者のコミュニティの輪を更に広げ、相互に新たな学術研究の展開を目指して活動を継続しております。

平成24年度の報告としましてもう一つお伝えすることがございます。平成12年にIGM となつてから、はじめて研究所として「一般公開」を行いました。私どもの研究成果をわかりやすく、国民の皆様にも説明し、生命科学の魅力・価値を共有することは大変重要であると認識しております。また、一般公開を通して、将来の研究者の卵を育てることに貢献できるとともに、自分たちの研究をこれまでとは異なった局面から見直す機会にも役立つと考えたからであります。今回のIGMの一般公開は、大学内の、既に一般公開を行ってきている他の研究所にお声を掛けていただいたことも後押しとなつておりまして、大学内の複数の研究所が連携した形で、実施させていただくことができました。全体で

500名を超える、様々な年齢層の方に起こしいただき、成功裏に終えることができ、この結果を受け、毎年継続していく計画になりました。

昨今の流れから、今後の研究所の方向性として重要な点を1つ挙げるとしますと、「国際化」の充実ではないかと思ひます。研究所全体として、様々な角度から、この問題に今後は取り組んで行きたいと考えております。

最後に、今回、平成24年度の業績を本報告書にまとめさせていただくことができましたが、これもひとえに、これまでの本研究所の歴史を作つてこられた諸先輩方をはじめ、多くの関係者の皆様のご協力のお陰でございます。ここに心より感謝申し上げます。これらの研究業績を基に、さらに今後とも独創的な基礎研究を推進させ、国際的な視野をもって生命医科学に新しい世界を切り拓くことを目指し、IGMメンバーが一丸となつて頑張つて参りたいと存じます。皆様には引き続きご支援・ご指導の程、どうぞよろしくお願い申し上げます。

平成26年1月記



北海道大学遺伝子病制御研究所 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. 科学研究費補助金等	
i. 文部科学省及び日本学術振興会科学研究費助成事業	
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
幹細胞生物学分野	17
分子生体防御分野	25
分子免疫分野	32

病態研究部門

癌生物分野	38
感染病態分野	43
分子腫瘍分野	49
免疫生物分野	55

疾患制御研究部門

疾患モデル創成分野	62
免疫制御分野	67
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	82
ROYCE' 健康バイオ研究部門	86
プロバイオティクス・免疫ロジー研究部門	94
附属施設	
動物実験施設	100
感染癌研究センター	103
融合プログラム連携室	111
Ⅳ 教育活動	
1. 大学院担当科目	115
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. 委員会	124
Ⅵ 教員人事	125
Ⅶ 各種委員会等	126
1. 平成24年度北海道大学各種委員会等一覧	
2. 平成24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。
- ◇ 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。
- ◇ 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。
- ◇ 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。
- ◇ 26. 4. 1 化学部門、病理部門が設置された。
- ◇ 28. 8. 1 診療部門（内部措置）が設置された。
- ◇ 44. 4. 1 生化学部門が設置された。
- ◇ 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。
- ◇ 51. 5. 10 附属免疫動物実験施設が設置された。
- ◇ 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。
- ◇ 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。
- ◇ 42. 4. 1 ウイルス部門が設置された。
- ◇ 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。
- ◇ 46. 4. 1 生化学部門を設置した。
- ◇ 54. 4. 1 遺伝部門（時限7年）が設置された。
- ◇ 61. 3. 31 遺伝部門が廃止された。
- ◇ 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。
- ◇ 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

医学部附属免疫病理研究施設長

武田 勝 男	昭和37.	4.	1	～昭和40.	3.	31
安部 三 史	昭和40.	4.	1	～昭和42.	12.	27
小林 博	昭和42.	12.	28	～昭和48.	3.	31

医学部附属癌研究施設長

小林 博	昭和44.	4.	1	～昭和48.	3.	31
大里 外誉郎	昭和48.	4.	1	～昭和50.	3.	31
牧田 章	昭和50.	4.	1	～昭和52.	3.	31
小林 博	昭和52.	4.	1	～昭和56.	3.	31
大里 外誉郎	昭和56.	4.	1	～昭和60.	3.	31
牧田 章	昭和60.	4.	1	～平成元.	3.	31
大里 外誉郎	平成元.	4.	1	～平成 5.	3.	31
葛 卷 暹	平成 5.	4.	1	～平成 9.	3.	31
斉藤 政 樹	平成 9.	4.	1	～平成 9.	10.	31
細川 眞澄男	平成 9.	11.	1	～平成12.	3.	31

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
高岡 晃 教	平成24.	4.	1	～		

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
森松正美	平成24.	4.	1			

ウイルスベクター開発センター長

高田賢藏	平成12.	4.	1	平成14.	3.	31
葛巻暹	平成14.	4.	1	平成18.	3.	31
志田壽利	平成18.	4.	1	平成20.	6.	30

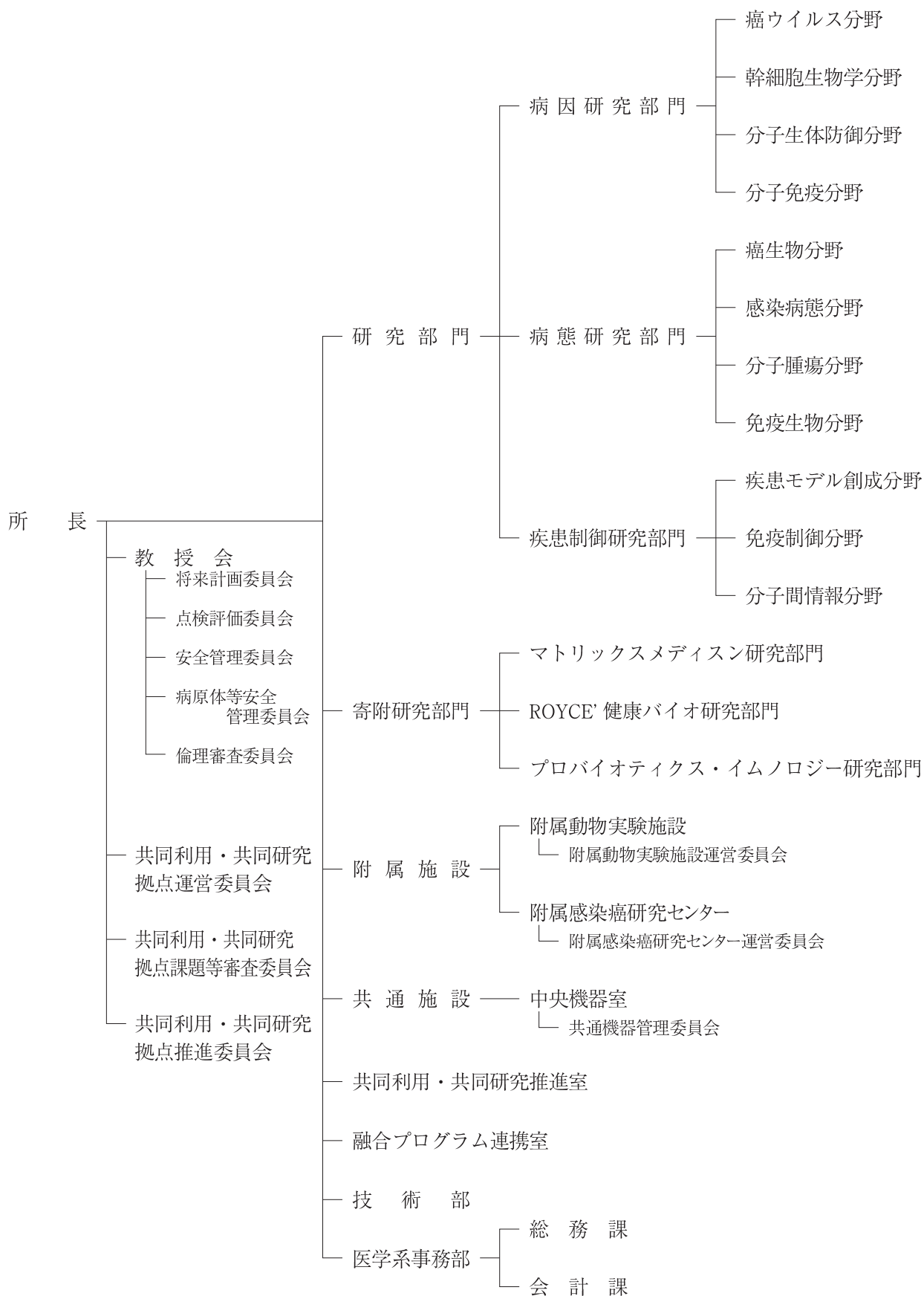
附属感染癌研究センター長

畠山昌則	平成20.	7.	1	平成21.	6.	30
高岡晃教	平成21.	7.	1	平成24.	3.	31
田中一馬	平成24.	4.	1			

名誉教授

安田守雄 (故人)	昭和39.	4.	22	(称号授与年月日)		
高橋義夫 (故人)	昭和49.	5.	15			
柿本七郎 (故人)	昭和53.	4.	2			
大原達 (故人)	昭和54.	4.	2			
森川和雄	昭和60.	4.	1			
山本健一	昭和63.	4.	1			
塩川洋之	昭和63.	4.	1			
奥山春枝	平成3.	3.	1			
小林博	平成3.	4.	1			
牧田章	平成6.	4.	1			
大里外誉郎 (故人)	平成7.	4.	1			
柿沼光明	平成10.	4.	1			
東市郎	平成11.	4.	1			
細川眞澄男	平成14.	4.	1			
菊池九二三	平成18.	4.	1			
葛巻暹	平成18.	4.	1			
小野江和則	平成21.	4.	1			
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24年12月1日時点において在籍した者)

所 長		高岡 晃教	分子腫瘍分野	教授	藤田 恭之
副所長		清野研一郎		助教	梶田美穂子
				助教	加藤 洋人
				博士研究員	山内 肇
病因研究部門				博士研究員	北本 祥
癌ウイルス分野	助教	岩切 大		技術専門職員	石川 晋
				非常勤職員	菅沼 瞳
癌関連遺伝子分野	教授	近藤 亨		非常勤職員	西川 敦子
	准教授	濱田 淳一			
	助教	飯笹 久			
	助教	森口 徹生			アリジャン・カデル
	博士研究員	秦 敏宏			
	博士研究員	大津 直樹	免疫生物分野	教授	清野研一郎
	研究支援推進員	梅澤 沙織		講師	香城 諭
	非常勤職員	山木 瑤子		講師	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			
	助教	佐藤 精一	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	准教授	森松 正美
	嘱託職員	吉田 栄子		助教	富岡 幸子
	非常勤研究員			助教	森岡 裕香
	足立 義博クリストファー			非常勤職員	佐々木規子
	非常勤職員	名越友里恵			
分子免疫分野	教授	上出 利光	免疫制御分野	教授	西村 孝司
	講師	森本 純子		准教授	北村 秀光
	助教	前田 直良		博士研究員	中野基一郎
	技術専門職員	木村千恵美		研究支援推進員	坂口 遥
	非常勤職員	佐々木千絵子			
			分子間情報分野	教授	田中 一馬
病態研究部門				助教	山本 隆晴
癌生物分野	教授	野口 昌幸		助教	佐野 孝光
	助教	水津 太		研究支援推進員	伊藤絵里子
	助教	福元 隆浩		非常勤職員	栗林 朋子
	技術職員	平田 徳幸			
	博士研究員	永峰 賢	寄附研究部門		
	非常勤職員	菅野 佳	マトリックスメディシン研究部門	教授 (兼)	上出 利光
				特任助教	伊藤 甲雄
				博士研究員	池末 昌弘
				博士研究員	太田 大地
				非常勤職員	山森 織絵
感染病態分野	教授	志田 壽利	ROYCE' 健康バイオ研究部門	教授 (兼)	西村 孝司
	准教授	大橋 貴		特任助教	佐藤 崇之
	助教	張 険峰			
	非常勤研究員	佐藤 洋隆			
	研究支援推進員	石田優理子			
	非常勤職員	奥田 靖子			

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
特任助教	中山 洋佑
博士研究員	中川 久子
非常勤職員	石神かおり
非常勤職員	池田 則子

附属動物実験施設

施設長(兼)	森松 正美
助教(兼)	富岡 幸子
助教(兼)	森岡 裕香
技術専門職員	尾関 祐一
技術専門職員	室田 宏之
非常勤職員	渡辺 幸子
非常勤職員	美馬 紀子

附属感染癌研究センター

センター長(併)	教授(兼)	田中 一馬
	准教授	吉山 裕規
	准教授	地主 将久
	特任助教	林 隆也
	非常勤職員	山階 維騎
	研究支援推進員	櫻井 希
	非常勤職員	伊藤 鮎子

共同利用・共同研究推進室

室長(兼)	濱田 淳一
技術専門職員	山口 桂
非常勤職員(兼)	伊藤 鮎子
研究支援推進員(兼)	櫻井 希

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	成澤 顕久
会計課長	大森あけみ
総務課課長補佐	松本 典久
総務課課長補佐	鴨志田敏則
庶務担当	係長 伊藤 美香
	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 柿木 祐味

人事担当

係長	小倉 健二
主任	寺下 雅子
事務職員	高崎 峻介
事務補助員	春日 純子
事務補助員	齊藤 利奈

医学科教務担当

係長	鈴木 百江
事務職員	安達 孝徳
事務職員	蜂谷 真央
事務補助員	田中 貴子
大学院教務担当	係長 菅原 暢廣
	事務職員 中島香寿美
	事務職員 増井 啓太
	事務補助員 川口麻里子

最先端研究開発支援プログラム担当

係長	木村 一男
事務補助員	山本麻い子
事務補助員	三鹿 晶子
会計担当	係長 松橋 和哉
	事務職員 吉田 哲也
	事務職員 熊木 弥広
	事務職員 但田 亜澄
	事務職員 藤田こゆき
	事務職員 細木 直大
	事務補助員 西村 李恵

外部資金担当

係長	中川 雅貴
主任	押田 亜希
事務職員	窪寺 倫子
事務職員	永井 潤
事務職員	田澤 雅人
事務補助員	尾田真美子
事務補助員	立野 恵理
技術補助員	若原 由紀
事務補助員	筒井麻都佳

営繕担当

係長	砂塚 孝子
事務職員	昔農 清岳
事務補助員	角鹿 千枝
事務補助員	渡邊 聖子
危機管理担当	嘱託職員 佐竹 順一
図書館図書閲覧	係長 金子 敏
	事務職員 細井 真弓
	事務職員 見目亜紀子
	事務職員 松野とも子
	事務補助員 浮田 千恵
	事務補助員 橋本 由衣
	嘱託職員 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24年度）

1. 一般運営財源	171,406千円
非常勤教職員人件費	44,228千円
業務費	78,709千円
業務費（総長室等事業推進経費）	4,392千円
特別経費	25,516千円
前年度繰越分	18,561千円
2. 受託事業等財源	75,549千円
受託研究	19,785千円
共同研究	55,764千円
3. 寄附金財源	294,858千円
23年度からの繰越	206,527千円
24年度受入	88,331千円
4. 科学研究費補助金等	121,600千円
科学研究費助成事業（文部科学省）	80,800千円
科学研究費補助金（厚生労働省）	40,800千円
5. 補助金財源	1,040千円
6. 間接経費等	17,669千円
科学研究費助成事業（文部科学省）分	11,895千円
受託・共同研究分	1,582千円
科学研究費補助金（厚生労働省）分	3,000千円
非常勤職員人件費（総長室事業推進経費）	1,192千円
総計	682,122千円

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. 科学研究費補助金等

i. 文部科学省及び日本学術振興会科学研究費助成事業

【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	1	1,300	195

【幹細胞生物学分野】

研究種目	件数	配当額（千円）	
		直接経費	間接経費
基盤研究	3	7,200	1,080
新学術領域研究	1	5,000	750

【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	1,100	165
研究活動スタート支援	1	1,200	180
若手研究	1	14,500	2,175
挑戦的萌芽研究	1	1,300	195
新学術領域研究	1	6,800	1,020

【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

【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	1	600	90

【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	1	1,500	225
挑戦的萌芽研究	1	1,300	195

【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	1,200	180
新学術領域研究	1	3,700	555
特別研究員奨励費	1	600	0

【免疫生物分野】

研究種目	件数	配当額（千円）	
		直接経費	間接経費
基盤研究	1	1,300	195
挑戦的萌芽研究	2	3,200	480

【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	2	2,200	330
若手研究	1	2,000	300

【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	4,100	615

【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	1	3,500	525

【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	1,500	225
若手研究	1	1,900	285

【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	2,100	315
新学術領域研究	1	3,500	525
特別研究員奨励費	1	900	0

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
幹細胞生物学分野	1	800	0
分子生体防御分野	1	8,000	0
癌生物分野	1	2,000	0
免疫制御分野	1	20,000	3,000
附属感染癌研究センター	1	10,000	0

b. 機関補助金

分野名	件数	受入金額(千円)
癌生物分野	1	1,040

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)
【分子免疫分野】 公益財団法人 秋山記念生命科学振興財団	1	1,500
【癌生物分野】 公益財団法人 武田科学振興財団	1	10,000
【分子腫瘍分野】 公益信託 小野がん研究助成基金	1	300
公益財団法人 安田記念医学財団	1	1,000
公益財団法人 武田科学振興財団	1	5,000
公益財団法人 第一三共生命科学研究振興財団	1	1,000
公益財団法人 上原記念生命科学財団	1	5,000
【疾患モデル創成分野】 公益財団法人 内藤記念科学振興財団	1	2,000
【マトリックスメディスン研究部門】 アステラス製薬株式会社	1	30,000
【プロバイオティックス・免疫ロジー研究部門】 雪印メグミルク株式会社	1	26,500
【附属感染癌研究センター】 公益財団法人 テルモ科学技術振興財団	1	500
公益財団法人 金原一郎記念医学医療振興財団	1	500
公益財団法人 内藤記念科学振興財団	1	3,000
公益財団法人 寿原記念財団	1	1,000
公益財団法人 アステラス病態代謝研究会	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
幹細胞生物学分野	16,669	914
癌生物分野	907	136
感染病態分野	1,207	181
免疫制御分野	1,000	0

iii. 民間等との共同研究

分野名	受入金額（千円）	
	直接経費	産学連携推進経費
幹細胞生物学分野	7,300	0
分子生体防御分野	1,000	0
分子免疫分野	3,000	175
感染病態分野	2,272	0
分子腫瘍分野	4,545	0
免疫生物分野	11,163	35
免疫制御分野	23,754	140
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24年12月1日現在)

助 教：岩切 大

2. 研究活動の状況

I. 研究室全体のテーマ

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

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

II. スタッフ毎

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. 24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で知られている。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シグナルを活性化することを見出した。さらにこのEBERによるTLR3シグナル活性化はEBV感染胃がん細胞においても起こっており、それが胃癌細胞の増殖促進に働くことを明らかにした。その後の研究で、EBERの放出がエクソソームを介して起こっていること、またエクソソームの細胞内への取り込みによってTLR3シグナルが活性化され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EBV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。EBERの放出はエクソソームを介していること、その取り込みが胃癌発生に寄与している可能性が示され、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等の状況

I. 文部科学省・日本学術振興会科研費、厚生労働省科学研究費補助金

文部科学省科研費（基盤研究(C)）

岩切 大

直接経費：1,300千円 間接経費：195千円

TLR3シグナルを介したEBウイルス陽性胃癌発生機構の解明

II. その他補助金等

なし

III. 外部資金の活用状況

(1) 助成金

なし

(2) 寄附金

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

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
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 America Gastroenterological Association American Society for Microbiology

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	岩切大	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 病原体等安全管理委員会 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

なし

II. 総説、解説、評論等

なし

III. 著書（学術的価値のある翻訳を含む）

なし

IV 学術講演

(1) 特別講演

なし

(2) 全国規模のシンポジウム

なし

(3) 国際学会発表（一般演題、ワークショップ）

1. Iwakiri D, Minamitani T. Exosomal transfer of EBER contributes to gastric cancer development. The 15th biennial conference of International association of EBV-associated disease, Aug.2012, Philadelphia, USA

(4) その他のワークショップ、シンポジウム

1. 岩切 大 EB ウイルスによる自然免疫シグナル修飾と発がん
共同利用・共同研究拠点 研究集会 感染と癌・感染癌のエフェクター分子とその標的 2012. 9 月
札幌

12. 学位取得者

なし

13. 報道等

なし

病因研究部門－幹細胞生物学分野

1. 構 成 員 (平成24年12月1日現在)

教 授：近藤 亨
准 教 授：濱田 淳一
助 教：飯笹 久、森口 徹生
博士研究員：秦 敏宏、大津 直樹
研究支援推進員：梅澤 沙織
非常勤職員：山木 瑤子
大 学 院 生：医学研究科博士課程4年：ゴウダルジ・ハウマヌ
医学研究科博士課程3年：梁 珊瑚
医学研究科修士課程2年：古橋 昌子
医学研究科修士課程1年：前田浩次郎
特別研究学生：中根 梨恵
客員研究員：半田 康
外国人研究員：Paola Castro
ビジティングスチューデント：
歯学研究科博士課程3年：中澤誠多朗
歯学研究科博士課程2年：坂田健一郎
医学研究科博士課程2年：金子 貞洋 (脳神経外科学)
医学部5年生：千葉 雅尋

2. 研究活動の状況

I. 研究室全体のテーマ

神経幹細胞／前駆細胞の維持・分化の分子機構の解明とそれらの破綻を起因とする疾患（がん、神経系疾患、老化）の発症の分子メカニズムの解明を主な研究目的とし、その研究成果を基とした新規治療法の開発をすすめている。

II. スタッフ毎

教授 近 藤 亨 (KONDO Toru)

a. 研究テーマ

1. グリオーマ幹細胞特異的因子群の解析と新規治療法の開発
2. 新規分泌タンパク質 Ecr4の解析
3. 多発性硬化症と視神経疾患の新規治療法の開発

b. 24年度の研究の総括

グリオーマ幹細胞で発現が亢進している2つの膜タンパク質の機能に関わるシグナル伝達を決定し、その分子機構に着手した。膜タンパク質の1つ Glim に対する高親和性マウスモノクローナル抗体を取得し、その細胞傷害活性を確認した。また、グリオーマ幹細胞の腫瘍形成能を抑制する miRNA を同定した。Ecr4が加齢性神経疾患に関与する新たな知見を得た。更に、海外の共同研究者と共に、多発性

硬化症の治療と網膜神経細胞死の予防に有効な低分子薬をそれぞれ同定することができた。

c. 今後の抱負

グリオーマ幹細胞特異的膜タンパク質のシグナル伝達系の分子機構の決定し、それを標的とした低分子薬の同定を試みる。また、グリオーマ治療用抗ヒト Glim ヒト化抗体を作製する。Ecrq4が関わる神経系疾患の詳細な分子機構を解明し、新規治療法の開発を目指す。加えて、神経系発生に関わる未解析の研究を進める予定である。

准教授 濱 田 淳 一 (HAMADA Jun-ichi)

a. 研究テーマ

1. がん転移成立における形態形成遺伝子の役割
2. がん細胞の多様性の出現・維持における RNA 編集の役割
3. がん転移の成立およびがん細胞の多様性出現における低酸素・低栄養微小環境の役割
4. がんの進化生態学

b. 24年度の研究の総括

低酸素微小環境がヒト悪性胸膜中皮腫細胞の運動・浸潤能を高めることを見出した。その機序として HIF-1 依存的にムチン型膜タンパク質である MUC-1 の発現亢進が重要であることを明らかにした。また、形態形成遺伝子のひとつである HOXD8 がヒト大腸がんの肝転移に対して抑制的に働く可能性をヌードマウスへの xenograft モデルを用いて示した。

c. 今後の抱負

低酸素・低栄養などのがん微小環境ががん細胞の転移性や多様性の出現にどのように関与するのかを、引き続き解析していきたい。また、細胞はストレスに曝された時、RNA 編集を利用して一時的に多様性を高め、そのストレスから回避することを証明したい。

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 RNA 編集酵素 ADAR の変化

b. 24年度の研究の総括

SOX2 発現制御に関与する因子を同定し、その機能を解析中である (学会発表を行なった)。また、EB ウイルスに由来する microRNA と上皮細胞癌について研究を続行中である。加えて、SOX2 発現制御とプロモーター領域について解析を進めている。

c. 今後の抱負

上述のテーマの論文化。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きたいと思う。

助教 森 口 徹 生 (MORIGUCHI Tetsuo)

a. 研究テーマ

老化とがん化に関わるペプチドホルモン様分子 Ecr4の機能解析

b. 24年度の研究の総括

Ecr4ノックアウトマウスの神経幹細胞から人工がん幹細胞（人工グリオーマ幹細胞）を樹立し、野生型と比較して Ecr4が欠損した人工グリオーマ幹細胞が高い造腫瘍能を持つことをマウスへの移植実験により明らかにした。また、レトロウイルスベクターに基づく発現クローニング法により、ペプチドホルモン様分子 Ecr4の受容体候補となる膜タンパク質を同定することが出来た。

c. 今後の抱負

同定した Ecr4受容体候補分子のシグナル伝達経路を含む制御機構を解析することで、老化・がん化の新たな分子メカニズムを明らかにしたい。特に、Ecr4のがん抑制遺伝子としての機能については細胞増殖・運動能への関与のみならず、宿主の免疫応答への影響についても検討し、がんに対する新しい治療法の開発につなげていきたい。

3. 科学研究費等研究助成金等の状況

I. 文部科学省・日本学術振興会科研費、厚生労働省科学研究費補助金

文部科学省科研費（新学術領域研究）

近藤 亨 直接経費：5,000千円 間接経費：750千円
癌幹細胞—正常細胞間コミュニケーション分子の同定と性状解析

文部科学省科研費（基盤研究(B)）

近藤 亨 直接経費：4,600千円 間接経費：690千円
新規グリオーマ幹細胞制御因子 Sox11と Plagl1の機能解析

文部科学省科研費（基盤研究(C)）

濱田 淳一 直接経費：1,100千円 間接経費：165千円
大腸癌の肝転移を抑制する HOX 遺伝子の同定

文部科学省科研費（基盤研究(C)）

飯笹 久 直接経費：1,500千円 間接経費：225千円
上咽頭がん幹細胞における EB ウィルス感染の関与

II. その他補助金等

なし

III. 外部資金の活用状況

(1) 助成金

なし

(2) 寄附金

なし

(3) 受託研究費

文部科学省

近藤 亨

直接経費：10,000千円

「がん幹細胞を標的とした根治療法の開発」(グリオーマ幹細胞特異的因子群を標的とした新規治療法の開発)

文部科学省

近藤 亨

直接経費：5,769千円 間接経費：865千円

癌幹細胞を標的とした癌根絶療法の創出

独立行政法人 科学技術振興機構

近藤 亨

直接経費：900千円 間接経費：49千円

人工グリオーマ幹細胞エクソソームを利用した診断・治療標的検索マイクロアレイの開発

(4) 民間等との共同研究

アスピオファーマ株式会社

近藤 亨

直接経費：7,300千円

老化制御因子を対象とした創薬シード探索に関する研究

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		
	○		グリオーマ幹細胞で発現変動するmiRNAの機能解析(愛媛大)	教 授	近藤 亨	○		10	H24.4-25.3
	○		グリオーマ幹細胞で発現するmiRNAの網羅的解析(DNAチップ研)	教 授	近藤 亨	○		1	H24.4-25.3
	○		グリオーマとサルコーマに共通する分子機構の解析(京大)	教 授	近藤 亨	○		3	H24.4-25.3
○			視神経におけるProm1の機能解析(英国ロンドン大)	教 授	近藤 亨		○	3	H24.4-25.3
○			オリゴデンドロサイト分化を誘導する低分子薬の同定(米国スクリプス研究所)	教 授	近藤 亨		○	3	H24.4-25.3
	○		グリオーマ幹細胞特異的膜タンパク質Glimに対する抗体作製とその解析(理化学研究所)	教 授	近藤 亨	○		10	H24.4-25.3
	○		新規分泌タンパク質Ecrg4の解析(アスピオファーマ株式会社)	教 授	近藤 亨	○		10	H24.4-25.3

	○		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	H23～
	○		口腔がんの悪性化におよぼす低酸素・低栄養環境の役割	准教授	濱田淳一		○	3	H23～
○			Pre-miRNA の RNA 編集	助 教	飯笹 久		○	4	H21～
	○		ウイルス miRNA と癌転移	助 教	飯笹 久		○	3	H22～
		○	ウイルス miRNA と発ガン	助 教	飯笹 久	○		2	H22～
○	○		乳癌における SOX2発現制御	助 教	飯笹 久	○		5	H22～

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	近藤 亨	評 議 員	がん分子標的治療学会
		委 員	北海道癌談話会
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	公益財団法人 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

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	近藤 亨	研究所内	倫理審査委員会
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 感染癌研究センター運営委員会 共同利用・共同研究拠点推進委員会
助教	森口 徹生	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	飯笹 久	研究所内	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. Mori T, Nishizawa S, Hirohashi Y, Torigoe T, Tamura Y, Takahashi A, Kochin V, Fujii R, Kondo T, Greene MI, Hara I, Sato N. Efficiency of G2/M-related tumor-associated antigen-targeting cancer immunotherapy depends on antigen expression in the cancer stem-like population. *Exp Mol Pathol*. 2012 Feb;92(1):27-32.
2. Nishizawa S, Hirohashi Y, Torigoe T, Takahashi A, Tamura Y, Mori T, Kanaseki T, Kamiguchi K, Asanuma H, Morita R, Sokolovskaya A, Matsuzaki J, Yamada R, Fujii R, Kampinga HH, Kondo T, Hasegawa T, Hara I, Sato N. HSP DNAJB8 controls tumor-initiating ability in renal cancer stem-like cells. *Cancer Res*. 2012 Jun 1;72(11):2844-54.

II. 総説、解説、評論等

1. Hida Y, 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 Sep;12(7):744-52.
2. Iizasa H, Nanbo A, Nishikawa J, Jinushi M, Yoshiyama H. Epstein-Barr Virus (EBV)-associated gastric carcinoma. *Viruses*. 2012 Dec;4(12):3420-39.

III. 著書（学術的価値のある翻訳を含む）

1. 近藤 亨 (2012). グリオーマ、モデル動物利用マニュアル「疾患モデルの作製と利用ーがん」、エル・アイ・シー社、611-617.
2. Hassan NMM, Tada M, Hamada J, Shindoh M, Kashiwazaki H, Yamazaki Y, Ashikaga Y, Moriuchi T, Inoue N and Sasaki A. (2012). P53 Mutation and Multiple Primary Oral Squamous Cell Carcinomas. In: Ogbureke KUE. (ed). Oral Cancer InTech, pp149-170.

Ⅳ 学術講演

(1) 特別講演

1. 近藤 亨 人工癌幹細胞を用いた基礎研究と治療戦略の創出
第49回日本生化学会北海道支部例会 特別講演 札幌 平成24年7月
2. 近藤 亨 人工癌幹細胞を用いた治療標的探索
北海道癌懇話会 特別講演 札幌 平成24年9月
3. 近藤 亨 人工グリオーマ幹細胞を用いた新規治療法・診断法の開発
第16回脳腫瘍治療研究会 札幌 平成24年11月

(2) 全国規模のシンポジウム

1. 近藤 亨 癌幹細胞を標的とした癌根絶療法の創出
分子イメージング研究戦略推進プログラム 成果発表シンポジウム2012 神戸 平成24年8月
2. 近藤 亨 癌幹細胞を標的とした治療戦略
第71回日本癌学会 モーニングレクチャー 札幌 平成24年9月
3. 近藤 亨 Analysis of signaling pathways that are involved in the maintenance of glioma-initiating cells. 第71回日本癌学会 シンポジウム6 札幌 平成24年9月
4. Toru Kondo Function of senescence-related factor Ecrf4 in gliomagenesis.
17th World Congress on Advances in Oncology&15th International Symposium on Molecular Medicine. Invited speaker. Greece, October 2012.
5. 近藤 亨 新規グリオーマ幹細胞膜タンパク質 Glim の解析
第71回日本脳神経外科学会 シンポジウム 大阪 平成24年10月

(3) 国際学会発表（一般演題、ワークショップ）

1. Iizasa H, Yoshiyama H, Wulff BE, Maragkakis M, Hatzigeorgious A, Iwakiri D, Wiedmer A, Showe L, Lieberman P, Nishikura K. Epstein-Barr virus-encoded BART6 microRNAs regulate viral latency and induce epithelial-mesenchymal transition. International Congress on Oncogenic Herpesviruses and Associated Diseases, Shertaton Philadelphia City Center Hotel, Philadelphia, PA, 2012.
2. Goudarzi H, Iizasa H, Furuhashi M, Nakane R, Nakazawa S, Liang S, Yanagihara K, Kubo T, Nakagawa K, Kobayashi M, Hida Y, Irimura T, Hamada J. MUC-1 plays an important role in enhancement motility and invasiveness of human malignant mesothelioma cells under hypoxia. International Symposium on Glyco-minded Biology of Diseases as a Basis of Pharmaceutical Sciences, Ito hall (Internatinal Research Center), Tokyo, Japan, 2012.
3. Yoshiyama H, Nanbo A, Jinushi M, Iizasa H, Shimizu N, Takada K. Latent expression of BNLf2a and BNLf2b in EBV-infected cells and their oncogenic roles. Frontiers in Cancer Science 2012; 4th Annual Conference of the Cancer Science Institute of Singapore (Frontiers in Cancer Science 2012), Cancer Science Institute of Singapore, Singapore, 2012

(4) その他のワークショップ、シンポジウム

1. 飯笹久. Epstein-Barr ウイルス由来 microRNA miR-BART6による潜伏感染制御と上皮間葉移行. 北海道大学遺伝子病制御研究所平成24年度共同研究集会“感染、免疫、炎症、発癌”, 北海道大学医学部フラテ会館 (札幌), (2012)

12. 学位取得者

ゴウダルジ・ハウマヌ 博士 (医学)

「Enhancement of malignant properties of human malignant pleural mesothelioma cells under hypoxia」
(低酸素環境下におけるヒト悪性胸膜中皮腫細胞の悪性化に関する研究)

古橋 昌子 修士 (医科学)

「ホメオボックス遺伝子 HOXD8のヒト大腸癌の肝転移における役割について」

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24年12月1日現在)

教 授：高岡 晃教
助 教：早川 清雄、佐藤 精一
嘱託職員：吉田 栄子
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
非常勤職員：名越友里恵
大学院生：
理学院博士課程3年：亀岡章一郎
総合科学院修士課程2年：中村 亨、林 真寛
医学研究科博士課程1年：山田 大翔
医学研究科修士課程2年：畑中加奈枝
学部学生：
理学部4年：松村 弥生
研 究 生：李 凱
客員研究員：堀本 啓大
ビジティングフェロー：
医学研究科：白鳥 聡一 (内科学講座血液内科学分野)
ビジティングスチューデント：
医学研究科博士課程4年：太宰 昌佳、ムハンマド・バグダーディー
歯学研究科博士課程2年：鈴木 啓
医学部4年：川邊 智宏、千丈 創、山本 岳
総合教育部1年：有銘 勇登

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. 24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により、当該因子の作用メカニズムを分子レベルで明らかにすることを計画している。また、ウイルスや細菌を用いた感染実験を進めることで、感染防御機構におけるこれらの因子の重要性を探っていきたい。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. 24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により、当該因子の作用メカニズムを分子レベルで明らかにすることを計画している。また、ウイルスや細菌を用いた感染実験を進めることで、感染防御機構におけるこれらの因子の重要性を探っていきたい。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 佐藤 精一 (SATO Seiichi)

a. 研究テーマ

1. B型肝炎ウイルスによる自然免疫応答機構の解析

2. DNAによる自然免疫調節新規因子の同定

b. 24年度の研究の総括

B型肝炎ウイルス（HBV）の治療は未だ発展途上であり、またHBV感染による自然免疫活性化機構は明らかにされていない。それを解析することを目的に、HBV感染後の肝細胞のRNAを解析したところ、インターフェロンや、炎症性サイトカインの発現上昇が認められた。またその誘導は、HBV由来の核酸によるものであることが明らかになった。また新たな、新規DNA自然免疫調節因子として、SCI1、SCI2を同定した。

c. 今後の抱負

B型肝炎ウイルス由来の核酸による自然免疫活性化機構メカニズムを重点的に解析する。これを推進させることで、さらに、HBV感染に対する抗ウイルス効果の持った、創薬シーズを見つけたいと考えている。さらに、24年度に同定したSCI1、SCI2の自然免疫活性化における機能解析を通じて、未だ良く明らかにされていないDNAによる自然免疫活性化メカニズムの解析すすめることで、B型肝炎ウイルスを含むDNAウイルスの生体防御のメカニズムを発見したいと考えている。

3. 科学研究費等研究助成金等の状況

I. 文部科学省・日本学術振興会科研費、厚生労働省科学研究費補助金

文部科学省科研費（新学術領域研究）

高岡 晃教 直接経費：6,800千円 間接経費：1,020千円
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

文部科学省科研費（若手研究(S)）

高岡 晃教 直接経費：14,500千円 間接経費：2,175千円
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

文部科学省科研費（挑戦的萌芽研究）

早川 清雄 直接経費：1,300千円 間接経費：195千円
腫瘍由来のDNAを標的とする自然免疫応答の解析

文部科学省科研費（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：1,200千円 間接経費：180千円
ウイルスRNA認識センサーMDA5の機能解明

文部科学省科研費（基盤研究(C)）

亀山 武志 直接経費：1,100千円 間接経費：165千円
核酸による新しい口腔内免疫賦活の原理の確立とその応用を目指す基盤研究

II. その他補助金等

なし

Ⅲ. 外部資金の活用状況

(1) 助成金

なし

(2) 寄附金

なし

(3) 受託研究費

なし

(4) 民間等との共同研究

味の素製薬株式会社

高岡 晃教

アミノ酸の自然免疫応答に及ぼす作用に関する研究

直接経費：1,000千円

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		
	○		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	教 授	高岡晃教	○		2	H24.4- 25.3
	○		Zizimin2の自然免疫系における機能と役割の解明	教 授	高岡晃教	○		2	H24.4- 25.3
	○		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解析	教 授	高岡晃教	○		3	H24.4- 25.3
	○		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	教 授	高岡晃教	○		3	H24.4- 25.3

5. 学術に関する受賞状況

北海道大学研究総長賞 2013年3月15日 高岡 晃教

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	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	教育研究評議会 部局長等連絡会議 教務委員会 全学運用教員審査委員会
		研究所内	共同利用・共同研究拠点課題等審査委員会
		学外	第71回日本がん学会学術総会プログラム委員 日本免疫学会 教育推進委員会委員 第42回日本免疫学会学術集会プログラム委員会委員 秋山記念生命科学振興財団選考委員
		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	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

助 教	佐藤 精一	研究所内	共通機器管理委員会 図書委員会 有害廃液連絡員
-----	-------	------	-------------------------------

10. 特許申請・取得の有無

なし

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

I. 学術論文

1. 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- α v β 3-dependent mechanisms. *Cancer Res.* 2012 Jan 1;72(1):56-65.
2. Chiba S, Baghdadi M, Akiba H, Yoshiyama H, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Fujioka Y, Ohba Y, Gorman JV, Colgan JD, Hirashima M, Uede T, Takaoka A, Yagita H, Jinushi M. Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1. *Nat Immunol.* 2012 Sep;13(9):832-42.

II. 総説、解説、評論等

1. 亀山武志・中村亨・高岡晃教, 細胞質 RNA センサー RIG-I の活性化制御因子, 臨床免疫・アレルギー科 (科学評論社), Vol.57 No.2 216-226, 2012.
2. 中村亨・高岡晃教, IFN と受容体を介するシグナル経路, 分子標的薬 (日本臨牀社), 70巻 増刊号 8, 181-185, 2012.
3. 山田大翔・高岡晃教, NF- κ B シグナル経路と炎症, 分子標的薬 (日本臨牀社), 70巻 増刊号 8, 225-230, 2012

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. Takaoka Akinori: Nucleic acid sensors for detecting viral infection, IEIIS2012 Homeostatic Inflammation Symposium, 2012.10.23-26
2. Takaoka Akinori: ZAPS potentiates RIG-I signaling to drive type IFN production for antiviral response, ICAR2012, 2012.11.20-24

(4) その他のワークショップ、シンポジウム

なし

12. 学位取得者

中村 亨 修士 (総合化学)

「自然免疫シグナル伝達経路における BinCARD の機能解析」

林 真寛 修士 (総合化学)

「RIG-I – ZAPS を基軸とした自然免疫シグナルの解析」

太宰 昌佳 博士 (医学)

「Induction of antiviral activity enhanced by epigenetic reactivation of IRF7」

(エピジェネティックな修飾による IRF7 の再活性化に伴う抗ウイルス活性の検討)

ムハンマド・バグダーディー 博士 (医学)

「TIM-4 blockade augments therapeutic efficacy of cancer therapy by immune-mediated mechanisms」

(TIM-4 阻害は免疫介在性メカニズムによって癌治療効果を増強する)

13. 報道等

なし

病因研究部門—分子免疫分野

1. 構 成 員 (平成24年12月1日現在)

教 授：上出 利光

講 師：森本 純子

助 教：前田 直良

技術専門職員：木村千恵美

非常勤職員：佐々木千絵子

大 学 院 生：

医学研究科博士課程4年：檀崎 敬子

ビジティングスチューデント：

医学研究科博士課程3年：遠藤 努

ビジティングフェロー：

医学研究科教授：岩崎 倫政

共同研究員：前田 龍、中村 哲朗、今 純子、青木 志保

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. 24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. リンパ管内皮に発現する $\alpha 9$ 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。

講師 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. 24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. 24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等の状況

I. 文部科学省・日本学術振興会科研費、厚生労働省科学研究費補助金

文部科学省科研費 (基盤研究(B))

上出 利光

直接経費：3,500千円 間接経費：525千円

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

Ⅱ. その他補助金等

なし

Ⅲ. 外部資金の活用状況

(1) 助成金

公益財団法人秋山記念生命科学振興財団
上出 利光

直接経費：1,500千円

(2) 寄附金

なし

(3) 受託研究費

なし

(4) 民間等との共同研究

株式会社ジーンテクノサイエンス
上出 利光

直接経費：1,400千円 間接経費：105千円

株式会社アウレオサイエンス 株式会社アウレオ
上出 利光
炎症性疾患としての肥満の病態生理に関する研究

直接経費：1,600千円 間接経費：70千円

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		
○			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

2. 上出利光：秋山記念財団 秋山財団賞

難治性炎症性疾患の内的制御因子、オステオポンチンおよびその受容体の構造と機能」 9月12日

6. 国際学術交流状況

I. 受け入れ状況

なし

II. 海外派遣状況

なし

7. 生涯教育・社会啓蒙教育活動状況

なし

8. 学会等の活動状況

I. 所属学会等

職名	氏名	役職	学会名・学会誌名など
教授	上出 利光	会長	オステオポンチン研究会
		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
講師	森本 純子	会員	日本生体防御学会 日本分子生物学会 日本免疫学会
助教	前田 直良	会員	日本癌学会 日本ウイルス学会 日本分子生物学会 日本エイズ学会 日本免疫学会 日本生体防御学会 日本病理学会

II. 主催した学会、講演会

なし

9. 学内外の各種委員会・審議会等の活動状況（研究所内も含む）

職名	氏名	区分	委員会等名
教授	上出 利光	学内	総合博物館運営委員会
		学外	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

講 師	森本 純子	学 内	光電子分光分析研究室運営委員会
		研究所内	共通機器管理委員会委員 動物実験施設運営委員会委員
助 教	前田 直良	研究所内	図書委員会委員 感染癌研究センター運営委員 病原体等安全管理委員会

10. 特許申請・取得の有無

なし

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

I. 学術論文

1. Ota D, Ikesue M, Matsui Y, Ito K, Takeda Y, Chambers AF, Uede T. The cell to cell interaction of breast cancer cells regulates cancer invasion via ADAM15. *Am. J. Immunol.*, 8: 123-135.
2. 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- $\alpha\beta3$ -dependent mechanisms. *Cancer Res.* 2012 Jan 1;72(1):56-65.
3. Danzaki K, Matsui Y, Ikesue M, Ohta D, Ito K, Kanayama M, Kurotaki D, Morimoto J, Iwakura Y, Yagita H, Tsutsui H, Uede T. Interleukin-17A deficiency accelerates unstable atherosclerotic plaque formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 Feb;32(2):273-80.
4. Diao H, Liu X, Wu Z, Kang L, Cui G, Morimoto J, Denhardt DT, Rittling S, Iwakura Y, Uede T, Li L. Osteopontin regulates interleukin-17 production in hepatitis. *Cytokine.* 2012 Oct;60(1):129-37.

II. 総説、解説、評論等

1. 森本純子、黒滝大翼、上出利光：赤脾髄マクロファージによるT細胞の抑制とその機序、臨床免疫・アレルギー科、57：203-201、2012
2. 森本純子、上出利光：オステオポンチン、臨床免疫・アレルギー科、57（suppl. 21）636-640、2012

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. T. Uede: Regulation of autoimmunity by interaction of matricellular proteins and their integrin receptors. Medical Science Forum Tokyo 2012 on Immunity for the Control of Autoimmune Diseases (東京), 4月17-18日, 2012
2. 上出利光：細胞外マトリックスが創り出す関節リウマチ病巣及び局所リンパ節微小環境。ワークショップ「細胞外マトリックスが創り出す疾患の微小環境」, 第101回日本病理学会 (東京), 4月26-28日, 2012
3. T. Uede: Tissue matricellular proteins regulate effector T cells from draining lymph nodes via $\alpha9$ integrin-signaling. FASEB summer research conference Osteopontin Biology. (米, Saxtons River, Vermont), August 5-10, 2012

4. T. Uede: The role of matricellular proteins and their integrin receptors in generation of tumortissue microenvironments. 第71回日本癌学会学術総会モーニングレクチャー (札幌), 9月19-21日, 2012
5. 前田直良: 細胞外マトリックス分子による成人T細胞白血病の病態発現制御とその臨床応用、金沢大学がん進展制御研究所・北海道大学遺伝子病制御研究所ジョイントシンポジウム「がんの悪性進展過程とその微小環境」(札幌), 11月5日, 2012

(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. J. Morimoto, K. Kajino, K. Danzaki, Y. Nakayama, T. Uede : The role of splenic CD103⁺CD8 α ⁺ cDCs in the induction of CTL responses during respiratory virus infection. 99th Annual Meeting The American Association of Immunologists, (USA, Boston), May 4-8, 2012
2. T. Endo, J. Morimoto, K. Ito, M. Kanayama, N. Iwasaki, A. Minami and T. Uede : The role of Syndecan-4 in the development of rheumatoid arthritis. 99th Annual Meeting The American Association of Immunologists (USA, Boston), May 4-8, 2012
3. N. Maeda, T. Uede : Osteopontin as a novel molecular target for antibody-mediated immunotherapy in adult T cell-leukemia. FASEB summer research conterence Osteopontin Biology. (USA, Saxtons River), August5-10, 2012

(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

檀崎 敬子 博士 (医学)

「インターロイキン17A が動脈硬化巣形成およびその性状に及ぼす影響の検討」

13. 報道等

なし

病態研究部門—癌生物分野

1. 構成員 (平成24年12月1日現在)

教授：野口 昌幸
助教：水津 太
助教：福元 隆浩
技術職員：平田 徳幸
博士研究員：永峰 賢
非常勤職員：菅野 佳
大学院生：医学研究科博士課程4年：松田 真実
医学研究科博士課程2年：橋本 学
学部学生：医学部4年：木村 光輝
医学部3年：枝村 達磨

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. 24年度の研究の総括

プロトオンコジン TCL1 ファミリーの別の isoform TCL1b が TCL と同様に AKT の活性化を促す「AKT 活性補助因子」であることを示し、その過剰発現マウスが血管肉腫となること、さらに TCL1b の構造解析に基づく AKT 活性を抑制する新規ペプチド TCL1b-Akt-in を同定し、その増殖抑制効果を確認した。細胞の蛋白分解系の中でユビキチン-プロテアゾーム系と同様に重要な役割を担っているオートファジーへの AKT の関与にかかわる遺伝子を同定し、その解析を進めている。

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。

講師 水 津 太 (SUIZU Futoshi)

a. 研究テーマ

細胞死（アポトーシス）の要の因子であるセリンスレオニンキナーゼ Akt（Protein Kinase B）が関わる生物機能の解明を大きなテーマとする。

Akt の異常が原因となる病気は、Akt が担う細胞生存、糖代謝、増殖、細胞周期、老化、タンパク合成などの調節バランスの破綻が引き金となり進行していく。Akt を介したそれら細胞機能制御の分子メカニズムはまだ不明なところが多く、今後 Akt の新規結合因子を同定解析することにより、Akt が関わるシグナル伝達全貌の抜けたピースを埋めることが可能であろうと考える。

b. 24年度の研究の総括

細胞極性制御に関わる新規 Akt 結合因子を発見、同定しており、その生物機能解明に向けて、細胞生物学、分子生物学、またはマウス生体での解析を始めた。この因子は Akt が調節する細胞分裂や細胞周期、それらに関わるシグナル伝達機構を制御する因子であるという目論見を立てて研究を進めている。

c. 今後の抱負

同定された新規 Akt 結合因子がどのように Akt シグナルカスケードに関わっているのか、それが細胞において、または生体でのどの生命現象に関わっているのかを知るためのまずそのきっかけとなる結果を検証し、模索していきたい。

3. 科学研究費等研究助成金等の状況

I. 文部科学省・日本学術振興会科研費、厚生労働省科学研究費補助金

文部科学省科研費（基盤研究(B)）

野口 昌幸

直接経費：3,800千円 間接経費：570千円

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

文部科学省科研費（若手研究(B)）

水津 太

直接経費：600千円 間接経費：90千円

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

II. その他補助金等

文部科学省（橋渡し研究シーズ）

野口 昌幸

直接経費：1,040千円

オール北海道先進医学・医療拠点形成

ペプチド・蛋白製剤セリンスレオニンキナーゼ AKT 活性阻害剤（Akt-in）

III. 外部資金の活用状況

(1) 助成金

公益財団法人 武田科学振興財団

野口 昌幸

直接経費：10,000千円

(2) 寄附金

なし

(3) 受託研究費

独立行政法人 科学技術振興機構

野口 昌幸

直接経費：907千円 間接経費：136千円

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

講 師	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
講 師	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 病原体等安全管理委員会 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

なし

II. 総説、解説、評論等

なし

III. 著書（学術的価値のある翻訳を含む）

なし

IV 学術講演

(1) 特別講演

なし

(2) 全国規模のシンポジウム

なし

(3) 国際学会発表（一般演題、ワークショップ）

1. Manabu Hashimoto, Futoshi Suizu, Wataru Tokuyama, Hiroko Noguchi, Mami Matsuda, Noriyuki Hirata, Tadashi Nagamine, Sinya Tanaka, Masayuki Noguchi : Protooncogene TCL1b functions as an AKT kinase co-activator that exhibits oncogenic potency in vivo. Mechanisms & Models of Cancer. Cold Spring Harbor Laboratory. 2012/8/14

(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

松田 真実 博士（医学）

「Characterization of the Akt Interacting Molecules」

（Akt 結合因子の機能解析）

13. 報道等

なし

病態研究部門—感染病態分野

1. 構 成 員 (平成24年12月1日現在)

教 授：志田 壽利
准 教 授：大橋 貴
助 教：張 險峰
非常勤研究員：佐藤 洋隆
研究支援推進員：石田優理子
非常勤職員：奥田 靖子
大 学 院 生：医学研究科修士課程2年：一色 真央
ビジティングスチューデント：医学部4年：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. 24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 (VV) LC16m8 Δ 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。VV 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 VV を作成すれば対 HIV ワクチンとなりえる。m8 Δ 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。そして、ヒトでの安全性が保証されている BCG 東京172型と m8 Δ 株を SIV の遺伝子を発現できるように改変し、組み合わせ、インド産赤毛猿を免疫することにより2頭中1頭で感染防御に成功した。今年は、さらに効率よい免疫を誘導する為に VV の2種類のプロモーター (p7.5と pSFJ) を比較検討した。そして、より強いプロモーターである pSFJの方が VV の増殖を抑える一方で、より効率的に抗 SIVCTL を誘導することを見いだした。また、SIV/HIV-1の感染防御に有効と考えられている effector memory T 細胞を長期間維持できることを観察した。

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

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

b. 24年度の研究の総括

ラットモデルにおいて、HTLV-I 感染 T 細胞が HTLV-I Tax 特異的 CTL と共存することにより、脊髄への浸潤が亢進し、高率に下肢の麻痺が起こることを示した。この HTLV-I 感染 T 細胞は共存する CD8 陽性細胞が異なると浸潤部位が変化することも確認されており、共存する細胞により感染細胞の生体内での動態が変化する可能性が示唆された。本モデル系は、多様な病態を呈する HTLV-I 関連疾患の発症機序の解析に有用であると思われる。また、これまでに作製した HTLV-I Tax のエピトープを提示する MHC-I 単鎖三量体発現ワクシニアウイルスを HTLV-I 感染モデルラットに感染させることで、Tax 特異的 CTL が増加することが確認され、本ワクシニアウイルスが有する腫瘍溶解活性と強調することで *in vivo* での抗 HTLV-I 腫瘍効果が増強される可能性が示された。

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 険 峰 (ZHANG Xianfeng)

a. 研究テーマ

弱毒ワクシニアプライム、センダイウイルスブーストエイズワクチン法の免疫評価および hCD40Lm アジュバント効果の検討

b. 24年度研究の総括

有効な抗 HIV-1 ワクチンは抗体と細胞性免疫の両方を誘導することが望ましい。そのために、新規免疫法としての HIV-1 env (JR-CSF) 発現組換え vaccinia m8Δ env prime/Env 発現 rSeV boost 法の免疫誘導効果をメス C57BL/6 マウスを用いて調べた。さらに hCD40Lm の adjuvant としての免疫増強効果を検討した。

HIV-1 Env を発現する m8Δ と SeV ベクターの prime/boost によって、Env 特異的抗体と IFN- γ /CD107a 産生 CD8+T 細胞の両方を誘導した。また、粘膜中の抗 Env IgG も誘導した。m8Δ env と m8Δ hCD40Lm の混合接種 (prime) により、細胞性免疫応答が増強された。同じ m8Δ ベクターで Env・hCD40Lm を共発現することにより、液性免疫誘導が増強された。本免疫法は抗体と細胞性免疫の両方を誘導できる新規エイズワクチンとして期待できる。

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 粘膜免疫をも誘導できるように更に改善する。そのため、HIV-1/SIV Env を組み込むリポソーム、Env 蛋白の追加免疫を試みる。また rBCG

prime/rm8Δ boost/rSeV 2nd boost の免疫法の感染防御能をサルで検証する。

3. 科学研究費等研究助成金等の状況

I. 文部科学省・日本学術振興会科研費、厚生労働省科学研究費補助金

文部科学省科研費（挑戦的萌芽研究）

志田 壽利 直接経費：1,300千円 間接経費：195千円
HTLV-1感染における消耗T細胞の特異的回復

文部科学省科研費（基盤研究(C)）

大橋 貴 直接経費：1,500千円 間接経費：225千円
単鎖T細胞受容体と MHC-I 単鎖三量体を用いた HTLV-I 特異的癌治療法の開発

II. その他補助金等

なし

III. 外部資金の活用状況

(1) 助成金

なし

(2) 寄附金

なし

(3) 受託研究費

独立行政法人 科学技術振興機構

志田 壽利 直接経費：707千円 間接経費：106千円
HIV ワクチンとしてのワクシニアベクターの最適化

独立行政法人 科学技術振興機構

志田 壽利 直接経費：500千円 間接経費：75千円
HIV ワクチンとしてのワクシニアベクターの利用

(4) 民間等との共同研究

日本ビーシージー製造株式会社

志田 壽利 直接経費：2,272千円
組換え BCG/組換えワクシニアエイズワクチンの開発

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		
○	○		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	H21.3- H25.3

○	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	H24.4-25.3
○	HIV-1中和抗体誘導法の開発	教授	志田壽利	○	2	H24.4-25.3

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 險峰	学会員	日本ウイルス学会 日本エイズ学会

II. 主催した学会、講演会

なし

9. 学内外の各種委員会・審議会等の活動状況

職名	氏名	区分	委員会等名
教授	志田 壽利	学内	評価担当者 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
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 アイソトープ総合センター点検評価委員会 アイソトープ総合センター放射線障害予防安全委員会 アイソトープ総合センター運営委員会広報専門委員会 アイソトープ総合センター運営委員会教育訓練専門委員会
		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 病原体等安全管理委員会 倫理審査委員会 安全管理委員会
助教	張 險峰	研究所内	共通機器管理委員会委員 図書委員会委員 有害廃液連絡員

10. 特許申請・取得の有無

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. Zhang X, Sobue T, Isshiki M, Makino S, Inoue M, Kato K, Shioda T, Ohashi T, Sato H, Komano J, Hanabusa H, Shida H. Elicitation of both anti HIV-1 Env humoral and cellular immunities by replicating vaccinia prime Sendai virus boost regimen and boosting by CD40Lm. *PLoS One*. 2012;7(12):e51633.

II. 総説、解説、評論等

1. Shida H. Role of Nucleocytoplasmic RNA Transport during the Life Cycle of Retroviruses. *Front Microbiol*. 2012 May 18;3:179.

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. Xianfeng Zhang¹, Hiromi Sakawaki², Tomoyuki Miura², Tatsuhiko Igarashi², Shigeo Horibata³, Kaori Yokomizo³, Kazuhiro Matsuo³, Naoki Yamamoto⁴, Ismael Ben Fofana^{5,6}, Welkin Johnson^{5,6}, Takashi Ohashi¹, Hisatoshi Shida¹. : Protection against highly pathogenic SIV by BCG-SIV recombinant priming and attenuated replicating vaccinia-SIV recombinant boosting AIDS VCCINE 2012 September 2012 Boston, USA

(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

一色 真央 修士（医学）

「Optimization of Vaccinia Virus LC16m8Δ Vector in the Regimen of LC16m8Δ Prime/Sendai Virus Vector Boost」

（ワクシニア LC18m8Δプライム、センダイウイルスベクターブーストにおける LC16m8Δベクターの最適化）

13. 報道等

なし

病態研究部門—分子腫瘍分野

1. 構成員 (平成24年12月1日現在)

教授：藤田 恭之
助教：梶田美穂子、加藤 洋人
技術専門職員：石川 晋
博士研究員：山内 肇、北本 祥
非常勤職員：菅沼 瞳、西川 敦子、アリジャン・カデル
大学院生：
総合化学院博士課程1年：大岡 敦子
総合化学院修士課程1年：齋藤沙弥佳、八子 優太
学部学生：
理学部4年：佐々木彩名、山本沙也加
理学部3年：孫 天宇
ビジティングスチューデント：
理学部3年：洲鎌 なつ

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. 24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. 24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 (KATOH Hiroto)

a. 研究テーマ

1. 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
2. 細胞競合マウスモデルの樹立

b. 24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等の状況

I. 文部科学省・日本学術振興会科研費、厚生労働省科学研究費補助金

文部科学省科研費（研究活動スタート支援）

梶田美穂子

直接経費：1,200千円 間接経費：180千円

変異細胞と正常上皮細胞の境界で起こる現象の解明

文部科学省科研費（新学術領域研究）

加藤 洋人

直接経費：3,700千円 間接経費：555千円

上皮管腔形成における変異細胞と正常細胞の競合－超初期発がんメカニズムの解明－

文部科学省科研費（特別研究員奨励費）

北本 祥

直接経費：600千円

ムチン遺伝子のエピジェネティクス制御機構及び癌における機能の解明

Ⅱ. その他補助金等

なし

Ⅲ. 外部資金の活用状況

(1) 助成金

公益財団法人 上原記念生命科学財団
藤田 恭之

直接経費：5,000千円

公益財団法人 武田科学振興財団
藤田 恭之

直接経費：5,000千円

公益財団法人 第一三共生命科学振興財団
藤田 恭之

直接経費：1,000千円

公益信託 小野がん研究助成基金
梶田美穂子

直接経費：300千円

公益財団法人 安田記念医学財団
加藤 洋人

直接経費：1,000千円

(2) 寄附金

なし

(3) 受託研究費

なし

(4) 民間等との共同研究

大塚製薬株式会社
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

1. Dr. Masazumi Tada (University College London, UK)
2. 受入期間：平成24年7月5～9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	藤田 恭之	会員	日本癌学会 日本分子生物学会 日本細胞生物学会
助教	梶田美穂子	会員	日本分子生物学会 日本細胞生物学会

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25年3月8日 臨床大講堂	30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	学内	探索医療教育研究センター運営委員会 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
		研究所内	共通機器管理委員会 共同利用・共同研究拠点推進委員会 共同利用・共同研究拠点運営委員会 共同利用・共同研究拠点課題等審査委員会
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

1. Norman M, Wisniewska KA, Lawrenson K, Garcia-Miranda P, Tada M, Kajita M, Mano H, Ishikawa S, Ikegawa M, Shimada T, Fujita Y. Loss of Scribble causes cell competition in mammalian cells. *J Cell Sci.* 2012 Jan 1;125(Pt 1):59-66.
2. Yamauchi H, Fujita Y. Epithelial self-defense against cancer. *Cell Res.* 2012 Nov;22(11):1527-9.
3. Katoh H, Fujita Y. Epithelial homeostasis: elimination by live cell extrusion. *Curr Biol.* 2012 Jun 5;22(11):R453-5.

II. 総説、解説、評論等

なし

III. 著書（学術的価値のある翻訳を含む）

なし

IV 学術講演

(1) 特別講演

なし

(2) 全国規模のシンポジウム

1. Yasuyuki Fujita 第70回日本癌学会学術総会（シンポジウム）「Interactions between normal and transformed epithelial cells -A road to a novel type of cancer prevention and treatment」(札幌市) 平成24年9月19日
2. Yasuyuki Fujita Cold - blooded Cancer (Symposium) 「Interactions between normal and transformed epithelial cells in mammals」 (The Robertson Trust Lecture Theatre Beaston Institute for Cancer Research, Glasgow) September19, 2012
3. Yasuyuki Fujita The EMBO meeting in Nice (Symposium) 「Interactions between normal and transformed epithelial cells in mammals」 (Nice Acropolis, Nice) September24, 2012
4. Yasuyuki Fujita The 43rd International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund “Cancer Heterogeneity: Impact on Carcinogenesis, Cancer Stem Cell, Microenvironment, Diagnosis and Treatment” (Symposium) 「Interactions between Normal and Transformed Epithelial Cells - A Road to Novel Types of cancer Treatment -」(東京都) 平成24年11月14～16日
5. Yasuyuki Fujita 第35回日本分子生物学会年会（シンポジウム）「Interactions between Normal and Transformed Epithelial Cells in Mammals - A Road to Novel Types of cancer Prevention or Treatment -哺乳類における正常上皮細胞と変異細胞の相互作用-新規がん治療法の確立を目指して-」(福岡市) 平成24年12月11～14日
6. Yasuyuki Fujita 第85回日本生化学会大会（シンポジウム）「Interactions between normal and transformed epithelial cells - A road to a novel types of cancer treatment -」(福岡市) 平成24年12月14～16日

7. 藤田 恭之 平成24年度 文部科学省新学術領域研究 「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」
公開シンポジウム (シンポジウム) 「正常上皮細胞と変異細胞の相互作用」(東京都) 平成25年 1月29
～30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

真野 弘毅 修士 (総合化学)

「p53機能欠損細胞と正常細胞の相互作用」

13. 報道等

なし

病態研究部門—免疫生物分野

1. 構 成 員 (平成24年12月1日現在)

教 授：清野研一郎
講 師：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
大 学 院 生：
医学研究科博士課程1年：林 えりか
医学研究科修士課程2年：蜂屋 佳織
特別研究学生：工藤 浩也
ビジティングスチューデント：
医学研究科博士課程2年：佐々木 元
農学部2年：杉崎 麻友
工学部2年：村井 花奈
総合教育部1年：佐藤 太亮、志村 美琴、阿部優里香

2. 研究活動の状況

I. 研究室全体のテーマ

「がんと移植・再生に関わる免疫学的研究」を行うことを旗印とした。これらに関係する全ての医学・生物学的分野が研究対象である。

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. 24年度の研究の総括

多能性幹細胞からの移植医療における免疫反応の制御が重要であると考え、多能性幹細胞から免疫制御性細胞を作製することを試みている。これまでにES細胞からM2マクロファージ様の免疫抑制細胞を生み出している。また、米国NIHで行われ、極めて良好な成績を収めているがん免疫細胞療法の日本への導入を目指し、活動している。

c. 今後の抱負

上記を引き続き行う。

講師 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. 腫瘍免疫逃避の分子機構の解明

b. 24年度の研究の総括

1. 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。遺伝子A欠損マウスを導入し、NKT細胞サイトカイン産生に異常が生じることを確認した。また、転写因子Aが転写因子Bと協同的に作用し、NKT細胞のサイトカイン産生を制御している事実を見出した。
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。DNA マイクロアレイ解析の結果、複数の候補非翻訳 RNA を同定した。これらについて、RNAi を用いて 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逃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。また、メラノコルチンによる TGF- β 産生には、転写因子Mの存在が重要であるとの知見を得た。現在、転写因子Mによる 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による転写因子Bの機能制御の詳細を明らかにすることを通し、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. 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。メラノコルチン刺激から TGF- β 産生に至る詳細な分子機構を明らかにする。特に転写因子Mによる制御機構を明確にする。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。

講師 和田 はるか (WADA Haruka)

a. 研究テーマ

1. 細胞リプログラミング技術の免疫研究および免疫治療への応用
2. 生体内で造腫瘍能をもつ真のがん幹細胞の同定
3. 多能性幹細胞を利用する新時代移植医療を見据えた免疫寛容誘導法の開発

b. 24年度の研究の総括

1. 腫瘍抗原によるワクチンで、抗腫瘍効果が得られる事例が報告されている。一方で、腫瘍は多様性に富むため、テーラーメイドワクチンの開発が期待されている。そこで、細胞リプログラミング技術を応用し、分化転換因子を腫瘍細胞に導入することで抗原提示細胞へと分化転換し、ワクチンとしての応用が図れないかと考えた。抗原提示細胞の分化誘導因子として知られる Pu.1 および

C/EBP α を4T1マウス乳がん細胞に遺伝子導入し、抗原提示細胞化を試みた。正常マウスリンパ球の抗原提示細胞化には成功したものの、がん細胞は分化転換抵抗性であった。分化転換はエピジェネティック修飾を変化させることにより生じうる現象であるが、がん細胞は、染色体異常などのジェネティックな変化が蓄積されており、エピジェネティック修飾の操作に基づく分化転換には抵抗性であると考えられた。

- 近年、腫瘍組織は不均一な細胞集団から成り、ごく一部の細胞のみが生体内で造腫瘍能をもつがん幹細胞であるとして注目されている。腫瘍細胞が生体内で腫瘍組織を形成する過程で、免疫細胞との相互作用があるが、免疫系からの監視を逃れることのできる細胞こそが真のがん幹細胞であるという仮説を立て、その同定を試みている。がん幹細胞は、がん非幹細胞に比べMHCクラスIの発現が高く、NK細胞による傷害を受けにくいことが明らかとなった。よって、MHCクラスIの発現は、個体内での「がん幹細胞性」を規定する因子の一つである可能性が示唆された。
- 多能性幹細胞を細胞ソースとして用いる移植医療が現実のものとなろうとしている。これまでの臓器移植における免疫制御法は免疫抑制剤を用いる方法が主であったが、細胞ソースとして多能性幹細胞を用いるという新時代移植医療の特徴を踏まえ、それを生かした免疫寛容誘導法の開発を試みている。予備検討段階ではあるが、造血細胞キメラ誘導法により、免疫寛容誘導の可能性が示唆された。

c. 今後の抱負

腫瘍免疫や移植免疫制御における細胞生物学的・分子生物学的基盤を理解した上で、細胞リプログラミング技術等の新技術を積極的に活用し、新しい腫瘍免疫療法や移植免疫制御法の開発に繋げたい。

3. 科学研究費等研究助成金等の状況

I. 文部科学省・日本学術振興会科研費、厚生労働省科学研究費補助金

文部科学省科研費（挑戦的萌芽研究）

清野研一郎

直接経費：1,500千円 間接経費：225千円

細胞リプログラミングによる新しいがんワクチン開発

文部科学省科研費（挑戦的萌芽研究）

香城 諭

直接経費：1,700千円 間接経費：255千円

長鎖非翻訳RNAに注目したT細胞アナジー制御機構解析の新展開

文部科学省科研費（基盤研究(C)）

和田はるか

直接経費：1,300千円 間接経費：195千円

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. その他補助金等

なし

III. 外部資金の活用状況

(1) 助成金

なし

(2) 寄附金

なし

(3) 受託研究費

なし

(4) 民間等との共同研究

株式会社メディネット

清野研一郎

直接経費：4,163千円 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

独立行政法人理化学研究所

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

株式会社メディネット、北海道公立大学法人札幌医科大学

清野研一郎

直接経費：2,000千円

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

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～
	○		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
	○		制御性T細胞治療による臨床肝移植における免疫寛容誘導法の開発	教 授	清野研一郎		○	8	2010 ～2012
	○		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～
		○	腫瘍形成過程における免疫細胞関与に関する研究	講 師	和田はるか	○		5	2012～
		○	腫瘍細胞の分化多能性に関する研究	講 師	和田はるか	○		6	2012～

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. 免疫病に対する治療法の変遷とこれから. 北海道免疫疾患談話会. 札幌, 2012年9月14日.
2. 清野研一郎. 細胞の分化、可塑性を利用した新しい免疫治療. つくばがんワクチン研究会. つくば, 2012年11月17日.
3. 清野研一郎. 臓器移植とがん、免疫、そして再生医療. 北海道大学「国民との科学・技術対話」推進事業. 札幌, 2012年12月27日.
4. 清野研一郎. NKT細胞による免疫制御とそのメカニズムー免疫寛容研究の変遷とこれからー. 第1回日本移植学会若手育成教育セミナー. 東京, 2013年3月9日.
5. 秋に札幌南高校、立命館慶祥高校、札幌北高校で授業

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	科学コミュニケーション委員	日本免疫学会
		プログラム委員	日本病理学会 日本癌学会
		会員	日本移植学会 日本再生医療学会 北海道癌談話会 北海道病理談話会 日本外科学会 日本がん免疫学会
講師	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
講師	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
教授	清野研一郎	学内	図書館委員会 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 北海道大学附属図書館学術研究コンテンツ小委員会 環境負荷低減推進員
		研究所内	倫理審査委員会 共同利用・共同研究拠点推進委員会 共同利用・共同研究拠点運営委員会 共同利用・共同研究拠点課題等審査委員会
講師	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
講師	和田はるか	学内	男女共同参画推進委員
		研究所内	図書委員会 感染癌研究センター運営委員会 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

なし

II. 総説、解説、評論等

1. 工藤浩也、和田はるか、清野研一郎．細胞治療による免疫寛容の誘導．今日の移植．25巻4号．293-300，2012．

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. 清野研一郎．細胞の分化、可塑性を利用した新しい免疫治療の開発．第9回がんワクチン療法研究会学術集会．筑波，2012年11月17日．

2. 清野研一郎. iPS 細胞が拓く新しい医学・医療. 第25回代用臓器・再生医学研究会総会. 札幌, 2013年2月23日.

(2) 全国規模のシンポジウム

1. Ken-ichiro Seino. A novel methodology of immune regulation using pluripotent stem cells. 第33回日本炎症・再生医学会. 福岡, 2012年7月5日. (International Symposium 招請)
2. 工藤浩也, 和田はるか, 香城諭, 力石辰也, 清野研一郎. 多能性幹細胞を用いた免疫制御法の研究. 第48回日本移植学会. 名古屋, 2012年9月.
3. 工藤浩也, 和田はるか, 香城諭, 力石辰也, 清野研一郎. 多能性幹細胞を用いた新しい免疫制御研究. 第41回日本免疫学会. 神戸, 2012年12月.
4. 工藤浩也, 和田はるか, 香城諭, 力石辰也, 清野研一郎. 多能性幹細胞を用いた免疫制御法の研究. 第12回日本再生医療学会総会. 2013年3月.

(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

1. 清野研一郎, 和田はるか, 香城諭, 力石辰也, 清野研一郎. 多能性幹細胞を用いた免疫制御法に関する研究. 第16回北海道移植フォーラム. 旭川, 2012年7月.
2. 工藤浩也, 和田はるか, 香城諭, 力石辰也, 清野研一郎. 多能性幹細胞を用いた免疫制御法の研究. 第32回北海道腎移植談話会. 札幌, 2012年12月.
3. Hiroya Kudo, Haruka Wada, Satoshi Kojo, Tatsuya Chikaraishi, Ken-ichiro Seino. A novel methodology of immune regulation using pluripotent stem cells. CiRA International Symposium. Kyoto, 2013年3月.

12. 学位取得者

蜂屋 佳織 修士 (医科学)

メラノーマの免疫逃避機構に関する研究 - α MSH による免疫制御因子の発現に着目して -

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24年12月1日現在)

准 教 授：森松 正美
助 教：富岡 幸子
助 教：森岡 裕香
非常勤職員：佐々木規子

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 Bz 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. 24年度の研究の総括

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

c. 今後の抱負

MAIL/I κ Bz 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. 糖鎖認識蛋白質による免疫制御機構の解明ならびに抗病性動物の開発

b. 24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、免疫制御に関わる糖鎖認識蛋白質を発現するトランスジェニックマウスを作製し、その表現型の解析を進めた。

c. 今後の抱負

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を進め、疾患モデルとしての有用性を検証したい。免疫制御に関わる糖鎖認識蛋白質を発現するマウスの解析を進め、疾病予防・治療法の開発、抗病性動物の開発に応用したい。

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. 妊娠・出産メカニズムの解明

b. 24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、大学院医学研究科より1件の依頼を受け、組換えES細胞ならびにキメラマウスを完成させた。

自身の研究としては、昨年度に引き続き、独自に探索した胎盤機能関連候補遺伝子の解析を行った。ノックアウトマウスの表現型解析から、胎盤の過形成や分娩発来に関与する興味深い遺伝子の同定に至った。

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、これまでに作製したノックアウトマウスを利用して、胎盤の形成機構や機能制御メカニズム、分娩発来機序の解明を目指す。また、妊娠時の種々の病態を反映する疾患モデルマウスの確立を試み、発症メカニズムの解明や治療法開発に繋げていきたい。

3. 科学研究費等研究助成金等の状況

I. 文部科学省・日本学術振興会科研費、厚生労働省科学研究費補助金

文部科学省科研費（基盤研究(C)）

森松 正美

直接経費：1,000千円 間接経費：150千円

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

文部科学省科研費（若手研究(B)）

富岡 幸子

直接経費：2,000千円 間接経費：300千円

新規 HIV-1Nef トランスジェニックマウスを用いたエイズ脳症発症機構の解析

文部科学省科研費（基盤研究(C)）

森岡 裕香

直接経費：1,200千円 間接経費：180千円

不育症克服を目指した新規胎盤関連因子の探索と機能解析

II. その他補助金等

なし

Ⅲ. 外部資金の活用状況

(1) 助成金

公益財団法人 内藤記念科学振興財団
富岡 幸子

直接経費：2,000千円

(2) 寄附金

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	日本獣医学会
		学会員	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
助教	森岡 裕香	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	動物実験施設運営委員会 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
助教	森岡 裕香	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

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. Yoshikawa Y, Ochiai K, Morimatsu M, Suzuki Y, Wada S, Taoda T, Iwai S, Chikazawa S, Orino K, Watanabe K. Effects of the missense mutations in canine BRCA2 on BRC repeat 3 functions and comparative analyses between canine and human BRC repeat 3. *PLoS One*. 2012;7(10):e45833.
2. Yoshikawa Y, Morimatsu M, Ochiai K, Okuda K, Taoda T, Chikazawa S, Shimamura A, Omi T, Bonkobara M, Orino K, Watanabe K. Establishment of a PCR analysis method for canine BRCA2. *BMC Res Notes*. 2012 Apr 3;5:173.
3. Takakuwa H, Yamashiro T, Le MQ, Phuong LS, Ozaki H, Tsunekuni R, Usui T, Ito H, Morimatsu M, Tomioka Y, Yamaguchi T, Ito T, Murase T, Ono E, Otsuki K. Molecular epidemiology of avian influenza viruses circulating among healthy poultry flocks in farms in northern Vietnam. *Prev Vet Med*. 2012 Feb 1;103(2-3):192-200.

II. 総説、解説、評論等

なし

III. 著書（学術的価値のある翻訳を含む）

なし

IV 学術講演

(1) 特別講演

なし

(2) 全国規模のシンポジウム

なし

(3) 国際学会発表（一般演題、ワークショップ）

なし

(4) その他のワークショップ、シンポジウム

なし

12. 学位取得者

なし

13. 報道等

なし

疾患制御研究部門—免疫制御分野

1. 構 成 員 (平成24年12月1日現在)

教 授：西村 孝司

准 教 授：北村 秀光

研究支援推進員：坂口 遥

博士研究員：中野基一郎

大学院生：

医学研究科博士課程4年：岩澤久美子、塩浜 康雄

医学研究科博士課程3年：増子 和尚

医学研究科博士課程2年：大竹 淳矢、角田健太郎

医学研究科修士課程2年：合田 彩佳、末竹 幸広、寺田 聖

ビジティングスチューデント：

医学研究科博士課程3年：大野 陽介

医学部医学科3年：新海 晃弘

医学部医学科2年：大浦 峻介

医学部保健学科3年：北 朋美、金海 俊

総合理系1年：宮下 湧理、松井 貴文

薬学部3年：中谷 太一

客員研究員：岡野 文義、成田 義規、三田村理恵子、富樫 裕二、田中 沙智、東 寛、
高山 喜好

民間等共同研究員：吉田 孝行、森口 佳之、早川 直彦、渡邊 一絵、加藤 嘉博

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、通常各種免疫担当細胞群が互いに協力し合い、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。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. 免疫バランス制御機構の解明と疾患治療への応用
2. Th1主導免疫を軸としたがんワクチン・細胞治療の開発
3. 免疫抑制がん逃避機構の解明
4. がん幹細胞やiPSを用いたがんの運命決定因子の同定

5. 免疫担当細胞及びがん細胞におけるエピジェネティック変化
6. 免疫系と神経・内分泌系とのクロストーク
7. 免疫バランス制御機能を持つ食や環境因子の探索

b. 24年度の研究の総括

これまで得られたタイプ1免疫主導のがん免疫療法に関する基礎研究成果を基に、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によるがん免疫治療法開発を目指した第II相臨床試験研究を実施した。また前年度に引き続き、ヒトがん抗原特異的Th1細胞治療法開発を目指した第I相臨床試験研究を実施した。免疫バランス制御に関する研究では、IFN- γ /IL-17産生T細胞誘導に関するエピゲノム変化を伴う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。

准教授 北村 秀光 (KITAMURA Hidemitsu)

a. 研究テーマ

1. 樹状細胞を標的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. がんワクチン・細胞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. 24年度の研究の総括

強力な抗原提示細胞である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、マウスおよびヒト樹状細胞の両者において、Type1サイトカインと神経ペプチドシグナルによる新しい免疫増強機構が存在することを確認した。また担がん生体内で産生されるIL-6によって、樹状細胞のMHCクラスIIを介した抗原提示が抑制され、ヘルパーT細胞の機能低下も生ずることを見出した。さらに、進行・再発がん患者に対する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II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抗体産生の誘導、およびT細胞応答の惹起を確認した。

c. 今後の抱負

今年度に引き続き、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。ヒト臨床検体を用いて、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する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う予定である。またヘルパーペプチドワクチンを用いたがん免疫治療の探索的II相臨床試験研究を実施するとともに、治療効果を予見し得るバイオマーカーの探索・同定も行なうことで、より効果・精度の高い、次世代型がんワクチン治療法の開発を目指す。

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. 24年度の研究の総括

昨年度に引き続き、担がんマウスモデルのがん組織内微小環境におけるT細胞免疫応答を詳細に検討した。その結果、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、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、がんを促進する免疫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、がん幹細胞の解析を詳細に行い、がん細胞の転移能の獲得、悪性度や免疫逃避機構との関係を明らかにした。

3. 科学研究費等研究助成金等の状況

I. 文部科学省・日本学術振興会科研費、厚生労働省科学研究費補助金

文部科学省科研費（基盤研究(B)）

西村 孝司

直接経費：4,100千円 間接経費：615千円

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

厚生労働省科学研究費補助金 創薬基盤推進研究事業（創薬総合推進研究事業）

西村 孝司

直接経費：20,000千円 間接経費：3,000千円

ハイブリッドラ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

II. その他補助金等

なし

III. 外部資金の活用状況

(1) 助成金

なし

(2) 寄附金

なし

(3) 受託研究費

独立行政法人 国立がん研究センター

西村 孝司

直接経費：1,000千円

ヘルパーT/キラーT細胞を活性化できる H/K-HELP がんワクチンの開発

(4) 民間等との共同研究

日本たばこ産業株式会社

西村 孝司

直接経費：2,272千円

中外製薬株式会社

西村 孝司

直接経費：4,481千円 間接経費：70千円

山口農園
西村 孝司 直接経費：50千円

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

崎山酒造廠
西村 孝司 直接経費：50千円

株式会社きのとや
西村 孝司 直接経費：100千円
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

テラ株式会社
西村 孝司 直接経費：450千円

株式会社ペプチド研究所
西村 孝司 直接経費：15,214千円

株式会社バイオミューランス
西村 孝司 直接経費：412千円

株式会社医学生物学研究所
西村 孝司 直接経費：72千円 間接経費：35千円

北海道三井化学株式会社
西村 孝司 直接経費：500千円 間接経費：35千円
北海道産植物を原料とした素材の皮膚関連機能を評価し、新規機能性素材の開発を行う

有限会社サンユウ農産
西村 孝司 直接経費：50千円
道産機能性素材からの免疫制御機能等を有する物質の同定と高付加価値化商品の開発

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		
	○		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	2009-2012
	○		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	2009-2012

○	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	2010-2012
○	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	2010-2012
○	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	2009-2012
○	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	2010-2012
○	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	2011-2012
○	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	2011-2012
○	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	西村孝司 北村秀光 脇田大功	○	○ ○	34	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」 （株式会社ペプチド研究所）	教授 准教授 助 教	西村孝司 北村秀光 脇田大功	○	○ ○	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	西村孝司 北村秀光 脇田大功	○	○ ○	5	2011-2012
○	臨床試験における免疫モニタリング技術等の開発（株式会社医学生物学研究所）	教授 准教授 助 教	西村孝司 北村秀光 脇田大功	○	○ ○	6	2012
○	道産機能性素材からの免疫制御機能等を有する物質の同定と高付加価値化商品の開発（有限会社サンユー農産）	教授 准教授 助 教	西村孝司 北村秀光 脇田大功	○	○ ○	5	2012

	○		北海道産植物を原料とした素材の皮膚関連機能を評価し、新規機能性素材の開発を行う（北海道三井化学株式会社）	教授 准教授 助教	西村孝司 北村秀光 脇田大功	○	○ ○	8	2012
--	---	--	--	-----------------	----------------------	---	--------	---	------

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 免疫バランスの重要性と「食・健康・観光」をキーワードにした新北海道開拓 札幌グランドホテル 札幌 5/9 (2012)
2. 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 (2012)
3. 西村孝司：講演 大阪府立天王寺高等学校修学旅行 免疫バランスと健康「食、健康、環境、医療」を結びつけた社会基盤構築の重要性 ホテルグランテラス千歳 10/1 (2012)
4. 西村孝司：講演 町民の健康意識の向上と知識の普及を目的として健康づくり講演会を実施 洞爺湖町健康福祉センター さわやか 洞爺湖町 3/6 (2013)

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 北海道癌談話会 日本臨床免疫学会 日本食品免疫学会 米国癌学会 米国免疫学会
准教授	北村 秀光	評議員	日本がん免疫学会 北海道医学会
		会員	日本免疫学会 日本癌学会 日本バイオセラピー学会
助教	脇田 大功	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
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
		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 病原体等安全管理委員会 倫理審査委員会 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. Satoh T, Tajima M, Wakita D, Kitamura H, Nishimura T. The development of IL-17/IFN- γ -double producing CTLs from Tc17 cells is driven by epigenetic suppression of Socs3 gene promoter. *Eur J Immunol*. 2012 Sep;42(9):2329-42.
2. Sumida K, Wakita D, Narita Y, Masuko K, Terada S, Watanabe K, Satoh T, Kitamura H, Nishimura T. Anti-IL-6 receptor mAb eliminates myeloid-derived suppressor cells and inhibits tumor growth by enhancing T-cell responses. *Eur J Immunol*. 2012 Aug;42(8):2060-72.
3. Koizumi S, Masuko K, Wakita D, Tanaka S, Mitamura R, Kato Y, Tabata H, Nakahara M, Kitamura H, Nishimura T. Extracts of *Larix Leptolepis* effectively augments the generation of tumor antigen-specific cytotoxic T lymphocytes via activation of dendritic cells in TLR-2 and TLR-4-dependent manner. *Cell Immunol*. 2012 Mar-Apr;276(1-2):153-61.
4. Kitamura H, Kobayashi M, Wakita D, Nishimura T. Neuropeptide signaling activates dendritic cell-mediated type 1 immune responses through neurokinin-2 receptor. *J Immunol*. 2012 May 1;188(9):4200-8.
5. Yoshida T, Katsuya K, Oka T, Koizumi S, Wakita D, Kitamura H, Nishimura T. Effects of AhR ligands on the production of immunoglobulins in purified mouse B cells. *Biomed Res*. 2012 Apr;33(2):67-74.
6. Kobayashi M, Ashino S, Shiohama Y, Wakita D, Kitamura H, Nishimura T. IFN- γ elevates airway hyper-responsiveness via up-regulation of neurokinin A/neurokinin-2 receptor signaling in a severe asthma model. *Eur J Immunol*. 2012 Feb;42(2):393-402.
7. Takahashi N, Ohkuri T, Homma S, Ohtake J, Wakita D, Togashi Y, Kitamura H, Todo S, Nishimura T. First clinical trial of cancer vaccine therapy with artificially synthesized helper/ killer-hybrid epitope long peptide of MAGE-A4 cancer antigen. *Cancer Sci*. 2012 Jan;103(1):150-3.

II. 総説、解説、評論等

1. 西村孝司、脇田大功、富樫裕二、北村秀光：「革新的次世代癌ワクチン、 helper/killer-hybrid epitope long peptide (H/K-HELP)の開発：基盤研究から臨床研究、そしてまた基盤研究へ」臨床免疫・アレルギー科 2012,57(5):543-555.
2. 西村孝司：「1枚の写真館 一滴のIL-2が導いてくれたセレンディピティー ～免疫制御癌逃避機構を克服するヘルパーT細胞を軸とした癌ワクチン・細胞治療～」細胞工学 2012,31(7):739.
3. 西村孝司：「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」日本癌免疫学会会誌 2012,35(5):412-423.

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「革新的がんワクチン、 Helper/killer-hybrid epitope long peptide (H/K-HELP)の開

発と第一相試験」 独立行政法人国立病院機構刀根山病院 大阪 11/21 (2012)

(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16回日本がん免疫学会 「革新的がんワクチンとしての Helper/killer hybrid epitope long peptide (H/K-HELP)」 北海道大学学術交流会館 札幌 7/26 (2012)
2. 西村孝司：シンポジウム発表 第71回日本癌学会学術総会 「革新的次世代がんワクチン、Helper/killer-hybrid epitope long peptide (H/K-HELP)の開発」 札幌市教育文化会館 札幌 9/21 (2012)
3. 西村孝司：シンポジウム発表 Lloyd J Old Memorial Symposium 「Helper/killer-hybrid epitope long peptide (H/K-HELP) as an innovative cancer vaccine」 さっぽろ芸文館 札幌 9/22 (2012)

(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

合田 彩佳 修士 (医学)

「H/K-HELP がんワクチン治療における免疫モニタリング標準化へ向けた研究」

末竹 幸広 修士 (医学)

「Helper/Killer-Hybrid Epitope Long Peptide (H/K-HELP)による抗原特異的T細胞活性化機構に関する研究」

塩浜 康雄 博士 (医学)

「Augmented induction of a novel cancer/testis antigen in demethylated cells」

(脱メチル化処理がん細胞を用いた新規がん抗原の同定に関する研究)

渡邊 一絵 博士 (医学)

「Establishment of a stable T lymphoma cell line transduced with HLA-A*24:02-restricted WT1-specific TCR genes and its application to antigen-specific immunomonitoring」

(HLA-A*24;02拘束性 WT1特異的 TCR 遺伝子導入安定発現細胞株の樹立とその免疫モニタリングにおける有用性)

13. 報道等

【新聞報道】

北海道新聞 2012年4月21日

「今年の札幌 花粉「少なめ」でも対策は必要」

MedicalTribune 2012年11月22日

「次世代がん免疫療法が実用化に向け進展」

～ヘルパーT細胞とキラーT細胞を活性化するがんワクチン～ 等

疾患制御研究部門—分子間情報分野

1. 構 成 員 (平成24年12月1日現在)

教 授：田中 一馬

助 教：山本 隆晴、佐野 孝光

研究支援推進員：伊藤絵里子

非常勤職員：栗林 朋子

大学院生：

生命科学院博士課程3年：鉢呂 健、Zahra Zendeboodi、武田美代子、花松 久寿、三岡 哲生、
岩村 崇史

生命科学院博士課程2年：山神香菜子

生命科学院修士課程1年：伊藤 謙、又吉 晶、武藤 芽未

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関与している。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 (flippase) が注目されている。当分野では、脂質非対称性の制御機構や生理機能について研究を進めている。

II. スタッフ毎

教授 田 中 一 馬 (TANAKA Kazuma)

a. 研究テーマ

膜脂質非対称性の制御機構と生理機能の解明

b. 24年度の研究の総括

フォスファチジルセリン (PS) の細胞内分布を制御する因子を網羅的に検索した結果、種々の遺伝子群を同定した。これらには、エンドサイトーシスに引き続く細胞内小胞輸送経路や、細胞内小器官の間でコンタクトサイトの形成に関わるものが存在したことから、PS の新しい輸送機構が明らかとなった。

c. 今後の抱負

PS の脂質二重層間輸送に関わる膜タンパク質にはまだ新しいものが存在すると考えられるので、更に探索を続ける。一方、flippase は輸送小胞の形成に関わっていることが示唆されているが、その機構は不明である。Flippase のこの機能に関わるタンパク質を見出して flippase と直接結合することを見出しており、小胞形成におけるその作用機構を解明したい。

助教 山本 隆 晴 (YAMAMOTO Takaharu)

a. 研究テーマ

生体膜リン脂質 flippase の活性制御機構と生理機能の解明

b. 24年度の研究の総括

私は以前に出芽酵母 Dnf flippase の活性化因子として flippase kinase (Fpk1/2) を同定した。Fpk1/2 は高等植物にも PHOT として保存されている。この PHOT は青色光を感受する領域 (LOV ドメイン) によりキナーゼ活性を制御される。私は共同研究者らとともに、出芽酵母遺伝学的手法を用いた変異体スクリーニングにより、LOV ドメイン中の青色光感受に必要なアミノ酸を特定することに成功した。

c. 今後の抱負

私たちは flippase に直接結合するタンパク質を同定することに成功しているが、その生理機能は未解明である。flippase 結合タンパク質の生化学的特性を解析することにより、flippase が制御する生理機能の全貌を明らかにしたい。

助教 佐野 孝 光 (SANO Takamitsu)

a. 研究テーマ

細胞内膜系における脂質非対称性制御機構の解明

b. 24年度の研究の総括

ホスファチジルセリン (PS) は、細胞膜では細胞質側に多く存在しているが、これまで細胞内の PS を可視化することが困難であったため、内膜系における PS の細胞内輸送機構、内膜系 PS の非対称性制御機構に関しては多くの不明な点が残されている。今年度は、PS プローブである GFP-Lact-C2 を用いて、細胞内の PS 局在に異常を生じる酵母変異株のスクリーニングを行い、40種の PS 局在調節に関わる遺伝子を同定した。

c. 今後の抱負

スクリーニングにより、得られた因子について解析を進める。特に、後期エンドソーム (LE) からトランスゴルジ網 (TGN) への輸送に関わるレトロマー複合体の変異株の解析を中心に行う。この変異株では、PS が液胞膜に局在しており、LE から TGN へ PS が選択的に輸送されている可能性が示唆された。この研究を通して、レトロマー複合体を介した新たな PS 輸送機構を解明していきたい。

3. 科学研究費等研究助成金等の状況

I. 文部科学省・日本学術振興会科研費、厚生労働省科学研究費補助金

文部科学省科研費 (基盤研究(B))

田中 一馬

直接経費：3,500千円 間接経費：525千円

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

II. その他補助金等

なし

Ⅲ. 外部資金の活用状況

(1) 助成金

なし

(2) 寄附金

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

なし

5. 学術に関する受賞状況

平成24年度 日本生化学会 JB 論文賞

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.* 2011 Apr;149 (4):423-32.

6. 国際学術交流状況

I. 受け入れ状況

1. Zahra Zendehtoodi (生命科学学院, イラン)
2. 受け入れ機関: 平成20年12月12日～

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 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
		評議員 常任編集委員 運営委員	日本細胞生物学会
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
助教	佐野 孝光	会員	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	田中 一馬	学内	遺伝子組換え実験等安全主任者 人獣共通感染症リサーチセンター協議委員会
		研究所内	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・共同研究拠点推進委員会 共同利用・共同研究拠点運営委員会
		日本学術振興会	科学研究費委員会専門委員 平成24年度卓越した大学院拠点形成支援補助金事業委員会委員
助教	山本 隆晴	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 有害廃液連絡員
助教	佐野 孝光	研究所内	図書委員会 動物実験施設運営委員会 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

1. Fujimura-Kamada K, Hirai T, Tanaka K. Essential role of the NH₂-terminal region of Cdc24 guanine nucleotide exchange factor in its initial polarized localization in *Saccharomyces cerevisiae*. *Eukaryot Cell*. 2012 Jan;11(1):2-15.
2. Aihara Y, Yamamoto T, Okajima K, Yamamoto K, Suzuki T, Tokutomi S, Tanaka K, Nagatani A. Mutations in N-terminal flanking region of blue light-sensing light-oxygen and voltage 2 (LOV2) domain disrupt its repressive activity on kinase domain in the *Chlamydomonas* phototropin. *J Biol Chem*. 2012 Mar 23;287(13):9901-9.

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

鉢呂 健 博士（生命科学）

「A study on the function of phospholipid flippases in the sorting of the tryptophan permease Tat2p.」
(トリプトファン輸送体 Tat2p の細胞内輸送におけるリン脂質フリッパーゼの機能に関する研究)

服部 ともえ 博士（生命科学）

「Study on the inhibition of influenza A virus infection by Galectin-9」
(ガレクチン9のインフルエンザAウイルス感染の抑制に関する研究)

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24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、太田 大地

非常勤職員：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. 24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等の状況

I. 文部科学省・日本学術振興会科研費、厚生労働省科学研究費補助金

なし

Ⅱ. その他補助金等

なし

Ⅲ. 外部資金の活用状況

(1) 助成金

アステラス製薬株式会社
マトリックスメディスン研究部門

直接経費：30,000千円

(2) 寄附金

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

池末 昌弘：高桑榮松奨学基金奨励賞

「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

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	共通機器委員会委員 図書委員会委員 動物実験施設運営委員会 感染癌研究センター運営委員会 安全管理委員会委員 有害廃液連絡会委員

10. 特許申請・取得の有無

なし

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

I. 学術論文

1. Ota D, Ikeshue M, Matsui Y, Ito K, Takeda Y, Chambers AF, Uede T. The cell to cell interaction of breast cancer cells regulates cancer invasion via ADAM15. *Am. J. Immunol.*, 8: 123-135.
2. 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- $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ -dependent mechanisms. *Cancer Res.* 2012 Jan 1;72(1):56-65.

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

寄附研究部門—ROYCE'健康バイオ研究部門

1. 構 成 員 (平成24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が破綻し、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ことが報告されている。そこで本研究部門では、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. 24年度の研究の総括

北海道産黒豆や春菊、乳酸菌などの多数の食品素材における機能性をマウスあるいはヒト免疫細胞を用いた試験管内評価法により解析し、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。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。一部の有望な食品素材については、製品化もなされた。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。

特任助教 佐藤 崇之 (SATOH 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. 24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。さらにヒト末梢血リンパ球を用いた試験管内評価法も確立した。本評価法を用いて、免疫応答変化の検出について精査し、北海道産植物成分、乳酸菌や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。

3. 科学研究費等研究助成金等の状況

I. 文部科学省・日本学術振興会科研費、厚生労働省科学研究費補助金

文部科学省科研費（基盤研究(B)）

西村 孝司

直接経費：4,100千円 間接経費：615千円

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

厚生労働省科学研究費補助金 創薬基盤推進研究事業（創薬総合推進研究事業）

西村 孝司

直接経費：20,000千円 間接経費：3,000千円

ハイブリッドラ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

II. その他補助金等

なし

III. 外部資金の活用状況

(1) 助成金

なし

(2) 寄附金

なし

(3) 受託研究費

独立行政法人 国立がん研究センター

西村 孝司

直接経費：1,000千円

ヘルパーT/キラーT細胞を活性化できる H/K-HELP がんワクチンの開発

(4) 民間等との共同研究

日本たばこ産業株式会社

西村 孝司

直接経費：2,272千円

中外製薬株式会社

西村 孝司

直接経費：4,481千円 間接経費：70千円

山口農園

西村 孝司

直接経費：50千円

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

崎山酒造廠

西村 孝司

直接経費：50千円

株式会社きのとや

西村 孝司

直接経費：100千円

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

テラ株式会社

西村 孝司

直接経費：450千円

株式会社ペプチド研究所

西村 孝司

直接経費：15,214千円

株式会社バイオミューランス

西村 孝司

直接経費：412千円

株式会社医学生物学研究所

西村 孝司

直接経費：72千円 間接経費：35千円

北海道三井化学株式会社

西村 孝司

直接経費：500千円 間接経費：35千円

北海道産植物を原料とした素材の皮膚関連機能を評価し、新規機能性素材の開発を行う

有限会社サンユウ農産

西村 孝司

直接経費：50千円

道産機能性素材からの免疫制御機能等を有する物質の同定と高付加価値化商品の開発

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		
	○		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 特任助教	西村孝司 佐藤崇之	○	○	7	2009～2012
	○		IL-6の免疫バランスへの影響 (中 外製薬株式会社)	教 授	西村孝司	○		7	2009～2012
	○		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	2009～2012

○		北海道産健康食品・食材の調査研究およびその免疫バランス制御能評価に関する研究（NPO 法人イムノサポートセンター）	教授	西村孝司	○		5	2009～2012
○		農水畜産物素材等からの免疫制御物質の探索と生理活性物質の同定およびそれらの機能性素材としての応用開発(株)バイオイミュランス	教授	西村孝司	○		7	2009～2012
○		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菓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	2010～2012
○		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	2011～2012
○		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	2011～2012
○		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 特任助教	西村孝司 佐藤崇之	○	○	34	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」(株式会社ペプチド研究所)	教授 特任助教	西村孝司 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 特任助教	西村孝司 佐藤崇之	○	○	5	2011～2012
○		臨床試験における免疫モニタリング技術等の開発（株式会社医学生物学研究所）	教授 特任助教	西村孝司 佐藤崇之	○	○	6	2012
○		道産機能性素材からの免疫制御機能等を有する物質の同定と高付加価値化商品の開発（有限会社サンユー農産）	教授 特任助教	西村孝司 佐藤崇之	○	○	5	2012
○		北海道産植物を原料とした素材の皮膚関連機能を評価し、新規機能性素材の開発を行う（北海道三井化学株式会社）	教授 特任助教	西村孝司 佐藤崇之	○	○	8	2012

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 免疫バランスの重要性と「食・健康・観光」をキーワードにした新北海道開拓 札幌グランドホテル 札幌 5/9 (2012)
2. 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 (2012)
3. 西村 孝司：講演 大阪府立天王寺高等学校修学旅行 免疫バランスと健康「食、健康、環境、医療」を結びつけた社会基盤構築の重要性 ホテルグランテラス千歳 10/1 (2012)
4. 西村 孝司：講演 町民の健康意識の向上と知識の普及を目的として健康づくり講演会を実施 洞爺湖町健康福祉センター さわやか 洞爺湖町 3/6 (2013)

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 北海道癌談話会 日本臨床免疫学会 日本食品免疫学会 米国癌学会 米国免疫学会

特任助教	佐藤 崇之	会 員	日本生化学会 日本癌学会 日本免疫学会 日本分子生物学会
------	-------	-----	---------------------------------------

II. 主催した学会、講演会

なし

9. 学内外の各種委員会・審議会等の活動状況（研究所内も含む）

職 名	氏 名	区 分	委 員 会 等 名
教 授	西村 孝司	学 内	放射性同位元素等管理委員会
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

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. Satoh T, Tajima M, Wakita D, Kitamura H, Nishimura T. The development of IL-17/IFN- γ -double producing CTLs from Tc17 cells is driven by epigenetic suppression of Socs3 gene promoter. *Eur J Immunol*. 2012 Sep;42(9):2329-42.
2. Sumida K, Wakita D, Narita Y, Masuko K, Terada S, Watanabe K, Satoh T, Kitamura H, Nishimura T. Anti-IL-6 receptor mAb eliminates myeloid-derived suppressor cells and inhibits tumor growth by enhancing T-cell responses. *Eur J Immunol*. 2012 Aug;42(8):2060-72.
3. Koizumi S, Masuko K, Wakita D, Tanaka S, Mitamura R, Kato Y, Tabata H, Nakahara M, Kitamura H, Nishimura T. Extracts of *Larix Leptolepis* effectively augments the generation of tumor antigen-specific cytotoxic T lymphocytes via activation of dendritic cells in TLR-2 and TLR-4-dependent manner. *Cell Immunol*. 2012 Mar-Apr;276(1-2):153-61.
4. Kitamura H, Kobayashi M, Wakita D, Nishimura T. Neuropeptide signaling activates dendritic cell-mediated type 1 immune responses through neurokinin-2 receptor. *J Immunol*. 2012 May 1;188(9):4200-8.
5. Yoshida T, Katsuya K, Oka T, Koizumi S, Wakita D, Kitamura H, Nishimura T. Effects of AhR ligands on the production of immunoglobulins in purified mouse B cells. *Biomed Res*. 2012 Apr;33(2):67-74.
6. Kobayashi M, Ashino S, Shiohama Y, Wakita D, Kitamura H, Nishimura T. IFN- γ elevates airway hyper-responsiveness via up-regulation of neurokinin A/neurokinin-2 receptor signaling in a severe asthma model. *Eur J Immunol*. 2012 Feb;42(2):393-402.

7. Takahashi N, Ohkuri T, Homma S, Ohtake J, Wakita D, Togashi Y, Kitamura H, Todo S, Nishimura T. First clinical trial of cancer vaccine therapy with artificially synthesized helper/ killer-hybrid epitope long peptide of MAGE-A4 cancer antigen. *Cancer Sci.* 2012 Jan;103(1):150-3.

II. 総説、解説、評論等

1. 西村孝司、脇田大功、富樫裕二、北村秀光：「革新的次世代癌ワクチン、 helper/killer-hybrid epitope long peptide (H/K-HELP) の開発：基盤研究から臨床研究、そしてまた基盤研究へ」臨床免疫・アレルギー科 2012, 57(5):543-555.
2. 西村孝司：「1枚の写真館 一滴のIL-2が導いてくれたセレンディピティー ～免疫制御癌逃避機構を克服するヘルパーT細胞を軸とした癌ワクチン・細胞治療～」細胞工学 2012, 31(7):739.
3. 西村孝司：「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」日本癌免疫学会会誌 2012, 35(5):412-423.

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「革新的がんワクチン、 Helper/killer-hybrid epitope long peptide (H/K-HELP) の開発と第一相試験」 独立行政法人国立病院機構刀根山病院 大阪 11/21 (2012)

(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16回日本がん免疫学会 「革新的がんワクチンとしての Helper/killer hybrid epitope long peptide (H/K-HELP)」 北海道大学学術交流会館 札幌 7/26 (2012)
2. 西村孝司：シンポジウム発表 第71回日本癌学会学術総会 「革新的次世代がんワクチン、 Helper/killer-hybrid epitope long peptide (H/K-HELP) の開発」 札幌市教育文化会館 札幌 9/21 (2012)
3. 西村孝司：シンポジウム発表 Lloyd J Old Memorial Symposium 「Helper/killer-hybrid epitope long peptide (H/K-HELP) as an innovative cancer vaccine」 さっぽろ芸文館 札幌 9/22 (2012)

(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

【新聞報道】

北海道新聞 2012年4月21日

「今年の札幌 花粉「少なめ」でも対策は必要」

MedicalTribune 2012年11月22日

「次世代がん免疫療法が実用化に向け進展」～ヘルパーT細胞とキラーT細胞を活性化するがんワクチン～

寄附研究部門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24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：中川 久子

非常勤職員：石神かおり、池田 則子

客員研究員：猪村 帝

民間等共同研究員：酒井 史彦、細谷 知広、守屋 智博

2. 研究活動の状況

I. 研究室全体のテーマ

感染症・癌・免疫疾患の予防・治療に役立つ新規生体分子とその機能制御物質を探索する。

1. 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、TRAIL のアポトーシス、および癌転移に関わるアノイキスの誘導に DAP3が重要である事を明らかにした。さらに、最近、TNFR に会合する新たなシグナル分子 CLIPR59を同定したため、その機能を解析し、新たな TNF シグナル伝達機構を解明することにより、リウマチ等の免疫疾患や癌の治療法開発に繋げる。
2. 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、その機能と重要性を解析する。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抗炎症作用および老化防止・寿命延長効果を評価し、その機能物質を特定することにより、疾患予防・治療への応用を図る。

II. スタッフ毎

特任教授 宮 崎 忠 昭 (MIYAZAKI Tadaaki)

a. 研究テーマ

1. TNF、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
2. 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
3. インフルエンザおよび癌に対するプロバイオティクスの予防・治療効果の評価と作用機序の解析
4. プロバイオティクスによる抗炎症作用と老化防止・寿命制御機構の解明

b. 24年度の研究の総括

1. TNFR に会合する新規シグナル分子 CLIPR59が CYLD, RIP1を制御することにより、アポトーシス誘導および NF- κ B の活性化を制御することを明らかにした。
2. インフルエンザウイルスの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。
3. β グルカンがマクロファージや樹状細胞のウイルスセンサーの発現を上昇させることにより、インフルエンザウイルスの増殖を抑制し、インフルエンザの予防に効果を示すことを明らかにした。

c. 今後の抱負

1. TNF、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。

2. 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。
3. プロバイオティクスによる抗炎症作用および老化防止・寿命延長の機構を解明する。

特任助教 中山 洋 佑 (NAKAYAMA Yosuke)

a. 研究テーマ

1. 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
2. インフルエンザウイルス感染における TIMP-1の機能解析

b. 24年度の研究の総括

1. *Lactobacillus gasseri* (Lg) の経口摂取により、インフルエンザ A ウイルス感染後の肺組織におけるウイルス増殖が抑制されることを明らかにした。
2. ウイルス感染後の肺組織、血清において TIMP-1 の発現が顕著に亢進する事、TIMP-1 KO マウスにおいて、野生型マウスと比較してウイルス感染後の症状が重篤化する事を見出した。

c. 今後の抱負

1. Lg 投与によるウイルス増殖抑制効果について、その作用機序の解明を目指す。
2. ウイルス感染後の症状重篤化における、TIMP-1の機能解析を進める。

3. 科学研究費等研究助成金等の状況

I. 文部科学省・日本学術振興会科研費、厚生労働省科学研究費補助金

文部科学省科研費（基盤研究(C)）

宮崎 忠昭

直接経費：1,500千円 間接経費：225千円

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

文部科学省科研費（若手研究(B)）

中山 洋佑

直接経費：1,900千円 間接経費：285千円

インフルエンザウイルス感染における TIMP-1の機能解析

II. その他補助金等

なし

III. 外部資金の活用状況

(1) 助成金

雪印メグミルク株式会社

プロバイオティクス・免疫学・免疫学・免疫学研究部門

直接経費：26,500千円

(2) 寄附金

なし

(3) 受託研究費

なし

(4) 民間等との共同研究

雪印メグミルク株式会社

宮崎 忠昭

直接経費：2,727千円

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		
○			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～
	○		金沢大学がん進展制御研究所共同研究：がんの転移・薬剤耐性に関わる先導的研究拠点との共同研究	特任教授	宮崎忠昭	○		34	2012
		○	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	○		5	2009～

5. 学術に関する受賞状況

1. 浮辺健、細谷知谷、小川哲弘、大町愛子、門岡幸男、塩崎拓也、中山洋佑、酒井史彦、宮崎忠昭「Lactobacillus gasseri SBT2055による腸管でのIgA産生誘導とその機構解明」第16回日本腸内細菌学会（神戸市）2012年6月14-15日 ベストプレゼンテーション賞受賞
2. 深田一剛、嶋田貴志、宮崎忠昭「Enterococcus faecalis FK-23の抗インフルエンザ効果及びその作用機序」日本乳酸菌学会2012年度大会（つくば市）2012年7月12-13日 優秀発表賞受賞
3. 中川久子、守屋智博、細谷知広、酒井史彦、猪村帝、中山洋佑、宮崎忠昭「β2-Glycoprotein Iによる腫瘍細胞の増殖転移抑制機構の解明」第3回IGMリサーチワークショップ Poster presentation 部門第3位受賞2013年3月

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

- ① 氏名：博士研究員 塩崎 拓也
- ② 派遣内容（国名）：アメリカ サンフォード・バーナム医学研究所 共同研究
- ③ 派遣期間：平成24年9月～

7. 生涯教育・社会啓蒙教育活動状況

1. 一般講演「乳酸菌と健康について（免疫調節機能の観点から）」2012年7月27日 東京
2. 一般講演「エンテロコッカスフェカリス FK-23のインフルエンザに対する予防効果及びその作用機

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 病原体等安全管理委員会 安全管理委員会 有害廃液連絡員

10. 特許申請・取得の有無

1. 名称：免疫アジュバント

発 明 者：守屋 直幸、守屋祐生子、宮崎 忠昭、二川 安弘、青木 志保

出 願 人：国立大学法人北海道大学、株式会社アウレオ、株式会社アウレオサイエンス

出 願 日：平成24年9月14日（PCT から各国への移行として出願）

出願番号：特願2012-526548

2. 名称：TRAIL 発現亢進剤

発明者：守屋 直幸、守屋祐生子、宮崎 忠昭、岡部 満康、岩井 淳、川田 耕司
村松 大輔、草野 妃里

出願人：国立大学法人北海道大学、株式会社アウレオ、株式会社アウレオサイエンス

出願日：平成25年2月21日

出願番号：特願2013-031803

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. Muramatsu D, Iwai A, Aoki S, Uchiyama H, Kawata K, Nakayama Y, Nikawa Y, Kusano K, Okabe M, Miyazaki T. β -Glucan derived from *Aureobasidium pullulans* is effective for the prevention of influenza in mice. *PLoS One*. 2012;7(7):e41399.
2. Fujikura D, Ito M, Chiba S, Harada T, Perez F, Reed JC, Uede T, Miyazaki T. CLIPR-59 regulates TNF- α -induced apoptosis by controlling ubiquitination of RIP1. *Cell Death Dis*. 2012 Feb 2;3:e264.
3. Kondoh M, Fukada K, Fujikura D, Shimada T, Suzuki Y, Iwai A, Miyazaki T. Effect of water-soluble fraction from lysozyme-treated *Enterococcus faecalis* FK-23 on mortality caused by influenza A virus in mice. *Viral Immunol*. 2012 Feb;25(1):86-90.
4. Sato K, Iwai A, Nakayama Y, Morimoto J, Takada A, Maruyama M, Kida H, Uede T, Miyazaki T. Osteopontin is critical to determine symptom severity of influenza through the regulation of NK cell population. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Jan 6;417(1):274-9.
5. Muto NA, Sunden Y, Hattori T, Fujikura D, Nakayama Y, Miyazaki T, Maruyama M, Kimura T, Sawa H. Pathological examination of lung tissues in influenza A virus-infected mice. *Jpn J Infect Dis*. 2012;65(5):383-91.
6. Hosoya T, Ogawa A, Sakai F, Kadooka Y. A cheese-containing diet modulates immune responses and alleviates dextran sodium sulfate-induced colitis in mice. *J Dairy Sci*. 2012 Jun;95(6):2810-8.
7. 大友耕太郎, 渥美達也, 藤枝雄一郎, 中川久子, 加藤将, AMENGUAL Olga, 近祐次郎, 堀田哲也, 保田晋助, 松本雅記, 畠山鎮次, 小池隆夫 単球系細胞における酸化 LDL および抗 β 2GPI 抗体によって誘導される組織因子発現の検討 *日本血栓止血学会誌* 23(2) 166 2012
8. Nakagawa Y, Kataoka H, Kurita T, Nakagawa H, Yasuda S, Horita T, Atsumi T, Koike T. Impaired expression of Act1mRNA in B cells of patients with Sjögren's syndrome. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2012;35(1):75-80.
9. Uchiyama H, Iwai A, Asada Y, Muramatsu D, Aoki S, Kawata K, Kusano K, Nagashima K, Yasokawa D, Okabe M, Miyazaki T. A small scale study on the effects of oral administration of the β -glucan produced by *Aureobasidium pullulans* on milk quality and cytokine expressions of Holstein cows, and on bacterial flora in the intestines of Japanese black calves. *BMC Res Notes*. 2012 Jun 19;5:189.
10. Kadooka Y, Tominari K, Sakai F, Yasui H. Prevention of rotavirus-induced diarrhea by preferential secretion of IgA in breast milk via maternal administration of *Lactobacillus gasseri* SBT2055. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jul;55(1):66-71.

II. 総説、解説、評論等

1. 塩崎拓也 原田種展 若林一夫 山名英明 三好哲夫 白井正孝 小松俊彦 宮崎忠昭, ドロマイト成分 BR-p3によるインフルエンザAウイルスの増殖阻害, BIO INDUSTRY (シーエムシー出版), 第29巻

第10号通巻343号, 48-54, 2012.

2. 宮崎忠昭, インフルエンザウイルスの増殖抑制効果を有する漢方薬成分, 日本薬理学雑誌 (日本薬理学会、株式会社サンエムカラー), 62-65, 2012.
3. 宮崎忠昭, インフルエンザウイルスの病態形成機構と生薬成分のウイルス増殖抑制効果, 日本東洋医学雑誌 (葎友印刷株式会社), 第63巻第6号, 363-368, 2012.

Ⅲ. 著書 (学術的価値のある翻訳を含む)

1. Daisuke Fujikura, Tadaaki Miyazaki, Chapter 6-Caspase-8: Properties, Functions and Regulation, Advances in Genetics Research. Volume 9 (NOVA Publishers), 135-141, 2012.

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. J. Morimoto, K. Kajino, K. Danzaki, Y. Nakayama, T. Uede : The role of splenic CD103⁺ CD8 α ⁺cDCs in the induction of CTL responses during respiratory virus infection. 99th Annual Meeting The American Association of Immunologists, (USA, Boston), May 4-8, 2012
2. Role of Act1 in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. Yasuko Nakagawa, Hiroshi Kataoka, Takashi Kurita, Hisako Nakagawa, Shinsuke Yasuda, Tetsuya Horita, Tatsuya Atsumi, Takao Koike. The 15th Congress of Asia Pacific League of Associations for Rheumatology, Sep.10, 2012

(4) その他のワークショップ、シンポジウム

1. J. Morimoto, K. Kajino, K. Danzaki, Y. Nakayama, T. Uede : Monocyte specific marker positive CD103⁺ CD11c^{hi} DCs appear in the spleen and produce complements during influenza virus infection. 第41回日本免疫学会学術集会2012年12月5-7日
2. 宮崎忠昭 腫瘍転移抑制薬開発を目指した TNF ファミリー分子及び beta2-glycoprotein I の機能解明 金沢大学がん進展制御研究所・北海道大学遺伝子病制御研究所ジョイントシンポジウム 「がんの悪性進展過程とその微小環境」 2012年11月5日

12. 学位取得者

なし

13. 報道等

2012年5月24, 31日 Medical Tribune 「インフルエンザウイルスの増殖を抑制」

附属施設—動物実験施設

1. 構 成 員 (平成24年12月1日現在)

准 教 授：(併) 森松 正美 (施設長)
(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)
助 教：(併) 森岡 裕香
(疾患制御研究部門—疾患モデル創成分野)
技術専門職員：尾関 祐一、室田 宏之
非常勤職員：渡辺 幸子、美馬 紀子

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

准教授 (併) 森 松 正 美 (MORIMATSU Masami) (施設長)

助 教 (併) 富 岡 幸 子 (TOMIOKA Yukiko)

助 教 (併) 森 岡 裕 香 (MORIOKA Yuka)

a. 研究テーマ

b. 24年度の研究の総括

c. 今後の抱負

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等の状況

各スタッフの所属する分野等に記載。

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

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
准教授	森松 正美	国立大学法人 動物実験施設協議会	幹事会 教育研修委員会 学術情報・広報委員会 動物実験適正化委員会
		日本実験動物学会	評議員 広報委員会 定款・細則・規定等検討委員会
		日本実験動物医学会	情報・編集委員会 研修委員会
		日本実験動物医学 専門医協会	試験小委員会
		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	動物実験施設運営委員会 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委員
		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
助教	森岡 裕香	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

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）

各スタッフの所属する分野等に記載。

12. 学位取得者

なし

13. 報道等

なし

附属施設—感染癌研究センター

1. 構 成 員 (平成24年12月1日現在)

センター長 (併) 教授：田中 一馬
准 教 授：吉山 裕規、地主 将久
特 任 助 教：林 隆也
研究支援推進員：櫻井 希
非常勤職員：山階 維騎、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. 24年度研究の総括

- 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の研究を行い、*vitro* と *vivo* の実験を行い、詳細なメカニズムを確認中である。
- 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。論文化にむけて最終的な実験を行う。
- 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。エントリーか細胞内の増幅かを明らかにする。

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 ウ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. 24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とするため、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、その機能を明らかとする。

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。

特任助教 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. 24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。昨年度、ピロリ菌感染により誘導される IL- 1β が胃上皮細胞ではなくマクロファージ由来である事、ピロリ菌の発がんタンパク質 CagA が IL- 1β 産生に大きく関与することを見出した。本年度は、IL- 1β の成熟化過程に関わる宿主因子の検討を行い、NLRP3インフラマソームが関与する事を新たに見出した。また、この成熟化過程にも CagA が主要な役割を果たしている事を明らかにし、昨年度の結果と合わせて CagA-TAK1-proIL- 1β 及び CagA-NLRP3-IL- 1β というピロリ菌感染における IL- 1β 産生経路の概要を把握する事が出来た。現在、CagA による NLRP3活性化の詳細な分子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 産生の分子機序を解明し、胃癌発症におけるそれら因子の関与を明らかにしたい。特に、最近注目されている自然免疫機構であるインフラマソームが発がんタンパク質 CagA をどの様に認識して活性化に至るのかを明らかにする事は、自然免疫シグナリング研究の発展にも繋がると考えている。

3. 科学研究費等研究助成金等の状況

I. 文部科学省・日本学術振興会科研費、厚生労働省科学研究費補助金

文部科学省科研費（基盤研究(C)）

吉山 裕規 直接経費：1,000千円 間接経費：150千円
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

文部科学省科研費（新学術領域研究）

地主 将久 直接経費：3,500千円 間接経費：525千円
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

文部科学省科研費（基盤研究(C)）

地主 将久 直接経費：1,100千円 間接経費：165千円
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

文部科学省科研費（特別研究員奨励費）

永尾 宗子 直接経費：900千円
Hedgehog シグナルを標的として骨肉腫転移抑制治療の研究

II. その他補助金等

なし

III. 外部資金の活用状況

(1) 助成金

公益財団法人 テルモ科学技術振興財団

吉山 裕規 直接経費：500千円

公益財団法人 寿原記念財団

地主 将久 直接経費：1,000千円

公益財団法人 アステラス病態代謝研究会

地主 将久 直接経費：1,000千円

公益財団法人 金原一郎記念医学医療振興財団

地主 将久 直接経費：50千円

公益財団法人 内藤記念科学振興財団

地主 将久 直接経費：3,000千円

(2) 寄附金

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	2010年～2013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	2010年～2013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

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

II. 主催した学会、講演会

主催者名	学会名	開催日時・場所	参加人数
遺伝子病制御研究所 吉山 裕規	平成24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24年 6月18-19日 北海道大学医学部フラテ会館	160人
感染癌研究センター 田中 一馬 吉山 裕規 地主 将久	平成24年度北海道大学遺伝子病制御研究所共同研究集会 「感染癌のエフェクター分子とその標的」 後援：日本癌学会	平成24年 9月18日 北海道大学医学部フラテ会館	93人

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
准教授	吉山 裕規	学内	病原体等安全管理委員会 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 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
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
特任助教	林 隆也	研究所内	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

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, 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.* 2012 Jan 1;72(1):56-65.
2. Chiba S, Baghdadi M, Akiba H, Yoshiyama H, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Fujioka Y, Ohba Y, Gorman JV, Colgan JD, Hirashima M, Uede T, Takaoka A, Yagita H, Jinushi M. Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1. *Nat Immunol.* 2012 Sep;13(9):832-42.
3. Baghdadi M, Chiba S, Yamashina T, Yoshiyama H, Jinushi M. MFG-E8 regulates the immunogenic potential of dendritic cells primed with necrotic cell-mediated inflammatory signals. *PLoS One.* 2012;7(6):e39607.

II. 総説、解説、評論等

1. Jinushi M, Baghdadi M, Chiba S, Yoshiyama H. Regulation of cancer stem cell activities by tumor-associated macrophages. *Am J Cancer Res.* 2012;2(5):529-39. Epub 2012 Aug 20.
2. Iizasa H, Nanbo A, Nishikawa J, Jinushi M, Yoshiyama H. Epstein-Barr Virus (EBV)-associated gastric carcinoma. *Viruses.* 2012 Dec;4(12):3420-39.

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. Jinushi M, Baghdadi M, Chiba S, Yagita H.; Yumor infiltrating dendritic cells impede antitumor responses mediated by nucleic acids through TIM-3 and DAMPs interaction. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology: The role of inflammation during carcinogenesis, Dublin, Ireland, May. 20-25th, 2012.
2. Iizasa H, Yoshiyama H, Wulff B, Maragkakis M, Hatzigeorgious A, Iwakiri D, Wiedmer A, Showe L, Lieberman P, Nishikura K; Epstein-Barr virus-encoded BART6 microRNAs regulate viral latency and induce epithelial-mesenchymal transition. 15th International EBV meeting, Philadelphia, USA, Aug. 1-4th, 2012.

3. **Jinushi M**; Interaction between cancer cells and myeloid cells is critical to determine therapeutic response to chemotherapy. English Oral Session “Tumor microenvironment and anti-tumor immunity (1)”;
71st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Sapporo, Japan, Sep. 19-21st, 2012
4. **Baghdadi M, Chiba S, Yoshiyama H**, Akiba H, Yagita H, **Jinushi M**; TIM-4 blockade augments therapeutic efficacy of chemotherapy by immune-mediated mechanisms. English Oral Session “Innate immunity and adjuvant”; 71st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Sapporo, Japan, Sep. 19-21st, 2012
5. Iizasa H, **Yoshiyama H**, Kawano M, Nishikura K; EBV-encoded microRNA miR-BART6 induces epithelial-mesenchymal transition-like phenotype in epithelial cell lines. English Oral Session “EBV, HCV”; 71st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Sapporo, Japan, Sep. 19-21st, 2012.
6. **Yoshiyama H**, Nanbo A, Jinushi M, Iizasa H, Shimizu N, Takada K; Latent expression of BNLf2a and BNLf2b in EBV-infected cells and their oncogenic roles. *Frontiers in Cancer Science* 2012; 4th Annual Conference of the Cancer Science Institute of Singapore, Singapore, Nov. 5-8th, 2012.

(4) その他のワークショップ、シンポジウム

1. **吉山裕規**、高田賢蔵、南保明日香、清水則夫、EBVの新規遺伝子BNLF2aとBNLF2bは溶解感染初期と潜伏期に発現する、第27回ヘルペスウイルス研究会、愛知県東浦町、2012年6月7-9日
2. **吉山裕規**、高田賢蔵、林泰弘、蛭川沙也加、山口博之、赤田純子、中村和行、ピロリ菌共生感染による胃上皮細胞でのEBウイルスの感染拡大、第9回EBウイルス研究会、米子、2012年7月6日
3. 千葉殖幹、ムハンマドバグダーディー、秋葉久弥、**吉山裕規**、上出利光、高岡晃教、八木田秀雄、地主将久、腫瘍浸潤性樹状細胞上のTIM-3は、核酸に対する自然免疫応答を阻害する、第71回日本癌学会学術総会、札幌、2012年9月19-21日
4. **吉山裕規**、高田賢蔵、南保明日香、清水則夫、EBVの遺伝子BNLF2aとBNLF2bは溶解感染初期と潜伏期に発現し、腫瘍化に関与する、第60回日本ウイルス学会総会、大阪、2012年11月13-15日
5. 亀岡章一郎、**林隆也**、松村弥生、大西なおみ、東秀明、畠山昌則、高岡晃教、Type IV Secretion-dependent Production of Interleukin-1 β during *Helicobacter Pylori* infection、第35回日本分子生物学会学術集会、福岡、2012年12月11-14日
6. **林隆也**、亀岡章一郎、松村弥生、大西なおみ、東秀明、田中一馬、畠山昌則、高岡晃教、*Helicobacter pylori* pathogenic factor CagA dependent induction of interleukin-1 β from macrophages、第41回日本免疫学会学術集会、神戸、2012年12月5-7日

12. 学位取得者

なし

13. 報道等

【新聞報道】

抗がん剤：効果抑制のたんぱく質 北大研究チームが解明 毎日新聞 2012/7/30

抗がん抑制 北大が仕組み解明 世界初 北海道新聞 2012/7/30

樹状細胞由来のたんぱく質 抗がん剤の効果抑制 北大が知見 化学工業日報 2012/7/30

抗がん耐性剤 TIM-3関与確認 阻害で抗腫瘍効果 北海道医療新聞 2012/8/3

【ホームページ】

文部科学省科学研究費新学術領域ホームページ「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」、がん研究
スポットライト 2012/9/13

融合プログラム連携室

1. 構 成 員 (平成24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、この遺伝子は細胞分裂期の動原体を構成する蛋白の一つをコードすることが、明かになった。がん細胞内の D40蛋白の発現を抑え、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、D40蛋白の発現抑制による細胞増殖抑制の分子メカニズムについて明らかにする。

II. スタッフ毎

准教授 瀧 本 将 人 (TAKIMOTO Masato)

a. 研究テーマ

動原体蛋白 D40を標的としたがん治療法の開発に関する研究

b. 24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。HeLa 細胞に対する D40 siRNA の細胞死誘導の分子メカニズムとして、細胞質での Cytochrome c 増量、Caspase 3/7の活性化が認められることを明らかにした。D40 siRNA に依る細胞死はミトコンドリアを介し Caspase に依存するもので、最近報告された mitochondria や Caspase に依存しない細胞死ではないことが示された。

c. 今後の抱負

最近の分子標的療法薬は一定の効果をあげているが、p53遺伝子等の遺伝子に変異を持つがんは感受性を示さないことが明らかになりつつある。細胞分裂期の動原体を標的とする本研究が、ヒトがんにも多い p53変異を持つがん細胞に対して効果を示すか検討するため、p53 null 細胞株での D40 siRNA の増殖抑制及び細胞死誘導効果を検証する実験をしたい。また、当該細胞株で増殖抑制効果が認められた際は、その分子メカニズムも明らかにしたい。

3. 科学研究費等研究助成金等の状況

I. 文部科学省・日本学術振興会科研費、厚生労働省科学研究費補助金

なし

II. その他補助金等

なし

Ⅲ. 外部資金の活用状況

(1) 助成金

なし

(2) 寄附金

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 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	学内	情報基盤センター共同利用・共同研究運営委員会 「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
		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. Shirkoohi R, Fujita H, Darmanin S, Takimoto M. Gelsolin induces promonocytic leukemia differentiation accompanied by upregulation of p21CIP1. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13 (9):4827-34.

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

准教授 丸尾 聖 爾	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「癌ウイルス学」、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、医学総論「癌ウイルス学」
助教 岩切 大	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「癌ウイルス学」、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、医学総論「癌ウイルス学」

幹細胞生物学分野

教授 近藤 亨	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「幹細胞生物学」、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、医学総論「幹細胞生物学」
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「幹細胞生物学」、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、医学総論「幹細胞生物学」
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「幹細胞生物学」、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、医学総論「幹細胞生物学」
助教 森口 徹 生	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「幹細胞生物学」、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、医学総論「幹細胞生物学」

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） BiochemistryⅠ (Molecular Signaling in Immunity and CancerⅠ)
-----------	-------	---

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」
講師 森本 純 子	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 前田 直 良	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」

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

講師 水津 太	医学研究科	「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」 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」、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、医学総論「ヒトウイルス感染学」
准教授 大橋 貴	医学研究科	基本医学研究Ⅰ・Ⅱ、専門医学研究Ⅰ・Ⅱ、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ
助教 張 險 峰	医学研究科	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） BiochemistryⅠ（Molecular Signaling in Immunity and CancerⅡ）
----------	-------	--

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（免疫生物学）、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、医学総論（免疫生物学）
講師 香城 諭	医学研究科	基本医学研究Ⅰ・Ⅱ、基本医学総論（免疫生物学）、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、医学総論（免疫生物学）
講師 和田 はるか	医学研究科	基本医学研究Ⅰ・Ⅱ、基本医学総論（免疫生物学）、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、医学総論（免疫生物学）

免疫制御分野

教授 西村 孝司	医学研究科	基本医学研究Ⅰ・Ⅱ、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と疾患の克服」、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と疾患の克服」、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と疾患の克服」、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
----------	-------	-----------

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、専門医学研究Ⅰ・Ⅱ、基本医学総論
「癌ウイルス学」、基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ、医学総論「癌ウ
イルス学」

2. 学位取得者

幹細胞生物学分野

ゴウダルジ・ホウマヌ 博士 (医学)

Enhancement of malignant properties of human malignant pleural mesothelioma cells under hypoxia
低酸素環境下におけるヒト悪性胸膜中皮腫細胞の悪性化に関する研究

古橋 昌子 修士 (医科学)

ホメオボックス遺伝子 HOXD8のヒト大腸癌の肝転移における役割について

分子生体防御分野

中村 亨 修士 (総合化学)

自然免疫シグナル伝達経路における BinCARD の機能解析

林 真寛 修士 (総合化学)

RIG-I - ZAPS を基軸とした自然免疫シグナルの解析

太宰 昌佳 博士 (医学)

Induction of antiviral activity enhanced by epigenetic reactivation of IRF7
エピジェネティックな修飾による IRF7の再活性化に伴う抗ウイルス活性の検討

ムハンマド・バグダーディー 博士 (医学)

TIM-4 blockade augments therapeutic efficacy of cancer therapy by immune-mediated mechanisms
TIM-4阻害は免疫介在性メカニズムによって癌治療効果を増強する

分子免疫分野

檀崎 敬子 博士 (医学)

インターロイキン17A が動脈硬化巣形成およびその性状に及ぼす影響の検討

癌生物分野

松田 真実 博士 (医学)

Characterization of the Akt Interacting Molecules
Akt 結合因子の機能解析

感染病態分野

一色 真央 修士 (医学)

Optimization of Vaccinia Virus LC16m8Δ Vector in the Regimen of LC16m8Δ Prime/Sendai Virus
Vector Boost
ワクシニア LC18m8Δ プライム、センダイウイルスベクターブーストにおける LC16m8Δ ベク
ターの最適化

分子腫瘍分野

真野 弘毅 修士 (総合化学)

p53機能欠損細胞と正常細胞の相互作用

免疫生物分野

蜂屋 佳織 修士 (医科学)

メラノーマの免疫逃避機構に関する研究 – α MSH による免疫制御因子の発現に着目して –

免疫制御分野

合田 彩佳 修士 (医学)

H/K-HELP がんワクチン治療における免疫モニタリング標準化へ向けた研究

末竹 幸広 修士 (医学)

Helper/Killer-Hybrid Epitope Long Peptide (H/K-HELP) による抗原特異的 T 細胞活性化機構に関する研究

塩浜 康雄 博士 (医学)

Augmented induction of a novel cancer/testis antigen in demethylated cells
脱メチル化処理がん細胞を用いた新規がん抗原の同定に関する研究

渡邊 一絵 博士 (医学)

Establishment of a stable T lymphoma cell line transduced with HLA-A*24:02-restricted WT1-specific TCR genes and its application to antigen-specific immunomonitoring
HLA-A*24:02 拘束性 WT1 特異的 TCR 遺伝子導入安定発現細胞株の樹立とその免疫モニタリングにおける有用性

分子間情報分野

鉢呂 健 博士 (生命科学)

A study on the function of phospholipid flippases in the sorting of the tryptophan permease Tat2p.
トリプトファン輸送体 Tat2p の細胞内輸送におけるリン脂質フリッパーゼの機能に関する研究

服部 ともえ 博士 (生命科学)

Study on the inhibition of influenza A virus infection by Galectin-9
ガレクチン 9 のインフルエンザ A ウイルス感染の抑制に関する研究

3. 学生の進路

幹細胞生物学分野

ゴウダルジ・ホウマヌ 北海道大学・環境健康科学研究教育センター 博士研究員
古橋 昌子 株式会社エヌビー健康研究所

分子生体防御分野

中村 亨 花王株式会社
林 真寛 極東貿易株式会社
太宰 昌佳 独立行政法人労働者健康福祉機構釧路労災病院
松村 弥生 北海道大学総合化学院
ムハンマド バグダーディー 北海道大学 遺伝子病制御研究所附属感染癌研究センター
博士研究員

分子免疫分野

檀崎 敬子 Duke University Medical Center for Microbial Pathogenesis
Postdoctoral fellow

癌生物分野

松田 真実 北海道大学 遺伝子病制御研究所 癌生物分野 非常勤研究員

感染病態分野

一色 真央 株式会社メディサイエンスプランニング

分子腫瘍分野

真野 弘毅 ニプロ株式会社

免疫生物分野

蜂屋 佳織 三菱化学メディエンス株式会社

免疫制御分野

塩浜 康雄 川崎医科大学微生物学教室 助教
合田 彩佳 ロシユ・ダイアグノスティックス株式会社
末竹 幸広 名古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センター

分子間情報分野

鉢呂 健 志賀国際特許事務所
花松 久寿 北海道大学先端生命科学研究院次世代ポストゲノム研究センター
生体機能化学研究室

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	臨床実習（内科学第1）	2時間
	群馬大学	応用基礎医学講演	6時間

幹細胞生物学分野

濱田 淳一	琴似看護専門学校	疾病と治療学 I	12時間
		疾病と治療学 IV	7.5時間
	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1回・1回3時間
-------	-------	---------	-----------

分子免疫分野

上出 利光	福島県立医科大学	生化学	2時間
-------	----------	-----	-----

免疫制御分野

西村 孝司	琉球大学	免疫学	3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 1（生体防御論）	4時間
	藤女子大学	生体防御論	週1回・1回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	順天堂大学	八木田秀雄	感染発癌モデルを利用した自然免疫制御機構の解析
2	愛知県がんセンター研究所	鶴見 達也	EB ウイルスの発癌遺伝子 LMP1 の発現制御と腫瘍化機構の解明
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解析
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	金沢大学がん進展制御研究所	仲 一仁	微小環境ニッチによる癌幹細胞制御機構の解析
2	三重大学大学院	今中 恭子	Matricellular タンパクによる心血管の炎症と組織リモデリング制御機構の解明
3	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-1 の役割と疾患モデル動物の開発
4	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
5	鳥取大学	岡田 太	発癌および多様性誘導要因としての低酸素再酸素化環境の証明
6	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・低栄養状態の影響
7	大阪大学 免疫学フロンティア研究センター	石井 優	生体イメージングによる in vivo 細胞競合の動的解析
8	群馬大学	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
9	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
10	名古屋市立大学	岡本 尚	HIV の転写および複製に関わる宿主因子
11	金沢大学	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と臨床試験への応用

12	琉球大学	田中 勇悦	がん制圧を目指したがん治療マウスモデルの作製と臨床試験への応用
13	医薬基盤研究所	石井 健	自然免疫受容体リガンドの免疫制御機構解明と次世代がんワクチン開発への応用
14	東京大学医科学研究所	岩倉洋一郎	炎症と発癌に関連する遺伝子改変マウスの作製と新規がん治療への応用
15	山口大学	中村 和行	EBウイルスとピロリ菌の二重感染モデルによる胃発癌機構解析
16	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
17	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
18	東京医科歯科大学	玉村 啓和	感染ラットモデルを活用したエイズワクチン・感染阻害剤の評価研究
19	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
20	国立長寿医療センター	丸山 光生	Zizimin2の自然免疫系における機能と役割の解明

3. 共同研究集会

日時：平成24年6月18日（月）19日（火）

場所：北海道大学医学部 フラテ会館

「感染・免疫・炎症・発癌」

オーガナイザー：川口 寧（東京大学医科学研究所）

共催：東京大学医科学研究所・京都大学ウイルス研究所

日時：平成24年9月18日（火）

場所：北海道大学医学部 フラテ会館

「感染と癌 –感染癌のエフェクター分子とその標的–」

オーガナイザー：畠山 昌則（東京大学大学院医学系研究科）

後援：日本癌学会

日時：平成24年11月5日（月）

場所：北海道大遺伝子病制御研究所セミナー室

「がんの悪性進展過程とその微小環境」

金沢大学がん進展制御研究所ジョイントシンポジウム

日時：平成25年3月8日（金）

場所：北海道大学医学部 臨床大講堂

「第2回 細胞競合コロキウム」

発起人：井垣 達史（神戸大学） 藤田 恭之（遺伝子病制御研究所）

4. 委員会

a. 共同利用・共同研究拠点運営委員会、課題等審査委員会（◎：委員長）

氏名	運営	課題	所属・職名
岩渕 和也	○	○	北里大学医学部・教授
小柳 義夫	○	○	京都大学ウイルス研究所・教授
佐藤 昇志	○	○	札幌医科大学医学部・教授
谷口 克	○	○	理化学研究所・グループディレクター
時野 隆至	○	○	札幌医科大学・教授
笠原 正典	○	○	北海道大学大学院医学研究科・教授
清野研一郎	◎	○	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
藤田 恭之	○	○	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
清野研一郎 (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
田中 一馬	遺伝子病制御研究所・教授	藤田 恭之	遺伝子病制御研究所・教授
浜田 淳一	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

幹細胞生物学分野	教授	近藤 亨	平成24年4月1日
疾患モデル創成分野	助教	森岡 裕香	平成24年4月1日
分子間情報分野	助教	佐野 孝光	平成24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24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24年4月1日
附属感染癌研究センター	特任助教	林 隆也	平成24年4月1日
幹細胞生物学分野	助教	森口 徹生	平成24年5月1日
分子生体防御分野	助教	佐藤 精一	平成24年5月1日

昇任

免疫生物学分野	講師	香城 諭	平成24年4月1日
免疫生物学分野	講師	和田 はるか	平成24年4月1日
分子免疫分野	講師	森本 純子	平成24年8月1日
癌生物学分野	講師	水津 太	平成25年3月16日

退職

癌ウイルス分野	准教授	丸尾 聖爾	平成24年9月30日
免疫制御分野	助教	脇田 大功	平成24年9月30日
分子免疫分野	講師	森本 純子	平成25年3月15日
癌生物学分野	助教	福元 隆浩	平成25年3月31日
分子腫瘍分野	助教	加藤 洋人	平成25年3月31日

定年退職・任期満了

分子免疫分野	教授	上出 利光	平成25年3月31日
感染症態分野	教授	志田 壽利	平成25年3月31日
ROYCE'健康バイオ研究部門	特任助教	佐藤 崇之	平成25年3月31日

Ⅶ 各種委員会等

1. 平成24年度北海道大学各種委員会等一覧

委員会等名	職名	24年度氏名	任期	期間	備考
評議会（教育研究評議会）	所長	高岡 晃教	職指定		
部局長会議（部局長等連絡会議）	所長	高岡 晃教	職指定		
教務委員会	所長	高岡 晃教	職指定		
男女共同参画委員会	所長	高岡 晃教	職指定		
全学運用教員審査委員会	所長	高岡 晃教	1年	24. 4. 1～25. 3.31	
男女共同参画推進委員	講師	和田はるか	2年	24. 4. 1～26. 3.31	
動物実験委員会	准教授	森松 正美	2年	24. 4. 1～26. 3.31	
遺伝子組換え実験等安全委員会	教授	野口 昌幸	2年	24. 4. 1～26. 3.31	
放射性同位元素等管理委員会	教授	西村 孝司	2年	24. 4. 1～26. 3.31	
放射性同位元素管理専門委員会	講師	香城 諭	無	17.11.29～	
国際規制物資管理専門委員会	講師	香城 諭	無	17.11.29～	
病原体等安全管理委員会	准教授	吉山 裕規	2年	24.10. 1～26. 3.31	前任者の残任期間
	准教授	森松 正美	2年	24. 4. 1～26. 3.31	
遺伝子組換え実験等安全主任者	教授	田中 一馬	2年	24. 4. 1～25. 3.31	前任者の残任期間
図書館委員会	教授	清野研一郎	2年	24. 4. 1～26. 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～	
産学連携連絡会連絡員	准教授	北村 秀光			
国際担当教員	教授	志田 壽利	無		
北海道大学附属図書館学術研究コンテンツ小委員会委員	教授	清野研一郎	2年	24. 4. 1～26. 3.31	
環境負荷低減推進員	教授	清野研一郎	2年	24. 4. 1～25. 3.31	前任者の残任期間

他部局関係委員会

委員会等名	職名	24年度氏名	任期	期間	備考
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	23. 8. 16~25. 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~	
光電子分光分析研究室運営委員会	講師	森本 純子	3年	24. 10. 1~27. 3. 31	
高エネルギー超強力X線回折室運営委員会	講師	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	24. 4. 1~26. 3. 31	
人獣共通感染症リサーチセンター協議委員会	教授	田中 一馬	2年	24. 4. 1~26. 3. 31	
医の倫理委員会	教授	清野研一郎	2年	24. 4. 1~26. 3. 31	
医の倫理委員会遺伝子解析審査専門委員会	教授	清野研一郎	2年	24. 4. 1~26. 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	24. 7. 1~26. 6. 30	
点検評価委員会	准教授	大橋 貴	2年	24. 7. 1~26. 6. 30	
放射線障害予防安全委員会	准教授	大橋 貴	2年	24. 7. 1~26. 6. 30	
運営委員会広報専門委員会	准教授	大橋 貴	2年	24. 7. 1~26. 6. 30	
運営委員会教育訓練専門委員会	准教授	大橋 貴	2年	24. 7. 1~26. 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	24. 4. 1~26. 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	
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24年度研究所内委員会の構成

○教授会

高岡晃教(所長)、近藤 亨、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、田中一馬

○将来計画委員会

高岡晃教(所長)、近藤 亨、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、田中一馬

○点検評価委員会

高岡晃教(所長)、近藤 亨、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、田中一馬、下出 明

○共通機器管理委員会

藤田恭之(委員長)、岩切 大、森口徹生、佐藤精一、森本純子、水津 太、張 險峰、梶田美穂子、香城 諭、北村秀光、山本隆晴、森岡裕香、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

清野研一郎(委員長)、岩切 大、濱田淳一、佐藤精一、前田直良、福元隆浩、張 險峰、加藤洋人、和田はるか、北村秀光、佐藤孝光、富岡幸子、林 隆也、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

森松正美(委員長)、岩切 大、森口徹生、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、佐藤孝光、富岡幸子、森岡裕香、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

田中一馬(委員長)、岩切 大、濱田淳一、早川清雄、前田直良、水津 太、大橋 貴、梶田美穂子、和田はるか、北村秀光、山本隆晴、森岡裕香、吉山裕規、地主将久、林 隆也、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

森松正美(委員長)、田中一馬、野口昌幸、岩切大、早川清雄、前田直良、水津 太、大橋 貴、石川 晋、北村秀光、吉山裕規、中山洋佑

○倫理審査委員会

清野研一郎(委員長)、近藤 亨、大橋 貴、北村秀光、曾野裕夫(法学研究科)、寺沢浩一(医学研究科)、有賀浩子(外部委員)

○安全管理委員会

高岡晃教(委員長)、岩切 大、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、北村秀光、佐野孝光、森松正美、地主将久、伊藤甲雄、佐藤崇之、中山洋佑、瀧本将人

○有害廃液連絡員

岩切 大、飯笹 久、佐藤精一、木村千恵美、平田徳幸、張 險峰、加藤洋人、香城 諭、北村秀光、山本隆晴、富岡幸子、林 隆也、伊藤甲雄、佐藤崇之、中山洋佑、瀧本将人

○共同利用・共同研究拠点推進委員会

清野研一郎(委員長)、田中一馬、森松正美、濱田淳一、藤田恭之、下出 明

○共同利用・共同研究拠点運営委員会

清野研一郎(委員長)、田中一馬、藤田恭之、笠原正典(医学研究科)、岩渕和也(北里大学)、小柳義夫(京都大学)、佐藤昇志(札幌医科大学)、谷口 克(理化学研究所)、時野隆至(札幌医科大学)

○共同利用・共同研究拠点課題等審査委員会

高岡晃教(委員長)、清野研一郎、藤田恭之、笠原正典(医学研究科)、岩渕和也(北里大学)、小柳義夫(京都大学)、佐藤昇志(札幌医科大学)、谷口 克(理化学研究所)、時野隆至(札幌医科大学)

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