

北海道大学
遺伝子病制御研究所概要

2020
2021

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
免疫生物分野	20
ゲノム医生物学分野	22

疾患制御研究部門

免疫機能学分野	24
分子間情報分野	26
がん制御学分野	28

寄附研究部門

シンバイオティクス研究部門	30
---------------	----

附属施設

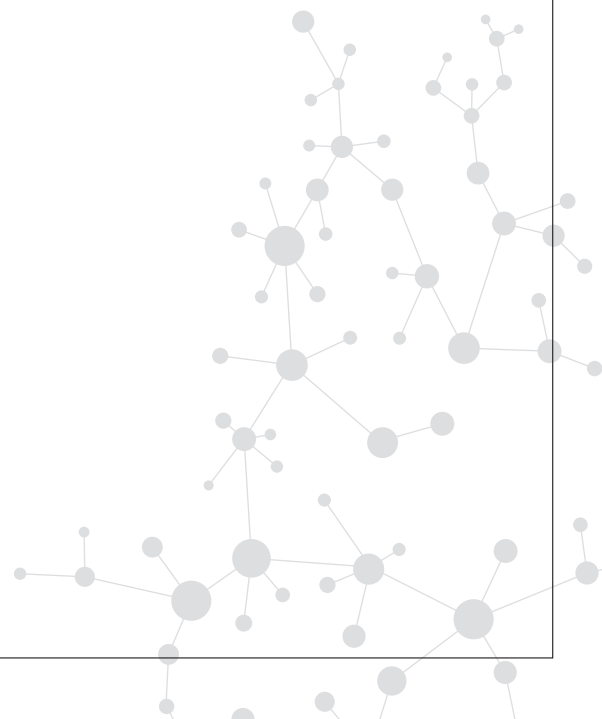
動物実験施設	32
感染癌研究センター	34

共同利用・共同研究推進室	36
--------------	----

融合プログラム連携室	38
------------	----

●教育活動	40
-------	----

●北海道大学配置図	41
-----------	----





北海道大学遺伝子病制御研究所（遺制研）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、遺制研では、癌、免疫疾患、感染症、炎症を始め、様々な疾患関連遺伝子についての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 大部門における 8 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、またフロンティア研究ユニット、寄附講座で構成されています。当研究所は、医学院、総合化学院、生命科学院の協力講座として、50 名を超える大学



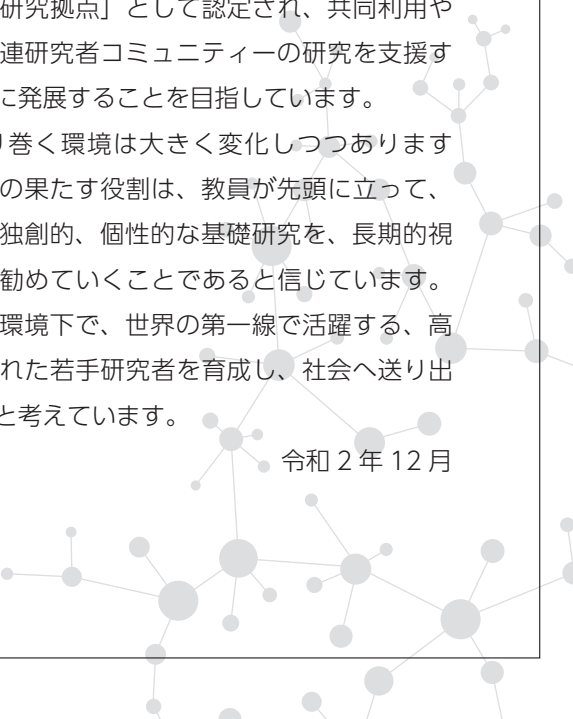
北海道大学遺伝子病制御研究所 所長
田中 一馬

遺伝子病制御研究所 目的と使命

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や研究員が、学際的、国際的な環境で 29 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、炎症等を研究対象として総勢 100 名近い所員が集うこの研究所は、国内でも有数の生命医科学研究拠点の 1 つであります。また、2010 年 4 月には文部科学省より共同利用・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」として認定され、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勧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。

令和 2 年 12 月



沿革

免疫科学研究所

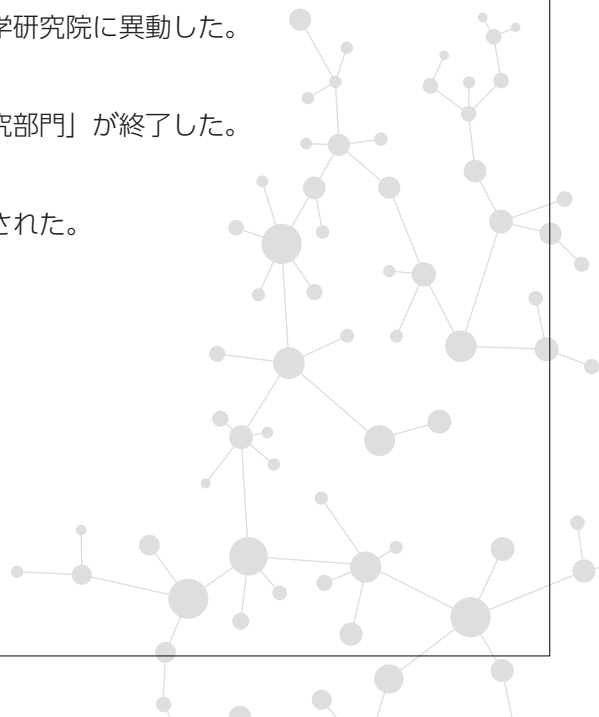
- 昭和 16. 2. 財団法人北方結核研究会が設置された。
- 昭和 20. 8. 1 北方結核研究会に北方結核研究所が設置された。
- 昭和 25. 4. 1 北方結核研究会北方結核研究所は文部省に移管され、北海道大学結核研究所が設置された。研究部門として予防部門、細菌部門が設置された。
- 昭和 26. 3.15 結核研究所に北方結核研究会から北方結核研究所建物（1,935m²）の寄付を受けた。
- 昭和 26. 4. 1 結核研究所に化学部門、病理部門が設置された。
- 昭和 28. 4. 1 結核研究所に診療部門（内部措置）が設置された。
- 昭和 29. 2.20 結核研究所は定期刊行誌「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。
- 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・イムノロジー研究部門」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「血管生物学的研究室」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「血管生物学的研究室」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。
- 令和 2. 3.31 寄附研究部門「プロバイオティクス・イムノロジー研究部門」が終了した。
- 令和 2. 4. 1 病態研究部門「ゲノム医生物学分野」が設置された。
- 令和 2. 5. 1 寄附研究部門「シンバイオティクス研究部門」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 暉 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～令和 2. 3.31
7代 田中 一馬 令和 2. 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 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

●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

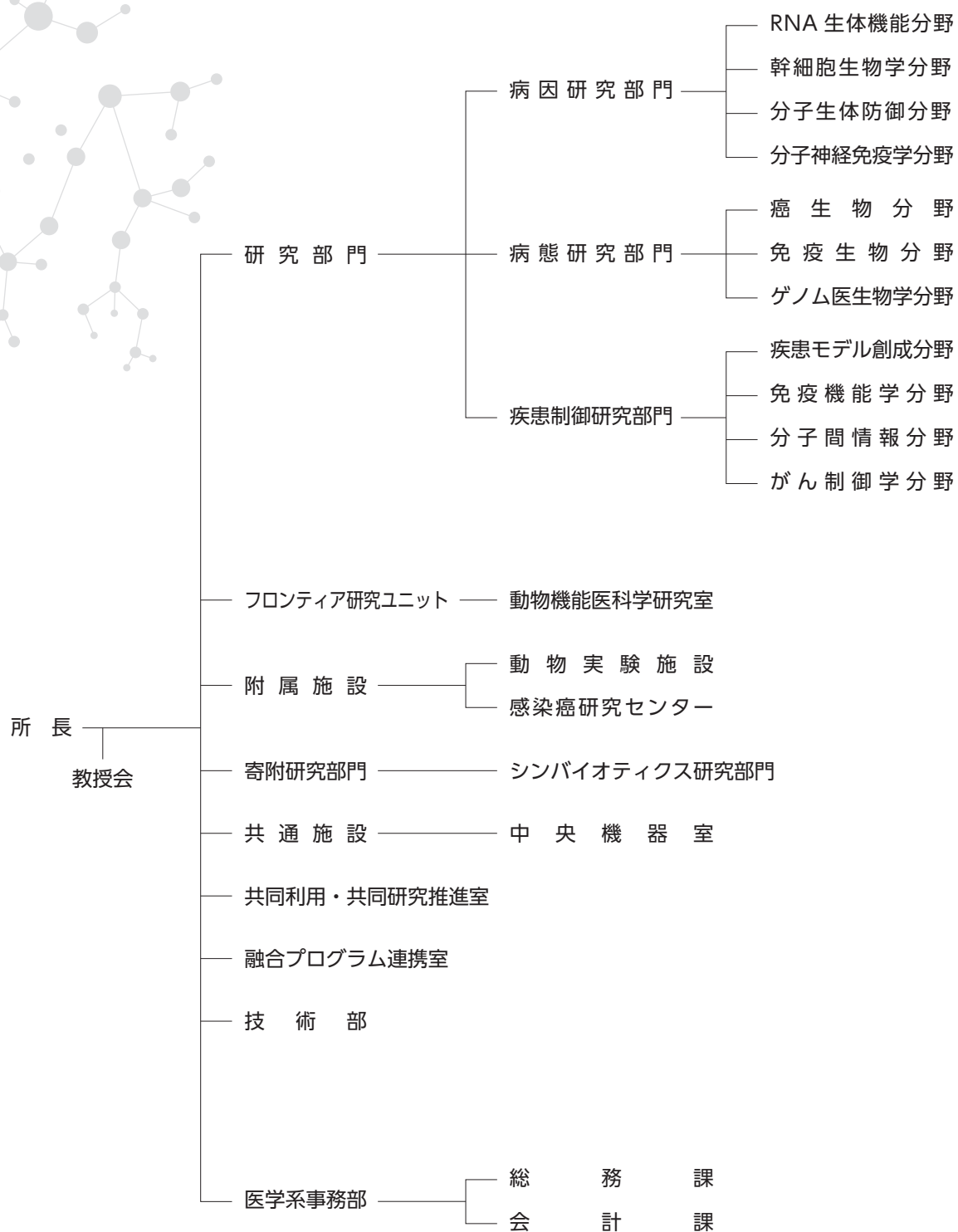
初代	畠山 昌則	平成 20. 7. 1～平成 21. 6.30
2代	高岡 晃教	平成 21. 7. 1～平成 24. 3.31
3代	田中 一馬	平成 24. 4. 1～平成 26. 3.31
4代	近藤 亨	平成 26. 4. 1～平成 31. 3.31
5代	廣瀬 哲郎	平成 31. 4. 1～令和 2. 3.31
6代	村上 正晃	令和 2. 4. 1～

●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 暹	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
医学博士	野口 昌幸	平成 31. 4. 1



機 構



職員数

令和2年12月1日付け

教授	10
准教授	6
講師	3
助教	10
事務職員（医学系事務部）	57
技術職員	3
博士研究員	2
学術研究員	2
客員研究員	5
非常勤研究員	3
研究支援推進員	5
非常勤職員	14
ビジティングフェロー	12
計	132

学生数

令和2年12月1日付け

医学院博士課程	20
医学院修士課程	7
総合化学院博士課程	1
総合化学院修士課程	3
生命科学院博士課程	0
生命科学院修士課程	5
特別研究学生	0
ビジティングスチューデント	28
計	64



教職員等一覧 令和2年8月1日付け

病因研究部門

● RNA 生体機能分野

教授	廣瀬 哲郎
助教	二宮 賢介

● 幹細胞生物学分野

教授	近藤 亨
講師	孫 ユリ
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	山内 肇
事務補助員	池田由貴乃

● 分子神経免疫学分野

教授	村上 正晃
准教授	北條慎太郎
助教	田中 勇希
技術専門職員	中山千恵美
技術補助員	上村由紀子
技術補助員	高橋 郁子
博士研究員	田中くみ子
非常勤研究員	内田 萌菜
非常勤研究員	山崎 剛士

病態研究部門

● 癌生物分野

准教授	水津 太
助教	平田 徳幸

● 免疫生物分野

教授	清野研一郎
講師	和田はるか
助教	大塚 亮
技術補助員	江口菜々美
技術補助員	伊藤 瑞穂
研究支援推進員	岡部 レイ

● ゲノム医生物学分野

教授	野間 健一
准教授	太田 信哉
技術職員	石垣 聡子

疾患制御研究部門

●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
助教	大塩 貴子
技術補助員	佐藤まどか
博士研究員	山村 凌大
研究支援推進員	小川 梨恵

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

●シンバイオティクス研究部門

特任教授	宮崎 忠昭
特任教授	佐藤 孝一
特任助教	馬場 一信
学術研究員	宮崎 裕貴
事務補助員	岡本真理子
事務補助員	武川 和恵

附属施設

●動物実験施設

施設長（教授）	高岡 晃教
准教授	吉松 組子
技術専門職員	室田 宏之
技術職員	大瀧 越騎
技術補助員	川越 美沙
技術補助員	渡辺 幸子
技術補助員	細谷 直美

●附属感染癌研究センター

センター長（教授・兼）	村上 正晃
教授（兼）	園下 将大
准教授（兼）	吉松 組子
准教授（兼）	北村 秀光
助教（兼）	長谷部理絵
技術専門職員（兼）	石川 晋
嘱託職員（兼）	山口 桂
研究支援推進員（兼）	倉知 智子

●共同利用・共同研究推進室

室長（教授・兼）	村上 正晃
教授（兼）	園下 将大
准教授（兼）	吉松 組子
准教授（兼）	北村 秀光
助教（兼）	長谷部理絵
技術専門職員	石川 晋
嘱託職員	山口 桂
研究支援推進員	倉知 智子

●融合プログラム推進室

特任准教授	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、RNA プロセッシング、エピゲノム、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長鎖ノンコーディング RNA (lncRNA) 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 lncRNA 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 lncRNA 機能を担う暗号解読を目指す。さらに様々な疾患と lncRNA との新しい関係性を見いだすことによって、これまで未知の病因解明や lncRNA 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

ノンコーディング RNA の暗号解読

哺乳類ゲノムから産生される数万種にも及ぶ lncRNA の中には、それ自体が細胞内構造の骨格として構造構築を担うものが存在する。本研究室では、この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.*, 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きた。これまでに核内構造体パラス

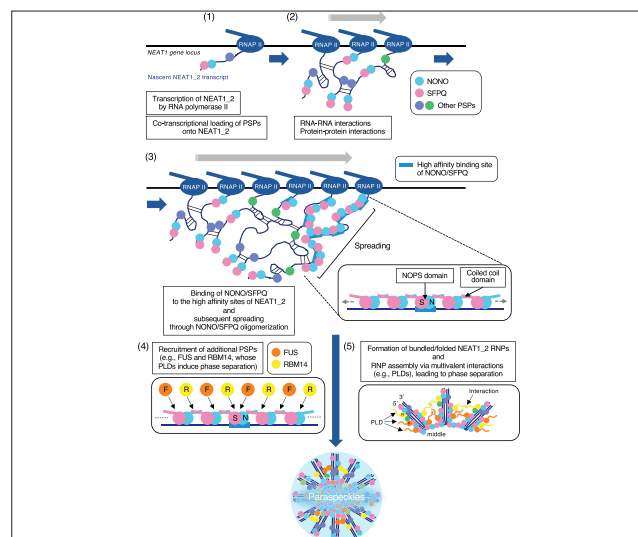


図1. arcRNAによる非膜性構造体パラスペックルの形成モデル

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-液相分離 (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 (Hennig *et al.*, J Cell Biol 2015)。さらに、上記タンパク質の足場となる NEAT1 lncRNA 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。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 lncRNA に沿っ

分野所属教員

教授・理学博士 廣瀬 哲郎
助教・理学博士 二宮 賢介

てオリゴマー化が進行し、他のタンパク質を取り込んで LLPS を誘導して構造体を形成する活性があることを明らかにした (図 1) (Yamazaki *et al.*, Mol Cell 2018)。現在は NEAT1 arcRNA が単に巨大な構造体を形成するだけでなく、内部が秩序だった構造を組み立てるために必要な arcRNA 配列要素を、上記実験系とソフトマター物理学の理論を取り入れながら明らかにしようとしている。またこれまでに明らかにしてきた arcRNA に関する構造、相互作用因子、機能に関する知見に関する総説を執筆し、権威ある Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 誌に掲載された (図 1)。

RNA 相分離構造体の作動機構

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 (nSB) を形成する HSATIII lncRNA の機能解析を実施し、新規な熱ストレス応答性のスプライシング制御機構を発見した。HSATIII をアンチセンス核酸で分解して nSB 形成を阻害した細胞に熱ストレスを加えた細胞のトランスクリプトームを解析したところ、イントロンの残留割合が著しく低下する 400 種類以上の前駆体 mRNA を同定した。つまり nSB には特異的な mRNA のイントロン残留を促進する負の遺伝子発現制御機能があることが明らかになった。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 SR スプライシング制御因子 (SRSF) や RNA プロセッシング因子などが多数同定された。我々は、その中から 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 は熱ショックから通常温度に戻った回復期間になると nSB に取り込まれ、すでにそこに取り込まれている脱リン酸化された SRSF を素早くリン酸化して、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 nSB には、温度変化に応じた迅速な SRSF のリ

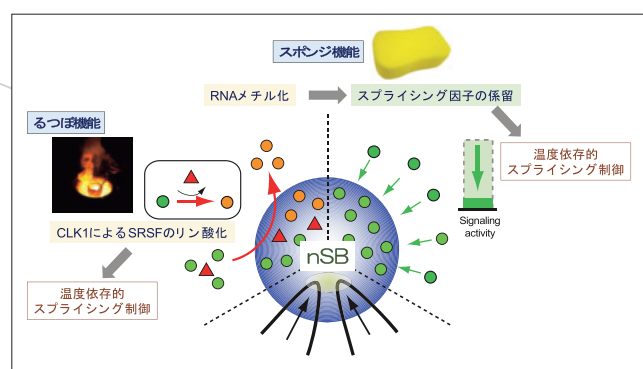


図 2. arcRNA によって形成される非膜性構造体 nSB の 2 つの作動モデル

Teaching Staff



助教・理学博士
二宮 賢介

ン酸化の「るつぽ」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。現在は、nSB の第二の機能として、RNA メチル化を介してスプライシング制御因子を係留する「スポンジ機能」を発見した。そこでこの分子機構を詳細に解明すると共に、「るつぽ」と「スポンジ」という 2 つの機構がお互いにどのように影響し合っているのについて解析を行っている。

新規相分離誘導性 arcRNA の探索

arcRNA 機能の一般性を示すために、ヒトゲノムが産生する新規な arcRNA の探索を実施した。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た。それまでの方法では抽出できなかった難溶性 RNA を完全に抽出するために、細胞溶解液を注射針に通す処理が有効であることを発見し、注射針処理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 (NGS) を用いた解析によって探索し、50 種類もの新規な難溶性 RNA を同定することに成功した (図 3) (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。その後、この NGS 解析をストレス条件下の細胞で実施したところストレス誘導性で且つ難溶性を示す RNA 種を新たに発見することに成功した。これらの成果によって、arcRNA 機能の一般性が示され、arcRNA が数万種類にも及ぶ lncRNA 中の確固なカテゴリーであることを提唱した (Yamazaki *et al.*, Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 2020)。

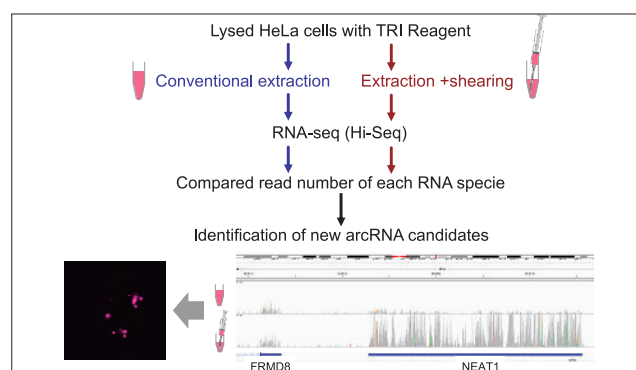


図 3. 次世代シーケンサーを用いた arcRNA の探索法

平成 30 年 10 月～令和 2 年 9 月までの代表論文 3 編

Ninomiya K, Adachi S, Natsume T, Iwakiri J, Terai G, Asai K, Hirose T. LncRNA-dependent nuclear stress bodies promote intron retention through SR protein phosphorylation. *EMBO J*. 39: e102729 (2020).

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

Yamazaki T, Nakagawa S, Hirose T. Architectural RNAs for Membraneless Nuclear Body Formation. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 84:227-237 (2019).

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

多能性幹細胞・組織幹細胞／前駆細胞、がん幹細胞、脳腫瘍、神経系疾患



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。

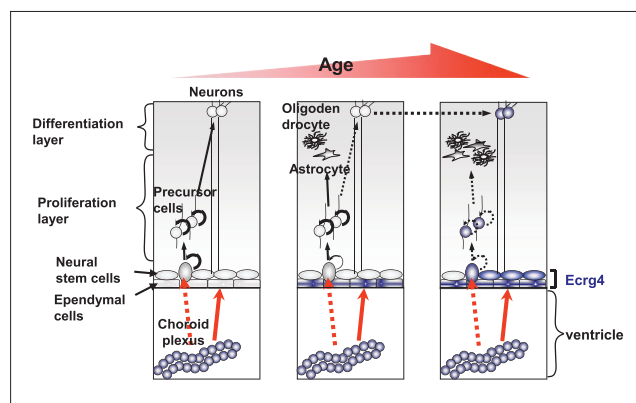
●研究概要

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ー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

腫瘍抑制分泌因子 *Ecrg4* 欠損は、神経幹細胞の増殖能維持を介して記憶を亢進する

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、その生理的な機能は不明であった。私たちは、*Ecrg4* 欠損マウスを作製・解析し、その神経幹細胞が加齢マウス脳においても増殖能を維持していることを発見した。野生型神経幹細胞と *Ecrg4* 欠損神経幹細胞の網羅的な遺伝子発現解析の結果から、*Ecrg4* が転写因子 *Foxg1* の発現を抑制することにより、神経幹細胞増殖を抑制



脈絡叢と上皮細胞から分泌される *Ecrg4* に暴露された神経幹細胞は加齢に伴い増殖能を消失する。

していることを明らかにした。更に、水迷路試験の結果、*Ecrg4* 欠損マウスは同令の野生型マウスに比べて記憶力が亢進していることも発見した。これらの結果は、*Ecrg4* が加齢に伴う神経幹細胞の機能低下に関与していることを示している。

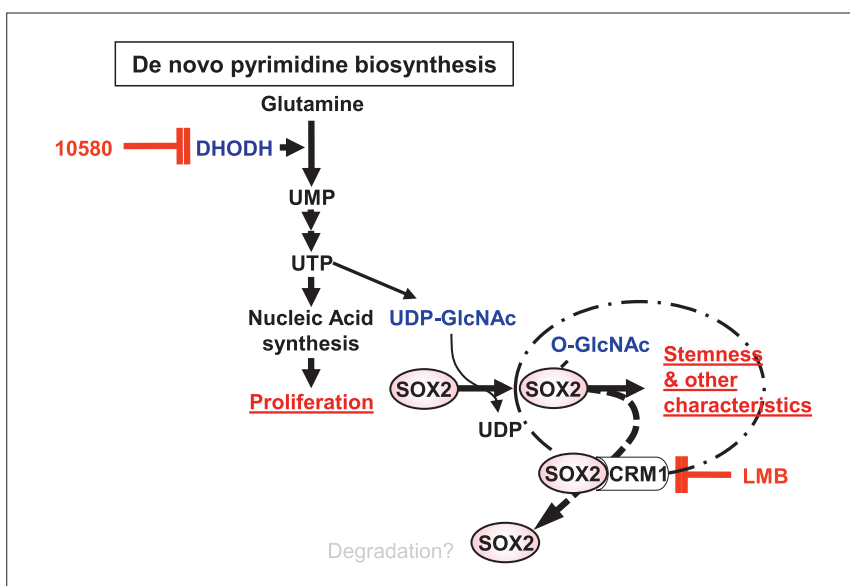
分野所属教員

教授・医学博士	近藤 亨
講師・理学博士	孫 ユリ
助教・医学博士	大津 直樹

神経膠芽腫幹細胞に有効な化合物の同定

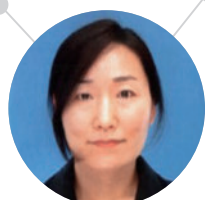
神経膠芽腫に対する新規治療法開発の取り組みが行われているにも関わらず、罹患患者の予後は未だ芳しくない。この原因の1つは、高い浸潤能力、腫瘍形成能、抗がん剤・放射線療法に抵抗性を示す“がん幹細胞”の存在であると考えられている。私たちは、神経膠芽腫に対する標準治療薬テモゾロミド (TMZ) に抵抗性を有するヒト神経膠芽腫幹細胞を樹立し、富士フィルム株式会社が所有する化合物ライブラリーを用いた細胞傷害スクリーニングを行い、TMZ 抵抗性神経膠芽腫幹細胞を特異的に傷害する化合物 10580 を同定した。次いで、産業

技術総合研究所との共同研究により、10580 の標的因子がジヒドロオト酸デヒドロゲナーゼ (DHODH) であることを発見した。また、10580 の薬効メカニズムを解析する過程で、10580 が TMZ 抵抗性神経膠芽腫幹細胞の幹細胞性を剥奪することも発見し、その分子機構の一端を明らかにした。更に、TMZ 抵抗性神経膠芽腫幹細胞を移植した担がんマウスに 10580 を経口投与したところ、強い抗腫瘍効果を有することも確認した。これらの優れた抗腫瘍効果に加えて、様々な正常細胞に低毒性で、マウス個体に懸念される副作用を示さないことから、10580 が神経膠芽腫に対する新たな治療薬となりうることを見出した。



10580 は、DHODH 活性を抑制することで、新規ピリミジン合成経路による核酸合成を阻害し、細胞増殖を抑制する。同時に、ヘキサミン合成経路の最終産物 UDP-GlcNAc 量が減少し、Sox2 の O-GlcNAc 化の消失を介して、その核外移行を促進する。これら 2 つの経路の阻害により、10580 は効果的に神経膠芽腫幹細胞の細胞増殖抑制、細胞死、幹細胞性欠失を誘導する。

Teaching Staff



講師・理学博士
孫 ユリ



助教・医学博士
大津 直樹

平成 30 年 10 月～令和 2 年 9 月までの代表論文 3 編

1. Nakatani, Y., Kiyonari, H., & Kondo, T. (2019). Ecrg4 deficiency extends the replicative capacity of neural stem cells in a Foxg1-dependent manner. *Development* 146, 1-9.
2. Yatsuzuka, A., Hori, A., Kadoya, M., Matsuo-Takasaki, M., Kondo, T., & Sasai, N. (2019). GPR17 is an Essential Component of the Negative Feedback Loop of the Sonic Hedgehog Signalling Pathway in Neural Tube Development. *Development* 146, 1-10.
3. Echizenya, S., Ishii, Y., Kitazawa, S., Tanaka, T., Matsuda, S., Watanabe, E., Umekawa, M., Terasaka, S., Houkin, K., Hatta, T., Natsume, T., Maeda, Y., Watanabe, S., Hagiwara, S. & Kondo, T. (2020). Discovery of a new pyrimidine synthesis inhibitor eradicating glioblastoma-initiating cells. *Neuro-Oncology* 22, 229-239.

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ε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

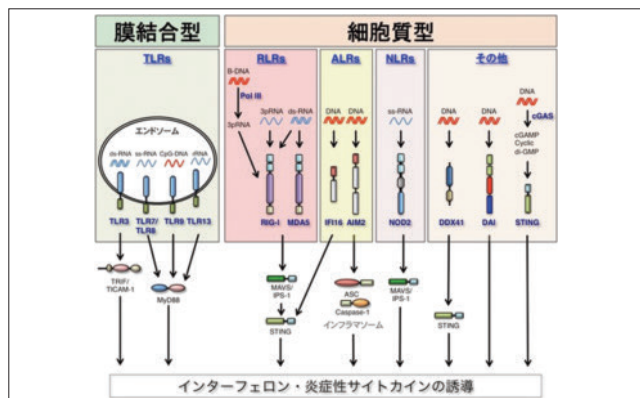


図1. インターフェロンや炎症性サイトカイン産生に関する主な核酸センサー：核酸認識に関与するパターン認識受容体は、大きく膜結合型と細胞質型の2つに大別される。細菌・ウイルス由来の核酸がセンサー分子認識されると、TRIF/TICAM-1、MyD88、MAVS/IPS-1、あるいはSTINGといった下流のアダプター分子を介して、I型・Ⅲ型IFNやIL-6やTNF- α などの炎症性サイトカインが誘導される。TLRs: Toll-like receptors, RLRs: RIG-I-like receptors, NLRs: NOD-like receptors, ALRs: AIM2-like receptors,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

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、 ϵ 構造をもつ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します。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ります。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ました。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ました。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ました。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ました。

Teaching Staff



講師・博士(生命科学) 佐藤 精一
助教・博士(医学) 山田 大翔

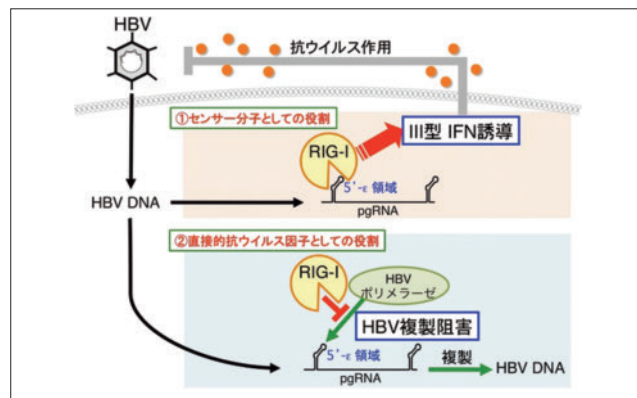


図2. B型肝炎ウイルスに対するRIG-Iの2つの機能 1) B型肝炎ウイルスのセンサータンパク質として、ウイルスの複製の過程においてB型肝炎ウイルスのDNAから転写されるプレゲノムRNAを認識し、Ⅲ型インターフェロンの発現の誘導を通じて抗ウイルス作用を発揮する。2) B型肝炎ウイルスに対する直接的な抗ウイルスタンパク質として、ウイルスの複製にかかわるB型肝炎ウイルスのポリメラーゼとプレゲノムRNAとの結合を直接的に阻害する。この2つの機能により、RIG-IはB型肝炎ウイルスに対する自然免疫による感染防御においてはたらく。

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ました。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ます。

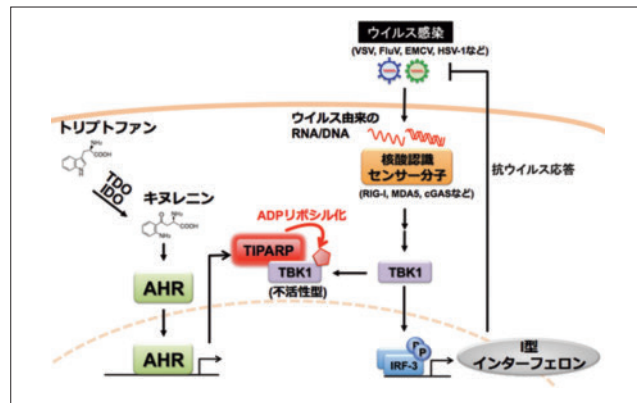


図3. 細胞がウイルス感染を受けると、細胞内の核酸認識センサーがウイルスの核酸(RNAやDNA)を認識し、TBK1を介してI型IFNsを産生することで、抗ウイルス応答を発揮します。トリプトファンの代謝産物(キヌレニンなど)によって活性化されるAHRは、TIPARPを発現誘導します。TIPARPはTBK1をADPリボシル化修飾することで阻害し、自然免疫応答が抑制されます。

平成30年10月～令和2年9月までの代表論文3編

Sato S, Li K, Sakurai N, Hashizume M, Baidya S, Nonaka H, Noguchi K, Ishikawa K, Obuse C, Takaoka A. Regulation of an adaptor protein STING by Hsp90 β to enhance innate immune responses against microbial infections. *Cell Immunol.* 2020 Oct; 356: 104188.

Takaoka A, Yamada T. Regulation of signaling mediated by nucleic acid sensors for innate interferon-mediated responses during viral infection. *Int Immunol.* 2019 Jul 30; 31(8): 477-488.

Suzuki H, Kameyama T, Takaoka A. BinCARD2 as a positive regulator of interferon response in innate immunity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019 Apr 2; 511(2): 287-293.

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、IL-6 アンプ、T 細胞、宇宙実験、自己免疫疾患、NF- κ B、STAT3、非免疫細胞、サイトカイン



研究課題

IL-6 アンプとゲートウェイ反射による病態の制御

● 研究概要

私たちは2つの独自のコンセプトである「IL-6 アンプ」と「ゲートウェイ反射」から免疫疾患の誘導機構を解析しています。一つは、非免疫細胞に存在する炎症の誘導機構である「IL-6 アンプ」で、もう一つは、特異的な神経回路の活性化による血液関門を形成する血管部位での自己反応性T細胞の侵入口の形成機構「ゲートウェイ反射」です。具体的には、下記の5項目について研究を行っています。

1. IL-6 アンプ免疫学：炎症性疾患の関連遺伝子を用いたIL-6 アンプ活性化機構の解析と創薬化
2. T細胞免疫学：COVID-19、癌、自己免疫疾患を引き起こすT細胞の抗原認識機構と機能解析
3. ゲートウェイ反射病態学：特異的な神経回路活性化によるゲートウェイ反射誘導の分子機構の解析
4. 心理免疫学：ストレスゲートウェイ反射を基盤とする精神・心理状態と免疫反応の関連の解析
5. 宇宙免疫学：重力ゲートウェイ反射と宇宙実験をもとにした免疫病発症機構の解析

令和2年にはIL-6 アンプとゲートウェイ反射をもとに、AMED ムーンショットプロジェクトのプロジェクトマネージャーに村上教授が選考され、2040年までに健康長寿社会の実現を目指す取り組みを行っています。

● 研究内容及び成果

IL-6 アンプ免疫学の確立

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 α などの炎症性サイトカイン刺激によって転写因子NF- κ BとSTAT3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（IL-6 アンプ）を2008年に発見しました（図1）。現在までの解析から、IL-6 アンプ増強は、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。また様々な病気の患者検体においてもIL-6 アンプ増強と病態形成の証拠が得られています。IL-6 アンプの活性化機構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、その活性化に必要であることが分かりました。また、DNAアレイ解析を行い、NF- κ BとSTAT3の同時活性化によって相乗的に産生される500以上の遺伝子群を同定しました。最近、疾患関連遺伝子の多くのものがIL-6 アンプ活性化に関連することもわかってきました。今後、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更に明らかになり、創薬標的も得られることが期待されます。すでに、本プロジェクトでは3億5千万円以上の企業との共同研究を実施してきました。

T細胞免疫学での新技術開発とヒト病態への応用

村上教授の専門はIL-6とともにT細胞免疫であり、T細胞の研究は本教室のすべての研究項目の基盤をなしています。最近、患者由来のCOVID-19、癌、自己免疫疾患を引き起こす抗原特異的T細胞の認識抗原同定を2018年に開発された新しい手法から検討しています。この手法のより広い病態での妥当性が検証できれば、患者由来のT細胞の解析から病態に

分野所属教員

教授・医学博士	村上 正晃
准教授・医学博士	北 條 慎太郎
助教・医学博士	田 中 勇 希
博士研究員・医学博士	田 中 くみ子
非常勤研究員・獣医学博士	内 田 萌 菜
非常勤研究員・獣医学博士	山 崎 剛 士

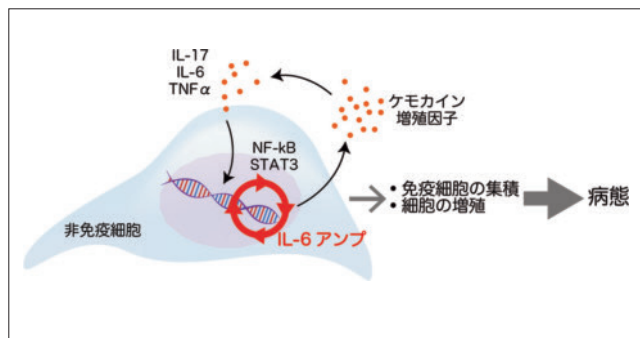


図 1 IL-6 アンブ

血管内皮細胞や線維芽細胞といった非免疫細胞では、IL-17、IL-6、TNF α などの炎症性サイトカインに応じて転写因子 NF- κ B や STAT3 が同時活性化すると、ケモカインや増殖因子などの炎症因子が相乗的に増幅されて免疫細胞の集積を誘導し、周囲の細胞を増殖させ病態を引き起こします。IL-6 アンブと呼ばれるこの機構が、COVID-19 のサイトカインストームを含む多くの炎症性疾患に関与していることを私たちは見出しました。

関連する T 細胞がどの抗原のどの部分を認識しているか詳細に理解でき、ワクチン開発など広く病気の制御に貢献できます。

ゲートウェイ反射病態学の確立

免疫反応と神経系の関係は、ステロイドホルモンを介した全身的な抑制系として研究されてきました。一方で、神経回路の活性化による局所的な免疫制御はほとんど知られていません。私たちは 2012 年に、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(図 2)。現在までに 5 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、重力を介する感覚神経-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 IL-6 アンブが増強し、局所で血液脳関門の透過性が上昇、免疫細胞の中樞神経系へのゲートが形成されるようになります。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)。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、中樞神経系の病態を再発させる痛みゲートウェイ反射も報告しています。また、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。さらに、最近、光によるゲートウェイ反射を見出しました。マウスぶどう膜炎モデルを用いて、明るい環境で飼育した場合は、病態誘導が減弱することを発見しました。分子機構を調べてみると明るい光により、過剰に活性化される網膜神経細胞が過剰なノルアドレナリンを産生し、血管内皮細胞にてその受容体発現を減弱し、血管の IL-6 アンブ活性化を抑制することで病態が抑えられていました。神経は全身をくまなく走っているので、ゲートウェイ反射研究は、種々の疾患に関与す

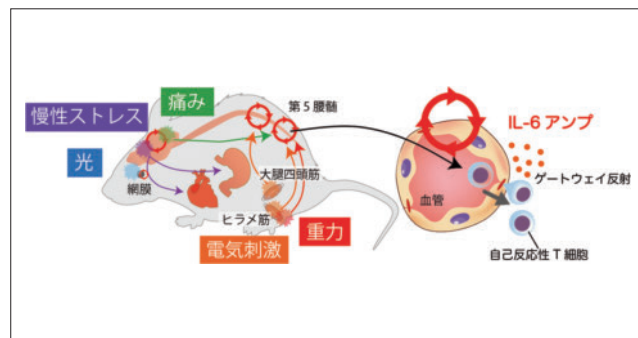


図 2 ゲートウェイ反射

私たちは 5 種類のゲートウェイ反射(重力、電気刺激、痛み、慢性ストレス、光)を明らかにしてきました。ゲートウェイ反射は、これらの刺激に反応して特定の血管部位で IL-6 アンブを活性化させ、その部位に自己反応性 T 細胞の侵入口(ゲートウェイ)を作ります。

る分子機構や臓器間の機能調節の伝達機構を神経回路の制御から説明でき、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。

心理免疫学の創成

「病は気から」と言われるように、心理状態や精神状態が健康と深く関連することは、経験的にも知られています。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などです。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、過度のストレスや痛みが慢性炎症疾患の病態を悪化させるメカニズムの 1 つをストレスゲートウェイ反射として 2017 年に解明しました。この結果から、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ることが証明されました。ゲートウェイ反射の視点から「病は気から」を分子レベルで解明していきます。

宇宙免疫学の創成

ゲートウェイ反射病態学の重力ゲートウェイ反射を実証するために、自己反応性 T 細胞を移入した病態モデルマウスを 2019 年に 1 ヶ月間国際宇宙ステーション (ISS) に送り、帰還後のマウスの解析を進めて、無重力状態による脊髄病変の変化を検証しています。また、これまでの宇宙飛行士の経験から、長期間の宇宙滞在で視力低下がもたらされることが知られており、宇宙環境は視神経や網膜にも影響を及ぼすことが分かっています。私たちはこの病態も光や重力によるゲートウェイ反射が関与している可能性を考え、ISS 帰還後のマウスを用いて研究を進めています。これらの解析により宇宙環境におけるゲートウェイ反射やそれに応じた免疫系の挙動が明らかになれば、宇宙免疫学の創生に繋がります。

Teaching Staff



准教授・医学博士
北條 慎太郎



助教・医学博士
田中 勇希

平成 30 年 10 月～令和 2 年 9 月までの代表論文 3 編

Hirano, T., M. Murakami. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. *Immunity*. 52: 731-733, 2020.

Murakami, M., D. Kamimura and T. Hirano. Pleiotropy and Specificity: Insights from the Interleukin 6 Family of Cytokines. *Immunity*. 50: 812-831, 2019.

Ota, M., Y. Tanaka, I. Nakagawa, J.-J. Jiang, Y. Arima, D. Kamimura, T. Onodera, N. Iwasaki and M. Murakami. Chondrocytes play a role in the development of rheumatoid arthritis via TMEM147-mediated NF- κ B activation. *Arthritis Rheumatol*. 72: 931-942, 2020.

癌生物分野

准教授・理学博士

水津 太

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、オートファジー、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、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糖代謝異常、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であることを明らかにしました。また、この研究成果に基づき開発された新規 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 (tetratricopeptide 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)

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

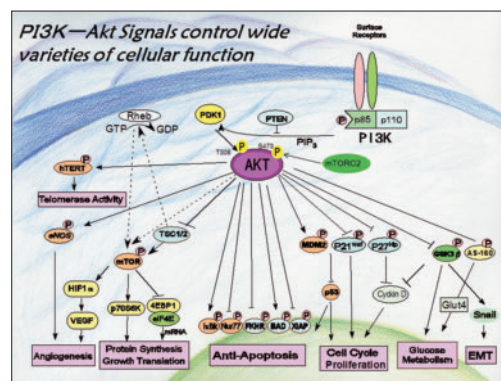


図 1

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、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くかに着目し、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。

● 研究内容及び成果

プロトオンコジン 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ン TCL1 にはアミノ酸レ

分野所属教員

准教授・理学博士 水津 太
助教・博士(医学) 平田 徳幸

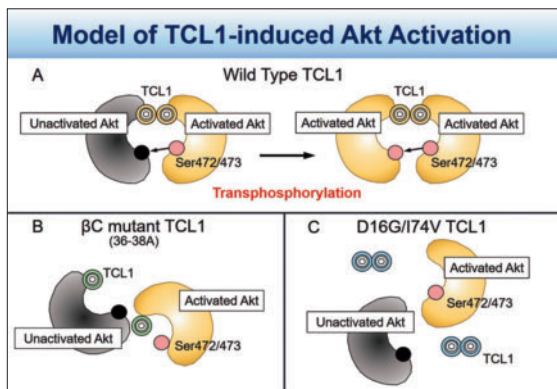


図 2. プロトオンコジン TCL1 による AKT 活性化の分子機構

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、ヒトリンパ球芽球性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。

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 細胞リンパ芽球性白血病では 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

Teaching Staff



助教・博士(医学)
平田 徳幸

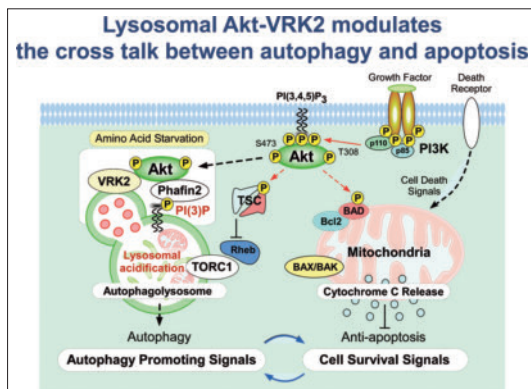


図 3. Phafin2-AKT-VRK2 複合体によるオートファジーの誘導

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させ、VRK2 と複合体を形成することで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。

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)。そして、リソソームに移行した AKT はリソソーム局在性リン酸化酵素 VRK2 (Vaccinia-related kinase 2) と結合し、AKT 活性化を維持してリソソーム内の蛋白分解酵素活性を高め、オートファジー誘導を制御することを解明しました (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-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 30 年 10 月～令和 2 年 9 月までの代表論文 3 編

Tsutomu Tanaka, Blake M. Warner, Toshio Odani, Youngmi Ji, Ying-Qian Mo, Hiroyuki Nakamura, Shyh-Ing Jang, Hongen Yin, Drew G. Michel, Noriyuki Hirata, Futoshi Suizu, Satoko Ishigaki, Fabiola Reis Oliveira, Ana Carolina F. Motta, Alfredo Ribeiro-Silva, Eduardo M. Rocha, Tatsuya Atsumi, Masayuki Noguchi, John A. Chiorini, LAMP3 induces apoptosis and autoantigen release in Sjögren's syndrome patients, *Scientific Reports*, 10, 15169, 2020

Masayuki Noguchi, Noriyuki Hirata, Tsutomu Tanaka, Futoshi Suizu, Hiroshi Nakajima, John A Chiorini, Autophagy as a modulator of cell death machinery, *Cell Death & Disease*, 11, 517, 2020

Thoria Donia, Bala Jyoti, Futoshi Suizu, Noriyuki Hirata, Tsutomu Tanaka, Satoko Ishigaki, Pranzatelli Thomas J F, Junko Nio-Kobayashi, Toshihiko Iwanaga, John A Chiorini, Masayuki Noguchi, Identification of RNA aptamer which specifically interacts with PtdIns(3)P, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 517, 146-154, 2019

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。

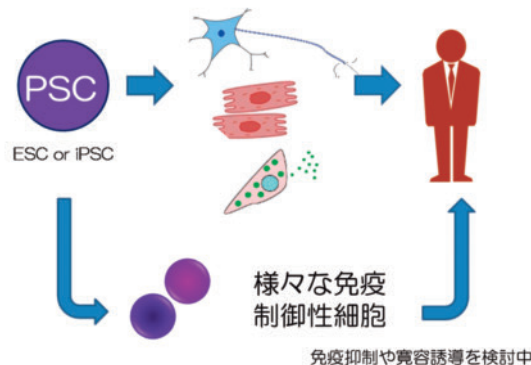
● 研究内容及び成果

多能性幹細胞を用いた新しい免疫制御法の開発

ES 細胞や iPS 細胞等の多能性幹細胞は、さまざまな種類の細胞に分化することができる細胞であり、再生医療への応用が期待されている。患者本人から作り出された iPS 細胞の場合を

除き、多能性幹細胞と治療を受ける患者の関係は「他人」となる。他人同士の関係にあたる臓器や細胞は体内から排除されてしまうことから、移植医療においては免疫機構の制御が極めて重要である。同様のことは、多能性幹細胞から作り出した組織や細胞を用いた治療を行う際にも当てはまる。そこで我々は、多能性幹細胞に由来する組織や細胞を移植片として用いる等、これからの時代の再生医療にふさわしい新しい免疫制御法を考案した。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。また、免疫という場を作るのに重要な「胸腺」という臓器に着目し、胸腺を構成する細胞をマウス iPS 細胞から作り出して免疫反応を制御するという戦略の有効性を検証した。胸腺上皮細胞は、拒絶反応の主体となる T 細胞が作られる「胸腺」という臓器に存在する細胞であり、免疫細胞である T 細胞が自分の体を攻撃しない仕組み（免疫寛容）に大きく関わってい

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

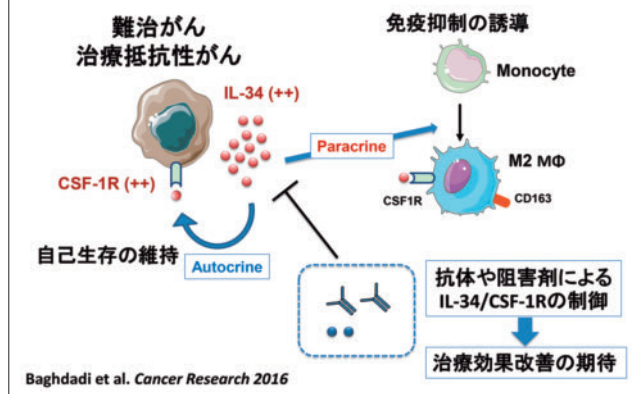


多能性幹細胞からの免疫抑制性細胞の誘導と応用

分野所属教員

教授・医学博士	清野 研一郎
講師・博士(生命科学)	和田 はるか
助教・博士(医学)	大塚 亮

IL-34/CSF-1Rを標的にした新しいがんの診断と治療



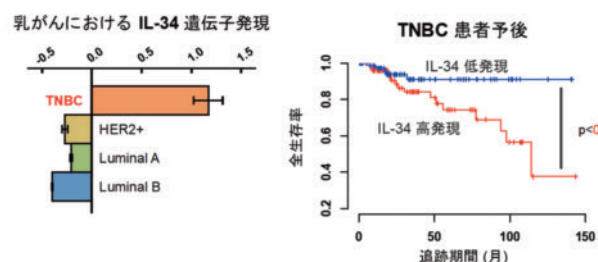
がんにおける IL-34 の役割

る。しかし、過去の研究から iPS 細胞から胸腺上皮細胞を作り出すことは難しく、作製の効率が低いことが問題となっていた。本研究グループは、体の中で胸腺が作られるときに重要な遺伝子である Foxn1 に着目し、この遺伝子をマウス iPS 細胞に導入することで、従来よりも効率よくマウス iPS 細胞から胸腺上皮様の細胞を作ることができることを発見した。続いて、マウス iPS 細胞由来の胸腺上皮様細胞と、同じドナーの皮膚を他者にあたるマウスへ移植する実験を行った。マウス iPS 細胞から作った胸腺上皮様細胞を移植した後、同じドナー系統のマウスから採取した皮膚を移植すると、胸腺上皮様細胞を移植しなかった場合に比べ、移植した皮膚の生着期間が有意に延長した。これらの結果から、iPS 細胞由来の移植片を移植する際に、iPS 細胞由来の胸腺上皮様細胞を事前に移植することにより拒絶反応を制御し得ることが明らかとなった（以上、Scientific Reports 10(1): 224, 2020）。

がん細胞が産生する IL-34 の重要性

我々は腫瘍微小環境における免疫抑制誘導機構に着目し研究を行っている。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

TNBCにおけるIL-34発現の意義



乳がん（特に TNBC）における IL-34 の役割

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ことで生存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。我々はこれまでに様々ながん種の腫瘍組織において IL-34 の発現を確認しており、がん細胞から産生される IL-34 が、臨床的にがんの悪性度に関わることや、がんの進行を促進することを明らかにしてきた。最近、乳がんの中でも悪性度の高いトリプルネガティブ乳がん（TNBC）において IL-34 が特徴的な発現をしていることを発見した。様々なタイプの乳がんにおける IL-34 の遺伝子発現を解析したところ、TNBC 患者の腫瘍組織でのみ IL-34 が高発現していることを発見した。また、TNBC 患者 171 名のうち IL-34 を高発現している患者と IL-34 を低発現している患者に分けて生存率を解析したところ、IL-34 を高発現している患者の生存率が IL-34 を低発現している患者の生存率に比べ有意に低くなることが判明した。さらに、IL-34 そのものが独立した予後不良因子であることを突き止めた。つまり、IL-34 の発現は、他のタイプの乳がんよりも TNBC で高く、IL-34 の高発現が単独で TNBC 患者の予後不良因子となることを明らかにした（以上、Breast Cancer 2020）。

Teaching Staff



講師・博士（生命科学）
和田はるか



助教・博士（医学）
大塚 亮

平成 30 年 10 月～令和 2 年 9 月までの代表論文 3 編

1. Nabeel Kajihara, Fumihito Kitagawa, Takuto Kobayashi, Haruka Wada, Ryo Otsuka, Ken-ichiro Seino. Interleukin-34 contributes to poor prognosis in triple negative breast cancer. **Breast Cancer** 2020. <https://doi.org/10.1007/s12282-020-01123-x>
2. Ryo Otsuka, Haruka Wada, Hyuma Tsuji, Airi Sasaki, Tomoki Murata, Mizuho Itoh, Muhammad Baghdadi, Ken-ichiro Seino. Efficient generation of thymic epithelium from induced pluripotent stem cells that prolongs allograft survival. **Scientific Reports** 10(1): 224, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57088-1>
3. Hiraku Endo, Naoki Hama, Muhammad Baghdadi, Kozo Ishikawa, Ryo Otsuka Haruka Wada, Hiroshi Asano, Daisuke Endo, Yosuke Konno, Tatsuya Kato, Hidemichi Watari, Akiko Tozawa, Nao Suzuki, Tomoyuki Yokose, Atsushi Takano, Hisamori Kato, Yohei Miyagi, Yataro Daigo, Ken-ichiro Seino. Interleukin-34 expression in ovarian cancer: A possible correlation with disease progression. **International Immunology** 32(3):175-186, 2019. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxz074>

ゲノム医生物学分野

教授・農学博士

野間 健一

<https://www.igm.hokudai.ac.jp/3dgenome/ja/index.html>

● キーワード

ゲノム構造、ヒト細胞老化、分裂酵母モデル、ゲノミクス、プロテオミクス



研究課題

3D ゲノム構造の形成機構と関連疾患の研究

● 研究概要

真核生物のゲノムは、細胞核内において規則性を持った構造体として存在しており、3D ゲノム構造は、転写制御、DNA 複製、DNA 修復等の基本生命現象と関連しています。また、その構造の破綻は、ガンや発達障害などに関わっていることも示されています。私たちは、分裂酵母モデルとヒトの細胞を用いて、3D ゲノム構造を形成する分子機構や、その構造が担う基本生命現象への役割の解明を目指して研究に取り組んでいます。現時点では、以下の研究を行っています。

分裂酵母モデルを用いた研究

- 転写制御や染色体動態における 3D ゲノム構造が果たす役割の解明
- 細胞周期依存的な 3D ゲノム構造を形成する分子機構の解明
- 3D ゲノム構造形成に関与するタンパク質と翻訳後修飾の網羅的理解

ヒトの細胞老化に関する研究

- 細胞老化の各段階に形成される 3D ゲノム構造とその転写制御における役割の解明
- 老化細胞に特異的な 3D ゲノム構造を形成する分子機構の解明
- ヒト老化細胞において 3D ゲノム構造形成に関与するタンパク質組成の網羅的理解

上記の研究テーマに対して、次世代シーケンサーを用いた最

先端のゲノミクスやプロテオミクスアプローチに加えて、遺伝学的、細胞生物学的および生化学的な手法を用いて研究を進めています。

● 研究内容及び成果

分裂酵母細胞に形成される 3D ゲノム構造とその形成機構の解明

私たちは、分裂酵母モデルを用いて、3D ゲノム構造の形成機構の解明を目指して研究を進めています。私たちが着目しているコンデンシンとコヒーシンと呼ばれるタンパク質複合体は、これまでの研究によって、それぞれ分裂期の染色体凝縮と姉妹染色分体の接着に重要な役割を担うことが示されていますが、私たちの研究から、これらのタンパク質複合体が 3D ゲノム構造の形成にも深く関わっていることが分かってきました。具体的には、コンデンシンとコヒーシンは、それぞれ約 500 カ所の分裂酵母ゲノム領域に分布しており、分布パターンが非常に類似していることが分かりました。興味深いことに、それらのゲノム上の存在部位が非常に似ているのにも拘わらず、コンデンシンは遠距離のゲノム領域間の相互作用を仲介し、300-500kb の大きいドメインを形成するのに対して、コヒーシンは近距離のゲノム領域間の相互作用を仲介し、30-50kb の小さいクロマチンドメインを形成することが明らかになりました (図 1; Kim et al. *Nature Genetics* 2016; Tanizawa et al. *Nature Structural & Molecular Biology* 2017)。

加えて、3D ゲノム構造の形成機構に関しては、コンデンシンが基本転写因子である TATA ボックス結合タンパク質 (TBP) と結合することを見出しました (Iwasaki et al. *Molecular Cell* 2015)。コンデンシンは、この TBP との結合によって遺伝子領域に導入され、ゲノム広範に分布する遺伝子領域が関与する 3D ゲノム構造の形成を仲介していることが明らかになりました。この結果は、コンデンシンが遺伝子の転写活性とゲノム全体の 3 次元構造を結び付けていることを意味しています。コンデンシンとコヒーシンは、真核生物に広く保存されていることから、今後の研究によって、進化的保存

分野所属教員

教授・農学博士 野間 健一

准教授・農学博士 太田 信哉

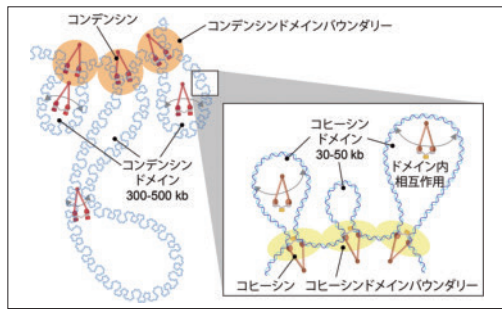


図 1. コンデンシンとコヒーシンによる 3D ゲノム構造形成のモデル

されている重要な 3D ゲノム構造の形成機構と、その構造が担う転写制御や染色体動態などの基本生命現象への役割を解明していきたいと考えています。

ヒト老化細胞に形成される 3D ゲノム構造と転写制御の関係解明

私たちは、3D ゲノム分野の手法を用いて医生物学研究の一助となるため、ヒトの細胞老化に焦点を当てた研究を展開しています。この細胞老化は、がん遺伝子の活性化や DNA 損傷などのストレスを受けている細胞の増殖を停止させる働きを持つため、極めて重要ながん抑制メカニズムとして機能しています。いったん細胞老化が誘導されると、p53 標的遺伝子や老化関連分泌表現型 (Senescence-Associated Secretory Phenotype ; SASP) 因子をコードする遺伝子 (SASP 遺伝子) などの多くの細胞老化に関連した遺伝子 (老化遺伝子) の転写が活性化されると同時に、3D ゲノム構造の再編成が起こることが知られています。ちなみに老化細胞から分泌される SASP 因子には、インターロイキン、ケモカイン、成長因子、およびマトリックスメタプロテナーゼなどが含まれます。近年私たちは、in situ Hi-C と呼ばれる最先端のゲノミクス法を用いて、がん遺伝子誘発性老化 (Onco-gene-Induced Senescence ; OIS) 細胞の 3D ゲノム構造を決定しました。その結果、従来顕微鏡下で観察されてきた老化細胞に特異的なヘテロクロマチンの凝集がゲノミクス法によっても検出されただけでなく、実際にこの凝集が特定のゲノム領域間の相互作用によって形成されていることを詳細かつ

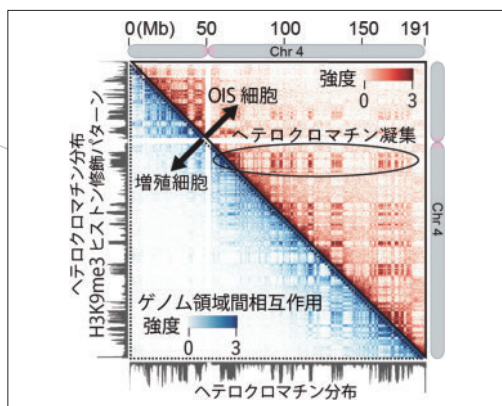


図 2. OIS 細胞 (右上) と増殖細胞 (左下) に形成されるゲノム領域間相互作用のマップ (ヒト 4 番染色体)

Teaching Staff



准教授・農学博士
太田 信哉

網羅的に明らかにすることが出来ました (図 2)。加えて、3D ゲノム構造の形成に重要な役割を担うコンデンシンがヒトの細胞老化に関与していることを見出しました (Yokoyama et al. *Cell Cycle* 2015; Iwasaki et al. *Nature Communications* 2019)。今後の研究によって、コンデンシン依存的な 3D ゲノム構造形成と転写制御という新たな側面から、重要ながん抑制メカニズムである細胞老化を理解していきたいと考えています。

最先端プロテオミクスによる染色体動態に関連する分子機構の解明

染色体を正確に複製、分配し、次世代細胞へと自身のゲノム情報を受け継ぐことは、生物にとって最も基本的な性質の一つであり、染色体分配異常は様々な疾患の原因にもつながります。私たちは独自に開発したプロテオミクスの手法を用いて、染色体動態に関連した分子機構を解明するために研究を進めています。これまでに、分裂期染色体の全タンパク質の挙動を一度に観察することのできるプロテオミクス法を開発し (Ohta et al. *Cell* 2010)、分裂期染色体を制御する新たな機構、特に、コンデンシンやコヒーシンといった、重要な染色体タンパク質の分裂期染色体の動態における役割について研究してきました。その結果、染色体タンパク質の組成や、染色体タンパク質の翻訳後修飾を網羅的に調べることができました (Ohta et al. *Mol Cell. Proteomics* 2016; *J. Proteome Res.* 2016)。また、このプロテオミクス法を応用して、分裂期染色体の軸索部分のみを観察し、染色体軸索にコンデンシンやトポイソメラーゼ II に加えて、染色体結合型キナーゼ (BAZ1B) が存在することを明らかにしました (Ohta et al. *Mol Cell. Proteomics* 2019)。さらに、蛍光顕微鏡を用いた観察により、BAZ1B が分裂期染色体軸索に特異的に局在し、その欠失が染色体凝縮を遅延させることにより、高頻度に染色体分配異常を引き起こすことを明らかにしました。当研究所に新しく加わった本年からは、分裂期の染色体構造だけでなく、老化細胞のゲノム構造変化をプロテオミクスの視点から理解することを目指しています。

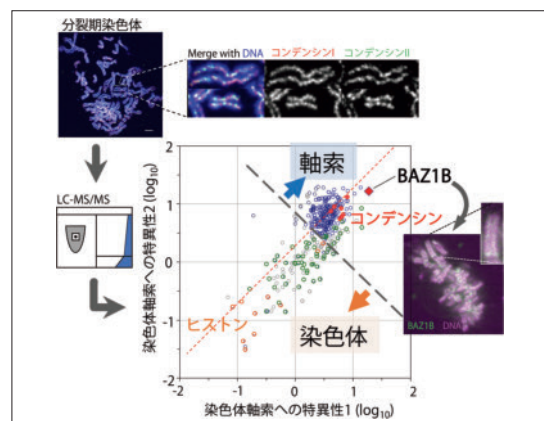


図 3. 網羅的なプロテオミクスによる新規染色体軸索タンパク質 BAZ1B の発見

平成 30 年 10 月～令和 2 年 9 月までの代表論文 3 編

Kim KD, Tanizawa H, De Leo A, Vladimirova O, Kossenkova A, Lu F, Showe LC, Noma K, Lieberman PM. (2020) Epigenetic specifications of host chromosome docking sites for latent Epstein-Barr virus. **Nature Communications**. 11:877.

Iwasaki O, Tanizawa H, Kim KD, Kossenkova A, Nacarelli T, Tashiro S, Majumdar S, Showe LC, Zhang R, Noma K. (2019) Involvement of condensin in cellular senescence through gene regulation and compartmental reorganization. **Nature Communications**. 10:5688.

Ohta S*, Taniguchi T, Sato N, Hamada M, Taniguchi H, Rappsilber J. (2019) Quantitative proteomics of the mitotic chromosome scaffold reveals the association of BAZ1B with chromosomal axes. **Molecular and Cellular Proteomics**. 18(2):169-181. *Corresponding author

免疫機能学分野

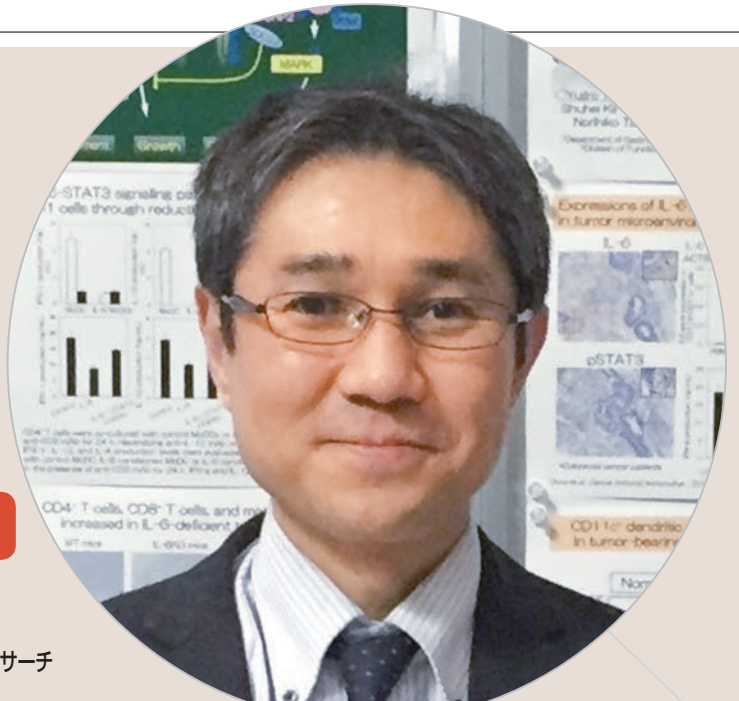
准教授・博士（地球環境科学）

北村 秀光

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

● キーワード

樹状細胞、T細胞、サイトカイン、感染症、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感染症・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、免疫調節の中枢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、感染症、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、当分野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 感染症・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枢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、感染症、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タキキニン類・ニューロキニンA（NKA）とその受容体（NK2R）の発現誘導を介した神経ペプチドシグナルの活性化による新しいがん・免疫機能の制御メカニズム解明；(c) がんの悪性化の起点となる神経免疫コンダクター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。

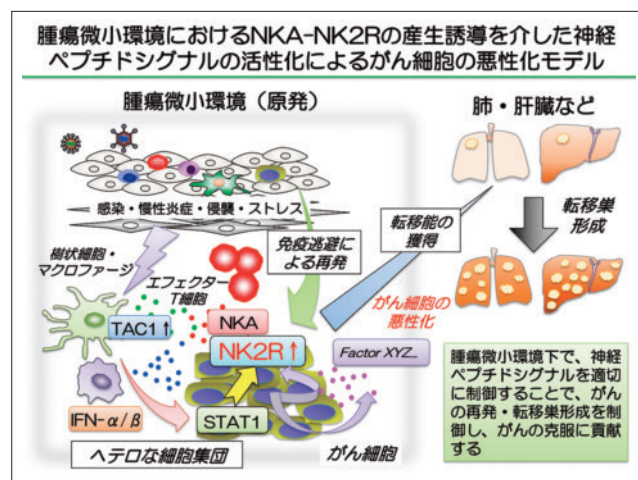


図1. 担がん生体におけるニューロキニンA（NKA）およびその受容体（NK2R）の産生誘導を介した神経ペプチドシグナルの活性化によるがん細胞の転移能獲得メカニズム

ウイルス・細菌感染、慢性炎症、侵襲やストレスによって樹状細胞やマクロファージにより産生されるNKAやがん細胞に誘導されるNK2Rを介した神経ペプチドシグナルの遮断によりがん細胞転移能獲得などの悪性化が阻害されることでがんの制御が期待できる。

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

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・安全なワクチン、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、被験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、被験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、個々の患者の治療前の早期の段階で治療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、食による免疫体質の改善、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い、安心・安全な個別化医療の実現を目指す。

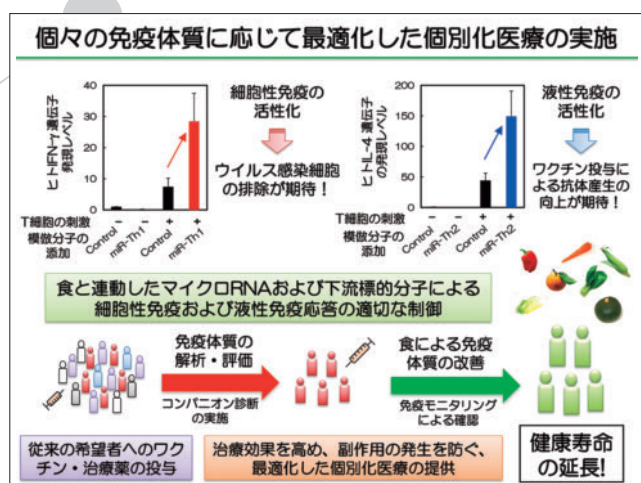


図 2. 免疫体質の改善による安心・安全なワクチン投与、治療の実施

我々一人一人の免疫体質について解析、評価し、副作用の発生を未然に防ぐとともに、個々の免疫体質を適切に改善し、ワクチン投与による予防効果や治療効果を高めることで、安心・安全な個別化医療の実現が期待できる。

Teaching Staff



教授(兼)・医学博士
近藤 淳

がん・慢性炎症時に産生される IL-6 を介した抗腫瘍エフェクター細胞の制御メカニズムの解明

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 は炎症性疾患や担がん環境下で産生される多機能性サイトカインの一つである。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および大腸がん肝転移モデルにおいて IL-6 欠損条件による抗腫瘍免疫応答の増強効果とともに著名な抗腫瘍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の各種免疫担当細胞を使用し、慢性炎症性疾患や担がん生体における IL-6-STAT3 シグナル伝達経路の活性化を介した抗腫瘍エフェクター細胞の機能不全メカニズムを詳細に解析し、がん・慢性炎症性疾患に対するより効果の高い治療法の開発に繋ぐ研究を展開する。

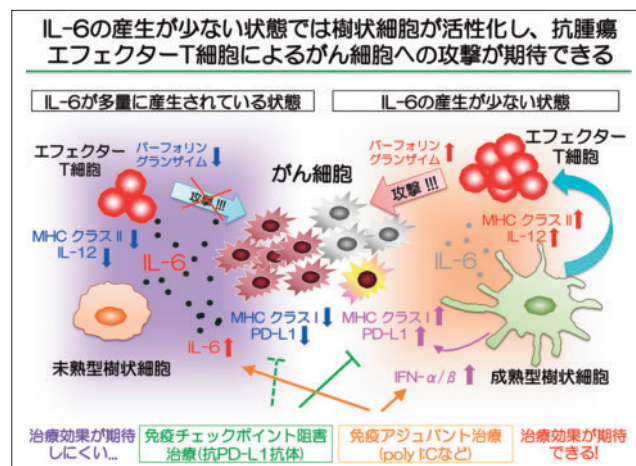


図 3. 腫瘍微小環境において産生される IL-6 の抗腫瘍免疫に及ぼす効果

担がん生体内の腫瘍微小環境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、腫瘍環境下でエフェクター T 細胞の誘導を抑制している。IL-6 のシグナルの遮断により、樹状細胞や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、免疫状態の賦活により IFN- α/β など I 型インターフェロンの産生誘導により、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。

平成 30 年 10 月～令和 2 年 9 月までの代表論文 3 編

1. Uchida R, Xiang H, Arai H, Kitamura H, Nishida K. L-type calcium channel-mediated Zinc wave is involved in the regulation of IL-6 by stimulating non-IgE with LPS and IL-33 in mast cells and dendritic cells. *Biol Pharm Bull.* 2019 Jan 1; 42(1): 87-93. doi: 10.1248/bpb.b18-00565.
2. Toyoshima Y, Kitamura H, Xiang H, Ohno Y, Homma S, Kawamura H, Takahashi N, Kamiyama T, Tanino M, Taketomi A. IL6 Modulates the Immune Status of the Tumor Microenvironment to Facilitate Metastatic Colonization of Colorectal Cancer Cells. *Cancer Immunol Res.* 2019 Dec; 7(12): 1944-1957. doi:10.1158/2326-6066.CIR-18-0766.
3. Yamada K, Takizawa S, Ohgaku Y, Asami T, Furuya K, Yamamoto K, Takahashi F, Hamajima C, Inaba C, Endo K, Matsui R, Kitamura H, Tanaka S. MicroRNA 16-5p is upregulated in calorie-restricted mice and modulates inflammatory cytokines of macrophages. *Gene.* 2020 Jan 30; 725: 144191. doi: 10.1016/j.gene.2019.144191.

分子間情報分野

教授・工学博士

田中 一馬

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

● 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、単細胞真核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る。主として以下のプロジェクトを進めている。

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

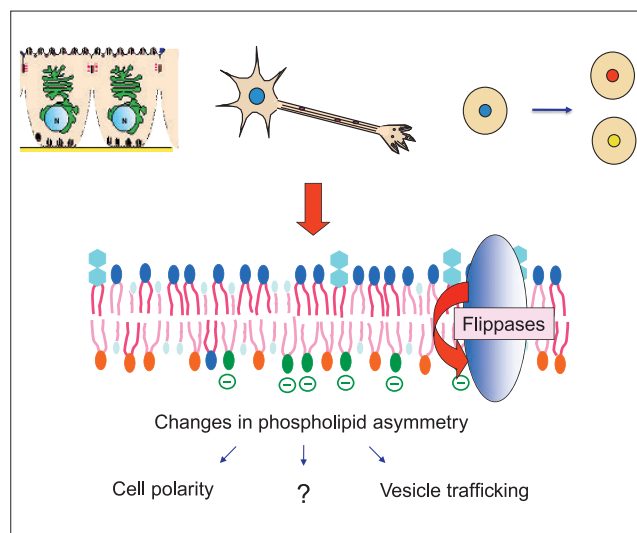


図1. 生体膜リン脂質の非対称性とその機能

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。

● 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が必須であることを明らかにしている（図2）。このフリッパーズによる小胞形成の分子機構を解明しようとするが、近年

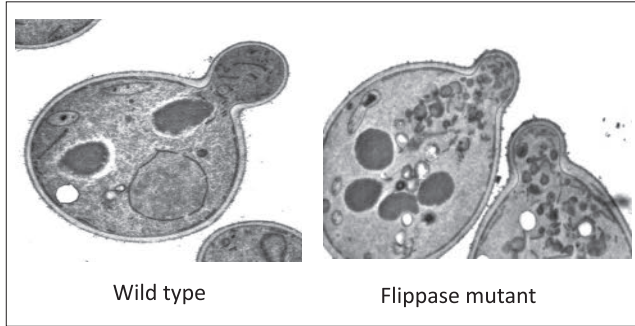


図 2. フリッペース変異細胞で見られる異常な膜構造 (電子顕微鏡像)
フリッペース欠損変異株では、野生型細胞 (左) には見られない異常な膜構造が多数観察される。小胞形成が正常に行われない結果、蓄積した初期エンドソームであると考えられる。

では、フリッペースがゴルジ体の全体的な機能に関与していることも明らかにしつつある。

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) は他の膜系に比べて細胞膜に多く、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。

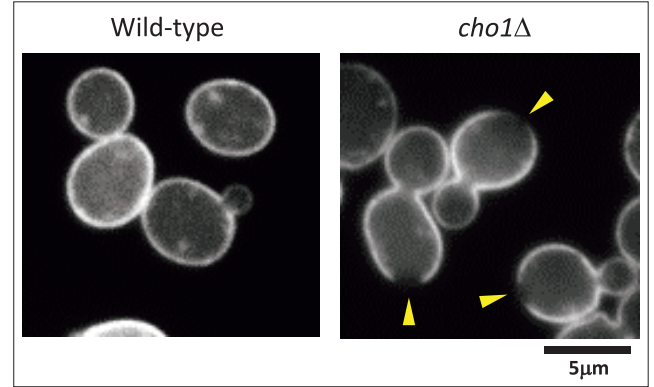


図 3. PS 合成不全変異株における Void zone の形成
フォスファチジルセリンを合成できない *cho1* 変異株では、膜タンパク質が局在できない巨大な領域 (矢頭) が出現する。

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。一方、細胞膜にはステロールが多く存在し、バリア機能に重要な役割を果たしていると考えられているが、細胞膜がどのような機構で高いステロール濃度を維持しているのかは明らかにされていない。近年、フリッペースの多重変異株において、ステロールが細胞膜から漏出することを明らかにしつつある。このように、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

平成 30 年 10 月～令和 2 年 9 月までの代表論文

Miyasaka M, Mioka T, Kishimoto T, Itoh E, Tanaka K.
A complex genetic interaction implicates that phospholipid asymmetry and phosphate homeostasis regulate Golgi functions.
PLoS One. 2020 Jul 30; 15(7): e0236520.

Suzuki T, Mioka T, Tanaka K, Nagatani A.
An optogenetic system to control membrane phospholipid asymmetry through flippase activation in budding yeast.
Sci Rep. 2020 Jul 27; 10(1): 12474.

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

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; 遺伝性到大腸に無数の良性腫瘍を発症する疾患)のモデ

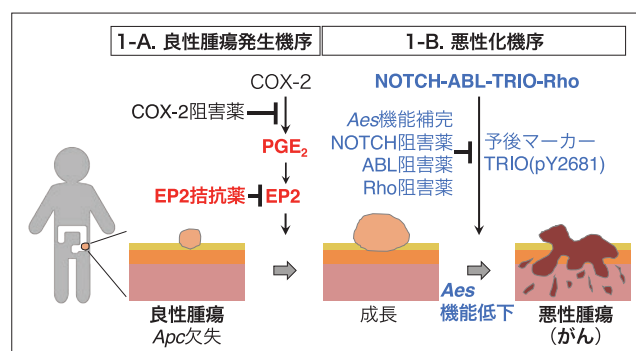


図1：大腸がん発生機序と新規治療戦略。

これまでに、良性の腫瘍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。

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物質PGE2が必須であること、PGE2は腫瘍上皮細胞に隣接して存在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)。

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な役割を果たすこと、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。がんに進行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

分野所属教員

教授・医学博士	園下 将大
助教・医学博士	大 堀 貴 子
博士研究員	山 村 凌 大
研究支援推進員	小 川 梨 恵
技術補助員	佐 藤 まどか

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 がチロシキナーゼ Abl を活性化すること、そしてこの 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 阻害剤が新規治療薬となる可能性がある。特に Abl 阻害剤は、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。

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、がんの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、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

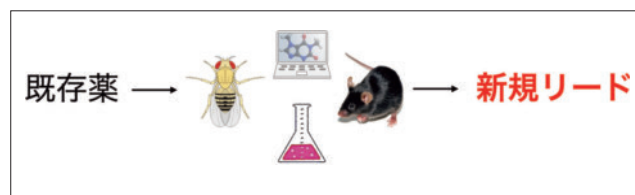


図 2: 論理的創薬手法 Rational polypharmacology。

ハエ遺伝学で同定した既存薬の anti-targets の情報を元に、計算化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、低毒性・高効果の新規がん治療薬リード化合物を創出する。

存の認可薬の化学構造の改変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、患者で頻繁に観察される活性化変異型 Ret 受容体チロシキナーゼを発現するハエを使用した。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剤ソラフェニブを選択した。まず、MTC モデルハエ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。

次に計算化学により、ソラフェニブの一部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 モデルハエ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、ハエ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)。ハエを使用することで、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、甲状腺髄様がんハエモデルを他疾患のハエ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疾患にも今後ひろく適用できるものと期待している。これらの対象の一つとして、現在有効な治療法がほとんどない代表的な難治がんである膵がんに着目した研究を開始している。

Teaching Staff



助教・医学博士
大塩 貴子

平成 30 年 10 月～令和 2 年 9 月までの代表論文 3 編

1. Sonoshita M, Scompton 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).
2. Ung PMU*, Sonoshita M*, Scompton AP, Dar A., Cagan RL, Schlessinger A. Integrated computational and Drosophila cancer model platform captures previously unappreciated chemicals perturbing a kinase network. *PLoS Comput Biol* 15:e1006878 (2019). (*equal contribution)
3. 園下将大 個体を用いた新規抗がん剤創薬基盤 ―既存薬の合理的改変手法の確立― 生化学 92: 567-571 (2020).

シンバイオティクス 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

免疫、ウイルス、癌、腸管、乳酸菌、プロバイオティクス



研究課題

感染症・免疫疾患・癌の予防と治療を目指したシン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やプレバイオティクスおよびシンバイオティクスを探索しマウス疾患モデルを用いてその効果を評価します。さらにその菌体画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性能を調べます。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やプレバイオティクスおよびシン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

SBT2055 は RS ウイルスの感染予防・重症化抑制効果を示す

Respiratory syncytial virus (RS ウイルス、RSV) は乳幼児、高齢者等の免疫力が低い人においては重症化のリスクがあり、公衆衛生上問題となっているウイルスであるが、現在のところ認可された効果的なワクチンは存在しない。これまでに、我々は、*Lactobacillus gasseri* SBT2055 (LG2055) の投与はインターフェロン遺伝子と抗ウイルス遺伝子の発現を亢進しウイルス感染予防に働くことを明らかにした (図 1)。そこで、今回、LG2055 の RSV 増殖抑制効果について評価した。その結果、LG2055 を経口投与したマウスでは、RSV 感染による体重減少が認められなくなること、肺における RSV の力価が減少すること、肺での炎症性サイトカインの産生亢進が緩和されることが認められた (図 2)。また、LG2055 を経口投与したマウス由来の血清にマウス肺由来細胞における RSV 増殖抑制効果が認められた。以上の結果から、経口投与された LG2055 はマウスの血清成分を介して肺上皮細胞に作用し、RSV 増殖抑制効果を示す可能性が示された。さらに、プロテオミクス解析により LG2055 投与は SWI2/SNF2-related CREB-binding protein activator protein (SRCAP) の発現量を抑制することによってウイルスの増殖を抑制する効果を示すことが明らかとなった。

SBT2055 は RS ウイルスの感染予防・重症化抑制効果を示す

LH2171 はマクロファージの LPS による NF- κ B と MAPK の活性化を阻害し炎症を抑制する

LH2171 は、コラーゲン誘発関節炎やマウスの実験的自己免疫性脳炎などの自己免疫疾患の発症を改善し、in vitro で抗原提示細胞のインターロイキン (IL) -6 産生を阻害することをこれまでに報告した。抗原提示細胞によるサイトカイン産生の調節は、自己免疫疾患における LH2171 の抗炎症機能にとって重要である可能性がある。ただし、IL-6 産生の LH2171 を介した阻害機構は不明であった。今回、リポ多糖 (LPS) での LH2171 の抗炎症効果を、自己免疫疾患の病因となる抗原提示細胞モデルとして刺激による腹腔マクロファージについて調べた。LH2171 は、LPS による IL-6 発現および IL-1 β サイト

分野所属教員

特任教授・医学博士	宮崎 忠昭
特任教授	佐藤 孝一
特任助教・理学博士	馬場 一信

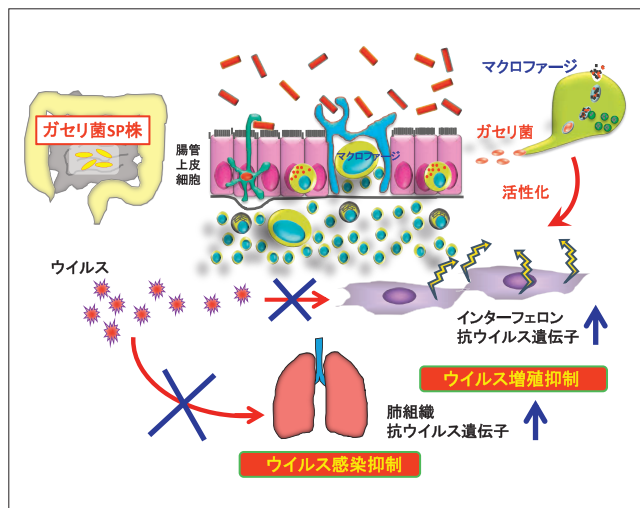


図 1. ガセリ菌によるインフルエンザ予防作用機序

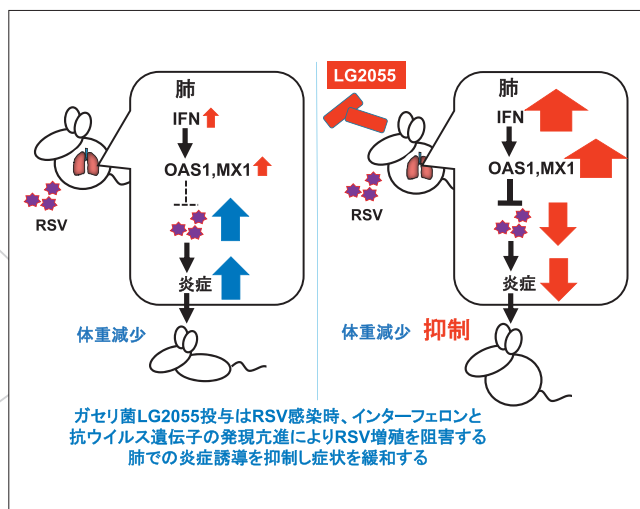


図 2. ガセリ菌のRSウイルス感染予防・重症化抑制効果

カインの分泌を大幅に減少させた。また、NF- κ B/ MAPK の活性化も阻害し、NF- κ B/ MAPK のいくつかの負のレギュレーターの遺伝子発現を誘導した。これらのレギュレーターの中で、A20 は、LH2171 処理時に mRNA およびタンパク質レベルで強く発現亢進した。LH2171 の細胞壁成分も A20 遺伝子発現について同様の増加を示し、抗炎症効果を発揮した。これらの結果は、細胞壁が LH2171 の抗炎症成分の 1 つである可能性を示唆している。グラム陽性菌の細胞壁成分は、Toll-like receptor 2 (TLR2) によって認識されるため、LH2171 の抗炎症効果が TLR2 シグナル伝達を介するかどうかを調べた。具体的には、野生型マクロファージにおける LH2171 を介した IL-6 抑制と A20 発現亢進が逆転し、TLR2 ノックアウトマクロファージでは大幅に減少した。これらの結果は、

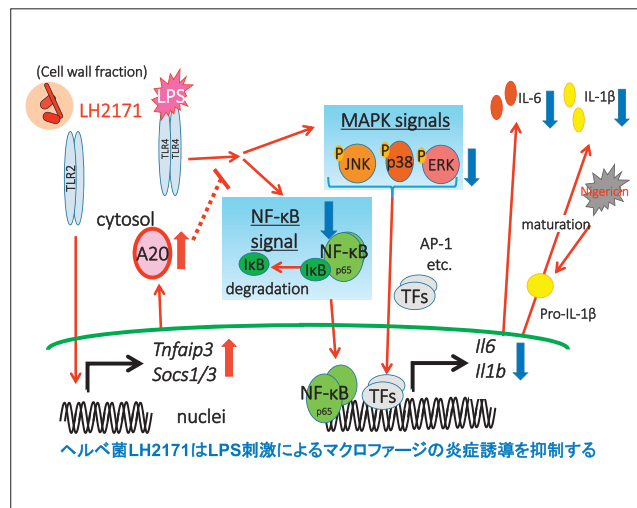


図 3. ヘルベ菌の炎症抑制作用メカニズム

LH2171 が TLR2 シグナル伝達を介して A20 発現を誘導し、抗原提示細胞における NF- κ B/ MAPK の活性化とサイトカイン産生を阻害することを示唆している。これらのメカニズムが、自己免疫疾患における LH2171 の抗炎症作用に寄与している可能性がある。

GST Pi サイレンシングはミトコンドリア機能障害による酸化ストレスを介し癌細胞増殖を阻害する

がん細胞の抗酸化系に介入するという考え方に基づく抗がん剤開発への関心が高まっている。本研究では、典型的な抗酸化酵素であるグルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) の抑制による酸化ストレスの変調を利用した癌治療の有望な戦略を提案する。核酸医薬品の開発に適用できる siRNA は、不要な副作用を排除し、特異性を高め、薬剤耐性の問題を回避できるため、転写レベルでの GSTP サイレンシングに使用された。13 種類の癌細胞株で最も特徴的な発現プロファイルを示した pi クラスの GST (GSTP) のサイレンシングは、過剰な ROS 蓄積によって引き起こされる酸化ストレスによる癌細胞の増殖に大きな障害を示している。正常細胞と GSTP サイレンシング膀胱癌細胞 PANC-1 のプロテオミクスの比較により、GSTP サイレンシングがミトコンドリア機能障害を促進することが示唆された。これらの結果、GSTP の遺伝的サイレンシングは、ミトコンドリアを介した酸化ストレス制御による癌治療に繋がる。

Teaching Staff



特任教授
佐藤 孝一



特任助教・理学博士
馬場 一信

平成 30 年 10 月～令和 2 年 9 月までの代表論文 3 編

1. Eguchi K, Fujitani N, Nakagawa H, Miyazaki T, Prevention of respiratory syncytial virus infection with probiotic lactic acid bacterium *Lactobacillus gasseri* SBT2055. **Scientific Reports**, 9(1):4812. doi: 10.1038/s41598-019-39602-7, 2019
2. Kawano M, Miyoshi M and Miyazaki T, *Lactobacillus helveticus* SBT2171 Induces A20 Expression via Toll-Like Receptor 2 Signaling and Inhibits the Lipopolysaccharide-Induced Activation of Nuclear Factor-kappa B and Mitogen-Activated Protein Kinases in Peritoneal Macrophages. **Frontiers in Immunology**, 17 April 2019
3. Fujitani N, Yoneda A, Takahashi M, Takasawa A, Aoyama T and Miyazaki T, Silencing of Glutathione S-Transferase Pi Inhibits Cancer Cell Growth via Oxidative Stress Induced by Mitochondria Dysfunction. **Scientific Reports**, 9:14764. doi.org/10.1038/s41598-019-51462-9. 2019

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、発生工学、感染実験、抗がん剤使用実験



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、「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、科学的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、抗がん剤使用実験室、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。

分野所属教員

施設長（兼任）教授・医学博士 高岡 晃教
准教授・獣医学博士 吉松 組子

Teaching Staff



准教授・獣医学博士
吉松 組子



図 1. 動物実験施設の設備 1
A：空調設備制御装置 B：両扉式オートクレープ
C：SPF 動物飼育室 D：BSL3/ABSL3 感染実験施設

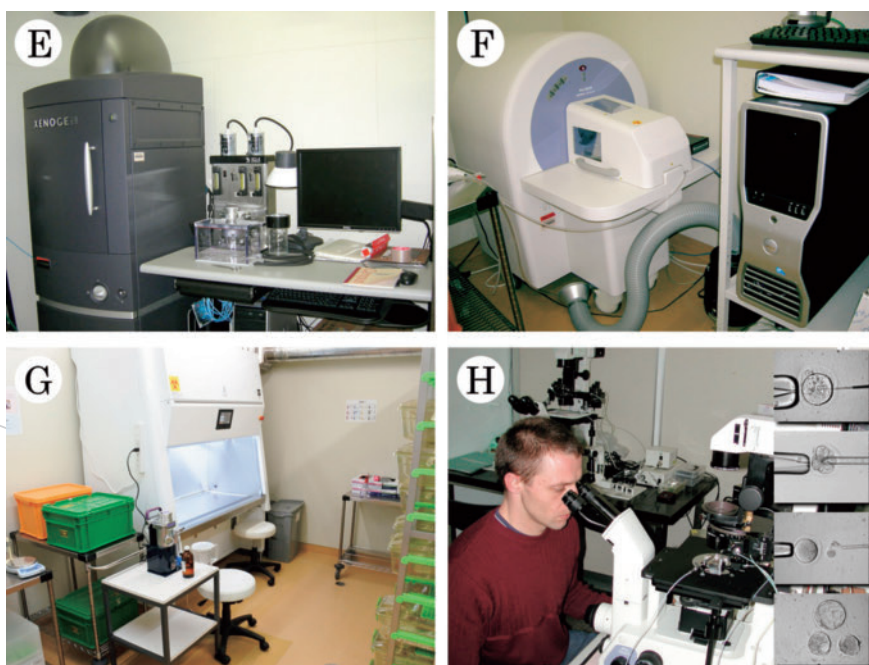


図 2. 動物実験施設の設備 2
E：生体内イメージングシステム (IVIS) F：小動物用 X 線 CT 装置
G：抗がん剤使用実験室 H：遺伝子操作マウス作製用実験室

附属感染癌研究 センター

センター長（兼任）教授・
博士（医学）

村上 正晃

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

● キーワード

イメージングセンター医歯薬分室、感染癌、新興感染症、免疫、炎症、新技術



研究課題

感染癌拠点の運営のサポートと感染癌研究と新型コロナウイルス研究の実施

● 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感染癌誘導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。さらに、平成 29 年度に本センターの再活性化を目的として、「IGM リエゾンラボ」をセンター内に設置した。感染癌誘導過程を感染、癌化、免疫反応、炎症誘導の 4 つに分け、さらに、新技術開発の分野を加えた 5 つのバーチャルな研究室を設置、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。それぞれの分野のまとめ役は、感染（高岡教授、吉松准教授）、癌（近藤教授、園下教授）、免疫（清野教授、北村准教授）、炎症（村上教授、野間教授、岡崎准教授）、新技術開発（田中教授、茂木教授）である。本ラボでは、令和 2 年度に次世代シーケンサー Nextseq2000 を導入して、将来的に受託事業として、ゲノム解析、遺伝子発現解析を実施する「ゲノム解析室」の設置も視野に事業を展開中である。さらに、平成 30 年度には、拠点事業の中間評価を受けて、組織改変して共同利用・共同研究所拠点推進室と一体化して、拠点事業の運営面でも当センターが中心を成すことになった。

本センターは、研究所 5 階に P3 動物室、P2 実験室を含む共通の実験室を持ち、研究所 3 階には、超解像共焦点顕微鏡、シート型顕微鏡、最先端蛍光顕微鏡などの機器を持ち感染癌領域の研究者との共同研究を実施しており、独自の拠点プロジェクト研究としては以下の 3 つがある。(1) HPV 陽性感染癌を含め複数の癌種についての新規の予防法、治療法の開発、(2) HPV 陽性感染癌と COV-

ID-19 病態のマウスモデルの作製、(3) サイトカインストームの誘導機序解析と新規の予防法、治療法の開発。

● 研究内容及び成果

(1) ヒトパピローマウイルス (HPV) 関連感染癌の遺伝子発現解析と予防、治療標的分子の同定

2018 年には世界中で約 57 万人が子宮頸癌と診断され、約 31 万人が亡くなっている (WHO 調べ)。子宮頸癌の約 99% はハイリスク型 HPV の感染による感染癌である。HPV にはワクチンが存在し、世界的にはハイリスク型 HPV の感染が抑制され、子宮頸癌の発生が減少していることが報告されている。しかしながら、日本では副反応の問題によりワクチン接種率は低く、HPV 感染による子宮頸癌の発生は抑えられていない。ワクチン接種率の問題に加え、日本では悪性度が高く、治療に対する反応や予後が悪い症例が臨床上的の問題となっている。子宮頸癌の悪性度および治療法選択に関わる因子の一つとして組織型が挙げられるが、診断マーカーが存在しないため、鑑別診断が難しいものも存在する。本プロジェクトは本学医学研究院 産婦人科学教室および北海道大学病院病理部との共同研究であり、HPV 陽性子宮頸癌の診断・予後マーカーおよび治療標的の同定を目的として、子宮頸がん検体の RNA シーケンスによる遺伝子発現プロファイルの解析を行っている。これまでに 100 ほどの検体を準備し、30 ほどの解析が終了し、各組織型で発現の高い遺伝子を診断マーカー候補因子として抽出した。これらの候補因子は、今後、癌組織の多重免疫染色などにより、診断マーカーとしての有用性を評価していく。また、遺伝子発現プロファイルと、組織型・ステージ・治療に対する反応性・予後との相関を解析する。すでに得られている結果からも遺伝子発現プロファイルに基づいたクラスター解析では、組織型依存的にクラスターが形成される傾向があった (図 1)。子宮頸癌のうち最も多い組織型である扁平上皮癌は 2 つの異なるクラスターに分類され、予後と関連がある傾向があることが示された。さらに、解析検体数を増やし、臨床情報との相関解析を行って予防、治療標的分子を同定する。

(2) HPV 陽性感染癌と COVID-19 病態のマウスモデルの作製

HPV 陽性子宮頸癌研究における障害の一つとしては、適切な疾患モデルが存在しないことが挙げられる。いくつかの先行研究もあるが未

分野所属教員

センター長（兼任）教授・博士（医学）	村上 正晃
（兼任）教授・医学博士	園下 将大
（兼任）准教授・獣医学博士	吉松 組子
（兼任）准教授・博士（地球環境科学）	北村 秀光
（兼任）助教・博士（獣医学）	長谷部 理絵

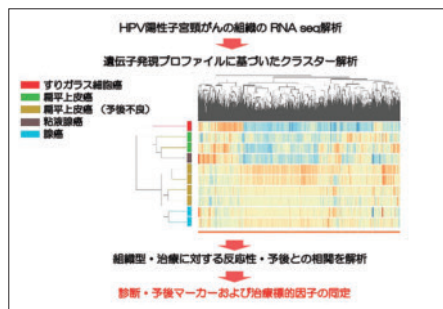


図 1. HPV 陽性 感染 癌の遺伝子発現解析と 予防、治療標的分子の 同定

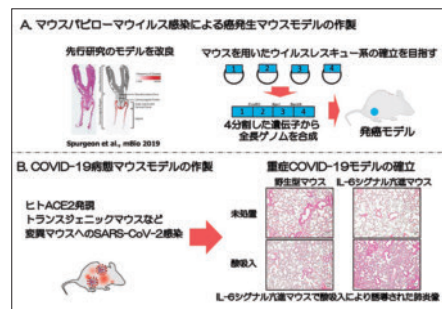


図 2. HPV 陽性 感染 癌と COVID-19 病態 モデルマウスの作製

だヒトの子宮頸癌の発症を評価できるものはない。本プロジェクトでは、新規 HPV 陽性子宮頸癌マウスモデルの確立を目的としている（図 2A）。このモデルを用いて、プロジェクト（1）で同定した治療標的分子の機能解析、抗癌剤のスクリーニングなどに用いる。

COVID-19 病態は、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による新興感染症である。ほとんどの COVID-19 患者は無症状、軽症で回復するが、加齢者、既往症を持つ患者、ストレスを持つ患者では重症化する。この重症化には、免疫系に T 細胞の過剰活性化からもたらされるサイトカインストームが重要であるが、COVID-19 重症者のサイトカインストームを解析するためのマウスモデルは未だ存在しない。本プロジェクトでは、サイトカインストームモデルマウスを作製し、特に COVID-19 重症化に関わるサイトカインストーム誘導機構の解析および新規治療標的の探索に用いる（図 2B）。必要なウイルス、変異マウスはすでに導入した。

(3) COVID-19 重症化の主要因サイトカインストームの解析と予防、治療標的分子の同定

本研究所では、感染癌センターを主体に 2020 年 6 月に新型コロナウイルス PCR 検査の衛生検査所として認可され、北大病院検査部と協働して患者唾液より新型コロナウイルス PCR 検査を実施する体制を整えた。今後、新型コロナウイルス感染症が拡大した際には、感染癌研究センターを中心に検査を実施する。

サイトカインストーム関連の研究も実施している。線維芽細胞、血管内皮細胞などの非免疫細胞で、NF- κ B と STAT3 が同時に活性化することにより、NF- κ B 過剰活性化が起こり、サイトカイン・ケモカインの過剰発現が誘導される炎症誘導機構、「IL-6 アンプ」がサイトカインストーム誘導に重要である可能性が高いことがわかってきている。実際、英国では、2021 年 1 月に IL-6 信号抑制薬が、人工呼吸器使用患者に対する治療薬として認定された。本研究所では SARS-CoV-2 感染により誘導されるアンジオテンシン II (Ang II) - アンジオテンシン受容体タイプ 1 (AT1R) シグナルが IL-6 アンプを活性化し、サイトカインストームを誘導するメカニズムについて論文を発表した (Immunity 2020) (図 3)。また、肺

には迷走神経が分布し、本神経回路を介する神経反射経路が COVID-19 の病態に影響を与える可能性も考えられる。そのため、現在、IL-6 アンプと神経反射の COVID-19 重症化への役割をマウスモデル、患者検体を用いて検討中である。さらに、本研究所が、長年取り組んでいるウイルス感染を抑制する I 型インターフェロン信号解析や抑制性のマクロファージの増殖因子である IL-34 の解析と COVID-19 増悪機構の関連についての研究も実施中である。

(4) 共通機器の管理運営

感染癌研究センターでは、超解像共焦点顕微鏡 LSM980、シート型顕微鏡 Ultramicroscope II、キーエンス蛍光顕微鏡、微小環境マルチプレックス spatial 解析システム CODEX、次世代シーケンサー、シングルセル解析システム BD Rhapsody、シングルセル RNA seq 解析ソフトウェア SeqGeq、レーザーマイクロディセクション、RNA seq データ解析ソフトウェア Strand NGS を備備して感染癌と新興感染症に関連する研究を実施している（図 4）。

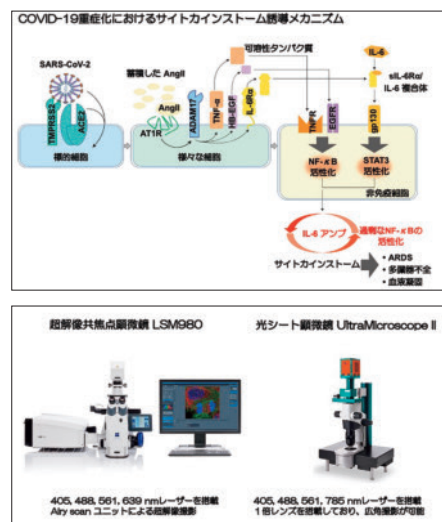


図 3. IL-6 アン プ、ゲートウェイ反射の感染誘導、COVID-19 増悪への役割の解析

超解像共焦点顕微鏡 LSM980 光シート顕微鏡 UltraMicroscope II

図 4. 感染癌センターの設備

Teaching Staff



平成 30 年 10 月～令和 2 年 9 月までの代表論文 4 編

- Han TS, Voon DC, Oshima H, Nakayama M, Echizen K, Sakai E, Yong WE, Murakami K, Yu L, Ock CY, Jenkins BJ, Kim SJ, Yang HK, and Oshima M. Interleukin 1 upregulates microRNA-135b to promote inflammation-associated gastric carcinogenesis in mice. *Gastroenterology*, 156: 1140-1155, 2019. (IF=20.8)
- Takeda H, Kataoka S, Nakayama M, Ali MAE, Oshima H, Yamamoto D, Park JW, Takegami Y, An T, Jenkins NA, Copeland NG, and Oshima M. CRISPR-Cas9 mediated gene knockout in intestinal tumor organoids provides functional validation for colorectal cancer driver genes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 116: 15635-15644, 2019. (IF=9.5)
- Tanaka, H., Y. Arima, D. Kamimura, Y. Tanaka, N. Takahashi, T. Uehata, K. Maeda, T. Satoh, M. Murakami, and S. Akira. Phosphorylation-dependent Regnase-1 release from endoplasmic reticulum is critical in IL-17 response. *J Exp Med*. Jun 3; 216(6): 1431-1449, 2019. (IF=10.892)
- Hirano T and Murakami M. COVID-19: A new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome. *Immunity*, 52: 1-3, 2020. (IF=22.553)

共同利用・共同研究推進室

室長（兼任）教授・
博士（医学）

村上 正晃

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

● キーワード

感染症、新興感染症、免疫、炎症、新技術



研究課題

共同利用・共同研究拠点事業と衛生検査所としての事業の支援

● 研究及び取り組みの概要

北海道大学遺伝子病制御研究所は、平成 28 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（感染癌拠点）」として認定更新されました。本拠点のミッションは、感染癌関連の学術コミュニティに共同研究の場を提供し、感染によって引き起こされる癌の発生および悪性化メカニズムの解明、新規治療法および予防法の確立に寄与することです。一方、昨年来より世界的な流行となった新型コロナウイルス感染症に対しても本研究所は、感染癌研究センターを中心に臨時衛生検査所としても機能しています。本推進室は、平成 30 年度より感染癌研究センターと人員、取り組みとも一体化して、共同利用・共同研究拠点事業、さらに、衛生検査所としての事業を効率的に実施、運営しています。

共同利用・共同研究拠点の主な事業は、研究所としても最も重要な事業であり、本推進室は、以下の 4 つの取り組みを行っています。(1) 共同研究および共同研究集会の公募から実施、(2) リエゾンラボの運営およびサポート、(3) 若手研究者の海外の感染癌の関連研究会、学会での発表サポート、若手研究者支援のための学内事業である北大部局横断シンポジウムの運営面でのサポート、さらに、新型コロナウイルス感染症の拡大に伴って (4) 衛生検査所が行う新型コロナウイルスによる研究材料保存、新興感染症の病態発症機構の解析のサポートです。それぞれの詳細を以下に記載します。

(1) 文部科学省の拠点事業の共同研究および共同研究集会の公募から実施：感染癌の予防・治療につながる研究について本研究所の研究者が提案した課題に対して学内外の関連研究者が応募して共同で推進する研究課題を審査し、実施する共同研究事業は、本感染癌拠点の中核をなす事業である。共同研究には、感染癌拠点を訪れて、実際に下記の先端研究機器を用いて研究を行うために研

究費と旅費を申請する一般共同研究と一般共同研究に申請する前段階で、研究試料、予備データの受け渡しのための郵便費など申請する萌芽共同研究がある。研究集会は年間 4-5 件の本研究所の研究者が提案する取り組みをサポートする。特に、大型研究資金を将来的に得ることができる取り組みを優遇している。また、本拠点事業の研究に使用する感染癌研究センターの共通機器の管理運営も本推進室が実施する。

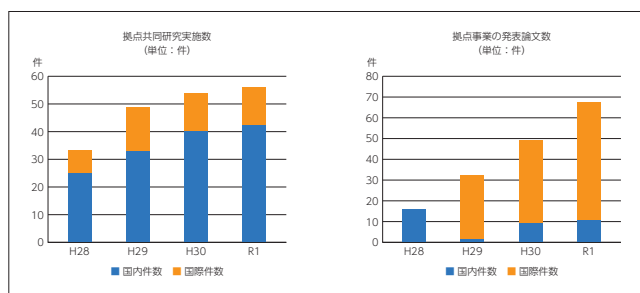
- (2) リエゾンラボの運営およびサポート：感染癌誘導過程を感染、癌化、免疫反応、炎症誘導の 4 つに分け、さらに、新技術開発の分野を加えた 5 つのバーチャルな研究室、リエゾンラボを平成 29 年度に組織し、それぞれのラボのまとめ役を本研究所の教授が務めて、関連研究を実施する国内外の大学、企業を含む施設を共同研究を実施している。それぞれの分野のまとめ役は、感染（高岡教授）、癌（近藤教授、園下教授）、免疫（清野教授）、炎症（村上教授、野間教授）、新技術開発（田中教授、茂木教授）である。令和 2 年度には、本ラボを中心に次世代シーケンサーを導入して、将来的に受託事業として、ゲノム解析、遺伝子発現解析を実施する「ゲノム解析室」の設置も視野に事業を実施している。
- (3) 若手研究者の感染癌の関連研究会、学会での発表サポート：元研究所長の東市郎先生からの寄附を原資として研究所の各分野所属の若手研究者が実施する海外の感染癌の研究会、学会での発表のための旅費のサポート事業を実施している。また、平成 28 年度から、本研究所が主催して実施している北大部局横断シンポジウムは、コロナ禍のため web 開催となった令和 2 年度には、学内の 35 部局、703 名の参加者にて「若手研究者による物質と生命の融合」を副題に実施され、本推進室では主体的に本取り組みをサポートした。
- (4) 新型コロナウイルスによる研究材料保存支援、新興感染症の病態発症機構の解析のサポート：令和元年度以来、国内外の新型コロナウイルス感染症の増加に伴って、研究ができない研究者の細胞株、マウス受精卵、精子などの研究材料を無料で保管する支援事業を実施している。さらに、令和元年に感染癌研究センターが新型コロナウイルスの衛生検査所に認定されたことに伴って新型コロナウイルス感染症の重症化機構であるサイトカインストーム誘導の分子機序の解明のための研究やワクチン開発のためのメモリー T 細胞解析を実施している。

分野所属教員

室長（兼任）教授・博士（医学）	村上 正晃
（兼任）教授・医学博士	園下 将大
（兼任）准教授・獣医学博士	吉松 組子
（兼任）准教授・博士（地球環境科学）	北村 秀光
（兼任）助教・博士（獣医学）	長谷部 理絵

● 研究内容及び成果

共同研究の件数及び発表論文数、国際共著論文数



● 主な研究機器

本推進室と感染癌研究センターが保有する主な機器は以下の通りである。

(1) マウス用化学発光・蛍光イメージング計測装置 (Xenogen 社 製 IVIS imaging System IVIS Spectrum) : マウス、ラットを生かしたまま化学発光または蛍光から得られる微量光を画像解析を行う。測定用暗箱は、極微量の宇宙線などの外光線も遮断できる構造で、超高感度冷却 CCD カメラを用いて化学発光・蛍光を検出する。



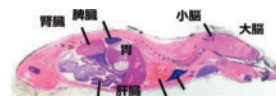
(2) マウス用 X 線 CT イメージング計測装置 (Latheta LCT-200 (日立アロカメディカル) : マウス、ラットを生かしたまま断層撮影を行ったイメージング解析を行う。標準走査時間は、断層標準撮影モード (360°収集) で約 10.6s/回転、一般 X 線標準撮影モードで約 8.3s/300mm である。また、有効撮影視野は、最大 300mm (体軸方向) である。



(3) 超高速自動細胞分離解析装置 (Beckman Coulter, MoFlo Astrios EQ) : Astrios は、1 秒間に 3 万個以上の細胞を自動解析して分取できる世界最高速度を持つ細胞分離解析装置で国内でも 10 に満たない大学が保有する機器である。高速分離が可能で、かつ、分取後の細胞生存率が高いので高度な実験が可能である。

(4) マクロトーム (Leica, CM3600XP) : CM3600XP は、大型の検体を用いて凍結切片を作成できるマクロトームで国内大学に唯一の機器で

ある。鶴見大学 川本 忠文 博士の開発した川本フィルムを最適に使用するために改変を加えている。本マクロトームを使用することにより、マウスの全身矢状断、マカヒ猿の脳全体などの大型の凍結切片を非常に綺麗な状態で作製でき、その後の免疫組織化学実験などに使用できる。タングステンプレートが装着可能であり、自動送り機能があることから、骨や歯など硬組織薄切標本を安定して作製することができる。



マクロトーム切片によるマウス全身標本 (HE 染色)

主催・共催した研究集会及びシンポジウム

平成 30 年度以降に本推進室が主体に開催した研究集会、シンポジウムのポスターを以下に示す。

(1) 本共同利用・共同研究拠点の設置目的である「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」に直接関連する研究集会として、毎年継続して開催する本研究所にとって最も重要なシンポジウムで平均 100 名以上の全国の感染癌関連の研究者が集い実施される。写真は、平成 30 年度のポスター。



(2) 細胞融合コロキウムは、平成 24 年から平成 30 年まで、毎年、拠点事業として実施された研究集会で、細胞融合に関する科学研究費である新学術領域研究採択に貢献した。細胞融合は、感染癌でもその超初期に認められる機構であり、感染癌誘導を予防、治療する一助となった。本コロキウムは、多くの若手研究者が参加して、若手研究者育成に寄与することも目的としていた。写真は、平成 30 年度開催時のポスター。



(3) 平成 30 年度にウイルス学会とタイアップして実施した感染癌を含むウイルス学研究の若手研究者の交流促進事業である夏季シンポジウムで全国から感染癌研究者を含め 100 名ほどが参加した。



(4) 令和元年度に、ランチセミナーに参加する若手研究者主体に実施された生命科学シンポジウム。東市郎基金の支援を受けて超一流のシニア研究者と中堅の若手研究者を招聘して実施され若手研究者に生命科学の素晴らしさ、融合研究の重要性を示した。



(5) 第 6 回局横断シンポジウムは、令和 2 年に学内 35 部局、学内外参加者 703 名にて web 開催された。

参加者新型コロナウイルス感染の影響を受けて SDGs も意識して実施した。今回も若手研究者による多くの研究発表に加えて、企画、運営も若手主導で実施された。令和元年度から北大執行部の補助をうけ実施している異分野融合共同研究の奨励賞は、研究助成も総額 800 万円ほどに増額され、多くの若手研究者に幅広い支援を実施した。特別講演は、東大宇宙線研究所の梶田隆章先生により実施され、収録された講演は、本学数理・データサイエンス教育研究センター、北海道教育委員会、札幌市教育委員会とタイアップして全道の高校理科の教材として提供され、高大連携のモデルケースとなった。



Teaching Staff



(兼任) 教授・医学博士
園下 将大



(兼任) 准教授・獣医学博士
吉松 組子



(兼任) 准教授・博士 (地球環境科学)
北村 秀光



(兼任) 助教・博士 (獣医学)
長谷部 理絵

融合プログラム連携室

特任准教授・医学博士

瀧本 将人

● キーワード

D40、原発性小頭症、細胞分裂、動原体、がん、LRRFIP1



研究課題

細胞の分裂と増殖を制御する遺伝子・蛋白の基礎と応用

● 研究概要

細胞の分裂と増殖を制御する遺伝子・蛋白として二つの分子について研究を行なっている。

一つは、D40（別名 Knl-1、CASC5、CT29 他）は、「がん・精巢抗原」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。もう一つは、LRRFIP1（別名 GCF2）は増殖因子遺伝子の転写調節領域の DNA に塩基配列特異的結合する転写因子であり、かつ細胞内シグナル伝達分子である。この遺伝子、蛋白の発現異常が多くの疾患の原因となっていることが示唆されている。これら二つのヒト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なっている。

● 研究内容及び成果

D40 遺伝子・蛋白に関する研究

D40 遺伝子は正常臓器では精巢などの分裂が盛んなに臓器・組織に高い発現が認められ、種々の臓器由来のがん細胞にもその発現が認められる「がん・精巢抗原」をコードする遺伝子の一つである。

D40 蛋白は、精巢において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、精子の先体となる小器官）に著明な発現が認められることを明らかにした。こ



図 1. D40 遺伝子の突然変異による原発性小頭症の患者

この患者では、D40 蛋白 C 末端の RWD repeat 近くで D40 遺伝子内の点突然変異により pre-mature stop codon、または non-sense mRNA decay が生じたと考えられる。

の蛋白が細胞分裂のみならず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。

D40 は先天性疾患の一つである原発性小頭症の原因遺伝子の一つであることが示された（図 1）。胎生期においてヒトの脳が分裂増殖する際に D40 蛋白が重要な役割を担うことを示唆し、ヒト生体内で D40 分子の重要性を示すものである。

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蛋白の一つであることが示され、有糸分裂において必須な役割を担っていると思われる。また、D40 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その発現が認められる。D40 蛋白を枯渇させれば、細胞分裂が阻害されがん細胞の増殖分裂が抑止されると予想された。そこで、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 蛋白の発現を抑制すると、がん細胞に細胞死が誘導されがん細胞の増殖が抑制された。また、動物実験において、Drug Deliv-

分野所属教員

特任准教授・医学博士 瀧本 将人

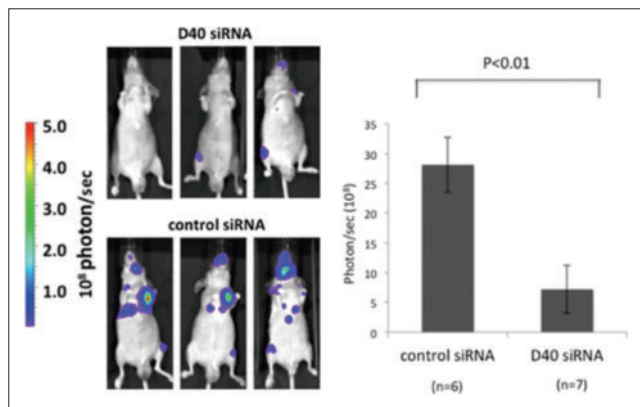


図 2. siRNA を用いた D40 遺伝子に対する RNA 干渉による動物実験でのがん増殖抑制効果

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。

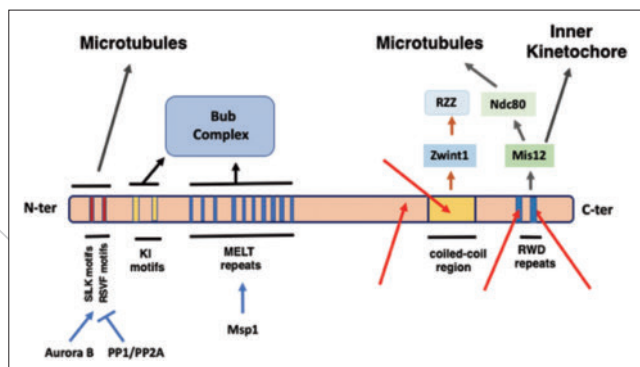


図 3. D40 蛋白の構造

D40 のドメイン構造と D40 に結合する動物蛋白や、分裂期 checkpoint 制御蛋白、微小管とそれら蛋白の D40 蛋白内での結合領域を示した。また、原発性小頭症の患者家系において点突然変異が認められる箇所を赤矢印で示した。

ery System (DDS) の carrier として atelocollagen を用いることで、D40 siRNA が生体内で増殖しているがんに対して増殖抑制効果を示すことを明らかにした (図 2)

D40 蛋白は Mis12、Ndc80 蛋白と共に動物体の重要な構成成分となって微小管に結合するのみならず、分裂期 checkpoint 蛋白である Bub1 や checkpoint 抑制蛋白の Protein Phosphatase 1 (PP1) 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。D40 が原因となる原発性小頭症の家系では、D40 蛋白の C 末端近くに点突然変異が認められる (図 3)。

LRRFIP1/GCF2 遺伝子が標的とする新規遺伝子の同定

LRRFIP1/GCF2 (Leucine Rich Repeat Flightless Interaction Protein 1/GC-rich sequence binding factor 2) は EGF-R などの増殖因子やその受容体蛋白をコードする遺伝子の転写調節領域の GC-rich な配列に塩基配列特異的に結合する転写抑制因子である。また、Wnt 細胞内シグナル伝達を仲介する分子であり、細胞増殖や細胞骨格系の調節に重要な役割を担っている (図 4)。LRRFIP1/GCF2 遺伝子・蛋白は、免疫系、脳神経系、循環系、代謝系、組織修復などの生体調節制御にも関わり、その発現異常はがん、自己免疫疾患、血栓症や肥満などの多くの疾患の原因となっている。また、がんにおいて

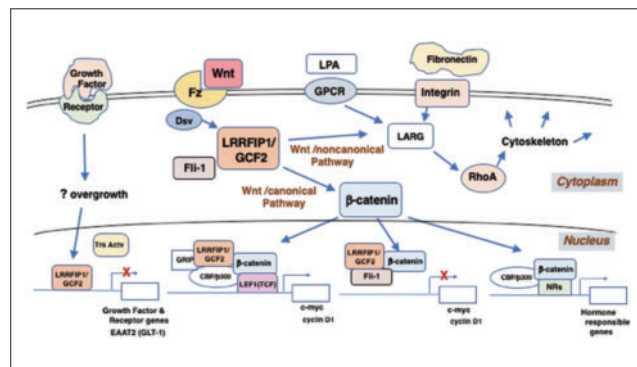


図 4. LRRFIP1/GCF2 蛋白の細胞内での働き

LRRFIP1/GCF2 は転写抑制因子とのみならず、シグナル伝達仲介分子、細胞骨格制御分子として機能する。

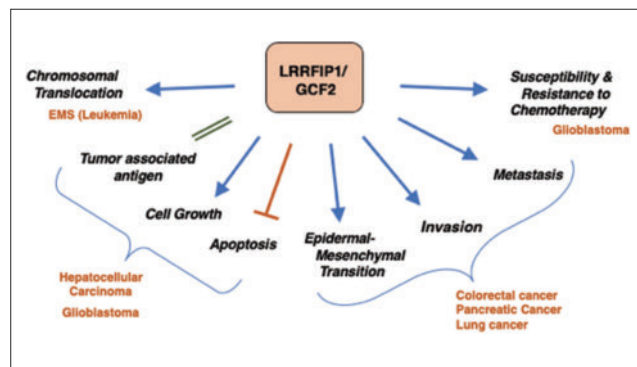


図 5. LRRFIP1/GCF 蛋白とがん細胞病理学特性の増強効果、ヒトがん LRRFIP1/GCF2 の発現異常は多くのがんの細胞病理学的特性を助長する事で複数のヒトがんの原因となっている。

は、LRRFIP1/GCF2 の発現異常が多くの腫瘍の細胞病理学的特性を助長する事で複数のヒトがんの原因となっている (図 5)。

このような多機能分子 LRRFIP1/GCF2 が標的とする新たな遺伝子を同定することを目的として、次世代シーケンサー (NGS) を用いた実験を行なっている。具体的な実験方法として、LRRFIP1/GCF2 に対する siRNA を細胞内に導入して LRRFIP1/GCF2 蛋白を枯渇させた細胞から RNA を回収し RNA-seq を行い、control siRNA を導入された細胞から回収した RNA を用いた RNA-seq の結果と比較することで、LRRFIP1/GCF2 蛋白を枯渇させた細胞で発現が変化する細胞遺伝子を探索している。これまでに多くに Target 候補遺伝子を同定した。

平成 30 年 10 月～令和 2 年 9 月までの代表論文

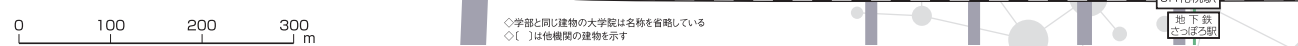
Masato Takimoto
“Multidisciplinary roles of LRRFIP1/GCF2 in Human Biological Systems and Diseases” *Cells* 2019, 8(2) 108 published 2019 Jan 31
doi: 10.3390/cells8020108.

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。

分野名	科目名	担当教員
幹細胞生物学分野	基本医学研究（幹細胞生物学教室）	近藤 亨 大津 直樹 池田 直輝
	基本医学総論（幹細胞生物学）	近藤 亨 大津 直樹 池田 直輝
	基盤医学研究（幹細胞生物学教室）	近藤 亨 大津 直樹 池田 直輝
	ソフトマター医工学特論（ソフトマター基礎医学入門）	近藤 亨
	医学総論（幹細胞生物学）	近藤 亨 大津 直樹 池田 直輝
分子生体防御分野	生物化学 A（Ⅱ）	高岡 晃教
	先端総合化学特論Ⅱ	高岡 晃教
	基礎生物化学特論	高岡 晃教
分子神経免疫学分野	基本医学研究（分子神経免疫学教室）	村上 正晃 北條慎太郎 田中 勇希
	基本医学総論（分子神経免疫学）	村上 正晃 北條慎太郎 田中 勇希
	基盤医学研究（分子神経免疫学教室）	村上 正晃 北條慎太郎 田中 勇希
	医学総論（分子神経免疫学）	村上 正晃 北條慎太郎 田中 勇希
	ソフトマター医工学特論（ソフトマター基礎医学入門）	村上 正晃
がん制御学分野	基本医学研究（がん制御学教室）	園下 将大 大塩 貴子
	基本医学総論（がん制御学）	園下 将大 大塩 貴子
	基盤医学研究（がん制御学教室）	園下 将大 大塩 貴子
	医学総論（がん制御学）	園下 将大 大塩 貴子
癌生物分野	医学総論（分子腫瘍学総論）	野口 昌幸 水津 太 平田 徳幸
	基本医学総論（分子生物学の基礎）	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）	清野研一郎 和田はるか 大塚 亮
	基本医学総論（免疫生物学）	清野研一郎 和田はるか 大塚 亮
	基盤医学研究（免疫生物学教室）	清野研一郎 和田はるか 大塚 亮
	医学総論（免疫生物学）	清野研一郎 和田はるか 大塚 亮
免疫機能学分野	基本医学研究（免疫機能学教室）	北村 秀光
	基本医学総論（Type1/Type2 サイトカインによる免疫制御）	北村 秀光
	基盤医学研究（免疫機能学教室）	北村 秀光
	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
分子間情報分野	細胞高次機能学特論（脂質生物学）	田中 一馬
	生命システム科学基礎論	岸本 拓磨
	生命システム科学概論	田中 一馬

北海道大学配置図



北海道大学遺伝子病制御研究所概要

2020-2021

令和3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

