

CANCER RESEARCH INSTITUTE

金沢大学がん進展制御研究所概要 2013



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

分子病態研究分野 Division of Cancer Cell Biology	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

腫瘍内科研究分野 Division of Medical Oncology	25
---	----

中央実験施設 Central Research Resource Branch 26 ~ 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ました。その後、部門増設等を経て平成9年に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質分解酵素MT1-MMPの発見をはじめ、がんの病態成立に密接に関与しているケモカインやアポトーシスの機能解明を始めた基礎研究に大きな成果をあげて参りました。

平成18年には、抗がん剤・放射線治療への抵抗性の克服を目指す「がん幹細胞研究センター」と、先進的ながんの診断・治療法の開発を目指す「分子標的がん医療研究開発センター」の設置などの改組を行ない、白血病幹細胞の維持に関わる重要な分子機序を明らかにしました。さらに平成22年には、がんの悪性化にともなう転移・再発、および薬剤耐性機構の研究を進めるために、「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して現在に至っております。現在は、がん幹細胞制御機構、肺がんの薬剤耐性獲得機構、慢性炎症による発がん機構などの研究を通して、がんの転移や再発の本態解明と、革新的分子医薬の開発を目指した研究を推進しています。

このような研究所の使命を一層明確にするために、平成23年4月より本研究所は「金沢大学がん進展制御研究所」へと改称し、同時に文部科学省より「がんの転移・薬剤耐性に関わる先導的共同研究拠点」として認定され、共同利用・共同研究拠点としての活動を開始いたしました。社会の高齢化にともないがん罹患者数は増加し、十数年後には国民の2人に1人ががんによって亡くなると言われており、がんの克服は健康長寿社会の実現のために喫緊の課題です。そのために本研究所では、医学・薬学・獣医学および理工学系の幅広い分野の研究者が集結し、がんの悪性化機構の本態解明とその制御による先制医療の実現を目指した研究を推進しています。共同利用・共同研究拠点の認定を契機に、さらに幅広い分野の研究者との連携のもと、がんの「悪性進展」過程の国際的研究拠点の形成を目指し、がんの克服につながる研究の推進に向けて研究所員一同が全力で取り組んでいます。

平成25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、一層のご理解とご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 大島正伸

In 1967m Kanazawa University Cancer Research Institute was founded as the only Cancer Research Institute of the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT). In 1997, our organization was rearranged and at the same time Center for the Development of Molecular-targeted Drugs was established. Since its establishment, our institute produced epoch-making achievements in basic cancer research field, such as the discovery of proteinase MT1-MMP, elucidation of function of chemokines and apoptosis.

In 2006, Cancer Research Institute was reorganized and 2 centers were newly established, “Cancer and Stem Cell Research Center” and “Molecular and Cellular Targeting Translational Oncology Center”, which aim discovery of the role of cancer stem cells in drug resistance and development of innovative diagnostic and therapeutic strategy, respectively. We then discovered the molecular mechanism for maintenance of leukemia stem cells. In 2010, our Research Institute has been further reorganized to establish 4 programs to identify mechanisms of metastasis, relapse, and drug resistance. They are "Cancer and Stem Cell Research Program", "Cancer Microenvironment Research Program", "Cancer Molecular Target Exploration Program", and "Cancer Therapeutics Development Program". Currently, Cancer stem cell biology, molecular mechanisms of drug resistance, and chronic inflammation and cancer are research fields that we are leading in the cancer research field.

In July 2010, our institute was authorized by the MEXT as the Joint Usage/Research Center on Metastasis and Drug Resistance, and started the Joint Usage/Research Center Program. 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 2013 Kanazawa University Cancer Research Institute Outline, I would like to request your continuous support and understanding.

Masanobu Oshima, D.V.M., Ph.D.
Director, Cancer Research Institute, Kanazawa University

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 consisted of three departments (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 (14 divisions) and one center were reorganized to be consisted of 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 consisted of 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	齋藤 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 ~ 2013. 3. 31	向田 直史	がん進展制御研究所長	MUKAIDA, Naofumi	"
2013. 4. 1 ~	大島 正伸	"	MASANOBU, Oshima	"

■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

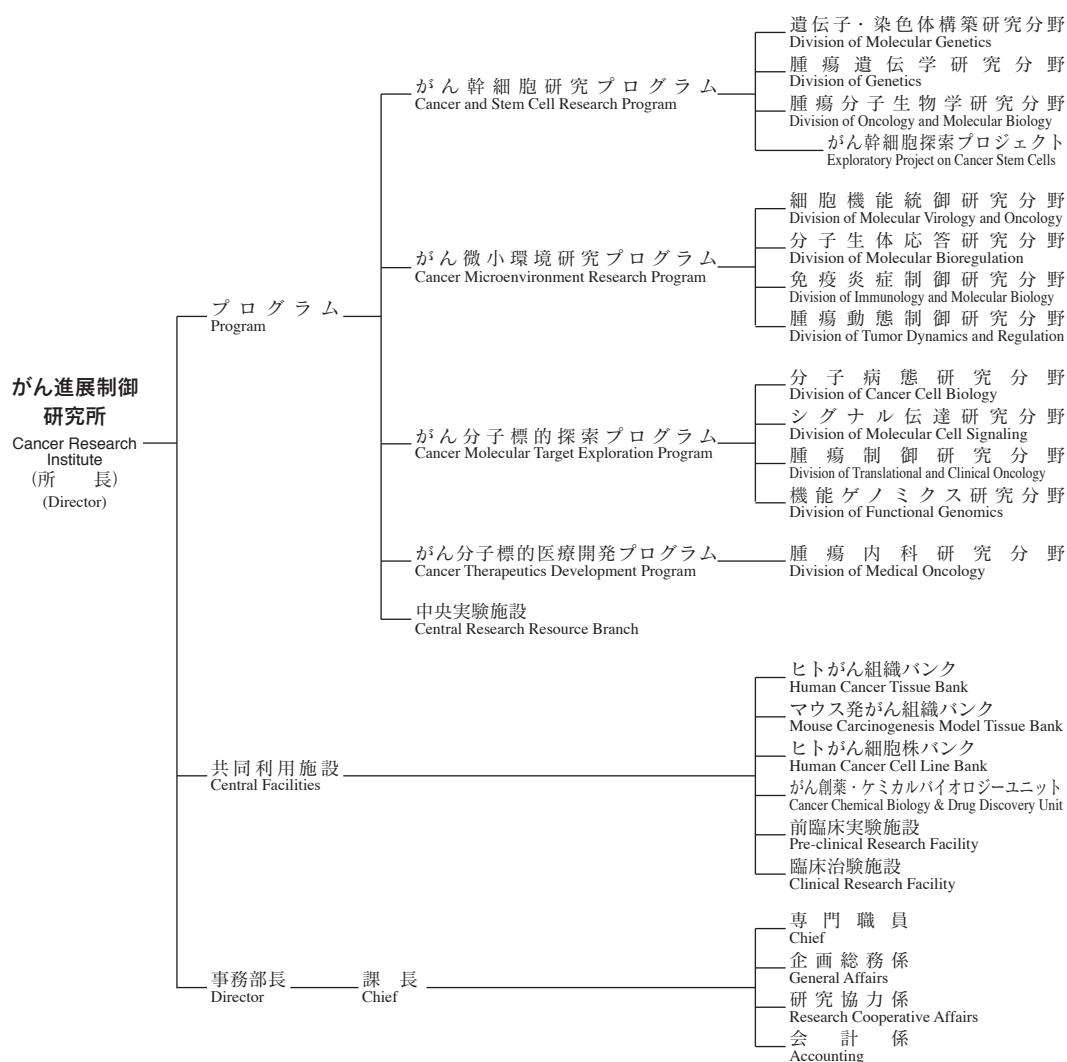
2006. 4. 1 ~ 2010. 3. 31	源 利成	MINAMOTO, Toshinari
--------------------------	------	---------------------

■名誉教授 Professor Emeritus

倉田 自章	高橋 守信	KURATA, Yoriaki	TAKAHASHI, Morinobu
村上 清史	澤武 紀雄	MURAKAMI, Seishi	SAWABU, Norio
原田 文夫	山本 健一	HARADA, Fumio	YAMAMOTO, Ken-ichi

機 構

Organization



職 員 数

Number of Staff

平成 25 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	18	36	4	40

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



助教 大田 久美子
Assistant Professor
OHTA, Kumiko



助教 小林 昌彦
Assistant Professor
KOBAYASHI, Masahiko

■ 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



特任助教 中山 瑞穂
Assistant Professor
NAKAYAMA, Mizuho

■ 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 SHAMMA AWAD
Assistant Professor



助教 林 直之
Assistant Professor
HAYASHI, Naoyuki



特任助教 北嶋 俊輔
Assistant Professor
KITAJIMA, Shunsuke

■ 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

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 FOXO や mTOR 経路など、寿命制御に関わ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、幹細胞制御における細胞内代謝の重要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 longevity, including FOXO and mTOR pathways, contribute to the maintenance of stem cell self-renewal capacity. Thus, signaling pathways for control of intracellular metabolism may play a critical role 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.

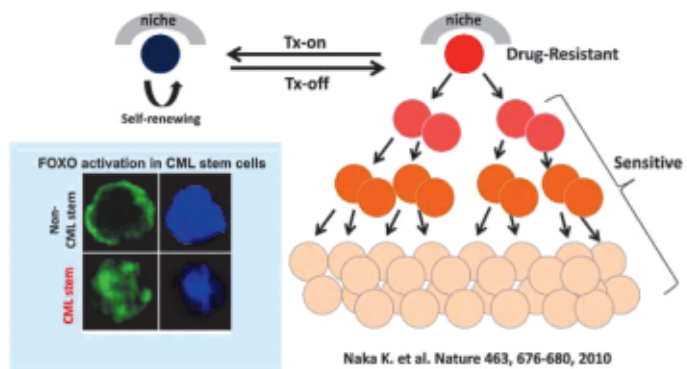
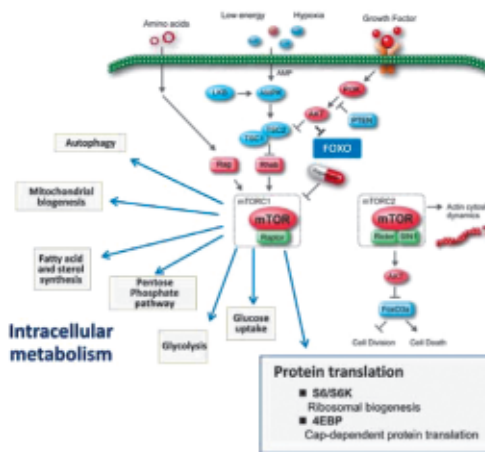


Fig.3 ■ FOXO activation for drug-resistance of leukemia stem cells
図3 ■ 治療耐性白血病幹細胞における FOXO 活性化

Fig.1 ■ Nutrient sensor signals
図1 ■ 栄養センサーシグナル

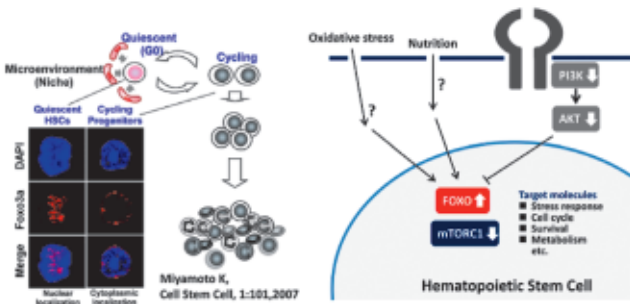


Fig.2 ■ mTOR and FOXO pathways in quiescent hematopoietic stem cells
図2 ■ 静止期造血幹細胞における mTOR および FOXO 経路

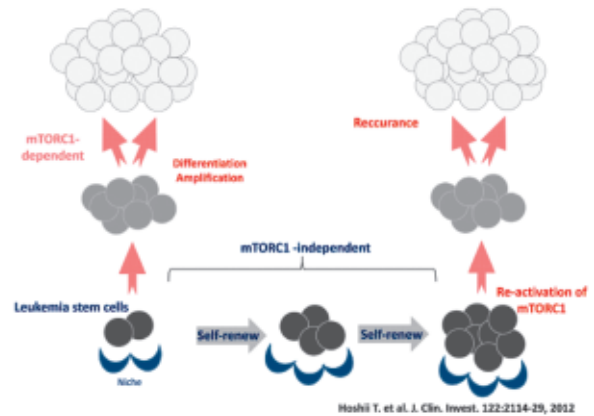


Fig.4 ■ mTOR complex in leukemia stem cells
図4 ■ 白血病幹細胞における mTOR 複合体機能

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させ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) 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)。
- 3) Wnt と PGE₂ の相互作用により胃がんを発生する Gan マウスを無菌化すると、炎症性微小環境の形成が抑制されて、胃がん発生が顕著に抑制されることを明らかにした。したがって、細菌感染刺激による自然免疫の活性化が炎症性微小環境の構築に重要と考えられた (Oshima H, *et al*, *Gastroenterology*, 2011)。
- 4) Gan マウスを用いて、炎症反応依存的に腫瘍組織で発現変化する microRNA を網羅的に解析した結果、miR-7 の発現が有意に低下していることを明らかにした。ヒト胃がんでも miR-7 は炎症依存的に発現低下し、それにより腫瘍原性が維持されることが明らかとなった (Kong D, *et al*, *Oncogene*, 2012)。

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 molecular pathogenesis 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) 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).
- 3) Gan mice develop gastric tumors by activation of Wnt and PGE₂ pathway. When Gan mice were raised in a germ free condition, inflammatory responses and tumor development were suppressed significantly. Accordingly, it is possible that innate immune responses for bacterial infection play a role in tumorigenesis (Oshima H, *et al*, *Gastroenterology*, 2011).
- 4) Expression profile of microRNAs in Gan mouse tumors was examined. We found that miR-7 was downregulated in tumor tissues by inflammation-dependent mechanism. miR-7 is downregulated also in the inflamed human gastric cancer, and plays a tumor suppressor role (Kong D, *et al*, *Oncogene*, 2012).

図1 ■ Wnt シグナルと Sox17 の相互作用による発がん

胃がん発生マウスモデルの初期病変では、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、協調的に発がん促進に作用する可能性を示している。

In tumor cells at early stage of mouse gastric tumors, Wnt signaling is activated, and thus β-catenin is accumulated in nuclei. Importantly, Sox17 is simultaneously induced in tumor cells, suggesting a role in gastric tumorigenesis together with Wnt signaling.

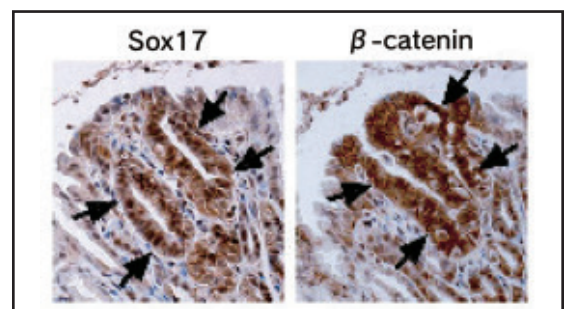
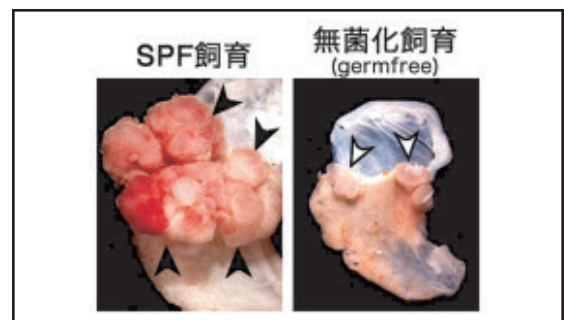


図2 ■ 無菌化によるマウス胃がん発生の抑制

胃がん発生モデルマウスを無菌環境で飼育すると、胃がん発生が顕著に抑制される。細菌感染刺激による自然免疫活性化が発がんの微小環境形成に重要である可能性を示している。

Germfree gastric tumor mouse models showed significant suppression of gastric tumorigenesis. It is therefore possible that bacterial infection through innate immune response is required for construction of microenvironment and gastric tumorigenesis.



腫瘍分子生物学研究分野

Division of Oncology and Molecular Biology

ヒトがんにおける臨床的エビデンスが豊富ながん遺伝子・がん抑制遺伝子を変異させたマウス・細胞を中心に、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イを探索する。具体的な取り組みは以下。

- 1) 数多くの増殖シグナルのアダプター分子となる RB 蛋白質 (pRB) の不活性化は、多くのヒトがんの悪性進展過程において観察される。pRB は、従来知られた細胞周期や細胞分化の制御だけでなく、細胞老化、DNA 損傷応答、DNA メチル化、蛋白質イソプレニル化、脂質代謝、ミトコンドリア機能あるいはサイトカイン分泌を制御することによっても腫瘍原性や悪性度を規定することを見出してきた。
- 2) がん細胞は正常細胞と較べると代謝様式が劇的に異なる。それは、好氣的解糖と脂質合成の亢進であり、p53 と pRB が協調してこれを制御すると考えている。その他、Ras や Myc 等のがん遺伝子も代謝制御に関わる。様々ながん化シグナルによって誘導されるメタボリック・リプログラミングが、がん細胞の悪性の挙動に与える影響とその機構を探索する。
- 3) 悪性進展機構の深い理解に基づき、がん幹細胞が示すと想定される様々な挙動の一部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、がんの幹細胞様表現型に関連する遺伝子の探索および新しいがん標的薬の開発に応用する。

We innovate *in vivo* and *in vitro* cancer model systems that can be readily analyzed by genetic and molecular biology techniques. This aims to find pathways critical for carcinogenesis, metastasis, drug resistance, and stem cell-like behaviors in cancer cells. Below are ongoing projects in our laboratory.

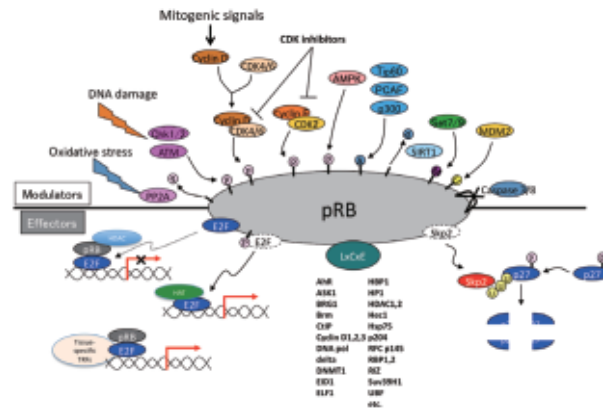
- 1) The RB tumor suppressor gene product has been implicated in control of cell cycle and terminal differentiation. However, we propose pRB plays many more roles during tumor progression beyond such functions. We focus on pRB functions in chromatin instability, DNA damage response, cellular senescence, mevalonate pathway, lipid metabolism, mitochondrial function, chromatin remodeling and stem cell-like behaviors in cancer cells.
- 2) Analysis of oncogenic signals that induce malignant behaviors in cancer cells through metabolic reprogramming.
- 3) Development of *in vivo* & *in vitro* cancer stem cell models in an aim to develop novel drugs or chemicals that specifically target hypothetical cancer stem cells.

図 1

RB 蛋白質に集まる様々なシグナルと RB 蛋白質から発せられる様々なシグナル。RB 蛋白質の多様な動きを説明する。E2F ファミリーが最も有名な標的であるが、その他にも、多様な標的蛋白質 (100 種類以上) があることが知られる。

Fig.1

Cellular signals merged on the modulation of pRB functions, and effectors of pRB. This at least partially explains multifaceted functions of pRB.



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にする新しい 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.

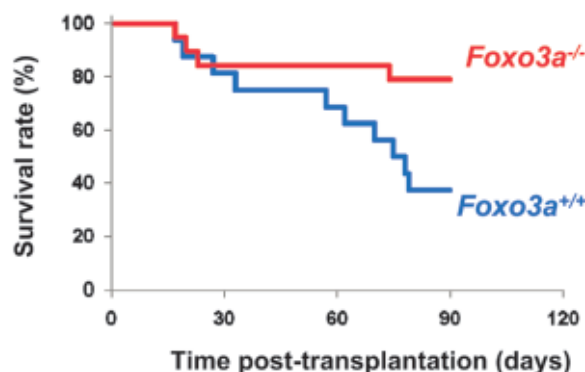
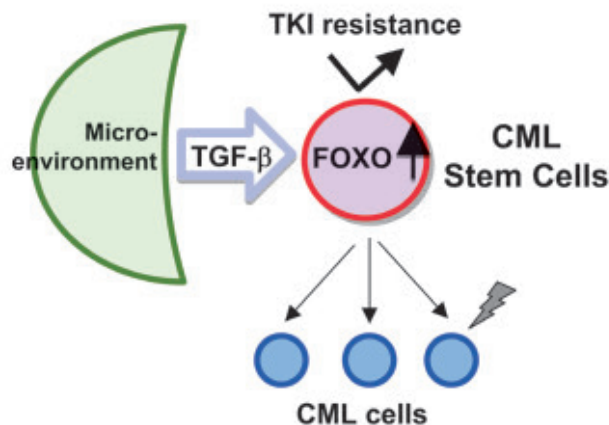


図 2 ■ TGF- β -FOXO シグナルによる CML 幹細胞の TKI 抵抗性制御メカニズム

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

■ 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同時に 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

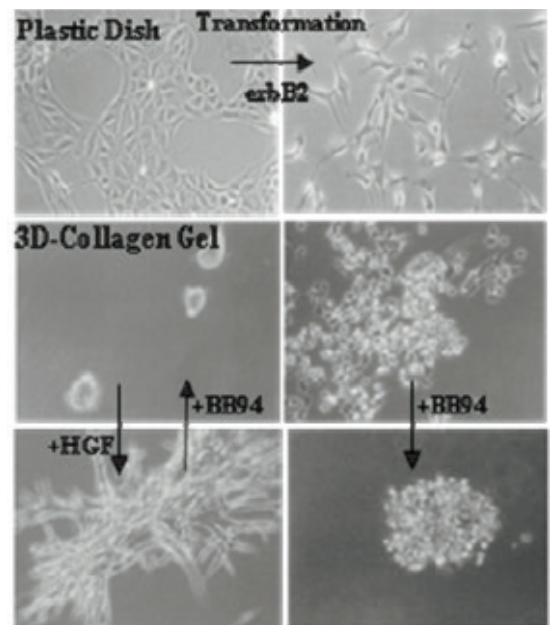
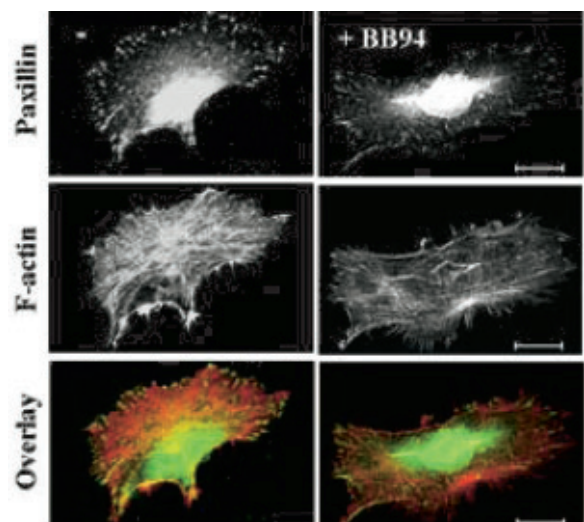


図2 ■ 細胞運動と MT1-MMP

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

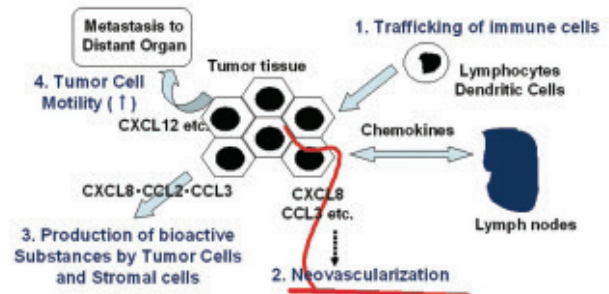
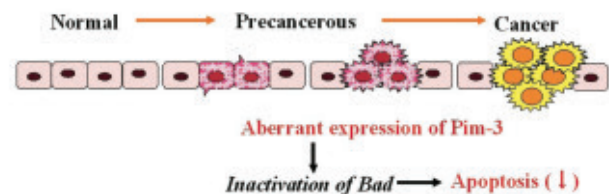


図2 ■ がん病変で発現亢進するセリン/スレオニン・キナーゼ Pim-3

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臓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、肝臓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.

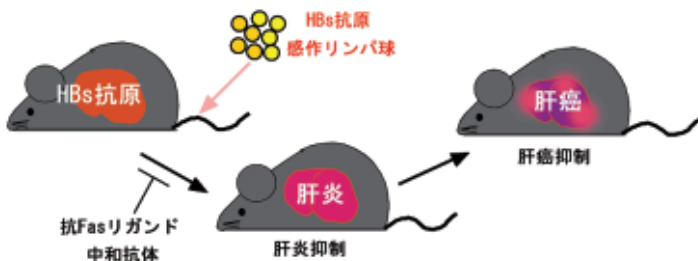


図1 ■ 慢性肝炎モデルにおける抗 Fas リガンド抗体の治療効果

肝臓に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%肝臓癌を発症する。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臓癌も抑制された。

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

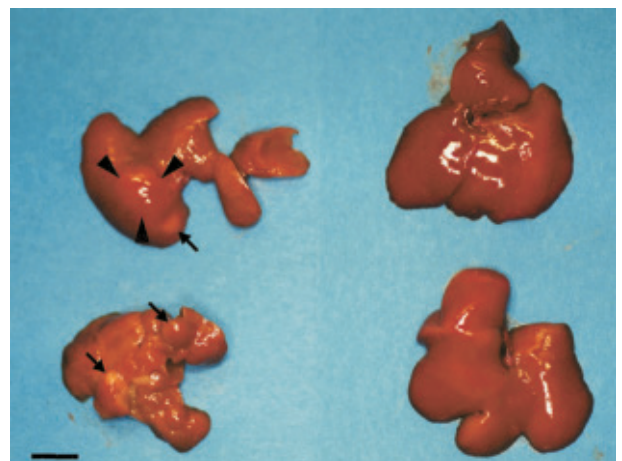
Transplantation of HBs antigen-primed lymphocytes into transgenic mice expressing HBs antigen in the liver caused chronic hepatitis, and after one year or more, led to hepatic cancer. Administration of an anti-FasL antibody not only ameliorated hepatitis, but also prevented cancer development.

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)が来ている。これらの腫瘍が肝臓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發揮する。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)」とたとえられる。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。

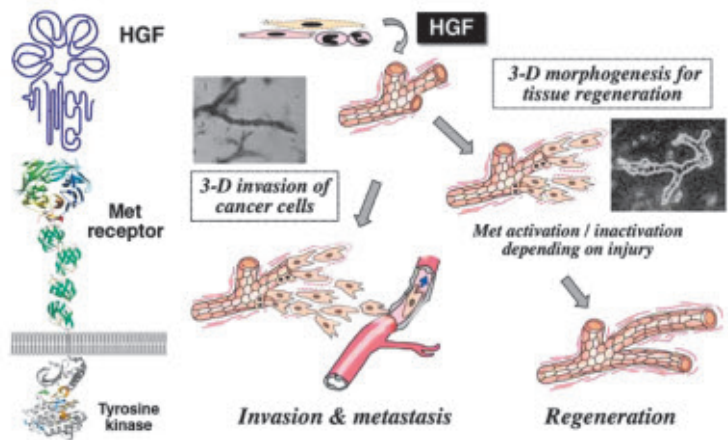
Hepatocyte growth factor (HGF) was originally discovered as a mitogenic protein for mature hepatocytes. HGF exerts various biological activities, including cell proliferation, 3-D morphogenesis, migration, and anti-apoptosis in diverse biological processes. The receptor for HGF is Met tyrosine kinase. 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

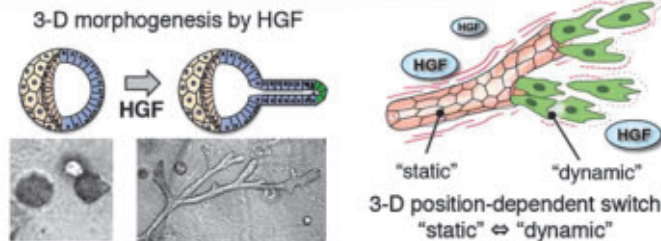
HGFはMetチロシンキナーゼを受容体とし、正常組織の上皮3-D形態形成や組織再生を担う一方、がん組織においてはがん細胞の3-D浸潤や転移を促す。HGF-Met系促進は再生治療につながる一方、HGF-Met系阻害は転移・薬剤耐性を克服するがん治療法開発につながる。

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

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



● Mechanism of 3-D morphogenesis and invasion



● Discovery of a specific inhibitor for HGF-Met

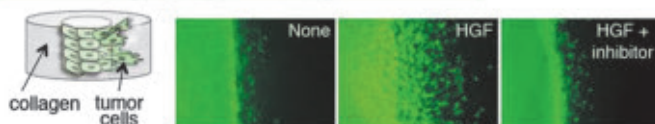


図2 ■ 3-D形態形成とHGF-Met阻害分子による浸潤阻止

HGFは乳腺や腎尿管などを含む上皮細胞の3-D管腔形成を誘導する(上)。HGFに対する細胞の応答は3-D positionによって異なる。3-D position 依存的なMet活性化の仕組みが形態形成や浸潤の仕組みの解明につながる。一方、HGF-Met系に対する選択的阻害分子はがん細胞の3-D浸潤を阻害する(下)。HGF-Met阻害分子はがん転移・薬剤耐性阻止につながると考えられる。私達はHGF-Met阻害分子創成の研究も進めている。

Fig. 2 ■ 3-D morphogenesis and inhibition of tumor invasion

HGF induces 3-D epithelial morphogenesis/tubulogenesis (upper). The response to HGF depends on 3-D position of cells. Mechanism for 3-D position-dependent Met activation leads to understanding of morphogenesis and tumor invasion. Our research includes drug discovery targeting HGF-Met. An inhibitory molecule for HGF-Met inhibits tumor invasion (lower). HGF-Met inhibitors are expected to suppress cancer invasion, metastasis, and drug resistance.

がん分子標的探索プログラム

Cancer Molecular Target Exploration Program

■ 分子病態研究分野 Division of Cancer Cell Biology



教授 後藤 典子
Professor
GOTOH, Noriko

■ 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

■ 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

分子病態研究分野

Division of Cancer Cell Biology

癌と癌幹細胞に注目し、基礎研究から臨床へと連続する研究の展開を目指している。最先端の分子生物学、細胞生物学的手法、さらにはシステム生物学的理論を組み合わせて、癌の早期発見や個々の患者に最適な治療法を選択するための診断マーカーの抽出、そして新しい抗がん剤開発のための新たな分子標的の発見を試み、トランスレーショナルリサーチへと展開している。

- 1) 癌幹細胞-乳癌をモデル系として
マウス癌モデルや、ヒト乳癌の臨床検体を用いた癌幹細胞の解析から、癌幹細胞内の新規分子標的や癌の診断マーカーの探索を行っている。
- 2) 肺癌の診断マーカー及び分子標的の探索
世界的にも肺癌による死者数は、全癌死の一位を占めている。増殖因子受容体シグナル伝達の解析にシステム生物学的手法を取り入れ、肺癌の早期発見や個々の患者に最適な治療法を選択するための診断マーカーや新規分子標的の探索を行っている。
- 3) 正常の幹細胞と癌幹細胞をあやつる増殖因子受容体シグナル伝達
癌という病気や、幹細胞の維持という生命現象を動かしている主役の分子群として、増殖因子受容体型チロシンキナーゼである、FGF受容体やEGF受容体は重要である。これら代表的増殖因子受容体の細胞内シグナル伝達の司令塔として、アダプター/ドッキング分子 FRS2 ファミリー分子に注目している。

Our major research interest is to elucidate the molecular mechanisms regulating cancer cells, stem cells and cancer stem cells. Our team has two important research directions: One is to clarify the basic principles underlying biology and the other is to apply the knowledge extracted from the basic principles to translational medicine. In order to achieve the goal, we take challenging approaches of molecular biology and systems biology, in addition to conventional methods of molecular biology.

- 1) Molecular mechanisms of cancer initiation, progression and metastasis: breast cancer stem cells as key players
By analyzing the mouse cancer model or primary cancer cells derived from human specimens, we attempt to identify novel molecular targets and biomarkers for cancer.
- 2) Identification of new biomarkers and molecular targets of lung cancers by systems biology approach
Our hypothesis is that elucidation of the molecular mechanisms of addiction of lung epithelial cells to EGF RTK signaling leads us to identify new biomarkers and molecular targets of lung cancer. Our approach would certainly advance personalized medicine in the near future.
- 3) Signal transduction mechanisms through receptor tyrosine kinases (RTKs) for tumorigenesis and stem cell maintenance
Fibroblast growth factor (FGF) and epidermal growth factor (EGF) RTKs play major roles for a variety of physiological and pathological aspects of biology, including stem cell biology, and cancer biology. We focus on FRS2 family of adaptor/scaffolding docking proteins, as key intracellular signal regulators of these RTKs.

図1

癌幹細胞内ヘレギュリン-PI3 キナーゼパスウェイの活性化は、様々なサイトカイン、増殖因子、細胞内因子を産生する。

Fig. 1

Activation of heregulin-phosphatidylinositol (PI)-3 kinase pathway induces various cytokines, growth factors and cytoplasmic molecules that regulates cancer stem cells and their niche.

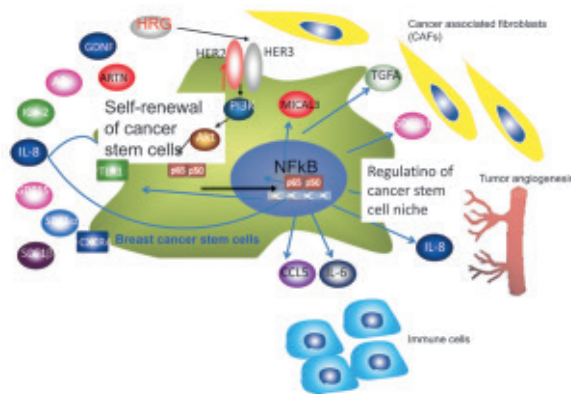


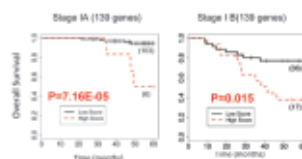
図2

EGF シグナル鍵分子 139 遺伝子を用いると、肺腺癌患者の予後を精度高く予測できる

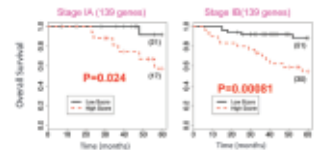
Fig. 2

The 139 key genes involved in EGF signaling accurately predict prognosis of lung cancer patients.

Validation of our risk scoring model of the 139 genes by using the 162 lung adenocarcinoma cases in the cohort of National Cancer Center in Japan



Validation of the risk scoring model of the 139 genes by using the 442 lung adenocarcinoma cases in the NIH consortium cohort in USA and Canada (Shedden, Nat. Med., 2008)



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.

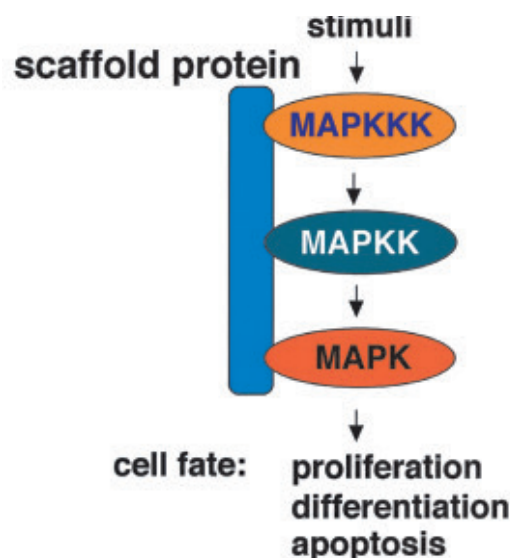
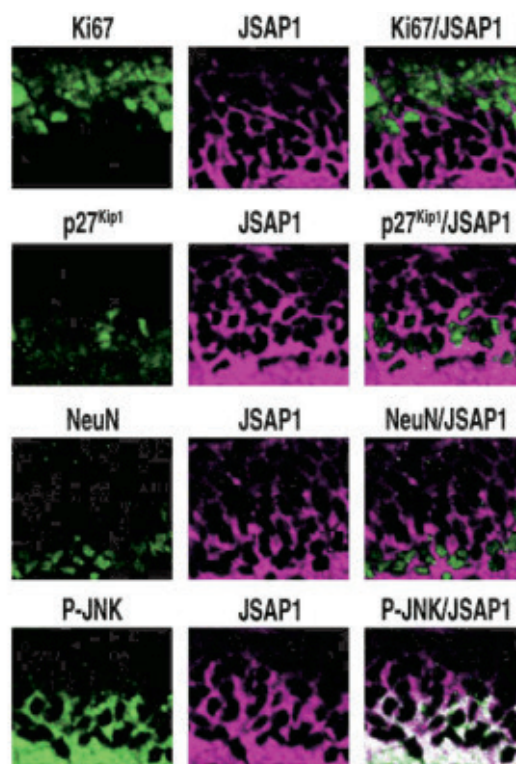


図2 ■ 発達期小脳における足場タンパク質 JSAP1 と活性化型 JNK MAPK の発現

免疫組織化学法による解析を行い, 足場タンパク質 JSAP1 および活性化型 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 (活性化型 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

消化器がんと難治性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) 消化器がんと難治がんの分子病態と制御
- 3) ヒト消化管がん組織検体資源化事業

当研究所の宝町キャンパスにおける研究分野として、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 the gastrointestinal and refractory cancers. Research projects are based on molecular and cellular characteristics of individual tumor types that are relevant to invasive and metastatic potential, recurrence and outcome. Our current efforts are focused on:

- 1) Molecular mechanism underlying oncogenic signaling pathways
 - (1) Deregulated Wnt/ β -catenin signaling
 - (2) Glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β)-mediated signaling
- 2) Molecular basis of gastrointestinal and refractory cancers for clinical translation
- 3) 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.

図1 ■ RNAトランス因子CRD-BPはmRNAの安定性を修飾してWnt, NF- κ B, c-Mycとhedgehog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 -TrCP1 (β -transducin repeats-containing protein 1), I κ B α and c-Myc. CRD-BP is a novel cancer target that integrates multiple oncogenic signaling pathways (Nature June 15, 2006; Cancer Res Nov 15, 2009).

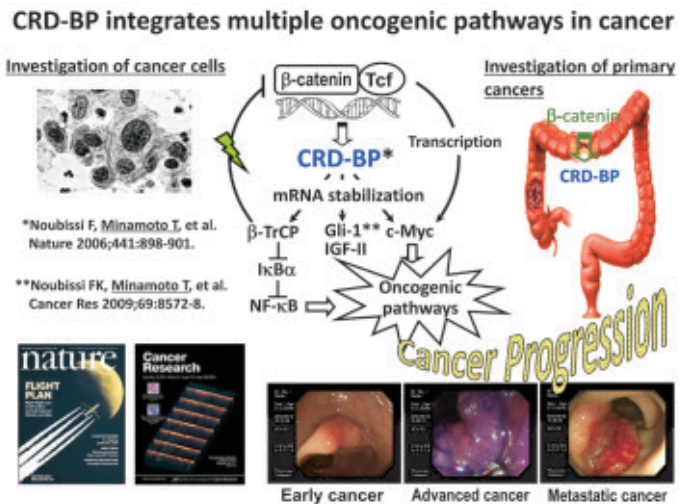
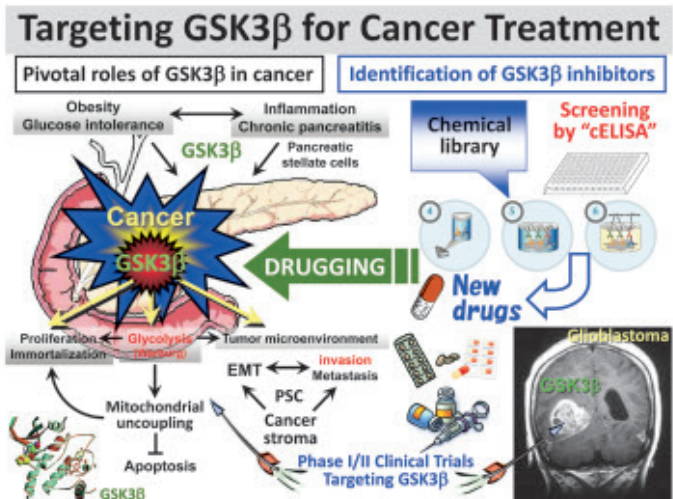


図2 ■ グリコーゲン合成酵素キナーゼ3 β (GSK3 β) はWntシグナルに依存しない新しいがん標的である

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).



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にしている。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関連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・悪性化との関係
- 3) DNAの脱メチル化を制御する酵素群の発がんにおける役割
- 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 target-based 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 cancer genes using retroviral insertional mutagenesis in mice with genomic instability
- 2) Involvement of histone methyltransferases and demethylases in the initiation and progression of cancer
- 3) The role of three families of enzymes in DNA demethylation pathway on cancer development
- 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、姉妹染色分体交換、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レ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.

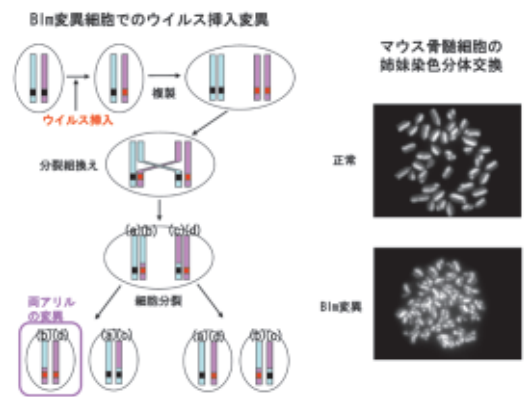
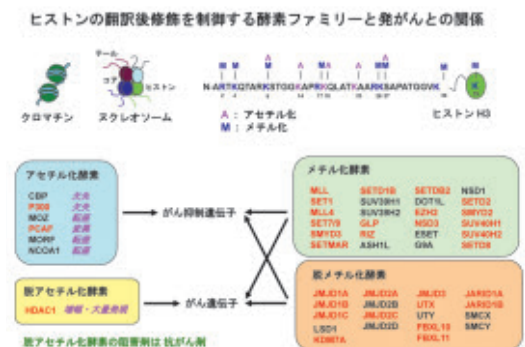


図2 ■ ヒストンのメチル化を制御する酵素の多くは、ウイルス挿入変異の標的となっている

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.



がん分子標的医療開発プログラム

Cancer Therapeutics Development Program

■ 腫瘍内科研究分野 Division of Medical Oncology



教授 矢野 聖二
Professor
YANO, Seiji



准教授 安本 和生
Associate Professor
YASUMOTO, Kazuo



講師 大坪公士郎 (病院籍)
Lecturer
OHTSUBO, Koushiro



講師 山田 忠明 (病院籍)
Lecturer
YAMADA, Tadaaki



助教 山下 要 (病院籍)
Assistant Professor
YAMASHITA, Kaname



助教 毛利 久継
Assistant Professor
MOURI, Hisatsugu



助教 竹内 伸司
Assistant Professor
TAKEUCHI, Shinji



助教 衣斐 寛倫
Assistant Professor
EBI, Hiromichi

腫瘍内科研究分野

Division of Medical 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たすことと、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、東洋人特異的にみられるBIM遺伝子多型により惹起される分子標的薬耐性をヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬併用で克服できることを明らかにし、臨床試験による患者の治療を目指している。

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のin vivoイメージングモデルを臓器別(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膀胱癌、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 also reported that histone deacetylase (HDAC) inhibitors overcome targeted drug-resistance due to BIM polymorphism, which is specifically found in Asian. We are now conducting the clinical trials to overcome resistance caused by these mechanisms.

Since clinically relevant animal models are essential for elucidating the molecular pathogenesis of cancer metastasis, we have established reproducible in vivo imaging 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

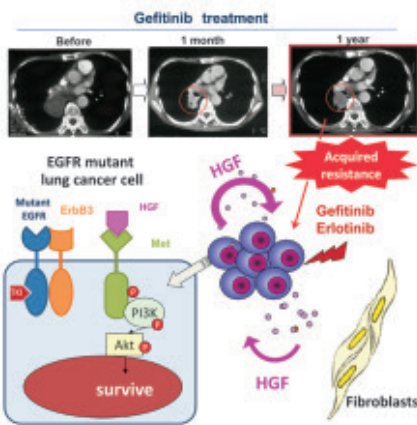


図2 ■ HDAC阻害薬を用いたBIM遺伝子多型に起因する分子標的薬耐性克服の戦略

Fig.2 ■ Strategy to overcome BIM polymorphism-associated targeted drug resistance by combined use of HDAC inhibitors

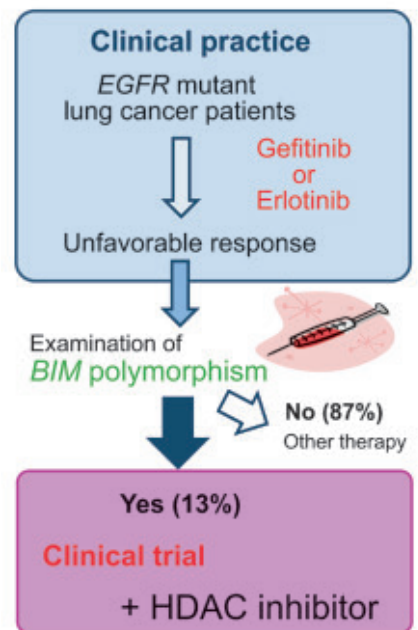
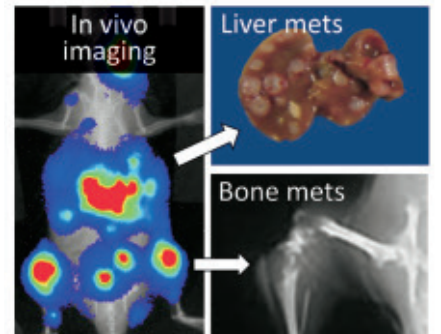


図3 ■ 多臓器転移のin vivoイメージング

肝転移や骨転移の検出が可能
Fig.3 ■ In vivo imaging of multiple-organ metastasis



中央実験施設

Central Research Resource Branch

■ 中央実験施設 Central Research Resource Branch



施設長 松本 邦夫
Director
MATSUMOTO, Kunio



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



特任助手 北 賢二
Assistant
KITA, Kenji



特任助手 直井 国子
Assistant
NAOI, Kuniko

中央実験施設では「がんの転移・薬剤耐性に関わる先導的共同研究拠点」としての役割・活動を推進するため、共同利用・共同研究に供する施設・設備・研究資源に関わる業務、共同利用・共同研究に関わる情報提供・発信やシンポジウム支援の業務を行っています。

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。

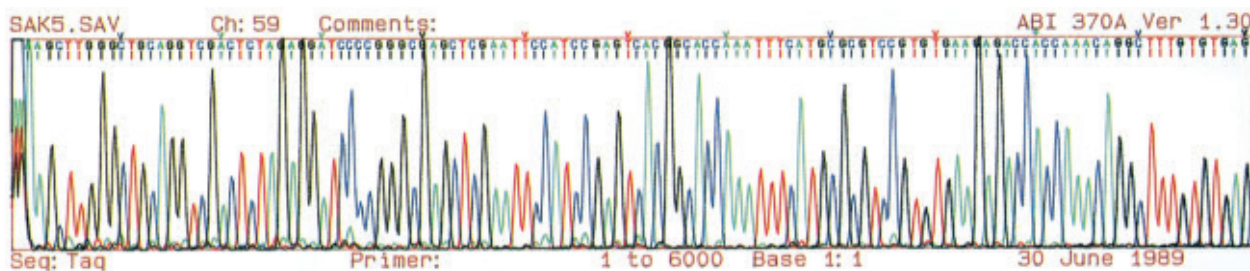
The LaTheta™ CT scanner is designed for small animals and intended especially for the in-vivo and ex-vivo animal research. Its extremely sensitive detector allows working with low energy x-ray source, making possible longitudinal studies. This CT scanner has been used to monitor tumour growth and metastasis.



■ 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。

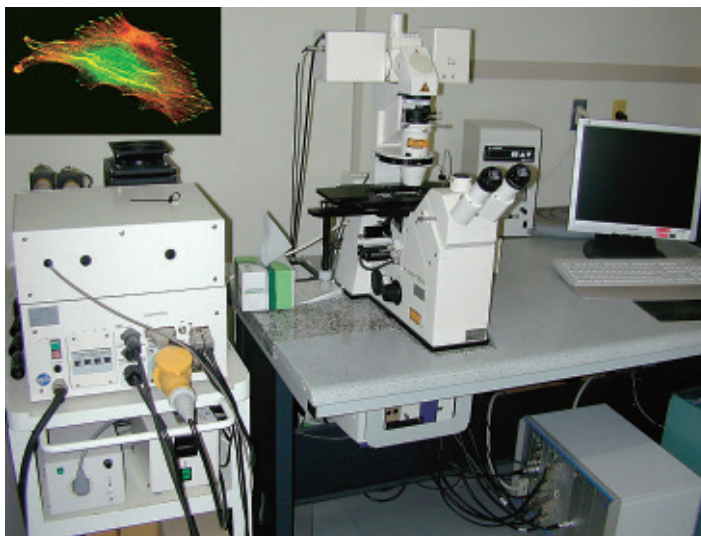
The DNA Sequencer determines the cloned DNA's base sequence automatically, unlike the old method, it uses no radioactive substances. The method used here is to distinguish the base by laser from 4 varieties of fluorescence activated substances, in addition, it is also equipped to read the sequences automatically, 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 LSM510) 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.



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 (遠藤)
- 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 (遠藤)
- 3) B型肝炎ウイルスの分子生物学 (黒木)
- 4) ADAMTS-1プロテアーゼの生体における機能の解析 (久野)

Main projects of this branch are as follows.

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

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.

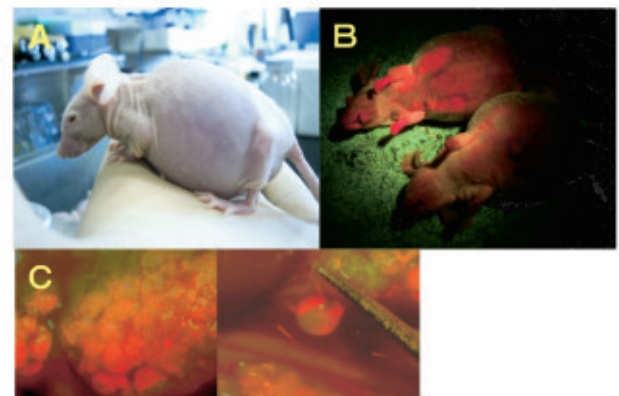


図2 ■ ADAMTS-1 遺伝子欠損マウスの腎臓, 卵巣における異常。

(A) 久野らが同定した ADAMTS-1 プロテアーゼのドメイン構造。(B) ADAMTS-1 遺伝子欠損マウスは、腎盂造影で拡張した腎杯が描出されるなど腎盂尿管移行部閉塞症を発症する。また ADAMTS-1 遺伝子欠損マウスの卵巣では、排卵障害が観察され (C)、顆粒膜細胞層を失った異形成卵巣が出現するなど卵巣生育過程に異常が認められる (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).

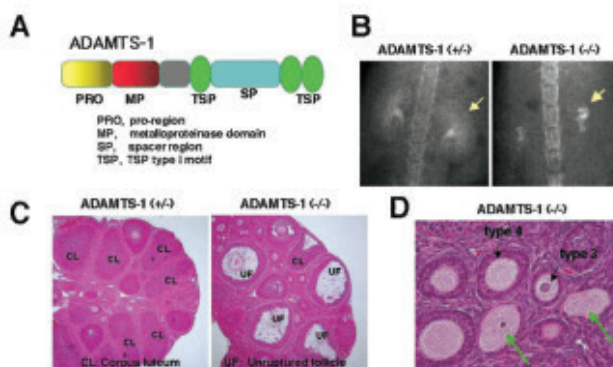
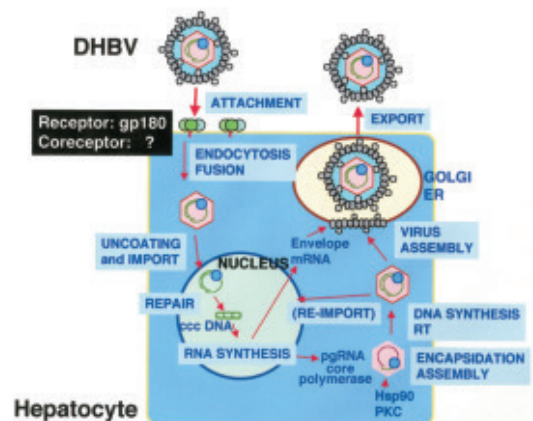


図3 ■ B型肝炎ウイルスの感染機構

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.



基礎統計

Foundation Statistics

決算額 (運営費交付金)

(単位：千円)

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

in thousand yen

区 分 Item		平成20年度	平成21年度	平成22年度	平成23年度	平成24年度
運営費交付金 Subsidy from the National Government		531,217	723,893	507,414	564,308	624,321
内訳 Items	人件費 Personnel Expenses	454,245	388,901	386,797	411,774	475,998
	物件費等 Other Expenses	76,972	334,992	120,617	152,534	148,323

科学研究費補助金

(単位：千円)

Grants-in-Aid for Scientific Research

in thousand yen

研究種目	年度		平成20年度		平成21年度		平成22年度		平成23年度		平成24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	9	46,600	8	44,200	1	3,500	0	0	0	0		
新学術領域研究 Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas					2	47,840	5	65,520	5	60,710		
基盤研究 (A) Grant-in-Aid for Scientific Research (A)	0	0	0	0	1	16,510	1	14,560	1	26,910		
基盤研究 (B) Grant-in-Aid for Scientific Research (B)	7	46,670	8	50,700	8	45,500	7	43,290	7	35,620		
基盤研究 (C) Grant-in-Aid for Scientific Research (C)	5	8,840	5	8,450	7	12,090	9	15,210	9	17,745		
挑戦的萌芽研究 Grant-in-Aid for challenging Exploratory Research	0	0	1	1,500	3	5,600	4	8,840	4	4,810		
若手研究 (S) (H19～) Grant-in-Aid for Young Scientists (S)	1	21,307	0	0	0	0	0	0	0	0		
若手研究 (A) Grant-in-Aid for Young Scientists (A)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
若手研究 (B) Grant-in-Aid for Young Scientists (B)	4	8,060	5	13,390	7	13,130	9	20,800	9	16,640		
研究活動スタート支援 Grant-in-Aid for Research Activity start-up	3	5,239	1	1,560	1	1,260	1	1,508	0	0		
特別研究員奨励費 Grant-in-Aid for JSPS Fellows	3	2,400	2	1,800	3	2,700	1	900	1	900		
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	2	149,500	2	78,390		
合計 Total	32	139,116	30	121,600	35	168,280	39	320,128	39	241,725		

※ 間接経費を含む

外部資金

(単位：千円)

Other Funds

in thousand yen

研究種目	年度		平成20年度		平成21年度		平成22年度		平成23年度		平成24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	7	112,388	8	125,161	7	89,060	7	82,343	7	123,460		
受託事業経費	1	20,000	1	20,000	1	18,000	2	17,668	1	16,600		
民間等との共同研究	9	10,875	2	2,499	4	12,850	5	8,285	3	6,570		
寄附金	22	26,324	23	23,614	27	32,897	22	30,018	16	24,774		
合計 Total	39	169,587	34	171,274	39	152,807	36	138,314	27	171,404		

※ 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 25 年 5 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	医薬保健学総合研究科	修士課程	I				26	
		II		1				
	博士課程	I	1	1	1	1		
		II		2				
		III						
		IV						
	医学系研究科	博士課程	I					
			II					
			III	4	2	1		4
			IV	2	1	5		
	自然科学科学研究科	前期課程	I	2	2	1		11
			II		1	1		
		後期課程	I	1		1		
			II			1		
III					1			
研究生(特別研究学生含む)			2	1	3	6		

※ 平成 24 年度に医学系研究科から医薬保健学総合研究科へ改組

交流協定校

Partner Universities and Faculties

平成 25 年 5 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)
	モンゴル国立大学	モンゴル(ウランバートル)
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)
	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. 共同利用・共同研究拠点シンポジウム

Joint Usage/Research Center Symposium

目的：共同利用・共同研究拠点「がんの転移・薬剤耐性に関わる先導的共同研究拠点」としての活動を推進するため、シンポジウムを開催する。平成24年度は、がん進展制御研究所が4-5年に一度実施している外部評価の一環として「がん悪性進展克服のための標的分子研究と革新治療」と題して開催。

日時：平成24年10月31日(水)
13:30~18:05

場所：金沢大学自然科学系図書館 大会議室

来場者数：90人

プログラム：

- ①「ヒストンのメチル化制御とがんの悪性化」
鈴木 健之(金沢大学がん進展制御研究所)
- ②「RBがん制御遺伝子のエピジェネティック機能」
高橋 智明(金沢大学がん進展制御研究所)
- ③「生活歴を刻むエピジェネティック異常とその機構」
牛島 俊和(国立がん研究センター研究所)

④「がんの発生・進展過程と線維化」

向田 直史(金沢大学がん進展制御研究所)

⑤「肺がんの分子標的薬耐性のメカニズムとその克服」

矢野 聖二(金沢大学がん進展制御研究所)

⑥「EML4-ALKがん遺伝子の発見と分子標的療法の実現」

間野 博之(自治医科大学)



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及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25年1月24日(木) 13:00~17:50
平成25年1月25日(金) 9:00~16:30

場所：金沢エクセルホテル東急

来場者数：421名(2日間延べ)

プログラム：

- ①セッションⅠ：Tumor Promotion & Prevention
大島 正伸(金沢大学がん進展制御研究所)
Dingzhi Wang(MD アンダーソンがんセンター・米国)
渋谷 和子(筑波大学)
- ②セッションⅡ：Oncoprotein & Tumor Suppressor 1
畠山 正則(東京大学)
Patrick Mehlen(リヨン大学・仏国)
- ③セッションⅢ：Oncoprotein & Tumor Suppressor 2
月田早智子(大阪大学)
伊藤 嘉明(シンガポール大学・シンガポール)
- ④セッションⅣ：Cancer & Stem Cell
平尾 敦(金沢大学がん進展制御研究所)
Nick Barker(A-STAR Inst, Medical Biol・シンガポール)
佐谷 秀行(慶応義塾大学)

⑤セッションⅤ：Young Scientist Presentation

北嶋 俊輔(金沢大学がん進展制御研究所)

石村 明彦(金沢大学がん進展制御研究所)

馬場 智久(金沢大学がん進展制御研究所)

仲 一仁(金沢大学がん進展制御研究所)

⑥セッションⅥ：Innate Immunity & Cancer

瀬谷 司(北海道大学)

今村 龍(金沢大学がん進展制御研究所)

谷口 維紹(東京大学)

⑦セッションⅦ：ECM & Tumor Microenvironment

佐藤 博(金沢大学がん進展制御研究所)

Ilaria Malanchi (Cancer Research UK, 連合王国)



3. 青少年・市民公開講座

The Lecture for the Public and Younger Generation

文部科学省科学研究費補助金新学術領域「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」青少年・市民公開講座実施委員会主催、がん進展制御研究所共催

目的：最先端のがん研究の現状および将来のがん研究の方向性について石川県内の高校生を対象に発信し、がん研究の意義や重要性を理解してもらい、次世代のがん研究者を開拓する。

日時：平成24年11月17日(土) 13:30～16:40

場所：金沢歌劇座 展示棟2階大会議室

来場者数：約270人

プログラム：

がん研究の現在・未来～STAND UP TO CANCER～

①高校生のためのがん研究入門

石川 冬木(京都大学大学院生命科学研究科 教授)

②感染や炎症で引き起こされる「がん」

大島 正伸(金沢大学がん進展制御研究所 教授)

③肺がん治療の最前線

矢野 聖二(金沢大学がん進展制御研究所 教授)

④がんの“根っこ”の話－幹細胞の観点から－

平尾 敦(金沢大学がん進展制御研究所 教授)

⑤「がん哲学」とはなにか

樋野 興夫(順天堂大学医学部 教授)



4. 金沢大学がん進展制御研究所・富山大学和漢医薬学総合研究所交流セミナー

Kanazawa University Cancer Research Institute/Toyama University Institute of Natural Medicine Joint Seminar

目的：本研究所及び和漢医薬学総合研究所がそれぞれの共同利用・共同研究拠点としてのお互いの特色を生かし、セミナーを通じて研究交流を深めることで「がん研究と和漢薬研究の先導的共同研究」の発展を目指す。

日時：第2回 平成24年7月19日(木) 9:30～12:20

第3回 平成25年2月14日(木) 13:20～18:00

2月15日(金) 9:30～12:00

場所：第2回 金沢大学自然科学系図書館 AVホール

第3回 金沢エクセルホテル東急

来場者数：第2回 約100人、第3回 約140人

(2日間延べ)

第2回プログラム：

①がんの発症・悪性化におけるヒストンのメチル化制御

鈴木 健之 金沢大学がん進展制御研究所・教授

②伝統薬物研究から導かれた、脊髄損傷を改善する新たな分子機序の発見

東田 千尋 富山大学和漢医薬学総合研究所・准教授

③RBがん抑制遺伝子のメタボリック機能

高橋 智聡 金沢大学がん進展制御研究所・教授

④がん治療における漢方薬の役割

柴原 直利 富山大学和漢医薬学総合研究所・教授

⑤がん細胞の3-D浸潤とクロマチン制御

酒井 克也 金沢大学がん進展制御研究所・助教

第3回プログラム：

①シンポジウムの序：生理活性タンパク質・医薬・ベンチャー

松本 邦夫 金沢大学がん進展制御研究所

②オープンイノベーションによる画期的新薬の創生 アカデミア創薬への期待

坂田 恒昭 大阪大学・塩野義製薬

③日本発の医薬品創出へ向けて－アカデミア・PMDAの取り組み

矢守 隆夫 医薬品医療機器総合機構

④創薬オープンイノベーションネットワークの構築

岡部 隆義 東京大学

⑤伝統薬物をベースとしたアカデミア創薬

東田 千尋 富山大学和漢医薬学総合研究所

特別講演1

スタチンの発見と創薬の心

遠藤 章 バイオファーム研究所 所長

⑥フリーツールを活用した低コスト化合物バーチャルスクリーニング技術

青木 俊介 九州工業大学

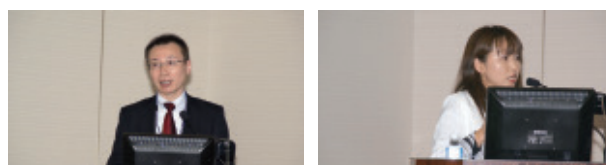
⑦構造生物学と創薬

木下 誉富 大阪府立大学

特別講演2

予測の科学：IT創薬と福島事故から考えること

児玉 龍彦 東京大学



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、腫瘍内科研究分野）

Takara-machi Campus (Division of Translational and Clinical Oncology, Division of Medical 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・louzan」 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、腫瘍内科研究分野)

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

(Division of Translational and Clinical Oncology,
Division of Medical 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