

領域略称名：発がんスパイラル  
領域番号：3205

平成24年度科学研究費補助金「新学術領域研究  
(研究領域提案型)」に係る研究経過等の報告書

「感染・炎症が加速する発がんスパイラルとその遮断に  
向けた制がんベクトル変換」

(領域設定期間)  
平成22年～平成26年

平成24年6月

領域代表者 東京大学・大学院医学系研究科・教授・畠山 昌則

## 目次

頁番号

1. 研究領域の目的及び概要	3
2. 研究の進展状況	4
3. 研究を推進する上での問題点と今後の対応策	5
4. 主な研究成果	6
5. 研究成果の公表の状況	
(1) 主な論文等一覧	12
(2) ホームページとニュースレターについて	19
(3) 公開発表について	20
(4) 「国民との科学・技術対話」について	24
6. 研究組織と各研究項目間の連携状況	25
7. 研究費の使用状況	28
8. 今後の研究領域の推進方策	29
9. 総括班評価者による評価の状況	30

## 1. 研究領域の目的及び概要

新学術領域研究「発がんスパイラル」は、感染、炎症／免疫、がんの3つの局面からがんの発症・進展を担う負の循環スパイラル（発がんスパイラル）構造を解明し、その遮断に向けた制がんベクトル変換の基盤を確立することを目的に発足した。この目的達成に向け、発がん微生物という外的要因を基盤とする感染がんの発生・進展における微生物側因子ならびに宿主応答としての免疫・炎症の役割を分子レベルで明らかにし、感染微生物と宿主の複雑な相互作用による多段階的な発がんプロセスを人為的に制御する革新的ながんの予防・治療原理を確立し、臨床へトランスレートする研究を展開している。

近年のがん研究の進展を通して、ヒトを死に至らしめる「がん」という疾患の発症・進展には細胞自律的な増殖異常や運動異常に加え、異常細胞を生み育む特殊な生体内環境（がん微小環境）の存在が重要な役割を担うことが明らかになってきた。がん微小環境内ではがん前駆細胞をより悪性化させる発がんスパイラル応答が働く結果、悪性度のより高い細胞が生み出されていく。皮肉なことに、この発がんスパイラル場の形成には、病原微生物などの外敵を防御するために精緻に築きられ上げられてきた生体応答としての炎症ならびに免疫が深く関わる。しかしながら、「発がんスパイラル」の本態を解明しようとする試みは、その構成要素の複雑さから明確な学問的コンセプトの提示には至っていない。言うまでもなく、がんの発症・進展を媒介する炎症・免疫の本質的な理解は、生体応答を「育がん」から「制がん」にベクトル変換する革新的ながん予防・がん治療法の開発につながるはずである。そこで、本領域では「発がんスパイラル」の本態解明に向け、がんの発症・進展のモデル化・単純化において明確な利点を有する“ヘリコバクター・ピロリ菌による胃癌”、“肝炎ウイルスによる肝臓がん”、“パピローマウイルスによる子宮頸がん”、“HTLV-1による成人T細胞白血病”といった感染がんを中心に据えた研究を推し進める。とりわけ、発がん微生物の持続感染に伴い形成される向がん性生体応答としての慢性炎症を構築する分子間・細胞間ネットワークの免疫学的・細胞生物学的特性を分子・構造・細胞・組織／臓器レベルさらにはマウス遺伝学的手法等を駆使した個体レベルでの研究を通して明らかにし、がんの発症・進展プロセスを支える病態生理学的環境の本態を解明する。さらに、得られた研究成果を先進のDrug delivery system (DDS)と組み合わせることにより「発がんスパイラル」の制御法・阻止法開発を進め、個体レベルでの「向がん」から「抗がん」への生体応答のベクトル変換を介する革新的ながん予防・治療法の開発に繋げる研究を推進する。

## 2. 領域の進展状況

本領域ではがん化を促進する生体応答としての免疫・炎症の役割を明らかにするため、単純化・モデル化がより容易な微生物感染を起点とする感染がんを主たる対象とし、発がん微生物感染が誘発する炎症、免疫のがん発症・進展における役割とその制御機構に関する研究を進めている。まず、感染がんの起始因子となる微生物由来の発がん関連分子に関する研究では、胃がん発症を担うピロリ菌がんタンパク質CagAならびにATL発症に関わるHTLV-1由来がんタンパク質HBZが発がん標的とする宿主細胞内シグナルの解明が大きく進展した。また、これら微生物がんタンパク質が宿主炎症応答を促進するという活性も併せ持つことが示された。一方、感染がんにおいては、微生物感染局所における慢性炎症がAIDやAPOBEC1といった遺伝子編集酵素を異所性発現誘導する結果、がん前駆細胞のゲノム変異が加速される「発がんスパイラル場」が形成されることが明らかになった。これは、炎症と発がんのミッシングリンクをつなぐ重要な発見である。また、C型肝炎ウイルスワクチンが慢性肝炎から肝がんへの進行を阻止する可能性が示され、感染がんの新たな予防法として注目される。これらの研究と平行して、多くの遺伝子改変マウスを用いた個体レベルの研究が進み、発がんにおける炎症・免疫応答の具体的な役割の理解が着実に前進している。とりわけ、発がん微小環境形成を担う免疫細胞やサイトカインの本態解明に向けた重要な新知見が得られている。これらの新知見をもとに、人為的修飾による「向がん」から「制がん」への宿主応答ベクトル変換への展望が開けつつある。加えて、生体内におけるがん発症・進展の可視化を可能にする各種センサー分子の設計も順調に進み、また局所におけるサイトカインの徐放ナノゲルや免疫細胞を強力に活性化する新規核酸デリバリーシステム、siRNAの新規細胞内導入システム等の開発が着実に前進している。これら先進のDDS技術を感染／炎症発がん動物モデルに適用し、実践的ながん予防・治療法開発へ向けたトランスレーショナル実験も既に開始されている。本領域研究の推進は総括班により適切に運営されており、総括班の指導のもと、13件に及ぶ班員間の多彩な共同研究が同時進行している。若手研究者の相互交流を含めた密度の高い連携研究は、治療実験を中心に今後も拡大していくと思われる。総括班はまた、「感染・炎症・がん」を統合的に俯瞰する充実した国際シンポジウムを毎年開催しており、加えて各班員は「感染がん」や「生体応答とがん」を中心としたがん研究の現状とその成果を社会に浸透すべく市民への積極的な啓発活動を展開している。発足して二年半が経過した現在、本領域は所期の目的達成に向け、着実に計画を遂行し順調に成果を生み出していると考えている。

### 3. 研究を推進する上での問題点と今後の対応策

「発がんスパイラル」という新しいキーワードのもとに発足した本新学術領域は、2年半を経過した現在順調に推進されていると考えている。実際、本年度は3名の専門家による外部評価を受けたが、「全体として着実に研究成果が挙げられている」との評価をいただいた（後述）。今後、外部評価者による助言を参考にしながら、研究推進における以下の諸問題点に留意し適切な対応をしていきたい。まず、マウスを用いた感染・炎症発がん実験では経過観察に最長2年程度の時間を要するため、現時点で多くの実験プロジェクトが進行形にあることはやむを得ない。一方、いくつかの炎症モデルマウスでは発がんが必ずしも期待通り進まないケースが出ている。そのような場合は、飼養環境の検討や易発がん性遺伝子改変マウスとの交配を通して、炎症を基盤とする発がん機序の個体レベルでの解明にチャレンジしていく。また、炎症を背景に生成・蓄積するゲノム異常は全ての遺伝子領域にわたり生じるため、今後、次世代シーケンサーを用いて感染や炎症により惹起される遺伝子変化の全体像を掌握する必要がある。一方、がん細胞の増殖性や分化度とがん微小環境との関連を免疫組織学的に解析する際、2次元の病理組織標本観察では腫瘍組織全体における各種細胞成分の変化や分布を正確に把握する事が出来ない。こうした病理組織学的解析の限界を補うため、フローサイトメーター等を用いてがん組織の構成細胞の分布を定量的に評価し、上記問題点を克服する。また、病理組織の連続切片から再構築した3次元組織像を自動解析するソフトウェアの開発を目指す。発がんプロセス追跡用蛍光プローブ作製では、蛍光タンパク質と標的配列の組合せにより必ずしも目的の細胞内局在を示さない。この問題は、リンカーの長さや疎水性・親水性アミノ酸の構成比の調整により克服する。導入効率が大きな壁となっているsiRNAデリバリーでは、エンドソーム膜を刺激するホスホリラーゼの有効活用を試みる。また、腫瘍関連マクロファージの生物活性に対する化学修飾siRNAの有効性を検討するため、厳密な遺伝子ノックダウン評価系を構築し、siRNAに対する各種化学修飾の影響を検討していく。サイトカインや抗体の徐放制御では、タンパク質をナノゲルに包接させる事で安定化し、それらをビルディングブロックとした集積ゲルを作製するという斬新な手法にも挑戦していく。本領域は新しい概念・視点から新たながんの学術領域を創成していくことを目的に、異分野の融合・統合を視野に入れながら全体の発展を図っている。したがって、初期の業績としては公募研究を中心にある程度のばらつきが散見されるのは否めないところもある。今後は、各班研究者間の一層の連携の強化を目指すとともに、新規公募研究課題等により本領域の更なる充実を目指していきたい。

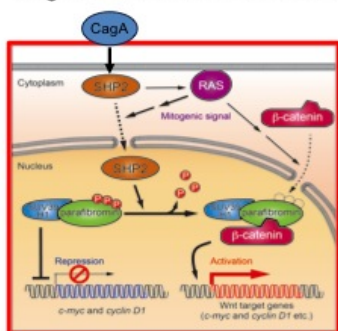
#### 4. これまでの主な成果

##### (1) 感染がんの発症機構に関する微生物側因子の研究

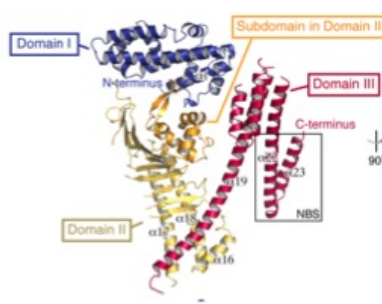
島山ら（計画、図1）は、胃がん発症の鍵をにぎるピロリ菌病原因子CagAの胃上皮細胞内侵入機構を解明する（Cell Host Microbe, 2010）とともに、胃上皮細胞内でCagAが脱制御するSHP2がんタンパク質の新規基質parafibrominの同定を通してWntシグナルの新たな活性化機構を見出した（Mol Cell, 2011）。また、CagAタンパク質の高次構造依存的な発がん活性制御機構を解明した

図1. ピロリ菌がんタンパク質CagAの機構と構造

CagAによるWntシグナルの脱制御



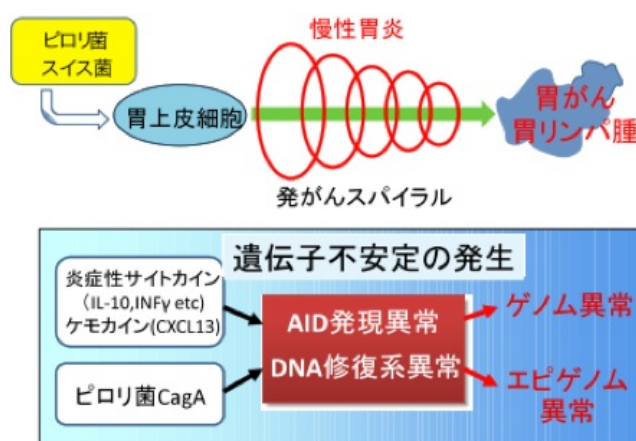
ピロリ菌CagAの高次分子構造



（Cell Host Microbe, in press）。この成果は、CagAを分子標的とする胃がん予防治療への道を拓くものである。一方、マウスDSS腸炎モデルにおいて、CagAの存在により腸粘膜炎症が著しく増強されると同時にDSS炎症の存在下でCagAの発がん活性が増強

されることを見だし、発がん炎症の間にポジティブフィードバック増幅機構が存在することを示した。東ら（計画、図2）は、ピロリ菌感染により胃上皮細胞に誘導される遺伝子編集酵素AIDがp53ならびにCDKN2A/B(INK4A/B)遺伝子といったがん抑制遺伝子の変異を誘導することを見いだした（Gastroenterology, 2010）。またAID欠損マウスとIL-10欠損マウスの交配から、AID存在下ではIL-10欠損により誘発される腸管炎症ならびに発がんが著しく抑制されることを明らかにした（Oncogene, 2012）。さらに、ヒトの胃MALTリンパ腫発症に関与するヘリコバクター・スuis菌をマウスに経口感染させる系を樹立し、MALTリンパ腫の発症母地となる胃粘膜下リンパ濾胞がIFN $\gamma$ ならびにCXCL13ケモカイン依存的に形成されることを明らかにした（Microbes Infect, 2011）。下遠野ら（計画、図3）は、HCV感染肝細胞において誘導される遺伝子編集酵素APOBEC1タンパク質が炎症性サイトカインIL-8 mRNAと結合・安定化し、結果引き起こされるIL-8産生の増大が好中球浸潤を伴う肝の慢性炎症を持続させることを示した。

図2. 感染がんにおけるゲノム不安定性と発がん機構



小原 (公募) は、肝がんに至る慢性肝炎を発症するHCV-トランスジェニック (Tg) マウスにおいてIFN $\gamma$ 、TNF $\alpha$ 、IL-6等の炎症性サイトカインが血中で増加すること、これらサイトカインに対する中和抗体投与により慢性肝炎組織像が改善することを示した (Arch Virol, 2011; Virus Res, 2011)。

また、HCV遺伝子組換えワクチニアウイルス (rVV-N25) 株の接種によりHCV Tgマウスにおける慢性肝炎の組織学的改善が認められた (PLos One, in press)。松岡ら (計画、図4) は、HTLV-1タンパク質HBZのTgマウスがATL様のTリンパ腫を発症することを見いだした。HBZはFoxp3遺伝子の転写を誘導し制御性Tリンパ球 (induced Treg) を増加させる一方、持続的HBZ発現はinduced Treg細胞の機能を抑制するとともにこれをFoxp3陰性細胞 (exFoxp3 T細胞) へと変換し、exFoxp3 T細胞から産生されるIFN $\gamma$ が炎症を惹起することを示した (PLos Pathogens, 2011; Blood, 2011)。

清野 (公募) は、tetON/OFFシステムを用い、子宮頸がんの原因となるHPV16のがんタンパク質E6/E7、活性化RASおよびMYCの発現を同時誘導することでconditionalに造腫瘍性を示すヒト子宮頸部角化細胞を樹立した (Am J Cancer Res, 2011; Carcinogenesis 2012)。

鶴見 (公募) はEBウイルスの発がん関連遺伝子LMP 1 の発現調節因子を探索し、C/EBPを同定した (J Biol Chem, 2011)。また、EBVの潜伏感染維持機構を明らかにした。

## (2) 感染/炎症と発がんをつなぐ機構に関する研究

大島ら (計画、図5) は、Wnt経路ならびにPGE<sub>2</sub>の過剰活性化により胃がんを高頻度に発症するGanマウスを開発するとともに、このマウスを無菌化すると腫瘍形成が顕著に抑制されることを見だし、発がんにおける感染刺激の重要性を示した。また、PGE<sub>2</sub>受容体のEP4シグナルと細菌

図3. HCV感染による炎症と発がん

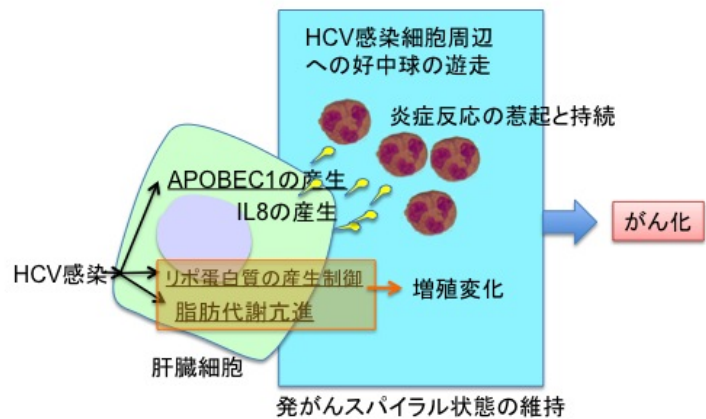
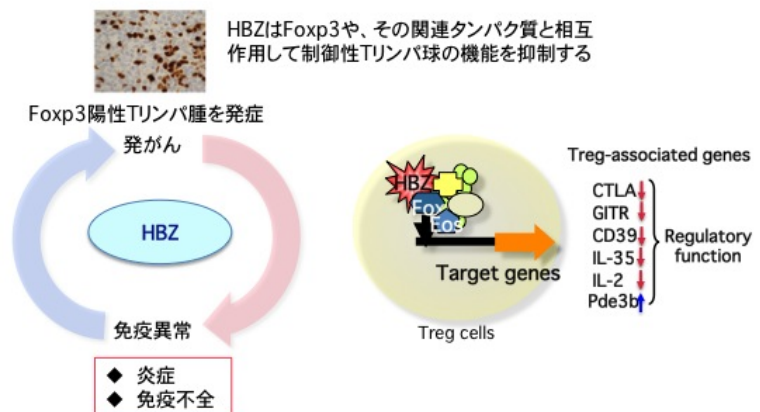


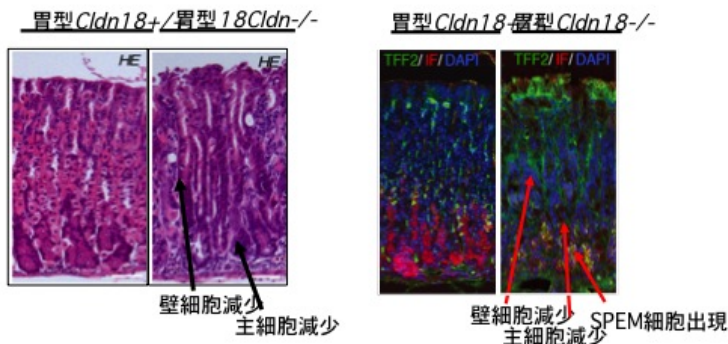
図4. ATL発症におけるHBZの役割



感染刺激がケモカインCCL2の発現を誘導し、その結果浸潤するマクロファージが発がん微小環境形成に重要であることを明らかにした (*Gastroenterology*, 2011)。がん微小環境内では、マクロファージから産生される炎症性サイトカインTNF- $\alpha$ が、胃がんの発生促進に関与していた。月田 (公募、[図6](#))は、胃上皮細胞タイトジャンクションの主要なclaudinである胃型claudin18欠損マウスを作製した。このマウスではタイトジャンクションを介したプロトン透過性が亢進し慢性胃炎が誘導された (*Gastroenterology*, 2012)。claudin18欠損マウスは、「胃炎を下地とする胃がん」発症を解析するための格好のモデルマウスとなることが期待される。

図6. 胃型claudin-18ノックアウトマウスの萎縮性胃炎

Cldn18<sup>-/-</sup>マウスでは萎縮性胃炎を生じる Cldn18<sup>-/-</sup>マウスでは偽幽門腺化生を生じる

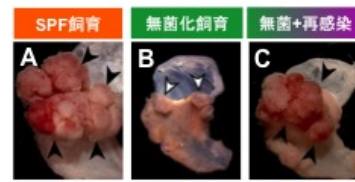


線維芽細胞から産生されるIL-6がSTAT3活性化を介して胃上皮細胞の増殖を促すことを示した。

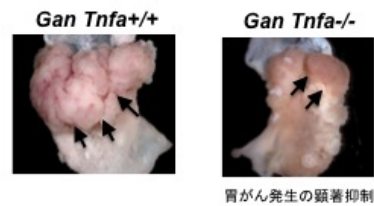
生田 (公募)は、Aryl hydrocarbon 受容体 (AhR) /ASC inflammasome 二重欠損マウスを作製し、AhR欠損マウスの消化管発がんには、炎症性サイトカインが重要であることを示した。また、AhR欠損マウスの腸管ではSTAT3のリン酸化が上昇しており、Caspase-1阻害剤やSTAT3のリン酸化阻害剤が制がん効果を有することを見出した。角田 (公募)は、Apc<sup>Min</sup>マウスにおいてC型レクチン受容体のひとつDectin-1を欠損させたところ、当初の予想に反して腸管ポリープ形成が増悪化することを見出した。Dectin-1欠損によりポリープ局所での炎症が亢進することから、

図5. Ganマウスにおける胃がん発症の抑制

無菌化Ganマウスにおける胃がん発症の抑制



TNF- $\alpha$ 遺伝子欠損によるGanマウス胃がん発症の抑制



前田 (公募)は、マウス胃におけるHER2のコンディショナル発現により、前がん病変としての過形成性変化が生じることを。また、3次元胃組織幹細胞培養系を確立し、MNU化学発がんモデルを用いた幹細胞培養においてCD44などの胃がん幹細胞マーカーの増加を確認した。さらに、

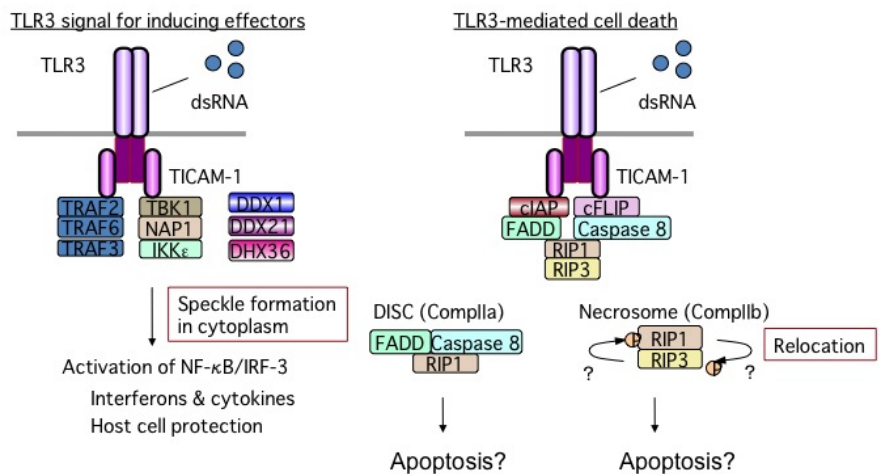


Dectin-1を介したシグナルは炎症の抑制に関与することが示唆された。加藤 (公募)は、3次元定量病理組織学の研究方法を樹立し、マウス下部大腸粘膜で陰窩深部に間欠的に増殖する細胞 (Geysler細胞) が存在することを示した。また、Apc<sup>Min/+</sup>マウス大腸のβカテニン蓄積陰窩では、Geysler細胞が顕著に増加していることを見出した。

### (3) 感染・炎症発がんにおける免疫の役割とその制御

瀬谷ら (計画、図7)、TLR3経路が樹状細胞を刺激してNK細胞ならびにCTLを同時活性化 (cross-prime) することを明らかにした (Onco Immunol, 2012)。また、TLR3シグナルが腫瘍内マクロファージ (TAM) を抗がん (M1) 型に変調するこ

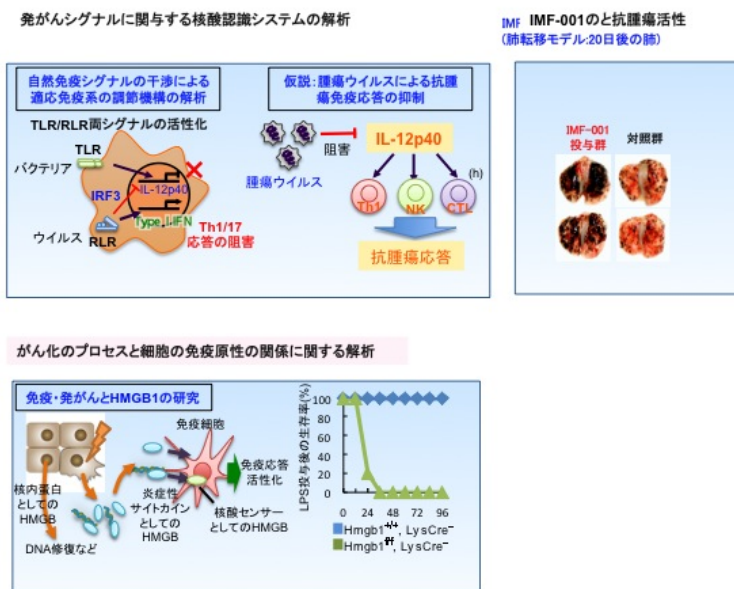
図7. 細胞ごとに異なるTLR3 起因性炎症シグナル応答



とを見いだした (Proc Natl Acad Sci USA, 2012)。一方、ミトコンドリア抗ウイルスシグナル化タンパク質 (MAVS) 欠損マウスを用いてHCV感染マウス肝細胞培養系を作成し (PLoS ONE, 2011)、ウイルスの持続性炎症が発がんを引き起こす過程にTLR3経路が関与することを明らかにした。

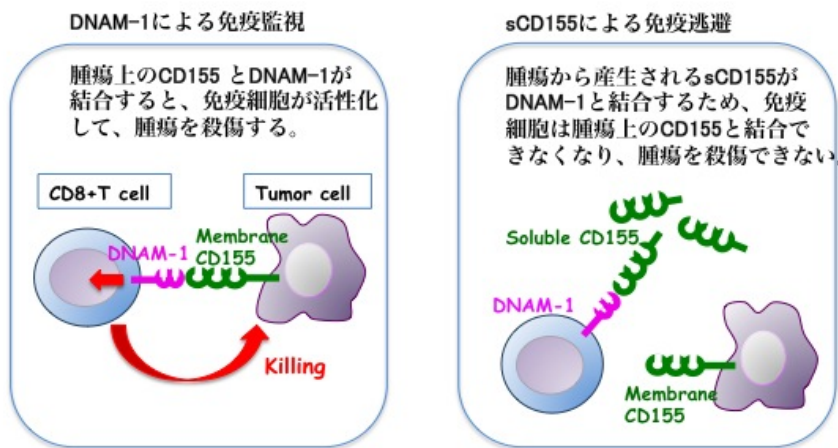
谷口ら (計画、図8)は、メラノーマの肺転移制御にIRF5依存的な炎症性マクロファージが重要な

図8. 発がんにおける自然免疫系の関与



な役割を担うことを示した。また、細胞増殖やDNA修復に加え、炎症性サイトカインとしても機能すると考えられるHMGBをを骨髄細胞系列で特異的に欠損させたマウスがLPS投与に高感受性を示すという知見を得た。一方、ウイルス感染で活性化されるRLRシグナルがIL12p40の誘導抑制を介してToll様受容体シグナルによるTh1/

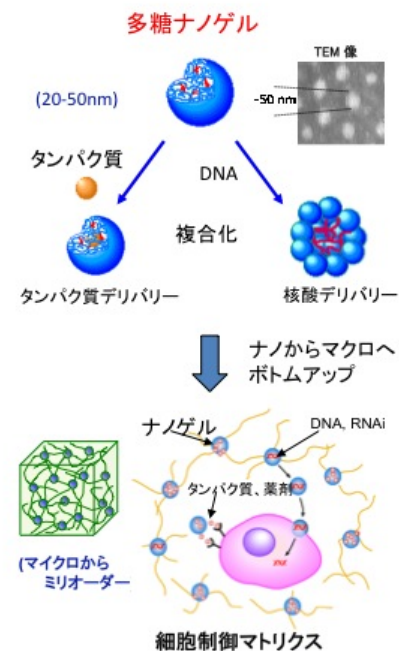
図9. がん細胞の免疫監視と免疫逃避



Th17応答の誘導を阻害することを見出した (Nat Immunol, in press)。この機構はウイルス発がんにおける抗腫瘍免疫回避に働いている可能性がある。また、TLR-NFκB経路を標的とする新規化合物IMF-001処理によりリン酸化が誘導される複数の細胞死関連

分子を同定した。渋谷 (公募、図9)は、がん細胞では正常細胞に比較してDNAM-1のリガンドであるCD155の発現が上昇していること、免疫細胞上のDNAM-1はがん細胞上のCD155と結合して免疫監視に関わること、CD155には可溶型のバリエーションが存在していて、これがDNAM-1による免疫監視からのがん細胞の逃避に関与していることを明らかにした。今村(公募)は、抑制性のNLRであるPYNOD(Nlrp10)の遺伝子欠損マウスを樹立した。このマウスの自然免疫系の応答は調べた範囲内では正常であったが、胃がんのモデルであるGANマウスにおいてPYNOD分子が高発現していることが明らかになった。ヒトの胃がん患者サンプルにおいても、papillary型胃がんの約50%でPYNOD遺伝子が高発現していることを見いだした。

図10. ナノゲルデリバリーシステムの開発

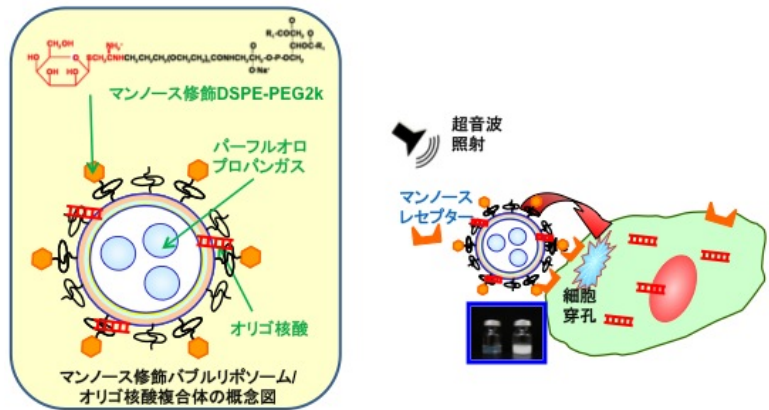


(4) 感染・炎症発がんプロセスの可視化とその人為的制御

大場 (公募)は、発がん過程の生体内可視化を目的に、6種類の蛍光蛋白質と4種のオルガネラ移行シグナルに融合させた24の蛍光蛋白質発現ベクターライブラリーを構築した。また、ゲル上に口腔がん細胞を播種し重層化した扁平上皮がん巢の再構成に成功し、RANKL発現細胞はがん細胞巢を逸脱し、単細胞でもゲル上で生存可能であることを見出した (Am J Pathol, 2011)。秋吉ら (計画、図10)は、シャペロン機能を有する疎水化多糖ナノゲルを

図11. 腫瘍関連マクロファージを標的とする核酸DDSの開発

架橋した新規ヒドロゲルを開発し、サイトカインの徐放制御システムを樹立した (Macromol Res, 2012; ACS Nano, 2011)。また、新規核酸デリバリーシステムとしてカチオン性両親媒多糖ナノゲルを開発し、二本鎖DNA、CpG や機能性オリゴ核酸を効率よくエンドソームに輸送



し免疫細胞を活性化することを示した。一方、生体内に存在するホスホリパーゼの機能に着目し、酵素反応によるエンドソーム脂質膜の特性変化を利用したpDNAやsiRNAのエンドソーム脱出促進機能を有する新規ナノゲルシステムを開発した (J Control Release, 2011)。橋田 (公募、図11)は、マンノース修飾バブルリポソームと超音波照射を組み合わせたDDSを開発し (Hepatology, in press)、腫瘍内浸潤マクロファージなどマンノースレセプターを発現するマクロファージにおいて高効率でsiRNA依存的遺伝子ノックダウンが可能であることを示した。さらに、腫瘍関連マクロファージのin vitro 細胞評価系の確立をおこない、siRNAによる遺伝子発現抑制効果を確認した。

#### (5) 本研究に関連して申請・取得された特許等の知的財産

谷口 維紹 (東京大学生産技術研究所)

- ・特許出願中： 整理番号30B1240051
- ・発明の名称： Hmgblコンディショナルノックアウト非ヒト動物

松岡 雅雄 (京都大学ウイルス研究所)

- ・出願番号： PCT/JP2012/061890
- ・発明の名称： ピリドベンゾチアジン6-イミン誘導体またはその塩を含有するウイルス感染症の治療および/または予防のための薬剤

大場 雄介 (北海道大学大学院医学研究科)

- ・出願番号： PCT/JP2011/058804
- ・発明者： 大場雄介、宮崎忠昭
- ・発明の名称： ウイルス感染抑制および/または感染症治療剤、ならびにウイルスの感染を抑制および/または感染症を治療する方法

加藤 光保 (筑波大学医学医療系)

- ・特許出願中
- ・発明の名称： 画像処理システム、画像処理方法及び画像処理プログラム

清野 透 (国立がん研究センター研究所)

- ・出願番号： 2010-184161
- ・出願人： 金沢大学、ヒューマンサイエンス振興財団 発明人： 京哲、清野透他
- ・発明の名称： 子宮内膜症上皮細胞の形質を保持した子宮内膜症上皮不死化細胞の樹立

渋谷 和子 (筑波大学 医学医療系)

- ・公開番号： 2011-153992
- ・発明の名称： 可溶性CD155タンパク質を用いた癌の検出方法

## 5. 研究成果の公表の状況

### (1) 研究期間内の主な論文等一覧

— 発表論文総数: 201編 (計画8班+公募12班) —

#### 計画研究- 1 研究代表者: 畠山昌則 (東京大学大学院医学系研究科)

- Hayashi T, Senda M, Morohashi H, Higashi H, Horio M, Kashiba Y, Nagase L, Sasaya D, Shimizu T, Venugopalan N, Kumeta H, Noda NN, Inagaki F, Senda T, \*[Hatakeyama M](#). Tertiary Structure-function Analysis Reveals the Pathogenic Signaling Potentiation Mechanism of *Helicobacter pylori* oncogenic effector CagA. *Cell Host Microbe*, in press (2012)
- Lee KS, Kalantzis A, Jackson CB, O'Connor L, [Murata-Kamiya N](#), [Hatakeyama M](#), Judd LM, Giraud AS, \*Menheniott TR. *Helicobacter pylori* CagA triggers expression of the bactericidal lectin REG3g via gastric STAT3 activation. *PLoS ONE*, 7: e30786 (2012)
- Kikuchi K, [Murata-Kamiya N](#), Kondo S, \*[Hatakeyama M](#). *Helicobacter pylori* stimulates epithelial cell migration via CagA-mediated perturbation of host cell signaling. *Microbes Infect*, 14: 470-476 (2012)
- Takahashi A, [Tsutsumi R](#), Kikuchi I, Obuse C, Saito Y, Seidi A, Karisch R, Fernandez M, Cho T, Ohnishi N, Rozenblatt-Rosen O, Meyerson M, Neel BG, \*[Hatakeyama M](#). SHP2 tyrosine phosphatase converts parafibromin/Cdc73 from a tumor suppressor to an oncogenic driver. *Mol Cell*, 43: 45-56 (2011)
- Safari F, [Murata-Kamiya N](#), Saito Y, \*[Hatakeyama M](#). Mammalian Pragmin regulates Src family kinases via the Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA) motif that is exploited by bacterial effectors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108: 14938-14943 (2011)
- Yamahashi Y, Saito Y, [Murata-Kamiya N](#), \*[Hatakeyama M](#). Polarity-regulating kinase partitioning-defective 1b (PAR1b) phosphorylates guanine nucleotide exchange factor H1 (GEF-H1) to regulate RhoA-dependent actin cytoskeletal reorganization. *J Biol Chem*, 286: 44576-44584 (2011)
- Nagase L, [Murata-Kamiya N](#), \*[Hatakeyama M](#). Potentiation of *Helicobacter pylori* CagA protein virulence through homodimerization. *J Biol Chem*, 286: 33622-33631 (2011)
- Furuta Y, Yahara K, [Hatakeyama M](#), \*Kobayashi I. Evolution of cagA oncogene of *Helicobacter pylori* through recombination. *PLoS ONE*, 6: e23499 (2011)
- \*[Hatakeyama M](#). Anthropological and clinical implications for the structural diversity of the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein. *Cancer Sci*, 102: 36-43 (2011)
- [Murata-Kamiya N](#), Kikuchi K, Hayashi T, Higashi H, \*[Hatakeyama M](#). *Helicobacter pylori* exploits host membrane phosphatidylserine for delivery, localization, and pathophysiological action of the CagA oncoprotein. *Cell Host Microbe*, 7: 399-411 (2011)
- Saito Y, [Murata-Kamiya N](#), Hirayama T, Ohba Y, \*[Hatakeyama M](#). Conversion of *Helicobacter pylori* CagA from senescence inducer to oncogenic driver through polarity-dependent regulation of p21. *J Exp Med*, 207: 2157-2174 (2010)
- Tanaka H, Yoshida M, Nishiumi S, Ohnishi N, Kobayashi K, Yamamoto K, Fujita T, [Hatakeyama M](#), \*Azuma T. The CagA protein of *Helicobacter pylori* suppresses the functions of dendritic cell in mice. *Arch Biochem Biophys*, 498: 35-42 (2010)
- \*Ding SZ, Goldberg JB, [Hatakeyama M](#). *Helicobacter pylori* infection, oncogenic pathways and epigenetic mechanisms in gastric carcinogenesis. *Future Oncol*, 6: 851-862 (2010)
- Ding SZ, Fischer W, Kaparakis-Liaskos M, Liehti G, Merrell DS, Grant PA, Ferrero RL, Crowe SE, Haas R, [Hatakeyama M](#). \*Goldberg JB. *Helicobacter pylori*-induced histone modification, associated gene expression in gastric epithelial cells, and its implication in pathogenesis. *PLoS ONE*, 5: e9875 (2010)

#### 計画研究- 2 研究代表者: 秋吉一成 (京都大学大学院工学研究科)

- Shimoda A, Yamamoto Y, Sawada S, [Akiyoshi K](#). Biodegradable Nanogel-integrated Hydrogels for Sustained Protein Delivery. *Macromol Res*, 20: 266-270 (2012)
- Sasaki Y, [Akiyoshi K](#). Self-assembled Nanogel Engineering for Advanced Biomedical Technology. *Chem Lett*, 41: 202-208 (2012)
- Takahashi H, Sawada S, [Akiyoshi K](#). Amphiphilic polysaccharide nanoballs: a new building block for nanogel biomedical engineering and artificial chaperone. *ACS Nano*, 5: 337-345 (2011).
- Sasaki Y, Hirakura T, Sawada S, [Akiyoshi K](#). Metal coordinative-crosslinked polysaccharide nanogels with redox sensitivity. *Chem Lett*, 40: 182-183 (2011)
- Sawada S, Sasaki Y, Nomura Y, [Akiyoshi K](#). Cyclodextrin-responsive nanogel as an artificial chaperone for horseradish peroxidase. *Colloid Polym Sci*, 289: 685-691 (2011)
- Sasaki Y, Asayama W, Niwa T, Sawada A, Ueda T, Taguchi H, [Akiyoshi K](#). Amphiphilic Polysaccharide Nanogels as an Artificial Chaperone in Cell-Free Protein Synthesis. *Macromol Biosci*, 11: 814-820 (2011)
- Sasaki Y, Tsuchido Y, Sawada S, [Akiyoshi K](#). Construction of protein-crosslinked nanogels with vitamin B6 bearing polysaccharide. *Polym Chem*, 2: 1267-1270 (2011)
- Shimoda A, Sawada S, [Akiyoshi K](#). Cell specific peptide-conjugated polysaccharide nanogels for protein delivery. *Macromol Biosci*, 11: 882-888 (2011)
- Watanabe K, Tsuchiya Y, Kawaguchi Y, Sawada S, Ayame H, [Akiyoshi K](#), Tsubata T. Cationic nanogels efficiently deliver proteins to myeloma cells and primary T lymphocytes poorly expressing heparan sulfate. *Biomaterials*, 32: 5900-5905 (2011)
- Toita S, Sawada S, [Akiyoshi K](#). Polysaccharide nanogel gene delivery system with endosome-escaping function: Co-delivery of plasmid DNA and phospholipase A2. *J Control Release*, 155: 54-59 (2011)
- Nagano K, Alles N, Mian AH, Shimoda A, Morimoto N, Tamura Y, Shimokawa H, [Akiyoshi K](#), Ohya K, Aoki K. The tumor necrosis factor type 2 receptor plays a protective role in tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced bone resorption lacunae on mouse calvariae. *J Bone Miner*, 29: 671-681(2011)
- Toita S, Morimoto N, [Akiyoshi K](#). Functional cycloamylose-based biomaterial: application in a gene delivery system. *Biomacromolecules*, 11: 397-401(2010)
- Sasaki Y, [Akiyoshi K](#). Development of an Artificial Chaperone System Based on Cyclodextrin. *Cur Pharm Biotechnol*, 11:

300-305 (2010)

- Nochi T, Yuki Y, Takahashi H, Sawada S, Mejima M, Kohda T, Harada N, Kong G, Sato A, Kataoka N, Tokuhara D, Kurokawa S, Takahashi Y, Tsukada H, Kozaki S, [Akiyoshi K](#), Kiyono H. Nanogel antigenic protein delivery system for adjuvant-free intranasal vaccines. [Nat Mater](#), 9: 572-578 (2010)

### 計画研究- 3 研究代表者：東 健（神戸大学大学院医学研究科）

- Yahara K, Kawai M, Furuta Y, Takahashi N, Handa N, Tsuru T, Oshima K, Yoshida M, [Azuma T](#), Hattori M, Uchiyama I, \*Kobayashi I. Genome-wide survey of mutual homologous recombination in a highly sexual bacterial species. [Genome Biol Evol](#), 4: 628-640 (2012)
- Ando T, Mizuno S, Ishida T, Kondo Y, Miki I, Yoshida M, [Azuma T](#), Ishikawa T, Takagi T, Yagi N, Kokura S, Naito Y, Yoshikawa T, Asakawa A, \*Inui A. Plasma ghrelin isoforms and gastric ghrelin O-acyltransferase expression are influenced by *Helicobacter pylori* status. [Nutrition](#), Apr 6. [Epub ahead of print] (2012)
- Man-I M, Morita Y, Fujita T, East JE, Tanaka S, Wakahara C, Yoshida M, Hayakumo T, Kutsumi H, Inokuchi H, Toyonaga T, \*[Azuma T](#). Endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasm in patients with co-morbidities categorized according to the ASA Physical Status Classification. [Gastric Cancer](#), Mar 2. [Epub ahead of print] (2012)
- \*Yoshida M, Hatano N, Nishiumi S, Irino Y, Izumi Y, Takenawa T, [Azuma T](#). Diagnosis of gastroenterological diseases by metabolome analysis using gas chromatography-mass spectrometry. [J Gastroenterol](#), 47: 9-20 (2012)
- Nishijima N, \*[Marusawa H](#), Ueda Y, Takahashi K, Nasu A, Osaki Y, Kou T, Yazumi S, Fujiwara T, Tsuchiya S, Shimizu K, Uemoto S, Chiba T. Dynamics of hepatitis B virus quasispecies in association with nucleos(t)ide analogue treatment determined by ultra-deep sequencing. [PLoS ONE](#), 7: e35052 (2012)
- \*[Marusawa H](#), Endo Y, Takai A, Chiba T. Molecular mechanism of colitis-associated colorectal carcinogenesis. [Inflamm Regen](#), 32: 67-71 (2012)
- Takai A, \*[Marusawa H](#), Minaki Y, Watanabe T, Nakase H, Kinoshita K, Tsujimoto G, Chiba T. Targeting activation-induced cytidine deaminase prevents colon cancer development despite persistent colonic inflammation. [Oncogene](#), 31: 1733-1742 (2012)
- Takahashi K, [Marusawa H](#), \*Chiba T. Large-scale identification of effector genes that mediate the type I interferon antiviral response. [Gastroenterology](#), 142: 178-180 (2012)
- Okuyama S, \*[Marusawa H](#), Matsumoto T, Ueda Y, Matsumoto Y, Endo Y, Takai A, Chiba T. Excessive activity of apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide 2 (APOBEC2) contributes to liver and lung tumorigenesis. [Int J Cancer](#), 130: 1294-1301 (2012)
- Kido M, Watanabe N, Aoki N, Iwamoto S, Nishiura H, Maruoka R, Ikeda A, [Azuma T](#), \*Chiba T. Dual roles of CagA protein in *Helicobacter pylori*-induced chronic gastritis in mice. [Biochem Biophys Res Commun](#), 412: 266-272 (2011)
- Mimura T, Yoshida M, Nishiumi S, Tanaka H, Nobutani K, Takenaka M, Suleiman YB, Yamamoto K, Ota H, Takahashi S, Matsui H, Nakamura M, Miki I, \*[Azuma T](#). IFN- $\gamma$  plays an essential role in the pathogenesis of gastric lymphoid follicles formation caused by *Helicobacter suis* infection. [FEMS Immunol Med Microbiol](#), 63: 25-34 (2011)
- Kawai M, Furuta Y, Yahara K, Tsuru T, Oshima K, Handa N, Takahashi N, Yoshida M, [Azuma T](#), Hattori M, Uchiyama I, \*Kobayashi I. Evolution in an oncogenic bacterial species with extreme genome plasticity: *Helicobacter pylori* East Asian genomes. [BMC Microbiol](#), 11: 104 (2011)
- Yamamoto K, Tanaka H, Nishitani Y, Nishiumi S, Miki I, Takenaka M, Nobutani K, Mimura T, Ben Suleiman Y, Mizuno S, Kawai M, Uchiyama I, Yoshida M, \*[Azuma T](#). *Helicobacter suis* KB1 derived from pig gastric lymphoid follicles induces the formation of gastric lymphoid follicles in mice through the activation of B cells and CD4 positive cells. [Microbes Infect](#), 13: 697-708 (2011)
- Furuta Y, Kawai M, Yahara K, Takahashi N, Handa N, Tsuru T, Oshima K, Yoshida M, [Azuma T](#), Hattori M, Uchiyama I, \*Kobayashi I. Birth and death of genes linked to chromosomal inversion. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 108: 1501-1506 (2011)
- Nasu A, \*[Marusawa H](#), Ueda Y, Nishijima N, Takahashi K, Osaki Y, Yamashita Y, Inokuma T, Tamada T, Fujiwara T, Sato F, Shimizu K, Chiba T. Genetic Heterogeneity of Hepatitis C Virus in Association with Antiviral Therapy Determined by Ultra-deep Sequencing. [PLoS ONE](#), 6: e24907 (2011)
- Morita S, Matsumoto Y, Okuyama S, Ono K, Kitamura Y, Tomori A, Oyama T, Amano Y, Kinoshita Y, Chiba T, \*[Marusawa H](#). Bile acid-induced expression of activation-induced cytidine deaminase during the development of Barrett's oesophageal adenocarcinoma. [Carcinogenesis](#), 32: 1706-1712 (2011)
- \*[Marusawa H](#), Takai A, Chiba T. Role of activation-induced cytidine deaminase in inflammation-associated cancer development. [Adv Immunol](#), 111: 109-141 (2011)
- \*[Marusawa H](#), Chiba T. A marker for dormant cancer stem cells in human hepatocellular carcinoma. [Gastroenterology](#), 140: 1353-1355 (2011)
- Takai A, \*[Marusawa H](#), Chiba T. Acquisition of Genetic Aberrations by Activation-Induced Cytidine Deaminase (AID) during Inflammation-Associated Carcinogenesis. [Cancers](#), 3: 2750-2766 (2011)
- Endo Y, \*[Marusawa H](#), Chiba T. Involvement of activation-induced cytidine deaminase in the development of colitis-associated colorectal cancers. [J Gastroenterol](#), 46: 6-10 (2011)
- Nobutani K, Yoshida M, Nishiumi S, Nishitani Y, Takagawa T, Tanaka H, Yamamoto K, Mimura T, Bensuleiman Y, Ota H, Takahashi S, Matsui H, Nakamura M, \*[Azuma T](#). *Helicobacter heilmannii* can induce gastric lymphoid follicles in mice via a Peyer's patch-independent pathway. [FEMS Immunol Med Microbiol](#), 60: 156-164 (2010)
- Cortes MC, Yamakawa A, Casingal CR, Fajardo LS, Juan ML, De Guzman BB, Bondoc EM; St. Luke's *Helicobacter pylori* Study Group, Mahachai V, Yamazaki Y, Yoshida M, Kutsumi H, Natividad FF, \*[Azuma T](#). Diversity of the cagA gene of *Helicobacter pylori* strains from patients with gastroduodenal diseases in the Philippines. [FEMS Immunol Med Microbiol](#), 60: 90-97 (2010)
- Tanaka H, Yoshida M, Nishiumi S, Ohnishi N, Kobayashi K, Yamamoto K, Fujita T, Hatakeyama M, \*[Azuma T](#). The CagA protein of *Helicobacter pylori* suppresses the functions of dendritic cell in mice. [Arch Biochem Biophys](#), 498: 35-42 (2010)
- \*Mizuno S, Miki I, Ishida T, Yoshida M, Onoyama M, [Azuma T](#), Habu Y, Inokuchi H, Ozasa K, Miki K, Watanabe Y. Prescreening of a high-risk group for gastric cancer by serologically determined *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis. [Dig Dis Sci](#), 55: 3132-3137 (2010)

- Horie T, Ono K, Horiguchi M, Nishi H, Nakamura T, Nagao K, Kinoshita M, Kuwabara Y, Marusawa H, Iwanaga Y, Hasegawa K, Yokode M, Kimura T, \*Kita T. MicroRNA-33 encoded by an intron of sterol regulatory element-binding protein 2 (Srebp2) regulates HDL in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107: 17321-17326 (2010)
- Matsumoto Y, \*Marusawa H, Kinoshita K, Niwa Y, Sakai Y, Chiba T. Upregulation of activation-induced cytidine deaminase causes genetic aberrations at the CDKN2b-CDKN2a in gastric cancer. *Gastroenterology*, 139: 1984-1994 (2010)
- \*Marusawa H, Chiba T. *Helicobacter pylori*-induced activation-induced cytidine deaminase expression and carcinogenesis. *Curr Opin Immunol*, 22: 442-447 (2010)

#### 計画研究- 4 研究代表者：大島 正伸（金沢大学がん進展制御研究所）

- Kong D, Piao YS, Yamashita S, Oshima H, Oguma K, Fushida S, Fujimura T, Minamoto T, Seno H, Yamada Y, Satou K, Ushijima T, Ishikawa T, Oshima M. Inflammation-induced repression of tumor suppressor miR-7 in gastric tumor cells. *Oncogene*, in press (2012)
- Oshima H, Oshima M. The inflammatory network in the gastrointestinal tumor microenvironment: lessons from mouse models. *J Gastroenterol*, 47: 97-106 (2012)
- Oshima H, Hioki K, Popivanova BK, Oguma K, van Rooijen N, Ishikawa T, Oshima M. Prostaglandin E<sub>2</sub> signaling and bacterial infection recruit tumor-promoting macrophages to mouse gastric tumors. *Gastroenterology*, 140: 596-607 (2011)
- Oshima H, Popivanova BK, Oguma K, Kong D, Ishikawa T, Oshima M. Activation of epidermal growth factor receptor signaling by the prostaglandin E<sub>2</sub> receptor EP4 pathway during gastric tumorigenesis. *Cancer Sci*, 102: 713-719 (2011)
- Oshima H, Oshima M. Gastric tumor mouse models: Wnt activation and PGE<sub>2</sub> induction. *Pathology Int*, 60: 599-607 (2010)
- Oguma K, Oshima H, Oshima M. Inflammation, tumor necrosis factor and Wnt promotion in gastric cancer development. *Future Oncology*, 6: 515-526 (2010)

#### 計画研究- 5 研究代表者：下遠野 邦忠（千葉工業大学附属総合研究所）

- Aly HH, Shimotohno K, Hijikata M, \*Seya T. In vitro models for the analysis of HCV life cycle. *Microbiol Immunol*, 56: 1-9 (2011)
- Ujino S, Nishitsuji H, Sugiyama R, Suzuki H, Hishiki T, Sugiyama K, Shimotohno K, \*Takaku H. The interaction between human initiation factor eIF3 subunit c and heat-shock protein 90: A necessary factor for translation mediated by the hepatitis C virus internal ribosome entry site. *Virus Res*, 163: 390-395 (2011)
- Shimizu Y, Hishiki T, Ujino S, Sugiyama K, Funmi K, \*Shimotohno K. Lipoprotein components associated with hepatitis C virus is essential for virus infectivity. *Curr Opin Virol*, 1: 19-26 (2011)
- Aly HH, Oshiumi H, Shime H, Matsumoto M, Wakita T, Shimotohno K, \*Seya T. Development of mouse hepatocyte lines permissive for hepatitis C virus (HCV). *PLoS ONE*, 6: e21284 (2011)
- Onomoto K, Morimoto S, Kawaguchi T, Toyoda H, Tanaka M, Kuroda M, Uno K, Kumada T, Matsuda F, Shimotohno K, Fujita T, \*Murakami Y. Dysregulation of IFN system can lead to poor response to pegylated interferon and ribavirin therapy in chronic hepatitis C. *PLoS ONE*, 6: e19799 (2011)
- Morohashi K, Sahara H, Watashi K, Iwabata K, Sunoki T, Kuramochi K, Takakusagi K, Miyashita H, Sato N, Tanabe A, Shimotohno K, Kobayashi S, Sakaguchi K, \*Sugawara F. Cyclosporin A associated helicase-like protein facilitates the association of hepatitis C virus RNA polymerase with its cellular cyclophilin B. *PLoS ONE*, 6: e18285 (2011)
- \*Murakami Y, Toyoda H, Tanaka M, Kuroda M, Harada Y, Matsuda F, Tajima A, Kosaka N, Ochiya T, Shimotohno K. The Progression of Liver Fibrosis Is Related with Overexpression of the miR-199 and 200 Families. *PLoS ONE*, 6: e16081 (2011)
- Oshiumi H, Ikeda M, Matsumoto M, Watanabe A, Takeuchi O, Akira S, Kato N, Shimotohno K, \*Seya T. Hepatitis C virus core protein abrogates the DDX3 function that enhances IPS-1-mediated IFN-beta induction. *PLoS ONE*, 5: e14258 (2010)
- \*Murakami Y, Tanaka M, Toyoda H, Hayashi K, Kuroda M, Tajima A, Shimotohno K. Hepatic microRNA expression is associated with the response to interferon treatment of chronic hepatitis C. *BMC Med Genomics*, 3: 48 (2010)
- Weng L, Hirata Y, Arai M, Kohara M, Wakita T, Watashi K, Shimotohno K, He Y, Zhong J, \*Toyoda T. Sphingomyelin activates hepatitis C virus RNA polymerase in a genotype-specific manner. *J Virol*, 84: 11761-11770 (2010)
- \*Hishiki T, Shimizu Y, Tobita R, Sugiyama K, Ogawa K, Funami K, Ohsaki Y, Fujimoto T, Takaku H, Wakita T, Baumert TF, Miyanari Y, \*Shimotohno K. Infectivity of hepatitis C virus is influenced by association with apolipoprotein E isoforms. *J Virol*, 84: 12048-12057 (2010)
- \*Shimizu Y, Hishiki T, Sugiyama K, Ogawa K, Funami K, Kato A, Ohsaki Y, Fujimoto T, Takaku H, \*Shimotohno K. Lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase reduce the infectivity of hepatitis C virus (HCV) through their catalytic activities on HCV-associated lipoproteins. *Virology*, 407: 152-159 (2010)
- Arimoto K, Funami K, Saeki Y, Tanaka K, Okawa K, Takeuchi O, Akira S, Murakami Y, \*Shimotohno K. Polyubiquitin conjugation to NEMO by tripartite motif protein 23 (TRIM23) is critical in antiviral defense. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107: 15856-15861 (2010)
- Ujino S, Yamaguchi S, Shimotohno K, \*Takaku H. Combination therapy for hepatitis C virus with heat-shock protein 90 inhibitor 17-AAG and proteasome inhibitor MG132. *Antivir Chem Chemother*, 20: 161-167 (2010)

#### 計画研究- 6 研究代表者：瀬谷 司（北海道大学大学院医学研究科）

- \*Oshiumi H, Matsumoto M, Seva T. Ubiquitin-mediated modulation of the cytoplasmic viral RNA sensor RIG-I. *J Biochem*, (Tokyo) 151: 5-11 (2012)
- Aly HH, Shimotohno K, Hijikata M, \*Seva T. In vitro models for the analysis of HCV life cycle. *Microbiol Immunol*, 56: 1-9 (2012)
- \*Seva T, Shime H, Matsumoto M. TAMable tumor-associated macrophages in response to innate RNA sensing. *Oncol Immunol*, in press (2012)
- Azuma M, Ebihara T, Oshiumi H, Matsumoto M, \*Seva T. Cross-presentation and antitumor CTL induced by soluble Ag + polyI:C largely depend on the TICAM-1 pathway in mouse CD11c+/CD8a+ dendritic cells. *Oncol Immunol*, in press (2012)
- Abe Y, Fujii K, Nagata N, Takeuchi O, Akira S, Oshiumi H, Matsumoto M, Seva T, \*Koike S. Toll-like receptor

- 3-mediated antiviral response is important for protection against poliovirus infection in poliovirus receptor transgenic mice. *J Virol*, 86: 185-194 (2012)
- Shime H, Matsumoto M, Oshiumi H, Tanaka S, Nakane A, Iwakura Y, Tahara H, Inoue N, [\\*Seva T](#). TLR3/TICAM-1 signaling converts tumor-supporting myeloid cells to tumoricidal effectors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 109: 2066-2071 (2012)
  - Sancho-Shimizu V, Pérez de Diego R, Lorenzo L, Halwani R, Alangari A, Fabrega S, Cardon A, Maluenda J, Tatematsu M, Mahvelati F, Herman M, Ciancanelli M, Guo Y, Ghadiri A, Boucherit S, Plancoulaine S, Picard C, Rosenberg F, Tardieu M, Lebon P, Jouanguy E, [Seva T](#), Matsumoto M, Rezaei N, Chaussabel D, Puel A, Abel L, Zhang S-Y, Al-Muhsen S, [\\*Casanova J-L](#). Human TRIF deficiency in otherwise healthy patients with herpes simplex encephalitis. *J Clin Invest*, 121: 4889-4902 (2012)
  - Itoh H, Watanabe A, Iwano K, Funami K, [Seva T](#), [\\*Matsumoto M](#). UNC93B1 physically associates with human TLR8 and regulates TLR8-mediated signaling. *PLoS ONE*, 6: e28500 (2011)
  - [\\*Hazeki K](#), Kametani Y, Murakami H, Uehara M, Nigorokawa K, Takasuga S, Sasaki T, Matsumoto M, [Seva T](#), Hazeki O. Phosphoinositide 3-kinase<math>\gamma</math> controls the intracellular localization of CpG to limit DNA-PKcs-dependent IL-10 production in macrophages. *PLoS ONE*, 6: e26836 (2011)
  - Yamazaki S, Okada K, Maruyama A, Matsumoto M, [\\*Seva T](#). TLR2-dependent induction of IL-10 and Foxp3+CD25+CD4+ regulatory T cells prevents effective anti-tumor immunity induced by Pam2 lipopeptides in vivo. *PLoS ONE*, 6: e18833 (2011)
  - Aly HH, Oshiumi H, Matsumoto M, Shimotohno K, Wakita T, [\\*Seva T](#). Establishing mouse hepatoma cell lines permissive to human hepatitis C virus. *PLoS ONE*, 6: e21284 (2011)
  - [\\*Seva T](#). ADDENDUM to the paper published in MIMM by Takaki et al. *Molec Immunol*, 48: 1589-1590 (2011)
  - [Oshiumi H](#), Okamoto M, Fujii K, Kawanishi T, Matsumoto M, Koike S, [\\*Seva T](#). The TLR3-TICAM-1 pathway is mandatory for innate immune responses to poliovirus infection. *J Immunol*, 187: 5320-5327 (2011)
  - Watanabe A, Tatematsu M, Saeki K, Shibata S, Shime H, Yoshimura S, Obuse C, [Seva T](#), [\\*Matsumoto M](#). Raftlin is involved in the nucleocapture complex to induce poly(I:C)-mediated TLR3 activation. *J Biol Chem*, 286: 10702-10711 (2011)
  - Sawahata R, Shime H, Yamazaki S, Fujimoto Y, Fukase K, Akazawa T, Inoue N, Matsumoto M, [\\*Seva T](#). Failure of mycoplasmal lipoprotein MALP-2 to induce NK cell activation through dendritic cell TLR2. *Microbes Infect*, 13: 350-358 (2011)
  - Miyashita M, [\\*Oshiumi H](#), Matsumoto M, [Seva T](#). The SKI2-related helicase DDX60 is a novel antiviral factor promoting RIG-I-like receptor-mediated signaling. *Molec Cell Biol*, 31: 3802-3819 (2011)
  - Ogawa T, Tsuji-Kawahara S, Yuasa T, Kinoshita S, Chikaishi T, Takamura S, Matsumura H, [Seva T](#), Saga T, [\\*Miyazawa M](#). Natural killer cells recognize Friend retrovirus infected erythroid progenitor cells through NKG2D-RAE-1 interactions in vivo. *J Virol*, 85: 5423-5435 (2011)
  - Wakasa K, Shime H, Kurita-Taniguchi M, Matsumoto M, Imamura M, [\\*Seva T](#). Development of monoclonal antibodies that specifically interact with necrotic lymphoma cells. *Microbiol Immunol*, 55: 373-377 (2011)
  - Yabu M, Shime H, Hara H, Saito T, Matsumoto M, [Seva T](#), Akazawa T, [\\*Inoue N](#). IL-23-dependent and -independent enhancement pathway of IL-17A production by lactic acid. *Int Immunol*, 23: 29-41 (2011)
  - Takaki H, Watanabe Y, Shingai M, Oshiumi H, Matsumoto M, [\\*Seva T](#). Strain-to-strain difference of V protein of measles virus affects MDA5-mediated IFN- $\beta$ -inducing potential. *Molec Immunol*, 48: 497-504 (2011)
  - Okazaki N, [Hazeki K](#), Izumi T, Nigorikawa K, [\\*Hazeki O](#). C5a controls TLR-induced IL-10 and IL-12 production independent of phosphoinositide 3-kinase. *J Biochem (Tokyo)*, 149: 265-274 (2011)
  - [\\*Matsumoto M](#), Oshiumi H, [Seva T](#). Antiviral responses induced by the TLR3 pathway. *Rev Med Virol*, 21: 67-77 (2011)
  - [\\*Seva T](#), Kasamatsu J, Azuma M, Shime H, Matsumoto M. Natural killer cell activation secondary to innate pattern sensing. *J Innate Immunity*, 3: 264-273 (2011)
  - Wakita T, Suzuki T, Evans MJ, Shimotohno K, Chayama K, Matsuura Y, Hijikata M, Moriishi K, [Seva T](#), Enomoto N, Koike K, Kato N, Kanto T, Hotta H. Will there be an HCV meeting in 2020?: Summary of the 17th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. *Gastroenterology*, 141: e1-5 (2011)
  - Tatematsu M, Ishii A, Oshiumi H, Horiuchi M, Inagaki F, [Seva T](#), [\\*Matsumoto M](#). A molecular mechanism for Toll/IL-1 receptor domain-containing adaptor molecule-1 (TICAM-1)-mediated IRF-3 activation. *J Biol Chem*, 285: 20128-20136 (2010)
  - Ebihara T, Azuma M, Oshiumi H, Kasamatsu J, Iwabuchi K, Matsumoto K, Saito H, Taniguchi T, Matsumoto M, [\\*Seva T](#). Identification of a polyI:C-inducible membrane protein, that participates in dendritic cell-mediated natural killer cell activation. *J Exp Med*, 207: 2675-2687 (2010)
  - [\\*Oshiumi H](#), Miyashita M, Inoue N, Okabe M, Matsumoto M, [Seva T](#). Essential role of Riplet in RIG-I-dependent antiviral innate immune responses. *Cell Host Microbe*, 8: 496-509 (2010)
  - Oshiumi H, Sakai K, Matsumoto M, [\\*Seva T](#). DEAD/H BOX 3 (DDX3) helicase binds the RIG-I adaptor IPS-1 to up-regulate IFN-beta inducing potential. *Eur J Immunol*, 40: 940-948 (2010)
  - [\\*Akazawa T](#), Inoue N, Shime H, Sugiura K, Kodama K, Matsumoto M, [Seva T](#). Adjuvant engineering for cancer immunotherapy: development of a synthetic TLR2 ligand with increased cell adhesion. *Cancer Sci*, 101: 1596-1603 (2010)
  - Kasamatsu J, Oshiumi H, Matsumoto M, Kasahara M, [\\*Seva T](#). Phylogenetic and expression analysis of Lamprey Toll-like receptors. *Dev Comp Immunol*, 34: 855-865 (2010)
  - Azuma M, Sawahata R, Akao Y, Ebihara T, Yamazaki S, Matsumoto M, Hashimoto M, Fukase K, Fujimoto Y, [\\*Seva T](#). The peptide sequence of diacyl lipopeptides determines dendritic cell TLR2-mediated NK activation. *PLoS ONE*, 5: e12550 (2010)
  - Ehira N, Oshiumi H, Matsumoto M, Kondo T, Asaka M, [\\*Seva T](#). An embryo-specific expressing TGF-beta family protein, growth-differentiation factor 3 (GDF3), augments progression of B16 melanoma. *J Exp Clin Cancer Res*, 29: 135 (2010)
  - Oshiumi H, Mori H, Ikeda M, Kato N, Matsumoto M, Takeuchi O, Akira S, Shimotohno K, [\\*Seva T](#). Hepatitis C virus (HCV) core protein abrogates the DDX3 function that enhances IPS-1-mediated IFN-beta induction. *PLoS ONE*, 5: e14258 (2010)
  - Sasai M, Oshiumi H, Funami K, Matsumoto M, [\\*Seva T](#). Direct binding of TRAF2 and TRAF6 to TICAM-1/TRIF

- adaptor participates in activation of the Toll-like receptor 3/4 pathway. *Molec Immunol*, 47: 1283–1291 (2010)
- Kubota N, Ebihara T, Matsumoto M, Gando S, \*Seya T. IL-6 and interferon-alpha from dsRNA-stimulated dendritic cells control expansion of regulatory T cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 391: 1421-1426 (2010)
  - Hirata N, Yanagawa Y, Satoh M, Ogura H, Ebihara T, Noguchi M, Matsumoto M, Togashi H, Seya T, Onoé K, \*Iwabuchi K. Dendritic cell-derived TNF- $\alpha$  is responsible for development of IL-10-producing CD4<sup>+</sup> T cells. *Cell Immunol*, 261: 37-41 (2010)
  - \*Seya T, Shime H, Ebihara T, Oshiumi H, Matsumoto M. Pattern-recognition receptors of innate immunity and their application to tumor immunotherapy. *Cancer Sci*, 101: 313-320 (2010)
  - \*Seya T. Innate immunity and vaccine. *Vaccine*, 28: 8041-8042 (2010)

#### 計画研究- 7 研究代表者：谷口 維紹（東京大学生産技術研究所）

- Negishi H, Yanai H, Nakajima A, Koshiha R, Atarashi K, Matsuda A, Matsuki K, Miki S, Doi T, Aderem A, Nishio J, Smale ST, Honda K, \*Taniguchi T. Cross-interference of RLR and TLR signaling pathways modulates antibacterial T cell responses. *Nat Immunol* Published online. (2012)
- Yanai H, Ban T, \*Taniguchi T. Essential role of high-mobility group box proteins in nucleic acid-mediated innate immune responses. *J Intern Med*, 270: 301-308 (2011)
- Matsuda A, Ogawa M, Yanai H, Naka D, Goto A, Ao T, Tanno Y, Takeda K, Watanabe Y, Honda K, \*Taniguchi T. Generation of mice deficient in RNA-binding motif protein 3 (RBM3) and characterization of its role in innate immune responses and cell growth. *Biochem Biophys Res Commun*, 411: 7-13 (2011)
- Yanai H, Chiba S, Ban T, Nakaima Y, Onoe T, Honda K, Ohdan H, \*Taniguchi T. Suppression of immune responses by nonimmunogenic oligodeoxynucleotides with high affinity for high-mobility group box proteins (HMGBs). *Proc Natl Acad Sci USA*, 108: 11542-11547 (2011)
- Tsushima K, Osawa T, Yanai H, Nakajima A, Takaoka A, Manabe I, Imai Y, \*Taniguchi T, Nagai R. IRF3 regulates cardiac fibrosis but not hypertrophy in mice during angiotensin II-induced hypertension. *FASEB J*, 25: 1531-1543 (2011)
- Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, Cheng G, Yamasaki S, Saito T, Ohba Y, Taniguchi T, Takeda K, Hori S, Ivanov II, Umesaki Y, Itoh K, Honda K. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science*, 331: 337-341 (2011)
- Savitsky D, Tamura T, Yanai H, \*Taniguchi T. Regulation of immunity and oncogenesis by the IRF transcription factor family. *Cancer Immunol Immunother*, 59: 489-510 (2010)
- Ebihara T, Azuma M, Oshiumi H, Kasamatsu J, Iwabuchi K, Matsumoto K, Saito H, Taniguchi T, Matsumoto M, Seya T. Identification of a polyI:C-inducible membrane protein, that participates in dendritic cell-mediated natural killer cell activation. *J Exp Med*, 207: 2675-2687 (2010)
- Savitsky D, Yanai H, Tamura T, \*Taniguchi T, Honda K. Contribution of IRF5 in B cells to the development of murine SLE-like disease through its transcriptional control of the IgG2a locus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107: 10154-10159 (2010)

#### 計画研究- 8 研究代表者：松岡 雅雄（京都大学ウイルス研究所）

- \*Satou Y, Utsunomiya A, Tanabe J, Nakagawa M, Nosaka K, Matsuoka M. HTLV-1 modulates the frequency and phenotype of FoxP3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T cells in HTLV-1 infected individuals. *Retrovirology*, 9: 46 (2012)
- Sugata K, Satou Y, Yasunaga JI, Hara H, Ohshima K, Utsunomiya A, Mitsuyama M, \*Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor impairs cell-mediated immunity by suppressing production of Th1 cytokines. *Blood*, 119: 434-444 (2012)
- Douceron E, Kaidarova Z, Miyazato P, Matsuoka M, Murphy EL, \*Mahieux R. HTLV-2 APH-2 expression is correlated with proviral load but APH-2 does not promote lymphocytosis. *J Inf Dis*, 205: 82-86 (2012)
- Satou Y, Yasunaga J, Zhao T, Yoshida M, Miyazato P, Takai K, Shimizu K, Ohshima K, Green PL, Ohkura N, Yamaguchi T, Ono M, Sakaguchi S, \*Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor induces T-cell lymphoma and systemic inflammation *in vivo*. *PLoS Pathog*, 7: e1001274 (2011)
- Hagiya K, Yasunaga J, Satou Y, Ohshima K, \*Matsuoka M. ATF3, an HTLV-1 bZip factor binding protein, promotes proliferation of adult T-cell leukemia cells. *Retrovirology*, 8: 19 (2011)
- Sato K, Misawa N, Nie C, Satou Y, Iwakiri D, Matsuoka M, Takahashi R, Kuzushima K, Ito M, Takada K, \*Koyanagi Y. A novel animal model of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in humanized mice. *Blood*, 117: 5663-5673 (2011)
- Shimizu-Kohno K, Satou Y, Arakawa F, Kiyasu J, Kimura Y, Niino D, Sugita Y, Ishikawa F, Matsuoka M, \*Ohshima K. Detection of human T-cell leukemia virus type 1 by means of HBZ in situ hybridization in formalin-fixed and paraffin-embedded tissues. *Cancer Sci*, 102: 1432-1436 (2011)
- Zhao T, Satou Y, Sugata K, Miyazato P, Green PL, Imamura T, \*Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor enhances TGF- $\beta$  signaling through p300 coactivator. *Blood*, 118: 1865-1876 (2011)
- Sato H, \*Oka T, Shinnou Y, Kondo T, Washio K, Takano M, Takata K, Morito T, Huang X, Tamura M, Kitamura Y, Ohara N, Ouchida M, Ohshima K, Shimizu K, Tanimoto M, Takahashi K, Matsuoka M, Utsunomiya A, Yoshino T. Multi-step aberrant CpG island hyper-methylation is associated with the progression of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL). *Am J Pathol*, 176: 402-415 (2010)
- Fan J, Ma G, Nosaka K, Tanabe J, Satou Y, Koito A, Wain-Hobson S, Vartanian JP, \*Matsuoka M. APOBEC3G generates nonsense mutations in HTLV-1 proviral genomes *in vivo*. *J Virol*, 84: 7278-7287 (2010)

#### 公募研究- 2 研究代表者：今村 龍（金沢大学がん進展制御研究所）

- Harashima N, Inao T, Imamura R, Okano S, Suda T, Harada M. Roles of the PI3K/Akt pathway and autophagy in TLR3 signaling-induced apoptosis and growth arrest of human prostate cancer cells. *Cancer Immunol Immunother*, 61: 667–676 (2012)
- Motani K, Kushiyama H, Imamura R, Kinoshita T, Nishiuchi T, Suda T. Caspase-1 protein induces apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain (ASC)-mediated necrosis independently of its catalytic activity. *J Biol Chem*, 286: 33963-33972 (2011)

#### 公募研究- 3 研究代表者：大場 雄介（北海道大学大学院医学系研究科）



- \*[Ohba Y](#), Fujioka Y, Nakada S, Tsuda M. Fluorescent Protein-Based Biosensors and Their Clinical Applications. Fluorescence-Based Biosensors-concepts and applications. [Progress in Molecular Biology and Translational Science](#), Elsevier, in press.
- \*[Ohba Y](#), Darmanin S, Mizutani T, Tsuda M, Kondo T. Biosensors for BCR-ABL activity and their application to cancer. [Biosensors and Cancer](#), SCIENCE PUBLISHERS, 350 pages (p268-283), 2012 (ISBN 978-1-57808-734-1)
- Arai R, \*Tsuda M, Watanabe T, Ose T, Obuse C, Maenaka K, Minami A, [Ohba Y](#). Simultaneous inhibition of Src and Aurora kinases by SU6656 induces therapeutic synergy in human synovial sarcoma growth, invasion, and angiogenesis in vivo. [Eur J Cancer](#), in press (2012)
- Usami Y, Hatano T, Imai S, Kubo S.I, Sato S, Saiki S, Fujioka Y, [Ohba Y](#), Sato F, Funayama M, Eguchi H, Shiba K, Ariga H, Shen J, Hattori N. DJ-1 associates with synaptic membranes. [Neurobiol Dis](#), 43: 651-662 (2011)
- Yamada T, Tsuda M, Takahashi T, Totsuka Y, Shindoh M, \*[Ohba Y](#). RANKL expression specifically observed in vivo promotes epithelial mesenchymal transition and tumor progression. [Am J Pathol](#), 178: 2846-2857 (2011)
- Tsushima K, Osawa T, Yanai H, Nakajima A, Takaoka A, Manabe I, [Ohba Y](#), Imai Y, Taniguchi T, Nagai R. IRF3 regulates cardiac fibrosis but not hypertrophy in mice during angiotensin II-induced hypertension. [FASEB J](#), 25: 1531-1543 (2011)
- Tsuda M, \*[Ohba Y](#). Functional Biomarkers of Oral Cancer. [Oral Cancer](#), 388 pages (p277-294), 2012 (ISBN: 978-953-307-805-2)

#### 公募研究- 4 研究代表者：角田 茂（信州大学ヒト環境科学研究支援センター）

- \*Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, [Kakuta S](#), Iwakura Y, Takayama N, Oeohara J, Otsu M, Kamiya A, Petrich BG, Urano T, Kadono T, Sato S, Aiba A, Yamashita H, Sugiura S, Kadowaki T, Nakauchi H, \*Eto K, Nagai R. In vivo imaging visualizes discoid platelet aggregations without endothelium disruption and implicates contribution of inflammatory cytokine and integrin signaling. [Blood](#), 119: e45-e56 (2012)
- Nakamura Y, Terahara M, Iwamoto T, Yamada K, Asano M, [Kakuta S](#), Iwakura Y, \*Totsuka M. Up-regulation of polymeric immunoglobulin receptor expression by the heat-inactivated potential probiotic *Bifidobacterium bifidum* OLB6378 in a mouse intestinal explant model. [Scand J Immunol](#), 75: 176-183 (2012)
- Yan H, [Kakuta S](#), Nishihara M, Sugi M, Adachi Y, Ohno N, Iwakura Y, \*Tsuji NM. *Kjellmaniella crassifolia* Miyabe (Gagome) Extract Modulates Intestinal and Systemic Immune Responses. [Biosci Biotechnol Biochem](#), 75: 2178-2183 (2011)
- Yokoyama K, Tezuka T, Kotani M, Nakazawa T, Hoshina N, Shimoda Y, [Kakuta S](#), Sudo K, Watanabe K, Iwakura Y, \*Yamamoto T. NYAP: a phosphoprotein family that links PI3K to WAVE1 signalling in neurons. [EMBO J](#), 30: 4739-4754 (2011)
- \*Ogawa M, Yoshikawa Y, Kobayashi T, Mimuro H, Fukumatsu M, Kiga K, Piao Z, Ashida H, Yoshida M, [Kakuta S](#), Koyama T, Goto Y, Nagatake T, Nagai S, Kiyono H, Kawalec M, Reichhart JM, \*Sasakawa C. A tecpr1-dependent selective autophagy pathway targets bacterial pathogens. [Cell Host Microbe](#), 9: 376-389 (2011)

#### 公募研究- 5 研究代表者：加藤 光保（筑波大学医学医療系）

- Itoh F, \*Itoh S, Adachi T, Ichikawa K, Matsumura Y, Takagi T, Festing M, Watanabe T, Weinstein M, Karlsson S, \*[Kato M](#). Smad2/Smad3 in endothelium is indispensable for vascular stability via S1PR1 and N-cadherin expressions. [Blood](#), in press (2012)
- Yang W, Itoh F, Ohya H, Kishimoto F, Tanaka A, Nakano N, \*Itoh S, \*[Kato M](#). Interference of E2-2-mediated effect in endothelial cells by FAM96B through its limited expression of E2-2. [Cancer Sci](#), 102: 1808-1814 (2011)

#### 公募研究- 6 研究代表者：清野 透（国立がん研究センター研究所）

- Yokoi T, Seko Y, Makino H, Hatou S, Yamada M, [Kiyono T](#), Umezawa A, Nishina H, Azuma N. Establishment of functioning human corneal endothelial cell line with high growth potential. [PLoS ONE](#), 7: e29677 (2012)
- Narisawa-Saito M, Inagawa Y, Yoshimatsu Y, Haga K, Tanaka K, Egawa N, Ohno S, Ichikawa H, Yugawa T, Fujita M, \*[Kiyono T](#). A critical role of MYC for transformation of human cells by HPV16 E6E7 and oncogenic HRAS. [Carcinogenesis](#), 33: 910-917 (2012)
- Li P, Goto H, Kasahara K, Matsuyama M, Wang Z, Yatabe Y, [Kiyono T](#), Inagaki M. P90 RSK arranges Chk1 in the nucleus for monitoring of genomic integrity during cell proliferation. [Mol Biol Cell](#), 23: 1582-1592 (2012)
- Inoko A, Matsuyama M, Goto H, Ohmuro-Matsuyama Y, Hayashi Y, Enomoto M, Ibi M, Urano T, Yonemura S, [Kiyono T](#), Izawa I, Inagaki M. Trichoplein and Aurora A block aberrant primary cilia assembly in proliferating cells. [J Cell Biol](#), 197: 391-405 (2012)
- Egawa N, Nakahara T, Ohno S, Narisawa-Saito M, Yugawa T, Fujita M, Yamato K, Natori Y, \*[Kiyono T](#). The E1 protein of human papillomavirus type 16 is dispensable for maintenance replication of the viral genome. [J Virol](#), 86: 3276-3283 (2012)
- Egawa N, Kawai K, Egawa K, Honda Y, Kanekura T, \*[Kiyono T](#). Molecular cloning and characterization of a novel human papillomavirus, HPV 126, isolated from a flat wart-like lesion with intracytoplasmic inclusion bodies and a peculiar distribution of Ki-67 and p53. [Virology](#), 422: 99-104 (2012)
- Bono Y, Kyo S, Takakura M, Maida Y, Mizumoto Y, Nakamura M, Nomura K, [Kiyono T](#), Inoue M. Creation of immortalised epithelial cells from ovarian endometrioma. [Br J Cancer](#), 106: 1205-1213 (2012)
- Bayasula, Iwase A, \*[Kiyono T](#), Takikawa S, Goto M, Nakamura T, Nagatomo Y, Nakahara T, Kotani T, Kobayashi H, Kondo M, Manabe S, Kikkawa F. Establishment of a Human Nonluteinized Granulosa Cell Line that Transitions from the Gonadotropin-Independent to the Gonadotropin-Dependent Status. [Endocrinology](#), 153: 2851-2860 (2012)
- Zushi Y, Narisawa-Saito M, Noguchi K, Yoshimatsu Y, Yugawa T, Egawa N, Fujita M, Urade M, \*[Kiyono T](#). An in vitro multistep carcinogenesis model for both HPV-positive and -negative human oral squamous cell carcinomas. [Am J Cancer Res](#), 1: 869-881 (2011)
- Yamato K, Egawa N, Endo S, Ui-Tei K, Yamada T, Saigo K, Hyodo I, [Kiyono T](#), Nakagawa I. Enhanced specificity of HPV16 E6E7 siRNA by RNA-DNA chimera modification. [Cancer Gene Ther](#), 18: 587-597 (2011)
- Sugimoto N, Yugawa T, Iizuka M, [Kiyono T](#), Fujita M. Chromatin Remodeler Sucrose Nonfermenting 2 Homolog (SNF2H) Is Recruited onto DNA Replication Origins through Interaction with Cdc10 Protein-dependent Transcript 1

- (Cdt1) and Promotes Pre-replication Complex Formation. *J Biol Chem*, 286: 39200-39210 (2011)
- Shiomi K, Kiyono T, Okamura K, Uezumi M, Goto Y, Yasumoto S, Shimizu S, Hashimoto N. CDK4 and cyclin D1 allow human myogenic cells to recapture growth property without compromising differentiation potential. *Gene Ther*, 18: 857-866 (2011)
  - Shibata T, Kokubu A, Saito S, Narisawa-Saito M, Sasaki H, Aoyagi K, Yoshimatsu Y, Tachimori Y, Kushima R, Kiyono T, Yamamoto M. NRF2 mutation confers malignant potential and resistance to chemoradiation therapy in advanced esophageal squamous cancer. *Neoplasia*, 13: 864-873 (2011)
  - Shaker M, Yokoyama Y, Mori S, Tsujimoto M, Kawaguchi N, Kiyono T, Nakano T, Matsuura N. Aberrant expression of disintegrin-metalloprotease proteins in the formation and progression of uterine cervical cancer. *Pathobiology*, 78: 149-161 (2011)
  - Mizumoto Y, Kyo S, Kiyono T, Takakura M, Nakamura M, Maida Y, Mori N, Bono Y, Sakurai H, Inoue M. Activation of NF- $\kappa$ B is a Novel Target of KRAS-Induced Endometrial Carcinogenesis. *Clin Cancer Res*, 17: 1341-1350 (2011)
  - Matsuyama M, Goto H, Kasahara K, Kawakami Y, Nakanishi M, Kiyono T, Goshima N, Inagaki M. Nuclear Chk1 prevents premature mitotic entry. *J Cell Sci*, 124: 2113-2119 (2011)
  - Kyo S, Sakaguchi J, Kiyono T, Shimizu Y, Maida Y, Mizumoto Y, Mori N, Nakamura M, Takakura M, Miyake K, Sakamoto M, Inoue M. Forkhead transcription factor FOXO1 is a direct target of progesterin to inhibit endometrial epithelial cell growth. *Clin Cancer Res*, 17: 525-537 (2011)

#### 公募研究- 7 研究代表者：小原 道法（公益財団法人東京都医学総合研究所）

- Hirata Y, Ikeda K, Sudoh M, Suzuki A, Tokunaga Y, Weng L, Ohta M, Tobita Y, Okano K, Ozeki K, Kawasaki K, Tsukuda T, Katsume A, Aoki Y, Umehara T, Sekiguchi S, Toyoda T, Shimotohno K, Soga T, Nishijima M, Taguchi R, \*Kohara M. Self-enhancement of Hepatitis C Virus Replication by Promotion of Specific Sphingolipid Biosynthesis. *PLoS Pathogen*, in press (2012)
- Sekiguchi S, Kimura K, Chiyo T, Tobita Y, Ohtsuki T, Yasui F, Tsukiyama-Kohara K, Wakita T, Tanaka T, Miyasaka M, Mizuno K, Hayashi Y, Hishima T, Matsushima K, \*Kohara M. Immunization with recombinant vaccinia virus encoding hepatitis C virus nonstructural protein recovers chronic hepatitis in mice. *PLoS ONE*, in press (2012)
- Wang Q, Zhang S, Jiang H, Wang J, Weng L, Mao Y, Sekiguchi S, Yasui F, Kohara M, Buchy P, Deubel V, Xu K, Sun B, \*Toyoda T. PA from an H5N1 highly pathogenic avian influenza virus activates viral transcription and replication, and induces apoptosis and interferon expression. *Virology Journal*, in press (2012)
- Kubota N, Inayoshi Y, Satoh N, Fukuda T, Iwai K, Tomoda H, Kohara M, Kataoka K, Shimamoto A, Furuichi Y, Nomoto A, Naganuma A, \*Kuge S. HSC90 is required for nascent hepatitis C virus core protein stability in yeast cells. *FEBS letter*, in press (2012)
- Konishi H, Okamoto K, Ohmori Y, Yoshino H, Ohmori H, Ashiara M, Hirata Y, Ohta A, Sakamoto H, Hada N, Katsume A, Kohara M, Morikawa K, Tsukuda T, Shimma N, Foster G, Alazawi W, Aoki Y, Arisawa M, \*Sudoh M. An orally available, small-molecule interferon inhibits hepatitis C virus replication. *Sci Comm*, 2; 259: 1-9(2012)
- Weng L, Kohara M, Wakita T, Shimotohno K, \*Toyoda T. Detergent-induced activation of the hepatitis C virus genotype 1b RNA polymerase. *Gene*, 496: 79-87 (2012)
- Saito M, Kohara M, Kasama Y, \*Tsukiyama-Kohara K. Hepatitis C virus induces overexpression of  $\beta$ -hydroxysterol  $\Delta$ 24-reductase through Sp1. *J Med Virol*, 84: 733-746 (2012)
- Kasama Y, Saito M, Takano T, Nishimura T, Satoh M, Wang Z, Elwy N, Harada S, Kohara M, \*Tsukiyama-Kohara K. Translocase of outer mitochondrial membrane 70 induces interferon response and is impaired by hepatitis C virus NS3. *Virus Res*, 163: 405-409 (2012)
- Satoh M, Saito M, Takano T, Kasama Y, Nishimura T, Nishito Y, Hirata Y, Arai M, Sudo M, Kai C, Kohara M, \*Tsukiyama-Kohara K. Monoclonal antibody 2-152a suppresses hepatitis C virus infection through betaine/GABA transporter-1. *J Infect Dis*, 204: 1172-1180 (2011)
- Chiyo T, Sekiguchi S, Hayashi M, Tobita Y, Kanegae Y, Saito I, \*Kohara M. Conditional hepatitis C virus gene expression without induction of severe inflammatory responses through the use of a Cre-expressing recombinant adenovirus in mice. *Virus Res*, 160: 89-97 (2011)
- Takano T, Tsukiyama-Kohara K, Hayashi M, Hirata Y, Satoh M, Tateno C, Hayashi Y, Hishima T, Funata N, Sudo M, \*Kohara M. Augmentation of DHCR24 expression by hepatitis C virus infection facilitates viral replication in hepatocytes. *J Hepatology*, 55: 512-521 (2011)
- Kimura K, \*Kohara M. Frontiers of Model Animals for Human Diseases. *Exp Anim*, 60: 93-100 (2011)
- Takano T, Kohara M, Kasama Y, Nishimura T, Saito M, Kai C, \*Tsukiyama-Kohara K. Translocase of outer mitochondrial membrane 70 is induced by hepatitis C virus and is related to the apoptotic response. *J Med Virol*, 83: 801-809 (2011)
- \*Kimura K, Sekiguchi S, Hayashi S, Hayashi Y, Hishima T, Nagaki M, Kohara M. Role of interleukin-18 in intrahepatic inflammatory cell recruitment in acute liver injury. *J Leuko Biol*, 89: 433-442 (2011)
- Arai M, Suzuki H, Tobita Y, Takagi A, Okamoto K, Ohta A, Sudoh M, Shimotohno K, \*Kohara M. Establishment of infectious HCV virion-producing cells with newly designed full-genome replicon RNA. *Arch Virol*, 156: 295-304 (2011)
- Yoshikawa K, Ogata A, Matsuda C, Kohara M, Iba H, Kitade Y, \*Ueno Y. Incorporation of biaryl units into the 5' and 3' ends of sense and antisense strands of siRNA duplexes improves strand selectivity and nuclease resistance. *Bioconjug Chem*, 22: 42-49 (2011)

#### 公募研究- 8 研究代表者：渋谷 和子（筑波大学医学医療系）

- Nakahashi-Oda C, Tahara-Hanaoka S, Shoji M, Okoshi Y, Nakano-Yokomizo T, Ohkohchi N, Yasui T, Kikutani H, Honda S, Shibuya K, Nagata S, Shibuya A. Apoptotic cells suppress mast cell inflammatory responses via the CD300a immunoreceptor. *J Exp Med*, in press (2012)
- Yoh K, Morito N, Ojima M, Shibuya K, Yamashita Y, Morishima Y, Ishii Y, Kusakabe M, Nishikii H, Fujita A, Matsunaga E, Okamura M, Hamada M, Suto A, Nakajima H, Shibuya A, Yamagata K, Takahashi S. Overexpression of ROR $\gamma$ t under control of the CD2 promoter induces polyclonal plasmacytosis and autoantibody production in transgenic mice. *Eur J Immunol*, in press (2012)
- Danisch QS, Seth S, Dorsch M, Shibuya A, Shibuya K, Förster R, Bernhardt G. CD226 interaction with CD155 impacts

on retention and negative selection of CD8 positive thymocytes as well as T cell differentiation to follicular helper cells in Peyer's Patches. [Immunobiology](#), in press (2012)

- Nakahashi-Oda C, Tahara-Hanaoka S, Honda S, [Shibuya K](#), Shibuya A. Identification of phosphatidylserine as a ligand for the CD300a immunoreceptor. [Biochem Biophys Res Commun](#), 417: 646-650 (2012)
- Usui K, Honda S, Yoshizawa Y, Nakahashi-Oda C, Tahara-Hanaoka S, [Shibuya K](#), Shibuya A. Isolation and characterization of naïve follicular dendritic cells. [Mol Immunol](#), 50: 172-176 (2012)
- Nakano-Yokomizo T, Tahara-Hanaoka S, Nakahashi-Oda C, Nabekura T, Tchao NK, Kadosaki M, Totsuka N, Kurita N, Nakamagoe K, Tamaoka A, Takai T, Yasui T, Kikutani H, Honda S, [Shibuya K](#), Lanier LL, Shibuya A. The immunoreceptor adapter protein DAP12 suppresses B lymphocyte-driven adaptive immune responses. [J Exp Med](#), 208: 1661-1671 (2011)

#### 公募研究- 9 研究代表者：月田 早智子（大阪大学医学系研究科／生命機能研究科）

- Itoh M, Tsukita S, Yamazaki Y, Sugimoto H. ARHGEF11 regulates the integrity of epithelial junctions by connecting ZO-1 and RhoA-MLC signaling. [Proc Natl Acad Sci USA](#), in press (2012)
- Hayashi D, Tamura A, Tanaka H, Yamazaki Y, Watanabe S, Suzuki K, Suzuki K, Sentani K, Yasui W, Rakugi H, Isaka Y, Tsukita S. Deficiency of claudin-18 causes paracellular H<sup>+</sup> leakage, up-regulation of interleukin-1 $\beta$ , and atrophic gastritis in mice. [Gastroenterology](#), 142: 292-304 (2012)
- Kunimoto K, Yamazaki Y, Nishida T, Shinohara K, Ishikawa H, Hasegawa T, Okanoue T, Hamada H, Noda T, Tamura A, Tsukita S, Tsukita S. Coordinated ciliary beating requires Odf2-mediated polarization of basal bodies via basal feet. [Cell](#), 148: 189-200 (2012)
- Yamazaki Y, Tokumasu R, Kimura H, Tsukita S. Role of claudin species-specific dynamics in reconstitution and remodeling of the zonula occludens. [Mol Biol Cell](#), 22: 1495-1504 (2011)
- Yano T, Yamazaki Y, Adachi M, Okawa K, Fort P, Uji M, Tsukita S, Tsukita S. Tara up-regulates E-cadherin transcription by binding to the Trio RhoGEF and inhibiting Rac signaling. [J Cell Biol](#), 193: 319-332 (2011)

#### 公募研究- 10 研究代表者：鶴見 達也（愛知県がんセンター研究所）

- Murata T, Kondo Y, Sugimoto A, Kawashima D, Saito S, Isomura H, Kanda T, [\\*Tsurumi T](#). Epigenetic Histone Modification of Epstein-Barr Virus BZLF1 Promoter during Latency and Reactivation in Raji Cells. [J Virol](#), 86: 4752-4761 (2012)
- Noda C, Murata T, Kanda T, Yoshiyama H, Sugimoto A, Kawashima D, Saito S, Isomura H, [\\*Tsurumi T](#). Identification and characterization of CCAAT enhancer-binding protein (C/EBP) as a transcriptional activator for Epstein-Barr virus oncogene latent membrane protein 1. [J Biol Chem](#), 286: 42524-42533 (2011)
- Murata T, Noda C, Saito S, Kawashima D, Sugimoto A, Isomura H, Kanda T, Yokoyama K, [\\*Tsurumi T](#). Involvement of Jun Dimerization Protein 2 (JDP2) in the Maintenance of Epstein-Barr Virus Latency. [J Biol Chem](#), 286: 22007-22016 (2011)
- Sugimoto A, Kanda T, Yamashita Y, Murata T, Saito S, Kawashima D, Isomura H, Nishiyama Y, [\\*Tsurumi T](#). Spatiotemporally Different DNA Repair Systems participate during Epstein-Barr Virus Genome Maturation. [J Virol](#), 85: 6127-6135 (2011)

#### 公募研究- 11 研究代表者：橋田 充（京都大学大学院薬学研究科）

- Un K, [\\*Kawakami S](#), Yoshida M, Higuchi Y, Suzuki R, Maruyama K, Yamashita F, [\\*Hashida M](#). Efficient suppression of murine intracellular adhesion molecule-1 using ultrasound-responsive and mannose-modified lipoplexes inhibits acute hepatic inflammation. [Hepatology](#), [Epub ahead of print] (2012)

#### 公募研究- 12 研究代表者：前田 慎（横浜市立大学医学部）

- Sakamoto K, Hikiba Y, Nakagawa H, Hirata Y, Hayakawa Y, Kinoshita H, Nakata W, Sakitani K, Takahashi R, Akanuma M, Kamata H, [\\*Maeda S](#). Promotion of DNA repair by nuclear IKK $\beta$  phosphorylation of ATM in response to genotoxic stimuli. [Oncogene](#), May 21. [Epub ahead of print](2012)
- [\\*Maeda S](#), Hikiba Y, Sakamoto K, Nakagawa H, Hirata Y, Hayakawa Y, Akanuma M. Colon cancer-derived factors activate NF- $\kappa$ B in myeloid cells via TLR2 to link inflammation and tumorigenesis. [Mol Med Report](#), 4: 1083-8 (2011)
- Kato S, Kubota K, Shimamura T, Shinohara Y, Kobayashi N, Watanabe S, Yoneda M, Inamori M, Nakamura F, Ishiguro H, Nakaigawa N, Nagashima Y, Taguri M, Kubota Y, Goshima Y, Morita S, Endo I, [Maeda S](#), Nakajima A, Nakagawa H. Semaphorin 4D, a lymphocyte semaphorin, enhances tumor cell motility through binding its receptor, plexinB1, in pancreatic cancer. [Cancer Sci](#), 102: 2029-2037 (2011)
- Nakata W, Hayakawa Y, Nakagawa H, Sakamoto K, Kinoshita H, Takahashi R, Hirata Y, [\\*Maeda S](#), Koike K. Anti-tumor activity of the proteasome inhibitor bortezomibin gastric cancer. [Int J Oncol](#), 39: 1529-1536 (2011)
- Nakagawa H, Hirata Y, Takeda K, Hayakawa Y, Sato T, Kinoshita H, Sakamoto K, Nakata W, Hikiba Y, Omata M, Yoshida H, Koike K, Ichijo H, [\\*Maeda S](#). Apoptosis signal-regulating kinase 1 inhibits hepatocarcinogenesis by controlling the tumor-suppressing function of stress-activated mitogen-activated protein kinase. [Hepatology](#), 54: 185-195 (2011)

## (2) ホームページとニュースレターについて

新学術領域研究「発がんスパイラル」では外部への研究成果の発信を目的として専用のWebsiteを立ち上げている。本Websiteの発信内容の概略は以下の通りである。まず、「本領域の概要」として、感染がんを主とする研究背景から、研究目的、期待される成果を概説している。「組織・メンバー／計画研究」として各研究者の計画研究概要を記載し、また、研究者個別のウェブサイトへと相互リンクすることにより、リンク先からより詳細な情報を得られるようにしている。特に、計画研究班における免疫／炎症／がんを繋ぐ研究者間の連携体制を視覚的に示し

ている。「イベント情報」として、毎年定期的な開催を予定している「発がんスパイラル国際シンポジウム」を中心に、本領域研究が主催または関連するシンポジウム等の詳細な開催情報を発信している。「研究成果」の公表は現在準備中であるが、本Websiteから張られた各研究者個別のリンク先研究室Websiteに入ることにより最新の研究成果を閲覧することができる。発がんスパイラルwebsiteの総アクセス数は、公開日2010年9月1日から2012年6月18日までに18,861回を数えている。

また、本領域研究に関するNews Letterを紙媒体の冊子で刊行（年に一回程度）し、関連分野の研究者に広く配布している。2011年10月に発刊した第一号は当領域の活動全般を紹介する内容となっており、領域代表挨拶、領域概要紹介、組織紹介、計画班の研究紹介、活動状況等を掲載した。主な配布先は、「特定領域研究」がん研究に関わる特定領域研究の班員、「特定領域研究」感染現象のマトリックスの班員、「新学術領域研究」発がんスパイラルの班員、学術調査官、文部科学省研究振興局学術研究助成課、等計478部であった。今年度は秋に公募班の研究成果報告を中心としたNews Letter vol. 2を刊行予定である。

### (3) 公開発表について

#### 「発がんスパイラル」国際シンポジウム

本領域研究では班員間ならびに班員と国内外研究者との交流促進を目的に、感染・炎症・がんに関連した国際シンポジウムを開催している。毎年、国外から10名程度の気鋭の研究者を招き、「発がんスパイラル研究」に関する最新の研究発表を行なっている。また、このシンポジウムでは各班の若手研究者も数多く参加し、先端研究を肌で感じるとともに研究の国際性を滋養する場となっている。

#### ・ 第1回国際シンポジウム

2011年2月1日-3日、東京大学本郷キャンパス鉄門記念講堂に於いてプロテインホスファターゼ国際カンファレンスとの共催により「発がんスパイラル第1回国際シンポジウム」を開催した。海外からは、米国よりNicholas K. Tonks博士、Gen-Sheng Feng博士、Ji Zhang博士、カナダよりMichel L. Tremblay博士、Benjamin G. Neel博士、シンガポールよりShirish Shenolikar博士、David M. Virshup博士を招聘した。本シンポジウムでは、感染症、免疫、ホスファターゼと発がんの関連について講演ならびにポスター発表がなされた。参加人数は100名を超え、発がんに関連した研究分野において指導的立場にある研究者あるいは新進気鋭の若手研究者による発表に対して活発な討論がなされ、会場内は熱気に満ちていた。本シンポジウムを通じて感染-炎症-発がんプロセスの総合的理解が深まり、発がんスパイラルの理解に向けて大きく前進した。

#### ・ 第2回国際シンポジウム

2012年1月16, 17日、第2回国際シンポジウム (Infection, immunity and cancer) を京都大学ウイルス研究所との共催で開催した。海外より5名 (オーストラリア、ドイツ、台湾、米国)、国内より8名の講演者を招聘し2日間に渡って感染、発がん、免疫に関する最新の研究成果を発表して頂き、活発な討議を行った。外国人講演者は、Philippe Bouillet (The Walter and Eliza Hall Institute, Australia), Eicke Latz (University of Bonn, Germany), Kuan-Teh Jeang (NIAID, NIH, USA), Michael Lai (Academia Sinica, Taiwan), Pei-Jer Chen (National Taiwan University)であり、感染・炎症・免疫から発がんに至る分子機構に迫る成果が発表された。参加者は16日100名、17日76名であり、延べ176名が参加した。

今年度の第3回シンポジウムは2、013年1月24-25日、金沢市にて「炎症・自然免疫などの生体反応による発がん促進機構」をテーマに開催を予定している。

#### 国内外の会議等での招待講演

島山 昌則 (計画：東京大学大学院医学系研究科)

- 2010年3月30日 (ハノーヴァー・ドイツ) 3<sup>rd</sup> Joint Conference of the German Society for Hygiene and Microbiology (DGHM) and the Association for General and Applied Microbiology (VAAM) Main Symposium - "Infection, Inflammation and Cancer" 「Oncogenic mechanism of *Helicobacter pylori* CagA」
- 2010年4月20日 (ワシントン・米国) American Association for cancer Research (AACR) 101st Annual Meeting

2010. "New Concepts in Organ Site Research Sessions" 「Basic and Translational Advances in gastric Cancer "*Helicobacter pylori* and molecular pathogenesis」
- 2010年5月25日 (大阪) 第2回新適塾“難病への挑戦”「ピロリ菌と胃がん」
  - 2010年5月28日 (ソウル・韓国) The 7<sup>th</sup> Seoul National University (SNU) Medical School-Graduate School of Medicine/University of Tokyo Joint Conference 2010 "Recent Progress in medical Research" 「*Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis」
  - 2010年6月1日 (ソウル・韓国) 17<sup>th</sup> Seoul International Cancer Symposium "Gastric cancer Update 2010" "Mechanisms for delivery and pathogenic action of the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein"
  - 2010年7月7日 (東京) 第7回東京上部消化管勉強会「ピロリ菌の発癌メカニズム」
  - 2010年7月11日 (東京) 第16回日本消化器病学会関東支部教育講演会「ピロリ菌CagAの細胞内移行ならびに病原活性発現機構」
  - 2010年8月6日 (岡山) 第7回日本病理学会カンファレンス「胃癌発生におけるヘリコバクター・ピロリの役割」
  - 2010年9月8日 (東京) 9<sup>th</sup> Surugadai Symposium at the Tokyo Medical and Dental University 「*Helicobacter pylori* CagA as a bacterial oncoprotein」
  - 2010年9月16日 (東京) 創薬薬理フォーラム第18回シンポジウム「ピロリ菌による胃発がんメカニズム」
  - 2010年9月18日 (札幌) 第61回日本電気泳動学会総会・特別講演「ピロリ菌がんタンパク質CagAによる胃がん発症の分子機構」
  - 2010年9月23日 (大阪) 第69回日本癌学会総会モーニングレクチャー「ヘリコバクター・ピロリ菌がんタンパク質CagAの胃上皮細胞内移行メカニズム」
  - 2010年10月7日 (東京) お茶の水がん学アカデミア第67回集会「ピロリ菌発がんが紐解く人類移動史」
  - 2010年10月26日 (バルセロナ・スペイン) 18<sup>th</sup> United European gastroenterology Week (UEGW 2010) Symposium "Insights into gastric cancer pathogenesis" 「CagA positive *H. pylori* in the pathogenesis of gastric cancer」
  - 2010年11月10日 (シンガポール・シンガポール) "Frontiers in Cancer Research 2010" 「*Helicobacter pylori* CagA oncoprotein and gastric carcinoma」
  - 2010年12月8日 (神戸) 第33回日本分子生物学会年会／第83回日本生化学会大会 BMB 2010シンポジウム - Protein Phosphatases: Basics and Diseases 「Role of *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein in gastric carcinogenesis」
  - 2011年2月9日 (東京) 平成22年度がん研究分野の特性を踏まえた支援活動 公開シンポジウム「胃がん発症における上皮極性破壊の役割」
  - 2011年2月12日 (名古屋) The 26<sup>th</sup> Nagoya International cancer Treatment Symposium - Current Trends in Translational Medicine 「*Helicobacter pylori* and gastric cancer」
  - 2011年2月16日 (つくば) 第30回茨城県消化管病態研究会(つくばリサーチセミナー)／第2回茨城ヘリコバクター研究会 ヘリコバクター・ピロリによる胃癌発症の分子機構」
  - 2011年2月19日 (京都) 第7回日本消化管学会総会学術集会 招待講演「胃発癌の分子メカニズム」
  - 2011年3月23日 (東京) 東京都港区医師会内科会 学術講演会「ピロリ菌感染と胃癌」
  - 2011年4月21日 (ソウル・韓国) 9<sup>th</sup> International Gastric Cancer Congress (IGCC 2011) Symposium "*H. pylori* and Gastric Carcinogenesis" 「Carcinogenic mechanism of *Helicobacter pylori*」
  - 2011年4月29日 (横浜) 第100回日本病理学会総会シンポジウム「胃癌発症におけるピロリ菌の役割」
  - 2011年5月14日 (東京) 第97回日本消化器病学会総会シンポジウム「ヘリコバクター・ピロリ菌がんタンパク質CagAの作用機構」
  - 2011年5月18日 (フランクフルト・ドイツ) 1<sup>st</sup> Joint Symposium of the Max-Planck Society and University of Tokyo. 「In search for the origin of bacterial EPOIYA effectors in mammals」
  - 2011年7月13日 (東京) 第238回ヘルスケア研究会「胃がん原因菌としてのピロリ菌の最新知見」
  - 2011年7月23日 (札幌) 第50回日本婦人科腫瘍学会学術集会 特別講演「感染発癌の分子機構」
  - 2011年8月29日 (ヴァンクーバー・カナダ) CHRO 2011, Concurrent session A "*Helicobacter* pathogenesis" 「Searching for the origin of *H. pylori* CagA in mammalian proteome」
  - 2011年9月1日 (大分) 第49回大分感染症研究会講演会「ピロリ菌感染による胃がん発症機構」
  - 2011年9月11日 (ダブリン・アイルランド) European Helicobacter Study Group 2011 International Workshop Symposium "Role of *H. pylori* in gastric carcinogenesis"
  - 2011年10月5日 (名古屋) 第70回日本癌学会総会 (JCA2011) モーニングレクチャー「Infection, Inflammation and Cancer」
  - 2011年10月20日 (ベルリン・ドイツ) Berlin Life Science Colloquium 2011 "The Role of *Helicobacter pylori* oncoprotein CagA in gastric carcinogenesis"
  - 2011年11月5日 (広島) The 21<sup>st</sup> Hiroshima Cancer Seminar (HCS)/The 5<sup>th</sup> Three Universities' Consortium International Symposium "Recent Progress in Carcinogenesis, Progression and Management of Upper GI Cancers" 「Oncogenic Mechanism of *Helicobacter pylori* CagA」
  - 2011年11月11日 (千葉) 第56回日本人類遺伝学会・第11回東アジア人類遺伝学会 共同大会シンポジウム「ピロリ菌がんタンパク質CagAが機能模倣するヒトタンパク質の同定」
  - 2011年11月24日 (モンペリエ・フランス) France-Japan Cancer Meeting 2011 「Molecular mechanism of gastric carcinogenesis」
  - 2011年12月2日 (岡崎) 1st Japan-Taiwan Bilateral Conference on Protein Phosphatase 「Parafibromin/CDC73 is a nuclear SHP2 substrate that connects RAs and Wnt signaling pathway」
  - 2011年12月22日 (上海・中国) 9th China-Japan Joint Conference of Cancer 「Role of *Helicobacter pylori* CagA in gastric carcinogenesis」
  - 2012年3月13日 (札幌) RCAIC 2nd International Symposium on Infection-associated Cancers 「Cellular targets of *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein」
  - 2012年4月1日 (シカゴ・米国) American Association for cancer Research (AACR) Annual Meeting 2012, Meet-the-Expert Sessions 「How does *H. pylori* cause gastric carcinoma?」
  - 2012年4月20日 (東京) 第98回日本消化器病学会総会 国際交流フォーラム "*H. pylori*-mediated gastric carcinogenesis; a new paradigm of cancer development"

秋吉 一成 (京都大学大学院工学研究科)

- 2010年5月 (横浜) 第59回高分子学会年次大会「新規バイオ材料設計のためのシャペロン機能工学」
- 2010年12月7日 (大阪) 有機化学研究会第60回講演会「ナノゲル工学とドラッグデリバリーシステム」

- 2011年5月13日 (東京) 日本膜学会第33年会境界領域シンポジウム「ナノ粒子表面物性に基づいたDDS開発」"ナノゲル工学による新規DDSの開発"
- 2011年6月9日 (東京) 第27回日本DDS学会 企業セミナー「多糖ナノゲル工学による新規DDS設計」
- 2011年6月24日 (京都) (財) 日本化学繊維研究所第10回高分子材料研究会「ナノゲル工学による新規材料設計」
- 2011年11月18日 (東京) 第21回高分子ゲル研究会講座 高分子ゲルの応用展開～実用化に向けた応用研究の最前線～「ナノゲル工学による先端医療への展開」
- 2011年12月2日 (東京) 東京女子医科大学 櫻井靖久名誉教授追悼シンポジウム「医学・薬学・工学の融合を目指して」「プロテオリポソーム工学による新規DDSの開発。」
- 2011年5月9日 (フィンシャル・ボルトガル) Ninth International Symposium on Frontiers in Biomedical Polymers FBPS 2011「Polysaccharide nanogel protein delivery system for immunotherapy」
- 2011年5月30日 (桂林・中国) The 10th China-Japan-Korea Foresight Joint Symposium on Gene Delivery and International Symposium on Biomaterials 2011「Polysaccharide Nanogels for Immunotherapy」
- 2011年11月9日 (フローレンス・イタリア) 3rd International Congress on Biohydrogels「Polysaccharide nanogel engineering for antigen delivery system」
- 2012年3月7日 (岡山) : 第31回岡山免疫懇話会「ナノゲルドラッグデリバリーシステムと免疫」
- 2012年3月22日 (東京) : ファーマテックジャパンセミナー「ナノゲル工学による新規タンパク質DDSの開発」
- 2012年3月29日 (東京) 平成23年度GIGNO研究領域創成支援プロジェクト ワークショップ「放射光によるソフト表面・界面形成ダイナミクス研究の展開」ー 構造評価からプロセスエンジニアリングの可視化へー「会合性高分子によるナノゲルバイオ材料の設計と機能」

#### 東 健 (神戸大学大学院医学研究科)

- 2012年3月31日 (仁川・韓国) Gachon International Symposium on Gastroenterology 2012. 「*Helicobacter pylori* infection and gastric cancer」
- 2012年5月20日 - 25日 (ダブリン・アイルランド) Keystone Symposia, The Role of Inflammation during Carcinogenesis (E2)「Activation-induced cytidine deaminase links chronic inflammation to genetic instability leading to carcinogenesis」
- 2011年11月24日 (モンペリエ・フランス) International Scientific Coordination Network (ISCN) Groupement de Recherche (GDRI) "FRANCE-JAPAN-CANCER"「Linkage between inflammation, genetic instability and carcinogenesis」
- 2011年3月2日 (東京) 3rd JCA-AACR Special Joint Conference. 「Inflammation in the pathogenesis of genetic alteration leading to hepatocellular carcinoma」
- 2010年9月25日 (鎌倉) The 1st JSGE International Conference "Stem Cells in Digestive Organs"「Genetic alteration in hepatic stem cells leading to liver cancer」

#### 大島 正伸 (金沢大学がん進展制御研究所)

- 2012年4月13日 (京都) 第49回日本臨床分子医学会学術集会「胃がんにおける炎症の誘導と活性化の役割」
- 2012年1月30日 (東京) 第3次対がん10か年総合戦略・文科省がん支援活動合同公開シンポジウム「炎症性微小環境の形成と消化管発がん」
- 2011年12月22日 (上海・中国) 第9回日中がん研究ワークショップ「Inflammation-associated promotion of gastric tumorigenesis」
- 2011年11月22日 (モンペリエ・フランス) International Scientific Coordination Network (ISCN) 日仏がん研究ワークショップ「TNF- $\alpha$  and infectious stimulation in gastric tumorigenesis」
- 2011年10月6日 (ソウル・韓国) 第23回Annual Meeting of the Korean Society for Molecular and Cellular Biology. 「TNF- $\alpha$  and inflammatory responses in mouse gastric tumorigenesis」
- 2011年10月5日 (名古屋) : 第70回日本癌学会学術集会「Inflammatory responses in gastric cancer development」
- 2011年7月5日 (シンガポール・シンガポール) 第4回Annual Scientific Meeting of Singapore Gastric Cancer Consortium (SGCC)「Mouse models of gastric cancer by Wnt activation and PGE<sub>2</sub> induction.」
- 2011年6月17日 (東京) : 第1回「がん微小環境」ワークショップ (特別講演)「炎症性微小環境と消化管発がん」
- 2011年4月21日 (ソウル・韓国) 第9回International Gastric Cancer Congress (IGCC)「COX-2/PGE<sub>2</sub> signaling and infectious stimulation in mouse gastric tumorigenesis」
- 2010年12月7日 (神戸) 第33回日本分子生物学会年会/第83回日本生化学会合同大会「Promotion of gastric tumorigenesis by inflammatory prostaglandin E<sub>2</sub>」
- 2010年11月5日 (ソウル・韓国) 第2回International Symposium on TGF- $\beta$ , Inflammation and Cancer prevention「Inflammatory responses and infection in gastric tumorigenesis of mouse model」
- 2010年8月28日 (金沢) 第14回国際免疫学会サテライトシンポジウム「Gastric tumorigenesis in mice through Wnt activation and PGE<sub>2</sub>-induced inflammatory responses」
- 2010年8月26日 (松島) : 第25回発癌病理研究会「胃発がんにおける炎症反応とプロスタグランジンE<sub>2</sub>の役割」
- 2010年8月6日 (岡山) : 第7回日本病理学会カンファレンス「胃癌発生を促進する炎症反応の分子機序」
- 2010年7月31日 (つくば) : 第29回分子病理学研究会「Wnt活性化と炎症による胃がん発生の分子機序」
- 2010年6月24日 (金沢) : 第5回研究所ネットワークシンポジウム「Inflammatory responses in gastrointestinal tumorigenesis」
- 2010年6月17日 (金沢) : 第19回日本がん転移学会学術集会「胃がんモデルマウスにおけるinitiation-promotion解析」

#### 下遠野邦忠 (千葉工業大学総合研究所)

- 2010年4月16日 (シンガポール・シンガポール) Nagasaki-Singapore Symposium in National University of Singapore「Modification of lipid metabolism and cancer progression by HCV infection」
- 2010年10月13-16日 (大阪) 第52回日本消化器病学会大会「HCV複製と脂肪代謝異常および発がん」
- 2010年11月19日 (大阪) 大阪大学微生物病研究所 "Advanced Seminar Series"「HCV感染細胞における脂肪代謝制御異常: ウイルス複製様式からの解析」

#### 瀬谷 司 (北海道大学大学院医学研究科)

- 2010年1月14日 (名古屋) MEXT (Japan) "Elucidating Common Mechanisms of Allogeneic Authentication: Mechanisms of Sexual Reproduction Shared by Animals and Plants"「Microbial pattern recognition system of innate immunity conserved across plants and vertebrates」

- 2010年3月3日 (札幌) International Symposium : Infection-associated Cancers 「Viral double-stranded RNA matures dendritic cells to drive anti-tumor NK cell activation through induction of INAM」
- 2010年3月4日 (札幌) International Symposium in Research Institute for Genetic Diseases 「Viral double-stranded RNA matures dendritic cells to drive anti-tumor NK cell activation through induction of INAM」
- 2010年4月16日 (シンガポール・シンガポール) Nagasaki-Singapore Symposium in National University of Singapore 「Identification of INAM, that induces NK/CTL proliferation in response to virus RNA」
- 2010年6月28日 (札幌) Nagasaki International Meeting 「RNA adjuvant: directional induction of antitumor effectors by dendritic cells」
- 2010年9月22日 (大阪) International Cancer Research Meeting 「RNA adjuvant: multi-directional induction of antitumor effectors by dendritic cells」
- 2011年5月25-27日 (大阪) 76<sup>th</sup> International Interferon-Cytokine Meeting 「Type I IFN-inducing pathways in myeloid dendritic cells that link to induction of cellular immunity」

#### 谷口 維紹 (東京大学生産技術研究所)

- 2012年 (コロラド・米国) KEYSTONE SYMPOSIA; Plenary Lecture 「Activation and Modulation of Cytokine Genes and Immune Responses by IRFs and their Partners」
- 2011年 (ストラスブルグ・フランス) Starting from transcription 「Regulation signaling and gene transcription in the innate immune system」
- 2011年 (フランクフルト・ドイツ) 1<sup>st</sup> JOINT SYMPOSIUM of the Max Planck Society and University of Tokyo 「The IRF Family Transcription Factors in the Regulation of Immune Polarization and Oncogenesis」
- 2011年 (大阪) Immune Regulation 「Activation of innate immune responses by nucleic acids and IRFs」
- 2011年 (サンフランシスコ・米国) The 9<sup>th</sup> World Congress on Inflammation 「Nucleic Acids-Sensing, Signaling and IRF Transcription Factors in Inflammation and Immunity」
- 2011年 (蘇州・中国) Cold Spring Harbor Asia Conference, Plenary Lecture 「From the dawn of cytokine molecular biology to IRFs and regulation of innate immune responses」
- 2011年 (ヘルシンキ・フィンランド) The Fourth International HMGB1 Symposium -Signals of Tissue Damage 「Activation of immune responses by HMGBs and other pattern recognition receptors」
- 2011年 (神戸) 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology (ICI 2011) 「Nucleic acid sensing and activation of immune responses」
- 2011年 (セントルイス・米国) Pathology & Immunology Centennial Symposium 「Signaling Cross Talks and Gene Expression in the Innate Immune System」
- 2011年 (蘇州・中国) Cold Spring Harbor Asia Conference “Frontiers of Immunology in Health and Diseases” 「Innate immune response and inflammation」

#### 松岡 雅雄 (京都大学ウイルス研究所)

- 2010年9月24-26日 (横浜) 第72回日本血液学会学術集会 「The HTLV-1 bZIP factor gene is responsible for leukemogenesis of adult T-cell leukemia」
- 2010年11月7-9日 (徳島) 第58回日本ウイルス学会学術集会 「HTLV-1アクセサリ遺伝子HBZの機能と意義」
- 2011年7月24-26日 (広州・中国) 2011 ASBMB Special Symposia Series 「Molecular mechanisms of pathogenesis by human T-cell leukemia virus type 1」
- 2011年10月3-5日 (名古屋) 第70回日本癌学会学術総会 「How HTLV-1 causes diseases?」
- 2011年11月22-25日 (モンペリエ・フランス) GDRI France Japan Conference 「Oncogenesis by human T-cell leukemia virus type 1」
- 2012年1月26-28日 (サンフランシスコ・米国) The 4<sup>th</sup> Annual T-Cell Lymphoma Forum 「New insights into the HTLV-1 genome」

#### 角田 茂 (信州大学ヒト環境科学研究支援センター)

- 2011年10月21日 (松本) 信州実験動物研究会第76回勉強会 「遺伝子改変マウスを取り巻く最近の動向と基礎医学研究への応用」

#### 加藤 光保 (筑波大学医学医療系)

- 2011年4月28-30日 (横浜) 第100回日本病理学会総会 「大腸腺腫の発生におけるWntシグナルの機能の3次元定量組織学による解析」
- 2011年8月18-20日 (ウプサラ・スウェーデン) TGF- $\beta$  meeting in Uppsala 2011 「Role of Smad4 in Cellular Turnover of Colonic Mucosa.」
- 2011年11月3日 (つくば) The First Bonn-Tsukuba Symposium in Medicine 「Smad traps, TMEPAI and C18ORF1 are negative regulators of TGF- $\beta$  signaling」
- 2012年1月23-24日 (東京) The 1<sup>st</sup> International Symposium by JSPS Core-to-Core Program “Cooperative International Framework in TGF- $\beta$  Family Signaling” 「TMEPAI in Cancer Cell Biology」

#### 清野 透 (国立がん研究センター研究所)

- 第16回ヒトがん遺伝子研究会 「子宮頸がんの発がんメカニズムとパピローマウイルスの関与」 (名古屋)
- 第14回北海道ウイルス感染症セミナー 「HPVによる子宮頸がん発症機構」 (札幌)

#### 月田 早智子 (公募: 大阪大学医学系研究科/生命機能研科)

- 第100回日本病理学会総会 「上皮細胞シートによる生体制御システムの構築とその異常による病態」 (横浜)
- 第20回日本バイオイメージング学会学術総会 「上皮細胞シートによる生体制御システムの構築とその異常による病態」 (千歳)
- 第51回生命科学夏の学校 「上皮細胞タイトジャンクションを起点とした生体システムの構築」 (八王子)
- International Conference Barriers and Channels formed by Tight Junction P proteins. Harnack House of the Max-Planck-Gesellschaft 「Knockout Mouse Studies of Barrier-type and Ion-leaky-type Claudins on Inflammation and Nutrient-absorption」 (ドイツ)
- 第70回日本癌学会学術総会 「上皮細胞間接着を起点とした細胞極性の2方向性」 (名古屋)
- 第34回日本分子生物学会年会 “Role of centrosomal appendages in ciliogenesis and basal body polarization.” (横浜)

#### 鶴見 達也（愛知県がんセンター研究所）

- The 11<sup>th</sup> Awaji International Forum on Infection and Immunity 「Replication of Epstein-Barr virus and host interaction」 (淡路)

#### 橋田 充（京都大学大学院薬学研究科）

- 2011年7月30～8月3日（ワシントン・米国） The 38th Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society 「Cell-specific delivery of nucleic acid drugs with a combination of glycosylated bubble lipoplexes and ultrasound exposure」

#### 前田 慎（横浜市立大学消化器内科）

- 2011年4月（横浜）：第100回日本病理学会総会 シンポジウム “感染・炎症と胃癌” 「炎症と胃発癌」
- 2011年5月（東京）第97回日本消化器病学会総会 シンポジウム “ヘリコバクターピロリ感染症の徹底検証” 「ヘリコバクターピロリ感染による発癌と炎症の役割」

### （４）「国民との科学・技術対話」について

各班員は市民公開講座、学生向けセミナー、新聞等の報道を通して、研究の進展を積極的に国民に発信するとともに、科学の面白さ・社会的な重要性とりわけがん研究の重要性に関する啓蒙活動を幅広く展開している。以下に、具体的な活動内容を示す。

#### 市民講座、学生向けセミナー等

##### 島山 昌則

- 2011年6月4日（新潟市民プラザ、新潟）第17回日本癌学会市民公開講座「ピロリ菌と胃がん」（参加約300名）
- 2012年3月18日（道新ホール、札幌）北海道新聞社健康フォーラム「ピロリ菌と胃がん」（参加者約700名）

##### 東 健

- 2010年10月30日（福井市フェニックスプラザ）日本感染症学会・市民のための公開シンポジウム、感染症でおこるがん「胃がんとピロリ菌感染」（参加80名）
- 2012年3月4日（神戸大学シスメックスホール）市民公開講座（神戸大学GCOEプログラム）「消化器がんにおける早期発見・早期治療の勧め」（参加130名）
- 2012年3月11日（神戸大学シスメックスホール）第一回市民公開講座（NPO法人消化器健康医療研究機構）「胃がんは予防・治療可能ながんです」（参加413名）

##### 大島 正伸

- 2011年6月4日（金沢大学、金沢）金沢大学公開講座「炎症と胃がん・大腸がん」（参加15名）

##### 瀬谷 司

- 2011年11月11日（旭川市旭川西高等学校）第20回先端科学移動大学「命とこころのありようと生命科学」（参加約480名）
- 2010年7月12日（札幌）3rd International Conference in Sapporo (Steinman memorial)（参加180名）

##### 谷口 維紹

- 2012年1月20日（東京大学、東京）東大・京大GCOE合同シンポジウム・一般公開シンポジウム「免疫と発がんの仕組み」（参加100名）

##### 松岡 雅雄

- 2010年11月5日（京都大学品川オフィス、東京）京都大学附置研究所・センター品川セミナー「ウイルスとヒトとの攻防」（参加69名）

##### 大場 雄介

- 2011年7月19日（室蘭栄高校、室蘭）地域医療を支える人づくりプロジェクト事業 高校生メディカル講座「がんの生物学とがん研究」（参加約100人）
- 2011年8月28日（函館ラ・サール高校、函館）北大セミナーin函館「いのちの仕組みを視る」（参加334人）

#### 新聞等の報道

##### 島山 昌則

- 朝日新聞（2011年9月8日 朝刊）「ピロリ菌がんタンパク質CagAが模倣するヒトタンパク質の同定」
- 毎日新聞（2010年6月29日 朝刊）、読売新聞（2010.6.17夕刊）、北海道新聞（2010.5.21 朝刊）「ピロリ菌がんタンパク質CagAの胃上皮細胞内侵入機構」
- NewTon 5月号（2012年5月7日発行）人類のやっかいな相棒「ピロリ菌」

##### 瀬谷 司

- 科学新聞（2012年2月10日）「悪玉マクロファージを善玉に変えてがん治療」
- 日経新聞（2011年8月11日）「3人組みBCGに光」
- 北海道新聞（2010年12月25日）「インターフェロン制御蛋白質確認」
- 医療新聞（2010年12月17日）「ナチュラルキラー細胞による新しいがん免疫療法の可能性」

##### 谷口 維紹

- 日本経済新聞（2011年6月28日 朝刊 7ページ目）
- 科学新聞（2012年6月1日 週刊 4ページ目）

##### 松岡 雅雄

- 日本経済新聞（2011年2月17日）、朝日新聞（2011年2月16日）、京都新聞（2011年2月16日）、産経新聞（2011年2月16日）、毎日新聞（2011年2月16日）、読売新聞（2011年2月16日）、「HTLV-1 bZIP因子は発がんや炎症をおこす」



## 6. 研究組織と各研究項目間の連携状況

本領域研究の研究組織は以下の通りである（領域代表以外は、代表者氏名50音順）。

### 計画研究-1 感染発がんエンハンサーとしての宿主応答とその制御

研究代表者：東京大学医学系研究科・教授・畠山昌則（領域代表者）

研究分担者：東京大学大学院医学系研究科・講師・紙谷尚子

研究分担者：東京大学大学院医学系研究科・助教・堤良平

研究分担者：自治医科大学・准教授・武藤弘行

### 計画研究-2 ナノDDSを用いた制がんベクトル変換技術の開発

研究代表者：京都大学工学研究科・教授・秋吉一成

研究分担者：京都府立医科大学医学研究科・教授・松田修

### 計画研究-3 感染・炎症によるゲノム不安定性と発がん機構

研究代表者：神戸大学医学研究科・教授・東健

研究分担者：京都大学医学研究科・講師・丸澤宏之

### 計画研究-4 上皮細胞腫瘍化と炎症反応の相互作用による消化管発がん機序

研究代表者：金沢大学がん進展制御研究所・教授・大島正伸

研究分担者：金沢大学がん進展制御研究所・助教・大島浩子

研究分担者：金沢大学がん進展制御研究所・助教・石川智夫

### 計画研究-5 肝炎ウイルスによる代謝修飾・炎症による肝発がんとその予防

研究代表者：千葉工業大学附属総合研究所・教授・下遠野邦忠

連携研究者：千葉工業大学附属総合研究所・専門研究員・西辻裕紀

連携研究者：千葉工業大学附属総合研究所・特別研究員・宇治野真之

### 計画研究-6 感染発がんを変調する宿主炎症応答機構

研究代表者：北海道大学医学研究科・教授・瀬谷司

研究分担者：広島大学大学院医歯学総合研究所・准教授・樫木薫

研究分担者：(独)産業技術総合研究所・主任研究員・Penmetcha Kumar

連携研究者：北海道大学医学研究科・准教授・松本美佐子

連携研究者：北海道大学医学研究科・助教・志馬寛明

連携研究者：北海道大学創成科学研究機構・特任助教・Aly Hussein

### 計画研究-7 炎症・免疫応答からみた発がんスパイラルの解明とその制御法

研究代表者：東京大学生産技術研究所・特任教授・谷口維紹

研究分担者：東京大学生産技術研究所・助教・柳井秀元

研究分担者：東京大学生産技術研究所・助教・根岸英雄

### 計画研究-8 ヒトT細胞白血病ウイルス1型による免疫系の破綻機構

研究代表者：京都大学ウイルス研究所・教授・松岡雅雄

### 公募研究-1 炎症抑制による制がんの分子機構

研究代表者：埼玉がんセンター・主任研究員・生田統悟

### 公募研究-2 胃がんおよび大腸がんの発症における細胞質病原体センサー蛋白の役割の解明

研究代表者：金沢大学がん進展制御研究所・助教・今村龍

### 公募研究-3 微小環境の定量解析に資する培養・イメージングシステムの構築

研究代表者：北海道大学医学研究科・准教授・大場雄介

### 公募研究-4 C型レクチン受容体を介した炎症制御と腸管ポリープ形成の解析

研究代表者：信州大学ヒト環境研究支援センター・助教・角田茂

### 公募研究-5 腸内細菌による大腸炎が大腸異型陰窩の幹細胞に作用し腺腫形成を誘導する機構

研究代表者：筑波大学人間総合科学研究科・教授・加藤光保

### 公募研究-6 ヒトパピローマウイルス感染による炎症・がん化の動物モデルとがん化の阻止

研究代表者：(独)国立がん研究センター・分野長・清野透

**公募研究-7 C型肝炎ウイルスの持続感染化、生体防御応答による慢性炎症発症機序の解明**

研究代表者：(財)東京都医学総合研究所・プロジェクトリーダー・小原道法

**公募研究-8 感染がんにおける炎症反応とがん免疫応答のバラドックス**

研究代表者：筑波大学医学医療系・准教授・渋谷和子

**公募研究-9 がん微小環境制御因子としての細胞間バリアーの役割**

研究代表者：大阪大学生命機能研究科・教授・月田早智子

**公募研究-10 EBV感染がん細胞増殖を促進するウイルス遺伝子発現の分子機構とその制御**

研究代表者：愛知県がんセンター研究所・部長・鶴見達也

**公募研究-11 腫瘍関連マクロファージへの核酸DDSの開発**

研究代表者：京都大学薬学研究科・教授・橋田充

**公募研究-12 炎症発がんにおける腫瘍細胞および間質細胞の起源の同定と分子標的への応用**

研究代表者：横浜市立大学医学部・教授・前田慎

本研究組織は感染がんを中心として炎症、免疫、がん、ならびにDDS研究者がコンパクトに集合した集団であり、内部を分断する形の研究項目をあえて置かないことにより、研究領域全体の目的達成へ向けて計画研究・公募研究を超えたシームレスな連携を可能にしている。各班間の研究連携を促す主たる場は総括班会議、研究進捗発表会ならびに国際シンポジウムであるが、各班員はメールや電話等で常に最新の情報を交換しあっており、既に以下のような分厚い共同研究ネットワーク網が構築されている。

(1) **畠山グループ/谷口グループ間の連携**：MALTリンパ腫発症に代表されるピロリ菌感染と血液疾患との関連を明らかにするため、血液細胞におけるCagAの特異的発現系の樹立を進めている。また、CagAが炎症応答を促進する機構を明らかにするため、DSS腸炎マウスモデルにおけるCagA依存的な免疫細胞応答の変動解析を進めている。一方、本研究において作製したHMGB1コンディショナルノックアウトマウスを用いた解析から、炎症応答とHMGB1の役割について、HMGB1が炎症を抑制するという予想外の知見が得られた。そこで、HMGB1のがん化促進における役割についてピロリ菌由来CagA分子等による炎症と発がんにおける機能をマウスの掛け合わせ実験を開始している。

(2) **畠山グループ/大島グループ間の連携**：CagAトランスジェニックマウスとWnt経路ならびにPGE<sub>2</sub>の過剰活性を介した胃がん発症で特徴づけられるGanマウス間との交配実験を進め、胃がん発症の相乗的効果を検討する。

(3) **畠山グループ/月田グループ間の連携**：CagAトランスジェニックマウスと胃粘膜の慢性炎症を引き起こすClaudin18欠損マウスあるいはOccludin欠損マウス間の交配実験を進め、消化器がん発症の変化を検討中である。

(4) **秋吉グループ/大島グループ間の連携**：胃がん発生には炎症により誘導されるTGF-βやTNF-αが発がん促進に作用すると思われる。そこで、炎症をともなった胃がんを発生するGanマウスにおいて、多糖ナノゲルを用いてTGF-β阻害薬、TNF-α中和抗体を胃がん組織粘膜下に徐放させ、各シグナル抑制による腫瘍組織形態変化を明らかにする共同研究を進めている。

(5) **秋吉グループ/瀬谷グループ間の連携**：種々の多糖ナノゲルシステムを用いて、がん

免疫療法における新規アジュバントデリバリーシステムの開発を共同で進めている。これまでに、ナノゲルとdsRNAを併用するとdsRNAがendosomeに多量に取り込まれる事が明らかになっている。現在、アジュバント効果の増強がナノゲル併用によって見込めるかを検討中である。

(6) **大島グループ／谷口グループ間の連携**：IRF-5遺伝子欠損マウスとGanマウスの交配による発がん促進実験を遂行中である。

(7) **下遠野グループ／瀬谷グループ間の連携**：マウスを用い、HCV感染複製系の開発を共同研究で進めている。現在までに、ミトコンドリア抗ウイルスシグナル伝達 (MAVS)/インターフェロン $\alpha$ 受容体(IFNAR)二重欠損肝細胞株にC型肝炎ウイルス (J6/JFH1株) が感染することが判明した。

(8) **谷口グループ／瀬谷グループ間の連携**：IRF-3, IRF-7, IRF-1などの欠損マウスを用い、これらの転写因子の樹状細胞における機能としてNK細胞活性化、CTL増殖にどちらの因子が重要かを検討している。

(9) **松岡グループ／秋吉グループ間の連携**：HBZならびにTax抗原の合成・精製が軌道に乗ったので、ナノキャリアを用いてHBZ, Taxに対する免疫治療実験を進める予定。

(10) **小原グループ／瀬谷グループ間の連携**：新規の自然免疫関連新規因子が発がんに関わっている可能性があり、肝発がん性HCV-Tgマウスを用いて解析を行っている。

(11) **渋谷グループ／小原グループ間の連携**：自然発症型の炎症性発がんのモデルとして、慢性肝炎から肝細胞がんを発症する Cre/loxP/HCV-MxCre Tg マウスにおける発がん と DNAM-1 の関係を解析する予定である。

(12) **橋田グループ／清野グループ間の連携**：担がんモデルマウスで一定の薬理効果を確認した後、各種がん遺伝子にてがん化させた角化上皮細胞を移植した担がんマウスモデルを用いた治療実験を行う予定である。

(13) **月田グループ／大島グループ間の連携**：胃粘膜の慢性炎症を引き起こすClaudin18欠損マウスとWnt経路を活性化させたK19-Wnt1マウスの交配実験を行ない、Claudin18欠損誘導炎症による発がん促進機序について解析を進めている。

## 7. 研究費の使用状況

研究費は当初の研究計画に従って適切に管理・使用されている。消耗品使用費目関連では、個体レベルでの研究を遂行する上で必要不可欠な実験動物、中でも各種遺伝子改変マウスの購入あるいは作製・維持・保存経費が支出の主要な項目となっている。また、一般的な生化学試薬、分子生物学試薬に加え、組織・細胞染色やWestern blotting実験／免疫沈降実験に用いる各種抗体、サイトカイン測定用ELISAキット、定量的PCR用のRNA抽出試薬、ガラス・プラスチック器具等の購入に使われている。細胞培養関連の消耗品として、各種培地やウシ胎児血清に加え、培養関連のディスポーザブルプラスチック器具等の購入も主要な支出費目となっている。設備品としては以下のような機器を購入し、効率よく使用している。Real-Time PCR装置は遺伝子発現をmRNAレベルで迅速かつ再現性をもって定量化でき、培養細胞ならびにマウスにおける遺伝子発現変化解析に大きな力を発揮している。高速液体クロマトグラフィーシステムは大腸菌で発現させた組換えタンパク質の大量・高度精製に使われている。高度精製タンパク質を用いることで生体分子間の相互作用をin vitro解析することが可能となった。蛍光実体顕微鏡イメージングシステムは初代培養細胞の増殖過程の経時的観察に使用されている。凍結切片作製装置はマウスがん組織の免疫組織学的解析を目的とした病理組織標本作製に使用している。また、フローサイトメーターは、組織内に浸潤しているがん細胞の増殖性、未分化性の解析に利用されている。蛍光顕微鏡はDDS研究を中心に、細胞へのタンパク質や核酸の取り込み挙動解析に用いられている。マルチラベルプレートリーダーは酵素反応、蛍光発色の定量などに必須の機器であり汎用されている。ゲル撮影装置はマウス遺伝子型検査に不可欠であり利用頻度も高い。CO<sub>2</sub>インキュベーターはがん細胞の培養に必須の機器である。また、システムバイオロジーの最新データを取り入れるため、遺伝子解析システムのアップグレードを行った。研究費の一部は研究員（ポスドクおよび実験補助員）の人件費・謝金やオープンラボの賃借料に充てられ、実験遂行の時間的効率が飛躍的に上昇している。また学会参加費や論文投稿／掲載料にも充てられた。総括班からは、ホームページ作製費用、ニューレター印刷・出版費用、班会議ならびに国際シンポジウム開催費用（含、海外からの講演者招聘費用）、事務業務に関わる人件費が支出された。また、各研究班間の連携を促すため、共同研究推進に必要なマウスや試薬等の供給を行なった。計画研究班、公募研究班、総括研究班、いずれも今後の研究活動を円滑且つ効率的に進められるよう、研究費をより有効に活用していく所存である。

## 8. 今後の研究領域の推進方策

本年度、3名の専門家による外部評価を受けたが、全体としては評価委員全員から高い評価をいただいた（次頁参照）。この評価を参考に、今後、以下のような研究領域の推進を図りたい。

まず、微生物由来発がん関連分子による感染発がん化機構のさらなる解明を目指す。とりわけ、炎症が発がんを促進するばかりでなく、発がんシグナルが炎症を加速する結果、両者間にポジティブフィードバック機構が作動するという発見は予期せぬものであり、その機構の詳細を明らかにしたい。微生物がん関連タンパク質の構造生物学的情報を基にした低分子化合物の探索も将来のがん予防・がん治療に直結することが期待される。また、本研究領域では感染、炎症とがんの発生・進展をつなぐ細胞・分子の解明を進めているが、これら研究の学間的インパクトをより一層高めるため、現在進行中の共同研究を含めた多くのマウス遺伝学研究をさらに強力に押し進めていきたい。とくに、発がんとがん微小環境形成におけるマクロファージや炎症性サイトカインの役割とその制御法、がん細胞の悪性化を加速する遺伝子編集酵素を中心としたゲノム不安定性の獲得機構とその阻止法、がん細胞を駆逐するための「制がんベクトル変換」を担う生体応答としての免疫システムの作動システム解明等の研究を、臨床応用にトランスレート可能なレベルにまで高めて展開していきたい。また、革新的ながん予防・がん治療につながる新規の分子標的治療と新たな薬剤デリバリーシステム(DDS)を組み合わせた制がんシステム開発にむけ、個体レベルでの卓越した治療効果を実験動物で確認したい。例えば、谷口らが開発したユニークなNF- $\kappa$ BインヒビターであるIMF-001の抗腫瘍活性に関わる作用点と作用機序を明らかにし、得られた情報をもとに構造改変等の改良を加えた後、次世代DDSとの組み合わせによる有効な「発がんスパイラル遮断薬」、「制がんベクトル変換薬」の開発につなげたい。

また、感染がんの予防には微生物由来がんタンパク質に対する免疫が有効となる可能性が高いが、これまで免疫原として用いるタンパク質は必ずしも安定した供給が叶わなかった。これを克服するため、HCV研究で先行している不活化型の微生物由来がんタンパク質を発現するワクチニアウイルスを作製し、このウイルスを免疫原として使用する新たな感染がん予防法樹立を目指す。平行して、組換え型の微生物がんタンパク質を直接用いる制がんワクチン開発も進めたい。更に、外部評価委員の助言に従い、発がんスパイラルを抑制する物質の特定とその抑制機構の解明に基づく新しいDDSの活用、感染制御に軸足を置いた感染がんの予防研究、炎症・感染発がんとがん幹細胞との関係に関する研究なども十分視野に入れながら、計画・公募研究者間の連携研究のさらなる強化と複合的・重層的な連携を通して本研究領域の推進を図りたい。

## 9. 総括班評価者による評価の状況

谷口直之（理化学研究所・システム糖鎖生物学研究グループディレクター）

### (1) 全体の評価

本プロジェクトは炎症-免疫-がんの3つの局面から発がんのスパイラルの分子機構を解明するもので、公募研究を含めてその目的は明確であり、これまでの成果は十分評価できる質の高いものであるといえよう。特に炎症が基盤となっている胃癌、肝がん等の発がん機構に実績のある我が国を代表する研究者を集結している。とくに代表者を中心として班員内の高度な専門性を十分生かしながら、質の高い個別の成果を出す一方で、胃癌、肝がんなど多くの理想的なモデル動物や、いくつかのダブルKOマウス等を作成し、班員同士が有機的に連携して炎症と発がんの分子機構の解明に成果をあげている。研究代表者のリーダーシップも遺憾なく発揮されており、さらに今後の新たな飛躍的な進展が期待される。

### (2) 将来の方向性についての助言

これまでの基礎的な研究の継続がもっとも重要であり、必ずしも応用研究は必要ではないかもしれないが、「基礎研究からがん治療に繋げる革新的な治療開発をつなげる」ことも目標のひとつとするなら、発がんスパイラルを抑制する物質を特定し、その抑制機構を明らかにするとともに、秋吉氏らの開発した新しいDDSを用いた動物実験に繋げることが望ましいかもしれない。公募研究から一部この領域の研究ができる研究者を採択してはどうであろうか。もう一点は、既に班員相互の共同研究が順調に進行しているがさらに公募採択者でもその方向性を強めることにより、さらに大きな発展が期待されるのではないだろうか。

伊藤嘉明（シンガポール国立大学・癌科学研究所・教授）

### (1) 全体の評価

この研究は数例の微生物の感染による発がんに関して宿主応答という視点からの解析をめざし、発がんの制御に資することを目的としている。最近発がん機構の重要な一側面として注目されるようになった免疫反応の機構解明を目指しており重要な研究課題である。ヘリコバクター・ピロリ菌と胃癌、HCVと肝がん、HTLVとATL、ヒトパピローマウイルスと子宮頸部がん、EBVとB-キットリンパ腫の例に関し菌あるいはウイルスの遺伝子機能と感染および発がん機構に関する解析から前進し、それらが宿主細胞の免疫機構に如何なるインパクトを与えるかという視点からの解析に進んでいる例があり、これは重要な展開であると思う。一方免疫学の専門家が免疫機構の持つ両面、即ち腫瘍免疫と、逆に発がんを促進する機構の両面からの解析が進んでおり、これは大変頼もしい。今後益々重要な分野になるはずである。小さな規模での地道な研究も支援されておりこれも意義のあることと思う。ただ字数の制限からかそれらの中には研究の意義が明確に記されていない例もあり、これは今後改善されるべきであろう。更にドラッグデリバリーの新しい試みが複数の研究者により進められており、これもがんの総合的研究の立場から必要な試みであろう。

## (2) 将来の方向性についての助言

がんを治療することは大変困難である。従来多額の研究費と長年の基礎および臨床研究、さらには企業の立場から努力がなされているが成果はとて投資に見合うものではない。がんに至る最初のヒットから臨床的に症状を示すまでの間に20-30年期間があるものと考えられている。従って多くの研究者は早期発見、更には予防に更なる努力を注ぐべきであると考えられる様になっている。この研究班で対象にしているがんは微生物の感染が最初のヒットである。従って理論的にはこれらのがんは感染防御により完全に防ぐことができるものである。その視点からすれば、この研究組織はもっとこの分野に将来努力すべきではないかと思われる。HPVに対するワクチンが近年になり開発され社会的に大きな評価を受けている。HPVの基礎研究は20-30年前に精力的に行われていて、その成果の上に今日の成功があるものと考えられる。現在はHCVなどの基礎研究が強力に進められるべき時期なのであろう。そのような将来の目標に向かい研究を進めて欲しいと考える。この観点から免疫研究の重要性がますます高まるであろう。腫瘍免疫、感染予防、免疫機構による発がん促進と複雑な生物現象に対応する為には今後ますますこの研究分野の重要性がたかまるであろう。いくらがん予防が重要と言っても、現実のがんに罹患した患者も存在するわけで今の時点でドラッグデリバリーやインヒビターの研究を軽視するつもりはない。ただこの研究組織の特殊性からすれば将来の目標として予防を主眼にした研究方向に進むべきものと考えられる。

## 千葉勉（京都大学医学研究科・消化器内科・教授）

### (1) 全体の評価

全体としては、特に炎症、感染からの発癌の機序などについて、着実な研究の成果が認められる。一方で、DDSの研究成果を、本研究全体の中でどのように、位置づけていくのか、また活用していくのか、について、ロードマップが十分描けていないように思われる。また、炎症発癌については、たまたまある遺伝子をKOしたり、発現させたら、炎症が生じて、癌の発生がみられた、といった研究が多く、若干場当たり的な印象がいなめない感がある。炎症発癌に正面から取り組む研究が望まれる。

炎症発癌、感染発癌と、tissue stem cell, cancer stem cellとの関係はきわめて興味深い領域であるので、この点に注目した、研究の進展が望まれる。

### (2) 将来の方向性についての助言

各班ごとに、というよりは、各個人の研究ごとに、研究のレベルに差がある領域がある。したがって、それぞれ研究者ごとに評価して、場合によっては、研究班の再編成をおこなうことが推奨される。公募研究については、DDS研究など、計画研究との相違点をもう少し明確にすべきである。また班どうしの共同研究、例えば、DDSの開発や、培養、イメージングシステムの構築、といった研究は、すべての研究をサポートするグループとして位置づけることも考えられる。