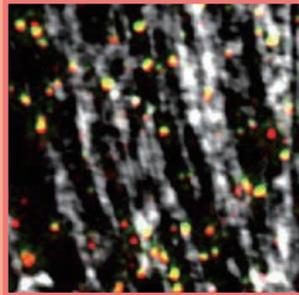
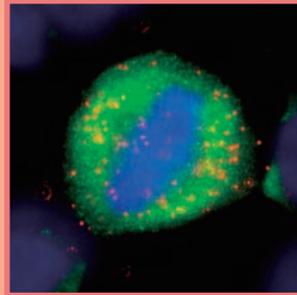


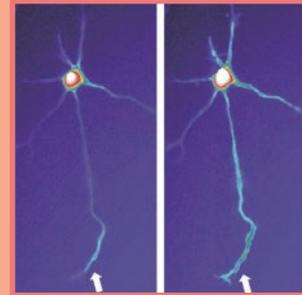
Center for Neurological Diseases and Cancer



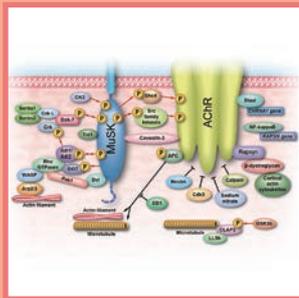
Molecular Carcinogenesis



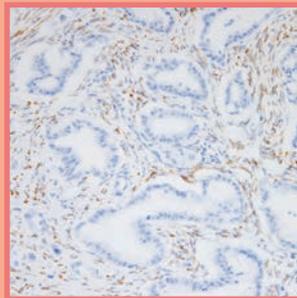
Cancer Biology



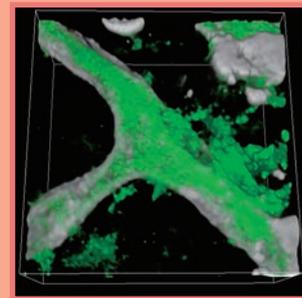
Neuroscience



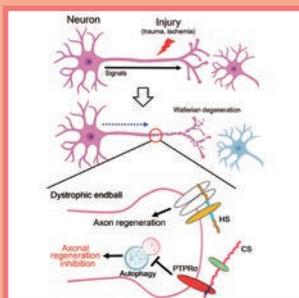
Neurogenetics



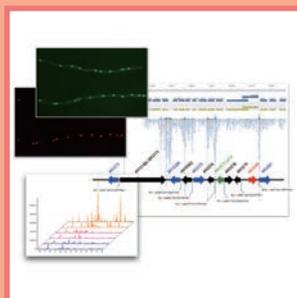
Molecular Pathology



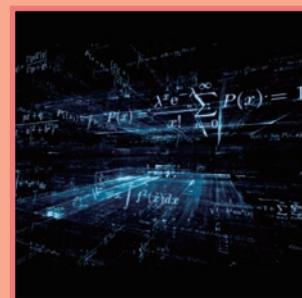
Molecular Biochemistry



Functional Regenerative Medicines



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

2017-2018



神経疾患・腫瘍分子医学研究センター年報 (2017-2018版)の発刊にあたって

センター長 大野 欽 司

神経分化・再生・変性の過程と、腫瘍疾患の発症・進展の過程には、多くの共通分子機構の関与が示唆されたことから、両疾患の病態共通性に着目し、神経疾患と腫瘍の分子病態解明と治療法開発研究を行う統合プラットフォームとして、2003年度に当センターが設立されました。当センターは、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)を推進する中核研究施設として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部門体制として、基盤研究からトランスレーショナル研究まで多面的な最先端研究を展開する体制を構築しました。2013年度の改変では、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、さらに「細胞情報統合解析部門」を加えた4部門体制として5年間の設置の延長が認められております。

この年報は、当センターの2017年度と2018年度における活動状況をまとめたものです。ご覧いただけますように、当センターは神経疾患と腫瘍の両研究分野において多彩な研究を展開してきており、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。次世代シーケンシング技術・質量分析技術・イメージング技術・iPS細胞技術・遺伝子改変技術などの医学生物学研究手法の飛躍的な発展を積極的に活用し、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ひ申し上げます。

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 Carcinogenesis)

教授 高橋 隆

● 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 高橋 雅英

● 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 Medicines)

助教 坂元 一真

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

● 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)

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、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、オミクス解析学、システム生物学の2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 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基礎的な研究から、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

助 教 梶野泰祐

研 究 員 井田梨沙、Zhuoran Liu、Sebastian Griesing

大学院生(博士課程) 岩井美佳、磯村久徳、

Hanxiao Shi、Behnoush Khaledian、Yuwen Du、
Nana Chen

大学院生(修士課程) 林 美優、Xioyi Shi

研究補助員 荒川未和、島田友香子、加納圭子、
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

肺がんにおけるlet-7マイクロRNAの高頻度の発現異常を、肺がん細胞の増殖や患者の術後予後への関わりとともに、世界に先駆けて報告しましたが、最近はより長鎖のノンコーディングRNA (lncRNA) に焦点を当てています。lncRNAが、肺がんの発生・進展に果たす役割と機能の解明を、スーパーコンピューターを用いたシステム生物学的アプローチと統合して進めており、lncRNA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ています。例えば、代表的ながん遺伝子MYCの発現制御に関わる新規lncRNA (MYMLRと命

名)とその結合蛋白を同定し、分子機序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や、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報告して来ました。さらに、ROR1が、cavin-1とcaveolin-1の結合を促すスカフォールドとして機能してカベオラ構造を維持するのみならず、その細胞内ドメインの異なった部位でcavin-3とも結合して、カベオラ依存的エン

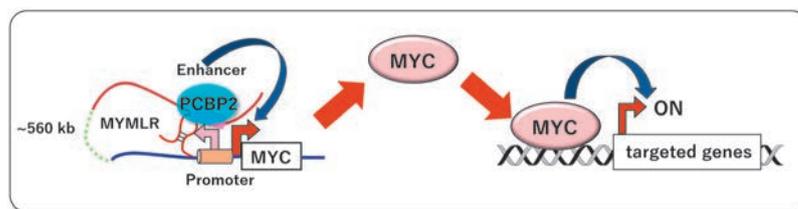


図1. MYCの発現制御に関わるMYMLR lncRNAの探索・同定

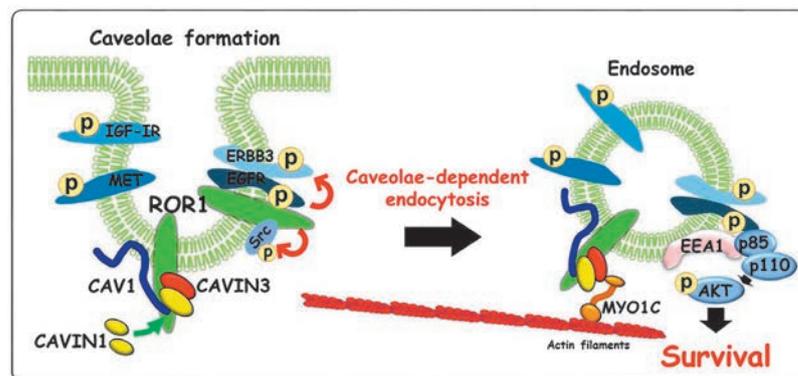


図2. カベオラの構造と機能の維持におけるROR1の役割の解明



ドサイトーシスに重要な役割を担っていることや、多様な受容体型チロシンキナーゼのシグナリングに関わっていることを明らかとしました。これらの知見をもとに、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。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た、ウェットとドライの双方のアプローチによる取り組みを継続して進めています。

Ⅲ) がんの悪性化の分子機構

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)の過剰発現を見出し、その発現制御機構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さらに追求しつつあります。さらに、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。

●●● 主な発表論文 ●●●

2017年

1. Liu Z, Yanagisawa K, Griesing S, Iwai M, Kano K, Hotta N, Kajino T, Suzuki M, Takahashi T. TTF-1/NKX2-1 binds to DDB1 and confers replication stress resistance to lung adenocarcinomas. *Oncogene*, 36: 3740-3748 (2017).
2. Griesing S, Kajino T, Tai MC, Liu Z, Nakatochi M, Shimada Y, Suzuki M, Takahashi T. Thyroid transcription factor-1-regulated miR-532-5p targets KRAS and MKL2 oncogenes and induces apoptosis in lung adenocarcinoma cells. *Cancer Sci*, 108: 1394-1404 (2017).
3. Matsubara D, Soda M, Yoshimoto T, Amano Y, Sakuma Y, Yamato A, Ueno T, Kojima S, Shibano T, Hosono Y, Kawazu M, Yamashita Y, Endo S, Hagiwara K, Fukayama M, Takahashi T, Mano H, Niki T. Inactivating mutations and hypermethylation of the NKX2-1/TTF-1 gene in non-terminal respiratory unit-type lung adenocarcinomas. *Cancer Sci*, 108: 1888-1896 (2017).
4. Li GH, Akatsuka S, Chew SH, Jiang L, Nishiyama T, Sakamoto A, Takahashi T, Futakuchi M, Suzuki H, Sakumi K, Nakabeppu Y, Toyokuni S. Fenton reaction-induced renal carcinogenesis in Mutyh-deficient mice exhibits less chromosomal aberrations than the rat model. *Pathol Int*, 67: 564-574 (2017).

2018年

1. Yamaguchi T, Hayashi M, Ida L, Yamamoto M, Lu C, Kajino T, Cheng J, Nakatochi M, Isomura H, Yamazaki M, Suzuki M, Fujimoto T, Takahashi T. ROR1-CAVIN3 interaction required for caveolae-dependent endocytosis and pro-survival signaling in lung adenocarcinoma. *Oncogene* (in press)
2. Lin EP, Hsiao TH, Lu JY, Wong SH, Lu TP, Peck K, Takahashi T, Yang, PC. Translating gene signatures into a pathological feature: Tumor necrosis predicts disease relapse in operable and stage I lung adenocarcinoma. *JCO Precis Oncol*. 2018. doi: 10.1200/PO.18.00043 JCO.
3. Nishizuka SS, Tamura G, Nakatochi M, Fukushima N, Ohmori Y, Sumida C, Iwaya T, Takahashi T, Koeda K. Helicobacter pylori infection is associated with favorable outcome in advanced gastric cancer patients treated with S-1 adjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol*, 117: 947-956 (2018).
4. Takeshita S, Yamashita Y, Shiomi K, Suzuki N, Yoshida J, Naiki-Ito A, Suzuki S, Akatsuka S, Toyokuni S, Takahashi T, Mase S, Arakawa A, Sugiura-Ogasawara M, Takahashi S. Expression of P-REX2a is associated with poor prognosis in endometrial malignancies. *Oncotarget* 9: 24778-24786 (2018).

●●● 競争的研究資金 ●●●

2017年度～2018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. 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)
3. 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)
4. AMED革新的がん医療実用化研究事業 MYCを制御し肺がんの生存・増殖を担うMYMLR lncRNAの機能解明と革新的分子標的薬の開発(研究代表者:梶野泰祐)
5. 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)
6. 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)
7. 日本学術振興会基盤研究(C)クリニカルプロテオミクス解析による悪性胸膜中皮腫の新規分子治療法の開発基盤構築(研究代表者:柳澤 聖)
8. 日本学術振興会基盤研究(C)肺発生と肺がんに共通する遺伝子発現モジュール解析と肺がん治療への応用(研究分担者:梶野泰祐)
9. 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)

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

助 教 新城恵子、勝島啓佑(～2018年11月末)、

鈴木美穂、飯島健太

研究機関研究員 室伏善照

ポストドクトラルフェロー 山道 茜(～2018年9月)、

彭 楊(産婦人科)

大学院生(博士課程) 間瀬聖子(名古屋市立大学大学院、

～2019年3月)、戸谷治仁(名古屋市立大学大学院、～2019

年3月)、村嶋明大(名古屋市立大学大学院、～2019年3月)、

田崎慶彦(名古屋市立大学大学院)、村岡彩子(産婦人科)、

趙 萌(消化器内科)、大石真由美(形成外科)

大学院生(修士課程) 中山玲司

外国人共同研究員 林 凱(南京医科大学)、王 雪冰(南京医科大学)

研究補助員 高木奈美、大曲恵子、大久保井久子、

佐々木晶子、三竹弘子、馬場晶悟(～2018年10月末)、

鈴木三和子(～2019年1月末)

●●● 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。我々はグリオブラストーマより樹立したがん幹細胞(Glioma stem-like cell, GSC)をモデルとし、GSC分化時における非翻訳RNAの発現変動に着目し、GSC分化制御に関わるエピゲノム制御機構を明らかにしてきました。現

在、がん細胞の生存に寄与する複数のlncRNA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。

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、がんの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。そのため、異常なDNAメチル化を血液で発見することができれば、がんの診断を容易に行うことが

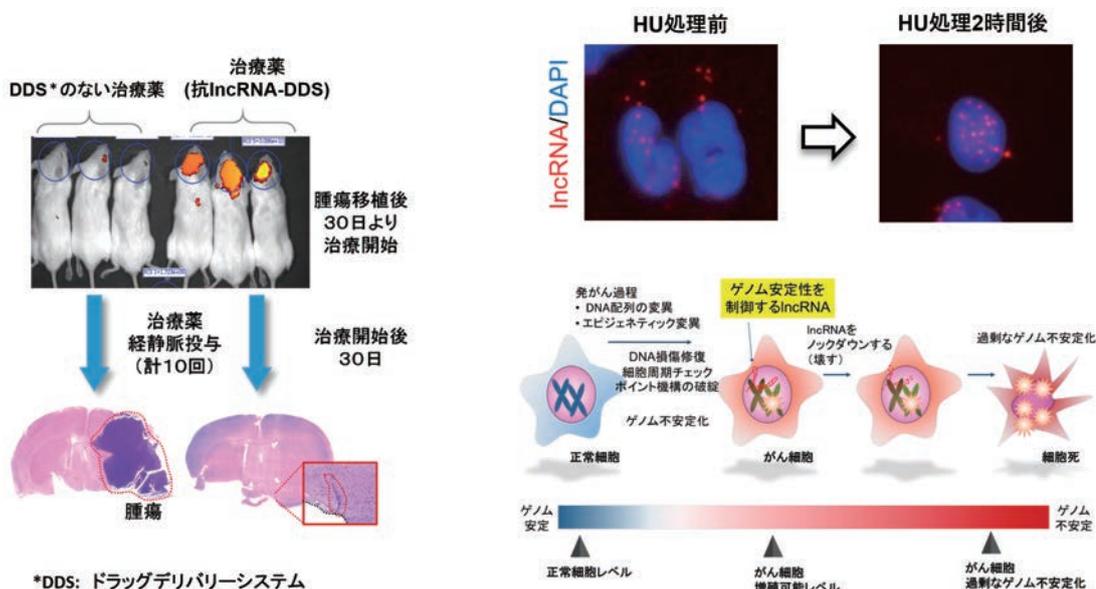


図1. がん細胞のゲノム安定性に関与するlncRNA

できます。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。現在はこれらの結果から、血液がんの早期診断が可能となるような、新しい血液診断法の確立を目指しています。血液中の微量なDNAメチル化を検出できるような革新的な検出法の開発も工学部と連携して行っています。

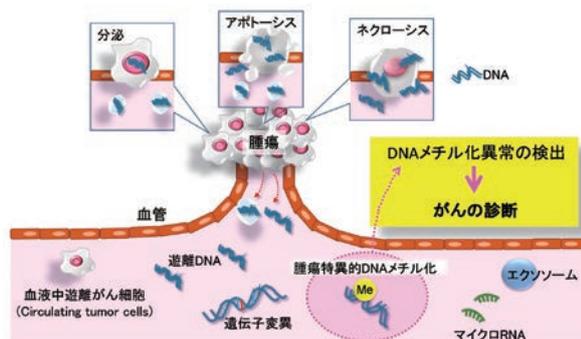


図2. 腫瘍細胞由来血液中DNAのメチル化異常の検出

●●● 主な発表論文 ●●●

2017年

1. Deguchi S, Katsushima K, Hatanaka A, Shinjo K, Ohka F, Wakabayashi T, Zong H, Natsume A, Kondo Y. Oncogenic effects of evolutionarily conserved noncoding RNA ECONEXIN on gliomagenesis. *Oncogene*, 36: 4629-40 (2017).
2. Kondo Y, Shinjo K, Katsushima K. Long non-coding RNAs as an epigenetic regulator in human cancers. *Cancer Sci*, 108: 1927-33 (2017).
3. Minami N, Maeda Y, Shibao S, Arima Y, Ohka F, Kondo Y, Maruyama K, Kusuhara M, Sasayama T, Kohmura E, Saya H, Sampetean O. Organotypic brain explant culture as a drug evaluation system for malignant brain tumors. *Cancer Med*, 6: 2635-45 (2017).
4. Herceg Z, Ghantous A, Wild CP, Sklias A, Casati L, Duthie SJ, Fry R, Issa JP, Kellermayer R, Koturbash I, Kondo Y, Lepeule J, Lima SCS, Marsit CJ, Rakyan V, Saffery R, Taylor JA, Teschendorff AE, Ushijima T, Vineis P, Walker CL, Waterland RA, Wiemels J, Ambatipudi S, Degli Esposti D, Hernandez-Vargas H. Roadmap for investigating epigenome deregulation and environmental origins of cancer. *Int J Cancer*, 142: 874-82 (2018).
5. 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).

2018年

1. Hirano M, Ohka F, Maeda S, Chalise L, Yamamichi A, Aoki K, Kato A, Tanahashi K, Motomura K, Nishimura Y, Hara M, Shinjo K, Kondo Y, Wakabayashi T, Natsume A. A novel high-sensitivity assay to detect a small fraction of mutant IDH1 using droplet digital PCR. *Brain Tumor Pathol*, 35: 97-105 (2018).
4. Mase S, Shinjo K, Totani H, Katsushima K, Arakawa A, Takahashi S, Lai HC, Lin RI, Chan MWY, Sugiura-Ogasawara M, Kondo Y. ZNF671 DNA methylation as a molecular predictor for the early recurrence of serous ovarian cancer. *Cancer Sci*, 110: 1105-16 (2019).

●●● 競争的研究資金 ●●●

2017年度～2018年度

1. 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)
2. 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)
3. 日本学術振興会 若手研究 (B) 膠芽腫における機能性長鎖非翻訳RNAの探索および機能解析 (研究代表者: 勝島啓佑)
4. 日本医療研究開発機構 次世代がん医療創生研究事業 新規デバイスによる膵臓がん血液中遊離DNAの異常メチル化の検出を応用した高感度診断 (研究代表者: 新城恵子)
5. 日本医療研究開発機構 Interstellar Initiative グリオーマ細胞の正常化ーグリオーマ新規治療法の開発ー (研究代表者: 新城恵子)
6. 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)
7. 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)
8. 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: 勝島啓佑・鈴木美穂)
9. 日本学術振興会 頭脳循環を加速する戦略的国際研究ネットワーク推進プログラム エピゲノム情報制御機構の解明と臨床応用 (研究分担者: 近藤 豊)
10. 日本学術振興会 基盤研究 (B) スーパーエンハンサーによる脳腫瘍の発生と悪性化のクロマチンダイナミクスの解明 (研究分担者: 近藤 豊)

神経情報薬理学分野

Division of Neuroscience

神経疾患病態統御部門

Department 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、
 Md. Hasanuzzaman Shohag
 大学院生(博士課程) Xinjian Zhang, Rijwan Uddin

Ahammad, Anthony Ariza, Md. Imrul Hasan
 Chowdhury, Mengya Wu, You Hsin Lin, Md.
 Omar Faruk, Emran Hossen
 大学院生(修士課程) Yifan Xu, 北村亮太
 大学院生(研究生) Huanhuan Wang
 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. 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、 G_{olf} 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、 G_i 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、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。一方で、線条体組織内で混在するD1R-MSNとD2R-MSNが同じドーパミンシグナルに対してどのようにふるまうかについてはよく分かっていなかった。我々は、D2R-MSNには G_{olf} と共役するアデノシンA2A受容体(A2AR)を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。その結果、図1のように、ドーパミン濃度が上昇するとD1R-MSNが、低下するとアデノシンを介してD2R-MSNが活性化することが示された。

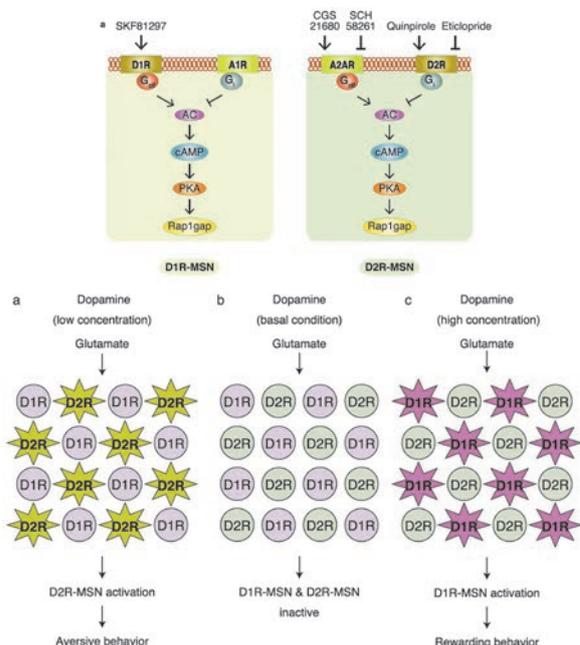


図1. ドーパミンに対する中型有棘細胞のレスポンス

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。神経細胞や遊走する細胞、上皮細胞がその顕著な例である。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

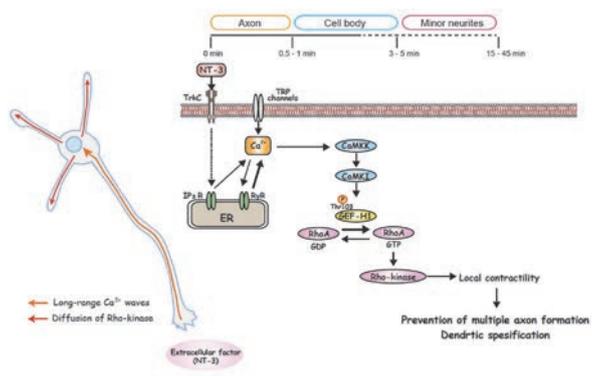


図2. 神経軸索が残りの突破の伸長を抑制するフィードバックメカニズム

えられる。

海馬神経細胞は、発生の過程で出力装置である1本の軸索と入力装置である複数本の樹状突起を形成する。我々はこれまでに、軸索の運命決定に関わる多数の分子を見出し、そのメカニズムの解析を行ってきた。残された謎は、なぜ軸索はただ1本のみ形成されるのか、であった。すなわち、軸索から生じたネガティブフィードバックシグナルが残りの神経突起の伸長を抑制していると考えられるが、その本体は不明であった。我々は、軸索から細胞体に向けてCa²⁺ウェーブが生じていること、Ca²⁺シグナルによって活性化

されたカルモジュリン依存キナーゼ (CaMK) が低分子量GTPase Rhoの活性化因子GEF-H1をリン酸化して活性化すること、そして細胞体や神経突起のRhoとその下流のRho-kinaseの活性が亢進することで、軸索以外の神経突起の伸長を抑制していることを見出した(図2)。以前に、Ca²⁺/CaMKシグナルが軸索伸長のポジティブフィードバックシグナルとして働くことを報告しており、同じシグナルが細胞体では突起伸長を抑制していることを示し、軸索・樹状突起の運命決定メカニズムの全体像を明らかにすることができた。

●●● 主な発表論文 ●●●

2017年

1. Takano T, Wu M, Nakamuta S, Naoki H, Ishizawa N, Namba T, Watanabe T, Xu C, Hamaguchi T, Yura Y, Amano M, Hahn KM, and Kaibuchi K. Discovery of long-range inhibitory signaling to ensure single axon formation. *Nat Commun.* 8:33 (2017)
2. Morosawa S, Iritani S, Fujishiro H, Sekiguchi H, Torii Y, Habuchi C, Kuroda K, Kaibuchi K, and Ozaki N. Neuropeptide Y neuronal network dysfunction in the frontal lobe of a genetic mouse model of schizophrenia. *Neuropeptides.* 62:27-35 (2017)
3. Itoh N, Nagai T, Watanabe T, Taki K, Nabeshima T, Kaibuchi K, and Yamada K. Valosin-containing protein (VCP) is a novel IQ motif-containing GTPase activating protein 1 (IQGAP1)-interacting protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 493:1384-1389 (2017)
4. Li C, Imanishi A, Komatsu N, Terai K, Amano M, Kaibuchi K, and Matsuda M. A FRET Biosensor for ROCK Based on a Consensus Substrate Sequence Identified by KISS Technology. *Cell Struct Funct.* 42:1-13 (2017)
5. Tokizane K, Konishi H, Makide K, Kawana H, Nakamuta S, Kaibuchi K, Ohwada T, Aoki J, and Kiyama H. Phospholipid localization implies microglial morphology and function via Cdc42 in vitro. *Glia.* 65:740-755 (2017)
6. Takagishi M, Sawada M, Ohata S, Asai N, Enomoto A, Takahashi K, Weng L, Ushida K, Ara H, Matsui S, Kaibuchi K, Sawamoto K, and Takahashi M. Daple Coordinates Planar Polarized Microtubule Dynamics in Ependymal Cells and Contributes to Hydrocephalus. *Cell Rep.* 20:960-972 (2017)
7. Izumida H, Takagi H, Fujisawa H, Iwata N, Nakashima K, Takeuchi S, Iwama S, Namba T, Komatu Y, Kaibuchi K, Oiso Y, Arima H, and Sugimura Y. NMDA receptor antagonist prevents

cell death in the hippocampal dentate gyrus induced by hyponatremia accompanying adrenal insufficiency in rats. *Exp Neurol.* 287:65-74 (2017)

2018年

1. Wulaer B, Nagai T, Sobue A, Itoh N, Kuroda K, Kaibuchi K, Nabeshima T, and Yamada K. Repetitive and compulsive-like behaviors lead to cognitive dysfunction in Disc1Δ2-3/Δ2-3 mice. *Genes, Brain and Behavior.* 17:e12478 (2018)
2. Owa T, Taya S, Miyashita S, Yamashita M, Adachi T, Yamada K, Yokoyama M, Aida S, Nishioka T, Inoue YU, Goitsuka R, Nakamura T, Inoue T, Kaibuchi K, and Hoshino M. Meis1 Coordinates Cerebellar Granule Cell Development by Regulating Pax6 Transcription, BMP Signaling and Atoh1 Degradation. *J Neurosci.* 38:1277-1294 (2018)
3. Fujita K, Chen X, Homma H, Tagawa K, Amano M, Saito A, Imoto S, Akatsu H, Hashizume Y, Kaibuchi K, Miyano S, and Okazawa H. Targeting Tyro3 ameliorates a model of PGRN-mutant FTLD-TDP via tau-mediated synaptic pathology. *Nat Commun.* 9:433 (2018)
4. Bin Saifullah MA, Nagai T, Kuroda K, Wulaer B, Nabeshima T, Kaibuchi K, and Yamada K. Cell type-specific activation of mitogen-activated protein kinase in D1 receptor-expressing neurons of the nucleus accumbens potentiates stimulus-reward learning in mice. *Sci Rep.* 8:14413 (2018)
5. Zhang X, Nagai T, Ahammad RU, Kuroda K, Nakamuta S, Nakano T, Yukinawa N, Funahashi Y, Yamahashi Y, Amano M, Yoshimoto J, Yamada K, and Kaibuchi K. Balance between dopamine and adenosine signals regulates the PKA/Rap1 pathway in striatal medium spiny neurons. *Neurochem Int.* 122:8-18 (2019)

●●● 競争的研究資金 ●●●

2017年度～2018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)
3. 文部科学省 新学術領域研究「リン酸化シグナル

に基づいた報酬系神経回路の操作技術開発」行動適応を担う脳神経回路の機能シフト機構 (研究代表者: 貝淵弘三)

4. 文部科学省 新学術領域「新規プロテオミクス法を用いた神経変性疾患の分子病態解明」脳タンパク質老化と認知症制御 (研究代表者: 貝淵弘三)
5. 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) 分子状水素の多様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、(6) 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、大河原美静
特任助教 伊藤(笹谷)美佳子
特任助教 武田淳一
助教 濱口知成
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 石井久雄(手の外科)
大学院(博士課程) Khalid Bin Ahsan、黄 鋸(Huang
Kun)、岡本 喬明、Samira Bushra、張少川(Zhang
Shaochuan)、Paniz Farshadyeganeh、西脇 寛、H
M Jubayer Azam Bappy、赤根真央(手の外科)、能
登公俊(手の外科)、小池 宏(整形外科)、大田恭太郎
(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)、長田
侃(整形外科)、神谷康成(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)、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)、宜保憲明(消化器内科)
大学院(修士課程) 大島沙紀、峯村采花、瀧本圭一(保
健学科)、九鬼桃茄(保健学科)、石田智大(保健学科)
研究生 張汝辰(Zhang Ruchen)、黄之舟(Huang Zhizhou)
客員研究者 李 晋(Li Jin)、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)、津田孝雄(有限会
社ビコデバイス)、中島宏彰(江南厚生病院)
技術補佐員 江崎隆策、板野恵子、児玉晴美、宮崎あ
ゆ美、山田ともみ

●●● 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。

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結合タンパクの正常機能をベンチトップと統合オミクス解析の融合により解明を行ってきた。

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(図2)。

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

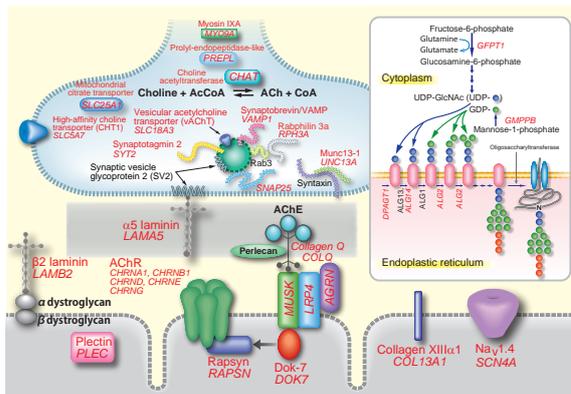
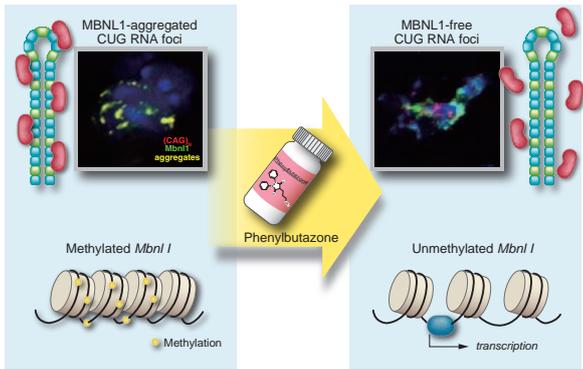


図1. 神経筋接合部構成分子

先天性筋無力症候群の32種類の原因欠損分子を赤字で示す。



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試みてきた。

図2. ドラッグリポジショニングの例

筋強直性ジストロフィーは、*DMPK* 遺伝子3' 非翻訳領域の異常延長したCUG繰り返し配列にRNA結合タンパクMBNL1が異常凝集し核内封入体RNA fociを形成しMBNL1の機能喪失をきたす疾患である。NSAID Phenylbutazoneは*in vitro*実験においてMBNL1のCUG繰り返し配列への異常凝集を抑制するとともに、細胞実験において*MBNL1* intron 1のメチル化を抑制しMBNL1の遺伝子発現を誘導することを明らかにした。

●●● 主な発表論文 ●●●

2017年

1. Takeda JI, Masuda A, Ohno K, Six GU-rich (6GUR) FUS-binding motifs detected by normalization of CLIP-seq by Nascent-seq. *Gene*, 518: 57-64 (2017).
2. Miyamoto K, Ohkawara B, Ito M, Masuda A, Hirakawa A, Sakai T, Hiraiwa H, Hamada T, Ishiguro N, Ohno K, Fluoxetine ameliorates cartilage degradation in osteoarthritis by inhibiting Wnt/beta-catenin signaling. *PLoS One*, 12: e0184388 (2017).
3. Minato T, Maeda T, Fujisawa Y, Tsuji H, Nomoto K, Ohno K, Hirayama M, Progression of Parkinson's disease is associated with gut dysbiosis: Two-year follow-up study. *PLoS One*, 12: e0187307 (2017).
4. Ito M*, Ehara Y*, Li J, Inada K, Ohno K, Protein-Anchoring Therapy of Biglycan for Mdx Mouse Model of Duchenne Muscular Dystrophy. *Hum Gene Ther*, 28: 428-436 (2017). *Equal contribution.
5. Ahsan KB, Masuda A, Rahman MA, Takeda JI, Nazim M, Ohkawara B, Ito M, Ohno K, SRSF1 suppresses selection of intron-distal 5' splice site of DOK7 intron 4 to generate functional full-length Dok-7 protein. *Sci Rep*, 7: 10446 (2017).
6. Ohno K, Ohkawara B, Ito M, Agrin-LRP4-MuSK signaling as a therapeutic target for myasthenia gravis and other neuromuscular disorders. *Expert Opin Ther Targets*, 21: 949-958 (2017). (Review)

2018年

1. Takeuchi A, Iida K, Tsubota T, Hosokawa M, Denawa M, Brown JB, Ninomiya K, Ito M, Kimura H, Abe T, Kiyonari H, Ohno K, Hagiwara M, Loss of Sfpq Causes Long-Gene Transcriptopathy in the Brain.

2. Nishiwaki H, Ito M, Negishi S, Sobue S, Ichihara M, Ohno K, Molecular hydrogen upregulates heat shock response and collagen biosynthesis, and downregulates cell cycles: meta-analyses of gene expression profiles. *Free Radic Res*, 52: 434-445 (2018).
3. Li J, Ito M, Ohkawara B, Masuda A, Ohno K, Differential effects of spinal motor neuron-derived and skeletal muscle-derived Rspo2 on acetylcholine receptor clustering at the neuromuscular junction. *Sci Rep*, 8: 13577 (2018).
4. Kurahashi H, Azuma Y, Masuda A, Okuno T, Nakahara E, Imamura T, Saitoh M, Mizuguchi M, Shimizu T, Ohno K, Okumura A, MYRF is associated with encephalopathy with reversible myelin vacuolization. *Ann Neurol*, 83: 98-106 (2018).
5. Ito K*, Ohkawara B*, Yagi H, Nakashima H, Tsushima M, Ota K, Konishi H, Masuda A, Imagama S, Kiyama H, Ishiguro N, Ohno K, Lack of Fgf18 causes abnormal clustering of motor nerve terminals at the neuromuscular junction with reduced acetylcholine receptor clusters. *Sci Rep*, 8: 434 (2018). *Equal contribution.
6. Ito M, Ohno K, Protein-anchoring therapy to target extracellular matrix proteins to their physiological destinations. *Matrix Biol*, 68-69: 628-636 (2018). (Review)
7. Ohno K, Takeda JI, Masuda A, Rules and tools to predict the splicing effects of exonic and intronic mutations. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 9: e1451 (2018). (Review)

●●● 競争的研究資金 ●●●

2017年度～2018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. 日本医療研究開発機構 疾患特異的iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム 先天性無力症候群治療薬開発のためのiPS由来神経筋接合部誘導研究 (研究分担者: 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)

分子病理学分野

Division of Molecular Pathology

分子病理学分野では、病理形態学および診断学の知識と経験を基盤に、腫瘍あるいは神経系発生における特定分子の機能解析を行っている。細胞骨格と集団的移動の制御因子であるGirdinとそのファミリー分子、腫瘍浸潤の制御因子であるCD109とその関連分子、および腫瘍間質形成や線維化疾患の制御因子である間葉系幹細胞マーカーMeflinの分子機能とヒト病態における意義について、細胞生物学・生化学的手法、遺伝子改変マウス、およびヒト病理組織を用いて統合的に解析している。最近では上記成果を創薬に結びつけるための研究も展開している。

●●● 構 成 員 ●●●

教 授 高橋雅英
准教授 榎本 篤
講 師 三井伸二
助 教 白木之浩
特任助教 高岸麻紀

大学院生 小林大貴、滝 哲郎、陳 晨、佐藤俊之、
江崎寛季、市原亮介、竹内 陸、安藤良太、森奈津
美、織茂祐季、宮井雄基(化学療法部)、飯田 忠(消化
器内科)、中道瑛司(口腔外科)、石原敏和(循環器内科)
客員研究員 浅井直也

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I. 細胞の集団的移動・浸潤を制御する分子機構の解明

Aktリン酸化酵素の下流で活性化される分子として同定したアクチン結合分子Girdinおよびそのファミリー分子Dapleの機能解析をすすめている。Girdin欠損マウスの解析から、同分子は脳発生における神経芽細胞の集団的移動に重要であることが判明した。集団的移動はがん細胞が間質に浸潤する場合にも重要な移動様式であること、Girdinは複数のがんにも高発現することから、現在、同分子ががん細胞の集団的移動を制御する詳細な分子機序の解析を行っている。一方ファミリー分子であるDapleはWntシグナルの制御因子であるDvlと結合し、細胞の移動、極性を制御することを明らかにした。現在、Dapleの欠損マウスの解析により、その生物学的意義の検証をすすめている。

II. がんおよび線維化疾患における疾患抑制性線維芽細胞の機能解析

近年、がんを含む様々な疾患において、間質を構成する線維芽細胞に機能的多様性があることが明らかになりつつある。私達は以前に未分化間葉系幹細胞のマーカーとして同定したMeflinが、複数の疾患において増生する線維芽細胞のマーカーにもなり得ることを見出し、同分子および同分子陽性細胞の機能解析をすすめている。ヒト病理標本、膀胱がん発症モデルマウス、心不全発症モデルマウス等の解析から、Meflinががん抑制性線維芽細胞あるいは線維化を抑制する線維芽細胞のマーカー分子であることが明らかとなった。現在、Meflinおよびその関連分子が線維芽細胞の機能および表現型を制御する分子機構の解明をすすめている。

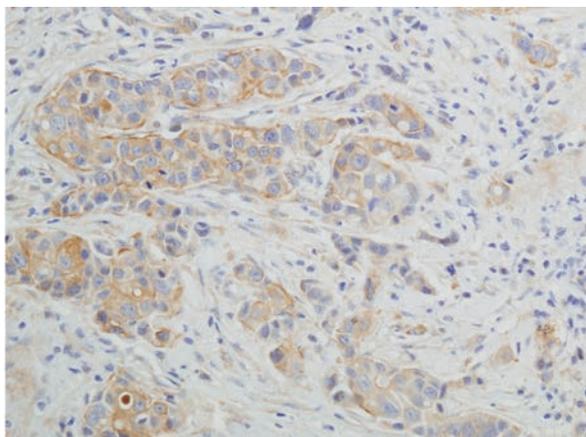


図1. ヒト浸潤性乳がんにおけるGirdinの発現
脳発生時の神経芽細胞と同様にがん細胞の集団的浸潤を制御している可能性について検証している。

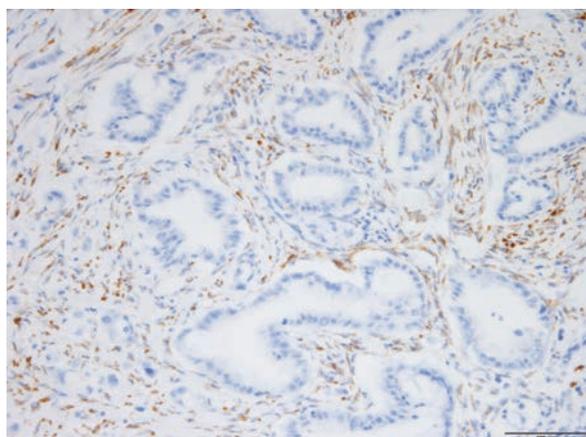


図2. ヒト膀胱がんにおけるMeflinの発現
間質のがん関連線維芽細胞に特異的に発現し、がん抑制的な機能を有する可能性について検証している。



● ● ● 主な発表論文 ● ● ●

2017年

1. Kuga D, Ushida K, Mii S, Enomoto A, Asai N, Nagino M, Takahashi M, Asai M. Tyrosine phosphorylation of an actin-binding protein Girdin specifically marks Tuft cells in human and mouse gut. *J Histochem Cytochem.* 65, 347-366 (2017).
2. Han YP, Enomoto A, Shiraki Y, Wang SQ, Wang X, Toyokuni S, Asai N, Ushida K, Ara H, Ohka F, Wakabayashi T, Ma J, Natsume A, Takahashi M. Significance of low mTORC1 activity in defining the characteristics of brain tumor stem cells. *Neuro Oncol.* 19, 636-647 (2017).
3. Takagishi M, Sawada M, Ohata S, Asai N, Enomoto A, Takahashi K, Weng L, Ushida K, Ara H, Matsui S, Kaibuchi K, Sawamoto K, Takahashi M. Daple coordinates planar polarized microtubule dynamics in ependymal cells and contributes to hydrocephalus. *Cell Rep.* 20, 1960-972 (2017).
4. Shiraki Y, Mii S, Enomoto A, Momota H, Han YP, Kato T, Ushida K, Kato A, Asai N, Murakumo Y, Aoki K, Suzuki H, Ohka F, Wakabayashi T, Todo T, Ogawa S, Natsume A, Takahashi M. Significance of perivascular tumour cells defined by CD109 expression in progression of glioma. *J Pathol.* 243, 468-480 (2017).
2. Yasuda Y, Iwama S, Kiyota A, Izumida H, Nakashima K, Iwata N, Ito Y, Morishita Y, Goto M, Suga H, Banno R, Enomoto A, Takahashi M, Arima H, Sugimura Y. Critical role of rabphilin-3A in the pathophysiology of experimental lymphocytic neurohypophysitis. *J Pathol.* 244, 469-478 (2018).
3. Ushida K, Asai N, Uchiyama K, Enomoto A, Takahashi M. Development of a method to preliminarily embed tissue samples using low melting temperature fish gelatin before sectioning: A technical note. *Pathol Int.* 68, 241-245 (2018).
4. Weng L, Han YP, Enomoto A, Kitaura Y, Nagamori S, Kanai Y, Asai N, An J, Takagishi M, Asai M, Mii S, Masuko T, Shimomura Y, Takahashi M. Negative regulation of amino acid signaling by MAPK-regulated 4F2hc/Girdin complex. *PLoS Biol.* 16, e2005090 (2018).
5. Abudureyimu S, Asai N, Enomoto A, Weng L, Kobayashi H, Wang X, Chen C, Mii S, Takahashi M. Essential role of *Linx/Isir2* in the development of the forebrain anterior commissure. *Sci Rep.* 8, 7292 (2018).
6. Mii S, Hoshino A, Enomoto A, Murakumo Y, Ito M, Yamaguchi A, Takahashi M. CD109 deficiency induces osteopenia with an osteoporosis-like phenotype in vivo. *Genes Cells.* 23, 590-598 (2018).
7. Wang X, Enomoto A, Weng L, Mizutani Y, Abudureyimu S, Esaki N, Tsuyuki Y, Chen C, Mii S, Asai N, Haga H, Ishida S, Yokota K, Akiyama M, Takahashi M. Girdin/GIV regulates collective cancer cell migration by controlling cell adhesion and cytoskeletal organization. *Cancer Sci.* 109, 3643-3656 (2018).

2018年

1. Esaki N, Ohkawa Y, Hashimoto N, Tsuda Y, Ohmi Y, Bhuiyan RH, Kotani N, Honke K, Enomoto A, Takahashi M, Furukawa K, Furukawa K. ASC amino acid transporter 2, defined by enzyme-mediated activation of radical sources, enhances malignancy of GD2-positive small-cell lung cancer. *Cancer Sci.* 109, 141-153 (2018).

● ● ● 競争的研究資金 ● ● ●

2017年度～2018年度

1. 日本学術振興会 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 基盤研究(C) 臓器線維症と癌関連線維化におけるアクチン結合蛋白Girdinの役割 (研究代表者: 浅井直也)
3. 日本学術振興会 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)
4. 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)
5. 日本学術振興会 基盤研究(B) カドヘリン特異的エンドサイトーシスによる癌細胞の集団的移動の制御機構と意義の解明 (研究代表者: 榎本 篤)
6. 日本学術振興会 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)
7. 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)
8. 日本学術振興会 若手研究(B) Wnt/PCP経路による微小管の平面内極性化機構の解析 (研究代表者: 高岸麻紀)
9. 日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業 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)
10. 日本医療研究開発機構 次世代がん医療創生研究事業 がん関連線維芽細胞の多様性の機序解明とその改変にもとづく腫瘍免疫制御法の開発 (研究代表者: 榎本 篤)

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(2017年~)
助 教 田嶋優子(2016年~)、小川光貴(2017年~)
客員研究者 羅 珮文(Pei-wen Lo)
特別研究員(PD) 小川光貴(~2017年)

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、
高野舞子、澤口翔伍

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I. Notchシグナルを制御するO-型糖鎖修飾の糖鎖分析

Notchシグナルは、進化的に保存された細胞間シグナル伝達機構の1つであり、その異常は先天性疾患や腫瘍の原因となる。Notch受容体には、O-GlcNAcなどの特異的な糖修飾が存在することが知られているが、その構造については充分な解析がなされていなかった。今回、質量分析を用いた糖ペプチドの新しい分析手法を確立することで、O-GlcNAc糖鎖の基本構造を同定(図1)し、さらには、非還元末端の多様性と新奇な糖鎖構造を見出すことに成功した。その結果、Notch受容体O-型糖鎖修飾の統合解析に向けた研究環境が整った。

II. 血管形成におけるNotch受容体糖鎖の生物学的意義の解明

Notch受容体糖鎖修飾の生物学意義を解明するために、O-GlcNAc転移酵素EOGTを欠損したマウスの表

現型解析を行った。EOGTは血管内皮細胞に高発現し、Notch依存的な血管新生や血管機能維持のメカニズムに関与することを報告した(図2)。この結果に基づき、脳血管をモデルにして、糖鎖によるNotchシグナル制御が血管バリア機能を制御する仮説を検証している。

III. NOTCH受容体とそのリガンドの細胞膜への発現制御機構の解明

NOTCH受容体とそのリガンドは、細胞内で合成されて細胞表面へ発現するまで、同一の細胞内では互いにほとんど結合しないと考えられているが、その仕組みは明らかではない。NOTCH受容体のnon-canonicalなリガンドであるDelta-like 1 homolog(DLK1)の細胞膜への発現制御の機構を明らかにするために、Retention using selective hooks(RUSH)法を利用して、小胞体から細胞表面へのDLK1の輸送をモニターする系を構築した(図3)。本系を用いて、DLK1の細胞膜発現に関わる因子の同定を進めている。

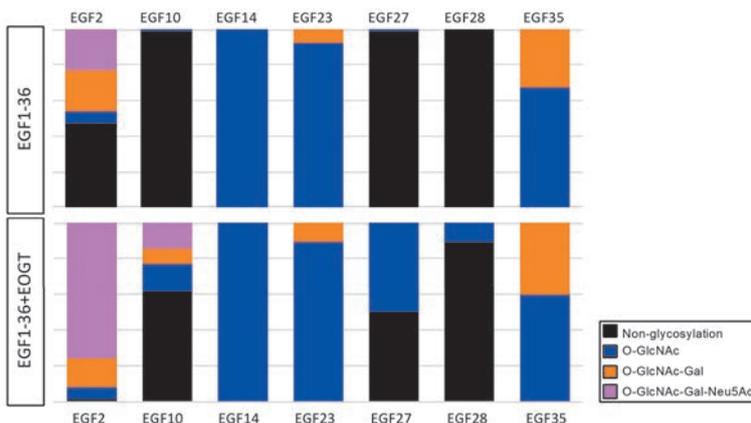


図1. Notch1を修飾するO-GlcNAc修飾の半定量解析

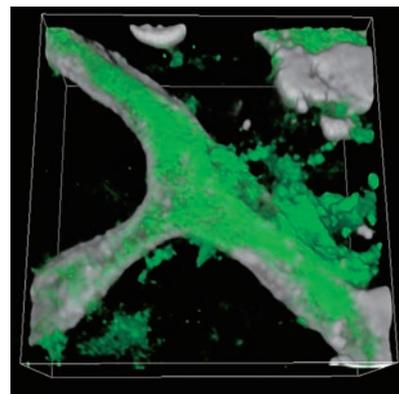


図2. Eogt変異マウスの網膜血管におけるFibrinogenの血管外漏出

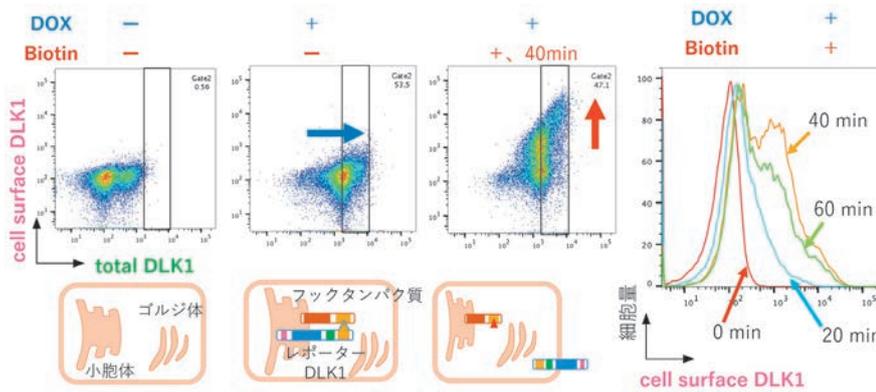


図3. RUHS法を利用したDLK1の小胞体から細胞表面への輸送をモニターする系

HEK293細胞で、ドキシサイクリン (Dox) 処理によって発現誘導したレポーターDLK1は、SBP領域でフックタンパク質のストレプトアビジン領域と結合し、小胞体に蓄積する。Biotinの添加によって、レポーターDLK1は、フックタンパク質との結合が解消されて細胞表面に運ばれる。

●●● 主な発表論文 ●●●

2017年

1. Sawaguchi S, Varshney S, Ogawa M, Sakaidani Y, Yagi H, Takeshita K, Murohara T, Kato K, Sundaram S, Stanley P, Okajima T. O-GlcNAc on NOTCH1 EGF repeats regulates ligand-induced Notch signaling and vascular development in mammals. *Elife*, 6: e24419. (2017).

Displayed on Epidermal Growth Factor-like Repeats of Mammalian Notch1. *Molecules*; 23:E1745. 2018

4. Tashima Y, Okajima T. Congenital diseases caused by defective O-glycosylation of Notch receptors. *Nagoya J Med Sci*, 80:299-307. (2018)
5. Takeuchi H, Schneider M, Williamson DB, Ito A, Takeuchi M, Handford PA, Haltiwanger RS. Two novel protein O-glucosyltransferases that modify sites distinct from POGUT1 and affect Notch trafficking and signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 115:E8395-E8402. (2018)
6. Takeuchi H, Wong D, Schneider M, Freeze HH, Takeuchi M, Berardinelli SJ, Ito A, Lee H, Nelson SF, Haltiwanger RS. Variant in human POFUT1 reduces enzymatic activity and likely causes a recessive microcephaly, global developmental delay with cardiac and vascular features. *Glycobiology*, 28:276-283. (2018)

2018年

1. Schneider M, Kumar V, Nordström LU, Feng L, Takeuchi H, Hao H, Luca VC, Garcia KC, Stanley P, Wu P, Haltiwanger RS. Inhibition of Delta-induced Notch signaling using fucose analogs. *Nat Chem Biol*. 14(1):65-71. (2018)
2. Okajima T. Notch signaling: A sweet strategy. *Nat Chem Biol*, 14:3-4. (2018).
3. Ogawa M, Senoo Y, Ikeda K, Takeuchi H, Okajima T. Structural Divergence in O-GlcNAc Glycans

●●● 競争的研究資金 ●●●

2017年度～2018年度

1. 日本学術振興会 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(研究代表者:岡島徹也)
2. 日本学術振興会 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(研究代表者:岡島徹也)
3. 日本学術振興会 研究活動スタート支援 腫瘍抑制因子Noth1がキシロース付加によって不活性化される分子機構の解析(研究代表者:竹内英之)
4. 第一三共生命科学振興財団助成金 O-結合型糖鎖の調節によるT-ALL型Notch1の恒常的活性化の選択的阻害(研究代表者:竹内英之)
5. 日本学術振興会 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(研究代表者:田島優子)
6. 横山臨床薬理 研究助成金 NOTCH3遺伝子の異常による常染色体優性脳動脈症CADASILの進行を抑制する治療法の開発(研究代表者:田島優子)
7. 日本学術振興会 特別研究員奨励費 シアル酸認識レクチンシグレック9と認識糖鎖の相互作用による抗癌免疫監視の制御機構(研究代表者:高野舞子)
8. 日本学術振興会 特別研究員奨励費 細胞外環境

を感知してNotchシグナルの強弱を制御しうる翻訳後修飾の解析(研究代表者:小川光貴)

9. 三菱財団 自然科学研究助成 Notch受容体糖鎖コードの時空間情報解読に向けたin vivoレポーターシステムの構築(研究代表者:岡島徹也)
10. 日本応用酵素 研究助成 糖転移酵素EOGTによるNotchシグナルと血管形成の制御機構の解明(研究代表者:岡島徹也)
11. 第一三共生命科学振興財団 研究助成 O-結合型糖鎖の調節によるT-ALL型Notch1の恒常的活性化の選択的阻害(研究代表者:竹内英之)
12. 愛知県がん研究振興会 研究助成 新規癌治療薬の開発に向けたNotch糖鎖修飾を標的とする低分子化合物の探索(研究代表者:竹内英之)
13. 北村記念血液疾患研究基金 クリスマス病遺伝子変異が血液凝固因子IXの糖鎖修飾に与える影響の生化学的解析(研究代表者:竹内英之)
14. 武田科学振興財団 細胞内蓄積法を用いたDelta-like 1 homologの細胞膜発現制御機構の解明(研究代表者:田島優子)
15. がん研究振興財団研究助成 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)

機能再生医学分野

Division of Functional Regenerative Medicines

機能再生医学分野では、脊髄損傷や視神経損傷などの神経軸索損傷後に、軸索が再生不能に陥るメカニズムについて研究しています。特に、Dystrophic endballと呼ばれる損傷後軸索に特異的な異常球状構造の形成メカニズムを分子・細胞レベルで明らかにすることにより、軸索再生を促すような治療法の開発を目指しています。また、神経軸索伸長に関わる受容体型チロシンフォスファターゼ・受容体型チロシンキナーゼの新規基質同定を行っています。

●●● 構 成 員 ●●●

助 教 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50万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。

この過程にはコンドロイチン硫酸(CS)と呼ばれる糖鎖リガンドと受容体型チロシンフォスファターゼ(RPTP)に属するPTPR σ と呼ばれる神経細胞表面受容体に関わることが知られている。機能再生医学分野ではCSによるPTPR σ の活性化機構を明らかにする

とともに、PTPR 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-PTPR 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1)。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2)。

II. 受容体型チロシンフォスファターゼ(RPTP)の網羅的基質同定

受容体型チロシンフォスファターゼ(RPTP)は、細胞外リガンドに依存して細胞内基質のリン酸化チロシンを脱リン酸化する約20の細胞膜タンパク質ファミ

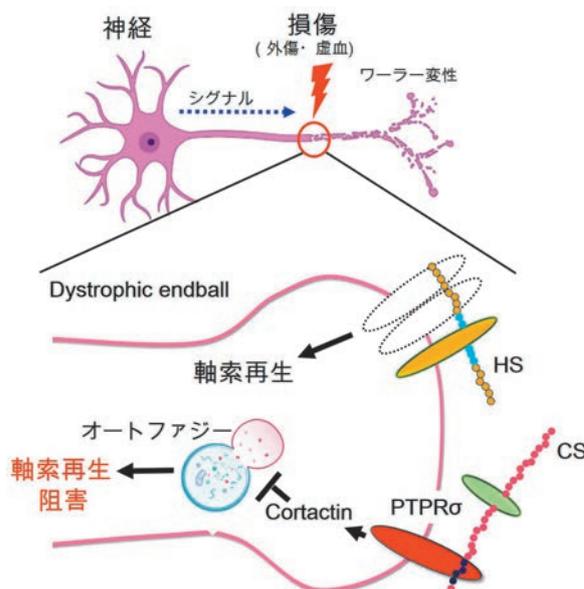


図1. RPTPによるDystrophic endball形成機構

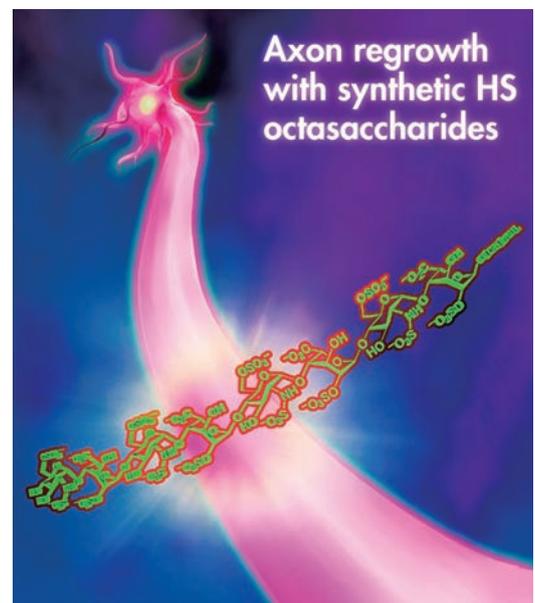


図2. 合成糖鎖医薬品による軸索再生



りである。上述のような重要な生理・病理機能があるものの、特異的基質分子はまだほとんどわかっていない。その結果、例えばRPTPと対をなす受容体型チロシンキナーゼ (RTK) については40を超える特異的

阻害剤がすでに世界で認可されているが、RPTPに対する創薬は現在皆無である。機能再生医学分野では、RPTPの基質を明らかにすることにより将来的な創薬につなげていきたいと考えている (図3)。

PTPR σ LC-MS/MS		MASCOT Score	
Protein Name	Ref; ①	Sam; ②	
Triple functional domain [TRIO_HUMAN]		8053.04	
Liprin-alpha-1 [LIPA1_HUMAN]	288.30	7324.48	
Receptor-tyrosine tyrosine-protein phosphatase S [PTPR σ _HUMAN]	48.12	7093.18	
Baitとして 使用した PTPR σ	27.64	5659.03	
		3988.65	
		3793.42	
		3695.87	
	28.12	3136.61	
Trio Liprin- α 1 PTPR σ の既知 相互作用タンパク質		3049.32	
		2948.79	
		2829.36	
Afadin AFAD [HUMAN]		2652.17	
Src substrate cortactin [SRC8_HUMAN]		2536.76	
Band 4.1-like protein 2 [B41A2_HUMAN]		2463.15	
Cortactin 当分野が同定したPTPR σ 基質	109.94	2323.47	
	28.12	2257.52	
Kinesin-1 heavy chain [KIF1B_HUMAN]		2167.64	

図3. PTPR σ 網羅的基質探索

●●● 主な発表論文 ●●●

2017年

1. Scilabra SD, Yamamoto K, Pigoni M, Sakamoto K, Müller SA, Papadopoulou A, Lichtenthaler SF, 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. (2017).
2. Sakamoto K, Kadomatsu K. Mechanisms of axon regeneration: The significance of proteoglycans. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 1861, 2435-2441 (2017).
3. Su Z, Kishida S, Tsubota S, Sakamoto K, Cao D, Kiyonari S, Ohira M, Kamijo T, Narita A, Xu Y, Takahashi Y, Kadomatsu K. Neurocan, an extracellular chondroitin sulfate proteoglycan, stimulates neuroblastoma cells to promote malignant phenotypes. *Oncotarget.* 15, 106296-106310 (2017)
4. Takemoto Y, Horiba M, Harada M, Sakamoto K, Takeshita K, Murohara T, Kadomatsu K, Kamiya K.

Midkine Promotes Atherosclerotic Plaque Formation Through Its Pro-Inflammatory, Angiogenic and Anti-Apoptotic Functions in Apolipoprotein E-Knockout Mice. *Circ J.* 25, 19-27. (2017).

2018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 neoepitope of inflammatory caspase-cleaved active IL-18. *Arch Biochem Biophys.* 15, 71-82. (2019).
2. Sakamoto K, Ozaki T, Ko YC, Tsai CF, Gong Y, Morozumi M, Ishikawa Y, Uchimura K, Nadanaka S, Kitagawa H, Zulueta MML, Bandaru A, Tamura JI, Hung SC, Kadomatsu K. Glycan sulfation patterns define autophagy flux at axon tip via PTPR σ -cortactin axis. *Nat Chem Biol.* in press.

●●● 競争的研究資金 ●●●

2017年度～2018年度

1. 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主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)

2. 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

Division of Omics Analysis

真菌は最も単純な真核生物であり、その細胞はヒトを始めとする高等生物と同様の基本的特徴を備えています。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します。

オミクス解析学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ます。

●●● 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・アルビカンズ (*C. albicans*) は健常者の口腔、消化管、膈、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

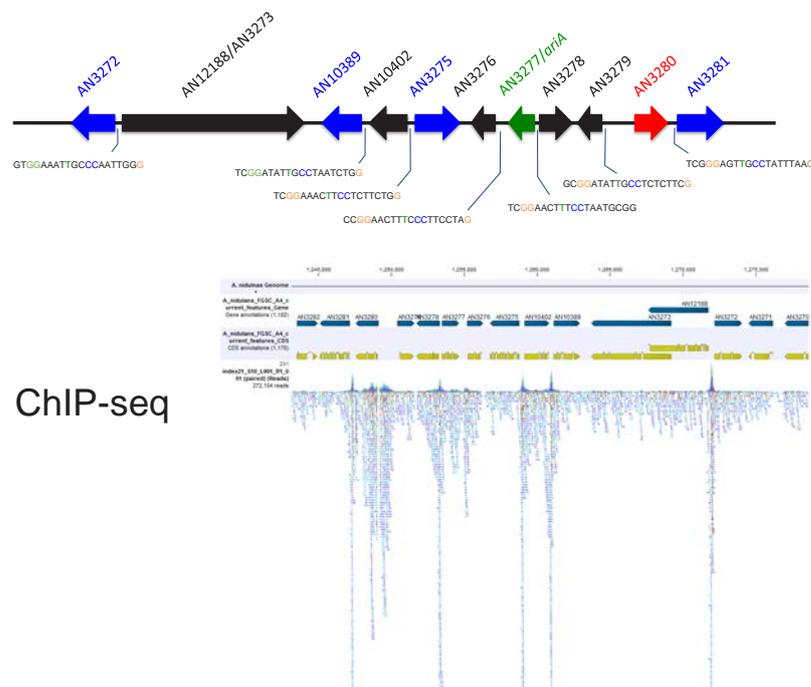


図1.

糸状菌 *Aspergillus nidulans* の *aria* 二次代謝遺伝子クラスターの転写制御因子 AN3280 遺伝子を対象に、エピトープタグ利用による ChIP-seq 解析を行った結果、クラスター各遺伝子上流への特異的な結合が見られ、予想された認識配列の確からしさが確認された。

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。以上のことから、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た。(神戸)

Ⅲ. ゲノム情報の飛躍的な増加に伴い、真菌は新規機能分子の豊富な供給源として注目を集めている。私たちは真菌感染診断のマーカー分子として、あるいは新規機能性分子としての真菌二次代謝物に注目し、ゲノム改変技術を利用したトランスクリプトミクスを中心に、代謝に関する遺伝子間相互作用や遺伝子発現制御に関する研究を行なっている。国内外のメタボローム解析を行っている研究機関と連携し、カビの早期発見、診断に向けた研究、あるいは新規機能物質の探索を進めている(図1, 図2)。(紅)

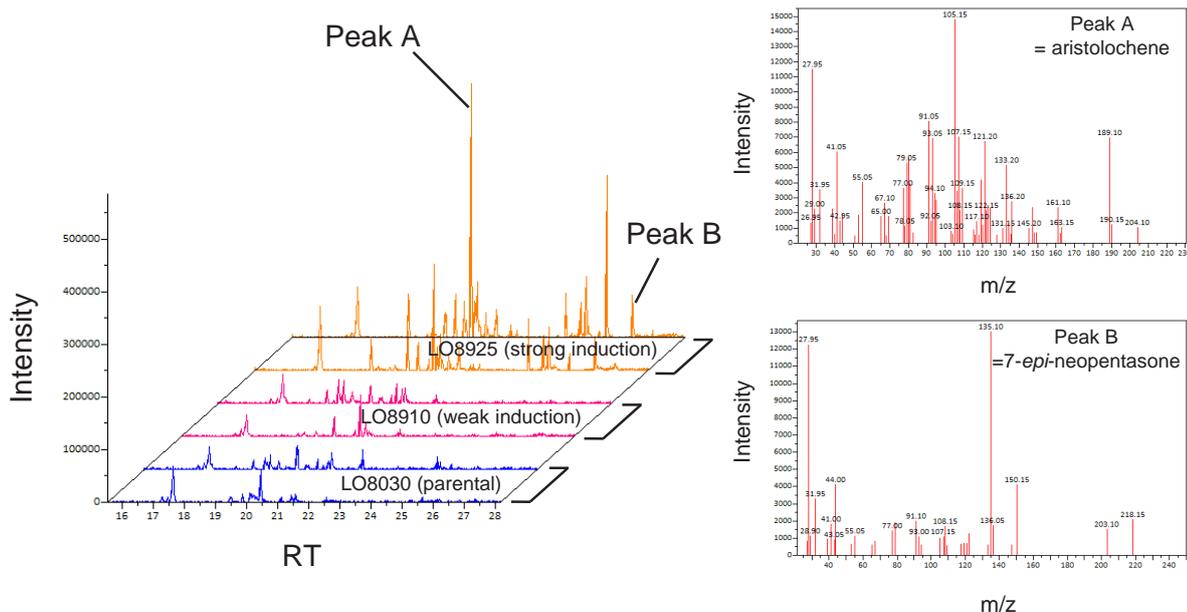


図2.

転写因子 AN3280 遺伝子をゲノム改変技術により誘導発現したところ、いくつか未同定の揮発性代謝物が GC/MS 解析により検出された。その後、Peak A は aristolochene、Peak B は 7-*epi*-neopentasone であることが NMR 解析等により判明した。

●●● 主な発表論文 ●●●

2017年

1. Komeda S, Yoneyama H, Uemura M, Muramatsu A, Okamoto N, Konishi H, Takahashi H, Takagi A, Fukuda W, Imanaka T, Kanbe T, Harusawa S, Yoshikawa Y, Yoshikawa K. Specific conformational change in giant DNA caused by anticancer tetrazolato-bridged dinuclear platinum (II) complexes: Middle-length alkyl substituents exhibit minimum effect. *Inorg Chem.* 56: 802-811, (2017)
2. Kawamoto F, Matsuoka H, the late Pham N M, Hayashi T, Kasahara Y, The Dung N, Kidob Y, Kanbe T, Tantular I S. Further molecular analysis on G6PD deficiency variants in southern Vietnam and a novel variant designated as G6PD Ho Chi Minh (173 A>G; 58 Asp>Gly): Comparisons of frequency distribution of variants with those in other Southeast Asian countries. *Acta Med. Okayama*, 71: 325-332. (2017)
3. Oakley CE, Ahuj M, Sun W-W, Entwistle R, Akashi T, Yaegashi J, Guo C-J, Cerqueira GC, Wortman JR, Wang CCC, Chiang Y-M, Oakley BR Discovery of

McrA, a master regulator of *Aspergillus* secondary metabolism. *Mol Microbiol.* 103: 347-365, (2017)

4. Kono M, Suga Y, Akashi T, Ito Y, Takeichi T, Muro Y, Akiyama M. A child with epidermolytic ichthyosis from a parent with epidermolytic nevus: risk evaluation of transmission from mosaic to germline. *J Invest. Dermatol.* 137: 2024-2026, (2017)
5. Mu P, Akashi T, Lu F, Kishida S, Kadomatsu K. A novel nuclear complex of DRR1, F-actin and COMMD1 involved in NF- κ B degradation and cell growth suppression in neuroblastoma. *Oncogene.* 36: 5745-5756, (2017)

2018年

1. Grau MF, Entwistle R, Chiang YM, Ahuja M, Oakley CE, Akashi T, Wang CCC, Todd RB, Oakley BR. Hybrid Transcription Factor Engineering Activates the Silent Secondary Metabolite Gene Cluster for (+)-Asperlin in *Aspergillus nidulans*. *ACS Chem Biol.* 13: 3193-3205. (2018)

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 ●●●

教 授 島村 徹平

技術補佐員 飯野 さおり

特任助教 阿部 興、川久保 秀子、南 賢河、

松井 佑介(現在保健学科 准教授)

●●● 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のアプローチが生命科学の発展を推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。

精神障害の脳病態解明のための数理モデル



精神障害のゲノム情報の影響が脳内にどのように伝播するか?

疾患をネットワークで特徴付ける数理モデル
GOSPEL
Kawakubo et al. and Shimamura, *Bioinformatics* (2019)

脳・神経という臓器の構造・機能の複雑さをマルチスケールレベルで解析する解析技術の開発へ

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

不均一性を系統樹で特徴づける数理モデル

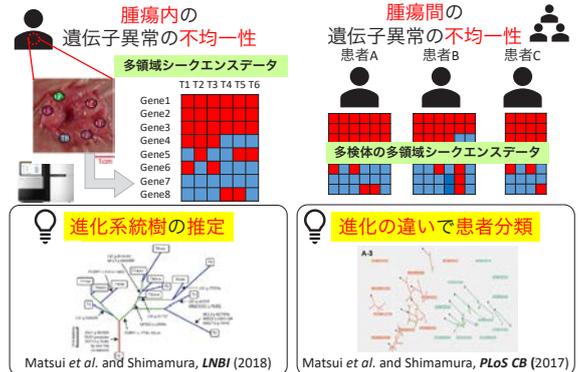


図2. がんの不均一性を捉えるためのオブジェクト指向型データ解析法

●●● 主な発表論文 ●●●

2017年

1. Tsubota S, Kishida S, Shimamura T, Ohira M, Yamashita S, Cao D, Kiyonari S, Ushijima T, Kadomatsu K. PRC2-Mediated Transcriptomic Alterations at the Embryonic Stage Govern Tumorigenesis and Clinical Outcome in MYCN-Driven Neuroblastoma. *Cancer Res*, 77 (19) : 5259-5271 (2017)
2. Seki M, Kimura S, Isobe T, Yoshida K, Ueno H, Nakajima-Takagi

Y, Wang C, Lin L, Kon A, Suzuki H, Shiozawa Y, Kataoka K, Fujii Y, Shiraiishi Y, Chiba K, Tanaka H, Shimamura T, Masuda K, Kawamoto H, Ohki K, Kato M, Arakawa Y, Koh K, Hanada R, Moritake H, Akiyama M, Kobayashi R, Deguchi T, Hashii Y, Imamura T, Sato A, Kiyokawa N, Oka A, Hayashi Y, Takagi M, Manabe A, Ohara A, Horibe K, Sanada M, Iwama A, Mano H, Miyano S, Ogawa S, Takita J. Recurrent SPI1 (PU.1) fusions in



- high-risk pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*, 49 (8) : 1274-1281 (2017)
- Kondo A, Nonaka A, Shimamura T, Yamamoto S, Yoshida T, Kodama T, Aburatani H, Osawa T. Long Noncoding RNA JHDM1D-AS1 Promotes Tumor Growth by Regulating Angiogenesis in Response to Nutrient Starvation. *Mol Cell Biol*, 37 (18) : e00125-17 (2017)
 - Matsui Y, Niida A, Uchi R, Mimori K, Miyano S, Shimamura T. phyC: Clustering cancer evolutionary trees. *PLoS Comput Biol*, 13 (5) : e1005509 (2017)
 - Kanki Y, Nakaki R, Shimamura T, Matsunaga T, Yamamizu K, Katayama S, Suehiro JI, Osawa T, Aburatani H, Kodama T, Wada Y, Yamashita JK, Minami T. Dynamically and epigenetically coordinated GATA/ETS/SOX transcription factor expression is indispensable for endothelial cell differentiation. *Nucleic Acids Res*, 45 (8) : 4344-4358 (2017)
 - Kondo A, Yamamoto S, Nakaki R, Shimamura T, Hamakubo T, Sakai J, Kodama T, Yoshida T, Aburatani H, Osawa T. Extracellular Acidic pH Activates the Sterol Regulatory Element-Binding Protein 2 to Promote Tumor Progression. *Cell Rep*, 18 (9) : 2228-2242 (2017)
 - Kushima I, Aleksic B, Nakatochi M, Shimamura T, Shiino T, Yoshimi A, Kimura H, Takasaki Y, Wang C, Xing J, Ishizuka K, Oya-Ito T, Nakamura Y, Arioka Y, Maeda T, Yamamoto M, Yoshida M, Noma H, Hamada S, Morikawa M, Uno Y, Okada T, Iidaka T, Iritani S, Yamamoto T, Miyashita M, Kobori A, Arai M, Itokawa M, Cheng MC, Chuang YA, Chen CH, Suzuki M, Takahashi T, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Watanabe Y, Nunokawa A, Someya T, Ikeda M, Toyota T, Yoshikawa T, Numata S, Ohmori T, Kunimoto S, Mori D, Iwata N, Ozaki N. High-resolution copy number variation analysis of schizophrenia in Japan. *Mol Psychiatry*, 22 (3) : 430-440 (2017)
 - Tominaga K, Shimamura T, Kimura N, Murayama T, Matsubara D, Kanauchi H, Niida A, Shimizu S, Nishioka K, Tsuji EI, Yano M, Sugano S, Shimono Y, Ishii H, Saya H, Mori M, Akashi K, Tada KI, Ogawa T, Tojo A, Miyano S, Gotoh N. Addiction to the IGF2-ID1-IGF2 circuit for maintenance of the breast cancer stem-like cells. *Oncogene*, 36 (9) : 1276-1286 (2017)
- 2018年
- 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*, 10 (1) : 1072 (2019)
 - Kawakubo H, Matsui Y, Kushima I, Ozaki N, Shimamura T. A Network of Networks Approach for Modeling Interconnected Brain Tissue-Specific Networks. *Bioinformatics*. *Bioinformatics*, in press (2019)
 - Abe K, Hirayama M, Ohno K, Shimamura T. A latent allocation model for the analysis of microbial composition and disease. *BMC Bioinformatics*, 19 (Suppl 19) : 519 (2018)
 - Kushima I, Aleksic B, Nakatochi M, Shimamura T, Okada T, Uno Y, Morikawa M, Ishizuka K, Shiino T, Kimura H, Arioka Y, Yoshimi A, Takasaki Y, Yu Y, Nakamura Y, Yamamoto M, Iidaka T, Iritani S, Inada T, Ogawa N, Shishido E, Torii Y, Kawano N, Omura Y, Yoshikawa T, Uchiyama T, Yamamoto T, Ikeda M, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Someya T, Watanabe Y, Egawa J, Nunokawa A, Itokawa M, Arai M, Miyashita M, Kobori A, Suzuki M, Takahashi T, Usami M, Kodaira M, Watanabe K, Sasaki T, Kuwabara H, Tochigi M, Nishimura F, Yamasue H, Eriguchi Y, Benner S, Kojima M, Yassin W, Munesue T, Yokoyama S, Kimura R, Funabiki Y, Kosaka H, Ishitobi M, Ohmori T, Numata S, Yoshikawa T, Toyota T, Yamakawa K, Suzuki T, Inoue Y, Nakaoka K, Goto YI, Inagaki M, Hashimoto N, Kusumi I, Son S, Murai T, Ikegame T, Okada N, Kasai K, Kunimoto S, Mori D, Iwata N, Ozaki N. Comparative Analyses of Copy-Number Variation in Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia Reveal Etiological Overlap and Biological Insights. *Cell Rep*, 24 (11) : 2838-2856 (2018)
 - Shimamura T, Matsui Y, Kajino T, Takahashi T, Miyano S. GIMLET: Identifying biological modulators in context-specific gene regulation using local energy statistics. *Lecture Notes in Bioinformatics*, 10834:115-123 (2018)
 - Matsui Y, Miyano S, Shimamura T. Tumor subclonal progression model for cancer hallmark acquisition. *Lecture Notes in Bioinformatics*, 10834:124-137 (2018)
 - Saito T, Niida A, Uchi R, Hirata H, Komatsu H, Sakimura S, Hayashi S, Nambara S, Kuroda Y, Ito S, Eguchi H, Masuda T, Sugimachi K, Tobo T, Nishida H, Daa T, Chiba K, Shiraiishi Y, Yoshizato T, Kodama M, Okimoto T, Mizukami K, Ogawa R, Okamoto K, Shuto M, Fukuda K, Matsui Y, Shimamura T, Hasegawa T, Doki Y, Nagayama S, Yamada K, Kato M, Shibata T, Mori M, Aburatani H, Murakami K, Suzuki Y, Ogawa S, Miyano S, Mimori K. A temporal shift of the evolutionary principle shaping intratumor heterogeneity in colorectal cancer. *Nat Commun*, 9 (1) : 2884 (2018)
 - Komura K, Yoshikawa Y, Shimamura T, Chakraborty G, Gerke TA, Hinohara K, Chadalavada K, Jeong SH, Armenia J, Du SY, Mazzu YZ, Taniguchi K, Ibuki N, Meyer CA, Nanjangud GJ, Inamoto T, Lee GM, Mucci LA, Azuma H, Sweeney CJ, Kantoff PW. ATR inhibition controls aggressive prostate tumors deficient in Y-linked histone demethylase KDM5D. *J Clin Invest*, 128 (7) : 2979-2995 (2018)

● ● ● 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)
- 文部科学省 新学術領域研究 生命現象の階層横断的な理解を可能にする統計的モデリング技術の開発 (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)
- 日本学術振興会 基盤研究 (B) 乳がんゲノム遺伝子変異と幹細胞性に基づく不均一性および階層性の統合解明 (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 革新的がん医療実用化研究事業 がん微小環境の分子基盤に基づいた革新的がん治療薬の開発 (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たな次元探索 (研究分担者: 島村徹平)

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/
【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_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/>

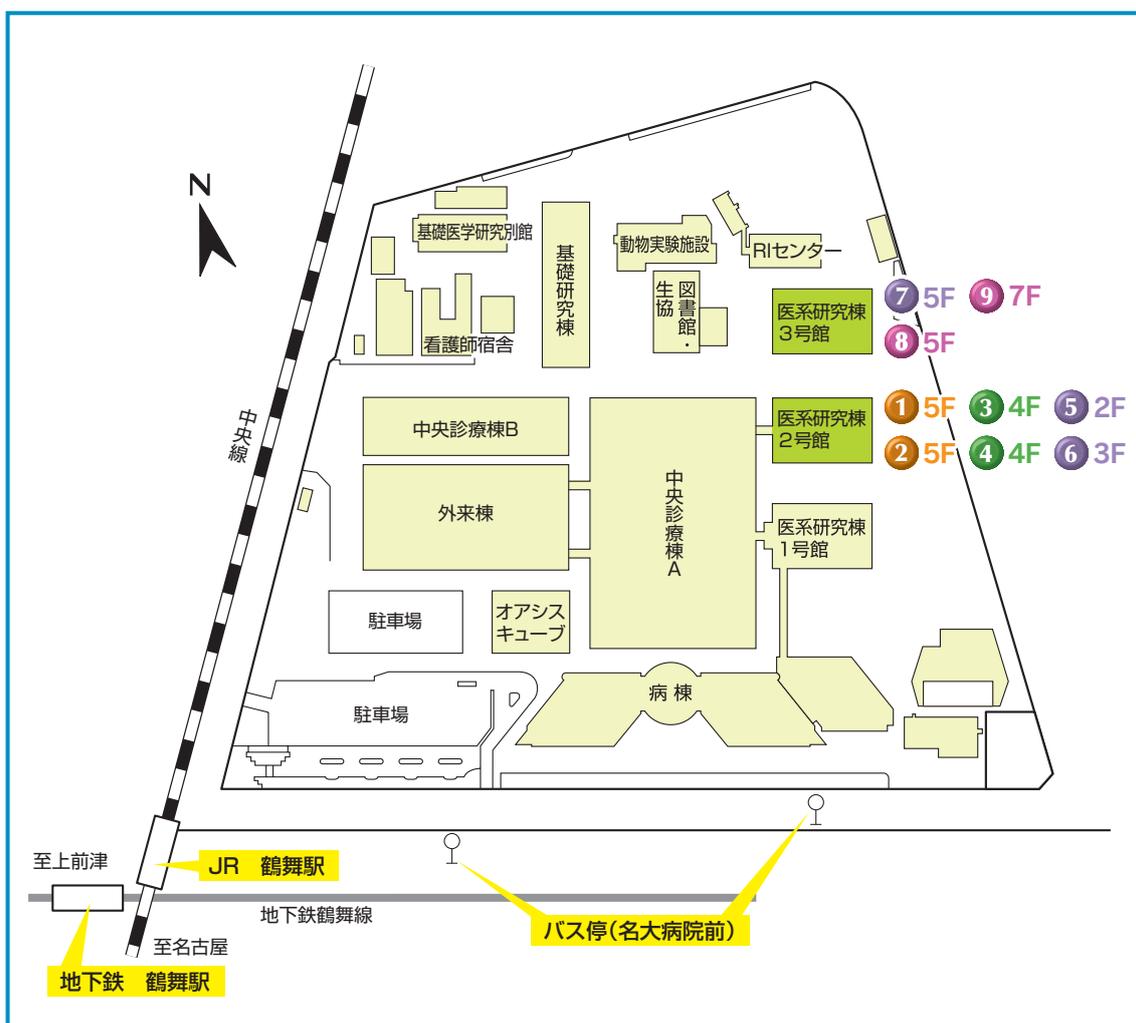
先端応用医学部門

- 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 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_1/laboratory/basic-med/advanced-med/disease-models/

細胞情報統合解析部門

- 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

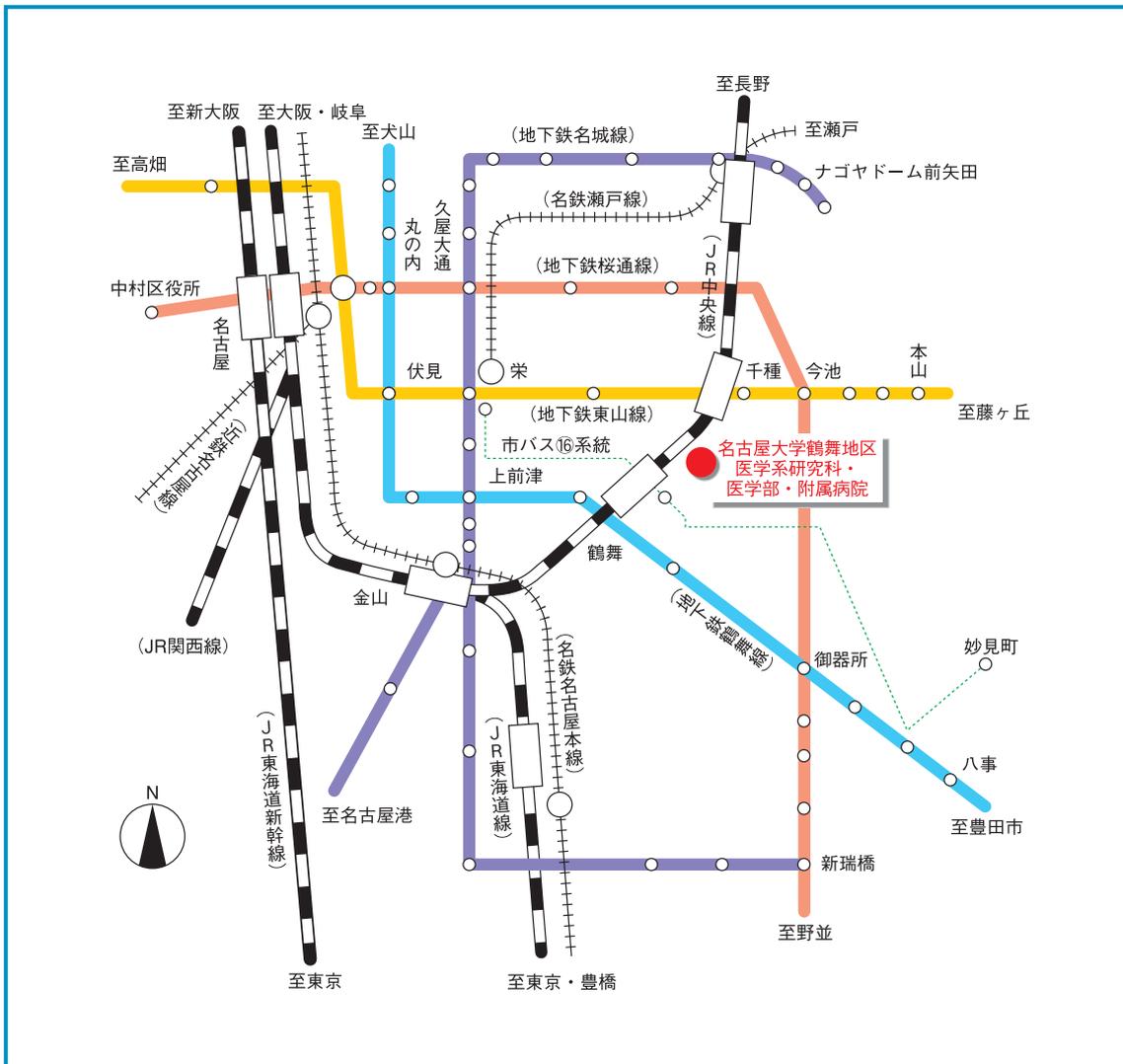
先端応用医学部門 (Department of Advanced Medical Science)

- 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 機能再生医学分野 医系研究棟 3号館 5階

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

- 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

