

# IGM News Letter

## 目次

■ 所長挨拶 はじめに	1	■ 訪問レポート 東市郎基金	6
■ 採択課題のお知らせ	2	■ 一般公開	7
■ 共同利用・共同研究拠点採択課題	2・3	■ 新任教員紹介	7・8
■ 受賞	4	■ 平成30年度IGMイベント	8
■ 研究成果	4・5		

## はじめに



私たちの研究所、遺伝子病制御研究所 (IGM) は、60年を超える歴史を持つ結核研究所を前身とする北海道大学免疫科学研究所と40数年の歴史を有する北海道大学医学部附属癌研究施設が統合して2000年4月にスタートしました。IGMの活動目的は、これまで多くの諸先輩たちが築き上げてきた「基礎医学、生命科学研究」を追求

する伝統を継承するとともに、それらの研究を通じて新規コンセプトを世界に提示し、それを元に多くの病気の原因を明らかにし、革新的な医療応用に結びつく結果を世界に向けて発信することです。

現在の研究体制は、病因研究部門、病態研究部門、疾患制御研究部門の3大部門と附属施設、寄附講座、さらに、フロンティア研究ユニットを設置し、総数16の研究室で構成されています。また、大学院教育は、医学院/医学研究院、理学院、総合化学院、生命科学院の協力講座として、常時100名を超える国内外からの修士および博士課程の大学院生、学生の受入を行っています。さらに、医学部(MD/Ph.D.コース学生を含む)、歯学部、歯学院/歯学研究院、農学部、農学院/農学研究院、理学部、理学院などの学部学生や大学院生の受入研究も積極的に行い、極めて多種多様なバックグラウンドを有する研究者、その志望者が、30名を超える教員の指導の下、日夜研究に打ち込んでいます。このように総数100数十名の構成メンバーから成るIGMは、東日本最大の基礎医学、橋渡し研究(基礎医学研究を臨床の現場に届ける研究)の拠点の一つです。

2008年には「細菌やウイルスの持続性感染により発生する感染癌の先端的研究拠点」として文部科学省共同利用・共同研究拠点に認定されました。感染にて生じる癌の発生を様々なステップに分けて研究室単位、あるいは、研究者単位にて実験活動を行っています。具体的には、(1)細胞に細菌やウイルスが感染するステップ、(2)細菌やウイルスの遺伝子産物が細胞の核酸・分子と相互作用して機能するステップ、(3)細菌やウイルスの遺伝子産物が正常な細胞を異常とするステップ、(4)異常細胞が正常細胞から認識・拒絶されるステップ、異常細胞が自己増殖能を獲得して癌細胞となるステップ、(4)癌細胞形成を抑制・促進する免疫細胞との相互作用のステップ、(5)癌形成の微小環境に重要な神経系、特に自律神経系との相互作用のステップ、(6)老化、他の病気の存在と癌細胞形成との相互作用のステップなどです。これらすべてを理解することが、細菌やウイルスによる生体内での癌形成のメカニズムの全容を理解することに通じます。それ以外にも積極的に、国内外を問わず、関連学問領域の研究者との共同研究を通じて感染癌形成の全容解明に向けて努力しています。このようにIGMは、共同利用・共同研究拠点を通じて“感染癌を含む生命医科学分野の研究者コ

北海道大学遺伝子病制御研究所 所長 村上 正晃

ミュニティー”の構築に貢献しています。毎年恒例の、金沢大学がん進展制御研究所と共同でジョイントシンポジウムを7月に開催し、感染癌の各ステップを含めた研究の議論を行い、2019年1月には、IGMをハブとして北海道大学内外の生命科学を研究する研究者の共同研究、融合研究を促進するための4回目の開催となる北大・部局横断シンポジウムを主催しました。今年のシンポジウム参加者は、昨年の18部局・248名を上回り20部局・297名にのぼり、非常に活発で盛況のうちに終了しました。

我々の最も重要な活動は、研究を行なって論文にて発表することですが、“研究成果を社会の方々に多く認知していただくためのアウトリーチ活動も積極的に行なっています。6月に全学的に開催される大学祭に合わせた研究所一般公開に関しましても、市民公開講演、ポスター展示などを行なっています。また、2019年1月には、恒例となった札幌北高校生、札幌南高校生を研究所に迎える職場体験も企画されました。学外への出張講義なども積極的に進んでいます。特に、例年恒例となった幼稚園での出張授業と着ぐるみを用いた劇「まもるんじゃー」は、すでに、札幌市内の多くの施設に認知され、広くわかりやすく子供達に免疫学の基礎を理解してもらっています。また、1月には、小学生40名ほどを対象とした北海道大学こども研究所を低温科学研究所、電子科学研究所、触媒科学研究所、人獣共通感染症リサーチセンターと共同で実施して、未来の研究者の育成に励みました。

若手研究者育成の活動も積極的に行なっており、東市郎名誉教授のご厚意により創設された、若手研究者の海外学会渡航費支給制度「東市郎基金」にてIGMの若手研究者が海外の主要な学会にて口頭、ポスター発表の機会を得ています。さらに、若手研究者によるランチミーティングも継続して行われており、IGM内の研究室間の若手研究者の相互交流を介する新たな共同研究、融合研究の促進を図っております。IGMでは、今後も引き続き若手研究者の育成に貢献できるよう積極的な活動を行って参ります。

国立大学の附置研究所としてIGMが果たす役割は、感染癌発症の各ステップの解明の研究活動を通じて、世界に基礎医学の新規コンセプトの提示し、日本の科学技術基盤の底上げに貢献するとともに、国内外の基礎医学研究、橋渡し研究を牽引することです。これらの研究活動を通して、様々な病気、特に、“感染癌発生”を防ぐための革新的な医療開発の基礎基盤を形成することにより社会貢献を行うことが重要です。今後も、これらの目標に向かって、IGM全体が一丸となり、世界の人々が幸せになる健康・長寿社会を構築・維持できるように、全力で研究活動に取り組み、研究の成果を世界に発信してまいります。また、IGMでは、日本の基礎医学研究を支えるリーダーシップを備えた国際的に活躍できる若手研究者の育成に全力で取り組んでいきます。今後とも皆様のご指導・ご鞭撻の程、何卒よろしくお願い申し上げます。

## 共同利用・共同研究拠点 採択者課題のお知らせ

本拠点は平成28年度に認定更新され、細菌やウイルスの持続性感染により発生する感染癌の先端的な研究拠点」に関わる最先端研究をこれまで以上に推進することになりました。現在実施している共同研究は、(1)特別共同研究課題「癌の発生・悪性化における感染・炎症・免疫の役割」を国外3施設、(2)一般共同研究を国内18施設と国外3施設、(3)28年度から開始した萌芽的共同研究を国内9施設と国外7施設、と

実施しています。また、研究集会は3課題が採択され、年度末の3月には当拠点シンポジウム「感染、免疫、がん、炎症」と「細胞競合コロキウム」が開催されました。平成30年度の採択課題と研究集会の一覧を以下に示します。

共同利用・共同研究推進室 室長 近藤 亨

### 特別共同研究

Gerard Pierron Group of Functional Organization of the Cell, Centre National de la Recherche Scientifique, UMR8122, Institut Gustave Roussy・Research Director
Structural and functional analyses of nuclear RNA granules induced by stresses and viral infection
Ramnath Misra Department of Clinical Immunology, Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences・Professor
Elucidation of mechanism for Salmonella-induced reactive arthritis based on the inflammation amplifier
Himanshu Kumar Indian Institute of Science Education and Research (IISER)・Associate Professor
Identification and characterization of novel coding and non-coding genes regulating the innate immunity against virus infection and cancer. (The Third Phase)

### 一般共同研究

長谷 耕二 慶應義塾大学 薬学部・教授
ゲノム編集によるM細胞特異的遺伝子改変マウスの作出と機能解析
改正 恒康 公立大学法人和歌山県立医科大学 先端医学研究所 生体調節機構研究部・教授
樹状細胞サブセットによる腸管免疫制御における自然リンパ球の役割
大島 一夫 名古屋大学大学院医学系研究科 小児外科・医員
新生児および小児消化器疾患の病態形成に関わる免疫細胞の網羅的解析
丸山 光生 国立長寿医療研究センター 研究所・副所長
感染、炎症に関わる自然免疫系の加齢変化と個体老化における影響の解析
中川 真一 北海道大学 薬学研究院・教授
NEAT1ノココーディングRNAの生理機能解明
笹井 紀明 奈良先端科学技術大学院 大学所属部局 バイオサイエンス研究科 発生医科学研究室・准教授
成体神経幹細胞における増殖制御の解析
山下 俊英 大阪大学 大学院医学系研究科 分子神経科学・教授
神経-免疫・炎症双方向連関に着目した神経障害モデルでの新規病態制御機構の同定
審良 静男 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター自然免疫学分野・教授
各種遺伝子欠損マウスを用いた慢性炎症の新規分子機構の同定
畠山 昌則 東京大学 医学系研究科・医学部 微生物学分野・教授
ヘリコバクター・ピロリによる異所性炎症誘導機構の解明
渡部 徹郎 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 硬組織病態生化学分野・教授
内皮間葉移行 (EndMT) によるがん間質の形成機構の解明
橋本 真一 金沢大学 大学院医薬保健学総合研究科・特任教授
次世代型トランスクリプトーム解析による担がん生体の分子基盤解明とがん免疫治療への応用
武富 紹信 北海道大学 大学院医学研究院・教授
炎症性腸疾患・大腸癌における神経ペプチド受容体を介した疾患制御機構の解明と新規治療法への応用
小林 博也 旭川医科大学 医学部・教授
神経ペプチドシグナルによる樹状細胞の機能制御と感染がん治療への応用
田中 沙智 信州大学 農学部食品免疫機能学分野・助教(テニュアトラック)
食事制限による免疫制御メカニズムの解明と慢性炎症性腸疾患の改善効果に関する研究
田中 正人 東京薬科大学 生命科学部・教授
腫瘍随伴マクロファージによる腫瘍増殖制御機構の解明
Jens V. Stein Department of Oncology, Microbiology and Immunology, University of Fribourg・Professor
Reaction-diffusion networks underlying pattern formation of lymphoid tissue
片貝 智哉 新潟大学 大学院医歯学総合研究科・教授
リンパ節ストローマ細胞サブセットの分化機構
Jason Matthews Department of Nutrition Institute of Basic Medical Sciences University of Oslo・Professor
The ADP-Ribosyltransferase, TIPARP, is a critical mediator of AHR-mediated suppression of the innate immune response after viral infection
Kai Li School of Life Science and Technology, Harbin Institute of Technology・Postdoc
The protective role of ANT2 in chemotherapy-induced liver damage and its therapeutic potential in cancer chemotherapy
藤本 健造 北陸先端科学技術大学院大学 マテリアルサイエンス研究科・教授
光核酸マニピュレーション技術を用いた感染症に対する新規核酸医薬の開発
萬年 太郎 立命館大学 生命科学部・助教
がん細胞でRNA顆粒が融合して核内構造体を形成するメカニズムの解明

長沼 孝雄 国立国際医療研究センター研究所 糖尿病研究センター 分子代謝制御研究部・上級研究員  
免疫応答に関わるアルギニン摂取を制御するノンコーディングRNAの作用機序の解明

早川 清雄 東京医科歯科大学 難治疾患研究所・助教  
脂質が関与する自然免疫応答の制御機構の解析

田井中 一貴 新潟大学 脳研究所・特任教授  
全身透明化技術を用いた神経活性化による炎症応答機構の解明

河内 泉 新潟大学 医歯学総合病院・講師  
臨床検体を用いた中枢神経系疾患における炎症回路・ゲートウェイ反射の解析

大西 伸幸 慶應義塾大学 医学部 先端医科学研究所 遺伝子制御研究部門・訪問研究員  
Ex vivo/in vivoマウス脳腫瘍モデルを用いた腫瘍血管内皮特異的タンパク質の発現機能連関解析

松永 行子 東京大学 生産技術研究所・講師  
In vitro腫瘍微小血管モデルの構築と機能解析

茂呂 和世 理化学研究所 統合生命医科学研究センター 自然免疫システム研究チーム・チームリーダー  
がんにおける2型自然リンパ球の機能解明

高柳 広 東京大学 大学院医学系研究科・教授  
樹状細胞におけるRANK機能の解明

## 研究集会

高岡 晃教 分子生体防御分野・教授  
「感染、免疫、がん、炎症」—遺伝子病制御研究所拠点シンポジウム—

高岡 晃教 分子生体防御分野・教授  
ウイルス感染に対する宿主応答に関わるコラボセクション

藤田 恭之 分子腫瘍分野・教授  
正常上皮細胞と変異細胞間の細胞競合 (第8回 細胞競合コロキウム)

## 萌芽的共同研究

吉岡 芳親 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 生体機能イメージング・教授  
高感度MRIを用いた神経活性化による炎症誘導機構の解明

小原 収 かずさDNA研究所 技術開発研究部・副所長  
炎症の起点となる細胞群のトランスクリプトーム解析

石原 克彦 川崎医科大学 医学部免疫学講座・教授  
関節リウマチ滑膜細胞株を利用した炎症回路の解析

平家 勇司 聖路加国際大学 共同研究ラボラトリー・室長  
感染症および感染がんの予防・治療を最適化する新規バイオマーカーの同定と免疫モニタリング法の開発

谷野 美智枝 旭川医科大学 病院病理部・教授  
感染がんの発生とがん細胞の悪性化における新規制御メカニズムの解明とがん治療への応用

西田 圭吾 鈴鹿医療科学大学 薬学部・准教授  
TLRシグナル伝達経路によるミエロイド系細胞群の新規制御機構の解明と感染症予防・改善効果の検証

齋藤 竜太 東北大学 大学院医学研究科 脳神経外科・講師  
マウスがん幹細胞と免疫細胞との相互作用解析

Jiri Hatina Institute of Biology, Charles University・Doctor  
Analysis of Sox gene family members in sarcoma

Luke Lairson Department of Chemistry, The Scripps Research Institute・Assistant Professor  
Identification of novel chemicals that enhance or prevent oligodendrocyte precursor cell differentiation and their myelination.

Eric S Huseby Department of Pathology, The University of Massachusetts Medical School・Assistant Professor  
Study for the pathogenesis of CD4 and CD8 T cell-mediated neuroinflammation

Stephen Rawlinson Department of Microbiology, Monash University・Research Fellow  
感染症とその関連現象に関わるノンコーディングRNAの機能解明

John Chiorini National Institute of Dental and Craniofacial Research, National Institutes of Health・Senior Investigator  
Role of AKT and the lysosome regulation in the induction of lymphoma in Sjogren's syndrome patients

Andrea Stofkova Department of Physiology, Charles University・Lecturer  
Investigation of the pathogenesis of CD4 and CD8 T cell-mediated neuroinflammation

澤 新一郎 九州大学 生体防御研究所・教授  
腸骨髄球系細胞の解剖学的解析

今野 大治郎 九州大学 生体防御研究所・准教授  
グリオーマ幹細胞表面膜タンパク質に対するモノクローナル抗体群の作製

Ichiro Nakano Department of Neurosurgery, University of Alabama at Birmingham School of Medicine・Professor  
マウスグリオーマ幹細胞を用いた新規GBM治療法の開発

Stephano Spano Mello School of Medicine and Dentistry, University of Rochester Medical Center・Assistant Professor  
Dissection of functional NEAT1 lncRNA domains in pancreatic cancer

小椋 英樹 兵庫医科大学 病原微生物学講座・助教  
感染症による宿主応答と神経活性化の協調作用による疾患発症機構の解析

奥山 祐子 東北大学 大学院医学系研究科免疫学分野・助教  
免疫記憶と神経活性化の相互作用の解析

## 受賞 (平成30年度)

- 【第14回日本食品免疫学会】 食品免疫産業賞 宮崎 忠昭 平成30年11月15日
- 【JCR第5階ベーシックリサーチカンファレンス】 ポスター賞 田中 勇希 平成30年11月13日
- 【第77回日本癌学会学術総会】 The Young Scientist Award 大野 陽介 平成30年9月25日
- 【第36回日本骨代謝学会学術集会】 優秀ポスター賞 住谷 瑛理子 平成30年7月31日
- 【第72回日本栄養・食料学会】 技術賞 宮崎 忠昭 平成30年5月11日



## 研究成果

### ■ 平成30年度に発表された研究成果

#### 【RNA生体機能】

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. *Molecular cell* 70:1038-1053.e7.

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. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 115:E8660-E8667.

Yamazaki T, Fujikawa C, Kubota A, Takahashi A, Hirose T. 2018. CRISPRa-mediated NEAT1 lncRNA upregulation induces formation of intact paraspeckles. *Biochemical and biophysical research communications* 504:218-224.

Nakagawa S, Yamazaki T, Hirose T. 2018. Molecular dissection of nuclear paraspeckles: towards understanding the emerging world of the RNP milieu. *Open Biol.* 8: 180150.

Katsel P, Roussos P, Fam P, Khan S, Tan W, Hirose T, Nakagawa S, Pletnikov MV, Haroutunian V. 2019. The expression of long noncoding RNA NEAT1 is reduced in schizophrenia and modulates oligodendrocytes transcription. *NPJ Schizophr.* 5:3.

#### 【幹細胞生物学】

Yamaguchi K, Moriguchi T, Yamashita D, Ohnishi T, Kaneko S, Matoba R, Tei K, Kondo T. 2019. Plasma exosomal microRNA as a potential biomarker for glioblastoma multiform. *Hokkaido Journal of Dental Science.* 39: 94-103.

Nakatani Y, Kiyonari H, Kondo T. 2019. *Ecr4* deficiency results in extended replicative capacity of neural stem cells in a Foxg1-dependent manner. *Development.* 146: 1-9.

#### 【分子生体防御】

Takaoka A. 2018. Cancer cells deliver a suppressive cargo. *Nature Immunology* 19:207-208.

Hamada-Tsutsumi S, Naito Y, Sato S, Takaoka A, Kawashima, K, Isogawa M, Ochiya T, Tanaka Y. 2019. The antiviral effects of human microRNA miR-302c-3p against hepatitis B virus infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 49:1060-1070.

Kumar A, Kumar A, Ingle H, Kumar S, Mishra R, Verma MK, Biswas D, Kumar NS, Mishra A, Raut AA, Takaoka A, Kumar H. 2018. MicroRNA hsa-miR-324-5p Suppresses H5N1 Virus Replication by Targeting the Viral PB1 and Host CUEDC2. *Journal of Virology* 92: e01057-18.

高岡晃教, 橋爪芽衣. 2018. ウイルス感染におけるインターフェロン応答の分子機構. 医学のあゆみ, 自然免疫の最前線【感染防御にかかわる自然免疫系の機能】265 (13) 医歯薬出版

#### 【分子神経免疫】

Stofkova A, Kamimura D, Ohki T, Ota M, Arima Y, Murakami M. 2019. Photopic light-mediated down-regulation of local  $\alpha$ 1A-adrenergic signaling protects blood-retina barrier in experimental autoimmune uveoretinitis. *Scientific Reports* in press.

Fujita M, Yamamoto Y, Jiang J-J, Atsumi T, Tanaka Y, Ohki T, Murao N, Funayama E, Hayashi T, Osawa M, Maeda T, Kamimura D, Murakami M. 2019. NEDD4 Is Involved in Inflammation Development during Keloid Formation. *The Journal of Investigative Dermatology* 139:333-341.

Kijimoto-Ochiai S, Matsumoto-Mizuno T, Kamimura D, Murakami M, Kobayashi M, Matsuoka I, Ochiai H, Ishida H, Kiso M, Kamimura K, Koda T. 2018. Existence of NEU1 sialidase on mouse thymocytes whose natural substrate is CD5. *Glycobiology* 28:306-317.

Itabashi T, Arima Y, Kamimura D, Higuchi K, Bando Y, Takahashi-Iwanaga H, Murakami M, Watanabe M, Iwanaga T, Nio-Kobayashi J. 2018. Cell- and stage-specific localization of galectin-3, a  $\beta$ -galactoside-binding lectin, in a mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neurochemistry International* 118:176-184.

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. *Cell Reports* 24:2196-2210.e9.

Kamimura D, Ohki T, Arima Y, Murakami M. 2018. Gateway reflex: neural activation-mediated immune cell gateways in the central nervous system. *International Immunology* 30:281-289.

Okuyama Y, Tanaka Y, Jiang J-J, Kamimura D, Nakamura A, Ota M, Ohki T, Higo D, Ogura H, Ishii N, Atsumi T, Murakami M. 2018. Bmi1 Regulates  $\kappa$ Ba Degradation via Association with the SCF Complex. *Journal of Immunology* 201:2264-2272.

Tanaka Y, Sabharwal L, Ota M, Nakagawa I, Jiang J-J, Arima Y, Ogura H, Okochi M, Ishii M, Kamimura D, Murakami M. 2018. Presenilin 1 Regulates NF- $\kappa$ B Activation via Association with Breakpoint Cluster Region and Casein Kinase II. *Journal of Immunology* 201:2256-2263.

上村大輔, 村上正晃. 2019.「IL-6受容体の構造と機能」炎症と免疫27 (2): 67-72.

上村大輔, 村上正晃. 2018.「特異的神経回路の活性化による免疫反応の制御, ゲートウェイ反射」麻酔 増刊号67: S39.

上村大輔, 村上正晃. 2018.「睡眠障害などの慢性的なストレスはなぜ病気を引き起こすのか?」Medical Science Digest, 44(11): 9-10.

上村大輔, 村上正晃. 2018.「ストレスと免疫疾患の関連～神経系による部位特異的な血管の変容と免疫病態誘導機構」炎症と免疫 26 (5): 41-49.

上村大輔, 村上正晃. 2018.「ゲートウェイ反射 —神経系による部位特異的な血管の変容と病態誘導機構—」アレルギー・免疫 25 (6): 48-59.

上村大輔, 村上正晃. 2018.「骨格筋による局所神経免疫相互作用「ゲートウェイ反射」の活性化」実験医学 増刊 36 (7): 156-163.

#### 【癌生物】

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. *Oncogene* 37:5367-5386.

Noguchi M., Hirata N., Suizu F. :AKT keeps the beat in CLOCK's circadian rhythm. *Journal of Biological Chemistry* 293, 9137-9138, 2018 (本論文は 2018年 *Journal of Biological Chemistry* 特集号 "Genome editing" にも選出され掲載された)

#### 【分子腫瘍】

Watanabe H, Ishibashi K, Mano H, Kitamoto S, Sato N, Hoshihara 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. *Cell Reports* 23:3721-3729.

Yako Y, Hayashi T, Takeuchi Y, Ishibashi K, Kasai N, Sato N, Kuromiya K, Ishikawa S, Fujita Y. 2018. ADAM-like Decysin-1 (ADAMDEC1) is a positive regulator of Epithelial Defense Against Cancer (EDAC) that promotes apical extrusion of RasV12-transformed cells. *Scientific Reports* 8:9639.

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. *Cell Reports* 23 :974-982

Kasai, N., Kadeer, A., Kajita, M., Saitoh, S., Ishikawa, S., Maruyama, T. and Fujita, Y. (2018) The paxillin-plectin-EPLIN complex promotes apical elimination of RasV12-transformed cells by modulating HDAC6-regulated tubulin acetylation. *Scientific Reports* 8:2097.

#### 【免疫生物】

Baghdadi M, Ishizawa K, Nakanishi S, Kameda Y, Umeyama Y, Endo H, Wada H, Bogen B, Yamamoto S, Yamaguchi K, Kasahara I, Iwasaki H, Ibata M, Goto H, Takahashi S, Teshima T, Seino K. 2019. A role for IL-34 in osteolytic disease of multiple myeloma. *Blood Advances* 3: 541-551.

Baghdadi M, 清野研一郎. 2018. Interleukin-34, がんの治療標的としての可能性. *臨床免疫・アレルギー科* 70:422-428.

Baghdadi M, Endo H, Takano A, Ishikawa K, Kameda Y, Wada H, Miyagi Y, Yokose T, Ito H, Nakayama H, Daigo Y, Suzuki N, Seino K-I. 2018. High co-expression of IL-34 and M-CSF correlates with tumor progression and poor survival in lung cancers. *Scientific reports* 8:418.

Baghdadi M, Ishikawa K, Endo H, Umeyama Y, Ataka T, Wada H, Oyama Y, Hyakushima N, Seino K-I. 2018. Enhanced expression of IL-34 in an inflammatory cyst of the submandibular gland: a case report. *Inflammation and regeneration* 38:12.

Baghdadi M, Umeyama Y, Hama N, Kobayashi T, Han N, Wada H, Seino K. 2018. Interleukin-34, a comprehensive review. *Journal of Leukocyte Biology* 104:931-951.

Komohara Y, Noyori O, Saito Y, Takeya H, Baghdadi M, Kitagawa F, Hama N, Ishikawa K, Okuno Y, Nosaka K, Seino K, Matsuoka M, Suzu S. 2018. Potential anti-lymphoma effect of M-CSFR inhibitor in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology* 58:152-160.

#### 【免疫機能】

Uchida R, Xiang H, Arai H, Kitamura H, Nishida K. 2019. L-Type Calcium Channel-Mediated Zinc Wave Is Involved in the Regulation of IL-6 by Stimulating Non-IgE with LPS and IL-33 in Mast Cells and Dendritic Cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 42:87-93.

項慧慧, 北村秀光. 2018. 担がん生体におけるTh1免疫の制御による効果的ながん免疫治療. *BIO Clinica* 33 (6): 97-100.

北村秀光, 項慧慧. がん微小環境下における効果的なTh1型免疫の導入によるがん免疫治療法の確立. *BIO Clinica* 33 (10): 67-70.

#### 【分子間情報】

Mioka T, Fujimura-Kamada K, Mizugaki N, Kishimoto T, Sano T, Nunome H, Williams DE, Andersen RJ, Tanaka K. 2018. Phospholipid flippases and Sfk1p, a novel regulator of phospholipid asymmetry, contribute to low permeability of the plasma membrane. *Molecular Biology of the Cell* 29:1203-1218.

Suito T, Nagao K, Hatano M, Kohashi K, Tanabe A, Ozaki H, Kawamoto J, Kurihara T, Mioka T, Tanaka K, Hara Y, Umeda M. 2018. Synthesis of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid-rich triacylglycerols in an endemic goby, *Gymnogobius isaza*, from Lake Biwa, Japan. *Journal of Biochemistry* 164:127-140.

#### 【プロバイオティクス】

Eguchi K, Fujitani N, Nakagawa H, Miyazaki T. Prevention of respiratory syncytial virus infection with probiotic lactic acid bacterium *Lactobacillus gasseri* SBT2055. *Scientific Reports* in press

Miyazaki T. 2018. Novel Function of DAP3 as A Tumor Suppressor Gene. *Clinical Research in Immunology* 1(1):1-3

Fujikura D, Miyazaki T. 2018. Programmed Cell Death in the Pathogenesis of Influenza. *International Journal of Molecular Sciences* 19:2065.

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. 2018. Sialylated Voltage-Dependent Ca<sup>2+</sup> Channel Binds Hemagglutinin and Mediates Influenza A Virus Entry into Mammalian Cells. *Cell Host & Microbe* 23:809-818. e5.

#### 【融合プログラム連携室】

Takimoto M, Mao P. 2018. C2orf. *Atlas of Genetics and Cytogenetics Oncology and Haematology* 22: 83-86.

Takimoto M. 2019. Multidisciplinary roles of LRRFIP1/GCF2 in Human Biological Systems and Disease. *Cells* 8: 108.

## ■ 特 許(平成30年度)

#### 【免疫機能】

免疫応答制御剤

特許第6385732号, 2018年8月17日

発明者: 北村秀光, 武富紹信, 大野陽介, 大竹淳矢, 寺田聖

出願人: 北海道大学

■ Gordon Research Seminar / Conference Cell Polarity Signaling 参加報告

分子腫瘍分野 博士後期課程3年 石橋 公二郎

この度、東市郎基金の支援を受けて2018年6月2日から6月9日にかけて、アメリカのバーモント州・マウントスノーで開催されたGordon Research Seminar / Conference Cell Polarity Signalingに参加させていただきました。本学会は、細胞極性に関する最先端の研究が多数紹介されており、特に、apico/basal polarityに重要なaPKC/Par3/Par6 complexの制御機構に関する研究や、発がんや創傷治癒と細胞極性の崩壊の関与にフォーカスした研究など、一言に細胞極性と言えど様々な観点から研究が行われており、大変刺激を受けました。私はポスター発表で、がん超初期段階におけるメカニカルテンションの関与を示す内容を発表させていただきました。細胞極性の専門家であられるシニアの先生方や、同年代の研究者たちと自身の研究に関してディスカッションを行い、今後の研究に活かせる様々な意見をいただくことができました。また、研究、生活など様々な事柄について議論しながら朝・昼・夕食を他の参加者と一緒に食べるというのがGordon Research Conferenceの大きな特徴でもあるのですが、私はそこであまり発言をすることができず、ただただご飯を食べることしかできず、自分の英語力、コミュニケーション能力の低さを痛感するとともに、大変良い経験ができ

たと思います。最後になりますが、今回このような貴重な機会を与えてくださった東市郎先生をはじめ、IGMの先生方に深く感謝申し上げます。

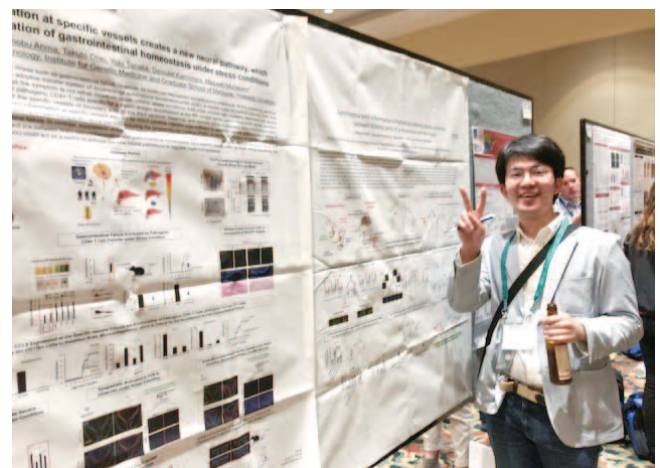


■ New Frontiers in Neuroinflammation 参加報告

大学院医学研究科基礎医学専攻 DC1年 大木 拓究人

この度は、東一郎基金の支援を受けて、キーストンシンポジウムにおけるNew Frontiers in Neuroinflammationという学会に参加させて頂きました。この学会には指導教官の村上正晃先生がゲートウェイ反射の発見にて招待講演をされました。私は、現在は、関節リウマチにおける左右対称性の病変がどのように形成されるのかを神経免疫学とゲートウェイ反射の観点から解明しようと実験を進めており、キーストンシンポジウムでは本テーマに関しポスター発表を行いました。海外の学会での発表は初めてであり、日本より議論は活発ではありましたが、大きなレベルの差は感じず、むしろ日本でも研究は十分できると感じました。ただ、海外の友人を作るのは、論文を通したり、実際にどこでどのような研究が行われているのかを知るためには重要であると感じました。

この度の学会における経験を励みに、さらに研究に邁進していきたいと思えます。最後になりましたが、このような機会を与えて下さいました、東市郎先生をはじめ、村上所長及びIGMの先生方に深く感謝いたします。また、研究や学会発表に際し、ご指導下さった村上正晃先生、上村大輔先生、有馬康伸先生には謹んで感謝申し上げます。



■ 13<sup>th</sup> scientific and annual meetings of European Society of Coloproctology 参加報告

免疫機能学分野 木井 修平

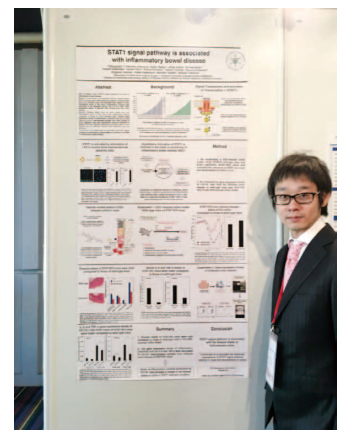
この度、東市郎基金の支援を受けて2018年9月26-28日にかけてフランスのニースで開催されました13<sup>th</sup> scientific and annual meetings of European Society of Coloproctologyに参加させていただきました。学会では、癌、炎症性腸疾患の治療方法や研究などについての報告が多く見られ、活発な議論がなされておりました。参加者はヨーロッパのみならず世界中から来られており、癌および炎症性腸疾患を克服することが喫緊の課題であるということを再認識させられました。



私はポスター発表で炎症性腸疾患の発症におけるSTAT1の関与について

発表し、マウスのDSS大腸炎の発症、増悪においてSTAT1シグナルが関与している可能性について示唆しました。

今回このような機会を与えていただいた東市郎先生をはじめ、村上所長及び研究所の皆様にご心より感謝申し上げます。本学会で学んだことを生かして、今後も研究に尽力していきたいと思えます。



遺伝子病制御研究所の研究所一般公開は今年で7回目の開催となり、好天にも恵まれたこともあり、昨年の8割増しとなる延べ761名の方々にご来場いただきました。生命科学の最先端研究を紹介する「サイエンストーク」(写真1)では、3名の先生がそれぞれ「病は気からを科学する」、「ここまで進んだ〜最新のがん免疫治療」、「ゲノムの暗黒物質に迫る」というタイトルで講演を行いました。このサイエンストーク以外ではなかなか聴く機会のない生命科学の最先端のトピックに、立ち見も出るほどの盛況ぶり、質疑応答や恒例のクイズコーナーも大いに盛り上がりました。

「体験学習コーナー」では、6研究室が研究室を開放し、来場者に切片作成などの実験や、生きたがん細胞、iPS細胞や染色標本の顕微鏡での観察などを体験していただきました。人数制限のあるコーナーは早々と満員御礼となり(写真2)、来場者の方々も日常では出来ない体験を楽しまれたようです。また、「パネル展示コーナー」では3研究室が出展しました。ここでは現場の研究者と対面で研究内容についてのレクチャーが行われました。

一般公開は、私たちにとって「アウトリーチ活動」の一環でもあり、多くの市民の皆様へ日頃の研究成果を公開し、当研究所の社会的な役割を広く認識していただくことは、重要な社会的責務であると考えております。また、将来の研究人材の育成という観点から、3年前から当研究所の所内公開は、対象年齢をやや上げて、中学生・高校生以上に科学や研究の面白さや重要性を実感してもらうことを目指しております。そのため、来場者を実際に各研究室の中までご案内し、研究内容やその進め方について対話・実践形式で紹介することに重きを置いています。来場者から寄せられた感想の中に

も、「研究者を目指したい」「子どもをこの道に進ませたい」というものもあり、研究の難しさや重要性、その先にある達成感について、多少なりとも伝えることが出来たのではないかと思います。一方、小さなお子さま連れの来場者には内容が少し難しかった面もあるようですが、今まで見たことがない珍しい実験装置の数々を目の当たりにして、興味を持っていただけたようです。来年以降も、来場者楽しんでいただけるよう努めていきたいと思っております。



2018年度IGM 一般公開ポスター



写真1 サイエンストーク



写真2 体験学習コーナー満員御礼

## 新任教員紹介

IGM News Letter Vol.10以降に採用された教員

### がん制御学分野 教授 園下 将大

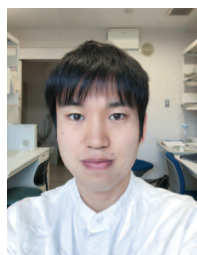


みなさんこんにちは、園下将大と申します。2018年9月に当研究所に着任いたしました。これが札幌や北大との初めてのご縁ですが、既に公私にわたり周囲の方々からとても温かいお気遣いをいただいております、大変感激しております。この場を借りてお礼申し上げます。

今回の着任にあたっては、当研究所にて新規分野を開設することをお許しいただきました。現在先進国で非常に大きな問題となっている病気、がん。今や日本人の3人にひとり、がんのために亡くなっています。猛威を振るっているのがんを何とかコントロール可能な病気に変えたいとの思いから、研究室名を「がん制御学分野」と名付けました。培養がん細胞、遺伝子改変マウス、ショウジョウバエなど複数のがんモデル実験系を駆使して、がん発生の機序解明と新規治療法の開発に取り組んで参ります。

以後、折に触れてご指導ご鞭撻を賜ることができましたら大変幸いに存じます。どうぞよろしくお願い申し上げます。

### 幹細胞生物学分野 助教 池田 直輝



2018年4月より幹細胞生物学分野 助教に赴任致しました池田 直輝と申します。私は、東京薬科大学生命科学部免疫制御学研究室(田中正人教授)に学部4年から博士課程まで所属し、免疫学に関する研究の知識や手技を学んできました。そして、2018年3月に炎症の回復期に出現する新規単球サブセットの機能解析に関する研究で博士号を取得しました。今回、幹細胞生物学分野の近藤亨先生から癌幹細胞と免疫細胞に関連する興味深いお話を頂き、研究させていただく機会を得ました。

ごく最近、免疫チェックポイントと癌治療に関する研究で本庶佑先生がノーベル賞を受賞なさり、免疫をターゲットにした治療法が注目を集めています。私も、これまでの免疫学の知識を活かして少しでも社会に貢献できるよう、日々の研究に取り組んでいます。まだまだ研究経験も浅く、至らぬ点が多々あるとは思いますが、ご指導ご鞭撻のほど宜しくお願い致します。

## 分子神経免疫学分野 助教 田中 勇希



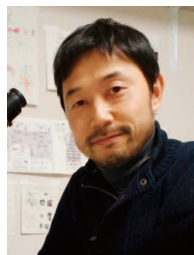
2018年4月より分子神経免疫学分野の助教に赴任いたしました田中勇希と申します。私は筑波大学大学院にて関節炎モデルにおける、自己反応性T細胞特異的に発現する分子の機能解析で修士号、博士号を取得しました。筑波大学在籍中に、神経免疫学という分野があることを知り、博士取得後すぐに北海道大学遺伝子病制御研究所・分子神経免疫学分野(村上正晃教授)の門をたたき、家族性アルツハイマー病の関連遺伝子であるpresenilin1の炎症回路活性化機構の解明を最初のテーマとしました。現在は「病は気から」の分子機序の一部を明らかにしたストレスゲートウェイ反射にかかわる実験を行っております。助教という立場になりポストドク時代とは異なるプレッシャーを感じておりますが、遺伝子病制御研究所の一員として成果を出せるよう誠心誠意日々の業務に取り組んでいく所存です。至らぬ点が多々あるかと存じますが、ご指導、ご鞭撻の程よろしくお願い申し上げます。

## 分子腫瘍分野 助教 谷村 信行



2018年11月より分子腫瘍分野の助教として着任致しました谷村信行と申します。私は2006年に京都大学理学部を卒業し、2013年に京都大学大学院生命科学科の石川冬木先生の研究室にて、マウスES細胞の分化多能性維持機構に関する研究により博士号を取得しました。その後、ウィスコンシン大学マディソン校のEmery H. Bresnick先生の研究室にてリサーチアシソシエイトとして勤務し、赤血球分化に関する研究を行いました。昨年帰国し、現在、藤田恭之先生の研究室にて、がん発生の初期段階における正常細胞によるがん抑制機構と考えられる細胞競合の研究を行っています。新しい環境のもと多くのことを学ばせて頂いていることに感謝しつつ、少しでも本研究所に貢献できるよう努力する所存です。御指導御鞭撻の程、どうぞよろしくお願い申し上げます。

## 分子腫瘍分野 講師 田守 洋一郎



2018年6月より、分子腫瘍分野の講師に赴任致しました田守洋一郎と申します。私は、2015年に北海道大学大学院理学研究科生物科学専攻で博士号を取得しました。博士号取得後すぐに渡米し、ニューハンプシャー州ダートマス大学のDr. Albert Erivesの研究室でポストドク研究員として、ショウジョウバエを用いた進化発生生物学の研究を始めました。しかし研究室の資金の関係で翌2006年にはそこを去り、フロリダ州立大学のDr. Wu-Min Dengの研究室に移籍しました。Dr. Dengの研究室では、当時ロンドンのUCLにあった藤田恭之先生の研究室との共同研究が始まるところで、日本人だからちょうどいいだろうとの理由で、私が藤田先生との共同研究を担当することになりました。この共同研究で新しく発見した遺伝子が細胞競合という細胞間の拮抗作用に関わっていることが分かってからは、細胞競合に魅せられてこの現象を中心に様々な研究を行ってきました。2014年に日本に帰国してから4年間、静岡県三島市にある国立遺伝学研究所にて助教として研究を続けてきましたが、これまでの縁もあり、今回藤田先生の研究室と一緒に細胞競合の研究を行えることになりました。これまでの経験を存分に活かして研究と教育に邁進する所存ですので、どうぞよろしくお願い致します。

## 動物機能医科学研究室 助教 長谷部 理絵



2018年11月1日付で動物機能医科学研究室助教に着任しました。私は北海道大学 獣医学部4年次から比較病理学教室に所属し、そのまま大学院に進学して博士号を取得しました。その後、北大 人獣共通感染症リサーチセンター、米国立NIH ロッキーマウンテン研究所の博士研究員、北大 獣医学部の教員を経て、遺制研でお世話になることになりました。これまではヘルペスウイルス、フラビウイルス、プリオン、*Listeria monocytogenes*の研究を行ってきました。少し節操がないように思われるかもしれませんが、自分の中では「病原体と宿主応答に関わる研究」と位置付けています。遺制研では感染癌拠点の仕事が主要任務であり、ヒトパピローマウイルス感染に起因する癌における宿主反応や宿主の遺伝的要因を明らかにしていきたいと考えております。日々研究活動に邁進し、微力ながら拠点プロジェクトの推進に貢献していきたいと考えておりますので、ご指導ご鞭撻を賜りますようよろしくお願い申し上げます。

## 遺制研イベント

平成30年度遺伝子病制御研究所では下記の通りイベントが開催されました。また、下記のイベントが予定されています。

- 平成30年6月2日  
遺伝子病制御研究所一般公開(オーガナイザー:二宮 賢介)
- 毎月1回  
ランチミーティング(オーガナイザー:澤 新一郎、園下 将大)
- 平成30年7月17日  
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(オーガナイザー:村上 正晃)
- 平成30年7月21日~22日  
第52回日本ウイルス学会北海道支部会「ウイルスと宿主間の相互ネットワーク」(オーガナイザー:高岡 晃教)
- 平成30年8月7日  
The 2nd GI-CoRE GSQ, GSB, & IGM Joint Symposium(オーガナイザー:村上 正晃)
- 平成30年9月30日  
医学部フラテ祭ラボ見学(オーガナイザー:村上 正晃)
- 平成30年11月5日~7日  
Japan-Australia joint RNA meeting 2018(オーガナイザー:廣瀬 哲郎)
- 平成30年12月17日  
第9回IGM研究成果発表会(オーガナイザー:水津 太)

- 平成31年1月9日  
札幌北高校・南高校職場体験(オーガナイザー:村上 正晃)
- 平成31年1月25日  
第4回北大・部局横断シンポジウム(オーガナイザー:山崎 智弘)
- 平成31年3月14~15日  
第8回細胞競合コロキウム(オーガナイザー:藤田 恭之)
- 平成31年3月27日  
「感染・免疫・がん・炎症」シンポジウム(オーガナイザー:高岡 晃教)
- 平成31年3月27日~28日  
北大こども研究所(オーガナイザー:高岡 晃教)



## IGM News Letter 第11号

発行人: 遺伝子病制御研究所

〒060-0815 札幌市北区北15条7丁目

TEL:011-706-5139