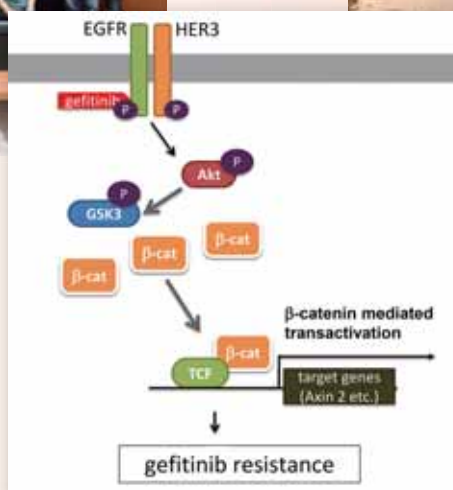


金沢大学がん進展制御研究所

Cancer Research Institute Kanazawa University

News Letter

Vol.7 October 2017



最新トピックス

- ・新所長のご挨拶
- ・平成29年度共同研究採択課題一覧
- ・金沢大学がん進展制御研究所50周年記念
国際シンポジウム・式典・祝賀会



Contents

所長よりご挨拶	02
シンポジウム・研究会の開催	03
共同利用・共同研究について	05
平成28年度共同利用・共同研究に関するアンケート調査	06
共同研究者の紹介	
東京女子医科大学薬理学教室 金沢大学がん進展制御研究所腫瘍遺伝学研究分野	出口 敦子 助教 大島 正伸 教授 08
平成29年度共同研究採択課題一覧表	09
がん進展制御研究所若手研究者の紹介	
笠原 敦子 助教 越前 佳奈恵 特任助教 岡田 宣宏 特任助教	12
これまでに開催したセミナー／業績など	13
金沢大学グローバルサイエンスキャンパス (GSC) 第2(展開)ステージ	
金沢大学がん進展制御研究所50周年記念 国際シンポジウム・式典および祝賀会	14

表紙：落ち葉・柿・栗イラスト

写真左上から、金沢大学がん進展制御研究所と韓国ソウル大学がん微小環境研究センター (SNU-GCRC) との国際合同シンポジウム

“Tumor Microenvironment and Precision Oncology”、第10回肝臓がん国際検討会・2017年腫瘍生物学校討会、

画像「肺がんにおけるβ-カテニンの活性化はゲフィチニブに対する耐性獲得に働く」(後藤典子教授より提供)、尾山神社、浅野川の紅葉





所長よりご挨拶

本年4月より、金沢大学がん進展制御研究所・所長を拝命しました平尾と申します。これまでの「がんの悪性化進展機構」に関する本拠点の活動を継承し、さらに、大きく発展できるよう努力して参りたいと存じます。どうぞよろしくお願いいたします。

本年は、当研究所が設立されて、ちょうど50年という記念すべき年に当たります。この機会に、簡単に当研究所の歴史を紹介したいと思います。「金沢大学医学部150年史」によりますと、そのルーツは戦前に設立された旧制金沢医科大学(後の金沢大学医学部)結核研究所に遡ります。戦後、名称変更した金沢大学結核研究所と医学部内の癌研究施設が母体となって、昭和42年(1967年)、「がん研究所」が設立されました。興味深いのは、その経緯です。癌研究施設においては、細菌とバクテリオファージを主な研究対象としていた分子生物学を、がん研究に取り入れる方針を立て、当時としては全国的にも最も早く分子生物学に取り組んでいたということです。その流れは、後に「枯草菌を用いた染色体複製開始調節機構の解明」へと続き、Nature誌を始めとする数多くの国際的な学術雑誌に発表されるに至ります。一方、結核研究所では、結核化学療法の開発とともに、抗がん作用を持つ溶連菌製剤(OK-432:ピシバニール)の開発に成功し、後にはがん治療薬として臨床応用されるに至りました。これら一連のエポックメイキング的研究成果を背景として、「がんに関する学理及びその応用研究」を目指した研究所が誕生したというわけです。まさに、時代を先取りした先見性であり、その見識の高さと偉業に、ただただ、敬意を表すばかりです。がんゲノム解析を背景とした分子標的時代である現代において、私たちは、果たして先人のような将来を見極める力をもっているのか、50年前の歴史に触れ、身の引き締まる思いがします。

本拠点では、本年も、国内外を問わず他施設の研究者の方々とのネットワーク作りに努めて参ります。関係者の皆様の当研究所、共同研究拠点への一層のご理解とご支援をお願い申し上げます。

平成29年10月
金沢大学がん進展制御研究所
所長 平尾 敦



シンポジウム・研究会の開催

■ 2017年5月23日～24日

国際合同シンポジウム“Tumor Microenvironment and Precision Oncology”

2017年5月22～23日に金沢大学がん進展制御研究所と韓国ソウル大学がん微小環境研究センター（SNU-GCRC）との合同のシンポジウムが国立ソウル大学（韓国）で行われました。金沢大学からは、平尾敦所長、大島正伸教授、鈴木健之教授、村上清史名誉教授、山下太郎准教授、武田はるな助教の6名が参加しました。シンポジウムの目的は、がん細胞を取り巻く微小環境が、がんの進展に与える影響を解明すること、および金沢大学がん進展制御研究所とSNU-GCRCとの連携をがん研究を通して深めていくことでした。

アルギニントランスポーターを制御するTM4SF5が肝がん形成に関与することを示したDr. Jung Weon Lee、酸化ストレスから細胞を防御する役割を持つ転写因子Nrf2が肝臓では発がん作用があることを示したDr. Young-Joon Suhなど、興味深いトピックが多くありました。胃がんの発症の原因となるピロリ菌の検出法について、次世代シーケンサーを用いたより感度の高い検出方法を開発しているDr. Nayoung Kimグループの研究は、日本にも関わりの深い内容であり最新の知見を得ることができました。

23日は、Dr. Young-Joon Suhの研究室を訪ね、博士課程に在籍する学生4人の発表を聞き、討論を行いました。低酸素状態や脂質代謝、慢性炎症、酸化ストレスなどが、がん形成に与える影響について研究しており、それぞれのデータ量が豊富で研究レベルの高さを実感しました。英語でのプレゼンテーションにも慣れているようで、世界で通用するような人材育成に力を入れていることがうかがわれていました。

来年は金沢で合同シンポジウムを行うことが予定されており、がん研究に力を入れているSNU-GCRCと定期的な交流を重ねることで、がん進展制御研究所の研究がより活発になっていくと実感したシンポジウムでした。

（報告：武田）



■ 2017年6月24日～25日

第10回膵臓がん国際検討会・2017年腫瘍生物学検討会

台湾国立衛生院・癌研究所の陳立宗所長と洪文俊副所長は、一昨年度に初めて当研究所を表敬訪問され、また、昨年度は、両先生のご推薦により、大島正伸前所長と高橋智聡教授が、台湾衛生福利部のがん研究計画発表会のゲストスピーカーとして招待を受けております。このたびは、両先生と台湾国立成功大学沈延盛先生のお招きにより、平尾敦所長と高橋智聡教授が第10回膵臓がん国際検討会・2017年腫瘍生物学検討会に参加して参りました。台南市は、台湾の京都と喩えられる歴史のある町であり、国立成功大学を抱える学生の街でもあります。今回は、膵臓がんがメイントピックでありました。台湾国立衛生院・癌研究所は、研究所をあげて、膵臓がんと口腔がんに標的を絞った研究に取り組んでいるそうです。膵臓がんは、世界中のどこでも重要な問題ですが、台湾には檳榔（ピンロウ）というヤシ科の植物を噛む習慣があり、これによる口腔がん・喉頭がんの発症が問題になっているそうです。台湾、日本、中国、イタリアからの研究者22名が研究発表を行いました。米国で行ったRBがん抑制遺伝子のクローニングによって名高く、帰国後、中国医薬大学（台中市）の総長になられた、李文華（Wen-Hwa Lee）博士も参加され、膵臓がんでは高率に起きるK-ras遺伝子の突然変異が、膵細胞の高い濃度のブドウ糖への暴露によって誘導される可能性に関して大変レベルの高い講演をされました。台湾国立衛生院・癌研究所と当研究所は、大島正伸前所長、平尾敦所長と交流を重ね、また、洪文俊副所長と高橋智聡教授は長年にわたって研究交流を行っております。今後も交流を重ね、両研究所の関係がより醸成されることを祈ります。

（報告：高橋）



共同利用・共同研究について

共同利用・共同研究拠点の活動

金沢大学がん進展制御研究所では、12の研究分野が「がんの本態解明」を目指して分子生物学から個体レベル、そして臨床研究まで、幅広いアプローチで研究を推進しています。すべての研究分野で独自の共同研究テーマを決めて、毎年2月頃に共同研究をホームページで公募します。採択された共同研究課題は、4月から実施されますが、生物学的研究は短期間での遂行は難しいため、複数年に渡って進められている研究課題もあります。国内外のがんの研究者を招聘して、国際シンポジウムおよび共同利用・共同研究拠点シンポジウムも毎年開催しています。これらのシンポジウムには、若手研究者の発表機会も設けており、共同研究者の皆様がご参加いただけるプログラムとなっておりますので、奮ってご参加ください。そのほか、研究所内の設備や実験室などの利用希望については、中央実験施設 共同利用・共同研究拠点推進室(担当)にお問い合わせください。

平成29年度 共同研究採択課題

9ページの一覧表をご覧ください。

共同研究として利用可能な主な共通機器

当研究所研究者と共同研究を実施している大学並びに公的研究機関に所属する教員・研究者を対象とします。一部の共同利用機器については、事前に講習会の受講が利用条件になります。

■ 共通実験機器利用予約システムによる予約が可能な機器(主要なもの)

1. DNA シーケンサー (ABI 3130Avant)
2. セルソーター (FACS Aria)
3. フローサイトメーター (FACS Canto)
4. Real time PCR (ABI VIIA7)
5. 自動パラフィン包埋装置
6. 凍結切片作成装置
7. 共焦点レーザー顕微鏡 (LSM510METASP)
8. オールインワン蛍光顕微鏡 (BZ-9000)

■ 本研究所が保有している以下の研究リソース

1. 薬剤ライブラリー
2. ヒト・マウス組織バンク



共同利用実験室

なお、薬剤ライブラリー、ヒトがん組織バンクやマウス発がんモデル組織バンクなどの詳細な共同利用方法につきましては、当研究所のホームページをご覧ください。(http://ganken.cri.kanazawa-u.ac.jp)

共同利用・共同研究拠点に関するお問い合わせ先

〒920-1192 石川県金沢市角間町
金沢大学がん進展制御研究所 中央実験施設 共同利用・共同研究拠点推進室(研究協力係)
TEL:076-264-6767 E-MAIL:kyoten@adm.kanazawa-u.ac.jp

金沢駅から角間キャンパス(金沢大学がん進展制御研究所)へのアクセス

北陸鉄道バス
ご利用の場合

金沢駅東口6番乗場 → 91 93 94 97 「金沢大学(角間)」行に乗車
「金沢大学自然研前」バス停下車 所要約30分



平成28年度共同利用・共同研究に関するアンケート調査

共同利用・共同研究拠点としての利便性をさらに高めるため、共同研究採択課題の研究代表者の皆様を対象に共同利用・共同研究に関するアンケート調査を実施しています。共同研究制度に関しては、かねてよりおおむね現行のシステムでご満足いただいておりますが、物品の購入方法や納品までの期間など不便な点もあり、多数のご要望をいただきました。また、昨年度は共同研究課題に採択されたすべての先生方にご参加いただく『拠点シンポジウム』を開催し、成果報告をしていただきました。お陰様で多くの参加者の皆様にご好評をいただきました。一方、開催時期や発表方法など次回開催に向けた貴重なご意見も寄せられました。今後、これらのご意見・ご要望に対して真摯に対処して参りたいと考えております。今後とも何卒ご協力の程、よろしくお願いいたします。

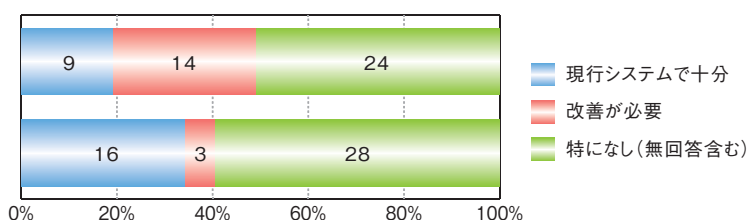
アンケートの集計結果(回答数 47名/53名)

アンケートのご協力
ありがとうございました



共同研究の実施や予算執行について

共同研究の申請・報告書類の様式について

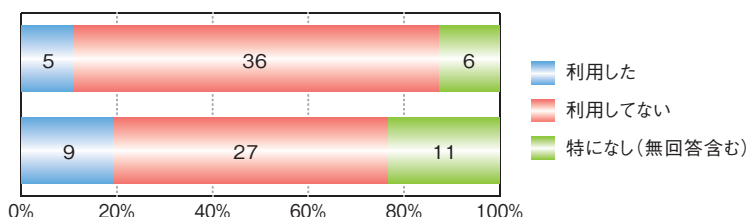


ご意見 ご要望

- ・ 物品の発注が金沢大学経由になるため、時間がかかってしまう事を改善してほしい。
- ・ 納品までの時間を短縮できるとありがたい。
- ・ 予算分を共同研究者側で執行して、最終的な収支を報告させていただくという形にしたら便利。
- ・ 今回は共同研究拠点シンポジウムでの発表があり、その分の旅費を残す必要があったので、最後の予算執行が難しかった。

本研究所の研究機器や実験動物施設の 利用状況について

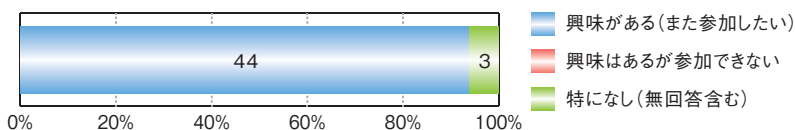
本研究所が提供する研究リソースの利用状況について (組織・細胞バンク、マウスモデル、薬剤ライブラリー等)



ご意見 ご要望

- ・ 今回は利用する機会はなかったが、今後可能であれば、是非利用させてもらいたい。
- ・ 利用する場合、どのような手続きが必要かについて、情報があるとありがたい。

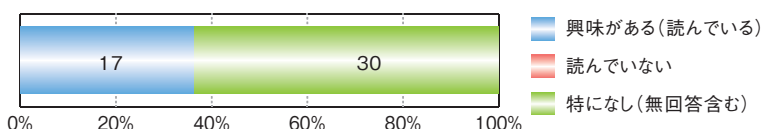
共同研究の報告会の開催について



ご意見 ご要望

- ・ ポスターだけでなく、ポスター＋ショートトークのような発表形式でも良いかもしれない。
- ・ 今年度の場合は、2月のシンポジストへの参加をもう少し早く周知しておいてほしかった。
予算を使い切ってしまっていた場合、自腹での参加になってしまう。
- ・ 全員参加ではなく、テーマを絞っても良いかと思う。
- ・ 隔年で全員が発表する会を開催してどうか。
- ・ 開催時期が入試業務や卒業論文発表会と重複する。開催時期を1月か3月にすれば、発表者だけでなく聴講者も参加しやすいと思う。

年に2回発行しているニュースレターについて



ご意見 ご要望

- ・ 興味深く拝読しています。年長者、PIの研究に対する心構えや若者へのメッセージ、若手研究者の夢の記事があると面白いと思う。

助 教 出口 敦子

東京女子医科大学
薬理学教室

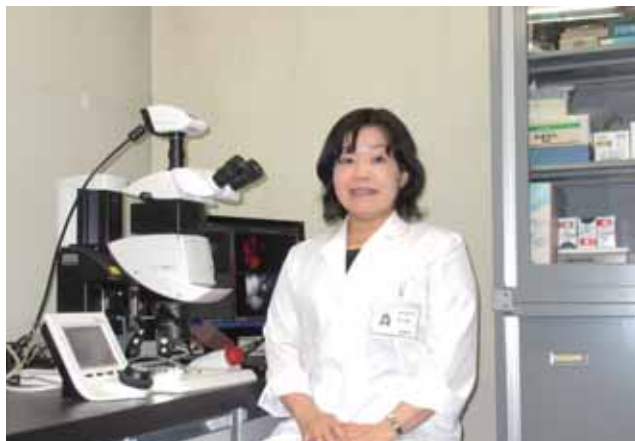
“Seed and Soil”説とがんへの挑戦

現在、金沢大学がん進展制御研究所共同利用・共同研究拠点の共同研究として、腫瘍遺伝学研究分野の大島正伸先生との共同研究を遂行させていただいております。私は、慶應義塾大学大学院博士号取得後、コロンビア大学にて約6年間大腸がんの研究を行ってきました。当時、ヒト病理サンプルを取り扱う機会があり、がん間質の関与に興味を持ち始めました。帰国後、マウス個体での解析を得意とする京都大学大学院遺伝薬理学教室武藤誠先生のご指導の下、肝がん自然発症マウスを用いた研究に従事し、2010年4月より現所属であります東京女子医科大学薬理学教室丸義朗先生のご指導の下、担がん転移モデルマウスを用いて、転移前微小環境（転移前ニッチ）の研究を進めています。

私たちは、Pagetが提唱した、がん(Seed)は相性のよい土壌(Soil)に生着するというがん転移に対する“Seed and Soil”説をもとに、がん細胞は原発巣にとどまっている段階において、遠隔臓器に形成される微小環境を転移前ニッチとして捉え、転移前ニッチ形成の違いが転移先を支配するのではないかと考えています。転移前ニッチ形成に関わる因子の一つとして同定したS100A8は炎症シグナルによって誘導される因子であり、Toll様受容体4(TLR4)内因性リガンドとして働きます。TLR4は元来、感染防御に対する重要な免疫応答シグナル伝達ですが、がんは悪性化の過程で、このTLRのシグナル伝達経路を利用し、転移前ニッチ形成を促進することが見出されています。転移前ニッチにおいて誘導されたS100A8は血流等を介して、がん周辺部に存在する微小環境下のTLRを活性化し、がんの悪性化に寄与するのでは、と考えました。実際に、担がんマウスに抗S100A8抗体やTLR4阻害剤を投与すると、皮下腫瘍の進展が抑制されます。

大島先生が所有する胃がん自然発症モデルマウスは、炎症によりがん増悪化を引き起こす、臨床上の観点からも大変有用な胃がんモデルマウスです。臨床上、胃がんは主に肝、肺に転移することから、胃がん悪性化における転移前ニッチ形成関連因子の関与や胃がん転移モデル系の構築を目的として、共同研究を進めています。

今までの知見から、がん周辺に存在する微小環境と同様に、転移前ニッチ形成も炎症による支配を受けていることが示唆されていることから、がんの制圧において、がん炎症を制御する必要性を実感しています。本共同研究を通して、がん炎症による微小環境形成に対する有効な分子標的を特定し、早期診断バイオマーカーの同定や創薬を目指しています。今後ともどうかよろしくお願いいたします。



出口敦子先生共同研究

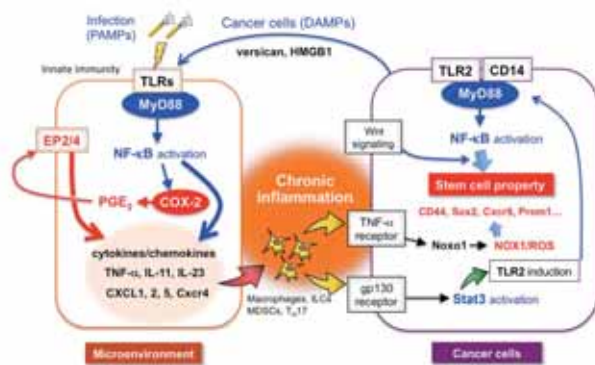
教授 大島 正伸

金沢大学がん進展制御研究所
腫瘍遺伝学研究分野

出口敦子先生は、私が京都大学医学研究科に在職していた時に同じ研究室に所属していて、当時はLKB1遺伝子欠損マウスを使って、LKB1による細胞遊走制御機構の研究をされていました。その頃、私たちは現在使っている胃癌モデルマウスのプロトタイプになるモデルを作っていました。その後、出口先生は東京女子医科大学に移り、TLRを介した自然免疫シグナルによる転移制御機構の研究を勢力的に進められています。金沢大学の私たちの研究室でも、胃癌発生過程における自然免疫シグナルの役割について興味を持ち、慶應義塾大学の佐谷秀行先生の研究室に所属していた前田祐介君がMyD88を介した発がん促進の研究を当研究室で進めました。私たちの研究室では、COX-2遺伝子発現に依存した炎症反応が、ヒトの胃癌組織の微小環境形成に関与することに着目して、それを再現したモデルとしてGanマウスを開発しました。とても面白いことに、COX-2経路が活性化していても、MyD88を介した自然免疫反応が遮断されてしまうと炎症反応が誘導されず、胃癌発生が顕著に抑制されることがわかり、COX-2とTLR/MyD88の双方が慢性炎症の誘導によるニッチ形成に関わっていると考えられました(図参照)。一方で、出口先生らはTLR4リガンドが転移先の微小環境形成に関与していることを発見し、さらに胃癌細胞の肝転移巣の微小環境形成にTLR2/MyD88経路が関与しているのではないかと考えて、双方の興味が一致して一昨年共同研究を進めています。内因性のdanger signalで誘導される自然免疫反応は、組織損傷に対する生体応答として再生反応を促進すると考えられ、がん細胞がそれをハイジャックして生存や増殖に使っているという考え方が注目されています。さらに、TLR2を介した内因性のシグナルが、腸管上皮幹細胞の生存に重要だという報告もあり、ますますTLR/MyD88経路と発がん・転移の関係解明が重要になっています(図参照)。出口先生との共同研究を通して、胃癌組織における自然免疫反応の関与を個体レベルで解明することで、転移・再発の新規予防薬、治療薬の標的分子やシグナル経路を明らかにしたいと考えています。



後ろ中央が前田君



平成29年度 共同研究採択課題一覧表

研究区分	機 関 名	代表者氏名	研 究 題 目
国内	九州工業大学情報工学研究院	青木 俊介	HGF-Metタンパク質間相互作用を制御するための計算科学的な創薬基盤の確立
国内	大阪大学医学部附属病院	浅井 歩	がん特有の代謝特性を利用した新規抗がん標的探索システムの構築と抗がん剤開発
国内	東京医科歯科大学脳統合機能研究センター	味岡 逸樹	Rbが制御するニューロン代謝経路の解析
国内	東京大学医科学研究所	井上 純一郎	トリプルネガティブ乳癌幹細胞維持における転写因子NF-κBの役割解明
国内	徳島大学大学院生物資源産業学研究部	宇都 義浩	肝がん細胞を用いた低酸素選択的抗転移剤の開発
国内	国立がん研究センター研究所	大木 理恵子	がん抑制遺伝子p53機能喪失による胃がん悪性化機構の本態解明
国内	熊本大学国際先端医学研究機構	大里 元美	転写因子RUNX1エンハンサーeR1を用いた癌幹細胞の純化異なる組織の癌幹細胞に共通する発癌分子基盤の探索
国内	東京大学先端科学技術研究センター	大澤 毅	がん幹細胞制御における代謝システムの解明
国内	慶應義塾大学医学部先端医学研究所	大西 伸幸	マウス神経幹細胞ならびに脳腫瘍におけるがん抑制遺伝子産物MTAPの機能解析
国内	和歌山県立医科大学先端医学研究所	改正 恒康	抗がん免疫応答におけるケモカイン受容体XCR1発現樹状細胞およびXCR1の機能的意義の解明
国内	大阪大学微生物病研究所	梶原 健太郎	上皮管腔形成とがん進展に関与するSrc制御タンパク質の解析
国内	大阪府立大学大学院理学系研究科	木下 誉富	HGF-Metタンパク質間相互作用を制御するための構造基盤の構築と阻害剤設計
国内	金沢医科大学医学部	清川 悦子	マウス消化管腫瘍の形態の複雑さを制御する分子機構の解明
国内	理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター	清末 優子	APC (adenomatous polyposis coli) 変異マウスの腫瘍形成における遺伝子型-表現型相関の分子機構の解析
国内	国立がん研究センター研究所	河野 隆志	がん幹細胞形質を指標とした薬剤耐性にかかわるシグナル制御機構の解明
国内	佐賀大学医学部	小島 研介	腫瘍幹細胞を標的とした造血管腫瘍の治療戦略の確立
国内	和歌山県立医科大学医学部	近藤 稔和	皮膚発がんにおけるケモカインシステムとマクロファージ極性に関する分子病理学的研究
国内	京都大学医学部附属病院	近藤 祥司	PGAM1による協調的解糖系制御解明と癌抑制の探求
国内	東京大学医科学研究所	坂本 毅治	固形がんの抗がん剤抵抗性に関わる新たな分子機構の解析
国内	大阪大学大学院情報科学研究科	清水 浩	がん幹細胞特異的代謝フラックスの解明
国内	慶應義塾大学医学部	下田 将之	線維芽細胞によるECM代謝を介した腫瘍形成・がん幹細胞維持機構の解明
国内	神戸大学大学院医学研究科	下野 洋平	潜在転移乳がん細胞の幹細胞性を特徴づけるMEF2シグナルの解析
国内	奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科	末次 志郎	IRS53のがん形成におけるシグナル伝達および代謝における役割
国内	東京女子医科大学先端生命医学研究所	関谷 佐智子	hiPS細胞誘導3次元腎組織の血管内皮網状構造を応用したin vitro灌流培養系およびWilms腫瘍転移モデル構築研究
国内	早稲田大学先端生命医学センター	仙波 憲太郎	がん関連遺伝子による乳癌の発症・悪性化におけるエピゲノム変化の解析
国内	大阪大学蛋白質研究所	高木 淳一	プロテアーゼ切断によるHGF活性化の構造的基盤
国内	北陸大学薬学部	武本 眞清	神経膠芽腫およびその幹細胞におけるヒトサイトメガロウイルス感染とCCR2シグナルの役割の解明
国内	慶應義塾大学政策メディア研究科	田畑 祥	メタボローム解析による肺がん上皮間葉転換を標的とした治療法の開発
国内	東京女子医科大学医学部	出口 敦子	Toll様受容体内因性リガンドによるがん微小環境形成に伴う胃がん増悪化
国内	公益財団法人がん研究会がん研究所	中村 卓郎	骨軟部肉腫の悪性化における融合型転写因子とクロマチンリモデリングの役割
国内	福井大学医学部	中本 安成	がんの肺転移におけるマクロファージとケモカインの役割の解析
国内	富山大学和漢医薬学総合研究所	早川 芳弘	生物発光イメージングを用いた乳がん骨転移過程におけるNK細胞の役割解明
国内	横浜市立大学生命ナノシステム科学研究科	東 昌市	HAI-1およびMMP-7の機能制御によるがん転移抑制法の開発
国内	北海道大学遺伝子病制御研究所	樋田 京子	消化器がん発生・悪性化における腫瘍血管内皮マーカー発現の時空間的解析
国内	京都大学医学部附属病院	平位 秀世	白血病の進展におけるC/EBPβの機能解明
国内	金沢医科大学医学部	平田 英周	脳転移肺がん細胞の薬剤応答と耐性のキネティクス解析
国内	関西医科大学医学部	藤澤 順一	成人T細胞白血病 (ALT) 発症モデルマウスにおけるエピゲノム変化の解析
国内	久留米大学医学部	古田 拓也	膠芽腫の上皮間葉転換におけるGLUT1の役割
国内	国立精神・神経医療研究センター神経研究所	北條 浩彦	早期薬剤耐性獲得に関わるシグナル伝達経路と遺伝子発現の解析
国内	千葉大学医学部附属病院	松下 一之	c-Myc制御DNA損傷修復・癌代謝に関わるFIRに着目した消化器・癌治がんの診断法および包括的がん治療法の開発
国内	東京都健康長寿医療センター	松田 陽子	肝臓幹細胞/前駆細胞の老化機構解明による疾患発症機序の解明
国内	京都大学医学研究科	三木 貴雄	がん抑制遺伝子と概日リズムの関連に関する研究
国内	九州大学病院別府病院	三森 功士	ヒト陥凹型大腸がんにおける浸潤能と悪性度の獲得機構の解明
国内	山梨大学大学院総合研究部	三宅 邦夫	肝癌の早期診断を目指したマイクロRNA発現・エピゲノム異常領域の同定
国内	金沢医科大学医学部	安本 和生	スキルス胃癌の間質増生機序特定と癌性腹膜炎発症機構の本態解明に基づく新規胃癌標的治療法の確立
国内	国立がん研究センター研究所	山野 莊太郎	Rb/Akt経路を基軸とした新規多臓器NET発がんマウスモデルの開発
国内	山梨大学大学院総合研究部医学域	吉村 健太郎	質量分析と機械学習を用いた大腸がんの判別アルゴリズム構築および分子病態解明
国内	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	吉村 禎造	乳癌細胞由来の内在性GM-CSFが癌微小環境に与える影響の検討
国内(学内)	金沢大学附属病院	遠藤 一平	PDXモデルを用いた頭頸部癌化学療法のための新規バイオマーカーの確立と治療効果予測への応用
国内(学内)	金沢大学附属病院	近藤 悟	EBウイルス関連上咽頭癌におけるミトコンドリア変異と細胞競合現象に着目した新規治療法の開発
国内(学内)	金沢大学医薬保健学総合研究科	澤田 武	大腸銀歯状腺腫を前癌病変とする大腸発癌機構の分子学的解明
国内(学内)	金沢大学医薬保健研究域医学系	中田 光俊	抗グリオーマ薬剤の作用を増強する既存薬剤の探索
国内(学内)	金沢大学医薬保健研究域薬学系	檜井 栄一	TGF-βシグナルを介したグリオーマ幹細胞の未分化性
国内(学内)	金沢大学附属病院	松本 勲	肺がんの患者由来腫瘍ゼノグラフト (PDX) モデルの作成
国内(学内)	金沢大学附属病院	宮下 知治	膵がん治療耐性に伴う幹細胞性獲得機構におけるGSK3β/STAT3経路の機能解析
国内(学内)	金沢大学医薬保健学総合研究科	山本 憲男	軟部肉腫のGSK3βを標的とする新規治療法の開発と分子メカニズム
国際	Mongolian Academy of Sciences, Institute of General and Experimental Biology	Davaakhuu Gantulga	がんの発生・悪性化における足場タンパク質JLPの役割とその分子基盤

がん進展制御研究所若手研究者の紹介



新学術創成研究機構
ミトコンドリア動態ユニット

笠原 敦子 助教(若手PI)

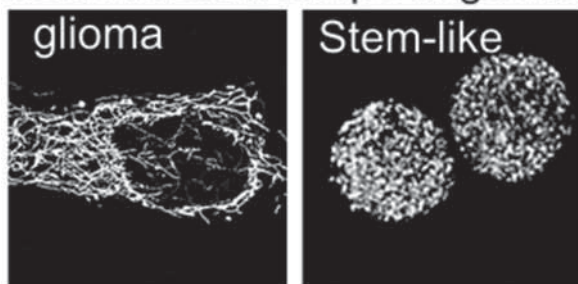
KASAHARA ATSUKO

Targeting mitochondrial dynamics to beat cancer

2016年1月より当研究所、また新学術創成研究機構の若手PI助教として、平尾敦所長の研究室にて、“ミトコンドリア動態プロジェクト”を開始させていただきました。平尾先生をはじめ、多くの先生方、事務の方々の手厚いサポートをいただきまして、研究環境を整えつつあり、ご支援をいただいている方々に、この場をお借りしてお礼申し上げます。

学部卒業研究への研究室を選ぶにあたって、強烈に興味を惹きつけられ、今日に至っている研究対象が、今もお常にエキサイティングな細胞小器官であり続けている、“ミトコンドリア”です。ミトコンドリアの起源は諸説ありますが、その中で最も有力な説が、“好気性細菌が真核細胞に共生した”、という説です。ほとんどのミトコンドリア遺伝子は核DNAに移行しましたが、脂質2重膜内部には完全母性遺伝する独自のゲノム、ミトコンドリアDNAが未だに存在し、そこにはミトコンドリア内膜で行われる酸化的リン酸化の呼吸鎖酵素複合体のサブユニットの一部がコードされています。このミトコンドリアDNAの変異は母性遺伝性ミトコンドリア病の原因となり、またさらにがんの悪性化にも関わっていると示唆されています。一方で、もともと独立した細菌であったと考えられているミトコンドリアは、非常に動的なオルガネラで、アメーバのように融合、分裂を繰り返し、その形態や細胞内での局在は、細胞の生理状態、細胞の種類によって、細胞骨格と協調して変化します。ミトコンドリアの多彩な機能とミトコンドリアの形態は、相互に作用しあい、はじめは宿主であった細胞自体の生死の運命にも関わっています。幹細胞は、自己複製能、分化能を兼ね備えた特殊な細胞集団で、組織の維持・再生に関わる正常幹細胞に加え、がん細胞にも同様の細胞集団が存在し、がんの再発、薬剤耐性、転移性に関与していることが報告されています。幹細胞のミトコンドリアは、一般的に分化した細胞に比べ、未成熟なネットワーク構造であり、またクリステ構造も発達していないと言われています。特別な細胞集団である幹細胞の、特別な性質の獲得、維持、また分化能に、ミトコンドリア動態がどのように関わっているかについての研究を行なっています。

Mitochondrial shape in glioma



グリオーマ分化細胞と幹細胞の3次元再構築ミトコンドリア形態像
(Bossay EY, et al EMBO journal 2017 より改変)



がん研、新学術創成機構の同僚と

がん進展制御研究所若手研究者の紹介



腫瘍遺伝学研究分野

越前 佳奈恵 特任助教

ECHIZEN KANAE

多細胞生物のジレンマ

2014年4月に、がん研に着任してから丸3年が経ち、早いもので4年目を迎えました。これまでの東京での生活から180度転換して、山の中の自然が豊かなキャンパスで研究生活を送っています。がん研は理系の建物の中で最も山裾側に有り、目の前に広い芝生が広がっているのですが、私が所属する腫瘍遺伝学研究分野の研究室は、がん研の中でも最上階に位置しており、目の前の景色が一望できる、密かなマイベストプレイスと認定しています。毎朝、まだ学生が登校してくる前の静かなキャンパスを眺めながら、コーヒーを淹れて、新着の論文を漁ったり、研究計画を立てる時間が至福のひと時です。

車で少し走ると田園地帯が広がっているのですが、稲穂を見ると、かつてその煮出し汁でゾウリムシを飼っていたことを思い出します。世界中で多くの研究者が「がん」について一生懸命研究をしているわけですが、ゾウリムシのような単細胞生物には全く関係のないお話で、まさに、「がん」とは多細胞生物になったためのジレンマといっても良いのではないのでしょうか。「がん」とは各組織での分化のコンテキストに従わなくなった細胞が永遠に増殖を続けることだと考えていますが、人類は空気の読めない細胞と永遠に戦っていかなければならないと思うと、少し憂鬱な気分になります。私は現在、ピロリ菌感染による胃炎に起因する胃がんの発がんのメカニズムの解明ということテーマに研究を行っています。胃がんの前がん病変とされる慢性炎症組織には、免疫系の細胞などによって作られる独特の環境があり、ここでは胃であるにも関わらず、腸管のような腺管が出現することが知られています。最近の私たちの研究では、炎症組織において過剰に産生される活性酸素が「幹細胞性」の維持に重要であり、この現象にも関わっているのではないかと分かってきました。これは、細胞がなぜ「空気が読めない」状態になっているかを解明する一端となるのではと考えています。がん研はその名の通り、「がん」をテーマにした研究室ばかりですが、医学・薬学・理学・工学など、様々な分野出身の先生が在籍されており、若手研究者同士の交流も盛んで、切磋琢磨しながら大変刺激的で充実した生活を送っています。「がん」に対する、「予防」、「治療」について、研究を少しでも社会に還元できるように頑張っていきたいと思いますので、今後ともどうぞよろしくお願いいたします。



がん進展制御研究所若手研究者の紹介



腫瘍分子生物学分野

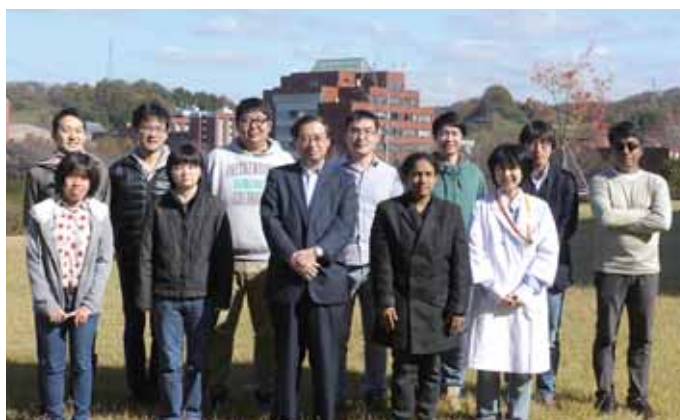
岡田 宣宏 特任助教

OKADA NOBUHIRO

ダイバーシティの重要性

私は、2016年4月より当研究所腫瘍分子生物学研究分野において研究をさせていただいております。これまでに、大阪、アメリカ（バークレー）、京都で研究を行い、分子レベルの研究から個体レベルの研究へと研究対象をシフトさせてきました。現在は、がんを組織として捉えようと、がん組織の不均一性に着目し研究を進めています。乳がん細胞は、遺伝子発現プロファイルにより5つのサブタイプに分類されることが知られています。乳がんは、単一のサブタイプで構成される均一な集団で発生・増殖するが、がんの悪性化に伴い複数のサブタイプが混在する不均一ながん組織を形成します。この不均一性は、薬剤・治療抵抗性を高めることが示唆されており、乳がん治療を困難にしている根源であると考えられています。しかし、単一のサブタイプで発生する乳がんが、悪性化の過程で不均一性を形成するメカニズムは未だ明らかになっていません。私は、不均一性形成機構を明らかにすることができれば、臨床データと組み合わせることのできるがん進展の高精度な数理的シミュレーションが可能になり、がんの進化を見据えた最善の治療法・治療薬の選択を可能にする先制的ながん治療が実現できると考えています。私は、先制的ながん治療の実現に向け、少しでも前進できるよう研究に取り組んでいます。

話は変わりますが、金沢大学に着任後一番驚いたことは、留学生の多さです。我々の研究室も、中国、ミャンマー、スリランカからの留学生が研究に励んでおります。これは、金沢大学が目指す「地域と世界に開かれた教育重視の研究大学」、「東アジアの知の拠点」の効果であると実感しております。私自身、グローバル化、多様なバックグラウンドの交流は、良い研究を進めていく上で重要であると考えているため、非常に良い環境で研究を行わせていただけていると感謝の気持ちでいっぱいです。上記の研究内容で触れましたが、がん組織はヘテロな不均一集団で、お互いを刺激し合い増殖を促進しています。我々をがんに例えるのは変ですが、がん組織のように多様なバックグラウンド・国籍を持ったメンバーがお互いに刺激し合い、研究を良い方向に進めていけるよう邁進していきたいと思っています。



腫瘍分子生物学研究分野のメンバー
岡田宣宏特任助教（後方左から3番目）

これまでに開催したセミナー／業績など

これまでに開催したセミナー（研究分野セミナーを含む）

開催日	セミナー名	講師
2017年 3月16日	佐藤博教授退職記念講演会(最終講義)	金沢大学がん進展制御研究所 佐藤 博 教授
3月30日	がん進展制御研究所セミナー	金沢大学理工研究域バイオAFM先端研究センター 渡邊 信嗣 先生
4月21日	腫瘍動態制御セミナー	広島大学大学院医歯薬保健学研究院 嶋本 顕 先生
4月24日	分子生体応答研究分野セミナー	金沢医科大学医学部 小内 伸幸 先生
6月 2日	腫瘍分子生物学セミナー	Molecular Regulation Laboratory, Centre for Cancer Biology(オーストラリア) Sharad Kumar 先生
6月 7日	がん進展制御研究所セミナー	東京大学医科学研究所 今井 浩三 先生
6月 9日	異分野融合セミナー	東北大学未来科学技術共同研究センター 東北大学大学院医学系研究科 加藤 幸成 先生
6月15日	腫瘍遺伝学セミナー	(公財)がん研究会がん研究所 高橋 暁子 先生
7月 5日	異分野融合セミナー	東京大学大学院理学系研究科 菅 裕明 先生
7月14日	異分野融合セミナー	金沢大学新学術創成研究機構 林 貴史 先生
8月10日	がん進展制御研究所セミナー	ミシガン大学歯学部生物科学材料学科(アメリカ) 三品 裕司 先生

論文・業績および共同研究成果

掲載日	内 容
2017年 4月 3日	腫瘍動態制御・松本邦夫教授とNational Cancer Institute(アメリカ)のDonald Bottaro博士らによる、がん悪性進展におけるHGF/MET系の役割とバイオマーカーに関する総説がCancer Science誌に掲載されました。
4月 4日	脳神経外科学・中田光俊教授と腫瘍制御・源利成教授の研究グループは、GSK3β阻害医薬品の転用による再発膠芽腫治療の医師主導型臨床研究により、GSK3β阻害薬ががん患者に安全に奏功することを世界で初めて実証しました。この成果はOncotarget誌に掲載され、本学附属病院の臨床研究中核拠点病院の申請準備に役立てられています。
5月 8日	腫瘍分子生物学研究分野の高橋智聡教授らの研究グループによるRBがん抑制遺伝子のIL-6制御機構に関する研究成果がOncogene誌に掲載されました。
5月31日	自然科学系新学術創成研究機構セルバイオノミクスユニット・Richard Wong教授と腫瘍制御・源利成教授らの研究グループは、高速原子間力顕微鏡(HS-AFM)によりヒト大腸がん細胞の核膜孔を世界で初めて可視化し、Aurora A kinase阻害剤の治療効果に伴う核膜孔の大きさや形状の変化を観察しました。この成果はACS Nano誌オンライン速報版に掲載されました。
6月 3日	シグナル伝達・善岡克次教授の研究グループと機能ゲノミクス・鈴木健之教授とのメタノーマに関する共同研究がCancer Science誌に受理されました。
6月 5日	上皮幹細胞・リサーチプロフェッサーNicholas Barker博士と村上和弘助教の研究グループは、シンガポールA-STAR研究所との国際共同研究により、胃の修復に必要な組織幹細胞を世界で初めて発見しました。さらに、これらの細胞が異常になることにより胃がんが発生することを突き止めました。この成果は、Nature Cell Biology誌オンライン速報版に掲載されました。
6月19日	腫瘍遺伝学研究分野の中山瑞穂助教らは、国立がん研究センターとの共同研究により、変異型p53による大腸がん悪性化機構を個体レベルで明らかにし、Oncogene誌オンライン版に掲載されました。
6月26日	腫瘍分子生物学研究分野の高橋智聡教授らの研究グループによるRBがん抑制遺伝子の脂質代謝制御機構に関する研究成果がOncogenesis誌に掲載されました。
7月 8日	機能ゲノミクス・鈴木健之教授の研究グループによるヒストン脱メチル化酵素KDM6Aのがん細胞の上皮・間葉転換への関与に関する研究成果がBBRC誌に掲載されました。

がん進展制御研究所では、GSCプログラム第1期生の第2(展開)ステージとして、先端的な研究に取り組む高校生3名を受け入れました。受講生は、本研究所機能ゲノミクス研究分野(鈴木教授)の研究室において、4月から9月まで土曜日や夏休みを利用して研究活動を行っています。研究テーマは「ウイルス挿入変異を用いた新しいがん関連遺伝子候補の同定」です。

なお、本受講生は、10月7日・8日の2日間、東京で開催されるグローバルサイエンスキャンパス平成29年度全国受講生研究発表会に金沢大学の代表として参加し、第2(展開)ステージで得られた研究成果を発表する予定です。



金沢大学がん進展制御研究所

50周年記念

国際シンポジウム

Venue
**Kanazawa
 Tokyuo Hotel**
 Date
25 October 2017

**Cancer Research Institute,
 Kanazawa University
 The 50th Anniversary International Symposium**

13:00~15:50 International Symposium

Nick Barker

A* STAR Institute of Medical Biology,
 Singapore

**Lgr5+ stem cells in epithelial
 renewal and cancer**



Da-Qiang Li

Shanghai Cancer Institute & Institute of
 Biomedical Sciences, Fudan University, China

**Epigenetic silencing of
 RNF144A promotes breast
 cancer progression by
 enhancing the stability of HSPA2 protein**



David Virshup

Program in Cancer Stem Cell Biology,
 Duke-NUS Medical School, Singapore

**Exploiting Wnt secretion
 pathways for
 therapeutic benefit**



Seiji Yano

Cancer Research Institute, Kanazawa
 University, Japan

**Challenge to overcome
 targeted drug resistance**



Seong-Jin Kim

Nano-Bio Medicine Research Center,
 Advanced Institutes of Convergence
 Technology, Seoul National University, Korea

**Lessons learned in translating
 preclinical studies in TGF-
 kinase inhibitor drug development: Rationale
 for combinatorial immunotherapy regimens**





金沢大学がん進展制御研究所50周年記念式典・祝賀会

式典	平成29年10月25日(水) 16:00~
祝賀会	平成29年10月25日(水) 18:00~

平成29年度 共同利用・共同研究拠点
 シンポジウム・成果発表会

平成29年10月26日(木) 8:00~12:00
 (ポスターセッション 10月25日午後)

【主催】 金沢大学がん進展制御研究所
 金沢国際がん生物科学会

共催 金沢大学医学部基礎医学研究科
 金沢市高度医療産業分野で先進医療に貢献する人材育成推進プロジェクト

【お問い合わせ】
 金沢大学がん進展制御研究所 庶務科中・丸岡 美穂 庶務係 電話室
 〒920-1192 金沢市金沢 金沢大学
 TEL: 076-264-6101 FAX: 076-234-4327 E-mail: kyo@bcm.kanazawa-u.ac.jp
<http://bcm.kanazawa-u.ac.jp/>

KANAZAWA
 UNIVERSITY

okushin
 がん 予防

(本式典式典、祝賀会、シンポジウム、成果発表会、いずれも金沢シンポジウム会場に会場
 設けられ、会場から参加することができます。)

金沢の催し物や風物 ～金沢から少し足を延ばして能登へ～

秋の風物詩「志賀町のころ柿」

晩秋、能登志賀町の農家ではオレンジ色の柿が整然と竿に吊られている光景がよく見受けられます。これは、この地方で行われている干し柿(ころ柿)づくりの最初の工程で、昔から変わらぬ能登を代表する風物詩となっています。ころ柿づくりでは、まず皮をむいた柿を糸でくくり、竿に吊るす作業、硫黄燻蒸、乾燥、手もみや仕上げの粉だしなど沢山の工程をすべて手作業で行います。特に手もみ作業を入念に繰り返すことで果肉が羊羹のように緻密で柔らかくなるそうです。「能登志賀ころ柿」は平成28年10月に「加賀丸いも」に次いで2番目に石川県の地理的表示として登録されました(農林水産省、地理的表示保護制度、登録番号第20号)。地元では大変な手間と時間がかかることから能登特産の少し贅沢な高級贈答品として重宝されています。



輪島市白米千枚田「あぜのきらめき」

石川県輪島市白米町の白米千枚田は世界農業遺産「能登の里山里海」に認定された棚田で能登を代表する観光スポットとして知られています。今年度は10月8日(日)から来年3月11日(日)までの期間、日没より約4時間、田んぼのあぜに約2万個のソーラーLED(ペットボトル)を使用したイルミネーションイベントが開催されます。



(輪島市交流政策部観光課が運営する白米千枚田のホームページ: <http://senmaida.wajima-kankou.jp/calendar/lightup/>。)

また、この時期の輪島では平成29年御陣乗太鼓実演(11月5日まで)や輪島かにまつり2017が開催されております。詳しくは各ホームページでご確認ください。

(御陣乗太鼓公式サイト <http://www.gojinjodaiko.jp/>)

(能登輪島観光情報 輪島ナビ <http://wajimanavi.lg.jp/>)

編集後記

空前のマラソンブームで、日本各所でマラソン大会が開催されていますが、私の家族、友人達もマラソン大会によく参加しています。最近ではスマートフォンでランナーの位置情報や5kmごとの通過タイムをいつでも確認できるようになり、もっぱら応援する側の私には大変便利になりました。家族はマラソンを始めたばかりで、フルマラソンの完走目標は5時間切りです。金沢市以外の大会の場合、スタートを見送った後、ゴールするまでの待ち時間、正直とても暇です。この春の能登和倉万葉の里マラソンでは、待ち時間に町中をふらふらと散策していたところ、偶然、「七福神福々めぐり」という標識が目にとまりました。その矢印の方向に歩いて行くと、を見つけました!布袋に、福祿寿!途中、和みの丘公園の展望台からの眺めを楽しみ、高浜虚子や佐々木信綱の歌碑などの観光スポットを見学しながらも1時間半ほどですべての七福神を巡ることができました。皆様も和倉温泉*を訪れる機会がありましたら、是非お試しください。その後は総湯でくつろぐのもおすすめです。マラソンを応援する側にも地方大会ならではの楽しみ方がいろいろとあるようです。(す)

*和倉の旅館やホテルには七福神めぐりのスタンプラリー風の用紙が用意されており、七福神をすべて集めると記念品がもらえるそうです。



金沢駅から金沢大学行きバスに乗車 金沢大学自然研前で下車、約30分



金沢大学がん進展制御研究所
NEWS LETTER Vol.7
平成29年10月

発行：国立大学法人金沢大学 がん進展制御研究所

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