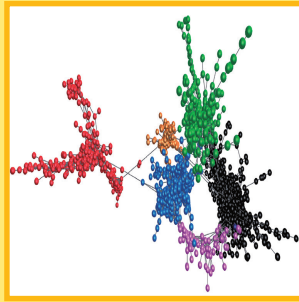
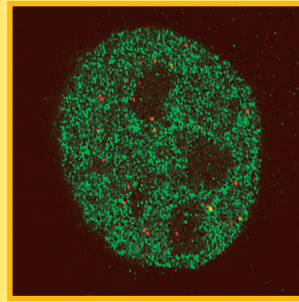


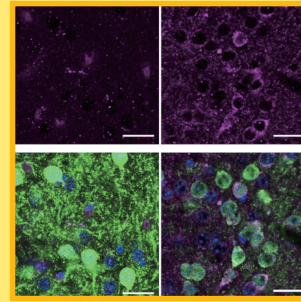
Center for Neurological Diseases and Cancer



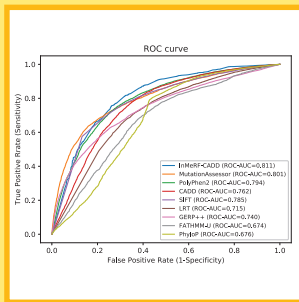
Molecular Oncology



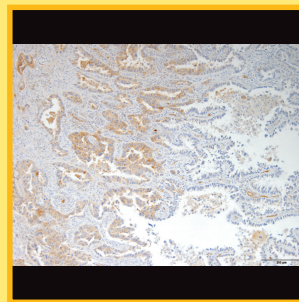
Cancer Biology



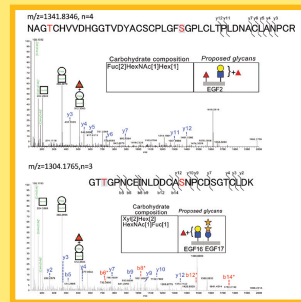
Neuroscience



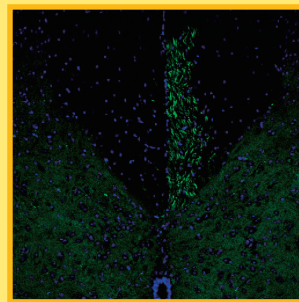
Neurogenetics



Molecular Pathology



Molecular Biochemistry



Functional Regenerative Medicine



Systems Biology

名古屋大学・大学院医学系研究科附属
神経疾患・腫瘍分子医学研究センター
2019-2020



神経疾患・腫瘍分子医学研究センター年報 (2019－2020版)の発刊にあたって

センター長 近 藤 豊

神経疾患・腫瘍分子医学研究センターは、2003年度に神経疾患と腫瘍の分子病態解明および治療法開発研究を行う統合プラットフォームとして設立されました。中核を担う研究室はこれまでCOEプログラム「神経変性疾患と悪性腫瘍の分子医学」(1998年～2002年)、21世紀COEプログラム「神経疾患・腫瘍の統合分子医学研究拠点形成」(2003年～2007年)、グローバルCOEプログラム「機能分子医学への神経疾患・腫瘍の融合拠点」(2008年～2012年)を推進し順調に発展してきました。2013年度には、神経疾患と腫瘍に特化した統合センターであることを明確に示すべく、「腫瘍病態統御部門」、「神経疾患病態制御部門」、「先端応用医学部門」の3部門からなる多面的な研究体制を構築し、さらに情報学研究科と共同運用を行なっているリーディング大学院プログラムと連携して、全国の医学系研究科に先駆けてシステム生物学分野を設置しました。2018年度には「細胞情報統合解析部門」を加えた4部門体制となり5年間の設置の延長が認められました。



2019年から2020年度には当センターでいくつかの異動がありました。長年に亘り当センターのみならず名古屋大学大学院医学系研究科の研究を牽引してこられた分子病理学分野の高橋雅英教授が2019年度末に、神経情報薬理学分野の貝淵弘三教授が2020年度末に退官されました。2020年度から当センター長を大野欽司教授より私が引き継ぎ、2020年5月に分子腫瘍学分野に鈴木洋教授が、8月に分子病理学分野に榎本篤教授が就任され、それに伴い各分野の構成員も変わりました。

本期間も当センターは神経疾患と腫瘍の両研究分野において先進的な研究を進め、名古屋大学医学系研究科の研究推進プラットフォームとして大きな成果を上げてきました。2020年度からは神経疾患・腫瘍分子医学研究センター内で1か月に1度、Center for Neurological Diseases and Cancer meeting(CNDC ミーティング)を開催し、分野を超えて活発な議論を行うことで個々の研究の研鑽に役立てています。さらに先端的研究の推進には新技術による解析法を積極的に利用することが求められます。当センターでは次世代シーケンシング技術と一細胞解析技術への応用、質量分析技術、高精度なイメージング技術、iPS細胞技術、遺伝子改変技術、バイオインフォマティクス解析法などの医学生物学研究手法について、分野を超えての相談や議論を進める場面も増えてきています。今後はさらなる国際的な卓越性の獲得と優れた若手研究者の育成を目指し邁進して参ります。

Center for Neurological Diseases and Cancer

神経疾患・腫瘍分子医学研究センター Center for Neurological Diseases and Cancer (CNDC)

● 腫瘍病態統御部門 (Department of Oncology)

● 分子腫瘍学分野 (Division of Molecular Oncology)

教授 鈴木 洋

● 腫瘍生物学分野 (Division of Cancer Biology)

教授 近藤 豊

● 神経疾患病態統御部門 (Department of Neuroscience)

● 神経情報薬理学分野 (Division of Neuroscience)

教授 貝淵 弘三

● 神経遺伝情報学分野 (Division of Neurogenetics)

教授 大野 欽司

● 先端応用医学部門 (Department of Advanced Medical Science)

● 分子病理学分野 (Division of Molecular Pathology)

教授 榎本 篤

● 機能分子制御学分野 (Division of Molecular Biochemistry)

教授 岡島 徹也

● 機能再生医学分野 (Division of Functional Regenerative Medicine)

准教授 坂元 一真

● 細胞情報統合解析部門 (Department of Integrative Cellular Informatics)

● システム生物学分野 (Division of Systems Biology)

教授 島村 徹平



腫瘍病態統御部門

がんは、今やわが国では、二人に一人が患い、三人に一人が亡くなる疾病であり、我が国を含む先進諸国の死亡原因の第一位となつて久しい。腫瘍病態統御部門は、分子腫瘍学と腫瘍生物学の2分野から構成され、がんの発生と進展に関わる分子機構の全貌解明を目指した基礎的な研究から、革新的な診断法・治療法の開発を目指したトランスレーショナルリサーチに至るまで、多様な先鋭的アプローチによる幅広い研究を推進している。

神経疾患病態統御部門

神経疾患病態統御部門は、神経細胞に生じた異常によって生じる神経変性疾患や神経筋疾患、或いは、精神疾患などを研究対象とする。同部門は、神経情報薬理学と神経遺伝情報学の2分野から構成され、発症メカニズムを先進的な解析手法を駆使しつつ、分子と個体の双方のレベルで究明することを目指している。また、その過程で得られた研究成果の臨床への還元も視野に入れ、多彩な研究を展開している。

先端応用医学部門

先端応用医学部門は、分子病理学、機能分子制御学、機能再生医学分野の3分野から構成され、がんと神経疾患を主たる対象に、先進的な研究手法を融合した研究を展開している。疾病克服へ向けた研究に対する高い社会的期待に応えるべく、これらの疾患について、その病因と病態の分子機序の解明を目指すのみならず、得られた成果を臨床へと応用することに注力した研究を進めている。

細胞情報統合解析部門

細胞情報統合解析部門は、システム生物学の1分野から構成され、近年のゲノム・トランスクリプトーム・プロテオームを始めとする生物学現象の網羅的解析技術の飛躍的な発展を基盤とし、同様に近年急速な発展を見せている計算科学を基盤とする統計学手法・モデリング手法・機械学習手法を統合し、がんと神経疾患の分子病態基盤の解明と新規制御方法の開発を推進している。

分子腫瘍学分野

Division of Molecular Oncology

分子腫瘍学分野は、ゲノムとRNAの作動原理の詳細を明らかにし、その精度の高い理解に基づいて、がんのメカニズムを明らかにし新たな治療法を見出すことを目指しています。次世代シーケンサー・バイオインフォマティクス・ゲノム編集などの技術躍進に基づく大規模データ群の統合的解析を通じて、ゲノム・エピゲノム・転写・RNAネットワークの関係性を丹念に読み解き、遺伝子制御の作動原理や疾患のメカニズムを探索する幅広い研究を推進しています。さらに、大規模データ群の統合的解析を通じて得られた包括的生命情報を基盤として、「ゲノムの病気」であるがんに対する新たなプレジジョン医療の基本コンセプトを創出すること、そして、これを可能にする新たな方法論・技術を構築することを目標にしています。

●●● 構 成 員 ●●●

教 授 鈴木 洋

助 教 尾上耕一、鬼丸 洸

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I) マイクロRNAとシステムRNA生物学

マイクロRNAの生合成調節機構、マイクロRNAとがんの関係について研究を進め、マイクロRNA 2本鎖のどちらのRNA鎖が機能するかというマイクロRNAの非対称性の作動原理を解明してきました。この研究がきっかけとなって、RNA回路のシミュレーションに基づくがん免疫療法を志向したRNA合成回路の開発、

マイクロRNAの機能獲得型変異による初のヒト疾患の同定などについても報告しています。マルチモーダルインフォマティクスを通じて、マイクロRNAの機能をより高精度に理解することを推進しています。

II) スーパーエンハンサーと相分離

私たちの体を構成するさまざまな細胞が、同一のゲ

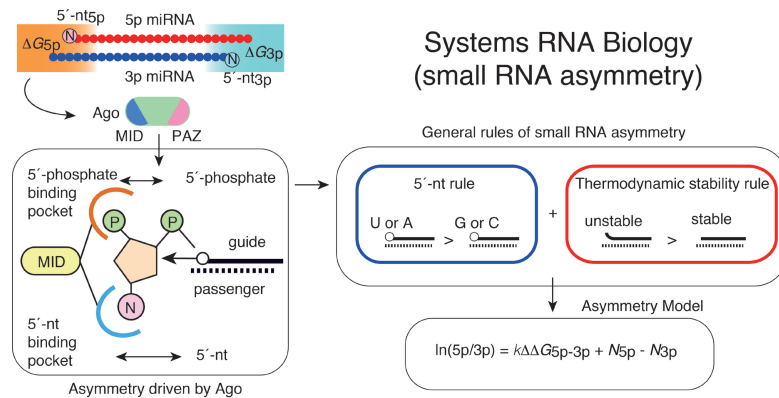


図1. マイクロRNAの非対称性の作動原理の解明

マイクロRNA 2本鎖のどちらのRNA鎖が機能するかというマイクロRNAの非対称性の作動原理を明らかにしてきた。

Quantitative Understanding of Super-enhancer

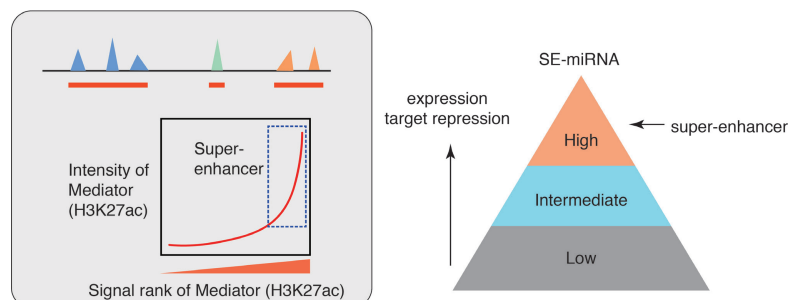


図2. スーパーエンハンサーとマイクロRNAの関係

多様な細胞種の機能を制御するマイクロRNAについて遺伝子制御ネットワークの定量的な特徴に注目することで、細胞種に特異的かつ進化的に保存されたマスターmiRNAによる遺伝子制御ネットワークがかたちづけられるうえで、スーパーエンハンサーが中心的な役割をもつことを明らかにしてきた。

ノム情報から異なる種類の細胞のアイデンティティをどのように確立しているかは、私たちの生体を制御する遺伝子発現プログラムを理解する上で中心的な課題です。細胞種特異的なエンハンサーによる遺伝子制御は、細胞のアイデンティティの決定において中心的な役割を果たしますが、近年、細胞種特異的な転写因子の結合領域が局所的に密集するゲノム領域であるスーパーエンハンサーが注目を集めています。これまでに、スーパーエンハンサーとマイクロRNAの関係に注目し、細胞種特異的かつ進化的に保存されたマスターマイクロRNAによるRNA制御ネットワークが形作られる上で、スーパーエンハンサーが中心的な役割を持つことを定量的に明らかにし、スーパーエンハンサーコンセプトの妥当性を検証してきました。現在、スーパーエンハンサーの研究を契機として、細胞内相

分離に注目した遺伝子制御・疾患ゲノム解析の研究を行っています。

Ⅲ) 転写の調節機構とがんのマルチオミクス解析

転写を担うRNAポリメラーゼIIは、コード領域で、単純に、転写開始点からオン・オフのようにmRNAを産生しているのではなく、転写の開始・転写の一時休止(ポーシング)・転写の伸長などの多段階のステップの制御を経て(転写サイクル)、最終的に機能するmRNAを産生しています。私たちは、ゲノム科学・情報科学の視点を積極的に導入することで、転写制御の詳細の理解を進めています。また、大規模データ群の統合的解析に基づいて、がんにおける転写・RNA制御機構の異常の解明やがんの新たな分子標的の探索に取り組んでいます。

●●● 主な発表論文 ●●●

2019年

1. Grigelioniene G, Suzuki HI, Taylan F, Mirzamohammadi F, Borochoy ZU, Ayturk UM, Tzur S, Horemuzova E, Lindstrand A, Weis MA, Grigelionis G, Hammarsjö A, Marsk E, Nordgren A, Nordenskjöld M, Eyre DR, Warman ML, Nishimura G, Sharp PA, Kobayashi T. Gain-of-function mutation of microRNA-140 in human skeletal dysplasia. *Nature Medicine*, 25: 583-590 (2019).
2. Akatsu Y, Takahashi N, Yoshimatsu Y, Kimuro S, Muramatsu T, Katsura A, Maishi N, Suzuki HI, Inazawa J, Hida K, Miyazono K, Watabe T. Fibroblast growth factor signals regulate transforming growth factor- β -induced endothelial-to-myofibroblast transition of tumor endothelial cells via Elk1. *Mol Oncol*, 13: 1706-1724 (2019).
3. Kelly TJ, Suzuki HI, Zamudio JR, Suzuki M, Sharp PA. Sequestration of microRNA-mediated target repression by the Ago2-associated RNA binding protein FAM120A. *RNA*, 25: 1291-1297 (2019).
4. Tominaga K, Suzuki HI. TGF- β Signaling in Cellular Senescence and Aging-Related Pathology. *Int J Mol Sci*, 20: pii: E5002. (2019).
5. Matsuyama H, Suzuki HI. Systems and Synthetic microRNA Biology: From Biogenesis to Disease Pathogenesis. *Int J Mol Sci*, 21: pii: E132. (2019).

2020年

1. Ochi Y, Kon A, Sakata T, Nakagawa MM, Nakazawa N, Kakuta M, Kataoka K, Koseki H, Nakayama M,

- Morishita D, Tsuruyama T, Saiki R, Yoda A, Okuda R, Yoshizato T, Yoshida K, Shiozawa Y, Nannya Y, Kotani S, Kogure Y, Kakiuchi N, Nishimura T, Makishima H, Malcovati L, Yokoyama A, Takeuchi K, Sugihara E, Sato TA, Sanada M, Takaori-Kondo A, Cazzola M, Kengaku M, Miyano S, Shirahige K, Suzuki HI, Ogawa S. Combined Cohesin-RUNX1 Deficiency Synergistically Perturbs Chromatin Looping and Causes Myelodysplastic Syndromes. *Cancer Discovery*, 10: 836-853 (2020).
2. Tomofuji Y, Takaba H, Suzuki HI, Benlaribi R, Martinez CDP, Abe Y, Morishita Y, Okamura T, Taguchi A, Kodama T, Takayanagi H. Chd4 choreographs self-antigen expression for central immune tolerance. *Nature Immunology*, 21: 892-901 (2020).
3. Miyashita N, Horie M, Suzuki HI, Saito M, Mikami Y, Okuda K, Boucher RC, Suzukawa M, Hebisawa A, Saito A, Nagase T. FOXL1 Regulates Lung Fibroblast Function via Multiple Mechanisms. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 63: 831-842 (2020).
4. Li Y, Que L, Fukano K, Koura M, Kitamura K, Zheng X, Kato T, Aly HH, Watashi K, Tsukuda S, Aizaki H, Watanabe N, Sato Y, Suzuki T, Suzuki HI, Hosomichi K, Kurachi M, Wakae K, Muramatsu M. MCP1 reduces HBV-RNA by targeting its epsilon structure. *Sci Rep*, 10: 20763 (2020).

●●● 競争的研究資金 ●●●

2019年度～2020年度

1. 日本学術振興会 国際共同研究加速基金(帰国発展研究) ゲノム相分離生物学の創出とがん研究への応用(研究代表者: 鈴木洋)
2. 第一三共生命科学研究振興財団・2020年度研究助成 マイクロRNAによるがん細胞のアイデンティティの制御とがん免疫(研究代表者: 鈴木洋)
3. 上原記念生命科学財団2020年度研究推進特別奨励金 がんの転写脆弱性の包括的理解(研究代表者: 鈴木洋)

4. 持田記念医学薬学振興財団・2020年度研究助成 相分離を司る天然変成領域のゲノム進化と疾患感受性(研究代表者: 鈴木洋)
5. 住友財団・2020年度基礎科学研究助成 エンハンサーによる転写ポーシング・転写サイクルの制御機構の解明(研究代表者: 鈴木洋)
6. 2020年度三菱財団自然科学研究特別助成(感染症) 新型コロナウイルスのゲノムRNAの進化とトランスクリプトーム制御の関係(研究代表者: 鈴木洋)

腫瘍生物学分野

Division of Cancer Biology

腫瘍生物学分野では、疾患発症に関わる遺伝子の制御異常のうち、特にエピゲノム異常に焦点を絞り、その基礎研究を行うとともに、エピゲノム異常を標的とした診断・治療法の開発を目指し研究を行っています。例えばエピゲノム異常は細胞の分化・増殖の制御異常を介して発がんを誘導し、周囲環境に応じてがん細胞の性格を多彩に変化させ、悪性のがんとしての形質を獲得する過程に関与しています。エピゲノム異常を理解し、これを正常化もしくは制御することで、新しいがん治療法の開発を目指しています。

●●● 構 成 員 ●●●

教授 近藤 豊
 講師 新城恵子
 助教 鈴木美穂、飯島健太(～2020年12月末)
 研究機関研究員 室伏善照
 ポストドクトラルフェロー 彭 楊(産婦人科、～2019年8月)
 大学院生(博士課程) 田崎慶彦(名古屋市立大学大学院、～2021年3月)、村岡彩子(産婦人科)、趙 萌(消化器内科、～2021年1月)、大石真由美(形成外科)、速井俊策(呼吸

器内科)、林 欣欣(～2020年11月)、新阜宏平(～2021年3月)、謝 競祺、汪 星星
 大学院生(修士課程) 中山玲司(～2021年3月)
 外国人共同研究員 林 凱(南京医科大学、～2020年2月)、王 雪冰(南京医科大学、～2020年11月)
 研究補助員 高木奈美、大曲恵子、大久保井久子、三竹弘子、佐々木晶子(～2020年9月)、倉地秀明(～2021年3月)

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I. がん細胞の生存・維持に関わる非翻訳RNAに関する研究(図1)

エピゲノムのうち、非翻訳RNA(マイクロRNA、長鎖非翻訳RNA, lncRNA)による遺伝子発現の制御は、細胞の分化や増殖などの様々な生命現象に深く関わっていることが明らかとなりました。我々はがん細胞で高発現を示すlncRNA TUG1によって発現調節される遺伝子群を解析し、がん細胞の生存に寄与する遺伝子の異常な活性化を明らかにしました。さらに、TUG1を標的とする核酸治療薬をドラッグデリバリーシステムと組み合わせて投薬することで、抗腫瘍効果を示すと同時に、膵臓がん細胞の抗がん剤5-FUに対する治療抵抗性を解消することを証明しました。現在、がん細胞に特徴的な複数のlncRNAについて、その作用機序に関する基礎研究、およびその臨床応用に関する研究開発を進めています。

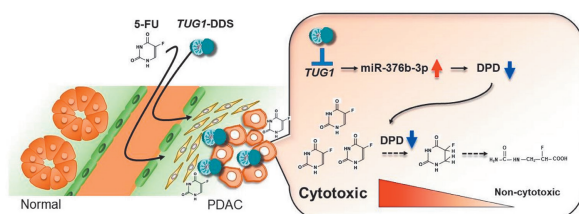


図1. TUG1を標的としたがん細胞特異的治療は、膵臓がんにおける化学療法効果を高める

II. がんの診断・治療への応用を目指したエピジェネティクス研究(図2)

DNAメチル化は、がんが発生する段階から浸潤転移の段階に至るまで、がんの多様な性質に関わっています。DNAメチル化プロファイルは臓器特異性がある

ため、がんの診断のみではなく、原発巣の同定も可能となると考えられています。これまで私たちは大腸がん、肝臓がん、膵臓がん、肺がん、悪性胸膜中皮腫などの様々な種類の悪性腫瘍においてDNAメチル化の網羅的解析を行い、それぞれの腫瘍が特徴的なDNAメチル化パターンを示すことを見つけてきました。この知見をもとに、血液中の微量ながん由来DNAを検出する新しいDNAメチル化解析法を確立しました。さらに工学部と連携して革新的なDNAメチル検出法の開発も行っています。また、がん細胞で特異的に発現増加するエピゲノム修飾タンパク質を標的とした治療法の開発も進めています。

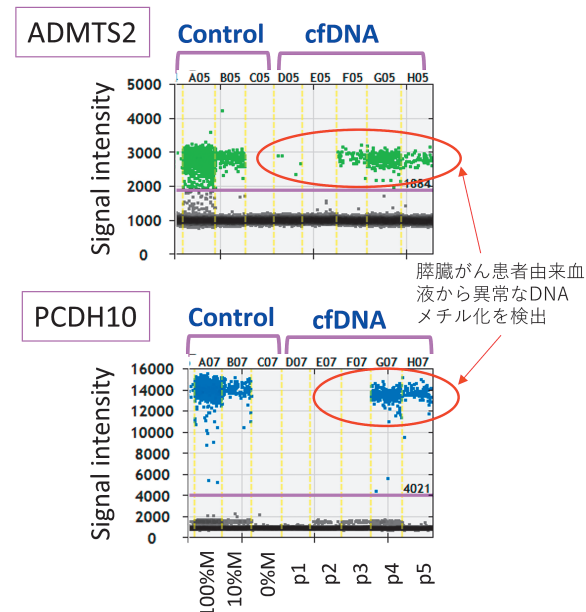


図2. 腫瘍細胞由来血液中DNAのメチル化異常の検出

● ● ● 主な発表論文 ● ● ●

2019年

1. Watanabe S, Hayashi K, Toh K, Kim HJ, Liu X, Chaya H, Fukushima S, Katsushima K, Kondo Y, Uchida S, Ogura S, Nomoto T, Takemoto H, Cabral H, Kinoh H, Tanaka HY, Kano MR, Matsumoto Y, Fukuhara H, Uchida S, Nangaku M, Osada K, Nishiyama N, Miyata K, Kataoka K. In vivo rendezvous of small nucleic acid drugs with charge-matched block cationomers to target cancers. *Nat Commun*, 24: 1894 (2019).
2. Kondo N, Tohnai G, Sahashi K, Iida M, Kataoka M, Nakatsuji H, Tsutsumi Y, Hashizume A, Adachi H, Koike H, Shinjo K, Kondo Y, Sobue G, Katsuno M. DNA methylation inhibitor attenuates polyglutamine-induced neurodegeneration by regulating Hes5. *EMBO Mol Med*, 11: e8547 (2019).
3. Murashima A, Shinjo K, Katsushima K, Onuki T, Kondoh Y, Osada H, Kagaya N, Shinya K, Kimura H, Yoshida M, Murakami S, Kondo Y. Identification of a Chemical Modulator of EZH2-mediated Silencing by Cell-based High-throughput Screening Assay. *J Biochem*, 166: 41-50 (2019).
4. Ohka F, Shinjo K, Deguchi S, Matsui Y, Okuno Y, Katsushima K, Suzuki M, Kato A, Ogiso N, Yamamichi A, Aoki K, Suzuki H, Sato S, Arul Raman N, Prabhakar S, Göke J, Shimamura T, Maruyama R, Takahashi S, Suzumura A, Kimura H, Wakabayashi T, Zong H, Natsume A, Kondo Y. Pathogenic Epigenetic Consequences of Genetic Alterations in IDH-Wild-Type Diffuse Astrocytic Gliomas. *Cancer Res*, 79: 4814-4827 (2019).
5. free DNA of pancreatic cancer. *PLoS One*, 15: e0233782 (2020).
6. Totani H, Shinjo K, Suzuki M, Katsushima K, Mase S, Masaki A, Ito A, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Ishida T, Inagaki H, Iida S, Kondo Y. Autocrine HGF/c-Met signaling pathway confers aggressiveness in lymph node adult T-cell leukemia/lymphoma. *Oncogene*, 39: 5782-5794 (2020).
7. Hirata E, Ishibashi K, Kohsaka S, Shinjo K, Kojima S, Kondo Y, Mano H, Yano S, Kiyokawa E, Sahai E. The Brain Microenvironment Induces DNMT1 Suppression and Indolence of Metastatic Cancer Cells. *iScience*, 23: 101480 (2020).
8. Suenaga M, Fujii T, Yamada S, Hayashi M, Shinjo K, Takami H, Niwa Y, Sonohara F, Shimizu D, Kanda M, Kobayashi D, Tanaka C, Nakayama G, Koike M, Fujiwara M, Kondo Y, Koderia Y. Peritoneal Lavage Tumor DNA as a Novel Biomarker for Predicting Peritoneal Recurrence in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*, 28: 2277-2286 (2020).
9. Muraoka A, Osuka S, Kiyono T, Suzuki M, Yokoi A, Murase T, Nishino K, Niimi K, Nakamura T, Goto M, Kajiyama H, Kondo Y, Kikkawa F. Establishment and characterization of cell lines from human endometrial epithelial and mesenchymal cells from patients with endometriosis. *Fertil Steril Sci*, 2: 195-205 (2020).
10. Kato H, Kushima I, Mori D, Yoshimi A, Branko A, Nawa Y, Toyama M, Furuta S, Yanjie Yu, Ishizuka K, Kimura H, Arioka Y, Tsujimura K, Morikawa M, Okada T, Inada T, Nakatochi M, Shinjo K, Kondo Y, Kaibuchi K, Funabiki Y, Kimura R, Suzuki T, Yamakawa K, Ikeda M, Iwata N, Takahashi T, Suzuki M, Okahisa Y, Takaki M, Egawa J, Someya T, Ozaki N. Rare genetic variants in the gene encoding histone lysine demethylase 4C (KDM4C) and their contributions to susceptibility to schizophrenia and autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry*, 10: 421 (2020).
11. Tasaki T, Suzuki M, Katsushima K, Shinjo K, Iijima K, Murofushi Y, Naiki-Ito A, Hayashi K, Qiu C, Takahashi A, Tanaka Y, Kawaguchi T, Sugawara M, Kataoka T, Taito M, Miyata K, Kataoka K, Noda T, Gao W, Kataoka H, Takahashi S, Kimura K, Kondo Y. Cancer-specific targeting of taurine upregulated gene 1 enhances the effects of chemotherapy in pancreatic cancer. *Cancer Res*, Online ahead of print Mar. (2021).

2020年

1. Maeda S, Ohka F, Okuno Y, Aoki K, Motomura K, Takeuchi K, Kusakari H, Yanagisawa N, Sato S, Yamaguchi J, Tanahashi K, Hirano M, Kato A, Shimizu H, Kitano Y, Yamazaki S, Yamashita S, Takeshima H, Shinjo K, Kondo Y, Wakabayashi T, Natsume A. H3F3A mutant allele specific imbalance in an aggressive subtype of diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant. *Acta Neuropathol Commun*, 8: 8 (2020).
2. Shinjo K, Hara K, Nagae G, Umeda T, Katsushima K, Suzuki M, Murofushi Y, Umezaki Y, Takeuchi I, Takahashi S, Okuno Y, Matsuo K, Ito H, Tajima S, Aburatani H, Yamao K, Kondo Y. A novel sensitive detection method for DNA methylation in circulating

● ● ● 競争的研究資金 ● ● ●

2019年度～2020年度

1. 日本学術振興会 基盤研究 (B) 長鎖非翻訳RNAによるがん細胞内エピゲノム情報の制御 (研究代表者: 近藤 豊)
2. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 転写量ノイズを消去し細胞均一性を維持する機構の解明 (研究代表者: 鈴木美穂)
3. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 内在性レトロエレメントLINE-1のDNA損傷誘導性選択的転移による発がん機構 (研究代表者: 飯島健太)
4. 日本医療研究開発機構 次世代がん医療創生研究事業 がん細胞の分化制御に関わるエピゲノムを標的とした革新的治療法の開発 (研究代表者: 近藤 豊)
5. 日本医療研究開発機構 次世代がん医療創生研究事業 TUG1を標的としたユニットPIC型核酸医薬送達システムの研究開発 (研究分担者: 鈴木美穂)
6. 日本学術振興会 基盤研究 (C) EZH2過剰発現により誘導される新規異常複合体の解明 (研究代表者: 新城恵子)
7. 日本学術振興会 国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化 (B)) 膵臓がんのがん間質ダイナミクスを制御する機能性RNAの同定と標的化 (研究代表者: 新城恵子)
8. 日本学術振興会 国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化 (B)) 膵臓がんのがん間質ダイナミクスを制御する機能性RNAの同定と標的化 (研究代表者: 近藤 豊)
9. 日本学術振興会 基盤研究 (C) エピジェネティクス機構制御によるケロイド・肥厚性瘢痕に対する新規治療法の開発 (研究分担者: 新城恵子)
10. 日本学術振興会 基盤研究 (B) がん細胞のDNA複製ストレスを調節する長鎖非翻訳RNAの機能解明とその標的化 (研究代表者: 近藤 豊)
11. 日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業 膠芽腫に対するアンチセンス核酸治療薬の実用化に向けた非臨床研究 (研究代表者: 近藤 豊)
12. 日本学術振興会 基盤研究 (C) がん細胞の複製ストレスを解消する新規lncRNAの機能解明 (研究代表者: 鈴木美穂)
13. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 消化器がん化学療法における新規バイオマーカーとしてのDNAメチル化の探索的研究 (研究分担者: 近藤 豊)
14. 日本学術振興会 挑戦的研究 (開拓) DNA損傷時のエピゲノム修復における長鎖非翻訳RNAの役割と発がんへの関与 (研究代表者: 近藤 豊)
15. 日本学術振興会 挑戦的研究 (開拓) DNA損傷時のエピゲノム修復における長鎖非翻訳RNAの役割と発がんへの関与 (研究分担者: 飯島健太)

神経情報薬理学分野

Division of Neuroscience

細胞は様々な細胞外シグナルに応答し、細胞内シグナル伝達経路を介して細胞運動、細胞接着、細胞極性を制御している。細胞内シグナルに異常が生じると多様な疾患が引き起こされる。細胞の形態、運動、接着、極性の制御機構を解明することは、生物の基本的な成り立ちを明らかにするだけでなく、様々な疾患の原因や治療法を確立する上で欠くことが出来ない。神経情報薬理学分野は、リン酸化シグナルや低分子量GTPaseによる細胞形態・極性制御、といった観点から、精神・神経疾患や循環器疾患等の病態を細胞レベルから解き明かすことを目指している。

●●● 構 成 員 ●●●

教 授 貝淵弘三
准 教 授 天野陸紀
助 教 西岡朋生、船橋靖広
特任助教 坪井大輔、黒田啓介
ポストドクトラルフェロー(研究員) 山橋幸恵、Xinjian Zhang
大学院生(博士課程) Rijwan Uddin Ahammad、

Anthony Ariza, Md. Imrul Hasan Chowdhury、
Mengya Wu, You Hsin Lin, Md. Omar Faruk、
Emran Hossen, Huanhuan Wang
大学院生(修士課程) Yifan Xu、北村亮太
大学院生(研究生) Xinzhu Zhou, Minhua Wu
研究補助員 金澤容子、小澤 祥、三島紀子、田口
美貴、原 顕子

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I. 快情動・報酬関連行動の制御とリン酸化シグナル

ドーパミンは運動機能、意欲や快感に関連する行動を担っている神経伝達物質で、パーキンソン病や統合失調症などの精神・神経疾患の病態と深い関わりがある。ドーパミンの下流の細胞内シグナルでは、プロテインキナーゼA (PKA) が重要な役割を果たすことは分かっていたが、その詳細なメカニズムについては不明の部分も多く残されている。線条体には、Golfと共役したドーパミンD1受容体を発現する中型有棘細胞(D1R-MSN)と、Giと共役したD2受容体を発現するD2R-MSNが存在し、それぞれ報酬行動と忌避行動に関与することが知られている。これまでに我々の研究室では、リン酸化プロテオミクスの手法によりD1Rの下流シグナルを解析し、PKAの下流でRap1→MAPKシグナルがD1R-MSNの興奮性を増強することで報酬関連行動を制御していることを示してきた。ドーパミンによる報酬関連行動に係る遺伝子発現調節機構を解析するため、コカイン投与したマウス脳線条体から転写共役因子cAMP response element binding protein (CBP) と相互作用する転写因子の探

索を行い、Creb、Npas4、Mkl2など多数の転写因子・転写共役因子を得た。Npas4とMkl2はドーパミンの下流でMAPKによってリン酸化され、リン酸化依存的にCBPと結合することを見出した。Npas4はc-fosやBDNF等の神経活動依存的遺伝子発現制御に関与することが知られているが、活性型MEKやcAMP活性化剤(Forskolin)がNpas4依存的BDNFプロモーター活性を亢進し、また野生型Npas4と比して非リン酸化型変異体は低い、リン酸化模倣変異体は高い転写活性を示した。D1R-MSNにおいてNpas4をノックアウトしたところ、コカインによる報酬関連記憶・学習行動はほぼ完全に抑制された。この時、アデノ随伴ウイルスにより野生型Npas4をD1R-MSNに発現させると報酬関連行動は回復したが、非リン酸化型変異体Npas4ではレスキューされなかった。これらの結果より、線条体D1R-MSNではドーパミンの下流でMAPKが転写関連因子Npas4やMkl2をリン酸化してBDNF等の遺伝子発現を亢進することで、報酬関連行動を調節していることが強く示唆された(図1)。

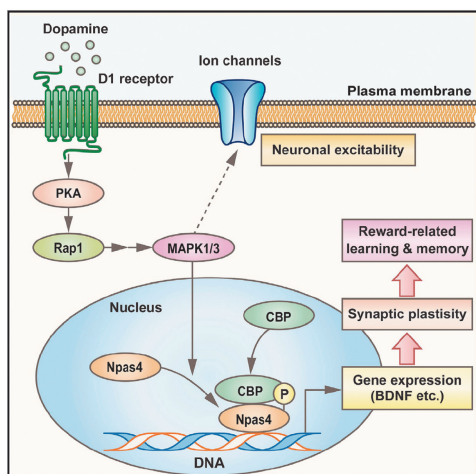


図1. D1R-MSNにおける報酬行動シグナル経路

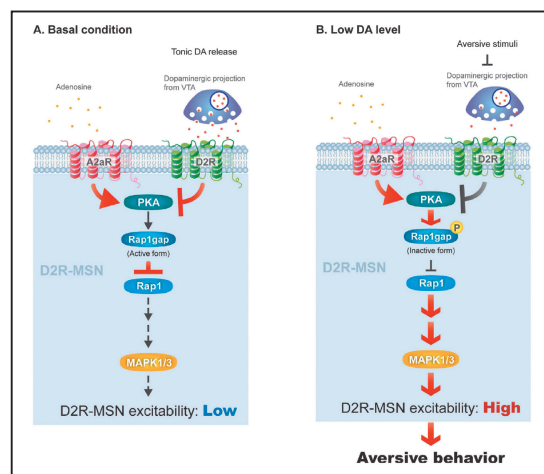


図2. D2R-MSNにおける忌避行動シグナル経路

II. 不快情動・忌避関連行動の制御とリン酸化シグナル

前述のように、D2R-MSNは不快情動・忌避関連行動に関与するとされている。我々は以前に、D2R-MSNでGolfと共役するアデノシンA2A受容体(A2AR)が発現していることに注目して、D2RやA2ARのアゴニスト、アンタゴニストによるPKAの活性化状態を解析し、これを基に数理モデルを構築した。このモデルでは、ドーパミン濃度が低下すると基底濃度のアデノシンによりD2R-MSNにおいてPKA経路が活性化することが示されたが、これを検証するために、実際に忌避関連記憶・学習行動とシグナル経路の解析を行った。マウスに電気ショック(忌避刺激)を与えると、D2R-MSNでPKAの基質のリン酸化が亢進したが、A2ARアンタゴニスト前投

与によりこのリン酸化は抑制された。また、暗室進入時に電気ショックを与え暗室と恐怖を関連付けて記憶させる受動的回避試験において、A2ARアンタゴニストにより忌避関連行動が抑制された。アデノ随伴ウイルスによりD2R-MSNに活性型Rap1、PKA、MEK1を発現させると忌避関連行動は亢進し、一方でRap1GPA、ドミナントネガティブ(dn)PKA、あるいはdnMEK1を発現させると抑制された。さらに、光遺伝学的手法により腹側被蓋野から側坐核D2R-MSNに投射するドーパミン神経を抑制すると忌避行動が惹起されるが、この行動はD2R-MSNにRap1GAPやdnPKAを発現させることで抑制された。以上の結果より、マウス忌避関連行動を制御するリン酸化シグナルが実証された(図2)。

●●● 主な発表論文 ●●●

2019年

1. Amano M, Nishioka T, Tsuboi D, Kuroda K, Funahashi Y, Yamahashi Y, and Kaibuchi K. Comprehensive analysis of kinase-oriented phospho-signalling pathways. *J Biochem*, 165: 301-307 (2019).
2. Funahashi Y, Ariza A, Emi R, Xu YF, Shan W, Suzuki K, Kozawa S, Ahammad RU, Wu MY, Takano T, Yura Y, Kuroda K, Nagai T, Amano M, Yamada K, and Kaibuchi K. Phosphorylation of Npas4 by MAPK Regulates Reward-Related Gene Expression and Behaviors. *Cell Reports*, 29: 3235-+ (2019).
3. Nakamura M, Shiozawa S, Tsuboi D, Amano M, Watanabe H, Maeda S, Kimura T, Yoshimatsu S, Kisa F, Karch CM, Miyasaka T, Takashima A, Sahara N, Hisanaga S, Ikeuchi T, Kaibuchi K, and Okano H. Pathological Progression Induced by the Frontotemporal Dementia-Associated R406W Tau Mutation in Patient-Derived iPSCs. *Stem Cell Reports*, 13: 684-699 (2019).
4. Nishioka T, Amano M, Funahashi Y, Tsuboi D, Yamahashi Y, and Kaibuchi K. In Vivo Identification of Protein Kinase Substrates by Kinase-Oriented Substrate Screening (KIOSS). *Curr Protoc Chem Biol*, 11: e60 (2019).
5. Ogino K, Yamada K, Nishioka T, Oda Y, Kaibuchi K, and Hirata H. Phosphorylation of Gephyrin in Zebrafish Mauthner Cells Governs Glycine Receptor Clustering and Behavioral Desensitization to Sound. *J Neurosci*, 39: 8988-8997 (2019).
6. Sakaguchi T, Takefuji M, Wettschreck N, Hamaguchi T, Amano M, Kato K, Tsuda T, Eguchi S, Ishihama S, Mori Y, Yura Y, Yoshida T, Unno K, Okumura T, Ishii H, Shimizu Y, Bando YK, Ohashi K, Ouchi N, Enomoto A, Offermanns S, Kaibuchi K, and Murohara T. Protein Kinase N Promotes Stress-Induced Cardiac Dysfunction Through Phosphorylation of Myocardin-Related Transcription Factor A and Disruption of Its Interaction With Actin. *Circulation*, 140: 1737-1752 (2019).
7. Takano T, Funahashi Y, and Kaibuchi K. Neuronal Polarity: Positive and Negative Feedback Signals. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 7: (2019).

2020年

1. Arimura N, Okada M, Taya S, Dewa K, Tsuzuki A, Uetake H, Miyashita S, Hashizume K, Shimaoka K, Egusa S, Nishioka T, Yanagawa Y, Yamakawa K, Inoue YU, Inoue T, Kaibuchi K, and Hoshino M. DSCAM regulates delamination of neurons in the developing midbrain. *Science Advances*, 6: (2020).
2. Chowdhury MIH, Nishioka T, Mishima N, Ohtsuka T, Kaibuchi K, and Tsuboi D. Prickle2 and Igsf9b Coordinately Regulate the Cytoarchitecture of the Axon Initial Segment. *Cell Struct Funct*, 45: 143-154 (2020).
3. Funahashi Y, Watanabe T, and Kaibuchi K. Advances in defining signaling networks for the establishment of neuronal polarity. *Curr Opin Cell Biol*, 63: 76-87 (2020).
4. Sekiguchi M, Sobue A, Kushima I, Wang CY, Arioka Y, Kato H, Kodama A, Kubo H, Ito N, Sawahata M, Hada K, Ikeda R, Shinno M, Mizukoshi C, Tsujimura K, Yoshimi A, Ishizuka K, Takasaki Y, Kimura H, Xing JR, Yu YJ, Yamamoto M, Okada T, Shishido E, Inada T, Nakatochi M, Takano T, Kuroda K, Amano M, Aleksic B, Yamamoto T, Sakuma T, Aida T, Tanaka K, Hashimoto R, Arai M, Ikeda M, Iwata N, Shimamura T, Nagai T, Nabeshima T, Kaibuchi K, Yamada K, Mori D, and Ozaki N. ARHGAP10, which encodes Rho GTPase-activating protein 10, is a novel gene for schizophrenia risk. *Translational Psychiatry*, 10: (2020).
5. Sun H, Nishioka T, Hiramatsu S, Kondo S, Amano M, Kaibuchi K, Ichinose T, and Tanimoto H. Dopamine Receptor Dop1R2 Stabilizes Appetitive Olfactory Memory through the Raf/MAPK Pathway in Drosophila. *J Neurosci*, 40: 2935-2942 (2020).
6. Ariza A, Funahashi Y, Kozawa S, Faruk MO, Nagai T, Amano M, and Kaibuchi K. Dynamic subcellular localization and transcription activity of the SRF cofactor MKL2 in the striatum are regulated by MAPK. *J Neurochem*, (2021).
7. Lin YH, Yamahashi Y, Kuroda K, Faruk O, Zhang XJ, Yamada K, Yamanaka A, Nagai T, and Kaibuchi K. Accumbal D2R-medium spiny neurons regulate aversive behaviors through PKA-Rap1 pathway. *Neurochem Int*, 143: (2021).

●●● 競争的研究資金 ●●●

2019年度～2020年度

1. 日本学術振興会 基盤研究(A) 細胞内シグナルによる神経活動と情動行動・学習の制御機構の解明(研究代表者: 貝淵弘三)
2. 日本医療研究開発機構 革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト 精神疾患のヒトゲノム変異を基盤とする神経回路・分子病態に関する研究(研究代表者: 貝淵弘三)
3. 文部科学省 新学術領域研究「マルチスケール精神病態の構成的理解」精神疾患に関与するリン酸化シグナルの脳領域毎かつ包括的な解析(研究代表者: 貝淵弘三)
4. 日本医療研究開発機構 戦略的国際脳科学研究推進プログラム 「精神神経疾患治療薬が脳内で引き起こす薬理作用の解析」(研究代表者: 黒田啓介)

神経遺伝情報学分野

Division of Neurogenetics

当研究室では、(1) 神経筋接合部ならびに筋収縮に伴う信号伝達系の正常分子機構・分子病態・新規治療法開発研究、(2) RNA スプライシングを含むRNA代謝の正常分子機構と病態解明研究、(3) ドラッグリポジショニング戦略による神経・筋・骨格疾患の治療法開発、(4) 腸内細菌叢解析によるパーキンソン病の病態機構解明、(5) 分子状水素の多様な疾患に対する効果とその分子作用機構解明、(6) 超低周波変動する超微弱磁場によるミトファジー研究を行っている。さらに、(7) 腸内細菌叢解析と塩基置換病原性解析のための機械学習ツール開発をベンチトップ研究と融合させて行っている。

●●● 構 成 員 ●●●

教 授 大野欽司
准 教 授 増田章男、大河原美静
講 師 伊藤(笹谷)美佳子
特任助教 武田淳一、濱口知成
助 教 西脇 寛、三島健一(整形外科)、松下雅樹(整形外科)
医 員 石井久雄(手の外科)
大学院(博士課程) 黄 鋁(Huang Kun)、岡本喬明、Samira Bushra、張 少 川(Zhang Shaochuan)、Paniz Farshadyeganeh、H M Jubayer Azam Bappy、Atefeh Joudaki、張 汝 辰(Zhang Ruchen)、黄 之 舟(Huang Zhizhou)、小池 宏(整形外科)、神原俊輔(整形外科)、小清水宏行(整形外科)、井上太郎(整形外科)、富田浩之(整形外科)、森下和明(整形外科)、栗山香菜恵(整形外科)、川島 至(整形外科)、長田 侃(整形外科)

科)、神谷康成(整形外科)、西梅 剛(整形外科)、川村佑介(整形外科)、小早川晃範(整形外科)、坂口健史(整形外科)、羽賀貴博(整形外科)、竹本元大(整形外科)、宜保憲明(消化器内科)
大学院(修士課程) 藤枝愛生(保健学科)、九鬼桃茄(保健学科)、石田智大(保健学科)
研 究 生 阮兆軒(Yuen Siu Hin)、趙 飛(Zhao Fei)
学 部(医学) 大竹 輝、戸田拓郎、長谷川智哉、河地利彦、深見彩英、黒田彩水、寺西正樹、西山佑希
客員研究者 木村 円、田中雅嗣(イムス三芳総合病院)、津田孝雄(有限会社ビコデバイス)
技術補佐員 江崎隆策、山田ともみ、新井聖子(整形外科)、高柳亜紀子(整形外科)
技 術 員 板野恵子、児玉晴美、宮崎あゆ美
技術補佐員 浅井小百合(AI-MAILS)

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I. 先天性筋無力症候群の病態・制御研究

先天性筋無力症候群(CMS)は、神経筋接合部情報伝達の障害により病的な筋力低下と易疲労性が生じる疾患群である。本邦・国外のCMS症例の分子病態機構を解明するとともに患者iPS細胞を用いた治療研究を行っている。さらに、脊髄前角細胞の網羅的発現解析にて3つの新たな神経筋接合部構築誘導分子の同定を行った(図1)。

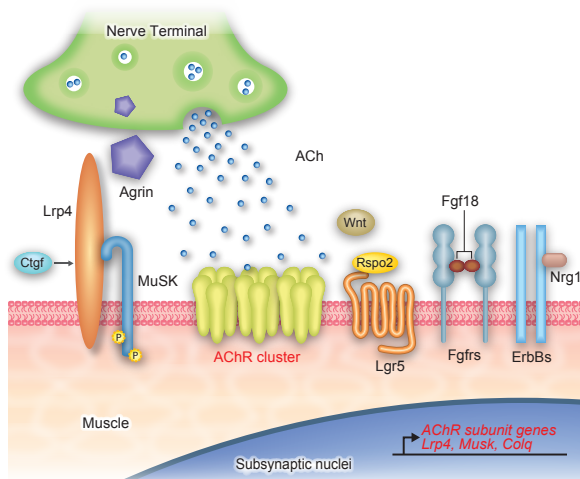


図1. Ctgf, Rspo2, Fgf18が新規神経筋接合部構成誘導分子であることを同定した。

II. 正常ならびに各種神経筋疾患におけるRNA病態と制御研究

正常におけるsplicing cis-elementsとRNA結合蛋白(RBP)の同定・機能解析を行うとともに、2種類のRBPが同時に結合するRNA配列の網羅的な決定手法を新規に開発し、RBPの正常機能と病態における破綻の解析をベンチトップ研究と統合オミクス研究を融合させて行なってきた(図2)。

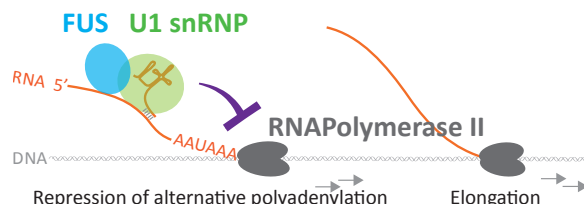


図2. FUSはU1 snRNPに結合しalternative polyadenylationを抑制することによりRNA polymerase IIの伸長を促進する。

III. ドラッグリポジショニング戦略

ドラッグリポジショニング戦略は既認可薬の新たな適用を見つける手法である。既認可薬は用量・用法・安全域・副作用が知られており、ベンチトップの研究成果の迅速な臨床応用が可能である。運動神経・神経筋接合部・骨格筋・腱・骨・軟骨系の各種病態に対す

るリポジショニング薬の同定を行ってきた。

IV. パーキンソン病の腸内細菌叢解析

パーキンソン病は腸管神経叢に異常凝集した α シヌクレンが迷走神経を上行し中脳黒質ならびに大脳皮質に伝播拡大することにより発症することが解明されてきた。腸内細菌叢が腸管神経叢 α シヌクレン異常蓄積に関与している可能性があり、腸内細菌叢解析・メタボローム解析、ならびにパーキンソン病モデルマウスを用いた検証を行ってきた。

V. 分子状水素の研究

分子状水素は酸化ストレス病態ならびに炎症病態を中心にガンを除く多彩な病態モデル動物・ヒト疾患に

有効性が報告されてきた。我々は水素の標的分子を同定し水素の分子作用機構の全容の解明を行ってきた。

VI. 超低周波変動する超微弱磁場 (ELF-WMF)

日本の地磁気の約5分の1という超微弱磁場の変動が細胞のミトコンドリア量を2/3まで減少させ、さらにミトフォルミシスを誘導することを同定し、物理化学的な分子作用機構の解明と病態制御への応用を研究している。

VII. 機械学習ツール開発

腸内細菌叢解析と塩基置換病原性解析のための機械学習ツールをベンチトップ研究と融合させて行っている。

●●● 主な発表論文 ●●●

2019年

1. Abe K, Hirayama M, Ohno K, Shimamura T, ENIGMA: an enterotype-like unigram mixture model for microbial association analysis. *BMC Genomics*, 20: 191 (2019).
2. Okura T, Ohkawara B, Takegami Y, Ito M, Masuda A, Seki T, Ishiguro N, Ohno K, Mianserin suppresses R-spondin 2-induced activation of Wnt/beta-catenin signaling in chondrocytes and prevents cartilage degradation in a rat model of osteoarthritis. *Sci Rep*, 9: 2808 (2019).
3. Kataoka N, Mayeda A, Ohno K, Editorial: RNA Diseases in Humans-From Fundamental Research to Therapeutic Applications. *Front Mol Biosci*, 6: 53 (2019).

2020年

1. Huang K, Masuda A, Chen G, Bushra S, Kamon M, Araki T, Kinoshita M, Ohkawara B, Ito M, Ohno K, Inhibition of cyclooxygenase-1 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs demethylates MeR2 enhancer and promotes Mbn1 transcription in myogenic cells. *Sci Rep*, 10: 2558 (2020).
2. Kanbara S, Ohkawara B, Nakashima H, Ohta K, Koshimizu H, Inoue T, Tomita H, Ito M, Masuda A, Ishiguro N, Imagama S, Ohno K, Zonisamide ameliorates progression of cervical spondylotic myelopathy in a rat model. *Sci Rep*, 10: 13138 (2020).
3. Masuda A, Kawachi T, Takeda JI, Ohkawara B, Ito M, Ohno K, tRIP-seq reveals repression of premature polyadenylation by co-transcriptional FUS-U1 snRNP assembly. *EMBO Rep*, 21: e49890 (2020).
4. Nakazawa Y, Hara Y, Oka Y, Komine O, van den Heuvel D, Guo C, Daigaku Y, Isono M, He Y, Shimada M, Kato K, Jia N, Hashimoto S, Kotani Y, Miyoshi Y, Tanaka M, Sobue A, Mitsutake N, Suganami T, Masuda A, Ohno K, Nakada S, Mashimo T, Yamanaka K, Luijsterburg MS, Ogi T, Ubiquitination of DNA

Damage-Stalled RNAPII Promotes Transcription-Coupled Repair. *Cell*, 180: 1228-1244 e1224 (2020).

5. Nishiwaki H, Hamaguchi T, Ito M, Ishida T, Maeda T, Kashiwara K, Tsuboi Y, Ueyama J, Shimamura T, Mori H, Kurokawa K, Katsuno M, Hirayama M, Ohno K, Short-Chain Fatty Acid-Producing Gut Microbiota Is Decreased in Parkinson's Disease but Not in Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder. *mSystems*, 5: e00797-00720 (2020).
6. Nishiwaki H, Ito M, Ishida T, Hamaguchi T, Maeda T, Kashiwara K, Tsuboi Y, Ueyama J, Shimamura T, Mori H, Kurokawa K, Katsuno M, Hirayama M, Ohno K, Meta-Analysis of Gut Dysbiosis in Parkinson's Disease. *Mov Disord*, 35: 1626-1635 (2020).
7. Ohkawara B, Kobayakawa A, Kanbara S, Hattori T, Kubota S, Ito M, Masuda A, Takigawa M, Lyons KM, Ishiguro N, Ohno K, CTGF/CCN2 facilitates LRP4-mediated formation of the embryonic neuromuscular junction. *EMBO Rep*, 21: e48462 (2020).
8. Ohkawara B, Shen X, Selcen D, Nazim M, Bril V, Tarnopolsky MA, Brady L, Fukami S, Amato AA, Yis U, Ohno K, Engel AG, Congenital myasthenic syndrome-associated agrin variants affect clustering of acetylcholine receptors in a domain-specific manner. *JCI Insight*, 5: e132023 (2020).
9. Takeda JI, Nanatsue K, Yamagishi R, Ito M, Haga N, Hirata H, Ogi T, Ohno K, InMeRF: prediction of pathogenicity of missense variants by individual modeling for each amino acid substitution. *NAR Genom Bioinform*, 2: lqaa038 (2020).
10. Takeuchi A, Takahashi Y, Iida K, Hosokawa M, Irie K, Ito M, Brown JB, Ohno K, Nakashima K, Hagiwara M, Identification of Qk as a Glial Precursor Cell Marker that Governs the Fate Specification of Neural Stem Cells to a Glial Cell Lineage. *Stem Cell Reports*, 15: 883-897 (2020).

●●● 競争的研究資金 ●●●

2019年度～2020年度

1. 日本医療研究開発機構 CREST 革新的先端研究開発支援事業 パーキンソン病の起因となる腸管 α -synuclein 異常蓄積に対する腸内細菌叢の関与の解明 (研究代表者: 大野欽司)
2. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 神経筋接合部・骨格筋の興奮伝達障害に対す

る新規治療法開発 (研究代表者: 大野欽司)

3. 日本学術振興会 挑戦的研究 (萌芽) サルコペニアの一次的な原因としての神経筋接合部信号伝達障害の病態機構解明 (研究代表者: 大野欽司)
4. 日本学術振興会 基盤研究 (B) (一般) 神経筋接合部の正常分子構築解明と分子病態解明 (研究代表者: 大野欽司)

分子病理学分野

Division of Molecular Pathology

分子病理学分野では、がん・肉腫や線維化疾患に対して、病理形態学を基本としたアプローチで研究をすすめています。細胞生物学および遺伝子改変マウスを用いて明らかにした知見をヒトの病理組織検体で検証することを常に心がけています。また、病理形態学に精通した研究者集団ゆえの着眼点を大切にしたいと考えています。最近では、がん細胞の集団的浸潤の機序、特に浸潤先進部に発現の高い分子、あるいは間質で増生する線維芽細胞に着目した研究を展開しています。これらの研究を通して治療標的を明らかにすることも目標としています。

●●● 構 成 員 ●●●

教 授 高橋雅英(～2019年3月)、榎本 篤(2020年8月～)
講 師 三井伸二
助 教 白木之浩

特任助教 江崎寛季
大学院生 佐藤俊之、小林大貴、市原亮介、森奈津美、
安藤良太、酒井晃太、浦野友哉

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I. がん間質に増生する線維芽細胞の機能多様性

難治がんの特徴の一つは、顕著な間質反応を伴うことにあります。間質の大部分を占めるのががん関連線維芽細胞(CAF)とそれらが産生する細胞外基質です。これまで、CAFには機能多様性があり、がん促進性のCAF(cancer-promoting CAF: pCAF)とがん抑制性のCAF(cancer-restraining CAF: rCAF)が存在することが推定されていましたが、後者のrCAFの実態は不明でした。私達はrCAFの初のマーカー分子としてGPIアンカー分子Meflinを同定し、その機能を培養細胞、マウスモデル、ヒト病理組織検体を用いて検証しています(図1)。rCAFと腫瘍免疫反応の関連も少しずつ判明してきました。また、マウスモデルの検証から、がんの進展に伴って、rCAFがpCAFに形質転換することもわかってきました。私達は、pCAFをrCAFに戻す技術の開発をすすめており、その臨床的意義について、現在、消化器内科との共同研究により、医師主導治験を開始することになっています。

II. がん細胞集団の先進部と間質の相互作用の解析

がんの多くは腫瘍細胞が集団(胞巣)を形成して移動・浸潤することが知られており、集団的移動・浸潤(collective migration/invasion)と呼ばれています。私達は以前にアクチン結合分子Girdinの欠損マウスが神経芽細胞の集団的移動の異常を示すことを報告して以来、細胞の集団的移動に興味をもって研究をすすめています。最近では、やはり以前より解析を進めているGPIアンカー分子CD109が非小細胞肺がんの胞巣の浸潤先進部に高発現し、間質のTGF- β シグナルを正に制御している可能性を示しました(図2)。最近では、がん細胞集団先進部に発現するCD109がCAFの形質に与える影響の検証も進めています。

III. 線維芽細胞多様性に着目した線維化疾患の病態解析

上述したがんのrCAFに相当する細胞は、心不全等の線維化疾患でも増生することがわかってきました。

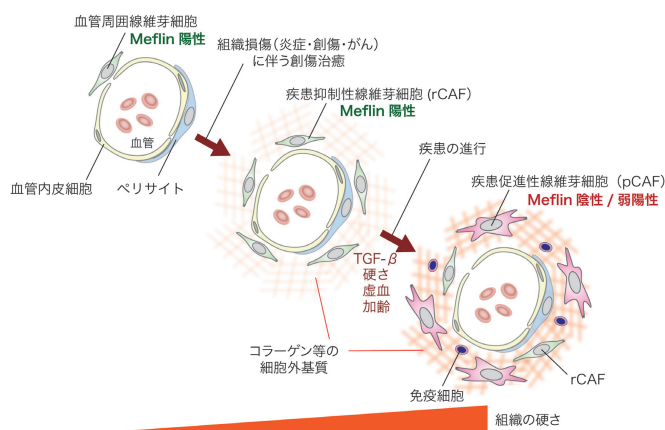


図1. がんあるいは線維化疾患等で増生する線維芽細胞の多様性

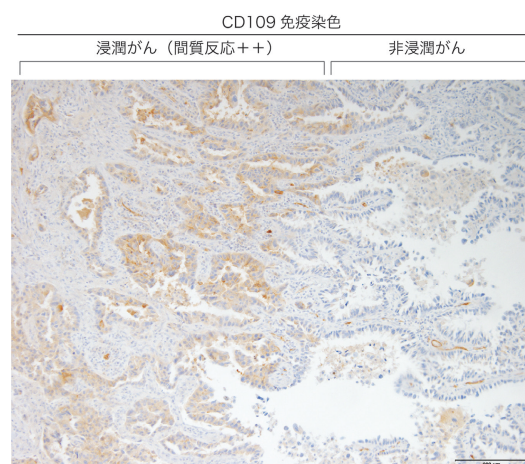


図2. 非小細胞肺がんの浸潤先端部におけるCD109の発現

本線維芽細胞は線維化を抑制する線維芽細胞である可能性も浮上してきました(図1)。Meflin欠損マウスに心不全を誘導すると、拡張能不全を伴う「硬い心臓」で特徴づけられる「収縮機能が保たれた心不全

HFpEF」を発症することが明らかになりました。現在、心不全以外の線維化疾患に着目し、本線維芽細胞の機能特徴づける分子群の包括的探索も目指して研究を展開しています。

●●● 主な発表論文 ●●●

2019年

1. Mii S, Enomoto A, Shiraki Y, Taki T, Murakumo Y, Takahashi M. CD109: a multifunctional GPI-anchored protein with key roles in tumor progression and physiological homeostasis. *Pathol Int*, 69:249-259 (2019).
2. Kobayashi H, Enomoto A, Woods SL, Burt AD, Takahashi M, Worthley DL. Cancer-associated fibroblasts in gastrointestinal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 16:282-295 (2019).
3. Hara A, Kobayashi H, Asai N, Saito S, Higuchi T, Kato K, Okumura T, Bando YK, Takefuji M, Mizutani Y, Miyai Y, Saito S, Maruyama S, Maeda K, Ouchi N, Nagasaka A, Miyata T, Mii S, Kioka N, Worthley DL, Murohara T, Takahashi M, Enomoto A. Roles of the mesenchymal stromal/stem cell marker Meflin in cardiac tissue repair and the development of diastolic dysfunction. *Circ Res*, 125:414-430 (2019).
4. Mizutani Y, Kobayashi H, Iida T, Asai N, Masamune A, Hara A, Esaki N, Ushida K, Mii S, Shiraki Y, Ando K, Weng L, Ishihara S, Ponik SM, Conklin MW, Haga H, Nagasaka A, Miyata T, Matsuyama M, Kobayashi T, Fujii T, Yamada S, Yamaguchi J, Wang T, Woods SL, Worthley DL, Shimamura T, Fujishiro M, Hirooka Y, Enomoto A, & Takahashi A. Meflin-positive cancer-associated fibroblasts inhibit pancreatic carcinogenesis. *Cancer Res*, 79:5367-5381 (2019).

2020年

1. Chen C, Enomoto A, Weng L, Taki T, Shiraki Y, Mii S, Ichihara R, Kanda M, Koike M, Kadera Y, Takahashi M. Complex roles of the actin-binding protein Girdin/GIV in DNA damage-induced apoptosis of cancer cells. *Cancer Sci*, 111:4303-17 (2020).
2. Esaki N, Enomoto A, Takagishi M, Mizutani Y, Iida T, Ushida K, Shiraki Y, Mii S, Takahashi M. The Daple-CK1 ϵ complex regulates Dvl2 phosphorylation and canonical Wnt signaling. *Biochem Biophys Res Commun*, 532:406-413 (2020).
3. Miyai Y, Esaki N, Takahashi M, Enomoto A. Cancer-associated fibroblasts that restrain cancer progression: Hypotheses and perspectives. *Cancer Sci*, 111:1047-1057 (2020).
4. Taki T, Shiraki Y, Enomoto A, Weng L, Chen C, Asai N, Murakumo Y, Yokoi K, Takahashi M, Mii S. CD109 regulates in vivo tumor invasion in lung adenocarcinoma through TGF- β signaling. *Cancer Sci*, 111: 4616-4628 (2020).
5. Kobayashi H, Gieniec KA, Wright JA, Wang T, Asai N, Mizutani Y, Ida T, Ando R, Suzuki N, Lannagan TR, Ng JQ, Hara A, Shiraki Y, Mii S, Ichinose M, Vrbanc L, Lawrence MJ, Sammour T, Uehara K, Davies G, Lisowski L, Alexander IE, Hayakawa Y, Butler LM, Zannettino ACW, Din MO, Hasty J, Burt AD, Leedham SJ, Rustgi AK, Mukherjee S, Wang TC, Enomoto A, Takahashi M, Worthley DL, Woods SL. The balance of stromal BMP signaling mediated by GREM1 and ISLR drives colorectal carcinogenesis. *Gastroenterology*, doi: 10.1053/j.gastro.2020.11.011. (2020)

●●● 競争的研究資金 ●●●

2019年度～2020年度

1. AMED次世代がん医療創生研究事業 国産既存薬による腫瘍微小環境の初期化および腫瘍免疫誘導法の開発(研究代表者: 榎本 篤)
2. AMED-CREST (メカノバイオロジー機構の解明による革新的医療機器及び医療技術の創出) がん-間質におけるメカノバイオロジー機構の解明(研究分担者: 榎本 篤)
3. AMED-CREST (生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による生命現象の理解と医療技術シーズの創出) 腎臓病において組織障害と修復を制御する微小環境の解明と医学応用(研究分担者: 榎本 篤)
4. 橋渡し研究戦略的推進プログラムシーズA 免疫チェックポイント阻害薬効果増強剤の開発(研究代表者: 榎本 篤)

5. AMED次世代がん医療創生研究事業 膵がんのがん関連線維芽細胞多様性の理解に基づく間質標的治療法の開発(研究分担者: 榎本 篤)
6. JST大学発新産業創出プログラム社会還元加速プログラム(SCORE)(研究分担者: 榎本 篤)
7. 日本学術振興会基盤研究(B) がん細胞の増殖・遊走のdichotomy(二者選択)を制御する分子機構の解明(研究代表者: 榎本 篤)
8. 日本学術振興会基盤研究(C) 骨肉腫マウスモデルを用いた悪性腫瘍の発症・進展におけるCD109の発現意義の解明(研究代表者: 三井伸二)
9. 日本学術振興会若手研究 脳腫瘍幹細胞におけるCD109の機能解析と新規治療法の開発(研究代表者: 白木之浩)

機能分子制御学分野

Division of Molecular Biochemistry

私達は、癌および神経変性疾患の発症と病態の進展に関わる分子とその翻訳後修飾に着目し、分子機能と制御機構に基づく新しい治療法の開発を目指しています。とくに細胞膜表面に発現する受容体タンパク質やそのリガンド、そしてそれらを修飾している糖鎖の構造と機能に焦点をおいて、生化学的、分子生物学的、細胞生物学的解析を進めています。また、糖修飾の生物学的機能の解明をめざして、糖鎖改変マウスや糖鎖レポーターマウスを作製し、生体内での糖鎖発現変化の解析と表現型解析を行っています。このような個別の糖鎖解析と同時に、細胞レベル、生体レベルでの統合的な糖鎖情報を取得するために必要な技術基盤の整備を目指しています。

●●● 構 成 員 ●●●

教 授 岡島徹也

准 教 授 竹内英之

助 教 田嶋優子、小川光貴

研究機関研究員 羅 珮文 (2020年～外国人特別研究員)

大学院生 Alam Sayed Mohammad Didarul、張 璞、

浦田悠輔、橋口裕樹、張愛玲、王微微、Barua Rashu、

Farhana Yesmin、塚本庸平、蔓恩自、馬晨玉、

見田幸大

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I. O型糖鎖異常に伴うNOTCH受容体フォールディング異常の分子メカニズム

Notch受容体は、進化的に保存された細胞間シグナル伝達機構の受容体であり、多様な発生プロセスと疾患への関与が報告されている。特徴的な疾患の1つとして、CADASILと呼ばれる遺伝性血管性認知症におけるNOTCH3の遺伝子異常がある。この疾患では、細胞外領域に存在する34個の上皮成長因子様(EGF)リピートの遺伝子変異によりドメイン当たり6個のシステイン残基数が増減し、フォールディング異常のNOTCH3が生じることが病態と考えられている。CADASILに伴うNOTCH3の変異により、EGFドメインのO型糖鎖修飾の異常が起きると予想されるため、一部のリピートに存在する特定のO型糖鎖を欠損したNOTCH受容体を作成したところ、細胞表面に発現できずに小胞体に蓄積することを明らかにした。現在、糖鎖異常によりNOTCH受容体が分解経路へ導かれる分子機構とCADASIL病態との関連性の解析を進めている。

II. 上皮成長因子様ドメインO型糖鎖の半定量分析

上皮成長因子様(EGF)ドメインは、受容体やリガンドなどのシグナル分子や細胞外マトリクスタンパク質の多くに含まれる基本的なドメイン構造の1つであり、前述の特異的糖修飾を受けることが知られている。例えば、Notch受容体には、O-フコース、O-グルコース、O-GlcNAcなどの特異的な糖修飾が存在し、Notchシグナルを制御することが知られている。しかしながら、糖鎖の分析技術が未発達であり、その構造を直接的に捉えられていなかった。今回、Orbitrap Fusion質量分析装置を用いた糖ペプチドの半定量分析手法を確立することで、NOTCH1のO型糖鎖の基本構造の包括的な解析に成功した。また、FUT1/2やFUT9により媒介される新しいフコシル化O型糖鎖の同定に成功した。類似の糖鎖修飾を受けるタンパク質のO型糖鎖修飾の予測と、それに基づく効率的な糖鎖機能解析への貢献が期待された。

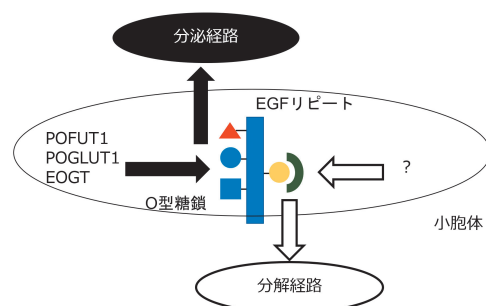


図1. O型糖鎖によるNOTCH受容体EGFリピートの修飾と分泌・分解制御の分子機構

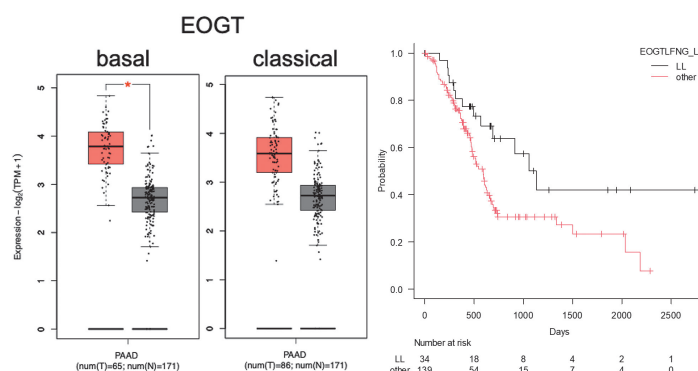


図2. 膵癌組織におけるEOGTとLFNGの発現レベルの変化と予後との関関

Ⅲ. O型糖鎖を標的とした Notch シグナルと腫瘍抑制
様々な腫瘍性疾患において Notch シグナルの変化
(低下や上昇) が腫瘍の悪性形質に関与することが報
告されている。糖転移酵素遺伝子の発現様式より、
Notch シグナルの変化の分子機序の1つとして、翻訳

後修飾の変化が考えられた。そこで、正常組織と腫瘍
組織における Notch 受容体糖鎖の変化を捉え、糖鎖構
造と機能の理解に基づく Notch シグナルの制御と腫瘍
抑制を目指している。

● ● ● 主な発表論文 ● ● ●

2019年

1. The ceramide moiety of disialoganglioside (GD3) is essential for GD3 recognition by the sialic acid-binding lectin SIGLEC7 on the cell surface. Hashimoto N, Ito S, Tsuchida A, Bhuiyan RH, Okajima T, Yamamoto A, Furukawa K, Ohmi Y, Furukawa K. *J Biol Chem.* 2019 Jul 12; 294 (28): 10833-10845.
2. Ogawa M, Okajima T. Structure and function of extracellular O-GlcNAc. *Curr Opin Struct Biol.* 2019 Jun; 56: 72-77.
3. Bhuiyan RH, Ohmi Y, Ohkawa Y, Zhang P, Takano M, Hashimoto N, Okajima T, Furukawa K, Furukawa K. Loss of Enzyme Activity in Mutated B4GALNT1 Gene Products in Patients with Hereditary Spastic Paraplegia Results in Relatively Mild Neurological Disorders: Similarity with Phenotypes of B4galnt1 Knockout Mice. *Neuroscience.* 2019 Jan 15; 397: 94-106.

2020年

1. Barua R, Mizuno K, Tashima Y, Ogawa M, Takeuchi H, Taguchi A, Okajima T. Bioinformatics and Functional Analyses Implicate Potential Roles for EOGT and L-fringe in Pancreatic Cancers. *Molecules.* 2021 Feb 7; 26 (4): 882.
2. Ma C, Takeuchi H, Hao H, Yonekawa C, Nakajima K, Nagae M, Okajima T, Haltiwanger RS, Kizuka Y.

- Differential Labeling of Glycoproteins with Alkynyl Fucose Analogs. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep; 21 (17): 6007.
3. Xylosyl Extension of O-Glucose Glycans on the Extracellular Domain of NOTCH1 and NOTCH2 Regulates Notch Cell Surface Trafficking. Urata Y, Saiki W, Tsukamoto Y, Sago H, Hibi H, Okajima T, Takeuchi H. *Cells.* 2020 May; 9 (5): 1220.
4. Alam SMD, Tsukamoto Y, Ogawa M, Senoo Y, Ikeda K, Tashima Y, Takeuchi H, Okajima T. N-Glycans on EGF domain-specific O-GlcNAc transferase (EOGT) facilitate EOGT maturation and peripheral endoplasmic reticulum localization. *J Biol Chem.* 2020 Jun 19; 295 (25): 8560-8574.
5. Ogawa M, Tashima Y, Sakaguchi Y, Takeuchi H, Okajima T. Contribution of extracellular O-GlcNAc to the stability of folded epidermal growth factor-like domains and Notch1 trafficking. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020 May 21; 526 (1): 184-190.
6. Hashiguchi H, Tsukamoto Y, Ogawa M, Tashima Y, Takeuchi H, Nakamura M, Kawashima H, Fujishiro M, Okajima T. Glycoproteomic analysis identifies cryptdin-related sequence 1 as O-glycosylated protein modified with α 1,2-fucose in the small intestine. *Arch Biochem Biophys.* 2020 Nov 30; 695: 108653.
7. Urata Y, Takeuchi H. Effects of Notch glycosylation on health and diseases. *Dev Growth Differ.* 2020 Jan; 62(1): 35-48.

● ● ● 競争的研究資金 ● ● ●

2019年度～2020年度

1. 日本学術振興会若手研究 EGFR リガンドの性質を決定する O-GlcNAc glycan の機能解析 (研究代表者: 小川光貴)
2. 武田科学振興財団 2019年度医学系研究助成 がん細胞の運命を決める糖鎖スイッチの機能解析 (研究代表者: 小川光貴)
3. 愛知県がん研究振興会 第44回がんその他の悪性新生物研究助成 悪性腫瘍の運命決定プログラミングを制御する糖鎖スイッチ (研究代表者: 小川光貴)
4. がん研究振興財団: がん研究助成金 がん細胞の運命を決める細胞増殖・分化転換の糖鎖スイッチの解明 (研究代表者: 小川光貴)
5. 堀科学芸術振興財団: 第28回研究費助成事業 がん細胞の運命を決める細胞増殖・分化転換の糖鎖スイッチの解明 (研究代表者: 小川光貴)
6. 日比野基金: 2019年度日比野基金 がん細胞の運命を決める細胞増殖・分化転換の糖鎖スイッチの解明 (研究代表者: 小川光貴)
7. 日本科学協会: 2019年度 笹川科学研究助成 糖転移酵素 EOGT が制御するシグナル伝達経路の解析 (研究代表者: 小川光貴)
8. 日本学術振興会 基盤研究 (B) O-グルコース糖

- 鎖修飾による筋衛生細胞における Notch シグナルの制御機構の解明 (代表者: 竹内英之)
9. 日本学術振興会 挑戦的萌芽研究 生体内において自由自在に Notch シグナルの強弱を変化させる分子ハンドルの創生 (代表者: 竹内英之)
10. 加藤記念難病研究助成基金 第33回研究助成 衛生細胞の機能異常を生じる新しい肢体型筋ジストロフィーの原因遺伝子 POGUT1 の機能解析 (代表者: 竹内英之)
11. 日本学術振興会 国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化B) Notch シグナルにおける O-グルコース糖鎖 (代表者: 竹内英之)
12. 若手研究 The role of O-GlcNAcylation on Notch1 in the self-renewal of muscle satellite cells (代表者: 羅珮文)
13. 日本学術振興会 外国人特別研究員奨励費 加齢に伴う運動能力低下における Notch1 上の細胞外 O-GlcNAc 機能の解明 (代表者: 羅珮文)
14. 日本学術振興会 基盤研究 (B) 血管内皮における Notch シグナル精密制御の基盤となる非典型糖鎖修飾の統合的解析 (代表者: 岡島徹也)
15. 科学技術振興機構 さくらサイエンス交流事業 Notch 受容体のグライコプロテオミクス解析 (代表者: 岡島徹也)

機能再生医学分野

Division of Functional Regenerative Medicine

脳・脊髄など、私たちの中枢神経系を構成する神経細胞の軸索は、外傷などで一度切断を受けると二度と再生することはなく、神経回路はその後永続的に断絶されてしまう。この結果麻痺などの重篤な後遺症が残る。機能再生医学分野では、軸索再生を不可能にしている糖鎖を中心とした軸索再生阻害因子およびその神経細胞受容体の解析と制御を通じて脊髄損傷・視神経損傷など、神経損傷疾患の克服を目指している。また糖鎖が制御するシナプス機能、糖鎖に関わる神経変性疾患の解明にも取り組んでいる。

●●● 構 成 員 ●●●

准 教 授 坂元一真

機関研究員 Syaniya Abudureyimu

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I. Dystrophic endballの形成機構

我われの神経回路は全長で100万 km 以上にもわたるが、これを主として構成しているのが神経軸索である。外傷などによりこの神経軸索が切断を受けると、切断軸索の近位端が再度伸長し神経回路を再形成しようとする代償機構が働くが、この試みはとりわけ脳・脊髄といった中枢神経系では無為におわる。切断軸索遠位先端部がDystrophic endballと呼ばれる異常構造へと変化し、軸索の持つ本来旺盛な伸長能が大きく失われるからである。例えば本邦では、すでに10万人を超える脊髄損傷患者がおり、毎年5000人を超える新規受傷者が生じている。この病態にはグリコサミノグリカンと呼ばれる糖鎖リガンドが神経軸索再生阻害因子として関与している(図1)。特に、その中でもコンドロイチン硫酸(CS)と呼ばれるグリコサミノグリカンと受容体型チロシンフォスファターゼ(RPTP)に

属するPTP σ と呼ばれる神経細胞表面受容体が強力な再生阻害因子として知られている。

機能再生医学分野ではCSによるPTP σ の活性化機構を明らかにするとともに、PTP σ の新規下流分子(基質)としてCortactinを同定した。Cortactinはアクチン結合タンパク質であり、オートファゴソームとライゾソームの融合を促進することにより、オートファジーを完遂させる。この過程にはCortactinのチロシンリン酸化が必須である。Dystrophic endballではCS-PTP σ によるCortactin脱リン酸化により、オートファジー流が停止し、オートファゴソームが異常蓄積することがその形成機構であることを明らかにした(図2)。さらにこの結果に基づいた、合成糖鎖医薬品を用いた脊髄損傷・視神経損傷の治療法の開発も行っている。

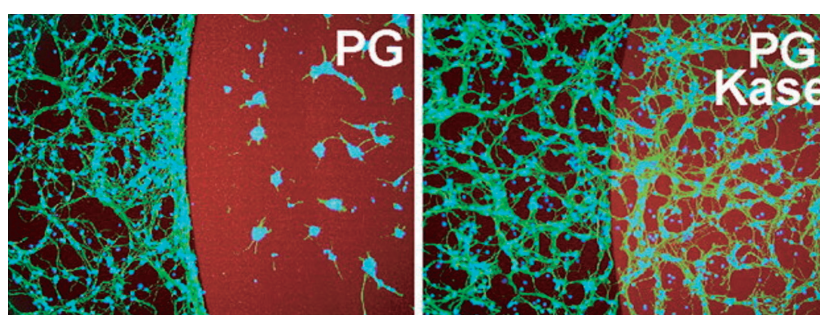


図1. 糖鎖分解による神経突起伸長

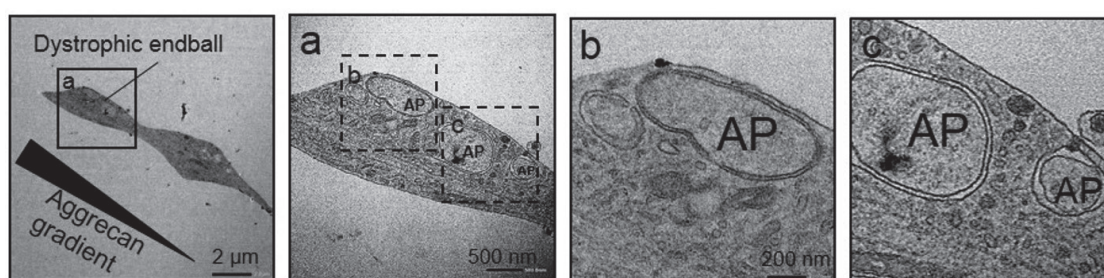
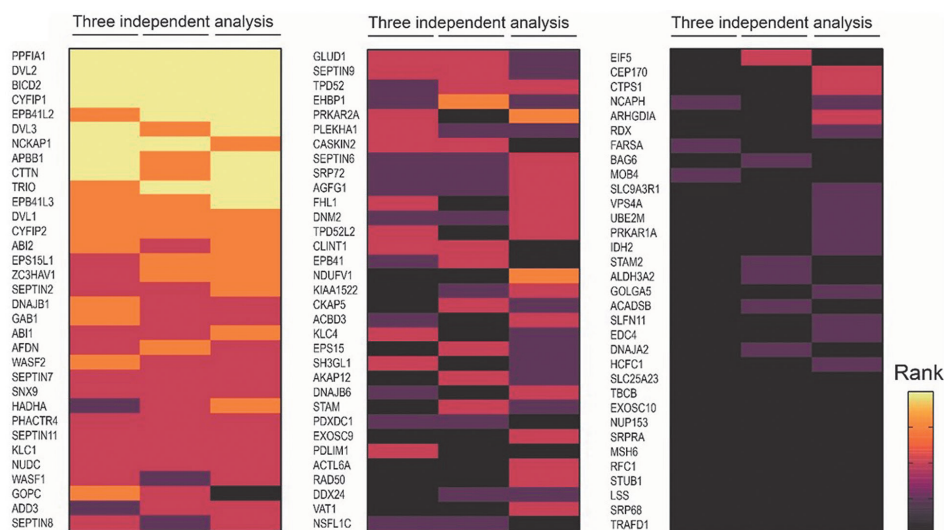


図2. Dystrophic endballにおけるオートファゴソームの蓄積

図3. PTP σ 基質タンパク質の網羅的同定

Ⅱ. 受容体型チロシンフォスファターゼの網羅的基質同定法の確立

上述のようにRPTPは軸索ガイダンスなど神経機能の制御を行っている。特にPTP σ の属するIIa型RPTPはシナプスオーガナイザーとしても機能しており、より高次の神経機能の発現に関与している。しかしながら、チロシン脱リン酸化酵素としての理解は非常に遅れており、細胞内の特異的基質の情報については極めて乏しい。機能再生医学分野では、近位依存性標識法を用いてRPTPの網羅的基質同定を行っている(図3)。本手法により、既知の生理的基質を含め、多くの候補分子が得られており、今後さらにcontext依存的な基質の同定などに挑戦していく。

Ⅲ. 受容体型チロシンフォスファターゼによるシナプス形成の制御

上述したRPTPおよびグリコサミノグリカンの一部

は、synaptic organizerとしてシナプス形成にも関与している(図4)。シナプス機能におけるこれら分子の機能を特に加齢変化に注目しながら解析している。

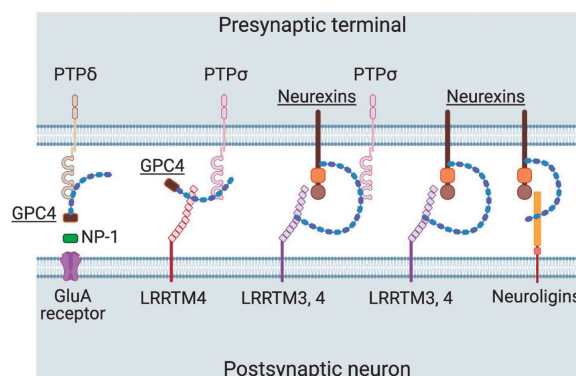


図4. シナプス形成に関わるRPTP

● ● ● 主な発表論文 ● ● ●

2019年

1. Nariai Y, Kamino H, Obayashi E, Kato H, Sakashita G, Sugiura T, Migita K, Koga T, Kawakami A, Sakamoto K, Kadomatsu K, Nakakido M, Tsumoto K, Urano T. Generation and characterization of antagonistic anti-human interleukin (IL)-18 monoclonal antibodies with high affinity: Two types of monoclonal antibodies against full-length IL-18 and the neopeptide of inflammatory caspase-cleaved

active IL-18. *Arch. Biochem. Biophys.* 663: 71-82 (2019).

2. Sakamoto K, Ozaki T, Yen-Chun Ko, Cheng-Fang Tsai, Gong Y, Morozumi M, Ishikawa Y, Uchimura K, Nadanaka S, Kitagawa H, Medel Manuel L, Zulueta, Anandaraju Bandaru, Tamura J, Shang-Cheng Hung, Kadomatsu K. Glycan sulfation patterns define autophagy flux at axon tip via PTPR σ -cortactin axis. *Nat Chem Biol.* 15: 699-709 (2019).

● ● ● 競争的研究資金 ● ● ●

2019年度～2020年度

1. 日本学術振興会 基盤研究(C) 受容体型チロシンフォスファターゼの基質同定法の確立とその応用(研究代表者: 坂元一真)

2. 日本学術振興会 基盤研究(B) ALKの新規リガンドとその活性化機構(研究分担者: 坂元一真)

システム生物学分野

Division of Systems Biology

システム生物学分野では、最先端の機械学習、バイオインフォマティクス、データサイエンスを駆使して、疾患をシステム的な観点から包括的に捉えてデータを解析するデータ駆動型の方法論について、理論と実践の双方の観点から研究を行っています。次世代シーケンサーから得られるオミクス(ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームなど)データから、背後に隠された生命現象の動作原理をシステムとして読み解くことにより、疾患の発症機構や病態の解明、疾患バイオマーカー、治療効果の高精度予測、革新的な治療標的の同定を目指しています。

●●● 構 成 員 ●●●

教 授 島村徹平

特任准教授 小関 準

助 教 紅 朋浩、阿部 興、廣瀬遥香

特任助教 川久保秀子、南 賢河

大学院生 西脇 寛

技術補佐員 飯野さおり、花岡加奈

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I. データに潜む隠されたパターンを抽出するための統計モデリング

最新のシーケンサーや質量分析装置などの測定技術の革新的向上を背景として、ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム、メタゲノムなど、複数のレイヤーに跨るオミクスデータが取得できるようになり、これら複数のレイヤーのデータをいかに活用し、複雑な生体システムに関する推論を引き出すかが課題となっています。本研究では、データに潜んでいる隠されたパターンを抽出し、分析対象の表現型と分子や細胞などの因子の関係を明らかにするための統計モデリング技術を開発しています。

II. 細胞集団のダイナミクスを調べるための統計モデリング

最新のサイトメトリー技術により、一細胞レベルで複数の細胞内外におけるタンパク質の同時分析が可能となりました。近年では、静的な時点の解析では解明できなかった細胞集団のダイナミクスを解明するために用いられるなど、免疫学、がん生物学、再生医療を始めとした幅広い研究分野で使用されています。細胞集団の検出では、オペレーターの目視

による手動ゲーティングが長い間用いられてきましたが、この方法は主観性、オペレーターバイアス、未知の細胞集団の検出の難しさ、再現性の難しさなど、いくつかの大きな問題を抱えています。これらの問題を解決するため、データから不均一な細胞集団を自動的に検出し、細胞集団のダイナミクス解析を行う統計モデリング技術を開発しています。

III. 疾患の俯瞰的理解を加速するための機械学習

ASDや統合失調症に代表される精神障害は、ゲノムと環境の複合的要因による脳機能障害を原因とする疾患であり、その基盤となる分子、細胞、回路レベルにおけるメカニズムには未だ解明できていない点が多く残されています。こうした背景も相まって、如何に脳の各領域同士が互いに機能的に関係し合い、情報をやりとりしているかについて、すなわち、疾患に関わる脳領域間の関係性を詳しく調べることが重要になってきました。本研究では、疾患の発症に関わるゲノム変異の影響が脳内でどのように伝播するかを解析するための、自閉スペクトラム症や統合失調症の発症に関わる可能性のある脳領域間の関係性を推定するための機械学習を開発しています。

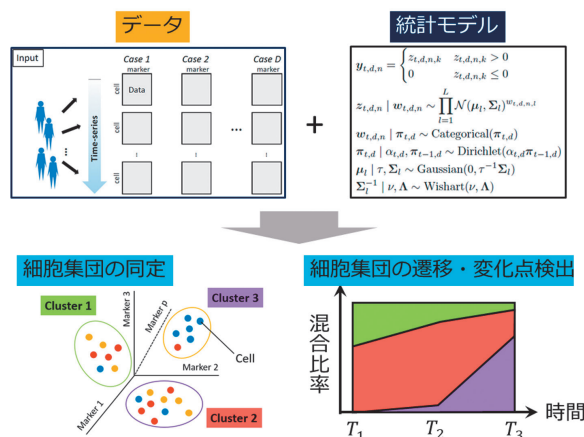


図1. 統計モデリングによる細胞集団のダイナミクス解析の概念図

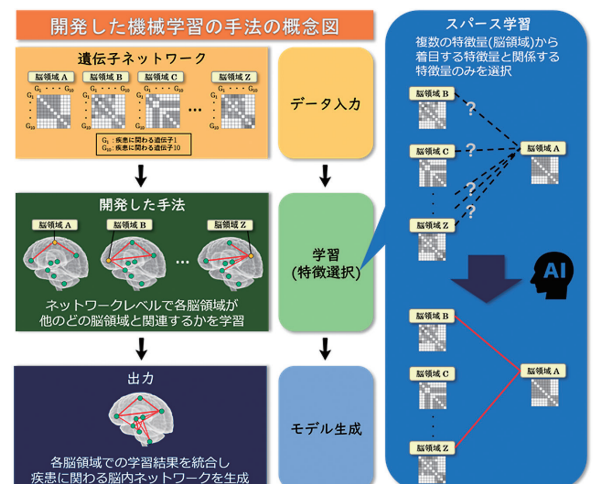


図2. 精神疾患に関連する脳領域間ネットワークを推定する機械学習の概念図

● ● ● 主な発表論文 ● ● ●

2019年

1. Minoura K, Abe K, Maeda Y, Nishikawa H, Shimamura T. Model-based cellclustering and population tracking for time-series flow cytometry data. *BMC Bioinformatics*. 27; 20 (Suppl 23) : 633. (2019)
2. Osawa T, Shimamura T, Saito K, Hasegawa Y, Ishii N, Nishida M, Ando R, Kondo A, Anwar M, Tsuchida R, Hino S, Sakamoto A, Igarashi K, Saitoh K, Kato K, Endo K, Yamano S, Kanki Y, Matsumura Y, Minami T, Tanaka T, Anai M, Wada Y, Wanibuchi H, Hayashi M, Hamada A, Yoshida M, Yachida S, Nakao M, Sakai J, Aburatani H, Shibuya M, Hanada K, Miyano S, Soga T, Kodama T. Phosphoethanolamine Accumulation Protects Cancer Cells under Glutamine Starvation through Downregulation of PCYT2. *Cell Rep*. 1; 29 (1) : 89-103.e7. (2019)
3. Matsuno Y, Atsumi Y, Shimizu A, Katayama K, Fujimori H, Hyodo M, Minakawa Y, Nakatsu Y, Kaneko S, Hamamoto R, Shimamura T, Miyano S, Tsuzuki T, Hanaoka F, Yoshioka KI. Replication stress triggers microsatellite destabilization and hypermutation leading to clonal expansion in vitro. *Nat Commun*. 2; 10 (1) : 3925. (2019)
4. Konno M, Koseki J, Asai A, Yamagata A, Shimamura T, Motooka D, Okuzaki D, Kawamoto K, Mizushima T, Eguchi H, Takiguchi S, Satoh T, Mimori K, Ochiya T, Doki Y, Ofusa K, Mori M, Ishii H. Distinct methylation levels of mature microRNAs in gastrointestinal cancers. *Nat Commun*. 29; 10 (1) : 3888. (2019)
5. Mizutani Y, Kobayashi H, Iida T, Asai N, Masamune A, Hara A, Esaki N, Ushida K, Mii S, Shiraki Y, Ando K, Weng L, Ishihara S, Ponik SM, Conklin MW, Haga H, Nagasaka A, Miyata T, Matsuyama M, Kobayashi T, Fujii T, Yamada S, Yamaguchi J, Wang T, Woods SL, Worthley D, Shimamura T, Fujishiro M, Hirooka Y, Enomoto A, Takahashi M. Meflin-Positive Cancer-Associated Fibroblasts Inhibit Pancreatic Carcinogenesis. *Cancer Res*. 15; 79 (20) : 5367-5381. (2019)
6. Ohka F, Shinjo K, Deguchi S, Matsui Y, Okuno Y, Katsushima K, Suzuki M, Kato A, Ogiso N, Yamamichi A, Aoki K, Suzuki H, Sato S, Arul Rayan N, Prabhakar S, Göke J, Shimamura T, Maruyama R, Takahashi S, Suzumura A, Kimura H, Wakabayashi T, Zong H, Natsume A, Kondo Y. Pathogenic Epigenetic Consequences of Genetic Alterations in IDH-Wild-Type Diffuse Astrocytic Gliomas. *Cancer Res*. 1; 79 (19) : 4814-4827. (2019)
7. Kajino T, Shimamura T, Gong S, Yanagisawa K, Ida L, Nakatochi M, Griesing S, Shimada Y, Kano K, Suzuki M, Miyano S, Takahashi T. Divergent lncRNA MYMLR regulates MYC by eliciting DNA looping and promoter-enhancer interaction. *EMBO J*. 2; 38 (17) : e98441. (2019)
8. Abe K, Hirayama M, Ohno K, Shimamura T. ENIGMA: an enterotype-like unigram mixture model for microbial association analysis. *BMC Genomics*. (Suppl 2) : 191. (2019)
9. Kidoya H, Muramatsu F, Shimamura T, Jia W, Satoh T, Hayashi Y, Naito H, Kunisaki Y, Arai F, Seki M, Suzuki Y, Osawa T, Akira S, Takakura N. Regnase-1-mediated post-transcriptional regulation is essential for hematopoietic stem and progenitor cell homeostasis. *Nat Commun*. 6; 10 (1) : 1072. (2019)
10. Kawakubo H, Matsui Y, Kushima I, Ozaki N, Shimamura T. A network of networks approach for modeling interconnected brain tissue-specific networks. *Bioinformatics*. 1; 35 (17) : 3092-3101. (2019)

2020年

1. Nishiwaki H, Hamaguchi T, Ito M, Ishida T, Maeda T, Kashiwara K, Tsuboi Y, Ueyama J, Shimamura T, Mori H, Kurokawa K, Katsuno M, Hirayama M, Ohno K. Short-Chain Fatty Acid-Producing Gut Microbiota Is Decreased in Parkinson's Disease but Not in Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder. *mSystems*. 8; 5 (6) : e00797-20. (2020)
2. Minoura K, Abe K, Maeda Y, Nishikawa H, Shimamura T. CYBERTRACK2.0: zero-inflated model-based cell clustering and population tracking method for longitudinal mass cytometry data. *Bioinformatics*. 14; btaa873. (2020)
3. Abe K, Minoura K, Maeda Y, Nishikawa H, Shimamura T. Model-based clustering for flow and mass cytometry data with clinical information. *BMC Bioinformatics*. 17; 21 (Suppl 13) : 393. (2020)
4. Mori D, Sekiguchi M, Sobue A, Kushima I, Chenyao W, Arioka Y, Kato H, Kodama A, Kubo H, Ito N, Sawahata M, Hada K, Ikeda R, Shinno M, Mizukoshi C, Tsujimura K, Yoshimi A, Ishizuka K, Takasaki Y, Kimura H, Xing J, Yu Y, Yamamoto M, Okada T, Shishido E, Inada T, Nakatochi M, Takano T, Kuroda K, Amano M, Aleksic B, Yamamoto T, Sakuma T, Aida T, Tanaka K, Hashimoto R, Arai M, Ikeda M, Iwata N, Shimamura T, Nagai T, Nabeshima T, Kaibuchi K, Yamada K, Ozaki N. ARHGAP10, which encodes Rho GTPase-activating protein 10, is a novel gene for schizophrenia risk. *Translational Psychiatry*, in press.
5. Sekiguchi M, Seki M, Kawai T, Yoshida K, Yoshida M, Isobe T, Hoshino N, Shirai R, Tanaka M, Souzaki R, Watanabe K, Arakawa Y, Nannya Y, Suzuki H, Fujii Y, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Shimamura T, Sato Y, Sato-Otsubo A, Kimura S, Kubota Y, Hiwataru M, Koh K, Hayashi Y, Kanamori Y, Kasahara M, Kohashi K, Kato M, Yoshioka T, Matsumoto K, Oka A, Taguchi T, Sanada M, Tanaka Y, Miyano S, Hata K, Ogawa S, Takita J. Integrated multiomics analysis of hepatoblastoma unravels its heterogeneity and provides novel druggable targets. *NPJ Precis Oncol*. 7; 4: 20. (2020)
6. Nishiwaki H, Ito M, Ishida T, Hamaguchi T, Maeda T, Kashiwara K, Tsuboi Y, Ueyama J, Shimamura T, Mori H, Kurokawa K, Katsuno M, Hirayama M, Ohno K. Meta-Analysis of Gut Dysbiosis in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. (2020)
7. Yoshino S, Matsui Y, Fukui Y, Seki M, Yamaguchi K, Kanamori A, Saitoh Y, Shimamura T, Suzuki Y, Furukawa Y, Kaneko S, Seiki M, Murakami Y, Inoue JI, Sakamoto T. EXOSC9 depletion attenuates P-body formation, stress resistance, and tumorigenicity of cancer cells. *Sci Rep*. 9; 10 (1) : 9275. (2020)
8. Higashijima Y, Matsui Y, Shimamura T, Nakaki R, Nagai N, Tsutsumi S, Abe Y, Link VM, Osaka M, Yoshida M, Watanabe R, Tanaka T, Taguchi A, Miura M, Ruan X, Li G, Inoue T, Nangaku M, Kimura H, Furukawa T, Aburatani H, Wada Y, Ruan Y, Glass CK, Kanki Y. Coordinated demethylation of H3K9 and H3K27 is required for rapid inflammatory responses of endothelial cells. *EMBO J*. 1; 39 (7) : e103949. (2020)
9. Abe K, Hirayama M, Ohno K, Shimamura T. Hierarchical non-negative matrix factorization using clinical information for microbial communities. *BMC Genomics*. 22 (1) : 104. (2021)

● ● ● 競争的研究資金 ● ● ●

2019年度～2020年度

1. 日本学術振興会 科学研究費助成事業 挑戦的研究 (萌芽) 常在細菌叢の機能理解に向けた疾患関連細菌叢アトラスの創出 (研究代表者: 島村徹平)
2. 日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 多細胞ダイナミクスを紐解くバイズモデリング技術の開発 (研究代表者: 島村徹平)
3. 日本学術振興会 科学研究費補助金 新学術領域研究 (研究領域提案型) 臓器連関トランスオミクスを読み解くバイズモデリング技術の開発 (研究代表者: 島村徹平)
4. 日本学術振興会 科学研究費補助金 新学術領域研究 (研究領域提案型) 精神疾患の階層横断的理解を加速する数値モデリング技術の開発 (研究代表者: 島村徹平)
5. 日本学術振興会 科学研究費補助金 新学術領域研究 (研究領域提案型) 生命現象の階層横断的な理解を可能する

統計的モデリング技術の開発 (研究代表者: 島村徹平)

6. 日本学術振興会 科学研究費補助金 若手研究 (A) 細胞内代謝シフトを解析、統合、理解するためのバイズモデリング (研究代表者: 島村徹平)
7. 武田化学振興財団 医学系研究助成 野生型及び任意の変異型 P53 タンパク質が任意配列の DNA を認識・結合する効率を予測するシステムの確立 (研究代表者: 小関 準)
8. 大阪対がん協会 がん研究助成奨励金 がん抑制タンパク質 p53 の DNA 認識予測システムの確立～p53 変異と標的 DNA 変異が及ぼす認識効率への影響～ (研究代表者: 小関 準)
9. 日本学術振興会 科学研究費補助金 (若手研究) RNA の m6A 修飾による翻訳機序を標的とした難治がんの画期的な創薬と応用 (研究代表者: 小関 準)

名古屋大学大学院医学系研究科 神経疾患・腫瘍分子医学研究センター

腫瘍病態統御部門

- ① 分子腫瘍学分野
TEL: 052-744-2459 FAX: 052-744-2459
【公式HP】 https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/laboratory/basic-med/oncology/mol-oncology/
【独自HP】 <https://hisuzukilab.github.io/labpage/>
- ② 腫瘍生物学分野
TEL: 052-744-2463 FAX: 052-744-2464
【公式HP】 https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/laboratory/basic-med/oncology/cancer-bio/
【独自HP】 <https://www.med.nagoya-u.ac.jp/cancerbio/index.html>

神経疾患病態統御部門

- ③ 神経情報薬理学分野
TEL: 052-744-2075 FAX: 052-744-2083
【公式HP】 https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/laboratory/basic-med/neuroscience/neuroscience/
【独自HP】 <https://www.med.nagoya-u.ac.jp/Yakuri/index.htm>
- ④ 神経遺伝情報学分野
TEL: 052-744-2447 FAX: 052-744-2449
【公式HP】 https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/laboratory/basic-med/advanced-med/neurogenetics/
【独自HP】 <https://www.med.nagoya-u.ac.jp/neurogenetics/>

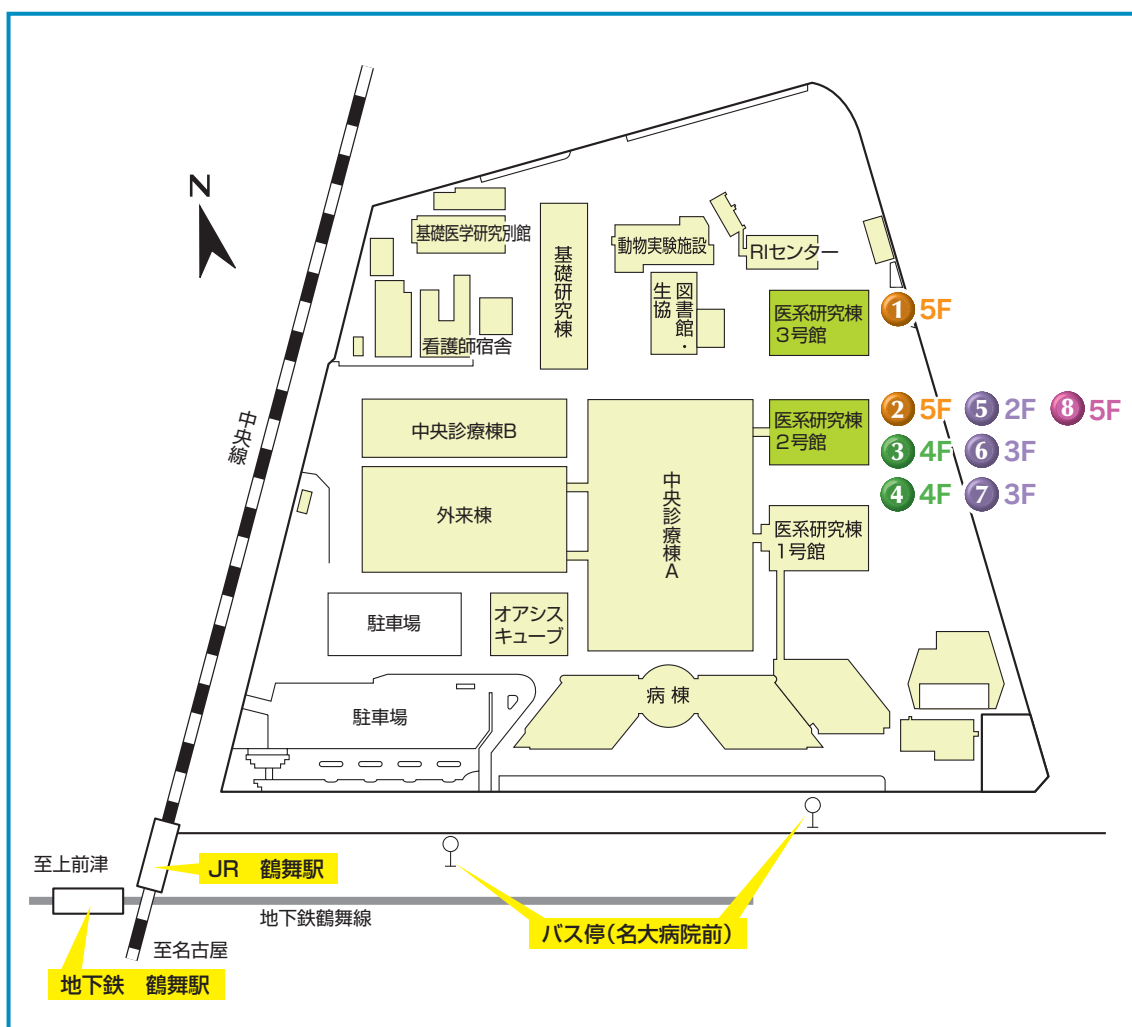
先端応用医学部門

- ⑤ 分子病理学分野
TEL: 052-744-2093 FAX: 052-744-2098
【公式HP】 https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/laboratory/basic-med/pathology/pathology2/
【独自HP】 <https://www.med.nagoya-u.ac.jp/patho2/>
- ⑥ 機能分子制御学分野
TEL: 052-744-2070 FAX: 052-744-2069
【公式HP】 https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/laboratory/basic-med/bio-chem/mol-cellular/
【独自HP】 <https://www.med.nagoya-u.ac.jp/seika2/index.html>
- ⑦ 機能再生医学分野
TEL: 052-744-2060 FAX: 052-744-2065
【公式HP】 https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/laboratory/basic-med/advanced-med/disease-models/

細胞情報統合解析部門

- ⑧ システム生物学分野
TEL: 052-744-1980 FAX: 052-744-2029
【公式HP】 https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/laboratory/basic-med/advanced-med/systems-bio/
【独自HP】 <http://www.nagoya-sysbiol.info/>

鶴舞地区概略図



腫瘍病態統御部門 (Department of Oncology)

- ① 分子腫瘍学分野 医系研究棟3号館5階
- ② 腫瘍生物学分野 医系研究棟2号館5階

神経疾患病態統御部門 (Department of Neuroscience)

- ③ 神経情報薬理学分野 医系研究棟2号館4階
- ④ 神経遺伝情報学分野 医系研究棟2号館4階

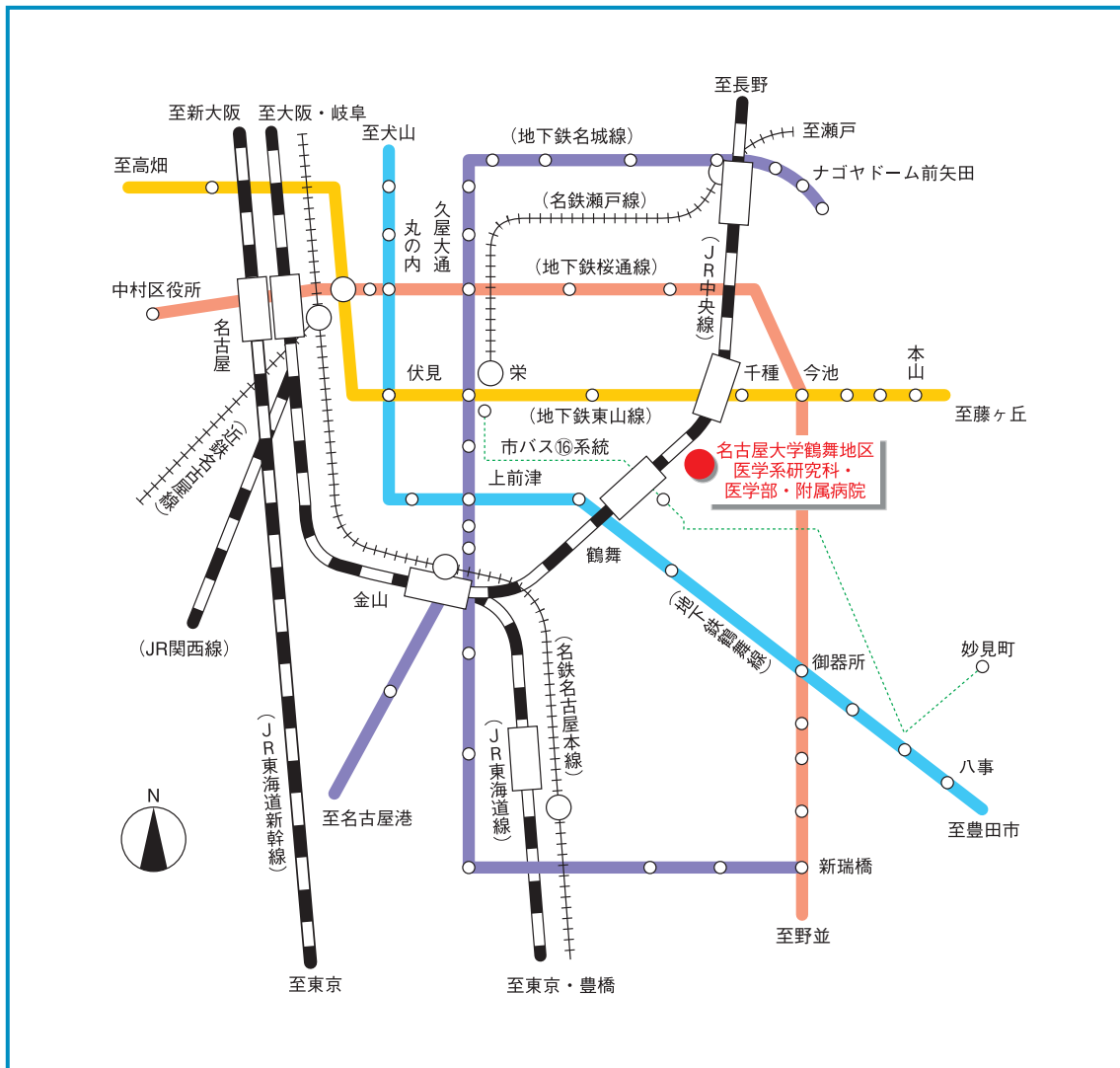
先端応用医学部門 (Department of Advanced Medical Science)

- ⑤ 分子病理学分野 医系研究棟2号館2階
- ⑥ 機能分子制御学分野 医系研究棟2号館3階
- ⑦ 機能再生医学分野 医系研究棟2号館3階

細胞情報統合解析部門 (Department of Integrative Cellular Informatics)

- ⑧ システム生物学分野 医系研究棟2号館5階

交通アクセス



1. JR中央線・鶴舞駅(名大病院口側)下車 徒歩3分
2. 地下鉄(鶴舞線)鶴舞駅下車 徒歩8分
3. 市バス栄から栄18系統「妙見町」行き「名大病院」下車

所在地

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65番地
名古屋大学大学院医学系研究科
医系研究棟2・3号館

