
KANAZAWA-UNIVERSITY CANCER RESEARCH INSTITUTE



金沢大学がん進展制御研究所
概要 2021

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	3~4
歴代所長 Successive Directors	5
機構 Organization	6
職員数 Number of Staff	6

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	8
腫瘍遺伝学研究分野 Division of Genetics	9
分子病態研究分野 Division of Cancer Cell Biology	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
免疫炎症制御研究分野 Division of Immunology and Molecular Biology	17
腫瘍動態制御研究分野 Division of Tumor Dynamics and Regulation	18
腫瘍細胞生物学研究分野 Division of Tumor Cell Biology and Bioimaging	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
人材育成プログラム Creative Human Resources Development Program	30
上皮可塑性・炎症ユニット (PI) Inflammation and Epithelial Plasticity	31
がん-免疫系相互作用ユニット (PI) Cancer-Immune System Interactions	31
がん幹細胞環境制御ユニット (若手PI) Microenvironment Regulation in Cancer Stem Cells	32
ミトコンドリア動態ユニット (若手PI) Mitochondrial Dynamics in Stem Cells	32

基礎統計 Foundation Statistics

決算額 (運営費交付金) 等	34
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	35
交流協定校 Partner Universities and Faculties	35
各種シンポジウム開催状況 Research Activities	36 ~ 39
所在地 Campus Locations	40

はじめに Preface



金沢大学がん進展制御研究所は、1967年に「がんに関する学理およびその応用の研究」を理念に設置されました。国立大学附置研究所の中で唯一「がん研究」に特化した研究所として、「がんの悪性化進展機構」に焦点をあてた基礎研究の推進、分子・モデル・技術シーズを活用した革新的な診断・治療の研究、将来のがん研究や医療を担う人材育成を使命として活動しています。

日本人の約3人に1人ががんで死亡します。がんで命を落とす主な理由として、遠隔臓器への“転移”、一定の期間有効であった抗がん剤がやがて効かなくなる“薬剤耐性”が挙げられます。がん転移や薬剤耐性に代表される「がんの悪性化進展」を深く理解し制御することは、がんの克服のためにもっとも重要です。近年、ゲノム研究の進展により、発がんの原因となる変異遺伝子の同定や遺伝子制御異常が明らかにされ、着実な有効性が期待される適切な治療薬の選択にも活かされています。しかしながら、がんの悪性化進展の生物学的側面については未解明の点が多く残されています。私たちは、ゲノム情報をもとに、新しい切り口によるがん研究の推進が重要であると考え、「がん幹細胞」、「がん微小環境」、「分子治療標的」に集中して研究を進めて参りました。また、国際共同研究の推進を目的に、新たに「先進がんモデル共同研究センター」を設置いたしました。がんの転移・薬剤耐性の本態解明へ向けた取り組みを加速し、革新的な基礎研究成果を蓄積してがん研究コミュニティによる学術研究を深化させたいと思っています。さらに、基礎研究から創出されるシーズを用いた創薬研究や臨床試験などのトランスレーショナルリサーチを推進することにより、新しいがん診断・治療薬の研究開発を介して社会に貢献することを目指しています。

当研究所は、文部科学省より「がんの転移と薬剤耐性に関する先導的共同研究拠点」としての認定を受けています。毎年60件を超える国内外のがん研究者との先進的な共同研究を推進するとともに、がん研究コミュニティのネットワーク形成を推進しています。また、シンガポール国立大学、韓国ソウル大学、中国復旦大学をはじめとした著名な研究所との機関同士の交流による国際化を図っています。私たちの研究所には、日本人のスタッフと大学院生に加え、外国人スタッフも複数所属し、オープンな研究環境の中で、基礎研究の喜びと難しさ、新しいテクノロジーの興奮が伝わることかしばしばです。海外からの留学生も多く、がん研究や生命科学に関係した研究開発への貢献を目指す若手研究者の切磋琢磨の場となっています。

今後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、2021年度金沢大学がん進展制御研究所概要を刊行するとともに、当研究所、共同研究拠点への皆さま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 松本 邦夫

The Kanazawa University Cancer Research Institute (KU-CRI) bears the distinction of being the only institute solely focused on cancer research amongst the Research Institutes and Centers of Japan National Universities. Since its establishment in 1967, KU-CRI has made numerous groundbreaking contributions to the fields of basic and clinical cancer research. At present, we are focused on deepening our understanding of cancer stem cell and the role of the tumor microenvironment, for the discovery of novel molecular therapeutic targets. To accomplish these, the Institute aspires to generate state-of-the-art cancer models by innovating on cutting-edge technologies, such as genetically engineered mouse, patient-derived xenograft and molecular imaging. Our consuming passion is to usher in a new era of cancer treatment in which malignant diseases are completely curative. Our comprehensive approach is organized into three distinct research programs: Cancer and Stem Cell, Cancer Microenvironment, Cancer Molecular Target Exploration, to be complemented by the Innovative Cancer Model Research Center.

In 2010, KU-CRI was commissioned by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) as a Joint Usage/Research Center on "Metastasis and Drug Resistance". This initiative brings together scientists from diverse fields including natural science, engineering, and clinical therapeutics in forming a cross-discipline alliance against cancer metastasis and drug resistance. In 2016, KU-CRI was re-authorized as the same Joint Usage/Research Center on Metastasis and Drug Resistance for another 6 years. With this mandate from the government of Japan, KU-CRI members endeavor to broaden our collaboration nationally and internationally in our battle against cancer.

With the publication of the 2021 Kanazawa University Cancer Research Institute Outline, I would like to request your continuous support and understanding.

Kunio Matsumoto
Director, Cancer Research Institute, Kanazawa University



角間キャンパス
Kakuma Campus



宝町キャンパス
Takaramachi Campus

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 ~ 2017. 3. 31	大 島 正 伸	"	OSHIMA, Masanobu	"
2017. 4. 1 ~ 2021. 3. 31	平 尾 敦	"	HIRAO, Atsushi	"
2021. 4. 1 ~	松 本 邦 夫	"	MATSUMOTO, Kunio	"

■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
佐 藤 博	向 田 直 史	SATO, Hiroshi	MUKAIDA, Naofumi

機 構 Organization



職 員 数 Number of Staff

令和3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
10	9	0	19	38	3	41

各分野の研究活動 Research Activities



先進がんモデル共同研究センター

Innovative Cancer Model Research Center

■ 腫瘍遺伝学研究分野 Division of Genetics



教授 大島 正伸

Professor
OSHIMA, Masanobu



准教授 大島 浩子

Associate Professor
OSHIMA, Hiroko



准教授 中山 瑞穂

Associate Professor
NAKAYAMA, Mizuho



特任助教

WANG Dong (ナノ研籍)
Assistant Professor
WANG, Dong

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



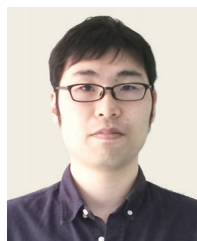
教授 後藤 典子

Professor
GOTOH, Noriko



助教 西村 建徳

Assistant Professor
NISHIMURA, Tatsunori



助教 竹内 康人

Assistant Professor
TAKEUCHI, Yasuto
新学術創成機構若手PI

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



客員教授
NICHOLAS, Barker
Visiting 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

腫瘍遺伝学研究分野では、胃がんや大腸がんなどの消化器がんの発生および悪性化進展を誘導する生物学的メカニズムの解明を目指して、新規マウスモデルやオルガノイドを用いた転移モデルを開発し、それを用いて以下の研究プロジェクトを推進しています。

【p53 遺伝子変異による転移誘導機構】

がん組織で検出する p53 遺伝子変異の多くは、ミスセンス型であり、アミノ酸置換した変異型 p53 は新たに発がん機能を獲得する (gain-of-function, GOF)。腸管腫瘍モデルの *Apc*^{Δ716} マウスに R270H 型の p53GOF 変異を導入したモデル解析を実施し、GOF 変異に加えて野生型 p53 遺伝子を LOH により欠損すると、がん細胞の生存やクローニング効率を亢進し、肝転移巣形成が促進されることを示しました (Nakayama M, et al, *Nat Commun*, 2020)。

【遺伝的多様性を持つポリクローナル転移機構】

原発巣から遺伝的に多様ながん細胞で構成する細胞集団が遠隔臓器に転移する、「ポリクローナル転移」の概念が提唱されました。悪性度の異なるオルガノイドを用いた移植モデル実験により、転移性サブクローンが形成する線維性ニッチが、共存する非転移性細胞の生存と増殖を促進し、ポリクローナル転移巣を形成することを明らかにしました (Kok SY, Oshima H, et al, *Nat Commun*, 2021)。

【腸管腫瘍悪性化による物性変化 Nano 解析】

大腸がん発生と悪性化を誘導するドライバー遺伝子を導入したオルガノイド細胞の細胞表面構造を、高速走査型イオン電流顕微鏡 (HS-SICM) を用いて解析した結果、転移能を獲得したがん細胞に特徴的なナノレベルの構造物と物理学的性質の動的変化を明らかにしました (Wang D, et al, *in preparation*)

Aims and Major projects

The genome analyses identified driver genes for gastric and colorectal cancer. We have constructed novel mouse models and tumor-derived organoid transplantation models to examine the mechanisms of development and metastasis of gastrointestinal cancers.

【p53 mutation-induced metastasis】

Most p53 mutations in cancer are missense-type, resulting in oncogenic mutant p53 protein, known as gain-of-function (GOF) mutation. We have introduced R270H GOF mutant p53 in *Apc*^{Δ716} intestinal tumor model, and identified that loss of wild-type p53 by LOH in addition to GOF mutation accelerates liver metastasis through increased survival and clonal expansion (Nakayama M, et al, *Nat Commun*, 2020).

【Polyclonal metastasis mechanism】

In the concept of polyclonal metastasis, cell clusters are detached from the primary site and develops genetically heterogeneous metastatic lesions. Using the mouse intestinal tumor-derived organoids, we found that malignant metastatic cells can generate fibrotic niche in the liver, which support survival and proliferation of non-metastatic cells within the same clusters and develop polyclonal metastasis (Kok SY, Oshima H, et al, *Nat Commun*, 2020).

【Polyclonal metastasis mechanism】

Using the high speed (HS)-scanning ion conductance microscope (SICM), we have analyzed cell surface topography and physical properties including stiffness of intestinal tumor-derived organoids, and identified metastatic cell-specific mechanical characteristics (Wang D, et al, *in preparation*).

図1 ■ p53 GOF/LOH変異による転移促進機構

p53 遺伝子の機能獲得型 (GOF) 変異は、粘膜下浸潤を誘導し、さらに LOH により野生型 p53 遺伝子を欠損すると、細胞生存とクローニング性質の亢進により転移巣形成が促進される。
(Nakayama M, et al, *Nat Commun*, 2020 より引用)

Heterozygous p53 GOF mutation induces submucosal invasion, and additional loss of wild-type p53 by LOH causes increased cell survival and clonal proliferation, which further accelerates metastasis.
(modified from Nakayama M, et al, *Nat Commun*, 2020)

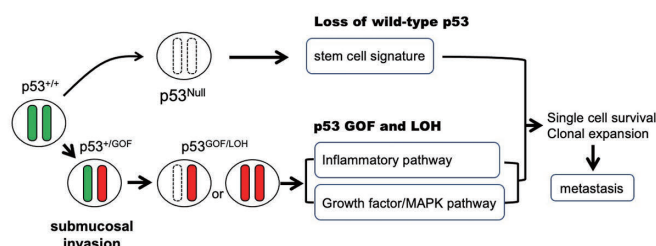
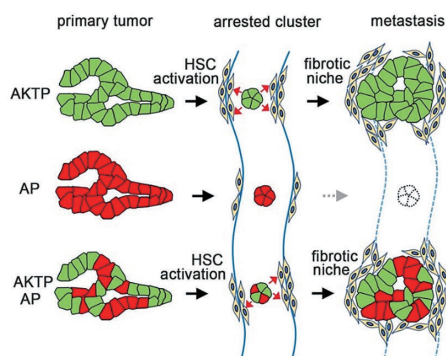


図2 ■ 転移性サブクローンによるポリクローナル転移

転移性の AKTP 細胞と、非転移性 AP 細胞がクラスターを形成して肝臓に到達すると、AKTP 細胞が形成した線維性ニッチが共存する AP 細胞の生存と増殖を促進し、ポリクローナル転移巣を形成する。
(Kok SY, Oshima H, et al, *Nat Commun*, 2021 より引用)

When metastatic AKTP and non-metastatic AP cells are co-disseminated to the liver, AKTP cells induce fibrotic niche generation, which support survival and proliferation of AP cells, leading to polyclonal metastasis.
(modified from Kok SY, Oshima H, *Nat Commun*, 2020)



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、さらには最新のバイオインフォマティクスを組み合わせて、癌の早期発見や個々の患者に最適な治療法を選択するための診断マーカーの抽出、そして新しい抗がん剤開発のための新たな分子標的の発見を試み、トランスレーショナルリサーチへと展開している。

1. 癌幹細胞-乳癌をモデル系として

乳癌は女性の癌罹患数一位であり、今や日本女性11人に一人が一生に一回乳癌に罹患する。特に、トリプルネガティブタイプや、再発癌は治療抵抗性で予後が悪い。近年、予後が悪い大きな原因の一つに癌幹細胞の存在が示唆されている。私どもは、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。

ヒト乳癌臨床検体のスフェロイド培養、オルガノイド培養、**patient-derived xenograft(PDX)**を構築し、カタログ化している。

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. We are collecting breast cancer patient samples and culturing them as spheroids and organoids and constructing patient-derived xenograft models (PDXs).

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.

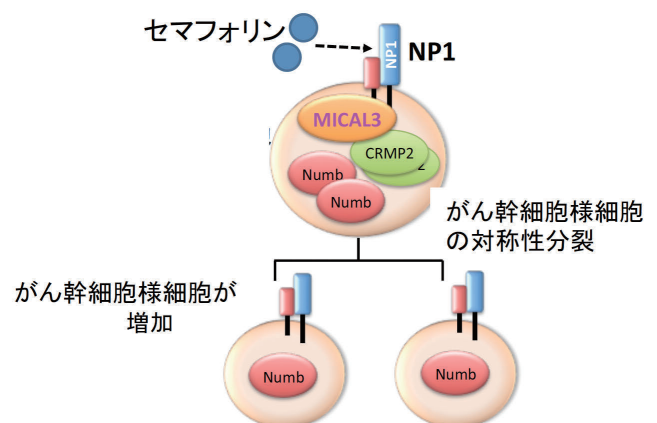
3. Signal transduction mechanisms through receptor tyrosine kinases (RTKs) for tumorigenesis and stem cell maintenance

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

腫瘍微小環境にある通常のがん細胞が細胞外因子セマフォリンを産生する。セマフォリンが、がん幹細胞様細胞にのみ発現するその受容体ニューロピリン1 (NP1)に結合すると、細胞内に存在する分子 MICAL3 の持つモノオキシゲナーゼが活性化する。それを受けて、CRMP2 が二量体化し、Numb たんぱく質が細胞内にたまっていく。これが引き金となり、分裂した際に二つの娘細胞とも、がん幹細胞様細胞になる(対称性分裂)。

Cancer stem-like cells (CSCs) are expanded in the CSC niche by increased frequency of symmetric cell divisions at the expense of asymmetric cell divisions. The symmetric division of CSCs is important for the malignant properties of cancer. A cytokine, semaphorin 3 (Sema3), produced from the CSC niche induces symmetric divisions of CSCs to expand the CSC population. Sema3 induced interaction among MICAL3, collapsin response mediator protein 2 (CRMP2), and Numb. The niche factor Sema3-stimulated NP1/MICAL3/CRMP2/Numb axis appears to expand CSCs at least partly through increased frequency of MICAL3-mediated symmetric division of CSCs.



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。

【世界で初めてヒト胃組織幹細胞を特定】

これまで、細胞表面に存在するマーカー遺伝子が知られていなかったため、ヒトにおける胃組織幹細胞の存在は明らかになっていませんでした。

本研究では、マウス消化管に存在する組織幹細胞の遺伝子発現パターンを詳細に比較解析し、ヒト胃幽門前庭部の組織幹細胞で膜タンパク質 AQP5 が特徴的に発現していることを発見しました。さらに、新たに作製したマウスモデルを用いた機能的な検証を通して、遺伝子変異の蓄積した AQP5 陽性胃がん細胞は、がん幹細胞様の性質を持つことを明らかにしました (Tan SH *et al.*, *Nature*, 2020)。

【胃組織幹細胞の幹細胞性を制御する新規遺伝子の同定】

生体内における詳細な解析は困難なため、生体組織の恒常性維持に重要な役割を担う胃組織幹細胞の幹細胞性を制御する分子機構は、謎に包まれたままでした。

生体内の組織構造・組織機能を模倣できるオルガノイドと、任意の遺伝子機能を破壊できる Genome-Scale CRISPR Knock-Out スクリーニング法を組み合わせ、胃組織細胞の幹細胞性を制御する新たな遺伝子 *Alk*, *Bclaf3*, *Prkra* をはじめて同定しました (Murakami K, Barker N *et al.*, *PNAS*, 2021)。

Aims and Major 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 to 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.

【World's first identification of Human Gastric Tissue Stem Cells】

The identity of the human stomach stem cell population had been unknown owing to a lack of surface markers.

We used comparative profiling of LGR5+ stem cell populations along the mouse gastrointestinal tract to identify, and then functionally validated, the membrane protein AQP5 as a marker that enriches for mouse and human adult pyloric stem cells. By using newly generated mouse models, we showed that stem cells within the AQP5+ compartment are a source of WNT-driven, invasive gastric cancer in vivo (Tan SH *et al.*, *Nature*, 2020).

【Identification of novel genes that determine the stemness of gastric tissue stem cells】

Detailed analysis in vivo is difficult, therefore the molecular mechanisms underlying the stemness of gastric tissue stem cells have remained a mystery. By using organoids that mimic tissue structure and function in vivo and GeCKO screening to inactivate arbitrary genes, *Alk*, *Bclaf3* and *Prkra* have been identified as genes regulating stemness (Murakami K, Barker N *et al.*, *PNAS*, 2021).

図1 ■ AQP5陽性細胞はがん幹細胞様の性質を示す

Wnt シグナル経路の活性化によって生じる初期胃がんの進展に、組織幹細胞が深く関与していることを明らかにした。さらに、変異の蓄積した AQP5 陽性組織幹細胞は、胃がん幹細胞として振る舞うことも明らかにした。

(Tan SH *et al.*, *Nature*, 2020 より引用)

We clarified that tissue stem cells are deeply involved in the development of early gastric cancer caused by activation of the Wnt signaling pathway. Furthermore, it was revealed that AQP5-positive tissue stem cells with accumulated mutations behave as gastric cancer stem cells. (modified from Tan SH *et al.*, *Nature*, 2020)

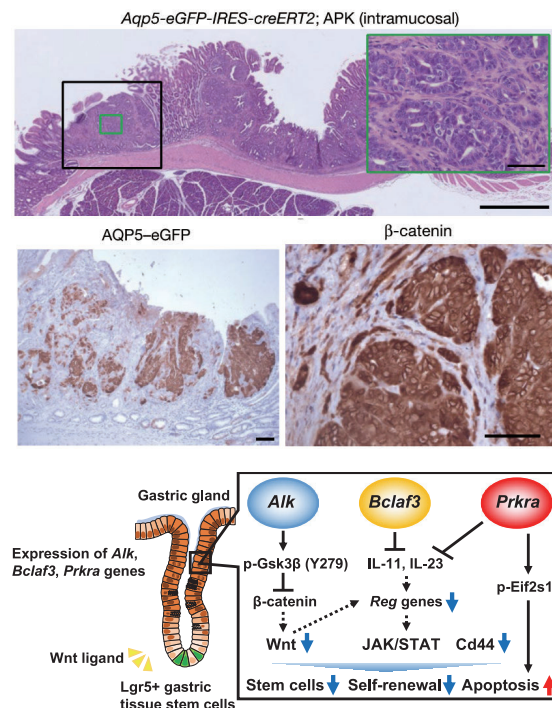
図2 ■ *Alk*, *Bclaf3*, *Prkra*は胃組織幹細胞の幹細胞性を決定する新たな遺伝子である

Alk は GSK3 β をリン酸化することで不安定化し Wnt シグナルを抑制する。一方で、*Bclaf3*, *Prkra* はインターロイキン 11 (IL-11) および 23 (IL-23) の発現抑制を通して、胃上皮細胞の増殖に必須な Reg 遺伝子の発現を負に制御する。

(Murakami K, Barker N *et al.*, *PNAS*, 2021 より引用)

Alk destabilizes Gsk3 β by phosphorylation, thus suppressing Wnt signaling. On the other hand, *Bclaf3* and *Prkra* negatively regulate Reg gene expressions that are essential for proliferation of gastric epithelial cells through suppressing the expression of interleukins 11 (IL-11) and 23 (IL-23).

(modified from Murakami K *et al.*, *PNAS*, 2021)



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
新学術創成機構若手PI

■ 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 河野 晋

Assistant Professor
KOHNO, Susumu

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



准教授 馬場 智久

Associate Professor
BABA, Tomohisa

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。さらに、最近、極端に偏った食生活によるストレスに対して、造血組織の恒常性を守る分子を特定した。このように、栄養関連シグナルが、幹細胞の運命決定に重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。

最近、幹細胞制御システムの破綻とがん化の関連について様々な観点から研究が進んでいる。また、がん組織における幹細胞特性（ステムネス）の獲得が、その悪性進展に深く関与していることも明らかになりつつある。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 undifferentiated status through self-renewal, and develop into mature cells through differentiation. It has been demonstrated that fine-tuning of self-renewal and differentiation programs, mediated by cooperative networks with intrinsic and extrinsic factors, contributes to stem cell homeostasis *in vivo*. 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. Furthermore, we have recently identified a molecule that protects hematopoietic homeostasis under diet-induced stress. These findings demonstrate that nutrition-associated signals are critical for determination of stem cell fate.

Dysregulation of self-renewal activity, due to genetic and epigenetic abnormalities, causes tumorigenesis. Acquisition of stem cell property, stemness, promotes malignant progression in cancer. 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.

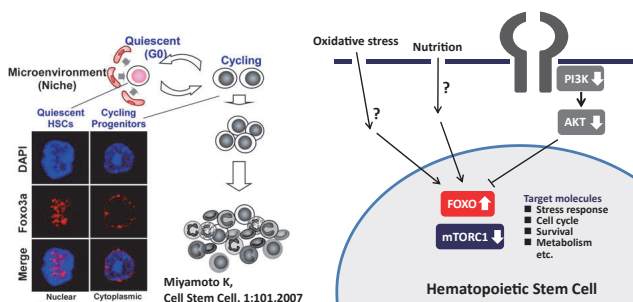


Fig.1 ■ mTOR and FOXO pathways in quiescent hematopoietic stem cells
図1 ■ 静止期造血幹細胞におけるmTORおよびFOXO経路

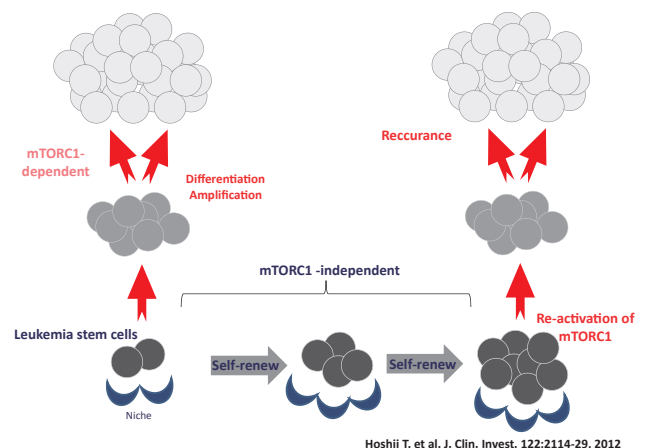


Fig.3 ■ mTOR complex in leukemia stem cells
図3 ■ 白血病幹細胞におけるmTOR複合体機能

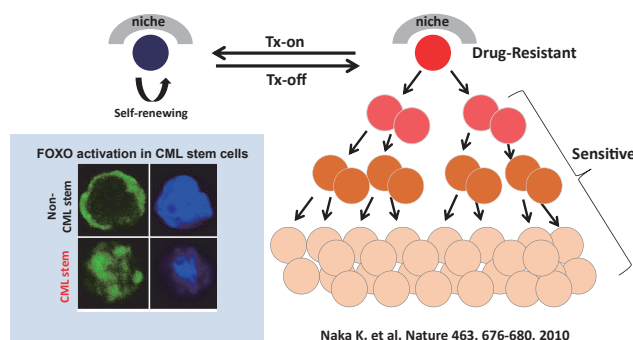


Fig.2 ■ FOXO activation for drug-resistance of leukemia stem cells
図2 ■ 治療耐性白血病幹細胞におけるFOXO活性化



Fig.4 ■ Spred1 as a safeguard of hematopoietic homeostasis against high-fat diet
図4 ■ Spred1: 高脂肪食負荷ストレスに抗して幹細胞を守る分子

腫瘍分子生物学研究分野

Division of Oncology and Molecular Biology

ほぼすべてのがん化シグナルは、RB1 がん抑制遺伝子がコードするタンパク質の働きにブレーキをかけることによって異常な細胞周期進行を促進します (図1)。また、RB1 そのものの機能が喪失することによってもがんが生じたり悪性化したりします (図2)。我々は、RB1 の機能が抑制された時に起こる様々な現象 (未分化性亢進、治療耐性獲得など) の分子機構を詳細に調べることによって、がんの悪性進展に対抗する方法を研究してきました。その結果、RB1 がまだ使えるがんともう使えなくなったがんに分けて治療法を考えるとよいという考えを持つに至りました。

● RB1 機能を保持しているがんの攻略

ほぼすべてのがん化シグナルは、D 型サイクリンの発現を亢進することによってサイクリン依存性キナーゼ (CDK) 群の働きを強め、RB1 のモノリン酸化を誘導、これが、14 箇所のリン酸化による RB1 の機能喪失の引き金となります。これまで使用されてきた分子標的薬 (イレッサ、グリベック、トラメチニブなど) は、がん化シグナルを途中でブロックするものです。我々が今注目しているのは、CDK4 と CDK6 の活性を同時に阻害する薬剤です。これは、RB1 のモノリン酸化を阻害することによって、RB1 のがん抑制機能を取り戻させます。つまり、がん化シグナルの終着点を切ることによってがんを治療するやり方です。進行性のホルモン依存性乳がんに対し保険適用が認められていて、ホルモンの働きを弱める薬と併用することによって無病生存期間 (DFS) を2倍に延長するなどの効果が見られています。我々は、CDK4/6 阻害剤の適用拡大を念頭に、本剤効果の詳細な分子機序と内因性の耐性機序を解明しようとしています。

● RB1 機能を喪失したがんの攻略

これは20年以上かけて研究してきました。RB1 機能を喪失することによって、細胞周期進行が促進するだけでなく、Ras がん化シグナルが増強されることや、細胞内代謝 (解糖系、脂質合成系) や腫瘍微小環境の改編が起り、がん細胞の生存戦略が強化されることを明らかにしました。これまでに見つけた RB1 標的分子のいくつかを新規治療標的としてインキュベートしております。最近、RB1 機能喪失と合成致死性を示す Aurora A/B、CHK1、PLK1 などの分子にも注目しています。また、RB1 遺伝子欠失を含むゲノム異常に巻き込まれることによって欠失する SUCLA2 という代謝遺伝子にも着目しています。SUCLA2 を欠失した進行前立腺がんを治療する薬剤を開発しています。

We have been investigating the ways to control the malignant progression of cancers by analyzing the molecular mechanism of various phenomena that occur when the RB1 function is suppressed. As a result, we came to the idea that it would be better to consider treatment methods for cancers those RB1 is still usable and those RB1 is no longer usable.

● Almost all oncogenic signals enhance the function of cyclin-dependent kinases (CDKs) by elevating the expression of D-type cyclins (Figure 1). This consequently induces RB1 mono-phosphorylation, which triggers full phosphorylation. Synthetic CDK4/6 inhibitors block RB1 mono-phosphorylation thereby revive RB1 functions to suppress tumors. We are trying to elucidate the detailed molecular mechanism of the efficacy of CDK4/6 inhibitors and the intrinsic resistance mechanisms in consideration of the expanded application.

● RB1 deficiency in mice can induce various tumors (Figure 2). We previously reported that loss of RB1 function not only promotes cell cycle progression, but also enhances Ras oncogenic signal and remodels intracellular metabolism and tumor microenvironment to facilitate cancer cell survival. We are currently focusing on a metabolic gene called SUCLA2 that is co-deleted upon genomic aberration involving RB1. We are developing a new drug to treat advanced prostate cancer that lacks SUCLA2.

図1

ほぼすべてのがん化シグナルはRB1機能にブレーキをかける。

Fig.1

All oncogenic roads lead to suppress RB1 functions.

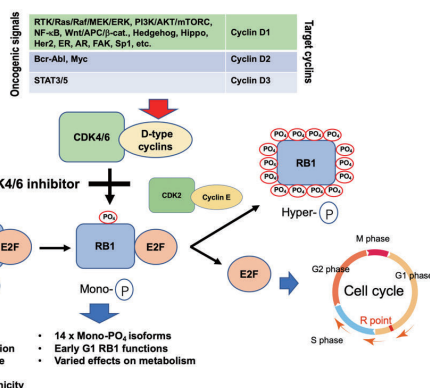
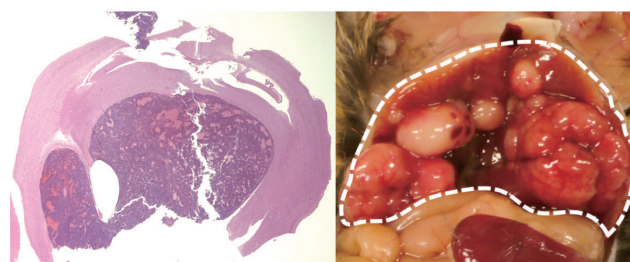


図2

RB1機能を抑えることによって生じた脳腫瘍(左)と肝臓がん(右)。

Fig.2

Brain tumor (left) and liver cancer (right) induced by inactivation of RB1 function.



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, 時にがんを発症させる。

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

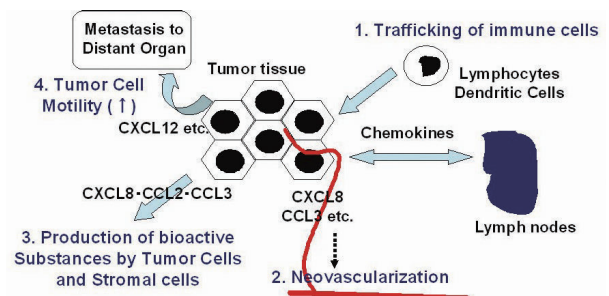
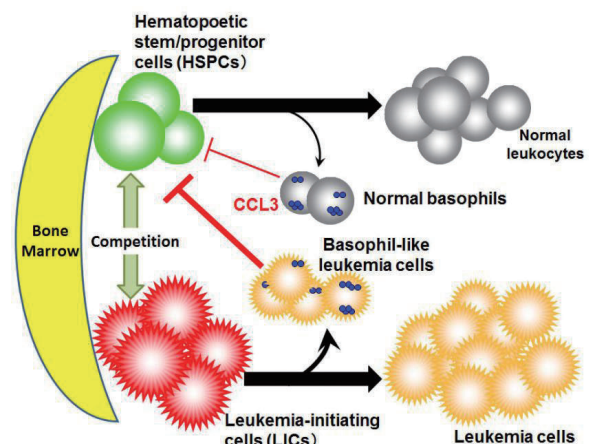


図2 ■ 慢性骨髄性白血病 (CML) とケモカイン

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

■ 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



准教授 土屋 晃介
Associate Professor
TSUCHIYA, Kohsuke
新学術創成機構PI



助教 木下 健
Assistant Professor
KINOSHITA, Takeshi

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



教授 松本 邦夫
Professor
MATSUMOTO, Kunio



准教授 酒井 克也
Associate Professor
SAKAI, Katsuya



助教 今村 龍
Assistant Professor
IMAMURA, Ryu



特任助教 佐藤 拓輝
Assistant Professor
SATO, Hiroki



特任助教
YILMAZ Neval (ナノ研籍)
Assistant Professor
YILMAZ, Neval

■ 腫瘍細胞生物学研究分野 Division of Tumor Cell Biology and Bioimaging



准教授 平田 英周
Associate Professor
HIRATA, Eishu



助教 石橋 公二郎
Assistant Professor
ISHIBASHI, Kojiro

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.

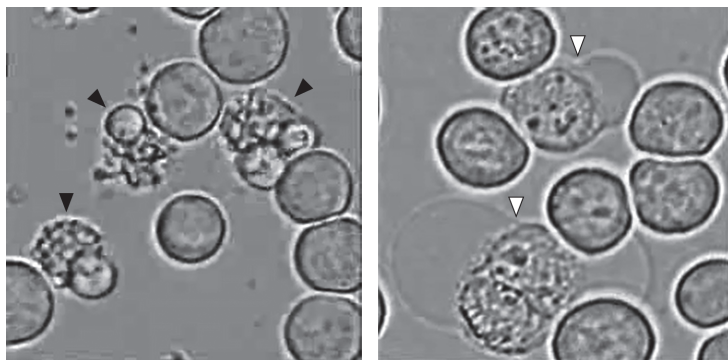


図1 ■ ヒト大腸がん細胞株のアポトーシス(左)とパイロトーシス(右)

COLO205 ヒト大腸がん細胞株にアポトーシスやパイロトーシスを選択的に誘導する方法を開発した。アポトーシスを起こした細胞(黒矢頭)は激しく断片化するのに対し、パイロトーシスを起こした細胞(白矢頭)は膨潤・破裂というネクローシス様の形態の特徴を示した。

Fig. 1 ■ Apoptosis (left) and pyroptosis (right) of human colon cancer cells

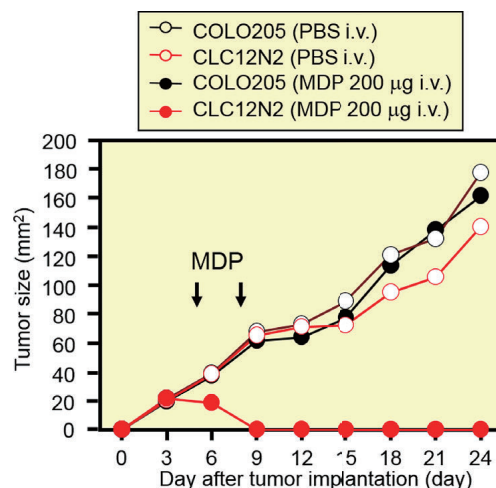
We developed an experimental system in which apoptosis or pyroptosis can be selectively induced in the COLO205 human colon cancer cell line. Apoptotic cells (closed arrow heads) were extensively fragmented, whereas pyroptotic cells swelled and ruptured like necrotic cells.

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)に反応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

HGF (hepatocyte growth factor: 肝細胞増殖因子) はMET受容体を介して、ダイナミックな3-D上皮形態形成誘導や生存促進活性を発揮する。これにより、肝臓・腎臓・神経系などの組織において、傷害・病態に対する組織の再生を担う。一方、これらHGFのもつ生物活性は、がんの浸潤・転移といったがん細胞のダイナミックな動きを促す作用や、分子標的薬に対するがん細胞の生存・耐性につながっている。がんはHGFによるダイナミックな組織再構築（再生）を担う仕組みを巧妙に使って成長や浸潤・転移に至っている。私達の研究室では、1) HGFとMET/HGF受容体を介したがん転移ニッチ・がん微小環境形成機構の研究、2) HGF阻害特殊環状ペプチドの創成と診断・治療への応用、3) 高速原子間力顕微鏡や構造生物学と連携したMET活性化の動的構造の研究、4) 自然免疫応答におけるMET受容体の生理機能の研究、5) 人工HGF/人工METリガンドによる再生医療の研究などを進めている。異分野の革新的な技術を組み合わせ、がん転移性ニッチの形成やがん微小環境、がんや難治性疾患の診断・治療の基礎研究を進めている。

HGF (hepatocyte growth factor) and its receptor MET exert biological activities, including cell proliferation, migration, survival, and morphogenesis in diverse biological processes. HGF plays critical roles in dynamic epithelial 3-D morphogenesis, regeneration, and protection of tissues. In cancer tissues, however, activation of Met receptor is associated with malignant behavior of cancer, i.e., invasion, metastasis, and drug resistance (survival of cancer cells even in the presence of anticancer agent). Through cross-disciplinary research with cyclic peptide technology, we recently discovered artificial HGF (artificial MET-ligand) and HGF-inhibitory cyclic peptide. Using molecular dynamics analysis by high-speed atomic force microscopy technology, we revealed a new mechanism for growth factor receptor activation. By cross-disciplinary approach and innovative technology, we progress 1) roles and mechanisms of activation of HGF-MET pathway in cancer microenvironment and metastatic niche formation, 2) drug discovery approach by cyclic peptides targeting HGF-MET for cancer diagnosis and therapeutics, 3) dynamic structural base for MET activation, 4) physiological roles and mechanisms of MET-mediated innate immune response.

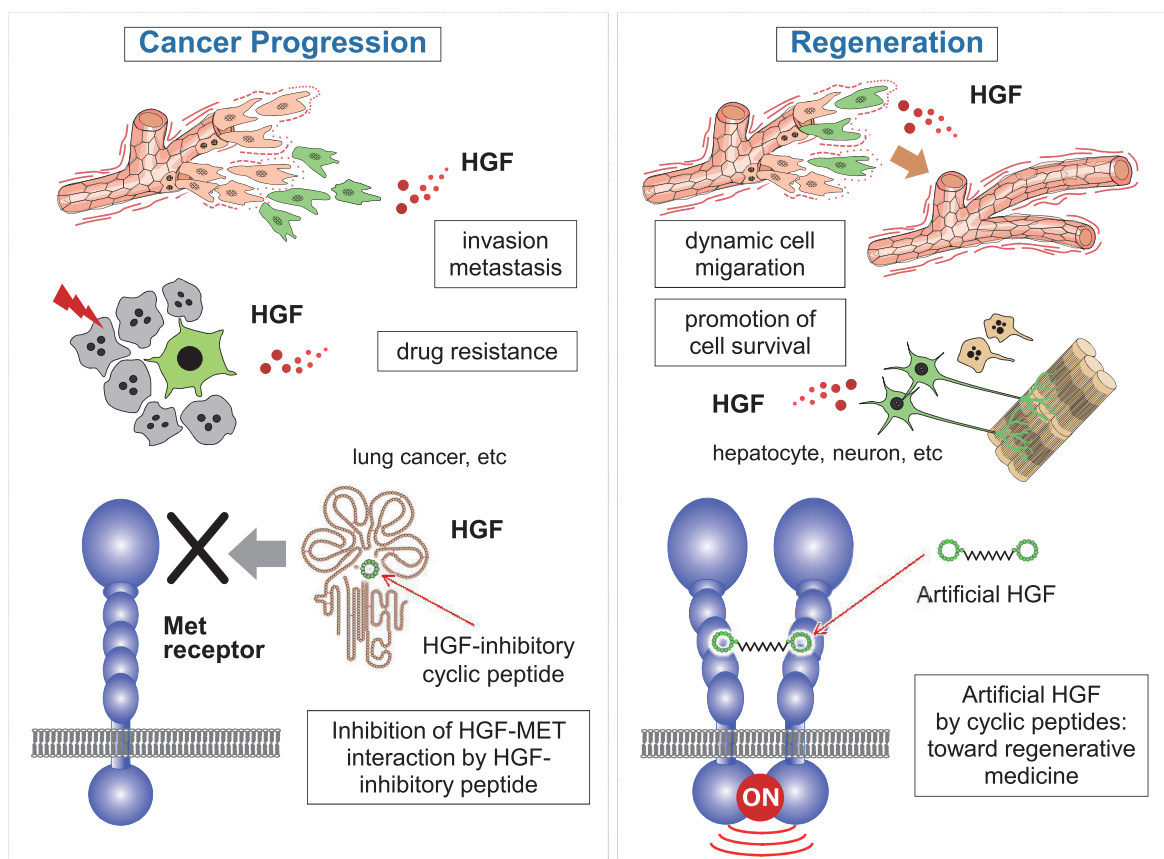


図1 ■ HGF-Met系の生理機能: 組織再生とがん悪性進展（転移・薬剤耐性）

HGFはMET受容体を介して正常組織の3-D形態形成や再生を担う一方（右）、がん組織においてはがん細胞の浸潤・転移や薬剤耐性を促す（左）。HGF-MET系促進は再生治療につながる一方、HGF阻害は転移・薬剤耐性阻害の診断・治療につながる。

Fig. 1 ■ Two-pronged roles of HGF.

Dynamic migration and morphogenesis and promotion of cell survival mediated by the HGF-MET pathway play roles in tissue regeneration and protection (right part). In tumor tissues, dynamic cell migration and cancer cell survival promoted by MET participate in metastasis and drug resistance (left part).

腫瘍細胞生物学研究分野

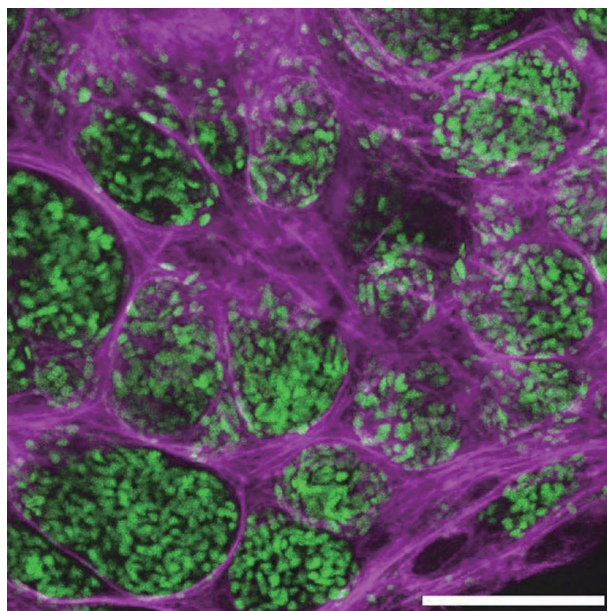
Division of Tumor Cell Biology and Bioimaging

プロテインキナーゼをコードするがん遺伝子の発見以来、その活性阻害はがんに対する薬物療法の切り札として期待され、実際にAbl, EGFR, BRAF等に対する選択的阻害薬は大きな臨床的成果を挙げてきた。しかしながら一方で、これらに対する薬剤耐性の出現が現代のがん医療が直面する最も大きな課題の一つとなっている。我々はこれまでに、メラノーマ微小環境に存在する線維芽細胞がBRAF阻害剤に対する一時的な薬剤耐性環境“safe haven”の成立に重要な役割を担うことを明らかにしてきた。また実験的・臨床的解析の両面から、がん薬物療法に対する応答には臓器特異性が存在することも明らかにしてきた。これらはすなわち、がん治療においては腫瘍微小環境がもたらす影響を最大限に考慮する必要があることを示唆している。

本研究室では、がん遺伝子情報に基づいた治療戦略に臓器特異的腫瘍微小環境を標的とした治療戦略を組み合わせることを「次世代型プレジジョン医療」と位置付け、腫瘍微小環境によるがん細胞修飾機構を明らかにし、これを臨床応用へと展開することを目指す。特に中枢神経系微小環境におけるがん細胞と間質細胞の双方向性エピジェネティクス制御機構と薬剤耐性、神経免疫システム再構成への関わりに着目し、外科的に治癒を得ることができない原発性・転移性脳腫瘍に対する革新的治療戦略を確立することに挑戦する。

Since the discovery of an oncogene encoding a protein kinase, inhibition of its activity has been expected as a magical weapon against cancer and in practice, selective inhibitors of Abl, EGFR, BRAF, etc. have shown great clinical results. However the emergence of drug resistance to these targeted therapies has become one of the greatest challenges facing cancer medicine. We have discovered that fibroblasts present in the melanoma microenvironment play an important role in the establishment of a temporary drug-resistant environment “safe haven” for BRAF inhibitors. We have also clarified that organ specificity exists in the response to BRAF inhibitors both clinically and experimentally. These results strongly suggest that we need to take into account the impact of tumor microenvironment on cancer treatment.

Our laboratory considers combining a therapeutic strategy targeting organ-specific tumor microenvironment to medical approach based on cancer genome information as “next generation precision medicine” and aims to clarify the mechanisms of cancer cell modification by tumor microenvironments. Especially we focus on the interactive epigenetic regulation between cancer cells and stromal cells in the central nervous system and its involvement in drug resistance and reconstruction of neuroimmune system. Our goal is to establish innovative treatment strategies for surgically-incurable primary and metastatic brain tumors.



Extracellular Matrices
(Collagen, fibronectin, etc.)

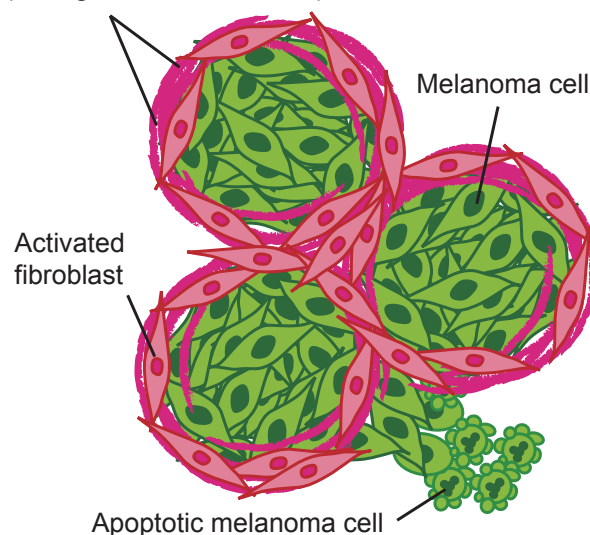


図1 ■ Safe haven：初期薬剤耐性の原因となる特殊な腫瘍微小環境

BRAF 変異を有するメラノーマ細胞はBRAF 阻害剤に対して良好な応答を示す。ところが一部の細胞は逆説的に活性化された腫瘍関連線維芽細胞が形成する特殊な微小環境 “safe haven” によって守られ、この内部において活発な増殖を継続している。このような特殊な微小環境は臓器や治療法毎に形成され、腫瘍再発の母地となっているものと考えられている。Scale = 100 μ m

Fig. 1 ■ “Safe haven” - A temporary drug-resistant microenvironment

BRAF mutant melanoma responds well to BRAF inhibitors, however some cells are protected by a temporary drug-resistant microenvironment “safe haven” created by paradoxically activated melanoma-associated fibroblasts. Melanoma cells inside the safe haven keep proliferating while the whole tumor seems to be well controlled, which can be the source of recurrence after months with additional genetic mutations. Scale = 100 μ m

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 I KETUT, Gunarta
Assistant Professor
I KETUT, Gunarta

■ 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.

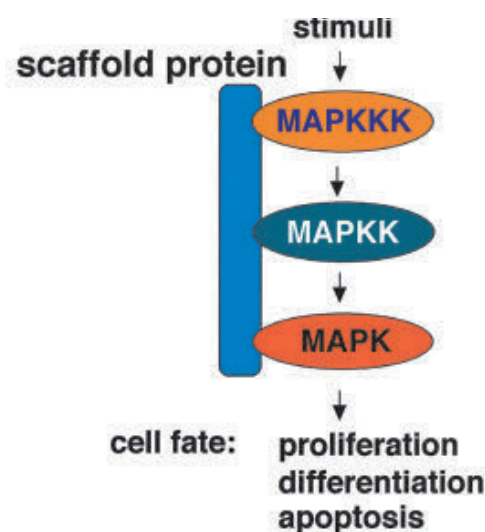
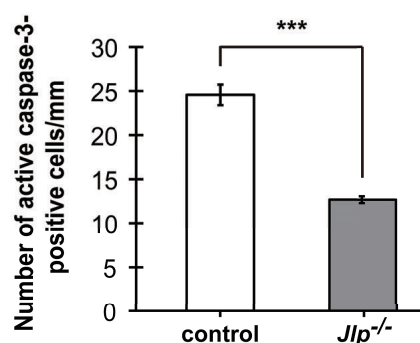
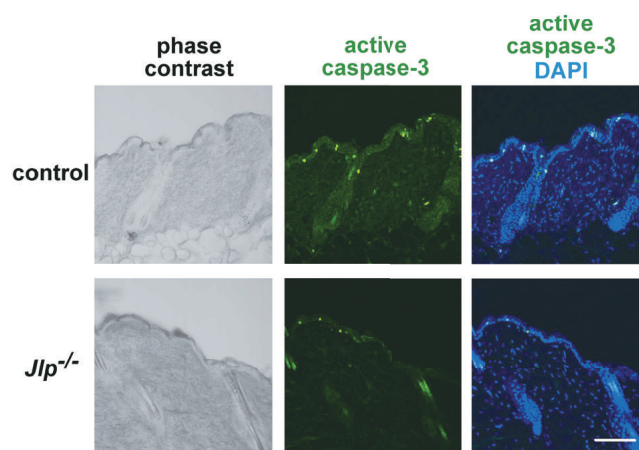


図2 ■ 紫外線誘導性アポトーシスにおける足場タンパク質JLPの役割

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

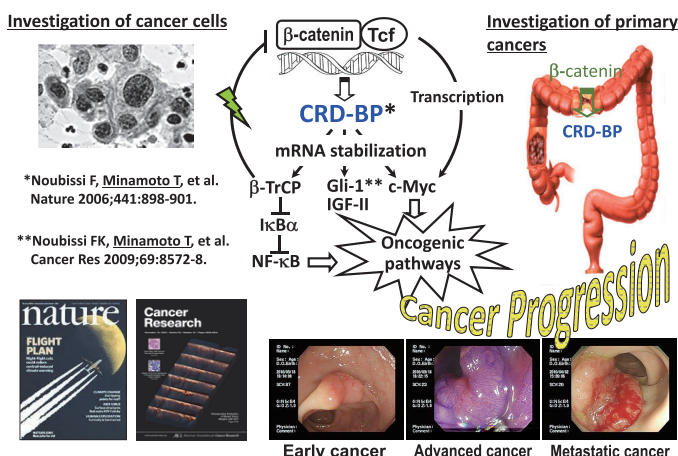
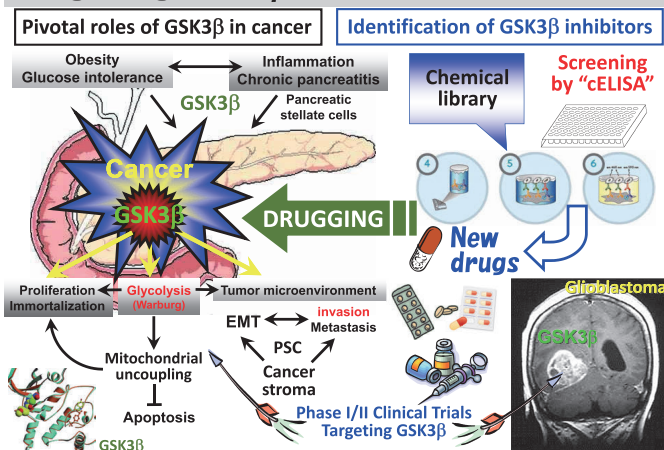


図2 ■ グリコーゲン合成酵素キナーゼ3 β (GSK3 β) はWntシグナルに依存しない新しいがん標的である

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) 長鎖非コードRNAのがん悪性進展における役割
- 4) RNAのメチル化修飾を制御する因子とがん悪性進展との関係

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 long non-coding RNAs in malignant progression of cancer
- 4) Relationship between RNA methyl-modifying factors and malignant progression

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.

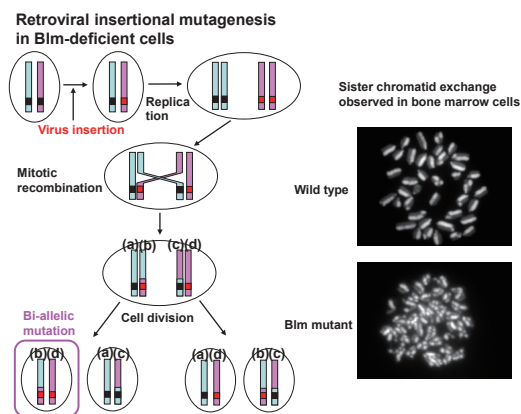


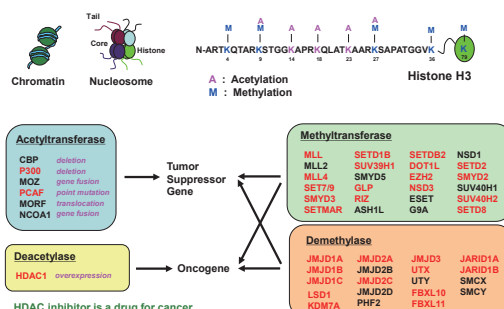
図2 ■ ヒストンのメチル化を制御する酵素の多くは、ウイルス挿入変異の標的となっている

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



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



講師 竹内 伸司 (病院籍)
Lecturer
TAKEUCHI, Shinji



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



助教 西山 明宏
Assistant Professor
NISHIYAMA, Akihiro



助教 小谷 浩
Assistant Professor
KOTANI, Hiroshi



助教 福田 康二
Assistant Professor
FUKUDA, Koji



特任助教 柳村 尚寛 (病院籍)
Assistant Professor
YANAGIMURA, Naohiro



特任助教
Han Xujun (ナノ研籍)
Assistant Professor
HAN, Xujun

腫瘍内科研究分野

Division of Medical Oncology

薬剤耐性はがん治療の主な障壁である。薬剤抵抗性は獲得耐性のベースとなるがそのメカニズムはいまだ十分には解明されていない。本研究分野では、ドライバー遺伝子異常を有する種々のがん種における分子標的薬に対する薬剤抵抗性や獲得耐性の分子機構を解明し、それらの克服を目指した研究を行っている。

また、中枢神経系における分子標的薬耐性の分子機構解明とその克服に向けた研究を、種々のがん種のin vivo イメージングモデルを用いて行っている。

Drug resistance is the major obstacle of cancer therapy. Drug tolerance is the basis for acquired resistance, and its mechanisms still remain unclear. Our researches focus on clarifying mechanism of targeted drug tolerance/acquired resistance and circumvention of the tolerance/acquired resistance in various types of cancers with driver oncogenes.

We also performing researches to clarify the molecular mechanisms of targeted drug resistance in central nervous system (CNS), utilizing in vivo imaging models of several tumor types.

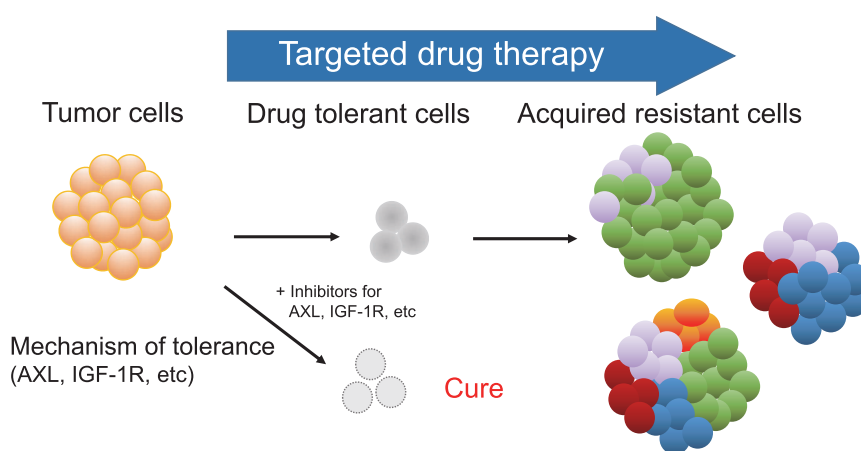


図1 ■ 分子標的薬抵抗性及び獲得耐性の分子機構解明と克服に向けた研究

Fig.1 ■ Research for identification of mechanisms of drug tolerance and acquired resistance and its circumvention

Model of ALK inhibitor resistance in CNS metastasis

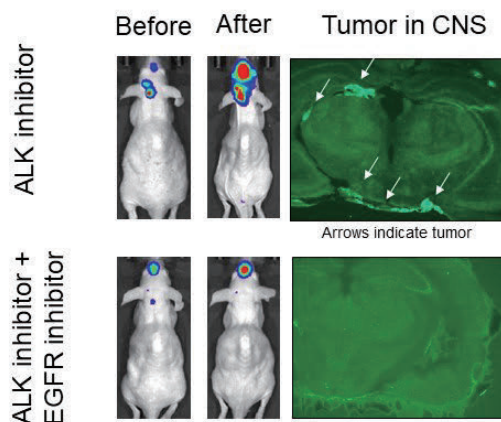


図2 ■ 中枢神経系における分子標的薬耐性の分子機構解明と克服に向けた研究

Fig.2 ■ Research for identification of mechanisms of drug resistance in CNS and development of new therapy

中央実験施設

Central Research Resource Branch

■ 中央実験施設 Central Research Resource Branch



施設長 平尾 敦
Director
HIRAO, Atsushi



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 新井 祥子
Assistant
ARAI, Sachiko

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

主な当研究所主催シンポジウム(令和元年及び令和2年度開催)

- 令和元年度
- 金沢国際がん生物学シンポジウム
 - 国立がん研究センター研究所との若手研究発表会
 - 中国復旦大学上海がんセンターとのジョイントシンポジウム
 - 北海道大学遺伝子病制御研究所とのジョイントシンポジウム
- 令和2年度
- 共同利用・共同研究拠点研究成果報告会
 - 金沢国際がん生物学シンポジウム(ナノ生命科学研究所(NanoLSI)国際シンポジウムとの併催)

共同研究採択数

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	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
国内採択件数	16	34	38	50	59	53	56	61	65	66
国際採択件数	0	0	0	4	7	8	10	10	11	9
異分野融合件数	-	-	-	-	-	-	-	4	5	4
合計	16	34	38	54	66	61	66	75	81	79

※国際・融合共同研究については、随時受付

共通施設

Central Facilities

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

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

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

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

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



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

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

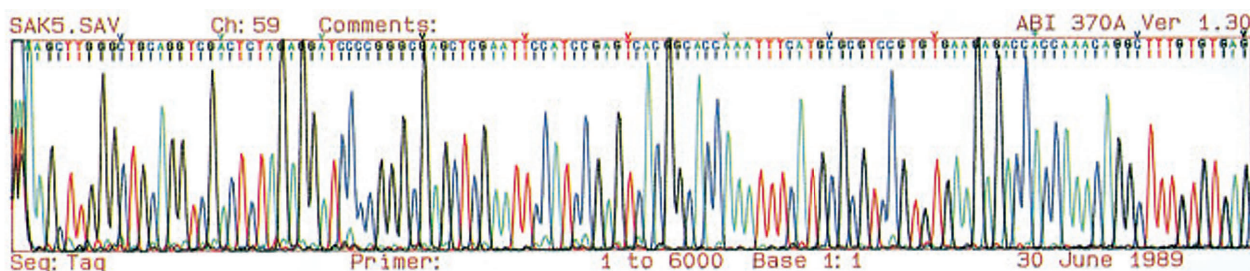
The LaTheta™ CT scanner is designed for small animals and intended especially for the in-vivo and ex-vivo animal research. Its extremely sensitive detector allows working with low energy x-ray source, making possible longitudinal studies. This CT scanner has been used to monitor tumour growth and metastasis.



■ DNA シーケンサー DNA Sequencer

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

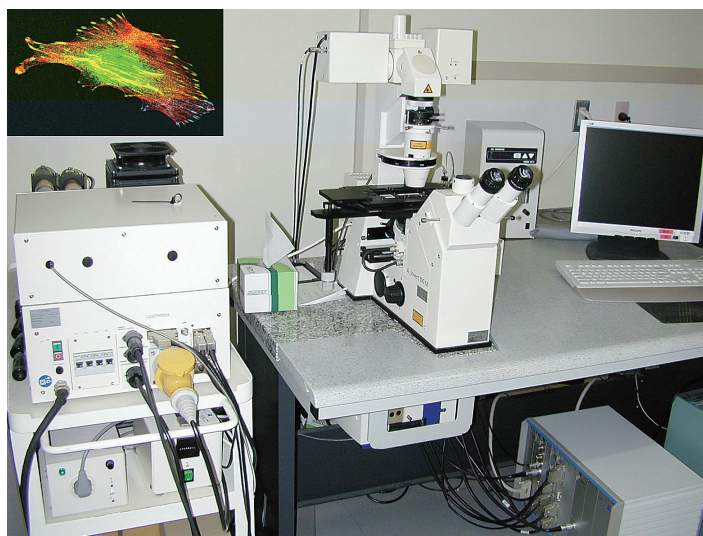
The DNA Sequencer determines the cloned DNA's base sequence automatically, unlike the old method, it uses no radioactive substances. The method used here is to distinguish the base by laser from 4 varieties of fluorescence activated substances, in addition, it is also equipped to read the sequences automatically,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



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

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

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



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) ADAMTS-1 プロテアーゼの生理活性の検索, および器官形成, 雌生殖機能における役割の解析 (久野)

Main projects of this branch are as follows.

- 1) Antitumor effects and mechanisms of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy (ENDO)
- 2) Analyses of biological activities of ADAMTS-1 and the role of ADAMTS-1 in organ structure and function, and female fertility (KUNO).

図1 ■ ヒト胃がん細胞の腹膜播種の検出 (遠藤)

(A) ノドマウスの腹腔内に 2×10^7 個の細胞を移植後; (B) 21日目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。; (D) LED照射装置(青色光は診断用, 赤色光は治療用)。

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. (D) LED lights (blue light for diagnosis and red light for photodynamic therapy).

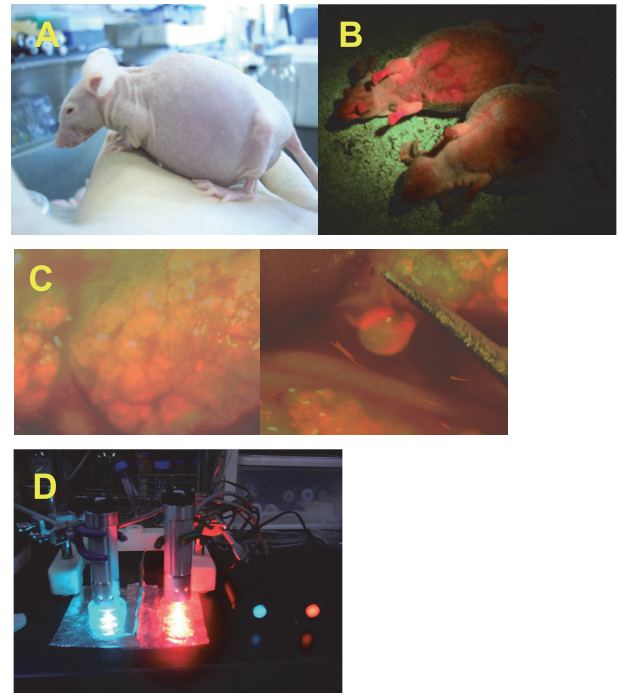
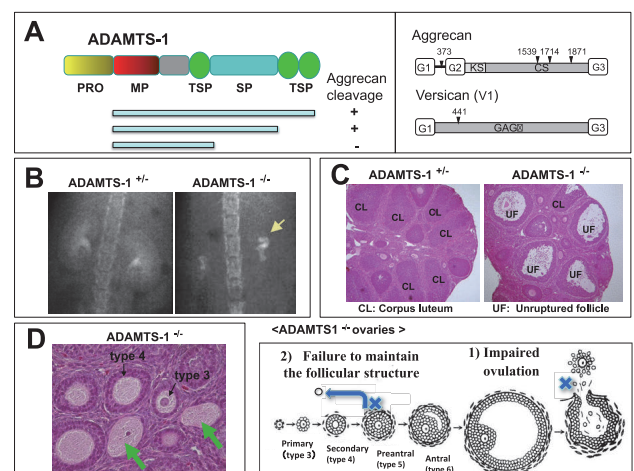


図2 ■ ADAMTS-1のプロテオグリカン切断活性とADAMTS-1遺伝子欠損マウスの腎臓, 卵巣における異常 (久野)

(A) 久野らが同定したADAMTS-1は, ADAMTSファミリープロテアーゼ群のプロトタイプである。ADAMTS-1はaggrecan, versicanの共通した認識配列を切断する。(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。(C) ADAMTS-1遺伝子欠損マウスの卵巣では, 排卵障害が観察され, (D) また顆粒膜細胞層を失った異形成卵胞(矢印)が出現するなど卵胞生育過程にも異常が認められる。

Fig.2 ■ Proteoglycan cleaving activity of ADAMTS-1, and renal and ovarian anomalies observed in ADAMTS-1 null mice (Kuno)

(A) Kuno et al. identified ADAMTS-1 proteinase, a prototype of ADAMTS family members. ADAMTS-1 cleaves aggrecan and versican at conserved recognition sites. (B) ADAMTS-1 null mice displayed renal anomalies, which resemble ureteropelvic junction (UPJ) obstruction. (C) The ovulatory ability was impaired in ADAMTS-1 null females. (D) Unusual atretic follicles that lost the granulosa cell layers were generated during follicular development in ADAMTS-1 null ovaries.



人材育成プログラム

Creative Human Resources Development Program

■ 上皮可塑性・炎症ユニット (PI) Inflammation and Epithelial Plasticity



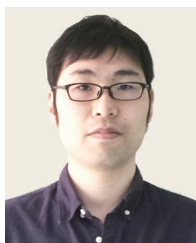
准教授
VOON, Dominic Chih Cheng
Associate Professor

■ がん-免疫系相互作用ユニット (PI) Cancer-Immune System Interactions



准教授 土屋 晃介
Associate Professor
TSUCHIYA, Kohsuke

■ がん幹細胞環境制御ユニット (若手PI) Microenvironment Regulation in Cancer Stem Cells



助教 竹内 康人
Assistant Professor
TAKEUCHI, Yasuto

■ ミトコンドリア動態ユニット (若手PI) Mitochondrial Dynamics in Stem Cells



助教 笠原 敦子
Assistant Professor
KASAHARA, Atsuko

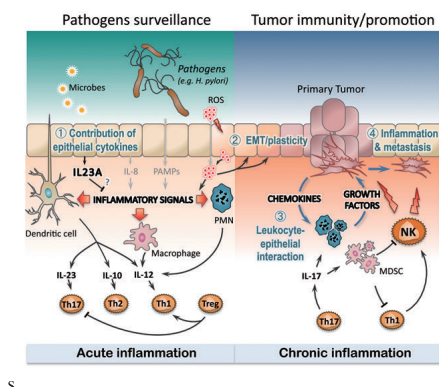
Inflammation and Epithelial Plasticity

目的と研究課題

本研究室では、消化管腫瘍組織の微小環境形成に関与する、炎症細胞と上皮細胞の可塑性について研究を行っている。特に上皮細胞から産生されるIL23Aに着目し、IL23Aの腸管免疫、炎症、腫瘍形成への役割について解析し、炎症反応下における上皮細胞の変化、特に表現型の可塑性について注目している。この研究を通じて消化器がんの主な原因となる慢性炎症を制御することを目標としている。

Aims and the Projects

We are interested in the relationship between inflammation and epithelial plasticity in the gastrointestinal tissue microenvironment, especially in their contribution to tumorigenesis. Specifically, we aim to study the role of epithelial-derived cytokines in gastrointestinal immunity, inflammation and cancer, through a combination of biochemical, immunological and genetics approaches. During this, we will measure changes in epithelial biology under inflammatory conditions, especially increases in phenotypic plasticity. Through these studies, we aim to gain insights on how to manage and interrupt the chronic inflammation that is a major driver of gastrointestinal cancers.



炎症は両刃の剣である。急性炎症は免疫細胞を呼び寄せ病原体を取り除き、この反応が終わると、炎症を抑制するシグナルへと切り替わる。一方、慢性炎症は、持続的な感染や上皮細胞の遺伝子変異、あるいはサイトカインのバランスの崩壊により引き起こされ、これは組織へのダメージや腫瘍促進に働く。慢性的な胃炎は明らかなヒト胃がんのリスクとなる。

がん-免疫系相互作用ユニット

Cancer–Immune System Interactions

目的と研究課題

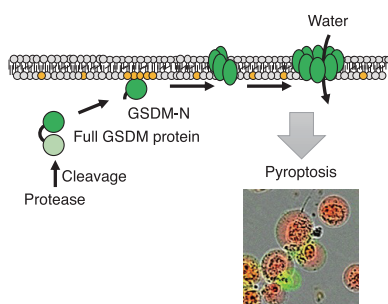
多細胞生物において、細胞死は単に終わりを意味するのではなく、新しいシグナルネットワークの起点として役割を果たし得ます。パイロトーシスと呼ばれるネクローシス様のプログラム細胞死は、細胞内の炎症性分子の放出を伴い、炎症や免疫系の活性化を誘導します。パイロトーシスによって惹起される炎症・免疫応答は、抗がん免疫の成立などに大きな影響を与えていると考えられています。本ユニットは、パイロトーシスの実行因子であるガスダーミン・ファミリー分子に着目し、その活性化機序およびがん微小環境における役割の解明を進めています。

Aims and the Projects

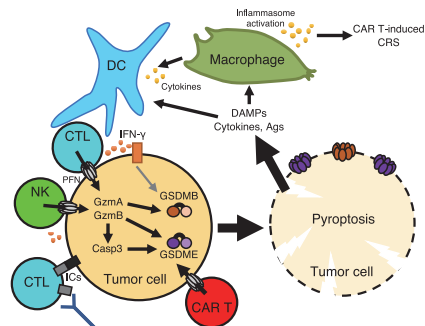
In multicellular organisms, cell death does not simply mean the end, but can serve as a starting point for new signaling networks. Pyroptosis, a form of necrotic programmed cell death, is accompanied by the release of intracellular inflammatory molecules, induces inflammation, and activates the immune system. Inflammatory and immune responses elicited by pyroptosis are thought to have a significant impact on anti-cancer immunity. This unit is focusing on the gasdermin family molecules, which are the executioners of pyroptosis, to elucidate their activation mechanisms and their roles in the tumor microenvironment.

Recent publications

1. *Cell Death Dis.* **12**:404. (2021)
2. *Cell Reports.* **34**:108887. (2021)
3. *Int J Mol Sci.* **22**:426. (2021)
4. *Immunology.* **161**:114-122. (2020)
5. *Microbiology and Immunology.* **64**:252-269. (2020)
6. *Microbiology and Immunology.* **64**(2):143-152. (2020)
7. *Mucosal Immunology.* **12**(5): 1092-1103. (2019)
8. *Nature Communications.* **10**:2091. (2019)



"Identification of novel proteases that cause pyroptosis"



“Impact of pyroptosis on the tumor microenvironment”

パイロトーシスの分子機序とがん微小環境における役割

Molecular mechanisms of pyroptosis and its role in the tumor microenvironment

がん幹細胞環境制御ユニット

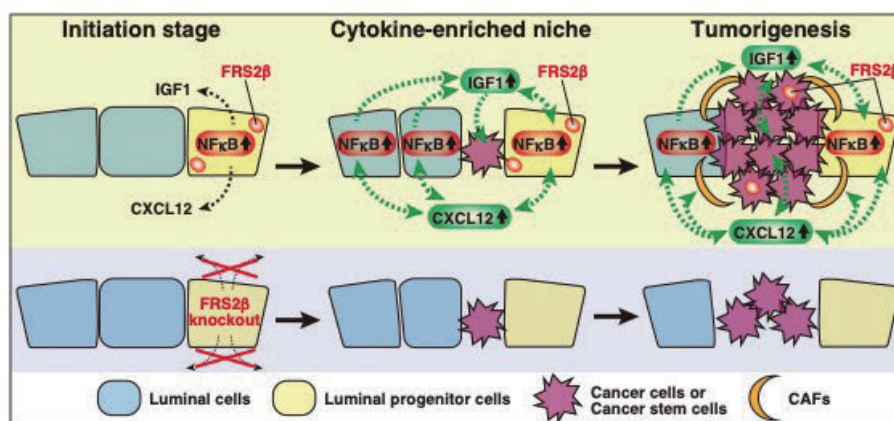
Microenvironment Regulation in Cancer Stem Cells

目的と研究課題

これまでの研究から、多くのがんにおいて「がん幹細胞」の存在が示唆されている。がん幹細胞は、自己複製能や多分化能を持つため、がんの発生や再発に重要役割を担っていると考えられている。さらに、がん幹細胞は、治療抵抗性も持ち合わせており、治療標的としても重要である。こうしたがん幹細胞の性質は、がん幹細胞ニッチと呼ばれる周囲環境によって制御されていると考えられているが、その詳細なメカニズムは明らかになっていない。本研究では、がん幹細胞とその周囲環境との相互作用に着目し、新たな制御機構・因子の同定を目指す。

Aims and Goals

Accumulating evidence indicates the presence of cancer stem-like cells (CSCs) in many types of tumors. They are defined as cell populations which have self-renewal ability and multi-differentiation capacity, and have been thought to contribute to tumor initiation and recurrence. Stem-cell properties are thought to be maintained in the CSC niche that is the tumor microenvironment surrounding CSCs. Therefore, our final goal is to identify key factors regulating the interaction between cancer stem-like cells (CSCs) and their niche.



ミトコンドリア動態ユニット

Mitochondrial Dynamics in Stem Cells

[研究内容・目的]

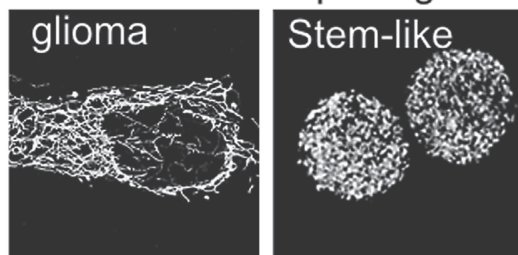
ミトコンドリアは、エネルギー供給、アポトーシス、 Ca^{2+} 制御など非常に多岐にわたる生命現象に深く関わり、細胞の生死を握るオルガネラである。ミトコンドリアの多面的な機能は、その非常に動的な形態・構造に由来しており、絶えず融合・分裂を繰り返すことで、その品質管理、細胞内局在、サイズ、運動性を細かく調節している。幹細胞は、分化能、自己複製能を備えた特殊な細胞集団で、組織再生に関わる正常幹細胞に加え、がん細胞にも同様の細胞集団が存在し、がんの悪性進展に関与している。正常、がん細胞両者の幹細胞の特別な性質の獲得、維持、また分化能に、ミトコンドリア動態がどのように関わっているかについて研究を行っている。

[Research goals]

Mitochondria are pleiotropic regulators in metabolic pathways, calcium and redox homeostasis, and apoptosis. These diverse mitochondrial functions are reflected by their extremely dynamic morphology and distribution in the cells. Mitochondrial quality, distribution, size, and motility are excellently tuned by their continuous fusion and fission. Stem cells are special cell population with self-renewal and differentiation potentials. Healthy stem cells contribute to tissue maintenance and repair, while tumour stem-like cells commit tumour malignancy, such as recurrence, drug resistance, and metastasis.

We are focusing on mitochondrial dynamics in stemness maintenance as well as differentiation of healthy, and tumour cells.

Mitochondrial shape in glioma



グリオーマ分化細胞と幹細胞の3次元再構築ミトコンドリア形態像

3D-reconstructed mitochondrial shape in glioma differentiated and stem-like cells
(Modified from Bossay EY, et al EMBO journal 2017)

基礎統計

Foundation Statistics

決算額（運営費交付金）

(単位：千円)

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

in thousand yen

区分 Item		平成28年度	平成29年度	平成30年度	令和元年度	令和2年度
運営費交付金 Subsidy from the National Government		584,800	539,525	498,004	507,855	513,654
内訳 Items	人件費 Personnel Expenses	451,496	404,750	369,283	404,442	385,923
	物件費等 Other Expenses	133,304	134,775	128,721	103,413	127,730

科学研究費補助金

(単位：千円)

Grants-in-Aid for Scientific Research

in thousand yen

研究種目	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	
	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	4	34,450	5	35,100	4	30,680	0	0	1	3,120
基盤研究(A) Grant-in-Aid for Scientific Research (A)	2	20,800	3	36,270	3	36,660	3	36,270	2	22,230
基盤研究(B) Grant-in-Aid for Scientific Research (B)	4	22,620	5	21,450	4	25,480	7	42,250	8	43,290
基盤研究(C) Grant-in-Aid for Scientific Research (C)	12	19,370	13	21,060	15	23,660	16	24,570	20	30,420
挑戦的萌芽研究 Grant-in-Aid for challenging Exploratory Research	3	4,810	1	910	0	0	0	0	0	0
挑戦的研究(萌芽) Challenging Research (Exploratory)			4	13,650	5	15,600	4	13,390	3	9,100
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)	12	24,959	10	18,590	7	12,480	0	0	0	0
若手研究 Grant-in-Aid for Young Scientists					5	11,700	9	15,080	9	17,550
研究活動スタート支援 Grant-in-Aid for Research Activity start-up	2	2,730	2	2,730	1	1,300	2	2,860	2	2,860
特別研究員奨励費 Grant-in-Aid for JSPS Fellow	1	1,170	3	2,940	4	3,894	1	1,040	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	0	0
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)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計 Total	40	130,909	46	152,700	48	161,454	42	135,460	45	128,570

※ 間接経費を含む

外部資金

(単位：千円)

Other Funds

in thousand yen

研究種目	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	
	件数	金額	件数	金額	件数	金額	件数	金額	件数	金額
受託研究	11	355,400	10	408,031	9	208,623	9	186,055	7	136,214
受託事業経費	1	2,600	1	2,400	2	2,510	0	0	0	0
補助金	1	9,000	1	9,000	1	2,000	0	0	0	0
民間等との共同研究	2	4,360	2	17,000	4	3,489	4	10,482	3	23,847
寄附金	29	36,753	28	29,080	24	22,935	19	19,170	16	15,040
合計 Total	44	408,113	42	465,511	40	239,557	32	215,707	26	175,101

※ 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

令和3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 標の探索 プログラム	がん分子 標の医療開発 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	3	1			39
			II		3	1			
		博士課程	I	2	2		1		
			II		3				
			III	3		3			
			IV	3	5	1	6		
	医 学 系 研 究 科	博士課程	I						
			II						
			III						
			IV		1				
	先 進 予 防 医 学 研 究 科	博士課程	I						
			II						
			III						
			IV						
	自 然 科 学 研 究 科	前期課程	I					1	
			II			1			
		後期課程	I						
			II						
			III						
研究生(特別研究学生含む)				2	3	2	1		8

※ 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

令和3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)
	モンゴル国立第二病院	モンゴル(ウランバートル)
	ナレースワン大学	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)
	サンクトペテルブルク医科大学	ロシア(サンクトペテルブルク)
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. 金沢国際がん生物学シンポジウム2020

International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa 2020

※ナノ生命科学研究所第4回国際シンポジウムと共催

目 的：世界的に著名な研究者との交流と最新の
がん研究の動向についてディスカッショ
ンを行うことを目的とする。

日 時：2020年11月26日(木) 8:00～19:30
27日(金) 10:00～12:05

場 所：オンライン

参加者数：約260名

プログラム：

①セッション1:

「Molecular and cellular dynamics in
biological regulation and regenerative
medicine」

座長 松本 邦夫 (がん進展制御研究所/ナノ
生命科学研究所)

「High-speed atomic force microscopy: a
forceful tool for molecular biophysics」

Simon SCHEURING (Weill Cornell
Medicine)

「Toward understanding transcriptional
events deep inside the chromatin jungle」

宮成 祐介 (がん進展制御研究所/ナノ生命科
学研究所)

「Two-parameter, single-molecule-tracking
assessments discriminate diverse
regulatory factor behaviors in chromatin」

Kenneth S. ZARET (University of
Pennsylvania)

「Promise and impact of organoid medicine」

Takanori TAKEBE (Tokyo Medical and
Dental University)

②セッション2:

「Chemistry-Driven Challenges: from
Molecule to Nano/Microscale」

座長 新井 敏 (ナノ生命科学研究所)

「Supramolecular Assemblies of Pillar[n]
arenes for Molecular Separation,
Artificial Water Channels and Biosensor
Applications」

生越 友樹 (京都大学)

「Printed Nanofilm to Engineer Bioelectronic
“Second Skin”」

藤枝 俊宣 (東京工業大学)

「CUBIC-HistoVision: a versatile three-
dimensional whole-organ/body staining
and imaging based on electrolyte-gel
properties of biological tissue」

洲崎 悦生 (東京大学)

「New Dimensions of Porous Coordination
Polymers/ Metal-Organic Frameworks」

北川 進 (京都大学)

③セッション3:

「Nano-scale approaches to physiological
and pathological phenomena」

座長 安藤 敏夫 (ナノ生命科学研究所)

「Autophagy regulation by liquid-liquid
phase separation」

野田 展生 (微生物化学研究所)

「Single-molecule visualization of intrinsically
disordered rett syndrome protein, MeCP2
by high-speed atomic force microscopy」

古寺 哲幸 (ナノ生命科学研究所)

「Probing and characterizing nano-bio
interfaces by scanning ion conductance
microscopy」

渡邊 信嗣 (ナノ生命科学研究所)

「Facilitating nuclear delivery of
pharmacological nanoparticles by
interfering with the selective nuclear pore

各種シンポジウム開催状況

Research Activities

barrier]

Victor SHAHIN (University of Münster)

④セッション4:

[Imaging approaches to explore cancer biology]

座長 大島 正伸 (がん進展制御研究所/ナノ生命科学研究所)

[Real-time intravital characterization of non-classical monocytes in cancers]

Keehoon JUNG (Seoul National University College of Medicine)

[Development of in vivo cancer imaging

technique by advanced multi-photon laser excitation microscopy]

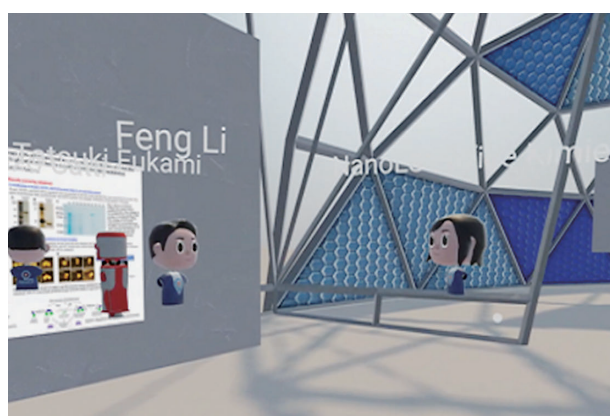
今村 健志 (愛媛大学)

[Developing novel probes for in vivo molecular PET imaging of cancer immunotherapy]

Ann-Marie CHACKO (Duke-NUS Medical School)

[Polyclonal metastasis of colorectal cancer]

大島 正伸 (がん進展制御研究所/ナノ生命科学研究所)



各種シンポジウム開催状況

Research Activities

2. 共同利用・共同研究拠点研究成果報告会

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を招聘し、研究成果報告会を開催するもの。

日 時：令和3年2月5日(金)
14:00～15:45【第1回】
2月12日(金)
14:00～15:40【第2回】
2月19日(金)
14:00～15:40【第3回】
2月26日(金)
14:00～15:40【第4回】

場 所：オンライン

参加者数：約270名

【第1回】

「膵臓の発癌過程におけるテロメア異常」

松田 陽子 (香川大学)

「血管新生阻害剤への治療抵抗性を生み出す腫瘍血管のダイナミズム」

木戸屋 浩康 (大阪大学)

「パイロトーシス阻害剤の開発と作用機序解析」

閻闌 孝介 (理化学研究所)

【第2回】

「Interleukin-11は、癌ならびに炎症関連線維芽細胞のマーカーであり、腫瘍形成を促進する因子である」

仁科 隆史 (東邦大学)

「組織工学技術を応用したin vitro がん転移モデル構築研究」

関谷 佐智子 (東京女子医科大学)

「染色体転座陽性肉腫におけるPI3K阻害剤のオートトーシス誘導メカニズムの解析」

磯山 翔 (がん研究会)

【第3回】

「脂肪細胞によるがん幹細胞性制御能の解析」

下野 洋平 (藤田医科大学)

「脂肪酸伸長酵素ELOVL6の膀胱がんにおける役割」

松坂 賢 (筑波大学)

「細胞性粘菌の分化誘導因子DIF-3は哺乳動物培養細胞のmTOR pathwayを阻害する」

山下 克美 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)

【第4回】

「皮膚発がんにおける骨髄由来間葉系前駆細胞とケモカインの相互関係および病態生理学的役割解明」

石田 裕子 (和歌山県立医科大学)

「ストレス応答によるEphA2の非定型的活性化を介したがん細胞の遊走機構」

周 越 (富山大学)

「Glioma stem cell 標的型 Boron Neutron Capture Therapy 抵抗性の機序解明」

近藤 夏子 (京都大学)

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」バス停下車まで 所要約 34 分

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

金沢駅兼六園口(東口)⑥乗場→**91****93****94****97**「金沢大学(角間)」行

Kanazawa Station East Exit ⑥

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

■宝町キャンパス(腫瘍制御研究分野, 腫瘍内科研究分野)

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

「小立野(こだつの)」バス停下車まで 所要約 20 分

To bus stop "Kodatsuno" about 20 min.

金沢駅兼六園口(東口)⑦乗場→**11**「東部車庫」行など

Kanazawa Station East Exit ⑦→**11**「Toubusyako」etc

金沢駅兼六園口(東口)⑥乗場→**13**「湯谷原・医王山」行など

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

金沢駅金沢港口(西口)⑤乗場→**10**「東部車庫」行など

Kanazawa Station West Exit ⑤→**10**「Toubusyako」etc

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