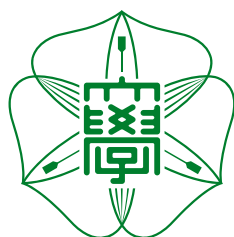


2010

Institute for Genetic Medicine

北海道大学
遺伝子病制御研究所概要
Institute for Genetic Medicine



HOKKAIDO
UNIVERSITY



● 目的と使命	
Aim and Mission	1
● 沿革	
History	2
● 歴代所長・施設長及び名誉教授	
Chronological List of Director and Professor Emeritus	4
● 機構	
Organization	6
● 職員・学生	
Staff and Student	8
● 研究活動	
Research Activities	
病因研究部門	
Research Section of Molecular Pathogenesis	
癌ウイルス分野 Division of Tumor Virology	10
癌関連遺伝子分野 Division of Cancer-Related Genes	12
分子生体防御分野 Division of Signaling in Cancer and Immunology	14
分子免疫分野 Division of Molecular Immunology	16
病態研究部門	
Research Section of Pathophysiology	
癌生物分野 Division of Cancer Biology	18
感染病態分野 Division of Molecular Virology	20
分子腫瘍分野 Division of Molecular Oncology	22
免疫生物分野 Division of Immunobiology	26
疾患制御研究部門	
Research Section of Disease Control	
疾患モデル創成分野 Division of Disease Model Innovation	28
免疫制御分野 Division of Immunoregulation	30
分子間情報分野 Division of Molecular Interaction	32
附属施設	
Attached Facility	
動物実験施設 Laboratory of Animal Experiment	34
感染癌研究センター Center for Infection-associated Cancer	36
寄附研究部門	
Endowed Department	
マトリックスメディスン研究部門 Department of Matrix Medicine	40
ROYCE' 健康バイオ研究部門 Department of ROYCE' Health Bioscience	44
● 教育活動	
Education Activities	46
● 代表論文	
Selected Paper	47
● 北海道大学配置図	
Campus Map of Hokkaido University	

目次

Contents

目的と使命



所長
田中 一馬



副所長
志田 壽利

北海道大学遺伝子病制御研究所は、50数年の歴史を有する北海道大学結核研究所を前身とする免疫科学研究所と40数年の歴史を有する医学部附属癌研究施設を統合し、「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。ここで言う遺伝子病とは、いわゆる単一遺伝子病に限らず、癌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全てを意図しており、ウイルス感染のような外来遺伝子による疾患も含んでおります。従いまして、遺伝子病に関する研究が進んでいます。

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11研究分野と動物実験施設、感染癌研究センターの2附属施設で構成されています。当研究所は、医学研究科、理学研究科、生命科学院、獣医学研究科の協力講座として、常時50名を超える大学院生や留学生を受け入れており、極めて多様なバックグラウンドを有する大学院生が、学際的、国際的な環境で37名の教員の指導の下、切磋琢磨しています。癌、免疫疾患、感染症、生活習慣病等を研究対象として総勢100名近い基礎研究者が集うこの研究所は、東日本最大の生命医科学研究の研究拠点の1つであります。また、2010年4月より共同利用・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研究拠点」として再出発し、共同利用や共同研究を通じて関連研究者コミュニティの研究を支援することにより、相互に発展することを目指しています。

大学や研究を取り巻く環境は近年大きく変化しつつありますが、大学附置研究所の果たす役割は、教員が先頭に立って、時流に流されない、独創的、個性的な基礎研究を、長期的視野に立って粘り強く勤めていくことであると信じています。同時に、このような環境下で、世界の第一線で活躍する、高い倫理観に裏打ちされた若手研究者を育成し、社会へ送り出していくことを使命と考えています。

平成22年7月

北海道大学遺伝子病制御研究所長 田中 一馬

Aim and Mission

The Institute for Genetic Medicine, Hokkaido University, was established in April 2000 by unifying two mother facilities into a middle-sized research organization for human life science; one, the Institute of Immunological Science with fifty some years' history and the Cancer Institute, School of Medicine with forty some years' history.

The aim and mission of this Institute is to conduct basic research for better understanding and elucidating the molecular basis of various disorders including cancer, immune diseases, infectious diseases, and cardiovascular diseases, and provide means for diagnosis and therapeutics for those diseases.

Our institute consists of ten main laboratories, the center for infection-associated cancer, and animal facility. Thirty seven faculty members are working with more than 50 graduate students from Graduate Schools of Medicine, Science, Veterinary Medicine, and Life Science. Our institute has also been authorized as a joint usage/research center for infection-associated cancers caused by sustained infection with bacteria and virus.

Our attitude to science is to promote original and creative basic research with high standard. Our faculty members and students are quite heterogeneous in their scientific background, allowing us to put and mix them together under the New Frontier Spirit of Hokkaido University and right environment. Hopefully, we will be able to assist them to become not only very competitive and independent scientists but also individuals with high morals and to assist them to depart for international scientific communities.

2010.7

Director, Institute for Genetic Medicine,
Hokkaido University
Kazuma Tanaka, Ph.D.

沿革

〔免疫科学研究所〕

- 昭和16. 2. 財団法人北方結核研究会が設置された。
- 昭和20. 8. 1 北方結核研究会に北方結核研究所が設置された。
- 昭和25. 4. 1 北方結核研究会北方結核研究所は文部省に移管され、北海道大学結核研究所が設置された。研究部門として予防部門、細菌部門が設置された。
- 昭和26. 3.15 結核研究所に北方結核研究会から北方結核研究所建物（1,935m²）の寄付を受けた。
- 昭和26. 4. 1 結核研究所に化学部門、病理部門が設置された。
- 昭和28. 4. 1 結核研究所に診療部門（内部措置）が設置された。
- 昭和29. 2.20 結核研究所は定期刊行誌「結核の研究」第1集を発行した。
- 昭和43.11.30 結核研究所は医学部北研究棟（4階、5階）に移転した。
- 昭和44. 4. 1 結核研究所に生化学部門が設置された。
- 昭和49. 6. 7 北海道大学結核研究所は北海道大学免疫科学研究所に改組された。免疫科学研究所の研究部門として細菌感染部門、血清学部門、化学部門、病理部門、生化学部門が設置された。
- 昭和50. 1.28 免疫科学研究所は定期刊行誌の名称を「北海道大学免疫科学研究所紀要」に改めた。
- 昭和51. 5.10 免疫科学研究所に附属免疫動物実験施設が設置された。
- 昭和55. 3.29 免疫科学研究所は定期刊行誌の名称を「Collected Papers from the Institute of Immunological Science, Hokkaido University」に改め、第1号を発行した。
- 昭和55. 4. 1 免疫科学研究所に細胞免疫部門（時限10年）が設置された。
- 平成 2. 3.31 免疫科学研究所の細胞免疫部門が廃止された。
- 平成 2. 6. 8 免疫科学研究所に免疫病態部門（時限10年）が設置された。

〔医学部附属癌研究施設〕

- 昭和37. 4. 1 医学部附属癌免疫病理研究施設が設置された。癌免疫病理研究施設に病理部門が設置された。

History

Institute of Immunological Science

1941. 2 Founded, Hoppou Foundation for Tuberculosis Research
1945. 8 Founded, Research Institute for Tuberculosis in Hoppou Foundation for Tuberculosis Research
1950. 4 Founded, Research Institute for Tuberculosis, Hokkaido University. Established, Research Section of Prophylaxis and Research Section of Bacteriology
1951. 3 Donated, Building of Research Institute for Tuberculosis (1,935m²) from Hoppou Foundation for Tuberculosis Research
1951. 4 Established, Research Section of Chemistry and Research Section of Pathology in Research Institute for Tuberculosis
1953. 4 Established, Clinical Section in Research Institute for Tuberculosis
1954. 2 Started publishing periodically "Tuberculosis Research"
- 1968.11 Research Institute for Tuberculosis, Moved to North Building, Hokkaido University School of Medicine
1969. 4 Established, Research Section of Biochemistry in Research Institute for Tuberculosis, Hokkaido University
1974. 6 Research Institute for Tuberculosis, reorganized and Renamed, Institute of Immunological Science, Hokkaido University. Established, Research Section of Bacterial Infection, Research Section of Serology, Research Section of Chemistry, Research Section of Pathology and Research Section of Biochemistry in the Institute of Immunological Science
1975. 1 Started publishing periodically "Bulletin of the Institute of Immunological Science, Hokkaido University"
1976. 5 Established, Laboratory of Animal Experiment in Institute of Immunological Science
1980. 3 Started publishing periodically "Collected Papers from the Institute of Immunological Science, Hokkaido University"
1980. 4 Established, Research Section of Cellular Immunology in Institute of Immunological Science, Hokkaido University
1990. 3 Discontinued, Research Section of Cellular Immunology in Institute of Immunological Science, Hokkaido University
1990. 6 Established, Research Section of Immunopathogenesis in the Institute of Immunological Science, Hokkaido University

Cancer Institute, School of Medicine

1962. 4 Founded, Cancer Immunopathology Institute, Hokkaido University School of Medicine, Established, Division of Pathology in the Cancer Immunopathology Institute

昭和42. 4. 1	癌免疫病理研究施設にウイルス部門が設置された。	1967. 4	Established, Division of Virology in Cancer Immunopathology Institute, Hokkaido University School of Medicine
昭和44. 4. 1	医学部附属癌免疫病理研究施設は医学部附属癌研究施設に改称された。	1969. 4	Cancer Immunopathology Institute, Hokkaido University School of Medicine was renamed Cancer Institute, Hokkaido University School of Medicine
昭和46. 4. 1	癌研究施設に生化学部門が設置された。	1971. 4	Established, Division of Biochemistry in Cancer Institute, Hokkaido University School of Medicine
昭和54. 4. 1	癌研究施設に遺伝部門が設置された。	1979. 4	Established, Division of Genetics in Cancer Institute, Hokkaido University School of Medicine
昭和61. 3. 31	癌研究施設の遺伝部門が廃止された。	1986. 3	Discontinued, Division of Genetics in Cancer Institute, Hokkaido University School of Medicine
昭和61. 4. 1	癌研究施設の分子遺伝部門が設置された。	1986. 4	Established, Division of Molecular Genetics in Cancer Institute, Hokkaido University School of Medicine
平成 4. 4. 10	癌研究施設に細胞制御部門が設置された。	1992. 4	Established, Division of Cell Biology in Cancer Institute, Hokkaido University School of Medicine
平成 8. 3. 31	癌研究施設の分子遺伝部門が廃止された。	1996. 3	Discontinued, Division of Molecular Genetics in Cancer Institute, Hokkaido University School of Medicine
平成 8. 5. 11	癌研究施設に遺伝子制御部門、遺伝子治療開発部門（客員）が設置された。	1996. 5	Established, Division of Gene Regulation and Division of Gene Therapy Development in Cancer Institute, Hokkaido University School of Medicine
〔遺伝子病制御研究所〕		Institute for Genetic Medicine	
平成12. 4. 1	医学部附属癌研究施設と免疫科学研究所が改組統合されて、遺伝子病制御研究所が設置された。	2000. 4	Founded, Institute for Genetic Medicine, Hokkaido University by integrating the Institute of Immunological Science, Hokkaido University and the Cancer Institute, Hokkaido University School of Medicine
平成16. 4. 1	寄附研究部門「マトリックスメディスン研究部門」が設置された。	2004. 4	Established, Department of Matrix Medicine as Endowed Department in Institute for Genetic Medicine, Hokkaido University
平成18. 4. 1	寄附研究部門「ROYCE' 健康バイオ研究部門」が設置された。	2006. 4	Established, Division of ROYCE' Health Bioscience as Endowed Department in Institute for Genetic Medicine, Hokkaido University
平成20. 7. 1	附属疾患モデル動物実験施設は、附属動物実験施設に改称された。 附属ウイルスベクター開発センターが廃止された。 附属感染癌研究センターが設置された。	2008. 7	Laboratory of Animal Experiment for Disease Model was renamed Laboratory of Animal Experiment Discontinued, Center for Virus Vector Development Established, Center for Infection-associated Cancer
平成22. 4. 1	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研究拠点」として認定された。	2010. 4	Authorized as a joint usage/research center for infection-associated cancers caused by sustained infection with bacteria and virus.

歴代所長・施設長 及び名誉教授

結核研究所歴代所長

初代	安田 守雄	昭和25. 4. 1～昭和28. 3.31
2代	高橋 義夫	昭和28. 4. 1～昭和43. 3.31
3代	柿本 七郎	昭和43. 4. 1～昭和46. 3.31
4代	高橋 義夫	昭和46. 4. 1～昭和49. 3.31

免疫科学研究所歴代所長

初代	大原 達	昭和49. 4. 1～昭和54. 4. 1
2代	森川 和雄	昭和54. 4. 2～昭和60. 3.31
3代	山本 健一	昭和60. 4. 1～昭和63. 3.31
4代	東 市郎	昭和63. 4. 1～平成 6. 3.31
5代	柿沼 光明	平成 6. 4. 1～平成 8. 3.31
6代	小野江和則	平成 8. 4. 1～平成12. 3.31

医学部附属免疫病理研究施設長

初代	武田 勝男	昭和37. 4. 1～昭和40. 3.31
2代	安倍 三史	昭和40. 4. 1～昭和42.12.27
3代	小林 博	昭和42.12.28～昭和44. 3.31

医学部附属癌研究施設歴代施設長

初代	小林 博	昭和44. 4. 1～昭和48. 3.31
2代	大里外譽郎	昭和48. 4. 1～昭和50. 3.31
3代	牧田 章	昭和50. 4. 1～昭和52. 3.31
4代	小林 博	昭和52. 4. 1～昭和56. 3.31
5代	大里外譽郎	昭和56. 4. 1～昭和60. 3.31
6代	牧田 章	昭和60. 4. 1～平成元. 3.31
7代	大里外譽郎	平成元. 4. 1～平成 5. 3.31
8代	葛巻 暹	平成 5. 4. 1～平成 9. 3.31
9代	斉藤 政樹	平成 9. 4. 1～平成 9.10.31
10代	細川眞澄男	平成 9.11. 1～平成12. 3.31

遺伝子病制御研究所歴代所長

初代	小野江和則	平成12. 4. 1～平成14. 3.31
2代	高田 賢藏	平成14. 4. 1～平成18. 3.31
3代	上出 利光	平成18. 4. 1～平成22. 3.31
4代	田中 一馬	平成22. 4. 1～

Chronological List of Director and Professor Emeritus

Successive Director of Research Institute for Tuberculosis

Morio YASUDA, M.D.,Ph.D.	1950. 4-1953. 3
Yoshio TAKAHASHI, M.D.,Ph.D.	1953. 4-1968. 3
Shichiro KAKIMOTO, Ph.D.	1968. 4-1971. 3
Yoshio TAKAHASHI, M.D.,Ph.D.	1971. 4-1974. 3

Successive Director of Institute of Immunological Science

Toru OHARA, M.D.,Ph.D.	1974. 4-1979. 4
Kazuo MORIKAWA, M.D.,Ph.D.	1979. 4-1985. 3
Ken-ichi YAMAMOTO, M.D.,Ph.D.	1985. 4-1988. 3
Ichiro AZUMA, Ph.D.	1988. 4-1994. 3
Mitsuaki KAKINUMA, M.D.,Ph.D.	1994. 4-1996. 3
Kazunori ONOÉ, M.D.,Ph.D.	1996. 4-2000. 3

Successive Director of Cancer Immunopathology Institute, School of Medicine

Katsuo TAKEDA, M.D.,Ph.D.	1962. 4-1965. 3
Sanshi ABE, M.D.,Ph.D.	1965. 4-1967.12
Hiroshi KOBAYASHI, M.D.,Ph.D.	1967.12-1969. 3

Successive Director of Cancer Institute, School of Medicine

Hiroshi KOBAYASHI, M.D.,Ph.D.	1969. 4-1973. 3
Toyoro OSATO, M.D.,Ph.D.	1973. 4-1975. 3
Akira MAKITA, M.D.,Ph.D.	1975. 4-1977. 3
Hiroshi KOBAYASHI, M.D.,Ph.D.	1977. 4-1981. 3
Toyoro OSATO, M.D.,Ph.D.	1981. 4-1985. 3
Akira MAKITA, M.D.,Ph.D.	1985. 4-1989. 3
Toyoro OSATO, M.D.,Ph.D.	1989. 4-1993. 3
Noboru KUZUMAKI, M.D.,Ph.D.	1993. 4-1997. 3
Masaki SAITO, M.D.,Ph.D.	1997. 4-1997.10
Masuo HOSOKAWA, M.D.,Ph.D.	1997.11-2000. 3

Successive Director of Institute for Genetic Medicine

Kazunori ONOÉ, M.D.,Ph.D.	2000. 4-2002. 3
Kenzo TAKADA, M.D.,Ph.D.	2002. 4-2006. 3
Toshimitsu UEDE, M.D.,Ph.D.	2006. 4-2010. 3
Kazuma TANAKA, Ph.D.	2010. 4-

免疫科学研究所附属免疫動物実験施設歴代施設長

初代	森川 和雄	昭和51. 5.10～昭和54. 3.31
2代	有馬 純	昭和54. 4. 1～昭和56. 3.31
3代	山本 健一	昭和56. 4. 1～昭和60. 3.31
4代	東 市郎	昭和60. 4. 1～昭和63. 3.31
5代	奥山 春枝	昭和63. 4. 1～平成 3. 2.28
6代	小野江和則	平成 3. 2.28～平成 8. 3.31
7代	生田 和良	平成 8. 4. 1～平成10.10.31
8代	上出 利光	平成10.11. 1～平成12. 3.31

Successive Director of Laboratory of Animal Experiment, Institute of Immunological Science

Kazuo MORIKAWA, M.D.,Ph.D.	1976. 5-1979. 3
Jun ARIMA, M.D.,Ph.D.	1979. 4-1981. 3
Ken-ichi YAMAMOTO, M.D.,Ph.D.	1981. 4-1985. 3
Ichiro AZUMA, Ph.D.	1985. 4-1988. 3
Harue OKUYAMA, M.D.,Ph.D.	1988. 4-1991. 2
Kazunori ONOÉ, M.D.,Ph.D.	1991. 2-1996. 3
Kazuyoshi IKUTA, M.D.,Ph.D.	1996. 4-1998.10
Toshimitsu UEDE, M.D.,Ph.D.	1998.11-2000. 3

遺伝子病制御研究所附属動物実験施設歴代施設長

初代	上出 利光	平成12. 4. 1～平成16. 3.31
2代	菊池九二三	平成16. 4. 1～平成18. 3.31
3代	畠山 昌則	平成18. 4. 1～平成20. 6.30
4代	志田 壽利	平成20. 7. 1～

Successive Director of Laboratory of Animal Experiment, Institute for Genetic Medicine

Toshimitsu UEDE, M.D.,Ph.D.	2000. 4-2004. 3
Kunimi KIKUCHI, D.Med.Sc	2004. 4-2006. 3
Masanori HATAKEYAMA, M.D.,Ph.D.	2006. 4-2008. 6
Hisatoshi SHIDA, Ph.D.	2008. 7-

遺伝子病制御研究所附属ウイルスベクター開発センター歴代センター長

初代	高田 賢藏	平成12. 4. 1～平成14. 3.31
2代	葛巻 暹	平成14. 4. 1～平成18. 3.31
3代	志田 壽利	平成18. 4. 1～平成20. 6.30

Successive Director of Center for Virus Vector Development, Institute for Genetic Medicine

Kenzo TAKADA, M.D.,Ph.D.	2000. 4-2002. 3
Noboru KUZUMAKI, M.D.,Ph.D.	2002. 4-2006. 3
Hisatoshi SHIDA, Ph.D.	2006. 4-2008. 6

遺伝子病制御研究所附属感染癌研究センター歴代センター長

初代	畠山 昌則	平成20. 7. 1～平成21. 6.30
2代	高岡 晃教	平成21. 7. 1～

Successive Director of Center for Infection-associated cancer, Institute for Genetic Medicine

Masanori HATAKEYAMA, M.D., Ph.D.	2008. 7-2009. 6
Akinori TAKAOKA, M.D.,Ph.D.	2009. 7-

名 誉 教 授

Professor Emeritus

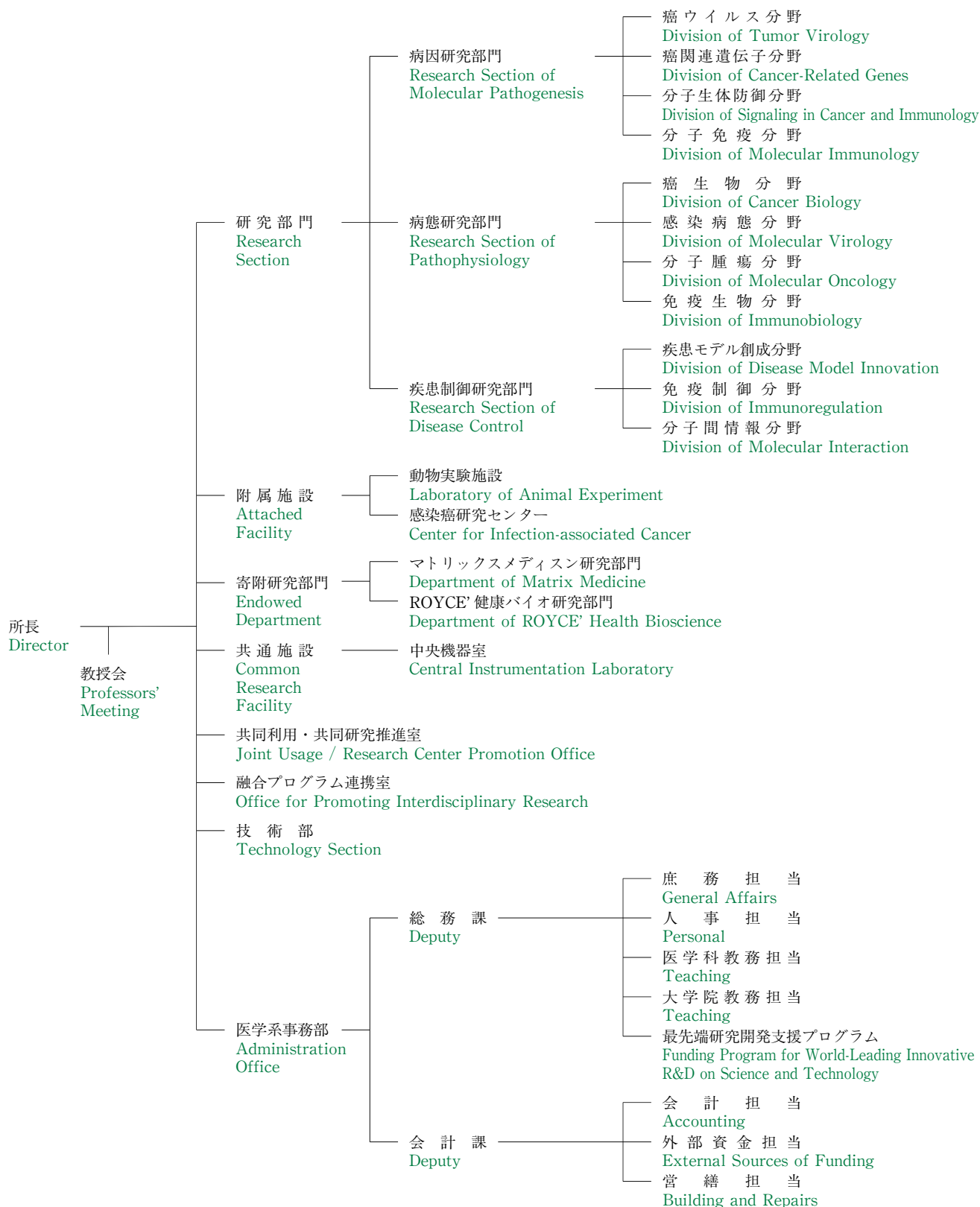
(称号授与年月日)

医学博士	森川 和雄	昭和60. 4. 1
医学博士	山本 健一	昭和63. 4. 1
理学博士	塩川 洋之	昭和63. 4. 1
医学博士	奥山 春枝	平成 3. 3. 1
医学博士	小林 博	平成 3. 4. 1
医学博士	牧田 章	平成 6. 4. 1
医学博士	柿沼 光明	平成10. 4. 1
薬学博士	東 市郎	平成11. 4. 1
医学博士	細川眞澄男	平成14. 4. 1
医学博士	菊池九二三	平成18. 4. 1
医学博士	葛巻 暹	平成18. 4. 1
医学博士	小野江和則	平成21. 4. 1

Kazuo MORIKAWA, M.D.,Ph.D.	1985. 4
Ken-ichi YAMAMOTO, M.D.,Ph.D.	1988. 4
Hiroyuki SHIOKAWA, Ph.D.	1988. 4
Harue OKUYAMA, M.D.,Ph.D.	1991. 3
Hiroshi KOBAYASHI, M.D.,Ph.D.	1991. 4
Akira MAKITA, M.D.,Ph.D.	1994. 4
Mitsuaki KAKINUMA, M.D.,Ph.D.	1998. 4
Ichiro AZUMA, Ph.D.	1999. 4
Masuo HOSOKAWA, M.D.,Ph.D.	2002. 4
Kunimi KIKUCHI, D.Med.Sc	2006. 4
Noboru KUZUMAKI, M.D.,Ph.D.	2006. 4
Kazunori ONOÉ, M.D.,Ph.D.	2009. 4

機構

Organization



職員数	平成22年 7 月 1 日現在	Number of Staff	2010.7.1
教授	10	Professor	10
准教授	11	Associate Professor	11
寄附研究部門准教授	1	Associate Professor (Endowed Department)	1
助教	14	Assistant Professor	14
事務職員（医学系事務部）	51	Administrative Officer	51
技術職員	6	Technical Officer	6
博士研究員	7	Postdoctoral fellow	7
研究支援推進員	6	Research Promotion Technician	6
非常勤職員	14	Part-timer	14
計	120	Total	120

学生数	平成22年 7 月 1 日現在	Number of Student	2010.7.1
医学研究科博士課程	20	Graduate School of Medicine, Doctor Course	20
医学研究科修士課程	12	Graduate School of Medicine, Master Course	12
理学院博士課程	1	Graduate School of Science, Doctor Course	1
理学院修士課程	5	Graduate School of Science, Master Course	5
生命科学院博士課程	6	Graduate School of Life Science, Doctor Course	6
生命科学院修士課程	3	Graduate School of Life Science, Master Course	3
ビジティングスチューデント	20	Visiting Student	20
計	67	Total	67

職員・学生

Staff and Student

病因研究部門

●癌ウイルス分野

教 授	高田 賢蔵
准 教 授	丸尾 聖爾
助 教	岩切 大
特 任 教 授	シュタイニッツ・マイケル
研究支援推進員	勝村紘一リカルド
非 常 勤 職 員	井田 頼子
大 学 院 生	渡邊 亜美 (博士4年)
大 学 院 生	中島 款冬 (博士4年)

●癌関連遺伝子分野

教 授	守内 哲也
准 教 授	濱田 淳一
助 教	飯笹 久
非 常 勤 職 員	矢野目雅子
大 学 院 生	ゴウダルジ・ホウマヌ (博士2年)
大 学 院 生	リョウ・サンサン (博士1年)
大 学 院 生	林 えりか (修士1年)

●分子生体防御分野

教 授	高岡 晃教
助 教	早川 清雄
博 士 研 究 員	亀山 武志
博 士 研 究 員	北辻 千展
非 常 勤 職 員	吉田 栄子
非 常 勤 職 員	数馬田美香
非 常 勤 職 員	佐藤 裕香
大 学 院 生	亀岡章一郎 (博士2年)
大 学 院 生	樫木 英美 (修士2年)
大 学 院 生	後藤 翔平 (修士2年)
大 学 院 生	畑中加奈枝 (修士2年)
大 学 院 生	浦山 優輔 (修士1年)
大 学 院 生	木口 舞美 (修士1年)
大 学 院 生	鈴木絵里加 (修士1年)
大 学 院 生	岡田佳奈子 (修士1年)
大 学 院 生	山田 大翔 (修士1年)

●分子免疫分野

教 授	上出 利光
助 教	森本 純子
助 教	前田 直良
技術専門職員	木村千恵美
非 常 勤 職 員	佐々木千絵子
大 学 院 生	池末 昌弘 (博士4年)
大 学 院 生	伊藤 甲雄 (博士4年)
大 学 院 生	金山 剛士 (博士4年)
大 学 院 生	太田 大地 (博士3年)
大 学 院 生	檀崎 敬子 (博士2年)
大 学 院 生	裴 慶花 (修士2年)

病態研究部門

●癌生物分野

教 授	野口 昌幸
助 教	水津 太
助 教	福元 隆浩
技術専門職員	平田 徳幸
非 常 勤 職 員	小島 麻子
大 学 院 生	松田 真実 (博士2年)

●感染病態分野

教 授	志田 壽利
准 教 授	大橋 貴
助 教	張 陰峰
博 士 研 究 員	品川 雅彦
研究支援推進員	石田優理子
非 常 勤 職 員	成田 玲子
大 学 院 生	深瀧 美佳 (博士4年)
大 学 院 生	祖父江友芳 (修士2年)
大 学 院 生	宮崎 かや (修士1年)

●分子腫瘍分野

教 授	藤田 恭之
准 教 授	東 秀明
技術専門職員	石川 晋
非 常 勤 職 員	三船恵津子

●免疫生物分野

教 授	清野研一郎
准 教 授	岩淵 和也
研究支援推進員	岡部 レイ
非 常 勤 職 員	池田 則子

疾患制御研究部門

●疾患モデル創成分野

准 教 授	森松 正美
助 教	富岡 幸子
特 任 助 教	森岡 裕香
大 学 院 生	武田 英知 (修士1年)

●免疫制御分野

教 授	西村 孝司
准 教 授	北村 秀光
助 教	脇田 大功
特 任 助 教	大栗 敬幸
博 士 研 究 員	田中 沙智
博 士 研 究 員	佐藤 崇之
博 士 研 究 員	岩淵 禎弘
研究支援推進員	苔米地千穂
非 常 勤 職 員	青柳 由佳
非 常 勤 職 員	吉田 陽香

大 学 院 生 池田 詩子 (博士 4 年)
大 学 院 生 野口 大輔 (博士 4 年)
大 学 院 生 小泉 真一 (博士 3 年)
大 学 院 生 小林 稔 (博士 3 年)
大 学 院 生 但馬 正樹 (博士 3 年)
大 学 院 生 岩澤久美子 (博士 2 年)
大 学 院 生 塩浜 康雄 (博士 2 年)
大 学 院 生 増子 和尚 (博士 1 年)
大 学 院 生 大竹 淳矢 (修士 2 年)
大 学 院 生 角田健太郎 (修士 2 年)
大 学 院 生 牧内なお子 (修士 2 年)
大 学 院 生 キヴィ絵美 (修士 1 年)
大 学 院 生 久保田那月 (修士 1 年)

●分子間情報分野

教 授 田中 一馬
准 教 授 鎌田このみ
助 教 山本 隆晴
研究支援推進員 伊藤絵里子
非 常 勤 職 員 伊藤 鮎子
大 学 院 生 鉢呂 健 (博士 3 年)
大 学 院 生 ゼンデブディ・ザフラ (博士 2 年)
大 学 院 生 武田美代子 (博士 2 年)
大 学 院 生 花松 久寿 (博士 2 年)
大 学 院 生 三岡 哲生 (博士 2 年)
大 学 院 生 岩村 崇史 (博士 1 年)
大 学 院 生 長谷川 隼 (修士 2 年)
大 学 院 生 水柿 奈紘 (修士 2 年)
大 学 院 生 山神香菜子 (修士 2 年)

附属施設

●動物実験施設

施 設 長 志田 壽利 (兼務)
准 教 授 森松 正美 (兼務)
助 教 富岡 幸子 (兼務)
技術専門職員 室田 宏之
技術専門職員 尾関 祐一
研究支援推進員 佐藤 織絵
非 常 勤 職 員 長久保美香
非 常 勤 職 員 黄 香寂

●感染癌研究センター

セ ン タ ー 長 高岡 晃教 (兼務)
准 教 授 吉山 裕規
准 教 授 地主 将久
特 任 助 教 大西なおみ
博 士 研 究 員 千葉 殖幹
非 常 勤 職 員 保科 京香
大 学 院 生 バグダディ・ムハンマド (博士 2 年)

寄附研究部門

●マトリックスメディスン研究部門

教 授 上出 利光 (兼務)
特 任 准 教 授 松井 裕
博 士 研 究 員 黒滝 大翼
非 常 勤 職 員 山森 織絵

●ROYCE' 健康バイオ研究部門

教 授 西村 孝司 (兼務)
助 教 脇田 大功 (兼務)

技術部

技術専門職員 山口 桂

共同利用・共同研究推進室

室 長 吉山 裕規 (兼務)
研究支援推進員 林 鈺婷
非 常 勤 職 員 佐藤麻衣子

融合プログラム連携室

准 教 授 瀧本 将人

癌ウイルス分野

研究課題

EBウイルスによる発がんの分子機構



教授・医学博士
高田 賢蔵



准教授・博士(医学)
丸尾 聖爾



助教・博士(医学)
岩切 大

がんは、化学発がん物質(タバコ、食事成分など)、放射線、紫外線、ウイルスなどの作用により多段階的に発生する。化学発がん物質(タバコ、食事成分など)、放射線、紫外線が細胞遺伝子のランダムな変異の蓄積によりがんを起こすのに対して、ウイルスは少数のウイルス遺伝子の作用により、一定のメカニズムでがんを起こす。従って、ウイルス発がんは発がんのメカニズムを研究するのに極めて適しており、がん遺伝子、がん抑制遺伝子の発見と理解にも多大の貢献をしてきた。また、肝がん、子宮がんなど、ヒトのがんの約15%はウイルスが原因となっている。

当分野では、ヒトがんウイルスの1つであるEBウイルスに焦点を絞り、発がんの分子メカニズム解明をめざしている。EBウイルスは一部の胃がん、エイズ・臓器移植に合併するリンパ腫の原因として、最近特に注目されている(表1、図1)。

EBERは約170塩基の小RNAで、多数のstem-loopからなる2本鎖RNA様構造をとるものと予測されている(図2)。癌細胞中に多数コピー(～10⁷コピー/細胞)存在し、La、EAP/L22、PKRなどの宿主蛋白質と結合することが知られているが、その結合の意義は十分明らかとなっていない。また、各種EBV株間でEBER1は100%保存されており、EBER2もわずかに1塩基の変異が報告されているのみで、EBVの維持にEBERが重要な役割を果たしているものと予想される。

我々は、EBV感染、非感染細胞クローンの比較により、EBV感染によりBリンパ球ではIL-10、Tリンパ球ではIL-9、上皮細胞ではIGF-1の発現が誘導され、産生されたこれらサイトカインがオートクライン増殖因子として作用することを明らかにした。また、これらサイトカイン誘導が腫瘍バイオプシーの検討でも確認された。しかし、サイトカインの発現誘導が転写レベルで起こることまでは明らかにしたが、そのメカニズムは長らく不明であった。

RIG-I (retinoic acid-inducible gene I) は細胞内におけるウイルス二本鎖RNA検知システムであり、活性化

によりIRF-3 (interferon regulatory factor 3)、NF- κ Bが活性化され、その結果、I型インターフェロンによる抗ウイルス活性、炎症性サイトカインによる獲得免疫系の誘導に至る。我々は、EBERがRIG-Iにより二本鎖RNAとして検知され、その結果インターフェロン、IL-10の誘導が起こることを明らかにした。さらに、炎症性サイトカインの誘導はRIG-IによるNF- κ B活性化によることが知られているが、IL-10の誘導は、NF- κ Bではなく、IRF-3によって起こることを明らかにした(図3)。

一方、誘導されたインターフェロンに対しては、EBERはインターフェロン誘導性キナーゼPKRに結合し、その活性化を阻害することにより拮抗し、癌細胞においてはアポトーシス抵抗性を賦与する。さらに、EBERはループス抗原Laとの複合体として細胞外へ放出され、細胞表面での二本鎖RNA検知システムであるTLR3 (toll-like receptor 3)に検知され、その結果、I型インターフェロン、炎症性サイトカインの誘導を起こすことを明らかにした(図3)。伝染性単核症、慢性活動性EBV感染症、EBV関連血球貪食症候群などの活動性EBV感染症で特徴的な高サイトカイン血症、Tリンパ球増多などの過剰免疫反応は、EBERによるTLR3活性化で起こっている可能性がある。また、胃がん、上咽頭がんなどのEBV関連上皮がんでは、EBERによるTLR3シグナルの活性化によりIGF-1の発現が誘導され、がん細胞のオートクライン増殖をサポートしていることも明らかにした。

以上の結果は、EBERが自然免疫系のシグナル活性化を巧妙に利用して発癌に貢献していることを示している。

Epstein-Barr Virus (EBV)

- a member of the herpesvirus family
- DNA virus with 170kbp genome
- most people carry the virus in a latent state
- associates with various malignancies
 - Burkitt's lymphoma, Nasopharyngeal carcinoma
 - T/NK cell lymphoma, Hodgkin's lymphoma
 - Lymphoma in immunodeficient hosts
 - AIDS, Posttransplantation
 - Gastric carcinoma

表1. EBウイルス

Table 1. Epstein-Barr virus.

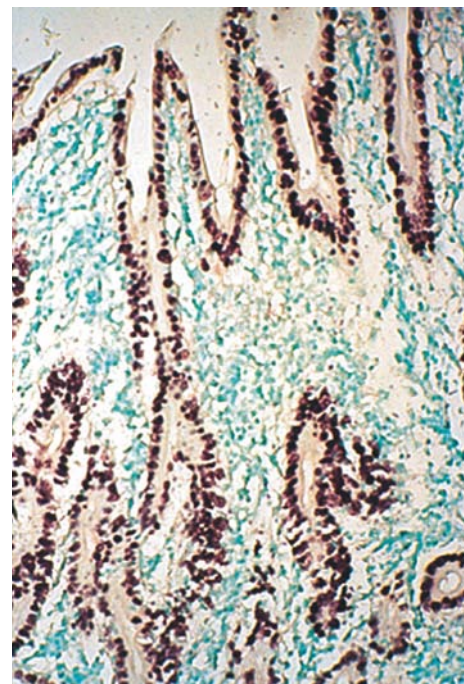


図1. 胃がんにおけるEBウイルス遺伝子EBERの発現

Fig. 1. Detection of EBER in EBV associated gastric cancer

Oncogenesis by Epstein-Barr virus

Professor **Kenzo TAKADA, M.D., Ph.D.**

Associate Professor **Seiji MARUO, M.D., Ph.D.**

Assistant Professor **Dai IWAKIRI, M.D., Ph.D.**

The cancer arises through multistep processes by the action of chemical carcinogens (tobacco, diet component, etc.), radiations, viruses, and etc. The viruses cause the cancer in the fixed mechanism by the action of the small number of their genes, while the chemical carcinogens and radiations cause the cancer through the random mutations of cellular genes. The viral carcinogenesis is, therefore, the most suitable model for studying the mechanism of carcinogenesis and has contributed to the discovery and understanding of oncogenes and tumor suppressor genes. In addition, approximately 15% of the human cancer is caused by viruses.

We focus our interest on a human tumor virus, Epstein-Barr virus (EBV), and aim at elucidation of the molecular mechanism of the carcinogenesis by EBV.

The Epstein-Barr virus (EBV) is associated with various malignancies including Burkitt's lymphoma, T/NK cell lymphoma, Hodgkin lymphoma, nasopharyngeal carcinoma, gastric carcinoma, and lymphomas in immunodeficient individuals (Table 1, Fig. 1). The entire EBV DNA is maintained as a plasmid form in all EBV-associated carcinoma cells and a restricted number of EBV genes are expressed without production of progeny viruses. The pattern of EBV expression is different by a kind of the malignancy, and only EBV-determined nuclear antigen 1 and EBV-encoded small RNA (EBER) are commonly expressed in all EBV-associated carcinoma cells. Our series of studies have demonstrated that EBER plays key roles in oncogenesis. EBER confers resistance to apoptosis and induces expression of cellular growth factors, i.e. IL-10 in B-cells, IL-9 in T-cells and IGF-1 in epithelial cells, each of which act as an autocrine growth factor.

EBER, consisting of EBER1 and EBER2, is non-polyadenylated, untranslated RNA with 170 nucleotides long. EBER exists most abundantly in latently EBV-infected cells, and is expected to form double-stranded RNA (dsRNA)-like structures with many short stem-loops (Fig. 2). We have demonstrated that EBER is recognized by the innate immunity system as dsRNA and thereby

exhibits oncogenic activities.

Retinoic acid-inducible gene I (Rig-I) is a cytosolic protein that detects viral dsRNA inside the cell and initiates signaling leading to the induction of protective cellular genes, including type I interferon (IFN) and inflammatory cytokines. We have demonstrated that EBERs are recognized by RIG-I, and following recognition, RIG-I initiates signaling leading to activation of IFN-regulatory factor 3 (IRF3) and NF- κ B to induce type-I IFN and inflammatory cytokines (Fig. 3). Although type-I IFN induces dsRNA-activated protein kinase (PKR) expression through IFN receptor leading to induction of apoptosis, EBERs bind PKR and inhibits its phosphorylation, thus EBV could maintain latent infection. In addition to the induction of type-I IFN, EBERs induce the growth-promoting cytokine IL-10 through RIG-I-mediated IRF3 but not NF- κ B signaling, and support the development of BL. Furthermore, we have demonstrated that during active EBV infection, EBER1 is released from EBV-infected lymphocytes mostly in complex with lupus-associated antigen (La) (Fig. 3). Circulating EBER would induce maturation of dendritic cells (DCs) via toll-like receptor 3 (TLR3), which is a sensor of viral dsRNA on the cell surface, signaling inducing type-I IFNs and inflammatory cytokines through activation of IRF3 and NF- κ B. DC activation leads to T cell activation and systemic release of cytokines. TLR3-expressing T and NK cells including EBV-infected T or NK cells also could be activated by EBER1 through TLR3 and produce inflammatory cytokines. Therefore, immunopathologic diseases that are caused by active EBV infections including activation of T or NK cells and hypercytokinemia could be attributed to TLR3-mediated T cell activation and cytokinemia by EBER1. We have also demonstrated that in nasopharyngeal carcinoma and gastric carcinoma, activation of TLR3 signaling by EBER1 induces IGF-1, which act as an autocrine growth factor of tumor cells.

These findings demonstrate a novel mechanism of oncogenesis utilizing the innate immunity system.

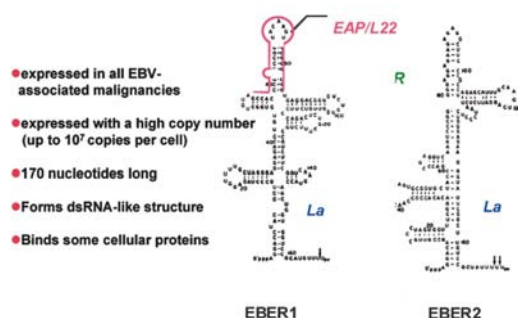


図2. EBERの二次構造

Fig. 2. The secondary structure of EBER

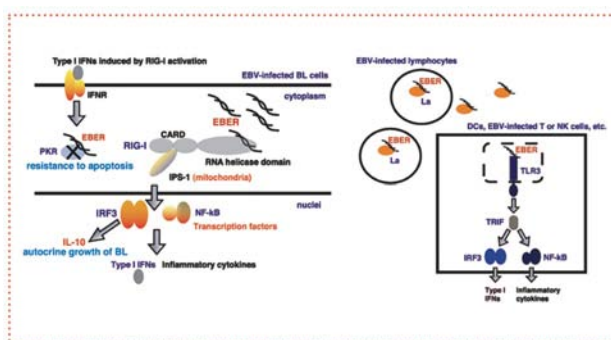


図3. EBERによる自然免疫系の修飾、発がん、過剰免疫反応

Fig. 3. Modulation of the innate immunity system by EBERs, oncogenesis and excessive immune response

癌関連遺伝子分野

研究課題

癌関連遺伝子ネットワークの研究



教授・医学博士
守内 哲也



准教授・医学博士
濱田 淳一



助教・博士(薬学)
飯笹 久

1. 酵母を用いた癌関連遺伝子の解析と遺伝子診断法の開発

遺伝子診断には正確、簡便、迅速、低コストなスクリーニングが必須だが、従来の方法にはいずれかに限界があった。我々は酵母中にヒト遺伝子を発現させ、蛋白機能の異常・構造の異常として遺伝子変異検出を行うアッセイを開発・応用している(図1)。これは酵母の高いDNA相同組換え能力、ヒト・酵母蛋白の互換性、セントロメア型プラスミドなどを応用したものである。これによりp53機能アッセイや様々な遺伝子のストップコドンアッセイを開発し、癌における変異とその意義を明らかにしてきた。また酵母内にヒト遺伝子ネットワークを再構築し、変異診断に応用する研究も行っている。

2. 癌転移のマスター遺伝子の探求

癌の転移は、癌細胞の位置情報の乱れに基づく現象と捉えることができる。形態形成過程において細胞に位置情報を与える遺伝子にHOX遺伝子群が知られている。HOX遺伝子は、転写因子をコードしており、その下位にある標的遺伝子の発現を調節しながら形態形成を進めていく。ヒトのHOX遺伝子は合計39遺伝子あり、その発現パターンはHOXコードと呼ばれている。我々は、様々な癌組織においてHOXコードの異常がみられること、ならびに特定のHOX遺伝子の発現を変化させると癌細胞の転移性が変わることを明らかにしている(図2)。現在、HOXコードの異常を引き起こす原因としてのマイクロRNAの役割、個々のHOX蛋白によって転写調節を受ける転移関連遺伝子の同定、ならびに転移マーカーとしてのHOX蛋白の有用性について検討している。

3. 癌におけるA-to-I RNA編集酵素ADARの解析

DNA配列の変化を伴うことなく、遺伝子の発現や機能が制御されることは“エピジェネティクス”と呼ばれ、ヒトの全塩基配列が明らかとなった現在、大きな注目を集めている。“エピジェネティクス”の1つであるA-to-I RNA編集は、RNA編集酵素ADARにより二本鎖RNAのアデノシンがイノシンへと変換される現象である。我々は、non-coding RNAのひとつであるmiRNA

の20%において、A-to-I RNA編集が生じることを明らかにしてきた(図3)。miRNAのA-to-I RNA編集異常が、がん細胞における抗癌剤抵抗性や転移能を亢進させる可能性を考え、がんにおけるADARの機能解析を行っている。

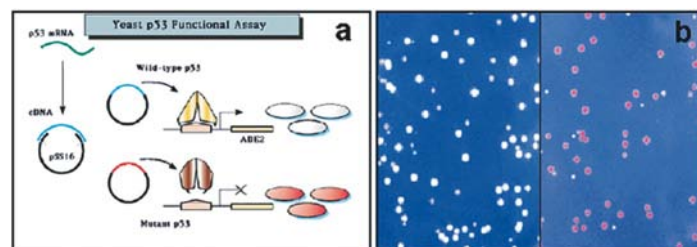


図1

- a. 酵母 p53機能アッセイの原理。酵母内に発現された p53蛋白による ADE2 リポーターの転写活性化を起こすことができる野生型 p53は白色コロニーを、転写活性化能を失った変異型 p53では赤色コロニーとなる。
- b. 酵母 p53機能アッセイの結果。左は野生型、右は変異型 p53を持つ腫瘍サンプル。

Figure 1.

- a. Schematic presentation of yeast p53 functional assay. Depending on transcriptional activity of the expressed p53, the assay gives white and red colonies for wild-type and mutant p53, respectively.
- b. Assay results of yeast p53 functional assay.

Division of Cancer-Related Genes

Research Project:

Analysis of cancer-related gene network

Professor **Tetsuya Moriuchi, M.D., Ph.D.**

Associate Professor **Jun-ichi Hamada, Ph.D.**

Assistant Professor **Hisashi Iizasa, Ph.D.**

1. Development of yeast-based assay for molecular diagnosis of cancer-related genes.

Molecular diagnostics needs screening methods for mutation detection that fulfill sufficient sensitivity and reliability. We have been developing screening methods that test functional and/or structural abnormality of human genes expressed in yeast (Figure 1). This technology is based on the highly efficient homologous recombination, interchangeability of human/yeast proteins, and usage of a low copy number yCp-type plasmid. We have established a yeast p53 functional assay and stop codon assays for a variety of genes, and applied them to analyze mutations in human cancers and their biological and clinical significance. We are currently developing an innovative method, which accomplishes reconstitution of an *en bloc* network of human genes in yeast.

2. Analysis of a master regulator in cancer metastasis and invasion.

Tumor metastasis can be considered as a phenomenon resulting from dysregulation of positional information of tumor cells. HOX genes are well known to give the positional information to cells during embry-

onic morphogenesis. HOX genes encode transcription factors which control the expressions of their target genes and execute the morphogenic program. In human, there are 39 HOX genes, and their expression patterns are called HOX codes. We have reported that HOX codes are different between tumor and normal tissues in a variety of solid tumors (Figure 2a). We have also revealed that the dysregulated expression of particular HOX genes enhances metastatic ability of tumor cells (Figure 2b, c). We are now analysing the roles of microRNA in the disordered HOX codes in tumors, identification of metastasis-related genes controlled by HOX genes, and availability of HOX proteins as molecular markers of metastasis.

3. Analysis of A-to-I RNA editing enzyme ADAR in cancer.

“Epigenetics” is a condition what the gene expression and function are controlled without changes in the DNA sequence. In A-to-I RNA editing, one of the epigenetics, adenosine residues are converted into inosine in double-stranded RNA through the action of adenosine deaminase acting on RNA (ADAR). We have revealed that the A-to-I RNA editing occurred in 20% of primary miRNA (pri-miRNA), one of non-coding RNAs (Figure 3). Considering that an irregular A-to-I RNA editing of pri-miRNA may enhance the anti-cancer drug resistance and the metastatic potential of the cancer cells. We are examining pathophysiological functions of ADAR in cancer.

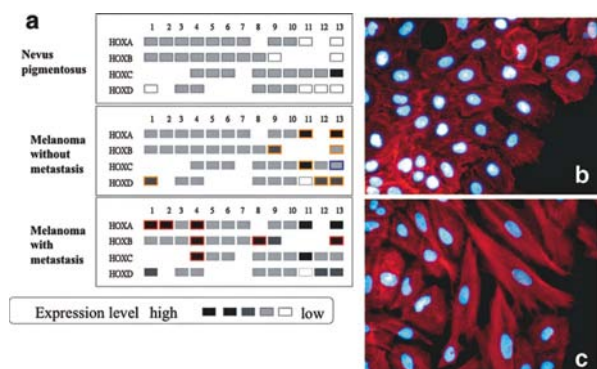


図2

- a. ヒト色素性母斑および悪性黒色腫における HOX コード。悪性黒色腫の HOX コードは、色素性母斑のそれとは異なること、さらに遠隔転移のある悪性黒色腫は遠隔転移のないものに比べ高い発現を示す HOX 遺伝子が多いことがわかる。
- b, c. HOXD3 を発現していない肺癌細胞 (b) は上皮細胞様の形態を呈するが、HOXD3 を過剰発現させる (c) と線維芽細胞様の形態に変化する。癌転移の早期において重要な形態学的変化とされる上皮-間葉移行に類似している。

Figure 2.

- a. HOX codes in human nevus pigmentosus and malignant melanoma. HOX codes of melanoma tissues are different from those of nevus pigmentosus tissues. Further, melanoma with distant metastasis shows high expressions of more HOX genes than that without metastasis.
- b, c. Overexpression of HOXD3 converts human lung cancer cells with epithelial cell-like morphology into fibroblastic morphology. This phenomenon resembles epithelial-mesenchymal transition which is important at an early step of metastasis.

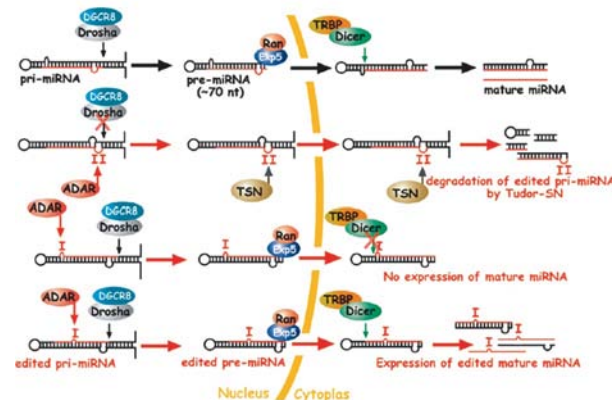


図3. Pri-miRNA における A-to-I RNA 編集。miRNA の前駆体である pri-miRNA に A-to-I RNA 編集が生じると、成熟型 miRNA へのプロセッシングが阻害されたり、標的遺伝子が変わる。

Figure 3. A-to-I RNA editing in pri-miRNA. Certain pri-miRNAs undergo RNA editing that converts adenosine to inosine. The A-to-I RNA editing inhibits the processing of pri-miRNA to the miRNA and alters gene targeting of the miRNA.

分子生体防御分野

研究課題

がんと感染における自然免疫シグナルの解析とその治療応用への分子基盤



教授・医学博士
高岡 晃教



助教・博士(食品栄養科学)
早川 清雄

＝当研究室の概要＝

分子生体防御分野 (Division of Signaling in Cancer and Immunology) は、平成19年5月1日に新しくスタートした研究室であります。現在スタッフは教授、助教の2名に博士研究員2名、技術職員および技術補助員の3名の他、客員研究員1名、学部学生2名、大学院修士課程の学生8名、博士課程の学生7名、計25名の構成員からなっています。

＝当研究室の研究内容＝

人類の歴史は、様々な微生物との格闘の歴史であったといっても過言ではないほど、このような小さな生き物は大きな影響を我々の生命や生活に与えてきました。顕微鏡の発見とともに、感染症が病原微生物によって引き起こされるものであることが明らかになったのも、つい100年ほど前のことであります。現在においても、人と微生物との攻防戦は未だに収束を迎えておりません。実際、近年にみられる麻疹/インフルエンザの流行や、SARSなどの新興ウイルスの出現が報告されているなど、病原体微生物をコントロールするには至っていません。このように感染症制御の問題は、社会的な必要性の高い、重要な研究課題であると認識しております。当研究室では、このような問題を分子レベルでアプローチすることを考えています。我々生体にはこのような微生物が侵入した

際にそれを排除する巧妙な防御システムを備えていることが明らかになってきました。一方で、このような感染が様々な疾患の病態増悪因子であることはいうまでもありません。また、もう一つの大きな問題としてがんの克服があります。がん細胞の出現に対しても類似の防御システムが関与することも示されております。

当研究室では、生体の恒常性を乱す外因的あるいは内因的なストレス、具体的には、感染やがんに着目し、これらに対する生体防御システムの細胞応答について分子レベルでの解析を行っています。生体防御システムの中でも自然免疫系において Toll 様受容体 (TLR) に代表される特徴的な受容体 (パターン認識受容体) によって体内に侵入した微生物を認識する機構が存在していることが明らかとなってきております (図1)。さらにこの受容体を介するシグナルは自然免疫系のみならず、その後の適応免疫系の活性化という観点からも重要な役割を担っています。我々はこの生体防御の最も初めのプロセスと考えられる『認識機構』に着目し、新たな認識受容体の検索を行い、その下流のシグナル伝達経路の解析を進めることで、感染症や自己免疫疾患、癌といった難治性疾患の分子病態の解明、さらには治療への分子基盤の発見を目指したいと考えています。これまで細胞質内に存在する DNA を認識するセンサーの候補分子として DAI (DNA-dependent activator of IRFs) という分子を新たに同定し、そのシグナル経路の詳細を明らかにしました (図2)。さらにこれ以外にも細胞質内核酸センサーの存在が示唆されていることから新たなセンサー分子の同定をはじめ、自然免疫シグナルの調節機構の解明に焦点を当て、具体的には次の3つの局面から研究を推進しています。

(1) 感染における DNA センサーの役割およびその活性化シグナル経路の解明

(2) 自己免疫疾患の病態における DNA センサーの関与

(3) がんの免疫応答における核酸認識機構の関連性

このように自然免疫において本研究の特色である『核酸認識機構に着目』して解析を進めることで、感染症やがんのみならず、炎症性疾患や、あるいは核酸が病態と深く関わっている自己免疫疾患などの難治性疾患の分子病態の解明につなげたい。将来的には、見出した新たなパターン認識受容体およびリガンド間の相互作用を解析し、新しい免疫賦活剤や免疫抑制剤の薬剤開発を目指したい (図3)。

＝当研究室での教育＝

学部を問わず、様々な background をもった学生をはじめ、積極的に異分野からの研究者を受け入れたいと考えております。実際に教育関連として2010年度から新しくスタートした理学部と工学部が連携・融合した大学院総合化学院の協力講座となって大学院生の研究指導の機会をいただいております。お互い異なった知識や背景をもった研究者が交流することで相乗的に得られる独創的な研究を目指し、これを生かした形で『人材育成』も行っていきたいと考えています。

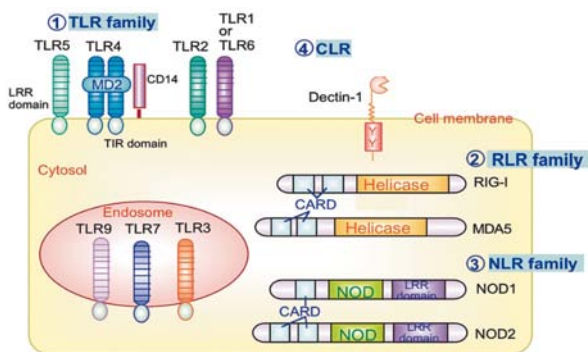


図1. 自然免疫系におけるパターン認識受容体

自然免疫系においても特異性は高くはないが、適応免疫系の抗原受容体に相当するような生体内に侵入した微生物を認識する受容体 (パターン認識受容体; pattern recognition receptors; PRRs) が存在することがわかってきた。そのような受容体は、核酸をはじめ、細胞壁や鞭毛などの構成分子について、微生物由来の特有の分子パターンを認識することからパターン認識受容体と呼ばれる。元々は、ショウジョウバエの体軸形成に重要な分子として知られていた Toll という分子が欠損すると、真菌感染の感受性が増強するという報告がはじめとなり、そのヒトのホモログが Toll 様受容体 (Toll-like receptor; TLR) と呼ばれ、現在では10以上のメンバーが同定されている。TLR4 はリポ多糖類 (LPS) などを認識するなど、受容体個々にリガンドが決まっている。TLRs に代表されるように受容体下流においてサイトカイン遺伝子発現を誘導するシグナル伝達経路を活性化する受容体としては現在のところ、(1) TLR ファミリー; TLRs, (2) RHR (RNA helicase-like receptor) ファミリー; RIG-I, MDA5, (3) NLR (NOD-like receptor) ファミリー; NOD1, NOD2 など、(4) CLR (C-type lectin receptor) ファミリー; Dectin-1, DC-SIGN などの4つに分類される。

Division of Signaling in Cancer and Immunology

Research Project:

Sensing mechanisms and signaling pathways for the activation of innate immunity

Professor **Akinori Takaoka, M.D., Ph.D.**

Assistant professor **Sumio Hayakawa, Ph.D.**

How does the host recognize the invasion of pathogenic microbes? Part of the answer lies in the pattern recognition receptors in the innate immune system. These receptors, which are represented by Toll-like receptors (TLRs) and retinoic acid-inducible gene-I (RIG-I), are innate sensors that transduce signals inside the cells to activate the induction of cytokines and chemokines. This leads to the activation of innate immune responses and the subsequent adaptive immune responses for the elimination of pathogens. Furthermore, PRRs can also sensor molecular patterns derived from host cells when the cells undergo necrosis/apoptosis, which may reflect aberrant inflammatory responses in autoimmune diseases.

Research projects currently being conducted began in relation to the identification of DAI (DNA-dependent activator of IRFs), a DNA sensing molecule that activates innate immune responses. There is also evidence indicating additional sensors of cytosolic DNA. The team is trying to explore such a DNA sensor(s) and to elucidate underlying mechanisms of disease pathogenesis at a molecular level, in terms of the function of the sensing molecules in the immune system. In particular, the laboratory focuses on microbial infections, cancer, and autoimmune diseases.

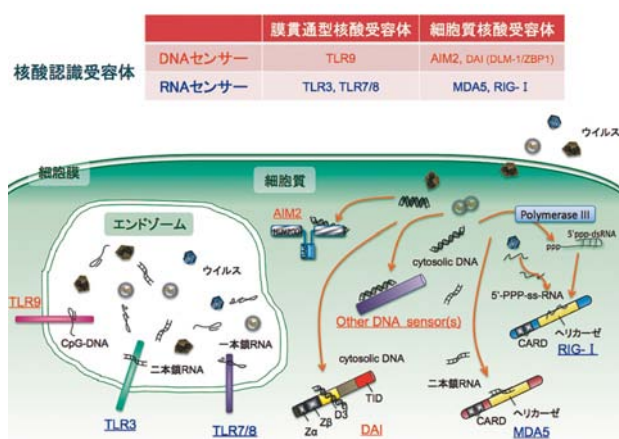


図2. 自然免疫系核酸受容体

自然免疫系における核酸受容体はDNAおよびRNAに対する認識受容体（センサー）が存在し、さらにそれぞれを局在から膜貫通型と細胞質型の2つに分類できる。細胞質DNAセンサーについては、DAI (DLM-1/ZBP1) の他に、未知なる受容体 (X) の存在が考えられる。TLR, Toll-like receptor; DAI, DNA-dependent activator of IFN-regulatory factors; MDA5, melanoma differentiation-associated gene 5; RIG-I, retinoic acid-inducible gene I; AIM2, absent in melanoma; 5'-ppp ss-RNA, 5'三リン酸一本鎖RNA; ds-RNA, 二本鎖RNA; ss-RNA, 一本鎖RNA。

感染とがん ⇄ 生体防御系

がんや感染に対する生体防御システムにおいて
とくに「自然免疫系シグナルネットワーク」の解析

がんや感染症、炎症性疾患、自己免疫疾患
といった難治性疾患の分子病態の解明を目指す



治療の新たなターゲット分子の同定及び
新たなコンセプトによる治療法の開発

図3. 当研究室における研究概要

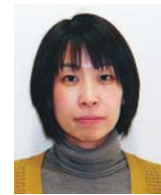
分子免疫分野

研究課題

細胞外マトリックス蛋白および インテグリン分子による 生体防御免疫反応の制御機構の解析



教授・医学博士
上出 利光



助教・博士(医学)
森本 純子



助教・博士(医学)
前田 直良

分子免疫分野では、細胞外基質、細胞間相互作用の制御機構を中心に研究を行っている。特に細胞外マトリックス蛋白およびインテグリン分子の相互作用が、生体防御免疫応答をどのように制御しているのかを分子レベルで解析している。相互作用に関わる遺伝子群の同定はもとより、関節リウマチ、自己免疫性肝炎、多発性硬化症、癌転移等の病態解析、治療法の検討を行っている。

(1) 自己免疫疾患病態形成におけるインテグリン分子およびマトリックス蛋白の機能解析

インテグリンはオステオポンチン (Opn) やテネシシン (TN-C) といった細胞外マトリックス蛋白 (ECM) などと接着することにより、発生や分化、免疫応答などの重要な機能を調節している。インテグリン欠損マウスはその発生過程で死亡することが多く、インテグリン機能を *in vivo* で直接的に解析することは困難であることが知られている。我々はこれまでに、関節リウマチや自己免疫性肝炎の病態局所において $\alpha 9$ インテグリンやそのリガンドである Opn および TN-C の発現が上昇することを見いだした。さらに当研究室ではマウス $\alpha 9$ インテグリンに対する抗体を作製することに成功し、自己免疫疾患におけるこの抗体の治療効果とそのメカニズムを解析している。

(2) T細胞のリンパ節外への移出における $\alpha 9$ インテグリンの機能解析

リンパ節においてクローナルに増殖したT細胞はリンパ節から炎症局所へと移動し、エフェクター機能を発揮する。我々は炎症に伴いマウスリンパ節においてリンパ管内皮細胞 (LEC) が $\alpha 9$ インテグリンを発現することを見いだした。さらに LEC は $\alpha 9$ インテグリンのリガンドと結合することにより、Tリンパ球のリンパ節からの移出に重要な分子である Sphingosine-1 phosphate (S1P) を産生することから、活性化T細胞のリンパ節外への移出に $\alpha 9$ インテグリンが関与していることが示唆される。我々はこれまでに抗 $\alpha 9$ インテグリン抗体の投与により多発性動脈硬化症のマウスモデルである experi-

mental autoimmune encephalomyelitis (EAE) の病態形成が抑制されることを見いだしており、現在我々はこの抗 $\alpha 9$ インテグリン抗体の投与による病態形成抑制が活性化T細胞のリンパ節外への移出の抑制によるものなのかどうかを解析している。

(3) 新規マクロファージの同定とその機能解析

自己の抗原に対する免疫応答は自己免疫疾患を引き起こす。そのため生体内ではホメオスタシスを維持するために、抑制作用を有する様々な免疫細胞が存在している。我々はマウスの脾臓に存在する red pulp マクロファージが $\alpha 9$ インテグリンを発現していることを見いだした。またこの $\alpha 9$ インテグリン陽性マクロファージは抑制性サイトカインである TGF- β を産生することでT細胞免疫反応を抑制する。現在我々はこの $\alpha 9$ インテグリン陽性マクロファージの *in vivo* における機能を明らかにするとともに、その他の組織常在性マクロファージにおける $\alpha 9$ インテグリンの発現と抑制機能との関連性を解析している。

(4) 乳癌のリンパ行性転移における $\alpha 9$ インテグリンと ADAM-15 の相互作用の機能解析

癌転移の過程は、1) 原発巣の形成、2) 癌細胞の血管およびリンパ管への管内浸潤、3) 管外浸潤、4) 転移巣の形成である。この過程にはプロテアーゼや ECM そしてインテグリンが重要な役割を担っていることが報告されている。我々は細胞膜貫通型タンパク質としてヒト乳癌細胞株で高発現する ADAM-15 に着目している。ADAM-15 はプロテアーゼとして機能する metalloprotease ドメインおよびインテグリンと結合する disintegrin ドメインを有している。我々はこれまでにヒト ADAM-15 の disintegrin ドメインに対する抗体を作製し、ヒト乳癌細胞は自身が発現する ADAM-15 とインテグリン ($\alpha v \beta 3$ 、 $\alpha 9 \beta 1$) の結合により細胞間で相互作用していることを明らかとした。現在、*in vivo* imaging system を用いて ADAM-15 に対する抗体の投与が乳癌のリンパ行性転移にどのような作用をおよぼすのかを解析している。

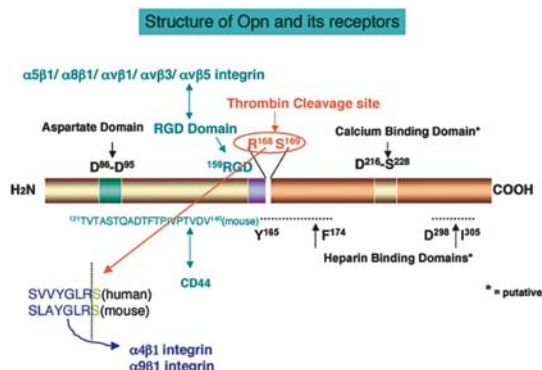


図1. Opn の構造およびその受容体

Opn は分子のはば中央に存在する RGD 配列を介して様々なインテグリンと結合することにより、細胞の接着や遊走に関与する。またトロンピンによる開裂を受けることで、新たに $\alpha 9 \beta 1$ インテグリンと結合するドメインが露出する。

Fig. 1. Structure of Opn and its receptors

Opn contains several binding domains interacting with αv and $\alpha 5$ integrins. Opn cleaved by thrombin at inflammatory sites exposes new binding domain that is recognized by $\alpha 9 \beta 1$ integrin. The interaction between Opn and integrins is involved in cell migration and cell attachment including fibroblasts, lymphocytes, macrophages and neutrophils.

The possible role of $\alpha 9$ integrin on LEC

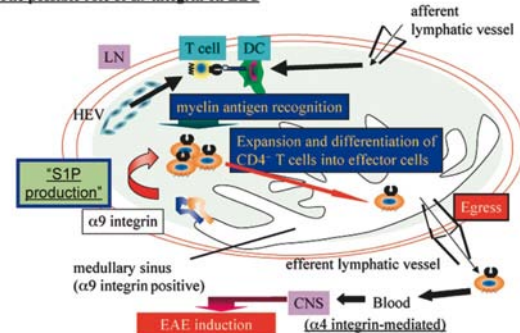


図2. 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) 発症における $\alpha 9$ インテグリンの役割
リンパ管内皮細胞上 (LEC) の $\alpha 9$ インテグリンはリガンドと結合することで、S1P を産生する。この結果Tリンパ球のリンパ節外への移出が促される。EAE モデルにおいては、LEC が発現する $\alpha 9$ インテグリンは活性化ミエリン抗原特異的 CD4 T 細胞のリンパ節からの移出を促進することで病態形成に関与していると考えられる。

Fig. 2. The possible role of $\alpha 9$ integrin in the development of EAE

In EAE model, interaction between $\alpha 9$ integrin on LEC and its ligands induce S1P expression by LEC, results in egress of activated myelin-specific CD4 T cells from LN, thus regulating the development of EAE.

Division of Molecular Immunology

Research project:

Analysis of the roles of extracellular matrix proteins (ECM) and integrins in the development of inflammatory disorders

Professor **Toshimitsu UEDE, M.D., Ph.D.**

Assistant Professor **Junko MORIMOTO, D.V.M., Ph.D.**

Assistant Professor **Naoyoshi MAEDA, Ph.D.**

Our laboratory is involved in studies elucidating the roles of ECM and integrins in the development of inflammatory diseases and autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis and multiple sclerosis. Our long-term goal is to understand how ECM and integrins regulate host immune responses and define the potential targets for the treatment of inflammatory diseases.

(1) Analysis of the role of integrins and ECM in the development of autoimmune disorders

Many types of cells including tumors and immune cells express integrins. The interaction between integrins and ECM is involved in various processes such as cell migration and cell attachment. Although, it has been demonstrated that dysfunctions of integrins result in autoimmunity, precise mechanisms are still unknown. Recently, we succeeded to develop the monoclonal antibody that is capable of reacting with mouse $\alpha 9$ integrin, and we found that synovial fibroblasts and macrophages in arthritic joints expressed $\alpha 9$ integrin. Using collagen antibody induced arthritis model (CAIA), we found that severity of arthritis is significantly reduced following treatment with anti- $\alpha 9$ integrin antibody. Our current interest is to understand how interactions between $\alpha 9$ integrin and its ligands modulate arthritic T cell response.

(2) Analysis of the role of $\alpha 9$ integrin in lymphocyte egress from lymph node

Following infection, antigen-specific T cells expand in lymph node (LN), and activated T cells leave LN, migrate to inflammatory site to exhibit their effector functions. Therefore, T cell egress from LN is an important step to initiate inflammatory responses. We found that $\alpha 9$ integrin is detectable on lymphatic endothelial cells (LEC) during inflammation, and the interaction between $\alpha 9$ integrin on LEC and its ligands induce production of Sphingosine-1 phosphate (SIP) by LEC, suggesting that $\alpha 9$

integrin may play a role in T cell egress from LN. Importantly, we found that experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) symptoms are ameliorated in the mice received anti- $\alpha 9$ integrin antibody. Currently, we are investigating if treatment with anti- $\alpha 9$ integrin antibody inhibit egress of activated self-specific CD4 T cells from LN, leading to the amelioration of EAE symptoms.

(3) Identification of a novel macrophage subset and analysis of its roles in the maintenance of immune homeostasis

Immune homeostasis must be maintained in order to avoid harmful immune response such as autoimmune response. Recently, we identified $\alpha 9$ integrin expressing macrophages in the spleen. Alpha 9 expressing macrophages localize in the red pulp of spleen and experiments with purified cells revealed $\alpha 9$ expressing macrophages inhibit CD4 T cell proliferation by the mechanism dependent on TGF- β . Alpha9 expressing macrophages also induce the differentiation of naïve CD4 T cells into regulatory T cell (Treg). Since some of tissue resident macrophages also express $\alpha 9$ integrin, we are now trying to elucidate the relevance between $\alpha 9$ integrin expression by macrophages and their inhibitory functions.

(4) Analysis of the role of $\alpha 9$ integrin and ADAM-15 in lymphatic metastasis of breast cancer cells

It has been reported that integrin and protease play critical roles in the process of cancer cell metastasis. We focus on defining the role of ADAM-15, since it is highly expressed by breast cancer cells, and contains both metalloprotease domain and disintegrin domain. We developed the antibody that is capable of reacting disintegrin domain of ADAM-15, and found that breast cancer cells interact with each other through ADAM-15 and integrins such as $\alpha v \beta 3$ and $\alpha 9 \beta 1$ expressed by themselves *in vitro*. We are currently investigating *in vivo* role of ADAM-15 in the process of breast cancer cell metastasis.

A model of T cell response regulated by distinct splenic M ϕ subsets

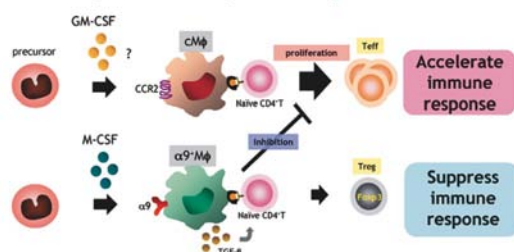


図3. 脾臓マクロファージ亜群によるT細胞反応抑制機構

CCR2を高発現するマクロファージ (cM Φ) はナイーブ CD4 T細胞の増殖およびエフェクターT細胞への分化を誘導する。その一方で $\alpha 9$ インテグリンを発現するマクロファージ ($\alpha 9^+$ M Φ) は TGF- β を恒常的に発現し、ナイーブ CD4 T細胞の増殖を抑制する。さらにはナイーブ CD4 T細胞から Treg への分化を誘導することで、T細胞反応を制御している。

Fig. 3. Inhibitory mechanisms of T cell response by $\alpha 9^+$ macrophage
Splenic conventional macrophages (cM Φ), expressing CCR2, induce proliferation of CD4 T cells and promote the differentiation of naïve CD4 T cells into effector T cells. In contrast, $\alpha 9^+$ macrophage ($\alpha 9^+$ M Φ) produce TGF- β and inhibit CD4 T cell proliferation. Alpha9 $^+$ M Φ induce the differentiation of naïve CD4 T cells into Treg. Furthermore, $\alpha 9^+$ M Φ also suppress T cell proliferation which is induced by other APCs. These data suggest that distinct splenic macrophage subsets reciprocally control T cell immune response.

Lymphatic metastasis of breast cancer cells

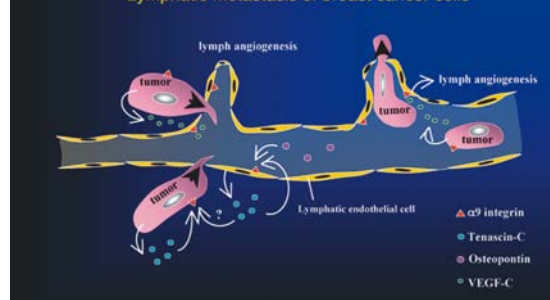


図4. 乳癌のリンパ行性転移における $\alpha 9$ インテグリンの機能

細胞外マトリックスである Opn と TN-C は癌の増殖や転移と密接に関連している。これら細胞外マトリックスの受容体である $\alpha 9$ インテグリンは、高転移性乳癌細胞においてその発現が亢進する。さらに $\alpha 9$ インテグリンは VEGF-C と相互作用することによりリンパ管新生に関与することが示唆されている。そのため $\alpha 9$ インテグリンは乳癌のリンパ行性転移に何らかの役割を果たしていると考えられる。

Fig. 4. The possible role of $\alpha 9$ integrin in the lymphatic metastasis of breast cancer cells

Among extracellular matrix proteins, Opn and TN-C are closely related to the proliferation and metastasis of cancer cells. It has been reported that the expression of $\alpha 9$ integrin is increased in high metastatic breast cancer cells. Moreover, the interaction between $\alpha 9$ integrin and VEGF-C play a critical role in lymph-angiogenesis. Thus, we hypothesize that $\alpha 9$ integrin may be involved in the lymphatic metastasis of breast cancer cells.

癌生物分野

研究課題

細胞死と増殖の制御の分子機構の解明



教授・医学博士
野口 昌幸



助教・理学博士
水津 太



助教・医学博士
福元 隆浩

私は、13年間の米国での基礎医学研究生活を経て2002年10月より現在の北海道大学、遺伝子病制御研究所、癌生物分野を主宰しています。

私は米国 NIH（国立衛生研究所）における研究の中で重症複合免疫不全症の原因の遺伝子がサイトカイン受容体のひとつであるコモンガンマ鎖であることを発見しました（Noguchi et al., *Cell* 1993; Noguchi et al., *Science* 1993）。この発見によりこれまでその原因も治療もわからなかったヒト重症免疫不全症の分子学的原因と治療に方向性を与え、世界で初めての遺伝子治療の成功を可能にしました。

1998-2002年のハーバード大学助教授として独立した研究室を持ち、2002年からは北海道大学、遺伝子病制御研究所、癌生物分野において研究を進め、この一連の研究の中で私はこれまでその機能の知られていなかったプ

ロトオンコジゲン *TCL1* が細胞内の細胞死制御の要であるセリンスレオニンキナーゼ *AKT* の活性化補助因子であり、その結果T細胞の異常な増殖を起しT細胞芽球性白血病の分子学的原因を明らかにしました（Laine et al., *Mol. Cell* 2000; Laine et al., *J. Biol. Chem.* 2002; Kunstle et al., *Mol. Cell Biol.* 2002; Hiromura et al., *J. Biol. Chem.* 2004; Hiromura et al., *J. Biol. Chem.* 2006; Noguchi et al., *FASEB J.* 2007; Noguchi et al., *Curr Sig Thera* 2008; 国内、国際特許出願 2003-416556）。

その後、これらの研究を通して私たちの研究室では細胞の営む機能の中でも特に細胞の持つ細胞死と増殖のバランスが細胞の集合体である生体のホメオスターシス制御機構の仕組みとその破綻がどのように癌や、免疫不全症、その他様々なヒトの疾病の原因となっているかに興味を持ち、特にセリンスレオニンキナーゼ *AKT* 分子を中心とした細胞内シグナル伝達に注目して研究を進めています。

これまで細胞死制御の要の分子である *AKT* の活性化の制御機構は幾多の蛋白翻訳後修飾機構の中でリン酸化と脱リン酸化による制御が中心として研究がなされてきており、ユビキチン化をはじめとする翻訳後修飾の分子機構は知られていませんでした。最近、私たちは、*TTC3*（Tetratricopeptide repeat domain 3）という分子が *AKT* のリン酸化特異的なユビキチン化を促進する新規ユビキチンリガーゼであることを始めて明らかにした。この *TTC3* は人類最多の遺伝子異常であるダウン症の原因遺伝子領域に存在し、ダウン症においてその活性が上昇していることから、ダウン症に見られる多彩な合併症の病態を説明できる可能性も示しました（Figure 2）（Suizu et al., *Dev. Cell* 2009）。さらに、パンデミックな脅威として恐れられたインフルエンザウイルスのコードする蛋白のひとつである *NS1*（Non-Structural Protein 1）蛋白が *AKT* の新規の基質であり、*AKT* の活性を介して感染宿主細胞の庇護に役立っていることを示しました（Matsuda et al., *BBRC* 2010）。

このように、私は、細胞死と増殖のバランスの制御機構の解明を通して、これまで原因のわからなかった少なくとも3つのヒトの疾病の分子学的原因を明らかにし、その治療指針を明らかにしてきました。今後も、新しい仲間とともに新たなチャレンジに向けて日々研究を進めていくつもりです。

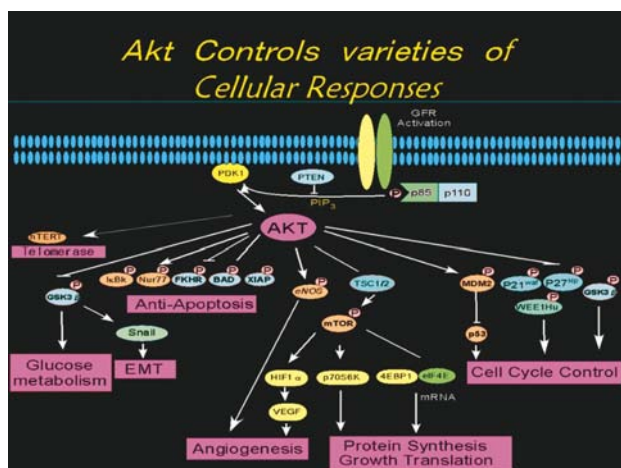


Figure 1. AKT シグナル伝達系による多彩な細胞反応の制御機構

PI3K-AKT シグナル伝達系は膜リン脂質のリン酸化を介して活性化され細胞死（アポトーシス）制御の要として知られ様々な標的分子に作用し、細胞死、細胞増殖、細胞周期、蛋白合成、血管新生、糖代謝など多彩な細胞反応を制御している。その制御機構の破綻は様々なヒトの疾病の原因として知られている。

Figure 1. PI3K-Akt network controls wide varieties of cellular responses *in vivo*.

Akt kinase is a major downstream target of the growth factor receptor tyrosine kinase that signals *via* PI3K. Akt is a well established survival factor exerting anti-apoptotic activity by preventing release of cytochrome c from mitochondria and inactivating FKHRL, known to induce expressing proapoptotic factors such as FAS legend. Other than its anti-apoptotic effect, Akt plays a multiple roles in regulating intracellular responses in various tissues. For example, Akt induces phosphorylation and inactivation of GSK to stimulate glycogen synthesis, thus regulating glucose metabolism and cell cycles *via* p21waf and p27kip to promote cell growth. Akt activates *eNOS*, thus promoting angiogenesis, and induces telomerase activity *via* telomerase reverse transcriptase subunit phosphorylation. Akt also mediates the activation of endothelial nitric oxide synthase, an important modulator of angiogenesis and vascular tone.

Division of Cancer Biology

Research Project:

To clarify the molecular basis of the regulation between cell death and survival

Professor **Masayuki NOGUCHI (MD, PhD)**

Assistant Professor **Futoshi SUIZU (PhD)**

Assistant Professor **Takahiro FUKUMOTO (PhD)**

Our research interest is to clarify how the balance between cell death and survival regulates in vivo homeostasis (Noguchi et al., *Cell* 1993; Noguchi et al., *Science* 1993; Noguchi et al., *PNAS* 1997). In past 10 years we have been concentrating our research on characterizing the binding molecules of serine threonine kinase Akt (also known as protein kinase B, PKB) that functionally modulate its kinase activity. Akt, a central component of the PI3K signaling pathways, which plays critical roles in the regulation of cell survival and proliferation (Figure 1).

We clarified that the protooncogene TCL1 is an Akt kinase co-activator. TCL1 contains two distinct functional motifs responsible for Akt association and homodimerization. Further, based on the structural functional analysis of Akt-TCL1 protein complexes, we identified a novel Akt inhibitor which specifically bind and inhibits its kinase activity for therapeutic

implication for human cancer through suppressing the Akt kinase activity (Laine et al. *Mol. Cell* 2000; Kunstle et al., *Mol Cell Biol.* 2002; Laine et al., *J Biol Chem.* 2002; Auguin et al., *J. Biomol. NMR* 2003; Auguin et al., *J. Biol. Chem.* 2004; Auguin et al., *J. Biomol. NMR* 2004; Hiromura et al., *J. Biol. Chem.* 2004; Hiromura et al., *J. Biol. Chem.* 2006; Noguchi et al., *FASEB J.* 2007; Noguchi et al., *Curr Sig Thera* 2008; Patent Pending 2004-134583).

More recently, we discovered that TTC3 (Tetratricopeptide repeat domain 3) is an Akt-specific E3 ubiquitin ligase. TTC3 harbors a RING-finger motif for ubiquitin-protein ligase and a pair of TPR (tetratricopeptide) motifs and nuclear localizing signals, and a putative Akt phosphorylation motif. We showed that TTC3 preferentially binds to phosphorylated Akt and facilitates its ubiquitination and proteasomal degradation within the nucleus, which could underlie the clinical manifestations of Down syndrome, the most common genetic disorder in humans (Suizu et al., *Dev. Cell* 2009) (Figure 2).

In recent years, pandemic influenza of H1N1 avian influenza viruses have emerged and now appear to spread in many regions throughout the world. In this regard, we demonstrated direct interaction of Akt with NS1 protein (Non structural protein, encoded by segment 8 of the Avian influenza viruses). We showed that NS1 protein preferentially interacted with wild Akt, and consequently enhances Akt kinase activity. The results provided a clue for the therapeutic implications for evasion of the pandemic influenza infection (Matsuda et al., *BBRC* 2010).

Since the regulation of cell death and survival through Akt activation underlies multiple human diseases including cancer, immunological disorder, or infectious diseases, our research together will certainly provide a clue for understanding the molecular basis of various human diseases, but also provide a therapeutic insight to cure the life threatening human diseases.

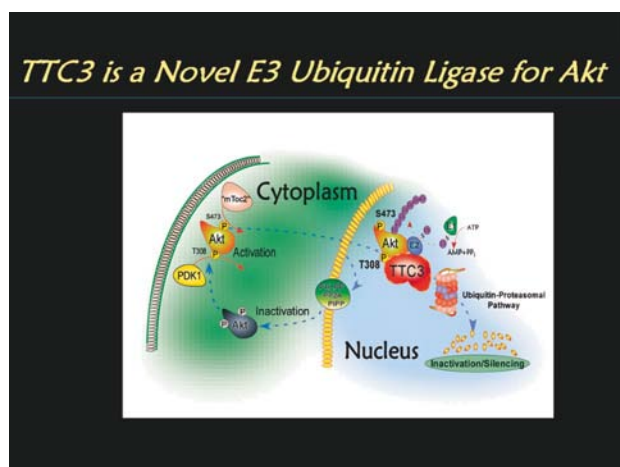


Figure 2. PI3K-AKT シグナル伝達系のユビキチン-プロテアゾーム系による制御機構

これまで、PI3K-AKT シグナル伝達系はリン酸化、脱リン酸化経路のみが主体として研究が進んできた経緯があり、それ以外の蛋白翻訳後修飾機構による PI3K-AKT シグナル伝達系の制御の仕組みは十分に解明されてこなかった。我々は PI3K-AKT シグナル伝達系による細胞内の主要な蛋白分解系であるユビキチン-プロテアゾームの制御の仕組みを解明した。

Figure 2. TTC3 is a novel E3 ubiquitin ligase for Akt. Akt, a core intracellular survival regulator, is known to be activated at the plasma membrane and subsequently translocated to the nucleus. However, little is known about the silencing mechanisms of activated Akt after nuclear translocation. Based on the current study, TTC3 is a novel E3 ubiquitin ligase for Akt that preferentially binds to phosphorylated Akt, hence facilitating ubiquitination and proteasomal degradation within the nucleus. Since TTC3 is located within the DSCR of human Chromosome 21, the current study will provide not only the biological significances of the TTC3-Akt functional interaction, but also a new insight for the molecular mechanisms of DS, the most common genetic disorder in humans.



教授・理学博士
志田 壽利



准教授・博士(獣医学)
大橋 貴



助教・博士(医学)
張 陰峰

エイズウイルス (HIV) は累計で7千万人 (内4千万人が生存)に感染し、年間250万人に上る新規感染者の増加は止まっていない。日本でも感染者数が年々増大し、感染爆発が憂慮されている。他方、感染を防御するためのワクチン開発は遅々としており、エイズ治療薬は延命効果を示したが、種々の問題を持っている。ヒトT細胞白血病ウイルス (HTLV-1) は、白血病 (ATL) をはじめ種々の疾患を引き起こす。特に、国内で100万人以上が感染しており、発症予防・治療法の確立は必須である。当分野では HIV と HTLV-1 の分子生物学の研究成果を基に、予防と治療法の開発を目指して研究をしている。

1. HTLV-1/HIV 感染の新しいラットモデル

これらのウイルスの治療と予防法開発の障害の1つは、ヒトとチンパンジー以外に効率よく感染しないために、簡便な感染動物モデルがないことである。しかし、ヒトのCD4とケモカイン受容体を発現させてやれば、HIVがわずかに増殖できるラットはHIVの良い感染動物モデルになる可能性を秘めている。また、増殖は不十分なもののHTLV-1感染モデルとして既に使用されている事からも有望である。

我々は、ウイルス mRNA を核から細胞質へ輸送すべきラット CRM1 が機能しないことが、両ウイルスの増殖の非効率の1原因であることを発見した。そこで、ヒトCRM1を発現するトランスジェニック (Tg) ラットを作成し、T細胞にHTLV-1を感染させるとヒトT細胞に匹敵する量のHTLV-1が生産されることを見いだした。さらに、母子感染モデルになること、感染T細胞種の同定やin vivo CTL活性の測定法の開発にも成功した。これらの基礎データを基に新しい白血病 (ATL) 治療法や母子感染阻止法の開発を目指している。

HIV-1 の場合には、hCRM1 と Tat のコファクター hCyclinT1 のダブル Tg ラットを作成して増殖を調べた。その結果、ヒト細胞の約1/10量の感染性のウイルスの生産を認めた。そこで、HIV-1の受容体であるヒトCD4/CCR5/CXCR4 と hCRM1/hCyclinT1 を発現する5重 Tg ラットを作成した。この Tg ラットから調製したマクロファージに HIV-1 を感染させるとヒトマクロ

ファージの約1/3-1/6量の感染性の HIV-1 が生産された。しかし、Tg ラットのT細胞には効率よく感染せず、阻害因子の存在が示唆された。現在当研究室では、ラットT細胞の HIV-1 侵入阻害因子を同定し、ノックダウンすることによって HIV-1 の効率の良い感染と増殖を許すラットを作製する事に努力している。

2. HIV ワクチン開発

HIV に対する免疫誘起方法として、我々はワクシニアウイルスベクター、特に独自に開発した m8Δ 株、を提案している。ワクシニアウイルスは種痘として天然痘撲滅に寄与した大型 DNA ウイルスである。そのゲノム内には増殖に必須でない領域があり、そこに HIV の抗原遺伝子を挿入して組換えワクシニアを作成すれば対 HIV ワクチンとなりえる。組換えワクシニアは感染した体内で HIV 抗原を作るために、抗体と CTL の両方が誘導できる。m8Δ 株は一定増殖して、強い免疫を誘導するにも関わらず、副作用を引き起こさない安定な株として2005年に開発した。世界に類を見ない優れたワクシニア株である。また、外来遺伝子を効率よく発現できるプロモーターと、組換えワクシニアを簡便に作成する方法も開発した。実際、猿エイズ (SIV) の抗原遺伝子を発現する組換え m8Δ 株を、増殖能を持たない組換え DIIs 株と比較すると約10倍効率よく抗 SIV 細胞性免疫を誘導することが分かった。そこで、SIV の感染を制御出来る免疫法の開発プロジェクトをハーバード大学、京都大学、日本BCG研究所との共同研究として進めている。

広範囲に働く中和抗体の誘導は challenging な課題である。HIV-1 は中和抵抗性で、かつ通常の方法で誘起した抗体は株特異的で狭い範囲でしか有効でない事が知られているからである。この問題を克服するためにも m8Δ は使えそうである。なぜなら、広範囲に働く抗 HIV 抗体の誘導には繰り返しの抗原刺激が必要であることが HIV 感染者の研究から分かってきたからである。我々は、m8Δ と他のウイルスベクターや免疫活性化因子等との組み合わせなどの工夫を通じて、広範囲な HIV に働く中和抗体の誘導に向けて努力をしている。

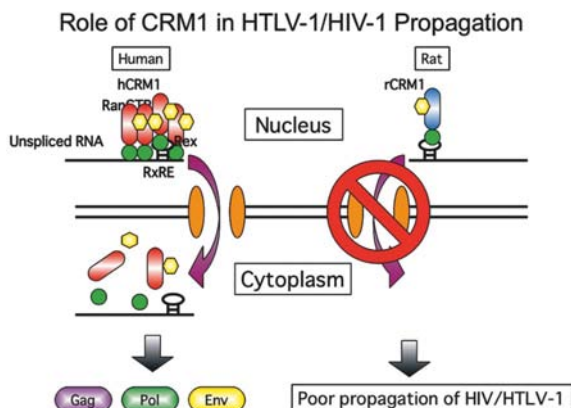


図1. HIV/HTLV-1の増殖におけるCRM1の役割

Fig. 1. Roles of CRM1 in propagation of HIV-1/HTLV-1

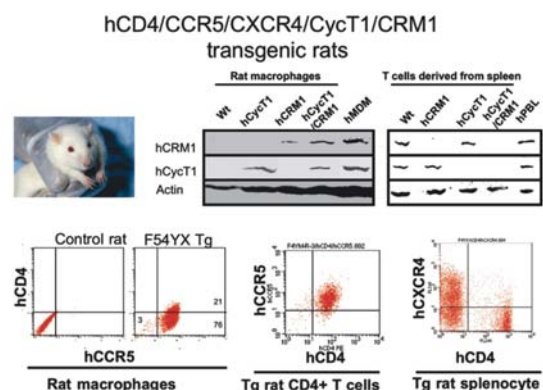


図2. ヒトCD4/CCR5/CXCR4/CyclinT1/CRM1発現トランスジェニックラット

Fig. 2. human CD4/CCR5/CXCR4/CRM1/CyclinT1 expressing transgenic rats

Mechanism and prevention of infection of human retroviruses

Professor **Hisatoshi Shida, D.Sc.**

Associate Professor **Takashi Ohashi, D.Sc.**

Assistant Professor **Xianfeng Zhang, D.Sc.**

Research in the laboratory of molecular virology focuses on development of preventive and therapeutic methods, based on our own achievements of molecular biological studies on HIV-1 and HTLV-1.

1. New rat model for HTLV-1/HIV infection

One obstacle in development of preventive and therapeutic methods is lack of suitable small animal models for HIV/HTLV-1 infection. To develop a better animal model for the investigation of HTLV-1 infection, we established a transgenic (Tg) rat carrying the human CRM1 (hCRM1) gene that encodes a viral RNA transporter, which is a species-specific restriction factor, *in vitro*. HTLV-1-infected T cell lines derived from these Tg rats produced 100 to 10,000 fold more HTLV-1 than did T cells from wild type rats, and the absolute levels of HTLV-1 were similar to those produced by human T cells. HTLV-1 invasion into the thymus of intraperitoneally infected Tg rats was greater than observed in similarly infected wild type rats. These results support the essential role of hCRM1 in proper HTLV-1 replication and suggest the importance of this Tg rat as an animal model for HTLV-1.

To demonstrate the molecular basis for developing a rat model for HIV-1 infection, we evaluated the effect of human CyclinT1 (hCycT1) and hCRM1 on Gag p24 production in rat T cells and macrophages, using both established and primary cells prepared from hCycT1/hCRM1 transgenic rats. Expression of hCycT1 augmented Gag production 20~50 fold in rat T cells but little in macrophages. hCRM1 enhanced Gag production 10~15 fold in macrophages and only marginally in T cells. Expression of both factors synergistically enhanced p24 production to levels at 1/3 of that detected in human cells. R5 viruses produced in rat T cells and macrophages were fully infectious. Collectively, the expression of both hCycT1 and hCRM1 will be key in developing a rat model supporting robust propagation of HIV-1. Finally we constructed the rats expressing human CD4/CCR5/CXCR4/CyclinT1/CRM1. Now we have been examining whether these rats allow HIV-1 to propagate.

2. Development of anti HIV-1 vaccine

As vehicles for delivering antigens of HIV-1, replication-defective viral vectors have been extensively

studied because of their safety. For example adenovirus and vaccinia virus-based vectors expressing components of HIV-1 have been evaluated in human trials. They, however, generally have not induced enough immunities nor protected human from HIV-1 infection. Therefore more effective vehicles may be needed for HIV vaccines.

Replication-competent vaccinia virus that has been proven to be safe in human vaccination against small pox could be a good candidate for a better vehicle. Vaccinia LC16m8 strain has been shot to 100,000 people without any serious adverse effects. The LC16m8, however, has been found to be genetically unstable to generate spontaneously more virulent revertants from stock of LC16m8 viruses. To improve LC16m8, we identified the B5R gene responsible for the reversion, and constructed genetically stable LC16m8[?], which is essentially as same as LC16m8 in antigenicity and safety in mice, and approximately 1000 fold more immunogenic than non-replicating vaccinia, MVA strain. Therefore LC16m8 Δ could be a better vehicle for vaccines against HIV and other human diseases.

We also developed a rapid method to construct LC16m8[?] that express foreign genes. Therefore we made recombinant m8 Δ harboring the gag gene of simian immunodeficiency virus (SIV), which encodes a major antigen to elicit cytotoxic T cell immunity (CTL), and compared its ability to elicit anti Gag immunities with replication-defective vaccinia virus. Immunization in a prime-boost strategy using DNA and m8 Δ expressing SIV Gag elicited 7~30 fold more IFN- γ -producing T cells in mice than that using DNA and non-replicating vaccinia.

3. Analysis of HTLV-1-infected rat model to develop anti ATL therapy

Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) causes adult T-cell leukemia (ATL) in infected individuals after a long incubation period. Immunological studies have suggested that insufficient host T cell response to HTLV-I is a potential risk factor for ATL. To understand the relationship between host T cell response and HTLV-I pathogenesis in a rat model system, we have developed activation and detection system of HTLV-I Tax-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs) by Epitope expressing Single-Chain Trimers (SCTs) of MHC Class I. Our results demonstrated that human cell lines transfected with the expression vectors encoding Tax epitope/b₂-microglobulin/rat MHC-I (RT1A^a) fusion protein were able to induce IFN- γ and TNF- α production by a Tax180-188-specific CTL line, 401/C8. We have further fused the C-terminus of SCTs to EGFP and established cells expressing SCT-EGFP fusion protein on the surface. By co-cultivating the cells with 401/C8, we have confirmed that the epitope-specific CTLs acquired SCT-EGFP protein and that these EGFP-possessed CTLs were detectable by flow cytometric analysis. This system will be an important tool in analyzing the role of the virus-specific CTLs in the rat model of HTLV-I infection.

Rapid method to construct recombinant vaccinia m8 Δ

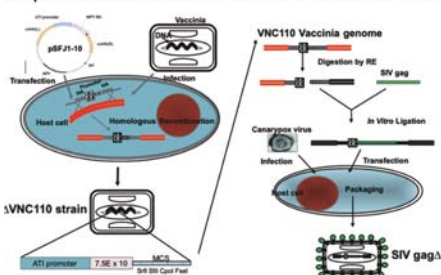


図3. 組換えワクシニア m8 Δ 株の迅速作製法

Fig. 3. Rapid method to construct recombinant vaccinia m8 Δ



教授・博士(医学) 藤田 恭之
准教授・博士(薬学) 東 秀明

1980年頃に最初の癌遺伝子 *Src* が発見されて以来、数多くの癌遺伝子あるいは癌抑制遺伝子が同定されてきました。そして、それらの変異がどのように細胞のシグナル伝達や性状に影響を与えるのかについて明らかにされてきました。現在の癌治療の潮流は、それらの知識をもとに癌細胞と正常細胞の差異をターゲットにして癌細胞を特異的にたたくというものです。しかし、それらの研究において、癌は正常な細胞から起こり、正常な細胞に囲まれながら増えていくという事実はあまり顧みられることはありませんでした。癌細胞と周りの正常細胞はお互いの存在を認識できるのでしょうか？また、両者は何か作用を及ぼし合うのでしょうか？

私たちの研究室では、新たに確立した培養細胞系を用いて、正常上皮細胞と様々なタイプの変異細胞との境界で起こる現象を解析しています。非常に面白いことに、癌遺伝子 *Src* や *Ras* 変異細胞が正常細胞に囲まれると、変異細胞内の様々なシグナル伝達が活性化され、その結果、変異細胞が正常上皮細胞層からはじき出されるように管腔側（体の外側）へと排出されることが観察されました (Hogan et al., 2009, *Nature Cell Biology*; Kajita et al., 2010, *Journal of Cell Science*)。またある種の癌抑制遺伝子変異細胞は正常細胞に囲まれるとアポトーシスを起こし正常上皮細胞層から失われていくことも明らかとなりました(未発表データ)。これらの現象は変異細胞のみを培養した時には見られないことから、周囲の正常細胞の存在が、変異細胞のシグナル伝達や性状に大きな影響を与えることを示しています。これらの研究は非常に新奇なものであり、現在多くの研究者たちの注目を集めつつあります (*Nature*, Research Highlight, 2010,

vol 463 など)。

次の大きなクエスチョンは、どのような分子メカニズムで正常細胞と癌細胞がお互いを認識しそれぞれのシグナル伝達を制御するのかです。今後はそれらに関わる重要な分子の特定に全力で立ち向かっていきたいと考えています。正常細胞と癌細胞の境界で特異的に機能している分子が特定されれば、それらはドラッグターゲットあるいは診断のマーカーとなります。正常細胞が癌細胞を排除するメカニズムを活性化する、あるいは癌細胞が正常細胞からの排除を免れるメカニズムを不活性化する、すなわち、『周辺の正常細胞に癌細胞を攻撃させる』という、従来の癌治療の観点とは全く異なった新奇の癌治療へとつなげていきたいと考えています。また、正常細胞と癌細胞間の境界分子の同定は、これまで技術的に検出の難しかった形態変化を伴わない初期癌 (field cancerization) の新たな検出方法の開発につながっていくものと期待されます。

以下に、我々の研究成果の一つを紹介させていただきます。

Characterization of the interface between normal and Ras-transformed epithelial cells

(Hogan et al., 2009, *Nature Cell Biology*)

Ras は最も研究の進んでいる癌遺伝子の一つであり、ヒトの癌の30%でその変異が認められている。正常上皮細胞と *Ras* 変異上皮細胞の境界で起こる現象を解析するため、最初に私たちは GFP タグをつけた活性化型(発癌性) *Ras* (*RasV12*) をテトラサイクリン依存性に発現する MDCK 上皮細胞株 (MDCK-pTR GFP-*RasV12*) を確立した。まず、MDCK-pTR GFP-*RasV12* 細胞を蛍光性色素 (CMTPX) でマークした後、非変異性の MDCK 細胞と 1 : 100 の割合で混ぜ、コラーゲンゲル上で共培養した。細胞が一層の上皮細胞層を形成した後、テトラサイクリンを添加し、正常細胞に囲まれた *Ras* 変異細胞がどのような挙動を示すのか観察した。すると、テトラサイクリン添加13-25時間後に *Ras* 変異細胞が上皮細胞層の apical 側 (管腔側) に弾き出されるように逸脱するのが観察された。*Ras* 変異細胞は逸脱した後も増殖を続け大きな細胞塊を形成した (Fig. 1a)。重要なことに、蛍光色素で染めた *Ras* 変異細胞を染めていない *Ras* 変異細胞と共培養しても細胞層からの逸脱は観察されなかった (Fig. 1b)。このことは、*Ras* 変異細胞の上皮細胞層から

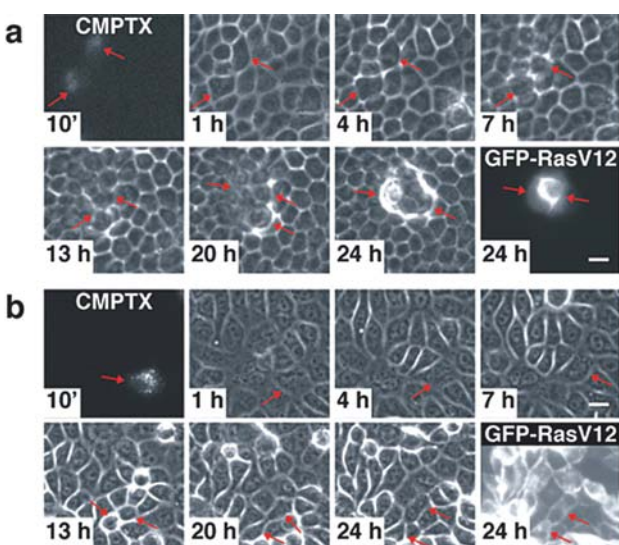


Figure. 1. *Ras V12* を発現する上皮細胞は、周囲の正常上皮細胞から非細胞自律的に apical 側に排除される。MDCK-pTR GFP-*RasV12* 細胞と a 正常 MDCK 細胞、あるいは b MDCK-pTR GFP-*RasV12* 細胞を 1 : 100 の比率で混合してコラーゲン上で培養し、テトラサイクリン処理により GFP-*RasV12* を誘導した。赤矢印は *Ras V12* 発現細胞を染色したものである。

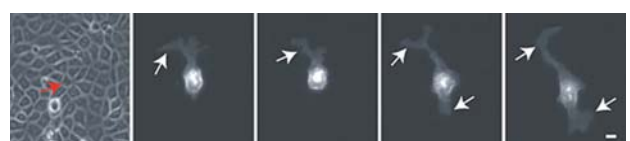


Figure. 2. 排除されなかった GFP-*RasV12* 発現細胞は、周囲の MDCK 細胞の直下にダイナミックな突起を形成する。写真は正常細胞に囲まれた GFP-*RasV12* 発現細胞 (赤矢印) をタイムラプス画像解析したものである。白矢印は突起を示す。

の逸脱には、周りの正常細胞の存在が必要であることを示唆している。正常細胞に囲まれた80%以上の *Ras* 変異細胞は上皮細胞層の apical 側に逸脱したが、その他の *Ras* 変異細胞は逸脱しなかった。私たちは apical 側に逸脱しなかった *Ras* 変異細胞が周囲の正常細胞の basal 側（基底側）に大きな突起（時に 4-5 細胞長に及ぶ）を伸展・退縮させていることを見いだした（Fig. 2）。*Ras* 変異細胞のみを培養したときにはそのような大きな突起の形成は見られなかった。このことは、basal 側の突起の形成には *Ras* 変異のみでなく周囲の正常細胞の存在が必要であることを示している。このように、正常上皮細胞層で1つの細胞に *Ras* 変異が起ると2つの異なる現象が非細胞自律性（non-cell-autonomous）に生じる（Fig. 3）：*Ras* 変異細胞は apical 側に逸脱するか、basal 側に突起をのばして基底側マトリックスに浸潤していく。私たちはさらに、正常細胞に囲まれた *Ras* 変異細胞内で Cdc42 やミオシン-II など様々なシグナル伝達経路が活性化することも見いだした。*Ras* 変異細胞内の Cdc42 あるいは ROCK 活性、および周囲の正常細胞の E-カドヘリンを介する細胞間接着の状態が、*Ras* 変異細胞が apical 側に逸脱するかあるいは basal 側に突起をのばすかの選択に大きな影響を与える。このように、*Ras* 変異細胞とそれを取り巻く正常細胞内のシグナルのトータルのバランスが正常上皮細胞層内での *Ras* 変異細胞の挙動を決定することが明らかになった。

この研究で最も大切な点は、周囲の正常細胞の存在が、*Ras* 変異細胞の細胞内シグナル伝達とその挙動に大きな影響を与えることである。

今後の研究課題

1) 正常上皮細胞と様々なタイプの変異細胞との境界でおこる多様な現象の詳細な解析

これまでの私たちの研究で、正常上皮細胞に囲まれた変異細胞が、apical 側に逸脱する、あるいはアポトーシスによって上皮細胞層から除去されることが明らかとなった。今後、これらの過程でどのようなシグナル伝達系が関与しているかその詳細を明らかにしていきたい。

2) 正常上皮細胞と変異細胞の細胞間認識メカニズムの解明

最も魅惑的かつ難しいクエスチョンは、『どのようにして正常細胞と変異細胞がお互いの違いを認識しているのか』である。現在私たちは、生化学的な手法を主に用いて、細胞間認識メカニズムに関与している分子のスクリーニングを精力的に行っている。

3) In vivo システムの確立

もう一つの大切なクエスチョンは、私たちが培養細胞で見いだした現象が実際に生体内でも起こっているのか、である。私たちは現在、ショウジョウバエ、ゼブラフィッシュ、マウスを用いて正常上皮細胞と変異細胞間でどのような現象が生じるのか解析を始めている。

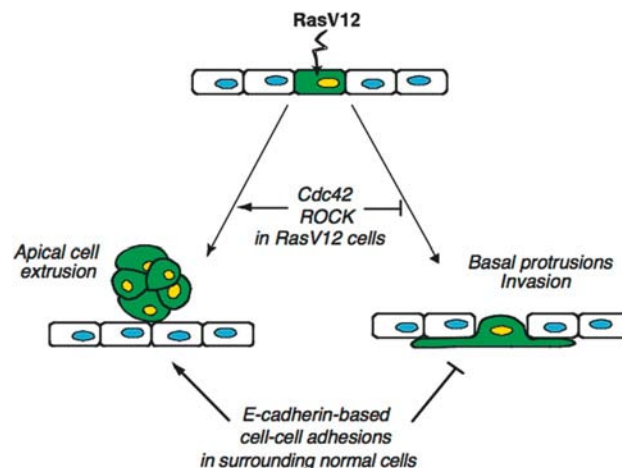


Figure. 3. 正常上皮細胞層中に混入した RasV12 変異細胞の運命モデル。

Division of Molecular Oncology

Research Project:

Interface between normal and transformed epithelial cells

Professor **Yasuyuki FUJITA, M.D., Ph.D.**

Associate Professor **Hideaki HIGASHI, Ph.D.**

Cell transformation arises from the activation of oncoproteins and/or inactivation of tumour suppressor proteins. The molecular mechanisms whereby these mutations cause cell transformation have been intensively studied by many researchers, and a variety of cell-autonomous signalling pathways have been revealed. On the other hand, the fact that cancer cells live in “a society of normal cells” has been overlooked or neglected in most studies. During the initial stage of carcinogenesis, transformation occurs in a single cell within an epithelial monolayer, however it remains unclear what happens at the interface between normal and transformed cells during this process. Do surrounding normal cells, for example, recognise the transformation that has occurred in their neighbour? What is the fate of the transformed cell when surrounded by normal cells? Using newly established cell culture systems, we have found that the interaction with surrounding normal epithelial cells affect signalling pathways and behaviour of transformed cells. One of our recent studies is introduced below.

Characterization of the interface between normal and Ras-transformed epithelial cells

(Hogan et al., 2009, *Nature Cell Biology*)

Ras is one of the best-characterized oncogenes,

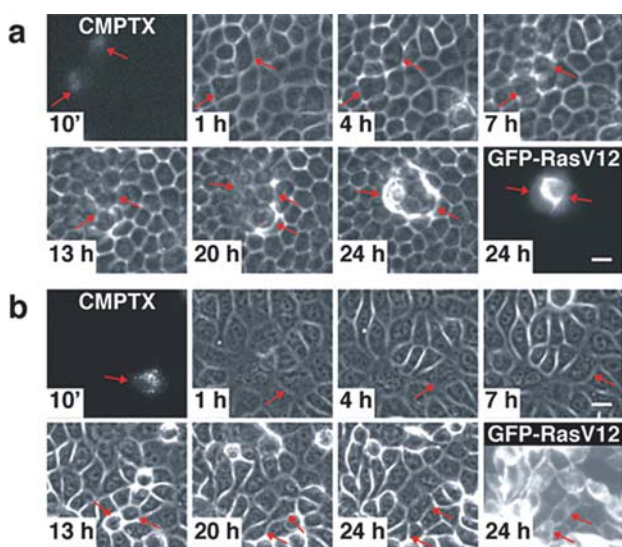


Figure. 1. Epithelial cells expressing RasV12 are apically extruded from surrounding normal epithelium in a non-cell-autonomous manner. MDCK-pTR GFP-RasV12 cells are mixed with a normal MDCK cells or b MDCK-pTR GFP-RasV12 cells at a ratio of 1:100 and cultured on collagen, followed by tetracycline treatment. Red arrows: fluorescently labeled Ras V12 cells.

and the mutations in the Ras gene are found in more than 30% of malignant human tumours. To characterize the interface between normal and Ras-transformed epithelial cells, we established MDCK epithelial cells expressing GFP-tagged constitutively active oncogenic Ras (RasV12) in a tetracycline-inducible manner (MDCK-pTR GFP-RasV12). To examine the fate of a single RasV12 cell in a monolayer of non-transformed MDCK cells, MDCK-pTR GFP-RasV12 cells were labelled with fluorescent dye (CMPTX) and mixed with normal MDCK cells at a ratio of 1:100. The mixture of cells was then cultured on collagen matrix in the absence of tetracycline until a monolayer was formed. Subsequently, GFP-RasV12 expression was induced with tetracycline and the fate of RasV12 cells surrounded by normal cells was observed. Within 13-25 h after tetracycline addition, the RasV12 cells were often extruded from the apical surface of the monolayer (Fig. 1a). After extrusion, RasV12 cells continued to proliferate and formed multi-cellular aggregates (Fig. 1a). Importantly, fluorescently labelled RasV12 cells were not extruded when mixed with non-stained RasV12 cells (Fig. 1b), suggesting that the extrusion of RasV12 cells depends on the interaction with non-transformed cells. These data indicate that the extrusion of RasV12 cells occurs in a non-cell-autonomous manner, only when they are surrounded by normal cells.

Although the majority of RasV12 cells were apically extruded when surrounded by normal cells, some of RasV12 cells were not extruded. We observed that non-extruded RasV12 cells produced large protrusions that dynamically extended and retracted, often over distances of several cell diameters (Fig. 2). Confocal microscopy analyses revealed that these protrusions extended beneath the neighbouring non-transformed cells. When expression of RasV12 was induced in a group of cells within a monolayer of normal cells, major protrusions were frequently formed at the interface between RasV12 and non-transformed cells, but were rarely observed between RasV12 cells. This indicates that protrusion formation also depends on the interaction between normal and RasV12 cells.

In summary, when RasV12 is expressed in single cells within an epithelial monolayer, two independent phenomena can occur in a non-cell-autonomous manner (Fig. 3). RasV12-expressing cells are either apically extruded from the monolayer or form basal protrusions leading to basal invasion into a matrix. We also showed that various signalling molecules

including Cdc42 and Myosin-II were activated in RasV12 cells when they were surrounded by normal cells and that the fate of RasV12 cells is influenced by activity of Cdc42 and ROCK in RasV12 cells and by E-cadherin-based cell-cell adhesions in the surrounding normal cells. Thus, the total balance of multiple signalling pathways in normal and RasV12 cells affects the fate of RasV12 cells in the epithelial monolayer, and RasV12 cells leave epithelial sheets either apically or basally in a cell-context-dependent manner.

The most crucial findings in this study are that RasV12-transformed cells are able to recognize a difference(s) in the surrounding normal cells and that the presence of surrounding normal cells influences various signalling pathways and behaviours of RasV12 cells.

Future plan

1) Characterization of the interface between normal and other types of transformed cells.

Our preliminary results suggest that the presence of surrounding normal cells influences signalling pathways and fate of other types of transformed cells, leading to apical extrusion or apoptosis of transformed cells. To understand molecular mechanisms, detailed characterization and analysis of these phenomena will be required.

2) Identification and characterization of molecules that are involved in cell recognition between normal and transformed cells and in various phenomena occurring at the interface.

The most fascinating question is how cells “sense” the differences with their neighbours and how various signalling pathways are regulated accordingly. To investigate these molecular mechanisms, we are currently using two screening methods: proteomic approach and cDNA microarray.

3) Establishment of *in vivo* systems: *Drosophila* and Zebrafish.

Another vital question is whether the phenomena that we have observed in cell culture systems also occur *in vivo*. We are going to utilize *Drosophila melanogaster* and zebrafish systems to this end.



Figure. 2. Non-extruded GFP-RasV12 cells produce dynamic basal protrusions beneath the neighbouring MDCK cells. Images are extracted from a time-lapse analysis of a GFP-RasV12 cell (red arrow) surrounded by normal cells. White arrows: protrusions.

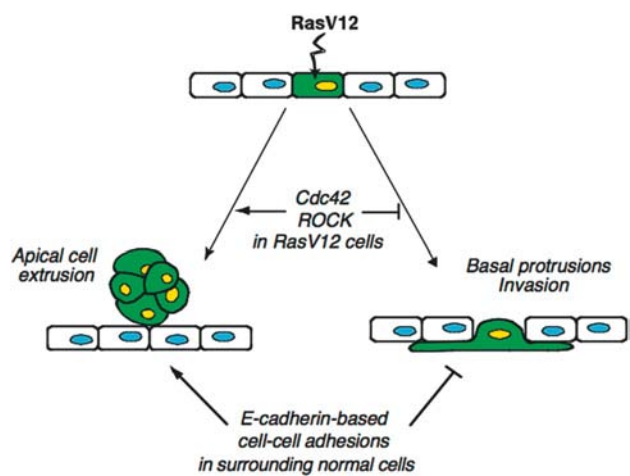


Figure. 3. A model showing the fate of RasV12-transformed cells within a monolayer of normal epithelial cells.

免疫細胞分化の分子機構解析とその応用による治療応用の開発



教授・医学博士
清野 研一郎



准教授・医学博士
岩瀬 和也

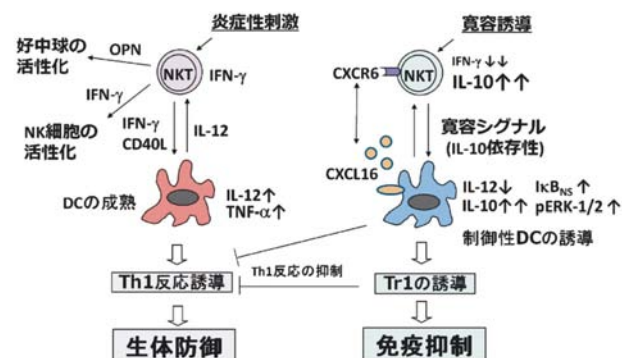
免疫生物分野では、自然免疫から獲得免疫への免疫系の進化を、これら免疫応答に関わる免疫細胞の分化の視点から解析している。その知見をもとに生体にとって有利な免疫応答を誘導する方法、すなわち免疫反応の制御の基本戦略を確立し、最終的には免疫関連疾患、移植後免疫寛容、がんなどに対する新しい治療開発を目指して研究を進めている。

1. NKT 細胞のサイトカイン産生メカニズムに関する研究

Natural Killer T (NKT) 細胞は自然免疫と獲得免疫の橋渡しを担う免疫系の制御に重要な免疫細胞のひとつである。我々は以前、NKT 細胞は刺激を受ける状況(慢性刺激であるかそうでないかなど)によってサイトカインの産生パターンを大きく変化させ、樹状細胞の機能変化をもたらす、Th1/Th2 を含む獲得免疫の方向性を制御していることを明らかにした(図1)。その分子メカニズムとして、NKT 細胞は慢性的な刺激を受けると IFN- γ の産生をほとんどしなくなるが、同時に E3 ユビキチンリガーゼ Cbl-b の発現が高まる。活性化 NKT 細胞内ではこの Cbl-b が NF κ B 経路の CARMA1 に結合し、モノユビキチン化を誘導する。この結果、NF κ B 経路が強く抑制され、最終的に IFN- γ の産生抑制が誘導される(図2)。また、NKT 細胞が活性化された個体から得られた樹状細胞では ERK-1/2 のリン酸化及び I κ B α の働きを通じ IL-10 の産生亢進ならびに IL-12 の低下が起きていること、さらに NKT 細胞の働きを制御するケモカインとして CXCL16 の役割が大きいことなどについても明らかにした(図1)。引き続き、NKT 細胞のサイトカイン産生メカニズムについて解析を進めている。

2. 免疫細胞分化の可塑性に関する研究

ガンマデルタ T ($\gamma\delta$ T) 細胞は自然免疫リンパ球に分類される T 細胞の一種であり、生体防御の一翼を担っていると考えられてきた。最近我々は、ヒト $\gamma\delta$ T 細胞は



Reviewed in Nat Immunol 4 (2003), Front Bioscience 9 (2004), J Exp Med 202 (2005)

図1. NKT 細胞による2つの作用—免疫活性化と抑制

Fig. 1. Mechanisms of diverse two effects of NKT cells; immune-activation and suppression.

bisphosphonate のひとつ zoledronate によって刺激を受けると、MHC class II のみならず CD80/86 などの副刺激分子の発現を高め、抗原提示細胞にその形質も機能も変化させうることを見出した。これは、T 細胞の大多数を占める $\alpha\beta$ T 細胞には見られない特徴であり、 $\gamma\delta$ T 細胞のみでこのような可塑性がみられる分子メカニズムについて解析中である。また、この $\gamma\delta$ T 細胞を用いた新しいがんや感染症に対する細胞療法の可能性が考えられ(図3)、そのような応用も図っている。

3. iPS 細胞を用いた新しい免疫学研究の開拓

iPS 細胞は2006年に京都大学の山中教授らによって樹立された人工的な多能性幹細胞である。我々はこの iPS 細胞の多能性、あるいは iPS 細胞の作製技術を生かした新しい免疫学研究の展開を模索している。これまでに、採血のみによって入手可能な末梢 B 細胞から山名 4 因子のみで iPS 細胞の樹立に成功(図4)、また試験管内の免疫細胞分化の特徴について明らかにしてきた。今後、治療応用を試みるとともに、免疫細胞分化研究への応用を考えていく。

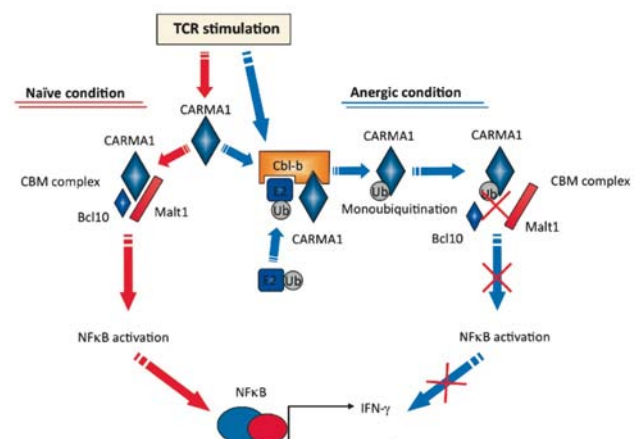


図2. E3 ユビキチンリガーゼ Cbl-b による NKT 細胞 IFN- γ の産生制御機構

Fig. 2. Mechanisms of NKT cell IFN-g downregulation mediated by E3 ubiquitin ligase Cbl-b.

Division of Immunobiology

Research Project:

Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Differentiation of immune cells

Professor **Ken-ichiro SEINO, M.D., Ph.D.**

Associate Professor **Kazuya IWABUCHI, M.D., Ph.D.**

In our division, we are focusing the cellular and molecular mechanisms of differentiation of immune cells, which are involved in both innate and acquired immunity. The final goal of our Division is to develop techniques that can be applicable for therapy of immune-related diseases including cancer and transplant tolerance.

1. Analysis of molecular mechanisms of NKT cell cytokine production

Natural Killer T (NKT) cells are one of immune-regulatory T cells. NKT cells involve in both innate and acquired immunity and bridge them. We have found that NKT cells change their cytokine production pattern according to the kind or mode of stimulation. When NKT cells receive chronic stimulation, they stopped IFN- γ production and upregulate IL-10, which contribute to the induction of IL-10-producing regulatory dendritic cells. We also found that the IFN- γ downregulation is mediated by E3 ubiquitin ligase Cbl-b. We also detected an importance of phosphorylation of ERK-1/2 and I κ BNS in the dendritic cells for the regulatory change. We are still investigating the molecular mechanisms of NKT cell cytokine production and immune regulation.

2. Plasticity of differentiated immune cells

$\gamma\delta$ T cells are one of innate lymphocytes involving in host-defense. We have recently found that $\gamma\delta$ T cells can change both phenotype and function into those of antigen-presenting cells upon stimulation. When they are activated with one of bisphosphonates, zoledronate, they upregulate to express MHC class II as well as costimulatory molecules such as CD80/86. Such a plasticity of immune cell is not observed in the majority of T cell, $\alpha\beta$ T cell, and we are investigating the molecular mechanisms which specifically induce the APC-like change only in $\gamma\delta$ T cells. These findings may help establish a new therapeutic modality against infectious diseases and cancer.

3. Establishment of new immunological study using iPS cell technology

In 2006, Yamanaka and colleagues reported the generation of iPS cells. Since then, we started to grope around establishing new immunological study which is based on the iPS cell technology and cell reprogramming. To date, we have generated iPS cells from peripheral B cells. Furthermore, we also found some characteristics of immune cell differentiation from iPS cells in vitro. We will examine the therapeutic potential of the differentiated cells from iPS cells and also explore the possibility of new immunological study using iPS cells and related technology.

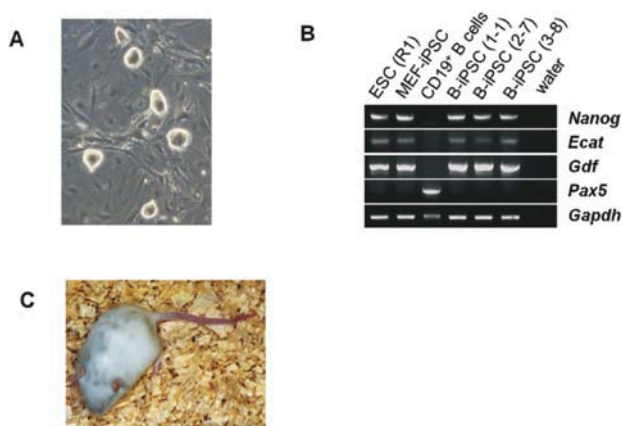


図4. 末梢B細胞からのiPS細胞の樹立
A ES細胞に類似した形態、B 誘導されたiPS細胞の遺伝子発現、C B-iPS細胞によるキメラマウス作製

Fig. 4. Generation of iPS cell from peripheral B cells
A, ES cell-like appearance B, Gene expressions by the B-iPS cells C, Chimera mice generated with B-iPS cells

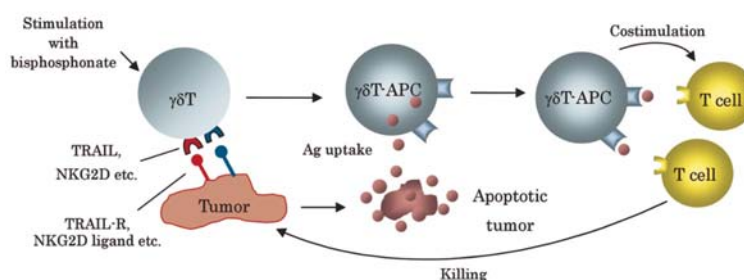


図3. $\gamma\delta$ T-APCを介した抗腫瘍効果の誘導機序 (仮説)

Fig. 3. Possible induction pathway of anti-tumor response by $\gamma\delta$ T-APC

疾患モデル創成分野

研究課題

癌・免疫疾患モデル動物および 抗病性動物の開発

本分野では、癌・免疫疾患モデル動物や抗病性動物の開発を通じて各種疾患のメカニズムを解明し、それらの新しい予防・治療法の開発に貢献することを目指している。主に発生工学的手法を用いてトランスジェニックマウスやノックアウトマウスを作製し、それらに見られる病態を詳細に解析することによって新規の疾患モデルを創っている。その他、家畜やペットの病気にも注目し、疾患モデルとしての可能性を探っている。

1. アトピー性皮膚炎モデル動物

アトピー性皮膚炎はアトピー素因を有する人に見られる、かゆみをとめない長期間持続する湿疹である。特に小児において発症頻度が高く問題となっているが、その原因遺伝子の詳細には不明な点が多い。核内 I κ B タンパク質である MAIL/I κ B ζ をノックアウトしたマウスに認められるアトピー性皮膚炎様の病態を解析し、その発症機構を解明するための研究を進めている。

2. 遺伝性乳癌モデル動物

遺伝性乳癌原因遺伝子 *BRCA2* の産物である BRCA2 タンパク質は、組換え酵素 Rad51 を DNA 二重鎖切断部位に運んで損傷を修復させる。*BRCA2* の機能低下は遺伝子変異の蓄積を通じて発癌リスクを上昇させる。*BRCA2* の機能をマウスやイヌで解析したり同遺伝子のイヌにおける多型を解析して新しい疾患モデルの確立を目指している。

3. 小脳形成不全モデル動物

仮性狂犬病ウイルス（ブタヘルペスウイルス 1）の転写調節因子を発現するマウスは小脳形成不全を呈する。

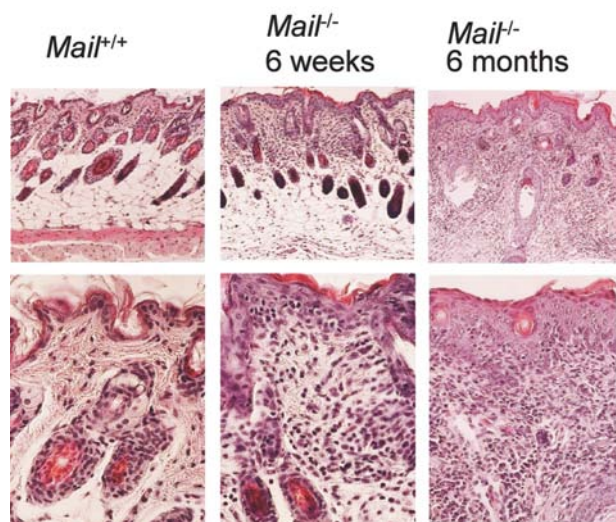


図1. 核内 I κ B タンパク質 MAIL をノックアウトしたマウスのアトピー性皮膚炎様の病態。HE 染色した皮膚組織に表皮の肥厚と炎症性の細胞浸潤が認められる。

Fig. 1. Animal models for atopic dermatitis generated by targeted disruption of a nuclear I κ B protein, MAIL.



准教授・博士(獣医学)
森松 正美



助教・博士(獣医学)
富岡 幸子



特任助教・博士(薬学)
森岡 裕香

このマウスの病態解析により、新規の小脳形成不全モデル動物を確立すること、ヘルペスウイルスの新しい病理発生メカニズムを示すこと目指している。

4. 仮性狂犬病抵抗性動物

仮性狂犬病ウイルス感染に抵抗する動物の開発を目的として、ウイルス遺伝子の転写抑制因子やウイルスの細胞への吸着を妨げる吸着阻害分子の開発とその分子育種法への応用を行っている。

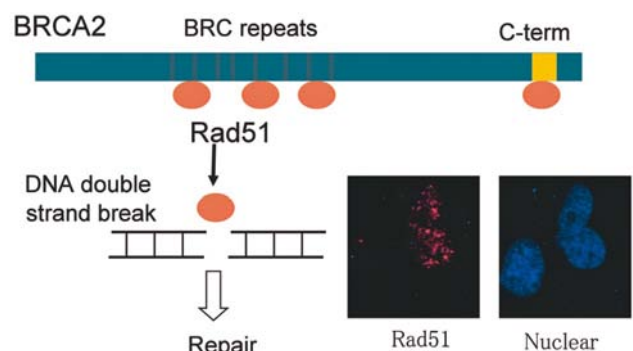


図2. *BRCA2* タンパク質は組換え酵素 Rad51 を DNA 二重鎖切断部位に運んで損傷を修復させる。写真は、放射線照射した細胞の核で DNA 損傷部位に Rad51 がフォーカス形成している様子を示す。

Fig. 2. Role of *BRCA2* protein in Rad51-mediated repair of a DNA double-strand break.

Division of Disease Model Innovation

Research Project:

Generation of Animal Models for Cancer, Immune, and Infectious Diseases.

Associate Professor **Masami MORIMATSU, D.V.M., Ph.D.**

Assistant Professor **Yukiko TOMIOKA, D.V.M., Ph.D.**

Assistant Professor **Yuka MORIOKA, Ph.D.**

In the Division of Disease Model Innovation, studies have been focused on germ-line transformation in mice to generate animal models for cancer, immune, and infectious diseases. Disease models of farm and companion animals are also studied. Our present research projects are:

1) Animal models for atopic dermatitis

Atopic dermatitis is a common, chronic, inflammatory, pruritic skin disease that occurs in patients with an individual or family history of atopy. By targeted gene disruption of MAIL, a nuclear I κ B protein, we generated a new animal model for atopic dermatitis. We are studying the mechanisms through which MAIL deficiency results in this common allergic disease.

2) Animal models for hereditary breast cancer

To establish animal models for hereditary breast cancer, we studied the roles for murine and canine BRCA2 in DNA double-strand break repair. By the analysis of genomic sequences of canine BRCA2, several genetic variations were discovered and some of which were localized to functional domains, BRC repeat 3 and C-terminal Rad51-binding region.

3) Animal models for cerebellar dysplasia

Transgenic mice expressing transcription factor of pseudorabies virus (suid herpesvirus 1) show cerebellar dysplasia. By analyzing the transgenic mice, we aimed to establish novel animal models for cerebellar dysplasia and to suggest novel pathogenesis of herpesvirus infection.

4) Generation of pseudorabies-resistant animals

Transgenic mice expressing resistant genes against pseudorabies were generated for the development of livestock with enhanced resistance to pseudorabies.

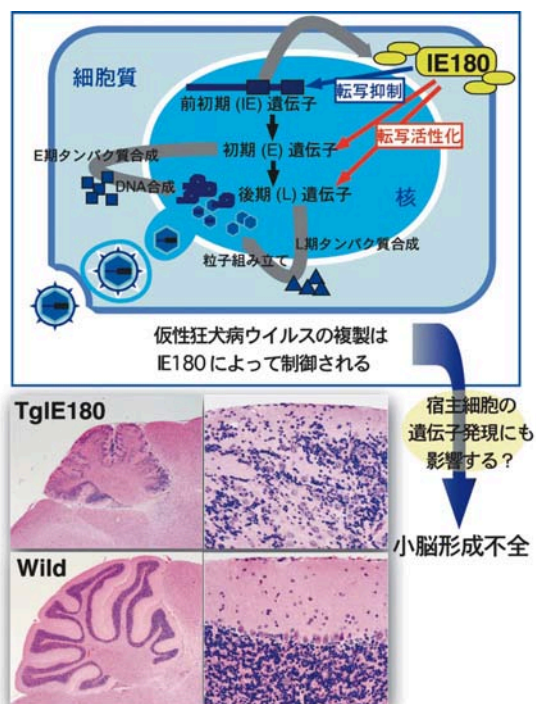


図3. 仮性狂犬病ウイルスの転写調節因子 IE180 を発現するトランスジェニックマウス (TgIE180) は小脳形成不全を呈する。

Fig. 3. The transgenic mice expressing IE180, transcription factor of pseudorabies virus, show cerebellar dysplasia.

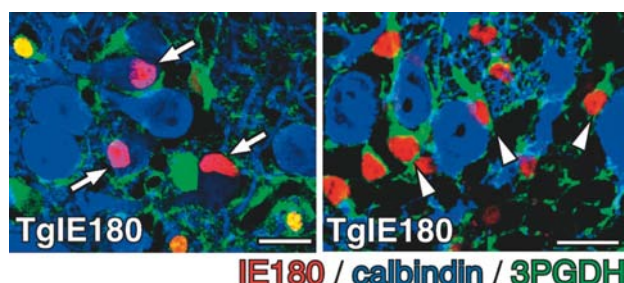


図4. TgIE180 小脳形成不全モデルにおいて IE180 (赤) は小脳のプルキンエ細胞 (青) やグリア細胞 (緑) の核で発現していた。IE180 発現細胞は未熟でしばしば変性しており、その結果として小脳の組織構築異常をもたらしている。

Fig. 4. IE180 (red) was expressed in nuclei of Purkinje cells (blue) and astroglial cells (green). These IE180-positive cells were immature and often degenerated, resulting in abnormality of cerebellar histoarchitecture.

免疫制御分野

研究課題

免疫バランス制御法の開発とその癌、アレルギー、免疫病治療への応用



教授・薬学博士
西村 孝司



准教授・博士(地球環境科学)
北村 秀光



助教・博士(医学)
脇田 大功



特任助教・博士(医学)
大栗 敬幸

免疫制御分野においては、免疫バランス制御の新しいパラダイムを世界に発信するとともに、その作用機序に関する分子メカニズムを解明することで、癌、アレルギー、自己免疫病などに対する新しい治療法の開発に結びつける研究を行っている。本成果によって、地域社会に密着した新しい医療バイオの発展に貢献することを目指している。

1. 癌ワクチン・細胞治療に関する研究

癌抗原特異的な Th1 細胞の活性化を基軸とした新しい癌免疫療法の開発を目指している。本研究に関わるテーマとして、(a) 癌特異的 Th1 細胞誘導法とその癌治療への応用；(b) 癌治療に有効な樹状細胞の機能制御；(c) 癌ワクチン療法/Th1 細胞治療の実施；(d) 癌幹細胞を標的とした新規癌免疫療法の開発；(e) 炎症と発癌機構の解明；(f) 担癌生体内における免疫抑制細胞群の解析などがある。

2. 免疫病治療に関する研究

Th1/Th2/Th17/Treg といったヘルパー T 細胞サブセットによって制御されている免疫バランスの不均衡に

より、様々な免疫病が発症することが解明されてきている。本研究室では、劇症肝炎が Th1 細胞依存的に発症すること、気道アレルギーが Th2 細胞のみならず Th1 あるいは Th17 細胞でも発症することなどを世界に先駆けて報告してきた。また、大腸炎発症における IL-17 産生 CD4⁺ T あるいは CD8⁺ T 細胞の恒常性破壊の機序についても解明した。

本研究室では、独自に開発した皮膚炎、アレルギー、肝障害、大腸炎、移植片拒絶反応などの動物モデルを利用して免疫疾患発症における免疫制御の新しいパラダイムを提唱するとともに、その発症機序を解明し、ヘルパー T 細胞を基軸とした免疫バランスの制御を利用した新たな免疫病治療法や免疫制御剤の開発を目指す。

3. 免疫バランス制御メカニズムの解明

Th1/Th2 バランスは遺伝子支配を受けていることが純系のマウスにおいて明確にされてきている。すなわち、同じ条件で感染あるいはアレルゲンに曝露させても、遺伝的に異なる個々の個体によって疾病の発現頻度や重症度は異なることが示されてきている。従って、Th1/Th2 免疫バランス制御因子による制御機構を明確にできれば、個々の免疫体質に合わせた新しい治療法（テーラーメイドセラピー）の開発が可能になる。本研究室では、免疫バランス制御因子の解析および同定を目指した DNA アレイ評価システムを開発している。

また最近、DNA メチル化等エピジェネティック解析も行い、新規制御因子の検索および機能分子の同定を行っている。

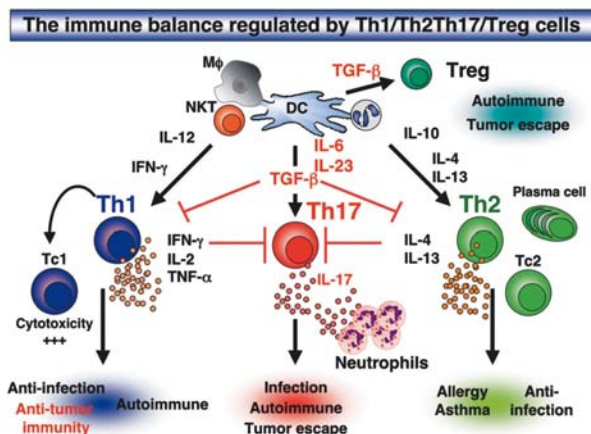


図1. 免疫バランス制御の機序解明と疾患治療への応用

抗原提示を受けた naïve CD4⁺ T 細胞は、細胞性免疫を活性化する Th1 細胞あるいは体液性免疫を活性化する Th2 細胞へと機能分化し、抗原を駆逐する。しかし、その機構が過剰に活性化されると、炎症性自己免疫疾患やアレルギーなどの原因となる。また免疫抑制性サイトカインである TGF-β やあるいは IL-6 が産生される場では Treg や Th17 が誘導され、大腸炎といった自己免疫疾患の発症に関与している。これらの免疫バランスの制御が癌や免疫病の克服にとって重要である。

Fig. 1. Upon antigenic stimulation, naïve CD4⁺ T cells (Th) can differentiate into functionally distinct two subtypes, Th1 cells and Th2 cells, which eliminate the antigen. However, dysregulation of the balance between Th1- and Th2-type immunity may cause various immune diseases such as inflammatory autoimmune diseases and allergy. Treg and Th17 are induced by immune suppressive cytokines, TGF-β or IL-6, which are closely related with various autoimmune diseases such as colitis. The control of the immune balance is essential for the therapy in cancer and various immune diseases.

Division of Immunoregulation

Research Project:

The control of immune balance regulated by Th1/Th2/Th17/Treg cells and its application to immune therapy for immune diseases including cancer, allergy, and autoimmune diseases.

Professor **Takashi NISHIMURA, Ph.D.**

Associate Professor **Hidemitsu KITAMURA, Ph.D.**

Assistant Professor **Daiko WAKITA, Ph.D.**

Assistant Professor **Takayuki OHKURI, Ph.D.**

In this section, we have been investigating the pivotal role of regulation for the immune balance regulated by Th1/Th2/Th17/Treg cells and its application to development of novel immune therapy for immune diseases including cancer, allergy, and autoimmune diseases. We, therefore, have pursued the precise mechanisms in the occurrence of the diseases using our originally established animal disease models. We also aim to contribute to society through our basic and translational studies.

1. Tumor immunology

Our goal of tumor immunology is to develop a novel tumor immunotherapy using tumor antigen specific T helper type 1 (Th1) cells in addition to cytotoxic T lymphocytes (CTL). The related research subjects are as follows; (a) Induction of tumor specific Th1 cells and its application to tumor immunotherapy; (b) Regulation of dendritic cell (DC) function useful for tumor immunotherapy; (c) Clinical trials of tumor-vaccine/Th1 cell therapy; (d) Development of novel immunotherapy targeting cancer stem cells (CSC); (e) Roles of inflammation in carcinogenesis; (f) Generation of immunosuppressive cells in tumor bearing state.

2. Immune diseases

It is now accepted that the imbalance of Th1/Th2 or Th17/Treg immunity becomes the cause of various immune diseases. Indeed, we first demonstrated that Th1 cells play a pivotal role in fulminant hepatitis. Moreover, airway hypersensitivity was induced by Th1 and Th17 cells as well as Th2 cells. Recently, we revealed the essential role of spontaneous proliferation (SP) on the subsequent generation of colitogenic T cells. In these projects, we will investigate the precise role of effector T cells including Th1/Th2/Th17/Treg cells in the occurrence of immune diseases using our established original animal models of dermatitis, allergy, liver injury, colitis, and GVHD. We also pursue to develop the first immunotherapy through the control of the immune balance regulated by helper T subsets.

3. Identification of critical factors involved in regulation of immune balances

It has been demonstrated that Th1/Th2 balance is genetically controlled in inbred mice. Namely, BALB/c mice prone to Th2 immunity and C57BL/6 mice prone to Th1 immunity show different susceptibility to infection and allergen. Therefore, if we can identify the gene(s) controlling the immune balance regulated by Th1/Th2/Th17/Treg cells, it will provide much contribution to develop a new immunotherapy, so called "tailor-made therapy" which is compatible to individual immune status. We also started developing a new strategy to identify Th1/Th2 or Th17/Treg status using DNA array system and by epigenetic analysis.

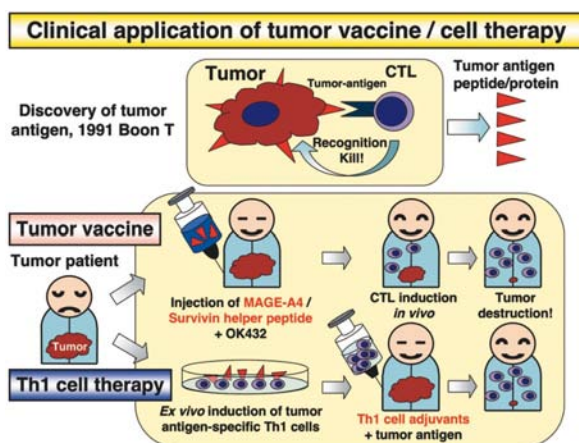


図2. 癌治療開発に向けたトランスレーショナルリサーチ：癌ワクチン／細胞治療
北海道大学病院との共同でOK432と癌抗原 MAGE-A4 あるいは Survivin ヘルパーペプチドを用いた癌ワクチン療法を開始している。さらに ex vivo で誘導した癌特異的 Th1 細胞を用いた細胞治療も実施予定である。これらのヘルパーT細胞を基軸とした臨床試験は世界で初めて実施される癌治療研究である。

Fig. 2. Translational research: Tumor vaccine/cell therapy
We start clinical trials of our developed tumor immunotherapy. The tumor vaccine therapy using OK432 and tumor antigen (MAGE-A4 or Survivin) helper peptide is starting at Hokkaido University Hospital. Th1 cell therapy using tumor-specific Th1 cells generated *ex vivo* is also planning to start the first clinical trial.

膜リン脂質非対称分布の生理的意義 ——細胞内小胞輸送や 細胞極性形成における役割——



教授・工学博士
田中 一馬



准教授・博士(理学)
鎌田このみ



助教・博士(バイオサイエンス)
山本 隆晴

細胞は、時間的空間的に均一な状態ではなく、種々の偏りを持って存在しており、これを細胞の極性と呼ぶ。細胞極性の異常は様々な疾患にも関与しており、極性形成の仕組みを明らかにすることはとても重要な課題である。極性を形成する場として細胞膜が、また物質を運搬する手段である小胞輸送が極性形成では重要な役目を担っている。これらの主たる役者である生体膜は、主に脂質分子（主にリン脂質）の二重層構造で成り立っているが、個々の脂質がランダムに存在しているわけではなく、二層の間ではリン脂質の構成比、分布が異なっていることが知られている。このような偏りは、リン脂質の非対称性と呼ばれている（図1）。この非対称性は、リン脂質分子が脂質二重層を横切る動き（トランスロケーション）により調節されていると考えられているが、その生理的意義や制御機構については不明な点が多く残されている。

当分野では、真核単細胞生物である出芽酵母をモデル生物として用い、細胞生物学的、遺伝学的、生化学的アプローチにより、リン脂質非対称性の関与する事象の普遍的な分子メカニズムを明らかにしたいと考えている。

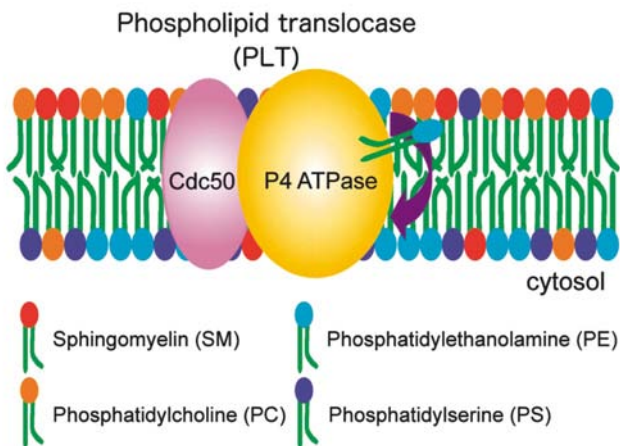


図1. 生体膜リン脂質の非対称性とリン脂質トランスロケース
脂質二重層からなる生体膜は、その内層と外層とでは構成成分であるリン脂質の組成が異なる。細胞膜では、外層にホスファチジルコリン (PC)、スフィンゴミエリン (SM) が、内層にはホスファチジルセリン (PS) やホスファチジルエタノールアミン (PE) が多く存在する。この非対称性はリン脂質トランスロケース (PLT) の働きにより維持されていると考えられているが、その生理的意義や分子機構はほとんど明らかになっていない。

Fig. 1. Phospholipid asymmetry and phospholipid translocase
An asymmetric distribution of phospholipids in the plasma membrane is a general feature in eukaryotic cells. Generally, PC and SM primarily located in the exoplasmic leaflet, and PS and PE are in the cytosolic leaflet. Phospholipid translocases (PLTs) that catalyze the transport of lipid molecules from the exoplasmic to the cytosolic leaflet play a critical role in establishing and maintaining the lipid asymmetry. Recently, PLTs have been demonstrated to consist of a catalytic α subunit of P4 ATPase and regulatory β subunit of a member of the evolutionary conserved Cdc50 protein family.

1. リン脂質非対称性の細胞極性形成における役割の解明

当研究室では、極性形成に関与する因子として、リン脂質トランスロケース (PLT) のサブユニットを同定している。これまでに、PLT 変異細胞の解析から、細胞膜におけるリン脂質の層間輸送が細胞の局所的成長の調節に関わることを見いだしている。極性形成における PLT の活性調節機構、また PLT によるリン脂質動態変化に依存したシグナル伝達や細胞骨格再編成の詳細な制御メカニズムを解析している。

2. リン脂質非対称性の小胞輸送における役割の解明

これまでに、小胞輸送においても PLT によるリン脂質の層間輸送が重要な役割を果たしていることを見いだしてきている。特に、細胞極性形成に関わるエンドサイトーシスやエキソサイトーシスに注目し、エンドサイトーシスリサイクリング経路のエンドサイトーシスから後期ゴルジ網への小胞形成に PLT が必須であることを明らかにしている。現在、オルガネラ膜や細胞膜における PLT の関わる機構を分子レベルで明らかにしようとしている。

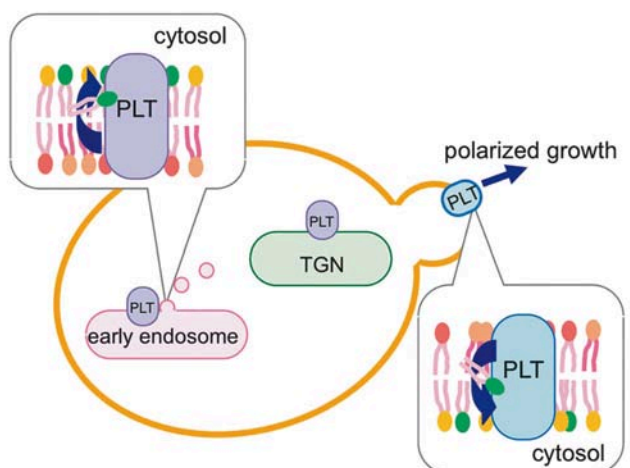


図2. 細胞極性形成と小胞輸送における PLT の機能

モデル生物として出芽酵母利用した研究から、PLT によるリン脂質の層間輸送が初期エンドソームからの小胞形成に、また、極性成長の制御において重要な働きをしていることが明らかとなった。

Fig. 2. Functions of PLT in cell polarity and vesicular transport

Studies using budding yeast revealed that phospholipid translocation by PLTs play crucial roles in formation of vesicles and regulation of polarized growth.

Division of Molecular Interaction

Research project:

Physiological significance of asymmetry of membrane phospholipids

Professor **Kazuma Tanaka, Ph.D.**

Associate Professor **Konomi Kamada, Ph.D.**

Assistant Professor **Takaharu Yamamoto, Ph.D.**

Most eukaryotic cells display clear polarity, indicating the presence of molecular asymmetries. Cell polarity is fundamental to various processes, including differentiation, proliferation, and cell morphogenesis. The abnormalities of cell polarity are involved in a variety of diseases. Understanding molecular mechanisms of establishment and maintenance of cell polarity is a very important issue.

In establishing cell polarity, creating specific domains on the plasma membrane and transporting molecules including proteins and lipids to the specific domain via membrane vesicles, are crucial. Cell membranes consist of lipid bilayer and the most abundant membrane lipids are phospholipids. The phospholipid compositions of the two monolayers of the lipid bilayer in most cell membranes are strikingly different, which is called “phospholipid asymmetry” (Fig. 1). Phospholipid asymmetry is assumed to be regulated by lipid translocation. However, how phospholipid asymmetry is established and regulated and what role phospholipid asymmetry plays in single cells are largely unknown. Our lab focuses on elucidating the molecular basis underlying the phospholipid asymmetry. We work with yeast *Saccharomyces cerevisiae*, as a model system, allowing us to make rapid progress on complex problems.

1. Roles of membrane phospholipid asymmetry in establishment of cell polarity

S. cerevisiae grows by budding, which is established by the formation of cell polarity. We have identified a subunit of phospholipid translocase (PLT) as a factor involved in the establishment of cell polarity. Our studies using the PLT-deficient mutants revealed that phospholipid translocation across the bilayer of the plasma membrane regulates polarized growth. Currently, we are analyzing molecular details of signal transduction and reorganization of the actin cytoskeleton involved in phospholipid dynamics.

2. Roles of membrane phospholipid asymmetry in vesicular trafficking

We have found that phospholipid translocation regulated by PLTs also plays an important role in vesicular trafficking, especially vesicle formation at the early endosome in the endocytic recycling pathway. We are studying how PLTs are regulated in organellar membranes and how phospholipid translocation contributes to vesicle formation.

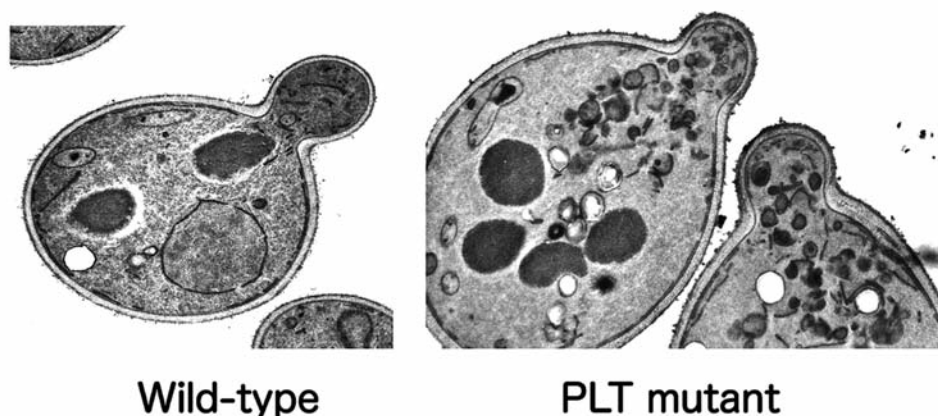


図3. PLT 変異細胞で見られる異常膜構造 (電子顕微鏡像)

PLT 欠損変異株では、野生型細胞(左)では見られない異常な膜構造が多数観察される。小胞形成が正常に行われずに蓄積した異常なエンドソームと考えられる。

Fig. 3. Abnormal membrane structures in the PLT-deficient mutant cells

Electron microscopy observation demonstrated that abnormal membrane structures accumulated in the PLT-deficient mutant cells. These structures that was not observed in the wild-type cells appear to be accumulated abnormal endosomes.

動物実験施設

研究課題

癌・免疫疾患モデル動物 および抗病性動物の開発



施設長(併)教授・理学博士
志田 壽利



(併)准教授・博士(獣医学)
森松 正美



(併)助教・博士(獣医学)
富岡 幸子

本施設は、遺伝子病制御研究所の共同利用施設として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。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。現在はマウスとラットの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）を用いる実験、および国立大学法人動物実験施設協議会に定める「安全度2および3」の感染実験が行われている。施設内には一般的な動物飼育室の他、トランスジェニックマウス作製用実験室、学内利用のX線照射室、P3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。



図1. 動物実験施設の設備

A: 空調設備制御装置 B: 両扉式オートクレーブ C: SPF動物飼育室 D: P3クラス感染実験室

Fig. 1. Experimental animal facilities and equipments. A: Air conditioning systems. B: Double-door barrier autoclaves. C: SPF animal room. D: Biosafety level P3 room for animals experimentally infected with highly virulent microbes.

Laboratory of Animal Experiment

Research Project:

Generation of Animal Models for Cancer, Immune, and Infectious Diseases.

Director (Professor) **Hisatoshi SHIDA, Ph.D.**

Associate Professor **Masami MORIMATSU, D.V.M., Ph.D.**

Instructor **Yukiko TOMIOKA, D.V.M., Ph.D.**

This laboratory was established for the husbandry of laboratory animals and for protection from biohazard due to the handling of infected animals. The laboratory consists of 14 SPF animal rooms, one infected animal room, and 19 attached rooms including a room for generation of transgenic mice. The SPF animal rooms have a capacity for keeping 6,000 healthy animals. Preventive management of general husbandry, circumstances predisposing to disease, and methods of facility sanitation, is provided continuously. The infected animal room has equipments to handle hazardous microorganisms of less than three on the risk classification grade after CDC in the USA.

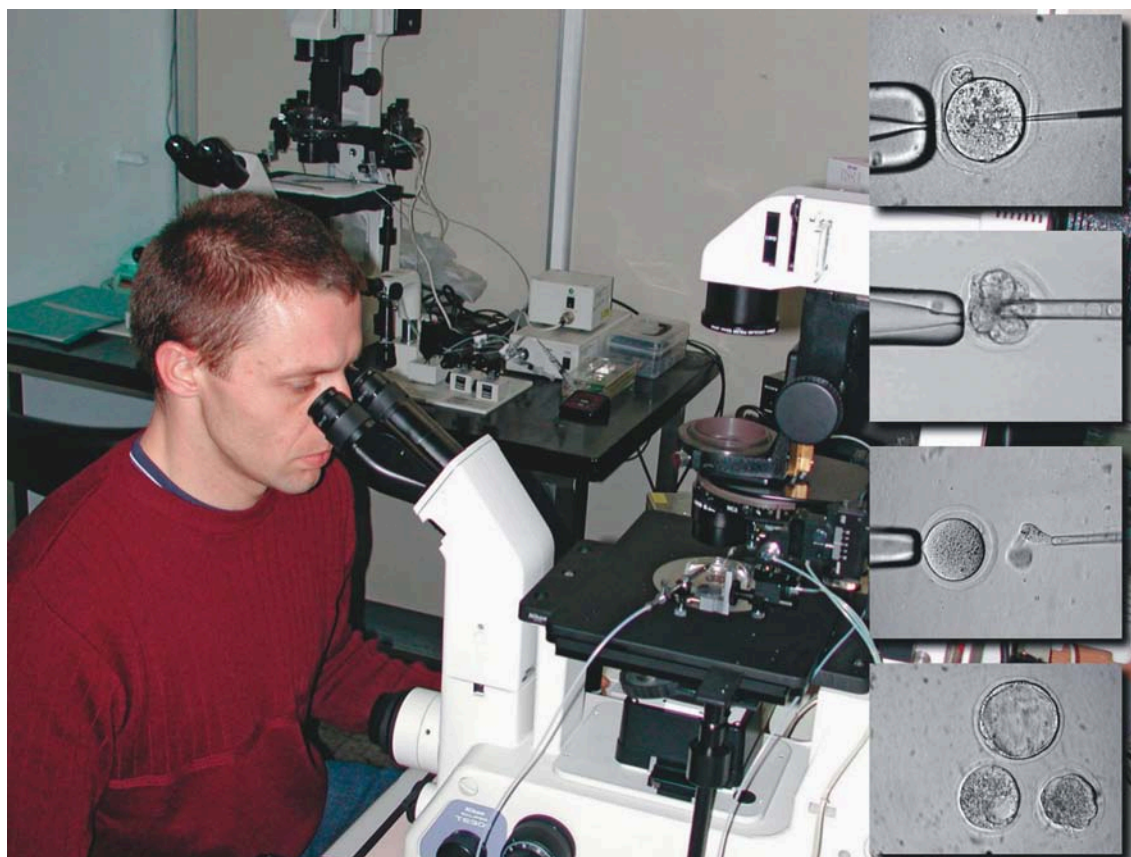


図2. 遺伝子組換えマウスを作製するための胚操作

Fig. 2. Germ cell manipulation to generate genetically engineered mice.

感染癌研究センター

研究課題

感染に起因する癌の研究



センター長(併)教授・医学博士
高岡 晃教



准教授・医学博士
吉山 裕規



准教授・医学博士
地主 将久



(特)助教・理学博士
大西なおみ

癌は、遺伝子に変異が集積することによって、細胞増殖の調節が不可能になって起こる病気である。しかし、その発生メカニズムについては、解明すべき問題点が多く存在する。38%の癌が何らかの感染症に起因するとされ、多くの人が、がんの発症に関係しているウイルスや細菌に感染している(表1)。本センターは、細菌やウイルス感染により発生する癌の発生メカニズムを解明し、癌の予防や治療法を確立することを使命として平成20年7月1日に設立された。

1. ウイルスによる発癌機構の研究

ワクチンや薬剤による特異的な予防治療法が開発されていないEBウイルスについて研究を行う。EBウイルスは成人に達するまでに90%以上の人が感染する普遍的なウイルスである。一方、EBウイルスはバーキットリンパ腫、ホジキン病、胃癌、上咽頭癌、鼻性Tリンパ腫、免疫不全者における日和見リンパ腫などの癌の原因である。EBウイルスによるB細胞性腫瘍の発症に*c-myc*の活性化が関与することが明らかにされているが、上皮性腫瘍の発癌メカニズムについてはよくわかっていない。

EBウイルス陽性胃癌、上咽頭癌の発がんに関わるウイルス遺伝子を同定するとともに、その標的となる細胞側の癌関連遺伝子を決定する。現在、がん化の初期メカニズムに関する新しい発見を行い、*in vivo*で実際に起きていることを確認中である(図1)。

2. 細菌による発癌の研究

ヘリコバクター・ピロリ(ピロリ菌)(図2)はヒト胃粘膜に感染するグラム陰性、微好気性細菌で、世界人口の約半数に感染している。ピロリ菌の持続感染は萎縮性胃炎や胃潰瘍、胃癌などの胃粘膜病変の発症に関与している。中でも、*cagA*遺伝子を保有するピロリ菌感染は*cagA*陰性株感染に比べ重度の胃粘膜病変を惹起することから、CagAタンパク質はピロリ菌の重要な病原因子として注目されてきた。近年、我々は全身性にCagAを発現する*cagA*遺伝子導入マウスを作製し、一部のマウスに消化管悪性腫瘍並びに骨血液系腫瘍が発症することから、CagAが生体内において発癌活性を有する初めての細菌由来癌タンパク質であることを明らかにした。しかし、*cagA*陽性ピロリ菌感染を起点とする胃発癌の詳細な分子機構は未だ多くが不明のままである。

*cagA*遺伝子導入マウスを用い、CagAを介する発癌分子機構の詳細を個体レベルで解明することによって、ピロリ菌感染により引き起こされる胃癌の新たな予防法や治療法の開発を目指している。

3. 慢性感染を契機とした発癌に寄与する新規自然免疫シグナル因子の同定と治療応用

慢性感染・炎症を契機とした発癌機構が近年明らかになりつつある(図3)。その分子メカニズムは、Stat3、NF- κ Bをはじめとする炎症性シグナルが腫瘍環境の質的变化を惹起し、癌細胞、ストローマ細胞、免疫細胞の

クロストークに修飾をきたすことで、腫瘍細胞の増殖を促すと考えられている。

細菌やウイルス感染に対しては、自然免疫機構を介したIFN、IL- 1β などのサイトカインが、樹状細胞やマクロファージの抗原提示能を増強し、宿主防御応答が惹起される。ところが、腫瘍細胞に対する防御機構は複雑である。自然免疫シグナル認識機構は、NK細胞など宿主免疫応答を増強し、抗腫瘍免疫を誘導するとされる。一方、慢性炎症・感染を背景とした発癌に関しては、自然免疫シグナル認識機構は、MyD88、NF- κ Bなど炎症性サイトカイン産生に重要なシグナル経路を活性化し、逆に腫瘍促進に働く場合もある。

即ち、自然免疫シグナルは、腫瘍発生の素地となる微小環境の変化に応じ、腫瘍促進、抑制いずれにも貢献しうると考えられる。そこで、感染因子と宿主自然免疫との分子相互作用が発癌過程に与える影響についての普遍的な法則性を明らかにし、その情報に基づき、発癌抑止、治療に係わる新規標的分子を同定することを目標としている。

Epstein-Barr Virus	>100 million
Type B Hepatitis Virus	1.2-1.4 million
Type C Hepatitis Virus	1.0-2.0 million
Human T-Lymphotropic Virus I	1.2 million
Human Papilloma Virus	Unknown
<i>Helicobacter pylori</i>	50 million

表1. わが国における、癌との関連が明らかになっているウイルスまたは細菌に感染している者の概数（2006年度）。

Table 1. Estimated number of patients infected with virus or bacterium related to malignant tumors in Japan (2006).

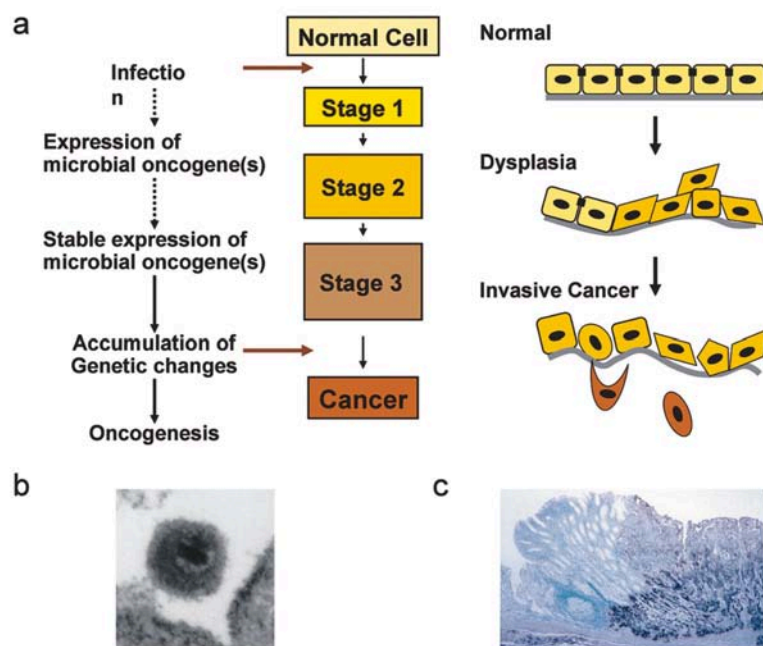


図1. 感染による正常上皮細胞の腫瘍化。正常上皮細胞が浸潤性の癌に変化する多段階モデル(a)。EBウイルス(b)。EBウイルス関連胃癌(c)。

Figure 1. Transformation of epithelial cells through microbial infection. A multi-step model of oncogenesis for infection-associated cancer. Progression from normal epithelia to invasive cancer (a). An electron-microscopic view of EBV (b). Histological presentation of EBV-associated gastric cancer (c).

Research Center for Infection-associated Cancer

Research Project:

Research of cancer caused by infection.

Director **Akinori Takaoka, M.D., Ph.D.**

Associate Professor **Hironori Yoshiyama, M.D., Ph.D.**

Associate Professor **Masahisa Jinushi, M.D., Ph.D.**

Adjunct assistant Professor **Naomi Ohnishi, Ph.D.**

Cancer is a disease showing dysregulated cell-proliferation caused by the accumulation of genetic alterations. However, there are many unknowns about the mechanism of carcinogenesis. It is known that the chronic infection with some viruses and bacterium causes cancer (Table 1). Thirty-eight % of the cancer is thought to originate from infectious diseases. Our research center was founded on July 1, 2008 to elucidate oncogenic mechanisms, which will hopefully contribute to prevention and treatment of cancers caused by viral and bacterial infection.

1. Research on the mechanism of viral carcinogenesis

We are focusing on Epstein-Barr virus (EBV), since there is no effective approaches for prevention and treatment of EBV-associated diseases. EBV is a ubiquitous virus, with which more than 90% of human becomes infected by the adulthood. On the other hand, cells persistently infected with EBV sometimes develop cancers, such as Burkitt's lymphoma, Hodgkin's disease, EBV-associated gastric carcinoma, nasopharyngeal carcinoma, nasal T-lymphoma, and opportunistic lymphoma in the immunocompromised host.

Cancer associated with viral infection is thought to have a multistep process from initial infection to the acquisition of the invasive properties (Fig.1). Our goal is to identify not only viral gene(s) responsible for development of EBV-associated gastric carcinoma and nasopharyngeal carcinoma, but also key cellular gene(s) that regulate these oncogenic process. In addition, we also aim to elucidate molecular mechanisms for EBV-induced carcinogenesis.

2. Research on the mechanism of bacterial carcinogenesis

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a Gram-negative microaerophilic bacterium that chronically colonizes in gastric epithelium of more than half of the population in the world. *H. pylori* is subdivided into *cagA*-positive and *cagA*-negative strains, and the *cagA*-positive strain more frequently induces severe mucosal damage and atrophic gastritis, compared with the *cagA*-negative strains. Epidemiological studies have suggested a critical role of *cagA*-positive *H. pylori* for development of gastric adenocarcinoma. Recently, we generated *cagA*-transgenic mice that systemically express CagA protein. The *cagA*-transgenic mice develop gastrointestinal carcinomas as well as hematopoietic malignancies, showing that *H. pylori* CagA is the first identified bacterial oncoprotein. However, the mechanism for development

of gastric cancer induced by *cagA*-positive *H. pylori* infection remains to be elucidated.

We are working on the *in vivo* molecular mechanisms of *cagA*-positive *H. pylori*-dependent gastric carcinoma using the *cagA*-transgenic mouse model. We hope that our study will make a contribution to development of novel therapeutic and preventative strategies against *H. pylori*.

3. Identification of novel innate immune regulatory pathways associated with chronic infection-associated carcinogenesis and its therapeutic implication

Many solid tumors arise in the background of chronic infection or autoimmune diseases. Especially, some infectious agents (*H. pylori*, Human papilloma virus, Hepatitis C virus, *etc.*) serve as potential carcinogens by causing chronic inflammation and continuous genetic damage in the epithelial cell.

The peculiar characteristics of microenvironments from which tumors arise play a critical role for promoting tumor growth and metastasis by producing pro-carcinogenic mediators. In particular, inflammatory cells (macrophages, dendritic cells, neutrophils) in tumor microenvironments arising from chronic microbial infection, have definitive roles in angiogenesis and matrix remodeling, thus favoring to form the pro-invasive and metastatic environments. In addition, chronic infection frequently leads to the drastic modification of host immunity, especially that of innate immune signaling. For example, several novel molecular mechanisms have recently been shown that the innate signaling activated by proinflammatory mediators, such as STAT3, NF- κ B, MyD88, *etc.* facilitates the course of carcinogenesis in the background of chronic inflammation. However, it remains unknown how chronic infection and inflammation may change the molecular profiles of endogenous host responses *via* its interaction with microbial infection.

We try to identify the molecular pathways and ideal markers whereby the interplay between infectious agents and inflammatory cells renders precancerous inflammatory environments to initiate tumors, and further to explore and develop new vaccine targets against infection-associated cancers in clinically relevant settings.

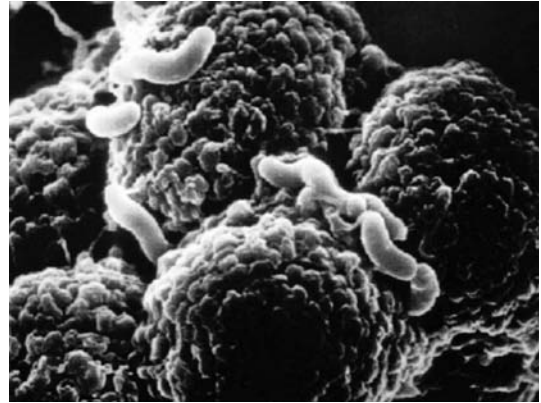


図2. ヒト胃粘膜に感染するピロリ菌の電子顕微鏡写真
Figure 2. Interaction between *H. pylori* and gastric epithelial cells (Electron-scanning microscopic view).

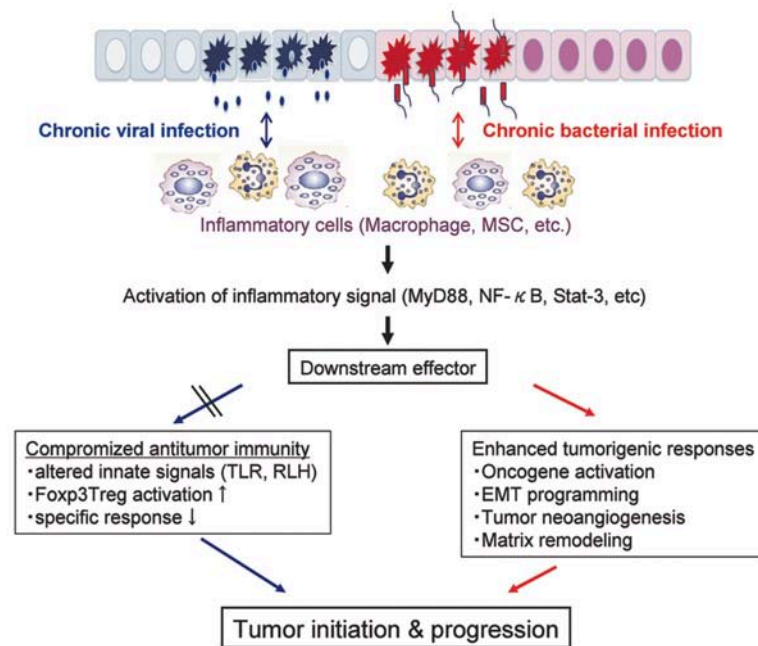


図3. 感染・宿主相互作用による自然免疫制御に係わる因子発現と慢性感染起因性発癌の促進
 慢性感染に伴う感染因子と自然免疫認識機構は、NF- κ B や Stat3 など炎症シグナル活性を介して発癌シグナル活性、腫瘍細胞の浸潤・転移活性に寄与する。具体的には、これら感染因子と未知の自然免疫認識機構のクロストークが、血管新生、EMT reprogramming、癌シグナル修飾に特異な役割を果たすことが予想される。感染因子との相互作用を介し発癌シグナル活性に貢献する自然免疫分子や経路の同定を行うことで、新たな免疫制御機構の解明や、その治療応用の可能性について探っていく。

Figure 3. Interplay between pathogens and host cells may trigger innate immune regulatory targets during carcinogenic processes of chronic infection and inflammation.

Interplay between infection and host innate immune components plays an important role in boosting oncogenic signals associated with inflammation, such as NF- κ B, STAT3, MyD88, as well as uncharacterized signaling pathways. This deregulation leads to the activation of innate immune regulatory targets with undefined functions. These molecules may trigger oncogenic activation, angiogenesis, EMT programming in infected cells with accumulating cellular stress and defined genetic/epigenetic change, and compromised host antitumor immune responses. In addition, phagocytosis-related pathways, regulated by MFG-E8, TIM1/4, Gas-6, may also be involved in the process of epithelial oncogenesis and immune suppression. The coordinated action on infected cells and host immunity results in the initiation and progression of carcinogenic process.

マトリックスメディスン研究部門

研究課題

細胞外マトリックス

——インテグリン相互作用制御による疾患治療とそのメカニズムの解析



教授(兼任)・博士(医学)
上出 利光



特任准教授・博士(医学)
松井 裕

マトリックスメディスン研究部門は分子免疫分野の研究成果である「抗体医薬によるリウマチ等難病の新規治療法に関わる研究成果」をさらに発展するべく、2004年4月にアステラス製薬等民間企業3社の寄附により開設されました。2009年4月からはアステラス製薬単独の寄附により更に5年間延長されました。

近年、細胞外マトリックスは、その受容体インテグリンと結合することにより、細胞の接着を担うだけでなく、接着を通じて細胞運動、分化、増殖、生存等多くの細胞機能調節を積極的に司ることが分かってきました(図

1)。当研究部門では、多くの疾患発症、増悪化に、この細胞外マトリックス-インテグリン相互作用が関わっていると考え、これら相互作用に密接に関与する分子の病態における機能を解析することにより、難治性疾患の発症機序の解明、さらには新規治療法の開発を目指しています。

研究プロジェクトは、以下の3つを推進しています。

1、Syndecan-4の心血管疾患における機能解析

Syndecan-4はシンデカンファミリーに属する膜貫通型ヘパラン硫酸プロテオグリカンです。そのヘパラン硫酸鎖は、ファイブロンectinをはじめとする細胞外マトリックスや塩基性線維芽細胞増殖因子などの増殖因子に結合し、それらの共受容体として、またはリザーバーとして働き、様々な細胞外刺激に応答して多彩な機能を営むと考えられています(図2A、2B)。最近分子免疫分野では、Syndecan-4が細胞外マトリックス蛋白のひとつであるオステオポンチンと結合し、そのインテグリンとの結合を阻害することにより劇症肝炎モデルの発症抑制に重要な役割を担っていることを見出しました。一方、Syndecan-4は、これまでに心筋梗塞や動脈硬化など難治性心血管疾患の発症に伴いその発現が顕著に増加することがわかっていますが、その働きは不明でした。そこで我々はSyndecan-4が細胞外マトリックスや増殖因子と結合し、共受容体としてあるいはリザーバーとして働くことによりそれらの機能を調節し、病態において重要な役割を果たしているという仮説をたて、Syndecan-4の病態における機能を詳細に解析しています。一例として、現在までSyndecan-4の欠損マウスでは動脈硬化の進展が抑制されるという結果が得られており、その機序を解析中です(図2C)。

2、Tenascin-Cの炎症性疾患における機能解析

我々はこれまで特にオステオポンチンに注目して研究を行ってきましたが、その過程で、全く異なる分子でありながら、同じ分泌型細胞外マトリックスに分類され、インテグリンなど共通の受容体を持ち、オステオポンチンと極めて類似した性質を持つTenascin-Cの病態における機能に注目しました(図3A、3B)。現在までにTenascin-C欠損マウスでは、関節リウマチや粥状性動脈硬化など炎症性疾患の進展が抑制されることを確認しております(図3C)。今後はその詳細な作用機序を、特にインテグリンやオステオポンチンとの機能的な関連から明らかにすることを目標としています。

3、ADAM15の乳癌細胞の増殖や転移における機能解析

ADAM15はADAM(A Disintegrin And Metalloproteinase)ファミリーに属する細胞膜貫通型のプロテアーゼであり、metalloproteinase domainにより細胞外マトリックスの分解作用を有するのみならず、disintegrin domainを介してRGD配列依存的に $\alpha V\beta 3$ インテ

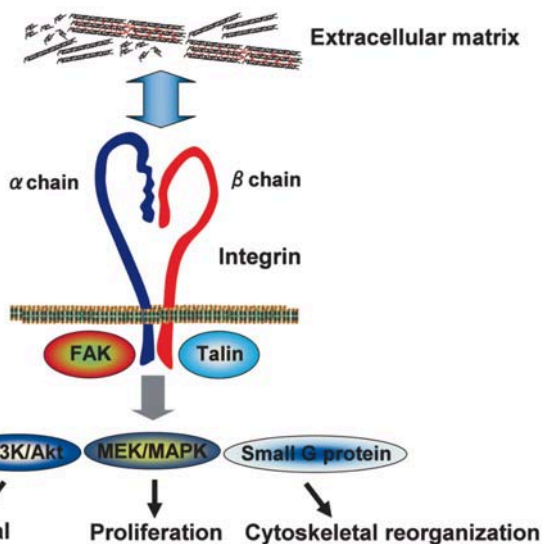


図1. 細胞外マトリックス-インテグリン相互作用とその制御による新規治療法の確立

細胞外マトリックスは、その受容体インテグリンと結合することにより、多くの細胞機能の調節を積極的に司る。細胞外マトリックスとインテグリンの結合は、FAKをはじめとするチロシンキナーゼの活性化により、PI3K/Akt経路活性化による生存、MEK/MAPK経路活性化による増殖、低分子G蛋白質の活性化による細胞骨格再構成などを引き起こす。当研究部門では、多くの疾患発症、増悪化に、この細胞外マトリックス-インテグリン相互作用が関わっていると考え、その相互作用に密接に関与する分子の病態における機能を解析することにより、難治性疾患の発症機序の解明、さらには新規治療法の開発を目指している。

Figure 1. Regulation of the interaction between extracellular matrix proteins and integrins for the therapy of the intractable diseases.

Extracellular matrix proteins have important roles in diverse cellular functions through interaction with their receptors namely integrins. The interaction of extracellular matrix proteins with integrins leads to the phosphorylation of tyrosine kinase including FAK, thereby contributing to the cellular survival, proliferation, and cytoskeletal reorganization via activation of PI3K/Akt, MEK/MAPK pathways, and small G proteins, respectively. Accumulating evidence suggests that the interaction between extracellular matrix proteins and integrins is also involved in the onset and the development of many human diseases. We focus on the molecular mechanisms that regulate or modulate the interaction between extracellular matrix proteins and integrins and apply research findings to develop novel therapeutic means against intractable diseases.

グリンと、また RGD 配列非依存的に $\alpha 9 \beta 1$ インテグリンと結合することが知られています (図 4 A、4 B)。これら ADAM15 とインテグリン間の相互作用は、細胞接着や血管新生に働くことが示唆されてきました。また、乳癌細胞において、ADAM15 が細胞増殖に関与すること、また乳癌の転移巣で発現が亢進することが報告されています。一方、 $\alpha V \beta 3$ インテグリンは癌細胞の増殖や遊走に重要な機能を果たすことが知られていますが、癌転移において、ADAM15 とインテグリンの相互作用の役割については不明でした。そこで、ADAM15 の disintegrin domain に対するモノクローナル抗体を作成し、乳癌細胞の増殖や転移における機能を解析しています (図 4 C)。

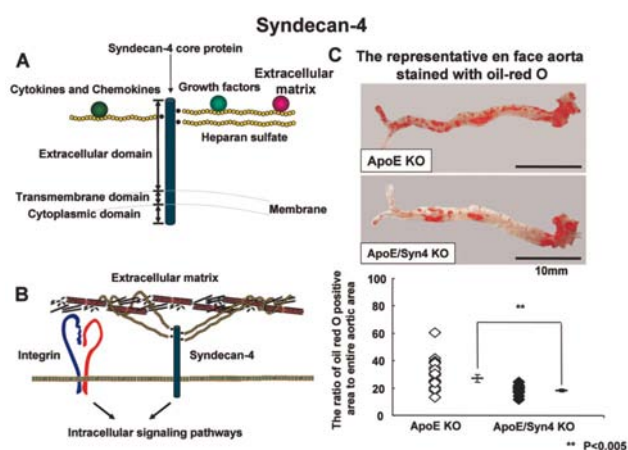


図2. Syndecan-4 の構造と心血管疾患における機能

A. Syndecan-4 の構造。Syndecan-4 はシンデカンファミリーに属する膜貫通型ヘパラン硫酸プロテオグリカンである。Syndecan-4 のヘパラン硫酸鎖は、fibronectin をはじめとする細胞外マトリックスや basic-fibroblast growth factor などの増殖因子と結合し、それらの共受容体として、またはリザーバーとして働く。

B. Syndecan-4 のヘパラン硫酸鎖は、fibronectin をはじめとする細胞外マトリックスや basic-fibroblast growth factor などの増殖因子と結合し、それらの共受容体として、またはリザーバーとして働き、様々な細胞外刺激に応答して細胞内にシグナルを伝達する。

C. Syndecan-4 欠損マウスでは動脈硬化の進展が抑制された。

Figure 2. The role of Syndecan-4 in the development of cardiovascular diseases

(A) Structure of Syndecan-4. Syndecan-4 is transmembrane heparan sulfate proteoglycan and works as the co-receptor or reservoir for extracellular matrix proteins, growth factors, cytokines, and chemokines through its heparin sulfate chains.

(B) Syndecan-4 synergizes with integrin receptors for extracellular matrix molecules such as fibronectin through its heparin sulfate chains to initiate intracellular signalings in response to an extracellular stimuli.

(C) The effect of Syndecan-4 (Syn4) deficiency on high fat diet-induced atherosclerosis. The representative en face aorta stained with oil-red O of ApoE KO and ApoE/Syn4 KO mice 16 weeks after high fat diet was shown. The ratio of oil red O positive area to entire aortic area was shown in lower panel. Syn4 deficiency attenuates atherosclerotic plaque formation in ApoEKO mice 16 weeks after high fat diet.

Department of Matrix Medicine

Research Project:

Regulation of the Interaction between Extracellular Matrix proteins and Integrins, a Possible Target for the Therapy of the Intractable Diseases

Professor **Toshimitsu Uede, M.D., Ph.D.**

Associate Professor **Yutaka Matsui, M.D., Ph.D.**

The Department of Matrix Medicine was initially established on April of 2004 by endowment from three private companies. The main objective of this department was to facilitate the development of new therapeutic means for the treatment of intractable diseases by utilizing the novel research findings made at the division of molecular immunology. This Department was extended by the end of March of 2014 by an endowment from Astellas Pharma Inc.

Extracellular matrix proteins have important

roles in cellular functions including not only the adhesion, but also the survival, proliferation, migration, and cytoskeletal reorganization, through interaction with their receptors namely integrins (Fig. 1). Accumulating evidence suggests that the interactions between extracellular matrix proteins and integrins play pivotal roles in the onset and the development of many intractable human disorders. We focus on the molecular mechanisms that regulate or modulate the interaction between extracellular matrix proteins and integrins and apply research findings to develop novel therapeutic means against intractable diseases. We have three major on-going research projects as described below.

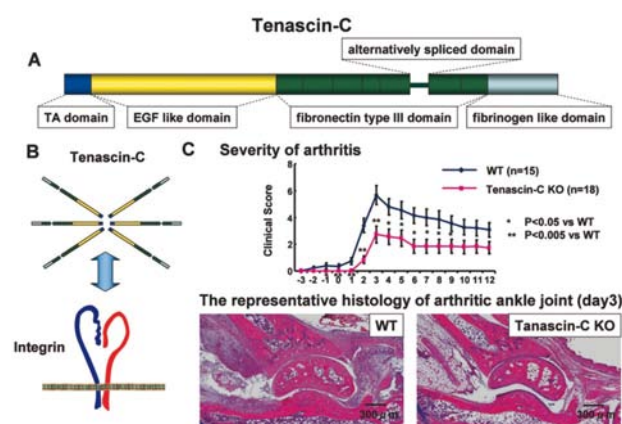


図3. Tenascin-Cの構造と炎症性疾患における機能

A. Tenascin-Cの構造。Tenascin-Cは分泌型細胞外マトリックス糖タンパク質の一つであり、1つのサブユニットは、N末側からTAドメイン配列があり、続いてEGF様配列が繰り返され、さらにフィブロネクチンタイプIII (FNIII) 繰り返し配列がある。このFNIII繰り返し配列には選択的スプライシングを受ける領域があり、分子量の異なる多量のバリエーションをつくり出している。更にC末にはフィブリノーゲン様部位がある。このサブユニットが六量体となり組織に存在している。

B. Osteopontinと同様、 $\alpha 9 \beta 1$ インテグリンなどのインテグリンがTenascin-Cの受容体であり、その結合により多くの細胞機能を調節すると考えられる。

C. Tenascin-C欠損マウスでは関節リウマチの発症が抑制された。

Figure 3. The role of Tenascin-C in inflammatory diseases

(A) Structure of Tenascin-C. Tenascin-C is one of secreted non-collagenous extracellular matrix proteins. Tenascin C molecule consists of six individual subunits. The subunit consists of multi domains including TA-, EGF-like-, fibronectin type III-, alternatively spliced-, and fibrinogen like-domains.

(B) Tenascin-C interacts with integrins as receptors. Tenascin-C and osteopontin share $\alpha 9 \beta 1$ integrin as a common receptor. Interaction of Tenascin-C and integrins modulates diverse cellular functions.

(C) Attenuation of arthritis by Tenascin-C deficiency. Arthritis in BALB/c mice was induced by using an arthritogenic mAb cocktail kit. The clinical severity of arthritis was graded in each of the four paws on a 0-4 scale. Disease score of arthritic mice at the indicated time points is shown. Day 0 indicate the date of LPS injection. Representative histology of arthritic joints at day 3 from WT and Tenascin-C KO mice is also shown at lower panel. Sections were stained with H&E. Tenascin-C deficiency led to the amelioration of the progression of rheumatoid arthritis

1. The role of Syndecan-4 in the development of cardiovascular diseases

Syndecan-4 is a member of four syndecan family proteins that are transmembrane proteoglycans. Syndecan-4 function as a co-preceptor for integrins and growth factor receptors, thus modulating receptor-mediated signaling. Syndecan-4 also functions as a reservoir of growth factors and chemokines through its heparan sulfate chains (Fig. 2A and 2B). Syndecan-4 influences a wide range of physiological processes including wound repair. Recently, it has been shown that Syndecan-4 binds to osteopontin, an extracellular matrix protein, and blocks its integrin binding, thereby regulating the inflammation in acute hepatitis. Moreover, it has been reported that expression of Syndecan-4 is markedly up-regulated in many cardiovascular diseases, such as myocardial infarction and atherosclerosis, however, the role of Syndecan-4 in the development of these diseases remains to be elucidated. Therefore, the aim of this project is to clarify whether Syndecan-4 has a critical role in these diseases by modulating the function of extracellular matrix molecules and growth factors and ultimately develop the novel therapeutic means to treat these intractable cardiovascular diseases. Preliminary study indicates that Syndecan-4 deficiency attenuates high fat diet-induced atherosclerotic plaque formation in ApoEKO mice (Fig. 2C).

2. The role of Tenascin-C in inflammatory diseases

We had previously examined and clarified the role of osteopontin in the various diseases. In the process of these studies, we are interested in the function of Tenascin-C because of its functional similarity with osteopontin. Similar to osteopontin, Tenascin-C is one of secreted non-collagenous extracellular matrix proteins and implicated in many

cellular functions including proliferation, migration, differentiation and apoptosis (Fig. 3A and 3B). Although many extracellular matrix proteins interact with integrins, osteopontin and Tenascin-C share $\alpha 9 \beta 1$ integrin as a common receptor. We found that

Tenascin-C deficiency led to the amelioration of the disease progression including rheumatoid arthritis and atherosclerosis (Fig. 3C). Study is now underway to clarify how Tenascin-C-deficiency affects those inflammatory diseases.

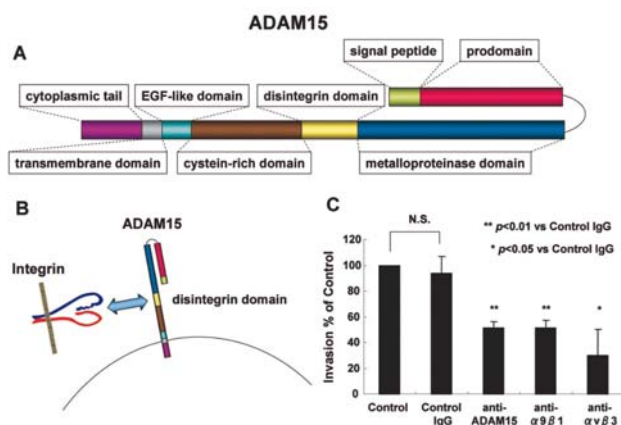


図4. ADAM15の構造と乳癌細胞浸潤における機能
A. ADAM15の構造。ADAM15はADAM (A Distintegrin And Metalloproteinase) ファミリーに属し、metalloproteinase domain、disintegrin domainをはじめとする複数のdomainからなる細胞膜貫通型の糖蛋白である。
B. ADAM15は、metalloproteinase domainにより細胞外マトリックスの分解作用を有するのみならず、disintegrin domainを介してRGD配列依存的に $\alpha V \beta 3$ インテグリンと、またRGD配列非依存的に $\alpha 9 \beta 1$ インテグリンと結合し、細胞接着、生存、遊走、浸潤など多くの細胞機能を調節すると考えられる。
C. 乳癌細胞の細胞浸潤に対するADAM15-インテグリン相互作用的意義。マトリゲルインベージョンチャンバーを用いた細胞浸潤試験を行ったところ、ADAM15 disintegrin domainに対するモノクローナル抗体は、乳癌細胞株 (D3H2LN) の細胞浸潤を有意に抑制した。

Figure 4. The role of ADAM15 in breast cancer growth and metastasis

(A) Structure of ADAM15. ADAM15 is one member of ADAMs (A Distintegrin And Metalloproteinase) proteins that are membrane-anchored glycoproteins. ADAM15 consists of multi-domains including transmembrane-, EGF-like-, pro-, cysteine-rich-, disintegrin-, metalloproteinase-, and pro-domains. (B) ADAM15 plays an important role in diverse cellular functions including adhesion, survival, migration, and invasion through metalloproteinase domain that has catalytic activity on extracellular matrix proteins and disintegrin domain that interacts with integrins. ADAM15 binds to $\alpha V \beta 3$ integrin in RGD -dependent manner and $\alpha 9 \beta 1$ integrin in RGD-independent manner, respectively.

(C) We established the monoclonal antibody against ADAM15 disintegrin domain and examined whether this antibody suppressed the breast cancer cell invasion by in vitro matrigel invasion assay. A monoclonal antibody against ADAM15 disintegrin domain significantly suppressed the breast cancer cell invasion as compared with Control IgG. A monoclonal antibody against $\alpha V \beta 3$ integrin or $\alpha 9 \beta 1$ integrin also suppressed the breast cancer cell invasion, suggesting the importance of the interaction between ADAM15 disintegrin domain and integrins in breast cancer invasion.

3. The role of ADAM15 in human breast cancer growth and metastasis

ADAMs (A Distintegrin And Metalloproteinase) are membrane-anchored glycoproteins and play an important role in diverse cellular functions including adhesion, survival, migration, and invasion. The diverse functions of ADAMs are explained by the presence of multiple-domains within its molecule, such as a disintegrin domain that interacts with integrins and a metalloproteinase domain that has catalytic activity against extracellular matrix proteins. ADAM15 is one member of ADAMs family and binds to $\alpha V \beta 3$ integrin in RGD-dependent manner and $\alpha 9 \beta 1$ integrin in RGD-independent manner, respectively (Fig. 4A and 4B). Of note, $\alpha V \beta 3$ integrin is reported to have an important role in cancer cell growth and migration. Moreover, ADAM15 has a role in breast cancer cell growth and its expression is enhanced in metastatic breast cancers. However, the precise role of the interaction between ADAM15 and integrins in the tumor growth and metastasis is unknown. We established the monoclonal antibody against ADAM15 disintegrin domain and now examine whether this antibody suppresses the breast cancer growth and metastasis in a xenotransplanted human breast cancer model (Fig. 4C).

ROYCE' 健康バイオ研究部門

研究課題

新規生理活性物質による 免疫バランスの制御と免疫疾患の克服



教授(兼任)・薬学博士
西村 孝司



助教(兼任)・博士(医学)
脇田 大功

先進国においては、科学技術のめざましい発展の代償として環境破壊が深刻な問題となっているが、それと同時にヒト体内環境、特に免疫バランス (Type 1/Type 2) も破綻し始め、アレルギー体質で、感染抵抗力の弱い子供たちが年々増加している。

ROYCE' 健康バイオ研究部門は、特に食の安心・安全と人々の健康に貢献すべく、免疫バランスの制御を軸とした研究開発を推進する寄付研究部門として2006年4月に㈱ロイズコンフェクトの寄付のもと開設された。そこで本研究部門では、人々が快適に暮らせる生活の創造に向けて、健康にとって重要な免疫バランスの制御による、がん、アレルギー、感染症、自己免疫病などの免疫疾患の克服を目指す研究を行う。

また、本研究部門は地域連携型産学官共同プロジェクトを通じて、研究成果の社会貢献にも寄与する。本研究は免疫制御分野との連携体制で推進する。

1. チョコレートなどの食品素材に含まれる新規生理活性成分の探索研究

チョコレートをはじめとする各種食品素材の中に含まれ、免疫担当細胞に対して生理活性を有する物質を *in vitro* 培養系にて探索する。さらにその生理活性物質を単

Regulation of 'Immune balance' is critical for our health

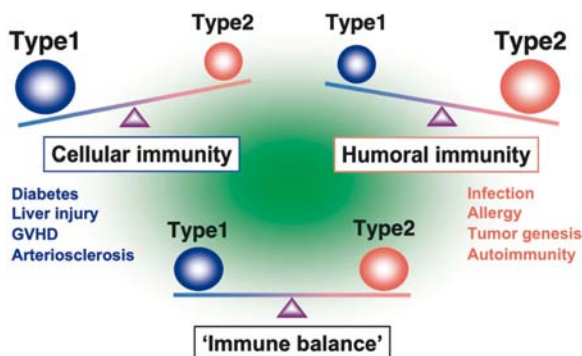


図1. 免疫バランスと免疫疾患

我々の健康維持にとって重要な働きをもつ免疫系は、抗原提示細胞とヘルパーT細胞間の相互作用を介して賦活される細胞性免疫と体液性免疫の二つに分けられる。Th1細胞の活性化に伴うType1免疫応答は細胞性免疫を司るが、過度の活性化は糖尿病や肝障害等を引き起こす原因となる。一方、Th2細胞を介したType2免疫応答による体液性免疫の過度の活性化は、アレルギーやがんの発症を惹起する可能性がある。従って、様々な免疫病の予防、治療、克服には、Type1/Type2免疫バランスの制御が重要である。

Fig. 1. Immune balance and diseases.

Immune system, composed of Th1-mediated cellular (Type 1) immunity and Th2-mediated humoral (Type 2) immunity, is essential to maintain our health. Both Type 1 and Type 2 immunity is tightly controlled because excessive activation may cause various immune diseases such as diabetes and liver injury by Type 1, and allergy and tumor genesis by Type 2. Therefore, the regulation of the 'immune balance' between Type 1 and Type 2 immunity is critical for prevention and therapy of the immune diseases.

離し、分子の同定を行う。またその免疫バランス制御に及ぼす効果を詳細に検討し、活性の作用機序を分子レベルで解明する。探索して得た生理活性物質の有用性を、疾患マウスモデルを用いて検討し、免疫バランス制御作用の生体内における機構解明を行うとともに、免疫疾患の克服に対して有用かどうかを判断する。

2. 農畜産物や海洋資源からの機能性物質の探索

免疫バランスを制御する生理活性物質の探索を、農畜産物・海洋資源に広げて、それらの中から機能性物質の探索を行う。有望な食品素材については、治療マウスモデルを用いた評価を行う。

3. ヒト免疫バランス評価法の確立と免疫疾患克服を目指したヒト介在性試験

ヒト免疫担当細胞の免疫応答性を簡単に解析できる方法を確立する。得られる情報から個人の免疫バランスを健康人と比較できるシステムを整備し、アレルギーやがん、感染症などの免疫疾患の要因追求や予防法開発の研究を行う。最終的に、前述より得られた免疫バランスを制御する新規生理活性物質を用いて、ヒト介在性試験を構築し、免疫疾患の予防・改善・克服を目指した研究を実施する。

4. 花粉症対策を通じた地域社会貢献

免疫バランスの破綻により、現在日本国民の約40%は何らかのアレルギー症状を有しており、約20%はスギ花粉症で悩まされている。幸い北海道、特に十勝地域にはスギが生息せず、十勝の上士幌町ではスギ花粉リトリート（疎開）ツアーが始まっている。そこでスギ花粉症の人々の免疫バランスを健康人と比較検討しうる評価システムを構築するとともに、花粉症発症の機序解明や予防法開発に関する研究を行う。このスギ花粉対策事業は地域住民の健康に寄与する活動のみならず、北海道の健康バイオ産業の活性化に貢献できるものと期待される。

以上の研究活動、社会貢献を通して、人が生きるために必要な「食」・「健康」・「環境」・「医療」を有機的に連携させた絶対基盤の構築を目指したいと考えている。

Development of novel immunomodulators useful for the control of immune balance and its application to the therapy for immune diseases

Professor **Takashi NISHIMURA, Ph.D.**
Assistant Professor **Daiko WAKITA, Ph.D.**

Nowadays, our food, environment, and life-style have been dramatically changing. The changes cause the disruption of our body system in addition to environmental disruption. Especially, the disruption of immune balance, which is controlled by various helper T cell subsets (Th1/Th2/Th17/Treg), resulted in the increase of immunological disorders such as allergy, tumor genesis, infection, and autoimmunity. In order to resolve this serious social problem, it is necessary to develop some strategies to improve our immune balance in daily life. For this purpose, we are planning to search novel immunomodulators from food, marine or agricultural products, which are useful for maintaining the people's health by regulation of the 'immune balance' between Type 1 and Type 2 immunities.

1. Screening and identification of novel immune regulating materials from food.

At first, we perform to screen novel materials to regulate immune cells from various foods such as chocolate by using *in vitro* assay system. Next, the candidates are tried to identify as peptides, nucleotides, lipids, and so on. Then, the molecular mechanisms to regulate the function of immune cells are investigated, in detail. According to the result, the immunomodulators are tested in the suitable animal models to evaluate the usefulness as a tool in

therapy for various immune diseases.

2. Screening novel compounds from marine and agricultural products.

In addition to foods, we are also trying to search novel materials to regulate immunological cells from various marine and agricultural products such as some mushrooms and sea sponges by the same assay system as mentioned above.

3. Establish of assay system for immune balance and application of the novel immunomodulators to the therapy for immunological disorders.

We will set up the simple methods to judge the 'immune balance' state based on the characterization of immunological cells from patients, and then, develop the system of the diagnosis to check people's health. According to the results of the diagnosis, we will try to investigate whether the novel immune balance regulating materials is useful for the therapy in various immune diseases.

4. Contribution to local society by control of allergy to Japanese cedar pollen

Because of the disruption of immune balance, approximately forty percent of Japanese people have some allergy, whose half is suffering from the allergy to Japanese cedar pollen. Fortunately, Hokkaido, especially Tokachi area, does not have any Japanese cedar trees, therefore immuno-healing tour to Hokkaido just has begun to escape the allergy. In addition to construction of the system of the diagnosis as described above, we will work on the elucidation of the molecular mechanism as well as the prevention of the allergy. This project would not only contribute to health of the people but also promote the industries for bioscience.

Finally, we are also aiming to construct the novel combination of food, health, and environment with the medical treatment, which is essential to people's lives, through our research works and the contribution to society.

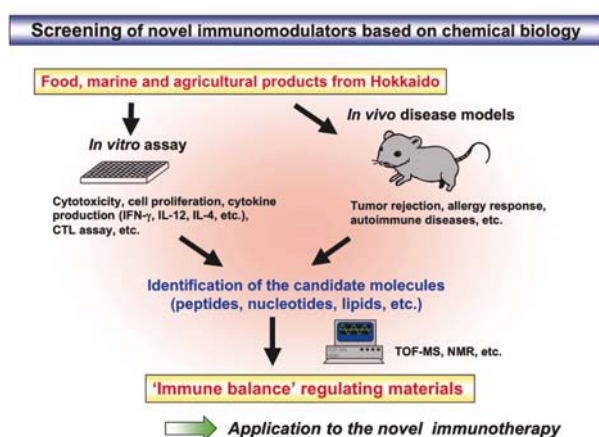


図2. ケミカルバイオロジーによる免疫バランス制御因子の探索
北海道の農水畜産物より得られる食品素材より、免疫バランスを制御できる機能性成分を簡便な試験管内評価法により検索する。さらに、生体レベルでの免疫疾患の改善効果を検証するとともに、TOF-MS解析などにより、生理活性物質の同定を行なう。

Fig. 2. Outline of the screening of novel 'immune balance' regulating materials based on chemical biology.

Various farm, agricultural, and fish products from industries at Hokkaido were screened by *in vitro* or *in vivo* assay for immune regulation. The novel immune regulating materials were further identified by TOF-MS or other analysis.

教育活動

Education Activities

本研究所教員は、大学院医学研究科、大学院理学院、大学院獣医学研究科及び大学院生命科学院を担当し、履修し得る大学院コースは、医学研究科修士課程及び博士課程、理学院修士課程及び博士後期課程、獣医学研究科博士課程並びに生命科学院修士課程及び博士後期課程のコースがある。それぞれの教員は次の科目を担当している。

Academic staffs of Institute for Genetic Medicine, Hokkaido University are in charge of education for Graduate School of Medicine, Graduate School of Science, Graduate School of Veterinary Medicine or Graduate School of Life Science. Students can take Master Course and Doctor Course of Graduate School of Medicine, Master Course and Doctor Course of Graduate School of Science, Doctor Course of Graduate School of Veterinary Medicine, and Master Course and Doctor Course of Graduate School of Life Science.

大学院医学研究科

科 目 名		担 当 教 員
基本医学研究Ⅰ・Ⅱ 基本医学総論 専門医学研究Ⅰ・Ⅱ 基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ 医学総論	感染病態学分野 ヒトウイルス感染学 感染病態学分野 感染病態学分野 ヒトウイルス感染学	教 授 志田 壽利
基本医学研究Ⅰ・Ⅱ 基本医学総論 専門医学研究Ⅰ・Ⅱ 基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ 医学総論	免疫生物学分野 免疫生物学 免疫生物学分野 免疫生物学分野 免疫生物学	教 授 清野研一郎 准教授 岩渕 和也
基本医学研究Ⅰ・Ⅱ 基本医学総論 専門医学研究Ⅰ・Ⅱ 基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ 医学総論	免疫制御学分野 Type1/Type2 サイトカインによる免疫制御 免疫制御学分野 免疫制御学分野 Type1/Type2 サイトカインによる免疫制御と疾患の克服	教 授 西村 孝司 准教授 北村 秀光
基本医学研究Ⅰ・Ⅱ 基本医学総論 専門医学研究Ⅰ・Ⅱ 基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ 医学総論	分子免疫学分野 分子免疫学と細胞外基質学 分子免疫学分野 分子免疫学分野 分子免疫学と細胞外基質学	教 授 上出 利光
基本医学研究Ⅰ・Ⅱ 基本医学総論 専門医学研究Ⅰ・Ⅱ 基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ 医学総論	癌生物学分野 分子生物学の基礎 癌生物学分野 癌生物学分野 分子腫瘍学総論	教 授 野口 昌幸 助 教 水津 太
基本医学研究Ⅰ・Ⅱ 基本医学総論 専門医学研究Ⅰ・Ⅱ 基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ 医学総論	癌ウイルス学分野 癌ウイルス学 癌ウイルス学分野 癌ウイルス学分野 癌ウイルス学	教 授 高田 賢蔵
基本医学研究Ⅰ・Ⅱ 基本医学総論 専門医学研究Ⅰ・Ⅱ 基盤医学研究Ⅰ・Ⅱ 医学総論	癌関連遺伝子学分野 癌関連遺伝子学 癌関連遺伝子学分野 癌関連遺伝子学分野 癌関連遺伝子学	教 授 守内 哲也 准教授 濱田 淳一 助 教 飯笹 久

大学院総合化学院

科 目 名		担 当 教 員
生物化学Ⅰ	疾病制御化学Ⅰ	教 授 高岡 晃教
生物化学Ⅰ	疾病制御化学Ⅱ	准教授 東 秀明

大学院生命科学院

科 目 名		担 当 教 員
細胞高次機能学特論 生命システム科学基礎論		教 授 田中 一馬 准教授 鎌田このみ

代表論文：Selected Paper

○癌ウイルス分野

Role of EBERs in the pathogenesis of EBV infection.
Iwakiri D, Takada K..
Adv Cancer Res. 2010; 107: 119-136.

Epstein-Barr virus-encoded Bcl-2 homologue functions as a survival factor in Wp-restricted Burkitt lymphoma cell line P3HR-1.
Watanabe A, Maruo S, Ito T, Ito M, Katsumura KR, Takada K.
J Virol. 2010 84(6): 2893-2901.

Epstein-Barr virus (EBV)-encoded small RNA is released from EBV-infected cells and activates signaling from Toll-like receptor 3.
Iwakiri D, Zhou L, Samanta M, Matsumoto M, Ebihara T, Seya T, Imai S, Fujieda M, Kawa K, Takada K.
J Exp Med. 2009 206(10): 2091-2099.

○癌関連遺伝子分野

Laminin-421 produced by lymphatic endothelial cells induces chemotaxis for human melanoma cells.
Saito N, Hamada J, Furukawa H, Tsutsumida A, Oyama A, Funayama E, Saito A, Tsuji T, Tada M, Moriuchi T, Yamamoto Y.
Pigment Cell Melanoma Res. 2009 22(5): 601-610.

Presence of dominant negative mutation of TP53 is a risk of early recurrence in oral cancer.
Hassan NM, Tada M, Hamada J, Kashiwazaki H, Kameyama T, Akhter R, Yamazaki Y, Yano M, Inoue N, Moriuchi T.
Cancer Lett. 2008 270(1): 108-119.

○分子生体防御分野

Critical role for constitutive type I interferon signaling in the prevention of cellular transformation.
Chen HM, Tanaka N, Mitani Y, Oda E, Nozawa H, Chen JZ, Yanai H, Negishi H, Choi MK, Iwasaki T, Yamamoto H, Taniguchi T, Takaoka A.
Cancer Sci. 2009 100(3): 449-456.

○分子免疫分野

Antigen-specific induction of osteopontin contributes to the chronification of allergic contact dermatitis.
Seier AM, Renkl AC, Schulz G, Uebele T, Sindrilaru A, Iben S, Liaw L, Kon S, Uede T, Weiss JM.
Am J Pathol. 2010 176(1): 246-258.

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

○癌生物分野

Characterization of the interaction of influenza virus NS1 with Akt.
Matsuda M, Suizu F, Hirata N, Miyazaki T, Obuse C, Noguchi M.
Biochem Biophys Res Commun. 2010 395(3): 312-317.

The E3 ligase TTC3 facilitates ubiquitination and degradation of phosphorylated Akt.
Suizu F, Hiramuki Y, Okumura F, Matsuda M, Okumura AJ, Hirata N, Narita M, Kohno T, Yokota J, Bohgaki M, Obuse C, Hatakeyama S, Obata T, Noguchi M.
Dev Cell. 2009 17(6): 800-810.

○感染病態分野

Immunogenicity of newly constructed attenuated vaccinia strain LC16m8Delta that expresses SIV Gag protein.
Suzuki H, Kidokoro M, Fofana IB, Ohashi T, Okamura T, Matsuo K, Yamamoto N, Shida H.
Vaccine. 2009 27(7): 966-971.

Synergistic effect of human CycT1 and CRM1 on HIV-1 propagation in rat T cells and macrophages.
Okada H, Zhang X, Ben Fofana I, Nagai M, Suzuki H, Ohashi T, Shida H.
Retrovirology. 2009 12; 6: 43.

○分子腫瘍分野

Involvement of Lgl and Mahjong/VprBP in Cell Competition.
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 Biol. 2010 in press.

Interaction with surrounding normal epithelial cells influences signalling pathways and behaviour of Src-transformed cells.
Kajita M, Hogan C, Harris AR, Dupre-Crochet S, Itasaki N, Kawakami K, Charras G, Tada M, Fujita Y.
J Cell Sci. 2010 123(Pt 2): 171-180.

Characterization of the interface between normal and transformed epithelial cells.
Hogan C, Dupré-Crochet S, Norman M, Kajita M, Zimmermann C, Pelling AE, Piddini E, Baena-López LA, Vincent JP, Itoh Y, Hosoya H, Pichaud F, Fujita Y.
Nat Cell Biol. 2009 11(4): 460-467.

○免疫生物分野

Establishment of an improved mouse model for infantile neuroaxonal dystrophy that shows early disease onset and bears a point mutation in Pla2g6.
Wada H, Yasuda T, Miura I, Watabe K, Sawa C, Kamijuku H, Kojo S, Taniguchi M, Nishino I, Wakana S, Yoshida H, Seino K.

Am J Pathol. 2009 175(6): 2257-2263.

○免疫制御分野

Tumor-infiltrating IL-17-producing gammadelta T cells support the progression of tumor by promoting angiogenesis.

Wakita D, Sumida K, Iwakura Y, Nishikawa H, Ohkuri T, Chamoto K, Kitamura H, Nishimura T. Eur J Immunol. 2010 40(7): 1927-1937.

Local radiation therapy inhibits tumor growth through the generation of tumor-specific CTL: its potentiation by combination with Th1 cell therapy.

Takeshima T, Chamoto K, Wakita D, Ohkuri T, Togashi Y, Shirato H, Kitamura H, Nishimura T. Cancer Res. 2010 70(7): 2697-2706.

Identification of novel helper epitopes of MAGE-A4 tumour antigen: useful tool for the propagation of Th1 cells.

Ohkuri T, Wakita D, Chamoto K, Togashi Y, Kitamura H, Nishimura T.

Br J Cancer. 2009 100(7): 1135-1143.

○分子間情報分野

Initial polarized bud growth by endocytic recycling in the absence of actin cable-dependent vesicle transport in yeast.

Yamamoto T, Mochida J, Kadota J, Takeda M, Bi E, Tanaka K.

Mol Biol Cell. 2010 21(7): 1237-1252.

○マトリックスメディスン研究部門

Accelerated development of aging-associated and instability-induced osteoarthritis in osteopontin-deficient mice.

Matsui Y, Iwasaki N, Kon S, Takahashi D, Morimoto J, Matsui Y, Denhardt DT, Rittling S, Minami A, Uede T.

Arthritis Rheum. 2009 60(8): 2362-2371.

The differential amino acid requirement within osteopontin in alpha4 and alpha9 integrin-mediated cell binding and migration.

Ito K, Kon S, Nakayama Y, Kurotaki D, Saito Y, Kanayama M, Kimura C, Diao H, Morimoto J, Matsui Y, Uede T.

Matrix Biol. 2009 28(1): 11-19.

○附属動物実験施設

Fusion protein consisting of the first immunoglobulin-like domain of porcine nectin-1 and Fc portion of human IgG1 provides a marked resistance against pseudorabies virus infection to transgenic mice.

Tomioka Y, Morimatsu M, Amagai K, Kuramochi M, Watanabe Y, Kouda S, Wada T, Kuboki N, Ono E. Microbiol Immunol. 2009 53(1): 8-15.

○附属感染癌研究センター

Milk fat globule epidermal growth factor-8 blockade triggers tumor destruction through coordinated cell-autonomous and immune-mediated mechanisms.

Jinushi M, Sato M, Kanamoto A, Itoh A, Nagai S,

Koyasu S, Dranoff G, Tahara H.

J Exp Med. 2009 206(6): 1317-1326.

Differential oncogenic potential of geographically distinct *Helicobacter pylori* CagA isoforms in mice.

Miura M, Ohnishi N, Tanaka S, Yanagiya K, Hatakeyama M.

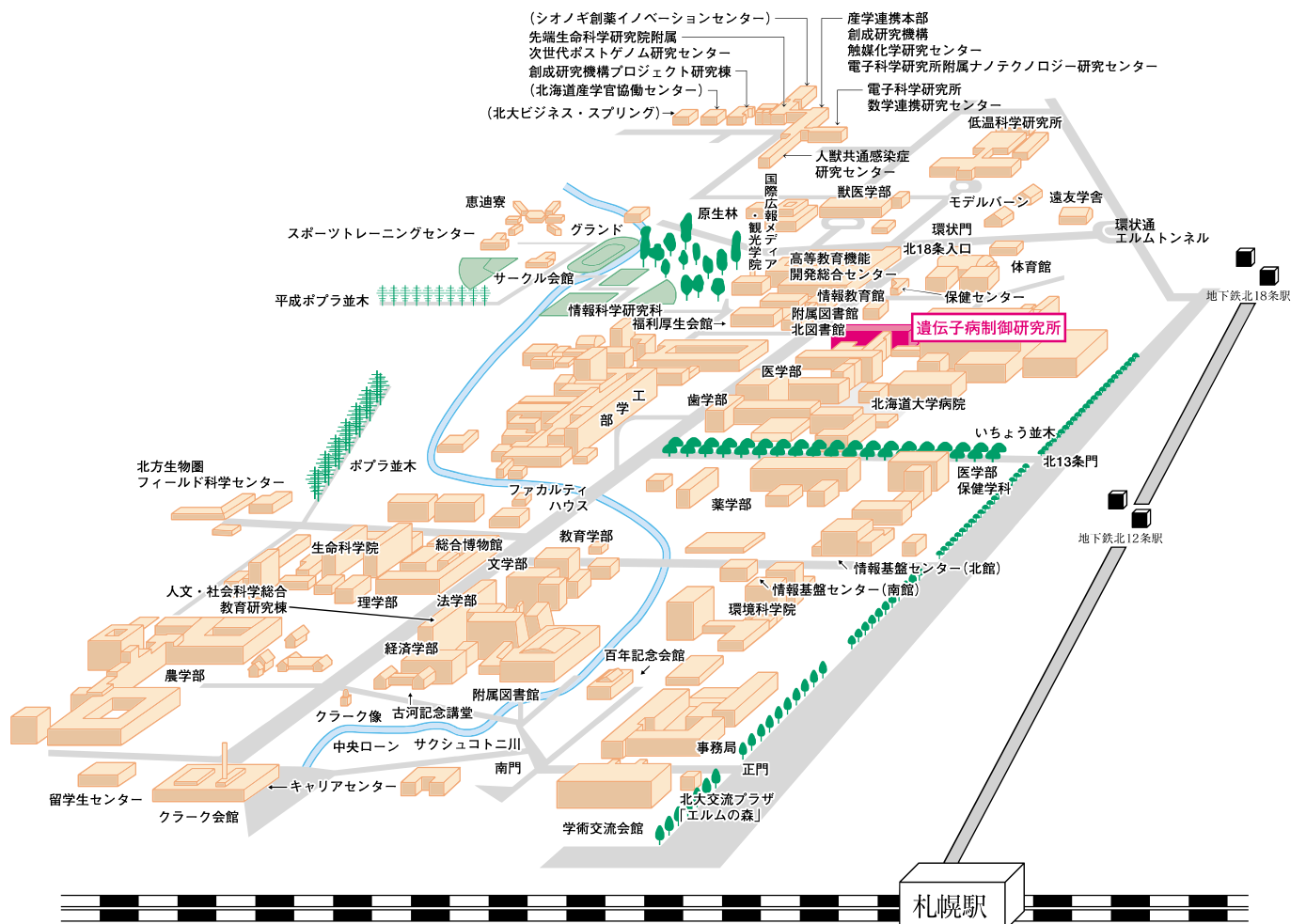
Int J Cancer. 2009 125(11): 2497-2504.

Dominant-negative derivative of EBNA1 represses EBNA1-mediated transforming gene expression during the acute phase of Epstein-Barr virus infection independent of rapid loss of viral genome.

Kariya Y, Hamatake M, Urano E, Yoshiyama H, Shimizu N, Komano J.

Cancer Sci. 2010 101(4): 876-881.

北海道大学配置図／Campus Map of Hokkaido University



北海道大学遺伝子病制御研究所概要

平成22年 9 月

遺伝子病制御研究所

060-0815 札幌市北区北15条西 7 丁目

電話(011)716-2111(代表)

FAX(011)717-5286

ホームページ <http://www.igm.hokudai.ac.jp/>

Institute for Genetic Medicine,
Hokkaido University

2010.9

N15 W7, Kita-ku, Sapporo

060-0815 Japan

Tel(011)716-2111

Fax(011)717-5286

URL <http://www.igm.hokudai.ac.jp/>



北海道大学
遺伝子病制御研究所概要
Institute for Genetic Medicine