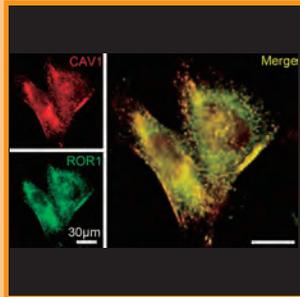
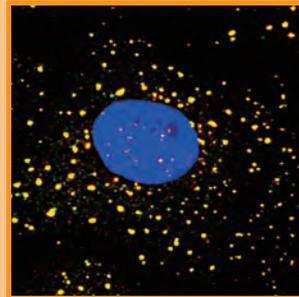


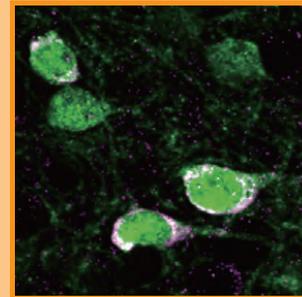
Center for Neurological Diseases and Cancer



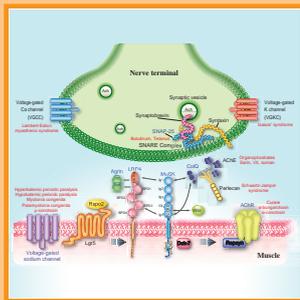
Molecular Carcinogenesis



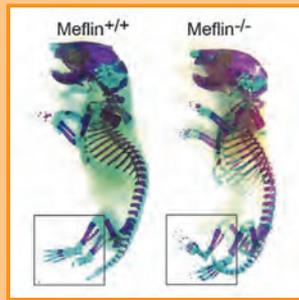
Cancer Biology



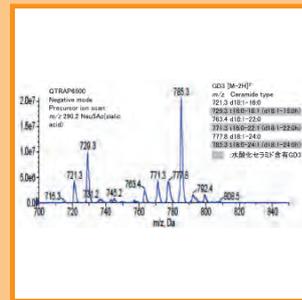
Neuroscience



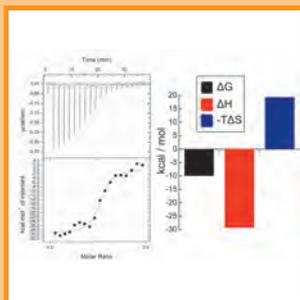
Neurogenetics



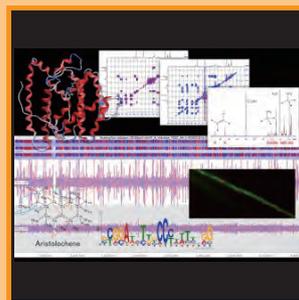
Molecular Pathology



Molecular Biochemistry



Disease Models



Omics Analysis



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
2015-2016



神経疾患・腫瘍分子医学研究センター年報 (2015－2016版)の発刊にあたって

センター長 高橋 隆

名古屋大学大学院医学系研究科の神経疾患・腫瘍分子医学研究センターは、2003年に発足して以来、社会的にも重要性の高い神経疾患と悪性腫瘍に関する医学研究の拠点として、多角的なアプローチによる発症・進展の分子機序の解明と、それを基盤とする革新的な分子診断・治療法の開発を目指した研究を強力に推進しています。当センターは、これまで当医学系研究科が、神経疾患と悪性腫瘍の統合的研究拠点形成を目指し、COEプログラム、21世紀COEプログラム、及び、グローバルCOEプログラムを推進してきた中で、いずれにおいても研究機能の中核的な役割を担ってきました。当センターの実績と貢献に鑑み2013年度には、組織を改編したうえで設置期間を5年間延長し、さらに2014年度からリーディング大学院プログラムへの取組みと連携して、全国の医学系研究科に先駆けシステム生物学を専門とする研究分野を設置しています。



この年報は、当センターの2015年度と2016年度における活動状況をまとめたものですが、ご覧いただけますように、神経疾患と悪性腫瘍の両研究分野において、多彩な研究が多様なアプローチをもって展開されており、大きな成果が上がりつつあります。医学生物学の研究分野に大きなインパクトを与えつつある飛躍的なテクノロジーの進歩と、その結果生み出される解析情報量の爆発的な増加を、須らく追い風としてがちりと受け止めて、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て、これからも邁進して参ります。

皆様のますますのご支援のほど、どうぞよろしくお願い申し上げます。

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 Carcinogenesis)

教授 高橋 隆

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

准教授 千賀 威

● 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 高橋 雅英

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

教授 岡島 徹也

● 疾患モデル解析学分野 (Division of Disease Models)

助教 坂元 一真

● オミクス解析学分野 (Division of Omics Analysis)

准教授 中川 善之

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

特任准教授 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って久しい。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、疾患モデル解析学、オミクス解析学、システム生物学の5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。

分子腫瘍学分野

Division of Molecular Carcinogenesis

分子腫瘍学分野は、肺がんを中心に難治がんの発生・進展のメカニズムの解明を目指した研究から、革新的な診断・治療へのトランスレーションを目指した研究まで、多角的に研究を進めています。当研究室の特徴の一つは、新しい研究分野やアプローチにも臆せず、積極果敢に取り組む攻めの姿勢を取り続けているところです。それによって、難治がんの分子病態を一つの疾患として統合的に理解するとともに、得られた成果を難治がんの克服につなげていきたいと考えています。

●●● 構 成 員 ●●●

教授 高橋 隆
 准教授 鈴木 元
 講師 柳澤 聖
 特任講師 山口知也
 助教 梶野泰祐
 大学院生(博士課程) MeiChee Tai、井田梨沙、Sebastian Griesing、Zhuoran Liu、岩井美佳、

磯村久徳、Hanxiao Shi、Behnoush Khaledian、Yuwen Du、Nana Chen
 大学院生(修士課程) Shuyi Gong、Can Lu、安次富寛斗、林 美優
 研究補助員 荒川未和、島田友香子、加納圭子、堀田直恵、富田たづ子、加藤清子

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I) ノンコーディングRNAの果たす役割と機能

マイクロRNAの発現異常が肺がんを高頻度に検出され、その生存・増殖や臨床病態に関わることを、私たちは世界に先駆けて報告してきました。最近は、がんの発生と進展において、より長いノンコーディングRNA (long non-coding RNA) が果たす役割と機能に研究の中心をシフトしつつあります。miRNAやlncRNAなどのノンコーディングRNA遺伝子と、蛋白質を規定する遺伝子が織りなす、複雑で精緻な制御ネットワークの全貌解明を目指した、分子生物学的な実験(ウェット)と、システム生物学的な解析(ドライ)の双方のアプローチを統合的に用いた研究を進めています。代表的ながん遺伝子MYCの発現制御に関わる新規lncRNAを同定し、その分子機能の解明を進めています。

II) がんのリネッジ特異的な生存シグナル依存

肺の分化に必須なTTF-1転写因子が、肺腺がんの発生と進展に重要な役割を担っていることを世界に先駆けて報告しました。さらに、TTF-1による受容体

型チロシンキナーゼROR1の発現誘導がその生存シグナルの伝達に関わることを明らかとし、ROR1を標的とした革新的な分子標的薬の開発を目指しています。最近、ROR1が、キナーゼ活性非依存的にcavin-1とcaveolin-1の結合を促すスキャフォールドとして機能してカベオラ構造を維持し複数のRTKの生存シグナリングに関わることや(図1)、キナーゼ活性依存的にASK1-p38経路の細胞死シグナルの抑制に重要なことを明らかとしました。

また、肺腺がんにとって諸刃の剣として機能するTTF-1の分子機能の全貌解明に向けて、ウェットとドライの双方のアプローチで取り組んでいます。

III) がんの悪性化の分子機構

脂質は細胞膜の構成成分であることに加えて、様々な生命現象の発現を担っています。私たちは、肺がんにおいてスフィンゴ脂質の代謝酵素であるceramide synthase 6 (CERS6)が過剰発現されており、がんに対して抑制的機能するmiR-101の発現低下が関わっている

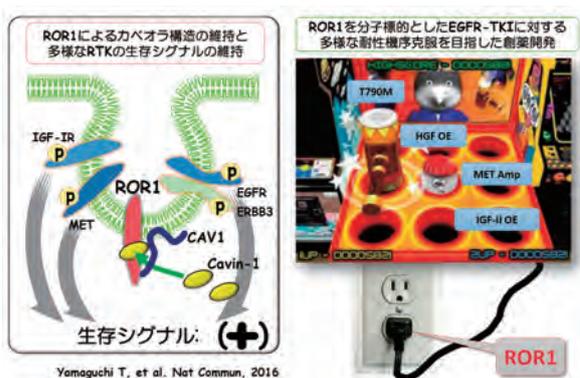


図1. ROR1による肺腺癌の生存シグナル維持機構の解明と応用

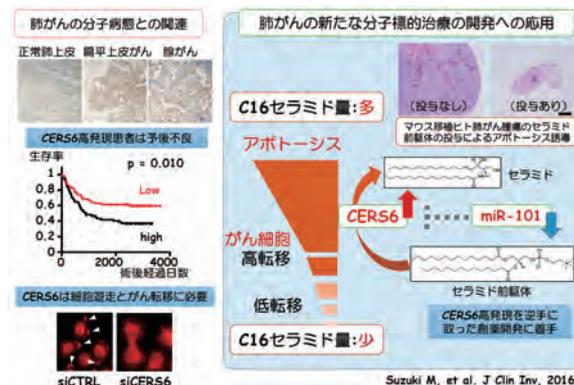


図2. CERS6過剰発現の肺がんの分子病態への関与の発見と応用

ことを明らかとしました。また、CERS6によって合成される脂質によって、がん細胞の遊走と転移が促進されることを明らかとし、その分子機構の詳細を追求し

てきました。現在、がんの特異性を持つ脂質代謝の変化を標的とした、新たながんの分子標的薬の創薬開発を目指した研究を推進しています(図2)。

●●● 主な発表論文 ●●●

2015年

1. Tai MC, Kajino T, Nakatochi M, Arima C, Shimada Y, Suzuki M, Miyoshi H, Yatabe Y, Yanagisawa K, Takahashi T. miR-342-3p regulates MYC transcriptional activity via direct repression of E2F1 in human lung cancer. *Carcinogenesis*, 36: 1464-1473 (2015)
2. Mizutani N, Inoue M, Omori Y, Ito H, Tamiya-Koizumi K, Takagi A, Kojima T, Nakamura M, Iwaki S, Nakatochi M, Suzuki M, Nozawa Y, Murate T. Increased acid ceramidase expression depends on upregulation of androgen-dependent deubiquitinases, USP2, in a human prostate cancer cell line, LNCaP. *J Biochem*, 158(4): 309-319 (2015)
3. Mizutani N, Omori Y, Tanaka K, Ito H, Takagi A, Kojima T, Nakatochi M, Ogiso H, Kawamoto Y, Nakamura M, Suzuki M, Kyogashima M, Tamiya-Koizumi K, Nozawa Y, Murate T. Increased SPHK2 Transcription of Human Colon Cancer Cells in Serum-Depleted Culture: The Involvement of CREB Transcription Factor. *J Cell Biochem*, 116(10): 2227-2238 (2015)

2016年

1. Yamaguchi T, Lu C, Ida L, Yanagisawa K, Usukura J, Cheng J, Hotta N, Shimada Y, Isomura H, Suzuki M, Fujimoto T, Takahashi T. ROR1 sustains caveolae and survival signaling as a scaffold of cavin-1 and caveolin-1. *Nature Commun*, 7: 10060. doi: 10.1038/ncomms10060. (2016)

2. Suzuki M, Cao K, Kato S, Komizu Y, Mizutani N, Tanaka K, Arima C, Tai MC, Yanagisawa K, Togawa N, Shiraiishi T, Usami N, Taniguchi T, Fukui T, Yokoi K, Wakahara K, Hasegawa Y, Mizutani Y, Igarashi Y, Inokuchi J, Iwaki S, Fujii S, Satou A, Matsumoto Y, Ueoka R, Tamiya-Koizumi K, Murate T, Nakamura M, Kyogashima M, Takahashi T. Targeting ceramide synthase 6-dependent metastasis-prone phenotype in lung cancer cells. *J Clin Invest*, 126(1): 254-265 (2016)
3. Ida L, Yamaguchi T, Yanagisawa K, Kajino T, Shimada Y, Suzuki M, Takahashi T. Receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1, a target of NKX2-1/TTF-1 lineage-survival oncogene, inhibits apoptosis signal-regulating kinase 1-mediated pro-apoptotic signaling in lung adenocarcinoma. *Cancer Sci*, 107: 155-161 (2016)
4. Tai MC, Yanagisawa K, Nakatochi M, Hotta N, Hosono Y, Kawaguchi K, Naito M, Taniguchi H, Wakai K, Yokoi K, Takahashi T. Blood-borne miRNA profile-based diagnostic classifier for lung adenocarcinoma. *Sci Rep*, 6: 31389. doi: 10.1038/srep31389 (2016)
5. Mizutani N, Omori Y, Kawamoto Y, Sobue S, Ichihara M, Suzuki M, Kyogashima M, Nakamura M, Tamiya-Koizumi K, Nozawa Y, Murate T. Resveratrol-induced transcriptional up-regulation of ASMAse (SMPD1) of human leukemia and cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 470(4): 851-856 (2016)
6. Sobue S, Mizutani N, Aoyama Y, Kawamoto Y, Suzuki M, Nozawa Y, Ichihara M, Murate T. Mechanism of paclitaxel resistance in a human prostate cancer cell line, PC3-PR, and its sensitization by cabazitaxel. *Biochem Biophys Res Commun*, 479(4): 808-813 (2016)

●●● 競争的研究資金 ●●●

2015年度～2016年度

1. 文部科学省新学術領域研究(システム癌新次元)肺がんの分子病態をノンコーディングRNAから俯瞰するシステムの統合研究(研究代表者:高橋隆)
2. 日本学術振興会基盤研究(A)リネジ生存癌遺伝子TTF-1/NKX2-1の肺腺癌における役割のシステムの理解(研究代表者:高橋隆)
3. 日本学術振興会基盤研究(A)肺腺癌のリネジ特異的生存シグナルの“ウェット”と“ドライ”の統合による全貌解明(研究代表者:高橋隆)
4. 日本学術振興会基盤研究(B)CerS6経路およびセラミドホメオスタシスを標的とした癌治療法の開発(研究代表者:鈴木元)
5. 日本学術振興会基盤研究(B)悪性胸膜中皮腫の新規分子標的の同定に基づく革新的診断・治療法の開発(研究代表者:柳澤聖)
6. 日本学術振興会基盤研究(C)ヒト肺癌発生におけるROR1受容体とRTKのクロストーク制御及び活性化機序の解明(研究代表者:山口知也)
7. 日本学術振興会基盤研究(C)肺腺癌におけるROR1によるカベオラ形成を標的としたEGFR-TKI耐性の克服(研究代表者:山口知也)
8. 日本学術振興会若手研究(B)新規ノンコーディングRNA, MYMLRによるMYCの制御機構の解明(研究

代表者:梶野泰祐)

9. 日本学術振興会挑戦的萌芽研究 肺癌肝細胞因子の同定とその特性を標的とした分子標的治療薬の開発(研究代表者:鈴木元)
10. 日本学術振興会挑戦的萌芽研究 翻訳後修飾シグネチャーによる革新的肺がん分子病態診断法の開発(研究代表者:柳澤聖)
11. AMED次世代がん研究戦略推進プロジェクト プロテオーム・マイクロRNA解析によるがん血中バイオマーカーの開発(研究代表者:高橋隆)
12. AMED次世代がん医療創生研究事業 肺腺がんの生存シグナル維持機構に対する革新的分子標的薬の開発(研究代表者:高橋隆)
13. AMED革新的がん医療実用化研究事業 クリニカルプロテオミクス解析を基盤とする肺がんの分子病態の解明と革新的分子標的治療の開発(研究代表者:高橋隆)
14. AMED次世代がん医療創生研究事業 タンパク発現シグネチャーに基づいた個別化治療を実現する肺がん化学療法感受性予測と易罹患性予測検査法の確立(研究代表者:柳澤聖)
15. AMED次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム がんの生存シグナルの維持を担う分子標的に対する革新的阻害剤の開発(研究代表者:山口知也)

腫瘍生物学分野

Division of Cancer Biology

細胞は恒常性を保つため、多くの複雑なネットワークからなる制御機構を有しています。それらのシステムの破綻は細胞死、細胞の癌化など様々な疾患と結びついています。私たちの研究室では細胞の恒常性を保つのに重要である細胞分裂とRNAの制御という二つの現象に着目し研究を行いました。これらの現象の分子メカニズムを解明し、その異常がどのように病気へと繋がるかを明らかにすることを目指しました。

●●● 構 成 員 ●●●

准教授 千賀 威

助 教 伊藤聡子

研究員 兵頭寿典、稲見恵理

大学院生 Mohammed Mansour, Khondker Ayesha,

陳 丹, Liu Nairong (消化器内科)、大林友彦 (消化器内科)

客員研究員 袁 紅

研究生 杉山麻衣

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I. 細胞分裂制御機構の解明

分裂期に微小管は紡錘体を形成し、娘細胞への染色体の均等な分配に重要な役割を果たします。紡錘体の形成には中心体が重要な役割を担っています。中心体には多くのタンパク質が存在し、分裂期に活性化するCDK1、Aurora、PLK、そしてNEK2などの様々なプロテインキナーゼによりリン酸化させ、機能が制御されています。私たちは癌で発現が亢進している様々なタンパク質の細胞内発現を検討した結果、DEPDC1というタンパク質が中心体に局在することを見出しました(図1)。分裂期においてDEPDC1の112番目のセリンはCDK1によりリン酸化され、それが局在に重要です。リン酸化されない変異型DEPDC1の発現により紡錘体の形成と正常な染色体の分配が阻害されることから、DEPDC1は分裂期の中心体による紡錘体形成に重要な機能を担っていると考えています。

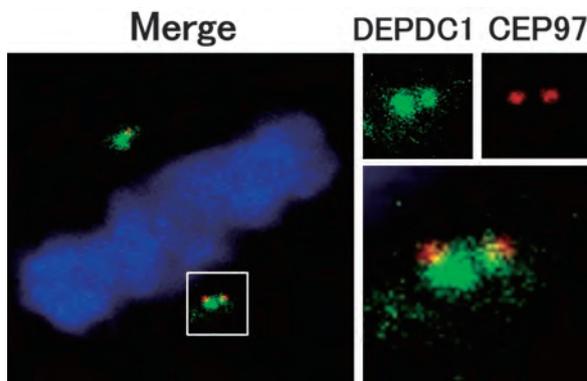


図1

II. Stress granuleの形成と抗がん剤耐性の関連

細胞は外からの刺激により障害を受けた時に様々な反応を呈します。その一つにStress granule (SG)の形

成があります。SGは熱、活性酸素、抗がん剤などにより形成されます(図2)。SGは多くのRNAとRNA結合タンパク質から構成されており、細胞が刺激を受けた時に一部のmRNAを分解から守るために形成されるものだと考えられています。私たちの研究室ではSGの新たな構成因子を様々な手法を用いて探索し、その一つであるUBAP2L、及びそのホモログであるUBAP2という機能不明なタンパク質に関して研究を進めています。ストレス刺激によりUBAP2Lは図2のようにストレス顆粒に集積します。このタンパク質の発現抑制がストレス顆粒の形成を阻害することから、UBAP2Lはストレスシグナルの伝達に重要な働きをしていると考えています。

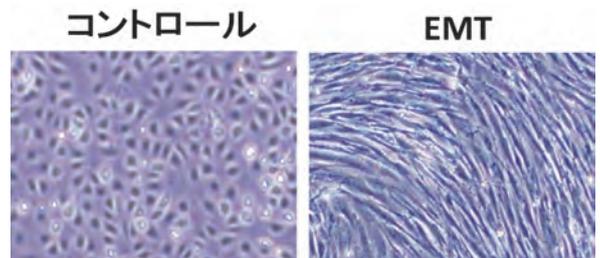


図2

III. 上皮間葉転換 (EMT) と癌の浸潤転移

上皮細胞が癌化する初期過程において、細胞間接着の崩壊は重要な役割を担っています。上皮細胞が細胞間接着を失い、そして線維芽細胞様に形態を変化させる現象をEpithelial to Mesenchymal Transition (EMT) といいます。EMTは癌の転移や抗がん剤耐性に関与しています。癌細胞は様々な液性因子を分泌しますが、それらの一部は正常細胞にEMTを誘導します(図3)。私たちの研究室ではこれまでにALX1、ALX4などの



ホメオボックスを有する遺伝子が卵巣がんのEMT、及び癌の悪性化に関与することを見出しています。

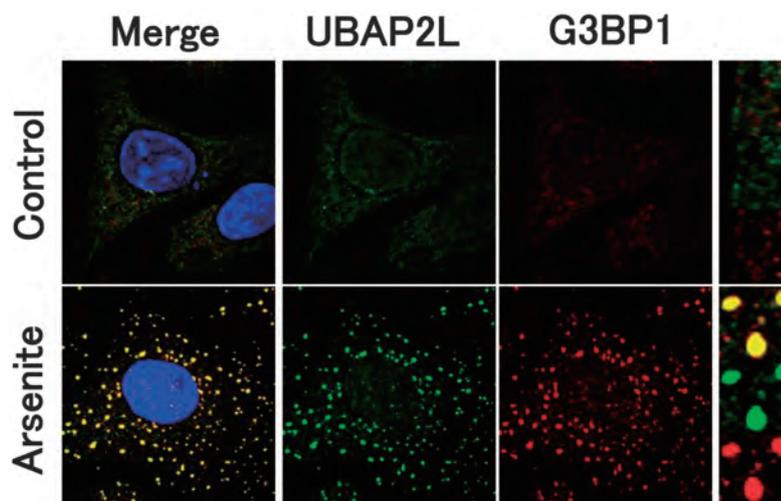


図3

●●● 主な発表論文 ●●●

2015年

1. Chen D, Ito S, Yuan H, Hyodo T, Kadomatsu K, Hamaguchi M, Senga T. EML4 promotes the loading of NUDC to the spindle for mitotic progression. *Cell Cycle*, 14: 1529-39. (2015)
2. Yuan H, Kajiyama H, Ito S, Chen D, Shibata K, Hamaguchi M, Kikkawa F, Senga T. HOXB13 and ALX4 induce SLUG expression for the promotion of EMT and cell invasion in ovarian cancer cells. *Oncotarget*, 6: 13359-70. (2015)
3. Obayashi T, Funasaka K, Ohno E, Miyahara R, Hirooka Y, Hamaguchi M, Goto H, Senga T. Treatment with near-infrared radiation promotes apoptosis in pancreatic cancer cells. *Oncol Lett.* 10: 1836-1840. (2015)

2. Maeda M, Hasegawa H, Sugiyama M, Hyodo T, Ito S, Chen D, Asano E, Masuda A, Hasegawa Y, Hamaguchi M, Senga T. Arginine methylation of ubiquitin-associated protein 2-like is required for the accurate distribution of chromosomes. *FASEB J.* 30: 312-23. (2016)
3. Akter KA, Mansour MA, Hyodo T, Ito S, Hamaguchi M, Senga T. FAM98A is a novel substrate of PRMT1 required for tumor cell migration, invasion, and colony formation. *Tumour Biol.* 37: 4531-9. (2016)
4. Mansour MA, Hyodo T, Akter KA, Kokuryo T, Uehara K, Nagino M, Senga T. SATB1 and SATB2 play opposing roles in c-Myc expression and progression of colorectal cancer. *Oncotarget*, 7: 4993-5006. (2016)
5. Hyodo T, Ito S, Asano-Inami E, Chen D, Senga T. A regulatory subunit of protein phosphatase 2A, PPP2R5E, regulates the abundance of microtubule crosslinking factor 1. *FEBS J.* 283: 3662-3671. (2016)

2016年

1. Ayesha AK, Hyodo T, Asano E, Sato N, Mansour MA, Ito S, Hamaguchi M, Senga T. UBE2S is associated with malignant characteristics of breast cancer cells. *Tumour Biol.* 37: 763-72.(2016)

●●● 競争的研究資金 ●●●

2015年度～2016年度

1. 挑戦的萌芽 アルギニンのメチル化と翻訳による新たな細胞分裂制御機構の解析(代表：千賀威)
2. 若手B 新規 Aurora 基質タンパク質による染色体分配メカニズムの解析(代表：稲見恵理)
3. 若手B 新規分裂制御因子LUZP1の細胞分裂期における機能解析(代表：兵頭寿典)
4. 基盤C 新規核小体タンパク質を手掛かりとした RNase MRPとその関連疾患の解析(代表：伊藤聡子)



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極性、細胞運動、細胞接着を制御している。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
特任助教 坪井大輔、黒田啓介、中牟田信一、中内さくら、船橋靖広、辻村啓太
ポストドクトラルフェロー 掛布真愛(研究機関研究員)、高野哲也(日本学術振興会特別研究員)、Md. Hasanuzzaman Shohag(研究機関研究員)、山橋幸恵(研究機関研究員)、松沢健司(研究員)、Chundi Xu(研究員)、渡辺崇(客員研究員)、濱口知成(客員研究員)、由良義充(客員研究員)、

松井利憲(客員研究員)
大学院生(博士課程) Md. Hasanuzzaman Shohag、由良義充、Zhang Xinjian、Zhuoran Liu
大学院生(修士課程) injian Zhang、Rijwan Uddin Ahammad、Anthony Ariza、Md. Imrul Hasan Chowdhury、Mengya Wu、You Hsin Lin、Md. Omar Faruk
研究補助員 金澤容子、小澤祥、三島紀子、鈴木由佳、久原千穂、田口美貴

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I. 情動・記憶の制御とリン酸化シグナル

ドーパミンは運動機能、意欲および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し、神経の興奮性を制御することは分かっていたが、その詳細なメカニズムや報酬関連行動に及ぼす影響について

は不明の部分も多く残されていた。我々の研究室では、独自に開発したリン酸化プロテオミクスの手法によりドーパミンD1受容体 (D1R) の下流に存在する100種類以上のPKAのリン酸化基質をマウス脳で同定した。得られた基質の中で低分子量GTPase Rap1の活性化因子であるRasgrp2に注目し、PKAの下流でRap1→MAPKシグナルがおそらくKチャンネルのリン酸化を介してD1R神経細胞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た(図1)。

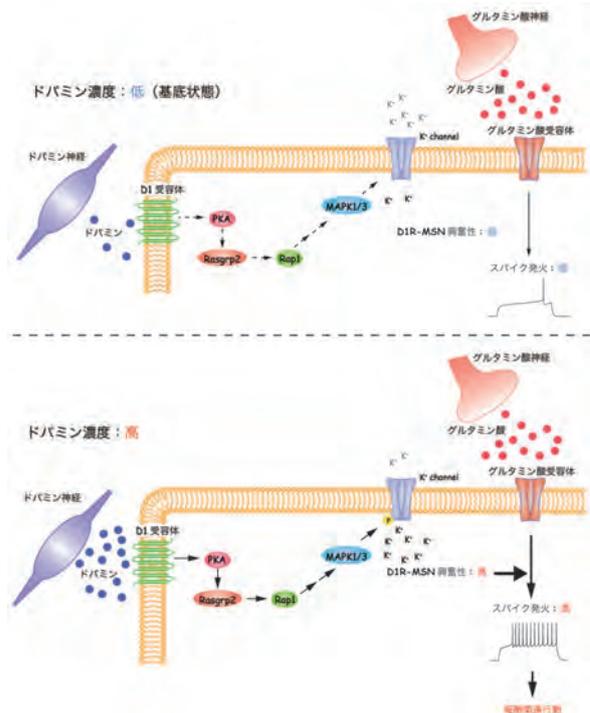


図1. ドーパミン→PKA→Rap1→MAPKシグナル経路による側坐核D1R発現中型有棘神経細胞の興奮性の調節

II. 細胞の極性構築の分子メカニズム

生体を構成する種々の細胞は特徴的な極性を獲得し、固有の生理機能を担っている。遊走する細胞、神経細胞や上皮細胞がその顕著な例である。前後軸、頂底極性、平面極性といった多細胞生物の組織を構築するために必須の「不均等さ」の形成・維持に関わる分子は多数同定されているものの、細胞の種類や機能の多様さから、そのメカニズムは多岐にわたり複数のシグナル経路が協調して働いていると考えられる。我々の研究室では、遊走細胞と神経細胞を中心に、極性形成・維持のメカニズムを研究してきた。

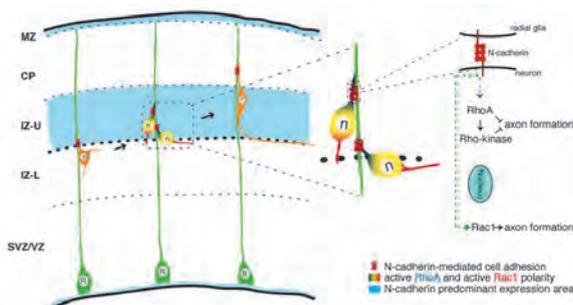


図2. 発生期大脳皮質神経と放射状グリア細胞相互作用による軸索規定モデル



微小管の配向や動態は細胞の極性に重要な役割を果たす。我々は成長する微小管先端に集積する蛋白質(+Tips)の1種で脊髄小脳失調症の原因遺伝子でもあるTau-tubulin kinase 2 (TTBK2)に注目し、TTBK2がKIF2Aをリン酸化してその機能を抑制することを見出した。KIF2Aは微小管脱重合活性を持つキネシンで、細胞分裂時の紡錘体形成や神経細胞形態に関与することが報告されている。HeLa細胞を用いてTTBK2の機能抑制を行った結果、微小管の動態が退縮傾向となり、細胞遊走が抑制された。また、小脳顆粒神経細胞においてもTTBK2の機能抑制によって細胞移動が障害された。HeLa細胞のTTBK2の機能抑制による表現型はKIF2Aも同時に機能抑制することにより低減されたことから、TTBI2はKIF2A活性を抑制し、両者のバランスが微小管の動態を調節し、細胞遊走に重要であることが示された。

神経細胞は分化の過程で、通常一本の軸索と複数の樹状突起を形成し、樹状突起から信号を入力して軸索から信号を出力するという極性を獲得する。我々は、大脳皮質神経細胞と放射状グリア細胞を共培養したところ、神経細胞はグリア細胞と接触した逆側から軸索を伸長することを見出した。神経細胞とグリア細胞の接着部位にはN-カドヘリンが蓄積し、活性型RhoAが接着側に、活性型Rac1が接着と逆側の突起に偏って局在していた。N-カドヘリンの機能抑制やRho-Rhoキナーゼ経路の阻害によって、グリア細胞と逆側への軸索伸長や、軸索分化が抑制された。このことから、N-カドヘリンを介した神経-グリア相互作用によって神経細胞内の異なる領域でRhoA、Rac1が活性化され、軸索形成とその方向性が決定されることが示された(図2)。

●●● 主な発表論文 ●●●

2015年

1. Tsuboi, D., Kuroda, K., Tanaka, M., Namba, T., Iizuka, Y., Taya, S., Shinoda, T., Hikita, T., Muraoka, S., Iizuka, M., Nimura, A., Mizoguchi, A., Shiina, N., Sokabe, M., Okano, H., Mikoshiba, K., and Kaibuchi, K. Disrupted-in-schizophrenia 1 regulates transport of ITPR1 mRNA for synaptic plasticity. *Nat Neurosci* 18: 698-707 (2015)
2. Namba, T., Funahashi, Y., Nakamuta, S., Xu, C., Takano, T., and Kaibuchi, K. Extracellular and Intracellular Signaling for Neuronal Polarity. *Physiol Rev* 95: 995-1024 (2015)
3. Takano, T., Xu, C., Funahashi, Y., Namba, T., and Kaibuchi, K. Neuronal polarization. *Development* 142: 2088-2093 (2015)
4. Watanabe, T., Kakeno, M., Matsui, T., Sugiyama, I., Arimura, N., Matsuzawa, K., Shirahige, A., Ishidate, F., Nishioka, T., Taya, S., Hoshino, M., and Kaibuchi, K. TTBK2 with EB1/3 regulates microtubule dynamics in migrating cells through KIF2A phosphorylation. *J Cell Biol* 210: 737-751 (2015)
5. Amano, M., Hamaguchi, T., Shohag, M. H., Kozawa, K., Kato, K., Zhang, X., Yura, Y., Matsuura, Y., Kataoka, C., Nishioka, T., and Kaibuchi, K. Kinase-interacting substrate screening is a novel method to identify kinase substrates. *J Cell Biol* 209: 895-912 (2015)
6. Matsui, T., Watanabe, T., Matsuzawa, K., Kakeno, M., Okumura, N., Sugiyama, I., Itoh, N., and Kaibuchi, K. PAR3 and aPKC regulate Golgi organization through CLASP2 phosphorylation to generate cell polarity. *Mol Biol Cell* 26: 751-761 (2015)
7. Xu, C., Funahashi, Y., Watanabe, T., Takano, T.,

Nakamuta, S., Namba, T., and Kaibuchi, K. Radial Glial Cell-Neuron Interaction Directs Axon Formation at the Opposite Side of the Neuron from the Contact Site. *J Neurosci* 35: 14517-14532 (2015)

8. Nishioka, T., Shohag, M. H., Amano, M., and Kaibuchi, K. Developing novel methods to search for substrates of protein kinases such as Rho-kinase. *Biochim Biophys Acta* 1854: 1663-1666 (2015)

2016年

1. Nagai, T., Nakamuta, S., Kuroda, K., Nakauchi, S., Nishioka, T., Takano, T., Zhang, X., Tsuboi, D., Funahashi, Y., Nakano, T., Yoshimoto, J., Kobayashi, K., Uchigashima, M., Watanabe, M., Miura, M., Nishi, A., Kobayashi, K., Yamada, K., Amano, M., and Kaibuchi, K. Phosphoproteomics of the Dopamine Pathway Enables Discovery of Rap1 Activation as a Reward Signal In Vivo. *Neuron* 89: 550-565 (2016)
2. Matsuzawa, K., Akita, H., Watanabe, T., Kakeno, M., Matsui, T., Wang, S., and Kaibuchi, K. PAR3-aPKC regulates Tiam1 by modulating suppressive internal interactions. *Mol Biol Cell* 27: 1511-1523 (2016)
3. Amano, M., Nishioka, T., Yura, Y., and Kaibuchi, K. Identification of Protein Kinase Substrates by the Kinase-Interacting Substrate Screening (KISS) Approach. *Curr Protoc Cell Biol* 72: 14 16 11-14 16 12 (2016)
4. Kobayashi, K., Nakano, S., Amano, M., Tsuboi, D., Nishioka, T., Ikeda, S., Yokoyama, G., Kaibuchi, K., and Mori, I. Single-Cell Memory Regulates a Neural Circuit for Sensory Behavior. *Cell Rep* 14: 11-21 (2016)

●●● 競争的研究資金 ●●●

2015年度～2016年度

1. 文部科学省 新学術領域研究「包括型脳科学研究推進支援ネットワーク」神経細胞プロテオミクス(研究分担者: 貝淵弘三)
2. 文部科学省 脳科学研究戦略推進プログラム課題 G 情動の制御機構を解明するための神経情報基盤の構築(研究代表者: 貝淵弘三)
3. 文部科学省 新学術領域研究「シリア・中心体系による生体情報フローの制御」シリア・中心体系と細胞極性制御の分子基盤(研究代表者: 貝淵弘三)
4. 文部科学省 新学術領域「マイクロロエンドフェノタイプによる精神病態学の創出」精神疾患発症脆弱

弱性分子のシグナルネットワーク(研究代表者: 貝淵弘三)

5. 日本学術振興会 基盤研究(A) 細胞の極性を制御するリン酸化シグナルの解明(研究代表者: 貝淵弘三)
6. 日本学術振興会 戦略的国際科学技術協力推進事業 統合失調症における神経発達障害の分子基盤解明(研究代表者: 貝淵弘三)
7. 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 精神疾患に関わる稀な遺伝子変異の脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト(研究分担者: 貝淵弘三)

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 スプライシングを中心とした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) 分子状水素の酸化ストレス病態を中心とする多彩な疾患に対する効果とその分子作用機構解明の研究を行っている。さらに、マイクロアレイ解析、次世代シーケンサ解析、RNA スプライシング解析のための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
助教 伊藤(笹谷)美佳子
特任助教 武田淳一
高等研究院 特任講師 大河原美静
研究機関研究員 Nazim Mohammad
助教 三島健一(整形外科)、松下雅樹(整形外科)、
中田智彦(小児科)
医員 村松友佳子(小児科)、飛田哲朗(整形外科)、
八木秀樹(整形外科)
大学院(博士課程) 陳桂英(Chen Gui Ying)、林莹妮(Lin Yingni)、李 晋(Li Jin)、山下喜洋、Khalid Bin Ahsan、黄 轡(Huang Kun)、長谷川幸(整形外科)、
北村暁子(整形外科)、竹内智哉(小児科)、田中智史(整

形外科)、赤根真央(手の外科)、能登公俊(手の外科)、
濱田俊介(整形外科)、小池 宏(整形外科)、宮本健太郎(整形外科)、笠井健広(整形外科)、岸本烈純(整形外科)、
大田恭太郎(整形外科)、神原俊輔(整形外科)、長田侃(整形外科)、西梅 剛(整形外科)、大倉俊昭(整形外科)、
大澤郁介(整形外科)、草野大樹(整形外科)、川村佑介(整形外科)
大学院(修士課程) 長谷川聖、鈴木 杏、
Paniz Farshadyeganeh、大島沙紀、峯村采花
客員研究者 濱口知成、伊藤雅史(東京都健康長寿医療センター研究所・老化機構研究チーム)、角田 誠(東京大学大学院薬学系研究科生体分析化学)
技術補佐員 板野恵子、児玉晴美、宮崎あゆ美

●●● 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(図1)。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複数の新たな神経筋接合部構築分子の同定を行っている。

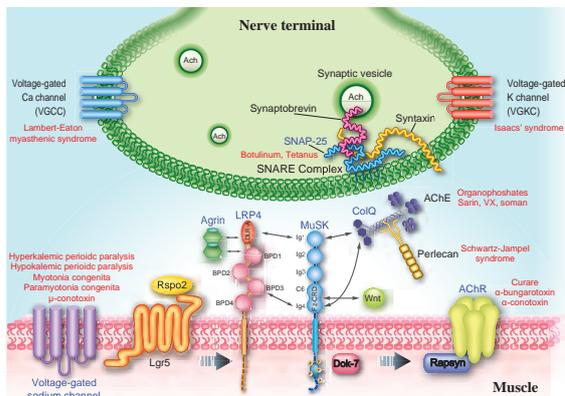


図1. 当研究室の研究対象の神経筋接合部構成分子
重症筋無力症ではAChR, MuSK, LRP4, agrinに対する抗体が作られる(図示せず)。先天性筋無力症候群の原因欠損分子を青字で示す。

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

ヒトは遺伝子数を増やすことなく時空間的に精緻に

制御された選択的スプライシングの多様性を獲得することにより進化してきた。その破綻が各種疾患を惹起する。我々は、正常と病態におけるsplicing cis-elementsとtrans-factorsの同定・機能解析を行うとともに、RNA結合タンパクの機能をオミクス解析手法の統合により解明を行ってきた(図2)。

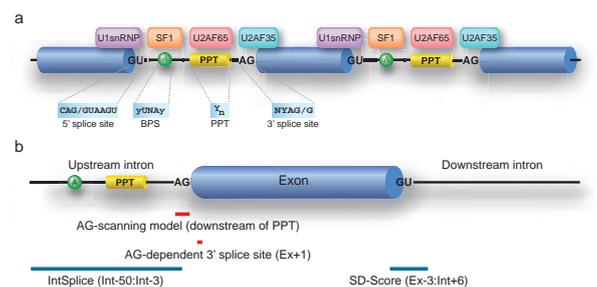


図2. 選択的スプライシング

a. 必須のスプライシング因子とトランス因子。b. 当研究室が解明してきたスプライシングのルール(赤線)とスプライシング異常解析ツール(青線)。

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、基礎研究成果の迅速な臨床応用が可能である。ドラッグリポジショニング戦略により、11種類の病態における有効な薬剤の道程を行うとともに、一部の薬剤に対しては薬理分子作用機構を明らかにしてきた。



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 -synuclein 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 -synuclein 異常蓄積に関与している可能性があり、腸内細菌のショットガンメタゲノム解析・メタボローム解析、ならびに無菌パーキンソン病モデルマウスを用いた検証を行っている。

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。我々は水素の標的候補分子を同定し結晶構造解析ならびにシグナル分子解析により水素の分子作用機構の全容の解明を試みている。

●●● 主な発表論文 ●●●

2015年

1. Funayama M, Ohe K, Amo T, Furuya N, Yamaguchi J, Saiki S, Li Y, Ogaki K, Ando M, Yoshino H, Tomiyama H, Nishioka K, Hasegawa K, Saiki H, Satake W, Mogushi K, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Toda T, Mizuno Y, Uchiyama Y, Ohno K, Hattori N, CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. *Lancet Neurol*, 14: 274-282 (2015).
2. Masuda A, Takeda J, Okuno T, Okamoto T, Ohkawara B, Ito M, Ishigaki S, Sobue G, Ohno K. Position-specific binding of FUS to nascent RNA regulates mRNA length. *Genes Dev*, 29: 1045-1057 (2015).
3. Selcen D, Ohkawara B, Shen XM, McEvoy K, Ohno K, Engel AG. Impaired Synaptic Development, Maintenance, and Neuromuscular Transmission in LRP4-Related Myasthenia. *JAMA Neurol*, 72: 889-896 (2015).
4. Udagawa T, Fujioka Y, Tanaka M, Honda D, Yokoi S, Riku Y, Ibi D, Nagai T, Yamada K, Watanabe H, Katsuno M, Inada T, Ohno K, Sokabe M, Okado H, Ishigaki S, Sobue G. FUS regulates AMPA receptor function and FTL/ALS-associated behaviour via GluA1 mRNA stabilization. *Nat Commun*, 6: 7098 (2015).
5. Rahman MA, Azuma Y, Nasrin F, Takeda J, Nazim M, Ahsan KB, Masuda A, Engel AG, Ohno K. SRSF1 and hnRNP H antagonistically regulate splicing of COLQ exon 16 in a congenital myasthenic syndrome. *Sci Rep*, 5: 13208 (2015).
6. Otsuka K, Ito M, Ohkawara B, Masuda A, Kawakami Y, Sahashi K, Nishida H, Mabuchi N, Takano A, Engel AG, Ohno K. Collagen Q and anti-

MuSK autoantibody competitively suppress agrin/LRP4/MuSK signaling. *Sci Rep*, 5: 13928 (2015).

2016年

1. Chen G, Masuda A, Konishi H, Ohkawara B, Ito M, Kinoshita M, Kiyama H, Matsuura T, Ohno K, Phenylbutazone induces expression of MBNL1 and suppresses formation of MBNL1-CUG RNA foci in a mouse model of myotonic dystrophy. *Sci Rep*, 6: 25317 (2016).
2. Nakashima H*, Ohkawara B*, Ishigaki S, Fukudome T, Ito K, Tsushima M, Konishi H, Okuno T, Yoshimura T, Ito M, Masuda A, Sobue G, Kiyama H, Ishiguro N, Ohno K, R-spondin 2 promotes acetylcholine receptor clustering at the neuromuscular junction via Lgr5. *Sci Rep*, 6: 28512 (2016). *Equal contribution.
3. Bruun GH, Doktor TK, Borch J-J, Masuda A, Krainer AR, Ohno K, Andresen BS, Global identification of hnRNP A1 binding sites for SSO-based splicing modulation. *BMC Biol*, 14: 54 (2016).
4. Lin Y, Ohkawara B, Ito M, Misawa N, Miyamoto K, Takegami Y, Masuda A, Toyokuni S, Ohno K, Molecular hydrogen suppresses activated Wnt/beta-catenin signaling. *Sci Rep*, 6: 31986 (2016).
5. Nazim M, Masuda A, Rahman MA, Nasrin F, Takeda J, Ohe K, Ohkawara B, Ito M, Ohno K, Competitive regulation of alternative splicing and alternative polyadenylation by hnRNP H and CstF64 determines acetylcholinesterase isoforms. *Nucleic Acids Res*, 45: 1455-1468 (2016).
6. Masuda A, Takeda J, Ohno K, FUS-mediated regulation of alternative RNA processing in neurons: insights from global transcriptome analysis. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 7: 330-340 (2016). (Review)

●●● 競争的研究資金 ●●●

2015年度～2016年度

1. 日本医療研究開発機構厚生労働科学研究委託業務（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（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の病態解明と治療法開発研究（研究代表者：大野欽司）
2. 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先天性筋無力症候群の分子病態研究（研究代表者：大野欽司）
3. 日本医療研究開発機構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）
4. 日本医療研究開発機構厚生労働科学研究委託業務（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（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）

分子病理学分野

Division of Molecular Pathology

分子病理学分野では、特定の遺伝子に注目して発生工学・分子生物学・生化学などの多方面のアプローチによる総合的な研究を行っている。現在テーマとしている主要な遺伝子は、アクチン結合タンパクである Girdin およびそのファミリー分子、TGF β 制御因子である CD109、癌関連線維芽細胞の新規マーカーである Meflin などであり、遺伝子改変マウスを利用して個体レベルでの機能解析を行うと共に、癌・神経変性疾患などの疾患モデルの実験系を積極的に利用して、診断・治療への応用を目指した研究を進めている。

●●● 構 成 員 ●●●

教 授 高橋雅英

准 教 授 浅井直也

特任講師 浅井真人

助教／特任助教 三井伸二、翁 良

研 究 員 高岸麻紀

大学院生 アラ・ホスネ、韓一菴、白木之浩、シャニア・アブドレイム、王曉澤、小林大貴、滝 哲郎、佐藤俊之、江崎寛季節、水谷泰之(消化器内科)、陸 大輔(外科第一)、砂川真輝(外科第一)、原 昭壽(循環器内科)、露木悠太(病理部)、宮井雄基(化学療法部)、中道瑛司(口腔外科)

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I. 癌関連線維芽細胞における Akt-Girdin シグナルの役割

我々の研究室では、セリン/スレオニンキナーゼ Akt によりリン酸化される新規アクチン結合タンパク Girdin を同定した。これまでの研究により、各種の癌細胞には Girdin が発現しており、癌細胞の浸潤・転移に機能していることは分かっていたが、同じく Girdin が発現している癌関連線維芽細胞や血管内皮細胞における Girdin の役割は不明であった。今回、Girdin の機能制御に重要な Akt リン酸化部位に変異を導入したマウスの皮下に癌細胞を移植する実験を行い、腫瘍微小環境における Girdin の役割を検討した。Girdin 変異マウスでは野生型マウスと比較して腫瘍の増大が抑制され、腫瘍に含まれる癌関連線維芽細胞の数が少なかった。一方、腫瘍血管の発達に差がなかった。従って、血管内皮細胞ではなく癌関連線維芽細胞内における Akt シグナルが腫瘍の進展に寄与していると考えられた(図1)。

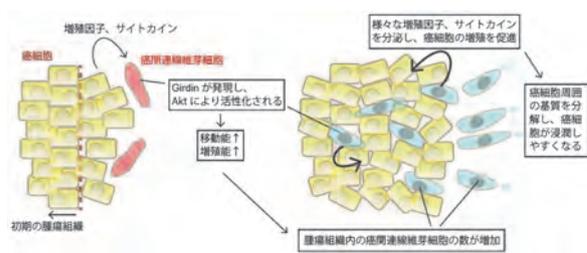


図1. 癌関連線維芽細胞が腫瘍の進展に及ぼす役割

II. 間葉系マーカーとしての Meflin の同定と機能解析

我々は培養時の細胞密度で発現が変化する遺伝子をスクリーニングする過程で、leucine-rich repeat and immunoglobulin (LIG) family である ISLR 遺伝子を見出した。発現パターンを調べたところ、骨髄や各臓器の血管周囲の細胞といった間葉系幹細胞の局在部位と一致していたことから、この遺伝子を Meflin (mesenchymal stromal cell- and fibroblast-expressing Linx paralogue) と命名した。培養細胞において、Meflin の発現は未分化な間葉系幹細胞で高く、骨・軟骨・脂肪へ分化により発現は低下した。また、間葉系幹細胞に Meflin を過剰発現させると骨・軟骨への分化が抑制された。Meflin ノックアウトマウスでは骨伸長の促進や骨芽細胞数の増加など、間葉系幹細胞から骨への分化の異常な促進が観察された。従って、Meflin は間葉系幹細胞を未分化な状態に保つ機能があると考えられた。Meflin は間葉系幹

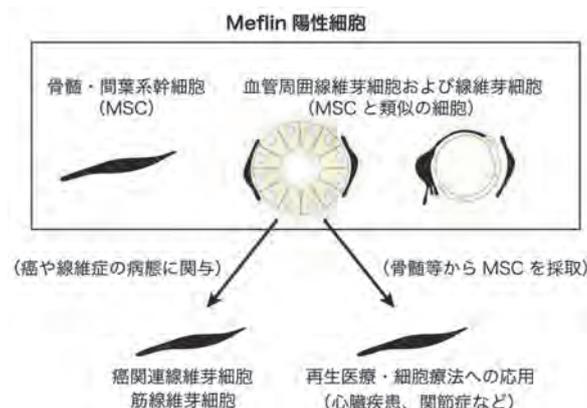


図2. 間葉系幹細胞である Meflin 陽性細胞の応用



細胞の新規マーカー分子であり、既知のマーカー分子よりも特異性が高い。今後、未分化な間葉系幹細胞の効率的な採取、同細胞が関与する様々な疾患

(癌、線維症など)の病態の解明、あるいは同細胞を用いた再生医療や細胞治療法への応用が期待される(図2)。

●●● 主な発表論文 ●●●

2015年

1. Yamamura, Y., Asai, N., Enomoto, A., Kato, T., Mii, S., Kondo, Y., Ushida, K., Niimi, K., Tsunoda, N., Nagino, M., Ichihara, S., Furukawa, K., Maeda, K., Murohara, T. and Takahashi, M., Akt-Girdin signaling in cancer-associated fibroblasts contributes to tumor progression., *Cancer Res.* 75: 813-823, 2015
2. Omori, K., Asai, M., Kuga, D., Ushida, K., Izuchi, T., Mii, S., Enomoto, A., Asai, N., Nagino, M. and Takahashi, M., Girdin is phosphorylated on tyrosine 1798 when associated with structures required for migration., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 458: 934-940, 2015
3. Zhang, J-M., Murakumo, Y., Hagiwara, S., Jiang, P., Mii, S., Kalyoncu, E., Saito, S., Suzuki, C., Sakurai, Y., Numata, Y., Yamamoto, T. and Takahashi, M., CD109 attenuates TGF- β 1 signaling and enhances EGF signaling in SK-MG-1 human glioblastoma cells., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 459: 252-258, 2015
4. Muramatsu, A., Enomoto, A., Kato, T., Weng, L., Kuroda, K., Asai, N., Asai, M., Mii, S. and Takahashi, M., Potential involvement of kinesin-1 in the regulation of subcellular localization of Girdin., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 463: 999-1005, 2015

2016年

1. Ara, H., Takagishi, M., Enomoto, A., Asai, M., Ushida, K., Asai, N., Shimoyama, Y., Kaibuchi, K., Kodera, Y. and Takahashi, M., Role for Daple in non-canonical Wnt signaling during gastric cancer

- invasion and metastasis., *Cancer Sci.* 107: 133-139, 2016
2. Sakakura, H., Mii, S., Hagiwara, S., Kato, T., Yamamoto, N., Hibi, H., Takahashi, M. and Murakumo, Y., CD109 is a component of exosome secreted from cultured cells., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 469: 816-822, 2016
3. Nahorski, M.S, Asai, M., Wakeling, E., Parker, A., Asai, N., Canham, N., Holder, S.E., Chen, Y.C., Dyer, J., Brady, A.F., Takahashi, M. and Woods, C.G., CCDC88A mutations cause PEHO-like syndrome in humans and mouse., *Brain* 139: 1036-1044, 2016
4. Maeda, K., Enomoto, A., Hara, A., Asai, N., Kobayashi, T., Horinouchi, A., Maruyama, S., Ishikawa, Y., Nishiyama, T., Kiyoi, H., Kato, T., Ando, K., Weng, L., Mii, S., Asai, M., Mizutani, Y., Watanabe, O., Hirooka, Y., Goto, H. and Takahashi, M., Identification of Meflin as a potential marker for mesenchymal stromal cells., *Sci. Rep.* 6: 22288, 2016
5. Sunagawa M, Mii S, Enomoto A, Kato T, Murakumo Y, Shiraki Y, Asai N, Asai M, Nagino M, Takahashi M., Suppression of skin tumorigenesis in CD109-deficient mice., *Oncotarget.* 13; 7 (50) : 82836-82850, 2016
6. Nogimori K, Hori T, Kawaguchi K, Fukui T, Mii S, Nakada H, Matsumoto Y, Yamauchi Y, Takahashi M, Furukawa K, Tetsuya O, Yokoi K, Hasegawa Y, Furukawa K., Increased expression levels of ppGalNAc-T13 in lung cancers: Significance in the prognostic diagnosis., *Int J Oncol.* 49 (4) : 1369-76, 2016

●●● 競争的研究資金 ●●●

2015年度～2016年度

1. 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(S)、Girdinファミリー分子の機能と精神神経疾患・がんの病態形成における役割、(研究代表者:高橋雅英)
2. 日本学術振興会 科学研究費助成事業 挑戦的萌芽研究、がん細胞の集団的移動と多様性を確立する分子機構の解明、(研究代表者:高橋雅英)
3. AMED 次世代がん医療創生研究事業、TGF- β シグナル制御因子CD109を標的とした抗体治療薬の開発研究、(研究代表者:高橋雅英)
4. 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(C)、神経前駆細胞・がん細胞の血管に沿った移動におけるアクチン結合蛋白ガーデインの役割、(研究代表者:浅井直也)
5. 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(C)、

- 新規単遺伝子変異マウスモデルを用いた内側型側頭葉てんかんの病態解析、(研究代表者:浅井真人)
6. 日本学術振興会科学研究費補助金 若手研究(B)、細胞融合の制御機構と腫瘍性多核巨細胞の形成メカニズムの解明、(研究代表者:三井伸二)
7. 日本学術振興会科学研究費補助金 若手研究(B)、乾癬モデルマウスを用いた慢性炎症と皮膚発癌の連関解明、(研究代表者:三井伸二)
8. 日本学術振興会科学研究費補助金 若手研究(B)、胃がんの進行過程におけるWntシグナル活性の制御、(研究代表者:高岸麻紀)
9. 日本学術振興会科学研究費補助金 若手研究(B)、Study on the mechanism of Girdin-mediated amino acid signaling and regulation of mTORC1 activity in cancer cells、(研究代表者:翁良)

機能分子制御学分野

Division of Molecular Biochemistry

私達は、癌および神経変性症をおもな対象にして、それらの発症と病態の進展に関わる分子の同定と作用機構、ならびに得られた知見を基にした難治疾患の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タンパク質や脂質に結合する糖鎖の構造と役割に焦点をおいて、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、それらの作用メカニズムの解明をめざして、分子間相互作用の解析やイメージング解析を行っています。癌研究においては、とくに発癌初期の糖鎖発現等の変異の検出や、マウスモデルを用いた癌転移関連分子の同定と作用機構を、脳神経系においては、その恒常性と健全性の維持に働く糖鎖超分子の生理機能を、おもに糖鎖欠損マウスを樹立して解析しています。

●●● 構 成 員 ●●●

教 授 岡島徹也
講 師 山内祥生
助 教 田嶋優子 (2016年～)
特任助教 大海雄介 (~2015年)
研 究 員 小川光貴 (2016年～: 特別研究員 [PD])

研究機関研究員 橋本 登
大学院生 野木森健一、金子 慶、山口世堯、山下友加、北村勝誠、BHUIYAN ROBIUL HASAN、澤口翔伍、高野舞子、Alam Sayed Mohammad Didarul、張 璞、江崎寛季、平泉光佑

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I. 癌関連糖鎖の悪性形質制御機能と治療応用 (図1)
マウスのグリオーマ誘発モデルを用いて、ターゲット分子の周辺分子を特異的に標識するEMARS (Enzyme-mediated activation of radical sources) 反応を用い、酸性糖脂質GD3の周辺分子の標識及び質量分析による被ラベル化タンパク質の同定を行い、GD3関連膜分子の解析を進めた。その中で、GD3発現グリオーマ細胞の脂質ラフトに特異的に認められたPDGFR α の機能に関して、詳細な解析を行い、GD3とPDGFR α の直接的な結合が確認されるとともに、GD3発現グリオーマ細胞において、細胞増殖能、浸潤能の亢進が認められた。さらに、ラメリポディアにおいて、GD3とPDGFR α 、そして、活性化Yesが共局在し、YesはPDGFR α と相互作用した。以上より、GD3・Yes・PDGFR α の3者複合体に基づくグリオーマの悪性形質の発現機構が明らかになった。

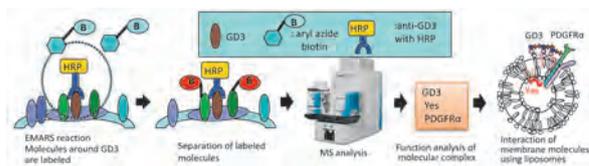


図1. グリオーマにおける酸性糖脂質GD3関連分子の探索

II. 癌細胞の免疫監視機構からの逃避機構 (図2)

ナチュラルキラー細胞に発現するSiglec-7は、癌細胞など結合相手の細胞膜上に発現するシアル酸含有リガンド糖鎖に結合すると、抑制性シグナルを細胞内に伝達し、非自己として認識した癌細胞に対する細胞傷害

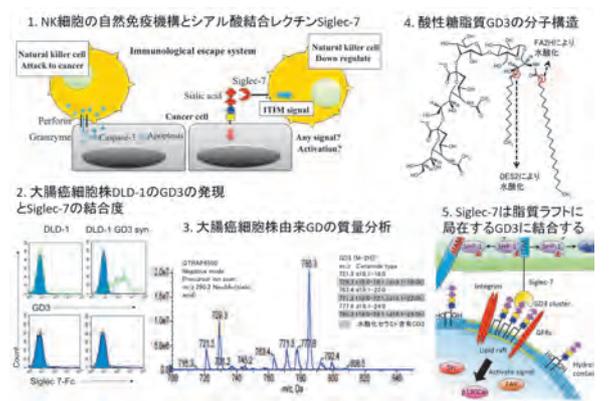


図2. Siglec-7の結合特異性におけるガングリオシドGD3の分子種解析

活性が抑制される。これまで酸性糖脂質GD3が有するシアル酸がSiglec-7のリガンドであると報告されていたが、GD3の脂質側の水酸化の有無が、Siglec-7に対する結合特異性を制御することを見出した。

III. Notch受容体のO-GlcNAc修飾の役割

Notch受容体などの膜タンパク質の細胞外ドメインにO-GlcNAc修飾を行う、新規のO-GlcNAc転移酵素EOGTの生理機能と疾患との関連性について研究を進展させた。EOGTは、頭皮・頭蓋骨の欠損と四肢末端の横断型欠損を主徴とするAdams-Oliver症候群の原因遺伝子として報告されたが、生物学的な分子機能は不明であった。Adams-Oliver症候群で報告されたEOGTの遺伝子変異を導入したところ、Notch1のO-GlcNAc修飾レベルがほぼ消失した。また、EOGT



を介したNotch受容体のEGFリピートのO-GlcNAc修飾により、Delta-like 4 (DLL4) を介したNotch1の活性化が促進されることを明らかにした。これらの結果

より、DLLリガンドを介したNotchシグナルの異常が、Adams-Oliver症候群の原因となる可能性が示唆された。

●●● 主な発表論文 ●●●

2015年

1. Yamauchi Y, Iwamoto N, Rogers MA, Abe-Dohmae S, Fujimoto T, Chang CCY, Ishigami M, Kishimoto T, Kobayashi T, Ueda K, Furukawa K, Chang TY, Yokoyama S. Deficiency in the Lipid Exporter ABCA1 Impairs Retrograde Sterol Movement and Disrupts Sterol Sensing at the Endoplasmic Reticulum *J Biol Chem* 290: 23464-23477, 2015.
2. Yamauchi Y, Yokoyama S, Chang TY. ABCA1-dependent sterol release: sterol molecule specificity and potential membrane domain for HDL biogenesis *J Lipid Res* 57: 77-88, 2015.
3. Furukawa K, Ohmi Y, Kondo Y, Ohkawa Y, Tajima O, Furukawa K. Regulatory Function of Glycosphingolipids in the Inflammation and Degeneration. *Arc Biochem Biophys* 571: 58-65, 2015
4. Ji S, Ohkawa Y, Tokizane K, Ohmi Y, Banno R, Furukawa K, Kiyama H, Furukawa K. b-series gangliosides crucially regulate leptin secretion in adipose tissues *Biochem Biophys Res Commun* 459: 189-195, 2015.
5. Ohkawa Y, Momota H, Kato A, Hashimoto N, Tsuda Y, Kotani N, Honke K, Suzumura A, Furukawa K, Ohmi Y, Natsume A, Wakabayashi T, Furukawa K. Ganglioside GD3 Enhances Invasiveness of Gliomas by Forming a Complex with Platelet-derived Growth Factor Receptor α and Yes Kinase. *J Biol Chem* 290: 16043-16058, 2015.
6. Ogawa M, Sawaguchi S, Kamemura K, Okajima T. Intracellular and extracellular O-linked N-acetylglucosamine in the nervous system. *Exp Neurol* 274:166-174, 2015.
7. Ogawa M, Sawaguchi S, Furukawa K, Okajima T. N-acetylglucosamine modification in the lumen of the endoplasmic reticulum. *Biochim Biophys Acta* 1850: 1319-1324, 2015.

2016年

1. Ohmi Y, Ise W, Harazono A, Takakura D, Fukuyama H, Baba Y, Narazaki M, Shoda H, Takahashi N, Ohkawa Y, Ji S, Sugiyama F, Fujio K, Kumanogoh A, Yamamoto K, Kawasaki N, Kurosaki T, Takahashi Y, Furukawa K. Sialylation converts

arthritogenic IgG into inhibitors of collagen-induced arthritis. *Nat Commun* 7: 11205, 2016.

2. Komura N, Suzuki KG, Ando H, Konishi M, Koikeda M, Imamura A, Chadda R, Fujiwara TK, Tsuboi H, Sheng R, Cho W, Furukawa K, Furukawa K, Yamauchi Y, Ishida H, Kusumi A, Kiso M. Raft-based interactions of gangliosides with a GPI-anchored receptor *Nat Chem Biol* 12: 402-410, 2016.
3. Bhuiyan RH, Kondo Y, Yamaguchi T, Tokuda N, Ohkawa Y, Hashimoto N, Ohmi Y, Yamauchi Y, Furukawa K, Okajima T, Furukawa K. Expression analysis of 0-series gangliosides in human cancer cell lines with monoclonal antibodies generated using knockout mice of ganglioside synthase genes. *Glycobiology* 26: 984-998, 2016.
4. Nogimori K, Hori T, Kawaguchi K, Fukui T, Mii S, Nakada H, Matsumoto Y, Yamauchi Y, Takahashi M, Furukawa K, Tetsuya O, Yokoi K, Hasegawa Y, Furukawa K. Increased expression levels of ppGalNAc-T13 in lung cancers: Significance in the prognostic diagnosis *Int J Oncol* 49: 1369-1376, 2016.
5. Yamaguchi T, Yamauchi Y, Furukawa K, Ohmi Y, Ohkawa Y, Zhang Q, Okajima T, Furukawa K. Expression of B4GALNT1, an essential glycosyltransferase for the synthesis of complex gangliosides, suppresses BACE1 degradation and modulates APP processing. *Sci Rep* 6: 34505, 2016.
6. Kaneko K, Ohkawa Y, Hashimoto N, Ohmi Y, Kotani N, Honke K, Ogawa M, Okajima T, Furukawa K, Furukawa K. Neogenin, Defined as a GD3-associated Molecule by Enzyme-mediated Activation of Radical Sources, Confers Malignant Properties via Intracytoplasmic Domain in Melanoma Cells. *J Biol Chem* 291: 6630-43, 2016.
7. Ando R, Tokuda N, Yamamoto T, Ikeda K, Hashimoto N, Taguchi R, Fan X, Furukawa K, Niimura Y, Suzuki A, Goto M, Furukawa K. Immunization of A4galt-deficient mice with glycosphingolipids from renal cell cancers resulted in the generation of anti-sulfoglycolipid monoclonal antibodies. *Glycoconj J*. 33: 169-80, 2016.

●●● 競争的研究資金 ●●●

2015年度～2016年度

1. 新学術領域研究 小胞体GlcNAc修飾の神経組織での役割(代表者: 岡島徹也)
2. 基盤研究(B) 細胞外O-GlcNAc修飾のNotchシグナルと血管形成における役割(代表者: 岡島徹也)
3. 基盤研究(C) 細胞膜ドメイン機能を制御するシグナル及び代謝基盤の解明(代表者: 山内祥生)
4. 基盤研究(C) 脂質輸送-脂質代謝連関による膜ドメイン機能の制御機構とその腫瘍生物学的意義の解明(代表者: 山内祥生)
5. 基盤研究(C) 関節リウマチの自己抗体上の糖鎖改変による機能制御と新規治療戦略(代表者: 大海雄介)
6. 若手研究(B) 関節リウマチにおけるIgGシアル酸の意義と新規治療戦略(代表者: 大海雄介)

7. 若手研究(B) Siglec-7と認識糖鎖の結合による癌の悪性形質増強と免疫監視逃避機構の解析(代表者: 橋本登)
8. 若手研究(B) 異なる2種類の先天性疾患で発見されたNotch1変異体の分子機能異常の解析(代表者: 小川光貴)
9. 挑戦的萌芽研究 モデル生物を活用した先天性脳疾患関連オーファン糖転移酵素の機能解明(代表者: 岡島徹也)
10. 挑戦的萌芽研究 Notchシグナルとヘキソサミン経路を介した血液脳関門の制御(代表者: 岡島徹也)
11. 挑戦的萌芽研究 ゴルジ装置から細胞膜へのGPIアンカー型タンパク質の輸送に働く因子の網羅的解析(代表者: 田島優子)

疾患モデル解析学分野

Division of Disease Models

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います。この結果麻痺などの重篤な後遺症が残ることになります。疾患モデル解析学分野では、軸索再生を不可能にしている軸索再生阻害因子およびその神経細胞受容体の作動機構、またこれら分子の惹起する細胞内シグナリングを生化学的に解明することにより、脊髄損傷など、神経損傷疾患の克服を目指しています。

●●● 構 成 員 ●●●

助 教 坂元一真
大学院生 龔 圓昊

学部学生 杉江享啓
研究補助員 上山 陽子

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

私たちの中枢神経系には1000億を超える神経細胞が存在し、それぞれが平均して約1万個のシナプスを作り複雑な神経回路を形成しています。この極めて複雑な神経ネットワークの電線にあたるものが神経細胞の軸索であり、長いものでは約1mにも及びます。しかしながら軸索は極めて脆く、外傷などにより容易に切断され神経回路が断絶してしまいます。この過程には、軸索再生阻害因子とよばれる分子群が関与し、特にコンドロイチン硫酸 (CS) と呼ばれる糖鎖は直接のリガンドとして、神経細胞上の受容体PTPR σ を活性化し、軸索先端部にDystrophic endballという変性構造を誘導して中枢神経損傷後の軸索再生を強力に阻害する。一方、ヘパラン硫酸 (HS) と呼ばれる糖鎖はCSと非常に似た構造であるものの、受容体PTPR σ を不活性化し軸索伸長を促進します。しかしながらCSおよびHSのPTPR σ における action mechanism の違いは最近まで不明でした。

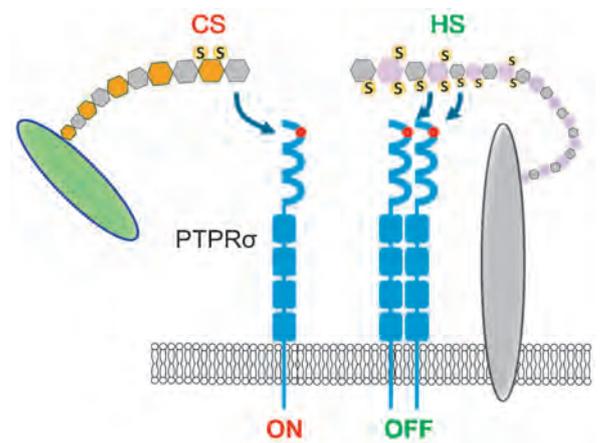


図1. 糖鎖リガンドによるPTPR σ 変換機構

I. 軸索再生阻害因子作動機構の解明

本研究分野では、国内外の研究グループとの共同研究により、CSおよびHSの糖鎖ライブラリーを合成し、それぞれのPTPR σ との結合ドメインを生化学的・生物学的に決定することに成功しました。さらにこの網羅的な解析から、両糖鎖における結合ドメインの出現頻度がPTPR σ のクラスタリングと酵素活性を制御するモデルを確立しました(図1)。

II. Dystrophic endball形成機構の解明

上述のようにCSはPTPR σ を介して成長円錐を異常構造へと変性させる。本変性構造は100年近く前に神経解剖学者CajalによってDystrophic endball (Retraction bulb)として記述されていたものの、その成立機構はやはり不明でした。本研究分野では、

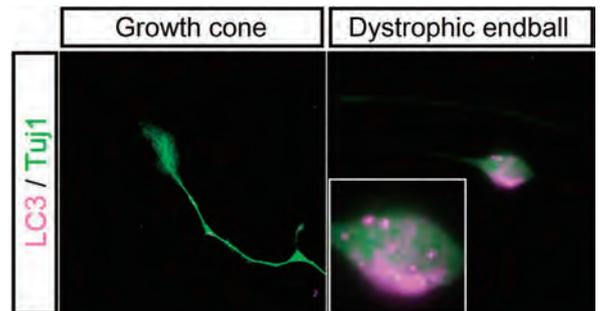


図2. Dystrophic endballにおけるオートファゴソームの蓄積

Dystrophic endball内にオートファゴソームが蓄積していること、さらにこれはオートファジー・フラックスが阻害されていることを明らかにしました(図2)。

III. 中枢神経損傷の治療法の開発

上記の研究で得られた知見をもとに、脊髄損傷モデルおよび視神経損傷モデル(図3)を使用して、中枢神経損傷の治療法を展開しています。

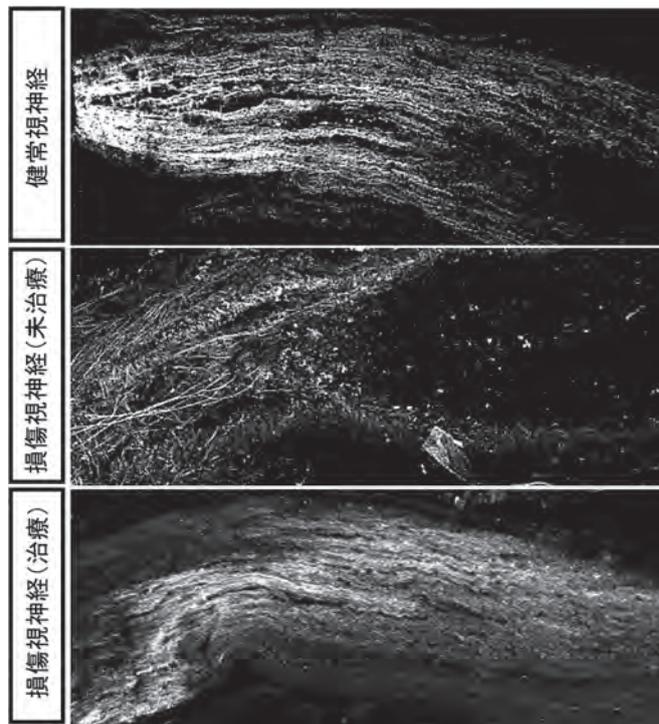


図3. 損傷視神経の薬物治療

●●● 主な発表論文 ●●●

2015年

1. Yuan Y, Makita N, Cao D, Mihara K, Kadomatsu K, Takei Y, Atelocollagen-Mediated Intravenous siRNA Delivery Specific to Tumor Tissues Orthotopically Xenografted in Prostates of Nude Mice and Its Anticancer Effects. *Nucleic Acid Ther.* 25:85-94 (2015).

Troeberg L, Nagase H, Kadomatsu K, Dissecting the interaction between tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP-3) and low density lipoprotein receptor-related protein-1 (LRP-1): Development of a "TRAP" to increase levels of TIMP-3 in the tissue. *Matrix Biol.* 59:69-79 (2016).

2. Sakamoto K, Kadomatsu K. Mechanisms of axon regeneration: The significance of proteoglycans. *Biochim Biophys Acta.* pii: S0304-4165 (17) 30191-30195 (2017).

2016年

1. Scilabra SD, Yamamoto K, Pighi M, Sakamoto K, Müller SA, Papadopoulou A, Lichtenthaler SF,

●●● 競争的研究資金 ●●●

2015年度～2016年度

1. 日本学術振興会挑戦的萌芽研究 がん細胞やがん組織の中に存在する微量金属の網羅的定量とその医学的応用 (研究代表者: 武井佳史)
2. 日本学術振興会若手研究 (B) Dystrophic endballを誘導する神経細胞膜表面機構の解明 (研究代表者: 坂元一真)
3. 日本学術振興会若手研究 (B) オートファジー流と

軸索再生を負に制御するチロシンフォスファターゼ下流因子の解明 (研究代表者: 坂元一真)

4. 日本学術振興会若手研究 (B) オートファジー流と軸索再生を負に制御するチロシンフォスファターゼ下流因子の解明 (研究代表者: 坂元一真)
5. 日本学術振興会基盤研究 (C) 神経芽腫における成長因子Midkineの細胞内シグナル伝達機構 (研究分担者: 坂元一真)

オミクス解析学分野

Omics Analysis

真菌は最も単純な真核生物として、ヒトを始めとする高等生物を構成する細胞の基本的特徴を備えている。また真菌の中にはヒトなどへ感染を起こして様々な疾患の起因菌ともなる病原性真菌も存在する。当分野では酵母やカビなどの真菌を材料として、ゲノム情報、遺伝子発現情報を背景にした遺伝子多型、環境応答型遺伝子の転写制御メカニズム、細胞の構造や機能、代謝についての遺伝子発現ネットワークなどの解明に向け、多面的なアプローチを行っている。

今般の医療の高度化、先端化、人口の高齢化などに伴い、真菌感染は増加すると予想されており、真菌を通して得られ、発信される情報は重要性を増すと考えられる。当分野の研究の発展と継続が真菌研究をリードしブレイクアウトすることをめざし、鋭意研究を進めている。

●●● 構 成 員 ●●●

准 教 授 中川善之
講 師 神戸俊夫

助 教 紅 朋浩

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I. カタラーゼは代表的な抗酸化酵素の1つであり、病原微生物が生体侵襲を果たすにあたって宿主の食系細胞から受ける活性酸素による攻撃をかかわす盾の役割を担っている。一方、カタラーゼは酸化ストレスのみならず高浸透圧や紫外線、重金属といった多岐にわたる環境ストレスによっても誘導されるが、その詳細なメカニズムは不明のままである。カタラーゼの包括的な転写調節機構を明らかにするため、主要な転写調節因子の欠失株を構築し、様々な環境ストレスにどの調節因子がどのように対応しているのかに焦点を当てて研究を進めている。*Candida albicans*は2倍体であるため遺伝子を標的にするアプローチには限界があるが、幸いなことに*C. albicans*では1遺伝子破壊株ライブラリが利用可能であり、このライブラリをスクリーニングすることでカタラーゼと環境応答メカニズムの関わりを解く手がかりになる遺伝子が明らかにされることが期待できる。(中川)

II. カンジダ・アルビカンス(*C. albicans*)は健常者の口腔、消化管、膣、皮膚に常在する代表的真菌で、日和見感染や院内感染の原因となる。常在する*C. albicans*のすべてが感染を成立させる能力を有するか、特定の株がその能力を持つかは不明である。健常者の同一個体内には複数の遺伝子型の*C. albicans*

が常在するのに対し、感染患部に由来する*C. albicans*の遺伝子型は均一である場合が殆どであった。加えて、菌糸形発育能の程度を比較したところ、患部に由来する株が常在部位より分離した株に比べ、嫌気環境における菌糸形発育が明らかに顕著であった。強酸性環境に対する抵抗性は、菌糸形変換能が弱い株ほど強い結果が得られている。その他の性状比較が必要であるが、常在部位に生息する菌の性状が様々であることが、感染の成立に有利に働くと考えられる(図1)。(神戸)

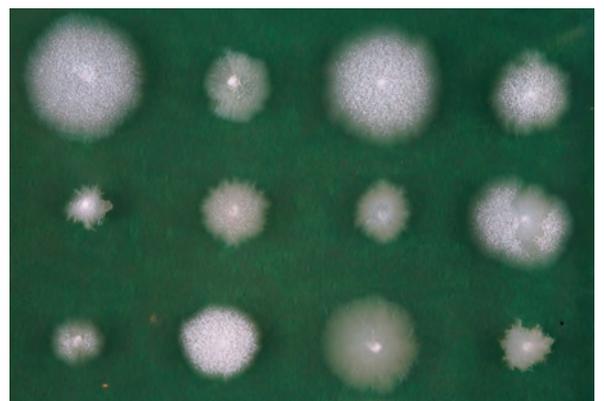


図1. 同一個体口腔より分離された*C. albicans*の菌糸形発育

Ⅲ. 真菌を中心に、ゲノム情報を利用した分子遺伝学的なアプローチにより細胞の増殖や成長における細胞骨格分子の多面的機能を解析している(図2)。これらの分子の多くが細胞増殖に必須であり、抗ガン剤の標的、あるいは種特異性の高い抗真菌剤の標的として注目している。他方、カビの産する二次代謝

物質に注目し、ゲノミクス、及びトランスクリプトーム解析を中心に、国内外の他研究機関との共同によるメタボロミクス解析と連携により、新規機能物質の開発、あるいはカビの早期発見、診断に向けた研究を進めている(図3)。(紅)

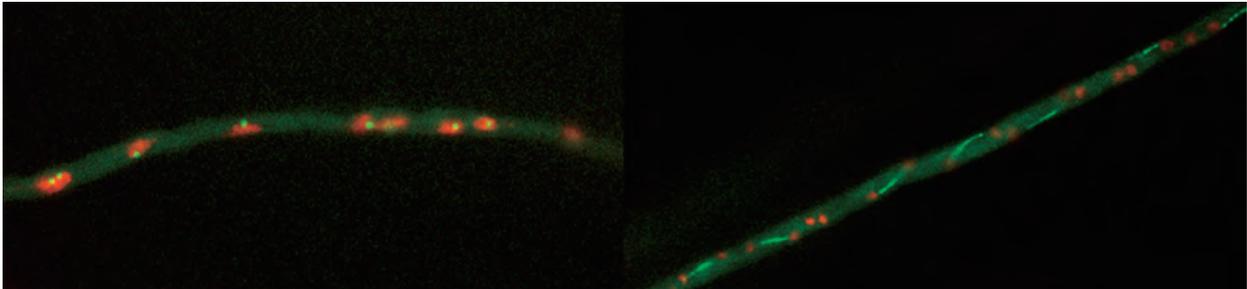


図2. *aseA* 遺伝子産物の動態解析

histoneH1-mCherry (赤)とAseA-GFP (緑)の二重ラベルによるライブ観察像(左; prophase、右; ana/telophase)。AseAは動物細胞ではcentralspindlinの主要な相互作用因子として知られ、分裂の完了に必須であり情報伝達分子の足場としても重要である。

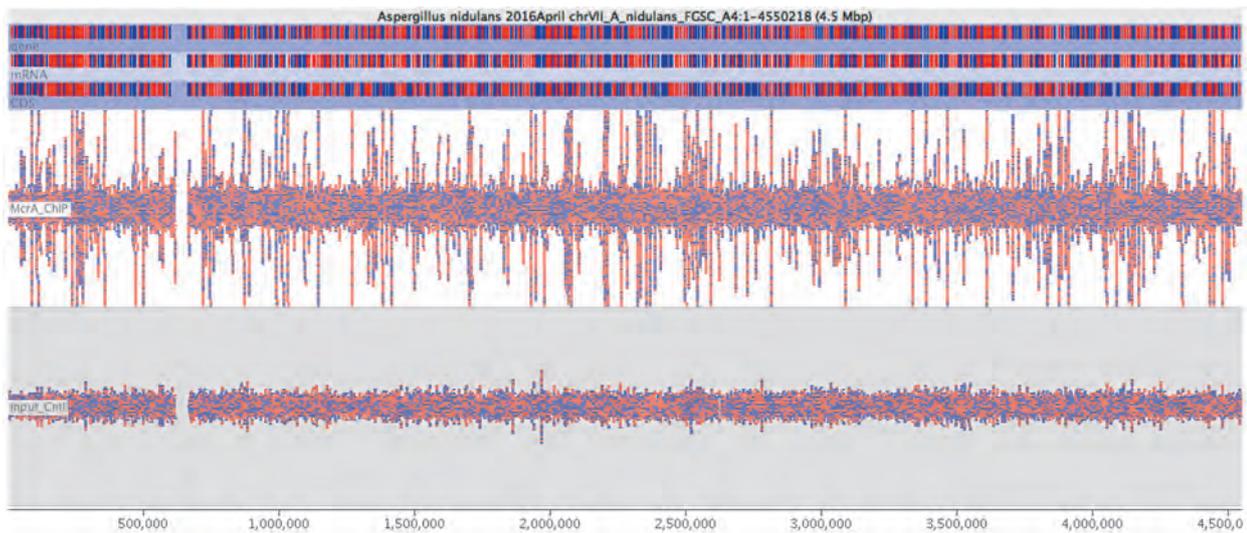


図3.

カビの代謝経路マスター制御因子と考えられる*mcrA* 遺伝子産物に対し、ChIP-seq解析によりゲノム上の結合領域を調べたところ、増殖の終端期には2,000以上の遺伝子上流域に結合することがわかった。図は一本の染色体上に多数の結合サイトがあることを示している(上段; ChIP、下段; Inputコントロール)。

●●● 主な発表論文 ●●●

2015年～2016年

1. Oakley CE, Ahuja M, Sun WW, Entwistle R, Akashi T, Yaegashi J, Guo CJ, Cerqueira GC, Russo Wortman J, Wang CC, Chiang YM, Oakley BR,

Discovery of McrA, a master regulator of *Aspergillus* secondary metabolism. *Mol Microbiol*, Epub (2016).

システム生物学分野

Division of Systems Biology

システム生物学分野では、統計科学による数理モデリングを駆使して、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 ●●●

特任准教授 島村徹平

研究補助員 飯野さおり

特任助教 松井佑介、川久保秀子

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I. オミクスデータからがんを俯瞰的に捉えるための統計的モデリング

これまで個別分子に着目し解析を行う分子生物学的アプローチが生命科学の発展を押し進めてきましたが、従来の仮説駆動型研究は限界に達してきており、網羅的・体系的に取得された大規模な生命情報から意味のある情報を抽出し、生命現象をシステムとして統合的に理解するデータ駆動型研究の必要性が生じてきました。私たちは、医学系研究において発生する課題とその発見・解決法を現場の第一線の研究者とのディスカッションの中で把握するとともに、膨大なオミクスデータを適切に解析し、生命現象を俯瞰的に捉えるためのシステム生物学的方法論の開発を行っています。

II. オブジェクト指向型データの解析法

次世代シーケンサーを始め、質量分析や画像解析の発達により膨大かつヘテロながんビッグデータが集積しており、それらの解析技術基盤が課題となっています。一方、統計科学の分野でもデータ中心的な転回期を迎えつつあり、従来の多変量解析における数値行列型データに加え、各観測値がヒストグラムや関数、木構造、画像といった多種多様なデータ表現に対する解析方法 - オブジェクト指向型データ解析法が広がりを見せつつあります。本研究室では、多様ながんビッグデータを駆使して複雑極まりないがんのエコシステムを攻略すべく、オブジェクト指向型データ解析のための基盤構築を行っています。

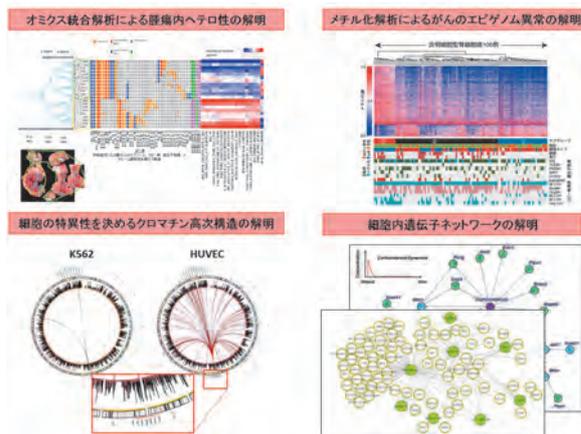


図1. オミクスデータから疾病を俯瞰的に捉えるための統計的モデリング

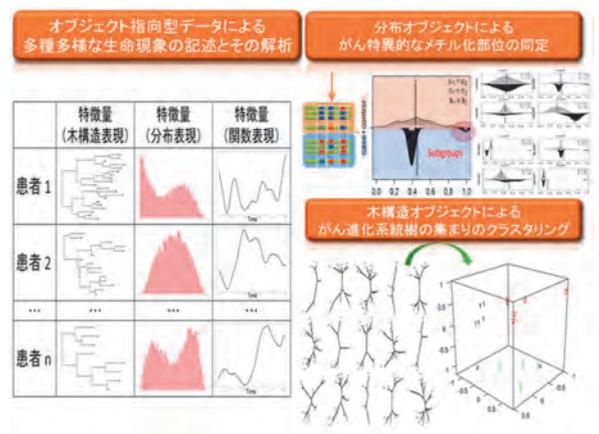


図2. がんの不均一性を捉えるためのオブジェクト指向型データ解析法

●●● 主な発表論文 ●●●

2015年

1. Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, Shiraishi Y, Shimamura T, Yasunaga J, Totoki Y, Chiba K, Sato-Otsubo A, Nagae G, Ishii R, Muto S, Kotani S, Watatani Y, Takeda J, Sanada M, Tanaka H, Suzuki H, Sato Y, Shiozawa Y, Yoshizato T, Yoshida K, Makishima H, Iwanaga M, Ma G, Nosaka K,

Hishizawa M, Itonaga H, Imaizumi Y, Munakata W, Ogasawara H, Sato T, Sasai K, Muramoto K, Penova M, Kawaguchi T, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Nakamaki T, Ishiyama K, Miyawaki S, Yoon SS, Tobinai K, Miyazaki Y, Takaori-Kondo A, Matsuda F, Takeuchi K, Nureki O, Aburatani H, Watanabe



- T, Shibata T, Matsuoka M, Miyano S, Shimoda K, Ogawa S. Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma. *Nat Genet.* 47, 1304-15 (2015).
- Sawada G, Niida A, Hirata H, Komatsu H, Uchi R, Shimamura T, Takahashi Y, Kurashige J, Matsumura T, Ueo H, Takano Y, Ueda M, Sakimura S, Shinden Y, Eguchi H, Sudo T, Sugimachi K, Yamasaki M, Tanaka F, Tachimori Y, Kajiyama Y, Natsugoe S, Fujita H, Tanaka Y, Calin G, Miyano S, Doki Y, Mori M, Mimori K. An Integrative Analysis to Identify Driver Genes in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *PLoS One.* 10, e0139808 (2015).
 - Nakata A, Yoshida R, Yamaguchi R, Yamauchi M, Tamada Y, Fujita A, Shimamura T, Imoto S, Higuchi T, Nomura M, Kimura T, Nokihara H, Higashiyama M, Kondoh K, Nishihara H, Tojo A, Yano S, Miyano S, Gotoh N. Elevated β -catenin pathway as a novel target for patients with resistance to EGF receptor targeting drugs. *Sci Rep.* 5, 13076 (2015).
 - Seki M, Nishimura R, Yoshida K, Shimamura T, Shiraishi Y, Sato Y, Kato M, Chiba K, Tanaka H, Hoshino N, Nagae G, Shiozawa Y, Okuno Y, Hosoi H, Tanaka Y, Okita H, Miyachi M, Souzaki R, Taguchi T, Koh K, Hanada R, Kato K, Nomura Y, Akiyama M, Oka A, Igarashi T, Miyano S, Aburatani H, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J. Integrated genetic and epigenetic analysis defines novel molecular subgroups in rhabdomyosarcoma. *Nat Commun.* 6, 7557 (2015).
 - Suzuki H, Aoki K, Chiba K, Sato Y, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Shimamura T, Niida A, Motomura K, Ohka F, Yamamoto T, Tanahashi K, Ranjit M, Wakabayashi T, Yoshizato T, Kataoka K, Yoshida K, Nagata Y, Sato-Otsubo A, Tanaka H, Sanada M, Kondo Y, Nakamura H, Mizoguchi M, Abe T, Muragaki Y, Watanabe R, Ito I, Miyano S, Natsume A, Ogawa S. Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. *Nat Genet.* 47, 458-68. (2015).
 - Hasegawa T, Mori T, Yamaguchi R, Shimamura T, Miyano S, Imoto S, Akutsu T. Genomic data assimilation using a higher moment filtering technique for restoration of gene regulatory networks. *BMC Syst Biol.* 9: 14 (2015).
- 2016年
- Sugimachi K, Matsumura T, Shimamura T, Hirata H, Uchi R, Ueda M, Sakimura S, Iguchi T, Eguchi H, Masuda T, Morita K, Takenaka K, Maehara Y, Mori M, Mimori K. berrant Methylation of FOXE1 Contributes to a Poor Prognosis for Patients with Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* Nov; 23 (12) : 3948-3955 (2016).
 - Matsui Y, Mizuta M, Ito S, Miyano S, Shimamura T. D3M: detection of differential distributions of methylation levels. *Bioinformatics.* 32 (15) : 2248-55 (2016).
 - Nakaoka HJ, Hara T, Yoshino S, Kanamori A, Matsui Y, Shimamura T, Sato H, Murakami Y, Seiki M, Sakamoto T. NECAB3 Promotes Activation of Hypoxia-inducible factor-1 during Normoxia and Enhances Tumorigenicity of Cancer Cells. *Sci Rep.* 6, 22784 (2016).
 - Uchi R, Takahashi Y, Niida A, Shimamura T, Hirata H, Sugimachi K, Sawada G, Iwaya T, Kurashige J, Shinden Y, Iguchi T, Eguchi H, Chiba K, Shiraishi Y, Nagae G, Yoshida K, Nagata Y, Haeno H, Yamamoto H, Ishii H, Doki Y, Iinuma H, Sasaki S, Nagayama S, Yamada K, Yachida S, Kato M, Shibata T, Oki E, Saeki H, Shirabe K, Oda Y, Maehara Y, Komune S, Mori M, Suzuki Y, Yamamoto K, Aburatani H, Ogawa S, Miyano S, Mimori K. Integrated Multiregional Analysis Proposing a New Model of Colorectal Cancer Evolution. *PLoS Genet.* 12, e1005778 (2016).
 - Sawada G, Niida A, Uchi R, Hirata H, Shimamura T, Suzuki Y, Shiraishi Y, Chiba K, Imoto S, Takahashi Y, Iwaya T, Sudo T, Hayashi T, Takai H, Kawasaki Y, Matsukawa T, Eguchi H, Sugimachi K, Tanaka F, Suzuki H, Yamamoto K, Ishii H, Shimizu M, Yamazaki H, Yamazaki M, Tachimori Y, Kajiyama Y, Natsugoe S, Fujita H, Mafune K, Tanaka Y, Kelsell DP, Scott CA, Tsuji S, Yachida S, Shibata T, Sugano S, Doki Y, Akiyama T, Aburatani H, Ogawa S, Miyano S, Mori M, Mimori K. Genomic Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinoma in a Japanese Population. *Gastroenterology.* 2016 May; 150 (5) : 1171-82.
 - Hasegawa T, Niida A, Mori T, Shimamura T, Yamaguchi R, Miyano S, Akutsu T, Imoto S. A likelihood-free filtering method via approximate Bayesian computation in evaluating biological simulation models. *Computational Statistics & Data Analysis* 94, 63-74 (2016).
 - Matsui Y, Mizuta M, Ito S, Miyano S, Shimamura T. D3M: detection of differential distributions of methylation levels. *Bioinformatics.* 2016 Aug 1; 32(15) : 2248-55.

● ● ● 競争的研究資金 ● ● ●

- 日本学術振興会 若手研究 (A) 細胞内代謝シフトを解析、統合、理解するためのベイズモデリング (研究代表者: 島村徹平)
- 日本学術振興会 挑戦的萌芽研究 機能性ncRNA探索のための転写調節ネットワークアトラス (研究代表者: 島村徹平)
- 日本学術振興会 基盤研究 (B) 最小単位オミクス総合解析による乳がん組織多様性の解明 (研究分担者: 島村徹平)
- 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 ゲノム不安定性疾患群を中心とした希少難治性疾患の次世代マルチオミクス診断拠点構築 (研究分担者: 島村徹平)
- 日本医療研究開発機構 先端ゲノム研究開発 先進的シーケンス情報解析技術基盤の開発 (研究分担者: 島村徹平)
- 日本医療研究開発機構 次世代がん医療創生研究事業 低pHがん微小環境のネットワーク撃滅を実現する標的分子群の同定と治療法の開発 (研究分担者: 島村徹平)
- 日本医療研究開発機構 脳科学研究戦略推進プログラム 統合失調症と自閉スペクトラム症のゲノム解析結果を活かした診断法・治療法開発 (研究分担者: 島村徹平)
- 文部科学省 新学術領域研究 スーパーコンピューティングと革新的情報技術によるがんシステムの新次元探索 (研究分担者: 島村徹平)
- 日本学術振興会 若手研究 (B) がんのサブクロン構造を俯瞰的に攻略するための統計的解析手法の開発 (研究代表者: 松井佑介)
- 文部科学省 新学術領域研究 がんの多様性を多角的に捉えて解析するためのオブジェクト指向型データ解析法の構築 (研究代表者: 松井佑介)

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: 052-744-2454 FAX: 052-744-2457
【公式HP】 https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_1/laboratory/basic-med/oncology/mol-carcinogenesis/
【独自HP】 <https://www.med.nagoya-u.ac.jp/molcar/jp/>
- 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_1/laboratory/basic-med/oncology/cancer-bio/

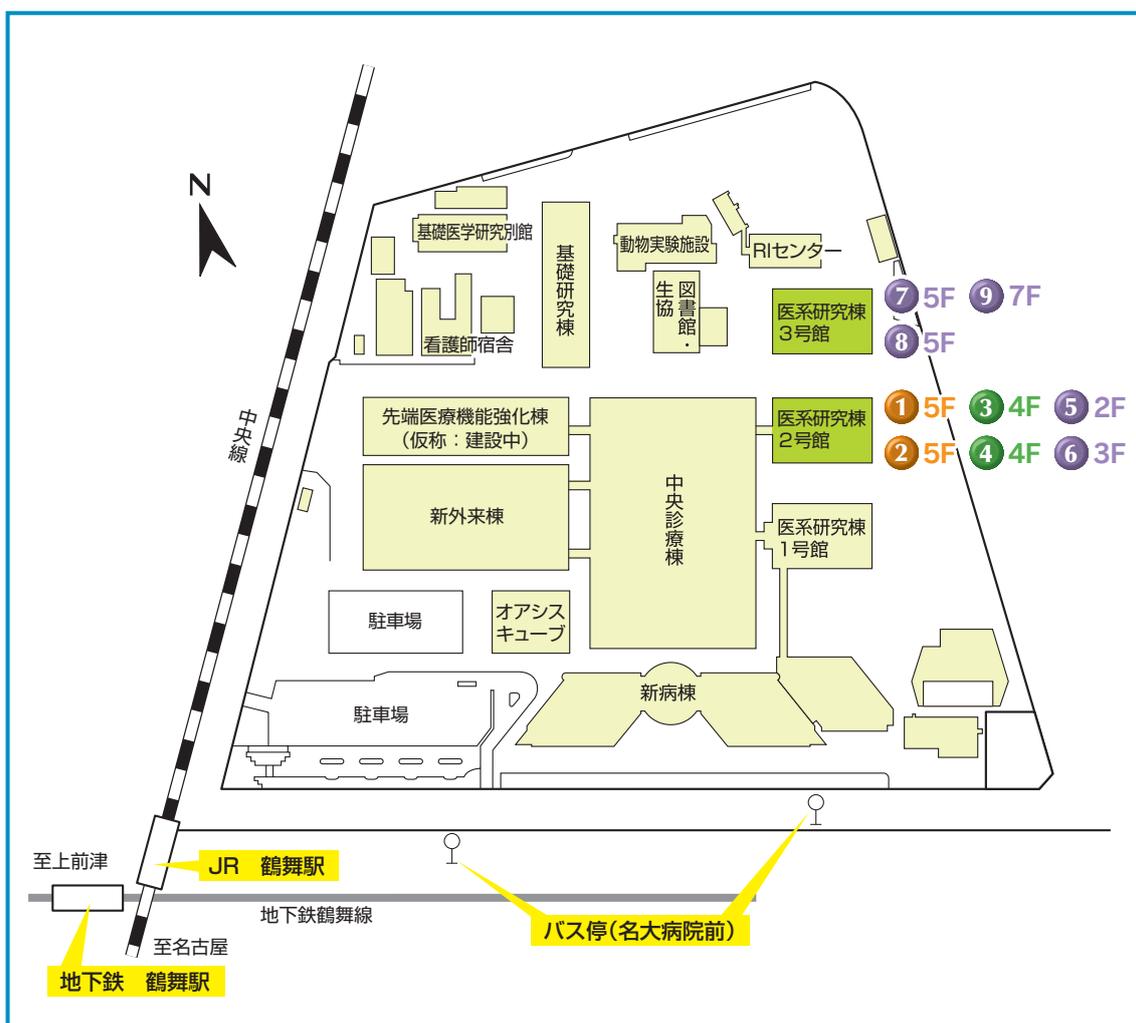
神経疾患病態統御部門

- 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_1/laboratory/basic-med/neuroscience/neuroscience/
【独自HP】 <https://www.med.nagoya-u.ac.jp/Yakuri/projects/projects.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_1/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_1/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_1/laboratory/basic-med/bio-chem/mol-cellular/
【独自HP】 <https://www.med.nagoya-u.ac.jp/seika2/home.html>
- 7 疾患モデル解析学分野**
TEL: 052-744-2060 FAX: 052-744-2065
【公式HP】 https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_1/laboratory/basic-med/advanced-med/disease-models/
- 8 オミクス解析学分野**
TEL: 052-744-2460 FAX: 052-744-2459
【公式HP】 https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_1/laboratory/basic-med/advanced-med/omics/
- 9 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_1/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 2号館 5階
- ② 腫瘍生物学分野 医系研究棟 2号館 5階

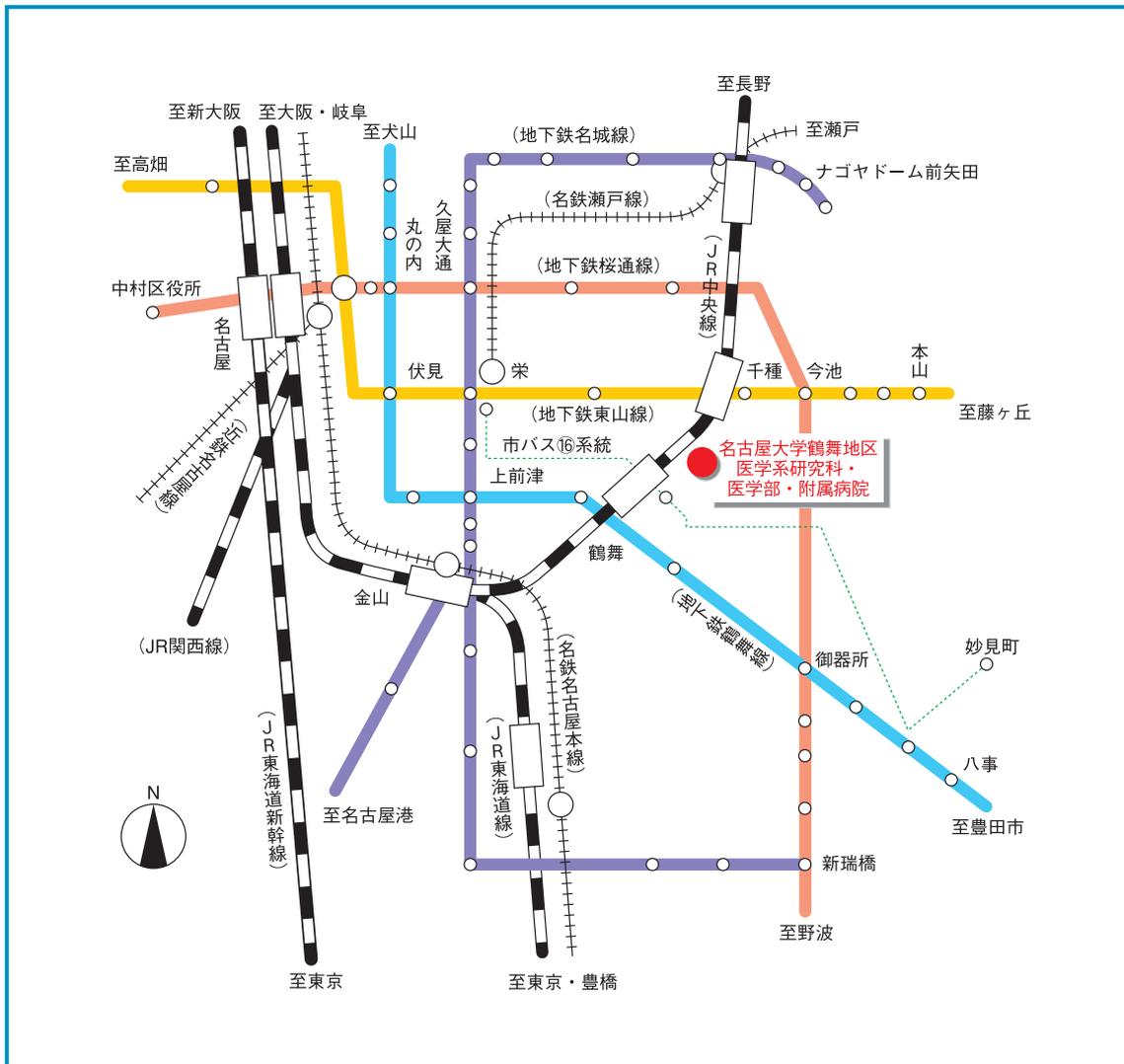
神経疾患病態統御部門 (Department of Neuroscience)

- 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 疾患モデル解析学分野 医系研究棟 3号館 5階
- ⑧ オミクス解析学分野 医系研究棟 3号館 5階
- ⑨ システム生物学分野 医系研究棟 3号館 7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

