

CANCER RESEARCH INSTITUTE

金沢大学がん進展制御研究所概要 2016



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

先進がんモデル共同研究センター	Innovative Cancer Model Research Center	6 ~ 7
腫瘍遺伝学研究分野	Division of Genetics	8
分子病態研究分野	Division of Cancer Cell Biology	9
実験治療研究分野	Division of Experimental Therapeutics	10
上皮幹細胞研究分野	Division of Epithelial Stem Cell Biology	11
がん幹細胞研究プログラム	Cancer and Stem Cell Research Program	12
遺伝子・染色体構築研究分野	Division of Molecular Genetics	13
腫瘍分子生物学研究分野	Division of Oncology and Molecular Biology	14
分子生体応答研究分野	Division of Molecular Bioregulation	15
がん微小環境研究プログラム	Cancer Microenvironment Research Program	16
細胞機能統御研究分野	Division of Molecular Virology and Oncology	17
免疫炎症制御研究分野	Division of Immunology and Molecular Biology	18
腫瘍動態制御研究分野	Division of Tumor Dynamics and Regulation	19
がん分子標的探索プログラム	Cancer Molecular Target Exploration Program	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 ~ 37
所在地	Campus Locations	

はじめに Preface



本研究所は文部科学省が管轄する唯一のがん研究機関として、昭和42年に設立されました。その後、世界のがん研究の潮流を見据えながら積極的に組織改編を行ない、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」の設置を行ない、平成22年からは、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プログラム制に改組しました。さらに、平成27年には「先進がんモデル共同研究センター」を設置し、国内外で卓越したがんのモデル研究を推進する研究者をリサーチプロフェッサーとして招聘しました。これらのセンターやプログラムの横断的な研究体制により、がんの基礎および臨床応用研究を一体的に推進しています。このような取組みにより、直近10年間では白血病細胞の幹細胞特性維持制御機構を世界に先駆けて明らかにし、炎症反応依存的な微小環境による発がん促進機構を個体レベルで解明し、さらに肺がんの新たな薬剤耐性獲得機構を明らかにして発表し、医師主導治験につながる成果となりました。これらの成果は、本邦のがん研究の発展に大きく貢献しています。

平成23年4月に本研究所は「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推進しています。とくに研究所内で発見・開発された研究資源を提供しながら、これまでの5年間で250件前後の共同研究を展開し、多くの重共同研究成果を論文や学会等で発表されました。共同研究拠点として、研究活動の推進だけでなく若手人材育成や一般への情報発信にも積極的に取り組んでおり、国内外の第一線の研究者を招聘した国際シンポジウムおよび共同研究拠点シンポジウムを開催し、さらに金沢大学市民公開講座も毎年シリーズで開催しています。また、本研究所が主催する拠点シンポジウムには例年200-300名が全国から参加し、若手を中心とした研究者ネットワークの構築にも大きく貢献しています。これらの成果が評価され、本研究所は、平成28年からも同じ名称の共同研究拠点として再認定を受けました。今後もがん研究者コミュニティの発展に貢献するべく中核的な研究拠点としての活動を推進して参ります。

ここに、平成27年度金沢大学がん進展制御研究所概要を刊行致します。関係者の皆様の当研究所、共同研究拠点への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 1967, Cancer Research Institute of Kanazawa University was founded as the Cancer Research Institute of the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT). We have reorganized the Institute according to the drastic changes in cancer research field, and in 2006, two centers were newly launched, “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. In addition to these programs, we have launched “Innovative Cancer Modeling Research (ICMR) Center” on 2016, to proceed new technology for cancer animal models. Two outstanding researchers from inside of Japan and Singapore were recruited to the ICMR center, and new laboratories started their advanced cancer research.

Cancer stem cell biology and microenvironment are two most important basic research field in our Institute. We have discovered the molecular mechanism for maintenance of leukemia stem cells, the role of inflammatory microenvironment in tumor promotion, and side pathway of drug resistance in lung cancer patients. These results further led to trial of drug development and clinical study. We also achieved clinical research in the field of drug resistance of lung cancer. Based on our results, we have performed several “Investigator-initiated clinical trials” in Kanazawa University hospital. Through these activities, we believe our contribution to progression of cancer research.

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 2016, our Institute was re-authorized as the same Joint Usage/Research Center on Metastasis and Drug Resistance for another 6 years. In Cancer Research Institute, researchers with a variety of backgrounds 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 to establish an internationally recognized center of excellence on metastasis and drug resistance and to promote research for conquering these conditions.

With the publication of the 2015 Kanazawa University Cancer Research Institute Outline, I would like to request your continuous support and understanding.

Masanobu Oshima
Director General, 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.
2015. 4. 1	先進がんモデル共同研究センターが増設された。	Innovative Cancer Model Research Center opened.

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	"	OSHIMA, Masanobu	"

■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

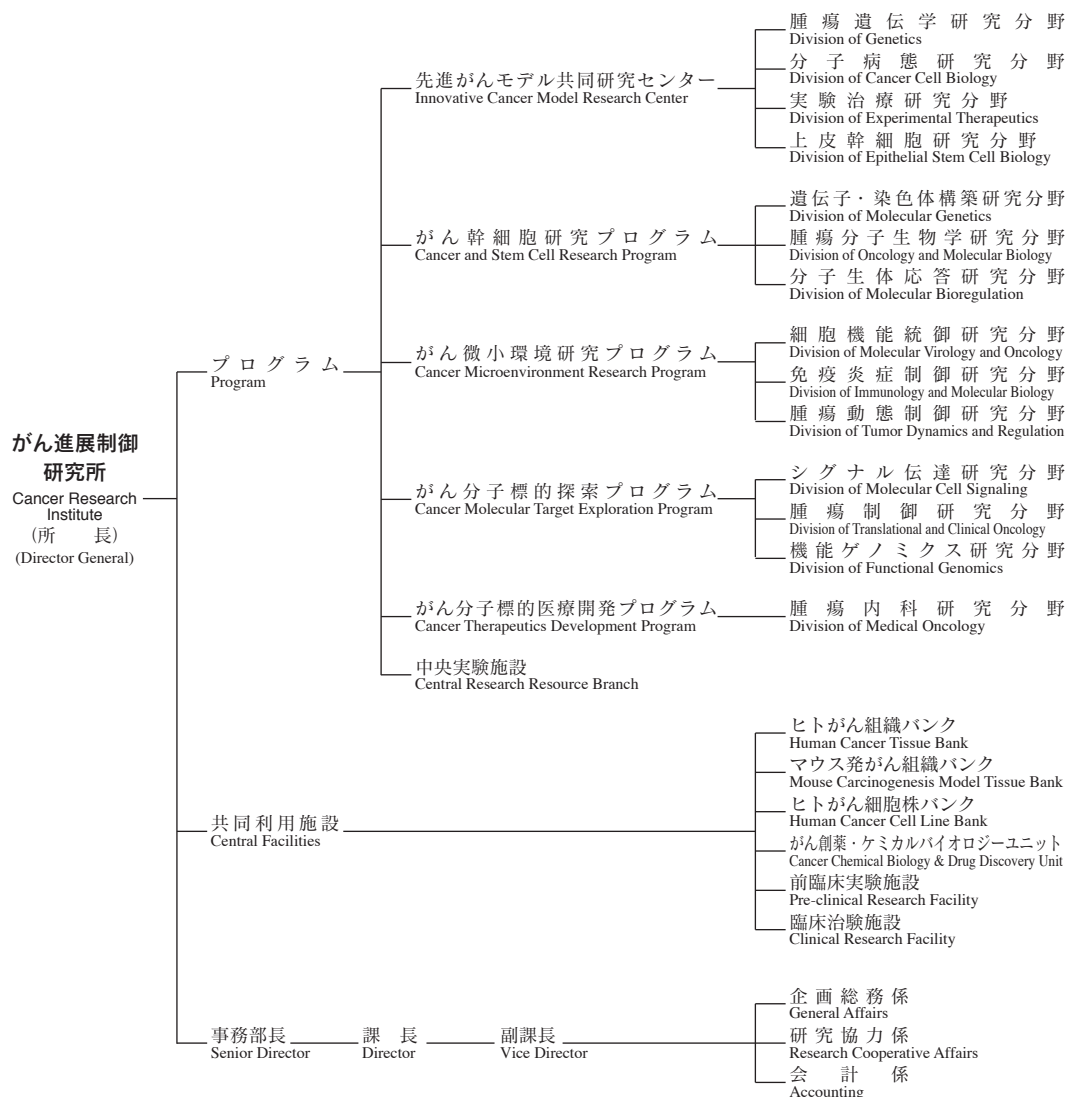
■附属分子標的がん医療研究開発センター長 Molecular and Cellular Targeting Translational Oncology Center

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 28 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	21	39	7	46

先進がんモデル共同研究センター

Innovative Cancer Model Research Center

■ 腫瘍遺伝学研究分野 Division of Genetics



教授 大島 正伸

Professor
OSHIMA, Masanobu



准教授

VOON, Dominic Chih Cheng
Associate Professor



准教授 大島 浩子

Associate Professor
OSHIMA, Hiroko



助教 中山 瑞穂

Assistant Professor
NAKAYAMA, Mizuho

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



教授 後藤 典子

Professor
GOTOH, Noriko



助教 中田 飛鳥

Assistant Professor
NAKATA, Asuka



特任助教 西村 建徳

Assistant Professor
NISHIMURA, Tatsunori

■ 実験治療研究分野 Division of Experimental Therapeutics



特任教授 武藤 誠
Professor
TAKETO, Makoto

■ 上皮幹細胞研究分野 Division of Epithelial Stem Cell Biology



リサーチ・プロフェッサー
NICHOLAS, Barker
Research Professor



助教 村上 和弘
Assistant Professor
MURAKAMI, Kazuhiro

腫瘍遺伝学研究分野

Division of Genetics

目的と研究課題

慢性炎症反応は、がんの発生および悪性化進展の促進に関与していると考えられている。当研究分野では、がんにおける炎症性微小環境の形成機構と、炎症反応による発がん促進作用の解明を目指して、以下の項目を中心に研究を推進している。

【マクロファージによる Wnt 活性化】 炎症反応により浸潤するマクロファージは、消化器がん発生に重要である。胃がん組織ではマクロファージが産生する TNF の作用により、腫瘍細胞の Wnt シグナル活性が上昇し、腫瘍原性の維持や亢進に関与すると考えられた (Oguma K *et al*, EMBO J, 2008)。

【自然免疫による微小環境形成】 炎症依存的に胃がんを発生する Gan マウスで、自然免疫反応に重要な MyD88 遺伝子を欠損させると、炎症と胃がんの双方が抑制された。したがって、自然免疫反応が微小環境形成に重要と考えられた (Maeda Y, *et al*, Cancer Prev Res, 2016)。

【TNF によるがん幹細胞性制御】 Gan マウスの骨髄細胞で TNF 遺伝子を欠損させると、胃がん発生が顕著に抑制された。また、TNF 依存的に発現誘導する Nox1 は正常幹細胞でも発現し、胃がん細胞の腫瘍原性維持に作用する事が明らかとなった (Oshima H, *et al*, Oncogene, 2014; Echizen K *et al*, Cancer Sci, 2016)。

【慢性炎症と TGF- β 抑制による浸潤がん】 TGF- β シグナルは大腸がんのがん抑制経路として知られている。重要なことに、慢性腸炎を起こした粘膜において TGF- β シグナルを遮断すると大腸に浸潤癌を形成した事から、炎症と TGF- β 遮断による悪性化浸潤が誘導されたと考えられた (Oshima H, *et al*, Cancer Res, 2015)。

Aims and Major projects

Chronic inflammation plays an important role in cancer development and malignant progression. Our goal is to elucidate the mechanisms of generation of inflammatory microenvironment and the role of it in tumorigenesis through the following projects

【Macrophage-induced Wnt promotion】 Macrophage niche is important for tumor promotion. We found that TNF expressed by macrophages promotes Wnt signaling in gastric tumor epithelial cells, which contributes to tumorigenicity of cancer cells (Oguma K, *et al*, EMBO J, 2008).

【Innate immunity and microenvironment generation】 Disruption of TLR/MyD88 signaling in tumor model mice caused significant suppression of inflammatory environment generation and tumorigenesis. Thus, innate immunity plays a role in tumorigenesis (Maeda Y, *et al*, Cancer Prev Res, 2016).

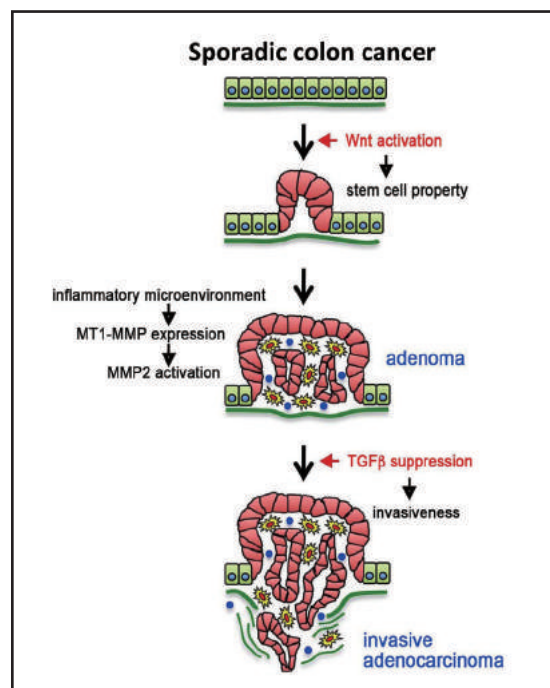
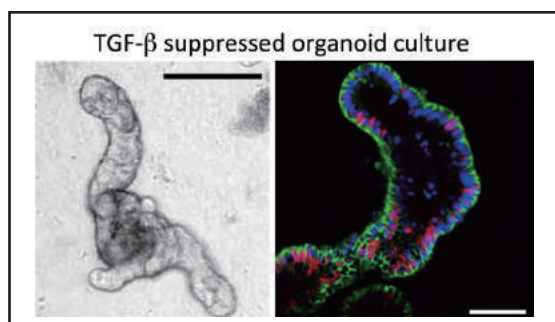
【TNF signaling and stemness】 TNF signaling plays a role in tumorigenesis through induction of stemness-related genes in gastric cancer cells. Nox1 is one of them, and is found to activate reactive oxygen species (ROS) production for tumorigenesis (Oshima H, *et al*, Oncogene, 2014; Echizen K, Cancer Sci, 2016).

【inflammation and TGF- β suppression for malignancy】 TGF- β signaling plays a tumor suppressor role in colon cancer development. We found that TGF- β signaling suppression together with chronic inflammation causes submucosal colon cancer development (Oshima H, *et al*, Oncogene, 2013).

図 ■ 慢性炎症と TGF- β 抑制による浸潤がん発生

Wnt 活性化により発生する良性腫瘍では、炎症性微小環境が間質に形成される。ここでは MMP2 の活性化により浸潤しやすい環境が形成される。そこで、TGF- β シグナルが遮断されると、炎症反応との相互作用により腫瘍細胞は粘膜下に浸潤し、悪性化が誘導される(右図)。さらに、TGF- β を抑制すると粘膜再生が阻害され、浸潤能を獲得する事も明らかとなった(下図)。

Wnt signaling activation induces development of benign intestinal polyps. During tumor growth, inflammatory microenvironment is generated in the stroma, and additional mutation in TGF- β signaling pathway causes malignant invasion in cooperation with inflammatory responses (right). Moreover, we found that TGF- β suppression in regenerating mucosa results in acquisition of invasiveness (bottom).



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、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亡者数は、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 addition 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-phosphatidyl inositol (PI)-3 kinase pathway induces various cytokines, growth factors and cytoplasmic molecules that regulates cancer stem cells and their niche.

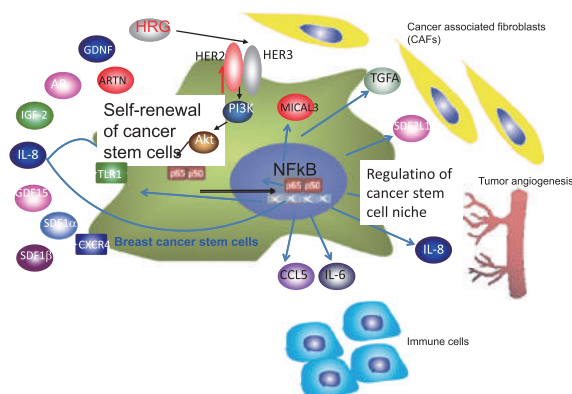
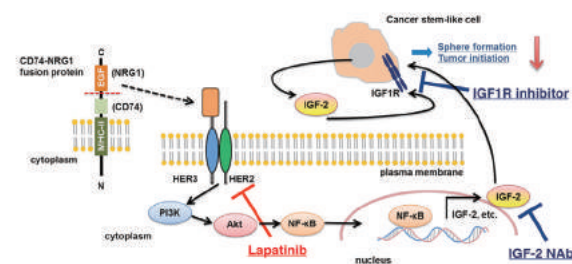


図 2

新規ドライバー融合遺伝子産物CD74-NRG1は、IGF2 オートクライン・パラクラインメカニズムによってがん幹細胞性を増強する

Fig. 2

Oncogenic fusion gene CD74-NRG1 confers cancer stem cell-like properties in lung cancer through a IGF2 autocrine/paracrine circuit



Our study provides a preclinical rationale for developing treatment approaches to suppress CSC properties that promote tumor progression and recurrence.

(Murayama et al, Cancer Research, 2016)

Conclusion

実験治療研究分野

Division of Experimental Therapeutics

今日多くの固形がんの原発巣は外科的に切除できるので、がん治療を考える上で重要なことは転移の有効な予防・治療法を開発することである。この目的で、当研究分野では、細胞培養とマウスモデルを用いた実験的治療を通じて臨床応用可能な治療法の開発と評価を確立することを目指している。

上皮性のがんにおける、がん開始細胞 (tumor initiating cells; がん幹細胞とも云う) は、一般に組織幹細胞と似た性質を持つが同一では無い。近年これらの幹細胞を効率よく培養することが可能になって来ている。(例, Miyoshi H et al., Science 338:108-113, 2012)

一方、手術で摘出された患者の腫瘍片を直接免疫不全のマウスに移植することで、ヒト腫瘍の性質を出来るだけ温存した実験系を確立し、これらのマウスを用いて化学療法薬の評価を行うことが可能になりつつある。

また、転移による再発を予測する確度の高い予後マーカーも見つかって来ている。(Sonoshita et al., Cancer Discovery 5:198-211, 2015) これらの方法を組み合わせ、特に予後の悪い、再発が予想される腫瘍の患者を対象に、治療薬レジメンを評価し、その分子機構を研究し、同時にその情報を直接患者に還元することをねらう。

Because many primary solid tumors can be surgically resected today, it is important to develop effective prevention and treatment of metastasis. To this end, we are aiming to establish novel therapeutics for clinical treatment through experiments using cell culture and mouse models.

Although tumor-initiating cells (also called as cancer stem cells) in epithelial cancer share some characteristics with tissue stem cells, the two types are distinctly different each other. Recently, it has become possible to culture these stem cells in vitro (e.g., Miyoshi H et al, Science 338: 108-113, 2012.)

On the other hand, it is also possible to evaluate the efficacy of chemotherapeutic agents in mice transplanted with human tumor tissues excised by surgery. The method allows growth of the cancer epithelial cells in immunodeficient mice, retaining the characteristics of the original human tumors including their drug sensitivities.

In addition, we recently found a novel biomarker that allows reliable prediction of the patient prognosis; namely, the probability of metastatic relapse (Sonoshita et al., Cancer Discovery 5: 198-211, 2015.) Combining these methods, we aim to evaluate various therapeutic regimens, so that the information thus obtained is fed back directly to the patients in the ward who are in advanced stages of cancer and afraid of metastatic recurrence.

上皮幹細胞研究分野

Division of Epithelial Stem Cell Biology

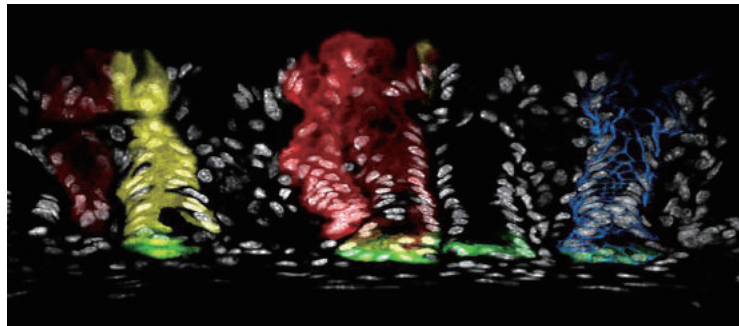
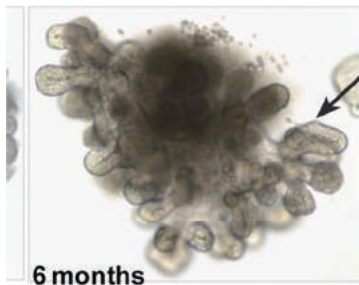
目的と研究課題

生体内の細胞系譜トレーシング法やオルガノイド培養法の研究開発により、Lgr5を発現する正常上皮幹細胞の自己複製能や、胃がん、卵巣がん、乳がん幹細胞の制御機構の解明を目指す。この研究を通して、将来は組織幹細胞の再生能力を生かした再生医療や、Lgr5陽性幹細胞を標的としたがん促進機構の制御による新しいがんの予防・治療法の開発へと展開したい。

Aims and the Projects

We aim to elucidate the mechanisms of self-renewal regulation of Lgr5 positive epithelial stem cells through generation of the novel in vivo cell lineage tracing system as well as organoids culture method. Moreover, we will examine the regulation of cancer stem cells of gastric, ovarian and breast cancers. Based on these studies, we would like proceed the regenerative medicine utilizing the regenerative capacity of tissue stem cells, and the drug development for cancer prevention and therapy by suppressing the Lgr5-positive stem cell properties.

Figures



オルガノイド培養した胃上皮幹細胞(左)や細胞系譜追跡した胃粘膜を可視化する技術(右)を開発し、組織幹細胞の本態解明や、正常および疾患における上皮細胞の動態制御の解明を目指した研究を推進している。

We have developed the technology of organoid culture (left) and in vivo cell lineage tracking system (right), and we promote our research with the aim of elucidation of tissue stem cell regulation mechanism in epithelial cells of normal and cancer tissues.

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 小林 昌彦

Assistant Professor
KOBAYASHI, Masahiko



助教 上野 将也

Assistant Professor
UENO, Masaya



助教 笠原 敦子

Assistant Professor
KASAHARA, Atsuko

■ 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 シャムマ アワード

Assistant Professor
SHAMMA, Awad



特任助教 河野 晋

Assistant Professor
KOHNO, Susumu



特任助教 岡田 宣宏

Assistant Professor
OKADA, Nobuhiro

■ 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



助教 佐々木 宗一郎

Assistant Professor
SASAKI, Soichiro

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.

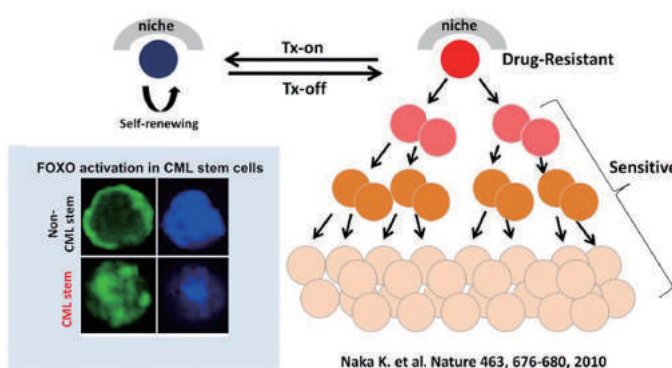
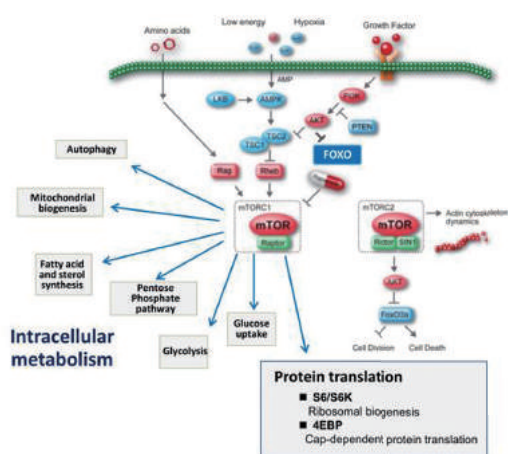


Fig.3 ■ FOXO activation for drug-resistance of leukemia stem cells
図3 ■ 治療耐性白血病幹細胞における FOXO 活性化

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

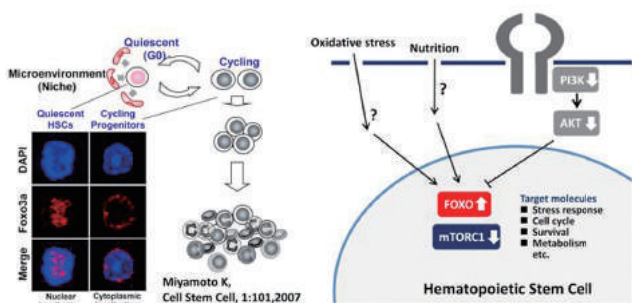


Fig.2 ■ mTOR and FOXO pathways in quiescent hematopoietic stem cells
図2 ■ 静止期造血幹細胞における mTOR および FOXO 経路

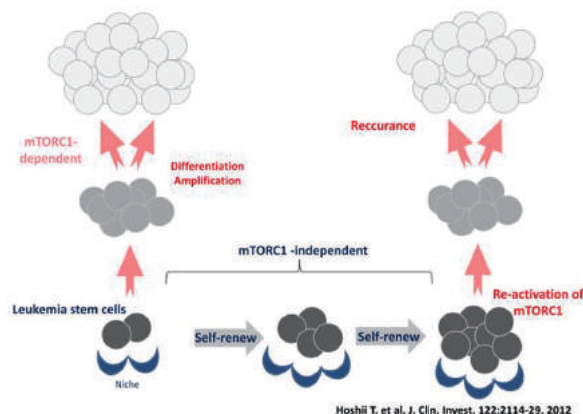


Fig.4 ■ mTOR complex in leukemia stem cells
図4 ■ 白血病幹細胞における mTOR 複合体機能

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ウェイを探索する。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。RB は、従来知られた細胞周期や細胞の最終分化の制御だけでなく、蛋白質の翻訳後就職やミトコンドリア機能の制御を行うこと、更には、サイトカイン産生、解糖系、脂質・コレステロール代謝、グルタミン代謝等を制御する事によっても腫瘍原性や悪性度を規定することを見出した。このような経路のなかにかん攻略の捌め手を発見する。
- 2) 膵がん等特定のがん腫において見出されるがん抑制遺伝子のドライバー変異・欠失に「巻き込まれて」欠損する代謝酵素（ドライバー欠失）のアイソザイムの遺伝子数が少ない場合、このアイソザイムの阻害剤は特定のがん腫において合成致死性を発揮する可能性がある。このようなパッセンジャー変異を見出し、新規治療法を見出しつつある。
- 3) 遺伝子一つのステータスの変化によって前立腺がん、乳がん、軟部肉腫の幹細胞様の表現型を発現するシステムを開発し、がんの悪性形質に関わる遺伝子の同定やハイスループットな薬剤探索に応用している。

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.

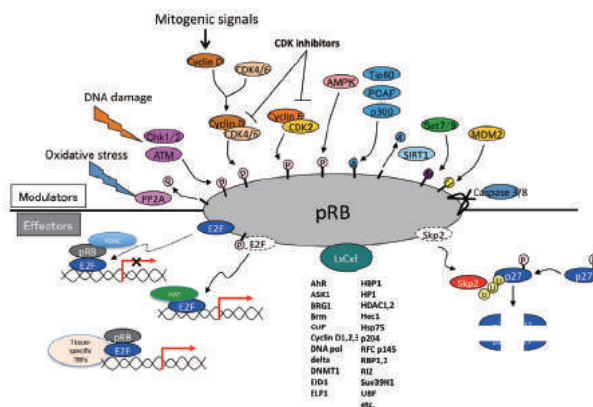
- 1) The RB tumor suppressor gene product has been implicated in control of cell cycle and terminal differentiation. However, we have been proposing that RB plays many more roles during tumor progression beyond such well known functions. We are currently focusing on RB roles in controlling tumor micro-environment through cytokines and chemokines, glycolytic pathway, lipid/cholesterol metabolism, glutaminolysis, etc.
- 2) In particular tumors, particular genes being located near to the driver's mutation and coding metabolic enzymes are often simultaneously deleted. If the number of such enzymes is limited, the inhibitor of its isozyme may cause a synthetic lethality. We are hunting such passenger deletions and try to design novel cancer therapy strategies.
- 3) Development of *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.



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 pylori* 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 pylori*, 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

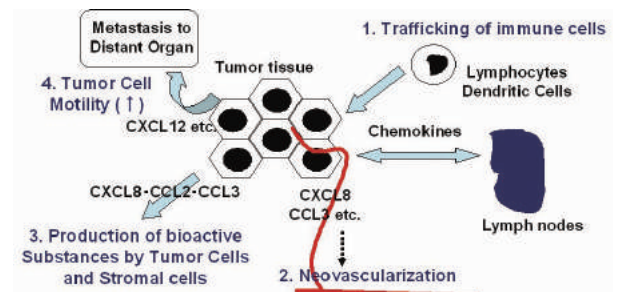
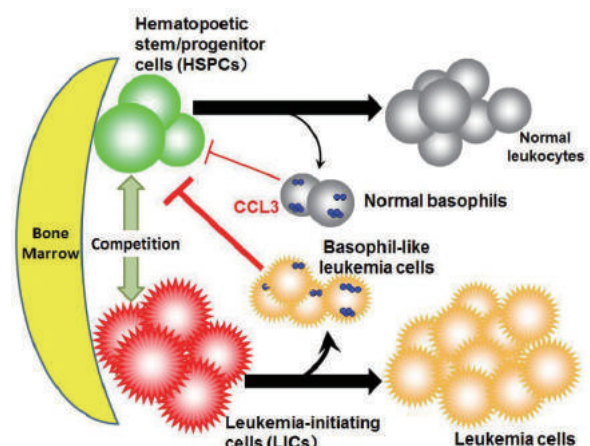


図2 ■ 慢性骨髄性白血病 (CML) とケモカイン

CMLで増加している好塩球様白血病細胞が恒常的にCCL3を産生し, 白血病幹細胞とニッチを巡って競合関係にある正常造血幹/前駆細胞の増殖を抑制することを通して, CMLの発症に密接に関与している。

Fig. 2 ■ Chronic myeloid leukemia (CML) and chemokines

Basophil-like cells increase in CML and constitutively express CCL3. Basophil-derived CCL3 inhibits the proliferation of HSPCs which compete with leukemia-initiating cells for the commonly shared niches, thereby facilitating CML development.



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

■ 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 木下 健
Assistant Professor
KINOSHITA, Takeshi



助教 土屋 晃介
Assistant Professor
TSUCHIYA, Kohsuke

■ 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 酒井 克也
Assistant Professor
SAKAI, Katsuya



助教 今村 龍
Assistant Professor
IMAMURA, Ryu



特任助教 佐藤 拓輝
Assistant Professor
SATO, Hiroki

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

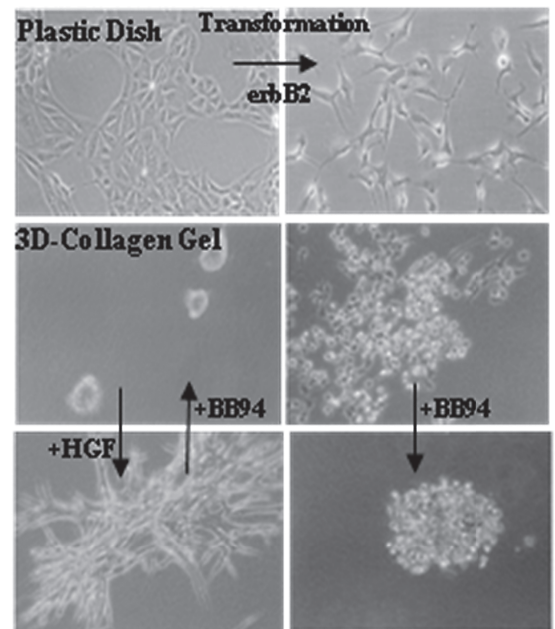
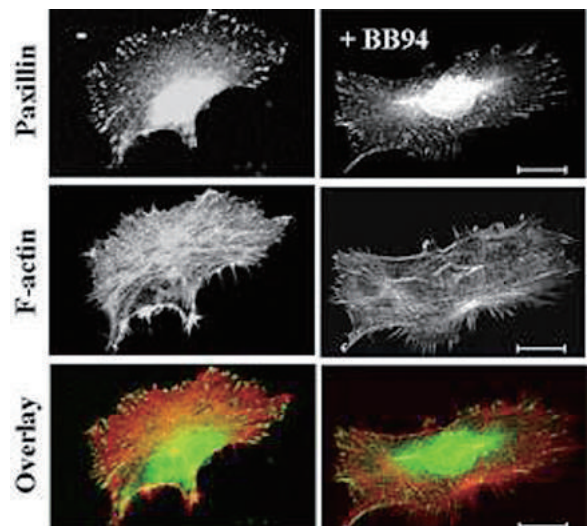


図2 ■ 細胞運動と MT1-MMP

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.



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には、必要に応じて自殺するためのプログラムが組み込まれている。この自殺プログラムの発動による細胞死（プログラム細胞死）の代表的なものがアポトーシス（枯死）である。放射線や酸化ストレスなどで傷がついた細胞はアポトーシスを起こすことで、がん化を防いでいる。また、多くの抗がん剤もがん細胞にアポトーシスを誘導する。

一方、近年、死細胞から様々な炎症誘導因子が放出されることが明らかになってきた。腫瘍組織では低酸素や抗腫瘍免疫、がん治療の影響など様々な原因で多くの細胞が死ぬため、死細胞由来の炎症誘導因子が腫瘍組織の炎症性微小環境の形成に寄与し、がんの進展過程に重要な役割を演じていると考えられる。また、アポトーシスとは異なるプログラム細胞死の存在も明らかになってきた。

我々の研究室では、多様なプログラム細胞死の誘導・実行過程の分子機構や死細胞から放出される炎症誘導因子の研究を行い、がん治療に最も有効ながん細胞の自殺誘導法を見出したいと考えている。

Each cell composing our body is programmed to kill itself when necessary. Apoptosis is a common type of such programmed cell death. To prevent oncogenesis, cells often die by apoptosis when their genes are severely damaged by radiation, oxidative stress, etc. Many chemotherapeutic agents also induce apoptosis in tumor cells.

Meanwhile, recently, it was revealed that dying and/or dead cells release a variety of inflammatory factors. Because many cells were killed in tumors by hypoxia, anti-tumor immune responses, or therapeutic treatments, it can be assumed that dead cell-derived inflammatory factors contribute to the generation of inflammatory environment of tumor tissues, and hence play an important role in the tumor development. In addition, several novel modes of programmed cell death that are clearly distinct from apoptosis have been discovered.

In our laboratory, we are studying the molecular mechanisms of induction and execution of programmed cell death, and dead cell-derived inflammatory factors, aiming to find new strategy to induce programmed death of tumor cells that is greatly effective for tumor eradication.

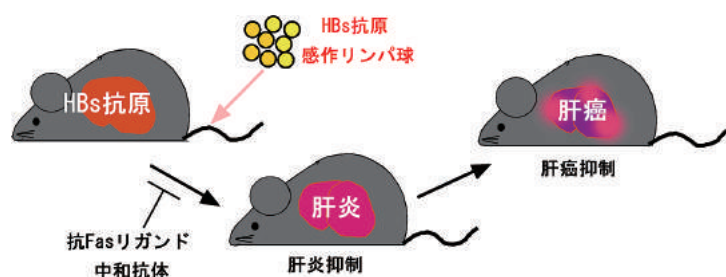


図1 ■ 慢性肝炎モデルにおける抗Fasリガンド抗体の治療効果

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示した。さらに、この抗体で肝炎の治療を行うと、肝癌の発症も抑制された。また、Fas リガンドは細胞死を誘導すると同時に、様々な炎症性誘導因子を細胞から放出させることを明らかにした。

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

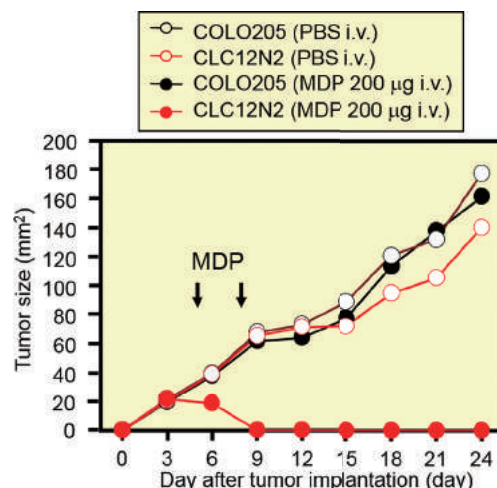
We have demonstrated that a neutralizing antibody against Fas ligand (FasL), an apoptosis-inducing protein, has therapeutic potential in animal models of inflammatory diseases including hepatitis. Furthermore, this antibody prevented hepatic cancer development in an animal model of chronic hepatitis. We also discovered that FasL induces release of various inflammatory cytokines from dying cells.

図2 ■ パイロトーシスの誘導によるがん治療モデル

パイロトーシスはアポトーシスとは異なる炎症誘導性プログラム細胞死である。我々はヒト大腸がん細胞株 (COLO205) にムラミルジペプチド (MDP) に応答してパイロトーシスを誘導する人工蛋白を導入した細胞株 (CLC12N2) を作成した。ヌードマウスに CLC12N2 細胞を移植し、腫瘍を形成させた後、MDP をマウスに投与すると、腫瘍はパイロトーシスを起こして退縮した。

Fig. 2 ■ Tumor therapy model by inducing pyroptosis.

Pyroptosis is a non-apoptotic inflammatory programmed cell death. We established a model tumor cell line (CLC12N2) by introducing an artificial protein that induce pyroptosis in response to muramyl dipeptide (MDP) treatment into the COLO205 human colon cancer cell line. CLC12N2 (but not COLO205) tumor implant in nude mice were rejected when pyroptosis was induced by intravenous injections of MDP (arrows).



腫瘍動態制御研究分野

Division of Tumor Dynamics and Regulation

細胞増殖因子とその受容体は組織の形成・再生、発がんとかん悪性進展に関与する。HGF (hepatocyte growth factor) は、Met 受容体を介して、細胞遊走・形態形成といったダイナミックな活性、増殖・生存促進などの生理活性を発揮する。HGF は肝臓や腎臓をはじめとする器官の形態形成や再生・保護を担う。一方、がん組織においては、がん細胞のダイナミックな動態、すなわち浸潤・転移に関与するとともに、がん細胞の生存・薬剤耐性に関与している。私達の研究室では、1) がん微小環境を介したがん転移・薬剤耐性における HGF-Met 系の役割、2) 構造生物学を基盤とする HGF-Met 系阻害分子の創製と制がん研究、3) 化学合成可能な環状ペプチドによる人工 HGF (人工 Met アゴニスト) の創製と再生創薬研究、などを進めている。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・構造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においてオリジナルな研究成果を発信したいと考えている。

Growth factors and their receptor tyrosine kinases play key roles in dynamic morphogenesis and regeneration of tissues, and tumor development and progression. HGF (hepatocyte growth factor) exerts various biological activities, including cell proliferation, 3-D morphogenesis, migration, and survival in diverse biological processes via the Met receptor tyrosine kinase. HGF plays critical roles in dynamic morphogenesis and regeneration of tissues such as the liver. In cancer tissues, however, aberrant activation of the Met is tightly associated with malignant progression of cancer, i.e., 3-D invasion, metastasis, and drug resistance. Our research projects include 1) mechanisms and roles of HGF-Met in tumor metastasis and drug resistance via tumor microenvironment, 2) discovery of small molecule HGF-Met inhibitors, based on structural biology, 3) discovery of artificial small peptide HGF (artificial Met-agonist) and application to regenerative medicine. 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.

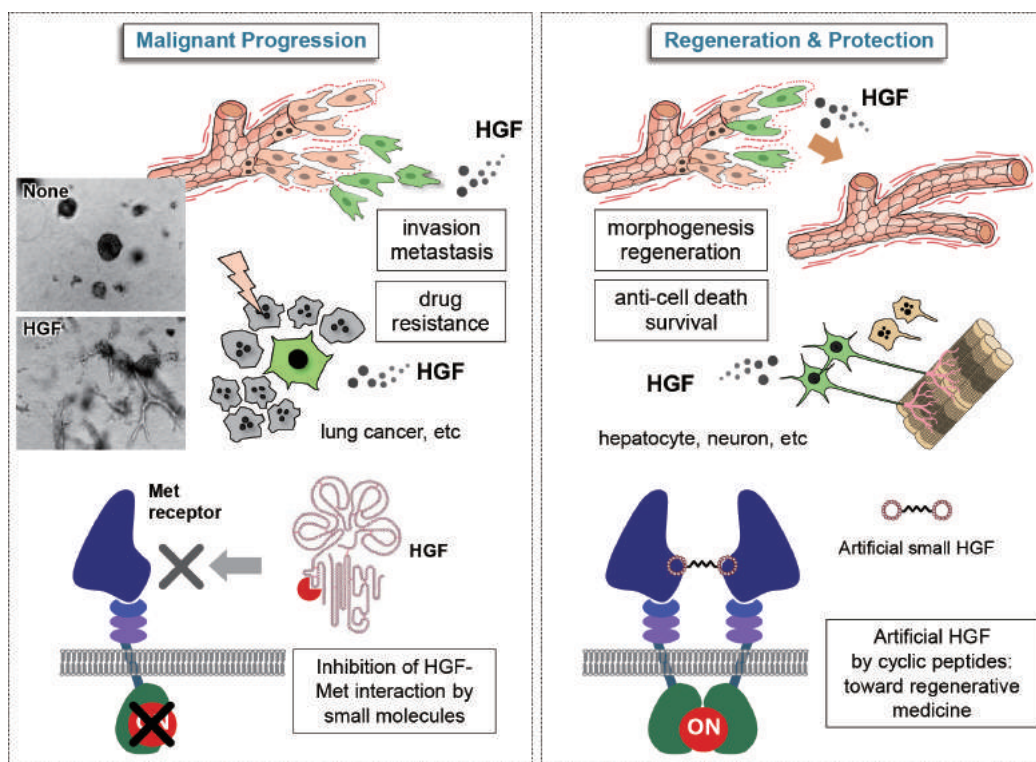


図1 ■ HGF-Met系の生理機能: 組織再生とかん悪性進展 (転移・薬剤耐性)

HGFはMet受容体を介して正常組織の3-D形態形成や組織再生・生存を担う一方、がん組織においては3-D浸潤・転移・薬剤耐性を促す。人工HGF (人工Metアゴニスト) によるHGF-Met系促進は再生治療につながる一方、HGF-Met系阻害分子創製は転移・薬剤耐性を克服するがん治療法開発につながる。

Fig. 1 ■ Two-pronged roles of HGF.

Dynamic branching morphogenesis (e.g., in renal tubular cells) and promotion of cell survival (e.g., in neurons) mediated by the HGF-Met pathway play roles in tissue regeneration and protection after injury (right part). In tumor tissues, similar biological activities, i.e., dynamic cell movement and survival, promoted by Met activation also participate in invasion-metastasis and drug resistance (left part). Cells responding to HGF are conceptually shown in green.

がん分子標的探索プログラム

Cancer Molecular Target Exploration Program

■ 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 中里 亮太
Assistant Professor
NAKAZATO, Ryota

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



教授 源 利成
Professor
MINAMOTO, Toshinari



助教 堂本 貴寛
Assistant Professor
DOUMOTO, Takahiro

■ 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



助教 寺島 農
Assistant Professor
TERASHIMA, Minoru

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カスケード足場タンパク質 JSAP1, JLP の機能の解明
- ・ 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, the functions of MAPK cascade scaffolds JSAP1 and JLP, 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.

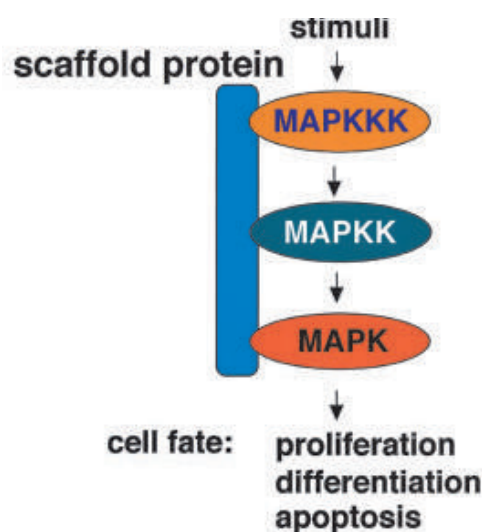
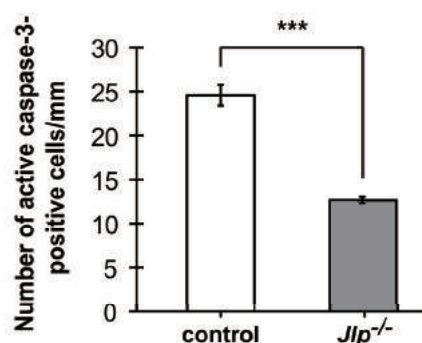
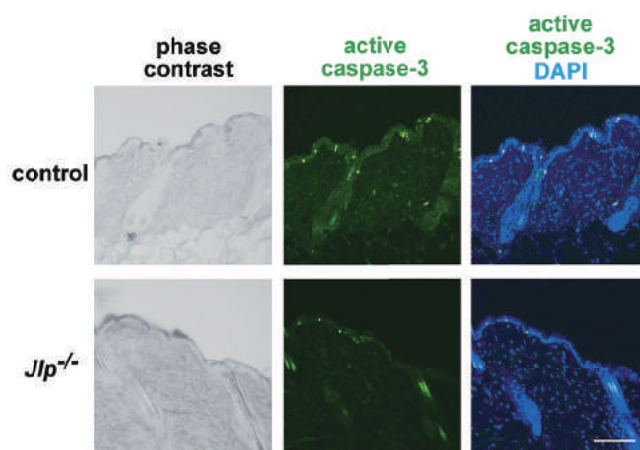


図2 ■ 紫外線誘導性アポトーシスにおける足場タンパク質JLPの役割

紫外線が皮膚がんの危険因子であることはよく知られている。紫外線応答に関する研究は精力的に行われているが, 紫外線応答は複雑であり, 分子レベルでの十分な理解には至っていない。我々は, JLP 遺伝子改変マウスの作出・解析, およびインヒビターを用いた塗布実験等を行い, JLP-p38 MAPK シグナル経路は紫外線 B (UVB) 誘導性アポトーシスにおいて重要な役割を担うことを見出した。

Fig. 2 ■ JLP ablation reduces ultraviolet B (UVB)-induced apoptosis in mice.

The ultraviolet B (UVB) component of sunlight can cause severe damage to skin cells and even induce skin cancer. We investigated the function of the scaffold protein JLP in UVB-induced apoptosis in the skin by analyzing *Jlp*-deficient mice. Our results suggest that JLP plays an important role in this apoptosis by modulating p38 MAPK signaling cascades.



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) 消化器がんと難治性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).

CRD-BP integrates multiple oncogenic pathways in cancer

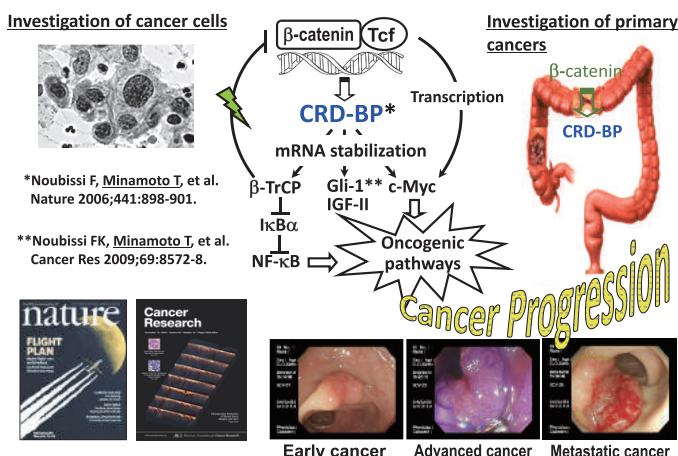
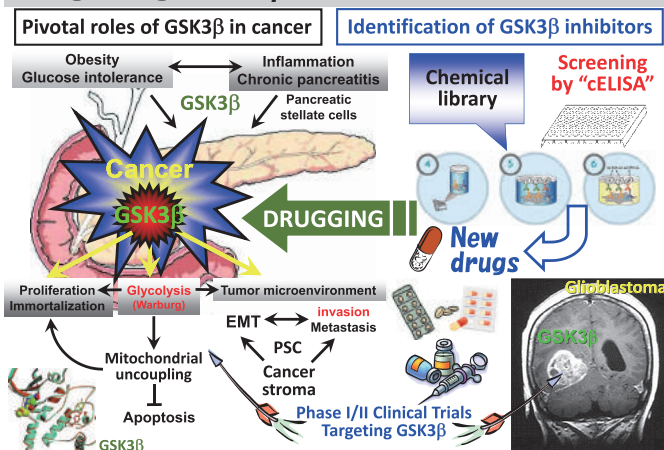


図2 ■ グリコーゲン合成酵素キナーゼ3 β (GSK3 β) はWntシグナルに依存しない新しいがん標的である

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).

Targeting GSK3 β for Cancer Treatment



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、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) レトロウイルス感染がんモデル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) Identification of novel cancer genes using retroviral insertional mutagenesis in mice
- 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 ■ 変異マウスを利用したウイルス挿入変異による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.

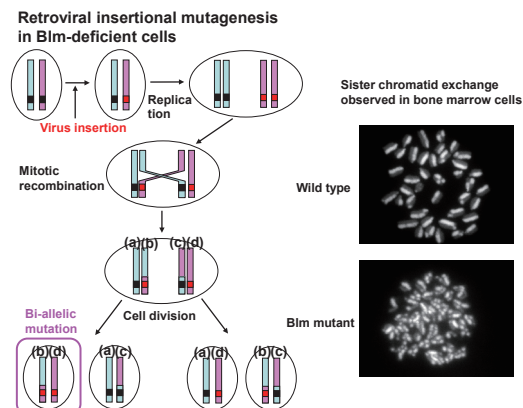


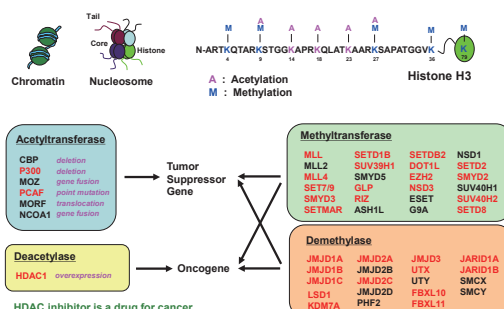
図2 ■ ヒストンのメチル化を制御する酵素の多くは、ウイルス挿入変異の標的となっている

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、がんの発症・悪性化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.

Histone modifying enzymes were found to be implicated in cancer development



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 衣斐 寛倫
Associate Professor
EBI, Hiromichi



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



講師 毛利 久継 (病院籍)
Lecturer
MOURI, Hisatsugu



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



助教 山田 忠明
Assistant Professor
YAMADA, Tadaaki



助教 竹内 伸司
Assistant Professor
TAKEUCHI, Shinji



助教 西山 明宏
Assistant Professor
NISHIYAMA, Akihiro



助教 谷本 梓
Assistant Professor
TANIMOTO, Azusa



特任助教 小谷 浩 (病院籍)
Assistant Professor
KOTANI, Hiroshi

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、医師主導治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肝癌、大腸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 Investigator initiated 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 colorectal 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

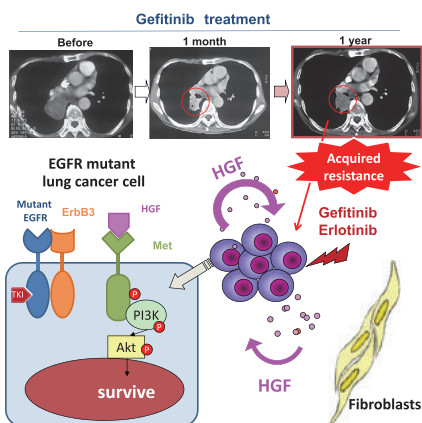


図2 ■ HDAC阻害薬を用いたBIM遺伝子多型に起因する分子標的薬耐性克服の戦略

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

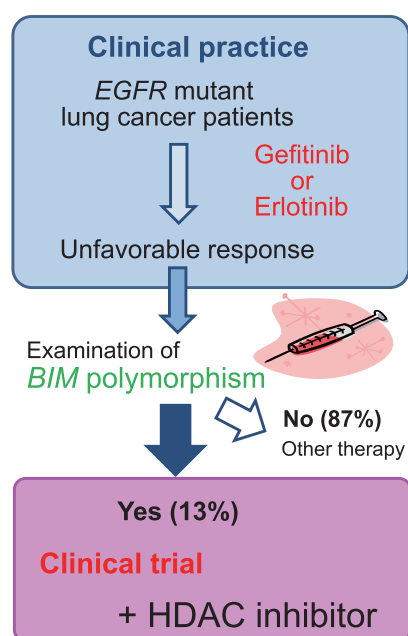
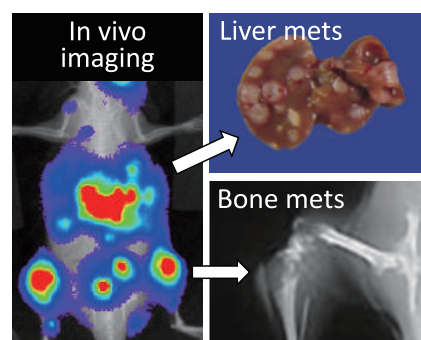


図3 ■ 多臓器転移のin vivoイメージング

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 福田 康二
Assistant
FUKUDA, Koji

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、ニュースレター（年2回）やシンポジウム支援の業務を行っています。

共同利用・共同研究に提供される主な学術資料

- ヒトがん組織バンク
- マウス発がんモデル組織バンク
- 発がんモデル遺伝子改変マウス
- ヒトがん細胞株バンク
- 薬剤ライブラリー

主なシンポジウム（平成26年度開催）

- 金沢国際がん生物学シンポジウム
- 共同利用・共同研究拠点シンポジウム
- 共同利用・共同研究拠点研究成果報告会
- 日本癌学会シンポジウム
- 金沢女性がん研究者フォーラム



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。

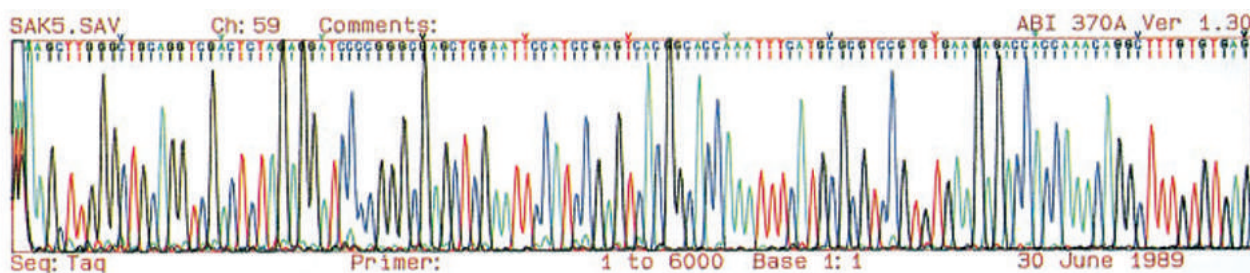
The LaTheta™ CT scanner is designed for small animals and intended especially for the in-vivo and ex-vivo animal research. Its extremely sensitive detector allows working with low energy x-ray source, making possible longitudinal studies. This CT scanner has been used to monitor tumour growth and metastasis.



■ 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。

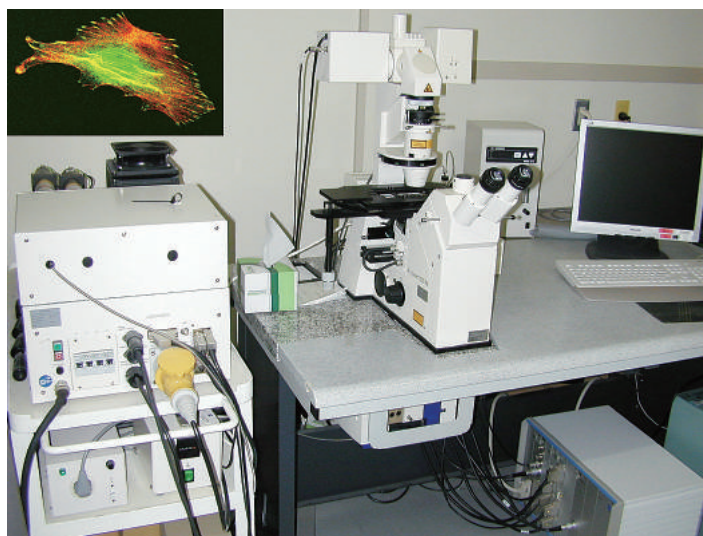
The DNA Sequencer determines the cloned DNA's base sequence automatically, unlike the old method, it uses no radioactive substances. The method used here is to distinguish the base by laser from 4 varieties of fluorescence activated substances, in addition, it is also equipped to read the sequences automatically,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



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) 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)
- 2) B型肝炎ウイルスの分子生物学 (黒木)
- 3) 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) Antitumor effects of photodynamic diagnosis and therapy using 5-aminolevulinic acid in cancers (ENDO)
- 2) Molecular biology of hepatitis B viruses (KUROKI)
- 3) 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 (遠藤)

(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 (Endo)

(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.

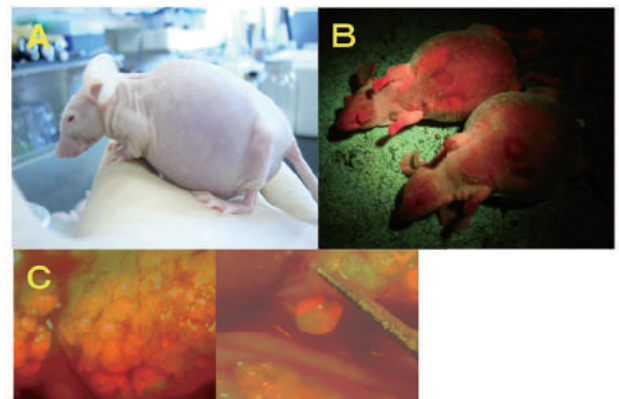


図2 ■ ADAMTS-1 遺伝子欠損マウスの腎臓、卵巣における異常 (久野)

(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胞が出現するなど卵胞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 (Kuno)

(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).

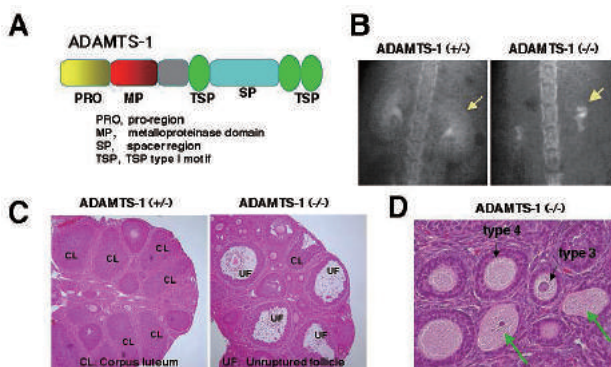
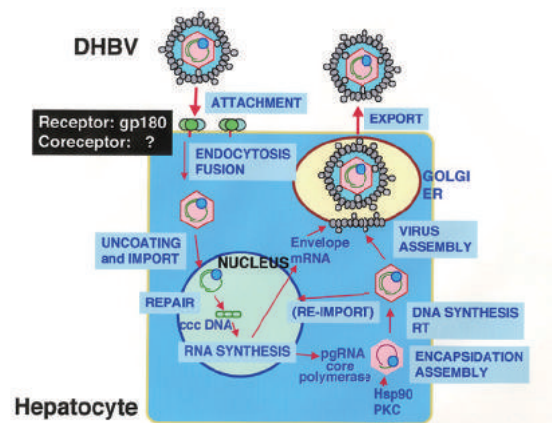


図3 ■ B型肝炎ウイルスの感染機構 (黒木)

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 (Kuroki)

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）

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

(単位：千円)
in thousand yen

区分 Item		平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度	平成27年度
運営費交付金 Subsidy from the National Government		564,308	624,321	567,178	589,380	603,234
内訳 Items	物件費等 Other Expenses	411,774	475,998	382,253	464,514	433,247
	人件費 Personnel Expenses	152,534	148,323	184,925	124,866	169,987

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23年度		平成24年度		平成25年度		平成26年度		平成27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		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
新学術領域研究 Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas		5	65,520	5	60,710	4	41,600	5	87,710	3	33,670
基盤研究(A) Grant-in-Aid for Scientific Research (A)		1	14,560	1	26,910	1	15,210	1	14,560	2	23,140
基盤研究(B) Grant-in-Aid for Scientific Research (B)		7	43,290	7	35,620	4	35,620	5	28,560	3	19,110
基盤研究(C) Grant-in-Aid for Scientific Research (C)		9	15,210	9	17,745	15	25,805	13	21,450	12	20,410
挑戦の萌芽研究 Grant-in-Aid for challenging Exploratory Research		4	8,840	4	4,810	4	5,590	6	11,650	6	12,090
若手研究(S)(H19～) Grant-in-Aid for Young Scientists (S)		0	0	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)		9	20,800	9	16,640	7	15,210	8	15,080	8	15,340
研究活動スタート支援 Grant-in-Aid for Research Activity start-up		1	1,508	0	0	0	0	2	2,860	3	4,290
特別研究員奨励費 Grant-in-Aid for JSPS Fellows		1	900	1	900	0	0	0	0	0	0
国際共同研究加速基金 Fund for the Promotion of Joint International Research		0	0	0	0	0	0	0	0	1	14,300
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	149,500	2	78,390	2	75,390	0	0	0	0
合計 Total		39	320,128	38	241,725	37	214,425	40	181,870	38	142,350

※ 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23年度		平成24年度		平成25年度		平成26年度		平成27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	82,343	7	123,460	9	155,459	10	181,827	10	367,280
受託事業経費		2	17,668	1	16,600	0	0	2	2,965	1	2,500
補助金		0	0	0	0	2	14,500	2	22,240	1	19,070
民間等との共同研究		5	8,285	3	6,570	5	24,650	7	36,256	3	10,240
寄附金		22	30,018	16	24,774	23	32,635	14	18,774	18	17,752
合計 Total		36	138,314	27	171,404	39	227,244	40	262,062	38	416,842

※ 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 28 年 5 月 1 日現在

				先進がんモデル 共同研究 センター	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	合計 (人)
大 学 院 生	医 薬 保 健 学 総 合 研 究 科	修士課程	I			1			24
			II		1		1		
		博士課程	I		1				
			II		3	2	1	1	
			III	1	2		1		
			IV	1	2	2	1		
		博士課程	I						
			II						
	III								
	IV			2	1				
	医 学 系 研 究 科	前期課程	I		1		2		9
			II	1	1		2		
			後期課程	I					
				II					
		III			1		1		
	研究生(特別研究学生含む)				2		1	2	

※ 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 28 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)
	モンゴル科学アカデミー	モンゴル(ウランバートル)
	モンゴル国立医科大学	モンゴル(ウランバートル)
	モンゴル国立がんセンター	モンゴル(ウランバートル)
	ナレーズワン大学	タイ(ピサヌローク)
	台北医学大学	台湾(タイペイ)
	シャルジャ大学	アラブ首長国連邦(シャルジャ)
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)
	復旦大学上海がん病院	中国(上海)
	ソウル大学校がん研究所	韓国(ソウル)
	ソウル大学がん微小環境研究センター	韓国(ソウル)

各種シンポジウム開催状況

Research Activities

1. 第3回がんと代謝研究会／共同利用・共同研究拠点シンポジウム

The 3rd Cancer and metabolism meeting for the study & Joint Usage/Research Center Symposium

目 的：未来のがん治療開発に関する議論を深めることを企図し、共同利用・共同研究拠点の活動の一環として毎年開催している「拠点シンポジウム」を、平成27年度はがんと代謝研究会として共同開催。がん研究者コミュニティの活性化を主要な目的とする。

日 時：平成27年7月16日（木）・17日（金）

場 所：石川県立音楽堂交流ホール

来場者数：556名（2日間延べ）

プログラム：

セッション1：中心炭素代謝

サンペトラ オルテア（慶應義塾大学医学部）

田沼 延公（宮城県立がんセンター研究所）

セッション2：低酸素

原田 浩（京都大学大学院医学研究科）

山本 雄広（慶應義塾大学医学部）

セッション3：活性酸素

西田 基宏（岡崎統合バイオサイエンスセンター生理学研究所）

久下 周佐（東北薬科大学環境衛生学系）

セッション4：オートファジー

小松 雅明（新潟大学大学院医歯学総合研究科）

池上 恒雄（東京大学医科学研究所）

■特別企画

谷内江 望（東京大学先端科学技術研究センター）

佐々木敦朗（University of Cincinnati, College of Medicine）

セッション5：最新技術を用いた代謝解析

曾我 朋義（慶應義塾大学先端生命科学研究所）

松本 雅記（九州大学生体防御医学研究所）

大澤 毅（東京大学先端科学技術研究センター）

セッション6：脂質・炎症メディエーター

大島 正伸（金沢大学がん進展制御研究所）

青木 友浩（京都大学医学部CRESTプロジェクト）

スイーツセミナー

杉本 昌弘（慶應義塾大学先端生命研究所）

■特別講演1

小川 誠司（京都大学大学院医学研究科）

ポスターセッション

セッション7：発がん・がん抑制シグナルと代謝

田中 知明（千葉大学大学院医学研究院）

小野寺康仁（北海道大学大学院医学研究科）

藤田 恭之（北海道大学遺伝子病制御研究所）

セッション8：エピジェネティクス／幹細胞制御

上田 潤（中部大学実験動物教育研究センター）

本田 浩章（広島大学原爆放射線医科学研究所）

小出 周平（千葉大学大学院）

■特別講演2

末松 誠（慶應義塾大学医学部）

ランチョンセミナー

姜 文一（HMT）

セッション9：治療標的

齋藤 祐介（Baylor College of Medicine）

石井 秀始（大阪大学大学院最先端医療イノベーションセンター）

岡本 康司（国立がん研究センター研究所）

■指定講演

佐谷 秀行（慶應義塾大学医学部先端医科学研究所）

各種シンポジウム開催状況

Research Activities



各種シンポジウム開催状況

Research Activities

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：金沢大学のみならず北陸におけるがんの基礎的ならびに臨床的研究の一層の発展を図ることを目的とし、がんの分子標的、がんゲノミクス、がんの代謝・栄養をテーマにDuke-NUS Graduate Medical School Singapore から、世界でもトップレベルにあるがん研究者をシンポジストとして迎え開催

日 時：平成27年4月8日（水）
9：30～18：00

場 所：金沢大学附属病院宝ホール

来場者数：161名

プログラム：

① セッションⅠ

David Virshup (Duke-NUS Graduate Medical School, Singapore)

大島 正伸（金沢大学がん進展制御研究所）

Sang Hyun Lee (Duke-NUS Graduate Medical School Singapore)

水腰英四郎（金沢大学医薬保健研究域医学系）

② セッションⅡ

Patrick Tan (Duke-NUS Graduate Medical School Singapore)

田嶋 敦（金沢大学医薬保健研究域医学系）

Bin Tean The (Duke-NUS Graduate Medical School Singapore)

③ セッションⅢ

平尾 敦（金沢大学がん進展制御研究所）

板鼻 康至 (Duke-NUS Graduate Medical School Singapore)

高橋 智聡（金沢大学がん進展制御研究所）



3. がん進展制御研究所 共同利用・共同研究拠点研究成果報告会

Joint Usage/Research Center Research results report meeting

目 的：共同利用・共同研究拠点としての機能強化および共同研究活動活性化のため、当該年度に採択された共同研究課題の研究代表者数名を招へいし、研究成果報告会を開催するもの。平成27年度は、本研究拠点事業である「がんの転移・薬剤耐性に関わる先導的共同研究拠点」に関する研究成果を報告。

日 時：平成27年12月7日（月）
13：00～17：20

場 所：金沢大学自然科学系図書館棟 G1階
AVホール

来場者数：約80名

プログラム：

- ①「がん抑制遺伝子p53機能喪失を伴った新規悪性胃癌病態モデルの作製と解析」
大木理恵子（国立がん研究センター研究所）

- ②「がん幹細胞特異的代謝フラックスの解明」
清水 浩（大阪大学大学院情報科学研究科）
③「転移乳がん幹細胞の制御機構のパスウェイ解析」
下野 洋平（神戸大学大学院医学研究科）
④「抗ガン免疫応答におけるケモカイン受容体XCR1発現樹状細胞およびXCR1の機能的意義の解明」
改正 恒康（和歌山県立医科大学先端医学研究所）
⑤「抗炎症・抗腫瘍化合物の実験動物モデルにおける検証」
永瀬 浩喜（千葉県がんセンター研究所）
⑥「未分化リンパ腫リン酸化酵素阻害薬Alectinibの獲得耐性機序」
木浦 勝行（岡山大学病院）
⑦「ナチュラルキラー細胞によるがん細胞増殖促進に関わる炎症制御機構の解明」
早川 芳弘（富山大学和漢医薬学総合研究所）



各種シンポジウム開催状況

Research Activities

4. 金沢大学・国立がん研究センター連携協定締結記念キックオフシンポジウム

Kick-off Symposium in Commemoration of the Conclusion of Partnership Agreement between Kanazawa University and National Cancer Center

目的：本学と国立がん研究センターとの連携協定を記念したキックオフシンポジウムを開催

日時：平成27年7月2日（木）
14：30～16：30

場所：石川県政記念しいのき迎賓館2階（ガーデンルーム）

来場者数：約70名

プログラム：

- ① 金沢大学がん進展制御研究所 -overview-
大島 正伸（金沢大学がん進展制御研究所 所長）
- ② 肺がんの新たな分子標的治療開発の試み
矢野 聖二（金沢大学がん進展制御研究所 教授）

③ 臨床応用から予防まで境界を越えた基盤となるゲノム研究

柴田 龍弘（東京大学医科学研究所 教授/国立がん研究センター研究所 分野長）

④ 個々人に適したゲノム医療の実現に向けて

中釜 斉（国立がん研究センター 理事/研究所長）

⑤ 大腸がんの肝転移機構の解明と、臨床応用の可能性

武藤 誠（京都大学国際高等教育院 特定教授/金沢大学がん進展制御研究所 特任教授）



各種シンポジウム開催状況

Research Activities



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(Hokurikutsudo Bus)

■角間キャンパス

Kakuma Campus

「金沢大学自然研前」バス停車まで 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）」バス停車まで 所要約 20 分

To bus stop "Kodatsuno" about 20 min.

金沢駅東口⑦乗場→ 11 「東部車庫」行など

Kanazawa Station East Exit ⑦→ 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⑤乗場→ 10 「東部車庫」行など

Kanazawa Station West Exit ⑤→ 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://ganken.cri.kanazawa-u.ac.jp/>

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