

北海道大学

遺伝子病制御研究所 概要

2024▶2025

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	
がん制御学分野	28
生命分子機構分野	30
フロンティア研究ユニット	
分子細胞生物研究室	32
寄附研究部門	
シンバイオティクス研究部門	34
附属施設	
動物実験施設	36
感染癌研究センター／共同利用・共同研究推進室	38
●教育活動	41
●北海道大学配置図	42

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である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 15 の研究室・施設があり、また、北海道大学の医学部・医学院、総合化学院、生命科学院、国際感染症学院、大学病院などと連携して主に医学、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医学、生命科学研究の拠点の一つです。また当研究所は文部科学省の共同利用・共同研究拠点の一つとして、「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 2010 年から継続して認定されており、国内外の関連研究者が常時訪問して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」、「感染癌」の分野に加えて「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



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

反応を解明し、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、新しいコンセプトや新規学問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、ハイクラス論文を発表、多くの外部資金を得て、世界の第一線で活躍できる若手研究者を教育、育成しています。また、これらの成果から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 の使命です。これらの使命を実現するために、38 部局、800 人以上が参加し、北海道大学内の若手研究者の世話人により企画、運営される「北海道大学部局横断シンポジウム (2024 年第 10 回)」など多くの研究集会の主催をしているほか、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してもらう「北海道大学子ども研究所」や、大学祭に合わせた研究所一般公開など積極的に行っています。このような取り組みが実り、本学での教員一人当たりの外部資金獲得金額は学内トップレベルを維持しています。

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、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、ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

令和 6 年 10 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 癌研究施設に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。
- 令和 2. 9.30 病態研究部門「分子腫瘍分野」が廃止された。
- 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」が廃止された。
- 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廃止された。
- 令和 3. 9.30 病態研究部門「癌生物分野」が廃止された。
- 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。
- 令和 5. 3.31 疾患制御研究部門「免疫機能学分野」が廃止された。

歴代所長・施設長及び名誉教授

●結核研究所歴代所長

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

●免疫科学研究所歴代所長

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

●医学部附属免疫病理研究施設長

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

●医学部附属癌研究施設歴代施設長

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

●遺伝子病制御研究所歴代所長

初代 小野江和則 平成 12. 4. 1～平成 14. 3.31
2代 高田 賢藏 平成 14. 4. 1～平成 18. 3.31
3代 上出 利光 平成 18. 4. 1～平成 22. 3.31
4代 田中 一馬 平成 22. 4. 1～平成 24. 3.31
5代 高岡 晃教 平成 24. 4. 1～平成 28. 3.31
6代 村上 正晃 平成 28. 4. 1～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～

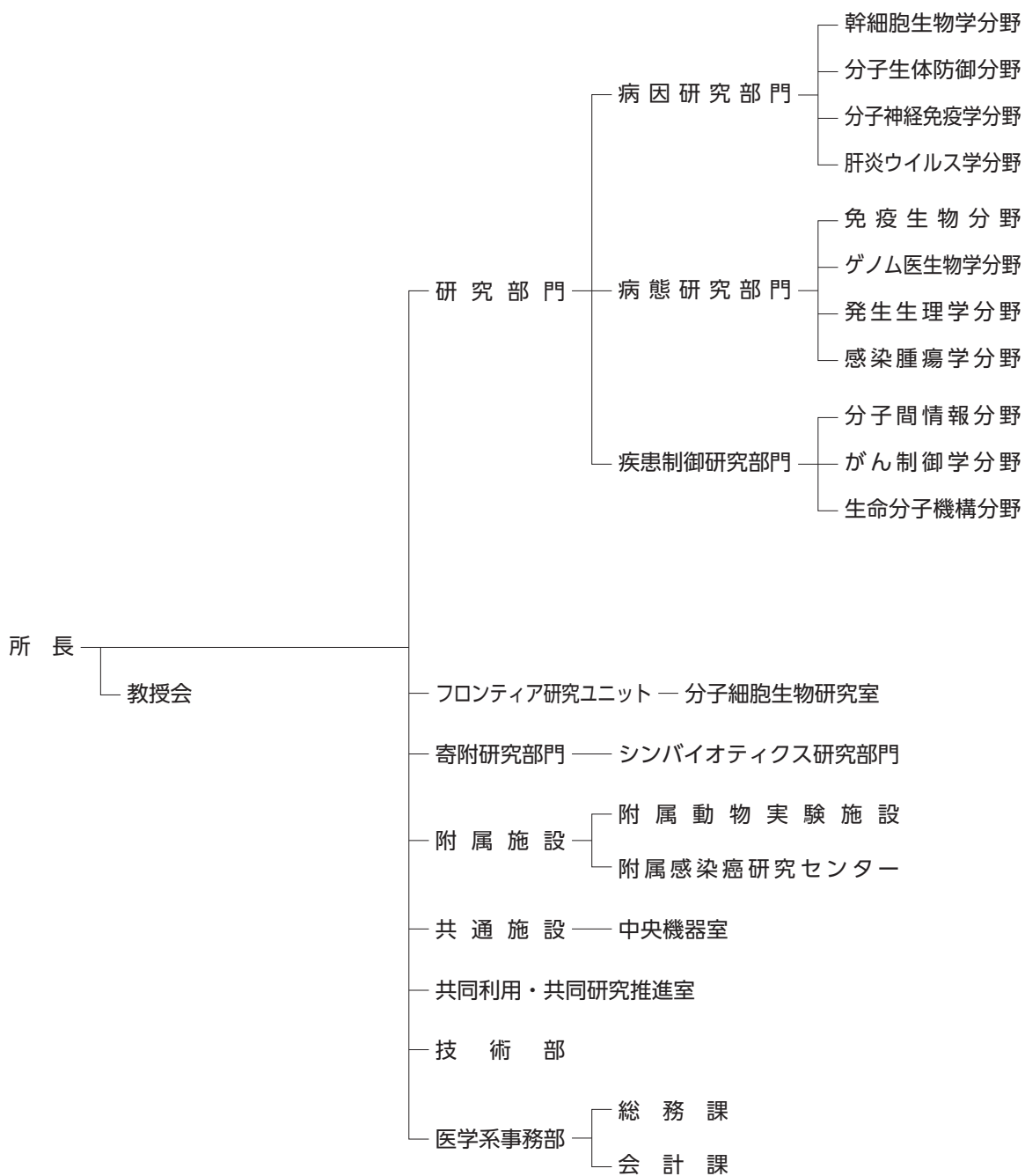
●名誉教授（称号授与年月日）

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
工学博士	田中 一馬	令和 6. 4. 1



機 構

令和6年10月1日現在



職員数

令和6年10月1日現在

教授	12
准教授	10
講師	8
助教	15
事務職員（医学系事務部）	37
技術職員	7
博士研究員	4
学術研究員	5
客員研究員	15
非常勤研究員	2
研究支援推進員	5
非常勤職員	28
ビジティングフェロー	13
JSPS 特別研究員（PD）	2
計	163

学生数

令和6年10月1日現在

医学院博士課程	19
医学院修士課程	2
総合化学院博士後期課程	1
総合化学院修士課程	6
生命科学院博士課程	0
生命科学院博士後期課程	0
生命科学院修士課程	5
国際感染症学院博士課程	2
研究生	2
ビジティングスチューデント	27
計	64

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
博士研究員	トウ シンシン
研究支援推進員	堀田 誠子

●分子生体防御分野

教授	高岡 晃教
准教授	佐藤 精一
助教	鈴木 啓
技術専門職員	櫻井 希

●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
特任講師	田中 宏樹
特任助教	西 李依子
特任助教	半田 悠
特任助教	村上 薫
博士研究員	安居 輝人
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
非常勤研究員	田中くみ子
事務補佐員	大澤 まり

●肝炎ウイルス学分野

教授	森石 恆司
准教授	田中 智久

病態研究部門

●免疫生物分野

教授	清野研一郎
助教	森 淳祐
学術研究員	五十嵐佑一
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
准教授	谷澤 英樹
特任助教	鍾 奕洛
技術補助員	福内真貴子
技術補助員	ラティ クスマストゥティ
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
講師	西村有香子
特任助教	山本 一徳
技術専門職員	松野 亜美
事務補佐員	森田 沙織

●感染腫瘍学分野

准教授	紙谷 尚子
技術補助員	水野 絵里

疾患制御研究部門

●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
学術研究員	佐藤 悠介
技術補助員	近藤カンナ
技術補助員	山田 美佳
技術補助員	広永 友美
技術補助員	釣部 恵理
技術補助員	早瀬 弘美
技術補助員	松田かな子
研究支援推進員	森 駿介

●生命分子機構分野

教授	野田 展生
准教授	藤岡 優子
特任講師	辻 琢磨
助教	能代 大輔
特任助教	小笠原裕太
特任助教	武田 英吾
博士研究員	佐々木諒平
博士研究員	モイヌル ハサン
JSPS 特別研究員(PD)	西奈美 卓
JSPS 特別研究員(PD)	濱 祐太郎
学術研究員	倉園 昔子
非常勤研究員	丸茂このみ
技術補助員	コールドウェル イライジャ ウィリアム
技術補助員	斉藤 彩花
研究支援推進員	伊藤絵里子
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	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	多田 溪女
学術研究員	宮崎 裕貴
学術研究員	神 奈津希
事務補助員	櫻井 奈々

附属施設

●附属動物実験施設

施設長(教授・兼)	清野研一郎
准教授	吉松 組子
技術専門職員	大瀧 越騎
技術補助員	美馬 紀子
技術補助員	高橋 亨子
技術補助員	細谷 直美
嘱託職員	室田 宏之

●附属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)	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(兼)	石垣 聡子
研究支援推進員(兼)	栗林 朋子

●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)	吉松 組子
技術専門職員	石川 晋
技術専門職員	石垣 聡子
研究支援推進員	栗林 朋子

(注) 分子間情報分野に配属教員はおりません。

教授・博士（医学） 近藤 亨



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

研究概要

神経幹細胞とオリゴデンドロサイト前駆細胞から誘導したがん幹細胞モデルとヒトグリオブラストマから樹立したがん幹細胞集団を用いたグリオーマ幹細胞の性状解析と新規治療法の開発、新規腫瘍抑制分泌因子 Ecrg4 の生理的な働きと Ecrg4 が関わる疾患に対する治療法の創出、癌化や老化を促進する肥満について新たな側面から脂肪細胞の機能解析を進めている。

研究内容及び成果

miR 発現逆依存的にゲノム編集システムを搭載した AAV の選択的抗腫瘍活性

膠芽腫（Glioblastoma, GBM）は、手術・化学療法・放射線療法の集学的治療にもかかわらず、頻繁に再発する最も悪性の高い脳腫瘍である。この難治性の原因の 1 つは、腫瘍形成能と化学放射療法に抵抗性を有する GBM 幹細胞（GBM-initiating cells, GICs）の存在に依ると考えられ、GIC を標的とした新規治療法の解析が進められている。私たちはこれまでに、正常神経幹細胞／前駆細胞と GIC の遺伝子発現プロファイルを比較検討

することにより、GIC で優位に増減する膜タンパク質、転写因子、microRNA（miR）を同定し、その機能を解明してきた。しかし、これら因子は中枢神経系以外の特定の細胞に発現が検出されることから、治療標的とした場合に副作用のリスクがある。そこで、これまでの研究成果を組み込んだ miR 発現逆依存的に GIC 機能因子をゲノム編集する新規アデノ随伴ウイルスベクター（AAV）を開発した。更に、GIC を脳移植した担がんマウスを用いて、本 AAV が脳腫瘍を選択的に傷害することを確認した。これらの結果から、本 AAV は GBM に対する新規遺伝子治療ウイルスとなると期待される。

EVA1 抗体薬物複合体を用いた膠芽腫幹細胞を排除する新しい治療戦略

膠芽腫（Glioblastoma, GBM）幹細胞（GIC）が GBM 治療の重要な標的であることが明らかにされて以来、私たちは他の科学者と共に GIC の特徴を明らかにし、その根絶のための潜在的な標的を同定してきた。その中でも特に、新規 GIC 膜タンパク質である Epithelial V-like antigen 1（EVA1）に注目し、高親和性抗体群を作製した。その中で、抗 EVA1X 抗体（EVA1X）が EVA1 発現癌に対する有望な治療候補として同定することに成功した。EVA1X は、GIC に対して強い抗体依存性細胞傷害性と補体依存性細胞傷害性を示すと共に、EVA1X に細胞傷害性薬剤 MMAE を結合した EVA1X-MMAE が、GIC に対して強い細胞傷害性を発揮し、移植 GIC が形成した脳腫瘍に対して強い抗腫瘍効果を発揮することを明らかにした。

肥満制御に関わる新規標的因子の発見とその機能解析

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。肥満に伴う脂肪組織のリモデリングは褐色脂肪細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。私たちは褐色脂肪に特異的に発現する細胞表面分子 X の遺伝子欠損マウスを用いた

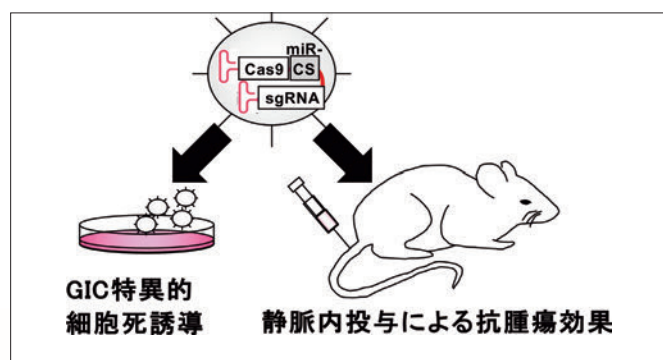


図 1 miR 発現逆依存ゲノム編集システムを搭載した脳指向性 AAV の GIC 選択的抗腫瘍活性
GIC 特異的に著減・消失する miR 依存的に Cas9 発現カセットと GIC 因子に対する sgRNA をコードする脳指向性 AAV は、培養 GIC 及び GIC 脳腫瘍（尾静脈投与）に選択的に感染し、細胞死を誘導する。

解析により、X が肥満制御に関与していることを明らかにした。興味深いことに、X 欠損は、X の主要な標的と考えられていた褐色脂肪の熱産生機能には影響を与えなかったものの、内臓脂肪組

織の機能に大きな変化をもたらした。現在、肥満に伴う内臓脂肪組織の機能変化における X の作用機構に関する論文を投稿している。

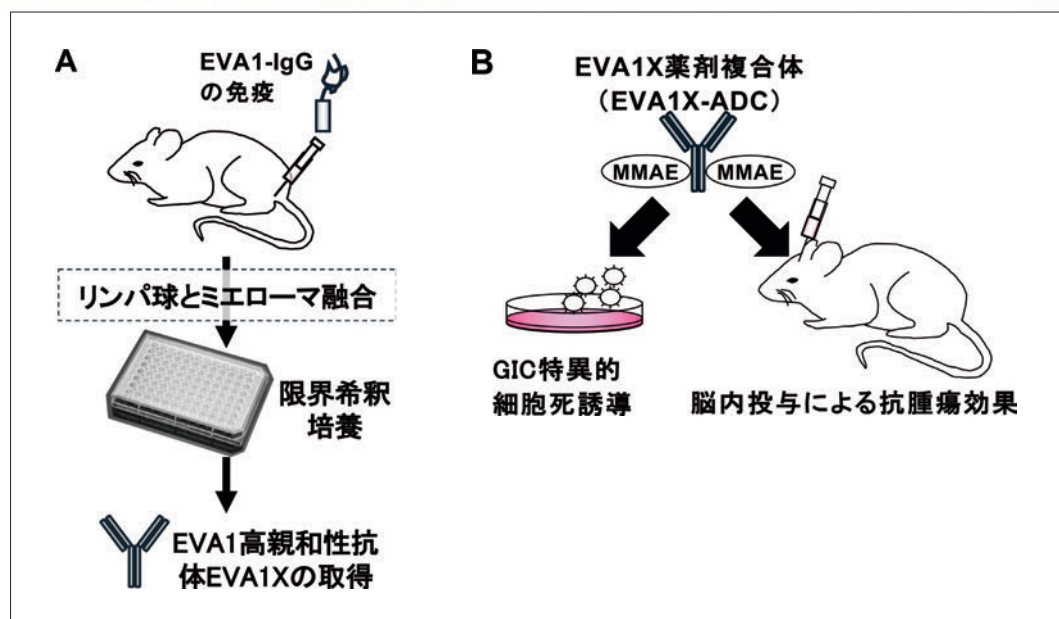


図2 EVA1高親和性抗体EVA1Xの取得とEVA1X-ADCのGIC選択的抗腫瘍活性
(A) 高親和性抗体EVA1抗体群の作製とEVA1Xの取得。(B) EVA1Xに細胞傷害性剤MMAEを結合させたEVA1X-ADCは、培養GIC及びGIC脳腫瘍(脳内投与)特異的に細胞死を誘導する。

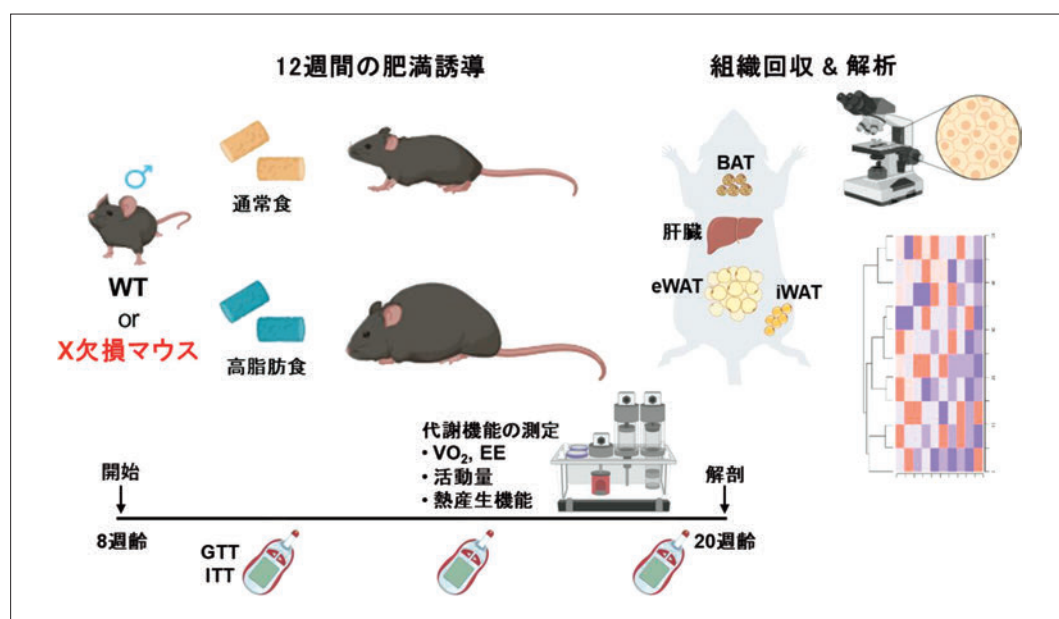


図3 遺伝子X-欠損マウスの肥満誘導実験
WTとX-欠損マウスを用い、12週間にわたって通常食もしくは高脂肪食を与えながら、グルコース/インスリン抵抗性(GTT/ITT)および、酸素消費量(VO₂)、エネルギー消費量(EE)などの様々な代謝機能を測定した。試験終了後、褐色脂肪(BAT)、皮下脂肪(iWAT)、内臓脂肪(eWAT)、肝臓を採取し、組織学的解析とRNAseqによる遺伝子発現解析を行った。

Teaching Staff



講師・博士(理学)
孫 ユリ



助教・博士(医学)
及川 尚人

分野所属教員

教授・博士(医学) 近 藤 亨
講師・博士(理学) 孫 ユ リ
助教・博士(医学) 及 川 尚 人

令和4年6月～令和6年9月までの代表論文3編

1. Al-Akashi Z, Zujur D, Kamiya D, Kato T, **Kondo T**, & Ikeya M. (2023). Selective Vulnerability of Human-Induced Pluripotent Stem Cells to Dihydroorotate Dehydrogenase Inhibition during Mesenchymal Stem/Stromal Cell Purification. *Front. Cell. Dev. Biol.* (section Stem Cell Research), 11, 1089945.
2. Wada H, Otsuka R, Germeraad W, Murata T, **Kondo T**, & Seino K. (2023). Tumour cell-induced macrophage senescence plays a pivotal role in tumour initiation followed by stable growth in immunocompetent condition. *J. Immunotherapy of Cancer* 11, e006677.
3. Shigesada N, Shikada N, Shirai M, Toriyama M, Higashijima F, Kimura K, **Kondo T**, Bessho Y, Shinozuka T, & Sasai N. (2024). Combination of the endothelin blocker and sustained IGF expression improves survival and functions in degenerating photoreceptor cells. *Cell. Mol. Life Sci.* 81, 51.

教授・博士（医学） 高岡 晃教



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。

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

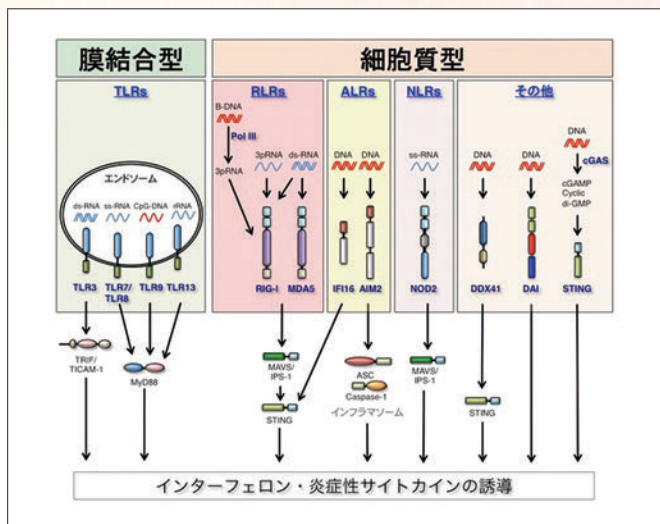


図1 インターフェロンや炎症性サイトカイン産生に関する主な核酸センサー：核酸認識に関与するパターン認識受容体は、大きく膜結合型と細胞質型の2つに大別される。細菌・ウイルス由来の核酸がセンサー分子認識されると、TRIF/TICAM-1、MyD88、MAVS/IPS-1、あるいはSTINGといった下流のアダプター分子を介して、I型・III型IFNやIL-6やTNF- α などの炎症性サイトカインが誘導される。TLRs：Toll-like receptors, RLRs：RIG-I-like receptors, NLRs：NOD-like receptors, ALRs：AIM2-like receptors,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

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。

ヒト肺および気道上皮細胞において RIG-I が SARS-CoV-2 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。この研究において、ヒト肺および気管支上皮細胞にお

Teaching Staff



准教授・博士（生命科学） 佐藤 精一
助教・博士（歯学） 鈴木 啓

分野所属教員

教授・博士（医学）……………高岡 晃 教
准教授・博士（生命科学）……………佐藤 精一
助教・博士（歯学）……………鈴木 啓

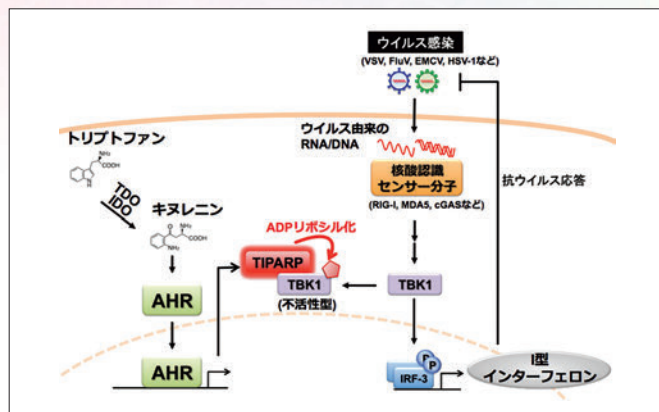


図2 細胞がウイルス感染を受けると、細胞内の核酸認識センサーがウイルスの核酸（RNAやDNA）を認識し、TBK1を介してI型IFNsを産生することで、抗ウイルス応答を発揮します。トリプトファンの代謝産物（キヌレニンなど）によって活性化されるAHRは、TIPARPを発現誘導します。TIPARPはTBK1をADPリボシル化修飾することで阻害し、自然免疫応答が抑制されます。

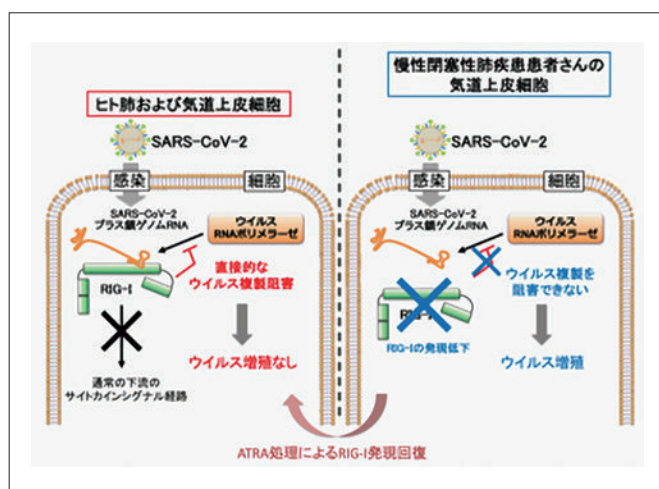


図3 SARS-CoV-2感染時に、RIG-Iがウイルスゲノムを認識し、通常RIG-Iの機能として知られる下流のサイトカインシグナル経路の活性化を誘導することなく、SARS-CoV-2の複製プロセスの最初のステップであるウイルスRNAポリメラーゼの働きを阻害し、ウイルスの複製を抑制する。RIG-Iの発現量が低下している場合はウイルス増殖が認められるが、ATRA処理によりその発現を回復させると、SARS-CoV-2に対する複製阻害能が回復する。

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-CoV-2は複製することができるようになってしまう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。



研究課題

IL-6 アンプ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 アンプ、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 アンプ」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 アンプ」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 アンプ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）を形成する分子機構です。現在、大型の予算として、AMED ムーンショット目標 7 の微小炎症制御プロジェクトおよび AMED 革新的先端研究開発支援事業においてストレス研究開発領域を主宰しており、「未病時のオートマティック医療の実現」および「ストレス関連疾患の分子機構の解明とバイオマーカー検出技術の創成」を目指して、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 4 項目について研究を行っています。

- ① IL-6 アンプの解析：自己免疫疾患や感染症など様々な炎症性疾患における IL-6 アンプの病理学的役割の解析と IL-6 アンプ制御因子・誘導因子を指標としたバイオマーカーと治療標的の同定
- 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様々な自己免疫疾患や精神神経疾患を含むストレス関連疾患の発症・増悪機構の解析
- ③量子免疫学：自己免疫疾患や精神神経疾患を含むストレス関連疾患における血管周囲微小炎症や組織特異的自己反応性 T 細胞、および可溶性バイオマーカー、および感染症を引き起こす微生物垂株の超高感度・超高精度検出系の開発
- ④宇宙免疫学：重力ゲートウェイ反射と宇宙実験を基盤とした免疫疾患の発症機構の解析

研究内容及び成果

IL-6 アンプの解析

2008 年、私たちは自己免疫疾患を含む慢性炎症性疾患の根底にある分子機構として「IL-6 アンプ」を発見しました（図 1）。

IL-6 アンプは、滑膜線維芽細胞や尿細管上皮細胞といった特定の組織に存在する非免疫細胞や、血管内皮細胞や線維芽細胞など、一般的な非免疫細胞において発生する炎症誘導機構です。これは、自己反応性 T 細胞を含む活性化された免疫細胞が分泌する IL-6、TNF- α 、IL-17 などの因子が、非免疫細胞で転写因子 NF- κ B と STAT3 を同時に活性化させ、炎症性サイトカイン、ケモカイン、および増殖因子の産生を増幅させることで、組織特異的な慢性炎症を誘発する仕組みです。

これまでの研究により、IL-6 アンプが関節リウマチ、多発性硬化症、移植片拒絶反応など、慢性炎症性疾患のマウスモデルで病態の形成に不可欠であることを突き止めました。また、全ゲノムを対象とした IL-6 アンプ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した結果、約 1,700 の IL-6 アンプの正の制御遺伝子および標的遺伝子が、ヒトの多様な慢性炎症性疾患に深く関与していることが明らかになりました。実際に、IL-6 アンプ関連因子は、慢性炎症性疾患の患者の検体において高濃度で検出され、その標的分子の血中濃度は健康者と比較して有意に高いことが示されました。

ゲノムワイド関連解析（GWAS）の遺伝学的な研究によってヒト疾患関連遺伝子が数多く同定されています。しかしながら、同定された疾患関連遺伝子の一塩基多型（SNPs）は、遺伝学的に病気に関連性があることを証明できても、どのように関連遺伝子の機能を変化させ、病態形成に寄与するのか不明であるのが現状です。我々は、疾患関連遺伝子の SNPs が IL-6 アンプに何らかの影響を与え、慢性炎症性疾患を発症・増悪させる要因になりうるという作業仮説のもとで研究を推進してきました。その結果、私たちは、これらの SNPs が IL-6 アンプを正または負に制御することで、ケロイド、シェーグレン症候群、デュピュイトラン拘縮、内視鏡的逆行性胆管膵管造影後膵炎などの炎症性疾患において過剰な炎症応答を惹起あるいは抑制したりすることを世界で初めて報告しました。今後、IL-6 アンプの標的分子や SNPs がどのように病態に関与するのかをさらに明らかにすべく、関節リウマチ、全身性強皮症、もやもや病、COVID-19 といった自己免疫疾患や感染症を対象を広げて研究を進めます。これにより、新たな診断マーカーや治療薬の標的を明らかにし、知的財産として確立することで、公共の福祉に貢献していく予定です。

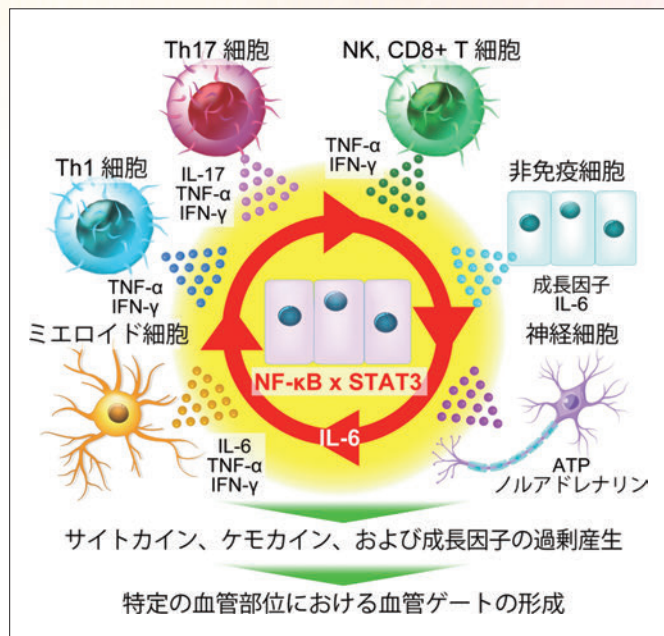


図 1 IL-6 アンブ

滑膜線維芽細胞や尿管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 アンブ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。

ゲートウェイ反射の解析

2012 年に、私たちは特定の神経回路の活性化が IL-6 アンブを通じて特定の血管の状態を変容させ、組織特異的な自己免疫疾患を発症させる分子機構を発見し、これを「ゲートウェイ反射」と名付けました（図 2）。現在までに、私たちは、6 つの環境刺激や人工的な刺激によって引き起こされるゲートウェイ反射を報告しています。最初に見出したのは、重力に関連するもので、ヒラメ筋への重力負荷が特異的な感覚神経と交感神経回路を活性化し、第 5 腰髄（L5）の背側血管でノルアドレナリンを介して IL-6 アンブを誘導し、血液脳関門（BBB）における病原性免疫細胞の中樞神経系（CNS）への侵入を促進する血管ゲートを形成するというものでした（重力ゲートウェイ反射）。この機構は、人工的な電気刺激でも再現可能であり、特定の筋肉に電気刺激を加えることで特異的な神経回路を活性化し、その近傍にある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、痛みが引き起こす神経回路の活性化は、重力刺激により L5 背側血管に形成されるものとは異なる「腹側」に血管ゲートを形成し、CNS 炎症を再発させるトリガーになることがわかっています（痛みゲートウェイ反射）。2017 年には、健康被害を引き起こさない軽度のストレスであっても、自己反応性 T 細胞が血液中に存在する場合、ストレスに関連する脳の神経回路が活性化され、それが脳内の特定の血管で微小炎症を引き起こすことで、通常は静止状態にある神経回路が異常に活性化され、心機能障害を原因とする急死を招くことが明らかになりました（ストレスゲートウェイ反射）。一方で、ぶどう膜炎モデルマウス（EAU）を用いた研究では、明るい光の刺激が網膜血管内皮細胞における α1 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 細胞の網膜への侵入が阻害され、疾患の発症

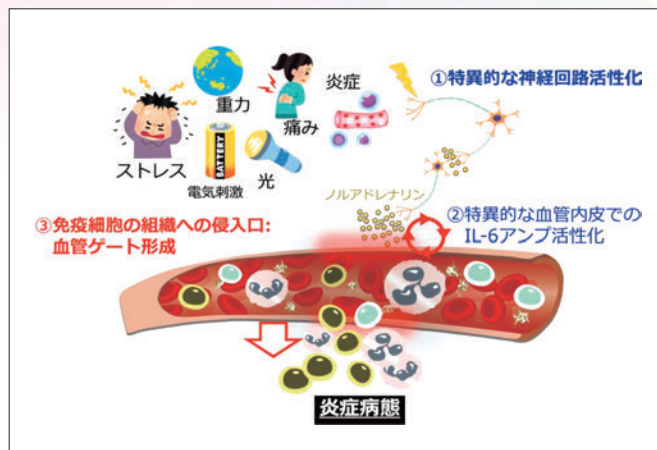


図 2 ゲートウェイ反射

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 アンブ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。

が抑制されることが示されました（光ゲートウェイ反射）。また、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もゲートウェイ反射が関与していることを発表し、片側の足関節で発生した IL-6 アンブを起点に神経伝達物質である ATP の産生が誘導され、その結果、感覚神経と介在ニューロンのクロストークが順次発生し、最終的に反対側の足関節で ATP 依存的に IL-6 アンブが誘導されて関節炎が遠隔性に引き起こされることを明らかにしました（遠隔炎症ゲートウェイ反射）。また、痛みゲートウェイ反射に関しても、CNS 炎症の再発に関与する末梢由来の骨髓系細胞の長期生存に、血管から恒常的に産生される GM-CSF が関与していることを突き止めました。

このように、神経系と血管系が全身をくまなく走っていることから、ゲートウェイ反射の研究は、疾患に関連する分子機構や臓器間の機能調整機構を神経回路制御の観点から説明することができます。現在、新しいゲートウェイ反射機構の発見や、精神神経疾患を含むストレス関連疾患の発症・増悪機構の解明を目指して研究を進めています。

量子免疫学

加齢やストレスは、関節リウマチなどの免疫疾患だけでなく、メタボリック症候群や認知症など、現代の高齢化社会において避けられない慢性炎症関連の疾患を引き起こします。これまでの研究、特に私たちの研究から、慢性炎症は病原性の免疫細胞が特定の血管周囲に微小炎症を引き起こし、血管を通じてさまざまな臓器や組織に侵入することで発症することが示されてきました。しかし、こうした微小な炎症を早期に発見し、取り除く予防策はまだ確立されていません。私たちの独創的かつ先駆的な研究成果である「IL-6 アンブ」と「ゲートウェイ反射」に基づき、「血管ゲート周囲での炎症状態」や「組織特異的な自己反応性 T 細胞の活性化」を反映するバイオマーカーを測定することで、組織特異的な炎症性疾患の病因となる微小炎症の超早期発見が可能であると考えています。現在、AMED ムーンショット事業やストレス関連事業の研究開発の一環として、ナノダイヤモンドなどの高感度量子センサー技術を用いて修飾された T 細胞活性化マーカー

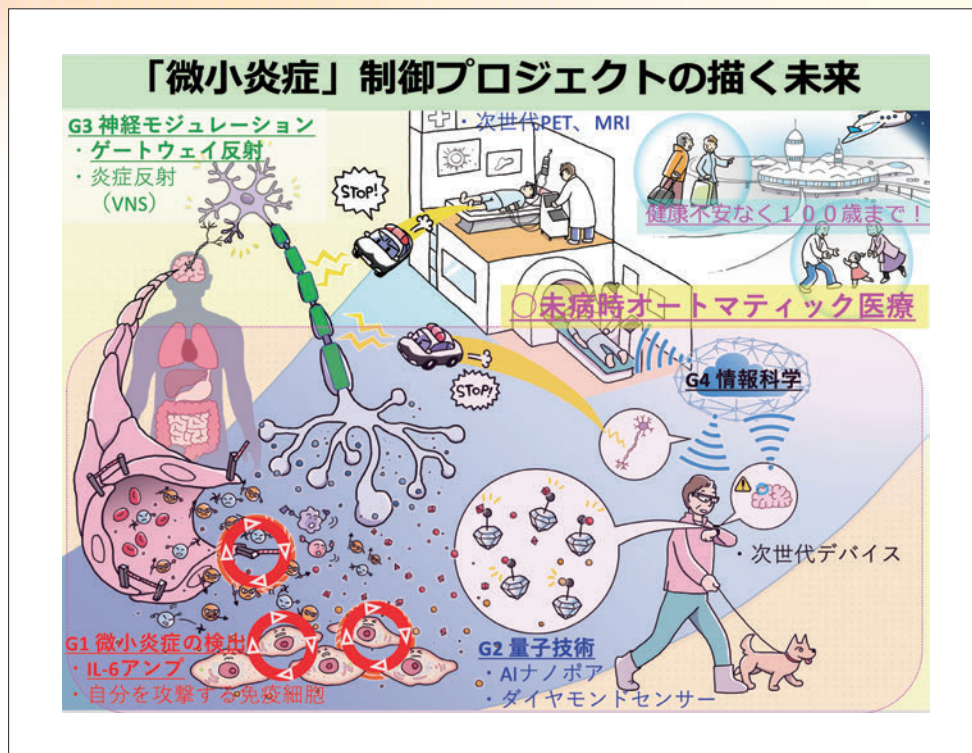


図3 血管周囲の微小炎症と組織特異的な自己反応性T細胞の検出系および微小炎症治療法の開発（ムーンショット研究開発）
ムーンショット目標7の微小炎症制御プロジェクトでは、量子技術を活用した超高感度検出システムを開発し、病気の「未病」の段階でありながら、将来的に慢性炎症（免疫疾患、認知症、動脈硬化など）につながる可能性がある微小炎症を検出、診断することを目指します。さらに、神経モジュレーション技術の開発により、「病気の芽（微小炎症）」を摘み取ることで、未病の状態から健康な状態への引き戻しを目指します。

分子や改良型MHCテトラマーを活用し、未病状態から病気の芽となる微小炎症やストレス関連因子を超高感度・超高精度に検出するシステムの開発や、T細胞受容体の抗原特異性を解析することで、慢性炎症がどのように始まり、進行していくのか病態発症機構の解明を目指しています（図3）。

また、私たちが最近発表した、SARS-CoV-2亜種の短時間同定を可能にしたAIナノボア技術を応用して、様々な感染症の病因となるウイルスや細菌などの病原体や、自己免疫疾患に特徴的な活性化B細胞によって産生される組織特異的な自己抗体についても、高感度で測定する技術の開発を目指します。さらに、ムーンショット研究開発の枠組みの中で、ゲートウェイ反射機構を活用し、神経の活性化を人工的に誘導することで、局所的なゲート制御を通じてさまざまな炎症性疾患の病態を制御するニューロモジュレーション技術を開発していきます。

宇宙免疫学

地球の重力は、ヒトを含むすべての陸上生物にとって避けられない物理的な刺激であり、そのため進化の過程で重要な生物学的機能に関連する応答機構が存在する可能性が高いと考えられます。2012年、私たちは地上実験で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する尾部懸垂法を用いて、重力の増減が疾患を引き起こす炎症の程度を調整することを発見し、これを「重力ゲートウェイ反射」と名付けました。

しかし、尾部懸垂法では通常と異なる姿勢や行動の制約がストレスを引き起こす問題があり、さらに微小重力下での全身の炎症

応答がどのように変化するのはまだ明らかではありませんでした。そのため、2019年に、私たちは自己免疫疾患を誘発させた疾患モデルマウスを約1ヶ月間、国際宇宙ステーション（ISS）に送り、帰還後のマウスの病変部位にどのような変化が生じたのか、地上実験と比較しながら検証したところ、重力ゲートウェイ反射を支持する結果を得て、事業評価においてA評価を受けました。また、これまでの研究で、宇宙飛行士が長期間の宇宙滞在によって視力低下を経験することが指摘されており、宇宙環境が視神経や網膜に影響を及ぼす可能性が示されています。この病態についても、光や重力が関与するゲートウェイ反射が関連している可能性があると考え、ISSから帰還したマウスを用いて同様の研究を進めています。この研究を進めることで、宇宙環境でのゲートウェイ反射や炎症反応の分子機構が解明され、宇宙免疫学という新たな研究分野が切り開かれることが期待されます。2025年には、各国の宇宙航空局を含む国内外の研究機関より研究者を招聘し、北大で国際重力生理学会を開催する予定です。

Teaching Staff



准教授・博士（医学）
北條 慎太郎



准教授・博士（医学）
橋本 茂



特任講師・博士（医学）
久保田 晋平



特任講師・博士（工学）
篠原 雄太



特任講師・博士（医学）
蔣 菁菁



特任講師・博士（理学）
田中 宏樹



特任助教・博士（医学）
西 李依子



特任助教・博士（医学）
半田 悠



特任助教・博士（医学）
村上 薫



博士研究員・博士（医学）
安居 輝人



非常勤研究員・博士（医学）
田中 くみ子

分野所属教員

教授・博士（医学）	村上 正 晃
准教授・博士（医学）	北條 慎太郎
准教授・博士（医学）	橋本 茂
特任講師・博士（医学）	久保田 晋平
特任講師・博士（工学）	篠原 雄太
特任講師・博士（医学）	蔣 菁菁
特任講師・博士（理学）	田中 宏樹
特任助教・博士（医学）	西 李依子
特任助教・博士（医学）	半田 悠
特任助教・博士（医学）	村上 薫
博士研究員・博士（医学）	安居 輝人
非常勤研究員・博士（医学）	田中 くみ子

令和4年6月～令和6年9月までの代表論文3編

1. Furukawa R, Kuwatani M, Jiang JJ, Tanaka Y, Hasebe R, Murakami K, Tanaka K, Hirata N, Ohki I, Takahashi I, Yamasaki T, Shinohara Y, Nozawa S, Hojyo S, Kubota SI, Hashimoto S, Hirano S, Sakamoto N, Murakami M. GGT1 is a SNP eQTL gene involved in STAT3 activation and associated with the development of Post-ERCP pancreatitis. *Sci Rep*. 28; 14(1): 12224, 2024
2. Murakami K, Kubota SI, Tanaka K, Tanaka H, Akabane K, Suzuki R, Shinohara Y, Takei H, Hashimoto S, Tanaka Y, Hojyo S, Sakamoto O, Naono N, Takaai T, Sato K, Kojima Y, Harada T, Hattori T, Fuke S, Yokota I, Konno S, Washio T, Fukuhara T, Teshima T, Taniguchi M, Murakami M. High-precision rapid testing of omicron SARS-CoV-2 variants in clinical samples using AI-nanopore. *Lab Chip*. 23(22): 4909-4918, 2023
3. Matsuyama S, Yamamoto R, Murakami K, Takahashi N, Nishi R, Ishii A, Nio-Kobayashi J, Abe N, Tanaka K, Jiang JJ, Kawamoto T, Iwanaga T, Shinohara Y, Yamasaki T, Ohki I, Hojyo S, Hasebe R, Kubota SI, Hirata N, Kamimura D, Hashimoto S, Tanaka Y, Murakami M. GM-CSF Promotes the Survival of Peripheral-Derived Myeloid Cells in the Central Nervous System for Pain-Induced Relapse of Neuroinflammation. *J Immunol*. 211(1): 34-42, 2023

教授・博士（獣医学） 森石 恒司



研究課題

1. 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
2. SARS-Coronavirus-2 に対する抗ウイルス剤開発

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りましたが、ウイルス排除後の肝発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。

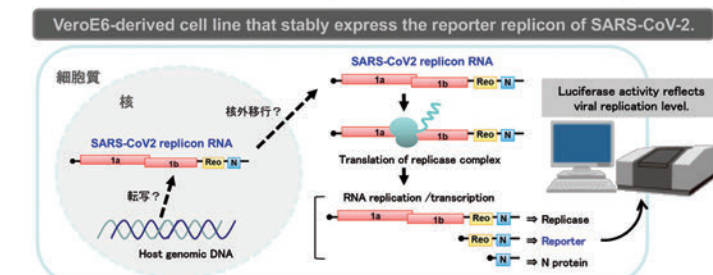
研究内容及び成果

SAR-CoV-2 に対する抗ウイルス剤開発

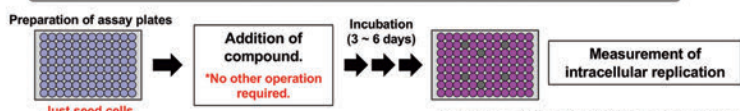
COVID-19 の原因ウイルスである SARS-CoV-2 は 2019 より人類に脅威を与えてきたが、2024 年時点で病原性が低下し、人類に適応してきている。ここ 20 年において同類のベータコロナウイルスのパンデミックあるいはエンデミックな流行が世界各

新型コロナウイルスのゲノム複製をモニターする細胞株による抗ウイルス剤スクリーニング

- We established a stable replicon cell line, **VeroE6/Rep3 cell line**.



Application to screening for antiviral drugs targeting SARS-CoV-2 replication



Tanaka et al, Antiviral Res, 2022

Miyamoto et al, Commun Biol, 2022; Okura et al, Pathogens, 2022

図 1

地で繰り返されている。SARS-CoV-1 は病原性が高く伝播力が低かったおかげで、1 年以内に収束した。一方、MERS-CoV は未だに中東を中心に世界各国で散発的に流行し続けている。最初に抗 SARS-CoV-2 薬として登場した薬剤は、SARS-CoV-1 に対する抗ウイルス化合物の基礎研究がベースになっており、未だに効果が高い抗ウイルス化合物はつくられていない。効果が高い抗ウイルス剤は、流行初期の病原性が高い時期に最も必用とされるもので、すぐに開発できるようなものではない。本研究室で、既に感染性粒子産生をしない SARS-CoV-2 のレプリコン系の作製に成功し、レプリコンが安定的に複製する細胞株の樹立している。そのレプリコン細胞株は、大規模なハイスループットスクリーニングを可能とする。将来、再度流行する可能性が高い新規のベータコロナウイルスの出現に備えるために、汎ベータコロナウイルスに対する抗ウイルス剤探索を進めている。

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を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。

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、肝がんが認められることから、ウイルスによる肝がん機序を解明し、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

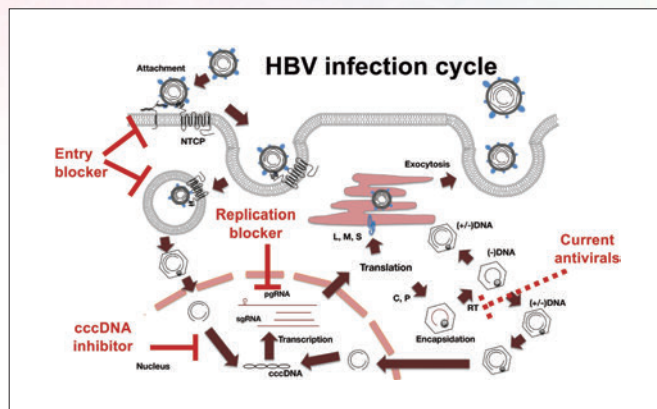


図 2

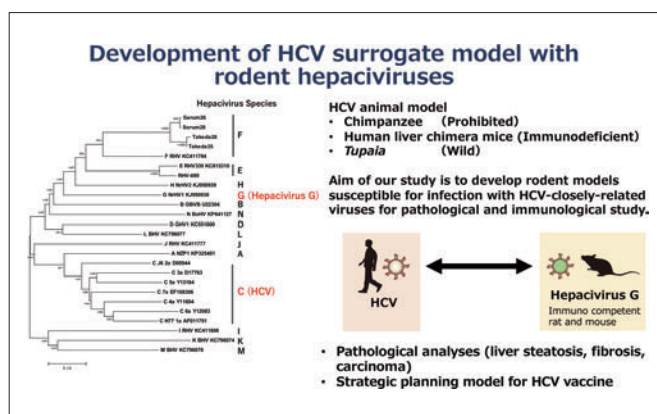


図 3

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が、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あります。我々は HCV に近縁なげっ歯類へ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。

Teaching Staff



准教授・博士 (獣医学)
田中 智久

分野所属教員

教授・博士 (獣医学) 森 石 恒 司
准教授・博士 (獣医学) 田 中 智 久

令和 4 年 6 月～令和 6 年 9 月までの代表論文 3 編

1. Kasai K, Yamashita A, Akaike Y, Tanaka T, Matsuura Y, Moriishi K: HCV infection activates proteasome via PA28gamma acetylation and heptamerization to facilitate the degradation of RNF2, a catalytic component of polycomb repressive complex I. *mBio*, in press, 2024
2. Washizaki A, Murayama A, Murata M, Kiyohara T, Yato K, Yamada N, Aly HH, Tanaka T, Moriishi K, Nishitsuji H, Shimotohno K, Goh Y, Ishii KJ, Yotsuyanagi H, Muramatsu M, Ishii K, Takahashi Y, Suzuki R, Akari H, Kato T: Neutralization of hepatitis B virus with vaccine-escape mutations by hepatitis B vaccine with large-HBs antigen. *Nat Commun*, 13: 5207, 2022
3. 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

教授・博士（医学） 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。がんに関してはがん免疫、中でも腫瘍微小環境に関する検討を行ってきた。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における免疫制御について研究している。即ち当研究室では「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。さらに近年はがん免疫研究から発展した肝硬変に対する細胞治療（自己マクロファージ療法）にも取り組んでいる。

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。

最近、マウス皮膚移植をモデルとした、MHC一致マイナー抗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。最近、MHC適合マイナー抗原不一致に組み合わせにおいて、アロのホストに皮下接種されたiPS細胞は拒絶されることなくテラトーマを形成することを発見した。また、このテラトーマが生着したホストに対し2次移植として皮膚移植を行ったところ、ドナー特異的に免疫寛容が誘導されていることも見出した。現在詳細なメカニズムについて検討している。

iPSC接種によるドナー特異的免疫寛容誘導

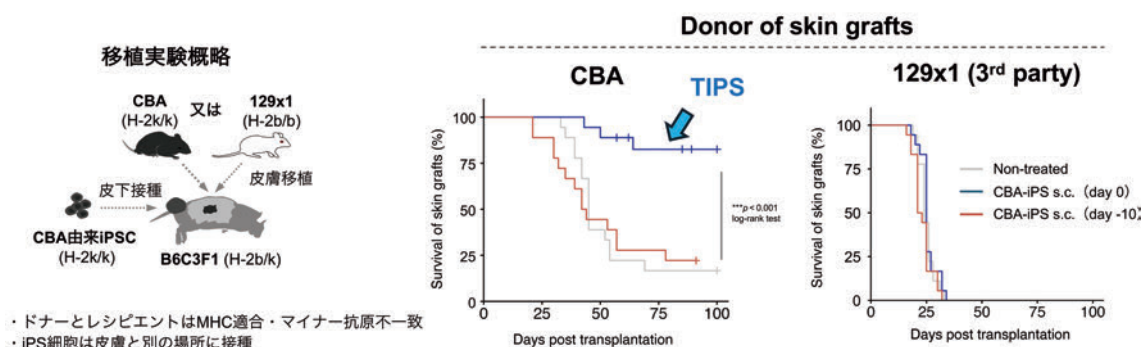


図1 iPSC細胞による免疫寛容の誘導

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、再生医療における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。

IL-34 誘導マクロファージによる肝硬変の治療

我々はこれまでがん免疫研究を行う中で、抗がん剤耐性になったがん細胞が IL-34 を産生し、周囲に免疫抑制性 M2 マクロファージを呼び寄せる事を発見した。また、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。

最近、この IL-34 で誘導されたマクロファージの免疫抑制性特性を逆に活かし、炎症性疾患の治療に応用することを着想した。肝硬変は様々な原因で発症する肝炎の終末像であり、線維化が著しく進んだ結果健康な肝臓組織が機能できない状態となっている。根本的な治療法は肝移植のみであるが、本邦ではドナー不足が問題となっており、肝移植が必要な状態になる前に病態を改善させる治療法の開発が望まれている。我々は骨髄細胞から IL-34 もしくは IL-34 に IL-4 を加えた条件でマクロファージを誘導した。これらのマクロファージをマウス肝線維症モデルに投与したところ、優位に線維化が抑制されるという結果を得た。現在はそのメカニズムを明らかにし、ヒトへの応用も可能であることを示したいと考えている。

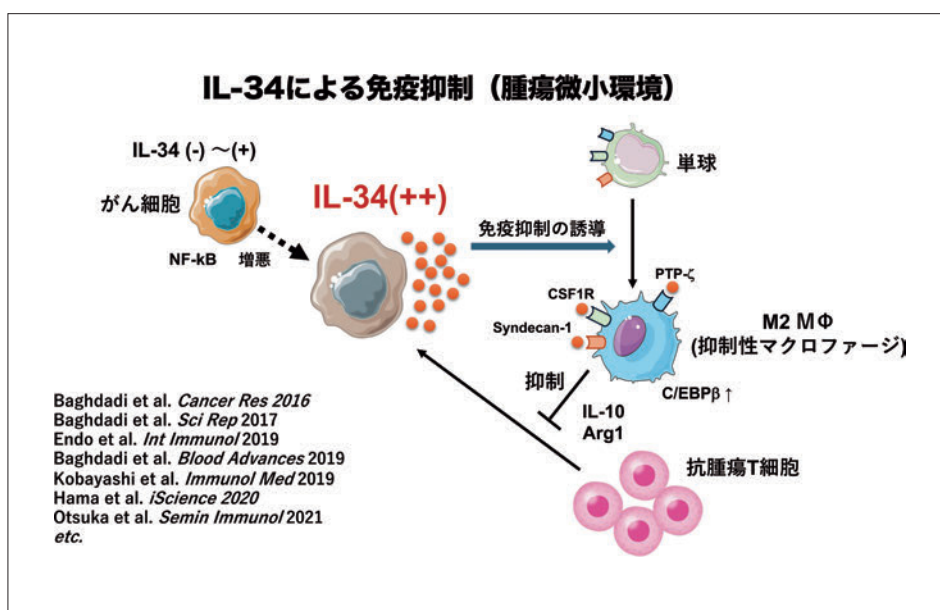


図2 がんにおける IL-34 の役割

Teaching Staff



助教・博士（医学）
森 淳祐

分野所属教員

教授・博士（医学）……………清 野 研 一 郎
 助教・博士（医学）……………森 淳 祐

令和4年6月～令和6年9月までの代表論文3編

1. Haruka Wada, Ryo Otsuka, Wilfred T V Germeraad, Tomoki Murata, Toru Kondo, Ken-ichiro Seino. Tumor cell-induced macrophage senescence plays a pivotal role in tumor initiation followed by stable growth in immunocompetent condition. 11: e006677. 06 October 2023. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-006677>
2. Nabeel Kajihara, Yunqi Ge & Ken-ichiro Seino. Blocking of oestrogen signals improves anti-tumour effect regardless of oestrogen receptor alpha expression in cancer cells. **Br J Cancer**. 129: 935-946, 03 August 2023. <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02381-0>
3. Tomoki Murata, Naoki Hama, Tomoki Kamatani, Akihiro Mori, Ryo Otsuka, Haruka Wada, Ken-ichiro Seino. iPSC-derived hematopoietic stem and progenitor cells induce mixed chimerism and donor-specific allograft tolerance. **Am J Transplantation**, 23(9): 1331-1344, September 2023. <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2023.05.020>

教授・博士（農学） 野間 健一



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 力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学分野における問題解決の一助となるため、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

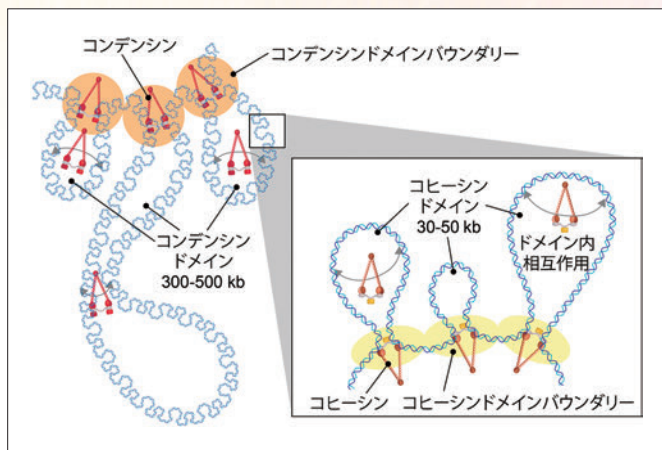


図1 コンデンシンとコヒーシンによる3Dゲノム構造形成のモデル

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ロ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となります。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

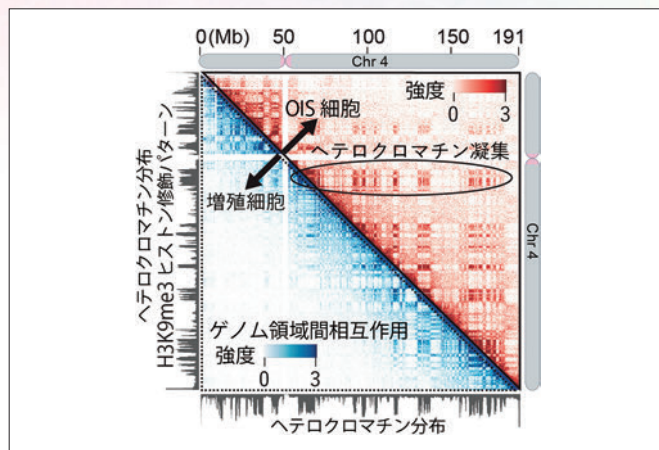


図2 OIS細胞（右上）と増殖細胞（左下）に形成されるゲノム領域間相互作用のマップ（ヒト4番染色体）

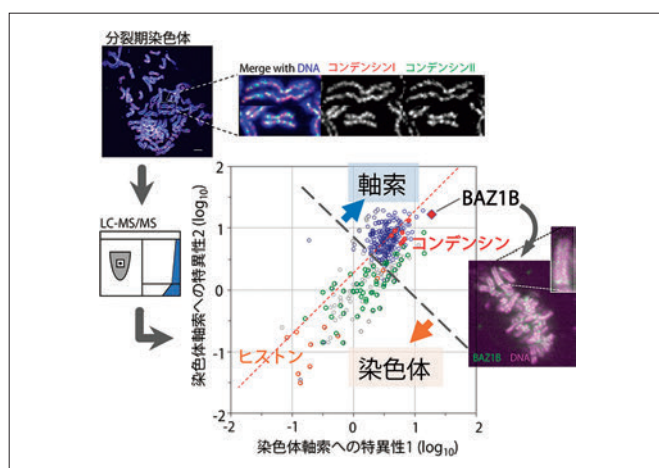


図3 網羅的なプロテオミクスによる新規染色体軸索タンパク質BAZ1Bの発見

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。さらに、分裂期の染色体構造だけでなく、老化細胞のクロマチンを対象にしたプロテオミクス研究も進めています。それにより、ゲノミクスとプロテオミクスという2つの異なる視点から、細胞老化に伴うゲノムの変化を理解していきたいと考えています。

Teaching Staff



准教授・博士（農学）
太田 信哉



准教授・博士（工学）
谷澤 英樹



特任助教・博士（生命科学）
鍾 奕洛

分野所属教員

教授・博士（農学）	野間 健一
准教授・博士（農学）	太田 信哉
准教授・博士（工学）	谷澤 英樹
特任助教・博士（生命科学）	鍾 奕洛

令和4年6月～令和6年9月までの代表論文3編

1. Tang, M. et al. Establishment of dsDNA-dsDNA interactions by the condensin complex. *Mol Cell* 83, 3787-3800.e9 (2023).
2. Wang, X., Fukumoto, T. & Noma, K.-I. Therapeutic strategies targeting cellular senescence for cancer and other diseases. *J Biochem mvae015* (2024) doi:10.1093/jb/mvae015.
3. Wang, X. et al. Chemo-senolytic therapeutic potential against angiosarcoma. *J Invest Dermatol S0022-202X(24)00268-9* (2024) doi:10.1016/j.jid.2024.03.026.

教授・博士（学術） 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、たった一つの細胞である受精卵からつくられます。卵は精子と受精後、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空間的な偏りを生み出し、その後続く細胞分裂・分化・組織形成などの生命現象が正常に起こります。この「細胞内空間パターンの制御」は神秘的な生命現象であり、多くの未解決な課題が残されています。

私達は、生体の空間パターンを司るメカニズム、特に細胞と組織を「対称から非対称へ誘導する仕組み」の解明を目指しています。線虫 *C. elegans* と哺乳類培養細胞をモデル生物として使い、細胞が増殖・分化して組織をつくる過程を生きたまま詳しく観察することから、空間パターンの成り立ちを理解します。更に、細胞と組織の空間パターンを制御する遺伝子を同定し、その遺伝子産物であるタンパク質の相互作用が空間パターンを形成する仕組みを調べることで、生体設計の基本原理を解き明かします。

近年、この空間パターン形成には、細胞が外環境からの力作用を感知・応答する現象が重要な働きを担うことが示されました。生体内で「細胞由来の力作用」と「細胞外基質など細胞外由来の力作用」が相互作用することで、生体全体では不均一な力学分布を示します。このような生体内における複雑な力学情報を明らかにし、力作用の生理的意義を解明することによって、化学シグナルを中心に構築された従来の生体設計原理に新規概念の導入を目指します。

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・発生生物学に数理学・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します。

研究内容及び成果

細胞の自律的極性化とその環境応答機構

細胞が非対称な空間パターンをつくる際には、細胞膜直下で PAR タンパク質複合体の空間パターンが対称から非対称に遷移

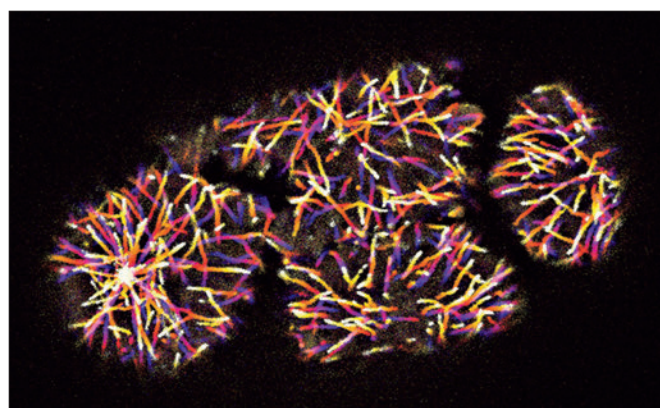


図1 線虫 *C. elegans* 初期胚における微小管ダイナミクス。色の変動は微小管伸長端の継時変化を示す。

します。これまでに私達は、受精卵の非対称化は、細胞内における PAR タンパク質複合体が相互作用し、自律的にパターンを形成することにより引き起こされることを解明しました。さらに多細胞期では、個々の細胞は隣接細胞や外環境からの影響を受けて PAR タンパク質複合体の空間パターンを変動させることを見出しました。しかし、PAR 複合体の自律的な相互作用ネットワークが、細胞外からの刺激に応答して形成回路を調節する「自律的極性化の環境応答性機構」の詳細は明らかではありません。

私達は現在、発生時期に応じて多様な非対称空間パターンを形成することが知られている線虫の胚発生をモデルとし、体細胞一生殖細胞の運命非対称化を繰り返す生殖細胞前駆体系列を用いて、「極性方向の反転」を誘導する分子機構の解明を目的とした研究を進めています。割球を単離する細胞操作法に、非侵襲的力学操作や合成生物学的手法を融合した複合的アプローチで、自律的極性化の環境応答性を司る分子機構を解明することで、多細胞システム構築の本質的理解を目指しています。

細胞質流動が駆動する卵形成のパターン化

有性生殖は、自己と同様の個体をつくるために配偶子（卵子と精子）の接合を伴います。次世代継承を担う卵の品質は、健常段階では正常に管理されますが、加齢で破綻することが知られてい

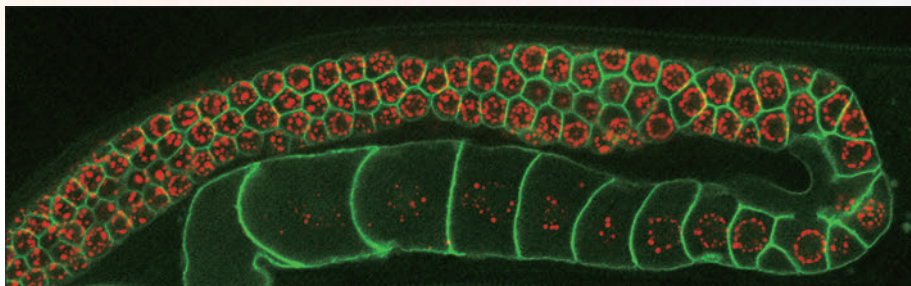


図2 線虫 *C. elegans* における生殖細胞（上部）からの卵形成（下部）。緑色は細胞膜、赤色は生殖顆粒。

ます。この卵の品質維持機構を解明することは、生命科学の重要課題です。卵の頑強性と品質は、卵前駆体の生殖細胞である「合胞体」に依存しています。合胞体はユニークな組織で、生殖細胞同士が細胞間橋で繋がって細胞質を共有しています。卵の成長時には、一部の生殖細胞が隣接細胞から細胞質を取得して供与細胞は死滅します。細胞質が取り込まれる際には細胞間に「流れ」が見られることが知られていますが、この「流れ」の流体力学のダイナミクスは、従来の生殖科学では捉えきれておらず、その作用機序と意義は不明です。

私達は現在、卵形成とその品質管理における細胞質流体力学の理解と操作を目的とした研究を進めています。これまでに、卵細胞質間の流れにはアクチン重合依存的な流体力学が関与することを見出し、この「細胞質メカニクス」を操作することから、力作用が卵形成とその品質を管理する機構を解明します。更に、老化・ストレス刺激により誘導される、多臓器連関シグナルが細胞質メカニクスを変容する機構を解明することで、卵品質の劣化メカニズムを包括的に理解します。この研究が開拓する細胞質メカニクスの理解と操作は、卵産生の効率化や品質指標の提供などに貢献し、生殖科学の進展を更に加速すると期待されます。

微小管が制御する細胞移動のメカノセンシング機構

生体内の細胞は、不均一かつ不規則な力学環境に晒されており、細胞周囲の機械的刺激を感知して内部のシグナル伝達を変動させることで、細胞運動や組織の形態形成などを制御します。この機械的刺激の知覚はメカノセンシング機構と定義されています。これまでに、細胞外基質のメカノセンシングには、細胞の内

部構造と外環境を繋ぐ膜貫通型受容体インテグリン複合体（接着斑）の機能を必要とすることが示されてきました。しかし、この高次構造体が、機械的刺激を感知するメカノセンサーとして作用する仕組みには不明な点が多く残されています。

私達は、接着斑メカノセンサーの作用機構と生理的意義の解明を目的として、細胞骨格微小管が接着斑ターンオーバーと接着斑のメカノセンサー機能を制御するメカニズムについて、体系的に理解することを目指しています。これまでの研究から、微小管を介した接着斑メカノセンサーの制御には低分子量 GTPase である RhoA とその活性化因子である GEF-H1 分子が重要な役割を担うことを発見し、これらのシグナルが相互的に働いて、細胞膜の伸展・退縮サイクルと接着斑のターンオーバーを誘導することを見出しました。現在は細胞外の力学環境を人為的に操作するために、マイクロプリント法やポリマーを利用して硬軟度グラディエントを印加した細胞外基質を作成する新規工学技術を開発しています。

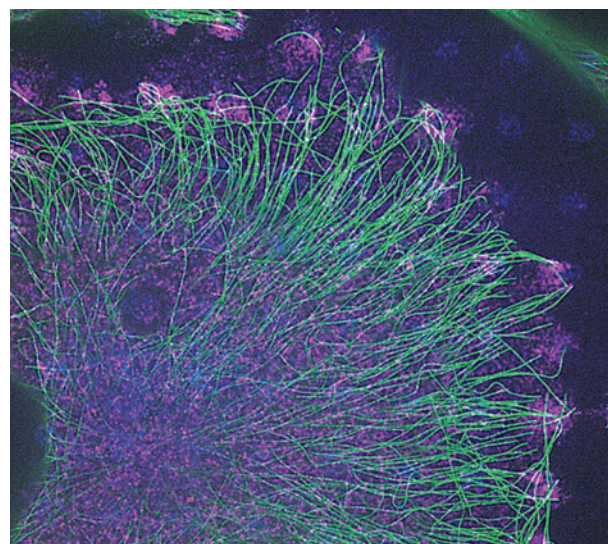


図3 ヒト線維肉腫細胞（HT1080）における接着斑（紫）と微小管（緑）

Teaching Staff



講師・博士（学術）
西村有香子



講師・博士（学術）
木村 健二



特任助教・博士（理学）
山本 一徳

分野所属教員

教授・博士（学術）	茂 木 文 夫
講師・博士（学術）	西 村 有 香 子
講師・博士（薬学）	木 村 健 二
特任助教・博士（理学）	山 本 一 徳

令和4年6月～令和6年9月までの代表論文3編

1. Ana M. Pasapera, Sarah M. Heissler, Masumi Eto, Yukako Nishimura, Robert S. Fischer, Hawa R. Thiam, Clare M. Waterman. (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
2. Kazunori Yamamoto, Fumio Motegi. (2023) Cell polarity: Adapting the PAR cascade to diverse cellular contexts. *Current Biology*. doi.org/10.1016/j.cub.2023.08.083
3. Yukimasa Shibata, Yuri Tanaka, Hiroyuki Sasakura, Yuki Morioka, Toshihiro Sassa, Shion Fujii, Kaito Mitsuzumi, Masashi Ikeno, Yukihiro Kubota, Kenji Kimura, Hidenao Toyoda, Kosei Takeuchi & Kiyoji Nishiwaki. (2024) Endogenous chondroitin extends the lifespan and healthspan in *C. elegans*. *Scientific Reports*. doi.org/10.1038/s41598-024-55417-7

准教授・博士（薬学） 紙谷 尚子



研究課題

ピロリ菌感染に起因する胃がん発症機構の解明

キーワード：ピロリ菌、胃がん、CagA、PAR1b、SHP2

研究概要

ヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）の慢性持続感染は、萎縮性胃炎や消化性潰瘍などの胃粘膜病変を引き起こすだけではなく、胃がん発症に深く関与します。2014年に世界保健機関（WHO）の国際がん研究機関（IARC）は、全世界の胃がんの78%はピロリ菌感染に起因して発症すると報告しました。特に、*cagA* 遺伝子を保有するピロリ菌の感染は、胃がん発症に重要な役割を担うことが疫学的調査により明らかにされています。*cagA* 陽性ピロリ菌は菌が保有するIV型分泌機構を介して、ピロリ菌の菌体内で産生したCagAタンパク質をヒト胃上皮細胞内に注入します。CagAは胃上皮細胞内で、複数のヒトタンパク質に結合することが報告されています。このことから、CagAが標的タンパク質の機能に異常をきたすことで、細胞がん化を促すと考えられています。しかしながら、CagA依存的な胃がん発症機構の全容は未だ解明されていません。当分野では、ピロリ菌感染に起因する胃がんにおけるCagAの役割を解明し、新規の胃がん予防・治療の基盤構築に貢献することを目指しています。

研究内容及び成果

cagA 陽性ピロリ菌による細胞内シグナルの脱制御

ピロリ菌のゲノム配列には著しいゲノム多型が認められ、臨床的に分離されたピロリ菌株は *cagA* 遺伝子を保有する菌株と保有しない菌株に大別されます。日本、韓国、中国などの東アジア諸国において胃がんの発症率が極めて高いことが知られていますが、これら東アジア諸国で採取されたピロリ菌のうち90~95%以上が *cagA* 陽性株です。一方、胃がん発症率が比較的低い東アジア諸国を除いた世界中の国々では、*cagA* 陽性株の占める割合は60%程度です。これまでに、*cagA* 陽性ピロリ菌は *cagA* 陰性ピロリ菌と比較して、より激しい萎縮性胃炎ならびに消化性潰瘍を引き起こし、胃がん発症の危険率を有意に高めることが疫学的調査により明らかにされています。

cagA 陽性ピロリ菌のゲノムには、*cagPAI* (*cag* pathogenicity island) と呼ばれるDNA領域が存在します。*cagPAI* には *cagA* 遺伝子の他に、注射針様のIV型分泌機構を構成する分

子群がコードされています（図1）。ピロリ菌体内で産生されたCagAタンパク質は、IV型分泌機構を介してヒト胃上皮細胞内に注入されます。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ます。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、そのホスファターゼ活性を異常活性化します。SHP2は増殖因子受容体とRas-MAPK経路をつなぐ正のシグナル伝達分子として機能し、細胞増殖や細胞運動に関与しています。CagAはSHP2を異常活性化することで、細胞増殖を脱制御すると考えられます（図2）。一方、CagAはチロシンリン酸化には依存せず、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します。PAR1bは上皮細胞の極性形成と維持に必須の役割を担っています。CagAはPAR1bを抑制することで、密着結合（タイトジャンクション）と上皮細胞極性を破壊します（図2）。

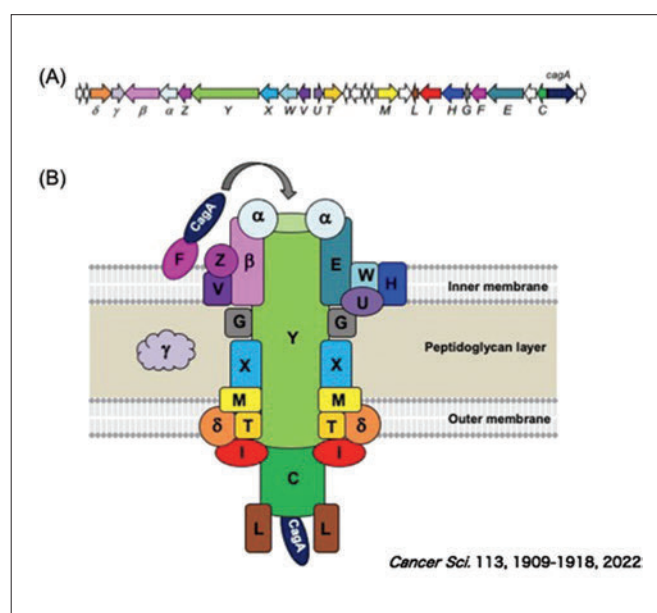


図1 ピロリ菌のIV型分泌機構と *cagA* 遺伝子
(A) ピロリ菌ゲノム内の *cagPAI* の概略図。26695株のゲノムを示しています。(B) ピロリ菌の菌体膜に存在するIV型分泌機構のモデル図。CagAはIV型分泌機構を介して胃上皮細胞内に注入されます。

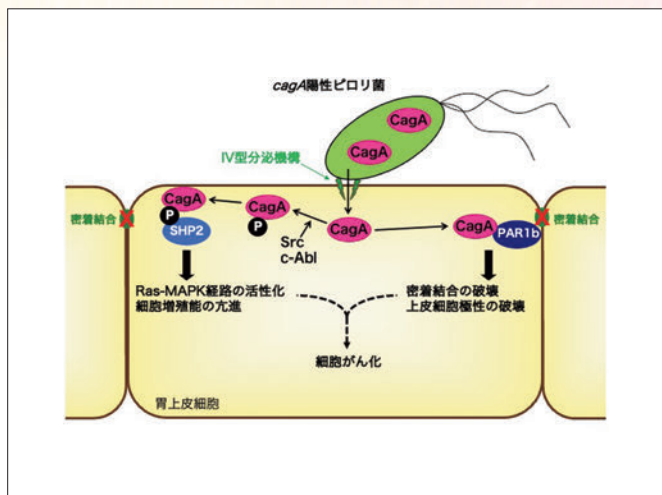


図2 ピロリ菌 CagA による細胞内シグナルの脱制御
ヒト胃上皮細胞内に注入された CagA は、チロシンリン酸化依存的に SHP2 に結合し、そのホスファターゼ活性を異常活性化します。一方、CagA はチロシンリン酸化非依存的に PAR1b に結合し、そのキナーゼ活性を抑制します。

ピロリ菌 CagA によるゲノム不安定性の誘導

ピロリ菌 CagA は胃上皮細胞内のタンパク質と結合することで、細胞増殖などのシグナル伝達に異常をきたすと考えられていました。一方、がんは遺伝子に傷がつく遺伝子変異によって発症しますが、CagA が遺伝子変異を誘導する分子機構は不明でした。そこで、CagA が宿主細胞ゲノムに傷害を与えるか否かを解析しました。その結果、CagA は PAR1b の抑制を介して宿主ゲノムに DNA 二本鎖切断 (DSB) を誘発することが明らかになりました。DSB 誘導は核内の現象であるのに対し、CagA-PAR1b 複合体形成は細胞質で形成されます。それゆえ、DSB 制御に関わる分子群の中で、細胞質と核の間を行き来する分子に着目して解析を進めた結果、CagA による PAR1b のキナーゼ抑制が BRCA1 の核移行を抑制することを見出しました。BRCA1 遺伝子は遺伝性の乳がん・卵巣がんの原因となるがん抑制遺伝子であり、BRCA1 の不活化変異によって遺伝子変異の蓄積 (ゲノム不安定性) が誘導されることが知られています。PAR1b による BRCA1 の制御機構を検討した結果、BRCA1 の核移行には、BRCA1 の核移行シグナル近傍に位置するセリン残基 (Ser616) が PAR1b によってリン酸化される必要があることが分かりました。核内 BRCA1 は DNA 複製フォークを保護する役割を担っています。CagA は核内 BRCA1 を減少させることで、DNA 複製フォークを不安定化し、DSB を誘導することが明らかになりました (図 3)。

DSB は重篤な DNA 損傷であり、修復されずに蓄積すると細胞死 (アポトーシス) を引き起こします。また、DSB が修復される場合にも、修復過程で遺伝子変異を誘発する可能性があります。DSB の主たる修復経路として、相同組換え修復と非同源末端結合が知られています。このうち相同組換えは、DSB 修復の際に姉妹染色分体の正常配列を鋳型として利用するため、変異を伴わない正確な修復経路です。一方、非同源末端結合は DSB 修

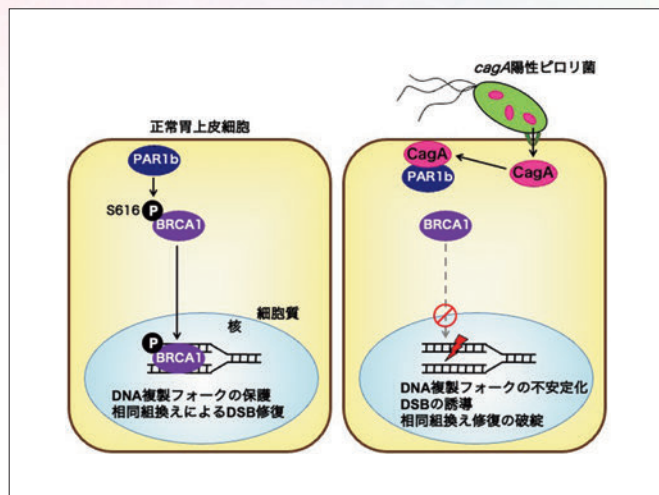


図3 ピロリ菌 CagA によるゲノム不安定性の誘導
正常な胃上皮細胞では、PAR1b が BRCA1 をリン酸化し、BRCA1 の核移行を促します。一方、ピロリ菌感染細胞では、CagA が PAR1b 抑制を介して BRCA1 の核移行を阻害する結果、ゲノム不安定性が誘導されます。

復の際に塩基の増減を伴う可能性がある変異誘発性の修復経路です。核内 BRCA1 は相同組換えにおいても必須の役割を担うことから、CagA 陽性細胞では相同組換えによる DSB 修復が抑制されました。その結果、CagA 陽性細胞において生じた DSB は変異誘発性の修復経路によって修復されることが示唆されました。

さらに、ピロリ菌感染者の胃上皮細胞への CagA 注入を模倣した実験系で、CagA によって遺伝子変異が誘導されるか否かを解析しました。ヒト胃上皮細胞由来の培養細胞を用いて、CagA を断続的に長期にわたって発現させた後、ゲノムを抽出し遺伝子変異シグネチャー解析を行いました。その結果、CagA 発現細胞において Signature 3 (SBS3) が誘導されました。Signature3 は相同組換え修復機構の欠損と関連する変異シグネチャーであり、特に BRCA1/BRCA2 遺伝子に不活化変異を有するがんで見出されます。したがって、胃がんにおいては BRCA1 遺伝子の変異は稀ですが、CagA によって一過性に BRCA1 の機能が阻害されることでゲノム不安定性が誘導され、細胞がん化が誘導されることが示唆されます。

分野所属教員

准教授・博士 (薬学) 紙 谷 尚 子

令和4年6月～令和6年9月までの代表論文

1. Murata-Kamiya, N., Hatakeyama, M. *Helicobacter pylori*-induced DNA double-stranded break in the development of gastric cancer. **Cancer Sci.** 113, 1909-1918, 2022.

教授・博士（医学） 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、分子標的薬、バイオマーカー、化学遺伝学、個体表現型スクリーニング

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変更していくこととした。

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。

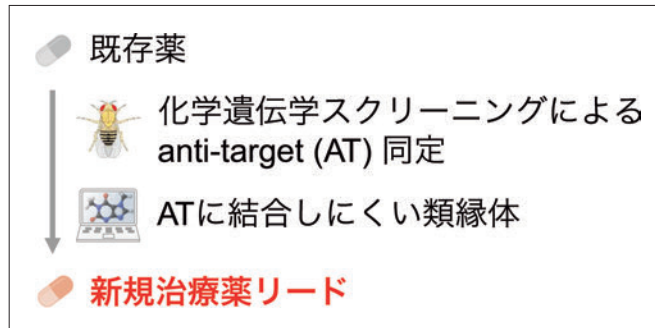


図 1 論理的創薬手法 Rational polypharmacology。ハエ遺伝学で同定した既存薬の anti-targets の情報を元に、計算化学や創薬化学で派生体を設計・合成し、哺乳類で効果の確認を実施することで、低毒性・高効果の新規がん治療薬リード化合物を創出する。

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出した。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、AURKやMEK、GSK3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：Sekiya et al. *Cancer Res* 2023、Fukuda et al. *Cancer Sci* 2024）。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を精力的に進めている。

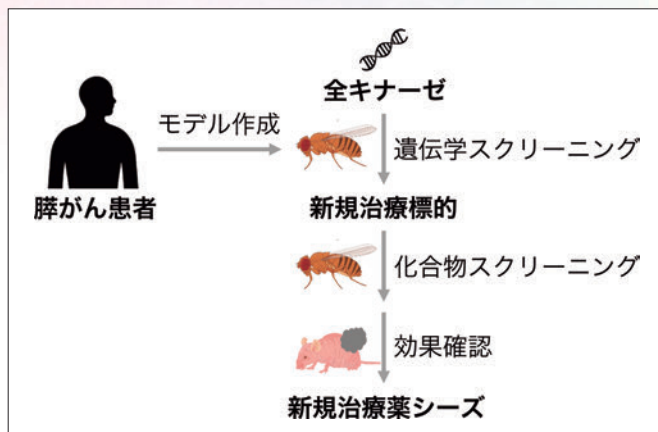


図2 ショウジョウバエと哺乳類を相補的に活用した新規膵がん研究基盤。膵がん患者の遺伝子型を模倣したハエを作出し、このハエを使用した遺伝学スクリーニングで新規治療標的を同定する。そしてこの標的を阻害する化合物をスクリーニングし、その効果をモデルマウスで確認する。ハエを活用することで、網羅的かつ迅速なスクリーニングが可能となる。

Teaching Staff



助教・博士（医学）
大塩 貴子



助教・博士（医学）
山村 凌大

分野所属教員

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

令和4年6月～令和6年9月までの代表論文3編

1. Jiang H, Kimura T, Hai H, Yamamura R, Sonoshita M. *Drosophila* as a toolkit to tackle cancer and its metabolism. *Front Oncol*. 2022 12: 982751.
2. Sekiya S, Fukuda J, Yamamura R, Ooshio T, Satoh Y, Kosuge S, Sato R, Hatanaka KC, Hatanaka Y, Mitsunashi T, Nakamura T, Matsuno Y, Hirano S, Sonoshita M. *Drosophila* Screening Identifies Dual Inhibition of MEK and AURKB as an Effective Therapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Res*. 2023 83: 2704-2715.
3. Fukuda J, Kosuge S, Satoh Y, Sekiya S, Yamamura R, Ooshio T, Hirata T, Sato R, Hatanaka KC, Mitsunashi T, Nakamura T, Matsuno Y, Hatanaka Y, Hirano S, Sonoshita M. Concurrent targeting of GSK3 and MEK as a therapeutic strategy to treat pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Sci*. 2024 115: 1333-1345.

教授・博士（薬学） 野田 展生



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

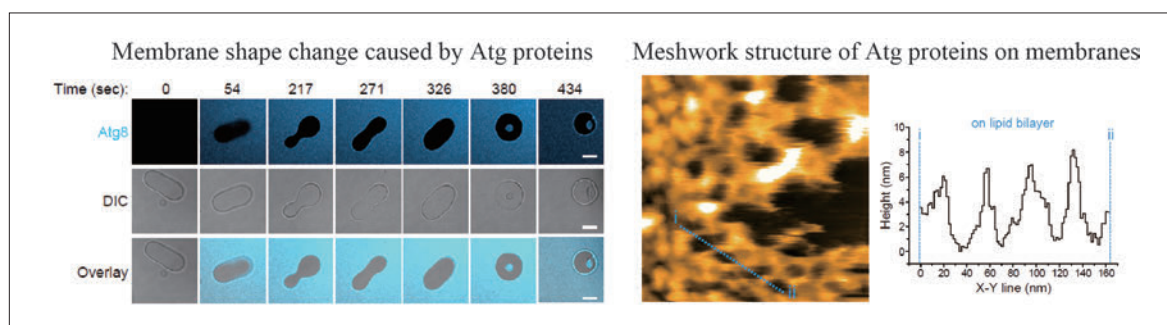
研究概要

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関しても上記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

Atg8 結合反応系によるオートファゴソーム成形機構の解明

オートファゴソーム形成過程では、扁平状の隔離膜が伸展するとともにカップ状の形態へと変化し、最終的に球状に閉じてオートファゴソームとなる。この一連の形状変化を駆動するメカニズムはこれまでよくわかっていなかった。我々は隔離膜のモデルとして偏長巨大リポソームを用い、6種類の精製 Atg タンパク質と ATP リポソームに作用させることで、オートファゴソーム形成過程で見られる膜形態変化を in vitro 再構成することに世界で初めて成功した。そして Atg8 の脂質化を担う E1、E2、E3 酵素が酵素活性に加え膜成形活性を別の膜成形活性を有することを示した。さらに高速 AFM および溶液 NMR 法を用いることで、これら6種類のタンパク質群が脂質膜上で弱い多価相互作用を介した動的な網目状構造を形成することを明らかにし、それが膜成形に働くモデルを提唱した (Nat Struct Mol Biol 2024)。



図面 1：6つのタンパク質群が偏長巨大リポソームに引き起こす膜形態変化（左）と高速 AFM で可視化した脂質膜上の網目状構造（右）

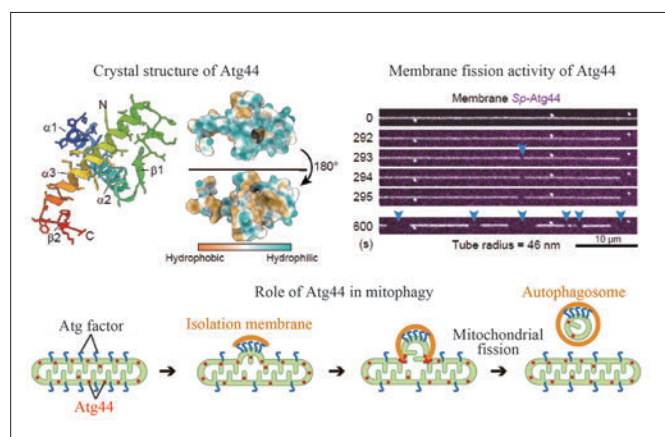
新規ミトコンドリア分裂因子の発見と マイトファジーにおける役割の解明

ミトコンドリアを選択的に分解するマイトファジーにおいて、ミトコンドリアはオートファゴソームに収まるサイズに切断されることでオートファゴソーム内に収容されるが、その分子機構は不明であった。我々は酵母においてマイトファジーに働く新規因子 Atg44 について機能解析を進め、Atg44 がミトコンドリアの膜間スペースに局在すること、Atg44 の過剰発現がミトコンドリアの分断化を、Atg44 の欠損がミトコンドリアの肥大化を引

き起こすことを明らかにした。続いて Atg44 の結晶構造を決定し、分子全体として両親媒性の構造を持つこと、疎水性面を用いて曲率のある脂質膜に結合することを示した。さらに in vitro 再構成実験により、Atg44 が単独で脂質膜に結合し膜分裂を引き起こすことを示した。以上の結果から、Atg44 はマイトファジーに働く新規ミトコンドリア分裂因子であることを明らかにし、mitofissin と命名した (Mol Cell 2023)。

生命現象解明のための高精度タンパク質複合体 構造予測の活用

あらゆる生命現象はタンパク質が担っているが、タンパク質は特定の立体構造を形成し、特異的に他の生体分子と複合体を形成することでその機能を発現している。従ってタンパク質複合体の立体構造を明らかにすることは生命科学全般の理解に重要であるが、実験的に構造を明らかにするには多大な時間と労力が必要であった。我々は AI ベースの高精度立体構造予測プログラム AlphaFold を駆使することで、オートファジーに働く Atg29-Atg31-Atg38 複合体の立体構造を予測し、予測構造からこれら因子が働くメカニズムを明らかにした (J Cell Biol 2023)。さらにタンパク質品質管理を担う UFL1-UFBP1-CDK5RAP3-UFC1 複合体の立体構造を予測し、この複合体が翻訳品質管理機構 RQC および小胞体選択的オートファジーに働く作動基盤を明らかにすることに成功した (Sci Adv 2023; Mol Cell 2024)。



図面 2 : Atg44 の結晶構造 (左上) と in vitro で示す膜分裂活性 (右上)、マイトファジーにおける Atg44 の役割 (下)

Teaching Staff



准教授・博士 (薬学)
藤岡 優子



助教・博士 (薬学)
能代 大輔



特任講師・博士 (工学)
辻 琢磨



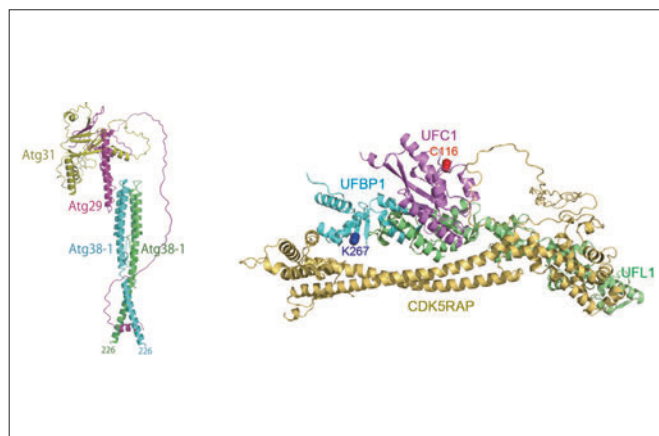
特任助教・博士
(バイオサイエンス)
小笠原 裕太



特任助教・博士 (理学)
武田 英吾

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
助教・博士 (薬学)	能代 大輔
特任講師・博士 (工学)	辻 琢磨
特任助教・博士 (バイオサイエンス)	小笠原 裕太
特任助教・博士 (理学)	武田 英吾



図面 3 : Atg29-Atg31-Atg38 複合体 (左) と UFL1-UFBP1-CDK5RAP3-UFC1 複合体 (右) の AlphaFold 予測構造

令和 4 年 6 月～令和 6 年 9 月までの代表論文 3 編

1. Fukuda, T., Furukawa, K., Maruyama, T., Yamashita, S., Noshiro, D., Song, C., Ogasawara, Y., Okuyama, K., Alam, J. M., Hayatsu, M., Saigusa, T., Inoue, K., Ikeda, K., Takai, A., Chen, L., Lahiri, V., Okada, Y., Shibata, S., Murata, K., Klionsky, D. J., *Noda, N. N. and *Kanki, T. The mitochondrial intermembrane space protein mitofissin drives mitochondrial fission required for mitophagy. *Mol. Cell* 83, 2045-2058 (2023). DOI: 10.1016/j.molcel.2023.04.022
2. Alam, J. M., Maruyama, T., Noshiro, D., Kakuta, C., Kotani, T., Nakatogawa, H. and *Noda, N. N. Complete set of the Atg8-E1-E2-E3 conjugation machinery forms an interaction web that mediates membrane shaping. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 84, 156-169 (2024). DOI: 10.1038/s41594-023-01132-2
3. *Komatsu, M., *Inada, T. and *Noda, N. N. The UFM1 system: Working principles, cellular functions, and pathophysiology. *Mol. Cell* 84, 156-169 (2024). DOI: 10.1016/j.molcel.2023.11.034



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

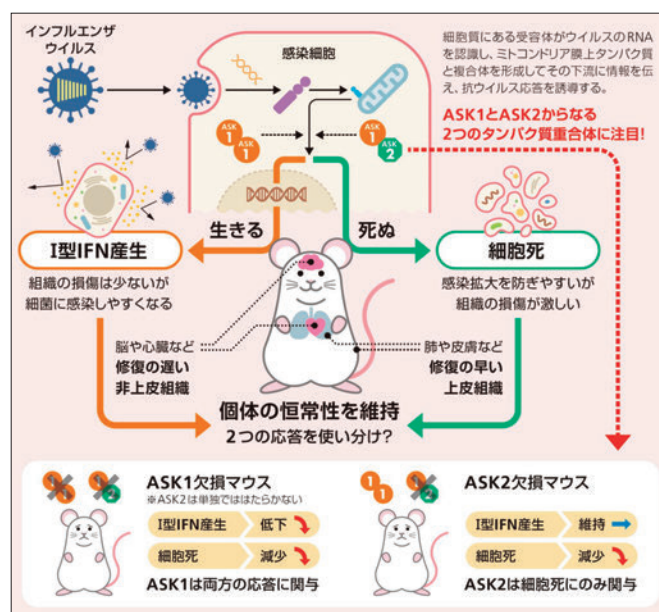
研究概要

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、感染の拡大を抑止する。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応答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）。



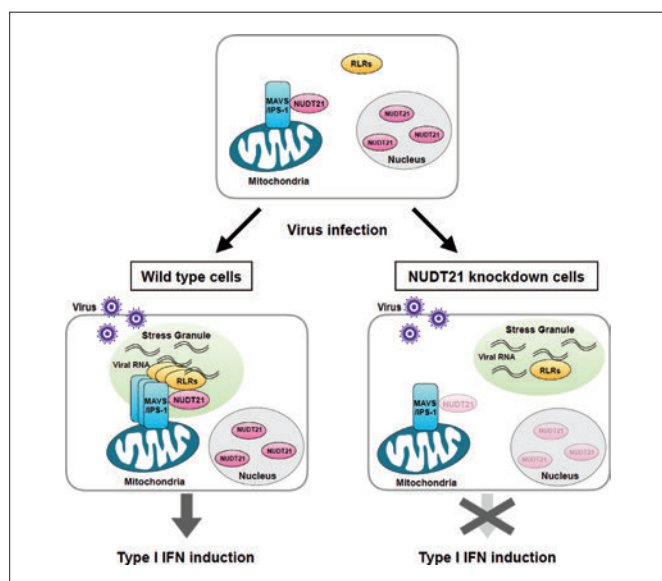
ウイルス感染細胞における応答の使い分け

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・博士（工学）
森本 菜央

分野所属教員

准教授・博士（工学）……………岡 崎 朋 彦
助教・博士（工学）……………森 本 菜 央

令和 4 年 6 月～令和 6 年 9 月までの代表論文 3 編

1. Aoyama-Ishiwatari S, Okazaki T*, Iemura 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

アレルギー、ウイルス感染症の予防効果や症状改善効果、美容効果および安眠効果を有する乳酸菌（プロバイオティクス）および機能性を高める乳酸菌由来の物質のスクリーニングを行い、その有効性とメカニズムを解析し、機能性標示食品の開発や創薬につなげる。

キーワード：シンバイオティクス、乳酸菌、ウイルス感染症、免疫疾患、フェムテック、花粉症

研究概要

感染症、アレルギー、炎症性疾患などの予防・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それらを合わせたシンバイオティクスを探索し、細胞試験、動物試験および機器分析によりその効果を評価する。花粉症モデルマウスにより花粉症の症状改善効果、作用機序及びその相乗効果を検証し、重要な健康問題の一つである花粉症治療への応用を目的とした有効なシンバイオティクスの開発を進めている。また、新規乳酸菌に対し、サイトカイン誘導性の評価およびインフルエンザ A ウイルス感染症の予防効果について検討を行った。その結果から、インフルエンザウイルス増殖抑制効果およびアトピー性皮膚炎や花粉症、自己免疫疾患などの予防・改善効果が明らかとなった。さらに、乳酸菌で発酵した豆乳中の大豆イソフラボン配糖体の濃度を LC-MS/MS で測定し、プロバイオティクスを活用することで女性ホルモンバランスを整えるフェムケア乳酸菌株の探索を行った。当研究室ではこれらの研究を通じて、プロバイオティクスやプレバイオティクスおよびそれらを合わせたシンバイオティクスを活用した疾病予防・治療への応用、女性の心身の健やかな活躍への貢献を目指している。

研究内容及び成果

新規乳酸菌によるサイトカイン誘導能の評価およびインフルエンザ A ウイルス感染の予防効果の判定

マウス由来の脾臓細胞を用いて、ブルーローズ由来乳酸菌 BRKS-6 のサイトカイン誘導能について評価した。BRKS-6 には、炎症性サイトカイン IL-17 の誘導能が認められなかった一方で、抗炎症性サイトカイン IL-27 の誘導能が認められた。そのため、BRKS-6 は、アトピー性皮膚炎や花粉症、自己免疫疾患など免疫抑制効果が求められる疾患の予防・治療に有効である

ことが示唆された。

また、免疫力活性化能を有する乳酸菌である *Enterococcus faecium* PTA-5844 WR (Ef-WR) は、インフルエンザ A ウイルス (IAV) に対して抗ウイルス活性を示し、Ef-WR の予防的経口投与が IAV に感染したマウスの症状を緩和する効果を示すことを証明した。ウイルス感染による体重減少は、Ef-WR 投与により抑制された。さらに、気管支肺胞洗浄液中のウイルス力価は、IAV 感染後 5 日目では Ef-WR 投与により低くなる傾向があった。IAV の感染に伴う肺における炎症性サイトカインの発現上昇は、Ef-WR 投与により減少した。また、肺組織における抗ウイルス関連遺伝子および抗酸化遺伝子の発現は、Ef-WR 投与によって増加した。これらの知見は、Ef-WR の投与が、抗ウイルス遺伝子および抗酸化遺伝子の発現を増強し、ウイルス複製を抑制することにより、IAV 感染の予防とマウスの症状を緩和する効果があることを示唆している。

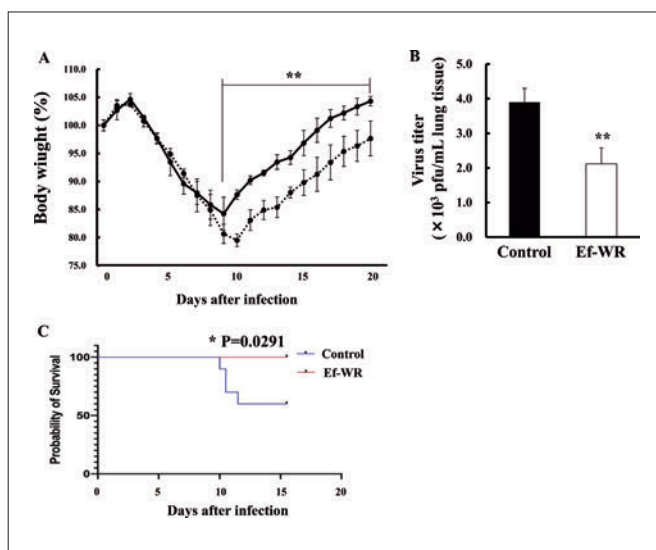


図 1

花粉症モデルマウスにおける 新規シンバイオティクスの症状改善効果

新規シンバイオティクスの効果を検証するため、スギ花粉症モデルマウスに植物性乳酸菌とシソ科植物に多く含有されるロスマリン酸を、単独または同時に経口投与し、花粉症の症状改善効果とその機序を解析した。花粉症モデルマウスとして、5週齢のBALB/c雄性マウスに、一次感作としてスギ花粉抗原であるCryj1とAl(OH)₃を3回腹腔内投与後、二次感作としてCryj1を連続的に10日間鼻腔内に投与することにより花粉症を発症させた。花粉症の症状であるくしゃみと鼻掻き行動は、単独投与群と比較して、同時投与群でより高い緩和効果を認めた。血清中のヒスタミン量は乳酸菌単独投与群と同時投与群で有意に減少した。単独投与群と比較して、同時投与群では、血清中のCryj1特異的IgE量が有意に減少し、免疫応答の中心的組織である脾臓中のIL-10、IFN- γ 及びFoxp3のmRNA発現量も有意に増加した。これら新規シンバイオティクスとロスマリン酸の同時投与は、より効果的に花粉症の症状を緩和することが示された。

【特許出願】

IgE受容体 α のmRNA発現量を抑制するアレルギーに効果的な乳酸菌とダイゼインの組成物（発明届出番号：P2023-078）

乳酸菌 *Pediococcus* sp. KB1 及びロスマリン酸を有効成分として含むアレルギー抑制剤（発明届出番号：P2024-117）

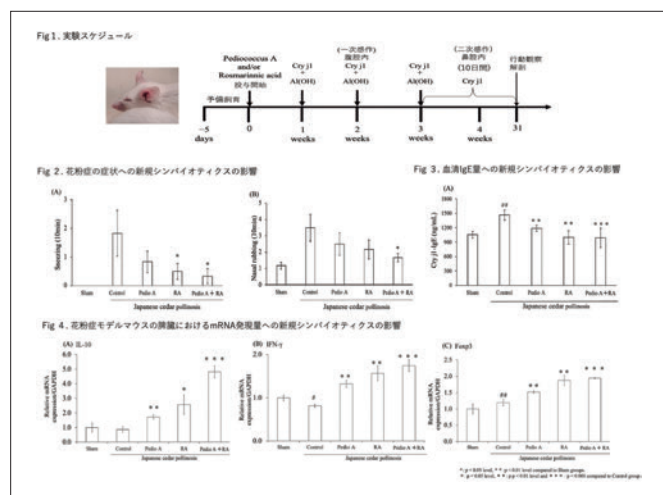


図 2

フェムテック製品の開発に向けた乳酸菌の選定

ホルモンバランスの乱れにより引き起こされる気分の落ち込み、イライラ、不安感などの女性特有の症状を緩和するため、大豆食品中のイソフラボン配糖体をヒト体内で効率的にアグリコン化する能力が高い乳酸菌を選定した。豆乳製品中における各乳酸菌のアグリコン化能について確認を行うため、定量対象をダイゼイン、ゲニステイン、ダイジンおよびゲニスチンとし、メタノール抽出した豆乳および豆乳発酵液の凍結乾燥サンプルをLC-MS/MSに供した。ダイゼインおよびゲニステインの濃度を比較した結果、乳酸菌株 A により増加したダイゼイン濃度は、豆乳と比較して平均で 23.2 倍、ゲニステイン濃度では 31.8 倍となり、乳酸菌株 3 種の比較では乳酸菌 A 株によって増加したダイゼインおよびゲニステインの濃度が最も高い結果となった。乳酸菌株 B では豆乳と比較しダイゼインが 10.0 倍、ゲニステインが 11.4 倍、乳酸菌株 C ではダイゼインが 2.04 倍、ゲニステインが 2.53 倍の濃度となった。これは、乳酸菌が豆乳中のダイジンおよびゲニスチンを資化したため発酵後のアグリコン濃度が上昇したと推察され、アグリコン産生能については乳酸菌株 A が最も強いことが明らかとなった。

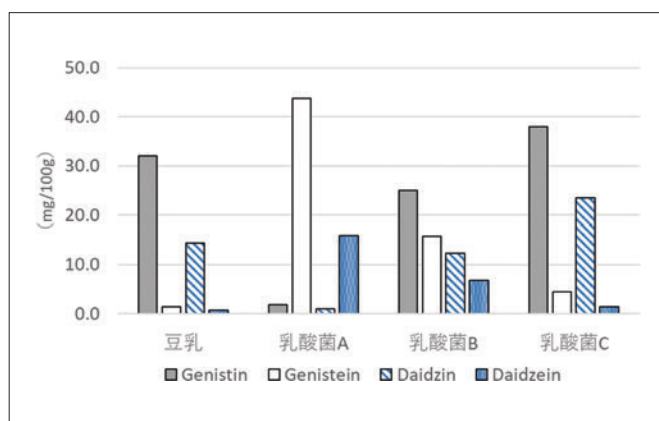


図 3

Teaching Staff



特任教授
佐藤 孝一



特任助教・博士(環境科学)
多田 深女

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・博士(環境科学)……………多田 深女

令和 4 年 6 月～令和 6 年 9 月までの代表論文 3 編

1. Kazunobu Baba, Akina Oomori, Tadaaki Miyzaki, Preventive effect of *Enterococcus faecalis* and β -glucan on the onset and exacerbation of symptoms of atopic dermatitis in mice. *Allergy and Immunology* 2023, Volume 7, Issue 3: 183-194. Doi: 10.3934/Allergy.2023013
2. 宮崎忠昭, 佐藤孝一, 嶋田貴志, 西平 順, 栗本成敬, 勝山(鏡) 豊代, 鹿角霊芝の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—. *薬理と治療*, Vol.50, Issue 4, 535-550, 2022
3. 宮崎忠昭. β -グルカンの免疫調節作用による感染症と癌の予防・治療. *医学と薬学* Vol.80, 6, 631-633, 2023

施設長(兼任)教授・博士(医学) **清野 研一郎**



研究課題

質の高い人道的な動物実験の推進 ウイルス性感染症の病原性発現機構に関する研究

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。

研究内容及び成果

質の高い人道的な動物実験の推進

質の高い動物実験の実施を可能にするために、以下の設備を保有し、管理を実施している。

ウイルス性感染症の病原性発現機構に関する研究

安全で適切な動物実験にとって実験動物の微生物学的コントロールは重要な問題である。感染症に感染することにより、どのように生体に病原性を発現し、出血熱や発癌などの致死的な転帰にもつながる病態となるのかを解明することを最終的な目的とする。そのため、本施設の BSL3 施設において、高病原性ウイルスである、COVID-19、ハンタウイルス、重症熱性血小板減少症候群ウイルスの研究を展開してきた。

- (1) COVID-19 の変異株の変異と病原性の変化についてハムスターモデルを用いて報告した。
- (2) スリランカのハンタウイルス感染状況の実態を明らかにするために、現地ウイルスに適した診断法を開発し、疫学調査を実施し、スリランカの国家的な問題となっている原因不明の慢性腎臓病の発症に、ハンタウイルス感染がリスクとなっていることを示した。
- (3) ハンタウイルスを原因とする腎症候性出血熱（HFRS）のマウスモデルを開発し、報告した。一般に、げっ歯類を宿主とする感染症はマウスに感染させても症状なく不顕性に耐過する。しかしながら、HFRS 症例の血液から分離されたウイルス株である KHFV5 を静脈内投与することにより、HFRS に特徴的な腎臓の髄質への出血および肝炎を再現することに成功した。高い感染価のウイルス血症を人工的に起こすことにより、症状が再現できたと考えられる。また、腎臓出血を呈さない KHF4 株との比較を実施した。細胞への侵入に関与する膜貫通付近の点変異が責任変異であり、強毒株は感染初期の肺でのウイルス増殖が高いことが明らかとなった。最終的に誘導された CTL がウイルスの排除に向かわずに炎症と出血傾向の増大につながっている可能性が示唆された、このモデルは、治療法の開発やワクチンの評価に有用であると考えられる。



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

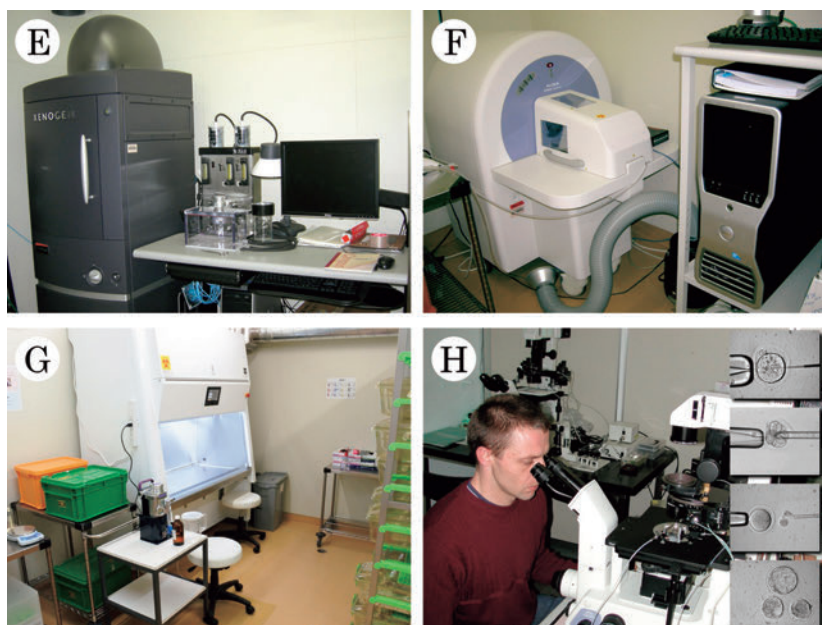


図 2. 動物実験施設の設備 2

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実験室

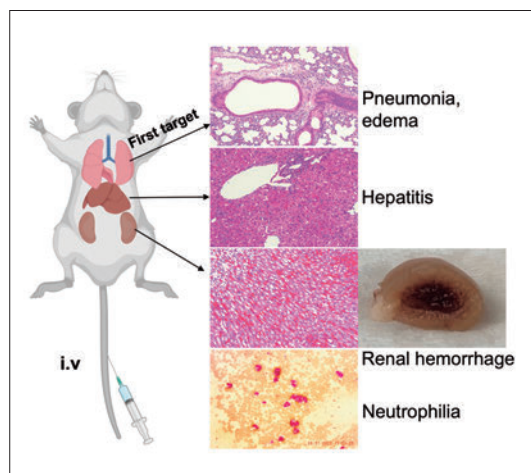


図 3. 腎症候性出血熱モデルマウスの確立

Teaching Staff



准教授・博士(獣医学)
吉松 組子

分野所属教員

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

令和 4 年 6 月～令和 6 年 9 月までの代表論文 3 編

1. Tamura T, Irie T, Deguchi S, Yajima H, Tsuda M, Nasser H, Mizuma K, Plianchaisuk A, Suzuki S, Uriu K, Begum MM, Shimizu R, Jonathan M, Suzuki R, Kondo T, Ito H, Kamiyama A, Yoshimatsu K, Shofa M, Hashimoto R, Anraku Y, Kimura KT, Kita S, Sasaki J, Sasaki-Tabata K, Maenaka K, Nao N, Wang L, Oda Y, Genotype to Phenotype Japan C, Ikeda T, Saito A, Matsuno K, Ito J, Tanaka S, Sato K, Hashiguchi T, Takayama K, Fukuhara T. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 variant. Nat Commun. 2024; 15(1): 1176. Epub 20240208.
2. Gamage CD, Nanayakkara S, Sarathkumara YD, Muthusinghe DS, Shimizu K, Arikawa J, Lokupathirige SMW, Nanayakkara N, Gunaratne L, Chandrajith R, Harada KH, Koizumi A, Yoshimatsu K. Hantavirus infection as a risk factor for chronic kidney disease of unknown aetiology (CKDu) and its prevalence in endemic areas of Sri Lanka since 2010 according to a retrospective serological analysis. J Med Microbiol. 2022; 71(12). 2022 年 12 月
3. Wei Z, Shimizu K, Nishigami K, Tsuda Y, Sarathkumara Y, Muthusinghe DS, Gamage CD, Granathne L, Lokupathirige SMW, Nanayakkara N, Arikawa J, Kikuchi F, Tanaka-Taya K, Suzuki M, Morikawa S, Arai S, Yoshimatsu K. Pathological Studies on Hantaan Virus-Infected Mice Simulating Severe Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. Viruses. 2022; 14(10). Epub 20221013. 2022 年 10 月

センター長(兼任)教授・博士(医学) 園下 将大



研究課題

共同利用・共同研究拠点事業支援とプロジェクト研究の実施

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

研究概要

(1) 共同利用・共同研究拠点事業支援

北海道大学遺伝子病制御研究所は、文部科学省共同利用・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、H24年より)」として認定され、

(1) 感染癌関連学術コミュニティに共同研究の場を提供し、(2) 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が目的です。さらに、新型コロナウイルス感染症の衛生検査所としても機能してきました。感染癌研究拠点の主な事業は、4点あり(1) 共同研究および共同研究集会の公募と実施と(2) リエゾンラボ活動のサポート、(3) 若手研究者支援：北大部局横断シンポジウム運営や東市郎基金を使用した渡航サポート、さらに、(4) 新型コロナウイルス対策：衛生検査所の業務サポート、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です。それぞれの取り組みの詳細を以下に記載します。

(1) 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：

本研究所の研究者が提案した13の課題に対して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。感染癌センターでは、これらの共同研究のために、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 を配備している。また、研究集会は本研究所の研究者が大型の外部資金を獲得するために提案する感染癌関連の学会、シンポジウムなどを

サポートする。

- (2) リエゾンラボの運営のサポート：感染癌誘導過程である感染、癌化、免疫反応、炎症誘導の4つ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年度から組織し、それぞれのラボの長はそれぞれ感染(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)で国内外の大学、企業を含む施設と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：GATCHA」を設置し活動している。
- (3) 若手研究者支援：海外の感染癌の研究会、学会発表サポート、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運営サポートや元研究所長の東市郎先生からの寄付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の運営を実施している。

新型コロナウイルスのPCR検査の衛生検査所業務のサポートを実施している。また、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も実施している。さらに、北海道大学病院産婦人科と共同で子宮頸癌研究や新型コロナウイルス感染症のサイトカインストーム研究を研究所プロジェクト研究として実施している。

研究内容及び成果

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

世界保健機構によると、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感染による子宮頸がん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の問題となっている。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陽性子宮頸がんの診断・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。これまでに生検材料18検体、病理材料10検体を解析し、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、癌組織の免疫染色により、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。現在得られている結果では、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。また、子宮頸がん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（図1）。今後、検体数を増やし、臨床情報との相関解析を行う。

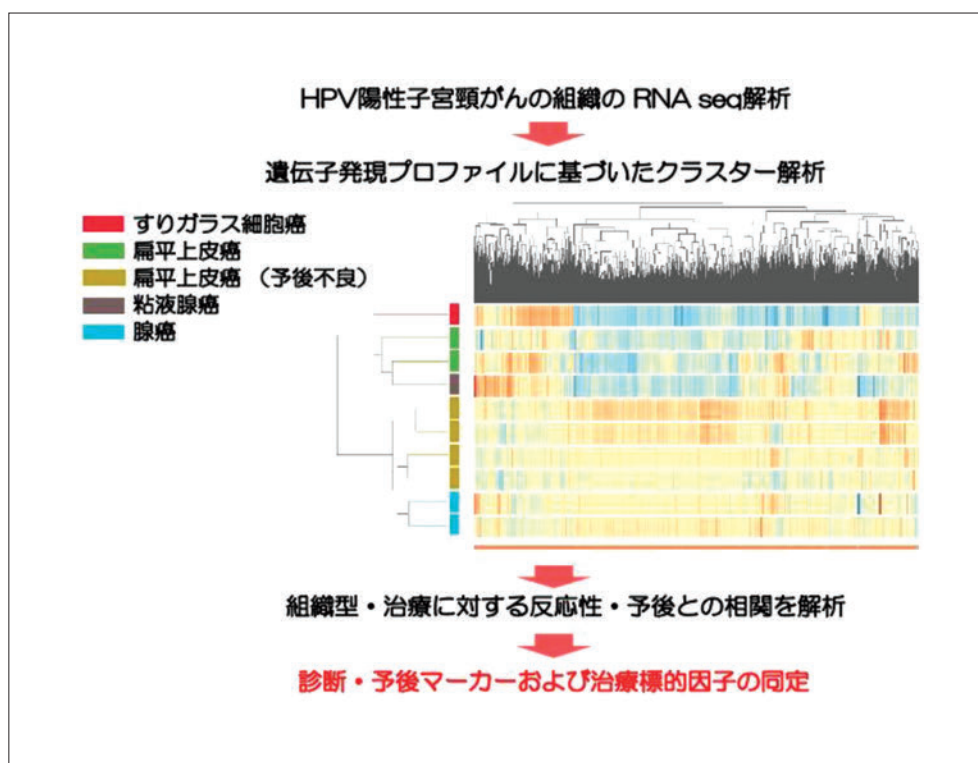


図1 HPV陽性感染癌の遺伝子発現解析と予防、治療標的分子の同定

ピロリ菌による胃癌発症機構の研究

感染癌研究センターには畠山昌則教授（クロスアポイントメント）が所属し胃癌の原因であるヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）の研究を実施している。ピロリ菌は人の胃粘膜に棲息するグラム陰性桿菌であり、世界の総人口の約半数に感染していると推定される。ピロリ菌は *cagA* 遺伝子を保有する菌株と保有しない菌株に大別されるが、*cagA* 遺伝子を保有する *cagA* 陽性ピロリ菌の慢性感染は胃癌のリスク因子として広く知られている。胃癌は全世界部位別癌死亡の第 4 位を占めるが、日本を含む東アジアで特に罹患率の高い癌である。また、胃癌のリスク因子として遺伝要因も知られているが、ピロリ菌感染と遺伝要因を統合した胃癌のリスク評価については検討されていなかった。そこで、日本人の胃癌患者と非癌対照者を対象とした世界最大規模のゲノム解析を行なった。その結果、遺伝性乳癌・卵巣癌などのリスクと関連することが知られている *BRCA1*・*BRCA2* 遺伝子を含む 9 個の遺伝子が胃癌リスクに関連することが明らかとなった。さらに、これら 9 個の胃癌関連遺伝子の病的バリエーションとピロリ菌感染を統合的に解析したところ、相同組換え修復に関わる遺伝子群（*ATM*、*BRCA1*、*BRCA2*、*PALB2*）の病的バリエーション保持者がピロリ菌感染者でもある場合、胃癌リスクが著しく増大することが判明した（図 2）。よって、相同組換え修復に関わる遺伝子群の病的バリエーション保持者では、ピロリ菌除菌による胃癌予防効果がより顕著であることが示唆される。本研究の成果は、胃癌診断の精度向上、原因遺伝子を標定とした治療法開発、より適切な胃癌の予防対策など、胃癌のゲノム医療の構築に寄与することが期待される。

Teaching Staff



特任教授・博士（医学）
畠山 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 恒司



（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

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）	畠山 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 恒 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	

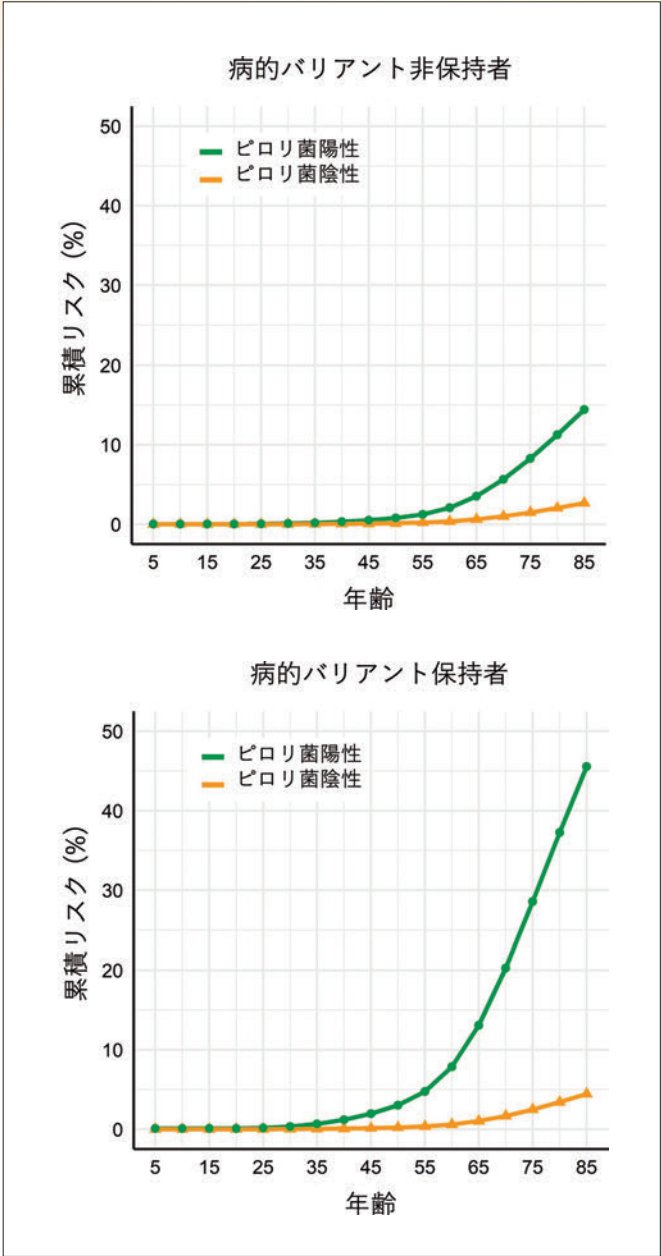


図 2 相同組換え修復に関わる遺伝子群の病的バリエーション保持の有無と胃癌の累積リスク

令和 4 年 6 月～令和 6 年 9 月までの代表論文 3 編

1. *Helicobacter pylori*, Homologous-Recombination Genes, and Gastric Cancer. Usui, Y., Taniyama, Y., Endo, M., Koyanagi, Y. N., Kasugai, Y., Oze, I., Ito, H., Imoto, I., Tanaka, T., Tajika, M., Niwa, Y., Iwasaki, Y., Aoi, T., Hakoizaki, N., Takata, S., Suzuki, K., Terao, C., Hatakeyama, M., Hirata, M., Sugano, K., Yoshida, T., Kamatani, Y., Nakagawa, H., Matsuda, K., Murakami, Y., Spurdle, A.B., Matsuo, K., Momozawa, Y. *New Eng. J. Med.* 388(13): 1181-1190 (2023)
2. Diet-mediated constitutive induction of novel IL-4+ ILC2 cells maintains intestinal homeostasis in mice. Cui, W., Nagano, Y., Morita, S., Tanoue, T., Yamane, Ishikawa, K., Sato, T., H., Kubo, M., Hori, S., Taniguchi, T., Hatakeyama, M., Atarashi, K. and Honda, K. *J. Exp. Med.* 2(5): 684-700 (2023)
3. The *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein disrupts Wnt/PCP signaling and promotes hyperproliferation of pyloric gland base cells. Takahashi-Kanemitsu, A., Lu, M., Knight, C. T., Yamamoto, T., Hayashi, T., Mii, Y., Ooki, T., Kikuchi, I., Kikuchi, A., Barker, N., Susaki, E. A., Taira, M., Hatakeyama, M. *Sci. Signal.* 16(794): eabp9020 (2023)

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、大学院生命科学院及び大学院国際感染症学院を担当し、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、生命科学院修士課程及び博士後期課程並びに国際感染症学院博士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。

令和6年度

科目名	課程区分	担当教員
基本医学総論（幹細胞生物学）	M	近藤 亨 孫 ユリ 及川 尚人
医学総論（幹細胞生物学）	D	近藤 亨 孫 ユリ 及川 尚人
基本医学研究（幹細胞生物学教室）	M	近藤 亨 孫 ユリ 及川 尚人
基盤医学研究（幹細胞生物学教室）	D	近藤 亨 孫 ユリ 及川 尚人
基本医学総論（分子神経免疫学）	M	村上 正晃 北條慎太郎 橋本 茂
医学総論（分子神経免疫学）	D	村上 正晃 北條慎太郎 橋本 茂
基本医学研究（分子神経免疫学教室）	M	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）	D	村上 正晃 北條慎太郎 橋本 茂
基本医学総論（がん制御学）	M	園下 将大 大塩 貴子 山村 凌大
医学総論（がん制御学）	D	園下 将大 大塩 貴子 山村 凌大
基本医学研究（がん制御学教室）	M	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）	D	園下 将大 大塩 貴子 山村 凌大
基本医学総論（免疫生物学）	M	清野研一郎 和田はるか 森 淳祐
医学総論（免疫生物学）	D	清野研一郎 和田はるか 森 淳祐
基本医学研究（免疫生物学教室）	M	清野研一郎 和田はるか 森 淳祐
基盤医学研究（免疫生物学教室）	D	清野研一郎 和田はるか 森 淳祐
基本医学総論（生命分子機構学）	M	野田 展生 藤岡 優子 能代 大輔
医学総論（生命分子機構学）	D	野田 展生 藤岡 優子 能代 大輔
基本医学研究（生命分子機構学教室）	M	野田 展生 藤岡 優子 能代 大輔
基盤医学研究（生命分子機構学教室）	D	野田 展生 藤岡 優子 能代 大輔
医療薬学特論	M	太田 信哉 岡崎 朋彦 紙谷 尚子
人獣共通感染症制御学特論	D	吉松 組子
人獣共通感染症対策専門特論	D	吉松 組子
研究倫理演習	D	吉松 組子
生物化学 A（Ⅱ）	M	茂木 文夫 高岡 晃教
基礎生物化学特論	M	茂木 文夫 高岡 晃教
先端総合化学特論Ⅱ (Introduction to Basic Biological Chemistry)	D	茂木 文夫 高岡 晃教
生命科学研究	M	岡崎 朋彦
生命科学論文講読Ⅰ	M	岡崎 朋彦
生命科学論文講読Ⅱ	M	岡崎 朋彦
生命科学実習	M	岡崎 朋彦

北海道大学配置図



北海道大学遺伝子病制御研究所概要

2024-2025

令和6年12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

HOKKAIDO UNIVERSITY

Institute for Genetic Medicine

2024-2025

