

CANCER RESEARCH INSTITUTE

金沢大学がん進展制御研究所概要 2011



金沢大学がん進展制御研究所概要目次

Cancer Research Institute Contents

金沢大学がん進展制御研究所概要目次

はじめに Preface	1
沿革 Historical Chart	2~3
歴代所長 Successive Directors	4
機構 Organization	5
職員数 Number of Staff	5
研究活動 Research Activities	
がん幹細胞研究プログラム Cancer and Stem Cell Research Program	6~7
遺伝子・染色体構築研究分野 Division of Molecular Genetics	8
腫瘍遺伝学研究分野 Division of Genetics	9
腫瘍分子生物学研究分野 Division of Oncology and Molecular Biology	10
がん幹細胞探索プロジェクト Exploratory Project on Cancer Stem Cells	11
がん微小環境研究プログラム Cancer Microenvironment Research Program	12~13
細胞機能統御研究分野 Division of Molecular Virology and Oncology	14
分子生体応答研究分野 Division of Molecular Bioregulation	15
免疫炎症制御研究分野 Division of Immunology and Molecular Biology	16
腫瘍動態制御研究分野 Division of Tumor Dynamics and Regulation	17
がん分子標的探索プログラム Cancer Molecular Target Exploration Program	18~19
ゲノム分子病態研究分野 Division of Molecular Pathology	20
シグナル伝達研究分野 Division of Molecular Cell Signaling	21
腫瘍制御研究分野 Division of Translational and Clinical Oncology	22
機能ゲノミクス研究分野 Division of Functional Genomics	23
がん分子標的医療開発プログラム Cancer Therapeutics Development Program	24
腫瘍内科／腫瘍外科研究分野 Division of Medical Oncology／Surgical Oncology	25
中央実験施設 Central Research Resource Branch	26~27
共通施設 Central Facilities	
自動セルソーター等 Automated Cell Sorter	28~29
基礎統計 Foundation Statistics	
決算額(運営費交付金)等	30
Settlement of accounts for Each Year (Subsidy from the National Government)	
教育活動 Educational Activities	
大学院生・研究生数 Graduate Students and Research Students	31
交流協定校 Partner Universities and Faculties	31
各種シンポジウム開催状況 Research Activities	32~33
所在地 Campus Locations	

はじめに Preface



本研究所は、がんに関わる研究所としては文部科学省唯一の機関として、昭和42年に臨床研究部門を含む8研究部門制で設立され、その後順次整備を行い、10部門制となりました。平成9年度に3大部門制に拡大改組するとともに、新規抗がん治療法などの開発を目指す“分子標的薬剤開発センター”を設置しました。この間、本研究所では、がん転移に関わるタンパク分解酵素の発見、がんの病態成立に密接に関与しているケモカイン・アポトーシス・血管新生因子の機能解明を始めとした基礎研究に大きな成果を挙げるとともに、新規の抗がん剤の開発にも力を注いできました。

近年がん研究に対して、基礎研究の成果を診断・治療法の開発に結びつける努力が、一層強く求められています。本研究所におきましては、このような社会的要請に応えるべく、今日のがん診療において未解決な点が多い、“転移”“薬剤耐性”などの、がんの「悪性進展」過程の克服を目指した体制づくりの一環として、平成18年度に3大部門1センターから2大部門2センターへと改組いたしました。さらに平成22年4月には、基礎研究分野の角間地区への移転と軌を一にして、がん細胞の源である「がん幹細胞」とがん組織中の「微小環境」の実態解明を通して、“転移”“薬剤耐性”に代表されるがんの「悪性進展」過程克服を目指した「がんの細胞社会学の創出事業」を、文部科学省の特別経費にて開始いたしました。さらに、これらの研究を機動的に進めるために、「がん幹細胞研究プログラム」「がん微小環境研究プログラム」「がん分子標的探索プログラム」「がん分子標的医療開発プログラム」の4プログラム制へと改組いたしました。研究所の使命を一層明確にするために、平成23年4月より「金沢大学がん進展制御研究所」へと改称いたしました。

金沢大学全体が目標として掲げている「東アジアの知の拠点」形成の一環として、がんの「悪性進展」過程の国際的な研究拠点の形成を目指して、平成20年度よりがんの「悪性進展」過程に関わる共同研究を全国公募にて行ってきました。平成22年7月にばがんの転移・薬剤耐性に関わる先導的共同研究拠点として文部科学省より認定され、平成23年4月より共同利用・共同研究拠点として活動を開始いたしました。

本研究所では、これまでも臨床医から理工系出身者までの幅広い分野の研究者を結集して、転移・薬剤耐性の克服を目指す研究を推進してまいりました。共同利用・共同研究拠点の認定を契機に、さらに一層幅広い分野の研究者の連携のもと、がんの「悪性進展」過程の国際的な研究拠点の形成を目指すとともに、がんの「悪性進展」過程の克服に繋がる研究の推進に向けて、教職員一同取り組んでいます。

平成23年度の金沢大学がん進展制御研究所概要を刊行するにあたり、一層のご理解・御支援をお願い申し上げます。

金沢大学がん進展制御研究所長 向田直史

Kanazawa University Cancer Research Institute was founded as the only cancer research institute of the Ministry of Education in 1967. Cancer Research Institute started with 8 departments including clinical section, and was later expanded to 10 departments. In 1997, the former departmental structure was replaced with a super-department structure and Center for the Development of Molecular-targeted Drugs was established. Since its establishment, our institute has been producing epoch-making achievements such as the discovery of proteinases, elucidation of function of chemokines, apoptosis, and angiogenic factors, and development of novel anti-cancer drugs.

Recently, in cancer research, more endeavors are required to translate the achievements in basic research to clinics. Thus, with the aim of overcoming unsolved clinical situations in cancer, such as metastasis and drug resistance, Cancer Research Institute was reorganized to establish 2 fundamental departments and 2 centers in 2006. In April 2010, when basic research groups moved to a new building in Kakuma Campus, we launched a novel research project, "Cell Sociology of Cancer", where we are trying to elucidate cancer stem cell and tumor microenvironment, in order to conquer metastasis and drug resistance. Concurrently, with the intention of putting forward this project, our institute has been reorganized to establish 4 programs; "Cancer and Stem Cell Research Program", "Cancer Microenvironment Research Program", "Cancer Molecular Target Exploration Program", and "Cancer Therapeutics Development Program".

In order to fulfill Kanazawa University's aim to serve as the stronghold of intellect in East Asia, our institute implemented research collaboration program since 2008. In July 2010, our institute was authorized by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of the Japanese Government as the Joint Usage/Research Center on Metastasis and Drug Resistance and started the Joint Usage/Research Center Program in April 2011.

In Cancer Research Institute, researchers from a variety of fields including natural science, engineering, and clinical medicine have assembled to establish a cutting-edge research locus, to prevail over metastasis and drug resistance. With the authorization as the Joint Usage/Research Center, all members in the institute are endeavoring to widen collaboration with researchers in a wide variety of fields, to establish an international center of excellence on metastasis and drug resistance and to eventually promote research for conquering these conditions.

With the publication of the 2011 Kanazawa University Cancer Research Institute Outline, I would like to request your continuous support and understanding.

Naofumi MUKAIDA, M.D., Ph.D.
Director, Cancer Research Institute

沿革

Historical Chart

■結核研究所 Tuberculosis Research Institute

1940. 12. 6	金沢医科大学に「結核の化学療法に関する研究」のため結核研究施設が設置された。	Tuberculosis Research Facility was established in School of Medicine for "the study of chemotherapy of tuberculosis".
1942. 3. 20	金沢医科大学附属結核研究所となり「結核の予防及び治療に関する学理並びにその応用研究」を目的とし、薬理製剤、細菌免疫及び化学の3研究部門に増設された。	Tuberculosis Research Institute was established by expanding the Facility. Three departments, Department of Pharmaceutics, Department of Microbial Immunology and Department of Chemistry, opened for "the basic and applied research for the prevention and treatment of tuberculosis".
1947. 7. 3	金沢市泉本町に診療部門が増設された。	Department of Medical Examination and Treatment opened in Izumi-honmachi, Kanazawa.
1949. 5. 31	金沢大学附置の結核研究所となった。	The Tuberculosis Research Institute was attached Kanazawa University.
1963. 3. 18	薬理製剤部門が薬理部門に、診療部門が臨床部門に研究部門名が変更された。	Two departments were renamed ; Department of Pharmaceutics to Department of Pharmacology, Department of Medical Examination and Treatment to Department of Clinic.
1963. 4. 1	病態生理部門が増設された。	Department of Pathophysiology opened.
1964. 4. 1	臨床部門の診療施設が結核研究所附属病院に改称された。	Clinical facility of the Department of Clinic renamed as Tuberculosis Research Institute Hospital.
1967. 3.	臨床部門及び附属病院が金沢市米泉町に新築移転された。	The Department of Clinic and the Tuberculosis Research Institute Hospital moved to Yoneizumi-machi, Kanazawa.

■医学部附属癌研究施設 Cancer Research Facility, School of Medicine

1961. 4. 1	医学部に「癌の基礎生物学的研究」のため附属癌研究施設が新設され、研究部門は生化学部門が設置された。	Cancer Research Facility was established in School of Medicine for "the basic biological study of cancer". Department of Biochemistry opened.
1964. 4. 1	ウイルス部門が増設された。	Department of Virology opened.
1966. 4. 5	分子免疫部門が増設された。	Department of Molecular Immunology opened.

■がん研究所 Cancer Research Institute

1967. 6. 1	「がんに関する学理及びその応用の研究」を目的に、結核研究所と医学部附属癌研究施設が統合され金沢大学がん研究所となり、分子生物、ウイルス、分子免疫、免疫生物、病態生理、薬理、化学療法及び臨床の8研究部門が設置された。 結核研究所附属病院は、がん研究所附属病院に改称された。	Cancer Research Institute was established combining the Tuberculosis Research Institute and the Cancer Research Facility. The institute started with eight departments ; Molecular Biology, Virology, Molecular Immunology, Immunology, Pathophysiology, Pharmacology, Experimental Therapeutics and Clinic. Tuberculosis Research Institute Hospital was renamed as Cancer Research Institute Hospital.
1968. 6. 1	生物物理部門が増設された。	Department of Biophysics opened.
1969. 4. 3	基礎研究系の研究棟が金沢市宝町に新築移転された。	A new building for basic research departments moved to Takara-machi, Kanazawa.
1977. 4. 18	外科部門が増設され、臨床部門が内科部門に研究部門名が変更された。	Department of Surgery opened. Department of Clinic was renamed as Department of Internal Medicine.

1983. 3. 30	附属病院に管理棟(軽量鉄骨)及び渡り廊下が増築された。	An office building was built for the Cancer Research Institute Hospital.
1997. 4. 1	10部門を3大部門(14研究分野)1センターに改組し、腫瘍分子科学、細胞制御、腫瘍制御の3大部門及び分子標的薬剤開発センターを置く。	Ten departments were reorganized to be three departments (consist 14 divisions) and one center. Department of Molecular Oncology, Department of Molecular and Cellular Biology, Department of Basic and Clinical Oncology and Center for the Development of Molecular Target Drugs opened.
2001. 4. 1	附属病院は医学部附属病院と統合された。	The Hospital was merged with the University Hospital.
2006. 4. 1	3大部門(14研究分野)1センターを2大部門2センターに改組し、がん分子細胞制御研究部門、がん病態制御研究部門の2大部門及びがん幹細胞研究センター、分子標的がん医療研究開発センターを置く。	Three departments (consist 14 divisions) and one center were reorganized to be two departments and two center. Department of Molecular Cancer Cell Biology, Department of Cancer Biomedicine, Center for Cancer and Stem Cell Research and Molecular and Cellular Targeting Translational Oncology Center opened.
2010. 3.	基礎研究系の研究棟が金沢市角間町に新築移転された。	A new building for basic research departments moved to Kakuma-machi, Kanazawa.
2010. 4. 1	2大部門2センターを4プログラムに改組し、がん幹細胞研究プログラム、がん微小環境研究プログラム、がん分子標的探索プログラム及びがん分子標的医療開発プログラムを置く。	Two departments and two centers were reorganized to be four programs. Cancer and Stem Cell Research Program, Cancer Microenvironment Research Program, Cancer Molecular Target Exploration Program and Cancer Therapeutics Development Program opened.
2010. 7.	「がんの転移・薬剤耐性に関わる先導的共同研究拠点」として文部科学省より認定された。	Cancer Research Institute was authorized by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of the Japanese Government as the Joint Usage/Research Center on Metastasis and Drug Resistance.

■がん進展制御研究所 Cancer Research Institute

2011. 4. 1	がん研究所は、がん進展制御研究所に改称された。共同利用・共同研究拠点として活動を開始した。	The name of Cancer Research Institute in Japanese was changed. The Joint Usage/Research Center Program started.
------------	---	---

歴代所長

Successive Directors

■歴代研究所長・研究施設長 Successive Directors

1942. 4. 8～1954. 3. 31	石坂 伸吉	結核研究所長	ISHIZAKA, Shinkichi	Director of Tuberculosis Research Institute
1954. 4. 1～1954. 6. 30	戸田 正三	結核研究所長事務取扱	TODA, Shozo	Acting Director of Tuberculosis Research Institute
1954. 7. 1～1958. 6. 30	岡本 肇	結核研究所長	OKAMOTO, Hajime	Director of Tuberculosis Research Institute
1958. 7. 1～1961. 6. 30	柿下 正道	"	KAKISHITA, Masamichi	"
1961. 7. 1～1962. 6. 30	斎藤 幸一郎	"	SAITO, Koichiro	"
1962. 7. 1～1966. 6. 30	石崎 有信	"	ISHIZAKI, Arinobu	"
1966. 7. 1～1967. 5. 31	伊藤 亮	"	ITOU, Ryo	"
1961. 4. 1～1967. 5. 31	岡本 肇	癌研究施設長	OKAMOTO, Hajime	Director of Cancer Research Institute
1967. 6. 1～1967. 8. 14	岡本 肇	がん研究所長事務取扱	OKAMOTO, Hajime	Acting Director of Cancer Research Institute
1967. 8. 15～1968. 3. 31	岡本 肇	がん研究所長	OKAMOTO, Hajime	Director of Cancer Research Institute
1968. 4. 1～1971. 3. 31	石川 太刀雄丸	"	ISHIKAWA, Tachiomaru	"
1971. 4. 1～1975. 1. 30	伊藤 亮	がん研究所長事務取扱	ITOU, Ryo	Acting Director of Cancer Research Institute
1975. 1. 31～1978. 4. 1	伊藤 亮	がん研究所長	ITOU, Ryo	Director of Cancer Research Institute
1978. 4. 2～1982. 4. 1	越村 三郎	"	KOSHIMURA, Saburo	"
1982. 4. 2～1984. 4. 1	倉田 自章	"	KURATA, Yoriaki	"
1984. 4. 2～1988. 3. 31	波田野 基一	"	HATANO, Motoichi	"
1988. 4. 1～1990. 3. 31	右田 俊介	"	MIGITA, Shunsuke	"
1990. 4. 1～1993. 3. 31	亀山 忠典	"	KAMEYAMA, Tadanori	"
1993. 4. 1～1997. 3. 31	高橋 守信	"	TAKAHASHI, Morinobu	"
1997. 4. 1～2001. 3. 31	磨伊 正義	"	MAI, Masayoshi	"
2001. 4. 1～2005. 3. 31	山本 健一	"	YAMAMOTO, Ken-ichi	"
2005. 4. 1～2009. 3. 31	佐藤 博	"	SATO, Hiroshi	"
2009. 4. 1～2011. 3. 31	向田 直史	"	MUKAIDA, Naofumi	"
2011. 4. 1～	向田 直史	がん進展制御研究所長	MUKAIDA, Naofumi	"

■歴代附属病院長 Successive Directors of the Institute Hospital

1964. 4. 1～1965. 7. 31	水上 哲次	結核研究所附属病院長	MIZUKAMI, Tetsuji	Director of Tuberculosis Research Institute Hospital
1965. 8. 1～1966. 2. 1	石崎 有信	"	ISHIZAKI, Arinobu	"
1966. 2. 1～1967. 6. 1	倉金 丘一	"	KURAKANE, Kyuichi	"
1967. 6. 1～1982. 4. 20	倉金 丘一	がん研究所附属病院長	KURAKANE, Kyuichi	Director of Cancer Research Institute Hospital
1982. 4. 20～1983. 1. 31	磨伊 正義	がん研究所附属病院長事務取扱	MAI, Masayoshi	Acting Director of Cancer Research Institute Hospital
1983. 2. 1～1991. 1. 31	磨伊 正義	がん研究所附属病院長	MAI, Masayoshi	Director of Cancer Research Institute Hospital
1991. 2. 1～1993. 1. 31	澤武 紀雄	"	SAWABU, Norio	"
1993. 2. 1～1997. 1. 31	磨伊 正義	"	MAI, Masayoshi	"
1997. 2. 1～2001. 3. 31	澤武 紀雄	"	SAWABU, Norio	"
2001. 4. 1～2001. 9. 30	澤武 紀雄	がん研究所附属病院長を命ずる	SAWABU, Norio	"

■附属がん幹細胞研究センター長 Center for Cancer and Stem Cell Research

2006. 4. 1～2009. 3. 31	向田 直史	MUKAIDA, Naofumi
2009. 4. 1～2010. 3. 31	平尾 敦	HIRAO, Atsushi

■附属分子標的がん医療研究開発センター長 Molecular and Cellular Targeting Translational Oncology Center

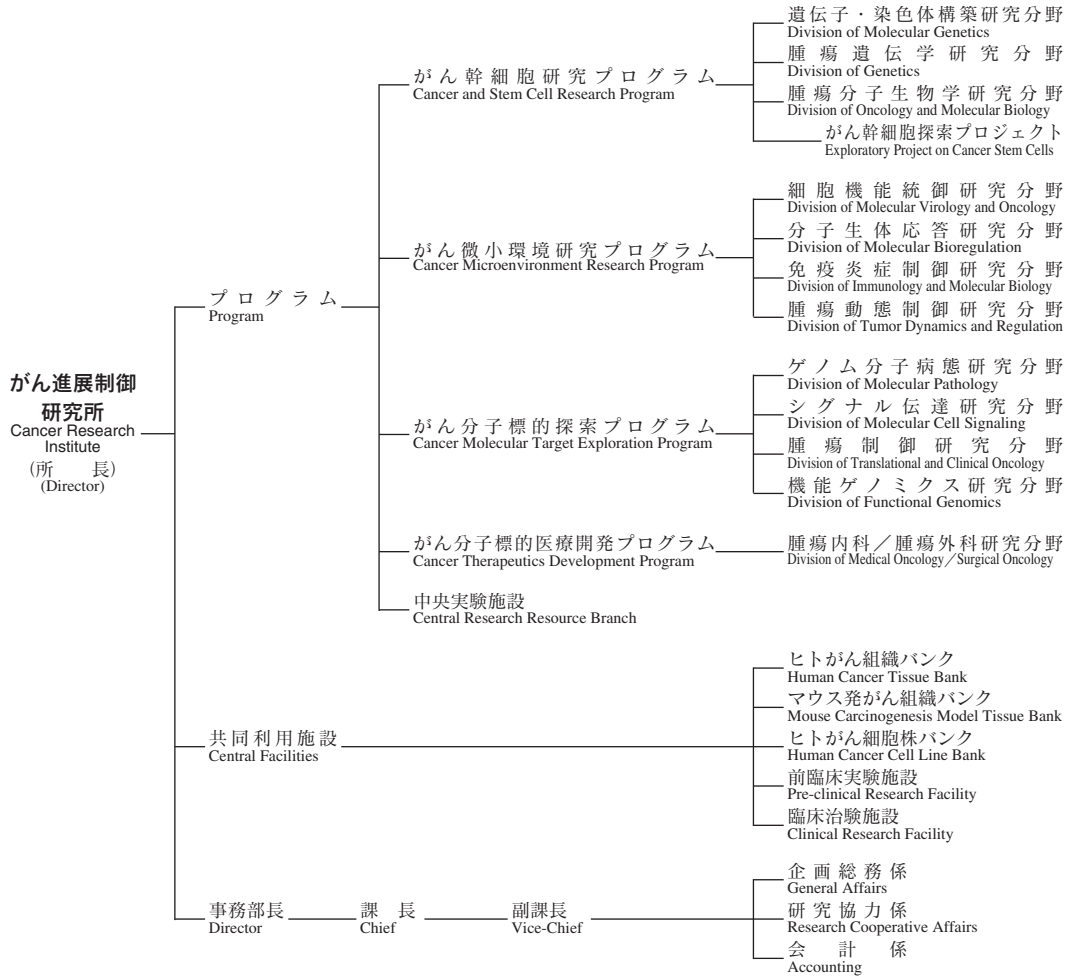
2006. 4. 1～2010. 3. 31	源 利成	MINAMOTO, Toshinari
------------------------	------	---------------------

■名誉教授 Professor Emeritus

倉田 自章	高橋 守信	KURATA, Yoriaki	TAKAHASHI, Morinobu
佐々木 琢磨	村上 清史	SASAKI, Takuma	MURAKAMI, Seishi
澤武 紀雄	原田 文夫	SAWABU, Norio	HARADA, Fumio

機 構

Organization



職 員 数

Number of Staff

平成23年7月1日現在

教授 Professors	准教授 Associate Professors	講師 Lecturers	助教 Assistant Professors	計 Total	特任教員 Professors	合計 Grand Total
12	6	0	20	38	4	42

がん幹細胞研究プログラム

Cancer and Stem Cell Research Program

■ 遺伝子・染色体構築研究分野 Division of Molecular Genetics



教授 平尾 敦
Professor
HIRAO, Atsushi



助教 田所 優子
Assistant Professor
TADOKORO, Yuko



助教 星居 孝之
Assistant Professor
HOSHII, Takayuki

■ 腫瘍遺伝学研究分野 Division of Genetics



教授 大島 正伸
Professor
OSHIMA, Masanobu



助教 大島 浩子
Assistant Professor
OSHIMA, Hiroko



助教 石川 智夫
Assistant Professor
ISHIKAWA, Tomo-o



特任助手 直井 国子
Assistant
NAOI, Kuniko

■ 腫瘍分子生物学研究分野 Division of Oncology and Molecular Biology



教授 高橋 智聡
Professor
TAKAHASHI, Chiaki



助教 木戸 敬治
Assistant Professor
KIDO, Yukiharu



助教 SHAMMA AWAD
Assistant Professor

■ がん幹細胞探索プロジェクト Exploratory Project on Cancer Stem Cells



准教授 仲 一仁
Associate Professor
NAKA, Kazuhito



助教 大田 久美子
Assistant Professor
OHTA, Kumiko

遺伝子・染色体構築研究分野

Division of Molecular Genetics

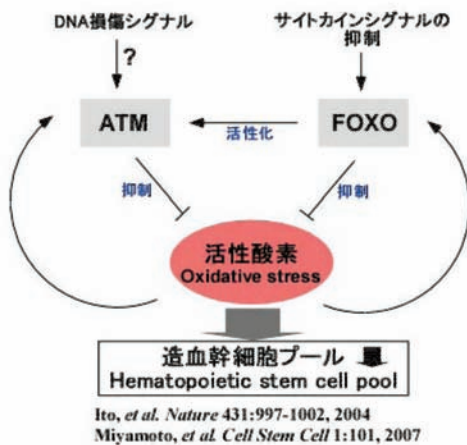
幹細胞とは、各組織あるいは細胞の源となる細胞であり、多系統の細胞に分化する“多分化能”と幹細胞を再び作る“自己複製能”を持つ細胞と定義される細胞である。幹細胞プールが個体の生涯に亘って維持され続けるためには、自己複製能を適切に制御する必要がある。我々は、これまでDNA損傷応答やPI3K-AKT経路に関与する分子が幹細胞の自己複製に重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。このことは、老化や発がんのメカニズムと幹細胞制御の共通性を示唆するものである。

近年、がん組織中に、幹細胞的役割を持つ“がん幹細胞”の存在が示され、がん治療の真の標的細胞として注目されている。正常幹細胞とがん幹細胞の共通および相違点を見極めることによって、がんの根治を目指した新たな治療法の開発に寄与できると考えられる。

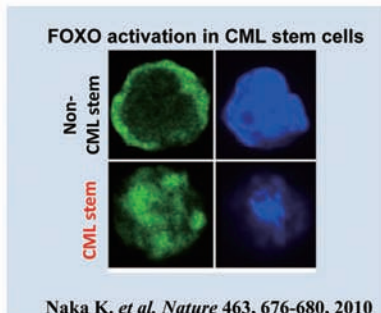
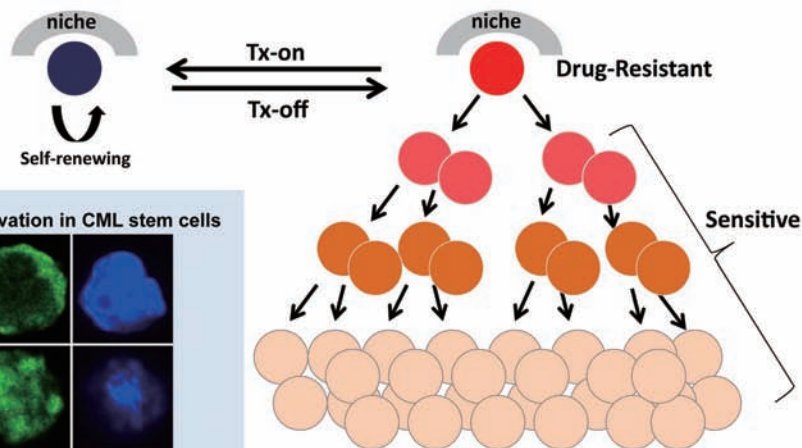
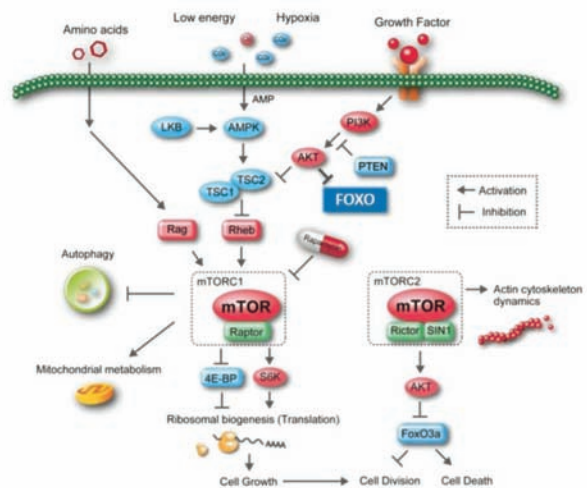
Stem cells are defined as cells that have the ability to perpetuate through self-renewal, and develop into mature cells of a particular tissue through differentiation. Appropriate controls of stem cell functions are critical for maintaining tissue homeostasis. We have revealed that genes that are involved in DNA damage responses or PI3K-AKT signaling contribute to the maintenance of stem cell self-renewal capacity. Thus, signaling pathways for control of tumorigenesis or senescence may be involved in stem cell regulation.

Recent evidence has demonstrated that in tumors only a minority of cancer cells has the capacity to proliferate extensively and form new tumors. These tumor-initiating cells, which are called cancer stem cells, are thought as a novel target for cancer therapy. The investigation of distinct and parallel roles in normal stem cells and cancer stem cells will contribute to the design of cancer therapy without damaging normal tissues.

Hematopoietic stem cell pool and ROS



Nutrient signals for stem cell regulation



腫瘍遺伝学研究分野

Division of Genetics

目的と研究課題

消化器がんの発生過程には、上皮細胞での遺伝子変異と微小環境による影響が複雑に関与している。これらの相互作用を個体レベルで解明する事を目的として、遺伝子改変マウスモデルを作製し、病理学および分子生物学的なアプローチにより研究を行なっている。

- 1) 胃がん発生過程では、上皮細胞でのWntシグナル亢進と、間質細胞でのPGE₂産生が重要と考えられている。双方のシグナルを同時に活性化したマウスモデルを作製した結果、WntとPGE₂の相互作用が胃がん発生に作用する事を明らかにした (Oshima H, et al, *Gastroenterology*, 2006)。
- 2) 胃がん発生には炎症反応が密接に関わっている。培養細胞系およびマウスモデルを用いた解析により、炎症性マクロファージ由来のTNF- α が、胃粘膜上皮細胞や胃がん細胞のWntシグナルを亢進させる事を明らかにし、炎症反応に起因した新しい発がん促進機序のひとつと考えられた (Oguma K, et al, *EMBO J*, 2008)。
- 3) 胃がんモデルマウス腫瘍組織由来の初代培養細胞を用いた解析により、腫瘍細胞が骨髄由来細胞などを活性化して筋線維芽細胞に誘導し、VEGFなどの血管新生因子を産生させて、腫瘍内血管新生を誘導している可能性を明らかにした (Guo X, et al, *JBC*, 2008)。
- 4) Sox17にはWntシグナルを抑制する作用があり、悪性胃がん大腸がん細胞で発現抑制されていることから、癌抑制遺伝子と考えられた。しかし、消化管腫瘍の初期発生過程では発現が強く誘導されており、腫瘍発生に何らかの作用を及ぼす可能性が考えられた (Du YC, et al, *Gastroenterology*, 2009)。

Aim and Projects on going

Accumulating evidence has indicated that cooperation of oncogenic mutations and host reactions are responsible for tumorigenesis. To elucidate the genetic mechanisms of tumorigenesis, we constructed mouse models and examined histopathogenesis of gastric tumors.

- 1) Wnt signaling and PGE₂ pathway are important for gastric tumorigenesis. We constructed mouse model, in which both Wnt and PGE₂ pathways are activated in the gastric mucosa, and found that transgenic mice develop gastric cancer (Oshima H, et al, *Gastroenterology*, 2006).
- 2) Infection-associated inflammation plays a role in gastric tumorigenesis. Using *in vitro* and *in vivo* systems, we have found that TNF- α from activated macrophages promotes Wnt signaling in surrounding gastric cancer cells, which further contribute to tumorigenesis. Wnt promotion may be one of important mechanisms of inflammation in gastric tumorigenesis (Oguma K et al, *EMBO J*, 2008).
- 3) Using primary cultured cells from mouse gastric cancer, we have shown that tumor cells activate bone marrow-derived cells to be myofibroblasts that play a role in tumor angiogenesis (Guo X, et al, *JBC*, 2008).
- 4) Sox17 represses Wnt signaling and downregulated in gastric and colon cancer, suggesting that Sox17 is a tumor suppressor. Importantly, we found that Sox17 expression is strongly induced at early stage of tumorigenesis. It is thus possible that Sox17 plays a role in tumor development (Du YC, et al, *Gastroenterology*, 2009).

図1 ■ WntとPGE₂の相互作用により発生する胃がん

Wnt1, COX-2, mPGES-1を同時に発現させたトランスジェニックマウス(K19-Wnt1/C2mE)の胃粘膜では、WntシグナルとPGE₂経路の相互作用により胃がんの発生が認められる。

K19-Wnt1/C2mE mice expressing Wnt1, COX-2, and mPGES-1 in gastric mucosa develop adenocarcinoma in glandular stomach, indicating that cooperation of Wnt and PGE₂ pathways is responsible for gastric tumorigenesis.

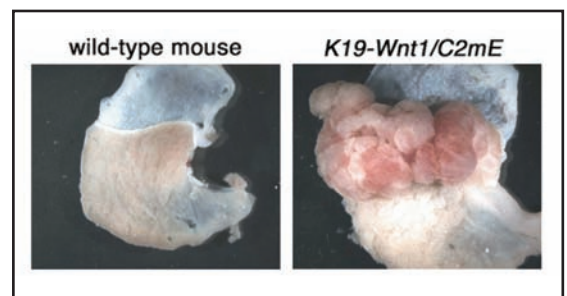
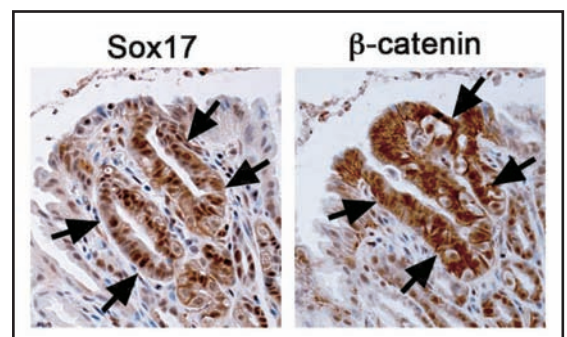


図2 ■ Wnt亢進腫瘍細胞におけるSox17の発現誘導

胃がん発生マウスモデルの初期腫瘍病変では、 β -cateninの発現誘導が認められる。同じ腫瘍細胞でSox17の顕著な発現誘導が観察され、何らかの役割を果たしている可能性を示唆している。

In mouse tumor cells at early stage of gastric tumorigenesis, β -catenin is accumulated, indicating that Wnt signaling is activated. Importantly, Sox17 is simultaneously induced in tumor cells, suggesting a role in gastric tumorigenesis.



腫瘍分子生物学研究分野

Division of Oncology and Molecular Biology

臨床的レリバンスが高いがん遺伝子・がん抑制遺伝子に焦点を当て、シンプルで分子生物学的・遺伝学的な解析がしやすい *in vivo*・*in vitro*がんモデル系を組み立て、発がん・転移・薬剤耐性・がん幹細胞を克服する突破口になる新規パスウェイを探索することを目指している。例えば、発現クローニング系を用い、がん原性K-rasの拮抗的下流遺伝子として単離したRECKが、様々な膜型メタロエンドペプチダーゼとの相互関係を介して、EGFR・Notch・ β 1-integrin等シグナル受容体の活性を制御すること、そして、幹細胞維持、腫瘍血管新生や様々なヒト腫瘍の悪性進展に関与することを見出した。また、遺伝子複合変異マウスを用い、Rbがん抑制遺伝子とrasプロト癌遺伝子の間に、D型サイクリン発現制御と蛋白質イソプレニル化を介する相互抑制的な関係があることを解明した (図1)。現在は、がん幹細胞化パスウェイの深い理解に基づき、がん幹細胞の様々な形質を安定的に表現する *in vitro*がん幹細胞モデル系を組み立て、新しいがん幹細胞標的薬の開発に応用することに挑戦している (図2)。

We innovate *in vivo* and *in vitro* cancer model systems that can be readily analyzed by genetic and molecular biology techniques; this aims to elucidate critical pathways toward carcinogenesis, metastasis, drug resistance and cancer stem cells. We isolated RECK as an antagonistic downstream target of oncogenic K-ras. RECK appeared to modulate cellular signaling via EGFR, Notch and β 1-integrin by interacting with membrane-tethered metalloendopeptidases. Further, we clarified the mutually suppressive genetic interaction of Rb and Ras that is mediated by transcriptional regulation of D-type cyclins and protein isoprenylation-related genes (Fig.1). Currently, we focus on establishing modeled cancer stem cells *in vitro* in an aim to develop new therapeutic approaches to conquer human cancers (Fig.2).

図1 ■ RasとRbの関係は、相互抑制的である

RasからRbに伝達されるシグナルは、細胞周期・アポトーシス制御に、RbからRasに伝達されるシグナルは、細胞の最終分化・老化・DNA損傷応答・クロマチン修飾・がん幹細胞制御に関わると考えている。

Fig.1 ■ The mutually suppressive genetic interaction of Ras and Rb.

The pathway that flows from Ras to Rb controls cell cycle and apoptosis; the other way that flows from Rb to Ras is supposed to control the indicated biological events.

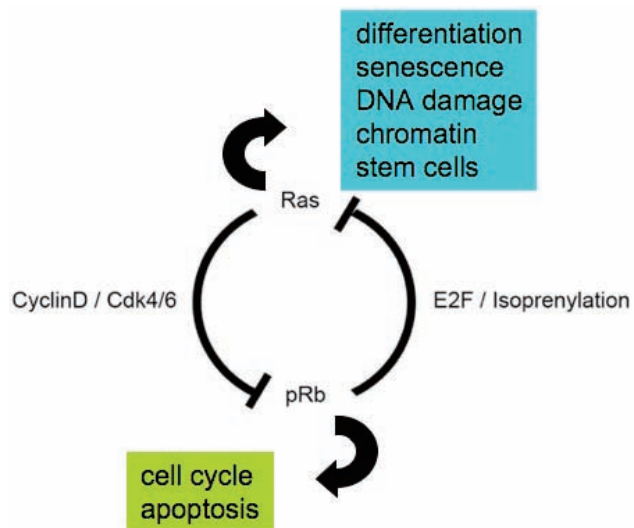
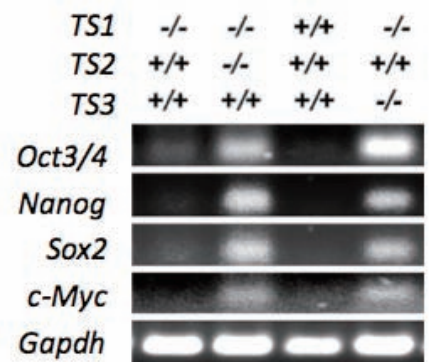
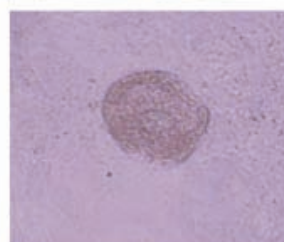


図2 ■ がん幹細胞化経路の探索とモデル化

機能的に関連するがん抑制遺伝子群の複合的変異によって誘導される胚性幹細胞様細胞集団と関連遺伝子の発現様式。

Fig.2 ■ ES genes induced by combinational inactivation of multiple tumor suppressors.

Embryonic stem (ES) cell-like cells induced by the combinational inactivation of multiple tumor suppressor (TS) genes, and ES gene expressions in these cells.



がん幹細胞探索プロジェクト

Exploratory Project on Cancer Stem Cells

近年、一部のがんで、がん細胞を生み出すもととなる「がん幹細胞」の存在が報告されており、抗がん剤治療後の根絶を免れたがん幹細胞は再発を引き起こす原因になると考えられている。例えば、慢性骨髄性白血病 (CML) 患者の治療にはメシル酸イマチニブなどのチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) が用いられているが、TKI抵抗性のCML幹細胞の残存はCMLの再発の原因となる。

私たちはCMLのマウスモデルを用いてCML幹細胞を純化し、CML幹細胞のTKI抵抗性にフォークヘッド転写因子FOXOが重要な役割を担っていることを発見した (図1)。また、このFOXOはがん微小環境細胞が作り出すTGF- β によって活性化されており、CML幹細胞を移植したマウスにTGF- β 阻害薬を投与するとTKI抵抗性のCML幹細胞を抑制できることを見いだした。従って、TGF- β -FOXOシグナルはTKI抵抗性のCML幹細胞の治療薬を開発するための重要なターゲットであると考えられる (図2)。

現在、TGF- β -FOXOシグナルによるCML幹細胞のTKI抵抗性メカニズムの解明と、このメカニズムをターゲットする新しいCML治療薬の開発を目指した研究を実施している。

Although the discovery of the tyrosine kinase inhibitors (TKI) have significantly improved the prognosis of chronic myeloid leukemia (CML) patients, a complete cure is not possible due to the existence of a rare population of CML stem cells known to be resistant to TKI therapy. We have recently reported that Forkhead transcription factor (FOXO) is essential for the TKI-resistance of CML stem cells (Fig. 1). Furthermore, TGF- β originate from the microenvironment regulates FOXO activity in CML stem cells. Importantly, a combined administration of TGF- β inhibitor and TKI leads to reduction of CML stem cells *in vivo*. Our results demonstrate a critical role for the TGF- β -FOXO pathway in the maintenance of TKI-resistant CML stem cells (Fig. 2).

The purpose of our current research is to clarify the molecular mechanisms governing TKI-resistance of CML stem cells via TGF- β -FOXO signaling pathway. The long-term outcome of our investigation will hopefully be the development of novel agents that can specifically suppress the effects of these TGF- β -FOXO signaling pathway, and thereby provide a novel avenue for curative CML patient therapy.

図1 ■ CML幹細胞のTKI抵抗性制御におけるフォークヘッド転写因子FOXOの役割

野生型 (*Foxo3a^{+/+}*)、並びに*Foxo3a*ノックアウト (*Foxo3a^{-/-}*) マウス由来のCML幹細胞を移植したマウスにチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) の投与を行った。その結果、CML幹細胞におけるFOXO遺伝子の欠損はTKI投与後のCMLの再発を軽減することが明らかとなった。従って、FOXOはCML幹細胞のTKI抵抗性の制御に必須な役割を担う。

Fig.1 ■ FOXO plays an essential role for the tyrosine kinase inhibitor (TKI) resistance of CML stem cells

Mice transplanted with wild-type (*Foxo3a^{+/+}*) or *Foxo3a*-deficient (*Foxo3a^{-/-}*) CML stem cells received TKI. FOXO deficiency promoted the survival of CML-affected mice after administration of TKI, indicating that FOXO is responsible for the maintenance of TKI-resistant CML stem cells.

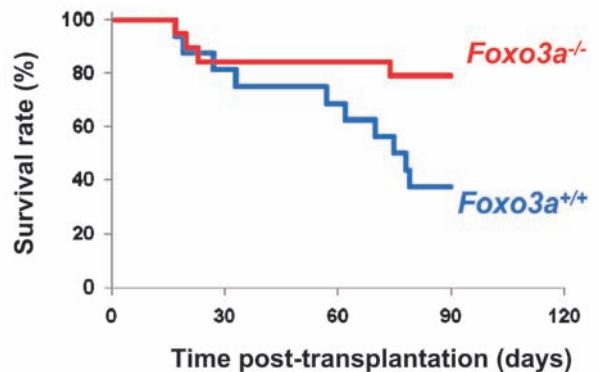
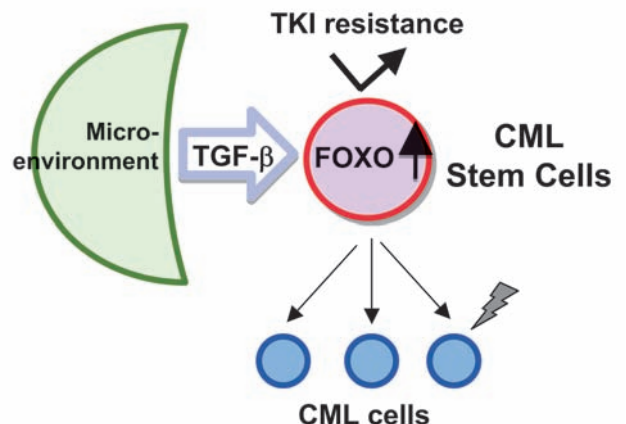


図2 ■ TGF- β -FOXOシグナルによるCML幹細胞のTKI抵抗性制御メカニズム

CML幹細胞 (CML stem cells) は分化したCML細胞 (CML cells) の供給源となる。CML幹細胞はTKIに対して抵抗性を示し、根絶を免れたCML幹細胞はCMLの再発の原因となる。FOXOはCML幹細胞のTKI抵抗性の制御に関わっている。また、CML幹細胞のFOXOはがん微小環境細胞の作り出すTGF- β によって活性化される。従って、TGF- β -FOXOシグナルはTKI抵抗性のCML幹細胞を治療するための重要なターゲットとなる。

Fig.2 ■ TGF- β -FOXO signaling pathway maintains TKI-resistant CML stem cells

We have recently reported that FOXO is crucial for the TKI resistance of CML stem cells. Furthermore, TGF- β originate from the microenvironment regulates FOXO activity in CML stem cells. The goal of our research is development of novel agents that can specifically suppress the effects of these TGF- β -FOXO signaling pathway, and thereby provide a novel avenue for curative CML patient therapy.



がん微小環境研究プログラム

Cancer Microenvironment Research Program

■ 細胞機能統御研究分野 Division of Molecular Virology and Oncology



教授 佐藤 博
Professor
SATO, Hiroshi



准教授 滝野 隆久
Associate Professor
TAKINO, Takahisa



特任助教 淑瑠 ヘムラサビット
Assistant Professor
SHUKUR, Hemra Sabit

■ 分子生体応答研究分野 Division of Molecular Bioregulation



教授 向田 直史
Professor
MUKAIDA, Naofumi



助教 馬場 智久
Assistant Professor
BABA, Tomohisa

■ 免疫炎症制御研究分野 Division of Immunology and Molecular Biology



教授 須田 貴司
Professor
SUDA, Takashi



助教 今村 龍
Assistant Professor
IMAMURA, Ryu



助教 木下 健
Assistant Professor
KINOSHITA, Takeshi

■ 腫瘍動態制御研究分野 Division of Tumor Dynamics and Regulation



教授 松本 邦夫
Professor
MATSUMOTO, Kunio



助教 中村 隆弘
Assistant Professor
NAKAMURA, Takahiro



助教 酒井 克也
Assistant Professor
SAKAI, Katsuya

細胞機能統御研究分野

Division of Molecular Virology and Oncology

目的と研究課題

正常細胞においてがん遺伝子、がん抑制遺伝子の変異が蓄積した結果としてがんが発生し、悪性化する。悪性化したがんは組織内へ浸潤し、遠隔臓器へ転移する。我々はがん化、悪性化そして転移性獲得の過程を分子レベルで明らかにすると共にその成果を診断・治療法へと応用することを目指している。

がんの組織内への浸潤には組織・基底膜の破壊を伴う。我々は1994年にがん転移の鍵を握るタンパク分解酵素を発見しMT1-MMPと命名した(Nature, 1994)。MT1-MMPは細胞浸潤のみならず増殖・運動などの調節にも重要な役割を果たしているとのデータが蓄積しつつある。

Aim and Projects on going

Accumulation of mutation in oncogenes and tumor suppressor genes in normal cells results in malignant tumors. Malignant tumors invade into tissues and finally metastasize to distant organs. The goal of our project is to elucidate the molecular mechanism of tumor metastasis and develop diagnostic and therapeutic application.

Tumor invasion into tissue requires degradation of tissue basement membrane. We discovered a protease which is the key enzyme for tumor metastasis, and named it as MT1-MMP (Nature, 1994). Accumulating evidences indicate that MT1-MMP plays important roles in not only tumor invasion but also regulation of tumor growth and migration.

図1 ■ 上皮細胞のがん化に伴うMT1-MMPの発現と浸潤

正常上皮細胞株MDCKはがん遺伝子(erbB2)によりトランスフォームし、がん細胞の形態を示すとともにMT1-MMPを発現する。コラーゲンゲル内での培養では正常細胞は凝集して増殖するのに対してMT1-MMPを発現するがん化した細胞は浸潤性の増殖をする。MMP阻害剤BB94の添加によりコラーゲンゲル内での浸潤は抑制される。また、正常MDCK細胞はHGF添加によりコラーゲンゲル内で管空を形成する。この管空形成もMT1-MMPを阻害することにより完全に抑制される。

Fig. 1 ■ Induction of MT1-MMP and Invasive Growth by Oncogenic Transformation of Normal Epithelial Cells

Normal epithelial MDCK cells were transformed with oncogene (erbB2), and showed tumor phenotype including MT1-MMP expression. Normal cells grow to form cysts in collagen gel, but transformed cells which express MT1-MMP show invasive growth. Tumor invasive growth is suppressed by the addition of MMP inhibitor BB94. Normal MDCK cells form branching tubules upon addition of HGF, which is also suppressed by BB94.

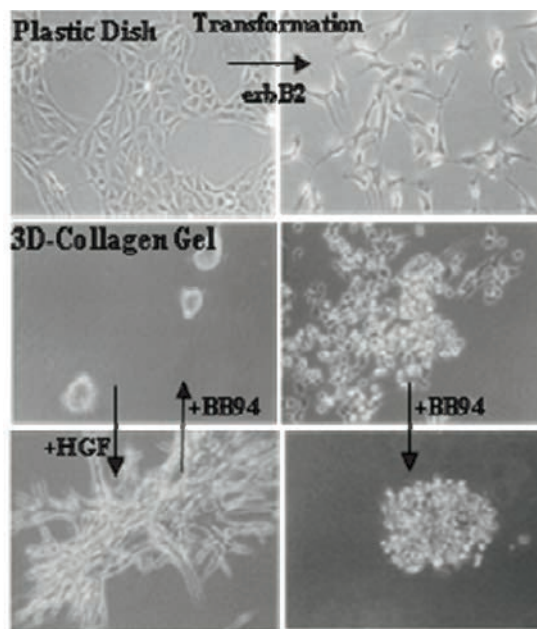
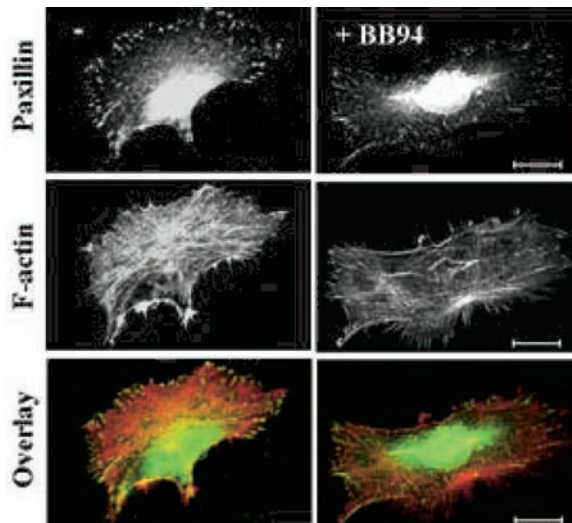


図2 ■ 細胞運動とMT1-MMP

MT1-MMPを発現するHT1080細胞をコラーゲン上で培養するとパキシリンで可視化された細胞接着斑とアクチンの走行により細胞運動の状態が見える。BB94の添加によりMT1-MMPを阻害すると細胞接着斑の局在が変化し、極性を喪失して細胞は静止状態となる。MT1-MMPは細胞接着斑のターンオーバーを促進することにより運動シグナルを増強している。

Fig. 2 ■ Cell Migration and MT1-MMP

HT1080 cells were cultured on collagen, which express MT1-MMP, and were stained for paxillin to visualize focal adhesion and actin. Addition of MT1-MMP inhibitor BB94 altered the localization of focal adhesion, reduced cell polarity and suppressed cell migration. MT1-MMP enhances motility signal by stimulating turnover of focal adhesion.



分子生体応答研究分野

Division of Molecular Bioregulation

目的, 研究課題, 最近の主要な成果

組織障害に対して, 生体は炎症反応を行い, 組織障害を軽減するように働く。しかし, 過剰な炎症反応は, *Helicobacter pylorii*の慢性感染で見られるように, 組織障害を進行させ, 時にかんを発症させる。

固形がん組織中の線維芽細胞・血管内皮細胞などのいわゆるストローマ細胞と白血球は, がん細胞との相互作用を通して, ケモカインを始めとする炎症性サイトカインを始めとする生理活性物質を産生する。産生された因子は, がんの進展・転移に重要な役割を果たしている。本研究分野では,

- 1) ケモカイン関連遺伝子欠損マウスを用いた解析から, ケモカインががんの発症・進展に, 種々の面から関与していることを明らかにしつつある。
- 2) セリン/スレオニン・キナーゼ活性を保有する, 原がん遺伝子Pim-3の発現が, 肝臓・膵臓におけるがん病変で亢進していて, 好アポトーシス分子Badの不活性化を通して, がん細胞のアポトーシスを抑制し, がんの進展に寄与している可能性を明らかにした。このことは, Pim-3を分子標的とした新たな抗がん療法の可能性を示唆している。

Aims, Ongoing Projects, and Recent Achievements

Inflammatory responses occur upon tissue injuries, to reduce tissue damage. If inflammatory responses are exaggerated and prolonged as observed in chronic infection with *Helicobacter pylorii*, tissue injuries continue, leading sometimes to carcinogenesis.

By interacting with tumor cells, stroma cells and leukocytes can produce various bioactive substances including chemokines. The produced molecules can affect tumor progression and metastasis. We are elucidating the interaction between tumor cells and stroma cells and obtained the following results recently.

- 1) By using mice deficient in chemokine-related genes, we are showing that chemokines can contribute to tumor development and progression by exerting various activities.
- 2) We revealed that the expression of a serine/threonine kinase, Pim-3, was aberrantly enhanced in malignant lesions of liver and pancreas. Moreover, aberrantly expressed Pim-3 can inactivate a proapoptotic molecule, Bad by phosphorylating its serine residue, and eventually prevent apoptosis of tumor cells. Thus, Pim-3 may be a good molecular target for cancer treatment.

図1 ■ ケモカインのがん病態における役割

ケモカインは, ①免疫担当細胞のがん病巣から所属リンパ節への移動過程の調節, ②腫瘍血管新生の誘導, ③がん細胞の運動性亢進による転移能の亢進以外に, がん細胞・ストローマ細胞からの種々の生理活性物質の産生を誘導し, がん病態の形成に関与している。

Fig. 1 ■ Roles of chemokines in tumor progression and metastasis processes

Various chemokines contribute to progression and metastasis through the following functions.

- a. Regulation of immune cell trafficking
- b. Induction of neovascularization
- c. Enhancement of tumor cell motility
- d. Induction of production of bioactive substances by tumor and stromal cells

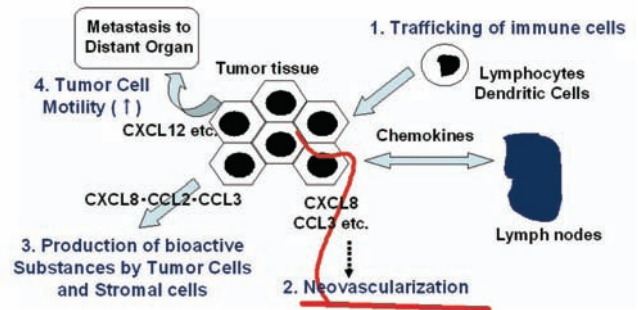
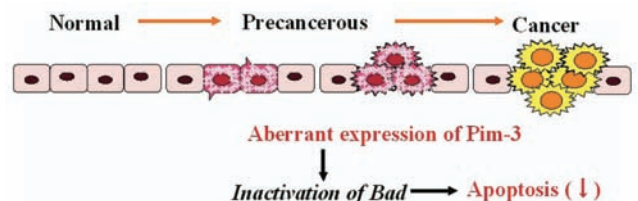


図2 ■ がん病変で発現亢進するセリン/スレオニン・キナーゼPim-3

がん病変で発現亢進するPim-3は, 好アポトーシス分子, Badをリン酸化し, 不活性化することによって, がん細胞のアポトーシスを抑制している。

Fig. 2 ■ Aberrant expression of a serine / threonine kinase, Pim-3 in malignant lesions

Pim-3, aberrantly expressed in various malignant lesions, inactivates a proapoptotic molecule, Bad by phosphorylating its serine residue, and eventually prevent apoptosis of tumor cells.



免疫炎症制御研究分野

Division of Immunology and Molecular Biology

私たちの体を構成している一つ一つの細胞は、必要に応じて自殺する能力を備えている。アポトーシス(枯死)とは、このような機能的、能動的細胞死の典型である。放射線などで遺伝子に多くの傷がついた時も、細胞はがん細胞になる前に自殺することで、がんの出現を防いでいる。

一方、我々は、アポトーシス誘導蛋白Fasリガンドに対する中和抗体が、肝炎などの炎症性疾患の動物モデルで治療効果を示すことを明らかにした。さらに慢性肝炎から肝癌を発症する動物モデルで、この抗体を用いて肝炎の治療を行うと、肝癌の発症も抑制された。これらの結果から、我々はFasリガンドのシグナル伝達経路が炎症性疾患の治療薬、慢性炎症に伴う発がんの予防薬の標的になりうると考え、研究を進めている。

最近の研究から、Fasリガンドに限らず、アポトーシスと炎症の双方に関わる蛋白が多数発見されている。すなわち、アポトーシスと炎症(の一部)の機構は共通の祖先的生体防御システムから、機能的にも密接に関連しながら進化したものと考えられる。この様な視点から、我々はアポトーシスと炎症の双方に関連する蛋白因子を同定し、その生体防御における役割とがんとの関わりを解明することを目指している。

Each cell composing our body has an ability to kill itself when necessary. Apoptosis is a common type of such functional and active cell death. To prevent oncogenesis, cells often die by apoptosis when their genes were severely damaged.

On the other hand, we have demonstrated that a neutralizing antibody against Fas ligand (FasL), an apoptosis-inducing protein, has therapeutic potential in animal models of inflammatory diseases including hepatitis. Furthermore, using this antibody, we successfully prevented hepatic cancer development in an animal model of chronic hepatitis. Currently, we are exploring the signal transduction pathway of FasL, which is a potential target of drugs therapeutic for inflammatory diseases and/or preventive for cancer associating with chronic inflammation.

Recent studies have revealed that besides FasL, many other proteins have roles in both apoptosis and inflammation. We are exploring the function of such proteins, which could be important players in biodefense and cancer.

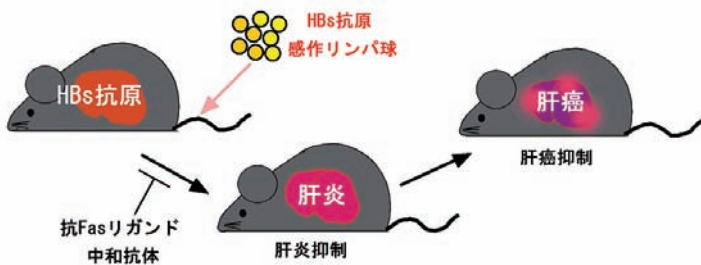


図1 ■ 慢性肝炎モデルにおける抗Fasリガンド抗体の治療効果

肝癌にB型肝炎ウイルス抗原を発現するマウスに同抗原で免疫したマウスのリンパ球を移植すると、慢性肝炎を発症し、一年以上後にはほぼ100%肝癌を発症する。このモデルで、抗Fasリガンド抗体をマウスに投与すると、肝炎ばかりでなく肝癌も抑制された。

Fig. 1 ■ Therapeutic effect of an anti-FasL antibody in an animal model of chronic hepatitis

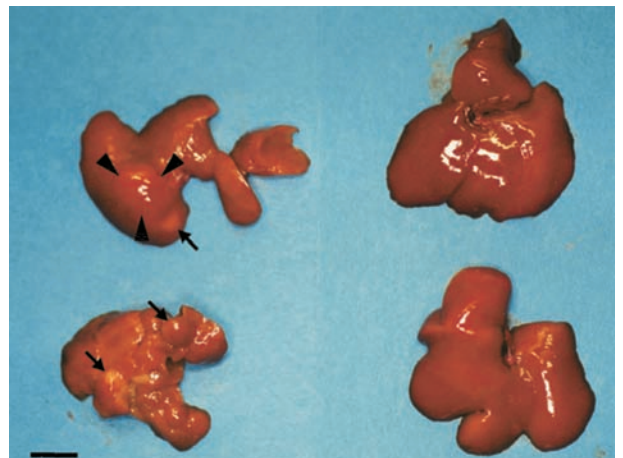
Transplantation of HBs antigen-primed lymphocytes into transgenic mice expressing HBs antigen in the liver caused chronic hepatitis, and after one year or more, led to hepatic cancer. Administration of an anti-FasL antibody not only ameliorated hepatitis, but also prevented cancer development.

図2 ■ 抗Fasリガンド抗体を投与しなかった場合(左)と投与した場合(右)の慢性肝炎モデルマウスの肝臓

感作リンパ球移植後15ヶ月。抗体非投与マウスの肝臓(左)は萎縮し、大小の腫瘍(矢頭および矢印)が出来ている。これらの腫瘍が肝癌であることは組織学的に確認した。これに対し、抗体投与マウスの肝臓(右)は大きさも組織学的にもほぼ正常である。

Fig. 2 ■ Livers from mice treated (right) or untreated (left) with an anti-FasL antibody

Fifteen months after the lymphocyte transplantation. Untreated livers shrunk and carried multiple tumors (arrow heads and arrows). Histological analyses revealed that these tumors were hepatic cancer. On the other hand, treated livers were almost normal in size and histology.



腫瘍動態制御研究分野

Division of Tumor Dynamics and Regulation

細胞増殖因子は極微量ながら細胞の増殖・分化や細胞死、さらに遊走や3-D形態形成など多彩な細胞機能を調節するタンパク質である。HGF (hepatocyte growth factor : 肝細胞増殖因子) は、当初、肝細胞の増殖促進を指標として発見された増殖因子であり、Metチロシンキナーゼを受容体として生理活性を発揮する。HGFは上皮-間葉相互作用を介した器官の形態形成、成体においては肝臓をはじめとする組織・臓器の再生を担う一方、がん細胞のダイナミックな動態、すなわち浸潤・転移に関与している。私達の研究室ではHGFとMet受容体を中心として組織再生(肝再生など)制御の研究、がん微小環境を介したがん悪性進展(浸潤・転移や薬剤耐性の獲得)におけるHGF-Met系の意義、HGF-Met阻害分子の創成と制がんの基礎研究などを行っている。がんは「never healing wound (修復しない傷)」ととえられる。多くのがんはダイナミックな組織の修復・再生を担う生物学的な仕組みを巧妙に使って勢力拡大・成長や浸潤・転移、薬剤耐性に至る。私達は生化学・分子生物学を基盤として、HGF-Met系を分子標的とする制がん研究や再生制御の研究などオリジナルな研究成果を発信したいと考えている。

Hepatocyte growth factor (HGF) was originally discovered as a mitogenic protein for mature hepatocytes. HGF exerts various biological activities, including cell proliferation, 3-D morphogenesis, migration, and anti-apoptosis in diverse biological processes. The receptor for HGF is Met tyrosine kinase. HGF plays critical roles in dynamic morphogenesis and regeneration of various tissues such as the liver. In cancer tissues, however, aberrant activation of the Met/HGF receptor is tightly associated with malignant progression of cancer, i.e., 3-D invasion, metastasis, angiogenesis, and drug resistance. Thus HGF-Met system is emerging hot target in the molecular targeted therapy of cancer. Our research projects include 1) regulation of tumor invasion-metastasis via HGF-Met pathway, 2) aberrant Met activation and drug resistance in cancer cells, 3) discovery of HGF-Met inhibitory molecules (NK4 and small synthetic) and anti-cancer approach with HGF-Met inhibitors, and 4) significance of suppressive mechanisms for the HGF-dependent Met activation in 3-D epithelial morphogenesis and tissue regeneration. HGF-Met system makes a way for dynamic 3-D reconstruction of tissues via epithelial-mesenchymal interactions for regeneration of wounded tissues, whereas it is utilized for acquisition of malignancy of cancers. The simile that "cancer is never-healing wound" seems pertinent from the aspect of HGF-Met.

図1 ■ 形態形成やがん浸潤・転移におけるHGF

HGFはMetチロシンキナーゼを受容体とし、正常組織の上皮3-D形態形成や組織再生を担う一方、がん組織においてはがん細胞の3-D浸潤や転移を促す。HGF-Met系促進は再生治療につながる一方、HGF-Met系阻害は転移・薬剤耐性を克服するがん治療法開発につながる。

Fig. 1 ■ Biological functions of HGF in regeneration, 3-D morphogenesis, and tumor invasion-metastasis

HGF exerts biological actions through the Met receptor tyrosine kinase. HGF plays roles in tissue regeneration and 3-D morphogenesis. In cancer tissues, HGF plays a definitive role in 3-D invasion, metastasis, and drug resistance. Met activation by HGF become therapeutics for treatment of diseases, while inhibition of HGF-Met become anti-cancer therapeutics, particularly leading to inhibition of cancer metastasis and drug resistance.

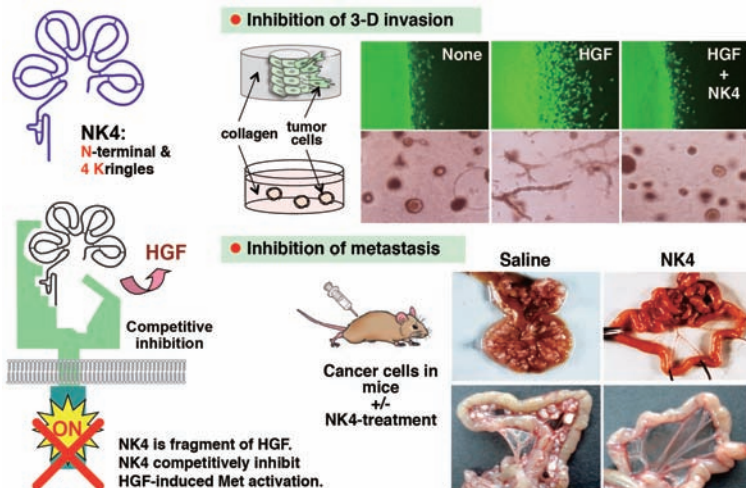
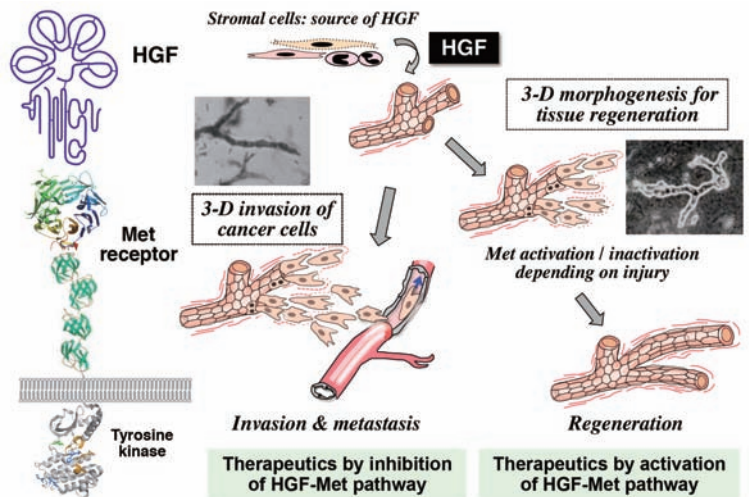


図2 ■ HGF-Met阻害剤NK4による浸潤・転移阻止

私達はNK4をHGF-Met系に対する阻害分子として発見した。NK4によってHGF-Met系を阻害することはがんの3-D浸潤、ならびにがん転移阻止につながる。HGF-Met阻害分子はがんの生物学的な悪性進展を抑制する。

Fig. 2 ■ Inhibition of invasion and metastasis by NK4

We discovered NK4 as a specific inhibitor for HGF-Met. NK4 binds to Met but does not activate Met, thereby competitively inhibiting HGF-induced Met activation (left). NK4 inhibits 3-D tumor invasion in collagen gel (right upper) and cancer metastasis in experimental models (right lower). Thus HGF-Met inhibitor suppresses malignant progression of cancer.

がん分子標的探索プログラム

Cancer Molecular Target Exploration Program

■ ゲノム分子病態研究分野 Division of Molecular Pathology



教授 山本 健一
Professor
YAMAMOTO, Ken-ichi



助教 林 直之
Assistant Professor
HAYASHI, Naoyuki



助教 小林 昌彦
Assistant Professor
KOBAYASHI, Masahiko

■ シグナル伝達研究分野 Division of Molecular Cell Signaling



教授 善岡 克次
Professor
YOSHIOKA, Katsuji



助教 佐藤 時春
Assistant Professor
SATO, Tokiharu

■ 腫瘍制御研究分野 Division of Translational and Clinical Oncology



教授 源 利成
Professor
MINAMOTO, Toshinari



准教授 川上 和之
Associate Professor
KAWAKAMI, Kazuyuki

■ 機能ゲノミクス研究分野 Division of Functional Genomics



教授 鈴木 健之
Professor
SUZUKI, Takeshi



助教 石村 昭彦
Assistant Professor
ISHIMURA, Akihiko



特任助教 寺島 農
Assistant Professor
TERASHIMA, Minoru

ゲノム分子病態研究分野

Division of Molecular Pathology

ゲノム分子病態分野は、発ガン剤や抗ガン剤を含む様々なDNA損傷ストレスにたいする細胞の応答機構、特に細胞のアポトーシス、とその異常の病態像を分子レベルで解明し、ガンの病因の解明と予防・診断・治療への応用を図ろうとしている。具体的には、

- 1) DNA損傷ストレスに対する細胞応答において司令塔的な役割を果たしているataxia telangiectasia原因遺伝子(ATM)ファミリーの機能の解明と、その異常によって起こる免疫不全・小脳失調・発ガンの病態解析
- 2) 様々なDNA損傷ストレスがどのような因子によって認識され、ATMファミリーが活性化されるのかの解明
- 3) DNA損傷ストレスによって活性化されてストレス応答に重要な役割を果たしていると考えられているc-Ablファミリー、BRCA1、Chk2等のストレス応答に果たす役割、特にDNA修復における役割の解明、等の研究が現在進行している。

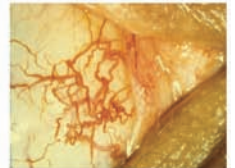
DNA damage is a constant threat to eukaryotic cells and defective response to this threat increases genetic instability, ultimately leading to cancer. The goal of our research is to clarify how cells recognize DNA damage and transduce signals to cell cycle checkpoint control, DNA repair and apoptosis machineries. To achieve this goal, we are currently studying the activation and functions of ATM (a gene mutated in ataxia telangiectasia) family in cellular response to DNA damage, using knockout cells. We are also studying how c-Abl family, BRCA1 and Chk2 are activated and what roles these factors play in the response.

高等動物におけるゲノム安定化機構

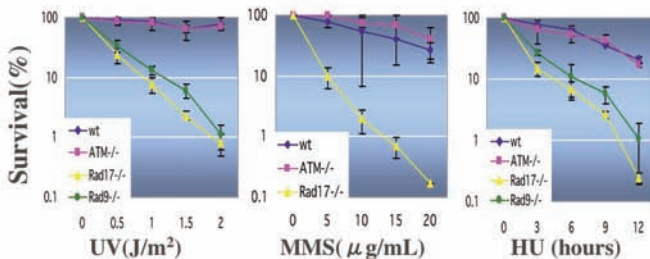


ATMの個体レベルでの異常： 先天性小脳失調性毛細血管拡張症

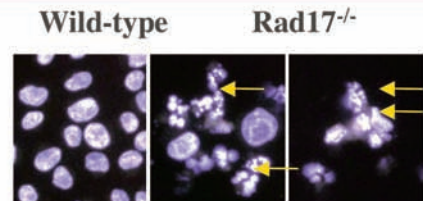
- 小脳失調
- 毛細血管拡張症
- 早老症状
- 免疫不全
- 性腺形成不全
- リンパ腫等の高発症



センサー・ノックアウト細胞は様々なDNA複製ストレスに感受性を示す



センサー・ノックアウト細胞はDNA複製ストレスによって"mitotic catastrophes"を起こす



シグナル伝達研究分野

Division of Molecular Cell Signaling

細胞内シグナル伝達経路の異常な活性化は細胞の癌化を誘導することが知られている。私たちは、主要な細胞内シグナル伝達経路の一つであるMAPキナーゼ (MAPK) カスケードに注目し、

- ・ MAPKカスケードの in vivo における機能の解明
- ・ MAPKカスケードの特異性を保持する分子機構の解明を目指して研究を進めている。

Abnormal activation of intracellular signaling pathways often leads to tumors. The goal of our project is to elucidate the functions of MAP kinase (MAPK) cascades in vivo, which are major intracellular signaling pathways, and the molecular mechanisms of how the specificity of MAPK cascades is maintained.

図1 ■ MAPKカスケードの in vivo における役割、及び足場タンパク質によるキナーゼ複合体の形成

MAPKカスケードは細胞の増殖、分化、及びアポトーシスにおいて重要な役割を担っている。足場タンパク質は、MAPKカスケードの主要な構成成分であるMAPK、MAPKキナーゼ (MAPKK)、及びMAPKKキナーゼ (MAPKKK) と複合体を形成することによりMAPKカスケードの特異性を保持すると考えられる。

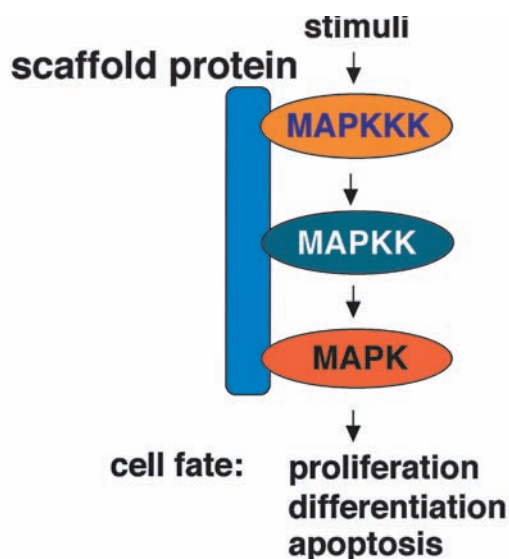


Fig. 1 ■ Function of MAPK cascade in vivo, and Formation of Multikinase Complex by Scaffold Protein

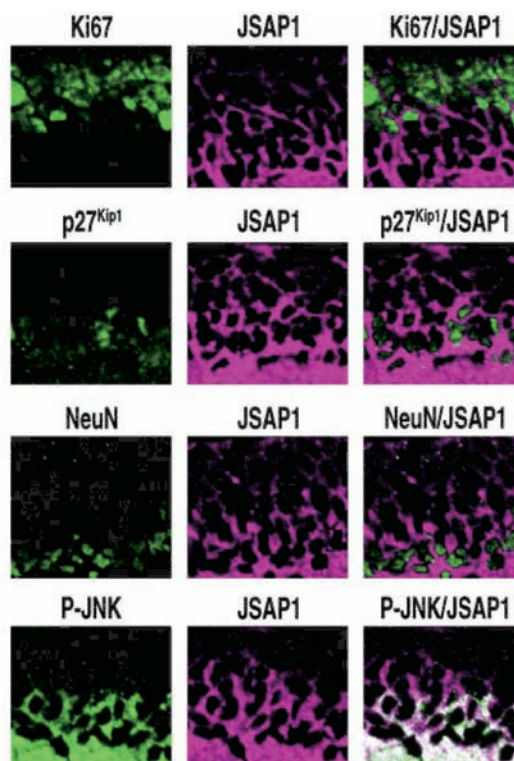
Recent studies indicate that MAPK cascades, in which major components are MAPK, MAPK kinase (MAPKK), and MAPKK kinase (MAPKKK), play important roles in cell proliferation, differentiation, and apoptosis. Scaffold proteins could contribute to the specificity determination of MAPK cascades.

図2 ■ 発達期小脳における足場タンパク質JSAP1と活性型 JNK MAPK の発現

免疫組織化学法による解析を行い、足場タンパク質JSAP1および活性型 JNK MAPKは発達期マウス小脳の外顆粒層を形成する顆粒前駆細胞 (GCP)、特に増殖を停止したGCPで強く発現していることを見出した。この結果は、JSAP1-JNKシグナル伝達系がGCPの増殖阻害、および分化促進に関与することを強く示唆している。またJSAP1-JNK系は、髄芽腫発生に関与していると考えられる。JSAP1 (JNK MAPK経路の足場タンパク質)、P-JNK (活性型 JNK MAPK)、Ki67 (細胞増殖マーカー)、p27^{Kip1} (細胞増殖停止マーカー)、NeuN (細胞分化マーカー)。

Fig. 2 ■ Expression of the scaffold protein JSAP1 and active JNK in developing mouse cerebellum

During the development of the cerebellum, massive clonal expansion of granule cell precursors (GCPs) occurs in the outer part of the external granular layer (EGL). We have provided evidence that the scaffold protein JSAP1 and active JNK were expressed preferentially in the post-mitotic inner EGL progenitors in the developing cerebellum. These results suggest that JSAP1 promotes the cell-cycle exit and differentiation of GCPs by modulating JNK activity in cerebellar development. It is conceivable that JSAP1-JNK signaling would be involved in the development of medulloblastoma. JSAP1, a scaffold protein for JNK MAPK cascades; P-JNK, phosphorylated (activated) JNK; Ki67, a proliferation marker; p27^{Kip1}, a negative regulator of the GCP cell cycle; NeuN, a neural differentiation marker.



腫瘍制御研究分野

Division of Translational and Clinical Oncology

研究の概要と課題

消化器がんと呼吸器がんを主な対象にして、がんの多様な分子細胞メカニズムと腫瘍外科学的特性の解明を目指した基礎・臨床研究を行なう。

①がん化シグナル制御の分子細胞機構

- (1) Wnt/ β -カテニンがん化シグナル
- (2) GSK3 β リン酸化シグナル

②遺伝薬理学的解析によるオーダーメイド化学療法

③DNAメチル化をマーカーとしたがん診断・治療開発

④ヒト消化管がん組織検体資源化事業

当研究所附属分子標的がん医療研究開発センターのコア分野として、再発や転移性腫瘍を含む難治性がんへの取り組み、制がんへの応用ならびに探索的がん医療を指向する橋渡し研究に重点をおく。

Research Direction and Activities

The mission of the division centers on laboratory and clinical research to develop the novel strategies and modalities for diagnosis and treatment of cancer in the gastrointestinal and respiratory tracts. Research projects are based on molecular and cellular characteristics of individual tumor types that are relevant to metastatic potential, recurrence and outcome. Our current efforts are focused on:

① Molecular mechanism underlying oncogenic signaling networks

- (1) Deregulated Wnt/ β -catenin signaling
- (2) Glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β)-mediated signaling

② Development of tailored chemotherapy by pharmacogenetics

③ Translational research of DNA methylation markers

④ Establishment of tissue material resources of human gastrointestinal cancer

We are intending to translate as much the achievements created from these studies as possible to the fields responsible for diagnosis and treatment of cancer patients in clinical setting.

Targeting GSK3 β for Cancer Treatment

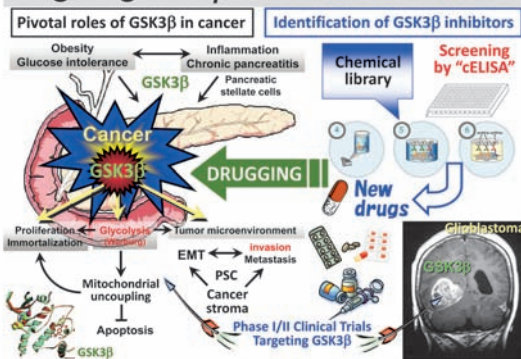


図1 ■ グリコーゲン合成酵素キナーゼ3 β (GSK3 β)はWntシグナルに依存しない新しいがん標的である

Glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β) supports and promotes tumor cells' survival and proliferation, and protects them from apoptosis in cancers developed in the major digestive organs, the results warrant proposing this kinase as a novel target in cancer treatment (PCT/JP 2006/300160).

RNA trans factor, CRD-BP integrates Wnt, NF- κ B and c-Myc

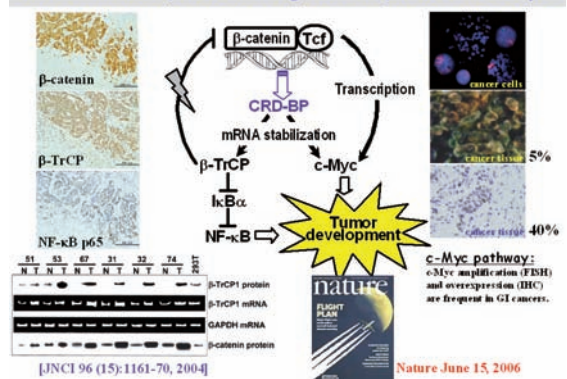


図2 ■ RNAトランス因子CRD-BPはmRNAの安定性を修飾してWnt, NF- κ Bとc-Myc経路をリンクする

RNA trans-factor CRD-BP is a previously unrecognized transcription target of β -catenin/Tcf complex, and stabilizes mRNA of β -TrCP (β -transducin repeats-containing protein), NF- κ B and c-Myc. CRD-BP is a novel cancer target that integrates multiple oncogenic signaling pathways

Tailored chemotherapy by TS pharmacogenetics

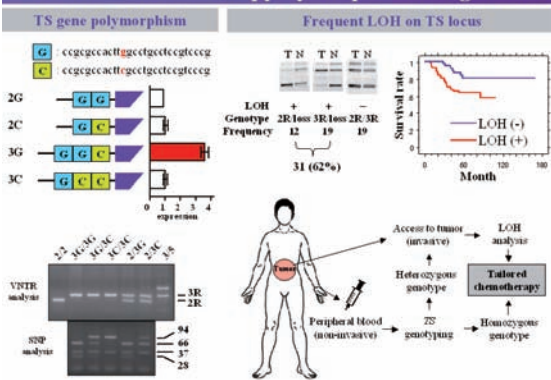


図3 ■ チミジル酸合成酵素 (TS) 遺伝子型とLOHによるオーダーメイド化学療法のデザイン

Thymidylate synthase (TS) is a target of fluoropyrimidines including 5-FU. TS has unique gene polymorphisms (VNTR and SNP) in the 5'-UTR. Frequent LOH has been found in TS locus. The polymorphisms and LOH status are linked with TS gene expression and can be of clinical use for tailored chemotherapy.

Translational research of methylation markers

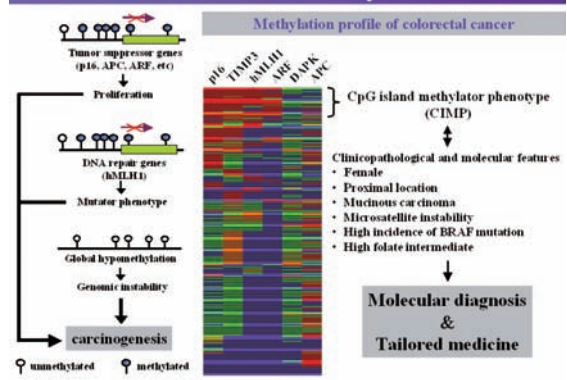


図4 ■ DNAメチル化プロファイルによるCpG island methylator phenotype (CIMP)の診断と、その臨床病理との関連

Both promoter hypermethylation and global hypomethylation occur simultaneously in cancer. The profile of the DNA methylation is characteristic as molecular signature in individual cancer, linked with patients' outcome. Tailored medicine (prevention, diagnosis, and therapy) can be developed using the methylation markers.

機能ゲノミクス研究分野

Division of Functional Genomics

がんの発症・悪性の分子メカニズムを理解し、がんを克服するためには、その原因となる遺伝子変異の同定が極めて重要である。しかしヒトのがんでは、多くの変異の蓄積とそのヘテロな形質ゆえに、現在でも原因遺伝子の同定が容易ではない。これに対し、レトロウイルス感染マウスでは、ウイルスが感染細胞のゲノムに挿入し、挿入部位の遺伝子変異や周辺遺伝子の発現異常によって、がんを誘発するため、ウイルス挿入部位を解析することで、原因遺伝子を容易に同定することができる。本研究分野では、ウイルス感染マウスを用いて、がん関連遺伝子を網羅的に同定し、その機能や相互作用の解析を通して、新しいがん分子標的の探索や先進的ながんの遺伝子診断法の確立を目指している。また、重要な標的遺伝子については、逆遺伝学的手法で新たな疾患モデルマウスを作製し、個体レベルでのがんの病態解析や治療法の開発に活用することも目標としている。現在の主な研究テーマは次のとおりである。

- 1) ゲノム不安定性を示す変異マウスを利用した新しいがん抑制遺伝子の単離と機能解析
- 2) ヒストンのメチル化酵素および脱メチル化酵素とがんの発症および悪性化との関係
- 3) タンパク質のメチル化を制御する酵素群の新しい標的基質の探索
- 4) ノックアウトマウスを用いた新しいがん関連遺伝子の個体レベルでの機能解析

A detailed knowledge of the genes and signaling pathways mutated in cancer will be required to develop the novel targeted cancer therapeutics. However, the heterogeneity and complexity of genomic alterations in most human cancers hamper straightforward identification of cancer-causing mutations. We use the retrovirus-infected mice as model systems for identifying new cancer genes efficiently. Retroviruses induce tumors through activation of proto-oncogenes or inactivation of tumor suppressor genes as a consequence of retroviral integrations into host genome. Thus the viral integration sites provide powerful genetic tags for cancer gene identification. We are exploring the novel molecular targets for cancer treatment based on functional characterization of the cancer genes isolated by high-throughput screens using retroviral insertional mutagenesis. Once these genes are identified, we use gene knockout and transgenic mice to understand how these genes function in tumorigenesis, and to develop new animal models for human cancer. Our current projects are as follows.

- 1) Isolation of novel tumor suppressor genes using retroviral insertional mutagenesis in mice with genomic instability
- 2) "The histone code" and cancer
- 3) Identification of novel non-histone substrates for protein methyltransferases and demethylases
- 4) Functional analysis of the novel cancer genes using conditional knockout mice

図1 ■ ブルーム症候群モデルマウスを利用したがん抑制遺伝子の効率的な単離

ブルーム症候群はヒトの劣性遺伝病であり、その患者は、ゲノム不安定性により様々ながんを発症する。原因遺伝子Blmの変異マウスは、姉妹染色体交換、分裂組換え、LOHの頻度の上昇が観察される。Blm変異マウスを利用してウイルス挿入変異を行うと、分裂組換えなどにより両アリルへの変異導入効率が上昇するため、がん抑制遺伝子が標的になりやすくなる。

Fig.1 ■ Efficient isolation of candidate tumor suppressor genes using retrovirus-infected Bloom syndrome model mice

Bloom syndrome is a recessive genetic disorder associated with genomic instability that causes affected people to be prone to cancer. The mutant mice for Bloom (Blm) gene showed increased rate of sister chromatid exchange, somatic recombination and loss of heterozygosity. The Blm mutant mice enhance our ability to identify tumor suppressor genes, because the tumors derived from virus-infected Blm mice are more likely to carry viral integrations in both alleles of tumor suppressor genes through their genomic instability.

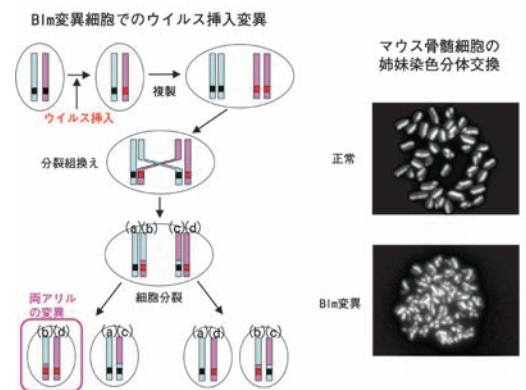


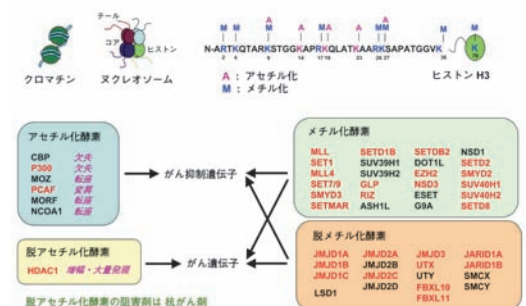
図2 ■ ヒストンのメチル化を制御する酵素の多くは、ウイルス挿入変異の標的となっている

ヒストンの翻訳後修飾は、転写制御、X染色体不活性化など様々な生物学的現象に関与している。アセチル化と発がんの関係は特に重要で、脱アセチル化酵素の阻害剤が抗がん剤として開発されている。私たちはこれまでに、ヒストンのメチル化を制御する酵素の多く(赤色で示す)が、ウイルス挿入の標的となることを発見し、発がんにおけるヒストンのメチル化制御の重要性を明らかにしてきた。

Fig.2 ■ Most of the genes that encode histone methyltransferases and demethylases are shown to be the targets of retroviral insertional mutagenesis in mice

Histone modifications have important roles in regulating gene expression and genome function by establishing global chromatin environments. The methylation of four lysine (K) residues on the tail of histone H3 (K4, K9, K27 and K36) is regulated by a large number of histone methyltransferases and demethylases. Among them, most of the genes (shown in red) were identified as the targets of retroviral integrations, which indicated their important roles in oncogenesis.

ヒストンの翻訳後修飾を制御する酵素ファミリーと発がんとの関係



がん分子標的医療開発プログラム

Cancer Therapeutics Development Program

■ 腫瘍内科／腫瘍外科研究分野 Division of Medical Oncology／Surgical Oncology



教授 矢野 聖二

Professor
YANO, Seiji



講師 安本 和生 (病院籍)

Lecturer
YASUMOTO, Kazuo



講師 大坪公士郎 (病院籍)

Lecturer
OHTSUBO, Koushiro



助教 山下 要

Assistant Professor
YAMASHITA, Kaname



助教 毛利 久継

Assistant Professor
MOURI, Hisatsugu



助教 山田 忠明 (病院籍)

Assistant Professor
YAMADA, Tadaaki



助教 竹内 伸司

Assistant Professor
TAKEUCHI, Shinji



特任助手 北 賢二

Assistant
KITA, Kenji

腫瘍内科／腫瘍外科研究分野

Division of Medical Oncology / Surgical Oncology

肺癌は、わが国の癌死亡原因の第一位である。その要因としては容易に多臓器転移を来すことと、薬剤抵抗性を示すことがあげられる。本研究分野では、肝細胞増殖因子(HGF)が分子標的薬であるゲフィチニブやエルロチニブの耐性を誘導することを明らかにした。また、手術で摘出された腫瘍組織を用いて薬剤感受性因子解析をおこない、再発時に最適の薬剤で治療をする個別化医療を目指し研究を進めている。

一方、がん転移の分子機構解明には臨床を反映した動物モデルが必要不可欠であるが、我々は、ヒト肺癌細胞株を用い再現性の高い転移モデルを臓器別（多臓器、脳、肺、骨、がん性胸水）に確立し、種々の分子標的薬の抗転移効果を検証している。

さらに、独自の同所移植モデルを用いたトランスレーショナルリサーチを展開し、難治性固形癌である胸膜中皮腫や腺癌、胃癌に対しても新規分子標的治療の開発を目指している。

Lung cancer is the leading cause of malignancy-related death in Japan. High mortality of lung cancer is due to low susceptibility to anti-cancer drugs and high metastatic potential.

We recently discovered a novel mechanism by which hepatocyte growth factor (HGF) induces resistance to gefitinib and erlotinib in lung cancer. We examine the expression of drug sensitivity-related genes using surgically resected lung cancer specimens for personalized medicine.

Since clinically relevant animal models are essential for elucidating the molecular pathogenesis of cancer metastasis, we have established reproducible mouse models representing multi-organ metastasis, brain metastasis, lung metastasis, bone metastasis, or malignant pleural effusion, using human lung cancer cell lines. We are elucidating anti-metastatic effects of several molecular targeted drugs in these models.

Furthermore, we established orthotopic implantation models of malignant pleural mesothelioma and gastric cancer. The goal of our translational research with these animal models is the establishment of novel molecular targeted therapeutics for solid tumors, such as malignant pleural mesothelioma, pancreatic cancer and gastric cancer.

図1 ■ HGFによるゲフィチニブ耐性の分子機構

Fig.1 ■ Molecular mechanism by which HGF induces resistance to gefitinib in EGFR mutant lung cancer

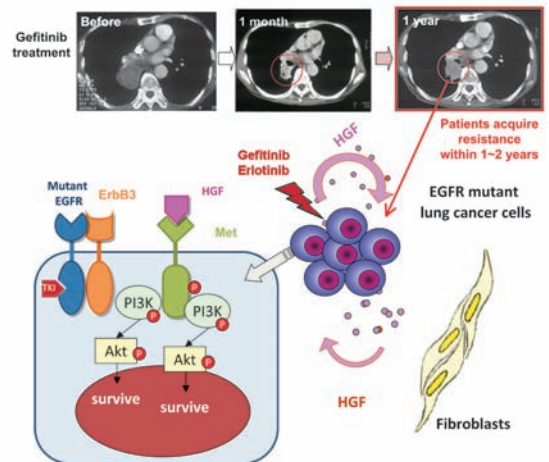


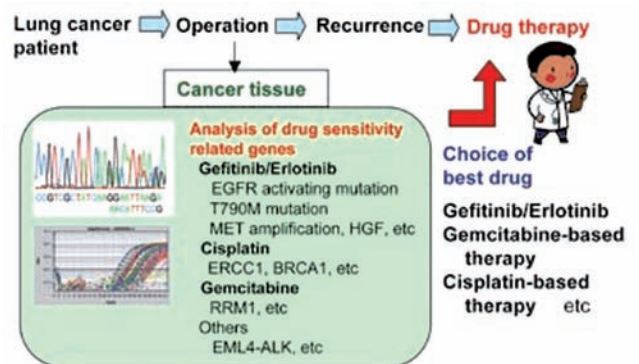
図2 ■ 薬剤感受性因子の解析による肺癌の個別化医療

手術で摘出された組織を用い、薬剤感受性因子解析の結果にもとづき最適の薬剤を選択

Fig.2 ■ Personalized medicine based on analysis of drug sensitivity-related molecules for lung cancer

腫瘍内科研究分野（主任・矢野聖二教授）

がん転移の分子機構を臨床検体や転移モデルを用いて検証し、新規分子標的治療によるがん転移の克服を目指したトランスレーショナルリサーチを行っている。



中央実験施設

Central Research Resource Branch

■ 中央実験施設 Central Research Resource Branch



准教授 黒木 和之
Associate Professor
KUROKI, Kazuyuki



准教授 遠藤 良夫
Associate Professor
ENDO, Yoshio



准教授 久野 耕嗣
Associate Professor
KUNO, Kouji

助教 天野 重豊
Assistant Professor
AMANO, Shigetoyo

中央実験施設

Central Research Resource Branch

主な研究課題は次の通りである。

- 1) 核酸代謝拮抗抗がん剤の感受性規定因子の解明
- 2) 5-アミノレブリン酸 (5-ALA) を用いる光線力学的療法のがん診断および治療法への応用
- 3) B型肝炎ウイルスの分子生物学
- 4) ADAMTS-1 プロテアーゼの生体における機能の解析
- 5) ホヤ血球の貪食能について

Main projects of this branch are as follows.

- 1) A study on the determinant of chemosensitivity to antitumor nucleosides in cancers
- 2) Antitumor effects of photodynamic diagnosis and therapy using 5-aminolevulinic acid in cancers
- 3) Molecular biology of hepatitis B viruses
- 4) Roles of ADAMTS-1 in organ functions
- 5) Phagocytic capacity of ascidian hemocytes

図1 ■ ヒト胃がん細胞の腹膜播種の検出

(A) ノードマウスの腹腔内に 2×10^7 個の細胞を移植後；(B)21日目に5-ALAを腹腔内投与し；(C)6時間後にLED照射装置(405nm)を用い腹腔内の転移癌細胞の検出を行った。

Fig.1 ■ Detection of disseminated MKN-45 cells in peritoneal cavity of nude mice by ALA-PDD

(A) Highly metastatic MKN-45-P cells were inoculated i.p. into nude mice. (B) 5-Aminolevulinic acid was injected i.p. and mice were exposed to blue LED light (405nm). (C) Disseminated cells in peritoneal cavity were easily detected under blue light.

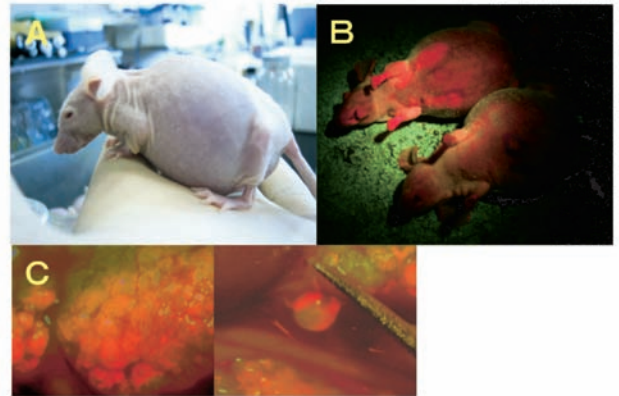


図2 ■ ADAMTS-1遺伝子欠損マウスの腎臓、卵巣における異常。

(A)久野らが同定したADAMTS-1プロテアーゼのドメイン構造。ADAMTS-1遺伝子欠損マウスでは、腎盂造影で拡張した腎杯が描出され(B)、ヒト腎尿管移行部閉塞症と酷似した表現型を示す。ADAMTS-1遺伝子欠損マウスの卵巣では、排卵障害(C)と、卵胞生育過程で顆粒膜細胞層を失った異形成卵胞の形成(矢印)が認められる(D)。

Fig.2 ■ Renal and ovarian anomalies in ADAMTS-1 null mice.

(A) Structure of the ADAMTS-1 protease. ADAMTS-1 null mice displayed renal anomalies, which resemble ureteropelvic junction (UPJ) obstruction (B). The ovulatory ability was significantly impaired in ADAMTS-1 null mice (C). ADAMTS-1 null ovaries also included a number of unusual follicles without granulosa cell layers (D).

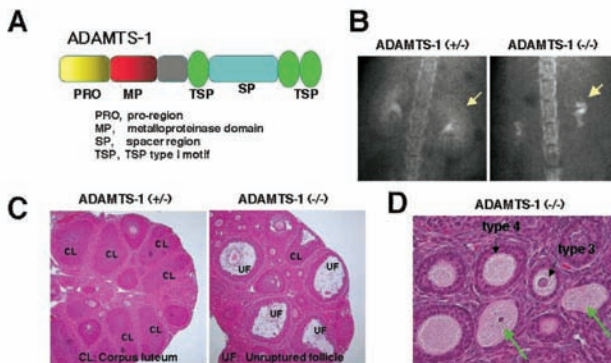
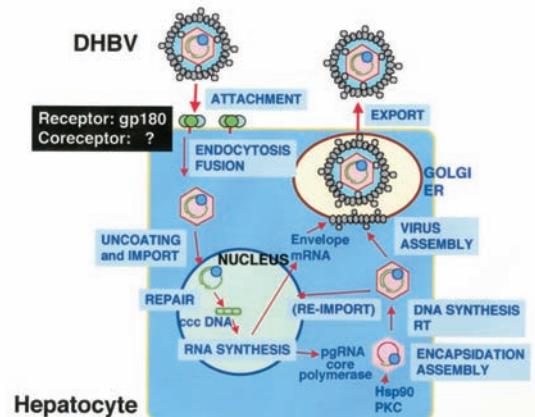


図3 ■ B型肝炎ウイルスの感染機構

B型肝炎ウイルスの感染機構を知るため、ダックB型肝炎ウイルス(DHBV)をモデルに、DHBV蛋白質と結合する宿主蛋白質を探索している。その結果、このウイルスのレセプターである新規カルボキシペプチダーゼ gp180を発見したが、感染成立にはさらに第二の宿主因子が必要であることがわかってきた。

Fig.3 ■ Infection mechanism of hepatitis B viruses.

To understand the nature of the uptake pathway for hepadnaviruses, we have begun the search for the host proteins that interacts to envelope proteins of the duck hepatitis B virus (DHBV) as a model of these viruses. After our finding of novel carboxypeptidase gp180, which is now regarded as a host receptor, recent experiments suggest that second host component may be required with gp180 to fully reconstitute viral entry.



共通施設

Central Facilities

機器の共通利用及び共同研究等の場として中央実験施設を設けている。その一部を紹介する。

Central Research Resource Branch was established, so that the equipment is accessible by anyone and collaborative research can be carried out. Below is a list of the facilities.

■ 自動セルソーター(自動細胞解析分取装置) Automated Cell Sorter

正常細胞やがん細胞は様々な多様性を有する細胞集団です。平成17年度予算によって購入したBD FACS Ariaを用いることにより、このような細胞集団から希望する細胞群を単離することができます。細胞は細胞径、顆粒性、表面マーカーやDNA含量などによって分画することが可能です。本装置を用いるメリットは清潔な環境下、毎秒10,000細胞以上の速度で細胞を分取でき、分画した細胞を培養することができることです。さらに本装置は、遺伝子導入細胞のような解析したい抗原を発現する細胞数が非常に少ない場合にも用いることができます。本装置は幹細胞生物学、免疫学、発生生物学やがん生物学などの様々な実験に利用されています。

Normal or cancer cells consist of heterogeneous cell-populations. The BD FACS Aria, which was purchased in 2005, allows the isolation of defined cell subset(s) from heterogeneous mixtures. Cells can be sorted according to size, granularity, surface markers and DNA content. An advantage of using the FACS Aria is that cells can be sorted at rates up to 10,000 cells/second in a sterile environment enabling the recovered cells to be cultured. This is also applicable to transfected cells, where only a small proportion of the cells may express the antigen of interest. The FACS Aria has been used for a variety of experiments in stem cell biology, immunology, developmental biology, and cancer biology.



■ 実験動物用X線CT装置 experimental small animal CT scanner

ラシータCTスキャナーは小動物のin-vivo, ex-vivo 研究用にデザインされています。その高感度センサーは低エネルギーX線を検知できるので実験動物にダメージを与えず、長期間観察ができます。このCTスキャナーはがんの進展や転移の観察に使われています。

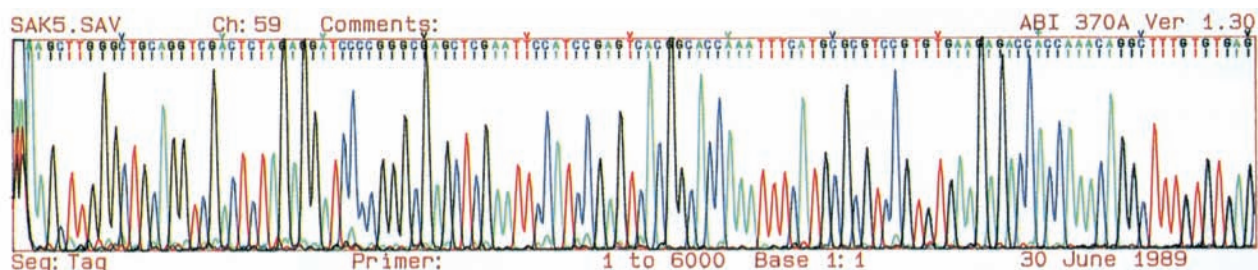
The LaTheta™ CT scanner is designed for small animals and intended especially for the in-vivo and ex-vivo animal research. Its extremely sensitive detector allows working with low energy x-ray source, making possible longitudinal studies. This CT scanner has been used to monitor tumour growth and metastasis.



■ DNAシーケンサー DNA Sequencer

DNAシーケンサーはクローン化された遺伝子のDNA塩基配列を自動的に決定する装置で、従来の方法と異なり放射性物質を全く使用せず、4種類の蛍光標識物質のレーザーによる検出で塩基を判別するもので、配列の自動読み取り、データの解析装置を内蔵しています。ABI3100AvantおよびAB3130ジェネティックアナライザは4チャンネルのキャピラリー電気泳動により同時に4サンプルを高速で分析可能です。各種のヒト遺伝子、マウス遺伝子の塩基配列の決定に繁用されています。

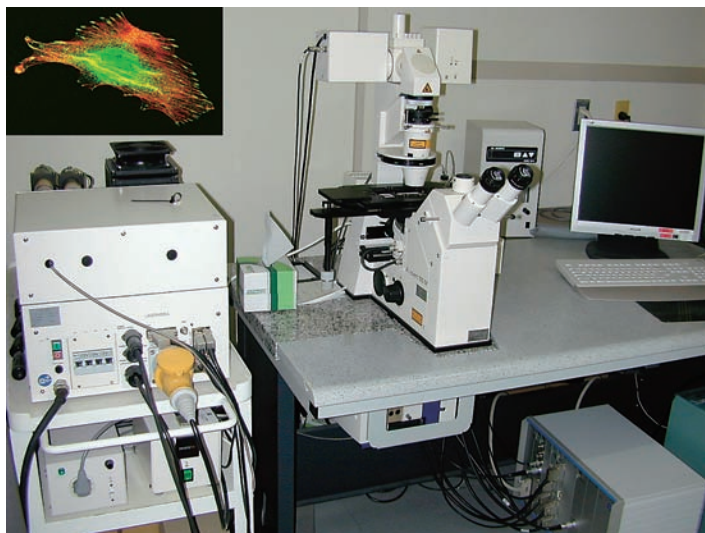
The DNA Sequencer determines the cloned DNA's base sequence automatically, unlike the old method, it uses no radioactive substances. The method used here is to distinguish the base by laser from 4 varieties of fluorescence activated substances, in addition, it is also equipped to read the sequences automatically, and analyze the data. It is frequently used to determine the base sequences of the different human and mouse genes.



■ 共焦点レーザースキャン顕微鏡 Confocal Laser Scanning Microscopy

共焦点レーザー顕微鏡 (Carl Zeiss LSN510) は、分光された蛍光をスリットにより任意の検出波長に設定することが可能で、多重染色を行う際の蛍光波長の干渉を最小限に抑えることができます。Ar (458/477/488/514nm) と HeNe (543・633nm) レーザーを搭載しています。共焦点レーザー顕微鏡は、現代の細胞生物学には不可欠であるため、多くの研究者に頻繁に利用されています。

The confocal laser scanning microscope (Carl Zeiss LSM 510) can set the spectrum fluorescence to arbitrary detection wave length by the slit. The interference with the fluorescent wave length can be suppressed to the minimum. Therefore, this microscope resolves spectrally overlapping emissions under multiple staining. Ar (458/477/488/514nm) and the HeNe (543・633nm) laser are installed in this microscope. Many researchers are using this microscope frequently, since it is indispensable for current cell biology.



基礎統計

Foundation Statistics

決算額(運営費交付金)

Settlement of accounts for Each Year (Subsidy from the National Government)

(単位：千円)
in thousand yen

区 分 Item		平成18年度	平成19年度	平成20年度	平成21年度	平成22年度
運営費交付金 Subsidy from the National Government		508,844	618,945	531,217	723,893	507,414
内訳 Items	人件費 Personnel Expenses	387,487	507,178	454,245	388,901	386,797
	物件費等 Other Expenses	121,357	111,767	76,972	334,992	120,617

科学研究費補助金

Grants-in-Aid for Scientific Research

(単位：千円)
in thousand yen

研究種目	年度	平成18年度		平成19年度		平成20年度		平成21年度		平成22年度	
		件数	金額	件数	金額	件数	金額	件数	金額	件数	金額
特定領域研究 Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas		8	62,400	7	37,000	9	46,600	8	44,200	1	3,500
新学術領域研究 Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas										2	47,840
基盤研究(A) Grant-in-Aid for Scientific Research (A)		0	0	0	0	0	0	0	0	1	16,510
基盤研究(B) Grant-in-Aid for Scientific Research (B)		6	33,560	7	58,510	7	46,670	8	50,700	8	45,500
基盤研究(C) Grant-in-Aid for Scientific Research (C)		8	13,600	8	17,030	5	8,840	5	8,450	7	12,090
挑戦的萌芽研究 Grant-in-Aid for challenging Exploratory Research		3	7,000	3	6,194	0	0	1	1,500	3	5,600
若手研究(S)(H19~) Grant-in-Aid for Young Scientists (S)				1	27,950	1	21,307	0	0	0	0
若手研究(A) Grant-in-Aid for Young Scientists (A)		1	9,490	0	0	0	0	0	0	0	0
若手研究(B) Grant-in-Aid for Young Scientists (B)		3	4,300	5	6,971	4	8,060	5	13,390	7	13,130
研究活動スタート支援 Grant-in-Aid for Research Activity start-up				1	1,320	3	5,239	1	1,560	1	1,260
特別研究員奨励費 Grant-in-Aid for JSPS Fellows		1	800	2	2,200	3	2,400	2	1,800	3	2,700
最先端・次世代研究開発支援プログラム Funding Program for Next Generation World-Leading Researchers (NEXT Program)										2	20,150
合計 Total		30	131,150	34	157,175	32	139,116	30	121,600	35	168,280

※間接経費を含む

外部資金

Other Funds

(単位：千円)
in thousand yen

研究種目	年度	平成18年度		平成19年度		平成20年度		平成21年度		平成22年度	
		件数	金額	件数	金額	件数	金額	件数	金額	件数	金額
受託研究		2	102,810	4	115,900	7	112,388	8	125,161	7	89,060
受託事業経費		1	210	1	210	1	20,000	1	20,000	1	18,000
民間等との共同研究		4	5,276	3	3,050	9	10,875	2	2,499	4	12,850
寄附金		20	52,197	28	38,740	22	26,324	23	23,614	27	32,897
合計 Total		27	160,493	36	157,900	39	169,587	34	171,274	39	152,807

※間接経費を含む

土地・建物

Land and Buildings

区 分		研究所
建築面積		894㎡
建物延床面積	鉄骨コンクリート造	(6F)5,072㎡

教育活動

Educational Activities

大学院生・研究生数

Graduate Students and Research Students

平成23年4月1日現在

		プログラム				合計 (人)	
		がん幹細胞研究	がん微小環境研究	がん分子標的探索	がん分子標的医療開発		
大学院生	修士課程	I			1	26	
		II	1				
	博士課程	I	2	1	1		4
		II	2		1		1
		III	2	2	1		
		IV	3	4			
	前期課程	I					
		II					
	後期課程	I					
		II					
		III					
	自然科学研究科	前期課程	I		2		
II				1			
後期課程		I			1		
		II			1		
		III			1		
研究生					1	1	

交流協定校

Partner Universities and Faculties

平成23年4月1日現在

交流協定校	協定大学・部局等名	国(都市名)
大学間交流協定 Partner Universities	蘇州大学	中国(蘇州)
	四川大学	中国(成都)
	ハルビン医科大学	中国(ハルビン)
	釜山国立大学校	韓国(釜山)
	バルナ医科大学	ブルガリア(バルナ)
部局間交流協定 Partner Faculties	韓国科学技術研究院遺伝工学研究所	韓国(大田)
	国立モンゴル大学生物学部	モンゴル(ウランバートル)
	モンゴル科学アカデミー生物学研究所	モンゴル(ウランバートル)
	復旦大学上海がん病院	中国(上海)

各種シンポジウム開催状況

Research Activities

1. 第5回研究所ネットワーク国際シンポジウム

The 5th International Symposium of Institute Network

目的：がん研究所を含む9つの研究所が、がん、感染症、再生医学における診断や治療の標的となり得る細胞や分子生体応答に関する最新の研究成果について討議する。

日時：平成22年6月24日(木) 13:00~18:30
平成22年6月25日(金) 9:30~17:00

場所：KKRホテル金沢

来場者数：約270名(2日間延べ)

プログラム：

- ①Cancer Initiating Cells and Carcinogenesis
大島 正伸(金沢大学がん研究所) 外2名
- ②Young Investigator Forum
- ③Poster Session
- ④Topics in Molecular and Cell Biology
宮沢 孝幸(京都大学ウイルス研究所) 外3名
- ⑤Tumor Biology and Metastasis 1
Seong-Jin Kim
(Lee Gil Ya Cancer and Diabetes Institute) 外2名

- ⑥Tumor Biology and Metastasis 2
Albert Zlotnik (University of California, Irvine)

外2名



2. 金沢国際がん生物学シンポジウム

International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa

目的：がん及びがん関連分野の基礎および臨床研究の国際的な交流と研究協力を促進することを目的としている。

日時：平成22年8月28日(土) 15:00~18:30
平成22年8月29日(日) 9:00~17:00

場所：KKRホテル金沢

来場者数：約320名(2日間延べ)

プログラム：

- ①Keynote Lecture
Michael Karin (University of California San Diego)
- ②Session 1: Cancer and Inflammation
Alberto Mantovani (University of Milan) 外3名
- ③Session 2: Cancer and Immunity
Mark J. Smyth (Peter MacCallum Cancer Centre) 外2名
- ④Session 3: Cancer and Immunotherapy
Jacques Banchemreau
(Baylor Institute for Immunology Research) 外5名



3. 県民公開セミナー

Open Seminar on the people of a prefecture

目的： がんに関する研究成果を公表するとともに、地域住民の医療・健康の向上に貢献する。

(1)

日時： 平成22年9月12日(日) 14:00~16:30

場所： 金沢大学医学類十全講堂

来場者数： 約340名

プログラム：

がんとの仁義ある戦い

特別講演「私のがん治療体験から～膀胱がんからの復活～」

菅原 文太(俳優) 外



(2)

日時： 平成22年11月7日(日) 14:00~16:30

場所： 金沢大学医学類十全講堂

来場者数： 約400名

プログラム：

みんなで考えよう！ベストな医療

特別講演「明るくさわやかに生きる」

～胸はちよっぴり小さくなったけど、ハートは大きくなりました～

アグネス・チャン(歌手・エッセイスト・教育学博士[Ph.D]) 外



4. がん研究所・復旦大学上海がん病院 部局間交流協定締結記念シンポジウム

Memorial symposium was held celebrating the conclusion of department-level agreement between Cancer Research Institute, Kanazawa University and Shanghai Cancer Center, Fudan University (China)

目的： 平成22年7月に部局間交流協定を締結し、今回はこれを受け、各々の部局での研究活動状況の紹介を兼ねてシンポジウムを行うことで、今後の両部局間の共同研究の一層の促進を図る。

日時： 平成23年1月14日(金) 15:00~17:30

場所： 自然科学系図書館 AVホール

来場者数： 約60名

プログラム：

①「Effects of PI3K/AKT pathway on DLBCL pathogenesis and chemotherapeutic sensitization」

周 曉燕(復旦大学上海がん病院)

②「Roles of PI3K-AKT signal in the maintenance of normal and leukemia stem cells」

平尾 敦(金沢大学がん研究所)

③「Susceptibility in breast cancer initiation and development」

余 科達(復旦大学上海がん病院)

④「Inflammatory responses in promotion of gastrointestinal tumorigenesis」

大島 正伸(金沢大学がん研究所)



所在地

Campus Locations



●金沢駅からのアクセス（北陸鉄道バス利用の場合） Access from Kanazawa Station by bus (Hokurikutetsudo Bus)

■角間キャンパス

Kakuma Campus

「金沢大学自然研前」バス停下車まで 所要約34分

To bus stop "Kanazawa Univ. shizenken-mae" about 34 min.

金沢駅東口⑥乗場→ 91 93 94 97 「金沢大学（角間）」行

Kanazawa Station East Exit ⑥

→ 91 93 94 97 「Kanazawa Univ. (Kakuma)」

■宝町キャンパス（腫瘍制御研究分野、腫瘍内科／腫瘍外科研究分野）

Takara-machi Campus (Division of Translational and Clinical Oncology, Division of Medical Oncology / Surgical Oncology)

「小立野（こだつの）」バス停下車まで 所要約20分

To bus stop "Kodatsuno" about 20 min.

金沢駅東口③乗場→ 11 「東部車庫」行など

Kanazawa Station East Exit ③→ 11 「Toubusyako」 etc

金沢駅東口⑥乗場→ 13 「湯谷原・医王山」行など

Kanazawa Station East Exit ⑥→ 13 「Yuyagahara・Iouzan」 etc

金沢駅西口④乗場→ 10 「東部車庫」行など

Kanazawa Station West Exit ④→ 10 「Toubusyako」 etc



宝町キャンパス：腫瘍制御研究分野、腫瘍内科／腫瘍外科研究分野

金沢大学がん進展制御研究所概要

編集 金沢大学がん進展制御研究所

所在地 〒920-1192 金沢市角間町

Kakuma-machi, Kanazawa, 920-1192

〒920-0934 金沢市宝町13番1号

(腫瘍制御研究分野、腫瘍内科／腫瘍外科研究分野)

13-1, Takara-machi, Kanazawa, 920-0934

(Division of Translational and Clinical Oncology,

Division of Medical Oncology / Surgical Oncology)

TEL (076) 264-6700 FAX (076) 234-4527

URL : <http://www.kanazawa-u.ac.jp/~ganken/>

MAIL : y-somu@adm.kanazawa-u.ac.jp