



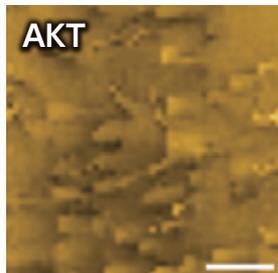
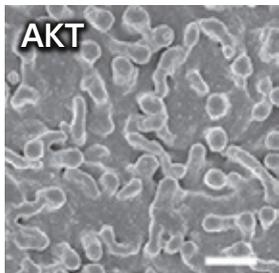
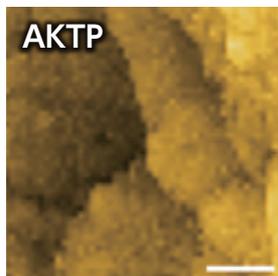
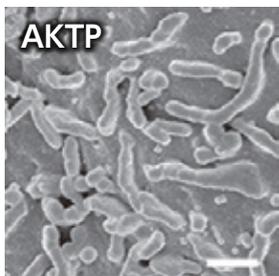
金沢大学がん進展制御研究所

Cancer Research Institute Kanazawa University



News Letter

Vol.17 October 2022



最新トピックス

- ・がん・老化生物学研究分野
城村由和教授 着任のご挨拶
- ・未来のがん研究者を育むがん研究
早期体験プログラム
『がん研 EEP』実施報告

シンポジウムの開催

- ・第4回 がん研若手コロキウム



Contents

所長よりご挨拶	02
最新トピックス 着任のご挨拶 がん・老化生物学研究分野 城村 由和 教授	03
シンポジウム開催 第4回がん研若手コロキウム	04
未来のがん研究者を育む がん研究早期体験プログラム『がん研EEP』	05
共同研究者の紹介 東京大学先端科学技術センター 柳井 秀元 特任准教授 金沢大学がん進展制御研究所 大島 正伸 教授	07
高校生へ向けて研究紹介 腫瘍細胞生物学研究分野 平田 英周 准教授	09
がん進展制御研究所若手研究者の紹介 分子病態研究分野 本宮 綱記 特任助教	11
令和4年度 共同研究採択課題一覧	12
これまでに開催したセミナー／業績など	13
金沢そぞろ歩き(2)	14

表紙写真：夜の兼六園ライトアップ[写真提供：金沢市]

研究画像：マウス腸がん細胞表面のナノ構造 (左)走査型電子顕微鏡(SEM) (右)走査型イオン電流顕微鏡(SICM)
(Wang et al, Biomaterials, 2022) [提供：大島正伸教授]





所長よりご挨拶

皆さん、こんにちは。令和4年度から第4期中期期間(令和4~9年)がはじまりました。当研究所は本期間も、共同利用・共同研究拠点として活動してまいります。

現在、当研究所の大島正伸教授、後藤典子教授、矢野聖二教授の3名が日本癌学会理事を務めています。当研究所の教員が同時に3名も理事を務めたことはなく、当研究所による研究・活動が日本癌学会にも貢献していることの表れと思われます。また、本年4月から和田隆志先生が新学長に着任されました。金沢大学未来ビジョン「志」(<https://www.kanazawa-u.ac.jp/university/management/plan>)にさまざまな改革プラン、学長としての決意が示されています。私たちににとっての道標となるものです。皆様におかれましては、金沢大学、そして私たち研究所に対しまして、引き続き多大なご支援を賜りますようお願い申し上げます。

令和4年4月、当研究所に城村由和教授が分野主任として着任し、新しい分野「がん・老化生物学研究分野」を立ち上げました。城村教授の研究、一つのキーワードに絞るとしますと「老化」です。老化とがんはがん研究においても重要なテーマですが、がんに限らず医学・生物学に普遍的なテーマです。本研究所からの老化に関わる優れた研究が学内外に波紋のような広がりとなって発展されることを期待しています。

当研究所では、毎年市民の皆さんに向けて金沢大学公開講座の一部を担当しています。本年は「がん研究の基礎」「がん医療の最前線」それぞれ3回ずつ開講しました。「幹細胞とは何だ? : がんと幹細胞の深い関係」(平尾 敦教授)、「がんを治す: がんの遺伝子診断と治療薬の進歩」(高橋智聡教授)、「がんの転移 ~ 恐るべき仕組みとがん克服への挑戦」(平田英周准教授)、「大腸がんのしくみと医療をいっしょに学びましょう」(源利成教授)、「乳がん: 乳がん治療の過去現在未来」(寺川裕史・附属病院助教)、「がんゲノム医療の最前線」(竹内伸司講師)など、いずれも興味を惹くタイトルですが、それに違わず、参加者の評判は上々でした。私たちが社会に貢献できることとして、講師の顔ぶれを変えながら、継続していきます。

本年7月に、がんで亡くなられた故人のご家族の方から、当研究所に多額のご寄付を頂戴しました。その故人の方は、長年にわたり、製鉄に関わる世界的な技術者として、日本そして世界で活躍されました。自らに先んじて、家族、同僚、他者への献身に努められていたと伺いました。そして、高校生や学生、世界に貢献する未来の日本を担う人材が育つことにも強い思いをもっておられたと伺いました。その思いに応えたく「基金」として、当研究所による高校生向けのがん研究早期体験プログラムの実施、大学院生による研究発表会(がん研コロキウム)での表彰など、将来のがん研究者を育む活動に使用させていただきます。

令和4年4月から、産学連携・研究(総括)担当の金沢大学副学長を務めることになりました。これまで新学術創成研究機構、ナノ生命科学研究所にも参画する機会をいただき、領域の異なる研究者の発想や革新技术と連携するものを経験しました。専門の異なる研究者同士、相手分野の考え方、人柄を尊重しながら、柔軟な気持ちで取り組むことで、予期せぬブレークスルーにつながるものを経験しました。また、20年ほど前に創業ベンチャーを起業しましたが、起業の準備段階から証券会社、ベンチャーキャピタル、仕事上の世界が違うたくさんの人と話をしましたが、新しい感覚で妙な楽しさを感じました。これらの自分なりの経験が大学のために活かせるように頑張りたいと思います。

令和4年3月
金沢大学がん進展制御研究所
所長 松本 邦夫



着任のご挨拶

がん・老化生物学研究分野 城村 由和 教授
JOHMURA YOSHIKAZU

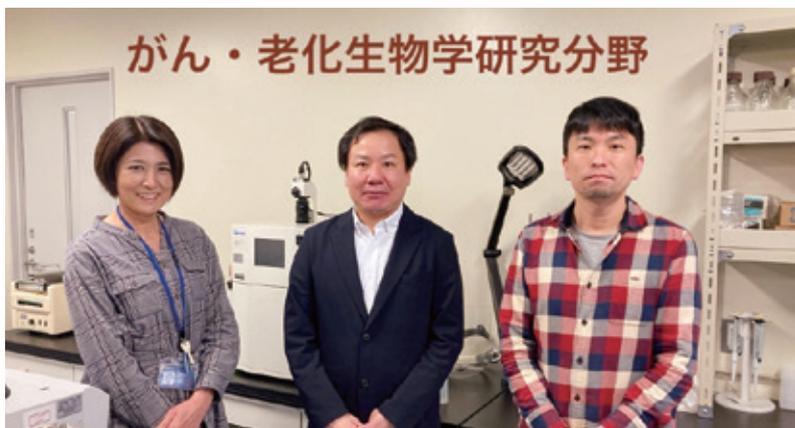
『細胞老化』の観点からがんの革新的な 予防・治療法の開発を目指す

2022年4月にがん・老化生物学分野に着任してきました、城村由和と申します。独立した研究室主宰者としての新しい船出であり、まだまだ慣れないことも多くありますが、研究室員である馬場智久准教授や定免由枝技能補佐員(写真)、さらには所内の皆様のご協力・ご支援を受けながら良い研究・教育を世界に向けて発信していくことができる環境を作っていくよう研鑽を積み重ねてまいります。

私は小学校から大学院時代までを過ごしたのは愛知県名古屋市であり、その後の教員活動などもワシントンDC近郊、名古屋、そして東京で過ごしました。前職の同僚や学生などからは、私は名古屋出身の都会っ子(名古屋が都会なのかは賛否両論あるかと思いますが)という認識であり、雪が降ることも多い北陸生活を心配する声もありました。しかし、幼少期は実家の富山県富山市で過ごすことが多く、教授選考に関するインタビューで本研究所に来訪した際も望郷の念や心地良さを感じたのを覚えています。また、加賀藩主・前田氏の祖である前田利家公は名古屋の出身ということで、金沢とは何か強い縁を感じております。素晴らしい研究・教育活動を行っていくためにも、この金沢の地にしっかりと生活基盤を築いていければと思います。

さて、私の研究についても少し紹介させていただきます。大学院生の時は、生活習慣病の大敵である肥満・脂肪細胞分化に関する研究、博士研究員の時には、基礎生物学として細胞分裂・繊毛形成の研究に携わっておりました。そして帰国後に、現在の主要研究テーマである『細胞老化』に関する研究をスタートさせました。この細胞老化ですが、発がん防御機構、そして最近では個体老化・がんを含めた加齢性疾患にも重要な役割を果たすことも分かってきました。しかし、生体内における細胞老化についてはほとんど解析が進んでいないのが現状です。

私たちの研究室では、老化細胞可視化マウスなど独自の研究ツールを用いた生体内における細胞老化の理解を通じて、がんの革新的な予防・治療法の開発、さらには生命科学のもう一つの大きな課題である個体老化・寿命制御の解明につながる研究を推進していきたいと考えております。細胞老化研究は広範な生物学のテーマと関連しており、『総合知』が問われます。是非とも研究所内、そして大学内の多くの皆様の協力・共同研究を仰ぎながら、健康寿命の延伸という大きな目標を達成できるよう精進して参りたいと思いますので、何卒、宜しくお願い申し上げます。



左から定免由枝技能補佐員, 城村由和教授, 馬場智久准教授



シンポジウム・研究会の開催

第4回がん研若手コロキウム

令和4年7月28日、若手育成の一環として「第4回がん研若手コロキウム」を開催いたしました。本会は学生とポスドクを主役とした研究発表会であり、若手研究者の口頭発表および質疑応答のスキル向上を目的としています。本会の特徴として、学生・ポスドクに質問の優先権を与えたりBest Discusser賞を設けるなど、若手研究者が積極的に質疑応答に参加できる環境を作っています。今年も学生・ポスドクからレベルの高い研究が発表され、白熱した議論がみられました。(発表者7名、会場参加者34名、オンライン参加者40名)

受賞者のみなさん

Best Presenter賞



Yuanyuan Zhangさん
松本所長より賞金が贈呈されました。

Best Discusser賞



Huazi Zhangさん



Nichole Marcela Rojas Chaverraさん

コロキウムを終えて

がん研若手コロキウムの開催も今年で4回目となりました。今回も多くの所員の皆様にご参加いただき、本研究所の夏の恒例行事として定着しつつあるのではないのでしょうか。このまま若手育成の場として継続・発展させていくことができれば幸いです。

本コロキウムでは、学生・ポスドクが積極的に質疑応答に参加できる環境作りを心掛けており、学生・ポスドクの優先質問時間やBest Discusser賞などを設けることで質問の動機付けを行っております。それらは部分的には奏功しており、これまでも熱心に質問する学生・ポスドクが現れてコロキウムを盛り上げてくれました。しかしながら、それでも全員が質問するわけではなく、より多くの若手参加者に質問してもらうことが次の課題でした。今回、丁度良い大きさの会場を使用することで若手参加者の全員が質問用マイクの近くの席に座れるようにし、また、開会の挨拶では奮起を促すメッセージを述べさせていただきました。その甲斐あってかは定かではありませんが、今年はより多くの若手が質問に立ってくれたように見受けられました。(それと相関してBest Discusser賞の得票数もこれまでより分散した結果になりました。)今後もこの傾向が続くように工夫してまいります。若手の皆さんも一人一人が主役である意識を持ち、自発的に質疑応答に参加して欲しいと考えております。また、さらに重要なのは、コロキウムで質問することが本当のゴールではないということです。ここでの経験を活かして学会やシンポジウムなどの他の機会でも積極的に質問するようになってくれれば、真の意味で本会を開催する意義があります。

今回の演題数は7題でした。どの演題もレベルが高く、発表者の皆さん、そして彼らを送り出してください先生方には深く感謝しております。一方で演題数が年々減少していることに憂慮しております。研究所内の学生・ポスドクの皆さんは一度はコロキウムで発表することを想定し、Best Presenter賞を獲得することを目標にしてください。そのような心構えであれば普段の研究にも熱が入るのではないのでしょうか。そして、そのような前向きな意識を持つ人間こそが今後のキャリアでも成功していけるのだと思います。

特筆すべきこととして、昨年と今年の2年連続で女性がBest Presenter賞およびBest Discusser賞を独占する結果となりました。昨今は女性の社会進出の促進が重視されておりますが、公平な評価さえ行われればその達成が十分に可能であると思わせるポテンシャルを本会の参加者の皆さんが示してくれました。

今回、ハイブリッド方式での開催でしたが、研究協力系の皆様のおかげでスムーズに進行させることが出来ました。この場をお借りして御礼申し上げます。また、松本所長、寺島助教、河野助教のお力添えに心より感謝申し上げます。最後に、全ての参加者の皆様、ありがとうございました。(報告:土屋)

【コロキウムで発表した若手研究者のみなさん】



Yongwei Jing



Nichole Marcela
Rojas Chaverra



Atsuya Morita



Kusuma
Suphakhong



Ryusuke Suzuki



Yuanyuan Zhang



Yuming Wang

未来のがん研究者を育む がん研究早期体験プログラム「がん研EEP」

～本物に触れ、未来を創ろう!～

この度、2022年8月1日から5日の日程で、がん進展制御研究所が主体となり、ナノ生命科学研究所の協力を得て、高校生を対象とした「がん研究早期体験プログラム(がん研究 Early Exposure Program)」を開催しました。本事業は、クラウドファンディング「金沢発!未来のがん研究者を育む 「がん克服プロジェクト」(READYFOR株式会社、令和3年7月2日～8月29日)により156名の方から寄せられたご寄付、および「和田哲がん基金」をもとに、高校生が将来、がんの克服に貢献する人材へと育つことを応援する人材育成プロジェクトとして実施しました。

8月1日(月)～4日(木)にかけては、11の研究室で研究体験プログラムが行われ、少人数のグループに分かれた高校生たちが研究者さながらの実験に取り組みました。また、8月5日(金)に開催した授業編『生命科学・医学研究の最先端と未来』では、3名の講師によるセミナーを受講しました。参加者の募集は、WWL(ワールド・ワイド・ラーニング)拠点校である金沢大学附属高校がとりまとめになり、その提携校を中心に参加者を募集していただきました。その他、個別に参加希望のあった高校生も少数受け入れました。結果として 研究体験プログラムには34名(金大附属6名、金沢泉丘6名、七尾6名、高岡2名、高志3名、藤島5名、仙台二華1名、京都先端科学大学附属3名、神戸女学院1名、バンコクプレップインターナショナルスクール1名)、授業編(8月5日)には、現地参加32名(金大附属12名、金沢泉丘7名、七尾7名、藤島4名、高岡1名、神戸女学院1名)、オンライン参加22名と多くの生徒さんに参加いただき、大変盛況なイベントとなりました。

本プログラムに参加した高校生は、いずれも好奇心が旺盛で学習意欲の高い生徒ばかりでした。対応した教員からも「筋のいい質問がたくさんあった」「顕微鏡を見る度におーっと声が上がっていて、本当に反応がよかった」という感想がでるなど、大変充実したものになりました。中には、プログラムを終えて「進路希望を金沢大学に変更したい」という生徒の声も聞こえた(?)という事例もあったようで、高校生にとって、刺激的な体験になったのだろうとうれしく思いました。授業編においては、3名の講師の先生に「臨床医学の立場からのがん転移と薬剤耐性」「生物物理学的手法を用いた生命現象の理解」、「情報科学をベースとした新しい創薬技術」という異なる視点から、「生命科学・医学研究の未来」を熱く語っていただきました。高校生からも素朴な質問や鋭い指摘が数多く寄せられ、本セミナーが、彼らの進路を決定する上でのヒントや動機付けの一助になるのではないかと感じ入りました。本プログラムを実施した5日間、研究所内であふれる高校生の姿に明るい未来を感じました。たとえわずかな時間であっても、「高校生とプロの研究者のやりとり」が、将来社会を変える原動力になるのではないかと感じさせられるほど、充実したプログラムとなったと思います。

今回、数多くの素晴らしい協力者に恵まれました。ご寄付をいただいた方、高校の先生方、保護者の方、研究所の教職員等、ご協力いただいたすべての方々へ心よりお礼を申し上げます。

(がん研EEP実行委員長 平尾敦)

■ 8月1日～4日 がん研EEP 体験プログラム

(金沢大学角間キャンパス がん進展制御研究所・ナノ生命科学研究所)

● 8月1日(月) 13:30～(所要時間:各3時間程度)

1. DNAやヌクレオソームの観察(ナノ生命科学研究所・角野歩)
2. 100万個の中のたった1個幹細胞を集めてみよう!(がん進展制御研究所/ナノ生命科学研究所・平尾敦)
3. プログラム細胞死を観察しよう(がん進展制御研究所・須田貴司)

● 8月2日(火) 13:30～(所要時間:各3時間程度)

4. 百聞は一見に如かず!～バイオイメージングで細胞の中を覗いてみよう～(ナノ生命科学研究所・新井敏)
5. 探せ!がんの1塩基変異(がん進展制御研究所/ナノ生命科学研究所・松本邦夫)
6. 胃がん・大腸がんをモデルで再現!(がん進展制御研究所/ナノ生命科学研究所・大島正伸)

● 8月3日(水) 13:30～(所要時間:各3時間程度)

7. 構造変化したタンパク質の姿と動きを見てみよう!(ナノ生命科学研究所・中山隆宏)
8. 「がん」の幹細胞の集団をみてみよう(がん進展制御研究所・後藤典子)
9. がん細胞のシグナルを蛍光イメージングで可視化する(がん進展制御研究所/ナノ生命科学研究所・平田英周)

● 8月4日(木) 13:30～(所要時間:各3時間程度)

10. 世界最先端!生きた細胞の表面をなぞる走査型プローブ顕微鏡とは(ナノ生命科学研究所・渡辺信嗣)
11. がんはどのようにして転移するのか?(がん進展制御研究所・鈴木健之)





■ 8月5日 がん研EEP 授業編『生命科学・医学研究の最先端と未来』

1限目「がんの転移・治療薬耐性のリアル!～症例検討会によくぞ～」

金沢大学医薬保健研究域医学系/がん進展制御研究所/ナノ生命科学研究所・矢野聖二

矢野聖二先生は、金沢大学附属病院にて呼吸器および腫瘍内科医として、日々、がん医療に携わるとともに、がんの本態解明に向けた基礎的な研究を精力的に推進している我が国を代表するがん研究者です。セミナーでは、がんゲノム医療が現実のものとなりつつある今日の診療現場や実際のがん患者の症例を(模擬的に)紹介いただきながら、その問題克服のための研究や取り組みについて講演いただきました。



2限目「原子間力顕微鏡が切り拓くナノ生命科学」

金沢大学ナノ生命科学研究所・柴田幹大

柴田幹大先生は、高速原子間力顕微鏡を用いて、生命原理の解明に取り組む新進気鋭の生命学者です。原子間力顕微鏡とは、高速で探針を走査することで原子や分子の動きを可視化できる、金沢大学が世界に誇る顕微鏡です。セミナーでは、高速原子間力顕微鏡を用いた研究により明らかにされつつある、ナノスケールで生じる生命現象を紹介いただき、真理の探究の醍醐味についてご講演いただきました。



3限目「AI・ビッグデータが拓く医療の未来」

京都大学大学院医学研究科/理化学研究所計算科学研究センター・奥野恭史

奥野恭史先生は、臨床データを用いた医療ビッグデータ解析、スーパーコンピュータ「富岳」を用いた分子シミュレーションに基づく創薬システムの開発、新薬を生み出すための製剤設計AIの開発など、AI・ビッグデータ医科学分野の第一人者です。セミナーでは、医療と創薬への応用を主眼とした情報科学の最前線、それらが切り拓く医療の未来についてご講演いただきました。



【参加した高校生の感想】

- ・ 高校生のうちに大学でがん研究について実際に学んで実験できる良い機会だと思った。
- ・ 高校生対象の短期研究プログラムを実施している機関は全国でも少ないので、貴重な体験が出来た。
- ・ 染色体など、教科書で見たままだった。実験の面白さやどれだけ役立つかなど感心した。
- ・ 普段学校では見られない装置や薬品を見ることが出来て面白かった。
- ・ 海外の研究者がいて、公用語が英語というグローバルな空間に刺激を受けた。
- ・ 「ナノレベル」で細胞を観察することでがん細胞を「ナノレベル」で治療できることがわかり、素晴らしいと感じた。
- ・ 少人数で一人一人をしっかり見てくれるところが良かった。
- ・ 研究者という仕事を知ることが出来て、将来を考える上でためになった。
- ・ 難しい作業もあったが、先生方が丁寧に教えてくれたので楽しく実験出来た。



特任准教授 柳井 秀元
YANAI HIDEMOTO

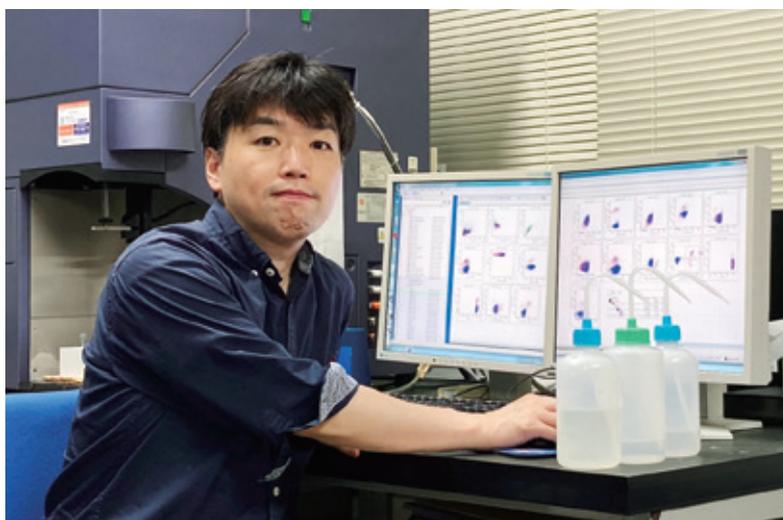
東京大学先端科学技術
研究センター
炎症疾患制御分野

がんと自然免疫・炎症に関する 大島先生との共同研究

この度、腫瘍遺伝学研究分野 大島 正伸先生との共同研究のご縁でこのような紹介の機会をいただき、厚く御礼申し上げます。私は大学院生の時よりIRF-IFNシステムを中心的に、自然免疫応答に関して研究を行ってきました。腫瘍中での自然免疫応答の活性化機構やその役割には未解明な点が多く、興味を持っていましたが、感染応答ばかり扱っていたためにがん研究は門外漢でした。そのような時に、大島先生がご参画されていたらっしゃった新学術領域研究「発がんスパイラル」にて、がんと免疫・炎症に関する最先端の研究に触れ、自分でもがん研究をやりたいと強く思うようになりました。またその後、大島先生には日独がんワークショップで発表する機会も与えていただきました。私にとって海外での初めての学会発表の経験となり、大変楽しませていただきました。

がん免疫療法に関する研究から、腫瘍環境中では免疫系が抑制された状態におかれていることが明らかとなっています。この抑制状態をもたらす原因を理解したいと思いました。最近の私たちの研究で、腫瘍死細胞から放出されて自然免疫受容体によって認識され、MDSCsと呼ばれる腫瘍免疫を抑制する細胞集団の浸潤を促進する分子としてTCTPというタンパク分子を見つけました。この内容をNature Immunology誌に論文投稿したところ、発がんモデルマウスや臨床検体を使って重要性を示しなさいとの指摘が査読者からありました。私には発がんモデルマウスを扱った経験がなかったため大島先生にご相談申し上げたところ、これまで先生が培ってこられた大腸がんのモデルマウスを快くご供与いただき、また組織検体も使用させていただきました。大変貴重なデータを得ることができ、この結果を出せたことがアクセプトの決定打となったと思います。先生との共同研究がなければ到底成し得なかったことであり、深く感謝申し上げます次第です。

本年度、がん進展制御研究所の共同研究課題としてご採択いただきました。心より御礼申し上げます。がんにおける自然免疫応答の役割に関する研究をさらに深化させていくと同時に、腫瘍免疫を抑制する微小環境形成の分子機構の解明とその制御法の開発を目指していきたいと考えております。大島先生との共同研究を通して、がん免疫療法に有用な新たな概念を確立していきたいと思います。今後ともご指導の程、どうぞ、宜しくお願い申し上げます。





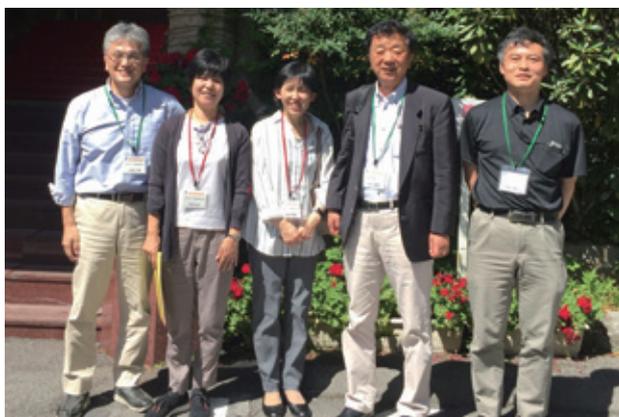
採択課題で共同研究をすすめています。

自然免疫とがん — 免疫研究者との共同研究 —

教授 大島 正伸
OSHIMA MASANOBU

金沢大学がん進展制御研究所
腫瘍遺伝学研究分野

がん細胞の生存や増殖を育む微小環境の形成には、自然免疫反応が重要に関わっています。私たちは、胃がんマウスモデルを使ってToll様受容体(TLR)を介した自然免疫の役割について、谷口維紹先生(東京大学)との共同研究を行い、論文発表しました(Maeda et al, Cancer Prev Res, 2016)。谷口先生には、論文投稿の最終稿の段階まで電話でコメントをいただき、本当に多くを学ばせていただきました。柳井秀元先生は、谷口先生の研究室で自然免疫反応の研究に取り組んでおられて、当時から私たちの研究に対しても、わかりやすく丁寧に助言していただきました。そんな縁もあって、柳井先生には、信州の蓼科高原で開催している「若手支援技術講習会」で、ライフサイエンス分野の大学院生や博士研究員の参加者を対象に、自然免疫についての講演をお願いし、基礎からとてもわかりやすくお話しして頂きました(若手講習会では、別の機会に谷口先生にも研究者の哲学について基調講演していただきました)。一方で、日本癌学会学術総会(2018)で私が座長を担当したシンポジウムでは、柳井先生に自然免疫のリガンドに関する最新の研究成果を講演していただくなど、発がんにおける自然免疫の役割に関するテーマで、共同研究を推進する環境が醸成されて来ました。柳井先生の最近の研究により、細胞死を起こしたがん細胞から放出されるTCTP(translationally controlled tumor protein)という分子が、がん組織にMDSCs(myeloid-derived suppressor cells)を集簇させて、免疫抑制性の微小環境を形成することが明らかとなりました(Hangai et al, Nat Immunol, 2021)。免疫抑制性の微小環境形成機構はホットピックであり、とても重要な発見です。この研究では、私たちが作製したApc遺伝子変異マウスが使われて、腸管腫瘍発生におけるTCTPの役割を遺伝学的に証明することができました。がんの本態解明には、免疫反応の理解は必須です。谷口先生と柳井先生、二人の免疫学者との共同研究を通して、私たちはがんにおける自然免疫反応を、教科書の知識による説明ではなく、生きた動きのある生物現象として捉えることができるようになったと実感しています。さらに柳井先生との共同研究を進展させて、自然免疫の制御によるがんの予防治療法の開発につなげて行きたいと思えます。



2018年若手技術講習会(蓼科)にて
(右2番目:谷口維紹先生、左端:筆者)



2014年日独がんワークショップ(ベルリン)にて
(左端:柳井秀元先生、右2番目:筆者)

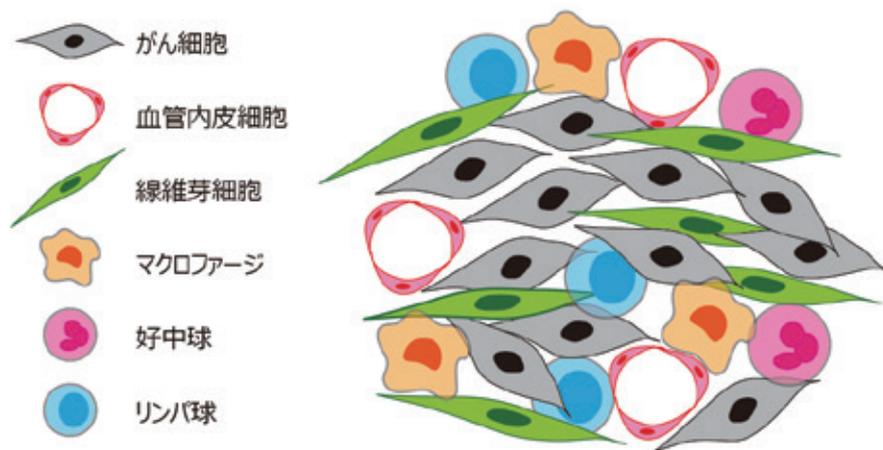


腫瘍微小環境を標的とした がん治療戦略の開発

腫瘍細胞生物学研究分野 平田 英周

私たちの研究室では腫瘍微小環境を標的としたがん治療戦略の開発を目指して研究を進めています。さて、腫瘍微小環境とは何でしょうか？

がん組織はがん細胞だけでなく、血管内皮細胞や線維芽細胞*、マクロファージや好中球、リンパ球などの免疫細胞など、様々な種類の細胞から構成されています。これらの細胞は成長因子の分泌や細胞外基質*の再構成によって、がん細胞の増殖を促したり、浸潤や転移を助けたり、治療に対する抵抗性の原因を作ったりします。このように、がん細胞の生存を支える周囲の細胞や構造、分子、物理環境（硬さなど）を総称して腫瘍微小環境と呼びます。



【図 1】腫瘍微小環境の模式図

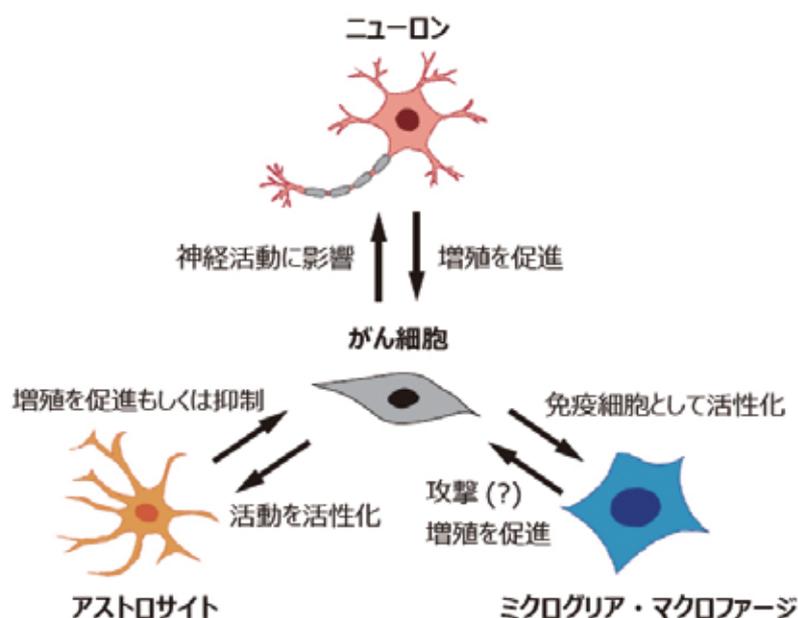
がん組織はがん細胞とそれを取り巻く様々な細胞からできており、これらの細胞が互いに影響を与え合いながら進展していきます。

近年、がんに対する治療成績は飛躍的に向上しています。その理由の一つは、がんゲノム情報に基づいた治療戦略の策定です。がんに見られる異常な分子を精密に標的にすることで、がん細胞だけを死滅させることができるようになったためです。一方で、同じ薬剤であってもがんが転移した臓器によって治療効果が大きく異なることが知られています。この原因の一つががん細胞を取り巻く環境、すなわち腫瘍微小環境の違いです。がんを治すためには、腫瘍微小環境によるがん細胞の修飾や、これに伴う治療抵抗性の獲得といった問題を解決していく必要があります。





現在、私たちの研究室では主に脳腫瘍の微小環境に関する研究を進めています。例えば、最も悪性度の高い脳腫瘍であるグリオブラストーマでは、なんと腫瘍組織全体の30～50%をマクロファージやミクログリアと呼ばれる免疫担当細胞が占めています。興味深いことに、本来がん細胞を攻撃するはずのこれらの免疫細胞は、むしろグリオブラストーマの増大に寄与していることが明らかとなっています。また様々な脳腫瘍の進展には、ニューロン (= 神経細胞) やアストロサイト (= ニューロンを支えるグリア細胞の一種) との相互作用が重要な役割を担っていることも明らかとなっています。



【図 2】 脳腫瘍微小環境に特異的な細胞との相互作用

アストロサイトやミクログリアなど、脳でしか見られない細胞との相互作用ががんの進展や治療への抵抗性に重要な役割を担っています。

このように、がん細胞に周囲に存在する一見正常な細胞も、がんの進展や再発に大きく関与しています。がん細胞を攻撃すると同時に、いかにして腫瘍微小環境からのサポートを遮断するか？その答えが、次世代のがん治療開発のカギを握っています。

※用語解説

線維芽細胞：主に結合組織に存在する細胞で、コラーゲンやエラスチンなどの細胞外基質を産生し、組織を支える役割を担う。

細胞外基質：細胞外に存在する線維状の構造物で、コラーゲンなどが主な成分。細胞と細胞の間を満たして組織を支持するだけでなく、細胞の増殖や分化にも重要な役割を担っている。



がん進展制御研究所若手研究者の紹介



分子病態研究分野

本宮 綱記 特任助教

HONGU TSUNAKI

ドイツ留学、そして金沢へ

2022年3月に分子病態研究分野（後藤典子先生）に特任助教として着任致しました本宮綱記と申します。金沢に来る前は、ドイツ南部のハイデルベルクにあるGerman Cancer Research Centerに留学していました。留学中は、元ボスThordur Oskarssonの指導のもと、乳がんの転移とその微小環境についての研究を行っていました。35歳からの留学という、研究者の常識ではやや遅い留学スタートでしたが、この歳にして思いっきり研究に没頭することができたことはとても良い経験でした。

さて、ドイツに留学してきたと言うと、「研究留学先としてドイツはどうか?」という質問をよく受けます。現在ドイツの研究費は年々増加しており、マックスプランクやEMBLなど、世界トップレベルの研究所も幾つもあります。研究費や研究レベルは総じて良いですが、これらの点はそのラボに依存するところが大きいかもしれません。正確には比べようがありませんが、留学先のラボと研究内容をしっかり選ぶ、ということを前提に話せば、アメリカやイギリスと比べても大差はないというのが私の意見です。

ただ、苦勞したところを言うと、やはりドイツ語でした。研究室内やセミナーなどは英語なので仕事に支障はありませんが、生活の場はドイツ語が主体であり、その点に関しては英語圏へ留学した場合と比べて、しなくてもいい苦勞が多かったと思います。深夜の研究室で機械のエラーに途方に暮れながら、ドイツ語の取扱説明書と格闘したこともありました。スーパーマーケットでレジのおばさんのドイツ語がわからず、「ハア〜（怒）」と思いきり溜息をつかれたことも何度となくあります。今となっては良い思い出ですが、良いとらえ方をすれば、人としてとても鍛えられたように思います。しかし、これは悪い面だけではなく、言語も文化のひとつとして適度にドイツ語を楽しんで勉強できるようなバイタリティのある人には、むしろ英語圏よりずっと楽しい暮らしかもしれません。

私はがんの進展過程におけるがん幹細胞の不均一性やニッチとの相互作用に興味をもっており、現在は後藤先生のご指導のもと、新しい研究に日々打ち込んでいます。留学先で大いに鍛えられた? 経験を生かして、ここ金沢でも思いっきり研究を楽しんでいきたいと思っています。



ハイデルベルクの街並み



令和4年度 共同研究採択課題一覧表(50音順)



研究区分	機関名	代表者氏名	研究題目
国内	東京大学	相川 春夫	多量体化人工抗体による、METを標的とした人工成長因子の創成
国内	九州工業大学	青木 俊介	HGF-Metタンパク質間相互作用インターフェースを標的とした抗がん薬の同定を目指した次世代データ駆動型創薬基盤の確立
国内	愛知県がんセンター研究所	青木 正博	転移性大腸がん幹細胞の未分化性制御機構の解明
国内	北海道大学	石原 誠一郎	メカノバイオリジーから迫るがん転移機構
国内	東京都健康長寿医療センター	石渡 俊行	スフェア形成法を用いた膀胱癌幹細胞に有効な薬剤の探索
国内	がん研究会がん化学療法センター	磯山 翔	染色体転座陽性肉腫におけるPI3K阻害剤のクロマチンリモデリング作用の解析
国内	徳島大学	宇都 義浩	Na ⁺ -H ⁺ 交換輸送体NHE1を標的とする新規抗転移剤の創薬研究
国内	東京大学先端科学技術研究センター	大澤 毅	シグナリング代謝物を介したがん代謝適応システムの解明
国内	岡山大学病院	大橋 圭明	TP53変異がEGFR変異肺癌における腫瘍免疫応答に及ぼす影響の検討
国内	大阪大学	岡橋 伸幸	代謝フラックス解析を用いたがん幹細胞特異的代謝の解明
国内	順天堂大学	折茂 彰	癌内線維芽細胞による癌細胞内RECK活性の制御機構の解明
国内	大阪大学微生物病研究所	梶原 健太郎	Met-CDCP1複合体の構造解析
国内	防衛医科大学校	梶原 由規	がん関連線維芽細胞およびオルガノイドを用いた化学療法抵抗性を示す大腸癌に対する新規治療標的因子の探索
国内	奈良先端科学技術大学院大学	加藤 順也	CDK4・CDK6阻害によるがん抑制の代謝的基盤の研究
国内	千葉大学医学部附属病院	北村 浩一	消化器・難治がんのリボソーム生合成の新規メカニズム解明と診断、治療への応用
国内	名古屋市立大学	久保田 英嗣	大腸癌における循環腫瘍DNAを用いた抗EGFR抗体薬耐性の検出と病状モニタリングの確立
国内	東京医科歯科大学	栗本 遼太	難治性乳がんのがん幹細胞を標的とした新規治療標的に関する研究開発
国内	京都大学複合原子力科学研究所	近藤 夏子	腫瘍微小環境がもたらすBNCT抵抗性悪性グリオーマの機序解明
国内	札幌医科大学医療人育成センター	佐々木 泰史	非乳頭部十二指腸腫瘍におけるERBB受容体ファミリーの解析と治療標的の探索
国内	富山大学	周 越	がん細胞における受容体型チロシンキナーゼEphA2の機能解析
国内	名古屋大学	新城 恵子	ヒストンメチル化酵素EZH2と新規複合体を形成するタンパク質の同定と機能解析
国内	香川大学	水津 太	テロメアを介したオートファジー制御と発癌機構の解明
国内	東京医科大学医学総合研究所	角南 義孝	E3ユビキチンリガーゼCopl1により制御されるエピジェネティック変化を介したAML発癌機序の解明
国内	昭和女子大学	高尾 哲也	植物抽出物によるヒト肺腺がん由来細胞株の増殖抑制に関与する遺伝子群の同定
国内	大分大学医学部附属病院	内匠 陽平	エストレクチニブ耐性における微小環境由来因子の関与を検討する研究
国内	東京慈恵会医科大学	田代 康次郎	日本人の前立腺がんにおけるSUCLA2遺伝子欠失
国内	九州大学	田代 康介	ガラニンレセプターGALR2によるがん細胞浸潤抑制分子機構の解明
国内	関西医科大学附属生命医学研究所	田中 伯享	転移性脳腫瘍に関わるKRAS変異ステータスの分子プロファイリング
国内	京都大学	谷村 信行	がん幹細胞マーカーCD44の発現を抑制する薬剤の探索
国内	宮城県立がんセンター研究所	田沼 延公	難治がんの代謝ターゲット治療に対する感受性規定因子や獲得耐性メカニズムの解明
国内	京都大学	Thumkeo Dean	シングルセルRNA-seqによるRB1欠損MCF7細胞株の不均一性及び遺伝子発現特徴の解明
国内	札幌医科大学	丹下 正一郎	脳腫瘍特異的なドライバー変異遺伝子の検出法・治療法の探索
国内	北海道大学	築山 忠維	RNF43の遺伝子変異を標的とした新たながん治療法の開発
国内	京都大学	寺井 健太	肝細胞増殖因子による先導細胞運命決定の機序の解明
国内	早稲田大学	寺田 泰比古	染色体分配におけるポリソーム崩壊の分子機構の解明
国内	京都府立医科大学	徳田 深作	間質圧上昇が肺癌促進に果たす役割の解明と新たな治療法の開拓
国内	理化学研究所	蘭蘭 孝介	新規バイロトシス阻害剤の構造展開と標的的同定研究
国内	国立がん研究センター研究所	中山 淳	ヒト血漿膜微泡地におけるヒト乳がん高転移株の形態変化とエピジェネティック制御
国内	東邦大学	仁科 隆史	大腸がん関連間質細胞を介したがん形成機構の解明
国内	九州大学生体防御医学研究所	野島 孝之	がんクロマチン環境における非コードRNA産生機構の解明
国内	和歌山県立医科大学	橋本 真一	染色体安定性におけるJSAPの役割とその分子基盤の解明
国内	東京理科大学	東 恭平	既存薬を用いた糖鎖分解酵素発現制御機構の解明
国内	横浜市立大学	東 昌市	高特異性MMP-9阻害タンパク質によるがん悪性進展阻害効果の解析
国内	高知大学	樋口 琢磨	RNA結合タンパク質-miRNA初期転写産物の複合体形成におけるm6A修飾の関与の検証
国内	富山大学	廣瀬 豊	がん悪性化のエピジェネティック制御におけるメチルエター複合体キナーゼモジュールの役割
国内	岐阜薬科大学	深澤 和也	がん幹細胞におけるビタミンKサイクルの機能解析
国内	大阪医科薬科大学	福永 理二郎	網羅的MAPK-KO細胞を用いた、がん細胞の翻訳制御クロストーク経路の解明
国内	藤田医科大学	前田 真男	卵巣がんの幹細胞性を制御する脂肪細胞分泌因子DPP4の解析
国内	日本獣生命科学大学	町田 雪乃	ヒト乳がんモデルを用いた代謝標的治療法の開発
国内	金沢医科大学	宮下 知治	膀胱癌微小環境内の腫瘍関連線維芽細胞の改変に着目した新規治療法の開発
国内	東京大学先端科学技術研究センター	柳井 秀元	がん微小環境における抗腫瘍免疫抑制機構の解明
国内	北海道大学遺伝子病制御研究所	山村 凌大	腸内細菌叢が癌の病態に与える影響の解明
国内	京都府立医科大学	吉村 彰紘	肺がん分子標的治療の薬剤抵抗性に関わる新規コンパニオン診断法の開発
国内	山梨大学	吉村 健太郎	質量分析と機械学習を用いたハイスループット大腸がん診断システムの構築
国内	川崎医科大学	和田 雄治	HTLV-1感染T細胞の腫瘍化に寄与するエピゲノム変異の解析
国内(学内)	金沢大学	荒川 大	抗がん薬の体内消失における小胞体輸送体の役割解明
国内(学内)	金沢大学附属病院	遠藤 一平	頭頸部癌オルガノイドライブラリーの確立と表現型の統合的理解及び潜在的治療への応用
国内(学内)	金沢大学	中田 光俊	片頭痛薬ロメリジンによる膠芽腫幹細胞抑制効果の検討
国内(学内)	金沢大学	松本 勲	肺がんの患者由来腫瘍オルガノイドおよびPDXの作成



これまでに開催したセミナー／業績など

これまでに開催したセミナー（研究分野セミナーを含む）

開催日	セミナー名	タイトル	講師
2022年 3月25日	がん進展制御セミナー	がんゲノム医療の実際と課題ーがんエキスパートパネルの紹介と意義ー	がん進展制御研究所 腫瘍内科 竹内伸司先生
2022年 4月22日	異分野融合セミナー	1.Pharmacological modulation of mitochondrial dynamics: a specific OPA1 inhibitor to enhance apoptotic cell death 2.Exploring the role of mitochondrial dynamics in tracheal basal stem cells.	講師1：バドヴァ大学 Venetian Institute of Molecular Medicine. Dr. Anna Pellattiero 講師2：和歌山県立医科大学 薬学部 野口雅史先生
2022年 6月 1日	腫瘍細胞生物学セミナー	Discovering the mechanisms of invasion and adaptive radioresistance in glioblastoma.	アラバマ大学バーミンハム校 脳神経外科 大須賀寛先生
2022年 6月10日	中央実験施設セミナー	T 細胞の生存シグナル	京都大学大学院医学系研究科 メディカルイノベーションセンター 健康加齢医学講座 森真弓先生

受賞／表彰

- 2022年 3月14日 分子病態研究分野・新学術創成研究機構がん分子標的探索応用ユニットの竹内康人助教は、第14回北陸銀行若手研究者助成金に採択されました。採択課題「がん関連線維芽細胞によるがん幹細胞の維持機構の解明」
- 2022年 7月 2日 腫瘍分子生物学研究分野・盛金丹さん(元大学院生・元特任助教)の論文「Treatment of retinoblastoma 1-Intact hepatocellular carcinoma with cyclin-dependent kinase 4/6 Inhibitor combination therapy.」が、第20回高安賞優秀論文賞を受賞しました。

論文・業績および共同研究成果

掲載日	内 容
2022年 3月	腫瘍細胞生物学・平田英周准教授と金沢大学生命理工学系・黒田浩介准教授らの研究成果がJournal of Ionic Liquids誌に掲載されました。タイトル: Characterization and application of carboxylate-type zwitterions synthesized by one-step.
2022年 1月	遺伝子染色体構築・平尾敦教授と田所優子助教らの研究成果がInternational Journal of Molecular Sciences誌に掲載されました。タイトル: The Role of Nutrients in Maintaining Hematopoietic Stem Cells and Healthy Hematopoiesis for Life.
	大阪大学微生物病研究所の岡田雅人教授と腫瘍動態制御・松本邦夫教授らの研究成果がJ Biol. Chem誌に掲載されました。タイトル: SRC kinase activator CDCP1 promotes hepatocyte growth factor-induced cell migration/invasion of a subset of breast cancer cells.
	藤田医科大学・柴田清住教授と腫瘍動態制御・松本邦夫教授らの研究成果がJ Clin Med誌に掲載されました。タイトル: Placental leucine aminopeptidase as a potential specific urine biomarker for invasive ovarian cancer.
2022年 4月	金沢医科大学の安本和生教授と腫瘍動態制御・松本邦夫教授らの研究成果がBiochem Biophys Res Commun誌に掲載されました。タイトル: Dual blockade of MET and VEGFR2 signaling pathways as a potential therapeutic maneuver for peritoneal carcinomatosis in scirrhous gastric cancer.
	札幌医科大学・高橋素子教授と腫瘍動態制御・松本邦夫教授らの研究成果がCancer Science誌に掲載されました。タイトル: N-glycosylation regulates MET processing and signaling.
2021年 6月	金沢大学・本多政夫教授と腫瘍動態制御・松本邦夫教授らの研究成果がNature Commun誌に掲載されました。タイトル: Leukocyte cell-derived chemotaxin 2 is an antiviral regulator acting through the proto-oncogene MET.

金沢そぞろ歩き(2) 徒歩で金沢の神社巡り

金沢駅から金沢城周辺地域には、近江町市場、兼六園、ひがし茶屋街、武家屋敷跡、21世紀美術館などの観光地のほか、有名な神社仏閣も数多く存在しています。この春、金沢駅から徒歩で9つの神社を参拝し、御朱印をいただいた時の巡回コースを皆様にご紹介したいと思います。

朝、金沢駅を出発し、安江八幡宮、浅野神社とお参りし、ひがし茶屋街の端にある宇多須神社を目指します。次に、ひがし茶屋街から浅野川に抜け、梅の橋を渡り、その対岸に鎮座する浅野川神社を参拝します。浅野川を下り、武蔵ヶ辻方面に向かうと5分ほどで、久保市乙剣宮に到着します。久保市乙剣宮から尾崎神社に向かう途中には、近江町市場があります。

ひがし茶屋街でのんびり観光した場合、近江町市場あたりで昼食をとるのが良いかもしれません。近江町市場から尾崎神社までは5-6分の距離です。尾崎神社から金沢城西側のお堀通りを6分ほど歩くと、重要文化財に指定され、ギヤマン(ステンドグラス)と日本最古の避雷針が目目を引く神門に象徴される尾山神社に到着します。

尾山神社からは、お堀通りを広坂方面に歩き、石浦神社、さらに金澤神社を目指すルートもありますが、鼠多門(ねずみたもん)橋を渡り、金沢城公園に入る「加賀百万石回遊ルート」が2020年に一般に公開されました。尾山神社から鼠多門を抜け、城内を散策してから、兼六園を見学した後に金澤神社、石浦神社を参拝するコースがお勧めです。石浦神社の向かいには、21世紀美術館があり、夕食までのひと時をゆったりと過ごすのも良いでしょう。春の神社巡りでは、浅野川神社と石浦神社は書置きのお朱印でしたが、それ以外は御朱印帳に墨書きしていただきました。特別観光をせずに参拝を主目的にした場合、3-4時間ほどで、巡回いただけるコースです。

この秋、紅葉が映える金沢の神社を巡り、創建当時の古をしのんでみてはいかがでしょうか。



編集後記

コナラ、クヌギ、アラカシのどんぐりをポットで育てています。幹はまだ細いですが、葉が増えて大きくなってきました。この幼木にどんぐりの実がつくには、数年かかるようで、生長が楽しみです。

幼木が山や公園で見ると立派な木になるにはどれくらいかかるのだろうと思い、調べてみたところ、条件が良い場合で、10mの高さになるのに20年ほどかかるそうです。

今回、研究所として初めて、高校生向けにがん研究の早期体験プログラムを実施しました。将来の研究者を育てる地道な活動ですが、10年、20年後、プログラム受講者の中から立派ながん研究者がでてくることを心から願っています。そのころには小さいどんぐりだったこの木も立派になっているのでしょうか。

今後とも研究所の活動にご協力ご支援のほどよろしくお願いたします。(よ)



クヌギの幼木(2年目)



金沢駅から角間キャンパス(金沢大学がん進展制御研究所)へのアクセス

北陸鉄道バス
ご利用の場合

金沢駅兼六園口(東口)7番乗場 → 93 94 97 「金沢大学(兼六園下経由)」行に乗車
「金沢大学自然研前」バス停下車 所要約30分

発行



金沢大学がん進展制御研究所
Cancer Research Institute Kanazawa University

〒920-1192 石川県金沢市角間町 電話:076-264-6700(代表) / FAX:076-234-4527

金沢大学がん進展制御研究所 NEWS LETTER Vol.16 令和4年 3月