

# CANCER RESEARCH INSTITUTE



## 金沢大学がん研究所概要 2009

# 金沢大学がん研究所概要目次

## Cancer Research Institute Contents

金沢大学がん研究所概要目次、機構 Organization、職員数 Number of Staff

はじめに Preface .....1

歴代所長・附属センター長 Successive Directors・Directors of Center .....2

沿革 Historical Chart .....3

研究活動 Research Activities

がん分子細胞制御研究部門 Department of Molecular Cancer Cell Biology .....4

細胞情報調節研究分野 Division of Cell Biology .....5

ゲノム分子病態研究分野 Division of Molecular Pathology .....6

シグナル伝達研究分野 Division of Molecular Cell Signaling .....7

がん病態制御研究部門 Department of Cancer Biomedicine .....8

細胞機能統御研究分野 Division of Molecular Virology and Oncology .....9

分子生体応答研究分野 Division of Molecular Bioregulation .....10

免疫炎症制御研究分野 Division of Immunology and Molecular Biology .....11

がん幹細胞研究センター Center for Cancer and Stem Cell Research .....12

遺伝子・染色体構築研究分野 Division of Molecular Genetics .....13

腫瘍遺伝学研究分野 Division of Genetics .....14

分子標的がん医療研究開発センター Molecular and Cellular Targeting Translational Oncology Center 16~17

腫瘍制御研究分野 Division of Translational and Clinical Oncology .....18

機能ゲノミクス研究分野 Division of Functional Genomics .....19

腫瘍動態制御研究分野 Division of Tumor Dynamics and Regulation 20

腫瘍内科研究分野 Division of Medical Oncology .....21

腫瘍外科研究分野 Division of Surgical Oncology .....22

共通施設 Central Facilities

自動セルソーター等 Automated Cell Sorter .....23~24

各種シンポジウム開催状況 Research Activities .....25

基礎統計 Foundation Statistics

決算額(運営費交付金)等 .....26~27

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

教育活動 Educational Activities

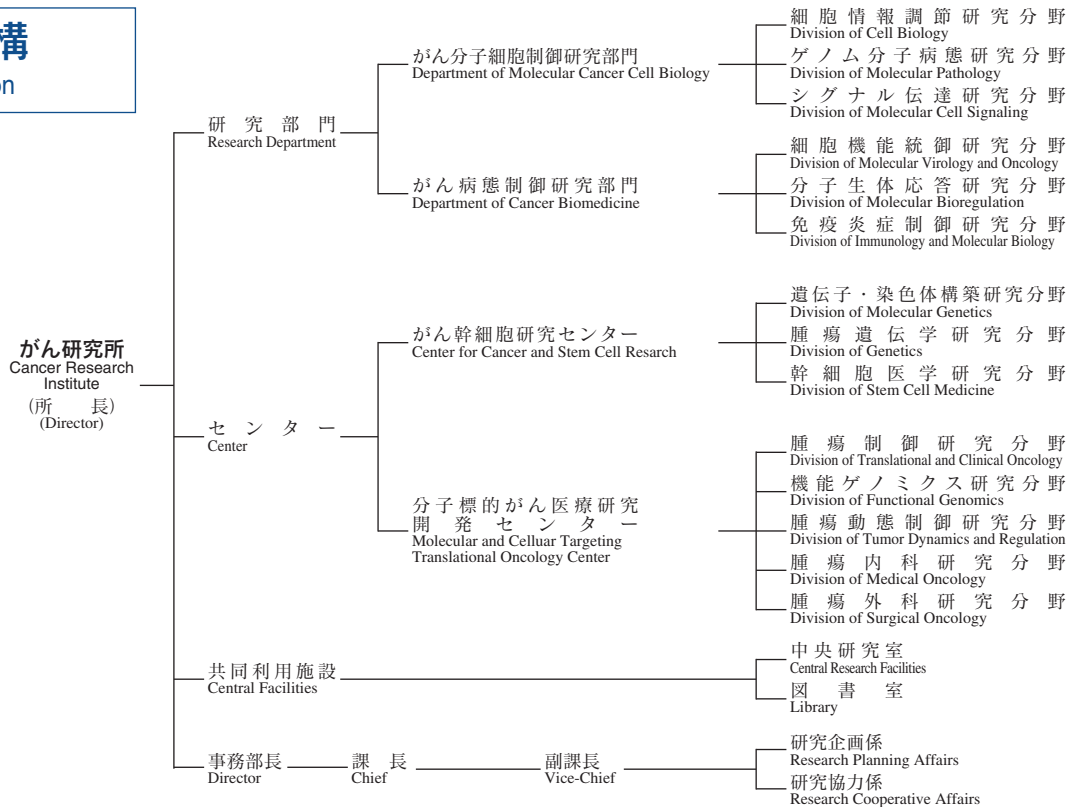
大学院生・研究生数 Graduate Students and Research Students .....27

交流協定校 Partner Universities and Faculties .....27

所在地 Campus Addresses

### 機構

#### Organization



### 職員数

#### Number of Staff

平成21年7月1日現在

		教授 Professor	准教授 Associate Professor	講師 Associate Professor	助教 Assistant Professor	計
現 員	研究部門 Research Department	5	4		9	18
	附属センター Center of the Institute	6	1		8	15
	計	11	5		17	33

# はじめに Preface



金沢大学がん研究所は、文部科学省唯一のがん研究所として、昭和42年に臨床研究部門を含む8研究部門制で設立され、その後順次整備を行い、10部門制となりました。平成9年度に3大部門制に拡大改組するとともに、新規抗がん治療法などの開発を目指す“分子標的薬剤開発センター”を設置しました。この間、がん研究所では、がん転移に関わるタンパク分解酵素の発見、がんの病態成立に密接に関与しているケモカイン・アポトーシス・血管新生因子の機能解明を始めとした基礎研究に大きな成果を挙げるとともに、新規の抗がん剤の開発にも力を注いできました。

平成16年4月に国立大学は独立法人化されるとともに、がん研究所を取り巻く研究環境も大きく変化しました。さらには、がん研究そのものについても、基礎研究の成果を診断・治療法の開発に結びつける努力が、近年一層求められるに至っています。がん研究所におきましては、このような社会的要請に応えるべく、今日のがん診療において未解決な点が多い、“転移”“再発”“薬剤耐性”の克服を目指す研究の国際的なレベルの拠点となるべく、平成18年度に3大部門1センターから2大部門2センターへと改組いたしました。2センターの一つである「がん幹細胞研究センター」においては、転移・再発・薬剤耐性に密接に関与している「がん幹細胞」の実態解明を目指すとともに、もう一つの「分子標的がん医療開発センター」においては「がん幹細胞研究センター」ならびに基盤研究部門と連携しつつ、先進的ながんの診断・治療法の開発を目指す体制を構築いたしました。

がん研究所では、これまでも臨床医から理工系出身者までの幅広い分野の研究者を結集して、転移・再発・薬剤耐性の克服を目指す研究を推進してまいりました。本年度末の角間キャンパスへの移転を契機に、さらに一層幅広い分野の研究者の参加のもと、がんの克服を目指した研究を推進することを目指しています。

平成21年度の金沢大学がん研究所概要を刊行するにあたり、一層のご理解・ご支援をお願い申し上げます。

金沢大学がん研究所長 向田直史

Kanazawa University Cancer Research Institute was founded as the only cancer research institute of the Ministry of Education in 1967. Cancer Research Institute started with 8 departments including clinical section of Surgical Oncology and Medical Oncology departments, and was later expanded to 10 departments. In 1997 the former departmental structure was abolished, and replaced with a super-department structure. Center for the Development of Molecular-targeted Drugs was also established at the same time. Cancer Research Institute has been producing epoch-making achievements in a wide variety of fields, such as the discovery of proteinases, identifications of function of chemokine, apoptosis, and angiogenic factors, and development of novel anti-cancer drugs.

National universities became Independent Academic Bodies in 2004, and far-reaching changes have occurred around the institute. Simultaneously, in cancer research, more endeavors are required to translate the achievements in basic research to clinics. Thus, in order to become a center of excellence to overcome unsolved clinical situations in cancer, especially metastasis, recurrence, and drug resistance, Cancer Research Institute was reorganized to establish 2 fundamental departments and 2 centers in 2006. Center for Cancer Stem Cell Research is investigating cancer stem cells, which are presumed to be involved in metastasis, recurrence, and drug resistance, while Molecular and Cellular Targeting Translational Oncology Center is trying to develop a new cancer diagnosis and treatment in collaboration with Center for Cancer Stem Cell Research and 2 fundamental departments.

In Cancer Research Institute, researchers from a variety of fields including natural science, engineering, and clinical medicine have assembled to establish a cutting-edge research locus, to conquer metastasis, recurrence, and drug resistance. With the movement to Kakuma Campus at the end of this fiscal year, we are trying to collaborate with researchers in more wide varieties of fields, to overcome stubborn cancer.

With the publication of the 2009 Kanazawa University Cancer Research Institute Outline, I would like to request your continuous support and understanding.

Naofumi MUKAIDA, M.D., Ph.D.  
Director,  
Cancer Research Institute

## 歴代所長・歴代附属病院長・附属センター長

Successive Directors・Successive Directors of the Institute Hospital・Directors of Center

### ■歴代研究所長・研究施設長 Successive Directors

1942.14.18～1954. 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	斎藤 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～	向田 直史	"	MUKAIDA, Naofumi	"

### ■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	" 附属病院長を命ずる	SAWABU, Norio	" Appoint a Hospital Director

### ■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～	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～	源 利成	MINAMOTO, Toshinari
-------------	------	---------------------

### ■名誉教授 Professor Emeritus

越村 三郎	倉田 自章	高橋 守信	KOSHIMURA, Saburo	KURATA, Yoriaki	TAKAHASHI, Morinobu
佐々木 琢磨	村上 清史	澤武 紀雄	SASAKI, Takuma	MURAKAMI, Seishi	SAWABU, Norio
原田 文夫			HARADA, Fumio		

# 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の同構内現地に新築移転された。	A new building for basic research departments was built and opened at present site in Takaramachi, 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 three departments (consist 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 (consist 14 divisions) and one center were reorganized to be 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.

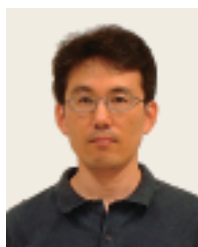
# がん分子細胞制御研究部門

## Department of Molecular Cancer Cell Biology

### ■ 細胞情報調節研究分野 Division of Cell Biology



准教授 黒木 和之  
Associate Professor  
KUROKI, Kazuyuki



助教 木戸 敬治  
Assistant Professor  
KIDO, Yukiharu

助教 天野 重豊  
Assistant Professor  
AMANO, Shigetoyo

### ■ ゲノム分子病態研究分野 Division of Molecular Pathology



教授 山本 健一  
Professor  
YAMAMOTO, Ken-ichi



助教 清水 弘子  
Assistant Professor  
SHIMIZU, Hiroko



助教 林 直之  
Assistant Professor  
HAYASHI, Naoyuki



助教 小林 昌彦  
Assistant Professor  
KOBAYASHI, Masahiko

### ■ シグナル伝達研究分野 Division of Molecular Cell Signaling



教授 善岡 克次  
Professor  
YOSHIOKA, Katsuji



助教 佐藤 時春  
Assistant Professor  
SATO, Tokiharu

# 細胞情報調節研究分野

Division of Cell Biology

遺伝情報発現の課程には多くのタンパク質, RNA, 及びその複合体が関与しており, 細胞の増殖, 維持のための機能の発現ばかりでなく, 細胞のがん化にも関わっている。本研究分野では, RNAの生成機構及び機能の解析を中心とした遺伝子発現調節機構の研究を進めるとともに, B型肝炎ウイルスの分子生物学的研究を行っている。主な研究課題は次の通りである。

- 1) 低分子RNAの構造と機能及び発現機構の解析
- 2) B型肝炎ウイルスの感染機構の解明

Various RNAs, proteins and their complexes participate in gene expression and concern with not only maintenance and proliferation but also transformation of the cells. We are focusing on revealing transcription and maturation mechanisms and relationship between structure and function of RNAs. We are also studying molecular biology of hepadna viruses. Main projects of this division are as follows.

- 1) Structure and function of low molecular weight RNAs.
- 2) Infection mechanism of hepatitis B viruses.

図1 ■ 遺伝情報発現に関わる低分子RNA

細胞内には多種類の低分子RNAが存在し, 遺伝情報発現の様々な課程で機能し, 細胞の増殖, 維持に関わっている。我々は遺伝子ノックアウト法を用いてmiRNA及びsnoRNAの機能解析を行っている。

Fig. 1 ■ Low molecular weight RNAs are concerned in gene expression

Various low molecular weight RNAs function at many stages in gene expression and are concerned with maintenance and proliferation of the cells. We are working on the functional characterization of miRNAs and snoRNAs.

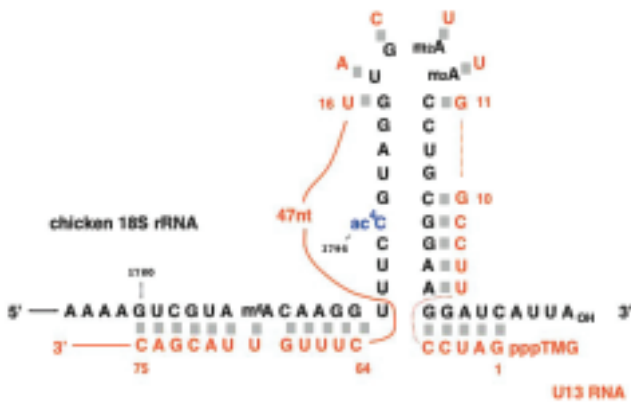
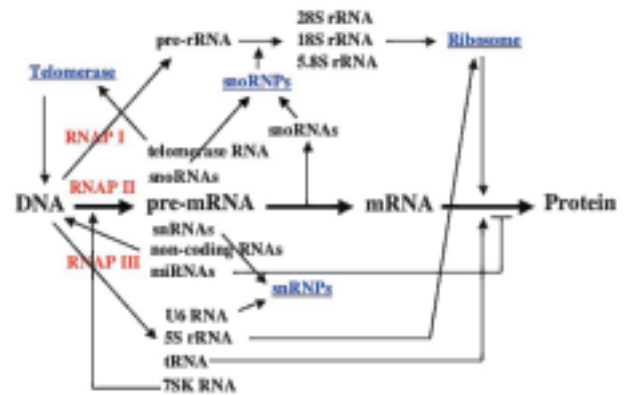


図2 ■ U13 snoRNAによる18SリボソームRNAの修飾

U13 snoRNAの機能を明らかにするため, U13 snoRNA遺伝子を欠失させたトリ細胞を作製した。野性株とノックアウト細胞株を比較することにより, U13 snoRNAは18SリボソームRNAの3'-末端付近のCの修飾に関与することが明らかになった。

Fig. 2 ■ U13 snoRNA guides modification of 18S rRNA

By the using of targeted disruption, we could obtain chicken cell lines those are deficient in the expression of U13 snoRNA. In these cells, the modifications of a cytidine residue near the 3'-end of 18S rRNA was inhibited completely.

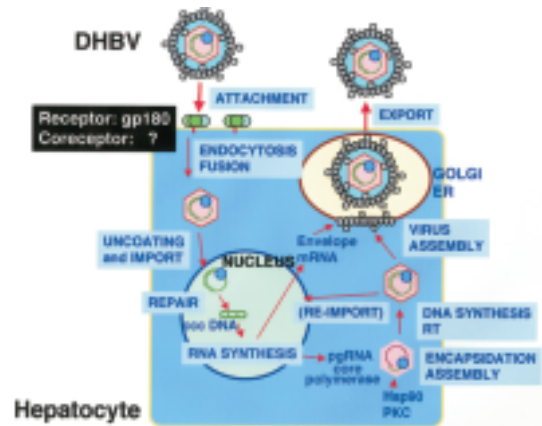


図3 ■ B型肝炎ウイルスの感染機構

B型肝炎ウイルスの感染機構を知るため, ダックB型肝炎ウイルス (DHBV) をモデルに, DHBV蛋白質と結合する宿主蛋白質を探索している。その結果, このウイルスのレセプターである新規カルボキシペプチダーゼ gp180を発見したが, 感染成立にはさらに第二の宿主因子が必要であることがわかってきた。

Fig. 3 ■ Infection mechanism of hepatitis B viruses

To understand the nature of the uptake pathway for hepadnaviruses, we have begun the search for the host proteins that interacts to envelope proteins of the duck hepatitis B virus (DHBV) as a model of these viruses. After our finding of novel carboxypeptidase gp180, which is now regarded as a host receptor, recent experiments suggest that second host component may be required with gp180 to fully reconstitute viral entry.

# ゲノム分子病態研究分野

Division of Molecular Pathology

ゲノム分子病態分野は、発ガン剤や抗ガン剤を含む様々なDNA損傷ストレスにたいする細胞の応答機構、特に細胞のアポトーシス、とその異常の病態像を分子レベルで解明し、ガンの病因の解明と予防・診断・治療への応用を図ろうとしている。具体的には、

- 1) DNA損傷ストレスに対する細胞応答において司令塔的な役割を果たしているataxia telangiectasia原因遺伝子(ATM)ファミリーの機能の解明と、その異常によって起こる免疫不全・小脳失調・発ガンの病態解析
- 2) 様々なDNA損傷ストレスがどのような因子によって認識され、ATMファミリーが活性化されるのかの解明
- 3) DNA損傷ストレスによって活性化されてストレス応答に重要な役割を果たしていると考えられているc-Ablファミリー、BRCA1、Chk2等のストレス応答に果たす役割、特にDNA修復における役割の解明、等の研究が現在進行している。

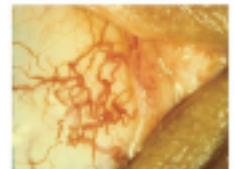
DNA damage is a constant threat to eukaryotic cells and defective response to this threat increases genetic instability, ultimately leading to cancer. The goal of our research is to clarify how cells recognize DNA damage and transduce signals to cell cycle checkpoint control, DNA repair and apoptosis machineries. To achieve this goal, we are currently studying the activation and functions of ATM (a gene mutated in ataxia telangiectasia) family in cellular response to DNA damage, using knockout cells. We are also studying how c-Abl family, BRCA1 and Chk2 are activated and what roles these factors play in the response.

## 高等動物におけるゲノム安定化機構

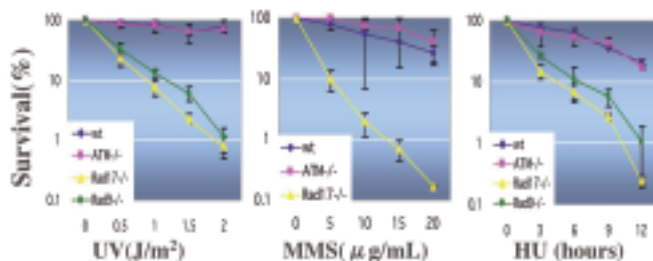


## ATMの個体レベルでの異常： 先天性小脳失調性毛細血管拡張症

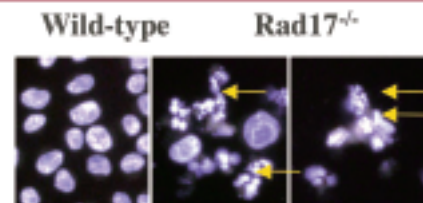
- ・小脳失調
- ・毛細血管拡張症
- ・早老症状
- ・免疫不全
- ・性腺形成不全
- ・リンパ腫等の高発症



## センサー・ノックアウト細胞は様々なDNA複製ストレスに感受性を示す



## センサー・ノックアウト細胞はDNA複製ストレスによって"mitotic catastrophes"を起こす





# シグナル伝達研究分野

## Division of Molecular Cell Signaling

細胞内シグナル伝達経路の異常な活性化は細胞の癌化を誘導することが知られている。私たちは、主要な細胞内シグナル伝達経路の一つであるMAPキナーゼ (MAPK) カスケードに注目し、

- ・ MAPKカスケードの *in vivo* における機能の解明
- ・ MAPKカスケードの特異性を保持する分子機構の解明を目指して研究を進めている。

Abnormal activation of intracellular signaling pathways often leads to tumors. The goal of our project is to elucidate the functions of MAP kinase (MAPK) cascades *in vivo*, which are major intracellular signaling pathways, and the molecular mechanisms of how the specificity of MAPK cascades is maintained.

図1 ■ MAPKカスケードの *in vivo* における役割、及び足場タンパク質によるキナーゼ複合体の形成

MAPKカスケードは細胞の増殖、分化、及びアポトーシスにおいて重要な役割を担っている。足場タンパク質は、MAPKカスケードの主要な構成成分であるMAPK、MAPKキナーゼ (MAPKK)、及びMAPKKキナーゼ (MAPKKK) と複合体を形成することによりMAPKカスケードの特異性を保持すると考えられる。

Fig. 1 ■ Function of MAPK cascade *in vivo*, and Formation of Multikinase Complex by Scaffold Protein

Recent studies indicate that MAPK cascades, in which major components are MAPK, MAPK kinase (MAPKK), and MAPKK kinase (MAPKKK), play important roles in cell proliferation, differentiation, and apoptosis. Scaffold proteins could contribute to the specificity determination of MAPK cascades.

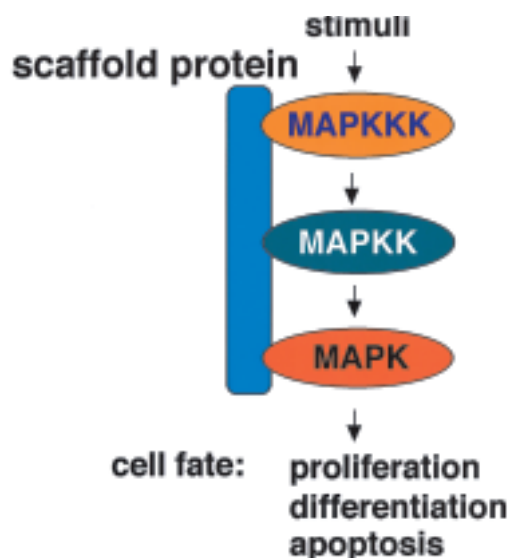
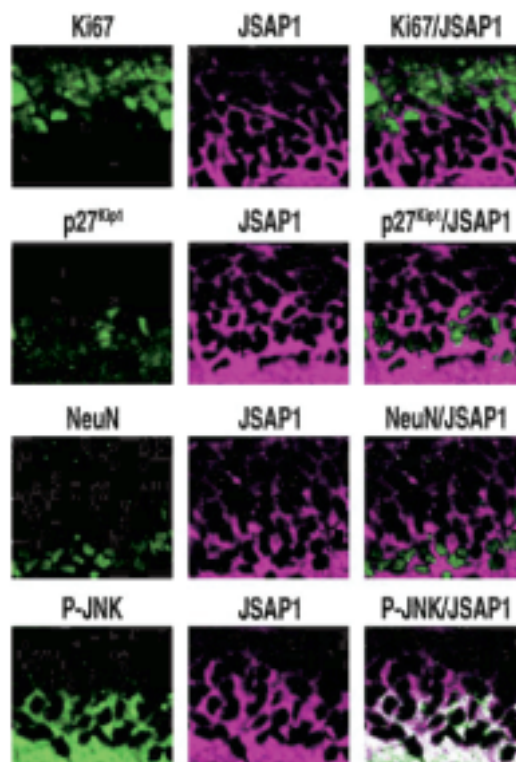


図2 ■ 発達期小脳における足場タンパク質JSAP1と活性型 JNK MAPK の発現

免疫組織化学法による解析を行い、足場タンパク質JSAP1および活性型 JNK MAPKは発達期マウス小脳の外顆粒層を形成する顆粒前駆細胞 (GCP), 特に増殖を停止したGCPで強く発現していることを見出した。この結果は、JSAP1-JNKシグナル伝達系がGCPの増殖阻害、および分化促進に関与することを強く示唆している。またJSAP1-JNK系は、髄芽腫発生に関与していると考えられる。JSAP1 (JNK MAPK経路の足場タンパク質)、P-JNK (活性型 JNK MAPK)、Ki67 (細胞増殖マーカー)、p27<sup>Kip1</sup> (細胞増殖停止マーカー)、NeuN (細胞分化マーカー)。

Fig. 2 ■ Expression of the scaffold protein JSAP1 and active JNK in developing mouse cerebellum

During the development of the cerebellum, massive clonal expansion of granule cell precursors (GCPs) occurs in the outer part of the external granular layer (EGL). We have provided evidence that the scaffold protein JSAP1 and active JNK were expressed preferentially in the post-mitotic inner EGL progenitors in the developing cerebellum. These results suggest that JSAP1 promotes the cell-cycle exit and differentiation of GCPs by modulating JNK activity in cerebellar development. It is conceivable that JSAP1-JNK signaling would be involved in the development of medulloblastoma. JSAP1, a scaffold protein for JNK MAPK cascades; P-JNK, phosphorylated (activated) JNK; Ki67, a proliferation marker; p27<sup>Kip1</sup>, a negative regulator of the GCP cell cycle; NeuN, a neural differentiation marker.



# がん病態制御研究部門

## Department of Cancer Biomedicine

### ■ 細胞機能統御研究分野 Division of Molecular Virology and Oncology



教授 佐藤 博  
Professor  
SATO, Hiroshi



准教授 滝野 隆久  
Associate Professor  
TAKINO, Takahisa



准教授 遠藤 良夫  
Associate Professor  
ENDO, Yoshio



准教授 久野 耕嗣  
Associate Professor  
KUNO, Kouji

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



教授 向田 直史  
Professor  
MUKAIDA, Naofumi



助教 馬場 智久  
Assistant Professor  
BABA, Tomohisa

### ■ 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



助教 今村 龍  
Assistant Professor  
IMAMURA, Ryu



助教 木下 健  
Assistant Professor  
KINOSHITA, Takeshi

# 細胞機能統御研究分野

Division of Molecular Virology and Oncology

## 目的と研究課題

正常細胞においてがん遺伝子、がん抑制遺伝子の変異が蓄積した結果としてがんが発生し、悪性化する。悪性化したがんは組織内へ浸潤し、遠隔臓器へ転移する。我々はがん化、悪性化そして転移性獲得の過程を分子レベルで明らかにすると共にその成果を診断・治療法へと応用することを目指している。

がんの組織内への浸潤には組織・基底膜の破壊を伴う。我々は1994年にがん転移の鍵を握るタンパク分解酵素を発見しMT1-MMPと命名した(Nature, 1994)。MT1-MMPは細胞浸潤のみならず増殖・運動などの調節にも重要な役割を果たしているとのデータが蓄積しつつある。

## Aim and Projects on going

Accumulation of mutation in oncogenes and tumor suppressor genes in normal cells results in malignant tumors. Malignant tumors invade into tissues and finally metastasize to distant organs. The goal of our project is to elucidate the molecular mechanism of tumor metastasis and develop diagnostic and therapeutic application.

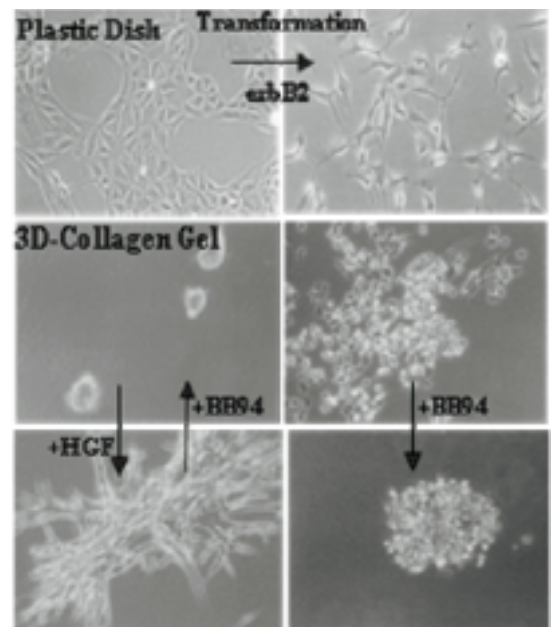
Tumor invasion into tissue requires degradation of tissue basement membrane. We discovered a protease which is the key enzyme for tumor metastasis, and named it as MT1-MMP (Nature, 1994). Accumulating evidences indicate that MT1-MMP plays important roles in not only tumor invasion but also regulation of tumor growth and migration.

## 図1 ■ 上皮細胞のがん化に伴うMT1-MMPの発現と浸潤

正常上皮細胞株MDCKはがん遺伝子(erbB2)によりトランスフォームし、がん細胞の形態を示すと同時にMT1-MMPを発現する。コラーゲンゲル内での培養では正常細胞は凝集して増殖するのに対してMT1-MMPを発現するがん化した細胞は浸潤性の増殖をする。MMP阻害剤BB94の添加によりコラーゲンゲル内での浸潤は抑制される。また、正常MDCK細胞はHGF添加によりコラーゲンゲル内で管空を形成する。この管空形成もMT1-MMPを阻害することにより完全に抑制される。

## Fig. 1 ■ Induction of MT1-MMP and Invasive Growth by Oncogenic Transformation of Normal Epithelial Cells

Normal epithelial MDCK cells were transformed with oncogene (erbB2), and showed tumor phenotype including MT1-MMP expression. Normal cells grow to form cysts in collagen gel, but transformed cells which express MT1-MMP show invasive growth. Tumor invasive growth is suppressed by the addition of MMP inhibitor BB94. Normal MDCK cells form branching tubules upon addition of HGF, which is also suppressed by BB94

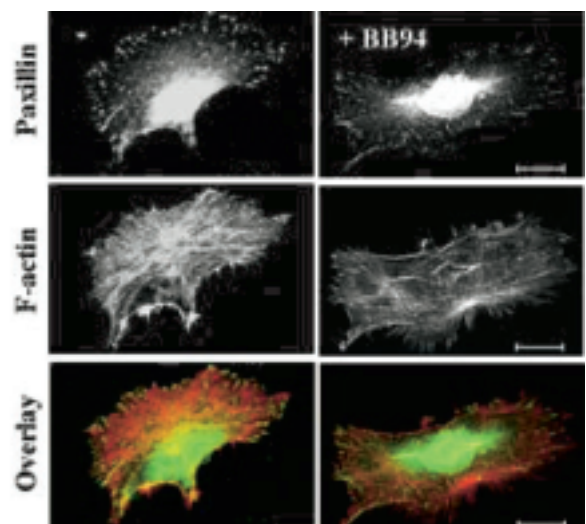


## 図2 ■ 細胞運動とMT1-MMP

MT1-MMPを発現するHT1080細胞をコラーゲン上で培養するとパキシリンで可視化された細胞接着斑とアクチンの走行により細胞運動の状態が見える。BB94の添加によりMT1-MMPを阻害すると細胞接着斑の局在が変化し、極性を喪失して細胞は静止状態となる。MT1-MMPは細胞接着斑のターンオーバーを促進することにより運動シグナルを増強している。

## Fig. 2 ■ Cell Migration and MT1-MMP

HT1080 cells were cultured on collagen, which express MT1-MMP, and were stained for paxillin to visualize focal adhesion and actin. Addition of MT1-MMP inhibitor BB94 altered the localization of focal adhesion, reduced cell polarity and suppressed cell migration. MT1-MMP enhances motility signal by stimulating turnover of focal adhesion.



# 分子生体応答研究分野

## Division of Molecular Bioregulation

### 目的, 研究課題, 最近の主要な成果

組織障害に対して, 生体は炎症反応を行い, 組織障害を軽減するように働く。しかし, 過剰な炎症反応は, *Helicobacter pylorii*の慢性感染で見られるように, 組織障害を進行させ, 時にかんを発症させる。

固形がん組織中の線維芽細胞・血管内皮細胞などのいわゆるストローマ細胞と白血球は, がん細胞との相互作用を通して, ケモカインを始めとする炎症性サイトカインを始めとする生理活性物質を産生する。産生された因子は, がんの進展・転移に重要な役割を果たしている。本研究分野では,

- 1) ケモカイン関連遺伝子欠損マウスを用いた解析から, ケモカインががんの発症・進展に, 種々の面から関与していることを明らかにしつつある。
- 2) セリン/スレオニン・キナーゼ活性を保有する, 原がん遺伝子Pim-3の発現が, 肝臓・膵臓におけるがん病変で亢進していて, 好アポトーシス分子Badの不活性化を通して, がん細胞のアポトーシスを抑制し, がんの進展に寄与している可能性を明らかにした。このことは, Pim-3を分子標的とした新たな抗がん療法の可能性を示唆している。

### Aims, Ongoing Projects, and Recent Achievements

Inflammatory responses occur upon tissue injuries, to reduce tissue damage. If inflammatory responses are exaggerated and prolonged as observed in chronic infection with *Helicobacter pylorii*, tissue injuries continue, leading sometimes to carcinogenesis.

By interacting with tumor cells, stroma cells and leukocytes can produce various bioactive substances including chemokines. The produced molecules can affect tumor progression and metastasis. We are elucidating the interaction between tumor cells and stroma cells and obtained the following results recently.

- 1) By using mice deficient in chemokine-related genes, we are showing that chemokines can contribute to tumor development and progression by exerting various activities.
- 2) We revealed that the expression of a serine/threonine kinase, Pim-3, was aberrantly enhanced in malignant lesions of liver and pancreas. Moreover, aberrantly expressed Pim-3 can inactivate a proapoptotic molecule, Bad by phosphorylating its serine residue, and eventually prevent apoptosis of tumor cells. Thus, Pim-3 may be a good molecular target for cancer treatment.

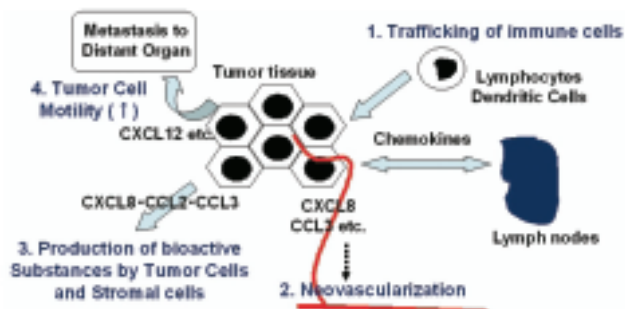
### 図1 ■ ケモカインのがん病態における役割

ケモカインは, ①免疫担当細胞のがん病巣から所属リンパ節への移動過程の調節, ②腫瘍血管新生の誘導, ③がん細胞の運動性亢進による転移能の亢進以外に, がん細胞・ストローマ細胞からの種々の生理活性物質の産生を誘導し, がん病態の形成に関与している。

### Fig. 1 ■ Roles of chemokines in tumor progression and metastasis processes

Various chemokines contribute to progression and metastasis through the following functions.

- a. Regulation of immune cell trafficking
- b. Induction of neovascularization
- c. Enhancement of tumor cell motility
- d. Induction of production of bioactive substances by tumor and stromal cells

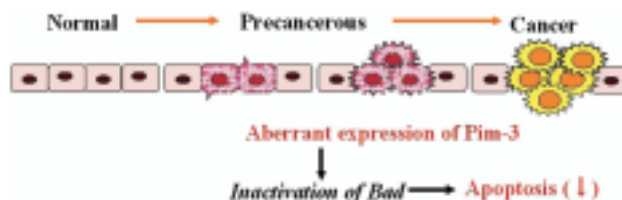


### 図2 ■ がん病変で発現亢進するセリン/スレオニン・キナーゼPim-3

がん病変で発現亢進するPim-3は, 好アポトーシス分子, Badをリン酸化し, 不活性化することによって, がん細胞のアポトーシスを抑制している。

### Fig. 2 ■ Aberrant expression of a serine / threonine kinase, Pim-3 in malignant lesions

Pim-3, aberrantly expressed in various malignant lesions, inactivates a proapoptotic molecule, Bad by phosphorylating its serine residue, and eventually prevent apoptosis of tumor cells.



# 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は、必要に応じて自殺する能力を備えている。アポトーシス(枯死)とは、このような機能的、能動的細胞死の典型である。放射線などで遺伝子に多くの傷がついた時も、細胞はがん細胞になる前に自殺することで、がんの出現を防いでいる。

一方、我々は、アポトーシス誘導蛋白Fasリガンドに対する中和抗体が、肝炎などの炎症性疾患の動物モデルで治療効果を示すことを明らかにした。さらに慢性肝炎から肝臓癌を発症する動物モデルで、この抗体を用いて肝炎の治療を行うと、肝臓癌の発症も抑制された。これらの結果から、我々はFasリガンドのシグナル伝達経路が炎症性疾患の治療薬、慢性炎症に伴う発がんの予防薬の標的になりうると考え、研究を進めている。

最近の研究から、Fasリガンドに限らず、アポトーシスと炎症の双方に関わる蛋白が多数発見されている。すなわち、アポトーシスと炎症(の一部)の機構は共通の祖先的生体防御システムから、機能的にも密接に関連しながら進化したものと考えられる。このような視点から、我々はアポトーシスと炎症の双方に関連する蛋白因子を同定し、その生体防御における役割とがんとの関わりを解明することを目指している。

Each cell composing our body has an ability to kill itself when necessary. Apoptosis is a common type of such functional and active cell death. To prevent oncogenesis, cells often die by apoptosis when their genes were severely damaged.

On the other hand, we have demonstrated that a neutralizing antibody against Fas ligand (FasL), an apoptosis-inducing protein, has therapeutic potential in animal models of inflammatory diseases including hepatitis. Furthermore, using this antibody, we successfully prevented hepatic cancer development in an animal model of chronic hepatitis. Currently, we are exploring the signal transduction pathway of FasL, which is a potential target of drugs therapeutic for inflammatory diseases and/or preventive for cancer associating with chronic inflammation.

Recent studies have revealed that besides FasL, many other proteins have roles in both apoptosis and inflammation. We are exploring the function of such proteins, which could be important players in biodefense and cancer.

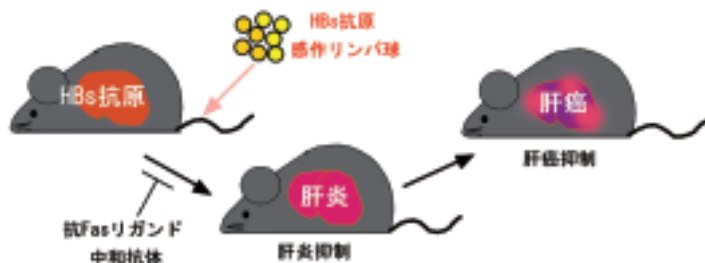


図1 ■ 慢性肝炎モデルにおける抗Fasリガンド抗体の治療効果

肝臓にB型肝炎ウイルス抗原を発現するマウスに同抗原で免疫したマウスのリンパ球を移植すると、慢性肝炎を発症し、一年以上後にほぼ100%肝臓癌を発症する。このモデルで、抗Fasリガンド抗体をマウスに投与すると、肝炎ばかりでなく肝臓癌も抑制された。

Fig. 1 ■ Therapeutic effect of an anti-FasL antibody in an animal model of chronic hepatitis

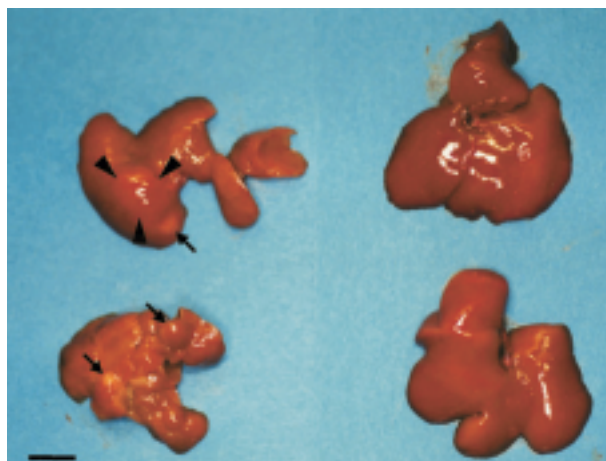
Transplantation of HBs antigen-primed lymphocytes into transgenic mice expressing HBs antigen in the liver caused chronic hepatitis, and after one year or more, led to hepatic cancer. Administration of an anti-FasL antibody not only ameliorated hepatitis, but also prevented cancer development.

図2 ■ 抗Fasリガンド抗体を投与しなかった場合(左)と投与した場合(右)の慢性肝炎モデルマウスの肝臓

感作リンパ球移植後15ヶ月。抗体非投与マウスの肝臓(左)は萎縮し、大小の腫瘍(矢頭および矢印)が出来ている。これらの腫瘍が肝臓癌であることは組織学的に確認した。これに対し、抗体投与マウスの肝臓(右)は大きさも組織学的にもほぼ正常である。

Fig. 2 ■ Livers from mice treated (right) or untreated (left) with an anti-FasL antibody

Fifteen months after the lymphocyte transplantation. Untreated livers shrunk and carried multiple tumors (arrow heads and arrows). Histological analyses revealed that these tumors were hepatic cancer. On the other hand, treated livers were almost normal in size and histology.



# がん幹細胞研究センター

Center for Cancer and Stem Cell Research

## ■ 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 仲 一仁  
Assistant Professor  
NAKA, Kazuhito



助教 田所 優子  
Assistant Professor  
TADOKORO, Yuko

## ■ 腫瘍遺伝学研究分野 Division of Genetics



教授 大島 正伸  
Professor  
OSHIMA, Masanobu



助教 大島 浩子  
Assistant Professor  
OSHIMA, Hiroko

# 遺伝子・染色体構築研究分野

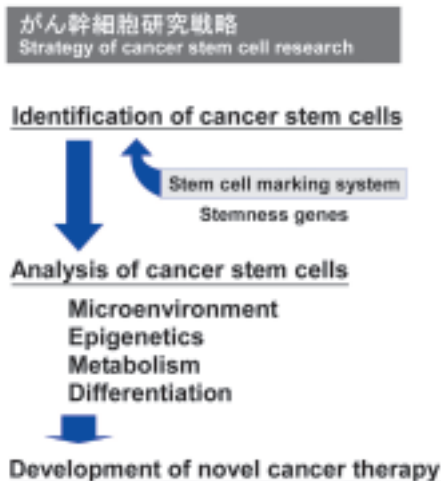
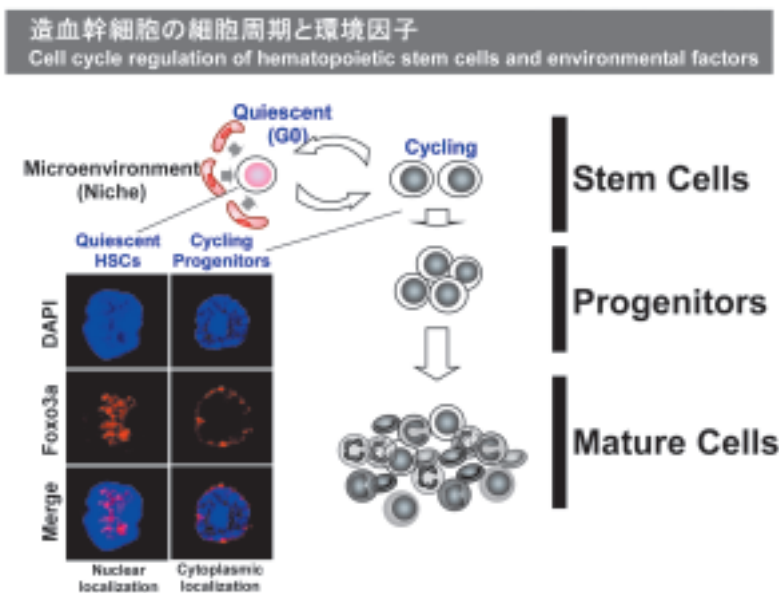
Division of Molecular Genetics

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DNA損傷応答やPI3K-AKT経路に関与す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、老化や発がんのメカニズムと幹細胞制御の共通性を示唆するものである。

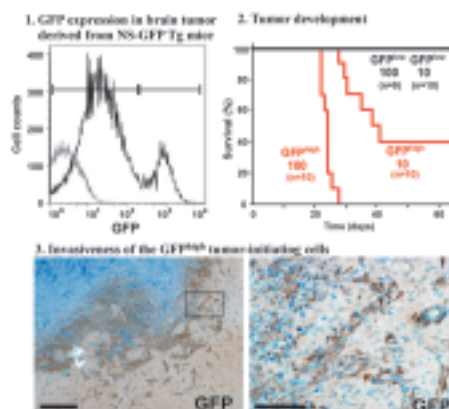
近年、がん組織中に、幹細胞の役割を持つ“がん幹細胞”の存在が示され、がん治療の真の標的細胞として注目されている。正常幹細胞とがん幹細胞の共通および相違点を見極めることによって、がんの根治を目指した新たな治療法の開発に寄与できると考えられる。

Stem cells are defined as cells that have the ability to perpetuate through self-renewal, and develop into mature cells of a particular tissue through differentiation. Appropriate controls of stem cell functions are critical for maintaining tissue homeostasis. We have revealed that genes that are involved in DNA damage responses or PI3K-AKT signaling contribute to the maintenance of stem cell self-renewal capacity. Thus, signaling pathways for control of tumorigenesis or senescence may be involved in stem cell regulation.

Recent evidence has demonstrated that in tumors only a minority of cancer cells has the capacity to proliferate extensively and form new tumors. These tumor-initiating cells, which are called cancer stem cells, are thought as a novel target for cancer therapy. 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.



Identification of tumor-initiating cells in a highly aggressive brain tumor using promoter activity of nucleoside



# 腫瘍遺伝学研究分野

Division of Genetics

## 目的と研究課題

消化器がんの発生過程には、上皮細胞での遺伝子変異と微小環境による影響が複雑に関与している。これらの相互作用を個体レベルで解明する事を目的として、遺伝子改変マウスモデルを作製し、病理学および分子生物学的なアプローチにより研究を行なっている。

- 1) 胃がん発生過程では、上皮細胞でのWntシグナル亢進と、間質細胞でのPGE<sub>2</sub>産生が重要と考えられている。双方のシグナルを同時に活性化させたマウスモデルを作製した結果、WntとPGE<sub>2</sub>の相互作用が胃がん発生に作用する事を明らかにした (Oshima H, et al, *Gastroenterology*, 2006)。
- 2) 胃がん発生には炎症反応が密接に関わっている。培養細胞系およびマウスモデルを用いた解析により、炎症性マクロファージ由来のTNF- $\alpha$ が、胃粘膜上皮細胞や胃がん細胞のWntシグナルを亢進させる事を明らかにし、炎症反応に起因した新しい発がん促進機序のひとつと考えられた (Oguma K, et al, *EMBO J*, 2008)。
- 3) 胃がんモデルマウス腫瘍組織由来の初代培養細胞を用いた解析により、腫瘍細胞が骨髄由来細胞などを活性化して筋線維芽細胞に誘導し、VEGFなどの血管新生因子を産生させて、腫瘍内血管新生を誘導している可能性を明らかにした (Guo X, et al, *JBC*, 2008)。
- 4) Sox17にはWntシグナルを抑制する作用があり、悪性胃がん大腸がん細胞で発現抑制されていることから、癌抑制遺伝子と考えられた。しかし、消化管腫瘍の初期発生過程では発現が強く誘導されており、腫瘍発生に何らかの作用を及ぼす可能性が考えられた (Du YC, et al, *Gastroenterology*, 2009)。

## Aim and Projects on going

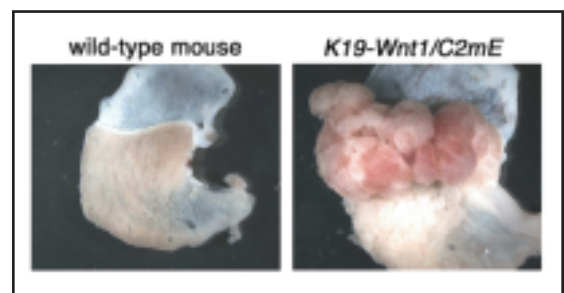
Accumulating evidence has indicated that cooperation of oncogenic mutations and host reactions are responsible for tumorigenesis. To elucidate the genetic mechanisms of tumorigenesis, we constructed mouse models and examined histopathogenesis of gastric tumors.

- 1) Wnt signaling and PGE<sub>2</sub> pathway are important for gastric tumorigenesis. We constructed mouse model, in which both Wnt and PGE<sub>2</sub> pathways are activated in the gastric mucosa, and found that transgenic mice develop gastric cancer (Oshima H, et al, *Gastroenterology*, 2006).
- 2) Infection-associated inflammation plays a role in gastric tumorigenesis. Using *in vitro* and *in vivo* systems, we have found that TNF- $\alpha$  from activated macrophages promotes Wnt signaling in surrounding gastric cancer cells, which further contribute to tumorigenesis. Wnt promotion may be one of important mechanisms of inflammation in gastric tumorigenesis (Oguma K et al, *EMBO J*, 2008).
- 3) Using primary cultured cells from mouse gastric cancer, we have shown that tumor cells activate bone marrow-derived cells to be myofibroblasts that play a role in tumor angiogenesis (Guo X, et al, *JBC*, 2008).
- 4) Sox17 represses Wnt signaling and downregulated in gastric and colon cancer, suggesting that Sox17 is a tumor suppressor. Importantly, we found that Sox17 expression is strongly induced at early stage of tumorigenesis. It is thus possible that Sox17 plays a role in tumor development (Du YC, et al, *Gastroenterology*, 2009).

## 図1 ■ WntとPGE<sub>2</sub>の相互作用により発生する胃がん

Wnt1, COX-2, mPGES-1を同時に発現させたトランスジェニックマウス(K19-Wnt1/C2mE)の胃粘膜では、WntシグナルとPGE<sub>2</sub>経路の相互作用により胃がんの発生が認められる。

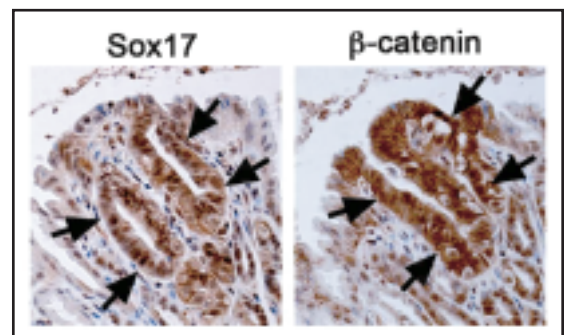
*K19-Wnt1/C2mE* mice expressing Wnt1, COX-2, and mPGES-1 in gastric mucosa develop adenocarcinoma in glandular stomach, indicating that cooperation of Wnt and PGE<sub>2</sub> pathways is responsible for gastric tumorigenesis.



## 図2 ■ Wnt亢進腫瘍細胞におけるSox17の発現誘導

胃がん発生マウスモデルの初期腫瘍病変では、 $\beta$ -cateninの発現誘導が認められる。同じ腫瘍細胞でSox17の顕著な発現誘導が観察され、何らかの役割を果たしている可能性を示唆している。

In mouse tumor cells at early stage of gastric tumorigenesis,  $\beta$ -catenin is accumulated, indicating that Wnt signaling is activated. Importantly, Sox17 is simultaneously induced in tumor cells, suggesting a role in gastric tumorigenesis.



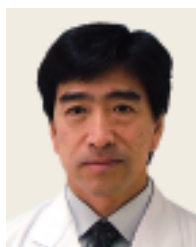




# 分子標的がん医療研究開発センター

Molecular and Cellular Targeting Translational Oncology Center

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



教授 源 利成  
Professor  
MINAMOTO, Toshinari



准教授 川上 和之  
Associate Professor  
KAWAKAMI, Kazuyuki

## ■ 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

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



教授 松本 邦夫  
Professor  
MATSUMOTO, Kunio



助教 中村 隆弘  
Assistant Professor  
NAKAMURA, Takahiro

## ■ 腫瘍内科研究分野 Division of Medical Oncology

---



教授 矢野 聖二  
Professor  
YANO, Seiji



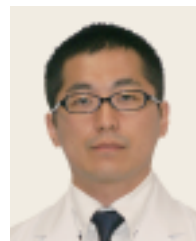
講師 大坪公士郎 (病院籍)  
Associate Professor  
OHTSUBO, Koushiro



助教 毛利 久継  
Assistant Professor  
MOURI, Hisatsugu



助教 山田 忠明 (病院籍)  
Assistant Professor  
YAMADA, Tadaaki



助教 竹内 伸司  
Assistant Professor  
TAKEUCHI, Shinji

## ■ 腫瘍外科研究分野 Division of Surgical Oncology

---



講師 安本 和生 (病院籍)  
Associate Professor  
YASUMOTO, Kazuo



助教 山下 要  
Assistant Professor  
YAMASHITA, Kaname

# 腫瘍制御研究分野

Division of Translational and Clinical Oncology

## 研究の概要と課題

消化器がんと呼吸器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/ $\beta$ -カテニンがん化シグナル
- (2) GSK3 $\beta$ リン酸化シグナル

### ②遺伝薬理学的解析によるオーダーメイド化学療法

### ③DNAメチル化をマーカーとしたがん診断・治療開発

### ④ヒト消化管がん組織検体資源化事業

当研究所附属分子標的がん医療研究開発センターのコア分野として、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 cancer in the gastrointestinal and respiratory tracts. Research projects are based on molecular and cellular characteristics of individual tumor types that are relevant to metastatic potential, recurrence and outcome. Our current efforts are focused on:

- ① Molecular mechanism underlying oncogenic signaling networks
  - (1) Deregulated Wnt/ $\beta$ -catenin signaling
  - (2) Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ )-mediated signaling
- ② Development of tailored chemotherapy by pharmacogenetics
- ③ Translational research of DNA methylation markers
- ④ 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.

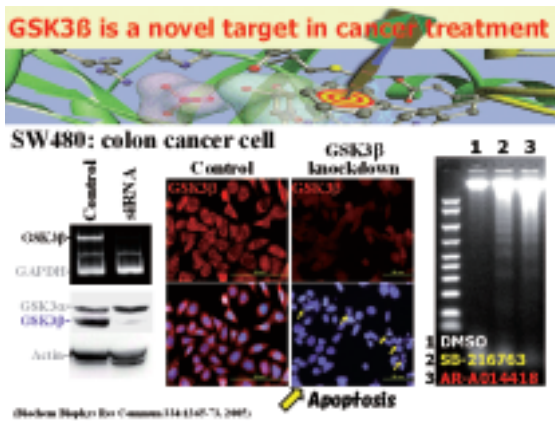


図1 ■ グリコーゲン合成酵素キナーゼ3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ )はWntシグナルに依存しない新しいがん標的である

Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) 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).

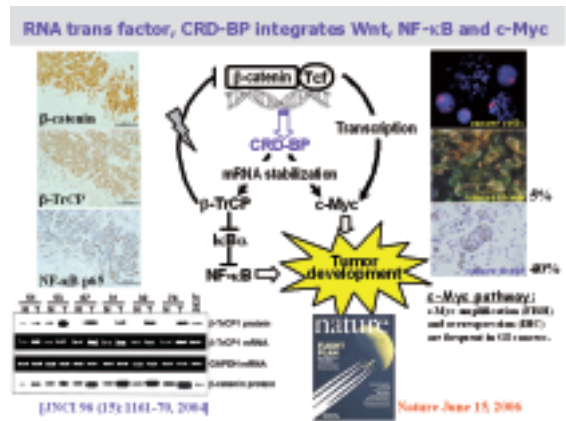


図2 ■ RNAトランス因子CRD-BPはmRNAの安定性を修飾してWnt、NF- $\kappa$ Bとc-Myc経路をリンクする

RNA trans-factor CRD-BP is a previously unrecognized transcription target of  $\beta$ -catenin/Tcf complex, and stabilizes mRNA of  $\beta$ -TrCP ( $\beta$ -transducin repeats-containing protein), NF- $\kappa$ B and c-Myc. CRD-BP is a novel cancer target that integrates multiple oncogenic signaling pathways

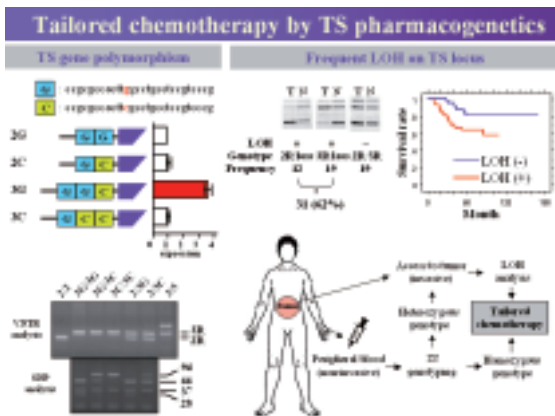


図3 ■ チミジル酸合成酵素(TS)遺伝子型とLOHによるオーダーメイド化学療法のデザイン

Thymidylate synthase (TS) is a target of fluoropyrimidines including 5-FU. TS has unique gene polymorphisms (VNTR and SNP) in the 5'-UTR. Frequent LOH has been found in TS locus. The polymorphisms and LOH status are linked with TS gene expression and can be of clinical use for tailored chemotherapy.

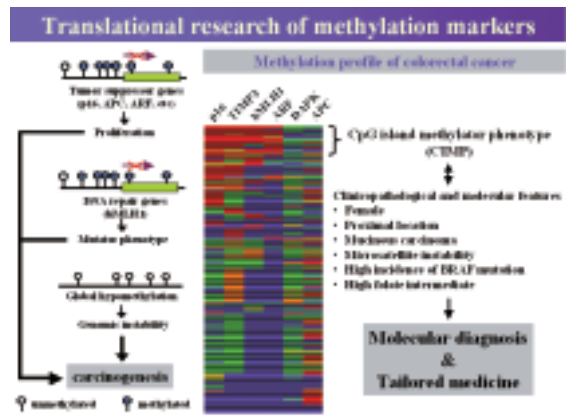


図4 ■ DNAメチル化プロファイルによるCpG island methylator phenotype (CIMP)の診断と、その臨床病理との関連

Both promoter hypermethylation and global hypomethylation occur simultaneously in cancer. The profile of the DNA methylation is characteristic as molecular signature in individual cancer, linked with patients' outcome. Tailored medicine (prevention, diagnosis, and therapy) can be developed using the methylation markers.

# 機能ゲノミクス研究分野

## Division of Functional Genomics

がんの発症・悪性の分子メカニズムを理解し、がんを克服するためには、その原因となる遺伝子変異の同定が極めて重要である。しかしヒトのがんでは、多くの変異の蓄積とそのヘテロな形質ゆえに、現在でも原因遺伝子の同定が容易ではない。これに対し、レトロウイルス感染マウスでは、ウイルスが感染細胞のゲノムに挿入し、挿入部位の遺伝子変異や周辺遺伝子の発現異常によって、がんを誘発するため、ウイルス挿入部位を解析することで、原因遺伝子を容易に同定することができる。本研究分野では、ウイルス感染マウスを用いて、がん関連遺伝子を網羅的に同定し、その機能や相互作用の解析を通して、新しいがん分子標的の探索や先進的ながんの遺伝子診断法の確立を目指している。また、重要な標的遺伝子については、逆遺伝学的手法で新たな疾患モデルマウスを作製し、個体レベルでのがんの病態解析や治療法の開発に活用することも目標としている。現在の主な研究テーマは次のとおりである。

- 1) ゲノム不安定性を示す変異マウスを利用した新しいがん抑制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発がんとの関係
- 3) タンパク質のメチル化を制御する酵素群の新しい標的基質の探索
- 4) ノックアウトマウスを用いた新しいがん関連遺伝子の個体レベルでの機能解析

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.

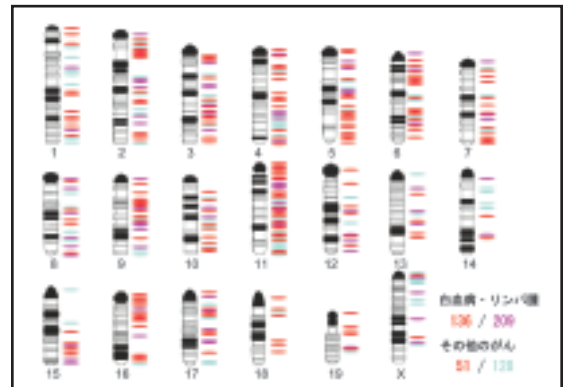
- 1) Isolation of novel tumor suppressor genes using retroviral insertional mutagenesis in mice with genomic instability
- 2) "The histone code" and cancer
- 3) Identification of novel non-histone substrates for protein methyltransferases and demethylases
- 4) Functional analysis of the novel cancer genes using conditional knockout mice

### 図1 ■ ヒトのがんに関わる遺伝子の多くは、ウイルス挿入変異の標的となっている

英国サンガー研究所Cancer Gene Censusに登録されているヒトの白血病・リンパ腫に関係する遺伝子(ピンクで示す)、その他のがんに関係する遺伝子(ブルーで示す)のマウスにおける相同遺伝子のうち、ウイルス挿入の標的となる遺伝子を赤で示す。

### Fig. 1 ■ Most of human cancer genes are shown to be the targets of retroviral insertional mutagenesis in mice

We mapped the mouse orthologs of human genes involved in leukemia/lymphoma (shown in pink) and in other cancers (shown in blue) registered in Cancer Gene Census Database. Among them, a number of genes (shown in red) have been identified as the targets of retroviral insertional mutagenesis in mice.

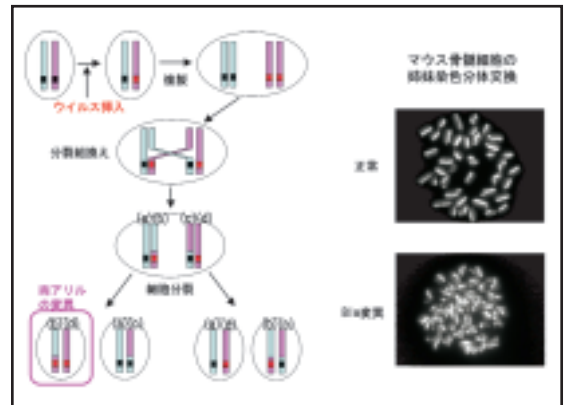


### 図2 ■ ブルーム症候群モデルマウスを利用したがん抑制遺伝子の効率的な単離

ブルーム症候群はヒトの劣性遺伝病であり、その患者は、ゲノム不安定性により様々ながんを発症する。原因遺伝子Blmの変異マウスは、姉妹染色分体交換、分裂組換え、LOHの頻度の上昇が観察される。Blm変異マウスを利用してウイルス挿入変異を行うと、分裂組換えなどにより両アリルへの変異導入効率が増加するため、がん抑制遺伝子が標的になりやすくなる。

### Fig. 2 ■ Efficient isolation of candidate tumor suppressor genes using retrovirus-infected Bloom syndrome model mice

Bloom syndrome is a recessive genetic disorder associated with genomic instability that causes affected people to be prone to cancer. The mutant mice for Bloom (Blm) gene showed increased rate of sister chromatid exchange, somatic recombination and loss of heterozygosity. The Blm mutant mice enhance our ability to identify tumor suppressor genes, because the tumors derived from virus-infected Blm mice are more likely to carry viral integrations in both alleles of tumor suppressor genes through their genomic instability.



# 腫瘍動態制御研究分野

## Division of Tumor Dynamics and Regulation

細胞増殖因子は極微量ながら細胞の増殖・分化や細胞死、さらに遊走や形態形成など多彩な細胞機能を調節するタンパク質である。HGF (hepatocyte growth factor: 肝細胞増殖因子) は、当初、肝細胞の増殖促進を指標として発見・単離・クローニングされた増殖因子であり、Metチロシンキナーゼを受容体として生理活性を発揮する。HGFは発生過程においては上皮-間葉相互作用を介した器官の形態形成を担う一方、成体においては肝臓をはじめとする様々な組織・臓器の再生を担っている。また、がん細胞のダイナミックな動態、すなわち浸潤や転移に関与している。本研究所における私達の研究室は2007年4月にスタートし、HGFとMet受容体を中心として組織再生(肝再生など)の制御機構の研究、HGFによる疾患治療の研究、がん-間質相互作用を介したがん悪性化機構とNK4による制がん研究などを行っている。がんは「never healing wound (修復しない傷)」とたとえられる。多くのがんはダイナミックな組織の修復・再生を担う生物学的な仕組みを巧妙に使って勢力拡大-成長や浸潤・転移-に至る。私達は生化学・分子生物学を基盤として、HGF-Met系を分子標的とする制がん研究や再生制御の研究などオリジナルな研究成果を発信したいと考えている。

Hepatocyte growth factor (HGF) was originally discovered as a mitogenic protein for mature hepatocytes. HGF exerts various biological activities cell proliferation, migration, anti-apoptosis, and morphogenesis in diverse biological processes. The receptor for HGF is Met tyrosine kinase. HGF plays critical roles in dynamic morphogenesis and regeneration of various tissues such as the liver. In cancer tissues, however, activation of the Met/HGF receptor is tightly associated with malignant behavior of cancer, i.e., invasion and metastasis, thus HGF-Met system is emerging target in the molecular target therapy of cancer. HGF is a stromal-derived mediator in tumor-stromal interaction. Our group started research from the April in 2007. We are studying on 1) regulation of tumor invasion-metastasis by the HGF-Met and therapeutic approach with NK4 (HGF-antagonist and angiogenesis inhibitor), 2) negative (suppressive) mechanisms for the Met receptor function and their biological significance in the termination of tissue regeneration and organ homeostasis, 3) clinical application of HGF for treatment of diseases, and 4) drug discovery based on structure of HGF-Met complex. HGF-Met system makes a way for dynamic reconstruction of tissues via epithelial-stromal interactions for regeneration of wounded tissues, whereas it is utilized for acquisition of malignancy of cancers. The simile that "cancer is never-healing wound" seems pertinent from the aspect of HGF-Met.

図1 ■ HGF(肝細胞増殖因子)とNK4の生物機能

HGFは697個のアミノ酸からなるタンパク質でMetチロシンキナーゼを受容体とし、発生過程における器官形成や肝臓をはじめとする組織の再生を担う一方、多くのがん細胞の動態(浸潤・転移)を促す。私達はNK4をHGF-アンタゴニストとして見いだすとともに、血管新生阻害作用をも有する2機能性分子であることを明らかにした。

Fig. 1 ■ Biological functions of HGF (hepatocyte growth factor) and NK4

HGF is a heterodimer protein composed of 697 amino acids and the receptor for HGF is Met tyrosine kinase. HGF plays key roles in morphogenesis and tissue regeneration such as the liver. In cancer tissues, HGF plays a critical role in tumor invasion and metastasis as a mediator in tumor-stromal interaction. We discovered NK4 as the antagonist against HGF-Met. NK4 has dual functions as HGF-antagonist and angiogenesis inhibitor.

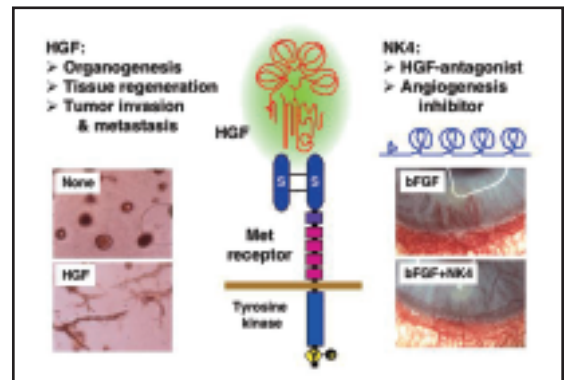
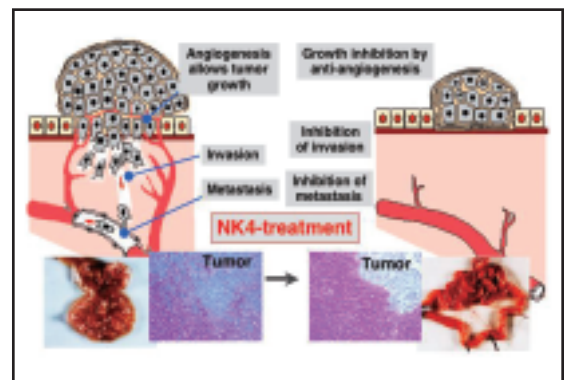


図2 ■ NK4の制がん作用の概略

NK4はHGF-Met系に対するアンタゴニスト(競合的阻害分子)としてがんの浸潤・転移を阻害すると同時に、腫瘍血管新生阻害を介してがんの成長を抑制する。すなわち、がんの動態を止める"凍結作用"と腫瘍血管新生を阻害することによってがんの成長を抑制する"休眠作用"を発揮することによって、がんの生物学的な悪性形質を抑制する。

Fig. 2 ■ Anti-cancer action of NK4

NK4 inhibits tumor invasion-metastasis through inhibition of HGF-Met system. Furthermore, NK4 inhibits tumor growth through inhibition of tumor angiogenesis. Anti-cancer strategy of NK4 is to inhibit biological processes involved in malignant behavior of cancer: one is inhibition of tumor invasion-metastasis mediated by HGF-Met system, and the other is inhibition of tumor angiogenesis essential process for tumor growth.



# 腫瘍内科研究分野

## Division of Medical Oncology

肺癌は、わが国の癌死亡原因の第一位である。その要因としては容易に多臓器転移を来すことと、薬剤感受性が低いことがあげられる。本研究分野では、手術で摘出された腫瘍組織を用いて薬剤感受性因子解析をおこない、再発時に最適の薬剤で治療をする個別化医療を目指し研究を進めている。

一方、がん転移の分子機構解明には臨床を反映した動物モデルが必要不可欠であるが、我々は、ヒト肺癌細胞株を用い再現性の高い転移モデルを臓器別（多臓器、脳、肺、骨、がん性胸水）に確立し、種々の分子標的薬の抗転移効果を検証している。

さらに、独自の同所移植モデルを用いたトランスレーショナルリサーチを展開し、難治性固形癌である胸膜中皮腫に対しても新規分子標的治療の開発を目指している。

Lung cancer is the leading cause of malignancy-related death in Japan. High mortality of lung cancer is due to low susceptibility to anti-cancer drugs and high metastatic potential.

We examine the expression of drug sensitivity-related genes using surgically resected lung cancer specimens for personalized medicine.

Since clinically relevant animal models are essential for elucidating the molecular pathogenesis of cancer metastasis, we have established reproducible mouse models representing multi-organ metastasis, brain metastasis, lung metastasis, bone metastasis, or malignant pleural effusion, using human lung cancer cell lines. We are elucidating anti-metastatic effects of several molecular targeted drugs in these models.

Furthermore, we established orthotopic implantation models of malignant pleural mesothelioma. The goal of our translational research with these animal models is the establishment of novel molecular targeted therapeutics for malignant pleural mesothelioma.

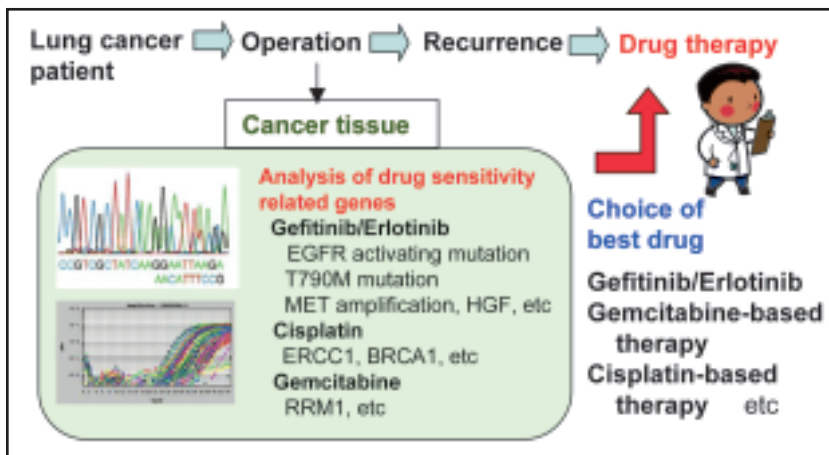


図1 ■ 薬剤感受性因子の解析による肺癌の個別化医療

手術で摘出された組織を用い、薬剤感受性因子解析の結果にもとづき最適の薬剤を選択

Fig. 1 ■ Personalized medicine based on analysis of drug sensitivity-related molecules for lung cancer

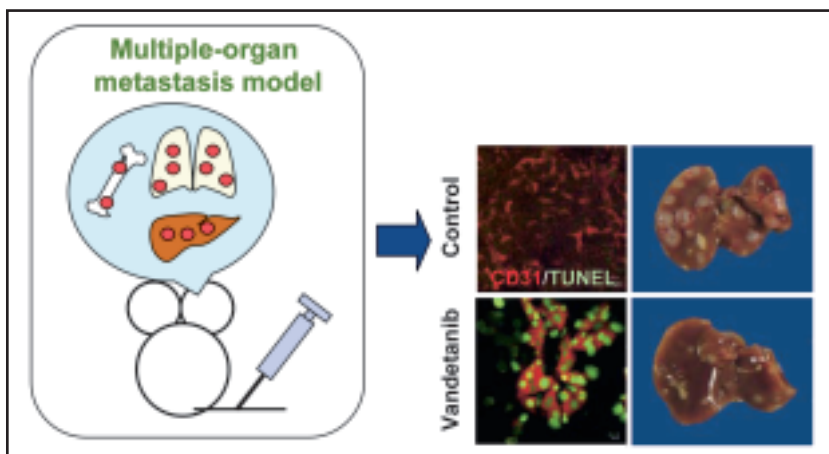


図2 ■ VEGF受容体阻害薬による肝転移抑制

VEGF受容体阻害薬 (Vandetanib) は腫瘍血管のアポトーシスを誘導し血管新生および肝転移を抑制した

Fig. 2 ■ Treatment with inhibitor of VEGF receptor suppresses production of liver metastasis

Treatment with VEGF receptor inhibitor (Vandetanib) induced apoptosis of tumor associated endothelial cells and suppressed production of liver metastasis.

# 腫瘍外科研究分野

## Division of Surgical Oncology

癌を治療せしめるには、手術、化学療法、放射線療法などの様々な治療から適したものを選ぶ必要がある。これを達成するためには、個々の癌の生物学並びに個々の患者の免疫応答を知る必要がある。我々の教室では、基礎的研究として

- 1) 癌転移の分子機構解明と分子標的治療法開発—胃癌腹膜播種発症へのCXCR4の関与,
- 2) 癌患者の免疫応答やサイトカインネットワークの解明とOK-432などの免疫賦活剤による免疫療法の開発,
- 3) 種々の遺伝子の検索などによる、より適切な化学療法、臨床的研究として,
- 4) 生存期間の延長につながる新たな治療戦略(休眠療法)の開発,

などを主に進めている。

これらの基礎的、臨床的研究から得られた成績をもとにして、個々の患者それぞれに適したオーダーメイドの治療を行い、癌患者のQOLを保った生存期間の延長こそが我々の目指すところである。

We should aim for adequate therapies among various ones, such as operation, chemotherapy, radiation, and others to cure cancer patients. To achieve those aims, we should know the cancer biology and host immune system of individual cancer patients. So we are focusing on following research works,

- 1) To clarify the mechanism of cancer metastasis and establish of molecular targeting therapeutics-Role of CXCR4 in peritoneal metastasis of gastric cancer,
- 2) To know the immune system and cytokine network of cancer patients and to develop of immune therapy using OK-432 and other immune boosters.
- 3) To establish proper chemotherapy combined with other therapies through the study of various genes, and clinical works.
- 4) To develop some combination therapies followed by prolonged survival (tumor dormancy therapy) of cancer patients.

In summary, our goal is an order-made therapy for individual cancer patients and prolongation of survival with QOL based on basic and clinical studies.

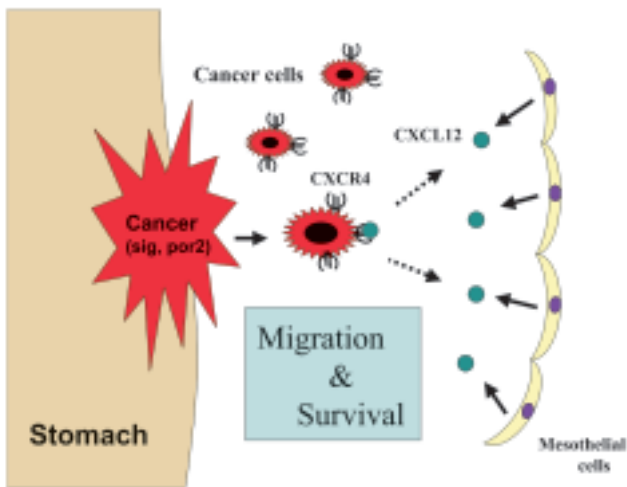


図1a ■ 胃癌腹膜播種形成におけるケモカインCXCR4/CXCL12 axisの重要な関与

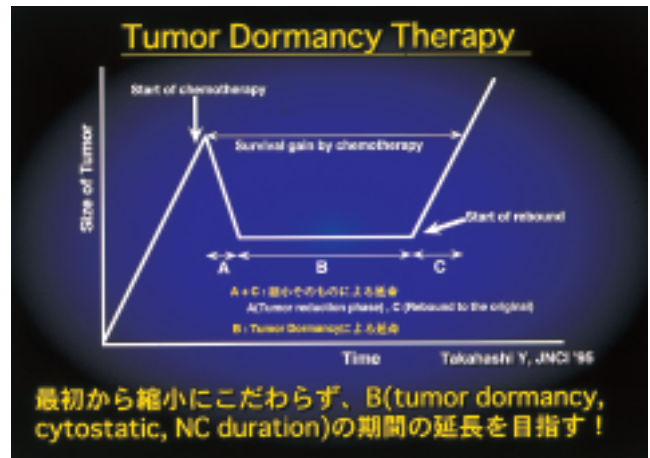


図2

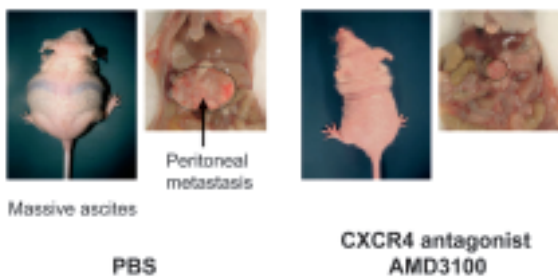


図1b ■ CXCR4阻害剤AMD3100による実験的胃癌腹膜播種抑制

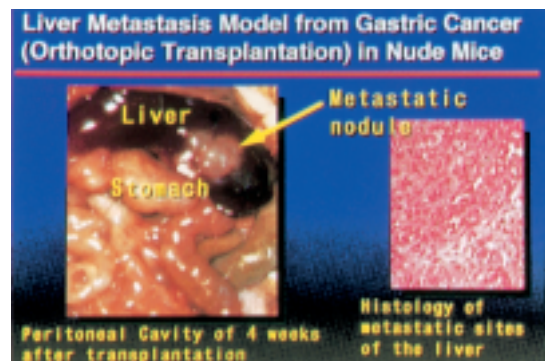


図3 ■ ノドマウスを用いた胃壁内腫瘍細片注入法による胃癌肝転移モデル



# 共通施設

## Central Facilities

機器の共通利用及び共同研究等の場として中央研究室を設けている。その一部を紹介する。

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

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

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

Normal or cancer cells consist of heterogeneous cell-populations. The BD FACS Aria, which was purchased in 2005, allows the isolation of defined cell subset(s) from heterogeneous mixtures. Cells can be sorted according to size, granularity, surface markers and DNA content. An

advantage of using the FACS Aria is that cells can be sorted at rates up to 10,000 cells/second in a sterile environment enabling the recovered cells to be cultured. This is also applicable to transfected cells, where only a small proportion of the cells may express the antigen of interest. The FACS Aria has been used for a variety of experiments in stem cell biology, immunology, developmental biology, and cancer biology.



### ■ フルオロイメジャー Fluoro-image Analyzer

既設のバイオイメージ装置に加えて、新たにフルオロイメジャー-typhoonを設置したことにより、バイオイメージ解析室の充実が図られました。アイソトープを用いることなく目的とした蛋白や核酸の微量検出と画像処理が行え、コンピュータによる情報解析の領域が拡大しました。設置以来、広く研究者の共同利用が行われています。

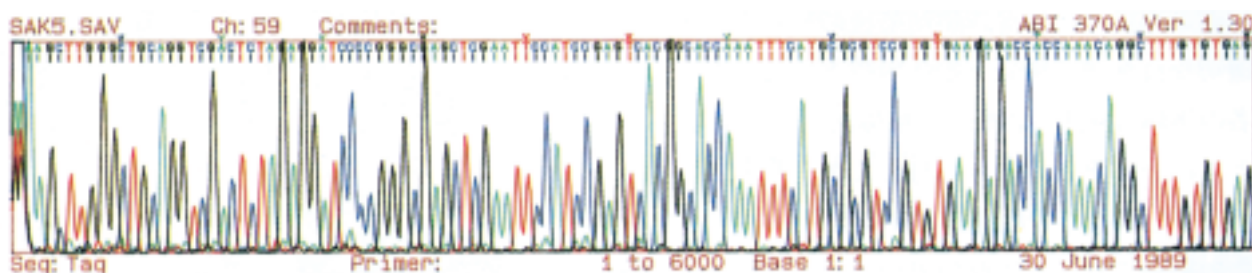
Adding to the existing bio-image equipment, the new Fluoro-image typhoon was installed and the analysis of bio-image was upgraded. The new equipment can detect and process images of the nucleic acids and proteins in microdoses without the use of isotopes, consequently, information analysis area by computer was enlarged. Among researchers, this equipment is very popular.



## ■ DNAシーケンサー DNA Sequencer

DNAシーケンサーはクローン化された遺伝子のDNA塩基配列を自動的に決定する装置で、従来の方法と異なり放射性物質を全く使用せず、4種類の蛍光標識物質のレーザーによる検出で塩基を判別するもので、配列の自動読み取り、データの解析装置を内蔵しています。ABI3100Avantは4チャンネル、CEQ2000Xは8チャンネルのキャピラリー電気泳動により同時に4ないし8サンプルを高速で分析可能です。各種のヒト遺伝子、ウイルス遺伝子の塩基配列の決定に繁用されています。

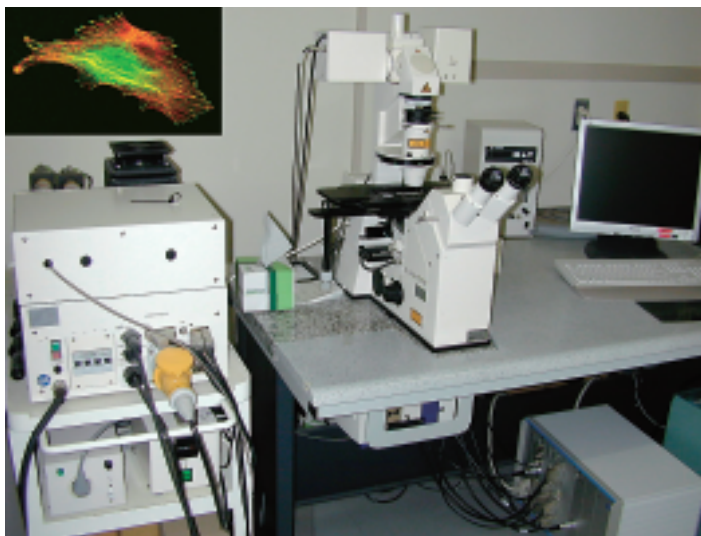
The DNA Sequencer determines the cloned DNA's base sequence automatically, unlike the old method, it uses no radioactive substances. The method used here is to distinguish the base by laser from 4 varieties of fluorescence activated substances, in addition, it is also equipped to read the sequences automatically,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



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

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

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



## ■ 図書室 Library

がん研究所棟6階のおよそ10人が閲覧できる図書室には、癌及び分子生物、免疫、細胞、遺伝等に関する洋雑誌60種と多数の図書、双書、辞典類とカラーコピー機が置かれており、教職員、研究生、大学院生の昼夜24時間の閲覧、利用が可能です。

ここでは閲覧以外にも、がん研究所各部門の雑誌の購入、検索、借用(貸出)やがん研究所の年報誌 (Cancer Research Institute Report) による国内外の研究機関との情報誌交換等の業務が行われており、特にキャンパス内の医学部図書館とは収書計画、貸借協力などで日常一体となった運営がなされています。

The library is located on the 6th floor of the Cancer Research Institute building, and has a capacity of about 10 people. It houses about 60 foreign journals related to cancer and molecular biology, immunity, cell biology, genes and so on, also a vast number of books, series of publications and dictionaries, and a color copy machine. It is open 24 hours for faculty staff, research and postgraduate students.

The library manages purchases, to obtain references, borrowing and lending of books for each department of the institute. Information exchange with other research organizations (domestic and abroad) through the annual publication of 'The Cancer Research Institute Report' is also dealt with. The management coordinates with the Medical Faculty's libraries for daily operations, especially on planning of a series of publications and the lending and borrowing of books and so on.

# 各種シンポジウム開催状況

## Research Activities

### 1. 北陸ポストゲノム研究フォーラム

Hokuriku Post-Genome Research Forum

目的：ゲノムに関する最先端研究成果を公表するとともに、研究水準の向上を図る。

日時：平成20年6月26日(木) 13時30分～17時20分

場所：金沢大学医学部記念館

来場者数：約80名

内容：①小脳形成御因子 SMAP(Arf GAP)の機能解析：  
癌細胞の浸透との関連性

渡邊 利雄(奈良女子大学大学院人間文化研究科 教授)

②細胞老化と癌抑制

原 英二(財団法人癌研究会癌研究所がん生物部長)

他3名



### 2. 県民公開セミナー「最新の肺がん治療」

Open Seminar on Lung Cancer Treatment up-to-date

目的：がんに関する研究成果を公表するとともに、地域住民の医療・健康の向上に貢献する。

日時：平成20年9月28日(日) 14時～16時

場所：北國新聞会館20階ホール

来場者数：約150名

内容：①肺がん検診と予防

佐川 元保(金沢医科大学病院 呼吸器外科 教授)

②肺がんの薬物療法

矢野 聖二(金沢大学がん高度先進治療センター長)

他3名



### 3. がん幹細胞・分子標的がん医療研究開発センター合同シンポジウム

Symposium on Cancer Stem Cell Molecular Targeting

目的：がん幹細胞研究を基盤とした分子標的がん医療に関する研究成果を公表するとともに、研究水準の向上を図る。

日時：平成20年11月26日(木) 13時30分～18時05分

場所：金沢大学医学部記念館

来場者数：約110名

内容：①がん幹細胞に基づくがん発生及び維持機構の解析

佐谷 秀行(慶応義塾大学医学部附属先端医学研究所 教授)

②TGF- $\beta$  シグナルと上皮-間葉細胞分化転換

宮園 浩平(東京大学大学院医学系研究科 教授)

他4名



### 4. 金沢がん生物学国際シンポジウム2009

International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa 2009

目的：先端的ながん研究に関する最新の研究成果を公表するとともに、研究水準の向上を図る。

日時：平成21年2月19日(木) 9時～17時35分

場所：金沢大学医学部記念館

来場者数：約140名

内容：①H.pylori感染胃上皮細胞におけるKu分解とCox-2発現誘導の機構解析

Hyeyoung Kim(韓国Yonsei大学 教授)

他10名



## 基礎統計

### Foundation Statistics

#### 決算額(運営費交付金)

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

(単位：千円)  
in thousand yen

区分 Item		平成16年度 01	平成17年度 02	平成18年度 03	平成19年度 04	平成20年度 05
運営費交付金 Subsidy from the National Government		609,670	519,379	508,844	618,945	531,217
内訳 Items	人件費 Personnel Expenses	495,346	436,582	387,487	507,178	454,245
	物件費等 Other Expenses	114,324	82,797	121,357	111,767	76,972

#### 科学研究費補助金

Grants-in-Aid for Scientific Research

(単位：千円)  
in thousand yen

研究種目	年度	平成16年度		平成17年度		平成18年度		平成19年度		平成20年度	
		件数	金額	件数	金額	件数	金額	件数	金額	件数	金額
特定領域研究 Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas		6	56,700	7	99,400	8	62,400	7	37,000	9	46,600
基盤研究(A) Grant-in-Aid for Scientific Research (A)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
基盤研究(B) Grant-in-Aid for Scientific Research (B)		5	20,600	6	34,700	6	33,560	7	58,510	7	46,670
基盤研究(C) Grant-in-Aid for Scientific Research (C)		4	5,700	7	11,700	8	13,600	8	17,030	5	8,840
萌芽研究 Grant-in-Aid for Exploratory Research		3	6,600	2	2,300	3	7,000	3	6,194	0	0
若手研究(S)(H19～) Grant-in-Aid for Young Scientists (S)								1	27,950	1	21,307
若手研究(A) Grant-in-Aid for Young Scientists (A)		0	0	0	0	1	9,490	0	0	0	0
若手研究(B) Grant-in-Aid for Young Scientists (B)		2	3,000	5	10,400	3	4,300	5	6,971	4	8,060
若手スタートアップ(H19～) Grant-in-Aid for Young Scientists (Start-up)								1	1,320	3	5,239
特別研究員奨励費 Grant-in-Aid for JSPS Fellows		3	3,600	1	1,100	1	800	2	2,200	3	2,400
合計 Total		23	96,200	28	159,600	30	131,150	34	157,175	32	139,116

※間接経費を含む

#### 外部資金

Other Funds

(単位：千円)  
in thousand yen

研究種目	年度	平成16年度		平成17年度		平成18年度		平成19年度		平成20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		3	12,900	5	53,710	2	102,810	4	115,900	7	112,388
受託事業経費		0	0	0	0	1	210	1	210	1	20,000
民間等との共同研究		4	4,920	6	15,850	4	5,276	3	3,050	9	10,875
寄附金		26	28,391	21	22,149	20	52,197	28	38,740	22	26,324
合計 Total		33	46,211	32	91,709	27	160,493	36	157,900	39	169,587

※間接経費を含む

## 科学技術振興調整費

Special Coordination Funds for Promoting Science and Technology

(単位：千円)  
in thousand yen

研究種目	年度	平成16年度		平成17年度		平成18年度		平成19年度		平成20年度	
		件数	金額	件数	金額	件数	金額	件数	金額	件数	金額
科学技術振興調整費		1	7,305	1	1,492	0	0	0	0	0	0

## 土地・建物

Land and Buildings

区 分		研究所
敷地面積		2,673㎡
建物延面積	鉄骨コンクリート造	(6F)3,968
	木造その他	5
計		3,973

## 教育活動

Educational Activities

### 大学院生・研究生数

Graduate Students and Research Students

平成21年4月1日現在

区 分	研究部門		センター		合計 (人)	
	がん分子細胞制御 研究部門	がん病態制御 研究部門	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		
大学院生	修士課程	I	1	1	1	29
		II	1	1		
	博士課程	I	2	1	1	
		II	2	2	3	
		III	4	1		
		IV	1	3	2	
	前期課程	I				
		II				
		III				
	後期課程	I				
II						
III						
自然科学研究科	前期	I	1	1	1	14
		II	5	3	1	
	後期	I				
		II				
		III				
研 究 生				1		1

### 交流協定校

Partner Universities and Faculties

平成21年4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)
部局間交流協定 Partner Faculties	韓国科学技術研究院遺伝工学研究所	韓国(太田)
	モンゴル科学技術大学生物工学研究所	モンゴル(ウランバートル)
	バルナ医科大学	ブルガリア(バルナ)
	国立モンゴル大学生物学部	モンゴル(ウランバートル)
	モンゴル科学アカデミー生物学研究所	モンゴル(ウランバートル)

# 所在地

## Campus Addresses

〒920-0934 金沢市宝町13番1号(宝町キャンパス内)



### ●宝町キャンパス (Takara-machi Campus)



- ① 医学類  
Faculty of Medicine
- ② 学際科学実験センター実験動物研究施設  
Advanced Science Research Center, Institute for Experimental Animals
- ③ 附属図書館医学系分館  
Medical Branch Library
- ④ 十全講堂  
Juzen Hall
- ⑤ 記念館  
Memorial Hall
- ⑥ **がん研究所** (附属がん幹細胞研究センター、附属分子標的がん医療研究開発センターを含む)  
**Cancer Research Institute**
- ⑦ 学際科学実験センターアイソトープ総合研究施設  
Advanced Science Research Center, Central Institute of Radioisotope Science
- ⑧ 学際科学実験センター遺伝子研究施設  
Advanced Science Research Center, Institute for Gene Research
- ⑨ 福祉施設  
Welfare Facilities

0 40 m

■ 北陸本線JR金沢駅下車  
北鉄バス：金沢駅 東口③乗場→⑪「東部車庫」行など  
東口③乗場→⑫「北陸大学」行など  
西口④乗場→⑩「東部車庫」行など  
「小立野(こだつの)」下車、徒歩5分

■ Hokuriku-hosen JR Kanazawa Station  
Hokutetsu Bus : Kanazawa Station East or West  
Entrance  
Destination "Tobu-shako / Hokuriku University"  
From the Kodatsuno Stop, 5 minutes walk

附属病院  
University Hospital

- ⑩ 管理棟  
Administration Building
- ⑪ 外来診療棟  
Outpatients and Examinations Building
- ⑫ 西外来診療棟  
West Outpatients and Examinations Building
- ⑬ 中央診療棟  
Central Examinations Building
- ⑭ 臨床研究棟  
Clinical Laboratory Building
- ⑮ MR-CT棟  
MR-CT Building
- ⑯ MR-CT第2棟  
MR-CT Building 2
- ⑰ 看護師宿舎  
Dormitory for Nurses
- ⑱ 西病棟  
West Ward
- ⑲ 東病棟  
East Ward
- ⑳ 北病棟  
North Ward
- ㉑ 新中央診療棟  
New Central Consultations Building
- ㉒ 新外来診療棟  
New Outpatients and Consultations Building





編集 金沢大学がん研究所  
所在地 〒920-0934 金沢市宝町13番1号  
13-1, takara-machi, kanazawa, 920-0934  
TEL (076) 265-2799 FAX (076) 234-4527  
URL : <http://www.kanazawa-u.ac.jp/~ganken/>  
MAIL : [ganken@adm.kanazawa-u.ac.jp](mailto:ganken@adm.kanazawa-u.ac.jp)

金沢大学がん研究所概要