

北海道大学  
遺伝子病制御研究所概要

2018  
2019

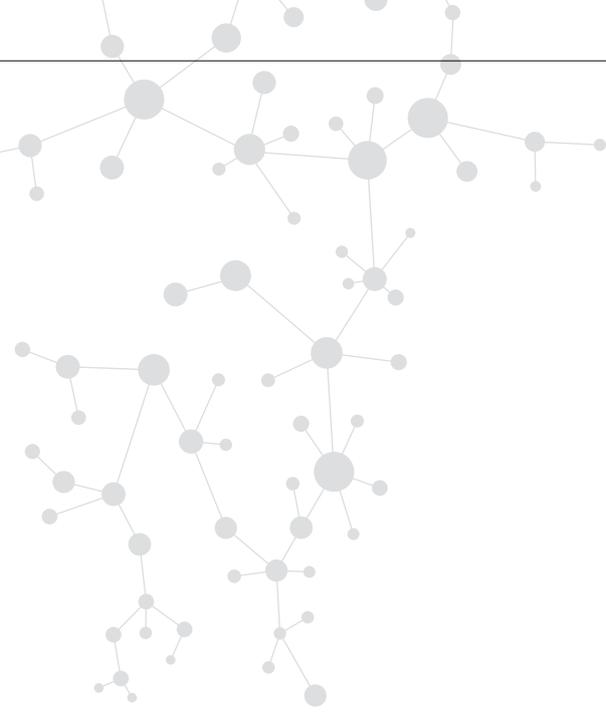


# 目次

●目的と使命	1
●沿革	2
●歴代所長・施設長及び名誉教授	4
●機構	6
●教職員等一覧	8
●研究活動	
病因研究部門	
RNA 生体機能分野	10
幹細胞生物学分野	12
分子生体防御分野	14
分子神経免疫学分野	16
病態研究部門	
癌生物分野	18
感染病態分野	20
分子腫瘍分野	22
免疫生物分野	24
疾患制御研究部門	
疾患モデル創成分野	26
免疫機能学分野	28
分子間情報分野	30
がん制御学分野	32
寄附研究部門	
プロバイオティクス・免疫ロジー研究部門	34
附属施設	
動物実験施設	36
感染癌研究センター	38
共同利用・共同研究推進室	40
融合プログラム連携室	42
●教育活動	44
●北海道大学配置図	45







遺伝子病制御研究所 (IGM) は、60 年を超える歴史を持つ  
附置研究所、北海道大学免疫科学研究所 (結核研究所を前身)  
と 40 数年の歴史を有する医学部附属癌研究施設が統合して  
2000 年 4 月に発足しました。現在、総数 16 の研究室・施設  
があり、また、北海道大学の医学部・医学院、理学部化学  
専攻、総合化学院、生命科学院、獣医学研究院などと連携し  
て主に医学研究を行っています。常時 50 名を超える学部学  
生、大学院生、および様々な国からの留学生を受け入れて、  
総勢約 200 名の構成メンバーから成る東日本最大級の基礎医  
学、橋渡し研究 (基礎医学研究を臨床の現場に届ける研究)  
の拠点の 1 つです。また当研究所は文部科学省の全国共同利  
用・共同研究拠点の 1 つとして、「細菌やウイルスの持続性感  
染により発生する感染癌の先端的研究拠点」に平成 22 年か  
ら継続して認定されて国内外の関連研究者が常時訪問し、研  
究を行っています。

IGM では、特に、「感染、癌、免疫、炎症」という 4 つの  
分野を重点研究領域としており、これらの領域に関連する疾  
患に個々の遺伝子の機能がどう影響するのかを分子レベルか



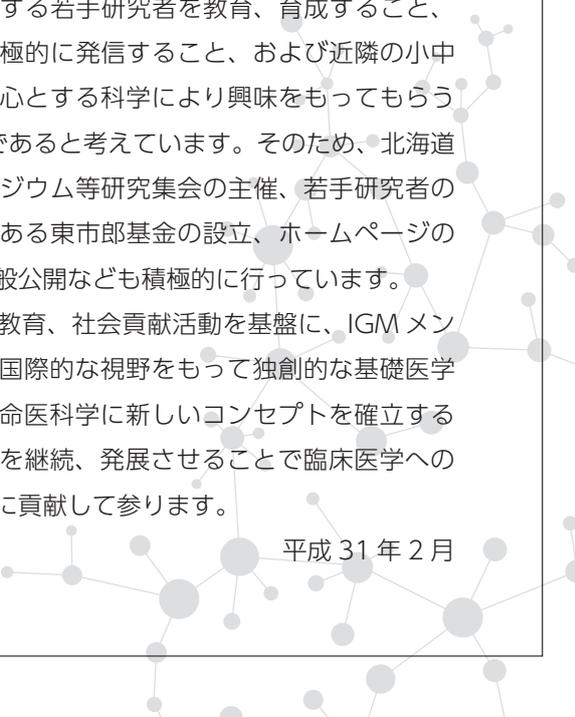
北海道大学遺伝子病制御研究所 所長  
村上 正晃

## 遺伝子病制御研究所 目的と使命

ら個体レベルまで調べ、その遺伝子が関係する病気の発症原因  
に対する新たな知見を得ることや新しい治療法を開発する  
ことを目指しています。とくに既存の考え方、ドグマに囚わ  
れず、自由な発想を基に仮説を立て、それを実験で証明して  
いくスタンスを大事にしています。これによってこれまでに  
知られていなかった病気の発症機構、病気の予防法、治療法  
の開発が可能となります。また、研究を行うことに加えて、  
世界の第一線で活躍する若手研究者を教育、育成すること、  
研究成果を社会に積極的に発信すること、および近隣の小中  
高生に基礎医学を中心とする科学により興味をもってもらう  
ことも IGM の使命であると考えています。そのため、北海道  
大学部局横断シンポジウム等研究集会の主催、若手研究者の  
海外渡航支援助成である東市郎基金の設立、ホームページの  
充実および研究所一般公開なども積極的に行っています。

このように研究、教育、社会貢献活動を基盤に、IGM メン  
バーが一丸となり、国際的な視野をもって独創的な基礎医学  
研究を推進させ、生命医科学に新しいコンセプトを確立する  
ことを目指し、それを継続、発展させることで臨床医学への  
橋渡しを行って社会に貢献して参ります。

平成 31 年 2 月



## 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（1,935m<sup>2</sup>）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。
- 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。
- 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。
- 昭和 46. 4. 1 癌研究施設に生化学部門が設置された。
- 昭和 54. 4. 1 癌研究施設に遺伝部門が設置された。
- 昭和 61. 3.31 癌研究施設の遺伝部門が廃止された。
- 昭和 61. 4. 1 癌研究施設の分子遺伝部門が設置された。
- 平成 4. 4.10 癌研究施設に細胞制御部門が設置された。
- 平成 8. 3.31 癌研究施設の分子遺伝部門が廃止された。
- 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。

## 遺伝子病制御研究所

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。  
共同利用・共同研究推進室が設置された。  
融合プログラム連携室が設置された。
- 平成 23. 9. 1 寄附研究部門「プロバイオティクス・免疫ロジー研究部門」が設置された。
- 平成 24. 4. 1 癌関連遺伝子分野は、幹細胞生物学分野に改称された。
- 平成 25. 9.11 癌ウイルス分野は、RNA 生体機能分野に改称された。
- 平成 25.10.31 ROYCE' 健康バイオ研究部門が終了した。
- 平成 26. 2. 1 フロンティア研究ユニット「動物機能医科学研究室」が設置された。
- 平成 26. 3.31 寄附研究部門「マトリックスメディスン研究部門」が終了した。
- 平成 26. 4. 1 フロンティア研究ユニット「血管生物学研究室」が設置された。
- 平成 26. 5. 1 分子免疫分野は、分子神経免疫学分野に改称された。
- 平成 26.10. 1 免疫制御分野は、免疫機能学分野に改称された。
- 平成 27. 9.30 共同利用・共同研究拠点「細菌やウイルスの持続感染により発生する感染癌の先端的研究拠点」として認定が更新された。
- 平成 29. 4. 1 附属感染癌研究センター内に「病態解析リエゾンラボ」が設置された。
- 平成 29. 8. 1 分子神経免疫学分野の英語名称が改称された。
- 平成 29. 8. 1 感染病態分野の英語名称が改称された。
- 平成 30. 5. 1 フロンティア研究ユニット「血管生物学研究室」が歯学研究院に異動した。
- 平成 30. 9. 1 疾患制御研究部門「がん制御学分野」が設置された。



## 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 大里外誉郎 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 大里外誉郎 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 大里外誉郎 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～平成 24. 3.31
- 5代 高岡 晃教 平成 24. 4. 1～平成 28. 3.31
- 6代 村上 正晃 平成 28. 4. 1～

●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

●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～平成 24. 3.31  
5代 森松 正美 平成 24. 4. 1～平成 25.10.31  
6代 清野研一郎 平成 25.11. 1～平成 29.10.31  
7代 高岡 晃教 平成 29.11. 1～

●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 暉 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

●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

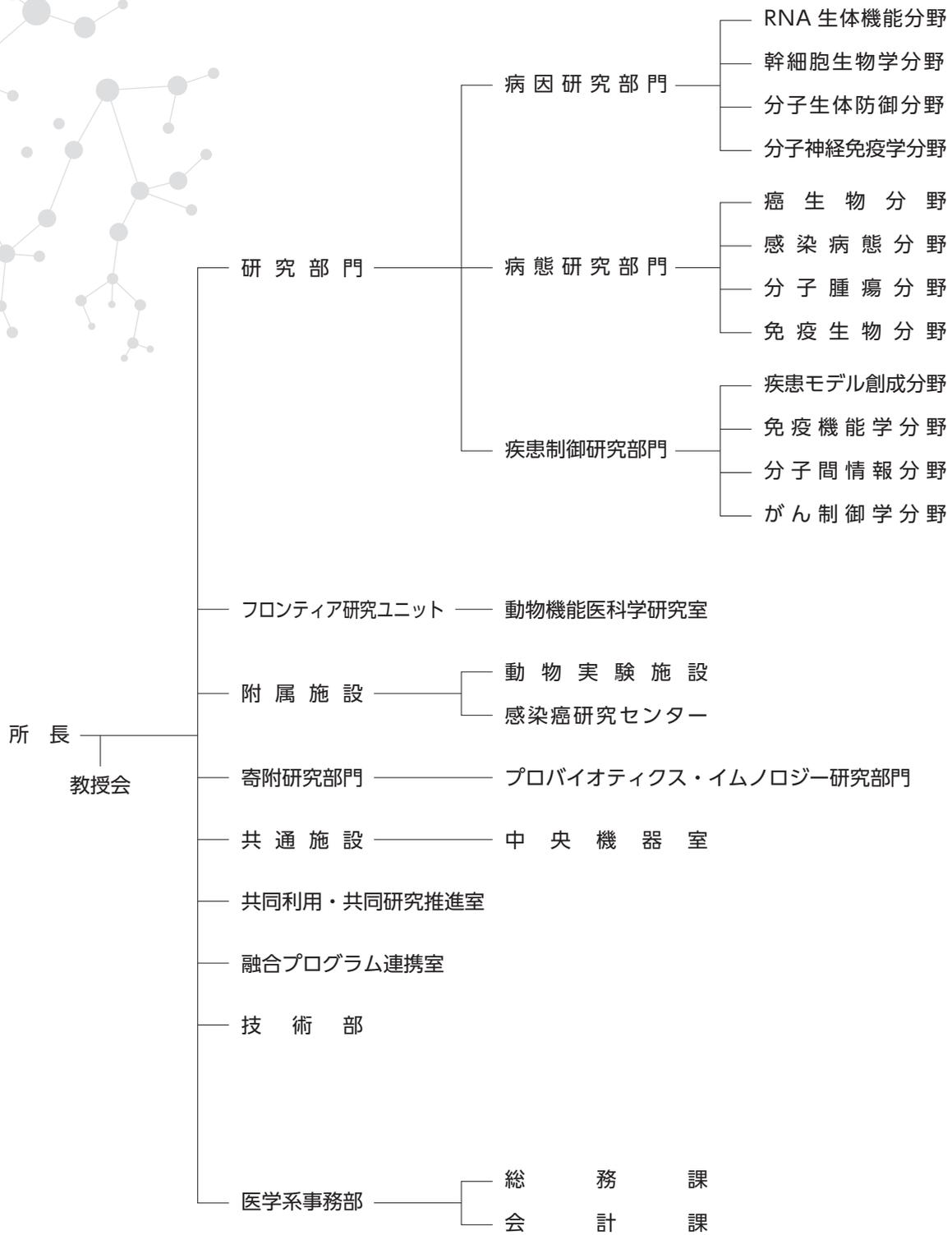
初代 畠山 昌則 平成 20. 7. 1～平成 21. 6.30  
2代 高岡 晃教 平成 21. 7. 1～平成 24. 3.31  
3代 田中 一馬 平成 24. 4. 1～平成 26. 3.31  
4代 近藤 亨 平成 26. 4. 1～

●名誉教授 (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 暉 平成 18. 4. 1  
医学博士 小野江和則 平成 21. 4. 1  
医学博士 高田 賢藏 平成 23. 4. 1  
医学博士 守内 哲也 平成 23. 4. 1  
医学博士 上出 利光 平成 25. 4. 1  
理学博士 志田 壽利 平成 25. 4. 1



# 機 構



## 職員数

平成 31 年 1 月 1 日付け

教授	10
准教授	3
講師	6
助教	15
事務職員 (医学系事務部)	55
技術職員	7
博士研究員	1
学術研究員	2
客員研究員	3
非常勤研究員	2
外国人研究員	0
研究支援推進員	5
非常勤職員	20
ビジティングフェロー	8
計	137

## 学生数

平成 31 年 1 月 1 日付け

医学研究科博士課程	15
医学研究科修士課程	19
理学院博士課程	0
理学院修士課程	0
総合化学院博士課程	7
総合化学院修士課程	6
生命科学院博士課程	0
生命科学院修士課程	4
理学部学生	4
特別研究学生	0
ビジティングスチューデント	26
計	81



病因研究部門

● RNA 生体機能分野

教授	廣瀬 哲郎
講師	山崎 智弘
助教	二宮 賢介
非常勤研究員	田中くみ子
研究支援推進員	藤川千佳子
派遣職員	久保田絢香
事務補助員	山口 忍
事務補助員	高橋公美子

● 幹細胞生物学分野

教授	近藤 亨
助教	池田 直輝
助教	大津 直樹
研究支援推進員	石崎 恵梨

● 分子生体防御分野

教授	高岡 晃教
講師	佐藤 精一
助教	山田 大翔
技術職員	櫻井 希
非常勤研究員	張 涓娟
事務補助員	佐賀 弥生

● 分子神経免疫学分野

教授	村上 正晃
講師	上村 大輔
助教	田中 勇希
技術専門職員	中山千恵美
研究支援推進員	江澤 光江
事務補助員	福本里登美
事務補助員	上村由紀子

病態研究部門

● 癌生物分野

教授	野口 昌幸
准教授	水津 太
助教	平田 徳幸
技術職員	石垣 聡子

● 感染病態分野

教授 (兼)	高岡 晃教
助教	住谷瑛理子
派遣職員	古川 友子

● 分子腫瘍分野

教授	藤田 恭之
講師	田守洋一郎
助教	谷村 信行
特任助教	釜崎とも子
特任助教	伊藤 祥子
特別研究員	竹内 康人
技術専門職員	石川 晋
学術研究員	西川 敦子
技術補助員	亀田 育美
技術補助員	宮崎 裕美
技術補助員	高橋 郁子

● 免疫生物分野

教授	清野研一郎
講師	和田はるか
講師	ムハンマド・バグダーディー
学術研究員	デリヌル アニワル
研究支援推進員	岡部 レイ
事務補助員	江口菜々美
事務補助員	梅山 悠伊
事務補助員	伊藤 瑞穂

## 疾患制御研究部門

### ●疾患モデル創成分野

講師 森岡 裕香

### ●免疫機能学分野

教授（兼） 近藤 亨  
准教授 北村 秀光

### ●分子間情報分野

教授 田中 一馬  
助教 岸本 拓磨  
助教 三岡 哲生  
研究支援推進員 伊藤絵里子  
事務補助員 森田 沙織

### ●がん制御学分野

教授 園下 将大  
技術補助員 高橋 和紗

## フロンティア研究ユニット

### ●動物機能医科学研究室

助教 長谷部理絵

## 寄附研究部門

### ●プロバイオティクス・免疫ロジー研究部門

特任教授 宮崎 忠昭  
特任助教 馬場 一信  
事務補助員 倉谷理映子  
事務補助員 松原 由美  
事務補助員 岡本 紅羽

## 附属施設

### ●動物実験施設

施設長（教授・兼） 高岡 晃教  
講師（兼） 森岡 裕香  
技術専門職員 室田 宏之  
嘱託職員 尾関 祐一  
事務補助員 川越 美沙  
事務補助員 渡辺 幸子  
事務補助員 細谷 直美

### ●附属感染癌研究センター

センター長（教授・兼） 近藤 亨  
准教授（兼） 北村 秀光  
助教（兼） 長谷部理絵

### ●共同利用・共同研究推進室

室長（教授・兼） 近藤 亨  
准教授（兼） 北村 秀光  
助教（兼） 長谷部理絵  
研究支援推進員 池内 奈緒  
技術職員 山口 桂

### ●融合プログラム推進室

准教授 瀧本 将人



## RNA 生体機能分野

教授・理学博士

廣瀬 哲郎

<http://www.igm.hokudai.ac.jp/rna/index.html>

### ● キーワード

ノンコーディング RNA、エピゲム、タンパク質凝集、非膜系構造体、液体相分離、癌、神経疾患



### 研究課題

## ノンコーディング RNA の生体機能と関連疾患の研究

### ● 研究概要

ヒトゲノム中でタンパク質コード情報を含む領域は、たった2%にすぎず、残りの広大な領域は意味のないジャンク領域であると考えられてきた。しかし21世紀のポストゲノム時代に入り、これらの領域から多数のノンコーディング RNA (ncRNA) が生み出されていることが明らかにされた。そこで当分野では、これらの ncRNA の全く新しい作用機構と生理機能を明らかにする。これによってゲノムに潜む新しい規則性 (=新規遺伝暗号) を解読する。特に当分野のオリジナルな発見に基づく細胞内構造体の骨格としての ncRNA 機能を担う暗号解読を目指している。さらに様々な疾患と ncRNA との新しい関係性を見出すことによって、これまで未知の病因解明や ncRNA を標的とした新しい治療法や診断法に結びつく基盤技術の確立を目指す。

### ● 研究内容及び成果

#### ncRNA の新規暗号解読

哺乳類ゲノムから産生される ncRNA の中には、それ自身が細胞内構造の骨格となって、その構造構築を担うものが存在する。本研究室では、核内構造体構築を司るアーキテクチャル RNA (arcRNA) を世界に先駆けて発見し (Sasaki et al.,

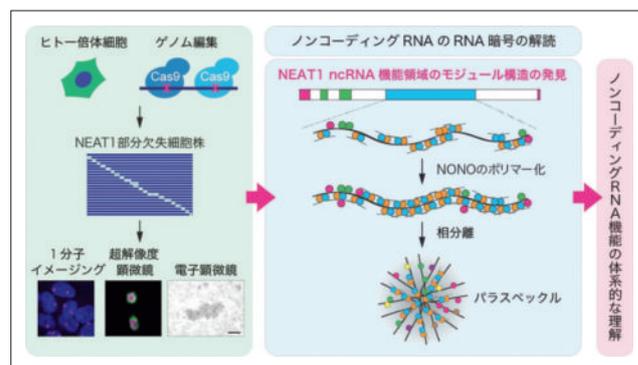


図1. NEAT1 の機能ドメインの同定によるパラスペックル形成モデル

PNAS 2009)、その作用機構と生理機能解析、さらには関連疾患の解析を進めている。これまでに核内構造体パラスペックルの arcRNA である NEAT1 の作用機構を解明するために、そこに相互作用するタンパク質因子を網羅的に同定し、それらの機能解析を実施することによって、ncRNA の生合成機構と密に共役した核内構造体パラスペックルの構築機構の概要を明らかにすることに成功した (Naganuma et al. EMBO J 2012)。さらに、こうしたパラスペックルタンパク質の中で、凝集しやすい性質をもつ RNA 結合タンパク質のプリオン様ドメイン (PLD) が、液体相分離 (LLPS) を通して、パラスペックル構造形成に必須であることを明らかにした (Henig et al., J Cell Biol 2015)。本研究期間では、上記タンパク質の足場となる NEAT1 ncRNA 配列の機能領域を同定するために、CRISPR/CAS9 ゲノム編集技術を駆使した変異解析系を立ち上げ、複数の NEAT1 機能ドメインの存在を明らかにした (図1)。特に、NEAT1 の中央ドメイン (8kb) には、さらに細かいサブドメインが存在し、それらの領域に PLD タンパク質ダイマーが結合して、そこを起点として NEAT1 ncRNA に沿って PLD タンパク質のポリマー化が進行するこ

#### 分野所属教員

教授・理学博士 ..... 廣瀬 哲郎  
講師・生命科学博士 ..... 山崎 智弘  
助教・理学博士 ..... 二宮 賢介

と、さらに上記機能サブドメイン RNA 断片には、LLPS を引き起こして巨大な凝集体を形成させる活性があることを明らかにした (図 1) (Yamazaki et al., Mol Cell 2018)。こうした成果は、ncRNA には特定の機能ドメインが存在し、その上に PLD タンパク質が集合し、その相互作用を起点とした LLPS によって巨大な非膜系構造体が形成されるという道筋を初めて明確に示したものである。

### arcRNA による新規なストレス応答機構の解析

非膜系構造体の骨格として機能する arcRNA の中で、熱ストレスによって発現誘導され、核内ストレス体を形成する HSATIII ncRNA の機能解析を実施し、新規なストレス応答性のスプライシング制御機構を明らかにした。HSATIII をアンチセンス核酸で機能阻害した細胞において、熱ストレスを加えて核内ストレス体を形成させ、その後通常の温度条件に戻した細胞から RNA を抽出し、次世代シーケンサーによってトランスクリプトームを解析したところ、前駆体 mRNA に含まれる 500 種類以上のイントロンの残留割合が著しく低下することが明らかになった。この結果、HSATIII にはイントロン残留を促進するという負の遺伝子発現制御機能があることが初めて明らかになった。次に、核内ストレス体を構成するタンパク質成分を ChIRP-MS 解析によって同定したところ、様々なスプライシング制御因子や RNA プロセッシング因子などが多数同定されたが、上記のパラスペックル構成因子とは、全く異なるものであった。我々は、その中から SR スプライシング因子 (SRSF) のリン酸化酵素である CLK1 に注目して、その機能を詳しく解析したところ、CLK1 は熱ショック後の通常温度に戻った時点で、核内ストレス体に取り込まれ、すでにそこに取り込まれ脱リン酸化された SRSF を特異的にリン酸化して、上記のイントロン残留を促進していることが明らかになった (図 2)。つまり核内ストレス体は、温度変化に応じたスプライシング制御のための迅速な SRSF のリン酸化の場となっていることが明らかになった。この発見によって非膜系構造体形成の意義を明確に示すことができた。

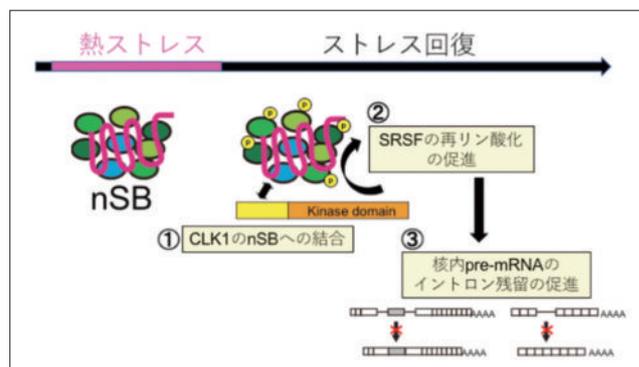


図 2. ncRNA 依存的 nSB 核内構造体におけるリン酸化を介したストレス応答制御機構

### 難溶性 RNA の次世代シーケンス解析による新規 arcRNA の探索

細胞内構造体の骨格として arcRNA 機能の一般性を明らかにするために、ヒトゲノムが産生する arcRNA の探索を行った。そのために NEAT1 arcRNA が有する RNA 抽出試薬に対する難溶性というユニークな性質を利用し、難溶性 RNA の抽出に効果的な抽出液をシリッジに通す処理の有無によって、抽出量が著しく変化する RNA 種を次世代シーケンサーを用いて探索し、50 種類もの新規な難溶性 RNA を同定することに成功した (Chujo et al., EMBO J 2017)。さらに特に発現量の多い難溶性 RNA の細胞内局在を解析したところ、例外なく未同定な核内構造体に局在をしていることが明らかになった。このことから、これらの難溶性 RNA は新たな arcRNA 候補であり、ヒトゲノムから数多くの arcRNA が産生されていることが示唆された (図 3) (Chujo et al., EMBO J 2017)。この成果は arcRNA 機能の一般性を示す上で重要な成果であるといえる。

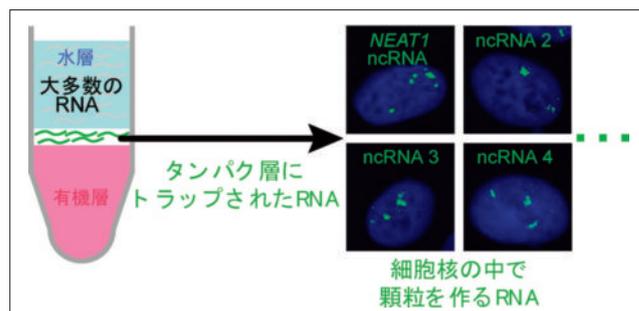


図 3. 難溶性 RNA の探索による新規 arcRNA 候補の同定

### Teaching Staff



講師・生命科学博士  
山崎 智弘



助教・理学博士  
二宮 賢介

### 平成 28 年 10 月～平成 30 年 9 月までの代表論文 3 編

Yamazaki T, Souquere S, Chujo T, Kobelke S, Chong YS, Fox AH, Bond CS, Nakagawa S, Pierron G, Hirose T. Functional domains of NEAT1 architectural lncRNA induce paraspeckle assembly through phase separation. *Mol Cell* 70: 1038-1053 (2018).

Chujo T, Yamazaki T, Kawaguchi T, Kurosaka S, Takumi T, Nakagawa S, Hirose T. Unusual semi-extractability as a hallmark of nuclear body-associated architectural noncoding RNAs. *EMBO J* 36: 1447-1462 (2017).

Fox AH, Nakagawa S, Hirose T, Bond CS. Paraspeckles: Where Long Noncoding RNA Meets Phase Separation. *Trends Biochem Sci* 43: 124-135 (2018).

## 幹細胞生物学分野

教授・医学博士

近藤 亨

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

### ● キーワード

神経幹細胞、オリゴデンドロサイト、がん幹細胞、グリオーマ、細胞老化、炎症



### 研究課題

神経幹細胞／前駆細胞の異常を起因とする疾患発症に関わる新規遺伝子群の同定とそれら因子の性状解析を通じた疾患治療法の開発。

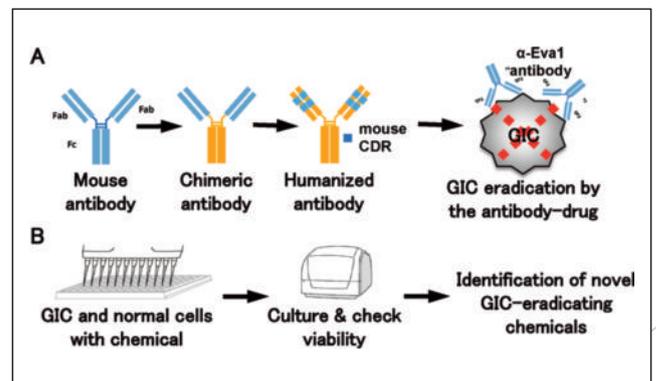
### ● 研究概要

神経幹細胞とオリゴデンドロサイト前駆細胞から誘導したがん幹細胞モデルとヒトグリオブラストマから樹立したがん幹細胞集団を用いたグリオーマ幹細胞の性状解析と新規治療法の開発、新規腫瘍抑制分泌因子 Ecrg4 の生理的な働きと Ecrg4 が関わる疾患に対する治療法の創出を目的として研究を進めている。

### ● 研究内容及び成果

#### グリオーマ幹細胞特異的因子群の機能解析と新規癌治療法の開発

悪性腫瘍に存在するがん幹細胞は、自己複製能、腫瘍形成能および抗癌剤・放射線療法に耐性能を有し、その性状解析と特異的因子の同定による画期的ながん治療法の創出が待ち望まれている。当分野では、正常神経幹細胞 (NSC) とオリゴデンドロサイト前駆細胞 (OPC) から誘導した人工グリオーマ幹細胞 (GIC) とヒトグリオーマから樹立した GIC 濃縮株の性状解析から複数の GIC 特異的因子群を同定し、それらの機能解析を報告してきた。これら GIC 特異的因子群の中から、治療標的として開発されていない細胞膜タンパク質 Eva1 に対する高親和性抗体を理化学研究所と共に作製し、その抗がん効



GIC を標的としたグリオーマ治療戦略

A : GIC 特異的因子を標的とした抗体医薬の開発。B : GIC 特異的に細胞傷害活性を有する化合物の同定

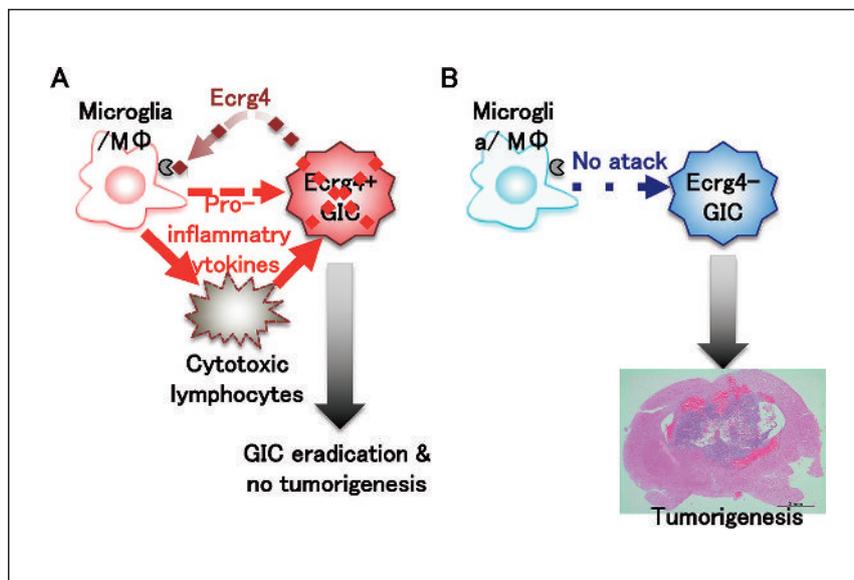
果の確認を進めている。同時に、GIC 株を特異的に傷害する化合物スクリーニング系を構築し、GIC 特異的に細胞傷害を誘導する因子群の同定とがん幹細胞に対する薬効報告のない化合物の薬効メカニズムの解明と担がんマウスを用いた抗腫瘍効果について報告した。この研究成果をもとに、新規グリオーマ治療薬の同定を目的として企業と協業し、正常細胞・個体に毒性が極めて低く GIC に強い細胞傷害活性を有する化合物の同定とその薬効メカニズムを解明した。

#### 分野所属教員

教授・医学博士 ..... 近藤 亨  
助教・医学博士 ..... 大津 直樹  
助教・生命科学博士 ..... 池田 直輝

## 腫瘍抑制分泌因子 Ecrg4 の機能解析

Ecrg4 (esophageal cancer related gene 4) は、NSC/OPC の細胞老化関連因子として当分野で同定した分泌型ペプチドをコードする遺伝子である。元々、様々な悪性腫瘍で発現消失し、その強制発現が抗腫瘍効果を示すことから新規がん抑制遺伝子として考えられていたが、その分子機構は不明であった。私たちは、人工 GIC を用いた Ecrg4 の機能解析を行い、GIC が発現する微量な Ecrg4 がミクログリアに発現している複数のスカベンジャー受容体の活性化を介して炎症性サイトカインの発現を誘導し、腫瘍免疫の活性化を介して抗腫瘍効果を発揮することを解明した。



新規免疫監視因子 Ecrg4

A: GIC が分泌する Ecrg4 は、ミクログリア上のスカベンジャー受容体を介して炎症性サイトカインの発現・分泌を誘導し、腫瘍免疫を活性化することで抗がん作用を発揮する。B: Ecrg4 を分泌しない GIC は免疫細胞の活性化を惹起しないために腫瘍を形成する。

### Teaching Staff



助教・医学博士  
大津 直樹



助教・生命科学博士  
池田 直輝

### 平成 28 年 10 月～平成 30 年 9 月までの代表論文 3 編

- Moriguchi T., Kaneumi S., Takeda S., Enomoto K., Mishra S. K., Miki T., Koshimizu U., Kitamura H., Kondo T. (2016). Ecrg4 contributes to the anti-glioma immunosurveillance through type I interferon signalling. *OncoImmunology* 5, e1242547.
- Beyer BA, Fang M, Sadrian B, Montenegro-Burke JR, Plaisted W, Kok BPC, Saez E, Kondo T, Siuzdak G, & Lairson LL. (2018). Metabolomics-based discovery of a metabolite that enhances oligodendrocyte maturation. *Nat. Chem. Biol.* 14, 22-28.
- Moriguchi T., Takeda S., Iwashita S., Enomoto K., Koshimizu U., Kondo T. (2018). Ecrg4 peptide is the ligand of multiple scavenger receptors. *Scientific report* 8, 4048.

## 分子生体防御分野

教授・医学博士

高岡 晃教

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

### ● キーワード

自然免疫、感染、癌、インターフェロン



### 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

### ● 研究概要

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。顕微鏡の発明とともに、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年ほど前のことでもあります。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、病原微生物をコントロールするには至っていません。そのため感染症制御の問題は、社会的に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、このような問題に対して分子レベルでアプローチすることを進めております。

最近の研究から我々生体は、病原微生物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となってきました。病原体の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生体防御システムが関与していることが示されております。

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。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探索を行い、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おります。

### 分野所属教員

教授・医学博士	.....	高岡 晃教
講師・博士(生命科学)	.....	佐藤 精一
助教・博士(医学)	.....	山田 大翔

### ● 研究内容及び成果

#### 病原体認識機構の解明

免疫システムは、病原微生物の侵入から生体を守り、生体の恒常性を維持する上で必須のシステムであり、大きく自然免疫と獲得免疫とに分けられる。このなかでも病原微生物を最初に『認識』する自然免疫システムは、免疫システムの活性化をスタートさせるという点で非常に重要である。多くの研究成果によりこの病原体認識過程は、パターン認識受容体 (pattern recognition receptors; PRRs) が、病原体関連分子パターン (pathogen-associated molecular patterns; PAMPs) と呼ばれる宿主とは異なる微生物特有の核酸や脂質などの構成分子を認識することで生じることが明らかになった。ウイルス感染においてはウイルス由来の核酸 (RNA/DNA) が PAMPs となることが多い。これまで様々なウイルス感染において、図1で示すような核酸認識センサー分子やそのシグナル伝達経路が明らかにされつつある。当研究室においては新規の核酸認識センサー分子の同定やそのシグナル伝達経路の制御機構について解析を進めている。

#### RIG-IはB型肝炎ウイルスに対しセンサータンパク質および直接的な抗ウイルスタンパク質としての2つの機能をもつ

ウイルスを排除するのに重要な宿主の免疫応答のうち、ウイルスの認識は重要な過程である。DNAウイルスであるB型肝炎ウイルスに対する認識機構や、その下流のシグナル伝達経路については、いまだ不明な点が多い。この研究において、我々はB型肝炎ウイルスに感染したヒトの肝細胞において、RIG-IがB型肝炎ウイルスのプレゲノムRNAにある $\epsilon$ 構造を認識することにより、I型インターフェロンではなくIII型インターフェロンの発現を優先的に誘導することを見出した。さらに、RIG-IはB型肝炎ウイルスのポリメラーゼとプレゲノムRNAとの結合を阻害するという、直接的な抗ウイルスタンパク質としての機能をもつことも見出した。これらの結果にもとづき、ヒトの肝臓を移植したキメラマウスを用いた in vivo のB型肝炎ウイルス感染モデルにおいて、 $\epsilon$ 構造をもつ

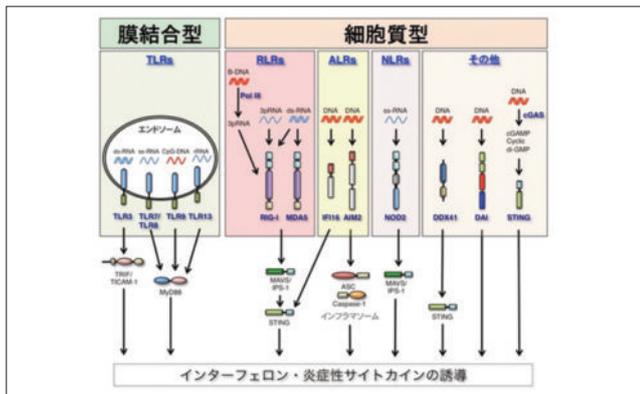


図1. インターフェロンや炎症性サイトカイン産生に関する主な核酸センサー：核酸認識に関するパターン認識受容体は、大きく膜結合型と細胞質型の2つに大別される。細菌・ウイルス由来の核酸がセンサー分子認識されると、TRIF/TICAM-1、MyD88、MAVS/IPS-1、あるいはSTINGといった下流のアダプター分子を介して、I型・Ⅲ型IFNやIL-6やTNF-αなどの炎症性サイトカインが誘導される。TLRs: Toll-like receptors, RLRs: RIG-I-like receptors, NLRs: NOD-like receptors, ALRs: AIM2-like receptors, ds-RNA: double-stranded RNA, ss-RNA: single-stranded RNA, rRNA: ribosomal RNA, Pol III: RNA polymerase III, 3pRNA: 5'-triphosphate RNA, cGAMP: cyclic GMP-AMP。

RNAを肝臓に選択的に輸送させたところ、B型肝炎ウイルスの複製の抑制が認められ、ε構造をもつRNAの治療への応用の可能性が示唆された。今回の研究により、RIG-IはB型肝炎ウイルスに対し、センサータンパク質としてのみならず、直接的な抗ウイルスタンパク質としてもはたらくという2つの機能により、感染防御に機能していることが明らかにされた。

### ウイルス感染に対するインターフェロン (IFN) 応答における芳香族炭化水素受容体 (AHR) の新たな生理学的役割を同定

AHRはリガンドに依存して活性化する転写因子として機能し、ダイオキシンなどの毒性に関与する。しかしながら、ウイルスに感染したときの自然免疫応答におけるAHRの役割については不明な点が多くある。私たちは、AHRの生理的な役割の新しい局面として、様々な種類のウイルスの感染時に誘導されるI型IFN応答を負に制御することを見出した。ウイルスの感染によるI型IFNsの産生の誘導はAHRを欠損させた細胞やマウスにおいて増強し、ウイルスの複製は抑制された。この点においてAHRの下流で誘導されるADPリボシル化酵素であるTIPARP (TCDD-inducible poly (ADP-ribose) polymerase) がI型IFN応答の抑制に関与していることを見出した。さらにメカニズムを追及したところ、各種自然免疫センサーを介するIFN産生経路において重要なリン酸化酵素であるTBK1にTIPARPが会合し、ADPリボシル化修飾を引き起こすことでTBK1の活性が阻害されることを明らかにした。このように今回の研究により、キヌレニンなどのトリプトファン代謝物がAHRを介してシグナルを細胞内へ伝達することにより、ウイルス感染時に、ウイルス由来のRNAやDNAといった核酸によって活性化されるRIG-IなどのRLRs (RIG-I-like receptors) やcGAS

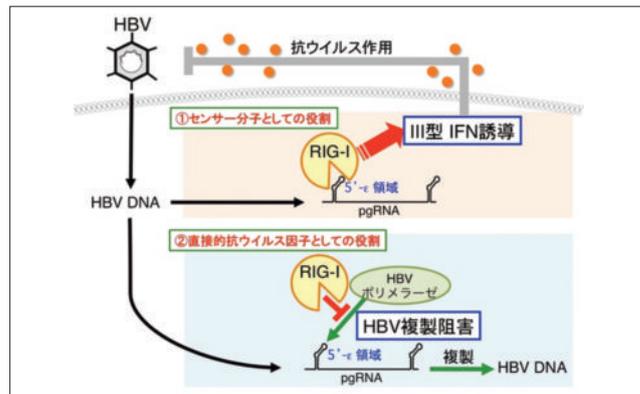


図2. B型肝炎ウイルスに対するRIG-Iの2つの機能 1) B型肝炎ウイルスのセンサータンパク質として、ウイルスの複製の過程においてB型肝炎ウイルスのDNAから転写されるプレゲノムRNAを認識し、Ⅲ型インターフェロンの発現の誘導を通じて抗ウイルス作用を発揮する。2) B型肝炎ウイルスに対する直接的な抗ウイルスタンパク質として、ウイルスの複製にかかわるB型肝炎ウイルスのポリメラーゼとプレゲノムRNAとの結合を直接的に阻害する。この2つの機能により、RIG-IはB型肝炎ウイルスに対する自然免疫による感染防御においてはたらく。

などの自然免疫系の核酸センサーを介するI型IFN産生誘導レベルを制御することを見出した。本研究の重要な点は、AHRシグナルと自然免疫核酸センサーシグナルとの新しい関連性を見出し、その作用点であるTIPARPによるTBK1の活性制御は、これまでに報告のないADPリボシル化というタンパク質修飾を介していることを見出した点であり、このことは、定常状態(ウイルス感染前)から、ウイルス感染による過剰なIFN応答を抑え、有害な応答を引き起こさないための仕組みを備えていることを示唆している。

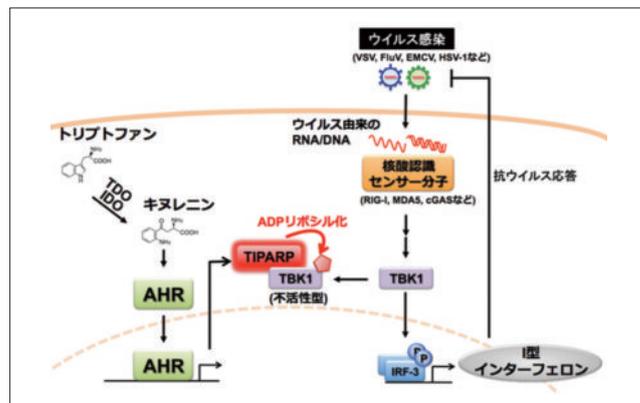


図3. 細胞がウイルス感染を受けると、細胞内の核酸認識センサーがウイルスの核酸 (RNAやDNA) を認識し、TBK1を介してI型IFNsを産生することで、抗ウイルス応答を発揮します。トリプトファンの代謝産物(キヌレニンなど)によって活性化されるAHRは、TIPARPを発現誘導します。TIPARPはTBK1をADPリボシル化修飾することで阻害し、自然免疫応答が抑制されます。

### Teaching Staff



講師・博士(生命科学) 助教・博士(医学)  
佐藤 精一 山田 大翔

### 平成28年10月～平成30年9月までの代表論文3編

1. Yli MM, Lau Z, Cheung P, Aguilar EG, Schneider WM, Bozzacco L, Molina H, Buehler E, Takaoka A, Rice CM, Felsenfeld DP, MacDonald MR. TRIM25 Enhances the Antiviral Action of Zinc-Finger Antiviral Protein (ZAP). *PLoS Pathog.* 173: e1006145, 2017
2. Sakamoto A, Matsuda T, Kawaguchi K, Takaoka A, Maruyama M. Involvement of Zizimin2/3 in the age-related defect of peritoneal B-1a cells as a source of anti-bacterial IgM. *Int Immunol.* 29: 431-438, 2017
3. Kumari P, Saha I, Narayanan A, Narayanan S, Takaoka A, Kumar NS, Tailor P, Kumar H. Essential role of HCMV deubiquitinase in promoting oncogenesis by targeting anti-viral innate immune signaling pathways. *Cell Death Dis.*, 8: e3078, 2017

## 分子神経免疫学分野

教授・医学博士

村上 正晃

<http://www.igm.hokudai.ac.jp/neuroimmune/index.html>

### ● キーワード

ゲートウェイ反射、炎症回路、臓器連関、NF- $\kappa$ B、STAT、非免疫細胞、サイトカイン



### 研究課題

## 神経活性化による臓器機能連関と慢性炎症の分子機構の解析

### ● 研究概要

生体内の臓器はお互いに連携を取り合って機能しています。この臓器機能連関について、全身を走る神経の活性化による特定血管の機能制御(ゲートウェイ反射)という切り口から研究を進め、正常時および病態形成時の臓器間相互作用の解明に取り組んでいます。また私たちは、多くの病気の根底にある慢性炎症の分子機構について、とくに非免疫細胞の役割に着目して研究を行っています。具体的には、下記の4項目について研究を行っています。

1. 精神・心理状態と病態の増悪・抑制機構の解明
2. 神経活性化による臓器機能連関(ゲートウェイ反射)の分子機構の解明
3. 中枢神経系炎症の慢性化の分子機構の解明
4. 組織特異的な新規炎症増強機構の解明

### ● 研究内容及び成果

#### 精神・心理状態と病態の増悪・抑制機構の解明

「病は気から」と古くから良く言われるように、心理状態や精神状態が健康と深く関連することは、例えばストレスが溜まると持病が悪くなる、風邪をひきやすいといったことから経験的にも知られています。反対に、前向きな思考やストレス解消が、健康維持にプラスに働くことも知られています。しかしこれらのメカニズムはあまり理解されていません。私たちは、マウスの実験系を用いて、ストレス状態や快適な状態などがどのよう

に慢性炎症疾患の病態に影響を与えるかを分子レベルで研究しています。実際に、過度のストレスが慢性炎症疾患の病態を悪化させるメカニズムの1つを解明しました。この心理状態や精神状態の変化は、各種臓器の機能調節にも関与していて、次の項目と並行して、神経の活性化という視点から「病は気から」を分子レベルで解明していきます。

#### 神経活性化による臓器機能連関(ゲートウェイ反射)の分子機構の解明

生体内の臓器はお互いに連携を取り合って機能しています。この臓器機能連関について、神経の活性化による制御という切り口から研究を進め、正常時および病態形成時の臓器間相互作用の解明に取り組んでいます。ホルモンを介した全身的な臓器制御は古くから研究されている一方で、神経活性化による局所的な制御はあまり知られていません。私たちは以前に、局所神経の活性化が特定の血管の状態を変化させる分子機構を発見し、これを「ゲートウェイ反射」と命名しました。現在4つのゲートウェイ反射を報告しています。重力ゲートウェイ反射は、重力からの感覚神経-交感神経の活性化にて第5腰髄背側血管の内皮細胞周囲にてノルアドレナリン産生が促進され、それにより炎症回路が増強し、局所で血液脳関門が破壊されて免疫細胞の中枢神経系へのゲートが形成されるようになります(図1)。この作用は人為的な電気刺激によって再現可能であり、筋肉への電気刺激がその部位に相当する特定の血管に免疫細胞ゲートを形成させます(電気ゲートウェイ反射、図2)。さらに、痛みによる神経活性化が、第5腰髄腹側血管への免疫細胞ゲートを作り出し、中枢神経系の病態を再発させる痛みゲートウェイ反射(図3)を報告しています。また、最近に見出したストレスゲートウェイ反射では、慢性ストレスによる神経活性化が、脳内の特定血管に作用するゲートウェイ反射を引き起こし、その脳内特定血管における微小炎症が、新たな神経回路を異常に活性化させることで、上部消化管や心臓を含む末梢臓器の機能に影響することを報告しました(図4)。神経は全身をくまなく走っているため、ゲートウェイ反射研究

#### 分野所属教員

教授・医学博士 ..... 村上 正晃  
講師・医学博士 ..... 上村 大輔  
助教・医学博士 ..... 田中 勇希

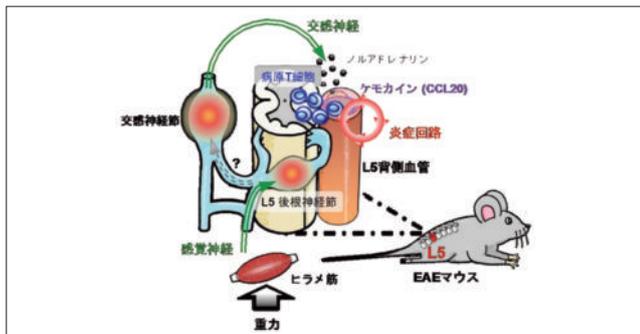


図 1. 重力ゲートウェイ反射

重力刺激によるヒラメ筋の活動性の上昇は、感覚神経の緊張を誘導して第5腰髄 (L5) 横の後根神経節を活性化し、その後、近傍の交感神経節の活性化が誘導されます。L5 背側血管にて活性化された交感神経末端からノルアドレナリンが分泌されて NF- $\kappa$ B が過剰に活性化、CCL20 などのケモカインが相乗的に発現するようになります (炎症回路、サブタイトル④参照)。血中に過剰量の中枢神経系抗原を認識する病原 T 細胞が存在する場合、この部位から中枢神経系に侵入し、炎症を介して病態 (EAE) を誘導することが明らかになりました。

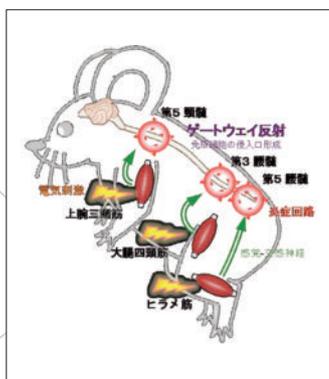


図 2. 電気ゲートウェイ反射

異なる筋肉への電気刺激は、その筋肉に接続している感覚・交感神経の活性化を誘導し、それぞれ特異的な血管ゲートを開放させます。ヒラメ筋への電気刺激は、重力と同じく第5腰髄の背側血管に、大腿四頭筋および上腕三頭筋への刺激はそれぞれ第3腰髄および第5頸髄の背側血管に NF- $\kappa$ B 依存なケモカインの相乗的産生 (炎症回路、サブタイトル④参照) が誘導され、中枢神経系への免疫細胞の侵入口が形成されます。

は、現代社会の精神ストレスなどが種々の疾患に関与する分子機構や臓器間の機能調節の伝達機構を説明できる可能性があり、神経の活性化を人為的に誘導することで局所のゲートを制御し、種々の疾患・病態をコントロールする技術が創出されることが期待されます。

### 組織特異的な炎症増強機構の解明

近年、慢性炎症が様々な病気に関与することが明らかになっています。このことは、慢性炎症の分子機構を解明することによって多くの病気の克服に貢献できることを意味します。私たちは独自の視点として、血管内皮細胞や線維芽細胞といった非免疫細胞に注目し、その機能解析から組織特異的な炎症増強機構の解明に取り組んでいます。非免疫細胞において、IL-17、IL-6 や TNF $\alpha$  などの炎症性サイトカイン刺激によって転写因子 NF- $\kappa$ B と STAT が同時活性化すると、ケモカインや増殖因子などの炎症性因子の産生が相乗的に増強される現象 (炎症回路) を私たちは発見しま

### Teaching Staff



講師・医学博士  
上村 大輔



助教・医学博士  
田中 勇希

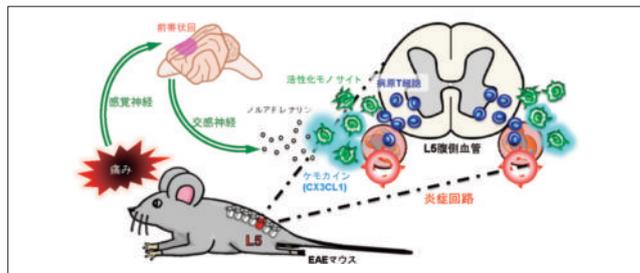


図 3. 痛みゲートウェイ反射

痛みによる感覚神経の活性化は、脳の前帯状回の神経活性化を介し、脊髄腹側血管を支配する交感神経を活性化させます。この交感神経の活性化により脊髄腹側血管でノルアドレナリンが分泌され、そのシグナルを受け取った活性化モノサイトからケモカイン CX3CL1 が放出されるようになります。これにより活性化モノサイトがさらに脊髄腹側血管に集積し、血中の病原 T 細胞に抗原提示されます。活性化した自己反応性 T 細胞は IL-17 などのサイトカインを放出し、NF- $\kappa$ B 依存なケモカインの相乗的産生により再び中枢神経系で炎症が生じ、EAE の再発が誘導されることが分かりました。

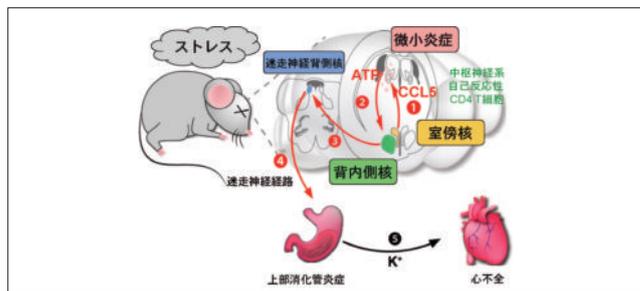


図 4. ストレスゲートウェイ反射

慢性ストレスにより視床下部の室傍核が活性化し、第3脳室、視床、歯状回に挟まれた特定部位の血管においてケモカイン CCL5 が産生されるようになります。中枢神経系特異的自己反応性 CD4<sup>+</sup>T 細胞が血中に存在すると、血液脳関門を超えてこの血管周囲に集積し、これを起点に、微小炎症が誘導されます。この微小炎症による ATP 分泌を介して、背内側核と迷走神経が関与する神経回路が異常に刺激され、上部消化管と心臓の機能不全を誘導し、突然死に至ることがマウスにおいて分かりました。

した。現在までの解析から、NF- $\kappa$ B 活性化増強による炎症性因子の相乗的産生は、多くの疾患、病態モデルの形成に関与することが明らかになっています。また様々なヒトの臨床検体においても NF- $\kappa$ B と STAT の同時活性化の証拠が得られています。この炎症性因子の相乗的産生を分子的に理解するために、ゲノムワイドスクリーニングを行い、1000 を超える遺伝子が、相乗的産生に必要であることが分かりました。また、DNA アレイ実験を行い、NF- $\kappa$ B と STAT の同時活性化によって相乗的産生される 500 以上の分子群を同定しました。これらの分子群がどのように機能するかを詳細に分子レベルで研究することで、慢性炎症の分子機構が明らかになることが期待されます。

### 平成 28 年 10 月～平成 30 年 9 月までの代表論文 3 編

Arima, Y.\*, T. Ohki\*, N. Nishikawa\*, K. Higuchi\* (\*equal contribution), M. Ota, Y. Tanaka, J. Nio-Kobayashi, M. Elfeky, R. Sakai, Y. Mori, T. Kawamoto, A. Stofkova, Y. Sakashita, Y. Morimoto, M. Kuwatani, T. Iwanaga, Y. Yoshioka, N. Sakamoto, A. Yoshimura, M. Takiguchi, S. Sakoda, M. Prinz, D. Kamimura, M. Murakami. Brain micro-inflammation at specific vessels dysregulates organ-homeostasis via the activation of a new neural circuit. *eLife* 6: e25517 DOI: 10.7554/eLife.25517, 2017

Atsumi, T.\*, H. Suzuki\*, J.-J. Jiang\* (\*equal contribution), Y. Okuyama, I. Nakagawa, M. Ota, Y. Tanaka, T. Ohki, K. Katsunuma, K. Nakajima, Y. Hasegawa, O. Ohara, H. Ogura, Y. Arima, D. Kamimura, and M. Murakami. Rbm10 regulates inflammation development via alternative splicing of Dnmt3b. *Int Immunol.* 29(12): 581-591, 2017. doi: 10.1093/intimm/dxx067.

Kamimura, D., T. Ohki, Y. Arima, and M. Murakami. Gateway reflex: neural activation-mediated immune cell gateways in the central nervous system. *Int Immunol.* 30(7), 281-289, 2018 May 15. doi: 10.1093/intimm/dxy034.

## 癌生物分野

教授・医学博士

野口 昌幸

[http://www.igm.hokudai.ac.jp/hu\\_ifgm\\_cb/index.html](http://www.igm.hokudai.ac.jp/hu_ifgm_cb/index.html)

### ● キーワード

癌、細胞死、アポトーシス、AKT



### 研究課題

## AKT シグナル伝達系による多彩な細胞反応の制御機構の解明

### ● 研究概要

私たちの研究室では、細胞が営む機能の中で特に細胞死と細胞増殖のバランスが、生体のホメオスタシスを制御するかの仕組みに興味を持っています。そして、その仕組みの破綻がどのようにがんや免疫不全症などの様々なヒトの疾病の原因となっているかについて、特にセリンスレオニンキナーゼである AKT 分子を中心とした細胞内シグナル伝達に注目し、研究を進めています。PI3K-AKT シグナル伝達系に関わる分子の遺伝子変異は悪性腫瘍をはじめ代謝異常、自己免疫疾患、統合失調症など様々な疾病の原因となっていることが知られています。

私たちは、これまでに「AKT 活性化補助因子」であるプロトオンコジーン TCL1 (T cell leukemia/lymphoma 1) が、AKT と複合体を形成し、ヒト T 細胞白血病やリンパ系腫瘍を引き起こす原因となることを明らかにしました。また、この研究成果に基づいて開発された新規 AKT 阻害剤「TCL1-Akt-in」は血液腫瘍やその他様々な悪性腫瘍において新規抗がん治療薬として期待されています。

また、私たちはこれまでその機能が分からなかった TTC3 (tetrapeptide repeat domain 3) が活性化型 AKT に結合してそのユビキチン化とプロテアソームによる分解を促進する、新規 AKT 特異的 E3 ユビキチンリガーゼであることを解明しました。実際に TTC3 は、AKT 活性化を伴う細胞周期や細胞増殖を抑制するなどの生物効果を示しました。この研究成果により、人類最多の遺伝子異常であるダウン症に合併する多彩な病態発現に、AKT が重要な役割を担う可能性を明らかにしました。(Suizu et al. *Developmental Cell*, 2009)

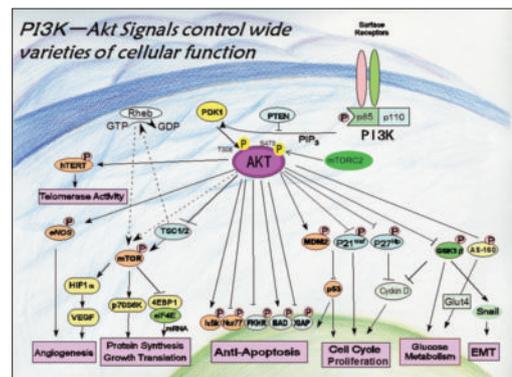


図 1. AKT シグナル伝達系による多彩な細胞反応の制御機構

AKT シグナル伝達系は PI3K による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る。活性化された AKT は様々な標的分子をリン酸化し、アポトーシス、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。

さらに私たちは、従来酵母細胞においてその研究が進んでいたオートファジー (自食作用) についても研究を進めています。オートファジーは哺乳動物細胞において細胞内蛋白の再生機構を介し、免疫応答、発がんなどのヒト疾病に関与しています。私たちは Phafin2-AKT 複合体が膜リン脂質 PI (3) P 依存的にリソソームへの移行することがオートファジー誘導に必須であることを明らかにしました。この研究成果により、Phafin2-AKT 複合体を介したオートファジーを制御することで、発がんに関わるウイルス感染などにおける病態や細胞反応を制御する仕組みの開発に向けた道標を得ることが出来ました。

AKT シグナル伝達系は様々な成長因子、増殖因子により活性化され、膜リン脂質の働きを介し細胞内の細胞増殖と細胞死を制御する中心的な役割を担っています。私たちはこの AKT を介したシグナル伝達の研究を進め、生体がどのように細胞増殖と細胞死のバランスを制御してホメオスタシスを保っているか、そしてこの制御機構の破綻がどのようにヒト疾病の原因に結びついているかに着目し、未だ原因不明な疾病の発症機序の解明と新たな治療法を開拓することを目標としています。

### 分野所属教員

教授・医学博士 ..... 野 口 昌 幸  
准教授・理学博士 ..... 水 津 太  
助教・博士 (医学) ..... 平 田 徳 幸

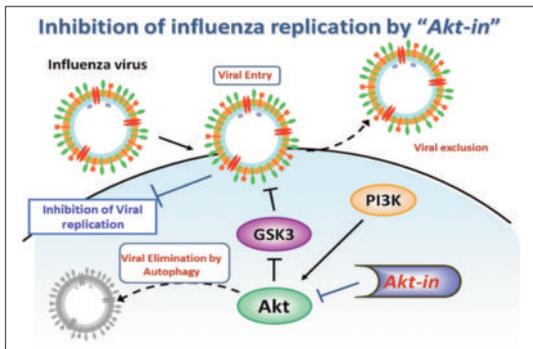


図 2. プロトオンコジゲン TCL1 による AKT 活性化の分子機構

私たちはプロトオンコジゲン TCL1 が、AKT と複合体を形成し AKT の活性化を促進する「AKT 活性化補助因子」であることを示し、ヒトリンパ球芽球形白血病の原因となる分子学的な活性化機序を明らかにした。

## ● 研究内容及び成果

### プロトオンコジゲン TCL1、TCL1B による AKT 活性化

「AKT 活性化補助因子」であるプロトオンコジゲン TCL1 にはアミノ酸レベルで高い相同性を持つ同属の TCL1B が存在することが知られています。しかし TCL1B の生物学的な機能は明らかではありませんでした。また TCL1 と TCL1B はヒト染色体上で極めて近い位置に存在し、ヒト T 細胞リンパ芽球形白血病では TCL1 とともに TCL1B も同時に転座し活性化されるため TCL1 と TCL1B の個々の遺伝子の発がんに関する機能的な因果関係は明らかではありませんでした。私たちは、この TCL1B が AKT 活性化補助因子として機能しているか否か、さらに *in vivo* での発がんなどの病態発現に関与しているか否かを検討しました。まず、免疫共沈法により TCL1B は AKT とともに免疫複合体を形成し、その結果 AKT の活性化を上昇させることを示しました。TCL1B によって誘導される遺伝子群を DNA アレイを用いて比較解析をしたところ、恒常活性型 AKT ならびに TCL1 によって誘導される遺伝子群と極めて相同性の高い遺伝子群が誘導されました (Hashimoto et al., *Oncogenesis*, 2013)。

この結果により、新しい「AKT 活性化補助因子」TCL1B は AKT と複合体を形成し、ヒトの様々な悪性腫瘍の原因や背景因子となっており、発がんに関与していることが明らかとなりました。また、この TCL1B-AKT 複合体の構造と機能の解析に基づいて、私たちは新規 AKT 阻害剤「TCL1B-Akt-in」を開発しました。この新しい分子標的薬は、様々な悪性腫瘍において細胞死を誘導し、新規抗がん治療への応用が期待される研究成果と考えています。

### AKT によるオートファジーの制御の仕組みの解明

オートファジーは細胞が持っている自食とも呼ばれる細胞内のタンパク

#### Teaching Staff



准教授・理学博士  
水津 太



助教・博士(医学)  
平田 徳幸

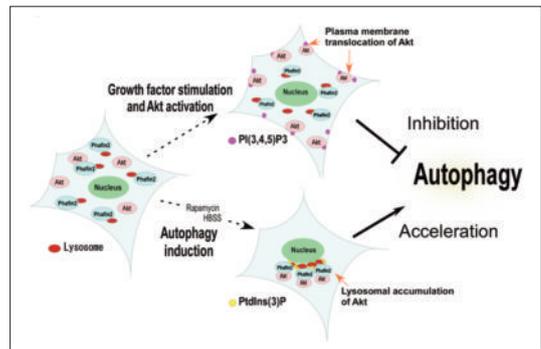


図 3. Phafin2-AKT 複合体によるオートファジーの誘導

これまでにオートファジーの制御にかかわる AKT の分子標的ならびにその分子機構の詳細は明らかにされていなかった。私たちはセリンスレオニンキナーゼ AKT が、Phafin2 と結合しリソソーム膜の膜リン脂質 PI (3) P 依存的にリソソームに移行することにより、オートファジーの誘導を制御していることを明らかにした。

質を分解するための仕組みの一つで、悪性腫瘍など様々なヒトの疾病の背景因子として注目されています。最近 PI3K-AKT シグナル伝達系が mTOR を介し、オートファジーの制御に関与することが示されています。しかし、PI3K-AKT シグナルを介したオートファジーの制御の標的分子、制御機構の詳細は不明でした。私たちはリソソーム (lysosome) に局在し、AKT に結合する新しい細胞内分子 Phafin2 を同定しました。Phafin2 は Pleckstrin homology (PH) domain ならびに FYVE (Fab1-YotB-Vac1p-EEA1) domain からなる 25kDa の小さい分子です。私たちはこの Phafin2 が、PI3K-AKT-mTOR シグナルによりオートファジーへの方向性決定の鍵を握る分子として注目して解析を進め、Phafin2-AKT 複合体のリソソームへの局在がオートファジーの誘導により増強されることを示しました。その結果、オートファジー誘導には Phafin2 とリソソーム膜上にある膜リン脂質 PI (3) P と結合が重要であることや、オートファジー誘導ならびにその機能には AKT ならびに Phafin2 の存在が必須であることを明らかにしました (Matsuda-Lennikov et al., *PLoS ONE*, 2014)。また最近、Phafin2 によりリソソーム膜上に収束された AKT に Vaccinia-related kinase (VRK) 2 というリソソーム局在性分子が結合し、その複合体がオートファジーの最終段階に関与するリソソームの酸性化及びその酸性化によって機能する分解酵素活性を促進することを示しました (Hirata et al., *Oncogene*, 2018)。

オートファジーは細胞内蛋白の再生機構として機能するばかりではなく、生理機能としても免疫応答、発がんなど様々なヒトの疾病に関与することが推測されています。この一連の研究は、細胞内 PI3K-AKT-mTOR シグナル伝達によるオートファジー制御の仕組みが明らかにするばかりでなく、Phafin2 及び VRK2 という AKT 結合因子を介したオートファジーを制御することで、発がんに関わるウイルス感染などにおける病態や細胞反応の制御の開発に向けた道標となる可能性があります。

#### 平成 28 年 10 月～平成 30 年 9 月までの代表論文 3 編

M. Noguchi, N. Hirata & F. Suizu, AKT keeps the beat in CLOCK's circadian rhythm, *J. Biol. Chem.*, 293(23) 9137-9138, 2018, JBC 特集号 "Genome editing" に選出

N. Hirata, F. Suizu, M. Matsuda-Lennikov, T. Tanaka, T. Edamura, S. Ishigaki, T. Donia, P. Lathanatudom, C. Obuse, T. Iwanaga & M. Noguchi, Functional characterization of lysosomal interaction of Akt with VRK2, *Oncogene*, 05 June, 2018

Kei Ihira, Peixin Dong, Ying Xiong, Hidemichi Watari, Yosuke Konno, Sharon JB Hanley, M. Noguchi, N. Hirata, F. Suizu, T Yamada, Masataka Kudo, Noriaki Sakuragi, *Oncotarget*, 8, : 13509-13520, 2017

## 感染症態分野

准教授・医学博士

澤 新一郎



### ● キーワード

粘膜免疫、リンパ節形成、骨髄形成、自然リンパ球、ストローマ細胞

### 研究課題

①生体における3型自然リンパ球機能の解明 ②リンパ組織構築に関する分子機構の解明 ③腸管免疫系維持機構の解明

### ● 研究概要

① 3型自然リンパ球 (ILC3) は近年マウスやヒトの粘膜組織に同定された抗原受容体を持たない自然リンパ球の一種であり、上皮組織の生存や粘膜関連リンパ組織 (GALT) の形成に重要な役割を果たすことが明らかになっている。本研究では炎症性腸疾患や食物アレルギー等の粘膜疾患における ILC3 の役割をマウスモデルで解明する。

② TNF ファミリーサイトカイン RANKL は骨髄、胸腺、リンパ節などの免疫組織構築に必要な役割を担う。本研究では免疫組織形成期における RANKL 陽性間葉系細胞に注目し、免疫組織発生のメカニズムを分子レベル・細胞レベルで時空間的に解明する。

③ 哺乳類の腸内細菌叢が選択的に形成されるメカニズムを解明する。具体的には、抗原取り込み機能を有する M 細胞やリンパ球など、新生児期に腸管免疫形成に強い影響力を持つ細胞群に注目し、相互細胞間ネットワークを解明する。

### ● 研究内容及び成果

#### 生体における3型自然リンパ球機能の解明

ROR $\gamma$ t は ROR ファミリーに属する核内受容体であり、IL-17 や IL-22、GM-CSF 等の Th17 型炎症性サイトカイン

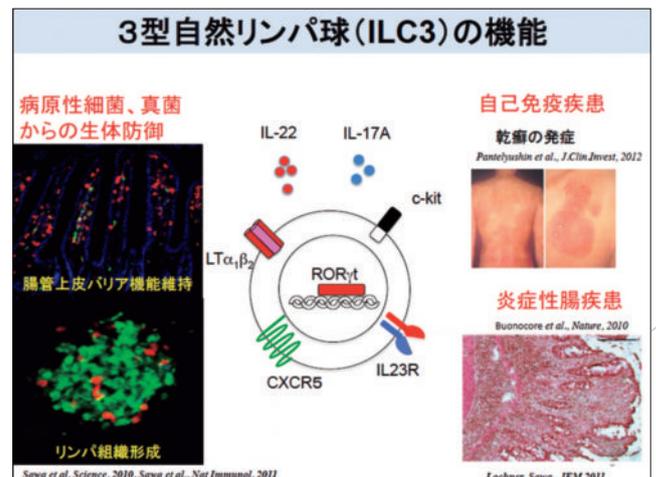


図 1

産生に必須の転写因子として機能する。澤准教授らが 2008 年に発見した ROR $\gamma$ t を発現する非 T 細胞性リンパ球 (Sato-Takayama, *Immunity*, 2008) は国際的なコンセンサスを得て、3型自然リンパ球 (=ILC3) と命名された。ILC3 は健康人の腸管粘膜のみならず、クローン病、潰瘍性大腸炎患者の病変部で Th17 型サイトカインを強く発現することも明らかになっており、腸管慢性炎症との関連性が注目されている (図 1)。しかし、ILC3 が炎症性腸疾患に予防的または促進的に作用するかこれまでの研究では明らかになっていない。平成 28 年度は ILC3 のみを特異的に除去可能なマウスの樹立に成功し、国内特許出願 (特願 2018-016832) を果たした。現在本マウスの解析を進めるとともに、国際特許出願に向けた準備を行っている。

#### 分野所属教員

准教授・医学博士 ..... 澤 新一郎  
教授 (兼任)・医学博士 ..... 高岡 晃 教  
助教・医科学博士 ..... 住谷 瑛理子

## リンパ組織構築に関する分子機構の解明

リンパ節は哺乳類特有の免疫器官であり、抗原流入路となるリンパ管や高内皮静脈 (HEV) と呼ばれる脈管系、集簇するリンパ球毎に分画化された領域から構成される高次構造物である。マウスでは胎生 13.5 日以降にケモカイン CXCL13 や TNF ファミリーサイトカイン RANKL を発現する間葉系細胞がリンパ節予定領域に出現し、リンパ節発生が開始される。RANKL 欠損マウスは全身リンパ節を完全に欠損するが、リンパ節形成過程における RANKL の機能的意義は明らかになっていない (Kong, *Nature*, 1999)。平成 29 年度は RANKL 発現細胞を時期特異的に標識、可視化する遺伝子改変マウスや RANKL 陽性間葉系細胞を時期特異的に除去可能なマウス系統の樹立に成功した。RANKL 発現間葉系細胞はリンパ節原基における ILC3 の最終分化誘導とリンパ節形成に必須であることをベルリンで開催された国際学会 (EMBO-ILC2016) で発表し、優秀演題賞を受賞した。また、スイスとの共同研究により、リンパ管内皮における RANKL シグナル伝達の重要性を明らかにした (Onder, *Immunity*, 2017)。現在、リンパ節原基における RANKL 陽性間葉系細胞の性状や運命を詳細に検討している。

骨髄は哺乳類における中心的な造血の場であるが、個体発生のどの時期にどのようなメカニズムで形成されるか不明な点が多い。住谷瑛理子助教は RANKL 欠損マウスに骨髄腔が形成されないことに注目し、マウス胎仔骨形成における RANKL 発現細胞の同定と、骨髄腔形成のメカニズムを分子レベル・細胞レベルで解明した。平成 29 年度は胎生 14 日前後に出現する RANKL 発現細胞が破骨細胞分化を誘導し、骨髄腔の形成に極めて重要な役割を果たすことを明らかにし、第 36 回日本骨代謝学会 (長崎) で最優秀演題賞を受賞した。現在、骨髄原基における RANKL 陽性間葉系細胞の性質や運命を詳細に検討している。

## 腸管免疫系維持機構の解明

Microfold 細胞 (M 細胞) は RANKL 依存的に分化する上皮細胞の一種であり、管腔内の抗原取り込み能を有する (Knoop, *J Immunol.*, 2009)。腸管の上皮細胞は RANKL の受容体 (RANK) を発現しており、可溶性 RANKL を腸管オル

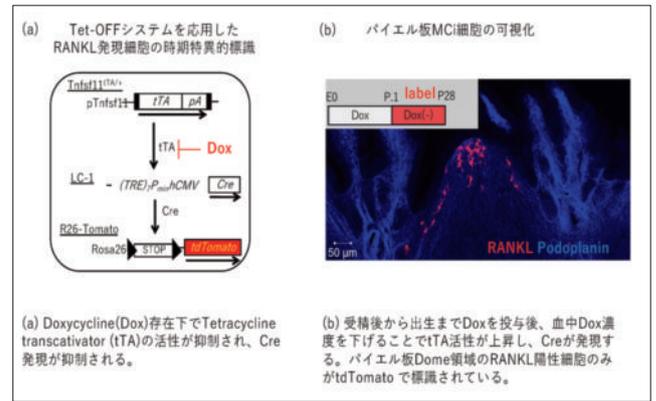


図 2

ガノイドに添加すると M 細胞に分化することから、腸上皮細胞は M 細胞に分化する潜在能力を有すると考えられていた (de Lau et al., *Mol Cell Biol*, 2013)。そこで、「なぜ M 細胞はパイエル板の dome 領域にのみ存在するか？」と問いを立て、M 細胞分化の場であるパイエル板の微小環境に注目した。まず、可溶性 RANKL のみを欠損するマウスを作成し、M 細胞の正常分化を確認した。つまり、M 細胞は上皮と直接接する領域で膜型 RANKL を発現する細胞からのシグナルを受け分化成熟することがわかった。次に、パイエル板を構成する種々の細胞群特異的に RANKL を欠損するマウスを作成し、M 細胞分化を検討したところ、M 細胞は間葉系細胞に発現する RANKL 依存的に分化することが明らかになった。我々はこれらの RANKL 陽性間葉系細胞を M cell inducer = MCi 細胞と命名し、MCi 細胞が腸管リンパ組織内への抗原取り込みや腸内細菌叢の形成、B 細胞集簇に主体的役割を果たすことも証明した (Nagashima, *Nat Immunol*, 2017)。また、M 細胞は無菌マウスにおいても正常に分化しており、M 細胞の分化は環境因子により誘導されるのではなく、遺伝的にプログラムされていることが明らかになった (Nagashima, *BBRC*, 2017)。現在、RANKL 発現履歴を持つ細胞を生体内で追跡可能なマウスを樹立し、MCi 細胞の可視化に成功している (図 2)。

## Teaching Staff



教授(兼任)・医学博士  
高岡 晃教



助教・医学博士  
住谷 瑛理子

## 平成 28 年 10 月～平成 30 年 9 月までの代表論文 3 編

1. Nagashima K, Sawa S, Nitta T, Prados A, Koliarakis V, Kollias G, Nakashima T and Takayanagi H. Targeted deletion of RANKL in M cell inducer cells by the Col6a1-Cre driver. *Biochem Biophys Res Commun*. 493(1): 437-443 (2017)
2. Onder L, Mörbel U, Pikor N, Novkovic M, Cheng H-W, Hehlhans T, Pfeffer K, Becher B, Waisman A, Rüllicke T, Gommerman J, Müller C, Sawa S, Scandella E and Ludwig B. Lymphatic endothelial cells control initiation of lymph node organogenesis. *Immunity*, 47(1): 80-92 (2017)
3. Nagashima K, Sawa S, Nitta T, Tsutsumi M, Okamura T, Peninger JM, Nakashima T and Takayanagi H. Identification of subepithelial mesenchymal cells that induce IgA and diversify gut microbiota. *Nat Immunol.*, 18(6), 675-682 (2017)

## 分子腫瘍分野

教授・医学博士

藤田 恭之

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

### ● キーワード

癌、細胞競合、上皮細胞



### 研究課題

## 癌細胞と正常上皮細胞との相互作用

### ● 研究概要

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)。

次の大きなクエストは、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できれば、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し、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し、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。

### ● 研究内容及び成果

#### Filamin は正常上皮細胞が示す抗腫瘍作用の調節因子として機能する

正常上皮細胞と v-*Src* 変異細胞の境界で特異的に機能している分子を探索するため、生化学的スクリーニングを行いました。その結果、アクチン結合タンパク質である filamin と中間径フィラメントである vimentin の同定に成功しました。これらの分子の局在を観察したところ、**変異細胞に隣接する正常上皮細胞内において、filamin と vimentin は変異細胞を取り囲むように濃縮していました。**また、v-*Src* 変異細胞に隣接する正常細胞から filamin または vimentin をノックダウンすると、変異細胞の apical extrusion が顕著に抑制されることが分かりました。さらに、filamin は vimentin の上流で作用し、vimentin のダイナミックな再編成を調節することにより、vimentin による変異細胞の管腔側への排出を促進していることも明らかになりました。filamin の *Src* 変異細胞への集積や filamin ノックダウンによる *Src* 変異細胞の apical extrusion の抑制は、

#### 分野所属教員

教授・医学博士	.....	藤田 恭之
講師・博士(理学)	.....	田守 洋一郎
助教・博士(生命科学)	.....	谷村 信行
特任助教・博士(理学)	.....	釜崎 とも子
特任助教・博士(生命科学)	.....	伊藤 祥子

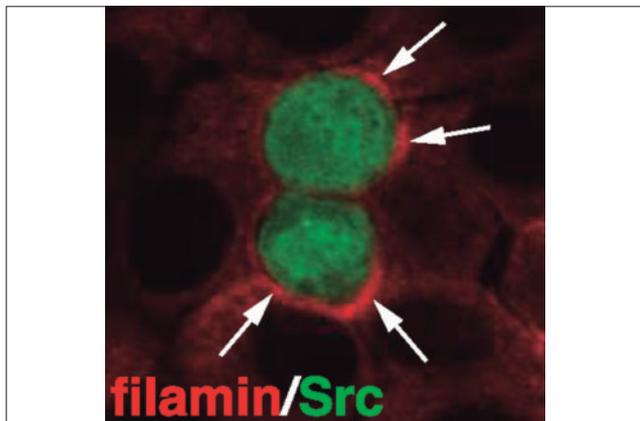


図 1. Src 変異細胞に隣接する正常上皮細胞内での filamin 集積 (矢印)  
(赤: filamin 染色、緑: Src 変異細胞)

zebrafish 胚を用いた *in vivo* においても確認でき、filamin による変異細胞への作用は種を越えて保存されていることが示唆されています。これらの結果により、正常上皮細胞は隣接する変異細胞の存在を感知し、変異細胞の apical extrusion を誘導することが明らかとなり、その現象には正常細胞内の filamin が中心的な役割を果たしていることが明らかになりました。この結果は、**発がんの初期段階において、変異細胞に隣接する正常上皮細胞には、変異細胞を排除する機構が備わっている**ことを示唆しており、その核となる分子である filamin の制御機構を明らかにすることによって、初期癌をターゲットとした新たな癌治療、癌検出法の開発に繋げていきたいと考えています。

### 細胞競合モデルマウスの開発

これまでに述べてきたような細胞競合現象が、実際に哺乳動物の生体内で起きているかは今まで明らかになっていませんでした。このような背景より私たちは、細胞競合モデルマウスの開発に取り組みました。タモキシフェン誘導性の Cre-loxP システムを採用し、マウス腸管上皮細胞特異的に活性化型 K-Ras 遺伝子を発現する Villin/Cre<sup>ERT</sup>; LSL/K-Ras V12-eGFP マウスを作成いたしました。このマウスに投与するタモキシフェンの量を調節することにより、腸管上皮細胞層でモザイク状に変異細胞を発生させることが出来る *in vivo* 細胞競合モデル、さらには器官培養法を用いて試験管培養にて作製した腸陰窩(腸管オルガノイド)に同様の方法でモザイク変異を導入するという *ex vivo* 細胞競合

### Teaching Staff



講師・博士(理学)  
田守 洋一郎



助教・博士(生命科学)  
谷村 信行



特任助教・博士(理学)  
釜崎 とも子



特任助教・博士(生命科学)  
伊藤 祥子

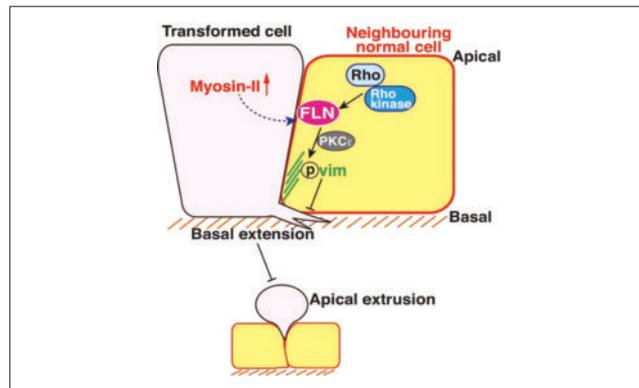


図 2. EDAC の分子メカニズム

変異細胞に隣接する正常上皮細胞内では、filamin を介した抗腫瘍作用が誘導される。

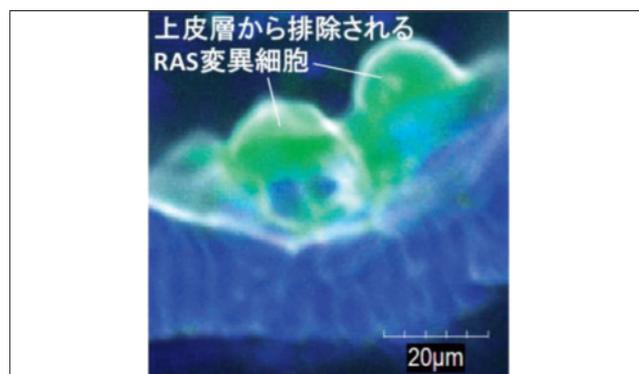


図 3. 腸陰窩での細胞競合

Ras 変異が誘導された腸管上皮細胞は管腔側へ逸脱する

モデルの開発に成功いたしました。これらの実験系において、K-Ras 変異が誘導された変異細胞は細胞非自律的に管腔側へと逸脱する様子が観察されました。これらのことから、我々は世界初となる細胞競合モデルマウスの開発に成功し、発がんに対する生理的防御機構である細胞競合が哺乳動物の生体内でも起こることを明らかにしました。今後、この細胞競合モデルマウスを最大限活用することにより、超初期の発がん機構の解明や従来とは異なる新規がん予防・診断・治療法の開発に向けて重要なツールとなることが期待されます。

### 平成 28 年 10 月～平成 30 年 9 月までの代表論文 3 編

Saitoh, S., Maruyama, T., Yako, Y., Kajita, M., Fujioka, Y., Ohba, Y., Kasai, N., Sugama, N., Kon, S., Ishikawa, S., Hayashi, T., Yamazaki, T., Tada, M., and **Fujita, Y.** (2017) Rab5-regulated endocytosis plays a crucial role in apical extrusion of transformed cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 114(12), E2327-E2336.

Kon, S., Ishibashi, K., Katoh, H., Kitamoto, S., Shirai, T., Tanaka, S., Kajita, M., Ishikawa, S., Yamauchi, H., Yako, Y., Kamasaki, T., Matsumoto, T., Watanabe, H., Egami, R., Sasaki, A., Nishikawa, A., Kameda, I., Maruyama, T., Narumi, R., Morita, T., Sasaki, Y., Enoki, R., Honma, S., Imamura, H., Oshima, M., Soga, T., Miyazaki, J., Duchon, M. R., Nam, J.-M., Onodera, Y., Yoshioka, S., Kikuta, J., Ishii, M., Imajo, M., Nishida, E., Fujioka, Y., Ohba, Y., Sato, T., and **Fujita, Y.** (2017) Cell competition with normal epithelial cells promotes apical extrusion of transformed cells through metabolic changes. *Nature Cell Biology*, 19(5): 530-541.

Highlight in **Nature Cell Biology 2017, 19(5), 414-5. 'Metabolic changes promote rejection of oncogenic cells.'**[PubMed] and **Science Signaling 2017, 10(478), eaan5866. 'Epithelial cells reject abnormal neighbors.'**

Sasaki, A., Nagatake, T., Egami, R., Gu, G., Takigawa, I., Ikeda, W., Nakatani, T., Kunisawa, J. and **Fujita, Y.** (2018) Obesity suppresses cell competition-mediated apical elimination of RasV12-transformed cells from epithelial tissues. *Cell Reports*, 23(4): 974-982.

## 免疫生物分野

教授・医学博士

清野 研一郎

<http://www.igm.hokudai.ac.jp/Immunobiology-Web/Home.html>

### ● キーワード

がん、移植、再生、多能性幹細胞



### 研究課題

## がんと移植・再生に関する基礎医学的研究

### ● 研究概要

当分野では、清野教授が消化器外科出身ということもあり、病態としてはがん及び臓器移植に関連する事項に関心を寄せている（臨床時代、がん及び移植医療に従事していた）。移植に関しては、近年多能性幹細胞が樹立され、それらを用いた細胞移植医療が期待されている（再生医療と呼ばれることが多い）。そこで、当研究室では「がん」と「移植・再生」に関する基礎医学的研究を行い、新しい原理の発見、新規診断や治療に結びつく基盤的事実を見出すことを目指して日々研究を行っている。中でもがんにも移植にも極めて重要な基礎学問である免疫学に関する研究を中心に据え、がん免疫に有利な免疫機能を増強させる分子に関する研究、がん幹細胞と免疫反応の関連、免疫寛容の誘導に関する研究、多能性幹細胞を用いたアロ免疫制御法に関する研究などを行っている。

### ● 研究内容及び成果

#### 多能性幹細胞を用いた新しい免疫制御法の開発

近年、ES細胞やiPS細胞といった多能性幹細胞を用いた細胞移植医療の開発が期待されている。一方、その際に起こる免疫反応（拒絶反応）についてはあまり大きな関心は払われてい

ない。我々はこの拒絶反応に対し、多能性幹細胞のポテンシャルを生かした新しい免疫制御法の開発を試みている。これまでに、マウスES細胞からミエロイド系の細胞を分化誘導し、いくつかの生理活性物質の存在下で、アロの免疫反応を強力に抑制する制御性マクロファージの生成に成功した。この細胞をアロの動物に投与し、その後、もとのES細胞由来の細胞を移植すると有意に生着期間が延長することが観察された。このような研究は、安全な細胞移植医療を確立する上で重要であり、さらに有効な細胞の誘導を目指し、研究を続けている。

#### がん細胞が産生するIL-34の重要性

我々は最近、抗がん剤耐性になったがん細胞がIL-34を産生し、周囲に免疫抑制性M2マクロファージを呼び寄せる事を発見した。また、それだけでなく、自分自身もCSF-1Rを発現し自分自身に働き、AKTシグナルを活性化する事で生存

#### 他人由来の多能性幹細胞から分化した細胞の移植に伴う免疫抑制

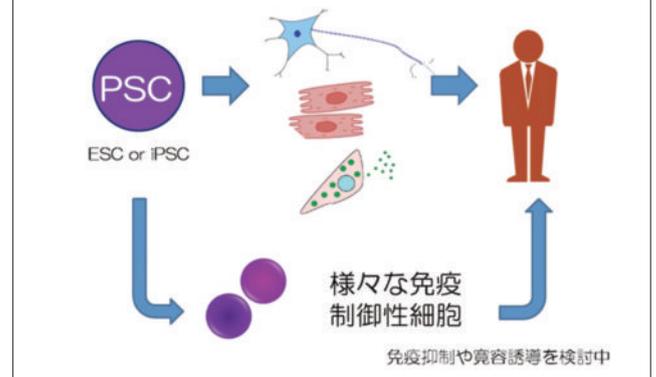


図1. 多能性幹細胞からのめん絵制御性細胞の誘導と応用

#### 分野所属教員

教授・医学博士 ..... 清野 研一郎  
講師・生命科学博士 ..... 和田 はるか  
講師・医学博士 ..... バグダーディー・ムハンマド

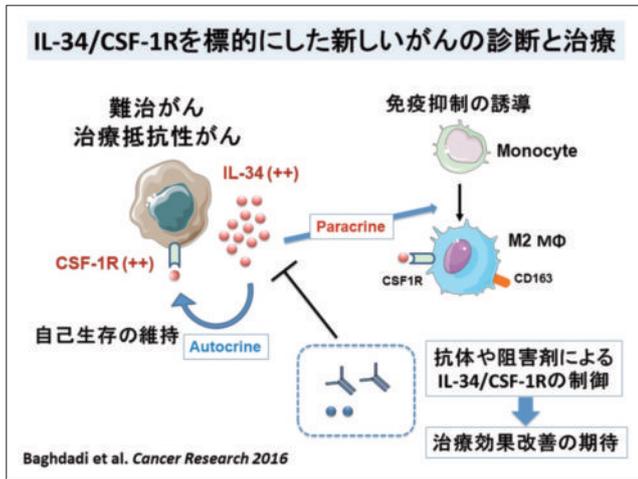


図 2. がんにおける IL-34 の役割

を助けている事を見出した。実際、マウスにおける実験で IL-34 の働きを阻害すると腫瘍の生着を抑制した。今後、様々ながん腫で同様の現象が見られるかどうか検証する。

**Teaching Staff**



講師・生命科学博士  
和田はるか



講師・医学博士  
バグダーディー・ムハンマド

**平成 28 年 10 月～平成 30 年 9 月までの代表論文 3 編**

1. Muhammad Baghdadi, Yui Umeyama, Naoki Hama, Takuto Kobayashi, Nanumi Han, Haruka Wada and Ken-ichiro Seino. Interleukin-34, a comprehensive review. *Journal of Leukocyte Biology* 2018: 1-21. <https://doi.org/10.1002/JLB.MR1117-457R>
2. Nanumi Han, Muhammad Baghdadi, Kozo Ishikawa, Hiraku Endo, Takuto Kobayashi, Haruka Wada, Keisuke Imafuku, Hiroo Hata and Ken-ichiro Seino. Enhanced IL-34 expression in Nivolumabresistant metastatic melanoma. *Inflammation and Regeneration* 38: 3, 2018. doi.org/10.1186/s41232-018-0060-2
3. Baghdadi M, Endo H, Takano A, Ishikawa K, Kameda Y, Wada H, Miyagi Y, Yokose T, Ito H, Nakayama H, Daigo Y, Suzuki N, Seino K. High co-expression of IL-34 and M-CSF correlates with tumor progression and poor survival in lung cancers. *Sci Rep.* 2018 Jan 11; 8(1): 418. doi: 10.1038/s41598-017-18796-8.

## 疾患モデル創成分野

講師・薬学博士

森岡 裕香

<http://www.igm.hokudai.ac.jp/dmi/top.html>

### ●キーワード

遺伝子改変動物、遺伝子工学、発生工学、胎盤、周産期障害



### 研究課題

## 新しい遺伝子改変技術ならびに疾患モデル動物の開発

### ●研究概要

本分野では、疾患モデル動物の開発を通じて各種疾患の発症メカニズムを解明し、新たな予防・診断・治療法の開発に貢献することを目標としている。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で新規の疾患モデルを創成している。また、疾患モデル動物作製の基礎となる、新しい遺伝子改変技術の開発にも取り組んでいる。

### ●研究内容及び成果

#### 新しいゲノム改変技術の開発と 遺伝子改変マウスの作製

ヒト疾患の発症メカニズム解明や、診断・予防・治療法開発などを目的とした基礎医学研究において、遺伝子改変マウスは欠かすことの出来ない極めて有用なツールとなっている。短期間かつ低コストでゲノム編集が可能な技術として近年注目を集めているCRISPR/Casシステムを応用し、点変異や欠失、挿入など、研究目的に応じた様々なタイプの遺伝子改変マウスの作製を試みている。

#### レンチウイルスベクターを利用した胎盤特異的な 遺伝子改変技術の開発と応用

レンチウイルスベクターは、ウイルス感染の物理的障害となる透明帯を除去したマウス初期胚に効率良く感染する。受精卵や2細胞期胚に感染させると胎盤と胎児の両方に遺伝子が導入されるが、胚盤胞期胚に感染させると外側の栄養外胚葉層のみにウイルスが感染し、結果として胎盤特異的に遺伝子が発現する。独自に開発した胎盤特異的な遺伝子改変技術を応用し、異常妊娠の病態を反映したモデルマウスの確立を試みるとともに、妊娠の成立や維持に関わる遺伝子機能の解明を目指した研究を遂行している。

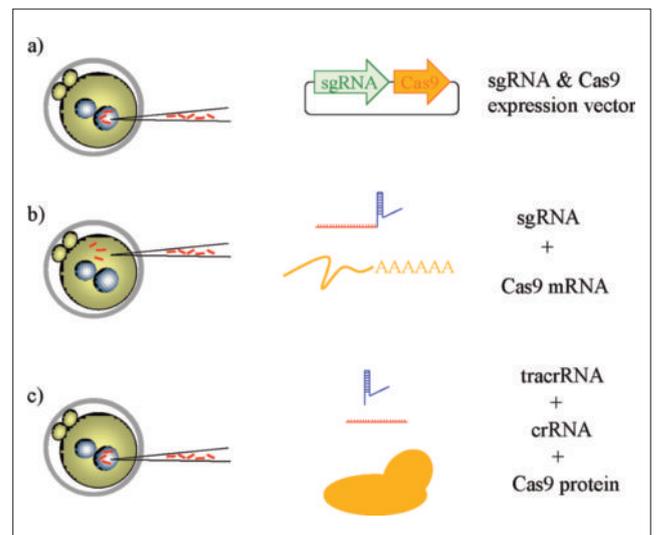


図1. CRISPR/Casシステムを利用した遺伝子改変マウス作製法。a) 前核内へのベクターインジェクション、b) 細胞質内へのRNAインジェクション、c) 前核内へのRNA、タンパク質インジェクション

### 分野所属教員

講師・薬学博士……………森岡 裕香

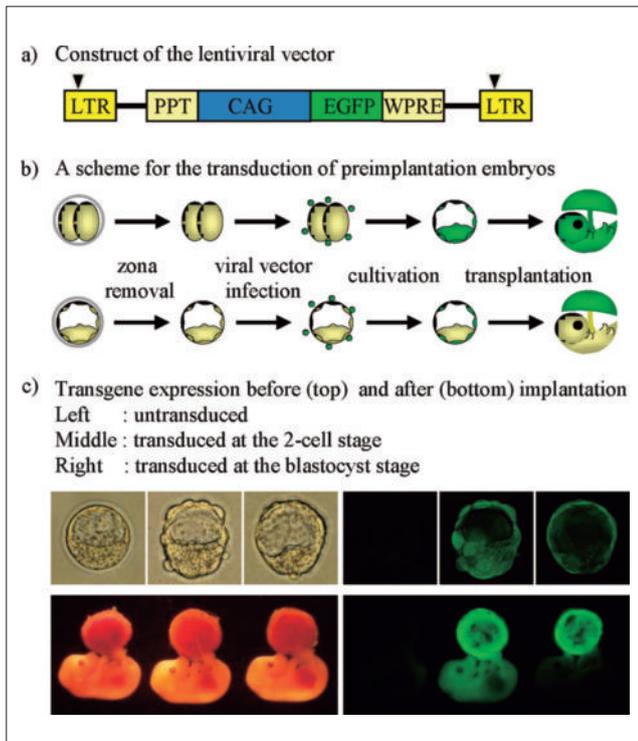


図 2. レンチウイルスベクターを 2 細胞期胚に感染させると胎児と胎盤の両方に遺伝子が導入されるが、胚盤胞期胚に感染させると外側の栄養外胚葉層のみにウイルスが感染し、結果として胎盤特異的に遺伝子が発現する。

### 周産期障害モデルマウスの開発と解析

妊娠時や分娩前後の周産期には母児ともに劇的な変化に直面し、様々な障害が起こりやすい。その病因病態は多岐にわたるが、適当なモデル動物が存在しないことも一因となって分子メカニズムの解明は進んでいない。本分野では、独自のスクリーニングで見出した胎盤機能関連遺伝子をノックアウトすることで、周産期母仔に複数の異常を呈する疾患モデルマウスの開発に成功している。このマウスを詳細に解析することで、周産期障害の原因究明や予防・診断・治療法開発に向けた研究を遂行している。

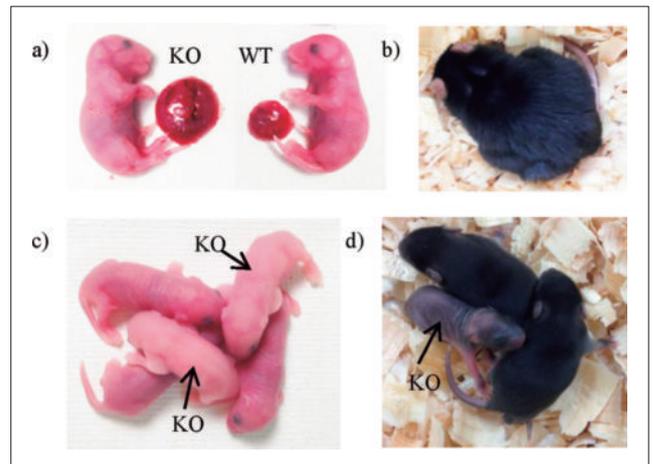


図 3. Nrk 遺伝子を欠損したマウスは複数の周産期障害を呈する。a) 胎盤肥大、b) 分娩異常、c) 新生仔貧血、d) 発達遅延と新生仔期致死

#### 平成 28 年 10 月～平成 30 年 9 月までの代表論文

1. Watanabe H., Ishibashi K., Mano H., Kitamoto S., Sato N., Hoshihara K., Kato M., Matsuzawa F., Takeuchi Y., Shirai T., Ishikawa S., Morioka Y., Imagawa T., Sakaguchi K., Yonezawa S., Kon S., Fujita Y.  
Mutant p53-Expressing Cells Undergo Necroptosis via Cell Competition with the Neighboring Normal Epithelial Cells.  
**Cell Rep.** 23, 3721-3729, (2018)
2. Morioka Y., Nam JM. and Ohashi T.  
Nik-related kinase regulates trophoblast proliferation and placental development by modulating AKT phosphorylation.  
**PLoS ONE** 12, e0171503, (2017)

## 免疫機能学分野

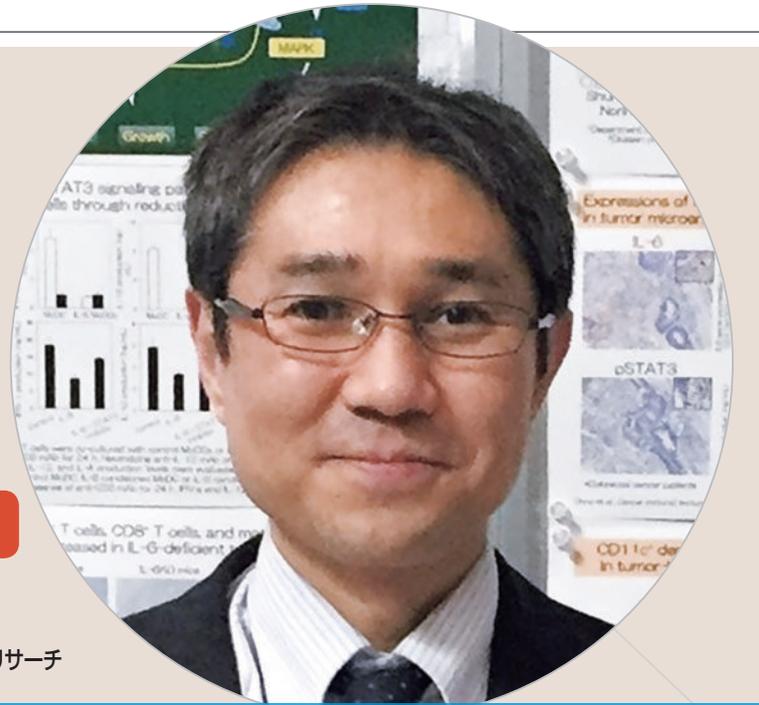
准教授・博士(地球環境科学)

北村 秀光

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

### ● キーワード

樹状細胞、抗原提示、サイトカイン、がん、アレルギー、トランスレーショナルリサーチ



### 研究課題

## 免疫機能の制御メカニズム解明とがん・アレルギー・免疫関連疾患治療への応用

### ● 研究概要

我々の健康維持にとって重要な免疫系は、通常様々な免疫担当細胞群が互いに協力し合い、外来由来の異物や自己にとって好ましくない細胞を排除している。しかしながら、これらの免疫機能が破綻すると、自己免疫疾患やアレルギー疾患、がんの発生等に至ることが知られている。そこで免疫機能学分野においては、免疫調節の中核を担う樹状細胞とヘルパー T 細胞を中心とした免疫機能の制御メカニズムを解明し、がん、アレルギー、自己免疫病などの免疫関連疾患に対する新しい免疫療法を開発することを目的として研究を実施している。さらに、これまで得られた基盤的研究成果をもとに、北海道大学病院・大学院医学研究院と連携したトランスレーショナルリサーチも展開している。本研究の成果によって、地域社会に密着した新しい医療バイオ研究の発展に貢献することを目標としている。

### ● 研究内容及び成果

#### 樹状細胞の機能制御機構の解明と がん・アレルギー性疾患治療への応用

樹状細胞は代表的な抗原提示細胞で我々の免疫調節の中核を担う重要な免疫担当細胞の一つである。本研究室では樹状細胞による抗原特異的ヘルパー・キラー T 細胞の活性化を基軸と

した免疫機能の制御メカニズム解明を行なうとともに、がんやアレルギーなど免疫関連疾患について、より効果の高い新しい治療法の開発を展開している。本研究に関わるテーマとして、(a) 樹状細胞の抗原提示機能の制御による効率的がん特異的 T 細胞誘導法の開発とそのがん治療への応用；(b) 感染やアレルギーなど慢性・炎症性疾患における神経ペプチドシグナルによる樹状細胞の新しい機能制御機構の解明；(c) がん幹細胞を標的とした次世代型がん免疫療法の開発などがある。

特にヒトの免疫機能の解明については、北海道大学病院および大学院医学研究院と連携して臨床検体をを用いた解析・評価を行い、免疫治療の有効性の検証とその機序解明に関する研究を実施している。

#### マイクロ RNA を基軸とした免疫体質の 解析・評価に関する研究

樹状細胞および T 細胞を介した宿主免疫体質の破綻は、がん、アレルギー、感染症など様々な病気の発症の原因となる。現在、治療効果の高い、安心・安全な、がん免疫治療の開発には、治療前および治療過程における、がん患者の免疫状態を評価する免疫モニタリング法の開発や、臨床効果を予見し得るバイオマーカーの探索と同定が望まれている。

そこで我々は、がん患者個々の免疫体質を予め判定できる標準化された血清マイクロ RNA を基軸としたバイオマーカー・評価法の確立とその免疫調節機能の作用機序解明を行なう。本研究で得られた情報をデータベース化することで、がん治療前の早期の段階でがん免疫治療による抗腫瘍効果を予見すること、重篤な副作用の発生を未然に防ぐ個別化治療システムの構築を目指す。また本研究成果を活用し、インフルエンザなどの感染症や HPV、HCV などの感染がんにおけるワクチン治療の

#### 分野所属教員

教授(兼)・医学博士 ..... 近藤 亨  
准教授・博士(地球環境科学) ..... 北村 秀光

効果や副作用の予見とともに、さらに現代日本社会でも大きな問題になっている、食物アレルギー、花粉症、アトピー、アナフィラキシー、喘息などの過剰な免疫・アレルギー応答性に関するリスクの予測に関する研究も行なう。

## がん・慢性炎症時に産生される IL-6 を介した樹状細胞の機能不全の解明

がんは医学の進歩により生命予後の著しい改善がなされてきたが、依然として日本人の死亡原因の一位である。そこで、現在、既存の標準治療法に加え、がん免疫治療の研究開発がなされているが、未だ標準的な治療法までには至っていない。これは、がん患者生体内での免疫状態の低下を要因とする、抗腫瘍免疫の不良が原因の一つと考えられている。

IL-6 は担がん環境下で産生されるサイトカインの一つであるが、最近、我々はマウスおよびヒト樹状細胞において IL-6 が MHC クラス II の発現低下を引き起こし、T 細胞への抗原提示能が減弱すること、マウス担がんモデルにおいて抗 IL-6R 抗体の投与による樹状細胞機能の改善効果、および抗腫瘍免疫応答の増強効果を明らかにした。そこで、当分野では、がん治

療モデルマウスやヒト末梢血由来樹状細胞を使用し、樹状細胞における IL-6-STAT3 活性化による機能不全を詳細に解析し、より効果の高いがん・免疫関連疾患治療法の開発に繋ぐ研究を展開する。

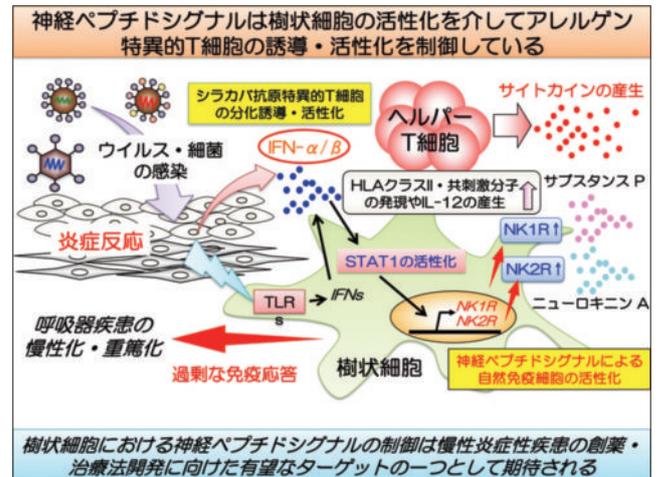


図2. 神経ペプチド (サブスタンス P・ニューロキニン A) 受容体の発現による樹状細胞の活性化を介した抗原特異的 T 細胞の活性化メカニズム

神経ペプチドシグナル伝達経路を阻害薬などで遮断すると、ウイルス・細菌感染による喘息や過敏性肺臓炎など呼吸器疾患の慢性化・重篤化が予防・改善されることが期待できる。

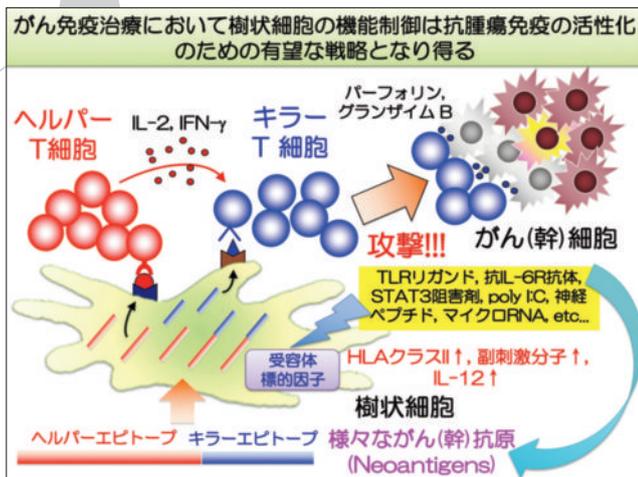


図1. 樹状細胞の機能制御を介した効果の高いがん免疫治療の開発

TLR リガンド・IL-6/STAT3 シグナル阻害・神経ペプチドシグナルの調節あるいはマイクロ RNA を導入することで樹状細胞のがん抗原提示機能を増強する次世代型のがん免疫治療を構築する。さらに北海道大学病院および大学院医学研究院と連携し、被験者の免疫モニタリングおよび、臨床効果と副作用の発生を予見する新規バイオマーカーの探索と同等も行い、安心・安全で効果の高い免疫治療に繋ぐ研究を展開している。

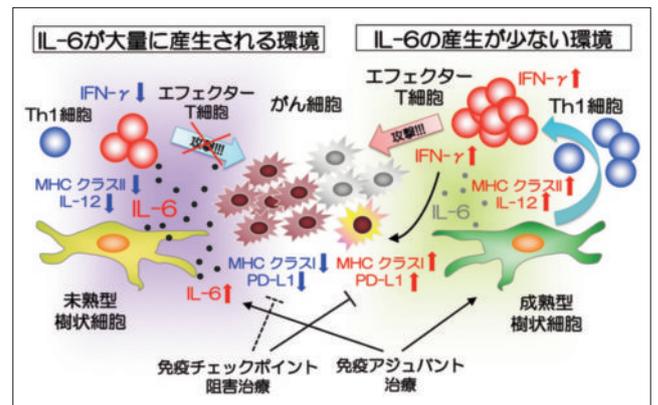


図3. 担がん微小環境において産生される IL-6 の抗腫瘍免疫に及ぼす効果

担がん生体内において産生される IL-6 は、樹状細胞に作用して抗原提示能が低下し、腫瘍環境下での Th1 細胞の誘導を抑制するとともに、抗腫瘍エフェクター T 細胞を負に制御している。IL-6 のシグナルの遮断により、樹状細胞や Th1 細胞が活性化することで、抗腫瘍エフェクター T 細胞によるがん細胞への攻撃が期待できる一方、IFN-γ など Th1 型サイトカインにより、がん細胞の PD-L1 分子が発現増強するため、さらに免疫チェックポイント阻害による併用治療が有効であると考えられる。

## Teaching Staff



教授(兼)・医学博士 近藤 亨

## 平成 28 年 10 月～平成 30 年 9 月までの代表論文 3 編

- Moriguchi T, Kaneumi S, Takeda S, Enomoto K, Mishra SK, Miki T, Koshimizu U, Kitamura H, Kondo T. Ecr4 contributes to the anti-glioma immunosurveillance through type-I interferon signaling. *Oncoimmunology*. 2016 Oct 14; 5(12): e1242547. doi: 10.1080/2162402X.2016.1242547.
- Ohno Y, Toyoshima Y, Yurino H, Monma N, Xiang H, Sumida K, Kaneumi S, Terada S, Hashimoto S, Ikeo K, Homma S, Kawamura H, Takahashi N, Taketomi A, Kitamura H. Lack of interleukin-6 in the tumor microenvironment augments type-1 immunity and increases the efficacy of cancer immunotherapy. *Cancer Sci*. 2017 Oct; 108(10): 1959-1966. doi: 10.1111/cas.13330.
- Kitamura H, Ohno Y, Toyoshima Y, Ohtake J, Homma S, Kawamura H, Takahashi N, Taketomi A. Interleukin-6/STAT3 signaling as a promising target to improve the efficacy of cancer immunotherapy. *Cancer Sci*. 2017 Oct; 108(10): 1947-1952. doi: 10.1111/cas.13332.

## 分子間情報分野

教授・工学博士

田中 一馬

<http://www.igm.hokudai.ac.jp/molint/index.html>

### ● キーワード

生体膜、脂質非対称性、脂質輸送体



### 研究課題

## 膜リン脂質非対称性の生理的意義の解明

### ● 研究概要

生体膜は、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）。リン脂質の非対称性は細胞膜のみならず細胞内膜においても見出され、様々な細胞機能、例えば細胞極性、小胞輸送やオルガネラの機能を制御していると考えられる。また、脂質非対称性がこのように多くの膜構造で見られることから、その破綻は種々の病態とも関与しているものと考えられる。この脂質非対称性は、リン脂質分子が脂質二重層を横切る動き（フリップ・フロップ）により形成、制御されていると考えられているが、そこに関わる分子については今後明らかにして行く必要がある。リン脂質分子のフリップを促進する分子として Type 4 P-type ATPase（フリッパーズ）が見出されており、その機能解明は脂質非対称性の生理機能を知る上で重要である。

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、フリッパーズをはじめリン脂質非対称性を形成する因子を見出してその機能を明らかにし、更に、リン脂質非対称性が関与する細胞機能の分子メカニズムを明らかにしたいと考えてい

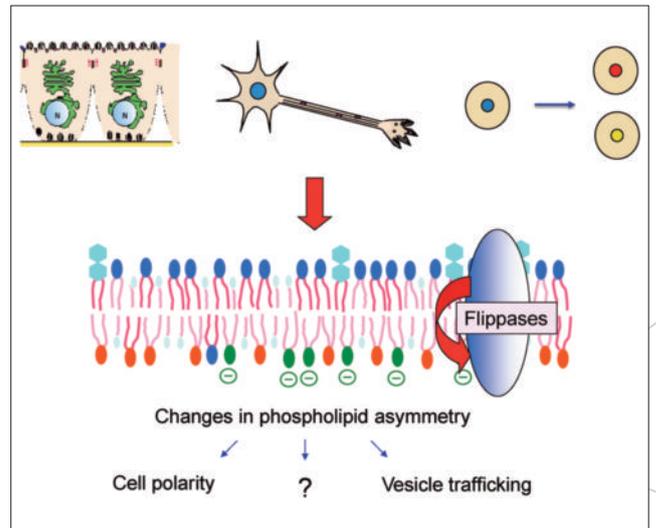


図1. 生体膜リン脂質の非対称性とその機能

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、スフィンゴミエリンが、内層にはホスファチジルセリンやホスファチジルエタノールアミンが多く存在する。この非対称性はフリッパーズの働きにより形成、維持されていると考えられており、また、フリッパーズの働きによるその変化は、細胞極性形成や小胞輸送に必要である。

る。主として以下のプロジェクトを進めている。

### ● 研究内容及び成果

#### リン脂質非対称性の細胞極性形成や小胞輸送における役割の解明

これまでに、細胞極性形成や小胞輸送において、フリッパーズ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いる。特に、エンドサイトーシス・リサイクリング経路において、エンドソームからの小胞形成にフリッパーズ

#### 分野所属教員

教授・工学博士	.....	田 中 一 馬
助教・博士(生命科学)	.....	三 岡 哲 生
助教・博士(医学)	.....	岸 本 拓 磨

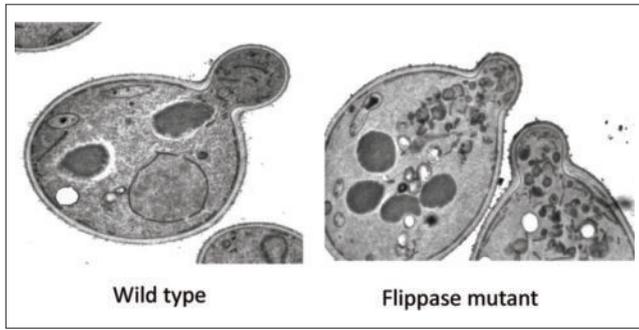


図 2. フリッペース変異細胞で見られる異常な膜構造 (電子顕微鏡像)  
フリッペース欠損変異株では、野生型細胞 (左) では見られない異常な膜構造が多数観察される。小胞形成が正常に行われない結果、蓄積した初期エンドソームであると考えられる。

が必須であることを明らかにしている (図 2)。このフリッペースによる小胞形成の分子機構を解明する。

### 細胞膜の細胞質側層に多く存在する フォスファチジルセリンの機能

フォスファチジルセリン (PS) は他の膜系に較べて細胞膜に多く、しかも細胞質側層に存在することが知られている。PS の機能を調べる目的で PS 合成不全変異株 (*cho1* 株) を観察したところ、膜タンパク質が存在しない領域が出現した (図 3)。“Void zone” と名付けたこの領域には調べた限りどの膜タンパク質も局在しておらず、特異な膜ドメインを形成していると考えられる。従って、PS は細胞膜で膜タンパク質や脂質を均等に分散させる働きを有していると考えられ、PS のこの機能について解析する。

### 細胞膜のバリア機能における脂質非対称性の 役割の解明

細胞膜は外界のストレスや有害物質から細胞を守るバリアとしての機能を有しており、細胞膜タンパク質のみならず、脂質も重要な役割を果たしていると考えられるが、その機構について明らかになっていることは少ない。細胞膜のフリッペースが欠損すると、脂質非対称性が崩壊して膜透過性が上昇することが明らかとなっている。脂質非対称性の制御を中心として、細胞膜のバリア機能における脂質の役割を明らかにする。

#### Teaching Staff



助教・博士 (生命科学)  
三岡 哲生



助教・博士 (医学)  
岸本 拓磨

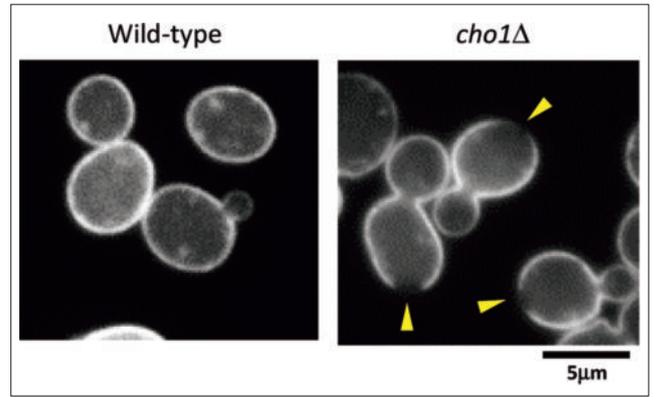


図 3. PS 合成不全変異株における Void zone の形成  
フォスファチジルセリンを合成できない *cho1* 変異株では、膜タンパク質が局在できない巨大な領域 (矢頭) が出現する。

#### 平成 28 年 10 月～平成 30 年 9 月までの代表論文

Yamamoto T, Fujimura-Kamada K, Shioji E, Suzuki R, Tanaka K. Cfs1p, a novel membrane protein in the PQ-Loop family, is involved in phospholipid flippase functions in yeast. *G3* (Bethesda). 2017 Jan 5; 7(1): 179-192.

Mioka T, Fujimura-Kamada K, Mizugaki N, Kishimoto T, Sano T, Nunome H, Williams DE, Andersen RJ, Tanaka K. Phospholipid flippases and Sfk1p, a novel regulator of phospholipid asymmetry, contribute to low permeability of the plasma membrane. *Mol Biol Cell*. 2018 May 15; 29(10): 1203-1218.

## がん制御学分野

教授・医学博士

園下 将大

<https://bmoncology.wixsite.com/mysite>

### ● キーワード

がん、がん治療薬、バイオマーカー、化学遺伝学、キナーゼ



### 研究課題

## がん発生機序の解明と新規がん治療法の開発

### ● 研究概要

がんは、現在日本人の死因の第一位である。研究や医療の進歩にも関わらず、有効な治療法はまだまだ限られている。そこで当分野では、がんが発生する素過程の解明を通じ、新規がん治療法の開発を目指している。以下に、その基盤となる現在までの研究成果を記載する。(2018年9月新設)

### ● 研究内容及び成果

#### 1. がん発生機序の解明

どのようにすれば、がんを制圧できるのだろうか？ 大変難しい問いだが、この問いに対する一つの答えは、がんが出来てしまう原因を解明することである。原因が分かれば、それを取り除くことでがんの予防や治療を実現できる可能性があるからである。我々はこれまで、患者数が日本で最も多い大腸がんに着目してがん発生の原因究明に取り組み、主に、大腸良性腫瘍の発生機序とその悪性化機序の2点を解明してきた(図1)。

##### 1-A. 大腸良性腫瘍の発生機序

大腸がんの発生は、遺伝子変異の蓄積により段階的に進行する「多段階発がん」の経過をたどることが提唱されていたが、詳しい分子機序や細胞間相互作用は大部分が不明だった。そこで我々は、家族性大腸腺腫症(FAP, Familial Adenomatous Polyposis; 遺伝性に大腸に無数の良性腫瘍を発症する疾患)のモデル動物であるApc (Adenomatous Polyposis Coli) 遺伝子のノックアウトマウスを使用し、これらの解明に取り組んだ。その結果、良性腫瘍の発生には生理活性脂質PGE2が必須であること、

PGE2は腫瘍上皮細胞に隣接する間質細胞に発現しているEP2受容体に結合すること、これによりPGE2産生を促進する重要な酵素であるCOX-2の発現をさらに誘導する正のフィードバックループを駆動すること、そしてこれが腫瘍内の血管新生を促して腫瘍上皮細胞への酸素や栄養の供給量を増大させ、腫瘍の成長を加速させることを明らかにした(Sonoshita et al. *Nat Med* 2001; Sonoshita et al. *Cancer Res* 2002など)。

以上の研究結果は、大腸良性腫瘍の発生には上皮-間質相互作用が不可欠であること、その本態はPGE2-EP2シグナル伝達経路であることを示しており、この経路が大腸良性腫瘍の予防・治療の標的となる可能性を提示した(図1)。

##### 1-B. 大腸良性腫瘍の悪性化機序

このようにして発生機序を明らかにできた良性腫瘍だが、実際の診断時には腫瘍が既にがんに進行してしまっていることが少なくない。がんに行進していく詳細な過程を突き止めることができればがんの予防・治療法の開発を加速できる可能性があるため、私たちはこの悪性化の原因を探索することにした。

その過程で、患者の大腸にある腫瘍(原発巣)に比べ、肝臓へ転移して増えたがん細胞(転移巣)でAes (Amino-terminal enhancer of split) 遺伝子の発現が顕著に低下していることが分かった。そこでApcノックアウトマウスの腸の上皮細胞特異的にAesをノックアウトしたところ、浸潤能を持たず良性だったApcノックアウトマウスの腫瘍細胞が激しく筋層に浸潤するようになり、血管の中に侵入するものも現れた。Aesの発現の低い培養ヒト大腸がん細胞にAesの発現を補ったところ、細胞の運動能が抑制されることも分かった。それまで大腸がんにおいて転移を抑制する遺伝子は同定されていなかったことから、我々はAesが初の大腸がん転移抑制遺伝子であると結論づけた(Sonoshita et al. *Cancer Cell* 2011)。

この浸潤の機序を詳しく調べたところ、Aesの発現が低下すると腫瘍細胞内でNotchシグナル伝達が活性化することが分かった。その結果Notchシグナル下流の転写因子RbpjがアダプタータンパクDab1の発現を誘導し、このDab1がチロシンキナーゼAblを活性化すること、そして

### 分野所属教員

教授・医学博士……………園下 将大

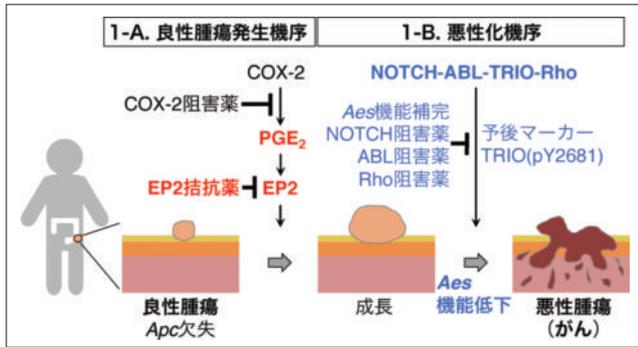


図 1：大腸がん発生機序と新規治療戦略。

これまで、良性腫瘍の発生に関わる因子と治療薬候補（赤字）、そして良性腫瘍の悪性化に関わる因子と治療薬候補、予後マーカー（青字）を発見してきた。

このAblがRho-GEFタンパクTRIOの2681番目のチロシンをリン酸化することも発見した。このTRIO(pY2681)は高いRho-GEF活性を持っており、Small GTPaseのRhoを活性化することで腫瘍細胞の運動能を大きく上昇させて悪性度を高める役割を果たしていた。このようにして私たちは、Notch-Dab1-Abl-TRIO(pY2681)-Rhoと流れるシグナル伝達が大腸がんの悪性化に非常に重要な役割を果たすことを突き止めた。さらに抗TRIO(pY2681)抗体を作成して解析を進めた結果、がん細胞でTRIO(pY2681)陽性の患者は陰性の患者より予後が悪いことも分かった (Sonoshita et al. *Cancer Cell* 2011; Sonoshita et al. *Cancer Discov* 2015)。

従って、TRIO(pY2681)陽性の患者に対してはNotch阻害剤やAbl阻害薬が新規治療薬となる可能性がある。特にAbl阻害薬は、イマチニブをはじめとする薬物が既に他のがん種の治療に使用されているため、大腸がんへの適応拡大によって一般的な新薬認可プロセスよりも早く保険で治療に使用できるようになる可能性があり、予後マーカー・治療方針策定マーカーとしての抗TRIO(pY2681)抗体の実用化とともに現在取り組みを進めている。

上記2点の研究を通じて、全貌が不明だった大腸がんの発生機序の一端を明らかにすることに成功した。これらの結果に立脚して我々が提唱している新規大腸がん治療戦略（図1）の、今後の治療法開発への貢献が期待される。

## 2. 新規治療薬リードの開発

がんと戦う際に有効な手段の一つとなり得るのが、薬物である。近年、がんに特異的に発現している分子を標的にすることで薬物の副作用の低減を目指す「分子標的治療」が盛んに研究されている。しかし一部の例外を除き、がん治療薬はたとえ認可されたものであっても重篤な副作用がある、期待したほどの効果が得られないなどの問題を引き続き抱えていることも明らかになってきた。実際、がん治療薬の治験成功率は約6%にとどまっております。がん治療薬の開発手法にはまだ改善の余地が存在していると言える。

そこで私たちは、分子標的薬の考え方を補完する新規創薬手法の開発を開始した。私たちは、新しいがん治療薬を生み出す最も早い方法の一つは、既存の認可薬の化学構造の変更ではないかと着想した。認可薬は既に人間への投与実績があり、経口投与した際の吸収・体内分布・代謝・排泄等の性質（pharmacokinetics；PK）が良好であることが確認されている。ただ、前述の通り多くの薬物は毒性が高く、そのため高い抗がん効果

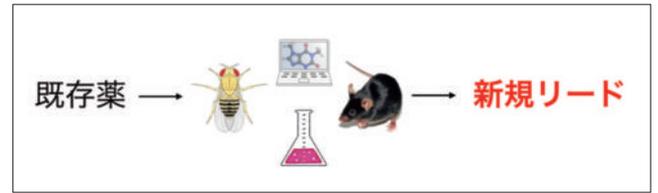


図 2：論理的創薬手法 Rational polypharmacology。

ハ工遺伝学で同定した既存薬の anti-targets の情報に基づいて、計算機科学や創薬化学で派生体を設計・合成し、哺乳類で効果の確認を実施することで、新規がん治療薬リード化合物を創出する。

が得られないことが問題である。そこで私たちは、PKを保ちつつ抗がん効果を高められるよう、認可薬の構造を少しずつ改変していくことにした。

本研究では、がんのモデルとして研究室で解析の実績のあった甲状腺髄様がん（MTC；medullary thyroid cancer）を選択し、患者で頻りに観察される活性化変異型Ret受容体チロシンキナーゼを発現するハ工を使用した。そして薬物のモデルとして、副作用が非常に強いマルチキナーゼ阻害薬ソラフェニブを選択した。まず、MTCモデルハ工のキヌーム中の全キナーゼを網羅的に解析する化学遺伝学的実験により、ソラフェニブによるRetの阻害は腫瘍表現系を抑制する「望ましい阻害」であること、一方で、MNK1やBRAFなどの阻害はソラフェニブの副作用となる「望ましくない阻害」であることを突き止め、後者を「anti-targets」と名付けた。

次に計算機科学により、ソラフェニブの一部分を大きくした派生体はRetには引き続き結合できるがanti-targetsには結合できなくなると予測された。そこで実際にそのような派生体を創薬化学により合成してみると、実際にMNK1やBRAFへの結合能力がソラフェニブに比べて大きく低下し、MTCモデルハ工に対する救済能力が著しく向上することが分かった。この腫瘍抑制効果は、ヒトMTC細胞を移植した免疫不全マウスへの投与実験でも確認できた。

このようにして私たちは、ハ工遺伝学を計算機科学や創薬化学、哺乳類実験系と組み合わせることで、既存の薬物の副作用を大きく低下させた新規リード（治験を含めた以後の開発の元となる化合物）を創出することに成功した（図2。Sonoshita & Cagan. *Curr Top Dev Biol* 2017; Sonoshita et al. *Nat Chem Biol* 2018）。ハ工を使用することで、遺伝学による網羅的解析、個体レベルでの薬物の効果・副作用評価などを安価・迅速に実施することが可能となった。個体レベルで同定したanti-targetsを基盤に新規化合物を合成していくこの新規創薬手法「Rational polypharmacology」は、甲状腺髄様がんハ工モデルを他疾患のハ工モデルに置き換えればその疾患の創薬にも応用できると考えられるため、創薬が困難な他のがん種やがん以外の疾患にも今後ひろく適用できるものと期待している。

### 平成 28 年 10 月～平成 30 年 9 月までの代表論文 3 編

1. Okada Y, Sonoshita M, Kakizaki F, Aoyama N, Itatani Y, Uegaki M, Sakamoto H, Kobayashi T, Inoue T, Kamba T, Suzuki A, Ogawa O, Taketo MM. Amino-terminal enhancer of split gene AES encodes a tumor and metastasis suppressor of prostate cancer. *Cancer Sci*. 108: 744-752, 2017.
2. Sonoshita M, Cagan R. Modeling Human Cancers in Drosophila. In: Leslie Pick (ed). *Fly Models of Human Diseases*. UK: Academic Press, p287-310, 2017.
3. Sonoshita M, Scopton AP, Ung PMU, Murray MA, Silber L, Maldonado AY, Real A, Schlessinger A, Cagan RL, Dar AC. A whole-animal platform to advance a clinical kinase inhibitor into new disease space. *Nat Chem Biol*. 14: 291-298, 2018.

## プロバイオティクス・ 免疫学研究部門

特任教授・医学博士  
**宮崎 忠昭**

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

### ● キーワード

プロバイオティクス、ウイルス、自己免疫疾患、癌、酸化ストレス



### 研究課題

感染症・免疫疾患・癌の予防と治療を目指したプロバイオティクスによる生体調節作用・機構の解明

### ● 研究概要

感染症、癌、アレルギー、炎症性疾患の予防・治療効果を示すプロバイオティクス乳酸菌を探索しマウス疾患モデルを用いてその効果を評価し、選択された菌株の生菌と死菌の効果の違いと機能を評価します。さらにその菌体成分あるいは産生物の成分を分析し有効成分を同定します。その物質による腸管免疫系の免疫細胞活性化や細胞遊走・接着およびサイトカイン産生能および腸内フローラへの影響を調べます。それらの効果や機能が認められた場合、応答する細胞やその物質の受容体、刺激因子を明らかにし、細胞増殖、アポトーシスや細胞遊走の誘導シグナル伝達経路を解析します。これまで私たちが解析してきた増殖シグナル分子、アポトーシス誘導分子や老化・寿命制御遺伝子の発現変化や活性を調べ、それらの発現制御および細胞内会合や局在変化による活性化機構を解明し、プロバイオティクスの疾病予防・治療への応用を目指します。

### ● 研究内容及び成果

#### LG2055 の JNK シグナル活性化を介した酸化ストレスの抑制効果とその作用機構

体内での酸化ストレスの増加は、パーキンソン病、アルツハ

イマー病、心疾患やがんなど様々な病気の原因になることがわかっています。酸化ストレスは主に活性酸素種 (reactive oxygen species, ROS) の発生に起因していますが、細胞内にはこれに対する防御システムが備わっています。細胞内外で発生した ROS に反応して発現した NRF2 タンパク質が、核内の抗酸化反応配列 (antioxidant response element, ARE) を介して抗酸化遺伝子の発現を誘導することによりこの防御システムが活性化されます。私たちはこれまでに、プロバイオティクス乳酸菌である *Lactobacillus gasseri* SBT2055 (LG2055) を線虫に摂取させると、p38MAPK を介して NRF2 (SKN-1) の発現が誘導されることにより防御システムが活性化し、寿命延長につながることを明らかにしました。今回、新たに哺乳類細胞を用いて分析した結果、線虫とは異なり、LG2055 は、JNK を介して NRF2 タンパク質の発現誘導を増強することが示されました。また、この発現誘導により、酸化ストレスによる細胞増殖抑制が阻害されることを明らかにしました (図 1)。

#### LH2171 による関節リウマチの発症抑制と症状緩和

免疫細胞の異常増殖と自己抗体の過剰産生が関節リウマチの発症原因であることが報告されています。私たちはこれまでに、*Lactobacillus helveticus* SBT2171 (LH2171) が LPS 刺激後のマウスプライマリー免疫細胞の増殖を抑制することを明らかにしました。また、マウスのコラーゲン誘発性関節炎 (collagen-induced arthritis, CIA) モデルを用いて、LH2171 による発症抑制効果を評価したところ、炎症の惹起と症状の進行を抑制しました。今回、この CIA 発症の抑制機構を調べた結果、LH2171 により流入領域リンパ節の胚中心 B 細胞、CD4 陽性細胞 T 細胞の数が減少していることがわかりました。また、血清中の炎症性サイトカイン IL-6 の減少が

#### 分野所属教員

特任教授・医学博士 ..... 宮崎 忠昭  
特任助教・理学博士 ..... 馬場 一信

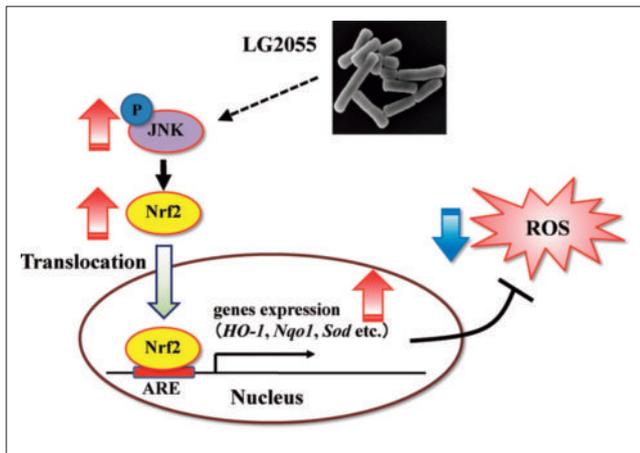


図 1

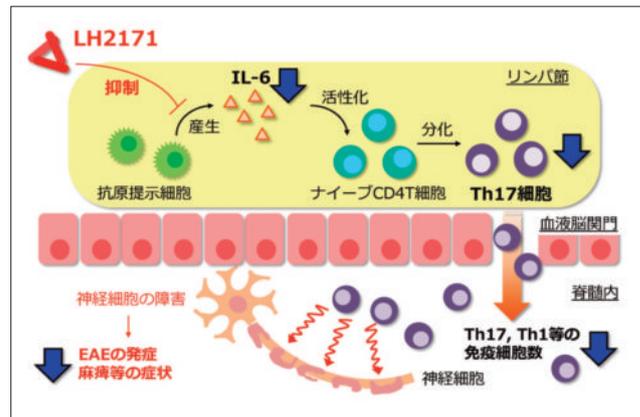


図 3

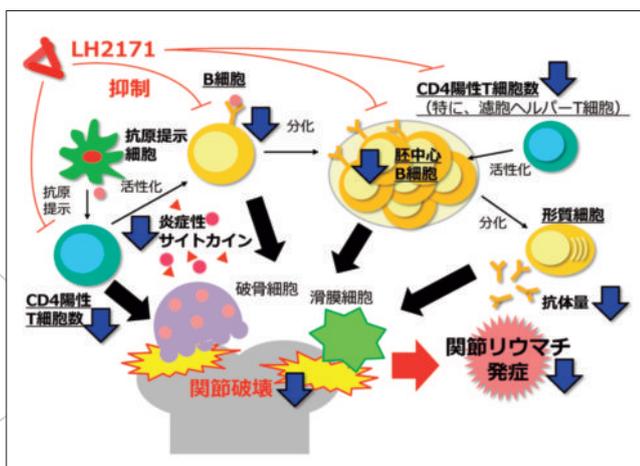


図 2

認められました。これらの結果から、LH2171 は、炎症惹起に関わる免疫細胞の増殖や分化を抑制することにより、抗体や炎症性サイトカインの産生を抑制し、関節リウマチモデルの症状を緩和していることが明らかになりました (図 2)。

### LH2171 による多発性硬化症の発症抑制と症状緩和

多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) は、中枢神経の損傷により引き起こされ、その損傷は免疫細胞の過剰な活性化によることがわかっています。MS 患者は世界的に年々増加しており、その発症メカニズムには、Th1 及び Th17 が関与していることが報告されています。私たちはこれまでに、ヒト関節

リウマチモデルであるマウスのコラーゲン誘発性関節炎モデルを用いて、*Lactobacillus helveticus* SBT2171 (LH2171) が炎症惹起に関わる免疫細胞の増殖と炎症性サイトカインの増加を抑制することを明らかにしました。本研究では MS モデルとして確立された実験的自己免疫性脳脊髄炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) マウスを用いて、LH2171 による発症抑制および症状緩和の効果を評価しました。LH2171 投与により、EAE の臨床スコアおよび脊髄内の Th17 細胞数を減少させました。また、LH2171 は、リンパ節内の炎症性サイトカイン IL-6 の産生量も減少させました。これらの結果から、LH2171 は IL-6 を介した Th17 の分化・増殖を抑制することにより、EAE の発症あるいは症状の進行を抑制していることが明らかになりました (図 3)。

### Teaching Staff



特任助教・理学博士  
馬場 一信

### 平成 28 年 10 月～平成 30 年 9 月までの代表論文 3 編

- Maya Yamashita, Ken Ukibe, Yumi Matsubara, Fumihiko Sakai, Shigeyuki Kon, Yasunobu Arima, Masaaki Murakami, Hisako Nakagawa and Tadaaki Miyazaki.  
*Lactobacillus helveticus* SBT2171 attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis in mice.  
Frontiers in Microbiology Jan 22; 8: 2596. doi: 10.3389/fmicb.02596. 2018
- Maya Yamashita, Kurumi Matsumoto, Tsutomu Endo, Ken Ukibe, Tomohiro Hosoya, Yumi Matsubara, Hisako Nakagawa, Fumihiko Sakai and Tadaaki Miyazaki.  
Preventive Effect of *Lactobacillus helveticus* SBT2171 on Collagen-Induced Arthritis in Mice.  
Frontiers in Microbiology, Jun 21; 8: 1159. doi: 10.3389/fmicb.01159. 2017
- Eiji Kobatake, Hisako Nakagawa, Tomohiro Seki, Tadaaki Miyazaki.  
Protective effects and functional mechanisms of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 against oxidative stress.  
PLoS One, May 11; 12(5): e0177106. doi: 10.1371/journal.pone.0177106. 2017

## 附属動物実験施設

施設長(兼任) 教授・  
医学博士  
**高岡 晃教**

<http://www.igm.hokudai.ac.jp/lae/index-j.html>

● キーワード  
遺伝子操作動物、疾患モデル動物、発生工学



### 研究課題 質の高い人道的な動物実験の推進

#### ● 研究概要

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に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され、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、「国立大学法人北海道大学動物実験に関する規程」に従い、北海道大学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「国立大学法人北海道大学病原体等安全管理規程」に定めるBSL3およびABSL3までの病原体を用いた感染実験等が行われている。施設内には一般的な動物飼育室の他、P3感染実験室、遺伝子操作マウス作製用実験室、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。さらに、北海道大学オープンファシリティに登録されている装置として、非侵襲高感度発光・蛍光生体内イメージングシステムならびに小動物用X線CT装置、X線照射装置を保有している。

#### Teaching Staff



講師・薬学博士(兼任)  
**森岡 裕香**



図1. 動物実験施設の設備

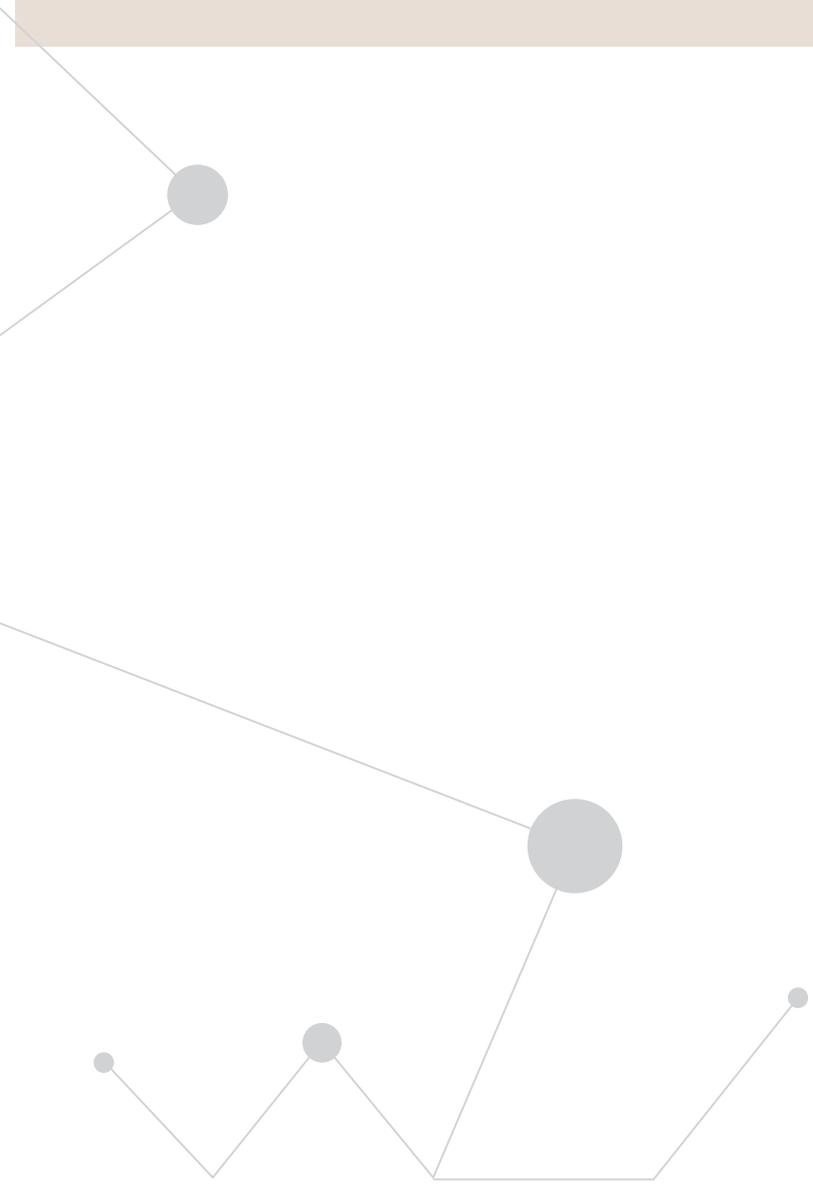
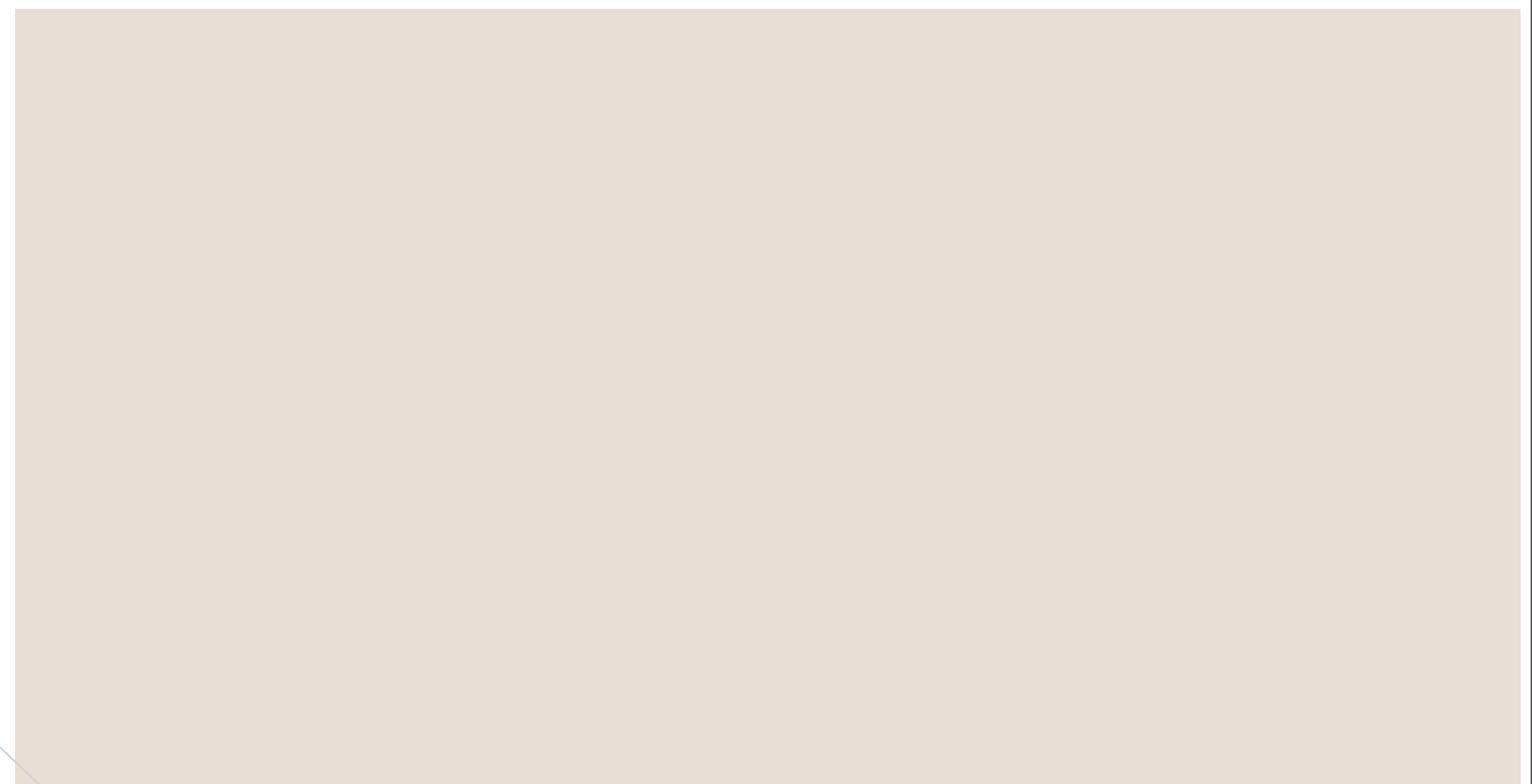
A: 空調設備制御装置 B: 両扉式オートクレーブ  
C: SPF動物飼育室 D: P3クラス感染実験施設

#### 分野所属教員

施設長 教授(兼任)・医学博士 ..... 高岡 晃教  
講師(兼任)・薬学博士 ..... 森岡 裕香



図2. 遺伝子組換えマウスを作製するための胚操作



## 附属感染癌センター

センター長(兼任) 教授・  
医学博士  
**近藤 亨**

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

● キーワード

細菌、ウイルス、感染、癌、免疫、炎症、新技術



研究課題

### 細菌・ウイルス等の感染に起因する腫瘍発生の多角的な研究

● 研究概要

本センターは遺伝子病制御研究所の附属施設として、細菌・ウイルス等の感染に起因する腫瘍発生に関する研究を行うとともに、国内外の研究者との交流及び連携の促進を図ることにより、世界最高水準の研究拠点を形成することを目的として平成20年7月に設置された。平成29年度に本センターの再活性化を目的として、「病態解析リエゾンラボ」をセンター内に設置した。その設立概要は、「感染」、「癌」、「免疫」、「炎症」及び「基盤技術創成」をプラットフォームとして異分野研究の融合を促進・発展させると共に、国内外の学術機関・企業等との共同研究促進、研究成果の知財化促進やシンポジウムの開催等を通して、新たな研究者コミュニティのハブ形成と研究成果の社会還元・情報発信を遂行することである。

● 研究内容及び成果

#### メタボローム解析による オリゴデンドロサイト成熟誘導代謝物の同定

細胞内代謝物は、細胞特性や活性に重要な働きを担っている。オリゴデンドロサイト分化過程における代謝物変化について質量分析計に基づくメタボロミクス解析を行い、タウリンが

分野所属教員

センター長(兼任) 教授 ..... 近藤 亨  
准教授(兼任) ..... 北村 秀光  
助教(兼任) ..... 長谷部 理絵

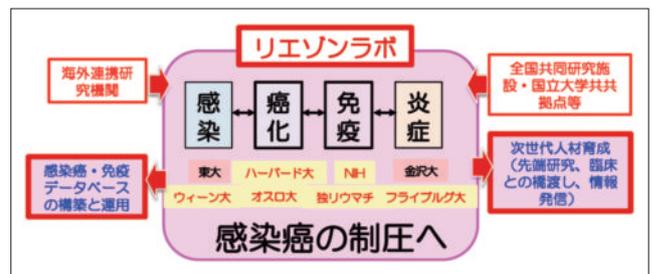


図. リエゾンラボ、ミーティングポスター

分化と成熟過程で亢進することを発見した。また、タウリン添加がオリゴデンドロサイト分化を促進することを確認した。このタウリン依存的な分化促進の分子機構を解析した結果、ミエリン glycosphingolipid 成分の合成に必要なセリンをタウリンが増加させることを解明した。

## IgA 産生と腸内細菌叢の多様性維持に寄与する 上皮間葉系細胞の同定

哺乳類腸管に生着する腸内細菌叢は宿主と共生関係にあり、腸管免疫系免疫グロブリン A (IgA) を介して腸内細菌叢を制御している。IgA 誘導は主に腸管関連リンパ組織で起きるが、従来の研究では血球系に焦点を当てたものが多く、場を形成する間葉系細胞が IgA 産生に与える影響などについては不明な点が多い。我々は、腸管関連リンパ組織上皮に接する間葉系細胞が RANKL を発現することで、M 細胞と呼ばれる細菌抗原を取り込み、B 細胞 - 樹状細胞間相互作用を誘導し、IgA 産生と腸内細菌叢の多様性維持に寄与することを見出した。この結果により M 細胞誘導細胞 (M cell inducer cell) を標的とした炎症性腸疾患治療やワクチン開発に繋がる可能性が示された。

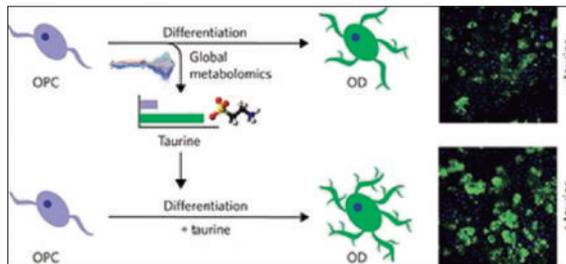


図 1. タウリンによるオリゴデンドロサイト分化誘導亢進

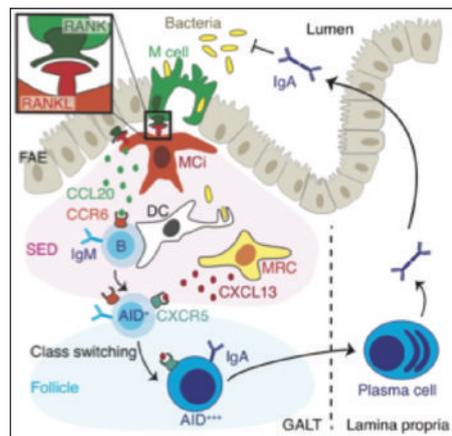


図 2. 上皮間葉系細胞は腸内免疫恒常性維持に寄与する

## 宿主炎症応答、抗腫瘍免疫を制御する 新規分子メカニズムの解明

Ecr4 (Esophageal cancer-related gene 4) は食道がん、乳がん、大腸がん、グリオーマなど、様々ながんで発現が低下していることから、がん抑制遺伝子と考えられている。一方、Ecr4 はペプチドホルモン様分子をコードしているが、ペプチドホルモン Ecr4 受容体の存在を含めてどのようなシグナル分子を動かしているかはほとんど明らかになっていない。私たちは、神経膠芽腫幹細胞 (Glioblastoma (GBM)-initiating cell, GIC) を用いた Ecr4 の機能解析を行い、GIC が発現する微量な Ecr4 がミクログリアに発現している複数のスカベンジャー受容体の活性化を介して炎症性サイトカインの発現を誘導し、腫瘍免疫の活性化を介して抗腫瘍効果を発揮することを解明した。

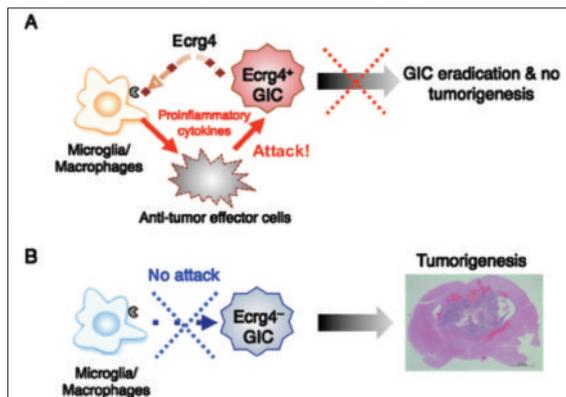


図 3. 担癌微小環境における Ecr4 を介した宿主免疫監視からの逃避メカニズム

A : GIC から産生される Ecr4 は、ミクログリア上のスカベンジャー受容体を介して炎症性サイトカインの発現・分泌を誘導し、抗腫瘍免疫を活性化する。B : Ecr4 の発現が低下した GIC は抗腫瘍免疫を惹起しないことから腫瘍を形成する。

## Teaching Staff



准教授 (兼任)  
北村 秀光



助教 (兼任)  
長谷部理絵

## 平成 28 年 10 月～平成 30 年 9 月までの代表論文 3 編

1. Beyer BA, Fang M, Sadrian B, Montenegro-Burke JR, Plaisted W, Kok BPC, Saez E, Kondo T, Siuzdak G, & Lairson LL. (2018). Metabolomics-based discovery of a metabolite that enhances oligodendrocyte maturation. *Nat. Chem. Biol.* 14, 22-28.
2. Nagashima K, Sawa S, Nitta T, Tsutsumi M, Okamura T, Penninger JM, Nakashima T, Takayanagi H. (2017). Identification of subepithelial mesenchymal cells that induce IgA and diversify gut microbiota. *Nat Immunol.* 18, 675-682.
3. Moriguchi T, Kaneumi S, Takeda S, Enomoto K, Mishra S. K., Miki T., Koshimizu U., Kitamura, H., Kondo T. (2016). Ecr4 contributes to the anti-glioma immunosurveillance through type I interferon signaling. *OncoImmunology* 5, e1242547.

## 共同利用・共同研究推進室

推進室長(兼任) 教授・  
医学博士  
**近藤 亨**

<http://www.igm.hokudai.ac.jp/about/joint-research/index.php>

### ● キーワード

感染、癌、免疫、炎症、新技術



### ● 研究概要

北海道大学遺伝子病制御研究所は、平成22年4月1日より、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」に認定されました。拠点として行っている主な事業は、特別共同研究、一般共同研究および共同研究集会です。特別共同研究とは本研究が提案して重点的に推進する研究課題（癌の発生・悪性化における感染・炎症・免疫の役割・研究代表者廣瀬哲郎）を所外の研究分担者とともに進めるものです。一般共同研究は、拠点が提示する共同研究プログラムに沿った研究課題を所外の研究者が独自に提案していただき、その課題を所内の研究者とともに推し進めるものです。いずれの共同研究も、本研究所の施設、装置、データ等を主に利用して行うものです。研究集会は、共同研究の立案や成果発表会のために開かれる会議・シンポジウムを所外の研究者に企画していただくものです。これらの事業が円滑に行われるように、共同利用・共同研究推進室は、公募のお知らせ、航空券・宿泊先の手配等を支援しています。

その他、ノックアウトマウス作製支援として、相同組換えES細胞ならびにキメラマウスの作出を行っています。支援の詳細は附属動物実験施設のウェブサイト (<http://www.igm.hokudai.ac.jp/lae/index-j.html>) をご参照ください。

#### 分野所属教員

推進室長 教授(兼任)・医学博士 ..... 近藤 亨  
室員 准教授(兼任)・博士(地球環境科学) ..... 北村 秀光  
室員 助教(兼任)・博士(獣医学) ..... 長谷部 理絵

### ● 研究内容及び成果

#### 共同研究の件数および研究集会の開催数

プロジェクト 年度	特別共同研究 (件数)	一般共同研究 (件数)	萌芽的共同研究 (件数)	研究集会 (件数)
平成22年度 (2010)	4	22	—	1
平成23年度 (2011)	5	26	—	2
平成24年度 (2012)	5	20	—	4
平成25年度 (2013)	5	14	—	3
平成26年度 (2014)	7	20	—	4
平成27年度 (2015)	4	23	—	3
平成28年度 (2016)	5	22	6	3
平成29年度 (2017)	5	24	14	6

### ● 主な研究機器

#### 小動物用X線CT装置 Latheta LCT-200 (日立アロカメディカル)

マウス・ラットを使用した動物実験での形態観察を目的とした断層撮影専用装置です。標準走査時間は、断層標準撮影モード(360°収集)で約10.6s/回転、一般X線標準撮影モードで約8.3s/300mmです。有効撮影視野は最大300mm(体軸方向)です。



**共焦点レーザー走査型顕微鏡  
FLUOVIEW FV1000-D (Olympus)**

生細胞の蛍光イメージング (405nm~635nmの波長域に対応) を高精度・高感度に行うことができます。



**セルソーター FACS Aria II  
(Becton, Dickinson and Company)**

蛍光標識した細胞を高速に分取することができます。4本のレーザーを搭載しており、450nm~785nmの波長域の蛍光に対応可能です。細胞の分取は、チューブを用いる場合には4方向の分取、またプレートを用いる場合には384ウェルプレートまで使用することができます。



**主催・共催した研究集会およびシンポジウム**

**2013 研究集会 Symposium**



**2016 研究集会 Symposium**



**2014 研究集会 Symposium**



**2017 研究集会**



**2015 研究集会 Symposium**



**2018 研究集会**



**Teaching Staff**



室員 准教授(兼任)・博士(地球環境科学)  
北村 秀光



室員 助教(兼任)・博士(獣医学)  
長谷部 理絵

## 融合プログラム連携室

准教授・医学博士

瀧本 将人



### ● キーワード

がん、D40、がん・精巣抗原、先体、細胞分裂、動原体

### 研究課題

## D40 遺伝子・蛋白の基礎と臨床応用に関する研究

### ● 研究概要

ヒト D40 (別名 Knl-1、CASC5、CT29 他) は、「がん・精巣抗原」をコードする遺伝子である。また、D40 は細胞分裂に重要な役割を担う動原体を構成する蛋白であり、最近、原発性小頭症の原因遺伝子の一つであることが明らかになった。D40 遺伝子と蛋白についての基礎的研究と臨床への応用に関する研究を行っている。

### ● 研究内容及び成果

#### D40 遺伝子・蛋白の基礎

D40 遺伝子は、転写抑制因子として報告された GCF 蛋白に特異的に結合する蛋白をコードする遺伝子としてクローニングされた。(後に、GCF cDNA は人工的な産物であることが判明)。その後、この遺伝子は正常臓器では精巣にのみ高い発現が認められる一方で、種々の臓器・組織由来の多くのがん細胞にその発現が認められること、即ち D40 は「がん・精巣抗原」をコードする遺伝子の一つであることを明らかにした。

D40 蛋白は、精巣において精細管内の減数分裂中の精母細胞、減数分裂後の精子細胞内のプレアクロゾーム (将来に精子の先体となる小器官) に著明な発現が認められ、受精に必須な役割を担う先体の形成と維持に機能していることが予想される (図 1)。また、男性不妊症患者の精巣における生殖細胞の分化

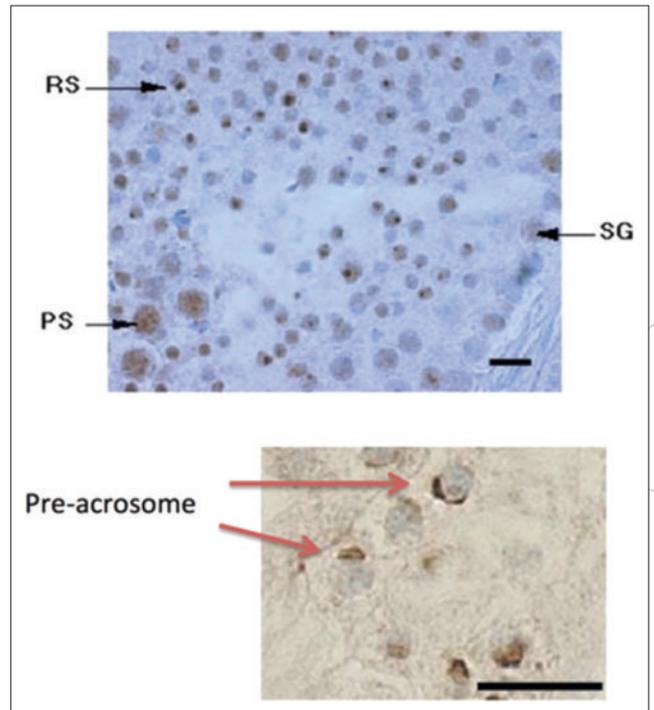


図 1. D40 蛋白のヒト精巣内での発現

上：精細管内の精母細胞と精子細胞において D40 蛋白の高い発現が認められる。

SG：精粗細胞、PS：精母細胞、RS：円形精子細胞

下：円形精子細胞内の Pre-acrosome における D40 蛋白の高い発現  
Scale bars; 20 micro m

成熟度と D40 の発現との間に有意な関係があることが示され、D40 蛋白が精巣において精子の成熟において重要な役割を担っていることが示唆されている。

### 分野所属教員

准教授・医学博士…………… 瀧本 将人

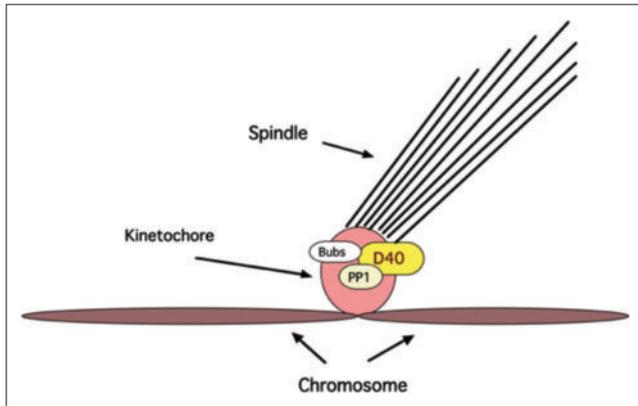


図 2. 有糸分裂と動原体蛋白 D40

動原体 (Kinetochore) は多くの蛋白から成り、有糸分裂細胞内で染色体 (Chromosome) と紡錘糸 (Spindle) とを結びつける役割を担っている。D40 は動原体蛋白の一つである。

D40 蛋白は紡錘糸と結合するほか、分裂期チェックポイント蛋白である Bub1、BubR1 (Bubs)、Protein Phosphatase 1 (PP1) とも結合することで、分裂期の制御に関わっている。

最近、D40 は有糸分裂の際に染色体と紡錘糸とを結びつける動原体を構成する蛋白の一つであることが示された。D40 蛋白は Mis12、Ndc80 蛋白と共に動原体の重要な構成成分となっているのみならず、分裂期 checkpoint 蛋白である Bub1、BubR1 や checkpoint 抑制蛋白の Protein Phosphatase 1 とも結合することで、Spindle Assembly Checkpoint (SAC) の制御にも重要な役割を担っていることが明らかになってきた (図 2)。

### D40 遺伝子・蛋白の臨床への応用に関する研究

がんにおいては、培養細胞株のみならず、肺がんをはじめとする多くの原発肺癌において D40 遺伝子の発現が認められる。特に肺がんにおいては、低分化度の腫瘍において D40 遺伝子の発現頻度が高いこと、また非喫煙者の肺癌に比べ喫煙者由来の肺癌で有意に D40 遺伝子の発現頻度が高いことが明らかになり、腫瘍の臨床病理学的特徴と D40 の発現との間に有意な関係があることが示されている。また、白血病では、ヒト第 11 染色体に存在する MLL (Mixed Lineage Leukemia) 遺伝子とヒト第 15 染色体に存在する D40 遺伝子とが相互転座を起こした白血病の症例が報告されている。

D40 は動原体を構成する蛋白であることから、D40 蛋白の発現を抑制することにより、がん細胞の増殖を抑制することが可能であると期待される。複数のヒト培養細胞株に対し、D40 遺伝子に特異的な short inhibitory RNA (D40 siRNA) を用いた RNA 干渉法により D40 蛋白の発現を著明に抑制すると、がん細胞に細胞死が誘導されることでがん細胞の増殖が

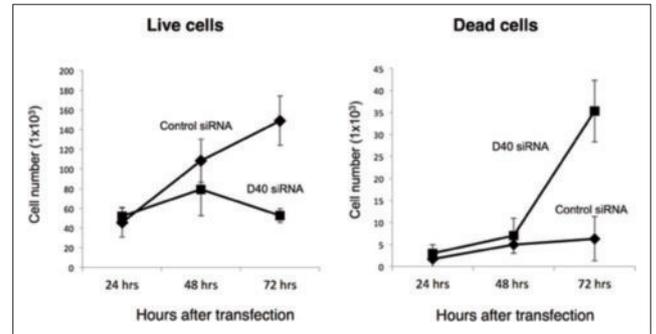


図 3. D40 遺伝子特異的 RNA 干渉によるがん細胞の増殖抑制と細胞死の誘導

がん細胞に D40 遺伝子特異的 short inhibitory RNA (D40 siRNA) をトランスフェクションすることにより、コントロール (control siRNA) に比べ、生細胞 (Live cell) 数の減少 (左) と死細胞 (Dead cell) 数の増加 (右) が認められる。

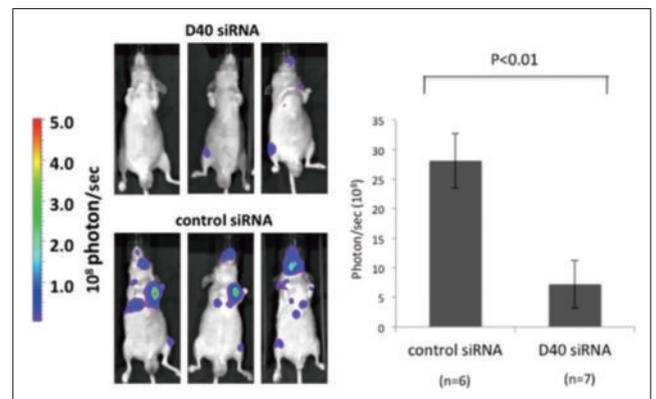


図 4. 動物実験による D40 siRNA/atelocollagen のがん増殖抑制効果  
マウスに移植されたヒト前立腺がん細胞株 PC-3M (p53 null type) の増殖は、D40 siRNA の投与によりコントロール (control siRNA) に比べ、著明に抑制されている。

抑制される (図 3)。また、動物実験において、DDS (Drug Delivery System) として atelocollagen を用いることで、D40 siRNA/atelocollagen が個体内で増殖しているがんに対しても増殖抑制効果を示すことを明らかにした (図 4)。この増殖抑制効果は、がん細胞のがん抑制遺伝子 p53 の遺伝子型に依らないこと、即ち D40 siRNA/atelocollagen は p53 遺伝子の野生型 wild type のみならず、変異型である null type、Gain of Function (GOF) mutation type を有するがんに対しても増殖を抑制することを明らかにした。

### 平成 28 年 10 月～平成 30 年 9 月までの代表論文 3 編

Masato Takimoto, Jean-Loup Huret. "KNL1 (cancer susceptibility candidate 5)"  
*Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Hematology*. 2016 Oct.  
URL: <http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/AF15q14ID318.html>

Masato Takimoto, Peizhong Mao. "C2orf3"  
*Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Hematology*. 2017 May  
URL: <http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/C2orf3ID54327ch2p12.html>

Masato Takimoto.  
"D40/KNL1/CASC5 and Autosomal Recessive Primary Microcephaly"  
-KNL1 and MCPH4-  
*Congenital Anomalies* 2017, 57, 191-196.

## 教育活動

本研究所教員は、大学院医学院、大学院理学院、大学院総合化学院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、医学院修士課程及び博士課程、理学院博士後期課程、大学院総合化学院修士課程及び博士後期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。

### 大学院医学院

分野名	科目名	担当教員
RNA 生体機能分野	基本医学研究 (RNA 生体機能学教室) 基本医学総論 (RNA 生体機能学) 基盤医学研究 (RNA 生体機能学教室) 医学総論 (RNA 生体機能学)	廣瀬 哲郎 山崎 智弘 二宮 賢介
幹細胞生物学分野	基本医学研究 (幹細胞生物学教室) 基本医学総論 (幹細胞生物学) 基盤医学研究 (幹細胞生物学教室) ソフトマター医工学特論 (ソフトマター基礎医学入門) 医学総論 (幹細胞生物学)	近藤 亨 大津 直樹
分子神経免疫学分野	基本医学研究 (分子神経免疫学教室) 基本医学総論 (分子神経免疫学) 基盤医学研究 (分子神経免疫学教室) 医学総論 (分子神経免疫学)	村上 正晃 上村 大輔 田中 勇希
癌生物分野	基本医学研究 (癌生物学教室) 基本医学総論 (分子生物学の基礎) 基盤医学研究 (癌生物学教室) 医学総論 (分子腫瘍学総論)	野口 昌幸 水津 太 平田 徳幸
免疫生物分野	基本医学研究 (免疫生物学教室) 基本医学総論 (免疫生物学) 基盤医学研究 (免疫生物学教室) 医学総論 (免疫生物学)	清野研一郎 和田はるか ムハンマド・バグダーディー
免疫機能学分野	基本医学研究 (免疫機能学教室) 基本医学総論 (Type1/Type2 サイトカインによる免疫制御) 基盤医学研究 (免疫機能学教室) 医学総論 (Type1/Type2 サイトカインによる免疫制御と疾患の克服)	北村 秀光

### 大学院総合化学院

分野名	科目名	担当教員
分子生体防御分野	生物化学 A (Ⅱ) 化学特別講義 先端総合化学特論Ⅱ 基礎生物化学特論	高岡 晃教
分子腫瘍分野	生物化学 A (Ⅱ) ソフトマター医工学特論 (ソフトマター基礎医学入門) 基礎生物化学特論	藤田 恭之

### 大学院生命科学院

分野名	科目名	担当教員
分子間情報分野	細胞高次機能学特論 (脂質生物学) 生命システム科学基礎論 生命システム科学概論	田中 一馬 岸本 拓磨

# 北海道大学配置図



## [交通案内]

- JRご利用の場合  
札幌駅下車、徒歩7分で「正門」到着
- 地下鉄南北線・東豊線ご利用の場合  
さっぽろ駅下車、徒歩10分で「正門」到着
- 地下鉄南北線ご利用の場合  
北12条駅下車、徒歩4分で「北13条門」到着  
北18条駅下車、徒歩7分で「北18条門」到着

遺伝子病制御研究所

0 100 200 300 m

◇学部と同じ建物の大学院は名称を省略している  
○( )は他機関の建物を示す

JR札幌駅  
地下鉄  
さっぽろ駅

# 北海道大学遺伝子病制御研究所概要

## 2018-2019

平成31年 2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 FAX(011)717-5286

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





北海道大学  
遺伝子病制御研究所概要