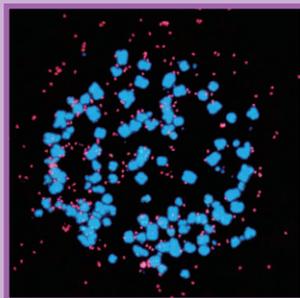
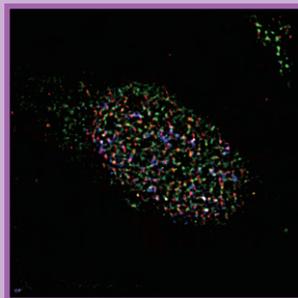


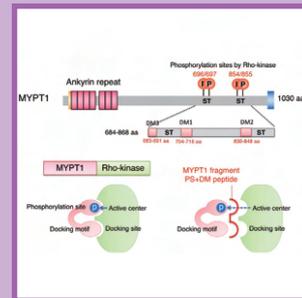
Center for Neurological Diseases and Cancer



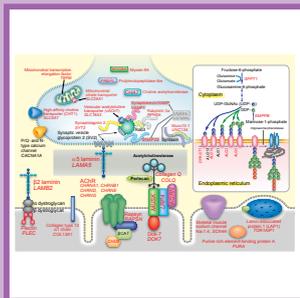
Molecular Oncology



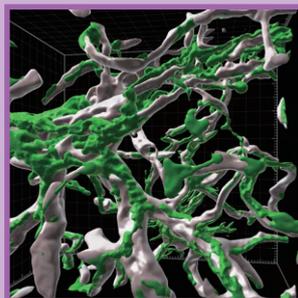
Cancer Biology



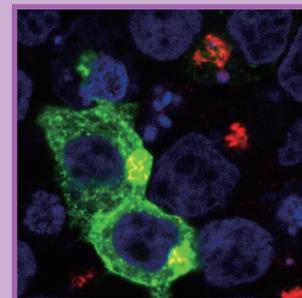
Neuroscience



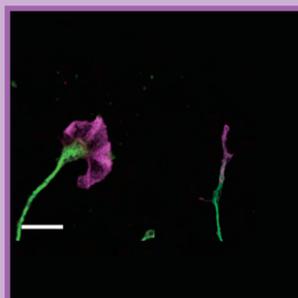
Neurogenetics



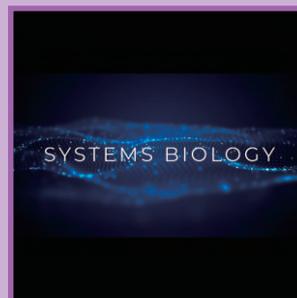
Molecular Pathology



Molecular Biochemistry



Functional Regenerative Medicine



Systems Biology

名古屋大学・大学院医学系研究科附属
神経疾患・腫瘍分子医学研究センター

2021-2022



神経疾患・腫瘍分子医学研究センター年報 (2021-2022版)の発刊にあたって

センター長 近藤 豊

神経疾患・腫瘍分子医学研究センター Center for Neurological Diseases and Cancer (CNDC) は、有効な治療法が限られている神経疾患と、我が国の死亡原因の第1位である悪性腫瘍を研究対象として、2003年度に分子病態解明および治療法開発研究を行う統合プラットフォームとして設置されました。2014年度にはリーディング大学院プログラムと連携して、バイオインフォマティクス研究を推し進めるべく全国の医学系研究科に先駆けてシステム生物学分野を設置しました。2018年度には「細胞情報統合解析部門」を加え、2022年度現在は「腫瘍病態統御部門(2分野)」「神経疾患病態統御部門(2分野)」「先端応用医学部門(3分野)」「細胞情報統合解析部門(1分野)」の4部門8分野で、神経疾患と腫瘍に関わる多面的な研究体制を構築しています。



当センターは、がんと神経疾患の基礎研究に関わり国際的に評価の高い研究者を一か所に集約して、名古屋大学医学系研究科の先端的医学研究を推進してきました。細胞の“異常増殖”が特徴的な腫瘍と、細胞の“変性・消失”が特徴的な神経変性疾患では、疾患発症の機序解明を目指す上では共通点が乏しいようにみえます。しかし両疾患はエピゲノム異常やRNAのスプライシング異常、糖鎖修飾異常など、共通した生命の基本原理の制御異常を発症原因とすることが明らかになりつつあります。現在当センターでは、神経疾患や腫瘍において翻訳後修飾解析、ゲノム・エピゲノム解析、RNA解析、糖鎖修飾解析、1細胞解析、バイオインフォマティクスを駆使して最先端の研究を推進し、さらに研究分野間の相互刺激や共同研究を積極的に行っています。また2020年度からスタートしたCNDCミーティングは、コロナ禍においてもオンライン形式で途切れることなく1か月に1度開催され、分野を超えた活発な議論を行い、個々の研究の研鑽に役立ってきました。このミーティングから始まった共同研究は実を結び始め論文が出版されつつあります。今後はさらなる国際的な卓越性の獲得と優れた若手研究者の育成を目指し邁進して参ります。最後に、東海国立大学機構の第4期中期目標の一つである「最新の知見を活かして質の高い医療を安全かつ安定的に提供すること」を目指して2023年度から5年間の延長が認められましたことをご報告いたします。

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。

Center for Neurological Diseases and Cancer

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

● 腫瘍病態統御部門 (Department of Oncology)

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

教授 鈴木 洋

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

教授 近藤 豊

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

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

准教授 天野 睦紀

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

教授 大野 欽司

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

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

教授 榎本 篤

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

教授 岡島 徹也

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

准教授 坂元 一真

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

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

教授 島村 徹平

腫瘍病態統御部門

がんは、今やわが国では、二人に一人が患い、三人に一人が亡くなる疾病であり、我が国を含む先進諸国の死亡原因の第一位となって久しい。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、システム生物学の1分野から構成され、近年のゲノム・トランスクリプトーム・プロテオームを始めとする生物学現象の網羅的解析技術の飛躍的な発展を基盤とし、同様に近年急速な発展を見せている計算科学を基盤とする統計学手法・モデリング手法・機械学習手法を統合し、がんと神経疾患の分子病態基盤の解明と新規制御方法の開発を推進している。

分子腫瘍学分野

Division of Molecular Oncology

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

●●● 構 成 員 ●●●

教 授 鈴木 洋
 助 教 尾上耕一、鬼丸 洸
 特任助教 芳野聖子
 研究機関研究員 小松真太郎

大学院生(博士課程) 古志衣里(腎臓内科)、渡辺 裕(腎臓内科)、杉本陽平
 研究補助員 水野ひと美、藤澤真弓

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I) スーパーエンハンサーと相分離

私たちの体を構成するさまざまな細胞が、同一のゲノム情報から異なる種類の細胞のアイデンティティをどのように確立しているかは、私たちの生体を制御する遺伝子発現プログラムを理解する上で中心的な課題です。細胞種特異的なエンハンサーによる遺伝子制御は、細胞のアイデンティティの決定において中心的な役割を果たしますが、近年、細胞種特異的な転写

因子の結合領域が局所的に密集するゲノム領域であるスーパーエンハンサーが重要であることが分かってきました。これまでに、スーパーエンハンサーとマイクロRNAの関係を統合的に解析することで、スーパーエンハンサーコンセプトの妥当性を検証してきました。現在、スーパーエンハンサーの研究を契機として、細胞内相分離、RNA修飾、天然変性領域に焦点をおいた遺伝子制御・疾患ゲノム解析の研究を行っています。

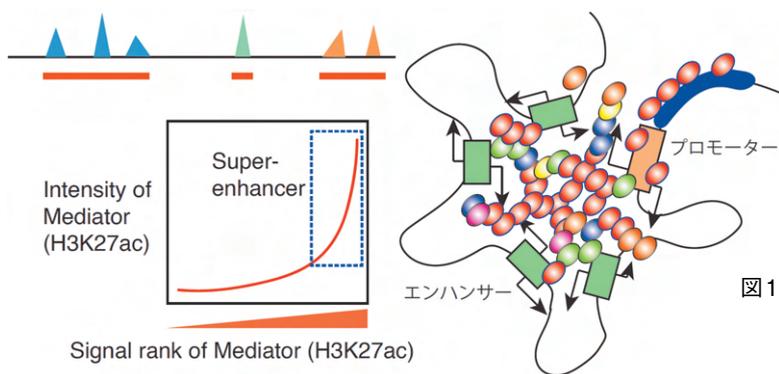


図1. スーパーエンハンサーと細胞内相分離

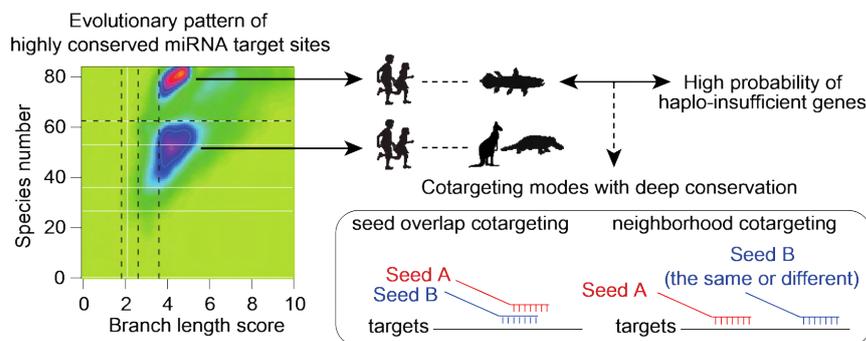


図2. ヒトとシーラカンスの共通点が物語るマイクロRNAの作用機構の進化的変遷

マイクロRNAの標的サイト(標的配列)がどのように色々な生物で保存されているか?

「重複した配列」を介した同じ標的遺伝子の抑制

「違う配列」を介した同じ標的遺伝子の抑制



II) 染色体外環状DNAを標的とする新しいがん治療の開発

スーパーエンハンサーは、がんのエピジェネティクス・転写制御を標的とした治療開発の標的としても重要です。スーパーエンハンサーによる転写制御に関与する分子群であるBRD4やCDK7の阻害剤のがん治療への応用が検討されていますが、一方で、正常細胞でもスーパーエンハンサーは当然機能しており、このような治療法の選択性・特異性が問題となっています。現在、がん細胞により特異的な転写標的治療法の標的として、染色体外環状DNA (extrachromosomal circular DNA, eccDNA) に着目して研究を進めています。近年、eccDNAががん細胞で広範に存在することが報告され、徐々に注目を集めています。eccDNAにはがん遺伝子や(スーパー)エンハンサーが含まれ、がんの進化(悪性度の促進)、がん細胞の不均一性、および、薬剤耐性の獲得に寄与することが示唆されています。

III) マイクロRNAとシステムRNA生物学

マイクロRNAの生合成調節機構、マイクロRNAとがんの関係について研究を進め、マイクロRNA 2本鎖のどちらのRNA鎖が機能するかというマイクロRNAの非対称性の作動原理を解明してきました。

多様な疾患で、複数のマイクロRNAの発現が異常を示すことが多く報告されています。一般的に、1つのマイクロRNAが標的遺伝子を抑制する効果は小さく、2つ以上のマイクロRNAが同じ標的遺伝子に結合することで協調的あるいは付加的に遺伝子を抑制することが重要です。最近の研究では、疾患における複数(2つ)のマイクロRNAの発現異常の機能解析をもとに、統合的バイオインフォマティクスを通じて、2つのマイクロRNAが働く仕組みの多様性と、進化的変遷の特徴を明らかにしています。

●●● 主な発表論文 ●●●

2021年

1. Ogami K, Suzuki HI. Nuclear RNA Exosome and Pervasive Transcription: Dual Sculptors of Genome Function. *Int J Mol Sci*, 22: 13401 (2021).

2022年

1. Suzuki HI, Onimaru K. Biomolecular condensates in cancer biology. *Cancer Science*, 113: 382-391 (2022).
2. Miyakawa K, Miyashita N, Horie M, Terasaki Y, Tanaka H, Urushiyama H, Fukuda K, Okabe Y, Ishii T, Kuwahara N, Suzuki HI, Nagase T, Saito A. ASCL1 regulates super-enhancer-associated miRNAs to define molecular subtypes of small cell lung cancer. *Cancer Science*, 113: 3932-3946 (2022).
3. Shimamura Y, Furuhashi K, Tanaka A, Karasawa M, Nozaki T, Komatsu S, Watanabe K, Shimizu A, Minatoguchi S, Matsuyama M, Sawa Y, Tsuboi N, Ishimoto T, Suzuki HI, Maruyama S. Mesenchymal stem cells exert renoprotection via extracellular vesicle-mediated modulation of M2 macrophages and spleen-kidney network. *Communications Biology*, 5: 753 (2022).
4. Yoshino S, Suzuki HI. The molecular understanding of super-enhancer dysregulation in cancer. *Nagoya J Med Sci*, 84: 216-229 (2022).

5. Yan M, Komatsu N, Muro R, Huynh NC, Tomofuji Y, Okada Y, Suzuki HI, Takaba H, Kitazawa R, Kitazawa S, Pluemsakunthai W, Mitsui Y, Satoh T, Okamura T, Nitta T, Im SH, Kim CJ, Kollias G, Tanaka S, Okamoto K, Tsukasaki M, Takayanagi H. ETS1 governs pathological tissue-remodeling programs in disease-associated fibroblasts. *Nature Immunology*, 23: 1330-1341 (2022).
6. Kitai H, Kato N, Ogami K, Komatsu S, Watanabe Y, Yoshino S, Koshi E, Tsubota S, Funahashi Y, Maeda T, Furuhashi K, Ishimoto T, Kosugi T, Maruyama S, Kadomatsu K, Suzuki HI. Systematic characterization of seed overlap microRNA cotargeting associated with lupus pathogenesis. *BMC Biology*, 20: 248 (2022).
7. Komatsu S, Kitai H, Suzuki HI. Network Regulation of microRNA Biogenesis and Target Interaction. *Cells*, 12: 306 (2022).
8. Kawamata M, Suzuki HI, Kimura R, Suzuki A. Optimization of Cas9 activity through the addition of cytosine extensions to single-guide RNAs. *Nature Biomedical Engineering*, in press (2022).
9. Suzuki HI. Roles of MicroRNAs in Disease Biology. *JMA Journal*, in press (2022).

●●● 競争的研究資金 ●●●

2021年度～2022年度

1. 日本学術振興会 国際共同研究加速基金(婦科発展研究)ゲノム相分離生物学の創出とがん研究への応用(研究代表者:鈴木洋)
2. AMED次世代がん医療創生研究事業 染色体外環状DNAを標的とした次世代がん治療法の開発(研究代表者:鈴木洋)
3. 日本学術振興会 基盤研究(B)間葉系幹細胞カラムとiPS細胞・遺伝子編集技術を融合した新規治療システム(研究分担者:鈴木洋)
4. 日本学術振興会 若手研究 mRNAポリA鎖の長さ翻訳活性の相関性解析(研究代表者:尾上耕一)

5. 日本学術振興会 基盤研究(C)がんで蓄積する未成熟転写終結RNAの多層的ライフサイクルの全容解明(研究代表者:尾上耕一)
6. 日本学術振興会 基盤研究(C)深層学習を用いた非コードゲノム配列のがんドライバー変異の探索(研究代表者:鬼丸洗)
7. 日本学術振興会 若手研究 Trib1のエンハンサーリプログラミングによるAML悪性化機構の解明(研究代表者:芳野聖子)
8. 日本学術振興会 基盤研究(C)染色体外環状DNAによるがん悪性化進展機構の解明と治療標的としての可能性(研究代表者:芳野聖子)

腫瘍生物学分野

Division of Cancer Biology

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

●●● 構 成 員 ●●●

教 授 近藤 豊
講 師 新城恵子
助 教 鈴木美穂、柏木克信(～2023年3月)
特任助教 西村建徳
研 究 員 室伏善照
大学院生(博士課程) 村岡彩子(産婦人科)、大石真由美(形成外科)、速井俊策(呼吸器内科)、木部祐士(脳神経外科)、謝 競祺、汪 星星、生富翔平(顎顔面外科学)、

木下拓也(消化器内科)
大学院生(修士課程) 渡辺新也、GHOLIPOUR FATEME
研究補助員 今井麻友子、高木奈美、濱田佐知子、森島咲里、山本祐子、大久保井久子(～2021年6月)、大曲恵子(～2021年8月)、三竹弘子(～2022年3月)、山本真理子(～2022年3月)、大原さとみ(～2022年8月)、鈴木陽子(～2022年10月)、瀬戸梨紗(～2022年11月)、前田 尚(～2023年3月)

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I. がん細胞の生存・維持に関わる非翻訳RNAに関する研究(図1)

エピゲノムのうち、非翻訳RNA(マイクロRNA、長鎖非翻訳RNA, lncRNA)による遺伝子発現の制御は、細胞の分化や増殖などの様々な生命現象に深く関わっていることが明らかとなりました。我々はがん細胞で高発現を示すlncRNA TUG1が、DNA損傷の原因を解消する機能を持ち、がん細胞の増殖を促進していることを明らかにしました。TUG1を標的とする核酸治療薬をドラッグデリバリーシステムと組み合わせることで投薬したところ、脳腫瘍において顕著な抗腫瘍効果を示しました。このTUG1を標的とする核酸治療薬は、2023年度に臨床試験が開始される予定です。その他にも、がん細胞に特徴的な複数のlncRNAについて、その作用機序に関する基礎研究、およびその臨床応用に関する研究開発を進めています。

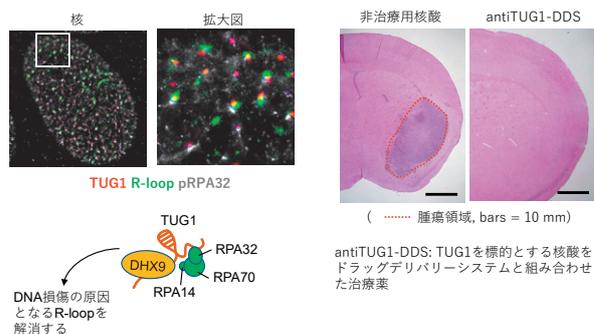


図1. TUG1を標的とした治療薬は脳腫瘍に対し顕著な抗腫瘍効果を示す

II. 疾患の診断・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メチル化異常は、がんを含めた様々な疾患発症に関与しています。習慣性流産でもDNAメチル化異常が関わることを見出しました。習慣性流産の患者と中絶症例の胎盤組織を絨毛組織(胎児由来)と脱落膜組織(母体由来)に分けて、それぞれのメチル化解析を行いました。その結果、習慣性流産症例と中絶症例では絨毛組織のDNAメチル化パターンが明確に異なることを発見しました。その中でSpermatogenesis Associated Serine Rich 2 Like (SPATS2L)のDNAメチル化異常は発生早期から徐々に上昇するとともに、タンパク質の発現を低下させました。明らかな染色体異常を伴わない習慣性流産症例では、胎児側のエピゲノムの形成異常が流産の原因となり得る可能性が示唆されました。

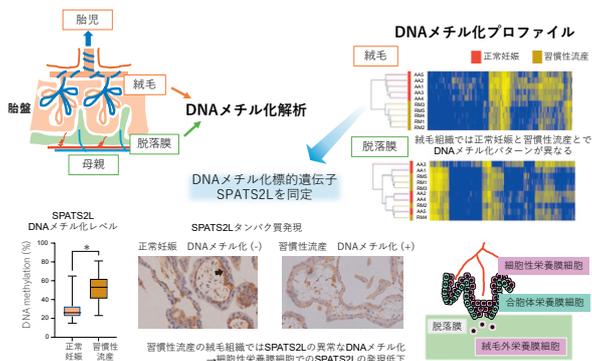


図2. 原因不明習慣流産患者の絨毛のDNAメチル化プロファイルにおける正常妊娠との違いの解明



●●● 主な発表論文 ●●●

2021年

1. Tasaki Y, Suzuki M, Katsushima K, Shinjo K, Iijima K, Murofushi Y, Naiki-Ito A, Hayashi K, Qiu C, Takahashi A, Tanaka Y, Kawaguchi T, Sugawara M, Kataoka T, Taito M, Miyata K, Kataoka K, Noda T, Gao W, Kataoka H, Takahashi S, Kimura K, Kondo Y. Cancer-specific targeting of taurine upregulated gene 1 enhances the effects of chemotherapy in pancreatic cancer. *Cancer Res*, 81: 1654-1666 (2021).
2. Yamazaki S, Ohka F, Hirano M, Shiraki Y, Motomura K, Tanahashi K, Tsujiuchi T, Motomura A, Aoki K, Shinjo K, Murofushi Y, Kitano Y, Maeda S, Kato A, Shimizu H, Yamaguchi J, Adilijiang A, Wakabayashi T, Saito R, Enomoto A, Kondo Y, Natsume A. Newly Established Patient-derived Organoid Model of Intracranial Meningioma. *Neuro Oncol*, 23: 1936-1948 (2021).
3. Takahashi H, Yasui T, Kashida H, Makino K, Shinjo K, Liu Q, Shimada T, Rahong S, Kaji N, Asanuma H, Baba Y. Microheater-integrated zinc oxide nanowire microfluidic device for hybridization-based detection of target single-stranded DNA. *Nanotechnology*, 32: 25 (2021).
4. Takahashi H, Yasui T, Klamchuen A, Khemasiri N, Wuthikhun T, Paisrisarn P, Shinjo K, Kitano Y, Aoki K, Natsume A, Rahong S, Baba Y. Annealed ZnO/Al₂O₃ Core-Shell Nanowire as a Platform to Capture RNA in Blood Plasma. *Nanomaterials (Basel)*, 11: 1768 (2021).
5. Takami T, Nagano H, Yamasaki T. CA19-9 in Combination with Methylated HOXA1 and SST Is Useful to Diagnose Stage I Pancreatic Cancer. *Oncology*, 100: 674-684 (2022).
6. Matsumoto Y, Shinjo K, Mase S, Fukuyo M, Aoki K, Ozawa F, Yoshihara H, Goto S, Kitaori T, Ozaki Y, Takahashi S, Kaneda A, Sugiura-Ogasawara M, Kondo Y. Characteristic DNA methylation profiles of chorionic villi in recurrent miscarriage. *Sci Rep*, 12: 11673 (2022).
7. Yamaguchi J, Ohka F, Lushun C, Motomura K, Aoki K, Takeuchi K, Nagata Y, Ito S, Mizutani N, Ohno M, Suzaki N, Takasu S, Seki Y, Kano T, Wakabayashi K, Oyama H, Kurahashi S, Tanahashi K, Hirano M, Shimizu H, Kitano Y, Maeda S, Yamazaki S, Wakabayashi T, Kondo Y, Natsume A, Saito R. CD79B Y196 mutation is a potent predictive marker for favorable response to R-MPV in primary central nervous system lymphoma. *Cancer Med*, 12: 7116-7126 (2022).
8. Imai K, Ishimoto T, Doke T, Tsuboi T, Watanabe Y, Katsushima K, Suzuki M, Oishi H, Furuhashi K, Ito Y, Kondo Y, Maruyama S. Long non-coding RNA lnc-CHAF1B-3 promotes renal interstitial fibrosis by regulating EMT-related genes in renal proximal tubular cells. *Mol Ther Nucleic Acids*, 31: 139-150 (2022).
9. Yamaguchi J, Ohka F, Kitano Y, Maeda S, Motomura K, Aoki K, Takeuchi K, Nagata Y, Hattori H, Tsujiuchi T, Motomura A, Nishikawa T, Kibe Y, Shinjo K, Kondo Y, Saito R. Rapid detection of the MYD88 L265P mutation for pre- and intra-operative diagnosis of primary central nervous system lymphoma. *Cancer Sci*, 114: 2544-2551 (2022).

2022年

1. Suehiro Y, Suenaga S, Kunimune Y, Yada S, Hamamoto K, Tsuyama T, Amano S, Matsui H, Higaki S, Fujii I, Suzuki C, Hoshida T, Matsumoto T, Fujimoto Y, Kaino S, Shinjo K, Kondo Y, Sakaida I,

●●● 競争的研究資金 ●●●

2021年度～2022年度

1. 日本学術振興会 基盤研究(C) EZH2過剰発現により誘導される新規異常複合体の解明(研究代表者: 新城恵子)
2. 日本学術振興会 国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(B)) 膵臓がんのがん間質ダイナミクスを制御する機能性RNAの同定と標的化(研究代表者: 新城恵子)
3. 日本学術振興会 国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(B)) 膵臓がんのがん間質ダイナミクスを制御する機能性RNAの同定と標的化(研究分担者: 近藤 豊)
4. 日本学術振興会 基盤研究(B) がん細胞のDNA複製ストレスを調節する長鎖非翻訳RNAの機能解明とその標的化(研究代表者: 近藤 豊)
5. 日本学術振興会 基盤研究(C) がん細胞の複製ストレスを解消する新規lncRNAの機能解明(研究代表者: 鈴木美穂)
6. 日本学術振興会 基盤研究(C) 消化器がん化学療法における新規バイオマーカーとしてのDNAメチル化の探索的研究(研究分担者: 近藤 豊)
7. 日本学術振興会 挑戦的研究(開拓) DNA損傷時のエピゲノム修復における長鎖非翻訳RNAの役割と発がんへの関与(研究代表者: 近藤 豊)
8. 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)
9. 日本医療研究開発機構 次世代がん医療創生研究事業 DDS技術を基盤とした革新的がん治療法の開発(研究分担者: 鈴木美穂)
10. 日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業 膠芽腫に対するアンチセンス核酸治療薬の実用化に向けた非臨床研究(研究代表者: 近藤 豊)
11. 日本学術振興会 基盤研究(C) エピジェネティクス機構制御によるケロイド・肥厚性瘢痕に対する新規治療法の開発(研究分担者: 新城恵子)
12. 日本学術振興会 基盤研究(C) 神経線維腫症1型の特性から解明するScarless Wound Healing(研究分担者: 新城恵子)
13. 日本医療研究開発機構 次世代がん医療加速化研究事業 難治性がんにおけるエピジェネティックな多様性・環境適応創生機構の解明に基づく新たな治療法開発(研究分担者: 近藤 豊)
14. 日本医療研究開発機構 次世代がん医療加速化研究事業 膵臓がんに対する核酸医薬の効果的送達に関する研究開発(研究代表者: 近藤 豊)

神経情報薬理学分野

Division of Neuroscience

細胞は様々な細胞外シグナルに応答し、細胞内シグナル伝達経路を介して細胞運動、細胞接着、細胞極性を制御している。細胞内シグナルに異常が生じると多様な疾患が引き起こされる。細胞の形態、運動、接着、極性の制御機構を解明することは、生物の基本的な成り立ちを明らかにするだけでなく、様々な疾患の原因を解明し、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 ●●●

准教授 天野陸紀

助 教 西岡朋生

大学院生(博士課程) 指導教員は山田清文(医療薬学講座)、

Mengya Wu, Md. Omar Faruk, Emran Hossen,

Huanhuan Wang

大学院生(修士課程) Minhua Wu

CIBoG特任准教授 黒田啓介

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

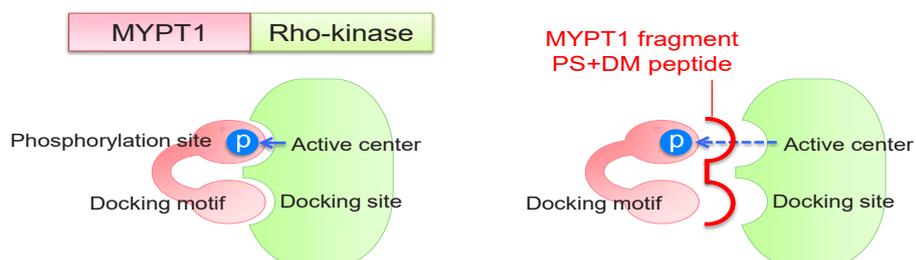
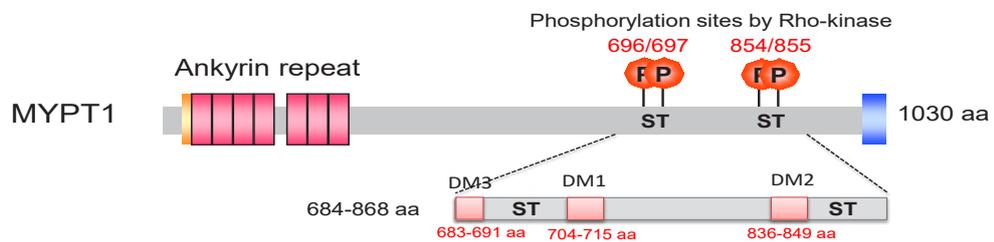
I. 快・不快情動関連行動の制御とリン酸化シグナル

ドーパミンやアセチルコリンは運動機能、認知機能、意欲や快・不快関連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、アルツハイマー型認知症などの精神・神経疾患の病態と深い関わりがある。我々の研究室では、リン酸化プロテオミクスの手法によりドーパミンやアセチルコリン、グルタミン酸等の神経伝達物質の下流シグナルの解析を行い、得られたデータを独自で開発したリン酸化データベース(KANPHOS)に搭載・公開してきた。リン酸化プロテオミクス解析より、ドーパミンやアセチルコリンシグナルの下流でMAPKやPKCがKCNQ2イオンチャネルをリン酸化することで神経細胞の興奮性を調節することを見出した。また、グルタミン酸シグナルの下流でRho/Rho-kinaseが活性化してシナプス構成タン

パク質PSD-93やSynGAP1のリン酸化を亢進し、タンパク質間相互作用を調節することで、シナプス構成タンパク質の局在やスパイン形態に影響を及ぼすことを示した。

II. キナーゼ-基質認識機構の解析

キナーゼがどのような基質をリン酸化するか、リン酸化部位周囲の配列(コンセンサス配列)については解析が進んでいるが、一方で複数のキナーゼが類似したコンセンサス配列を持ち、リン酸化部位からその責任キナーゼを予測するのは未だ困難である。我々の解析より得られたRho-kinase, PKA, PKNのリン酸化配列は非常に似通っている(R/K-R/K-X-S/T-Φ(Xは任意のアミノ酸、Φは疎水性アミノ酸))が、大半は異なるタンパク質をリン酸化しており、これ





らのキナーゼはリン酸化部位周辺配列に加えて何らかの他の基質情報を認識していると推察された。MAPKファミリーは触媒領域の活性中心でリン酸化部位(PS)を認識すると共に、ドッキングサイト(DS)と呼ばれる領域でも基質のドッキングモチーフ(DM)と呼ばれる配列を認識することが知られているが、Rho-kinase, PKA, PKNにもこのような機構があると

考え、Rho-kinaseとその基質MYPT1をモデルとして解析を行ったところ、MYPT1に3箇所のDM候補配列を発見した。MYPT1のDMの欠失により近傍の部位のリン酸化が低減すること、PS+DMペプチドによってRho-kinaseによるMYPT1のリン酸化が阻害されることを見出し、Rho-kinaseとMYPT1の間の認識機構を示した(図)。

●●● 主な発表論文 ●●●

2021年

1. Ahammad RU, Nishioka T, Yoshimoto J, Kannon T, Amano M, Funahashi Y, Tsuboi D, Faruk MO, Yamahashi Y, Yamada K, Nagai T, and Kaibuchi K. KANPHOS: A Database of Kinase-Associated Neural Protein Phosphorylation in the Brain. *Cells*, 11: 47 (2021).
2. Faruk MO, Tsuboi D, Yamahashi Y, Funahashi Y, Lin YH, Ahammad RU, Hossen E, Amano M, Nishioka T, Tzingounis AV, Yamada K, Nagai T, and Kaibuchi K. Muscarinic signaling regulates voltage-gated potassium channel KCNQ2 phosphorylation in the nucleus accumbens via protein kinase C for aversive learning. *J Neurochem*, 160: 325-341 (2021).

2022年

1. Amano M, Kanazawa Y, Kozawa K, and Kaibuchi K. Identification of the Kinase-Substrate Recognition Interface between MYPT1 and Rho-Kinase. *Biomolecules*, 12: 159 (2022).
2. Tsuboi D, Otsuka T, Shimomura T, Faruk MO,

- Yamahashi Y, Amano M, Funahashi Y, Kuroda K, Nishioka T, Kobayashi K, Sano H, Nagai T, Yamada K, Tzingounis AV, Nambu A, Kubo Y, Kawaguchi Y, and Kaibuchi K. Dopamine drives neuronal excitability via KCNQ channel phosphorylation for reward behavior. *Cell Rep*, 40: 111309 (2022).
3. Wu M, Funahashi Y, Takano T, Hossen E, Ahammad RU, Tsuboi D, Amano M, Yamada K, and Kaibuchi K. Rho-Rho-Kinase Regulates Ras-ERK Signaling Through SynGAP1 for Dendritic Spine Morphology. *Neurochem Res*, 47: 2757-2772 (2022).
4. Hossen E, Funahashi Y, Faruk MO, Ahammad RU, Amano M, Yamada K, and Kaibuchi K. Rho-Kinase/ROCK Phosphorylates PSD-93 Downstream of NMDARs to Orchestrate Synaptic Plasticity. *Int J Mol Sci*, 24: 404 (2022).
5. Kuroiwa M, Shuto T, Nagai T, Amano M, Kaibuchi K, Nairn AC, and Nishi A. DARPP-32/protein phosphatase 1 regulates Rasgrp2 as a novel component of dopamine D1 receptor signaling in striatum. *Neurochem Int*, 162: 105438 (2023).

●●● 競争的研究資金 ●●●

2021年度～2022年度

1. 日本学術振興会 基盤研究(B) 心臓の硬化を制御するG蛋白質共役受容体の機能解明と心不全治療薬シーズの探索 (研究分担者: 天野陸紀)
2. 日本学術振興会 基盤研究(C) がん幹細胞のリン酸化シグナルの解析による治療標的分子の探索 (研究分担者: 天野陸紀)

3. 日本学術振興会 基盤研究(C) 血栓形成における12-リボキシゲナーゼの局在・活性制御メカニズムの解明 (研究分担者: 天野陸紀)

神経遺伝情報学分野

Division of Neurogenetics

当研究室では、(1) 神経筋接合部の正常分子構築解明・分子病態機構解明・新規治療法開発、(2) RNA スプライシングを含むRNA代謝の正常・病態分子機構解明、(3) 神経・筋・骨格疾患の新規治療法開発、(4) パーキンソン病における腸脳相関解明、(5) 分子状水素の分子作用機構解明、(6) 超低周波変動超微弱磁場の量子生物学的作用機構解明、(7) AIによる病的バリエーション解析ツール開発の研究を行っている。

●●● 構 成 員 ●●●

教 授 大野 欽司
 准 教授 増田章男、大原美静
 講 師 伊藤(笹谷)美佳子
 特任助教 武田淳一、瀨口知成、西脇 寛
 研 究 員 岡本喬明
 大学院生 Paniz Farshadyeganeh, H M Jubayer Azam
 Bappy, Atefeh Joudaki, 張汝辰 (Zhang Ruchen)、黄之舟
 (Huang Zhizhou)、趙 飛 (Zhao Fei)
 研 究 生 阮兆軒 (Yuen Siu Hin)、奥野達矢
 学 部 生 河地利彦、深見彩英、黒田彩水、寺西正
 樹、西山侑希、山田真大、角谷愛花、浅井佑太郎

保健学科 古川 希、大塚圭悟、関口恭平、小関華凜、
 鈴木花歩、大原未鈴、小林未育、安田彩那、加藤勇多
 整形外科 三島健一、松下雅樹、富田浩之、森下和明、
 栗山香菜恵、川島 至、神谷康成、西梅 剛、坂口
 健史、羽賀貴博、竹本元大、澤村健太、宮入祐一、
 船橋洋人、諸致煌 (Zhu Zhihuang)、江崎隆策
 消化器内科 宜保憲明
 客員研究者 木村 円、田中雅嗣、津田孝雄、Samira
 Bushra、張 少川 (Zhang Shaochuan)
 技 術 員 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 ●●●

1. 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り、患者において同定した病的バリエーションの機能解析を行っている (図1)。

2. RNA スプライシングを含むRNA代謝の正常・病態分子機構解明

正常・病態スプライシングにおける splicing cis-elements と RNA 結合蛋白 (RBP) の同定・機能解析を

行っている。長いエクソンは SRSF3 が結合することにより認識されることを明らかにした (図2)。

3. 神経・筋・骨格疾患の新規治療法開発

ドラッグリポジショニング戦略により運動器疾患に有効な10種類以上の薬剤を同定してきたが企業によるサポートを得ることが難しく ITbM と共同で新規化合物によるスクリーニングを開始し、2種類の病態に有効な化合物を同定している。

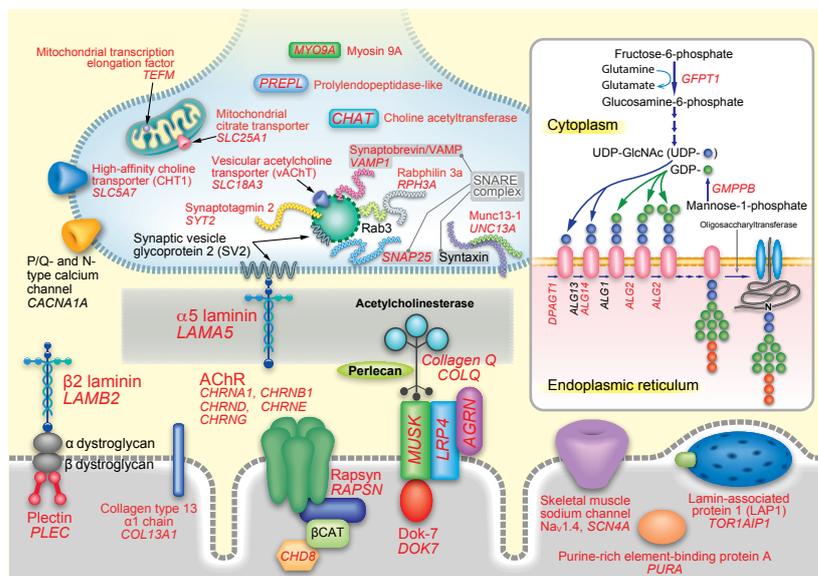


図1. 先天性筋無力症候群において同定されてきた36遺伝子 (赤字)。上部に運動神経終末部、中央部にシナプス基底層、下部に運動終板を示す。糖鎖合成酵素を右上の挿入図に示す。

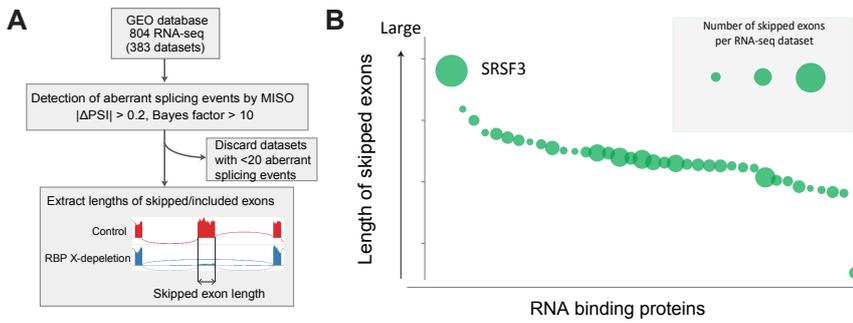


図2. (A) RBP ノックアウト細胞の RNA-seq 解析ワークフロー。(B) 37 種類の RBP のノックアウトがスキッピングをさせるエクソン長 (縦軸) とエクソン数 (バブルサイズ)。

4. パーキンソン病の腸脳相関解明

パーキンソン病の腸内細菌叢研究によりパーキンソン病において低下する腸内細菌叢代謝経路を同定しその中枢神経メディエータの分子作用機構をノトバイオマウスと逆行性トレーサを用いて解明を試みている。

5. 分子状水素の分子作用機構解明

分子状水素がミトコンドリアストレス応答を誘導する機構の解明を行なっている。

6. 超低周波変動超微弱磁場の量子生物学的作用機構解明

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

7. AIによる病的バリエーション解析ツール開発

AI手法を用いてアミノ酸置換バリエーションとスプライスバリエーションの病原性予測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。

●●● 主な発表論文 ●●●

2021年

- Inoue T, Ohkawara B, Bushra S, Kanbara S, Nakashima H, Koshimizu H, Tomita H, Ito M, Masuda A, Ishiguro N, Imagama S, Ohno K. Zonisamide upregulates neuregulin-1 expression and enhances acetylcholine receptor clustering at the in vitro neuromuscular junction. *Neuropharmacology*, 195: 108637 (2021).
- Kawachi T, Masuda A, Yamashita Y, Takeda JI, Ohkawara B, Ito M, Ohno K. Regulated splicing of large exons is linked to phase-separation of vertebrate transcription factors. *EMBO J*, 40: e107485 (2021).
- Takeda JI, Fukami S, Tamura A, Shibata A, Ohno K. IntSplice2: Prediction of the Splicing Effects of Intronic Single-Nucleotide Variants Using LightGBM Modeling. *Front Genet*, 12: 701076 (2021).
- Takemoto G, Matsushita M, Okamoto T, Ito T, Matsuura Y, Takashima C, Chen-Yoshikawa TF, Ebi H, Imagama S, Kitoh H, Ohno K, Hosono Y. Meclozine Attenuates the MARK Pathway in Mammalian Chondrocytes and Ameliorates FGF2-Induced Bone Hyperossification in Larval Zebrafish. *Front Cell Dev Biol*, 9: 694018 (2021).

2022年

- Kawamura Y, Hida T, Ohkawara B, Matsushita M,

- Kobayashi T, Ishizuka S, Hiraiwa H, Tanaka S, Tsushima M, Nakashima H, Ito K, Imagama S, Ito M, Masuda A, Ishiguro N, Ohno K. Meclozine ameliorates skeletal muscle pathology and increases muscle forces in mdx mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 592: 87-92 (2022).
- Nishiwaki H, Ito M, Hamaguchi T, Maeda T, Kashihara K, Tsuboi Y, Ueyama J, Yoshida T, Hanada H, Takeuchi I, Katsuno M, Hirayama M, Ohno K. Short chain fatty acids-producing and mucin-degrading intestinal bacteria predict the progression of early Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*, 8: 65 (2022).
- Nishiwaki H, Ueyama J, Kashihara K, Ito M, Hamaguchi T, Maeda T, Tsuboi Y, Katsuno M, Hirayama M, Ohno K. Gut microbiota in dementia with Lewy bodies. *NPJ Parkinsons Dis*, 8: 169 (2022).
- Sakaguchi T, Ohkawara B, Kishimoto Y, Miyamoto K, Ishizuka S, Hiraiwa H, Ishiguro N, Imagama S, Ohno K. Promethazine Downregulates Wnt/beta-Catenin Signaling and Increases the Biomechanical Forces of the Injured Achilles Tendon in the Early Stage of Healing. *Am J Sports Med*, 50: 1317-1327 (2022).
- Toda T, Ito M, Takeda JI, Masuda A, Mino H, Hattori N, Mohri K, Ohno K. Extremely low-frequency pulses of faint magnetic field induce mitophagy to rejuvenate mitochondria. *Commun Biol*, 5: 453 (2022).

●●● 競争的研究資金 ●●●

2021年度～2022年度

- 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)
- 日本学術振興会 基盤研究 (B) (一般) 神経筋接合部の正常分子構築解明と分子病態解明 (研究代表者: 大野欽司)

分子病理学分野

Division of Molecular Pathology

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

●●● 構 成 員 ●●●

教 授 榎本 篤
准 教 授 三井伸二
助 教 白木之浩
特任助教 江崎寛季

研 究 員 小林大貴
大学院生 市原亮介、森 奈津美、安藤良太、酒井晃太、
浦野友哉

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I. がん間質に増生する線維芽細胞の機能多様性

難治がんの特徴の一つは、顕著な間質反応を伴うことにあります。間質の大部分を占めるのががん関連線維芽細胞 (CAF) とそれらが産生する細胞外基質です。これまで、CAFには機能多様性があり、がん促進性のCAF (cancer-promoting CAF: pCAF) とがん抑制性のCAF (cancer-restraining CAF: rCAF) が存在することが推定されてきましたが、後者のrCAFの実態は不明でした。私達はrCAFの初のマーカー分子としてGPIアンカー分子Meflinを同定し、その機能を培養細胞、マウスモデル、ヒト病理組織検体を用いて検証しています(図1)。rCAFと腫瘍免疫反応の関連も判明してきました。また、マウスモデルの検証から、がんの進展に伴って、rCAFがpCAFに形質転換することもわかってきました。私達は、pCAFをrCAFに戻す技術の開発をすすめています(図2)。本技術の臨床効果を

検証するための医師主導治験が名古屋大学消化器内科および東京大学消化器内科により開始されており、私達は同治験に付随する探索研究を担当しています。

II. 線維芽細胞多様性に着目した線維化疾患の病態解析

上述したがんのrCAFに相当する細胞は、心不全や特発性肺線維症等の線維化疾患でも増生することがわかってきました。本線維芽細胞は線維化を抑制する線維芽細胞、すなわち「良い間質」を構成する細胞である可能性もわかってきました。Meflin欠損マウスに心不全を誘導すると、拡張能不全を伴う「硬い心臓」で特徴づけられる「収縮機能が保たれた心不全HFpEF」を発症することが明らかになりました。現在、多様な線維化疾患に着目し、本線維芽細胞の機能を特徴づける分子群の包括的探索も目指して研究を展開しています。

III. GPIアンカー型の膜分子CD109の機能解析

私達は以前より多様ながんの腫瘍細胞に発現する分子としてGPIアンカー型の膜分子CD109の機能に興味をもって研究をすすめています。最近では、CD109が骨肉腫細胞に高発現し、BMP-2シグナルを負に制御していることを明らかにしています。

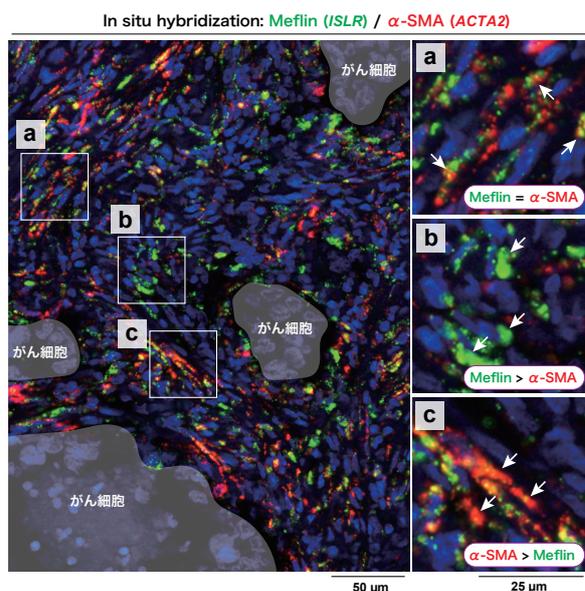


図1. ヒト膵がんの間質に増生するCAFの多様性を示す。Meflin (緑) と平滑筋アクチン (α -SMA・赤) が種々の程度に異なってCAFに発現する様子が理解される。

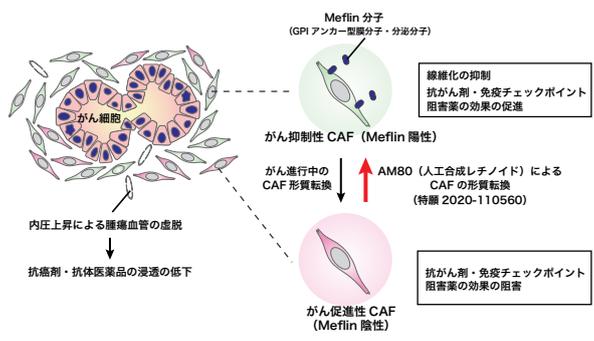


図2. CAFの多様性を制御し抗がん剤および免疫チェックポイント阻害剤の効果を促進する新規治療法の開発を目指している。



IV. 抗体薬物複合体の開発

これまでの研究により同定した肉腫細胞あるいはCAF上に発現する膜分子に結合する抗体を取得し、

これに抗がん剤を付加した抗体薬物複合体 (ADC: antibody-drug conjugate) の開発をすすめています。

●●● 主な発表論文 ●●●

2021年

1. Kobayashi H, Gieniec KA, Wright JA, Wang T, Asai N, Mizutani Y, Iida T, Ando R, Suzuki N, Lannagan TRM, Ng JQ, Hara A, Shiraki Y, Mii S, Ichinose M, Vrbanac L, Lawrence MJ, Sammour T, Uehara K, Davies G, Lisowski L, Alexander IE, Hayakawa Y, Butler LM, Zannettino ACW, Din MO, Hasty J, Burt AD, Leedham SJ, Rustgi AK, Mukherjee S, Wang TC, Enomoto A, Takahashi M, Worthley DL, Woods SL. The Balance of Stromal BMP Signaling Mediated by GREM1 and ISLR Drives Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology*, 160: 1224-1239 (2021).
2. Hara A, Kato K, Ishihara T, Kobayashi H, Asai N, Mii S, Shiraki Y, Miyai Y, Ando R, Mizutani Y, Iida T, Takefuji M, Murohara T, Takahashi M, Enomoto A. Meflin defines mesenchymal stem cells and/or their early progenitors with multilineage differentiation capacity. *Genes Cells*, 26: 495-512 (2021).
3. Nakahara Y, Hashimoto N, Sakamoto K, Enomoto A, Adams TS, Yokoi T, Omote N, Poli S, Ando A, Wakahara K, Suzuki A, Inoue M, Hara A, Mizutani Y, Imaizumi K, Kawabe T, Rosas IO, Takahashi M, Kaminski N, Hasegawa Y. Fibroblasts positive for meflin have anti-fibrotic properties in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 58: 2003397 (2021).
4. Kozawa K, Sekai M, Ohba K, Ito S, Sako H, Maruyama T, Kakeno M, Shirai T, Kuromiya K, Kamasaki T, Kohashi K, Tanaka S, Ishikawa S, Sato N, Asano S, Suzuki H, Tanimura N, Mukai Y, Gotoh N, Tanino M, Tanaka S, Natsuga K, Soga T, Nakamura T, Yabuta Y, Saitou M, Ito T, Matsuura K, Tsunoda M, Kikumori T, Iida T, Mizutani Y, Miyai Y, Kaibuchi K, Enomoto A, Fujita Y. The CD44/COL17A1 pathway promotes the formation of multilayered, transformed epithelia. *Curr Biol*, 31: 3086-3097 (2021).
5. Takahashi M, Kobayashi H, Mizutani Y, Hara A, Iida T, Miyai Y, Asai N, Enomoto A. Roles of the Mesenchymal Stromal/Stem Cell Marker Meflin/Islr in Cancer Fibrosis. *Front Cell Dev Biol*, 9: 749924 (2021).

2022年

1. Kobayashi H, Gieniec KA, Lannagan TRM, Wang T, Asai N, Mizutani Y, Iida T, Ando R, Thomas EM, Sakai A, Suzuki N, Ichinose M, Wright JA, Vrbanac L, Ng JQ, Goyné J, Radford G, Lawrence MJ, Sammour T, Hayakawa Y, Klebe S, Shin AE, Asfaha S, Bettington ML, Rieder F, Arpaia N, Danino T, Butler LM, Burt AD, Leedham SJ, Rustgi AK, Mukherjee S, Takahashi M, Wang TC, Enomoto A, Woods SL, Worthley DL. The Origin and Contribution of Cancer-Associated Fibroblasts in Colorectal

2. Carcinogenesis. *Gastroenterology*, 162: 890-906 (2022).
2. Ichihara R, Shiraki Y, Mizutani Y, Iida T, Miyai Y, Esaki N, Kato A, Mii S, Ando R, Hayashi M, Takami H, Fujii T, Takahashi M, Enomoto A. Matrix remodeling-associated protein 8 is a marker of a subset of cancer-associated fibroblasts in pancreatic cancer. *Pathol Int*, 72: 161-175 (2022).
3. Mizutani Y, Iida T, Ohno E, Ishikawa T, Kinoshita F, Kuwatsuka Y, Imai M, Shimizu S, Tsuruta T, Enomoto A, Kawashima H, Fujishiro M. Safety and efficacy of MIKE-1 in patients with advanced pancreatic cancer: a study protocol for an open-label phase I/II investigator-initiated clinical trial based on a drug repositioning approach that reprograms the tumour stroma. *BMC Cancer*, 22: 205 (2022).
4. Miyai Y, Sugiyama D, Hase T, Asai N, Taki T, Nishida K, Fukui T, Chen-Yoshikawa TF, Kobayashi H, Mii S, Shiraki Y, Hasegawa Y, Nishikawa H, Ando Y, Takahashi M, Enomoto A. Meflin-positive cancer-associated fibroblasts enhance tumor response to immune checkpoint blockade. *Life Sci Alliance*, 5: e202101230 (2022).
5. Minatoguchi S, Saito S, Furuhashi K, Sawa Y, Okazaki M, Shimamura Y, Kaihan AB, Hashimoto Y, Yasuda Y, Hara A, Mizutani Y, Ando R, Kato N, Ishimoto T, Tsuboi N, Esaki N, Matsuyama M, Shiraki Y, Kobayashi H, Asai N, Enomoto A, Maruyama S. A novel renal perivascular mesenchymal cell subset gives rise to fibroblasts distinct from classic myofibroblasts. *Sci Rep*, 12: 5389 (2022).
6. Iida T, Mizutani Y, Esaki N, Ponik SM, Burkel BM, Weng L, Kuwata K, Masamune A, Ishihara S, Haga H, Kataoka K, Mii S, Shiraki Y, Ishikawa T, Ohno E, Kawashima H, Hirooka Y, Fujishiro M, Takahashi M, Enomoto A. Pharmacologic conversion of cancer-associated fibroblasts from a protumor phenotype to an antitumor phenotype improves the sensitivity of pancreatic cancer to chemotherapeutics. *Oncogene*, 41: 2764-2777 (2022).
7. Ando R, Sakai A, Iida T, Kataoka K, Mizutani Y, Enomoto A. Good and Bad Stroma in Pancreatic Cancer: Relevance of Functional States of Cancer-Associated Fibroblasts. *Cancers (Basel)*, 14: 3315 (2022).
8. Shiraki Y, Mii S, Esaki N, Enomoto A. Possible disease-protective roles of fibroblasts in cancer and fibrosis and their therapeutic application. *Nagoya J Med Sci*, 84: 484-496 (2022).
9. Cao F, Yang D, Tang F, Lu C, He X, Chen S, Yang Z, Gong S, Sun L, Enomoto A, Takahashi M, Weng L. Girdin Promotes Tumorigenesis and Chemoresistance in Lung Adenocarcinoma by Interacting with PKM2. *Cancers (Basel)*, 14: 5688 (2022).

●●● 競争的研究資金 ●●●

2021年度～2022年度

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

- 持不全と老化が個体の生理機能と病態に与える影響の解明 (研究代表者: 榎本 篤)
6. 日本学術振興会 挑戦的研究 (開拓) 間葉系幹細胞/血管周囲線維芽細胞の未分化性誘導法の開発と線維化疾患への応用 (研究代表者: 榎本 篤)
7. AMED革新的がん医療実用化研究事業 肉腫発現膜分子を標的とする抗体薬物複合体 (ADC) の開発 (研究代表者: 榎本 篤)
8. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 肺癌における間質形成メカニズムと間質浸潤制御機構の解明 (研究代表者: 三井伸二)
9. 日本学術振興会 若手研究 神経変性疾患における疾患抑制性血管周囲線維芽細胞の機能解析と治療への応用 (研究代表者: 白木之浩)
10. 日本学術振興会 若手研究 骨肉腫における化学療法抵抗性の分子機構の解明 (研究代表者: 江崎寛季)

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の解明を通じて、新しい治療法の開発に通じる研究を目指しています。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。このような個別の糖鎖解析と並行して、統合的な糖鎖情報を解読するために必要な基盤技術の確立を通じて、ヒト糖鎖解読計画（ヒューマン glycomics アトラスプロジェクト）への貢献を目指します。

●●● 構 成 員 ●●●

教 授 岡島徹也

大学院生 塚本庸平、見田幸大、TALUKDER Md

講 師 田嶋優子 (2016年～)、近藤裕史 (2021年～)

Ehsan Uddin、齊木 颯、李 雨欣、杉山怜菜

特任助教 河合香里 (2022年～)

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I. O型糖鎖によるタンパク質の品質管理機構の解明

小胞体はタンパク質の品質管理の場であり、その中でN型糖鎖の役割の理解が進んでいる。これまでに上皮成長因子 (EGF) ドメインの糖鎖分析と糖修飾機構の解析を通じて、Notch受容体やそのリガンド分子は、小胞体にて特異的なO型糖鎖修飾を受けることを明らかにしてきた。一方で、小胞体におけるO型糖鎖修飾のタンパク質品質管理における役割は不明であった。そこで、EGFドメインの主要なO型糖鎖の一部もしくは全てを欠損するHEK293細胞を作成し、タンパク質の輸送や局在の異常を評価する実験系の確立に成功した(図1)。そこで、NOTCH受容体をモデルにして、タンパク質フォールディングと異常タンパク質の分解におけるO型糖鎖修飾の役割について明らかにする。

NOTCH3の遺伝子異常が共通して存在し、各EGFドメインの構造に重要な保存されたシステイン数が6個から増減する。これまでに確立した質量分析法による糖ペプチドの半定量分析を利用して、野生型NOTCH3のO型糖鎖修飾の基本様式を明らかにした。そして、CADASIL変異を有するNOTCH3を発現させた際のO型糖鎖修飾の異常に関する予備的知見を得ている。今後は、臨床検体由来のサンプルにおいて対応したO型糖鎖修飾の異常や病態との関連性を明らかにする予定である。

II. 遺伝性血管性認知症CADASILに関連したO型糖鎖異常の解析

CADASILと呼ばれる遺伝性血管性認知症では、

III. 血管内皮細胞に高発現するO-GlcNAc転移酵素 EOGTの生理機能の探索

EOGTは、タンパク質の細胞外領域にO-GlcNAc修飾を触媒する糖転移酵素であり、これまでに網膜血管の形成と透過性に関わる因子として報告してきた。ヒトでは頭頂部や四肢末端の形成異常を伴うAdams-Oliver症候群の原因遺伝子としての報告もあるが、そ

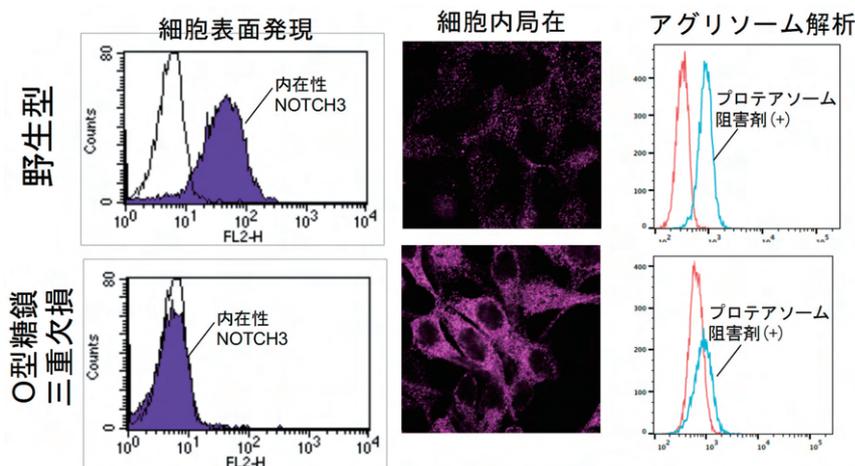


図1. 主要なO型糖鎖を複合的に欠損した細胞において、細胞表面からのNOTCH3の完全消失(左)、細胞内への蓄積、アグリソームの形成が亢進している。



の生理機能については不明である。最近使用可能になった特異抗体を用いた免疫染色により、脳、脾臓、腎臓、小腸を含む主要な臓器の動脈においてEOGT

の高発現が検出された。さらに、シェアストレスによるEOGTの発現誘導も観察されたことから、血管安定化機構におけるEOGTの役割を検証する。

●●● 主な発表論文 ●●●

2021年

1. Saiki W, Ma C, Okajima T, Takeuchi H. Current Views on the Roles of O-Glycosylation in Controlling Notch-Ligand Interactions. *Biomolecules*, 11: 309 (2021).
2. Ohmi Y, Nishikaze T, Kitaura Y, Ito T, Yamamoto S, Sugiyama F, Matsuyama M, Takahashi Y, Takeda A, Kawahara T, Okajima T, Furukawa K, Furukawa K. Majority of alpha2,6-sialylated glycans in the adult mouse brain exist in O-glycans: SALSA-MS analysis for knockout mice of alpha2,6-sialyltransferase genes. *Glycobiology*, 31: 557-570 (2021).
3. Barua R, Mizuno K, Tashima Y, Ogawa M, Takeuchi H, Taguchi A, Okajima T. Bioinformatics and Functional Analyses Implicate Potential Roles for EOGT and L-fringe in Pancreatic Cancers. *Molecules*, 26: 882 (2021).
4. Yesmin F, Bhuiyan RH, Ohmi Y, Yamamoto S, Kaneko K, Ohkawa Y, Zhang P, Hamamura K, Cheung NV, Kotani N, Honke K, Okajima T, Kambe M, Tajima O, Furukawa K, Furukawa K. Ganglioside GD2 Enhances the Malignant Phenotypes of Melanoma Cells by Cooperating with Integrins. *Int J Mol Sci*, 23: 423 (2021).
5. Zhang P, Ohkawa Y, Yamamoto S, Momota H, Kato A, Kaneko K, Natsume A, Farhana Y, Ohmi Y, Okajima T, Bhuiyan RH, Wakabayashi T, Furukawa K, Furukawa K. St8sia1-deficiency in mice alters tumor environments of gliomas, leading to reduced disease severity. *Nagoya J Med Sci*, 83: 535-549 (2021).
6. Mishima Y, Hamamura K, Kato H, Furukawa K, Tashima Y, Okajima T, Kondo H, Sato T, Miyazawa K, Goto S, Togari A. Contribution of Glucosylceramide Synthase to the Proliferation of Mouse Osteoblasts. *In Vivo*, 35: 3111-3123 (2021).

2022年

1. Wang W, Okajima T, Takeuchi H. Significant Roles of Notch O-Glycosylation in Cancer. *Molecules*, 27: 1783 (2022).
2. Zhang A, Tsukamoto Y, Takeuchi H, Nishiwaki K, Tashima Y, Okajima T. Secretory expression of mammalian NOTCH tandem epidermal growth factor-like repeats based on increased O-glycosylation. *Anal Biochem*, 56: 114881 (2022).
3. Tsukamoto Y, Ogawa M, Yogi K, Tashima Y, Takeuchi H, Okajima T. Glycoproteomics of NOTCH1 EGF repeat fragments overexpressed with different glycosyltransferases in HEK293T cells reveals insights into O-GlcNAcylation of NOTCH1. *Glycobiology*, 32: 616-628 (2022).
4. Kakuo M, Horii T, Tonomura N, Sato R, Ogawa M, Okajima T, Kamemura K. Evidence that only EWS among the FET proteins acquires a low partitioning property for the hyperosmotic stress response by O-GlcNAc glycosylation on its low-complexity domain. *Exp Cell Res*, 424: 113504 (2023).
5. Tashima Y, Hirata T, Maeda Y, Murakami Y, Kinoshita T. Differential use of p24 family members as cargo receptors for the transport of glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins and Wnt1. *J Biochem*, 171: 75-83 (2022).
6. Furukawa K, Ohmi Y, Hamamura K, Kondo Y, Ohkawa Y, Kaneko K, Hashimoto N, Yesmin F, Bhuiyan RH, Tajima O, Furukawa K. Signaling domains of cancer-associated glycolipids. *Glycoconj J*, 39: 145-155 (2022).

●●● 競争的研究資金 ●●●

2021年度～2022年度

1. 日本学術振興会 外国人特別研究員奨励費 加齢に伴う運動能力低下におけるNotch1上の細胞外O-GlcNAc機能の解明(研究代表者:岡島徹也)
2. 日本学術振興会 基盤研究(B) 血管内皮におけるNotchシグナル精密制御の基盤となる非典型糖鎖修飾の統合的解析(研究代表者:岡島徹也)
3. 日本学術振興会 基盤研究(B) 糖転移酵素群によるNOTCHタンパク質の分泌・分解の仕分け機構の解明(研究代表者:岡島徹也)
4. 日本学術振興会 基盤研究(B) O-グルコース糖鎖修飾による筋衛生細胞におけるNotchシグナルの制御機構の解明(研究分担者:岡島徹也)
5. 日本応用酵素協会2021年度研究助成 糖転移酵素の協調作用を介した新たなNotch受容体発現制御機構(研究代表者:岡島徹也)
6. 山田科学振興財団2021年度研究助成 糖転移酵素群の協調作用によるNOTCH受容体発現調節メカニズムの解明(研究代表者:岡島徹也)

7. 市原国際奨学財団研究助成 脳小血管病CADASILのNOTCH3変異体の糖鎖修飾構造の解明(研究代表者:田嶋優子)
8. 日本学術振興会 国際共同研究加速基金(国際共同研究強化B) NotchシグナルにおけるO-グルコース糖鎖(研究分担者:田嶋優子)
9. 日本学術振興会 基盤研究(C) 細胞外O-GlcNAc修飾によるペリサイト機能調節機構の解明(研究代表者:近藤裕史)
10. 堀科学芸術振興財団研究助成 Eogt発現に基づく血管内皮細胞の不均一性の理解とその血管における機能の解明(研究代表者:近藤裕史)
11. 木下記念事業団研究助成 Eogt発現に基づく血管内皮細胞の不均一性と機能の解明(研究代表者:近藤裕史)
12. 武田科学振興財団 医学研究助成(基礎) Eogt発現に基づく血管内皮細胞の不均一性の理解と血管における機能の解明(研究代表者:近藤裕史)

機能再生医学分野

Division of Functional Regenerative Medicine

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

●●● 構 成 員 ●●●

准教授 坂元一真

大学院生(博士課程) 鈴木佑治

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I. Dystrophic endballの形成機構

ヒト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。脊髄損傷など、外傷によりこの神経軸索が切断を受けると、切断された神経軸索の近位端がdystrophic endballと呼ばれる異常構造へと変化し、神経軸索の再生が大きく失われる。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。dystrophic endball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PTP 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PTP σ の活性化機構を明らかにするとともに、PTP σ の新規基質分子としてCortactinを同定した。Cortactinはアクチン結合タンパク質であり、オートファゴソームとライゾソームの融合を促進することにより、オートファジーを完遂させる。この過程にはCortactinのチロシンリン酸化が必須である。dystrophic endballではCS-PTP σ によるCortactin脱リン酸化により、オートファジー流が停止し、オート

ファゴソームが異常蓄積することがその形成機構であることを明らかにした(図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。

成体の神経軸索に比べて、胎児の神経軸索は再生が容易であることが知られている。実際に小児の脊髄損傷患者は成人患者よりも回復が期待できることが知られている。興味深いことに胎児の神経軸索はCS上においてもdystrophic endballを形成しない(図2)。この軸索の反応性の違いを解析したところ、胎児神経細胞に特異的に発現するGlypican-2がdystrophic endballの形成を阻害していることを明らかにした。Glypican-2はヘパラン硫酸(HS)プロテオグリカンであり、このHSがCSと競合してPTP σ を不活性化しているのである(図1)。

II. Anaplastic lymphoma kinaseによる体温・体重調節機構

Cortactinをリン酸化するキナーゼとしてALK(Anaplastic lymphoma kinase)を同定した。腫瘍ドライバー遺伝子として有名な分子であるが、生理的機

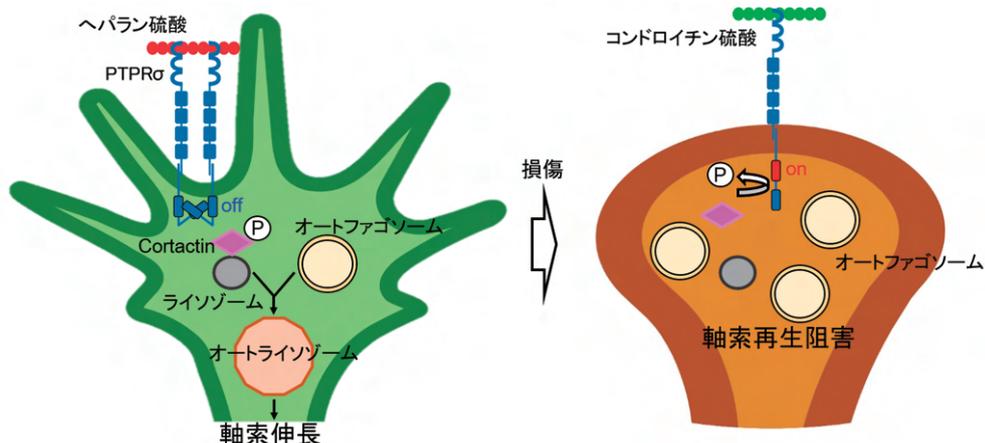


図1

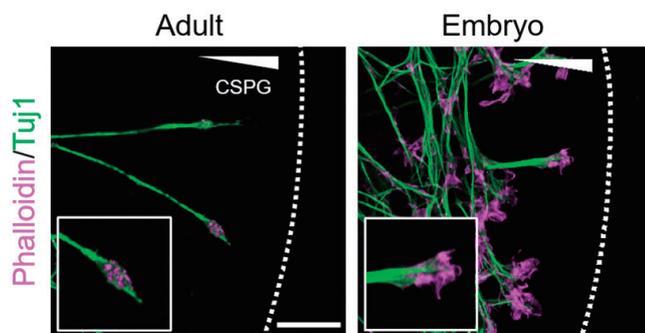


図2

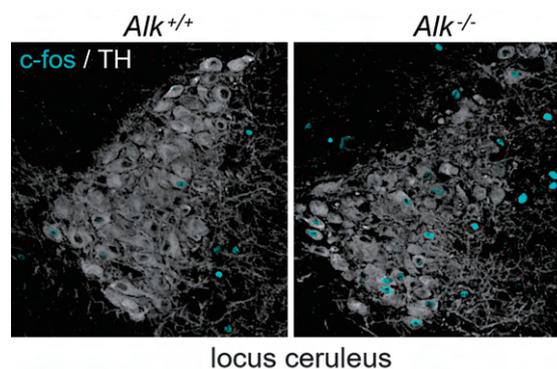


図3

能は不明である。また近年、ALKはHSをリガンドとすることが報告されたことから、神経機能におけるALKの役割を明らかにするため、CRISPR-Cas9システムを用いて Alk のノックアウトマウスを作製した。 Alk ノックアウトマウスは野生型マウスと比べ低体重で、全身の脂肪組織の重量が低下していた。また Alk

ノックアウトマウスは橋・青斑核のTH陽性細胞における神経活動が亢進していた(図3)。さらにこれは寒冷刺激で増加した。このことから、青斑核におけるALKが交感神経系を介して、脂肪組織における熱産生と体重を制御していると考え、分子レベルの解析を行っている。

●●● 主な発表論文 ●●●

2021年

1. García-Jiménez MJ, Gil-Caballero S, Maza S, Corzana F, Juárez-Vicente F, Miles JR, Sakamoto K, Kadomatsu K, García-Domínguez M, de Paz JL, Nieto PM. Midkine Interaction with Chondroitin Sulfate Model Synthetic Tetrasaccharides and Their Mimetics: The Role of Aromatic Interactions. *Chemistry*, 27: 12395-12409 (2021).
2. Ito S, Ozaki T, Morozumi M, Imagama S, Kadomatsu K, Sakamoto K. Enoxaparin promotes functional recovery after spinal cord injury by antagonizing PTPR σ . *Exp Neurol*, 340: 113679 (2021).
3. Sakamoto K, Ozaki T, Kadomatsu K. Axonal Regeneration by Glycosaminoglycan. *Front Cell Dev Biol*, 9: 702179 (2021).
4. Sakamoto K, Ozaki T, Suzuki Y, Kadomatsu K. Type IIa RPTPs and Glycans: Roles in Axon Regeneration and Synaptogenesis. *Int J Mol Sci*, 22: 5524 (2021).
5. Gong Y, Abudureyimu S, Kadomatsu K, Sakamoto K. Identification of PTPR σ -interacting proteins by proximity-labelling assay. *J Biochem*, 169: 187-194 (2021).

6. Machino M, Gong Y, Ozaki T, Suzuki Y, Watanabe E, Imagama S, Kadomatsu K, Sakamoto K. *J Biochem*, 170: 631-637 (2021).
7. Komata Y, Tsubota S, Sakamoto K, Ikematsu S, Kadomatsu K. Screening of novel Midkine binding protein by BioID2-based proximity labeling. *Nagoya J Med Sci*, 83: 495-508 (2021).

2022年

1. Murakami A, Noda S, Kazuta T, Hirano S, Kimura S, Nakanishi H, Matsuo K, Tsujikawa K, Iida M, Koike H, Sakamoto K, Hara Y, Kuru S, Kadomatsu K, Shimamura T, Ogi T, Katsuno M. Metabolome and transcriptome analysis on muscle of sporadic inclusion body myositis. *Ann Clin Transl Neurol*, 9: 1602-1615 (2022).
2. Segi N, Ozaki T, Suzuki Y, Ouchida J, Imagama S, Kadomatsu K, Sakamoto K. Close association of polarization and LC3, a marker of autophagy, in axon determination in mouse hippocampal neurons. *Exp Neurol*, 354: 114112 (2022).

●●● 競争的研究資金 ●●●

2021年度～2022年度

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

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

システム生物学分野

Division of Systems Biology

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

●●● 構 成 員 ●●●

教 授 島村徹平
准 教授 小関 準
特任准教授 林 周斗
特任講師 小嶋泰弘
特任助教 阿部 興、南 賢河

助 教 廣瀬遥香、紅 朋浩
大学院生(博士課程) 深津紀暁
大学院生(修士課程) 日比太智、鷺見優一郎
技術補佐員 佐藤史織、西尾真由美、山田麻衣

●●● 研究テーマの詳細 ●●●

I. シングルセルマルチオミクスデータから有用な知見を抽出する人工知能技術

近年発展が著しいシングルセル解析技術の進展により、トランスクリプトーム、エピゲノム、細胞表面マーカーといったモダリティ情報を1細胞レベルで網羅的に計測することが可能となり、疾患の原因となりうる細胞集団の同定や異常細胞の機能解析が盛んに行われています。中でも、同じ細胞から複数のモダリティを同時計測することのできるシングルセルマルチオミクス解析が近年注目を集めています。本研究では、深層学習の一種である深層生成モデルを用いて、シングルセルマルチオミクスデータにおける複数モダリティの情報を圧縮・統合する人工知能技術scMMを開発しました。これらのシングルセルマルチオミクス解析により、単一のモダリティでは捉えきれない細胞集団の多様性や機能が明らかとなり、感染症、がん、精神疾患などのさまざまな疾患の1細胞レベルでの理解や新規治療法の確立に寄与することが期待されます。

II. 位相的データ解析による新たな脈管構造評価法の確立

近年、血管やリンパ管など脈管構造の解析に3次元画像が用いられることが増えています。しかしながら、1細胞レベルの詳細な解析には未だ免疫組織学的手法を用いた2次元の画像解析が一般的です。また、

取得された画像の評価には脈管の分岐点や長さ、幅といったパラメータが利用されており、脈管構造を「形」から総合的に評価する手法はこれまで確立されていませんでした。本研究では、組織透明化手法CUBICによりマウスのさまざまな臓器を透明化し、得られた血管・リンパ管の3次元高解像度画像を位相的データ解析などの数理学的手法を取り入れて解析することで、3次元の脈管の構造を総合的に評価する方法を新たに確立しました。本手法は新たな脈管構造解析のパイプラインとして広く活用されることが期待されます。

III. 大腸癌浸潤先進部がん微小環境における情報交換を一細胞レベルで解明

本研究では、アジア人大腸がん患者のシングルセルRNA-seqデータと空間トランスクリプトームデータを用いて統合解析を実施し、がん細胞由来のHLA-G分子が、腫瘍の悪性化に大きく関わるSPP1+マクロファージの誘導に関わることを示しました。さらに、これらの解析結果は、大腸癌検体20例に対する免疫組織化学染色、並びにマウスへの大腸癌HLA-Gノックアウト細胞の移植実験により、その再現性を確認しました。今回の発見は第2の免疫チェックポイントといわれる悪性マクロファージを標的にした治療法の提案であり、大腸癌致死数減に繋がる新たな治療アプローチとなることが期待されます。

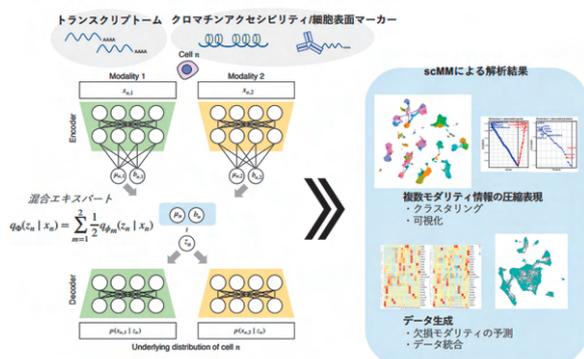


図1. scMMによるシングルセルマルチオミクスデータ解析

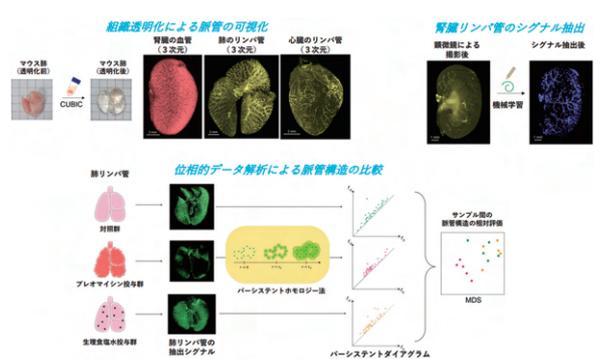


図2. 位相的データ解析による脈管構造評価法



● ● ● 主な発表論文 ● ● ●

2021年

1. Minoura K, Abe K, Nam H, Nishikawa H, Shimamura T. A mixture-of-experts deep generative model for integrated analysis of single-cell multiomics data. *Cell Rep Methods*, 1: 100071 (2021).
2. Maeda Y, Wada H, Sugiyama D, Saito T, Irie T, Itahashi K, Minoura K, Suzuki S, Kojima T, Kakimi K, Nakajima J, Funakoshi T, Iida S, Oka M, Shimamura T, Doi T, Doki Y, Nakayama E, Ueda R, Nishikawa H. Depletion of central memory CD8+ T cells might impede the antitumor therapeutic effect of Mogamulizumab. *Nat Commun*, 12: 7280 (2021).
3. Abe K, Hirayama M, Ohno K, Shimamura T. Hierarchical non-negative matrix factorization using clinical information for microbial communities. *BMC Genomics*, 22: 104 (2021).
4. Minoura K, Abe K, Maeda Y, Nishikawa H, Shimamura T. CYBERTRACK2.0: zero-inflated model-based cell clustering and population tracking method for longitudinal mass cytometry data. *Bioinformatics*, 37: 1632-1634 (2021).

2022年

1. Ozato Y, Kojima Y, Kobayashi Y, Hisamatsu Y, Toshima T, Yonemura Y, Masuda T, Kagawa K, Goto Y, Utou M, Fukunaga M, Gamachi A, Imamura K, Kuze Y, Zenkoh J, Suzuki A, Niida A, Hirose H, Hayashi S, Koseki J, Oki E, Fukuchi S, Murakami K, Tobo T, Nagayama S, Uemura M, Sakamoto T, Oshima M, Doki Y, Eguchi H, Mori M, Iwasaki T, Oda Y, Shibata T, Suzuki Y, Shimamura T, Mimori K. Spatial and single-cell transcriptomics decipher the cellular environment containing HLA-G+ cancer cells and SPP1+ macrophages in colorectal cancer. *Cell Rep*, 42: 111929 (2023).
2. Hayashi S, Koseki J, Shimamura T. Bayesian statistical method for detecting structural and topological diversity in polymorphic proteins. *Comput Struct Biotechnol J*, 20: 6519-6525 (2022).
3. Suzuki R, Ono Y, Noshita K, Kim KS, Ito H, Morioka Y, Tamura T, Okuzaki D, Tagawa T, Takenaka T, Yoshizumi T, Shimamura T, Iwami S, Fukuhara T. Smoking enhances the expression of angiotensin-converting enzyme 2 involved in the efficiency of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

infection. *Microbiol Immunol*, 67: 22-31 (2023).

4. Ikeda K, Nakada TA, Kageyama T, Tanaka S, Yoshida N, Ishikawa T, Goshima Y, Otaki N, Iwami S, Shimamura T, Taniguchi T, Igari H, Hanaoka H, Yokote K, Tsuyuzaki K, Nakajima H, Kawakami E. Detecting time-evolving phenotypic components of adverse reactions against BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine via non-negative tensor factorization. *iScience*, 25: 105237 (2022).
5. Nakamizo A, Miyamatsu Y, Hirose H, Amano T, Matsuo S, Fujiwara M, Shimamura T, Yoshimoto K. Metabolic remodeling of pyrimidine synthesis pathway and serine synthesis pathway in human glioblastoma. *Sci Rep*, 12: 16277 (2022).
6. Murakami A, Noda S, Kazuta T, Hirano S, Kimura S, Nakanishi H, Matsuo K, Tsujikawa K, Iida M, Koike H, Sakamoto K, Hara Y, Kuru S, Kadomatsu K, Shimamura T, Ogi T, Katsuno M. Metabolome and transcriptome analysis on muscle of sporadic inclusion body myositis. *Ann Clin Transl Neurol*, 9: 1602-1615 (2022).
7. Takahashi K, Abe K, Kubota SI, Fukatsu N, Morishita Y, Yoshimatsu Y, Hirakawa S, Kubota Y, Watabe T, Ehata S, Ueda HR, Shimamura T, Miyazono K. An analysis modality for vascular structures combining tissue-clearing technology and topological data analysis. *Nat Commun*, 13: 5239 (2022).
8. Nagaharu K, Kojima Y, Hirose H, Minoura K, Hinohara K, Minami H, Kageyama Y, Sugimoto Y, Masuya M, Nii S, Seki M, Suzuki Y, Tawara I, Shimamura T, Katayama N, Nishikawa H, Ohishi K. A bifurcation concept for B-lymphoid/plasmacytoid dendritic cells with largely fluctuating transcriptome dynamics. *Cell Rep*, 40: 111260 (2022).
9. Murase Y, Takeichi T, Koseki J, Miyasaka Y, Muro Y, Ohno T, Shimamura T, Akiyama M. UVB-Induced Skin Autoinflammation Due to Nlrp1b Mutation and Its Inhibition by Anti-IL-1 β Antibody. *Front Immunol*, 13: 876390 (2022).
10. Toyama M, Takasaki Y, Branko A, Kimura H, Kato H, Nawa Y, Kushima I, Ishizuka K, Shimamura T, Ogi T, Ozaki N. Exome sequencing of Japanese schizophrenia multiplex families supports the involvement of calcium ion channels. *PLoS One*, 17: e0268321 (2022).

● ● ● 競争的研究資金 ● ● ●

2021年度～2022年度

1. 日本学術振興会 基盤研究(B) 多細胞ダイナミクスを紐解くベイズモデリング技術の開発(研究代表者: 島村徹平)
2. 文部科学省 新学術領域研究「代謝アダプテーションのトランスオミクス解析」臓器連関トランスオミクスを読み解くベイズモデリング技術の開発(研究代表者: 島村徹平)
3. 文部科学省 新学術領域研究「情報物理学でひもどく生命の秩序と設計原理」ベイズ深層学習による細胞ダイナミクスの新次元俯瞰(研究代表者: 島村徹平)
4. 日本学術振興会 挑戦的研究(萌芽) 常在細菌叢の機能理解に向けた疾患関連細菌叢アトラスの創出(研究代表者: 島村徹平)
5. 日本学術振興会 基盤研究(B) RNA修飾に対する「構造と機能」の数理科学予測基盤の構築(研究

代表者: 小関 準)

6. 日本学術振興会 若手研究 深層学習を用いた高速分子動力学シミュレーション手法の開発(研究代表者: 林 周斗)
7. 日本学術振興会 若手研究 深層学習を用いた高速分子動力学シミュレーション手法の開発(研究代表者: 林 周斗)
8. 科学技術振興機構 ACT-X 移流拡散過程に基づく環境依存的細胞状態ダイナミクスの推定(研究代表者: 小嶋泰弘)
9. 日本学術振興会 若手研究 腸内細菌叢と疾病の因果関係推定のための数理モデルの構築(研究代表者: 阿部 興)
10. 日本学術振興会 若手研究 大腸癌における静止期癌幹細胞および共局在細胞の解析(研究代表者: 廣瀬遥香)

名古屋大学大学院医学系研究科
神経疾患・腫瘍分子医学研究センター

腫瘍病態統御部門

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

神経疾患病態統御部門

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

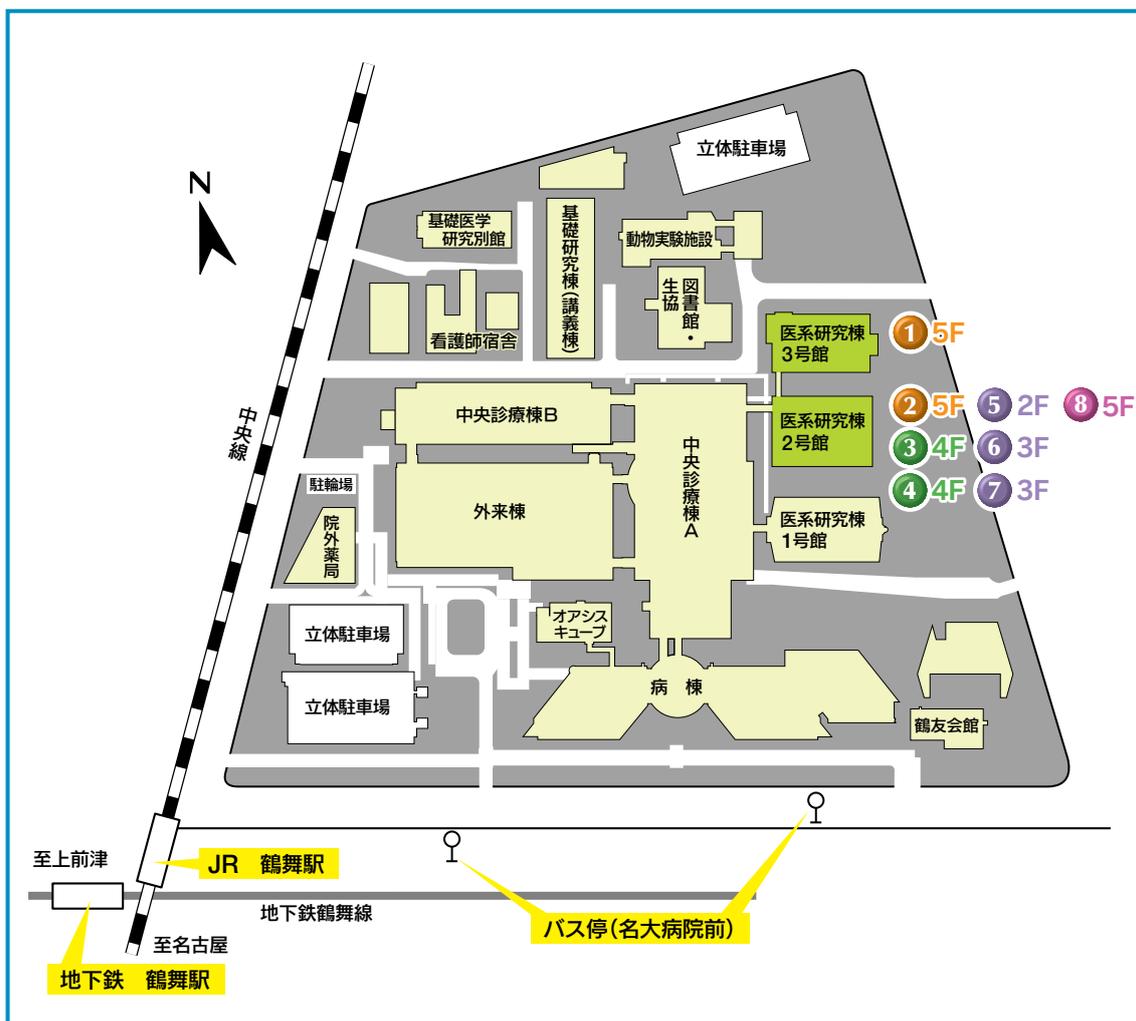
先端応用医学部門

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

細胞情報統合解析部門

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

鶴舞地区概略図



腫瘍病態統御部門 (Department of Oncology)

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

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

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

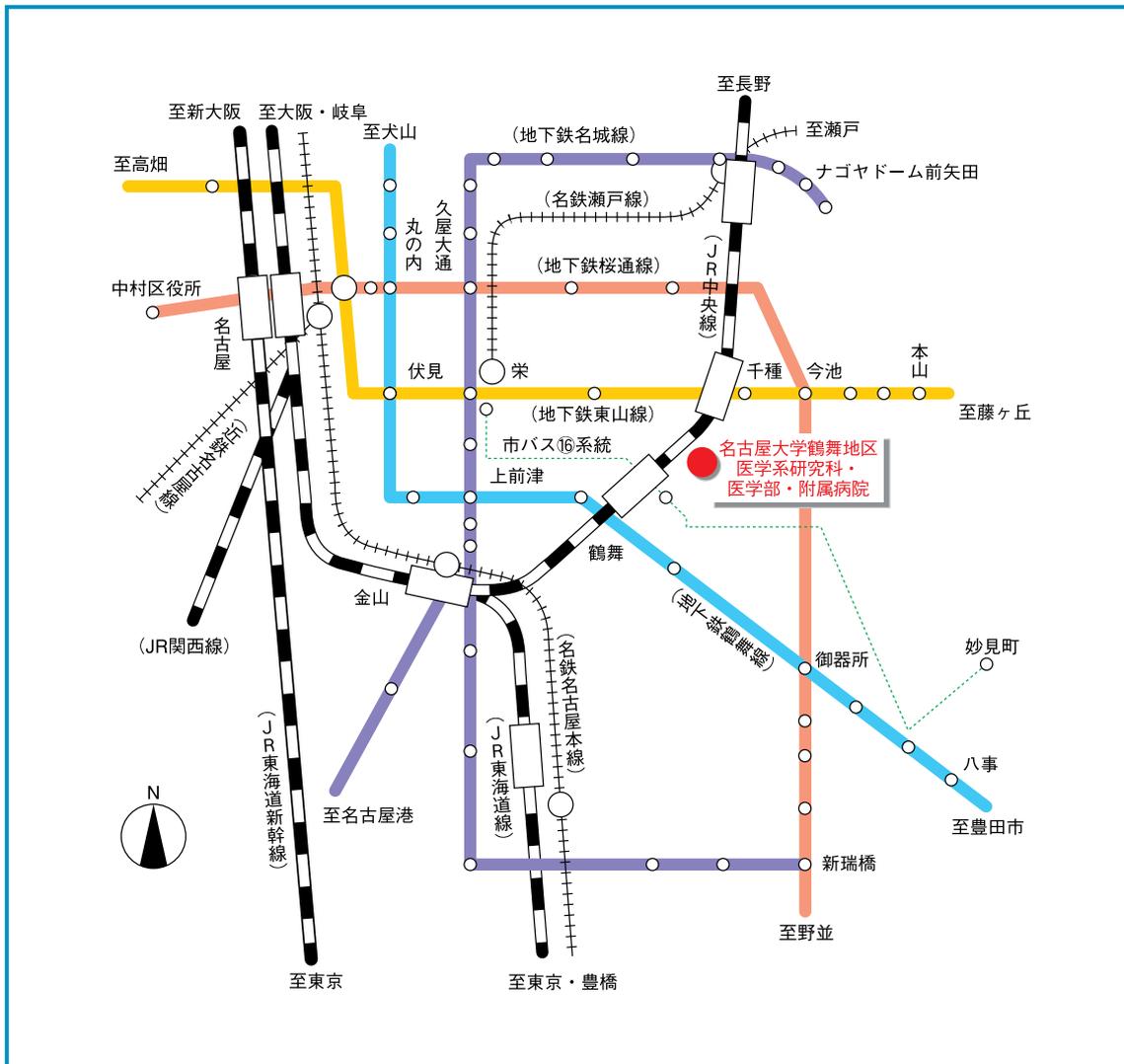
先端応用医学部門 (Department of Advanced Medical Science)

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

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

- ⑧ システム生物学分野 医系研究棟2号館5階

交通アクセス



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

所在地

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

