

# 金沢大学がん進展制御研究所

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」

## 外部評価資料

研究活動の概要

令和2年12月

金沢大学がん進展制御研究所

「がんの転移・薬剤耐性に関わる先導的共同研究拠点」

外部評価資料

## 研究活動の概要

令和2年12月

## 1. 研究所の研究体制

### 1) 目標・ミッション

本研究所は、がんの中でも死亡率の高い「転移と薬剤耐性」に焦点を当てた本邦の中核的研究施設として高い研究水準を保ち、共同利用・共同研究拠点として当該領域の先導的な共同研究を推進することにより、転移と薬剤耐性に代表される「がんの悪性化進展」の分子機構の解明及びそれを克服する新たな治療戦略開発に貢献することを目的とする。そのため、転移と薬剤耐性機構に重要な「がん幹細胞」、「がん微小環境」、「薬剤耐性」に係る研究を加速化するための「先進的がんモデル」の開発を重点的に研究対象とする。本拠点独自に開発した研究資源及び研究技術をがん研究コミュニティに提供し、共同研究の推進を実施することで、当該研究領域の発展に貢献する。

### 2) 研究体制と活動の特徴

本研究所は、基幹プログラムと戦略プログラムで構成されており、計 13 研究分野（教授 11 名、准教授 6 名、助教 25 名、助手 2 名、博士研究員・研究員 3 名、技術職員 13 名）で研究を推進している（令和 2 年 3 月 31 日現在）。[《資料 1：教職員数の統計データ》](#) 本研究所では、多様な人材の確保及び流動性を促進するため、年俸制の導入を進めることとし、常勤教員（特任教員を除く）39 名中 30 名（77%）が年俸制に移行している。分野ごとの研究活動内容は、[《資料 2：研究分野の概要》](#)に示す。以下に、各プログラムの概要を記す。

#### (1) 基幹プログラム

##### ■ 先進がんモデル共同研究センター

遺伝子改変マウス、がん患者組織を用いたオルガノイド、免疫不全マウス内での再構築など、最新のがんモデルを使い、発がんのメカニズムや悪性化の過程を解明する。

##### ■ がん幹細胞研究プログラム

がんの組織内に存在する、幹細胞様の特性を持つ「がん幹細胞」の制御メカニズムや、悪性化との関連を解明することで、新規がん診断・治療法の開発をめざす。

##### ■ がん微小環境研究プログラム

がん微小環境（免疫細胞、間質細胞、サイトカイン、ケモカイン、増殖因子など）の形成メカニズムの理解、悪性化に寄与する微小環境因子の特定などにより、新規がん診断・治療法の開発をめざす。

##### ■ がん分子標的探索プログラム

がん治療薬のターゲットとなる分子標的の探索を中心とした基礎的研究を展開し、予防や治療法確立に向けた研究を推進する。

#### ■ **がん分子標的医療開発プログラム**

がんゲノムを基盤としたがん患者の診療とともに、基礎研究のシーズを基にしたトランスレーショナルリサーチ、橋渡し研究、臨床研究、治験の推進により、次世代の革新的医療開発に貢献する。

### (2) 戦略プログラム

上記の先進的ながん研究を進めていくには、若手の人材育成や、研究活動をスムーズに行うための仕組みづくりが必要である。そこで研究所には、社会のニーズや、世界の研究動向などに合わせて柔軟に研究内容や研究領域を設定する以下の3つの戦略プログラムを併設している。

#### ■ **人材育成プログラム**

若手・中堅の研究者が独立して研究室を立ち上げるのを支援するプログラムであり、現在、4研究グループが活動している。また、平成28年度に日本学術振興会の卓越研究員事業を利用し、1名の女性研究者を採用した。これらの育成対象者には研究スペース（実験室、オフィス）の整備、研究資金の配分を措置し、研究活動を支援している。また、国際的に活躍できる若手研究者育成のため、積極的に国際学会への参加、共同研究相手先機関への派遣への支援（国際学会参加費、渡航費の援助等）を実施している。このような活動を通して、次世代のがん研究に携わる人材育成に貢献することを目指す（6. 人材育成の項参照）。

#### ■ **共同研究支援プログラム**

がん進展制御研究所が保有する「マウス発がん組織バンク」「ヒトがん組織バンク」「薬剤ライブラリー」などの研究リソースや共同利用施設の効果的な活用や管理、共同利用・共同研究拠点として、国内外の研究者との共同研究支援を通し、研究者のコミュニティづくりの強化を促す。

#### ■ **国際化推進プログラム**

本研究所と連携している海外の大学や研究機関との共同研究や成果報告会、研究者交流の推進など、国際的活動の強化を進める。

### (3) 研究力強化の特色ある取り組み

#### ■ **海外の顕著な研究者招聘による研究力強化**

本学の招聘型リサーチプロフェッサー制度を利用し、平成27年、シンガポール国立大学所属の国際的に著名な幹細胞研究者（Nick Barker 博士）を先進がんモデル共同研究センターの外国人PIとして招聘した。研究所

として研究活動を支援するため、機器・設備、動物施設の整備を行い研究環境の充実を図った。また、助教1名を常勤の専属スタッフとして採用、加えて、博士研究員1名、技術補佐員1名、英語の堪能な事務職員1名を措置し、外国人PIでも滞りなく研究が推進できるように支援を行った。さらに、学内の重点的研究支援制度（超然プロジェクト）を利用し、研究費の支援を行った。その結果、平成29年度、科研費基盤（A）を獲得し、さらに、シンガポール国立大学と本拠点の共同研究の成果として、胃粘膜幹細胞の制御機構について新知見を得て、国際的学術雑誌である Nature Cell Biology (2017, IF20)、Nature communications (2019, IF12)、Nature (2018, 2020, IF43) での論文発表に至るなど、研究力強化に大いに貢献した。また、女性博士研究員1名が平成29年2月よりプロジェクトに参加し、若手研究者育成にも貢献している。

### 3) 自己点検及び学外の有識者からの意見聴取によるフィードバック

毎年、本研究所に所属するすべての分野主任が、1年間の研究進捗状況等について口頭発表を行う「がん研セミナー」を開催し、自己点検の場としている。「がん研セミナー」においては、所内の全教員・学生に加え、所外の有識者複数名（主に、本学医学系あるいは薬学系の教授）を含むメンバーとの意見交換を通じ、個別の研究グループの研究力向上のための有用なフィードバックとして活用している。また、毎年、学外の有識者からの意見聴取の場として、日本癌学会会期中に、日本癌学会理事・評議員等を中心とした学外の有識者（9名）に対して、研究所の活動状況や成果、さらに研究所としての方針を書面とともに口頭で説明し、質疑応答及び意見聴取を行っている。外部有識者からは、共同研究の形態や数、シンポジウム・成果報告会等、若手研究者育成及び国際化への方策について、様々な意見をいただき、研究所運営に活用してきた。令和元年度（令和元年10月29日）には、シンガポール国立大学より、4名の研究者が来訪し、シンポジウムや各研究室との交流を通じ、意見聴取の場とした。David Virshup 教授からは、本研究所所属の発表者である4名の若手教員に対し、個々にアドバイスを得るなど、海外のがん研究者から貴重な意見をいただく機会となった。

以上のように、継続的に、国内外の外部有識者からの評価ならびに助言を得て、研究所運営に活用している。

### 4) 外部資金獲得

本研究所の教員には、科学研究費補助金をはじめとして積極的に外部資金獲得のために努力することを義務付けている。科研費採択率の向上のため、研究

所内に「科研費獲得対策委員会」を設置し、「科研費獲得対策説明会」を開催することによって、全研究者に科研費獲得のための基本方針を周知している。さらに、所内に科研費アドバイザーを設け、若手研究者を主な対象として、個別に科研費申請書作成の際のアドバイスやチェックを行っている。その結果、前期（平成23年度～27年度）と比較し、今期（平成28年度～令和2年度）に新規に獲得した科研費の件数は、20%増加した（基盤B：10件→11件、基盤C：21件→31件など）。

平成28年度から令和2年度までの主な科研費の新規採択状況

	平成28年度	平成29年度	平成30年度	令和元年度	令和2年度
基盤研究(A)	0	1	1	1	0
基盤研究(B)	1	2	1	4	3
基盤研究(C)	6	5	5	6	9
挑戦的研究(萌芽)	0	4	1	3	0
若手研究	4	6	5	5	3

科研費データベースによると、本学の「腫瘍学及びその関連分野」における直近3年間（2018～2020）の科研費の新規採択数は、国内の大学では第5位となっており、その多く（80%以上）は本研究所所属の教員分であることから、本研究所の活動が、本学の研究力向上に寄与したと言える（河合塾調べ）。

※資料3-1より抜粋

＜資料＞科学研究費助成（腫瘍学）採択件数上位10大学

大学名	腫瘍学合計	中区分50： 腫瘍学および その関連分野	小区分	
			腫瘍生物学関連	腫瘍診断および 治療学関連
東京大学	66	13	32	21
大阪大学	41	7	16	18
熊本大学	40	3	23	14
京都大学	39	8	13	18
金沢大学	37	6	21	10
慶應義塾大学	37	3	13	21
九州大学	34	1	15	18
東北大学	33	3	19	11
順天堂大学	31	1	12	18
名古屋大学	28	4	12	12

※国立情報学研究所「科学研究費助成事業データベース」より、2018～20年度の採択件数を抽出し作成

＜資料3-1：科研費（腫瘍学）大学別採択状況＞（出典：河合塾

#### Guideline 2020.10.11)

また、AMED 革新がん医療、次世代がん医療などの受託研究も継続的に獲得している。主な AMED の獲得例を以下に記す。

- 本拠点において得られた肺がんの分子標的治療（EGFR 阻害剤）耐性機構に関する研究成果を基盤として、平成 28 年度より、日本医療研究開発機構「革新的がん医療実用化研究事業」に「BIM 遺伝子多型に起因する EGFR 変異肺癌の EGFR 阻害薬耐性をポリノスタット併用で克服する研究」が採択された。本研究は、矢野聖二教授が研究開発代表者を務め、金沢大学、名古屋大学、東北大学など 5 施設共同研究であり、多数の分担研究者や治験業務を支援する連携者（30 名以上）を要するプロジェクトである。
- 悪性脳腫瘍及び白血病を対象に、がんの未分化形質の喪失を誘導する新規がん治療法を開発し、その研究成果を企業に導出し、治療薬の実用化を目指す「代謝シグナルによる未分化性制御機構を標的とした新規がん治療法の開発」が平成 28 年度に日本医療研究開発機構「次世代がん医療創生研究事業」に採択された。本研究は、平尾敦教授が研究代表者を務め、令和 3 年度までの 6 年間で約 160 百万円を要するプロジェクトである。
- RET 肺がん（RET 融合遺伝子陽性肺がん）におけるアレクチニブの安全性と有効性に関する研究成果等、本研究所において得られた研究成果を基盤として平成 30 年度に日本医療研究開発機構「革新的がん医療実用化研究事業」に、矢野聖二教授が研究開発代表者を務める、「RET 肺がんに対するアレクチニブの医師主導治験と耐性機構解析」が採択された。本研究は 3 年間で約 150 百万円を要し、80 名以上の研究者の連携により実施するプロジェクトである。
- 大島正伸教授を代表者とする研究グループによる、ヒト大腸がんで高頻度に変異が認められるドライバー遺伝子の変異を組み合わせて導入したマウスモデルを対象とした研究を中心に、網羅的発現解析を行い、大腸がん細胞による微小環境制御によるネットワーク構築の解明と、大腸がんの予防治療戦略を目指した標的探索を実施する研究が、平成 29 年度に日本医療研究開発機構「革新的がん医療実用化研究事業」に採択された。本研究は本学、九州大学、慶応義塾大学の研究グループにより、3 年間で約 90 百万円を要するプロジェクトである。

#### 《資料 3 - 2 : 外部資金獲得状況》

## 2. 共同利用・共同研究拠点としての研究体制

## 1) 運営体制

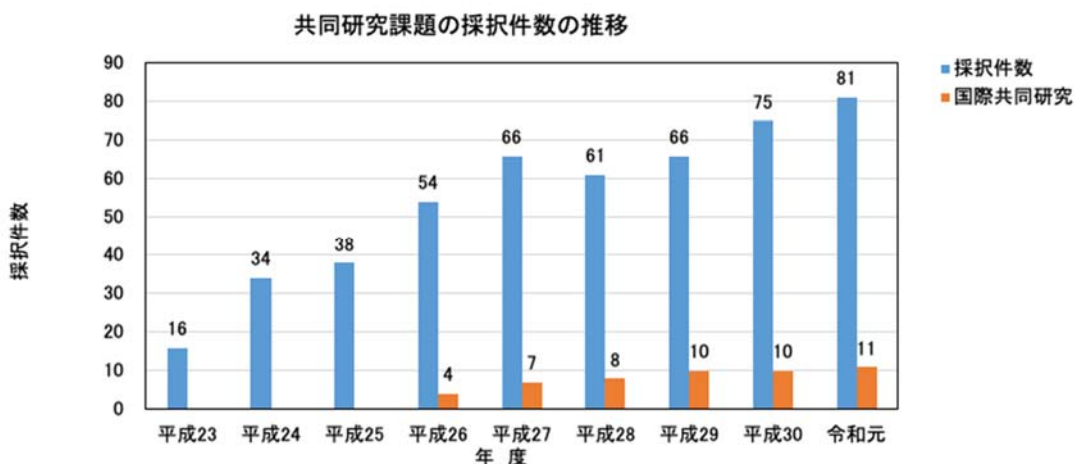
本拠点が実施する共同利用・共同研究活動内容は、外部有識者を含む委員からなる共同研究運営協議会において決定されている。本運営協議会の外部委員は、高い見識を持った著名な研究者であり、高所より俯瞰することによって、有意義かつ効率的な研究活動の推進を支援している。また、共同研究運営協議会の下には、より専門性の高い研究者からなる共同研究専門委員会が組織され、共同研究課題の選定を行っている。以上のように、機能的かつ透明性の高いシステムにより本拠点活動は運営されている。

《資料4：拠点運営組織図、運営委員会等開催実績》

## 2) 共同研究の実施

### (1) 共同研究課題の募集と採択状況

共同研究の対象研究テーマ・研究分野、及び共同研究参加方法を記載した公募要項を本研究所ホームページで公開するとともに、ポスター・公募案内を国内の国公立大学及び関連研究機関（230ヶ所）へ発送している。共同研究専門委員会により、国内外の研究者から応募のあった共同研究提案に関して、厳正に審査の後、採択課題を決定し共同研究を推進している。また、採択課題の情報は、ホームページで公開している。平成23年度～平成27年度の採択数は平均41.6件であったが、平成28年度～令和元年度の採択数は平均70.8件と着実に採択数を伸ばしてきており、研究拠点としての役割を果たすべく、先進的ながん研究の推進とがん研究者コミュニティの拡充に努めている。また、平成26年度から公募を開始した国際共同研究の当初の採択課題は4件であったが、平成28年度には8件、平成29年度以降は毎年10件の課題を採択している。



《資料5：共同研究受入状況》



## (2) 研究者コミュニティからの意見取り込みとネットワーク形成の促進

本拠点活動の向上を目指し、研究者コミュニティからの意見を収集し、フィードバックさせるように努めている。また、成果報告会を開催することで、がん研究者コミュニティ間の交流とネットワーク形成の促進に努めている。具体的な活動は以下のとおりである。

### ■ 共同研究運営協議会・共同研究専門委員会

がん研究者コミュニティの意見を広く拠点の運営に反映することを目的として、共同研究運営協議会委員4名ならびに共同研究専門委員会委員を5名について、日本癌学会の理事または評議員を中心に専門領域に偏りのないよう選出した。特に、本拠点認定申請時に、要望書を提出した日本がん転移学会の会員も含まれるよう配慮し、広くがん研究者コミュニティからの意見を取り入れるよう努めた。

年5回程度の共同研究専門委員会に加え、共同研究運営協議会及び共同研究専門委員会との合同会議を年1回開催し、委員会での協議により共同研究課題の採択を含む共同利用・共同研究拠点の運営を行った。学外の委員から、大学院生を含む若手研究者へ向けた広報を強化するよう意見があり、従来のHPに加え、SNSによる情報発信を開始した。

### ■ 拠点研究成果報告会

毎年2月に5名前後の口頭発表者を含む共同研究採択課題の研究者を招聘して、「共同利用・共同研究拠点研究成果報告会」を開催している。平成29年度は5名の口頭発表者を除く全ての採択課題によるポスター発表も行われた。全国からがん研究者が一堂に会することにより、研究者コミュニティ間の交流の機会を提供するとともに、研究者ネットワークの強化に貢献できるよう努めている。

### ■ 拠点利用者へのアンケート

本拠点利用者自身から共同研究の推進に関する率直なコメントをアンケートにより収集し、その結果、拠点に設置される共同利用機器の利用手続きの簡素化、予算執行手続きの効率化など、日常的な共同研究推進方法の改善を常に行っている。

## (3) 共同研究の推進と若手研究者支援

国際的ながん研究拠点として機能強化のため、今後も世界有数のがん研究者との先進的な国際共同研究を一段と推進していく。さらに、平成29年度からは、一般研究課題に加えて、金沢大学で世界トップレベル研究拠点プログラム

(WPI) として進めている融合研究事業と連携した異分野融合研究枠を新たに設けた。令和元年度より、若手研究者の育成に向けた新たな取り組みとして、特別に、若手研究者枠を設け、令和2年度は28件を採択した。本拠点では、国際化、若手研究者の育成、異分野融合研究の一層の推進を図るべく、学内の各研究推進機関とも有機的に連携し、拠点機能の強化の加速化を目指す。

#### (4) 支援体制

本拠点との共同研究に参加する研究者へは、研究に必要な消耗品費や旅費等の支給を行っており、研究費の執行手続き等は本拠点の事務職員が担当している。また、共同研究に使用する研究資源や実験機器の利用方法については、Webサイトから情報が得られるほか、拠点運営を支援する「拠点推進室」の教員・職員が対応し、スムーズな利用が可能となるよう支援体制を整備している。共同研究には、ヒト・マウス組織バンク、薬剤・核酸・タンパク等資源ライブラリー、共同利用機器、動物実験施設等を提供し、その推進を支援している。

#### 〈資料6：施設・設備、学術資料、データベースの利用状況〉

##### ■ ヒト・マウス組織バンク

ヒトがん組織バンクとしては、大腸がん、胃がん、呼吸器がん（主として肺がん）に加え、平成29年度には新たに肝がん（胆管がん、非腫瘍性対照疾患）組織及び肺がんPDXを追加整備し、ヒト乳がん手術もしくは生検検体の組織からがん組織及びそれらのPDXサンプルを収集し、提供試料として新たに整備した。また、ヒトがん細胞バンクとしては、血液、呼吸器、消化器、泌尿器などのがん細胞株及びそれらの各種薬剤耐性株、転移性株などを冷凍保存している。これら組織バンクでは、遺伝子／分子／細胞レベルでの多様な研究に使用されやすいように、いずれも近接する正常部（非がん部）とがん組織について、（未染色）病理組織切片、DNA、RNA、cDNAが調製されている。これら組織バンクの利用件数は安定的に推移しており、現在も、新たな試料を継続的に収集・調製し、ヒトがん組織バンクとしての充実化を図っている。

マウスがん組織バンクとしては、胃炎ならびに胃がんモデルマウスについて、それぞれ50匹以上の個体から現在2,500のサンプルを保有している。保有試料としてはがん組織、凍結病理組織標本、血清、DNA、RNA、cDNAが調製されているとともに、必要に応じて胃炎ならびに胃がんモデルマウス個体（凍結胚）も外部研究者に提供されている。利用件数は安定的に推移しており、毎年10件前後の試料またはマウス個体の提供を行っている。また、マウスの胃炎及び胃がん組織の網羅的遺伝子

発現解析結果をデータベース化して、「マウス遺伝子発現検索」システムとして本研究所ホームページで公開している。平成 29 年度には大腸がん発がんプロセスを再現したマウスモデル及びオルガノイド細胞を新たな共同研究資源として整備した。本拠点で整備しているマウスがん組織バンクは、ヒトの胃がん及び大腸がんを発生機序から発がん状況まで再現した唯一の動物モデルを提供するものであり、基礎研究ならびに抗がん剤開発の応用研究まで利用価値が極めて高い。

■ **薬剤・核酸・タンパク等資源ライブラリー（薬剤ライブラリーを拡充）**

精密分注装置、蛍光・発光検出器など、384 ウェルプレート対応のスクリーニング機器を備えている。また、2,196 種からなる既存薬ライブラリーを準備し、安定した提供を行っている。保有するライブラリーの詳細は、本研究所の Web サイトにおいて公開している。平成 29 年度には、ライブラリーの拡充のため、薬剤に加え、レポーター遺伝子や cDNA 発現ベクターなどの核酸、リコンビナントタンパク、抗体などの利用可能な 70 以上の資源を追加、整備した。また、平成 30 年度以降も、核酸類及びタンパクを追加するとともに、cDNA 発現ベクターやレポーター遺伝子を導入したマウス、ノックアウトマウスやそれらの細胞なども研究資源として継続的に追加整備を実施しており、現在は薬剤・核酸・タンパク等資源ライブラリーとして運用している。

■ **共同利用機器**

主な共同利用機器として、共焦点レーザー顕微鏡、オールインワン蛍光顕微鏡、DNA シーケンサー、自動パラフィン包埋装置、小動物用 X 線 CT 装置、小動物用 X 線照射装置、小動物用イメージング装置、リアルタイム PCR 装置、自動セルソーター、フローサイトメーター、イメージングサイトメーター、レーザーマイクロダイセクション装置、分子間相互作用解析装置などを設置している。特に、DNA シーケンサーは平成 30 年度と令和元年度の利用者数は平均で 850 人を超え、共焦点レーザー顕微鏡と自動セルソーターでは平均 290 人、フローサイトメーターは平均 750 人の学内外の利用者があり、稼働率は約 50-60%と安定的に稼働している。これらの共同利用機器は、共同利用・共同研究拠点としての所内外のがん関連研究レベルの向上に着実に貢献している。

■ **その他**

共同研究スペースとして、常時利用可能なオフィスと実験室を用意している。さらに、マウスを用いた動物実験を計画している共同研究者に対しては、本研究所内の実験動物施設に飼育スペースを確保している。一定期間滞在して実験を行う共同研究者らは、同一キャンパス内にあるゲ

ストハウス（宿泊施設）を優先的に利用できる状態となっている。動物施設利用や宿泊施設の情報 はホームページに掲載しており、利用手続きは、本拠点の職員が対応している。また、本拠点が所有する共通機器の利用においてはオンライン予約システムを導入しており、本拠点で実験を行う共同研究者は、本システムにより予約することができる。その他、オペレーターによるセルソーター利用者支援、及び病理組織標本作成支援を行っている。

### 3. 主な研究の成果

本研究所では平成 23 年度に共同利用・共同研究拠点として認定されて以来、現在までに 400 編以上の論文を学術誌に発表してきた。平成 23 年度～27 年度までの 5 年間で発表した論文の掲載数は 197 編であったのに対して、平成 28 年度～令和元年度の 4 年間で 236 編と着実に発表論文数を伸ばしている。中でも、平成 28 年度～令和元年度のインパクトファクター10 以上の論文への掲載数は 29 編、内 Nature 誌、Cancer Cell 誌、Cancer Discovery 誌などのインパクトファクター20 以上の論文への掲載数は 10 編（平成 23 年度～27 年度は 5 編）と顕著な研究成果を収めており、本邦における中核的な研究施設としての役割を堅実に果たしている。

平成 28 年度から令和元年度までの主な論文数

論文名	IF	論文数	論文名	IF	論文数	論文名	IF	論文数
Nature	43.07	2	ACS Nano	13.942	1	Mol. Cancer	10.679	1
Nat. Immunol.	23.53	1	Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.	13.678	1	Biomaterials	10.317	1
Cell Stem Cell	23.29	1	Blood	13.164	1	PNAS	9.58	3
Cancer Cell	22.844	1	Sci. Adv.	12.804	1	Clin. Cancer Res.	8.911	6
Gastroenterology	20.773	1	J. Clin. Invest.	12.784	1	Cancer Res.	8.378	6
Nat. Cell Biol.	20.06	2	J. Thorac. Oncol.	12.46	1	Oncogene	7.971	10
Cancer Discov.	20.011	2	Nature Chemical Biology	12.154	1	Int. J. Cancer	7.36	1
Trends Cell Biol.	18.564	1	Nature Commun.	12.121	7	Mucosal Immunol.	7.352	1
Nature Microbiology	14.633	1	Nano Letters	11.238	1			

Impact factorは掲載時の値

本拠点所属の研究者が主体の主な研究成果（詳細な内容は、資料7を参照のこと）

■ Blood (IF: 13.164)

MIP-1alpha/CCL3-expressing basophil-lineage cells drive the leukemic

hematopoiesis of chronic myeloid leukemia in mice.

本研究所向田教授と馬場助教の研究グループは、マウス CML モデル・ヒト CML 患者の骨髄内において増加することが知られていた好塩基球様細胞が CCL3 を過剰に産生していることを明らかにした。好塩基球様白血病細胞が産生する CCL3 が、骨髄内ニッチを巡って CML の LICs と競合状態にある HSPCs の増殖を抑制することで、CML の白血病幹細胞の増殖に有利な環境を作っていると考えられ、好塩基球や CCL3 は、CML 治療のうえでの新たな標的となる可能性を示され、Blood 誌(IF:13.164)に掲載された。[2016.5]

■ Nature Cell Biology (IF:20.06)

Lgr5-expressing chief cells drive epithelial regeneration and cancer in the oxyntic stomach.

本研究所 Nick Barker リサーチプロフェッサーが核となり、シンガポール国立大学と本拠点が進めた国際共同研究活動において、胃粘膜上皮細胞の幹細胞制御機構の研究を推進し、Lgr5 陽性細胞が幹細胞特異的マーカーとして同定されること、及びその挙動について明らかにした。この研究成果により、胃粘膜上皮幹細胞の制御機構をはじめて明らかにすることができた。また、胃がんの発生機序の一端が明らかとなった。将来的に、これらの研究を発展させることで、胃がんの根本的な治療法及び効果的な抗がん剤の開発が期待される。この成果は、Nature Cell Biology 誌 (IF:20.06)に掲載された。[2017.7]

■ Clinical Cancer Research (IF:9.619)

Histone deacetylase 3 inhibition overcomes BIM deletion polymorphism-mediated osimertinib-resistance in EGFR-mutant lung cancer.

本研究所矢野教授の研究グループは、これまでの研究で EGFR 変異肺がんの EGFR 阻害剤の耐性克服法として HDAC 阻害剤併用療法の有用性を示してきたが、その作用機序においては HDAC 阻害が重要であることを明らかにし、Clinical Cancer Research 誌 (IF:9.619) に報告した。[2017.6]

■ Cell Stem Cell (IF:21.464)

Spred1 Safeguards Hematopoietic Homeostasis against Diet-Induced Systemic Stress

本研究所平尾教授と田所助教の研究グループは、スタンフォード大学、中国医学科学院、東京大学、京都大学、大阪大学、慶應義塾大学、九州大学、がん研究会がん研究所との共同研究により、造血幹細胞には、極端に偏つ

た食事により引き起こされる傷害やがん化を防ぐ仕組みが備わっていることを世界に先駆けて発見した。またマウスを用いた実験により、**Spred1** という分子が、造血幹細胞において高脂肪食摂取による **ERK** シグナルの活性化を抑制し、血液のがんである白血病の発症を防いでいることを発見し、さらに、**Spred1** が失われた場合、高脂肪食摂取によって発症する白血病は、腸内細菌叢の変化を介していることも見出した。この成果は *Cell Stem Cell* 誌(IF:21.464) に掲載された。[2018.5]

■ **Gastroenterology (IF:20.773)**

**Interleukin 1 Upregulates MicroRNA 135b to Promote Inflammation-associated Gastric Carcinogenesis in Mice.**

本研究所大島教授の研究グループは、モナシュ大学ハドソン医学研究所（オーストラリア）の **Brendan Jenkins** 教授、及びソウル大学（韓国）の **Han-Kwang Yang** 教授、**Seong-Jin Kim** 教授らとの共同研究により、胃がん組織で炎症依存的に誘導する発がん促進 **microRNA** として **miR-135b** を特定した。この結果は、ピロリ菌感染による胃がん発生の分子機構の理解に貢献するものであり、*Gastroenterology* 誌 (IF:20.773) に掲載され、新規胃がん予防治療薬開発に重要な知見を提供した。[2018.11]

■ **Nature Communications (IF:12.353)**

**AXL confers intrinsic resistance to osimertinib and advances the emergence of tolerant cells.**

本研究所矢野聖二教授らの研究グループは、長崎大学、京都府立医科大学等との共同研究により、**AXL** が第三世代 **EGFR** 阻害薬であるオシメルチニブの抵抗性を惹起すること、**AXL** 阻害薬を併用することでオシメルチニブにより **EGFR** 変異肺がん細胞を死滅させうることを明らかにした。この成果は *Nature Communications* 誌 (IF:12.353) に掲載された。[2019.1]

■ **Nature (IF:43.07)**

**AQP5 enriches for stem cells and cancer origins in the distal stomach.**

本研究所 **Nick Barker** リサーチリサーチプロフェッサー（シンガポールの **A\*STAR** 研究所）、**Duke-NUS**、国立シンガポール大学等との共同研究により、ヒト胃粘膜上皮幹細胞の新規マーカーとして **AQP5** を特定した。**AQP5** 陽性幹細胞は **Wnt** シグナルの活性化による胃がん発生の元となる細胞であり、胃がん組織内のがん幹細胞としても機能することを明らかにした。この成果は *Nature* 誌 (IF:43.07) に掲載され、胃がん発生機構の解明に大きく貢献すると考えられ、将来的な治療薬開発につながる事が期待される。[2020.2]

■ Nature Chemical Biology (IF:12.154)

Macrocyclic peptide-based inhibition and imaging of hepatocyte growth factor.

本研究所松本教授と酒井助教の研究グループは、東京大学、理化学研究所、大阪大学、東北大学との共同研究により、HGF（肝細胞増殖因子）を阻害する特殊環状ペプチド（HiP-8: HGF-Inhibitory Peptide-8）を発見し、活性型 HGF を選択的に阻害する特異性や PET 診断応用への高性能性を検証した。また、金沢大学 WPI 拠点ナノ生命科学研究所による高速原子間力顕微鏡を用いた分子動態計測により、HiP-8 は HGF に結合し、そのダイナミックな分子動態を強く阻害することを見出した。化学合成分子がタンパク質分子の動態をも阻害できることを示したはじめての発見となった。この成果は Nature Chemical Biology 誌(IF:12.154)に掲載された。[2019.6]

■ Nature Communications (IF:11.878)

Caspase-1 initiates apoptosis in the absence of gasdermin D.

本研究所須田教授と土屋助教の研究グループは、東京大学、国立遺伝学研究所等との共同研究により、蛋白分解酵素カスパーゼ 1 の活性化により、マクロファージや大腸がん細胞株ではガスダーミン D 依存性の炎症誘導性細胞死パイロトーシスが誘導されるのに対し、ガスダーミン D 欠損細胞や元々ガスダーミン D を発現しない神経細胞などでは Bid 依存性アポトーシスが誘導されることを明らかにした。この成果は Nature Communications 誌(IF:11.878)に掲載された。[2019.5]

## 4. 成果発表、情報の発信

研究成果や活動についての情報を、研究者コミュニティや一般市民に対し積極的に発信している。具体的な活動は以下のとおりである。

《資料 8 : シンポジウム・公開講座実施状況》

《資料 9 : ニュースレター》

《資料 10 : SNS》

### 1) シンポジウム・セミナー・市民公開講座の開催

毎年、金沢国際がん生物学シンポジウム、共同利用・共同研究拠点研究成果報告会に加え、所内の構成員が毎月行うオンコロジーセミナー等により、研究成果の発表と情報発信を行うとともに、研究者間の交流、情報交換を促進している。また、外部の研究者を招いて行われるセミナーや、令和元年度より開催

しているがん研若手コロキウムにより、若手研究者への啓発を促し、研究アクティビティーの向上を図っている。また、一般向けの市民公開講座を毎年シリーズで開催し、社会への情報発信に努めている。

平成28年度から令和元年度までのシンポジウム等の実施状況

	平成28年度		平成29年度		平成30年度		令和元年度	
	件数	参加人数	件数	参加人数	件数	参加人数	件数	参加人数
シンポジウム 講演会	9	346	10	1,328	13	1,496	6	458
	(5)	(109)	(6)	(359)	(8)	(429)	(4)	(102)
ワークショップ セミナー	30	923	44	1,331	32	380	33	1,343
	(0)	(102)	(1)	(18)	(1)	(20)	(3)	(0)
公開講座	1	52	3	444	4	407	7	502
	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
合計	40	1,321	57	3,103	49	2,283	46	2,303
	(5)	(211)	(7)	(377)	(9)	(449)	(7)	(102)

件数下段は国際会議の数  
参加人数下段は外国人の参加人数

## 2) ニュースレターの発行

ニュースレターを年2回発行し、海外の国際的ながん研究施設と本研究所の交流活動（研究者の相互訪問やジョイントセミナー）、所内の若手研究者・女性研究者の研究や成果をはじめ、本研究所が関与して開催するシンポジウム・セミナーの開催報告や共同研究採択課題の研究者・研究内容などを紹介している。ニュースレターは、文部科学省研究振興局学術機関課、(公財) 国立がんセンター研究所・病院、(公財) がん研究会がん研究所、全国の医学・生命科学に関連する大学の附置研究所・センター、各大学の医学部・医学系研究科・附属病院、各地のがんセンター、日本癌学会事務局、学内各部局・施設・センターならびにそれぞれの施設長、近隣の大学、民間機関、そして共同研究に採択された国内外の研究者などを含む約500カ所に送付され、本研究所に関わる研究成果の国内外への発信、若手研究者・女性研究者の育成・キャリアアップに貢献している。

## 3) SNSによる情報発信

特に若手研究者に、本研究所の共同利用・共同研究拠点としての活動について、広く伝えることを目的として、令和元年11月より、facebookとTwitter



による情報発信を開始した。

## 5. 国際的研究機関との連携

国際的がん研究拠点を形成することを目指して、海外のがん研究所との共同研究や人材の交流を通して研究所ネットワークを構築している。また、新進気鋭の研究者及び共同研究者を海外から招聘して開催する金沢国際がん生物学シンポジウムを毎年開催し、情報交換や共同研究を推進している。主な活動を以下に記す。

### ■ ソウル国立大学がん研究所（韓国）

平成 25 年 7 月に研究所間連携協定を締結し、金沢あるいはソウルにて研究所間ジョイントシンポジウムを毎年開催し、研究者の交流を深めている。

### ■ 復旦大学上海がんセンター（中国）

平成 22 年度に研究所間連携協定を締結し、平成 23 年 1 月より金沢あるいは上海にて研究所間ジョイントシンポジウムを毎年開催し、研究者の交流を深めている。

### ■ シンガポール国立大学（シンガポール）

平成 26 年、矢野教授とシンガポール国立大学ーデューク大学（DUKE-NUS） Ong 教授の共同研究をきっかけに始まった研究所間ネットワークにより、平成 27 年 4 月及び令和元年 10 月に、ジョイントシンポジウムを金沢で開催した。

### ■ シンガポール科学技術研究庁（シンガポール）

本学の招聘型リサーチプロフェッサー制度を利用し、平成 27 年度にシンガポール科学技術研究庁（A\*STAR）の著名な研究者をリクルートした。外国人 P I でも滞りなく研究活動を進められるよう研究所の承継教員枠を用い、研究スタッフとして助教 1 名を配置し、また博士研究員 1 名、技能補佐員 2 名を配属した結果、平成 30 年度及び令和元年度に国際的学術雑誌である Nature (2018, 2020, IF43) での論文発表など、顕著な成果を挙げるに至った。

## 6. 人材育成

### 1) 若手研究者の育成

国際的に活躍できる若手研究者育成のため、様々な支援プログラムを進めて

いる。主な活動を以下に記す。

■ **短期海外派遣支援**

大学院生・若手教員を対象に、積極的に、国際学会への参加、共同研究相手先機関への派遣への支援（渡航費用の援助）を実施している。

■ **若手研究者によるプレゼンテーショントレーニング支援**

所内の准教授・助教が順番に発表するオンコロジーセミナーを毎月開催していることに加え、博士研究員・大学院生に発表の機会を与えることを目的に、がん研コロキウムを令和元年度より年1回開催している。

■ **共同研究課題における若手研究者支援**

令和元年度公募分より、国内共同研究課題のうち、特に若手を支援する枠を設け、令和元年度は7件、令和2年度は28件採択し、一般枠よりも研究費を優遇した。

■ **卓越した若手研究者育成**

平成27年度から国立大学機能強化推進事業により本拠点には4名の若手PIポストが新規に措置された。このポジションを用いて、将来のがん研究の推進を担う、若手研究者育成の事業を開始した。公募の結果、海外経験の長い女性研究者、オーストラリア国籍の外国人研究者を含む4名の卓越した若手研究者を選抜し、独創的な研究を推進できるよう拠点としても支援を行っている。さらに、平成28年度に卓越研究員事業を利用し、1名の女性研究者を採用した。これら計5名の研究グループをまとめて「人材育成事業」として、本拠点事業の目玉の事業と位置づけた。本事業を核として、拠点に所属する若手研究者を刺激し、拠点全体の若手人材育成を推進することにより、拠点としての機能強化を加速化することを狙いとしている。以上の機能強化は、拠点プロジェクト経費に加え、金沢大学独自の戦略的研究推進プログラム「超然プロジェクト」(H26-30年度2,000万円/年)の支援により実施した。その成果として、若手PIの一人である衣斐准教授は、Cancer Discovery（インパクトファクター20）をはじめとした研究成果を挙げ、平成30年から、愛知県がんセンター分野長（がん標的治療トランスレーショナルリサーチ）に栄転した。この成果は、本活動が、若手研究者育成の極めて有用なシステムとなることを示すものであり、今後の人材育成モデルとなると考えている。

■ **研究科等との教育上の連携や協力による人材育成**

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科及び先進予防医学研究科の博士課程・修士課程並びに自然科学研究科の博士前期課程の教育を担当し、講義を行うとともに、大学院生の研究指導に当たっている。具体的には平成30年4月に設置された新学術創成研究科の融合科学共同専攻の教育を

担当し、講義を行っている。同研究科は、融合研究を主眼とした、北陸先端科学技術大学院大学との共同大学院であり、本拠点に属する教員が副研究科長として研究科運営にも参画している。さらに、同研究科には令和2年4月に本拠点所属の教員が専攻長を務めるナノ生命科学専攻が設置され、「未踏ナノ領域」を切り拓く研究人材養成を目指し、指導にあっている。また、学士過程では、医学類・自然システム学類の講義・実習を担当している。加えて、平成30年度に発足した生命理工学類の講義・実習を担当している。以上のように、医学系、生命理工系の学生の教育の質の向上、さらに、将来のがん研究者の育成に貢献している。

## 2) 女性研究者の育成

現在、本研究所の女性教員は、全教員40名中、5名（教授1名、准教授1名、助教3名）である。

後藤典子教授は、がん研究を専門としているわが国有数の女性研究者として知られ、日本癌学会を中心とした学会活動、新学術領域「細胞社会ダイバーシティの統合的解明と制御」の公募班員として研究を推進している。

「金沢女性がん研究者フォーラム」を開催し、北陸の女性研究者間の交流と最新のがん研究に対する理解を深めることに貢献した。

本学は、文部科学省テニュアトラック普及・定着事業に採択されているが、本研究所においては、女性助教1名が本制度のサポートを受け、独立した若手女性独立研究者（PI）を目指して活動中である。

平成28年度に日本学術振興会の卓越研究員事業を利用し、1名の女性研究者を採用した結果、本研究所で優れた研究成果を挙げたことが評価され、令和元年度に国立がん研究センター独立ユニット長に栄転した。このことから本研究所の人材育成システムが有用であったと考えている。

一方で、近年は女性研究者の新規採用数が減少しており、その対策が今後の課題である。

## 7. 文部科学省による評価

平成29年度に実施された共同利用・共同研究拠点活動の中間評価では、「拠点としての活動は概ね順調に行われており、今後、共同利用・共同研究を通じた成果や効果が期待され、関連コミュニティへ貢献していると判断される」として A 評価を得た。観点毎の評価コメントは、以下のとおりである。

### 【評価コメント】

#### ①拠点としての適格性

臨床的に極めて重要な「転移と薬剤耐性」のモデル動物を開発し、助手及び非常勤の技術職員の支援により共同利用に供しているが、さらなる支援体制の充実が望まれる。

#### ②拠点としての活動状況

国際シンポジウムの開催など国内外の機関との研究交流等を行っている。共同研究者の受入手続の簡素化に取り組むなど、拠点の運営面も工夫している。

#### ③拠点における研究活動の成果

創薬に直接的に関わる共同研究を更に広げるプロジェクトを進めている。

#### ④関連研究分野及び関連研究者コミュニティの発展への貢献

共同利用・共同研究に関するウェブサイトを分かりやすく作成するとともに、脳腫瘍やがんに関連する研究資源の充実に努めている。

#### ⑤審査（期末）評価結果のフォローアップ状況

国立がん研究センターやがん研究会がん研究所との連携を図るとともに、シンポジウム・講演会を積極的に開催している。

⑥期末評価結果のフォローアップとして、各国立大学の強み・特色としての機能強化への貢献

大学院生の約半数は外国人であり、国際化に貢献している。

#### ⑦拠点としての今後の方向性

研究ターゲットを絞っており、戦略性を持った拠点運営がなされている。社会からの期待が高いテーマ群であり、世界各国の企業・大学との競争の激化に対応するための検討を行うことが望まれる。

### 【対応】

観点毎の評価コメントの中で、対応が必要と思われるのは以下の2点である。コメントに対する対応について以下に記す。

#### ①拠点としての適格性

本拠点では、常勤の技術職員は配置していないものの、研究資源である組織バンクの整備及び提供には専任の助手2名を配置して、技術支援にあたっている。評価コメントへの対応として、研究支援やURA機能の充実を目指し、専属の教員（准教授）1名を配置し、さらに部局長戦略経費により非常勤職員を雇用することで、共同研究支援体制の強化を図った。さらに、学内での研究支援組織である「学際科学実験センター」の3教員が協力員として新たに参画する体制を構築した。「学際科学実験センター」は、現在、学内再編の中で、新たに「疾患モデル総合研究センター」として改組する計画が進行中である。その中では、“疾患モデルを用いたヒト病態の解明及び治療方法の確立”を共通の

課題とし、本共同利用・共同研究拠点活動の支援が大きな柱となっている。このように学内資源を有効に利用することで、さらなる技術支援体制の充実を目指す。

#### ⑦拠点としての今後の方向性

世界各国の企業・大学との競争の激化に対応するため、本拠点の優位性に焦点を当て、その点に特化する必要がある。そのためには、これまでのがんの本態解明を目指した研究に加え、本学に設置された世界トップレベル研究拠点（WPI）ナノ生命科学研究所との融合研究を推し進めること、これらの資源を活用した国際共同研究を進めることで、国際競争力を高めることを目指している。ナノ生命科学研究所は、本学で開発された走査型顕微鏡を用いたナノ計測技術を中心に、細胞の内外に残された未踏ナノ領域を開拓し、生命現象の仕組みをナノレベルで理解することを目標とし、平成 29 年度に設置された。設置以降、本拠点活動における転移・薬剤耐性機構の解明を目指した研究の加速化のため、ナノ生命科学研究所の保有するナノ技術を用いた共同研究を実施してきた。今後は、さらに共同研究活動、特に臨床的な医療技術への応用を目指した研究開発に取り組む予定としている。このように、世界最先端のナノ技術を用いたがん研究拠点は、世界に例がなく、ユニークながん研究所としてのプレゼンスを示すことで、世界各国の企業・大学との競争における優位性を示したい。

#### 《資料 1 1 : 中間評価》

## 8. 今後の拠点活動の方針

先進がんモデル研究センターの設置・運用、若手人材育成、異分野融合研究の推進など、新たに進めている拠点活動の意義や状況も踏まえ、引き続きがん研究拠点の一つとして、国内外の中核拠点と連携して学術領域の発展にすることを旨とする。とりわけ、他の拠点にない本研究所の特徴をより際立たせる強化策として、金沢大学の強みであるナノ生命科学との融合研究の展開・加速により、がん進展機構本態解明とその応用のための研究拠点の強化を目指す。

### 【融合研究展開の背景】

平成 27 年、金沢大学に優位性のある研究の一層の強化、異分野融合型研究の推進を介した革新的研究の創成を目的に金沢大学新学術創成研究機構が設置された。本機構は 16 ユニットから構成され、本拠点から教授 4 名がユニット長として、准教授・助教 4 名が若手 PI として参画し、がん研究と数理生物

学、創薬、分子イメージングなどとの融合研究が進展している。また、平成 29 年、金沢大学から世界に先駆けて実用化された高速原子間力顕微鏡 (AFM) を中核技術とするナノ生命科学研究所が WPI 事業に採択された。高速 AFM に代表される走査型ナノプローブ顕微鏡は、生体分子や細胞のリアルタイムナノ動態を計測可能な革新技术である。ナノ生命科学研究所には、本拠点から教授 4 名を含む 13 名が参画し、本研究所の活動を支えている。

### 【融合研究の取組みの概要】

ナノ生命科学研究所が有する高速 AFM をはじめとしたナノ計測・イメージング技術は、世界的に見ても金沢大学にしかないユニークかつ優位性のあるテクノロジー資源である。これらを活用する融合研究を展開・加速することでがんの分子病態を可視化し、がん治療法の開発へとつなげる新しい研究分野の開拓が可能と考えられる (図)。また、これまでに本拠点の研究者によって開発された先進的がんモデルをはじめとした研究資源、ノウハウ、ネットワークにナノイメージング・計測技術を有機的に連携することによって、難治がんの本態解明ならびに難治がんの克服につながる、従来にない学際的研究成果や診断・治療につながるテクノロジー開拓が可能と考えられる。

### 【今後の活動内容と目標】

#### 1) がんの転移・薬剤耐性に関する共同研究

新しい研究を展開し、難治がんの克服という難問に取り組む。先進がんモデル、がん幹細胞、がん微小環境、分子標的など、本拠点の強みを活かした共同研究及び人材交流を実施して、がん悪性進展研究を推進する。

#### 2) 世界最先端ナノ生命科学との融合研究

ナノ技術を用いた解析や新たな技術開発共同研究を通して、融合研究を進め、がん悪性進展機構の解明に迫る。走査型プローブ顕微鏡を基盤としたナノ計測学、超分子・高分子をはじめとした化学、さらには数理計算科学のエキスパートとの共同研究を進める。共同研究課題として異分野融合研究枠を設け、研究の加速化を目指す。

#### 3) 国際化に基づく若手研究者の育成

海外連携機関との交流、海外研究者への技術支援、資源提供、学術交流を通じて、国際化に基づく若手研究者育成を進める。共同研究課題として、国際共同研究枠、若手研究者共同研究枠を設け、研究の加速化を目指す。

#### 4) 社会還元を目指した産学共同研究

革新的ながん診断・治療技術を開発し、治験や企業導出など、産学連携を進め、医療への貢献を図る。

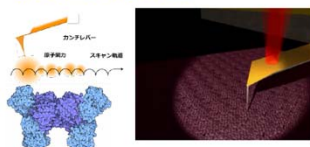
【図】

# ナノ生命科学との融合によるがんの本態解明

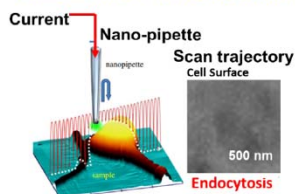
## ナノ生命科学との 異分野融合研究

ナノ計測学 x 超分子化学 x 数理計算科学  
がん進展制御研究所 X WPIナノ生命科学研究所

### 原子間力顕微鏡

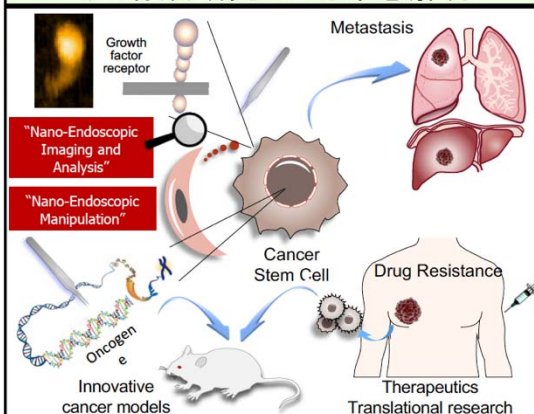


### 走査型イオン伝導顕微鏡



本拠点の  
新たな取り組み

## ナノ融合研究による本態解明

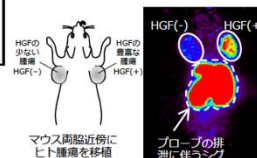


### ナノ内視鏡



### 分子機械

ナノ融合研究によるがん  
診断技術開発の成功例



Nature Chemical Biology (2019)  
PET診断用プローブへの応用

医療分野への展開  
難治がん克服



Cancer  
Research  
Institute  
*Kanazawa University*