

KANAZAWA-UNIVERSITY CANCER RESEARCH INSTITUTE



金沢大学
がん進展制御研究所
概要
2024



金沢大学
KANAZAWA
UNIVERSITY



Cancer
Research
Institute
Kanazawa University

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 |
| がん・老化生物学研究分野 Division of Cancer and Senescence Biology | 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 |
| 免疫環境ダイナミクス研究分野 Division of Immune Environment Dynamics | 20 |
| がん分子標的探索プログラム Cancer Molecular Target Exploration Program | 22 |
| 腫瘍制御研究分野 Division of Translational and Clinical Oncology | 23 |
| 機能ゲノミクス研究分野 Division of Functional Genomics | 24 |
| がん分子標的医療開発プログラム Cancer Therapeutics Development Program | 26 |
| 腫瘍内科研究分野 Division of Medical Oncology | 27 |
| 中央実験施設 Central Research Resource Branch | 28~31 |
| 人材育成プログラム Creative Human Resources Development Program | 32 |
| 上皮可塑性・炎症ユニット (PI) Inflammation and Epithelial Plasticity | 33 |
| がん-免疫系相互作用ユニット Cancer-Immune System Interactions | 33 |
| がん幹細胞環境制御ユニット (若手PI) Microenvironment Regulation in Cancer Stem Cells | 34 |
| 老化細胞動態解析ユニット (若手PI) Senescent Cell Dynamics Unit | 34 |

基礎統計 Foundation Statistics

| | |
|---|----|
| 決算額 (運営費交付金) 等 | 36 |
| 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 | 37 |
| 交流協定校 Partner Universities and Faculties | 37 |

各種シンポジウム開催状況 Research Activities 38~43

| | |
|----------------------------|----|
| 所在地 Campus Locations | 44 |
|----------------------------|----|

はじめに Preface



本研究所は、国立大学附置研究所の中で唯一の「がん研究」に特化した研究所として、1967年に設置されました。以来、「がんに関する学理及びその応用の研究」に焦点をあて、がんの本態解明を目指す基礎研究とそれを応用した臨床研究を一体的に推進してきました。私たちの使命は、研究成果を先進的な診断・治療技術の開発に活かし、がんを克服し、健康長寿社会の実現に貢献することです。

がんは、現代社会において最も深刻な健康上の問題のひとつであり、多くの方々がこの病気に苦しんでいます。特に、遠隔臓器への転移や薬剤耐性による再発などのがんの悪性進展が生存率の低下と密接に関連しています。従って、これらの問題を理解し制御することが、がんの克服に不可欠です。近年、ゲノム解析やデータサイエンスの進展により、がんに関連する遺伝子変異や遺伝子制御異常の多くが解明され、治療薬の適切な選択によるがんの個別化医療に大変役立っています。しかし、がんの悪性進展の分子メカニズムについては未解決の問題が残されています。私たちは、悪性進展を深く理解するために、「がん幹細胞」、「がん微小環境」、「先進がんモデル」、「分子治療標的」といった分野に注目して研究組織を編成し、新しい視点からのがん研究に取り組んでいます。最近、異分野や革新的技術との連携・融合研究による研究の高度化及び多様化にも力を注いでいます。こうした体制や連携を介して、がんの転移・薬剤耐性の本態解明を目指す取り組みを充実させ、革新的な基礎研究成果を積み上げて研究力をさらに強化したいと考えています。また、基礎研究からのシーズ創出を通じて、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積極的に展開し、新たながん診断・治療法の開発を通して社会に貢献することを目指しています。

本研究所は、文部科学省から「がんの転移と薬剤耐性に関する先導的共同研究拠点」としての認定を継続して受けています。国内外の優れたがん研究者との先進的な共同研究を実施するとともに、がん研究コミュニティのネットワーク形成にも注力しています。また、DUKE-NUSシンガポール、中国復旦大学、インペリアル・カレッジ・ロンドンなど世界的に有名な大学・研究所との交流により、国際化を促進しています。所内には、外国人教員が複数所属し、海外からの留学生の受け入れも積極的に進めており、卓越した研究力と創造性を備えた国際的に活躍できる人材の育成にも取り組んでいます。また、2023年からは、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」による支援を受け、「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」プロジェクトを開始しました。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とともに、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」ハブを構築し、研究成果を社会実装につなげる活動を推進しています。

今後とも、本研究所は、中核的な研究拠点として、研究コミュニティの発展に寄与するべく活動を推進して参ります。本研究所の研究活動や共同研究拠点活動に対しまして、皆様の一層のご理解とご支援を賜ることが出来たら幸いです。どうぞよろしくお願い申し上げます。

金沢大学がん進展制御研究所長 鈴木 健之

The Kanazawa University Cancer Research Institute (KU-CRI) was established in 1967 as the only institute solely dedicated to cancer research among the Research Institutes and Centers of Japan National Universities. Over the years, our institute has made numerous pioneering contributions to the fields of basic and clinical cancer research. Our mission is to play a role in establishing a healthy and long-lived society by overcoming cancer through the integration of research findings with the advancement of sophisticated diagnostic and therapeutic technologies.

Cancer represents a significant health challenge in modern society, affecting numerous individuals. In particular, the malignant progression of cancer, such as distant metastasis and recurrence due to drug resistance, is closely related to the decrease in survival rate. Consequently, understanding and controlling these aspects is considered essential for surmounting cancer. Recent advancements in genome research and data science have furnished a comprehensive repository of gene mutations and abnormalities in gene expression associated with cancer, greatly facilitating personalized treatment by enabling the selection of appropriate therapeutic drugs. Nevertheless, deciphering the molecular mechanisms underlying malignant progression remains an unresolved challenge. To achieve a more profound comprehension of cancer progression, we have arranged our research organization to focus on the areas of “cancer stem cells,” “cancer microenvironment,” “advanced cancer models,” and “molecular therapeutic targets,” and are engaged in cancer research from novel perspectives. Recently, our focus has extended to integrative research, spanning interdisciplinary fields and innovative technologies, to broaden and enhance our research scope. By means of these organizations and collaborations, we aspire to enrich our efforts to clarify the mechanism of cancer metastasis and drug resistance, accumulate innovative basic research achievements, and reinforce our scientific proficiency. In addition, we actively pursue translational research such as drug discovery and clinical trials based on our basic research, with the objective of ushering in a new era of cancer treatment that aims for the complete eradication of malignant diseases.

KU-CRI has been designated by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) as a Joint Usage/Research Center on “Metastasis and Drug Resistance”. We are devoted to conducting advanced collaborative research with distinguished cancer researchers both domestically and internationally, as well as fostering networking within the cancer research community. Our institute comprises foreign faculty members and actively enrolls foreign students from overseas, with the mission of cultivating globally engaged professional scientists with outstanding research skills and creativity. Additionally, starting in 2023, the “Establishing a collaborative intelligence platform towards extending healthy life expectancy” project was launched with support from the “MEXT Promotion of Development of a Joint Usage/Research System Project: Coalition of Universities for Research Excellence Program (CURE)”. Collaborating with IDAC of Tohoku University, RIMD of Osaka University, and IAB of Keio University, we are establishing an interdisciplinary research hub, “Healthy Life Span Science,” and promoting endeavors to bridge research outcomes with societal implementation by enhancing flexible collaboration and cooperation on an organizational level extending beyond researcher partnerships. KU-CRI will continue to promote the activities as a core research center to contribute to the future development of the cancer research community. We would be deeply grateful for your continued understanding and support towards our activities.

Takeshi Suzuki
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. 1～2023. 3. 31 | 松 本 邦 夫 | " | MATSUMOTO, Kunio | " |
| 2023. 4. 1～ | 鈴 木 健 之 | " | SUZUKI, Takeshi | " |

■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 |

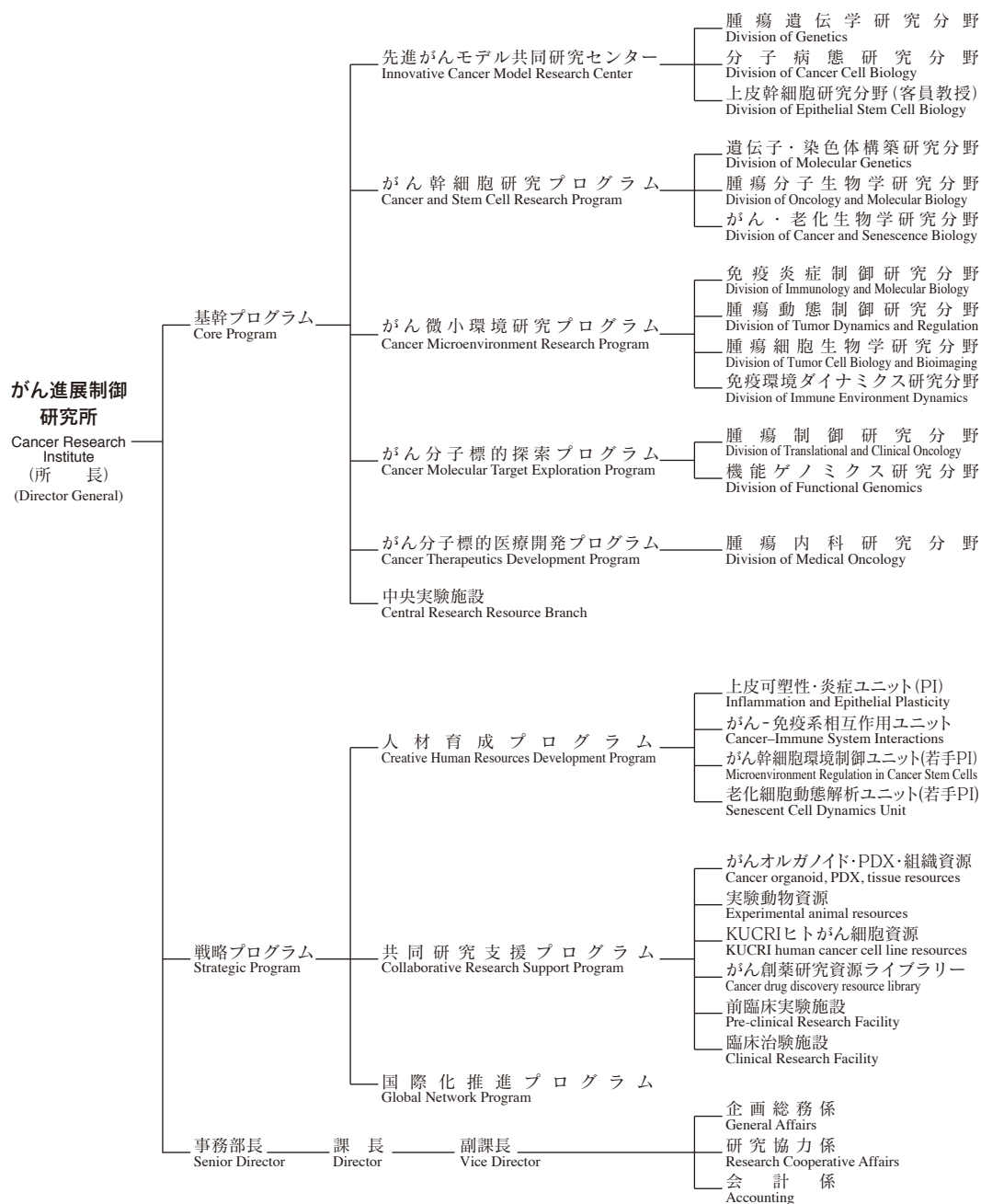
■附属分子標的がん医療研究開発センター長 Molecular and Cellular Targeting Translational Oncology Center

| | | |
|------------------------|-------|---------------------|
| 2006. 4. 1～2010. 3. 31 | 源 利 成 | MINAMOTO, Toshinari |
|------------------------|-------|---------------------|

■名誉教授 Professor Emeritus

| | | | | | |
|---------|---------|---------|---------------------|---------------------|------------------|
| 高 橋 守 信 | 村 上 清 史 | 松 本 邦 夫 | TAKAHASHI, Morinobu | MURAKAMI, Seishi | MATSUMOTO, Kunio |
| 原 田 文 夫 | 山 本 健 一 | | HARADA, Fumio | YAMAMOTO, Ken-ichi | |
| 佐 藤 博 | 向 田 直 史 | | SATO, Hiroshi | MUKAIDA, Naofumi | |
| 善 岡 克 次 | 源 利 成 | | YOSHIOKA, Katsuji | MINAMOTO, Toshinari | |

機 構 Organization



職 員 数 Number of Staff

令和6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 |
|-------------------|-----------------------------|------------------|-----------------------------|------------|--------------------|--------------------|
| 8 | 10 | 0 | 14 | 32 | 3 | 35 |

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

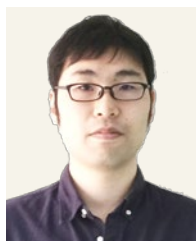
WANG Dong (ナノ研籍)
Assistant Professor
WANG, Dong

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



教授 後藤 典子

Professor
GOTOH, Noriko



助教 竹内 康人

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



助教 本宮 綱記

Assistant Professor
HONGU, Tsunaki

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



客員教授
NICHOLAS, Barker
Visiting Professor



准教授 村上 和弘

Associate 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、大腸がん、胆管・膵臓がんなどの消化器がんの発生および悪性化に関して、ゲノム変異と宿主反応の相互作用に着目しながらメカニズム解明を目指して、新規マウスモデルやオルガノイドを樹立し、移植による転移モデルなどを用いて以下の研究プロジェクトを推進しています。

【RNF43 変異による Wnt 依存の大腸がん発生】

ヒト大腸がん原発巣から樹立したオルガノイドのゲノム解析により、*RNF43* 変異型オルガノイドは Wnt リガンド依存的に生存・増殖することを明らかにした。また、PDX モデルを用いた研究により、*RNF43* 変異大腸がんに対して、Wnt リガンド阻害薬に治療効果がある事を示しました (Yamamoto D, et al, *J Pathol*, 2022)。

【ネガティブ選択による悪性がん細胞集団の進化】

ドライバー変異を蓄積した転移性腸管がん由来オルガノイド (AKTP) を用いて、がん細胞の多様性を、サブクローニングにより解析した結果、転移能を消失する細胞集団が一定頻度で出現し、それらが集団から排除される可能性があることを明らかにしました。 (Morita A, et al, *Cancer Sci*, 2023)。

【Kras/p53 変異と TGFβ シグナルによる悪性化機構】

マウス腸管腫瘍由来オルガノイドを用いた解析により、Kras G12D と p53 R270H の双方に変異を持った腫瘍細胞は、TGFβ ファミリーのアクチビンによる刺激を受けると、EMT を起こしクラスターを形成して原発巣から遊離し、細胞外基質に浸潤することを観察しました。 (Wang D, et al, *Cancer Res* 2024)。

Aims and Major projects

Accumulating evidence has indicated that genetic alterations as well as tumor microenvironment play a key role in cancer development and malignant progression. To examine the underlying mechanisms, we have constructed novel mouse and organoid models for gastrointestinal tumors and performed following projects.

【RNF43 mutations and Wnt-dependent colon cancer】

We established human colon cancer-derived organoids, and found that *RNF43* mutant organoids proliferated in a Wnt ligand dependent manner. We further identified that treatment of PDX model with Wnt ligand inhibitor significantly suppressed tumorigenesis of *RNF43* mutant cells, which may contribute to therapeutic strategy. (Yamamoto D, et al, *J Pathol*, 2022)

【Cancer evolution by negative selection mechanism】

AKTP organoids carrying four driver mutations in *Apc*, *Kras*, *Tgfr2* and *Trp53* were established from mouse metastatic intestinal tumors. We found that about 30% of AKTP cells lost metastatic ability and eliminated from the tumor population by negative selection. (Morita A, et al, *Cancer Sci*, 2023)

【Cancer progression by Kras/p53 mutation and TGFβ】

Using mouse intestinal tumor-derived organoids, we found that organoids carrying Kras G12D and p53 R270H mutations are released from the primary tumors forming clusters upon TGFβ family cytokine activin treatment, which may be an initial step for malignant progression of colon cancer. (Wang D, et al, *Cancer Res*, 2024)

図1 ■ 転移性消失がん細胞のネガティブ選択機構

転移性の AKTP 細胞を構成する細胞集団の約 30% で転移性を消失していることが、イメージング解析により認められた。これらの細胞は、体内の腫瘍組織からネガティブ選択機構により排除されているようだ。 (Morita A, et al, *Cancer Sci*, 2023 より引用)

In vivo imaging analysis indicated that approximately 30% of subclones of metastatic AKTP tumor cells lose metastatic ability. Such tumor cells are continuously eliminated by negative selection from the tumor tissues. (modified from Morita A, et al, *Cancer Sci*, 2023)

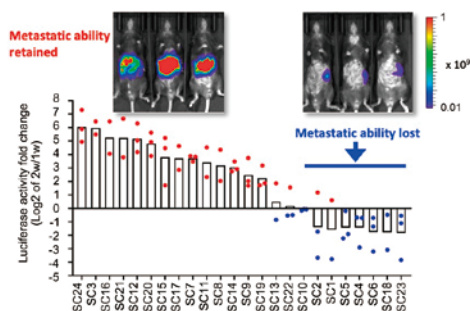
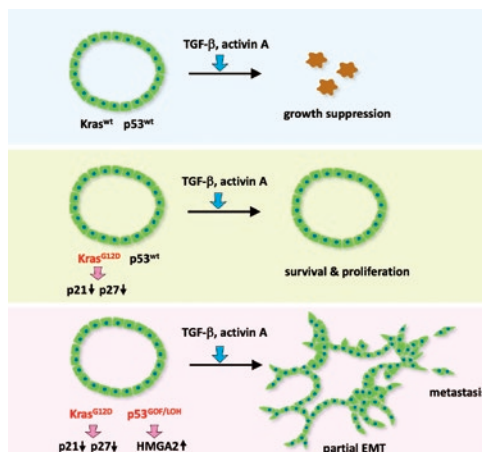


図2 ■ Kras/p53変異とTGFシグナルによる悪性化進展

Kras/p53 野生型の腫瘍細胞は TGF/activin により増殖抑制する (図上), Kras 変異により抵抗性を示す (図中)。さらに p53 に変異が入ると、TGF/activin 刺激により EMT を起こし、クラスターを形成して原発巣から遊離、浸潤する。 (Wang D, et al, *Cancer Res*, 2024 より引用)

Kras/p53 wild-type tumor cells show growth suppression upon TGF/activin stimulation (top), which is suppressed by Kras mutation (middle). Additional p53 mutation causes partial EMT and metastasis upon TGF/activin signaling. (Wang D, et al, *Cancer Res*, 2024)



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、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9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. 癌特異的なミトコンドリア内の代謝経路の解析
セリンから1炭素を転移させる「1炭素代謝経路」が、癌細胞特異的に活性化している。私どもは、この1炭素が、DNAやRNAをde novoで合成するために使われるばかりでなく、癌幹細胞の維持にも重要であることを見出している。また、創薬標的としても注目している。
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。

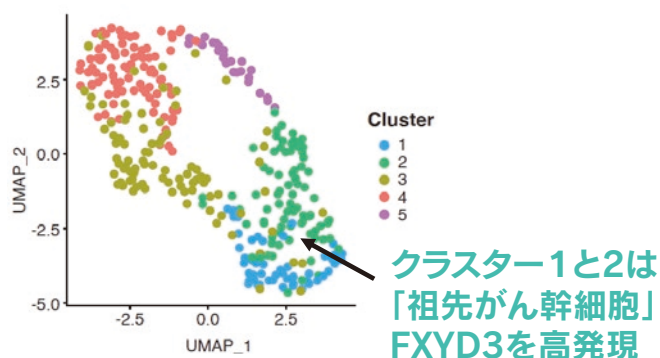
Our major research interest is to elucidate the molecular mechanisms regulating cancer cells, stem cells and cancer stem cells. Our team has two important research directions: One is to clarify the basic principles underlying biology and the other is to apply the knowledge extracted from the basic principles 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. Analysis of mitochondrial metabolic pathways in cancer cells
"One carbon metabolism" in which one carbon derived from serine is activated specifically in cancer cells. We have found that the one carbon metabolism is not only used for de novo synthesis of DNAs or RNAs but also for maintenance of cancer stem cells. Furthermore, these enzymes are promising molecular targets for cancer therapy.
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

乳がん組織内のがん幹細胞集団は、膜タンパク質のニューロピリン 1 (NRP1) もしくは Insulin-like growth factor 受容体 1(IGFR1) を用いて濃縮できる。この方法を用いてがん幹細胞を濃縮したのち、シングルセル RNA シークエンスを行ったところ、5つのクラスター(集団)に分かれた。クラスター1 および2 に分類されたがん幹細胞は、乳がんの発生源地とされる乳腺前駆細胞とよく似た性質を示していたため、「祖先がん幹細胞」と名づけた(図)。この祖先がん幹細胞は膜タンパク質 FXYD3 に対する抗体を用いて取り出すことができ、抗がん剤に対して最も治療抵抗性を示す Drug tolerant persisters (DTPs) である。FXYD3 は、細胞膜上にある Na-K ポンプの機能を保護する。Na-K ポンプ阻害剤である強心配糖体は、祖先がん幹細胞である DTPs を死滅させられる。古くから心不全に用いられてきた強心配糖体が、乳がん再発を防げることが示された。

Cancer stem cell (CSC) populations within breast cancer tissue can be enriched using antibodies against membrane proteins neuropilin 1 (NRP1) or insulin-like growth factor receptor 1 (IGFR1). Following this enrichment, single-cell RNA sequencing was conducted, resulting in the identification of five distinct clusters (figure). Among these, we termed the CSCs within clusters 1 and 2 as 'ancestor-like CSCs' due to their resemblance to mammary progenitor cells, believed to be the origin of breast cancer. These ancestor-like CSCs were found to exhibit high expression of membrane protein FXYD3, rendering them the most resilient cell populations against anticancer drugs, earning them the designation of drug-tolerant persisters (DTPs). FXYD3 plays a pivotal role in safeguarding Na-K pump on the plasma membrane. Excitingly, our research revealed that cardiac glycosides, which have been used for treatment of cardiac failure, effectively inhibits the Na-K pump, thereby eliminating DTPs - the ancestor-like CSCs. This discovery unveils the potential of the cardiac glycosides in preventing breast cancer recurrence. By uncovering the mechanisms underlying drug resistance in CSCs and identifying a targeted therapeutic approach, our findings offer new avenues for combating breast cancer.



クラスター1と2は「祖先がん幹細胞」FXYD3を高発現

上皮幹細胞研究分野

Division of Epithelial Stem Cell Biology

目的と研究課題

マウス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、胃正常上皮幹細胞の自己複製能や、胃がん幹細胞の制御機構の解明を目指す。得られた知見を元に、組織幹細胞の再生能力を生かした再生医療や、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する。

【新規ヒト胃組織幹細胞，胃がん幹細胞を特定】

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、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、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】

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、胃組織幹細胞の幹細胞性を制御する新たな遺伝子 Alk, Bclaf3, Prkra を同定しました (Murakami K, Barker N, *et al.*, *PNAS*, 2021)。

【新規胃がんマウスモデルの解析を通じた胃がん幹細胞の発見】

胃がんの浸潤・転移を再現できるマウスモデルが存在しないことが、効果的な治療法の確立を妨げていました。進行胃がんを模倣する新規マウスモデルを確立し、生体内における機能的な解析を通して、胃がんの発生と維持に必要な胃がん幹細胞を発見しました (Fatehullah A, Terakado Y *et al.*, *Nat Cell Biol.*, 2021)

Aims and Major projects

We aim to elucidate the mechanisms of self-renewal regulation of epithelial stem cells and cancer stem cells through the generation of the novel *in vivo* cell lineage tracing system as well as the organoids culture method. Based on these studies, we would like to proceed the regenerative medicine utilizing the capacity of tissue stem cells, and drug development for cancer prevention and therapy.

【Designation of novel human gastric tissue stem cells and cancer stem cells】

The identity of the human stomach stem cell population had been unknown. We functionally validated, the membrane protein AQP5 as a marker that enriches mouse and human adult pyloric stem cells. Furthermore, we showed 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】

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).

【Discovery of gastric cancer stem cells through analysis of a novel gastric cancer mouse model】

A lack of suitable mouse models has hampered the development of efficient therapy for gastric cancer. We developed a new gastric cancer mouse model and found novel gastric cancer stem cells that are essential for the development and malignancy of gastric tumors (Fatehullah A, Terakado Y *et al.*, *Nat Cell Biol.*, 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)

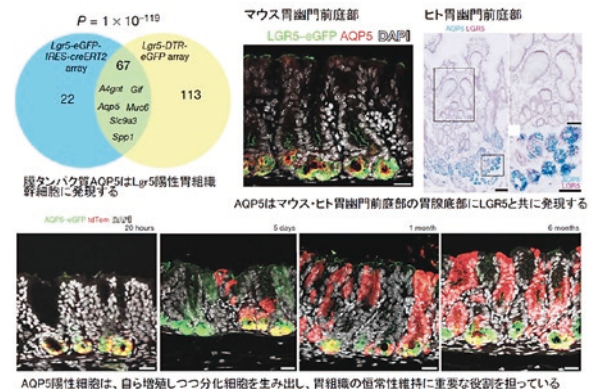
図2 ■ Lgr5陽性胃がん幹細胞に対する治療法の概念実証

新規胃がんマウスモデルを樹立し、Lgr5 遺伝子を発現する胃がん細胞が、がん幹細胞であることを明らかにした。また、Lgr5 陽性胃がん細胞の除去と既存の抗がん剤の併用により、胃がんの効果的な縮小と転移の抑制が見られた。

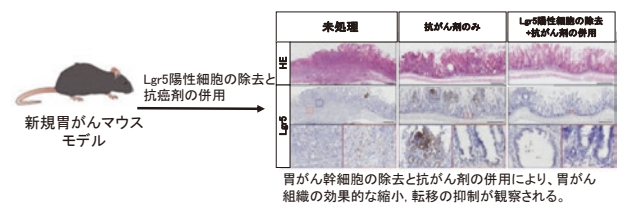
(Fatehullah A, Terakado Y *et al.*, *Nat Cell Biol.*, 2021 より引用)

We established a novel gastric cancer mouse model and clarified Lgr5+ gastric cancer stem cells. In addition, the combination of Lgr5 cancer stem cell removal and existing anticancer agents resulted in the effective shrinkage and suppression of metastasis of gastric cancer.

(modified from Fatehullah A, Terakado Y *et al.*, *Nat Cell Biol.*, 2021)



AQP5陽性細胞は、自ら増殖しつつ分化細胞を生み出し、胃組織の恒常性維持に重要な役割を担っている



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



特任助教

MAHMOUD IBRAHIM
SHOULKAMY IBRAHIM (ナノ研籍)
Assistant Professor
MAHMOUD IBRAHIM
SHOULKAMY IBRAHIM

■ 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



特任助教 中山 淨二

Assistant Professor
NAKAYAMA, Joji

■ がん・老化生物学研究分野 Division of Cancer and Senescence Biology



教授 城村 由和

Professor
JOHMURA, Yoshikazu



准教授 馬場 智久

Associate Professor
BABA, Tomohisa



助教 中野 泰博 (新学術籍)

Assistant Professor
NAKANO, Yasuhiro
新学術創成研究機構若手PI



特任助教 隈本 宗一郎

Assistant Professor
KUMAMOTO, Soichiro

遺伝子・染色体構築研究分野

Division of Molecular Genetics

幹細胞とは、各組織あるいは細胞の源となる細胞であり、多系統の細胞に分化する“多分化能”と幹細胞を再び作る“自己複製能”を持つ細胞と定義される細胞である。幹細胞プールが個体の生涯に亘って維持され続けるためには、自己複製能を適切に制御する必要がある。我々は、これまでFOXOやmTOR経路など、寿命制御に関わる分子が幹細胞の自己複製に重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。このことは、幹細胞制御における細胞内代謝の重要性を示唆するものである。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.

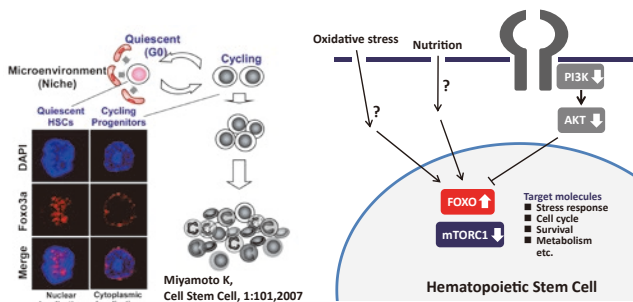


Fig.1 ■ mTOR and FOXO pathways in quiescent hematopoietic stem cells
図1 ■ 静止期造血幹細胞におけるmTORおよびFOXO経路

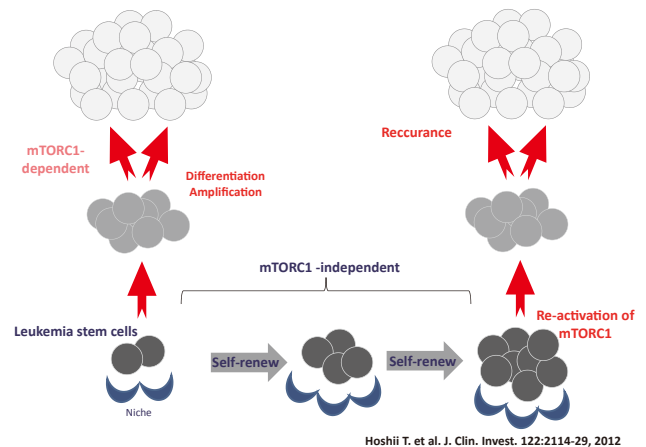


Fig.3 ■ mTOR complex in leukemia stem cells
図3 ■ 白血病幹細胞におけるmTOR複合体機能

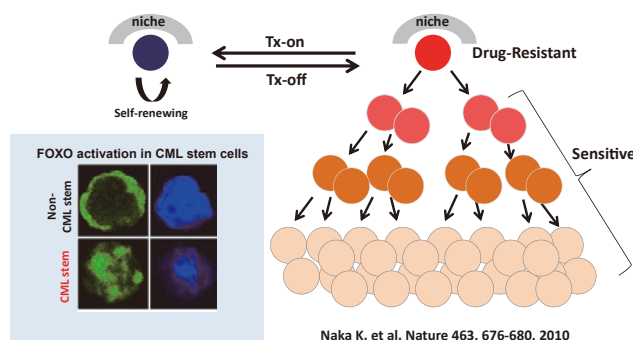


Fig.2 ■ FOXO activation for drug-resistance of leukemia stem cells
図2 ■ 治療耐性白血病幹細胞におけるFOXO活性化



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こり、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.

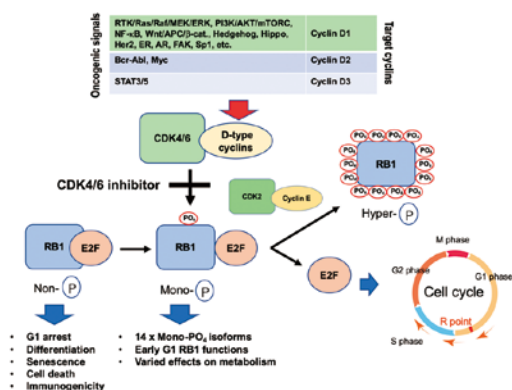
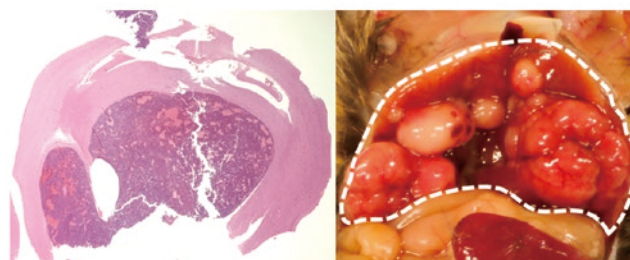


図2

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.



がん・老化生物学研究分野

Division of Cancer and Senescence Biology

『老化細胞の多様性の理解に基づく革新的なSenotherapyの開発』

個体老化やがんを含めた加齢性疾患発症・進展には、DNA 損傷などで誘導されるストレス応答の一つである細胞老化によって生じる不可逆的な細胞増殖停止・生理活性因子の分泌等の特徴を示す細胞、いわゆる『老化細胞』の蓄積が重要であることが明らかになりつつあります (図1)。一方、私たちの最新の研究では、生体内に存在する様々な細胞種が老化細胞になること、それによる機能変容は細胞種ごとによって大きく異なることが分かってきました。つまり、老化細胞の蓄積による加齢性疾患発症・進展を制御する上で、老化細胞の織りなす多様性を分子レベルで理解することが最重要であると考えられます。そこで本研究分野においては、分子生物学・細胞生物学・マウス遺伝学・情報生物学といった様々なアプローチを組みわせることで、生体内の老化細胞の誘導・維持・機能変容の分子メカニズムを解明し、老化細胞の選択的な除去・エピゲノム変換による細胞若返りなどといった革新的な老化細胞制御法の開発を目指します。

『加齢に伴うがんの発症率増加・悪性化進展メカニズムの解明と新たな予防・治療法の開発』

がん発症の最も重要なリスクファクターの一つは加齢であり、多くのがんの発症率は加齢とともに増加し、そのパターンは典型的な加齢性疾患のそれと類似しています。老齢マウスから老化細胞を遺伝子工学的に除去すると発がん率が大きく減少することから、老化細胞の蓄積による組織・臓器の異常やそれに伴う個体老化が加齢に伴う発がん率上昇に深く関与していると考えられます。一方、我々の最新の研究では、がん組織内にも老化細胞が存在し、がん幹細胞の機能維持などに関与することによって、がんの悪性化進展・治療抵抗性の鍵となる可能性を示す結果が得られつつあります。本研究分野では、様々な組織・臓器別のがんモデルと老化細胞可視化・除去マウスなどを組み合わせることで、がん組織及びその周辺組織の老化細胞の全体像を明らかにすることで、個体老化とがんの発症率増加・悪性化進展のメカニズムを解明し、新たながん予防・治療法の開発を目指します (図2)。

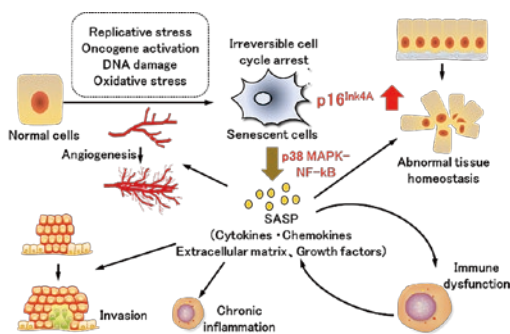


図1 ■ 老化細胞の織りなす多様な機能

Fig.1 ■ The various roles of senescent cells

『Understanding the diversity of senescent cells and developing innovative approaches for senotherapy』

It is becoming clear that the accumulation of 'senescent cells' that are induced by various stressors including DNA damage and show characteristics such as irreversible arrest of cell proliferation and secretion of bioactive molecule (SASP) is important for the onset and progression of aging-related diseases including cancer (Fig. 1). On the other hand, our recent research has revealed that various cell types in the body become senescent cells, and that the functional changes caused by senescence vary greatly from cell type to cell type. In other words, in order to control the onset and progression of age-related disorders caused by the accumulation of senescent cells, it is of significant importance to understand the diversity of senescent cells at the molecular level. In this lab, we will combine various approaches, such as molecular biology, cell biology, mouse genetics, and bioinformatics, to elucidate the molecular mechanisms of induction, maintenance, and function of senescent cells in vivo, and to develop innovative approaches to control senescent cells (Senotherapy), such as selective removal of senescent cells and cell rejuvenation by altering epigenomic information.

『Elucidation of the mechanism of increased incidence and malignant progression of cancer with aging and development of new prevention and treatment for cancer』

One of the most important risk factors for the development of cancer is aging. The incidence of many cancers increases with age, and the pattern is similar to those of typical age-related diseases. Genetic engineering of senescent cells from aged mice greatly reduces the carcinogenesis rate, suggesting that abnormalities in tissues and organs caused by the accumulation of senescent cells and the subsequent aging are essentially involved in the increase in carcinogenesis with aging. On the other hand, our recent studies have shown that senescent cells also exist into cancer tissues and may play a key role in the progression of malignancy and resistance to treatment by maintaining the function of cancer stem cells, and so on. In this lab, by combining various tissue- and organ-specific cancer models with genetic-engineered mice for visualization and removal of senescent cells, we aim to clarify the overall picture of senescent cells in cancer tissues and the surrounding tissues to elucidate the mechanisms of the increase in incidence and malignant progression of cancer with aging, and to develop new cancer prevention and treatment methods (Fig. 2).

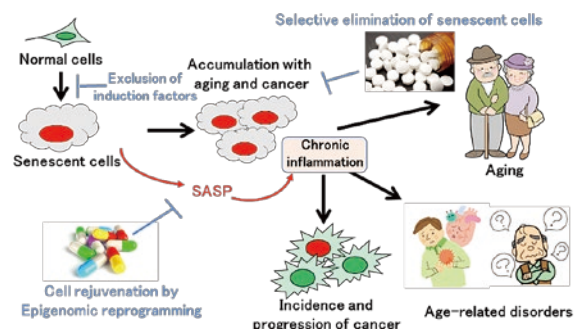


図2 ■ 老化細胞制御法に基づく革新的ながん予防・治療法の開発

Fig.2 ■ Development of new prevention and treatment for cancer based on the understanding of senescent cells

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



助教 木下 健

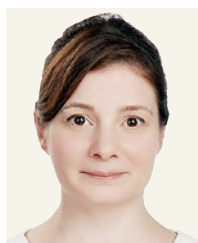
Assistant Professor
KINOSHITA, Takeshi

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



准教授 酒井 克也

Associate Professor
SAKAI, Katsuya



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

■ 免疫環境ダイナミクス研究分野 Division of Immune Environment Dynamics



教授 岡本 一男

Professor
OKAMOTO, Kazuo

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..

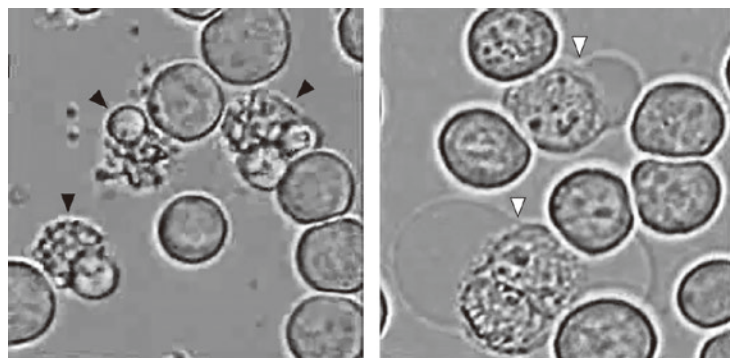


図1 ■ ヒト大腸がん細胞株のアポトーシス(左)とパイロトーシス(右)

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

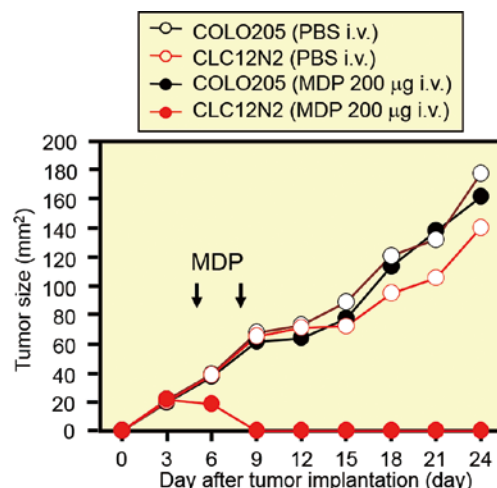
We developed an experimental system in which apoptosis or pyroptosis can be selectively induced in the COLO205 human colon cancer cell line. Apoptotic cells (closed arrow heads) were extensively fragmented, whereas pyroptotic cells swelled and ruptured like necrotic cells.

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) はMET受容体活性化を介して、細胞増殖、ダイナミックな3-D上皮管腔形成や生存促進活性を発揮する。これにより、肝臓や神経系を含む組織において、傷害・病態に対する再生・修復を担う一方、MET受容体活性化を介した生物活性は、がん転移といったがん細胞のダイナミック動態、分子標的薬に対するがん細胞の薬剤耐性につながる。私達は異分野の革新的技術と連携し、がん微小環境の研究、難治性疾患の診断・治療の基礎研究を進めてきた。現在、1) HGF-MET受容体系の活性化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) 環状ペプチドや革新タンパク質工学技術による高性能MET受容体活性化タンパク質や微小HGF阻害タンパク質の創成と疾患治療・イメージング診断への応用、3) 高速AFM (原子間力顕微鏡) や構造生物学と連携したMET受容体活性化の構造解明を進めている。

HGF (hepatocyte growth factor) exerts biological activities, including cell proliferation, survival, and 3-D morphogenesis through activation of its receptor MET. HGF-MET receptor activation participates in tissue regeneration and protection, while it 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). By cross-disciplinary research with innovative molecular technology, we have progressed basic research on tumor microenvironment and diagnosis/therapeutics of diseases. Currently, following research are ongoing. 1) roles and mechanisms of HGF-MET pathway activation in metastatic niche formation, 2) application of innovative molecular engineering technology to create MET-activating and HGF-targeting proteins for diagnosis and therapeutics, 3) structural elucidation of dynamic MET receptor activation using high-speed AFM (atomic force microscopy).

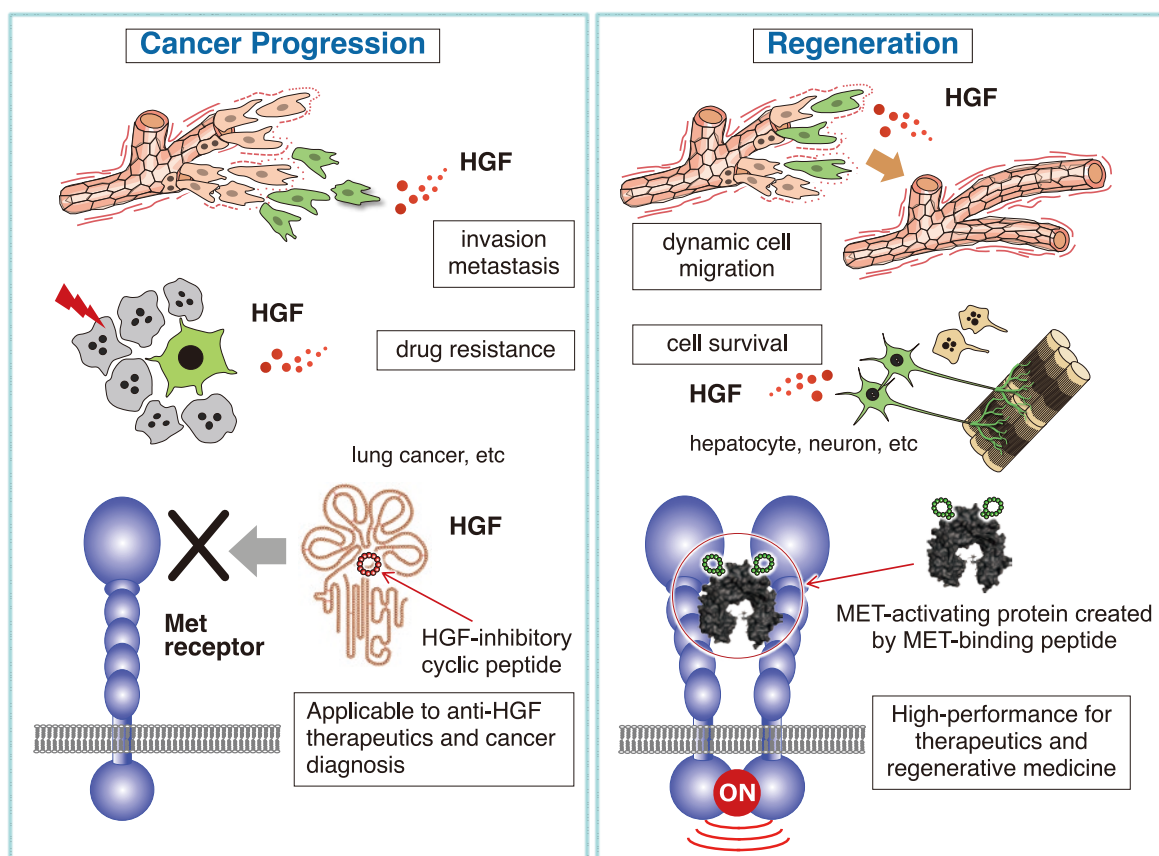


図1 ■ HGF-MET系の生理機能: 組織再生とがん転移・薬剤耐性

HGFはMET受容体を介して組織の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 morphogenesis and cell survival promoted 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

目的、研究課題、最近の主な成果

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「次世代型プレシジョン医療」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標とする。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ビ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, inhibiting its activity has been considered a powerful weapon against various types of malignancy. In practice, selective inhibitors of Abl, EGFR, BRAF, etc. have shown promising clinical results. However, the emergence of resistance to these targeted therapeutics has become one of the major challenges in oncology. Our research has shown that fibroblasts present in the melanoma microenvironment play a critical role in creating a temporary drug-resistant 'safe haven' for BRAF inhibitors. In addition, we have found that melanoma cells in different organs respond differently to BRAF inhibitors, both clinically and experimentally. These findings clearly demonstrate the need to consider the impact of the tumour microenvironment in cancer treatment.

Our laboratory envisions a combination of a therapeutic strategy targeting the organ-specific tumour microenvironment with a medical approach based on cancer genomics as "next generation precision medicine" and aims to understand the mechanisms underlying cancer cell modification and treatment resistance by the tumor microenvironment. Currently, we are particularly focused on investigating the interaction between cancer cells and stromal cells in the central nervous system and its role in cancer progression, treatment resistance and reconstitution of the neuroimmune system. Our goal is to develop innovative treatment strategies for surgically incurable primary and metastatic brain tumours.

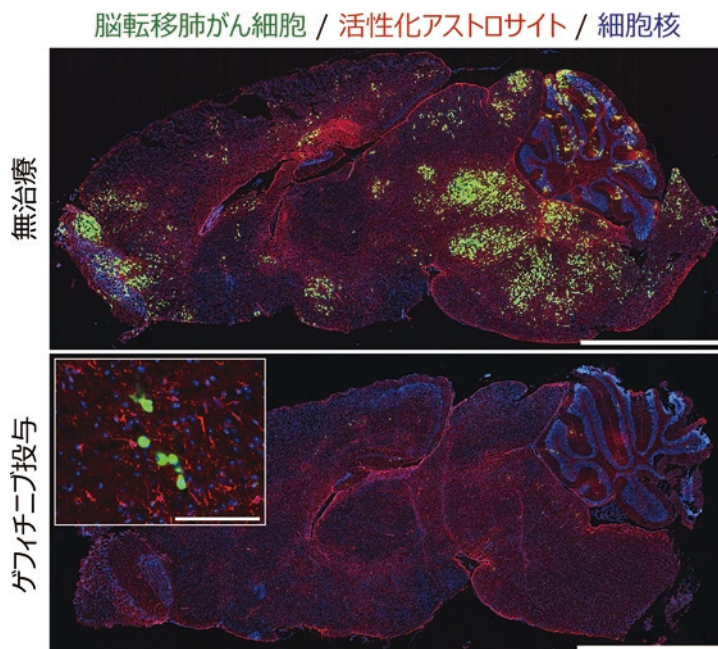


図1 ■ 脳転移肺がん細胞の薬剤応答と薬剤耐性

EGFR変異を有する脳転移肺がん細胞はEGFR阻害剤（ゲフィチニブ）に良好に応答する。しかしながらがん細胞は完全には死滅しておらず、再発の母地となり得る微小残存病変を形成する。
スケール：2.5mm（大パネル） / 100 mm（小パネル）

Fig. 1 ■ Drug response and resistance of brain metastatic lung cancer cells.

Brain metastatic lung cancer cells with EGFR mutations respond well to an EGFR inhibitor, gefitinib. However, the cancer cells are not completely killed and form minimal residual disease (MRD), which can act as a reservoir for relapse.
Scale = 2.5 mm (large panel), 100 mm (small panel)

免疫環境ダイナミクス研究分野

Division of Immune Environment Dynamics

目的と研究課題

免疫系は、病原菌などの異物を非自己と認識し排除する生体防御システムです。一方がんでは、がん細胞由来の変異タンパク質などが非自己と認識され免疫系の攻撃対象となります。しかし、腫瘍周囲で免疫抑制が誘導されたり、免疫原性が低くなるなどして、腫瘍は免疫系による攻撃から逃れるようになります。本研究室では、腫瘍組織内の免疫細胞、がん細胞、そして様々な間葉系細胞との複雑な細胞間相互作用を紐解くことで、腫瘍特有の免疫環境を分子レベルで理解することに取り組んでいます。免疫系を軸とした異種細胞間ネットワークを切り口に、腫瘍の免疫環境をコントロールすることで、がんの予防・治療戦略の創成を目指しています。

【がん骨転移の発症機構の解明と治療開発に向けて】

骨転移は運動機能低下に直結する予後不良因子であり、根治療法の開発は重要な課題です。私共は骨由来のサイトカインRANKLの可溶型が、乳がんや悪性黒色腫の骨転移を誘導することを発見し (Asano, Okamoto et al, *Nature Metab*, 2019), 新規RANKL低分子阻害剤が骨転移を抑制することを報告してきました (Nakai, Okamoto et al, *Bone Res*, 2019)。一方、骨髄は成体造血の場であり、免疫細胞の源となる臓器です。骨髄造血環境は血球系、間葉系、血管系など多様な細胞集団から構成され、綿密な細胞間ネットワークにより制御されています。しかし骨転移では無秩序な腫瘍の進展により、骨構造・骨髄環境は大きく変容します。骨髄の構成細胞と免疫細胞との相互連関に着目し、骨転移巣の腫瘍微小環境を理解することで、腫瘍進展を阻害する新規がん療法の開発に繋がるような、創薬ターゲットの創出を目指しています。

【T細胞を中心とした免疫制御の分子基盤研究】

自己免疫疾患などの慢性炎症の原因となるTh17細胞の分化・維持機構や、T細胞と組織構成細胞との相互作用に基づく組織炎症、修復機構を明らかにしてきました (Okamoto et al, *Nature*, 2010; Inoue, Okamoto et al, *Nature Immunol*, 2018)。T細胞応答制御の分子基盤を解明することで、抗腫瘍免疫の効率的な誘導法の開発に繋がります。

Aims and Major projects

The immune system protects our body by eliminating foreign substances such as pathogens as non-self. In cancer, tumor-derived mutant proteins can be recognized as non-self and become targets for attack by the immune system. However, tumors can evade the immune attacks by inducing immunosuppression in the surrounding tissues or by reducing immunogenicity. We study on the tumor-specific immune environment at the molecular level by unraveling the dynamic crosstalk among immune cells, tumor cells and various mesenchymal cells within the tumor tissues. We aim to develop the prevention and treatment strategies by controlling the immune environment of tumors focusing on the multicellular network.

【Mechanisms underlying the pathogenesis of bone metastasis】

Bone metastasis is a poor prognostic factor directly related to locomotor function, and thus the development of curative therapy is important. We have revealed that a soluble form of the bone-derived cytokine RANKL induces bone metastasis (Asano et al, *Nature Metab*, 2019) and have reported that a novel small molecule inhibitor against RANKL inhibits bone metastasis (Nakai et al, *Bone Res*, 2019). The bone marrow, the site of adult hematopoiesis, is composed of diverse cell populations including immune, bone, mesenchymal and endothelial cells. In bone metastases, however, the bone structure and bone marrow environment are drastically altered due to tumor progression. By focusing on the relationships between bone cells and immune cells, we aim to understand the immune microenvironment of bone metastases for the development of novel therapeutic strategies for bone metastasis.

【Molecular basis of T cell regulation】

We have elucidated the differentiation and maintenance mechanisms of Th17 cells that contribute to the pathogenesis of autoimmune diseases, and the mechanisms underlying T cell-mediated chronic inflammation and tissue repair (Okamoto et al, *Nature*, 2010; Inoue et al, *Nature Immunol*, 2018). We aim to elucidate the molecular basis of T cell responses, which would provide novel insights for development of efficient methods for induction of anti-tumor immune responses.

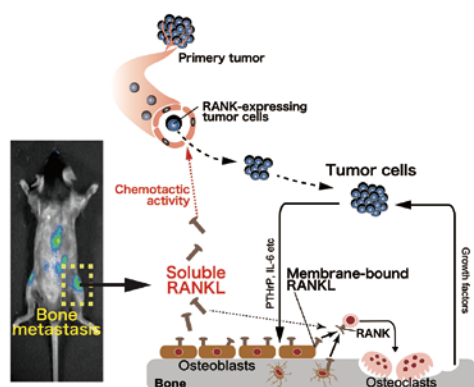


図1 ■ 可溶型RANKLはがん細胞に直接作用し、骨への走化性を促すことで骨転移を誘導する

Fig. 1 ■ Soluble RANKL contributes to bone metastasis by exerting a chemotactic activity in tumor cells

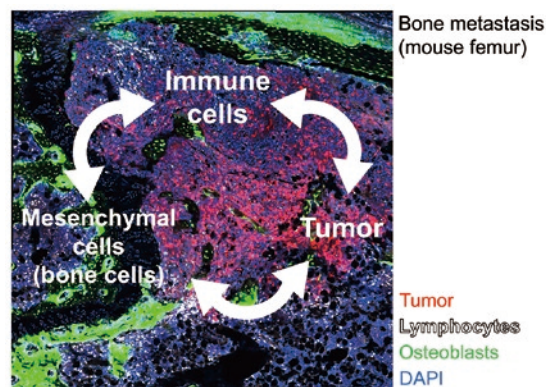


図2 ■ がん、免疫細胞、間葉系細胞（骨構成細胞など）からなる腫瘍微小環境の理解

Fig. 2 ■ Understanding the tumor microenvironment consisting of cancer, immune cells and mesenchymal cells (bone cells etc)

がん分子標的探索プログラム

Cancer Molecular Target Exploration Program

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



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

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 -カテンンがん化シグナル
 - (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

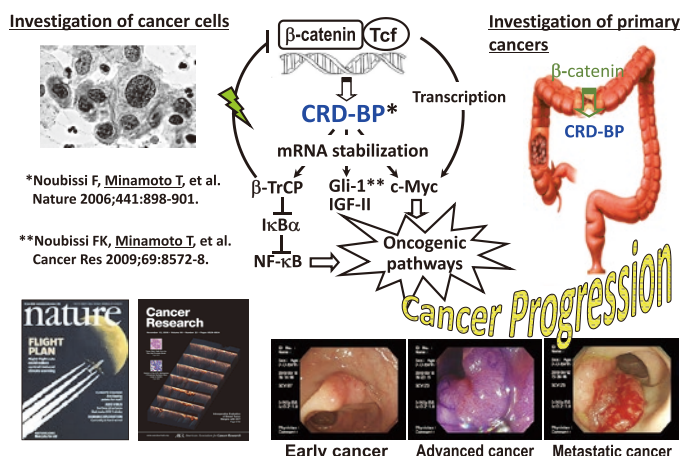
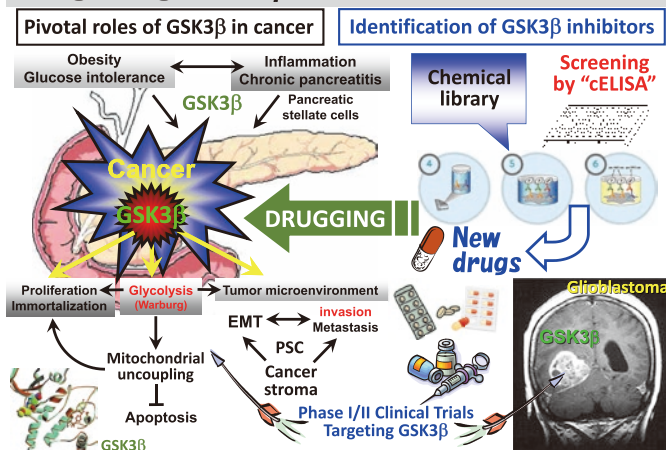


図2 ■ グリコーゲン合成酵素キナーゼ3 β (GSK3 β) はWntシグナルに依存しない新しいがん標的である

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・悪性進展の分子メカニズムを理解するためには、それに関与する遺伝子変異や遺伝子発現異常を見つけることが極めて重要である。レトロウイルス感染発がんモデルマウスでは、ウイルスがゲノムに挿入し、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発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 ■ 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、発がんにおけるヒストンのメチル化修飾制御の重要性を明らかにしてきた。

Fig.1 ■ 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 indicates their important roles in oncogenesis.

Histone modifying enzymes are found to be implicated in cancer development

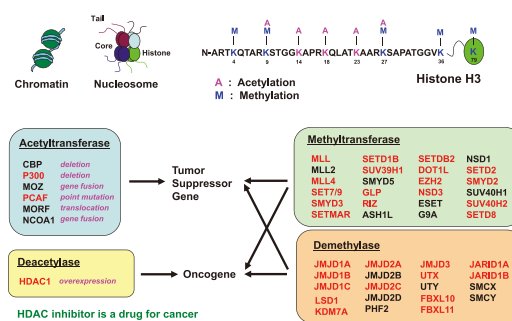


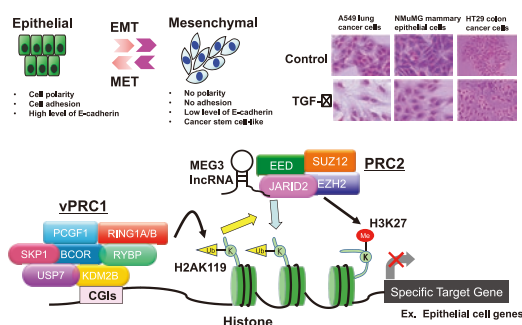
図2 ■ がん細胞の上皮間葉転換における上皮系遺伝子の転写抑制のエピジェネティック制御

がん細胞の上皮間葉転換（EMT：上皮細胞が細胞間接着能を喪失し、運動性の高い間葉系細胞へと性質が変化する現象）は、転移の引き金になると考えられている。EMTが進行する際には、E-cadherinなどの上皮系遺伝子の転写抑制とN-cadherin, Vimentinなどの間葉系遺伝子の発現上昇が起きる。私たちは、様々なエピジェネティック制御因子（PRC2ヒストンメチル化酵素複合体、PRC1ヒストンユビキチン化酵素複合体、長鎖非コードRNAなど）が上皮系遺伝子の転写抑制に関与していることを明らかにした。

Fig.2 ■ Epigenetic regulation for transcriptional repression of epithelial cell genes during epithelial mesenchymal transition (EMT) of cancer cells

Epithelial-mesenchymal transition (EMT), which refers to the transformation of epithelial cells into highly motile mesenchymal cells by the loss of intercellular adhesion, is considered to be a trigger for cancer metastasis. During the progression of EMT, the transcriptional suppression of epithelial genes such as E-cadherin and the upregulation of mesenchymal genes such as N-cadherin and Vimentin occur. We have shown that various epigenetic regulators such as PRC2 histone methyltransferase complex, PRC1 histone ubiquitination enzyme complex, and long non-coding RNAs are involved in the transcriptional repression of epithelial genes.

Epigenetic regulation for transcriptional repression of epithelial cell genes during epithelial mesenchymal transition (EMT)



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



助教 坂口 裕之
Assistant Professor
SAKAGUCHI, Hiroyuki

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.

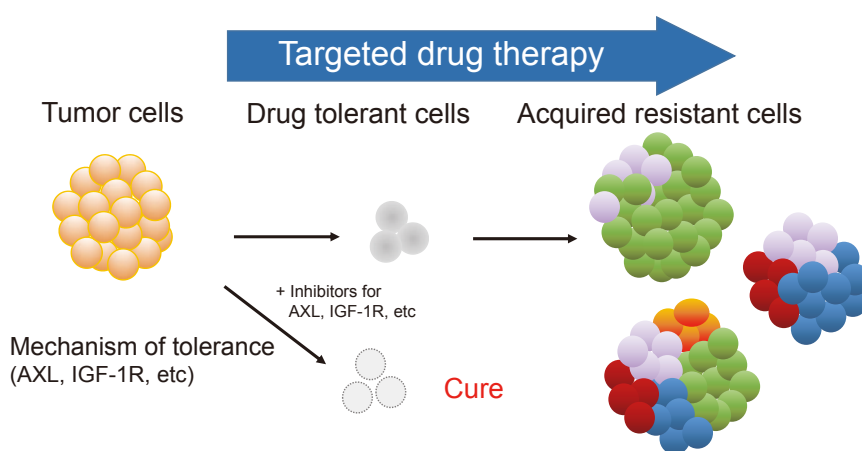


図1 ■ 分子標的薬抵抗性及び獲得耐性の分子機構解明と克服に向けた研究

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

Model of ALK inhibitor resistance in CNS metastasis

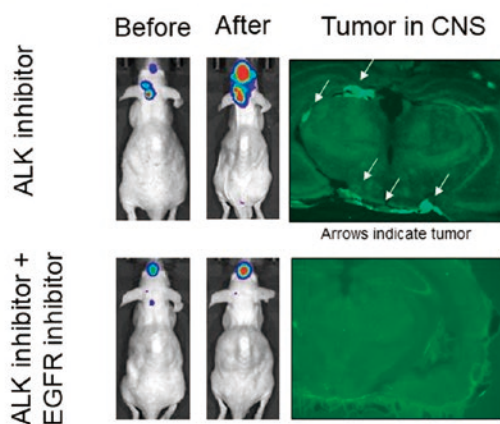


図2 ■ 中枢神経系における分子標的薬耐性の分子機構解明と克服に向けた研究

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

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

- がんオルガノイド・PDX・組織資源
- 実験動物資源(マウス発がんモデル組織、遺伝子改変マウス、実験動物由来可移植腫瘍株および培養細胞)
- 薬剤・核酸・タンパク等資源ライブラリー
- KUCRIヒトがん細胞資源

主な当研究所主催シンポジウム

- 令和3年度
- 共同利用・共同研究拠点研究成果報告会
 - 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
 - 金沢国際がん生物学シンポジウム
- 令和4年度
- 共同利用・共同研究拠点研究成果報告会
 - 生命医科学研究所ネットワーク国際シンポジウムと金沢国際がん生物学シンポジウムの合同開催
- 令和5年度
- 共同利用・共同研究拠点研究成果報告会
 - 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
 - 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
 - Duke-NUS/金沢大学がん進展制御研究所ジョイントシンポジウム
 - インド - 日本がんシンポジウム/金沢国際がん生物学シンポジウムの合同開催

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 | 令和3年度 | 令和4年度 | 令和5年度 |
|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 国内採択件数 | 16 | 34 | 38 | 50 | 59 | 53 | 56 | 61 | 65 | 66 | 56 | 59 | 57 |
| 国際採択件数 | - | - | - | 4 | 7 | 8 | 10 | 10 | 11 | 9 | 11 | 7 | 11 |
| 異分野融合採択件数 | - | - | - | - | - | - | - | 4 | 5 | 4 | 4 | 5 | 5 |
| 合計 | 16 | 34 | 38 | 54 | 66 | 61 | 66 | 75 | 81 | 79 | 82 | 71 | 73 |

※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） Fluorescence-Activated Cell Sorting (FACS)

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。FACS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. FACS 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 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 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。

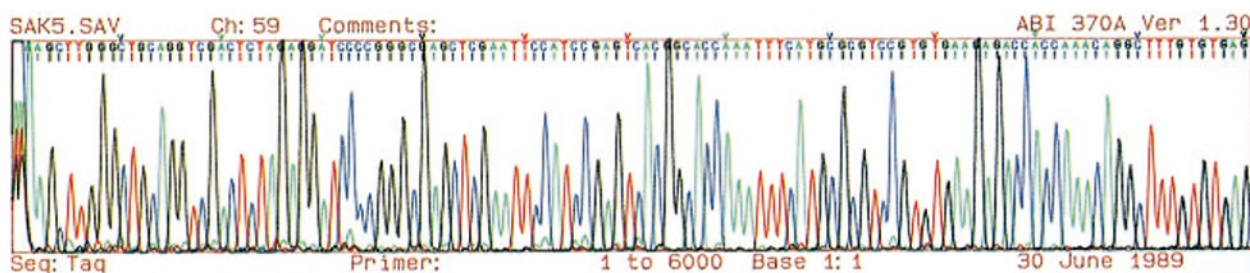
The LaTheta™ CT scanner is designed for small animals and intended especially for the in-vivo and ex-vivo animal research. Its extremely sensitive detector allows working with low energy x-ray source, making possible longitudinal studies. This CT scanner has been used to monitor tumour growth and metastasis.



■ 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。ABI3500 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.

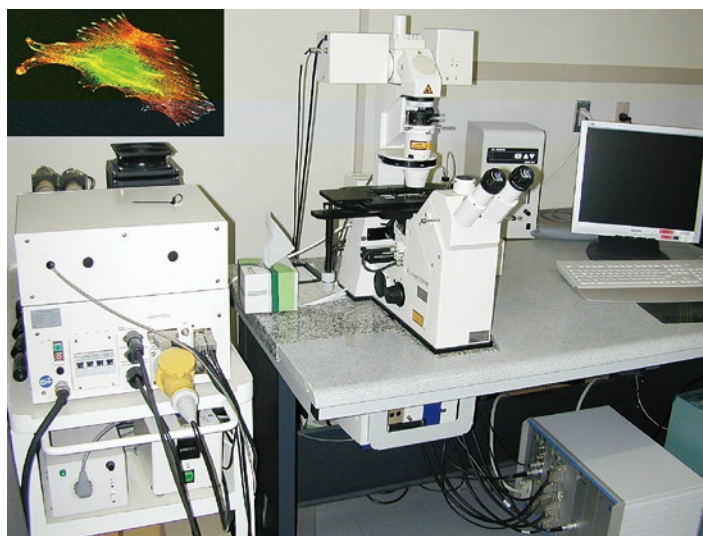


■ 共焦点レーザースキャン顕微鏡 Confocal Laser Scanning Microscopy

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 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).

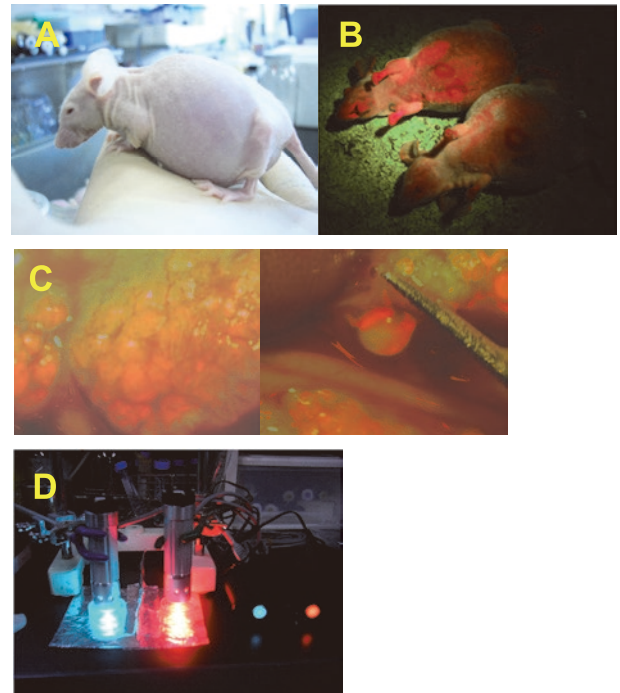
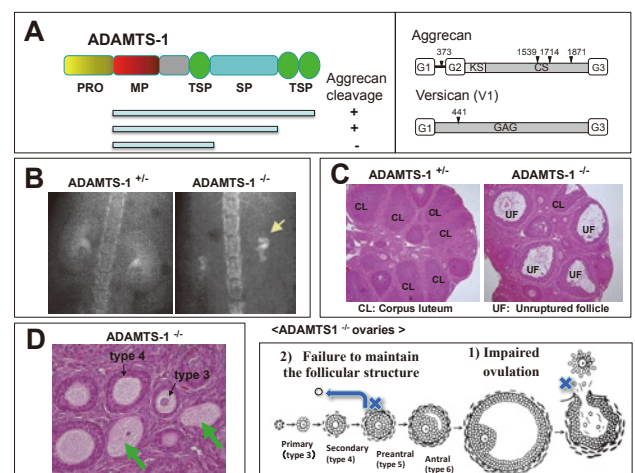


図2 ■ ADAMTS-1のプロテオグリカン切断活性とADAMTS-1遺伝子欠損マウスの腎臓, 卵巣における異常 (久野)

(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



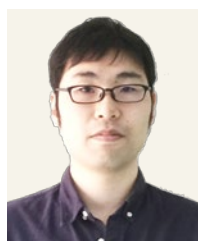
准教授
VOON, Dominic Chih Cheng
Associate Professor

■ がん-免疫系相互作用ユニット 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

■ 老化細胞動態解析ユニット (若手PI) Senescent Cell Dynamics Unit



助教 中野 泰博
Assistant Professor
NAKANO, Yasuhiro

上皮可塑性・炎症ユニット

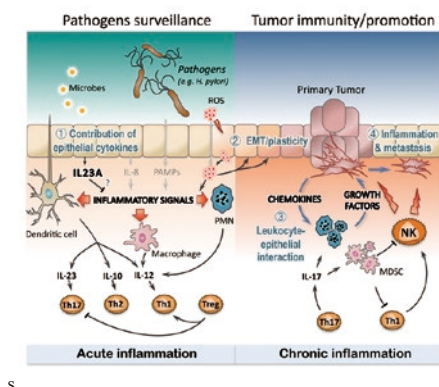
Inflammation and Epithelial Plasticity

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指している。

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。

Inflammation is a double-edge sword.

Acute inflammation is a precisely coordinated process with a clear end-point. During this, the tissue microenvironment is conferred greater tolerance as immune cells are recruited for the eradication of pathogens. The timely conclusion of this process is dependent on a switch from pro- to anti-inflammatory signaling. Persistent infection, somatic gene mutations and imbalance of cytokines will result in chronic inflammation, which is damaging and tumorigenic. For this reason, chronic atrophic gastritis caused by *Helicobacter pylori* infection is the single greatest risk to human stomach cancer.

がん-免疫系相互作用ユニット

Cancer-Immune System Interactions

目的と研究課題

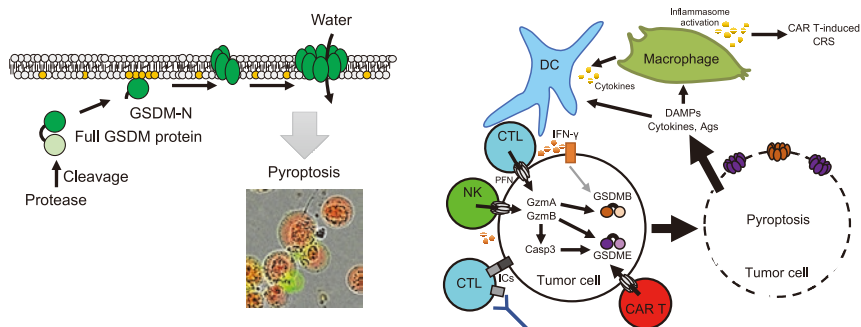
多細胞生物において、細胞死は単に終わりを意味するのではなく、新しいシグナルネットワークの起点として役割を果たし得ます。パイロトーシスと呼ばれるネクロシス様のプログラム細胞死は、細胞内の炎症性分子の放出を伴い、炎症や免疫系の活性化を誘導します。パイロトーシスによって惹起される炎症・免疫応答は、抗がん免疫の成立などに大きな影響を与えていると考えられています。本ユニットは、パイロトーシスの実行因子であるガスダーミン・ファミリー分子に着目し、その活性化機序およびがん微小環境における役割の解明を進めています。

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. *Clinical Proteomics*. 20:9. (2023)
2. *Nature Communications*. 14:167. (2023)
3. *Cell Reports*. 38: 110414. (2022)
4. *Cell Death & Disease*. 12:404. (2021)
5. *Cell Reports*. 34:108887. (2021)
6. *Int J Mol Sci*. 22:426. (2021)
7. *Immunology*. 161:114-122. (2020)
8. *Microbiology and Immunology*. 64:252-269. (2020)
9. *Microbiology and Immunology*. 64:143-152. (2020)
10. *Mucosal Immunology*. 12(5): 1092-1103. (2019)
11. *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

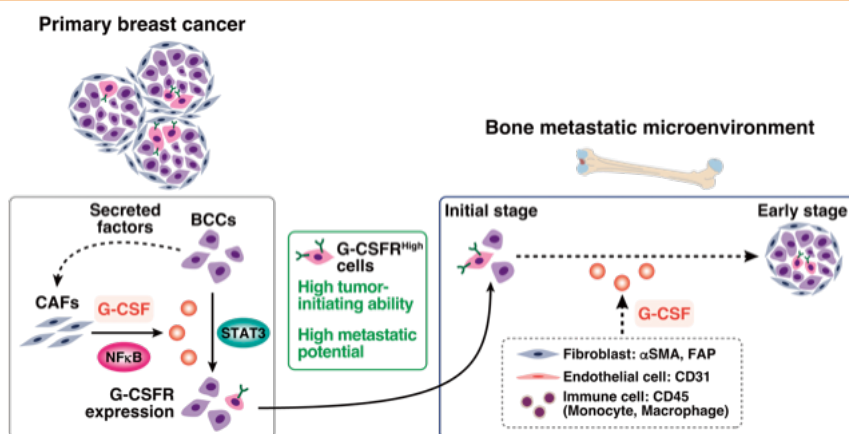
Microenvironment Regulation in Cancer Stem Cells

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.



老化細胞動態解析ユニット

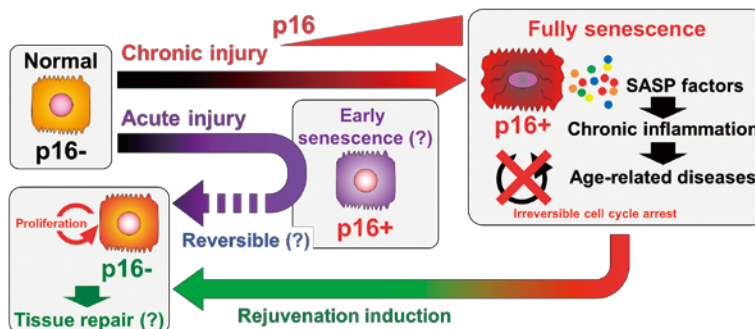
Senescent Cell Dynamics Unit

[研究内容・目的]

老化細胞は、恒久的に増殖を停止するだけでなく、炎症性サイトカイン・ケモカインなどを過剰に分泌する表現型 (SASP) を示すこと、がんや慢性炎症疾患などの加齢性疾患に関与することが示唆されている。当ユニットでは、1) 加齢性疾患における $p16^{Ink4a}$ 陽性老化細胞による病態悪化の機序解明、2) 急性臓器障害における $p16^{Ink4a}$ 陽性老化細胞の特性解析、3) 老化細胞の若返り分子機序の解明、などの研究に取り組むことで、老化細胞の動態・特性を解明し、加齢性疾患の治療法開発に取り組む。

[Research goals]

Senescent cells not only undergo permanent growth arrest but also exhibit a phenotype characterized by excessive secretion of inflammatory cytokines and chemokines (SASP), which has been suggested to contribute to aging-related diseases such as cancer and chronic inflammatory diseases. This unit aims to elucidate the dynamics and characteristics of senescent cells and develop treatments for age-related diseases through the following studies: 1) elucidation of the mechanism of pathogenic progression due to $p16^{Ink4a}$ -positive senescent cells in age-related diseases, 2) characterization of $p16^{Ink4a}$ -positive senescent cells in acute organ injury, 3) elucidation of the molecular mechanisms of senescent cell rejuvenation.



老化細胞の特性と加齢性疾患の病態悪化の連環

Linkage between senescent cell characteristics and pathological progression of age-related diseases

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 | | 令和元年度 | 令和2年度 | 令和3年度 | 令和4年度 | 令和5年度 |
|---|------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 運営費交付金 Subsidy from the National Government | | 507,855 | 513,654 | 506,529 | 521,557 | 432,111 |
| 内訳 Items | 人件費 Personnel Expenses | 404,442 | 385,923 | 373,320 | 401,064 | 352,460 |
| | 物件費等 Other Expenses | 103,413 | 127,730 | 133,209 | 120,493 | 79,651 |

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 | 年度 | 令和元年度 | | 令和2年度 | | 令和3年度 | | 令和4年度 | | 令和5年度 | |
|---|----|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|
| | | 件数 | 金額 | 件数 | 金額 | 件数 | 金額 | 件数 | 金額 | 件数 | 金額 |
| 学術変革領域研究 (A) Grant-in-Aid for Transformative Research Areas(A) | | - | - | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 5,460 | 1 | 5,590 |
| 学術変革領域研究 (B) Grant-in-Aid for Transformative Research Areas(B) | | - | - | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 12,870 |
| 新学術領域研究 Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas | | 0 | 0 | 1 | 3,120 | 1 | 3,120 | - | - | - | - |
| 基盤研究 (A) Grant-in-Aid for Scientific Research (A) | | 3 | 36,270 | 2 | 22,230 | 2 | 20,540 | 2 | 22,230 | 1 | 10,270 |
| 基盤研究 (B) Grant-in-Aid for Scientific Research (B) | | 7 | 42,250 | 8 | 43,290 | 8 | 43,030 | 7 | 35,750 | 9 | 43,054 |
| 基盤研究 (C) Grant-in-Aid for Scientific Research (C) | | 16 | 24,570 | 20 | 30,420 | 18 | 23,660 | 17 | 23,660 | 21 | 30,420 |
| 挑戦的研究(開拓) Challenging Research (Pioneering) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 10,400 | 1 | 5,200 | 1 | 6,500 |
| 挑戦的研究(萌芽) Challenging Research (Exploratory) | | 4 | 13,390 | 3 | 9,100 | 1 | 3,250 | 3 | 9,490 | 6 | 18,590 |
| 若手研究 Grant-in-Aid for Young Scientists | | 9 | 15,080 | 9 | 17,550 | 9 | 14,820 | 7 | 12,090 | 9 | 12,480 |
| 研究活動スタート支援 Grant-in-Aid for Research Activity start-up | | 2 | 2,860 | 2 | 2,860 | 1 | 1,430 | 1 | 1,430 | 2 | 1,430 |
| 特別研究員奨励費 Grant-in-Aid for JSPS Fellow | | 1 | 1,040 | 0 | 0 | 1 | 800 | 2 | 1,100 | 2 | 1,800 |
| 国際共同研究強化 Grant-in-Aid for Fostering Joint International Research | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 15,600 |
| 海外連携研究 Grant-in-Aid for International Collaborative Research | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 合計 Total | | 42 | 135,460 | 45 | 128,570 | 42 | 121,050 | 41 | 116,410 | 55 | 158,604 |

※ 間接経費を含む

外部資金

(単位：千円)

Other Funds

in thousand yen

| 研究種目 | 年度 | 令和元年度 | | 令和2年度 | | 令和3年度 | | 令和4年度 | | 令和5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 | | 9 | 186,055 | 9 | 136,214 | 9 | 169,937 | 14 | 355,398 | 17 | 262,989 |
| 受託事業経費 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 52 | 0 | 0 |
| 補助金 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 45,000 |
| 民間等との共同研究 | | 4 | 10,482 | 3 | 23,847 | 6 | 16,475 | 4 | 6,840 | 3 | 14,680 |
| 寄附金 | | 19 | 19,170 | 16 | 15,040 | 17 | 16,400 | 21 | 56,200 | 25 | 45,400 |
| 合計 Total | | 32 | 215,707 | 26 | 175,101 | 32 | 202,812 | 40 | 418,490 | 46 | 368,069 |

※ 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6年5月1日現在

| | | | | 先進がんモデル 共同研究 センター | がん幹細胞 研究 プログラム | がん微小 環境研究 プログラム | がん分子 標的探索 プログラム | がん分子 標的医療開発 プログラム | 合計 (人) | |
|------------------|--|-----------|------|-------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|-----------|---|
| 大 学 院 生 | 医 薬 保 健 学 総 合 研 究 科 | 修士課程 | I | 3 | 1 | | 1 | | 36 | |
| | | | II | 1 | 2 | | | | | |
| | | 博士課程 | I | | | | | | | |
| | | | II | 2 | 5 | | 1 | | | |
| | | | III | 3 | 4 | 1 | | 1 | | |
| | | | IV | 3 | 5 | 1 | 1 | 1 | | |
| | | 先進予防医学研究科 | 博士課程 | I | | | | | | |
| | | | | II | | | | | | |
| | | | | III | | | | | | |
| | | | | IV | | | | | | |
| | | 新学術創成研究科 | 前期課程 | I | | | | 1 | | 2 |
| | | | | II | 1 | | | | | |
| | 後期課程 | | I | | | | | | | |
| | | | II | | | | | | | |
| | | | III | | | | | | | |
| | | | IV | | | | | | | |
| | 自然科学研究科 | 前期課程 | I | 1 | | 1 | | | 2 | |
| | | | II | | | | | | | |
| 後期課程 | | I | | | | | | | | |
| | | II | | | | | | | | |
| | | III | | | | | | | | |
| 研究生(特別研究学生含む) | | | | 3 | 3 | | | | 6 | |

交流協定校

Partner Universities and Faculties

令和6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) |
| | 韓国科学技術研究院遺伝工学研究所 | 韓国 (大田) |
| 部局間交流協定 Partner Faculties | 復旦大学上海がん病院 | 中国 (上海) |
| | ソウル大学がん研究所 | 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. インド - 日本がんシンポジウム及び金沢国際がん生物学シンポジウム 2023 (合同開催) 金沢大学先魁シンポジウム (合同開催)

India – Japan Cancer Symposium (Hybrid Conference) International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa 2023 Kanazawa University SAKIGAKE Symposium

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：2023年7月24日(月)、25日(火)

場 所：ナノ生命科学研究所4階会議室及びオンライン

参加者数：約144名

プログラム：

丸山 玲緒 (公益財団法人がん研究会)

「Dissecting intra-tumor heterogeneity in breast cancer」

Prasanna Venkatraman (TATA Memorial Centre, India)

「Beyond Assembly - Proteasomal Chaperones in Proteostasis and Cellular Homeostasis」

矢野 聖二 (金沢大学がん進展制御研究所)

「Targeted drug resistance in lung cancer」

Kulbhushan Tikoo (National Institute of Pharmaceutical Education and Research, India)

「Nanotherapeutics & Epigenetic landscape reprogramming : Interplay in triple-negative breast cancer」

浜本 隆二 (国立がん研究センター)

「Cancer Research in the Big Data Era : Medical AI Research for Clinical Application」

Surajit Karmakar (Institute of Nano Science and Technology, India)

「Development of human serum albumin

based nanoformulation for the treatment of cancers」

Sabina Quader (川崎市産業振興財団)

「Targeting Brain Cancers with Nanomedicine」

Swapnil Rane (TATA Memorial Centre, India)

「Computational Pathology – Transforming the Clinic using digital pathology, morphology and genetics using image analytics」

厚井 悠太 (National Institutes of Health (NIH))

※オンライン発表

「Imaging sensory activity in obese mice to investigate the mechanism of neuropathic pain Generation」

大森 晶子 (University of Padua, and Osaka University)

「Opa1 is required for melanocyte stem cell maintenance」

城村 由和 (金沢大学がん進展制御研究所)

「Developing the approaches to treat aging and chronic inflammatory diseases by targeting senescent cells」

Srinivas Gopala (Sree Chitra Tirunal Institute for Medical Sciences and Technology, India)

「MTH1 Expression in Mutant IDH1 Gliomas : Relevance and Opportunities」

平尾 敦 (金沢大学がん進展制御研究所)

「Metabolic Organelle Dynamics on Cell Fate Determination in Cancer」

各種シンポジウム開催状況

Research Activities



各種シンポジウム開催状況

Research Activities



2. 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

The 11th KUCRI-FUSCC Joint Symposium on Tumor Biology 2023

目 的：がんの基礎的ならびに臨床的研究の一層の発展と国際交流の推進を図る

日 時：2023年9月13日(水)

場 所：自然科学系図書館棟 1階大会議室

参加者数：100名

プログラム：

松本 邦夫（金沢大学がん進展制御研究所）
「High-Performance MET Receptor Agonists Created by Molecular Technologies」

Huijuan Yang（復旦大学上海がんセンター）
「PI3K pathway alteration in gynecological malignancies—its oncogenic mechanism and clinical translation」

飯田 宗穂（金沢大学附属病院消化器内科）
「Gut microbiota of chronic liver disease patients promote liver carcinogenesis in

TLR4-dependent manner」

Tong Tong（復旦大学上海がんセンター）

「Prognostic value of the consensus molecular subtype 4 (CMS4) predicted by multiparametric radiomics-based machine learning in colorectal cancer: a multi-center retrospective study」

城村 由和（金沢大学がん進展制御研究所）

「Identification and functional analysis of senescent cells in tumor microenvironment」

Yong Chen（復旦大学上海がんセンター）

「The effect of the potential new drug MITF inhibitor on malignant melanoma and its synergistic mechanism with anti-PD1 immunotherapy」



各種シンポジウム開催状況

Research Activities

3. 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 キックオフシンポジウム

The Kickoff Meeting for the Coalition of Universities for Research Excellence Program: Part I
“Establishing a collaborative intelligence platform towards extending healthy life expectancy”

目 的：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、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を開催

日 時：2024年2月21日(水)

場 所：ホテル金沢（金沢市）

参加者数：79名

プログラム：

平田 英周（金沢大学がん進展制御研究所）

「がん細胞とグリア細胞の多面的相互作用」

齊藤 康弘（慶應義塾大学先端生命科学研究所）

「乳がんにおけるアミノ酸トランスポーター SLC7A5の病理生理学的役割とその機能的制御」

魏 范研（東北大学加齢医学研究所）

「エピトランスクリプトームに基づく加齢生物学の理解と応用に向けて」

河本 新平（大阪大学微生物病研究所）

「細胞老化の誘導に関わる腸内細菌の特定と個体老化に与える影響の解明」

田所 優子（金沢大学がん進展制御研究所）

「造血幹細胞の恒常性維持機構の解明とその制御による健康寿命延伸を目指して」

村松 史隆（大阪大学微生物病研究所）

「生体イメージングが解き明かす、鉄イオン制御を介した血管性がん微小環境」

本橋 ほづみ（東北大学加齢医学研究所）

「環境ストレス応答と硫黄代謝」



4. 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：2024年2月22日(木)

場 所：ホテル金沢（金沢市）

参加者数：87名

プログラム：

Thumkeo Dean（京都大学）

「マウス肺がんモデルにおける腫瘍免疫微小環境の解明～PGE2 シグナル伝達系の役割を例に～」

板野 直樹（京都産業大学）

「糖代謝ストレスによるがん幹細胞維持機構」

廣瀬 豊（富山大学）

「転写共役型新規RNA メチル化酵素PCIF1による遺伝子発現制御機構の解明」

佐々木 宗一郎（富山大学）

「がん細胞によってもたらされる骨微小環境の変化を介した乳がん骨転移促進機構の解明」

大澤 毅（東京大学）

「高深度オミクスから迫るがん悪性化機構の解明」

徳田 深作（京都府立医科大学）

「間質圧の上昇による肺癌促進メカニズム」

青木 俊介（九州工業大学）

「肝細胞増殖因子（HGF）を標的としたin silico創薬基盤の確立」



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)⑧乗場→ 93 94 97 「金沢大学(角間)」行

Kanazawa Station East Exit ⑧

→ 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)⑧乗場→ 11 「東部車庫」行など

Kanazawa Station East Exit ⑧→ 11 「Toubusyako」 etc

金沢駅兼六園口(東口)⑧乗場→ 13 「湯谷原・医王山」行など

Kanazawa Station East Exit ⑧→ 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:<https://ganken.cri.kanazawa-u.ac.jp/> MAIL:y-somu@adm.kanazawa-u.ac.jp