

IGM News Letter

目次

■ 就任挨拶 はじめに	1	■ 研究成果	5~7
■ 共同利用・共同研究拠点 採択者課題のお知らせ	2~4	■ 新任教員紹介	8
■ 報告	4・5	■ 遺制研イベント	8
■ 受賞	5		

はじめに



遺伝子病制御研究所 (Institute for Genetic Medicine, IGM) は、免疫科学研究所と医学部附属癌研究施設が統合して 2000 年 4 月に発足しました。

「がん」は遺伝子の異常によって引き起こされる代表的な疾患の一つですが、近年の研究により、多くの病気が

遺伝子の異常や機能・発現の変化によって引き起こされることが分かってきました。従って病気の克服には関連する遺伝子の機能を解明することが非常に重要な戦略となっています。私達の研究所では、「がん、免疫、感染、炎症」を主たるキーワードに遺伝子の機能やその異常と病気との関係を解明し、その成果を病気の治療法の開発へと繋げるべく研究活動を行なっています。

研究組織は、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から成り、総数 12 の研究室で構成されています。研究スタッフは 2020 年 9 月現在で、教授 10 名 (特任を含む)、准教授 6 名、講師 3 名、助教 10 名の教員と、6 名の博士研究員により構成されています。研究スタッフの教育、研究活動は、7 名の技術職員と 5 名の研究支援推進員、11 名の非常勤職員により支えられています。大学院教育は、医学院、総合化学院、生命科学院、獣医学院の協力講座として、留学生も含めて 100 名前後の修士および博士課程の大学院生を受け入れて研究指導を行なっています。総勢百数十名の研究所員が、オリジナルな研究成果を世界に発信することを目標に掲げて、日々研究に打ち込んでいます。

国立大学附置研究所は、共同利用・共同研究活動を通じて、関連の研究者コミュニティに役立つことも求められています。その旗印として、2008 年に「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。研究所内に感染癌研究センターを設置して感染癌の研究を推進すると共に、本ニュースレターにも報告しているように、「感染、免疫、がん、炎症」をキーワードに多くの国内外の研究者の皆さんに来所いただいて共同利用・共同研究を支援、推進しています。加えて、感染癌をはじめとした様々な

北海道大学遺伝子病制御研究所 所長 田中 一馬

研究集会の開催も支援しています。

また、研究活動を市民の方々に認知していただくアウトリーチ活動や若手研究者の育成も積極的に行なっています。大学祭に合わせた研究所一般公開において、市民公開講座、ポスター展示などを行なっています。また、札幌北高校の職場体験授業を支援するため、生徒達を受け入れて生命医科学研究を紹介しています。学外への出張講義なども積極的に行なっており、特に、例年恒例となった幼稚園での出張授業「まもるんじゃー」では、小さな子供達に広くわかりやすく免疫学の基礎を教えています。また、小学生を対象とした「北海道大学こども研究所」も主催し、未来の研究者の育成に励んでいます。若手研究者育成として、東市郎名誉教授のご厚意により創設された『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発表の機会を得ています。また、IGM 独自の取組として、北大内における若手研究者の生命科学研究を活発化するために、北大・部局横断シンポジウムを主催しています。このシンポジウムが契機となって、北大若手研究者間の共同研究、融合研究が促進されています。

2020 年は新型コロナウイルスの出現で社会活動や経済活動にかかってない規模の打撃が生じており、ワクチンの開発をはじめ、その克服へ向けて様々な研究活動が世界的に展開されています。当研究所でも免疫応答やウイルスを専門とする研究グループが迅速に研究を開始いたしました。また、PCR 検査の拡充が叫ばれる中、6 月に札幌市保健所から衛生検査所としての認定を受けました。北海道大学附属病院の後方支援という形で PCR 検査でも貢献して参ります。一方で、上述したような例年の活動は中止を余儀なくされているものも出始めていますが、できるだけ Web 開催等の手段を用いて附置研究所としての役割を果たしていきたいと考えています。

IGM が発信する研究活動の成果は世界的なレベルで重要かつオリジナルであることが求められます。これを達成するのは容易なことではありませんが、私たちは、日々努力を怠らず、世界から注目される研究所であることを目指して、邁進していきたいと思っています。今後とも皆様のご理解とご支援、ご指導を頂けますよう、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研究拠点」に関わる最先端研究を国内外の多くの研究機関と共同して推進し、国際的な研究拠点形成を目指しています。現在実施している共同研究は、
(1) 一般共同研究を国外6施設と国内22施設、(2) 萌芽的共同研究を国外6施設と国内9施設との間で実施しました。平成31年

度の採択課題の一覧を以下に示します(なお、研究集会は3課題が採択されましたが、コロナ禍によって開催は中止されました。)

共同利用・共同研究推進室・感染癌研究センター
センター長 村上 正晃

一般共同研究

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
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 during virus infection and cancer. (The Fourth Phase)
丸山 光生 国立長寿医療研究センター 研究所・副所長
加齢に伴う感染、炎症に関わる免疫系シグナルの変化と個体老化における制御メカニズムの解析
早川 清雄 東京医科歯科大学 共同研究施設 分子解析研究室・助教
脂質が関与する自然免疫応答の制御機構の解析
Jason Matthews Institute of Genetic Medicine University of Oslo・Professor
The ADP-Ribosyltransferase, TIPARP, and mono-ADP-ribosylation are critical mediators of AHR-dependent regulation of inflammation and immune responses
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
笹井 紀明 奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 発生医科学研究室・准教授
眼疾患モデルマウスにおけるグリア細胞の増殖制御
武富 紹信 北海道大学 大学院医学研究科・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
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
田井中 一貴 新潟大学 脳研究所システム脳病態学分野・テニュアトラック教授
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
藤倉 大輔 北里大学 獣医学部動物管理室・准教授
がん、感染に関わる炎症性単球サブセットの機能解析
Dagmar Stoiber-Sakaguchi Medical University of Vienna・Professor
Analysis of innate immune cells in cancer development
根岸 英雄 東京大学 医科学研究所感染免疫部門ワクチン科学分野・特任講師
自然免疫応答を介して炎症を惹起する内在性RNAの解析
古賀 貴子 東京大学 医科学研究所国際粘膜ワクチン開発センター粘膜バリア学分野・特任准教授
骨と神経の相互作用による炎症制御機構の解析
今野 大治郎 九州大学 生体防御医学研究所 病理生理学分野・准教授
新規グリオーマ幹細胞表面マーカー分子の探索
酒井 祥太 国立感染症研究所 細胞化学部・主任研究官
生体膜脂質スフィンゴミエリンの新規生合成・輸送経路の解明
田口 友彦 東北大学大学院 生命科学系研究科・教授
自然免疫応答に関わるゴルジ体膜脂質ドメインの動態解析
John Chiorini US National Institutes of Health・Senior Investigator
Role of AKT and the lysosome regulation in the induction of Lymphoma in Sjogren's syndrome patients
梶原 健太郎 大阪大学 微生物病研究所・助教
Src発現による細胞逸脱の分子メカニズムの解明
大竹 淳矢 聖路加国際大学 医科学研究所・研究院
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
太田 明夫 神戸医療産業都市推進機構 先端医療研究センター 免疫機構研究部・部長
細胞外アデノシンによるT細胞の機能分化と慢性炎症性疾患の制御機構解明

橋本 真一 和歌山県立医科大学 先端医学研究所・教授
 IL-6シグナルカスケードを標的とした感染症の慢性化とがん発症の分子基盤解明および感染がん治療への応用

西田 圭吾 鈴鹿医療科学大学 薬学部・准教授
 担がん生体・腫瘍微小環境におけるミエロイド系細胞群の新規制御機構解明とその制御によるがん治療効果

田中 沙智 信州大学 農学部・准教授
 乳酸菌摂取による腸内細菌叢を介した宿主免疫および生体恒常性維持機構の解明と疾患予防に関する研究

大島 正伸 金沢大学 がん進展制御研究所・教授
 大腸がん転移再発における炎症性微小環境の役割

青木 正博 愛知県がんセンター研究所 がん病態生理学分野・分野長
 大腸がん悪性化進展に伴う炎症・免疫細胞の動態変化の研究

田中 敦 国立大学法人 山形大学大学院 医学研究科 創薬科学講座・准教授
 ミトコンドリア鉄動態に着目したがん発生機序解明と治療薬探索

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

小布施 力史 大阪大学 理学研究科生物科学専攻・教授
 ヘテロクロマチンボディー形成におけるノンコーディングRNAの役割

上田 潤 旭川医科大学 教育研究推進センター・准教授
 ゲノム編集動物作製のための技術開発とそれを利用した排尿機能障害、雄性不妊疾患モデル動物の作製

青木 伊知男 量子科学技術研究開発機構 量子生命科学領域 量子制御MRIグループ・グループリーダー
 高磁場MRI分子イメージングによる脳の炎症変化の解析と新規造影剤の開発

Neil A. Mabbott University of Edinburgh・Professor
 Influence of chronic stress condition on neuroinvasion of prions and progression of prion disease

小林 純子 北海道大学 医学研究院・講師
 ストレスによるリステリア脳幹脳炎発生機序の解明

Mark D. Zabel Colorado State University・Professor
 Function of complement factors on neuron-glia crosstalk in prion disease

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
 免疫とがんの若手研究者の交流 in Hokkaido

村上 正晃 分子神経免疫学分野
 ネオ細胞競合コロキウム—生体システムインテグレーションの可能性—

萌芽的共同研究

Jie Wan Max Planck Institute
 In vitro reconstitution of paraspeckles with NEAT1 ncRNA and PRD-RBPs

芦野 滋 東京女子医科大学
 ウイルス感染による呼吸器疾患増悪メカニズムの解明

築地 仁美 名古屋市立大学
 Effects of SSA on nuclear long noncoding RNAs

Charles Bond The University of Western Australia
 Biophysical characterization of the paraspeckle proteins

谷野 美智枝 旭川医科大学
 がん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

刑 飛 中国医科大学付属盛京病院
 MAVS の遺伝学的背景に基づいたHBV 感染及びHBV 肝癌発症リスク評価へ向けた研究

Morgane GOURVEST Inserm/Université Paul Sabatier UMR1037
 Molecular mechanism of the regulation of histone genes by U7 snRNA

Archa Fox The University of Western Australia
 Functional analysis of NEAT1 deletion mutants

Tatyana Shelkownikova Cardiff University
 Construction of NEAT1 deleted hES cell lines

芝 大 宇宙航空研究開発機構
 慢性炎症および臓器関連に対する微小重量および過剰重力の影響の解析

Andrea Stofkova Charles Universit
Study of the mechanism of the light gateway reflex

Sidonia FAGARASAN RIKEN
Study of immune-related metabolomes for biosystem integration

岩野 智 理化学研究所
In vivoイメージングによる生体システムインテグレーション研究

宮島 倫生 理化学研究所
免疫関連メタボローム解析による生体システムインテグレーションの解析

真鍋 一郎 千葉大学
代謝・免疫・神経・循環システムの連携による生体システムインテグレーションの解析

村松 里衣子 国立精神・神経医療センター
神経系・血管系・免疫系のクロストークによる生体システムインテグレーションの解析

茶本 健司 京都大学
免疫チェックポイント分子による生体システムインテグレーション制御

中村 和弘 名古屋大学
神経刺激による生体システムインテグレーション研究

山下 俊英 大阪大学
神経障害モデルでの新規病態制御機構の同定

本庶 佑 京都大学
PD-1分子による臓器連関制御機構の解明

宮脇 敦史 理化学研究所
バイオイメージングを用いた臓器連関調節機構の解析

報告

■ RNA 2019 参加報告

RNA生体機能分野 D2 高桑 央

この度、東一郎基金の支援を受けて2019年の6月11日から6月16日にかけて、ポーランドのクラクフで開催されたRNA 2019という学会に参加させていただきました。本学会では、RNAのスプライシングや翻訳制御機構、化学修飾、長鎖から短鎖のノンコーディングRNAといった、RNAに関する最先端の研究が数多く紹介されておりました。

私はポスター発表で、NEAT1長鎖ノンコーディングRNAとRNA結合タンパク質を介した液-液相分離機構に関する発表をさせていただきました。海外での学会発表は今回が初めてで、自分のコミュニケーション能力の低さを痛感する場面もありましたが、海外の研究者の方々とのディスカッションを通じて、自身の研究をまとめていく上で必要な点を認識し、今後の研究に活かすことのできる非常に有意義な時間を過ごすことができましたと思います。

最後にはなりますが、今回このような貴重な機会を与えてくださいました、東市郎先生をはじめ、研究所の先生方に心より感謝申し上げます。本学会で学んだことを活かして今後も研究に励んでいきたいと思っています。



■ 東市郎基金の報告

この度、東市郎基金の支援を受けて、2019年9月13日に若手研究者支援を目的とした北海道大学遺伝子病制御研究所 生命科学シンポジウムが開催されました。演者は、世界的なアポトーシス研究を行う大阪大学免疫学フロンティア研究センター免疫・生化学 教授の長田重一先生と若手研究者でがんの先端的研究を行う旭川医科大学病理学講座免疫病理分野 准教授の大栗敬幸先生をお招きしました。会場には50名ほどの方が参加され、東市郎先生をはじめ、当研究所以外の方々もたくさん集まりました。

長田先生は、もともとサイトカイン研究者でありましたが、Fas分子のクローニングから現在のライフワークであるアポトーシス研究を行っている世界的な研究者です。これまでに1994年位Behring賞をご受賞されたのを皮切りに1989年朝日賞、2000年学士院賞・恩賜賞、2001年に文化功労者、2013年に慶應医学賞をご受賞され、2015年アメリカ科学アカデミー外国人会員に選出されています。大栗先生は、がん発生に対する免疫の影響の解明などの先駆的な成果を上げており、2019年日本癌学会奨励賞を受賞されています。また、旭川医科大学の研究者の集まりである「旭医若者・研究者の会」の発起人でもあり、研究者同士の交流を積極的に推進しています。シンポジウムでは、大栗先生が「がん免疫療法の標的抗原を考える～免疫チェックポイント阻害剤の先へ～」、長田先生が「死細胞の貪食と細胞膜の非対称性フリッパーゼとスクランブラーゼ」のご演題で、両先生ともに情熱的な発表が行われました。シンポジウム終了後の意見交換会においてもディスカッションは絶えず、研究者同士の幅広い交流が行われました。両先生方に感謝するとともに、このような機会を与えてくださった東市郎先生に謹んで感謝申し上げます。



■ 2019 一般公開報告

遺伝子病制御研究所の研究所一般公開は今年で8回目の開催となりました。好天にも恵まれたこともあり、昨年よりも増えて延べ557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「ハエと一緒に薬さがし ～抗がん剤探しの旅～」、「モデル生物-医学・生物学の小さな役者たち」、「正常細胞ががん細胞を駆逐する!」というタイトルで講演を行いました。一般の方々には、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、質疑応答や恒例のクイズコーナーも大いに盛り上がりしました。

「体験学習コーナー」では8研究室が研究室を開放し、マウスの全身切片作成や、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(写真2)。人数制限のある体験学習は早々と満員御礼となり、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研究室が展出了。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、最先端研究への理解を深めるという観点から、4年前から当研究所の一般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います。今回も、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・実践形式で紹介いたしました。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考えています。一方で、小学生やより小さなお子さま連れの方々には内容が少し難しかった面もあるようですが、家にも小学校にもない珍しい実験装置の数々が小さな来場者には非常に好評でした。来年以降も一般の方々に幅広く、楽しんでいただける一般公開を開催するよう努めていきたいと思っております。



■ 2019年度(第5回)北海道大学部局横断シンポジウム開催報告

2019年11月6日(水)に北海道大学医学部学友会館フラテホールにて北海道大学部局横断シンポジウム「新世代の融合研究を目指して」が行われました。本学内の26部局から若手研究者の世話人が選出され、企画から運営まで実施しました。参加者は学内外から323名で、講演とポスター発表が行われました。特別講演は、IGM拠点の共同研究者である新潟大学脳研究所の田井中一貴先生とがん研究会がん研究所の高橋暁子先生にて実施された。また、本学執行部から300万円が若手研究者が提案する分野融合研究に助成され、IGMの長谷部助教、大塩助教を含む6名の若手研究者に支給された。また、分子腫瘍分野の小橋さんがベストポスター賞を受賞しました。その他の受賞者を含む受賞者一覧は以下に記載します。

ベストプレゼンテーション賞は、第1位:石原誠一郎(先端生命科学研究院)、第2位:倉賀野正弘(室蘭工業大学大学院[元工学研究院])、第3位:大村優(医学研究院)の3名、ベストポスター賞は、第1位:小橋功紀(遺伝子病制御研究所)、第2位:笹森瞳(医学院)、第3位:鈴木裕貴(医学研究院)の3名が受賞しました。

若手研究者融合研究助成は、田中暢明(理学研究院)、藤田雅紀(水産科学研究院)、相馬雅代(理学研究院)、高野勇太(電子科学研究所)、長谷部理絵(遺伝子病制御研究所)、大塩貴子(遺伝子病制御研究所)の6名でした。



受賞 (R1年度)

【公益財団法人 飯島藤十郎記念食品科学振興財団】

【RNAフロンティアミーティング 2019】

【北海道大学共同利用・共同研究拠点アライアンス 部局間シンポジウム】

【第48回日本免疫学会】

飯島藤十郎食品技術賞受賞 宮崎 忠昭 2019年4月22日

ベストプレゼンテーション賞(MBL賞) 高桑 央 2019年10月9日

最優秀ポスター賞 項 慧慧(シャン フィフイ) 2019年10月31日

ベストプレゼンテーション賞 高橋 伸彦 2019年12月



研究成果

■ 令和元年度に発表された研究成果

【RNA生体機能】

Gast M, Rauch BH, Haghighi A, Nakagawa S, Haas J, Stroux A, Schmidt D, Schumann P, Weiss S, Jensen L, Kratzer A, Kraenkel N, Müller C, Börnigen D, Hirose T, Blankenberg S, Escher F, Kühl AA, Kuss AW, Meder B, Landmesser U, Zeller T, Poller W. Long noncoding RNA NEAT1 modulates immune cell functions and is suppressed in early onset myocardial infarction patients. *Cardiovasc Res*. 2019 Nov 1;115(13):1886-1906.

Modic M, Grosch M, Rot G, Schirge S, Lepko T, Yamazaki T, Lee FCY, Rusha E, Shaposhnikov D, Palo M, Merl-Pham J, Cacchiarelli D, Rogelj B, Hauck SM, von Mering C, Meissner A, Lickert H, Hirose T, Ule J, Drukker M. Cross-Regulation between TDP-43 and Paraspeckles Promotes Pluripotency-Differentiation Transition. *Mol Cell*. 2019 Jun 6;74(5):951-965.e13.

Aly MK, Ninomiya K, Adachi S, Natsume T, Hirose T. Two distinct nuclear stress bodies containing different sets of RNA-binding proteins are formed with HSATIII architectural noncoding RNAs upon thermal stress exposure. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019 Aug 20;516

(2):419-423.

Adriaens C, Rambow F, Bervoets G, Silla T, Mito M, Chiba T, Asahara H, Hirose T, Nakagawa S, Jensen TH, Marine JC. The long noncoding RNA NEAT1_1 is seemingly dispensable for normal tissue homeostasis and cancer cell growth. *RNA*. 2019 Dec;25(12):1681-1695.

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. *EMBO J*. 2020 Feb 3;39(3):e102729.

Isobe M, Toya H, Mito M, Chiba T, Asahara H, Hirose T, Nakagawa S. Forced isoform switching of Neat1_1 to Neat1_2 leads to the loss of Neat1_1 and the hyperformation of paraspeckles but does not affect the development and growth of mice. *RNA*. 2020 Mar;26(3):251-264.

Hirose T, Yamazaki T, Nakagawa S. Molecular anatomy of the architectural NEAT1 noncoding RNA: The domains, interactors, and biogenesis pathway required to build phase-separated nuclear paraspeckles. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2019 Nov;10(6):e1545.

Yamazaki T, Nakagawa S, Hirose T. Architectural RNAs for Membraneless Nuclear Body Formation. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 2020 Feb 4. pii: 039404.

Ninomiya K, Hirose T. Short Tandem Repeat-Enriched Architectural RNAs in Nuclear Bodies: Functions and Associated Diseases. Noncoding RNA. 2020 Feb 20;6(1). pii: E6.

高桑央, 山崎智弘, 廣瀬哲郎 ノンコーディングRNAにより誘導される核内構造体形成機構, 実験医学 (2019) 6月号 1398-1404

廣瀬哲郎 細胞内構造を支配するncRNA, 「医学のあゆみ」269巻4号 2019年4月27日 p.277-282 (2019)

山崎智弘, 廣瀬哲郎 lncRNAの機能と関連疾患について, 別冊「医学のあゆみ」マイクロRNA研究の進歩 (2019)

【幹細胞生物学】

Yatsuzuka A, Hori A, Kadoya M, Matsuo-Takasaki M, Kondo T, & Sasai N. GPR17 is an Essential Component of the Negative Feedback Loop of the Sonic Hedgehog Signalling Pathway in Neural Tube Development. Development 146, 1-10, 2019. DOI: 10.1242/dev.176784

Hori A, Nishide K, Yasukuni Y, Haga K, Kakuta W, Ishikawa Y, Hayes MJ, Ohnuma SI, Kiyonari H, Kimura K, Kondo T, & Sasai N. Prominin-1 modulates Rho/ROCK-mediated membrane morphology and calcium-dependent intracellular chloride flux. Sci. Rep. 9, 15911, 2019. DOI: 10.1038/s41598-019-52040-9.

Echizenya S, Ishii Y, Kitazawa S, Tanaka T, Matsuda S, Watanabe E, Umekawa M, Terasaka S, Houkin K, Hata T, Natsume T, Maeda Y, Watanabe S, Hagiwara S, & Kondo T. Discovery of a new pyrimidine synthesis inhibitor eradicating glioblastoma-initiating cells. Neuro Oncol. 22, 229-239, 2020. DOI: 10.1093/neuonc/noz170.

Sasai N, Toriyama M, & Kondo T. Hedgehog signal and genetic disorders. Frontier in Genetics. 10, 1103, 2019. DOI: 10.3389/fgene.2019.01103. eCollection 2019

【分子生体防御】

Hashizume, M., Aoki, K., Ohno, S., Kitaichi, N., Yawata, N., Gonzalez, G., Nonaka, H., Sato, S., & Takaoka, A. (2019). Disinfectant potential in inactivation of epidemic keratoconjunctivitis-related adenoviruses by potassium peroxymonosulfate. European journal of ophthalmology, In press.

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(8), 1060-1070.

Takaoka A, Yamada T. Regulation of signaling mediated by nucleic acid sensors for innate interferon-mediated responses during viral infection. Int Immunol. 2019;31(8):477-488.

Maruyama M, Sakamoto A, Morita Y, Takaoka A. Yakugaku Zasshi. 2020;140(3):391-393.

高岡晃教, 新谷紀享. I型, III型インターフェロンファミリー. 医学のあゆみ 2019; 271(5): 433-443.

【分子神経免疫学】

Higuchi, H., D. Kamimura, J.-J. Jiang, T. Atsumi, D. Iwami, K. Hotta, H. Harada, Y. Takada, Y. H. Kanno-Okada, K. Hatanaka, Y. Tanaka, N. Shinohara, and M. Murakami. Orosomucoid 1 is involved in the development of chronic allograft rejection after kidney transplantation. Int Immunol. 2020 Jan 13. In press. doi: 10.1093/intimm/dxaa003.

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. 2019 Accepted. DOI: 10.1002/art.41182

Hashimoto, S., S. Furukawa, A. Hashimoto, A. Tsutsumi, A. Fukao, Y. Sakamura, G. Parajuli, Y. Onodera, Y. Otsuka, H. Handa, T. Oikawa, S. Hata, Y. Nishikawa, Y. Mizukami, Y. Kodama, M. Murakami, T. Fujiwara, S. Hirano, and H. Sabe. ARF6 and AMAP1 are major targets of KRAS and TP53 mutations to promote invasion, PD-L1 dynamics, and immune evasion of pancreatic cancer. PNAS 2019 Aug 9. pii: 201901765. doi: 10.1073/pnas.1901765116. (PubMed)

Nishida, K., A. Hasegawa, A. S. Yamasaki, R. Uchida, W. Ohashi, Y. Kurashima, J. Kunisawa, S. Kimura, T. Iwanaga, H. Watarai, K. Hase, H. Ogura, M. Nakayama, J. Kashiwakura, Y. Okayama, M. Kubo, O. Ohara, H. Kiyono, H. Koseki, M. Murakami, and T. Hirano. Mast cells play role in wound healing through the ZnT2/GPR39/IL-6 axis. Sci Rep. 2019 Jul 25;9(1):10842. doi: 10.1038/s41598-019-47132-5. (PubMed)

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. J Exp Med. Jun 3;216(6):1431-1449. doi: 10.1084/jem.20181078. (PubMed)

Stofkova, A., D. Kamimura, T. Ohki, M. Ota, Y. Arima, and M. Murakami. Photopic light-mediated down-regulation of local α 1A-adrenergic signaling protects blood-retina barrier in experimental autoimmune uveoretinitis. Sci Rep. 9, Article number: 2353, 2019. (PubMed)

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. J Invest Dermatol. 139, 333-341, 2019. (PubMed) (Commentary in JID)

Kamimura, D., Y. Tanaka, R. Hasebe and M. Murakami. Bidirectional communication between neural and immune systems. Int Immunol. 2019 Dec 25. In press. doi: 10.1093/intimm/dxz083.

Stofkova, A., and M. Murakami. Neural activity regulates autoimmune diseases through the gateway reflex. Bioelectric Med. 5, Article number: 14, 2019 (Bioelect Med.)

Murakami, M., D. Kamimura and T. Hirano. Pleiotropy and Specificity: Insights from the Interleukin 6 Family of Cytokines. Immunity. 50(4), 812-831, 2019. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.027. (PubMed)

Kamimura, D., and M. Murakami. Neural stimulations regulate the infiltration of immune cells into the CNS. J Intern Med. Sep;286(3):259-267. doi: 10.1111/joim.12912, 2019 (PubMed)

Kamimura, D., T. Ohki, Y. Arima, M. Ota and M. Murakami. Gateway reflex: Local neuroimmune interactions that regulate blood vessels. Neurochem Int. 130, 104303, 2019.

長谷部理絵, 上村大輔, 村上正晃「神経炎症とゲートウェイ反射」臨床免疫・アレルギー科 72(6): 1-8, 2019

上村大輔, 村上正晃「IL-6ファミリーサイトカインの機能多様性」医学のあゆみ 271(5), 419-426, 2019. 2019-11-02 医歯薬出版株式会社

上村大輔, 村上正晃「運動による炎症状態の変化」実験医学 37(8), 1256-1260, 2019. 5月号

上村大輔, 村上正晃「IL-6受容体の構造と機能」炎症と免疫 vol.27, no.2, 67-72, 2019

【癌生物】

Murata, K. Tsukuda, S. Suizu, F. Kimura, A. Sugiyama, M. Watashi, K. Noguchi, M. Mizokami, M. Immunomodulatory mechanism of acyclic nucleoside phosphonates in treatment of hepatitis B virus infection. Hepatology. doi 10.1002/hep.30956 2019

Tsutomu Tanaka, Blake M. Warner, Toshio Odani, Youngmi Ji, Ying-Qian Mo, Hiroyuki Nakamura, Hongen Yin, Drew G. Michael, Noriyuki Hirata, Futoshi Suizu, Satoko Ishigaki, Fabiola Reis Oliveira, Ana Carolina F. Motta, Alfredo Ribeiro-Silva, Eduardo M. Rocha, Tatsuya Atsumi, Masayuki Noguchi, John A. Chiorini. LAMP3 induces apoptosis and autoantigen release in Sjögren's syndrome patients. Scientific Report. under revision 2020

Donia, T. Jyoti, B. Suizu, F. Hirata, N. Tanaka, T. Ishigaki, J. Nio-Kobayashi, J. Iwanaga, T. Chiorini, J. A. Noguchi, M. Identification of RNA aptamer which specifically interacts with PtdIns(3)P. Biochem Biophys Res Commun. 2019, 517(1): 146-154.

Masayuki Noguchi, Noriyuki Hirata, Tsutomu Tanaka, Futoshi Suizu, Hiroshi Nakajima, and John A. Chiorini. Autophagy as a modulator for the cell death machinery. Cell Death and Disease. 2020 in press

【分子腫瘍】

Nishio, M., Miyachi, Y., Otani, J., Tane, S., Omori, H., Ueda, F., Togashi,

H., Sasaki, T., Mak, T., Nakao, K., Fujita, Y., Nishina, H., Maehama, T. and Suzuki, A. (2019) Hippo pathway controls cell adhesion and context-dependent cell competition to influence skin engraftment efficiency. *FASEB Journal*, 33(4):5548-5560.

Nishio, M., Miyachi, Y., Otani, J., Tane, S., Omori, H., Ueda, F., Togashi, H., Sasaki, T., Mak, T., Nakao, K., Fujita, Y., Nishina, H., Maehama, T. and Suzuki, A. (2019) Hippo pathway controls cell adhesion and context-dependent cell competition to influence skin engraftment efficiency. *FASEB Journal*, 33(4):5548-5560.

Fujii, Y., Ochi, Y., Tuchiya, M., Kajita, M., Fujita, Y., Ishimoto, Y. and Okajima, T. (2019) Spontaneous spatial correlation of elastic modulus in jammed epithelial monolayers observed by AFM. *Biophysical Journal*, 119(116):1152-1158.

Sogaard, P.P., Ito, N., Sato, N., Fujita, Y., Matter, K., and Itoh, Y. (2019) Epithelial polarization in 3D matrix requires DDR1 signaling to regulate actomyosin contractility. *Life Science Alliance*, 13:2(1). doi: 10.26508/lsa.201800276.

Ishihara, E., Nagaoka, Y., Okuno, T., Ishigami-Yuasa, M., Kagechika, H., Kamimura, K., Terai, S., Yokomizo, T., Sugimoto, Y., Fujita, Y., Suzuki, A. and Nishina, H. (2020) Prostaglandin E2 and its receptor EP2 trigger signaling that contributes to Yes-associated protein (YAP)-mediated cell competition. *Genes to Cells*, 25(3):197-214.

Takeuchi, Y., Narumi, R., Akiyama, R., Vitiello, E., Shirai, T., Tanimura, N., Kuromiya, K., Ishikawa, S., Kajita, M., Tada, M., Haraoka, Y., Akieda, Y., Ishitani, T., Fujioka, Y., Ohba, Y., Yamada, S., Hosokawa, Y., Toyama, Y., Matsui, T., and Fujita, Y. (2020) Calcium wave promotes cell extrusion. *Current Biology*, 30(4): 670-681.

Tanimura, N. and Fujita, Y. (2019) Epithelial defense against cancer (EDAC). *Seminars in Cancer Biology*, pii: S1044-579X(19)30033-1.

Fujita, Y. (2019) Flower power as human cancer cells compete. *Nature*, 572 (7768): 181-182.

【免疫生物】

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* 14:10(1):224, 2020 Jan.

Haruka Wada, Yuhei Shibata, Yurika Abe, Ryo Otsuka, Nanami Eguchi, Yoshimi Kawamura, Kaori Oka, Muhammad Baghdadi, Tatsuya Atsumi, Kyoko Miura, and Ken-ichiro Seino. Flow cytometric identification and cell-line establishment of macrophages in naked mole-rats. *Scientific Reports* 9:17981, 2019

Takuto Kobayashi, Muhammad Baghdadi, Nanumi Han, Tomoki Murata, Naoki Hama, Ryo Otsuka, Haruka Wada, Manabu Shiozawa, Tomoyuki Yokose, Yohei Miyagi, Atsushi Takano, Yataro Daigo, Ken-ichiro Seino. Prognostic value of IL-34 in colorectal cancer patients. *Immunological Medicine* 42:169-175, 2019

Muhammad Baghdadi, Kozo Ishikawa, Sayaka Nakanishi, Tomoki Murata, Yui Umeyama, Takuto Kobayashi, Yosuke Kameda, Hiraku Endo, Haruka Wada, Bjarne Bogen, Satoshi Yamamoto, Keisuke Yamaguchi, Ikumi Kasahara, Hiroshi Iwasaki, Mutsumi Takahata, Makoto Ibata, Shuichiro Takahashi, Hideki Goto, Takanori Teshima, Ken-ichiro Seino. A role for IL-34 in osteolytic disease of multiple myeloma. *Blood advances* Vol. 3(4), 541-551, 2019.

【免疫機能】

Toyoshima Y, Kitamura H(コレスポンディングオーサー), 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. *Cancer Immunology Research* doi: 7(12), 1944-1957. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0766. 2019年12月(オンライン先行公開2019年9月)

Yamada K, Takizawa S, Ohgaku Y, Asami T, Furuya K, Yamamoto K, Takahashi F, Hamajima C, Inaba C, Endo K, Matsui R, Kitamura H, Tanaka S. MicroRNA 16-5p is upregulated in calorie-restricted mice and modulates inflammatory cytokines of macrophages. *Gene* doi: 725, 144191. doi: 10.1016/j.gene.2019.144191. 2020年1月(オンライン先行公開2019年10月)

北村 秀光, 項 慧慧 樹状細胞の神経ペプチド受容体を標的としたTh1型免疫の活性化による新規がん免疫治療法の確立. *BIO Clinica* 34(10), 88-91 2019

年9月

大竹 淳矢, 田中 沙智, 北村 秀光 血清マイクロRNAによる免疫体質の判定とコンパニオン診断への応用 *Precision Medicine* 3(4), 386-390 2020年3月

【がん制御学】

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* 15:e1006878. (*equal contribution) 2019年4月

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* 23: 580-589. 2018年7月

Watanabe K, Yamamoto M, Xin B, Ooshio T, Goto M, Fujii K, Liu Y, Okada Y, Furukawa H, Nishikawa Y. Emergence of the dedifferentiated phenotype in hepatocyte-derived tumors in mice: roles of oncogene-induced epigenetic alterations. *Hepatol Commun*. 3 (5):697-715. 2019年2月, eCollectoin 2019年5月

【動物機能医科学研究室】

Suzuki A, Yamasaki T, Hasebe R, Horiuchi M. Enhancement of binding avidity enables PrPSc-specific detection by anti-PrP monoclonal antibody 132. *PLoS One* 2019. 14 (6) e0217944.

【プロバイオティクス・イムノロジー研究部門】

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*, 17 April 2019 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019>

Eguchi K, Fujitani N, Nakagawa H, Miyazaki T, Prevention of respiratory syncytial virus infection with probiotic lactic acid bacterium *Lactobacillus gasseri* SBT2055. *Scientific Reports*, 9(1):4812. doi: 10.1038/s41598-019-39602-7, 2019

【附属動物実験施設】

Tosa N, Ishida T, Yoshimatsu K, Hayashimoto N, Kanae S, Takakura A, Arikawa J. Multiplex Immunochromatographic Assay for Serologic Diagnosis of Major Infectious Diseases in Laboratory Mice. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. doi:58, 790-795. 10.30802/Aalas-Jaalas-19-000008. Nov 2019

Sarathkumara, Y. D., Gamage, C. D., Lokupathirage, S., Muthusinghe, D. S., Nanayakkara, N., Gunarathne, L., Shimizu, K., Tsuda, Y., Arikawa, J. and Yoshimatsu, K. Exposure to Hantavirus is a Risk Factor Associated with Kidney Diseases in Sri Lanka: A Cross Sectional Study. *Viruses-Basel*. doi 11, 10.3390/v11080700. Aug 3 2019

Lokupathirage, S. M. W., Muthusinghe, D. S., Shimizu, K., Nishigami, K., Noda, K., Tsuda, Y., Sarathkumara, Y. D., Gunawardana, S., Arikawa, J., Gamage, C. D., and Yoshimatsu, K. Serological Evidence of Thailand Orthohantavirus or Antigenically Related Virus Infection Among Rodents in a Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology Endemic Area, Girandurukotte, Sri Lanka. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, doi:19, 859-866. 10.1089/vbz.2018.2429. July 24, 2019

Kumiko Yoshimatsu. *Virology of SFTSV. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome*. Springer, Singapore. 編者 Masayuki Saijo. *Virology of SFTSV*, pp 39-53. 12 October 2019

■ 特 許

【免疫機能】北村 秀光

発明の名称: 免疫体質又は免疫応答型を判定するためのバイオマーカー及び免疫応答型制御剤

特許番号: 特許第6566612号 2019年8月9日(登録日)

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: 国立大学法人北海道大学

発明の名称: がんの悪性度、予後及び／又は抗がん剤治療の有効性を判定するためのバイオマーカー、抗がん剤を選択するためのコンパニオン診断薬並びに抗がん剤

特許番号: 特許第6548184号 2019年7月5日(登録日)

発明者: 北村秀光, 武富紹信, 大野陽介, 大竹淳矢

出願人: 国立大学法人北海道大学

新任教員紹介

IGM News Letter Vol.11以降に採用された教員

遺伝子病制御研究所附属動物実験施設 准教授 吉松 組子(森松 組子)



2019年7月より附属動物実験施設の准教授として着任いたしました吉松組子と申します。私は平成元年三月に北海道大学獣医学研究科修士課程を修了しました。その後、遺伝子病制御研究所の前身である免疫科学研究所の教務職員となり、獣医学博士号を取得後、北海道大学医学部・附属動物実験施設、病原微生物学教室を経て、このたび研究所に帰って参りました。実験動物由来の人獣共通感染症であるハンタウイルスを博士論文のテーマとしたことをきっかけに、現在は実験動物・げっ歯類およびウイルス学の研究を継続しています。感染がん拠点、COVID-19研究等、本研究所の活動に微力ながら貢献してゆきたいと考えております。また、大学院は国際感染症学院に所属しており、3名の大学院学生、Devinda、危、Sithuminも研究所のメンバーとなりました。学生共々どうぞ指導のほどよろしくお願い申し上げます。

がん制御学分野 助教 大塩 貴子



2019年4月にがん制御学分野の助教として着任いたしました大塩貴子と申します。私は大学時代よりがんの発生・進展に興味を持ち、大阪大学大学院医学系研究科の高井義美研究室で細胞の極性形成機構の一端を明らかにし、博士号を取得しました。その後、金沢大学がん進展制御研究所の平尾敦研究室で正常およびがん幹細胞の未分化維持機構の解明、旭川医科大学腫瘍病理分野の西川祐司教授のもとで肝細胞の可塑性について研究して参りました。そして、現在、ショウジョウバエやマウスモデルを用いた、癌がんの進展機序の解明と新規治療法の開発を行っております。がん制御学分野は2018年に発足された研究室ですが、周りの方々に何度も助けていただき、感謝しております。本研究所の恵まれた環境を活かし、日々研究に邁進して参りますので、よろしくお願い申し上げます。

免疫生物分野 助教 大塚 亮



2019年9月より免疫生物分野 助教に着任いたしました大塚亮と申します。私は北大医学部保健学科を卒業したあと、修士課程から免疫生物分野 清野研一郎教授のもとでお世話になり、2019年3月に博士課程修了、同4月から博士研究員として研究に従事し、同9月に助教を拝命いたしました。これまで多能性幹細胞を用いた移植における免疫制御研究に従事し、博士号を取得いたしました。現在は移植免疫制御研究に加えて、T細胞の分化に関する研究を行っています。関連がないように思われるかもしれませんが、これら2つの事柄には免疫寛容という共通の現象があり決して無関係ではないと考えております。

遺制研在籍歴は結構長いので、私を見かけたことがある方は多いかもしれません。今後は教員という立場から貢献できるよう日々精進して参る所存です。とはいえ研究経験はまだまだ浅く至らぬ点も多いかと存じますので、皆様からのご指導ご鞭撻を賜れますと幸いです。どうぞよろしくお願い致します。

遺制研イベント

令和元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。

- 月1回
ランチミーティング(オーガナイザー:園下 将大)
- 令和元年5月29日
高松宮妃癌研究基金 第39回国際講演会(オーガナイザー:藤田 恭之)
- 令和元年6月8日
遺伝子病制御研究所一般公開(オーガナイザー:田中 勇希)
- 令和元年6月10日~15日
24th Annual meeting of the RNA Society(オーガナイザー:廣瀬 哲郎)
- 令和元年8月24日
リエゾンラボ炎症シンポジウム(オーガナイザー:村上 正晃)
- 令和元年9月13日
北海道大学遺伝子病制御研究所生命科学シンポジウム
(オーガナイザー:園下 将大)
- 令和元年9月18日
第92回日本生化学会年会シンポジウム(オーガナイザー:廣瀬 哲郎)
- 令和元年9月28日
医学部フラテ祭ラビ見学(オーガナイザー:村上 正晃)
- 令和元年11月6日
第5回北大・部局横断シンポジウム(オーガナイザー:池田 直輝・大塩 貴子)

- 令和元年12月7日
2019からだをまもる免疫のしくみ(オーガナイザー:高岡 晃教)
- 令和元年12月20日
2019からだをまもるんジャーのはなし(オーガナイザー:高岡 晃教)
- 令和2年1月8日
札幌北高職場体験(オーガナイザー:村上 正晃)
- 令和2年1月9日
第2回フォトエキサイトニクス研究拠点研究会(オーガナイザー:村上 正晃)
- 令和2年2月22日
第17回日本免疫治療学会学術集会(オーガナイザー:清野 研一郎)



IGM News Letter 第12号

発行人: 遺伝子病制御研究所

〒060-0815 札幌市北区北15条西7丁目

TEL: 011-706-6083