



満開の桜と金沢城

## 最新トピックス

- 文部科学省共同利用・共同研究システム形成事業：  
学際領域展開ハブ形成プログラムに採択！  
事業名『健康寿命の延伸に向けた集合知プラットフォームの形成』

## シンポジウム・研究会の開催レポート

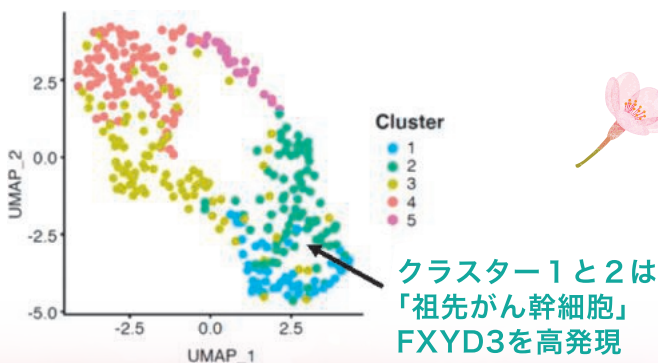
- 学際領域展開ハブ形成プログラムキックオフシンポジウム
- 令和5年度共同利用共同研究拠点成果報告会
- 第11回金沢大学がん進展制御研究所－復旦大学上海がんセンタージョイントシンポジウム

## 定年退任のご挨拶

- 腫瘍制御研究分野・源利成教授
- 腫瘍動態制御研究分野・松本邦夫教授

## がん幹細胞

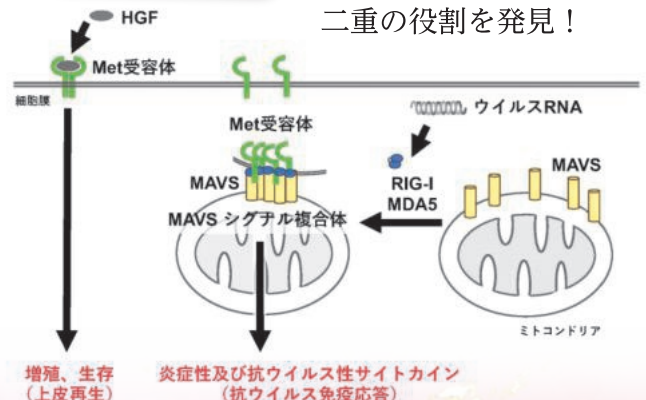
乳がんの再発を起こす原因細胞の発見！



トリプルネガティブ乳がん細胞の  
シングルセルRNA シークエンス解析  
(Mengjiao Li et al. J. Clin. Invest. 2023)  
[提供: 後藤典子教授]

## Met受容体が鍵

上皮細胞再生と抗ウイルス応答における二重の役割を発見！



Met受容体の二重の役割  
上皮細胞の再生(左)と抗ウイルス反応(右)  
(Imamura et al. PNAS. 2023)  
[提供: 今村龍 大阪大学特任准教授(当研究所元助教)]

02 所長よりご挨拶

03 最新トピックス

04 シンポジウム・研究会の開催レポート

07 定年退任のご挨拶

腫瘍制御研究分野 源 利成 教授

腫瘍動態制御研究分野 松本 邦夫 教授

09 **新企画** 注目の研究

腫瘍動態制御研究分野 酒井 克也 准教授

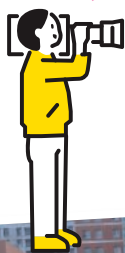
11 高校生へ向けて研究紹介

がん・老化生物学研究分野 城村 由和 教授

13 これまでに開催したセミナー/業績など

14 中部北陸の旅日記①

がん進展制御研究所  
紹介動画が  
出来ました！



大学院を希望している方  
共同研究者の方  
是非ご覧ください



YouTube



<https://www.youtube.com/watch?v=utd3NNr-Zvg>



## 所長よりご挨拶

本年1月1日に発生した令和6年能登半島地震は、石川県を中心に甚大な被害をもたらしました。多くの尊い命が犠牲になり、被災された多くの方々は現在もお不自由な生活を余儀なくされています。私たち金沢大学がん進展制御研究所も地震の被害を受け、一部で建物(天井や壁)の損壊などありましたが、幸いにも研究所の構成員は皆、無事が



確認されています。転倒や落下による研究機器の破損なども発生しましたが、研究活動への影響は限定的なものでした。これまで多くの国内外の研究者の方々から、お見舞いやご支援のお申し出などをいただきました。温かいお心遣いに対しまして心よりお礼を申し上げます。研究所一丸となって、共同研究拠点活動を通じたがん研究コミュニティの一層の発展に努めるとともに、被災地の復興に少しでも貢献できるよう取り組んで参りたいと決意を新たにしているところでございます。今後とも引き続き、ご支援ご協力を賜りますようよろしくお願い申し上げます。

さて、皆様にお伝えしたい研究所にとって嬉しいお知らせがあります。本研究所は令和5年度、学際領域展開ハブ形成プログラム(文部科学省 共同利用・共同研究システム形成事業)に採択され、『健康寿命の延伸に向けた集合知プラットフォームの形成』プロジェクトをスタートすることができました。本プロジェクトにご参画いただきました東北大学加齢医学研究所、大阪大学微生物病研究所、慶應義塾大学先端生命科学研究所の先生方、関係者の方々に厚くお礼申し上げます。

人生100年時代を迎えた現代において、健康寿命を延伸することは、個人の幸福や社会の持続可能性にとって大変重要な課題です。そのためには、単一の学術研究領域を極めるだけでは十分とは言えず、領域を超えた新しい学際領域の開拓が求められています。本プロジェクトでは、「がん」「老化」「炎症」「代謝」に関する研究に卓越した実績を有する研究所が集結し、研究者間の共同研究にとどまらない組織レベルの機動的な連携・協働を拡充することによって、学際研究領域「健康寿命科学」コンソーシアムを形成する計画です。それぞれの研究機関が従来対象としてきた研究分野や研究者コミュニティの枠を超え、国内外の様々な分野の研究者が参画可能なくハブを形成することによって、共同利用・共同研究活動を活性化させ、健康寿命の延伸に向けた<集合知>プラットフォームの構築を目指しています。この2月に、本プロジェクトの始動を祝ってキックオフシンポジウムを金沢で開催いたしました。連携する4つの研究所から講演者や共同研究者が参加し、最先端の「健康寿命科学」研究に関して活発な議論を交わすことができました。今回のシンポジウムが、様々な研究分野を専門とする研究者が交流を深めお互いの研究を理解し、新しい学際的融合研究をスタートする良い機会になることを願っています。

令和6年4月  
金沢大学がん進展制御研究所 所長  
鈴木 健之

文部科学省 共同利用・共同研究システム形成事業

学際領域展開ハブ形成プログラムに採択!

『事業名:健康寿命の延伸に向けた集合知プラットフォームの形成』

令和5年度に文部科学省より公募のありました、共同利用・共同研究システム形成事業 学際領域展開ハブ形成プログラムに本研究所が申請し、採択されました。

連携する4つの研究所は、「がん」「老化」「炎症」「代謝」研究に卓越した実績を有しており、それぞれの研究分野で共同研究を積極的に展開してきました。本事業では、これらの研究所が協働することによって、従来の研究領域や研究者コミュニティの枠を超えて、様々な学問分野の研究者が参画できる「ハブ」を形成し、新しい学際領域「健康寿命科学」を切り拓きます。学術研究の発展や国際連携の強化、健康寿命の延伸に向けた社会実装、健康社会の形成に貢献することを目指します。

卓越した実績を持つ研究所が連携し国際的研究ハブとして「健康寿命科学」を開拓  
研究ネットワークの事業プラットフォーム化により社会実装を推進

共同利用・共同研究活動を基盤とした国際的研究ハブ



【申請機関】 金沢大学がん進展制御研究所

【参画機関】 東北大学加齢医学研究所  
大阪大学微生物病研究所  
慶應義塾大学先端生命科学研究所



文部科学省  
共同利用・共同研究システム形成事業  
ホームページ  
[https://www.mext.go.jp/a\\_menu/kyoten/cure.html](https://www.mext.go.jp/a_menu/kyoten/cure.html)



金沢大学がん進展制御研究所  
学際領域展開ハブ形成プログラム  
ホームページ  
<https://ganken.cri.kanazawa-u.ac.jp/hub/>

# シンポジウム・研究会の開催レポート

## 学際領域展開ハブ形成プログラム

### 『健康寿命の延伸に向けた集合知プラットフォームの形成』

#### キックオフシンポジウム

2024年2月21日、本プログラムによる、キックオフシンポジウムが、ホテル金沢において盛大に開催されました。

この画期的なプログラムは、我が国が直面する超高齢社会問題の解決策として、健康寿命の延伸を目指し、異分野間の融合を促進することを目的としています。金沢大学がん進展制御研究所が申請機関となり、東北大学加齢医学研究所、大阪大学微生物病研究所、慶應義塾大学先端生命科学研究所が参画することで、各分野の専門機関が連携し、がん、老化、炎症、代謝といった研究領域を結びつけることで、新たな科学の地平を切り開くことを目的として、令和5年度から始まった事業となります(詳細は左ページ)。10年間の長期に渡るプロジェクトの初年度ということで、本事業の今後の飛躍的発展のための土台作りとして、『健康寿命の延伸に向けた集合知プラットフォームの形成』を中心テーマとしたキックオフシンポジウムとなりました。教職員や大学院生、さらには学部生も加えた79人が参加し、それぞれの発表に対して、活発な質疑応答や意見交換が行われ、本プログラムへの大きな期待を感じさせるものでした。

各研究所を代表する研究者7名の方々による講演ということで、『がん細胞とグリア細胞の相互作用』、『乳がんにおけるアミノ酸トランスポーターの役割』、『エピトランスクリプトームを介した加齢生物学の理解』、『細胞老

化と腸内細菌の関連』、『造血幹細胞の恒常性維持機構』、『血管性がん微小環境の研究』、『環境ストレス応答と硫黄代謝』に関する最新の研究成果を紹介していただきました。これらの研究は、がんの進行制御、老化メカニズムの解明、健康寿命の延伸、疾患治療法の開発に貢献する可能性を秘めており、各研究は生命科学の多様な領域にまたがる革新的なアプローチを用いた非常にエキサイティングな内容でした。がんを含む生活習慣病、老化、慢性炎症、代謝異常、遺伝、環境など様々な要因が複雑に絡み合って規定される『健康寿命科学』は、まさに21世紀を象徴する、領域を超えた連携・ハブ形成による学際領域の開拓が必要な研究分野であることを改めて実感された方も多くいらっしゃったと思います。

今回のシンポジウムは、これまで培ってきた研究所ネットワークをより強固なものにするとともに、健康寿命に大きな影響を与える身体の恒常性維持を理解するための、がんなどの加齢関連疾患や老化現象自体に対する医学生物学的な深い知識を集約した<集合知>のプラットフォームの形成の礎となる貴重な機会となりました。シンポジウムにご参加頂きました皆様、開催にご協力頂きました皆様方に、心より御礼申し上げます。

(文責:城村)

#### 開会あいさつ



中村 慎一 理事

#### 事業概要説明



鈴木 健之 所長

#### 発表者



金沢大学がん進展制御研究所  
平田 英周 准教授



慶應義塾大学先端生命科学研究所  
齊藤 康弘 特任准教授



東北大学加齢医学研究所  
魏 范研 教授



大阪大学微生物病研究所  
河本 新平 准教授



金沢大学がん進展制御研究所  
田所 優子 助教



大阪大学微生物病研究所  
村松 史隆 助教



東北大学加齢医学研究所  
本橋 ほづみ 教授



キックオフシンポジウムポスター

## 令和5年度共同利用・共同研究拠点研究成果報告会

2024年2月22日(木)、共同利用・共同研究拠点事業の一環として「令和5年度がん進展制御研究所 共同利用・共同研究拠点研究成果報告会」を開催しました。報告会は、今年度に当研究所との共同研究課題として採択された57研究課題の中から7課題の研究代表者7名(京都大学 Thumkeo Dean先生、京都産業大学 板野直樹先生、富山大学 廣瀬豊先生、富山大学 佐々木宗一郎先生、東京大学

大澤毅先生、京都府立医科大学 徳田深作先生、九州工業大学 青木俊介先生)による研究成果報告が行われました。報告会には、学内外の研究者並びに大学院生らが参加し、活発な質疑応答や意見交換が行われました。今回の成果報告会での交流が、今後のがん研究のさらなる発展につながることを期待されます。



活発な意見交換の様子



鈴木健之所長による閉会のご挨拶

# 第11回金沢大学がん進展制御研究所 －復旦大学上海がんセンタージョイントシンポジウム

2023年9月13日、金沢大学自然科学系図書館棟大会議室にて、第11回金沢大学がん進展制御研究所－復旦大学上海がんセンタージョイントシンポジウム (The 11th KUCRI-FUSCC Joint Symposium on Tumor Biology 2023、金沢国際がん生物学シンポジウム 主催:がん進展制御研究所、復旦大学上海がんセンター、金沢国際がん生物学研究会 共催:ナノ生命科学研究所、新学術創成研究機構、北信がんプロ)を開催いたしました。

前は復旦大学の主催によりZoomを用いてのリモート会議となりましたが、今回は、復旦大学上海がんセンター三教授が渡日され、コロナ禍後初めて、対面によるシンポジウム開催が実現しました。これは大変喜ばしいことでありました。

今年度のシンポジウムは臨床と基礎双方の研究者から話題を提供する場として企画しました。当研究所の基礎医学研究者2名がそれぞれ HGF 活性を持つ人工ペプチドの応用例、細胞老化の分子機序について、当学医学部附属病院消化器内科医師からは腸内環境と発がんの関係について、そして、復旦大学上海がんセンター三教授はそれぞれ、婦人科領域がん、大腸がんの画像(AI)診断、悪性黒色腫に

対する新しい治療薬の話がされました。臨床と基礎の視点からこれからのがん診断・治療・予防を俯瞰するこの上ない機会となりました。

当日は、研究所内外の教職員、大学院生等約100名が参加し、参加者からは活発な質疑応答や意見交換が行われ、両研究所の相互理解と更なる交流の活性化に寄与する有意義なシンポジウムとなりました。また翌日は、当所の分野主任と個別のディスカッションを行い、加えて、在がん研中国人学生と復旦大学上海がんセンター三教授の交流会を開催し、予定時間を遙かに超えて議論が白熱しました。

両研究所は、2009年より10年間にわたり、共同研究や人的交流を通じて、研究パートナーとして良好な関係を構築してきました。三教授は鈴木所長と会談し、今後さらなる共同研究を進展させ交流事業を拡大することを確認しました。

(文責:高橋)



金沢大学がん進展制御研究所  
復旦大学ジョイントシンポジウムポスター



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  
集合写真

# 定年退任のご挨拶

腫瘍制御研究分野 源 利成 教授

源利成教授は2024年3月末をもって、当研究所を定年でご退任されました。2001年7月に金沢大学教授に就任され、24年の長きにわたり、消化器がん・難治性がんを主な対象とし、それらの多様な分子細胞学的特性の解明を基に、がんの診断や治療法の開発研究を展開されるとともに、外科医として消化器がんの診療に携わりながら、若手研究者や臨床医の育成にも尽力されてきました。その永年にわたる功績に心より敬意と感謝を申し上げます。



## これまでといま、そしてこれから

2024年3月末が私の退職予定であることから、本誌への寄稿依頼が届きました。せっかくの機会なので、これまでといま、そしてこれからのことについて認(したた)めます。

私は順天堂大学医学部卒業後すぐに、本学大学院で病理学を修めました。その在籍中2年間の東京医科歯科大学難治疾患研究所への出向を経て、浸潤性乳管がんおよびまん型胃がんの硬性間質(腫瘍環境)の病態について病理学と生化学の融合研究を<sup>まとめ</sup>纏めました。学位研究後は2008年まで金沢大学がん研究所と附属病院(写真2/2001年10月に米泉町から金沢大学病院に統合)で消化器・腫瘍外科の修練と研究に従事しました。途中、国立がんセンター研究所と米国マントサイナイ医科大学に出向した期間のほかは、15年間に400人以上の患者さんを執刀する機会に恵まれました(写真1/中央が自分)。1998年春から現研究分野の併任を始めたので、2008年7月のがん研外科診療科の廃止までの10年間は外科、外科病理診断とがん研究の掛けもちでした。それ以降は現在まで、消化器がんや難治・希少がんの橋渡し研究に軸足を移し、大学病院がんセンターで診療を続けています。

外科の恩師(写真1/右から2人目:磨伊正義氏、故人)からは次のような教えを受けました。それは「手術は知識、技量、経験を遺憾なく発揮すべき場であり、外科医を志す医師がその習熟と向上に努力すべきことは言うまでもない。日常診療で外科医が患者さんを診察し、手術し、社会復帰

させるまでの一連の過程には、患者さんと医師との信頼関係が最も重要であり、単に手術を行うという技術的な面だけでなく、外科医としての情熱と人間性が要求される。」というものです。

また、研究が少し軌道に乗りかけた2005年頃、米国研究者や米国癌学会とトラブルがあったとき、国立がんセンターの恩師(故:杉村 隆氏)から、次のような手紙が届きました。

その内容は「国際的-international-ということは、各国の歴史、文化が確認されて成り立っている美名です。中性の水のようなものではなく、国際化という言葉は商売の駆け引きや民族の勢力争いのとき、最もしばしば使われます。パスツールが云った科学には国境がなくとも、科学者には国境がある、ということです。日本人は人が好いので、結局、西洋人に手玉にとられるのです。西洋にはない仕事を早くして、早く発表することが唯一無二の方策です。元気を出して、日本の科学のためにご健闘ください。」という、叱責と激励です。これまでの仕事とこれらの助言を踏まえ、臨床力と研究力に関する自身の考えを駄文にまとめました<sup>1)</sup>。ご関心があれば、私か十全医学会編集部、あるいは当研究所共同利用・共同研究拠点推進室に電子版別刷りをご請求ください。

人生のおよそ3分の2におよぶ期間、病理(学)、外科(学)、研究ともに大講座ではなく、一貫して小さなグループで活動してきました。それでも多くのかけがえのない仲間に出会い、いただいた公的・民間

の研究資金は9億円に迫ろうとしています<sup>2)</sup>。ありがたいことと、国民や仲間みなさんに感謝しながら、大学を離れてこれからどこでどうしようかと思案しています。

(寄稿:2024年2月)



写真1:筆者中央



写真2:旧金沢大学がん研究所附属病院 米泉町

1) 源 利成, 巻頭言:研究力と臨床力 Integrative biomedical research and clinical activity. 金沢大学十全医会誌 124 (2): 19, 2015. 別刷請求先: minamoto@staff.kanazawa-u.ac.jp kyoten@adm.kanazawa-u.ac.jp  
2) 金沢大学がん研腫瘍制御研究分野ホームページ: <http://ganken.cri.kanazawa-u.ac.jp/shuyoseigy/>



## 腫瘍動態制御研究分野 松本 邦夫 教授

松本邦夫教授は2024年3月末をもって、当研究所を定年でご退任されました。2007年に金沢大学教授、2021年当研究所所長、2022年に金沢大学副学長(産学連携・研究(総括))に就任され、17年にわたり本学の研究および教育に多大な貢献をされました。特に、研究においては肝細胞増殖因子(HGF)を中心に、卓越した研究成果を挙げるとともに、HGFの医薬品開発にも精力的に取り組んでこられました。永年にわたり多くのご功績を残されましたことに敬意を表しますとともに、本研究所の発展に貢献されたことに心より感謝申し上げます。



## がん進展制御研究所での切磋琢磨

私は2007年4月、がん進展制御研究所に着任し、本年3月に定年退職しました。がん進展制御研究所、学生時代の憧れの研究施設で、<sup>そつそつ</sup>錚々たる研究が発信されてきた研究所です。それゆえに、自身がその研究所で研究を進められることは誇りである一方、終始、大きな責任・使命を感じながら仕事をしてきました。

私はHGF(肝細胞増殖因子)の研究を中心に進めましたが、とりわけ専門の異なる研究者と研究を共にする経験は貴重でした。2013年、環状ペプチド創薬の世界を切り開かれた東京大学の菅裕明先生とのご縁をいただきました。化学合成による人工増殖因子創成(2015~2018年)、HGFを特異結合・阻害する環状ペプチドによるイメージング診断(2019~2023年)、環状ペプチドを基盤とするlasso-graft分子技術(菅先生と大阪大学の高木淳一先生が確立)によるMET活性化分子創成(2021~2023年)など、大興奮の結果が継続的に得られ、研究の飛躍につながりました。2015年、新設の新学術創成研究機構で仕事をする機会をいただきました。2017年、高速原子間力顕微鏡(AFM)による分子計測を中核とするナノ生命科学研究所(NanoLSI)がWPI拠点(世界トップレベル研究拠点プログラム)に認定され、同研究所のPIとして仕事をする機会にも恵まれました。私の専門は生化学です。タンパク質の発現・精製に習熟していましたので、高速AFMとの相性は抜群でした。HGFやMET受容体分子がリアルに動く様子が高速AFMで”見えた”時には、声を上げて興奮しました。高速AFMとの分野融合は飛躍を後押ししました。

私は、2001年にバイオベンチャーとしてクリングルファーマ株式会社を起業しました。実は倒産の危機が数回ありましたが、2019年に臨床試験の結果がオープンになり、同社は2020年、東証マザーズへの株式上場に至りました。脊髄損傷など、安全で有効な治療手段のない疾患に苦しむ患者さんに、HGFを有用な医薬品として役立たせるという宿願の達成に大きく近づきました。クリングルファーマ社で、夢を共有し、結束し、危機を乗り越えた同社の皆さん

の情熱の賜物です。

がん進展制御研究所での17年間は、まさに切磋琢磨の日々でした。一緒に研究を進めていただいた腫瘍動態制御研究分野のみなさん、研究所のスタッフの皆さん、事務のみなさんとも一緒に仕事をさせていただきました。皆様とご縁をいただけたことに感謝しています。ありがとうございます。



↑研究室メンバー  
(筆者一番左)

→  
研究室メンバー  
(筆者後列中央)



### 【経歴】

- 1981年 金沢大学理学部生物学科卒業
- 1986年 大阪大学理学研究科博士後期課程修了(理学博士)
- 1986年 大阪大学医学部皮膚科 助手
- 1990年 九州大学理学部 生物学教室 助手
- 1993年 大阪大学医学部バイオメディカルセンター助手
- 1996年 大阪大学医学系研究科 准教授
- 1998年 米国Brown大学Visiting Associate Professor(10ヶ月)
- 2007年 金沢大学がん進展制御研究所 教授
- 2017年 ナノ生命科学研究所 教授(併任)
- 2021年 金沢大学がん進展制御研究所 所長
- 2022年 金沢大学副学長(産学連携・研究(総括))

### 【受賞】

- 1991年 日本産業衛生皮膚協会研究奨励賞
- 2006年 Nature Medicine-AnGesMG BioMedical Award大賞
- 1997年 日本癌学会奨励賞
- 2014年 文部科学大臣表彰 科学技術賞
- 2002年 第3回バイオビジネスコンペJAPAN審査員特別賞
- 2022年 金沢市文化賞 など



# 研究の新しい展開 共同研究に支えられて

金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍動態制御研究分野

准教授 酒井 克也

子供の頃、蝉やとんぼ、蝶々を捕まえ、魚や動物の図鑑を眺めることが大好きでした。「学研の科学」シリーズに夢中になり、その影響からか大学進学時には科学者になりたいと考えていました。大学4年生の時、中内啓光先生に出会い、修士課程でお世話になった仲野徹先生の研究に触れる中で、血液幹細胞の自己複製と分化に興味を抱きました。その後バイエル薬品の研究所で創薬研究に携わりました。研究所の閉鎖に伴って、面白い基礎研究がしたいという思いがあり、大学に戻ることを考えていた時、研究室の面接でお会いしたのが松本邦夫先生で、大学に戻る決断を後押ししていただきました。現在は創薬に近い研究をしていますが、これが私の性に合っていたのかもしれません。

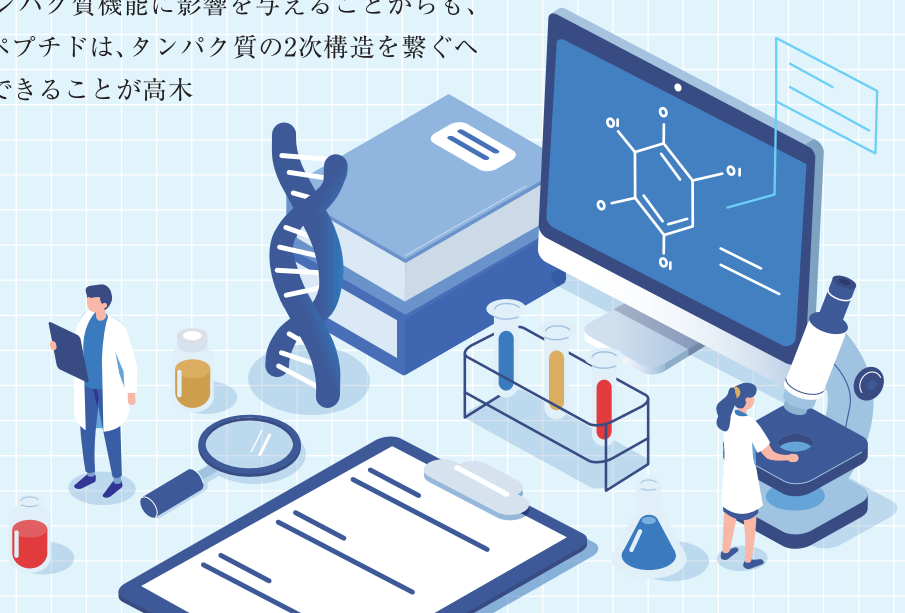
私たちは、肝臓の再生において重要な役割を果たす肝細胞増殖因子(Hepatocyte growth factor; HGF)とその受容体Metを研究しています。Met受容体は一回膜貫通型のチロシンキナーゼ受容体で、HGFによって2つのMet受容体が相互に近づき、それにより細胞内キナーゼドメインがリン酸化されて活性化します。Met受容体は肝細胞だけでなく、腎臓や他の上皮細胞、神経細胞の再生にも関与しており、これが様々な臓器や組織の再生を促進する可能性があります。たとえば、臨床試験ではHGFタンパク質の髄腔内投与が脊椎損傷の改善に成功し、医薬品としての開発が試みられています。

2013年に始まった菅裕明先生との共同研究は、Met受容体に高い親和性で結合する大環状ペプチドがHGFの結合を阻害する可能性を検討するためにスタートしたのですが、阻害活性が無いのならペプチドを2つ繋いだら受容体を活性化できないか？という発想から、思いがけずHGFと同等にMet受容体を活性化できることが分かりました<sup>1)</sup>。ペプチドがMet受容体を活性化する可能性や、HGFと同等の作用を示す可能性については、初めは考えていませんでした。

ペプチド合成は専門的で時間がかかるので、バイオロジストはケミストに頼る必要があります。一方、バイオロジストにとって組換えタンパク質にアミノ酸を追加することは容易ですが、余分なアミノ酸を組み込むことは難しいと報告されています。1つのアミノ酸の変異がタンパク質機能に影響を与えることから、これは理解できます。これに反して、大環状ペプチドは、タンパク質の2次構造を繋ぐヘアピン/ループ部位に機能を保ったまま移植できることが高木淳一先生らの研究で明らかになりました<sup>2)</sup>。

例えば、抗体のFc断片には大環状ペプチドを挿入できるループが複数存在します(図1左)。

Met受容体やPlexinB1受容体に結合する大環状ペプチドを特定のループに挿入して2つ提示することで、受容体を様々なレベルで活性化または阻害することが可能です(図1中央、右)<sup>3),4)</sup>。おそらく様々な配置で受容体の2量体を誘導できるためと考えら

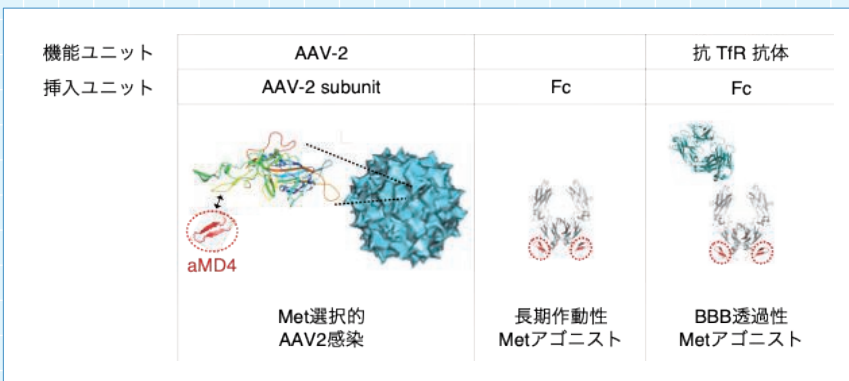




(図1)

抗体Fcの8箇所のループ(T1~B3)のいずれかに、Met受容体結合ペプチドaAMD4(15アミノ酸:赤)を挿入した。Fc分子は2量体であるため、1つのFc分子に対してペプチドが2つ提示される。AlphaFold 2による予測構造(中央)。Plexin受容体やMet受容体に結合する異なるペプチド配列をFcの様々なループ位置に挿入することで、受容体を様々なレベルで活性化または阻害するリガンド模倣体を作成した(右)。

れます。創薬の観点では、ペプチド挿入に使用したFcの血中半減期が長いことが重要です。この手法で作成した「HGF模倣体」は、単回投与で2週間ほど有効な血中濃度を維持でき、肝硬変などの慢性疾患の治療に有望であると期待しています(図2)<sup>4)</sup>。さらに、血液-脳関門(Blood-Brain Barrier: BBB)を通過する抗トランスフェリン受容体(TfR)抗体のFcループへのMet結合ペプチド挿入によって作成した「HGF模倣体」は、末梢単回投与によってBBBを通過して脳実質に到達します(図2)<sup>4)</sup>。この手法で作成した神経栄養因子模倣体は、中枢神経疾患の治療に役立つと期待されます。



(図2)

ペプチドを挿入するスキャフォールドタンパク質の選択によって、付加価値を持ったタンパク質を作成できる。2型アデノ随伴ウイルス(AAV-2)を構成するAAV-2の受容体結合ループをMet受容体結合ペプチドaAMD4に置換することで、広範な細胞への感染性をMet特異的に改変した。Fcや抗TfR抗体のFcにaAMD4を2つ提示することで、長期作動性MetアゴニストやBBB透過性Metアゴニストを作成した。

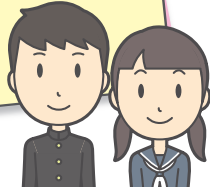
論文では膨大なデータが必要とされ、一人での研究はますます厳しいものになってきています。これまで研究室の皆様、そして共同研究者の知識やアイデア、情熱に支えられてきたことを感じています。これからも皆様と力を合わせて、新たな研究成果を生み出していければと考えています。



ここはどこ？ 旅行や美味しいものをいただくことが趣味

- 1) Ito, et al., Artificial human Met agonists based on macrocycle scaffolds. Nat Commun. 6, 6373 (2015)
- 2) Mihara, et al., Lasso-grafting of macrocyclic peptide pharmacophores yields multi-functional proteins. Nat Commun. 12, 1543 (2021)
- 3) Sugano-Nakamura, et al., De novo Fc-based receptor dimerizers differentially modulate PlexinB1 function. Structure 30, 1367-462 (2022)
- 4) Sakai, et al., Designing receptor agonists with enhanced pharmacokinetics by grafting macrocyclic peptides into fragment crystallizable regions. Nat Biomed Eng. 7, 164-176 (2023)

高校生へ向けて  
研究紹介

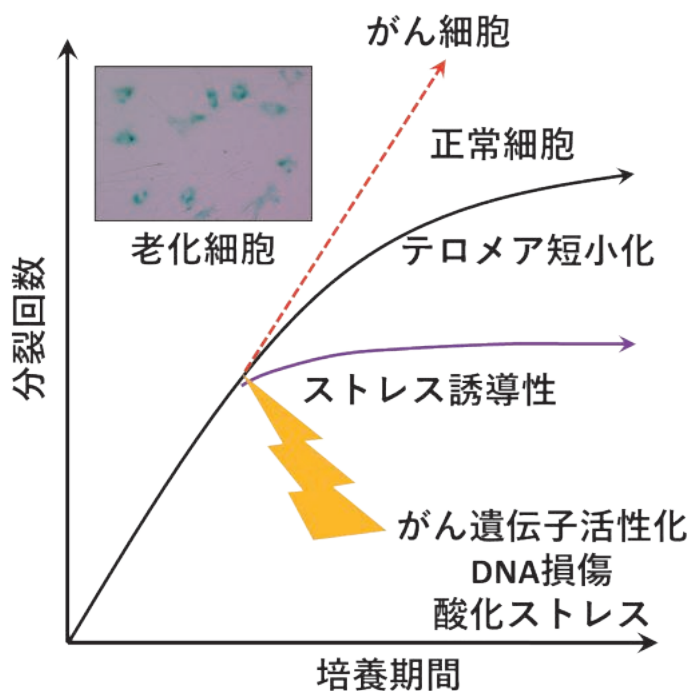


# 老化を科学的に 理解できる時代が 来ています！

がん・老化生物学研究分野 城村 由和

## 個体老化の主要因の一つである細胞老化とは？

私たちの研究室では、「細胞老化」という現象を研究しています。細胞老化とは、細胞が分裂する能力を失い、増えなくなる状態のことです。これは、人や動物が年を取るにつれて自然に起こるもので、細胞のDNAの端にある「テロメア」という部分が短くなるのが主な原因だと考えられています。しかし、最近の研究では、テロメアの短縮以外にも、様々なストレスが細胞老化を引き起こすことが分かってきました。細胞老化によって生じる「老化細胞」は、年を取ると体のいろいろな場所にたまりやすくなります(図1)。これらの細胞は、「SASP」と呼ばれる特別な物質をたくさん出し、それががんを含む加齢に関連する病気や個体老化の原因になるのではないかと考えられるようになってきました。

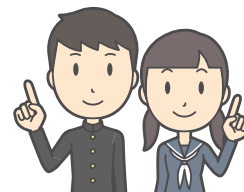


(図1)

### 細胞老化の概略

正常細胞が、テロメアの短小化や内因・外因性のストレスを受けると、がん細胞の元となる異常な細胞が増えることを防ぐために不可逆的な増殖停止を引き起こす現象を細胞老化と呼ぶ。

# 老化細胞を理解しコントロールすることができれば、 100歳を過ぎても健康に！

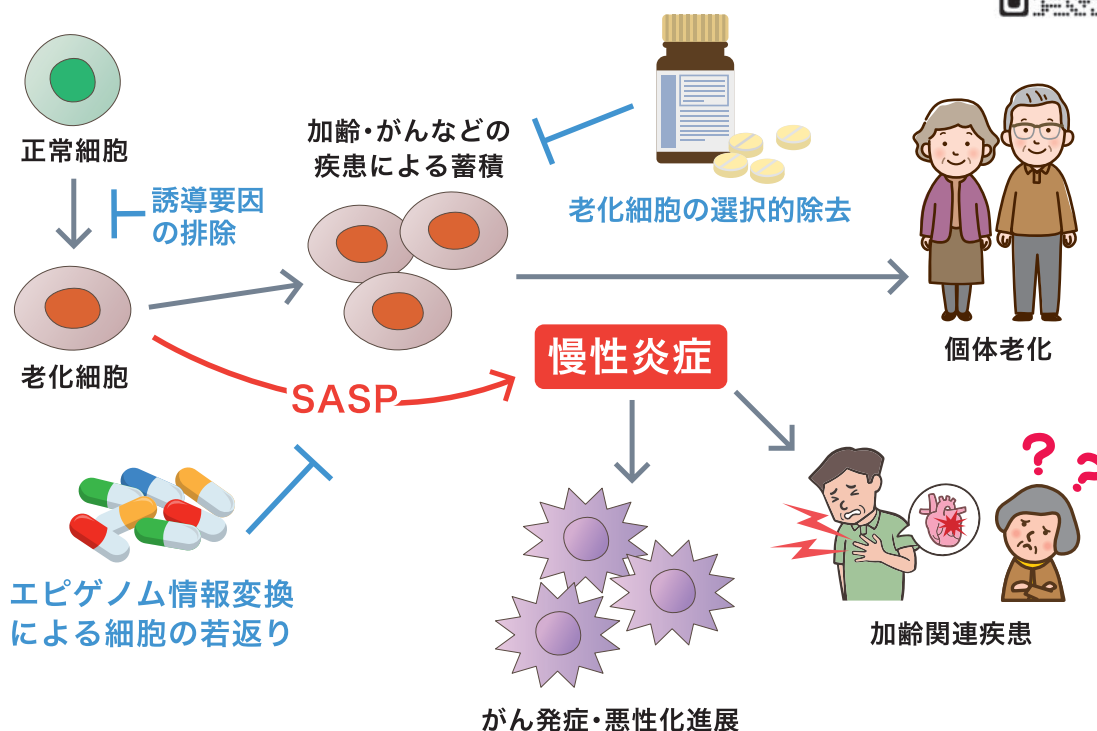


これまで老化細胞に関しては培養細胞を用いた研究が進められてきましたが、私たちの研究などにより、生体内の老化細胞を可視化したりコントロールすることが可能になってきました。その結果、老化細胞が、体のさまざまな機能に影響を与えていることが分かってきました。例えば、体のエネルギーを作る代謝、神経系、免疫系、血管などが、老化細胞の影響を受けてうまく機能しなくなることがあります。しかし、この現象の詳細はまだよく分かっていません。これらを明らかにするためには、エピゲノム（遺伝子の働きを調節する要素）、ナノ生命科学、生体の複数のシステムと一緒に研究するマルチオミクス、幹細胞生物学、代謝、免疫、病気の生物学といった、多くの分野の知識が必要です。私たちの目標は、老化の基本的な原理を明らかにすることです。さらに、老化細胞を取り除いたり、細胞の老化を遅らせるようにエピゲノムを変えるなど、健康な長寿を実現するための新しい方法を開発することにも取り組んでいます。細胞老化研究は生物学のいろいろな部分に関係していて、たくさんの知識、そして若い柔軟な頭脳が必要です。時には難しいこともありますが、新しい発見がたくさんあるので、研究者にとってはとても面白い分野です。もしこの「老化の研究」に興味がある学生や、将来研究者になりたいと考えている方がいれば、

ぜひ私たちの研究室に連絡してください。

研究室のホームページは ▶  
こちらです

<https://www.csb-kucri.com>



(図2) 細胞老化を標的とした先進的な健康寿命延伸法の創出

老化細胞の体内への蓄積を防いだり、蓄積した老化細胞を選択的に除去・若返らせることにより、がんを含めた様々な疾患や個体老化の予防・治療が可能になる。

# これまでに開催したセミナー / 業績など

## ■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
2023年10月2日	分子病態セミナー (研究分野セミナー)	しくじり先生 俺みたいになるな ～海外研究者編～	イェール大学 Yoshihisa Suzuki 先生
2023年11月6日	がん進展制御研究所 セミナー	腫瘍血管の炎症老化	北海道大学大学院歯学研究院 血管生物分子病理学教室 樋田京子 先生
2023年11月27日	異分野融合セミナー	健康寿命延伸を目指した化合物探索 ～アカデミア研究から応用への道筋～	Broad Institute of MIT and Harvard 博士研究員 Integrated Biosciences, Inc. 共同創業者 大森 徳貴 先生
2023年12月14日	異分野融合セミナー	核医学医薬品の開発へ向けて、アカデミアと win-win協業のありかた	ペプチドリーム株式会社チーフメディカルオフィサー PDRファーマ株式会社取締役 村上 雅人 先生
2024年1月25日	異分野融合セミナー	ネットモールド法による細胞ブロック作製、 そして畜産業と共存する培養肉技術	ティシューバイネット株式会社創業者CEO ダイバースファーム共同創業者CEO 大野 次郎 先生
2024年3月11日	第43回がん進展制御 研究所セミナー	研究分野における研究進捗状況の報告	当研究所各研究分野主任
2024年3月15日	がん進展制御研究所 セミナー	Targeting tumor microenvironment networks for innovation of novel therapeutic strategies.	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 病態生化学分野 渡部 徹郎 先生
2024年 3月18日～19日	SANTOプロジェクト・ 次世代北信がんプロ・ WPI国際セミナー	Overcoming drug resistance in lung cancer ～From single cell to bedside～ 肺がんの薬剤耐性克服研究～ 一細胞から臨床の最前線まで～	カリフォルニア大学サンフランシスコ校血液腫瘍内科 ・Trever Bivona 先生・真鍋 維志 先生・Daniel Lucas Kerr 先生 金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科/ナノ生命科学研究所 福田 康二 先生

## ■受賞 / 表彰

2023年9月20日	分子病態研究分野・新学術創成研究機構・竹内康人助教が、2023年度日本分子腫瘍マーカー研究会にて、乳がんのがん関連線維芽細胞由来の骨転移を促進するサイトカインについて発表し、学術奨励賞を受賞しました。
2023年10月6日	がん・老化生物学研究分野・新学術創成研究機構・中野泰博助教が、第18回生命医学研究所ネットワーク国際シンポジウムにて、急性肝障害時における老化細胞の動態について発表し、ベストポスター賞を受賞しました。

## ■論文・業績

掲載日	内 容
2023年 9月	腫瘍遺伝学研究分野・Sau Yee Kok特別研究員、大島正伸教授らによる、遺伝的および非遺伝的な大腸がん悪性化進展機構に関する総説がCancer Science誌に掲載されました。■タイトル: Genetic and nongenetic mechanisms for colorectal cancer evolution.
2023年 9月	遺伝子染色体構築研究分野・倉吉健太博士研究員、上野将也助教、平尾敦教授らの、FOXO阻害による骨髄性白血病分化誘導療法に関する研究成果がCell Death & Disease誌に掲載されました。■タイトル: Targeting cis-regulatory elements of FOXO family is a novel therapeutic strategy for induction of leukemia cell differentiation.
2023年 10月	腫瘍動態制御研究分野の酒井克也准教授、松本邦夫教授と大阪大学今村龍特任准教授らによる、自然免疫応答におけるMET受容体の役割に関する研究成果がProceeding of National Academy of Sciencesに掲載されました。■タイトル: Met receptor is essential for MAVS-mediated antiviral innate immunity in epithelial cells independent of its kinase activity.
2023年 11月	分子病態研究分野・後藤典子教授らの論文がJournal of Clinical Investigationに掲載されました。■タイトル: FXYD3 functionally demarcates an ancestral breast cancer stem cell subpopulation with features of drug-tolerant persisters.
2024年 1月	腫瘍細胞生物学研究分野・石橋公二朗助教、平田英周准教授らの研究グループの成果がDevelopmental Cell誌に掲載されました。■タイトル: Astrocyte-induced mGluR1 activates human lung cancer brain metastasis via glutamate-dependent stabilization of EGFR.
2024年 1月	腫瘍遺伝学研究分野・Dong Wang特任助教、大島正伸教授らの、腸管腫瘍の悪性化誘導によるTGF-βシグナルとp53変異の相互作用に関する研究成果がCancer Research誌に掲載され、オルガノイド免疫染色写真が表紙を飾りました。■タイトル: Gain-of-function p53 mutation acts as a genetic switch for TGFβ signaling-induced epithelial-to-mesenchymal transition in intestinal tumors.

## ■共同研究成果

掲載日	内 容
2023年 8月	サンパウロ大学・藤田アンドレ教授と分子病態研究分野・後藤典子教授らの共同研究による、肺がん予後解析の新たな手法の論文がJournal of Bioinformatics and Computational Biologyに掲載されました。■タイトル: A model-based clustering algorithm with covariates adjustment and its application to lung cancer stratification.
2023年 8月	医薬保健研究域・薬学系の荒川大准教授、玉井郁己教授と遺伝子染色体構築研究分野・平尾敦教授らの共同研究による、医薬品の胆汁中移行性評価を可能にする肝細胞培養系開発に関する研究成果がCommunications Biology誌に掲載されました。■タイトル: Induction of open-form bile canaliculus formation by hepatocytes for evaluation of biliary drug excretion.
2023年 9月	九州工業大学・青木俊介教授と腫瘍動態制御研究分野・松本邦夫教授らの共同研究による、計算科学手法を用いたHGFR阻害分子同定に関わる研究成果がChemistrySelect誌に掲載されました。■タイトル: Computer-assisted identification of inhibitor with novel pharmacophore targeting first kringle domain of hepatocyte growth factor.
2023年 9月	San Raffaele Scientific Institute(イタリア)のMario Squadrino博士、Thomas Kerzel博士と腫瘍遺伝学研究分野・大島正伸教授らの共同研究による、大腸がん肝転移の微小環境と標的とした遺伝子治療法開発に関する研究成果がCancer Cell誌に掲載されました。■タイトル: In vivo macrophage engineering reshapes the tumor microenvironment leading to eradication of liver metastasis.
2023年 10月	福島県立医科大学・西田満教授と腫瘍動態制御研究分野・松本邦夫教授らの共同研究による肺がん悪性化におけるRor1の役割に関する研究成果がJournal of Biological Chemistry誌に掲載されました。■タイトル: Rho family small GTPase Rif regulates Wnt5a-Ror1-Dvl2 signaling and promotes lung adenocarcinoma progression.
2023年 10月	九州大学別府病院・三森功士教授と腫瘍遺伝学研究分野・大島正伸教授らの共同研究による、マイクロサテライト不安定性型大腸がんにおける免疫回避機構に関する研究成果がBritish Journal of Cancer誌に掲載されました。■タイトル: Subclonal accumulation of immune escape mechanisms in microsatellite instability-high colorectal cancer.
2023年 11月	理工研究域・黒田浩介准教授と腫瘍細胞生物学研究分野・平田英周准教授らの共同研究グループの成果がCommunications chemistry誌に掲載されました。■タイトル: Cell-compatible isotonic freezing media enabled by thermo-responsive osmolyte-adsorption/exclusion polymer matrices.
2023年 12月	関西医科大学・坂本毅治教授と分子病態研究分野・後藤典子教授らの共同研究による、トリプルネガティブ乳がんにおいてMint3が薬剤耐性に関わるメカニズムに関する論文がCell Death and Disease誌に掲載されました。■タイトル: Mint3-depletion-induced energy stress sensitizes triple-negative breast cancer to chemotherapy via HSF1 inactivation.
2024年 1月	京都産業大学・板野直樹教授と分子病態研究分野・後藤典子教授らの共同研究による、進行性乳がんにおけるヘキササミン合成経路とその下流シグナルが抗がん剤抵抗性に中心的な役割を果たすことを報告した論文がCell Death and Disease誌に掲載されました。■タイトル: Tolerable glycometabolic stress boosts cancer cell resilience through altered N-glycosylation and Notch signaling activation.
2024年 1月	大阪大学・石井秀始教授と分子病態研究分野・後藤典子教授らの共同研究による、ニューロピリンと膵臓がんの関わりに関するレビューがOncology Lettersに掲載されました。■タイトル: Revealing neurophilin expression patterns in pancreatic cancer: From single-cell to therapeutic opportunities (Review)
2024年 1月	国立がん研究センター・武田はな研究員と腫瘍遺伝学研究分野大島正伸教授らの共同研究による、トランスポゾンとオルガノイドを用いた新規悪性化関連遺伝子の発見に関する研究成果がCancer Gene Therapy誌に掲載されました。■タイトル: Sleeping beauty transposon mutagenesis in mouse intestinal organoids identifies genes involved in tumor progression and metastasis.
2024年 1月	沖縄科学技術大学院大学・河野恵子准教授とがん・老化生物学研究分野・城村由和教授らの共同研究による、細胞膜障害により誘導される細胞老化に関する論文がNature Aging誌にアクセプトされました。■タイトル: Plasma membrane damage limits replicative lifespan in yeast and induces premature senescence in human fibroblasts.

日本の運命を変えた大戦、長篠・設楽原の戦い

◀長篠城の御朱印



長篠城跡

長篠城は、徳川家に仕えていた菅沼元成が1508年築城し、代々菅沼一族が城主を務めていましたが、1573年元成の玄孫(孫の孫)である正貞の代に武田軍により攻められ、落城し、武田家に仕えることになりました。しかし、同年武田信玄が急死すると徳川家康は長篠城を攻め、奪還に成功し、これにより正貞は城をあげ渡すことになりました。

亀山城を本拠とする奥平定能とその息子の奥平貞昌(後の信昌:長篠の戦いでの武功を讃えられ織田信長より「信」の一字を与えられた)は元々は徳川方についていましたが、武田方とも内通していました。1570年同盟を結んでいた奥三河の遠山氏が徳川方として武田軍と戦っていましたが(上村合戦)、遠山勢が惨敗すると、奥平定能は武田方に寝返りました。しかし、武田信玄が急死したことを知った家康は、娘の亀姫を貞昌に嫁がせることを条件に、武田から離反し徳川の家臣となることを承諾させました。徳川について貞昌は奥三河の守護を任せられ、篠城の城主となりました。

天正3年5月(1575年7月)、武田勝頼は、1万5,000の兵を率いて離反した貞昌が守る長篠城を攻めました。いわゆる長篠の戦いのはじまりです。武田軍に包囲された奥平勢は籠城を余儀なくされ、援軍を要請するため徳川家康の居城、岡崎城に家臣の鳥居強右衛門(とりいすねえもん)を使者として送りました。天正3年5月14日の夜、強右衛門は

長篠城下を流れる寒狭川を潜り、武田軍の包囲網を無事抜け出て、60km以上を走破し、翌日の午後、岡崎城に到着します。織田・徳川連合軍が長篠城の救済に来ることを知った強右衛門はこれを告げるため長篠城に引き返すのですが、長篠城の対岸の村で武田軍に捕まってしまいます。NHKの大河ドラマ『どうする家康』でも放映されたように、強右衛門は、武田勝頼から長篠城に向かって援軍は来ないことを告げよと命ぜられますが、強右衛門は数日で織田・徳川連合軍が到着するから持ち堪えるように叫びました。これ

により勝頼の怒りを持った強右衛門は梁(はりつけ)られ、槍で刺され処刑されてしまいます。



長篠城跡から見る梁(はりつけ)の場所

戦国時代、長篠は、愛知から静岡北部、山梨、長野へと通ずる交通の要衝であったことから、長篠城は戦略上の重要拠点として、今川、武田、徳川の間で争奪戦が繰り返されてきました。戦国時代最強の軍勢を率いる武田氏を滅亡へと導くことになった長篠の戦いでの勝利は、織田信長を天下人へとまた一歩近づけることになりました。



▲長篠・設楽原の戦いの戦死者が葬られた信玄塚

◀設楽原歴史記念館の屋上から眺める古戦場の馬防柵(ばぼうさく)



設楽原歴史記念館の御朱印



石碑の案内図



鳥居強右衛門の墓



鳥居強右衛門 磔死(たくし)の碑



長篠・設楽原決戦場跡



設楽原に再現された馬防柵(ばぼうさく)



長篠・設楽原合戦屏風絵図

## 編集後記

2024年の年明けと共に、県内は大地震に見舞われました。お見舞いやご心配をいただきました皆様に、お礼を申し上げます。当研究所は一部で機器の損壊等があったものの大きな影響はなく、被害が大きい能登を思うと、心が痛みます。

私の父は能登で一人暮らしをしています。普段から実家に見守りカメラを設置し、エアコンなどを私のスマホから操作できるようにしていたため、地震当日、家自体は無事で電気通信が絶たれていないことは、離れた地から確認できたのですが、父の安否がわからなかったため、大変不安な時間を過ごしました。翌朝、利用している介護事業所の方から連絡があり、父は地震後、事業所のスタッフに避難誘導してもらい、怪我もなく無事に避難所で過ごしていることがわかりました。介護事業所の方々には本当に感謝しかありません。父は数日間を避難所で過ごし、断水中の自宅へ戻りました。IoT家電の登場で便利な世の中になったものの、ネット環境が整った状況下でのこと。家族が会える手段、人との繋がりは大切に整えておこうと改めて思いました。

地震後は全国から警察、医療チーム、自衛隊の車列が能登へ入っていく様子を見ました。本当にありがたく、胸が熱くなりました。能登の復興にはまだ時間はかかると思いますが、必ず平穏な日常が戻ることを信じて、私が出来ることを精一杯やったいこうと思います。(kwi)



金沢大学基金  
Kanazawa University Foundation

# 金沢大学被災学生・施設支援等基金への ご協力をお願い

令和6年能登半島地震により被災した学生に対する支援、および被害を受けた教育・研究施設の復旧のため基金を立ち上げました。立ち上げ以来、多くの皆さまから御支援を賜り、誠にありがとうございます。地震による影響を受けた多くの学生が学びを継続するため、また、安心・安全な教育研究環境を整備するため、皆さまからのご協力を心よりお願い申し上げます。

## 本基金の用途

- 1 家計急変に関する緊急学生支援金
- 2 環日本海域環境研究センター 臨海実験施設(能登町小木地区)の復旧経費
- 3 理工学域 能登海洋水産センター(能登町越坂地区)の復旧経費
- 4 その他、被災した本学の施設・設備の復旧経費、被災地域の復旧にかかるプロジェクト経費



■問い合わせ先: 金沢大学基金・学友支援室(076-264-5075)

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) FAX076-234-4527  
URL <http://ganken.cri.kanazawa-u.ac.jp/>