

目次

- 🌿 ご挨拶 共同利用・共同研究拠点の認定について 所長 上出 利光
- 🌿 感染癌研究センター 新センター長就任のご挨拶 教授 高岡 晃教
- 🌿 共同利用・共同研究拠点推進室長のご挨拶 准教授 吉山 裕規
- 🌿 最近の研究業績紹介
- 🌿 新任教員紹介
- 🌿 大型研究プロジェクト紹介 教授 西村 孝司
- 🌿 お知らせ



ご挨拶

北海道大学遺伝子病制御研究所
所長 上出 利光



今回は、昨年から新たに発行している遺伝研 NewsLetter の第 2 号です。この 1 年、大学当局を始めとして、生命医科学分野の著名な研究者の方々、遺伝子病制御研究所の教員が関係する多くの学会や共同研究者等のご支援を頂き、文部科学省に申請していた研究所の共同利用・共同研究拠点がこの度、認定されました。関係の皆様は、ここに改めて御報告し、御礼を申し上げます。

御承知のように、国立大学附置研究所・センター長会議の 2 部会（医学・生物学系）の構成メンバーでは、これまで全共は少数でした。遺伝子病制御研究所は、平成 22 年 4 月 1 日より 28 年 3 月 31 日までの次期中期目標・中期計画期間中、「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、活発な共同利用・共同研究を展開していく所存であります。研究所は、この間大学の支援を受けつつ、拠点化の準備を整えてきました。

- 改組による附属感染癌研究センターの設置と准教授の増員。
- 疾患モデル創成分野の新設。
- 附属動物実験施設への先端研究機器の設置；in vivo imaging および CT 等の設置。
- 共同利用・共同研究推進室の設置；ここには推進室長（教員）、室員（技術職員）、そして非常勤職員を配置して共同利用・共同研究の支援を担当します。

更に、平成 20 年度から共同利用・共同研究トライアルとして、公募による共同研究を開始しています。21 年度は、少し規模を拡大して公募型共同研究を実施し、それに加え、公募型の研究集会（国内）の支援を行ないます。

22 年度から実施する公募型研究集会（国際）の支援のトライアルとして、新感染癌研究センター長の高岡教授を中心に、拠点認定記念の国際シンポジウムを企画しております。このようなトライアルの実施により拠点としての組織構築に万全を期す所存です。また 20 年度からは、特別教育研究経費による「国民病としてのピロリ菌等の持続性感染による感染癌撲滅を目指した戦略的研究推進事業」がスタートしており、拠点における事業と上手く連携させ相乗効果を期待しているところです。

第 1 号を発行してから僅か 8 ヶ月ですが、研究所は新たに多くの若手研究者をリクルートしており、将来の発展を期待できる研究成果も出つつあります。

感染癌をキーワードとして、関連学術コミュニティの研究者の皆様は積極的に交流、共同研究の提案をお願いして挨拶いたします。

平成 21 年 8 月末日



感染癌研究センター 新センター長ご挨拶

教授 高岡 晃教



平成20年7月、畠山昌則先生が初代センター長として、感染癌研究センターが発足しました。畠山先生の御異動に伴いまして、僭越ではございますが私が、本年7月より、本センター長の後任という大役を引き受ける機会をいただくことになりました。

遺伝子病制御研究所に附属する研究施設として、動物実験施設とともに本センターは現在とくに重要なポジションにあると認識しております。本センターが属する遺伝子病制御研究所は、これまで癌、免疫疾患、感染症、生活習慣病などの研究において着実に研究実績を積み重ねてきておりまして、現在、これらの研究実績をさらに発展させ、一層飛躍させる時点にさしかかっていると考えております。実際に、遺伝子病制御研究所は、平成21年8月、「感染癌」の成立メカニズムの解明研究を推進し、新たな治療法や予防法を開発することで、癌の撲滅を目指す研究所として、全国共同利用・共同研究拠点の認可を正式に受け、まさに本研究所は飛躍の第一ステップに足をかけた状況であると思っております。このような背景におきましても本センターはその名前が示す通り、この「感染癌」研究拠点がこれから大きく推進していく上で、大変大きな役割を担う現状に至っております。

これも所長の上出先生や初代センター長の畠山先生を中心



としてセンター発足にご協力いただいた多くの方々の大きなご尽力があってこそ築かれたものであることは言うまでもありません。

従いまして、この度、本センター長就任の機会をいただくにあたりまして、これまでの本センターの基礎をしっかりと引き継ぎ、新センター長として、これからの本センターの第二、第三ステップをより高いものに実現するために貢献すべき使命があると認識しております。ひいては遺伝子病制御研究所全体としての大きな発展に寄与できるよう、努めて参りたいと存じます。

そのためには、本センターがこれから如何に研究を推進していくかが重要なポイントであると思っております。すでにスタートした研究の基盤を大切に、ウイルスや細菌などの微生物による感染が癌化プロセスにどのように関わっていくのかという感染癌のメカニズムの解明という大きな命題について、着実に成果を納めていくことができるように、全力で進めて参りたいと存じます。センター内のメンバーにつきましても、今秋から特任准教授として地主将久先生が参画する予定であり、さらに新しい体制がかたち作られます。これまでの吉山裕規准教授と共に本感染癌研究センターが丸一となって、研究に取り組み、より戦略的に研究計画を遂行し、学術的にもかつ社会にも貢献できることを目指して日々努力して参りたいと存じます。

どうぞご支援、ご協力の程、よろしくお願い申し上げます。

共同利用・共同研究拠点推進室長ご挨拶

准教授 吉山 裕規



当研究所が、「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の共同利用・共同研究拠点」として認可され、来年4月より本格的に運用されることは皆様もご存知の通りであります。この決定に従って、遺伝子病制御研究所の内外の研究者が協力して「共同研究」を推進していくための支援体制を整備することが必要となり、「共同利用・共同研究推進室」を設置し、教員、技術職員を配置することになりました。これを受け、私が、平成21年9月1日付けをもって、北海道大学遺伝子病制御研究所・共同利用・共同研究推進室長を拝命することになりました。



具体的には、「共同利用・共同研究推進室」は私、山口技術職員と、推進室技術補助員（未任）の3人体制で、「共同研究」に供する施設・設備等の使用に係る業務の遂行と、「共同利用・共同研究」を円滑に行うためのお手伝いをさせていただくこととなります。これに伴い、研究所2階の「学生控室」は、9月より「共同利用・共同研究推進室」に改め、山口技術職員に常駐していただくこととなります。また、学外からの共同研究者のためのデスクも設置いたします。共同研究の実験スペースについては、研究所の附属施設（中央機器室、動物実験施設、感染癌研究センター）と研究所内の受入教員の研究室を中心に、コーディネートさせていただくこととなります。

遺伝子病制御研究所は2000年4月に設立され、その経緯については小野江前教授が北海道医学雑誌2009年4月号に寄稿された「大学附置研究所の存在意義」に詳しく記述されております。また、2008年4月に上出所長のもと、全研究分野が新しい研究棟に集結できたことも皆様の記憶に新しいことであります。そして2010年度から、これまでの全国共同利用研究所制度を見直して、全国共同利用・共同研究拠点として再発足することとなります。選定された研究所は開かれた公募型共同研究の拠点として、全国から、大学関係者だけでなく、企業の方々にも、ホームページ等で常時募集される共同研究に応募して、附置研の設備を使うことが可能になります。ちなみに、拠点は、外部の学識経験者が半数以上入った運営委員会によって、共同研究課題の採否を含めて、オープンに運営されることになっています。全く新しいことを始めるにあたって、いろいろと不手際もあるかと存じますが、どうか皆様の温かいご支援をよろしくお願いいたします。

最近の研究業績

Accelerated development of aging-associated and instability-induced osteoarthritis in osteopontin-deficient mice
『オステオポンチンの変形性関節症発症への関与』

Matsui Y, Iwasaki N, Kon S, Takahashi D, Morimoto J, Matsui Y, Denhardt DT, Rittling S, Minami A, Uede T.
Arthritis & Rheumatism 2009 60(8): 2362-2371

Down-regulation of cathepsin K in synovium leads to progression of osteoarthritis in rabbits
『変形性関節症発症におけるカテプシンKの役割』

Takahashi D, Iwasaki N, Kon S, Matsui Y, Majima T, Minami A, Uede T.
Arthritis & Rheumatism 2009 60(8): 2372-2380

Alpha9 integrin and its ligands constitute critical joint microenvironments for development of autoimmune arthritis.

『Alpha9 インテグリンとそのリガンドは自己免疫性関節炎の病態形成を制御する』

Kanayama M, Kurotaki D, Morimoto J, Asano T, Matsui Y, Nakayama Y, Saito Y, Ito K, Kimura C, Iwasaki N, Suzuki K, Harada T, Li HM, Uehara J, Miyazaki T, Minami A, Kon S, Uede T.
J Immunol. 2009 182(12):8015-8025.

Epstein-Barr virus nuclear protein EBNA3C residues critical for maintaining lymphoblastoid cell growth.

『Bリンパ球不死化に必須のEBウイルス蛋白質EBNA3Cの機能領域』

Maruo S, Wu Y, Ito T, Kanda T, Kieff ED, Takada K.
Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 106(11):4419-4424.

新任教員紹介

癌関連遺伝子分野 助教 飯笹 久



7月1日より、癌関連遺伝子分野の助教となりました飯笹 久（いゝざさ ひさし）と申します。私は、東京大学大学院医学研究科分子予防医学教室の松島綱治教授の元で免疫学を学び、その後、共立薬科大学（現：慶應義塾大学薬学部）薬剤学講座（中島恵美教授）で助手となりました。この研究室では、条件的不死化細胞株と呼ばれる、温度条件により不死化する特殊な細胞株を数種類樹立し（血管周皮細胞、血管前駆細胞、胎盤トロホプラスト）、これら細胞株による血液組織関門の解析を行いました。その後、転写後調節に興味を持ち、フィラデルフィアにあるウイスター研究所の西倉和子教授の元で、microRNA における A-to-I RNA 編集の研究を行いました。

A-to-I RNA 編集は、A-to-I RNA 編集酵素 ADAR が二本鎖 RNA のアデノシンをイノシンに変換する現象です。変換されたイノシンは、グアノシンとほぼ同等の性質を示すため、DNA に変異がないにもかかわらず、RNA に変異が生じることになります。つい最近まで、ADAR の基質はごく限られた mRNA であると考えられてきましたが、西倉研ではそのような編集が、non-coding 二本鎖 RNA である miRNA にも生じることを明らかにしました。現在では、バイオインフォマテイクス解析により、数多くの mRNA や non-coding RNA が A-to-I RNA 編集を生じていることが、報告されています。しかしながら、RNA 編集が細胞及び組織にどのような影響を与えるのか、ほとんどわかっておりません。また ADAR1 欠損マウスは胎性致死となるため、ほ乳類の発生に必須である事は間違いありません。

癌関連遺伝子分野では、A-to-I RNA 編集や、microRNA、更に血管生物学の知識を用いて、新たな癌研究のフィールドを切り開ければと思っています。今後とも宜しくお願いいたします。

附属感染癌研究センター 特任助教 大西なおみ

出身地：富山県富山市 趣味：お酒、散歩、釣り、スポーツなど



この度、遺伝子病制御研究所附属感染癌研究センターの特任助教を拝命致しました。私は平成 14 年 1 月より畠山昌則教授のご指導のもと分子腫瘍分野に在籍し、学生時代を過ごした当研究所に勤務し研究を続けられることに心から喜びを感じています。

私は、自然現象を数式などで表す科学の合理性、美しさに興味を持ち平成 11 年に北海道大学理学部化学科に進学しました。卒業研究のために分子腫瘍分野に配属され、細胞周期制御因子の機能解析に携ったことをきっかけに細胞周期制御機構の緻密さに惹かれ、以来細胞がどのようにして増えるのかを知りたくて研究を続けています。大学院では in vivo 実験がしたいと畠山教授に駄々をこね、ヘリコバクター・ピロリ cagA 遺伝子導入マウスの作製・解析に携わりました。博士学位論文の主要な内容としてピロリ菌 CagA タンパク質は生体内で発癌活性を有することを報告し、ウイルス由来癌タンパク質は数多く知られる一方で、本研究は細菌由来癌タンパク質という新しい概念を初めて示したものであります。

私が着任した感染癌研究センターのミッションは、感染を起点とした発癌分子機構の解明であります。特にピロリ菌は世界人口の約半数に感染する非常に大きな感染症であり、その対策には綿密な戦略が必要です。その中で私も微力ながら貢献したく、さらに自分たちの研究成果から得られる知見が普遍的な発癌機構の理解に繋がればもっと良いと思い今後の研究を発展したいと考えています。もとより科学の美しさに魅せられて、これまで多くの方に出会い刺激を受け、研究を楽しませていただいていた来ました。今ここでご挨拶させていただくことも指導教官である畠山教授、東准教授を初めとして、当研究所の多くの先生、先輩、後輩、友人たちに支えられてのことであると実感し感謝の気持ちが尽きません。当研究所に導かれた自分は幸運です。今後も誠心誠意をもった研究に邁進し、良い研究をしたいと思っております。

皆様におかれましては、ご指導ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。

新任教員紹介

感染癌研究センター 准教授 地主 将久



2009年9月1日よりセンター准教授として赴任する地主将久と申します。

簡単に略歴を申しますと、平成9年に札幌医科大学を卒業後、3年間の消化器内科を中心とした臨床研修を経て、大阪大学大学院医学研究科にて消化器、腫瘍内科医としての臨床業務の傍らNK細胞、樹状細胞を介した自然免疫が慢性C型肝炎の病態に寄与する分子機構の研究に従事していました。2004年の博士号取得の後はハーバード大学ダナ・ファーバー癌研究所、東京大学医科学研究所にて腫瘍ワクチンや細胞療法奏功・不応機序に関する基礎的研究を施行してまいりました。また同時に腫瘍ワクチンを用いた進行癌への臨床試験に関して、治療プロトコルの作成や実際の臨床業務など、いわゆるTR事業にも携わっておりました。

以上より、これまで臨床業務を同時にこなしながら基礎研究に従事してきたため、赴任にあたり臨床から離れることは少し寂しい気もしますし、本当に基礎研究に専念する環境に適応できるのか不安はあります。然しながら基礎研究での自らの研究遂行、運営能力を試す(試される?)良い機会と受け止め、今できることを真摯に、実直にこなしていければと希望しております。私がこれまで臨床で遭遇してきた消化器系癌の多くはピロリ菌や肝炎ウイルス感染に起因する慢性感染症・炎症を素因とすることが特徴です。よってその有効な制御法の開発には感染、宿主因子との相互作用を介した発癌過程の解明は必須であると考えられます。本センターでの研究を通して感染癌制御を目的とした病態解明や、できれば慢性感染・炎症性発癌の病態に即した新規標的分子の同定やその制御に基づく治療法の開発、臨床応用にまで裾野を広げていけるよう微力ながら貢献できれば光栄に存じます。

多々至らない点あるかと存じますが、皆様からのご指導、ご鞭撻をいただければ光栄に存じます。今後とも何卒宜しくお願いいたします。

分子免疫分野 助教 前田 直良



この度、北海道大学遺伝子病制御研究所附属感染癌研究センター所属として赴任し、分子免疫分野(上出利光教授)にて研究を遂行させて頂くことになり、大変光栄に思っております。

私の感染癌研究としては、はるか学生時代に遡り、筑波大学基礎医学系生化学(三輪正直教授、現長浜バイオ大学)にて、ヒトT細胞白血病ウイルスI型(HTLV-I)感染により発症する成人T細胞白血病(ATL)の動物モデルの研究に従事して以来、レトロウイルス研究に携わることになりました。

当然のことながら、同じヒトレトロウイルスであるヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1)にも興味をもち、東京医科歯科大学ウイルス制御学(山本直樹教授、現国立感染症研究所)にて、HTLV-I、ならびにHIV-1の分子生物学的、免疫学的解析に従事し学位を取得致しました。HTLV-IやHIV-1の基礎研究は大変興味深く、有意義なものでありましたが、自らの研究領域の確立を目指し、学位取得後直ちに米国カリフォルニア大学アーバイン校(Professor Hung Fan)に留学し、jaagsiekte sheep retrovirusによる肺癌発症の分子機構に関する研究に従事致しました。帰国後、九州大学(吉開泰信教授)に職を得て、ATLに対する腫瘍免疫や、インフルエンザウイルス感染に対する免疫応答などを研究テーマと致しました。

このように、これまで一貫して病原ウイルス学や感染免疫学の研究領域に携わって参りました私にとっては、附属感染癌研究センターはこれまでの経験を生かすことのできる環境であると認識しており、今後は、レトロウイルス研究で培ったウイルス学や分子生物学の基礎知識と、インフルエンザウイルス研究で得られた免疫学的解析技術を融合することにより、ウイルス側と宿主側の両面からアプローチする研究スタイルを心がけ、ウイルス感染による癌や炎症性疾患の分子機構の解明やその治療法開発を含めた研究基盤の創出に、微力ながら貢献したいと考えております。

今後ともご指導ご鞭撻のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

大型研究プロジェクト紹介

ヘルパー T 細胞を中心とした革新的免疫治療法の開発

免疫制御分野 教授 西村 孝司



免疫制御分野では各種ヘルパー T 細胞サブセット (Th1 細胞、Th2 細胞、Th17 細胞、Treg) による免疫バランス制御を中心に癌、アレルギー、自己免疫病など免疫疾患の発症機序解明とその免疫治療法の応用・開発を行なっている。特に、

当研究室では癌に対する免疫治療において Th1 型免疫を活性化させることが重要であることを世界に先駆け報告してきた (図 1)。

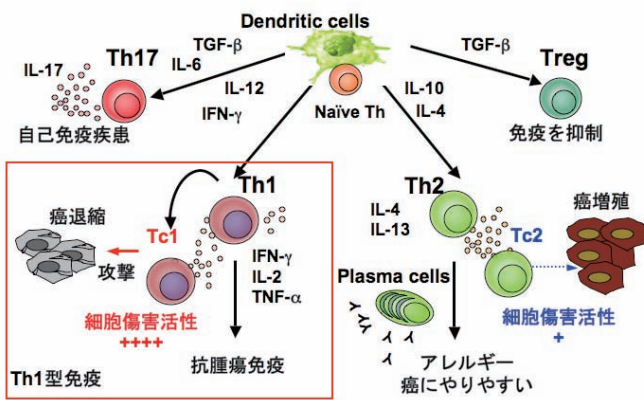


図1. 各種ヘルパーT細胞サブセットによる免疫バランス制御と抗腫瘍免疫応答

これまで 30 年以上にも及ぶ基盤の癌研究により開発された癌特異的 Th1 細胞治療の研究成果に基づき、昨年度より NEDO プロジェクト事業に採択され、ヒト Th 1 細胞治療法のトランスレーショナルリサーチ (TR) を開始することができた。本稿では現在進行中の NEDO-TR 事業「ヘルパー T 細胞を中心とした革新的免疫治療法の開発」について紹介する。

癌による死亡者数は毎年 30 万人を超え、依然として我が国における死亡原因の 1 位である。各種免疫療法 (免疫アジュバント療法、サイトカイン治療、抗体療法、癌ワクチン療法、免疫細胞治療) は外科治療、放射線治療、化学治療につづいて第 4 の治療法として期待されている。しかしながら、これまでの MHC class I ペプチドを中心とした癌ワクチン療法では、強い免疫抑制状態である担癌生体内に癌特異的キラー T 細胞を十分に誘導できなかった。そこで我々は癌による免疫抑制を打破し、免疫療法の最終目的である癌特異的キラー T 細胞を効果的に誘導できる癌特異的 Th1 細胞治療法を構築した (図 2)。

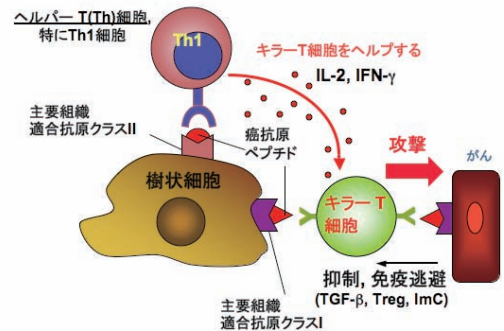


図2. 癌ワクチン・細胞治療におけるTh1型免疫の重要性

現在までに、癌特異的な免疫反応を癌患者体内で賦活し、強力な「癌の退縮」や「癌特異的な免疫記憶」を誘導できる日本発の癌免疫治療は、未だ開発されていない。この点において我が国は欧米に比べかなり遅れをとっており、癌に苦しむ患者が朗報を聞ける日はまだ遠いと言わざるを得ない。そこで、当研究室では NEDO プロジェクトによる大学発の TR 研究から、研究終了後に具体的な実用化が見える産学官連携 TR 事業を強力に推進している。

すでに免疫制御分野ではヒト癌抗原 MAGE-A4 や Survivin を標的とした「癌抗原ヘルパーペプチド (MHC クラス II ペプチド)」を同定し「ヒト癌抗原特異的 Th 1 細胞誘導法」を確立している (図 3)。

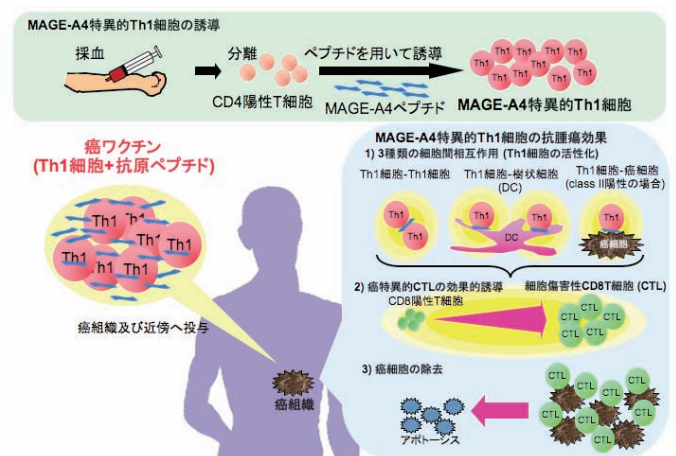


図3. 癌抗原MAGE-A4特異的Th1細胞を用いた癌のTh1細胞療法

現在、北海道大学病院と連携し MHC クラス II ヘルパーペプチドの第 I 相臨床試験の遂行と、免疫不全マウスを用いたヒト化マウスによる前臨床試験を行なっており、来年度にはヒト Th1 細胞治療法を実施できる予定である。

本事業の推進体制は、高度な研究技術、医療技術をもつ北海道大学医学部、北海道大学病院、治験管理センター、また民間病院である札幌北楡病院、北大発ベンチャー（株）バイオイミュランス、東大発ベンチャーテラ（株）が強固に連携している（図4）。

さらに今年度から北海道、関東、関西、四国、九州の6大学が参加するヘルパーコンソーシアムを構築予定である。従来、大学のみの参加で行われていたTR事業とは、i) 大学の他、民間病院も加え、同時に探索的臨床研究を行うことにより、患者のエントリーが大規模に進むこと、ii) かつ道内外の大学発ベンチャーがGMPグレードの品質管理をサポートして実施するため、研究開発後の事業化が迅速かつ全国に進む点が大きく異なる。本体制のもと、我が国発のオリジナルな免疫治療である革新的「Th1細胞治療」の探索的臨床研究を世界に先駆けて実施していく。昨年、CD4⁺T細胞クローンを用いた1例報告が癌免疫療法のEndgame beginsとして報じられたが、我々はTh1細胞治療が癌免疫療法の最終ゴールと考えている。本事業の研究成果によって、癌撲滅の早期実現を目指し、癌に苦しむ患者さんたちに一日も早く朗報をと教室員一同夢見ている。

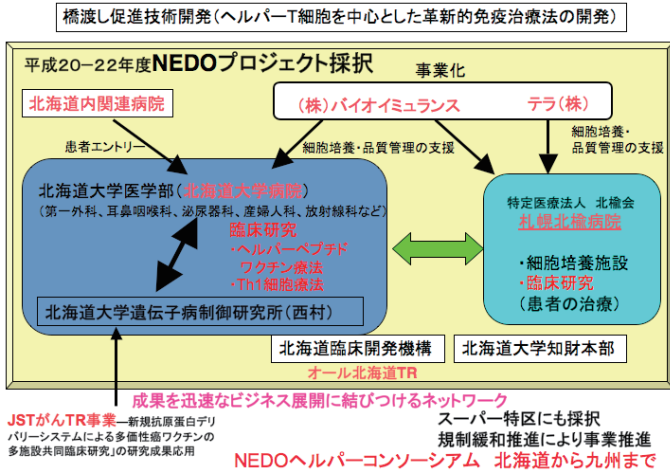


図4. NEDO-TR事業における臨床試験研究の実施体制

お知らせ

このたび、本研究所病態研究部門分子腫瘍分野担当の 畠山 昌則 教授が平成21年6月30日付で転出されたことに伴い、後任の教授候補者を公募しております。(応募締切日：平成21年9月30日(水) 必着) 詳細はホームページをご覧ください。 <http://www.img.hokudai.ac.jp/>

遺制研 News Letter 第2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