

# 北海道大学 遺伝子病制御研究所年報

令和 3 年 4 月～令和 6 年 3 月

令和 6 年 9 月



## 令和3～5年度 遺伝子病制御研究所活動の オーバービュー



遺伝子病制御研究所 (Institute for Genetic Medicine, IGM) は、「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」ことを目的として結核研究所を起源として70年以上の歴史を持つ附置研究所である免疫科学研究所と医学部附属癌研究施設が2000年に統合して設置された附置研究所です。実施する研究分野は、「遺伝子病」、なかでもその歴史的な背景を踏まえて、特に免疫と癌とその関連分野に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（病因研究部門、病態研究部門、疾患制御研究部門）に、1研究ユニットを配置し、動物実験施設及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15の独立した研究室で構成されています。これら研究室は、医学院、総合化学院、生命科学院、及び国際感染症学院の連携講座等として、毎年約50名の大学院生や留学生、研究生、さらに学部学生を積極的に受け入れ、技術職員や事務職員約60名を含め、総勢200名ほどの構成メンバーで基礎医学研究を推進しています。

本研究所は全国に存在する文部科学省指定の65国立大学全国共同利用・共同研究拠点（共共拠点）の一つとして、「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（感染癌研究拠点）」に平成22年に認定された後、平成28年度に再認定を受けた「感染癌研究拠点」です。研究拠点としてのIGMの活動は、感染癌とその関連研究分野の研究者コミュニティの研究活動をより発展・洗練させることに沿ったものであり、研究所内にも感染癌研究センターを設立し当該研究を推進しています。今回は、国立大学法人の第4期中期目標期間の始まりである令和3年度から令和5年度の拠点活動の実績に関して記載しています。また、これらの実績をもとに、210ページ以降に示す自己点検評価を行いましたので、あわせてご覧ください。

IGMの研究で特筆すべきことは、国内外の研究者と共に、多くの感染癌関連の共同研究を進めていることです（令和4年度76件うち国際共同研究8件、令和5年度86件うち国際共同研究11件）。また、拠点共同研究活動による学外来所者数は、コロナ禍の令和3年度は20名（延べ37名）と留まりましたが、令和4年度以降は増加傾向にあります（令和4年度192名（延べ428名）、令和5年度184名（延べ434名））。感染癌研究拠点としての研究活動が順調に推移していることはこれらの数値からも明らかです。

さらに、本拠点活動に関連する研究者コミュニティとより連携を図るために、幾つかの試みを行いました。

(1) 令和4年度には、高岡教授がオーガナイザーとして感染癌研究拠点主催の「感染・癌・免疫・炎症」全国共同研究拠点シンポジウムを実施しました。参加した共共拠点機関は、大阪大学微生物病研究所、金沢大学がん進展制御研究所、九州大学生体防御医学研究所、京都大学医生物学研究所、東京医科歯科大学難治疾患研究所、東京大学医科学研究所、北海道大学人獣共通感染症リサーチセンターなどがあり、所内外の多くの若手研究者を含め100名ほどが参加しました。令和5年度には、感染癌を直接研究されている森石教授、紙谷准教授をオーガナイザーとして、ピロリ菌発癌を研究している畠山特任教授（微生物化学研究所部長）の特別講演を含めた感染癌シンポジウムを開催し、学内外から110名ほどの参加者があり成功裡に終了しました。

(2) 感染癌研究と別分野の医学・生命科学研究を発展的に融合するために設置した、IGMリエゾンラボの活動も順調です。IGMリエゾンラボは、研究所所属の教授がリーダーとなり、学内外の企業を含む研究者と4～5人のグループを作り、新たな学際領域の形成を目指す仕組みで、「感染」・

---

「癌」・「免疫」・「炎症」・「新技術」の5つのバーチャルなラボが形成されています。令和4・5年度には、炎症リエゾンラボの村上教授がオーガナイザーとなって生理学研究所とのジョイントシンポジウムをハイブリッド開催し、鍋倉生理学研究所所長を含めてそれぞれ200名ほどの参加者が活発な交流を行いました。

(3) 生命科学系の共共拠点に指定されている12の附置研究所が集まって開催される生命医科学研究所ネットワーク国際シンポジウムも、令和4年度は金沢大学がん進展制御研究所で、令和5年度は東京医科歯科大学難治疾患研究所にて開催されました。当該シンポジウムは生命科学系の共共拠点の情報交換場として機能し、基礎医学、生命科学における情報を多角的方向から共有し、新たな研究の発展、緊密な人事交流へつなげることを目的としています。

(4) 令和4・5年度には、それぞれ第8回、第9回となる北海道大学部局横断シンポジウムを、村上教授が実行委員長として主催しました。本シンポジウムは、北大の研究力強化に資するための①部局間の融合研究の促進と②若手研究者育成を目的として開催され、本研究所が第1回から主催しています。特別講演は、近年ノーベル賞受賞者から選考され、令和4・5年度は、それぞれ大隈良典先生（東京工業大学）とベンジャミン・リスト先生（北海道大学、マックスプランク研究所）にお願いしました。本講演はビデオ撮影され、本学の大学院授業に活用されるとともに新たな高大連携として北海道内の高校の教材に利用されています。参加者は両会とも800名を超え、北大内でも理系部局のみならず文系部局からも多数の参加があり、分野と組織枠を超えた新規研究領域の創出と新たな共同研究を目指す未来志向型の研究集会となっています。また、本シンポジウムを基盤に本研究所は、北大機能強化概算要求事業『若手支援概算』を実施しており、別の機能強化概算要求事業である『フォトエキサイトニクス研究拠点事業』とあわせてIGMは医学、生命科学研究の北大内の取りまとめを実施しています。

(5) “拠点の国際化”への対応も強化しています。

元副学長、本研究所長であった東市郎先生からの寄附金を元に“東市郎基金”を利用して、若手研究者の海外渡航支援、海外の若手研究者の招聘事業を引き続き行っています。令和4・5年度は、コロナ禍のために2名の支援に留まりましたが、これまでに合計20名ほどの若手研究者を支援してきました。しかし、令和5年1月に東市郎先生がご逝去されました。先生を失ったことは、誠に残念であり哀惜の念に堪えません。ここに改めて先生の当研究所へのご貢献に深く感謝いたします。

(6) 研究成果を社会に発信するアウトリーチ活動も、札幌北高校や札幌南高校の職場訪問、市民講座を含む出張講義として毎年実施してきました。さらに、令和4・5年度も高岡教授を中心に、幼稚園の園児や小学生を対象にユニークな形で実施しています。出張演劇「守るんジャー」や小学生を対象とした特別実習・授業「北大こども研究所」を開催し、それぞれ多くの子どもたちに研究の面白さを伝えました。特にこども研究所は、全国の小学校から100名を超える応募があり、選考された参加者が直接講義と体験研究実験を行いました。

最後に今年度も研究所の業績を本報告書として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ってきた諸先輩の先生方並びに、多くの関係者の皆様のお陰です。ここに深謝いたします。

現在、IGMでは、多くの素晴らしい若手研究者が集まり研究を実施しています。実際に、1人あたりの研究費獲得額は、北大内の部局の中で1、2位を争う位置にいます。このようなアクティビティの高さを維持できるように、皆様におかれましては、引き続きIGMへのご支援・ご指導の程何卒よろしくお願い申し上げます。

令和6年9月記

北海道大学遺伝子病制御研究所  
所長 村 上 正 晃

# 目 次

|                                    |     |
|------------------------------------|-----|
| 1. 理念・目標 .....                     | 1   |
| 2. 沿革 .....                        | 2   |
| 3. 組織体制 .....                      | 7   |
| 3－1 機構図 .....                      | 7   |
| 3－2 職員 .....                       | 10  |
| 4. 中期目標・中期計画 .....                 | 19  |
| 5. 研究体制 .....                      | 20  |
| 6. 将来構想 .....                      | 21  |
| 7. 研究の現状 .....                     | 22  |
| 8. 研究力強化 .....                     | 23  |
| 9. 異分野融合、新分野領域の創出 .....            | 25  |
| 10. 国立大学共同利用・共同研究拠点の状況 .....       | 27  |
| 11. 若手研究者の育成 .....                 | 30  |
| 12. 国際化への対応 .....                  | 32  |
| 13. 共同利用・共同研究拠点 .....              | 34  |
| 14. 予算規模等 .....                    | 43  |
| 15. その他 .....                      | 70  |
| 16. 遺伝子病制御研究所各分野等における研究概要と成果 ..... | 86  |
| 病因研究部門                             |     |
| 幹細胞生物学分野 .....                     | 87  |
| 分子生体防御分野 .....                     | 93  |
| 分子神経免疫学分野 .....                    | 101 |
| 肝炎ウイルス学分野 .....                    | 122 |
| 病態研究部門                             |     |
| 免疫生物分野 .....                       | 129 |
| ゲノム医生物学分野 .....                    | 138 |
| 発生生理学分野 .....                      | 144 |
| 感染腫瘍学分野 .....                      | 152 |
| 疾患制御研究部門                           |     |
| 免疫機能学分野 .....                      | 156 |
| 分子間情報分野 .....                      | 159 |
| がん制御学分野 .....                      | 166 |

|                           |     |
|---------------------------|-----|
| 生命分子機構分野 .....            | 175 |
| フロンティア研究ユニット              |     |
| 分子細胞生物研究室 .....           | 184 |
| 寄附研究部門                    |     |
| シンバイオティクス研究部門 .....       | 191 |
| 附属施設                      |     |
| 動物実験施設 .....              | 194 |
| 感染癌研究センター .....           | 201 |
| 17. 各項目に対しての分析と自己評価 ..... | 210 |

## 1. 理念・目標

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。

本研究所は、第 2 期中期目標期間の開始と同時に共同利用・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」として認定を受け、ピロリ菌、EB ウイルス、肝炎ウイルス、パピローマウイルス等の病原体感染を起因とした腫瘍発生（感染癌）の分子メカニズムの解明を進め、新たな治療や予防に結びつく基礎研究の推進を目指している。そのために、関連学術コミュニティの研究者との共同利用・共同研究を推進する拠点を形成し、公的研究機関として研究基盤の整備・充実を図り、感染癌や癌の制圧を目指した周辺領域を含む基礎医学研究を効果的に推進することを目的としている。感染癌に関する唯一の拠点として、第 4 期中期目標期間においても国内外の研究者と共同研究を推進している。

なお、本学を特徴づける研究分野の一つとして、医学系分野が挙げられるが、本研究所では、癌・感染・炎症・免疫のうち複数のキーワードを含んだ研究が遂行され、異なる分野の融合を促し、特色ある研究領域を生み出す原動力としても働いている。

また、学内ネットワークの形成により、新たな分野を開拓する精神を持ち国際性を備えた指導的立場として活躍できる研究者等の養成及びがん免疫療法の実用化に向けた研究、がん専門人材の育成、基礎医学各領域における研究の実績を活かし、先端的で特色ある研究を積極的に推進することで、創造的な研究を創出する若手研究者を育成し、併せて本学の研究に関する特色の強化をもたらしている。



## 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（1,935㎡）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。
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が改組統合され、遺伝子病制御研究所が設置された。



16. 4. 1 寄附研究部門としてマトリックスメディスン研究部門が設置された。
18. 4. 1 寄附研究部門として ROYCE' 健康バイオ研究部門が設置された。
20. 7. 1 附属動物実験施設と附属感染癌研究センターが設置された。
22. 4. 1 共同利用・共同研究拠点「細菌やウイルスの持続性感染により発生する感染癌の先端的  
研究拠点」として認定された。  
共同利用・共同研究推進室と融合プログラム連携室が設置された。
23. 4. 1 寄附研究部門「プロバイオティクス・免疫ノロジー研究部門」が設置された。
24. 4. 1 癌関連遺伝子分野は、幹細胞生物学分野に改称された。
25. 9. 11 癌ウイルス分野は、RNA 生体機能分野に改称された。
25. 10. 31 ROYCE' 健康バイオ研究部門が終了した。
26. 2. 1 フロンティア研究ユニット「動物機能医科学研究室」が設置された。
26. 3. 31 マトリックスメディスン研究部門が終了した。
26. 4. 1 フロンティア研究ユニット「血管生物学研究室」が設置された。
26. 5. 16 分子免疫分野は、分子神経免疫学分野に改称された。
26. 10. 1 免疫制御分野は、免疫機能学分野に改称された。
27. 9. 30 共同利用・共同研究拠点「細菌やウイルスの持続感染により発生する感染癌の先端的研  
究拠点」として認定が更新された。
29. 4. 1 附属感染癌研究センター内に「病態解析リエゾンラボ」が設置された。
29. 8. 1 分子神経免疫学分野の英語名称が改称された。
29. 8. 1 感染病態分野の英語名称が改称された。
30. 9. 1 疾患制御研究部門に「がん制御学分野」が設置された。
- 令和 2. 3. 31 寄附研究部門「プロバイオティクス・免疫ノロジー研究部門」が終了した。
2. 4. 1 病態研究部門「ゲノム医生物学分野」が設置された。
2. 5. 1 寄附研究部門「シンバイオティクス研究部門」が設置された。
2. 9. 30 病態研究部門「分子腫瘍分野」が終了した。
2. 10. 1 病態研究部門「発生生理学分野」が設置された。
2. 10. 31 病因研究部門「RNA 生体機能分野」が終了した。
3. 3. 1 フロンティア研究ユニット「分子細胞生物研究室」が設置された。
3. 3. 31 融合プログラム連携室が終了した。
3. 9. 30 病態研究部門「癌生物分野」が終了した。
4. 1. 1 病因研究部門「肝炎ウイルス学分野」が設置された。  
疾患制御研究部門「生命分子機構分野」が設置された。
4. 4. 1 病態研究部門「感染腫瘍学分野」が設置された。
5. 3. 31 疾患制御研究部門「免疫機能学分野」が終了した。

## 【歴代所長等】

### 結核研究所長

初代 安田 守雄 昭和 25. 4. 1 ~ 昭和 28. 3. 31  
2代 高橋 義夫 昭和 28. 4. 1 ~ 昭和 43. 3. 31  
3代 柿本 七郎 昭和 43. 4. 1 ~ 昭和 46. 3. 31  
4代 高橋 義夫 昭和 46. 4. 1 ~ 昭和 49. 3. 31

### 免疫科学研究所長

初代 大原 達 昭和 49. 4. 1 ~ 昭和 54. 4. 1  
2代 森川 和雄 昭和 54. 4. 2 ~ 昭和 60. 3. 31  
3代 山本 健一 昭和 60. 4. 1 ~ 昭和 63. 3. 31  
4代 東 市郎 昭和 63. 4. 1 ~ 平成 6. 3. 31  
5代 柿沼 光明 平成 6. 4. 1 ~ 平成 8. 3. 31  
6代 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

初代 武田 勝男 昭和 37. 4. 1 ~ 昭和 40. 3. 31  
2代 安部 三史 昭和 40. 4. 1 ~ 昭和 42. 12. 27  
3代 小林 博 昭和 42. 12. 28 ~ 昭和 44. 3. 31

### 医学部附属癌研究施設長

初代 小林 博 昭和 44. 4. 1 ~ 昭和 48. 3. 31  
2代 大里外誉郎 昭和 48. 4. 1 ~ 昭和 50. 3. 31  
3代 牧田 章 昭和 50. 4. 1 ~ 昭和 52. 3. 31  
4代 小林 博 昭和 52. 4. 1 ~ 昭和 56. 3. 31  
5代 大里外誉郎 昭和 56. 4. 1 ~ 昭和 60. 3. 31  
6代 牧田 章 昭和 60. 4. 1 ~ 平成 元. 3. 31  
7代 大里外誉郎 平成 元. 4. 1 ~ 平成 5. 3. 31  
8代 葛巻 遼 平成 5. 4. 1 ~ 平成 9. 3. 31  
9代 斉藤 政樹 平成 9. 4. 1 ~ 平成 9. 10. 31  
10代 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

初代 小野江和則 平成 12. 4. 1 ~平成 14. 3. 31  
2代 高田 賢藏 平成 14. 4. 1 ~平成 18. 3. 31  
3代 上出 利光 平成 18. 4. 1 ~平成 22. 3. 31  
4代 田中 一馬 平成 22. 4. 1 ~平成 24. 3. 31  
5代 高岡 晃教 平成 24. 4. 1 ~平成 28. 3. 31  
6代 村上 正晃 平成 28. 4. 1 ~令和 2. 3. 31  
7代 田中 一馬 令和 2. 4. 1 ~令和 4. 3. 31  
8代 村上 正晃 令和 4. 4. 1 ~

#### 附属免疫動物実験施設長

初代 森川 和雄 昭和 51. 5. 10 ~昭和 54. 3. 31  
2代 有馬 純 昭和 54. 4. 1 ~昭和 56. 3. 31  
3代 山本 健一 昭和 56. 4. 1 ~昭和 60. 3. 31  
4代 東 市郎 昭和 60. 4. 1 ~昭和 63. 3. 31  
5代 奥山 春枝 昭和 63. 4. 1 ~平成 3. 2. 27  
6代 小野江和則 平成 3. 2. 28 ~平成 8. 3. 31  
7代 生田 和良 平成 8. 4. 1 ~平成 10. 10. 31  
8代 上出 利光 平成 10. 11. 1 ~平成 12. 3. 31

#### 附属動物実験施設長

初代 上出 利光 平成 12. 4. 1 ~平成 16. 3. 31  
2代 菊池九二三 平成 16. 4. 1 ~平成 18. 3. 31  
3代 畠山 昌則 平成 18. 4. 1 ~平成 20. 6. 30  
4代 志田 壽利 平成 20. 7. 1 ~平成 24. 3. 31  
5代 森松 正美 平成 24. 4. 1 ~平成 25. 10. 31  
6代 清野研一郎 平成 25. 11. 1 ~平成 29. 10. 31  
7代 高岡 晃教 平成 29. 11. 1 ~令和 3. 3. 31  
8代 清野研一郎 令和 4. 4. 1 ~

#### ウイルスベクター開発センター長

初代 高田 賢藏 平成 12. 4. 1 ~平成 14. 3. 31  
2代 葛巻 暹 平成 14. 4. 1 ~平成 18. 3. 31  
3代 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

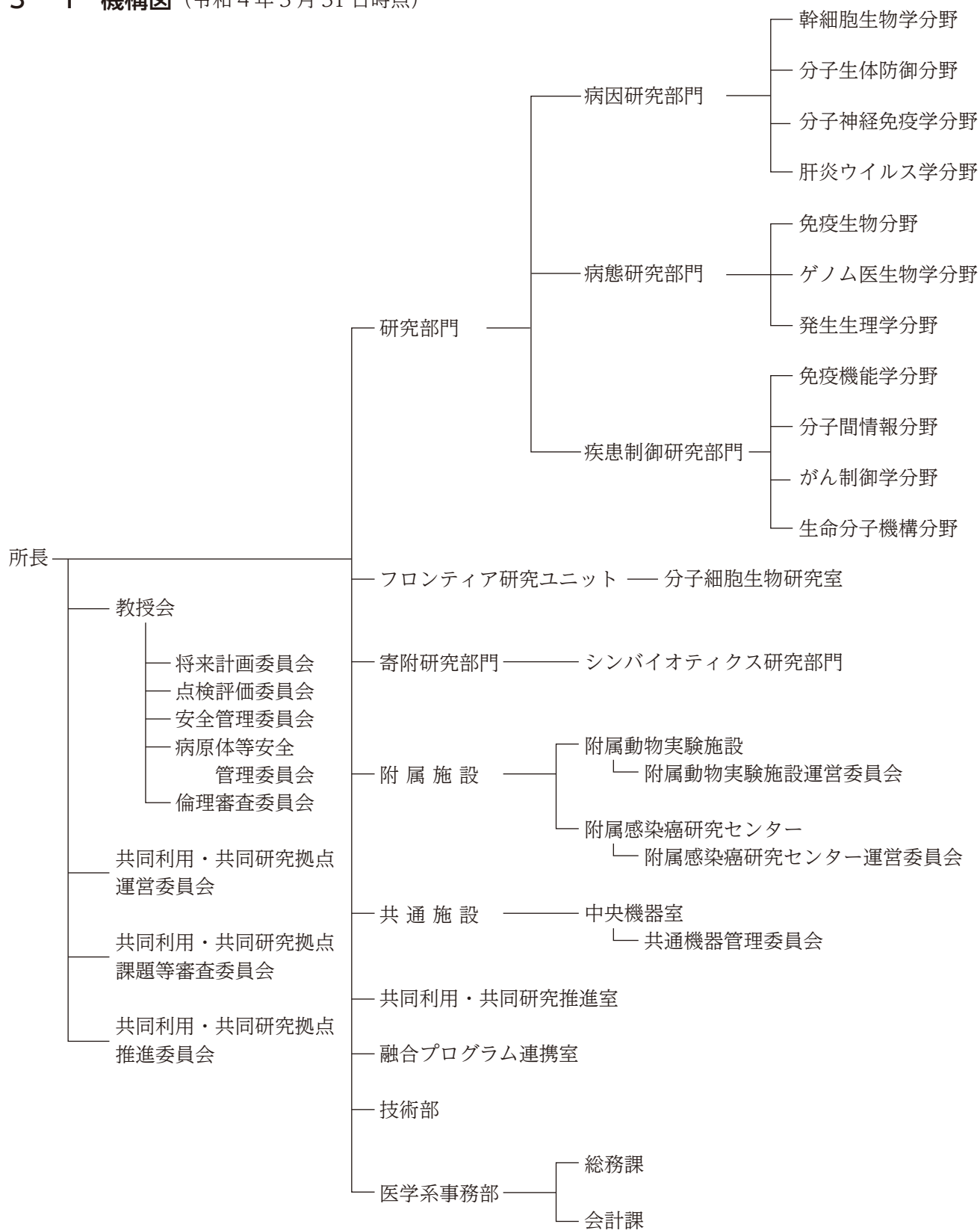
初代 畠山 昌則 平成 20. 7. 1 ~平成 21. 6.30  
2代 高岡 晃教 平成 21. 7. 1 ~平成 24. 3. 31  
3代 田中 一馬 平成 24. 4. 1 ~平成 26. 3. 31  
4代 近藤 亨 平成 26. 4. 1 ~平成 31. 3. 31  
5代 廣瀬 哲郎 平成 31. 4. 1 ~令和 2. 3. 31  
6代 村上 正晃 令和 2. 4. 1 ~令和 4. 3. 31  
7代 園下 将大 令和 4. 4. 1 ~

#### 名誉教授（称号授与年月日）

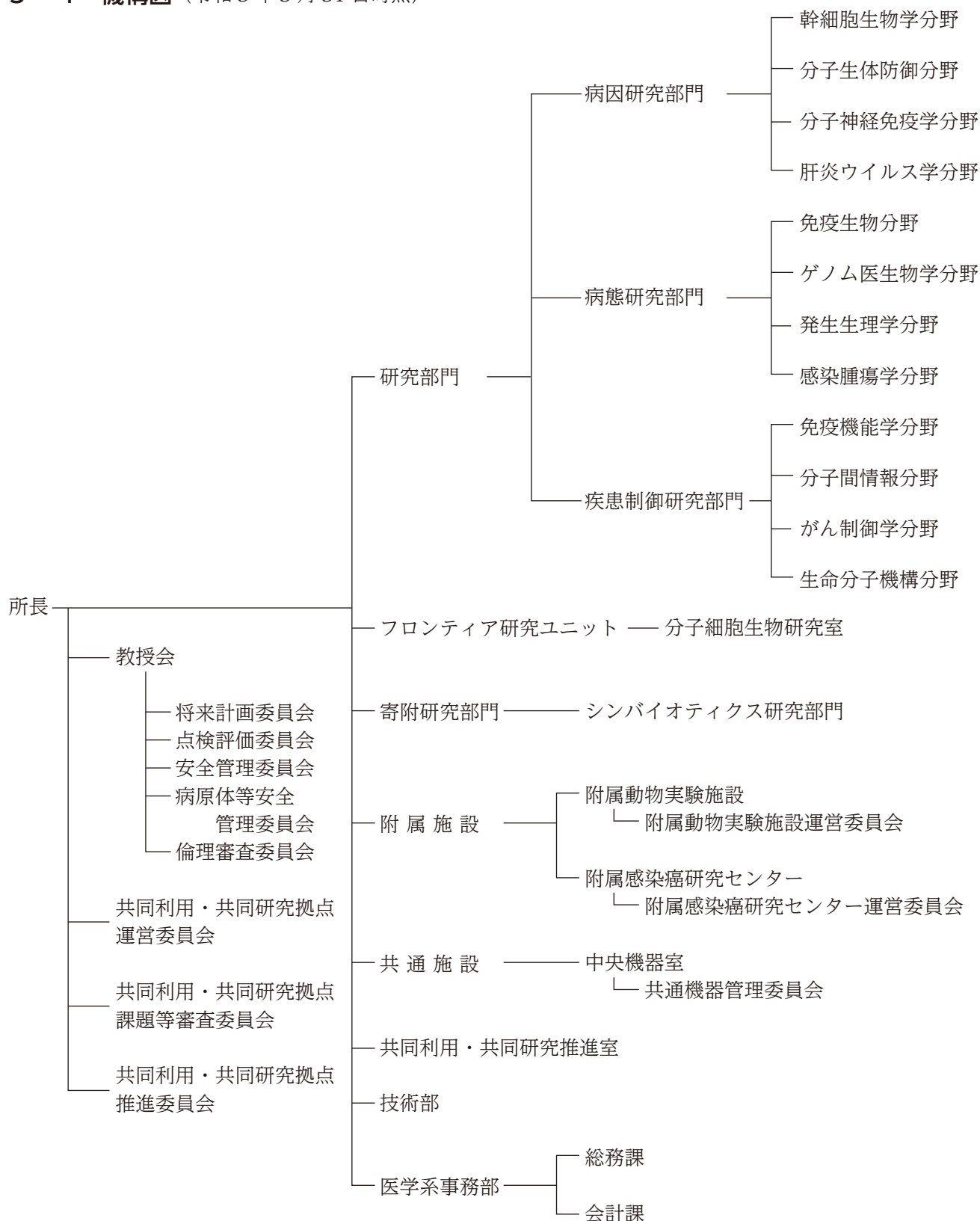
医学博士 森川 和雄 昭和 60. 4. 1  
医学博士 山本 健一 昭和 63. 4. 1  
理学博士 塩川 洋之 昭和 63. 4. 1  
医学博士 奥山 春枝 平成 3. 3. 1  
医学博士 小林 博 平成 3. 4. 1  
医学博士 牧田 章 平成 6. 4. 1  
医学博士 柿沼 光明 平成 10. 4. 1  
薬学博士 東 市郎 平成 11. 4. 1  
医学博士 細川眞澄男 平成 14. 4. 1  
医学博士 菊池九二三 平成 18. 4. 1  
医学博士 葛巻 暹 平成 18. 4. 1  
医学博士 小野江和則 平成 21. 4. 1  
医学博士 高田 賢藏 平成 23. 4. 1  
医学博士 守内 哲也 平成 23. 4. 1  
医学博士 上出 利光 平成 25. 4. 1  
理学博士 志田 壽利 平成 25. 4. 1  
医学博士 野口 昌幸 平成 31. 4. 1  
工学博士 田中 一馬 令和 6. 4. 1

### 3. 組織体制

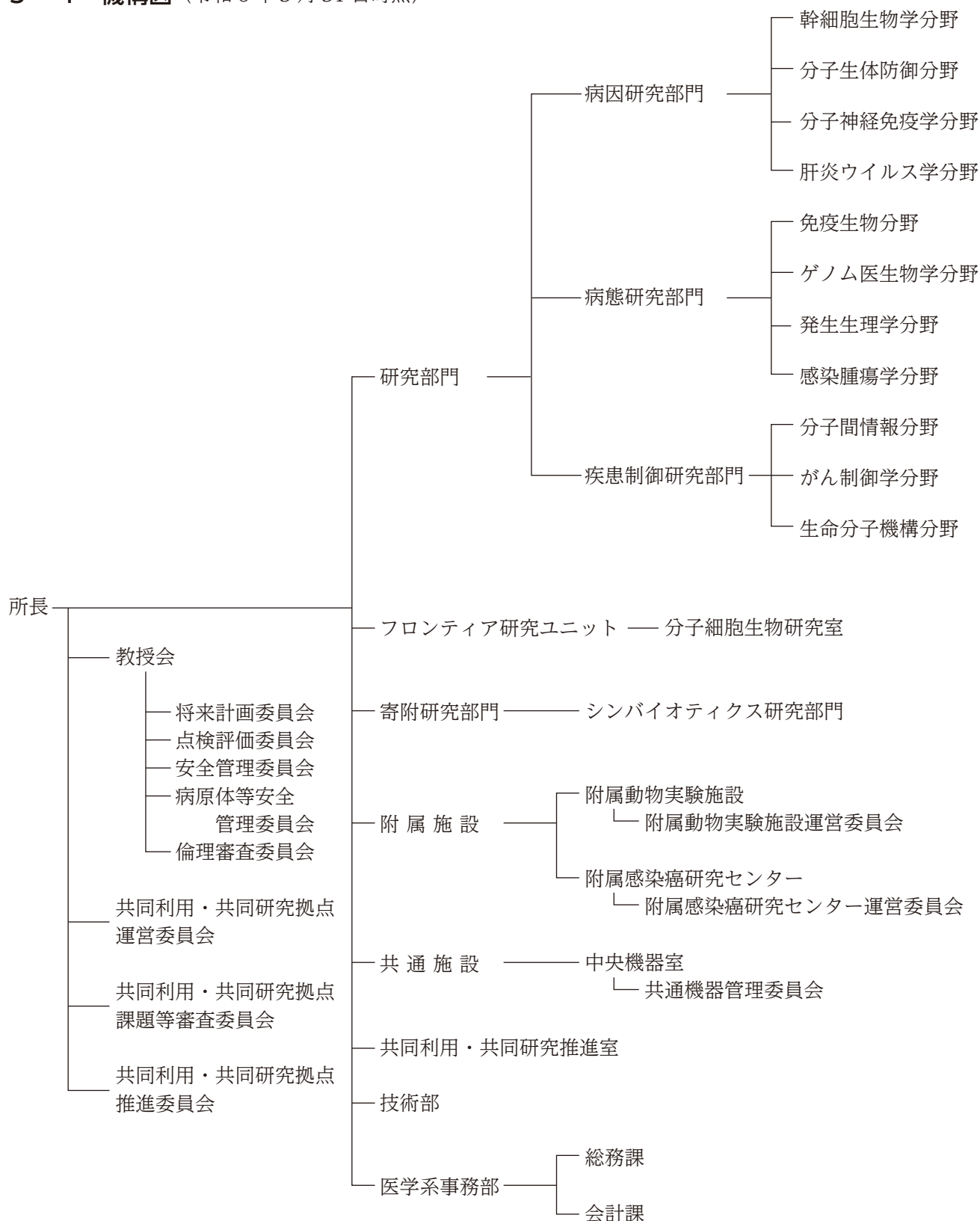
#### 3-1 機構図 (令和4年3月31日時点)



### 3-1 機構図 (令和5年3月31日時点)



### 3-1 機構図 (令和6年3月31日時点)





### 3－2 職員（令和4年3月31日時点）

|                           |         |                               |                 |
|---------------------------|---------|-------------------------------|-----------------|
| 所長                        | 田中 一馬   | 招へい教員                         | 小西 勝人           |
| 副所長                       | 村上 正晃   | 非常勤研究員                        | 田中 くみ子          |
| <b>病因研究部門</b><br>幹細胞生物学分野 |         | 学術研究員                         | 高橋 郁子           |
|                           |         | 事務補佐員                         | 大澤 まり           |
|                           |         | 技術補佐員                         | 福本 里登美          |
|                           |         | 技術補佐員                         | 山本 規世           |
|                           |         | 技術補佐員                         | 櫻井 直文           |
|                           |         | 技術補佐員                         | 佐々木 恵理子         |
|                           |         | 技術補助員                         | 多留 桃子           |
|                           |         | 技術補助員                         | 小沢 聡士           |
|                           |         | 技術補助員                         | 末森 晴賀           |
|                           |         |                               |                 |
| 分子生体防御分野                  | 教授      | 近藤 亨                          |                 |
|                           | 講師      | 孫 ユリ                          |                 |
|                           | 助教      | 橋本 茂                          |                 |
|                           | 助教      | 及川 尚人                         |                 |
|                           | 研究支援推進員 | 石崎 恵梨                         |                 |
|                           |         |                               |                 |
|                           |         |                               |                 |
|                           |         |                               |                 |
|                           |         |                               |                 |
|                           |         |                               |                 |
| 分子神経免疫学分野                 | 教授      | 高岡 晃教                         | 肝炎ウイルス学分野       |
|                           | 客員教授    | 志田 壽利                         | 教授              |
|                           | 客員教授    | 今井 浩三                         |                 |
|                           | 客員教授    | 青木 功喜                         | <b>病態研究部門</b>   |
|                           | 講師      | 佐藤 精一                         | 免疫生物分野          |
|                           | 助教      | 山田 大翔                         |                 |
|                           | 技術専門職員  | 櫻井 希                          | 教授              |
|                           | 客員研究員   | 郷 俊寛                          | 准教授             |
|                           | 客員研究員   | 齋 秀二                          | 客員研究員           |
|                           | 客員研究員   | 石川 浩三                         | 学術研究員           |
| 分子生体防御分野                  | 非常勤研究員  | 傳 博                           | 研究支援推進員         |
|                           | 事務補助員   | 加藤 千菜美                        |                 |
|                           |         |                               |                 |
|                           |         |                               |                 |
|                           |         |                               |                 |
|                           |         |                               |                 |
|                           |         |                               |                 |
|                           |         |                               |                 |
|                           |         |                               |                 |
|                           |         |                               |                 |
| 分子神経免疫学分野                 | 教授      | 村上 正晃                         | ゲノム医生物学分野       |
|                           | 客員教授    | 東 市郎                          | 教授              |
|                           | 客員教授    | 上出 利光                         | 准教授             |
|                           | 客員教授    | 平野 俊夫                         | 事務補助員           |
|                           | 客員教授    | 山下 健一郎                        | 技術補助員           |
|                           | 客員教授    | 笠原 正典                         |                 |
|                           | 准教授     | 北條 慎太郎                        |                 |
|                           | 特任講師    | 久保田 晋平                        | 発生生理学分野         |
|                           | 特任講師    | 篠原 雄太                         | 教授              |
|                           | 助教      | 田中 勇希                         | 助教              |
| 分子神経免疫学分野                 | 特任助教    | JIANG JING JING<br>・蔣 菁菁      | <b>疾患制御研究部門</b> |
|                           |         |                               | 免疫機能学分野         |
|                           |         |                               | 教授(兼)           |
|                           |         |                               | 准教授             |
|                           |         |                               |                 |
|                           |         |                               |                 |
|                           |         |                               |                 |
|                           |         |                               |                 |
|                           |         |                               |                 |
|                           |         |                               |                 |
| 分子神経免疫学分野                 | 技術専門職員  | 中山 千恵美                        | 分子間情報分野         |
|                           | 博士研究員   | MAHMOUD KHAMIS<br>MAHMOUD ALY | 教授              |
|                           | 客員研究員   | 山崎 剛士                         | 客員教授            |
|                           | 客員研究員   | 長谷部 理絵                        | 客員准教授           |
|                           | 客員研究員   | 平田 徳幸                         | 助教              |
|                           |         |                               |                 |
|                           |         |                               |                 |
|                           |         |                               |                 |
|                           |         |                               |                 |
|                           |         |                               |                 |

|               |         |             |              |        |        |
|---------------|---------|-------------|--------------|--------|--------|
|               | 研究支援推進員 | 伊藤 絵里子      | 附属動物実験施設     |        |        |
|               | 事務補助員   | 森田 沙織       | 施設長(兼)       | 高岡 晃教  |        |
|               |         |             | 准教授          | 吉松 組子  |        |
| がん制御学分野       |         |             | 技術専門員        | 室田 宏之  |        |
|               | 教授      | 園下 将大       | 技術職員         | 大瀧 越騎  |        |
|               | 助教      | 大塩 貴子       | 技術補助員        | 川越 美沙  |        |
|               | 助教      | 大沼 耕平       | 技術補助員        | 渡辺 幸子  |        |
|               | 博士研究員   | 山村 凌大       | 技術補助員        | 美馬 紀子  |        |
|               | 客員研究員   | 平松 光太郎      |              |        |        |
|               | 客員研究員   | 合田 圭介       | 附属感染癌研究センター  |        |        |
|               | 客員研究員   | HERBIG MAIK | センター長(兼)     | 村上 正晃  |        |
|               | 研究支援推進員 | 小川 梨恵       | 教授(兼)        | 園下 将大  |        |
|               | 技術補助員   | 宮崎 奈奈       | 教授(兼)        | 森石 恆司  |        |
|               | 技術補助員   | 奥村 美菜       | 准教授(兼)       | 吉松 組子  |        |
|               | 技術補助員   | 水落 莉砂       | 准教授(兼)       | 北村 秀光  |        |
|               |         |             | 技術専門職員(兼)    | 石川 晋   |        |
| 生命分子機構分野      |         |             | 嘱託職員(兼)      | 山口 桂   |        |
|               | 教授      | 野田 展生       | 技術職員(兼)      | 石垣 聡子  |        |
|               | 助教      | 藤岡 優子       | 研究支援推進員(兼)   | 倉知 智子  |        |
|               |         |             |              |        |        |
| フロンティア研究ユニット  |         |             | 共同利用・共同研究推進室 |        |        |
| 分子細胞生物研究室     |         |             | 室長(兼)        | 村上 正晃  |        |
|               | 准教授     | 岡崎 朋彦       | 教授(兼)        | 園下 将大  |        |
|               | 助教      | 森本 菜央       | 准教授(兼)       | 吉松 組子  |        |
|               | 博士研究員   | 山内 肇        | 准教授(兼)       | 北村 秀光  |        |
|               | 技術補助員   | 加藤 紀子       | 技術専門職員       | 石川 晋   |        |
|               | 技術補助員   | 山本 文        | 嘱託職員         | 山口 桂   |        |
|               | 技術補助員   | 阿部 彩香       | 技術職員         | 石垣 聡子  |        |
|               |         |             | 研究支援推進員      | 倉知 智子  |        |
| 寄附研究部門        |         |             |              |        |        |
| シンバイオティクス研究部門 |         |             | 医学系事務部       |        |        |
|               | 特任教授    | 宮崎 忠昭       | 事務部長         | 佐藤 浩司  |        |
|               | 特任教授    | 佐藤 孝一       | 総務課長         | 小澤 嘉磨  |        |
|               | 特任助教    | 馬場 一信       | 会計課長         | 岩松 正一  |        |
|               | 博士研究員   | 片桐 千秋       | 総務課課長補佐      | 西村 直樹  |        |
|               | 博士研究員   | 大森 晶奈       | 総務課課長補佐      | 久米 繁輝  |        |
|               | 学術研究員   | 宮崎 裕貴       | 会計課課長補佐      | 小田切 和博 |        |
|               | 学術研究員   | 大橋 麗        |              |        |        |
|               | 事務補助員   | 武川 和恵       | 庶務担当         | 係長     | 岩間 秀敏  |
|               | 事務補助員   | 神 奈津希       |              | 事務職員   | 橘 雪菜   |
|               | 事務補助員   | 飯塚 理帆       |              | 事務職員   | 橋本 航大  |
|               |         |             |              | 事務職員   | 銭谷 奈央子 |
|               |         |             |              | 事務補佐員  | 松原 和美  |

|           |              |        |         |       |        |
|-----------|--------------|--------|---------|-------|--------|
|           | 事務補佐員        | 菊地 由里  |         | 事務補佐員 | 表 さとみ  |
|           | 事務補助員(広報室担当) | 奥田 靖子  |         | 事務補佐員 | 加藤 かおり |
|           | 事務補助員(広報室担当) | 沖本 美帆  |         | 事務補助員 | 亀ヶ森 麻実 |
| 人事担当      | 係長           | 寺下 雅子  | 営繕担当    | 係長    | 飯田 純二  |
|           | 主任           | 澤井 冬美  |         | 技術職員  | 三國 稜太  |
|           | 事務職員         | 山本 大輔  |         | 事務補佐員 | 木村 浩美  |
|           | 事務職員         | 畑 翔太郎  |         |       |        |
|           | 事務補佐員        | 竹本 広美  | 研究支援担当  | 係長    | 熊坂 浩   |
|           | 事務補佐員        | 松本 悦子  |         | 主任    | 渡辺 香織  |
|           | 事務補佐員        | 伊藤 克美  |         | 事務職員  | 金久保 秀斗 |
|           | 事務補助員        | 佐藤 ゆかり |         |       |        |
|           | 事務補助員        | 高橋 千勢  | 図書館図書担当 | 係長    | 小林 流美子 |
|           |              |        |         | 一般職員  | 石丸 恵   |
| 医学科教務担当   | 係長           | 狩野 高志  |         | 一般職員  | 佐々木 翼  |
|           | 事務職員         | 渡邊 裕敬  |         | 一般職員  | 平館 真希子 |
|           | 事務職員         | 竹道 祐里佳 |         | 事務補助員 | 石崎 伸江  |
|           | 事務補佐員        | 中川 由美  |         |       |        |
|           | 事務補助員        | 高橋 由美子 |         |       |        |
|           | 特定専門職員       | 飴田 美佳  |         |       |        |
| 医学院教務担当   | 係長           | 波多野 訓広 |         |       |        |
|           | 事務職員         | 川西 奈津美 |         |       |        |
|           | 事務職員         | 萩原 沙奈  |         |       |        |
|           | 事務補助員        | 白川 美那  |         |       |        |
| 医理工学院教務担当 | 係長           | 芳岡 英美  |         |       |        |
|           | 主任           | 高嶋 和希  |         |       |        |
| 会計担当      | 係長           | 阿部 正孝  |         |       |        |
|           | 主任           | 山本 英子  |         |       |        |
|           | 主任           | 倉澤 麻里亜 |         |       |        |
|           | 事務職員         | 三上 綾乃  |         |       |        |
|           | 事務職員         | 北川 俊樹  |         |       |        |
|           | 事務補助員        | 貝塚 英樹  |         |       |        |
|           | 事務補助員        | 金子 あかね |         |       |        |
| 外部資金担当    | 係長           | 坂口 周之  |         |       |        |
|           | 主任           | 市川 智章  |         |       |        |
|           | 事務職員         | 吉原 悠平  |         |       |        |
|           | 事務職員         | 清水 淳史  |         |       |        |
|           | 事務職員         | 相沢 駿   |         |       |        |

### 3-2 職員（令和5年3月31日時点）

所長 村上 正晃  
副所長 茂木 文夫

#### 病因研究部門

##### 幹細胞生物学分野

教授 近藤 亨  
講師 孫 ユリ  
助教 及川 尚人  
博士研究員 本郷 歩  
研究支援推進員 堀田 誠子

客員研究員 田中 勇希  
招へい教員 小西 勝人  
非常勤研究員 田中 くみ子  
学術研究員 高橋 郁子  
事務補佐員 大澤 まり  
事務補佐員 山本 規世  
技術補助員 多留 桃子  
技術補助員 高野 志保  
技術補助員 村林 優樹  
派遣職員 石井 康太

##### 分子生体防御分野

教授 高岡 晃教  
客員教授 青木 功喜  
客員教授 今井 浩三  
客員教授 志田 壽利  
講師 佐藤 精一  
助教 山田 大翔  
技術専門職員 櫻井 希  
客員研究員 郷 俊寛  
客員研究員 齋 秀二  
客員研究員 石川 浩三

##### 肝炎ウイルス学分野

教授 森石 恆司

#### 病態研究部門

##### 免疫生物分野

教授 清野 研一郎  
准教授 和田 はるか  
助教 韓 ナヌミ  
客員研究員 大塚 亮  
非常勤研究員 森 淳祐  
研究支援推進員 岡部 レイ  
派遣職員 五十嵐 佑一

##### 分子神経免疫学分野

教授 村上 正晃  
客員教授 上出 利光  
客員教授 平野 俊夫  
客員教授 山下 健一郎  
客員教授 笠原 正典  
客員教授 野口 昌幸  
准教授 北條 慎太郎  
准教授 橋本 茂  
特任講師 久保田 晋平  
特任講師 篠原 雄太  
特任講師 JIANG JING JING  
・蔣 菁菁  
技術専門職員 中山 千恵美  
博士研究員 西 李依子  
博士研究員 平田 徳幸  
客員研究員 長谷部 理絵  
客員研究員 山崎 剛士  
客員研究員 関根 崇泰  
客員研究員 大木 出

##### ゲノム医生物学分野

教授 野間 健一  
准教授 太田 信哉  
准教授 谷澤 英樹  
特任助教 鍾 奕洛  
事務補助員 上林 倫子  
技術補助員 福内 真貴子

##### 発生生理学分野

教授 茂木 文夫  
講師 木村 健二  
講師 西村 有香子  
技術職員 松野 亜美  
事務補佐員 森田 沙織

##### 感染腫瘍学分野

准教授 紙谷 尚子  
技術補助員 安藤 香織

## 疾患制御研究部門

### 免疫機能学分野

|       |       |
|-------|-------|
| 教授(兼) | 近藤 亨  |
| 准教授   | 北村 秀光 |

### 分子間情報分野

|         |        |
|---------|--------|
| 教授      | 田中 一馬  |
| 客員准教授   | 嶋田 貴志  |
| 助教      | 岸本 拓磨  |
| 研究支援推進員 | 伊藤 絵里子 |
| 事務補助員   | 栗林 朋子  |

### がん制御学分野

|         |             |
|---------|-------------|
| 教授      | 園下 将大       |
| 客員教授    | 佐邊 壽孝       |
| 助教      | 大塩 貴子       |
| 助教      | 山村 凌大       |
| 博士研究員   | 和田 弥生       |
| 客員研究員   | 平松 光太郎      |
| 客員研究員   | 合田 圭介       |
| 客員研究員   | Herbig Maik |
| 研究支援推進員 | 小川 梨恵       |
| 技術補助員   | 奥村 美菜       |
| 技術補助員   | 水落 莉砂       |

### 生命分子機構分野

|       |                            |
|-------|----------------------------|
| 教授    | 野田 展生                      |
| 准教授   | 藤岡 優子                      |
| 特任助教  | 能代 大輔                      |
| 特任助教  | 小笠原 裕太                     |
| 博士研究員 | 丸茂 このみ                     |
| 事務補助員 | 依田 佳衣奈                     |
| 技術補助員 | 倉園 昔子                      |
| 技術補助員 | CALDWELL<br>ELIJAH WILLIAM |

## フロンティア研究ユニット

### 分子細胞生物研究室

|       |       |
|-------|-------|
| 准教授   | 岡崎 朋彦 |
| 助教    | 森本 菜央 |
| 技術補助員 | 阿部 彩香 |
| 技術補助員 | 加藤 紀子 |
| 技術補助員 | 山本 文  |

## 寄附研究部門

### シンバイオティクス研究部門

|       |       |
|-------|-------|
| 特任教授  | 宮崎 忠昭 |
| 特任教授  | 佐藤 孝一 |
| 特任助教  | 馬場 一信 |
| 特任助教  | 片桐 千秋 |
| 博士研究員 | 大森 晶奈 |
| 学術研究員 | 宮崎 裕貴 |
| 事務補助員 | 神 奈津希 |
| 事務補助員 | 飯塚 理帆 |
| 事務補助員 | 木村 陽紀 |

## 附属動物実験施設

|        |                                           |
|--------|-------------------------------------------|
| 施設長(兼) | 清野 研一郎                                    |
| 准教授    | 吉松 組子                                     |
| 嘱託職員   | 室田 宏之                                     |
| 技術職員   | 大瀧 越騎                                     |
| 客員研究員  | Devinda Bungiriye<br>Shameera Muthusinghe |
| 技術補助員  | 美馬 紀子                                     |
| 技術補助員  | 渡辺 幸子                                     |
| 技術補助員  | 細谷 直美                                     |

## 附属感染癌研究センター

|            |       |
|------------|-------|
| センター長(兼)   | 園下 将大 |
| 教授(兼)      | 村上 正晃 |
| 教授(兼)      | 森石 恆司 |
| 特任教授       | 畠山 昌則 |
| 准教授(兼)     | 吉松 組子 |
| 准教授(兼)     | 北村 秀光 |
| 准教授(兼)     | 紙谷 尚子 |
| 技術専門職員(兼)  | 石川 晋  |
| 技術専門職員(兼)  | 石垣 聡子 |
| 研究支援推進員(兼) | 倉知 智子 |

## 共同利用・共同研究推進室

|         |       |
|---------|-------|
| 室長(兼)   | 園下 将大 |
| 教授(兼)   | 村上 正晃 |
| 准教授(兼)  | 吉松 組子 |
| 准教授(兼)  | 北村 秀光 |
| 技術専門職員  | 石川 晋  |
| 技術専門職員  | 石垣 聡子 |
| 研究支援推進員 | 倉知 智子 |

**医学系事務部**

|         |        |       |        |
|---------|--------|-------|--------|
| 事務部長    | 入澤 秀次  | 主任    | 室谷 愛   |
| 総務課長    | 小澤 嘉磨  | 主任    | 倉澤 麻里亜 |
| 会計課長    | 小笠原 美勝 | 事務職員  | 北川 俊樹  |
| 総務課課長補佐 | 表 啓政   | 事務職員  | 三上 綾乃  |
| 総務課課長補佐 | 寺下 雅子  | 事務補助員 | 金子 あかね |
| 会計課課長補佐 | 岩部 順   | 事務補助員 | 野尻 真代  |
|         |        | 派遣職員  | 佐藤 佐知恵 |

|      |              |        |        |       |        |
|------|--------------|--------|--------|-------|--------|
| 庶務担当 | 係長           | 中原 大輔  | 外部資金担当 | 係長    | 坂口 周之  |
|      | 事務職員         | 橘 雪菜   |        | 事務職員  | 上杉 菜々穂 |
|      | 事務職員         | 橋本 航大  |        | 事務職員  | 富樫 奈美  |
|      | 事務職員         | 銭谷 奈央子 |        | 事務職員  | 清水 淳史  |
|      | 事務補佐員        | 松原 和美  |        | 事務職員  | 相沢 駿   |
|      | 事務補佐員        | 野並 理恵  |        | 事務補佐員 | 表 さとみ  |
|      | 事務補助員(広報室担当) | 奥田 靖子  |        | 事務補佐員 | 亀ヶ森 麻実 |
|      | 事務補助員(広報室担当) | 沖本 美帆  |        | 事務補助員 | 尾田 真美子 |

|      |       |       |         |       |       |
|------|-------|-------|---------|-------|-------|
| 人事担当 | 係長    | 高山 大樹 | 営繕担当    | 係長    | 飯田 純二 |
|      | 主任    | 澤井 冬美 |         | 技術職員  | 三國 稜太 |
|      | 事務職員  | 江崎 公二 |         | 事務補佐員 | 平島 心愛 |
|      | 事務職員  | 畑 翔太朗 |         |       |       |
|      | 事務補佐員 | 薄木 慶子 | 研究支援担当  | 係長    | 熊坂 浩  |
|      | 事務補佐員 | 松本 悦子 |         | 主任    | 渡辺 香織 |
|      | 事務補佐員 | 竹本 広美 |         | 事務職員  | 松井 悠南 |
|      | 事務補助員 | 伊藤 克美 |         |       |       |
|      | 事務補助員 | 高橋 千勢 | 図書館図書担当 | 係長    | 樋口 陽子 |

|         |        |        |       |        |
|---------|--------|--------|-------|--------|
| 医学科教務担当 | 係長     | 波多野 訓広 | 一般職員  | 石丸 恵   |
|         | 主任     | 荒井 菜々  | 一般職員  | 佐々木 翼  |
|         | 事務職員   | 渡邊 裕敬  | 一般職員  | 姉帯 梨々花 |
|         | 事務補佐員  | 中川 由美  | 事務補助員 | 石崎 伸江  |
|         | 事務補助員  | 高橋 由美子 |       |        |
|         | 特定専門職員 | 飴田 美佳  |       |        |

|         |      |        |
|---------|------|--------|
| 医学院教務担当 | 係長   | 原田 奈緒子 |
|         | 事務職員 | 川西 奈津美 |
|         | 事務職員 | 萩原 沙奈  |

|           |    |       |
|-----------|----|-------|
| 医理工学院教務担当 | 係長 | 芳岡 英美 |
|           | 主任 | 高嶋 和希 |

|      |    |       |
|------|----|-------|
| 会計担当 | 係長 | 阿部 正孝 |
|------|----|-------|

### 3－2 職員（令和6年3月31日時点）

所長 村上 正晃  
副所長 茂木 文夫

#### 病因研究部門

##### 幹細胞生物学分野

教授 近藤 亨  
講師 孫 ユリ  
助教 及川 尚人  
研究支援推進員 堀田 誠子

##### 分子生体防御分野

教授 高岡 晃教  
客員教授 青木 功喜  
客員教授 今井 浩三  
客員教授 志田 壽利  
准教授 佐藤 精一  
助教 鈴木 啓  
技術専門職員 櫻井 希  
客員研究員 郷 俊寛  
客員研究員 齋 秀二  
客員研究員 石川 浩三  
事務補助員 和泉 杏奈

##### 分子神経免疫学分野

教授 村上 正晃  
客員教授 上出 利光  
客員教授 平野 俊夫  
客員教授 山下 健一郎  
客員教授 笠原 正典  
客員教授 野口 昌幸  
客員教授 北村 秀光  
准教授 北條 慎太郎  
准教授 橋本 茂  
特任講師 久保田 晋平  
特任講師 篠原 雄太  
特任講師 JIANG JING JING  
・蔣 菁菁  
特任講師 田中 宏樹  
技術専門職員 中山 千恵美  
博士研究員 西 李依子  
博士研究員 田中 くみ子  
客員研究員 長谷部 理絵

客員研究員 山崎 剛士  
客員研究員 関根 崇泰  
客員研究員 田中 勇希  
客員研究員 大木 出  
招へい教員 小西 勝人  
事務補佐員 山本 規世  
事務補佐員 大澤 まり  
技術補佐員 櫻井 直文  
技術補佐員 竹丸 ひかり  
技術補助員 多留 桃子  
派遣職員 石井 康太

##### 肝炎ウイルス学分野

教授 森石 恆司

#### 病態研究部門

##### 免疫生物分野

教授 清野 研一郎  
准教授 和田 はるか  
助教 森 淳祐  
客員研究員 大塚 亮  
客員研究員 羽馬 直希  
客員研究員 梶原 ナビール  
非常勤研究員 五十嵐 佑一  
研究支援推進員 岡部 レイ

##### ゲノム医生物学分野

教授 野間 健一  
准教授 太田 信哉  
准教授 谷澤 英樹  
特任助教 鍾 奕洛  
事務補助員 上林 倫子  
技術補助員 福内 真貴子

##### 発生生理学分野

教授 茂木 文夫  
講師 木村 健二  
講師 西村 有香子  
特任助教 山本 一徳  
技術職員 松野 亜美  
事務補佐員 森田 沙織



**感染腫瘍学分野**

|       |       |
|-------|-------|
| 准教授   | 紙谷 尚子 |
| 技術補助員 | 安藤 香織 |

**疾患制御研究部門****分子間情報分野**

|         |        |
|---------|--------|
| 教授      | 田中 一馬  |
| 特任講師    | 岸本 拓磨  |
| 研究支援推進員 | 伊藤 絵里子 |
| 事務補助員   | 栗林 朋子  |

**がん制御学分野**

|         |        |
|---------|--------|
| 教授      | 園下 将大  |
| 客員教授    | 佐邊 壽孝  |
| 助教      | 大塩 貴子  |
| 助教      | 山村 凌大  |
| 客員研究員   | 平松 光太郎 |
| 客員研究員   | 合田 圭介  |
| 研究支援推進員 | 森 駿介   |
| 技術補助員   | 山田 美佳  |
| 技術補助員   | 広永 友美  |

**生命分子機構分野**

|        |                            |
|--------|----------------------------|
| 教授     | 野田 展生                      |
| 准教授    | 藤岡 優子                      |
| 特任講師   | 辻 琢磨                       |
| 助教     | 能代 大輔                      |
| 特任助教   | 小笠原 裕太                     |
| 非常勤研究員 | 丸茂 このみ                     |
| 学術研究員  | 倉園 昔子                      |
| 事務補助員  | 依田 佳衣奈                     |
| 技術補助員  | CALDWELL<br>ELIJAH WILLIAM |
| 技術補助員  | 斉藤 彩花                      |

**フロンティア研究ユニット****分子細胞生物研究室**

|       |       |
|-------|-------|
| 准教授   | 岡崎 朋彦 |
| 助教    | 森本 菜央 |
| 技術補助員 | 加藤 紀子 |
| 技術補助員 | 山本 文  |

**寄附研究部門****シンバイオティクス研究部門**

|       |       |
|-------|-------|
| 特任教授  | 宮崎 忠昭 |
| 特任教授  | 佐藤 孝一 |
| 特任助教  | 馬場 一信 |
| 博士研究員 | 大森 晶奈 |
| 学術研究員 | 宮崎 裕貴 |
| 学術研究員 | 多田 湊女 |
| 事務補助員 | 神 奈津希 |
| 事務補助員 | 櫻井 奈々 |

**附属動物実験施設**

|        |                                                   |
|--------|---------------------------------------------------|
| 施設長(兼) | 清野 研一郎                                            |
| 准教授    | 吉松 組子                                             |
| 嘱託職員   | 室田 宏之                                             |
| 技術職員   | 大瀧 越騎                                             |
| 客員研究員  | Lokupathirage Sithumini<br>Madubashini Wimalasiri |
| 客員研究員  | AKANBI OLUSOLA<br>ANUOLUWAPO                      |
| 技術補助員  | 美馬 紀子                                             |
| 技術補助員  | 細谷 直美                                             |
| 技術補助員  | 高橋 亨子                                             |

**附属感染癌研究センター**

|            |       |
|------------|-------|
| センター長(兼)   | 園下 将大 |
| 教授(兼)      | 村上 正晃 |
| 教授(兼)      | 森石 恆司 |
| 特任教授       | 畠山 昌則 |
| 准教授(兼)     | 吉松 組子 |
| 准教授(兼)     | 紙谷 尚子 |
| 技術専門職員(兼)  | 石川 晋  |
| 技術専門職員(兼)  | 石垣 聡子 |
| 研究支援推進員(兼) | 倉知 智子 |

**共同利用・共同研究推進室**

|         |       |
|---------|-------|
| 室長(兼)   | 園下 将大 |
| 教授(兼)   | 村上 正晃 |
| 准教授(兼)  | 吉松 組子 |
| 技術専門職員  | 石川 晋  |
| 技術専門職員  | 石垣 聡子 |
| 研究支援推進員 | 倉知 智子 |



## 医学系事務部

|           |              |        |         |       |        |
|-----------|--------------|--------|---------|-------|--------|
| 事務部長      |              | 入澤 秀次  |         | 主任    | 小杉山 聖也 |
| 総務課長      |              | 木村 美佳  |         | 事務職員  | 三上 綾乃  |
| 会計課長      |              | 小笠原 美勝 |         | 事務補佐員 | 田中 亜季子 |
| 総務課課長補佐   |              | 表 啓政   |         | 派遣職員  | 坪田 千鶴  |
| 総務課課長補佐   |              | 寺下 雅子  | 外部資金担当  | 係長    | 室井 俊介  |
| 会計課課長補佐   |              | 新見 雅之  |         | 事務職員  | 上杉 菜々穂 |
|           |              |        |         | 事務職員  | 富樫 奈美  |
| 庶務担当      | 係長           | 中原 大輔  |         | 事務職員  | 高橋 衣織  |
|           | 事務職員         | 橘 雪菜   |         | 事務職員  | 相沢 駿   |
|           | 事務職員         | 伊原 双葉  |         | 事務補佐員 | 表 さとみ  |
|           | 事務補佐員        | 菊地 由里  |         | 事務補佐員 | 亀ヶ森 麻実 |
|           | 事務補佐員        | 野並 理恵  |         | 事務補助員 | 尾田 真美子 |
|           | 事務補助員(広報室担当) | 奥田 靖子  |         | 派遣職員  | 前野 直子  |
|           | 事務補助員(広報室担当) | 沖本 美帆  |         |       |        |
|           |              |        | 営繕担当    | 係長    | 飯田 純二  |
| 人事担当      | 係長           | 高山 大樹  |         | 技術職員  | 佐藤 優花  |
|           | 主任           | 澤井 冬美  |         | 事務補佐員 | 西澤 美香  |
|           | 事務職員         | 江崎 公二  |         |       |        |
|           | 事務職員         | 畑 翔太郎  | 研究支援担当  | 係長    | 熊坂 浩   |
|           | 事務補佐員        | 薄木 慶子  |         | 主任    | 大久保 康子 |
|           | 事務補佐員        | 竹本 広美  |         | 事務職員  | 松井 悠南  |
|           | 事務補助員        | 山内 祐加  |         |       |        |
|           | 事務補助員        | 渡辺 綾郁  | 図書館図書担当 | 係長    | 樋口 陽子  |
|           | 事務補助員        | 長面川 直人 |         | 一般職員  | 石丸 恵   |
|           |              |        |         | 一般職員  | 水野 奈緒  |
| 医学科教務担当   | 係長           | 波多野 訓広 |         | 一般職員  | 姉帯 梨々花 |
|           | 主任           | 荒井 菜々  |         | 事務補助員 | 石崎 伸江  |
|           | 事務職員         | 渡邊 裕敬  |         |       |        |
|           | 事務補佐員        | 里吉 詩織  |         |       |        |
|           | 特定専門職員       | 飴田 美佳  |         |       |        |
|           |              |        |         |       |        |
| 医学院教務担当   | 係長           | 原田 奈緒子 |         |       |        |
|           | 事務職員         | 川西 奈津美 |         |       |        |
|           | 事務職員         | 中野 凜   |         |       |        |
|           | 事務補佐員        | 酒匂 花菜  |         |       |        |
|           |              |        |         |       |        |
| 医理工学院教務担当 | 係長           | 芳岡 英美  |         |       |        |
|           | 事務職員         | 森島 綾香  |         |       |        |
|           |              |        |         |       |        |
| 会計担当      | 係長           | 上野 真志  |         |       |        |
|           | 主任           | 室谷 愛   |         |       |        |
|           | 主任           | 市原 砂知  |         |       |        |

## 4. 中期目標・中期計画

遺伝子病制御研究所では、第4期中期目標期間（令和4年度～令和9年度）において、全学の中期目標を踏まえて下記の中期計画を策定し、第2期中期計画の開始と同時に認定を受けた共同利用・共同研究拠点として、研究の他に、社会との共創、共同利用・共同研究の推進に関する計画を掲げている。

|           | 中期目標                                                                                                                                                                                                               | 中期計画                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 第4期中期目標期間 | <p>I 教育研究の質の向上に関する事項</p> <p>1. 社会との共創</p> <p>世界トップクラスに比肩する研究大学を目指して、戦略的に国際的なプレゼンスを高める分野を定め、国内外の優秀な研究者や学生を獲得できる教育研究環境（特別な研究費、給与等）を整備する。併せて、データ基盤を含む最先端の教育研究設備や、産学官を越えた国際的なネットワーク・ハブ機能等の知的資産が集積する世界最高水準の拠点を構築する。</p> | <p>I 教育研究の質の向上に関する事項</p> <p>1. 社会との共創</p> <p>独自のコンセプトをもとにしたハイインパクト論文を発表し、大型外部資金を獲得して国内外にプレゼンスを発揮する。これらの取り組みから、更なる優秀な研究者の獲得、論文発表、外部資金獲得の好循環を達成し、成果は大学院教育を通じて本学に還元し、若手育成を推進する。以上より、世界最高水準の基礎医学・生命科学の研究拠点となることを目指す。</p> |
|           | <p>I 教育研究の質の向上に関する事項</p> <p>3. 研究</p> <p>真理の探究、基本原理の解明や新たな発見を目指した基礎研究と個々の研究者の内在的動機に基づいて行われる学術研究の卓越性と多様性を強化する。併せて、時代の変化に依らず、継承・発展すべき学問分野に対して必要な資源を確保する。</p>                                                         | <p>I 教育研究の質の向上に関する事項</p> <p>3. 研究</p> <p>毎年度開催している部局横断シンポジウムにおいて、異分野融合研究が自発的に生じる場を提供し、有望な提案に対して研究費支援を行う。</p>                                                                                                         |
|           | <p>I 教育研究の質の向上に関する事項</p> <p>4. その他社会との共創、教育、研究に関する重要事項</p> <p>国内外の大学や研究所、産業界等との組織的な連携や個々の大学の枠を越えた共同利用・共同研究、教育関係共同利用等を推進することにより、自らが有する教育研究インフラの高度化や、単独の大学では有し得ない人的・物的資源の共有・融合による機能の強化・拡張を図る。</p>                    | <p>I 教育研究の質の向上に関する事項</p> <p>4. その他社会との共創、教育、研究に関する重要事項</p> <p>本研究所は、感染癌の共同利用・共同研究拠点として世界トップクラスの関連の基礎医学・生命科学研究を実施して、国際共著論文を含むハイインパクト論文を発表し、大型外部資金を獲得することで、世界水準の共同研究を推進する。</p>                                         |
|           | <p>II 業務運営の改善及び効率化に関する事項</p> <p>大学の機能を最大限発揮するための基盤となる施設及び設備について、保有資産を最大限活用するとともに、全学的なマネジメントによる戦略的な整備・共用を進め、地域・社会・世界に一層貢献していくための機能強化を図る。</p>                                                                        | <p>II 業務運営の改善及び効率化に関する事項</p> <p>共同利用・共同研究拠点事業等で整備してきた最先端機器を、共同研究の実施を通じて本学の共用機器として提供し、共用機器の戦略的な高度化に貢献する。また、これらを用いた共同研究を国内外に広く推進して、本学を含む国内外の研究者、特に若手に世界トップレベルの研究環境を提供する。</p>                                           |
|           | <p>III 財務内容の改善に関する事項</p> <p>公的資金のほか、寄附金や産業界からの資金等の受入れを進めるとともに、適切なリスク管理のもとでの効率的な資産運用や、保有資産の積極的な活用、研究成果の活用促進のための出資等を通じて、財源の多元化を進め、安定的な財務基盤の確立を目指す。併せて、目指す機能強化の方向性を見据え、その機能を最大限発揮するため、学内の資源配分の最適化を進める。</p>            | <p>III 財務内容の改善に関する事項</p> <p>本研究所の独自性の高い最先端の基礎医学・生命科学研究の成果から、多様なシーズを発掘し、ライセンスの取得へ繋げる。また、民間企業などとの共同研究を通して、より多くの共同研究費を獲得すると共に、研究成果の実用化を目指す。これらの結果、知財化が進み、ライセンス収入も増加する好循環を本研究所に形成する。</p>                                 |

## 5. 研究体制

北海道大学遺伝子病制御研究所（以下、「本研究所」という。）は、「遺伝子変異を起因とする疾患発症・病態メカニズムの解明とこれら疾患の予防、治療法の開発」を目的として、半世紀以上の歴史がある免疫科学研究所と医学部附属癌研究施設を統合して平成 12 年 4 月に設立された道内唯一の生命医科学研究所である。

本研究所は、平成 22 年度以降、全国共同利用・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」として認定を受け、ピロリ菌、EB ウイルス、肝炎ウイルス、パピローマウイルス等の病原体感染を起因とした腫瘍発生（感染癌）の分子メカニズムの解明を進め、新たな治療や予防に結びつく基礎研究の推進を目指している。そのために、関連学術コミュニティの研究者との共同利用・共同研究を推進する拠点を形成し、公的研究機関として研究基盤の整備・充実を図り、感染癌や癌の制圧を目指した周辺領域を含む基礎医学研究を効果的に推進することを目的としている。

「感染症・免疫」と「がん」の 2 研究領域を根幹とした 3 大部門の 11 研究分野、動物実験施設と感染癌研究センターの 2 附属施設、1 寄附研究部門、1 フロンティア研究ユニットから構成され、感染癌発症に関連する 4 つのステップ「①感染機構、②発癌機構、③免疫反応、④炎症」の研究を中心に、免疫疾患・癌・感染症・神経疾患を含めた私たちの健康を脅かす重要な病気・病態と生体内の恒常性維持機構を研究対象としている。これらの基礎医学、生命科学研究を通して、感染癌を含む各種疾患発症の全容の解明と治療法・予防法の開発、更に大学病院、医学研究院などと協力して臨床応用を指向した橋渡し研究も進めている。さらに、感染癌制圧のための新たな視点として生体膜制御、染色体構造と転写、細胞分裂、オートファジーなども加え、新規の教員採用も実施して感染癌とその関連研究分野において着実に研究実績を積み重ね、公的研究機関としての責務を果たしている。

| 研究部門・センター    | 研究分野                                          |
|--------------|-----------------------------------------------|
| 病因           | 幹細胞生物学（近藤）、分子生体防御（高岡）、分子神経免疫学（村上）、肝炎ウイルス学（森石） |
| 病態           | 免疫生物（清野）、ゲノム医生物学（野間）、発生生理学（茂木）、感染腫瘍学（紙谷）      |
| 疾患制御         | 分子間情報（田中）、がん制御学（園下）、生命分子機構（野田）                |
| フロンティア研究ユニット | 分子細胞生物研究室（岡崎）                                 |
| 寄附           | シンバイオティクス研究部門（宮崎）                             |
| 感染癌センター      | 感染癌（畠山）                                       |
| 動物実験施設       | ウイルス学（吉松）                                     |

## 6. 将来構想

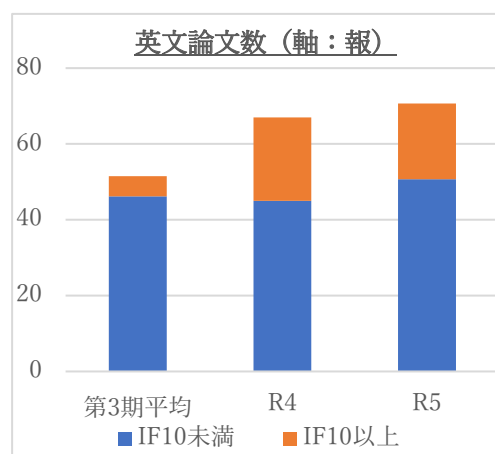
本研究所は、北海道内唯一の基礎医学と生命科学を指向する研究所として、遺伝子の変異に起因する多様な疾患の中でも、特に文部科学省共同利用・共同研究拠点事業の課題である感染癌と新興感染症を中心に感染癌形成時に生体で生じる4つの現象である「感染」、「癌」、「免疫」、「炎症」に分けて研究するとともに、生体膜制御、染色体構造と転写、細胞分裂、オートファジーなども加えて国際的にも評価される研究を実施する。これらの研究成果は、(1) 世界的な医学研究成果としてトップジャーナルに発表、知財化し、(2) ムーンショット研究開発、学術変革研究、クレスト研究、さらに産学連携から企業との共同研究を含む国内外の大型研究費の獲得に繋げる。さらに、(3) 国際共同研究、国際シンポジウム、北大部局横断シンポジウムなどにより若手・女性研究者育成を実践するとともに、(4) 学内外の関連研究機関とネットワークを形成し、分野融合研究を創成する。また、(5) 幼稚園から企業までを念頭に一般公開・体験学習授業、出張授業・演劇、職場体験などの社会貢献を実施する。

これらの取り組みによって、国立大学法人の第4期中期目標期間の始まりである令和4年度からも本研究所では、これまで同様に基礎医学と生命科学分野において世界的なコンセプトを発表し、本学の機能強化に貢献する。特に2026年の北海道大学創基150年へ向けた「北海道大学近未来戦略150」の「世界からトップクラスの研究者が集まり最先端の国際連携研究が行われる環境を整備し、世界に誇るグローバルな頭脳循環拠点を構築する」に貢献する。

## 7. 研究の現状

本研究所の研究者は、基礎医学と生命科学分野において世界的なコンセプトを発表し、本学の機能強化に資することを目的として、自己免疫疾患、癌、感染症、神経疾患等の遺伝子病と感染癌研究、さらに関連研究分野の研究を行って成果をトップジャーナルに発表し、各学会にてプレゼンスを高めて、異分野融合・新分野を創出する大型の外部資金を獲得している。また、それらの成果は、知財化、大型の外部資金を獲得している。

国際共著論文を含む英語発表論文も年々増加した。令和4年度には、合計67報の論文を発表し、うちインパクトファクター5以上の雑誌には46報、インパクトファクター10以上の雑誌には21報が掲載された。また、令和5年度には、合計53報の論文を発表し、うちインパクトファクターが5以上の雑誌に掲載されたものは28報、インパクトファクター10以上の雑誌に掲載されたものは13報であった（令和5年度は12月31日現在の数字に4/3をかけた論文数を推定値とした：右図）。令和4・5年度にて特にインパクトファクターの高い関連の論文の例を以下に示す。N Engl J Med、Nature、Nat Methods、Cell Res、Cell Host Microbe、Ann Rheum Dis、Blood、Nat. Struct. Mol. Biol、Nat Commun、Mol Cell、J Exp Med、J Am Chem Soc、Nucleic Acids Research、Sci. Adv、Autophagy Rep、Arthritis Rheumatol、Autophagy、Dev. Cell、EMBO J、Cancer Research、Proc Natl Acad Sci U S A などである。





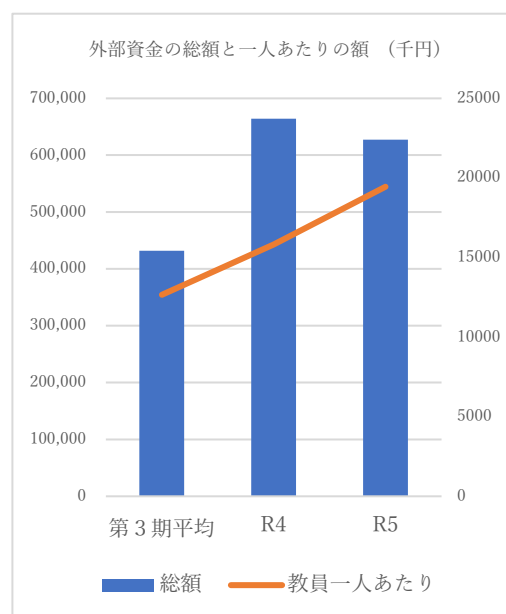
## 8. 研究力強化

### ① 教員のクロスアポイントメントなどによる研究力の強化：

本研究所では、令和元年度より教員のクロスアポイントメントによる拠点研究力の強化を実施しているが、令和4年度に、感染癌研究を強化するために肝炎ウイルスと肝癌の研究を専門とする山梨大学の森石教授と、ピロリ菌と発癌を専門とする微生物化学研究所の畠山部長をクロスアポイントメント教授として、さらに、ピロリ菌発癌の細胞内信号伝達を研究する女性研究者である紙谷講師を独立准教授として採用し、感染癌研究に新たな視点を加えた。これら3名の感染癌研究者の参画によって感染癌研究拠点事業は非常に安定した。

### ② 研究費のインセンティブ配分による研究力の強化：

大型研究費の獲得を推奨するために、研究費のインセンティブ配分を実施している。これまでに、(i) 年間1億円以上の受託・共同・科研・寄附金等の外部資金獲得研究者に個人が獲得した研究費の間接経費相当額の一部を配分する制度と、(ii) 大型研究費の間接経費などを利用して共通機器を購入する制度の2つの新たなインセンティブ制度を構築した。その後、外部資金獲得総額は6億円を超え、教員一人当たりの平均も2,000万円を超えている（令和5年度は12月31日現在の数字に4/3をかけて予測金額とした：右図）。令和4・5年度ともこれらを活用し、特に(ii)では電気料金の高騰により逼迫した研究所内の電気料金の支払いを補填するとともに、老朽化した動物実験施設の空調設備、IVIS (In Vivo Imaging System) の買い替えのための積立も実施している。



### ③ 大学機能強化概算事業予算獲得等による研究力の強化：

#### (i) 「フォトエキサイトニクス研究拠点事業」(本学機能強化概算要求事業として実施)

令和元年度から令和5年度まで、北海道大学大学院理学研究院、北海道大学電子科学研究所、北海道大学病院などと共同で、計算化学・情報科学・顕微鏡技術を横串に、環境・エネルギー・診断・治療の4つの出口に繋がる感染癌を含む先端研究を展開することを目的とした本学の機能強化事業「フォトエキサイトニクス研究拠点事業」の取りまとめを実施している。これまでに多くの共同研究の成果を論文発表し、共同で

AMED ムーンショット研究開発、JST/AMED クレスト研究開発などを獲得した。本研究所では光シート顕微鏡や超解像共焦点顕微鏡を導入し、感染癌研究センター内に「北海道大学ニコニイメージングセンター炎症解析拠点」を電子科学研究所と共同で配置することで、当該事業内の融合研究及び共同利用・共同研究拠点事業である感染癌研究への展開を進めている。

**(ii) 「部局横断シンポジウムと炎症解析拠点による若手育成拠点事業」(本学機能強化概算要求事業として実施)**

令和2年から令和6年までの予定で、北海道大学部局横断シンポジウムと本研究所の感染癌・炎症研究を基盤に若手育成を実施することを目的に、「部局横断シンポジウムと炎症解析拠点による若手育成拠点事業」を本学機能強化概算要求事業として実施している。北海道大学部局横断シンポジウムは、北海道大学の生命科学・医学の研究力強化と若手研究者支援を目的として平成27年度から本研究所が主催してきた。当該概算要求事業を開始後、電子科学研究所を中心に材料・物質科学系の研究を実施する部局も参加し、生命科学・医学と材料・物質科学の融合を目指して、各部局の若手研究者が本シンポジウムを企画運営してきた。令和3年度以降は文系部局からも多数の研究者の参加があり、令和4・5年度には、それぞれ38部局(参加者777人)、39部局(同820人)が参加する本学の秋の一大イベントとへと大きく成長した。特別講演にはノーベル賞受賞者を招待し、収録したビデオは北海道内の高校の授業に活用されている。毎年、1,300万円(最高額100万円)の共同研究費として30名以上の若手研究者グループに配分している。

**(iii) ユニークなアウトリーチ活動による将来的な研究力の維持**

本研究所では、以下のように感染癌拠点活動の広報にも注力している。

- (1) 毎年1月に、北海道札幌北高校の学生を対象とした「職場訪問」を開催し、参加した高校生に向けて研究概要の説明、質疑応答を行い、研究室内の見学と実験体験会を実施している。令和4年度には25人、令和5年度には18人を受け入れた。
- (2) インターナショナル幼稚園を含む幼稚園に出張し、癌や微生物からからだを守る免疫システムをテーマとした演劇「からだまもるんジャー」を、日本免疫学会や助成金団体の共催事業として実施している。令和5年度(令和5年12月20日現在)は1回実施し、40人の参加があった。
- (3) 全国の小学生を対象に「遺伝子病制御研究所こども研究所」を開催しており、2日間に渡り感染癌を含むサイエンス講義と実習を企画、実施している。毎回募集人数を大幅に上回る応募があり、複数のメディア(STV、HTB、読売新聞、北海道新聞等)に取り上げられるなど大きな反響がある。令和4年度には36人が参加し、道外からの参加もあった。令和5年度は3月に開催予定である。

## 9. 異分野融合、新分野領域の創出

### (1) イノベーションの創出のための異分野融合・新分野形成に基づく大型研究費の獲得：

感染癌拠点活動の共同研究、研究集会開催事業を元に、令和5年度までに新学術領域研究、AMED ムーンショット研究、文科省学術変革領域研究、JST/AMED クレスト研究開発などの異分野融合・新分野創出を推進する大型研究費の研究代表者6名を輩出してきた。研究期間は過ぎているが、新学術領域研究としては、①ノンコーディングRNA ネオタクソノミと②細胞競合：細胞社会を支える適者生存システムの2件がある。また、令和5年度時点では、③AMED ムーンショット研究「病気につながる血管周囲の微小炎症を標的とする量子技術・ニューロモジュレーション医療による未病時治療法の開発」の代表者（PM）や④学術変革領域研究（A）「生体秩序力学」の2件が採択され、さらにクレスト研究として、⑤細胞内現象の時空間ダイナミクスと⑥ストレスへの応答と疾病発祥に至るメカニズムの2件が採択されている。

### (2) IGM リエゾンラボ活動からの産学連携と新分野の創成：

平成28年度に感染癌研究の更なる発展と融合研究分野の創成を目的とし、IGM リエゾンラボを感染癌研究センター内に新設した。本ラボは、感染癌を構成する4つの現象である「感染」、「癌」、「免疫」、「炎症」及び「新技術」の開発をテーマとする5つのバーチャルなラボから成り、それぞれのラボの責任者を本研究所の教授が担当している。国内外の共同研究者を配置して共同研究を推進しており、本活動からAMED ムーンショット研究の採択や遺伝子病制御研究所・生理学研究所ジョイントシンポジウムの着想を得ている。加えて、発明、特許化及び企業との共同研究、研究成果の社会実装にも精力的に取り組んでおり、国内・国際特許出願、製薬会社との共同研究、北大発認定スタートアップ企業である株式会社FlyWorksや株式会社LAB バイオテックの創業・発展などに繋がる好循環が生まれている。

### (3) 創薬標的データベースの作成と新薬創出のための産学連携：

本学医学研究院、北海道大学病院及び産学・地域協働推進機構と共同で、炎症誘導の基盤であるIL-6アンプの制御遺伝子を利用して創薬標的データベースの作成を開始した。当該データベースは2013年のCell ReportsでのshRNA レンチウイルスライブラリーを用いた成果に基づいており、約10年で20報以上の論文の発表に繋がった。それらの成果からの知財化を推進しており、すでに複数の特許を国際特許も含めて取得している。今後も本データベースを活用し、産学連携のための共同研究、特許申請から炎症が関連する免疫疾患、神経変性疾患、メタボリックシンドローム、精神疾患等に適用して一層のイノベーションの創出を目指す。

### (4) 新型コロナウイルス感染症重症化機構であるサイトカインストーム誘導機構の解明と創薬化、新規治療法の開発：

感染癌研究センターが、札幌市内の大学機関で唯一の新型コロナウイルスのPCR検査の衛生検査所として登録され、北海道大学病院検査部や院内検査とも連携することで、新型コロナウイルス検査の体制が整った。

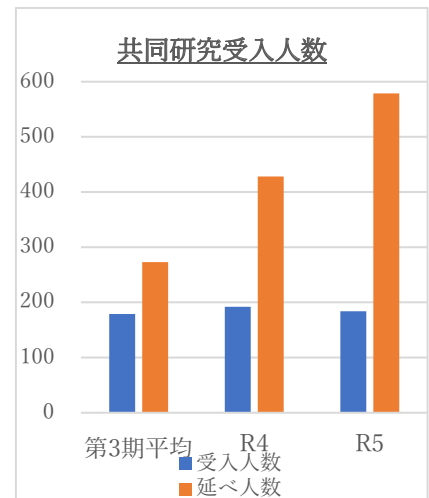


令和 4・5 年度にはそれぞれ 30 件と 20 件ほどの検査を実施した。これらを基盤とする COVID-19 関連の論文は、令和 4 年度：Nature、Cell Host Microbe など英文雑誌 7 報、令和 5 年度：Nature Commun、Lab Chip など英文雑誌 4 報、北海道医報の日本語雑誌に 1 報であった。これらの成果は、各種新聞などで広く紹介された。

## 10. 国立大学共同利用・共同研究拠点の状況

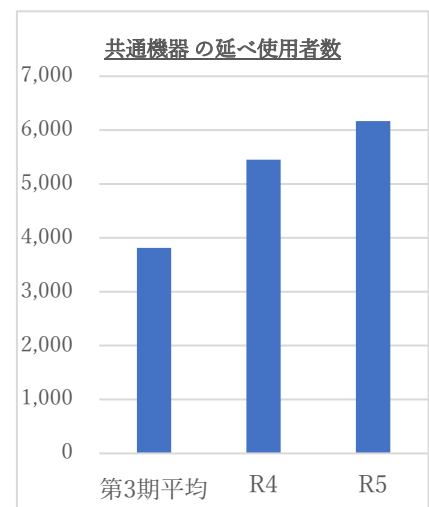
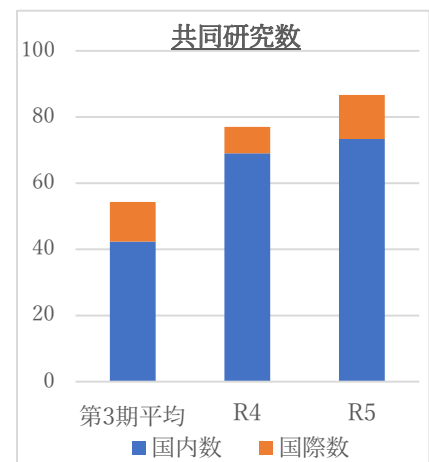
### (i) 感染癌研究センターの運営体制強化：

本研究所の感染癌研究をより活性化させる目的で、感染癌研究センターを平成 20 年に設置したが、拠点事業の期末評価を経て、人員を増加し拠点研究運営体制を強化した。現在は、教授 3 名、特任教授 1 名、准教授 2 名、技術職員 2 名、研究支援推進員 1 名及び事務担当者 3 名の 12 名体制で運営にあたっている。これにより、感染癌研究を効率よく推進し、各研究室からのデータの集積、書類の提出も非常に効率的かつ正確に行える体制が確固たるものとなった。それに伴い拠点共同研究の受け入れ人数は令和 4 年度 192 名(延べ 428 名)、令和 5 年度(令和 5 年 12 月 31 日現在の数字に 4/3 をかけた予測人数を推定値とした：右図) 184 名(延べ 434 名)と延べ人数にて増加している。



### (ii) 2つのタイプの共同研究と研究集会支援の実施：

本研究所では、感染癌研究拠点事業として、毎年感染癌関連研究者との共同研究事業及び研究集会開催支援事業を、本研究所員を含む関連研究者に対し公募し、その実施をサポートしている。共同研究事業は、一般共同研究と萌芽的共同研究の 2 種類を公募し、実施している。合計の共同研究としては、令和 4 年度に 76 件(うち国際共同研究 8 件)、令和 5 年度に 65 件(うち国際共同研究 11 件)を、共同利用・共同研究拠点課題等審査委員会において厳正に審査の上採択し、実施した(令和 5 年度は、12 月 31 日現在の数字に萌芽的共同研究数に 4/3 をかけた予測件数を加えて推定値とした：左図)。これにより研究所の共通機器を使用する研究者の数も増加している(令和 5 年度は、12 月 31 日現在の数字に 4/3 をかけた予測件数を推定値とした：右図)。本取組で国内外の感染癌研究の動向を研究実施者から直接受け取ることができ、臨床の現場に即した感染癌の情報も把握できる仕組みを構築した。また、大型研究費獲得に繋がる感染癌関連の共同研究実施のための研究集会開催支援事業(予算規模最大 100 万円)を、原則 5 件まで募集し実施した。具体的には、令和 4 年度 5 件、令和 5 年度は既に 2 件の研究集会を実施し、加えてあと 1 件実施予定である。さらに、様々な講演会やセミナーなどを共催・後援し、研究集会の助成も実施している。



### （iii）参加する研究者への支援の状況、参加する研究者の利便性向上：

共同研究実施者には、通常 10 万円を限度に、本研究所での研究のための消耗品費のほか、共同研究打ち合わせのための来所旅費、動物運搬のための経費・印刷製本費・論文投稿料等を拠点運営経費から支援している。それ以外の感染癌関連の共同研究者へのサポートのための取組として以下の 4 点がある。

1. 共同研究者専用の研究の場として P3 動物実験室、P2 研究室などを含む総面積 277㎡の研究室の提供
2. 研究支援、事務支援を行う研究支援推進員の、感染癌研究センターと一体化した共同利用・共同研究推進室への配置
3. 共同利用機器としての最先端の研究機器の整備
4. 研究スペースのオープンラボとしての供与（551㎡・全 6 室）

これらは、主に感染癌研究拠点と研究所の経費のほか、本学執行部からの支援経費により実施されているが、不足分は部局配分事業経費などにて補填して運営している。一方、総長のリーダーシップにより、本学の中期目標の達成に向けた施策の推進に重要な事業について重点的な資金配分を行う「部局配分経費」や「機能強化経費」などを随時活用し、必要に応じて経費措置を行っている。共同利用・共同研究拠点に対して必要となる支援は、これらの全学的な諸制度を十分に活用した上で実施している。

現在、共同研究事業の申請書等の書類はすべて本研究所ホームページよりダウンロードできるが、参加する研究者の事務手続業務を軽減するため、海外からの長期滞在の共同研究者の本学インターナショナルハウスへの入居手続きやマンスリーマンションの契約手続き、来所する共同研究者に代わっての航空券・ホテルの手配を、共同利用・共同研究推進室において行うなどの支援を積極的に実施している。さらに、共同利用・共同研究拠点が支援する研究集会についても、会場の手配や要旨集の作成等の事前準備に加え、当日の運営も推進室が担当し、参加する研究者が議論に集中できる環境を整えている。加えて、海外の共同研究者とやり取りする書類の作成などを医学研究院の医学教育・国際交流推進センター国際連携部門の助言を受けて行う体制も整備済みである。

また、今後の研究所の展開を含め参考とする関連研究分野の研究者コミュニティの意見の反映方法は以下の 3 点がある。

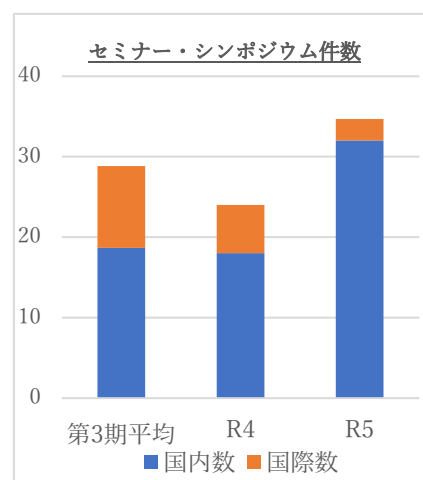
#### ① 関連研究者との共同研究による研究者コミュニティの意見の把握：

毎年公募している共同研究、研究集会開催支援事業の研究実施者から国内外の感染癌研究を含む科学の動向を直接受け取る。特に、研究所プロジェクト研究として HPV 感染による発癌や新型コロナ関連研究について、本学医学研究院、北海道大学病院、北海道がんセンター、国立がん研究センターの研究者と緊密に連携を取りながら拠点共同研究として実施しており、感染癌や新型コロナの臨床の現場の情報を受け取る仕組みを構築した。

#### ② 関連研究者との研究集会の公募と実施による研究者コミュニティの意見の把握：

大型研究費の獲得を目指し、研究集会開催支援事業を公募して令和 4 年度は研究集会 5 件（うち国際研究集会 2 件）、令和 5 年度は研究集会 2 件（うち国際研究集会 2 件）（令和 5 年 12 月 20 日現在）を実施した。特に、本拠点の最も重要な事業である感染癌とその周辺領域の研究集会（感染・癌・免疫・炎症シンポジウム）

では、関連する最先端領域の研究者が、その年の感染癌関連の研究テーマのもとに集い、研究成果を発表し活発に討論している。令和4年度は、100名ほどの参加があり盛会であった。令和5年度には、本研究所内の感染癌研究者が感染癌に特化したシンポジウムを企画・開催し、約90名の参加があり活発な議論が交わされた。さらに、セミナー、シンポジウムなどの研究集会を主催・共催して、その実施をサポートしている。令和4年度は24件（うち国際6件）、令和5年度は26件（うち国際2件）と増加傾向にある（令和5年度は12月31日現在の数字に4/3をかけた予測件数を推定値とした：右図）。これらの研究集会の実施により、本研究所では、感染癌研究を中心に研究者コミュニティの意見や学術研究の動向の効率的な把握や集約を実現している。この取り組みの活用の具体例として、本研究所の拠点プロジェクト研究であるHPV陽性子宮頸癌研究や新型コロナ関連研究の推進、IGMリエゾンラボへの参加機関数の増加が挙げられる。



### ③ 遺伝子病制御研究所リエゾンラボによる研究者コミュニティの意見の把握：

リエゾンラボを通じ、「感染癌とその周辺領域の融合研究」の研究者コミュニティの意見を把握し、産学連携を含めその実施を強力に推進している。IGMリエゾンラボは、感染癌研究の更なる発展と融合研究分野の創成を目的に設定しており、感染癌形成時に生体で生じる4つの現象である「感染」、「癌」、「免疫」、「炎症」及び「新技術」の開発をテーマとする5つのバーチャルなラボから成り立っている。それぞれのラボの責任者を本研究所教授が担当し、国内外の4～5名の共同研究者を配置して共同研究を推進するとともに、発明、特許化及び企業との共同研究を促進している。この事業の一環としてリエゾンラボシンポジウムを毎年開催し、感染癌研究の促進と新規の分野融合のための共同研究を実施している。令和4・5年度は、遺伝子病制御研究所—生理学研究所ジョイントシンポジウムとしてハイブリッド開催し、それぞれ150名以上の参加があり盛会であった。これらのシンポジウムを通じ、感染癌研究拠点として感染癌とその周辺領域の研究者コミュニティの意見や学術動向の把握に努めている。特に、感染癌研究領域で問題となっている事象の把握や免疫学、神経科学、炎症学を含む関連の研究分野の最新技術の感染癌研究への導入が実現している。

これらの取組によって、感染癌とその周辺領域を含む最先端研究者との議論の機会を確保し、関連学術研究の動向を不断に把握している。

## 11. 若手研究者の育成

本研究所では、主に以下の5点の取組を通じて人材育成を推進している。

**(i) 拠点シンポジウムとして令和4年度まで「感染・癌・免疫・炎症シンポジウム」、令和5年度からは「感染癌シンポジウム」を開催して感染癌人材育成：**

令和4年度まで毎年3月に感染癌研究センターなど本拠点の主導により公開で開催している「感染・癌・免疫・炎症シンポジウム」は、本拠点事業の最も重要なイベントの一つで、若手研究者を含め全国から最先端の研究を展開する関連研究者が100名ほど集って活発な議論が行われた。令和5年度の拠点シンポジウムは、感染癌に的を絞ったシンポジウムとなり、国内5機関を含む100名ほどの若手を含む感染癌研究者と関連分野研究者が参加し、より感染癌研究者コミュニティに寄り添った形で開催された。令和6年度以降も感染癌に的を絞った形にて実施を予定している。

**(ii) 「北海道大学部局横断シンポジウム」による感染癌人材育成：**

本研究所が毎年主催する、本学機能強化概算事業の一環である北海道大学部局横断シンポジウムも、人材育成事業として重要な役割を果たしている。主に感染癌治療、診断への応用可能性の検討を目指し、学内の感染癌を含む関連の生命科学・医学研究者や材料・物質科学研究者が集い、異分野融合研究の議論を深めている。運営自体も学内各部局の若手研究者が世話人となり実施し、若手研究者支援事業として毎年総額1,300万円ほどを、若手研究者が提案した分野融合研究に助成し（令和4年度：31件、令和5年度：36件）、学内の若手研究者による部局横断的な融合研究を支援した。特別講演を令和4年度には2016年度ノーベル生理学・医学賞受賞者である東京工業大学の大隅良典先生が、令和5年度には2021年度ノーベル化学賞受賞者であるマックスプランク石炭研究所、北海道大学のベンジャミン・リスト先生が、それぞれ英語、日本語の通訳付きにて実施し、高大連携として北海道内の高校生にも参加してもらうとともに、収録ビデオを北海道内の高校の生物の授業用教材として配信した。

**(iii) 「拠点ランチミーティング」による感染癌人材育成：**

感染癌研究を含む研究に関して、研究所内の各研究室間の相互理解と共同研究の推進、さらに若手研究者育成のため、若手研究者自らが企画、運営する「拠点ランチミーティング」を毎月1回実施してきた。各回とも若手研究者が発表し議論を深めるもので、令和4年度は23件、令和5年度は17件の研究発表を行い、研究分野の垣根を越えた研究者交流に貢献している。若手育成と研究所内の情報交換の双方に役立っており、より高いレベルの感染癌研究の推進と新たな拠点研究の方向性の検討が実現している。

**(iv) 「東市郎基金」による感染癌関連の海外学会参加費用助成による感染癌人材育成：**

本研究所の若手研究者の実力を上げ、海外の感染癌研究者との交流や融合研究を促進することを目的として、若手研究者の海外学会派遣及び海外若手研究者の招へい事業を、本研究所の元所長である東市



郎名誉教授からの寄附金を原資とした「東市郎基金」により行っている。1 件あたり 30 万円まで旅費を含む費用を助成しており、令和 4・5 年度もそれぞれ 1 件を採択した。本基金による助成は、若手研究者の海外学会発表と人脈の拡大が主たる目的であるが、その海外学会で知り合った研究者の所属する研究室へ若手研究者が留学し、その後海外で研究者として独立するなどの成果も現れている。

#### (v) ベストプレゼンテーション賞、ベストポスター賞による感染癌人材育成：

拠点主催の研究集会、部局横断シンポジウム、毎年行われる研究所の交流集会での研究発表では、必ずベストプレゼンテーション賞やベストポスター賞を設定している。これにより若手研究者のモチベーションを上げ、主体的な議論を活発化させて拠点の発展に繋げる好循環を達成している。

これらの取り組みから達成された人材育成や流動化への貢献としては以下がある。人事面での頭脳循環では、教員のクロスアポイントメントによる拠点研究力の強化を実施してきた。これまでに感染癌研究の更なる強化のため、さらに感染癌研究の新たな視点の導入と国際化のために国内 4 名、国外 2 名の第一線の研究者をクロスアポイントメント教員として研究所に迎え、細胞競合や lncRNA などの新たな視点を感染癌研究に加えた。海外からは、シンガポール・テマセク生命科学研究所とアメリカ・オレゴン大学に研究室を持つ 2 名の PI 研究者を当研究所に教授として迎えた。これら 2 名は、それぞれ細胞分裂や染色体構造解析にて国際的に優れた業績を有する一流の研究者であり、感染癌研究にさらに新たな視点が加わった。さらに国内からも、山梨大学の肝炎ウイルス研究者と微生物化学研究所のピロリ菌研究者の 2 名を、教授として研究所に迎えた。

若手教員の人事に関する頭脳循環に関しては、本学が令和元年度に創設した、将来の研究リーダー足り得る若手人材育成のための事業である「アンビシャス若手人材育成システム」により、令和 3 年度に東京大学大学院薬学系研究科よりユニークな蛋白修飾の観点から感染症の研究を進める研究者をテニュアトラック准教授として採用したほか、令和 4 年度より東京大学大学院医学研究科のピロリ菌を研究する講師を独立准教授として採用するなど、新たな視点を感染癌研究に導入する様々な取組を積極的に実施している。

加えて、令和 4・5 年度の本研究所と国内外の大学、公的機関、企業との共同研究を含めた様々な取組において、多数の頭脳循環というべきプロモーションが実現している。令和 5 年度には、本研究所准教授から東洋大学理工学部教授への転出があった。また、研究員、大学院修了生など若手研究者のプロモーションも同時に実現している。令和 4・5 年度において、本研究所から北海道大学、旭川医科大学などの国立大学に 7 名、国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構（QST）に 1 名、住友商事株式会社、クリングルファーマなどの企業に 5 名の若手研究者が転出している。このような頭脳循環にて本研究所を離れた教員、若手研究者とは、積極的にクロスアポイントメントや拠点共同研究を実施しているほか、大型研究費への共同申請も行うなど、新たなネットワークを広げる努力を拠点として続けている。

## 12. 国際化への対応

本研究所では、国際的な連携等を促進するための取組として、(i) 拠点共同研究、(ii) 研究集会開催サポート、(iii) 国際学術交流協定の締結を推進している。また、英語版の募集要項も用意してホームページ等で周知を行い、国内外で積極的に国際共同研究の募集を行っている。その結果、以下のように順調に国際連携が進んでいる。

- (i) 拠点事業として公募の上実施する拠点共同研究について、本研究所では、令和4年度76件（うち国際共同研究8件）、令和5年度（令和5年12月20日現在）65件（うち国際共同研究11件）を実施した。
- (ii) 研究集会開催サポートにおいては、感染癌を含めた大型研究費獲得のための研究集会の開催について公募し、拠点活動として採択した研究集会について、実施にあたり運営費、参加時の旅行手続き、運営の実務を含めサポートしている。令和4年度は研究集会5件（うち国際2件）、令和5年度（令和5年12月20日現在）は研究集会2件（うち国際2件）を実施し、年度内にもう一件開催予定である。このように拠点活動としての共同研究数、研究集会数は、安定して推移している。特に、令和4年度まで毎年3月に感染癌研究センターなど本拠点の主導により公開で開催していた「感染・癌・免疫・炎症シンポジウム」は、本拠点事業の最も重要なイベントの一つで、若手研究者を含め全国から最先端の研究を展開する関連研究者が100名ほど集って活発な議論が行われ、今後の感染癌研究の方向性なども議論する場となっていた。令和4年度から感染癌を直接研究する研究者が増加したため、令和5年度の拠点シンポジウムは感染癌に的を絞ったシンポジウムとなり、国内5機関を含む100名ほどの感染癌研究者と関連分野研究者が参加し、より感染癌研究者コミュニティに寄り添った形で開催された。また、本研究所に所属していない教員が主催する感染癌に関連する研究集会も多数共催し、実施をサポートしている。
- (iii) 国際学術交流協定等は、感染癌とその周辺領域の研究を牽引する海外の研究機関と本研究所との間で、情報交換や共同研究、人材交流等を促進する取り決めを結ぶもので、近年本拠点が相手機関の決定と締結に注力している取り組みである。令和2年末の時点では6件の締結であったが、令和5年度末時点では10件締結しており、各国を代表する国際的学術機関と研究交流を行っている（表1）。

### 【柔軟な人事制度による国際化の推進】

国外の感染癌関連機関の研究者を、クロスアポイントメント制度にて本研究所にも所属させた上で研究を実施するなど、柔軟な人事制度を活用し、本拠点の国際化を推進している。具体的には、アメリカ・オレゴン大学やシンガポール・テマセク生命科学研究所の研究者にクロスアポイントメント制度を適用し、本研究所の教授として雇用した。シンガポール・テマセク生命科学研究所の研究者は、現在本研究所のみに所属しているが、アメリカ・オレゴン大学の教授は、現在もクロスアポイントメント制度を活用して2つの機関で教室を運営している。



### 【国際的な対応を専門とする組織や職員の配置】

共同利用・共同研究推進室と感染癌研究センターの体制を感染癌研究センターに一体化し、国際的な対応も含めてサポートする体制を強化した。これにより、付随する IGM リエゾンラボによる国際共同研究を含め、上記（i）～（iii）に示すような国際的な連携を促進するための様々な取組の推進が可能となっている。

表 1. 遺伝子病制御研究所 部局間交流協定等締結状況

| No. | 協定締結日      | 相手先                                                      | 国名・所在都市名     | 学術交流協定 | 覚書 |
|-----|------------|----------------------------------------------------------|--------------|--------|----|
| 1   | 2015. 7. 8 | ロンドン大学 ユニバーシティ・カレッジ・ロンドン MRC-LMCB 研究所                    | 英国・ロンドン      | ○      |    |
| 2   | 2016. 3.29 | インド科学教育研究大学ボーパール校                                        | インド・ボーパール    |        | ○  |
| 3   | 2018. 3.28 | ドイツリウマチ研究所                                               | ドイツ・ベルリン     | ○      |    |
| 4   | 2018. 3.30 | フライブルグ大学病院 神経病理研究所                                       | ドイツ・フライブルク   | ○      |    |
| 5   | 2018. 3.31 | 国立歯科・頭蓋顔面研究所<br>Chiorini 研究室                             | 米国・メリーランド州   | ○      |    |
| 6   | 2019.10. 1 | エジンバラ大学 獣医学部 ロスリン研究所<br>感染症・免疫部門                         | 英国・エディンバラ    | ○      |    |
| 7   | 2019.10.10 | コロラド州立大学 獣医学・生物医科学部<br>微生物学・免疫学・病理学部門<br>プリオン病研究所 ザベル研究室 | 米国・コロラド州     | ○      |    |
| 8   | 2021. 1.27 | オレゴン大学 生物学部 分子生物学研究所<br>ゲノム機能センター ゲノム生物学的研究室             | 米国・オレゴン州     | ○      |    |
| 9   | 2024. 1.26 | 漢南大学校生命科学ナノテクノロジー学部                                      | 韓国・大田広域市 大徳区 | ○      |    |
| 10  | 2024. 1. 6 | インペリアル・カレッジ・ロンドン<br>英国医学研究評議会 医科学研究所<br>代謝・細胞増殖グループ      | 英国・ロンドン      | ○      |    |

## 13. 共同利用・共同研究拠点

### 1. 一般共同研究 実施課題

| No | 年度    | 所属                                                                                        | 氏名             | 研究課題名                                                                                                                                                        |
|----|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | 令和3年度 | 和歌山県立医科大学                                                                                 | 橋本 真一          | IFN-STAT1 シグナルを介したウイルス・細菌感染の慢性化によるがん発症メカニズムの解明と感染がん治療への応用                                                                                                    |
| 2  | 令和3年度 | 国立研究開発法人<br>国立長寿医療研究センター                                                                  | 丸山 光生          | 高齢 SARS-CoV-2 感染モデルマウスにおける免疫機構の解析と重篤化との関連                                                                                                                    |
| 3  | 令和3年度 | 旭川医科大学                                                                                    | 小林 博也          | ニューロキニン A 受容体 NK2R を介した宿主炎症・免疫応答の制御と感染がん予防・治療への応用                                                                                                            |
| 4  | 令和3年度 | Indian Institute of Science Education and Research (IISER), Bhopal, Madhya Pradesh, India | Himanshu Kumar | Identification and characterization of novel coding and non-coding genes regulating the innate immunity during virus infection and cancer. (The Sixth Phase) |
| 5  | 令和3年度 | 大阪大学                                                                                      | 審良 静男          | Malt1 欠損マウスを用いた慢性炎症病態の解析                                                                                                                                     |
| 6  | 令和3年度 | 東京大学                                                                                      | 畠山 昌則          | ヘリコバクター・ピロリによる異所性炎症誘導機構の解明                                                                                                                                   |
| 7  | 令和3年度 | 北海道大学                                                                                     | 武富 紹信          | 肝炎・肝がんにおける神経ペプチド受容体を介した新規制御メカニズムの解明と新規治療法への応用                                                                                                                |
| 8  | 令和3年度 | 奈良先端科学技術大学院大学                                                                             | 笹井 紀明          | グリオーシス阻害を介した網膜色素変性症緩和薬の開発                                                                                                                                    |
| 9  | 令和3年度 | University of Oslo                                                                        | Jason Matthews | Targeting PARP7 to Improve Cancer Immunotherapy                                                                                                              |
| 10 | 令和3年度 | 日本医科大学                                                                                    | 早川 清雄          | 脂質が関与する自然免疫応答の制御機構の解析                                                                                                                                        |
| 11 | 令和3年度 | 新潟大学                                                                                      | 田井中 一貴         | 全身透明化技術を用いた神経活性化による IL-6 アンプを介する炎症応答機構の解明                                                                                                                    |
| 12 | 令和3年度 | 信州大学                                                                                      | 田中 沙智          | 野沢菜漬由来乳酸菌の経口摂取による腸内細菌叢を介した宿主免疫および生体恒常性維持機構の解明とウイルス感染・感染がん予防に関する研究                                                                                            |
| 13 | 令和3年度 | 九州大学                                                                                      | 今野 大治郎         | 新規グリオーマ幹細胞表面マーカー分子の探索                                                                                                                                        |
| 14 | 令和3年度 | 東京大学                                                                                      | 根岸 英雄          | 自然免疫応答を介して炎症を惹起する内源性 RNA の解析                                                                                                                                 |
| 15 | 令和3年度 | 順天堂大学                                                                                     | 古賀 貴子          | 骨と神経の相互作用による炎症制御機構の解析                                                                                                                                        |
| 16 | 令和3年度 | 愛知県がんセンター研究所                                                                              | 青木 正博          | 大腸がん悪性化進展に伴う炎症・免疫細胞の動態変化の研究                                                                                                                                  |
| 17 | 令和3年度 | 金沢大学                                                                                      | 大島 正伸          | 大腸がん転移再発における炎症性微小環境の役割                                                                                                                                       |
| 18 | 令和3年度 | 東北大学                                                                                      | 田口 友彦          | 自然免疫応答に関わるゴルジ体膜脂質ドメインの動態解析                                                                                                                                   |
| 19 | 令和3年度 | 国立感染症研究所                                                                                  | 酒井 祥太          | 生体膜脂質スフィンゴミエリンの新規生合成・輸送経路の解明                                                                                                                                 |
| 20 | 令和3年度 | 鈴鹿医療科学大学                                                                                  | 西田 圭吾          | ウイルス・細菌感染および感染がんに対する獲得免疫系の新規制御機構解明とその制御による予防・治療効果                                                                                                            |
| 23 | 令和3年度 | 国立研究開発法人<br>国立長寿医療研究センター                                                                  | 里 直行           | 糖尿病とアルツハイマー病合併にて発現増加する遺伝子群の機能解明                                                                                                                              |
| 24 | 令和3年度 | 東京大学                                                                                      | 柳井 秀元          | SARS-CoV-2 タンパクによる IFN シグナル抑制機構の解析                                                                                                                           |
| 25 | 令和3年度 | 北海道大学                                                                                     | 滝口 満喜          | 犬種特異的な炎症性腸疾患発症の分子メカニズムの解明                                                                                                                                    |
| 26 | 令和3年度 | 和歌山県立医科大学                                                                                 | 那波 宏之          | 精神疾患発症の分子メカニズムの解明                                                                                                                                            |
| 27 | 令和3年度 | 東京大学                                                                                      | 小室 一成          | 心不全発症における IL-6 アンプと神経活性化の役割の解析                                                                                                                               |
| 28 | 令和3年度 | 北海道大学                                                                                     | 小林 進太郎         | 神経向性フラビウイルスの脳内侵入部位および機構の解明                                                                                                                                   |
| 29 | 令和3年度 | 東京大学                                                                                      | 後藤 由季子         | 神経幹細胞発生における炎症と神経活性化の影響の解析                                                                                                                                    |
| 30 | 令和3年度 | 聖マリアンナ医科大学                                                                                | 鈴木 直           | 婦人科がんにおける IL-34 の役割の解明                                                                                                                                       |
| 31 | 令和3年度 | 東北大学                                                                                      | 向井 康治朗         | TBK1 が活性化する脂質ドメインの同定                                                                                                                                         |
| 32 | 令和3年度 | 大阪大学                                                                                      | 木戸屋 浩康         | 腫瘍血管を標的とした新規治療戦略の開発                                                                                                                                          |
| 33 | 令和3年度 | 聖路加国際大学                                                                                   | 大竹 淳矢          | ウイルス感染を予防するワクチン投与および感染がん治療を最適化する新規マイクロ RNA の探索と同定                                                                                                            |
| 34 | 令和3年度 | 北海道大学                                                                                     | 渡利 英道          | 異なる組織型の HPV 陽性子宮頸がんのトランスクリプトーム解析                                                                                                                             |
| 35 | 令和3年度 | 北海道大学病院                                                                                   | 中沢 大悟          | 腎臓糸球体疾患に関わる神経免疫の役割                                                                                                                                           |
| 36 | 令和3年度 | 大阪大学                                                                                      | 廣瀬 哲郎          | 炎症誘導に関連する lncRNA の機能解析                                                                                                                                       |
| 37 | 令和3年度 | 京都大学                                                                                      | 藤田 恭之          | 老化細胞の競合と炎症誘導の関連の解析                                                                                                                                           |

| No | 年度      | 所属                                                                                        | 氏名                      | 研究課題名                                                                                                                                                          |
|----|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 38 | 令和 3 年度 | 島根大学                                                                                      | 吉山 裕規                   | マウス COVID-19 感染モデルへの EB ウイルス感染の影響の解析                                                                                                                           |
| 39 | 令和 3 年度 | 大阪大学                                                                                      | 黒崎 知博                   | B 細胞や補体系による炎症誘導の分子機構の解析                                                                                                                                        |
| 40 | 令和 3 年度 | 公益財団法人かずさ DNA 研究所                                                                         | 長谷川 嘉則                  | 新規免疫制御法による T 細胞レパトアの変化に関する解析                                                                                                                                   |
| 41 | 令和 3 年度 | 国立大学法人神戸大学                                                                                | 福本 毅                    | 色素細胞の老化制御機構に関するゲノム構造の解明                                                                                                                                        |
| 42 | 令和 3 年度 | 北里大学                                                                                      | 斉藤 康二                   | 腎糸球体上皮細胞突起形成に関わる細胞膜脂質の特定とその機能解析                                                                                                                                |
| 43 | 令和 3 年度 | 旭川医科大学                                                                                    | 伊藤 拓哉                   | マイクロインジェクション法を用いたゲノム編集マウス・ラット作製技術の確立と、腎泌尿器・生殖器組織特異的ノックアウトモデルの作出                                                                                                |
| 44 | 令和 4 年度 | 愛媛大学                                                                                      | 山下 大介                   | 老化が及ぼす脳腫瘍悪性化の脳内分子メカニズムの解明                                                                                                                                      |
| 45 | 令和 4 年度 | 金沢大学                                                                                      | 大島 正伸                   | 大腸がん転移再発における遺伝子変異と宿主反応の役割                                                                                                                                      |
| 46 | 令和 4 年度 | 神戸大学                                                                                      | 福本 毅                    | 色素細胞の老化制御機構に関するゲノム構造の解明                                                                                                                                        |
| 47 | 令和 4 年度 | 北里大学                                                                                      | 斉藤 康二                   | 癌細胞及び正常細胞におけるホスファチジルイノシトールにより FiiGAP の機能制御機構の解析                                                                                                                |
| 48 | 令和 4 年度 | 関西学院大学                                                                                    | 西脇 清二                   | 感染性癌に関わる細胞極性の破綻を「抑制」する因子の機能解析                                                                                                                                  |
| 49 | 令和 4 年度 | 福井大学                                                                                      | 木戸屋 浩康                  | 腫瘍血管のダイナミクスを制御する新規治療薬の開発                                                                                                                                       |
| 50 | 令和 4 年度 | 公益財団法人かずさ DNA 研究所                                                                         | 長谷川 嘉則                  | T 前駆細胞由来樹状細胞サブセットに関する解析                                                                                                                                        |
| 51 | 令和 4 年度 | 聖マリアンナ医科大学                                                                                | 鈴木 直                    | 婦人科がんにおける IL-34 の役割の解明                                                                                                                                         |
| 52 | 令和 4 年度 | Division of hematology, Maastricht University Medical Center                              | Wilfred T. V. Germeraad | 腫瘍免疫に関する研究                                                                                                                                                     |
| 53 | 令和 4 年度 | 東北大学                                                                                      | 田口 友彦                   | 自然免疫応答に関わるゴルジ体膜脂質ドメインの動態解析                                                                                                                                     |
| 54 | 令和 4 年度 | 東北大学                                                                                      | 向井 康治朗                  | TBK1 が活性化する脂質ドメインの同定                                                                                                                                           |
| 55 | 令和 4 年度 | 国立研究開発法人<br>国立長寿医療研究センター                                                                  | 丸山 光生                   | SARS-CoV-2 感染モデルマウスを用いた免疫老化機構の解析と重篤化との関連                                                                                                                       |
| 56 | 令和 4 年度 | 愛知県がんセンター研究所                                                                              | 青木 正博                   | 大腸がん悪性化進展に伴う炎症・免疫細胞の動態変化の研究                                                                                                                                    |
| 57 | 令和 4 年度 | 国立感染症研究所                                                                                  | 酒井 祥太                   | 生体膜脂質スフィンゴミエリンの新規生合成・輸送経路の解明                                                                                                                                   |
| 58 | 令和 4 年度 | 北海道大学                                                                                     | 武富 紹信                   | 肝炎・肝がんにおける神経ペプチド受容体を介した新規制御メカニズムの解明と新規治療法への応用                                                                                                                  |
| 59 | 令和 4 年度 | 旭川医科大学                                                                                    | 小林 博也                   | ニューロキニン A 受容体 NK2R を介した宿主炎症・免疫応答の制御と感染がん予防・治療への応用                                                                                                              |
| 60 | 令和 4 年度 | 和歌山県立医科大学                                                                                 | 橋本 真一                   | IFN-STAT1 シグナルを介したウイルス・細菌感染の慢性化によるがん発症メカニズムの解明と感染がん治療への応用                                                                                                      |
| 61 | 令和 4 年度 | 鈴鹿医療科学大学                                                                                  | 西田 圭吾                   | ウイルス・細菌感染および感染がんに対する獲得免疫系の新規制御機構解明とその制御による予防・治療効果                                                                                                              |
| 62 | 令和 4 年度 | 信州大学                                                                                      | 田中 沙智                   | 野沢菜漬由来乳酸菌の経口摂取による腸内細菌叢を介した宿主免疫および生体恒常性維持機構の解明とウイルス感染・感染がん予防に関する研究                                                                                              |
| 63 | 令和 4 年度 | 近畿大学                                                                                      | 今野 大治郎                  | 新規グリオーマ幹細胞表面マーカー分子の探索                                                                                                                                          |
| 64 | 令和 4 年度 | 京都大学                                                                                      | 南 ジンミン                  | がんの放射線治療抵抗性におけるサイトカインの解析                                                                                                                                       |
| 65 | 令和 4 年度 | 横浜市立大学                                                                                    | 小沼 剛                    | EVb 陽性がん治療薬の創出に向けた BRD4ET ドメイン阻害剤の開発                                                                                                                           |
| 66 | 令和 4 年度 | Indian Institute of Science Education and Research (IISER), Bhopal, Madhya Pradesh, India | Himanshu Kumar          | Identification and characterization of novel coding and non-coding genes regulating the innate immunity during virus infection and cancer. (The Seventh Phase) |
| 67 | 令和 4 年度 | 聖路加国際大学                                                                                   | 大竹 淳矢                   | ウイルス感染を予防するワクチン投与および感染がん治療を最適化する新規マイクロ RNA の探索と同定                                                                                                              |
| 68 | 令和 4 年度 | 金沢医科大学                                                                                    | 加藤 友久                   | ヒト iPS 細胞を用いた樹状細胞ワクチンの開発                                                                                                                                       |
| 69 | 令和 4 年度 | 東京大学                                                                                      | 根岸 英雄                   | I 型 IFN 応答を制御する薬剤の開発およびその機構解明                                                                                                                                  |
| 70 | 令和 4 年度 | 東京大学                                                                                      | 柳井 秀元                   | 自然免疫応答シグナルによる腫瘍免疫微小環境制御機構の解明                                                                                                                                   |
| 71 | 令和 4 年度 | 旭川医科大学                                                                                    | 伊藤 拓哉                   | マイクロインジェクション法を用いたゲノム編集マウス・ラット作製技術の確立と、腎泌尿器・生殖器組織特異的ノックアウトモデルの作出                                                                                                |

| No  | 年度      | 所属                                             | 氏名                           | 研究課題名                                                                                                                                                                             |
|-----|---------|------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 72  | 令和 4 年度 | 奈良先端科学技術大学院大学                                  | 笹井 紀明                        | 神経幹細胞の分化におけるヘッジホッグシグナルの役割                                                                                                                                                         |
| 73  | 令和 4 年度 | 日本医科大学                                         | 早川 清雄                        | 脂質が関与する自然免疫応答の制御機構の解析                                                                                                                                                             |
| 74  | 令和 4 年度 | University of Oslo                             | Jason Matthews               | Targeting PARP7-AHR axis to Improve Cancer Immunotherapy                                                                                                                          |
| 75  | 令和 4 年度 | University of Abuja                            | Salamatu S. Machunga-Mambula | Innate immune responses of selected local Nigerian herbs that have anticancer activity on macrophages and their effects on prostate and breast cancer cells in vitro and in vivo. |
| 76  | 令和 4 年度 | University of Chittagong, Bangladesh           | Sunanda Baidya               | Elucidation of the role of SKIV2L in innate immunity                                                                                                                              |
| 77  | 令和 4 年度 | 島根大学                                           | 吉山 裕規                        | マウス COVID-19 感染モデルの作成と解析                                                                                                                                                          |
| 78  | 令和 4 年度 | 横浜市立大学                                         | 高橋 秀尚                        | 炎症誘導に関連する転写制御機構の解明                                                                                                                                                                |
| 79  | 令和 4 年度 | 順天堂大学                                          | 金光 昌史                        | ピロリ菌に対する宿主応答による胃癌発がん機序の解明                                                                                                                                                         |
| 80  | 令和 4 年度 | 大阪大学                                           | 黒崎 知博                        | 新型コロナウイルス感染症における B 細胞応答機構の解析                                                                                                                                                      |
| 81  | 令和 4 年度 | 東京大学                                           | 小室 一成                        | IL-6 アンブとゲートウェイ反射を起点とした心不全発症メカニズムの解析                                                                                                                                              |
| 82  | 令和 4 年度 | 北海道大学                                          | 小林 進太郎                       | 神経向性フラビウイルス感染モデルマウスを用いた脳内侵入機構の解明                                                                                                                                                  |
| 83  | 令和 4 年度 | 大阪大学                                           | 審良 静男                        | IL-6 アンブ関連遺伝子欠損マウスを用いた慢性炎症病態の解析                                                                                                                                                   |
| 84  | 令和 4 年度 | 沖縄科学技術大学院大学                                    | 真野 智之                        | 神経 - 免疫連環制御手法の探索に向けたクラウド画像解析システムの開発                                                                                                                                               |
| 85  | 令和 4 年度 | 北海道大学                                          | 中沢 大悟                        | 神経 - 免疫のインタラクションを介した腎臓系球体疾患発症メカニズムの解析                                                                                                                                             |
| 86  | 令和 4 年度 | 新潟大学                                           | 田井中 一貴                       | 組織透明化技術を用いた微小炎症機構の解明                                                                                                                                                              |
| 87  | 令和 4 年度 | 名古屋大学                                          | 島村 徹平                        | トランスオミクス解析手法を用いた神経 - 免疫連環制御手法の探索                                                                                                                                                  |
| 88  | 令和 4 年度 | 北海道大学                                          | 滝口 満喜                        | イヌ腸管ポリープ発症の分子メカニズム解明                                                                                                                                                              |
| 89  | 令和 4 年度 | 京都大学                                           | 藤田 恭之                        | 炎症増幅機構の細胞競合への影響の解明                                                                                                                                                                |
| 90  | 令和 4 年度 | 和歌山県立医科大学                                      | 那波 宏之                        | 母子感染後の児における精神疾患後遺症の発症メカニズムの解明                                                                                                                                                     |
| 91  | 令和 4 年度 | 大阪大学                                           | 廣瀬 哲郎                        | IL-6 アンブの誘導における長鎖ノンコーディング RNA の役割                                                                                                                                                 |
| 92  | 令和 4 年度 | Karl Landsteiner University of Health Sciences | Dagmar Stoiber-Sakaguchi     | STAT3 isoforms in host parasite interaction                                                                                                                                       |
| 93  | 令和 5 年度 | 愛媛大学                                           | 高田 泰次                        | 肝移植後の虚血性胆管炎に対する治療戦略                                                                                                                                                               |
| 94  | 令和 5 年度 | 京都大学                                           | 南 ジンミン                       | がんの放射線治療抵抗性におけるサイトカインの解析                                                                                                                                                          |
| 95  | 令和 5 年度 | 愛媛大学                                           | 山下 大介                        | 高齢悪性グリオーマにおける特異的 microRNA の機能解析と悪性化メカニズムの解明                                                                                                                                       |
| 96  | 令和 5 年度 | 北里大学                                           | 斉藤 康二                        | 癌細胞および正常細胞におけるホスファチジルイノシトールによる FilGAP の機能制御機構の解析                                                                                                                                  |
| 97  | 令和 5 年度 | 公益財団法人かずさ DNA 研究所                              | 長谷川 嘉則                       | T 前駆細胞由来樹状細胞サブセットに関する解析                                                                                                                                                           |
| 98  | 令和 5 年度 | 東北大学                                           | 田口 友彦                        | 自然免疫応答に関わるゴルジ体膜脂質ドメインの動態解析                                                                                                                                                        |
| 99  | 令和 5 年度 | 奈良先端科学技術大学院大学                                  | 笹井 紀明                        | アデノ随伴ウイルスを用いた成体への効率的な遺伝子導入法の開発                                                                                                                                                    |
| 100 | 令和 5 年度 | University of Abuja, Nigeria                   | Salamatu S. Machunga-Mambula | Innate Immune responses of selected Nigerian local herbs that have anticancer activity on macrophages and their effects on prostate and breast cancer in vitro and in vivo.       |
| 101 | 令和 5 年度 | 神戸大学                                           | 福本 毅                         | 色素細胞の老化制御機構に関するゲノム構造の解明                                                                                                                                                           |
| 102 | 令和 5 年度 | 北海道大学                                          | 谷口 浩二                        | 感染関連消化器がんの炎症記憶に関する研究                                                                                                                                                              |
| 103 | 令和 5 年度 | 北海道大学                                          | 小林 進太郎                       | 脳炎発症につながる神経向性フラビウイルスの中枢神経組織侵入の分子機構の解明                                                                                                                                             |
| 104 | 令和 5 年度 | University of Oslo                             | Jason Matthews               | Targeting AHR and PARP7 to Improve Cancer Immunotherapy                                                                                                                           |
| 105 | 令和 5 年度 | 東京大学                                           | 根岸 英雄                        | I 型 IFN 応答を制御する薬剤の開発およびその機構解明                                                                                                                                                     |



| No  | 年度      | 所属                                                                                              | 氏名               | 研究課題名                                                                                                                                                         |
|-----|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 106 | 令和 5 年度 | 福井大学                                                                                            | 林 弓美子            | 血管新生阻害剤耐性腫瘍に対する新規治療法の開発                                                                                                                                       |
| 107 | 令和 5 年度 | 東京大学                                                                                            | 柳井 秀元            | 自然免疫応答シグナルによる腫瘍免疫微小環境制御機構の解明                                                                                                                                  |
| 108 | 令和 5 年度 | 金沢大学                                                                                            | 大島 正伸            | 転移性大腸がんを標的とした薬剤探索研究                                                                                                                                           |
| 109 | 令和 5 年度 | 国立研究開発法人<br>国立長寿医療研究センター                                                                        | 丸山 光生            | 老化細胞可視化制御モデルマウスを用いた免疫老化関連の SASP 特異的セカンドメッセンジャーの探索                                                                                                             |
| 110 | 令和 5 年度 | 近畿大学                                                                                            | 今野 大治郎           | 新規グリオーマ幹細胞表面マーカー分子の探索                                                                                                                                         |
| 111 | 令和 5 年度 | 旭川医科大学                                                                                          | 原 英樹             | 感染症における異物認識システムの活性化機構と病態および癌化への影響                                                                                                                             |
| 112 | 令和 5 年度 | 花王株式会社                                                                                          | 高橋 典敬            | 歯周病に関わる免疫応答の解析                                                                                                                                                |
| 113 | 令和 5 年度 | 愛知県がんセンター研究所                                                                                    | 青木 正博            | 大腸がん悪性化進展に伴う炎症・免疫細胞の動態変化の研究                                                                                                                                   |
| 114 | 令和 5 年度 | 北海道大学                                                                                           | 滝口 満喜            | 人と動物で共通する炎症性腸疾患発症の分子メカニズムの解明                                                                                                                                  |
| 115 | 令和 5 年度 | 自然科学研究機構                                                                                        | 長谷部 理絵           | ゲートウェイ反射神経回路の解析とニューロモデュレーションによる炎症病態の制御                                                                                                                        |
| 116 | 令和 5 年度 | 国立感染症研究所                                                                                        | 酒井 祥太            | 病原体感染における脂質動態の解析                                                                                                                                              |
| 117 | 令和 5 年度 | 日本医科大学                                                                                          | 早川 清雄            | 脂質が関与する自然免疫応答の制御機構の解析                                                                                                                                         |
| 118 | 令和 5 年度 | 島根大学                                                                                            | 吉山 裕規            | EB ウイルスに対する炎症応答機構の解明                                                                                                                                          |
| 119 | 令和 5 年度 | Indian Institute of Science<br>Education and Research (IISER),<br>Bhopal, Madhya Pradesh, India | Himanshu Kumar   | Identification and characterization of novel coding and non-coding genes regulating the innate immunity during virus infection and cancer. (The Eighth Phase) |
| 120 | 令和 5 年度 | 順天堂大学                                                                                           | 松本 征仁            | 内分泌疾患の発症と自然免疫との相関                                                                                                                                             |
| 121 | 令和 5 年度 | 広島大学                                                                                            | 大段 秀樹            | 癌及び移植における新規免疫療法の開発研究                                                                                                                                          |
| 122 | 令和 5 年度 | 横浜市立大学                                                                                          | 小沼 剛             | EBV 陽性がん治療薬の創出に向けた BRD4 ET ドメイン阻害剤の開発                                                                                                                         |
| 123 | 令和 5 年度 | 旭川医科大学                                                                                          | 松本 成史            | マイクロインジェクション法を用いたゲノム編集マウス・ラット作製技術の確立と、腎泌尿器・生殖器組織特異的ノックアウトモデルの作出                                                                                               |
| 124 | 令和 5 年度 | 名古屋市立大学                                                                                         | 肥田 重明            | アトピー性皮膚炎の増悪に関与する細菌由来分子の解析                                                                                                                                     |
| 125 | 令和 5 年度 | 日本医科大学武蔵小杉病院                                                                                    | 大山 寛照            | 神経炎症におけるオレキシシンシステムの役割の解明                                                                                                                                      |
| 126 | 令和 5 年度 | Medical University of Vienna                                                                    | Shinya Sakaguchi | Role of histone deacetylases 1 for anti-viral innate immune responses                                                                                         |
| 127 | 令和 5 年度 | 山口大学                                                                                            | 朝霧 成拳            | 持続的炎症が生み出す骨芽細胞と破骨細胞の新しい関係性の解明による骨破壊病態の理解                                                                                                                      |
| 128 | 令和 5 年度 | 富山大学附属病院                                                                                        | 仁井見 英樹           | 敗血症起炎菌の菌種および菌数と自然免疫応答の解析                                                                                                                                      |
| 129 | 令和 5 年度 | 東京大学                                                                                            | 後藤 由季子           | 神経幹細胞発生における炎症と神経活性化の影響の解析                                                                                                                                     |
| 130 | 令和 5 年度 | 沖縄科学技術大学院大学                                                                                     | 真野 智之            | 神経 - 免疫連環制御手法の探索に向けたクラウド画像解析システムの開発                                                                                                                           |
| 131 | 令和 5 年度 | 北海道大学                                                                                           | 中沢 大悟            | 神経 - 免疫のインタラミクスを介した腎臓糸球体疾患発症メカニズムの解析                                                                                                                          |
| 132 | 令和 5 年度 | 新潟大学                                                                                            | 田井中 一貴           | 組織透明化技術を用いた微小炎症機構の解明                                                                                                                                          |
| 133 | 令和 5 年度 | 東京医科歯科大学                                                                                        | 島村 徹平            | トランスオミクス解析手法を用いた神経 - 免疫連環制御手法の探索                                                                                                                              |
| 134 | 令和 5 年度 | 京都大学                                                                                            | 梶島 健治            | 皮膚における神経回路と炎症誘導                                                                                                                                               |
| 135 | 令和 5 年度 | 東京大学                                                                                            | 小室 一成            | IL-6 アンプとゲートウェイ反射を起点とした心不全発症メカニズムの解析                                                                                                                          |
| 136 | 令和 5 年度 | 量子科学技術研究開発機構                                                                                    | 田中 勇希            | 量子センシング技術による超高感度検出系の確立                                                                                                                                        |
| 137 | 令和 5 年度 | 量子科学技術研究開発機構                                                                                    | 大木 出             | AI ベースの相互作用解析を用いた IL-6 アンプ経路の網羅的解析                                                                                                                            |
| 138 | 令和 5 年度 | 大阪大学                                                                                            | 黒崎 知博            | 新型コロナウイルス感染症における B 細胞応答機構の解析                                                                                                                                  |
| 139 | 令和 5 年度 | 京都大学                                                                                            | 藤田 恭之            | 老化細胞の競合と炎症誘導の関連の解析                                                                                                                                            |
| 140 | 令和 5 年度 | 大阪大学                                                                                            | 廣瀬 哲郎            | 炎症誘導に関連する lncRNA の機能解析                                                                                                                                        |
| 141 | 令和 5 年度 | 東京大学                                                                                            | 高柳 広             | 病原性線維芽細胞サブセットの分化メカニズム                                                                                                                                         |
| 142 | 令和 5 年度 | 和歌山県立医科大学                                                                                       | 那波 宏之            | COVID-19 様病態マウスモデルを用いた、疾患重症化における EGF 受容体シグナル伝達的作用                                                                                                             |

## 2. 萌芽的共同研究 実施課題

| No | 年度    | 所属                                         | 氏名                   | 研究課題名                                                                                                                                                    |
|----|-------|--------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | 令和3年度 | Charles University                         | Andrea Stofkova      | Study of the mechanism of the light gateway reflex                                                                                                       |
| 2  | 令和3年度 | University of Massachusetts Medical School | Eric S Huseby        | Study for the pathogenesis of CD4 and CD8 T cell-mediated neuroinflammation                                                                              |
| 3  | 令和3年度 | 東京理科大学                                     | 小園 晴生                | 組織特異的自己反応性 T 細胞の検出系の開発                                                                                                                                   |
| 4  | 令和3年度 | 大阪大学                                       | 谷口 正輝                | 超高感度量子計測デバイスと生理情報デバイスの融合デバイスの開発と社会実装                                                                                                                     |
| 5  | 令和3年度 | 大阪大学                                       | 田中 宏樹                | コロナウイルス感染を予防する健康食品の解析                                                                                                                                    |
| 6  | 令和3年度 | National University of Singapore           | Yu Chun Kong, Vector | Mechanistic analysis of autoreactive T cell exhaustion via Complete Freund's Adjuvant                                                                    |
| 7  | 令和3年度 | 九州大学                                       | 須山 幹太                | ダックスフンドのゲノム DNA に存在する炎症性長疾患を誘導する一塩基変異の検出と解析                                                                                                              |
| 8  | 令和3年度 | RIKEN                                      | Sidonia FAGARASAN    | Study of the role of immune system and intestinal bacteria in perivascular microinflammation and development of novel inflammation markers and treatment |
| 9  | 令和3年度 | 名古屋大学                                      | 安井 隆雄                | 微小炎症周囲の組織特異的炎症反応性細胞群から分泌される因子群を検出する量子 AI デバイス技術の開発                                                                                                       |
| 10 | 令和3年度 | 九州大学                                       | 磯部 紀子                | 中枢神経系自己免疫疾患での血管周囲炎症における遺伝的要因と疾患表現型の関連性の解明                                                                                                                |
| 11 | 令和3年度 | 量子科学技術研究開発機構                               | 五十嵐 龍治               | 超微量検体の微小炎症発見および特性把握に資するナノ量子センサ材料と計測法の開発                                                                                                                  |
| 12 | 令和3年度 | 徳島大学                                       | 佐田 正隆                | 動脈硬化における血管周囲における慢性炎症の検出法と制御法の開発                                                                                                                          |
| 13 | 令和3年度 | 新潟大学                                       | 上野 将紀                | 血管周囲微小炎症に応答し機能する神経回路の同定と制御                                                                                                                               |
| 14 | 令和3年度 | 名古屋大学                                      | 村上 裕                 | 組織特異的な微小炎症検出のための人工抗体の開発                                                                                                                                  |
| 15 | 令和3年度 | 京都大学                                       | 茶本 健司                | 加齢やがん治療に伴う自己免疫疾患における微小炎症誘導機構の解明                                                                                                                          |
| 16 | 令和3年度 | 東京大学                                       | 津本 浩平                | オミクスとナノボディ開発による血管ゲートと自己反応性活性化リンパ球の検出技術の開発                                                                                                                |
| 17 | 令和3年度 | 大阪市立大学                                     | 藤原 正澄                | 量子ナノセンサを用いた血管周囲微小炎症検出法の開発                                                                                                                                |
| 18 | 令和3年度 | 東京大学                                       | 藤尾 圭志                | 免疫疾患の血管炎症の遺伝的リスクと関連する自己反応性 T 細胞サブセットマーカーの開発                                                                                                              |
| 19 | 令和3年度 | 大阪大学                                       | 鷲尾 隆                 | 量子計測技術と計測解析指向 AI 技術を統合した未病血管周囲微小炎症検知技術の開発                                                                                                                |
| 20 | 令和3年度 | 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構                       | 樋口 真人                | 広視野顕微鏡、PET、MRI による生体ミクロおよびマクロ量子イメージング技術の開発                                                                                                               |
| 21 | 令和3年度 | 東京大学                                       | 佐々木 拓哉               | 病態モデルにおける迷走神経刺激の効果検証と刺激最適化法の開発                                                                                                                           |
| 22 | 令和3年度 | 宇宙航空研究開発機構 (JAXA)                          | 上村 大輔                | 慢性炎症および臓器連関に対する微小重力および過剰重力の影響の解析                                                                                                                         |
| 23 | 令和3年度 | 宇宙航空研究開発機構 (JAXA)                          | 芝 大                  | 慢性炎症および臓器連関に対する微小重力および過剰重力の影響の解析                                                                                                                         |
| 24 | 令和3年度 | 青山学院大学                                     | 三岡 哲生                | 出芽酵母の高压感受性に関与する機能未知遺伝子の解析                                                                                                                                |
| 25 | 令和3年度 | 東京大学                                       | 谷口 維紹                | 母子感染症におけるインターフェロンの病理学的役割                                                                                                                                 |
| 26 | 令和4年度 | Charles University                         | Andrea Stofkova      | Study of the mechanism of the light gateway reflex                                                                                                       |
| 27 | 令和4年度 | University of Massachusetts Medical School | Eric S Huseby        | Study for the pathogenesis of CD4 and CD8 T cell-mediated neuroinflammation                                                                              |
| 28 | 令和4年度 | 東京理科大学                                     | 小園 晴生                | 組織特異的自己反応性 T 細胞の検出系の開発                                                                                                                                   |
| 29 | 令和4年度 | 大阪大学                                       | 谷口 正輝                | 超高感度量子計測デバイスと生理情報デバイスの融合デバイスの開発と社会実装                                                                                                                     |
| 30 | 令和4年度 | 大阪大学                                       | 田中 宏樹                | コロナウイルス感染を予防する健康食品の解析                                                                                                                                    |
| 31 | 令和4年度 | RIKEN                                      | Sidonia FAGARASAN    | Study of the role of immune system and intestinal bacteria in perivascular microinflammation and development of novel inflammation markers and treatment |



| No | 年度      | 所属                             | 氏名                     | 研究課題名                                                                                                                           |
|----|---------|--------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 32 | 令和 4 年度 | 名古屋大学                          | 安井 隆雄                  | 微小炎症周囲の組織特異的炎症反応性細胞群から分泌される因子群を検出する量子 AI デバイス技術の開発                                                                              |
| 33 | 令和 4 年度 | 九州大学                           | 磯部 紀子                  | 中枢神経系自己免疫疾患での血管周囲炎症における遺伝的要因と疾患表現型の関連性の解明                                                                                       |
| 34 | 令和 4 年度 | 量子科学技術研究開発機構                   | 五十嵐 龍治                 | 超微量検体の微小炎症発見および特性把握に資するナノ量子センサ材料と計測法の開発                                                                                         |
| 35 | 令和 4 年度 | 徳島大学                           | 佐田 正隆                  | 動脈硬化における血管周囲における慢性炎症の検出法と制御法の開発                                                                                                 |
| 36 | 令和 4 年度 | 新潟大学                           | 上野 将紀                  | 血管周囲微小炎症に応答し機能する神経回路の同定と制御                                                                                                      |
| 37 | 令和 4 年度 | 名古屋大学                          | 村上 裕                   | 組織特異的な微小炎症検出のための人工抗体の開発                                                                                                         |
| 38 | 令和 4 年度 | 京都大学                           | 茶本 健司                  | 加齢やがん治療に伴う自己免疫疾患における微小炎症誘導機構の解明                                                                                                 |
| 39 | 令和 4 年度 | 東京大学                           | 津本 浩平                  | オミクスとナノボディ開発による血管ゲートと自己反応性活性化リンパ球の検出技術の開発                                                                                       |
| 40 | 令和 4 年度 | 岡山大学                           | 藤原 正澄                  | 量子ナノセンサを用いた血管周囲微小炎症検出法の開発                                                                                                       |
| 41 | 令和 4 年度 | 東京大学                           | 藤尾 圭志                  | 免疫疾患の血管炎症の遺伝的リスクと関連する自己反応性 T 細胞サブセットマーカーの開発                                                                                     |
| 42 | 令和 4 年度 | 大阪大学                           | 鷲尾 隆                   | 量子計測技術と計測解析指向 AI 技術を統合した未病血管周囲微小炎症検知技術の開発                                                                                       |
| 43 | 令和 4 年度 | 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構           | 樋口 真人                  | 広視野顕微鏡、PET、MRI による生体ミクロおよびマクロ量子イメージング技術の開発                                                                                      |
| 44 | 令和 4 年度 | 東北大学                           | 佐々木 拓哉                 | 病態モデルにおける迷走神経刺激の効果検証と刺激最適化法の開発                                                                                                  |
| 45 | 令和 4 年度 | 宇宙航空研究開発機構 (JAXA)              | 上村 大輔                  | 慢性炎症および臓器連関に対する微小重力および過剰重力の影響の解析                                                                                                |
| 46 | 令和 4 年度 | 宇宙航空研究開発機構 (JAXA)              | 芝 大                    | 慢性炎症および臓器連関に対する微小重力および過剰重力の影響の解析                                                                                                |
| 47 | 令和 4 年度 | 東京工業大学                         | 大河内 美奈                 | ハイスループットペプチド合成技術を用いた活性化自己反応性 T 細胞検出法の開発                                                                                         |
| 48 | 令和 4 年度 | 東京大学                           | 谷口 維紹                  | 母子感染症におけるインターフェロンの病理学的役割                                                                                                        |
| 49 | 令和 4 年度 | 熊本大学                           | 鈴 伸也                   | ヒト IL-34 の機能解析                                                                                                                  |
| 50 | 令和 4 年度 | 東京大学                           | 上田 善文                  | 脂質プローブ in vivo イメージングによる組織脂質分布動態の解析                                                                                             |
| 51 | 令和 4 年度 | 東京大学                           | PETERSON Jorger        | 新規がん研究基盤 FINDS を用いた膵がん発症機構の網羅的解明                                                                                                |
| 52 | 令和 4 年度 | 東京大学                           | 加藤 和則                  | ウイルス感染および感染がん治療に資する新規バイオマーカーの探索と同定                                                                                              |
| 53 | 令和 5 年度 | 東京理科大学                         | 小園 晴生                  | 組織特異的自己反応性 T 細胞の検出系の開発                                                                                                          |
| 54 | 令和 5 年度 | 東京工業大学                         | 大河内 美奈                 | ハイスループットペプチド合成技術を用いた活性化自己反応性 T 細胞検出法の開発                                                                                         |
| 55 | 令和 5 年度 | 東京大学                           | PETERSON Jorgen Walker | ショウジョウバエを用いた個体表現型スクリーニングによる膵がん新規治療候補の網羅的探索                                                                                      |
| 56 | 令和 5 年度 | 東京大学                           | 鈴木 邦律                  | 疎水性色素 R18 によるオートファゴソーム膜の染色法の確立に向けた研究                                                                                            |
| 57 | 令和 5 年度 | 東京大学                           | 藤尾 圭志                  | 免疫疾患の血管炎症の遺伝的リスクと関連する自己反応性 T 細胞サブセットマーカーの開発                                                                                     |
| 58 | 令和 5 年度 | 九州大学                           | 磯部 紀子                  | 中枢神経系自己免疫疾患での血管周囲炎症における遺伝的要因と疾患表現型の関連性の解明                                                                                       |
| 59 | 令和 5 年度 | 大阪大学                           | 谷口 正輝                  | 超高感度量子計測デバイスと生理情報デバイスの融合デバイスの開発と社会実装                                                                                            |
| 60 | 令和 5 年度 | 東京工業大学                         | 安井 隆雄                  | 微小炎症周囲の組織特異的炎症反応性細胞群から分泌される因子群を検出する量子 AI デバイス技術の開発                                                                              |
| 61 | 令和 5 年度 | The Scripps Research Institute | Luke Lairson           | Identification of novel chemicals that enhance or prevent oligodendrocyte precursor cell differentiation and their myelination. |
| 62 | 令和 5 年度 | Charles University             | Andrea Stofkova        | Study of the mechanism of the light gateway reflex                                                                              |

| No | 年度      | 所属                                              | 氏名                 | 研究課題名                                                                                  |
|----|---------|-------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 63 | 令和 5 年度 | 京都大学                                            | 茶本 健司              | 加齢やがん治療に伴う自己免疫疾患における微小炎症誘導機構の解明                                                        |
| 64 | 令和 5 年度 | The University of North Carolina at Chapel Hill | Bob Goldstein      | Dissecting the mechanisms of multi-cellular polarity in <i>C. elegans</i> early embryo |
| 65 | 令和 5 年度 | Max Planck Institute                            | Stephan Grill      | Dissecting the mechanisms of multi-cellular polarity in <i>C. elegans</i> early embryo |
| 66 | 令和 5 年度 | McGill University                               | Abigail Gerhold    | Dissecting the mechanisms of multi-cellular polarity in <i>C. elegans</i> early embryo |
| 67 | 令和 5 年度 | Wayne State University                          | Joshua N. Bembenek | Dissecting the mechanisms of multi-cellular polarity in <i>C. elegans</i> early embryo |
| 68 | 令和 5 年度 | 東京理科大学                                          | 中村 由和              | 上皮細胞遊走機構におけるラフト脂質分布の胴体に関する研究                                                           |
| 69 | 令和 5 年度 | 東京大学                                            | 菊地 泰生              | 線虫 <i>C.elegans</i> におけるタンパク質分解実験系の開発                                                  |
| 70 | 令和 5 年度 | 理化学研究所                                          | 神原 丈敏              | 細胞移動における微小管結合因子 GEF-H1 の機能解析                                                           |
| 71 | 令和 5 年度 | INSTITUTE OF MOLECULAR AND CEL                  | YI-CHUN WU         | Functional analysis of cell death genes in <i>C. elegans</i> oogenesis                 |
| 72 | 令和 5 年度 | 京都大学                                            | 吉成 成弘              | 細胞移動における微小管結合因子 GEF-H1 の機能解析                                                           |
| 73 | 令和 5 年度 | 国立遺伝子学研究所                                       | 澤 齊                | 線虫 <i>C.elegans</i> におけるタンパク質分解実験系の開発                                                  |
| 74 | 令和 5 年度 | 基礎生物学研究所                                        | 青木 一洋              | 細胞移動における微小管結合因子 GEF-H1 の機能解析                                                           |
| 75 | 令和 5 年度 | 京都大学                                            | 吉成 成弘              | 細胞移動における微小管結合因子 GEF-H1 の機能解析                                                           |
| 76 | 令和 5 年度 | 横浜市立大学                                          | 谷本 博一              | 細胞移動における微小管結合因子 GEF-H1 の機能解析                                                           |
| 77 | 令和 5 年度 | 基礎生物学研究所                                        | 坂本 丞               | 光温度遺伝学法に使用する顕微鏡システムの開発                                                                 |
| 78 | 令和 5 年度 | 基礎生物学研究所                                        | 坂本 丞               | 光温度遺伝学法に使用する顕微鏡システムの開発                                                                 |
| 79 | 令和 5 年度 | 九州大学                                            | 久保木 タツサニーヤ         | 細胞移動における微小管結合因子 GEF-H1 の機能解析                                                           |
| 80 | 令和 5 年度 | 東京有明医療大学                                        | 松浦 悠人              | 鍼灸治療における神経回路活性化機構の解析                                                                   |
| 81 | 令和 5 年度 | 和歌山県立医科大学                                       | 雑賀 司珠也             | ゲートウェイ反射と眼科疾患の関心の解析                                                                    |
| 82 | 令和 5 年度 | 大阪大学                                            | 前田 和彦              | ゲートウェイ反射による自然免疫細胞の活性化機構解析                                                              |
| 83 | 令和 5 年度 | 大阪大学                                            | James Wing         | 末梢血の網羅的分子発現解析                                                                          |
| 84 | 令和 5 年度 | 名古屋大学                                           | 濱口 知成              | 新規ゲートウェイ反射モデルの作成                                                                       |
| 85 | 令和 5 年度 | 名古屋大学                                           | 川口 彰太              | IL-6 アンブによるエクソソーム発現機構の解析                                                               |
| 86 | 令和 5 年度 | 公益財団法人動物中央研究所                                   | 花澤 麻美              | ヒト化マウスを用いた新規ヒト T 細胞分画の解析                                                               |
| 87 | 令和 5 年度 | 岡山大学                                            | 辻 岳人               | IL-6 アンブ制御因子の解析                                                                        |
| 88 | 令和 5 年度 | 名古屋大学                                           | 森 大輔               | ゲートウェイ反射と精神疾患の関連性の解析                                                                   |

### 3. 共同研究集会

| No | 開催日                  | 開催手法     | タイトル                                             |
|----|----------------------|----------|--------------------------------------------------|
| 1  | 令和 3 年 8 月 13 日      | WEB 開催   | 合原・村上ムーンショット Project 合同ワークショップ                   |
| 2  | 令和 3 年 10 月 1 日      | WEB 開催   | 第 7 回北大部局横断シンポジウム                                |
| 3  | 令和 3 年 10 月 21 日     | WEB 開催   | リエゾンラボ炎症シンポジウム                                   |
| 4  | 令和 4 年 3 月 29 ～ 30 日 | 対面       | こども研究所                                           |
| 5  | 令和 4 年 8 月 12 日      | WEB・対面開催 | リエゾンラボ炎症シンポジウム                                   |
| 6  | 令和 4 年 10 月 9 日      | 対面       | 第 1 回遺伝子病制御研究所・生理学研究所合同シンポジウム                    |
| 7  | 令和 4 年 10 月 22 日     | 対面       | 北海道癌談話会例会                                        |
| 8  | 令和 4 年 10 月 28 日     | WEB 開催   | 第 8 回北大部局横断シンポジウム                                |
| 9  | 令和 5 年 3 月 29 日      | 対面開催     | 感染、免疫、がん、炎症                                      |
| 10 | 令和 5 年 9 月 5 日       | WEB・対面開催 | 北海道大学遺伝子病制御研究所 生理学研究所ジョイントシンポジウム（リエゾンラボ炎症シンポジウム） |
| 11 | 令和 5 年 10 月 11 日     | WEB・対面開催 | 第 9 回北大・部局横断シンポジウム 新領域創成に向けた若手連携の挑戦              |
| 12 | 令和 5 年 9 月 13 ～ 15 日 | 対面       | 量子生命科学先端フォーラム 2023 夏の研究会                         |
| 13 | 令和 5 年 11 月 10 日     | 対面       | 令和 5 年度「感染がん」全国共同研究拠点シンポジウム                      |

## 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）

（令和4年3月31日）

| 氏名    | 運営 | 課題 | 所属              |
|-------|----|----|-----------------|
| 田中 一馬 | ○  | ◎  | 北海道大学遺伝子病制御研究所  |
| 村上 正晃 | ◎  | ○  | 北海道大学遺伝子病制御研究所  |
| 高岡 晃教 | ○  | ○  | 北海道大学遺伝子病制御研究所  |
| 福原 崇介 | ○  | ○  | 北海道大学遺伝子病制御研究所  |
| 宮園 浩平 | ○  | ○  | 北海道大学遺伝子病制御研究所  |
| 曾我 朋義 | ○  | ○  | 慶応大先端生命科学研究所    |
| 菊池 章  | ○  | ○  | 大阪大学医学研究科・医学部   |
| 畠山 昌則 | ○  | ○  | 東京大学大学院医学系研究科   |
| 松浦 善治 | ○  | ○  | 大阪大学感染症総合教育研究拠点 |

（令和5年3月31日）

| 氏名    | 運営 | 課題 | 所属              |
|-------|----|----|-----------------|
| 村上 正晃 | ○  | ◎  | 北海道大学遺伝子病制御研究所  |
| 茂木 文夫 | ◎  | ○  | 北海道大学遺伝子病制御研究所  |
| 高岡 晃教 | ○  | ○  | 北海道大学遺伝子病制御研究所  |
| 園下 将大 | ○  | ○  | 北海道大学遺伝子病制御研究所  |
| 野田 展生 | ○  | ○  | 北海道大学遺伝子病制御研究所  |
| 福原 崇介 | ○  | ○  | 北海道大学医学研究院      |
| 高柳 広  | ○  | ○  | 東京大学大学院医学系研究科   |
| 曾我 朋義 | ○  | ○  | 慶応義塾大学先端生命学研究所  |
| 大島 正伸 | ○  | ○  | 金沢大学がん進展制御研究所   |
| 藤田 泰之 | ○  | ○  | 京都大学大学院医学研究科    |
| 松浦 義治 | ○  | ○  | 大阪大学感染症総合教育研究拠点 |
| 廣瀬 哲郎 | ○  | ○  | 大阪大学大学院生命機能研究科  |

（令和6年3月31日）

| 氏名    | 運営 | 課題 | 所属              |
|-------|----|----|-----------------|
| 村上 正晃 | ○  | ◎  | 北海道大学遺伝子病制御研究所  |
| 茂木 文夫 | ◎  | ○  | 北海道大学遺伝子病制御研究所  |
| 高岡 晃教 | ○  | ○  | 北海道大学遺伝子病制御研究所  |
| 園下 将大 | ○  | ○  | 北海道大学遺伝子病制御研究所  |
| 野田 展生 | ○  | ○  | 北海道大学遺伝子病制御研究所  |
| 福原 崇介 | ○  | ○  | 北海道大学医学研究院      |
| 高柳 広  | ○  | ○  | 東京大学大学院医学系研究科   |
| 曾我 朋義 | ○  | ○  | 慶応義塾大学先端生命学研究所  |
| 大島 正伸 | ○  | ○  | 金沢大学がん進展制御研究所   |
| 藤田 泰之 | ○  | ○  | 京都大学大学院医学研究科    |
| 松浦 義治 | ○  | ○  | 大阪大学感染症総合教育研究拠点 |
| 廣瀬 哲郎 | ○  | ○  | 大阪大学大学院生命機能研究科  |
| 川口 寧  | ○  | ○  | 東京大学大学院医科学研究科   |

**b. 共同利用・共同研究拠点推進委員会（◎：委員長）**

（令和4年3月31日）

| 氏名     | 運営 | 所属             |
|--------|----|----------------|
| 村上 正晃  | ◎  | 北海道大学遺伝子病制御研究所 |
| 高岡 晃教  |    | 北海道大学遺伝子病制御研究所 |
| 佐藤 浩司  |    | 北海道大学遺伝子病制御研究所 |
| 近藤 亨   |    | 北海道大学遺伝子病制御研究所 |
| 清野 研一郎 |    | 北海道大学遺伝子病制御研究所 |
| 園下 将大  |    | 北海道大学遺伝子病制御研究所 |

（令和5年3月31日）

| 氏名     | 運営 | 所属             |
|--------|----|----------------|
| 茂木 文夫  | ◎  | 北海道大学遺伝子病制御研究所 |
| 園下 将大  |    | 北海道大学遺伝子病制御研究所 |
| 清野 研一郎 |    | 北海道大学遺伝子病制御研究所 |
| 入澤 秀次  |    | 北海道大学医学系事務部    |
| 高岡 晃教  |    | 北海道大学遺伝子病制御研究所 |
| 野田 展生  |    | 北海道大学遺伝子病制御研究所 |
| 近藤 亨   |    | 北海道大学遺伝子病制御研究所 |

（令和6年3月31日）

| 氏名     | 運営 | 所属             |
|--------|----|----------------|
| 茂木 文夫  | ◎  | 北海道大学遺伝子病制御研究所 |
| 園下 将大  |    | 北海道大学遺伝子病制御研究所 |
| 清野 研一郎 |    | 北海道大学遺伝子病制御研究所 |
| 入澤 秀次  |    | 北海道大学医学系事務部    |
| 近藤 亨   |    | 北海道大学遺伝子病制御研究所 |
| 高岡 晃教  |    | 北海道大学遺伝子病制御研究所 |
| 野田 展生  |    | 北海道大学遺伝子病制御研究所 |

## 14. 予算規模等

### 令和3年度

| 名目               | 金額（単位：千円） |
|------------------|-----------|
| 1. 一般運営財源        | 543,733   |
| 2. 科学研究費補助金等     | 79,850    |
| 3. 補助金財源         | 3,032     |
| 4. 寄附金財源         | 327,537   |
| R2 年度からの繰越       | 153,661   |
| R3 年度受入          | 173,876   |
| 5. 受託事業等財源       | 739,402   |
| 受託研究             | 589,545   |
| 共同研究             | 149,857   |
| 6. 間接経費等         | 164,342   |
| 科学研究費補助金（文部科学省）分 | 23,955    |
| 受託研究             | 98,461    |
| 共同研究             | 39,891    |
| 寄附金財源            | 2,035     |
| 総 計              | 1,857,896 |

## 令和 4 年度

| 名目               | 金額（単位：千円） |
|------------------|-----------|
| 1. 一般運営財源        | 546,181   |
| 2. 科学研究費補助金等     | 192,216   |
| 3. 補助金財源         | 2,700     |
| 4. 寄附金財源         | 286,731   |
| R3 年度からの繰越       | 185,531   |
| R4 年度受入          | 101,200   |
| 5. 受託事業等財源       | 520,965   |
| 受託研究             | 480,663   |
| 共同研究             | 40,302    |
| 6. 間接経費等         | 150,413   |
| 科学研究費補助金（文部科学省）分 | 57,495    |
| 受託研究             | 80,822    |
| 共同研究             | 11,846    |
| 寄附金財源            | 250       |
| 総 計              | 1,699,206 |



## 令和 5 年度

| 名目               | 金額（単位：千円） |
|------------------|-----------|
| 1. 一般運営財源        | 556,233   |
| 2. 科学研究費補助金等     | 150,850   |
| 3. 補助金財源         | 0         |
| 4. 寄附金財源         | 282,014   |
| R4 年度からの繰越       | 185,739   |
| R5 年度受入          | 96,275    |
| 5. 受託事業等財源       | 598,112   |
| 受託研究             | 542,625   |
| 共同研究             | 55,487    |
| 6. 間接経費等         | 166,183   |
| 科学研究費補助金（文部科学省）分 | 45,255    |
| 受託研究             | 100,407   |
| 共同研究             | 19,936    |
| 寄附金財源            | 585       |
| 総 計              | 1,753,392 |

## a. 文部科学省及び日本学術振興会科学研究費助成事業

※職名は令和6年3月31日時点で記載。転出者の職名は転出時点で記載。

(単位：千円)

| 研究代表者        |                      | 研究種目                 | 研究課題名                                                |   | 平成<br>31 年度 | 令和<br>2 年度 | 令和<br>3 年度 | 令和<br>4 年度 | 令和<br>5 年度 |
|--------------|----------------------|----------------------|------------------------------------------------------|---|-------------|------------|------------|------------|------------|
| 職名           | 氏名                   |                      |                                                      |   |             |            |            |            |            |
| 【RNA 生体機能分野】 |                      |                      |                                                      |   |             |            |            |            |            |
| 教授           | 廣瀬 哲郎<br>(R2.4.1 転出) | 新学術領域研究<br>(研究領域提案型) | ノンコーディング<br>RNA ネオタクソノミ                              | 直 | 3,000       | -          |            |            |            |
|              |                      |                      |                                                      | 間 | 900         | -          |            |            |            |
|              |                      | 基盤研究 (B)             | 非コード RNA による<br>細胞内構造構築機序の<br>解明                     | 直 | 4,200       | -          |            |            |            |
|              |                      |                      |                                                      | 間 | 1,260       | -          |            |            |            |
|              |                      | 挑戦的研究 (萌芽)<br>(基金)   | RNA の「もつれ」に<br>よる細胞内相分離の誘<br>発機構の解明                  | 直 | 2,500       | -          |            |            |            |
|              |                      |                      |                                                      | 間 | 750         | -          |            |            |            |
| 講師           | 山崎 智弘<br>(R2.4.1 転出) | 新学術領域研究<br>(研究領域提案型) | 相分離 RNP ナノ構造<br>体の構築・設計原理の<br>解明                     | 直 | 1,300       | -          |            |            |            |
|              |                      |                      |                                                      | 間 | 390         | -          |            |            |            |
|              |                      | 基盤研究 (C)<br>(基金)     | 核内 RNP 相分離構造<br>体によるゲノム制御                            | 直 | 3,200       | -          |            |            |            |
|              |                      |                      |                                                      | 間 | 960         | -          |            |            |            |
| 助教           | 二宮 賢介<br>(R2.9.1 転出) | 基盤研究 (C)<br>(基金)     | 核内ストレス体の構成<br>変動に着目したストレ<br>ス応答機構の解明                 | 直 | 1,700       | 900        |            |            |            |
|              |                      |                      |                                                      | 間 | 510         | 270        |            |            |            |
| 【幹細胞生物学分野】   |                      |                      |                                                      |   |             |            |            |            |            |
| 教授           | 近藤 亨                 | 基盤研究 (B)             | miR 依存ゲノム編集シ<br>ステムをコードした脳<br>腫瘍治療用組換えウイ<br>ルスの創     | 直 | -           | 3,700      | 3,400      | 3,400      |            |
|              |                      |                      |                                                      | 間 | -           | 1,110      | 1,020      | 1,020      |            |
|              |                      | 基盤研究 (B)<br>分担金      | パターン形成・増殖・<br>分化タイミングの相互<br>作用による中枢神経細<br>胞の位置的・量的制御 | 直 | -           | -          | 200        | 200        |            |
|              |                      |                      |                                                      | 間 | -           | -          | 60         | 60         |            |
|              |                      | 挑戦的研究 (萌芽)           | 神経膠芽腫治療と脳組<br>織再建の同時処理によ<br>る腫瘍丸ごと組織正常<br>化ストラテジーの確立 | 直 | -           | -          | 1,900      | 1,900      |            |
|              |                      |                      |                                                      | 間 | -           | -          | 570        | 570        |            |
| 講師           | 孫 ユリ<br>(R2.9.1 採用)  | 基盤研究 (C)<br>(基金)     | 網膜光受容体メラノプ<br>シンの遺伝子破壊が代<br>謝異常を招く分子メカ<br>ニズム        | 直 | -           | 1,100      |            |            |            |
|              |                      |                      |                                                      | 間 | -           | 330        |            |            |            |
|              |                      | 基盤研究 (C)<br>(基金)     | 褐色脂肪特異的に発<br>現する細胞表面分子<br>Eva1 の機能解析                 | 直 | -           | -          | 1,200      | 1,000      | 1,000      |
|              |                      |                      |                                                      | 間 | -           | -          | 360        | 300        | 300        |
| 助教           | 及川 尚人                | 基盤研究 (C)<br>(基金)     | アルツハイマー病プレ<br>セニリン機能障害のヒ<br>ト神経コレステロール<br>代謝への影響     | 直 | -           | -          | -          | 1,000      | 1,400      |
|              |                      |                      |                                                      | 間 | -           | -          | -          | 300        | 420        |
| 助教           | 大津 直樹                | 基盤研究 (C)<br>(基金)     | ゲノム編集を用いた<br>Eva1 陽性グリオーマ<br>幹細胞の増殖抑制ベク<br>ターの開発     | 直 | 1,400       | 900        |            |            |            |
|              |                      |                      |                                                      | 間 | 420         | 270        |            |            |            |

| 研究代表者       |                        | 研究種目            | 研究課題名                                     |   | 平成<br>31 年度 | 令和<br>2 年度 | 令和<br>3 年度 | 令和<br>4 年度 | 令和<br>5 年度 |
|-------------|------------------------|-----------------|-------------------------------------------|---|-------------|------------|------------|------------|------------|
| 職名          | 氏名                     |                 |                                           |   |             |            |            |            |            |
| 【分子生体防御分野】  |                        |                 |                                           |   |             |            |            |            |            |
| 教授          | 高岡 晃教                  | 挑戦的研究（開拓）       | 自然免疫シグナルの新経路を介したがん細胞選択的な細胞死誘導の分子機構の解明     | 直 | 5,000       | -          |            |            |            |
|             |                        |                 |                                           | 間 | 1,500       | -          |            |            |            |
|             |                        | 基盤研究（A）         | Intrinsic immunity に着目した新しい抗ウイルス防御機構の探索   | 直 | -           | -          | -          | 12,500     | 5,000      |
|             |                        |                 |                                           | 間 | -           | -          | -          | 3,750      | 1,500      |
| 講師          | 佐藤 精一                  | 基盤研究（C）<br>（基金） | 新規 STING 結合タンパク質による抗腫瘍免疫システムの獲得メカニズムの解明   | 直 | 1,000       | 700        |            |            |            |
|             |                        |                 |                                           | 間 | 300         | 210        |            |            |            |
| 助教          | 山田 大翔<br>(R5.4.1 転出)   | 研究活動<br>スタート支援  | ダイオキシン類曝露による自然免疫応答抑制機構の解明                 | 直 | -           | -          |            |            |            |
|             |                        |                 |                                           | 間 | -           | -          |            |            |            |
|             |                        | 若手研究 B<br>（基金）  | ヒトサイトメガロウイルス感染により活性化される新規自然免疫応答活性化機構の解析   | 直 | -           | -          |            |            |            |
|             |                        |                 |                                           | 間 | -           | -          |            |            |            |
|             |                        | 若手研究<br>（基金）    | ヒトサイトメガロウイルス感染に対する新規自然免疫シグナル調節機構の解析       | 直 | 1,600       | 1,600      |            |            |            |
|             |                        |                 |                                           | 間 | 480         | 480        |            |            |            |
|             |                        | 基盤研究（C）<br>（基金） | SARS-CoV-2 に対する自然免疫機構と重症化因子の影響に関する分子機構の解明 | 直 |             |            | 1,100      | 1,100      | 1,000      |
|             |                        |                 |                                           | 間 |             |            | 330        | 330        | 300        |
| 客員研究員       | 石川 浩三                  | 基盤研究（C）<br>（基金） | RIG-I 作 動 性 核 酸 (3pRNA) の白血病治療応用に向けた基礎研究  | 直 | -           | -          | -          | 1,000      | 1,100      |
|             |                        |                 |                                           | 間 | -           | -          | -          | 300        | 330        |
| 客員研究員       | 齋 秀二                   | 基盤研究（C）<br>（基金） | 小児急性リンパ性白血病におけるステロイドホルモン抵抗性の新たな発症機序の解明    | 直 | -           | -          | -          | 800        | 1,200      |
|             |                        |                 |                                           | 間 | -           | -          | -          | 240        | 360        |
| 【分子神経免疫学分野】 |                        |                 |                                           |   |             |            |            |            |            |
| 教授          | 村上 正晃<br>(H26.5.16 採用) | 挑戦的研究（萌芽）       | ストレス免疫学の創生                                | 直 | 2,700       | 2,300      |            |            |            |
|             |                        |                 |                                           | 間 | 810         | 690        |            |            |            |
|             |                        | 挑戦的研究（萌芽）       | 精神心理状態の変容による病態修飾の分子機序の解明                  | 直 | -           | -          | 2,500      | 2,500      |            |
|             |                        |                 |                                           | 間 | -           | -          | 750        | 750        |            |
|             |                        | 基盤研究（C）<br>分担金  | 知覚神経を介した眼特異的ゲートウェイ反射の解明と神経伝達物質による炎症再燃の抑制  | 直 | -           | -          | 50         | 50         | 50         |
|             |                        |                 |                                           | 間 | -           | -          | 15         | 15         | 15         |
|             |                        | 基盤研究 A          | ストレスゲートウェイ反射により「病は気から」の分子機構を解き明か          | 直 | -           | 14,900     | 6,700      | 6,700      | 6,700      |
|             |                        |                 |                                           | 間 | -           | 4,470      | 2,010      | 2,010      | 2,010      |
| 准教授         | 北條 慎太郎<br>(R3.4.1 採用)  | 基盤研究（C）<br>（基金） | 自己免疫疾患の再発に必須の中枢神経系モノサイトの長期生存能獲得分子機構の解明    | 直 | -           | -          | 1,300      | 1,000      | 1,000      |
|             |                        |                 |                                           | 間 | -           | -          | 390        | 300        | 300        |

| 研究代表者      |                                        | 研究種目                              | 研究課題名                                                      |   | 平成    | 令和   | 令和     | 令和     | 令和     |
|------------|----------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------|---|-------|------|--------|--------|--------|
| 職名         | 氏名                                     |                                   |                                                            |   | 31 年度 | 2 年度 | 3 年度   | 4 年度   | 5 年度   |
| 准教授        | 橋本 茂                                   | 基盤研究 (C)<br>(基金)                  | RNA 結 合 蛋 白 質<br>Arid5a による間葉形<br>質及び免疫回避作動の<br>連動性・多様性の研究 | 直 | -     | -    | -      | 1,200  | 1,000  |
|            |                                        |                                   |                                                            | 間 | -     | -    | -      | 360    | 300    |
| 講師         | 上村 大輔<br>(H26.5.16 採用)<br>(R2.3.31 転出) | 基盤研究 (C)<br>(基金)                  | ゲートウェイ反射の生<br>理的役割の解明                                      | 直 | 1,300 | -    |        |        |        |
|            |                                        |                                   |                                                            | 間 | 390   | -    |        |        |        |
| 助教         | 田中 勇希<br>(H28.4.1 採用)<br>(R4.4.1 転出)   | 若手研究<br>(基金)                      | 新規ストレス誘導性細胞の機能解析とスト<br>レスバイオマーカーの確<br>立                    | 直 | 600   | 600  | 1300   | 600    |        |
|            |                                        |                                   |                                                            | 間 | 180   | 180  | 390    | 180    |        |
| 特任講師       | 篠原 雄太<br>(R3.10.1 採用)                  | 若手研究                              | 概日リズムの多重リン<br>酸化を校正する酵素機<br>能解析                            | 直 | -     | -    | 1,600  |        |        |
|            |                                        |                                   |                                                            | 間 | -     | -    | 480    |        |        |
|            |                                        | 挑戦的研究 (開拓)<br>分担金                 | 概日時計クオーツとし<br>て機能するタンパク質<br>振動子                            | 直 | -     | -    | -      | -      | 500    |
|            |                                        |                                   |                                                            | 間 | -     | -    | -      | -      | 150    |
| 特任講師       | 久保田 晋平<br>(R3.5.1 採用)                  | 若手研究                              | がんの三次元病理解析<br>基盤の確立                                        | 直 | -     | -    | 1,600  |        |        |
|            |                                        |                                   |                                                            | 間 | -     | -    | 480    |        |        |
|            |                                        | 若手研究                              | 微小炎症ネットワークの<br>解明に資する全身全<br>細胞解析技術の開発                      | 直 | -     | -    | -      | 1,300  | 1,200  |
|            |                                        |                                   |                                                            | 間 | -     | -    | -      | 390    | 360    |
| 博士研究員      | 西 李依子                                  | 若手研究                              | 非免疫細胞による多発<br>性硬化症モデルの炎症<br>起点・収束の分子機構<br>を解明する            | 直 | -     | -    | -      | -      | 1,600  |
|            |                                        |                                   |                                                            | 間 | -     | -    | -      | -      | 480    |
| 非常勤研究員     | 内田 萌菜                                  | 若手研究                              | 重力刺激による炎症病<br>態形成メカニズムの解<br>析                              | 直 | -     | -    | 1,900  | -      | -      |
|            |                                        |                                   |                                                            | 間 | -     | -    | 570    | -      | -      |
| 【生命分子機構分野】 |                                        |                                   |                                                            |   |       |      |        |        |        |
| 教授         | 野田 展生<br>(R4.1.1 採用)                   | 新学術領域研究<br>(研究領域提案型)              | オートファジーシステ<br>ムの構造学的解明                                     | 直 | -     | -    | 20,900 | 20,900 | 20,900 |
|            |                                        |                                   |                                                            | 間 | -     | -    | 6,270  | 6,270  | 6,270  |
|            |                                        | 基盤研究 (A)                          | 液－液相分離による<br>「ねむり」制御の分子<br>基盤の解明                           | 直 | -     | -    | -      | 11,600 | 10,500 |
|            |                                        |                                   |                                                            | 間 | -     | -    | -      | 3,480  | 3,150  |
|            |                                        | 基盤研究 (B)<br>分担金                   | パーキンソン病発症に<br>関わるアグリソームの<br>形成とクリアランスの<br>制御機構             | 直 | -     | -    | -      | 200    | 200    |
|            |                                        |                                   |                                                            | 間 | -     | -    | -      | 60     | 60     |
|            |                                        | 国際共同研究加速<br>基金<br>(国際先導研究)<br>分担金 | オートファジーに関す<br>る学際的研究：動作原<br>理から病態生理まで                      | 直 | -     | -    | -      | -      | 200    |
|            |                                        |                                   |                                                            | 間 | -     | -    | -      | -      | 60     |

| 研究代表者   |                       | 研究種目                     | 研究課題名                                  |   | 平成     | 令和    | 令和    | 令和    | 令和    |
|---------|-----------------------|--------------------------|----------------------------------------|---|--------|-------|-------|-------|-------|
| 職名      | 氏名                    |                          |                                        |   | 31 年度  | 2 年度  | 3 年度  | 4 年度  | 5 年度  |
| 准教授     | 藤岡 優子<br>(R4.2.1 採用)  | 学術変革領域研究 (A)             | 液－液相分離によるメンブレンコンタクトの構築基盤の解明            | 直 | -      | -     | 4,000 | 4,000 |       |
|         |                       |                          |                                        | 間 | -      | -     | 1,200 | 1,200 |       |
|         |                       | 基盤研究 (B)                 | 相分離による空間制御が駆動するオートファジー諸反応の理解           | 直 | -      | -     | -     | -     | 3,800 |
|         |                       |                          |                                        | 間 | -      | -     | -     | -     | 1,140 |
|         |                       | 基盤研究 (C) (基金)            | 液 - 液 相 分 離 に よ るオートファジー関連結合反応の制御機構    | 直 | -      | -     | 1,300 | 1,000 |       |
|         |                       |                          |                                        | 間 | -      | -     | 390   | 300   |       |
|         |                       | 学術変革領域研究 (A) 分担金         | オルガネラ構成タンパク質の寿命制御計画研究                  | 直 | -      | -     | -     | -     | 6,300 |
|         |                       |                          |                                        | 間 | -      | -     | -     | -     | 1,890 |
| 助教      | 能代 大輔<br>(R4.4.1 採用)  | 若手研究                     | 液－液相分離によって生じるオートファゴソーム形成場の高速AFM による観察  | 直 | -      | -     | -     | 800   |       |
|         |                       |                          |                                        | 間 | -      | -     | -     | 240   |       |
|         |                       | 基盤研究 (C) (基金)            | 相分離液滴のオートファジー分解効率を規定する構造基盤の解明          | 直 | -      | -     | -     | -     | 1,000 |
|         |                       |                          |                                        | 間 | -      | -     | -     | -     | 300   |
| 特任講師    | 辻 琢磨<br>(R5.4.1 採用)   | 新学術領域研究 (研究領域提案型)        | Atg タンパク質とミクロリポファジーの関係                 | 直 | -      | -     | -     | -     | 3,700 |
|         |                       |                          |                                        | 間 | -      | -     | -     | -     | 1,110 |
|         |                       | 基盤研究 (C) (基金)            | 膜脂質不均一分布を生み出すメカニズムの解明                  | 直 | -      | -     | -     | -     | 1,000 |
|         |                       |                          |                                        | 間 | -      | -     | -     | -     | 300   |
|         |                       | 基盤研究 (A) 分担金             | 核内脂肪滴機能の解明                             | 直 | -      | -     | -     | -     | 50    |
|         |                       |                          |                                        | 間 | -      | -     | -     | -     | 15    |
| 特任助教    | 小笠原 裕太<br>(R4.4.1 採用) | 基盤研究 (C) (基金)            | 核膜脂質代謝制御の変化に伴う核膜ストレス発生機構の解析            | 直 | -      | -     | -     | 1,100 | 1,000 |
|         |                       |                          |                                        | 間 | -      | -     | -     | 330   | 300   |
| 特別研究員   | 濱 祐太郎                 | 特別研究員奨励費                 | オートファジーにおける膜間脂質輸送の駆動力の解明               | 直 | -      | -     | -     | 1,200 | 1,100 |
|         |                       |                          |                                        | 間 | -      | -     | -     | 360   | 330   |
|         |                       | 若手研究                     | 祖先的オートファジー始動メカニズムとその哺乳類・出芽酵母に至る進化過程の解明 | 直 | -      | -     | -     | -     | 1,400 |
|         |                       |                          |                                        | 間 | -      | -     | -     | -     | 420   |
| 【癌生物分野】 |                       |                          |                                        |   |        |       |       |       |       |
| 准教授     | 水津 太<br>(R3.7.1 転出)   | 国際共同研究加速基金（国際共同研究強化 (A)） | Pin1-Akt 関連因子による細胞膜リン脂質動態制御機構の解明       | 直 | 12,000 | -     | -     |       |       |
|         |                       |                          |                                        | 間 | 3,600  | -     | -     |       |       |
|         |                       | 基盤研究 (B)                 | 繊毛タンパクによる転写制御機構の証明                     | 直 | 5,000  | 4,500 | 3,900 |       |       |
|         |                       |                          |                                        | 間 | 1,500  | 1,350 | 1,170 |       |       |

| 研究代表者       |                                        | 研究種目                      | 研究課題名                                     |   | 平成<br>31 年度 | 令和<br>2 年度 | 令和<br>3 年度 | 令和<br>4 年度 | 令和<br>5 年度 |
|-------------|----------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------|---|-------------|------------|------------|------------|------------|
| 職名          | 氏名                                     |                           |                                           |   |             |            |            |            |            |
| 助教          | 平田 徳幸<br>(H26.10.1 採用)                 | 若手研究                      | リソソーム局在性 Akt 結合因子による自然免疫応答                | 直 | 1,200       | 1,700      | 300        |            |            |
|             |                                        |                           |                                           | 間 | 360         | 510        | 90         |            |            |
|             |                                        | 基盤研究 (B) 分担金              | 繊毛タンパクによる転写制御機構の証明                        | 直 | -           | -          | 500        |            |            |
|             |                                        |                           |                                           | 間 | -           | -          | 150        |            |            |
| 【分子腫瘍分野】    |                                        |                           |                                           |   |             |            |            |            |            |
| 教授          | 藤田 恭之<br>(R2.1.1 転出)                   | 基盤研究 (A)                  | 細胞競合と接触阻害を統合的に制御する分子メカニズムの解明              | 直 | 11,200      | -          |            |            |            |
|             |                                        |                           |                                           | 間 | 3,360       | -          |            |            |            |
| 講師          | 田守 洋一郎<br>(H30.6.1 採用)<br>(R2.2.29 転出) | 国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化 (B)) | 新規腫瘍原性ニッチである上皮内 在 性 Tumor Hotspot の 構造解析  | 直 | 4,100       | -          |            |            |            |
|             |                                        |                           |                                           | 間 | 1,230       | -          |            |            |            |
| 特任助教        | 釜崎 とも子<br>(R2.4.1 転出)                  | 特別研究員奨励費                  | 正常細胞と変異細胞の相互認識にカンする微細構造学的解析               | 直 | 1,100       | -          |            |            |            |
|             |                                        |                           |                                           | 間 | 330         | -          |            |            |            |
| 特任助教        | 瀬海 美穂<br>(R2.4.1 転出)                   | 若手研究 (基金)                 | 加齢に伴う胸腺退縮のメカニズムの解明および免疫系への影響              | 直 | 100         | -          |            |            |            |
|             |                                        |                           |                                           | 間 | 30          | -          |            |            |            |
| 特別研究員 (RPD) | 伊東 祥子<br>(R2.4.1 転出)                   | 特別研究員奨励費                  | 細胞競合を利用した新規がん診断法および予防法の開発                 | 直 | 1,100       | -          |            |            |            |
|             |                                        |                           |                                           | 間 | 330         | -          |            |            |            |
| 【発生生理学分野】   |                                        |                           |                                           |   |             |            |            |            |            |
| 教授          | 茂木 文夫                                  | 学術変革領域研究 (A) (総括班)        | 力が制御する生体秩序の創発                             | 直 | -           | -          | -          | 12,200     | 9,100      |
|             |                                        |                           |                                           | 間 | -           | -          | -          | 3,660      | 2,730      |
|             |                                        | 学術変革領域研究 (A) (計画研究)       | 体細胞と生殖細胞パターンの秩序化を創発する力学化学クロストーク           | 直 | -           | -          | -          | 25,900     | 12,000     |
|             |                                        |                           |                                           | 間 | -           | -          | -          | 7,770      | 3,600      |
|             |                                        | 基盤研究 (B)                  | 光温度遺伝学を活用した生体の自律的パターン形成の解析                | 直 | -           | -          | -          | 10,500     | 1,700      |
|             |                                        |                           |                                           | 間 | -           | -          | -          | 3,150      | 510        |
|             |                                        | 国際共同研究加速基金 (海外連携研究)       | 微小管メカニクスが誘導する細胞極性パターンニング                  | 直 | -           | -          | 6,000      | 2,800      | 2,900      |
|             |                                        |                           |                                           | 間 | -           | -          | 1,800      | 840        | 870        |
|             |                                        | 挑戦的研究 (萌芽) 分担金            | 細胞内にチューリングパターンは形成可能か？                     | 直 | -           | -          | -          | 300        | 300        |
|             |                                        |                           |                                           | 間 | -           | -          | -          | 90         | 90         |
| 講師          | 木村 健二                                  | 基盤研究 (B) 分担金              | オルガネラ間サイズネットワーク機構の実験的検証                   | 直 | -           | -          | -          | 400        | 300        |
|             |                                        |                           |                                           | 間 | -           | -          | -          | 120        | 90         |
|             |                                        | 基盤研究 (C) 分担金              | 神経ペプチドによる細胞膜 FoF1-ATP synthase を介した器官形成機構 | 直 | -           | -          | -          | 200        | 200        |
|             |                                        |                           |                                           | 間 | -           | -          | -          | 60         | 60         |



| 研究代表者       |                                                 | 研究種目                       | 研究課題名                                                  |   | 平成    | 令和   | 令和    | 令和     | 令和     |
|-------------|-------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------|---|-------|------|-------|--------|--------|
| 職名          | 氏名                                              |                            |                                                        |   | 31 年度 | 2 年度 | 3 年度  | 4 年度   | 5 年度   |
| 講師          | 西村 有香子                                          | 新学術領域研究<br>(研究領域提案型)       | 微小管が制御する力学<br>ー 化学情報の変換メカ<br>ニズム                       | 直 | -     | -    | -     | 1,500  | 1,500  |
|             |                                                 |                            |                                                        | 間 | -     | -    | -     | 450    | 450    |
|             |                                                 | 基盤研究 (C)<br>(基金)           | 細胞外環境の機械的加<br>工による接着斑メカノ<br>センシング機構の解明                 | 直 | -     | -    | -     | 2,300  | 500    |
|             |                                                 |                            |                                                        | 間 | -     | -    | -     | 690    | 150    |
|             |                                                 | 研究活動スタート<br>支援             | 細胞メカノセンシング<br>機構における微小管情<br>報伝達の役割                     | 直 | -     | -    | 1,200 | 1,200  |        |
|             |                                                 |                            |                                                        | 間 | -     | -    | 360   | 360    |        |
| 特任助教        | 山本 一徳                                           | 基盤研究 (B)<br>分担金            | 「生きている」細胞膜<br>の流動性測定から解明<br>する非生命と生命の境<br>界            | 直 | -     | -    | -     | -      | 2,600  |
|             |                                                 |                            |                                                        | 間 | -     | -    | -     | -      | 780    |
| 【免疫生物分野】    |                                                 |                            |                                                        |   |       |      |       |        |        |
| 教授          | 清野 研一郎                                          | 基盤研究 (B)                   | iPS 細胞由来造血幹・<br>前駆細胞 (iHSPC) を<br>用いた免疫制御法の開<br>発      | 直 | -     | -    | -     | 5,000  | 4,500  |
|             |                                                 |                            |                                                        | 間 | -     | -    | -     | 1,500  | 1,350  |
|             |                                                 | 国際共同研究加速<br>基金<br>(海外連携研究) | 移植臓器から作製した<br>iPS 細胞を用いた遅延<br>型免疫寛容誘導に関す<br>る研究開発      | 直 | -     | -    | -     | 3,900  | 5,700  |
|             |                                                 |                            |                                                        | 間 | -     | -    | -     | 1,170  | 1,710  |
|             |                                                 | 挑戦的研究 (萌芽)                 | 自然免疫関連遺伝子を<br>用いた新しい全細胞型<br>がんワクチンの開発                  | 直 | -     | -    | -     | 2,500  | 2,500  |
|             |                                                 |                            |                                                        | 間 | -     | -    | -     | 750    | 750    |
| 准教授         | 和田 はるか                                          | 基盤研究 (C)<br>(基金)           | 真に奏功する「がん細<br>胞ワクチン」の開発を<br>目指した基盤研究                   | 直 | 900   | 900  | 700   |        |        |
|             |                                                 |                            |                                                        | 間 | 270   | 270  | 210   |        |        |
|             |                                                 | 基盤研究 (C)<br>(基金)           | T 前駆細胞由来樹状細<br>胞は制御性 T 細胞の生<br>成を介し自己免疫寛容<br>の構築に寄与するか | 直 | -     | -    | -     | 1,200  | 1,200  |
|             |                                                 |                            |                                                        | 間 | -     | -    | -     | 360    | 360    |
| 講師          | バグダーディ<br>ムハンマド<br>(H26.6.1 採用)<br>(R1.7.31 転出) | 若手研究<br>(基金)               | ヒト肺がんが産生する<br>IL-34 の免疫微小環境<br>および臨床病態におけ<br>る役割の解明    | 直 | 1,700 | -    |       |        |        |
|             |                                                 |                            |                                                        | 間 | 510   | -    |       |        |        |
| 客員研究員       | 大塚 亮                                            | 若手研究                       | 初期 T 前駆細胞に由来<br>する胸腺内樹状細胞が<br>果たす役割の解明                 | 直 | -     | -    | 1,100 | 2,400  |        |
|             |                                                 |                            |                                                        | 間 | -     | -    | 330   | 720    |        |
| 【免疫機能学分野】   |                                                 |                            |                                                        |   |       |      |       |        |        |
| 准教授         | 北村 秀光<br>(R5.4.1 転出)                            | 基盤研究 (C)<br>(基金)           | 神経ペプチドシグナル<br>による消化器がんの再<br>発・転移制御メカニズ<br>ムの解明         | 直 | -     | -    | -     | 1,100  |        |
|             |                                                 |                            |                                                        | 間 | -     | -    | -     | 330    |        |
| 【ゲノム医生物学分野】 |                                                 |                            |                                                        |   |       |      |       |        |        |
| 教授          | 野間 健一                                           | 国際共同研究加速<br>基金<br>(帰国発展研究) | 分裂酵母とヒトの 3 D<br>ゲノム構造とその形成<br>機構の解明                    | 直 | -     | -    | -     | 21,700 | 10,600 |
|             |                                                 |                            |                                                        | 間 | -     | -    | -     | 6,510  | 3,180  |
| 准教授         | 太田 信哉<br>(R2.6.1 採用)                            | 基盤研究 (C)<br>(基金)           | ペリセントロメアの特<br>異的にヘテロクロマチ<br>ン化する新規のメカニ<br>ズム           | 直 | -     | 700  |       |        |        |
|             |                                                 |                            |                                                        | 間 | -     | 210  |       |        |        |

| 研究代表者       |                                      | 研究種目                 | 研究課題名                                  |   | 平成<br>31 年度 | 令和<br>2 年度 | 令和<br>3 年度 | 令和<br>4 年度 | 令和<br>5 年度 |  |
|-------------|--------------------------------------|----------------------|----------------------------------------|---|-------------|------------|------------|------------|------------|--|
| 職名          | 氏名                                   |                      |                                        |   |             |            |            |            |            |  |
| 【疾患モデル創成分野】 |                                      |                      |                                        |   |             |            |            |            |            |  |
| 助教          | 森岡 裕香<br>(R1.5.1 転出)                 | 基盤研究 (C)<br>(基金)     | 胎盤異常に着目した独自の周産期障害モデルマウスの解析             | 直 | 1,200       | -          |            |            |            |  |
|             |                                      |                      |                                        | 間 | 360         | -          |            |            |            |  |
| 【分子間情報分野】   |                                      |                      |                                        |   |             |            |            |            |            |  |
| 教授          | 田中 一馬                                | 基盤研究 (C)<br>(基金)     | ゴルジ体膜における脂質非対称性の生理的意義の解明               | 直 | 900         | 600        | 600        | 600        | 600        |  |
|             |                                      |                      |                                        | 間 | 270         | 180        | 180        | 180        | 180        |  |
| 助教          | 三岡 哲生<br>(H27.1.1 採用)<br>(R3.4.1 転出) | 若手研究<br>(基金)         | 膜の品質管理機構の解明を目指す－細胞膜上の異常膜ドメインの解消機構の解析   | 直 | 1,500       | -          |            |            |            |  |
|             |                                      |                      |                                        | 間 | 450         | -          |            |            |            |  |
| 助教          | 岸本 拓磨<br>(H29.1.1 採用)                | 基盤研究 (C)<br>(基金)     | リン脂質非対称性制御機構が維持する細胞膜インテグリティとその生理的意義の解明 | 直 | 1,000       | 1,000      |            |            |            |  |
|             |                                      |                      |                                        | 間 | 300         | 300        |            |            |            |  |
|             |                                      | 基盤研究 (C)<br>(基金)     | 細胞膜ステロールの維持に関わる因子の機能解明と新たな因子の探索        | 直 | -           | -          | 1,500      | 700        | 900        |  |
|             |                                      |                      |                                        | 間 | -           | -          | 450        | 210        | 270        |  |
| 【感染腫瘍学分野】   |                                      |                      |                                        |   |             |            |            |            |            |  |
| 准教授         | 紙谷 尚子<br>(R4.4.1 採用)                 | 基盤研究 (C)<br>(基金)     | ピロリ菌感染胃癌の背景にある BRCA1 核移行制御機構の破綻        | 直 | -           | -          | -          | 1,200      | 1,100      |  |
|             |                                      |                      |                                        | 間 | -           | -          | -          | 360        | 330        |  |
| 【がん制御学分野】   |                                      |                      |                                        |   |             |            |            |            |            |  |
| 教授          | 園下 将大<br>(H30.9.1 採用)                | 新学術領域研究<br>(研究領域提案型) | 少数細胞が規定する膵臓がん発生過程の解明                   | 直 | 3,300       | 3,300      |            |            |            |  |
|             |                                      |                      |                                        | 間 | 990         | 990        |            |            |            |  |
|             |                                      | 基盤研究 (B)             | 膵臓がんの頑健性の分子基盤の解明とその破壊による新規治療法の確立       | 直 | -           | 8,300      | 2,300      | 3,300      |            |  |
|             |                                      |                      |                                        | 間 | -           | 2,490      | 690        | 990        |            |  |
|             |                                      | 基盤研究 (B)             | 遺伝子型に立脚した膵臓がん個別化医療開発基盤の創出              | 直 | -           | -          | -          | -          | 3,800      |  |
|             |                                      |                      |                                        | 間 | -           | -          | -          | -          | 1,140      |  |
|             |                                      | 挑戦的研究 (萌芽)           | 化学遺伝学的手法による新規認知症治療法の開発                 | 直 | 3,400       | 1,600      |            |            |            |  |
|             |                                      |                      |                                        | 間 | 1,020       | 480        |            |            |            |  |
| 挑戦的研究 (萌芽)  | 重力変動が膵臓がん形質に与える影響の解明                 | 直                    | -                                      | - | -           | -          | 2,000      |            |            |  |
|             |                                      | 間                    | -                                      | - | -           | -          | 600        |            |            |  |
| 助教          | 大塩 貴子<br>(H31.4.1 採用)                | 基盤研究 (C)<br>(基金)     | リボフラビン経路を標的とした新規膵臓がん治療法の開発             | 直 | -           | 1,300      | 1,000      | 1,000      |            |  |
|             |                                      |                      |                                        | 間 | -           | 390        | 300        | 300        |            |  |
|             |                                      | 基盤研究 (C)<br>(基金)     | オートファジーを標的とする膵臓がんの新規治療法の開発             | 直 | -           | -          | -          | -          | 1,400      |  |
|             |                                      |                      |                                        | 間 | -           | -          | -          | -          | 420        |  |

| 研究代表者           |                                      | 研究種目          | 研究課題名                                     |   | 平成    | 令和    | 令和    | 令和    | 令和    |
|-----------------|--------------------------------------|---------------|-------------------------------------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|
| 職名              | 氏名                                   |               |                                           |   | 31 年度 | 2 年度  | 3 年度  | 4 年度  | 5 年度  |
| 助教              | 大沼 耕平<br>(R3.2.1 採用)<br>(R4.4.1 転出)  | 若手研究          | 単一細胞レベルで解き明かす、左右非対称なホヤ幼生脳にある神経細胞の発生プログラム  | 直 | -     | 1,000 | 1,000 |       |       |
|                 |                                      |               |                                           | 間 | -     | 300   | 300   |       |       |
| 助教              | 山村 凌大                                | 若手研究          | 腸内・口腔内・腫瘍内細菌が膵がんの病態に及ぼす影響の解明と新規膵がん治療法の開発  | 直 | -     | -     | 1,500 | 1,000 | 1,100 |
|                 |                                      |               |                                           | 間 | -     | -     | 450   | 300   | 330   |
| 特別研究員           | 和田 弥生<br>(R6.3.31 退職)                | 研究活動スタート支援    | 個体全身のハイスループット解析による腫瘍-宿主相互作用の網羅的解析         | 直 | -     | -     | -     | 1,100 |       |
|                 |                                      |               |                                           | 間 | -     | -     | -     | 330   |       |
|                 |                                      | 特別研究員奨励費      | 個体全身のハイスループット解析による腫瘍-宿主相互作用の網羅的解析         | 直 | -     | -     | -     |       | 1,000 |
|                 |                                      |               |                                           | 間 | -     | -     | -     |       | 300   |
| 客員教授            | 佐邊 壽孝                                | 基盤研究 (B)      | 同一刺激に対するARF6-AMAP1 経路依存的ケモカイン発現転換の分子基盤の解明 | 直 | -     | -     | -     | 4,300 | 4,000 |
|                 |                                      |               |                                           | 間 | -     | -     | -     | 1,290 | 1,200 |
|                 |                                      | 基盤研究 (B) 分担金  | マイオカインによる老化進展制御機構の解明                      | 直 | -     | -     | -     | 866   | 200   |
|                 |                                      |               |                                           | 間 | -     | -     | -     | 90    | 60    |
|                 |                                      | 基盤研究 (B) 分担金  | スクシニル CoA による心筋代謝機構の解明                    | 直 | -     | -     | -     | -     | 150   |
|                 |                                      |               |                                           | 間 | -     | -     | -     | -     | 45    |
| 【シンバイオティクス研究部門】 |                                      |               |                                           |   |       |       |       |       |       |
| 特任助教            | 片桐 千秋<br>(R5.4.1 転出)                 | 基盤研究 (C) (基金) | 放射線療法における高気圧酸素併用の分子機構の解明                  | 直 | -     | -     | 1,000 | 1,200 |       |
|                 |                                      |               |                                           | 間 | -     | -     | 300   | 360   |       |
| 博士研究員           | 大森 晶奈                                | 基盤研究 (C) (基金) | 乳酸菌による花粉症発症抑制効果と FOXP3 のエピジェネティック制御機構     | 直 | -     | -     | -     | 1,100 | 2,000 |
|                 |                                      |               |                                           | 間 | -     | -     | -     | 330   | 600   |
| 【附属動物実験施設】      |                                      |               |                                           |   |       |       |       |       |       |
| 准教授             | 森松 組子<br>(H31.7.1 採用)                | 基盤研究 (C) (基金) | 熱帯性慢性腎臓病に関連する新規ハンタウイルス、ランカウイルスの解析         | 直 | -     | -     | 1,100 |       |       |
|                 |                                      |               |                                           | 間 | -     | -     | 330   |       |       |
|                 |                                      | 基盤研究 (C) (基金) | スリランカにおけるげっ歯類媒介性人獣共通感染症に関する研究             | 直 | -     | -     | -     | -     | 1,400 |
|                 |                                      |               |                                           | 間 | -     | -     | -     | -     | 420   |
|                 |                                      | 基盤研究 (C) 分担金  | エボラ出血熱の発症の分子基盤に関する研究                      | 直 | -     | -     | 200   |       |       |
|                 |                                      |               |                                           | 間 | -     | -     | 60    |       |       |
| 客員研究員           | 山崎 剛士<br>(R1.11.1 より)<br>(R4.4.1 転出) | 若手研究 (基金)     | プリオン病におけるTGM1 発現アストロサイト亜集団の病態生理学的意義の解     | 直 | 1,800 | 1,400 |       |       |       |
|                 |                                      |               |                                           | 間 | 540   | 420   |       |       |       |
|                 |                                      | 基盤研究 (C) (基金) | 「重力ゲートウェイ反射」を制御する神経回路の解明と操作技術の開発          | 直 | -     | -     | -     | 1,300 |       |
|                 |                                      |               |                                           | 間 | -     | -     | -     | 390   |       |

| 研究代表者          |                        | 研究種目             | 研究課題名                                               |   | 平成<br>31 年度 | 令和<br>2 年度 | 令和<br>3 年度 | 令和<br>4 年度 | 令和<br>5 年度 |
|----------------|------------------------|------------------|-----------------------------------------------------|---|-------------|------------|------------|------------|------------|
| 職名             | 氏名                     |                  |                                                     |   |             |            |            |            |            |
| 【フロンティア研究ユニット】 |                        |                  |                                                     |   |             |            |            |            |            |
| 講師             | 長谷部 理絵<br>(R3.12.1 転出) | 基盤研究 (C)<br>(基金) | 左右対称ゲートウェイ<br>反射：左右対称性炎症<br>の発症機構                   | 直 | -           | -          | 1,900      |            |            |
|                |                        |                  |                                                     | 間 | -           | -          | 570        |            |            |
| 【分子細胞生物研究室】    |                        |                  |                                                     |   |             |            |            |            |            |
| 准教授            | 岡崎 朋彦<br>(R3.3.1 採用)   | 基盤研究 (C)<br>(基金) | ウイルス感染時のイン<br>ターフェロンと細胞死<br>の使いわけ機構の解析              | 直 | -           | 1,100      |            |            |            |
|                |                        |                  |                                                     | 間 | -           | 330        |            |            |            |
|                |                        | 基盤研究 (C)<br>(基金) | 翻訳後修飾を介した抗<br>ウイルス応答の選別機<br>構の解析                    | 直 | -           | -          | 1,200      | 1,000      | 1,000      |
|                |                        |                  |                                                     | 間 | -           | -          | 360        | 300        | 300        |
| 助教             | 森本 菜央<br>(R3.3.1 採用)   | 若手研究             | ショウジョウバエを用<br>いた、セロトニンによ<br>る時間経過に伴う価値<br>判断システムの解析 | 直 | -           | 1,100      |            |            |            |
|                |                        |                  |                                                     | 間 | -           | 330        |            |            |            |
|                |                        | 基盤研究 (C)<br>(基金) | ショウジョウバエ内部<br>状態に依存したリズ<br>ミックな神経活動の分<br>子基盤の解明     | 直 | -           | -          | 1,900      | 500        | 700        |
|                |                        |                  |                                                     | 間 | -           | -          | 570        | 150        | 210        |
| 博士研究員          | 山内 肇<br>(R5.3.16 転出)   | 基盤研究 (C)<br>(基金) | ウイルス感染細胞集団<br>における限定的 IFN<br>産生のメカニズムと意<br>義の解明     | 直 | -           | -          | -          | 900        |            |
|                |                        |                  |                                                     | 間 | -           | -          | -          | 270        |            |
| 合計             |                        |                  |                                                     | 直 | 81,000      | 55,200     | 79,850     | 192,216    | 150,850    |
|                |                        |                  |                                                     | 間 | 24,300      | 16,560     | 23,955     | 57,495     | 45,255     |

令和 3 年度  
b. 機関補助金

(単位：円)

| 研究代表者       |        | 研究課題名                                  |   | 交付決定額     |  |
|-------------|--------|----------------------------------------|---|-----------|--|
| 職名          | 氏名     |                                        |   |           |  |
| 【分子神経免疫学分野】 |        |                                        |   |           |  |
| 教授          | 村上 正晃  | オープンファシリティプラットフォーム RA 雇用支援事業           | 直 | 717,145   |  |
|             |        |                                        | 間 | -         |  |
| 【免疫生物分野】    |        |                                        |   |           |  |
| 教授          | 清野 研一郎 | 橋渡し研究 IL-34 産生抑制を指標とした新しいがん治療抵抗性解除剤の開発 | 直 | 2,200,000 |  |
|             |        |                                        | 間 | -         |  |
| 【癌生物分野】     |        |                                        |   |           |  |
| 准教授         | 水津 太   | 橋渡し研究 がん細胞オートファジーを標的とした核酸医薬の創出と応用      | 直 | 115,398   |  |
|             |        |                                        | 間 | -         |  |
| 合計          |        |                                        |   | 3,032,543 |  |
|             |        |                                        |   | 0         |  |

## c. 寄附金財源

(単位：千円)

| 受入教員        |        | 寄附金名称                   |   | 交付決定額  |
|-------------|--------|-------------------------|---|--------|
| 職名          | 氏名     |                         |   |        |
| 【分子間情報分野】   |        |                         |   |        |
| 助教          | 岸本 拓磨  | 公益財団法人発酵研究所             | 直 | 3,000  |
| 【分子細胞生物研究室】 |        |                         |   |        |
| 准教授         | 岡崎 朋彦  | 公益財団法人 三菱財団             | 直 | 2,800  |
|             |        | 公益財団法人 セコム科学技術振興財団      | 直 | 3,000  |
|             |        | 国立大学法人 東京大学薬学部・薬学系研究科   | 直 | 2,741  |
| 【分子生体防御分野】  |        |                         |   |        |
| 教授          | 高岡 晃教  | (株)浅井ゲルマニウム研究所          | 直 | 50     |
|             |        |                         | 間 | 950    |
| 准教授         | 佐藤 精一  | 公益財団法人 住友財団             | 直 | 900    |
|             |        | 公益財団法人 先進医薬研究振興財団       | 直 | 1,000  |
|             |        | 公益財団法人小林財団              | 直 | 2,250  |
| 客員教授        | 今井 浩三  | 株式会社カネカ                 | 直 | 7,600  |
|             |        |                         | 間 | 400    |
| 助教          | 山田 大翔  | 公益財団法人 かなえ医薬振興財団        | 直 | 1,000  |
|             |        | 公益財団法人 持田記念医学薬学振興財団     | 直 | 3,000  |
|             |        | 公益財団法人 先進医薬研究振興財団       | 直 | 1,000  |
|             |        | 公益財団法人第一三共生命科学研究振興財団    | 直 | 2,000  |
|             |        | 公益財団法人金原一郎記念医学医療振興財団    | 直 | 70     |
| 客員研究員       | 齋 秀二   | JCR ファーマ株式会社            | 直 | 285    |
|             |        | 公益財団法人 成長科学協会           | 間 | 15     |
|             |        |                         | 直 | 500    |
| 【分子神経免疫学分野】 |        |                         |   |        |
| 教授          | 村上 正晃  | ティーエフケイ株式会社             | 直 | 30     |
|             |        | 中外製薬株式会社                | 間 | 570    |
|             |        |                         | 直 | 300    |
| 准教授         | 北條 慎太郎 | グラクソ・スミスクライン株式会社        | 直 | 2,000  |
|             |        | 公益財団法人 武田科学振興財団         | 直 | 2,000  |
| 特任講師        | 久保田 晋平 | 国立大学法人東京大学大学院医学系研究科     | 直 | 342    |
| 助教          | 田中 勇希  | 公益財団法人 喫煙科学研究財団         | 直 | 500    |
| 【生命分子機構分野】  |        |                         |   |        |
| 教授          | 野田 展生  | 公益財団法人微生物化学研究会          | 直 | 28,175 |
| 准教授         | 藤岡 優子  | 公益財団法人微生物化学研究会          | 直 | 15,633 |
| 【ゲノム医生物分野】  |        |                         |   |        |
| 教授          | 野間 健一  | 公益財団法人 ノバルティス科学振興財団     | 直 | 1,000  |
|             |        | 公益財団法人 武田科学振興財団         | 直 | 10,000 |
| 【幹細胞生物学分野】  |        |                         |   |        |
| 講師          | 孫 ユリ   | 公益財団法人 武田科学振興財団         | 直 | 2,000  |
| 【発生生理学分野】   |        |                         |   |        |
| 教授          | 茂木 文夫  | 一般財団法人北海道 B 型肝炎訴訟オレンジ基金 | 直 | 2,000  |
|             |        | 公益財団法人 寿原記念財団           | 直 | 1,500  |
|             |        | 公益財団法人 中谷医工計測技術振興財団     | 直 | 5,000  |
|             |        | 公益財団法人 武田科学振興財団         | 直 | 2,000  |
|             |        | 公益財団法人 東レ科学振興会          | 直 | 22,000 |
| 講師          | 西村 有香子 | 株式会社資生堂                 | 直 | 1,000  |
|             |        | 公益信託成茂動物科学振興基金          | 直 | 500    |



| 受入教員            |        | 寄附金名称                   |   | 交付決定額   |
|-----------------|--------|-------------------------|---|---------|
| 職名              | 氏名     |                         |   |         |
| 【免疫生物分野】        |        |                         |   |         |
| 教授              | 清野 研一郎 | 医療法人 新産健会               | 直 | 1,900   |
|                 |        |                         | 間 | 100     |
|                 |        | 一般財団法人北海道 B 型肝炎訴訟オレンジ基金 | 直 | 2,000   |
| 准教授             | 和田 はるか | グラクソ・スミスクライン株式会社        | 直 | 2,000   |
| 客員研究員           | 大塚 亮   | 一般社団法人 日本移植学会           | 直 | 2,000   |
| 【がん制御学分野】       |        |                         |   |         |
| 教授              | 園下 将大  | 公益財団法人喫煙科学研究財団          | 直 | 2,000   |
|                 |        | 公益財団法人 G-7 奨学財団         | 直 | 1,500   |
| 助教              | 山村 凌大  | 公益財団法人 鈴木謙三記念医科学応用研究財団  | 直 | 1,000   |
| 助教              | 大塩 貴子  | 公益財団法人 寿原記念財団           | 直 | 1,500   |
| 【シンバイオティクス研究部門】 |        |                         |   |         |
| シンバイオティクス研究部門   |        | 株式会社 LAB バイオテック         | 直 | 2,800   |
|                 |        | ロート製薬株式会社               | 直 | 15,000  |
|                 |        | 株式会社アインホールディングス         | 直 | 15,000  |
| 合計              |        |                         | 直 | 173,876 |
|                 |        |                         | 間 | 2,035   |

## d. 受託研究

(単位：円)

| 研究担当者       |       | 題目<br>(受託者)       | 研究課題名                                                 |   |             | 交付決定額 |
|-------------|-------|-------------------|-------------------------------------------------------|---|-------------|-------|
| 職名          | 氏名    |                   |                                                       |   |             |       |
| 【分子生体防御分野】  |       |                   |                                                       |   |             |       |
| 教授          | 高岡 晃教 | (国研) 日本医療研究開発機構   | 実用化に向けた B 型肝炎新規治療薬の探索及び最適化                            | 直 | 4,500,000   |       |
|             |       |                   |                                                       | 間 | 1,350,000   |       |
|             |       | (国研) 国立長寿医療研究センター | 高齢 SARS-CoV- 2 感染モデルマウスを用いた Covid-19 高齢者重篤化に関する研究     | 直 | 300,000     |       |
|             |       |                   |                                                       | 間 | 0           |       |
| 【分子神経免疫学分野】 |       |                   |                                                       |   |             |       |
| 教授          | 村上 正晃 | (国研) 日本医療研究開発機構   | IL-6 アンブに基づいた移植腎慢性拒絶と薬剤性腎障害の早期バイオマーカーおよび治療標的の同定のための研究 | 直 | 6,999,000   |       |
|             |       |                   |                                                       | 間 | 2,099,700   |       |
|             |       | (国研) 日本医療研究開発機構   | 慢性ストレスによる心不全の分子病態解明に関する研究                             | 直 | 11,600,000  |       |
|             |       |                   |                                                       | 間 | 2,700,000   |       |
|             |       | (国研) 日本医療研究開発機構   | 病気につながる血管周囲の微小炎症を標的とする量子技術、ニューロモデュレーション医療による未病時治療法の開発 | 直 | 444,340,000 |       |
|             |       |                   |                                                       | 間 | 57,720,000  |       |
|             |       | 文部科学省             | 量子生命技術の創製と医学・生命科学の革新                                  | 直 | 31,460,000  |       |
|             |       |                   |                                                       | 間 | 9,438,000   |       |
| 【がん制御学分野】   |       |                   |                                                       |   |             |       |
| 教授          | 園下 将大 | (国研) 科学技術振興機構     | 個体表現型スクリーニングに立脚した新規治療薬探索基盤の確立                         | 直 | 20,000,000  |       |
|             |       |                   |                                                       | 間 | 6,000,000   |       |
|             |       | (国研) 日本医療研究開発機構   | 副作用の論理的低減による新規臓器がん薬物組み合わせ療法の開発                        | 直 | 18,000,000  |       |
|             |       |                   |                                                       | 間 | 5,400,000   |       |
|             |       | (国研) 日本医療研究開発機構   | 新規臓器がん動物モデルに立脚した臓器がん組み合わせ療法の開発                        | 直 | 6,500,000   |       |
|             |       |                   |                                                       | 間 | 1,950,000   |       |
|             |       | (国研) 日本医療研究開発機構   | 強化学習駆動型のショウジョウバエ表現型スクリーニングによる抗腫瘍天然物の開発                | 直 | 21,500,000  |       |
|             |       |                   |                                                       | 間 | 4,500,000   |       |
| 【生命分子機構分野】  |       |                   |                                                       |   |             |       |
| 教授          | 野田 展生 | (国研) 科学技術振興機構     | 多階層高次構造体群が駆動するオートファジーダイナミクス                           | 直 | 8,000,000   |       |
|             |       |                   |                                                       | 間 | 2,400,000   |       |
|             |       | (国研) 日本医療研究開発機構   | 液 - 液相分離を基盤としたインフルエンザウイルス増殖機構の解明                      | 直 | 3,500,000   |       |
|             |       |                   |                                                       | 間 | 1,050,000   |       |
| 【免疫機能学分野】   |       |                   |                                                       |   |             |       |
| 准教授         | 北村 秀光 | (国研) 科学技術振興機構     | 人工核酸 BNA 合成技術を基盤とした生体内単一細胞検出試薬の開発                     | 直 | 1,538,462   |       |
|             |       |                   |                                                       | 間 | 461,538     |       |
|             |       | (国研) 科学技術振興機構     | ウイルス感染症予防・治療を最適化するヒト免疫体質診断システムの開発研究                   | 直 | 2,307,693   |       |
|             |       |                   |                                                       | 間 | 692,307     |       |
| 【分子細胞生物研究室】 |       |                   |                                                       |   |             |       |
| 准教授         | 岡崎 朋彦 | (国研) 科学技術振興機構     | 抗ウイルス防御における細胞内カルボキシル化修飾の包括的理解                         | 直 | 7,000,000   |       |
|             |       |                   |                                                       | 間 | 2,100,000   |       |

| 研究担当者      |       | 題目<br>(受託者)     | 研究課題名                             | 交付決定額 |             |
|------------|-------|-----------------|-----------------------------------|-------|-------------|
| 職名         | 氏名    |                 |                                   |       |             |
| 【附属動物実験施設】 |       |                 |                                   |       |             |
| 准教授        | 吉松 組子 | (国研) 日本医療研究開発機構 | 重症熱性血小板減少症候群（SFTS）の対策<br>に資する開発研究 | 直     | 2,000,000   |
|            |       |                 |                                   | 間     | 600,000     |
| 合計         |       |                 |                                   | 直     | 589,545,155 |
|            |       |                 |                                   | 間     | 98,461,545  |

## e. 民間との共同研究

(単位：円)

| 研究代表者           |        | 契約相手方           |   |             | 交付決定額 |
|-----------------|--------|-----------------|---|-------------|-------|
| 職名              | 氏名     |                 |   |             |       |
| 【幹細胞生物学分野】      |        |                 |   |             |       |
| 教授              | 近藤 亨   | 株式会社 CURED      | 直 | 653,500     |       |
|                 |        |                 | 間 | 181,000     |       |
| 【分子神経免疫学分野】     |        |                 |   |             |       |
| 教授              | 村上 正晃  | 日本たばこ産業株式会社     | 直 | 15,000,000  |       |
|                 |        |                 | 間 | 4,500,000   |       |
|                 |        | レオ ファーマ株式会社     | 直 | 42,400,000  |       |
|                 |        |                 | 間 | 8,220,000   |       |
|                 |        | キッズウェル・バイオ株式会社  | 直 | 42,137,861  |       |
|                 |        |                 | 間 | 12,200,839  |       |
| 【免疫生物分野】        |        |                 |   |             |       |
| 教授              | 清野 研一郎 | 大日本住友製薬株式会社     | 直 | 5,000,000   |       |
|                 |        |                 | 間 | 1,500,000   |       |
|                 |        | 株式会社メディネット      | 直 | 14,103,630  |       |
|                 |        |                 | 間 | 4,231,089   |       |
| 【がん制御学分野】       |        |                 |   |             |       |
| 教授              | 園下 将大  | 大日本住友製薬株式会社     | 直 | 18,900,000  |       |
|                 |        |                 | 間 | 5,670,000   |       |
|                 |        | 株式会社 LTT バイオフーマ | 直 | 2,307,692   |       |
|                 |        |                 | 間 | 692,308     |       |
| 【免疫機能学分野】       |        |                 |   |             |       |
| 准教授             | 北村 秀光  | 株式会社理研ジェネシス     | 直 | 600,000     |       |
|                 |        |                 | 間 | 180,000     |       |
|                 |        | 株式会社ディーエイチシー    | 直 | 1,500,000   |       |
|                 |        |                 | 間 | 450,000     |       |
| 【シンバイオティクス研究部門】 |        |                 |   |             |       |
| 特任教授            | 宮崎 忠昭  | よつ葉乳業株式会社       | 直 | 5,321,700   |       |
|                 |        |                 | 間 | 1,559,800   |       |
| 特任助教            | 馬場 一信  | 株式会社 LAB バイオテック | 直 | 1,933,400   |       |
|                 |        |                 | 間 | 506,600     |       |
| 合計              |        |                 | 直 | 149,857,783 |       |
|                 |        |                 | 間 | 39,891,636  |       |

令和 4 年度  
b. 機関補助金

(単位：円)

| 研究代表者    |        | 研究課題名                       |   | 交付決定額     |
|----------|--------|-----------------------------|---|-----------|
| 職名       | 氏名     |                             |   |           |
| 【免疫生物分野】 |        |                             |   |           |
| 教授       | 清野 研一郎 | 橋渡し研究 新規ヒト腫瘍微小環境改善剤の開発と臨床応用 | 直 | 2,700,000 |
|          |        |                             | 間 | -         |
| 合計       |        |                             |   | 2,700,000 |
|          |        |                             |   | 0         |

## C. 寄附金財源

(単位：千円)

| 受入教員        |        | 寄附金名称                   |   | 交付決定額 |
|-------------|--------|-------------------------|---|-------|
| 職名          | 氏名     |                         |   |       |
| 【分子細胞生物研究室】 |        |                         |   |       |
| 准教授         | 岡崎 朋彦  | 内藤記念科学振興財団              | 直 | 4,000 |
|             |        | 公益財団法人 三菱財団             | 直 | 1,200 |
|             |        | 公益財団法人 アステラス病態代謝研究会     | 直 | 2,000 |
|             |        | 公益財団法人 セコム科学技術振興財団      | 直 | 3,000 |
| 【分子生体防御分野】  |        |                         |   |       |
| 教授          | 高岡 晃教  | JCR ファーマ株式会社            | 直 | 300   |
| 客員教授        | 今井 浩三  | 株式会社力ネカ                 | 直 | 3,800 |
|             |        |                         | 間 | 200   |
| 助教          | 山田 大翔  | 公益財団法人 MSD 生命科学財団       | 直 | 1,000 |
| 客員研究員       | 齋 秀二   | 一般社団法人日本小児内分泌学会         | 直 | 1,300 |
| 【分子神経免疫学分野】 |        |                         |   |       |
| 教授          | 村上 正晃  | 中外製薬株式会社                | 直 | 300   |
| 特任講師        | 久保田 晋平 | 公益財団法人 日本応用酵素協会         | 直 | 150   |
|             |        | 公益財団法人 武田科学振興財団         | 直 | 2,000 |
| 【生命分子機構分野】  |        |                         |   |       |
| 教授          | 野田 展生  | 公益財団法人中外創薬科学財団          | 直 | 1,500 |
| 助教          | 能代 大輔  | 公益財団法人微生物化学研究会          | 直 | 2,000 |
| 【ゲノム医生物分野】  |        |                         |   |       |
| 教授          | 野間 健一  | 公益財団法人 三菱財団             | 直 | 6,000 |
| 【幹細胞生物学分野】  |        |                         |   |       |
| 講師          | 孫 ユリ   | 一般財団法人 代謝異常治療研究基金       | 直 | 1,000 |
|             |        | 公益財団法人 日本糖尿病財団          | 直 | 1,000 |
|             |        | 公益財団法人 鈴木万平糖尿病財団        | 直 | 1800  |
| 【発生生理学分野】   |        |                         |   |       |
| 教授          | 茂木 文夫  | 公益財団法人 ノバルティス科学振興財団     | 直 | 1,000 |
|             |        | 第 45 回日本分子生物学会年会        | 直 | 400   |
| 講師          | 西村 有香子 | 公益財団法人 寿原記念財団           | 直 | 1,500 |
|             |        | 公益財団法人 秋山記念生命科学振興財団     | 直 | 1,000 |
| 講師          | 木村 健二  | 公益財団法人 武田科学振興財団         | 直 | 1,800 |
| 【免疫生物分野】    |        |                         |   |       |
| 教授          | 清野 研一郎 | 医療法人 新産健会               | 直 | 950   |
|             |        |                         | 間 | 50    |
|             |        | 一般財団法人北海道 B 型肝炎訴訟オレンジ基金 | 直 | 2,000 |
| 准教授         | 和田 はるか | 公益財団法人 内藤記念科学振興財団       | 直 | 3000  |
| 【がん制御学分野】   |        |                         |   |       |
| 教授          | 園下 将大  | 公益財団法人 喫煙科学研究財団         | 直 | 1,500 |
|             |        | 公益財団法人 高松宮妃癌研究基金        | 直 | 2,000 |
|             |        | 公益財団法人 G-7 奨学財団         | 直 | 2,400 |
|             |        | 公益財団法人小林財団              | 直 | 2,000 |
| 助教          | 大塩 貴子  | 公益財団法人 秋山記念生命科学振興財団     | 直 | 1,000 |
| 【感染腫瘍学分野】   |        |                         |   |       |
| 准教授         | 紙谷 尚子  | 一般財団法人日本ヘリコバクター学会       | 直 | 500   |

| 受入教員            |                 | 寄附金名称 | 交付決定額 |         |
|-----------------|-----------------|-------|-------|---------|
| 職名              | 氏名              |       |       |         |
| 【シンバイオティクス研究部門】 |                 |       |       |         |
| シンバイオティクス研究部門   | 株式会社 LAB バイオテック |       | 直     | 17,800  |
|                 | ロート製薬株式会社       |       | 直     | 15,000  |
|                 | 株式会社アインホールディングス |       | 直     | 15,000  |
| 合計              |                 |       | 直     | 101,200 |
|                 |                 |       | 間     | 250     |



## d. 受託研究

(単位：円)

| 研究担当者       |        | 題目<br>(受託者)       | 研究課題名                                                                     |   |             | 交付決定額       |
|-------------|--------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------|---|-------------|-------------|
| 職名          | 氏名     |                   |                                                                           |   |             |             |
| 【分子生体防御分野】  |        |                   |                                                                           |   |             |             |
| 教授          | 高岡 晃教  | (国研) 日本医療研究開発機構   | 実用化に向けた B 型肝炎新規治療薬の探索及び最適化                                                | 直 | 2,000,000   |             |
|             |        |                   |                                                                           | 間 | 600,000     |             |
|             |        | (国研) 日本医療研究開発機構   | Nucleotide analog 製剤の宿主免疫賦活能を利用して B 型肝炎の HBs 抗原消失率向上を目指す治療法の開発および創薬に関する研究 | 直 | 2,000,000   |             |
|             |        |                   |                                                                           | 間 | 600,000     |             |
|             |        | (国研) 国立長寿医療研究センター | 高齢 SARS-CoV- 2 感染モデルマウスを用いた Covid-19 高齢者重篤化に関する研究                         | 直 | 200,000     |             |
|             |        |                   |                                                                           | 間 | 0           |             |
| 【分子神経免疫学分野】 |        |                   |                                                                           |   |             |             |
| 教授          | 村上 正晃  | (国研) 日本医療研究開発機構   | IL-6 アンブに基づいた移植腎慢性拒絶と薬剤性腎障害の早期バイオマーカーおよび治療標的の同定のための研究                     | 直 | 6,999,000   |             |
|             |        |                   |                                                                           | 間 | 2,099,700   |             |
|             |        | (国研) 日本医療研究開発機構   | 病気につながる血管周囲の微小炎症を標的とする量子技術、ニューロモデュレーション医療による未病時治療法の開発                     | 直 | 334,905,000 |             |
|             |        |                   |                                                                           | 間 | 40,080,000  |             |
|             |        | 文部科学省             | 量子生命技術の創製と医学・生命科学の革新                                                      | 直 | 6,000,000   |             |
|             |        |                   |                                                                           | 間 | 1,800,000   |             |
| 【がん制御学分野】   |        |                   |                                                                           |   |             |             |
| 教授          | 園下 将大  | (国研) 科学技術振興機構     | 個体表現型スクリーニングに立脚した新規治療薬探索基盤の確立                                             | 直 | 18,692,000  |             |
|             |        |                   |                                                                           | 間 | 5,607,600   |             |
|             |        | (国研) 日本医療研究開発機構   | 副作用の論理的低減による新規脾臓がん薬物組み合わせ療法の開発                                            | 直 | 16,000,000  |             |
|             |        |                   |                                                                           | 間 | 4,800,000   |             |
|             |        | (国研) 日本医療研究開発機構   | 強化学習駆動型のショウジョウバエ表現型スクリーニングによる抗腫瘍天然物の開発                                    | 直 | 24,500,000  |             |
|             |        |                   |                                                                           | 間 | 5,400,000   |             |
| 【生命分子機構分野】  |        |                   |                                                                           |   |             |             |
| 教授          | 野田 展生  | (国研) 科学技術振興機構     | 多階層高次構造体群が駆動するオートファジーダイナミクス                                               | 直 | 32,727,000  |             |
|             |        |                   |                                                                           | 間 | 9,818,100   |             |
|             |        | (国研) 日本医療研究開発機構   | 液 - 液相分離を基盤としたインフルエンザウイルス増殖機構の解明                                          | 直 | 3,500,000   |             |
|             |        |                   |                                                                           | 間 | 1,050,000   |             |
| 准教授         | 藤岡 優子  | (国研) 日本医療研究開発機構   | 相分離によるオートファジーの駆動原理                                                        | 直 | 15,390,000  |             |
|             |        |                   |                                                                           | 間 | 4,617,000   |             |
| 【免疫生物分野】    |        |                   |                                                                           |   |             |             |
| 准教授         | 和田 はるか | (国研) 日本医療研究開発機構   | 肝線維化疾患に対するマクロファージ療法の医師主導治験を目指した研究開発                                       | 直 | 10,750,000  |             |
|             |        |                   |                                                                           | 間 | 2,250,000   |             |
| 【分子細胞生物研究室】 |        |                   |                                                                           |   |             |             |
| 准教授         | 岡崎 朋彦  | (国研) 科学技術振興機構     | 抗ウイルス防御における細胞内カルボキシル化修飾の包括的理解                                             | 直 | 7,000,000   |             |
|             |        |                   |                                                                           | 間 | 2,100,000   |             |
| 合計          |        |                   |                                                                           |   | 直           | 480,663,000 |
|             |        |                   |                                                                           |   | 間           | 80,822,400  |

## e. 民間との共同研究

(単位：円)

| 研究代表者           |        | 契約相手方           |   |            | 交付決定額 |
|-----------------|--------|-----------------|---|------------|-------|
| 職名              | 氏名     |                 |   |            |       |
| 【幹細胞生物学分野】      |        |                 |   |            |       |
| 教授              | 近藤 亨   | 株式会社 CURED      | 直 | 1,500,000  |       |
|                 |        |                 | 間 | 450,000    |       |
| 【分子神経免疫学分野】     |        |                 |   |            |       |
| 教授              | 村上 正晃  | 富士レビオ株式会社       | 直 | 2,000,000  |       |
|                 |        |                 | 間 | 600,000    |       |
|                 |        | キッズウェル・バイオ株式会社  | 直 | 17,746,800 |       |
|                 |        |                 | 間 | 5,177,200  |       |
| 【免疫生物分野】        |        |                 |   |            |       |
| 教授              | 清野 研一郎 | 住友ファーマ株式会社      | 直 | 7,500,000  |       |
|                 |        |                 | 間 | 2,250,000  |       |
| 【分子生体防御分野】      |        |                 |   |            |       |
| 教授              | 高岡 晃教  | 杏林製薬株式会社        | 直 | 4,666,700  |       |
|                 |        |                 | 間 | 1,363,300  |       |
| 【免疫機能学分野】       |        |                 |   |            |       |
| 准教授             | 北村 秀光  | 株式会社理研ジェネシス     | 直 | 600,000    |       |
|                 |        |                 | 間 | 180,000    |       |
|                 |        | 株式会社ディーエイチシー    | 直 | 1,500,000  |       |
|                 |        |                 | 間 | 450,000    |       |
|                 |        | 株式会社カネカ         | 直 | 2,300,000  |       |
|                 |        |                 | 間 | 690,000    |       |
| 【シンバイオティクス研究部門】 |        |                 |   |            |       |
| 特任教授            | 宮崎 忠昭  | ロート製薬株式会社       | 直 | 1,521,900  |       |
|                 |        |                 | 間 | 432,600    |       |
| 特任助教            | 馬場 一信  | 株式会社 LAB バイオテック | 直 | 966,700    |       |
|                 |        |                 | 間 | 253,300    |       |
| 合計              |        |                 | 直 | 40,302,100 |       |
|                 |        |                 | 間 | 11,846,400 |       |

令和 5 年度  
b. 機関補助金  
該当なし

## C. 寄附金財源

(単位：千円)

| 受入教員            |        | 寄附金名称                   |   | 交付決定額  |
|-----------------|--------|-------------------------|---|--------|
| 職名              | 氏名     |                         |   |        |
| 【分子細胞生物研究室】     |        |                         |   |        |
| 准教授             | 岡崎 朋彦  | 公益財団法人 内藤記念科学振興財団       | 直 | 2,000  |
|                 |        | 公益財団法人 セコム科学技術振興財団      | 直 | 3,000  |
|                 |        | 公益財団法人加藤記念バイオサイエンス振興財団  | 直 | 3,000  |
| 【分子生体防御分野】      |        |                         |   |        |
| 准教授             | 佐藤 精一  | 公益財団法人小林財団              | 直 | 2,250  |
| 客員教授            | 今井 浩三  | 株式会社カネカ                 | 直 | 3,800  |
|                 |        |                         | 間 | 200    |
| 客員研究員           | 齋 秀二   | 公益信託 日本白血病研究基金          | 直 | 1,000  |
| 【分子神経免疫学分野】     |        |                         |   |        |
| 教授              | 村上 正晃  | キッズウェル・バイオ株式会社          | 直 | 7,315  |
|                 |        |                         | 間 | 385    |
|                 |        | 中外製薬株式会社                | 直 | 300    |
| 准教授             | 北條 慎太郎 | 公益財団法人 秋山記念生命科学振興財団     | 直 | 1,000  |
| 特任講師            | 久保田 晋平 | 公益財団法人 日本応用酵素協会         | 直 | 200    |
| 【生命分子機構分野】      |        |                         |   |        |
| 教授              | 野田 展生  | 公益財団法人中外創薬科学財団          | 直 | 1,500  |
|                 |        | 野田 展生                   | 直 | 120    |
| 【ゲノム医生物分野】      |        |                         |   |        |
| 准教授             | 太田 信哉  | 公益財団法人 秋山記念生命科学振興財団     | 直 | 1,000  |
| 【発生生理学分野】       |        |                         |   |        |
| 教授              | 茂木 文夫  | 公益財団法人 セコム科学技術振興財団      | 直 | 1,000  |
|                 |        | 公益財団法人 上原記念生命科学財団       | 直 | 500    |
|                 |        | 公益財団法人第一三共生命科学研究振興財団    | 直 | 2,000  |
|                 |        | 公益財団法人 三菱財団             | 直 | 5,000  |
|                 |        | 中谷医工計測技術振興財団            | 直 | 860    |
|                 |        | 公益財団法人 内藤記念科学振興財団       | 直 | 600    |
| 講師              | 西村 有香子 | 一般財団法人北海道 B 型肝炎訴訟オレンジ基金 | 直 | 2,000  |
| 【免疫生物分野】        |        |                         |   |        |
| 教授              | 清野 研一郎 | 公益財団法人 内藤記念科学振興財団       | 直 | 3,000  |
| 【がん制御学分野】       |        |                         |   |        |
| 教授              | 園下 将大  | 公益財団法人 テルモ生命科学振興財団      | 直 | 2,000  |
|                 |        | 公益財団法人 G-7 奨学財団         | 直 | 1,500  |
|                 |        | 公益財団法人 小林がん学術振興会        | 直 | 1,000  |
|                 |        | 公益財団法人 村田学術振興財団         | 直 | 3,500  |
| 助教              | 山村 凌大  | 公益財団法人 伊藤医薬学術交流財団       | 直 | 250    |
|                 |        | 公益財団法人 寿原記念財団           | 直 | 1,500  |
|                 |        | 公益財団法人 武田科学振興財団         | 直 | 2,000  |
|                 |        | 公益財団法人小野医学研究財団          | 直 | 1,500  |
| 【シンバイオティクス研究部門】 |        |                         |   |        |
| シンバイオティクス研究部門   |        | 株式会社 キングベーク             | 直 | 2,000  |
|                 |        | 株式会社 三育                 | 直 | 3,000  |
|                 |        | 株式会社 LAB バイオテック         | 直 | 14,000 |
|                 |        | 株式会社アインホールディングス         | 直 | 15,000 |
|                 |        | 株式会社 マナビス               | 直 | 4,700  |
|                 |        | 北海道乳業株式会社               | 直 | 3,000  |
| 合計              |        |                         | 直 | 96,275 |
|                 |        |                         | 間 | 585    |

## d. 受託研究

(単位：円)

| 研究担当者       |        | 題目<br>(受託者)     | 研究課題名                                                                     | 交付決定額 |             |
|-------------|--------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------|-------|-------------|
| 職名          | 氏名     |                 |                                                                           |       |             |
| 【分子生体防御分野】  |        |                 |                                                                           |       |             |
| 教授          | 高岡 晃教  | (国研) 日本医療研究開発機構 | 実用化に向けた B 型肝炎新規治療薬の探索及び最適化                                                | 直     | 2,000,000   |
|             |        |                 |                                                                           | 間     | 600,000     |
|             |        | (国研) 日本医療研究開発機構 | Nucleotide analog 製剤の宿主免疫賦活能を利用して B 型肝炎の HBs 抗原消失率向上を目指す治療法の開発および創薬に関する研究 | 直     | 2,000,000   |
|             |        |                 |                                                                           | 間     | 600,000     |
| 【分子神経免疫学分野】 |        |                 |                                                                           |       |             |
| 教授          | 村上 正晃  | (国研) 日本医療研究開発機構 | ストレスを介する疾病発症の分子メカニズムの解明とバイオマーカー検出技術創成                                     | 直     | 65,700,000  |
|             |        |                 |                                                                           | 間     | 12,300,000  |
|             |        | (国研) 日本医療研究開発機構 | 病気につながる血管周囲の微小炎症を標的とする量子技術、ニューロモデュレーション医療による未病時治療法の開発                     | 直     | 331,235,000 |
|             |        |                 |                                                                           | 間     | 47,520,000  |
|             |        | 文部科学省           | 量子生命技術の創製と医学・生命科学の革新                                                      | 直     | 6,000,000   |
|             |        |                 |                                                                           | 間     | 1,800,000   |
| 特任講師        | 久保田 晋平 | (国研) 日本医療研究開発機構 | ゲノムバリエーションがもたらす細胞運命変化を予測する深層学習技術の開発                                       | 直     | 1,500,000   |
|             |        |                 |                                                                           | 間     | 450,000     |
| 【がん制御学分野】   |        |                 |                                                                           |       |             |
| 教授          | 園下 将大  | (国研) 科学技術振興機構   | 個体表現型スクリーニングに立脚した新規治療薬探索基盤の確立                                             | 直     | 15,392,000  |
|             |        |                 |                                                                           | 間     | 4,617,600   |
|             |        | (国研) 科学技術振興機構   | 膵がん遺伝子型モデルハエの解析と新規治療薬探索                                                   | 直     | 10,000,000  |
|             |        |                 |                                                                           | 間     | 3,000,000   |
|             |        | (国研) 日本医療研究開発機構 | 代謝制御因子を標的とする新規膵がん治療法の開発                                                   | 直     | 10,900,000  |
|             |        |                 |                                                                           | 間     | 2,100,000   |
|             |        | (国研) 日本医療研究開発機構 | 強化学習駆動型のショウジョウバエ表現型スクリーニングによる抗腫瘍天然物の開発                                    | 直     | 21,500,000  |
|             |        |                 |                                                                           | 間     | 4,500,000   |
| 【生命分子機構分野】  |        |                 |                                                                           |       |             |
| 教授          | 野田 展生  | (国研) 科学技術振興機構   | 多階層高次構造体群が駆動するオートファジーダイナミクス                                               | 直     | 48,498,000  |
|             |        |                 |                                                                           | 間     | 14,549,400  |
| 准教授         | 藤岡 優子  | (国研) 日本医療研究開発機構 | 相分離によるオートファジーの駆動原理                                                        | 直     | 10,000,000  |
|             |        |                 |                                                                           | 間     | 3,000,000   |
| 【免疫生物分野】    |        |                 |                                                                           |       |             |
| 准教授         | 和田 はるか | (国研) 日本医療研究開発機構 | 肝線維化疾患に対するマクロファージ療法の医師主導治験を目指した研究開発                                       | 直     | 10,000,000  |
|             |        |                 |                                                                           | 間     | 3,000,000   |
| 【分子細胞生物研究室】 |        |                 |                                                                           |       |             |
| 准教授         | 岡崎 朋彦  | (国研) 科学技術振興機構   | 抗ウイルス防御における細胞内カルボキシル化修飾の包括的理解                                             | 直     | 7,900,000   |
|             |        |                 |                                                                           | 間     | 2,370,000   |
| 合計          |        |                 |                                                                           | 直     | 542,625,000 |
|             |        |                 |                                                                           | 間     | 100,407,000 |

## e. 民間との共同研究

(単位：円)

| 研究代表者           |        | 契約相手方           |   | 交付決定額      |  |
|-----------------|--------|-----------------|---|------------|--|
| 職名              | 氏名     |                 |   |            |  |
| 【分子神経免疫学分野】     |        |                 |   |            |  |
| 教授              | 村上 正晃  | 日本たばこ産業株式会社     | 直 | 15,300,000 |  |
|                 |        |                 | 間 | 4,590,000  |  |
|                 |        | レオ ファーマ株式会社     | 直 | 0          |  |
|                 |        |                 | 間 | 4,500,000  |  |
|                 |        | キッズウェル・バイオ株式会社  | 直 | 11,630,800 |  |
|                 |        |                 | 間 | 3,342,400  |  |
| 株式会社浅井ゲルマニウム研究所 | 直      | 2,000,000       |   |            |  |
|                 | 間      | 600,000         |   |            |  |
| 旭化成ファーマ株式会社     | 直      | 7,000,000       |   |            |  |
|                 | 間      | 2,100,000       |   |            |  |
| 【免疫生物分野】        |        |                 |   |            |  |
| 教授              | 清野 研一郎 | 住友ファーマ株式会社      | 直 | 7,500,000  |  |
|                 |        |                 | 間 | 2,250,000  |  |
| 教授              | 清野 研一郎 | 株式会社メディ ネット     | 直 | 5,184,200  |  |
|                 |        |                 | 間 | 1,537,200  |  |
| 【がん制御学分野】       |        |                 |   |            |  |
| 教授              | 園下 将大  | (国研) 宇宙航空研究開発機構 | 直 | 2,673,000  |  |
|                 |        |                 | 間 | 0          |  |
| 【シンバイオティクス研究部門】 |        |                 |   |            |  |
| 特任教授            | 宮崎 忠昭  | ロート製薬株式会社       | 直 | 815,538    |  |
|                 |        |                 | 間 | 184,462    |  |
|                 |        | 株式会社マナビス        | 直 | 230,769    |  |
|                 |        |                 | 間 | 69,231     |  |
|                 |        | いなば食品株式会社       | 直 | 792,384    |  |
|                 |        |                 | 間 | 207,616    |  |
| 特任助教            | 馬場 一信  | 株式会社 LAB バイオテック | 直 | 2,129,900  |  |
|                 |        |                 | 間 | 486,700    |  |
| 合計              |        |                 | 直 | 55,487,360 |  |
|                 |        |                 | 間 | 19,936,840 |  |

## 15. その他

### 1. 北海道大学各種委員会等一覧

令和3年度

全学委員会

| 委 員 会 等 名                 | 氏 名     | 職 名  | 任期  | 期 間                 |
|---------------------------|---------|------|-----|---------------------|
| 評議会（教育研究評議会）              | 田 中 一 馬 | 所 長  | -   | -                   |
| 部局長会議（部局長等連絡会議）           | 田 中 一 馬 | 所 長  | -   | -                   |
| 教務委員会                     | 田 中 一 馬 | 所 長  | -   | -                   |
| 安全管理者                     | 田 中 一 馬 | 所 長  | -   | -                   |
| 男女共同参画委員会                 | 田 中 一 馬 | 所 長  | -   | -                   |
| 技術支援本部運営委員会               | 田 中 一 馬 | -    | 2 年 | R2.4.1 ～ R4.3.31    |
| 広報担当者会議                   | 近 藤 亨   | 教 授  | 2 年 | R1.12.20 ～ R3.12.19 |
| 全学教育科目責任者                 | 近 藤 亨   | 教 授  | 2 年 | R3.4.1 ～ R5.3.31    |
| 国際担当教員                    | 高 岡 晃 教 | 教 授  | -   | H27.4 ～（任期なし）       |
| ハラスメント予防推進員               | 田 中 一 馬 | 教 授  | 2 年 | R2.4.1 ～ R4.3.31    |
| 産学連携連絡会連絡員                | 和 田 はるか | 講 師  | -   | 推薦依頼時に任期明記なし        |
| （安全衛生）北海道大学動物実験委員会        | 吉 松 組 子 | 准教授  | 2 年 | R2.4.1 ～ R4.3.31    |
| （安全衛生）北海道大学遺伝子組換え実験等安全委員会 | 清 野 研一郎 | 特任教授 | 2 年 | R2.4.1 ～ R4.3.31    |
| （安全衛生）北海道大学遺伝子組換え実験等安全主任者 | 田 中 一 馬 | 教 授  | 2 年 | R3.4.1 ～ R5.3.31    |
| （安全衛生）北海道大学放射性同位元素等管理委員会  | 近 藤 亨   | 教 授  | 2 年 | R2.4.1 ～ R4.3.31    |
| （安全衛生）北海道大学放射性同位元素管理専門委員会 | 村 上 正 晃 | 教 授  | -   | H19.4.1 ～ R3.11.30  |
| （安全衛生）北海道大学放射性同位元素管理専門委員会 | 北 條 慎太郎 | 准教授  | -   | R3.12.1 ～（任期なし）     |
| （安全衛生）国際規制物資管理専門委員会       | 田 中 一 馬 | 教 授  | -   | H26.1.1 ～（任期なし）     |
| （安全衛生）北海道大学病原体等安全管理委員会    | 高 岡 晃 教 | 教 授  | 2 年 | R2.4.1 ～ R4.3.31    |
| 北海道大学図書館委員会               | 茂 木 文 夫 | 教 授  | 2 年 | R2.4.1 ～ R4.3.31    |
| 北海道大学附属図書館図書選定小委員会        | 茂 木 文 夫 | 教 授  | 2 年 | R2.4.1 ～ R4.3.31    |
| 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 | 茂 木 文 夫 | 教 授  | 2 年 | R2.4.1 ～ R4.3.31    |
| 北海道大学附属図書館学術成果発信小委員会      | 茂 木 文 夫 | 教 授  | 2 年 | R2.4.1 ～ R4.3.31    |
| 図書館点検評価小委員会               | 茂 木 文 夫 | 教 授  | 2 年 | R2.4.1 ～ R4.3.31    |



## 他部局等関係委員会

| 委 員 会 等 名                            | 氏 名     | 職 名      | 任期  | 期 間               |
|--------------------------------------|---------|----------|-----|-------------------|
| 北海道大学保健センター運営委員会                     | 茂 木 文 夫 | 教 授      | 2 年 | R3.4.1 ～ R5.3.31  |
| (医) 医の倫理委員会                          | 北 村 秀 光 | 准教授      | 2 年 | R2.4.1 ～ R4.3.31  |
| (医) 医の倫理委員会遺伝子解析審査専門委員会              | 北 村 秀 光 | 准教授      | 2 年 | R2.4.1 ～ R4.3.31  |
| (医) 大学院医学院教務委員会                      | 村 上 正 晃 | 教 授      | 2 年 | R2.4.1 ～ R4.3.31  |
| (医) 北海道大学医学部医学科カリキュラム委員会             | 清 野 研一郎 | 教 授      | 2 年 | -                 |
| (情基) 北海道大学情報基盤センター協議員会               | 村 上 正 晃 | -        | 2 年 | R3.4.1 ～ R5.3.31  |
| (理) 北海道大学大学院理学研究院高分解能核磁気共鳴装置研究室運営委員会 | 田 中 勇 希 | 助 教      | 2 年 | H31.6.1 ～ R3.5.31 |
| (理) 北海道大学大学院理学研究院高分解能核磁気共鳴装置研究室運営委員会 | 田 中 一 馬 | 教 授      | 2 年 | R3.6.1 ～ R5.5.31  |
| (薬) 北海道大学大学院薬学研究院創薬科学研究教育センター運営委員会   | 園 下 将 大 | 教 授      | 2 年 | R3.4.1 ～ R5.3.31  |
| (工・全学共同利用施設) 光電子分光分析研究室運営委員会         | 太 田 信 哉 | 准教授      | 3 年 | H31.4.1 ～ R4.3.31 |
| (工・全学共同利用施設) 高エネルギー超強力X線回折室運営委員会     | 孫 ユ リ   | 講 師      | 2 年 | R3.4.1 ～ R5.3.31  |
| (獣) 動物死体焼却炉運営委員会                     | 吉 松 組 子 | 講 師      | 2 年 | R3.4.1 ～ R5.3.31  |
| (獣) 人獣共通感染症リサーチセンター協議員会              | 村 上 正 晃 | 教 授      | 2 年 | R2.4.1 ～ R4.3.31  |
| アイソトープ総合センター運営委員会                    | 村 上 正 晃 | 教 授      | 1 年 | R2.7.1 ～ R3.6.30  |
| アイソトープ点検評価委員会                        | 村 上 正 晃 | 教 授      | 1 年 | R2.7.1 ～ R3.6.30  |
| アイソトープ放射線障害予防安全委員会                   | 村 上 正 晃 | 教 授      | 1 年 | R2.7.1 ～ R3.6.30  |
| アイソトープ運営委員会広報専門委員会                   | 村 上 正 晃 | 教 授      | 1 年 | R2.7.1 ～ R3.6.30  |
| アイソトープ運営委員会教育訓練専門委員会                 | 村 上 正 晃 | 教 授      | 1 年 | R2.7.1 ～ R3.6.30  |
| アイソトープ病原体等安全管理委員会                    | 水 津 太   | 准教授      | 2 年 | R2.4.1 ～ R4.3.31  |
| (サス) 環境負荷低減推進員                       | 村 上 正 晃 | 副所長      | 2 年 | R2.4.1 ～ R4.3.31  |
| (サス) 環境負荷低減推進員 補佐                    | 小田切 和 博 | 医・会計課長補佐 | 2 年 | R2.4.1 ～ R4.3.31  |
|                                      | 飯 田 純 二 | 営繕担当     | 2 年 | R2.4.1 ～ R4.3.31  |
| 技術支援本部運営委員会                          | 田 中 一 馬 | 教 授      | 2 年 | R2.4.1 ～ R4.3.31  |

## 令和4年度 全学委員会

| 委 員 会 等 名                 | 氏 名     | 職 名 | 任期  | 期 間              |
|---------------------------|---------|-----|-----|------------------|
| 部局長会議（部局長等連絡会議）           | 村 上 正 晃 | 所 長 | -   | -                |
| 教務委員会                     | 村 上 正 晃 | 所 長 | -   | -                |
| 安全管理者                     | 村 上 正 晃 | 所 長 | -   | -                |
| 男女共同参画委員会                 | 村 上 正 晃 | 所 長 | -   | -                |
| 全学教育科目責任者                 | 園 下 将 大 | 教 授 | 2 年 | R3.4.1 ～ R5.3.31 |
| 国際連携研究教育局運営委員会            | 村 上 正 晃 | 所 長 | 2 年 | -                |
| 国際担当教員                    | 高 岡 晃 教 | 教 授 | -   | H27.4 ～（任期なし）    |
| ハラスメント予防推進員               | 田 中 一 馬 | 教 授 | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31 |
| （安全衛生）北海道大学動物実験委員会        | 吉 松 組 子 | 准教授 | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31 |
| （安全衛生）北海道大学遺伝子組換え実験等安全委員会 | 清 野 研一郎 | 教 授 | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31 |
| （安全衛生）北海道大学遺伝子組換え実験等安全主任者 | 田 中 一 馬 | 教 授 | 2 年 | R3.4.1 ～ R5.3.31 |
| （安全衛生）北海道大学放射性同位元素等管理委員会  | 北 條 慎太郎 | 教 授 | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31 |
| （安全衛生）北海道大学放射性同位元素管理専門委員会 | 北 條 慎太郎 | 教 授 | -   | H19.4.1 ～（任期なし）  |
| （安全衛生）国際規制物資管理専門委員会       | 田 中 一 馬 | 教 授 | -   | H26.1.1 ～（任期なし）  |
| （安全衛生）北海道大学病原体等安全管理委員会    | 清 野 研一郎 | 教 授 | 2 年 | -                |
| （安全衛生）北海道大学化学物質等管理委員会     | 田 中 一 馬 | 教 授 | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31 |
| 北海道大学図書館委員会               | 紙 谷 尚 子 | 准教授 | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31 |
| 北海道大学附属図書館図書選定小委員会        | 紙 谷 尚 子 | 准教授 | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31 |
| 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 | 紙 谷 尚 子 | 准教授 | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31 |
| 北海道大学附属図書館学術成果発信小委員会      | 紙 谷 尚 子 | 准教授 | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31 |
| 図書館点検評価小委員会               | 紙 谷 尚 子 | 准教授 | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31 |

## 他部局等関係委員会

| 委 員 会 等 名                           | 氏 名     | 職 名      | 任期  | 期 間               |
|-------------------------------------|---------|----------|-----|-------------------|
| 北海道大学保健センター運営委員会                    | 橋 本 茂   | 准教授      | 2 年 | R3.4.1 ～ R5.3.31  |
| （医）医の倫理委員会                          | 北 村 秀 光 | 准教授      | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31  |
| （医）医の倫理委員会遺伝子解析審査専門委員会              | 北 村 秀 光 | 准教授      | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31  |
| （医）大学院医学院教務委員会                      | 園 下 将 大 | 教 授      | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31  |
| （医）北海道大学医学部医学科カリキュラム委員会             | 清 野 研一郎 | 教 授      | 2 年 | -                 |
| （情基）北海道大学情報基盤センター協議委員会              | 村 上 正 晃 | -        | 2 年 | R3.4.1 ～ R5.3.31  |
| （理）北海道大学大学院理学研究院高分解能核磁気共鳴装置研究室運営委員会 | 和 田 はるか | 准教授      | 2 年 | R3.6.1 ～ R5.5.31  |
| （理）北海道大学地球惑星固体物質解析システム研究室運営委員会      | 岡 崎 朋 彦 | 准教授      | 2 年 | R3.8.16 ～ R5.8.15 |
| （薬）北海道大学大学院薬学研究院創薬科学研究教育センター運営委員会   | 野 田 展 生 | 教 授      | 2 年 | R3.4.1 ～ R5.3.31  |
| （工・全学共同利用施設）光電子分光分析研究室運営委員会         | 太 田 信 哉 | 准教授      | 3 年 | R4.4.1 ～ R7.3.31  |
| （工・全学共同利用施設）高エネルギー超強力X線回折室運営委員会     | 孫 ユ リ   | 講 師      | 2 年 | R3.4.1 ～ R5.3.31  |
| （獣）動物死体焼却炉運営委員会                     | 吉 松 組 子 | 講 師      | 2 年 | R3.4.1 ～ R5.3.31  |
| アイソトープ総合センター運営委員会                   | 北 條 慎太郎 | 准教授      | 2 年 | R4.7.1 ～ R6.6.30  |
| アイソトープ放射線障害予防安全委員会                  | 北 條 慎太郎 | 教 授      | 1 年 | R4.7.1 ～ R6.6.30  |
| アイソトープ運営委員会広報専門委員会                  | 北 條 慎太郎 | 教 授      | 1 年 | R4.7.1 ～ R6.6.30  |
| （メ・観）観光学高等研究センター運営委員会委員             | 田 中 一 馬 | 教 授      | 2 年 | -                 |
| （サス）環境負荷低減推進員                       | 近 藤 亨   | 教 授      | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31  |
| （サス）環境負荷低減推進員 補佐                    | 小田切 和 博 | 医・会計課長補佐 | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31  |
|                                     | 飯 田 純 二 | 営繕担当     | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31  |

## 令和5年度 全学委員会

| 委 員 会 等 名                 | 氏 名     | 職 名 | 任期  | 期 間              |
|---------------------------|---------|-----|-----|------------------|
| 評議会（教育研究評議会）              | 村 上 正 晃 | 所 長 | -   | -                |
| 部局長会議（部局長等連絡会議）           | 村 上 正 晃 | 所 長 | -   | -                |
| 教務委員会                     | 村 上 正 晃 | 所 長 | -   | -                |
| 安全管理者                     | 村 上 正 晃 | 所 長 | -   | -                |
| 男女共同参画委員会                 | 村 上 正 晃 | 所 長 | -   | -                |
| 全学教育科目責任者                 | 北 條 慎太郎 | 准教授 | 2 年 | R5.4.1 ～ R7.3.31 |
| 国際連携研究教育局運営委員会            | 村 上 正 晃 | 所 長 | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31 |
| 国際担当教員                    | 高 岡 晃 教 | 教 授 | -   | H27.4 ～（任期なし）    |
| ハラスメント予防推進員               | 田 中 一 馬 | 教 授 | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31 |
| 北海道大学外国人招へい教員選考委員会        | 村 上 正 晃 | 教 授 | 1 年 | -                |
| （安全衛生）北海道大学動物実験委員会        | 吉 松 組 子 | 准教授 | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31 |
| （安全衛生）北海道大学遺伝子組換え実験等安全委員会 | 清 野 研一郎 | 教 授 | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31 |
| （安全衛生）北海道大学遺伝子組換え実験等安全主任者 | 野 田 展 生 | 教 授 | 2 年 | R5.4.1 ～ R7.3.31 |
| （安全衛生）北海道大学放射性同位元素等管理委員会  | 北 條 慎太郎 | 准教授 | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31 |
| （安全衛生）北海道大学放射性同位元素管理専門委員会 | 北 條 慎太郎 | 准教授 | -   | H19.4.1 ～（任期なし）  |
| （安全衛生）国際規制物資管理専門委員会       | 野 田 展 生 | 教 授 | -   | H26.1.1 ～（任期なし）  |
| （安全衛生）北海道大学病原体等安全管理委員会    | 清 野 研一郎 | 教 授 | 2 年 | （任期なし）           |
| （安全衛生）北海道大学化学物質等管理委員会     | 田 中 一 馬 | 教 授 | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31 |
| 北海道大学図書館委員会               | 紙 谷 尚 子 | 准教授 | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31 |
| 北海道大学附属図書館図書選定小委員会        | 紙 谷 尚 子 | 准教授 | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31 |
| 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 | 紙 谷 尚 子 | 准教授 | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31 |
| 北海道大学附属図書館学術成果発信小委員会      | 紙 谷 尚 子 | 准教授 | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31 |
| 図書館点検評価小委員会               | 紙 谷 尚 子 | 准教授 | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31 |
| 北海道大学個人情報管理委員会            | 田 中 一 馬 | 教 授 | 2 年 | R5.4.1 ～ R7.3.31 |

## 他部局等関係委員会

| 委 員 会 等 名                           | 氏 名     | 職 名      | 任期  | 期 間               |
|-------------------------------------|---------|----------|-----|-------------------|
| 北海道大学総合博物館運営委員会                     | 近 藤 亨   | 教 授      | 2 年 | R5.4.1 ～ R7.3.31  |
| 北海道大学保健センター運営委員会                    | 橋 本 茂   | 准教授      | 2 年 | R5.4.1 ～ R7.3.31  |
| （医）大学院医学院教務委員会                      | 園 下 将 大 | 教 授      | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31  |
| （医）北海道大学医学部医学科カリキュラム委員会             | 清 野 研一郎 | 教 授      | 2 年 | R5.4.1 ～ R7.3.31  |
| （理）北海道大学大学院理学研究院高分解能核磁気共鳴装置研究室運営委員会 | 能 代 大 輔 | 助 教      | 2 年 | R5.6.1 ～ R7.5.31  |
| （理）北海道大学地球惑星固体物質解析システム研究室運営委員会      | 木 村 健 二 | 講 師      | 2 年 | R5.8.16 ～ R7.8.15 |
| （工・全学共同利用施設）光電子分光分析研究室運営委員会         | 太 田 信 哉 | 准教授      | 3 年 | R4.4.1 ～ R7.3.31  |
| （工・全学共同利用施設）高エネルギー超強力X線回折室運営委員会     | 孫 ユ リ   | 講 師      | 2 年 | R5.4.1 ～ R7.3.31  |
| （獣）動物死体焼却炉運営委員会                     | 吉 松 組 子 | 准教授      | 2 年 | R5.4.1 ～ R7.3.31  |
| （獣）北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所運営協議会         | 村 上 正 晃 | 教 授      | 2 年 | R5.4.1 ～ R7.3.31  |
| アイソトープ総合センター運営委員会                   | 北 條 慎太郎 | 准教授      | 2 年 | R4.7.1 ～ R6.6.30  |
| アイソトープ放射線障害予防安全委員会                  | 北 條 慎太郎 | 准教授      | 2 年 | R4.7.1 ～ R6.6.30  |
| アイソトープ運営委員会広報専門委員会                  | 北 條 慎太郎 | 准教授      | 2 年 | R4.7.1 ～ R6.6.30  |
| （メ・観）観光学高等研究センター運営委員会委員             | 田 中 一 馬 | 教 授      | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31  |
| （サス）環境負荷低減推進員                       | 近 藤 亨   | 教 授      | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31  |
| （サス）環境負荷低減推進員 補佐                    | 新 見 雅 之 | 医・会計課長補佐 | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31  |
|                                     | 飯 田 純 二 | 営繕担当     | 2 年 | R4.4.1 ～ R6.3.31  |

## 2. 兼業状況報告書

(令和3年度)

| 整理<br>番号 | 氏名     | 職名    | 兼業先及び職名                                        |                               | 期間      |         | 勤務態様       |                 |     |    |            |
|----------|--------|-------|------------------------------------------------|-------------------------------|---------|---------|------------|-----------------|-----|----|------------|
|          |        |       |                                                |                               |         |         | 定期         | 不定期             | 期間中 | 時間 |            |
| 1        | 清野 研一郎 | 教授    | 公益財団法人<br>先進医薬研究振興財団                           | 選考委員                          | R3.4.1  | R5.3.31 |            | 年1回<br>程度       |     | 1回 | 2時間<br>程度  |
| 2        | 高岡 晃教  | 教授    | 医療法人菊郷会<br>石橋胃腸病院                              | 医 療 ア ド バ イ<br>ザー 兼 非常勤医<br>師 | R3.5.16 | R4.5.15 |            | 月<br>1-2回       |     | 1回 | 1-6<br>時間  |
| 3        | 清野 研一郎 | 教授    | 医療法人社団<br>明洋会<br>柴垣医院自由が<br>丘                  | 医 療 ア ド バ イ<br>ザー             | R3.4.1  | R4.3.31 |            | 毎月<br>数回        |     | 1回 | 数時間        |
| 4        | 清野 研一郎 | 教授    | 医療法人湊仁会<br>湊仁会円山クリ<br>ニック                      | 医 療 ア ド バ イ<br>ザー             | R3.4.1  | R4.3.31 |            | 毎月<br>数回        |     | 1回 | 数時間        |
| 5        | 北村 秀光  | 准教授   | 一般社団法人 日<br>本免疫治療学会                            | 運営委員                          | R3.4.1  | R4.3.31 |            | 年2回             |     | 1回 | 2時間        |
| 6        | 北村 秀光  | 准教授   | 日本がん免疫学<br>会                                   | 評議員                           | R3.4.1  | R4.3.31 |            | 年1回             |     | 1回 | 2時間        |
| 7        | 森本 菜央  | 助教    | 名古屋大学                                          | 招へい研究員                        | R3.4.1  | R4.3.31 |            | 月3回             |     | 1回 | 7時間        |
| 8        | 岡崎 朋彦  | 准教授   | 東京大学                                           | 薬学部研究員                        | R3.4.1  | R4.3.31 |            | 10回<br>程度       |     | 1回 | 8時間        |
| 9        | 宮崎 忠昭  | 特任教授  | 札幌医科大学                                         | 非常勤講師                         | R3.4.1  | R4.3.31 |            | 年2回             |     | 1回 | 2時間        |
| 10       | 山村 凌大  | 博士研究員 | 独立行政法人国<br>立病院機構 北海<br>道医療センター<br>附属札幌看護学<br>校 | 非常勤講師                         | R3.4.21 | R3.7.21 |            | 週1回<br>水曜日      |     | 1回 | 1.5<br>時間  |
| 11       | 高岡 晃教  | 教授    | 公益財団法人<br>かなえ医薬振興<br>財団                        | 選考委員                          | R3.4.1  | R5.3.31 |            |                 |     |    |            |
| 12       | 佐藤 孝一  | 特任教授  | 北海学園大学                                         | 非常勤講師                         | R3.9.18 | R4.3.17 | 週1回<br>火曜日 |                 |     | 1回 | 1.5<br>時間  |
| 13       | 村上 正晃  | 教授    | 中外製薬株式会<br>社                                   | セミナー演者                        | R3.4.9  | R3.4.9  |            |                 |     | 1回 | 1時間        |
| 14       | 吉松 組子  | 准教授   | 長崎大学                                           | 非常勤講師                         | R3.4.27 | R3.4.27 |            |                 | 1回  | 1回 | 1.5<br>時間  |
| 15       | 田中 一馬  | 教授    | 北海道医学会                                         | 評議員                           | R3.4.1  | R5.3.31 |            | 年1回             |     | 1回 | 1時間        |
| 16       | 清野 研一郎 | 教授    | 自治医科大学                                         | 講師                            | R3.5.18 | R3.5.18 |            |                 |     | 1回 | 1時間<br>10分 |
| 17       | 村上 正晃  | 教授    | 中外製薬株式会<br>社                                   | 社内研修会講師                       | R3.5.27 | R3.5.27 |            |                 |     | 1回 | 1時間        |
| 18       | 清野 研一郎 | 教授    | 自治医科大学                                         | 講師                            | R3.5.17 | R3.5.17 |            |                 |     | 1回 | 1時間<br>10分 |
| 19       | 村上 正晃  | 教授    | 国立研究開発法<br>人量子科学技術<br>研究開発機構                   | 客員研究員                         | R3.4.1  | R4.3.31 |            |                 | 10回 | 1回 | 2時間        |
| 20       | 近藤 亨   | 教授    | 北海道医学会                                         | 評議員                           | R3.4.1  | R5.3.31 |            | 評議<br>員会<br>年1回 |     | 1回 | 1時間        |
| 21       | 高岡 晃教  | 教授    | 北海道医学会                                         | 評議員                           | R3.4.1  | R5.3.31 |            | 評議員<br>会<br>年1回 |     | 1回 | 1時間        |

| 整理<br>番号 | 氏名     | 職名   | 兼業先及び職名                       |                                                                         | 期間      |                             | 勤務態様 |                                     |     |    |            |
|----------|--------|------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------|------|-------------------------------------|-----|----|------------|
|          |        |      |                               |                                                                         |         |                             | 定期   | 不定期                                 | 期間中 | 時間 |            |
| 22       | 村上 正晃  | 教授   | 北海道医学会                        | 会計幹事長                                                                   | R3.4.1  | R5.3.31                     |      | 役員会<br>出席<br>総会<br>出席<br>評議員<br>年1回 |     | 1回 | 1時間        |
| 23       | 村上 正晃  | 教授   | 北海道医学会                        | 評議員                                                                     | R3.4.1  | R5.3.31                     |      | 評議員<br>会<br>年1回                     |     | 1回 | 1時間        |
| 24       | 園下 将大  | 教授   | 北海道医学会                        | 評議員                                                                     | R3.4.1  | R5.3.31                     |      | 評議員<br>会<br>年1回                     |     | 1回 | 1時間        |
| 25       | 宮崎 忠昭  | 特任教授 | 北海道医学会                        | 評議員                                                                     | R3.4.1  | R4.3.31                     |      | 評議員<br>会<br>年1回                     |     | 1回 | 1時間        |
| 26       | 水津 太   | 准教授  | 北海道医学会                        | 評議員                                                                     | R3.4.1  | R3.8.31                     |      | 評議員<br>会<br>年1回                     |     | 1回 | 1時間        |
| 27       | 北村 秀光  | 准教授  | 北海道医学会                        | 評議員                                                                     | R3.4.1  | R5.3.31                     |      | 評議員<br>会<br>年1回                     |     | 1回 | 1時間        |
| 28       | 吉松 組子  | 准教授  | 北海道医学会                        | 評議員                                                                     | R3.4.1  | R5.3.31                     |      | 評議員<br>会<br>年1回                     |     | 1回 | 1時間        |
| 29       | 山口 桂   | 嘱託職員 | 北海道大学生<br>協同組合                | 理事会スタッフ<br>(教職員委員)                                                      | R3.5.26 | R4.3.31                     | 月1回  |                                     |     | 1回 | 2-3<br>時間  |
| 30       | 高岡 晃教  | 教授   | 札幌医科大学                        | 非常勤講師                                                                   | R3.4.1  | R4.3.31                     |      |                                     | 2時間 |    |            |
| 31       | 清野 研一郎 | 教授   | 医療法人新産健<br>会 LSI 札幌クリ<br>ニック  | 非常勤医師                                                                   | R3.5.20 | R4.5.31                     |      | 毎週<br>数回                            |     | 1回 | 2-4<br>時間  |
| 32       | 村上 正晃  | 教授   | 国立研究開発法<br>人科学技術振興<br>機構      | 戦 略 的 創 造 研<br>究 推 進 事 業<br>チ ャ ム 型 研 究<br>(CREST)<br>領 域 ア ド バ イ<br>ザー | R3.6.1  | R5.3.31                     |      |                                     |     |    |            |
| 33       | 高岡 晃教  | 教授   | 公益財団法人<br>秋山記念生命科<br>学振興財団    | 評議員                                                                     | R3.6.18 | R7.6<br>定期評議員<br>会開催<br>日まで |      | 年2回<br>程度                           |     | 1回 | 2時間<br>程度  |
| 34       | 近藤 亨   | 教授   | 公益財団法人北<br>海道科学技術総<br>合振興センター | 2021年度ノー<br>ステック財団「<br>研究開発助成事<br>業」審査委員会<br>専門委員                       | R3.6.9  | R4.3.31                     |      |                                     |     |    |            |
| 35       | 村上 正晃  | 教授   | 公益財団法人北<br>海道科学技術総<br>合振興センター | 2021年度ノー<br>ステック財団「<br>研究開発助成事<br>業」審査委員会<br>専門委員                       | R3.6.10 | R4.3.31                     |      |                                     |     |    |            |
| 36       | 村上 正晃  | 教授   | 国立研究開発法<br>人 日本医療研究<br>開発機構   | AMED 課 題 評<br>価委員                                                       | R3.6.15 | R5.3.31                     |      |                                     |     |    |            |
| 37       | 村上 正晃  | 教授   | ノボノルディ<br>スクファーマ株<br>式会社      | 研究会演者                                                                   | R3.7.4  | R3.7.4                      |      |                                     |     | 1回 | 1時間<br>10分 |

| 整理<br>番号 | 氏名     | 職名    | 兼業先及び職名                           |                      | 期間       |          | 勤務態様 |              |           |     |              |
|----------|--------|-------|-----------------------------------|----------------------|----------|----------|------|--------------|-----------|-----|--------------|
|          |        |       |                                   |                      |          |          | 定期   | 不定期          | 期間中       | 時間  |              |
| 38       | 村上 正晃  | 教授    | 国立大学法人京都大学                        | シンポジウム講師             | R4.2.13  | R4.2.13  |      |              |           | 1 回 | 1 時間         |
| 39       | 北條 慎太郎 | 准教授   | 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構              | 客員研究員                | R3.8.1   | R4.3.31  |      |              | 3 回       | 1 回 | 8 時間         |
| 40       | 久保田 晋平 | 特任講師  | 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構              | 客員研究員                | R3.8.1   | R4.3.31  |      |              | 3 回       | 1 回 | 8 時間         |
| 41       | 田中 勇希  | 助教    | 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構              | 客員研究員                | R3.8.1   | R4.3.31  |      |              | 3 回       | 1 回 | 8 時間         |
| 42       | 山村 凌大  | 博士研究員 | 独立行政法人国立病院機構 北海道医療センター 附属札幌看護学校   | 非常勤講師                | R3.8.25  | R4.1.19  |      | 週 1 回<br>水曜日 |           | 1 回 | 1.5 時間       |
| 43       | 高岡 晃教  | 教授    | (一社) 全国警備業協会                      | 講習会講師                | R3.9.7   | R3.9.7   |      |              |           | 1 回 | 1 時間<br>50 分 |
| 44       | 園下 将大  | 教授    | 文部科学省研究振興局<br>学術研究助成課             | 学術調査官                | R3.8.4   | R3.8.4   |      |              |           | 1 回 | 3 時間         |
| 45       | 園下 将大  | 教授    | 文部科学省科学研究費補助金<br>新学術領域研究「細胞ダイバース」 | シンポジウム演者             | R3.9.6   | R3.9.6   |      |              |           | 1 回 | 30 分         |
| 46       | 吉松 組子  | 准教授   | 国立大学法人動物実験施設協議会                   | バイオセーフティー委員会委員長      | R3.4.1   | R4.6.30  |      |              | 4 回<br>程度 | 1 回 | 4 時間         |
| 47       | 高岡 晃教  | 教授    | 日本病理学会北海道支部                       | 第 54 回北海道病理談話会特別講演講師 | R3.9.18  | R3.9.18  |      |              |           | 1 回 | 1 時間         |
| 48       | 村上 正晃  | 教授    | 帝人ファーマ株式会社                        | フォーラム演者              | R3.9.25  | R3.9.25  |      |              |           | 1 回 | 45 分         |
| 49       | 高岡 晃教  | 教授    | 札幌市立栄南中学校                         | 3 年生総合的な学習の時間の講師     | R3.10.8  | R3.10.8  |      |              | 2 回       | 1 回 | 1 時間<br>20 分 |
| 50       | 村上 正晃  | 教授    | 中外製薬株式会社                          | 原稿執筆・監修              | R3.8.1   | R3.8.31  |      |              | 3 回       | 1 回 | 1 時間         |
| 51       | 村上 正晃  | 教授    | 旭化成ファーマ株式会社                       | Web 講演会演者            | R3.10.12 | R3.10.12 |      |              |           | 1 回 | 1 時間         |
| 52       | 高岡 晃教  | 教授    | さっぽろ朝飯会                           | 勉強会講師                | R3.10.20 | R3.10.20 |      |              |           | 1 回 | 1 時間<br>30 分 |
| 53       | 園下 将大  | 教授    | 横浜市立大学大学院                         | セミナー講師               | R3.11.5  | R3.11.5  |      |              |           | 1 回 | 1 時間<br>30 分 |
| 54       | 篠原 雄太  | 特任講師  | 国立研究開発法人理化学研究所                    | 客員研究員                | R3.10.1  | R4.3.31  |      | 年 3 回        |           | 1 回 | 8 時間         |
| 55       | 村上 正晃  | 教授    | 新潟大学脳研究所                          | 再任審査委員会委員            | R3.11.1  | R4.3.31  |      | 年<br>1-2 回   |           | 1 回 | 1 時間<br>程度   |
| 56       | 山村 凌大  | 博士研究員 | 独立行政法人国立病院機構 北海道医療センター 附属札幌看護学校   | 非常勤講師                | R3.12.14 | R3.12.14 |      |              | 1 回       | 1 回 | 3 時間         |
| 57       | 篠原 雄太  | 特任講師  | 大阪大学産業科学研究所                       | 招へい研究員               | R3.11.1  | R4.3.31  |      |              | 150 時間    |     |              |

| 整理<br>番号 | 氏名     | 職名  | 兼業先及び職名                           |                                     | 期間                                |                                  | 勤務態様 |          |     |     |              |
|----------|--------|-----|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|------|----------|-----|-----|--------------|
|          |        |     |                                   |                                     |                                   |                                  | 定期   | 不定期      | 期間中 | 時間  |              |
| 58       | 高岡 晃教  | 教授  | 特定非営利活動法人<br>日本免疫学会               | 日本免疫学会高校生物教育・教科書検討実行委員会委員           | R3.9.21                           | R4.12.31                         |      |          | 1 回 | 1 回 | 2 時間         |
| 59       | 清野 研一郎 | 教授  | 医療法人社団<br>鈴木内科医院                  | 医 療 ア ド バ イ<br>ザー                   | R3.11.8                           | R4.3.31                          |      | 毎月<br>数回 |     | 1 回 | 数時間          |
| 60       | 村上 正晃  | 教授  | ダイアログ株式会社                         | 講演会講師                               | R3.12.23                          | R3.12.23                         |      |          |     | 1 回 | 1 時間         |
| 61       | 高岡 晃教  | 教授  | 公益社団法人持<br>田記念医学薬学<br>振興財団        | 諮問委員                                | R4.2<br>( 諮 問 委<br>員 会 の 日<br>から) | R6.2<br>(諮問委員<br>会 終 結 の<br>日まで) |      | 年 1 回    |     | 1 回 | 1.5<br>時間    |
| 62       | 清野 研一郎 | 教授  | ブリistol・マ<br>イヤーズ<br>スクイブ株式会<br>社 | 講演会座長兼開<br>会の辞                      | R4.1.28                           | R4.1.28                          |      |          |     | 1 回 | 45 分         |
| 63       | 北村 秀光  | 准教授 | 小野薬品工業株<br>式会社                    | 講演会演者                               | R4.1.28                           | R4.1.28                          |      |          |     | 1 回 | 10 分         |
| 64       | 高岡 晃教  | 教授  | 特定非営利活動<br>法人<br>日本免疫学会           | 日本免疫学会<br>免疫若手アカデ<br>ミーアドバイザー<br>委員 | R4.1.1                            | R5.12.31                         |      |          | 2 回 | 1 回 | 2 時間         |
| 65       | 村上 正晃  | 教授  | サンファーマ株<br>式会社                    | アドバイザー                              | R4.2.1                            | R4.2.1                           |      |          |     | 1 回 | 1 時間<br>30 分 |
| 66       | 高岡 晃教  | 教授  | 北海道放送株式<br>会社                     | テレビ出演解説<br>者                        | R4.1.28                           | R4.1.28                          |      |          |     | 1 回 | 2 時間         |
| 67       | 高岡 晃教  | 教授  | 北海道放送株式<br>会社                     | テレビ出演解説<br>者                        | R4.2.3                            | R4.2.3                           |      |          |     | 1 回 | 2 時間         |
| 68       | 茂木 文夫  | 教授  | 第 45 回日本分<br>子生物学会年会              | 第 45 回日本分<br>子生物学会年会<br>組織委員        | R4.2.21                           | R4.2.21                          |      |          |     | 1 回 | 4 時間<br>30 分 |
| 69       | 園下 将大  | 教授  | 筑波大学<br>生存ダイナミク<br>ス研究センター        | シンポジウム演<br>者                        | R4.3.4                            | R4.3.4                           |      |          |     | 1 回 | 40 分         |
| 70       | 高岡 晃教  | 教授  | 田辺三菱製薬株<br>式会社                    | 社員対象研修会<br>講師                       | R4.3.25                           | R4.3.25                          |      |          |     | 1 回 | 1 時間<br>30 分 |



## (令和4年度)

| 整理番号 | 氏名     | 職名    | 兼業先及び職名                                       |                     | 期間      |          | 勤務態様 |                    |                              |                        |                           |
|------|--------|-------|-----------------------------------------------|---------------------|---------|----------|------|--------------------|------------------------------|------------------------|---------------------------|
|      |        |       |                                               |                     |         |          | 定期   | 不定期                | 期間中                          | 時間                     |                           |
| 1    | 村上 正晃  | 教授    | 公益財団法人<br>武田科学振興財団                            | 研究助成選考委員            | R4.4.1  | R6.3.31  |      |                    |                              |                        |                           |
| 2    | 高岡 晃教  | 教授    | 医療法人菊郷会<br>石橋胃腸病院                             | 医療アドバイザー<br>兼非常勤医師  | R4.5.16 | R5.5.15  |      | 月<br>1-2 回         |                              | 1 回                    | 平日<br>1 時間<br>土曜日<br>6 時間 |
| 3    | 片桐 千秋  | 博士研究員 | 学校法人札幌青<br>葉学園<br>札幌青葉鍼灸柔<br>整専門学校            | 非常勤講師               | R4.4.1  | R5.3.31  |      | 年 35<br>コマ         |                              | 1 回                    | 90 分                      |
| 4    | 野田 展生  | 教授    | 公益財団法人<br>微生物化学研究会                            | 特任研究員               | R4.4.1  | R5.3.31  |      | 月 2 回              |                              | 1 回                    | 7.5<br>時間                 |
| 5    | 山村 凌大  | 特任助教  | 独立行政法人国<br>立病院機構<br>北海道医療セン<br>ター附属札幌看<br>護学校 | 非常勤講師               | R4.4.13 | R4.7.13  |      |                    | 28<br>時間                     | 講義<br>1 回<br>試験<br>1 回 | 2 時間<br><br>2 時間          |
| 6    | 和田 はるか | 准教授   | 国立研究開発法<br>人<br>日本医療研究開<br>発機構                | プログラムオ<br>フィサー (PO) | R4.4.1  | R6.3.31  |      | 月 6 時<br>間程度       |                              |                        |                           |
| 7    | 野田 展生  | 教授    | 国立大学法人<br>山形大学                                | 非常勤講師<br>(理学部)      | R4.4.1  | R4.9.30  |      |                    | 2 回                          | 1 回                    | 7.5<br>時間                 |
| 8    | 篠原 雄太  | 特任講師  | 国立研究開発法<br>人<br>理化学研究所                        | 客員研究員               | R4.4.1  | R5.3.31  |      | 年 3 回              |                              | 1 回                    | 8 時間                      |
| 9    | 岡崎 朋彦  | 准教授   | 東京大学大学院<br>薬学系研究科                             | 薬学部研究員              | R4.4.1  | R5.3.31  |      | 月数回                |                              | 1 回                    | 8 時間                      |
| 10   | 高岡 晃教  | 教授    | 札幌医科大学                                        | 非常勤講師               | R4.4.1  | R5.3.31  |      |                    | 1 回                          | 1 回                    | 2 時間                      |
| 11   | 高岡 晃教  | 教授    | ルミネックス・<br>ジャパン株式会<br>社                       | Web セミナー<br>演者      | R4.4.4  | R4.4.4   |      |                    |                              | 1 回                    | 1 時間                      |
| 12   | 清野 研一郎 | 教授    | 医療法人湊仁会<br>湊仁会円山クリ<br>ニック                     | 医療アドバイザー            | R4.4.1  | R5.3.31  |      | 毎月<br>数回           |                              | 1 回                    | 数時間                       |
| 13   | 北村 秀光  | 准教授   | 日本がん免疫学<br>会                                  | 評議員                 | R4.4.1  | R5.3.31  |      | 年 1 回              |                              | 1 回                    | 2 時間                      |
| 14   | 北村 秀光  | 准教授   | 一般社団法人<br>日本免疫治療学<br>会                        | 運営委員                | R4.4.1  | R5.3.31  |      | 年 2 回              |                              | 1 回                    | 2 時間                      |
| 15   | 山村 凌大  | 助教    | 独立行政法人国<br>立病院機構<br>北海道医療セン<br>ター附属札幌看<br>護学校 | 非常勤講師               | R4.8.31 | R4.10.12 |      | 講義<br>週 1 回<br>水曜日 | 講義<br>14<br>時間<br>試験<br>1 時間 | 講義<br>1 回<br>試験<br>1 回 | 1.5<br>時間<br><br>1 時間     |
| 16   | 森本 菜央  | 助教    | 名古屋大学                                         | 招へい教員               | R4.4.1  | R5.3.31  |      | 月 4 回              |                              | 1 回                    | 7 時間                      |
| 17   | 野田 展生  | 教授    | 国立大学法人新<br>潟大学                                | 非常勤講師               | R4.4.1  | R5.3.31  |      |                    | 1 回                          | 1 回                    | 2 時間                      |
| 18   | 宮崎 忠昭  | 特任教授  | 札幌医科大学                                        | 非常勤講師               | R4.4.1  | R5.3.31  |      |                    | 4 時間                         | 1 回                    | 2 時間                      |
| 19   | 佐藤 孝一  | 特任教授  | 北海学園大学                                        | 非常勤講師               | R4.9.21 | R5.3.20  |      | 週 1 回<br>火曜日       | 30<br>時間                     | 1 回                    | 1.5<br>時間                 |
| 20   | 北村 秀光  | 准教授   | 北海道文教大学                                       | 非常勤講師               | R4.9.26 | R5.3.10  |      |                    | 8 回                          | 1 回                    | 1.5<br>時間                 |

| 整理<br>番号 | 氏名     | 職名   | 兼業先及び職名                           |                                       | 期間      |         | 勤務態様  |                 |                           |                        |                    |
|----------|--------|------|-----------------------------------|---------------------------------------|---------|---------|-------|-----------------|---------------------------|------------------------|--------------------|
|          |        |      |                                   |                                       |         |         | 定期    | 不定期             | 期間中                       | 時間                     |                    |
| 21       | 北條 慎太郎 | 准教授  | 国立研究開発法人<br>量子科学技術研究開発機構          | 客員研究員                                 | R4.4.1  | R5.3.31 |       |                 | 3 回                       | 1 回                    | 8 時間               |
| 22       | 久保田 晋平 | 特任講師 | 国立研究開発法人<br>量子科学技術研究開発機構          | 客員研究員                                 | R4.4.1  | R5.3.31 |       |                 | 3 回                       | 1 回                    | 8 時間               |
| 23       | 高岡 晃教  | 教授   | 北海道公立大学<br>法人<br>札幌医科大学           | 遺伝子組換え実験安全委員会委員                       | R4.4.1  | R6.3.31 |       |                 |                           |                        |                    |
| 24       | 清野 研一郎 | 教授   | 自治医科大学                            | 2 年生授業講師                              | R4.5.17 | R4.5.17 |       |                 |                           | 1 回                    | 1 時間<br>10 分       |
| 25       | 紙谷 尚子  | 准教授  | 東京大学大学院<br>医学系研究科                 | 非常勤講師                                 | R4.4.1  | R5.3.31 |       |                 | 1 回                       | 1 回                    | 2 時間               |
| 26       | 紙谷 尚子  | 准教授  | 東京大学医学部                           | 非常勤講師                                 | R4.4.1  | R5.3.31 |       |                 | 1 回                       | 1 回                    | 4 時間               |
| 27       | 篠原 雄太  | 特任講師 | 国立研究開発法人<br>理化学研究所                | 客員研究員                                 | R4.5.1  | R5.3.31 |       |                 | 6 回                       | 1 回                    | 7 時間               |
| 28       | 清野 研一郎 | 教授   | 医療法人社団 鈴木内科医院                     | 医 療 ア ド バ イ<br>ザー                     | R4.4.1  | R5.3.31 |       | 毎月<br>数回        |                           | 1 回                    | 数時間                |
| 29       | 茂木 文夫  | 教授   | 第 45 回日本分子<br>生物学会年会              | 組織委員                                  | R4.4.22 | R4.4.22 |       |                 |                           | 1 回                    | 4 時間               |
| 30       | 村上 正晃  | 教授   | 麻布大学大学院<br>獣医学研究科                 | 特別講義講師                                | R4.6.22 | R4.6.22 |       |                 |                           | 1 回                    | 1 時間<br>30 分       |
| 31       | 村上 正晃  | 教授   | 新潟大学脳研究所                          | 運営委員会委員                               | R4.4.1  | R6.3.31 |       | 年 1 回           |                           | 1 回                    | 1 時間               |
| 32       | 清野 研一郎 | 教授   | 自治医科大学大学院                         | 特別講義講師                                | R4.5.16 | R4.5.16 |       |                 |                           | 1 回                    | 1 時間<br>10 分       |
| 33       | 久保田 晋平 | 特任講師 | 名古屋大学大学院<br>医学系研究科                | 講演講師                                  | R4.5.27 | R4.5.27 |       |                 |                           | 1 回                    | 1 時間               |
| 34       | 清野 研一郎 | 教授   | 医療法人新産健会 LSI 札幌クリニック              | 医 療 ア ド バ イ<br>ザー                     | R4.6.1  | R5.5.31 |       | 毎週<br>数回<br>午前中 |                           | 1 回                    | 2-4 時間             |
| 35       | 茂木 文夫  | 教授   | 金沢大学ナノ生命科学研究所                     | シンポジウム座長                              | R4.6.4  | R4.6.4  |       |                 |                           | 1 回                    | 7 時間<br>30 分       |
| 36       | 野田 展生  | 教授   | 北海道医学会                            | 評議員                                   | R4.6.2  | R5.3.31 | 年 1 回 |                 |                           | 1 回                    | 1 時間<br>程度         |
| 37       | 野田 展生  | 教授   | 株式会社エビデント                         | セミナー講演講師                              | R4.6.29 | R4.6.29 |       |                 |                           | 1 回                    | 1 時間               |
| 38       | 近藤 亨   | 教授   | 公益財団法人 北海道科学技術総合振興センター            | 2022 年度 ノー<br>ステック財団「研究開発助成事業」に係る専門委員 | R4.6.7  | R5.3.31 |       |                 |                           |                        |                    |
| 39       | 園下 将大  | 教授   | 国立大学法人福井大学                        | 大学院セミナー講師                             | R4.6.1  | R4.6.1  |       |                 |                           | 1 回                    | 1 時間               |
| 40       | 清野 研一郎 | 教授   | Heartseed 株式会社                    | サイエンティフィックアドバイザー                      | R4.6.2  | R5.3.31 |       | 毎月<br>1-2 回     |                           | 1 回                    | 1-2 時間             |
| 41       | 山村 凌大  | 助教   | 独立行政法人国立病院機構<br>北海道医療センター附属札幌看護学校 | 非常勤講師                                 | R4.8.31 | R5.1.18 |       | 週 1 回<br>水曜日    | 講義<br>28 時間<br>試験<br>2 時間 | 講義<br>1 回<br>試験<br>1 回 | 1.5 時間<br><br>1 時間 |

| 整理<br>番号 | 氏名     | 職名  | 兼業先及び職名                                           |                                   | 期間       |          | 勤務態様 |            |      |     |              |
|----------|--------|-----|---------------------------------------------------|-----------------------------------|----------|----------|------|------------|------|-----|--------------|
|          |        |     |                                                   |                                   |          |          | 定期   | 不定期        | 期間中  | 時間  |              |
| 42       | 清野 研一郎 | 教授  | Heartseed 株式会社                                    | 社内講演会講師                           | R4.6.23  | R4.6.23  |      |            |      | 1 回 | 1 時間<br>30 分 |
| 43       | 吉松 組子  | 准教授 | 国立大学法人長崎大学<br>感染症共同研究拠点                           | 長崎大学高度感染症研究センター運営協議会委員            | R4.4.1   | R6.3.31  |      | 年数回<br>程度  |      | 1 回 | 数時間          |
| 44       | 園下 将大  | 教授  | 東京大学大学院新領域創成科学研究科                                 | 講師                                | R4.6.24  | R4.6.24  |      |            |      | 1 回 | 2 時間         |
| 45       | 茂木 文夫  | 教授  | 九州大学先端物質化学研究所                                     | 研究指導者                             | R4.4.1   | R5.3.31  |      |            | 5 時間 |     |              |
| 46       | 高岡 晃教  | 教授  | 特定非営利活動法人<br>日本免疫学会                               | キャリアパス・男女共同参画委員会委員                | R4.6.14  | R5.12.31 |      | 年 3 回      |      | 1 回 | 2 時間         |
| 47       | 北村 秀光  | 准教授 | 第 124 回 北海道癌談話会シンポジウム事務局                          | シンポジウム講師                          | R4.8.6   | R4.8.6   |      |            |      | 1 回 | 48 分         |
| 48       | 高岡 晃教  | 教授  | 一般社団法人<br>全国警備業協会                                 | 講習会講師                             | R4.8.8   | R4.8.8   |      |            |      | 1 回 | 1 時間<br>50 分 |
| 49       | 茂木 文夫  | 教授  | 一般社団法人<br>日本細胞生物学会                                | 代議員                               | R4.6.15  | R6.6.10  |      | 年 1 回      |      | 1 回 | 1 時間         |
| 50       | 茂木 文夫  | 教授  | 一般社団法人<br>日本細胞生物学会                                | 理事                                | R4.6.15  | R6.6.10  |      | 年<br>2-3 回 |      | 1 回 | 2 時間         |
| 51       | 高岡 晃教  | 教授  | 札幌市生涯学習センター                                       | さっぽろ市民カレッジ講師                      | R4.10.7  | R4.11.4  |      |            | 4 回  | 1 回 | 2 時間         |
| 52       | 茂木 文夫  | 教授  | 第 45 回日本分子生物学会年会                                  | 第 45 回日本分子生物学会年会組織委員              | R4.8.31  | R4.8.31  |      |            |      | 1 回 | 6 時間         |
| 53       | 吉松 組子  | 准教授 | 一般社団法人<br>予防衛生協会                                  | セミナー講師                            | R4.11.5  | R4.11.5  |      |            |      | 1 回 | 30 分         |
| 54       | 村上 正晃  | 教授  | 中外製薬株式会社                                          | セミナー演者                            | R4.9.22  | R4.9.22  |      |            |      | 1 回 | 1 時間         |
| 55       | 山村 凌大  | 助教  | 独立行政法人国立病院機構<br>北海道医療センター附属札幌看護学校                 | 特別講義講師                            | R4.12.5  | R4.12.14 |      |            | 2 回  | 1 回 | 1.5 時間       |
| 56       | 村上 正晃  | 教授  | 国立研究開発法人<br>科学技術振興機構 研究開発戦略センター                   | 研究開発の俯瞰報告書の作成協力者                  | R4.9.26  | R4.9.27  |      |            |      |     |              |
| 57       | 村上 正晃  | 教授  | 日本離床学会                                            | 教育講座講師                            | R4.10.8  | R4.10.8  |      |            |      | 1 回 | 1 時間         |
| 58       | 野間 健一  | 教授  | 日本人類遺伝学会第 67 回大会                                  | シンポジウム講演者                         | R4.12.16 | R4.12.16 |      |            |      | 1 回 | 1 時間<br>50 分 |
| 59       | 茂木 文夫  | 教授  | TEMASEK LIFESCIENCES LABORATORY                   | A foreign guest lecturer<br>非常勤講師 | R4.10.19 | R4.10.21 |      |            | 2 回  | 1 回 | 1.5 時間       |
| 60       | 高岡 晃教  | 教授  | 第 71 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 69 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会 | 講演演者                              | R4.10.28 | R4.10.28 |      |            |      | 1 回 | 1 時間         |

| 整理<br>番号 | 氏名     | 職名    | 兼業先及び職名                              |                                 | 期間       |          | 勤務態様 |       |     |     |              |
|----------|--------|-------|--------------------------------------|---------------------------------|----------|----------|------|-------|-----|-----|--------------|
|          |        |       |                                      |                                 |          |          | 定期   | 不定期   | 期間中 | 時間  |              |
| 61       | 村上 正晃  | 教授    | 新潟大学脳研究所                             | 再任審査委員会委員                       | R4.12.12 | R4.12.12 |      |       |     |     |              |
| 62       | 久保田 晋平 | 特任講師  | 名古屋大学大学院理学研究科                        | セミナー演者                          | R4.11.18 | R4.11.18 |      |       |     | 1 回 | 1 時間<br>30 分 |
| 63       | 高岡 晃教  | 教授    | 国立大学法人熊本大学<br>ヒトレトロウイルス学<br>共同研究センター | 講演講師                            | R4.11.2  | R4.11.2  |      |       |     | 1 回 | 30 分         |
| 64       | 山田 大翔  | 助教    | エーザイ株式会社                             | 談話会演者                           | R4.11.4  | R4.11.4  |      |       |     | 1 回 | 30 分         |
| 65       | 清野 研一郎 | 教授    | 日本ペーリンガーインゲルハイム株式会社                  | 執筆・校閲・監修者                       | R4.11.15 | R4.12.15 |      |       | 数回  | 1 回 | 数時間          |
| 66       | 高岡 晃教  | 教授    | 田辺三菱製薬株式会社                           | 演者（特別講演等）                       | R4.12.16 | R4.12.16 |      |       |     | 1 回 | 1 時間         |
| 67       | 片桐 千秋  | 博士研究員 | 琉球大学                                 | 非常勤講師                           | R4.12.28 | R5.3.31  |      |       | 1 回 | 1 回 | 4 時間         |
| 68       | 北村 秀光  | 准教授   | 信州大学                                 | 研究会講師                           | R4.12.16 | R4.12.16 |      |       |     | 1 回 | 50 分         |
| 69       | 村上 正晃  | 教授    | 日本ペーリンガーインゲルハイム株式会社                  | 演者                              | R5.1.22  | R5.1.22  |      |       |     | 1 回 | 1 時間<br>20 分 |
| 70       | 茂木 文夫  | 教授    | 一般社団法人日本細胞生物学会                       | 常任編集委員                          | R5.1.1   | R6.12.31 |      | 年 1 回 |     | 1 回 | 1 時間         |
| 71       | 宮崎 忠昭  | 特任教授  | 株式会社 L A B バイオテック                    | 取締役                             | R4.12.18 | R5.4.30  |      | 月 4 回 |     | 1 回 | 2.5 時間       |
| 72       | 佐藤 孝一  | 特任教授  | 株式会社 L A B バイオテック                    | 取締役                             | R4.12.18 | R5.4.30  |      | 月 4 回 |     | 1 回 | 2.5 時間       |
| 73       | 村上 正晃  | 教授    | 公益財団法人日本応用酸素協会                       | CVIC 審査委員                       | R5.1.1   | R6.12.31 |      |       |     |     |              |
| 74       | 清野 研一郎 | 教授    | 小野薬品工業株式会社                           | 司会、座長                           | R5.2.3   | R5.2.3   |      |       |     | 1 回 | 1 時間<br>30 分 |
| 75       | 村上 正晃  | 教授    | 日本ペーリンガーインゲルハイム株式会社                  | 講演会演者                           | R5.3.18  | R5.3.18  |      |       |     | 1 回 | 45 分         |
| 76       | 西村 有香子 | 講師    | 国立研究開発法人理化学研究所                       | セミナー講師                          | R5.2.27  | R5.2.27  |      |       |     | 1 回 | 30 分         |
| 77       | 茂木 文夫  | 教授    | 第 45 回日本分子生物学会年会                     | 第 45 回日本分子生物学会年会組織委員            | R5.3.14  | R5.3.14  |      |       |     | 1 回 | 2 時間         |
| 78       | 村上 正晃  | 教授    | 和歌山県立医科大学                            | 演者                              | R5.3.3   | R5.3.3   |      |       |     | 1 回 | 1 時間         |
| 79       | 吉松 組子  | 准教授   | 国立大学法人動物実験施設協議会                      | 国立大学法人動物実験施設協議会 幹事              | R4.6.24  | R6.6.30  |      |       | 4 回 | 1 回 | 4 時間         |
| 80       | 吉松 組子  | 准教授   | 国立大学法人動物実験施設協議会                      | 国立大学法人動物実験施設協議会 バイオセーフティー委員会委員長 | R4.6.24  | R6.6.30  |      |       | 4 回 | 1 回 | 4 時間         |

## (令和5年度)

| 整理番号 | 氏名     | 職名   | 兼業先及び職名                               |                                           | 期間      |         | 勤務態様 |                  |                         |                                 |            |
|------|--------|------|---------------------------------------|-------------------------------------------|---------|---------|------|------------------|-------------------------|---------------------------------|------------|
|      |        |      |                                       |                                           |         |         | 定期   | 不定期              | 期間中                     | 時                               | 間          |
| 1    | 清野 研一郎 | 教授   | 公益財団法人<br>先進医薬研究振興財団                  | 選考委員                                      | R5.4.1  | R7.3.31 |      |                  |                         |                                 |            |
| 2    | 高岡 晃教  | 教授   | 医療法人菊郷会<br>石橋胃腸病院                     | 医療アドバイザー兼非常勤医師                            | R5.5.16 | R6.5.15 |      | 月<br>1-2回<br>宿日直 |                         | 平日 -<br>翌日<br>1回<br>土 - 月<br>1回 | 1時間<br>6時間 |
| 3    | 村上 正晃  | 教授   | 国立研究開発法人<br>科学技術振興機構                  | 戦略的創造研究推進事業<br>チーム型研究 (CREST)<br>領域アドバイザー | R5.4.1  | R7.3.31 |      |                  |                         |                                 |            |
| 4    | 野田 展生  | 教授   | 公益財団法人<br>微生物化学研究会                    | 特任研究員                                     | R5.4.1  | R6.3.31 |      | 月2回              |                         | 1回                              | 7.5時間      |
| 5    | 村上 正晃  | 教授   | 国立研究開発法人<br>日本医療研究開発機構                | AMED 課題評価委員                               | R5.4.1  | R6.3.31 |      |                  |                         |                                 |            |
| 6    | 篠原 雄太  | 特任講師 | 国立研究開発法人<br>理化学研究所                    | 客員研究員<br>(無細胞タンパク質合成研究チーム)                | R5.4.1  | R6.3.31 |      |                  | 6回                      | 1回                              | 7時間        |
| 7    | 篠原 雄太  | 特任講師 | 国立研究開発法人<br>理化学研究所                    | 客員研究員<br>(合成生物学研究チーム)                     | R5.4.1  | R6.3.31 |      | 年3回              |                         | 1回                              | 8時間        |
| 8    | 清野 研一郎 | 教授   | 医療法人湊仁会<br>湊仁会円山クリニック                 | 医療アドバイザー                                  | R5.4.1  | R6.3.31 |      | 毎月<br>数回         |                         | 1回                              | 数時間        |
| 9    | 高岡 晃教  | 教授   | 北海道公立大学<br>法人<br>札幌医科大学               | 非常勤講師                                     | R5.4.1  | R6.3.31 |      |                  | 1回                      | 1回                              | 2時間        |
| 10   | 宮崎 忠昭  | 特任教授 | 北海道公立大学<br>法人<br>札幌医科大学               | 非常勤講師                                     | R5.4.1  | R6.3.31 |      |                  | 2回                      | 1回                              | 2時間        |
| 11   | 清野 研一郎 | 教授   | Heartseed 株式会社                        | サイエンティフィックアドバイザー                          | R5.4.1  | R6.3.31 |      | 毎月<br>1-2回       |                         | 1回                              | 1-2時間      |
| 12   | 吉松 組子  | 准教授  | 長崎大学                                  | 非常勤講師                                     | R5.4.24 | R5.4.24 |      |                  | 1回                      | 1回                              | 1.5時間      |
| 13   | 森本 菜央  | 助教   | 名古屋大学                                 | 招へい教員                                     | R5.4.1  | R6.3.31 |      | 月4回              |                         | 1回                              | 7時間        |
| 14   | 山村 凌大  | 助教   | 独立行政法人国立病院機構<br>北海道医療センター<br>附属札幌看護学校 | 非常勤講師                                     | R5.9.13 | R5.11.1 |      | 週1回<br>水曜日       | 講義<br>14時間<br>試験<br>1時間 | 1回                              | 1.5時間      |
| 15   | 山村 凌大  | 助教   | 独立行政法人国立病院機構<br>北海道医療センター<br>附属札幌看護学校 | 非常勤講師                                     | R5.4.12 | R5.7.19 |      | 週1回<br>水曜日       | 講義<br>30時間              | 1回                              | 1.5時間      |
| 16   | 佐藤 孝一  | 特任教授 | 北海学園大学                                | 非常勤講師                                     | R5.9.20 | R6.3.19 |      | 週1回<br>火曜日       | 30時間                    | 1回                              | 1.5時間      |
| 17   | 野田 展生  | 教授   | 国立大学法人大阪大学                            | 非常勤講師                                     | R5.4.1  | R5.9.30 |      |                  | 集中講義<br>8回              | 1回                              | 2時間        |

| 整理<br>番号 | 氏名     | 職名   | 兼業先及び職名                  |                                    | 期間       |          | 勤務態様 |             |       |     |        |
|----------|--------|------|--------------------------|------------------------------------|----------|----------|------|-------------|-------|-----|--------|
|          |        |      |                          |                                    |          |          | 定期   | 不定期         | 期間中   | 時   | 間      |
| 18       | 北條 慎太郎 | 准教授  | 国立研究開発法人<br>量子科学技術研究開発機構 | 客員研究員                              | R5.4.1   | R6.3.31  |      |             | 3 回   | 1 回 | 8 時間   |
| 19       | 久保田 晋平 | 特任講師 | 国立研究開発法人<br>量子科学技術研究開発機構 | 客員研究員                              | R5.4.1   | R6.3.31  |      |             | 3 回   | 1 回 | 8 時間   |
| 20       | 清野 研一郎 | 教授   | 医療法人新産健会 LSI 札幌クリニック     | 医療アドバイザー                           | R5.4.1   | R6.3.31  |      | 週数回<br>午前中  |       | 1 回 | 2-4 時間 |
| 21       | 田中 宏樹  | 特任講師 | 大阪大学免疫学フロンティア研究センター      | 招へい教員                              | R5.4.1   | R6.3.31  |      | 年 2 回       |       | 1 回 | 6 時間   |
| 22       | 野田 展生  | 教授   | 公益財団法人千里ライフサイエンス振興財団     | セミナー講師                             | R5.5.26  | R5.5.26  |      |             |       | 1 回 | 50 分   |
| 23       | 近藤 亨   | 教授   | 地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター    | 協力研究員                              | R5.4.1   | R6.3.31  |      | 月 1 回<br>程度 |       | 1 回 | 3 時間   |
| 24       | 村上 正晃  | 教授   | 北海道医学会                   | 会計幹事長                              | R5.4.1   | R7.3.31  |      | 年 1 回       |       | 1 回 | 1 時間   |
| 25       | 近藤 亨   | 教授   | 北海道医学会                   | 評議員                                | R5.4.1   | R7.3.31  |      | 年 1 回       |       | 1 回 | 1 時間   |
| 26       | 高岡 晃教  | 教授   | 北海道医学会                   | 評議員                                | R5.4.1   | R7.3.31  |      | 年 1 回       |       | 1 回 | 1 時間   |
| 27       | 田中 一馬  | 教授   | 北海道医学会                   | 評議員                                | R5.4.1   | R6.3.31  |      | 年 1 回       |       | 1 回 | 1 時間   |
| 28       | 園下 将大  | 教授   | 北海道医学会                   | 評議員                                | R5.4.1   | R7.3.31  |      | 年 1 回       |       | 1 回 | 1 時間   |
| 29       | 野田 展生  | 教授   | 北海道医学会                   | 評議員                                | R5.4.1   | R7.3.31  |      | 年 1 回       |       | 1 回 | 1 時間   |
| 30       | 宮崎 忠昭  | 特任教授 | 北海道医学会                   | 評議員                                | R5.4.1   | R6.4.30  |      | 年 1 回       |       | 1 回 | 1 時間   |
| 31       | 吉松 組子  | 准教授  | 北海道医学会                   | 評議員                                | R5.4.1   | R7.3.31  |      | 年 1 回       |       | 1 回 | 1 時間   |
| 32       | 高岡 晃教  | 教授   | 自治医科大学                   | 大学院特別講義の講師                         | R5.6.27  | R5.6.27  |      |             | 1 回   | 1 回 | 70 分   |
| 33       | 清野 研一郎 | 教授   | ミヤリサン製薬株式会社              | 学術集会司会                             | R5.6.10  | R5.6.10  |      |             | 1 回   | 1 回 | 1 時間   |
| 34       | 久保田 晋平 | 特任講師 | 名古屋大学大学院医学系研究科           | メディカルサイエンスカフェ講師                    | R5.6.30  | R5.6.30  |      |             | 1 回   | 1 回 | 1 時間   |
| 35       | 高岡 晃教  | 教授   | 北海道大学歯学部同窓会千歳支部          | 講演会講師                              | R5.11.11 | R5.11.11 |      |             |       | 1 回 | 1 時間   |
| 36       | 近藤 亨   | 教授   | 国立研究開発法人 科学技術振興機構        | 外部専門家                              | R5.7.10  | R6.3.31  |      |             |       |     |        |
| 37       | 近藤 亨   | 教授   | 公益財団法人 北海道科学技術総合振興センター   | 2023 年度ノーステック財団「研究開発助成事業」に係る専門委員   | R5.6.9   | R6.3.31  |      |             |       |     |        |
| 38       | 村上 正晃  | 教授   | 札幌市教育委員会                 | 市立札幌旭丘高等学校スーパーサイエンスハイスクール運営指導委員会委員 | R5.6.27  | R10.3.31 |      | 年 2 回       |       | 1 回 | 2 時間   |
| 39       | 清野 研一郎 | 教授   | 旭化成株式会社                  | 医学アドバイザー                           | R5.7.1   | R6.6.30  |      |             | 1-2 回 | 1 回 | 1-2 時間 |
| 40       | 藤岡 優子  | 准教授  | 北海道医学会                   | 評議員                                | R5.6.21  | R7.3.31  |      | 年 1 回       |       | 1 回 | 1 時間   |
| 41       | 紙谷 尚子  | 准教授  | 北海道医学会                   | 評議員                                | R5.6.21  | R7.3.31  |      | 年 1 回       |       | 1 回 | 1 時間   |

| 整理<br>番号 | 氏名     | 職名  | 兼業先及び職名                        |                      | 期間       |          | 勤務態様 |       |                              |     |                    |
|----------|--------|-----|--------------------------------|----------------------|----------|----------|------|-------|------------------------------|-----|--------------------|
|          |        |     |                                |                      |          |          | 定期   | 不定期   | 期間中                          | 時   | 間                  |
| 42       | 橋本 茂   | 准教授 | 北海道医学会                         | 評議員                  | R5.6.21  | R7.3.31  |      | 年 1 回 |                              | 1 回 | 1 時間               |
| 43       | 村上 正晃  | 教授  | サンファーマ株式会社                     | モーニングセミナー演者          | R5.8.26  | R5.8.26  |      |       |                              | 1 回 | 1 時間               |
| 44       | 森石 恆司  | 教授  | 日本ウイルス学会                       | 夏期シンポジウム講師、執筆者       | R5.7.15  | R5.11.28 |      |       | 2 回                          | 1 回 | 30 分<br>-7 時間      |
| 45       | 岸本 拓磨  | 助教  | 静岡県立大学薬学部統合生理学分野               | 講演会演者                | R5.9.27  | R5.9.27  |      |       |                              | 1 回 | 2 時間               |
| 46       | 高岡 晃教  | 教授  | 札幌市生涯学習センター                    | 市民カレッジ講師             | R5.10.12 | R5.11.9  |      |       | 4 回                          | 1 回 | 2 時間               |
| 47       | 村上 正晃  | 教授  | ライフテクノロジーズジャパン株式会社             | 講演講師                 | R5.8.30  | R5.9.13  |      |       | 2 回                          | 1 回 | 1 時間<br>30 分       |
| 48       | 村上 正晃  | 教授  | 一般財団法人日本宇宙フォーラム                | レビュアー                | R5.8.14  | R5.8.14  |      |       |                              | 1 回 | 3 時間               |
| 49       | 田中 一馬  | 教授  | 公益社団法人日本生化学会                   | 代議員                  | R5.11.1  | R6.3.31  |      |       | 定時<br>総会：1 回<br>臨時<br>総会：不定期 | 1 回 | 2 時間               |
| 50       | 村上 正晃  | 教授  | 国立研究開発法人日本医療研究開発機構             | AMED 課題評価委員          | R5.8.15  | R6.3.31  |      |       |                              |     |                    |
| 51       | 村上 正晃  | 教授  | 日本学術会議                         | 日本学術会議連携会員           | R5.10.2  | R11.3.31 |      |       |                              |     |                    |
| 52       | 村上 正晃  | 教授  | 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社            | 演者                   | R5.9.29  | R5.9.29  |      |       |                              | 1 回 | 1 時間               |
| 53       | 高岡 晃教  | 教授  | 一般社団法人札幌市老人クラブ連合会              | 札幌シニア大学（札幌市委託事業）講義講師 | R5.9.1   | R5.9.29  |      |       | 3 回                          | 1 回 | 1 時間<br>30 分       |
| 54       | 高岡 晃教  | 教授  | 学校法人羽黒学園 羽黒高等学校                | 出張講義講師（大学進学指導）       | R5.10.5  | R5.10.5  |      |       |                              | 1 回 | 1 時間<br>20 分       |
| 55       | 茂木 文夫  | 教授  | シンガポール国立大学メカノバイオロジー研究所         | 非常勤講師                | R5.10.26 | R5.10.26 |      |       | 1 回                          | 1 回 | 2 時間               |
| 56       | 茂木 文夫  | 教授  | テマセク生命科学研究所                    | 非常勤講師                | R5.10.23 | R5.10.25 |      |       | 3 回                          | 1 回 | 1-<br>1 時間<br>30 分 |
| 57       | 吉松 組子  | 准教授 | 一般社団法人予防衛生協会                   | セミナー講師               | R5.12.2  | R5.12.2  |      |       |                              | 1 回 | 25 分               |
| 58       | 山村 凌大  | 助教  | 独立行政法人国立病院機構 北海道医療センター附属札幌看護学校 | 非常勤講師                | R5.12.6  | R5.12.6  |      |       | 1 回                          | 1 回 | 4 時間               |
| 59       | 園下 将大  | 教授  | 徳島大学                           | セミナー講師、教育指導          | R5.11.22 | R5.11.22 |      |       |                              | 1 回 | 4 時間<br>30 分       |
| 60       | 野田 展生  | 教授  | 国立大学法人京都大学                     | 非常勤講師                | R5.10.1  | R6.3.31  |      |       | 1 回                          | 1 回 | 2 時間               |
| 61       | 西村 有香子 | 講師  | 国立研究開発法人理化学研究所                 | セミナー講師               | R5.11.20 | R5.11.20 |      |       |                              | 1 回 | 4 時間<br>30 分       |



| 整理<br>番号 | 氏名     | 職名  | 兼業先及び職名             |           | 期間       |                    | 勤務態様 |          |     |     |               |
|----------|--------|-----|---------------------|-----------|----------|--------------------|------|----------|-----|-----|---------------|
|          |        |     |                     |           |          |                    | 定期   | 不定期      | 期間中 | 時   | 間             |
| 62       | 村上 正晃  | 教授  | 国立研究開発法人 宇宙航空研究開発機構 | 研究技術調整者   | R5.12.6  | R5.12.6            |      |          |     | 1 回 | 2 時間<br>30 分  |
| 63       | 村上 正晃  | 教授  | 北大産婦人科同門会           | 講演会講師     | R5.12.16 | R5.12.16           |      |          |     | 1 回 | 1 時間          |
| 64       | 村上 正晃  | 教授  | エーザイ株式会社            | 講演会演者     | R5.11.30 | R5.11.30           |      |          |     | 1 回 | 30 分          |
| 65       | 清野 研一郎 | 教授  | エーザイ株式会社            | 座長        | R5.11.30 | R5.11.30           |      |          |     | 1 回 | 30 分          |
| 66       | 清野 研一郎 | 教授  | 株式会社 北海道再生医療研究所     | 医療アドバイザー  | R5.11.29 | R6.3.31            |      | 毎月<br>数回 |     | 1 回 | 2-3<br>時間     |
| 67       | 園下 将大  | 教授  | 小野薬品工業株式会社          | 学術コンサルタント | R6.1.22  | R6.1.22            |      |          |     | 1 回 | 1 時間          |
| 68       | 清野 研一郎 | 教授  | エーザイ株式会社            | 座長        | R5.11.30 | R5.11.30           |      |          |     | 1 回 | 30 分          |
| 69       | 高岡 晃教  | 教授  | 株式会社医学生物学研究所        | 演者        | R6.2.3   | R6.2.3             |      |          |     | 1 回 | 3 時間<br>30 分  |
| 70       | 清野 研一郎 | 教授  | 小野薬品工業株式会社          | 座長        | R6.2.16  | R6.2.16            |      |          |     | 1 回 | 1 時間<br>30 分  |
| 71       | 野田 展生  | 教授  | 株式会社ニコンソリューションズ     | 講演講師      | R6.2.20  | R6.2.20            |      |          |     | 1 回 | 1 時間          |
| 72       | 園下 将大  | 教授  | 東京医科歯科大学難治疾患研究所     | 講演者       | R6.2.13  | R6.2.13            |      |          |     | 1 回 | 1 時間<br>15 分  |
| 73       | 藤岡 優子  | 准教授 | 独立行政法人 日本学術振興会      | モデレーター    | R6.2.27  | R6.2.29            |      |          | 2 回 | 1 回 | 45 分<br>-2 時間 |
| 74       | 清野 研一郎 | 教授  | 一般社団法人 日本免疫治療学会     | 理事        | R5.4.1   | R7.3 月開催予定の定時社員総会  |      | 年 2 回    |     | 1 回 | 2 時間          |
| 75       | 清野 研一郎 | 教授  | 株式会社メディパルホールディングス   | 助言者       | R6.2.19  | R6.2.19            |      |          |     | 1 回 | 30 分          |
| 76       | 村上 正晃  | 教授  | 協和キリン株式会社           | 演者        | R6.3.16  | R6.3.16            |      |          |     | 1 回 | 55 分          |
| 77       | 園下 将大  | 教授  | 公益財団法人 新産業創造研究機構    | 講演会講師     | R6.3.19  | R6.3.19            |      |          |     | 1 回 | 2 時間          |
| 78       | 高岡 晃教  | 教授  | 公益財団法人持田記念医学薬学振興財団  | 諮問委員      | R6.2.16  | R8.2 の諮問委員会の終結の時まで |      |          |     |     |               |

## 16. 遺伝子病制御研究所各分野等における研究概要と成果

### 研究部門

#### 病因研究部門

幹細胞生物学分野

分子生体防御分野

分子神経免疫学分野

肝炎ウイルス学分野

#### 病態研究部門

免疫生物分野

ゲノム医生物学分野

発生生理学分野

感染腫瘍学分野

#### 疾患制御研究部門

免疫機能学分野

分子間情報分野

がん制御学分野

生命分子機構分野

#### フロンティア研究ユニット

分子細胞生物研究室

#### 寄附研究部門

シンバイオティクス研究部門

#### 附属施設

附属動物実験施設

感染癌研究センター

## 病因研究部門－幹細胞生物学分野

### 【構成員（令和 5 年 3 月 31 日現在）】

|          |                                                                                 |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 教授（特任含む） | 近藤 亨                                                                            |
| 講師（特任含む） | 孫 ユリ                                                                            |
| 助教（特任含む） | 及川 尚人                                                                           |
| 博士研究員    | 本郷 歩                                                                            |
| 研究支援推進員  | 堀田 誠子                                                                           |
| 大学院生     | 医学院博士課程 4 年：トウ シンシン<br>医学院博士課程 3 年：侯 佳慧<br>医学院博士課程 2 年：張 立夫<br>医学院修士課程 2 年：鍾 豊傑 |
| 研究生      | 医学院研究生：陳 振中                                                                     |

### 【研究活動の状況】

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | 神経幹細胞／前駆細胞の異常を起因とする疾患発症に関わる新規遺伝子群の同定とそれら因子の性状解析を通じた疾患治療法の開発                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 研究概要   | 神経幹細胞とオリゴデンドロサイト前駆細胞から誘導したがん幹細胞モデルとヒトグリオブラストーマから樹立したがん幹細胞集団を用いたグリオーマ幹細胞の性状解析と新規治療法の開発、新規腫瘍抑制分泌因子 Ecr4 の生理的な働きと Ecr4 が関わる疾患に対する治療法の創出を目的として研究を進めている。                                                                                                                                                                 |
| 背景     | 私たちはオリゴデンドロサイト前駆細胞（OPC）の幹細胞化の発見を出発点に、その生理的な意味を見出す手段の 1 つとして癌幹細胞研究に取り組み、マウスとヒト膠芽腫幹細胞（GIC）の解析から複数の新規治療標的因子群を同定した。これら因子を標的とした画期的な膠芽腫治療法の開発を進めている。また、OPC 老化に関わる因子群から抽出した未解析因子 Ecr4 の機能解析を進めている。一方、癌化や老化を促進する肥満について、新たな側面から脂肪細胞の機能解析を進めている。老化や肥満に伴う脂肪組織リモデリングの分子メカニズムは未解明な部分が多いことから、脂肪細胞表面分子を介した新たな老化・肥満制御機構の解明に取り組んでいる。 |
| 成果     | 1. マイクロ RNA 発現逆依存的に GIC 機能因子をゲノム編集する脳移行性 AAV を構築し、GIC 脳腫瘍に対する抗腫瘍効果を確認した。<br>2. 脳腫瘍細胞から機能的な神経系細胞を分化誘導する複数の化合物を同定した。<br>3. 京都大学 iPS 細胞研究所との共同研究により、GIC 阻害剤がヒト iPS 細胞を特異的に殺傷することを証明した。<br>4. 褐色脂肪細胞特異的に発現する膜タンパク質 Eval 欠損マウスの抗肥満効果を確認した。<br>5. 認知症患者脳における Ecr4 の蓄積を免疫生化学的解析により確認した。                                    |
| 今後の展望  | 1. 様々な難治性神経系疾患に対する遺伝子治療用 AAV の開発を進める<br>2. 認知症における Ecr4 の機能解析<br>3. GIC 因子 Eval 及び未解析因子群の機能解析<br>4. Eval による肥満制御の分子メカニズム解析                                                                                                                                                                                          |

## 【英語論文】

### 令和 3 年度

- ・ Kondo T. (2022). Glioblastoma-initiating cell heterogeneity generated by the cell-of-origin, genetic/epigenetic mutation and microenvironment. *Seminars in Cancer Biology* 82, 176-183.
- ・ Son YL, Ubuka T, Tsutsui K. (2022). Regulation of stress response on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis via gonadotropin-inhibitory hormone. *Frontiers in Neuroendocrinology* 64, 100953
- ・ Oikawa N., Fabiano M., Müller U.C., Walter J. (2021). Carboxy-terminal fragment of amyloid precursor protein mediates lipid droplet accumulation upon  $\gamma$ -secretase inhibition. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, Jul 16;570:137-142, 2021.

### 令和 4 年度

- ・ Al-Akashi Z, Zujur D, Kamiya D, Kato T, Kondo T, Ikeya M. (2023). Selective Vulnerability of Human-Induced Pluripotent Stem Cells to Dihydroorotate Dehydrogenase Inhibition during Mesenchymal Stem/Stromal Cell Purification. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11, 1089945.

## 【国内外の招待講演】

### 令和 4 年度

- ・ Toru Kondo, Novel genome-editing AAVs that selectively eradicate glioblastoma-initiating cells. 6th European Congress on Neurology and Brain Disorders. KeyNote speaker. Rome, Italy, November 2022.
- ・ You Lee Son, Regulation of GnIH expression in response to stress, 12th International Symposium on Avian Endocrinology, Symposium speaker, Edinburgh, Scotland, UK, July 2022

## 【外部資金獲得状況 令和 3 年度～令和 4 年度】

1. 近藤亨、基盤研究 B（研究代表者）（2020 – 22 年）miR 依存ゲノム編集システムをコードした脳腫瘍治療用組換えウイルスの創出
2. 近藤亨、基盤研究 B（研究代表者：笹井紀明）（2020 – 22 年）パターン形成増殖分化タイミングの相互作用による中枢神経細胞の位置的量的制御
3. 近藤亨、挑戦的研究萌芽（研究代表者）（2021 – 22 年）神経膠芽腫治療と脳組織再建の同時処理による腫瘍丸ごと組織正常化ストラテジーの確立
4. 孫ユリ、基盤研究 C（研究代表者）（2021 – 23 年）褐色脂肪特異的に発現する細胞表面分子 Eval の機能解析
5. 孫ユリ、公益財団法人武田科学振興財団医学系研究助成（研究代表者）（2021 年）褐色脂肪機能異常を感知する新規標的因子による代謝制御の分子機構
6. 孫ユリ、一般財団法人代謝異常治療研究基金（研究代表者）（2022 年）老化と肥満による代謝機能低下における褐色脂肪特異的細胞表面分子 Eval の発現制御と作用機構
7. 孫ユリ、北海道大学マイクロン女性研究者ロールモデル育成研究助成（研究代表者）（2022 年）老化と肥満に伴う脂肪組織リモデリングの新規制御機構
8. 及川尚人、基盤研究 C（研究代表者）（2022 – 24 年）アルツハイマー病プレセニリン機能障害のヒト神経コレステロール代謝への影響

**【その他の研究活動（国内外委員や学会運営、アウトリーチ活動等）】**

1. 近藤亨、産学共同研究 CURED 株式会社 抗 Eval 抗体による癌治療薬用途の可能性探索のための研究
2. 近藤亨、Stem Cells 誌 Associate Editor
3. 近藤亨、第 125 回北海道癌談話会例会、会長
4. 近藤亨、日本癌分子標的治療学会、評議員
5. 近藤亨、北海道癌談話会、委員
6. 近藤亨、癌免疫制御研究会、世話人
7. 及川尚人、自然科学研究機構生命創成探求センター共同利用研究 アルツハイマー病プレセニリン機能障害のタンパク質糖鎖代謝への影響
8. 及川尚人、日本認知症学会広報委員会若手小委員会、委員

## 病因研究部門－幹細胞生物学分野

### 【構成員（令和 6 年 3 月 31 日現在）】

|          |                                                                                           |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 教授（特任含む） | 近藤 亨                                                                                      |
| 講師（特任含む） | 孫 ユリ                                                                                      |
| 助教（特任含む） | 及川 尚人                                                                                     |
| 研究支援推進員  | 堀田 誠子                                                                                     |
| 大学院生     | 医学院博士課程 4 年：トウ シンシン<br>医学院博士課程 4 年：侯 佳慧<br>医学院博士課程 3 年：張 立夫<br>医学院博士課程 1 年：鍾 豊傑、韓 潤潤、陳 振中 |
| 研究生      | 医学院研究生：潘 翕彤                                                                               |

### 【研究活動の状況】

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | 神経幹細胞／前駆細胞の異常を起因とする疾患発症に関わる新規遺伝子群の同定とそれら因子の性状解析を通じた疾患治療法の開発                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 研究概要   | 神経幹細胞とオリゴデンドロサイト前駆細胞から誘導したがん幹細胞モデルとヒトグリオブラストーマから樹立したがん幹細胞集団を用いたグリオーマ幹細胞の性状解析と新規治療法の開発、新規腫瘍抑制分泌因子 Ecrg4 の生理的な働きと Ecrg4 が関わる疾患に対する治療法の創出を目的として研究を進めている。                                                                                                                                                                |
| 背景     | 私たちはオリゴデンドロサイト前駆細胞（OPC）の幹細胞化の発見を出発点に、その生理的な意味を見出す手段の 1 つとして癌幹細胞研究に取り組み、マウスとヒト膠芽腫幹細胞（GIC）の解析から複数の新規治療標的因子群を同定した。これら因子を標的とした画期的な膠芽腫治療法の開発を進めている。また、OPC 老化に関わる因子群から抽出した未解析因子 Ecrg4 の機能解析を進めている。一方、癌化や老化を促進する肥満について、新たな側面から脂肪細胞の機能解析を進めている。老化や肥満に伴う脂肪組織リモデリングの分子メカニズムは未解明な部分が多いことから、脂肪細胞表面分子を介した新たな老化・肥満制御機構の解明に取り組んでいる。 |
| 成果     | 1. 膠芽腫幹細胞機能因子を標的とした新規脳指向性ゲノム編集 AAV を作製し、本ウイルスの抗腫瘍効果を確認した。<br>2. GIC 膜タンパク質 EVA1 に対する ADC を作製し、その抗腫瘍効果を確認した。<br>3. テモゾロミド耐性 GIC で発現亢進する MAP17 の機能を解明した。<br>4. 肥満に伴う代謝異常発症における Eva1 の機能を解析した。<br>5. Ecrg4 が神経系細胞の細胞死を誘導することを確認した。                                                                                      |
| 今後の展望  | 1. 上記複数の研究成果を論文として発表する。<br>2. 様々な難治性腫瘍に対する組織指向性抗腫瘍 AAV の創出を試みる。<br>3. EVA1 を標的とした新たな疾患治療法を開発する。<br>4. Eva1 による代謝制御の分子メカニズムを詳細に解明する。<br>5. Ecrg4 の細胞傷害の分子機序を明らかにする。                                                                                                                                                   |

## 【英語論文】

### 令和 5 年度

- ・ Wada H, Otsuka R, Germeraad W, Murata T, **Kondo T**, & Seino K. (2023). Tumour cell-induced macrophage senescence plays a pivotal role in tumour initiation followed by stable growth in immunocompetent condition. **J. ImmunoTherapy of Cancer** 11, e006677.
- ・ Shigesada N, Shikada N, Shirai M, Toriyama M, Higashijima F, Kimura K, **Kondo T**, Bessho Y, Shinozuka T, & Sasai N. (2024). Combination of the endothelin blocker and sustained IGF expression improves survival and functions in degenerating photoreceptor cells. **Cell. Mol. Life Sci.** 81, 51.

## 【国内外の招待講演】

### 令和 5 年度

- ・ Toru Kondo  
Novel genome-editing AAVs that selectively eradicate glioblastoma-initiating cells.  
26th International Symposium on Molecular Medicine. Invited speaker. Rome, Italy, November 2023

## 【外部資金獲得状況 令和 5 年度】

### 孫ユリ

- ・ 基盤研究 C（研究代表者）（2021-2023 年）
- ・ 日本糖尿病財団・サノフィ研究助成（2023 年）
- ・ 鈴木万平糖尿病財団（2023-2024 年）

### 及川尚人

- ・ 基盤研究 C（研究代表者）（2022-24 年）アルツハイマー病プレセニリン機能障害のヒト神経コレステロール代謝への影響

## 【その他の研究活動（国内外委員や学会運営、アウトリーチ活動等）】

### 近藤亨

1. 国立研究開発法人科学技術振興機構「大学発新産業創出基金事業・研究成果展開事業」事前評価・外部専門家
2. ノーステック財団「研究開発助成事業」審査委員
3. 日本がん分子標的治療学会評議員
4. 北海道癌懇話会委員
5. Associate Editor of “Stem Cells”
6. Editorial Board Member of “Cancer Heterogeneity and Plasticity”

### 孫ユリ

1. 日本動物学会北海道支部第 68 回大会・運営委員



及川尚人

1. 自然科学研究機構生命創成探求センター共同利用研究 アルツハイマー病プレセニリン機能障害のタンパク質糖鎖代謝への影響
2. 日本認知症学会広報委員会若手小委員会 委員

## 病因研究部門－分子生体防御分野

### 【構成員（令和 5 年 3 月 31 日現在）】

|                   |                                                            |
|-------------------|------------------------------------------------------------|
| 教授（特任含む）          | 高岡 晃教                                                      |
| 講師（特任含む）          | 佐藤 精一                                                      |
| 助教（特任含む）          | 山田 大翔                                                      |
| 技術専門職員            | 櫻井 希                                                       |
| 学部学生              | 理学部 4 年：柴塚 健太、ミルボド・セイエド・スィーナ<br>理学部 3 年：一木 瑛次郎             |
| 大学院生              | 総合化学院修士課程 2 年：大久保 葵<br>総合化学院修士課程 1 年：赤間 彩生、小山 彰教、佐藤 圭吾、焦 揚 |
| ビジティング<br>スチューデント | 医学部 5 年：猪部 優樹                                              |
| 研究生               | 付 晴晴                                                       |
| 留学生               | 焦 揚（中国）、付 晴晴（中国）                                           |
| 民間研究員             | 横山 明信（杏林製薬株式会社より出向）                                        |

### 【研究活動の状況】

教授：高岡 晃教（TAKAOKA, Akinori）

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | 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<br>2. 自然免疫シグナルを利用したがん制御のメカニズム解析                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 研究概要   | がんや感染症などに対する生体の防御反応に対して、自然免疫応答の新たな仕組みを見出すための基礎研究をおこなっている。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 背景     | これまでに一貫して IFN 研究を中心として、自然免疫系における核酸認識センサーおよびその下流シグナルに着目した形で、感染やがんに対する生体防御の分子機構を研究してきた（ <i>Nature</i> , <b>424</b> , 516-523, 2003; <i>Nature</i> , <b>434</b> , 243-249, 2005; <i>Nature</i> , <b>441</b> , 501-505, 2007; <i>Nat. Immunol.</i> , <b>12</b> , 37-44, 2011; <i>Immunity</i> , <b>42</b> , 123-132, 2015; <i>Nat. Immunol.</i> , <b>17</b> , 687-94, 2016; <i>Nat. Immunol.</i> , <b>22</b> , 820-828, 2021 など）。具体的には、IFN による新たな抗腫瘍作用のメカニズムや IRF（IFN-regulatory factor）転写因子の IFN 以外の自然免疫サイトカイン誘導における役割を見出した。次に自然免疫センサー、中でも RNA や DNA を認識する核酸センサーを中心としたウイルス認識機構に着目して研究を推進させ、自然免疫 IFN 応答に関わる新しいセンサー分子や制御因子を同定した。さらに、ヒト肝細胞において B 型肝炎ウイルス（HBV）に対するセンサーが RIG-I であることを見出した（ <i>Immunity</i> , <b>42</b> , 123-132, 2015）。新型コロナウイルスに対する最も初期の自然免疫センサーとしても RIG-I であり、しかしこの場合、通常の RIG-I 下流の IFN に依存しない新しい直接的な抗ウイルス因子としての役割があることも見出している（ <i>Nat. Immunol.</i> , <b>22</b> , 820-28, 2021）。 |
| 成果     | 自然免疫系におけるパターン認識受容体の中で、とくに特定のウイルス感染において細胞質に存在する「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の解析を進めた。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 今後の展望  | 最近同定した SARS-CoV-2 や B 型肝炎ウイルスの認識受容体について受容体の活性化及び直接的な抗ウイルス防御機構についてさらに検討する。次に、今年度の結果を基に、感染防御を目指した治療応用への基礎研究を進め、SARS-CoV-2 や B 型肝炎ウイルス感染症に対する治療や予防に対して、新しい視点からの応用を目指したいと考えている。一方で、自然免疫シグナルを利用した、がんの治療応用へむけた現在進行中のプロジェクトについても引き続き推進していきたい。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

講師：佐藤 精一 (SATO, Seiichi)

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | 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<br>2. 新規 STING 結合タンパク質による自然免疫応答並びにがん制御のメカニズム解析<br>3. HBV 感染に対する新規自然免疫応答に基づいた複製制御の解析                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 研究概要   | 病原体に対する感染免疫応答において、微生物由来分子パターン (Microbe/Pathogen Associated Molecular Patterns: MAMPs/PAMPs) が、細胞膜に局在する Toll 様受容体 (TLRs) や細胞内に存在する RIG-I 様受容体 (RLRs) といったパターン認識受容体に認識されることで自然免疫応答が発動する。RNA ウイルス (インフルエンザウイルス等) や一部の DNA ウイルス (B 型肝炎ウイルス (HBV) 等) 感染に対する自然免疫応答においては、RIG-I を始めとする細胞内 RNA センサーがウイルス RNA やゲノム複製中間体の RNA を認識し自然免疫応答を誘導する。このような制御において、新しい制御機構を見出し、新しい形の治療戦略へ結びつく基礎研究をおこなっている。 |
| 背景     | 自然免疫応答において、環状ジヌクレオチドに対するパターン認識受容体である STING は主にサイトカイン誘導を通じて、感染、がん、炎症、老化、自己免疫など様々な局面において役割が報告されている。しかしながら、STING のサイトカイン誘導能以外の機能は未だ解明されていない部分が多い。また HBV 感染において、細胞質 RNA センサーとして機能をもつパターン認識受容体である RIG-I (retinoic acid-inducible gene-I) が HBV 複製過程の途中で出現する pgRNA を感知することにより、下流のシグナル経路を介して IFN 遺伝子の発現を誘導することを見出した (Immunity, 42, 123-132, 2015)。                                            |
| 成果     | 新規 STING 結合タンパク質を単離し細胞内機能、並びに、自然免疫応答に対する影響を解析した。その結果、新規結合タンパク質は STING を安定化させるタンパク質であることを見出し、論文化した。また、HBV 感染に対する新規制御シグナルを基盤に幾つかの薬剤を開発しつつある。またがん細胞を自然免疫応答活性化により死滅させる新たな、メカニズムを同定した。                                                                                                                                                                                                      |
| 今後の展望  | 自然免疫応答の活性化は、がんや感染症などに対する生体の防御反応として重要であると認識される。現在進めている研究プロジェクトを発展させることで、この研究分野における新たなコンセプトを提示し、治療に役立てる新たな基盤を見つけたい。                                                                                                                                                                                                                                                                      |

助教：山田 大翔 (YAMADA, Taisho)

|        |                                                                                                                   |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | 1. ヒトサイトメガロウイルス感染により活性化される新規自然免疫応答の解明<br>2. SARS-CoV-2 に対する宿主自然免疫センサーを介した防御機構の解明<br>3. 自然免疫シグナル伝達調節機構の解明          |
| 研究概要   | がんや感染症などに対する生体の防御反応に対して、自然免疫応答の新たな仕組みを見出すための基礎研究をおこなっている。                                                         |
| 背景     | ヒトサイトメガロウイルス感染や SARS-CoV-2 は細胞内でどのように認識されているかはわかっていない部分が多い。                                                       |
| 成果     | SARS-CoV-2 感染時に活性化される認識受容体やその下流のシグナルの解析、およびウイルス由来の標的因子の同定を行った。また、その新規自然免疫応答を制御する新たな宿主因子を同定し、その詳細な機構について解析を進めた。    |
| 今後の展望  | 自然免疫応答の活性化は、がんや感染症などに対する生体の防御反応として重要であると認識される。現在進めている研究プロジェクトを発展させることで、この研究分野における新たなコンセプトを提示し、治療に役立てる新たな基盤を見つけたい。 |

## 【英語論文】

### 令和 3 年度

- Mei Hashizume, Koki Aoki, Shigeaki Ohno, Nobuyoshi Kitaichi, Nobuyo Yawata, Gabriel Gonzalez, Hirotaka Nonaka, Seiichi Sato, Akinori Takaoka  
Disinfectant potential in inactivation of epidemic keratoconjunctivitis-related adenoviruses by potassium peroxymonosulfate  
European journal of ophthalmology.  
2021.Mar  
doi: 10.1177/1120672119891408.  
IF: 1.922
- Sunanda Baidya, Yoko Nishimoto, Seiichi Sato, Yasuhiro Shimada, Nozomi Sakurai, Hirotaka Nonaka, Koki Noguchi, Mizuki Kido, Satoshi Tadano, Kozo Ishikawa, Kai Li , Aoi Okubo, Taisho Yamada, Yasuko Orba, Michihito Sasaki, Hirofumi Sawa, Hiroko Miyamoto, Ayato Takada, Takashi Nakamura, Akinori Takaoka  
Dual Effect of Organogermanium Compound THGP on RIG-I-Mediated Viral Sensing and Viral Replication during Influenza a Virus Infection  
Viruses.  
2021 Aug  
doi: 10.3390/v13091674.  
IF: 5.818
- Taisho Yamada, Seiichi Sato, Yuki Sotoyama, Yasuko Orba, Hirofumi Sawa, Hajime Yamauchi, Michihito Sasaki, Akinori Takaoka  
RIG-I triggers a signaling-abortive anti-SARS-CoV-2 defense in human lung cells  
Nature immunology.  
2021.Jul  
doi: 10.1038/s41590-021-00942-0.

### 令和 4 年度

- Akhilesh Kumar, Shalabh Mishra, Ashish Kumar, Ashwin Ashok Raut, Seiichi Sato, Akinori Takaoka, Himanshu Kumar  
Essential role of Rnd1 in innate immunity during viral and bacterial infections  
Cell death and disease  
2022 Jun  
doi: 10.1038/s41419-022-04954-y.  
IF: 9.0

## 【外部資金獲得状況 令和 3 年度～令和 4 年度】

○教授 高岡 晃教

- AMED 肝炎等克服実用化研究事業 B 型肝炎創薬実用化等研究事業、分担
- AMED 変異型新型コロナウイルスに対する診断・予防・治療法研究プラットフォームの開発、分担

- ・ 基盤研究 (A) 「Intrinsic immunity に着目した新しい抗ウイルス防御機構の探索」 代表  
令和 4 年度 直接経費：12,500 千円、間接経費：3,750 千円

- ・ 共同研究『自然免疫を負に制御する生体内因子に関する研究』 杏林製薬との共同研究  
令和 3 年度 直接経費：4,300 千円  
令和 4 年度 直接経費：4,300 千円

○講師 佐藤 精一

- ・ 公益財団法人小林財団 研究助成金

- ・ 文部科学省、基盤 C、RIG-I 作動性核酸 (3pRNA) の白血病治療応用に向けた基礎研究、分担

○助教 山田 大翔

- ・ 基盤研究 (C) 「SARS-CoV-2 に対する自然免疫機構と重症化因子の影響に関する分子機構の解明」 416 万円

- ・ 公益財団法人 MSD 生命科学財団 研究助成 - 感染症領域「COVID-19 重症化リスクによる自然免疫破綻機構の解明とその制御方法の探索」 200 万円

- ・ 公益財団法人第一三共生命科学研究振興財団 「宿主自然免疫応答破綻の時空間的要因が及ぼす、SARS-CoV-2 複製への影響」 200 万円

○客員研究員 齋 秀二

- ・ 基盤研究 (C) 「小児急性リンパ性白血病におけるステロイドホルモン抵抗性の新たな発症機序の解明」  
令和 3 年度 直接経費：800 千円、間接経費：240 千円

- 令和 4 年度 直接経費：1,200 千円、間接経費 360 千円

- ・ ]CR ファーマ株式会社

- 令和 3 年度 直接経費：285 千円、間接経費 15 千円

#### 【その他の研究活動（国内外委員や学会運営、アウトリーチ活動等）】

こども研究所開催 2023 (令和 5 年) 年 3 月 29 日～ 30 日 36 名参加

## 病因研究部門－分子生体防御分野

### 【構成員（令和 6 年 3 月 31 日現在）】

|                   |                                                                 |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 教授（特任含む）          | 高岡 晃教                                                           |
| 准教授（特任含む）         | 佐藤 精一                                                           |
| 助教（特任含む）          | 鈴木 啓                                                            |
| 技術専門職員            | 櫻井 希                                                            |
| 学部学生              | 理学部化学科 4 年：一木 瑛次郎                                               |
| 大学院生              | 総合化学院修士課程 2 年：赤間 彩生、小山 彰教、佐藤 圭吾、焦 揚、付 晴晴<br>総合化学院修士課程 1 年：柴塚 健太 |
| ビジティング<br>スチューデント | 医学部 6 年：猪部 優樹                                                   |
| 研究生               | 徐 恩東（中国）                                                        |
| 留学生               | 焦 揚（中国）、付 晴晴（中国）、徐 恩東（中国）                                       |

### 【研究活動の状況】

教授：高岡 晃教（TAKAOKA, Akinori）

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | 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<br>2. 自然免疫シグナルを利用したがん制御のメカニズム解析                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 研究概要   | がんや感染症などに対する生体の防御反応に対して、自然免疫応答の新たな仕組みを見出すための基礎研究をおこなっている。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 背景     | これまでに一貫して IFN 研究を中心として、自然免疫系における核酸認識センサーおよびその下流シグナルに着目した形で、感染やがんに対する生体防御の分子機構を研究してきた（ <i>Nature</i> , <b>424</b> , 516-523, 2003; <i>Nature</i> , <b>434</b> , 243-249, 2005; <i>Nature</i> , <b>441</b> , 501-505, 2007; <i>Nat. Immunol.</i> , <b>12</b> , 37-44, 2011; <i>Immunity</i> , <b>42</b> , 123-132, 2015; <i>Nat. Immunol.</i> , <b>17</b> , 687-94, 2016; <i>Nat. Immunol.</i> , <b>22</b> , 820-828, 2021 など）。具体的には、IFN による新たな抗腫瘍作用のメカニズムや IRF（IFN-regulatory factor）転写因子の IFN 以外の自然免疫サイトカイン誘導における役割を見出した。次に自然免疫センサー、中でも RNA や DNA を認識する核酸センサーを中心としたウイルス認識機構に着目して研究を推進させ、自然免疫 IFN 応答に関わる新しいセンサー分子や制御因子を同定した。さらに、ヒト肝細胞において B 型肝炎ウイルス（HBV）に対するセンサーが RIG-I であることを見出した（ <i>Immunity</i> , <b>42</b> , 123-132, 2015）。新型コロナウイルスに対する最も初期の自然免疫センサーとしても RIG-I であり、しかしこの場合、通常の RIG-I 下流の IFN に依存しない新しい直接的な抗ウイルス因子としての役割があることも見出している（ <i>Nat. Immunol.</i> , <b>22</b> , 820-28, 2021）。 |
| 成果     | 自然免疫系におけるパターン認識受容体の中で、とくに特定のウイルス感染において細胞質に存在する「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の解析を進めた。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 今後の展望  | 最近同定した SARS-CoV-2 や B 型肝炎ウイルスの認識受容体について受容体の活性化及び直接的な抗ウイルス防御機構についてさらに検討する。次に、今年度の結果を基に、感染防御を目指した治療応用への基礎研究を進め、SARS-CoV-2 や B 型肝炎ウイルス感染症に対する治療や予防に対して、新しい視点からの応用を目指したいと考えている。一方で、自然免疫シグナルを利用した、がんの治療応用へむけた現在進行中のプロジェクトについても引き続き推進していきたい。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |



講師：佐藤 精一 (SATO, Seiichi)

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | 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<br>2. 新規 STING 結合タンパク質による自然免疫応答並びにがん制御のメカニズム解析<br>3. HBV 感染に対する新規自然免疫応答に基づいた複製制御の解析                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 研究概要   | 病原体に対する感染免疫応答において、微生物由来分子パターン (Microbe/Pathogen Associated Molecular Patterns: MAMPs/PAMPs) が、細胞膜に局在する Toll 様受容体 (TLRs) や細胞内に存在する RIG-I 様受容体 (RLRs) といったパターン認識受容体に認識されることで自然免疫応答が発動する。RNA ウイルス (インフルエンザウイルス等) や一部の DNA ウイルス (B 型肝炎ウイルス (HBV) 等) 感染に対する自然免疫応答においては、RIG-I を始めとする細胞内 RNA センサーがウイルス RNA やゲノム複製中間体の RNA を認識し自然免疫応答を誘導する。このような制御において、新しい制御機構を見出し、新しい形の治療戦略へ結びつく基礎研究をおこなっている。 |
| 背景     | 自然免疫応答において、環状ジヌクレオチドに対するパターン認識受容体である STING は主にサイトカイン誘導を通じて、感染、がん、炎症、老化、自己免疫など様々な局面において役割が報告されている。しかしながら、STING のサイトカイン誘導能以外の機能は未だ解明されていない部分が多い。また HBV 感染において、細胞質 RNA センサーとして機能をもつパターン認識受容体である RIG-I (retinoic acid-inducible gene-I) が HBV 複製過程の途中で出現する pgRNA を感知することにより、下流のシグナル経路を介して IFN 遺伝子の発現を誘導することを見出した (Immunity, 42, 123-132, 2015)。                                            |
| 成果     | 新規 STING 結合タンパク質を単離し細胞内機能、並びに、自然免疫応答に対する影響を解析した。その結果、新規結合タンパク質は STING を安定化させるタンパク質であることを見出し、論文化した。また、HBV 感染に対する新規制御シグナルを基盤に幾つかの薬剤を開発しつつある。またがん細胞を自然免疫応答活性化により死滅させる新たな、メカニズムを同定した。                                                                                                                                                                                                      |
| 今後の展望  | 自然免疫応答の活性化は、がんや感染症などに対する生体の防御反応として重要であると認識される。現在進めている研究プロジェクトを発展させることで、この研究分野における新たなコンセプトを提示し、治療に役立てる新たな基盤を見つけたい。                                                                                                                                                                                                                                                                      |

助教：鈴木 啓 (SUZUKI, Hiraku)

|        |                                                                                                                   |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | 1. 新規自然免疫応答関連タンパク質の機能の解析                                                                                          |
| 研究概要   | がんや感染症などに対する生体の防御反応に対して、自然免疫応答の新たな仕組みを見出すための基礎研究をおこなっている。                                                         |
| 背景     | ウイルス感染における自然免疫応答は細胞内でどのように認識され、どのように制御されているかはわかっていない部分が多い。                                                        |
| 成果     | ウイルス感染時に活性化される認識受容体やその下流のシグナルの解析、およびウイルス由来の標的因子の同定を行った。また、その新規自然免疫応答を制御する新たな宿主因子を同定し、その詳細な機構について解析を進めている。         |
| 今後の展望  | 自然免疫応答の活性化は、がんや感染症などに対する生体の防御反応として重要であると認識される。現在進めている研究プロジェクトを発展させることで、この研究分野における新たなコンセプトを提示し、治療に役立てる新たな基盤を見つけたい。 |



## 【英語論文】

### 令和 5 年度

- ・ Nabeel Kajihara, Yoshino Tanaka, Riko Takeuchi, Takuto Kobayashi, Masafumi Tanji, Tsukasa Ataka, Shiho Nakano, Taisho Yamada, Akinori Takaoka, Yoshinori Hasegawa, Ken-Ichiro Seino, Haruka Wada

**Augmented interferon regulatory factor 7 axis in whole tumor cell vaccines prevents tumor recurrence by inducing interferon gamma-secreting B cells**

Oncoimmunology.

2023.May

doi: 10.1080/2162402X.2023.2213132.

IF: 7.2

- ・ Marit Rasmussen, Karoline Alvik, Vinicius Kannen, Ninni E Olafsen, Linnea A M Erlingsson, Giulia Grimaldi, Akinori Takaoka, Denis M Grant, Jason Matthews

**Loss of PARP7 Increases Type I Interferon Signaling in EO771 Breast Cancer Cells and Prevents Mammary Tumor Growth by Increasing Antitumor Immunity**

Cancers.

2023 Jul

doi: 10.3390/cancers15143689.

IF: 5.2

## 【国内外の招待講演】

### 令和 5 年度

## 【外部資金獲得状況 令和 5 年度】

教授 高岡 晃教

- ・ AMED 肝炎等克服実用化研究事業 B型肝炎創薬実用化等研究事業「実用化に向けた B型肝炎新規治療薬の開発」、分担

直接経費：2,000 千円、間接経費：600 千円

- ・ AMED 肝炎等克服実用化研究事業 肝炎等克服緊急対策研究事業「Nucleotide analog 製剤の宿主免疫賦活能を利用して B型肝炎の HBs 抗原消失率向上を目指す治療法の開発および創薬に関する研究」、分担

直接経費：2,000 千円、間接経費：600 千円

- ・ 基盤研究 (A) 「Intrinsic immunity に着目した新しい抗ウイルス防御機構の探索」代表

令和 5 年度 直接経費：5,000 千円、間接経費：1,500 千円

客員教授 今井 浩三

- ・ 株式会社カネカ 奨学寄付金：3,800 千円、

准教授 佐藤 精一

- ・ 文部科学省、基盤 C、RIG-I 作動性核酸 (3pRNA) の白血病治療応用に向けた基礎研究、分担

直接経費：1,200 千円、間接経費：360 千円

- ・ 小林財団 自然免疫チェックポイントによるウイルス感染・腫瘍制御の解明、2,250 千円

助教 鈴木 啓

- ・文部科学省、若手、脂質シグナルに着目した骨組織のメカニカルストレス応答性骨形成、代表、  
直接経費：1,200 千円、間接経費：360 千円  
客員研究員  
齋 秀二
- ・基盤研究（C）「小児急性リンパ性白血病におけるステロイドホルモン抵抗性の新たな発症機序の解明」  
令和 5 年度 直接経費：1,200 千円、間接経費：360 千円
- ・公益信託日本白血病研究基金：1,000 千円

**【その他の研究活動（国内外委員や学会運営、アウトリーチ活動等）】**

- ・日本ウイルス学会北海道支部第 56 回夏季シンポジウム：2023 年 7 月 15 日 -16 日開催、102 名参加
- ・からだをまもるんジャーのはなし：2023（令和 5 年）年 12 月 13 日（水）新琴似南保育園 40 名参加
- ・からだをまもるんジャーのはなし：2024（令和 6 年）年 3 月 13 日（水）あいりんく保育園 44 名参加

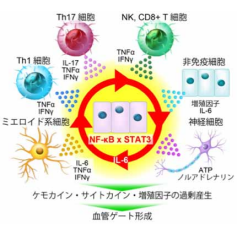
## 病態研究部門－分子神経免疫学分野

### 【構成員（令和5年3月31日現在）】

|               |                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 教授（特任含む）      | 村上 正晃                                                                                                                                                                                                                                         |
| 准教授（特任含む）     | 北條 慎太郎、橋本 茂                                                                                                                                                                                                                                   |
| 講師（特任含む）      | 久保田 晋平、篠原 雄太、蔭 菁菁                                                                                                                                                                                                                             |
| 技術専門職員        | 中山 千恵美                                                                                                                                                                                                                                        |
| 博士研究員         | 西 李依子、平田 徳幸                                                                                                                                                                                                                                   |
| 非常勤研究員        | 田中 くみ子                                                                                                                                                                                                                                        |
| 学術研究員         | 高橋 郁子                                                                                                                                                                                                                                         |
| 技術補助員         | 多留 桃子、高野 志保、村林 優樹                                                                                                                                                                                                                             |
| 派遣職員          | 石井 康太                                                                                                                                                                                                                                         |
| 事務補佐員         | 大澤 まり、山本 規世                                                                                                                                                                                                                                   |
| 大学院生          | 医学院博士課程4年：FAYROUZ SHAWKY ABDELMONEIM NAIM<br>医学院博士課程3年：松山 詩菜<br>医学院博士課程2年：村上 薫、医学院修士課程2年：石井明日香                                                                                                                                                |
| ビジティングフェロー    | 松井 雄一郎、太田 光俊、竹内 雄一、朝野 拓史、阿部 靖矢、岩原 直也、古川 龍太郎、佐藤 友哉、谷口 浩二、大平 将史、橋本 大吾、酒井 晶子、吉見 聡、TEOH YONG BIN                                                                                                                                                  |
| ビジティングスチューデント | 医学院博士課程4年：山本 勵志、木田 博朗、千丈 創<br>医学院博士課程3年：垂水 政人、内藤 正一郎<br>医学院博士課程2年：安田 充孝、木村 洋介、佐藤 一紀、野澤 俊一郎、齋藤 佑美花、宮嶋 徹<br>医学院博士課程1年：児島 裕一、赤羽 慧一郎<br>獣医学院博士課程4年：TEOH YONG BIN<br>生命科学院修士課程1年：菅原 季起<br>医学部医学科6年：和田 侑也<br>薬学部薬学科5年：坂之上 徳博<br>薬学部薬学科4年：吉田 楓、板垣 航太 |

### 【研究活動の状況】

|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 研究概要 | 我々は2008年に、非免疫細胞においてNF- $\kappa$ Bの活性化が増強されることで組織特異的な慢性炎症を誘導する「IL-6 アンプ」機構を発見した。また、2012年には、局所的な神経回路の活性化がIL-6 アンプを介して特定の血管の透過性を変容させる「ゲートウェイ（G）反射」機構を見出した。本年度では、①慢性ストレスによる全身性エリトマトーデス（SLE）における精神変容が誘導される分子機構や、②デュピュイトラン拘縮（DC）において、疾患関連一塩基多型（SNPs）として知られる分泌型 frizzled related protein 4（SFRP4）の rs16879765 および rs17171229 が、IL-6 アンプを正に制御し、DC の病態形成に関与していることを明らかにした。また、③犬の消化管疾患である炎症性大腸ポリープ（ICRP）のミスセンス疾患関連 SNPs の解析から、局所 MMP9- プラスミノーゲン軸がイヌと患者の両方で治療標的となりうることを示した。当研究室では、多くの診療科と共同研究を行い、IL-6 アンプと G 反射を基盤とした組織特異的な炎症性疾患の誘導メカニズムの全貌解明に向けて研究に取り組んでいる。 |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 背景 | <p><b>&lt;IL-6 アンプ&gt;</b><br/>         非免疫細胞において、転写因子である NF-<math>\kappa</math>B と STAT3 が同時に活性化されることにより、炎症性サイトカインやケモカインの産生が過剰に増強され、その結果、炎症増悪ループが相乗的に亢進して、炎症の慢性化に寄与する。この機構は自己免疫疾患など様々な炎症性疾患の病態形成を促進する。</p>  <p><b>&lt;G 反射&gt;</b><br/>         重力、痛み、ストレス、光、電気、および炎症といった6種類の環境刺激を介して引き起こされる特異的な神経回路の活性化が、それぞれ特定の血管部位に免疫細胞の組織侵入口（ゲート）を形成し、組織特異的な炎症性疾患を誘導する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 成果 | <p><b>① 慢性ストレスによる精神神経ループ発症機構の解明</b><br/>         正常マウスでは単独で病態を誘導しない睡眠不足による慢性ストレスを SLE モデルマウス (MRL/lpr マウス) へ負荷することにより、内側前頭前皮質 (mPFC) のミクログリアの活性化を介して神経系の異常な活性化が引き起こされ、SLE の中枢神経障害と知られる神経精神性狼瘡 (NPSLE) の一種であるびまん性神経心理学的症状 (dNPSLE) 様の重篤な疾患が誘導されることを突き止めた。慢性ストレスの正常マウスへの負荷は不安様行動を増強したが、MRL/lpr マウスでは逆に抑制された。さらに詳細な解析の結果、MRL/lpr マウスの mPFC では、ストレス依存的にミクログリアが活性化しており、IL-12/23p40 の産生と樹状突起が増加していることがわかった。実際に、IL-12/23p40 の中和抗体や Tyk2 阻害薬を用いて IL-12/23 シグナルを抑制したところ、MRL/lpr マウスにおけるストレス誘発性の神経精神障害は軽減された。また、dNPSLE 患者では、非 NPSLE 患者よりも脳脊髄液中の IL-12/23p40 濃度が高く、mPFC の萎縮が大きいことが判明し、ヒトでも同様の発症機構が関与している可能性が示唆された。これらの結果から、SLE において、慢性ストレスが引き金となって PFC ミクログリアから産生される IL-12/23p40 は、NPSLE の新たな治療標的となる可能性が示唆された。</p> <p><b>② DC 関連 SNPs の炎症反応への影響</b><br/>         DC は掌側腱膜の線維増殖性障害を特徴とする炎症性線維症であり、ゲノムワイド関連研究から、疾患リスクアレルがいくつか同定されていたが、これら遺伝子と病態との機能的関連は不明であった。我々は、DC 関連 SNPs として知られる分泌型 frizzled related protein 4 (SFRP4) rs16879765 と rs17171229 に注目し、SFRP4 が I<math>\kappa</math>B <math>\alpha</math> や <math>\beta</math> TrCP などのユビキチン化 SFC 複合体の分子に直接結合し、I<math>\kappa</math>B <math>\alpha</math> の分解を促進することにより、下流の転写因子である NF-<math>\kappa</math>B の活性化を促進する機構を突き止めた。リスクアレルを持つ DC 患者由来の線維芽細胞では、SFRP4 の発現亢進に伴って IL-6 アンプが増強していた。すなわち、SFRP4 のリスクアレルを有する患者では、IL-6 アンプが DC の病態形成に関与し、SFRP4 が DC を含む種々の炎症性疾患の治療標的となる可能性が示唆された。</p> |

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 成果    | <p><b>③ 炎症性大腸ポリープ (ICRPs) の疾患関連 SNPs の解析</b></p> <p>我々は、動物の表現型とヒトの疾病メカニズムを直接結びつける zoobiquity (汎動物学) の概念を基盤として、ミニチュア・ダックスフンド (MD) において特発性慢性炎症を特徴とする炎症性大腸ポリープ (ICRPs) の全ゲノムシーケンシングを実施し、31 個のミセンス疾患関連 SNPs を抽出した。さらに、他の 10 犬種との比較で MD でのみ存在する 5 種類 (PLG、TCOF1、TG、COL9A2、COL4A4) の疾患関連 SNPs を絞り込んだ。特に、PLG : c.477G &gt; T および c.478A&gt;T という 2 種類の希少かつ品種特異的な T/T SNP リスク対立遺伝子を有する ICRP は、当該遺伝子をもたない ICRP と比較して、病変部でのプラスミノーゲンやプラスミン活性が低下しており、この原因として、リスク対立遺伝子を持つ正常大腸において NF-<math>\kappa</math>B の標的である MMP9 を発現している腸管上皮細胞が、プラスミノーゲンを発現している腸管上皮細胞と共局在し、MMP9 がプラスミノーゲンの分解を促進していることが示唆された。また、各分子を発現する腸管上皮細胞の共局在は、潰瘍性大腸炎患者あるいはクローン病患者でも同様に見られ、当該患者の腸管上皮細胞では NF-<math>\kappa</math>B 活性化の亢進に伴う MMP9 の発現上昇とプラスミノーゲンの発現減少が認められた。すなわち、腸において MMP9 がプラスミノーゲンの減少を誘導することで局所炎症が誘導されること、また、局所的な MMP9- プラスミノーゲン軸がイヌと患者の両方で治療標的になりうることが示唆された。</p> |
| 今後の展望 | <p>IL-6 アンプと G 反射は、多数の炎症性疾患において病態の形成や増悪を助長する。現在、(i) 関節リウマチや強皮症などの疾患関連アレルによる IL-6 アンプ制御機構の解明や、(ii) ストレスによる COVID-19 や他のウイルス感染症の重症化における IL-6 アンプの役割の解明と新規創薬標的の同定、(iii) 新規 G 反射機構の同定に向けて精力的に研究に取り組んでいる。また、ムーンショットプロジェクト目標 7 において、(iv) 慢性炎症の引き金となる微小炎症を超高感度・超高精度に検出可能な量子技術の開発や、(v) 人為的な神経回路の活性化・不活性化を介した病原性免疫細胞の組織侵入口の局所的制御や、てんかんなど様々な炎症性疾患の病態を寛解にする「ニューロモデュレーション技術」の創出を目指している。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

## 【英語論文】

### 令和 3 年度

- Emoto S, Shibasaki S, Nagatsu A, Goto R, Ono H, Fukasaku Y, Igarashi R, Ota T, Fukai M, Shimamura T, Saiga K, Taketomi A, Murakami M, Todo S, Yamashita K. Triazolopyrimidine derivative NK026680 and donor-specific transfusion induces CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> T cells and ameliorates allograft rejection in an antigen-specific manner. *Transplant Immunology*, 2021 Apr;65:101338. doi: 10.1016/j.trim.2020.101338. IF=1.4
- Tracey KJ, Chavan S, Murakami M. Introduction: Electronic Medicine in Immunology Special Issue Part 1, *International Immunology*, 33(6), 299-300, 2021 doi: 10.1093/intimm/dxab024. IF=5.1
- Murakami K, Kamimura D, Hasebe R, Uchida M, Abe N, Yamamoto R, Jiang JJ, Hidaka Y, Nakanishi Y, Fujita S, Toda Y, Toda N, Tanaka H, Akira S, Tanaka Y, Murakami M. *Rhodobacter azotoformans* LPS (RAP99-LPS) Is a TLR4 Agonist That Inhibits Lung Metastasis and Enhances TLR3-Mediated Chemokine Expression. *Frontiers in Immunology*, 2021 May 25;12:675909. doi: 10.3389/fimmu.2021.675909. IF=8.0
- Shimoyama S, Nakagawa I, Jiang JJ, Matsumoto I, Chiorini JA, Hasegawa Y, Ohara O, Hasebe R, Ota M, Uchida M, Kamimura D, Hojyo S, Tanaka Y, Atsumi T, Murakami M. Sjögren's



syndrome-associated SNPs increase GTF2I expression in salivary gland cells to enhance inflammation development. *International Immunology*, 2021 Jul 23;33(8):423-434. doi: 10.1093/intimm/dxab025. IF=5.1

5. Tracey KJ, Chavan S, Murakami M. Introduction: Electronic Medicine in Immunology Special Issue Part 2, *International Immunology*, 34(2), 55-57. doi: 10.1093/intimm/dxab100. IF=5.1
6. Murakami K, Tanaka Y, Murakami M. The gateway reflex: breaking through the blood barriers. *International Immunology*, 2021 Nov 25;33(12):743-748. doi: 10.1093/intimm/dxab064. PMID: 34505147. IF=5.1
7. Abe N, Kono M, Kono M, Katsuyama T, Ohmura K, Sato T, Karino K, Fujieda Y, Kato M, Hasebe R, Murakami M, Atsumi T. Cytokine and chemokine multiplex analysis-based exploration for potential treatment and prognostic prediction in large-vessel vasculitis: A preliminary observational study. *Frontiers in Immunology*, 2022 Nov 23;13:1066916. doi: 10.3389/fimmu.2022.1066916. IF=8.0
8. Matsuyama S, Tanaka Y, Hasebe R, Hojyo S, Murakami M. Gateway Reflex and Mechanotransduction. *International Immunology*, 2021 Dec 22;12:780451. doi: 10.3389/fimmu.2021.780451. IF=8.0
9. Stofkova A, Zloh M, Andreanska D, Fiserova I, Kubovciak J, Hejda J, Kutilek P, Murakami M. Depletion of Retinal Dopaminergic Activity in a Mouse Model of Rod Dysfunction Exacerbates Experimental Autoimmune Uveoretinitis: A Role for the Gateway Reflex. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021 Dec 31;23(1):453. doi: 10.3390/ijms23010453. IF=6.2
10. Hasebe R, Murakami K, Harada M, Halaka N, Nakagawa H, Kawano F, Ohira Y, Kawamoto T, Yull FE, Blackwell TS, Nio-Kobayashi J, Iwanaga T, Watanabe M, Watanabe N, Hotta H, Yamashita T, Kamimura D, Tanaka Y, Murakami M. ATP spreads inflammation to other limbs through crosstalk between sensory neurons and interneurons. *Journal of Experimental Medicine*, 2022 Jun 6;219(6):e20212019. doi: 10.1084/jem.20212019. IF=15.1
11. Uchida M, Yamamoto R, Matsuyama S, Murakami K, Hasebe R, Hojyo S, Tanaka Y, Murakami M. Gateway reflexes, neuronal circuits that regulate the autoreactive T cells in organs having blood barriers. *International Immunology*, 2022 Jan 22;34(2):59-65. doi: 10.1093/intimm/dxab022. IF=5.1

#### 令和4年度

1. Glaser AK, Bishop KW, Barner LA, Susaki EA, Kubota SI, Gao G, Serafin RB, Balaram P, Turschak E, Nicovich PR, Lai H, Lucas LAG, Yi Y, Nichols EK, Huang H, Reder NP, Wilson JJ, Sivakumar R, Shamskhov E, Stoltzfus CR, Wei X, Hempton AK, Pende M, Murawala P, Dodt HU, Imaizumi T, Shendure J, Beliveau BJ, Gerner MY, Xin L, Zhao H, True LD, Reid RC, Chandrashekar J, Ueda HR, Svoboda K, Liu JTC. A hybrid open-top light-sheet microscope for versatile multi-scale imaging of cleared tissues. *Nature Methods*, 2022 May;19(5):613-619. doi: 10.1038/s41592-022-01468-5. IF=51.3
2. Takahashi K, Abe K, Kubota SI, Fukatsu N, Morishita Y, Yoshimatsu Y, Hirakawa S, Kubota Y, Watabe T, Ehata S, Ueda HR, Shimamura T, Miyazono K. An analysis modality for vascular

- structures combining tissue-clearing technology and topological data analysis. *Nature Communications*, 2022 Sep 12;13(1):5239. doi: 10.1038/s41467-022-32848-2. IF=12.1
3. Murakami K, Iwasaki S, Oguri S, Tanaka K, Suzuki R, Hayasaka K, Fujisawa S, Watanabe C, Konno S, Yokota I, Fukuhara T, Murakami M, Teshima T. SARS-CoV-2 Omicron detection by antigen tests using saliva. *Journal of Clinical Virology Plus*, 2022 Nov;2(4):100109. doi: 10.1016/j.jcvp.2022.100109. IF=1.7
  4. Abe N, Tarumi M, Fujieda Y, Takahashi N, Karino K, Uchida M, Kono M, Tanaka Y, Hasebe R, Kato M, Amengual O, Arinuma Y, Oku K, Sato W, Tha KK, Yamasaki M, Watanabe M, Atsumi T, Murakami M. Pathogenic neuropsychiatric effect of stress-induced microglial interleukin 12/23 axis in systemic lupus erythematosus. *Annals of Rheumatic Diseases*, 2022 Nov;81(11):1564-1575. doi: 10.1136/ard-2022-222566. IF=21.6
  5. Abe N, Kono M, Kono M, Katsuyama T, Ohmura K, Sato T, Karino K, Fujieda Y, Kato M, Hasebe R, Murakami M, Atsumi T. Cytokine and chemokine multiplex analysis-based exploration for potential treatment and prognostic prediction in large-vessel vasculitis: A preliminary observational study. *Frontiers in Immunology*, 2022 Nov 23;13:1066916. doi: 10.3389/fimmu.2022.1066916. IF=8.0
  6. Kudo T, Nakazawa D, Watanabe-Kusunoki K, Kanda M, Shiratori-Aso S, Abe N, Nishio S, Koga JI, Iwasaki S, Tsuji T, Fukasawa Y, Yamasaki M, Watanabe M, Masuda S, Tomaru U, Murakami M, Aratani Y, Ishizu A, Atsumi T. Regulation of NETosis and Inflammation by Cyclophilin D in Myeloperoxidase-Positive Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis & Rheumatology*, 2023 Jan;75(1):71-83. doi: 10.1002/art.42314. IF=12.1
  7. Kida H, Jiang JJ, Matsui Y, Takahashi I, Hasebe R, Kawamura D, Endo T, Shibayama H, Kondo M, Nishio Y, Nishida K, Matsuno Y, Oikawa T, Kubota SI, Hojyo S, Iwasaki N, Hashimoto S, Tanaka Y, Murakami M. Dupuytren's contracture-associated SNPs increase SFRP4 expression in non-immune cells including fibroblasts to enhance inflammation development. *International Immunology*, 2023 Jul 7;35(7):303-312. doi: 10.1093/intimm/dxad004. IF=5.1
  8. Inoue T, Shinnakasu R, Kawai C, Yamamoto H, Sakakibara S, Ono C, Itoh Y, Terooatea T, Yamashita K, Okamoto T, Hashii N, Ishii-Watabe A, Butler NS, Matsuura Y, Matsumoto H, Otsuka S, Hiraoka K, Teshima T, Murakami M, Kurosaki T. Antibody feedback contributes to facilitating the development of Omicron-reactive memory B cells in SARS-CoV-2 mRNA vaccinees. *Journal of Experimental Medicine*, 2023 Feb 6;220(2):e20221786. doi: 10.1084/jem.20221786. IF=15.1
  9. Zhai T, Mitamura T, Wang L, Kubota SI, Murakami M, Tanaka S, Watari H. Combination therapy with bevacizumab and a CCR2 inhibitor for human ovarian cancer: An in vivo validation study. *Cancer Medicine*, 2023 Apr;12(8):9697-9708. doi: 10.1002/cam4.5674. IF=4.5
  10. Iwakiri J, Tanaka K, Chujo T, Takakuwa H, Yamazaki T, Terai G, Asai K, Hirose T. Remarkable improvement in detection of readthrough downstream-of-gene transcripts by semi-extractable RNA-sequencing. *RNA*, 2023 Feb;29(2):170-177. doi: 10.1261/rna.079469.122. IF=4.7
  11. Yamasaki T, Nagata N, Atsumi T, Hasebe R, Tanaka Y, Ohki I, Kubota S, Shinohara Y, Bin Teoh Y, Yokoyama N, Sasaki N, Nakamura K, Ohta H, Katsurada T, Matsuno Y, Hojyo S, Hashimoto



S, Takiguchi M, Murakami M. Zoobiquity experiments show the importance of the local MMP9-plasminogen axis in inflammatory bowel diseases in both dogs and patients. International Immunology, 2023 Jul 7;35(7):313-326. doi: 10.1093/intimm/dxad006. IF=5.1

## 【国内外の招待講演】

### 令和3年度

#### 1. 招待講演

村上正晃,「ゲートウェイ反射による組織特異的な自己免疫疾患の制御」,第85回日本インターフェロン・サイトカイン学術集会,Web開催,2021.5.22

#### 2. 招待講演

村上正晃,「ゲートウェイ反射による組織特異的な炎症疾患の制御」,日本生化学会東北支部第87回例会・シンポジウム,Web開催,2021.5.29

#### 3. 招待講演

村上正晃,「Mechanism of tissue specific autoimmune diseases via Gateway Reflex/ゲートウェイ反射による組織特異的な自己免疫疾患の誘導機序」,第17回 Bone Biology Forum, Web開催, 2021.9.25

#### 4. 招待講演

古川龍太郎、ジャンジンジン、栗谷正城、坂本直哉、村上正晃,「内視鏡的逆行性胆管膵管造影後膵炎の発症にIL-6アンプを介して関与する遺伝子の解析」,第7回北海道大学部局横断シンポジウム,Web開催, 2021.10.1

#### 5. 招待講演

村上正晃,「ゲートウェイ反射による組織特異的な炎症性疾患の誘導機構」,第70回日本アレルギー学会学術大会シンポジウム,Web開催,2021.10.8

#### 6. 招待講演

村上正晃,「ゲートウェイ反射による組織特異的な炎症性疾患の誘導」,第74回日本自律神経学会総会,Web開催,2021.10.23

#### 7. 招待講演

村上正晃,「COVID-19 サイトカインストームの誘導機構」,第17回日本食品免疫学会学術集会(JAFI2021),Web開催,2021.11.17

#### 8. 招待講演

村上正晃,「宇宙環境における自己免疫疾患誘導メカニズム」,第67回日本宇宙航空環境医学会,Web開催,2021.11.20

#### 9. 招待講演

村上正晃,「COVID-19 重症化の主要因であるサイトカインストーム誘導機構」,第51回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会,Web開催,2021.11.27

#### 10. 招待講演

村上正晃,「Gateway Reflex, a Molecular Mechanism How to Establish Gateways for Autoreactive CD4+ T Cells in Blood Barriers」,THE 22nd RIES-HOKUDAI INTERNATIONAL SYMPOSIUM, Web開催,2021.12.6

#### 11. 招待講演

村上正晃,「量子の力で病気につながる微小炎症を見つけて神経の力で直す！ -AMED ムーンショット微小炎症プロジェクトとは」, 量子生命科学先端フォーラム 2021 冬の研究会, Web 開催, 2021.12.16

#### 令和 4 年度

1. 招待講演

村上正晃,「量子技術と神経回路で病気の芽を診て摘む: ムーンショット微小炎症制御プロジェクト」, 量子生命科学会第 4 回大会, 神戸大学百年記念館六甲ホール (Web), 2022.5.27

2. 招待講演

村上正晃,「ゲートウェイ反射による組織特異的な炎症疾患の制御」, 第 37 回日本生体磁気学会, Web 開催 (配信会場ロイトン札幌), 2022.6.15

3. 招待講演

村上正晃,「ゲートウェイ反射による組織特異的な炎症性疾患の制御機構」, 第 7 回日本骨免疫学会, Web 開催, 2022.6.30

4. 招待講演

村上正晃,「認知症の診断、治療を量子と神経から切り開く」, 北海道大学認知症研究共同プロジェクト拠点スタートアップ講演会, 北海道大学医学部第 2 講堂, 2022.7.2

5. 招待講演

村上正晃,「ゲートウェイ反射による組織特異的な炎症性疾患の誘導機構」, 第 43 回日本炎症・再生医学会, Web 開催, 2022.7.7

6. 招待講演

村上正晃,「ゲートウェイ反射による炎症性疾患の制御」, リエゾンラボ炎症シンポジウム, 北海道大学医学部学友会館フラテ, 2022.8.12

7. 招待講演

村上正晃,「ゲートウェイ反射による炎症病態の制御」, 名古屋大学・生理学研究所合同シンポジウム, Web 開催, 2022.9.10

8. 招待講演

村上正晃,「神経-免疫機能連関における IL-6 アンプとゲートウェイ反射の役割」, 中外製薬~ IL-6 ベーシックセミナー, Web 開催, 2022.9.22

9. 招待講演

村上正晃,「寝たきりの真犯人「炎症」を極める~炎症性サイトカインと免疫細胞の新知識~」, 日本離床学会, Web 開催, 2022.10.8

10. 招待講演

村上正晃,「サイトカインと神経系による組織特異的な炎症性疾患の制御」, 心・腎・代謝領域 Scientific Exchange Meeting 2023, 東京プリンスホテル, 2023.1.22

11. 招待講演

村上正晃,「サイトカインと神経系による組織特異的な炎症性疾患の制御」, 心・腎・代謝領域 Scientific Exchange Meeting 2023, 東京プリンスホテル, 2023.1.22

12. 招待講演

村上正晃,「新しい神経-免疫連関「ゲートウェイ反射」による組織特異的な炎症の誘導機構」, 北大小児科特別集談会, 北海道大学学友会フラテホール (ハイブリッド開催), 2023.3.6

### 13.招待講演

村上正晃,「新たな神経-免疫クロストーク、ゲートウェイ反射による炎症性疾患の制御」, BEYOND 研究会 (Medical Frontier Consortium beyond the Organocentric Dogma), 第一ホテル東京シーフォート, 2023.3.18

### 【外部資金獲得状況 令和3年度～令和4年度】

#### 令和3年度

1. 日本学術振興会 科学研究費 基盤研究 (A) (補助金)  
村上 正晃 (代表)「ストレスゲートウェイ反射により「病は気から」の分子機構を解き明かす」
2. 日本学術振興会 科学研究費 挑戦的研究 (萌芽) (基金)  
村上 正晃 (代表)「精神心理状態の変容による病態修飾の分子機序の解明」
3. 日本学術振興会 科学研究費 基盤研究 (C) (基金)  
村上 正晃 (分担)「知覚神経を介した眼特異的ゲートウェイ反射の解明と神経伝達物質による炎症再燃の抑制」
4. 日本学術振興会 科学研究費 基盤研究 (C) (基金)  
北條 慎太郎 (代表)「自己免疫疾患の再発に必須の中枢神経系モノサイトの長期生存能獲得分子機構の解明」
5. 日本学術振興会 科学研究費 若手研究 (基金)  
久保田 晋平 (代表)「がんの三次元病理解析基盤の確立」
6. 日本学術振興会 科学研究費 挑戦的研究 (基金)  
篠原 雄太 (代表)「概日リズムの多重リン酸化を校正する酵素機能解析」
7. 日本学術振興会 科学研究費 若手研究 (基金)  
田中 勇希 (代表)「新規ストレス誘導性細胞の機能解析とストレスバイオマーカーの確立」
8. 日本学術振興会 科学研究費 若手研究 (基金)  
内田 萌菜 (代表)「内田 萌菜: 重力刺激による炎症病態形成メカニズムの解析」
9. 機関補助金  
村上 正晃 (代表)「オープンファシリティプラットフォーム RA 雇用支援事業」
10. 寄付金財源 ティーエフケイ株式会社  
村上 正晃
11. 寄付金財源 中外製薬株式会社  
村上 正晃
12. 寄付金財源 公益財団法人 武田科学振興財団  
北條 慎太郎
13. 寄付金財源 グラクソ・スミスクライン株式会社  
北條 慎太郎
14. 寄付金財源 公益財団法人 喫煙科学研究財団  
田中 勇希
15. 受諾財源 国立研究開発法人日本医療研究開発機構  
村上 正晃 (分担)「P2 施設で検討可能な SARS-CoV-2tcp 感染系による in vivo モデルの確立」
16. 受託財源 国立研究開発法人日本医療研究開発機構

- 村上 正晃（分担）「変異型新型コロナウイルスに対する診断・予防・治療法研究プラットフォームの開発」
17. 受託財源 国立研究開発法人日本医療研究開発機構  
村上 正晃（代表）「慢性ストレスによる心不全の分子病態解明に関する研究」
18. 受託財源 国立研究開発法人日本医療研究開発機構  
村上 正晃（代表）「IL-6 アンプに基づいた移植腎慢性拒絶と薬剤性腎障害の早期バイオマーカーおよび治療標的の同定のための研究」
19. 受託財源 国立研究開発法人日本医療研究開発機構  
村上 正晃（代表）「病気につながる血管周囲の微小炎症を標的とする量子技術、ニューロモデュレーション医療による未病時治療法の開発」
20. 受託財源 文部科学省  
村上 正晃（代表）「量子生命技術の創製と医学・生命科学の革新」
21. 受託財源 国立研究開発機構科学技術振興機構  
久保田 晋平「COI-NEXT 共創の場形成支援プログラム「こころとカラダのライフデザイン共創拠点」
22. 日本たばこ産業株式会社  
村上 正晃（代表）「ストレスゲートウェイ反射や IL-6 アンプの阻害により脳および身体の炎症を低減する物質の探索および効果検証」
23. レオ ファーマ株式会社  
村上 正晃（代表）「Identification and analysis of therapeutic targets for Alopecia Areata and Vitiligo」
24. キッズウェル・バイオ株式会社  
村上 正晃（代表）「難治性疾患を標的とした、再生医療及び分子標的治療による新規治療薬の開発」

#### 令和 4 年度

1. 日本学術振興会 科学研究費 基盤研究（A）（補助金）  
村上 正晃（代表）「ストレスゲートウェイ反射により「病は気から」の分子機構を解き明かす」
2. 日本学術振興会 科学研究費 挑戦的研究（萌芽）（基金）  
村上 正晃（代表）「精神心理状態の変容による病態修飾の分子機序の解明」
3. 日本学術振興会 科学研究費 基盤研究（C）（基金）  
村上 正晃（分担）「知覚神経を介した眼特異的ゲートウェイ反射の解明と神経伝達物質による炎症再燃の抑制」
4. 日本学術振興会 科学研究費 基盤研究（B）（補助金）  
村上 正晃（分担）「副腎－肝臓連関によるイヌ肝細胞癌発症メカニズムの解明」
5. 日本学術振興会 科学研究費 基盤研究（B）（補助金）  
村上 正晃（分担）「MRI と同位体顕微鏡を用いたマルチスケールの水分子イメージング」
6. 日本学術振興会 科学研究費 基盤研究（B）（補助金）  
村上 正晃（分担）「破骨細胞に発現する免疫チェックポイント分子シグレック -15 の機能と治療応用」
7. 日本学術振興会 科学研究費 基盤研究（C）（基金）  
村上 正晃（分担）「迷走神経刺激によるぶどう膜炎抑制治療」
8. 日本学術振興会 科学研究費 基盤研究（C）（基金）  
北條 慎太郎（代表）「自己免疫疾患の再発に必須の中樞神経系モノサイトの長期生存能獲得分子機構の

解明」

9. 日本学術振興会 科学研究費 基盤研究 (C) (基金)  
橋本 茂 (代表)「RNA 結合蛋白質 Arid5a による間葉形質及び免疫回避作動の連動性・多様性の研究」
10. 日本学術振興会 科学研究費 若手研究 (C) (基金)  
久保田 晋平 (代表)「微小炎症ネットワークの解明に資する全身全細胞解析技術の開発」
11. 日本学術振興会 科学研究費 若手研究 (C) (基金)  
篠原 雄太 (代表)「概日リズムの多重リン酸化を校正する酵素機能解析」
12. 寄付金財源 中外製薬株式会社  
村上 正晃
13. 寄付金財源 日本応用酵素協会  
久保田 晋平
14. 寄付金財源 武田科学振興財団  
久保田 晋平
15. 受諾財源 国立研究開発法人日本医療研究開発機構  
村上 正晃 (代表)「病気につながる血管周囲の微小炎症を標的とする量子技術、ニューロモデュレーション医療による未病時治療法の開発」
16. 受諾財源 国立研究開発法人日本医療研究開発機構  
村上 正晃 (代表)「IL-6 アンプに基づいた移植腎慢性拒絶と薬剤性腎障害の早期バイオマーカーおよび治療標的の同定のための研究」
17. 受諾財源 国立研究開発法人日本医療研究開発機構  
村上 正晃 (分担)「COVID-19 および新興・再興感染症の感染制御に資する高速・高精度診断法の開発」
18. 受諾財源 国立研究開発法人日本医療研究開発機構  
村上 正晃 (分担)「革新的な組換え SARS-CoV-2 を用いた新規感染手法 (P2 感染モデル、In vivo Imaging、汎用的マウスモデル) の確立と応用研究」
19. 受諾財源 国立研究開発法人日本医療研究開発機構  
村上 正晃 (分担)「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠群 北海道シナジーキャンパス」
20. 受諾財源 国立研究開発法人日本医療研究開発機構  
村上 正晃 (分担)「超希少難治性疾患である免疫介在性小脳性運動失調症の疾患レジストリ構築および治療法確立を目的としたエビデンス創出研究」
21. 受託財源 文部科学省  
村上 正晃 (代表)「量子生命技術の創製と医学・生命科学の革新」
22. 受託財源 科学技術振興機構  
村上 正晃 「(COI - NEXT) 共創の場形成支援プログラム「こころとカラダのライフデザイン共創拠点」
23. 受託財源 キッズ・ウェルバイオ株式会社  
村上 正晃 (代表)「難治性疾患を標的とした、再生医療及び分子標的治療による新規治療薬の開発」
24. 受託財源 富士レビオ株式会社  
村上 正晃 (代表)「SARS CoV-2 抗原定量試薬の検体処理液による SARS-CoV-2 不活化検証」



## 【その他の研究活動（国内外委員や学会運営、アウトリーチ活動等）】

### 国内外学会委員

1. 村上 正晃 日本免疫学会 評議員 出版委員会委員, 「きぼう」プロジェクト選考・評価委員会委員 学術委員会委員
2. 村上 正晃 日本神経免疫学会 評議員
3. 村上 正晃 日本生化学会 評議員
4. 村上 正晃 量子生命科学会 執行役・財務委員会委員長 評議員
5. 村上 正晃 日本医学会 会計幹事長 名誉会員
6. 村上 正晃 日本インターフェロン・サイトカイン学会 幹事
7. 村上 正晃 Frontiers in Immunology Associate editor
8. 村上 正晃 Scientific Reports Editorial Board Member
9. 村上 正晃 International Immunology Associate editor
10. 村上 正晃 Frontiers in Neurology Associate editor
11. 北條 慎太郎 International Society of Zinc Biology -Asia-Oceania- 広報委員

### 国内外の各種委員

1. 村上 正晃 武田科学振興財団 研究助成選考委員
2. 村上 正晃 科学技術振興機構 領域アドバイザー
3. 村上 正晃 北海道科学技術総合振興センター 研究開発助成事業に係る専門委員
4. 村上 正晃 日本医療研究開発機構 課題評価委員
5. 村上 正晃 新潟大学脳研究所 運営委員会委員 再任審査委員会委員

### 学会運営・シンポジウム・セミナー

1. IGM-QST セミナー, Web 配信, 2022.6.9
2. IGM セミナー, Web 配信, 2022.7.21
3. リエゾンラボ炎症シンポジウム, ハイブリッド開催（北海道大学医学部学友会館フラテ）, 2022.8.12
4. IGM セミナー, Web 開催, 2022.8.23
5. 第8回北海道大学部局横断シンポジウム, Web 開催, 2022.10.28
6. IGM セミナー, Web 開催, 2022.12.10
7. IGM リエゾンラボセミナー, Web 配信, 2022.3.1
8. IGM-QST-NIPS セミナー, Web 配信, 2022.3.16

### アウトリーチ活動

1. IGM 一般公開 動画配信（研究室紹介）, 対象：一般、高校生、中学生, 2022.6.2
2. 第8回北海道大学部局横断シンポジウム特別講演, 対象：一般、高校生、中学生, 2022.10.28
3. 札幌北高等学校 職場訪問, 対象：高校生, 2023.1.10
4. 子ども研究所, 対象：小学生, 2023.3.29-30

## 病態研究部門－分子神経免疫学分野

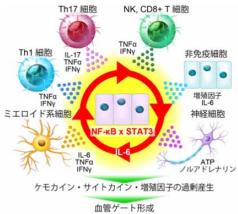
### 【構成員（令和6年3月31日現在）】

|               |                                                                                                                                                  |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 教授（特任含む）      | 村上 正晃                                                                                                                                            |
| 准教授（特任含む）     | 北條 慎太郎、橋本 茂                                                                                                                                      |
| 講師（特任含む）      | 久保田 晋平、篠原 雄太、蔣 菁菁、田中 宏樹                                                                                                                          |
| 技術専門職員        | 中山 千恵美                                                                                                                                           |
| 博士研究員         | 西 李依子、田中くみ子                                                                                                                                      |
| 技術補佐員         | 櫻井 直文、竹丸 ひかり                                                                                                                                     |
| 技術補助員         | 多留 桃子                                                                                                                                            |
| 派遣職員          | 石井 康太                                                                                                                                            |
| 事務補佐員         | 大澤 まり、山本 規世                                                                                                                                      |
| 大学院生          | 医学院博士課程4年：松山 詩菜<br>医学院博士課程3年：村上 薫、王 雪冰                                                                                                           |
| ビジティングフェロー    | 松井 雄一郎、朝野 拓史、酒井 晶子、岩原 直也、谷口 浩二、橋本 大吾、野口 卓郎、田村 友和、山本 励志、木田 博朗、千丈 創                                                                                |
| ビジティングスチューデント | 医学院博士課程4年：垂水 政人、内藤 正一郎<br>医学院博士課程3年：佐藤 一紀、安田 充孝、野澤 俊一郎、椎谷 研彦、齋藤 佑美花、宮嶋 徹<br>医学院博士課程2年：児島 裕一、赤羽 慧一郎<br>医学院博士課程1年：田上 敬太、有里 仁希<br>生命科学院修士課程2年：菅原 季起 |

### 【研究活動の状況】

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | ゲートウェイ反射と IL-6 アンブの分子機構の解明                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 研究概要   | 我々は2008年に、非免疫細胞においてNF- $\kappa$ Bの活性化が増強されることで組織特異的な慢性炎症を誘導する「IL-6 アンブ」機構を発見した。また、2012年には、局所的な神経回路の活性化がIL-6 アンブを介して特定の血管の透過性を変容させる「ゲートウェイ（G）反射」機構を見出した。本年度では、AMED ムーンショット目標7を基盤に、IL-6 アンブ関連の研究として、(i) DDX6による炎症性疾患の病態形成機構の解析、(ii) F759マウスにおけるIL-6依存性関節リウマチのコンピュータモデルの樹立、(iii) イヌ炎症性腸疾患関連SNPのIL-6 アンブを介した病態形成機構の解析、(iv) デュピュイトラン拘縮関連SNPsによるIL-6 アンブを介した病態形成機構の解析、また、G反射関連の研究として、(v) 認知機能が保たれた構造的焦点てんかん患者に対する経皮的耳介迷走神経刺激療法の評価、(vi) 自己免疫疾患の再発に関わる中枢神経系骨髄系細胞の長期生存能獲得機構の解明、(vii) ゴールドナノクラスターと組織透明化法を用いた局所的な微小炎症検出法の確立、さらに、(viii) AI ナノポアを用いた臨床検体中のオミクロンSARS-CoV-2変異体の高精度・迅速検査の開発を行い、全て論文発表した。当研究室では、多くの診療科と共同研究を行い、IL-6 アンブとG反射を基盤とした組織特異的な炎症性疾患の誘導メカニズムの全貌解明に向けて、引き続き精力的に研究に取り組んでいる。 |



|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 背景 | <p><b>&lt;IL-6 アンプ&gt;</b><br/>         非免疫細胞において、転写因子である NF-<math>\kappa</math>B と STAT3 が同時に活性化されることにより、炎症性サイトカインやケモカインの産生が過剰に増強され、その結果、炎症増悪ループが相乗的に亢進して、炎症の慢性化に寄与する。この機構は自己免疫疾患など様々な炎症性疾患の病態形成を促進する。</p>  <p><b>&lt;G 反射&gt;</b><br/>         重力、痛み、ストレス、光、電気、および炎症といった 6 種類の環境刺激を介して引き起こされる特異的な神経回路の活性化が、それぞれ特定の血管部位に免疫細胞の組織侵入口（ゲート）を形成し、組織特異的な炎症性疾患を誘導する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 成果 | <p><b>① DDX6 による炎症性疾患の病態形成機構の解析</b><br/>         我々は以前に、IL-6 アンプの制御因子を探索する目的で、shRNA を用いたゲノムワイドなスクリーニングを行い、DEAD-Box Helicase 6 (DDX6) を候補分子として見出した。本研究では、DDX6 が IL-6 アンプを介して炎症性疾患の発症に関与しているかどうかを調べた。その結果、非免疫細胞において DDX6 をノックダウンすると NF-<math>\kappa</math>B 経路が阻害され、IL-6 アンプの誘導が抑制された。一方、DDX6 を強制発現させると、DDX6 の RNA ヘリカーゼ活性とは非依存的に、NF-<math>\kappa</math>B プロモーターの活性が亢進した。また、イミキモドを介した in vivo 皮膚炎モデルでは、siRNA を介した DDX6 のノックダウンにより炎症が抑制され、in vitro 実験から TNF-<math>\alpha</math> 誘導性の p65/RelA および I<math>\kappa</math>B <math>\alpha</math> のリン酸化、p65 の核局在化、および I<math>\kappa</math>B <math>\alpha</math> のタンパク質レベルが有意に減少することが判明した。さらに、生化学的解析により、DDX6 は p65 および I<math>\kappa</math>B <math>\alpha</math> と強く結合するが、TRADD、RIP、TRAF2 とは結合せず、DDX6 は NF-<math>\kappa</math>B 経路におけるアダプタータンパク質として働くことがわかった。すなわち、本研究により、これまで報告されてきた RNA の代謝機能以外に DDX6 の新しい機能が明らかとなり、DDX6 が炎症性疾患の治療標的となることが示唆された (Naito S et al., Biochem Biophys Res Commun, 703:149666, 2024)。</p> <p><b>② 認知機能が保たれた構造的局所てんかん患者に対する経皮的耳介迷走神経刺激療法の評価</b><br/>         知的能力が保たれた構造的局所てんかん患者 2 人に対して、経皮的耳介迷走神経刺激 (taVNS) を実施し、その結果、両患者とも taVNS の施行後 4 週後と 20 週後にそれぞれ発作が消失し、臨床試験および追跡観察期間中に重大な有害事象は発生することなく QOL の改善が見られた。また、20 週後の維持期間中にも発作の消失または減少が観察された。この結果から、taVNS は認知機能が保たれた構造的局所てんかんに有望な治療法であることが示され、抗てんかん薬としての役割を確認するためには多施設共同二重盲検臨床試験が必要であると結論された (Shiraishi H et al., Brain Dev, 46(1):49-56, 2024)。</p> <p><b>③ AI ナノポアを用いた臨床検体中のオミクロン SARS-CoV-2 変異体の高精度・迅速検査の開発</b><br/>         SARS-CoV-2 およびその変異株を素早くかつ正確に診断できるデジタルプラットフォームの開発は、パンデミック、社会不安、経済的損失を最小限に抑えるために重要である。最近、高感度と特異性を備えた人工知能 (AI) - ナノポアプラットフォームが開発され、5 分以内に武漢 SARS-CoV-2 を検出できることが報告された。しかしながら、当該プラットフォームによるウイルスタンパクの認識部位や、ウイルス亜種および臨床サンプル中のウイルスの存在の検出可否については不明であった。我々は、AI ナノポアがスパイクタンパク質の検出を介して SARS-CoV-2 亜種を識別し、COVID-19 患者の唾液検体からオミクロン変異株を 100% の感度と 94% の特異度で以て同定可能なことを示した。本研究により、AI- ナノポアプラットフォームが SARS-CoV-2 バリエントの効果的な診断ツールであり、将来的に臨床サンプル中の既存のウイルスや新興感染症ウイルスの高精度・迅速な診断に有用な基盤となることが示唆された (Murakami K et al., Lab Chip, 23(22):4909-4918, 2023)。</p> |

#### ④ F759 マウスにおける IL-6 依存性関節リウマチのコンピュータモデルの樹立

我々は以前に、滑膜線維芽細胞などの非免疫系細胞において STAT3 と NF- $\kappa$ B の同時活性化により誘導される炎症増幅機構 (IL-6 アンブ) が、IL-6/STAT3 シグナルの恒常的な活性化が見られる F759 マウスの関節で免疫細胞の浸潤に伴うヒト関節リウマチに類似した病態を引き起こすことを発見した。本研究では、これまで不明であった STAT3 と NF- $\kappa$ B の転写活性化が F759 関節炎を引き起こす機構について、細胞内外での IL-6 および IL-17 シグナルが STAT3-NF- $\kappa$ B 複合体の形成と炎症反応の促進に関与することを示すコンピュータモデルを確立した。その結果、IL-6 アンブは IL-6 と IL-17 の刺激初期段階に依存して誘導され、後期段階では IL-6 のみに依存することが示唆された。我々のコンピュータモデルから得た知見は、F759 関節炎の病態形成・病勢悪化に関する分子機構を理解する上で有用であり、IL-6 アンブに依存して引き起こされる様々な慢性炎症性疾患の治療戦略の可能性を示唆している (Yamamoto R et al., Int Immunol, 35(9):403-421, 2023)。

#### ⑤ イヌ炎症性腸疾患関連 SNP による IL-6 アンブを介した病態形成機構の解析 -1

我々は、動物の表現型とヒトの疾病メカニズムを直接結びつける zoobiquity (汎動物学) の概念を基盤として、ミニチュア・ダックスフンド (MD) において特発性慢性炎症を特徴とする炎症性大腸ポリープ (ICRPs) の全ゲノムシーケンシングを実施し、31 個のミセンス疾患関連 SNPs を抽出した。さらに、他の 10 犬種との比較で MD でのみ存在する 5 種類 (PLG、TCOF1、TG、COL9A2、COL4A4) の疾患関連 SNPs を絞り込んだ。特に、PLG: c.477G > T および c.478A > T という 2 種類の希少かつ品種特異的な T/T SNP リスク対立遺伝子を有する ICRP は、当該遺伝子をもたない ICRP と比較して、病変部でのプラスミノゲンやプラスミン活性が低下しており、この原因として、リスク対立遺伝子を持つ正常大腸において NF- $\kappa$ B の標的である MMP9 を発現している腸管上皮細胞が、プラスミノゲンを発現している腸管上皮細胞と共局在し、MMP9 がプラスミノゲンの分解を促進していることが示唆された。また、各分子を発現する腸管上皮細胞の共局在は、潰瘍性大腸炎患者あるいはクローン病患者でも同様に見られ、当該患者の腸管上皮細胞では NF- $\kappa$ B 活性化の亢進に伴う MMP9 の発現上昇とプラスミノゲンの発現減少が認められた。すなわち、腸において MMP9 がプラスミノゲンの減少を誘導することで局所炎症が誘導されること、また、局所的な MMP9- プラスミノゲン軸がイヌと患者の両方で治療標的になりうることを示唆された (Yamasaki T et al., Int Immunol, 335(7):313-326, 2023)。

#### ⑥ イヌ炎症性腸疾患関連 SNP による IL-6 アンブを介した病態形成機構の解析 -2

ミニチュアダックスフンド (MD) の炎症性大腸ポリープ (ICRP) は、大腸における好中球浸潤と杯細胞過形成からなる肉芽腫性炎症を特徴とする慢性炎症性腸疾患 (IBD) である。我々は全ゲノム配列決定により、MD に関連する 5 つの一塩基多型 (SNP)、すなわち PLG、TCOF1、サイログロブリン (TG)、COL9A2、および COL4A4 を同定した。本研究では、TG に焦点を当て、TG c.4567C > T (p.R1523W) が ICRP 病態と関連しているかどうかを調べた。その結果、T/T SNP のリスクアレルの頻度は、ICRP を発症した MD において有意に増加しており、非免疫細胞の IL-6 と TNF- $\alpha$  の共刺激によって IL-6 アンブを誘導することで TG の発現が増加し、逆に TG の欠損により IL-6 アンブが抑制されることを見出した。さらに、組換え TG タンパクの処理により IL-6 アンブの活性化が促進されたことから、TG は IL-6 アンブの正の制御因子であると同時に標的分子であることが示唆された。また、C/C 非リスク対立遺伝子と比較して、T/T リスク対立遺伝子を持つ MD から分離した大腸サンプルでは、NF- $\kappa$ B の標的遺伝子である IL6 と CCL2 とともに TG の発現が増加したが、血清 TG は増加しなかった。これらの結果から、T/T SNP は結腸における TG mRNA の発現量の形質座位 (eQTL) であり、この SNP によって誘発される局所的な TG 発現が IL-6 アンブを介して ICRP のリスクを増加させることが示唆された。したがって、TG c.4567C > T は MD の ICRP に対する診断標的であり、大腸における TG を介した IL-6 アンブは ICRP の治療標的となりうることを示された (Teoh YB et al., Front Vet Sci, 10:1192888, 2023)。

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 成果 | <p><b>⑦ デュピュイトラン拘縮関連 SNPs による IL-6 アンプを介した病態形成機構の解析</b></p> <p>デュピュイトラン拘縮 (DC)、掌側腱膜の線維増殖性障害を特徴とする炎症性線維症であり、有効な治療法は確立されていない。これまでの GWAS 関連研究により、疾患に関連するリスクアレルは同定されていたが、これらのアレルと病態との機能的関連は不明であった。本年度の研究では、当該疾患に関連する 2 つの SNP、SFRP4 (secreted frizzled related protein 4) の rs16879765 と rs17171229 に焦点を当て、非免疫細胞における IL-6 アンプと SFRP4 との関連を調べた。その結果、in vitro と in vivo で SFRP4 をノックダウンすることにより、IL-6 アンプの活性化が抑制され、逆に SFRP4 を過剰発現させることで NF-<math>\kappa</math>B の転写活性の増強が認められた。また、その分子機構として、SFRP4 は I<math>\kappa</math>B <math>\alpha</math> や <math>\beta</math> TrCP などのユビキチン化 SFC 複合体分子と直接結合し、I<math>\kappa</math>B <math>\alpha</math> が分解されることで NF-<math>\kappa</math>B の活性化を誘導することがわかった。さらに、SFRP4 の発現は、リスクアレルを有する DC 患者由来の線維芽細胞で有意に増加しており、IL-6 アンプを促進することを見出した。これらの結果から、SFRP4 リスクアレル保有患者において、IL-6 アンプが当該疾患の病態に関与すること、および SFRP4 が DC を含む様々な炎症性疾患の治療標的となる可能性が示唆され、論文発表した (Kida H et al., Int Immunol, 35(7):303-312, 2023)。</p> <p><b>⑧ 自己免疫疾患の再発に関わる中枢神経系骨髄系細胞の長期生存能獲得機構の解明</b></p> <p>G 反射では、特定の神経回路の活性化により、臓器の特定の血管部位に免疫細胞の組織入口が形成され、多発性硬化症 (MS) マウスモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) などの組織特異的自己免疫疾患の発症につながる。我々は以前に、受動的 EAE モデル (tEAE) の発症時に、第 5 腰髄 (L5) に集積する末梢由来の CD11b+MHC class II+ 骨髄系細胞が、痛み G 反射を介して、病態の再発に関与することを報告した。本研究では、これらの細胞が寛解期にどのように生き残り、再発を引き起こすのかを調べた。その結果、寛解期の中枢神経系に存在する骨髄系細胞は GM-CSF 受容体ならびに抗アポトーシス因子である Bcl-xL を高発現していることがわかった。そこで、GM-CSF 経路を局所的に遮断したところ、骨髄系細胞数の減少とともに、疼痛を介した神経炎症の再発が抑制された。また、骨髄系細胞は L5 臍帯周囲の血液内皮細胞 (BEC) と共局在しており、BEC が GM-CSF を高発現していたことから、BEC 由来の GM-CSF が骨髄系細胞の長期生存に関与し、EAE 病態の再発に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。すなわち、GM-CSF の抑制は、MS のような再発を伴う炎症性中枢神経系疾患における治療法として有効である可能性が示された (Matsuyama S et al., J Immunol, 211(1):34-42, 2023)。</p> <p><b>⑨ ゴールドナノクラスターと組織透明化法を用いた局所的な微小炎症検出法の確立</b></p> <p>微小炎症は、特定の血管部位の透過性を増加させることによって、局所的な炎症を引き起こします。これまでの研究では、多発性硬化症 (MS) の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) マウスの組織において、特定の血管に病原性免疫細胞が集積し、微小炎症を引き起こすことが示されています。しかし、従来の解析法では微小炎症の部位を特定することは難しいです。そこで、発光性金ナノクラスター (AuNCs) と脳・身体イメージングカクテルおよび計算解析 (CUBIC) 組織クリアリング法を組み合わせ、微小炎症を 3 次元で可視化する新たな手法が開発されました。この手法では、AuNCs を血管から漏出させる微小炎症に基づいて検出します。EAE マウスに超小型配位 Au13 ナノクラスターを注入し、脊髄を組織清拭したところ、血管から漏出した Au シグナルが検出され、臓器全体の複雑な組織構造を可視化することができました。この手法は、さまざまな炎症性疾患において、微小炎症の進行を追跡し、特定の血管に病原性免疫細胞が動員されることによって引き起こされる微小炎症を特定するのに有用です (Naim F et al., Bio Protoc, 13(7):e4644, 2023)。</p> |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 今後の展望 | IL-6 アンプと G 反射は、多数の炎症性疾患において病態の形成や増悪を助長する。現在、(i) 関節リウマチなどの疾患関連アレルおよび自己免疫疾患関連分子による IL-6 アンプ制御機構の解明、(ii) ストレス G 反射に関与する神経核を含む神経ネットワークの詳細な制御機構の解明や特異的神経マーカーの同定、(iii) ストレスによる COVID-19 や他のウイルス感染症の重症化機構の解明と新規創薬標的の同定、(iv) 新規 G 反射機構の同定に向けて研究に取り組んでいる。さらに、AMED ムーンショットプロジェクト目標 7 において、(v) ナノダイヤモンドや AI ナノポアなど量子技術を駆使した微小炎症の超高感度・超高精度検出系の確立や、(vi) 人為的に特定の神経回路を活性化あるいは不活性化することにより、病原性免疫細胞の組織侵入口を局所的に制御し、てんかんなど様々な炎症性疾患の病態を寛解にする「ニューロモデュレーション技術」の創出を目指している。 |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 【英語論文】

### 令和 5 年度

1. Naim F, Hasebe R, Hojyo S, Shichibu Y, Ishii A, Tanaka Y, Tainaka K, Kubota SI, Konishi K, Murakami M. In situ Microinflammation Detection Using Gold Nanoclusters and a Tissue-clearing Method. *Bio Protoc.* 2023 Apr 5;13(7):e4644. doi: 10.21769/BioProtoc.4644. IF=0.8
2. Zhai T, Mitamura T, Wang L, Kubota SI, Murakami M, Tanaka S, Watari H. Combination therapy with bevacizumab and a CCR2 inhibitor for human ovarian cancer: An in vivo validation study. *Cancer Med.* 2023 Apr;12(8):9697-9708. doi: 10.1002/cam4.5674. IF=4.0
3. Matsuyama S, Yamamoto R, Murakami K, Takahashi N, Nishi R, Ishii A, Nio-Kobayashi J, Abe N, Tanaka K, Jiang JJ, Kawamoto T, Iwanaga T, Shinohara Y, Yamasaki T, Ohki I, Hojyo S, Hasebe R, Kubota SI, Hirata N, Kamimura D, Hashimoto S, Tanaka Y, Murakami M. GM-CSF Promotes the Survival of Peripheral-Derived Myeloid Cells in the Central Nervous System for Pain-Induced Relapse of Neuroinflammation. *J Immunol.* 2023 Jul 1;211(1):34-42. doi:10.4049/jimmunol.2200567. IF=4.4
4. Kida H, Jiang JJ, Matsui Y, Takahashi I, Hasebe R, Kawamura D, Endo T, Shibayama H, Kondo M, Nishio Y, Nishida K, Matsuno Y, Oikawa T, Kubota SI, Hojyo S, Iwasaki N, Hashimoto S, Tanaka Y, Murakami M. Dupuytren's contracture-associated SNPs increase SFRP4 expression in non-immune cells including fibroblasts to enhance inflammation development. *Int Immunol.* 2023 Jul 7;35(7):303-312. doi: 10.1093/intimm/dxad004. IF=4.4
5. Teoh YB, Jiang JJ, Yamasaki T, Nagata N, Sugawara T, Hasebe R, Ohta H, Sasaki N, Yokoyama N, Nakamura K, Kagawa Y, Takiguchi M, Murakami M. An inflammatory bowel disease-associated SNP increases local thyroglobulin expression to develop inflammation in miniature dachshunds. *Front Vet Sci.* 2023 Jul 14;10:1192888. doi: 10.3389/fvets.2023.1192888. IF=3.5
6. Yamasaki T, Nagata N, Atsumi T, Hasebe R, Tanaka Y, Ohki I, Kubota S, Shinohara Y, Bin Teoh Y, Yokoyama N, Sasaki N, Nakamura K, Ohta H, Katsurada T, Matsuno Y, Hojyo S, Hashimoto S, Takiguchi M, Murakami M. Zoobiquity experiments show the importance of the local MMP9-plasminogen axis in inflammatory bowel diseases in both dogs and patients. *Int Immunol.* 2023 Jul 7;35(7):313-326. doi:10.1093/intimm/dxad006. IF=4.4
7. Akabane K, Murakami K, Murakami M. Gateway reflexes are neural circuits that establish the gateway of immune cells to regulate tissue specific inflammation. *Expert Opin Ther Targets.*

2023 Jan-Jun;27(6):469-477. doi:10.1080/14728222.2023.2225215. IF=5.8

8. Senjo H, Harada S, Kubota SI, Tanaka Y, Tateno T, Zhang Z, Okada S, Chen X, Kikuchi R, Miyashita N, Onozawa M, Goto H, Endo T, Hasegawa Y, Ohigashi H, Ara T, Hasegawa Y, Murakami M, Teshima T, Hashimoto D. Calcineurin inhibitor inhibits tolerance induction by suppressing terminal exhaustion of donor T cells after allo-HCT. *Blood*. 2023 Aug 3;142(5):477-492. doi: 10.1182/blood.2023019875. IF=20.3
9. Yamamoto R, Yamada S, Atsumi T, Murakami K, Hashimoto A, Naito S, Tanaka Y, Ohki I, Shinohara Y, Iwasaki N, Yoshimura A, Jiang JJ, Kamimura D, Hojyo S, Kubota SI, Hashimoto S, Murakami M. Computer model of IL-6-dependent rheumatoid arthritis in F759 mice. *Int Immunol*. 2023 Sep 5;35(9):403-421. doi:10.1093/intimm/dxad016. IF=4.4
10. Murakami K, Kubota SI, Tanaka K, Tanaka H, Akabane K, Suzuki R, Shinohara Y, Takei H, Hashimoto S, Tanaka Y, Hojyo S, Sakamoto O, Naono N, Takaai T, Sato K, Kojima Y, Harada T, Hattori T, Fuke S, Yokota I, Konno S, Washio T, Fukuhara T, Teshima T, Taniguchi M, Murakami M. High-precision rapid testing of omicron SARS-CoV-2 variants in clinical samples using AI-nanopore. *Lab Chip*. 2023 Nov 7;23(22):4909-4918. doi: 10.1039/d3lc00572k. IF=6.1
11. Kurosu T, Okuzaki D, Sakai Y, Kadi MA, Phanthanawiboon S, Ami Y, Shimojima M, Yoshikawa T, Fukushima S, Nagata N, Suzuki T, Kamimura D, Murakami M, Ebihara H, Saijo M. Dengue virus infection induces selective expansion of V  $\gamma$  4 and V  $\gamma$  6 TCR  $\gamma$   $\delta$  T cells in the small intestine and a cytokine storm driving vascular leakage in mice. *PLoS Negl Trop Dis*. 2023 Nov 8;17(11):e0011743. doi: 10.1371/journal.pntd.0011743. IF=3.8
12. Tanaka H, Hasebe R, Murakami K, Sugawara T, Yamasaki T, Murakami M. Gateway reflexes describe novel neuro-immune communications that establish immune cell gateways at specific vessels. *Bioelectron Med*. 2023 Nov 8;9(1):24. doi: 10.1186/s42234-023-00126-1. IF=5.4
13. Shiraishi H, Egawa K, Murakami K, Nakajima M, Ueda Y, Nakakubo S, Narugami M, Kimura S, Goto T, Hiramatsu Y, Murakami M. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation therapy in patients with cognitively preserved structural focal epilepsy: A case series report. *Brain Dev*. 2024 Jan;46(1):49-56. doi: 10.1016/j.braindev.2023.08.007. IF=1.7
14. Naito S, Tanaka H, Jiang JJ, Tarumi M, Hashimoto A, Tanaka Y, Murakami K, Kubota SI, Hojyo S, Hashimoto S, Murakami M, DDX6 is involved in the pathogenesis of inflammatory diseases via NF- $\kappa$ B activation, *Biochem Biophys Res Commun*, 2024 Apr 9;703:149666, doi: 10.1016/j.bbrc.2024.149666. Epub 2024 Feb 9. PMID: 38377944. IF=3.1
15. Tanaka Y, Ohki I, Murakami K, Ozawa S, Wang Y, Murakami M. The gateway reflex regulates tissue-specific autoimmune diseases. *Inflamm Regen*. 2024 Mar 7;44(1):12. doi: 10.1186/s41232-024-00325-6. IF= 8.1

## 【国内外の招待講演】

### 令和5年度

#### 1. 招待講演

村上正晃, 「新しい神経系と免疫系のクロストークゲートウェイ反射の発見」, 第31回日本医学会総会, 東京国際フォーラム, 2023.4.21

2. 招待講演  
村上正晃,「ゲートウェイ反射による組織特異的炎症誘導機構」,第67回日本リウマチ学会総会・学術集会,福岡国際会議場・福岡サンパレス,2023.4.25
3. 招待講演  
村上正晃,「Fate-mapping T cell responses by MHC tetramers in Type-1 Diabetes」,1st international symposium of Moonshot Goal」,1st international symposium of Moonshot Goal 7,イイノホール,2023.7.23
4. 招待講演  
村上正晃,「A novel interaction between the nervous and immune systems, the Gateway Reflex (Neuro-immuno-endocrine system: hints for peaceful life)」,The 46th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society,仙台国際センター,2023.8.4
5. 招待講演  
久保田晋平,「組織透明化技術を用いた三次元空間解析」,第一回北海道バイオ "Mix-up",パシフィコ横浜,2023.8.8
6. 招待講演  
村上正晃,「ゲートウェイ反射による自己免疫疾患の制御」,第24回免疫サマースクール2023 in 福岡,福岡アイランドシティフォーラム,2023.8.22
7. 招待講演  
村上正晃,「ゲートウェイ反射による組織特異的炎症疾患の制御(シンポジウム13:脳内炎症制御の分子基盤)」,第35回日本神経免疫学会学術集会,東京国際フォーラム,2023.9.14
8. 招待講演  
久保田晋平,「組織透明化を用いたがん転移機構の理解」,第82回日本癌学会学術総会 科学者 プログラム:SSP 基礎講座,北海道大学農学部,2023.9.21
9. 招待講演  
村上正晃,「サイトカインと神経系による組織特異的免疫病の誘導」,第49回佐島シンポジウム,日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 本社,2023.9.29
- 10.招待講演  
村上正晃,「A novel neuroimmune interaction, the Gateway Reflex」,The 11th Wakayama Symposium "The Role of Sensory Nerves in Tissue Homeostasis",和歌山医科大学,2023.10.01
- 11.招待講演  
村上正晃,「IL-6 アンプとゲートウェイ反射による自己免疫疾患発症制御」,IL-6と自己免疫疾患研究会(主催 中外製薬),万国津梁館,2023.11.06
- 12.招待講演  
村上正晃,「ムーンショット微小炎症プロジェクトと連携した脳内炎症を標的とした量子診断プラットフォーム形成の試み」,日本生物学的精神医学会年会,web 開催,2023.10.26
- 13.招待講演  
篠原雄太,「Timekeepers of the mammalian circadian clock regulate post-translational modifications」,第61回日本生物物理学会年会,名古屋国際会議場,2023.11.14-16
- 14.招待講演  
村上正晃,「神経系とサイトカインによるリウマチ性疾患の誘導機構」,第11回 免疫疾患談話会,京王ブ

ラザホテル札幌, 2023.11.30

15.招待講演

村上正晃,「ゲートウェイ反射による組織特異的炎症性疾患の制御」, 第8回日本骨免疫学会 冬期学術集会, 朝日屋旅館, 2024.1.31

16.招待講演

村上正晃,「サイトカインと神経回路による組織特異的な炎症病態の制御機構」, 第48回皮膚科免疫セミナー, 紀尾井カンファレンス, 2024.3.16

【外部資金獲得状況 令和5年度】

令和5年度

1. 日本学術振興会 科学研究費 基盤研究 (A) (補助金)

村上 正晃 (代表)「ストレスゲートウェイ反射により「病は気から」の分子機構を解き明かす」

2. 日本学術振興会 科学研究費 基盤研究 (C) (基金)

村上 正晃 (分担)「知覚神経を介した眼特異的ゲートウェイ反射の解明と神経伝達物質による炎症再燃の抑制」

3. 日本学術振興会 科学研究費 基盤研究 (B) (補助金)

村上 正晃 (分担)「MRIと同位体顕微鏡を用いたマルチスケールの水分子イメージング」

4. 日本学術振興会 科学研究費 基盤研究 (B) (補助金)

村上 正晃 (分担)「破骨細胞に発現する免疫チェックポイント分子シグレック-15の機能と治療応用」

5. 日本学術振興会 科学研究費 基盤研究 (C) (基金)

村上 正晃 (分担)「迷走神経刺激によるぶどう膜炎抑制治療」

6. 日本学術振興会 科学研究費 基盤研究 (B) (補助金)

村上 正晃 (分担)「副腎皮質機能亢進症関連肝障害による肝細胞癌発症機序の解明」

7. 日本学術振興会 科学研究費 基盤研究 (B) (補助金)

村上 正晃 (分担)「慢性気道疾患の precision medicine 実現に向けた deep phenotyping」

8. 日本学術振興会 科学研究費 基盤研究 (C) (基金)

北條 慎太郎 (代表)「自己免疫疾患の再発に必須の中枢神経系モノサイトの長期生存能獲得分子機構の解明」

9. 日本学術振興会 科学研究費 基盤研究 (C) (基金)

橋本 茂 (代表)「RNA 結合蛋白質 Arid5a による間葉形質及び免疫回避作動の連動性・多様性の研究」

10. 日本学術振興会 科学研究費 若手研究 (基金)

久保田 晋平 (代表)「微小炎症ネットワークの解明に資する全身全細胞解析技術の開発」

11. 日本学術振興会 科学研究費 若手研究 (基金)

篠原 雄太 (代表)「概日リズムの多重リン酸化を校正する酵素機能解析」

12. 日本学術振興会 科学研究費 挑戦的研究 (開拓) (基金)

篠原 雄太 (分担)「概日時計クォーツとして機能するタンパク質振動子」

13. 日本学術振興会 科学研究費 若手研究 (基金)

西 李依子 (代表)「非免疫細胞による多発性硬化症モデルの炎症起点・収束の分子機構を解明する」

14. 寄付金財源 中外製薬株式会社

村上 正晃



- 15.寄付金財源 キッズウェル・バイオ株式会社  
村上 正晃
- 16.寄付金財源 公益財団法人 秋山記念生命科学振興財団  
北條 慎太郎
- 17.寄付金財源 日本応用酵素協会  
久保田 晋平
- 18.受諾財源 国立研究開発法人日本医療研究開発機構  
村上 正晃（代表）「病気につながる血管周囲の微小炎症を標的とする量子技術、ニューロモデュレーション医療による未病時治療法の開発」
- 19.受諾財源 国立研究開発法人日本医療研究開発機構  
村上 正晃（代表）「ストレスを介する疾病発症の分子メカニズムの解明とバイオマーカー検出技術創成」
- 20.受諾財源 国立研究開発法人日本医療研究開発機構  
村上 正晃（分担）「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠群 北海道シナジーキャンパス」
- 21.受諾財源 国立研究開発法人日本医療研究開発機構  
村上 正晃（分担）「超希少難治性疾患である免疫介在性小脳性運動失調症の疾患レジストリ構築および治療法確立を目的としたエビデンス創出研究」
- 22.受諾財源 国立研究開発法人日本医療研究開発機構  
村上 正晃（分担）「COVID-19 罹患後症状を評価できる動物モデルの確立と病態発現機構の解明」
- 23.受諾財源 国立研究開発法人日本医療研究開発機構  
村上 正晃（分担）「ゲノムバリエーションがもたらす細胞運命変化を予測する深層学習技術の開発」
- 24.受託財源 文部科学省  
村上 正晃（分担）「量子生命技術の創製と医学・生命科学の革新」
- 25.受託財源 日本たばこ産業株式会社  
村上 正晃（代表）「ストレスゲートウェイ反射や IL-6 アンプの阻害により脳および身体の炎症を低減する物質の探索および効果検証」
- 26.受託財源 株式会社浅井ゲルマニウム研究所  
村上 正晃（代表）「関節リウマチモデル動物における P2X7 シグナリング調節作用研究」
- 27.受託財源 旭化成ファーマ株式会社  
村上 正晃（代表）「PMR 患者末梢血における scRNA seq 解析による病態メカニズムの解明」

## 【その他の研究活動（国内外委員や学会運営、アウトリーチ活動等）】

### 国内外学会委員

1. 村上 正晃 日本免疫学会 評議員 出版委員会委員, 「きぼう」プロジェクト選考・評価委員会委員 学術委員会委員, 第 52 回日本免疫学会学術集会プログラム委員
2. 村上 正晃 日本神経免疫学会 評議員
3. 村上 正晃 日本生化学会 評議員
4. 村上 正晃 量子生命学会 執行役・財務委員会委員長 評議員
5. 村上 正晃 北海道医学会 会計幹事長 評議員
6. 村上 正晃 日本サイトカイン学会 幹事
7. 村上 正晃 Frontiers in Immunology Associate editor

8. 村上 正晃 Scientific Reports Editorial Board Member
9. 村上 正晃 International Immunology Core editor
10. 村上 正晃 Frontiers in Neurology Associate editor
11. 北條 慎太郎 International Society of Zinc Biology -Asia-Oceania- 広報委員
12. 橋本 茂 北海道医学会 評議員
13. 田中 宏樹 量子生命科学会 広報委員

#### 国内外の各種委員

1. 村上 正晃 日本学術会議 日本学術会議連携会員
2. 村上 正晃 武田科学振興財団 研究助成選考委員
3. 村上 正晃 科学技術振興機構 領域アドバイザー
4. 村上 正晃 科学技術振興機構 ピアレビューア（外部評価者）
5. 村上 正晃 日本医療研究開発機構 課題評価委員
6. 村上 正晃 日本応用酵素協会 CVIC 審査委員
7. 村上 正晃 小野薬品がん・免疫・神経研究財団 選考委員
8. 村上 正晃 札幌市教育委員会 市立札幌旭丘高等学校スーパーサイエンスハイスクール遠泳指導委員会委員
9. 村上 正晃 新潟大学脳研究所 運営委員会委員

#### 学会運営・シンポジウム・セミナー

1. IGM-QST-NIPS セミナー，ハイブリッド形式（北海道大学医学部学友会館フラテホール），2023.5.23
2. IGM 京大医シンポジウム，ハイブリッド形式（遺伝子病制御研究所 5 階セミナー室），2023.8.18
3. 北大遺制研・生理学研究所ジョイントシンポジウム，ハイブリッド形式（北海道大学医学部学友会館フラテホール），2023.9.5
4. 量子生命科学先端フォーラム 2023 夏の研究会，北海道大学医学部百年記念館，2023.9.13-15
5. 第 9 回北海道大学部局横断シンポジウム，ハイブリッド形式（北海道大学医学部学友会館フラテホール、百年記念館），2023.10.11
6. IGM リエゾンラボ新技術セミナー 夢の切片「川本法」が拓く最新組織機能解析の世界，北海道大学医学部，2023.11.1-2
7. IGM セミナー，ハイブリッド形式（遺伝子病制御研究所 5 階セミナー室），2023.11.8
8. IGM セミナー，Web 配信，2023.11.13
9. IGM セミナー，Web 配信，2023.11.22
10. IGM-QST-NIPS セミナー，Web 配信，2024.3.8

#### アウトリーチ活動

1. IGM 一般公開（研究室紹介），対象：一般、高校生、中学生，2023.6.3
2. 第 9 回北海道大学部局横断シンポジウム特別講演，対象：一般、高校生、中学生，2023.10.11
3. 札幌北高等学校 職場訪問，対象：高校生，2024.1.10

## 病因研究部門－肝炎ウイルス分野

### 【構成員（令和 5 年 3 月 31 日現在）】

|          |       |
|----------|-------|
| 教授（特任含む） | 森石 恆司 |
|----------|-------|

### 【研究活動の状況】

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | 肝炎ウイルスの病原性発現機序と感染機序の解明                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 研究概要   | <p>本研究室では、B 型肝炎ウイルス（HBV）の侵入阻害剤や HBV プロモーター阻害剤の開発に取り組んでおり、これらを通じてチアゾリジンジオン化合物などに HBV 侵入阻害活性があることを論文で報告した。また、C 型肝炎ウイルス（HCV）および HBV の感染を許容する培養細胞系を開発し、これらのウイルスの重複感染と単独感染を比較することで、COX2 や VEGF といった因子の発現が重複感染によって増加することを明らかにし、これらの因子と肝発がんとの関連を論文で報告した。同様に、HCV 感染によって HOX 遺伝子群の発現が増加することが、肝内外で発症する C 型肝炎関連疾患と関連することを論文で報告した。また、SARS-CoV2 に対する抗ウイルス剤開発に有用なスクリーニング系としてレプリコン細胞系を確立した。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 背景     | <p>B 型肝炎ウイルス（HBV）と C 型肝炎ウイルス（HCV）の感染は、我が国の肝がんの原因の半分以上を占め、キャリアは 200 万人をこえる。抗ウイルス薬の進歩により HCV による肝発がん患者数は減少しているものの、ウイルスが完全に排除されても肝細胞がんが発生する事例や再感染のリスクが残っており、克服すべき課題は多岐にわたっている。同様に、B 型肝炎でも、抗ウイルス薬によって血中のウイルス量や抗原が減少しても、肝細胞内にウイルスゲノムが残存する事例が少なくなく、再燃の可能性を排除できない状況である。このような課題に対処するには、新たなアプローチが求められている。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 成果     | <p>チアゾリジンジオン（TZD）骨格を有する化合物のうち、トログリタゾン（troglitazone）とシグリタゾン（ciglitazone）に HBV 感染抑制作用があることが見出されたが、これらの化合物は臨床応用されていない。本研究では、11 種類の TZD 誘導体（化合物 1～11）を合成し、NTCP を発現する HepG2 細胞（HepG2/NTCP 細胞）を用いて、各化合物の HBV 感染に対する効果を検討した。誘導体のうち、(Z)-5-((4'-(naphthalen-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methylene)thiazolidine-2,4-dione（化合物 6）は IC50 値 0.3 <math>\mu</math> M、選択性指数（SI）85 と最も高い抗ウイルス活性を示したが、化合物 6 は HCV 感染には影響を及ぼさなかった。化合物 6 の投与は、初代ヒト肝細胞（PHH）における HBV 感染を阻害したが、HepG2.2.15 細胞や HBV DNA を導入した Huh7 細胞におけるウイルス複製は阻害しなかった。さらに、化合物 6 の投与は、肝炎デルタウイルス（HDV）感染を有意に阻害し、HBV 粒子内在化のステップを阻害したが、preS1 リポペプチドやウイルス粒子の細胞表面への付着は阻害しなかった。これらの知見は、化合物 6 が内在化過程の阻害を介して HBV 感染を阻害することを示唆している。</p> <p>HBV と HCV の重複感染は、単独感染に比べて肝硬変や肝細胞癌の発症リスクを高めることが知られている。しかし、肝細胞において HBV/HCV のコインфекションが成立するメカニズムはよくわかっていない。ウイルスの増殖を調べるためには、重複感染のための共通の細胞培養モデルが必要である。本研究では、HBV と HCV の両方に感染可能な細胞株の樹立を目指した。まず、HBV 受容体であるタウロコール酸ナトリウム共輸送ポリペプチドを発現する HepG2 細胞株を調製し、次に HBV 感染に寛容な細胞株 G2/NT18-B を樹立した。miRNA-122 をコードするレンチウイルスを導入した後、レプリコン RNA を最も多く保有する細胞株を選択し、抗 HCV 化合物で処理してレプリコン RNA を除去した。得られた治癒細胞株に CD81 をコードするプラスミドを導入した。HCV 感染に寛容な細胞株はクローニングされ、G2BC-C2 細胞株と命名し、HBV と HCV の増殖を許容した。JAK 阻</p> |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 成果 | <p>害剤 I は HBV 感染細胞の HCV 重感染を増強し、FACS 分析では、HBV/HCV 二重陽性細胞が重複感染細胞の約 30% を占めることが示された。試験したいくつかの宿主遺伝子の中で、COX-2 および VEGF は単独感染と比較して、重複感染により相乗的な誘導を示した。以上、我々の開発した <i>in vitro</i> HBV/HCV 重複感染培養細胞系は、重複感染による宿主とウイルスの応答の解析、および HBV と HCV を標的とする抗ウイルス剤の開発に有用であることが示された。</p> <p>HCV 感染は、肝細胞癌 (HCC) を含む肝病態を引き起こす。ホメオボックス (HOX) 遺伝子産物は、胚発生を制御し、腫瘍形成に関連しているが、HCV 感染による HOX 遺伝子の制御については、詳細には明らかにされていない。我々は、HCV 感染が HOX 遺伝子の発現に及ぼす影響を調べた。本研究では、HCV 感染により HOX 遺伝子の半数以上が誘導され、HOX 遺伝子のプロモーター活性を抑制するヒストン H2A のリジン 119 (K119) のモノユビキチン化 (H2Aub) レベルが低下した。HCV 感染はまた、ポリコム抑制複合体 1 の構成要素として H2A の単結合を仲介する E3 リガーゼである RNF2 のプロテアソーム依存的分解を促進した。フルゲノムのレプリコン細胞は RNF2 と H2Aub の量が減少し、HOX 遺伝子の誘導が見られたが、サブゲノムのレプリコン細胞は見られなかったことから、コアタンパク質に注目した。コアタンパク質を発現させると、RNF2 と H2Aub の量が減少し、HOX 遺伝子が誘導された。シグナルペプチドペプチダーゼ (SPP) 阻害を介して HCV コアタンパク質の発現を低下させ、他のウイルスタンパク質に影響を与えない LY-411575 で処理すると、用量依存的に HCV 感染細胞の RNF2 と H2Aub の量が回復し、HOX 遺伝子の誘導とウイルス粒子の産生が障害されたが、ウイルス複製は障害されなかった。ChIP アッセイの結果からも、HOX 遺伝子プロモーター上の H2Aub の感染およびプロテアソーム依存的な減少が示された。これらの結果は、HCV 感染またはコアタンパク質が、RNF2 レベルの減少を介してヒストン H2A の単結合を阻害することにより、HOX 遺伝子を誘導することを示唆している。</p> <p>COVID19 の原因ウイルスである重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) を用いた実験は、バイオセーフティーレベル 3 (BSL3) 条件の必要性によって制限されている。In vitro 感染系ではなく SARS-CoV-2 レプリコン系は、BSL2 条件下で扱うことができ、感染性粒子を生成しないので、抗ウイルススクリーニングに適している。しかし、報告されているレプリコン系は、各アッセイにおいて一過性のトランスフェクションが必要であるため、煩雑である。本研究では、SARS-CoV-2 レプリコンとレンチウイルスシフト酵素およびネオマイシンホスホトランスフェラーゼ II をコードする融合遺伝子を含む細菌人工染色体ベクター (レプリコン-BAC ベクター) を構築し、いくつかの既知化合物の抗ウイルス効果を検討した後、レプリコン-BAC ベクターを安定に保有する細胞株を樹立した。レプリコン-BAC ベクターを一過性に導入したいくつかの細胞株は、サブゲノムレプリコン RNA (sgRNA) とウイルスタンパク質を産生し、レンチウイルスシフト酵素活性を示した。一過性レプリコン系では、レムデシビルまたはインターフェロン-<math>\beta</math> で処理すると、ウイルス剤およびレンチウイルスシフト酵素の産生が抑制されたが、カモスタットまたはファビピラビルでは抑制されなかったことから、レンチウイルスシフト酵素活性がウイルス複製に対応していることが示された。VeroE6 細胞をベースにした安定なレプリコン細胞株である VeroE6/Rep3 の樹立に成功し、ウイルスタンパク質、sgRNA、レンチウイルスシフト酵素を継続的に産生したが、これらの産生はレムデシビルまたはインターフェロン-<math>\beta</math> で処理することにより抑制された。コロナウイルス RdRp 阻害剤であるモルヌピラビルは、VeroE6/Rep3 細胞において、VeroE6 ベースの一過性レプリコン細胞よりも強力にウイルス複製を阻害した。以上のことから、我々の安定化レプリコン細胞系は、ハイスループットスクリーニングによる SARS-CoV-2 抗ウイルス薬の同定・スクリーニングに強力なツールとなるであろう。</p> |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



|       |                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 今後の展望 | チアゾリゾンジオン化合物の件では、この抗ウイルス剤を構造展開し、より高い抗ウイルス活性を示す化合物開発を行う。また、HBV/HCV 重複感染系と HBV 感染高許容培養細胞系を用いた研究で、すでに分与しており、今後、新規 HBV・HCV 治療戦略開発に役立つと思われる。また、SARS-CoV-2 の安定なレプリコン細胞系を樹立したことで、多くの研究室から分与の依頼がきている。流行中の COVID-19 の新規治療薬開発などに有用であり、流行株に応じた更なる展開が期待される。 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 【英語論文】

### 令和 3 年度

- Hirano J, Yoshio S, Sakai Y, Songling L, Suzuki T, Itoh Y, Zhang H, Chen DV, Haga S, Oomori H, Kodama T, Maeda Y, Ono Y, Takahashi Y, Standley DM, Yamamoto M, Moriishi K, Moriya K, Kanto T, Takehara T, Koike K, Matsuura Y, Okamoto T: Hepatitis C virus modulates signal peptide peptidase to alter host protein processing. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 118: e2026184118, 2021: doi:10.1073/pnas.2026184118.
- Honda T, Yamada N, Murayama A, Shiina M, Aly HH, Kato A, Ito T, Ishizu Y, Kuzuya T, Ishigami M, Murakami Y, Tanaka T, Moriishi K, Nishitsuji H, Shimotohno K, Ishikawa T, Fujishiro M, Muramatsu M, Wakita T, Kato T: Amino Acid Polymorphism in Hepatitis B Virus Associated With Functional Cure. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 12: 1583-1598, 2021: doi:10.1016/j.jcmgh.2021.07.013.
- Izumi T, Morioka Y, Urayama SI, Motooka D, Tamura T, Kawagishi T, Kanai Y, Kobayashi T, Ono C, Morinaga A, Tomiyama T, Iseda N, Kosai Y, Inokuchi S, Nakamura S, Tanaka T, Moriishi K, Kariwa H, Yoshizumi T, Mori M, Matsuura Y, Fukuhara T: DsRNA Sequencing for RNA Virus Surveillance Using Human Clinical Samples. *Viruses*, 13: 1310, 2021: doi:10.3390/v13071310.
- Kasai H, Mochizuki K, Tanaka T, Yamashita A, Matsuura Y, Moriishi K: Induction of HOX Genes by Hepatitis C Virus Infection via Impairment of Histone H2A Monoubiquitination. *J Virol*, 95: e01784-20, 2021: doi:10.1128/JVI.01784-20.
- Matsuda S, Maekawa S, Komiyama Y, Nakakuki N, Muraoka M, Suzuki Y, Sato M, Tatsumi A, Miura M, Amemiya F, Shindo H, Takano S, Fukasawa M, Yamaguchi T, Nakayama Y, Inoue T, Sato T, Yamashita A, Moriishi K, Enomoto N: Deep sequencing analysis of serum hepatitis B virus-RNA during nucleot(s)ide analogue therapy. *Hepatol Res*, 51: 39-50, 2021: doi:10.1111/hepr.13574.
- Murayama A, Yamada N, Osaki Y, Shiina M, Aly HH, Iwamoto M, Tsukuda S, Watashi K, Matsuda M, Suzuki R, Tanaka T, Moriishi K, Suzuki T, Nishitsuji H, Sugiyama M, Mizokami M, Shimotohno K, Wakita T, Muramatsu M, Liang TJ, Kato T: N-Terminal PreS1 Sequence Regulates Efficient Infection of Cell-Culture-Generated Hepatitis B Virus. *Hepatology*, 73: 520-532, 2021: doi:10.1002/hep.31308.
- Otoguro T, Tanaka T, Kasai H, Kobayashi N, Yamashita A, Fukuhara T, Ryo A, Fukai M, Taketomi A, Matsuura Y, Moriishi K: Establishment of a Cell Culture Model Permissive for Infection by Hepatitis B and C Viruses. *Hepatol Commun*, 5: 634-649, 2021: doi:10.1002/hep4.1653.
- Tanaka T, Okuyama-Dobashi K, Motohashi R, Yokoe H, Takahashi K, Wiriyaesermkul P, Kasai

- H, Yamashita A, Maekawa S, Enomoto N, Ryo A, Nagamori S, Tsubuki M, Moriishi K: Inhibitory effect of a novel thiazolidinedione derivative on hepatitis B virus entry. *Antiviral Res*, 194: 105165, 2021: doi:10.1016/j.antiviral.2021.105165.
- Yato K, Onodera T, Matsuda M, Moriyama S, Fujimoto A, Watashi K, Aizaki H, Tanaka T, Moriishi K, Nishitsuji H, Shimotohno K, Tamura K, Takahashi Y, Wakita T, Muramatsu M, Kato T, Suzuki R: Identification of Two Critical Neutralizing Epitopes in the Receptor Binding Domain of Hepatitis B Virus preS1. *J Virol*, 95: e01680-20, 2021: doi:10.1128/JVI.01680-20.

#### 令和 4 年度

- Miyamoto Y, Itoh Y, Suzuki T, Tanaka T, Sakai Y, Koido M, Hata C, Wang CX, Otani M, Moriishi K, Tachibana T, Kamatani Y, Yoneda Y, Okamoto T, Oka M: SARS-CoV-2 ORF6 disrupts nucleocytoplasmic trafficking to advance viral replication. *Commun Biol*, 5: 483, 2022: doi:10.1038/s42003-022-03427-4.
- Okura T, Shirato K, Kakizaki M, Sugimoto S, Matsuyama S, Tanaka T, Kume Y, Chishiki M, Ono T, Moriishi K, Sonoyama M, Hosoya M, Hashimoto K, Maenaka K, Takeda M: Hydrophobic Alpha-Helical Short Peptides in Overlapping Reading Frames of the Coronavirus Genome. *Pathogens*, 11: 877, 2022: doi:10.3390/pathogens11080877.
- Tanaka T, Saito A, Suzuki T, Miyamoto Y, Takayama K, Okamoto T, Moriishi K: Establishment of a stable SARS-CoV-2 replicon system for application in high-throughput screening. *Antiviral Res*, 199: 105268, 2022: doi:10.1016/j.antiviral.2022.105268.
- Toyama M, Watashi K, Ikeda M, Yamashita A, Okamoto M, Moriishi K, Muramatsu M, Wakita T, Sharon A, Baba M: Novel Neplanocin A Derivatives as Selective Inhibitors of Hepatitis B Virus with a Unique Mechanism of Action. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 66: e0207321, 2022: doi:10.1128/aac.02073-21.
- Washizaki A, Murayama A, Murata M, Kiyohara T, Yato K, Yamada N, Aly HH, Tanaka T, Moriishi K, Nishitsuji H, Shimotohno K, Goh Y, Ishii KJ, Yotsuyanagi H, Muramatsu M, Ishii K, Takahashi Y, Suzuki R, Akari H, Kato T: Neutralization of hepatitis B virus with vaccine-escape mutations by hepatitis B vaccine with large-HBs antigen. *Nat Commun*, 13: 5207, 2022: doi:10.1038/s41467-022-32910-z.
- Zhang H, Itoh Y, Suzuki T, Ihara KI, Tanaka T, Haga S, Enatsu H, Yumiya M, Kimura M, Takada A, Itoh D, Shibasaki Y, Nakao S, Yoshio S, Miyakawa K, Miyamoto Y, Sasaki H, Kajita T, Sugiyama M, Mizokami M, Tachibana T, Ryo A, Moriishi K, Miyoshi E, Kanto T, Okamoto T, Matsuura Y: Establishment of monoclonal antibodies broadly neutralize infection of hepatitis B virus. *Microbiol Immunol*, 66: 179-192, 2022: doi:10.1111/1348-0421.12964.

#### 【国内外の招待講演】

##### 令和 3 年度

- 森石恆司 Establishment of a novel cell culture model permissive for infection by HBV and HCV, Advanced seminar series on Microbiology and Immunology, 大阪大学微生物病研究所 2021.7.8
- Kohji Moriishi Establishment of a novel cell culture model permissive for infection by HBV and



HCV, USJCMSP Hepatitis panel meeting (リモート), 2022.3.11

- ・森石恒司 令和3年度「感染・免疫・がん・炎症」全国共同研究拠点シンポジウム B型およびC型肝炎ウイルスの感染培養細胞系の開発 札幌（リモート）2022.3.28

#### 令和4年度

- ・森石恒司 HBV・HCV 共感染 in vitro システムの構築と感染による宿主遺伝子発現への影響：新規抗HBV 戦略を目指した基盤研究 Hiroshima Liver Seminar 広島市（リモート）2022.4.14

#### 【外部資金獲得状況 令和3年度～令和4年度】

- ・AMED 肝炎等克服実用化研究事業 B型肝炎創薬実用化等研究事業 B型肝炎ウイルス（HBV）感染サイクル（生活環）で機能する宿主・ウイルス因子を標的とした新規抗HBV 剤・HBV 感染制御法の開発（代表 上田啓次）分担者 R3 550万円
- ・AMED 肝炎等克服実用化研究事業 肝炎等克服緊急対策研究事業 肝炎ウイルスの感染複製増殖と病原性発現を阻止するための基盤的研究とその応用のための基盤的開発（代表 村松正道）分担者 R3 300万円
- ・AMED 肝炎等克服実用化研究事業 B型肝炎創薬実用化等研究事業 新規メカニズムに基づくB型肝炎治療薬の探索（代表 森屋恭爾）分担者 R3 300万円
- ・AMED 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 変異型新型コロナウイルスに対する診断・予防・治療法研究プラットフォームの開発（代表 豊嶋崇徳）分担者 R3 800万円
- ・JST ムーンショット目標2 ウイルスー人体相互作用ネットワークの理解と制御（代表 松浦善治）分担 R3 23,816万円
- ・AMED 肝炎等克服実用化研究事業 B型肝炎創薬実用化等研究事業 B型肝炎ウイルスのゲノム活性化・複製機序解明と創薬・標的因子同定に資する研究 代表研究者 R4 1050万円
- ・AMED 肝炎等克服実用化研究事業 B型肝炎創薬実用化等研究事業 B型肝炎ウイルス持続感染実験モデルを用いた病態解明及び新しい治療法の開発に資する研究（代表 相崎英樹）R4 150万円
- ・AMED 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 COVID-19の重症化抑制および救命をめざした8重shRNA・ガイドRNA発現アデノベクター薬の開発（代表 神谷亘）R4 300万円
- ・JST ムーンショット目標2 ウイルスー人体相互作用ネットワークの理解と制御（代表 松浦善治）分担 R4 24、615万円

#### 【その他の研究活動（国内外委員や学会運営、アウトリーチ活動等）】

- ・ウイルス学会評価委員、理事、監査  
 荏崎高校スーパーサイエンスハイスクール評価委員

## 病因研究部門－肝炎ウイルス分野

### 【構成員（令和 6 年 3 月 31 日現在）】

|          |       |
|----------|-------|
| 教授（特任含む） | 森石 恆司 |
|----------|-------|

### 【研究活動の状況】

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | 肝炎ウイルスの病原性発現機序と感染機序の解明                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 研究概要   | <p>本研究室では、B 型肝炎ウイルス（HBV）の侵入阻害剤や HBV プロモーター阻害剤の開発に取り組んでおり、これらを通じて様々な抗ウイルス剤候補の作用機序を解析している。また、C 型肝炎ウイルス（HCV）および HBV の感染を許容する培養細胞系の開発、HCV サロゲートモデル開発などに取り組み、宿主因子機能と肝発がん機序との相関性を解析し、それら成果による持続感染機序や病原性発現機序の解明を通じて、新規予防治療法の開発を目指している。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 背景     | <p>B 型肝炎ウイルス（HBV）と C 型肝炎ウイルス（HCV）の感染は、我が国の肝がんの原因の半分以上を占める。抗ウイルス薬の進歩により HCV による肝発がん患者数は減少しているものの、ウイルスが完全に排除されても肝細胞がんが発生する事例や再感染のリスクが残っており、克服すべき課題は多岐にわたっている。同様に、B 型肝炎でも、抗ウイルス薬によって血中のウイルス量や抗原が減少しても、肝細胞内にウイルスゲノムが残存する事例が少なくなく、再燃の可能性を排除できない状況である。このような課題に対処するには、新たなアプローチが求められている。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 成果     | <p>チアゾリジンジオン（TZD）骨格を有する化合物のうち、トログリタゾン（troglitazone）とシグリタゾン（ciglitazone）に HBV 感染抑制作用があることが見出されたが、これらの化合物は臨床応用されていない。本研究では、11 種類の TZD 誘導体（化合物 1～11）を合成し、NTCP を発現する HepG2 細胞（HepG2/NTCP 細胞）を用いて、各化合物の HBV 感染に対する効果を検討した。誘導体のうち、(Z)-5-((4'-(naphthalen-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methylene)thiazolidine-2,4-dione（化合物 6）は IC50 値 0.3 <math>\mu</math> M、選択性指数 (SI)85 と最も高い抗ウイルス活性を示したことから、化合物 6 の誘導体を作製し、抗ウイルス活性を検討している。</p> <p>HCV 感染は、肝細胞癌（HCC）を含む肝病態を引き起こす。ホメオボックス（HOX）遺伝子産物は、胚発生を制御し、腫瘍形成に関連しているが、HCV 感染による HOX 遺伝子の制御については、詳細には明らかにされていない。本研究では、HCV 感染により HOX 遺伝子が誘導され、HOX 遺伝子のプロモーター活性を抑制するヒストン H2A のリジン 119 (K119) のモノユビキチン化 (H2Aub) レベルが低下し、ポリコム抑制複合体 1 の E3 リガーゼである RNF2 のプロテアソーム依存的分解を促進したことを明らかにしている。そこで、その分解機序の詳細を解析するため、RNF2 会合分子を同定し、その RNF2 分解機序解析をすすめている。</p> <p>C 型肝炎ウイルス（HCV）のモデルとして、近縁ウイルスであるラットヘパシウイルスを用いて、HCV サロゲートモデルをマウスにおいて持続感染モデル作製を試みており、その感染培養細胞系を確立し、その感染初期過程を解析中である。さらに、持続感染型と急性感染型ウイルスとの宿主応答の相違を解析中である。</p> |
| 今後の展望  | <p>同定した抗ウイルス剤を構造展開し、より高い抗ウイルス活性を示す化合物開発を行い、臨床応用につなげる。また、他、抗 HBV 化合物候補を in vivo 実験により評価しており、臨床に向けた取り組みを行っており、次年度成果が期待できる。さらに、HCV サロゲート系では、HCV 病原性発現に対する新規予測法確立を目指しており、他の持続感染型ウイルス感染症に対する予防治療法開発へつなげる。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

## 【英語論文】

### 令和 5 年度

- ・ Yato K, Matsuda M, Fukano K, Tanaka T, Moriishi K, Nishitsuji H, Shimotohno K, Tamura K, Wakita T, Muramatsu M, Kato T, Suzuki R: Identification of neutralizing epitopes in the preS2 domain of the hepatitis B virus. Virus Res, 323: 199014, 2023: doi:10.1016/j.virusres.2022.199014.

## 【国内外の招待講演】

### 令和 5 年度

- ・ Moriishi K, Regulatory mechanism of Polycomb repressive complex 1 by HCV infection. The Joint 24<sup>th</sup> international conference on emerging infectious diseases in Pacific Rim of the US-Japan cooperative medical sciences program, Hepatitis panel. 2024.3.8. Soul, South Korea.

## 【外部資金獲得状況 令和 5 年度】

- ・ AMED 肝炎等克服実用化研究事業 B型肝炎創薬実用化等研究事業 B型肝炎ウイルスのゲノム活性化・複製機序解明と創薬・標的因子同定に資する研究 代表研究者 R5 1000 万円
- ・ AMED 肝炎等克服実用化研究事業 B型肝炎創薬実用化等研究事業 B型肝炎ウイルス持続感染実験モデルを用いた病態解明及び新しい治療法の開発に資する研究（代表 相崎英樹） R4 150 万円
- ・ AMED 肝炎等克服実用化研究事業 肝炎等克服緊急対策事業 肝炎ウイルスの感染増殖と病原性発現を制御するための基盤的研究（代表 鈴木亮介） R5 500 万円
- ・ JST ムーンショット目標 2 ウイルスー人体相互作用ネットワークの理解と制御（代表 松浦善治）分担 R5 4385 万円

## 【その他の研究活動（国内外委員や学会運営、アウトリーチ活動等）】

ウイルス学会評価委員、理事、監査

葦崎高校スーパーサイエンスハイスクール評価委員

## 病態研究研究部門－免疫生物分野

### 【構成員（令和 5 年 3 月 31 日現在）】

|                   |                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 教授（特任含む）          | 清野 研一郎                                                                                                                                                                                                         |
| 准教授（特任含む）         | 和田 はるか                                                                                                                                                                                                         |
| 助教（特任含む）          | 韓 ナヌミ                                                                                                                                                                                                          |
| 非常勤研究員            | 森 淳祐                                                                                                                                                                                                           |
| 研究支援推進員           | 岡部 レイ                                                                                                                                                                                                          |
| 派遣職員              | 五十嵐 佑一                                                                                                                                                                                                         |
| 大学院生              | 医学院博士課程 4 年：羽馬 直希<br>医学院博士課程 4 年：村田 智己<br>医学院博士課程 3 年：梶原 ナビール<br>医学院博士課程 1 年：鎌谷 智紀<br>医学院博士課程 1 年：許 玉潔<br>医学院修士課程 2 年：竹内 莉子<br>医学院修士課程 1 年：戈 雲琪<br>医学院修士課程 1 年：木村 礼子<br>医学院修士課程 1 年：丹治 雅文<br>医学院修士課程 1 年：柳澤 愛歩 |
| ビジティンクス<br>チューデント | 医学部 4 年：中村 彰吾<br>医学部 4 年：久祢田 駿太郎<br>医学部 2 年：馬詰 知佐                                                                                                                                                              |

### 【研究活動の状況】

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | 腫瘍免疫学・移植免疫学・細胞療法                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 研究概要   | <p>がん免疫に関し、治療抵抗性をもたらすがん微小環境の原因分子として主にサイトカイン IL-34 に注目し、その治療抵抗抵抗性における重要性について明らかにしてきた。移植免疫に関しては、iPS 細胞からの移植を想定した移植モデルを用い、薬剤や細胞治療による拒絶反応の制御法について検討を行うとともに免疫寛容の誘導法についても検討してきた。さらに、今後細胞療法が重要になるとの考えから、肝線維症に対する自己マクロファージ療法について検討を行っている。</p>                                                                |
| 背景     | <p><b>&lt;背景&gt;</b><br/>           教授の清野が 10 年間以上の消化器外科の臨床経験があることから、本研究室の主要研究テーマとして腫瘍免疫と移植免疫に取り組んでいる。腫瘍免疫に関しては、腫瘍微小環境における免疫抑制誘導機構に着目し検討している。移植免疫に関しては、臓器移植だけでなく iPS 細胞から作製した細胞の移植状況を鑑み、そのような場面での免疫反応を解析している。また、免疫細胞を用いた細胞療法が盛んになる中、本研究室においても細胞療法の可能性を検討する必要があると考え、肝疾患に対するマクロファージ療法について検討を行っている。</p> |

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 成果    | <p>一般的に細胞の DNA が損傷されると、PARP や BRCA1/2 の働きにより修復されることが知られている。一方、BRCA1/2 が機能しない細胞に PARP 阻害薬を投与すると、DNA 修復機能が 2 種類とも働かなくなり、その結果「合成致死」と呼ばれる細胞死が誘導される。この原理をがん細胞へ応用したものが PARP 阻害剤であり、分子標的薬と呼ばれる比較的新しい薬剤の一つである。我々は今回、マウスがん細胞を用いた実験で、IL-34 を発現する腫瘍では BRCA1/2 が機能しない場合でも PARP 阻害剤の効果が見られないことを発見した。その際の腫瘍内の状態を詳しく調べると、Xcr1 を発現している樹状細胞の数が抑えられ、その結果 CD8 キラー T 細胞が十分に働いていないことが判明した。この現象は、がん細胞から IL-34 を産生しないようにすると解消し、PARP 阻害剤の効果も復活した。以上から、PARP 阻害剤の治療効果を高めるには、IL-34 あるいは関連分子を標的にした新たな補助療法を加えることが有効であるという新規治療コンセプトが提示された。</p> <p>また、トリプルネガティブ乳がん (TNBC) の腫瘍組織において IL-34 が免疫抑制と抗がん剤抵抗性を誘導するメカニズムとして、免疫抑制性細胞 MDSC の中でも単球性 MDSC と呼ばれる分画を主に誘導し、それが制御性 T 細胞のリクルートに寄与していることを明らかにした。</p> <p>我々は以前、HLA ホモドナーからの iPS 細胞ストックを想定し、MHC 適合、マイナー抗原不一致の組み合わせのマウス皮膚移植モデルを確立し報告した。同モデルを用い、マイナー抗原不一致の場合の免疫抑制療法について検討した。その結果、単に T 細胞反応を抑制する (カルシニューリン阻害剤など) だけでは拒絶反応の抑制は困難であることが判明した。そこで移植前に一時的に T 細胞除去を行うことで移植片生着が著しく改善することがわかった。また、コスティミュラトリーシグナルのブロックは大変効果的であり、移植片生着に有効であることも判明した。また、同モデルを用いて iPS 細胞から誘導した血液前駆細胞が免疫を制御するかどうかについても検討した。ドナー由来の血液前駆細胞による血液キメラの形成が可能か、またどのような細胞腫を移入するのが有効であるかなどについて現在検討中である。</p> <p>自己マクロファージとして IL-34 を用いた自己マクロファージの誘導について検討している。これまでの検討で、マウス肝線維症モデルにどう細胞を移入すると病状を改善することが認められており、臨床応用の可能性を検討している。</p> |
| 今後の展望 | <p>腫瘍微小環境を標的とした新しいがん免疫治療について IL-34 の下流因子に関する解析を進める。</p> <p>iPS 細胞からの移植における免疫制御法について、免疫反応の詳細な解明と適切な免疫抑制療法を明らかにしていく</p> <p>新しく取り組んでいる肝線維症の細胞療法に関して検討を進める。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

## 【英語論文】

### 令和 3 年度

1. Ryo Otsuka, Haruka Wada, Ken-ichiro Seino. IL-34, the rationale of its expression in physiological and pathological condition. Seminars in Immunology, 54:101517 April 2021.  
<https://doi.org/10.1016/j.smim.2021.101517>
2. Keitaro Hase, Kenichi Namba, Haruka Wada, Hyuma Tsuji, Aoi Maeda, Tomoki Murata, Ryo Otsuka, Daiju Iwata, Atsuhiko Kanda, Kousuke Noda, Nobuyoshi Kitaichi, Ken-Ichiro Seino, Susumu Ishida. Macrophage-like iPS-derived Suppressor Cells Reduce Th1-mediated Immune Response to a Retinal Antigen. Curr. Current Eye Research, 46(12):1908-1916, 2021 July 19.  
<https://doi.org/10.1080/02713683.2021.1952605>



3. Nanumi Han, Hye Yoon Jang, Naoki Hama, Takuto Kobayashi, Ryo Otsuka, Haruka Wada, Ken-ichiro Seino. An optimized protocol for patient-derived xenograft in humanized mice to evaluate the role of IL-34 in immunotherapeutic resistance. STAR Protocols, 2021 April 8.  
<https://doi.org/10.1016/j.xpro.2021.100460>
4. Tomoki Kamatani, Ryo Otsuka, Tomoki Murata, Haruka Wada, Takeshi Takahashi, Akihiro Mori Soichiro Murata, Hideki Taniguchi and Ken-ichiro Seino, Evaluation of immunosuppression protocols for MHC-matched allogeneic iPS cell-based transplantation using a mouse skin transplantation model. Inflammation and Regeneration, 42:4, 2022 Feb 2.  
<https://doi.org/10.1186/s41232-021-00190-7>

#### 令和 4 年度

1. Takayoshi Nakamura, Nabeel Kajihara, Naoki Hama, Takuto Kobayashi, Ryo Otsuka, Nanumi Han, Haruka Wada, Yoshinori Hasegawa, Nao Suzuki, Ken-Ichiro Seino. Interleukin-34 cancels anti-tumor immunity by PARP inhibitor. J Gynecol Oncol. 2023 May;34(3):e25, 2022 Dec 21.  
<https://doi.org/10.3802/jgo.2023.34.e25>.
2. Nabeel Kajihara, Takuto Kobayashi, Ryo Otsuka, Junko Nio Kobayashi, Tomohiro Oshino, Masato Takahashi, Seiichi Imanishi, Ari Hashimoto, Haruka Wada, Ken ichiro Seino. Tumor derived interleukin 34 creates an immunosuppressive and chemoresistant tumor microenvironment by modulating myeloid derived suppressor cells in triple negative breast cancer. Cancer Immunol Immunother, 2022 Sep 14.  
<https://doi.org/10.1007/s00262-022-03293-3>

#### 【外部資金獲得状況 令和 3 年度～令和 4 年度】

##### 令和 3 年度

1. 文部科学省及び日本学術振興会科学研究費助成事業：基盤研究（C）  
和田 はるか  
真に奏功する「がん細胞ワクチン」の開発を目指した基盤研究
2. 文部科学省及び日本学術振興会科学研究費助成事業：特別研究員奨励費  
村田 智己  
移植免疫寛容を誘導する血液細胞サブセットの同定および治療応用への検討基盤研究
3. 文部科学省及び日本学術振興会科学研究費助成事業：若手研究  
大塚 亮  
初期 T 前駆細胞に由来する胸腺内樹状細胞が果たす役割の解明
4. 受託研究：大日本住友製薬  
清野 研一郎  
細胞移植治療における免疫寛容誘導
5. 受託研究：メディネット  
清野 研一郎  
肝硬変を対象とした脂肪由来幹細胞療法とマクロファージ



6. (国研) 日本研究開発機構  
清野 研一郎  
IL-34 産生抑制を指標とした新しいがん治療抵抗性解除剤の開発
7. 助成金：グラクソ・スミスクライン株式会社  
和田 はるか  
ユニバーサルな全がん細胞ワクチンの開発
8. 助成金：一般社団法人 日本移植学会  
大塚 亮  
他家移植臓器由来 iPS 細胞の樹立および機能に関する基礎研究
9. 助成金：一般財団法人 北海道 B 型肝炎訴訟オレンジ基金  
清野 研一郎  
肝硬変自己マクロファージ療法実現へ向けた基礎的及び非臨床研究
10. 寄付金：医療法人 新産健会  
清野 研一郎

#### 令和 4 年度

1. 文部科学省及び日本学術振興会科学研究費助成事業：特別研究員奨励費  
村田 智己  
移植免疫寛容を誘導する血液細胞サブセットの同定および治療応用への検討基盤研究
2. 文部科学省及び日本学術振興会科学研究費助成事業：若手研究  
大塚 亮  
初期 T 前駆細胞に由来する胸腺内樹状細胞が果たす役割の解明
3. 文部科学省及び日本学術振興会科学研究費助成事業：基盤研究 (B)  
iPS 細胞由来造血幹・前駆細胞 (iHSPC) を用いた免疫制御法の開発  
清野 研一郎
4. 文部科学省及び日本学術振興会科学研究費助成事業：特別研究員奨励費  
梶原 ナビール  
TNBC における CSF-1R 陽性 Treg の機能解明と IL-34 標的治療の開発
5. 文部科学省及び日本学術振興会科学研究費助成事業：基盤研究 (C)  
和田 はるか  
T 前駆細胞由来樹状細胞は制御性 T 細胞の生成を介し自己免疫寛容の構築に寄与するか
6. 文部科学省及び日本学術振興会科学研究費助成事業：挑戦的研究 (萌芽)  
清野 研一郎  
自然免疫関連遺伝子を用いた新しい全細胞型がんワクチンの開発
7. 文部科学省及び日本学術振興会科学研究費助成事業：国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化 (B))  
清野 研一郎  
移植臓器から作製した iPS 細胞を用いた遅延型免疫寛容誘導に関する研究開発
8. 受託研究：大日本住友製薬  
清野 研一郎  
細胞移植治療における免疫寛容誘導

9. 受託研究：メディネット

清野 研一郎

肝硬変を対象とした脂肪由来幹細胞療法とマクロファージ

10.(国研) 日本研究開発機構

清野 研一郎

新規ヒト腫瘍微小環境改善剤の開発と臨床応用

11.(国研) 日本研究開発機構

和田はるか

肝線維化疾患に対するマクロファージ療法の医師主導治験を目指した研究開発

12.助成金：一般財団法人 北海道B型肝炎訴訟オレンジ基金

清野 研一郎

肝硬変自己マクロファージ療法実現へ向けた基礎的及び非臨床研究

13.助成金：内藤記念科学振興財団

和田 はるか

14.寄付金：医療法人 新産健会

清野 研一郎

【その他の研究活動（国内外委員や学会運営、アウトリーチ活動等）】

学会等の活動状況

| 氏 名    | 役 職   | 学会名・学会誌名                                 |
|--------|-------|------------------------------------------|
| 清野 研一郎 | 理 事   | 日本免疫治療学会<br>日本臓器保存生物医学会                  |
|        | 評 議 員 | 日本がん免疫学会<br>日本免疫学会                       |
|        | 編集委員  | 日本炎症・再生医学会                               |
|        | 運営委員  | KYOTO T CELL CONFERENCE (KTCC)           |
|        | 会 員   | 日本癌学会<br>日本再生医療学会<br>日本移植学会<br>日本異種移植研究会 |
| 和田 はるか | 運営委員  | 日本免疫治療学会                                 |
|        | 評 議 員 | 日本がん免疫学会                                 |
|        | 会 員   | 日本免疫学会<br>日本癌学会                          |

アウトリーチ活動

・2023年1月10日（火） 札幌北高等学校職場訪問

## 病態研究研究部門－免疫生物分野

### 【構成員（令和 6 年 3 月 31 日現在）】

|                   |                                                                                                                          |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 教授（特任含む）          | 清野 研一郎                                                                                                                   |
| 准教授（特任含む）         | 和田 はるか                                                                                                                   |
| 助教（特任含む）          | 森 淳祐                                                                                                                     |
| 非常勤研究員            | 五十嵐 佑一                                                                                                                   |
| 研究支援推進員           | 岡部 レイ                                                                                                                    |
| 大学院生              | 医学院博士課程 2 年：鎌谷 智紀<br>医学院博士課程 1 年：許 玉潔<br>医学院修士課程 2 年：戈 雲琪<br>医学院修士課程 2 年：木村 礼子<br>医学院修士課程 2 年：丹治 雅文<br>医学院修士課程 2 年：柳澤 愛歩 |
| ビジティング<br>スチューデント | 医学部 5 年：中村 彰吾<br>医学部 5 年：久祢田 駿太郎<br>医学部 3 年：馬詰 知佐                                                                        |

### 【研究活動の状況】

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | 腫瘍免疫学・移植免疫学・細胞療法                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 研究概要   | <p>がん免疫に関し、がん幹細胞と免疫との関係、がんワクチンの効果を高める遺伝子の機能、治療抵抗性をもたらすがん微小環境とエストロゲンシグナルの関係について明らかにした。移植免疫に関しては、iPS 細胞からの移植を想定した移植モデルを用い、薬剤や細胞治療による拒絶反応の制御法について検討を行うとともに血液前駆細胞を用いた免疫寛容の誘導法について検討した。最近、泌尿器科との共同研究により異種移植に関する研究を開始した。さらに、今後細胞療法が重要になるとの考えから、肝線維症に対する自己マクロファージ療法について検討を行っている。</p>                                                                                                                                                                                                  |
| 背景     | <p>以前より本研究室の主要研究テーマとして腫瘍免疫と移植免疫に取り組んでいる。腫瘍免疫に関しては、腫瘍微小環境における免疫抑制誘導機構に着目し検討している。移植免疫に関しては、臓器移植だけでなく iPS 細胞から作製した細胞の移植状況を鑑み、そのような場面での免疫反応を解析している。また、免疫細胞を用いた細胞療法が盛んになる中、本研究室においても細胞療法の可能性を検討する必要があると考え、肝疾患に対するマクロファージ療法について検討を行っている。</p>                                                                                                                                                                                                                                         |
| 成果     | <p>腫瘍形成に関わるがん幹細胞と免疫系との関連について解析した。腫瘍形成能のあるがん細胞は IL-6 を産生していた。この IL-6 が周囲のマクロファージに細胞老化を誘導し、同マクロファージは T 細胞のシグナル伝達を抑制し免疫抑制を引き起こすことを解明した。</p> <p>がん細胞そのものを用いたワクチンにおいて、ワクチン効果の高い細胞から IRF7 を抽出した。IRF7 を導入したがん細胞はワクチン効果が増強し、その際 B 細胞が必要であることが判明した。</p> <p>また、トリプルネガティブ乳がん（TNBC）の腫瘍組織において IL-34 が免疫抑制と抗がん剤抵抗性を誘導するメカニズムとして、免疫抑制性細胞 MDSC の中でも単球性 MDSC と呼ばれる分画を主に誘導し、それが制御性 T 細胞のリクルートに寄与していることを明らかにした。このメカニズムには女性ホルモンであるエストロゲンが関与していることを発見した。エストロゲンレセプターの阻害により、MDSC は減少し免疫抑制環境は改善した。</p> |

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 成果    | これまでに確立した MHC 適合、マイナー抗原不一致の組み合わせのマウス皮膚移植モデルを用い、免疫寛容の誘導について検討した。ドナーの B 細胞を移入により免疫寛容が誘導された。また、iPS 細胞から血液前駆細胞を誘導した。その際、いくつかの転写因子の遺伝子導入が必要であった。この前駆細胞をホストマウスに移入し、血液キメラ状態の形成が可能であった。キメラが誘導された個体においては、その後の移植免疫寛容も誘導された。自己マクロファージによる肝疾患の治療について検討している。これまでの検討で、ヒトマクロファージの培養法を検討し、臨床応用の可能性を模索している。 |
| 今後の展望 | 腫瘍微小環境を標的とした新しいがん免疫治療について検討を進め治療薬の開発につなげる<br>iPS 細胞からの移植における免疫反応、免疫制御法について解析を継続する<br>肝線維症の細胞療法（自己マクロファージ療法）に関して検討を進める                                                                                                                                                                     |

## 【英語論文】

### 令和 5 年度

1. Haruka Wada, Ryo Otsuka, Wilfred T V Germeraad, Tomoki Murata, Toru Kondo, Ken-ichiro Seino. Tumor cell-induced macrophage senescence plays a pivotal role in tumor initiation followed by stable growth in immunocompetent condition. *J Immunother Cancer*, 11:e006677, 06 October 2023.  
<http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2023-006677>
2. Nabeel Kajihara, Yunqi Ge & Ken-ichiro Seino. Blocking of oestrogen signals improves anti-tumour effect regardless of oestrogen receptor alpha expression in cancer cells. *Br J Cancer*, 129: 935-946, 03 August 2023.  
<https://doi.org/10.1038/s41416-023-02381-0>
3. Nanumi Han, Haruka Wada, Takuto Kobayashi, Ryo Otsuka, and Ken-Ichiro Seino. A mechanism of IL-34-induced resistance against cytotoxic anti-cancer therapies such as radiation by X-ray and chemotherapy by Oxaliplatin. *Oncoimmunology*, 12(1): 2238499, 24 Jul 2023.  
<https://doi.org/10.1080/2162402X.2023.2238499>
4. Rishu Takimoto, Hiroki Sugie, Ken-ichiro Seino, et al. for the CITEG. Safety evaluation of immune-cell therapy for malignant tumor in the Cancer Immune-cell Therapy Evaluation Group (CITEG). *Cytotherapy*, 22 July 2023.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2023.06.007>
5. Tomoki Murata, Naoki Hama, Tomoki Kamatani, Akihiro Mori, Ryo Otsuka, Haruka Wada, Ken-ichiro Seino. iPSC-derived hematopoietic stem and progenitor cells induce mixed chimerism and donor-specific allograft tolerance. *Am J Transplantation*, 23(9): 1331-1344, September 2023.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajt.2023.05.020>
6. Nabeel Kajihara, Yoshino Tanaka, Riko Takeuchi, Takuto Kobayashi, Masafumi Tanji, Tsukasa Ataka, Shiho Nakano, Taisho Yamada, Akinori Takaoka, Yoshinori Hasegawa, Ken-Ichiro Seino, and Haruka Wada. Augmented interferon regulatory factor 7 axis in whole tumor cell vaccines prevents tumor recurrence by inducing interferon gamma-secreting B cells. *Oncoimmunology*, 12(1) 2213132, 22 May 2023.  
<https://doi.org/10.1080/2162402X.2023.2213132>
7. Tomoki Murata, Ryo Otsuka, Airi Sasaki, Tomoki Kamatani, Haruka Wada, Hisashi Yamakawa,

Yoshinori Hasegawa, Ken-ichiro Seino. Induction of allograft tolerance by adoptive transfer of donor B cells: an immune regulatory strategy for transplantation using MHC-matched iPS cells . International Immunology, 35(7): 327-338, 13 April 2023.  
<https://doi.org/10.1093/intimm/dxad008>

## 【国内外の招待講演】

### 令和 5 年度

・なし

## 【外部資金獲得状況 令和 5 年度】

1. 文部科学省及び日本学術振興会科学研究費助成事業：基盤研究（B）  
iPS 細胞由来造血幹・前駆細胞（iHSPC）を用いた免疫制御法の開発  
清野 研一郎
2. 文部科学省及び日本学術振興会科学研究費助成事業：基盤研究（C）  
和田 はるか  
T 前駆細胞由来樹状細胞は制御性 T 細胞の生成を介し自己免疫寛容の構築に寄与するか
3. 文部科学省及び日本学術振興会科学研究費助成事業：挑戦的研究（萌芽）  
清野 研一郎  
自然免疫関連遺伝子を用いた新しい全細胞型がんワクチンの開発
4. 文部科学省及び日本学術振興会科学研究費助成事業：特別研究員奨励費  
梶原 ナビール  
TNBC における CSF-1R 陽性 Treg の機能解明と IL-34 標的治療の開発
5. 文部科学省及び日本学術振興会科学研究費助成事業：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化（B））  
清野 研一郎  
移植臓器から作製した iPS 細胞を用いた遅延型免疫寛容誘導に関する研究開発
6. 受託研究：住友ファーマ株式会社  
清野 研一郎  
細胞移植治療における免疫寛容誘導
7. 受託研究：株式会社メディネット  
清野 研一郎  
肝硬変を対象とした脂肪由来幹細胞療法とマクロファージ療法を併用する新規治療薬の開発
8. 受託研究：株式会社メディネット  
清野 研一郎  
CSF-1R と結合活性を有する Helix-loop-helix ペプチドの探索
9. （国研）日本研究開発機構  
和田 はるか  
肝線維化疾患に対するマクロファージ療法の医師主導治験を目指した研究開発
10. 助成金：内藤記念科学振興財団  
清野 研一郎

【その他の研究活動（国内外委員や学会運営、アウトリーチ活動等）】

学会等の活動状況

| 氏 名    | 役 職   | 学会名・学会誌名                                                                        |
|--------|-------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 清野 研一郎 | 理 事   | 日本免疫治療学会<br>日本臓器保存生物医学会                                                         |
|        | 評 議 員 | 日本がん免疫学会<br>日本免疫学会                                                              |
|        | 編集委員  | 日本炎症・再生医学会                                                                      |
|        | 運営委員  | KYOTO T CELL CONFERENCE (KTCC)                                                  |
|        | 会 員   | 日本癌学会<br>日本再生医療学会<br>日本移植学会<br>日本異種移植研究会<br>American Society of Transplantation |
|        | 選考委員  | 公益財団法人 先進医薬研究振興財団                                                               |
| 和田 はるか | 運営委員  | 日本免疫治療学会                                                                        |
|        | 評 議 員 | 日本がん免疫学会                                                                        |
|        | 会 員   | 日本免疫学会<br>日本癌学会                                                                 |
| 森 淳祐   | 会 員   | 日本再生医療学会                                                                        |

アウトリーチ活動

- ・ 2024 年 1 月 10 日（水） 札幌北高等学校職場訪問
- ・ 2024 年 1 月 10 日（水） 札幌南高等学校職場訪問



## 病態研究部門ーゲノム医生物学分野

### 【構成員（令和 5 年 3 月 31 日現在）】

|           |                                                |
|-----------|------------------------------------------------|
| 教授（特任含む）  | 野間 健一                                          |
| 准教授（特任含む） | 太田 信哉、谷澤 英樹                                    |
| 助教（特任含む）  | 鍾 奕洛                                           |
| 技術補助員     | 福内 真貴子                                         |
| 事務補助員     | 上林 倫子                                          |
| 学部学生      | 医学部 4 年：川越 幹洋<br>医学部 3 年：峯崎 信究<br>医学部 2 年：小泉 悠 |
| 大学院生      | 医学院博士課程 2 年：王 雪冰                               |

### 【研究活動の状況】

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | 3D ゲノム構造の形成機構と関連疾患の研究                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 研究概要   | 真核生物のゲノムは、細胞核内において規則性を持った構造体として存在しており、ゲノムの三次元構造（3D ゲノム構造）は、転写制御、DNA 複製、DNA 修復等の基本生命現象と関連している。また、その構造の破綻は、ガンや発達障害などに関わっていることも示されている。私たちは、ヒト細胞と分裂酵母モデルを用いて、3D ゲノム構造を形成する分子機構、ゲノム構造が担う生命現象への役割、ゲノム構造の破綻と疾患の関係解明を目指して研究に取り組んでいる。                                                                                                                                                                                                               |
| 背景     | <ul style="list-style-type: none"> <li>ヒトの細胞老化と 3D ゲノム構造<br/>細胞老化は、がん遺伝子の活性化や DNA 損傷などのストレスを受けている細胞の増殖を停止させる働きを持つため、極めて重要ながん抑制メカニズムとして機能している。私たちは、3D ゲノム研究の手法を用いて、ヒトの細胞老化に焦点を当てた研究を展開している。</li> <li>分裂酵母の 3D ゲノム構造<br/>私たちの研究室では、分裂酵母モデルを用いて、3D ゲノム構造の形成機構の解明を目指して研究を進めている。私たちが着目しているコンデンシンとコヒーシンと呼ばれるタンパク質複合体は、これまでの研究によって、それぞれ分裂期の染色体凝縮と姉妹染色分体の接着に重要な役割を担うことが示されているが、私たちの研究から、これらのタンパク質複合体が 3D ゲノム構造の形成にも深く関わっていることが分かってきている。</li> </ul> |
| 成果     | <ul style="list-style-type: none"> <li>ヒトの細胞老化と 3D ゲノム構造<br/>私たちは、最先端のゲノミクス法を用いて、がん遺伝子誘発性老化（Oncogene-Induced Senescence；OIS）細胞の 3D ゲノム構造を決定した。その結果、従来顕微鏡下で観察されてきた老化細胞特異的なヘテロクロマチンの凝集が、私たちの次世代シーケンサーを用いたゲノミクス法によっても検出されただけでなく、この凝集がどの染色体領域で起きているかを詳細かつ網羅的に明らかにすることが出来た。加えて、3D ゲノム構造の形成に重要な役割を担うコンデンシンがヒトの細胞老化に関与していることを見出した（Yokoyama et al. Cell Cycle 2015; Iwasaki et al. Nature Communications 2019）。</li> </ul>                         |

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 成果    | <ul style="list-style-type: none"> <li>分裂酵母の 3D ゲノム構造<br/>分裂酵母ゲノムでは、コンデンシンとコヒーシンは、それぞれ約 500 カ所の領域に分布しており、その分布パターンが非常に類似していることを見出した。興味深いことに、それらのゲノム上の存在部位が非常に似ているのにもかかわらず、コンデンシンは遠距離のゲノム領域間の相互作用を仲介し、300-500kb の大きいドメインを形成するのに対して、コヒーシンは近距離のゲノム領域間の相互作用を仲介し、30-50kb の小さいドメインを形成することも見出した (Kim et al. Nature Genetics 2016; Tanizawa et al. Nature Structural &amp; Molecular Biology 2017; Sakuno et al. Nucleic Acids Research 2022)。</li> </ul> |
| 今後の展望 | <ul style="list-style-type: none"> <li>ヒトの細胞老化と 3D ゲノム構造<br/>コンデンシン依存的な 3D ゲノム構造形成と転写制御という新たな側面から、重要ながん抑制メカニズムである細胞老化の理解を目指す。</li> <li>分裂酵母の 3D ゲノム構造<br/>コンデンシンとコヒーシンは、真核生物に広く保存されていることから、今後の研究によって、進化上保存されている重要な 3D ゲノム構造の形成機構と、その構造が担う転写制御や染色体動態などの生命現象における役割の解明を目指す。</li> </ul>                                                                                                                                                              |

## 【英語論文】

### 令和 3 年度

- Sakuno T, Tashiro S, **Tanizawa H**, Iwasaki O, Ding D, Haraguchi T, **Noma K**, Hiraoka Y. Rec8 Cohesin-Mediated Axis-Loop Chromatin Architecture Is Required for Meiotic Recombination. *Nucleic Acids Research*. 2022 50:7:3799-3816. PMID: 35333350, PMCID: PMC9023276 (谷澤准教授については北大着任前の業績)
- Morgan, S. M.; **Tanizawa, H.**; Caruso, L. B.; Hulse, M.; Kossenkova, A.; Madzo, J.; Keith, K.; Tan, Y.; Boyle, S.; Lieberman, P. M.; Tempera, I. The Three-Dimensional Structure of Epstein-Barr Virus Genome Varies by Latency Type and Is Regulated by PARP1 Enzymatic Activity. *Nat Commun* 2022, 13 (1), 187. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27894-1>.(1) (北大着任前の業績)
- Wiles, E. T.; Mumford, C. C.; McNaught, K. J.; **Tanizawa, H.**; Selker, E. U. The ACF Chromatin-Remodeling Complex Is Essential for Polycomb Repression. *Elife* **2022**, 11, e77595. <https://doi.org/10.7554/eLife.77595>. (北大着任前の業績)

### 令和 4 年度

- Ohta S** (責任著者), Ohzeki J, Sato N, **Noma K**, Masumoto H. (2022) Formation of pericentromeric heterochromatin via ZNF518s that link satellite DNA to heterochromatin. *BioRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2022.09.16.508097>, 2022 年 10 月 .
- Konstantinos Stamatiou, Aldona Chmielewska, **Shinya Ohta**, William Earnshaw, and Paola Vagnarelli, CCDC86/Cyclon is a novel Ki-67 interacting protein important for cell division, *Journal of Cell Science*, 136(2): jcs26039, 2023 年 1 月 . (IF=6.129)
- Lee, S. H., Kim, K.-D., Cho, M., Huh, S., An, S. H., Seo, D., Kang, K., Lee, M., **Tanizawa, H.**, Jung, I., Cho, H., & Kang, H. (2023). Characterization of a new CCCTC-binding factor binding site as a dual regulator of Epstein-Barr virus latent infection. *PLoS Pathogens*, 19(1), e1011078.

### 【国内外の招待講演】

#### 令和 4 年度

- ・野間 健一「クロマチン高次構造とその生物学的役割：酵母からヒト細胞老化まで」（日本人類遺伝学会第 67 回大会「ゲノム機能制御メカニズム研究の新展開」、オンライン、令和 4 年 12 月 16 日

### 【外部資金獲得状況 令和 3 年度～令和 4 年度】

- ・野間 健一「進化上保存された 3D ゲノム構造形成メカニズムの解明」（公益財団法人 三菱財団 自然科学研究助成、令和 3 年 6 月 23 日）
- ・野間 健一「進化上保存された 3D ゲノム構造の形成機構とその生物学的役割の解明」（公益財団法人 武田科学振興財団 2021 年度生命科学研究助成、令和 3 年 8 月 11 日）

### 【その他の研究活動（国内外委員や学会運営、アウトリーチ活動等）】

#### 令和 4 年度

- ・日本遺伝学会第 94 回大会における運営委員・事務局（太田 信哉）

## 病態研究部門ーゲノム医生物学分野

### 【構成員（令和6年3月31日現在）】

|           |                                                 |
|-----------|-------------------------------------------------|
| 教授（特任含む）  | 野間 健一                                           |
| 准教授（特任含む） | 太田 信哉、谷澤 英樹                                     |
| 助教（特任含む）  | 鍾 奕洛                                            |
| 技術補助員     | 福内 真貴子                                          |
| 事務補助員     | 上林 倫子                                           |
| 学部学生      | 医学部5年：川越 幹洋<br>医学部4年：峯崎 信究<br>医学部2年：小泉 悠、布施 俊一郎 |
| 大学院生      | 医学院博士課程3年：王 雪冰                                  |

### 【研究活動の状況】

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | 3D ゲノム構造の形成機構と関連疾患の研究                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 研究概要   | 真核生物のゲノムは、細胞核内において規則性を持った構造体として存在しており、ゲノムの三次元構造（3D ゲノム構造）は、転写制御、DNA 複製、DNA 修復等の基本生命現象と関連している。また、その構造の破綻は、ガンや発達障害などに関わっていることも示されている。私たちは、ヒト細胞と分裂酵母モデルを用いて、3D ゲノム構造を形成する分子機構、ゲノム構造が担う生命現象への役割、ゲノム構造の破綻と疾患との関係解明を目指して研究に取り組んでいる。                                                                                                                                                                                                              |
| 背景     | <ul style="list-style-type: none"> <li>ヒトの細胞老化と 3D ゲノム構造<br/>細胞老化は、がん遺伝子の活性化や DNA 損傷などのストレスを受けている細胞の増殖を停止させる働きを持つため、極めて重要ながん抑制メカニズムとして機能している。私たちは、3D ゲノム研究の手法を用いて、ヒトの細胞老化に焦点を当てた研究を展開している。</li> <li>分裂酵母の 3D ゲノム構造<br/>私たちの研究室では、分裂酵母モデルを用いて、3D ゲノム構造の形成機構の解明を目指して研究を進めている。私たちが着目しているコンデンシンとコヒーシンと呼ばれるタンパク質複合体は、これまでの研究によって、それぞれ分裂期の染色体凝縮と姉妹染色分体の接着に重要な役割を担うことが示されているが、私たちの研究から、これらのタンパク質複合体が 3D ゲノム構造の形成にも深く関わっていることが分かってきている。</li> </ul> |
| 成果     | <ul style="list-style-type: none"> <li>ヒトの細胞老化と 3D ゲノム構造<br/>私たちは、最先端のゲノミクス法を用いて、がん遺伝子誘発性老化細胞の 3D ゲノム構造を決定した。その結果、従来顕微鏡下で観察されてきた老化細胞特異的なヘテロクロマチンの凝集が、私たちの次世代シーケンサーを用いたゲノミクス法によっても検出されただけでなく、この凝集がどの染色体領域で起きているかを詳細かつ網羅的に明らかにすることが出来た。加えて、3D ゲノム構造の形成に重要な役割を担うコンデンシンがヒトの細胞老化に関与していることを見出した（Yokoyama et al. Cell Cycle 2015; Iwasaki et al. Nature Communications 2019）。</li> </ul>                                                          |

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 成果    | <ul style="list-style-type: none"> <li>分裂酵母の 3D ゲノム構造<br/>分裂酵母ゲノムでは、コンデンシンとコヒーシンは、それぞれ約 500 カ所の領域に分布しており、その分布パターンが非常に類似していることを見出した。一方で、それらのゲノム上の存在部位には相違がないにもかかわらず、コンデンシンは遠距離のゲノム領域間の相互作用を仲介し、300-500kb の大きいドメインを形成するのに対して、コヒーシンは近距離のゲノム領域間の相互作用を仲介し、30-50kb の小さいドメインを形成するといった特異的な違いがあることも見出した (Kim et al. Nature Genetics 2016; Tanizawa et al. Nature Structural &amp; Molecular Biology 2017; Sakuno et al. Nucleic Acids Research 2022)。</li> <li>新たな血管肉腫治療法の開発<br/>セノリティック薬剤 ABT-263 と化学療法薬を組み合わせた新たな血管肉腫治療法について検討した。化学療法で問題となる副作用の軽減を目的とした本手法は、細胞老化の誘導と形成される老化細胞の効果的な除去による、新たながん治療戦略の可能性を示した (Wang, X. et al. bioRxiv 2023)。</li> </ul> |
| 今後の展望 | <ul style="list-style-type: none"> <li>ヒトの細胞老化と 3D ゲノム構造<br/>コンデンシン依存的な 3D ゲノム構造形成と転写制御という新たな側面から、重要ながん抑制メカニズムである細胞老化の理解を目指す。</li> <li>分裂酵母の 3D ゲノム構造<br/>コンデンシンとコヒーシンは、真核生物に広く保存されていることから、今後の研究によって、進化上保存されている重要な 3D ゲノム構造の形成機構と、その構造が担う転写制御や染色体動態などの生命現象における役割の解明を目指す。</li> <li>セノリティック薬剤を用いた癌治療の開発<br/>化学療法に対する耐性を持つがん細胞を標的とした新たな治療法の開発を進めていく予定である。これにより、がん治療の新たな地平を切り開くことを目指す。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                 |

## 【英語論文】

### 令和 5 年度

- Minzhe Tang, Georgii Pobegalov, **Hideki Tanizawa**, Zhuo A. Chen, Juri Rappsilber, Maxim Molodtsov, **Ken-ichi Noma**, Frank Uhlmann. (2023) Establishment of dsDNA-dsDNA interactions by the condensin complex. *Molecular Cell*. 83. 10.1016/j.molcel.2023.09.019.
- Lee, Sun Hee, Kyoung-Dong Kim, Miyeon Cho, Sora Huh, Seong Ho An, Donghyun Seo, Kyuhyun Kang, Minhee Lee, **Hideki Tanizawa**, Inuk Jung, Hyosun Cho, and Hyojeung Kang. (2023). Characterization of a New CCCTC-Binding Factor Binding Site as a Dual Regulator of Epstein-Barr Virus Latent Infection. *PLoS Pathogens* 19(1):e1011078. doi: 10.1371/journal.ppat.1011078.
- Xuebing Wang**, **Claire Yik-Lok Chung**, Ai Yoshioka, Shinya Hashimoto, Haruki Jimbo, **Hideki Tanizawa**, **Shinya Ohta**, Takeshi Fukumoto, **Ken-ichi Noma**. (2023) Chemo-senolytic therapeutic potential against angiosarcoma. *bioRxiv*; doi: <https://doi.org/10.1101/2023.10.19.563192>
- Avinash V. Dharmadhikari, Maria Alba Abad, Sheraz Khan, Reza Maroofian, Tristan T. Sands, Farid Ullah, Itaru Samejima, Martin A. Wear, Kiara E. Moore, Elena Kondakova, Natalia Mitina, Theres Schaub, Grace K. Lee, Christine H. Umandap, Sara M. Berger, Alejandro D. Iglesias,



Bernt Popp, Rami Abou Jamra, Heinz Gabriel, Stefan Rentas, Alyssa L Rippert, Kosuke Izumi, Laura K. Conlin, Daniel C. Koboldt, Theresa Mihalic Mosher, Scott E. Hickey, Dara V.F. Albert, Haley Norwood, Amy Feldman Lewanda, Hongzheng Dai, Pengfei Liu, Tadahiro Mitani, Dana Marafi, Davut Pehlivan, Jennifer E. Posey, Natalie Lippa, Natalie Vena, Erin L Heinzen, David B. Goldstein, Cyril Mignot, Jean-Madeleine de Sainte Agathe, Nouriya Abbas Al-Sannaa, Mina Zamani, Saeid Sadeghian, Reza Azizimalamiri, Tahere Seifia, Maha S. Zaki, Ghada M.H. Abdel-Salam, Mohamed Abdel-Hamid, Lama Alabdi, Fowzan Sami Alkuraya, Heba Dawoud, Aya Lofty, Peter Bauer, Giovanni Zifarelli, Erum Afzal, Faisal Zafar, Stephanie Efthymiou, Daniel Gossett, Meghan C. Towne, Raey Yeneabat, Sandeep N. Wontakal, Vimla S. Aggarwal, Jill A. Rosenfeld, Victor Tarabykin, Shinya Ohta, James R. Lupski, Henry Houlden, William C. Earnshaw, Erica E. Davis, A. Arockia Jeyaparakash, Jun Liao. (2024) RNA methyltransferase SPOUT1/CENP-32 links mitotic spindle organization with the neurodevelopmental disorder SpADMiSS, *MedRxiv*, doi: <https://doi.org/10.1101/2024.01.09.23300329>.

- ・ Wang, Xuebing & Fukumoto, Takeshi & Noma, Ken-Ichi. (2024) Therapeutic strategies targeting cellular senescence for cancer and other diseases. *Journal of biochemistry*. 10.1093/jb/mvae015.

## 【国内外の招待講演】

### 令和 5 年度

- ・ 野間 健一「分裂酵母とヒト老化細胞の 3D ゲノム構造とその生物学的役割」(北海道大学・生理学研究所ジョイントシンポジウム「リエゾンラボ炎症シンポジウム」)、オンライン、令和 5 年 9 月 5 日
- ・ Hideki Tanizawa, Three-dimensional genomic organization in senescent cells (“The 18th international Symposium of the institute Network for Biomedical Science”), in-person, 令和 5 年 10 月 5 日
- ・ Ken-ichi Noma, 3D Genome Organization in Fission Yeast(“Yeast and Life Sciences” in Cold Spring Harbor Asia conference), in-person, 令和 5 年 10 月 10 日

## 【外部資金獲得状況 令和 5 年度】

- ・ 野間 健一「分裂酵母とヒトの 3D ゲノム構造とその形成機構の解明」(日本学術振興会 科学研究費助成事業・国際共同研究加速基金(帰国発展研究)、20K23376、令和 4 年 2 月 18 日 - 令和 7 年 3 月 31 日)
- ・ 太田 信哉「老化細胞が老化因子を分泌する仕組みをゲノムの 3 次元構造変化で解明する」(公益財団法人秋山記念生命科学振興財団 研究助成、令和 5 年 9 月 6 日 - 令和 6 年 3 月 31 日)

## 【その他の研究活動(国内外委員や学会運営、アウトリーチ活動等)】

- ・ 太田 信哉 Journal of Proteome Data and Methods 編集委員 (令和 6 年 1 月～)
- ・ 太田 信哉 Japan Proteome Standard Repository 外部評価委員 (令和 6 年 1 月～)
- ・ 太田 信哉 日本プロテオーム学会 理事 (令和 6 年 1 月～)
- ・ 令和 5 年 6 月 3 日、遺制研の一般公開の一環として、「3D ゲノムの秘密」をテーマに、一般公開に訪れた人たちを対象としてポスター発表を行った。
- ・ アウトリーチ活動として、令和 6 年 1 月 10 日に札幌北高等学校の職場訪問で生徒 5 名を受け入れた。「娘細胞はどうやって遺伝子を引き継ぐの?」というテーマで教員からの説明を受けた後、顕微鏡観察などを実施した。



## 病態研究部門－発生生理学分野

### 【構成員（令和 5 年 3 月 31 日現在）】

|          |                      |
|----------|----------------------|
| 教授（特任含む） | 茂木 文夫                |
| 講師（特任含む） | 木村 健二、西村 有香子         |
| 技術専門職員   | 松野 亜美                |
| 事務補佐員    | 森田 沙織                |
| 学部学生     | 理学部 4 年：石飛 鷹丸、佐々木 若菜 |

### 【研究活動の状況】

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | 生体パターンの秩序化における力学作用の機能解析                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 研究概要   | <p>私達の研究グループは、生体の空間パターンを司るメカニズム、特に細胞と組織を「対称から非対称へ誘導する仕組み」を明らかにすることで、生体設計の原理を解き明かし、パターン形成の破綻が引き起こす様々な疾患との因果関係を調べている。</p> <p>線虫 <i>C. elegans</i> と哺乳動物細胞をモデル生物として使い、生きたままの細胞のダイナミックな振る舞いを観察し、細胞と組織の形態形成を司る基盤メカニズムを解明する。特に、細胞が生体内の力発生を感知して化学シグナル伝達を調節する「力学化学カップリング」の役割を解き明かすことで、生体設計の普遍的原理を提唱する。更に、力発生の役割を解析するための技術開発を行い、細胞生物学・発生生物学・物理学・工学の視点を融合させた新しい研究領域の確立を目指す。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 背景     | <p>生体の中にある細胞は、たった一つの細胞「受精卵」からつくられる。受精卵は先ず、細胞内における空間パターンを「対称」から「非対称」に変換することで、細胞分裂・分化・組織形成などの生命現象に空間的な偏りを生み出す。この空間パターンの制御は、とても神秘的な生命現象であり、未だに多くの未解決な課題が残されている。</p> <p>細胞の空間パターンが異常になると、組織構造の破綻のみならず、癌化・神経変性・幹細胞不足などの疾患を引き起こすことから、空間パターン機構の解明は先天性疾患に対する医学アプローチの基盤形成に貢献する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 成果     | <p><b>対象分裂と非対称分裂の二者択一メカニズム</b></p> <p>多細胞生物では、体づくりの過程で細胞分裂が活発に行われる。細胞分裂の空間パターンは、対称分裂と非対称分裂の二種類に分類され、それぞれ細胞増殖と分化の多様性に寄与している。私達は、線虫の胚発生において対称分裂と非対称分裂を比較解析することで、二つの分裂様式は「細胞極性因子 PAR 複合体の相互作用による自律的な空間パターン形成」に依存していることを突き止めた。さらに PAR 複合体の相互作用を変動させることで、二つの細胞分裂様式を人為的に操作できることが実証された。これらの結果から、PAR 複合体が自律的にパターン形成する能力が、分裂様式の使い分けに重要な役割を果たしていることを解明した。本成果から、細胞分裂様式を人為的に操作する技術開発が促進されることが期待できる。</p> <p><b>細胞極性の破綻を回復させる機構の解析</b></p> <p>細胞極性の異常が引き起こす疾患の予防につながる仕組みの解明を目指して、線虫 PAR-1 キナーゼの欠損による致死性を抑える遺伝子突然変異を単離した。特に胚発生で見られる生殖顆粒の形成は、PAR-1 変異体では消失するが、二重変異体では顕著に回復することが確認される。ほぼ全ての変異は劣勢変異であり、これまでに同定した多くの変異はヒトを含む哺乳動物でも保存されていた。現在は、PAR-1 の上流制御因子である PAR-4 キナーゼに対しても、その欠損による致死性を抑える遺伝子突然変異を解析することで、PAR シグナル伝達的全貌解明に挑んでいる。</p> |

|       |                                                                                                                                                                                                      |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 今後の展望 | 力発生の生理的役割を解明するための技術開発を目的とし、光照射による細胞内温度変化を利用して標的因子を阻害する「光温度遺伝学法」を確立している。細胞内局所の温度変化は、高速温度感受性の遺伝子変異を導入した細胞骨格によって感知され、力発生の局所的変化へと変換される。この技術で、線虫初期胚における力発生の時空間パターンを操作し、力発生が細胞空間パターンの秩序化に及ぼす影響を解明することを目指す。 |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 【英語論文】

### 令和 3 年度

- Yukako Nishimura, Shidong Shi, Fang Zhang, Rong Liu, Yasuharu Takagi, Alexander D. Bershadsky, Virgile Viasnoff, James R. Sellers  
The formin inhibitor SMIFH2 inhibits members of the myosin superfamily  
Journal of Cell Science  
2021 April 27  
doi:10.1242/jcs.253708  
IF:5.285
- Yen Wei Lim, Fu-Lai Wen, Prabhat Shankar, Tatsuo Shibata, Fumio Motegi  
A balance between antagonizing PAR proteins specifies the pattern of asymmetric and symmetric divisions in *C. elegans* embryogenesis.  
Cell Reports. Volume  
2021 July 06  
doi:10.1016/j.celrep.2021.109326  
IF:9.423
- Kenji Kimura, Fumio Motegi  
Fluid dynamics in cellular patterning.  
Seminars in Cell and Developmental Biology  
2021 December  
doi:10.1016/j.semcd.2021.07.004  
IF:7.727
- Yukako Nishimura, Shidong Shi, Qingsen Li, Alexander D. Bershadsky, Virgile Viasnoff  
Crosstalk between myosin II and formin functions in the regulation of force generation and actomyosin dynamics in stress fibers.  
Cells & Development  
2021 December  
doi:10.1016/j.cdev.2021.203736  
IF:2.126

### 令和 4 年度

- Ana M. Pasapera, Sarah M. Heissler, Masumi Eto, Yukako Nishimura, Robert S. Fischer, Hawa R. Thiam, Clare M. Waterman  
MARK2 regulates directed cell migration through modulation of myosin II contractility and focal adhesion organization.

Current Biology  
2022 June  
doi: 10.1016/j.cub.2022.04.088  
IF: 10.9

## 【国内外の招待講演】

### 令和 3 年度

- ・ 茂木 文夫 第 64 回 HiHA 広島大学健康長寿研究拠点セミナー、広島大学（オンライン）、2021/4/21  
「細胞極性の脱構築と再構築」
- ・ 茂木 文夫, Singapore Developmental Biology Society monthly seminar, Singapore (online), 2021/7/1  
「Binary choice of asymmetric and symmetric cell divisions in *C. elegans* embryogenesis」
- ・ 茂木 文夫、日本生化学会北海道支部例会、オンライン、2021/7/10  
「細胞極性の脱構築と再構築」
- ・ 西村 有香子、光塾シンポジウム、札幌（オンライン）、2021/9/27  
「イメージングを基盤としたメカニクス計測：力によるアクチン繊維の動態制御」
- ・ 西村 有香子、第 44 回日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜、2021/12/1  
「フォルミン阻害剤 SMIFH2 はミオシンスーパーファミリーの活性を阻害する」
- ・ 茂木 文夫、群馬大学生体調節研究所セミナー、群馬大学、2021/12/13  
「細胞極性の脱構築と再構築」
- ・ 茂木 文夫, ICRReDD-Hokkaido University Five Attached Institutes Joint Symposium, Sapporo (online), 2022/3/7  
「Construction and deconstruction of metazoan cell polarity.」

### 令和 4 年度

- ・ 茂木 文夫, International joint symposium between Japan Society of developmental Biologists and Singapore Developmental Biology Society, Sapporo-Singapore (online), 2022/5/30  
「Binary choice of asymmetric and symmetric cell divisions in *C. elegans* embryogenesis」
- ・ 茂木 文夫, 55th Annual meeting of Japan Society of Developmental Biologists, Kanazawa Bunka Hall, 2022/6/3  
「Unveiling morphogenesis through theory and engineering」
- ・ 茂木 文夫, Engineering Mechanics of Cell and Tissue Morphogenesis 2022, Kanazawa University, 2022/6/4  
「Mechano-chemical control of cellular patterning」
- ・ 茂木 文夫、第一回細胞分裂研究会、遺伝学研究所（静岡県三島市）、2022/7/28  
「細胞極性の脱構築と再構築」
- ・ 茂木 文夫、生理学研究所・北海道大学遺伝子病制御研究 ジョイントシンポジウム リエゾンラボ炎症シンポジウム、北海道大学、2022/8/12  
「体細胞と生殖細胞の運命パターン秩序化」
- ・ 西村 有香子、第 60 回日本生物物理学会年会 シンポジウム、函館アリーナ、2022/9/1  
「Crosstalk between myosin II and formin in the regulation of force generation and actomyosin

dynamics in stress fibers」

- ・ 茂木 文夫、北海道大学部局横断シンポジウム、北海道大学、2022/10/28  
「力による生体秩序の創発」
- ・ 茂木 文夫、第 45 回日本分子生物学会年会、幕張メッセ（千葉県千葉市）、2022/12/2  
「Mechano-chemical feedbacks in embryonic patterning」
- ・ 木村 健二、群馬大学生体調節研究所セミナー、群馬大学、2022/12/12  
「細胞質流動が生まれるメカニズムとその生物学的意義の解析」

## 【外部資金獲得状況 令和 3 年度～令和 4 年度】

### 令和 3 年度

#### [ 科研費 ]

- ・ 日本学術振興会 科学研究費 国際共同研究加速基金（国際共同研究強化（B））  
茂木 文夫（代表）「微小管メカニクスが誘導する細胞極性パターンニング」
- ・ 日本学術振興会 科学研究費 国際共同研究加速基金（国際共同研究強化（B））  
西村 有香子（分担）「微小管メカニクスが誘導する細胞極性パターンニング」
- ・ 科学研究費 研究活動スタート支援  
西村 有香子（代表）「細胞メカノセンシング機構における微小管情報伝達の役割」

#### [ 助成金・寄附金 ]

- ・ 茂木 文夫 公益財団法人東レ科学振興会 2,200 万円
- ・ 茂木 文夫 一般財団法人 北海道 B 型肝炎訴訟オレンジ基金 200 万円
- ・ 茂木 文夫 公益財団法人武田科学振興財団 200 万円
- ・ 茂木 文夫 公益財団法人 中谷医工計測技術振興財団 500 万円
- ・ 茂木 文夫 公益財団法人寿原記念財団 150 万円
- ・ 西村 有香子 第 14 回資生堂 女性研究者サイエンスグラント 100 万円
- ・ 西村 有香子 公益信託 成茂動物科学振興基金 50 万円

### 令和 4 年度

#### [ 科研費 ]

- ・ 日本学術振興会 科学研究費 基盤研究（B）（一般）  
茂木 文夫（代表）「光温度遺伝学を活用した生体の自律的パターン形成の解析」
- ・ 日本学術振興会 科学研究費 学術変革領域研究（A）  
茂木 文夫（代表）「力が制御する生体秩序の創発」
- ・ 日本学術振興会 科学研究費 学術変革領域研究（A）  
茂木 文夫（代表）「体細胞と生殖細胞パターンの秩序化を創発する力学化学クロストーク」
- ・ 日本学術振興会 科学研究費 挑戦的研究（萌芽）  
茂木 文夫（分担）「細胞内にチューリングパターンは形成可能か」
- ・ 日本学術振興会 科学研究費 新学術領域研究  
西村 有香子（代表）「情報物理学でひもとく生命の秩序と設計原理、微小管が制御する力学－化学情報の変換メカニズム」

- ・日本学術振興会 科学研究費 基盤研究 (C)  
西村 有香子 (代表)「細胞外環境の機械的加工による接着斑メカノセンシング機構の解明」
- ・日本学術振興会 科学研究費 基盤研究 (B)  
木村 健二 (分担)「オルガネラ間サイズネットワーク機構の実験的検証」
- ・日本学術振興会 科学研究費 基盤研究 (C)  
木村 健二 (分担)「神経ペプチドによる細胞膜 FoF1-ATP synthase を介した器官形成機構」

[ 助成金・寄附金 ]

- ・茂木 文夫 公益財団法人ノバルティス科学振興財団 100 万円
- ・西村 有香子 公益財団法人 秋山記念生命科学振興財団 100 万円
- ・西村 有香子 公益財団法人寿原記念財団 150 万円

**【その他の研究活動 (国内外委員や学会運営、アウトリーチ活動等)】**

- ・茂木 文夫 日本細胞生物学会 理事
- ・茂木 文夫 第 74 回日本細胞生物学会大会 若手最優秀発表賞 選考委員
- ・茂木 文夫 日本細胞生物学会誌 Cell Structure and Function 編集委員 (Associate Editor)
- ・茂木 文夫 第 45 回日本分子生物学会年会 組織委員



## 病態研究部門－発生生理学分野

### 【構成員（令和6年3月31日現在）】

|          |                            |
|----------|----------------------------|
| 教授（特任含む） | 茂木 文夫                      |
| 講師（特任含む） | 木村 健二、西村 有香子               |
| 助教（特任含む） | 山本 一徳                      |
| 技術専門職員   | 松野 亜美                      |
| 事務補佐員    | 森田 沙織                      |
| 学部学生     | 理学部 4 年：近藤 龍樹              |
| 大学院生     | 総合化学院修士課程 1 年：石飛 鷹丸、佐々木 若菜 |

### 【研究活動の状況】

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | 生体パターンの秩序化における力学作用の機能解析                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 研究概要   | <p>私達の研究グループは、生体の空間パターンを司るメカニズム、特に細胞と組織を「対称から非対称へ誘導する仕組み」を明らかにすることで、生体設計の原理を解き明かし、パターン形成の破綻が引き起こす様々な疾患との因果関係を調べている。</p> <p>線虫 <i>C. elegans</i> と哺乳動物細胞をモデル生物として使い、生きたままの細胞のダイナミックな振る舞いを観察し、細胞と組織の形態形成を司る基盤メカニズムを解明する。特に、細胞が生体内の力発生を感知して化学シグナル伝達を調節する「力学化学カップリング」の役割を解き明かすことで、生体設計の普遍的原理を提唱する。更に、力発生の役割を解析するための技術開発を行い、細胞生物学・発生生物学・物理学・工学の視点を融合させた新しい研究領域の確立を目指す。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 背景     | <p>生体の中にある細胞は、たった一つの細胞「受精卵」からつくられる。受精卵は先ず、細胞内における空間パターンを「対称」から「非対称」に変換することで、細胞分裂・分化・組織形成などの生命現象に空間的な偏りを生み出す。この空間パターンの制御は、とても神秘的な生命現象であり、未だに多くの未解決な課題が残されている。</p> <p>細胞の空間パターンが異常になると、組織構造の破綻のみならず、癌化・神経変性・幹細胞不足などの疾患を引き起こすことから、空間パターン機構の解明は先天性疾病に対する医学アプローチの基盤形成に貢献する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 成果     | <p><b>卵母細胞形成を司る力学化学カップリング機構の解明</b></p> <p>卵子の品質管理における力学的プロセスに着目し、細胞質流れと形態形成の「卵子形成メカニクス」機構を理解して、この力学作用の方向や強度を操作することから、力学作用が卵子の品質管理を制御する仕組みを解析した。線虫における卵母細胞の形成は、U 字型チューブ構造の生殖腺内で進行し、生殖腺が折れ曲がるループ領域の手前で、細胞質流れ・形態変化・細胞死・減数分裂進行が起こり、卵子へと成熟する。これまでに卵母細胞の形態変化に関わる遺伝子の探索から、アクチン骨格・細胞死制御因子・E- カドヘリン<sup>HMR-1</sup>・低分子量 GTPase<sup>RAC-1</sup>・生殖腺の折れ曲がりに関連する因子などを同定した。現在は、上記の因子群が細胞質流れ・形態変化・細胞死・減数分裂の進行を連携させる分子機構の解明を進めている。</p> <p><b>細胞極性の破綻を回復させる機構の解析</b></p> <p>細胞極性の異常が引き起こす疾患の予防につながる仕組みの解明を目指して、線虫 PAR-1 キナーゼの欠損による致死性を抑える遺伝子突然変異を単離した。特に胚発生で見られる生殖顆粒の形成は、PAR-1 変異体では消失するが、二重変異体では顕著に回復することが確認される。ほぼ全ての変異は劣勢変異であり、これまでに同定した多くの変異はヒトを含む哺乳動物でも保存されていた。現在は、PAR-1 の上流制御因子である PAR-4 キナーゼに対しても、その欠損による致死性を抑える遺伝子突然変異を解析することで、PAR シグナル伝達の全貌解明に挑んでいる。</p> |



|       |                                                                                                                                                                                                      |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 今後の展望 | 力発生の生理的役割を解明するための技術開発を目的とし、光照射による細胞内温度変化を利用して標的因子を阻害する「光温度遺伝学法」を確立している。細胞内局所の温度変化は、高速温度感受性の遺伝子変異を導入した細胞骨格によって感知され、力発生の局所的変化へと変換される。この技術で、線虫初期胚における力発生の時空間パターンを操作し、力発生が細胞空間パターンの秩序化に及ぼす影響を解明することを目指す。 |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 【英語論文】

### 令和5年度

- ・ Kazunori Yamamoto, Fumio Motegi

Cell polarity: Adapting the PAR cascade to diverse cellular contexts

Current Biology

23 October 2023

Doi: 10.1016/j.cub.2023.08.083

IF: 9.2

## 【国内外の招待講演】

### 令和5年度

- ・ 西村 有香子

第75回日本細胞生物学会大会

奈良県コンベンションセンター（奈良市），2023.6.30

国内学会 シンポジウム

- ・ 茂木 文夫

テマセク生命科学研究所マンスリーセミナー

テマセク生命科学研究所（シンガポール），2023.9.14

国際セミナー

- ・ 西村 有香子

第32回日本バイオイメーシング学会学術集会

北海道大学，2023.11.03

国内学会 シンポジウム

- ・ 西村 有香子

第61回日本生物物理学会年会

名古屋国際会議場（名古屋市），2023.11.14

国内学会 シンポジウム

- ・ 西村 有香子

RIKEN BDR "Women and Future in Science" セミナー

理化学研究所 生命機能科学研究センター（神戸市），2023.11.21

セミナー

- ・ 茂木 文夫

ASCB CELL BIO 2023

Boston Convention & Exhibition Center（アメリカ・ボストン），2023.12.03

国際学会 シンポジウム

- ・木村 健二  
第 46 回日本分子生物学会年会  
神戸国際会議場、神戸国際展示場、神戸ポートピアホテル（神戸市），2023.12.06  
国内学会 シンポジウム
- ・茂木 文夫  
定量生物学の会第十一回年会  
東京大学生産技術研究所，2024.1.06  
国内学会 シンポジウム
- ・茂木 文夫  
シンガポール国立大学メカノバイオロジー研究所マンスリーセミナー  
メカノバイオロジー研究所（シンガポール），2024.1.19  
国際セミナー

## 【外部資金獲得状況 令和 5 年度】

### [ 科研費 ]

|            |       |                         |         |
|------------|-------|-------------------------|---------|
| 茂木 文夫（代表）  | 科学研究費 | 国際共同研究加速基金（国際共同研究強化（B）） | 290 万円  |
| 茂木 文夫（代表）  | 科学研究費 | 基盤研究（B）（一般）             | 170 万円  |
| 茂木 文夫（代表）  | 科学研究費 | 学術変革領域研究（A）（総括班）        | 910 万円  |
| 茂木 文夫（代表）  | 科学研究費 | 学術変革領域研究（A）（計画研究班）      | 1200 万円 |
| 茂木 文夫（分担）  | 科学研究費 | 挑戦的研究（萌芽）               | 30 万円   |
| 西村 有香子（代表） | 科学研究費 | 新学術領域研究                 | 150 万円  |
| 西村 有香子（代表） | 科学研究費 | 基盤研究（C）                 | 50 万円   |
| 木村 健二（分担）  | 科学研究費 | 基盤研究（B）                 | 40 万円   |
| 木村 健二（分担）  | 科学研究費 | 基盤研究（C）                 | 20 万円   |
| 山本 一徳（分担）  | 科学研究費 | 基盤研究（B）                 | 260 万円  |

### [ 助成金 ]

|        |                                               |        |
|--------|-----------------------------------------------|--------|
| 茂木 文夫  | 公益財団法人 三菱財団                                   | 500 万円 |
| 茂木 文夫  | 公益財団法人 第一三共生命科学研究振興財団                         | 200 万円 |
| 茂木 文夫  | 公益財団法人 内藤記念科学振興財団                             | 60 万円  |
| 茂木 文夫  | 公益財団法人 上原記念生命科学財団                             | 50 万円  |
| 茂木 文夫  | 公益財団法人 中谷医工計測技術振興財団                           | 86 万円  |
| 茂木 文夫  | 公益財団法人 セコム科学技術振興財団                            | 100 万円 |
| 茂木 文夫  | 公益財団法人 中外創薬科学財団                               | 40 万円  |
| 茂木 文夫  | The Company of Biologists Ltd. Meeting Grants | £ 2500 |
| 西村 有香子 | 一般財団法人 北海道 B 型肝炎訴訟オレンジ基金                      | 200 万円 |

## 【その他の研究活動（国内外委員や学会運営、アウトリーチ活動等）】

|        |                                                              |
|--------|--------------------------------------------------------------|
| 茂木 文夫  | 日本細胞生物学会 理事                                                  |
| 茂木 文夫  | 日本細胞生物学会誌 Cell Structure and Function 編集委員（Associate Editor） |
| 茂木 文夫  | 第 32 回日本バイオイメーシング学会学術集会 組織委員                                 |
| 西村 有香子 | 第 32 回日本バイオイメーシング学会学術集会 組織委員                                 |

## 病態研究部門－感染腫瘍学分野

### 【構成員（令和 5 年 3 月 31 日現在）】

|           |                |
|-----------|----------------|
| 准教授（特任含む） | 紙谷 尚子          |
| 技術補助員     | 安藤 香織          |
| 研究生       | 遺伝子病制御研究所：趙 鵬宇 |
| 留学生       | 趙 鵬宇（中国）       |

### 【研究活動の状況】

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | ピロリ菌感染に起因する胃がん発症機構の解明                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 研究概要   | CagA 陽性ピロリ菌は、菌が保有する IV 型分泌機構を介して CagA タンパク質を胃上皮細胞内に注入する。細胞内に侵入した CagA タンパク質は、細胞内の複数の標的タンパク質と特異的に結合し、細胞内シグナルに異常をきたすことで、胃上皮細胞のがん化を促すと考えられている。当分野では、ピロリ菌感染を背景とした胃がんにおける CagA の役割を解明し、新規の胃がん予防法・治療法の開発に貢献することを目指している。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 背景     | 胃がんは日本人の部位別がん死亡の第 3 位を占めており、毎年 4 万人以上が胃がんで命を落としている。2014 年、世界保健機構の国際がん研究期間（IARC）は、全世界の胃がんの 78% はピロリ菌感染に起因すると発表した。特に、cagA 遺伝子を保有する CagA 陽性ピロリ菌の感染は、胃がん発症の最大の危険因子となる。世界的には CagA 陽性株の占める割合は 60% 程度であるが、日本人の胃から採取されるピロリ菌は、ほぼ 100% CagA 陽性株である。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 成果     | ピロリ菌 CagA は、細胞極性の形成と維持に必須の役割を担う PAR1b/MARK2 に結合し、そのキナーゼ活性を抑制する。新規知見として、CagA が PAR1b 抑制を介して、BRCA1 の核移行を阻止することを見出した。その分子機序として、CagA/PAR1b 相互作用の結果、BRCA1 の核移行に必須である Ser616 リン酸化が阻害されることを明らかにした。BRCA1 は DNA 複製フォークを保護する役割を持つことに加え、DNA 二本鎖切断（DSBs）を正確に修復する相同組換えに必須の役割を担う。CagA は核内 BRCA1 を減少させることによって DNA 複製フォークを不安定化し、DSBs を誘導した。さらに、CagA 陽性細胞では、相同組換え修復が抑制されたことから、生じた DSBs が変異誘発性の修復経路によって修復されることが示唆された。そこで、ピロリ菌感染者の胃上皮細胞への CagA 注入を模倣する実験として、培養細胞に CagA を断続的に長期間発現させ、人工的に遺伝子変異を誘導する実験を試みた。その結果、CagA 発現細胞では、BRCAness に特徴的な COSMIC signature である Signature 3 および ID6 が誘導された。従って、CagA 陽性ピロリ菌は、一過性の BRCAness を介して細胞をがん化させることが示唆された。 |
| 今後の展望  | ピロリ菌 CagA は DSBs を誘導することに加え、DSBs の正確な修復経路である相同組換え修復を抑制する。一方、CagA は BRCAness に特徴的な遺伝子変異パターンを誘導する。これらの事実は、CagA によって誘導された DSBs が変異誘発性の DSB 修復経路によって修復されることを示唆している。そこで、CagA が変異誘発性の DSB 修復経路である非相同末端結合ならびにマイクロホモロジー媒介末端結合を活性化する可能性を検討する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

### 【英語論文】

#### 令和 3 年度

- Shrestha R, Murata-Kamiya N, Imai S, Yamamoto M, Tsukamoto T, Nomura S, Hatakeyama M. Mouse gastric epithelial cells resist CagA delivery by the *Helicobacter pylori* type IV secretion

system. *International Journal of Molecular Science*, 23 (5), 2492, 2022. (2022 Feb) doi: 10.3390/ijms23052492. IF: 5.6

- ・ Kolinjivadi AM, Sankar H, Choudhary R, Tay LS, Tan TZ, Murata-Kamiya N, Voon DC, Kappei D, Hatakeyama M, Krishnan V, Ito Y. The *H. pylori* CagA oncoprotein induces DNA double strand breaks through Fanconi Anemia pathway downregulation and replication fork collapse. *International Journal of Molecular Science*, 23 (3), 1661, 2022. (2022 Jan) doi: 10.3390/ijms23031661. IF: 5.6
- ・ Imai S, Ooki T, Murata-Kamiya N\*, Komura D, Tahmina K, Wu W, Takahashi-Kanemitsu A, Knight CT, Kunita A, Suzuki N, Tsuboi M, Hata M, Hayakawa Y, Ohnishi N, Ueda K, Fukayama M, Ushiku T, Ishikawa S, Hatakeyama M\*. *Helicobacter pylori* CagA elicits BRCAness to induce genome instability that may underlie bacterial gastric carcinogenesis. *Cell Host Microbe*, 29 (6), 941-958, 2021. \*Co-corresponding authors. (2021 Jun) doi: 10.1016/j.chom.2021.04.006. IF: 30.3

#### 令和 4 年度

- ・ Murata-Kamiya N, Hatakeyama M. *Helicobacter pylori*-induced DNA double-stranded break in the development of gastric cancer. *Cancer Science*, 113 (6), 1909-1918, 2022. (2022 Jun) doi: 10.1111/cas.15357. IF: 5.7

#### 【国内外の招待講演】

##### 令和 3 年度

- ・ 紙谷尚子「ピロリ菌 CagA によるゲノム不安定性の誘導」令和 3 年度「感染・免疫・がん・炎症」全国共同研究拠点シンポジウム, オンライン開催, 2022 年 3 月 28 日

##### 令和 4 年度

- ・ 紙谷尚子「ピロリ菌感染と胃がん発症」日本女性科学者の会 (SJWS) 新春シンポジウム 2023, オンライン開催, 2023 年 1 月 7 日

#### 【外部資金獲得状況 令和 3 年度～令和 4 年度】

令和 3 年度 科研費・基盤研究 (C) 1,560,000 円 (直接経費 1,200,000 円、間接経費 360,000 円)

令和 4 年度 科研費・基盤研究 (C) 1,560,000 円 (直接経費 1,200,000 円、間接経費 360,000 円)

令和 4 年度 日本ヘリコバクター学会基礎研究助成金 500,000 円

#### 【その他の研究活動 (国内外委員や学会運営、アウトリーチ活動等)】

日本癌学会・評議員

北海道医学会・評議員

日本分子生物学会・会員

日本ヘリコバクター学会・会員

日本環境変異原ゲノム学会・会員

日本女性科学者の会・会員

## 病態研究部門－感染腫瘍学分野

### 【構成員（令和 6 年 3 月 31 日現在）】

|           |                |
|-----------|----------------|
| 准教授（特任含む） | 紙谷 尚子          |
| 技術補助員     | 安藤 香織          |
| 研究生       | 遺伝子病制御研究所：趙 鵬宇 |
| 留学生       | 趙 鵬宇（中国）       |

### 【研究活動の状況】

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | ピロリ菌感染に起因する胃がん発症機構の解明                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 研究概要   | CagA 陽性ピロリ菌は、菌が保有する IV 型分泌機構を介して CagA タンパク質を胃上皮細胞内に注入する。細胞内に侵入した CagA タンパク質は、細胞内の複数のヒトタンパク質と特異的に結合し、細胞内シグナルに異常をきたすことで、胃上皮細胞のがん化を促すと考えられている。当分野では、ピロリ菌感染を背景とした胃がんにおける CagA の役割を解明し、新規の胃がん予防法・治療法開発の基盤構築に貢献することを目指している。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 背景     | 胃がんは日本人の部位別がん死亡の第 3 位を占めており、毎年 4 万人以上が胃がんで命を落としている。2014 年、世界保健機構の国際がん研究期間（IARC）は、全世界の胃がんの 78% はピロリ菌感染に起因すると発表した。特に、 <i>cagA</i> 遺伝子を保有する CagA 陽性ピロリ菌の感染は、胃がん発症の最大の危険因子となる。世界的には CagA 陽性株の占める割合は 60% 程度であるが、日本人の胃から採取されるピロリ菌は、ほぼ 100% CagA 陽性株である。                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 成果     | 胃上皮細胞において、ピロリ菌 CagA は細胞極性制御キナーゼ PAR1b/MARK2 に結合し、そのキナーゼ活性を抑制する。我々は近年、CagA によって PAR1b が抑制されることで、BRCA1 の細胞質から核内への移行が阻止されることを見出した。BRCA1 は遺伝性乳がん・卵巣がん抑制遺伝子産物として知られ、核内で DNA 複製フォークを保護する役割を担う。CagA は核内 BRCA1 を減少させることによって DNA 複製フォークを不安定化し、DNA 二本鎖切断（DSB）を誘導した。DSB の主たる修復経路として、相同組換えと非相同末端結合が挙げられる。このうち、相同組換えのみが DSB 修復の際に変異を伴わない正確な修復経路である。BRCA1 は相同組換えに必須の役割を担うことから、CagA 陽性細胞では、相同組換え修復が抑制された。よって、CagA 陽性細胞では、生じた DSB が変異誘発性の修復経路によって修復される可能性が考えられた。そこで、非相同末端結合を検出するレポーターベクターを用いて、CagA 陽性ピロリ菌感染細胞における DSB 修復活性を解析した。その結果、CagA 陽性ピロリ菌感染は、非相同末端結合には影響しないことが明らかになった。 |
| 今後の展望  | DSB の主たる修復経路は相同組換えと非相同末端結合であるが、他にも、変異誘発性のマイクロホモロジー媒介末端結合が存在する。培養細胞に CagA を約 80 日間発現させた実験では、BRCA1 関連遺伝子変異がんに特徴的な遺伝子変異パターン（Signature 3 および ID6）が誘導されることを明らかにしている。今後、CagA がマイクロホモロジー媒介末端結合による DSB 修復に与える効果を検討する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

### 【国内外の招待講演】

#### 令和 5 年度

- ・紙谷尚子「*Helicobacter pylori* induces genome instability to promote gastric carcinogenesis」第 18 回生命科学研究所ネットワーク国際シンポジウム，東京医科歯科大学，2023 年 10 月 5 日

**【外部資金獲得状況 令和5年度】**

科研費・基盤研究（C）1,430,000 円（直接経費 1,100,000 円、間接経費 330,000 円）

**【その他の研究活動（国内外委員や学会運営、アウトリーチ活動等）】**

日本癌学会・評議員

北海道医学会・評議員

日本分子生物学会・会員

日本ヘリコバクター学会・会員

日本環境変異原ゲノム学会・会員

日本女性科学者の会・会員



## 疾患制御研究部門－免疫機能学分野

### 【構成員（令和 5 年 3 月 31 日現在）】

|                   |                         |
|-------------------|-------------------------|
| 教授（特任含む）          | 近藤 亨（兼）                 |
| 准教授（特任含む）         | 北村 秀光                   |
| 大学院生              | 医学院博士課程 4 年：沈 煒棟        |
| ビジティング<br>スチューデント | 医学院博士課程 4 年：志智 俊介、木村 沙織 |
|                   | 医学院博士課程 2 年：中本 裕紀       |
|                   | 医学院博士課程 1 年：白川 智沙斗      |

### 【研究活動の状況】

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | 免疫機能の制御メカニズム解明と感染症・がん・アレルギー・免疫関連疾患治療への応用                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 研究概要   | <p>当分野は、生体の恒常性を維持する免疫系において重要な働きをもつ樹状細胞とヘルパー T 細胞を基軸とした免疫機能の制御メカニズムを解明し、感染症、がん、アレルギー、自己免疫病などの免疫関連疾患に対する新しい治療法の開発に繋ぐ研究を行っている。</p> <p>さらに、本研究で得られた基盤的研究成果をもとに、北大病院・大学院医学研究院と連携したトランスレーショナルリサーチを展開し、社会に貢献することも目指している。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 背景     | <p>私たちの健康維持にとって重要な免疫系は、通常様々な免疫担当細胞群が互いに協力し合い、ウイルスや細菌など外来由来の異物やウイルス感染細胞やがん細胞など自己にとって好ましくない細胞を排除している。しかしながら、これらの免疫機能が破綻すると、重篤な感染症、アレルギー疾患や自己免疫疾患、がんの発生に至ると考えられる。</p> <p>そこで当分野では、樹状細胞、ヘルパー T 細胞やキラー T 細胞を基軸とした免疫機能の制御メカニズムを精査し、がん、感染症、アレルギー、自己免疫病などの免疫関連疾患に対する新しい免疫療法の開発に応用可能な科学的エビデンスの蓄積を目的として研究を推進している。</p>                                                                                                                                                                                                                                 |
| 成果     | <p>肝がんマウスモデルを構築し、担がん生体内での抗腫瘍免疫とがん細胞の転移巣形成に着目した研究を行った結果、I 型 IFN を介した STAT1 シグナル伝達経路の活性化が抗腫瘍効果に重要であること、IFN シグナル依存的に神経ペプチドニューローキニン A の受容体 NK2R の発現が CD8 陽性 T 細胞誘導され、抗腫瘍エフェクター T 細胞の導入に関与することを確認した。これらの研究成果から、自然免疫アジュバントの投与による I 型 IFN の誘導を介した STAT1 の活性化により、より効果の高いがん治療の開発に応用できると考えられた。</p> <p>ヒト臨床検体を使用し、被験者の血清中に含まれる細胞性免疫や液性免疫を調節する作用効果やがんの悪性化に関連する機能性マイクロ RNA を探索・同定した。これらを新たなバイオマーカーとして解析、評価することで、被験者、個々の免疫状態やがんの悪性化を判定する解析手法、評価システムを構築した。</p> <p>これらの研究成果・進捗については、国際的な科学論文および学会での発表等を通じて世界の研究者に発信するとともに、講義やセミナーを通じて、学生や一般の方々にも説明を行った。</p> |
| 今後の展望  | <p>当分野で実施したマウス生体モデルにより得た知見、情報をもとに、今後、北大病院・大学院医学研究院と連携してヒト臨床検体を精査し、感染症やがんの治療、予防に資する炎症・免疫機能を制御する下流・関連分子を同定し、神経ペプチドシグナルやマイクロ RNA を介した宿主免疫応答やがんの悪性化メカニズムを明らかにすることで、新規治療法の開発に繋ぐ。さらにワクチンや治療薬の臨床効果や副作用の発生の予見に有用なヒト免疫体質診断技術を開発し、より効果・精度の高い個別化医療に貢献する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

## 【英語論文】

### 令和 3 年度

1. Okada N, Sugiyama K, Shichi S, Shirai Y, Goto K, Sakane F, Kitamura H, Taketomi A. Combination therapy for hepatocellular carcinoma with diacylglycerol kinase alpha inhibition and anti-programmed cell death-1 ligand blockade. *Cancer Immunol Immunother*, 2021 Sep, 71:889-903.
2. Kosaka A, Ishibashi K, Nagato T, Kitamura H, Fujiwara Y, Yasuda S, Nagata M, Harabuchi S, Hayashi R, Yajima Y, Ohara K, Kumai T, Aoki N, Komohara Y, Oikawa K, Harabuchi Y, Kitada M, Kobayashi H, Ohkuri T. CD47 blockade enhances the efficacy of intratumoral STING-targeting therapy by activating phagocytes. *J Exp Med*, 2021 Nov 1, 218:e20200792.

### 令和 4 年度

1. Xiang H, Toyoshima Y, Shen W, Wang X, Okada N, Kii S, Sugiyama K, Nagato T, Kobayashi H, Ikeo K, Hashimoto S, Tanino M, Taketomi A, Kitamura H. IFN-  $\alpha$  /  $\beta$  -mediated NK2R expression is related to the malignancy of colon cancer cells. *Cancer Sci*, 2022 May 31, 113:2513-2525.
2. Kii S, Kitamura H, Hashimoto S, Ikeo K, Ichikawa N, Yoshida T, Homma S, Tanino M, Taketomi A. STAT1-mediated induction of Ly6c-expressing macrophages are involved in the pathogenesis of an acute colitis model. *Inflamm Res*, 2022 Aug 1, 71:1079-1094.
3. Endo K, Sawa T, Kitamura H, Umezawa K, Makabe H, Tanaka S. Procyanidin B2 3,3'-di-O-gallate suppresses IFN-  $\gamma$  production in murine CD4<sup>+</sup> T cells through the regulation of glutamine influx via direct interaction with ASCT2. *Int Immunopharmacol*, 2022 Dec 23, 115:109617.
4. Wang X, Xiang H, Toyoshima Y, Shen W, Shichi S, Nakamoto H, Kimura S, Sugiyama K, Homma S, Miyagi Y, Taketomi A, Kitamura H. Arginase-1 inhibition reduces migration ability and metastatic colonization of colon cancer cells. *Cancer Metab*, 2023 Jan 13, 11:1.
5. Shen W, Wang X, Xiang H, Shichi S, Nakamoto H, Kimura S, Sugiyama K, Taketomi A, Kitamura H. IFN-  $\gamma$  -STAT1-mediated NK2R expression is involved in the induction of antitumor effector CD8<sup>+</sup> T cells in vivo. *Cancer Sci*, 2023 Feb 14, 114:1816-1829.

## 【国内外の招待講演】

### 令和 3 年度

1. 北村 秀光：第 5 回 Sapporo Immunotherapy Evening「がんの再発・転移を制御する新たな免疫治療法の開発」札幌（web 開催），2022/1/21

### 令和 4 年度

1. 北村 秀光：第 124 回 北海道癌談話会シンポジウム「IL-6 シグナル制御とがん治療」北海道大学医学部臨床大講堂 札幌（web ハイブリッド開催），2022/8/6
2. 北村 秀光：第 3 回 信州機能性食品開発研究会「生活習慣病対策と免疫体質改善に資する機能性食品の探索と同定」信州大学（web 開催），2022/12/16

#### 【外部資金獲得状況 令和3年度～令和4年度】

1. 日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究（C）北村秀光（代表）「神経ペプチドシグナルによる消化器がんの再発・転移制御メカニズムの解明」
2. 科学技術振興機構 A-STEP（研究成果最適展開支援プログラム）トライアウト 北村秀光（代表）「ウイルス感染予防・治療を最適化するヒト免疫体質診断システムの開発研究」
3. 科学技術振興機構 A-STEP（研究成果最適展開支援プログラム）トライアウト 北村秀光（代表）「人工核酸 BNA 合成技術を基盤とした生体内単一細胞検出試薬の開発」
4. 株式会社理研ジェネシス 共同研究 北村秀光（代表）「免疫機能およびがんの悪性を制御する低分子核酸誘導体の開発」
5. 株式会社ディーエイチシー 共同研究 北村秀光（代表）「プラセンタサプリメントの製法改良及び有用成分の分析」
6. 株式会社カネカ 共同研究 北村秀光（代表）「がんに対する動物評価モデルの確立」

#### 【その他の研究活動（国内外委員や学会運営、アウトリーチ活動等）】

1. 日本癌学会・評議員（北村秀光）
2. 日本がん免疫学会・評議員（北村秀光）
3. 日本免疫治療学会・運営委員（北村秀光）
4. 北海道医学会・評議員（北村秀光）
5. 文部科学省 科学技術・学術政策研究所（NISTEP）・専門調査員（北村秀光）

## 疾患制御研究部門－分子間情報分野

### 【構成員（令和 5 年 3 月 31 日現在）】

|          |                                          |
|----------|------------------------------------------|
| 教授（特任含む） | 田中 一馬                                    |
| 助教（特任含む） | 岸本 拓磨                                    |
| 研究支援推進員  | 伊藤 絵里子                                   |
| 事務補助員    | 栗林 朋子                                    |
| 大学院生     | 生命科学院修士課程 2 年：錢 宇恒<br>生命科学院修士課程 1 年：楊 梓桐 |
| 留学生      | 錢 宇恒（中国）、楊 梓桐（中国）                        |

### 【研究活動の状況】

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | 生体膜脂質非対称性と細胞膜ステロールの生理機能                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 研究概要   | 細胞膜やゴルジ体、エンドソームの膜脂質非対称性を形成して制御するフリッパー（4 型 P-Type ATPase）の機能の解明を中心にして、脂質非対称性の生理的意義を明らかにする。また、ステロールは通常は細胞膜の脂質二重層内に埋め込まれて存在するが、二重層の表層に露出した状態が存在することが明らかにされており、その制御について解析を進める。これらの研究は出芽酵母をモデル系に用いて行う。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 背景     | 細胞膜をはじめ、生体膜のリン脂質二重層では脂質分子種は非対称に分布していることが知られている。例えば細胞膜ではフォスファチジルセリン（PS）やフォスファチジルエタノールアミンは細胞質側の層に、フォスファチジルコリンやスフィンゴミエリンは細胞外側の層に多く分布するが、その生理的意義については解明すべき点が多いと考えられる。また、細胞が有するコレステロールの殆どは細胞膜に分布するが、その分布様式や制御機構についても不明な点が多く残されている。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 成果     | Neol はゴルジ体に局在するフリッパーであるが、機能の詳細は明らかではない。我々は neol 変異体の致死性を抑圧する変異としてゴルジ体膜タンパク質 Cfs1 を見出している。Cfs1 の機能は不明であるが、neol cfs1 二重変異株は野生株のように一見正常に増殖する。しかしながら、neol cfs1 変異株には脂質非対称性の制御に何らかの異常が生じているものと考え、解析を進めている。今回、neol cfs1 株細胞は高塩濃度（1M NaCl）や栄養飢餓といったストレスに対して高い感受性を示し、死滅することを明らかにした。ストレス感受性の原因について解析したところ、本来細胞膜へ輸送されるべきタンパク質がゴルジ体に蓄積していることが明らかとなった。興味深いことに、1M NaCl による増殖及び小胞輸送欠損は 0.2 M KCl によって抑圧されたことから、neol cfs1 変異株ではゴルジ体においてイオンホメオスタシスに異常が生じていることが示唆された。<br>一方、酵母のステロールであるエルゴステロールが細胞膜表層に露出した状態を認識するプローブを開発し、これを用いて細胞膜エルゴステロール分布に異常を示す変異株のスクリーニングを行った。得られた変異株のうち、細胞膜から小胞体へエルゴステロールを輸送する Lam 遺伝子変異株と、PS を合成する Cho1 遺伝子の変異株では細胞膜にエルゴステロールが露出した状態になっていること、更に、両者の二重変異株が致死となることを見出した。この lam cho1 二重変異株ではエルゴステロールが異常蓄積しており、また、細胞膜に異常な膜陥入構造が生じていることが明らかとなった。 |

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 今後の展望 | <p>ゴルジ体やエンドソームに局在するフリッパーズの機能については、脂質の二重層間輸送が、直接的に輸送小胞の形成に関わることが提唱されてきたが、分子レベルではまだ証明されていない。一方、生体膜には多くの膜タンパク質が存在することから、脂質非対称性が何らかの膜タンパク質の機能を制御している可能性は十分に考えられる。今回の <i>neo1 cfs1</i> 変異株の解析から、ゴルジ膜における脂質非対称性の制御がストレスに応答したイオンホメオスタシスの維持やゴルジ体のインテグリティーに関与する可能性が出てきている。従って、フリッパーズ変異株で見られる小胞輸送欠損は、ゴルジ体膜全体の機能異常に原因があるのかも知れない。今後はこれらの点に焦点を当てて解析を進める必要がある。</p> <p>細胞膜上におけるステロールの分布を制御する因子として、Lam と Chol を見出して解析した。Lam は細胞膜からのエルゴステロール輸送を介して、また Chol は PS によるエルゴステロールの細胞膜脂質二重層内への埋め込みを介して、それぞれステロールのホメオスタシス維持に関与していると考えられる。今回の研究で Lam 及び Chol の機能が同時に破綻すると、ステロールレベルの異常な上昇や膜陥入構造の形成といった、細胞膜に致死的な異常が生じることが明らかとなった。今後はステロールの異常蓄積が細胞膜にどのような構造的異常を引き起こすのかについて、より詳細に解析を進める必要がある。</p> |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 【英語論文】

### 令和 3 年度

1. Phospholipid flippases and Sfk1 are essential for the retention of ergosterol in the plasma membrane.  
Takuma Kishimoto, Tetsuo Mioka, Eriko Itoh, David E Williams, Raymond J Andersen, Kazuma Tanaka.  
Mol Biol Cell. 2021 Jul 15;32(15):1374-1392.
2. Characterization of micron-scale protein-depleted plasma membrane domains in phosphatidylserine-deficient yeast cells.  
Tetsuo Mioka, Tian Guo, Shiyao Wang, Takuma Tsuji, Takuma Kishimoto, Toyoshi Fujimoto, Kazuma Tanaka.  
J Cell Sci. 2022 Mar 1;135(5):jcs256529.

### 令和 4 年度

1. Plasma membrane phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate is critical for determination of epithelial characteristics.  
Kaori Kanemaru, Makoto Shimosawa, Manabu Kitamata, Rikuto Furuishi, Hinako Kayano, Yui Sukawa, Yuuki Chiba, Takatsugu Fukuyama, Junya Hasegawa, Hiroki Nakanishi, Takuma Kishimoto, Kazuya Tsujita, Kazuma Tanaka, Toshiki Itoh, Junko Sasaki, Takehiko Sasaki, Kiyoko Fukami, Yoshikazu Nakamura.  
Nat Commun. 2022 May 9;13(1):2347.



## 【外部資金獲得状況 令和3年度～令和4年度】

### 令和3年度

＜文部科学省 科学研究費助成事業＞

1. 田中 一馬 基盤研究 (C) (一般)  
「ゴルジ体膜における脂質非対称性の生理的意義の解明」(継続) ¥600,000
2. 岸本 拓磨 基盤研究 (C) (一般)  
「細胞膜ステロールの維持に関わる因子の機能解明と新たな因子の探索」¥1,500,000

＜研究助成金＞

1. 岸本 拓磨 公益財団法人 発酵研究所 (一般研究助成)  
「出芽酵母可視化スクリーニングによる活性化ステロール分布領域制御因子の特定と制御機構の解明」  
¥3,000,000

### 令和4年度

＜文部科学省 科学研究費助成事業＞

1. 田中 一馬 基盤研究 (C) (一般)  
「ゴルジ体膜における脂質非対称性の生理的意義の解明」(継続) ¥600,000
2. 岸本 拓磨 基盤研究 (C) (一般)  
「細胞膜ステロールの維持に関わる因子の機能解明と新たな因子の探索」(継続) ¥700,000

## 【その他の研究活動 (国内外委員や学会運営、アウトリーチ活動等)】

＜令和4年度 共同利用・共同研究拠点事業＞

(国内共同研究)

1. 「自然免疫応答に関わるゴルジ体膜脂質ドメインの動態解析」(継続)  
代表研究者：田口友彦、参加教員：田中一馬、岸本拓磨、研究者総数6名
2. 「生体膜脂質スフィンゴミエリンの新規生合成・輸送経路の解明」(継続)  
代表研究者：酒井祥太、参加教員：田中一馬、岸本拓磨、研究者総数5名
3. 「TBK1が活性化する脂質ドメインの同定」(継続)  
代表研究者：向井康治朗、参加教員：田中一馬、岸本拓磨、研究者総数6名
4. 「腎糸球体上皮細胞突起形成に関わる細胞膜脂質の特定とその機能解析」(継続)  
代表研究者：齊藤康二、参加教員：田中一馬、岸本拓磨、研究者総数5名

＜学外の各種委員＞

田中一馬 北海道医学会 編集幹事  
Cell Structure and Function 編集委員

＜学会等の活動状況・所属学会＞

田中一馬 日本生化学会 評議員  
北海道医学会 評議員  
日本分子生物学会 会員



日本細胞生物学会 会員  
酵母遺伝学フォーラム 会員

岸本拓磨 日本脂質生化学会 会員  
日本生化学会 会員  
日本細胞生物学会 会員  
酵母遺伝学フォーラム 会員

## 疾患制御研究部門－分子間情報分野

### 【構成員（令和 6 年 3 月 31 日現在）】

|          |                    |
|----------|--------------------|
| 教授（特任含む） | 田中 一馬              |
| 助教（特任含む） | 岸本 拓磨              |
| 研究支援推進員  | 伊藤 絵里子             |
| 事務補助員    | 栗林 朋子              |
| 大学院生     | 生命科学院修士課程 2 年：楊 梓桐 |
| 留学生      | 楊 梓桐（中国）           |

### 【研究活動の状況】

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | 生体膜脂質非対称性と細胞膜ステロールの生理機能                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 研究概要   | 細胞膜やゴルジ体、エンドソームの膜脂質非対称性を形成して制御するフリッペース（4 型 P-Type ATPase）の機能の解明を中心にして、脂質非対称性の生理的意義を明らかにする。また、ステロールは通常は細胞膜の脂質二重層内に埋め込まれて存在するが、二重層の表層に露出した状態が存在することが明らかにされており、その制御について解析を進める。これらの研究は出芽酵母をモデル系に用いて行う。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 背景     | 細胞膜をはじめ、生体膜のリン脂質二重層では脂質分子種は非対称に分布していることが知られている。例えば細胞膜ではフォスファチジルセリン（PS）やフォスファチジルエタノールアミンは細胞質側の層に、フォスファチジルコリンやスフィンゴミエリンは細胞外側の層に多く分布するが、その生理的意義については解明すべき点が多いと考えられる。また、細胞が有するコレステロールの殆どは細胞膜に分布するが、その分布様式や制御機構についても不明な点が多く残されている。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 成果     | <p>Neol はゴルジ体に局在するフリッペースであるが、機能の詳細は明らかではない。我々は neol 変異体の致死性を抑圧する変異としてゴルジ体膜タンパク質 Cfs1 を見出している。Cfs1 の機能は不明であるが、neol cfs1 二重変異株は野生株のように一見正常に増殖する。しかしながら、neol cfs1 変異株には脂質非対称性の制御に何らかの異常が生じているものと考え、解析を進めている。neol cfs1 株細胞は高塩濃度（1M NaCl）や栄養飢餓といったストレスに対して増殖感受性を示し、本来細胞膜へ輸送されるべきタンパク質がゴルジ体に蓄積していることを明らかにしている。以前に他のグループにより、Neol は Dop1 及び Mon2 タンパク質と複合体を形成することが明らかにされている。そこで今回、cfs1 変異が dop1 及び mon2 変異の増殖欠損も抑圧することを明らかにした。更に、dop1 cfs1 及び mon2 cfs1 二重変異株は neol cfs1 二重変異株と同様に 1M NaCl に対して増殖感受性を示した。Dop1 も Mon2 も Neol と同様に酵母から高等動物にまで保存されたタンパク質であり、Neol-Mon2-Dop1 複合体が Cfs1 と機能的に相互作用してゴルジ体の小胞輸送における働きを制御していることが示唆された。</p> <p>一方、酵母のステロールであるエルゴステロールが細胞膜表層に露出した状態を認識するプローブを開発し、これを用いて細胞膜エルゴステロール分布に異常を示す変異株のスクリーニングを行った。得られた変異株のうち、細胞膜から小胞体へエルゴステロールを輸送する Lam 遺伝子変異と、PS を合成する Chol 遺伝子変異の二重変異株が致死となることを見出していた。この lam chol 二重変異株ではエルゴステロールが異常蓄積し、細胞膜に異常な膜陥入構造が生じていることを明らかにしていたが、この膜貫入構造は既知の膜変形能を有するタンパク質の変異体でも生じることから、細胞膜に生じた物理的な異常によるものであることが示唆された。</p> |

|       |                                                                                                                                                                   |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 今後の展望 | 令和6年3月末をもって教授の田中が定年退職することから、当分野の研究は終了する。生体膜脂質非対称性やステロール分布の生理的意義についてはまだまだ未解明な点が多いが、これは研究対象が分子量の小さな脂質であることから、解析技術が限られることによる。脂質の動態を解析する新しい技術が開発され、当該分野が発展することに期待したい。 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 【英語論文】

### 令和5年度

1. Single-molecule localization microscopy reveals STING clustering at the trans-Golgi network through palmitoylation-dependent accumulation of cholesterol.

Haruka Kemmoku, Kanoko Takahashi, Kojiro Mukai, Toshiki Mori, Koichiro M. Hirosawa, Fumika Kiku, Yasunori Uchida, Yoshihiko Kuchitsu, Yu Nishioka, Masaaki Sawa, Takuma Kishimoto, Kazuma Tanaka, Yasunari Yokota, Hiroyuki Arai, Kenichi G. N. Suzuki, Tomohiko Taguchi.

Nat Commun. 2024 Jan 11;15(1):220. doi: 10.1038/s41467-023-44317-5.

## 【外部資金獲得状況 令和5年度】

<文部科学省 科学研究費助成事業>

1. 田中 一馬 基盤研究 (C) (一般)  
「ゴルジ体膜における脂質非対称性の生理的意義の解明」(継続) ¥620,000
2. 岸本 拓磨 基盤研究 (C) (一般)  
「細胞膜ステロールの維持に関わる因子の機能解明と新たな因子の探索」(継続) ¥900,000

## 【その他の研究活動 (国内外委員や学会運営、アウトリーチ活動等)】

<令和5年度 共同利用・共同研究拠点事業>

(国内共同研究)

1. 「自然免疫応答に関わるゴルジ体膜脂質ドメインの動態解析」(継続)  
代表研究者：田口友彦、参加教員：田中一馬、岸本拓磨、研究者総数6名
2. 「病原体感染における脂質動態の解析」(継続)  
代表研究者：酒井祥太、参加教員：田中一馬、岸本拓磨、研究者総数4名
3. 「癌細胞および正常細胞におけるホスファチジルイノシトールによる FilGAP の機能制御機構の解析」  
代表研究者：斉藤康二、参加教員：田中一馬、岸本拓磨、研究者総数5名

<学会等の活動状況・所属学会>

田中一馬 日本生化学会 評議員  
北海道医学会 評議員  
日本分子生物学会 会員  
日本細胞生物学会 会員  
酵母遺伝学フォーラム 会員

岸本拓磨 日本脂質生化学会 会員  
日本生化学会 会員  
日本細胞生物学会 会員  
酵母遺伝学フォーラム 会員

<学外の各種委員>

田中一馬      北海道医学会 編集幹事

## 疾患制御研究部門ーがん制御学分野

### 【構成員（令和 5 年 3 月 31 日現在）】

|                   |                                                                                                                                        |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 教授（特任含む）          | 園下 将大                                                                                                                                  |
| 助教（特任含む）          | 大塩 貴子、山村 凌大                                                                                                                            |
| 博士研究員             | 和田 弥生                                                                                                                                  |
| 研究支援推進員           | 小川 梨恵                                                                                                                                  |
| 事務補助員             | 奥村 美菜、水落 莉砂                                                                                                                            |
| 大学院生              | 医学院博士課程 4 年：蔣 卉、刘 桐薇<br>医学院博士課程 3 年：佐藤 悠介、海 涵<br>医学院博士課程 1 年：畑 宗一郎<br>医学院修士課程 2 年：石原 朋宜、孫 灝、平田 大賀、佐藤 伶音、江 海潮<br>医学院修士課程 1 年：牧野 心平、劉 佳芸 |
| ビジティング<br>スチューデント | 医学院博士課程 4 年：関谷 翔、福田 純己<br>医学院博士課程 3 年：森口 卓哉<br>医学院博士課程 2 年：小菅 信哉、大塚 拓也<br>歯学院博士課程 3 年：木村 拓<br>放送大学：金久保 秀人                              |
| 留学生               | 蔣 卉（中国）、刘 桐薇（中国）、海 涵（中国）、孫 灝（中国）、劉 佳芸（中国）、<br>江 海潮（中国）                                                                                 |

### 【研究活動の状況】

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | がん発生機序の解明と新規がん治療法の開発                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 研究概要   | がんは、現在日本人の死因の第一位である。研究や医療の進歩にも拘らず、有効な治療法はいまだ限られている。この課題を解決すべく当研究室では、がんが発生する素過程の解明と、その知見に立脚した新規がん治療法の開発を目指している。                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 背景     | がんは過去 40 年間に渡って日本人の死因の第一位で、極めて深刻な福祉問題である。近年、分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬などの新しい薬物が開発され、いくつかのがん種の治療成績を大きく向上させた。しかしこれらも万能ではなく、いまだ多くのがん種に対して有効な治療法が確立されていない。当研究室はこの問題を解決すべく、遺伝学、分子生物学、生化学、創薬化学など様々な研究手法を駆使して、有効な治療標的の同定と新規治療薬の開発に取り組んでいる                                                                                                                                                     |
| 成果     | 当研究室では、ショウジョウバエを哺乳類モデルと相補的に活用し、ヒトがんの遺伝子型を模倣した新規モデル動物の作出ならびに解析を進めている。ハエは、哺乳類と類似した構造や機能を持つ組織を多数備えているほか、豊富な個体レベルの遺伝学解析ツールが利用可能で、かつ繁殖や維持が安価である。これらの特徴を活かし当研究室では、最も患者予後が悪いがん種の一つである膵がんの遺伝子型のモデルハエを作出し、網羅的遺伝学スクリーニングにより複数のキナーゼを新規治療標的として同定した。これらの標的の阻害剤は、マウスに移植したヒト膵がん細胞の増殖を抑制する新規治療薬シーズであることも分かった。これらの成果を、日米合同癌学会や日本がん分子標的治療学会等の各学会やシンポジウムなどにおいて発表し、今後の方向性や共同研究などの議論を幅広い分野の研究者たちと展開した。 |
| 今後の展望  | 引き続き、膵がんの新規治療薬の創出に向けて同定したシーズの開発を推進するとともに、発がんを促進する分子機序の解明を目指す。さらに、これまでに築いてきた研究基盤を活用し、他のがん種の新規モデル動物群の作出や、それらを使用しての新規治療標的の同定ならびにがん形成機序の解明に取り組む。これらの研究を一層加速すべく、アカデミアと企業双方との共同研究を積極的に実施する。                                                                                                                                                                                             |

## 【英語論文】

### 令和 3 年度

1. Ryo Sawagashira, Ryodai Yamamura, Ryo Okubo, Naoki Hashimoto, Shuhei Ishikawa, Yoichi M. Ito, Norihiro Sato, Ichiro Kusumi. Subthreshold change in glycated hemoglobin and body mass index after the initiation of second-generation antipsychotics among patients with schizophrenia or bipolar disorder: A nationwide prospective cohort study in Japan. *J Clin Psychiatry*. 83. 21m14099 (2022) 【国外誌】
2. Shuhei Ishikawa, Ryodai Yamamura, Naoki Hashimoto, Ryo Okubo, Ryo Sawagashira, Yoichi M. Ito, Norihiro Sato, Ichiro Kusumi. The type rather than the daily dose or number of antipsychotics affects the incidence of hyperglycemic progression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 113. 110453-110453 (2021) 【国外誌】
3. Ryodai Yamamura, Ryo Okubo, Noriko Katsumata, Toshitaka Odamaki, Naoki Hashimoto, Ichiro Kusumi, Jinzhong Xiao, Yutaka J Matsuoka. Lipid and energy metabolism of the gut microbiota is associated with the response to probiotic *Bifidobacterium breve* strain for anxiety and depressive symptoms in schizophrenia. *J Personal Med*. 11: 987-987 (2021) 【国外誌】
4. Yohei Sasaki, Mina Honyashiki, Takayuki Kinoshita, Akira Matsui, Ayako Nakashoji, Takuma Inagawa, Satoru Ikezawa, Naoki Yoshimura, Ryodai Yamamura, Mizuki Amano, Yui Tomo, Hisateru Tachimori, Yutaka J. Matsuoka, Ryo Okubo. Perilla Oil and *Bifidobacterium* for Alleviating Fear of Cancer Recurrence in Breast Cancer Survivors: Study Protocol for a Three-Arm Phase II Randomized Controlled Study (POB Study). *Methods Protoc*. 4(3). 46-46 (2021) 【国外誌】
5. Yu Shimizu, Kiminori Nakamura, Mani Kikuchi, Shigekazu Ukawa, Koshi Nakamura, Emiko Okada, Akihiro Imae, Takafumi Nakagawa, Ryodai Yamamura, Akiko Tamakoshi, Tokiyoshi Ayabe. Lower human defensin 5 in elderly people compared to middle-aged is associated with differences in the intestinal microbiota composition: the DOSANCO Health Study. *GeroScience*. 44(2). 997-1009 (2021) 【国外誌】
6. Ryodai Yamamura, Koshi Nakamura, Shigekazu Ukawa, Emiko Okada, Takafumi Nakagawa, Akihiro Imae, Tadao Kunihiro, Takashi Kimura, Takumi Hirata, Akiko Tamakoshi. Fecal short-chain fatty acids and obesity in a community-based Japanese population: The DOSANCO Health Study. *Obes Res Clin Pract*. 15(4). 345-350 (2021) 【国外誌】
7. Ooshio T, Yamamoto M, Fujii K, Xin B, Watanabe K, Goto M, Okada Y, Suzuki A, Penninger J, Nishina H, Nishikawa Y. Hepatocyte MKK7 contributes to restoration of the liver parenchyma following injury. *Hepatology*. 73:2510-2526 (2021) 【国外誌】
8. Ryodai Yamamura\*, Takako Ooshio\*, Masahiro Sonoshita. Tiny *Drosophila* makes giant strides in cancer research. *Cancer Sci*. 112. 505-514 (2021)(\*equal contribution) 【国外誌】
9. Nomura N\*, Ito C\*, Ooshio T, Tadokoro Y, Ueno M, Kobayashi M, Kasahara M, Takase Y, Kurayoshi K, Sa S, Komatsu M, Yanagawa T, Hirao A. Essential role of autophagy in protecting neonatal haematopoietic stem cells from oxidative stress in a p62-independent manner. *Sci Rep*. 11:1666 (2021) (\*equal contribution) 【国外誌】



10. Liu Y, Xin B, Yamamoto M, Goto M, Ooshio T, Kamikokura Y, Tanaka H, Meng L, Okada Y, Mizukami Y, Nishikawa Y. Generation of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma through transdifferentiation and dedifferentiation in p53-knockout mice. *Cancer Sci.* 112(8). 3111-3124 (2021) 【国外誌】

#### 令和 4 年度

1. Ryodai Yamamura, Kumi Y. Inoue, Kunihiro Nishino, Seiji Yamasaki. Intestinal and Fecal pH in Human Health. *Front Microbiomes*. doi: 10.3389/frmbi.2023.1192316 (*in press*) 【国外誌】
2. Yu Shimizu, Ryodai Yamamura, Yuki Yokoi, Tokiyoshi Ayabe, Shigekazu Ukawa, Koshi Nakamura, Emiko Okada, Akihiro Imae, Takafumi Nakagawa, Akiko Tamakoshi, Kiminori Nakamura. Shorter sleep time relates to lower human defensin 5 secretion and compositional disturbance of the intestinal microbiota accompanied by decreased short-chain fatty acid production. *Gut Microbes*. 15(1). 2190306 (2023) 【国外誌】
3. Jun Tayama, Toyohiro Hamaguchi, Kohei Koizumi, Ryodai Yamamura, Ryo Okubo, Jun-ichiro Kawahara, Kenji Inoue, Atsushi Takeoka, Antonius Schneider, Shin Fukudo. *medRxiv*. doi: 10.1101/2022.12.22.22283873 (2022) 【国外誌】
4. Hui Jiang, Taku Kimura, Han Hai, Ryodai Yamamura, Masahiro Sonoshita. *Drosophila* as a toolkit to tackle cancer and its metabolism. *Front Oncol.* 12:982751. doi: 10.3389/fonc.2022 (2022) 【国外誌】

#### 【国内外の招待講演】

##### 令和 3 年度

1. 園下 将大：「個体表現型スクリーニングによる新規がん治療薬開発の加速」、 「感染・免疫・がん・炎症」全国共同研究拠点シンポジウム、2022 年 3 月
2. 園下 将大：「*Drosophila* approaches to develop novel cancer drugs」、The TARA International Symposium、2022 年 3 月
3. 園下 将大：「Determining therapeutic vulnerabilities in pancreatic cancer using a whole-animal platform」、第 80 回日本癌学会学術総会、2021 年 10 月
4. 園下 将大：「ショウジョウバエを活用したがん治療薬の探索」、文部科学省科学研究費補助金新学術領域「細胞ダイバース」第 6 回領域会議、2021 年 9 月
5. 園下 将大：「A whole-animal platform to advance drug discovery」、Imperial College London Life Sciences Seminar、2021 年 6 月

##### 令和 4 年度

1. 園下 将大：「表現型スクリーニングによる新規がん治療薬の開発」、北海道がん若手研究者交流会、2023 年 3 月
2. 園下 将大：「Whole-animal approaches using *Drosophila* to develop novel drugs for cancer treatment」、12th AACR-JCA Joint Conference、2022 年 12 月
3. 園下 将大：「A *Drosophila* approach to tackle pancreatic cancer」、金沢大学 がん進展制御研究所 腫瘍遺伝学研究分野セミナー、2022 年 11 月

4. 園下 将大：「ハエと一緒にがん研究－創薬から宇宙まで－」、群馬大学重粒子線医学研究センター生物セミナー、2022年11月
5. 園下 将大：「異分野融合による疾患研究の加速」、北海道大学病院消化器内科 第3回消化器内科セミナー、2022年8月
6. 園下 将大：「Science of FlyWorks」、FlyWorks Workshop 2022、2022年8月
7. 園下 将大：「Whole-animal approaches using *Drosophila* to develop novel therapeutic candidates for pancreatic cancer treatment」、The 7th JCA-AACR Special Joint Conference、2022年7月
8. 園下 将大：「ショウジョウバエの個体表現型スクリーニングによるがん治療薬開発の加速」、東京大学大学院新領域創成科学研究科講義、2022年6月
9. 園下 将大：「ハエと一緒にがん研究 -FLY me to drugs!-」、福井大学医学部講義、2022年6月
10. 園下 将大：「個体表現型スクリーニングによるがん治療薬開発の加速」、福井大学大学院セミナー、2022年6月
11. 園下 将大：「*Drosophila* approaches to develop novel cancer drugs」、Serendipity Workshop 2022、2022年5月
12. 園下 将大：「個体表現型スクリーニングによる新規がん治療薬開発の加速」、「感染・免疫・がん・炎症」全国共同研究拠点シンポジウム、2022年3月
13. 園下 将大：「ショウジョウバエを活用したがん治療薬の探索」、文部科学省科学研究費補助金新学術領域「細胞ダイバース」第6回領域会議、2021年9月
14. 園下 将大：「A whole-animal platform to advance drug discovery」、Imperial College London Life Sciences Seminar、2021年6月
15. 山村 凌大：「腸内細菌由来成分を活用した新規膵がん治療法の創出」、金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍遺伝学研究分野 セミナー、2022年11月
16. 山村 凌大：「腸内細菌由来成分を活用した新規膵がん治療法の創出」、金沢大学がん進展制御研究所 令和4年度共同利用・共同研究拠点研究成果報告会、2023年2月

#### 【外部資金獲得状況 令和3年度～令和4年度】

1. 個体表現型スクリーニングによる新規膵がん治療法の創出、公益財団法人 高松宮妃癌研究基金 2023年1月
2. 個体表現型スクリーニングに立脚した新規治療薬探索基盤の確立、科学技術振興機構 大学発新産業創出プログラム 2021年11月 - 2023年3月（研究代表者：園下 将大、研究分担者：合田 圭介、小松崎 民樹）
3. 腸内細菌叢を活用した新規膵がん治療法の開発、沢大学がん進展制御研究所 令和3年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究 2021年4月 - 2022年3月（研究代表者：園下 将大）
4. リボフラビン経路を標的とした新規膵臓がん治療法の開発、日本学術振興会 基盤研究（C）2021年4月 - 2023年3月（研究代表者：大塩 貴子、研究分担者：園下 将大、市川 聡、藤井 清永）
5. 強化学習駆動型のショウジョウバエ表現型スクリーニングによる抗腫瘍天然物の開発、AMED 令和3年度創薬基盤推進研究事業 2021年10月 - 2024年3月（研究代表者：園下 将大、研究分担者：合田 圭介、小松崎 民樹、前仲 勝実、脇本 敏幸）
6. 宇宙環境ががん治療薬の効果に与える影響の解明、国立研究開発法人宇宙航空研究開発機構 2020年度「きぼう」利用フィジビリティスタディ 2021年4月 - 2024年3月（研究代表者：園下 将大）

7. 膵がんの発症・病期進行・治療応答性・生活の質と相関する細菌叢バイオマーカーおよび新規治療法の創出、科学技術振興機構 センター・オブ・イノベーションプログラム 若手連携研究ファンド 2021 年 4 月 - 2022 年 3 月（研究代表者：山村 凌大）
8. リボフラビン類縁体に立脚した新規膵がん治療法の開発、北海道大学 2021 年度次世代研究者リーダー育成共同研究助成 2021 年 7 月 - 2022 年 3 月（研究代表者：大塩 貴子、研究分担者：園下 将大、佐藤 悠介、市川 聡、中村 透、畑中 佳奈子、三橋智子、畑中 豊、後藤 正憲）
9. 腸内細菌由来成分を活用した新規膵がん治療法の創出、公益財団法人鈴木謙三記念医科学応用研究財団 令和 3 年度調査研究助成金 2021 年 12 月 - 2022 年 11 月（研究代表者：山村 凌大、研究分担者：園下 将大）
10. 個体表現型スクリーニングによる新規膵がん治療薬シーズの同定、公益財団法人 G-7 奨学財団 2022 年 4 月 - 2023 年 3 月（研究代表者：園下 将大）
11. 腸内細菌叢が膵がんの病態に与える影響の解明、金沢大学がん進展制御研究所 令和 4 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究 2022 年 4 月 - 2023 年 3 月（研究代表者：山村 凌大、研究分担者：園下 将大）
12. 腸内・口腔内・腫瘍内細菌が膵がんの病態に及ぼす影響の解明と新規膵がん治療法の開発、日本学術振興会 科学研究費助成事業 若手研究 2021 年 4 月 - 2024 年 3 月（研究代表者：山村 凌大）
13. 膵がん形質に影響を与えるビタミン B 群の同定とその治験に基づいた新規膵がん治療法の開発、公益財団法人 寿原記念財団 第 36 回 (令和 3 年度) 研究助成 2022 年 4 月 - 2023 年 3 月 (研究代表者：大塩 貴子、研究分担者：園下 将大、蔭 弁)
14. オートファジー阻害を起点とした新規膵がん治療法の開発、公益財団法人 秋山記念振興財団 2022 年度 研究助成 2022 年 6 月 - 2023 年 3 月（研究代表者：大塩 貴子、研究分担者：園下 将大）

#### 【その他の研究活動（国内外委員や学会運営、アウトリーチ活動等）】

1. 園下 将大：「意志あるところに道あり」、「ニューヨーク野口英世奨学金受賞者が語る留学の魅力」講演会、2022 年 11 月
2. 園下 将大：日本がん転移学会 評議員 2018 年 7 月 - 現在
3. 園下 将大：北海道医学会 評議員 2018 年 10 月 - 現在
4. 園下 将大：日本癌学会 評議員 2022 年 1 月 - 現在
5. 園下 将大：「なぜ、がんは出来るの？」北海道大学 遺伝子病制御研究所 こども研究所 講師、2023 年 3 月

## 疾患制御研究部門ーがん制御学分野

### 【構成員（令和 6 年 3 月 31 日現在）】

|                   |                                                                                                          |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 教授（特任含む）          | 園下 将大                                                                                                    |
| 助教（特任含む）          | 大塩 貴子、山村 凌大                                                                                              |
| 研究支援推進員           | 森 駿介                                                                                                     |
| 事務補助員             | 広永 友美                                                                                                    |
| 大学院生              | 医学院博士課程 4 年：佐藤 悠介、蔣 卉、刘 桐薇、海 涵<br>医学院博士課程 2 年：畑 宗一郎<br>医学院博士課程 1 年：平田 大賀、佐藤 伶音<br>医学院修士課程 2 年：牧野 心平、劉 佳芸 |
| ビジティング<br>フェロー    | 木村 拓                                                                                                     |
| ビジティング<br>スチューデント | 医学院博士課程 4 年：森口 卓哉、福田 純己<br>医学院博士課程 3 年：大塚 拓也<br>医学院博士課程 2 年：上條 千太<br>放送大学：金久保 秀斗                         |
| 留学生               | 蔣 卉（中国）、刘 桐薇（中国）、海 涵（中国）、劉 佳芸（中国）                                                                        |

### 【研究活動の状況】

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | がん発生機序の解明と新規がん治療法の開発                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 研究概要   | がんは、現在日本人の死因の第一位である。研究や医療の進歩にも拘らず、有効な治療法は<br>いまだ限られている。この課題を解決すべく当研究室では、がんが発生する素過程の解明と、<br>その知見に立脚した新規がん治療法の開発を目指している。                                                                                                                                                                                          |
| 背景     | がんは過去 40 年間に渡って日本人の死因の第一位で、極めて深刻な福祉問題である。近年、<br>分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬などの新しい薬物が開発され、いくつかのがん種<br>の治療成績を大きく向上させた。しかしこれらも万能ではなく、いまだ多くのがん種に<br>対して有効な治療法が確立されていない。当研究室はこの問題を解決すべく、遺伝学、分子<br>生物学、生化学、創薬化学など様々な研究手法を駆使して、有効な治療標的の同定と新規治<br>療薬の開発に取り組んでいる。                                                              |
| 成果     | 当研究室では、ショウジョウバエと哺乳類モデルを相補的に活用した解析を進めている。ハ<br>エは、哺乳類と類似した構造や機能を持つ組織を多数備えているほか、豊富な個体レベルの<br>遺伝学解析ツールが利用可能で、かつ繁殖や維持が容易である。これらの特徴を活かし当研<br>究室では、最も患者予後が悪いがん種の一つである膵がんの遺伝子型を模倣したモデルハエ<br>を作出し、網羅的な遺伝学スクリーニングにより AURKB や MEK を新規治療標的として同<br>定した。そして、これらの標的の阻害剤がマウスに移植したヒト膵がん細胞の増殖を抑制す<br>る新規治療薬シーズであることを明らかにし、論文発表した。 |
| 今後の展望  | 引き続き、膵がんや他のがん種の新規治療薬の創出に向けて同定したシーズの開発を推進す<br>るとともに、発がんを促進する分子機序の解明を目指す。そして、これまでに築いてきた研<br>究基盤を活用し、新規モデル動物群の作出や、それらを使用しての新規治療標的の同定ならび<br>にがん形成機序の解明に取り組む。これらの研究を一層加速すべくやアカデミアと企業との<br>共同研究を積極的に実施する。                                                                                                             |

## 【英語論文】

### 令和5年度

1. Sekiya S, Fukuda J, Yamamura R, Ooshio T, Satoh Y, Kosuge S, Sato R, Hatanaka KC, Hatanaka Y, Mitsunashi T, Nakamura T, Matsuno Y, Hirano S, Sonoshita M. *Drosophila* screening identifies dual inhibition of MEK and AURKB as an effective therapy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Res.* 16:2704-2715 (2023).
2. Matsumura H, Shen LT, Isozaki A, Mikami H, Yuan D, Miura T, Kondo Y, Mori T, Kusumoto Y, Nishikawa M, Yasumoto A, Ueda A, Bando H, Hara H, Liu Y, Deng Y, Sonoshita M, Yatomi Y, Goda K, Matsusaka S. Virtual-freezing fluorescence imaging flow cytometry with 5-aminolevulinic acid stimulation and antibody labeling for detecting all forms of circulating tumor cells. *Lab Chip* 23:1561-1575 (2023).
3. Goto M, Ooshio T, Yamamoto M, Tanaka H, Fujii Y, Meng L, Kamikokura Y, Okada Y, Nishikawa Y. High levels of Myc expression are required for the robust proliferation of hepatocytes, but not for the sustained weak proliferation. *Biochem Biophys Acta Mol Basis Dis* 4:166644 (2023).
4. Nishikawa Y, Matsuo Y, Watanabe R, Miyazato M, Matsuo M, Nagahama Y, Tanaka H, Ooshio T, Goto M, Okada Y, Fujita S. Hepatocyte-specific damage in acute toxicity of sodium ferrous citrate: Presentation of a human autopsy case and experimental results in mice. *Toxicol Rep.* 10:669-679 (2023).
5. Yamamura R, Inoue YK, Nishino K, Yamasaki S. Intestinal and Fecal pH in Human Health. *Front Microbiomes.* 2: 1192316 (2023).
6. Shimizu Y, Yamamura R, Yokoi Y, Ayabe T, Ukawa S, Nakamura K, Okada E, Imae A, Nakagawa T, Tamakoshi A, Nakamura K. Shorter sleep time relates to lower human defensin 5 secretion and compositional disturbance of the intestinal microbiota accompanied by decreased short-chain fatty acid production. *Gut Microbes.* 15:2190306 (2023).
7. Ogawa H, Yokota S, Hosoi Y, Shindo A, Ogawa N, Yamamura R, Shimizu T, Nakade I, Arai S, Taniguchi M, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tomaru U, Norimasa Iwasaki N, Ishizu A. Methylprednisolone pulse enhanced neutrophil extracellular trap formation in mice with imiquimod-induced lupus-like disease, resulting in ischemia of the femoral head cartilage. *Lupus Sci Med.* 10:e001042 (2023).
8. Tayama J, Hamaguchi T, Koizumi K, Yamamura R, Okubo R, Kawahara J, Inoue K, Takeoka A, Fukudo S. Efficacy of an eHealth self-management program in reducing irritable bowel syndrome symptom severity: A randomized controlled trial. *Sci Rep.* 14:4 (2024).

## 【国内外の招待講演】

### 令和5年度

1. 表現型スクリーニングによる新規膵がん治療薬の開発 園下 将大 第4回 SGH がん研究者ワークショップ 2023年7月
2. 新規膵がん治療薬の開発 園下 将大 IGM 京大医シンポジウム 2023年8月
3. 重力変動ががん細胞の薬物応答性に与える影響 園下 将大 ヤマト科学主催ウェビナー 2023年9月



4. 個体モデルの連動による新規膵がん治療法の開発 園下 将大 遺伝子病制御研究所 – 生理学研究所ジョイントシンポジウム 2023 年 9 月
5. *Drosophila* phenotypic screening identifies novel therapeutic candidates for cancer treatment 園下 将大 第 82 回日本癌学会学術総会 2023 年 9 月
6. 個体表現型スクリーニングによるがん研究の加速 園下 将大 徳島大学大学院医歯薬研究部セミナー 2023 年 11 月
7. 重力変動ががん細胞の薬物応答性に与える影響の解析 園下 将大 第 38 回宇宙環境利用シンポジウム 2024 年 1 月
8. 宇宙×ライフサイエンス 園下 将大 BiocK 宇宙バイオ実験分科会キックオフイベント 2024 年 3 月

#### 【外部資金獲得状況 令和 5 年度】

1. オートファジーを標的とする膵臓がんの新規治療法の開発、日本学術振興会 基盤研究 (C) 2023 年 4 月 - 2026 年 3 月 (研究代表者：大塩 貴子、研究分担者：園下 将大、野田 展生)
2. 膵がんにおいてリボフラビン経路および MEK が制御する代謝経路の同定、北海道大学 2023 年度女性研究者リーダー育成共同研究助成 2023 年 7 月 - 2024 年 3 月 (研究代表者：大塩 貴子、共同研究者：曾我 朋義)
3. 腸内細菌叢が膵がんの病態に与える影響の解明、金沢大学がん進展制御研究所 令和 5 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究 2023 年 4 月 - 2024 年 3 月 (研究代表者：山村 凌大、共同研究者：園下 将大)
4. ショウジョウバエと哺乳類実験系の連動による新規潰瘍性大腸炎治療法の開発、北海道大学 令和 5 年度創成若手研究加速支援事業 2023 年 4 月 - 2024 年 3 月 (研究代表者：山村 凌大)
5. 腸内細菌由来成分を活用した新規膵がん治療法の創出、公益財団法人 武田科学振興財団 2023 年度 医学系研究助成 2023 年 8 月 - 2028 年 3 月 (研究代表者：山村 凌大)
6. 腸内細菌由来成分を活用した新規膵がん治療法の創出、公益財団法人 寿原記念財団 第 38 回 研究助成 2023 年 9 月 - 2024 年 8 月 (研究代表者：山村 凌大、研究分担者：園下 将大)
7. 個体表現型スクリーニングによる新規膵がん治療薬シーズの同定 公益財団法人 G-7 奨学財団 令和 5 年度研究開発助成 2023 年 4 月 - 2024 年 3 月 (研究代表者：園下 将大)
8. 遺伝子型に立脚した膵がん個別化医療開発基盤の創出 科学研究費補助金 基盤研究 B 2023 年 4 月 - 2027 年 3 月 (研究代表者：園下 将大)
9. 補酵素産生系を標的とする新規膵がん治療戦略の創出 公益財団法人小林がん学術振興会 第 17 回研究助成金 2023 年 4 月 - 2024 年 3 月 (研究代表者：園下 将大)
10. 重力変動が膵がん形質に与える影響の解明 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 2023 年 6 月 - 2026 年 3 月 (研究代表者：園下 将大)
11. 自律ハイスループット個体解析による膵がんの発生機序解析と新薬開発の変革 公益財団法人村田学術振興財団 2023 年度研究助成 2023 年 8 月 - 2024 年 7 月 (研究代表者：園下 将大)
12. 代謝制御因子を標的とする新規膵がん治療法の開発 AMED 令和 5 年度次世代がん医療加速化研究事業 2023 年 9 月 - 2026 年 3 月 (研究代表者：園下 将大)
13. 腸内細菌叢の活用による新規膵がん治療法の創出 公益財団法人テルモ生命科学振興財団 2023 年研究助成 2023 年 11 月 - 2025 年 3 月 (研究代表者：園下 将大)
14. がん治療薬の効果検証モデルハエによる深宇宙実験システムの確立 JAXA 宇宙科学研究所 2023 年度フロントローディング研究 2023 年 9 月 - 2024 年 3 月 (研究代表者：園下 将大)



15. 個体差を活かした計測介入型の迅速スクリーニング計測基盤 JST CREST 2023年10月-2029年3月（研究分担者：園下 将大）

**【その他の研究活動（国内外委員や学会運営、アウトリーチ活動等）】**

＜委員＞

園下 将大：

日本癌学会 評議員、広報委員

日本がん転移学会 評議員

日本宇宙生物科学会 広報委員

北海道医学会 評議員

＜学会運営＞

園下 将大：Serendipity Symposium 2023 Program Chair

＜アウトリーチ活動＞

1. 一般公開 遺伝子病制御研究所 2023年6月
2. 隣がんモデルハエで薬候補発見 園下 将大 医薬経済 2023年8月
3. 向陵中学校科学部研究室見学 2023年8月
4. 梅村聡のあの人に会いたい 園下 将大 ロハスメディカル 2023年9月
5. 研究留学の技法 2023 園下 将大 実験医学 2023年10月
6. 職場見学 札幌北高校 2024年1月

## 疾患制御研究部門－生命分子機構分野

### 【構成員（令和5年3月31日現在）】

|           |                               |
|-----------|-------------------------------|
| 教授（特任含む）  | 野田 展生                         |
| 准教授（特任含む） | 藤岡 優子                         |
| 助教（特任含む）  | 能代 大輔、小笠原 裕太                  |
| 博士研究員     | 丸茂 このみ                        |
| 技術補助員     | 倉園 昔子、CALDWELL ELIJAH WILLIAM |
| 事務補助員     | 依田 佳衣奈                        |

### 【研究活動の状況】

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | オートファジーおよび液－液相分離が制御する生命現象の分子機構の解明                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 研究概要   | 我々は①構造生物学的手法を活用してオートファジー関連（Atg）タンパク質の構造と分子機能の手がかりを得るとともに、②オートファジーの諸過程を試験管内で再構成して単純化することでその機能を理解し、③in vitro で得られた知見を細胞を用いた解析で検証することで生理的に意義のある機能と現象を抽出することで、オートファジーの基本メカニズムの全容解明を進めている。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 背景     | オートファジーは細胞内の主要な分解系であり、損傷したミトコンドリアや小胞体、変性したタンパク質、細胞内に侵入した細菌などの有害物の分解を通して生体の健康維持に貢献している。オートファジーはオートファゴソームと呼ばれる二重膜オルガネラを新生することで分解対象をその中に隔離し、リソソームに運ぶことで分解を行う。オートファゴソーム新生を担う Atg タンパク質の同定は進んだが、それらが連携してどのように機能することでオートファゴソーム新生における複雑な膜動態を引き起こすのか、多くの謎が残されている。オルガネラ選択的オートファジーにおける選択性発現機構も大きな課題である。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 成果     | オートファジーの中心的因子である Atg8 は酵素反応によりリン脂質と供給結合し、脂質膜に強く結合することでオートファゴソーム形成に働くが、その分子機能は謎に包まれてきた。脂質化 Atg8 を人工可溶性脂質膜ナノディスクに再構成し、溶液 NMR 法にて構造解析を行った結果、Atg8 は膜表面に対してある程度決まった向きで相互作用すること、その際 2 つの芳香族アミノ酸が膜に浅く挿入されること、その結果脂質二重層の間で面積差が生じ膜形態に影響を与えること、この「膜摂動活性」が効率的なオートファジーに重要であることを明らかにした（Nat Struct Mol Biol 2021）。<br>小胞体選択的オートファジーに働くレセプター TEX264 がリン酸化の制御を受けること、二か所以上のリン酸化により ATG8 との結合が大幅に強まること、それが小胞体選択的オートファジーに重要であることを明らかにした（EMBO Rep 2022）。また小胞体選択的オートファジーを制御する新規因子 CYB5R3 を同定し、CYB5R3 が UFM1 化修飾を受けることで小胞体選択的オートファジーが促進されることを見出した（Nat Commun 2022）。<br>オートファジーの良いプローブや制御剤の開発はメカニズム研究の推進やオートファジー標的薬の開発のために重要である。哺乳類にある 6 種類の ATG8 ホモログについて、ホモログ特異的かつ脂質化した状態を特異的に認識するプローブを開発した（Autophagy 2022）。また ATG5 を標的とした PPI 阻害剤を開発し、細胞毒性が生じない濃度でオートファジーを特異的に阻害する活性を持つことを示した（J Am Chem Soc 2022）。 |
| 今後の展望  | オートファジーのメカニズムの全貌を明らかにするため、引き続き試験管内再構成を進めるとともに、哺乳類細胞と酵母細胞を平行して解析する。より特異性の高いオートファジー阻害剤および新規オートファジー促進剤の開発を進める。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

## 【英語論文】

### 令和 3 年度

- Maruyama, T., Alam, J. M., Fukuda, T., Kageyama, S., Kirisako, H., Ishii, Y., Shimada, I., Ohsumi, Y., Komatsu, M., Kanki, T., Nakatogawa, H. and Noda, N. N. Membrane perturbation by lipidated Atg8 underlies autophagosome biogenesis. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 28, 583-593 (2021). DOI: 10.1038/s41594-021-00614-5
- Faruk, M. O., Ichimura, Y., Kageyama, S., Komatsu-Hirota, S., El-Gowily, A. H., Sou, Y. S., Koike, M., Noda, N. N. and Komatsu, M. Phase-separated protein droplets of amyotrophic lateral sclerosis-associated p62/SQSTM1 mutants show reduced inner fluidity. *J. Biol. Chem.* 297, 101405 (2021). DOI: 10.1016/j.jbc.2021.101405
- Tanigawa, M., Yamamoto, K., Nagatoishi, S., Nagata, K., Noshiro, D., Noda, N. N., Tsumoto, K. and Maeda, T. A glutamine sensor that directly activates TORC1. *Commun. Biol.* 4, 1093 (2021). DOI: 10.1038/s42003-021-02625-w
- Matoba, K. and Noda, N. N. Atg12-Interacting Motif Is Crucial for E2-E3 Interaction in Plant Atg8 System. *Biol. Pharm. Bull.* 44(9):1337-1343 (2021). DOI: 10.1248/bpb.b21-00439
- Hamano, F., Matoba, K., Hashidate-Yoshida, T., Suzuki, T., Miura, K., Hishikawa, D., Harayama, T., Yuki, K., Kita, Y., Noda, N. N., Shimizu, T. and Shindou, H. Mutagenesis and homology modeling reveal a predicted pocket of lysophosphatidylcholine acyltransferase 2 to catch Acyl-CoA. *FASEB J.* 35, e21501 (2021). DOI: 10.1096/fj.202002591R
- Valentine, W. J., Yanagida, K., Kawana, H., Kono, N., Noda, N. N., Aoki, J. and Shindou, H. Update and nomenclature proposal for mammalian lysophospholipid acyltransferases which create membrane phospholipid diversity. *J. Biol. Chem.* 298, 101470 (2022). DOI: 10.1016/j.jbc.2021.101470
- Maruyama, T. and Noda, N. N. Delineating the lipidated Atg8 structure for unveiling its hidden activity in autophagy. *Autophagy* 12, 1-2 (2021). DOI: 10.1080/15548627.2021.1961075.
- Noda, N. N. Atg2 and Atg9: Intermembrane and interleaflet lipid transporters driving autophagy. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids* 1866, 158956 (2021). DOI: 10.1016/j.bbalip.2021.158956.
- Matoba, K. and Noda, N. N. Structural catalog of core Atg proteins opens new era of autophagy research. *J. Biochem.* 169, 517-525 (2021). DOI: 10.1093/jb/mvab017.
- Fujioka, Y. and Noda, N. N. Biomolecular condensates in autophagy regulation. *Curr. Opin. Cell Biol.* 69, 23-29 (2021). DOI: 10.1016/j.ceb.2020.12.011.

### 令和 4 年度

- Ishimura, R., El-Gowily, A. H., Noshiro, D., Komatsu-Hirota, S., Ono, Y., Shindo, M., Hatta, T., Abe, M., Uemura, T., Lee-Okada, H.-C., Mohamed, T. M., Yokomizo, T., Ueno, T., Sakimura, K., Natsume, T., Sorimachi, H., Inada, T., Waguri, S., Noda, N. N. and Komatsu, M. The UFM1 system regulates ER-phagy through the ufmylation of CYB5R3. *Nat. Commun.* 13, 7857 (2022). DOI: 10.1038/s41467-022-35501-0.
- Park, S. W., Jeon, P., Yamasaki, A., Lee, H. E., Choi, H., Mun, J. Y., Jun, Y. W., Park, J. H., Lee, S.

- H., Lee, S. K., Lee, Y. K., Song, H. K., Lazarou, M., Cho, D. H., Komatsu, M., Noda, N. N., Jang, D. J. and Lee, J. A. Development of new tools to study membrane-anchored mammalian Atg8 proteins. *Autophagy* 17, 1-20 (2022). DOI: 10.1080/15548627.2022.2132040.
- Cui, J., Ogasawara, Y., Kurata, I., Matoba, K., Fujioka, Y., Noda, N. N., Shibasaki, M. and Watanabe, M. Targeting the ATG5-ATG16L1 protein-protein interaction with a hydrocarbon-stapled peptide derived from ATG16L1 for autophagy inhibition. *J. Am. Chem. Soc.* 144, 17671-17679 (2022). DOI: 10.1021/jacs.2c07648
  - Kubota, Y., Fujioka, Y., Patil, A., Takagi, Y., Matsubara, D., Iijima, M., Momose, I., Naka, R., Nakai, K., Noda, N. N. and Takekawa, M. Qualitative differences in disease-associated MEK mutants reveal molecular signatures and aberrant signaling-crosstalk in cancer. *Nat. Commun.* 13, 4063 (2022). DOI: 10.1038/s41467-022-31690-w
  - Chino, H., Yamasaki, A., Ode, K. L., Ueda, H. R., Noda, N. N. and Mizushima, N. Phosphorylation by casein kinase 2 enhances the interaction between ER-phagy receptor TEX264 and ATG8 proteins. *EMBO Rep.* 23, e54801 (2022). DOI: 10.15252/embr.202254801
  - Rogov, V. V., Nezis, I. P., Tsapras, P., Zhang, H., Dagdas, Y., Noda, N. N., Nakatogawa, H., Wirth, M., Mouilleron, S., McEwan, D. G., Behrends, C., Deretic, V., Elazar, Z., Tooze, S. A., Dikic, I., Lamark, T. and Johansen, T. Atg8 family proteins, LIR/AIM motifs and other interaction modes. *Autophagy Rep.* 2, 2188523 (2023). DOI: 10.1080/27694127.2023.2188523
  - Noda, N. N. Cytoskeleton grows p62 condensates for autophagy. *Cell Res.* 32, 607-608 (2022). DOI: 10.1038/s41422-022-00671-5
  - Osawa, T., Matoba, K. and Noda, N. N. Lipid transport from endoplasmic reticulum to autophagic membranes. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 14, a041254 (2022). DOI: 10.1101/cshperspect.a041254

## 【国内外の招待講演】

### 令和 3 年度

- 野田展生「液－液相分離の視点で見直すオートファジー」第 423 回 CBI 学会講演会 令和 3 年 5 月 27 日 Web 開催
- 能代大輔「高速原子間力顕微鏡によるオートファジー関連タンパク質の動態観察」日本顕微鏡学会学際的顕微研究領域若手研究部会 2021 年度 WEB シンポジウム, 令和 3 年 11 月 17 日

### 令和 4 年度

- Nobuo N. Noda. Molecular mechanisms underlying autophagosome biogenesis. The 17th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences, October 13, 2022, Kanazawa University, Kanazawa, Japan.
- Nobuo N. Noda. Mechanisms of autophagy initiation by liquid-liquid phase separation. 3rd Frankfurt Conference on Quality Control in Life Processes, October 6, 2022, Goethe University Frankfurt, Germany.
- Nobuo N. Noda. Membrane dynamics regulated by autophagy-related proteins. FASEB The Protein Folding in the Cell Conference, July 13, 2022, The Grand Hotel Malahide, Ireland.

- ・ Tatsuro Maruyama, Alam Md. Jahangir, Nobuo N. Noda. Regulation of autophagic membrane dynamics by Atg8 lipidation system. Ubiquitin & Friends Symposium 2022, April 29, 2022, Van Swieten Hall of the Medical University of Vienna, Vienna, Austria.
- ・ 野田展生「オートファゴソーム新生の分子機構」令和4年度「感染・免疫・がん・炎症」全国共同研究拠点シンポジウム, 令和5年3月29日
- ・ 野田展生「オートファゴソーム膜の伸展・成形機構」タンパク質研究シンポジウム～タンパク質研究はいま新たなステージに入ろうとしている！～, 令和4年12月12日
- ・ 野田展生「液－液相分離によるオートファジー制御機構の解明」第1回生理学研究所—遺伝子病制御研究所連携シンポジウム（リエゾンラボ炎症シンポジウム）, 令和4年8月12日
- ・ 野田展生「液－液相分離によるオートファジー制御」第59回 日本生化学会北海道支部例会 特別講演（北海道大学獣医学部講堂）, 令和4年7月9日
- ・ 野田展生「蛍光イメージングを駆使したオートファジー膜動態と液－液相分離研究」第74回 日本細胞生物学会大会（タワーホール船堀）, ランチョンセミナー（エビデント）, 令和4年6月29日
- ・ 藤岡優子「液－液相分離によるオートファジー制御」タンパク質研究シンポジウム ～タンパク質研究はいま新たなステージに入ろうとしている！～, 令和4年12月13日
- ・ 藤岡優子「オートファジーにおける相分離の機能」第95回 日本生化学会大会 シンポジウム, 令和4年11月9日
- ・ 藤岡優子, 野田展生「液－液相分離によるオートファジーの始動機構」第8回北海道大学部局横断シンポジウム, 令和4年10月28日
- ・ 藤岡優子「相分離によるオートファジーの始動機構」第15回 Organelle zone seminar, 令和4年10月20日
- ・ 藤岡優子「Phase separation provides a reaction chamber for autophagy progression」第60回 日本生物物理学会年会 シンポジウム, 令和4年9月29日
- ・ 藤岡優子, 野田展生「オートファジーにおける相分離の機能」第22回 日本蛋白質科学会年会 ワークショップ, 令和4年6月9日
- ・ 小笠原裕太「哺乳類オートファジーにおける小胞体－隔離膜コンタクトサイトの解析」第59回 日本生化学会北海道支部例会 シンポジウム, 令和4年7月9日

## 【外部資金獲得状況 令和3年度～令和4年度】

### 野田展生

- ・ JST CREST「多階層高次構造体群が駆動するオートファジーダイナミクス」研究代表者 直接／間接経費：令和3年度 35247/10570 千円, 令和4年度 40797/12240 千円
- ・ 新学術領域研究（研究領域提案型）「オートファジーシステムの構造学的解析」研究代表者 直接／間接経費：令和3年度 18000/5400 千円, 令和4年度 18000/5400 千円
- ・ 基盤研究（A）「液－液相分離による「ねむり」制御の分子基盤の解明」研究代表者 直接／間接経費：令和4年度 9600/2880 千円
- ・ 新興・再興感染症研究基盤創生事業（多分野融合研究領域）「液－液相分離を基盤としたインフルエンザウイルス増殖機構の解明」分担者 直接／間接経費：令和3年度 3500/1050 千円, 令和4年度 3500/1050 千円
- ・ 基盤研究（B）「パーキンソン病発症に関わるアグリソームの形成とクリアランスの制御機構」分担者 直接

／間接経費：令和3年度 200/60 千円，令和4年度 200/60 千円

- ・公益財団法人中外創薬科学財団 国際交流研究助成金 研究代表者 直接／間接経費：令和4年度 1500/0 千円

#### 藤岡優子

- ・AMED 基盤研究事業部（研究企画課）革新的先端研究開発支援事業 PRIME「相分離によるオートファジーの駆動原理」研究代表者 直接／間接経費：令和3年度 10000/3000 千円，令和4年度 15390/4617 千円
- ・学術変革領域研究（A）公募研究「液－液相分離によるメンブレンコンタクトの構築基盤の解明」研究代表者 直接／間接経費：令和3年度 4000/1200 千円，令和4年度 4000/1200 千円
- ・基盤研究（C）「液－液相分離によるオートファジー関連結合反応の制御機構」研究代表者 直接／間接経費：令和3年度 1300/390 千円，令和4年度 1000/300 千円

#### 能代大輔

- ・基盤研究（C）「液－液相分離によって生じるオートファゴソーム形成場の高速 AFM による観察」研究代表者 直接／間接経費：令和3年度 800/240 千円，令和4年度 800/240 千円
- ・武田科学振興財団 2021 年度薬学系研究助成 研究代表者 直接／間接経費：令和3年度 2000/0 千円

#### 小笠原裕太

- ・基盤研究（C）「核膜脂質代謝制御の変化に伴う核膜ストレス発生機構の解析」研究代表者 直接／間接経費：令和3年度 1100/330 千円，令和4年度 1100/330 千円

#### 濱祐太郎

- ・特別研究員奨励費「オートファジーにおける膜間脂質輸送の駆動力の解明」研究代表者 直接／間接経費：令和4年度 1200/360 千円

#### **【その他の研究活動（国内外委員や学会運営、アウトリーチ活動等）】**

野田展生 講演「なぜ、たんぱく質は体に必要なの？」北大こども研究所 2023（北海道大学医学部百年記念館），令和5年3月29日



## 疾患制御研究部門－生命分子機構分野

### 【構成員（令和6年3月31日現在）】

|           |                               |
|-----------|-------------------------------|
| 教授（特任含む）  | 野田 展生                         |
| 准教授（特任含む） | 藤岡 優子                         |
| 講師（特任含む）  | 辻 琢磨                          |
| 助教（特任含む）  | 能代 大輔、小笠原 裕太                  |
| 非常勤研究員    | 丸茂 このみ                        |
| 学術研究員     | 倉園 昔子                         |
| 技術補助員     | CALDWELL ELIJAH WILLIAM、斉藤 彩花 |
| 事務補助員     | 依田 佳衣奈                        |

### 【研究活動の状況】

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | オートファジーおよび液－液相分離が制御する生命現象の分子機構の解明                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 研究概要   | 我々は①構造生物学的手法を活用してオートファジー関連（Atg）タンパク質の構造と分子機能の手がかりを得るとともに、②オートファジーの諸過程を試験管内で再構成して単純化することでその機能を理解し、③ in vitro で得られた知見を細胞を用いた解析で検証することで生理的に意義のある機能と現象を抽出することで、オートファジーの基本メカニズムの全容解明を進めている。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 背景     | オートファジーは細胞内の主要な分解系であり、損傷したミトコンドリアや小胞体、変性したタンパク質、細胞内に侵入した細菌などの有害物の分解を通して生体の健康維持に貢献している。オートファジーはオートファゴソームと呼ばれる二重膜オルガネラを新生することで分解対象をその中に隔離し、リソソームに運ぶことで分解を行う。オートファゴソーム新生を担う Atg タンパク質の同定は進んだが、それらが連携してどのように機能することでオートファゴソーム新生における複雑な膜動態を引き起こすのか、多くの謎が残されている。オルガネラ選択的オートファジーにおける選択性発現機構も大きな課題である。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 成果     | <p>オートファゴソーム形成時に見られる膜形態変化を精製タンパク質と人工膜を用いて in vitro 再構成することに成功した。そして NMR を用いた相互作用解析および高速 AFM を用いた可視化により、Atg3, Atg5, Atg7, Atg8, Atg12, Atg16 の6種類のタンパク質が弱い多価相互作用により膜上で動的な網目状複合体を形成すること、それが膜形態変化を引き起こすことを明らかにした（Alam et al., Nature Structural &amp; Molecular Biology 2024）。</p> <p>ミトコンドリア選択的オートファジー（マイトファジー）に必須なタンパク質 Atg44 を同定した。Atg44 は単独で膜分裂活性を有すること、その活性を用いてマイトファジー時にミトコンドリアの断片化を引き起こすこと、その結果オートファゴソームへのミトコンドリアの取り込みを促進することを明らかにした。さらに Atg44 の結晶構造を決定し、Atg44 が分子全体として両親媒性の構造を持つこと、その構造的特徴を用いて膜結合し、膜の脆弱性を引き起こすことを明らかにした（Fukuda et al., Molecular Cell 2023）。</p> <p>細胞質の非膜オルガネラである p62 ボディに ULK1 が濃縮され p62 を直接リン酸化すること、それが KEAP の p62 ボディ蓄積を促進することを見出した。そして KEAP と解離した転写因子 NRF2 が活性化し、レドックス非依存性ストレス応答を引き起こすことを明らかにした（Ikeda et al., EMBO Journal 2023）。</p> <p>AlphaFold2 を用いて UFM1 化 E3 酵素複合体の2つの状態の立体構造を予測し、その構造が妥当であることを変異実験により示した。そして E3 複合体への CDK5RAP3 の結合の有無により E3 複合体の基質特異性が変化すること、それが小胞体選択的オートファジーとリボソーム品質管理機構の切り替えを担うことを明らかにした（Ishimura et al., Science Advances 2023）。</p> |

|       |                                                                                                        |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 今後の展望 | オートファジーのメカニズムの全貌を明らかにするため、引き続き試験管内再構成を進めるとともに、哺乳類細胞と酵母細胞を平行して解析する。液-液相分離が関与するオートファジー以外の生命現象に関する解析も進める。 |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 【英語論文】

### 令和5年度

- Alam, J. M., Maruyama, T., Noshiro, D., Kakuta, C., Kotani, T., Nakatogawa, H. and \*Noda, N. N. Complete set of the Atg8-E1-E2-E3 conjugation machinery forms an interaction web that mediates membrane shaping. *Nature Structural & Molecular Biology* 84, 156-169 (2024). DOI: 10.1038/s41594-023-01132-2
- \*Komatsu, M., \*Inada, T. and \*Noda, N. N. The UFM1 system: Working principles, cellular functions, and pathophysiology. *Molecular Cell* 84, 156-169 (2024). DOI: 10.1016/j.molcel.2023.11.034.
- Maruyama, T., Hama, Y. and \*Noda, N. N. Mechanisms of mitochondrial reorganization. *Journal of Biochemistry* 175, 167-178 (2024). DOI: 10.1093/jb/mvad098.
- \*Noda, N. N. Structural view on autophagosome formation. *FEBS Letters* 598, 84-106 (2024). DOI: 10.1002/1873-3468.14742
- Noshiro, D. and \*Noda, N. N. Immobilization of lipid nanorods onto two-dimensional crystals of protein tamavidin 2 for high-speed atomic force microscopy. *STAR Protocols* 4, 102633 (2023). DOI: 10.1016/j.xpro.2023.102633
- Maruyama, T. and \*Noda, N. N. Protocol for real-time imaging of membrane fission by mitofissin. *STAR Protocols* 4, 102590 (2023). DOI: 10.1016/j.xpro.2023.102590
- Ishimura, R., Ito, S., Mao, G., Komatsu-Hirota, S., \*Inada, T., \*Noda, N. N. and \*Komatsu, M. Mechanistic insights into the UFM1 E3 ligase complex in ufmylation and ribosome-associated protein quality control. *Science Advances* 9, eadh3635 (2023). DOI: 10.1126/sciadv.adh3635
- Hitomi, H., Kotani, T., Noda, N. N., Kimura, Y. and \*Nakatogawa, H. A tripartite mechanism targets phosphatidylinositol 3-kinase complex I to the pre-autophagosomal structure. *Journal of Cell Biology* 222, e202210017 (2023). DOI: 10.1083/jcb.202210017
- Ikeda, R., Noshiro, D., Morishita, H., Takada, S., Kageyama, S., Fujioka, Y., Funakoshi, T., Komatsu-Hirota, S., Arai, R., Ryzhii, E., Abe, M., Koga, T., Motohashi, H., Nakao, M., Sakimura, K., Horii, A., Waguri, S., \*Ichimura, Y., \*Noda, N. N. and \*Komatsu, M. Phosphorylation of phase-separated p62 bodies by ULK1 activates a redox-independent stress response. *The EMBO Journal* 42, e113349 (2023). DOI: 10.15252/embj.2022113349
- Fukuda, T., Furukawa, K., Maruyama, T., Yamashita, S., Noshiro, D., Song, C., Ogasawara, Y., Okuyama, K., Alam, J. M., Hayatsu, M., Saigusa, T., Inoue, K., Ikeda, K., Takai, A., Chen, L., Lahiri, V., Okada, Y., Shibata, S., Murata, K., Klionsky, D. J., \*Noda, N. N. and \*Kanki, T. The mitochondrial intermembrane space protein mitofissin drives mitochondrial fission required for mitophagy. *Molecular Cell* 83, 2045-2058 (2023). DOI: 10.1016/j.molcel.2023.04.022
- Kurusu, R., Fujimoto, Y., \*Morishita, H., Noshiro, D., Takada, S., Yamano, K., Tanaka, H., Arai, R., Kageyama, S., Funakoshi, T., Komatsu-Hirota, S., Taka, H., Kazuno, S., Miura, Y., Koike, M., Wakai, T., Waguri, S., Noda, N. N. and \*Komatsu, M. Integrated proteomics identifies p62-

- dependent selective autophagy of the supramolecular vault complex. *Developmental Cell* 58, 1189-1205 (2023). DOI: 10.1016/j.devcel.2023.04.015
- \*Noda, N. N. Structural biology of the Atg8 and Atg12 conjugation systems. *Autophagy Reports* 2, 2277582 (2023).
  - \*Fukuda, T., Furukawa, K., Maruyama, T., Noda, N. N. and \*Kanki, T. Mitofissin: a novel mitochondrial fission protein that facilitates mitophagy. *Autophagy* 19, 3019-3021 (2023). DOI: 10.1080/15548627.2023.2237343.
  - Hama, Y., Ogasawara, Y. and \*Noda, N. N. Autophagy and cancer: Basic mechanisms and inhibitor development. *Cancer Science* 114, 2699-2708 (2023). DOI: 10.1111/cas.15803
  - Rogov, V. V., Nezis, I. P., Tsapras, P., Zhang, H., Dagdas, Y., Noda, N. N., Nakatogawa, H., Wirth, M., Mouilleron, S., McEwan, D. G., Behrends, C., Deretic, V., Elazar, Z., Tooze, S. A., Dikic, I., Lamark, T. and \*Johansen, T. Atg8 family proteins, LIR/AIM motifs and other interaction modes. *Autophagy Reports* 2, 2188523 (2023). DOI: 10.1080/27694127.2023.2188523

## 【国内外の招待講演】

### 令和 5 年度

- Nobuo N. Noda. In vitro reconstitution of autophagosome formation. Gordon Research Conference: Autophagy in Stress, Development and Disease, Molecular Mechanisms and Physiology, March 13rd, 2024, Renaissance Tuscany Il Ciocco, Lucca, Italy.
- Nobuo N. Noda. Molecular mechanisms of autophagy. BCSIR Congress-2023, March 8th, 2024, plenary lecture (webinar)
- Nobuo N. Noda. Autophagosomal membrane shaping by autophagy-related proteins. 5th EMBO COB Workshop on Membrane Shaping and Remodeling by Proteins, November 11, 2023, Crowne Plaza Kunming Ancient Dian Town, China.
- 野田展生「相分離によるオートファジー制御」千里ライフサイエンスセミナー V1「相分離がもたらす医療・創薬の新展開」(大阪府豊中市), 令和 5 年 5 月 26 日
- 藤岡優子「液 - 液相分離によるオートファジー制御」第 33 回フォーラム・イン・ドージン 相分離メガネで見る非膜オルガネラのダイナミクス 熊本県熊本市 令和 5 年 10 月 27 日
- 藤岡優子「相分離による酵素反応の促進機構: Atg8 の脂質化反応を例に」第 97 回日本薬理学会年会 相分離が織りなす生命現象 兵庫県神戸市 令和 5 年 12 月 15 日
- 藤岡優子「なぜオートファジーは液滴から始まるのか?」第 13 回タタバイオクラブ 令和 5 年 11 月 13 日
- 辻琢磨「マイクロオートファジーによる脂肪滴分解とその制御機構」第 96 回日本生化学会大会(福岡県博多市) 令和 5 年 11 月 2 日
- 辻琢磨「マイクロオートファジーによる脂肪滴の分解」第 65 回日本脂質生化学会(熊本県熊本市) 令和 5 年 6 月 2 日

## 【外部資金獲得状況 令和 5 年度】

### 野田展生

- JST CREST「多階層高次構造体群が駆動するオートファジーダイナミクス」研究代表者 直接/間接経費: 令和 5 年度 48,498/14549 千円

- ・新学術領域研究（研究領域提案型）「オートファジーシステムの構造学的解析」研究代表者 直接／間接経費：令和 5 年度 18000/5400 千円
- ・基盤研究（A）「液－液相分離による「ねむり」制御の分子基盤の解明」研究代表者 直接／間接経費：令和 5 年度 5500/1650 千円
- ・国際共同研究加速基金（国際先導研究）「オートファジーに関する学際的研究：動作原理から病態生理まで」分担者 直接／間接経費：令和 5 年度 200/60 千円
- ・基盤研究（B）「パーキンソン病発症に関わるアグリソームの形成とクリアランスの制御機構」分担者 直接／間接経費：令和 5 年度 200/60 千円
- ・基盤研究（C）「オートファジーを標的とする膵がんの新規治療法の開発」分担者 直接／間接経費：令和 5 年度 100/30 千円
- ・公益財団法人中外創薬科学財団 国際交流研究助成金 研究代表者 直接／間接経費：令和 4 年度 1500/0 千円

#### 藤岡優子

- ・基盤研究（B）23H0242903「相分離による空間制御が駆動するオートファジー諸反応の理解」研究代表者 直接／間接経費：令和 5 年度 3800/1140 千円
- ・学術変革領域研究(A) 23H0492313「オルガネラ構成タンパク質の寿命制御」研究分担者 直接／間接経費：令和 5 年度 6300/1890 千円
- ・AMED 基盤研究事業部（研究企画課）革新的先端研究開発支援事業 PRIME プロテオスタシスの理解と革新的医療の創出「相分離によるオートファジーの駆動原理」研究代表者 直接／間接経費：令和 5 年度 10000/3000 千円

#### 辻琢磨

- ・新学術領域研究「Atg タンパク質とミクロリポファジーの関係」研究代表者 直接／間接経費：令和 5 年度 3700/1110 千円
- ・基盤研究（C）「膜脂質不均一分布を生み出すメカニズムの解明」研究代表者 直接／間接経費：令和 5 年度 1000/300 千円
- ・基盤研究（A）「核内脂肪滴機能の解明」分担者 直接／間接経費：令和 5 年度 50/15 千円

#### 能代大輔

- ・基盤研究（C）「相分離液滴のオートファジー分解効率を規定する構造基盤の解明」研究代表者 直接／間接経費：令和 5 年度 1000/300 千円

#### 小笠原裕太

- ・基盤研究（C）「核膜脂質代謝制御の変化に伴う核膜ストレス発生機構の解析」研究代表者 直接／間接経費：令和 5 年度 1100 /330 千円

#### 濱祐太郎

- ・若手研究「祖先的オートファジー始動メカニズムとその哺乳類・出芽酵母に至る進化過程の解明」研究代表者 直接／間接経費：令和 5 年度 1400 /420 千円
- ・特別研究員奨励費「オートファジーにおける膜間脂質輸送の駆動力の解明」研究代表者 直接／間接経費：令和 5 年度 1100/330 千円

## フロンティア研究ユニットー分子細胞生物研究室

### 【構成員（令和5年3月31日現在）】

|           |                  |
|-----------|------------------|
| 准教授（特任含む） | 岡崎 朋彦            |
| 助教（特任含む）  | 森本 菜央            |
| 技術補助員     | 阿部 彩香、加藤 紀子、山本 文 |

### 【研究活動の状況】

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | 翻訳後修飾・オルガネラ間相互作用による細胞運命制御の解明と神経免疫関連の研究                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 研究概要   | 「細胞が受け取った様々なシグナルをどのように情報処理してアウトプットへと変換するか」という問いに対し、(1) タンパク質の翻訳後修飾や局在制御、または (2) オルガネラ間コミュニケーションの立場から解決を目指す。<br>また (3) 脳における神経と免疫の新たな機能関連の発見とその生理的意義を解明する。                                                                                                                                                                                               |
| 背景     | 私たちの体を構成する細胞は、外界から日々様々な生理的・病理的な刺激を受けており、個々の細胞の適切な応答が個体としての適切な応答を決めていると考えられる。しかしながら、細胞が受け取った様々なシグナルをいかに情報処理して適切な応答へつなげるかについては不明な点が多く残されている。                                                                                                                                                                                                              |
| 成果     | <b>(1) タンパク質の翻訳後修飾や局在制御</b><br>本研究室が見出した翻訳後修飾の制御因子を探索し、新たな修飾酵素の候補因子を発見した。<br><b>(2) オルガネラ間コミュニケーションの制御</b><br>ミトコンドリアとペルオキシソーム間のコミュニケーションを担うテザー分子候補の機能解析を行い、候補因子が両オルガネラ間の近接を制御する可能性を見出した。<br><b>(3) 脳における神経と免疫の新たな機能関連の発見とその生理的意義を解明</b><br>脳内ウイルス感染防御を担う新たな免疫細胞集団を見出した。更に、この細胞集団の枠割が一部明らかになった。<br>また、母体免疫活性化によって起こる自閉症発症の鍵因子候補の機能解析を行い、その作用機序が明らかになった。 |
| 今後の展望  | (1) - (3) のテーマにおいて見出した新たな鍵因子について引き続き詳細な解析を進める。<br>それら鍵因子の操作が細胞及び個体の生理機能を変化させるか、また疾患等の発症を制御するか引き続き調べる。                                                                                                                                                                                                                                                   |

### 【英語論文】

#### 令和3年度

- ・ Aoyama-Ishiwatari S, Okazaki T\*, Iemura S, Natsume T, Okada Y, Gotoh Y.  
NUDT21 links mitochondrial IPS-1 to RLR-containing stress granules and activates host antiviral defense. *Journal of Immunology*. (2021), DOI:<https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000306>  
(\*Corresponding Author)
- ・ Onda M, Takeuchi R, Isobe K, Suzuki T, Masaki Y, Morimoto N, Osakada F.  
Temporally multiplexed dual-plane imaging of neural activity with four-dimensional precision. *Neuroscience Research*. (2021), <https://doi.org/10.1016/j.neures.2021.02.001>
- ・ Okigawa S, Yamaguchi M, Ito K, Takeuchi R, Morimoto N, Osakada F.  
Cell type- and layer-specific convergence in core and shell neurons of the dorsal lateral geniculate nucleus *Journal of Comparative Neurology*. (2021) <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cne.25075>



- ・ Arisa Ito, Ke Ye, Masanari Onda, Nao Morimoto, Fumitaka Osakada.  
Efficient and robust induction of retinal pigment epithelium cells by tankyrase inhibition regardless of the differentiation propensity of human induced pluripotent stem cells  
*Biochemical and Biophysical Research Communications*, (2021), 7 May, Volume 552, Pages 66-72

#### 令和 4 年度

- ・ Chenxing Jiang, Tomohiko Okazaki  
Control of mitochondrial dynamics and apoptotic pathways by peroxisomes  
*Front Cell Dev Biol.* (2022) Sep 9;10:938177. doi: 10.3389/fcell.2022.93817

#### 【国内外の招待講演】

##### 令和 3 年度

- ・ 岡崎 朋彦、齋藤 里歩、後藤 由季子  
講演タイトル：Selective regulation of type I interferon and apoptosis and its relevance to brain protection against viral infection  
学会名：KEY FORUM 2021 International Symposium  
開催施設名：熊本大学  
開催日：2021 年 11 月 11 日 -12 日  
区分：国際学会 口頭発表
- ・ 岡崎 朋彦、宮原 健、石原 杏、後藤 由季子  
講演タイトル：Roles of embryonic microglia in Autism-like behaviors induced by maternal immune activation  
学会名：第 44 回日本分子生物学会年会  
開催施設名：パシフィコ横浜  
開催日：2021 年 12 月 2 日  
区分：国内学会 ワークショップ 口頭発表
- ・ 岡崎 朋彦  
講演タイトル：翻訳後修飾を介した抗ウイルス防御機構の理解と応用  
学会名：「感染・免疫・がん・炎症」全国共同研究拠点シンポジウム  
開催施設名：オンライン  
開催日：2022 年 3 月 28 日  
区分：国内学会 口頭発表

##### 令和 4 年度

- ・ 岡崎 朋彦  
講演タイトル：細胞内カルボキシル化修飾による抗ストレス応答制御  
学会名：生化学会北海道支部  
開催施設名：北海道大学  
開催日：2022 年 7 月 19 日  
区分：国内学会 口頭発表



**【外部資金獲得状況 令和３年度～令和４年度】**

**■ R3 年度 ■**

**【科研費】**

職名：准教授

氏名：岡崎 朋彦

研究種目：基盤研究 C（基金）

研究課題名：翻訳後修飾を介した抗ウイルス応答の選別機構の解析

交付決定額：1,200,000 円（直）/360,000 円（間）

職名：助教

氏名：森本 菜央

研究種目：基盤研究 C（基金）

研究課題名：ショウジョウバエ内部状態に依存したリズムミックスな神経活動の分子基盤の解明

交付決定額：1,900,000 円（直）/570,000 円（間）

**【受託研究】**

職名：准教授

氏名：岡崎 朋彦

受託者：(国研) 科学技術振興機構

研究題目：抗ウイルス防御における細胞内カルボキシル化修飾の包括的理解

交付決定額：7,000,000 円（直）/2,100,000 円（間）

**【寄附金財源】**

職名：准教授

氏名：岡崎 朋彦

寄附金名称：公益財団法人 三菱財団

交付決定額：2,800,000 円（直）

**■ R4 年度 ■**

**【科研費】**

職名：准教授

氏名：岡崎 朋彦

研究種目：基盤研究 C（基金）

研究課題名：翻訳後修飾を介した抗ウイルス応答の選別機構の解析

交付決定額：1,000,000 円（直）/300,000 円（間）

職名：助教

氏名：森本 菜央

研究種目：基盤研究 C（基金）

研究課題名：ショウジョウバエ内部状態に依存したリズムミックスな神経活動の分子基盤の解明

交付決定額：500,000 円（直）/150,000 円（間）

【受託研究】

職名：准教授

氏名：岡崎 朋彦

受託者：(国研) 科学技術振興機構

研究題目：抗ウイルス防御における細胞内カルボキシル化修飾の包括的理解

交付決定額：7,000,000 円（直）/2,100,000 円（間）

【寄附金財源】

職名：准教授

氏名：岡崎 朋彦

寄附金名称：公益財団法人 三菱財団

交付決定額：1,200,000 円（直）

職名：准教授

氏名：岡崎 朋彦

寄附金名称：公益財団法人 セコム科学技術振興財団

交付決定額：3,000,000 円（直）

職名：准教授

氏名：岡崎 朋彦

寄附金名称：公益財団法人 内藤記念科学振興財団

交付決定額：2,000,000 円（直）

職名：准教授

氏名：岡崎 朋彦

寄附金名称：公益財団法人 アステラス病態代謝研究会

交付決定額：2,000,000 円（直）

職名：准教授

氏名：岡崎 朋彦

寄附金名称：北大フロンティア基金 創発的研究支援事業採択者支援事業

交付決定額：700,000 円（直）

職名：助教

氏名：森本 菜央

寄附金名称：北海道大学マイクロン女性研究者ロールモデル育成研究助成

交付決定額：300,000 円（直）

【その他の研究活動（国内外委員や学会運営、アウトリーチ活動等）】

■ R3 年度 ■

・ 岡崎 朋彦

講演タイトル：「生きるべきか死ぬべきか」 ウイルス感染細胞の運命を決める新規細胞内タンパク修飾機構の発見とその応用展開

主催：名古屋大学理学部、生化学若い研究者の会東海支部

開催施設名：名古屋大学

開催日：2021 年 5 月 28 日

・ 岡崎 朋彦

講演タイトル：神経と無神経とのあいだ

主催：脳科学若手の会

開催施設名：オンライン

開催日：2022 年 3 月 26 日

## フロンティア研究ユニットー分子細胞生物研究室

### 【構成員（令和6年3月31日現在）】

|           |            |
|-----------|------------|
| 准教授（特任含む） | 岡崎 朋彦      |
| 助教（特任含む）  | 森本 菜央      |
| 技術補助員     | 加藤 紀子、山本 文 |

### 【研究活動の状況】

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | <b>翻訳後修飾・オルガネラ間相互作用による細胞運命制御の解明と神経免疫関連の研究</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 研究概要   | 「細胞が受け取った様々なシグナルをどのように情報処理してアウトプットへと変換するか」という問いに対し、(1) タンパク質の翻訳後修飾や局在制御、または (2) オルガネラ間コミュニケーションの立場から解決を目指す。<br>また (3) 脳における神経と免疫の新たな機能関連の発見とその生理的意義を解明する。                                                                                                                                                                                               |
| 背景     | 私たちの体を構成する細胞は、外界から日々様々な生理的・病理的な刺激を受けており、個々の細胞の適切な応答が個体としての適切な応答を決めていると考えられる。しかしながら、細胞が受け取った様々なシグナルをいかに情報処理して適切な応答へつなげるかについては不明な点が多く残されている。                                                                                                                                                                                                              |
| 成果     | <b>(1) タンパク質の翻訳後修飾や局在制御</b><br>本研究室が見出した翻訳後修飾の制御因子を探索し、新たな修飾酵素の候補因子を発見した。<br><b>(2) オルガネラ間コミュニケーションの制御</b><br>ミトコンドリアとペルオキシソーム間のコミュニケーションを担うテザー分子候補の機能解析を行い、候補因子が両オルガネラ間の近接を制御する可能性を見出した。<br><b>(3) 脳における神経と免疫の新たな機能関連の発見とその生理的意義を解明</b><br>脳内ウイルス感染防御を担う新たな免疫細胞集団を見出した。更に、この細胞集団の枠割が一部明らかになった。<br>また、母体免疫活性化によって起こる自閉症発症の鍵因子候補の機能解析を行い、その作用機序が明らかになった。 |
| 今後の展望  | (1) - (3) のテーマにおいて見出した新たな鍵因子について引き続き詳細な解析を進める。<br>それら鍵因子の操作が細胞及び個体の生理機能を変化させるか、また疾患等の発症を制御するか引き続き調べる。                                                                                                                                                                                                                                                   |

### 【英語論文】

#### 令和5年度

- ・ Mai Takakura, Yu Hong Lam, Reiko Nakagawa, Man Yung Ng, Xinyue Hu, Priyanshu Bhargavva, Abdalla G. Akia, Yuzhe Gu, Zigao Wang, Takeshi Ota, Yoko Mikura, **Nao Morimoto**, Fumitaka Osakada, Ah Young Lee, Danny Leung, Tomoyuki Miyashita, Juan Du, Hiroyuki Okuno, & Yukinori Hirano. Differential second messenger signaling via dopamine neurons bidirectionally regulates memory retention. *PNAS*, 120 (36) e2304851120, (2023)

### 【国内外の招待講演】

#### 令和5年度

- ・ 岡崎 朋彦

講演タイトル：細胞内カルボキシル化修飾による抗ストレス応答制御

学会名：分子生物学会年会  
開催施設名：神戸ポートピアホテル  
開催日：2023 年 12 月 6 日  
区分：国内学会 口頭発表

**【外部資金獲得状況 令和 5 年度】**

**【科研費】**

職名：准教授  
氏名：岡崎 朋彦  
研究種目：基盤研究 C（基金）  
研究課題名：翻訳後修飾を介した抗ウイルス応答の選別機構の解析  
交付決定額：1,000,000 円（直）/300,000 円（間）

職名：助教  
氏名：森本 菜央  
研究種目：基盤研究 C（基金）  
研究課題名：ショウジョウバエ内部状態に依存したリズムミミックな神経活動の分子基盤の解明  
交付決定額：700,000 円（直）/210,000 円（間）

**【受託研究】**

職名：准教授  
氏名：岡崎 朋彦  
受託者：(国研) 科学技術振興機構  
研究題目：抗ウイルス防御における細胞内カルボキシル化修飾の包括的理解  
交付決定額：7,900,000 円（直）/2,370,000 円（間）

**【寄附金財源】**

職名：准教授  
氏名：岡崎 朋彦  
寄附金名称：公益財団法人 セコム科学技術振興財団  
交付決定額：3,000,000 円（直）

職名：准教授  
氏名：岡崎 朋彦  
寄附金名称：公益財団法人 内藤記念科学振興財団  
交付決定額：2,000,000 円（直）

職名：准教授  
氏名：岡崎 朋彦  
寄附金名称：ノーステック財団 若手研究人材育成事業  
交付決定額：400,000 円（直）

## 寄付研究部門ーシンバイオティクス研究部門

### 【構成員（令和 5 年 3 月 31 日現在）】

|          |                   |
|----------|-------------------|
| 教授（特任含む） | 宮崎 忠昭、佐藤 孝一       |
| 助教（特任含む） | 馬場 一信             |
| 博士研究員    | 大森 晶奈             |
| 学術研究員    | 宮崎 裕貴             |
| 事務補助員    | 神 奈津希、飯塚 理帆、木村 陽紀 |

### 【研究活動の状況】

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | シンバイオティクスの生体防御・免疫システムに及ぼす機能と役割を解析                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 研究概要   | ウイルス感染症、免疫疾患、アレルギー症状および腸管疾患の予防効果や症状改善効果を有する乳酸菌および乳酸菌の機能性を高める物質（プレバイオティクス）のスクリーニングを行い、その有効性とメカニズムを解析し、機能性表示食品の開発や創薬につなげる。                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 背景     | 乳酸菌は様々な発酵食品に含まれ、古くから人々の健康を支えてきた。乳酸菌とは糖を発酵し乳酸を産生する細菌の総称であり、現在約 20 属に分類されている。腸内細菌叢において乳酸菌が産生する乳酸は腸内の pH を酸性に傾けることにより、腐敗物質を産生する有害細菌の増殖を抑制する。近年の研究により乳酸産生のみならず特殊な生理機能を持つ乳酸菌が発見され機能性乳酸菌として認識されている。機能性乳酸菌は生菌のみならず死菌や代謝産物にも生体調節機能が認められ様々な食品に利用する事例が増加し予防医学の分野において重要な役割を果たすものとして着目されている。                                                                                                                                          |
| 成果     | <p>(1) 自然免疫応答の主要因子である INF-<math>\alpha</math> の発現を誘導する新たな乳酸菌を探索し、免疫細胞活性化効果を有する乳酸菌を選択した。さらに、インフルエンザウイルス感染症の重症化を抑制する新規乳酸菌 <i>Enterococcus faecium</i> PTA-5844 WR (Ef-WR) を発見し、その有効性を動物実験で示した。Ef-WR の作用メカニズムとして、抗ウイルス作用因子と抗酸化因子の発現を促進することで、ウイルス感染の症状を抑制することを明らかにした。</p> <p>(2) 乳酸菌 <i>Enterococcus faecalis</i> (EC-12) および黒酵母由来のベータグルカンの投与が、マウスモデルでアトピーの症状を緩和することを見出し、炎症惹起に関与する IgE や炎症性サイトカイン IL-6 等の産生を強く抑制することを示した。</p> |
| 今後の展望  | 今回発見された有望な乳酸菌を用いてヒト試験を行い、インフルエンザウイルス感染症及びアトピー性皮膚炎の予防・緩和につなげる機能性食品の開発につなげる。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

### 【英語論文】

#### 令和 4 年度

- ・ K Baba et al. , Preventive effect of *Enterococcus faecalis* and  $\beta$ -glucan on the onset and exacerbation of symptoms of Atopic dermatitis in mice, Under submission.
- ・ K Baba et al., Prevention of influenza A virus infection by a brand new probiotic lactic acid bacteria *Enterococcus faecium* PTA-5844 WR. Submission preparation



## 寄付研究部門ーシンバイオティクス研究部門

### 【構成員（令和6年3月31日現在）】

|          |             |
|----------|-------------|
| 教授（特任含む） | 宮崎 忠昭、佐藤 孝一 |
| 助教（特任含む） | 馬場 一信       |
| 博士研究員    | 大森 晶奈       |
| 学術研究員    | 多田 湊女、宮崎 裕貴 |
| 事務補助員    | 神 奈津希、櫻井 奈々 |

### 【研究活動の状況】

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | シンバイオティクスの生体防御・免疫システムに及ぼす機能と役割を解析                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 研究概要   | ウイルス感染症の予防効果や症状改善効果、美容効果および安眠効果を有する乳酸菌（プロバイオティクス）および機能性を高める乳酸菌由来の物質（プレバイオティクス）のスクリーニングを行い、その有効性とメカニズムを解析し、機能性標示食品の開発や創薬につなげる。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 背景     | 乳酸菌とは糖を発酵し乳酸を産生する細菌の総称であり、現在約 20 属に分類されている。乳酸菌は様々な発酵食品に含まれ、古くから人々の健康を支えている。その例として、腸内細菌叢において乳酸菌が産生する乳酸は腸内の pH を酸性に傾けることにより、腐敗物質を産生する有害細菌の増殖を抑制する。近年の研究により、乳酸の産生のみならず特殊な生理機能を持つ乳酸菌が発見され、機能性乳酸菌として認識されている。機能性乳酸菌は、生菌のみならず死菌や代謝産物にも生体調節機能が認められ様々な食品に利用する事例が増加し予防医学の分野において重要な役割を果たすものとして着目されている。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 成果     | <ol style="list-style-type: none"> <li>① インフルエンザウイルス感染症の予防効果を示した乳酸菌 <i>Streptococcus faecalis</i> PCR (Sf PCR) 株とマウスを用いて、予防効果のメカニズムを解析した。マウスの肺において、Sf PCR は、ウイルス感染による炎症性サイトカイン量の増加を抑え、抗酸化遺伝子の発現を活性化させ、これらが予防効果の要因になっていることが示された。</li> <li>② セロトニンを分泌するクロム親和性細胞を用いて、セロトニン産生を促す乳酸菌をスクリーニングした結果、有効な乳酸菌を発見した。</li> <li>③ ケラチノサイトを用いたスクラッチアッセイを行うことで、表皮細胞の再生能力が高い乳酸菌をスクリーニングした結果、有効な乳酸菌を発見した。</li> <li>④ メラノサイトを用いた細胞増殖抑制効果を検討することで、メラニンの産生を抑制する乳酸菌をスクリーニングした結果、有効な乳酸菌を発見した。</li> <li>⑤ マスト細胞を用いた試験において、IgE 受容体の mRNA 発現量を抑制する乳酸菌をスクリーニングした結果、有効な乳酸菌を発見した。</li> <li>⑥ 大豆食品中のイソフラボン配糖体をヒト体内で効率的にアグリコン化する能力が高い乳酸菌を選定した。</li> </ol> |
| 今後の展望  | <ol style="list-style-type: none"> <li>① ウイルス感染症の予防効果を示した Sf PCR を含む乳製品を用いてヒト試験を行い、免疫強化を示す機能性標示食品を開発する。</li> <li>② 乳酸菌によるセロトニン産生の促進メカニズムについて解析する。また、この乳酸菌をマウスに経口摂取させ、マウスの血液内セロトニン量を測定する。</li> <li>③ 花粉症モデルマウスに乳酸菌を摂取させ、行動観察およびヒスタミン、IgE、IFN-<math>\gamma</math> および IL-12 の定量により、<i>in vivo</i> での花粉症への乳酸菌の効果を明らかにする。</li> <li>④ 選定した乳酸菌のフェムテック製品への応用を検討する。</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                     |

## 【英語論文】

### 令和 5 年度

Kazunobu Baba, Akina Oomori, Tadaaki Miyazaki, Preventive effect of *Enterococcus faecalis* and  $\beta$ -glucan on the onset and exacerbation of symptoms of atopic dermatitis in mice. 2023, *Allergy and Immunology*, Volume 7, Issue 3: 183-194. Doi: 10.3934/Allergy.2023013

## 【外部資金獲得状況 令和 5 年度】

基盤研究 (C) :22K07885

乳酸菌による花粉症発症抑制効果と FOXP3 のエピジェネティック制御機構 (令和 4 年度～ 6 年度)

## 【その他の研究活動 (国内外委員や学会運営、アウトリーチ活動等)】

### 総説

宮崎忠昭  $\beta$ -グルカンの免疫調節作用による感染症と癌の予防・治療. *医学と薬学* Vol. 80, 6, 631-633, 2023

### 講演

宮崎忠昭、佐藤孝一 学校法人智香学園正智深谷高等学校「北海道大学教授の講話&大学発ベンチャー企業による SDGs 学習」

セミナー：腸内免疫と乳酸菌について 2023 年 2 月 17 日

### 特許

大森晶奈、宮崎忠昭、盛孝男. 発明名称:抗 I 型アレルギー剤、抗 I 型アレルギー用組成物、抗 I 型アレルギー剤の製造方法、抗 I 型アレルギー用組成物の製造方法及び抗 I 型アレルギーのために使用する方法.

IgE 受容体  $\alpha$  の mRNA 発現量を抑制するアレルギーに効果的な乳酸菌とダイゼインの組成物 (出願中)

## 附属動物実験施設

### 【構成員（令和5年3月31日現在）】

|           |                                                                                               |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 教授（特任含む）  | 清野 研一郎（兼）                                                                                     |
| 准教授（特任含む） | 吉松 組子                                                                                         |
| 客員研究員     | Devinda B Muthusinghe                                                                         |
| 技術専門職員    | 室田 宏之、大瀧 越騎                                                                                   |
| 大学院生      | 国際感染症学院博士課程4年：危 卓行<br>国際感染症学院博士課程3年：Sithumini MW Lokpathirage<br>国際感染症学院博士課程1年：Emmanuel Kodua |
| 留学生       | 危 卓行（中国）、Sithumini MW Lokpathirage（スリランカ）、Emmanuel Kodua（ガーナ）                                 |

### 【研究活動の状況】

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | 人獣共通感染症およびウイルス性感染症の病原性発現機構（出血熱・発癌）に関する研究                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 研究概要   | 安全で適切な動物実験にとって実験動物の微生物学的コントロールは重要な問題である。その基礎として、既存の疾病および新規出現病原体の診断に備える必要がある。本研究室では、感染症に感染することにより、どのように生体に病原性を発現し、出血熱や発癌などの致死的な転帰にもつながる病態となるのかを明らかにすることを最終的な目的とする。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 背景     | 実験動物分野において重要な人獣共通感染症であるハンタウイルスは、無症候のげっ歯類を宿主とし、ヒトに腎症候性出血熱をおこす。現在は実験動物から概ね排除されているが、野外の野生げっ歯類はハンタウイルスを保持しており、脅威が消えたわけではない。またCOVID-19のように野生動物からヒトに導入されたウイルスが脅威となる例は今後も起こりうる。新規感染症に備え、迅速な診断法の確立、ウイルスの検出方法の確立および病原性を解明することは、動物実験施設に限らず、公衆衛生の維持にとって必須の課題である。                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 成果     | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ イムノクロマト法による、多項目同時検出のマウスおよびラット用診断デバイスを医学部動物実験施設および実験動物中央研究所ともに開発し、発表した。商品化を目標として進めている。</li> <li>・ 腎症候性出血熱モデルマウスを開発し、病理・病態解析を実施した結果、患者で見られる症状との一致が多く良好なモデルであると考えられた。</li> <li>・ ハンタウイルス感染が原因不明の慢性腎臓病の発症リスクとなることを見出した。スリランカにおいては、インドハツカネズミの保有するランカウイルスがヒトへ軽度の熱性疾患をおこし、これが腎臓への負荷を高めている可能性が示された。</li> <li>・ ハムスターを用いたCOVID-19と次々に出現する変異株について、変異の病原性への関与の解明を国内の多くの研究者と共同で実施した。</li> <li>・ マウスのパピローマウイルスについて、サロゲートモデルおよび生殖器発癌モデルとなりうるかどうか検討中である。</li> <li>・ SFTSは日本で確認されたウイルス性出血熱である。本ウイルスのウイルス学的解析を進めた。</li> </ul> |

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 今後の展望 | <p>動物実験施設の役割として、健全な施設の運営が重要である。本施設で使用する膨大な系統数の組み換えマウスを効率良く維持・飼育するために、精子凍結や人工授精などの生殖工学技術を用いたサービスの提供を技術スタッフ中心に実施している。さらなる技術支援のため、技術職員のトレーニングを今後も進めてゆく。本施設は改修後 10 年以上が経過した。そのため、施設の補修・更新に適切に対応してゆく必要がある。また、令和 2 年度には化学物質対応安全キャビネット MEDIO3 を導入し、抗がん剤を使用した動物実験の環境を整えた。このように多様化する研究者のニーズに柔軟・迅速に対応し、研究所全体の研究活動に貢献したいと考えている。研究面では国際感染症学院の担当教員として病原微生物学についての研究活動をさらに進めてゆく。さらに附属感染癌研究センターの一員としてウイルス発癌についてすすめてゆきたい。</p> |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 【英語論文】

### 令和 3 年度

1. Yasuda, S. P., Shimizu, K., Koma, T., Hoa, N. T., Le, M. Q., Wei, Z., Muthusinghe, D. S., Lokupathirage, S. M. W., Hasebe, F., Yamashiro, T., Arikawa, J., and Yoshimatsu, K. 2021. Immunological Responses to Seoul Orthohantavirus in Experimentally and Naturally Infected Brown Rats (*Rattus norvegicus*). *Viruses* **13**, 665
2. Wei, Z., Shimizu, K., Nishigami, K., Tsuda, Y., Sarathkumara, Y., Muthusinghe, D. S., Gamage, C. D., Granathne, L., Lokupathirage, S. M. W., Nanayakkara, N., Arikawa, J., Kikuchi, F., Tanaka-Taya, K., Suzuki, M., Morikawa, S., Arai, S., and Yoshimatsu, K. 2021. Serological methods for detection of infection with shrew-borne hantaviruses: Thottapalayam, Seewis, Altai, and Asama viruses. *Arch Virol* **166**, 275-280
3. Tosa, N., Ishida, T., Yoshimatsu, K., Hayashimoto, N., Shiokawa, K., Takakura, A., and Arikawa, J. 2021. Simultaneous serodetection of major rat infectious pathogens by a multiplex immunochromatographic assay. *Exp Anim* **70**, 161-168
4. Saito, A., Irie, T., Suzuki, R., Maemura, T., Nasser, H., Uriu, K., Kosugi, Y., Shirakawa, K., Sadamasu, K., Kimura, I., Ito, J., Wu, J., Iwatsuki-Horimoto, K., Ito, M., Yamayoshi, S., Loeber, S., Tsuda, M., Wang, L., Ozono, S., Butlertanaka, E. P., Tanaka, Y. L., Shimizu, R., Shimizu, K., Yoshimatsu, K., Kawabata, R., Sakaguchi, T., Tokunaga, K., Yoshida, I., Asakura, H., Nagashima, M., Kazuma, Y., Nomura, R., Horisawa, Y., Yoshimura, K., Takaori-Kondo, A., Imai, M., Genotype to Phenotype Japan, C., Tanaka, S., Nakagawa, S., Ikeda, T., Fukuhara, T., Kawaoka, Y., and Sato, K. 2021. Enhanced fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Delta P681R mutation. *Nature* **602**, 300-306
5. Muthusinghe, D. S., Shimizu, K., Lokupathirage, S. M. W., Wei, Z., Sarathkumara, Y. D., Fonseka, G. R. A., Senarathne, P., Koizumi, N., Kawakami, T., Koizumi, A., Wickramasinghe, C., Ebihara, H., Matsuno, K., Tsuda, Y., Arikawa, J., Gamage, C. D., and Yoshimatsu, K. 2021. Identification of Novel Rodent-Borne Orthohantaviruses in an Endemic Area of Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology (CKDu) in Sri Lanka. *Viruses* **13**, 1984
6. Lu, K. T., Yamamoto, T., McDonald, D., Li, W., Tan, M., Moi, M. L., Park, E. C., Yoshimatsu, K., Ricciardone, M., Hildesheim, A., Totsuka, Y., Nanbo, A., Putcharoen, O., Suwanpimolkul, G., Jantarabenjakul, W., Paitoonpong, L., Handley, F. G., Bernabe, K. G., Noda, M., Sonoda,

- M., Brennan, P., Griffin, D. E., and Kurane, I. 2021. U.S.-Japan cooperative medical sciences program: 22nd International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim. *Virology* **555**, 71-77
7. Lokupathirage, S. M. W., Tsuda, Y., Ikegame, K., Noda, K., Muthusinghe, D. S., Kozawa, F., Manzoor, R., Shimizu, K., and Yoshimatsu, K. 2021. Subcellular localization of nucleocapsid protein of SFTSV and its assembly into the ribonucleoprotein complex with L protein and viral RNA. *Sci Rep* **11**, 22977
  8. Kajihara, M., Simuunza, M., Saasa, N., Dautu, G., Mori-Kajihara, A., Qiu, Y., Nakao, R., Eto, Y., Furumoto, H., Hang'ombe, B. M., Orba, Y., Sawa, H., Simulundu, E., Fukushi, S., Morikawa, S., Saijo, M., Arikawa, J., Kabilika, S., Monze, M., Mukonka, V., Mweene, A., Takada, A., and Yoshimatsu, K. 2021. Serologic and molecular evidence for circulation of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in ticks and cattle in Zambia. *PLoS Negl Trop Dis* **15**, e0009452

#### 令和 4 年度

1. Yamasoba, D., I. Kimura, H. Nasser, Y. Morioka, N. Nao, J. Ito, K. Uriu, M. Tsuda, J. Zahradnik, K. Shirakawa, R. Suzuki, M. Kishimoto, Y. Kosugi, K. Kobiyama, T. Hara, M. Toyoda, Y.L. Tanaka, E.P. Butlertanaka, R. Shimizu, H. Ito, L. Wang, Y. Oda, Y. Orba, M. Sasaki, K. Nagata, K. Yoshimatsu, H. Asakura, M. Nagashima, K. Sadamasu, K. Yoshimura, J. Kuramochi, M. Seki, R. Fujiki, A. Kaneda, T. Shimada, T.A. Nakada, S. Sakao, T. Suzuki, T. Ueno, A. Takaori-Kondo, K.J. Ishii, G. Schreiber, C. Genotype to Phenotype Japan, H. Sawa, A. Saito, T. Irie, S. Tanaka, K. Matsuno, T. Fukuhara, T. Ikeda, and K. Sato, Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron BA.2 spike. *Cell*, 2022. **185**(12): p. 2103-2115 e19.
2. Wei, Z., K. Shimizu, R.S. Sari, D.S. Muthusinghe, S.M.W. Lokupathirage, J. Nio-Kobayashi, and K. Yoshimatsu, Pathological studies on Hantaan virus-infected mice simulating severe hemorrhagic fever with renal syndrome. *Viruses*, 2022. **14**(10).
3. Toba, S., A. Sato, M. Kawai, Y. Taoda, Y. Unoh, S. Kusakabe, H. Nobori, S. Uehara, K. Uemura, K. Taniguchi, M. Kobayashi, T. Noshi, R. Yoshida, A. Naito, T. Shishido, J. Maruyama, S. Paessler, M.J. Carr, W.W. Hall, K. Yoshimatsu, J. Arikawa, K. Matsuno, Y. Sakoda, M. Sasaki, Y. Orba, H. Sawa, and H. Kida, Identification of cap-dependent endonuclease inhibitors with broad-spectrum activity against bunyaviruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022. **119**(36): p. e2206104119.
4. Suzuki, R., D. Yamasoba, I. Kimura, L. Wang, M. Kishimoto, J. Ito, Y. Morioka, N. Nao, H. Nasser, K. Uriu, Y. Kosugi, M. Tsuda, Y. Orba, M. Sasaki, R. Shimizu, R. Kawabata, K. Yoshimatsu, H. Asakura, M. Nagashima, K. Sadamasu, K. Yoshimura, C. Genotype to Phenotype Japan, H. Sawa, T. Ikeda, T. Irie, K. Matsuno, S. Tanaka, T. Fukuhara, and K. Sato, Attenuated fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Omicron variant. *Nature*, 2022. **603**(7902): p. 700-705.
5. Saito, A., T. Tamura, J. Zahradnik, S. Deguchi, K. Tabata, Y. Anraku, I. Kimura, J. Ito, D. Yamasoba, H. Nasser, M. Toyoda, K. Nagata, K. Uriu, Y. Kosugi, S. Fujita, M. Shofa, M. Monira Begum, R. Shimizu, Y. Oda, R. Suzuki, H. Ito, N. Nao, L. Wang, M. Tsuda, K. Yoshimatsu, J.



- Kuramochi, S. Kita, K. Sasaki-Tabata, H. Fukuhara, K. Maenaka, Y. Yamamoto, T. Nagamoto, H. Asakura, M. Nagashima, K. Sadamasu, K. Yoshimura, T. Ueno, G. Schreiber, A. Takaori-Kondo, C. Genotype to Phenotype Japan, K. Shirakawa, H. Sawa, T. Irie, T. Hashiguchi, K. Takayama, K. Matsuno, S. Tanaka, T. Ikeda, T. Fukuhara, and K. Sato, Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron BA.2.75 variant. *Cell Host Microbe*, 2022. **30**(11): p. 1540-1555 e15.
6. Gamage, C.D., S. Nanayakkara, Y.D. Sarathkumara, D.S. Muthusinghe, K. Shimizu, J. Arikawa, S.M.W. Lokupathirage, N. Nanayakkara, L. Gunarathne, R. Chandrajith, K.H. Harada, A. Koizumi, and K. Yoshimatsu, Hantavirus infection as a risk factor for chronic kidney disease of unknown aetiology (CKDu) and its prevalence in endemic areas of Sri Lanka since 2010 according to a retrospective serological analysis. *J Med Microbiol*, 2022. **71**(12).

#### 【学会での招待講演】

1. 吉松組子、大学等の動物実験施設におけるサル B ウイルス感染の実態調査、第 26 回予防衛生協会セミナー、2022 年 11 月 5 日、東京、オンライン

#### 【外部資金獲得状況 令和 2 年度～令和 4 年度】

1. 熱帯性慢性腎臓病に関連する新規ハンタウイルス、ランカウイルスの解析 基盤研究 C (研究代表者) 2019-2022
2. 大学等の動物実験施設におけるサル B ウイルス感染の実態調査、予防衛生協会 NHP-A (研究代表者) 2021-2023
3. 独特な動物相が混在するスリランカにおける齧歯類媒介性ウイルスの疫学調査及びヒト疾患への関与の解明  
平和中島財団・アジア地域重点学術研究助成 (分担) 2021
4. アフリカにおけるウイルス性人獣共通感染症の疫学に関する研究 AMED・SATREPS (分担) 2019-2023
5. エボラ出血熱の発症の分子基盤に関する研究 基盤研究 C (分担) 2019-2022
6. 実験動物主要感染症の迅速・簡便な個別別血清診断法: 多項目イムノクロマト法の開発 基盤研究 C (分担) 2020-2022

#### 【その他の研究活動】

- ・国立大学動物実験施設協議会・バイオセーフティ委員会委員長として令和 3 年度予防衛生協会 NHP-A 予算を獲得し、大学等の動物実験施設におけるサル B ウイルス感染の実態調査を実施した。
- ・長崎大学高度感染症研究センター運営協議会 委員
- ・ICLAS モニタリングセンター委員



## 附属動物実験施設

### 【構成員（令和6年3月31日現在）】

|           |                                               |
|-----------|-----------------------------------------------|
| 教授（特任含む）  | 清野 研一郎（兼）                                     |
| 准教授（特任含む） | 吉松 組子                                         |
| 客員研究員     | Sithumini M.W. Lokpathirage、Akanbi A. Olusora |
| 技術専門職員    | 室田 宏之、大瀧 越騎                                   |
| 技術補助員     | 細谷 直美、美馬 紀子、高橋 享子                             |
| 大学院生      | 国際感染症学院博士課程2年：Emmanuel Kodua                  |
| 留学生       | Emmanuel Kodua（ガーナ）                           |

### 【研究活動の状況】

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | ウイルス感染症の病原性発現機構                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 研究概要   | 安全で適切な動物実験にとって実験動物の微生物学的コントロールは重要な問題である。その基礎として、既存の疾病および新規出現病原体の診断に備える必要がある。本研究室では、感染症に感染することにより、どのように生体に病原性を発現し、出血熱や発癌などの致死的な転帰にもつながる病態となるのかを明らかにすることを最終的な目的とする。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 背景     | 実験動物分野において重要な人獣共通感染症であるハンタウイルスは、無症候のげっ歯類を宿主とし、ヒトに腎症候性出血熱をおこす。現在は実験動物から概ね排除されているが、野外の野生げっ歯類はハンタウイルスを保持しており、脅威が消えたわけではない。またCOVID-19のように野生動物からヒトに導入されたウイルスが脅威となる例は今後も起こりうる。新規感染症に備え、迅速な診断法の確立、ウイルスの検出方法の確立および病原性を解明することは、動物実験施設に限らず、公衆衛生の維持にとって必須の課題である。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 成果     | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ イムノクロマト法による、多項目同時検出のマウスおよびラット用診断デバイスを医学部動物実験施設および実験動物中央研究所ともに開発し、発表した。</li> <li>・ 腎症候性出血熱モデルマウスを開発し、病理・病態解析を実施した結果、患者で見られる症状との一致が多く良好なモデルであると考えられた。</li> <li>・ スリランカにおいて原因不明の慢性腎臓病の発症リスクである新規ハンタウイルス、ランカウイルスの急性感染例を見だし、結果を学術雑誌に投稿した。</li> <li>・ ハムスターを用いた COVID-19 と次々に出現する変異株について、変異の病原性への関与の解明を国内の多くの研究者と共同で実施した。</li> <li>・ SFTS は新規に日本で確認されたウイルス性出血熱である。組み換えウイルスを用いた解析から、SFTSV が細胞死を阻止することにより効率良く増殖している可能性が示され、この結果は学術雑誌に投稿中である。</li> <li>・ 大学等で飼育されているマカクの B ウイルス抗体保有状況を調査した。その結果、抗体陽性例は認められず、B ウイルス感染が排除されていることが確認された。</li> <li>・ マウスのパピローマウイルスについて、サロゲートモデルおよび生殖器発癌モデルとなりうるかどうか検討中である。</li> </ul> |

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 今後の展望 | 動物実験施設の役割として、健全な施設の運営が重要である。本施設で使用する膨大な系統数の組み換えマウスを効率良く維持・飼育するために、胚や精子の凍結保存や体外授精などの生殖工学技術を用いたサービスの提供を技術スタッフ中心に実施している。さらなる技術支援のため、技術職員のトレーニングを今後も進めてゆく。本施設は改修後 10 年以上が経過した。令和 5 年度は P3 感染実験室の床の補修工事を実施することができた。今後も施設の補修・更新に適切に対応してゆく。今後も多様化する研究者のニーズに柔軟・迅速に対応し、研究所全体の研究活動に貢献したいと考えている。研究面では国際感染症学院の担当教員として病原微生物学についての研究活動をさらに進めてゆく。さらに附属感染癌研究センターの一員としてウイルス発癌についてすすめてゆきたい。 |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 【英語論文】

### 令和 5 年度

1. Tamura, T., D. Yamasoba, Y. Oda, J. Ito, T. Kamasaki, N. Nao, R. Hashimoto, Y. Fujioka, R. Suzuki, L. Wang, H. Ito, Y. Kashima, I. Kimura, M. Kishimoto, M. Tsuda, H. Sawa, K. Yoshimatsu, Y. Yamamoto, T. Nagamoto, J. Kanamune, Y. Suzuki, Y. Ohba, C. Genotype to Phenotype Japan, I. Yokota, K. Matsuno, K. Takayama, S. Tanaka, K. Sato, and T. Fukuhara, *Comparative pathogenicity of SARS-CoV-2 Omicron subvariants including BA.1, BA.2, and BA.5*. Commun Biol, 2023. **6**(1): p. 772.
2. Tamura, T., J. Ito, K. Uriu, J. Zahradnik, I. Kida, Y. Anraku, H. Nasser, M. Shofa, Y. Oda, S. Lytras, N. Nao, Y. Itakura, S. Deguchi, R. Suzuki, L. Wang, M.M. Begum, S. Kita, H. Yajima, J. Sasaki, K. Sasaki-Tabata, R. Shimizu, M. Tsuda, Y. Kosugi, S. Fujita, L. Pan, D. Sauter, K. Yoshimatsu, S. Suzuki, H. Asakura, M. Nagashima, K. Sadamasu, K. Yoshimura, Y. Yamamoto, T. Nagamoto, G. Schreiber, K. Maenaka, C. Genotype to Phenotype Japan, T. Hashiguchi, T. Ikeda, T. Fukuhara, A. Saito, S. Tanaka, K. Matsuno, K. Takayama, and K. Sato, *Virological characteristics of the SARS-CoV-2 XBB variant derived from recombination of two Omicron subvariants*. Nat Commun, 2023. **14**(1): p. 2800.
3. Shinya, S., D.S. Muthusinghe, N. Koizumi, K. Yoshimatsu, S.M.M. Nakayama, M. Ishizuka, and Y. Ikenaka, *Effects of Diazinon Exposure on Urinary Shedding of Leptospira interrogans Serogroup Hebdomadis in Mice*. Toxics, 2023. **11**(4).
4. Kimura, I., D. Yamasoba, H. Nasser, H. Ito, J. Zahradnik, J. Wu, S. Fujita, K. Uriu, J. Sasaki, T. Tamura, R. Suzuki, S. Deguchi, A. Plianchaisuk, K. Yoshimatsu, Y. Kazuma, S. Mitoma, G. Schreiber, H. Asakura, M. Nagashima, K. Sadamasu, K. Yoshimura, A. Takaori-Kondo, C. Genotype to Phenotype Japan, J. Ito, K. Shirakawa, K. Takayama, T. Irie, T. Hashiguchi, S. Nakagawa, T. Fukuhara, A. Saito, T. Ikeda, and K. Sato, *Multiple mutations of SARS-CoV-2 Omicron BA.2 variant orchestrate its virological characteristics*. J Virol, 2023. **97**(10): p. e0101123.
5. Ito, J., R. Suzuki, K. Uriu, Y. Itakura, J. Zahradnik, K.T. Kimura, S. Deguchi, L. Wang, S. Lytras, T. Tamura, I. Kida, H. Nasser, M. Shofa, M.M. Begum, M. Tsuda, Y. Oda, T. Suzuki, J. Sasaki, K. Sasaki-Tabata, S. Fujita, K. Yoshimatsu, H. Ito, N. Nao, H. Asakura, M. Nagashima, K. Sadamasu, K. Yoshimura, Y. Yamamoto, T. Nagamoto, J. Kuramochi, G. Schreiber, C. Genotype to Phenotype Japan, A. Saito, K. Matsuno, K. Takayama, T. Hashiguchi, S. Tanaka, T. Fukuhara,

T. Ikeda, and K. Sato, Convergent evolution of SARS-CoV-2 Omicron subvariants leading to the emergence of BQ.1.1 variant. Nat Commun, 2023. 14(1): p. 2671.

#### 【国内外の招待講演】

##### 令和 5 年度

大学等の動物実験施設におけるマカク B ウイルス感染の実態調査 第 27 回予防衛生協会セミナー、2023/12/2 オンライン

#### 【外部資金獲得状況 令和 5 年度】

1. スリランカにおけるげっ歯類媒介性人獣共通感染症に関する研究 基盤研究 C（研究代表者）2023-2025
2. アフリカにおけるウイルス性人獣共通感染症の疫学に関する研究 AMED・SATREPS（分担）2019-2023
3. 「続・独特な動物相が混在するスリランカにおける齧歯類媒介性ウイルスの疫学調査及びヒト疾患への関与の解明」平和中島財団・国際学術共同研究助成（分担）2023
4. 実験動物主要感染症の迅速・簡便な個別別血清診断法：多項目イムノクロマト法の開発 基盤研究 C（分担）2020-2023
5. 大学等の動物実験施設におけるサル B ウイルス感染の実態調査、予防衛生協会 NHP-A（研究代表者）2021-2023

#### 【その他の研究活動（国内外委員や学会運営、アウトリーチ活動等）】

- ・国立大学動物実験施設協議会・バイオセーフティ委員会委員長として令和 3 年度予防衛生協会 NHP-A 予算を獲得し、大学等の動物実験施設におけるサル B ウイルス感染の実態調査を実施した。
- ・長崎大学高度感染症研究センター運営協議会 委員
- ・ICLAS モニタリングセンター委員

## 感染癌研究センター

### 【構成員（令和 5 年 3 月 31 日現在）】

|           |                                  |
|-----------|----------------------------------|
| 教授（特任含む）  | 園下 将大（兼）、村上 正晃（兼）、森石 恆司（兼）、畠山 昌則 |
| 准教授（特任含む） | 吉松 組子（兼）、紙谷 尚子（兼）、北村 秀光（兼）       |
| 技術専門職員    | 石川 晋、石垣 聡子                       |
| 研究支援推進員   | 倉知 智子                            |

### 【研究活動の状況】

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要研究課題 | <p>(1) 子宮頸がんウイルス（HPV）陽性感染癌の遺伝子発現解析と予防、治療標的分析の固定</p> <p>(2) COVID-19 増悪へのサイトカイン信号の役割</p> <p>(3) 胃がん発症におけるピロリ菌の役割</p> <p>(4) 肝炎ウイルスの癌化誘導機構解析</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 研究概要   | <p>感染癌研究センターの設置目的は、国内外の研究者との交流及び連携の促進を図ることにより、世界最高水準の感染癌研究を実施することである。さらに、平成 29 年度に本センターの活性促進を目的として、「IGM リエゾンラボ」を設置した。感染癌誘導過程を感染、癌化、免疫反応、炎症誘導の 4 つに分け、さらに、新技術開発の分野を加えた 5 つのバーチャルな研究室を設置、異分野研究の融合を促進・発展させると共に、国内外の学術機関・企業等との共同研究促進、研究成果の知財化促進やシンポジウムの開催等を通して、新たな研究者コミュニティのハブ形成と研究成果の社会還元・情報発信を遂行している。それぞれの分野のまとめ役は、感染（高岡教授）、癌化（近藤教授）、免疫反応（清野教授）、炎症誘導（村上教授）、新技術開発（野間教授）で活動している。</p> <p>また、令和 3 年度から令和 4 年度にかけて 3 名の感染癌研究者が当該センターに参画した。森石教授（肝炎ウイルス学分野、山梨大学とのクロスアポイントメント）は肝炎ウイルスを畠山特任教授（微生物化学研究所とのクロスアポイントメント）、紙谷准教授（感染腫瘍学分野）はピロリ菌の研究を実施している。本センターは、研究所 5 階に P2 及び P3 実験室を含む実験室を持ち、研究所 3 階には、超解像共焦点顕微鏡などの機器を持ち感染癌領域の研究者との共同研究を実施している。</p> <p>本センター独自のプロジェクト研究としては以下の 3 つがある。(1) ピロリ菌、肝炎ウイルスと感染癌の研究 (2) 本学病院産婦人科教室と実施する HPV 陽性感染癌を含め複数の癌種について新規の予防法、治療法の開発を念頭に共同研究を実施している。(3) 研究所が新型コロナウイルスの衛生検査所に指定されたことを契機に COVID-19 増悪へのサイトカイン信号の役割の解析を実施している。また、当該センターは共同利用・共同研究拠点事業の管理業務も実施している。</p> |
| 背景     | <p>ヒトの癌の約 3 割が細菌やウイルスなどの病原体感染に起因する「感染癌」であり、感染癌の研究を進めることは重要な課題となっている。本研究所は、平成 22 年度以降、文部科学省国立大学共同利用・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、感染癌とその関連研究分野において研究者コミュニティに貢献し、着実に研究実績を積み重ね、公的研究機関としての責務を果たしている。令和 3 年度から 4 年度には、兼任を含め 3 名（畠山特任教授、森石教授、紙谷准教授）の感染癌を直接的に研究テーマにしている研究者が当該センターに参画し研究活動をスタートした。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |



|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 成果 | <p><b>(1) ピロリ菌、肝炎ウイルスと感染癌の研究</b></p> <p>ピロリ菌研究：<i>cagA</i> 遺伝子を保有する CagA 陽性ピロリ菌の慢性感染は胃がん発症の最大の危険因子である。世界的に見ると CagA 陽性株の占める割合は 60% 程度であるが、日本人の胃から採取されるほぼ全てのピロリ菌は CagA 陽性株である。ピロリ菌の菌体内で産生された CagA タンパク質は、菌が保有する IV 型分泌機構によってヒト胃上皮細胞内に注入される。本プロジェクトでは、ピロリ菌 CagA がヒト胃上皮細胞にゲノム不安定性を誘導することを見出し、その分子機構を解明し論文を発表した。</p> <p>肝炎ウイルス研究：B 型肝炎ウイルス（HBV）と C 型肝炎ウイルス（HCV）の感染は、我が国の肝がんの原因の半分以上を占め、キャリアは 200 万人をこえる。抗ウイルス薬の進歩により HCV による肝発がん患者数は減少しているものの、ウイルスが完全に排除されても肝細胞がんが発生する事例や再感染のリスクが残っており、克服すべき課題は多岐にわたっている。同様に、B 型肝炎でも、抗ウイルス薬によって血中のウイルス量や抗原が減少しても、肝細胞内にウイルスゲノムが残存する事例が少なくなく、再燃の可能性を排除できない状況である。このような課題に対処するには、新たなアプローチが求められている。本プロジェクトでは、HBV 侵入阻害剤や HBV プロモーター阻害剤の開発に取り組んでおり、これらを通じてチアゾリジンジオン化合物などに HBV 侵入阻害活性があることを論文で報告した。また、HCV および HBV の感染を許容する培養細胞系を開発し、これらのウイルスの重複感染と単独感染を比較することで、COX2 や VEGF といった因子の発現が重複感染によって増加することを明らかにし、これらの因子と肝発がんとの関連を論文で報告した。同様に、HCV 感染によって HOX 遺伝子群の発現が増加することが、肝内外で発症する C 型肝炎関連疾患と関連することを論文で報告した。</p> <p><b>(2) 子宮頸がんウイルス（HPV）陽性感染癌の遺伝子発現解析と予防、治療標的分子の同定</b></p> <p>2018 年には世界中で約 57 万人が子宮頸がんと診断され、約 31 万人が亡くなっている。子宮頸がんの約 99% はハイリスク型 HPV の感染による感染癌である。HPV にはワクチンが存在し、世界的にはハイリスク型 HPV の感染が抑制され、子宮頸がんの発生が減少している。しかし、日本では副反応の問題によりワクチン接種率が低く、HPV 感染による子宮頸がんの発生は抑えられていない。子宮頸がんの悪性度および治療法選択に関わる因子の一つとして組織型が挙げられるが、診断マーカーが存在しないため、鑑別診断が難しい。本プロジェクトは本学医学研究院産婦人科学教室および北海道大学病院病理部との共同研究で、すりガラス細胞の鑑別を可能とすることを目標に子宮頸がん検体の RNA シーケンスによる遺伝子発現プロファイルの解析を行なっている。</p> <p><b>(3) COVID-19 増悪へのサイトカイン信号の役割</b></p> <p>本研究所では、本センターを主体に 2020 年に新型コロナウイルス PCR 検査の衛生検査所に指定され、北海道大学病院検査部と協働して患者唾液より新型コロナウイルス PCR 検査を実施する体制を整えた。さらに、新型コロナウイルス関連の研究も実施しており、サイトカイン信号との関連を示唆した論文を発表した。ウイルス感染を抑制する I 型インターフェロン信号解析や抑制性のマクロファージの増殖因子である IL-34 の解析と COVID-19 増悪機構についての研究も実施中である。また、本学医学研究院との共同研究で、動物実験施設内の P3 実験室でハムスターを用いた感染実験を実施し、複数の論文を発表した。</p> |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 今後の展望 | <p>共同利用・共同研究拠点事業である感染癌研究の促進に従って、本感染癌研究センターの使命は、感染癌関連の学術コミュニティに共同研究の場を提供し、感染によって発生する感染癌の発生および悪性化メカニズムの解明、ならびに新規治療法・予防法の確立に寄与することである。引き続き、胃癌、肝癌、子宮頸がん、新型コロナに関連する独自のプロジェクト研究を推進して成果を発表するとともに共同利用・共同研究推進室と協力して国内外感染癌関連研究者の研究活動を支援する。また、IGM リエゾンラボの活動を支援し、本研究所の知財を効率的に発明、特許化するとともに企業との共同研究を推進する。今後も本センターは、感染癌研究および新型コロナウイルス研究の推進と産学連携を実施する。</p> |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 【英語論文】

### 令和3年度

- Hirano J, Yoshio S, Sakai Y, Songling L, Suzuki T, Itoh Y, Zhang H, Chen DV, Haga S, Oomori H, Kodama T, Maeda Y, Ono Y, Takahashi Y, Standley DM, Yamamoto M, Moriishi K, Moriya K, Kanto T, Takehara T, Koike K, Matsuura Y, Okamoto T: Hepatitis C virus modulates signal peptide peptidase to alter host protein processing. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 118: e2026184118, 2021: doi:10.1073/pnas.2026184118.
- Honda T, Yamada N, Murayama A, Shiina M, Aly HH, Kato A, Ito T, Ishizu Y, Kuzuya T, Ishigami M, Murakami Y, Tanaka T, Moriishi K, Nishitsuji H, Shimotohno K, Ishikawa T, Fujishiro M, Muramatsu M, Wakita T, Kato T: Amino Acid Polymorphism in Hepatitis B Virus Associated With Functional Cure. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 12: 1583-1598, 2021: doi:10.1016/j.jcmgh.2021.07.013.
- Izumi T, Morioka Y, Urayama SI, Motooka D, Tamura T, Kawagishi T, Kanai Y, Kobayashi T, Ono C, Morinaga A, Tomiyama T, Iseda N, Kosai Y, Inokuchi S, Nakamura S, Tanaka T, Moriishi K, Kariwa H, Yoshizumi T, Mori M, Matsuura Y, Fukuhara T: DsRNA Sequencing for RNA Virus Surveillance Using Human Clinical Samples. *Viruses*, 13: 1310, 2021: doi:10.3390/v13071310.
- Kasai H, Mochizuki K, Tanaka T, Yamashita A, Matsuura Y, Moriishi K: Induction of HOX Genes by Hepatitis C Virus Infection via Impairment of Histone H2A Monoubiquitination. *J Virol*, 95: e01784-20, 2021: doi:10.1128/JVI.01784-20.
- Matsuda S, Maekawa S, Komiyama Y, Nakakuki N, Muraoka M, Suzuki Y, Sato M, Tatsumi A, Miura M, Amemiya F, Shindo H, Takano S, Fukasawa M, Yamaguchi T, Nakayama Y, Inoue T, Sato T, Yamashita A, Moriishi K, Enomoto N: Deep sequencing analysis of serum hepatitis B virus-RNA during nucleot(s)ide analogue therapy. *Hepatol Res*, 51: 39-50, 2021: doi:10.1111/hepr.13574.
- Murayama A, Yamada N, Osaki Y, Shiina M, Aly HH, Iwamoto M, Tsukuda S, Watashi K, Matsuda M, Suzuki R, Tanaka T, Moriishi K, Suzuki T, Nishitsuji H, Sugiyama M, Mizokami M, Shimotohno K, Wakita T, Muramatsu M, Liang TJ, Kato T: N-Terminal PreS1 Sequence Regulates Efficient Infection of Cell-Culture-Generated Hepatitis B Virus. *Hepatology*, 73: 520-532, 2021: doi:10.1002/hep.31308.
- Otoguro T, Tanaka T, Kasai H, Kobayashi N, Yamashita A, Fukuhara T, Ryo A, Fukai M, Taketomi A, Matsuura Y, Moriishi K: Establishment of a Cell Culture Model Permissive for Infection by Hepatitis B and C Viruses. *Hepatol Commun*, 5: 634-649, 2021: doi:10.1002/



hep4.1653.

- Tanaka T, Okuyama-Dobashi K, Motohashi R, Yokoe H, Takahashi K, Wiriyasermkul P, Kasai H, Yamashita A, Maekawa S, Enomoto N, Ryo A, Nagamori S, Tsubuki M, Moriishi K: Inhibitory effect of a novel thiazolidinedione derivative on hepatitis B virus entry. *Antiviral Res*, 194: 105165, 2021: doi:10.1016/j.antiviral.2021.105165.
- Yato K, Onodera T, Matsuda M, Moriyama S, Fujimoto A, Watashi K, Aizaki H, Tanaka T, Moriishi K, Nishitsuji H, Shimotohno K, Tamura K, Takahashi Y, Wakita T, Muramatsu M, Kato T, Suzuki R: Identification of Two Critical Neutralizing Epitopes in the Receptor Binding Domain of Hepatitis B Virus preS1. *J Virol*, 95: e01680-20, 2021: doi:10.1128/JVI.01680-20.

#### 令和 4 年度

- Miyamoto Y, Itoh Y, Suzuki T, Tanaka T, Sakai Y, Koido M, Hata C, Wang CX, Otani M, Moriishi K, Tachibana T, Kamatani Y, Yoneda Y, Okamoto T, Oka M: SARS-CoV-2 ORF6 disrupts nucleocytoplasmic trafficking to advance viral replication. *Commun Biol*, 5: 483, 2022: doi:10.1038/s42003-022-03427-4.
- Okura T, Shirato K, Kakizaki M, Sugimoto S, Matsuyama S, Tanaka T, Kume Y, Chishiki M, Ono T, Moriishi K, Sonoyama M, Hosoya M, Hashimoto K, Maenaka K, Takeda M: Hydrophobic Alpha-Helical Short Peptides in Overlapping Reading Frames of the Coronavirus Genome. *Pathogens*, 11: 877, 2022: doi:10.3390/pathogens11080877.
- Tanaka T, Saito A, Suzuki T, Miyamoto Y, Takayama K, Okamoto T, Moriishi K: Establishment of a stable SARS-CoV-2 replicon system for application in high-throughput screening. *Antiviral Res*, 199: 105268, 2022: doi:10.1016/j.antiviral.2022.105268.
- Toyama M, Watashi K, Ikeda M, Yamashita A, Okamoto M, Moriishi K, Muramatsu M, Wakita T, Sharon A, Baba M: Novel Neplanocin A Derivatives as Selective Inhibitors of Hepatitis B Virus with a Unique Mechanism of Action. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 66: e0207321, 2022: doi:10.1128/aac.02073-21.
- Washizaki A, Murayama A, Murata M, Kiyohara T, Yato K, Yamada N, Aly HH, Tanaka T, Moriishi K, Nishitsuji H, Shimotohno K, Goh Y, Ishii KJ, Yotsuyanagi H, Muramatsu M, Ishii K, Takahashi Y, Suzuki R, Akari H, Kato T: Neutralization of hepatitis B virus with vaccine-escape mutations by hepatitis B vaccine with large-HBs antigen. *Nat Commun*, 13: 5207, 2022: doi:10.1038/s41467-022-32910-z.
- Zhang H, Itoh Y, Suzuki T, Ihara KI, Tanaka T, Haga S, Enatsu H, Yumiya M, Kimura M, Takada A, Itoh D, Shibasaki Y, Nakao S, Yoshio S, Miyakawa K, Miyamoto Y, Sasaki H, Kajita T, Sugiyama M, Mizokami M, Tachibana T, Ryo A, Moriishi K, Miyoshi E, Kanto T, Okamoto T, Matsuura Y: Establishment of monoclonal antibodies broadly neutralize infection of hepatitis B virus. *Microbiol Immunol*, 66: 179-192, 2022: doi:10.1111/1348-0421.12964.
- Usui Y, Taniyama Y, Endo M, Koyanagi YN, Kasugai Y, Oze I, Ito H, Imoto I, Tanaka T, Tajika M, Niwa Y, Iwasaki Y, Aoi T, Hakozaiki N, Takata S, Suzuki K, Terao C, Hatakeyama M, Hirata M, Sugano K, Yoshida T, Kamatani Y, Nakagawa H, Matsuda K, Murakami Y, Spurdle AB, Matsuo K, Momozawa Y: *Helicobacter pylori*, homologous-recombination genes, and gastric cancer. *N Engl*

*J Med*, 388: 1181-1190, 2023: doi: 10.1056/NEJMoa2211807.

- Niikura R, Hayakawa Y, Nagata N, Miyoshi-Akiyama T, Miyabayashi K, Tsuboi M, Suzuki N, Hata M, Arai J, Kurokawa K, Abe S, Uekura C, Miyoshi K, Ihara S, Hirata Y, Yamada A, Fujiwara H, Ushiku T, Woods SL, Worthley DL, Hatakeyama M, Han YW, Wang TC, Kawai T, Fujishiro M: Non-*Helicobacter pylori* gastric microbiome modulates prooncogenic responses and is associated with gastric cancer risk. *Gastro Hep Adv*, 220: e20221773, 2023: doi: 10.1016/j.gastha.2023.03.010.
- Nishikawa H, Christiany P, Hayashi T, Iizasa H, Yoshiyama H, Hatakeyama M: Kinase activity of PAR1b, which mediates nuclear translocation of the BRCA1 tumor suppressor, is potentiated by nucleic acid-mediated PAR1b multimerization. *Int J Mol Sci*, 23: 6634, 2022: doi: 10.3390/ijms23126634.
- Tahmina K, Hikawa N, Takahashi-Kanemitsu A, Knight CT, Sato K, Itoh F, Hatakeyama M: Transgenically expressed *Helicobacter pylori* CagA in vascular endothelial cells accelerates arteriosclerosis in mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 618: 79-85, 2022: doi: 10.1016/j.bbrc.2022.06.010.
- Murata-Kamiya N, Hatakeyama M: *Helicobacter pylori*-induced DNA double-stranded break in the development of gastric cancer. *Cancer Sci*, 113: 1909-1918, 2022: doi: 10.1111/cas.15357.
- Nishikawa H, Christiany P, Hayashi T, Iizasa H, Yoshiyama H, Hatakeyama M: Kinase activity of PAR1b, which mediates nuclear translocation of the BRCA1 tumor suppressor, is potentiated by nucleic acid-mediated PAR1b multimerization. *Int J Mol Sci*, 23: 6634, 2022: doi: 10.3390/ijms23126634.

## 【国内外の招待講演】

### 令和 3 年度

- 森石恒司 Establishment of a novel cell culture model permissive for infection by HBV and HCV, Advanced seminar series on Microbiology and Immunology, 大阪大学微生物病研究所 2021.7.8
- Kohji Moriishi Establishment of a novel cell culture model permissive for infection by HBV and HCV, USJCMSP Hepatitis panel meeting (リモート), 2022.3.11
- 森石恒司 令和 3 年度「感染・免疫・がん・炎症」全国共同研究拠点シンポジウム B 型および C 型肝炎ウイルスの感染培養細胞系の開発 札幌 (リモート) 2022.3.28

### 令和 4 年度

- 森石恒司 HBV・HCV 共感染 *in vitro* システムの構築と感染による宿主遺伝子発現への影響：新規抗 HBV 戦略を目指した基盤研究 Hiroshima Liver Seminar 広島市 (リモート) 2022.4.14
- Hatakeyama, M. "Induction of transient BRCAness by the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein", EMBO Symposium Microbial Infections and human cancer. (WEB Lecture). EMBL, Heidelberg, Germany. April 8, 2022
- Hatakeyama, M. Induction of BRCAness and genomic instability by *Helicobacter pylori* CagA. AACR Annual Meeting 2022. New Orleans Ernst N. Morial Convention Center, New Orleans, USA. April 12, 2022.

- ・ Hatakeyama, M. American Association for cancer Research Annual Meeting (AACR2022) Meeting Organizer and Symposium Chair "Advances in Prevention Research The role of Bacterial Infection in Cancer" New Orleans Ernst N. Memorial Convention Center, New Orleans, April 12, 2022
- ・ Hatakeyama, M. "Induction of BRCAness by the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein" Franco-Japanese immuno-oncology webinar series. The French National Cancer Institute, France, The National Cancer Center Research Institute, Japan, and French Embassy to Japan. May 10, 2022.
- ・ Hatakeyama, M. "Induction of Genome Instability by the *Helicobacter pylori* CagA Oncoprotein" 13<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of Singapore Gastric Cancer Consortium (SGCC) National University of Singapore (NUS), Regent Hotel Singapore, Singapore, July 21, 2022.
- ・ Hatakeyama, M. "Carcinogenesis of CagA<sup>+</sup> *Helicobacter pylori* in Gastric Cancer" The Korea Gastric Cancer Week 2022 (KINGCA 2022), Suwon Convention Center, Suwon, Korea (WEB presentation), September 3, 2022.
- ・ Hatakeyama, M. Co-chair, JCA-side organizing committee, The 12th AACR-JCA Joint Conference on Breakthroughs in Cancer Research: Translating Knowledge into Practice. December 10-14, 2022, Hyatt Regency Maui, Maui, Hawaii, USA, December 10-14, 2022.
- ・ Hatakeyama, M. Opening Keynote Lecture "*H. pylori* infection, BRCAness, and gastric cancer", The 12th AACR-JCA Joint Conference on Breakthroughs in Cancer Research: Translating Knowledge into Practice. December 10-14, 2022, Hyatt Regency Maui, Maui, Hawaii, USA, December 10-14, 2022.
- ・ Hatakeyama, M. "BRCAness-associated genome instability induced by the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein" International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim, Manila city, Manila, March 10, 2023.
- ・ 畠山 昌則「ピロリ菌による BRCAness の誘導と胃発がん」藤田医科大学がん医療研究センター・第 12 回がん医療研究セミナー（WEB 開催）、2023 年 3 月 28 日

#### 【外部資金獲得状況 令和 3 年度～令和 4 年度】

- ・ 日本学術振興会 科研費 / 基盤研究 A ピロリ菌 CagA による BRCA1 不活化が担う Hit-and-Run 型胃発がん機構 畠山 昌則 代表研究者 13,130,000 円（直接経費：10,100,000 円、間接経費：3,030,000 円）
- ・ AMED 肝炎等克服実用化研究事業 B型肝炎創薬実用化等研究事業 B型肝炎ウイルス（HBV）感染サイクル（生活環）で機能する宿主・ウイルス因子を標的とした新規抗 HBV 剤・HBV 感染制御法の開発（代表 上田啓次）分担者 R3 550 万円
- ・ AMED 肝炎等克服実用化研究事業 肝炎等克服緊急対策研究事業 肝炎ウイルスの感染複製増殖と病原性発現を阻止するための基盤的研究とその応用のための基盤的開発（代表 村松正道）分担者 R3 300 万円
- ・ AMED 肝炎等克服実用化研究事業 B型肝炎創薬実用化等研究事業 新規メカニズムに基づく B型肝炎治療薬の探索（代表 森屋恭爾）分担者 R3 300 万円
- ・ AMED 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 変異型新型コロナウイルスに対する診断・予防・治療法研究プラットフォームの開発（代表 豊嶋崇徳）分担者 R3 800 万円
- ・ JST ムーンショット目標 2 ウイルスー人体相互作用ネットワークの理解と制御（代表 松浦善治）分担

R3 23,816 万円

- ・AMED 肝炎等克服実用化研究事業 B型肝炎創薬実用化等研究事業 B型肝炎ウイルスのゲノム活性化・複製機序解明と創薬・標的因子同定に資する研究 代表研究者 R4 1050 万円
- ・AMED 肝炎等克服実用化研究事業 B型肝炎創薬実用化等研究事業 B型肝炎ウイルス持続感染実験モデルを用いた病態解明及び新しい治療法の開発に資する研究 (代表 相崎英樹) R4 150 万円
- ・AMED 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 COVID-19 の重症化抑制および救命をめざした 8 重 shRNA・ガイド RNA 発現アデノベクター薬の開発 (代表 神谷亘) R4 300 万円
- ・JST ムーンショット目標 2 ウイルスー人体相互作用ネットワークの理解と制御 (代表 松浦善治) 分担 R4 24、615 万円

#### 【その他の研究活動（国内外委員や学会運営、アウトリーチ活動等）】

畠山 昌則

一般社団法人日本癌学会・機関誌 Cancer Science, Editor in Chief, 協働委員会委員長

一般財団法人東京医学会・理事 (常務)

公益財団法人井上科学振興財団・選考委員会委員

公益財団法人井上科学振興財団・選考委員会委員

公益財団法人札幌がんセミナー・理事, 夏季プログラム委員会委員長

2022 年度 武田医学賞

## 感染癌研究センター

### 【構成員（令和 6 年 3 月 31 日現在）】

|           |                                  |
|-----------|----------------------------------|
| 教授（特任含む）  | 園下 将大（兼）、村上 正晃（兼）、森石 恆司（兼）、畠山 昌則 |
| 准教授（特任含む） | 吉松 組子（兼）、紙谷 尚子（兼）                |
| 技術専門職員    | 石川 晋、石垣 聡子                       |
| 研究支援推進員   | 倉知 智子                            |

### 【英語論文】

#### 令和 5 年度

- Takahashi-Kanemitsu A, Lu M, Knight CT, Yamamoto T, Hayashi T, Mii Y, Ooki T, Kikuchi I, Kikuchi A, Barker N, Susaki EA, Taira M, Hatakeyama M. The *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein disrupts Wnt/PCP signaling and promotes hyperproliferation of pyloric gland base cells. *Sci. Signal*, 16: eabp9020, 2023: doi: 10.1126/scisignal.abp9020.
- Hatakeyama M. Impact of the *Helicobacter pylori* Oncoprotein CagA in Gastric Carcinogenesis. In: Backert, S. (eds) *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer. *Curr Top Microbiol Immunol*, 444: 239-257, 2023: doi.org/10.1007/978-3-031-47331-9\_9
- Kikuchi I, Iwashita Y, Koebis M, Takahashi-Kanemitsu A, Aiba A, Hatakeyama M. Coevolution of the ileum with Brk/Ptk6 family kinases confers robustness to ileal homeostasis. *Biochem Biophys Res Commun*, 676: 190-197, 2023: doi: 10.1038/ncomms12887.
- Hayashi T, Hatakeyama M. Exploring allosteric inhibitors of protein tyrosine phosphatases through high-throughput screening. *Methods Mol Biol*, 2691: 235-245, 2023: doi: 10.1007/978-1-0716-3331-1\_18.
- Cui W, Nagano Y, Morita S, Tanoue T, Yamane H, Ishikawa K, Sato T, Kubo M, Hori S, Taniguchi T, Hatakeyama M, Atarashi K, Honda, K. Diet-mediated constitutive induction of novel IL-4<sup>+</sup> ILC2 cells maintains intestinal homeostasis in mice. *J Exp Med*, 220: e20221773, 2023: doi: 10.1084/jem.20221773.

### 【国内外の招待講演】

#### 令和 5 年度

- 畠山 昌則「ヘリコバクター・ピロリ CagA, BRCAness, and genome instability」第 29 回日本ヘリコバクター学会学術総会・特別講演、日本教育会館一橋ホール、東京、2023 年 7 月 1 日
- Hatakeyama, M. "Inhibition of the BRCA1 tumor suppressor by the *Helicobacter pylori* oncoprotein CagA", Kanazawa University, Cancer Research Institute seminar, Conference Room, Cancer Research Institute, Kanazawa University, Kanazawa, Japan. July 14<sup>th</sup>, 2023
- Hatakeyama M, Takahashi-Kanemitsu A, Lu M, "*Helicobacter pylori* CagA perturbs non-canonical Wnt/planar cell polarity (Wnt/PCP) signaling, which mediates lineage specification of epithelial stem cells", European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG) Annual Meeting 2023, Antwerp, Belgium, September 7-9, 2023
- 畠山 昌則「ピロリ菌がんタンパク質 CagA による BRCAness 誘導と胃発がん」愛媛大学先端医療創生センター（TRC）学術セミナー、愛媛大学医学部創立 40 周年記念講堂、松山、愛媛、2023 年 9 月 27 日

- ・ 畠山 昌則「胃がん発症におけるピロリ菌 CagA 依存的 BRCAness 誘導の役割」令和 5 年度「感染がん」全国共同研究拠点シンポジウム・特別講演、北海道大学医学部フラテホール、札幌、2023 年 11 月 10 日
- ・ Hatakeyama, M. “The role of BRCA1 tumor suppressor in *Helicobacter pylori*-mediated gastric carcinogenesis” The 51<sup>st</sup> International Symposium of the Princes Takamatsu Cancer Research Fund, Palace Hotel Tokyo, Japan, November 16, 2023.
- ・ Hatakeyama, M. “*H. pylori* CagA, BRCAness, and Gastric Cancer”, Keynote Lecture, *Helicobacter pylori* Genomics, Signaling and Carcinogenesis (HGSC) Conference 2023, Castle Hirschberg, Beilingcies, Germany, December 2-5, 2023
- ・ 畠山 昌則「ピロリ菌 CagA による BRCA1 の機能抑制と BRCAness の誘導」第 14 回がんゲノム・エピゲノム数理統計解析研究会、九州大学病院別府病院・視聴覚ホール、2023 年 12 月 16 日

## 【外部資金獲得状況】

### 令和 5 年度

- ・ 日本学術振興会 科研費 / 基盤研究 A ピロリ菌 CagA による BRCA1 不活化が担う Hit-and-Run 型胃がん機構 畠山 昌則 代表研究者 13,130,000 円（直接経費：10,100,000 円、間接経費：3,030,000 円）
- ・ 国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）次世代がん医療加速化研究事業（P-PROMOTE）PAR1b を標的とした人為的 BRCAness 誘導によるがん種横断的な合成致死療法開発の研究 畠山 昌則 代表研究者 71,640,000 円（直接経費：55,107,693 円、間接経費：16,532,307 円）

## 【その他の研究活動（国内外委員や学会運営、アウトリーチ活動等）】

畠山 昌則

一般社団法人日本癌学会・機関誌 Cancer Science, Editor in Chief, 協働委員会委員長

一般財団法人東京医学会・理事（常務）

公益財団法人井上科学振興財団・選考委員会委員

公益財団法人札幌がんセミナー・理事, 夏季プログラム委員会委員長

国立がん研究センター研究所・運営委員

国立感染症研究所・外部評価委員

2022 年度 武田医学賞



## 17. 各項目に対しての分析と自己評価

### (1) 管理運営

自己評価：期待される水準にある

判断理由：

予算財源の基盤の1つである運営費交付金が毎年1.6%削減され、光熱水料も毎年増加して財政を圧迫しているが、大型の外部資金獲得、学内機能強化事業への参画など資金の調達によりこの影響の低減に努めている。また、産学連携に加えて、大型資金の獲得も周期的に行われて、管理運営のための資金を維持している。さらに、研究所内の情報共有も定例の執行部会議、教授懇談会、感染癌シンポジウム、IGM研究会、新人歓迎会などを通じ実施している。人事についても、クロスアポイントメント教員や独立准教授の雇用を含め積極的に実施している。

### (2) 研究体制と将来構想

自己評価：期待される水準にある

判断理由：

(i) 研究体制については、遺伝子病と感染癌の研究を主軸に生命科学、基礎医学を研究する体制を整えた。研究所の教員には各分野を代表する研究者が複数名含まれている。また、新たな教員の人事に関しても論文発表と外部資金獲得を中心に新規学問分野の創成も見通した選考を実施している。

(ii) 将来構想については、北海道大学内の生命科学、基礎医学を趣向する唯一の研究所として、トップレベルの論文発表と外部資金獲得を達成し、本学の機能強化に資すること、それらの成果から新たな学問領域を創成する新規コンセプトを発見することを将来の目的としている点が明確で、実際に教員一体となり目的に向かって研究に邁進している。また国立大学共同利用・共同研究拠点事業も、感染癌研究者の雇用、クロスアポイントメントを含めた複数の人事を積極的に実施しており、感染癌関連の論文も増加し、感染癌をテーマにしたシンポジウムも開催している。

### (3) 研究の現状と研究力強化、異分野融合、新分野領域の創出

自己評価：期待される水準にある

判断理由：

本研究所の専任教員の発表論文数も年々増加傾向にあり、トップ10%論文も安定して各年度報告している。それに伴って、外部資金を含む研究費も安定して獲得している。また、産学連携による企業などとの共同研究も安定して実施している。異分野融合や新たな学問分野領域の創成を目指した大型資金の獲得も進み、ムーンショットプログラムのプロジェクトマネージャー、学術変革領域の代表、クレスト研究の複数の代表なども輩出している。

#### **(4) 国立大学共同利用・共同研究拠点事業**

**自己評価：期待される水準にある**

**判断理由：**

本研究所は、これまで感染癌の研究拠点として国内外の感染癌コミュニティの発展に、共同研究の実施、研究集会の開催を通じて貢献してきた。令和4年度以降、感染癌研究を専門とする独立准教授の雇用や、クロスアポイントメント教員としての他機関の教授、准教授、部長の採用などを実施し、実質的な感染癌研究の成果が増加した。また、令和5年度には、これらの感染癌研究者がオーガナイザーとなり、感染癌自体をテーマとしたシンポジウムを開催した。また、北海道大学病院との共同研究で研究所のプロジェクトとして特に悪性度の高いすりガラス子宮頸癌の遺伝子発現解析を実施し、その診断マーカーと治療標的を同定している。さらに、本研究所の感染癌センターはP3マウス飼育室を備えており、かつ臨時衛生検査所である。このことから新型コロナウイルス感染患者検体の解析のみならず、当該感染症のサイトカインストームモデル、自然免疫系の反応性の解析など独自性の高い研究を実施し、多くの成果を得ている。

#### **(5) 若手研究者のための教育・育成と国際化**

**自己評価：期待される水準にある**

**判断理由：**

本学大学院医学院、総合化学院、生命科学院、国際感染症学院、獣医学院に協力講座（分野）として参画し、大学院の講義、実験及び研究指導にあたっている。また、主に大学病院の臨床教室から大学院生をビジットングステュデントとして受け入れ、学位論文を完成させ研究指導も行っており大学院教育に貢献している。そのほかの人材育成の取り組みとしては、各種シンポジウムの開催、ランチセミナーの開催、海外学会参加費用助成、ベストプレゼンテーション賞の設定など幅広く実施している。国立大学共同利用・共同研究拠点事業の共同研究、研究集会開催の取り組みも含めて国際交流を実施し、さらに、海外の最先端研究を実施する機関と国際学術交流協定を本研究所主導にて締結している。これらの共同研究数、研究集会開催数、学術交流協定締結数も年々増加傾向にあり、国際交流に力点を置いていることを示している。クロスアポイントメント制度を利用して、海外の一流の研究者を本研究所の教員として雇用して国際交流を実施するとともに、共同利用・共同研究推進室と感染癌研究センターを一体化して英語が堪能な複数の職員を配置した感染癌研究センターとして設置しており、国際交流にも対応できる体制を完備している。

#### **(6) 北海道大学の機能強化への貢献**

**自己評価：期待される水準を上回る**

**判断理由：**

レベルの高い論文発表、大型の外部資金獲得の面から、さらに文科省への概算要求機能強化事業にも複数部局を取りまとめて参画し、北海道大学の研究力の強化に貢献している。また、研究所独自に、9年前から北海道大学内の研究力強化、融合研究創成のための北海道大学部局横断シンポジウムを主催しており、本研究

所の認知度派高い。加えて、学内の国立大学共同利用・共同研究拠点に認定された研究所やセンター 8 部局と連携して研究力強化を実践している。さらに、本研究所内に共通機器室を設置し、北海道大学グローバルファシリティセンターと連携し、全学に最先端の共通機器、試薬、データベースを複数公開している。この機器室の利用者数も年々増加傾向にあり、北海道大学内外の研究者の研究力強化に積極的に貢献している。

## **(7) 社会貢献（アウトリーチ）**

**自己評価：期待される水準を上回る**

**判断理由：**

研究所のホームページの内容は、日本語、英語ともに改修を完了しておりより分かり易く充実したものとなった。本研究所との共同研究の公募資料は、ニュースレターとともに国内の 100 以上の機関に送付している。また、公開講座、シンポジウム等を積極的に開催しており参加者は毎年 1000 人を超えている。ユニークなものとして、(1) 北海道大学部局横断シンポジウムの特別講演を録画し、北海道内の高校の教材として配布していること、(2) 幼稚園での出張授業を毎年複数回実施し、春休み期間には北大子ども研究所として複数の研究所とともに小学生への講義、実習を実施していることなどがある。