

目次

- ご挨拶 遺伝子病制御研究所 所長 上出 利光
- 遺伝子病制御研究所 組織図
- 代表的研究業績紹介
- 北大を退職するにあたって 免疫生物分野 教授 小野江 和則
- 附属感染癌研究センター開設のご挨拶 センター長 畠山 昌則
- 附属動物実験施設 施設長 教授 志田 壽利
- 新任教授紹介 分子生体防御分野 教授 高岡 晃教
- 研究所TOPICS



ご挨拶



北海道大学遺伝子病制御研究所
所長 上出 利光

長年の懸案であった研究所の改修・増築工事が完了し、研究所所属の各分野、附属施設・センターの教職員、学生が一同に会して研究を推進できる環境が漸く整いました。7月には、佐伯浩総長、理事、部局長を始め、多くの関係者に参列頂き、竣工記念式典を開催することができました。

引く続く記念講演会では、岸本忠三大阪大学元総長、Lewis Cantley ハーバード大学教授が、薬剤の開発に至った長年の基礎研究について講演され、その醍醐味に若手研究者は魅了されていました。実は工事期間中、独立法人化後最初の5年間の業績評価のための資料作成を、田中一馬副所長と進めてきました。癌分野における研究ですばらしい研究業績を挙げられてきたお二人の教授が退職し、後任の人事に時間を要し、暫く教授職が空席でした。また、工事に伴う移転等で、研究環境としては大変厳しい状況にありましたが、論文の質、量、文部科学省等からの研究費、種々の外部資金状況を全体として見ると、スタッフの高いアクティビティは維持されています。この新しい研究環境で、スタッフ一同の一層の活躍に期待します。

既にご承知の如く、研究所は組織の再編成を実施し、新たに「感染癌研究センター」を設置しました。畠山昌則教授をセンター長として所謂ピロリ菌感染に伴い発生する胃癌や他の悪性腫瘍の新規予防法、治療法の開発等を目指しています。

これは、22年度からスタートする次期中期計画を先取りして、遺伝子病制御研究所が感染癌研究における国際的研究拠点になることを目指しています。更に、研究所は、全国共同利用・共同研究拠点認定に向けて、その申請準備に取り掛かっています。拠点認定のあかつきには、感染癌研究センターや動物施設が共同利用・共同研究の場として十分に機能していくよう更なる研究環境の整備を進めていく必要があると思います。そのためには、学内はもとより学外の多くの方々に遺伝子病制御研究所の活動を知っていただき、理解していただく必要をひしひしと感じております。研究所の活動紹介は、これまで年1回の研究所年報および2年に1回の研究所概要で行なってきました。年報は資料集という性格が強く、概要はタイムリーな広報には不向きでした。不定期ではありますが、今回研究所の広報誌を新たに発行することにいたしました。今、何が遺伝子病制御研究所で起こっているのか？どんな研究成果が出ているのか？こんなすばらしい若手研究者が戦力として加わった！田中一馬副所長を中心にして年数回の発行を予定しています。皆様のご理解とご支援をお願いして挨拶といたします。

平成20年10月20日

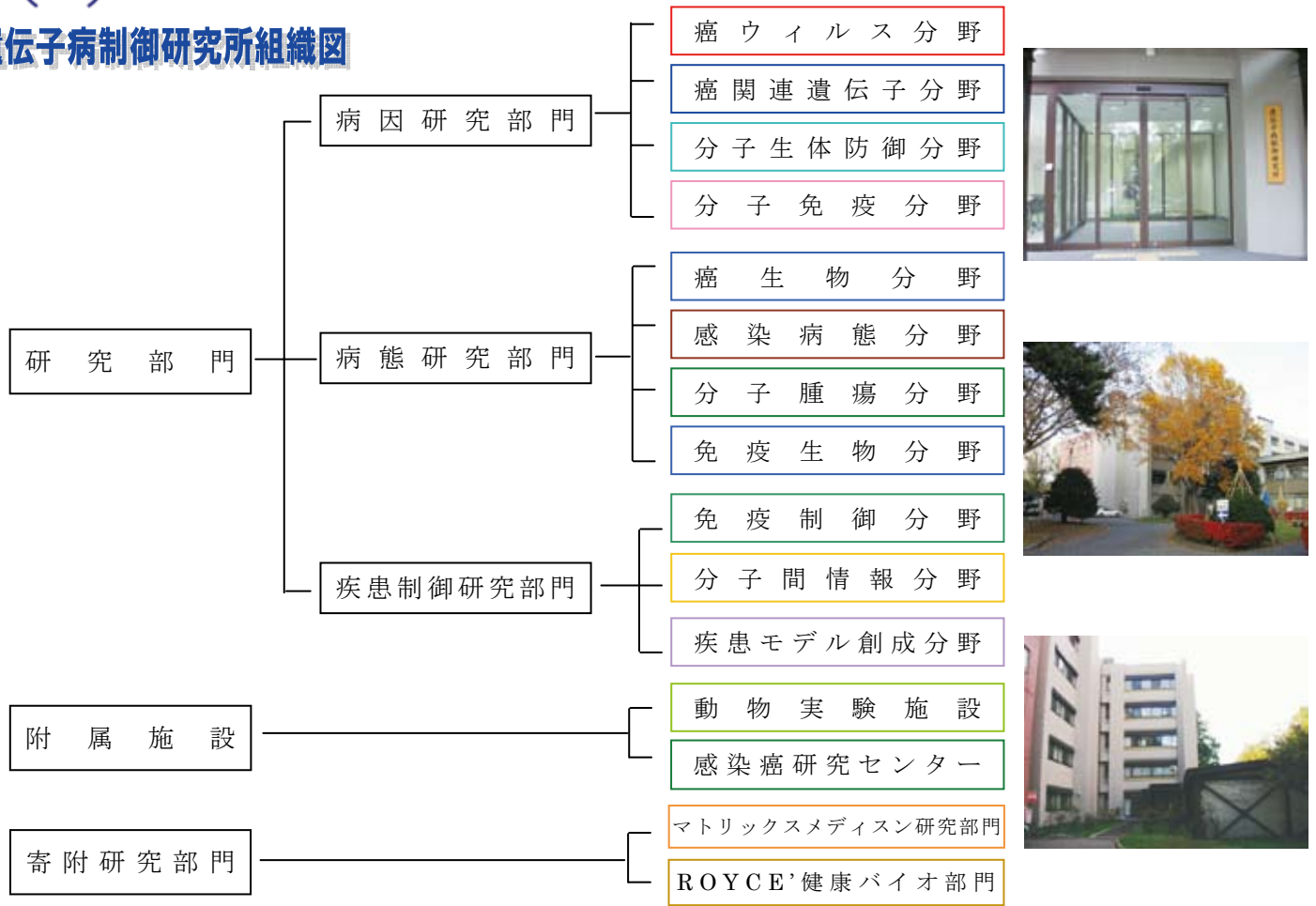


招待講演者の Lewis Cantley 先生
岸本忠三先生と



岸本忠三先生ご講演

遺伝子病制御研究所組織図



代表的研究業績紹介

- Osteopontin regulates development and function of invariant natural killer T cells.
Diao H, Iwabuchi K, Li L, Onoe K, Van Kaer L, Kon S, Saito Y, Morimoto J, Denhardt DT, Rittling S, Uede T.
Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 105(41):15884-15889.
- IL-6-dependent spontaneous proliferation is required for the induction of colitogenic IL-17-producing CD8+ T cells.
Tajima M, Wakita D, Noguchi D, Chamoto K, Yue Z, Fugo K, Ishigame H, Iwakura Y, Kitamura H, Nishimura T.
J Exp Med. 2008 205(5):1019-1027.
- Transgenic expression of Helicobacter pylori CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse.
Ohnishi N, Yuasa H, Tanaka S, Sawa H, Miura M, Matsui A, Higashi H, Musashi M, Iwabuchi K, Suzuki M, Yamada G, Azuma T, Hatakeyama M. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 105(3):1003-1008.
- Syndecan-4 protects against osteopontin-mediated acute hepatic injury by masking functional domains of osteopontin.
Kon, S., Ikesue, M., Kimura, C., Aoki, M., Nakayama, Y., Saito, Y., Kurotaki, D., Diao, H. Matsui, Y., Segawa, T., Maeda, M., Kojima, T., Uede, T.
J Exp Med. 2008 205(1):25-33.
- Transbilayer Phospholipid Flipping Regulates Cdc42p Signaling during Polarized Cell Growth via Rga GTPase-Activating Proteins.
Saito, K., Fujimura-Kamada, K., Hanamatsu, H., Kato, U., Umeda, M., Kozminski, KG., Tanaka, K.
Dev Cell. 2007 13(5):743-751.
- DAI (DLM-1/ZBP1) is a cytosolic DNA sensor and an activator of innate immune response.
Takaoka A, Wang Z, Choi MK, Yanai H, Negishi H, Ban T, Lu Y, Miyagishi M, Kodama T, Honda K, Ohba Y, Taniguchi T.
Nature. 2007 448(7152):501-505.
- Helicobacter pylori CagA targets PAR-1/MARK kinase to disrupt epithelial cell polarity.
Saadat, I., Higashi, H., Obuse, C., Umeda, M., Murata-Kamiya, N., Saito, Y., Lu, H., Ohnishi, N., Azuma, T., Suzuki, A., Ohno, S., and Hatakeyama, M. Nature. 2007 447(7142):330-333.

北大を退職するにあたって

免疫生物分野 教授
小野江 和則



“Enjoy!” そして “Do your best!”

遺伝子病制御研究所の改修が済み、やっそこ全スタッフが同じビルに入る体制になって1年もたたずに引退となる。面倒くさい引っ越しを2度味わい、やっそこ洋式トイレ付のピカピカ庁舎に入っても、去る期限が目前に迫っている。「目出度さも中くらいなり」の心境である。このような素晴らしい環境で、全スタッフが一緒になって研究生活を送れる後輩には、是非私の分まで頑張ってもらいたい。

土地付きを簡単に手放すな！

やくざな学生生活に区切りをつけ、1970年に北大医学部を卒業直後、前身、結核研究所病理部門、恩師森川教室の助手になった。現在保健学科の場所にあった独立庁舎から、医学部北棟4,5階に間借りの形で引っ越して数年後のことで、未だ建物は新しかった。その後新設部門ができ、また動物施設、講堂等々建て増したが、土地と繋がっていない悲しさ、広がる方向は上しか無い。屋上バラック建ともども、研究所は狭隘化、老朽化し、そして姉歯建築士様が登場し、ようやく耐震度最低の北棟改修が実現した。先ずは祝着ということであろう。

良き師を大切に、交流を続けよ！

最初は電頭の仕事だったが、留学を機にマウスの細胞免疫学の研究にすっかりはまった。留学先の恩師 R.A.Good 先生は、ノーベル賞に2度ノミネートされたと聞くが、遂に叶わず2003年他界された。特に2回目(1990年)の時は、Good先生に教えを乞うたと自身で云われていた E.D.Thomas 博士が骨髄移植で授与されたのに、残念なことである。Good先生は1968年に世界で初めて SCID 患児を骨髄移植で完治させているのである。しかしノーベル賞はとにかく、27年間公私にわたる交流が続き、自分の人生に大きな影響を受けた

研究者にとって一番大切なのは、自由だー！ そして責務

人生で最も重要なのは自由で、いかに自由でいられるかが全ての判断の基準で生きてきた。その意味で、基礎医学研究は圧倒的に自由であった。特に自分の場合は森川、Good先生と師にもめぐまれ、研究所でも留学先でもやりたいようにやれた。世界各地に出向き、通常とてもお目にかかることなどかなわぬ幾人かのノーベル賞受賞者、そして免疫学の巨人 Good先生とも対等に会話することが可能だったのも、自由な発想で生きていける基礎医学研究者で

あったからこそであろう。しかし、一人よがりの自由だけでは他から認められ、尊敬されることはない。自分が何かをやり遂げる確固たる自信と、他がそれを認める関係がなければ何の意味も持たない。特に、大部分公金で仕事をしている国立大学法人の一員である以上、それに応える「何か」を国民に還元しなければならない。

自由に研究するためには、一定の研究費が必要である。大部分が個人研究に配分される「基盤研究」に重点的に申請し、かなりの確率で科研費を獲得できたのは幸いであった。中でも2002~2006年に獲得した「基盤S」は、原則5年間継続と比較的長期の配分で、自由に研究を進めることができた。基盤Sとその後当たった「基盤B、2008~2010」はかなりの間接経費がつき、大学と研究所に半分ずつ分配されているはずだが、感謝された記憶がない。研究者にやる気を起こさせる意味で、ちょっと考えて欲しい。

反面グループで目的研究を進める班研究などは、なるべく巻きこまれないようにした。群れて行動するのが嫌いなこともあるが、班会議などに時間を取られ、また班長からプレッシャーがかかる、すなわち自由度が低いからである。勿論、気の合った仲間の班研究はそれなりに参加し、随分助かった経験もある。

最近では大学、部局、そして研究者個人の評価が義務化された。特に法人化後は、研究者の能力評価に占める集金力のウエイトが大きくなった。自分自身も種々の研究費等の審査員を務めてきたが、申請者の必死さが目に浮かび、それでも篩にかけなければならないのは辛い仕事であった。大学人に広まりつつある経済優先の風潮は嫌なことである。これから優秀な人材が集まるのか、危惧する。

翻って自分を上記の評価項目に沿った形で総括すると、自分なりの生き方で自身に科した仕事はかなりやり遂げたと自負している。自分で評価・判断できることではないが、ある程度の研究業績も残せし、科学研究費等も人並みに獲得し、学会も幾つか主催させていただいた。また、2007年には秋山財団賞をいただいた。釣り以外ではトロフィーに縁の無い自分にとっては、嬉しい、そして名誉な思い出である。大学以外でも多くの審議会委員など、また多数の国のグラント審査員も務めた。大学研究者の義務と考え、相当数の国際ジャーナルのレフリーも極力務めた。

こんな言い訳じみた書き方になるのは、未だに不良学生からの脱却を意識している故でお許しいただきたい。実際は、学生時代から含めると45年、教授として23年もの間北大に生き、その間多くの人々に支えられ、そして優秀な研究仲間を得、育成し、幸運にも現在我が国のライフサイエンスのフロントランナー、そして常に問題意識を持ち続ける臨床医など、有為の人材を世に還元できたことが、自分の勲章と考えている。



附属感染癌研究センター開設のご挨拶

センター長 島山昌則

2008年7月1日、北海道大学遺伝子病制御研究所に附属感染癌研究センターが開設されました。本センターは、2001年度遺伝子病制御研究所の開所とともに設置された附属ペクター開発センターを発展的に改組し、感染と癌をつなぐ分子機構の解明ならびにその成果を基にした革新的な感染癌治療法開発を目的として設立されたものです。初代のセンター長として島山昌則（分子腫瘍分野教授との併任）が就任いたしました。開設時の専任スタッフは、吉山裕規準教授、神田輝助教、ならびに柴田幸子技術補助員の3名です（神田助教は2008年10月1日付で愛知県立がんセンター研究所に転出されたため、今後後任の採用が予定されています）。感染癌研究センターは2008年に新築された研究所新棟の5階に設置され、P2実験室を含む研究遂行に必要な最新の設備が備えられているとともに隣接する附属動物実験施設さらには研究所の他の分野とも有機的に連動できる研究環境が作り出されています。

微生物の持続感染を基盤とする癌（感染癌）はヒト全癌の約30%を占めると考えられています。代表的なものとして胃癌とピロリ菌、肝細胞癌とB型肝炎ウイルス/C型肝炎ウイルス、子宮頸癌とパピローマウイルス、成人T細胞白血病とHTLV-1、バキッリン腫とEBウイルス、肝吸虫と胆管細胞癌などが上げられます。これら感染癌は、原因となる微生物の駆逐により完璧な予防が可能であるという点で社会的にもきわめて重要な意義を有しています。また、感染癌の発症機構はより一般的な発癌機構解明のための多くの情報を提供してくれることが大いに期待されます。

遺伝子病制御研究所は癌と免疫に関する基礎研究を通して高い評価を受けてまいりました。なかでも感染を基盤とする発癌研究、とくにヘリコバクター・ピロリによる胃発癌研究ならびに

Epstein-Barr ウイルスによる細胞癌化機構の研究は国際的にも高く評価されています。そこで感染癌研究センターは、遺伝子病制御研究所の各分野で独立して進められている感染癌研究をより高次のレベルで統合したテーマを追求し、革新的な治療法開発へ向けての新たな研究基盤を創出することを目的として設立されました。具体的には「発癌におけるウイルスと細菌のクロストーク機構の研究」ならびに「感染発癌に共通する分子機構の解明」を通して細菌感染癌から得られる発癌のロジックをより普遍的な癌の発症機構理解につなげ、論理的背景に裏打ちされた癌制圧への道を切り開いていきたいと考えております。

感染癌の重要な特徴は、病原微生物の駆逐が直に癌の予防につながるということです。そこで感染癌研究センターでは、上記の基礎研究を推進するばかりでなく、感染癌制圧に向けての具体的なアクションプログラムも探っていくことも大きな目的としています。たとえば、ピロリ菌にはきわめて有効な抗生物質が存在しますが、全世界で30億人というピロリ菌感染者の絶対数の多さが予防的除菌にとっての大きな問題となります。そこで感染癌研究センターでは、発癌促進に関与する菌側ならびに宿主（ヒト）側の遺伝的因子同定を通して、高危険群の絞り込みを可能にするスクリーニング系を樹立し、臨床の場に適用したいと考えています。一方、発癌ウイルスの駆逐は細菌に比べ容易ではありませんが、本研究所で進められているDNAセンサー、RNAセンサー研究等を通して、ウイルス感染に対抗する自然免疫系の効果的な活性化を可能にする研究を展開したいと考えています。

感染癌は人類の英知と努力により撲滅が可能な癌です。感染癌研究センターはこの目標達成に向けてのコア研究センターとして粛々と研究を重ねていきたいと考えております。皆様からの暖かいご支援を賜りますようお願い申し上げます。

附属動物実験施設

施設長 (併) 教授 志田壽利
(併) 准教授 森松正美
(併) 助教 富岡幸子



本施設は、遺伝子病制御の研究に用いられる動物実験が高い精度と再現性をもって実施されることを目的として、2000年4月に設置された。その前身は、1976年に設置された免疫科学研究所附属免疫動物実験施設である。

2008年4月に全面改修工事された施設が開設し、飼育管理設備が拡充された。施設内には一般的な動物飼育

13室の他、トランスジェニックマウス作製用実験室、X線照射室、P3感染実験室、P2感染実験室、検疫室などが整備され、全館に空調設備が完備されている。逃亡防止措置用のインターロック付き2重扉と、指静脈認証での扉の開閉によってセキュリティーが確保されている。胚への遺伝子導入用マクロインジェクション装置、エックス線照射装置、胚凍結用液体窒素容器等が設置されている。上記教官以外に、実験技術支援（胚凍結保存、クリーンナップ、検疫、特殊採血等）スタッフ1名、飼育用具調製スタッフ2名で施設を動かしている。本施設で実施される全ての動物実験は、遺伝子病制御研究所動物実験委員会による指導の下、科学のおよび動物福祉の観点からも適正に行われている。現在、マウス（1500ケージ）とラット（80ケージ）が飼育可能である。近交系動物や遺伝子操作動物（トランスジェニック動物、ノックアウト動物）を用いて、免疫機構の解析、ガンの免疫療法、ヘリコバクターピロリのマウスモデル、ヒトレトロウイルスの感染モデルのプロジェクトが進行中である。

また、感染実験室では「安全度 2 および 3」の感染実験が行われている。アトピー性皮膚炎モデル、遺伝性乳癌モデル、仮性狂犬病抵抗性動物が本施設で独自に作成された実績を持つ。

学外者の共同利用のために、飼育室 1 室（マウス 1 2 0 ケージまたはラット 8 0 ケージ収容可能）が準備されている。又、P3 レベル迄の感染実験も可能である。

図1. 動物実験施設の設備 (Fig. 1. Experimental animal facilities and equipments.)



A: 空調設備制御装置
A: Air conditioning systems.



B: 両扉式オートクレーブ
B: Double-door barrier autoclaves.



C: SPF 動物飼育室
C: SPF animal room.



D: P3クラス感染実験室
D: Biosafety level P3 room for animals experimentally infected with highly virulent microbes.

図2. 遺伝子組換えマウスを作製するための胚操作
(Fig. 2. Germ cell manipulation to generate genetically engineered mice.)



新任教授紹介

分子生体防御分野

Division of Signaling in Cancer and Immunology

高岡 晃教

Akinori Takaoka

幸運にも昨年(平成 19 年)の 5 月 1 日に当遺伝子病制御研究所に研究室を構える機会を頂きました。この喜びは以下の 3 つのことに裏付けられております。まず、ミレニアムの年に、現在の「遺伝子病制御研究所」という名前で拡大化した当研究所は、遡ること、実に 70 年近くもの長い歴史がありまして、このような研究所に着任させていただけることになりましたことは大変光栄でございます。また、本研究所は、これまでの免疫科学研究所と医学部附属癌研究所の二施設が組んで新たに拡大化された枠組みで設置された研究所であるという歴史的な背景から考え、まさに感染とがんという私の研究対象と一致していることでございます。そしてもう 1 つは、予てから生まれ育った北海道の地を拠点として仕事を展開したいと思っていたことでございます。

以上の 3 つに加え、さらに喜ばしいことに本年 4 月より研究所全体が北研究棟に集結し、新装オープンいたしました。私の研究室は、その研究所の正面入り口を入ってすぐの 1 階でございます。本研究所には大きく病因、病態、疾患制御の 3 つ研究部門に分かれて各分野が存在しておりますが、当研究室は、病因研究部門に所属し、『分子生体防御分野 *Division of Signaling in Cancer and Immunology*』という新しい名称でスタートさせていただくことになりました。当初、私を含め、6 名のスタッフが立ち上げにご努力いただきました。これまで同研究所の別の分野におられた瀧本将人准教授と近畿大からきていただいた早川清雄助教、また北大歯学研究科からの客員研究員として参加していただいた葛巻哲先生の他、同研究所在籍年数がトップクラスのベテラン技術職員である吉田栄子さんとマルチな才能をもつ事務補佐の佐藤裕香さんそして私です。



研究室メンバー

左から佐藤、数馬田、早川、後藤、吉田、大和、榎木、瀧本、白鳥、高岡

また当研究室は北大理学部化学専攻の協力講座としても参加させていただくことになり、ぜひとも化学と医学の架け橋的な役割として教育にも積極的に貢献することができれば幸いと存じます。平成 20 年 1 月からは、早速、化学科 3 年の後藤翔平君、榎木芙美さんが参加してくれることが決まり、現在引き続き卒業研究を継続しているところです。さらに中国からの研究員として周艶艶さんが半年間ではありましたが参加していただきました。平成 20 年 4 月からは北大の病態内科学講座消化器内科学分野(浅香正博教授)と内科学講座血液内科学分野(今村雅寛教授)の大学院生である各々大和弘明さんと白鳥聡一さんの 2 名の他 8 月からは新たに有能な技術補佐として数馬田美香さんも参画していただけることになり、現在 11 名のメンバーになりました。



私は、札幌医科大学第一内科(故、谷内 昭先生、現学長、今井浩三先生)の大学院を卒業し、現職に着任するまでおよそ 11 年間、東京大学医学研究科免疫学講座(谷口維紹教授)で研究を続けて参りました。主にインターフェロン(IFN)と、IFN 遺伝子発現調節に関与する転写因子として見出された IRF(IFN-regulatory factor)ファミリーメンバーに着目し、自然免疫系や腫瘍抑制の細胞応答における IFN-IRF システムの役割を追究して参りました。このようなバックグラウンドを基盤とし、まさに『分子生体防御分野』という研究室の名前の通り、感染やがんに対する生体防御としての細胞応答について新しい分子メカニズムを見出すことを目指しております。その 1 つの課題として微生物感染を感知する体内のセンサー分子の同定が挙げられます。とくにウイルスや細菌由来の DNA を認識するセンサーに着目しております。昨年、細胞質 DNA センサーの 1 つの候補分子として DAI(DNA-dependent activator of IRFs)を発見するに至りました。

さらに最近、DAI 分子以外のセンサー分子の存在を示唆する結果も得られており、私たちはさらなる DNA センサーの同定も目指しております。DNA 型ウイルスや細菌などによる微生物感染におけるこれらの活性化メカニズムを解明することは、さらには引き続き適応免疫系の強力な活性化の誘導が期待され、新しい感染症治療のストラテジー開発につながる可能性があると考えております。DNA の認識に着目したもう 1 つの理由として、自己免疫疾患との関連性の可能性が考えられたからであります。実際に全身性エリテマトーデス (SLE) などの自己免疫疾患において自己の細胞由来の核酸に対する応答が大きく病態と関連していることは明らかです。自然免疫系における DNA 認識受容体がこの病態に関わる可能性を探りたいと考えております。さらに興味深いのは、がんとの関わりです。多くのがん患者の血清中に遊離の DNA が検出されており、これらをいわゆる DAMP (damage-associated molecular pattern) として認識する機構の存在を想定しております。がんの病態における新しい免疫学的局面を見出したいと考えております。

研究室運営としましては、学部と問わず、むしろ異分野から様々なバックグラウンドをもった学生や研究者を積極的に受け入れることで生まれる新しい発想を期待して、独創的な研究の展開を目指すとともに、この効果を生かした形で『人材育成』も行っていきたいと考えております。ご支援頂きますよう、どうぞよろしくお願い申し上げます。また、興味のある方は是非ご連絡ください。

最後になりましたが、このような機会をいただいた所長の上出先生および副所長の田中先生をはじめ、当研究所の諸先生方、さらには研究室の立ち上げに協力いただいた研究室のメンバー全員に心より感謝申し上げます。

〈連絡先〉

住所：〒060-0815 札幌市北区北15条西7丁目、メール：takaoka@igm.hokudai.ac.jp、TEL：011-706-5020、FAX：011-706-7541、ホームページ：http://www.igm.hokudai.ac.jp/sci/

研究所TOPICS



日本ロレアル株式会社と日本ユネスコ国内委員会が共同で推進する第3回「ロレアル-ユネスコ女性科学者日本奨励賞」を、分子腫瘍分野の大西なおみ研究員が受賞しました。

「この度は身に余る賞を受賞させて頂き光栄に存じませぬ。本賞の受賞は本当に多くの方のご指導を賜り成し得たもので、共同研究者をはじめ皆様に心よりお礼申し上げます。今後も研究に精進していきたいと思ひます。」



免疫制御分野の成田義規 (ナリタ ヨシノリ) 院生が第10回 国際樹状細胞シンポジウムにて Poster Awards を受賞しました。

タイトル：「Involvement of IL-6-induced arginase in tumor-associated dendritic cells for immunosuppressive tumor-escape mechanisms.」

「ありがとうございます。多くの先生方を差し置いて自分ごときが名誉ある賞を受賞したことにプレッシャーも感じますが、とても光栄なことだと思います。これを励みにますます研究の世界に没頭して行ければと思います。」

遺制研 News Letter 第1号

発行：
北海道大学 遺伝子病制御研究所
〒060-0815
札幌市北区北15条西7丁目
TEL：011-706-5166
FAX：011-706-7821