

所長ご挨拶 所長 田中 一馬

研究所TOPICS ..... 01~02  
共同利用・共同研究 研究集会『がん細胞・組織の多様性の出現・維持に関わる微小環境因子』のご報告  
共同利用・共同研究 研究集会『感染・免疫・炎症・発癌』のご案内  
新講座開設 プロバイオティクス・免疫学・免疫学研究部門 特任教授 宮崎 忠昭

新任教員紹介 ..... 03~05  
プロバイオティクス・免疫学・免疫学研究部門 特任助教 中山 洋佑  
分子腫瘍分野 助教 梶田 美穂子  
助教 加藤 洋人  
免疫生物分野 助教 香城 諭  
助教 和田 はるか  
附属感染癌研究センター 特任助教 林 隆也  
マトリクスメディスン研究部門 特任助教 伊藤 甲雄  
ROYCE'健康バイオ研究部門 特任助教 佐藤 崇之

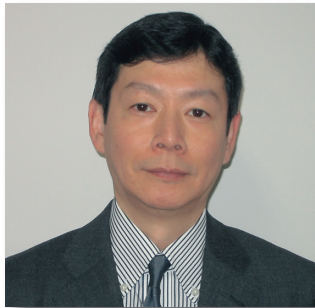
最近の研究業績 ..... 06

平成23年度全国共同利用・共同研究拠点 採択課題のお知らせ ..... 07

## ご挨拶

北海道大学遺伝子病制御研究所

所長 田中 一馬



北海道大学遺伝子病制御研究所（遺制研）は、「ヒトの遺伝子病の病因、病態解明とその予防、治療法の開発」を目的として2000年4月に発足しました。遺制研では、がんをはじめとする遺

伝子の異常によって引き起こされる疾患に加え、免疫疾患、また、ウイルス感染のような外来遺伝子による疾患も対象として研究を進めております。

遺制研は、昨年度より全国共同利用・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な研究拠点」としても活動いたしております。本ニュースレターに掲載いたしましたように、今年度も多くの研究者の方々に、共同研究や共同研究集会に参加いただいております。附属感染癌研究センター、共同利用・共同研究推進室を中心に、全国の関連研究者コミュニティーに役立つ研究組織として努力し、活動して参りたいと思っております。

また、9月1日より、新しい寄附研究部門として「プロバイオティクス・免疫学・免疫学研究部門」が発足いたしました。プロバイオティクスの観点から、感染症、がん、免疫疾患の克服を目指して参ります。

大学における附置研究所の大きな役割は、若手研究者を育成しながら、世界レベルの独創的、先端的な研究を展開することであると思っております。そのために最も重要なことは、1にも2にも人材です。新任教員の紹介にありますように、1名の特任教授と8名の助教・特任助教が新しく着任し、最先端の研究を進めております。

情報の流れは益々早くなって来ておりますが、情報に流されることなく、オリジナルな研究成果を継続的に出せるような研究環境づくりに取り組んで参りたいと思っております。世界に情報発信できる研究所を目指して、所員一同、教育・研究に励んで参りますので、ご指導ご鞭撻の程、何卒よろしくお願ひ申し上げます。

北海道大学 遺伝子病制御研究所

HOKKAIDO UNIVERSITY INSTITUTE FOR GENETIC MEDICINE  
<http://www.igm.hokudai.ac.jp/>

## 共同利用・共同研究 研究集会『がん細胞・組織の多様性の出現・維持に関わる微小環境因子』のご報告

癌関連遺伝子分野 准教授 浜田淳一



当研究所は、平成 22 年度より共同利用・共同研究拠点として研究活動を進めてきています。その活動の一環として全国の大学等の研究機関との共同研究だけでなく研究集会の開催も行ってきました。平成 23 年度の研究集会のひとつは、大阪成人病センターの井上正宏先生にオーガナイザーをお願いし、『がん細胞・組織の多様性の出現・維持に関わる微小環境因子』というテーマで企画していただきました。

速度の遅い台風 12 号の動きにやきもきさせられながらも、予定どおり 9 月 6・7 日に本学医学部フラテホールで開催することができました。両日あわせて約 150 名の参加者を数えました。「がん微小環境としての低酸素」、「がん間質の多様性」、「がん細胞の多様性」ならびに「微小環境への適応」の 4 つのセッションを設けて、13 名の先生に最新の情報を提供していただきました。以下にその内容を簡単に紹介します。

「がん微小環境としての低酸素」では、井上正宏先生から、独自に開発された臨床検体からのがん細胞の分離・培養法とそれを用いたがん細胞の低酸素応答に関する研究成果が紹介されました。近藤科江先生（東京工業大学）は、低酸素誘導因子 HIF の活性化を生体内で検出方法を、また岡田太先生（鳥取大学）は低酸素と通常酸素状態の繰り返しによって過剰産生される細胞内の活性酸素や一酸化窒素が発癌促進に働くこと

を報告されました。

「がん間質の多様性」では、石井源一郎先生（国立がん研究センター）にがん随伴線維芽細胞の由来と機能の多様性を、特に、ポドプラニン陽性血管外膜由来線維芽細胞の悪性化促進作用について、また樋田京子先生（北海道大学）にはがん由来血管内皮細胞の遺伝的ならびに薬剤感受性（耐性）に関する多様性について紹介していただきました。がん間質に存在する免疫担当細胞、とくにマクロファージ系の細胞の多様性とそれらが作り出す微小環境については、ヒアルロン酸（板野直樹先生・京都産業大学）、MFG-E8 や IL-6（地主将久先生・遺伝子病制御研究所）あるいは乳酸（井上徳光先生・大阪成人病センター）の役割を、各先生に発表していただきました。

「がん細胞の多様性」では、がん幹細胞に発現する細胞接着因子 CD44 の新たな機能として細胞内酸化ストレスの軽減作用を、また白血病幹細胞の幹細胞性維持に関わる因子として FOXO と mTOR の役割を、それぞれ佐谷秀行先生（慶応義塾大学）および平尾敦先生（金沢大学）に紹介していただきました。

最後のセッションである「微小環境への適応」では、田中真二先生（東京医科歯科大学）が難治性消化器がんのがん幹細胞を in vitro で経時的に追跡するシステムを、上出利光先生（遺伝子病制御研究所）ががん微小環境中のオステオポンチンによるがん転移・浸潤促進作用を、丸義朗先生（東京女子医科大学）が肺転移形成前にすでに転移に対して促進的に働く微小環境が肺に形成されていることを発表されました。

いずれの先生も最新の成果を交えながらもわかりやすく解説され、また参加者との間で活発な質疑応答が交わされました。コーヒープレイクや懇親会でも、和気あいあいとした中で積極的な情報交換が行われました。この研究集会が参加者各人の研究を展開させていく上で役立ち、また新たな共同研究の発展に繋がったものと信じています。

## 平成 23 年度 共同利用・共同研究 研究集会『感染・免疫・炎症・発癌』のご案内

日時：平成 23 年 12 月 5 日（月） 13:00~18:40 12 月 6 日（火） 9:00~12:30  
場所：北海道大学医学部フラテ会館

おかげさまで、遺伝子病制御研究所研究集会も 3 回目を迎えることができました。今年度は、免疫のトピックスを増やして、「感染、免疫、炎症、発癌」のタイトルで 12 月 5 日（月）-6 日（火）に医学部フラテ会館で行います。参加者も、一昨年は 40 名、昨年は 80 名と順調に増加しております。今年度はさらなる盛会をめざしており、皆様に御宣伝、御参加いただきますよう、宜しくお願いいたします。

### 国立感染症研究所

- 終元 巖 HPV 侵入・複製の新規メカニズム
- 渡土 幸一 低分子化合物を利用した肝炎ウイルス学解析

### 国立がん研究センター研究所

- 清野 透 HPV の複製と角化細胞の分化
- 武藤 倫弘 高トリグリセリド血症による大腸発がん促進メカニズムの解明

### 大阪大学

- 荒瀬 尚 ペア型レセプターを介したヘルペスウイルスの感染機構
- 考藤 達哉 HCV 感染症における IFN-λ（ラムダ）一免疫作用と臨床
- 竹内 理 RIG-I ファミリーによる RNA ウイルス認識の生理的意義

### 金沢大学

- 吉崎 智一 上咽頭癌の臨床像と EBV

### 京都大学

- 小柳 義夫 細胞性ウイルス抑制因子：ヘルペスウイルスとレトロウイルスの共通メカニズム
- 土方 誠 プロスタノイドによる HCV の感染性粒子産生制御
- 松岡 雅雄 ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型の病原性発現機構

### 千葉大学

- 米山 光俊 ウイルス RNA センサーによる感染検知の分子機構

### 東京大学

- 川口 寧 単純ヘルペスウイルスの新しい宿主免疫回避機構

### 横浜市立大学

- 梁 明秀 HIV-1 粒子産生を規定する宿主制御因子の探索

### 北海道大学

- 早川 清雄 ZAPS が担う自然免疫活性化のメカニズム
- 吉山 裕規 潜伏期に発現する EBV の新規遺伝子の造腫瘍活性



2011年9月1日より、遺伝子病制御研究所プロバイオティクス・免疫学・免疫学研究部門を担当させていただきますことになりました、宮崎です。私は京都大学薬学部を卒業した後、

製薬企業で抗癌剤、免疫制御剤や抗生物質の開発研究に携わり、当時、共同研究をしていた谷口維紹教授のもとインターロイキン2のシグナル伝達機構に関する研究成果により大阪大学で医学博士を取得しました。その後、谷口教授が移籍された東京大学医学部免疫学教室のスタッフとなり、その研究活動の中で癌・免疫疾患の発症におけるアポトーシス誘導制御機構に興味を抱き、アメリカのラホイヤ癌研究所（現在のサンフォード・バーナム医学研究所）のジョン・リード先生のラボに留学し、アポトーシスを誘導するTNFファミリーサイトカインの研究を始めました。帰国後、遺伝子病制御研究所に赴任し、上出利光教授の主催される分子免疫分野のスタッフとして、免疫系細胞の機能制御と癌細胞の転移に関わるアポトーシスやアノキスの誘導機構を解明しました。その後、人獣共通感染症リサーチセンターでインフルエンザAウイルス感染後の病態形成におけるアポトーシス誘導の制御機構とその役割を明らかにしました。以上の研究成果を含め、これまでに癌の発症・転移や感染症の病態形成にはアノキスやアポトーシスの誘導制御が重要であることが解明されてきています。

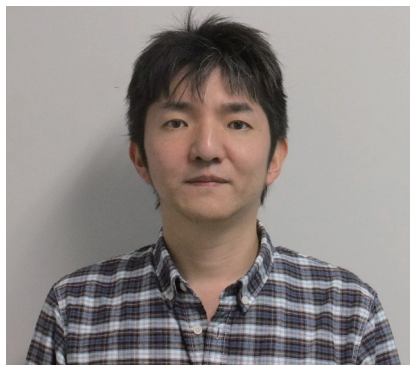
最近、私たちはプロバイオティクスが癌やインフルエンザなどの感染症の病態形成を抑制し、疾患の予防や治療に利用できる可能性があることを見出しました。プロバイオティクスとは、「腸内菌

叢のバランスを整え、健康に有益な働きをする微生物とそれらの増殖促進物質」のことで、1989年にイギリスのFullerによって定義され、広く認知されるようになりました。具体的には、乳酸菌、ビフィズス菌、糖化菌、納豆菌、酪酸菌や酵母類などの微生物および微生物代謝物やそれらを含む製品・食品のことを言います。当研究部門ではこれまでの研究成果をもとに、プロバイオティクスの生体防御・免疫システムに及ぼす機能と役割を解析し、感染症、癌、免疫疾患、アレルギーの予防・治療や老化防止に役立てることを目的としています。ロシア生まれのパスツール研究所のイリヤ・メニコフ先生は白血球による食菌作用の研究で有名な方ですが、彼はブルガリア地方に長寿の人が多くことに着目し、ヨーグルトの乳酸菌が長寿に有用であるとの説を唱えました。乳酸菌と寿命の関係は不明ですが、これまでに、乳酸菌は腸管免疫系を制御し、感染症、花粉症、アレルギー、炎症性腸疾患、癌、生活習慣病や肥満の予防に効果があることが明らかになりつつあります。しかしながら、それらの作用機構はまだ、よくわかっていません。そこで、私どもはこれらの機能を有する物質の同定とその作用メカニズムを解明し、疾患の予防・治療に役立てていきたいと考えています。特に、高齢化社会を迎えた今、上記の疾患の予防・治療のみならず、長寿と高齢者の健康維持に役立つような社会貢献に繋がる研究を進めたいと考えております。これらの研究推進につきまして、是非ともいろいろな分野の方々とコラボレーションをさせていただければ幸いに存じます。

末筆になりましたが、本研究部門の開設にあたりまして、ご尽力いただきました遺伝子病制御研究所長の田中一馬教授、分子免疫分野の上出利光教授、遺伝子病制御研究所の皆様および雪印メグミルク株式会社の方々に心より感謝申し上げます。また、皆様方には、今後ともご指導、ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます、簡単ではございますが着任のご挨拶とさせていただきます。

## 新任教員紹介

プロバイオティクス・免疫学・免疫学研究部門 特任助教 中山 洋佑



2011年9月1日より新研究部門として遺伝子病制御研究所に開設されました、プロバイオティクス・免疫学・免疫学研究部門にて研究をさせていただきますことになりました、中山洋佑と申します。私は、遺伝子病制御研究所分

子免疫学分野において、上出利光教授をはじめ、多くの先生や先輩にご指導いただき、「マウス創傷治癒過程におけるα9インテグリンの機能阻害は肉芽組織の形成を抑制する」という研究テーマで学位を取得致しました。その後、北海道大学人獣共通感染症リサーチセンターのバイオリソース部門において博士研究員として、インフルエンザAウイルス感染における宿主病態制御機構に関する研究を行って参りました。

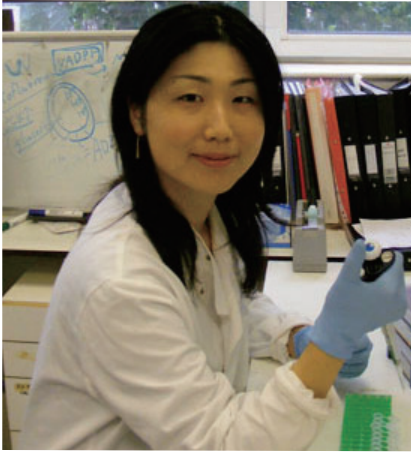
当研究部門は、乳酸菌の生体防御・免疫システムに及ぼす機能と役割を解析し、感染症、癌、免疫疾患、アレルギーの予防・治療や老化防止に役立てることを目的としております。これまでに、乳酸菌は腸管免疫系を制御

し、感染症、花粉症、アレルギー、炎症性腸疾患、癌、生活習慣病や肥満の予防に効果があることが明らかになっています。そこで、今までに創傷治癒およびインフルエンザウイルスの病態形成機構解明に関する研究で培った免疫学的解析技術をもとに、ウイルス感染に対する乳酸菌の生体防御機構の解明をはじめ、今後これらの生体防御に及ぼす作用メカニズムの解明や上記疾患に関わる予防・治療法の開発に貢献していきたいと考えております。

微力ではありますが精一杯努力いたす所存でございますので、今後ともご指導ご鞭撻のほど何卒、宜しく申し上げます。

## 新任教員紹介

### 分子腫瘍分野 助教 梶田 美穂子



2011年3月より分子腫瘍分野の助教に就任いたしました梶田美穂子と申します。この度は憧れの北海道大学そして遺伝子病制御研究所の末席に加えて頂いて大変光栄に存じます。

### 分子腫瘍分野 助教 加藤 洋人

みなさま初めまして。この8月より遺伝子病制御研究所・分子腫瘍分野にて助教の任を拝命致しました、加藤洋人です。この素晴らしい研究所のメンバーとして参加させて頂く事ができ、本当にうれしく思うとともに、これまでの歴史に恥じないようなレベルの高い研究を進めていきたいと、強く思っております。どうぞよろしくお願い申し上げます。

私は2002年に東京大学アメフト部を卒業した後、臨床病理医として主に悪性腫瘍の組織病理診断の研鑽を積みました(東京大学人体病理学教室 深山正久先生)。病理診断の現場では、がん細胞が生体内でどのような挙動をするのか、どのように間質組織に働きかけて自身の環境を変え、周囲組織に浸潤し、他臓器に転移するのか、など日々観察するうち、ふと、がんの病理診断のみならず、そのメカニズムに興味を持つようになりました。大学院時代は国立がんセンター(病理部 廣橋説雄先生・柴田龍弘先生)で過ごし、主に網羅的ゲノム解析の手法を用いて、ゲノム異常の観点から、がん細胞の発生メカニズムや悪性形質を獲得する際の原因遺伝子を探索しておりました。生化学的手法を研鑽するため、ふと思い立って2008年4月に渡米(ミシガン大学)、3年4ヶ月にわたり、がん関連転写因子の機能に関する生化学的解析を行いながら、タンパク研究の基礎を学びました。

就任以前は、大阪大学医学系研究科の高井義美教授の研究室にて「細胞増殖の接触阻害機構に関する研究」で博士号を取得し、その後ロンドン大学構内にある、Medical Research Council / Laboratory for Molecular Cell Biology (MRC LMCB) という研究所で約3年半、博士研究員をしておりました。その頃からの私の研究テーマは「正常上皮細胞と癌細胞の境界で何が起るか?」という事を解明し、その分子メカニズムを新しい癌治療法の開発に繋げていくというものです。実は私が科学者の道を志したのは、小学生の時に抗がん剤の副作用に苦しむ癌患者さんの医療コラムを読んだ事がきっかけでした。子供心に「副作用のない抗がん剤を作ろう!」と思ったのです。その後紆余曲折はありましたが、現在は「新規の癌治療の開発に繋がる研究を

この間、生化学の難しさを痛感するとともに、何か少しでも結果らしきものが見えたときの感動を知りました。

このように、これまでは、がん細胞のゲノム研究・がん細胞内における生化学的現象の解析について研鑽を積んできましたが、これからは、満を持して(?)「がん細胞とその他の細胞との相互作用」について研究をしていきたいと強く思うに至りました。当然の事ですが、がん細胞は単独で生きているものではなく、必ず周囲の細胞や組織との相互作用のなかで生きているわけですから、がん細胞と周囲とのインタラクションを追求していくことは、がんという疾患のより深い理解とより良い治療の開発に繋がると思います。そんななか、分子腫瘍分野 藤田先生の研究室では「変異細胞と正常細胞との相互作用」という、非常に新規性がありかつ重要なテーマに取り組んでいることを知り、そのテーマの将来性に強く惹かれ、藤田研究室に参加させて頂く事になりました。

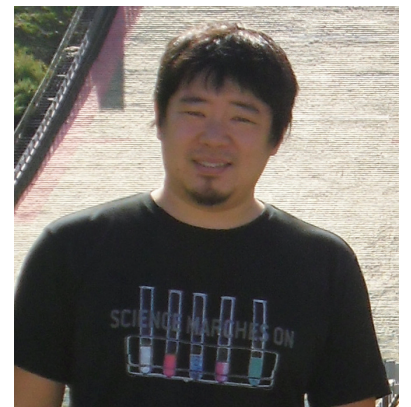
発がんの超初期段階という状態は、まさに、この「変異細胞と正常細胞の競合」の場でもあると思います。発がんメカニズムの解明、発がん予防薬の開発、などなど、難しいけれども熱いテーマに挑みながら、面白い研究を進めていけるように、研究室の若い同士たちと共に頑張っていきたいと思っております!! また、任期期間中に、私なりのオリジナリティーあ

する!!」という熱意にあふれた教授のもと、同じ目的に向かって研究できるとても恵まれた環境にあります。実際に研究に従事してみると、目的を達成する事がいかに難しいかが分かりましたが、努力と忍耐と少しの閃きでなんとか道を拓いていけたらと思っております。

一日2回のお茶の時間を優雅に過ごすイギリスで何年も過ごしたせいか、かなりのんびりとした性格になってしまいましたが、今後は気を引き締めて日々研究に精進していきたいと思っております。まだまだ未熟で学ぶことばかりですが、今後ともご指導ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。

この研究テーマを発掘し、自身の将来に繋げていくことが出来るように、日々、いろんなことを考え試行して行きたいと思っております。

北海道に住むは初めてのことで、札幌にも学会で一泊したことがあるのみです。オススの観光スポット、おいしい海鮮のお店、良いスキー場などなど、みなさまにいろいろと教えて頂ければ幸いです。留学先のミシガンもとても寒いところで、最低気温で摂氏-30度を経験した事もあります。暑いよりは寒い方が好きで、ウィンタースポーツも大好きです!! 北海道の冬がととてもとても楽しみです!! 今後ともよろしくお願い申し上げます!!



## 新任教員紹介

### 免疫生物分野 助教 香城 諭



2010年8月に遺伝子病制御研究所・免疫生物分野・助教として赴任致しました香城 諭（こうじょう さとし）と申します。伝統ある北海道大学の中でも気鋭の研究者が集う遺制研の一員となれましたことを大変光榮に存じ、その任に恥じぬよう意気込みを新たにしています。

私は筑波大学にて学位（博士）を取得した後、千葉大、理研 RCAI、米国 LIAI、そして前職の聖マリ難治研と様々な大学/研究所にて研究活動に従事して参りました。研究内容は一貫して NKT 細胞、あるいは免疫寛容のキーワードにて定義付けられる課題に取り組んできています。近年では、これらを制御するまったく新しい分子機構の存在を信じ、それを証明すべく夢見て行い考えて祈る毎日です<sup>1)</sup>。まずは自身の研究者としての存在証明となるようなオリジナルな研究成果をあげられるよう尽力したいと思っています。

実は私は元々、スポーツ科学分野を専門とする研究者を志しておりました。その目標に向かい研究活動に勤しんできたのでありましたが、あるとき免疫学の不思議に魅せられ突如この分野に飛び込んできてしまいました。ピペットマンを握ったこともなく、免疫

学や分子生物学の講義を受けたこともない学生（博士課程）が入学してきたときの教官方の戸惑いや苦悩は相当なものであったと推察致しますが<sup>2)</sup>、素人ゆえの無鉄砲さを武器に体当たりで研究に取り組み現在に至っています。まだまだ駆け出しですが、素人ゆえの良い意味での常識のなさ<sup>3)</sup>を前面に押し出し新しい展開を形作っていかれたらと思っていますので、今後共ご指導よろしくお願ひ申し上げます。

- 1) 免疫学限界での有名なフレーズを借用してしまいました。
- 2) 今ならその戸惑いがよくわかります。
- 3) 一般常識はある…はず。

### 免疫生物分野 助教 和田 はるか

遺制研メンバーに加えていただきまして前半年となりました。北海道の美しさに魅せられ、ごく至近距離でのヒグマ出没情報に驚きながらの生活ですが、本研究所では非常に快適な環境で研究させていただいており、それはこれまで遺制研を築きあげられてこられた先生方や皆さまのお蔭であると思ひ、大変感謝しております。

私は、教育学部の小学校教員養成課程を経たのち、がんと戦う NK 細胞という細胞に興味を持ち大学院に入学しました。しかし、実は所属ラボはたんぱく質関連が得意であり、ひたすらたんぱく質（リガンド）を作り、NK レセプターとの結合領域を同定するという実験にいそしんでおりました。毎日毎日無色透明な液体の入っているチューブと向き合ううちに、もっと細胞そのものや個体を対象とした目に見える研究をしたい！（もちろん、

無色透明な液体は「解析」によって様々な表情を見せてくれますが）と思うようになり、理研免疫センターで研究させていただくことになりました。免疫発生研究チームでは、血液細胞分化系譜図を見直すというお題を頂戴し、T 前駆細胞の分化能を 1 細胞レベルで解析するという実験に取り組みました。ここで念願叶って（？）毎日顕微鏡を覗くこととなりました。たった 1 つの細胞が生体内ではもとより培養皿の中でさえも多種多様な細胞を生じる様子はそれだけで感動的ですが、血液細胞分化という現象の裏側に生物進化の壮大なドラマを垣間見た気がし、それもまた心動かされるものがありました。

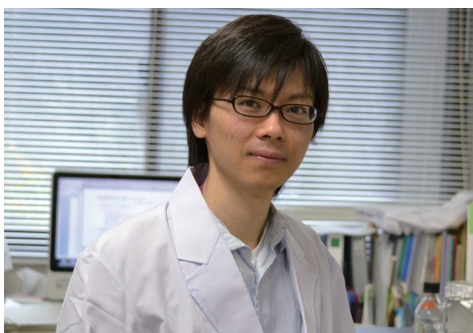
その後、基礎研究を基盤としつつも社会還元も近い領域での研究を望み、清野研究室の門を叩きました。

これまでにない研究を・・・と清野先生

と思索していた矢先、iPS 細胞の開発が発表されました。これに大変な感銘を受け、現在はこの技術やアイデアを基に新しい研究・技術を創出できないかと日々検討を重ねております。オンリーワンの研究はまだまだ発展途上ですが、iPS 細胞化やその後の細胞分化について経験を蓄積しつつありますので、もしご興味のある方がいらっしゃいましたらお声がけいただけますと幸いです。今後ともどうぞよろしくお願ひいたします。



### 附属感染癌研究センター 特任助教 林 隆也



2011年5月16日付けで附属感染癌研究センター所属として赴任し、分子生体防御分野にて高岡晃教授のもとで研究を行わせて頂いております、林隆也と申します。

私の研究のスタートは、学部生時代を過ごした東京理科大学でのヒト化抗体の作製という獲得免疫に関する研究でした。研究を進めて行くに従い、免疫応答の惹起や洗練したメ

カニズムによりそれを回避するウイルスに興味をもち、大学院はウイルス学と免疫学の両方を学べる研究室を探しました。そして、ヒトレトロウイルス感染を免疫学・ウイルス学の両方の観点で研究を行っている、東京医科歯科大学大学院免疫治療学分野に進学しました。そこで、神奈木真理教授や増田貴夫准教授をはじめとしたスタッフや諸先輩方の指導

## 新任教員紹介

のもと、修士課程から博士課程まで HIV-1 の研究を行い、自然免疫系の DNA センサー分子 DAI と HIV-1 の関係を解析した論文で学位を取得致しました。

その後ポスドクとして約一年間、同研究室で HTLV-1 感染者における免疫応答の検討法に関する基礎研究を行いながら、HTLV-1 とその感染を原因とする癌である ATL に関して学び、感染と発癌という研

究に興味を抱きました。遺制研では、ピロリ菌感染による自然免疫応答という内容で研究を進めておりますが、慢性感染による持続的な炎症と発癌という機序の最上流を担う重要な研究だと考えており、扱う対象はウイルスから細菌に変りましたが、今までの経験と知識を生かして研究を遂行したいと思っております。また、HTLV-1 感染による発癌機構に関する研究

も同時に進めさせて頂いておりますが、まだまだ力不足でありますので、感染症と癌研究に関する多くの専門家が在籍されております遺制研の先生方のお力添えを頂けますと幸いに思います。今後とも宜しくお願い申し上げます。

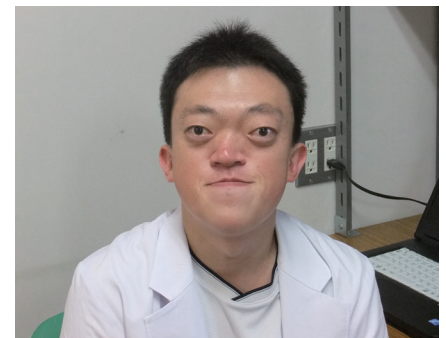
### マトリックスメディスン研究部門 特任助教 伊藤 甲雄

平成 23 年 4 月から遺伝子病制御研究所マトリックスメディスン研究部門にて研究を遂行させていただくことになりました伊藤甲雄と申します。私は修士課程より分子免疫分野 上出利光教授のもとで研究を行い、伝統ある当研究所で引き続き研究を遂行することに身が引き締まる思いです。

現在は特に「所属リンパ節からの細胞移出におけるリンパ管内皮細胞上の  $\alpha 9$  インテグリンの機能解析」を行なっております。多発性硬化症などの自己免疫疾患ではリンパ器官で自己抗原を認識し、活性化した T 細胞が主要な効果細胞となり標的部位に遊走し疾患発症を誘導します。そのため、T 細胞の活性化や標的部位への遊走を抑制することが現在の治療のターゲット

として着目されています。これまでの研究結果より、 $\alpha 9$  インテグリンを阻害することにより所属リンパ節からの CD4 T 細胞の移出が阻害され、多発性硬化症のモデルマウスにおいて治療効果を示すことが分かりました。リンパ器官における T 細胞の認識・活性化及び標的部位への遊走は様々な炎症疾患において共通した機構であるため、 $\alpha 9$  インテグリンの阻害は多くの自己免疫疾患において治療効果があることが期待され、現在その詳細な分子メカニズムの解析を行なっております。

初めに申し上げましたように、遺制研での生活は長くなり、公私共々お世話になっている知人も多くなりましたが、まだまだ肝心の研究実績がなく、研究の展開・発展の方法を探りながら右往左往している毎



日です。しかしながら「一筋縄では行かないサイエンスの醍醐味」を味わいながら研究に邁進していく所存です。末筆になりましたが、改めて遺制研の皆様方には今後ともご指導ご鞭撻のほど宜しくお願い致します。

### ROYCE' 健康バイオ研究部門 特任助教 佐藤 崇之



2010 年 9 月より、ROYCE' 健康バイオ研究部門の特任助教をさせていただいております、佐藤崇之と申します。私は、京都大学大学院 生命科学研究所 統合生命科学専攻 多細胞体構築学講座 シグナル伝達学分

野の西田栄介教授の元で細胞内シグナル伝達とその形質発現について学び、体節形成時における Ras-ERK-Hes1 pathway の活性周期変動の仕組みや Ras/ERK signaling pathway の negative feedback 因子である Sprouty の機能の詳細など、Ras/ERK signaling pathway の制御機構をはじめとする様々なシグナル伝達経路について研究をしていました。2010 年 4 月より地元の札幌に戻り、免疫制御学分野(西村孝司教授)にて免疫とその制御機構に関する研究業務をテーマとしてポスドクとなり、現職に至ります。現職におきましても、免疫バランス制御機能性の探索と疾患治療への応用という点から、あるインプットに対してあるアウトプットが起きるときに、免疫細

胞の中でいったい何が起きているのか、つまり細胞膜で受容したシグナルがどのようにして核に伝わり遺伝子発現を制御しているのかを解析しております。このことは、副作用の回避や効能の向上などを考える上でも重要な仕事であると考えています。このようにシグナル伝達学の畑に長い間いる経験を生かして、研究室だけでなく遺伝子病制御研究所全体の発展に寄与できればと考えております。末筆になりましたが、皆様方におかれましては、今後ともご指導・ご鞭撻のほど宜しくお願い申し上げます。

## 最近の研究業績

Alpha9beta1 Integrin-Mediated Signaling Serves as an Intrinsic Regulator of Pathogenic Th17 Cell Generation

「alpha9beta1 インテグリンからのシグナルは Th17 細胞の形成を制御する」(分子免疫分野)

Masashi Kanayama, Junko Morimoto, Yutaka Matsui, Masahiro Ikeseue, Keiko Danzaki, Daisuke Kurotaki, Koyu Ito, Toshimichi Yoshida and Toshimitsu Uede

Journal of Immunology 2011 In press

Osteopontin modulates the generation of memory CD8+T cells during influenza virus infection

「オステオポンチンはインフルエンザウイルス感染において記憶 CD8T 細胞の形成を制御する」(分子免疫分野)

Morimoto J, Sato K, Nakayama Y, Kimura C, Kajino K, Matsui Y, Miyazaki T and Uede T

Journal of Immunology 2011, in press

Loss of Scribble causes cell competition in mammalian cells.

「癌抑制タンパク質 Scribble の欠損が哺乳類細胞にて細胞競争を起こす。」(分子腫瘍分野)

Norman, M, Wisniewska, K. A., Lawrenson, K., Garcia-Miranda G., Tada M., Kajita M., Mano, H., Ishikawa, S., Ikegawa, M., Shimada, T., and Fujita, Y.

Journal of Cell Science 2011 in press.

Tumor-associated macrophages regulate tumorigenicity and anticancer drug responses of cancer stem/initiating cells.

「腫瘍関連マクロファージはがん幹細胞の腫瘍原性や抗がん剤応答性の制御に重要である」(附属感染癌研究センター)

Jinushi M, Chiba S, Yoshiyama H, Masutomi K, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Yagita H, Takaoka A, Tahara H.

Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 108:12425-12430, 2011

Successful differentiation to T cells, but unsuccessful B-cell generation, from B-cell-derived induced pluripotent stem cells.

「B 細胞からの iPS 細胞の樹立と同細胞からの T 細胞の効率的な分化」(免疫生物分野)

Wada H, Kojo S, Kusama C, Okamoto N, Sato Y, Ishizuka B, Seino K.

Int Immunol. 23:65-74, 2011

Syndecan-4 prevents cardiac rupture and dysfunction after myocardial infarction.

「Heparan sulfate proteoglycan 分子群に属する Syndecan-4 分子の循環器系疾患における作用機序の解明」(分子免疫分野)

Matsui Y, Ikeseue M, Danzaki K, Morimoto J, Sato M, Tanaka S, Kojima T, Tsutsui H, Uede T.

Circulation Research 108: 1328-1339, 2011

Syndecan-4 deficiency limits neointimal formation after vascular injury by regulating vascular smooth muscle cell proliferation and vascular progenitor cell mobilization.

「Syndecan-4 は血管傷害後の新生内膜形成において血管平滑筋細胞の増殖および骨髄由来血管平滑筋前駆細胞の動員に機能する」(分子免疫分野)

Ikeseue M, Matsui Y, Ohta D, Danzaki K, Ito K, Kanayama M, Kurotaki D, Morimoto J, Kojima T, Tsutsui H, Uede T.

Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology 31: 1066-1074, 2011

ZAPS is a potent stimulator of signaling mediated by the RNA helicase RIG-I during antiviral responses

「ZAPS は RIG-I を介する細胞内シグナルの強力な増強因子としてウイルス防御に重要である」(分子生体防御分野)

Hayakawa S, Shiratori S, Yamato H, Kameyama T, Kitatsuji C, Kashigi F, Goto S, Kameoka S, Fujikura D, Yamada T, Mizutani T, Kazumata M, Sato M, Tanaka J, Asaka M, Ohba Y, Miyazaki T, Imamura M, Takaoka A.

Nature Immunology 12: 37-44, 2011

Involvement of Lgl and Mahjong/VprBP in Cell Competition

「Lgl と Mahjong/VprBP の細胞競争への関与」(分子腫瘍分野)

Tamori Y, Bialucha CU, Tian AG, Kajita M, Huang YC, Norman M, Harrison N, Poulton J, Ivanovitch K, Disch L, Liu T, Deng WM, Fujita Y.

PLoS Biology 8(7):e1000422, 2010

分子生体防御分野の高岡晃教授が「自然免疫系におけるウイルス認識機構に着目した新たな感染防御へのアプローチ」により平成 23 年度日本医師会医学研究奨励賞を受賞しました。

## 全国共同利用・共同研究拠点 採択課題のお知らせ

(平成23年10月1日現在)

### 一般共同研究

- 八木田 秀雄・順天堂大学・先任准教授  
核酸を介した自然免疫修飾機構が感染発癌機構に果たす役割の解析
- 永井 重徳・慶應義塾大学・助教  
胃粘膜免疫システム修飾がピロリ菌胃発癌に果たす役割の解析
- 大島 正伸・金沢大学・教授  
自然免疫シグナルが胃発癌機構に果たす役割についての解析
- 小野 悦郎・九州大学大学院・教授  
アルツハイマー病の新規原因分子としてのネクチンの役割と疾患モデル動物の開発
- 橋本 真一・東京大学大学院・特任准教授  
次世代エピゲノム・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
- 片桐 洋子・国立成育医療研究センター研究所・室長  
小児における遺伝性疾患 spondyloenchondrodysplasia のオステオポンチンのリン酸化とグリコシル化
- 岩倉 洋一郎・東京大学・教授  
炎症と発癌に関連する遺伝子改変マウスの作成と新規がん治療への応用
- 深山 正久・東京大学医学部・教授  
EBウイルス関連上皮性腫瘍形成の分子メカニズム
- 岡田 太・鳥取大学・教授  
発癌および癌細胞の多様性誘導要因としての低酸素環境
- 玉村 啓和・東京医科歯科大学・教授  
感染モデルラットを活用したエイズワクチン効果の評価研究
- 橋本 康弘・福島県立医科大学・教授  
中枢神経疾患における生体防御反応：細胞外マトリックスを中心として
- 齋藤 正夫・山梨大学・准教授  
TGF- $\beta$ による上皮間葉移行の分子機構の解明
- 今中 恭子・三重大学大学院・准教授  
Matricellular protein による心血管組織リモデリングの制御機構の解明
- 田中 勇悦・琉球大学大学院・教授  
ヒト化マウスを用いたがん治療モデルの作製とがん制圧を目指した臨床試験への応用
- 岸本 拓磨・理化学研究所・特別研究員  
細胞膜脂質ラフトにおけるリン脂質非対称性の制御機構の解明
- 長谷 あきら・京都大学大学院・教授  
植物フォトトロピンによる膜脂質ダイナミクスの制御機構
- 高橋 秀宗・国立感染症研究所・室長  
HIV-1 中和抗体誘導法の開発
- 中村 和行・山口大学大学院・教授  
ピロリ菌の発癌機構の解析：EBウイルスとピロリ菌の二重感染モデル
- 佐々木 雄彦・秋田大学・大学院担当教授  
ホスホイノシタイドによる AKT パスウェイ活性化の分子機構の解析
- 西川 祐司・旭川医科大学・教授  
肝細胞・胆管上皮細胞間の相互可塑性におけるオステオポンチンの役割
- 磯村 寛樹・愛知県がんセンター研究所・室長  
ヒトサイトメガロウイルス感染に対する自然免疫応答の解析
- 平島 光臣・香川大学・教授  
微小環境ニッチによる癌幹細胞制御機構の解析
- 森本 哲・自治医科大学・教授  
ランゲルハンス細胞組織球症における破骨細胞の分化・活性化に対するオステオポンチンの役割
- 井垣 達吏・神戸大学大学院・特命准教授  
細胞間相互作用を介した腫瘍形成・悪性化機構の解析
- 永易 裕樹・北海道医療大学・教授  
口腔がん細胞のがん幹細胞性に及ぼす低酸素状態の影響
- 木村 和弘・北海道大学大学院・教授  
加齢性肥満マウスを用いた褐色脂肪の新規検出法の確立と肥満予防法の評価

### 特別共同研究

- 小原道法・東京都医学総合研究所・プロジェクトリーダー  
HCV 肝発癌モデルを利用した宿主自然免疫機構の解析
- 鶴見達也・愛知県がんセンター研究所・部長  
EBウイルスの発癌関連遺伝子 LMP1 の発現制御の機構の解明
- 若宮伸隆・旭川医科大学・教授  
発癌レトロウイルス感染病態における分子生物学的解析
- 藤本健造・北陸先端科学技術大学院大学・教授  
光核酸マニピュレーション技術を用いた新規免疫活性化機構の同定
- 島山昌則・東京大学大学院・教授  
ヘリコバクターピロリ菌と自然免疫シグナルとの関連性

### 研究集会

- 井上正宏・大阪府立成人病センター研究所・部長  
がん細胞・組織の多様性の出現・維持に関わる微小環境因子
- 脇田隆字・国立感染症研究所・部長  
感染、免疫、炎症、発癌

遺伝研 News Letter 第4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