

国立大学法人 北海道大学 遺伝子病制御研究所

自己点検評価報告書

2021年10月

INSTITUTE FOR GENETIC MEDICINE

目 次

1.	理念・目標	1
2.	沿革	2
3.	組織体制	4
	3-1 機構図	
	3-2 職員	
4.	中期目標・中期計画	8
5.	研究体制と将来構想	10
	5-1 研究体制	
	5-2 将来構想	
6.	研究	11
	6-1 論文	
	6-2 研究費と外部資金	
	6-3 産学連携	
7.	教育	15
8.	人材育成	16
9.	北海道大学の機能強化への貢献	17
10.	社会貢献（アウトリーチ）	20
11.	国際交流	21
12.	設備	22
13.	国立大学共同利用・共同研究拠点事業	24
	参考資料 1	28
	参考資料 2	30
14.	遺伝子病制御研究所各分野における研究概要と成果	35
	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	
	病態研究部門	
	癌生物分野	
	免疫生物分野	
	ゲノム医生物学分野	
	発生生理学分野	
	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	
	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	
	シンバイオティクス研究部門	
	附属施設	
	附属感染癌研究センター	
	共同利用・共同研究推進室	
	融合プログラム連携室	
15.	北海道大学 遺伝子病制御研究所概要について	59
16.	各項目に対しての分析と自己評価	69

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 ウィルス，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 3 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 m²) 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.	10. 1	病態研究部門「発生生理学分野」が設置された。

3-1 機構図 (令和3年3月31日時点)



3-2 職員 (令和3年3月31日時点)

所長	田中 一馬
副所長	村上 正晃

病因研究部門

幹細胞生物学分野

教授	近藤 亨
助教	大津 直樹
助教	池田 直輝
技術補助員	石崎 恵梨

ゲノム医生物学分野

教授	野間 健一
准教授	太田 信哉
技術職員	石垣 聡子
技術補助員	西川 敦子

分子生体防御分野

教授	高岡 晃教
客員教授	志田 壽利
客員教授	今井 浩三
客員教授	青木 功喜
講師	佐藤 精一
助教	山田 大翔
技術職員	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
非常勤研究員	山内 肇
事務補助員	池田 由貴乃

発生生理学分野

教授	茂木 文夫
助教	西村 有香子

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
客員教授	野口 昌幸
客員准教授	嶋田 貴志
助教	三岡 哲生
助教	岸本 拓磨
招へい教員	三浦 恭子
研究支援推進員	伊藤 絵里子
事務補助員	森田 沙織

分子神経免疫学分野

教授	村上 正晃
客員教授	東 市郎
客員教授	上出 利光
客員教授	山下 健一郎
准教授	北條 慎太郎
助教	田中 勇希
技術専門職員	中山 千恵美
博士研究員	田中 くみ子
招へい教員	小西 勝人
招へい教員	朴 松欄
非常勤研究員	内田 萌奈
非常勤研究員	山崎 剛士
学術研究員	高橋 郁子
事務補佐員	福本 里登美

がん制御学分野

教授	園下 将大
助教	大塩 貴子
助教	大沼 耕平
博士研究員	山村 凌大
技術補助員	佐藤 まどか
研究支援推進員	小川 梨恵

病態研究部門

癌生物分野

准教授	水津 太
助教	平田 徳幸

分子細胞生物研究室

准教授	岡崎 朋彦
助教	森本 菜央

免疫生物分野

教授	清野 研一郎
講師	和田 はるか
助教	大塚 亮
技術補助員	江口 菜々美
技術補助員	伊藤 瑞徳
研究支援推進員	岡部 レイ

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
学術研究員	宮崎 裕貴
事務補助員	武川 和恵

附属動物実験施設

施設長（兼）	高岡 晃教
准教授	吉松 組子
技術専門職員	室田 宏之
技術職員	大瀧 越騎
技術補助員	細谷 直美
技術補助員	川越 美沙
技術補助員	渡辺 幸子

医学科教務担当

係長	狩野 高志
主任	西村 萌
事務職員	竹道 祐里佳
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

附属感染病研究センター

センター長（兼）	村上 正晃
教授（兼）	園下 将大
准教授（兼）	吉松 組子
准教授（兼）	北村 秀光
助教（兼）	長谷部 理絵
技術専門職員（兼）	石川 晋
嘱託職員（兼）	山口 桂
研究支援推進員（兼）	倉知 智子

医学院教務担当

係長	波多野 訓広
事務職員	武田 卓
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	小澤 響子
主任	高嶋 和希

共同利用・共同研究推進室

室長（兼）	村上 正晃
教授（兼）	園下 将大
准教授（兼）	吉松 組子
准教授（兼）	北村 秀光
助教（兼）	長谷部 理絵
技術専門職員	石川 晋
嘱託職員	山口 桂
研究支援推進員（兼）	倉知 智子

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	藤島 直
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	宮崎 薫
事務職員	川口 留奈
事務補佐員	尾田 真美子
事務補佐員	加藤 かおり
事務補助員	矢萩 美佳
事務補助員	亀ヶ森 麻実
事務補助員	表 さとみ

融合プログラム連携室

特任准教授	瀧本 将人
-------	-------

医学系事務部

事務部長	佐藤 浩司
総務課長	伊藤 美香
会計課長	岩松 正一
総務課課長補佐	西村 直樹
総務課課長補佐	久米 繁輝
会計課課長補佐	小田切 和博

営繕担当

係長	梅原 和俊
技術職員	三國 稜太
事務補佐員	木村 浩美

研究支援担当

係長	水野 仁
事務職員	對木 文宏
事務職員	金久保 秀斗

庶務担当

係長	岩間 秀敏
事務職員	福原 翔
事務職員	橋本 航大
事務職員	銭谷 奈央子
事務補助員	松原 和美
事務補助員	菊地 由里

図書館図書担当

係長	小林 流美子
一般職員	成田 りさ
一般職員	石森 久美
一般職員	平館 真希子
事務補助員	石崎 伸江

人事担当

係長	寺下 雅子
主任	鈴木 啓介
事務職員	山本 大輔
事務職員	榎本 麻彩
事務補佐員	伊藤 克美
事務補佐員	松本 悦子
事務補佐員	竹本 広美
事務補助員	佐藤 ゆかり
事務補助員	高橋 千勢

4. 中期目標・中期計画

遺伝子病制御研究所では、第3期（平成28年度～令和3年度）において、下記中期目標・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、社会貢献、グローバル化に関する目標を掲げている。

	中期目標	中期計画
第3期中期目標期間	I 大学の教育研究等の質の向上に関する目標 2 研究に関する目標 (1)研究水準及び研究の成果等に関する目標 ①持続可能な社会を次世代に残すため、グローバルな頭脳循環拠点を構築し、世界トップレベルの研究を推進するとともに、社会課題を解決するためのイノベーションを創出する。	I 大学の教育研究等の質の向上に関する目標を達成するためにとるべき措置 2 研究に関する目標を達成するための措置 (1)研究水準及び研究の成果等に関する目標を達成するための措置 ①感染癌の発症に関連する生体防御機構及び慢性炎症疾患の病因の解明を目指し、研究費のインセンティブ配分を行うことにより、当該研究課題を重点的に実施する。 ②国内外の研究グループと共同研究を実施し、感染癌発症を4つのステップに分け、各ステップの詳細な機構を解明することを中心に、関連疾患である感染症・免疫疾患・慢性炎症疾患の治療や予防につながる基盤的研究を行う。 ③大学病院、医学研究院などの他部局との連携を強め、部局横断型の学問領域融合研究プロジェクトを創出・継続することにより、疾患制御を目指した世界レベルの先端的な基礎医学研究を行う。 ④共同利用・共同研究拠点の活動を基に、感染癌の予防、診断、治療法の創出に向けて、免疫、炎症、感染症と癌に関連する最先端の研究課題について、国内外の研究機関との緊密な共同研究を推進する。 ⑤製薬・食品関連企業等との連携を核に、Society5.0の健康長寿社会の実現に貢献できる産学協働研究を推進する。 ⑥海外研究機関と積極的に連携し、若手研究者の相互派遣を含めた実質的な研究交流を継続的に実施する。
	(2)研究実施体制等に関する目標 ①研究力を強化するための基盤となる体制を整備する。	(2)研究実施体制等に関する目標を達成するための措置 ①共通機器室、附属動物実験施設、感染癌研究センター等における最先端設備・機器のオープンファシリティ化を推進する。
	3 社会との連携や社会貢献及び地域を指向した教育・研究に関する目標 ①大学の教育研究活動の成果を活用し、地域・社会の活性化、課題解決及び新たな価値創造に貢献する。	3 社会との連携や社会貢献及び地域を指向した教育・研究に関する目標を達成するための措置 ①幼稚園などを対象とした「出張授業、出張劇」小学生を対象とした「こども研究所」、高校生を対象とした「職場体験」などを通じて、子供たちに研究の内容を伝える機会、研究所で学ぶ機会を提供する新しい社会貢献プログラムを実施し、基礎生命医学研究への関心を高めることに貢献する。 ②公開講座、ポスター展示などを含む研究所内施設を活用した一般公開を継続的に実施し、地域の方々に研究所を理解していただき市民の方々との交流ならびに啓蒙活動を推進する。
	4 その他の目標 (1)グローバル化に関する目標 ①徹底した「大学改革」と「国際化」を全学的に断行することで国際通用性を高め、ひいては国際競争力を強化するとともに、世界的に魅力的なトップレベルの教育研究を行い、世界大学ランキングトップ100を目指すための取組を進める。	4 その他の目標を達成するための措置 (1)グローバル化に関する目標を達成するための措置 ①海外研究機関との交流の拡充及び積極的な連携協定の締結を行って、それらの期間と学生、研究者の相互派遣を促進して国際化を積極的に行う。

5 研究体制と将来構想

5-1 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の疾患の予防・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 月に設立された北海道内唯一の生命科学と基礎医学を指向する研究所で 3 研究部門計 12 研究分野、1 寄附研究部門及び動物実験施設、感染癌研究センターの 2 附属施設から構成される。また、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、感染癌の発生過程を「感染」、「癌化・遺伝子変異」、「免疫・炎症反応」、「感染癌維持」に分けて研究するとともに新たな視点として生体膜制御、lncRNA、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。

平成 28 年度には、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感染癌研究センターに遺伝子病制御研究所リエゾンラボを新設した。本リエゾンラボは、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、それぞれのラボの責任者を本研究所の教授が担当し、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し、発明、特許化及び企業との共同研究を促進している。

感染癌の研究体制を強化する目的で平成 30 年度には、共同利用・共同研究推進室を感染癌研究センターと一体化して教授 2 名、准教授 2 名、助教 1 名及び研究支援推進員 1 名を配置して感染癌研究とその関連研究をより強力に、効率よく推進する体制とした。さらに、新型コロナウイルス感染症に伴って令和 2 年に本研究所附属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に対する PCR 検査のための衛生検査所として登録され、北海道大学病院検査部と院内検査の覚書を締結し、新型コロナウイルス検査の体制を整えた。

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）
病態	癌生物（野口）、免疫生物（清野）、ゲノム医生物学（野間）、発生生理学（茂木）
疾患制御	免疫機能学（北村）、分子間情報（田中）、がん制御学（園下）
感染癌センター	感染癌、神経回路（長谷部）
動物実験施設	ウイルス学（吉松）

5-2 将来構想

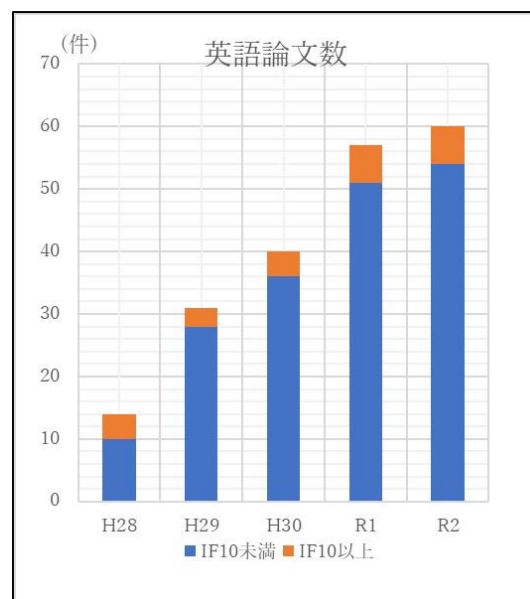
本研究所は、北海道内唯一の生命科学と基礎医学を指向する研究所として、遺伝子の変異に起因する疾患の中でも、特に文部科学省全国共同利用・共同研究拠点事業の課題である感染癌と新興感染症を中心に「感染」、「癌化・遺伝子変異」、「免疫・炎症反応」、「感染癌維持」に分けて研究するとともに、新たな視点として生体膜制御、lncRNA、染色体構造と転写、細胞分裂、オートファジーなども加えて国際的にも評価される基礎研究を実施する。これらの研究成果は、(1)世界的な医学研究成果としてトップジャーナルに発表、知財化し、(2)新学術・学術変革、ムーンショット、産学連携を含む国内外の大型研究費の獲得に繋げる。さらに、(3)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、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」の特に「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。

6 研究

本研究所の研究者は、北海道大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。具体的な内容はそれぞれ「論文」、「研究費」、「産学連携」の項目に記載した。

6-1 論文

国際共著論文を含む英語発表論文も年々増加した。具体的には、平成28年度14報（うち国際共著論文5報）、平成29年度31報（うち国際共著論文18報）、平成30年度40報（うち国際共著論文4報）、令和元年度57報（うち国際共著論文17報）、令和2年度60報（うち国際20報）である。特に、評価の定まっているインパクトファクター5以上の雑誌に掲載された論文数は、平成28年度6報、平成29年度6報、平成30年度13報、令和元年度18報、令和2年度16報、インパクトファクターが10以上の雑誌に掲載された論文数は、平成28年度4報、平成29年度3報、平成30年度4報、令和元年度6報、令和2年度6報と、質の高い論文が増加傾向である（右図）。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。平成28年度：Nat.



Immunol.、EMBO J.、Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.、Nat Commun. 平成 29 年度：Trends Biochem. Sci.、eLife、Nat. Cell Biol.、J. Exp. Med. 平成 30 年度：Cell Rep.、Mol. Cell、Proc Natl Acad Sci U.S.A.、Oncogene、Cell Host & Microbe 令和元年度：J. Invest. Dermat.、J. Exp. Med.、Nature Physics、EMBO J.、Cancer Immunol. Res.、J. Intern. Med.、Immunity 令和 2 年度：Arthritis Rheumatol.、Genome Res.、Nat. Commun.、Semin. Cancer Biol.、Curr. Opin. Cell Biol.、Hepatology、Immunity などである（詳細は参考資料 1 のとおり）。

6-2 研究費と外部資金

遺伝子病制御研究所 研究費推移（平成28年度～令和2年度）

【教員研究費】※各年度決算額

（単位：百万円）

項目	平成28年度	平成29年度	平成30年度	令和元年度	令和2年度
研究費総額	961	971	990	887	828
うち、国立大学運営費交付金	566	588	528	558	461
教員 1 人当たり研究費	23.4	27.7	29.1	29.6	25.1

（出典：共同利用・共同研究拠点期末評価用調書及び令和2年度実施状況報告書）

【外部資金受入額】※間接経費含む

（単位：千円）

研究費種別	平成28年度	平成29年度	平成30年度	令和元年度	令和2年度
科学研究費助成事業	254,800	228,320	249,990	76,153	69,060
その他の補助金等	7,690	7,500	2,500	94,451	30,413
共同研究費	52,381	75,857	88,280	54,556	72,611
受託研究費	94,451	159,187	205,527	175,105	134,928
寄附金	39,400	89,850	99,075	84,989	96,031
合計	448,722	560,714	645,372	485,254	403,043

（出典：共同利用・共同研究拠点期末評価用調書及び令和2年度実施状況報告書）

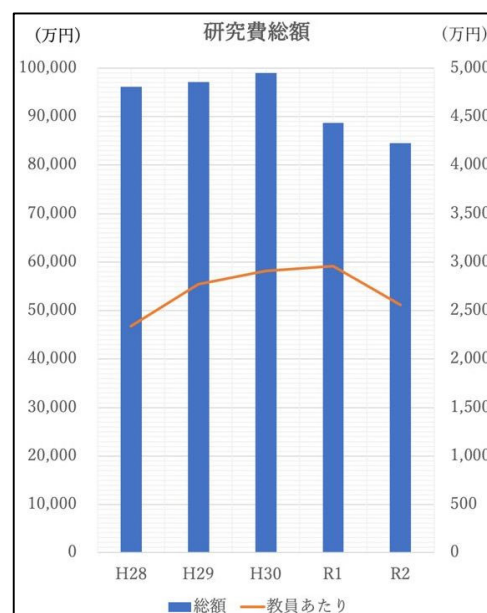
外部資金を含む研究費総額は、令和 2 年度 8 億 2,800 万円、教員一人当たりも 2,510 万円ほどと高い水準（上表と右図）。外部資金受入額も令和 2 年度 4 億 304 万円（教員一人当たり約 1,220 万円）と高め安定している。

特筆すべき異分野融合・新分野を創出した大型研究費の獲得について、本研究所教員が研究代表者となった例を以下に記載する。

また、科学研究費の助成事業の採択状況を 30 ページ参考資料 2 へ記載した。

① ノンコーディング RNA ネオタクソミ（総額約 3.8 億円）：

様々な生体機能や癌などの疾患に関わる ncRNA の機能を担う作動エレメントを抽出し、それらをもとにした分類体系として ncRNA ネオタクソミを確立することを目標に掲げた。その結果、実施期間中に画期的な成果が数多く生み出された。まず、作動エレメントと作動装置の解明を通して、細胞内構造の骨格



として働く arcRNA を本領域発タクソンとして提唱した。またその過程で ncRNA が液-液相分離を誘発することを見出し、新しい学問分野の開拓に貢献した。化学修飾については、生合成過程から生理機能に至る包括的成果によって当該分野を先導した。また、ゲノム編集装置の作用機構を構造解析によって解明し、この技術の基盤知見として大きな注目を集めた。個体レベルの解析では、マウス個体での ncRNA 生理機能や癌の進展に関わる新機能が次々と明らかになった。さらに新しい ncRNA 機能が次々と発見され、新たなタクソンの可能性が提示された。解析技術に関しては、1 分子観察による新しい ncRNA 作動装置の解析技術が開発されたことにより、RNA 干渉作動装置の形成・作用機構が解明され、世界に大きなインパクトを与えた。本領域活動からは、計 389 編の論文が発表され、目標として掲げた ncRNA ネオタクソノミに向けた道筋が整備された。本領域のコンセプトや成果は、総説集や実験手法集の刊行、国際シンポジウム開催を通して世界に向けて発信し、また国際交流や若手育成などを通して当該学問分野の発展に寄与した。また最終評価では、期待以上の成果があったと認定され最上位の A+評価を獲得した。

② 細胞競合：細胞社会を支える適者生存システム（総額約 3.3 億円）：

生物個体を構成する細胞社会において、感染細胞と非感染細胞を含む異なる性質を持った細胞間で多彩な「競合」現象が生じることが近年の研究によって明らかになってきた。本領域では、細胞競合(cell competition)と名付けられたこの現象の本質的な理解を目指した。まず、細胞競合を制御する分子メカニズムについて、多くのことが明らかになり、その本質に迫ることができた。その中でも、「細胞競合の勝者と敗者の境界上で起こる細胞間相互作用のメカニズムの解明」と「細胞競合における代謝変化の重要な役割の解明」は特筆すべき研究成果と言える。また、ショウジョウバエ、ゼブラフィッシュ、マウスなど様々なモデル動物を用いて、細胞競合現象の *in vivo* における解析を行ってきた。その結果、細胞競合が胚発生、組織修復、老化など様々な生理的・病理的な現象に関与していることが明らかになった。さらに、数理解析モデルの作成、物理的力学の測定など様々な数理解析を行い、細胞競合現象の統一的理解を目指した。その結果、今後の細胞競合研究における数理解析の基盤を築くことができた。本領域の研究成果は 463 報の論文として発表されるとともに、数々の国際・国内学会で紹介された。また、3 回の国際シンポジウムの主催を通じて、我が国における細胞競合研究の発展を海外に大きく知らせることができた。また、最終評価では最も優れた A+評価を獲得した。本領域活動中に、本研究所の共同研究施設も多数使用され、本領域の発展に大きく寄与した。また、本領域の研究成果には、感染癌研究にも大いに生かされる内容が数多く含まれている。

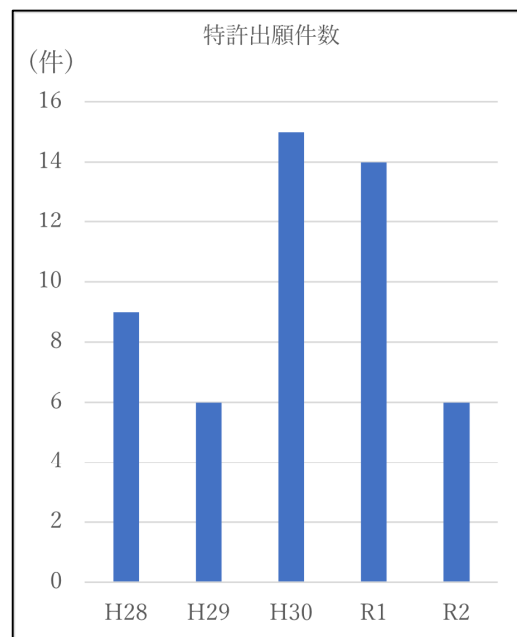
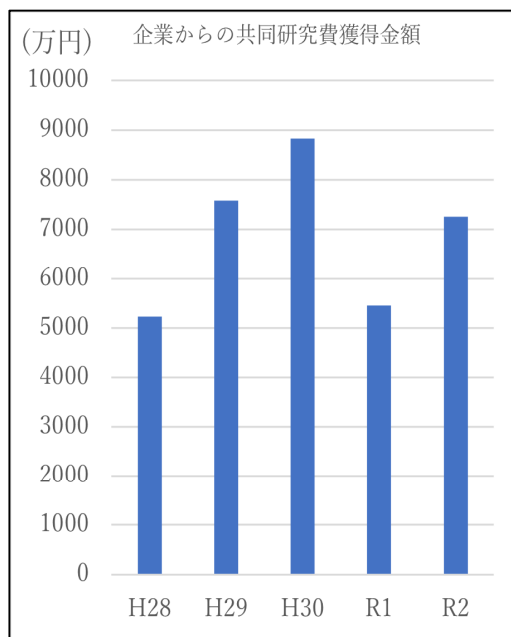
③ AMED ムーンショット研究「病気につながる血管周囲の微小炎症を標的とする量子技術・ニューロモジュレーション医療による未病時治療法の開発」（総額約 20 億円）：

本研究の概要は、加齢・ストレスを起点とする感染癌形成にも関連する慢性炎症は、感染癌、関節リウマチや炎症性腸疾患などの免疫病だけでなく、動脈硬化に起因する脳血管

障害・循環器障害、認知症など長寿社会の主要な疾患を引き起こす。その結果、徘徊、寝たきり、痛みなど、患者本人の著しい QoL 低下だけでなく、家族への精神的・経済的負担、医療介護制度への重荷となる。また、慢性炎症は、臓器・組織に機能的ダメージを与えるため、疾患には至らない場合でも心身の不調に繋がり活動的な社会生活が送れなくなる。慢性炎症の起点は、活性化した自己反応性 T 細胞を含む免疫細胞が局所血管に生じた侵入口（血管ゲート）から臓器・組織に浸潤することで形成される血管周囲の微小炎症であるが、日常生活の中でこの微小炎症を早期に発見・除去し疾患を予防する技術は未だない。本取組では、超高感度な量子計測デバイスや量子イメージング技術の開発と、AI による遺伝情報及び生理・行動情報の統合的解析により、微小炎症を超早期に発見する技術を開発するとともに、特異的な神経回路の人為的刺激により血管ゲート部の免疫・炎症反応を制御するニューロモジュレーション法により未病の段階で微小炎症を除去する技術を開発することで、感染癌を含む主要な疾患の発症を抑制し高い QoL を維持し主要な疾患を予防・克服できる社会を実現する。ニューロモジュレーション医療に関しては、北海道大学病院のてんかんセンター、精神科、神経内科、脳神経外科、小児科などとの共同研究で開発予定である。

6-3 産学連携

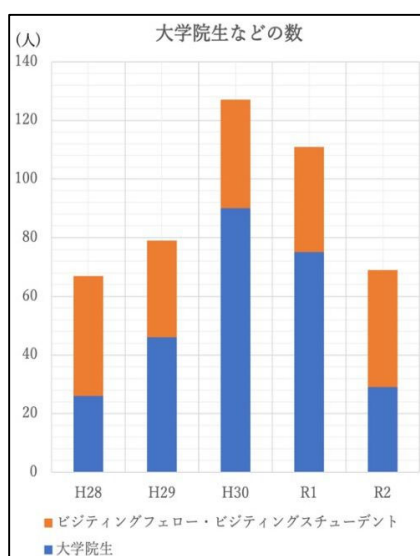
平成 28 年度に感染癌研究の更なる発展と融合研究分野の創成を目的に感染癌研究センターに遺伝子病制御研究所リエゾンラボを新設した。本リエゾンラボは、感染癌形成時に生体で生じる 4 つの現象である「感染」、「癌」、「免疫」、「炎症」及び「新技術」の開発をテーマとする 5 つのバーチャルなラボから成り、それぞれのラボの責任者を本研究所の教授が担当し、国内外の 4～5 名の共同研究者を配置して共同研究を推進し、発明、特許化及び企業との共同研究を促進している。その事業の一環としてリエゾンラボシンポジウム（感染・癌・免疫・炎症シンポジウム）を毎年開催し、感染癌研究の促進と新規の分野融合のための共同研究を実施しており、特に令和元年度に開催したシンポジウムは、大阪大学、神戸大学、新潟大学から 50 名以上の参加があり、新たな共同研究を含め融合研究が複数生まれている。コロナ禍に実施された令和 2 年度の本シンポジウムにも東京大学、名古屋大学などを含めて 20 名ほどの参加があり、感染癌研究、融合研究の実施が推進された。また、リエゾンラボの研究成果は、産学・地域協働推進機構と連携し、効率的に発明、特許化、企業との共同研究を推進しており、その結果、外部資金獲得総額及び特許出願件数が増加した他、企業からの寄附による寄附研究部門の設置を含む産学連携が活発に実施されている。企業からの共同研究費獲得は、平成 28 年度 5,238 万円、平成 29 年度 7,586 万円、平成 30 年度 8,828 万円、令和元年度 5,456 万円、令和 2 年度 7,261 万円と安定して高い水準を維持している（15 ページ上左図）。さらに、特許出願件数も国際特許を含めて、平成 28 年度 9 件、平成 29 年度 6 件、平成 30 年度 15 件、令和元年度 14 件、令和 2 年度 6 件と推移している。（15 ページ上右図）。今後も本リエゾンラボを介して産学・地域協働推進機構との連携を強化し、外部資金獲得額及び特許出願件数を増加させる。



7 教育

本学の機能強化の一端を担う目的で、医学院、生命科学院、総合化学院、獣医学院、薬学院などで大学院生の授業や研究指導を実施することで連携している。具体的には、研究所の7つの研究室等が医学院、1つの研究室が生命科学院、2つの研究室が薬学院、2つの研究室が総合化学院に参画し、主に大学院生の指導を行っている。また、獣医学院、国際感染症学院においても大学院生の研究指導を行っている他、One health フロンティア卓越大学院に学内連携機関として参画しており、免疫応答・炎症制御分野などに関する大学院教育、医学・獣医学の連携推進、産学連携を推進している。

各研究室に直接配属されている大学院生は、平成28年度26名、平成29年度46名、平成



30年度90名、令和元年度75名、令和2年度29名であるが、北海道大学病院の臨床教室などに所属しながら本研究所の研究にて博士などの学位を取得するビジティングフェロー、ビジティングスチューデントも平成28年度41名、平成29年度33名、平成30年度37名、令和元年度36名、令和2年度40名在籍して大学院教育に貢献している。(左図)

さらに、医理工学院、情報科学院とは平成28年度から平成30年度まで共同でシンポジウムを実施し、平成30年度には、北海道庁、本学執行部とともに、米国MITメディアラボ副所長を務めている著名なコンピュータ研究者を招いた主に本学学生、大学院生を対象とした北海道150周年事業とタイアップしたシンポジウムを共同主催した。また、教育的な内容も含む人材育成の取り組みを以下の「人材育成」の項目に記載した。

8 人材育成

本研究所では、主に以下の5点の取組から人材育成を実施している。

(i) 「感染・癌・免疫・炎症シンポジウム」の開催による人材育成：

毎年3月に感染癌研究センターの主導により公開で開催される「感染・癌・免疫・炎症シンポジウム」は、本研究所の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50名から100名集って活発な議論が行われる。本研究集会では、現在の共同研究ばかりではなく、今後の遺伝子病や感染癌を含む研究所の研究の方向性なども議論する。この研究集会にて提案されたHPV陽性子宮頸癌研究が本研究所のプロジェクト研究として採用された。

(ii) 北海道大学部局横断シンポジウムによる人材育成：

本研究所が毎年主催する北海道大学部局横断シンポジウムも、感染癌拠点事業における人材育成事業として実施している。学内の遺伝子病や感染癌を含む関連の生命科学・医学研究者が集合し議論する場であるが、令和2年度からは、遺伝子病や感染癌治療、診断への応用可能性の検討を念頭に材料・物質科学研究者も集まり議論した。本人材育成事業は本学執行部からの評価も高く、令和元年度には500万円、令和2年度には1,000万円の運営費及び共同研究費の配分を受け、それぞれ300万円と800万円ほどにて若手研究者支援事業として分野融合研究提案を助成した。

(iii) IGM ランチセミナーによる人材育成：

平成28年度より、研究所内の各研究室間の遺伝子病、感染癌研究を含む研究の相互理解と研究の推進、さらに若手研究者育成のために若手研究者自らが企画、運営する「IGM ランチセミナー」を毎月1回を目処に（各回若手研究者が発表）実施してきた。平成28年度は13件、平成29年度は13件、平成30年度は10件、令和元年度は19件、令和2年度は13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を推進している。若手育成と研究所内の情報交換から、より高いレベルの研究の推進と新たな研究の方向性が検討できる。また、令和元年度には、ランチセミナー参加者の若手研究者主導で大阪大学免疫学フロンティア研究センターの長田重一先生、旭川医科大学医学研究科の大栗敬幸先生を招待して拡大セミナーを実施し、50名以上の参加者が分野融合研究の可能性を追求した。

(iv) 東市郎基金による海外学会参加費用助成による人材育成：

平成29年度より本研究所の若手研究者の実力を上げ、海外の遺伝子病、感染癌研究者との交流、融合研究を促進することを目的に、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OB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30万円までの旅費を含む費用を助成しており、平成29年度10件、平成30年度7件、令和元年度2件、コロナ禍の中の令和2年度は1件の事業を採択し実行した（令和2年度は採択のみ）。本基金による助成は、海外学会に参加した若手研究者の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が所属する研究室へ留学し、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人材育成：

本研究所の公募研究集会、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、ベストポスター賞を設定して、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ることで人材育成を実施している。

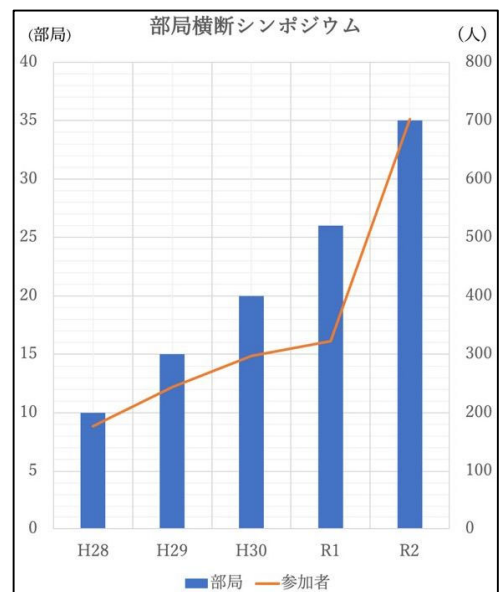
9 北海道大学の機能強化への貢献

「フォトエキサイトニクス研究拠点事業」による拠点研究運営の強化：

令和元年度に当該事業における本学機能強化経費により、感染癌研究センターに、光シート型顕微鏡、超解像共焦点顕微鏡などを共通機器として導入したことにより、感染癌の診断、治療を見据えた病理組織の新しい診断法としての組織透明化と免疫染色による検討を開始し、新潟大学と共同で論文、学会発表した（Sci Rep 2019 等）。令和元年度と令和2年度には、本研究所内の若手教員が、組織透明化技術の習得から共同研究を実施するために自然科学研究機構が採択する優れた融合研究を実施する「NICA フェロー」に本学で唯一認定され、透明化技術ノウハウを持つ新潟大学脳研究所にて技術研修と中枢神経系の炎症性疾患の共同研究を実施、拠点の共同研究者を中心に学内外の関連研究者に組織透明化解析の方法論を共有し、共同研究を継続している。

北海道大学部局横断シンポジウムの主催：

平成 27 年度から、北海道大学の遺伝子病、感染癌研究を含む生命科学・医学の研究力強化と若手研究者支援を目的として当該シンポジウムを主催してきた。各部局の若手研究者が本シンポジウムの企画運営を担当し、平成 28 年度は本学内の 10 部局（参加者 177 人）、平成 29 年度は本学内の 15 部局（参加者 244 人）、平成 30 年度は 20 部局（参加者 297 人）、令和元年度は 26 部局（参加者 323 人）、令和2年度は生命科学・医学研究を実施する部局ばかりではなく、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実施した。その結果、理系部局のみならず文系部局からも多数の研究者の参加があり、過去最多の 35 部局（参加者 703 人）が参加する本学の一大イベントとへと大きく成長した（右図）。これにより、本研究所の感染癌を含め学内各部局の研究への取組が共有され、分野融合型研究などの新たな研究者交流の場を創出するなど本学の機能強化に貢献している。平成 30 年度からは、本学執行部から本シンポジウムの運営費の一部



(200 万円) の補助を受けている。

また、令和元年度からは、本学の研究担当理事を室長とする本学研究戦略室と協力して部局横断シンポジウムとタイアップした企画である「部局横断型若手研究支援事業」の公募を行い、6つの分野融合型の共同研究に50万円ずつ研究費を助成した(総額300万円)。令和2年度には、事業費が総額1,000万円に増額され、運営費として約200万円を除いた約800万円を原資に、最高額100万円の研究費を35名の若手研究者グループに若手研究者助成として配分した。今後も本シンポジウムの取組をさらに発展させ、本学内の感染癌研究に応用可能な共同研究の活性化を通じて、世界をリードし次世代に繋がる感染癌研究に応用可能な生命化学・医学研究と物質・材料科学研究、さらにこれらを融合した新規研究分野を生み出し、本研究所及び本学の機能強化を推進する。これらの実績から、令和3年度から本学機能強化事業として、当該シンポジウムを基盤に若手研究者支援を目的とした「新たな学際領域を生み出す異分野融合研究拠点をコアにした若手研究者育成事業」を本研究所と電子科学研究所を中心に開始している。

北海道大学内での国立大学共同利用・共同研究拠点部局との連携：

本学の分野融合研究及び機能強化の促進を目的として、平成30年度に学内の国立大学共同利用・共同研究拠点8部局(低温科学研究所、電子科学研究所、遺伝子病制御研究所、触媒科学研究所、人獣共通感染症リサーチセンター、北極域研究センター、スラブ・ユーラシア研究センター及び情報基盤センター)と共に、「北海道大学共同利用・共同研究拠点アライアンス」を組織した。当該アライアンスは、毎年実施する「北海道大学拠点アライアンス部局横断シンポジウム」(平成30年度は共同利用・共同研究拠点の国際化、令和元年度は計算科学をテーマとし、令和2年度はコロナ禍で中止となった。)及び北海道大学共同利用・共同研究拠点アライアンス会議を定期的実施してきた。これらの交流をもとにして、令和元年度より「フォトエキサイトニクス研究拠点事業」を本学機能強化事業として実施するほか、医学研究院、理学研究院及び北海道大学病院と協力し、電子科学研究所のニコソイメージングセンターの共同管理運営体制を強化し、感染癌研究センターに、「イメージングセンター医歯薬分室」を設置するなど、多様な連携により本学の機能強化に貢献している。

北海道大学大学院医学院、生命科学院、総合化学院、獣医学院、医理工学院、情報科学院との連携、卓越大学院への参画：

本学の機能強化の一端を担う目的で、医学院、生命科学院、総合化学院、獣医学院などとの連携を強化している。研究所の7つの研究室等が医学院、1つの研究室が生命科学院、2つの研究室が総合化学院に参画し、主に大学院生の指導を行っている。また、獣医学院、国際感染症学院においても大学院生の研究指導を行っている他、One health フロンティア卓越大学院に学内連携機関として参画しており、免疫応答・炎症制御に関する大学院教育、医学・獣医学の連携推進、産学連携を推進している。各研究室に直接

配属されている大学院生の他、北海道大学病院の臨床教室などに所属しながら本研究所の研究にて学位を取得するビジティングフェロー、ビジティングスチューデントも在籍している。

共通機器・試薬・データベースなどのオープンファシリティ化、オープンラボによる大学の機能強化：

本学の機能強化に資することを目的として、本研究所にて所有する各種共通機器・試薬・データベースなどのオープンファシリティ化を進めている。これまで、小動物用 X 線 CT 装置 1 台、非侵襲高感度発光・蛍光生体内イメージングシステム 1 台、実験用 X 線照射装置 1 台、共焦点レーザー顕微鏡 2 台、タイムラプス顕微鏡 1 台、自動蛍光顕微鏡 1 台、自動細胞分離解析装置 2 台、自動細胞解析装置 5 台、高速型自動細胞解析装置 1 台、ジェネティックアナライザー 2 台、定量型遺伝子増幅装置 2 台、極低温生体試料作製装置 2 台、遺伝子導入装置 1 台、レーザーマイクロダイセクション装置 1 台、遺伝子解析装置 1 台、マイクロアレイ解析装置 1 台、バイオアナライザー 1 台、蛍光・吸光・発光マイクロプレートリーダー 1 台、高性能・分離能画像解析装置 3 台、超高速遠心分離システム 3 台、最先端高性能マクロトーム解析装置 1 台、キャピラリー型シークエンサー 2 台がオープンファシリティ機器として登録されているほか、令和元年度には、感染癌研究に不可欠な危険物質使用のための動物実験室の整備事業として動物実験施設に個別飼育装置、X 線照射装置、危険物用安全キャビネットなどの新たな設備が導入され、加えて「フォトエキサイトニクス研究拠点事業」により超解像共焦点顕微鏡、光シート型顕微鏡が導入され、こちらもオープンファシリティ化した。さらに、令和 2 年度に文部科学省の新型コロナウイルス診断・治療薬開発プラットフォーム整備事業に採択され、最新機器を整備した。次世代シークエンサー、超高速細胞分離装置、超解像共焦点顕微鏡、自動多重免疫染色システム、細胞代謝解析機、アフィニティ測定機、1 細胞 RNAseq 解析機などを新規に導入して共同研究を実施している。これらの取組より、機器の延べ使用人数・稼働時間・使用回数等の使用実績は、増加傾向で移行し、着実に利用されている（23 ページに使用人数を示した）。また、共同利用・共同研究に参加する研究者に対しては、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 m² の研究室を提供、さらに、551 m² をオープンラボ（全 6 室）として供与して感染癌関連の産業界を含めた共同研究を推進している。なお、令和 2 年度末時点でオープンラボ 6 室中 5 室が貸し出されている。さらに、感染癌誘導時の炎症反応を引き起こすために必須の IL-6 アンブ活性化制御遺伝子群の解析情報と shRNA 及び siRNA ライブラリ、特許切れの低分子化合物ライブラリが、年間延べ 200 名ほどの共同研究者に利用されている。これらは、製薬企業を中心に利用され、平成 25 年度に公開を開始してから令和 2 年度までに 114 の関連研究グループが当該データベースを利用し、43 報の論文が発表され、総額 1 億 8,000 万円以上の共同研究資金を獲得し、共同利用・共同研究拠点としての機能強化に寄与している。また、このようなオープンファシリティ化、オー

ブンラボは学内の関連研究を実施する研究者にも解放されており、多くの国内外の関連研究者が本研究所にて研究を実施している。

10 社会貢献（アウトリーチ）

① 本研究所のアウトリーチ活動と社会貢献：

- (1) 本研究所では、平成 30 年度にホームページを日本語版、英語版とも全面的に更新した。主要な研究成果は、プレスリリースを日本語版、英語版で作成し発表するとともに、本ホームページや本学のホームページで日本語版、英語版にて広報している。
- (2) 本研究所ホームページでは、感染癌研究を含め共同利用・共同研究に使用することのできる設備、機器、実験材料の公開と拠点活動への参加呼びかけを実施している。また、拠点活動の公募要領一式は、各関係機関（国内の 115 機関）へ送付して共同研究を募集している。更に、ニュースレターを発行して活動状況を感染癌とその周辺領域研究を行う国内の各関係機関（172 機関）へ報告し、共同利用・共同研究への参加を促している。
- (3) 公開講座、ポスター展示などを含む研究所内施設を活用した一般公開、医学部フラテ祭（北海道大学ホームカミングデー開催時に同時開催）において、ラボ見学を継続的に実施し、市民の研究所に対する理解を促進するとともに交流を推進している。また高校生を対象とした「職場訪問」を開催し、職業としての研究の魅力を発信することに努めている。年度ごとの具体例を以下に示す：(i) 毎年大学祭の開催に合わせて6月に、「IGM 一般公開」、「サイエンストーク」及び「体験学習」を行い、参加された一般市民に対して、最新の研究成果、国内外の情報を分かり易く紹介している。また毎年9月には医学部とタイアップして、「医学部フラテ祭ラボ見学」を実施し、医学部学生の保護者に研究室を見学してもらい、研究内容や取り組みを紹介している。さらに、毎年1月には、高校生を対象とした「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、研究室の見学、簡単な実験体験会を実施している。(ii) インターナショナル幼稚園を含む幼稚園に出張し、免疫学とは何かをテーマとした演劇「からだまるんジャー」を実施している。本取り組みは日本免疫学会、助成金団体からも共催事業と認められている。(iii) 平成 28 年度から、「遺伝子病制御研究所こども研究所」を開催しており、小学生に対して2日間に渡る感染癌を含むサイエンス講義と実習を企画、実施した。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った。(iv) 平成 30 年度からは低温科学研究所、電子科学研究所、人獣共通感染症リサーチセンターなどと共同で本企画を実施する「北海道大学こども研究所」に変革し、令和元年度には読売新聞とタイアップして本学内の5つの研究所、センターが参加する「こども研究所×サイエンスレクチャー」のコラボ企画として50名ほどの小・中学生が参加して実施した。これらの企画を通じて、子供たちに研究の内容を伝える機会、研究所で学ぶ機会を提供する新しい社会貢献プログラムを実施し、感染癌を含む基礎生命医学研究への関心を高めることに貢献している。また、令和2年度の北海道大学部局横断シンポジウムにて梶田隆章先生（東京大学宇宙線研究所、平成 27 年ノーベル物理学賞受賞）が行った特別講演は、高大連携として、録画収録して北海道内の高校に理科の教材として配信した。本取組は、北海道教育委員会、札幌市教育委員会、北海道高等学校理科学研究会、北海道青少年科学文化財団の後援を受け、令和3年度は、京都大学の本庶佑先生（平成 30 年ノーベル生理学・医学賞受賞）の講演が実施され、今後もノーベル賞受賞者を中心に著名な研究者のわかりやすい講演を高校生に配信する予定である。

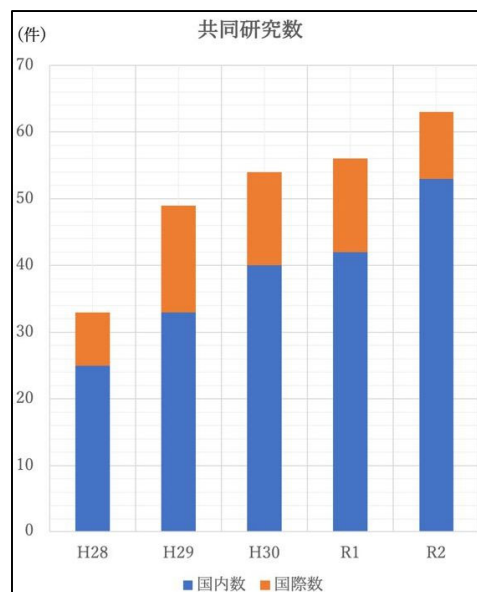
②国立大学共同利用・共同研究拠点協議会長としての活動：

平成 29 年度には当時の所長であった村上正晃が拠点協議会長として当時 77 あった全国の国立大学共同研究・共同利用拠点をとりまとめて、拠点協議会のホームページの改修・整備、知の拠点活動の市民講座強化の方針の決定、中間評価実施要領のとりまとめ、附置研センター会議（梶田隆章会長）との連携を強化し、大学共同利用機関法人との連携、公私立大学共同利用・共同研究拠点との連携などの活動を実施した。

11 国際交流

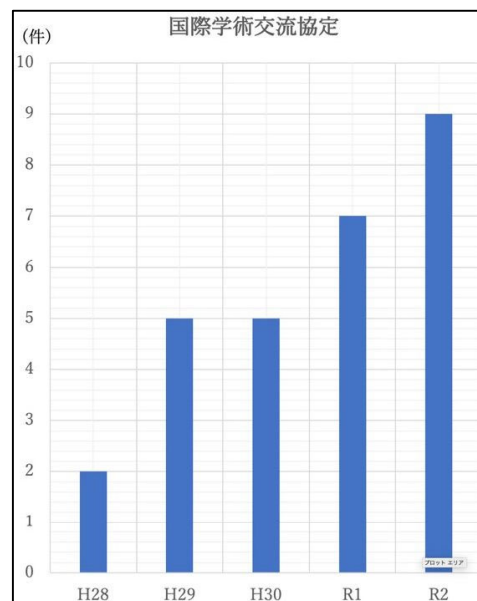
本研究所では、国際的な連携等を促進するための取組として、(i) 拠点共同研究公募、(ii) 拠点研究集会開催サポート公募、さらに、(iii) 国際学術交流協定の締結を実施している。その結果、以下のよう順調に国際連携が進んでいる。

(i) 共同研究については、平成 28 年度 33 件（うち国際共同研究 8 件）、平成 29 年度 49 件（うち国際共同研究 16 件）、平成 30 年度 54 件（うち国際共同研究 14 件）、令和元年度 56 件（うち国際共同研究 14 件）（新型コロナウイルス感染症拡大防止のため 3 件（うち国際共同研究 1 件）実施見送り）、令和 2 年度 63 件（うち国際共同研究 10 件）（新型コロナウイルス感染症拡大防止のため 2 件実施見送り）を実施した。（右図）



(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。平成 28 年度は研究集会 3 件（うち国際 1 件）、平成 29 年度は研究集会 6 件（うち国際 3 件）、平成 30 年度は研究集会 3 件（うち国際 0 件）、令和元年度は研究集会 2 件（うち国際 1 件）（新型コロナウイルス感染症拡大防止のため研究集会 3 件（うち国際 1 件）の開催見送り）、令和 2 年度は研究集会 2 件（うち国際 1 件）（いずれもオンライン開催）（新型コロナウイルス感染症拡大防止のため研究集会 2 件の開催見送り）を採択した。このように共同研究数、研究集会数は、コロナ禍の令和元年度及び令和 2 年度以外は安定して推移している。特に、毎年 3 月には、感染癌とその周辺領域の研究集会である「感染・癌・免疫・炎症シンポジウム」を開催しており、国内外の関連する最先端領域の 100 名を超す研究者が、その年の集会テーマのもとに集い活発に討論する。また、研究所の教員が主催する多くの研究集会も実施をサポートしている。

(iii)国際学術交流協定の締結に関しては、平成 28 年度時点では 2 件であったが、令和 2 年度末現在で 9 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。平成 28 年度以降、5 年間で協定数は 2 件から 9 件と 4.5 倍の増加を示している。(右図)



【柔軟な人事制度による国際化の推進】

国外の機関の研究者をクロスアポイ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、本研究所の国際化を推進している。具体的には、オレゴン大学、シンガポール・テマセク生命科学研究所の研究者と本人事制度を活用し、研究を実施してきた実績がある。これらの研究者はその後、本研究所の教授として採用された。

【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することにより、付随するリエゾンラボによる国際共同研究を含め、上記(i)～(iii)に示すとおり国際的な連携を促進するための様々な取組を実施している。

12 設備

「共用」を含む研究設備の有効活用に関して以下に記載する。

(i) 炎症反応の基盤である IL-6 アンプの関連遺伝子情報の公開：

遺伝子病、感染癌誘導を含め炎症反応を引き起こす疾患の誘導に必須の機構である IL-6 アンプの制御遺伝子、標的遺伝子群の情報は、一部を平成 25 年に論文発表した(Cell Reports 2013)が、より詳しい情報は感染癌拠点の共同研究者に公開して研究利用に供している。平成 25 年度に公開を開始してから令和 2 年度までに 114 の関連研究グループが当該データベースを利用し、43 報の論文が発表されるなど、共同利用・共同研究拠点としての機能強化に寄与している。

(ii) shRNA 及び siRNA ライブラリ、特許切れの低分子化合物ライブラリの公開：

マウス全遺伝子をカバーする shRNA レンチウイルスライブラリ、ヒト全遺伝子をカバーする siRNA ライブラリ、さらに約 500 化合物からなる特許切れの低分子化合物ライブラリは年間延べ 200 名ほどの共同研究者に利用されている。

(iii) 子宮頸癌検体の遺伝子発現情報の公開：

平成 30 年度より新規の研究所プロジェクト研究として、HPV 陽性を含む子宮頸癌

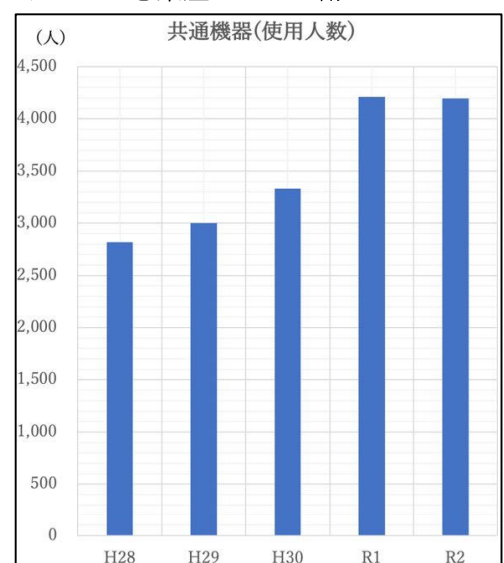
研究を本学医学研究院、北海道大学病院産婦人科、北海道がんセンター、国立がん研究センターと協力し実施している。特に日本に特異的な HPV 感染にて生じる子宮頸癌約 50 症例の遺伝子発現データベースを構築し、共同研究者に公開している。現在、投稿論文を作成中である。さらに、新たな HPV 依存性の感染癌マウスモデルの作出を行っている。

(iv) 新型コロナウイルス感染症患者リンパ球解析結果の公開：

令和 2 年度に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に対する PCR 検査のための衛生検査所として札幌市から登録されたことを受けて、北海道大学病院呼吸器内科との共同で新たな研究所プロジェクト研究として、新型コロナウイルス感染者のリンパ球解析及びモデルマウスの作成を実施している。研究成果は共同研究者に広く公開している。新型コロナウイルスに関する本研究所の研究者による成果は、すでに複数の論文を発表しており、新聞、報道機関などでも広く紹介された。

(v) 共通機器の公開：

本研究所では多くの機器を共通機器としてそれらの利用を感染癌拠点の共同研究者に公開している。マクロトーム Leica CM3600XP、高速セルソーター Beckman MoFlo Astrios EQ、多重免疫染色用 CODEX、光シート型顕微鏡など他大学にもあまりないユニークな機器を含め、次世代シーケンサー、1 細胞解析装置、超解像共焦点顕微鏡、フローサイトメーター、超遠心機、マウス用発光・蛍光検出機、マウス用 X 線・CT 装置、X 線照射装置、ミクロトーム、qPCR 装置、細胞代謝計測装置、分子間アフィニティ計測装置、プレートリーダー、蛍光・発光計測器など多くの機器が共用されている。令和元年度には、文部科学省の先端研究等施設整備費補助金を受け、感染癌研究に不可欠な危険物質を使用するための動物実験室の整備を実施し、個別換気ケージシステム、X 線照射装置等を導入し、令和 2 年度の新型コロナウイルス感染症のための衛生検査所登録とその後の北海道大学病院との協働への道が開けた。さらに、令和元年度に「フォトエキサイトニクス研究拠点事業」（本学機能強化経費にて実施）から最新の超解像共焦点顕微鏡、5 レーザー搭載の最先端シート型顕微鏡も導入した。このような取組から、機器の延べ使用人数・稼働時間・使用回数の実績は、平成 28 年度（2,818 名・7,951 時間・2,758 回）、平成 29 年度（3,001 名・6,966 時間・2,981 回）、平成 30 年度（3,331 名・9,729 時間・3,331 回）、令和元年度（4,210 名・7,495 時間・2,621 回）、令和 2 年度（4,197 名・6,921 時間・2,530 回）と着実に利用されており、共同利用・共同研究拠点としての機能強化に寄与している（右図）。



(vi) 共同研究のための実験スペースの公開と供与：

感染癌拠点の共同研究を含めて、本研究所の共同研究に参加する研究者に対しては、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 m²の研究室を提供、さらに、551 m²をオープンラボとして供与して感染癌関連の産業界を含めた共同研究を推進している（令和 2 年度末時点でオープンラボ 6 室中 5 室が貸出中）。また、このようなオープンファシリティ化した共通機器、オープンラボは学内の関連研究を実施する研究者にも解放されており、多くの国内外の関連研究者が本研究所にて最先端機器を含む環境にて研究を実施している。

13 国立大学共同利用・共同研究拠点事業

① 拠点の目的

本研究所は、「遺伝子変異に起因とする疾患発症・病態メカニズムの解明とこれらの疾患の予防・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 月に設立された北海道内唯一の生命医科学研究所である。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、その発生機序の解明、新規治療・予防法の確立は公共の福祉に供する緊急の課題である。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を推進するため、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。

② 拠点の全体計画の概要

本研究所は、平成 22 年度以降、感染癌研究のための共同利用・共同研究拠点として、癌、免疫疾患、感染症、生活習慣病等の研究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きた。これらの研究を更に飛躍させ、一層の成果を上げていくには、引き続き国内外の関連研究者コミュニティとの連携を深め、各研究成果を相互に活用できる体制の構築が必要となる。

本研究所は、附属施設として感染癌研究センター及び動物実験施設を有しており、これらの施設の機能を有効に使い、感染癌研究の拠点として、国内外に分散する感染癌関連の研究者やグループの連携を強化し、感染癌克服のための戦略的な共同利用・共同研究拠点を形成する。

即ち、共同研究に参画する研究者間の交流を促進し、各研究者の専門領域を超えた学際的かつ融合的な研究の推進を図り、将来においては、国際的な研究拠点としての機能を果たしていくことを目的とするものである。

加えて、次代の感染癌研究を担う研究者を育成する観点から、本拠点の共同研究に大学院生やポスドク等の若手研究者を積極的に参加させる。

本拠点の管理運営に関しては、「共同利用・共同研究拠点運営委員会」（以下、「運営委員会」という。）及び「共同利用・共同研究拠点課題等審査委員会」（以下、「課題等審査委員会」という。）を設置し、拠点の運営に係わる重要事項については「運営委員会」が、研究課題等の公募、採択等の事項については「課題等審査委員会」が審議し、決定する。

また、共同研究に参画する研究者の利便性を図るため、直接的な支援業務を担う「共同利用・共同研究推進室」を設置するとともに、感染癌研究センター、動物実験施設及び中央機器室等の施設・設備を優先して共同研究に提供する体制を整える。さらに、平成 30 年度には、共同利用・共同研究推進室を感染癌研究センターと一体化して感染癌拠点活動と研究所独自のプロジェクト研究の実施を一元化して実施する体制を整えた。

③ 拠点の目指す役割

- 1) ピロリ菌感染による胃癌、ヒトパピローマウイルス（HPV）感染による子宮頸癌に代表される細菌やウイルスの持続感染により発生する癌（感染癌）の研究者の連携を促進し、我国における国際的な感染癌研究拠点の形成を目指す。
- 2) 共同利用・共同研究拠点を核として、研究者の専門領域を超えた学際的かつ融合的なプロジェクト研究を推進する。
- 3) 基礎研究の成果を疾患の治療へと応用していく時代の要請に対応する共同研究を推進する。
- 4) 感染癌の成立メカニズムを解明し、治療標的を同定し、新たな治療法及び予防法を開発する。
- 5) 次代の感染癌研究を担う若手研究者を育成するため、大学院生やポスドク研究者等を共同研究に参加させる。

④ 拠点形成の必要性

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。

ピロリ菌の感染は胃癌のみならず白血病の発症にも関係することが判明している。ピロリ菌の感染率の高い所謂「団塊の世代」が 70 歳以上の年齢となり、胃癌好発年齢を迎え、今後 20 年間に 500 万人もの胃癌発症が予測されている。また、日本に特異的な HPV 感染にて生じる子宮頸癌に関する研究も進めなければならない。加えて、COVID-19 ウイルスあるいは今後発生する新興感染症原因病原体から感染癌が生じる可能性については常に備えておく必要があり、感染癌を取り巻く研究は世界的にも重要度を増している。

このように感染癌の研究を更に進展させるためにも国内外の研究者間の連携を強化し、各研究成果を相互に活用し得る戦略的研究体制の構築及び継続が必須となっている。

本研究所は、これまで、感染癌研究拠点の構築に向けて平成 20 年度に感染癌研究センターを設立、また、すでに動物実験で実績を上げている P3 実験の可能な動物実験施設、最先端機器を有する共通機器室、siRNA などの各種ライブラリを有していることもあり、我が

国の感染癌研究の拠点となる機能は十分に備えている。

このような我が国の感染癌研究者を取り巻く環境を整え、感染癌克服に繋がる先端的研究を推し進め、次代の感染癌研究を担う若手研究者を育成するために、感染癌研究の拠点として引き続き拠点形成することが必須である。

（２）期待される効果、意義

①関連研究者コミュニティへの寄与

本研究所の共同利用・共同研究拠点事業は、これまで、国内外の感染癌関連研究領域の研究者からなる「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」を形成することにより、当該学術コミュニティの拠点としての機能を果たして拠点活動を持続的に展開してきた。これにより、すでに、感染癌とその周辺領域の研究者との全国的なネットワークが確立し、多くの研究者との実質的な共同研究を通じた研究活動にて多岐にわたる研究成果や研究情報を共有できる体制が構築されている。これらの実績は、「第３次対がん 10 か年総合戦略」の「感染癌に起因する癌予防対策の充実」に大きく貢献したものと考えている。このような体制をさらに拡大し、さらなる関連分野発展への取組についても実施してきており、感染癌研究と関連の深い生命科学・医学系の全国の国立大学共同利用・共同研究拠点 10 拠点と連携し、相互に拠点活動の情報交換や新たな融合研究、共同研究の発展を目指して交流し、拠点間のネットワークを構築してきたほか、積極的に海外の研究機関とも学術交流協定により研究交流を行うなど、感染癌研究における研究者コミュニティに対し、多大な貢献を果たす役割を担ってきた。引き続き共同利用・共同研究拠点事業を展開することによって、感染癌研究の拠点として、これら国内外の関連研究者コミュニティに対し貢献を果たすことができる。

②関連研究分野の発展や新規研究分野の創出への寄与（全国的な学術研究の発展への寄与）

本研究所の共同利用・共同研究拠点事業は、これまで、感染癌研究の研究領域において特に大型研究費獲得につながる先端研究を通じた共同研究実施のための各種支援を実施し、新学術領域研究やAMED ムーンショット研究の異分野融合を推進する大型プロジェクトの研究代表者を輩出するなど、関連研究分野の発展に寄与してきている。

また、拠点事業により感染癌研究者の全国的なネットワークの構築を果たし、多くの研究者の参画によって大量の研究成果や研究情報が共有できることとなり、「第３次対がん 10 年総合戦略」の「感染癌に起因する癌予防対策の充実」に大きく寄与している。

また、平成 28 年度に感染癌研究のさらなる発展と融合研究分野の創成を目的に「遺伝子病制御研究所リエゾンラボ」を感染癌研究センター内に新設し、本研究所研究者と企業を含む国内外の共同研究者との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ところであり、リエゾンラボを介した共同研究により新たな研究分野創出への可能性が広がるなど、着実に成果を上げているところである。

③若手研究者育成への寄与（当該分野における若手研究者育成の必要性）

本研究所の共同利用・共同研究拠点事業では、一般共同研究や研究集会へ大学院生や博士研究員等の若手研究者も積極的に参加できるよう優先して採択し、セミナー、シンポジウムでは、若手のためのベストプレゼンテーション賞、ベストポスター賞を設けるなどの若手育成の体制を整えている。また、「北海道大学部局横断シンポジウム」や「拠点ランチセミナー」などの各種シンポジウム・セミナーの開催、寄附金を活用した海外学会参加費用助成、そして北海道大学大学院医学院、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として参画しての大学院の講義、実験及び研究指導の実施など、感染癌研究分野における若手研究者育成に寄与している。当該分野では、今後 COVID-19 ウイルスや新興感染症の原因となる病原体が感染癌を引き起こす可能性も考え、引き続き若手研究者を育成していく必要がある。今後も拠点事業を通じて継続して若手研究者育成に努め、感染癌研究の更なる発展に寄与していく。

④優れた研究実績、著名な研究者の在籍状況

本研究所では平成 30 年度以降、インパクトファクターの高い論文発表が増加したほか、優れた研究業績、著名な研究者の指標となる大型研究費獲得に関しても新学術領域研究や AMED ムーンショット研究の異分野融合を推進する大型研究費の研究代表者を輩出した。平成 30 年度まで続いた新学術領域研究では、在籍する研究者 2 名が感染癌にも関連する①ノンコーディング RNA ネオタクソノミ（廣瀬哲郎）と②細胞競合：細胞社会（藤田恭之）の領域代表者を務めた。それぞれ 5 年間で 389 報と 463 報の論文を発表し、新たな学術領域の形成として世界に大きな潮流を作った。また、令和 2 年度には AMED ムーンショット研究においても「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」研究の代表者(PM)として村上正晃が選考された。当該研究者は、これまでも JAXA および NASA と世界で初めて疾患モデルマウスを国際宇宙ステーションに 1 か月滞在させる共同研究を令和元年度に実施するなどして注目されてきた。さらに、新型コロナウイルス感染症の重症化を防ぐとして令和 3 年 1 月に英国で承認された IL-6 阻害薬の有用性を既に令和 2 年度にこれまでの実験データから示唆して論文発表するなどし、この新型コロナウイルス感染症の重症化に必須となる IL-6 アンブを基盤とするサイトカインストーム誘導機構は多くの新聞、TV などで紹介されている。

H28

Nature Immunology	Yamada T., Horimoto H., Kameyama T., Hayakawa S., Yamato H., Dazai M., Takada A., Kida H., Bott D., Zhou AC., Hutin D., Watts TH., Asaka M., Matthews J. and Takaoka A. Constitutive aryl hydrocarbon receptor signaling constrains type I interferon-mediated antiviral innate defense. <i>Nature Immunology</i> , 17, 687-694
EMBO J	Chujo T, Yamazaki T, Kawaguchi T, Kurosaka S, Takumi T, Nakagawa S, Hirose T., Unusual semi-extractability as a hallmark of nuclear body-associated architectural noncoding RNAs. <i>EMBO J</i> . 2017 Apr 12. pii: e201695848.
Proc Natl Acad Sci U S A.	Kawaguchi T, Tanigawa A, Naganuma T, Ohkawa Y, Souquere S, Pierron G, Hirose T. SWI/SNF chromatin-remodeling complexes function in noncoding RNA-dependent assembly of nuclear bodies. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 2015 Apr 7; 112(14):4304-9.
Nat Commun.	Miyawaki S, Kawamura Y, Oiwa Y, Shimizu A, Hachiya T, Bono H, Koya I, Okada Y, Kimura T, Tsuchiya Y, Suzuki S, Onishi N, Kuzumaki N, Matsuzaki Y, Narita M, Ikeda E, Okano Y, Seino K, Saya H, Okano H, Miura K. Tumour resistance in induced pluripotent stem cells derived from naked mole-rats. <i>Nat Commun</i> . 2016 7:11471.

H29

Trends Biochem Sci.	Fox AH, Nakagawa S, Hirose T, Bond CS. Paraspeckles: Where Long Noncoding RNA Meets Phase Separation. <i>Trends Biochem Sci</i> . 2018 Feb;43(2):124-135.
eLife	Arima, Y., T. Ohki, N. Nishikawa, K. Higuchi, M. Ota, Y. Tanaka, J. Nio-Kobayashi, M. Elfeke, R. Sakai, Y. Mori, T. Kawamoto, A. Stofkova, Y. Sakashita, Y. Morimoto, M. Kuwatani, T. Iwanaga, Y. Yoshioka, N. Sakamoto, A. Yoshimura, M. Takiguchi, S. Sakoda, M. Prinz, D. Kamimura, M. Murakami. Brain micro-inflammation at specific vessels dysregulates organ-homeostasis via the activation of a new neural circuit. <i>eLife</i> 6:e25517
Nature Cell Biology	Kon, S., Ishibashi, K., Katoh, H., Kitamoto, S., Shirai, T., Tanaka, S., Kajita, M., Ishikawa, S., Yamauchi, H., Yako, Y., Kamasaki, T., Matsumoto, T., Watanabe, H., Egami, R., Sasaki, A., Nishikawa, A., Kameda, I., Maruyama, T., Narumi, R., Morita, T., Sasaki, Y., Enoki, R., Honma, S., Imamura, H., Oshima, M., Soga, T., Miyazaki, J., Duchon, M. R., Nam, J.-M., Onodera, Y., Yoshioka, S., Kikuta, J., Ishii, M., Imajo, M., Nishida, E., Fujioka, Y., Ohba, Y., Sato, T., and Fujita, Y. (2017) Cell competition with normal epithelial cells promotes apical extrusion of transformed cells through metabolic changes. <i>Nature Cell Biology</i> , 19(5):530-541
J. Exp. Med	Kitada, S. H. Kayama, D. Okuzaki, R. Koga, M. Kobayashi, Y. Arima, A. Kumanogoh, M. Murakami, M. Ikawa, K. Takeda. BATF2 inhibits immunopathological Th17 responses by suppressing Il23a expression during <i>Trypanosoma cruzi</i> infection. <i>J. Exp. Med</i> . 214(5):1313-1331, 2017

H30

Cell Reports	Watanabe H, Ishibashi K, Mano H, Kitamoto S, Sato N, Hoshiba K, Kato M, Matsuzawa F, Takeuchi Y, Shirai T, Ishikawa S, Morioka Y, Imagawa T, Sakaguchi K, Yonezawa S, Kon S, Fujita Y. 2018. Mutant p53-Expressing Cells Undergo Necroptosis via Cell Competition with the Neighboring Normal Epithelial Cells. <i>Cell Reports</i> 23:3721-3729.
Cell Reports	Sasaki, A., Nagatake, T., Egami, R., Gu, G., Takigawa, I., Ikeda, W., Nakatani, T., Kunisawa, J. and Fujita, Y. (2018) Obesity suppresses cell competition-mediated apical elimination of RasV12-transformed cells from epithelial tissues. <i>Cell Reports</i> , 23(4):974-982
Cell Reports	Tainaka K, Murakami TC, Susaki EA, Shimizu C, Saito R, Takahashi K, Hayashi-Takagi A, Sekiya H, Arima Y, Nojima S, Ikemura M, Ushiku T, Shimizu Y, Murakami M, Tanaka KF, Iino M, Kasai H, Sasaoka T, Kobayashi K, Miyazono K, Morii E, Isa T, Fukayama M, Kakita A, Ueda HR. 2018. Chemical Landscape for Tissue Clearing Based on Hydrophilic Reagents. <i>Cell Reports</i> 24:2196-2210.e9.
Molecular cell	Yamazaki T, Souquere S, Chujo T, Kobelke S, Chong YS, Fox AH, Bond CS, Nakagawa S, Pierron G, Hirose T. 2018. Functional Domains of NEAT1 Architectural lncRNA Induce Paraspeckle Assembly through Phase Separation. <i>Molecular cell</i> 70:1038-1053.e7.
Proc Natl Acad Sci U. S. A.	Ahmed ASI, Dong K, Liu J, Wen T, Yu L, Xu F, Kang X, Osman I, Hu G, Bunting KM, Crethers D, Gao H, Zhang W, Liu Y, Wen K, Agarwal G, Hirose T, Nakagawa S, Vazdarjanova A, Zhou J. 2018. Long noncoding RNA NEAT1 (nuclear paraspeckle assembly transcript 1) is critical for phenotypic switching of vascular smooth muscle cells. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i> 115:E8660-E8667.
Oncogene	Hirata N, Suizu F, Matsuda-Lennikov M, Tanaka T, Edamura T, Ishigaki S, Donia T, Lithanatudom P, Obuse C, Iwanaga T, Noguchi M. 2018. Functional characterization of lysosomal interaction of Akt with VRK2. <i>Oncogene</i> 37:5367-5386.
Cell Host & Microbe	Fujioka Y, Nishide S, Ose T, Suzuki T, Kato I, Fukuhara H, Fujioka M, Horiuchi K, Satoh AO, Nepal P, Kashiwagi S, Wang J, Horiguchi M, Sato Y, Paudel S, Nanbo A, Miyazaki T, Hasegawa H, Maenaka K, Ohba Y, A Sialylated Voltage-Dependent Ca2+ Channel Binds Hemagglutinin and Mediates Influenza A Virus Entry into Mammalian Cells. <i>Cell Host & Microbe</i> , Jun 13;23(6): 809-818. e5. 2018

R1

J Invest Dermatol	Fujita, M., Y. Yamamoto, J.-J. Jiang, T. Atsumi, Y. Tanaka, T. Ohki, N. Murao, E. Funayama, T. Hayashi, M. Osawa, T. Maeda, D. Kamimura, and M. Murakami. NEDD4 is involved in inflammation development during keloid formation. <i>J Invest Dermatol</i> . 139, 333-341, 2019. (PubMed) (Commentary in JID)
J Exp Med	Tanaka, H., Y. Arima, D. Kamimura, Y. Tanaka, N. Takahashi, T. Uehata, K. Maeda, T. Satoh, M. Murakami, and S. Akira. Phosphorylation-dependent Regnase-1 release from endoplasmic reticulum is critical in IL-17 response. <i>J Exp Med</i> . Jun 3;216(6):1431-1449. (PubMed)
Nature Physics	Khaililgharibi, N., Fouchard, J., Asadipour, N., Barrientos, R., Duda, M., Bonfanti, A., Yonis, A., Harris, A., Mosaffa, P., Fujita, Y., Kabla, A., Mao, Y., Baum, B., Munoz, J.J., Miodownik, M. and Charras, G. (2019) Stress relaxation in epithelial monolayers is controlled by the actomyosin cortex. <i>Nature Physics</i> , 15: 839-847.
EMBO J	Ninomiya K, Adachi S, Natsume T, Iwakiri J, Terai G, Asai K, Hirose T. lncRNA-dependent nuclear stress bodies promote intron retention through SR protein phosphorylation. <i>EMBO J</i> . 2020 Feb 3;39(3):e102729.
Cancer Immunology Research	Toyoshima Y, Kitamura H, Xiang H, Ohno Y, Homma S, Kawamura H, Takahashi N, Kamiyama T, Tanino M, Taketomi A. IL-6 modulates the immune status of the tumor microenvironment to facilitate metastatic colonization of colorectal cancer cells. <i>Cancer Immunology Research</i> 7(12), 1944-1957
J Intern Med	Kamimura, D., and M. Murakami. Neural stimulations regulate the infiltration of immune cells into the CNS. <i>J Intern Med</i> . Sep;286(3):259-267.

Immunity.	Murakami, M., D. Kamimura and T. Hirano. Pleiotropy and Specificity: Insights from the Interleukin 6 Family of Cytokines. <i>Immunity</i> . 50(4), 812-831, 2019.
R2	
Arthritis Rheumatol.	Ota, M., Y. Tanaka, I. Nakagawa, J.-J. Jiang, Y. Arima, D. Kamimura, T. Onodera, N. Iwasaki, and M. Murakami. Chondrocytes play a role in the development of rheumatoid arthritis via TMEM147-mediated NF- κ B activation. <i>Arthritis Rheumatol</i> . 72, 931-942, 2020 May 2.
Genome Res.	Ramilowski JA, Yip CW, Agrawal S, Chang JC, Ciani Y, Kulakovskiy IV, Mendez M, Ooi JLC, Ouyang JF, Parkinson N, Petri A, Roos L, Severin J, Yasuzawa K, Abugessaisa I, Akalin A, Antonov IV, Arner E, Bonetti A, Bono H, Borsari B, Brombacher F, Cameron CJ, Cannistraci CV, Cardenas R, Cardon M, Chang H, Dostie J, Ducoli L, Favorov A, Fort A, Garrido D, Gil N, Gimenez J, Guler R, Handoko L, Harshbarger J, Hasegawa A, Hasegawa Y, Hashimoto K, Hayatsu N, Heutink P, Hirose T, Imada EL, Itoh M, Kaczowski B, Kanhere A, Kawabata E, Kawaji H, Kawashima T, Kelly ST, Kojima M, Kondo N, Koseki H, Kouno T, Kratz A, Kurowska-Stolarska M, Kwon ATJ, Leek J, Lennartsson A, Lizio M, López-Redondo F, Lugimbuhl J, Maeda S, Makeev VJ, Marchionni L, Medvedeva YA, Minoda A, Müller F, Muñoz-Aguirre M, Murata M, Nishiyori H, Nitta KR, Noguchi S, Noro Y, Nurtudinov R, Okazaki Y, Orlando V, Paquette D, Parr CJC, Rackham OJL, Rizzu P, Sánchez Martínez DF, Sandelin A, Sanjana P, Semple CAM, Shibayama Y, Sivaraman DM, Suzuki T, Szumowski SC, Tagami M, Taylor MS, Terao C, Thodberg M, Thongjuea S, Tripathi V, Ulitsky I, Verardo R, Vorontsov IE, Yamamoto C, Young RS, Baillie JK, Forrest ARR, Guigó R, Hoffman MM, Hon CC, Kasukawa T, Kauppinen S, Kere J, Lenhard B, Schneider C, Suzuki H, Yagi K, de Hoon MJL, Shin JW, Carninci P. Functional annotation of human long noncoding RNAs via molecular phenotyping. <i>Genome Res</i> . 2020 Jul;30(7):1060-1072.
Nat Commun	Shibata T, Nagano K, Ueyama M, Ninomiya K, Hirose T, Nagai Y, Ishikawa K, Kawai G, Nakatani K. Small molecule targeting r(UGGAA)n disrupts RNA foci and alleviates disease phenotype in Drosophila model. <i>Nat Commun</i> . 2021 Jan 11;12(1):236.
Semin Cancer Biol.	Toru Kondo, Glioblastoma-initiating cell heterogeneity generated by the cell-of-origin, genetic/epigenetic mutation and microenvironment. <i>Semin Cancer Biol</i> . In press.
Current Opinion in Cell Biology	Fumio Motegi, Nicholas Plachta, Virgile Viasnoff Novel approaches to link apicobasal polarity to cell fate specification <i>Current Opinion in Cell Biology</i> . 62: 78-85 (2020)
Hepatology	Ooshio T, Yamamoto M, Fujii K, Xin B, Watanabe K, Goto M, Okada Y, Suzuki A, Penninger J, Nishina H, and Nishikawa Y. Hepatocyte MKK7 contributes to restoration of the liver parenchyma following injury. <i>Hepatology</i> , 2020 Online ahead of print.
Hepatology	Kazumoto Murata, Senko Tsukuda, Futoshi Suizu, Akihiro Kimura, Masaya Sugiyama, Koichi Watashi, Masayuki Noguchi, Masashi Mizokami, Immunomodulatory Mechanism of Acyclic Nucleoside Phosphates in Treatment of Hepatitis B Virus Infection. <i>Hepatology</i> , Vol.71, No.5, 1533-1545, 2020, Published 17 September 2019
Immunity.	Hirano, T. and Murakami M. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. <i>Immunity</i> . 52(5):731-733, 2020.

参考資料2 科学研究費助成事業等の採択状況

区分		平成28年度					
		件数		採択率	金額(千円)		
		応募	採択		合計 (千円)	上:直接経費 下:間接経費	
科学研究費助成事業		区分	件	件	%		
特別推進研究	新規	0	0			0	
	継続		0			0	
新学術領域研究(研究領域提案型)	新規	9	0	0.0%	180,310	138,700	
	継続		7			41,610	
基盤研究(S)	新規	0	0		0	0	
	継続		0			0	
基盤研究(A)	新規	0	0		17,550	13,500	
	継続		2			4,050	
基盤研究(B)	新規	2	0	0.0%	14,040	10,800	
	継続		3			3,240	
基盤研究(C)	新規	8	3	37.5%	13,130	10,100	
	継続		5			3,030	
挑戦的萌芽研究	新規	5	1	20.0%	5,330	4,100	
	継続		3			1,230	
若手研究(A)	新規	3	0	0.0%	3,640	2,800	
	継続		1			840	
若手研究(B)	新規	8	6	75.0%	17,940	13,800	
	継続		3			4,140	
研究活動スタート支援	新規	1	1	100.0%	2,860	2,200	
	継続		1			660	
研究成果公開促進費	新規	0	0		0	0	
	継続		0			0	
特別研究促進費	新規	0	0		0	0	
	継続		0			0	
国際共同研究加速基金	新規	0	0		0	0	
	継続		0			0	
小計		新規	36	11	30.6%	254,800	196,000
		継続		25			58,800
その他の補助金等							
科学研究費助成事業を除く文部科学省の補助金	新規	1	1	100.0%	7,690	7,690	
	継続		0			0	
文部科学省以外の府省庁の補助金等	新規	0	0		0	0	
	継続		0			0	
地方公共団体・民間助成団体等の研究費	新規	0	0		0	0	
	継続		0			0	
小計		新規	1	1	100.0%	7,690	7,690
		継続		0			0
計		新規	37	12	32.4%	262,490	203,690
		継続		25			58,800

○平成28年度における教員一人当たりの採択件数及び金額:

科学研究費助成事業(新規+継続)

科学研究費助成事業(新規+継続)+その他の補助金等

教員数 : 41 人

0.9 件 6,214.6 千円

0.9 件 6,402.2 千円

[単位:千円]

その他の補助金等の内訳(平成28年度)				
No.	研究課題名(制度名)	支出機関名	平成28年度受入額	期間
1	卓越研究員事業	文部科学省	7,690	H28~H29

区分	平成29年度					
	区分	件数		採択率	金額(千円)	
		応募	採択		合計 (千円)	上:直接経費 下:間接経費
科学研究費助成事業		件	件	%		
特別推進研究	新規	0	0		0	0
	継続		0			0
新学術領域研究(研究領域提案型)	新規	6	0	0.0%	147,590	113,690
	継続		6			33,900
基盤研究(S)	新規	0	0		0	0
	継続		0			0
基盤研究(A)	新規	1	0	0.0%	16,900	13,000
	継続		2			3,900
基盤研究(B)	新規	3	1	33.3%	16,640	12,800
	継続		2			3,840
基盤研究(C)	新規	3	1	33.3%	5,200	4,000
	継続		3			1,200
挑戦的萌芽研究	新規				1,170	900
	継続		1			270
挑戦的研究(開拓)	新規	2	1	50.0%	13,000	10,000
	継続					3,000
挑戦的研究(萌芽)	新規	8	3	37.5%	11,180	8,600
	継続					2,580
若手研究(A)	新規	2	0	0.0%	0	0
	継続		0			0
若手研究(B)	新規	7	5	71.4%	16,640	12,800
	継続		5			3,840
研究活動スタート支援	新規	0	0		0	0
	継続		0			0
研究成果公開促進費	新規	0	0		0	0
	継続		0			0
特別研究促進費	新規	0	0		0	0
	継続		0			0
国際共同研究加速基金	新規	2	0	0.0%	0	0
	継続		0			0
小計	新規	34	11	32.4%	228,320	175,790
	継続		19			52,530
その他の補助金等						
科学研究費助成事業を除く文 部科学省の補助金	新規	0	0		7,500	7,500
	継続		1			0
文部科学省以外の府省庁の 補助金等	新規	0	0		0	0
	継続		0			0
地方公共団体・民間助成団体 等の研究費	新規	0	0		0	0
	継続		0			0
小計	新規	0	0		7,500	7,500
	継続		1			0
計	新規	34	11	32.4%	235,820	183,290
	継続		20			52,530

○平成29年度における教員一人当たりの採択件数及び金額:

科学研究費助成事業(新規+継続)

科学研究費助成事業(新規+継続)+その他の補助金等

教員数 : 35 人

0.9 件 6,523.4 千円

0.9 件 6,737.7 千円

[単位:千円]

その他の補助金等の内訳(平成29年度)				
No.	研究課題名(制度名)	支出機関名	平成29年度受入額	期間
1	卓越研究員事業	文部科学省	7,500	H28~H30

区分	平成30年度					
	区分	件数		採択率	金額(千円)	
		応募	採択		合計 (千円)	上: 直接経費 下: 間接経費
科学研究費助成事業		件	件	%		
特別推進研究	新規	0	0			0
	継続		0		0	0
新学術領域研究(研究領域提案型)	新規	7	0	0.0%	123,110	94,700
	継続		5			28,410
基盤研究(S)	新規	2	0	0.0%		0
	継続		0		0	0
基盤研究(A)	新規	3	2	66.7%	34,190	26,300
	継続		0			7,890
基盤研究(B)	新規	7	0	0.0%	5,330	4,100
	継続		1			1,230
基盤研究(C)	新規	5	4	80.0%	10,920	8,400
	継続		3			2,520
挑戦的萌芽研究	新規				0	0
	継続		0			0
挑戦的研究(開拓)	新規	0	0		6,500	5,000
	継続		1			1,500
挑戦的研究(萌芽)	新規	2	0	0.0%	8,320	6,400
	継続		3			1,920
若手研究	新規	2	2	100.0%	3,380	2,600
	継続					780
若手研究(A)	新規				0	0
	継続		0			0
若手研究(B)	新規				8,580	6,600
	継続		5			1,980
研究活動スタート支援	新規	0	0		0	0
	継続		0			0
研究成果公開促進費	新規	0	0		0	0
	継続		0			0
特別研究促進費	新規	0	0		0	0
	継続		0			0
国際共同研究加速基金 (H29公募分まで)	新規				30,420	23,400
	継続		2			7,020
国際共同研究強化(A)	新規	1	1	100.0%	15,600	12,000
	継続					3,600
国際共同研究強化(B)	新規	1	1	100.0%	3,640	2,800
	継続					840
帰国発展研究	新規	0	0		0	0
	継続		0			0
小計	新規	30	10	33.3%	249,990	192,300
	継続		20			57,690
その他の補助金等						
科学研究費助成事業を除く文 部科学省の補助金	新規	1	1	100.0%	2,500	2,500
	継続		1			0
文部科学省以外の府省庁の 補助金等	新規	0	0		0	0
	継続		0			0
地方公共団体・民間助成団体 等の研究費	新規	0	0		0	0
	継続		0			0
小計	新規	1	1	100.0%	2,500	2,500
	継続		1			0
計	新規	31	11	35.5%	252,490	194,800
	継続		21			57,690

○平成30年度における教員一人当たりの採択件数及び金額:

科学研究費助成事業(新規+継続)

科学研究費助成事業(新規+継続)+その他の補助金等

教員数 : 34 人

0.9 件 7,352.6 千円

0.9 件 7,426.2 千円

[単位: 千円]

その他の補助金等の内訳(平成30年度)				
No.	研究課題名(制度名)	支出機関名	平成30年度受入額	期間
1	卓越研究員事業	文部科学省	2,000	H28~H30
2	卓越大学院プログラム	文部科学省	500	H30

区分	令和元年度					
	区分	件数		採択率	金額(千円)	
		応募	採択		合計 (千円)	上: 直接経費 下: 間接経費
科学研究費助成事業		件	件	%		
特別推進研究	新規	0	0		0	0
	継続		0			0
新学術領域研究(研究領域提案型)	新規	8	2	25.0%	10,270	7,900
	継続		0			2,370
基盤研究(S)	新規	2	0	0.0%	0	0
	継続		0			0
基盤研究(A)	新規	3	0	0.0%	14,560	11,200
	継続		1			3,360
基盤研究(B)	新規	5	1	20.0%	11,960	9,200
	継続		1			2,760
基盤研究(C)	新規	5	3	60.0%	11,960	9,200
	継続		5			2,760
挑戦的研究(開拓)	新規	0	0		6,500	5,000
	継続		1			1,500
挑戦的研究(萌芽)	新規	6	3	50.0%	12,220	9,400
	継続		0			2,820
若手研究	新規	5	4	80.0%	7,670	5,900
	継続		1			1,770
若手研究(A)	新規				0	0
	継続		0			0
若手研究(B)	新規				1,013	1,013
	継続		1			0
研究活動スタート支援	新規	0	0		0	0
	継続		0			0
研究成果公開促進費	新規	0	0		0	0
	継続		0			0
特別研究促進費	新規	0	0		0	0
	継続		0			0
国際共同研究強化(A)	新規	0	0		0	0
	継続		0			0
国際共同研究強化(B)	新規	0	0		0	0
	継続		0			0
帰国発展研究	新規	0	0		0	0
	継続		0			0
小計	新規	34	13	38.2%	76,153	58,813
	継続		10			17,340
その他の補助金等						
科学研究費助成事業を除く文	新規	3	3	100.0%	93,184	93,184
部科学省の補助金	継続		1			0
文部科学省以外の府省庁の	新規	1	1	100.0%	1,267	1,267
補助金等	継続		0			0
地方公共団体・民間助成団体	新規	0	0		0	0
等の研究費	継続		0			0
小計	新規	4	4	100.0%	94,451	94,451
	継続		1			0
計	新規	38	17	44.7%	170,604	153,264
	継続		11			17,340

○令和元年度における教員一人当たりの採択件数及び金額:

科学研究費助成事業(新規+継続)

科学研究費助成事業(新規+継続)+その他の補助金等

教員数 : 30 人

0.8 件 2,538.4 千円

0.9 件 5,686.8 千円

[単位: 千円]

その他の補助金等の内訳(令和元年度)				
No.	研究課題名(制度名)	支出機関名	令和元年度受入額	期間
1	橋渡し研究_A148_遺伝学に立脚した新規膀胱がん薬物組み合わせ療法の開発	国立研究開発法人日本医療研究開発機構	1,267	R1
2	One Health フロンティア卓越大学院プログラム	文部科学省	300	H30~R1
3	One Health フロンティア卓越大学院プログラム	文部科学省	300	R1
4	One Health フロンティア卓越大学院プログラム	文部科学省	300	R1
5	感染癌研究に不可欠な危険物質使用のための動物実験室の整備(先端研究等施設整備費補助金)	文部科学省	92,284	R1

区分	令和2年度					
	件数		採択率	金額(千円)		
	応募	採択		合計 (千円)	上:直接経費 下:間接経費	
科学研究費助成事業	件	件	%			
特別推進研究	新規	0			0	0
	継続	0			0	0
新学術領域研究(研究領域提案型)	新規	4	0.0%	4,290	3,300	
	継続	1			990	
学術変革領域研究(A)	新規	2	0.0%	0	0	0
	継続	0			0	0
学術変革領域研究(B)	新規	0		0	0	0
	継続	0			0	0
基盤研究(S)	新規	2	0.0%	0	0	0
	継続	0			0	0
基盤研究(A)	新規	3	33.3%	19,370	14,900	
	継続	0			4,470	
基盤研究(B)	新規	4	50.0%	21,450	16,500	
	継続	1			4,950	
基盤研究(C)	新規	1	100.0%	10,780	8,300	
	継続	8			2,480	
挑戦的研究(開拓)	新規	1	0.0%	0	0	0
	継続	0			0	0
挑戦的研究(萌芽)	新規	2	0.0%	5,070	3,900	
	継続	2			1,170	
若手研究	新規	2	0.0%	8,100	6,000	
	継続	5			2,100	
若手研究(A)	新規			0	0	0
	継続	0			0	0
若手研究(B)	新規			0	0	0
	継続	0			0	0
研究活動スタート支援	新規	0		0	0	0
	継続	0			0	0
研究成果公開促進費	新規	0		0	0	0
	継続	0			0	0
特別研究促進費	新規	0		0	0	0
	継続	0			0	0
国際共同研究強化(A)	新規	0		0	0	0
	継続	0			0	0
国際共同研究強化(B)	新規	0		0	0	0
	継続	0			0	0
帰国発展研究	新規	0		0	0	0
	継続	0			0	0
小計	新規	21	19.0%	69,060	52,900	
	継続	17			16,160	
その他の補助金等						
科学研究費助成事業を除く 文部科学省の補助金	新規	1	100.0%	7,900	7,000	
	継続	3			900	
文部科学省以外の府省庁 の補助金等	新規	0		2,550	0	
	継続	1			2,550	
地方公共団体・民間助成団 体等の研究費	新規	1	100.0%	19,963	19,963	
	継続	0			0	
小計	新規	2	100.0%	30,413	26,963	
	継続	4			3,450	
計	新規	23	26.1%	99,473	79,863	
	継続	21			19,610	

○令和2年度における教員一人当たりの採択件数及び金額:

科学研究費助成事業(新規+継続)	教員数	33	人
科学研究費助成事業(新規+継続)+その他の補助金等	0.6	2.1	百万円
	0.8	3.0	百万円

[単位:千円]

その他の補助金等の内訳(令和2年度)				
No.	研究課題名(制度名)	支出機関名	令和2年度受入額	期間
1	橋渡し研究 A158 リボフラビン類縁体の創生に立脚した新規膵臓がん治療法の開発	国立研究開発法人日本医療研究開発機構	2,550	R1~R2
2	大学保有検査機器活用促進事業	文部科学省	7,000	R2
3	One Health フロンティア卓越大学院プログラム	文部科学省	300	H30~R2
4	One Health フロンティア卓越大学院プログラム	文部科学省	300	R1~R2
5	感染症検査機関等設備整備事業	北海道	19,963	R2

14. 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

病態研究部門

- 癌生物分野
- 免疫生物分野
- ゲノム医生物学分野
- 発生生理学分野

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

寄附研究部門

- プロバイオティクス・免疫ロジー研究部門
- シンバイオティクス研究部門

附属施設

- 感染癌研究センター

- 共同利用・共同研究推進室
- 融合プログラム連携室

病因研究部門－幹細胞生物学分野

主要研究課題：がん化と細胞老化に関わる新規分子群の解析と疾患治療法の創出

構成員（令和2年3月31日現在）

教授：近藤 亨（2012.4-）・助教：大津 直樹（2014.4-）・助教：池田 直輝（2018.4-）

研究活動の状況

<研究概要>

グリオブラストーマ幹細胞（GBM-initiating cell, GIC）モデルとオリゴデンドロサイト前駆細胞老化モデルを用いて同定したがん化・老化に関わる新規因子群の機能解析から癌幹細胞と老化に関わるメカニズムの一端の解明を試みる。更に、これらの研究成果を基盤に、GBMと加齢性疾患に対する新規治療法の創出を目指す。

<背景>

これまでに、GICの維持と性状に関わる新規細胞膜タンパク質（Eval、Ceacam1）を同定し、これらの機能を解明してきた。理化学研究所との共同研究により、Evalに対する高親和性マウス抗ヒトEval抗体群を取得し、そのキメラ抗体とヒト化抗体の作製を進めてきた。同時に、GICを用いた低分子化合物スクリーニング系を樹立した。一方で、細胞老化に関わる新規細胞老化関連因子Ecr4の機能解析を進め、Ecr4がミクログリアを活性化し炎症性サイトカイン発現・分泌を誘導することを明らかにした。現在、これらの研究成果を発展させた研究を進めている。

<今後の展望>

- ヒト化抗ヒトEval抗体の検証とEval機能の探索。
- DHODH阻害剤のドラッグデリバリー法の検討、非臨床・臨床試験の準備と遂行。
- Ecr4に関わる神経系疾患発症の分子機構の解析と新規治療法の創出。

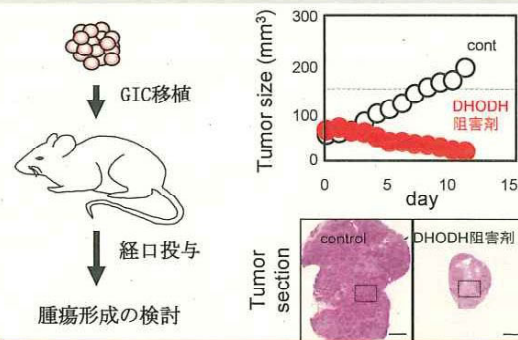
<成果>

1. 抗ヒトEval抗体の治療効果



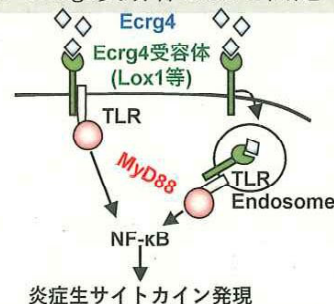
***抗ヒトEval抗体は劇的な抗腫瘍効果を示した**

2. 新規GBM治療候補薬（DHODH阻害剤）の同定



***副作用が観られない新規抗がん剤を同定**

3. Ecr4受容体Lox1の同定



***Ecr4は、複数のスカベンジャー受容体への結合を介して、炎症性サイトカイン発現を誘導する。**

【代表的論文】

平成 28 年度

1. Tsukamoto Y, Ohtsu N, Echizenya S, Otsuguro S, Ogura R, Natsumeda M, Isogawa M, Aoki H, Ichikawa S, Sakaitani M, Matsuda A, Maenaka K, Fujii Y, & Kondo T. (2016) Chemical screening identifies Eurd as a novel inhibitor against Temozolomide-resistant glioblastoma-initiating cells. Stem Cells 34, 2016-2025.

平成 30 年度

1. Nakatani Y, Kiyonari H, & Kondo T. (2019) Ecr4 deficiency extends the replicative capacity of neural stem cells in a Foxg1-dependent manner. Development 146, 1-9.

平成 31 年度 (令和元年度)

1. Echizenya S, Ishii Y, Kitazawa S, Tanaka T, Matsuda S, Watanabe E, Umekawa M, Terasaka S, Houkin K, Hatta T, Natsume T, Maeda Y, Watanabe SI, Hagiwara S, & Kondo T. (2020) Discovery of a new pyrimidine synthesis inhibitor eradicating glioblastoma-initiating cells. Neuro-Oncology. 22, 229-239.

【学会での招待講演・国内外の学会発表等】

平成 28 年度

国際学会 (一般講演, ワークショップ)

1. Toru Kondo, Identification of cytotoxic chemical HUP1 against the temozolomide-resistant glioblastoma-initiating cells by a high-throughput drug screening. 21st International Conference on Brain Tumor Research and Therapy. 名護市, April 10-13, 2016

平成 29 年度

国際学会 (一般演題)

1. Toru Kondo, Secreted tumor suppressor Ecr4 acts as a novel immunosurveillance factor. 22th world congress on advances in oncology & 20th international symposium on molecular medicine. Athens, Greece, October 5-7, 2017

平成 30 年度

国際学会発表 (一般講演)

1. Toru Kondo, A novel tumor suppressor Ecr4 acts as an immunosurveillance factor. 22nd International Conference on Brain Tumor Research and Therapy. Bergen, Norway, 2018.6.24-26

平成 31 年度

国際学会発表 (シンポジウム)

1. Toru Kondo, Chemical screening-based discovery of new drug against glioblastoma-initiating cells. International Symposium of Advances in Cancer Stem Cell, Zhengzhou, China, 2019.8.23

【外部資金獲得状況 平成 28 年度～31 年度】

1. 文部科学省研究費 (基盤研究(C))

大津 直樹 ゲノム編集を用いた Eval 陽性グリオーマ幹細胞の増殖抑制ベクターの開発

2. 受託研究 日本医療研究開発機構

近藤 亨 miRNA 制御 Crispr/Cas9 発現依存的にがん幹細胞機能因子群をゲノム編集する新規がん治療用ベクターの開発

3. 民間との共同研究 富士フイルム株式会社

近藤 亨 グリオブラストーマに対する新規治療候補薬の同定

【その他の研究活動】(国内外学会委員や学会運営、アウトリーチ活動等)

国内外学会役員・委員

1. 2010-現在 日本がん分子標的治療学会評議員 (近藤 亨)
2. 2012-現在 北海道癌談話会委員 (近藤 亨)
3. 2007-現在 Stem Cells 誌, Associate Editor (Toru Kondo)
4. 2012-現在 北海道医学会雑誌 (近藤 亨)

病因研究部門－分子生体防御分野

主要研究課題： がんと感染における自然免疫シグナルの解析とその治療応用への分子基盤

構成員（令和2年3月31日現在）

教授：高岡 晃教（2007.5-）・講師：佐藤 精一（2018.4-）・助教：山田 大翔（2016.4-）

研究活動の状況

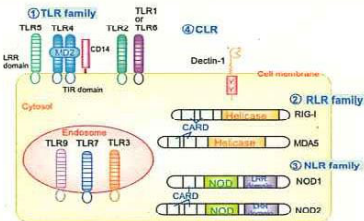
<研究概要>

人と微生物との攻防戦は未だに収束を迎えておらず、病原体微生物をコントロールするには至っていません。そのため、感染症制御の問題は、社会的に必要性の高い、重要な研究課題であると認識しております。当研究室では、このような問題に対して分子レベルでアプローチすることを進めております。



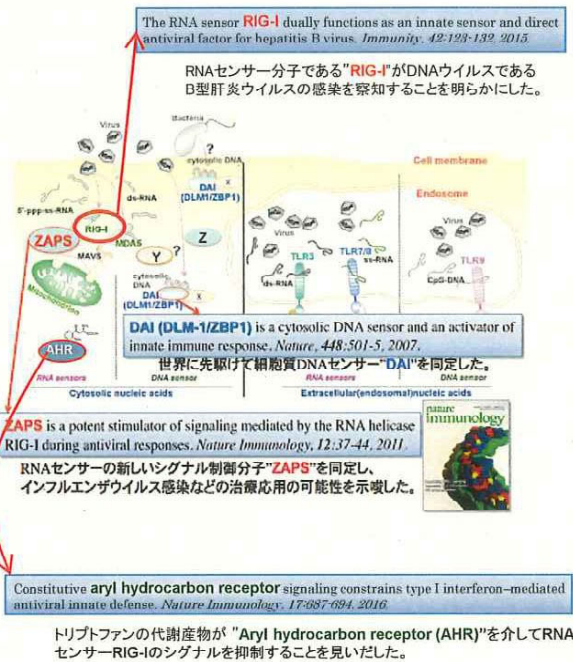
<背景>

生体防御システムの中でも自然免疫系においてToll様受容体（TLR）に代表される特徴的な受容体（パターン認識受容体）によって体内に侵入した微生物を認識する機構が存在していることが明らかとなってきております（下図）。さらにこの受容体を介するシグナルは自然免疫系のみならず、その後の適応免疫系の活性化という観点からも重要な役割を担っています。



<成果>

自然免疫系における新規分子の同定 『核酸センサー』と『シグナル因子』



<今後の展望>

我々は、自然免疫シグナルの調節機構の解明に焦点を当て、具体的には次の3つの局面から研究を推進しております。

- (1) 感染におけるDNAセンサーの役割およびその活性化シグナル経路の解明
- (2) 自己免疫疾患の病態におけるDNAセンサーの関与
- (3) がんの免疫応答における核酸認識機構の関連性

当研究室では、自然免疫応答における『核酸認識機構』に着目して解析を進めることで、感染症やがんのみならず、炎症性疾患、あるいは核酸が病態と深く関わっている自己免疫疾患などの難治性疾患の分子病態の解明、さらには見出した新たなパターン認識受容体およびリガンド間の相互作用を解析し、新しい免疫賦活剤や免疫抑制剤の薬剤開発を目指したいと考えております。

【代表的論文】

平成 28 年度

1. Yamada T, Horimoto H, Kameyama T, Hayakawa S, Yamato H, Dazai M, Takada A, Kida H, Bott D, Zhou AC, Hutin D, Watts TH, Asaka M, Matthews J, Takaoka A. Constitutive aryl hydrocarbon receptor signaling constrains type I interferon-mediated antiviral innate defense. *Nature Immunology*, 2016 Jun;17(6):687-94.

平成 30 年度

1. Takaoka A, Cancer cells deliver a suppressive cargo. *Nature Immunology*, 2018 年 2 月 23 日, 10.1038/s41590-018-0050-1

平成 31 年度

1. Suzuki H, Kameyama T, Takaoka A. BinCARD2 as a positive regulator of interferon response in innate immunity, *Biochem Biophys Res Commun.* 2019 Feb 19. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.02.029.

【学会での招待講演・国内外の学会発表】

平成 28 年度

(1) 特別講演

1. 高岡 晃教, The novel role of constitutive AHR-signaling in type I IFN response to viral infection, 13th International Conference on Innate Immunity, 開催施設名: Sheraton Rhodes Hotel, 市区町村名: Rhodes, Greece, 2016. 6. 23. 28

平成 29 年度

(1) 特別講演

1. 高岡 晃教, センサー分子によるウイルス感染の認識と免疫活性化のメカニズム, 第 13 回マテリアルサイエンス系セミナー, 北陸先端科学技術大学院大学 (石川県能美市), 2017. 12. 5

平成 31 年度

(1) 特別講演

1. 高岡晃教, 肝臓における自然免疫シグナル制御機構, 第 14 回 Tama Liver Forum, 東京都新宿区, 新宿 NS ビル, 2020. 1. 18

【外部資金獲得状況 平成 28 年度～31 年度】

文部科学省及び日本学術振興会科学研究費助成事業

高岡晃教

基盤研究 A

抗ウイルス状態の誘導を増強する新たな転写後制御メカニズム

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

受託研究

高岡 晃教

(国研) 日本医療研究開発機構

B 型肝炎ウイルスの持続感染を再現する効率的な培養細胞評価系の開発に関する研究

高岡晃教

(国研) 日本医療研究開発機構

自然免疫応答の脱抑制による新規 B 型肝炎治療薬の探索

高岡晃教

(国研) 日本医療研究開発機構

免疫シグナル制御機構を標的とした HBV 感染制御

【代表的論文】

平成 28 年度

1. Meng, J., J-J Jiang, T. Atsumi, H. Bando, Y. Okuyama, L. Sabharwal, I. Nakagawa, H. Higuchi, M. Ota, M. Okawara, R. Ishitani, O. Nureki, D. Higo, Y. Arima, H. Ogura, D. Kamimura and M. Murakami. Breakpoint cluster region-mediated inflammation is dependent on casein kinase II. *J Immunol* 197(8), 3111-3119, 2016
2. Arima, Y., T. Ohki, N. Nishikawa, K. Higuchi, M. Ota, Y. Tanaka, J. Nio-Kobayashi, M. Elfeky, R. Sakai, Y. Mori, T. Kawamoto, A. Stofkova, Y. Sakashita, Y. Morimoto, M. Kuwatani, T. Iwanaga, Y. Yoshioka, N. Sakamoto, A. Yoshimura, M. Takiguchi, S. Sakoda, M. Prinz, D. Kamimura, M. Murakami. Brain micro-inflammation at specific vessels dysregulates organ-homeostasis via the activation of a new neural circuit. *eLife* 6:e25517

平成 29 年度

1. Tanaka, Y., L. Sabharwal, M. Ota, I. Nakagawa, J-J. Jiang, Y. Arima, H. Ogura, M. Okochi, M. Ishii, D. Kamimura and M. Murakami. Presenilin 1 regulates NF- κ B activation via association with breakpoint cluster region and casein kinase II. *J Immunol.* 201:2256-2263, 2018.
2. Okuyama, Y., Y. Tanaka, J-J. Jiang, D. Kamimura, A. Nakamura, M. Ota, T. Ohki, D. Higo, H. Ogura, N. Ishii, T. Atsumi and M. Murakami#. Bmi1 regulates I κ Ba degradation via association with the SCF complex. *J Immunol.* 201:2264-2272, 2018.

平成 30 年度

1. Fujita M, Yamamoto Y, Jiang JJ, Atsumi T, Tanaka Y, Ohki T, Murao N, Funayama E, Hayashi T, Osawa M, Maeda T, Kamimura D, Murakami M, NEDD4 Is Involved in Inflammation Development during Keloid Formation. *Journal of Investigative Dermatology*, 139: 279-280, 2018.
2. Stofkova A, Kamimura D, Ohki T, Ota M, Arima Y, Murakami M, Photopic light-mediated down-regulation of local α 1A-adrenergic signaling protects blood-retina barrier in experimental autoimmune uveoretinitis. *Scientific Reports*, 9: 2353, 2019.

平成 31 年度

1. Ota, M., Y. Tanaka, I. Nakagawa, J-J. Jiang, Y. Arima, D. Kamimura, T. Onodera, N. Iwasaki and M. Murakami. Chondrocytes play a role in the development of rheumatoid arthritis via TMEM147-mediated NF- κ B activation. *Arthritis Rheumatol.* 72, 931-942, 2020.
2. Murakami, M., D. Kamimura and T. Hirano. Pleiotropy and Specificity: Insights from the Interleukin 6 Family of Cytokines. *Immunity.* 50(4), 812-831, 2019.

【学会での招待講演・国内外の学会発表】

平成 30 年度

1. 村上 正晃, Neural Stimulation Modulate the Formation of Immune Cell Gateways into the CNS, Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, アメリカ・コロラド州, Keystone Resort, 2018.6.17-21
2. 村上 正晃, Neural stimulation regulate the formation of immune cell gateways into the CNS, The Cold Spring Harbor-Asia Conference, 中国蘇州市, Suzhou Dushu Lake Conference Center, 2018.9.14

平成 31 年度

1. 村上 正晃, Genetic Craft Immunity and Biology Networks, RIKEN IMS-JSI International Symposium on Immunology 2019, 東京都文京区, 東京大学伊藤謝恩ホール, 2019.6.25

【外部資金獲得状況 平成 28 年～平成 31 年度】

1. (国研)日本医療研究開発機構
村上 正晃 細菌感染にて誘導される反応性関節炎の炎症アンプ活性化の修飾による新規診断法の開発
2. (国研)日本医療研究開発機構
村上 正晃 ゲートウェイ反射に基づく病原体侵入口形成機構の解明
3. (国研)日本医療研究開発機構
村上 正晃 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
4. 一般財団法人日本宇宙フォーラム
5. 日本たばこ産業株式会社
6. アステラス製薬株式会社

病態研究部門－癌生物分野

主要研究課題：セリンスレオニンキナーゼAKTによる細胞増殖と細胞死制御の分子機構の解析

構成員（令和2年3月31日現在）

准教授：水津 太（2016.9-）・助教：平田 徳幸（2015.10-）

研究活動の状況

<研究概要>

私たちの研究室では、細胞死制御の分子機構とその異常に基づく様々な生物学的な現象を研究しています。これらの制御機構の異常によって惹起される疾患の病態理解とその治療法開発に向けた研究を進めています。

最近、細胞死（アポトーシス）制御の要分子であるセリンスレオニンキナーゼAKTが、細胞内タンパクやオルガネラ分解の主要経路であるユビキチン-プロテアソーム系とオートファジーの制御に深く関わっていることを明らかにしました。また、細胞性一次繊毛を介した細胞極性を制御し、腎臓などの正常な組織のかたちづくりの分子機構に重要な役割をもつことを明らかにしました。

<背景>

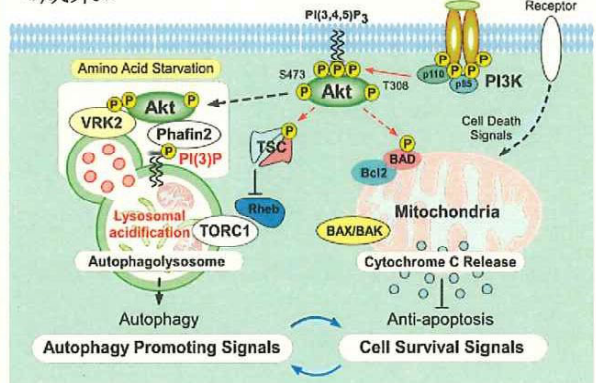
生体の恒常性（ホメオスターシス）は細胞増殖と細胞死のバランスで成り立っています。細胞が増殖しない方向に傾く（または細胞死が過剰になる）と免疫細胞などの枯渇により病原体感染に対する十分な抵抗力が失われ死に至ります。また反対に、無制限な細胞増殖は、白血病や癌の原因となり、生体の正常な機能を蝕みます。

細胞死（アポトーシス）制御の要分子であるセリンスレオニンキナーゼAKTの活性制御異常は、様々な免疫疾患や悪性腫瘍の原因となります。私たちは、これまで知られていないAKTが関与する様々な疾患の発症分子機構を解明し、新規治療法開拓への道標となる研究を進めています。

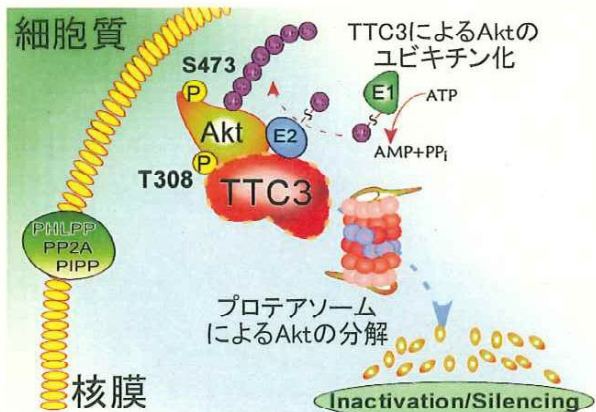
<今後の展望>

私たちの研究室では、オートファジーとユビキチン-プロテアソーム系の二つの重要な細胞内タンパクやオルガネラの分解機構制御に関わる分子機序を明らかにしてきました。これらの細胞内分解系は悪性腫瘍や病原体感染症などを制御する機構であることが明らかとなりつつあります。今後は、細胞内分解系が関わる様々な疾患の分子機構を理解すると共に、一連の研究成果に基づいた新規治療法開発への基盤を得ることを目標として基礎医学から臨床応用への研究展開を目指します。

<成果>



生体代謝の恒常性の制御を行うオートファジーの研究を進め、AKT結合分子Phafin2及びVaccinia-related kinase 2 (VRK2)の複合体がオートファジー誘導に必須なmTORC1を介しない誘導のために不可欠であることを示した。



活性型AKTは細胞核内E3ユビキチン付加酵素TTC3を活性化し、自らユビキチン化されることによってプロテアソーム複合体で分解される。

【代表的論文】

平成 28 年度

1. Suizu F, Hirata N, Kimura K, Edamura T, Tanaka T, Ishigaki S, Donia T, Noguchi H, Iwanaga T, Noguchi M. Phosphorylation - dependent Akt-Inversin interaction at the basal body of primary cilia, *The EMBO Journal*, 35(12), 1346-1363, 2016

平成 29 年度

なし

平成 30 年度

なし

平成 31 年度

1. Donia T, Jyoti B, Suizu F, Hirata N, Tanaka T, Ishigaki S, Thomas P.J.F, Nio- Kobayashi J, Iwanaga T, Chiorini JA, Noguchi M. Identification of RNA aptamer which specifically interacts with PtdIns(3)P, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 517(1), 146-154, 2019

【学会での招待講演・国内外の学会発表】

平成 28 年度

なし

平成 29 年度

(1)国内学会（シンポジウム）

1. Hirata N, Suizu F, Matsuda-Lennikov M, Tanaka T, Edamura T, Ishigaki S, Donia T, Lithanadom P, Obuse C, Iwanaga T, Noguchi M. Interaction of Akt with VRK2 at lysosomes control induction of autophagy, 第 3 回北大・部局横断シンポジウム, 開催施設名: 北海道大学医学部学友会館フラテホール 北海道札幌市, 2017.1.26

平成 30 年度

(1)国内学会（一般講演, ポスター発表）

1. 水津 太, 平田 徳幸, 石垣 聡子, 野口 昌幸, 細胞膜リン脂質 PI3P の新規追跡技術の開発, 第 41 回日本分子生物学会年会, 神奈川県横浜市, パシフィコ横浜, 2018.11.29

【外部資金獲得状況 平成 28 年度～31 年度】

文部科学省及び日本学術振興会科学研究費助成事業

1. 水津 太 基盤研究 C (基金) Akt による繊毛タンパク Inversin の制御機構の解明
2. 平田 徳幸 若手研究 (B) 新規リソソーム局在性 Akt 結合因子によるオートファジー誘導
3. 水津 太 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
4. 水津 太 基盤研究 (B) 繊毛タンパクによる転写制御機構の証明
5. 平田 徳幸 若手研究 (基金) リソソーム局在性 Akt 結合因子による自然免疫応答

寄付金

野口 昌幸 公益財団法人 伊藤医薬学術交流財団, 公益財団法人 秋山記念生命科学振興財団
水津 太 公益財団法人 中富健康科学振興財団, 公益財団法人 中谷医工計測技術振興財団
平田 徳幸 公益財団法人 秋山記念生命科学振興財団

受託研究

水津 太 (国研) 日本医療研究開発機構 膜リン脂質特異的な核酸医薬の創出とその応用に関する研究

【その他の研究活動】(国内外学会委員や学会運営、アウトリーチ活動等)

Journal of Biological Chemistry (JBC)

病態研究部門－免疫生物分野

主要研究課題：

構成員（令和2年3月31日現在）

教授：清野 研一郎（2010.4-）・講師：和田 はるか（2011.4-）・助教：大塚 亮（2019.9-）

研究活動の状況

<研究概要>

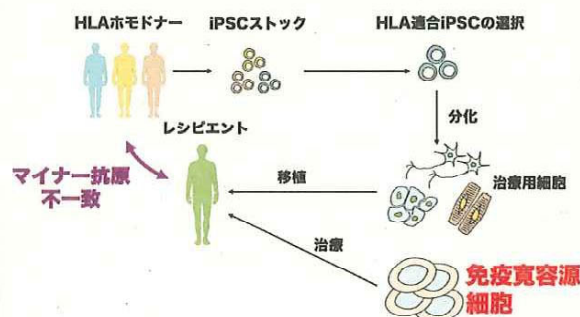
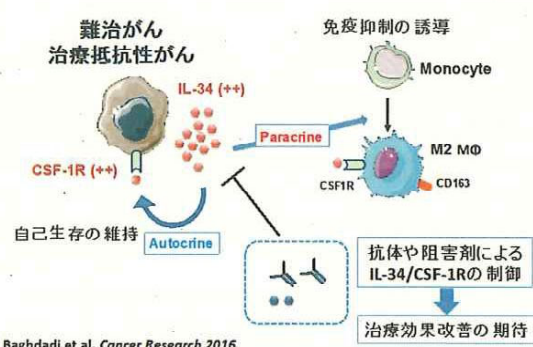
本研究室では、がんと移植という2つの病態に着目し、主に免疫学的視点から基礎医学的研究を行っている。がんにおいては、腫瘍微小環境に存在するサイトカインIL-34の役割について検討を行ってきた。移植においては、他家のiPS細胞由来移植片を移植した際の免疫反応について検討を行ってきた。

<背景>

- IL-34は2008年に同定された比較的新しいサイトカインである
- 腫瘍微小環境におけるIL-34の役割はこれまで明らかとなっていなかった
- 京都大学を中心にHLAホモドナーからiPS細胞を作製し備蓄するというiPS細胞ストック事業が進められている
- 上記のiPS細胞由来移植片を移植した際の免疫反応については明らかになっていない

<成果>

IL-34/CSF-1Rを標的にした新しいがんの診断と治療



右下の免疫寛容源細胞の例として抑制性マクロファージ (Sasaki et al. Transplantation 2015)、胸腺上皮細胞 (Otsuka et al. Sci Rep 2020) を報告した

<今後の展望>

- IL-34が腫瘍に及ぼす影響についてさらに幅広い状況において検討する
- IL-34による免疫抑制誘導の分子メカニズムを明らかにする
- MHCマッチのiPS細胞グラフトを移植した際の免疫反応を調べることができるマウスモデルを確立する

【代表的論文】

平成 28 年度

1. Baghdadi M, Wada H, Nakanishi S, Abe H, Han N, Putra WE, Endo D, Watari H, Sakuragi N, Hida Y, Kaga K, Miyagi Y, Yokose T, Takano A, Daigo Y, Seino K. Chemotherapy-Induced IL34 Enhances Immunosuppression by Tumor-Associated Macrophages and Mediates Survival of Chemoresistant Lung Cancer Cells. Cancer Research, 2016 Oct 15;76(20):6030-6042

平成 29 年度

1. Baghdadi M, Endo H, Tanaka Y, Wada H, Seino K. Interleukin 34, from pathogenesis to clinical applications. Cytokine, 2017 Nov;99:139-147

平成 31 年度

1. Ryo Otsuka, Haruka Wada, Hyuma Tsuji, Airi Sasaki, Tomoki Murata, Mizuho Itoh, Muhammad Baghdadi, Ken-ichiro Seino. Efficient generation of thymic epithelium from induced pluripotent stem cells that prolongs allograft survival. Scientific Reports, 2020. 1. 14, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57088-1>

【学会での招待講演・国内外の学会発表】

1. 清野 研一郎, A novel pathogenic role of IL-34 in cancer, 2017 Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, Fairmont Chateau Whistler (カナダ・ウィスラー), 2017 年 3 月 20 日-23 日

【外部資金獲得状況 平成 28 年度～31 年度】

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 (基金)

清野 研一郎

iPS 細胞を用いた新規胸腺再生法の確立とアロ移植拒絶ならびに免疫学的病態への応用

清野 研一郎

(国研) 日本医療研究開発機構

IL-34 を基軸としたがん微少環境分子基盤の理解とその臨床的特性に基づいた新しい治療法の開発

清野 研一郎

(国研) 日本医療研究開発機構

他家 iPS 細胞由来組織・細胞移植における免疫寛容誘導に関する基盤的研究

病態研究部門ーゲノム医生物学分野

主要研究課題：

構成員（令和3年1月15日現在）

教授：野間 健一（2020.4-）・准教授：太田 信哉（2020.6-）

研究活動の状況

<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、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る。私たちは、分裂酵母モデルとヒトの細胞を用いて、3Dゲノム構造を形成する分子機構や、その構造が担う基本生命現象への役割の解明を目指して研究に取り組んでいる。現時点では、分裂酵母モデルを用いた研究とヒトの細胞老化に関する研究を平行して行っている。

<背景>

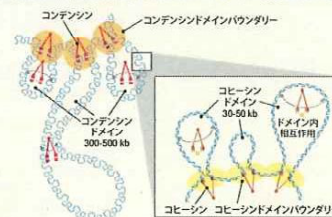
○コンデンシンとコヒーシンと呼ばれるタンパク質複合体は、それぞれ分裂期の染色体凝縮と姉妹染色分体の接着を担うことが示されている。これらのタンパク質複合体が3Dゲノム構造の形成にも関わっていることが示唆されつつあるが、その詳細な機構は不明な点が多く残されている。

○細胞老化は、様々な細胞ストレスによって引き起こされる非常に安定した細胞周期停止状態として定義される。老化細胞では、ヘテロクロマチン領域の凝集に代表される特殊なゲノム構造が形成されることがわかっている。しかし、細胞老化の各段階に形成される3Dゲノム構造やその形成機構は明らかになっていない。

○分裂期の染色体凝縮は正確な染色体分配に必須である。凝縮機構に関与するコンデンシン等のタンパク質複合体は染色体の軸索を形成することを示されているが、形成される染色体軸索の包括的な理解には至っていない。

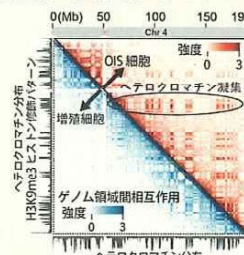
<成果>

分裂酵母細胞に形成される3Dゲノム構造とその形成機構



コンデンシンとコヒーシンがそれぞれ異なる大きさのクロマチンドメインを形成することを明らかにした。

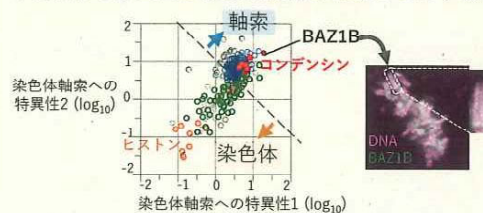
ヒト老化細胞に形成される3Dゲノム構造と転写制御の解明



OIS細胞(右上)と増殖細胞(左下)に形成されるゲノム領域間相互作用のマップ(ヒト4番染色体)

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。

プロテオミクスによる染色体動態に関連する分子機構の解明



網羅的なプロテオミクスにより新規分裂期染色体の軸索形成タンパク質BAZ1Bを発見し、その機能を決定した。

<今後の展望>

- 転写制御や染色体動態における分裂酵母の3Dゲノム構造が果たす役割の解明
- 分裂酵母の細胞周期依存的な3Dゲノム構造を形成する分子機構の解明
- 分裂酵母の3Dゲノム構造形成に関与するタンパク質と翻訳後修飾の網羅的理解
- ヒト細胞老化プロセスの各段階に形成される3Dゲノム構造とその転写制御における役割の解明
- ヒト老化細胞に特異的な3Dゲノム構造を形成する分子機構の解明
- ヒト老化細胞において3Dゲノム構造形成に関与するタンパク質組成の網羅的理解

病態研究部門－発生生理学分野

主要研究課題：細胞極性メカニズムを理解し、その破綻を制御する

構成員（令和3年1月1日現在）

教授：茂木文夫（2020.10-）・助教：西村有香子（2021.1-）

研究活動の状況

<研究概要>

多細胞生物では、各細胞が空間パターンの「非対称性」をコントロールすることで、形態形成の基盤を作る。細胞内の非対称性は「細胞極性」と呼ばれ、組織の機能と恒常性に寄与すると示唆される。しかし、発生における細胞極性の確立及び老化における細胞極性破綻を誘導する仕組みの理解は不足している。

本研究ではまず、細胞極性を誘導する「対称性の破れ」を理解する。細胞内外にかかる力刺激とメカトランスダクションの人為的操作により、細胞極性を制御する物理化学作用を解明する。次に、細胞と組織における極性確立と恒常性の両者を司る分子サーキットを明らかにする。線虫と哺乳動物で極性形成に重要なPAR-1・PAR-4キナーゼの基質とサプレッサー因子を単離し機能解析を行う。

<過去4年間の成果>

- *1. Gan, W.J. et al. Front. in Cell Dev. Biol. In press.
- *2. Motegi, F. et al. Curr. Opin. Cell Biol. 62: 78– (2020).
- *3. Zhao, P. et al. Dev. Cell. 48: 631– (2019).
- *4. Ramanujam, R. et al. Nat. Chem. Biol. 14: 917– (2018).
- *5. Mangal, S. et al. J. Cell Biol. 217: 837–848 (2018).
- *6. Zhen, Z. et al. J. Cell Sci. 130 (24): 4200– (2017).
- *7. Ramanujam, R. et al. Sem. Cell Dev. Biol. 71: 129– (2017).
- *8. Wang, S.C. et al. Nat. Cell Biol. 19: 988– (2017).

*茂木が責任著者

<背景>

1) 個々の細胞は「対称性の破れ」を介して細胞と組織の極性パターンを得る。極性化には力刺激に応じて細胞内化学反応を調節する「メカトランスダクション」が必要であるが、その機構は明らかでない。本研究では、細胞内力発生の人為的操作手法を確立することで、極性パターンを創出する物理化学機構の理解を目指す。

2) 細胞極性は、組織構造の形成と恒常性に必要であるが、その分子機構は不明な点が多い。本研究では、細胞極性と癌化に関わるキナーゼPAR-1とPAR-4に着目し、両キナーゼの欠損が引き起こす組織破綻を抑制する「サプレッサー遺伝子」を網羅的に探索することで、細胞極性の破綻を「抑制」するアプローチを見出す。

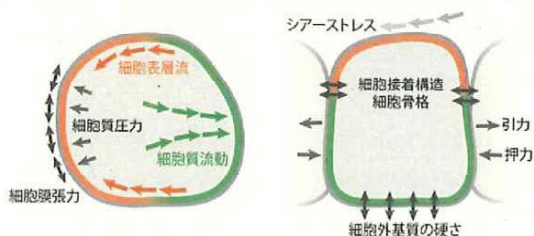


図1: 細胞内の力発生と細胞極性パターンの概念図

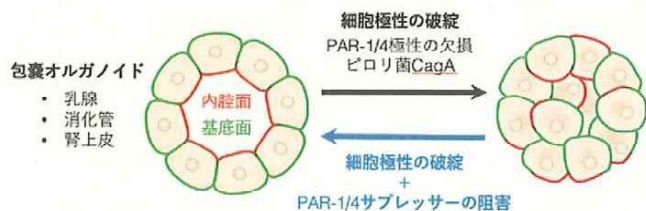


図2: 囊胞組織オルガノイドを用いた研究戦略の概念図

<今後の展望>

- 1) 細胞内力発生を人為的に操作するための「温度遺伝学を可能にする顕微鏡システム」を構築する
- 2) 受精卵、生殖細胞前駆体、腸管腔構造の前駆体における極性化メカニクスを解明する
- 3) PARキナーゼの変異株に対する「サプレッサー遺伝子」群を単離・同定する
- 4) 線虫の発生と、哺乳動物細胞の管腔オルガノイドで、サプレッサー遺伝子の機能を解析する

疾患制御研究部門－免疫機能学分野

主要研究課題：

構成員（令和2年3月31日現在）

教授：近藤 亨（2014.10-）・准教授：北村 秀光（2014.10-）

研究活動の状況

<研究概要>

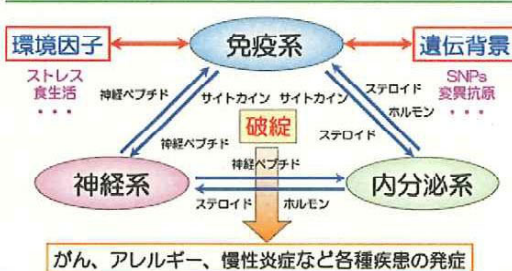
免疫機能学分野においては、免疫調節の中枢を担う樹状細胞とヘルパーT細胞を中心とした免疫機能の制御メカニズムを解明し、感染症、がん、アレルギー、自己免疫病などの免疫関連疾患に対する新しい免疫療法を開発することを目的として研究を実施している。さらに、当分野で得られた基盤的研究成果をもとに、北海道大学病院・大学院医学研究院と連携したトランスレーショナルリサーチも展開している。

本研究の成果によって、地域社会に密着した新しい医療バイオ研究の発展に貢献することを目標としている。

<背景>

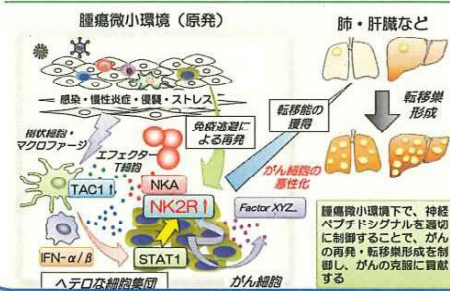
- 現代社会において生体内恒常性維持機構の破綻が進行している
- 生体内における免疫・神経・内分泌系の相互バランス制御メカニズムの解明が重要
- 個々応じた疾患治療システムの確立が必要

免疫・神経・内分泌系による恒常性維持と破綻の生理的意義

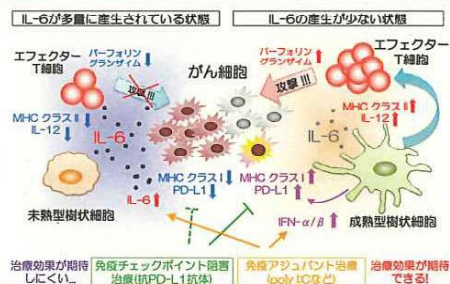


<成果>

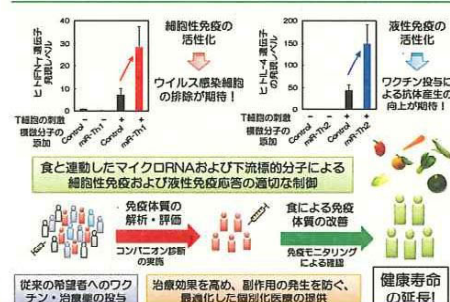
腫瘍微小環境におけるNK-NK2Rの産生誘導を介した神経ペプチドシグナルの活性化によるがん細胞の悪性化モデル



IL-6の産生が少ない状態では樹状細胞が活性化し、抗腫瘍エフェクターT細胞によるがん細胞への攻撃が期待できる



個々の免疫体質に応じて最適化した個別化医療の実施



<今後の展望>

- 神経ペプチドシグナルを介した樹状細胞の機能制御機構の解明と感染症・がん・アレルギー疾患治療への応用
- 感染症・がん・慢性炎症時に産生されるIL-6を介した抗腫瘍エフェクター細胞の制御メカニズムの解明
- マイクロRNAを基軸とした被験者個々のヒト免疫体質の解析・評価に関する研究を推進

【代表的論文】

平成 28 年度

1. Moriguchi T, Kaneumi S, Takeda S, Enomoto K, Mishra SK, Miki T, Koshimizu U, Kitamura H, Kondo T. Ecrg4 contributes to the anti-glioma immunosurveillance through type I interferon signaling. *OncoImmunology*, 2016 Oct 14;5(12):e1242547.

平成 29 年度

1. Ohno Y, Toyoshima Y, Yurino H, Monma N, Xiang H, Sumida K, Kaneumi S, Terada S, Hashimoto S, Ikeo K, Homma S, Kawamura H, Takahashi N, Taketomi A, Kitamura H. Lack of IL-6 in the tumor microenvironment augments type-1 immunity and increases the efficacy of cancer immunotherapy, *Cancer Science*, 2017 Oct;108(10):1959-1966.

令和元年度

1. Toyoshima Y, Kitamura H, Xiang H, Ohno Y, Homma S, Kawamura H, Takahashi N, Kamiyama T, Tanino M, Taketomi A. IL6 Modulates the Immune Status of the Tumor Microenvironment to Facilitate Metastatic Colonization of Colorectal Cancer Cells, *Cancer Immunology Research*, 2019 Dec 7;12:1944-1957.

【学会での招待講演・国内外の学会発表】

平成 29 年度

(1)国内学会（シンポジウム発表）

1. 北村 秀光：金沢大学がん進展制御研究所・北海道大学遺伝子病制御研究所ジョイントシンポジウム「神経ペプチドシグナルによるがんの悪性化・転移能獲得メカニズムに関する研究」金沢大学自然科学系図書館 G1 階 AV ホール 金沢, 2017/12/18

平成 30 年度

(1)国内学会（ワークショップ発表）

1. Kitamura H, Ohno Y, Toyoshima Y, Xiang H, Hashimoto S, Ikeo K, Homma S, Kawamura H, Takahashi N, Taketomi A: 第 47 回 日本免疫学会学術集会「IL-6-deficient condition augments anti-tumor effector cells and facilitates the efficacy of cancer immunotherapy」福岡国際会議場, 福岡 2018/12/10-12

【外部資金獲得状況 平成 28 年度～31 年度】

1. 文部科学省・日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究C（基金）北村秀光（代表）「神経ペプチドシグナルによる樹状細胞の機能制御とがん・炎症性疾患の発症機序解明」
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）マッチングプランナープログラム 北村秀光（代表）「免疫体質判定技術の実用化に向けた固相/液相系における血清 microRNA の特性評価法の開発」
3. 公益財団法人日立財団 倉田奨学金 北村秀光（代表）「神経ペプチドシグナルを標的とした感染がんの制御メカニズムの解明と予防・治療法の開発」

【その他の研究活動】（国内外学会委員や学会運営、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）

疾患制御研究部門－分子間情報分野

主要研究課題：生体膜脂質ダイナミクスによる細胞機能制御

構成員（令和2年3月31日現在）

教授：田中一馬(1998.10-)・助教：三岡哲生(2015.1-)・助教：岸本拓磨(2017.1-)

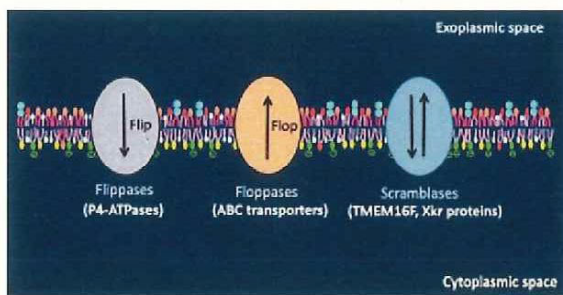
研究活動の状況

<研究概要>

生体膜において脂質は脂質二重層の間で非対称に分布しているが、これは二重層間で脂質を輸送するタンパク質群によって制御される。脂質非対称性のダイナミックな変化が制御する細胞機能やその制御機構を解明する。特に、細胞膜や細胞内小輸送に焦点を当てながら、脂質非対称性を制御する未知のタンパク質も探索する。

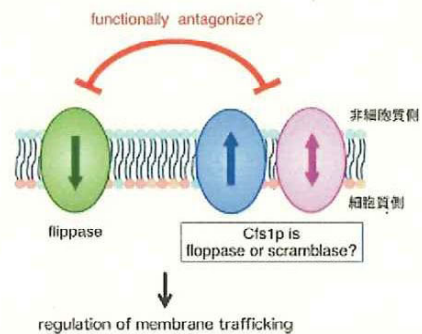
<背景>

脂質の非対称性を制御するタンパク質としてフリッパー（Type 4 P-type ATPase）、フロッパー、スクランブラースが知られている（下図）。特に、フリッパーは細胞膜やゴルジ体等の内膜において脂質を反細胞質側層から細胞質側層へ輸送することにより脂質非対称性を形成するが、その機能には未解明な点が多い。一方で、多種多様な生体膜脂質のダイナミクス制御には未知のタンパク質が関与している可能性も考えられるが、これらについてはほとんど明らかにされていない。

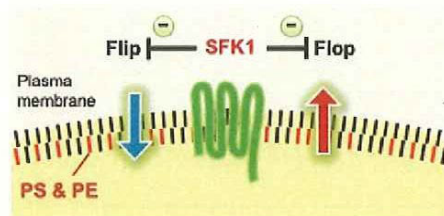


<成果>

1, ゴルジ体に局在して小胞輸送を制御するフリッパー変異を抑圧する変異としてCSF1遺伝子を見出した。Cfs1はゴルジ体やエンドソームに局在する膜タンパク質であるが、既知のタンパク質とは相同性は示さない。新規のフロッパーやスクランブラースである可能性も考えられる（下図）。



2, 細胞膜に局在するフリッパー変異を高発現で抑圧する遺伝子としてSfk1を見出した。Sfk1は細胞膜に局在する膜タンパク質であるが、既知のタンパク質とは相同性は示さない。遺伝学的な解析からSfk1はリップやフロップといった脂質輸送を抑圧する可能性を考えている（下図）。



<今後の展望>

- ・ Cfs1の活性や機能を分子レベルで明らかにする。
- ・ Sfk1の活性や機能を分子レベルで明らかにする。
- ・ 脂質非対称性の生理的意義について更に解明を進める。

【代表的論文】

平成 28 年度

1. Yamamoto T, Fujimura-Kamada K, Shioji E, Suzuki R, Tanaka K. Cfs1p, a Novel Membrane Protein in the PQ-Loop Family, Is Involved in Phospholipid Flippase Functions in Yeast. G3 (Bethesda) 2017 Jan 5;7(1):179-192.

平成 30 年度

1. Mioka T, Fujimura-Kamada K, Mizugaki N, Kishimoto T, Sano T, Nunome H, Williams DE, Andersen RJ, Tanaka K. Phospholipid flippases and Sfk1p, a novel regulator of phospholipid asymmetry, contribute to low permeability of the plasma membrane. Molecular Biology of the Cell, 2018 May 15,29(10):1203-1218. doi:10.1091/mbc.E17-04-0217

【学会での招待講演・国内外の学会発表】

平成 29 年度

国内学会(一般講演)

1. 三岡 哲生, 出芽酵母リン脂質 PS 欠損株に発生する, 膜タンパク質が存在しない細胞膜領域 “void zone” の解析, 第 69 回 日本細胞生物学会大会, 開催施設名: 仙台国際センター 市区町村名: 宮城県仙台市, 2017/6/13-15

平成 30 年度

国際学会(シンポジウム)

1. Kazuma Tanaka, Cellular functions of phospholipid flippases, Membrane Lipid Transporter Symposium 2018, Flippases, Floppases and Scramblases, Kyoto, Japan, Kyoto University iCeMS, 2018.9.27

平成 31 年度

国際学会(ポスター発表)

1. Takuma Kishimoto, Tetsuo Mioka, Kazuma Tanaka, Disruption of phospholipid asymmetry causes abnormality in integrity of the plasma membrane, I C B L 2 0 1 9 (60th International Conference on the Bioscience of Lipids), 東京都千代田区, 一橋大学一橋講堂, 2019.6.17-21

【外部資金獲得状況 平成 28 年度～31 年度】

1. 日本学術振興会 科学研究費(基盤研究 C)
田中 一馬 「ゴルジ体膜における脂質非対称性の生理的意義の解明」
2. 日本学術振興会 科学研究費(基盤研究 C)
岸本 拓磨 「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」
3. 日本学術振興会 若手研究
三岡哲生 「膜の品質管理機構の解明を目指す一細胞膜上の異常膜ドメインの解消機構の解析」

【その他の研究活動】

国内外学会役員・委員

1. 2016-2019 日本生化学会評議員(田中一馬)
2. 2016-2019 日本生化学会留学助成審査委員(田中一馬)
3. Cell Structure and Function, Associate Editor(田中一馬)

疾患制御研究部門－がん制御学分野

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

構成員（令和2年3月31日現在）

教授：園下 将大（2018.9-） 助教：大塩 貴子（2019.4-）

研究活動の状況

<研究概要>

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、いまだ多くのがん種に対しては有効な治療法が確立されていない。

本分野はこの問題を解決すべく、個体レベルの解析に立脚してがん発生の素過程解明や新規治療薬の開発に取り組んでおり、近年、作用機序の裏付けを有する新規リードを創出することに成功している。

<背景>

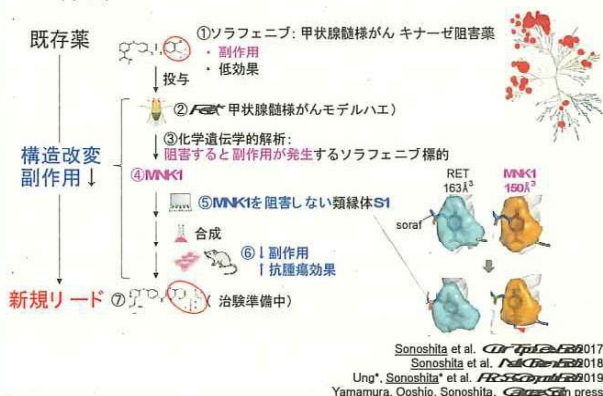
がんは、特に先進国で長年重大な健康問題となっている疾患である。我が国でも死因の第一位を占め、今後も患者数の増大が確実に視されている。

この状況を打破すべく、我々は哺乳類とショウジョウバエを相補的に使用し、がんの発生の素過程解明と新規治療標的の同定を推進した。さらに、それらの知見を活用し、がん治療薬の新規創薬手法の開発に取り組んだ。

<今後の展望>

今後はこの基盤を発展させ、治療法開発が極めて難航している膵がんなどの難治がんに対する新規治療薬の開発を推進する。並行して、それらのがんの発症機序の解析やマーカーの同定を臨床検体も使用しつつ遂行する。これにより、がんの本態の解明と、機序およびマーカーの裏付けを有する治療薬開発を達成し、学術振興と福祉工場の双方への貢献を図る。

<成果>



個体を使用した新規創薬基盤「Rational Polypharmacology」

既存薬の用法を制限する最も大きな要因の一つは副作用である。そこで我々は、その副作用を低下させて新規リードを創出する手法の開発に取り組んだ。ここでは既存薬のモデルとして、多数のキナーゼを阻害し重篤な副作用を招来する甲状腺腫瘍がん（MTC）認可薬①ソラフェニブ（SF）を選択した。一方がん遺伝子型モデルとして、MTCで観察される活性化型Retを発現する②Ret*ハエを使用した。

まず、このハエを使用してキナーゼに着目した③網羅的化学遺伝学解析を実施し、④MNK1キナーゼをSFが阻害することがSFの副作用を招来する主因であることを突き止めた。そこで、⑤MNK1に結合しないSF類縁体S1を予想・合成した。この類縁体は、培養ヒトMTC細胞やそのマウスへの移植モデルにおいて、⑥副作用の低減と抗腫瘍効果の大幅な増強を示した。現在、この⑦新規リードの治療準備を進めている。

【代表的論文】

平成 30 年度

1. Aoyama N, Miyoshi H, Miyachi H, Sonoshita M, Okabe M, Taketo MM. Transgenic mice that accept Luciferase- or GFP-expressing syngeneic tumor cells at high efficiencies. *Genes Cells*. (2018) 23:580-589.
2. Sonoshita M, Scopton AP, Ung PMU, Murray MA, Silber L, Maldonado AY, Real A, Schlessinger A, Cagan RL, Dar AC. A whole-animal platform to advance a clinical kinase inhibitor into new disease space. *Nat Chem Biol*. (2018) 14:291-298.

平成 31 年度

1. Ung PMU*, Sonoshita M*, Scopton AP, Dar AC, Cagan RL, Schlessinger A. Integrated computational and Drosophila cancer model platform captures previously unappreciated chemicals perturbing a kinase network. *PLoS Comput Biol*. (2019) 15:e1006878. (*equal contribution)

【学会での招待講演・国内外の学会発表】

平成 30 年度

(1) 招待講演

1. 園下 将大, 個体モデルが加速するがん創薬研究, 第 442 回東京慈恵会医科大学医学研究の基礎を語り合う集い, 東京都港区, 東京慈恵会医科大学, 2018.9.21
2. 園下 将大, A whole animal platform for anti-cancer drug discovery, 第 24 回京都大学 iCeMS 国際シンポジウム, 京都府京都市, 京都大学, 2018.9.3

(2) 国内学会(一般講演)

1. 園下 将大, A whole animal platform for anti-cancer drug discovery, 第 77 回日本癌学会学術総会, 大阪府大阪市, 大阪国際会議場, 2018.9.27-29

(3) 国際学会(一般講演)

1. 園下 将大, A whole animal platform to advance a clinical kinase inhibitor into new disease space, 60th Annual Drosophila Research Conference, Dallas, USA, 2019.3.27-31.

平成 31 年度

(1) 招待講演

1. 園下将大, A whole-animal platform to generate novel anti-cancer drugs, 第 78 回日本癌学会学術総会, 京都市, 京都国際会館, 2019.9.27

(2) 国際学会(シンポジウム)

1. 園下将大, A whole-animal platform for generating novel anti-cancer, The 38th Sapporo International Cancer Symposium, 札幌市, ロイトン札幌, 2019.7.12

【外部資金獲得状況 平成 30 年度～31 年度】

文部科学省及び日本学術振興会科学研究費助成事業

1. 園下将大: 新学術領域研究(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」
2. 園下将大: 挑戦的萌芽研究(基金)「化学遺伝学的手法による新規認知症治療法の開発」

寄附金財源

園下将大: 公益財団法人金原一郎記念医学医療振興財団、公益財団法人高松宮妃癌研究基金、公益財団法人 MSD 生命科学財団、公益財団法人日本応用酵素協会、公益財団法人武田科学振興財団、公益財団法人日本対がん協会、公益財団法人持田記念医学薬学振興財団、公益財団法人鈴木謙三記念医科学応用研究所、公益財団法人 SGH 財団、公益財団法人がん研究振興財団、公益財団法人寿原記念財団、公益財団法人東京生化学研究会

【その他の研究活動】(国内外学会委員や学会運営、アウトリーチ活動等)

記載例を参考のうえ、記載されたいものがあればご記入をお願いいたします。

国内外学会役員・委員

1. 2018- 日本がん転移学会 評議員 (園下将大)
2. 2018- 北海道医学会 評議員 (園下将大)

寄附研究部門ープロバイオティクス・免疫ノロジー研究部門

主要研究課題：プロバイオティクスによる疾病予防・治療効果の評価とその作用機序の解明

構成員（令和2年3月31日現在）

教授：宮崎 忠昭（2011.9-）・特任助教：馬場 一信（2018.4-）

研究活動の状況

<研究概要>

ウイルス感染症、がん、免疫疾患の効果的な予防・治療を目指して、プロバイオティクス乳酸菌やビフィズス菌に加えて新たな乳酸菌を探索し、効果評価と作用機序の解明を行っている。また、糖尿病や高血圧、脳疾患や神経疾患についても予防・治療を有する乳酸菌を探索し、その効果を評価し作用機序を解明する。

<背景>

Lactobacillus gasseri SBT2055

プロバイオティクス（ガセリ菌SP株）について下記の効果が示された。

○胃酸・胆汁酸耐性、高い腸管定着性
Microbiol Immunol. 50(11):867, 2006

○内臓脂肪低減効果

Br J Nutr. 25:1, 2013

○免疫力増強作用

（インフルエンザウイルス感染予防効果）

Scientific Rep. 4:4638, 2014

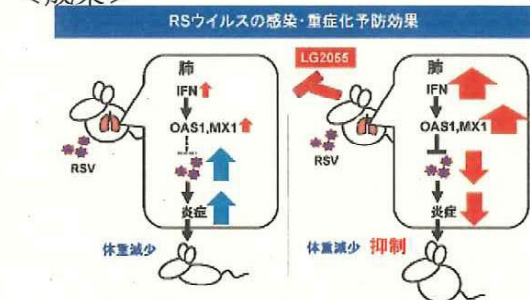
○老化防止効果

Aging Cell, (2):227-36, 2016

Lactobacillus helveticus SBT2171

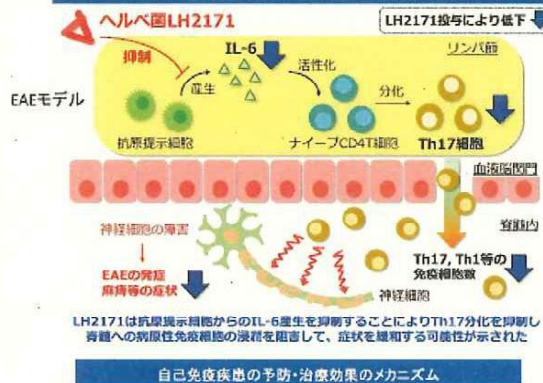
○リウマチ治療効果 Frontiers in Microbiology, Jun 21:8:1159. 2017

<成果>

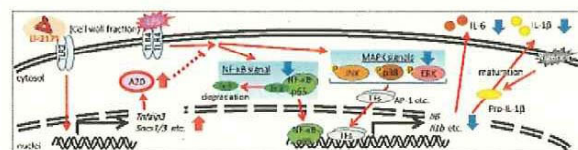


ガセリ菌LG2055投与はRSV感染時、インターフェロンと抗ウイルス遺伝子の発現を亢進し、RSウイルスの増殖を阻害し、肺炎症状を緩和した

多発性硬化症の脳炎症状の緩和効果



自己免疫疾患の予防・治療効果のメカニズム



ヘルペスLH2171はNF-kB/MAPKシグナルを阻害し、炎症性サイトカイン分泌を抑制する
LH2171の細胞壁成分がTLR2を介して、A20遺伝子の発現を亢進しNF-kBを阻害する
リウマチや多発性硬化症などの脳炎の予防・治療にLH2171の効果が期待される

<今後の展望>

- 筋肉疲労回復や筋肉修復効果を有する乳酸菌を探索しその効果を評価し作用機序を解明する。
- 癌細胞の増殖抑制効果を有する乳酸菌を探索し、その効果を評価し作用機序を解明する。
- ウイルスの感染予防・治療効果を有する乳酸菌やその成分を探索し、効果を評価する。

【代表的論文】

平成 28 年度

1. Hisako Nakagawa, Takuya Shiozaki, Eiji Kobatake, Tomohiro Hosoya, Tomohiro Moriya, Fumihiko Sakai, Hidenori Taru, Tadaaki Miyazaki, Effects and mechanism of prolongevity induced by *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in *Caenorhabditis elegans*, *Aging Cell*, 2016 Apr;15(2):227-36.

平成 29 年度

1. Kobatake E, Nakagawa H, Seki T, Miyazaki T, Protective effects and functional mechanisms of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 against oxidative stress. *PLoS One*, 2017 May 11;12(5):e0177106
2. Yamashita M, Matsumoto K, Endo T, Ukibe K, Hosoya T, Matsubara Y, Nakagawa H, Sakai F, Miyazaki T, Preventive Effect of *Lactobacillus helveticus* SBT2171 on Collagen-Induced Arthritis in Mice. *Frontiers in Microbiology*, 2017 Jun 21;8:1159
3. Baba K, Miyazaki T, Inhibitory effect of *Lactobacillus helveticus* SBT2171 on the growth of colon carcinoma cells and the novel action mechanism. *Journal of Cancer Therapy*, 9:9(Suppl). doi: 10.4172/1948-5956-C1-112.
4. Yamashita M, Ukibe K, Matsubara Y, Hosoya T, Sakai F, Kon S, Arima Y, Murakami M, Nakagawa H, Miyazaki T, *Lactobacillus helveticus* SBT2171 attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *Frontiers in Microbiology*, 2018 Jan 22;8:259

平成 30 年度

1. Fujioka Y, Nishide S, Ose T, Suzuki T, Kato I, Fukuhara H, Fujioka M, Horiuchi K, Satoh O.A., Nepal P, Kashiwagi S, Wang J, Horiguchi M, Sato Y, Paudel S, Nanbo A, Miyazaki T, Hasegawa H, Ohba Y, A sialylated voltage-dependent Ca^{2+} channel binds hemagglutinin and mediates influenza A virus entry into mammalian cells, *Cell Host & Microbe*, 2018.5.17, 10.1016/j.chom.2018.04.015. Epub 2018 May 17.
2. Eguchi K, Fujitani N, Nakagawa H, Miyazaki T, Prevention of respiratory syncytial virus infection with probiotic lactic acid bacterium, *Lactobacillus gasseri* SBT2055, *Scientific Reports*, 2019.3.18, 10.1038/s41598-019-39602-7

平成 31 年度

1. Fujitani N, Yoneda A, Takahashi M, Takasawa A, Aoyama T and Miyazaki T, Silencing of Glutathione S-Transferase Pi Inhibits Cancer Cell Growth via Oxidative Stress Induced by Mitochondria Dysfunction, *Scientific Reports*, 10.1038/s41598-019-51462-9
2. Kawano M, Miyoshi M and Miyazaki T, *Lactobacillus helveticus* SBT2171 Induces A20 Expression via Toll-Like Receptor 2 Signaling and Inhibits the Lipopolysaccharide-Induced Activation of Nuclear Factor-kappa B and Mitogen-Activated Protein Kinases in Peritoneal Macrophages, *Frontiers in Immunology*, 2019/4/17
3. Eguchi K, Fujitani N, Nakagawa H, Miyazaki T, Prevention of respiratory syncytial virus infection with probiotic lactic acid bacterium *Lactobacillus gasseri* SBT2055, *Scientific Reports*, 10.1038/s41598-019-39602-7

寄附研究部門－シンバイオティクス研究部門

主要研究課題：シンバイオティクスによる疾病予防・治療効果の評価とその作用機序の解明

構成員（令和2年5月1日現在）

教授：宮崎 忠昭（2020.5-）・特任助教：馬場 一信（2020.5-）

研究活動の状況

<研究概要>

ウイルス感染症、がん、免疫疾患の効果的な予防・治療を目指して、プロバイオティクス乳酸菌やビフィズス菌に加えてプレバイオティクスを含めたシンバイオティクスを探索し、効果評価と作用機序の解明を行っている。また、糖尿病や高血圧、脳疾患や神経疾患についても予防・治療を有する乳酸菌を探索し、その効果を評価し作用機序を解明する。

<背景>

Lactobacillus gasseri SBT2055

プロバイオティクス（ガセリ菌SP株）について下記の効果が示された。

○胃酸・胆汁酸耐性、高い腸管定着性
Microbiol Immunol. 50(11):867, 2006

○内臓脂肪低減効果

Br J Nutr. 25:1, 2013

○免疫力増強作用

（インフルエンザウイルス感染予防効果）

Scientific Rep. 4:4638, 2014

○老化防止効果

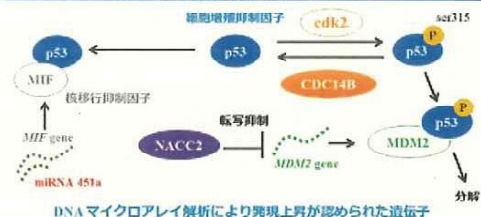
Aging Cell. (2):227-36, 2016

Lactobacillus helveticus SBT2171

○リウマチ治療効果 Frontiers in Microbiology, Jun 21:8:1159, 2017

<成果>

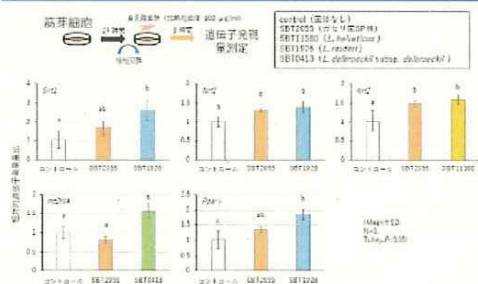
1. がん細胞増殖抑制メカニズム



- CDC14B (Cell Division Cycle 14B)
- NACC2 (Nucleus accumbens-associated protein 2)
- microRNA 451a

ヘルペスは、がん抑制因子p53の安定化と転写活性を促進する可能性が示された

2. 筋芽細胞の遺伝子発現制御効果



筋芽細胞の異なるPGC1αの上下流遺伝子の発現量を亢進する菌を同定した

3. 心不全予防効果メカニズム



ANP: 心房性ナトリウム利尿ペプチド

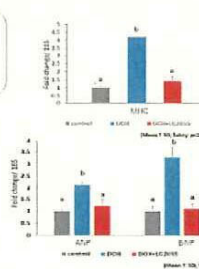
BNP: 脳性ナトリウム利尿ペプチド

* 強力な利尿・Na 利尿作用

* 血管拡張作用

交感神経活性やレニン・アンジオテンシン・

アルドステロン系を抑制し心臓の負担を改善



ガセリ菌はDOXによる心不全マーカーの発現亢進を抑制した

<今後の展望>

- 筋肉疲労回復や筋肉修復効果を有する乳酸菌を探索しその効果を評価し作用機序を解明する。
- 癌細胞の増殖抑制効果を有する乳酸菌を探索し、その効果を評価し作用機序を解明する。
- ウイルスの感染予防・治療効果を有する乳酸菌やその成分を探索し、効果を評価する。

感染癌研究センター

主要研究課題：感染癌研究と新型コロナウイルス研究の実施

構成員（令和2年3月31日現在）

教授：村上 正晃（センター長）、園下 将大・准教授：吉松 組子、北村 秀光・助教：長谷部 理絵、・技術職員：石川 晋、山口 桂・研究支援推進員 倉知 智子

研究活動の状況

<取り組み概要>

本センターは、共同利用・共同研究推進室とともに国内外の感染癌関連研究者との共同研究、研究集会の実施を推進するとともに、構成員自身が、リエゾンラボの取り組みに参加して、感染癌や新型コロナウイルスの共同研究を実施、さらに新型コロナウイルス衛生検査所を運営する組織である。

具体的なプロジェクト研究題目は以下の3点である。（1）子宮頸癌ウイルス（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（2）HPV陽性感染癌とCOVID-19病態のマウスモデルの作製（3）COVID-19増悪へのサイトカイン、神経回路を介する信号伝達のサイトカイン信号の役割の解析

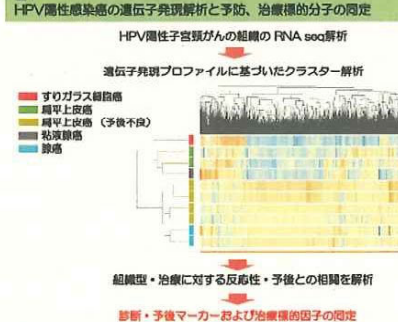
<背景>

感染癌研究センターは、平成20年に本研究所の附属施設として設置された組織である。感染癌誘導に関する研究を行い、国内外の研究者と交流及び連携を促進し、最高水準の研究拠点を形成することを目的とする。さらに、平成29年度には、感染癌研究センターが、共同利用・共同研究所点推進室と一体化されたことに伴って、「リエゾンラボ」を設置した。感染癌誘導を感染、癌化、免疫、炎症の4つに分け、新技術開発を加えた5つのバーチャルな研究室を研究所内の5名の教授を中心に設置、異分野融合を促進・発展させ、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・情報発信を遂行する機構を作った。

<主な成果と保有機器>

① 子宮頸癌ウイルス（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

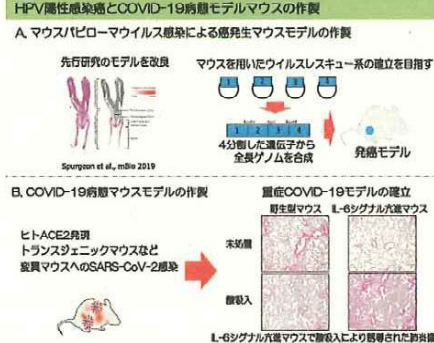
図1 HPV陽性感染癌の遺伝子発現解析と予防、治療標的分子の同定



② HPV陽性感染癌とCOVID-19病態のマウスモデルの作製

③ COVID-19増悪へのサイトカイン、神経回路を介する信号伝達のサイトカイン信号の役割の解析

図2 HPV陽性感染癌とCOVID-19病態マウスモデルの作製



④ 超解像共焦点顕微鏡と光シート型顕微鏡

図4 感染癌センターの設備



<今後の取り組み> 感染癌研究センターは、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える役割を持つ。また、コロナウイルス検査のための衛生検査所の運営も直接実施する。さらに、平成30年度に、に感染癌研究センター設置されたリエゾンラボは、産学連携推進本部と連携し、本研究所の知財を効率的に発明、特許化、企業との共同研究を推進している。今後も感染癌センターを通じて、本研究所の感染癌研究、新型コロナウイルス研究の推進と産学連携を実施する。

融合プログラム連携室

主要研究課題：細胞の分裂・増殖を制御する遺伝子の基礎研究と がん治療への応用

構成員（令和2年3月31日現在） 特任准教授：瀧本 将人（2000.4-）

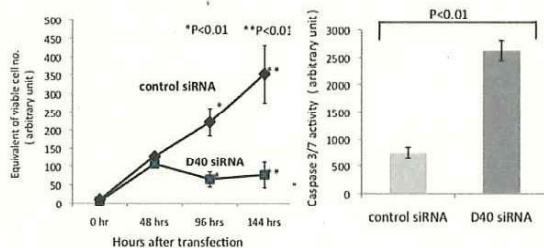
研究活動の状況

<研究概要>

細胞の分裂に必須なD40遺伝子について、その分子メカニズムとがんをはじめとするヒトの疾患の治療応用に関する研究を行っている。

<背景>

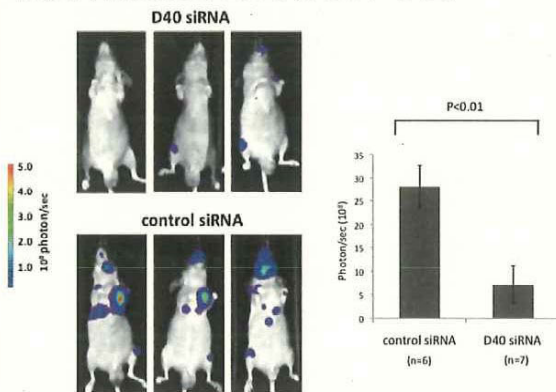
- D40遺伝子は正常組織では精巣に、また種々の培養がん細胞株ヒト原発癌に高発現する「がん・精巣遺伝子」である。
- D40蛋白質は、細胞分裂の際に染色体と紡錘糸とを結ぶ動原体の主要な構成分子である。
- D40遺伝子に対する特異的な二重鎖 RNA, short inhibitory RNA (D40siRNA), をヒト培養がん細胞に導入するとがん細胞の分裂・増殖が阻止される。
- D40siRNAを投与されたがん細胞では分裂の停止のみならず、細胞死が誘導される。



D40siRNAを導入されたがん細胞での増殖の阻止（上図左）とCaspase 3/7（同右）の誘導

<成果>

ヒト前立腺癌細胞PC-3M-lucを移植されたマウスにAtelocollagenをDDS担体として用いてD40siRNAを導入することで、PC-3M-lucがん細胞の全身への転移が抑制されることを明らかにした。



上図：マウスにD-luciferinを投与し、PC-3M-luc細胞から恒常的に産生されるLuciferaseを定量的に体外測定した。

D40遺伝子が原発性小頭症の原因遺伝子となっていることが報告された（右図）。がんの研究から私が見出した遺伝子が先天性異常疾患の原因となっていることは、大変意外なことであった。



D40遺伝子の変異による
原発性小頭症患者
Hum Genet, 135, 2016

そこで、私のこれまでの研究成果を含めて、日本先天異常学会が主催する英文雑誌 *Congenital Anomalies* (Wiley) に、D40遺伝子に関するreview "D40/KNL1/CASC5 and autosomal recessive primary microcephaly" を発表した。この論文は2017年から2018年に同誌に発表されDownloadされた論文の中のTop Downloaded Article 20として認定された。また、令和元年に開催された国際学会（日本先天異常学会と国際口唇口蓋裂協会との合同）において、D40分子に関する招待講演を依頼され、発表した。

<今後の展望>

- D40siRNAを用いたがん細胞の増殖抑制効果に関し、ヒトのがん患者の治療への応用。
- 特に、発見された段階で既に他臓器に浸潤・転移している末期がんに対する治療法の開発。

15. 北海道大学遺伝子病制御研究所 概要について

北海道大学遺伝子病制御研究所

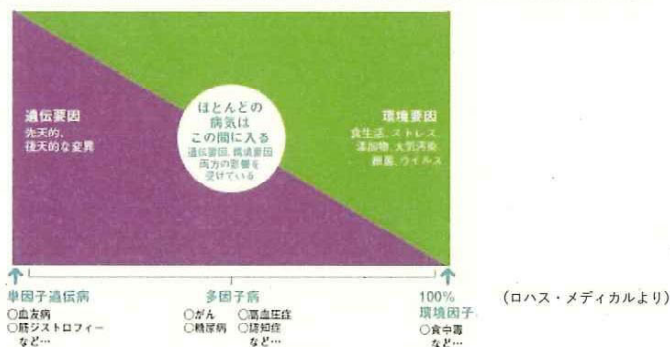
1. 遺伝子病発症と感染癌誘導の分子メカニズムについて周辺の関連領域研究を含め解明を進め、これまでに無い「新たな疾患の予防・治療法に結びつく基礎研究」を行う。
2. 関連学術コミュニティの研究者と「遺伝子病と感染癌研究拠点」を形成するために、共同研究、学術集会開催を推進し、最先端の共通機器、研究材料を含む「研究基盤」を整備・充実・公開する。
3. 北海道大学唯一の生命科学、基礎医学を志向する研究所として「北大の機能強化」に資する。

1

遺伝子病とは？

重要性

1. ほとんど全ての病気は遺伝子の異常、変異と環境からの刺激が直接的・間接的に原因となって生じることが判明してきた。
2. 遺伝子病で苦しむ患者に対する診断法、治療法を開発する必要がある。



○遺伝子病制御研究所は、遺伝子病の研究の拠点として
遺伝子病制御のための革新的研究・教育体制を構築してきた

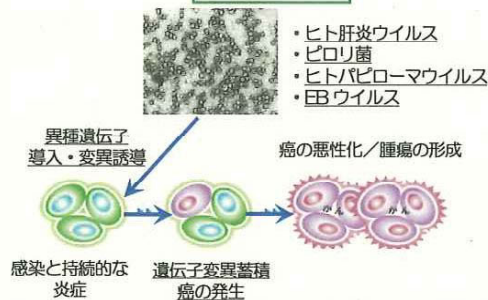
2

感染癌とは？

重要性

1. 日本人死因第一位の癌の20%以上を占める既存の「感染癌」への有効な予防・治療・診断法開発
2. 新興感染症の出現から想定される近未来の「新たな感染癌」への備え

感染癌とは？



例) 子宮頸癌



○遺伝子病制御研究所は、感染癌研究拠点として
感染癌制圧のための革新的研究・教育体制を構築してきた

3

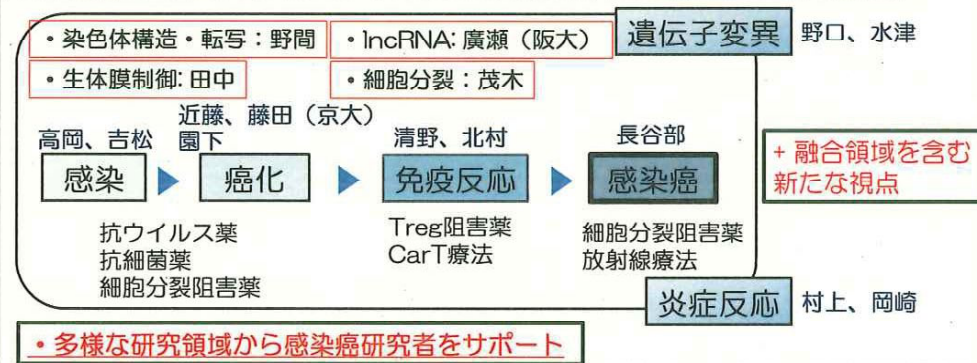
さらなる研究拠点としての発展のための体制

○感染癌研究の問題点を例に

☆癌死亡者の20%以上が未だ感染癌との事実

- 新規の革新的な診断法、治療法の開発
- より広い研究ネットワークの形成
- 新興感染症・新規感染癌への備え

○感染癌の発生ステップごとの研究所の研究者と治療法



4

先端研究拠点としての具体的な活動状況

遺伝子病・感染癌分野のネットワーク構築

- ・毎年、全国の主要な遺伝子病・感染癌研究者が参加する共同利用・共同研究集会「感染・癌・免疫・炎症シンポジウム」を主催

遺伝子病・感染癌・関連分野のデータベースや研究資源を公開

・感染癌：子宮頸癌検体の遺伝子発現情報の公開

日本人に特徴的なすりガラス子宮頸癌を含む約50症例の遺伝子発現データベースを構築して公開。また、HPV陽性感染癌マウスモデルの作出中。

・免疫疾患、炎症性疾患のためのIL-6アンプ関連遺伝子情報の公開

炎症反応誘導に必須のIL-6アンプ機構の制御遺伝子、標的遺伝子群の情報は一部を論文発表した(Cell Reports 2013)が、詳細情報を感染癌拠点の共同研究者に公開。令和2年度までに114研究グループが当該データベースを利用し、43報の論文が発表された。

・遺伝子病・感染癌研究のためのライブラリーの公開

マウス全遺伝子をカバーするshRNAレンチウイルスライブラリー、ヒト全遺伝子をカバーするsiRNAライブラリー、さらに500以上の化合物からなる低分子化合物ライブラリーは年間延べ200名ほどの共同研究者に利用されている。

・新型コロナ感染症患者リンパ球解析結果の公開、重症COVID19サイトカINSTORMモデルの作製

令和2年度に感染症研究センターが、新型コロナウイルスPCR検査のための衛生検査所として登録されたことを受けて、新型コロナウイルス感染者のリンパ球解析及びサイトカINSTORMのモデルマウスの作成を実施中。研究成果は共同研究者に公開している。

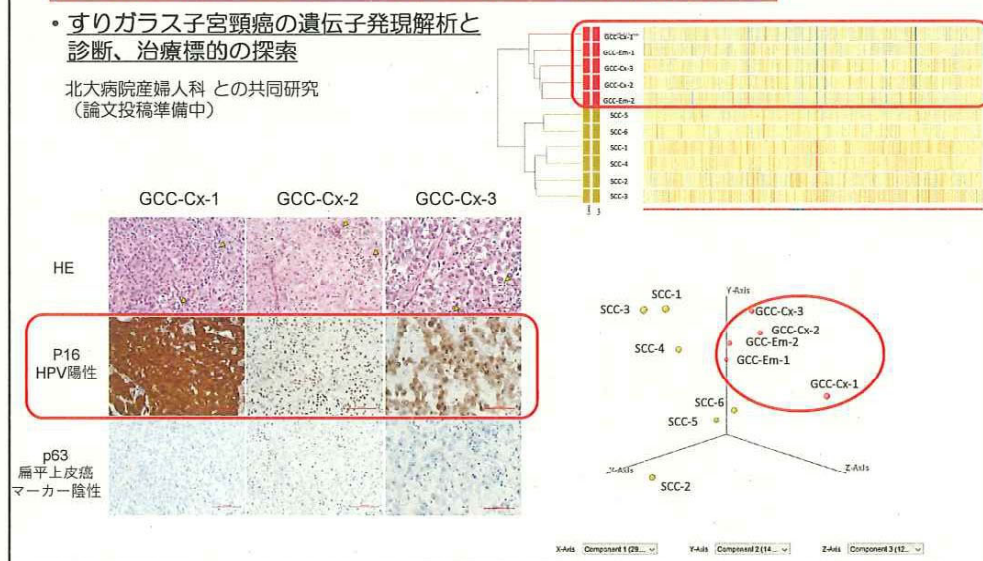
5

遺伝子病制御研究所における研究の例

研究所プロジェクト：子宮頸癌研究（長谷部講師）

・すりガラス子宮頸癌の遺伝子発現解析と診断、治療標的の探索

北大病院産婦人科との共同研究
(論文投稿準備中)



6

先端研究拠点としての遺伝子病制御研究所の実績

国際・国内共同研究、社会貢献の展開

・国内外の関連研究機関とネットワークを形成

Harvard Univ, NIH, MRC, PI, CNRS, UWA, IN, UMCf, IISERBほか、東大医、阪大微研、阪大iReC、京大癌免疫研、金沢大癌研、QST、生理研ほか、北大医学研究院、北大病院、電子研、人獣研ほか 多数

・世界的な医学研究成果の発信

トップジャーナルへの発表：H28：Nat. Immunol., EMBO J., PNAS, Nat. Commun. H29：eLife, Nat. Cell Biol., JEM, H30：Cell Rep., Mol. Cell, PNAS, Oncogene, Cell Host & Microbe R1：JID., JEM, PNAS, EMBO J., JIM, Immunity, R2：Arthritis Rheumatol., PNAS, Genome Res., Nat. Commun., Immunityなど

・世界との交流と若手研究者育成

国際共同研究の実施、国際シンポジウムの開催、北大の若手共同研究のための部局横断シンポジウム主催

・社会貢献ー幼稚園から企業までー

こども研究所、パイオ企業への説明会、研究所一般公開、体験学習、ラボ見学および、幼稚園出張授業・演劇の実施：幼稚園から高校生、一般、企業家まで感染症とその周辺領域への研究所の取り組みを説明

最先端研究と分野融合研究の創成

・新学術領域研究に複数の代表者

研究費総額 約3.3億円/5年と約3.8億円/5年



・世界初の分野融合研究

宇宙免疫学（約70億円のロケットを使用）

・ムーンショット研究の代表者

研究費総額 約20億円/5年

7

感染癌研究センター・共同利用・共同研究推進室

北海道大学遺伝子病制御研究所

感染癌研究センター・共同利用・共同研究推進室

室長、教授 村上正晃（神経免疫研究）

教授 園下将大（癌研究）

准教授 吉松組子（HPV研究）

准教授 北村秀光（免疫癌研究）

助教 長谷部理絵（HPV研究）

技術専門職員 石川 晋

技術職員（嘱託） 山口 桂

研究支援推進員 倉知 智子

全国共同研究施設

（東大医、感染研、国立がん研究セ、かずさDNA研など）

国立大学共研拠点

（東大医科研、阪大微研、九大生体防御研、金沢大がん進展研など）

国内の大学・研究所

海外研究機関

（Harvard Univ, NIH(米), MRC(英), PI, CNRS(仏), UWA(豪), IN, UMCf(独), IISERB(印)など）



- ・ 遺伝子病・感染癌制圧のための先進的かつ融合的共同研究を推進
- ・ 遺伝子病・感染癌制圧のための若手研究者の育成
- ・ 遺伝子病・感染癌制圧のための国内外の研究機関とのネットワーク形成を推進

8

8

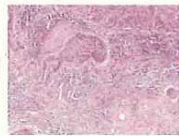
研究所プロジェクト研究の例：

ヒトパピローマウイルス (HPV) 感染癌発生に関与する新規因子の解明と 診断・予防・治療法開発に向けたデータベースの構築、公開

HPV感染による子宮頸癌、頭頸部癌は世界中で存在する。世界的にはこれらはワクチン接種により発生が抑制されている。一方、我が国では発生の多い型は粘液型などを含め他国とは異なるものがあり、予後が悪い型も存在する。本研究では、我が国のHPV感染がんをそれぞれの型に分けて網羅的に遺伝子発現解析とゲノム解析を実施し、癌化関連因子を同定、解析する。また、これらの情報を蓄積して関連研究者と情報共有できるデータベースを構築、公開、将来的には感染癌の新たな診断・予防・治療法開発を行う。

HPV陽性子宮頸癌・頭頸部癌

パラフィン包埋組織



レーザーマイクロディセクション



生検材料

核酸抽出

癌化関連因子の同定
データベースの構築

網羅的遺伝子発現解析
(RNA-seq)
ゲノム解析
(Exome-seq, WGS)

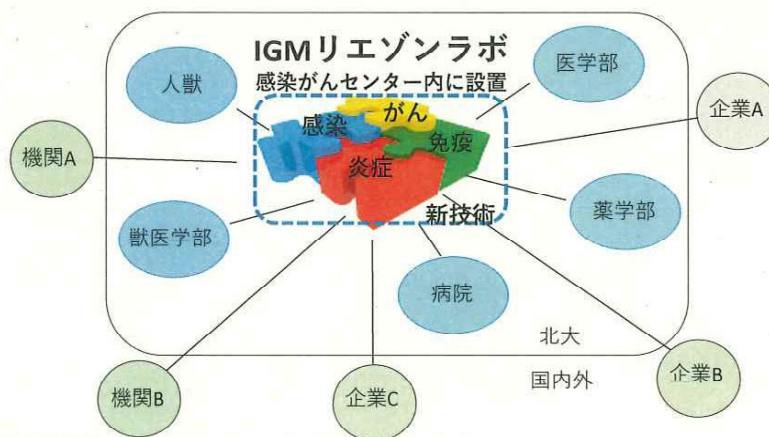


北大病院産婦人科との共同研究事業

9

9

リエゾンラボによる研究力、産学連携力の強化



【具体的目標】

がん、免疫、感染、炎症に関する部局横断型研究プロジェクトの形成、シンポジウム開催：各5件以上／6年
上記領域に関する国際共同研究：6件以上／6年
500万円以上の産学共同研究：6件以上／6年 産学・地域協働推進機構との連携による特許化

・本学の附置研、センターとも連携、新たな研究の方向性も見出し、北海道大学の機能強化に貢献

10

10

部局横断シンポジウムによる若手研究者支援と研究力強化

2分野を融合する部局横断シンポジウム

生命科学・医学分野と化学・材料分野の研究交流の場を形成

- ・2つの領域が連携して若手研究者支援と異分野融合型共同研究を推進

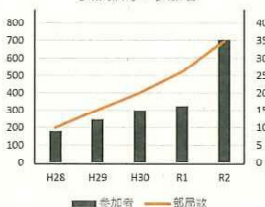


令和3年より
概算要求事業「新たな学際領域を生み出す異分野
融合研究拠点をコアにした若手研究者育成」

【具体的目標】

- ・若手研究者支援：
若手共同研究奨励賞 50万円
x8件
優秀研究賞 200万円x2件
最優秀研究賞 (500万円x2件、
特許化可能なもの)
- ・融合研究強化：
国際共同研究：2件以上/年
500万円以上の産学共同研究：
2件以上/年 産学・地域
協働推進機構との連携による
特許化：2件以上/年

北大部局横断シンポジウムの
参加部局と参加者



11

11

施設・設備の概要

共通機器室 (マクロトーム)

施設・設備の概要

【マクロトーム Leica CM3600XP】

凍結包埋組織から最大 45 (縦) x 15 (横) x 20 (高さ) cm の大型標本の作製が可能である。薄切の厚さは 1 - 500 μm 、薄切スピードは最大 80mm/s の設定で可能あり、モーターにより制御されているため、薄切が安定しており、再現性の高い結果を得ることができる。国内の大学で唯一、本研究所に導入されている設備である。

主な用途

従来の組織学的解析法では、組織をある一定の大きさに切り出す必要があったが、マクロトーム、タングステンブレード、鶴見大学川本 忠文博士により開発された川本フィルムを用いることにより、大型標本を作製することができ、広範囲かつ網羅的な組織解析が可能である。また、骨や歯などの硬組織も脱灰処理を行うことなく容易に標本が作製可能であるため、抗原性の保持がよく、免疫染色で安定した結果を得ることができる。

利用状況等

【マクロトーム Leica CM3600XP】

設置年月：平成26年5月16日

(胆振東部地震のため故障し令和元年に災害復旧費により代替品整備)

導入経費：30,000 (千円) (受託研究費) (代替品整備財源：運営費交付金)

運転経費：3,000 (千円) / 年 (光熱水料、整備・運転に係る人件費、備品費含む)

<利用の状況 (令和2年度, 令和3年1月時点)>

- ・実績動員実績：合計88日 (281.7時間)、26.5%
- ・学内研究：281.6時間 (10課目)、年間使用人数95名
- ・主な利用機関：北海道大学道庁予備研究所、医学研究院、保健科学院、大学病院など
- ・その他特徴的な利用方法等：医学研究院の大学院生の研究教育に利用している。研究所一般公開における最先端研究の説明時にデモンストレーションを行っている。

<今後の計画>

これまで主に病態モデルマウスやラットの全身および関節、椎骨を含めた脊椎標本、ヒトの脳組織の標本の作製を行っており、安定した結果が得られているため、今後はさらに学内外との共同研究での利用を推進していく。本機器を用いた最新技術により、感染・がん・免疫・炎症分野の世界最先端の研究を推進する

イメージ図

マクロトーム Leica CM3600 XP



タングステンブレード マウス全身
新鮮凍結ブロック

マウスの全身標本



緑：分裂期の細胞, 赤：非分裂期の細胞

12

施設・設備の概要

共通機器室（光シート型顕微鏡）

施設・設備の概要

【光シート型顕微鏡 Miltenyi Biotec Ultramicroscope II】

Ultramicroscope II は 左右両方向 x 3 の光シートを搭載し、サンプル全体に均一な光シートを照射することができるため、ダークエリアなどのアーティファクトを最小限に抑えることが可能である。x 1 対物レンズによる広角撮影とタイルスキャン機能によりマウスの脳や肝臓などの各種臓器全体を撮影することが可能である。国内大学で唯一、5 種類（405, 488, 561, 639, 785 nm）の励起レーザーを搭載している。

主な用途

病態モデルマウスの各種臓器における複数の標的分子の分布および局在を透明化技術により、LSM980 よりもさらに広範囲の3次元レベルで網羅的に解析する。

利用状況等

【光シート型顕微鏡 Miltenyi Biotec Ultramicroscope II】

設置年月：令和2年2月6日

導入経費：31,400（千円）（運営費交付金：機能強化事業「フォトエキサイトニクス研究拠点事業」）

運転経費：20（千円）／年（光熱水料、整備・運転に係る人件費、備品費含む）

＜利用の状況（令和2年度、令和3年1月時点）＞

- ・実績動実績：合計18日（65.5時間）、27.3%
- ・学内研究：63.5時間（4 課題）、使用人数18名
- ・主な利用機関：北海道大学遺伝子病研究所、医学研究院、獣医学研究院、人獣共通感染症リサーチセンター、大学病院など
- ・その他特徴的な利用方法等：医学研究院の大学院生の研究教育に利用している。

＜今後の計画＞

病態モデルマウス、ヒトと動物の各組織での標的分子の発現分布・局在を解析し、病態との関連を解析する。光シート顕微鏡 Ultramicroscope II では、広範囲の3次元レベルで網羅的に解析し、観察するエリアを絞り込み、超解像共焦点顕微鏡 LSM980でオルガネラレベルの詳細な局在解析を行う。今後はさらに学内外との共同研究での利用を推進していく。最新技術である本機器の活用や学内外との共同研究での使用により、感染・がん・免疫・炎症分野の世界最先端の研究を推進する。

イメージ図

光シート型顕微鏡 Ultramicroscope II



13

施設・設備の概要

共通機器室（CODEX® システム）

施設・設備の概要

【CODEX® システム AKOYA BIOSCIENCES】

スタンフォード大学の Dr. Garry Nolan の研究室で開発された CODEX (CO-Detection by indexing) というオリゴヌクレオチド（バーコード）標識抗体が結合した抗体とCODEX流体制御装置を使用することにより、一つの組織切片に対して、40種類以上の抗原をマルチプレックス免疫染色により、シングルセルレベルで検出できるシステムである。国内大学では3大学にのみ導入されている。既存のキーエンス社VR-5000と組み合わせで機能する。

主な用途

癌組織を含む臨床検体組織や病態モデルマウスの1つの組織切片に対して、40種類以上の抗原を免疫染色で標識し、微小環境内の空間構造を包括的に解析する。

利用状況等

【CODEX AKOYA BIOSCIENCES】

設置年月：令和2年6月25日

導入経費：17,100（千円）（新型コロナウイルス診断治療開発プラットフォーム）

運転経費：1,000（千円）／年（光熱水料、整備・運転に係る人件費、備品費含む）

＜利用の状況（令和2年度、導入時～令和3年1月時点）＞

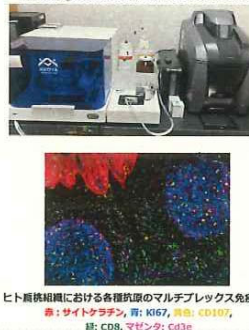
- ・実績動実績：合計8日（48時間）、28.3%
- ・学内研究：25.3時間（2 課題）、使用人数8名
- ・主な利用機関：北海道大学遺伝子病研究所、医学研究院、獣医学研究院、人獣共通感染症リサーチセンター、大学病院など
- ・その他特徴的な利用方法等：医学研究院の大学院生の研究教育に利用している。

＜今後の計画＞

ヒト検体や病態モデルマウス各組織で、微小環境内における多数のタンパク質の発現分布・局在を包括的に解析し、病態との関連を解析する。特に癌組織における微小環境の免疫状態は癌細胞の進展や転移に影響を与えることから、本システムは癌研究に有用な設備である。今後はさらに学内外との共同研究での利用を推進していく。最新技術である本機器の活用や学内外との共同研究での使用により、感染・がん・免疫・炎症分野の世界最先端の研究を推進する。

イメージ図

CODEX® システム AKOYA BIOSCIENCES



ヒト癌検体組織における各種抗原のマルチプレックス免疫染色
赤：サイトカイン、青：Ki67、黄：CD133、緑：CD8、マゼンタ：CD3e

14

施設・設備の概要

共通機器室（超解像共焦点顕微鏡）

施設・設備の概要

【超解像共焦点顕微鏡 Zeiss LSM980】

Airyscan2検出器を搭載しており、高速かつ超解像スキャンが可能である。Airyscan2の他、光電子倍增管モジュールを含めて計4つの検出器を有する。光路全体が高い光効率に設定されており、複数の微弱なシグナルを同時に検出することが可能となっている。また、スキャンスピードが速く、従来よりも短い撮影時間で、より広範囲をサンプルへのダメージが少ない状態でデータを取得することができるため、4Dイメージングに最適である。国内大学では10大学のみに導入されている。本機器には 405, 488, 561, 633 nmの励起レーザーと、x2.5, x5, x10, x20, x40 (水浸), x60 (油浸) 対物レンズを搭載しているため、広範囲かつ細部に至る観察・イメージングが可能である。また、焦点深度 1.2 mmの x40 と焦点深度 0.8 mm の x25 対物レンズも保有しているため、広範囲の超解像3Dイメージングが可能である。

主な用途

LSM980では、病態モデルマウス、人と動物臨床例の各組織や培養細胞での複数の標的分子の組織または細胞における発現分布・局在を解析することにより、病態との関連を解析する。

利用状況等

【超解像共焦点顕微鏡 Zeiss LSM980】

設置年月：令和2年4月1日
導入経費：50,000（千円）（運営費交付金：機能強化事業「フォトエキサイトクス研究拠点事業」）
運転経費：150（千円）／年（光熱水料、整備・運転に係る人件費、備品費含む）

＜利用の状況（令和2年度、令和3年1月時点）＞

- ・実績動員実績：合計190日（464.8時間）、38.7%
- ・学内研究：281.6時間（11課題）、年間使用人数242名
- ・主な利用機関：北海道大学遺伝子病研究所、医学研究院、獣医学研究院、大学病院など
- ・その他特徴的な利用方法等：医学研究院の大学院生の研究教育に利用している。

＜今後の計画＞

病態モデルマウス、ヒトと動物の臨床例の各組織や培養細胞での標的分子の発現分布・局在を解析し、病態との関連を解析する。今後はさらに学内外との共同研究での利用を推進していく。最新技術である本機器の活用や学内外との共同研究での使用により、感染・がん・免疫・炎症分野の世界最先端の研究を推進する。

イメージ図



15

施設・設備の概要

共通機器室（ハイエンドハイスピードセルソーター）

施設・設備の概要

【ハイエンドハイスピードセルソーター MoFlo Astrios】

令和2年10月まで使用していた MoFlo Legendの後継として導入した。1秒間に最大7万細胞の分取が可能と実証された世界最速のセルソーターである。Beckman Coulter 社が開発したeFSC技術により前方散乱光測定が強化されており、広範囲のサイズの粒子の検出と分取が可能となっている（分解能 0.2 μm）。6 方向同時ソーティングとプレートソーティング機能が装備されている。先行の機種よりも作業が簡素化されており、安定した結果を得ることができる。国内の大学では9台のみ導入されている。

主な用途

分解能の高さから、細胞のみならず細胞外小胞の検出も可能である。MoFlo Astrios は高速ソーティングに加え、純度・回収率が高いため、分取後の細胞生存率と細胞活性が高い状態で細胞の分取が可能である。そのため分離後の細胞は、初代培養やシングルセルRNA シークエンス (scRNAseq) 解析などの実験に用いることが可能である。

利用状況等

【ハイエンドハイスピードセルソーター MoFlo Astrios】

設置年月：令和2年10月7日
導入経費：51,700（千円）（設備整備費補助金：新型コロナウイルス感染症・地域医療連携プラットフォーム）
運転経費：3,500（千円）／年（光熱水料、整備・運転に係る人件費、備品費含む）

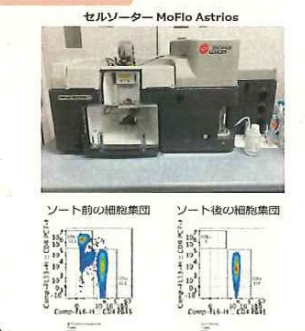
＜利用の状況（令和2年度、導入時～令和3年1月時点）＞

- ・実績動員実績：合計11日（44.7時間）、37.7%
- ・学内研究：40.7時間（2課題）、使用人数12名
- ・主な利用機関：北海道大学遺伝子病研究所、医学研究院、大学病院など
- ・その他特徴的な利用方法等：医学研究院の大学院生の研究教育に利用している。

＜今後の計画＞

マウスの病態モデルや患者の免疫細胞を分離培養し、サイトカインなどの刺激に対する反応性や、抗原認識、T細胞レパトア解析などにより、病態に対する免疫細胞の反応を解析する。また、免疫細胞に加え、神経系や各種臓器細胞より細胞を分離し、scRNAseqなどの解析に用いる。今後はさらに学内外での共同研究での利用を推進するとともに、本機器を用いた最新技術により、感染・がん・免疫・炎症分野の世界最先端の研究を推進する。

イメージ図



16

【炎症関連遺伝子のデータベースの公開】



Cell Reports
Resource

Disease-Association Analysis of an Inflammation-Related Feedback Loop

Masaaki Murakami,^{1,2,*} Masaya Harada,^{1,2} Daisuke Kamimura,^{1,2} Hideki Ogura,¹ Yuko Okuyama,¹ Noriko Kumai,¹ Azusa Okuyama,¹ Rajeev Singh,¹ Jing-Jing Jiang,¹ Toru Atsumi,¹ Sayaka Shiraya,¹ Yuji Nakatsuji,² Makoto Kinoshita,² Hitoshi Kohsaka,⁴ Makoto Nishida,⁴ Saburo Sakoda,⁴ Nobuyuki Miyasaka,⁴ Keiko Yamaguchi-Takahara,⁴ and Toshihiro Hirano^{3,4}

①＜施設・設備の設置年月、導入経費、運転経費＞

【炎症関連遺伝子のデータベース】

設置年月：平成25年5月28日 (Cell Rep. 2013 Mar 28;3(3):946-59.)

導入経費：無し

運転経費：無し (オープンアクセス: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.01.028>)

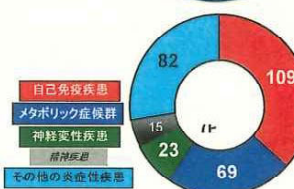
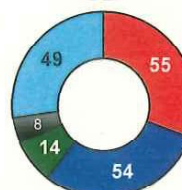
②＜設備の概要及び目的＞

癌の形成にも関連するSTAT3とNFκBの同時活性化にて生じる過剰なNFκBの活性化：炎症アンプを制御する遺伝子をshRNAレンチウイルスを用いたゲノムワイドスクリーニング(およそ16,000遺伝子分)にて同定し、炎症誘導に必須の遺伝子情報をデータベース化した。また、それらのデータと疾患関連遺伝子との関係を得られたゲノム・遺伝子情報をデータベース化した。

③＜利用の状況(令和2年度)＞

・利用件数：114 件

・主な利用機関：北海道大学大学院医学研究院、大学病院、薬学研究院、獣医学研究院などの関連研究者に公開



17

16 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。一方で、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も実施している。産学連携に加えて、大型資金の獲得も周期的に行われている。

(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が整えられた。研究所の教員には各学会を代表する研究者が多く含まれている。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、基礎医学を指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あり、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引き続き感染癌研究を推進することが決まり、クロスアポイントメントを含めたそのための人事も準備が進んでいる。

(3) 研究（論文、研究費と外部資金獲得、産学連携）

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し、トップ 10%論文も安定して各年度報告されている。それに伴って外部資金を含む研究費も安定して獲得されている。また、産学連携による共同研究も安定して実施している。新たな学問領域の創成を目指した大型資金の獲得も進み、新学術領域の複数の代表、ムーンショットプログラムの PM なども輩出している。一方、令和に入り科学研究費の獲得額が減少しているが、今後新たな教員人事により上向くことが期待される。

(4) 教育（人材育成）

自己評価：期待される水準にある

判断理由：

医学院、生命科学院、薬学院、総合化学院などに参画して大学院教育を実施している。また、

主に大学病院の臨床教室から大学院生をビジティングスチューデントとして受け入れて研究指導も行って大学院教育に貢献している。また、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授与等を行い、幅広く人材育成を実施している。

（５）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：

論文発表、外部資金獲得、さらに、概算要求機能強化事業にも参画して北海道大学の研究力強化に貢献している。また、7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いる。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、センター8部局と連携して研究力強化を実践している。また、本研究所内に共通機器室を設置し、全学に最先端の共通機器、試薬、データベースを公開している。これら機器室の利用者の人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貢献している。

（６）社会貢献（アウトリーチ）

自己評価：期待される水準にある

判断理由：

研究所のホームページの内容は、日本語、英語ともに平成30年度に全面的に更新し、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以上の機関に送付されている。また、公開講座、一般公開、シンポジウム等々の開催を積極的に実施し、全体を合わせた参加者は毎年1000人を超えている。ユニークなものとしては、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。

（７）国際交流

自己評価：期待される水準を上回る

判断理由：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を中心に国際交流を実施し、さらに、本研究所主導にて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は年々増加傾向にあり、国際交流に力点を置いていることがわかる。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採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、国際交流にも対応できる体制とした。

(8) 設備

自己評価：期待される水準を上回る

判断理由：

炎症の基盤である IL-6 アンブの制御遺伝子及び標的遺伝子の情報、細胞や臓器レベルの遺伝子機能を解析するための siRNA、shRNA のライブラリー、拠点事業である子宮頸癌の遺伝子発現データベース、新型コロナウイルス感染患者の末梢血 T 細胞のプロファイルを共同研究者に公開して使用している。また、国内で唯一、あるいは国立大学での設置が5台以下の最先端機器を保有して毎年、2500 人から 4000 人ほどの使用者がある。さらに、実験スペースも共同研究用に準備するなど設備は非常に充実している。

(9) 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に対して、共同研究の実施、研究集会の開催を通して貢献してきた。令和3年度には、当該事業の期末評価を終了し、第4期中期計画時も感染癌の研究拠点として継続することが決定している。最近では、研究所の感染癌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からその診断マーカー、治療標的を同定している。また、新型コロナウイルス感染症に対応するために患者検体の解析はもとより、当該感染症のサイトカINSTORMモデル、自然免疫系の反応性の解析など独自性の高い成果も得られている。一方、研究所の専任教員で感染癌を専門とする研究者は多くはない。今後は専任教員及びクロスアポイントメント教員の採用などを実施して、共同研究に加えて当研究所からの感染癌研究の成果をより増加させる。