

北海道大学 遺伝子病制御研究所概要

2022
▼
2023

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	
幹細胞生物学分野	10
分子生体防御分野	12
分子神経免疫学分野	14
肝炎ウイルス学分野	18
病態研究部門	
免疫生物分野	20
ゲノム医生物学分野	22
発生生理学分野	24
感染腫瘍学分野	26
疾患制御研究部門	
免疫機能学分野	28
分子間情報分野	30
がん制御学分野	32
生命分子機構分野	34
フロンティア研究ユニット	
分子細胞生物研究室	36
寄附研究部門	
シンバイオティクス研究部門	38
附属施設	
動物実験施設	40
感染癌研究センター／共同利用・共同研究推進室	42
●教育活動	46
●北海道大学配置図	47

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、薬学研究院、国際感染症学院などと連携して医学、生物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規模の生物学、医学研究の拠点の 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（感染癌研究拠点）」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、感染癌発症の関連する 4 つのステップである「感染」、「癌化」、「免疫」、「炎症」の研究領域と「新規技術開発につながる新興学問領域」を重点研究領域として複数の研究者を配置しています。これらの領域に関連する生体反応、誘導される病態に影響を与える遺伝子の機能を量子、分子レベルから個体レベルまで調べ、その遺伝子が関係する生体反応を解明



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

し、感染癌を含む関連する病気、病態の発症原因を解き明かすことで新しい診断法、予防法、治療法を開発します。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生体反応、病気の発症機構が明らかにされ新しいコンセプト、新規融合研究領域がもたらされます。これらからより高いレベルの研究成果を社会に積極的に発信し、世界の第一線で活躍できる若手研究者を教育、育成すること、さらに、近隣の小中高生を含む一般社会に、科学により興味をもってもらうことも重要な IGM の使命であります。これらの使命を実現するために、2022 年で第 8 回となる、北海道大学内の若手研究者の融合の場であり 38 部局、800 人以上が参加する北海道大学部局横断シンポジウムなど多くの研究集会の主催、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、小学生に研究を体験させる北海道大学子ども研究所および研究所一般公開なども積極的に行っています。このような取り組みが実り、2022 年度には本学にて教員一人当たりの外部資金獲得金額が学内トップになりました。

IGM ではこれからも研究、若手育成、社会貢献活動を基盤に、メンバー全員が一丸となり、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、生物学、医学に新しいコンセプトを確立するために研究に邁進して参ります。これからも変わらぬご指導、ご鞭撻を賜れば幸いです。

令和 4 年 11 月

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・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。
- 令和 2. 3.31 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。
- 令和 2. 9.30 病態研究部門「分子腫瘍分野」が終了した。
- 令和 2.10. 1 病態研究部門「発生生理学分野」が設置された。
- 令和 2.10.31 病因研究部門「RNA 生体機能分野」が終了した。
- 令和 3. 3. 1 フロンティア研究ユニット「分子細胞生物研究室」が設置された。
- 令和 3. 3.31 融合プログラム連携室が終了した。
- 令和 3. 9.30 病態研究部門「癌生物分野」が終了した。
- 令和 4. 1. 1 病因研究部門「肝炎ウイルス学分野」が設置された。
疾患制御研究部門「生命分子機構分野」が設置された。
- 令和 4. 4. 1 病態研究部門「感染腫瘍学分野」が設置された。

●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～令和 2. 3.31
7代	田中 一馬	令和 2. 4. 1～令和 4. 3.31
8代	村上 正晃	令和 4. 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～令和 3. 3.31
8代 清野研一郎 令和 4. 4. 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～令和 4. 3.31
7代 園下 将大 令和 4. 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4年6月1日付け

教授	13
准教授	9
講師	6
助教	11
事務職員（医学系事務部）	57
技術職員	5
博士研究員	8
学術研究員	3
客員研究員	12
非常勤研究員	3
研究支援推進員	5
非常勤職員	13
ビジティングフェロー	18
計	163

学生数

令和4年6月1日付け

医学院博士課程	19
医学院修士課程	14
総合化学院博士課程	0
総合化学院修士課程	5
生命科学院博士課程	0
生命科学院修士課程	2
特別研究学生	1
ビジティングスチューデント	47
計	88

病因研究部門

●幹細胞生物学分野

教授	近藤 亨
講師	孫 ユリ
助教	及川 尚人

●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
技術専門職員	櫻井 希
非常勤研究員	傅 博
事務補助員	加藤千菜美

●分子神経免疫学分野

教授	村上 正晃
准教授	北條慎太郎
准教授	橋本 茂
特任講師	久保田晋平
特任講師	篠原 雄太
特任講師	蔣 菁菁
博士研究員	西 李依子
博士研究員	平田 徳幸
学術研究員	高橋 郁子
技術専門職員	中山千恵美
技術補佐員	櫻井 直文
技術補助員	多留 桃子
技術補助員	佐々木恵理子
技術補助員	高野 志保
非常勤研究員	田中くみ子
事務補佐員	山本 規世

●肝炎ウイルス学分野

教授	森石 恆司
----	-------

病態研究部門

●免疫生物分野

教授	清野研一郎
准教授	和田はるか
助教	韓 ナヌミ
研究支援推進員	岡部 レイ
非常勤研究員	森 淳祐

●ゲノム医生物学分野

教授	野間 健一
准教授	太田 信哉
技術補助員	福内真貴子
事務補助員	上林 倫子

●発生生理学分野

教授	茂木 文夫
講師	木村 健二
助教	西村有香子
技術職員	松野 亜美

●感染腫瘍学分野

准教授	紙谷 尚子
-----	-------

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
研究支援推進員	伊藤絵里子
事務補助員	栗林 朋子

●がん制御学分野

教授	園下 将大
助教	大塩 貴子
助教	山村 凌大
技術補助員	奥村 美菜
技術補助員	水落 莉砂
研究支援推進員	小川 梨恵

●生命分子機構分野

教授	野田 展生
准教授	藤岡 優子
特任助教	能代 大輔
特任助教	小笠原裕太
事務補助員	依田佳衣奈

フロンティア研究ユニット

●分子細胞生物研究室

准教授	岡崎 朋彦
助教	森本 菜央
技術補助員	阿部 彩香
技術補助員	加藤 紀子
技術補助員	山本 文

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 祐貴
事務補助員	神 奈津希
事務補助員	飯塚 理帆

附属施設

●動物実験施設

施設長(教授・兼)	清野研一郎
准教授	吉松 組子
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	美馬 紀子
嘱託職員	室田 宏之

●感染癌研究センター

センター長(教授・兼)	園下 将大
特任教授	畠山 昌則
教授(兼)	村上 正晃
教授(兼)	森石 恆司
准教授(兼)	北村 秀光
准教授(兼)	紙谷 尚子
准教授(兼)	吉松 組子
技術専門職員(兼)	石川 晋
技術専門職員	石垣 聡子
研究支援推進員	倉知 智子

●共同利用・共同研究推進室

室長(教授・兼)	園下 将大
教授(兼)	村上 正晃
准教授(兼)	北村 秀光
准教授(兼)	吉松 組子
技術専門職員(兼)	石川 晋
技術専門職員(兼)	石垣 聡子
研究支援推進員(兼)	倉知 智子



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。

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、肥満、老化、脂肪細胞

研究概要

神経幹細胞・前駆細胞から誘導したマウス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、がん幹細胞特異的因子群の整理機能の解析、新規腫瘍抑制分泌因子 Ecr4 の生理的な働きと Ecr4 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

DHODH 阻害剤は多能性幹細胞を選択的に傷害する

多能性幹細胞（胚性幹細胞と人工多能性幹細胞）から分化誘導した各種機能細胞やミニ臓器を再生医療に用いるためには、混在する未分化多能性幹細胞の除去法の確立は必要不可欠である。本研究では、神経膠芽腫幹細胞を含む様々ながん幹細胞を傷害する DHODH 阻害剤が、試験管内で多能性幹細胞の除去に有効であることを明らかにした。また、DHODH 阻害剤が多能性幹細胞由来のテラトーマ形成を阻害することも発見した。加えて、本阻

害剤が神経系細胞やマウスに影響を及ぼさないことも確認し、DHODH 阻害剤が再生医療実現に向けた基盤技術となることを示した。

腫瘍の多様性と可塑性におけるがん幹細胞の働き

本総説論文では、脳腫瘍幹細胞をモデルとして癌幹細胞の起源細胞と遺伝子変異の組み合わせによる癌幹細胞の多様性や可塑性を論じるとともに、癌幹細胞とその周辺細胞間のコミュニケーションに関わる最新の知見や単一細胞解析による癌幹細胞の性状解析の有効性と欠点について論じ、現時点で可能な癌幹細胞を標的とした新規治療法を生み出す方法論を利用した最新の研究成果についても言及した。

脂肪細胞の機能制御による代謝関連疾患の新たな治療戦略を目指す

脂肪細胞は2種類に分類され、体内の余分なエネルギーを蓄積する白色脂肪に対して、褐色脂肪は熱を産生しエネルギーを消費する。老化と肥満に伴う脂肪組織のリモデリングは褐色脂肪細

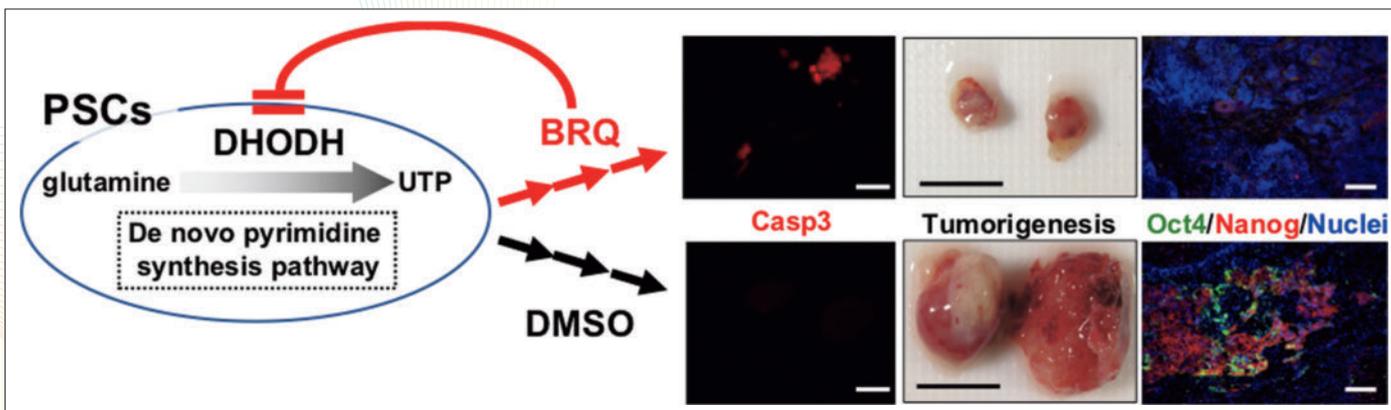


図1 DHODH 阻害剤 BRQ は PSC を選択的に殺傷する
Dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) 阻害剤 Brequinar (BRQ)、は、多能性幹細胞 (PSC) に Caspase 3 (Casp3) の活性化を伴う細胞死を誘導すると共に、PSC の腫瘍形成を阻害する。

胞の減少と白色脂肪細胞の肥大化による脂肪組織の炎症が関係しており、内臓脂肪組織の慢性炎症は2型糖尿病や心血管疾患を始めとする生活習慣病増加の最大の要因である。私たちは肥満や加齢に伴い発現変動する脂肪細胞の表面分子に注目し、その遺伝

子欠損マウスは高脂肪食誘発肥満による脂肪肝やインスリン抵抗性が防止されることを見出した。特に、内臓脂肪組織の炎症反応が著しく抑制されており、現在はその分子基盤の解明に挑んでいる。

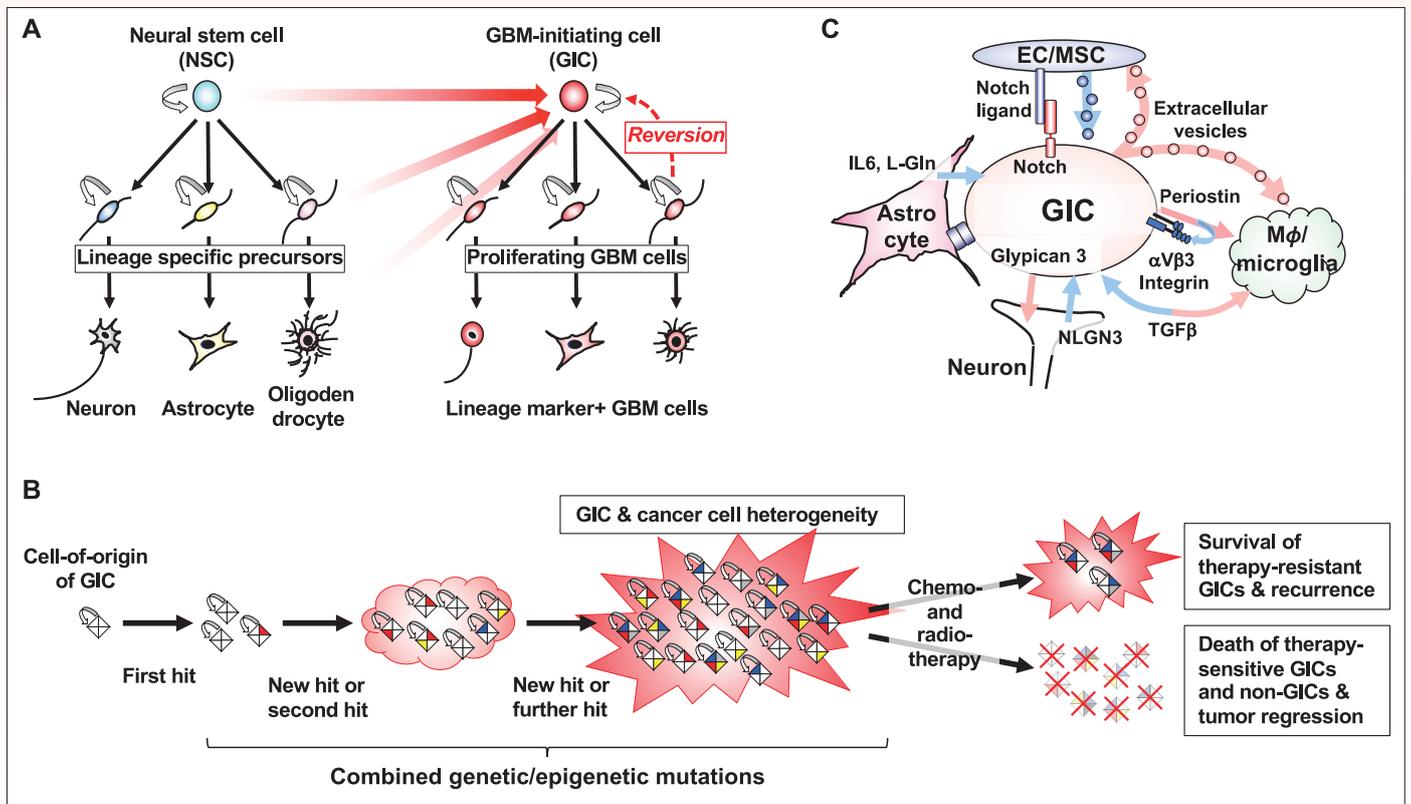


図2 腫瘍内多様性は、その起源細胞、遺伝子変異・エピジェネティクス、腫瘍周辺因子群により生み出される

(A) 膠芽腫 (GBM) 幹細胞 (GIC) は、神経幹細胞 (NSC) と同様に神経細胞、アストロサイト、オリゴデンドロサイト分化マーカー陽性細胞を生み出す。ある種の前駆細胞 (オリゴデンドロサイト前駆細胞等) は、癌化過程で多能性を獲得する。(B) GIC の起源細胞はその増殖過程で複数の遺伝子変異を獲得する。その結果、同一腫瘍内に複数種の GIC が存在すると考えられる。(C) 腫瘍微小環境を形成する細胞群は多能性維持に関わる因子を発現すると共にミトコンドリア等を供給し GIC を養う。一方、GIC は微小環境維持に関わる因子群を発現・分泌する。

Teaching Staff



講師・理学博士
孫 ユリ



助教・医学博士
及川 尚人

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 及川 尚人

令和2年10月~令和4年5月までの代表論文3編

1. Kondo, T. (2021). Selective eradication of pluripotent stem cells by inhibiting DHODH activity. *Stem Cells*, 39, 33-42.
2. Kondo T. (2022). Glioblastoma-initiating cell heterogeneity generated by the cell-of-origin, genetic/epigenetic mutation and microenvironment. *Semin Cancer Biol.* 82, 176-183.
3. Son, Y.L., Ubuka, T., & Tsutsui, K. (2022). Regulation of stress response on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis via gonadotropin-inhibitory hormone. *Frontiers in Neuroendocrinology* 64, 100953



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

キーワード：自然免疫、感染、癌、インターフェロン

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-CoV2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。

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ます。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す。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りました。ウイルス感染においてはウイルス由来の核酸 (RNA/DNA) が PAMPs となることが多いです。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ります。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おります。

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。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

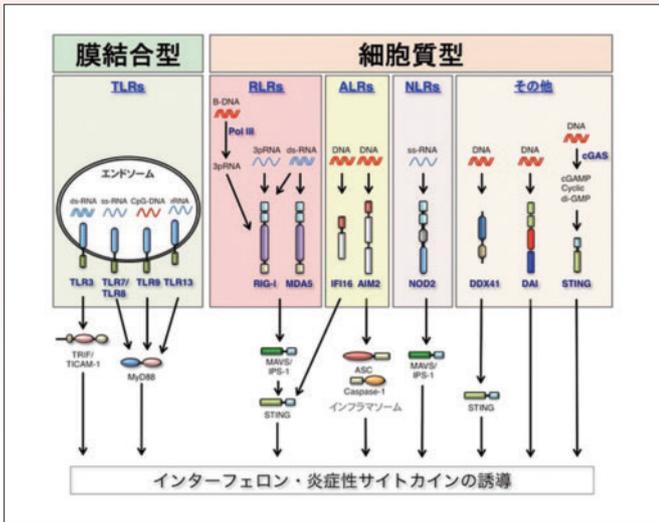


図1 インターフェロンや炎症性サイトカイン産生に関与する主な核酸センサー：核酸認識に関与するパターン認識受容体は、大きく膜結合型と細胞質型の2つに大別されます。細菌・ウイルス由来の核酸がセンサー分子認識されると、TRIF/TICAM-1、MyD88、MAVS/IPS-1、あるいはSTINGといった下流のアダプター分子を介して、I型・III型IFNやIL-6やTNF-αなどの炎症性サイトカインが誘導されます。TLRs: Toll-like receptors, RLRs: RIG-I-like receptors, NLRs: NOD-like receptors, ALRs: AIM2-like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

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。

ヒト肺および気道上皮細胞においてRIG-IがSARS-CoV2に対する自然免疫センサーであることを同定

現在も世界規模での流行が問題となっている新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の原因であるSARS-CoV-2が感染したことをどのように感知するかについての詳細な仕組みは不明な点が多いです。この研究において、ヒト肺および気管支上皮細胞においてRIG-I (retinoic acid-inducible gene-I; レチノイン酸誘導遺伝子-I) が侵入したSARS-CoV-2のプラス鎖RNAを感知することを見出しました。興味深いことにこの認識は、通常のRIG-Iの下流のサイトカインシグナル経路などを活性化することなく、SARS-CoV-2の複製プロセスの最初のステップであるウイルスRNAポリメラーゼの働きを阻害し、ウイルスの増殖を十分に抑制していることがわかりました。しかし慢性閉塞性肺疾患患者さん由来の気道上皮細胞では、RIG-I分子の発現が低下しており、そのためSARS-

Teaching Staff



講師・博士(生命科学) 助教・博士(医学)
佐藤 精一 山田 大翔

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

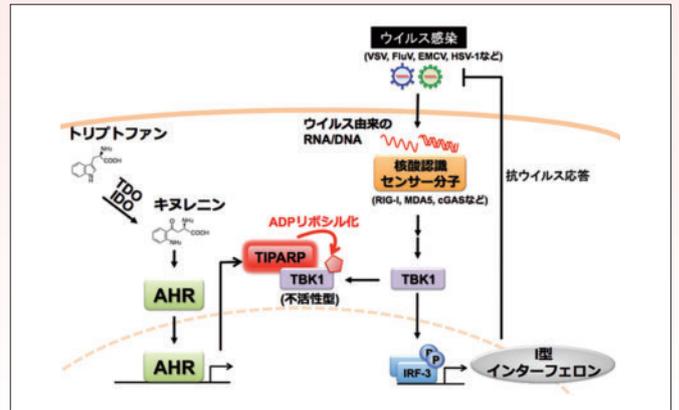


図2 細胞がウイルス感染を受けると、細胞内の核酸認識センサーがウイルスの核酸 (RNA や DNA) を認識し、TBK1 を介して I 型 IFNs を産生することで、抗ウイルス応答を發揮します。トリプトファン代謝産物のキヌレニンなどによって活性化されるAHRは、TIPARP を発現誘導します。TIPARP はTBK1 をADP リボシル化修飾することで阻害し、自然免疫応答が抑制されます。

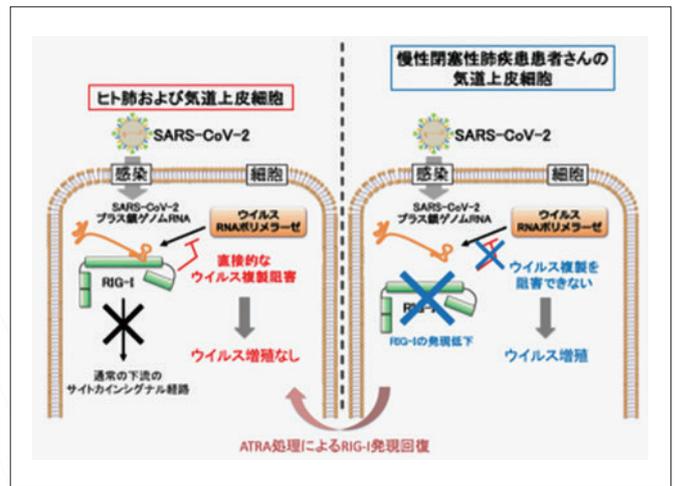


図3 SARS-CoV-2 感染時に、RIG-I がウイルスゲノムを認識し、通常のRIG-Iの機能として知られる下流のサイトカインシグナル経路の活性化を誘導することなく、SARS-CoV-2の複製プロセスの最初のステップであるウイルスRNAポリメラーゼの働きを阻害し、ウイルスの複製を抑制します。RIG-Iの発現量が低下している場合はウイルス増殖が認められるが、ATRA処理によりその発現を回復させると、SARS-CoV-2に対する複製阻害能が回復します。

CoV-2は複製することができるようになってしまったことが観察されました。そこへオールトランス型レチノイン酸 (ATRA) を処理することでRIG-Iの発現を上昇させると、ウイルス増殖を抑制することも確認しました。このように、ヒト肺および気管支上皮細胞でのSARS-CoV-2感染では、RIG-Iがウイルスセンサーとしてウイルスを認識し、最初のウイルス複製ステップを阻害することでウイルスの増殖を阻止していることが示され、RIG-Iの発現がCOVID-19の予防や治療、あるいは重症化の予測という観点から重要な切り口になる可能性を提示しました。

令和2年10月～令和4年5月までの代表論文3編

1. Yamada T, Sato S, Sotoyama Y, Orba Y, Sawa H, Yamauchi H, Sasaki M, Takaoka A. RIG-I triggers a signaling-abortive anti-SARS-CoV-2 defense in human lung cells. Nat Immunol. 2021 Jul; 22(7): 820-828.
2. Baidya S, Nishimoto Y, Sato S, Shimada Y, Sakurai N, Nonaka H, Noguchi K, Kido M, Tadano S, Ishikawa K, Li K, Okubo A, Yamada T, Orba Y, Sasaki M, Sawa H, Miyamoto H, Takada A, Nakamura T, Takaoka A. Dual Effect of Organogermanium Compound THGP on RIG-I-Mediated Viral Sensing and Viral Replication during Influenza A Virus Infection. Viruses. 2021 Aug 24; 13(9): 1674.
3. Kumar A, Mishra S, Kumar A, Raut AA, Sato S, Takaoka A, Kumar H. Essential role of Rnd1 in innate immunity during viral and bacterial infections. Cell Death Dis. 2022 Jun 2; 13(6): 520



研究課題

IL-6 アンブとゲートウェイ反射機構による慢性炎症性疾患の病態制御

キーワード：IL-6 アンブ、ゲートウェイ反射、自己免疫疾患、COVID-19、T 細胞、宇宙実験、NF- κ B、STAT3、非免疫細胞、サイトカイン

研究概要

私たちは、2008 年と 2012 年にそれぞれ「IL-6 アンブ」と「ゲートウェイ反射」という独自の炎症誘導のコンセプトを発見し、様々な炎症性疾患における病態形成・増悪の分子機構を解析しています。「IL-6 アンブ」は非免疫細胞に存在する NF- κ B の過剰活性化機構であり、「ゲートウェイ反射」は特異的な神経回路の活性化によって特定の血管部位で IL-6 アンブを介して自己反応性 T 細胞を含む免疫細胞の組織侵入口（血管ゲート）を形成する機構です。現在、AMED ムーンショット目標 7 の微小炎症制御プロジェクトを主宰しており、「未病時のオートマチック医療の実現」を達成するために量子科学技術研究開発機構と生理学研究所の村上研究室と共同で以下の 5 項目について研究を行っています。

- ① IL-6 アンブの解析：感染症や自己免疫疾患など様々な炎症性疾患における IL-6 アンブの病理学的役割の解析と IL-6 アンブ制御因子を標的とした創薬化、IL-6 アンブ誘導因子を標的としたバイオマーカーの同定
- ②ゲートウェイ反射の解析：特異的な神経回路の活性化によるゲートウェイ反射を介した自己免疫疾患の誘導機構の解析
- ③量子免疫学：血管周囲微小炎症と組織特異的自己反応性 T 細胞の超高感度検出系の開発
- ④心理免疫学：ストレスゲートウェイ反射とストレス誘導性の NPSLE モデルを基盤とする精神・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基盤とする免疫病発症機構の解析

研究内容及び成果

IL-6 アンブの解析

私たちは 2008 年に、慢性炎症性疾患の根底にある分子機構として「IL-6 アンブ」を発見しました（図 1）。IL-6 アンブは、滑膜線維芽細胞や尿細管上皮細胞などの組織特異的な非免疫細胞、あるいは血管内皮細胞や線維芽細胞など、どこにでもいるよ

うな非免疫細胞において生じる炎症の誘導機構です。自己反応性 T 細胞を含む活性化免疫細胞などから分泌される IL-6、TNF- α 、IL-17 などが、非免疫細胞において転写因子 NF- κ B と STAT3 を同時に活性化することで、炎症性サイトカイン、ケモカイン、および増殖因子の産生が相乗的に増強され、組織特異的な慢性炎症を誘導する機構です。私たちはこれまで、マウスの関節リウマチモデル、多発性硬化症モデル、移植片拒絶反応モデル、および皮膚炎症モデルなどで IL-6 アンブが病態の形成に必須であることを突き止めました。また、全ゲノムを対象にした IL-6 アンブ関連遺伝子の機能的スクリーニングを行い、ヒト疾患関連遺伝子データベースと照合することにより、約 1,700 個もの IL-6 アンブの正の制御遺伝子および標的遺伝子がヒトの様々な慢性炎症性疾患に深く関与していることを示しました。実際に、IL-6 アンブは、関節リウマチや多発性硬化症、動脈硬化を患っている患者さんの検体で高度に検出され、その標的分子の血中量は健常者と比べて有意に高いことを見出しています。

近年、次世代シーケンサーの普及によるゲノムワイド関連解析が活発化し、疾患に関連する遺伝子や一塩基多型（SNPs）が遺伝学的に疾患と関連することが数多くの事例で証明されています。私たちは、これら疾患感受性遺伝子の中でも機能が明らかになっていない SNPs に関連する分子に着目し、それら分子が IL-6 アンブを正あるいは負に制御することにより、ケロイドやシェーグレン症候群などにおいて過剰な炎症応答を誘導あるいは抑制することを世界に先駆けて発表してきました。今後は、IL-6 アンブの標的分子や SNPs がどのように病態と関連するのか、関節リウマチやデュピュイトラン拘縮、全身性強皮症などの自己免疫疾患、および COVID-19 などの感染症にまで疾患対象を広げ、それら疾患の病態形成の分子機構を明らかにしつつ、これまでにない診断マーカーや創薬標的を明らかにして知財化し、公共の福祉に貢献していきます。

ゲートウェイ反射の解析

これまで免疫系と神経系の関係は、ステロイドホルモンなどを介した全身的な相互作用において研究されてきました。一方で、特異的な神経回路の活性化による局所的な免疫制御機構について

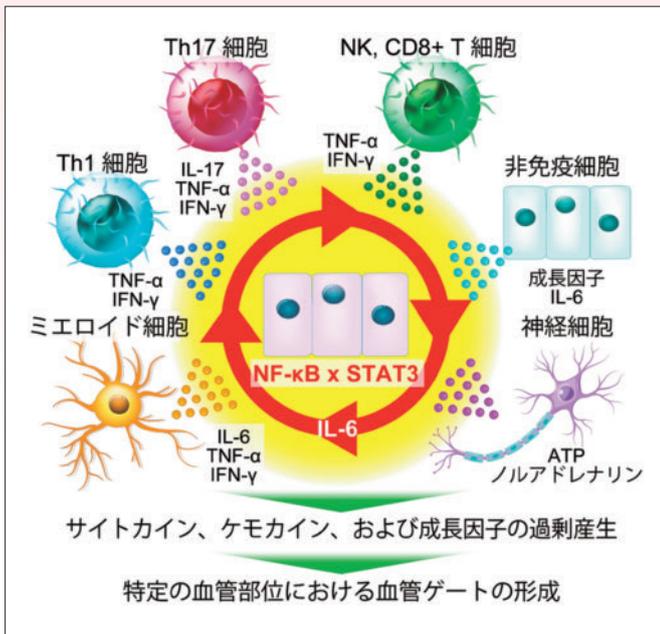


図1 IL-6 アンプ

滑膜線維芽細胞や尿管上皮細胞などの組織特異的な非免疫細胞、血管内皮細胞および線維芽細胞など通常どこにでも存在する非免疫細胞において、サイトカイン刺激依存的に NF-κB 経路と STAT3 経路の同時活性化が起こると、炎症性メディエーターの産生が局所的に相乗的に増強されます。IL-6 アンプによる炎症の増幅は、COVID-19 重症化の病因となるサイトカインストームや自己免疫疾患など、様々な炎症性疾患の病態形成あるいは増悪に関与しています。

はほとんど知られていませんでした。私たちは 2012 年を端緒に、特異的な神経回路の活性化が IL-6 アンプを介して特定の血管の状態を変容させる分子機構を発見し、「ゲートウェイ反射」と命名しました (図 2)。

現在までに、6 つの環境要因、および人為的な刺激が引き金となって起こるゲートウェイ反射を報告しています。オリジナルは重力を介するもので、ヒラメ筋への重力負荷を介した特異的な感覚神経 - 交感神経回路の活性化は、第 5 腰髄 (L5) 背側血管でノルアドレナリン依存的に IL-6 アンプを発動させ、血液脳関門 (BBB) において病原性免疫細胞が中枢神経系 (CNS) へと侵入するための血管ゲートの形成を促進させます (重力ゲートウェイ反射)。この機構は人為的な電気刺激によっても再現可能であり、特定の筋肉への電気刺激が特異的な神経回路を活性化し、その近傍に存在する特定の血管部位で血管ゲートの形成を促進します (電気ゲートウェイ反射)。また、痛みによる神経回路の活性化は、重力刺激の L5 背側血管とは異なる「腹側」に血管ゲートを形成し、CNS 炎症の再発を誘導します (痛みゲートウェイ反射)。2017 年には、それ自体では健康被害を誘導しない軽度ストレスでも、CNS を攻撃する自己反応性 T 細胞が血液中に存在すれば、ストレスに関与する脳の神経回路の活性化が脳内の特定血管で微小炎症を引き起こし、それが契機となって普段は休止状態の神経回路が新たに異常に活性化され、心機能障害を原因とする急死を引き起こすことを明らかにしました (ストレスゲートウェイ反射)。一方で、ぶどう膜炎マウスモデル (EAU) を用いた検討では、明るい光刺激が網膜血管内皮細胞で α 1 ノルアドレナリン受容体の発現を減少させ、その結果、自己反応性 T 細胞の網膜への浸潤が抑えられ、疾患の発症が抑制されました (光ゲートウェイ反射)。さらに、2022 年には、関節リウマチなどの左右対称性の遠隔炎症を特徴とする疾患においてもゲートウェイ

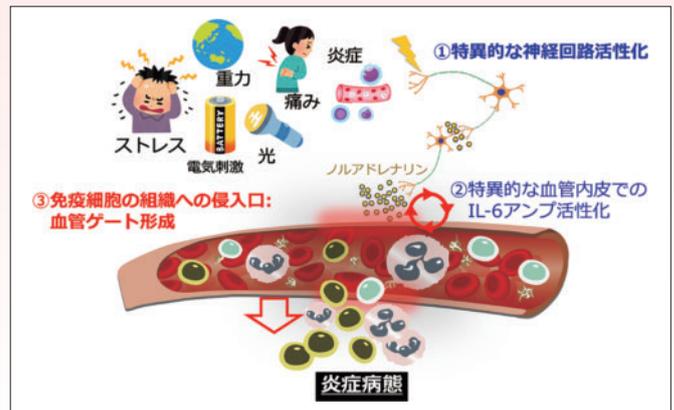


図2 ゲートウェイ反射

6 種類の環境刺激 (重力、電気、痛み、慢性ストレス、光、炎症) により特異的な神経回路が活性化され、特定の血管領域において IL-6 アンプが発動あるいは抑制 (光のみ) されることで、自己反応性 T 細胞が CNS や網膜などの組織実質へと侵入するための血管ゲートの形成が促進あるいは阻害され、組織特異的な炎症性疾患が惹起あるいは抑制されます。この機構をゲートウェイ反射と呼びます。

イ反射が関連していることを発表し、片側足関節で生じる IL-6 アンプを起点に神経伝達物質である ATP の産生が誘導され、感覚神経 - 介在ニューロンのクロストークが順次起こり、最終的に反対側の足関節で ATP 依存的に IL-6 アンプが惹起されることで関節炎が遠隔性に誘導されることを突き止めました (遠隔炎症ゲートウェイ反射)。神経系と血管系は全身をくまなく走っていることから、ゲートウェイ反射研究は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神経回路制御の観点から説明できます。

量子免疫学

加齢やストレスは関節リウマチなどの免疫病だけでなく、メタボリック症候群、認知症など現代の高齢化社会では避けては通れない慢性炎症が関連する疾患を引き起こします。私たちを含めたこれまでの研究で、慢性炎症は病原性の免疫細胞が局所的に特定の血管周囲に微小炎症を誘導し、血管を突破することで様々な臓器や組織へと侵入して引き起こされることが示されました。しかし、病気のもとになる微小炎症を早期に発見・除去する予防策は存在していません。上述の『IL-6 アンプ』と『ゲートウェイ反射』に代表される私たちの独創的・先駆的な研究成果を通して、「臓器・組織特異的な自己反応性 T 細胞の活性化」と「血管ゲート周囲で起こる炎症病態」を反映する分子マーカーを計測することにより、微小炎症形成の超早期発見が可能になるとの着想を得ました。今後は、ダイヤモンドナノセンサーに代表される高感度量子センサーなどの量子技術によって修飾された T 細胞活性化マーカー分子や改良型 MHC テトラマーを用いて、臓器・組織特異的な自己反応性 T 細胞の活性化を超高感度に検出することにより微小炎症の場所を特定し、さらに T 細胞受容体の抗原特異性を調べることで慢性炎症がどのようにして始まり進行していくのかをムーンショット研究開発の中で明らかにしていきます (図 3)。また、自己免疫疾患の特徴である活性化 B 細胞によって産生される臓器・組織特異的な自己抗体についても、AI ナノポア技術を応用展開することで高感度に計測可能な技術開発を目指していきます。さらに、当該ムーンショット研究開発では、前述のゲートウェイ反射機構を利用して神経の活性化を人為的に

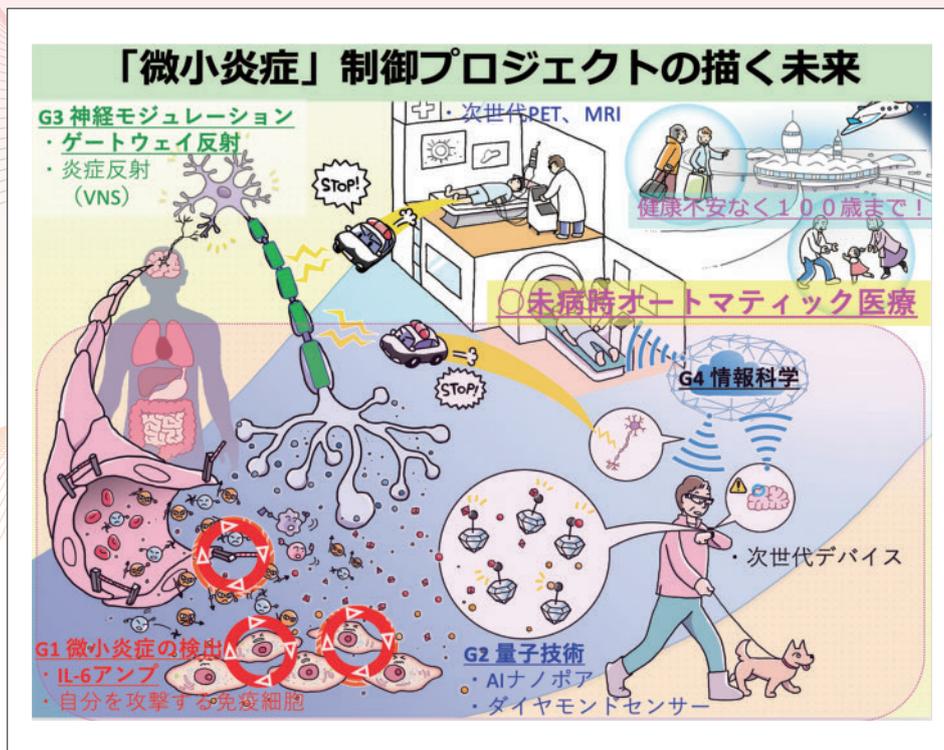


図3 血管周囲の微小炎症と組織特異的な自己反応性T細胞の検出系および微小炎症治療法の開発
 ムーンショット目標7の微小炎症制御プロジェクトでは、量子技術を活用した超高感度検出システムを開発し、病気の「未病」の段階でありながら、将来的に慢性炎症（免疫疾患、認知症、動脈硬化など）につながる可能性がある微小炎症を検出、診断することを目指します。さらに、神経モジュレーション技術の開発により、「病気の芽（微小炎症）」を摘み取ることで、未病の状態から健康な状態への引き戻しを目指します。

誘導することにより、局所的なゲート制御を介して様々な炎症性疾患の病態をコントロールするニューロモジュレーション技術を創出します。

心理免疫学

「病は気から」といわれるように、ストレスは臓器機能の低下や病気を誘発させることが経験的に知られていますが、その分子機構は完全には解明されていません。これまで、神経系で支配される臓器に存在するホルモンなどの液性因子については膨大な研究がなされてきましたが、当然のことながら神経回路が直接的に「病は気から」に関連する場合も多々ありそうでした。私たちは2017年に、慢性ストレス下でミエリンを認識する自己反応性T細胞が脳の特定部位で微小炎症（免疫応答）を起こし、休止状態にある神経回路を活性化することで末梢の臓器機能を低下させるストレスゲートウェイ反射機構を突き止めました。私たちは、この知見を応用展開し、主にマウスを用いた実験系を利用して、(1) ストレス状態や快適な状態、(2) 心理や情動の制御に関わる既知の神経核細胞の直接刺激 / 抑制によって誘導される全く新しいゲートウェイ反射機構の解明、また (3) ストレスの指標となるバイオマーカーの開発を行っています。これらの成果として2022年には、重症の全身性エリテマトーデス（SLE）病態である神経SLEの発症分子機構の一部がストレスに起因する脳神経回路の過剰活性化であることを証明しました。精神や心理状態の変容と病態との関係は非常に複雑な現象ではありますが、私たちの研究が軌道に乗れば超ストレス社会である現代社会において、こ

れまでの解析系とは違った観点で疾患の予防や寛解に繋がる方法が確立できるものと考えています。

宇宙免疫学

地球の重力は、ヒトを含めた全ての陸上生物にとって回避できない物理的な刺激であり、それゆえ進化的にも重要な生物学的機能に直結する応答機構が存在している可能性が高いと考えられます。私たちは2012年に、地上実験において自己免疫疾患モデルマウスの後肢にかかる重力負荷を軽減させる尾部懸垂法を利用し、重力負荷の増減が疾患の引き金となる炎症の度合いを規定することを重力ゲートウェイ反射として見出しました。しかし、尾部懸垂法では通常と異なる姿勢や行動の制限などのストレスが生じる問題もあり、また全身の微小重力下では疾患の炎症応答がどのように変容するのか全く不明であったことから、2019年に約1ヶ月間、自己免疫疾患を誘導した疾患モデルマウスを国際宇宙ステーション（ISS）に送りました。帰還後の現在において、無重力状態に暴露された後の病変部位にどのような変化が生まれたかを地球実験を対照に検証しています。また、これまで、宇宙飛行士では長期間の宇宙滞在による視力低下が指摘されており、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同様に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炎症応答の挙動を明らかにすることで、宇宙免疫学の創生に繋がると期待しています。

Teaching Staff



准教授・医学博士
北條慎太郎



准教授・医学博士
橋本 茂



特任講師・医学博士
久保田晋平



特任講師・工学博士
篠原 雄太



特任講師・医学博士
蒋 菁菁



博士研究員・医学博士
西 李依子



博士研究員・医学博士
平田 徳幸



非常勤研究員・医学博士
田中 くみ子

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
准教授・医学博士	橋本 茂
特任講師・医学博士	久保田 晋平
特任講師・工学博士	篠原 雄太
特任講師・医学博士	蒋 菁菁
博士研究員・医学博士	西 李依子
博士研究員・医学博士	平田 徳幸
非常勤研究員・医学博士	田中 くみ子

令和2年10月～令和4年5月までの代表論文3編

1. Pathogenic neuropsychiatric effect of stress-induced microglial interleukin 12/23 axis in systemic lupus erythematosus. Abe N, Tarumi M, Fujieda Y, Takahashi N, Karino K, Uchida M, Kono M, Tanaka Y, Hasebe R, Kato M, Amengual O, Arinuma Y, Oku K, Sato W, Tha KK, Yamasaki M, Watanabe M, Atsumi T, Murakami M. *Ann Rheum Dis.* annrheumdis-2022-222566, 2022
2. ATP spreads inflammation to other limbs through crosstalk between sensory neurons and interneurons. Hasebe R, Murakami K, Harada M, Halaka H, Nakagawa H, Kawano F, Ohira Y, Kawamoto T, Yull FE, Blackwell TS, Nio-Kobayashi J, Iwanaga T, Watanabe M, Watanabe N, Hotta H, Yamashita T, Kamimura D, Tanaka Y, Murakami M. *J Exp Med.* 219(6): e20212019, 2022
3. *Rhodobacter azotoformans* LPS (RAP99-LPS) Is a TLR4 Agonist That Inhibits Lung Metastasis and Enhances TLR3-Mediated Chemokine Expression. Murakami K, Kamimura D, Hasebe R, Uchida M, Abe N, Yamamoto R, Jiang JJ, Hidaka Y, Nakanishi Y, Fujita S, Toda Y, Toda N, Tanaka H, Akira S, Tanaka Y, Murakami M. *Front Immunol.* 12: 675909, 2021

教授・博士（獣医学） 森石 恆司



研究課題

肝炎ウイルスの感染機序と関連肝疾患の発症機序の
解明と新規抗ウイルス戦略の開発

キーワード：B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヘパシウイルス

研究概要

国内年約三万人の肝がん死の半数以上はB型肝炎ウイルスおよびC型肝炎ウイルスによる肝炎が原因と考えられています。抗ウイルス剤が開発され、C型肝炎ウイルスの排除可能となってきましたが、ウイルス排除後の肝がんや再感染などの問題が残っています。一方、B型肝炎ウイルスに対する予防治療法は、逆転写酵素阻害剤である抗ウイルス剤があるものの、cccDNA形成や宿主ゲノムへの挿入により完全なウイルスゲノム排除ができないことから、新規抗ウイルス剤開発が望まれています。また、十分な免疫が誘導されない集団がいるなどの理由からB型肝炎ワクチンの新規開発の必要性があります。本研究室では、両ウイルスの感染機序や病原性発現機序を明らかにし、肝炎ウイルスに対する新規抗ウイルス剤やワクチン開発を目指しています。また、SARS-CoV-2の研究では、ウイルスレプリコンの開発などを通じてCOVID-19に対する新規抗ウイルス剤探索・開発を目指した研究も行っています。

研究内容及び成果

肝炎ウイルスの複製および病原性発現機序の解明

B型肝炎ウイルス（Hepatitis B virus：HBV）によって引き起こされるB型肝炎は、血液媒介性であるとともに、性感染症でもあります。肝細胞がんの原因となりますが、肝脂肪化は顕著ではありません。一方、C型肝炎ウイルス（Hepatitis C virus：HCV）によって引き起こされるC型肝炎は、肝脂肪化、肝線維化を伴い、最終的に肝細胞がんに至ります。また、C型肝炎は2型糖尿病との相関があることがわかっています。また、重複感染により重篤化することも知られています。このように、HBVとHCVによって引き起こされる肝疾患といっても、同じではなくそれぞれの特徴を有しています。現在、両ウイルスに感染性を許容する培養細胞系は技術的に制限されており、新規抗ウイルス剤・ワクチン開発や病原性発現機序解明の障害になっています。本研究室では、単独重複培養細胞系・モデル動物の開発や必須宿主因子同定から病原性発現機序の解析を行っています。

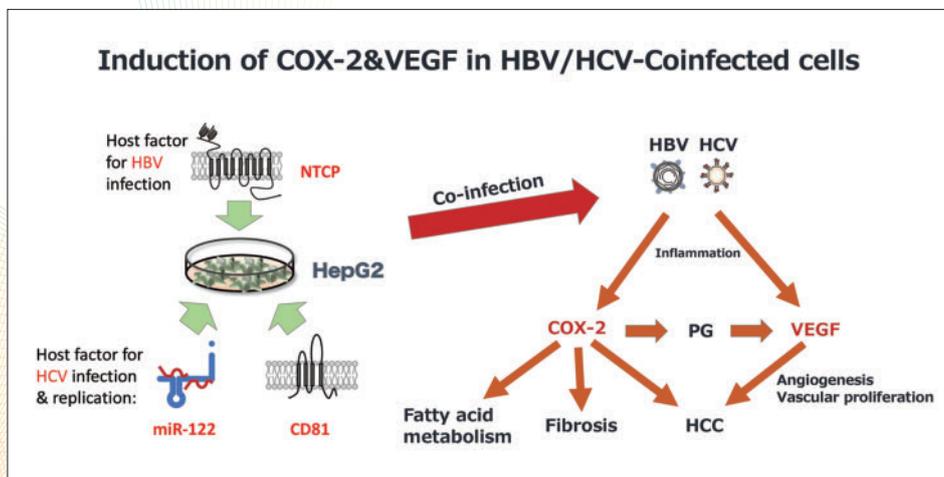


図 1

B型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス剤開発

B型肝炎ウイルス (Hepatitis B virus) は受容体 NTCP を介して肝細胞内に侵入した後、核内にウイルスゲノムが運ばれ、cccDNA となり安定したウイルスゲノム複製を開始します。sgRNA がヌクレオキャプシド内でウイルスポリメラーゼの逆転写酵素活性によって不完全な環状 DNA を形成し、ウイルス粒子を形成します。現在臨床で使用されている抗ウイルス剤は、元をたどると抗 HIV 剤であり、逆転写酵素阻害剤です。したがって、cccDNA や宿主ゲノムに挿入されたウイルスゲノム排除は難しいとされています。本研究室では逆転写酵素阻害活性以外を標的にした抗ウイルス剤開発を目指しており、侵入過程やウイルスゲノムプロモーターなどを標的にした新規化合物開発を進めています。

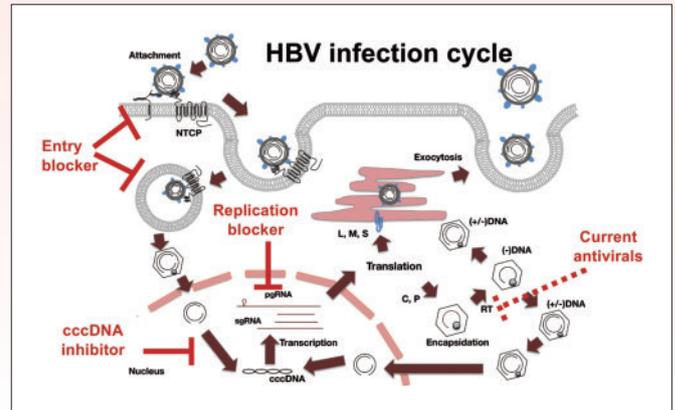


図 2

C型肝炎ウイルス・サロゲート動物モデルの開発

抗ウイルス剤によってC型肝炎患者からウイルスを排除後、肝臓がんが認められることから、ウイルスによる肝臓がん機序を解明し、新規治療法開発に繋げることが望まれています。また、抗ウイルス剤によるHCV排除後、免疫が成立しないことから再感染を起こすことも珍しくありません（注射針の使い回しなど）。そのため、途上国などやドラッグユーザーを対象にワクチン開発が望まれています。病原性解析やワクチン開発には実験動物系が必要になってきます。しかしながら、HCVは宿主域が非常に狭く、ヒトとチンパンジーにしか感受性を示しません。小型実験動物としてヒト肝キメラマウスの利用が可能です。免疫不全であることから病理学的な解析や免疫学的な解析には不向きです。我々はHCVに近縁なげっ歯類ヘパシウイルスを用いて、健常ラットやマウスに感染可能な実験系の開発を行っています。これらサロゲートモデルを用いて、病原性解析やワクチン開発の基盤研究に結びつけたいと考えています。

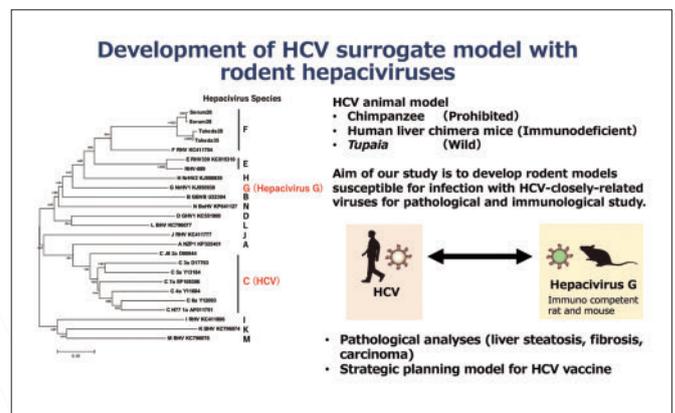


図 3

令和2年10月～令和4年5月までの代表論文3編

1. Tanaka T, Saito A, Suzuki T, Miyamoto Y, Takayama K, Okamoto T, Moriishi K: Establishment of a stable SARS-CoV-2 replicon system for application in high-throughput screening. *Antiviral Res*, 199: 105268, 2022:
2. Tanaka T, Okuyama-Dobashi K, Motohashi R, Yokoe H, Takahashi K, Wiriyaerkmul P, Kasai H, Yamashita A, Maekawa S, Enomoto N, Ryo A, Nagamori S, Tsubuki M, Moriishi K: Inhibitory effect of a novel thiazolidinedione derivative on hepatitis B virus entry. *Antiviral Res*, 194: 105165, 2021:
3. Otaguro T, Tanaka T, Kasai H, Kobayashi N, Yamashita A, Fukuhara T, Ryo A, Fukai M, Taketomi A, Matsuura Y, Moriishi K: Establishment of a Cell Culture Model Permissive for Infection by Hepatitis B and C Viruses. *Hepatal Commun*,

分野所属教員

教授・博士（獣医学）……………森石 恒 司

教授・医学博士 清野研一郎



研究課題

がんと移植・再生に関する基礎医学的研究

キーワード：がん、移植、再生、多能性幹細胞

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

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。

最近、マウス皮膚移植をモデルとした、MHC一致マイナー抗

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

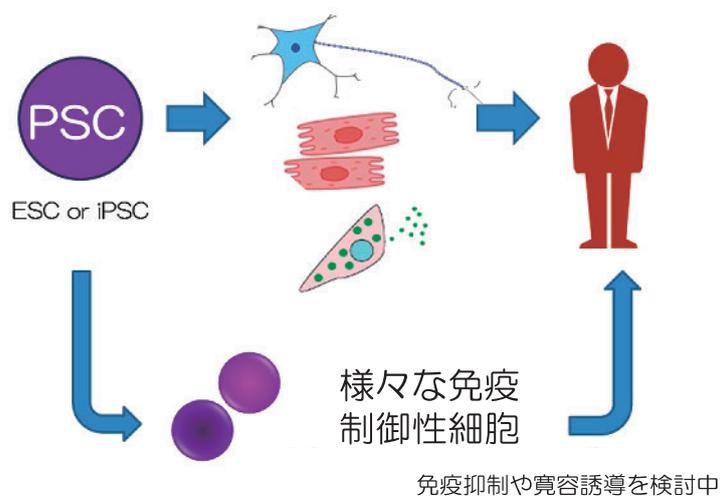


図1 多能性幹細胞からの免疫制御性細胞の誘導と応用

原不一致の移植実験系を確立した。本モデルを用いることで、iPS 細胞からの移植の際に生じる免疫反応を詳細に検討し、その制御法を検討することが出来るようになった。

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、免疫を制御するさらに有効な方法の確立を目指し、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た事を発見した。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。

最近、IL-34 による治療抵抗性を解除する方法を検討する中で、腫瘍内の MDSC が重要な役割を果たしていることを明らかにした。腫瘍内の MDSC は血管新生や免疫抑制性の Treg の浸潤に関与していた。この MDSC を阻害する薬剤を用いることで、治療抵抗性が一部解除されることが明らかとなった。

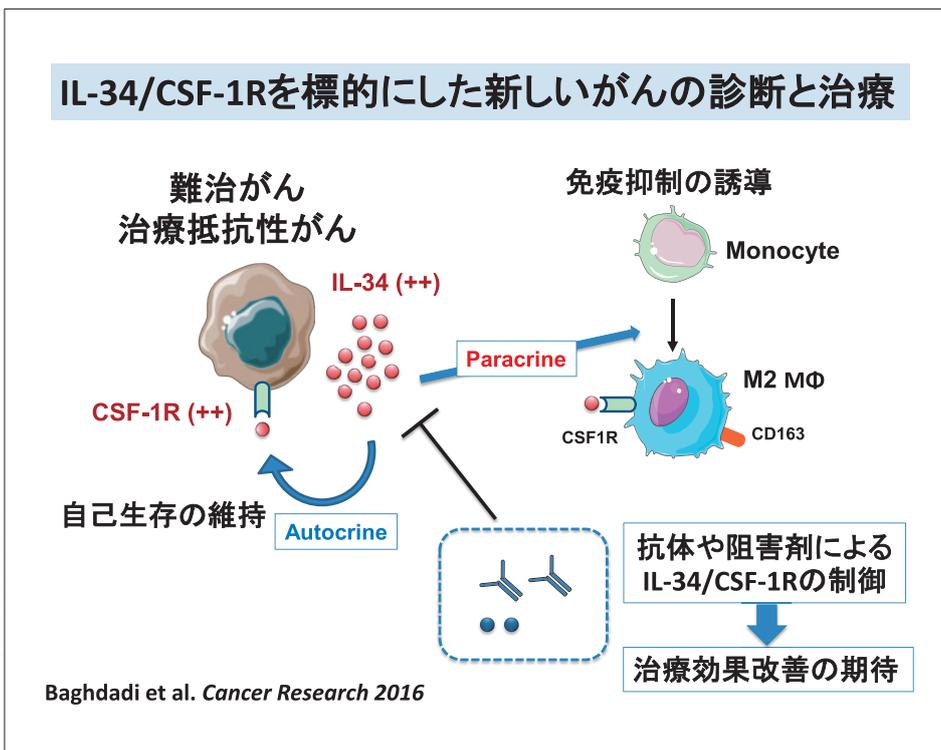


図2 がんにおける IL-34 の役割

Teaching Staff



准教授・生命科学博士
和田はるか



助教・博士(医学)
韓 ナヌミ

分野所属教員

教授・医学博士……………清野 研一郎
准教授・生命科学博士……………和田 はるか
助教・博士(医学)……………韓 ナヌミ

令和2年10月～令和4年5月までの代表論文3編

1. Ryo Otsuka, Haruka Wada, Ken-ichiro Seino. IL-34, the rationale of its expression in physiological and pathological condition. *Seminars in Immunology*, 54:101517 April 2021.
<https://doi.org/10.1016/j.smim.2021.101517>
2. Naoki Hama, Takuto Kobayashi, Nanumi Han, Fumihito Kitagawa, Nabeel Kajihara, Ryo Otsuka, Haruka Wada, Hee-kyung Lee, Hwanseok Rhee, Yoshinori Hasegawa, Hideo Yagita, Muhammad Baghdadi, Ken-ichiro Seino. Interleukin-34 limits the therapeutic effects of immune checkpoint blockade. *iScience*, 23: 10, 2020 Oct 23.
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101584>
3. Tomoki Murata, Haruka Wada, Ryo Otsuka, Airi Sasaki, Hyuma Tsuji, Mizuho Itoh, Nanami Eguchi, Tatsuo Kawai, Ken-ichiro Seino. Establishment of an experimental model for MHC homo-to-hetero transplantation. *Scientific Reports* 10: 13560, 2020 Aug 11.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-69784-4>



研究課題

3D ゲノム構造の形成機構と関連疾患の研究

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と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わかりました。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 の小さいクロマチド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; Taniyama 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、ゲノム広範囲に分布する遺伝子領域に関与する 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、進化上保存されている重要な 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

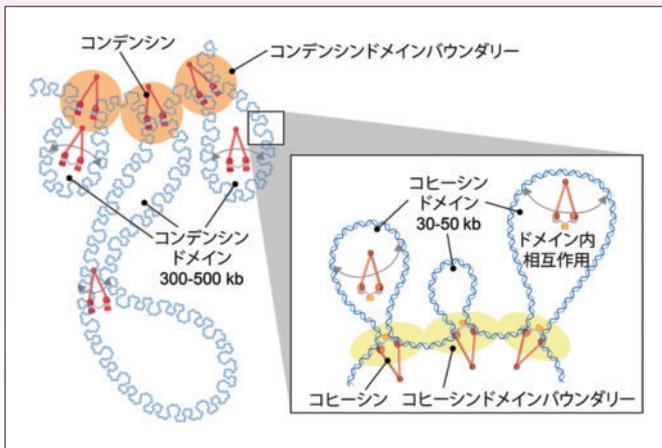


図1 コンデンシンとコヒーシンによる3Dゲノム構造形成のモデル

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（Oncogene-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特異的なヘテロクロマチンの凝集が、我々のゲノミクス法によっても検出されただけでなく、実際にこの凝集がどの染色体領域で起きているかを詳細かつ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

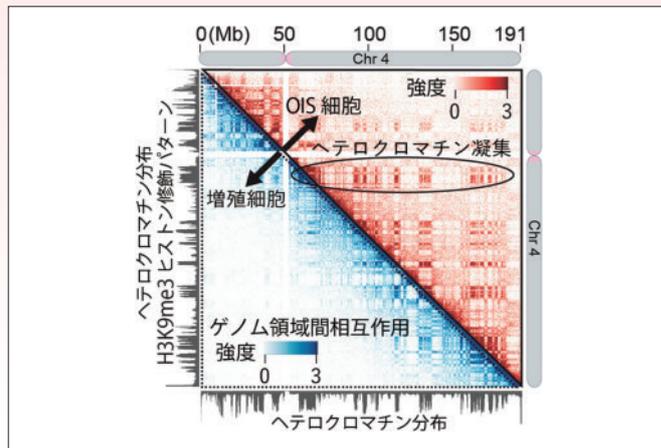


図2 OIS細胞（右上）と増殖細胞（左下）に形成されるゲノム領域間相互作用のマップ（ヒト4番染色体）

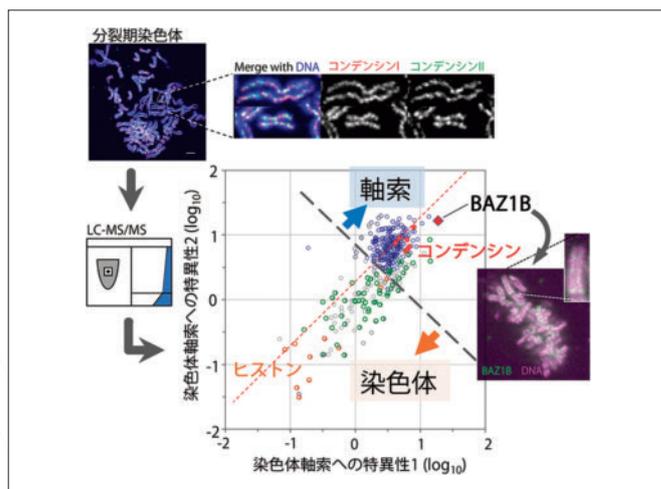


図3 網羅的なプロテオミクスによる新規染色体軸索タンパク質BAZ1Bの発見

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（図3; 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。今後の研究で、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。

Teaching Staff



准教授・農学博士
太田 信哉

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

令和2年10月～令和4年5月までの代表論文

1. Sakuno T, Tashiro S, Tanizawa T, Iwasaki O, Ding DQ, Haraguchi T, Noma K*, Hiraoka Y. (2022) Rec8 cohesin-mediated loop-axis chromatin architecture is required for meiotic recombination. *Nucleic Acids Research*. 2022 March 25; On line doi: 10.1093/nar/gkac183

*Co-correspondence

教授・理学博士 茂木 文夫



研究課題

生体の非対称パターンを司る分子基盤の解明

キーワード：細胞極性、メカノバイオロジー、胚発生、自己組織化、細胞骨格

研究概要

生体の中にある細胞は、たった一つの細胞「受精卵」からつくられます。受精卵はまず、細胞内における空間パターンを「対称」から「非対称」に変換することで、細胞分裂・分化・組織形成などの生命現象に空間的な偏りを生み出します。受精卵が最初に経験するドラマティックな変化である「細胞内空間パターンの制御：細胞極性」は、とても神秘的な生命現象であり、未だに多くの未解決な課題が残されています。

私達のグループは、生き物の空間パターンを司るメカニズム、特に細胞を「対称から非対称へ誘導する仕組み」と細胞の「非対称パターンを決める仕組み」、を明らかにしようとしています。C. elegans という線虫と哺乳動物の培養細胞をモデル系として使い、生きたままの細胞が増殖・分化して組織をつくる過程を詳しく観察することから、「細胞極性の成り立ち」を理解していきます。細胞と組織の非対称パターンを制御する遺伝子を同定し、その遺伝子産物・タンパク質の相互作用と細胞内ダイナミクスを調べることで、生体設計の基本原則を解き明かしていきます。

モデル生物を使って細胞極性を決める仕組みを理解することで、受精卵が細胞分裂を介して色々な細胞種をつくる仕組み、分化した細胞が集団として組織構造をつくる仕組み、成体が組織構造を維持する仕組みなどが明らかになります。これらの基礎研究から得られる知見は、ヒトにおける様々な疾患の発症過程を理解してその予防策を考える礎となると期待されています。私達はこれらの研究を通して、細胞生物学・発生生物学にコンピュータサイエンス・細胞組織工学・医学の視点を融合させた新しい研究領域を確立することを目指します。

研究内容及び成果

対称か非対称か：細胞分裂パターンの二者択一

ヒトを含む多細胞生物では、体づくりの過程で細胞分裂が活発に行われます。受精卵は、分裂を繰り返して多様な細胞種を生み出し、それぞれを増殖させることで細胞集団の組織をつくります。細胞分裂には二つの異なる様式が存在することが観察されて

います。「対称分裂」においては文字通り、大きさや性質が同じ娘細胞が生み出され、「非対称分裂」では異なる大きさや性質を持った細胞が形成されます。「非対称分裂」は細胞種の多様性を促進し、「対称分裂」は組織の大きさを定義するため、分裂様式の見分けは体づくりにおいて精密に調整される必要があります。

私達の研究グループは、線虫 *Caenorhabditis elegans* の胚発生において「対称分裂」する細胞と「非対称分裂」する細胞を比較解析することで、二つの分裂様式は「細胞極性因子 PAR 複合体の相互作用による自律的な空間パターン形成」に依存していることを突き止めました。さらに PAR 複合体の相互作用を変動させることで、二つの細胞分裂様式を人為的に操作できることが実証されました。これらの結果から、PAR 複合体が自律的にパターン形成する能力が、分裂様式の使い分けに重要な役割を果たしていることを解明しました。本研究成果は、体性幹細胞が二つの細胞分裂様式を使い分ける仕組みの理解に繋がり、分裂様式を人為的に操作する技術開発が促進されることが期待できます。

「非対称性の破綻」を抑制する仕組みの解析

生物の発生では、細胞が空間パターンの非対称性をコントロールすることで、組織と器官の形態を誘導します。細胞の非対称性は「細胞極性」と呼ばれ、多様な生理機能を司ると示唆されますが、発生における細胞極性の確立・維持機構の理解は十分ではありません。私達の研究グループは、細胞と組織における極性確立を司る分子サーキットの全体像を明らかにすることを目標とし、極性形成に重要な PAR キナーゼのサプレッサー因子を単離し、その機能を生体ライフサイクル全体で解析することで、「細胞極性の破綻を抑制する機構」という新規の生体機能を解明することを目指します。

線虫 *Caenorhabditis elegans* を多細胞動物のモデル系として、細胞極性キナーゼ PAR-1 の破綻による致死性を抑制する「サプレッサー遺伝子変異」を単離・同定しました。PAR-1 の温度感受性変異体 *par-1 (zu310)* の 200,000 個体を EMS 処理によって突然変異を導入し、第二世代以降に 25℃ で生育する個体を 24 種単離しました。これらの個体に導入された遺伝子変異を *supo* と命名して、その遺伝子座を WGS-SNP 遺伝学的マッ

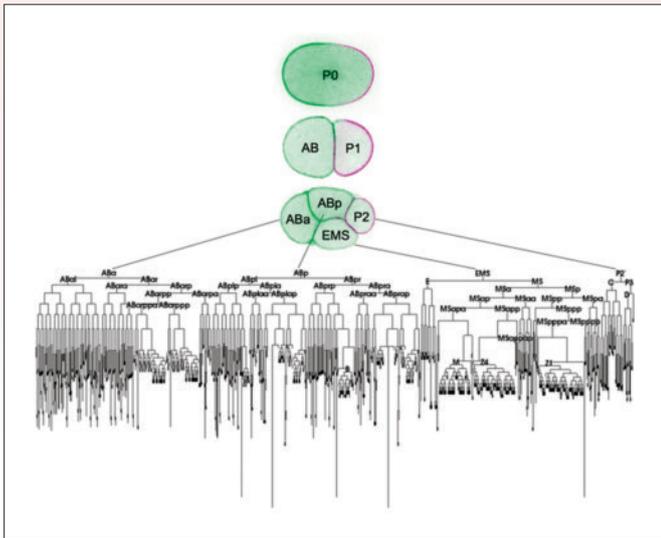


図1 線虫の胚発生と非対称パターン化

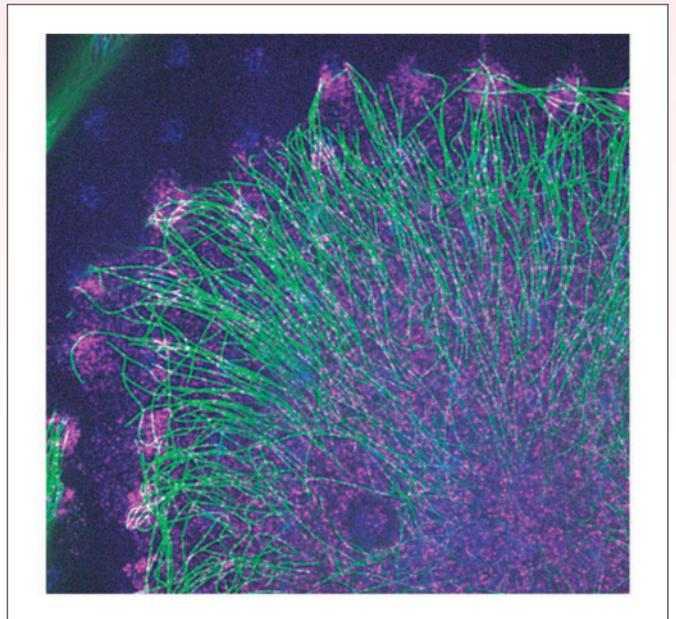


図2 ヒト繊維芽細胞の微小管（緑）と接着班構造（紫）

ピング手法で解析し、16 遺伝子変異座候補を同定しました。各 *supo* 変異を有する遺伝子座は *par-1* 以外では重複しておらず、この結果は *supo* 変異の探索が網羅的でないことを示唆しています。現在はスクリーニング規模を拡大し、*supo* 変異の体系的探索を進めています。

アクチン重合阻害剤 SMIFH2 の作用機序

細胞骨格は速やかに再編成を起こす動的な構造体であり、その解析には阻害剤を用いた一時的な機能阻害が有効となります。SMIFH2 は、アクチン重合を誘導するフォルミン分子の FH2 ドメインに直接結合し、その活性を阻害することが示されており、フォルミンの特異的阻害剤として細胞生物学的に広く用いられてきました。私達の研究グループは、SMIFH2 が繊維芽細胞内のアクチンの求心的動き (retrograde flow) とストレスファイバーの収縮を阻害することを発見しました。これらの現象は主に非筋ミオシン II の働きによるものであるため、SMIFH2 がミオシンの活性を直接阻害する可能性を生化学的な実験により検証し

ました。まずウサギ骨格筋ミオシン II とヒト由来の非筋ミオシン II A について検討したところ、SMIFH2 がミオシンの ATPase 活性とアクチンフィラメント上の滑り運動を阻害することが明らかになりました。この SMIFH2 の阻害効果は、非筋ミオシン II A に対してよりも骨格筋ミオシン II に対しての方がより強いことも示され、更に他のミオシンスーパーファミリー (ヒトのミオシン X、ショウジョウバエのミオシン V、VII a) についても阻害することが明らかになりました。細胞骨格が関与する現象では、多くの場合フォルミンが司るアクチン重合とミオシンの働きによる収縮運動はリンクしています。従って、これらの現象におけるフォルミンの役割を解析する際には、SMIFH2 の使用に一層の注意が必要であることを提示しました。

Teaching Staff



講師・理学博士
木村 健二



助教・理学博士
西村有香子

分野所属教員

教授・理学博士 茂 木 文 夫
 講師・理学博士 木 村 健 二
 助教・理学博士 西 村 有 香 子

令和2年10月～令和4年5月までの代表論文3編

1. Lim YW, Wen FL, Shankar P, Shibata T, Motegi F. (2021) A balance between antagonizing PAR proteins specifies the pattern of asymmetric and symmetric cell divisions in *C. elegans* embryogenesis. *Cell Reports*. 36, 109326.
2. Nishimura Y, Shi S, Zhang F, Liu R, Takagi Y, Bershadsky AD, Viasnoff V, and Sellers JR. (2021) The Forming Inhibitor, SMIFH2, Inhibits Members of the Myosin Superfamily. *J Cell Sci*, 134, jcs253708.
3. Pasapera AM, Heissler SM, Eto M, Nishimura Y, Fischer RS, Thiam HR, Waterman CM. (2022) MARK2 regulates directed cell migration through modulation of myosin II contractility and focal adhesion organization. *Current Biology*. doi. org/10.1016/j.cub.2022.04.088



研究課題

ピロリ菌感染に起因する胃癌発症機構の解明

キーワード：ピロリ菌、胃癌、CagA、PAR1b、SHP2

研究概要

胃癌は日本人における部位別癌死亡の第三位を占めており、毎年5万人近くが胃癌で命を落としている。ヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）の慢性感染は胃癌発症に深く関与することが明らかとなり、2014年に世界保健機関（WHO）の国際癌研究機関（IARC）は、全世界の胃癌の78%はピロリ菌感染に起因して発症すると報告した。特に、*cagA* 遺伝子を保有するピロリ菌の感染は、胃癌発症に決定的に重要な役割を果たす。*cag* 陽性ピロリ菌は菌が持つIV型分泌機構を介してCagAタンパク質を胃上皮細胞内に注入する。ピロリ菌CagAは細胞内シグナルに異常をきたすことで胃上皮細胞の癌化を促すと考えられているが、胃癌発症機構の全容の理解には至っていない。日本を含む東アジア諸国は胃癌の多発国であり、ピロリ菌感染を起点とする胃癌の予防法・治療法の確立は急務である。当分野では、ピロリ菌感染に起因する胃癌におけるCagAの役割を解明し、新規の治療開発の基盤構築に貢献することを目指している。

研究内容及び成果

ピロリ菌CagAによる一過性BRCAnessを介した胃癌発症機構

cagA 陽性ピロリ菌の慢性持続感染は胃がん発症の最大の危険因子である。宿主細胞内に侵入したCagAは宿主細胞のキナーゼによって特定のチロシン残基にリン酸化修飾を受ける（図1）。CagAはチロシンリン酸化依存的にチロシンホスファターゼSHP2に結合し、そのホスファターゼ活性を活性化させる結果、Ras-Erk経路を異常活性化させる。一方、CagAはチロシンリン酸化に依存せず自身のCMモチーフを介してセリン/スレオニンキナーゼPAR1b（別名MARK2）に結合し、そのキナーゼ活性を抑制する。PAR1bは上皮細胞の極性形成と維持に必須の役割を担うことから、CagAによって上皮細胞極性が破壊される。これまで、CagAが細胞内シグナルに異常をきたす結果、細胞癌化を促すと考えられてきた（図1）。しかしながら、胃癌の前癌病変である腸上皮化生の患者へのピロリ菌除菌治療は、胃癌発症に対する予防効果が無い。よって、胃癌発症の後期課程の進行には、ピロリ菌は必要ないことが示唆される。

本研究では、CagAがCMモチーフ依存的にBRCA1の核局在を阻止することを見出した。その分子機序として、CagA/

PAR1b相互作用によってPAR1bが抑制される結果、BRCA1の細胞質から核内への移行に必須であるSer616リン酸化が阻害されることを明らかにした（図2）。BRCA1遺伝子は遺伝性乳癌・卵巣癌の原因となる癌抑制遺伝子であり、BRCA1関連遺伝子に不活化変異が生じた状態をBRCAnessと呼ぶ。BRCA1はDNA複製フォークを保護する役割を持つことに加え、DNA二本鎖切断（DSBs）を正確に修復可能な相同組換え（HR）において重要な役割を担う。CagA陽性細胞では、核内BRCA1が減少することによりDNA複製フォークが不安定化されDSBsが誘導された。さらに、CagA陽性細胞ではHRが抑制されたことから、生じたDSBsは非相同末端結合（NHEJ）などの変異誘発性（error-prone）の修復機構によって修復されることが示唆された。

DSBsは最も危険なDNA損傷として知られており、ゲノムにDSBsが生じるとアポトーシスが誘導される。しかしながら、CagAはPAR1bとの相互作用を介してHippo経路を活性化し、DSBsによって惹起されるアポトーシスを回避することが判明した。そこで、ピロリ菌感染者の胃上皮細胞へのCagA注入を模倣する実験として、培養細胞にCagAを断続的に長期間発現させた。その結果、CagA発現細胞では、BRCAnessに特徴的なCOSMIC signatureであるSignature 3およびID6型のゲノム変異が誘導された。従って、胃癌においてはBRCA関連遺伝子の変異は稀であるが、CagAによって一過性のBRCAnessが誘導されることが示された。この一過性BRCAnessに

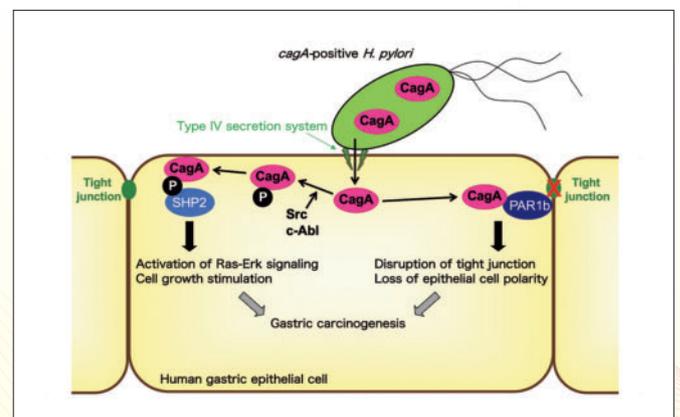


図1. ピロリ菌CagAによる細胞内シグナルの脱制御
ヒト胃上皮細胞において、CagAはチロシンリン酸化依存的にSHP2に結合し、そのホスファターゼ活性を異常活性化させる。一方、CagAはチロシンリン酸化非依存的にPAR1bに結合し、そのキナーゼ活性を抑制する。

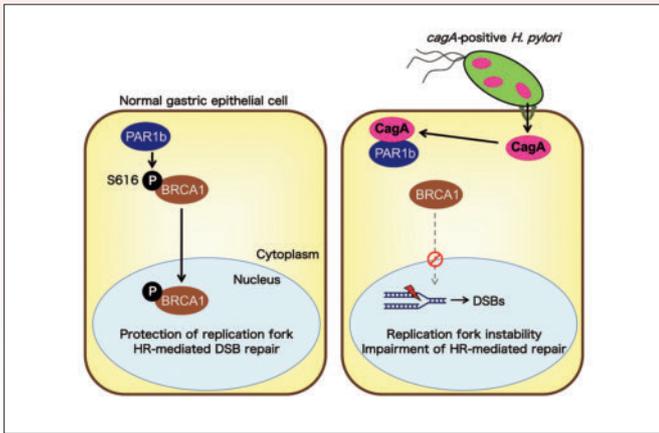


図2. ピロリ菌 CagA による一過性 BRCAness の誘導

正常細胞では、PAR1b が BRCA1 の Ser616 をリン酸化し、BRCA1 の核移行を促す。CagA は PAR1b 抑制を介して BRCA1 の核移行を阻害し、BRCA 関連遺伝子変異を伴わない BRCAness を誘導する。

よって誘導されるゲノム不安定性が発癌のドライバー遺伝子変異を誘発し、ピロリ菌非依存的な癌質の獲得に繋がることが示唆された (Imai et al. *Cell Host Microbe* 2021)。

マウス胃上皮細胞はピロリ菌 CagA の細胞内移行に抵抗性を示す

細菌感染が成立するためには、まず細菌が標的細胞に接着することが必要である。ピロリ菌の場合は、自身が保有する接着分子 HopQ が胃上皮細胞膜に発現する CEACAMs に結合することで、ヒト胃上皮細胞に安定的に接着する。よって、ピロリ菌が IV 型分泌機構を介して CagA を胃上皮細胞に注入するためには、HopQ-CEACAMs 結合が必須である。これまでに、ピロリ菌 HopQ はヒト CEACAM1、CEACAM5、CEACAM6 に結合することが報告されている。しかしながら一方、ピロリ菌 HopQ はマウスの Ceacam1 には結合しないことが報告されている。また、マウスゲノムには *Ceacam5* と *Ceacam6* 遺伝子が無いことから、ピロリ菌がマウス胃上皮細胞に安定的に接着することは難しいと予想される。

マウスを用いたピロリ菌感染実験は数多く報告されており、*cagA* 陽性ピロリ菌は *cagA* 陰性ピロリ菌と比較してより激しい胃炎を発症するが、胃癌発症には至らない。一方、CagA を発現する *cagA* トランスジェニックマウスは胃癌などを自然発症する。これらの事実から、*cagA* 陽性ピロリ菌はマウス胃上皮細胞に CagA を注入できない可能性が考えられる。

マウス胃癌由来の細胞株である YTN2 細胞および YTN16 細胞を用いてピロリ菌感染実験を行ったところ、予想通り、*cagA* 陽性ピロリ菌による細胞内への CagA 注入は認められなかった。そこで、マウス YTN 細胞にヒト CEACAM1、CEACAM5 または CEACAM6 のいずれかを発現する安定発現株を樹立し、ピロリ菌感染実験を行った。その結果、ヒト CEACAM1 または CEACAM5 を発現するマウス YTN 細胞では、*cagA* 陽性ピロリ

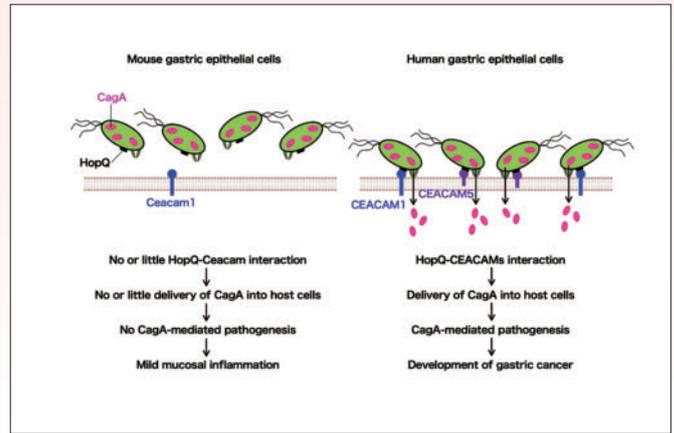


図3. *cagA* 陽性ピロリ菌感染がマウスとヒトの胃上皮細胞に与える効果の違い。ピロリ菌 HopQ はマウス Ceacam1 に結合しないため、CagA はマウス胃上皮細胞内に注入されない。一方、ピロリ菌は HopQ とヒト CEACAM1・CEACAM5 の結合を介して安定的にヒト胃上皮細胞に接着し、CagA を胃上皮細胞内に注入する。その結果、CagA 依存的な病原性が発揮される。

菌感染細胞で CagA の細胞内移行が検出された。従って、マウス胃上皮細胞にはピロリ菌 HopQ が結合可能な Ceacams が発現していないことにより、*cagA* 陽性ピロリ菌は CagA を細胞内に注入できないことが明らかになった (図3)。言い換えると、胃癌発症におけるピロリ菌 CagA の役割に関する研究では、マウスは動物モデルとして適していないことが示された (Shrestha et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2022)。

令和2年10月～令和4年5月までの代表論文3編

1. S. Imai, T. Ooki, N. Murata-Kamiya*, D. Komura, K. Tahmina, W. Wu, A. Takahashi-Kanemitsu, C.T. Knight, A. Kunita, N. Suzuki, M. Tsuboi, M. Hata, Y. Hayakawa, N. Ohnishi, K. Ueda, M. Fukayama, T. Ushiku, S. Ishikawa, M. Hatakeyama*. *Helicobacter pylori* CagA elicits BRCAness to induce genome instability that may underlie bacterial gastric carcinogenesis. *Cell Host Microbe*, 29, 1-18, 2021. *Co-corresponding authors.
2. Kolinjivadi AM, Sankar H, Choudhary R, Tay LS, Tan TZ, Murata-Kamiya N, Voon DC, Kappei D, Hatakeyama M, Krishnan V, Ito Y. The *H. pylori* CagA oncoprotein induces DNA double strand breaks through Fanconi Anemia pathway downregulation and replication fork collapse. *Int. J. Mol. Sci.*, 23, 1661, 2022.
3. Shrestha R, Murata-Kamiya N, Imai S, Yamamoto M, Tsukamoto T, Nomura S, Hatakeyama M. Mouse gastric epithelial cells resist CagA delivery by the *Helicobacter pylori* type IV secretion system. *Int. J. Mol. Sci.*, 23, 2492, 2022.

分野所属教員

准教授・博士(薬学)……………紙谷尚子

教授(兼)・医学博士 近藤 亨



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

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や健康長寿社会の実現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を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。

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

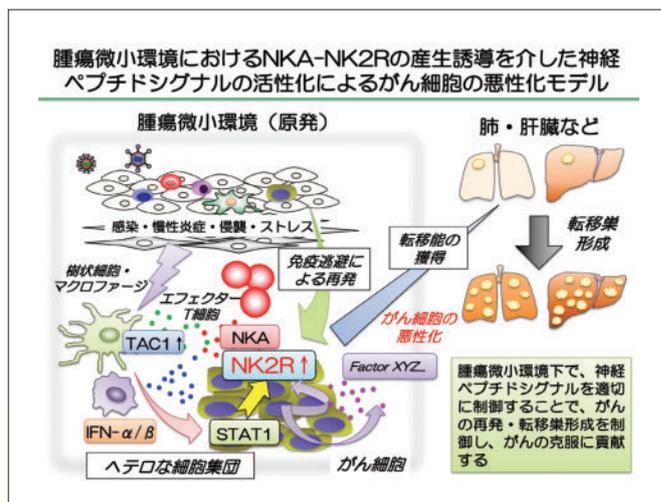


図1 担がん生体におけるニューロキニンA (NKA) およびその受容体 (NK2R) の産生誘導を介した神経ペプチドシグナルの活性化によるがん細胞の転移能獲得メカニズム

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。

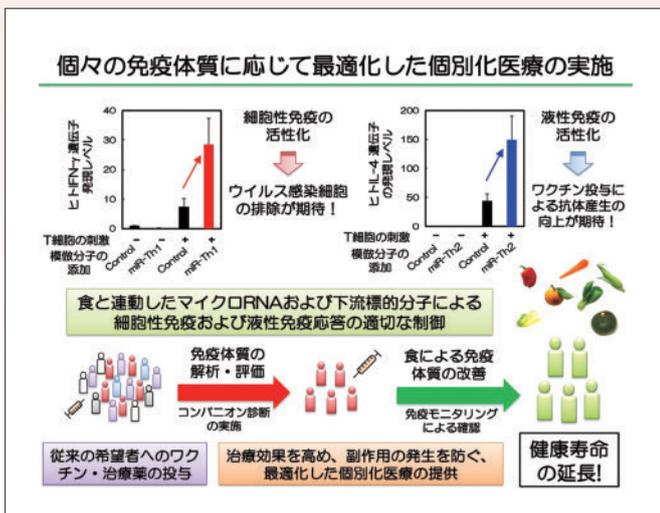


図2 免疫体質の改善による安心・安全なワクチン投与、治療の実施
我々一人一人の免疫体質について解析、評価し、副作用の発生を未然に防ぐとともに、個々の免疫体質を適切に改善し、ワクチン投与による予防効果や治療効果を高めることで、安心・安全な個別化医療の実現が期待できる。

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測すること、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、コロナウイルスやインフルエンザウイルスなどの感染症やHPV、HBVや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測とともに、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。

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。

Teaching Staff



准教授・博士(地球環境科学)
北村 秀光

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

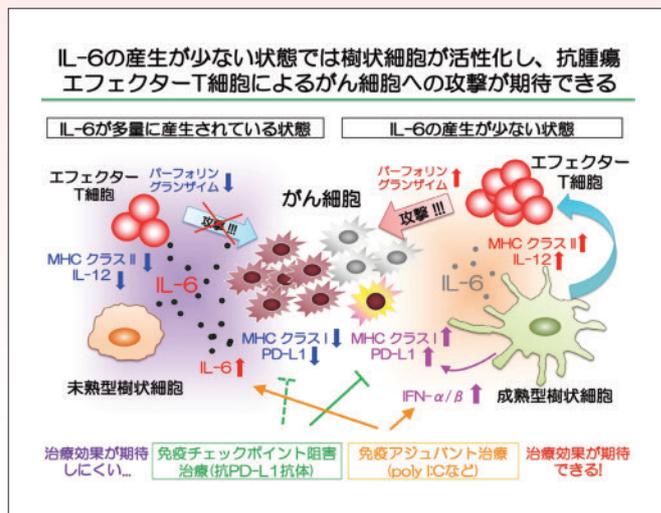


図3 腫瘍微小環境において産生されるIL-6の抗腫瘍免疫に及ぼす効果
がん生体内の腫瘍微小環境において産生されるIL-6は、樹状細胞に作用して抗原提示能が低下し、腫瘍環境下でエフェクターT細胞の誘導を抑制している。IL-6のシグナルの遮断により、樹状細胞や抗腫瘍エフェクターT細胞によるがん細胞への攻撃が期待できる。一方、免疫状態の賦活によりIFN- α / β などI型インターフェロンの産生誘導により、がん細胞のPD-L1分子が発現増強するため、さらに免疫チェックポイント阻害による併用治療が有効であると考えられる。

IL-6は炎症性疾患や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。

令和2年10月～令和4年5月までの代表論文3編

- Xiang H, Toyoshima Y, Shen W, Wang X, Okada N, Kii S, Sugiyama K, Nagato T, Kobayashi H, Ikeo K, Hashimoto S, Tanino M, Taketomi A, Kitamura H. IFN- α / β -mediated NK2R expression is related to the malignancy of colon cancer cells. *Cancer Sci*. 2022 May 13. doi: 10.1111/cas.15397. in press.
- Okada N, Sugiyama K, Shichi S, Shirai Y, Goto K, Sakane F, Kitamura H, Taketomi A. Combination therapy for hepatocellular carcinoma with diacylglycerol kinase alpha inhibition and anti-programmed cell death-1 ligand blockade. *Cancer Immunol Immunother*. 2022 Apr; 71(4): 889-903. doi: 10.1007/s00262-021-03041-z.
- Kosaka A, Ishibashi K, Nagato T, Kitamura H, Fujiwara Y, Yasuda S, Nagata M, Harabuchi S, Hayashi R, Yajima Y, Ohara K, Kumai T, Aoki N, Komohara Y, Oikawa K, Harabuchi Y, Kitada M, Kobayashi H, Ohkuri T. CD47 blockade enhances the efficacy of intratumoral STING-targeting therapy by activating phagocytes. *J Exp Med*. 2021 Nov 1; 218(11): e20200792. doi: 10.1084/jem.20200792.

教授・工学博士 田中 一馬



研究課題

膜リン脂質非対称性の生理的意義の解明

キーワード：生体膜、脂質非対称性、脂質輸送体

研究概要

生体膜は、脂質分子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 (Phospholipid asymmetry) 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、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。

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、近年では、フリッパーズ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。

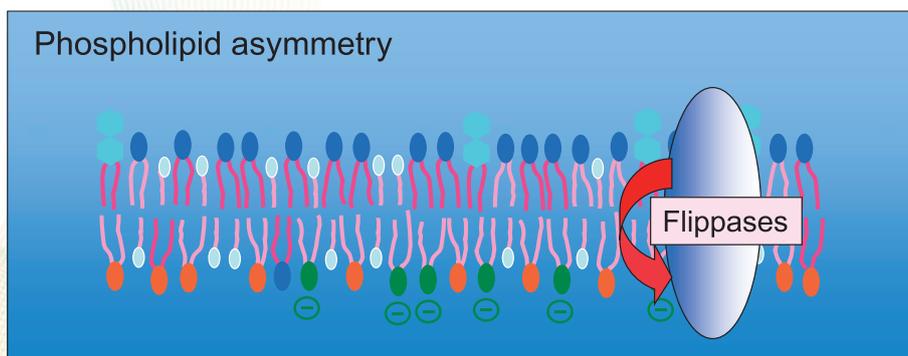


図 1. 生体膜リン脂質の非対称性とフリッパーズ

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。

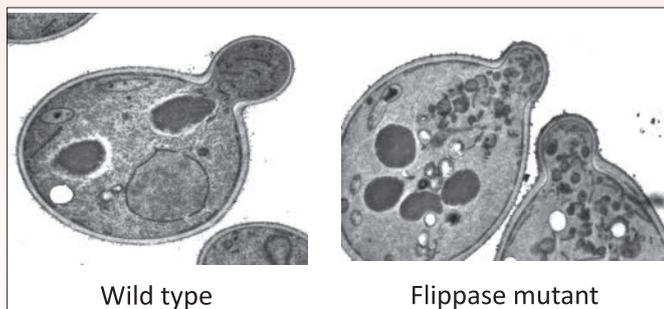


図 2. フリッペース変異細胞で見られる異常な膜構造 (電子顕微鏡像) フリッペース欠損変異株 (Flippase mutant) では、野生型細胞 (Wild type) では見られない異常な膜構造が多数観察される。小胞形成が正常に行われない結果、蓄積した初期エンドソームであると考えられる。

脂質非対称性を制御する新規タンパク質 Sfk1 の解析

当研究室では、脂質非対称性を制御する新規タンパク質の探索と解析も進めており、そのようなタンパク質として細胞膜タンパク質 Sfk1 を見出して解析している。これまでの解析から、Sfk1 はリン脂質のフリップ及びフロップに対して抑制的に働くことが示唆されているが (図 3)、その分子機構は不明であり、Sfk1 の生化学的な働きについて解析を進めている。また、最近、細胞膜のフリッペースと Sfk1 を同時に欠損すると細胞膜に濃縮して存在するステロールが細胞膜から失われることを明らかにしており、細胞膜におけるステロールの保持に脂質非対称性が重要であることを明らかにしている。

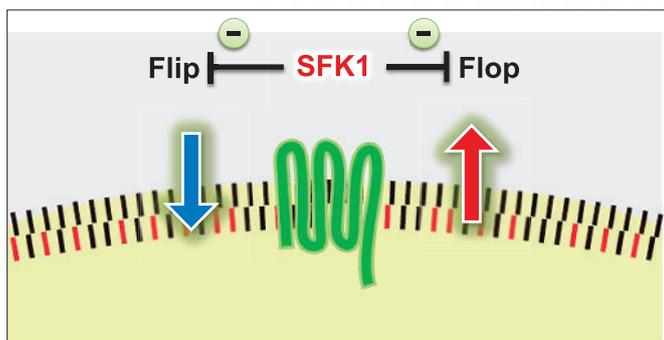


図 3. 細胞膜タンパク質 Sfk1 の作用機構についてのモデル

Sfk1 はリン脂質のフリップ及びフロップを抑制することにより、脂質の非対称性を維持する新規のタンパク質であると考えられる。

Teaching Staff



助教・博士 (医学)
岸本 拓磨

分野所属教員

教授・工学博士……………田 中 一 馬
助教・博士 (医学)……………岸 本 拓 磨

フリッペースに対して拮抗的に働くタンパク質 Cfs1 の単離と解析

フリッペースの解析途上で、フリッペース変異の増殖欠損を抑制する変異として Cfs1 を単離している。例えば Neo1 フリッペースの変異は致死性を示すが、neo1 cfs1 二重変異株は野生株と同様の増殖を示す。このことから、Cfs1 はフリッペースに対して拮抗的な作用を有すると考えている。Cfs1 はゴルジ体中存在する膜タンパク質であり、例えばその機能として脂質を二重層間で両方向に輸送するスクランブレースのようなものが考えられるが (図 4)、詳細は不明であり、解析を続けている。

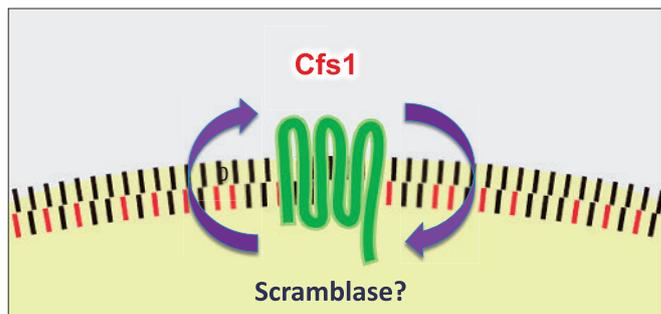


図 4. Cfs1 の作用機構 (モデル)

Cfs1 はフリッペース変異体の抑圧変異として単離されたので、フリッペースと拮抗するような作用が考えられ、例えば脂質を両方向に輸送するスクランブレースである可能性も考えられるが、詳細については不明である。

令和 2 年 10 月～令和 4 年 5 月までの代表論文

1. Characterization of micron-scale protein-depleted plasma membrane domains in phosphatidylserine-deficient yeast cells. Mioka T, Guo T, Wang S, Tsuji T, Kishimoto T, Fujimoto T, Tanaka K. J Cell Sci. 2022 Mar 1;135(5):jcs256529. doi: 10.1242/jcs.256529.
2. Phospholipid flippases and Sfk1 are essential for the retention of ergosterol in the plasma membrane. Kishimoto T, Mioka T, Itoh E, Williams DE, Andersen RJ, Tanaka K. Mol Biol Cell. 2021 Jul 15;32(15):1374-1392. doi: 10.1091/mbc.E20-11-0699.

教授・医学博士 園下 将大



研究課題

がん発生機序の解明と新規がん治療法の開発

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、有効な治療法はいまだ限られている。そこで当研究室では、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。

研究内容及び成果

新規創薬手法の開発

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、また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。

そこで当研究室では、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。当研究室は特に既存の認可薬に着目し、経口投与した際の吸収・体内分布・代謝・排泄等の体内動態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 受容体チロシンキナーゼを発現するショウジョウバエを使用した。ハエはヒトとの間で遺伝子やシグナル伝達経路の保存度が高く、個体レベルの解析ツールが豊富で、作出や飼育の費用を抑制できるなど、哺乳類実験系を補完する多数の特徴を備えている。一方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 モデルハエのキノ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分を大きくすることで 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類縁体を予測した。ヒト MTC を移植したマウスにこれを投与したところ、ソラフェニブよりも大幅に向上した腫瘍抑制効果を得た。

このようにして当研究室では、ハエ遺伝学を計算化学や創薬化学、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 1. 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。

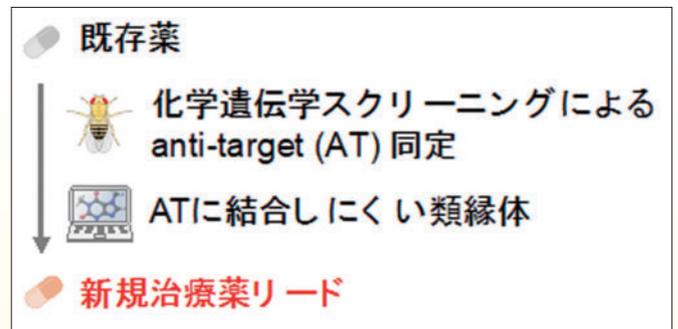


図 1：論理的創薬手法 Rational polypharmacology
ハエ遺伝学で同定した既存薬の anti-targets の情報を元に、計算化学や創薬化学で派生体を設計・合成し、哺乳類で効果の確認を実施することで、低毒性・高効果の新規がん治療薬リード化合物を創出する。

膵がんの発生機序の解明と新規治療法の開発

がんの中でも特に治療の選択肢が少なく最も治療が困難ながんの一つが、膵がんである。膵がん患者の5年生存率は11%と各種のがんの中で最低だが、予防・治療法開発は困難を極めていいる。このため、膵がんによる死亡者数は今後も増加の一途を辿る見込みで、2030年までにがん死の第2位に浮上すると予想されている。このため膵がんの予防や治療薬の開発は喫緊の福祉課題となっているが、新薬の開発は主に新規治療標的の不足や新規化合物を効率的に評価する実験系の不足等のため、極めて難航している。

当研究室ではこれを解決すべく最近、ハエを活用して患者の遺伝子型を模倣したモデル動物を作成した。そしてこのモデルハエが、細胞の増殖能や運動能の亢進、個体致死等の腫瘍形質を示すことを発見した。そこで当研究室では、膵がん形質を規定する遺伝子・シグナル伝達経路を同定すべく、このモデルハエを使用して網羅的遺伝学スクリーニングを実施した。この解析では特に、各種シグナル伝達経路においてシグナルの中継・増幅・分岐の役割を担い、がん発生過程における重要性が確立されているキナーゼの機能を個体レベルで検討した。その結果当研究室は、MEKを含む複数のキナーゼの活性を低下させると上記の腫瘍形質が抑制されることを見出した。以上の結果は、このことは、これらのキナーゼが膵がんの新規治療標的の候補であることを示唆している。

そこで当研究室では、これらのキナーゼを阻害する認可薬や実験的阻害剤に注目し、これらをヒト膵がん細胞を移植した膵がんモデルマウスに投与した。その結果、これらの化合物は腫瘍形成を著明に抑制した。臨床検体の解析においても、これらの新規治療標的が膵がん組織に存在することを確認した。

以上の結果は、ハエを活用することで代表的な難治がんである膵がんの新規モデル動物を作成することができ、新規治療標的や治療薬候補の同定が可能となることを示している（図2：投稿中、国際特許出願済み）。当研究室ではこれらの基盤に立脚し、様々ながんの遺伝子型を模倣したモデルハエの作出と、それらを活用したがん発生機序の解明ならびに新規治療法の創出に取り組んでいる。

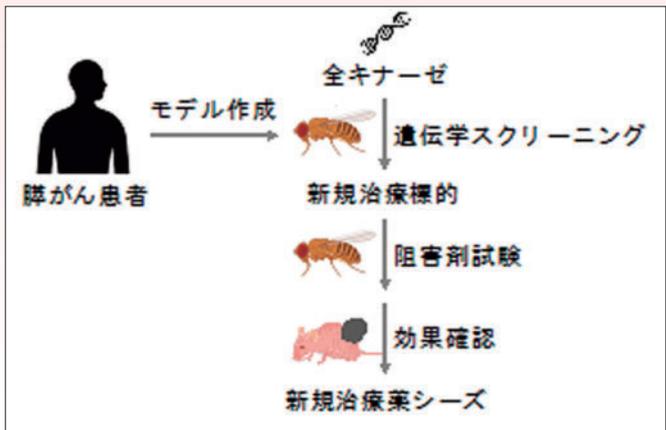


図2：ショウジョウバエと哺乳類を相補的に活用した新規膵がん研究基盤。膵がん患者の遺伝子型を模倣したハエを作成し、このハエを使用した遺伝学スクリーニングで新規治療標的を同定する。そしてこの標的を阻害する化合物をスクリーニングし、その効果をモデルマウスで確認する。ハエを活用することで、網羅的かつ迅速なスクリーニングが可能となる。

Teaching Staff



助教・医学博士
大塩 貴子



助教・医学博士
山村 凌大

分野所属教員

- 教授・医学博士……………園 下 将 大
- 助教・医学博士……………大 塩 貴 子
- 助教・医学博士……………山 村 凌 大

令和2年10月～令和4年5月までの代表論文

1. Yamamura R*, Ooshio T*, Sonoshita M. (2021). Tiny *Drosophila* makes giant strides in cancer research. *Cancer Science* 112(2): 505-514. (*equal contribution)



研究課題

1. オートファジーの分子機構の研究
2. 液-液相分離が制御する生命現象の研究
3. 構造に基づいた生体分子の作動機構の研究

キーワード：オートファジー、液-液相分離、再構成生物学、構造生物学、細胞生物学

研究概要

オートファジーは細胞内の主要な分解系であり、損傷したミトコンドリアや変性したタンパク質、細胞内に侵入した細菌などの有害物の分解を通して生体の健康維持に貢献している。オートファジーはオートファゴソームと呼ばれる二重膜オルガネラを新生することで分解対象をその中に隔離し、リソソームに運ぶことで分解を行う。我々は①構造生物学的手法を活用してオートファジー関連 (Atg) タンパク質の構造と分子機能の手がかりを得るとともに、②オートファジーの諸過程を試験管内で再構成して単純化することでその機能を理解し、③ in vitro で得られた知見を細胞を用いた解析で検証することで生理的に意義のある機能と現象を抽出することで、オートファジーの基本メカニズムの全容解明を進めている。またタンパク質に普遍的に見られる物理現象である液-液相分離が、オートファジーを含めた様々な生命現象の制御に果たす役割についても上記①～③の手法を用いて解析を進めている。

研究内容及び成果

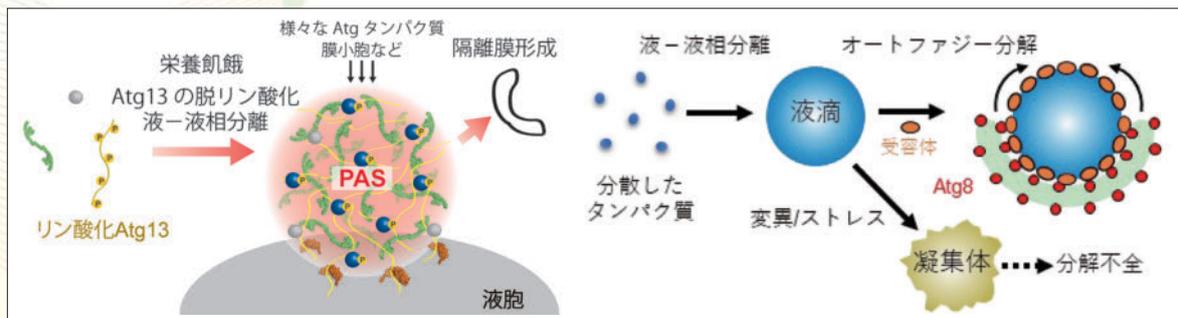
液-液相分離によるオートファジー制御機構

タンパク質や核酸の液-液相分離は非膜オルガネラ（液滴）の

形成を通して細胞内で多彩な機能を担っている。我々はオートファゴソーム形成の場として働くプレオートファゴソーム構造体 (PAS) が、Atg タンパク質の液-液相分離により形成される液滴であることを見出した。さらに試験管内で液滴状の PAS を再構成することに成功し、天然変性タンパク質 Atg13 の脱リン酸化による液-液相分離が PAS の形成を通してオートファジーの始動を担うことを明らかにした (Nature 2020)。さらに我々は、液-液相分離がオートファジーマシーナリーの制御に加えて、分解される側のタンパク質の分解効率にも影響を与えることを酵母における選択的オートファジー基質の解析を通して明らかにした。そして液-液相分離が基質タンパク質を液滴内に集めることで効率的なオートファゴソームへの隔離を可能としていること、液滴が変異などで固体化すると隔離されなくなることを明らかにした (Mol Cell 2020)。

脂質輸送タンパク質によるオートファゴソーム膜形成機構

オートファジーにおいてオートファゴソームの形成は分解基質を規定する極めて重要な過程であるが、新たな脂質膜が作られるメカニズムは長年の謎であった。我々は隔離膜（オートファゴソームの前駆体膜）の伸展先端に局在し、小胞体膜と接するタンパク質 Atg2 が脂質膜同士を係留する活性があること、さらに係留した膜の間で脂質を輸送する活性があることを見出した (Nat



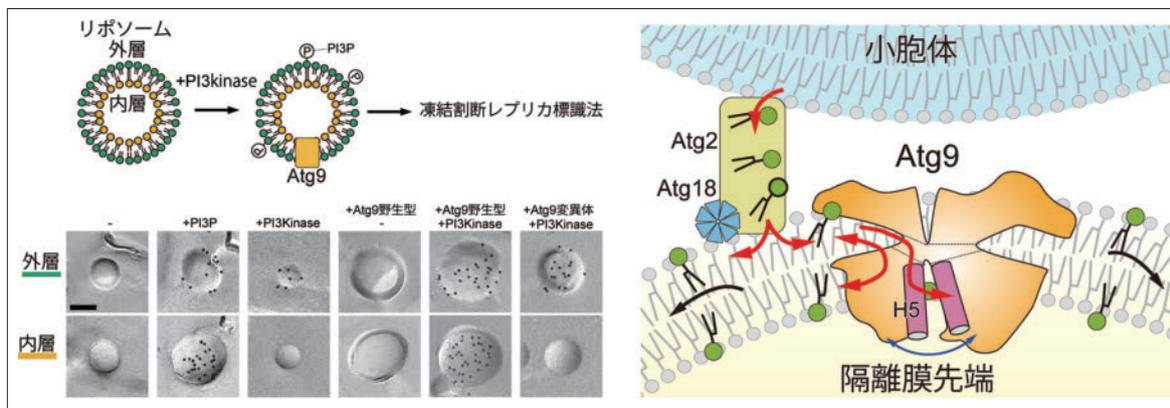
図面 1：液-液相分離によるオートファジーマシーナリー制御 (左) と分解基質制御 (右)

Struct Mol Biol 2019)。さらに Atg2 とともに隔離膜の伸展先端に局在する膜タンパク質 Atg9 が脂質二重層膜の 2 つの層の間で脂質を移動させる活性 (脂質スクランブル活性) を有することを見出した (Nat Struct Mol Biol 2020)。これらの知見に基づき、我々は Atg2 が小胞体と隔離膜を係留して小胞体から隔離膜の細胞質側の層へと脂質を輸送し、Atg9 が細胞質側の層の脂質をルーメン側の層へと分配することで隔離膜伸展を可能にするという新規膜形成モデルを提唱した。

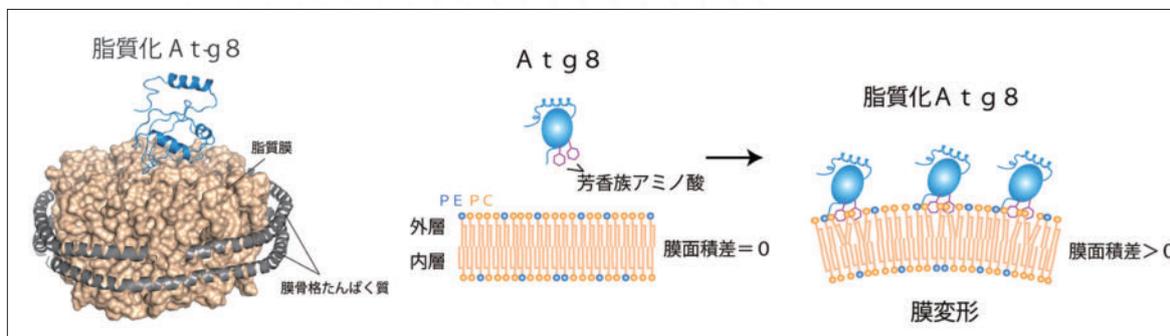
脂質化 Atg8 によるオートファジー膜動態の制御機構

Atg8 はユビキチン様のタンパク質で、酵素反応によりリン脂質と供給結合することでオートファジー関連膜に強く結合し、オートファゴソーム形成に中心的な役割を担う。脂質化 Atg8 は

その重要性に関わらず、オートファゴソーム形成時にどのような分子機能を担うのかよくわかっていなかった。我々はまず脂質化 Atg8 が膜の形態に与える影響を巨大リポソームを用いて解析し、脂質化 Atg8 は脂質二重層膜の 2 つの層の間の面積差を広げる活性があること、その結果脂質膜の形態を変えることを見出した。次に脂質化 Atg8 の立体構造を NMR 法で調べた結果、脂質化 Atg8 は脂質膜に対して特定の配向を取り、2 つのフェニルアラニン残基 (F77、F79) が膜に接することが明らかとなった。そして Atg8 に対する F77、F79 のアラニン変異により膜の形態を変える活性が失われ、オートファゴソーム形成効率も著しく低下することがわかった。以上のことから、脂質化 Atg8 は脂質膜と相互作用してその形態を変える活性を持ち、それが効率的なオートファゴソーム形成を可能にすることを明らかにした (Nat Struct Mol Biol 2021)。



図面 2 : Atg9 の脂質スクランブル活性の検出 (左) と Atg2、Atg9 による隔離膜伸展機構 (右)



図面 3 : 脂質化 Atg8 の膜上での構造 (左) と膜変形活性 (右)

Teaching Staff



准教授・博士 (薬学)
藤岡 優子



特任助教・博士 (薬学)
能代 大輔



特任助教・博士
(バイオサイエンス)
小笠原 裕太

分野所属教員

教授・博士 (薬学) 野田 展 生
准教授・博士 (薬学) 藤岡 優 子
特任助教・博士 (薬学) 能代 大 輔
特任助教・博士 (バイオサイエンス) 小笠原 裕 太

令和 2 年 10 月～令和 4 年 5 月までの代表論文 3 編

1. Matoba, K., Kotani, T., Tsutsumi, A., Tsuji, T., Mori, T., Noshiro, D., Sugita, Y., Nomura, N., Iwata, S., Ohsumi, Y., Fujimoto, T., Nakatogawa, H., Kikkawa, M. and Noda, N. N. Atg9 is a lipid scramblase that mediates autophagosomal membrane expansion. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 27, 1185-1193 (2020). DOI: 10.1038/s41594-020-00518-w
2. Kodera, N.#, Noshiro, D.#, Dora, S. K.#, Mori, T., Habchi, J., Blocquel, D., Gruet, A., Dosnon, M., Salladini, E., Bignon, C., Fujioka, Y., Oda, T., Noda, N. N., Sato, M., Lotti, M., Mizuguchi, M., Longhi, S. and Ando, T. Structural and dynamics analysis of intrinsically disordered proteins by high speed atomic force microscopy. *Nat. Nanotechnol.* 16, 181-189 (2021). DOI: 10.1038/s41565-020-00798-9 (#equally contributed)
3. Maruyama, T., Alam, J. M., Fukuda, T., Kageyama, S., Kirisako, H., Ishii, Y., Shimada, I., Ohsumi, Y., Komatsu, M., Kanki, T., Nakatogawa, H. and Noda, N. N. Membrane perturbation by lipidated Atg8 underlies autophagosome biogenesis. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 28, 583-593 (2021). DOI: 10.1038/s41594-021-00614-5



研究課題

翻訳後修飾・オルガネラ間相互作用による細胞運命制御の解明と神経免疫連関の研究

キーワード：ウイルス感染、神経免疫、翻訳後修飾、オルガネラ、神経行動学

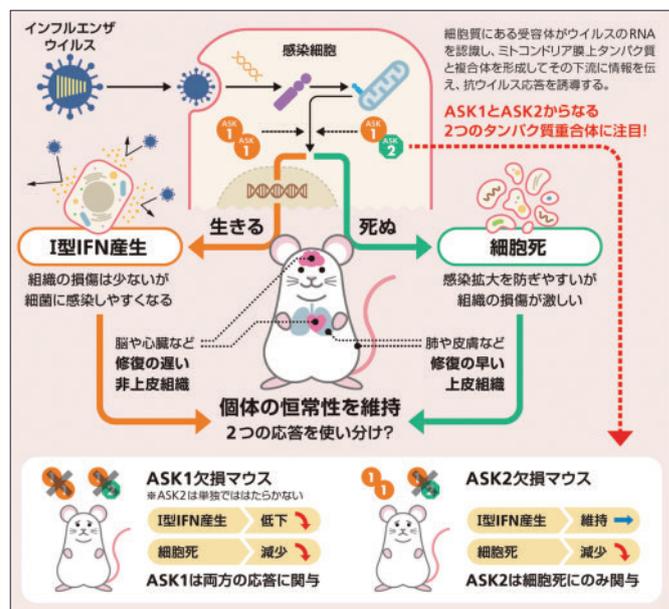
研究概要

私たちの体を構成する細胞は、外界から日々様々な生理的・病理的な刺激を受けており、個々の細胞の適切な応答が個体としての適切な応答を決めていると考えられます。私たちの研究室は、「細胞が受け取った様々なシグナルをどのように情報処理してアウトプットへと変換するか」という問いに対し、細胞内の(1)タンパク質の翻訳後修飾や局在制御、または(2)オルガネラ間コミュニケーションの立場から解決を目指しています。更に、そのような細胞内の情報処理が最終的にどのような個体応答へつながるかを調べるために、(3)脳における神経と免疫の新たな機能連関や(4)キロショウジョウバエを用いた神経行動学についても研究を行っています。それらを通じて、複雑な世界を生き延びる為に生き物が備える洗練された適応システムを発見したいと考えています。

研究内容及び成果

ウイルス感染に対する宿主防御機構の解明

哺乳類はウイルス感染すると、獲得免疫系を動かす前に初期応答として自然免疫系を用いてウイルスに対抗し、感染の拡大を抑制する。この自然免疫系においては、細胞内でウイルス由来のRNAを感知してシグナルを伝えるRIG-I-like receptorファミリーと、そのアダプター分子IPS-1/MAVSが重要な役割を果たす。IPS-1はミトコンドリア膜上に主に局在し、これまでIPS-1の下流ではI型インターフェロン(IFN)発現誘導やアポトーシス誘導といった宿主応答が惹起されることが知られていた。しかし、どのような感染の状況によって、またどのようなメカニズムによってこれらの宿主応答が使い分けられているのかについては不明であった。当研究室ではIPS-1の新規の修飾や結合分子を同定し、この問題に迫っている。またウイルス感染に反応したアポトーシス誘導メカニズムも検討し、新しい感染防御メカニズムを明らかにしつつある(Okazaki et al., Science Sig., 2015; 図1、季刊「生命誌」91号より転載)。



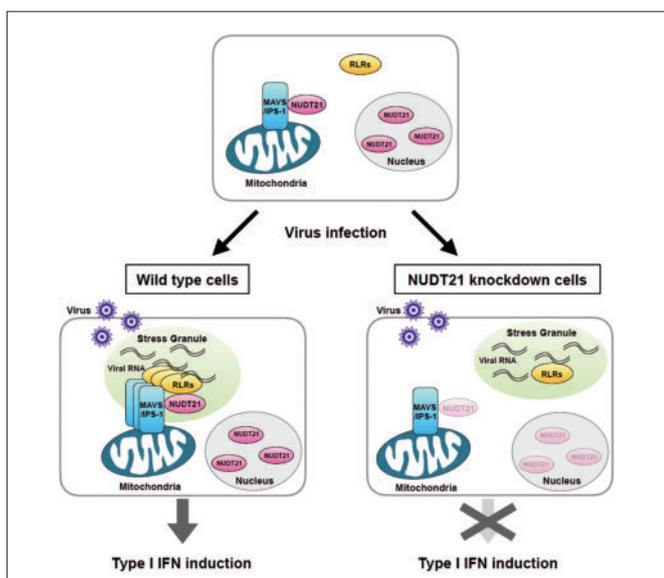
ウイルス感染細胞における応答の使い分け

タンパク質カルボキシル化修飾の機能解析

タンパク質の機能はそのアミノ酸配列のみならず、翻訳後の様々な化学的修飾によっても制御されている。その中でもタンパク質のカルボキシル化修飾は、唯一の修飾酵素として知られるビタミンK (VK) 依存性 γ -カルボキシラーゼGGCXによってグルタミン酸残基とアスパラギン酸残基にカルボキシル基が付加される翻訳後修飾である。主に血液凝固や骨形成に関わる約20あまりの細胞外タンパク質が基質として知られている珍しいタンパク質機能制御機構であり、GGCXによって修飾を受ける細胞内タンパク質の存在はこれまで報告されていなかった。我々は「I型IFN産生」と「アポトーシス誘導」を制御するミトコンドリア上抗ウイルス応答分子IPS-1が意外にもカルボキシル化修飾を受け、それによって二つの応答を使い分けしていることを見出した(Okazaki et al., in preparation)。本研究室では、新規タンパク質機能制御機構としてのカルボキシル化修飾の包括的理解を目指している。

オルガネラ間コミュニケーションの機能解析

細胞内小器官（オルガネラ）が持つ様々な働きはそれぞれのオルガネラごとに行われることを基本としているが、異なるオルガネラ間のコミュニケーションによる機能連携が近年で大きく展開、発展し新たなパラダイムシフトとして世界的に取り組まれている。我々はミトコンドリア-ペルオキシソーム間、ミトコンドリア-ストレス顆粒における新たな相互作用を発見し、それらが細胞機能に重要な役割を果たす可能性を見出した（Tanaka et al., *Journal of Cell Science*, 2019; Aoyama et al., *Journal of Immunology*, 2021, 図2）。本研究室では、我々が見出したオルガネラ相互作用の更なる解析を行っている。



ウイルス感染時のミトコンドリアとストレス顆粒の相互作用

脳における神経と免疫の新たな機能連携

脳はこれまでその機能的重要性や、脳と他の器官を隔てている血液脳関門の構造的特徴ゆえに、脳常在免疫細胞であるミクログリア以外には免疫細胞がほとんどいない免疫特権を有していると長い間考えられてきた。ところが、近年の研究によりこれまで存在しないと考えられていたリンパ管（免疫細胞の通り道）が脳内に存在することや、1細胞解析によって通常の成体の脳内にも様々な免疫細胞が存在することが明らかとなり、脳内免疫細胞が脳内恒常性維持に貢献する可能性が指摘されている。更に、T細胞やB細胞がほとんど存在しない免疫不全マウスにおいて様々な行動異常が現れることが示されており、免疫細胞が神経回路形成の重要な担い手であることが明らかとなってきている。現在、「どの免疫細胞がどのような仕組みで脳内感染防御や神経回路形成に貢献するか」について世界中で精力的に研究が進められている。我々の研究室では、脳内ウイルス感染や神経変性疾患及び精神疾患（自閉症や統合失調症など）においてどの免疫細胞がどのように病態発症（あるいは病態軽減）に貢献するか研究を行っている。

Teaching Staff



助教・工学博士
森本 菜央

分野所属教員

- 准教授・工学博士……………岡崎 朋彦
助教・工学博士……………森本 菜央

令和2年10月～令和4年5月までの代表論文3編

1. Aoyama-Ishiwatari S, Okazaki T*, Jemura S, Natsume T, Okada Y, Gotoh Y. NUDT21 links mitochondrial IPS-1 to RLR-containing stress granules and activates host antiviral defense. *Journal of Immunology*. (2021). DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000306> (*Corresponding Author)
2. Onda M, Takeuchi R, Isobe K, Suzuki T, Masaki Y, Morimoto N, Osakada F. Temporally multiplexed dual-plane imaging of neural activity with four-dimensional precision. *Neuroscience Research*. (2021). <https://doi.org/10.1016/j.neures.2021.02.001>
3. 蔣晨星, 岡崎朋彦. 「ペルオキシソーム-ミトコンドリア相互作用によるミトコンドリア動態制御メカニズム」. *ミトコンドリアダイナミクス*, NTS, 2021

特任教授・医学博士 宮崎 忠昭



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

キーワード：シンバイオティクス、乳酸菌、ウイルス感染症、神経疾患、免疫疾患

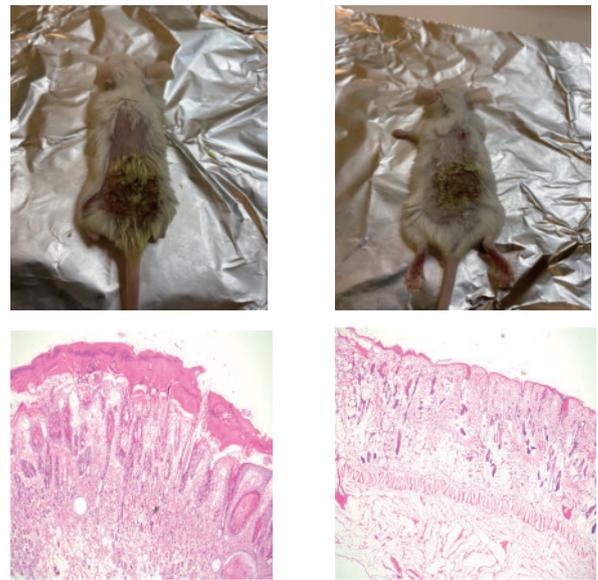
研究概要

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特定します。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や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

乳酸菌およびベータグルカンのアレルギー症状改善効果

アトピー性皮膚炎とは、皮膚のバリア機能の低下により外部から抗原が侵入しやすくなり、免疫反応に伴うIgE抗体の過剰産生によって引き起こされる炎症症状のことである。また、臨床症状として強い痒みを伴うため日常生活の負担や心労が大きい。現在では完治させる治療法が確立されておらず、日常生活に支障がない程度に症状を緩和させることが対処療法となっている。最近の研究報告で、乳酸菌およびベータグルカンを摂取することで、IgE抗体の産生を抑制し、アトピー性皮膚炎の症状が緩和される可能性があることが報告されている。そこで、薬剤誘導による皮膚炎モデルマウスを用いて、独自の乳酸菌（死菌）と黒酵母由来ベータグルカンによる皮膚炎の改善効果を評価したところ、これらシンバイオティクスが有効であることを見出した。



薬剤によって誘導されたマウスのアトピー性皮膚炎は（写真左上）グルカンと乳酸菌の投与によって症状が緩和された（写真右上）。組織切片像でも、皮膚炎の症状である表皮の肥厚（写真左下）が回復していることが認められた（写真右下）。

図1

乳酸菌によるインフルエンザウイルス感染症の予防 及び症状緩和効果

インフルエンザウイルス感染症の予防及び症状緩和の効果について、乳酸菌 *Streptococcus faecalis* PCR株（生菌、死菌）を用いて検討した。有効性については、マウスのウイルス感染症の基準となる体重の推移により判定した。その結果、乳酸菌投与により、ウイルス感染による症状の重症度指標となる体重減少の緩和効果が認められた。また、その作用メカニズムを調べたところ、乳酸菌投与による血中IFN- α 量の増加が確認された。これまでに、*Streptococcus faecalis*がウイルス感染防御や免疫力増強作用を示すという報告はされていない。そこで、こ

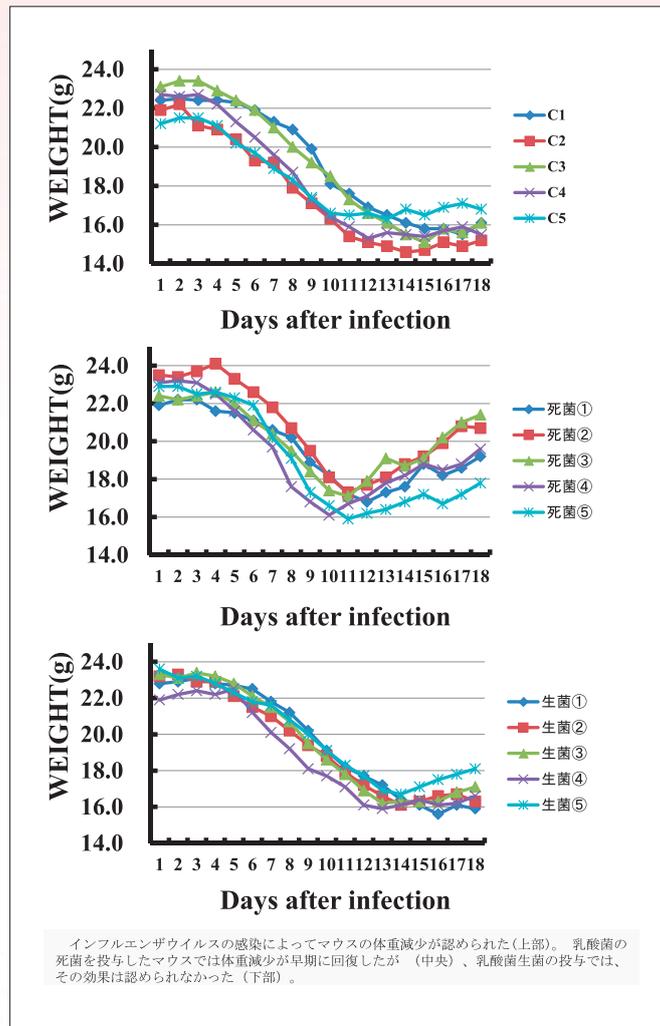


図 2

これらの効果と作用機序の再現性について検討し、乳酸菌 *Streptococcus faecalis* PCR 株による免疫制御作用を示す機能性表示食品や創薬開発につなげることを目的とする。

Teaching Staff



特任教授
佐藤 孝一



特任助教・理学博士
馬場 一信

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

令和 2 年 10 月～令和 4 年 5 月までの代表論文

1. 宮崎 忠昭, 佐藤 孝一, 嶋田 貴志, 栗本 成敬, 勝山(鏡) 豊代, 鹿角 靈芝の NK 細胞活性化作用の検証のための臨床試験—プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験— *Jpn Pharmacol. Ther. (薬理と治療)*, vol. 50, no. 4, 2022

施設長(兼任)教授・医学博士 清野研一郎



研究課題

質の高い人道的な動物実験の推進

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。



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ブ
 C: SPF 動物飼育室 D: BSL3/ABSL3 感染実験施設

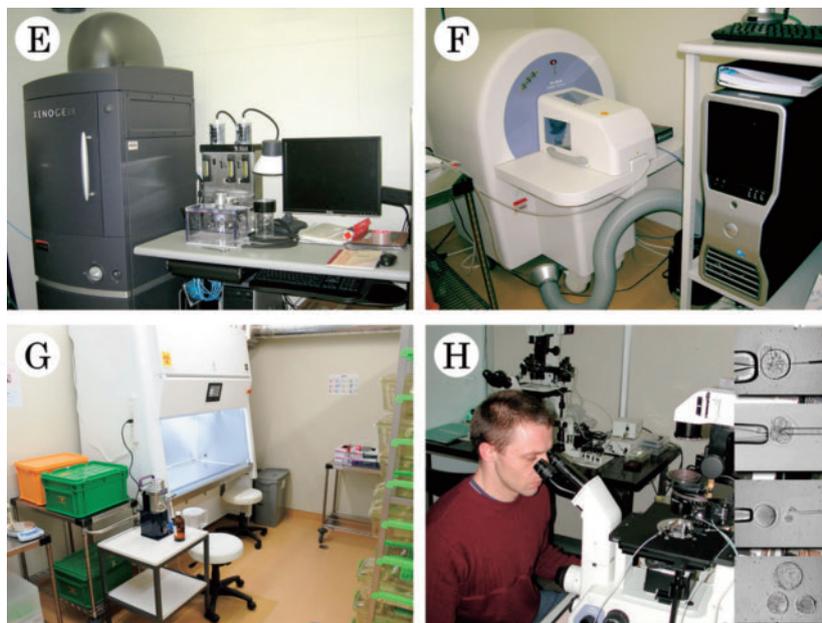


図 2. 動物実験施設の設備 2
 E: 生体内イメージングシステム (IVIS) F: 小動物用 X 線 CT 装置
 G: 抗がん剤使用実験室 H: 遺伝子操作マウス作製用実験室

Teaching Staff



准教授・獣医学博士
 吉松 組子

分野所属教員

施設長(兼任)教授・医学博士…………… 清 野 研 一 郎
 准教授・獣医学博士…………… 吉 松 組 子

令和 2 年 10 月～令和 4 年 5 月までの代表論文 3 編

1. Suzuki, R.; Yamasoba, D.; Kimura, I.; Wang, L.; Kishimoto, M.; Ito, J.; Morioka, Y.; Nao, N.; Nasser, H.; Uriu, K.; Kosugi, Y.; Tsuda, M.; Orba, Y.; Sasaki, M.; Shimizu, R.; Kawabata, R.; Yoshimatsu, K.; Asakura, H.; Nagashima, M.; Sadamasu, K.; Yoshimura, K.; Genotype to Phenotype Japan, C.; Sawa, H.; Ikeda, T.; Irie, T.; Matsuno, K.; Tanaka, S.; Fukuhara, T.; Sato, K., Attenuated fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Omicron variant. **Nature** 2022, 603, (7902), 700-705
2. Muthusinghe, D. S.; Shimizu, K.; Lokupathirage, S. M. W.; Wei, Z.; Sarathkumara, Y. D.; Fonseka, G. R. A.; Senarathne, P.; Koizumi, N.; Kawakami, T.; Koizumi, A.; Wickramasinghe, C.; Ebihara, H.; Matsuno, K.; Tsuda, Y.; Arikawa, J.; Gamage, C. D.; Yoshimatsu, K., Identification of Novel Rodent-Borne Orthohantaviruses in an Endemic Area of Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology (CKDu) in Sri Lanka. **Viruses** 2021, 13, (10), 1984
3. Yasuda, S. P.; Shimizu, K.; Koma, T.; Hoa, N. T.; Le, M. Q.; Wei, Z.; Muthusinghe, D. S.; Lokupathirage, S. M. W.; Hasebe, F.; Yamashiro, T.; Arikawa, J.; Yoshimatsu, K., Immunological Responses to Seoul Orthohantavirus in Experimentally and Naturally Infected Brown Rats (*Rattus norvegicus*). **Viruses** 2021, 13, (4), 665

センター長(兼任)教授・博士(医学) 園下 将大



研究課題

- (1) 子宮頸癌ウイルス (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
- (2) COVID-19 増悪へのサイトカイン信号の役割の解析
- (3) 胃癌発症におけるピロリ菌の役割

キーワード：感染癌、新興感染症、免疫、炎症、新技術

研究概要

「感染癌研究センター」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旧感染癌研究センターと、拠点事業の推進のために設置された共同利用・共同研究推進室が、平成30年に実施された拠点事業中間評価を機会に“感染癌研究センター”として一本化され統合、効率化された。当該センターの設置目的は、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、世界最高水準の感染癌研究を実施することである。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・情報発信を遂行している。それぞれの分野のまとめ役は、感染(高岡教授)、癌化(近藤教授)、免疫反応(清野教授)、炎症誘導(村上教授)、新技術開発(野間教授)である。

また、令和3年度から令和4年度にかけて3名の感染癌研究者が当該センターに参画した。森石教授(肝炎ウイルス学分野、山梨大学とのクロスアポイントメント)は肝炎ウイルス研究を、畠山特任教授(微生物化学研究所とのクロスアポイントメント)と紙谷准教授(感染腫瘍学分野)は、ピロリ菌研究を実施している。本センターは、研究所5階にP2及びP3実験室を含む実験室を持ち、研究所3階には、超解像共焦点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いる。

本センター独自のプロジェクト研究としては以下の3つがある。本学病院産婦人科教室と実施する(1)HPV陽性感染癌を含め複数の癌種について新規の予防法、治療法の開発を念頭に共同研究を実施している。(2)COVID-19増悪へのサイトカイン信号の役割の解析を実施している。さらに、(3)ピロリ菌と感染癌の研究を実施している。

また、本推進室が実施する共同利用・共同研究拠点事業の管理業務としては以下の4つの項目がある。

- (1) 文部科学省の共創拠点事業「感染癌拠点」の共同研究および共同研究集会の公募、選考から実施：感染癌と新興感染症の予防・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15の課題に対して学内外の関連研究者が応募して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、感染癌拠点を訪れるか、検体を送付して、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、「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「感染・免疫・がん・炎症」全国共同利用拠点シンポジウムを開催するとともに、年間3-4件の本研究所の研究者が提案する大型研究費獲得につながるか大型研究費獲得後のその拡大に対して取り組みをサポートする。また、本拠点事業の研究に使用する共通機器の管理運営も実施する。
- (2) 遺伝子病制御研究所リエゾンラボの運営のサポート：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。特に、新技術開発に関しては、令和2年度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) 若手研究者サポート：若手研究者の海外の感染癌の研究集会、学会参加サポート、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運営サポート：元本研究所長の東市郎先生からの寄付を原資として各分野所属の若

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、コロナ禍のためハイブリッド開催となった令和4年には、第8回として学内の38部局、800名以上の参加者にて10月に若手研究者による融合研究の創成を副題に実施されたが、本センター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感染症対策：本研究所の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支援、新興感染症の病態発症機構の解析もサポートしている。また、コロナ禍のなか、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、研究所内の衛生検査所を中心に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。

研究内容及び成果

(1) ヒトパピローマウイルス (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

2018年には世界中で約57万人が子宮頸がんと診断され、約31万人が亡くなっている。子宮頸がんの約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、子宮頸がんの発生が減少している。しかし、日本では副反応の問題によりワクチン接種率は低く、HPV感染による子宮頸がんの発生は抑えられていない。子宮頸がん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。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すりガラス細胞の鑑別を可能とすることを目標に子宮頸がん検体の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(図1)。今後も検体数を増やし、臨床情報との相関解析を行う。

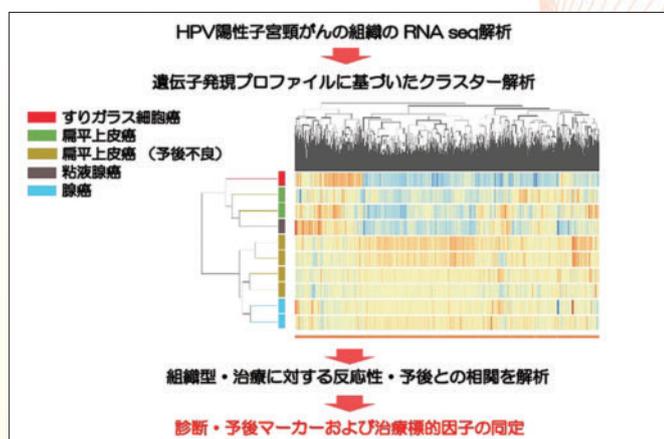


図1 HPV陽性感染癌の遺伝子発現解析と予防、治療標的分子の同定

(2) COVID-19 増悪へのサイトカイン信号の役割の解析

本研究所では、本センターを主体に2020年に新型コロナウイルスPCR検査の衛生検査所に指定され、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。さらに、新型コロナウイルス関連の研究も実施している。サイトカイン信号との関連を示唆した論文の発表(図2)。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増悪機構についての研究も実施中である。また、北大医学研究院との共同研究で動物実験施設内のP3実験室でハムスターを用いた感染実験を実施し複数の論文を発表した。

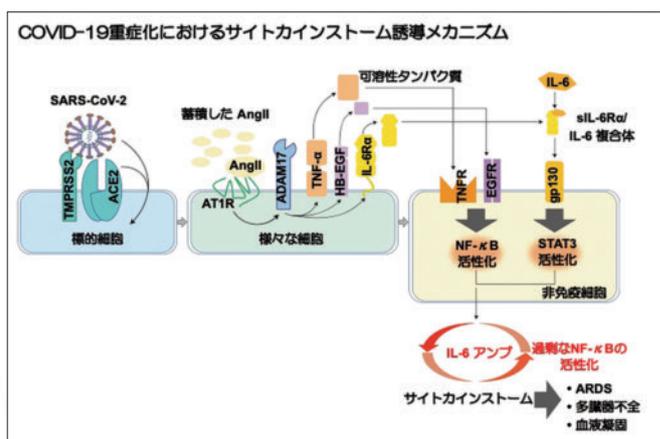


図2 IL-6 アンプによる感染癌誘導、COVID-19 増悪への役割の解析

(3) 胃癌発症におけるピロリ菌の役割

ヘリコバクター・ピロリ(ピロリ菌)の慢性感染は萎縮性胃炎や胃潰瘍などの胃粘膜病変の発症に関与する。なかでも、*cagA* 遺伝子を保有する *cagA* 陽性ピロリ菌は *cagA* 陰性ピロリ菌と比較して、より激しい胃粘膜病変を引き起こすことに加え、胃癌発症の危険率を有意に高める。世界的に見ると *cagA* 陽性株の占める割合は6割程度であるが、日本人の胃から採取されるほぼ全てのピロリ菌は *cagA* 陽性株である。ピロリ菌の菌体内で産生された CagA タンパク質は、菌が保有する注射針様のIV

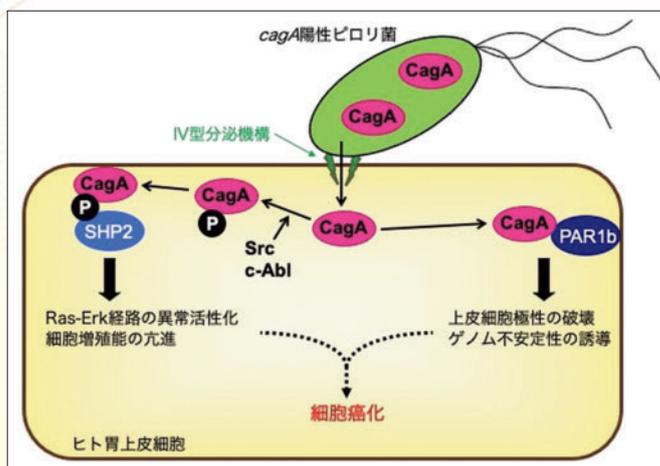
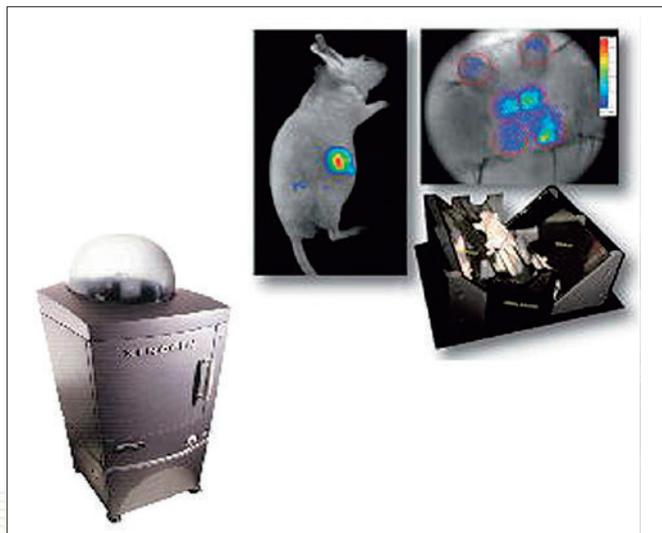


図3 ピロリ菌 CagA による細胞癌化機構

型分泌機構によってヒト胃上皮細胞内に注入される。細胞内に侵入した CagA は、宿主細胞のキナーゼによって特定のチロシン残基にリン酸化修飾を受ける。チロシンリン酸化された CagA は、チロシンホスファターゼ SHP2 に結合し SHP2 を脱制御する結果、Ras-Erk 経路を異常活性化する。一方、CagA は自身のリン酸化に依存せず、セリン/スレオニンキナーゼ PAR1b (別名 MARK2) に結合し、そのキナーゼ活性を抑制する。PAR1b は上皮細胞の極性形成と維持に必須の役割を担うことから、CagA が注入された細胞では上皮細胞極性が破壊される。さらに最近の研究で、PAR1b が癌抑制因子 BRCA1 の核内移行に必須であることを見出した (Imai et al. *Cell Host Microbe* 2021、図 3)。核内 BRCA1 は DNA 複製フォークを保護する役割を担うとともに、変異を誘発しない DNA 二本鎖切断の修復経路である相同組換えに必須の役割を担う。CagA は BRCA1 核以降を阻害する結果、DNA 複製フォークを不安定化し DNA 二本鎖切断を誘導した。さらに、生じた DNA 二本鎖切断は相同組換え以外の変異誘発性の修復経路によって修復され、ゲノム不安定性が誘導された。よって、CagA は PAR1b 抑制を介してゲノム不安定性を誘導すると同時に、SHP2 活性化を介して細胞増殖能を亢進させることで、細胞癌化を促すことが示唆される。今後、ピロリ菌 CagA による細胞癌化機構の全容解明に向けて研究を進める。

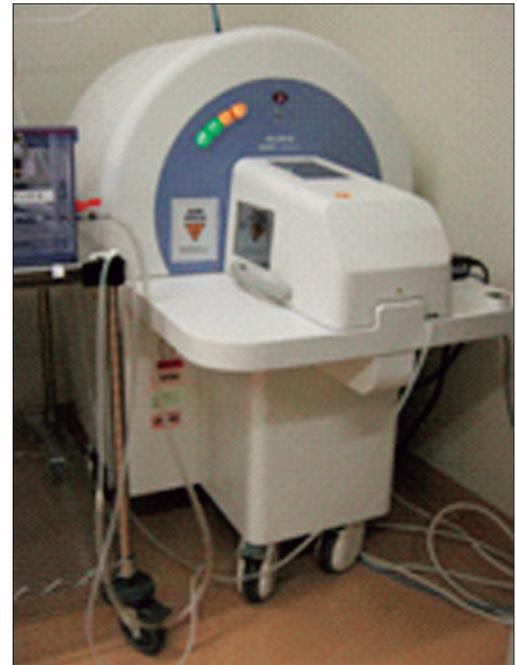
本センターでは、以下の機器を配備している。

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) (左下図)：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。

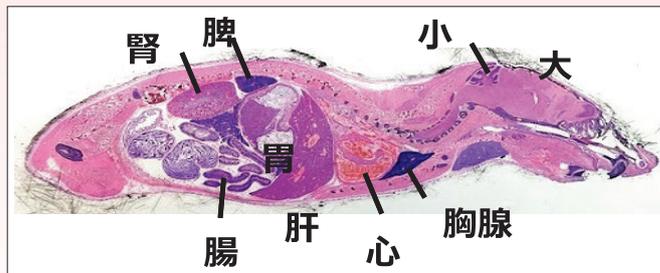
マウス用 X 線 CT イメージング計測装置 (Latheta LCT-200 (日立アロカメディカル) (下図)：マウス、ラットを生かしたまま断層撮影を行ったイメージング解析を行う。標準走査時間は、断層標準撮影モード (360° 収集) で約 10.6s/ 回転、一般 X 線標準撮影モードで約 8.3s/300mm である。また、有効撮影視野は、最大 300mm (体軸方向) である。



・高速自動細胞分離解析装置 (Beckman Coulter, Astrios)：Astrios (下図) 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。



・マクロトーム (Leica, CM3600XP) (下図) : 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ある。鶴見大学 川本 忠文 博士の開発した川本フィルムの使用に最適に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 (右図)、マカカ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)



Teaching Staff



特任教授・博士 (医学)
島山 昌則



(兼任) 教授・博士 (医学)
村上 正晃



(兼任) 教授・博士 (獣医学)
森石 恆司



(兼任) 准教授・博士 (薬学)
紙谷 尚子



(兼任) 准教授・博士 (獣医学)
吉松 組子



(兼任) 准教授・博士 (地球環境学)
北村 秀光

分野所属教員

室長 (兼任) 教授・博士 (医学)	園 下 将 大
特任教授・博士 (医学)	島山 昌 則
(兼任) 教授・博士 (医学)	村上 正 晃
(兼任) 教授・博士 (獣医学)	森石 恆 司
(兼任) 准教授・博士 (薬学)	紙谷 尚 子
(兼任) 准教授・博士 (獣医学)	吉松 組 子
(兼任) 准教授・博士 (地球環境学)	北村 秀 光

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 孫 ユリ 及川 尚人
	基本医学総論（幹細胞生物学）	近藤 亨 孫 ユリ 及川 尚人
	基盤医学研究（幹細胞生物学教室）	近藤 亨 孫 ユリ 及川 尚人
	医学総論（幹細胞生物学）	近藤 亨 孫 ユリ 及川 尚人
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
	自然科学・応用科学 世界を先導する生物・高分子化学 Ⅲ A（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 橋本 茂
	基本医学総論（分子神経免疫学）	村上 正晃 北條慎太郎 橋本 茂
	基盤医学研究（分子神経免疫学教室）	村上 正晃 北條慎太郎 橋本 茂
	医学総論（分子神経免疫学）	村上 正晃 北條慎太郎 橋本 茂
	基礎医学概論	北條慎太郎
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 山村 凌大
	基本医学総論（がん制御学）	園下 将大 大塩 貴子 山村 凌大
	基盤医学研究（がん制御学教室）	園下 将大 大塩 貴子 大沼 耕平
	医学総論（がん制御学）	園下 将大 大塩 貴子 大沼 耕平
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 韓 ナヌミ
	基本医学総論（免疫生物学）	清野研一郎 和田はるか 韓 ナヌミ
	基盤医学研究（免疫生物学教室）	清野研一郎 和田はるか 韓 ナヌミ
	医学総論（免疫生物学）	清野研一郎 和田はるか 韓 ナヌミ
ゲノム医生物学分野	医療薬学特論	太田 信哉
発生生理学分野	生物化学 A（Ⅱ）	茂木 文夫
	基礎生物化学特論	茂木 文夫
	自然科学・応用科学 世界を先導する生物・高分子化学 Ⅲ A（基礎生物化学特論）	茂木 文夫
	先端総合化学特論Ⅱ	茂木 文夫
感染腫瘍学分野	医療薬学特論	紙谷 尚子
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
	自然科学・応用科学生命システム科学基礎論	岸本 拓磨
分子細胞生物研究室	医療薬学特論	岡崎 朋彦

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

北13条門

北18条門

正門

北12条門

北13条門

北18条門

北19条門

北20条門

北24条門

北25条門

北26条門

北27条門

北28条門

北29条門

北30条門

北31条門

北32条門

北33条門

北34条門

北35条門

北36条門

北37条門

北38条門

北39条門

北40条門

北41条門

北42条門

北43条門

北44条門

北45条門

北46条門

北47条門

北48条門

北49条門

北50条門

北51条門

北52条門

北53条門

北54条門

北55条門

北56条門

北57条門

北58条門

北59条門

北60条門

北61条門

北62条門

北63条門

北64条門

北65条門

北66条門

北67条門

北68条門

北69条門

北70条門

北71条門

北72条門

北73条門

北74条門

北75条門

北76条門

北77条門

北78条門

北79条門

北80条門

北81条門

北82条門

北83条門

北84条門

北85条門

北86条門

北87条門

北88条門

北89条門

北90条門

北91条門

北92条門

北93条門

北94条門

北95条門

北96条門

北97条門

北98条門

北99条門

北100条門

北海道大学遺伝子病制御研究所概要

2022-2023

令和5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/>

HOKKAIDO UNIVERSITY

Institute for Genetic Medicine 2022-2023

北海道大学

遺伝子病制御研究所概要