

領域略称名：発がんスパイラル
領域番号：3205

平成27年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「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（発がんスパイラル）」

(領域設定期間)

平成22年度～平成26年度

平成27年6月

領域代表者 東京大学医学系研究科・教授・畠山 昌則

目 次

1. 研究領域の目的及び概要	5
2. 研究領域の設定目的の達成度	7
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	1 2
4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況	1 4
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	1 7
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	2 2
7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	3 0
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	3 3
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	3 8
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	4 2
11. 総括班評価者による評価	4 4

研究組織

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00	22114001 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 (発がんスパイラル)	平成 22～26 年度	畠山 昌則	東京大学大学院医学系研究科・教授	8
A01 計	22114002 感染発がんエンハンサーとしての 宿主応答とその制御	平成 22～26 年度	畠山 昌則	東京大学大学院医学系研究科・教授	3
A01 計	22114003 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	平成 22～26 年度	松岡 雅雄	京都大学・ウイルス研究所・教授	1
A01 計	22114004 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	平成 22～26 年度	下遠野 邦忠	国立国際医療研究センター・肝炎免疫 研究センター・特任部長	3
A01 計	22114005 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	平成 22～26 年度	大島 正伸	金沢大学・がん進展制御研究所・教授	3
A01 計	22114006 感染・炎症によるゲノム不安定性と 発がん機構	平成 22～26 年度	東 健	神戸大学・大学院医学研究科・教授	2
A01 計	22114007 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	平成 22～26 年度	谷口 維紹	東京大学・生産技術研究所・特任教授	3
A01 計	22114008 感染発がんを変調する宿主炎症 応答機構	平成 22～26 年度	瀬谷 司	北海道大学・医学研究科・教授	4
A01 計	22114009 ナノ DDS を用いた制がんベクトル 変換技術の開発	平成 22～26 年度	秋吉 一成	京都大学・工学研究科・教授	2
計画研究 計 9 件					

A01 公	23114501 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	平成 23～24 年度	大場 雄介	北海道大学・大学院医学研究科・教授	3
A01 公	23114502 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腫瘍形成を誘導する機構	平成 23～24 年度	加藤 光保	筑波大学・医学医療系・教授	1
A01 公	23114503 感染がんにおける炎症反応とがん免疫応答のパラドックス	平成 23～24 年度	渋谷 和子	筑波大学・医学医療系・准教授	1
A01 公	23114504 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	平成 23～24 年度	角田 茂	東京大学大学院・農学生命科学研究科 ・教授	1
A01 公	23114505 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	平成 23～24 年度	今村 龍	金沢大学がん進展制御研究所・免疫炎症制御研究分野・助教	4
A01 公	23114506 腫瘍関連マクロファージへの核酸 DDS の開発	平成 23～24 年度	橋田 充	京都大学・薬学研究科・教授	1
A01 公	23114507 がん微小環境制御因子としての細胞間バリアーの役割	平成 23～24 年度	月田 早智子	大阪大学・生命機能研究科・教授	5
A01 公	23114508 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	平成 23～24 年度	前田 慎	横浜市立大学・医学研究科・教授	1
A01 公	23114509 炎症抑制による制がんの分子機構	平成 23～24 年度	生田 統悟	埼玉がんセンター・臨床腫瘍研究所・主任研究員	1
A01 公	23114510 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	平成 23～24 年度	清野 透	国立がん研究センター研究所・ウイルス発がん研究分野・分野長	1
A01 公	23114511 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	平成 23～24 年度	小原 道法	財団法人東京都医学総合研究所・ゲノム医学研究分野・副参事研究員	1
A01 公	23114512 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	平成 23～24 年度	鶴見 達也	愛知がんセンター研究所・腫瘍ウイルス学部・部長	1
A01 公	251114701 ウイルス感染がんにおけるパラドキシカル免疫応答の分子メカニズム	平成 25～26 年度	渋谷 和子	筑波大学・医学医療系・准教授	1
A01 公	25114702 EB ウイルス関連胃癌。マイクロ RNA による感染・癌発生のスパイラル	平成 25～26 年度	深山 正久	東京大学・医学系研究科・教授	3
A01 公	25114703 腸管上皮細胞における自然免疫応答スパイラル機構解析	平成 25～26 年度	土屋 輝一郎	東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・消化管先端治療学・准教授	2
A01 公	25114704 超音波増感剤封入マンノース修飾リポソームによる発がんスパイラル制御法の開発	平成 25～26 年度	川上 茂	長崎大学・医歯薬学総合研究科・教授	1

A01 公	25114705 自己ゲル化核酸を基盤と自然免疫活性化アジュバントの開発	平成 25～26 年度	西川 元也	京都大学・薬学研究科・准教授	1
A01 公	25114706 抗原特異的細分化 T 細胞を用いた マクロファージのリプログラミング	平成 25～26 年度	金子 新	京都大学・iPS 細胞研究所・准教授	1
A01 公	25114707 タイトジャンクションが決める炎症特性とがん	平成 25～26 年度	田村 淳	大阪大学・生命機能研究科・准教授	1
A01 公	25114708 チロシンホスファターゼ Shp-2 を介した発がんスパイラル機構の解明	平成 25～26 年度	小谷 武徳	神戸大学・大学院医学研究科・助教	3
A01 公	25114709 細胞老化による炎症発がんスパイラルの遺伝学的解析	平成 25～26 年度	井垣 達吏	京都大学・生命科学研究科・教授	1
A01 公	25114710 ヒト化マウスを用いたエイズ関連悪性リンパ腫発症機構の解析	平成 25～26 年度	岡田 誠治	熊本大学・エイズ学研究センター・教授	3
A01 公	25114711 C 型肝炎ウイルスの持続感染化、生体防御応答による	平成 25～26 年度	小原 道法	財団法人東京都医学総合研究所・ゲノム医学研究分野・副参事研究員	1
公募研究 計 23 件					

1. 研究領域の目的及び概要（2ページ程度）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

がんは先進諸国における最大の死亡原因であり、全世界で毎年約700万人ががんで命を落としている。我が国においてもがんは死因の第一位であり、日本人男性の2人に1、女性の3人に1人ががんで亡くなる現状になりつつある。がんの制圧は人類最大の悲願のひとつであり、特効的ながん予防法・治療法の開発はがん研究の最終的目標の一つといえる。然るに、がんの治療原理の確立という観点から見ると、がんの三大療法といわれる外科療法、化学療法、放射線療法のみではがんの平癒は困難な状況である。従って、がんという疾患の本質的理解を更に深め、それを基にした革新的な制がん手法の開発を目指す研究の推進は喫緊の課題となっている。そのためには、新たな視点に基づいたがんの発生・進展に関わる内的・外的要因の作用メカニズム解明を目指す学術領域を開拓し、そこから生まれる成果を新規の予防・治療法開発に速やかに繋げていくことがきわめて重要である。このような視点のもと、感染という外的要因を基軸に発症するがんの形成・進展における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するとともに、このプロセスを人為的に制御する革新的ながんの予防・治療原理を確立することによってがんの制圧への貢献を目指し、本領域の着想に至った。

がんは、宿主の制御から逸脱した細胞の異常な増殖を特徴とし、浸潤・転移の結果、宿主を蝕み、やがては死に追いやる疾病である。宿主と対峙するがんという理解のもと、これまでのがん研究は、細胞がん化の分子メカニズム解明を主体に進められ、分子レベルの研究によって明らかにされたがんの基本的概念として、自らのゲノム内に存在する複数のがん遺伝子・がん抑制遺伝子に異常が蓄積することにより無制限の自律増殖能を獲得した細胞集団、という姿が確立された。しかしながら、細胞のがん化に必要な遺伝子異常の組み合わせはきわめて複雑かつ多様性に富むが故に、速やかに治療に結びつくがんゲノムレベルでの「定型」的異常をそこに見出すことはできない。さらに、最終的にヒトを死に追いやるがんの成立には無限増殖能を獲得したがん細胞の誕生のみでは不十分であり、がん細胞を取り巻く特殊な宿主環境＝「がん微小環境」が鍵を握ることが明らかになってきた。がん細胞は「がんのゆりかご」ともいえるがん微小環境の中で守られその数を増すことで、自らを育ててきた宿主を死に至らしめる能力を獲得していくのである。がん微小環境はがん化したあるいはがん化しようとする細胞に必須の生存・増殖シグナルを与えるばかりでなく、がん（前駆）細胞がさらに高い悪性度を獲得するための遺伝子変異を加速度的に蓄積させる「発がんスパイラル」の場をも提供する。このがんの発生・悪性化をうながすがん微小環境の形成には、本来ならば宿主を守るために機能すべき免疫系が発がんの引き金となる内的・外的因子に応答して惹起する炎症の持続が深く関与していると考えられている。発がんプロセスの進行において宿主応答が重要な役割を担うという事実は、翻って、がん微小環境の形成阻止あるいは破壊ががんの抑制につながることを意味し、まったく新たな視点からのがん予防・治療原理を提示している。しかしながら、発がん因子と免疫系に代表される宿主生体防御系の相互作用による炎症の誘発機構ならびに誘発された炎症が発がんを促進する分子機構の多くは未解明のままであり、具体的な治療戦略の構築のためにも、その基盤を提供する上記の視点に基づいた学術研究の推進が重要である。

本領域は、感染という外的要因によるがんの形成・進展における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するとともに、この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ことを目的とする。本領域申請の関連分野におけるこれまでの研究の多くは、がん／炎症、免疫／炎症、あるいは免疫／がん、という二項目間の相互関係を追求するものであり、免疫／炎症／がんの三項目を巡るダイナミックな発がんプロセス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。そこで、この問題克服へのアプローチとして、本研究領域では代表的な感染がんであるヘリコバクター・ピロリ菌による胃癌、B型肝炎ウイルス／C型肝炎ウイルスによる肝臓がん、HTLV-1による成人T細胞白血病を領域研究の起点とし、これら発がん微生物の感染に付随し発がんを促す生体応答の細胞を構築する細胞・分子ネットワークをマウス遺伝学的手法等を駆使して明らかにすることにより、これまで解析を阻んできた「発がん微小環境」・「発がんスパイラル」といった漠とした生体概念の分子基盤を解明することを目的とする。さらに、得られた成果を先進のDrug delivery system (DDS)を組み合わせることにより、個体レベルでの「発がん微小環境」・「発がんスパイラル」の破壊・遮断による革

新的ながん治療開発につなげる。

本学術領域研究は、我が国を代表するがん研究者、感染症研究者、免疫研究者が「科学的にも社会的にも重要な意味を有するがんという疾患」のより本質的な理解と具体的な制圧に向けて集結し総合的な研究を押し進めることにより、宿主応答を組み込んだがんの発生・進展プロセスに関する新たなパラダイムを構築し、がんの未知なるアキレス腱を暴き出そうとするものである。本新領域形成の基盤となる感染症学、免疫学、腫瘍学はこれまで各々の学問体系の中で分子から個体に至る様々な階層での研究が展開され、それぞれの研究の文脈においてがんの理解も着実に深められてきた。しかしながら、微生物感染と発がん、炎症と発がん、がん微小環境、がん免疫といった研究はこれまで個別の分野として研究が進められており、それらの分野を統合して新しい学術領域を創成・発展させる、という試みは現在までになされておらず、得られた結果をがんの包括的な理解に向けて横断的に統合する作業もこれまで構築されたことがなかった。そこで、本研究では、各計画研究代表者が各々独創性の高い国際的な研究を押し進めるだけでなく、研究者間のきわめて柔軟かつ強力な共同研究体制も構築する。現時点で既に右図に示す通ような共同研究のネットワーク形成が進められている。本研究は、奇をてらった新学術研究領域の形成を目指すのではなく、宿主応答をがんの病因・病態・治療に組み込んだ統合的な腫瘍学を築くものであり、関連学術領域にも大きな波及効果が期待される。

本領域研究はがんならびに炎症を惹起する起始因子が同一である微生物感染を基盤とするがん(=感染がん)を中心に研究を展開する。感染、炎症・免疫応答、がんを統合的かつ集約的に推進することでがんを基軸とした新たな学術研究分野の開拓を目指すことから、それ自体が我が国の学術水準の向上・強化に直接つながる研究領域である。感染がんはヒトの全がん死亡の約20%を占めることから、新たな知の創出に基づいたがん制圧の基盤構築は人類の健康維持にも大きく貢献することが期待される。解析のための単純化・モデル化が可能な感染がんを対象とすることにより、発がん微生物に対する宿主免疫応答としての炎症が感染局所に作り出す「がん微小環境」ならびに「発がんスパイラル」といったこれまで漠然とした概念で語られてきた生体内発がん環境の本態を分子レベルで解明する道が拓かれると同時に、得られた研究成果をもとに、感染-炎症-発がんプロセスの制御・遮断法開発を通し、まったく新たな視点に立った感染がん予防・治療法を樹立し臨床へトランスレートさせることができる。

2. 研究領域の設定目的の達成度 (3 ページ程度)

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記載してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

「発がんスパイラル」では、「炎症をともなう発がん」で特徴づけられる感染がんを主題として炎症ががんの発症・進展を促す機構を分子レベルで明らかにするとともに、がんを促進する自然免疫の本態とそれに対抗するための抗腫瘍免疫の樹立、ならびに抗腫瘍免疫と相乗的に働く新たな DSS 技術の確立を目的とした。なお、本研究領域では、各研究班の情報共有、共同研究等を柔軟に進めるべく項目別の研究体制はとらなかったが、設定目的の達成度に関しては、以下の3つの項目にわけて総括する。

1. 感染微生物が発がんを促す分子機能の解明

このテーマは主に島山昌則(東京大学大学院医学系研究科)、松岡雅雄(京都大学ウイルス研究所)、下遠野邦忠(国立国際医療研究センター)、東 健(神戸大学大学院医学研究科)が計画研究代表として研究を進めた。

島山は、胃がん発症におけるヘリコバクター・ピロリ(ピロリ菌)病原因子の役割を分子レベルで解明するとともに、ピロリ菌発がんにおける慢性炎症の役割を明らかにすることを目的に研究を推進した。ピロリ菌はミクロの注射針(IV型分泌装置)を用いて、エフェクター分子 CagA を胃上皮細胞内に注入する。本計画研究の開始時において、胃上皮細胞内に侵入したピロリ菌 CagA が胃がんの発症に決定的に重要な役割を担うことが明らかになってきた。本研究ではまず、CagA が標的胃上皮細胞膜表面の特定のリン脂質と結合することで細胞内への移行を開始することを見いだした。細胞内に侵入した CagA は Ras 系のアクティベーターである SHP2 ホスファターゼや極性制御キナーゼ PAR1 といった細胞内標的分子と複合体を形成し、発がん関連シグナルを脱制御する。正常細胞におけるこうしたシグナルの脱制御は発がん抑制メカニズムのひとつである早期細胞老化(premature cell senescence)を惹起するが、CagA はこの早期老化を回避し細胞の異常増殖を保證する能力を有することを明らかにした。さらに SHP2 が制御するシグナルの標的分子として Parafibromin を同定した。Parafibromin は Wnt 標的遺伝子群の転写活性化を促す。従って、CagA は Ras 系と Wnt 系シグナルを共に脱制御し、細胞がん化を促す多機能発がんタンパク質であると結論づけられた。この CagA 分子には EPIYA モチーフというユニークなチロシンリン酸化モチーフが存在する。そこで EPIYA モチーフを含有するヒトタンパク質を検索し、Pragmin を同定した。CagA の分子起源を理解する上で重要な発見である。さらに、リコンビナント CagA の大量発現・精製系を樹立するとともに CagA の高次構造を決定し、分子内相互作用による CagA 発がん活性機構を見いだした。CagA の構造情報から、その発がん活性を拮抗・中和する低分子化合物開発への構造生物学的アプローチの道が拓かれた。cagA 陽性ピロリ菌の慢性感染は、胃粘膜を腸粘膜様に変換する腸上皮化生を誘導する。この過程において、CagA が細胞リプログラムを介して胃上皮細胞を腸上皮へ異分化誘導する機構を見いだした。発がんに伴う細胞の病的リプログラムを分子レベルで解明した意義深い研究成果と考える。さらに、CagA が YAP/TAZ の機能に影響を与えることにより、主要な細胞内がん抑制経路として知られる Hippo 経路を障害・攪乱する可能性を見いだした。ところで、ピロリ菌感染は胃粘膜炎症を惹起する。そこで、CagA トランスジェニックマウスに炎症を負荷させたところ、著しい炎症増悪と同時に発がんプロセスの強い増強を認めた。この結果から、CagA と炎症は互いの活性ならびに規模を相互に増強し合い、細胞のかん化を加速する負のスパイラルを形成することが示された。以上、発がんにおけるピロリ菌 CagA の役割に関し、原子・分子レベルから個体レベルに至るまでの各階層での理解を格段に深化させた。治療応用に向けた様々な分子標的の同定やリコンビナント CagA と DSS 技術の組み合わせを含め、所期の目的を十分に達成できたと考えている。

松岡は、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型(HTLV-1)感染が T リンパ球をがん化させる機構を明らかにすることで HTLV-1 感染・免疫失調・発がんへと繋がる発がんスパイラルを解明するとともに、HTLV-1 を標的とした治療法開発へと繋げることを目的とした。HTLV-1 は感染細胞を介してのみ感染するため、感染細胞の増殖を引き起こす。HTLV-1 感染細胞はエフェクター・メモリー T リンパ球あるいは制御性 T リンパ球の形質を有し、ATL はその腫瘍化である。本研究では HTLV-1 bZIP factor (HBZ) などのウイルスタンパク質による宿主免疫失調・炎症惹起機構を明らかにし、発がんへと繋がるスパイラルの解明とその遮断法開発を目指した。また ATL のワクチン開発に向けた基盤研究を行い、HBZ を標的とした制癌ベクトル変換に繋がる研究の展開を試みた。まず、HBZ が T リンパ球を制御性 T リンパ球、エフェクター・メモリー T リンパ球、Foxp3 陽性細胞へと誘導し、機能を障害すると同時に増殖させていることを明らかにした。また、HBZ トランスジェニック(HBZ-Tg)マウスや HTLV-1 関連脊髄症(HAM)患者においては induced Treg (iTreg) 細胞が増加しており、Foxp3 陰性(exFoxp3)細胞への変化を通して IFN-g の産生亢進が起こることを明らかにした。HBZ-Tg マウスと IFN-g ノックアウトマウスを交配すると炎症が強く抑制され、T リンパ腫の発症も認められなかったことから IFN-g 産生が炎症、発がんに関わっていることが明らかになった。一方、胸腺で高発

現する TCF1、LEF1 が Tax 機能を抑制していることを見だし、HTLV-1 が示す末梢性 T リンパ球指向性の分子基盤と考えられた。また、HBZ 発現ワクチニアウイルスを作製し、マウス・サルへの免疫で細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) が誘導されることを示した。HTLV-1 感染症の動物モデルとしてサル T 細胞白血病ウイルス 1 型 (STLV-1) 感染ニホンザルを用い、Tax、HBZ 発現ワクチニアウイルスの免疫によりプロウイルス量が減少することを示した。また、CCR4 抗体投与により感染細胞の減少と制御性 T リンパ球の減少を伴う TLV-1 特異的な免疫誘導とプロウイルス量の減少に繋がることを明らかにした。これらの成果から、当初設定した目標は達成できたと判断している。

下遠野は、慢性肝炎を発症し高率に肝硬変・肝がんを発症する C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染が発がんに向けた負のスパイラルを生む根底に潜む生物学的特性を明らかにしようと考えた。HCV による発がん機構は、いわゆる「がん遺伝子」を持つ他のがんウイルスとは異なる機構によると考えられる。HCV 感染による炎症は発がん性が高い特徴を持つが、そこには他の炎症と区別される特別の状況が存在するためと考えられる。計画研究開始時には、HCV 感染が細胞に及ぼす特徴として脂肪代謝を亢進し、感染細胞内に脂肪滴が大量に蓄積する事を見だしていた。肝発がんに至る肝疾患のひとつに、脂肪肝と呼ばれる概念が存在するので、HCV 感染による脂肪代謝異常は肝発がんを惹起する要因のひとつと推察された。そこで、脂肪代謝異常と発がんスパイラルに向かう炎症との関係を明らかにできれば、発がんへの道筋の解明に役立つと考えた。炎症惹起には宿主免疫機構が働く。各種炎症性サイトカイン、ケモカインなどは炎症の質や持続性の規定に関わるので、HCV 感染による各種サイトカイン、ケモカイン産生制御解明を目指した。とくに、HCV による脂肪代謝異常がサイトカイン産生変化をもたらす可能性を考え、HCV 遺伝子を発現するマウスモデル系の構築も進めた。一方、HCV 肝がんは感染性因子による発がんである事から、ウイルス制御による発がん予防法の確立も重要になる。HCV は特にインターフェロン (IFN) に対して高感受性を示すので、IFN シグナルによる新たな作用機序を明らかにする事により、副作用の少ない IFN 治療に向けた知見が得られる可能性も探った。これらのことを念頭に研究を遂行し、HCV 感染によるサイトカイン産生については、免疫担当細胞以外にも新たな産生の機構が存在する事を明らかにした。また、IFN シグナル系の中に long non-coding RNA による抗 HCV 活性化の存在等を見だした。脂肪代謝異常が炎症持続に与える効果を解明するに至らなかったため、目的達成率は 70% と判断した。

東は、発がん微生物に対する宿主応答としての炎症が感染局所に作り出すがん微小環境ならびに発がんスパイラルの本態を、「感染・炎症によるゲノム不安定性と発がん機構」に焦点を当て、分子レベルでの解明を目指した。特に、宿主細胞にゲノムレベルとともにエピジェネティックな変化を誘導する遺伝子編集酵素 AID と遺伝子修復系酵素を軸とした遺伝子不安定性の発現機序の探求を進め、がんの発生源地としての炎症・感染症の役割を検討した。「がん微小環境」は、がん化する細胞に必須の生存・増殖シグナルを与えるばかりでなく、がん(前駆)細胞がさらに高い悪性度を獲得するための遺伝子変異を加速度的に蓄積させる「発がんスパイラル」の場をも提供する。がん微小環境の形成には、宿主免疫系が発がんの引き金となる内的・外的因子に応答して惹起する炎症の持続が深く関与していると考えられている。本研究では、単純化がより容易な感染がんの中で、主にヘリコバクター・ピロリ菌感染による胃癌、同じ属であるヘリコバクター・スuis菌感染による胃 MALT リンパ腫、C 型肝炎ウイルス感染による肝がんを対象に、発がん微生物に対する宿主免疫応答としての炎症が感染局所に作り出すがん微小環境の分子レベルでの解明を進めた。ピロリ菌感染陽性の胃癌症例のがん部ならびに非がん部胃炎粘膜部位の全エクソン解析を行ったところ、慢性胃炎粘膜にも TP53 遺伝子や ARID1A 遺伝子に変異が蓄積していることが明らかとなった。これら遺伝子変異のほとんどは、これまで胃癌で報告のある塩基部位と一致することも確認された。次に、全エクソン解析で得られた塩基変化パターンの解析を行ったところ、胃癌部、非がん部胃炎粘膜ともに AID に特徴的なパターンであることが明らかとなった。慢性炎症を背景とした AID 発現によるゲノム異常の生成は胃癌に限らず、C 型肝炎ウイルス感染を背景とした慢性肝炎や肝硬変からの肝発がんでも認められた。一方、胃 MALT リンパ腫発生に関与するスuis菌感染後の胃粘膜では、CXCL13 や IFN- γ の発現が亢進し、抗 CXCL13 抗体の腹腔内投与で胃リンパ濾胞形成が抑制されることから、CXCL13 と胃リンパ濾胞形成との因果関係が明らかになった。IFN- γ 欠損マウスにスuis菌を感染させても胃リンパ濾胞形成は認められなかったが、T 細胞受容体欠損マウスにスuis菌を感染させたところ、野生型マウスと同様の胃リンパ濾胞形成が認められた。以上より、スuis菌感染後の胃リンパ濾胞形成は、胃粘膜 B 細胞から産生される IFN- γ によって誘導され、さらに、胃粘膜に産生された CXCL13 が基点となって胃 MALT リンパ腫発症が強く促進されることが示唆された。以上の結果より、当初の目的を達成することが出来たと考える。

公募研究においては、小原道法 (東京都医学総合研究所) は、HCV 遺伝子を任意の時期にスイッチング発現できる新規の HCV トランスジェニックマウスを樹立し、このマウスが持続的な HCV 蛋白発現と免疫応答・慢性肝炎発症を起こし、肝がん・悪性リンパ腫発症という HCV 感染患者で見られる病態を全て再現できることを明らかにした。また、肝炎発症 HCV-Tg マウスモデルを用い、Wnt/ β -catenin シグナル伝達阻害剤 PRI-724 投与により、マクロファージ

及び単球が活性化され肝小葉構造が正常化することを明らかにした。生田統悟（埼玉県立がんセンター）は回盲部に管状腺がんを自然発生するマウスをモデルとし、腫瘍形成の鍵となる分子を特定するとともに、その活性を抑制する化合物をマウスに投与することで、腫瘍形成が抑制されることを示した。今村龍（金沢大学）は、自らが発見した炎症応答制御分子 NLR タンパク質 PYNOD が大島が作成した胃がんマウスモデル（gan マウス）において高発現することを発見し、ヒトの胃がん患者サンプルにおいても PYNOD の発現が高いことを見出した。PYNOD 遺伝子の欠損により gan マウスにおける胃発がんが抑制されることを示した。井垣達吏（京都大学）は、ショウジョウバエ上皮モデル系を用い、Ras 活性化とミトコンドリア機能障害によって細胞老化が起こり、SASP 因子が産生されることで周辺組織のがん化が促進されること、またその分子機構の大枠を明らかにした。さらに、ミトコンドリア機能障害以外にも同様の現象を引き起こす一連の突然変異（RNA スプライシング異常を起こす変異、および DNA 複製ストレスを引き起こす変異）を見いだすことにも成功した。深山正久（東京大学）は、EB ウイルス関連胃癌におけるマイクロ RNA を介した発癌スパイラル機構の解明を目指し、宿主細胞で癌抑制性マイクロ RNA（miR200 など）の発現が低下すること、ウイルス由来マイクロ RNA（BART4-5p）が抗アポトーシス作用をもつことを見出した。

2. 発がんおよび制がんをになう宿主応答とその制御

このテーマは主に大島正伸（金沢大学がん進展制御研究所）、谷口維紹（東京大学生産技術研究所）、瀬谷 司（北海道大学医学研究科）が計画研究代表者として研究を進めた。

大島は、発がんスパイラルが解決を目指す「炎症アーム」による発がん促進機構に焦点を当て、自らの研究室で開発した胃がんモデルを用いて、「上皮細胞の遺伝子変異による腫瘍化」と「炎症反応により形成される微小環境」の相互作用による胃がん発生機構を解明することを目的に研究を推進した。まず、ヒトがんと同様、Wnt シグナル活性化と COX-2/PGE₂ 経路依存的炎症反応の相互作用により胃がんを発生するマウスモデル（Gan マウス）を用いて、「炎症反応による胃がん促進機構」、および「胃がん組織における炎症反応誘導機構」を明らかにする事を目指した。Gan マウス胃がん組織に浸潤するマクロファージは、CD206 陽性の M2 型マクロファージに分類されることを明らかにし、クロドロン酸リボソーム投与によりマクロファージを枯渇させると腫瘍組織が退縮したことから、マクロファージが発がん促進に重要な役割を示すことを示した。さらにマクロファージの活性化により産生するサイトカインの中から TNF- α の役割について遺伝学的な解析を行ない、COX-2/PGE₂ 経路依存的な炎症が誘導されているにもかかわらず、TNF- α が欠損すると腫瘍形成が顕著に抑制されることを見いだすとともに、TNF- α 依存的に発現誘導される Nox1 が胃がん細胞の腫瘍原性と幹細胞性維持に重要であることを明らかにした。以上の結果により、COX-2/PGE₂ 経路により形成される炎症性微小環境から、マクロファージ由来 TNF- α による発がん促進機構までの「炎症反応による胃がん促進機構」の道筋を示すことに成功した。一方で、Gan マウスを無菌化すると胃粘膜の炎症と腫瘍形成が顕著に抑制されることを明らかにし、感染刺激が腫瘍組織における炎症誘導に重要である可能性を示した。さらに、自然免疫反応を担う TLR シグナルのエフェクター分子である MyD88、および自然免疫反応によるサイトカイン誘導に重要な転写因子 ILR5 について、それぞれ遺伝学的実験を遂行し、腫瘍組織における炎症反応誘導には TLR/MyD88 経路を介した自然免疫反応が重要な役割を果たしている一方、IRF5 は関与していないことを明らかにし、「胃がん組織における炎症反応誘導機構」についても新たな機序を示すことに成功した。以上の結果により、当初設定した目標は達成できたと判断する。

谷口は、「発がんスパイラル」の制御における免疫応答機構について、自然免疫系によるがん細胞の排除機構と並行して、細胞が遺伝子異常による「発がんスパイラル」のプロセスを辿る間に免疫系の攻撃から回避するメカニズムの解明を目指した。更にそこから得られる知見を基に、がん細胞に特異的な細胞死や強い免疫性を付与するべく新しい制御法の開発を通して、がんの免疫療法に新展開をもたらすことを目的とした。まず、自然免疫系を基軸とする「発がんスパイラル」の制御における免疫応答機構について、炎症・免疫応答系と発がんスパイラルとの関係の解明、がん細胞や自然免疫系細胞に作用する化合物の作用機序の解明及びその改良を通して、制がんベクトル変換技術の基盤確立を目指した。成果については、特に以下の 4 課題を主要な達成目標として研究を展開させた。(1) 転移性がん細胞の肺への転移抑制には転写因子 IRF5 が必須であることを見だし、そこから着想した、「自然免疫系によるがんの増殖・転移スパイラルの二重抑制機構」についての解析を進めた。結果、がん転移巣を形成する前の転移早期におけるがん細胞の認識と排除のメカニズムに加え、がんの微小転移巣の制御にも自然免疫系が関与することを明らかにした。この二重抑制には NK 細胞と他の自然免疫担当細胞の役割が考えられるため、NK 細胞とマクロファージ等における相互作用機構と IRF 転写因子群の役割について解析を行った。得られた結果を基に、自然免疫の増強によるがん転移抑制法の開発をも視野に入れて研究を展開し、がん免疫療法の開発に資する。(2) 発がんスパイラルの進展に伴い、細胞が持つ免疫性の変換について解析を行った。特に HMGB1 が核酸と共に自然免疫応答の誘導に関与し、がんの促進に関与するかどうか、及びそのメカニズムの解明を進めた。(3) がん細胞はがん遺伝子の活性化や抑制遺伝子の不活性化により悪性度を増すことが知られているが、その過程における免疫性の変化については未知

の点が多い。特にがん化や細胞死のプロセスで起こるタンパクや核酸の放出・修飾が免疫原性の変化につながることを考えられることから、その実体について解析を進めた。(4) TLR シグナルのアンタゴニストを探索し、新規コンパウンド IMF-001 を同定、これが発がんスパイラルを加速させることが知られている NF- κ B 経路を抑制し、一方でアポトーシスを促進する p38/JNK 経路を亢進させるという知見を得た。その作用機序と抗腫瘍活性について詳細な解析を行った。更にこの化合物の構造改変等を行い、新規デリバリーシステムの導入等を含めた発がんスパイラル抑制による制がんベクトル変換技術開発を目指した。一連の研究は順調に展開し、自然免疫受容体 Dectin-1 によるがん認識機構の発見、HMGB1 阻害オリゴの開発、HMGB1 のがん増悪における役割の解析などを始めとして、自然免疫系シグナルと発がんスパイラルとの関わりについて新知見が多数得られた。これらの知見は、新規がん標的治療薬開発の基盤形成に繋がるものと考えられる。

瀬谷は、腫瘍微小環境において微生物成分（パターン分子、アジュバント）の誘起する抗がん免疫応答の分子機構を解析した。パターン認識レセプター（PRRs）の応答から免疫アジュバントの抗がん活性をサイトカイン血症などの副作用から分離して機能定義し、低毒性の化学合成アジュバントの抽出を目指した。結果、抗がんワクチンを有効ならしめる RNA 免疫アジュバント ARNAX の創製に成功した。一方、核酸認識 TLR の配分エンドソームと活性化について榎木グループのイノシトールリン脂質代謝の新知見が大きく貢献した。計画研究の開始時点では、がんの微小環境に自然免疫、リン脂質代謝のシグナルが如何なる干渉性を持つか不明確であった。即ち、刺激に対し悪玉（がんの増殖・浸潤を促進）と善玉（がんの寛解を促進）のシグナル応答が想定されていた。本研究は悪玉シグナルが腫瘍細胞の PRRs、及び浸潤マクロファージの TLR2 刺激、リン脂質によって誘導される応答であることを解明した。一方、善玉シグナルは樹状細胞の TLR3 刺激によって誘起する応答であることを証明した。抗原提示樹状細胞は TLR2 ファミリー（TLR1, 2, 6）と TLR3 だけしか発現しない。マウスと異なり、ヒトでは TLR7, TLR9 はミエロイド樹状細胞には発現しない。TLR2 リガンドも CD8a+DC を活性化し、cross-presentation を効率よく起動するが TAM, MDSC など腫瘍浸潤ミエロイド細胞に働いて免疫抑制と腫瘍浸潤を促進するため、TLR3 リガンドがワクチンアジュバントには最善の候補となる。アジュバントなしにペプチドワクチンを投与してきたのが抗がん免疫療法の失敗の原因である。樹状細胞は成熟すること無しに抗原を取り込み、トランスになる。当時 TLR3 アジュバントとして polyI:C が世界的に流布しており、1960 年代よりがん患者に臨床治験も行われて来た。PolyI:C は腫瘍退縮に極めて有効であったが、その問題点はエンドトキシン様ショックであった。これがサイトカイン毒性と判明したのは 1990 年台で、ドーズを下げると腫瘍退縮効果は激減する一方、がんは治らない。原因をマウスで調べると樹状細胞の CTL 誘導因子は TLR3/TICAM-1-IRF3 に起因して cross-presentation を起動するが、この因子は IFNAR 経路では十分起動しないことが判明した。毒性問題をクリアして PolyI:C 投与が可能になれば、抗原ワクチンと RNA アジュバントの組み合わせでがん免疫が誘導できる。即ち、がんは QOL よく免疫で治る。そこで種々の 2 重鎖 RNA の誘導体を in vitro 合成で作製し、サイトカイン血症を起さず腫瘍を退縮させる in vitro 合成物を抽出した。この合成物は GpC で 5' をキャップした 140bp 程度の 2 重鎖 RNA である。GMP 標品と量産のために完全化学合成に着手し、漸く成功を取めた。RNA 配列は RNase 抵抗性、RNAi 非関連配列であり、他の細胞生理的 RNA 機能に影響しないものを選んである。当初、本企画で前臨床までを計画していたが長鎖 RNA の化学合成に難渋し、更に 2 年ほどを要することになった。しかし、世界初の抗がんワクチンアジュバントの開発はがん免疫のトピックであり、世界のアカデミア、企業の対応を考慮すると達成度は 80% と云える。

公募研究において、渋谷和子（筑波大学）は、免疫受容体 CD155 や MAIR-I による発がん促進性の炎症惹起機構を明らかにし、皮膚炎や敗血症モデルを用いてこれらの分子を標的とした治療の可能性を示した。また、免疫監視と免疫逃避における免疫受容体のパラドキシカルな役割について解析を進め、膜型 CD155 は免疫監視に関与して発がんを抑制する一方、可溶性 CD155 は免疫逃避に関与し発がんを促進することを明らかにした。生田統悟（埼玉県立がんセンター）は回盲部に管状腺がんを自然発生するマウスモデルとし、腫瘍形成の鍵となる分子を特定するとともに、その活性を抑制する化合物をマウスに投与することで、腫瘍形成が抑制されることを示した。今村龍（金沢大学）は、自らが発見した炎症応答制御分子 NLR タンパク質 PYNOD が大島が作成した胃がんマウスモデル（gan マウス）において高発現することを発見し、ヒトの胃がん患者サンプルにおいても PYNOD の発現が高いことを見出した。PYNOD 遺伝子の欠損により gan マウスにおける胃発がんが抑制されることを示した。金子新（京都大学）は抗原特異的 T 細胞の初期化技術と再分化誘導技術を活用して、腫瘍局所の免疫抑制環境を持続的に解除し、免疫学的な腫瘍排除を目指す新しい方法論を提示する試みを進め、腫瘍から分離した制御性 T 細胞から iPS 細胞が得られ、再分化誘導によってヘルパー CD4T 細胞へと分化させることに成功するとともに、T-bet を選択的に発現する遺伝子改変再分化ヘルパー CD4T 細胞が、抗原提示細胞上の腫瘍抗原を認識して腫瘍浸潤 M2 マクロファージを M1 マクロファージに分化転換させる可能性を示した。

3. 発がん制御に向けた DDS 等の技術応用

このテーマは秋吉 一成 (京都大学工学研究科) が計画研究の中心となり公募研究班とともに基礎研究を推進するとともに、計画研究ならびに公募研究との間で幅広く共同研究を展開した。

感染がんの発症メカニズムを理解しそれらを制御するには、その発がんスパイラル場 (がん微小環境) を自在に操作する技術が必要である。秋吉は、独自に展開しているナノゲル工学やシャペロン機能工学を駆使することにより種々の DDS を構築し、新規ワクチンの開発とサイトカイン等の時間的、空間的徐放制御を行い、がん微小環境の機能解明とそのがん微小環境を改変することによる発がんスパイラルの制御法を開発することを目的とした。種々のサイトカインや siRNA などの生理活性物質を目的の部位、かつ必要な時間に、送達、発現、あるいは徐放させることのできるドラッグデリバリーシステム (DDS) や DDS 機能を有する新規ワクチンを開発し、がん微小空間を制御する手法を開発することを目的とした。種々の多糖を基盤とする新規多糖ナノゲルキャリアを開発した。特にサイクロアミロースを基盤とする新規カチオン性 CA ナノゲルは、アジュバントとしての CpG 核酸や siRNA のキャリアとして優れていることを見出した。CA ナノゲル/siVEGF (siRNA) 複合体の腫瘍内投与が強力な腫瘍増殖抑制を誘導しえることを明らかにした。また、その腫瘍抑制作用機序を解析し、VEGF ノックダウンによる腫瘍増殖抑制は、血管新生の抑制のみならず、骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) や制御性 T 細胞 (Treg) の出現を抑制し、炎症性サイトカインである IL-17A の産生抑制を誘起していることが明らかになった。ナノゲル DDS を VEGF 分子標的療法に用いることで、腫瘍内血管新生抑制のみならず免疫抑制の解除を介して、腫瘍微小環境を改善できることが示された。また、RNA ヘリカーゼ特異的 siRNA のナノゲルデリバリーによるヘリカーゼの発現制御により、腫瘍を抑制できる可能が示され、慢性炎症からがん化における細胞質内核酸センサーの役割が明らかになりつつある。がん微小環境の制御として、ナノゲル siRNA キャリアの有用性が明らかになり、当初の目的を達成することが出来たと考える。

公募研究において、橋田 充 (京都大学) は、近年難治性疾患に対する新しい治療薬として期待されている一方、標的指向性ならびに細胞内送達性が機能発現のための障壁となっている核酸医薬に関し、がん進行・転移に重要な役割を果たす腫瘍関連マクロファージ (TAM) への核酸送達法開発を目的として研究をおこなった。超音波応答性マンノース修飾バブルリポソーム/オリゴ核酸複合体を開発し、TAM への高効率な siRNA や NF- κ B デコイオリゴヌクレオチドの送達に成功した。担癌・腹膜播種モデルマウスを用いた検討により、NF- κ B デコイオリゴヌクレオチドを TAM へ送達させることで、有意な抗腫瘍効果を発揮することを明らかにした。西川元也 (京都大学) は、自らが開発した「自己ゲル化核酸」技術を基盤に自然免疫を活性化する核酸ハイドロゲルの創出を試み、DNA ハイドロゲルを構成する多足型構造核酸の接着末端塩基数と pod (足) 数について最適化検討を行った結果、8 塩基の接着末端を有する hexapodna が優れたハイドロゲル特性を有することを見出した。また、免疫を活性化する CpG DNA を組み込んだ DNA ハイドロゲルを作成し、これにモデル癌抗原を内包してマウスに皮内投与することで、抗原特異的抗腫瘍免疫の増強に成功した。川上茂 (長崎大学) は、腫瘍組織に浸潤する腫瘍関連マクロファージを標的とする新たなドラッグデリバリーシステム (DDS) を構築するため、腫瘍関連マクロファージに高発現するマンノースレセプターに認識され、超音波造影ガスと薬物を封入したマンノース修飾バブルリポソーム製剤作製に成功した。また、封入可能なキャリア薬物としてヘマトポルフィリン、プロトポルフィリン IX、ドキシソルビシンを選択し、超音波応答型マンノース修飾リポソーム製剤として開発し、そのがん治療効果を明らかにした。

3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1ページ程度）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

計画研究-1 研究代表：畠山 昌則（東京大学大学院医学系研究科）

マウスモデルを用いてピロリ菌 CagA と炎症との機能的相互作用解析を進めるにあたり、当初、*cagA* 遺伝子を破壊したピロリ菌感染や他のヘリコバクター属（フェリス菌）の感染を試みたが、マウスにおける安定したヘリコバクター感染ならびに胃粘膜炎症の誘導ができない状況が続いた。このため、細菌感染の代わりにマウスにおける大腸炎モデルに汎用されるデキストラン硫酸塩（DSS）を用い、胃粘膜に類似の腸管粘膜を背景とした CagA の発がん活性と炎症との関連を安定して評価できる動物モデルの樹立に成功した。

計画研究-2 研究代表：松岡 雅雄（京都大学ウイルス研究所）

研究開始時には HBZ が免疫抑制作用を有する制御性 T リンパ球のマスター遺伝子である Foxp3 の発現を誘導することと炎症を起こすことの齟齬の原因が不明であったが、制御性 T リンパ球の研究者とのディスカッション等を通じて炎症を誘導する exFoxp3 細胞が増加している可能性がわかり研究の進展をもたらした。

サル T 細胞白血病ウイルス 1 型（STLV-1）の研究に関しては、それまでサルを使った実験の経験がなかったが、京都大学霊長類研究所、ウイルス研究所の研究者、技官のヘルプにより研究を順調に進めることが可能になった。またワクチニアウイルスの作製は経験がなかったが、公募班である小原先生からの支援により組み換えワクチニアウイルスを作製することが可能になり、実験を遂行することができた。

計画研究-3 研究代表：下遠野 邦忠（国立国際医療研究センター）

HCV 感染による炎症の惹起と持続性を制御する要因として、炎症性サイトカイン、ケモカインの産生異常に注目した。特に脂肪代謝異常との関連を明らかにすべくウイルス蛋白質の中で脂肪代謝に関連するコア蛋白質を発現するトランスジェニックマウスを構築してサイトカイン等の産生を解析する実験を試みた。コアを発現するトランスジェニックマウスは確立したが、そのマウスにおけるサイトカイン等の発現に変化は見られなかった。そこで誘導発現でコアを産生するトランスジェニックマウスの作成を行ったが、コア蛋白質を十分量産せざるマウスの作成が出来なかった。そのために、モデル動物を用いた解析を断念し、HCV 感染細胞を用いた解析に専念した。用いた解析系のデメリットは宿主免疫系を加味した解析が出来ない事であるが、メリットはウイルス感染細胞を対象としたために、ウイルスの生活環全てを含めた上での解析が可能であった。

計画研究-4 研究代表：大島 正伸（金沢大学がん進展制御研究所）

自然免疫反応におけるサイトカイン誘導に関わる IRF5 が、胃がんマウスモデルにおける炎症性微小環境形成に重要であると想定し、*Gan* マウスと *Irf5* 遺伝子欠損マウスとの交配実験を推進したが、予想に反して IRF5 遺伝子欠損状態でも腫瘍組織における炎症反応が誘導されることが判明した。そこで、領域内の自然免疫研究グループとの研究打ち合わせにより、TLR 下流でエフェクターとして機能する MyD88 に着目して、Myd88 遺伝子欠損マウスとの交配実験を推進した結果、MyD88 を介した自然免疫が炎症誘導に重要であることが明らかとなり、IRF5 と MyD88 のそれぞれの腫瘍形成への関与を示すことに成功した。

計画研究-5 研究代表：東 健（神戸大学大学院医学研究科）

スイス菌感染によるマルトリン腫作製モデルにおいて、当初、スイス菌を単離培養して実施する予定であったが、スイス菌が難培養の菌で、現時点で、純粋な単離菌は存在していない状況であった。そこで、感染マウス胃のホモジェネイトを経口的に投与して、感染を継代することで対応することが出来た。

計画研究-6 研究代表：谷口 維紹（東京大学生産技術研究所）

研究推進にあたり、特に大きな問題が生じたことは無く、解析は概ね順調に行われた。がんを認識し、IRF5 の活性化を促す自然免疫受容体として Dectin-1 の関与の着想に至り、実際に Dectin-1 遺伝子欠損マウスを解析することなどにより Dectin-1-IRF5 経路の重要性を実証できた。その後さらに、他の Dectin ファミリー遺伝子欠損マウスも入手し、発がんの制御における役割について検討を進めている。HMGB1 欠損マウスについても、コンディショナルノックアウトマウスの作製が無事完了し、検討を行うことができた。コンベンショナルな全身性 HMGB1 遺伝子欠損マウスは致死性を示し、個体が得られないことが知られていたが、タモキシフェン投与誘導性に遺伝子を欠損させる系を用いることで、マウス個体生育後に HMGB1 を全身性に欠損出来ることも判明し、本研究の検討に用いることが出来た。このように、マウスの作出、入手等に工夫をしながら、研究の推進を行った。IMF-001 の作用機序については、既知の下流分子の解析では解明できないことが判明したことから、網羅的解析法を用いることによって数個の標的分子の同定に成功した。

計画研究-7 研究代表：瀬谷 司（北海道大学医学研究科）

基礎研究は概ね順調に進行した。これは審良研など日本の自然免疫研究が高水準であったこと、TLR3 がマウス、ヒトの抗原提示樹状細胞で共通の分布と機能を有していたこと、RNA の化学合成の水準が北大（旧大塚研）周囲にあったこと、イノシトールリン脂質代謝の研究が conditional KO マウスにより大きく進展したこと、などが大きい。

計画研究-8 研究代表：秋吉 一成（京都大学工学研究科）

研究開始時は、タンパク質のデリバリーに適したナノゲルキャリアは確立していたが、核酸を効率用デリバリーして機能を発揮しえるナノゲルの開発が十分でなかった。多糖の種類やその誘導体の探索により、siRNA やアジュパント核酸の機能を増強しえる多糖ナノゲルキャリアを開発することができた。

4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況（2ページ程度）

審査結果の所見及び中間評価において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

< 審査結果で指摘を受けた事項への対応状況 >

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）

「発がんスパイラル」を先導する分子基盤は「がん微小環境」を作りだす生体環境と重複する部分が多いと考えられ、この認識を十分に持った上でピロリ菌による胃発がん機構解析を進めた。また将来的な DDS 技術との融合を考えた上で、組換え型 CagA がタンパク質の発現・精製系樹立を進めた。

計画研究-2 研究代表者：松岡 雅雄（京都大学ウイルス研究所）

がん微小環境に重点をおくべきという指摘があったが、HBZ が微小環境に与える影響の解析を行った。HBZ が炎症を誘導し発がんの発生母地形成にも作用することを明らかにした。HBZ は T リンパ球を刺激した際に樹状細胞が増幅する増殖反応を増加させた。また HBZ が不安定な Foxp3 発現を誘導することにより IFN- γ の産生亢進を引き起こし、この IFN- γ が炎症・発がんに重要であることを明らかにした。

計画研究-3 研究代表者：下遠野 邦忠（国立国際医療研究センター）

HCV 感染肝組織におけるがん微小環境に関しては構築した動物モデル系が解析に適しない事が分かったので、培養細胞を用いた解析に集中した。肝組織における発がん過程の微小環境を模擬するものとして、肝実質細胞と星細胞の共存下での培養系を用いて、各種サイトカイン産生が見られる事を見いだした。HCV 排除に向けたウイルスゲノム配列を標的にした DDS について、ゲノム配列の検討を行った。

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）

「炎症反応が築き上げる発がん促進の場としてのがん微小環境の本態を分子レベルで解明すること」を目指すとの指摘に対して、ヒトの胃がんと同じ分子機構で炎症をともなう胃がんを自然発生するマウスモデルを用いた研究を推進し、自然免疫、細胞生物学、臨床研究を専門とする領域内の研究グループと、当該モデルを用いた共同研究を展開することで、炎症によるがん微小環境の本態解明を目指した。

研究計画-5 研究代表者：東 健（神戸大学大学院医学研究科）

DDS システムの導入はがん治療に向けた重要な視点であり、十分な連携体制が必要であるという指摘に対して、我々は、計画班員の京都大学秋吉との共同研究を進め、DDS システムの直接的な導入とは異なるが、生体機能高分子工学の手法によるエクソソーム解析を行い、ピロリ菌感染による発がんタンパク質 CagA がエクソソームを介して、胃粘膜外の組織に影響を及ぼしていることを発見した。

計画研究-6 研究代表者：谷口 維紹（東京大学生産技術研究所）

審査結果の所見では、免疫学を軸の一つとして、発がんを様々な研究分野から統合的に捉えた非常に意欲的な研究として評価頂いた。一方で、がん微小環境に関する研究に重点をおくべき、また、DDS システムを導入したがん治療という観点からの検討が重要であるとの指摘も頂いた。がん微小環境に関する研究について、がん認識に関わる自然免疫受容体 Dectin-1 の同定、及び炎症促進分子 HMGB1 のがんにおける役割について、精力的に研究を推進した。また DDS システムの導入を目指し、HMGB1 阻害剤の開発を進め、実際にそのような阻害剤が得られ特許の取得までにこぎ着けることが出来た。

計画研究-7 研究代表者：瀬谷 司（北海道大学医学研究科）

「免疫の人為的制御」の観点から免疫アジュバントの開発を進め、アジュバント投与による「発がんスパイラルの遮断」を腫瘍浸潤マクロファージと微小環境の解析から推進した。炎症と発がん、炎症によるがん免疫の起動がアジュバントの性質に依存し、発がんを誘起せず免疫を起動しうる感触を得た。

計画研究-8 研究代表者：秋吉 一成（京都大学工学研究科）

我々の有するナノゲル DDS 技術を活用するために、領域内グループの研究者と積極的な討論を行い、CagA タンパクを用いたワクチン（畠山班）、HBZ および Tax ウイルスタンパク質を用いたワクチン（松岡班）、新規核酸アジュバントのナノゲルデリバリー（瀬谷班）に関する共同研究を遂行した。また、畠山班と東班と共同で、生体内における CagA タンパク質のナノキャリアとして、細胞外ベシクル、エクソソームの重要性に関する研究を行った。

< 中間評価で指摘を受けた事項への対応状況 >

研究計画-1 研究代表者：畠山 昌則（東京大学大学院医学系研究科）

1) 領域内のグループにおいて、挑戦出来る課題、解決すべき問題点について共有を行い、提案、議論を行うことで効果的と考えられる共同研究を進め、必要に応じて共同研究相手先の研究室での実験の実施など、人的な交流を測った。また、総括班では、共同研究を加速するための研究体制支援活動を定期的に行った。その結果、計画班、公募班を問わず、領域内で様々な共同研究が展開され、論文（投稿中、準備中を含め）としてのまとめの作業が進められている。代表的な共同研究として、以下のようなものが挙げられる。

- *cagA*陽性ピロリ菌感染者血流中でのCagA含有exosomeの発見(論文投稿中:畠山班-秋吉班-東班)

- *cagA*陽性ピロリ菌とEBウイルス間の胃がん発症協調機構(論文投稿中:畠山班-深山班)

- ピロリ菌CagA含有ナノゲルの開発とピロリ菌ワクチンへの応用(畠山班-秋吉班)

2) 感染がんの本態解明研究を通して、これまで基本的に独立した学問大系として研究が進められてきた炎症とがんが、実際にはお互いに複雑に絡まり合った病態生理学的な事象であり、両者な負の連鎖を引き起こして個体発がんを進めていくという姿が浮かび上がった。これはまさに「発がんスパイラル」という本領域が予見したがんの発症/進展の複雑さを実証したものであり、「がん微小環境」の分子基盤を理解する上で大きな波及効果を有するものと考えられる。また、感染細胞から産生・分泌される微生物産物含有 exosome の発見は、細菌学、ウイルス学に新たな研究領域を与えるだけのインパクトをもつ発見と考える。本領域研究で開発された新たな DDS 技術は、がんや感染症の分野に限らず様々な医学・医療分野への応用が期待される。本領域ではがん研究を基盤としながら、免疫学的な側面に切り込んで発がんに関わる研究を展開した。その結果、発がんにおける自然免疫の役割において新規の重要な概念が明らかにされた。さらに、抗腫瘍免疫の作動を強力にサポートする全く新たなペプチドワクチンが開発され、DDS との併用を含み、臨床応用に向かう段階まで研究が進んだ点は高く評価できると考える。

計画研究-2 研究代表者：松岡 雅雄（京都大学ウイルス研究所）
HTLV-1 がコードする HBZ、Tax に対する免疫誘導の実験を行うため、秋吉グループとの共同研究として、HBZ、Tax ナノゲルの作製、免疫実験を行った。Tax ペプチドをナノゲルに包含して免疫したところ、アジュバントと比較して高い IFN-g 産生細胞が観察された。ナノゲルを使って、効率的な免疫誘導が可能になった。

公募研究班・小原先生グループとの共同研究で HBZ、Tax を発現する組み換えワクチニアウイルスを作製し、マウス、サルでの免疫誘導、主要エピトープの決定を行った。HBZ による免疫は HBZ 発現 T リンパ腫株接種マウスの生存期間を延長させた。

他の研究領域への波及効果という点に関しては、HBZ mRNA がタンパク質をコードするだけでなく mRNA 自体も機能を有することを見出した(投稿中)。その後、細胞がコードする mRNA でも同様の報告があり mRNA がタンパク質をコードするという役割以外に RNA 自体が機能を有するという新たな概念を提示できたものと考えている。

計画研究-3 研究代表者：下遠野 邦忠（国立国際医療研究センター）
計画研究代表者の瀬谷司教授と共同研究を行った。HCV 感染細胞が肝星細胞とのクロストークにより、炎症サイトカインを産生することを見いだした。また、マウスモデルを用いた HCV の感染複製系を実現させるためにウイルス受容体を導入したマウス細胞の構築、さらに自然免疫機構を欠失させたマウス細胞を用いて、それらの細胞における HCV 複製を明らかにした。これらの研究のために、両研究室間で若手研究者を交えた交流を行った。また、混合培養によるサイトカイン産生に関する研究は、当該研究室の博士研究員を指導して行った。その他、本研究の推進に他の博士研究員 3 名が参加した。

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）
「工学系実験成果を実際の DDS として治療に結びつけるという目標達成には時間を要するようであり、専門学者とのさらなる連携の深化を望みたい」との指摘に対して、秋吉(京都大)との共同研究による TNF- α 中和抗体のナノゲルによる DDS を用いた治療実験を実施した。その結果、ナノゲルにより局所に炎症反応が誘導されてしまうことが明らかとなり、さらなる連携により投与方法の検討を行っている。研究成果の公表・普及については、市民公開講座を毎年開催しているほか、平成 26 年度には日本癌学会市民公開講座を開催し、一般市民への研究成果発信を実施した。さらに、発がんスパイラル国際シンポジウムを金沢大学がん進展制御研究所シンポジウムとして医学系大学院の授業を兼ねて開催し、若手研究者を含む 421 名のがん研究者が参加した。

計画研究-5 研究代表者：東 健（神戸大学大学院医学研究科）
異なる学問分野の研究者の連携による全く新しい発見や技術開発に期待したいという中間評価の指摘を受け、本研究領域において開催された国際シンポジウムにおいて、異なる学問分野の研究者との連携を持つことが出来た。すなわち、国際シンポジウムにおける、東大の植田准教授の講演で、ヒトの腸内細菌感染において、ヒト血清中のエクソソームに、細菌蛋白を同定したという解析結果の発表があり、これを受けて、前述の計画班員の京都大学秋吉との共同研究が推進され、ピロリ菌感染におけるヒト血清中のエクソソーム解析を行うことになり、エクソソーム内にピロリ菌の発がん蛋白 CagA の存在を発見するに至った。

計画研究-6 研究代表者：谷口 維紹（東京大学生産技術研究所）
中間評価において、領域全体への評価として A：研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められるとの評価を頂いた。一方で、共同研究のより積極的な推進、DDS の導入などが全体への課題として挙げられた。他のグループで用いられているマウス発がんモデルの導入、遺伝子欠損マウスや実験材料の供与等を通じ、より活発に共同研究の推進を行った。また HMGB1 阻害剤など DDS の導入に資するべくシーズの開発を行った。研究の推進方策として、対応方針に研究のロードマップの提示を行った。ロードマップに提示を行った「発がんスパイラル」の制御における免疫応答機構について、①がんの増殖・転移スパイラルの

二重抑制機構の解析については、マクロファージ、樹状細胞における Dectin-1 ががんの監視を担い、IRF5 の活性化を介して NK 細胞によるがん細胞の傷害を亢進させる、という「監視」と「傷害」による二重抑制機構となっていることを示した。②がん化のプロセスと細胞の免疫原性の関係について、細胞死に伴って放出される炎症抑制分子の本体が特定の脂質分子であることを同定した。これが実際に TLR など自然免疫受容体の活性化による炎症を抑制することを明らかにした。③IMF-001 の作用機序について、IMF-001 によって誘導される遺伝子の網羅的解析を行ったところ細胞死に関連するシグナルが活性化されていることが分かった。特に DNA ダメージによって誘導される遺伝子が多く誘導されるという解析結果から、網羅的解析による IMF-001 の作用分子の絞り込みを行った。④核酸認識に関与し、炎症を促進させる分子である HMGB1 を、全身性、または臓器特異的に欠損させたマウスを作製し、造腫瘍における役割について解析を進め、HMGB1 ががんの増悪に寄与していることを明らかにした。恐らく炎症の促進が寄与しているものと考えられる。また、“制がんベクトル変換”を実現すべく、HMGB1 阻害剤の開発を行った。このように、提示したロードマップに従って研究を推進し、その多くを結実させた。またさらに、基礎研究だけでなくがんの予防・治療に有効と考えられるシーズの開発をも行った。

計画研究-7 研究代表者：瀬谷 司（北海道大学医学研究科）

(a) 研究の進展状況-HCV と発がん、免疫の関係について下遠野研との共同研究が 3 報、自然免疫の領域で谷口研と 1 報の成果をまとめた。(b) 研究成果-核酸創薬に RNA ジュバントを位置づけたが、長鎖の化学合成はまだ成功しておらず苦難を伴ったため公表が遅れた。デリバリーは工学系の知識交流を交えて今後の問題として取り組みたい。(c) 研究組織-連携研究者を減らして分担研究者を 3 名とした。専門性が高い領域のため若手の起用が難しく、学振などの採択で振り替えた。

計画研究-8 研究代表者：秋吉 一成（京都大学工学研究科）

グループ間での共同研究の推進について

以下に述べるように、計画班のグループ間でナノゲルを用いた DDS によるワクチン治療の基礎となる結果が得られた(京大松岡との共同研究)。また、ピロリ菌病原因子 CagA タンパク質が、胃がん以外の組織で種々の疾患に影響を与えることが知られていたが、その機構は明らかになっていなかった。我々は、最近注目されている細胞外ベシクルであるエクソソームが CagA タンパク質のナノキャリアとして機能するという可能性を初めて明らかにした(東大畠山、神戸大東との共同研究)。

1) 多糖ナノゲルによる感染がんタンパク質免疫療法

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) では、HBZ 遺伝子が全ての ATL 症例で発現し、ATL 細胞の増殖に関与している。HBZ および Tax ウイルスタンパク質を多糖ナノゲルに封入したナノゲルワクチンを調製し、マウス皮下投与による免疫誘導実験を行った。Tax タンパク質ナノゲル系で高いキラー T 細胞の誘導が得られることが明らかになった。(京大松岡との共同研究)。

2) ピロリ菌病原因子 CagA タンパク質のエクソソームによる細胞間デリバリー

細胞から分泌されるナノベシクルであるエクソソームは新規な細胞間情報伝達因子として注目されている。我々は、ピロリ菌感染ヒト血清中のエクソソームに CagA タンパク質が存在することを世界に先駆けて明らかにした。さらに、CagA 発現胃上皮細胞から CagA 含有エクソソームを単離し、胃上皮細胞と相互作用させたところ、hummingbird 表現型と呼ばれる細胞の伸長が誘導され、エクソソームがキャリアとして CagA を他の細胞に輸送し、その細胞機能を改変しえることを初めて見出した。*H. pylori* 感染により胃上皮細胞内に注入された CagA が、エクソソームにより分泌され様々な疾患を引き起こす要因となる可能性が示唆された。

(東大畠山、神戸大東との共同研究)

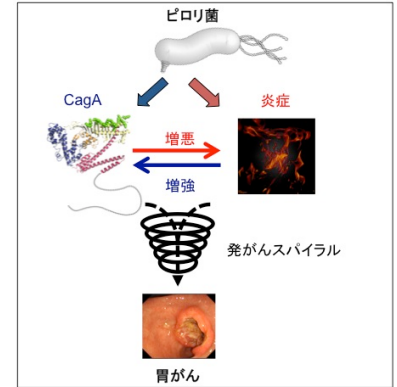
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する]

（3 ページ程度）

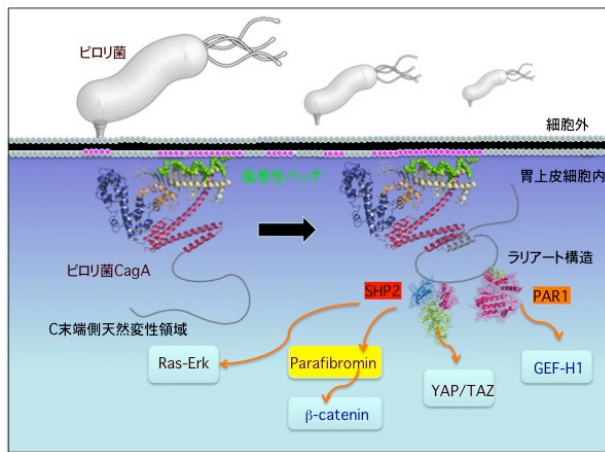
本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。

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）

1) ピロリ菌 CagA がタンパク質が、炎症を直接惹起するのではなく、他の催炎症因子によって引き起こされる炎症反応を強く増強することを明らかにした。CagA は標的細胞内の I κ B プールを減少させることにより NF- κ B シグナル経路をプライミングし、炎症惹起物質に対する細胞の感受性を高める。一方、CagA により増強された炎症は、CagA の発がん活性、とりわけ Wnt 経路脱制御の亢進及び p53 の機能不活化を増強した。発がん因子が炎症を増悪し、増悪した炎症が発がん因子の発がん活性を増大させる feedforward 経路が形成され、がん化に向うプロセスが負のスパイラル状に進んでいく姿を示すことに成功した(右図)。



2) ピロリ菌 CagA の胃上皮細胞内侵入機構、細胞内局在機構を明らかにするとともに、侵入した細胞内で CagA が異常な足場タンパク質として機能し、Ras-Erk 経路の異常活性化に加え、新規に同



定した CagA-SHP2 複合体の脱リン酸化基質 Parafibromin を介して Wnt シグナルも脱制御することを明らかにした。さらに、SHP2 が重要ながん抑制シグナル経路と考えられている Hippo 経路とクロストークすることを見出し、CagA が Hippo シグナルに介入する可能性を見出した。さらに、X 線結晶構造解析を通して、多機能生物活性を可能にする CagA 分子の三次元立体構造を解明するとともに、CagA を標的とする薬剤開発への構造生物学的基盤を明らかにした(左図)。

3) ピロリ菌の持続感染が、CagA を介して腸上皮化生と呼ばれる胃上皮細胞の病的な分化プログラムを誘導する機構を解明した。この機構には幹細胞性の維持に必要な転写因子群の異常発現が関与しており、病的異常分化と発がんとの関連に新

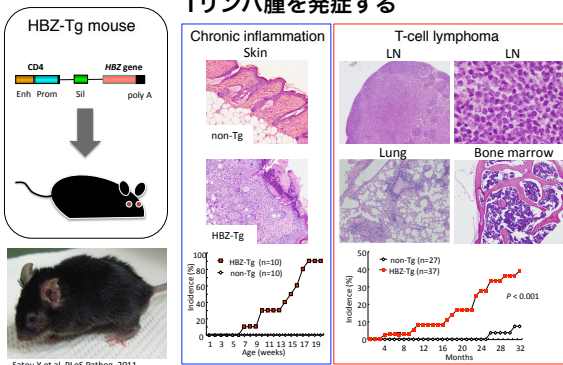
たな知見をもたらした。

計画研究-2 研究代表者：松岡 雅雄（京都大学ウイルス研究所）

1) 古典的 Wnt 経路の転写因子である TCF1、LEF1 は胸腺で発現が高く、ナイーブ T リンパ球、エフェクター・メモリー T リンパ球になると発現量が減少することが報告されていた。我々は HTLV-1 感染細胞、ATL 細胞株で TCF1、LEF1 発現が抑制されていることを見出した。この機構は HTLV-1 が末梢 T リンパ球に指向性を有する分子基盤の一つであると考えられた。

HBZトランスジェニックマウスは炎症性疾患および

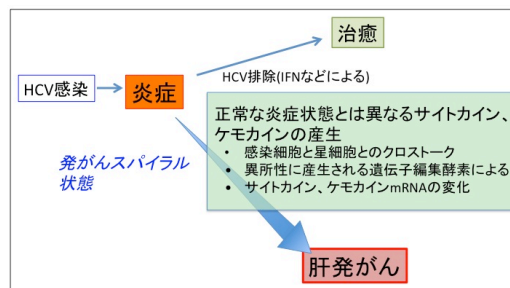
Tリンパ腫を発症する



1) 異所性に発現誘導される遺伝子編集酵素によるサイトカイン mRNA の安定化および機能変化。HCV 感染等による炎症反応等で異所性に発現する遺伝子編集酵素の中に APOBEC1 (AP1) が存在する。本酵素の働きを解析し、AP1 が各種サイトカイン、ケモカイン mRNA (IL-8, CXCL1, CXCL2, CXCL5, CXCL6 など) と会合する事を見いだした。ヒト肝細胞 HuH7 においては IL8 mRNA との会合が他のサイトカイン、ケモカイン mRNA よりも高かった。AP1 と会合する事により IL8 mRNA は安定化され、IL8 の産生を上げた。また、IL8mRNA の 3' UTR に有意に変異が観察され、AP1 結合により mRNA の機能が変化している可能性が示唆され、異所性に発現する AP1 は炎症時にサイトカイン類の発現の制御因子として働く可能性が考えられた。

2) HCV 感染肝細胞と肝星細胞のクロストークによるサイトカイン産生制御。

C 型慢性肝炎環境における微小環境でのサイトカイン産生制御を調べる目的で、肝実質細胞と隣接して存在する星細胞の機能を調べた。HCV 感染細胞あるいは非感染細胞を星細胞と混合培養し、培養上清に産生されるサイトカインを調べると、ある種の炎症性サイトカイン、ケモカイン (MIP1b, IL-8, IL-6, CXCL1, CXCL2 など) が感染細胞と混合培養したときのみ多く産生され、非感染実質肝細胞との混合培養では観察されなかった。これらサイトカイン類の産生には、星細胞が産生する IL1a を感染細胞が受容する事がシグナルになる事を明らかにした。



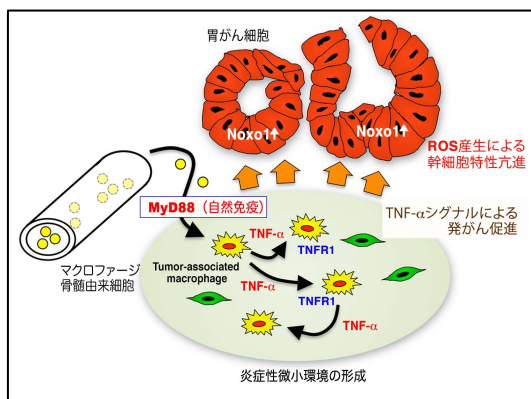
3) IFN 下流シグナルを制御する新規 long non-coding RNA (lncRNA) とその作用。

強い抗 HCV 作用を示す IFN 下流シグナルのひとつとして、新規 lncRNA の存在を見いだした。本 lncRNA は ATF2 と結合して ISG 遺伝子の発現を制御した。lncRNA は肝臓細胞で恒常的に発現しており、生理的な条件下で ISG レベルを維持する働きを持つと考えられる。本 lncRNA を強制発現させると HCV 複製が抑制されたので、DDS 候補因子になり得ると考えられた。

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)

1) 自然免疫による炎症性微小環境形成機構

胃癌発生モデルである Gan マウスを無菌化飼育すると炎症性微小環境形成および腫瘍形成が抑制されることから、自然免疫反応による微小環境形成を介した発がん促進機構が考えられた (Oshima et al, *gastroenterology*, 2011)。自然免疫反応によるサイトカイン発現誘導に重要な役割を果たす IRF5 の遺伝子欠損マウスと Gan マウスの交配実験を谷口 (東大) との共同研究で行った結果、炎症性微小環境は形成され、IRF5 は胃腫瘍発生の促進作用には関与していない可能性が考えられた。一方で、TLR シグナルのエフェクター分子である MyD88 遺伝子を Gan マウスで欠損させると、腫瘍組織での炎症反応が抑制されて腫瘍形成も顕著に抑制された。さらに、骨髄移植実験により骨髄由来細胞における MyD88 シグナルが炎症性微小環境形成に重要であることが明らかとなった。



2) マクロファージ由来 TNF-α による発がん促進機構

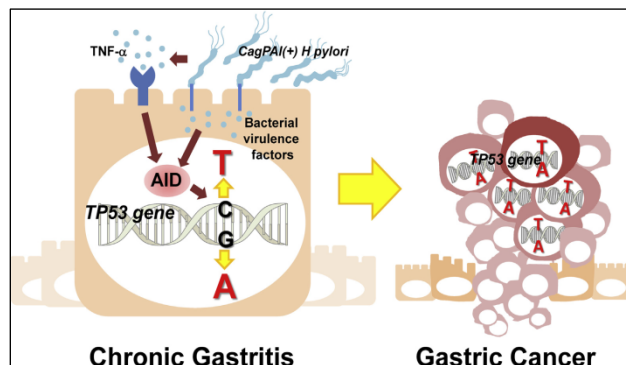
腫瘍間質に浸潤するマクロファージは活性化しており、炎症性サイトカイン発現が誘導されている。そこで、マクロファージ由来 TNF-α による発がん促進機構を解明するため、Gan マウスと TNF-α 遺伝子欠損マウスとの交配実験を行った結果、腫瘍形成は顕著に抑制された。また、骨髄移植実験の実施により、マクロファージを主とする骨髄由来細胞が産生する TNF-α が胃癌発生を促進することが明らかとなった (Oshima et al, *Oncogene*, 2014)。さらに発現解析により、TNF-α シグナルによる NF-κB 活性化に依存して、腫瘍上皮細胞では活性酸素 (ROS) の産生に関わる Nox1 遺伝子発現が誘導していることが明らかとなった。Nox1 依存的に産生される ROS が、胃癌細胞の腫瘍原性と幹細胞特性の維持に重要であることも明らかとなった。以上の結果は、炎症反応によるがん細胞の幹細胞性維持作用をはじめて明らかとするものであり、Nox1 を標的としたがんの予防・治療戦略の可能性を示すものとなり、以下の特許申請を行った。

「がんの予防ようまたは治療よう物質のスクリーニング方法」(特願 2013-030503/平成 25 年 2 月 20 日)

計画研究-5 研究代表者：東 健 (神戸大学大学院医学研究科)

ヒトの DNA 配列に変異を導入する活性を持つ遺伝子編集酵素 activation induced cytidine deaminase (AID) が、炎症を伴った上皮組織における遺伝子変異の生成に深く関与していることが認められた。ピロリ菌感染陽性の胃癌症例のがん部ならびに非がん部胃炎粘膜について、全エクソン解析を行ったところ、がん部だけでなく、胃炎粘膜に TP53 遺伝子変異や ARID1A 遺伝子変異が潜在した。塩基変化パターンを解析すると、GpCpX 配列における C:G>T:A 変異が有意に多いことが明らかとなり、胃癌部だけでなく非がん部胃炎粘膜における遺伝子変異も AID に特徴的なパターンであることが明らかとなった。そこで、ヒト TP53 配列とマウス Trp53

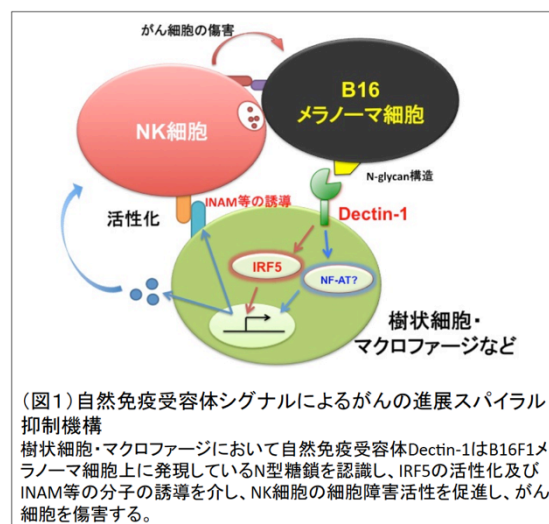
配列を置換したヒト TP53 ノックインマウスと、AID を恒常的に発現する AID Tg マウスを交配させ、胃粘膜に存在するヒト TP53 遺伝子変異について解析を行ったところ、AID トランスジェニックマウスの胃粘膜にヒト TP53 遺伝子変異が存在することが明らかとなった。さらに、それらの変異部位のほとんどはヒト胃がんでよく見られる部位と一致するものであることも確認された。以上より、ピロリ感染による慢性胃炎粘膜においては、発がん前からがん抑制遺伝子 TP53 を含む様々な遺伝子に変異が蓄積していること、ピロリ感染による胃発がん過程においては、遺伝子編集酵素 AID が遺伝子変異の生成に深く関与することが示唆された。



一方、スイス菌は、多くの動物種の胃に感染し、胃 MALT リンパ腫発生に関与する。スイス菌感染後の胃粘膜では、CXCL13 や IFN- γ の発現が亢進していることが認められた。我々は、抗 CXCL13 抗体をスイス菌感染マウスに腹腔内投与することで、胃リンパ濾胞形成が抑制されることより、CXCL13 と胃リンパ濾胞形成との因果関係を明らかにした。次に、IFN- γ 欠損マウスにスイス菌を感染させたところ、胃リンパ濾胞形成は認められなかった。また、T 細胞受容体欠損マウスにスイス菌を感染させたところ、野生型マウスと同様に、胃リンパ濾胞形成が認められた。さらに FACS で精製した野生型マウス由来の B 細胞、DC、ならびに、FDC をスイス菌感染 IFN- γ 欠損マウスに移入すると、B 細胞を移入したマウス胃粘膜において、IFN- γ の産生が回復するとともに、胃粘膜において、多数のリンパ濾胞形成が認められた。以上より、スイス菌感染後の胃リンパ濾胞形成は、胃粘膜 B 細胞から産生される IFN- γ によって誘導され、さらに、胃粘膜に産生された CXCL13 が基点となって胃 MALT リンパ腫発症をより高度に促進していると考えられた。

計画研究-6 研究代表者：谷口 維紹（東京大学生産技術研究所）

1) 炎症・免疫応答が関与する発がんスパイラル機構の解明を目的とした結果、自然免疫受容体 Dectin-1 ががん細胞上に発現している N 型糖鎖を認識し、IRF5 の活性化を介して NK 細胞の抗腫瘍活性を亢進させることを明らかにした。実際、Dectin-1 遺伝子欠損マウス、及び IRF5 遺伝子欠損マウス肺において、B16F1 メラノーマ細胞などの Dectin-1 に結合性を示すがん細胞の顕著な増殖が認められた。免疫応答シグナルを活性化する自然免疫受容体が、がん細胞の排除に寄与するという報告はなく、今回の発見は自然免疫応答によるがんの排除機構に新しい視点を与えるものと考えられる（次ページ図）。



2) 発がんスパイラルの進展に伴い、細胞が持つ免疫性の変換について解析を行い、さらにそれらを還元させることによるがん免疫活性化（がん免疫のベクトル変換）を試みた。特に、HMGB1 は核内に主に局在する核酸結合性タンパク質であるが、炎症やがんにおいて細胞外に放出されること、放出された HMGB1 が炎症の促進を介してがん微小環境を形成し、がんの増悪に寄与することが示唆されていたことから、HMGB1 コンディショナルノックアウトマウスを樹立し、HMGB1 ががんの増悪に関与している証拠が得た。また、HMGB1 の機能を抑制する阻害剤の開発に成功し、これが炎症を抑制することを見出したことから、HMGB1 阻害剤や改変体は DDS を活用した投与により抗がん剤として利用できる可能性が考えられる。本件については特許を取得した（国内出願番号 特願 2012-534041）。本研究の成果により、「発がんスパイラル」の制御における免疫応答機構について、これまで知られていなかった自然免疫受容体による監視や排除など、新規機構を見出し、一端を明らかにした。また、発がんスパイラルの遮断に向けたシーズの開発を行った。これらの成果は、がんの進展・増大を抑制する新規薬剤の開発に繋がっていくことが期待される。

計画研究-7 研究代表者：瀬谷 司（北海道大学医学研究科）

炎症性サイトカインを有為に誘導せずに免疫を活性化させるアジュバントの開発に成功した。これ（ARNAX）を抗原蛋白とともに用いて抗がん免疫療法を施行し、マウスで腫瘍を寛解させた。ARNAX を抗がんペプチド（WT1 など）と併用して CTL 誘導を確認し、がん退縮が CTL によって起きることを証明した。CTL 誘導には BATF3 転写因子と TLR3/TICAM-1 経路活性化による IL-12 産生が樹状細胞で起きることが必須であり、後者の過程に ARNAX が関与することを証明した。本研究課題により得られた研究成果は 2 件の特許にまとめられた（PCT/JP2011/067143、WO2012014945 A1（申請中））。腫瘍微小環境に於ける ARNAX の機能を図にまとめた。イノシトールリン脂質代謝の研究は今後の KO マウス由来マクロファージの解析から収穫の時期に入る。現在 2 件の特許（EP1997902、US8329420）と細胞バンク計画、阻害剤スクリーニングなどの企画

を進めている。

計画研究-8 研究代表者：秋吉 一成（京都大学工学研究科）

種々の多糖を基盤とする新規多糖ナノゲルキャリアを開発した。特にサイクロアミロースを基盤とする新規カチオン性 CA ナノゲルは、アジュバントとしての CpG 核酸や siRNA のキャリアとして優れていることを見出した。

1) siRNA の DDS による腫瘍微小環境の制御

転移性腎細胞癌に対して、VEGF シグナルを抑制する分子標的治療が行われているが、高血圧等の有害事象が高頻度に見られる。分子標的薬を、生体内で任意の空間的、時間的分布をとらせることができれば、有害事象を起こさずに腫瘍微小環境を制御できる可能性がある。そこで、ナノゲルを用いて、VEGF-A 特異的な siRNA (siVEGF) を腎癌細胞に導入し、腫瘍細胞からの VEGF-A 産生の抑制が腫瘍微小環境の改変に結びつくかについて検討した。ナノゲル DDS を用いて siVEGF をマウスおよびヒトの細胞株に導入すると、VEGF ノックダウンを遺伝子およびタンパクレベルで認められた。次に、ナノゲル/siVEGF 複合体をマウス腎癌皮下移植モデルの腫瘍組織内に投与すると、皮下腫瘍の増殖を有意に抑制した。このとき血管新生の抑制が認められた。ナノゲル/siVEGF 複合体を腫瘍内に投与することにより、腫瘍が誘導する免疫抑制性細胞、Myeloid-derived suppressor cells (MDSC) を、腫瘍組織内のみならず全身で、抑制できた。これらの結果から、ナノゲル DDS を VEGF 分子標的療法に用いることで、腫瘍内血管新生抑制のみならず免疫抑制の解除を介して、腫瘍微小環境を改善できることが示された。

2) RNA ヘリカーゼに対する siRNA の DDS による腫瘍微小環境の制御

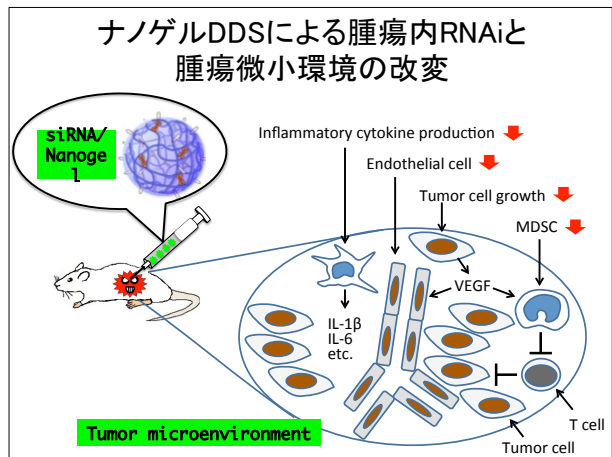
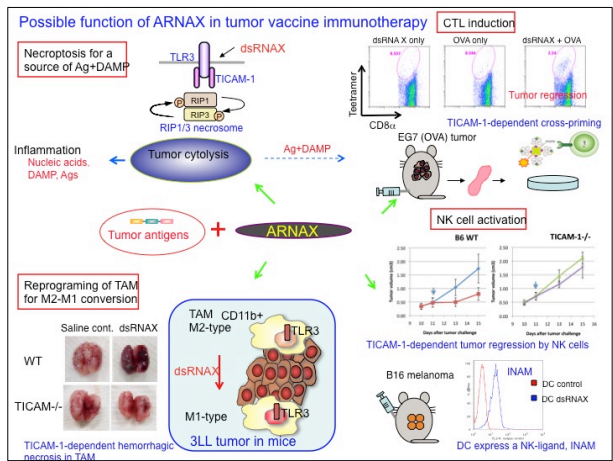
慢性炎症を惹起する主要な要因の 1 つに、細胞質内に存在する核酸センサー分子の活性化が示唆されているが、慢性炎症からがん化における細胞質内核酸センサーの役割については十分に理解されていない。そこで、核酸センサーである RNA ヘリカーゼが炎症の惹起と癌の増殖に寄与するか否かを評価し、RNA ヘリカーゼの発現制御による炎症と癌増殖の抑制の可能性について検討した。RNA ヘリカーゼ特異的な siRNA を THP-1 細胞株に導入した。細胞内には polyIC または CpGDNA を導入し、あるいは培養中に Nigericin を添加すると、RNA ヘリカーゼをノックダウンした細胞では、IL-1 β 、IL-6 などの炎症性サイトカインの遺伝子発現が有意に抑制された。RNA ヘリカーゼ特異的な siRNA を種々のヒト腫瘍細胞株（大腸がん、腎がん、前立腺がん、子宮頸がん、骨肉腫）に導入したところ、有意な細胞増殖の低下が認められた。マウス皮下に移植したヒト大腸がん、RNA ヘリカーゼ特異的な siRNA をナノゲル DDS にて導入したところ、有意な腫瘍増殖の抑制が認められた。これらの結果から、RNA ヘリカーゼが炎症の惹起と腫瘍増殖に関与すること、ナノゲルを用いた RNA ヘリカーゼの発現制御により、腫瘍を抑制できる可能性が示された。

3) ピロリ菌病原因子 CagA タンパク質のエクソソームによる細胞間デリバリー

細胞から分泌されるナノベシクルであるエクソソームは新規な細胞間情報伝達因子として注目されている。我々は、ピロリ菌感染ヒト血清中のエクソソームに CagA タンパク質が存在することを明らかにした。さらに、CagA 発現胃上皮細胞から CagA 含有エクソソームを単離し、胃上皮細胞と相互作用させたところ、hummingbird 表現型と呼ばれる細胞の伸長が誘導され、エクソソームがキャリアとして CagA を他の細胞に輸送し、その細胞機能を改変しえることを初めて見出した。*H. pylori* 感染により胃上皮細胞内に注入された CagA が、エクソソームにより分泌され様々な疾患を引き起こす要因となる可能性が示唆された。（東大・畠山、神戸大・東との共同研究）

公募研究 平成 23・24 年度 渋谷 和子（筑波大学）

1) 免疫細胞上の DNAM-1 とがん細胞上の膜型 CD155 (mCD155) の結合は、がん免疫監視に重要な役割を担っている。本研究でヒトのがん細胞が可溶性 CD155 (sCD155) を産生することを見出した。さらに、sCD155 産生腫瘍株を樹立して腫瘍移入実験を行った結果、sCD155 が DNAM-1 によるがん免疫監視からの逃避に関与していることが明らかになった。すなわち、同じ遺伝子のスプリングバリエーションである mCD155 と sCD155 は発がんにおいて全く逆の機能を有していることが明らかになった。2) 炎症性発がんの分子メカニズムの解明を目的に、炎症における免疫受容体の機能解析を行った。その結果、T 細胞上の CD155 が Th1 細胞の分化誘導ならびに Th1 型免疫応答の惹起に関与しており、結果的に局所の炎症反応の亢進に寄与していることが明ら



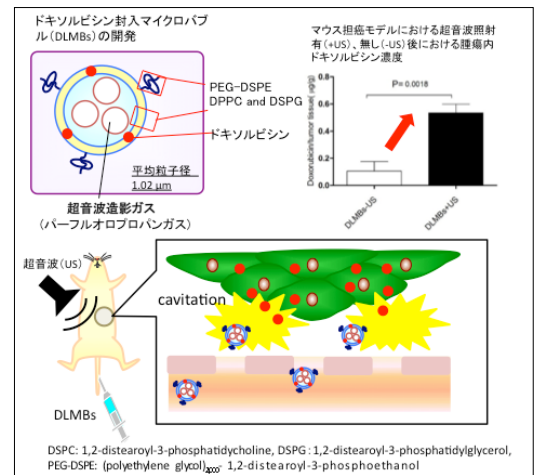
かとなった。また、皮膚炎をモデルとして、CD155 を分子標的とした治療の可能性を示した。この成果を「免疫疾患に対する医薬組成物」として特許出願した（出願番号：2014-050077）。3) DNAM-1 と CD155 の結合と免疫監視ならびに免疫逃避の関係を明らかにする目的で、DNAM-1 と CD155 に対する特異抗体を数種類樹立して、各抗体の性質を決定した。4) 炎症性発がんの分子メカニズムの解明を目的に、炎症における免疫受容体の機能解析を行った。その結果、免疫受容体のひとつである MAIR-I がマスト細胞からのサイトカイン産生を制御し、炎症に関与していることが明らかになった。また、敗血症モデルにおいて、MAIR-I を分子標的とした治療の可能性を示した。

公募研究 平成 23・24 年度 橋田 充（京都大学）

1) Ehrlich 腹水がん細胞腹腔内移植がん性腹膜炎モデルマウスを用い、超音波 (US) 照射型のマンノース修飾バブルリポソーム/NFκB デコイヌクレオチド核酸複合体 (Man-PEG bubble lipoplex) を用いて TAM へ NFκB デコイヌクレオチドを送達させた。その結果、腹水中でのサイトカイン産生プロファイルの M2 型から M1 型への変換、VEGF 濃度の有意な減少、血管新生の有意な抑制、腹水貯留の有意な抑制、生存期間の有意な延長が認められた。2) 超音波 (US) 照射型のマンノース修飾バブルリポソーム/オリゴ核酸複合体 (Man-PEG₂₀₀₀ lipoplex) を開発した。本 DDS では、超音波照射によりバブルリポソームの急速な崩壊が生じ、その際発生するキャビテーションエネルギーにより一過性の細胞穿孔が生じ、搭載しているオリゴ核酸の細胞質内への高効率な送達が可能となると考えられる。

公募研究 平成 25・26 年度 川上 茂（長崎大学）

バブル製剤の平均粒子径の縮小化と認識素子の付与により標的細胞への送達性の向上が期待できる。本研究では、マイクロバブル開発での成果を基盤に新たな高機能型ナノバブル製剤として、腫瘍関連マクロファージを標的とすることができる超音波応答型の薬物封入マンノース修飾ナノバブル製剤の開発をおこなった。その結果、平均粒子径 435~500 nm の微小なヘマトポルフィリン、プロトポルフィリン IX (PpIX)、ドキソルビシン封入マンノース修飾ナノバブル製剤の開発に成功し、それぞれの薬物封入製剤で超音波照射によるマクロファージへの有意な細胞障害性の増強を見出した。また、プロトタイプ製の薬物封入バブル製剤として、ドキソルビシン封入マイクロバブル製剤の開発をおこなった。DSPC に DSPG を加えドキソルビシンとの電荷による相互作用を利用することで、平均粒子径約 1 μm のドキソルビシン封入バブル製剤 (DLMBs) の開発に成功した。また、担癌モデルマウスを用いて、超音波照射による有意な腫瘍内薬物濃度の増加と高い抗腫瘍効果を見出した。



公募研究 平成 25・26 年度 西川 元也（京都大学）

1) モデル抗原卵白アルブミン (OVA) をエチレンジアミンで修飾することで、カチオン化抗原を作成し、免疫刺激性 DNA ハイドロゲルに内包した。カチオン化により、ハイドロゲルからの放出が有意に遅延し、マウス皮内投与後も長時間投与部位に滞留した。そこで、OVA の MHC クラス I ペプチド (pepI) にリンカーを介して正電荷アミノ酸であるアルギニンが付加したカチオン化ペプチド (R8-L2-pepI) を設計し、OVA 発現 EG7 細胞で担癌したマウスに腫瘍内投与したところ、免疫刺激性の CpG DNA ハイドロゲルに内包することで腫瘍増殖が大きく抑制可能であった。2) スギ花粉抗原 Cryj1 を内包する免疫刺激性 DNA ハイドロゲルを開発した。Alexa Fluor488 で蛍光標識した Cryj1 を鼻腔内に投与したところ、DNA ハイドロゲルに内包することで投与部位での滞留性が延長した。3) 免疫応答の制御を目的として、免疫抑制性オリゴヌクレオチド (iODN) を組み込んだ DNA ハイドロゲルを開発した。4) Polypodna を基盤とする DNA ハイドロゲルのハイドロゲル特性について、種々の polypodna を用いて比較検討した。DNA ハイドロゲルの動的粘弾性を測定したところ、いずれの場合にも貯蔵弾性率は歪みが大きい場合に極小値を持つ特徴的な形状を示した。また、貯蔵弾性率は、pod 数は 6 (hexapodna)、接着末端塩基数は 8 が最も高いことが明らかとなった。

6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5 ページ程度）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。また、一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。また、別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。

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）

1. Suzuki N, Murata-Kamiya N, Yanagiya K, Suda W, Hattori M, Hiroaki Kanda H, Bingo A, Fujii Y, Maeda S, Koike K, *Hatakeyama M. Mutual reinforcement of inflammation and carcinogenesis by the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein. *Sci Rep* 5: 10024 (2015)
 2. *Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis. *Cell Host Microbe* 15: 306-316 (2014)
 3. Hashi, K, Murata-Kamiya N, Varon C, Mégraud F, Dominguez-Bello M.G. and *Hatakeyama M. A natural variant of the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein that lost the ability to interact with PAR1. *Cancer Sci* 105: 245-251 (2014)
 4. Bessède E, Staedel C, Amador L. A. A, Nguyen P. H, Chambonnier L, Hatakeyama M, Belleannée G, Mégraud F. and Varon C. *Helicobacter pylori* generates cells with cancer stem cell properties via epithelial-mesenchymal transition-like changes. *Oncogene* 33: 4123-4131 (2014)
 5. Miura K, Wakayama Y, Tanino M, Orba Y, Sawa H, Hatakeyama M, Tanaka S, Sabe H and Mochizuki N. Involvement of EphA2-mediated tyrosine phosphorylation of Shp2 in Shp2-regulated activation of extracellular signal-regulated kinase. *Oncogene* 32: 5292-5301 (2013)
 6. Tsutsumi R, Masoudi M, Takahashi A, Fujii Y, Hayashi T, Kikuchi I, Sato Y, Taira M. and *Hatakeyama M. YAP and TAZ, Hippo signaling targets, act as a rheostat for nuclear SHP2 function. *Dev. Cell* 26: 658-665 (2013)
 7. Hayashi T, Morohashi H. and *Hatakeyama M. Bacterial EPIYA effectors - Where do they come from? What are they? Where are they going? *Cell. Microbiol* 15: 377-385 (2013)
 8. Yamahashi Y. and *Hatakeyama M. PAR1b takes the stage in the morphogenetic and motogenetic activity of *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein. *Cell Adh. Migr* 7: 11-17 (2013)
 9. Fujii Y, Yoshihashi K, Suzuki, H, Tsutsumi S, Mutoh H, Maeda S, Yamagata Y, Seto Y, Aburatani H. and *Hatakeyama M. CDX1 confers intestinal phenotype on gastric epithelial cells via induction of stemness-associated reprogramming factors SALL4 and KLF5. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109: 20584-20589 (2012)
 10. Tsugawa H, Suzuki H, Saya H, *Hatakeyama M, Hirayama T, Hirata K, Nagano O, Matsuzaki J. and Hibi T. Reactive oxygen species-induced autophagic degradation of *Helicobacter pylori* CagA is specifically suppressed in cancer stem-like cells. *Cell Host Microbe* 12: 764-777 (2012)
 11. Hayashi T, Senda M, Morohashi H, Higashi H, Horio M, Nagase L, Sasaya D, Shimizu T, Venugopalan N, Kumeta H, Noda N. N, Inagaki F, Senda T. and *Hatakeyama M. Tertiary structure-function analysis reveals the pathogenic signaling potentiation mechanism of *Helicobacter pylori* oncogenic effector CagA. *Cell Host Microbe* 12: 20-33 (2012)
 12. Lee K.S, Kalantzis A, Jackson C.B, O'Connor L, Mutaya-Kamiya N, *Hatakeyama M, Judd, L.M, Giraud A.S. and Menheniott T.R. *Plos One* 7: e30786 (2012)
 13. Kikuchi, K, Murata-Kamiya N, Kondo S. and *Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* stimulates epithelial cell migration via CagA-mediated perturbation of host cell signaling. *Microbes Infect* 14: 470-476 (2012)
 14. Yamahashi Y, Saito Y, Murata-Kamiya N. and *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)
 15. Safari F, Murata-Kamiya N, Saito Y. and *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)
 16. Nagase L, Murata-Kamiya N. and *Hatakeyama M. Potentiation of *Helicobacter pylori* CagA protein virulence through homodimerization. *J. Biol. Chem* 286: 33622-33631 (2011)
 17. Furuta Y, Yahara K, *Hatakeyama M, and Kobayashi I. Evolution of *cagA* oncogene of *Helicobacter pylori* through recombination. *Plos One* 6: e23499 (2011)
 18. 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 B. G. and *Hatakeyama M. SHP2 tyrosine phosphatase converts parafibromin/Cdc73 from a tumor suppressor to an oncogenic driver. *Mol. Cell* 43: 45-56 (2011)
 19. *Hatakeyama M. Anthropological and clinical implications for the structural diversity of the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein. *Cancer Sci* 102: 36-43 (2011)
 20. Saito Y, Murata-Kamiya N, Hirayama T, Ohba Y. and *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)
 21. Murata-Kamiya N, Kikuchi K, Hayashi T, Higashi H. and *Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* exploits host membrane phosphatidylserine for delivery, localization and pathophysiological action of the CagA oncoprotein. *Cell Host Microbe* 7: 399-411 (2010)
 22. Ding S-Z, Goldberg J. B. and *Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* infection, oncogenic pathways and epigenetic mechanisms in gastric carcinogenesis. *Future Oncol* 6: 851-862 (2010)
 23. Tanaka H, Yoshida M, Nishiumi S, Ohnishi N, Kobayashi K, Yamamoto K, Fujita T, Kutsumi H, *Hatakeyama M, and Azuma T. The CagA protein of *Helicobacter pylori* suppresses the functions of DCs in mice. *Arch. Biochem. Biophys* 498: 35-42 (2010)
 24. Ding S-Z, Fischer W, Kaparakis-Liaskos M, Lietchi G, Merrell S, Grant P, Ferrero R, Crowe S, Haas R, *Hatakeyama M, and Goldberg J. *Helicobacter pylori*-induced histone modification, associated gene expression in gastric epithelial cells, and its implication in pathogenesis. *Plos One* 5: e9875 (2010)
 1. 高橋昌史、堤良平、*畠山昌則、Hippo 経路のエフェクター分子 YAP および TAZ によるがんタンパク質 SHP2 の機能制御。細胞工学、33: 978-985 (2014)
 2. 千田俊哉、千田美紀、林剛瑠、*畠山昌則、ピロリ菌の発がんタンパク質 CagA の構造と機能、実験医学、32: 1651-1655 (2014)
- ホームページ： <http://www.microbiol.m.u-tokyo.ac.jp>、 <http://www.microbiol.m.u-tokyo.ac.jp/spiral/index.htm>
市民公開講座
1. ピロリ菌が胃がんを引き起こす仕組み、四国新聞健康フォーラム（サンポートホール・高松）2014.10.25
 2. ピロリ菌が胃がんを引き起こす仕組み、西日本新聞健康フォーラム（電気ビルみらいホール・福岡）2013.12.14

3. ピロリ菌が胃がんを引き起こす仕組み、秋田魁新報健康フォーラム（秋田県総合保険センター・秋田）2013.6.15
 4. ピロリ菌が胃がんを引き起こす仕組み、琉球新報健康フォーラム（琉球新報ホール・那覇）2013.3.2
 5. ピロリ菌が胃がんを引き起こす仕組み、健康フォーラム（南日本新聞会館・鹿児島）2012.9.29
 6. ピロリ菌と胃がん、北海道新聞社健康フォーラム（道新ホール・札幌）2012.3.18
 7. ピロリ菌と胃がん、第17回日本癌学会市民公開講座（新潟市民プラザ・新潟）2011.6.4
- 新聞掲載
 四国新聞 2014.11.25 / 日経産業新聞 9 ページ 2013.10.4 / 読売新聞 2013.1.13 / 科学新聞 2012.11.9 / 三陽新聞 2012.9.5 /
 北海道新聞 8 ページ 2012.4.21 / 朝日新聞 23 面 2011.9.8 / 毎日新聞 24 ページ 2010.6.29 / 読売新聞 2010.6.17 / 北海道新聞 29 ページ 2010.5.21

計画研究-2 研究代表者：松岡 雅雄（京都大学ウイルス研究所）

1. Ma G, Yasunaga J-I, Akari H, and *Matsuoka M. TCF1 and LEF1 act as T-cell intrinsic HTLV-1 antagonists by targeting Tax. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 112: 2216-2221 (2015)
2. Takachi T, Takahashi M, Takahashi-Yoshita M, Higuchi M, Obata M, Mishima Y, Okuda S, Tanaka Y, Matsuoka M, Saitoh A, Green P, Fujii M. Human T-cell leukemia virus type 1 Tax oncoprotein represses the expression of the BCL11B tumor suppressor in T-cells. *Cancer Sci* 106: 461-465 (2015)
3. Kinpara S, Ito S, Takahata T, Saitoh Y, Hasegawa A, Kijiyama M, Utsunomiya A, Masuda M, Miyazaki Y, Matsuoka M, Nakamura M, Yamaoka S, Masuda T, Kannagi M. Involvement of double-stranded RNA-dependent protein kinase and anti-sense viral RNA in the constitutive NFκB activation in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. *Leukemia* (in press)
4. Suehiro Y, Hasegawa A, Iino T, Sasada A, Watanabe N, Matsuoka M, Takamori A, Tanosaki R, Utsunomiya A, Choi I, Fukuda T, Miura O, Takaishi S, Teshima T, Akashi K, Kannagi M, Uike N, Okamura J. Clinical outcomes of a novel therapeutic vaccine with Tax peptide-pulsed dendritic cells for adult T-cell leukemia/lymphoma in a pilot study. *Br J Haematol* 169: 356-367 (2015)
5. Furuta RA, Ma G, Matsuoka M, Otani S, Matsukura H, Hirayama F. Re-evaluation of screening of plasma positive for human T-cell leukemia virus type 1 using a luciferase immunoprecipitation system in blood donors. *Transfusion* 55: 880-889 (2015)
6. Niederer HA, Laydon DJ, Melamed A, Elemans M, Asquith B, Matsuoka M, Bangham CR. HTLV-1 proviral integration sites differ between asymptomatic carriers and patients with HAM/TSP. *Virology J.* 11: 172 (2014)
7. Lavorgna A, Matsuoka M, Harhaj EW. A critical role for IL-17RB signaling in HTLV-1 Tax-induced NFκB activation and T-cell transformation. *PLoS Pathogens* 10: e1004418 (2014)
8. Cook LB, Melamed A, Niederer H, Valganon M, Laydon D, Foroni L, Taylor GP, Matsuoka M, Bangham CR. The role of HTLV-1 clonality, proviral structure and genomic integration site in adult T cell leukemia/lymphoma. *Blood* 123: 3925-3931 (2014)
9. Zhao, T, Satou Y and *Matsuoka M. Development of T cell lymphoma in HTLV-1 bZIP factor and Tax double transgenic mice. *Arch Virol* 159: 1849-1856 (2014)
10. ©Azuma Y, Kükenshöner T, Ma G, Yasunaga JI, Imanishi M, Arndt KM, *Matsuoka M, and Futaki S. Controlling leucine-zipper partner recognition in cells through modifications of a-g interactions. *Chem. Commun* 50: 6364-6367 (2014)
11. Tanaka-Nakanishi A, Yasunaga J-I, Takai K and *Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor suppresses apoptosis by attenuating the function of FoxO3a and altering its localization. *Cancer Res* 74:188-200, (2014)
12. Miyazato P and *Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type 1 and Foxp3 expression: viral strategy *in vivo*. *Int Immunol* 26: 419-425 (2014)
13. Zhao T, Coutts A, Xu L, Yu J, Ohshima K, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor supports proliferation of adult T cell leukemia cells through suppression of C/EBPα signaling. *Retrovirology*, 10: 159 (2013)
14. Miura M, Yasunaga J-I, Tanabe J, Sugata K, Zhao T, Ma G, Miyazato P, Ohshima K, Kaneko A, Watanabe A, Saito A, Akari H and *Matsuoka M. Characterization of simian T-cell leukemia virus type 1 in naturally infected Japanese macaques as a model of HTLV-1 infection. *Retrovirology* 10: 118 (2013)
15. Yamamoto-Taguchi N, Satou Y, Miyazato P, Ohshima K, Nakagawa M, Katagiri K, Kinashi T, and *Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor induces inflammation through labile Foxp3 expression. *PLoS Pathogens* 9: e1003630 (2013)
16. Sato K, Misawa N, Iwami S, Satou Y, Matsuoka M, Ishizaka Y, Ito M, Aihara K, An DS, and Koyanagi Y. HIV-1 Vpr accelerates viral replication during acute infection by exploiting proliferating CD4⁺ T cells *in vivo*. *PLoS Pathogens* 9: e1003812 (2013)
17. Togami H, Shimura K, Okamoto M, Yoshikawa R, Miyazawa T and *Matsuoka M. Comprehensive *in vitro* analysis of simian retrovirus 4 susceptibility to antiretroviral agents. *J Virol* 87: 4322-4329 (2013)
18. Ma G, Yasunaga J-I, Fan J, Yanagawa S-I, *Matsuoka M, HTLV-1 bZIP factor dysregulates the Wnt pathways to support proliferation and migration of adult T-cell leukemia cells. *Oncogene* 32: 4222-4230 (2013)
19. *Matsuoka M and Yasunaga J-I. Human T-cell leukemia virus type 1: replication, proliferation and propagation by Tax and HTLV-1 bZIP factor. *Curr Opin Virol* 3: 1-8 (2013)
20. Satou Y and *Matsuoka M. Virological and immunological mechanisms in the pathogenesis of human T-cell leukemia virus type 1. *Rev Med Virol* 23: 269-280 (2013)
21. Satou Y, Utsunomiya A, Tanabe J, Nakagawa M, Nosaka K, *Matsuoka M. HTLV-1 modulates the frequency and phenotype of FoxP3⁺CD4⁺ T cells in HTLV-1 infected individuals. *Retrovirology* 9: 46 (2012)
22. 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: 434-44 (2012)
23. 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: 82-6 (2012)
24. Gazon H, Lemasson I, Polakowski N, Cesaire R, Matsuoka M, Barbeau B, Mesnard JM, and Peloponese JM, Jr. Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) bZIP factor requires cellular transcription factor JunD to upregulate HTLV-1 antisense transcription from the 3' long terminal repeat. *J Virol* 86: 9070-9078 (2012)
25. Kiyasu J, Aoki R, Tanaka PY, Pracchia LF, Calore EE, Perez NM, Kimura Y, Niino D, Sugita Y, Takayanagi R, Abe Y, *Matsuoka M, and Ohshima K. FOXP3 (+) regulatory and TIA-1(+)-cytotoxic T lymphocytes in HIV-associated Hodgkin lymphoma. *Pathol Int* 62: 77-83 (2012)
26. Zhao T, and *Matsuoka M. HBZ and its roles in HTLV-1 oncogenesis, *Front in Microbiol* 3:247 (2012)
27. 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)
28. 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)
29. 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)

30. 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)
31. Zhao T, Satou Y, Sugata K, Miyazato P, Green PL, Imamura T, *Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor enhances TGF- β signaling through p300 coactivator. *Blood* 118: 1865-1876 (2011)
32. *Matsuoka M and Jeang KT. Human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) and leukemic transformation: viral infectivity, Tax, HBZ, and therapy. *Oncogene* 30:1379-89 (2011)
33. Yasunaga J, *Matsuoka M. Molecular mechanisms of HTLV-1 infection and pathogenesis. *Int J Hematol* 94: 435-42 (2011)
34. 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 T, 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)
35. 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)
36. *Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor gene: its roles in HTLV-1 pathogenesis. *Molecular Aspects of Medicine* 31: 359-66 (2010)
37. Yasunaga JI and *Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type 1: pathogenesis and host immune response. Viruses and human cancers, edited by Hudnall, SD, Springer, p229-262 (2014)
38. Fujii M and *Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type 1 and 2. Fields Virology, 6th edition, Lippincott Williams & Wilkins, p1474-1501 (2013)

ホームページ <http://www.virus.kyoto-u.ac.jp/Lab/VirusControl/index.html>

公開発表 http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2014/150204_1.html

新聞掲載 日刊工業新聞 23面 2015.2.6 / 朝日新聞 29面 2015.2.5 / 京都新聞 23面 2015.2.5 / 中日新聞 3面 2015.2.5

計画研究-3 研究代表者：下遠野 邦忠 (国立国際医療研究センター)

1. Tsukimoto A, Sugiyama R, Abe M, Nishitsuji H, Shimizu Y, Shimotohno K, Kawai G, *Takaku H. A new role for PGA1 in inhibiting hepatitis C virus-IRES-mediated translation by targeting viral translation factors. *Antiviral Res* 17:1-9 (2015)
2. Kuo YC, Chen IY, Chang SC, Wu SC, Hung TM, Lee PH, Shimotohno K, *Chang MF. Hepatitis C virus NS5A protein enhances gluconeogenesis through upregulation of Akt-/JNK-PEPCK signalling pathways. *Liver Int* 34(9): 1358-1368 (2014)
3. *Shimizu Y, Nishitsuji H, Marusawa H, Ujino S, Takaku H, *Shimotohno K. The RNA-editing enzyme APOBEC1 requires heterogeneous nuclear ribonucleoprotein Q isoform 6 for efficient interaction with interleukin-8 mRNA. *J Biol Chem* 289(38): 26226-26238 (2014)
4. Nakai M, *Seya T, Matsumoto M, Shimotohno K, Sakamoto N, Aly HH. The J6JFH1 Strain of Hepatitis C Virus Infects Human B-Cells with Low Replication Efficacy. *Viral Immunol* 27(6): 285-294 (2014)
5. Tsugawa Y, Kato H, Fujita T, Shimotohno K, *Hijikata M. Critical role of interferon- α constitutively produced in human hepatocytes in response to RNA virus infection. *PLoS One* 9(2): e89869 (2014)
6. Abe Y, Aly HH, Hiraga N, Imamura M, Wakita T, Shimotohno K, Chayama K, *Hijikata M. Thromboxane A2 Synthase Inhibitors Prevent Production of Infectious Hepatitis C Virus in Mice With Humanized Livers. *Gastroenterology* 145: 658-667 (2013)
7. *Nishitsuji H, Funami K, Shimizu Y, Ujino S, Sugiyama K, Seya T, Takaku H, *Shimotohno K. Hepatitis C Virus Infection Induces Inflammatory Cytokines and Chemokines Mediated by the Cross Talk between Hepatocytes and Stellate Cells. *J. Viol* 87: 8169-8178 (2013)
8. Kuroki M, *Ariumi Y, Hijikata M, Ikeda M, Dansako H, Wakita T, Shimotohno K, Kato N., PML tumor suppressor protein is required for HCV production. *Biochem Biophys Res Commun* 430(2): 592-597 (2013)
9. Weng L, Tian X, Gao Y, Watashi K, Shimotohno K, Wakita T, Kohara M, *Toyoda T. Different mechanisms of hepatitis C virus RNA polymerase activation by cyclophilin A and B in vitro. *Biochim Biophys Acta* 1820(12): 1886-1892 (2012)
10. Hirata Y, Ikeda K, Sudoh M, Tokunaga Y, Suzuki A, Weng L, Ohta M, Tobita Y, Okano 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 Pathog* 8(8): e1002860 (2012)
11. Aly HH, Shimotohno K, Hijikata M, *Seya T. In vitro models for analysis of the hepatitis C virus life cycle. *Microbiol Immunol* 56(1): 1-9 (2012)
12. 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(1): 390-395 (2012)
13. Shimizu Y, Hishiki T, Ujino S, Sugiyama K, Funmi K, *Shimotohno K. Lipoprotein components associated with hepatitis C virus is essential for virus infectivity. *Current Opinion in Virology* 1: 19-26 (2011)
14. 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(6): e21284 (2011)
15. Onomoto K, Morimoto S, Kawaguchi T, Toyoda H, Tanaka M, Kuroda M, Uno K, Kumada T, Matsuda F, Shimotohno K, Fujita T, Murakami Y *Hijikata M. Dysregulation of IFN system can lead to poor response to pegylated interferon and ribavirin therapy in chronic hepatitis C. *PLoS One* 6(5): e19799 (2011)
16. 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(4): e18285 (2011)
17. *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* Jan 24: 6(1): e16081 (2011)

ホームページ <http://www.viral-oncology.jp/member/>

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)

1. Oshima H, Nakayama M, Han TS, Naoi K, Ju X, Maeda Y, Robine S, Tsuchiya K, Sato T, Taketo MM, and *Oshima M. Suppressing TGF- β signaling in regenerating epithelia in an inflammatory microenvironment is sufficient to cause invasive intestinal cancer. *Cancer Res* 75: 754-765 (2015)
2. Han TS, Hur K, Xu G, Choi B, Okugawa Y, Toiyama Y, Oshima H, Oshima M, Lee HJ, Kim VN, Chang AN, Goel A, *Yang HK. MicroRNA-29c mediates initiation of gastric carcinogenesis by directly targeting ITGB1. *Gut* 64: 203-214 (2015)
3. Ju X, Ishikawa T, Naka K, Ito K, Ito Y, and *Oshima M. Context-dependent activation of Wnt signaling by tumor suppressor RUNX3 in gastric cancer cells. *Cancer Sci* 105: 418-424 (2014)
4. Oshima H, Ishikawa T, Yoshida GJ, Naoi K, Maeda Y, Naka K, Ju X, Yamada Y, Minamoto T, Mukaida N, Saya H, and *Oshima M. TNF- α /TNFR1 signaling promotes gastric tumorigenesis through induction of Nox1 and Gna14 in

- tumor cells. *Oncogene* 33: 3820-3829 (2014)
5. Oshima H, and *Oshima M. The role of PGE₂-associated inflammatory responses in gastric cancer development. *Semin Immunopathol* 35: 139-150 (2013)
 6. Oshima H, and *Oshima M. The inflammatory network in the gastrointestinal tumor microenvironment: lessons from mouse models. *J Gastroenterol* 47: 97-106 (2012)
 7. 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, and *Oshima M. Inflammation-induced repression of tumor suppressor miR-7 in gastric tumor cells. *Oncogene* 31: 3949-3960 (2012)
 8. Tye H, Kennedy CL, Najdovska M, McLeod L, McCormach W, Hughes N, Dev A, Sievert W, Ooi CH, Ishikawa T, Oshima H, Bhathal PS, Parker A, Oshima M, Tan P, and *Jenkins B. STAT3-driven upregulation of TLR2 promotes gastric tumorigenesis independent of tumor inflammation. *Cancer Cell* 22: 466-478 (2012)
 9. Oshima H, Popivanova BK, Oguma K, Kong D, Ishikawa T, and *Oshima M. Activation of epidermal growth factor receptor signaling by the prostaglandin E₂ receptor EP4 pathway during gastric tumorigenesis. *Cancer Sci* 102: 713-719 (2011)
 10. Oshima H, Hioki K, Popivanova BK, Oguma K, van Rooijen N, Ishikawa T, and *Oshima M. Prostaglandin E₂ signaling and bacterial infection recruit tumor-promoting macrophages to mouse gastric tumors. *Gastroenterology* 140: 596-607 (2011)
 11. Oshima H, Hioki K, Popivanova BK, Oguma K, van Rooijen N, Ishikawa T, and *Oshima M. Prostaglandin E₂ signaling and bacterial infection recruit tumor-promoting macrophages to mouse gastric tumors. *Gastroenterology* 140: 596-607 (2011)
 12. Ishimoto T, Nagano O, Yae T, Tamada M, Motohara T, Oshima H, Oshima M, Ikeda T, Asaba R, Yagi H, Masuko T, Shimizu T, Ishikawa T, Kai K, Takahashi E, Imamura Y, Baba Y, Ohmura M, Suematsu M, Baba E, and *Saya H. CD44 variant regulates redox status in cancer cells by stabilizing the xCT subunit of xc⁻ and thereby promotes tumor growth. *Cancer Cell* 19: 387-400 (2011)
 13. Oshima H, and *Oshima M. Mouse models of gastric tumors: Wnt activation and PGE₂ induction. *Pathology Int* 60: 599-607 (2010)
 14. Ishimoto T, Oshima H, Oshima M, Kai K, Torii R, Masuko T, Baba H, Saya H, and *Nagano O. CD44 (+) slow-cycling tumor cell expansion is triggered by cooperative actions of Wnt and Prostaglandin E₂ in gastric tumorigenesis. *Cancer Sci* 101: 673-678 (2010)

ホームページ <http://genetics.w3.kanazawa-u.ac.jp/about.html>

データベース公開

野生型マウスの正常胃粘膜、COX-2/PGE₂活性化型マウスの胃炎組織、Ganマウスの胃がん組織におけるマイクロアレ解析結果を、データベース化して検索システムを構築し、「発がんマウスモデル遺伝子検索」システムとしてホームページ上で公開した (<http://www.ganmouse.net>)。

アウトリーチ活動

研究成果は研究分野のホームページで公開している (<http://genetics.w3.kanazawa-u.ac.jp>) ほか、平成 22 年度より毎年、金沢市にて金沢大学公開講座「がん研究の最前線」を開講して、市民向けに研究成果の紹介をしている。平成 26 年度には日本癌学会市民公開講座を主催して、研究成果を金沢市民に発信した。

計画研究-5 研究代表者：東 健（神戸大学大学院医学研究科）

1. Matsumoto T, Shimizu T, Nishijima N, Ikeda A, Eso Y, Matsumoto Y, Chiba T, *Marusawa H: Hepatic inflammation facilitates transcription-associated mutagenesis via AID activity and enhances liver tumorigenesis. *Carcinogenesis* 2015 (in press)
2. Yang L, Yamamoto K, Nishiumi S, Nakamura M, Matsui H, Takahashi S, Dohi T, Okada T, Kakimoto K, Hoshi N, Yoshida M, *Azuma T. Interferon- γ -producing B cells induce the formation of gastric lymphoid follicles after *Helicobacter suis* infection. *Mucosal Immunol* 8:279-295 (2015)
3. Shimizu T, Marusawa H, Matsumoto Y, Inuzuka T, Ikeda A, Fujii Y, Minamiguchi S, Miyamoto S, Kou T, Sakai Y, Crabtree JE, *Chiba T. Accumulation of somatic mutations in TP53 in gastric epithelium with *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 61:492-501 (2014)
4. Yamamoto K, Nishiumi S, Yang L, Kimatcheva E, Pandina T, Takahashi S, Matsui H, Nakamura M, Zauderer M, Yoshida M, *Azuma T. Anti-CXCL13 antibody can inhibit the formation of gastric lymphoid follicles induced by *Helicobacter* infection. *Mucosal Immunol* 7:1244-1254 (2014)
5. Ikeda A, Shimizu T, Matsumoto Y, Fujii Y, Eso Y, Inuzuka T, Mizuguchi A, Shimizu K, Hatano E, Uemoto S, Chiba T, *Marusawa H: Leptin Receptor Somatic Mutations are frequent in HCV-infected Cirrhotic Liver and associated with Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 146: 222-232 (2014)
6. Kim SK, Nasu A, Komori J, Shimizu T, Matsumoto Y, Minaki Y, Kohno K, Shimizu K, Uemoto S, Chiba T, *Marusawa H: A model of liver carcinogenesis originating from hepatic progenitor cells with accumulation of genetic alterations. *Int J Cancer* 134: 1067-76 (2014)
7. 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)
8. 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)
9. Takai A, Marusawa H, Minaki Y, Watanabe T, Nakase H, Tsujimoto G, *Chiba T: Targeting activation-induced cytidine deaminase prevents colon cancer. *Oncogene* 31: 1733-1742 (2012)
10. 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)
11. 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)
12. 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)
13. Matsumoto Y, Marusawa H, Kinoshita K, Niwa Y, Sakai Y, *Chiba T: Up-regulation of activation-induced cytidine deaminase causes genetic aberrations at the CDKN2b-CDKN2a in gastric cancer. *Gastroenterology* 139: 1984-1994 (2010)

市民公開講座

1. 胃がんは予防・治療可能ながんです、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・大腸がんについて考える、神戸大学シスメックスホール、413名、2012/03/11
2. 消化器がんにおける早期発見・早期治療の勧め、市民公開講座（神戸大学グローバルCOEプログラム）、130名、神戸大学シスメックスホール、2012/03/04

3. 胃がんとピロリ菌感染、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、80名、福井市フェニックスプラザ 2010/10/30

ホームページ <http://www.med.kobe-u.ac.jp/gi/>

計画研究-6 研究代表者：谷口 維紹（東京大学生産技術研究所）

1. Chiba S, Ikushima H, Ueki H, Yanai H, Kimura Y, Hangai S, Nishio J, Negishi H, Tamura T, Saijo S, Iwakura Y, *Taniguchi T. Recognition of tumor cells by Dectin-1 orchestrates innate immune cells for anti-tumor responses. *eLife* 3: e04177 (2014)
2. Yanai H, *Taniguchi T. Nucleic acid sensing and beyond: Virtues and vices of HMGB1. *J. Int. Med.* 276: 444-453 (2014)
3. Rongvaux A, Jackson R, Harmann CC, Li T, West AP, de Zoete MR, Wu Y, Yordy B, Lakhani SA, Kuan CY, Taniguchi T, Shadel GS, Chen ZJ, Iwasaki A and *Flavell RA. Apoptotic Caspases Prevent the Induction of Type I Interferons by Mitochondrial DNA. *Cell* 159: 1563-1577 (2014)
4. Yanai H, Matsuda A, An J, Koshiba R, Nishio J, Negishi H, Ikushima H, Onoe T, Ohdan H, Yoshida N, *Taniguchi T. Conditional ablation of HMGB1 in mice reveals its protective function against endotoxemia and bacterial infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 110: 20699-20704 (2013)
5. Negishi H, Matsuki K, Endo N, Sarashina H, Miki S, Matsuda A, Fukazawa K, Taguchi-Atarashi, N, Ikushima H, Yanai H, Nishio J, Honda K, Fujioka Y, Ohba Y, Noda T, Taniguchi S, Nishida E, Zhang Y, Chi H, Flavell RA, *Taniguchi T. Beneficial innate signaling interference for anti-bacterial responses by a TLR-mediated enhancement of the MKP-IRF3 axis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 110: 19884-19889 (2013)
6. Ikushima H, Negishi H, *Taniguchi T. The IRF family transcription factors at the interface of innate and adaptive immune responses. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology.* 78: 105-116 (2013)
7. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, Fukuda S, Saito T, Narushima S, Hase K, Kim S, Fritz J V, Wilmes P, Ueha S, Matsushima K, Ohno H, Olle B, Sakaguchi S, Taniguchi T, Morita H, Hattori M, and *Honda K. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature* 500: 232-236 (2013)
8. Koshiba R, Yanai H, Matsuda A, Goto A, Nakajima A, Negishi H, Nishio J, Smale ST, *Taniguchi T. Regulation of cooperative function of the I12b enhancer and promoter by the interferon regulatory factors 3 and 5. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 430: 95-100 (2013)
9. Negishi H, Miki S, Sarashina H, Taguchi-Atarashi N, Nakajima A, Matsuki K, Endo N, Yanai H, Nishio J, Honda K, *Taniguchi T. Essential contribution of IRF3 to intestinal homeostasis and microbiota-mediated Tslp gene induction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 109: 21016-21021 (2012)
10. Yanai H, Negishi H, *Taniguchi T. The IRF family of transcription factors: Inception, impact and implications in oncogenesis. *Oncoimmunol.* 1: 1376-1386 (2012)
11. Yanai H, Ban T, *Taniguchi T. High-mobility group box family of proteins: ligand and sensor for innate immunity. *Trends Immunol.* 33: 633-640 (2012)
12. Negishi H, Yanai H, Nakajima A, Koshiba 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.* 13: 659-666 (2012)
13. 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 I, Umesaki Y, Itoh K, *Honda K. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science* 331: 337-341 (2011)
14. 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. *The FASEB J.* 25: 1531-1543 (2011)
15. 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)
16. Yanai H, Ban T, *Taniguchi T. Essential role of high-mobility group proteins in nucleic acid-mediated innate immune responses. *J. Intern. Med.* 270: 301-308 (2011)
17. 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)
18. Idrus E, Nakashima T, Wang L, Hayashi M, Okamoto K, Kodama T, Tanaka N, Taniguchi T, *Takayanagi H. The role of the BH3-only protein Noxa in bone homeostasis. *Biochem Biophys Res Commun.* 410: 620-625 (2011)
19. 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)
20. 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)
21. 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)

ホームページ URL: <http://www.iis.u-tokyo.ac.jp/~mol-immu/>

計画研究-7 研究代表者：瀬谷 司（北海道大学医学研究科）

1. Azuma M, Y Takeda, H Oshiumi, Matsumoto M, and *Seva T. PolyI: C-derived dendritic cell maturation and cellular effectors depend on TICAM-1-Batf3 axis in mice. *Cancer Res* (revised submitted) (2015)
2. Oshiumi H, M Miyashita, M Okamoto, Y Morioka, M Okabe, Matsumoto M, and *Seva T. Dual roles of DDX60 in antiviral innate immunity and regulation of DDX60 functions by epidermal growth factor. *Cell Reports* 11(8): 1193-207 (2015)
3. Funami K, M Matsumoto, N Ishii, M Tatematsu, Y Enokizono, H Oshiumi, F Inagaki, and *Seva T. A determinant for inner membrane localization in the TIR domain of TICAM-2: A regulator for TLR4-mediated TICAM-1 signaling. *J. Immunol* (in press) (2015)
4. ©Takemura R, H Takaki, S Okada, H Shime, H Oshiumi, T Akazawa, Matsumoto M, T Teshima, and *Seva T. PolyI: C-induced, TLR3/RIP3-dependent necroptosis backs up immune effector-mediated tumor elimination *in vivo*. *Cancer Immunol Res* pii: canimm.0219.2014 (2015)
5. Takashima K, Oshiumi H, Takaki H, Matsumoto M, *Seva T. R1OK3-mediated phosphorylation of MDA5 interferes with its assembly and attenuates the innate immune response. *Cell Reports* pii: S2211-1247 (2015)
6. *Matsumoto M, M Tatematsu, F Nishikawa, M Azuma, N Ishii, A Morii-Sakai, Shime M, and *Seva T. Defined TLR3-specific adjuvant that induces NK and cytotoxic T cell activation without significant cytokine production *in vivo*. *Nat Commun* 6:6280 (2015)
7. Leong C. R. H, O Shiumi, M Okamoto, M Azuma, H Takaki, Matsumoto M, K Chayama, and *Seva T. A MAVS/TICAM-1 Independent Interferon-Inducing Pathway Contributes to Regulation of Hepatitis B Virus Replication in the Mouse Hydrodynamic Injection Model. *J. Innate Immun* 7: 47-58 (2015)

8. Kasamatsu J, S Takahashi, M Azuma, Matsumoto M, A Morii-Sakai, M Imamura, T Teshima, A Takahashi, Y Hirohashi, T Torigoe, N Sato, and *Seva T. PolyI: C and mouse survivin artificially embedding human 2B peptide induce a CD4+ T cell response to autologous survivin in HLA-A*2402 transgenic mice. *Immunobiol* 220: 74-82 (2015)
9. Kasamatsu J, M Azuma, H Oshiumi, Y Morioka, M Okabe, T Ebihara, Matsumoto M, and *Seva T. INAM Plays a Critical Role in IFN- γ Production by NK Cells Interacting with Polyinosinic-Polycytidylic Acid-Stimulated Accessory Cells. *J. Immunol* 193: 5199-207 (2014)
10. Ishii N, K Funami, M Tatematsu, Seva T, and *Matsumoto M. Endosomal Localization of TLR8 Confers Distinctive Proteolytic Processing on Human Myeloid Cells. *J. Immunol* 193: 5118-28 (2014)
11. Okamoto M, H Oshiumi, M Azuma, N Kato, Matsumoto M, and *Seva T. IPS-1 is essential for type III IFN production by hepatocytes and dendritic cells in response to hepatitis C virus infection. *J. Immunol* 192: 2770-2777 (2014)
12. Shime H, A Kojima, A Maruyama, Y Saito, H Oshiumi, Matsumoto M, and *Seva T. Myeloid-derived suppressor cells confer tumor-suppressive functions on natural killer cells via polyinosinic: polycytidylic acid treatment in mouse tumor models. *J. Innate Immun*. 6: 293-305 (2014)
13. Segawa T, *Hazeki K, Nigorikawa K, Morioka S, Guo Y, Takasuga S, Asanuma K, Hazeki O. Inpp5e increases the Rab5 association and phosphatidylinositol 3-phosphate accumulation at the phagosome through an interaction with Rab20. *Biochem. J.* 464: 365-375 (2014)
14. *Hazeki K, Uehara M, Nigorikawa K, Hazeki O. PIKfyve regulates the endosomal localization of CpG oligodeoxynucleotides to elicit TLR9-dependent cellular responses. *PLoS One* 8 (9): e73894 (2014)
15. Toscano F, Y Estornes, F Virard, A Garcia-Cattaneo, A Pierrot, B Vanbervliet, M Bonnin, M. J. Ciancanelli, S. Y. Zhang, K Funami, Seva T, Matsumoto M, J. J. Pin, J. L. Casanova, T. Renno, and S. Lebecque. Cleaved/associated TLR3 represents the primary form of the signaling receptor. *J Immunol* 190: 764-773 (2013)
16. Tatematsu M, F Nishikawa, Seva T, and *Matsumoto M. Toll-like receptor 3 recognizes incomplete stem structures in single-stranded viral RNA. *Nat Commun* 4: 1833 (2013)
17. Enokizono Y, H Kumeta, K Funami, M Horiuchi, J Sarmiento, K Yamashita, D Standley, Matsumoto M, *Seva T, F. Inagaki. Structures and interface mapping of the TIR domain-containing adaptor molecules involved in interferon signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 110: 19908-19913 (2013)
18. Oshiumi H, M Miyashita, Matsumoto M, and *Seva T. A distinct role of Riplet-mediated K63-Linked polyubiquitination of the RIG-I repressor domain in human antiviral innate immune responses. *PLoS Pathog* 9 (8): e1003533 (2013)
19. ©Nishitsuji H, K Funami, Y Shimizu, S Ujino, K Sugiyama, Seva T, H Takaku, and K Shimotohno. Hepatitis C virus infection induces inflammatory cytokines and chemokines mediated by the cross talk between hepatocytes and stellate cells. *J Virol* 87: 8169-8178 (2013)
20. Tanaka Y, T Suenaga, Matsumoto M, Seva T, and H Arase. Herpesvirus 6 glycoproteins B (gB), gH, gL, and gQ are necessary and sufficient for cell-to-cell fusion. *J. Virol.* 87: 10900-10903 (2013)
21. Takaki H, M Takeda, M Tahara, M Shingai, H Oshiumi, Matsumoto M, and *Seva T. The MyD88 pathway in plasmacytoid and CD4+ dendritic cells primarily triggers type I IFN production against measles virus in a mouse infection model. *J. Immunol.* 191: 4740-4747 (2013)
22. Hazeki K, Nigorikawa K, Takaba Y, Segawa T, Nukuda A, Masuda A, Ishikawa Y, Takasuga S, *Hazeki O. Essential roles of PIKfyve and PTEN on phagosomal phosphatidylinositol 3-phosphate dynamics. *FEBS lett.* 586: 4010-4015 (2013)
23. Abe Y, K Fujii, N Nagata, O Takeuchi, S Akira, H Oshiumi, Matsumoto M, Seva T, and S Koike. The 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)
24. Shime H, Matsumoto M, H Oshiumi, S Tanaka, A Nakane, Y Iwakura, H Tahara, N Inoue, and *Seva T. Toll-like receptor 3 signaling converts tumor-supporting myeloid cells to tumoricidal effectors. *Proc Natl Acad Sci USA* 109: 2066-2071 (2012)
25. Azuma M, T Ebihara, H Oshiumi, Matsumoto M, and *Seva T. Cross-priming for antitumor CTL induced by soluble Ag + polyI: C depends on the TICAM-1 pathway in mouse CD11c (+)/ CD8 α (+) dendritic cells. *Oncoimmunol.* 1: 581-594 (2012)
26. Oshiumi H, M Okamoto, K Fujii, T Kawanishi, Matsumoto M, S Koike, and *Seva T. The TLR3-TICAM-1 pathway is mandatory for innate immune responses to poliovirus infection. *J. Immunol* 187: 5320-5327 (2011)
27. Sancho-Shimizu, V, R. Pérez de Diego, L Lorenzo, R Halwani, A Alangari, S Fabrega, A Cardon, J Maluenda, M Tatematsu, F Mahvelati, M Herman, M Ciancanelli, Y Guo, A Ghadiri, S Boucheriti, S Plancoulaine, C Picard, F Rosenberg, M Tardieu, P Lebon, E Jouanguy, Seva T, Matsumoto M, N Rezeai, D Chaussabel, A Puel, L Abel, S-Y Zhang, S Al-Muhsen, and J-L. Casanova. Human TRIF deficiency in otherwise healthy patients with herpes simplex encephalitis. *J. Clin. Invest.* 121: 4889-4902 (2011)
28. Watanabe A, M Tatematsu, K Saeki, S Shibata, H Shime, A Yoshimura, C Obuse, Seva T, and *Matsumoto M. Raftlin is involved in the nucleocapture complex to induce poly (I:C)-mediated TLR3 activation. *J. Biol. Chem* 86: 10702-10711 (2011)
29. Miyashita M, H Oshiumi, Matsumoto M, and *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)
30. Ogawa T., S. Tsuji-Kawahara, T. Yuasa, S. Kinoshita, T. Chikaishi, S. Takamura, H. Matsumura, Seva T, T Saga, and M Miyazawa. Natural killer cells recognize Friend retrovirus infected erythroid progenitor cells through NKG2D-RAE-1 interactions *in vivo*. *J. Virol* 85: 5423-5435 (2011)
31. *Hazeki K, Kametani Y, Murakami H, Uehara M, Ishikawa Y, Nigorikawa K, Takasuga S, Sasaki T, Seva T, Matsumoto M, Hazeki O. Phosphoinositide 3-kinase controls the intracellular localization of CpG to limit DNA-PKcs-dependent IL-10 production in macrophages. *PLoS One* 6 (10): e2683(2011)
32. 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* 149: 265-274. (2011. JB 論文賞受賞)
33. Oshiumi H, M Miyashita, N Inoue, M Okabe, Matsumoto M, and Seva T. Essential role of Riplet in RIG-I-dependent antiviral innate immune responses. *Cell Host Microbe* 8: 496-509 (2010)
34. Tatematsu M, A Ishii, H Oshiumi, M Horiuchi, F Inagaki, Seva T, and *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)
35. ©Ebihara T, M Azuma, H Oshiumi, J Kasamatsu, K Iwabuchi, K Matsumoto, H Saito, T Taniguchi, Matsumoto M, and *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)
36. Oshiumi H, K Sakai, Matsumoto M, and *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)

ホームページ <http://www.hucc.hokudai.ac.jp/~e20536/index.html>

公開発表

北海道大学大学院医学研究科免疫学分野 : <http://www.hucc.hokudai.ac.jp/~e20536/>

がん研究分野の特性などを踏まえた支援活動 : <http://ganshien.umin.jp/research/main/seya/index.html>

日経新聞 : http://www.nikkei.com/article/DGXLASGG19H18_T20C15A2TJM000/

計画研究-8 研究代表者：秋吉 一成（京都大学工学研究科）

1. Tahara Y, Yasuoka J, Sawada S, Sasaki Y, Akiyoshi K, Effective CpG DNA delivery using amphiphilic cycloamylose nanogels, *Biomaterials Science* 3, 256-264(2015) Cover picture
2. Y Sasaki, Y Tsuchido, S Sawada, Akiyoshi K, Protein nanogelation with vitamin B6-bearing pullulan as a bio-crosslinker, *Polymer J* 47: 201-205(2015)
3. Hashimoto Y, Mukai S, Sawada S, Sasaki Y, Akiyoshi K, Nanogel tectonic porous gel loading biologics, nanocarriers, and cells for advanced scaffold, *Biomaterials* 37: 107-115(2015)
4. Fujii H, Shin-Ya M, Takeda S, Hashimoto Y, Mukai S, Sawada S, Adachi T, Akiyoshi K, Miki T, Mazda O, Cycloamylose-nanogel drug delivery system-mediated intratumor silencing of the vascular endothelial growth factor regulates neovascularization in tumor microenvironment. *Cancer Sci* 105(12): 1616-25 (2014)
5. Sekine Y, Okazaki K, Ikeda-Fukazawa T, Ichikawa M, Yoshikawa K, Mukai S, Akiyoshi K, Microrheology of nanogel-integrated system, *Colloid Polym. Sci* 292: 325-331 (2014)
6. Muraoka D, Harada N, Hayashi T, Tahara Y, Momose F, Sawada S, Mukai S, Akiyoshi K, Shiku H, A Nanogel-based Immunologically Stealth Vaccine Targets Macrophages in the Medulla of Lymph Node and Induces Potent Anti-Tumor Immunity, *ACS Nano* 8: 9209-9218 (2014)
7. Katagiri K, Ohta K, Sako K, Inumaru K, Hayashi K, Sasaki Y, Akiyoshi K, Development and Potential Theranostic Applications of a Self-assembled Hybrid of Magnetic Nanoparticle Clusters with Polysaccharide Nanogels, *ChemPlusChem* 79: 1631-1637(2014)
8. Takahashi H, Sawada S, Akiyoshi K, Cationic amphiphilic polysaccharide nanoballs: protein stabilization and intracellular delivery by nanoencapsulation, *Biomaterials Science* 1: 842-849 (2013)
9. Morimoto N, Yamazaki M, Tamada J, Akiyoshi K, Polysaccharide-hair cationic polypeptide nanogels: Self-assembly and enzymatic polymerization of amylose primer modified cholesteryl poly (L-lysine), *Langmuir* 29: 7509-7514 (2013)
10. Tahara Y, Kosuge S, Sawada S, Akiyoshi K, Nanogel bottom-up gel biomaterials for protein delivery: photopolymerization of an acryloyl-modified polysaccharide nanogel macromonomer, *Reactive and Functional Polymers* 73: 958-964 (2013)
11. Morimoto N, Hirano S, Takahashi H, Loethen S, D. H. Thompson, Akiyoshi K, Self-assembled pH sensitive cholesteryl pullulan nanogel as a protein delivery vehicle. *Biomacromolecules* 14: 56-63 (2013)
12. I Kong, Sato A, Yuki Y, Nochi T, Takahashi H, Sawada S, Mejima M, Kurokawa S, Okada K, Sato S, D. E. Briles, Kunisawa J, Y Inoue, Akiyoshi K, H Kiyono*, Nanogel-Based PspA Intranasal Vaccine Prevents Invasive Disease and Nasal Colonization by *Streptococcus pneumoniae* Infect. *Immun* 81(5): 1625-1634(2013)
13. Takeda S, Takahashi H, Sawada S, Sasaki Y, Akiyoshi K, Amphiphilic nanogel of enzymatically synthesized glycogen as an artificial molecular chaperone for effective protein refolding, *RSC Advances* 3: 25716-25718 (2013)
14. Shimoda A, Sawada S, Kano A, Maruyama A, Moquin A, F. M. Winnik, Akiyoshi K, Dual crosslinked hydrogel nanoparticles by nanogel bottom-up method for sustained-release delivery, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 99: 38-44 (2012)
15. Shimoda A, Yamamoto Y, Sawada S, Akiyoshi K, Biodegradable Nanogel-integrated Hydrogels for Sustained Protein Delivery, *Macromolecular Research* 20: 266-270 (2012)
16. Sasaki Y, Akiyoshi K, Self-assembled Nanogel Engineering for Advanced Biomedical Technology, *Chem. Lett.* 41, 202-208 (2012)
17. 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)
18. Sasaki Y, Hirakura T, Sawada S, Akiyoshi K, Metal coordinative-crosslinked polysaccharide nanogels with redox sensitivity, *Chem. Lett* 40: 182-183(2011)
19. Sawada S, Y Sasaki, Y Nomura, Akiyoshi K, Cyclodextrin-responsive nanogel as an artificial chaperone for horseradish peroxidase, *Colloid Polym. Sci* 289: 685-691(2011)
20. Sasaki Y, W Asayama, T Niwa, S Sawada, T Ueda, H Taguchi, Akiyoshi K, Amphiphilic Polysaccharide Nanogels as an Artificial Chaperone in Cell-Free Protein Synthesis, *Macromol. Bioscience* 11: 814-820 (2011)
21. Sasaki Y, Tsuchido Y, Sawada S, Akiyoshi K, Construction of protein-crosslinked nanogels with vitamin B6 bearing polysaccharide, *Polym. Chem* 2: 1267-1270 (2011)
22. Shimoda A, Sawada S, Akiyoshi K, Cell specific peptide-conjugated polysaccharide nanogels for protein delivery, *Macromol. Bioscience* 11: 882-888 (2011)
23. 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)
24. Toita S, Sawada S, Akiyoshi K, Polysaccharide nanogel gene delivery system with endosome-escaping function: Co-delivery of plasmid DNA and phospholipase A2, *J. Controlled Release* 155: 54-59 (2011)
25. Toita S, Morimoto N, Akiyoshi K, Functional cycloamylose-based biomaterial: application in a gene delivery system, *Biomacromolecules* 11: 397- 401(2010)
26. Sasaki Y, Akiyoshi K, Development of an Artificial Chaperone System Based on Cyclodextrin, *Current Pharmaceutical Biotechnology* 11: 300-305 (2010)
27. Nochi T, Yuki Y, Takahashi H, Sawada S, Mejima M, Kohda T, Harada N, Kong G, Sato A, Kataoka A, Tokuhara D, Kurokawa S, Y Takahashi, H Tsukada, S Kozaki, Akiyoshi K, H Kiyono*, Nanogel antigenic protein delivery system for adjuvant-free intranasal vaccines, *Nature Materials* 9: 572-578 (2010)

ホームページhttp://www.labonet.info/akiyoshi/2012/05/28/129/

公募研究 平成 23-26 年度 渋谷 和子 (筑波大学)

1. Yamashita-Kanemaru Y, Takahashi Y, Wang Y, Tahara-Hanaoka S, Honda S-I, Bernhaedt G, Shibuya A. Shibuya K, CD155 (PVR/Nect5) mediated a costimulatory signal in CD4+ T cells and regulates allergic inflammations. *J. Immunol.* in press (2015)
2. Totsuka N, Kim YG, Tahara-Hanaoka S, Nakahashi-Oda C, Honda S, Shibuya K, Shibuya A. Toll-like receptor 4 and MAIR-II/CLM-4/LMIR2 immunoreceptor regulate VLA-4-mediated inflammatory monocyte migration. *Nature Communications* 5:4710 (2014)
3. Nakahashi-Oda C, Tahara-Hanaoka, S, Shoji M, Okshi 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* 209:1493-1503 (2012)
4. 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 平成 23-26 年度 小原 道法 (東京都医学総合研究所)

1. Watanabe T, Hatakeyama H, Matsuda-Yasui C, Sato Y, Sudoh M, Takagi A, Hirata Y, Ohtsuki T, Arai M, Inoue K, Harashima H and Kohara M, In vivo therapeutic potential of Dicer-hunting siRNAs targeting infectious hepatitis C virus. *Scientific Reports* 4:4750 (2014)
2. Katsume A, Tokunaga Y, Hirata Y, Munakata T, Saito M, Hayashi H, Okamoto K, Ohmori Y, Kusanagi I, Fujiwara S,

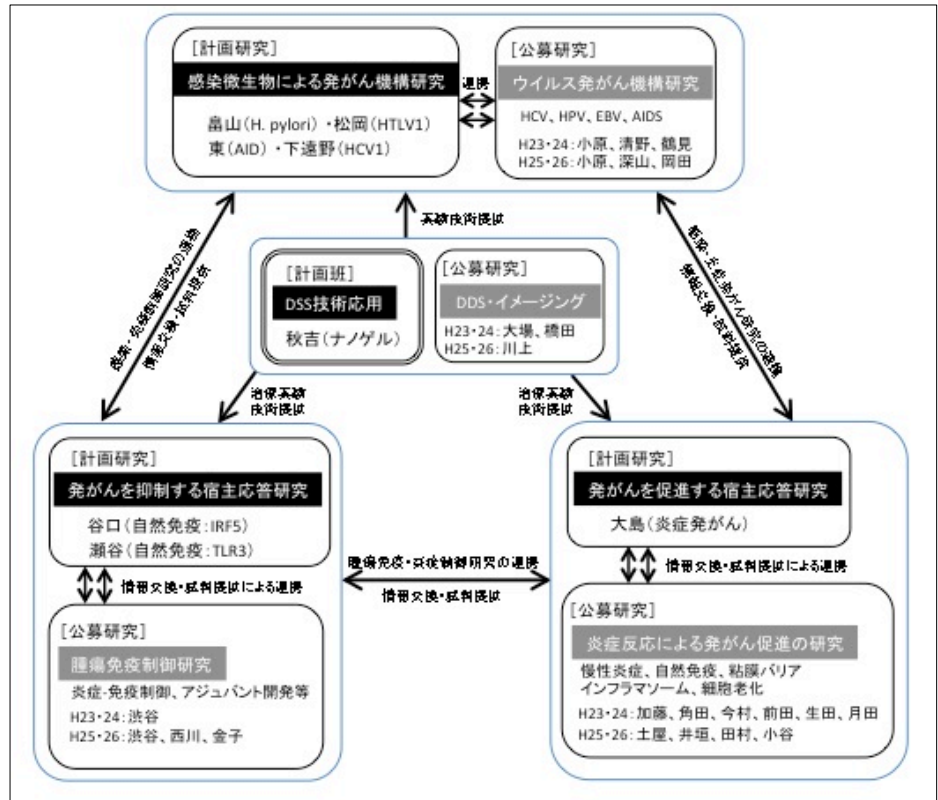
- Tsukuda T, Aoki Y, Klumpp K, Tsukiyama-Kohara K, El-Gohary A, Sudoh M and *Kohara M. A Serine Palmitoyltransferase Inhibitor Inhibits Hepatitis C Virus Replication in Human Hepatocytes. *Gastroenterology* 145(4): 865-73 (2013)
3. Watanabe T, Sugauchi F, Tanaka Y, Matsuura K, Yatsuhashi H, Murakami S, Iijima S, Iio E, Sugiyama M, Shimada T, Kakuni M, *Kohara M and Mizokami M. Hepatitis C virus kinetics by administration of pegylated interferon- α in human and chimeric mice carrying human hepatocytes with variants of the IL28B gene. *Gut* 62(9): 1340-6 (2013)
- 公募研究 平成 23・24 年度 角田茂 (信州大学)
1. Miyake Y, Toyonaga K, Mori D, Kakuta S, Hoshino Y, Oyamada A, Yamada H, Ono KI, Suyama M, Iwakura Y, Yoshikai Y, *Yamasaki S. C-type Lectin MCL Is an FcR γ -Coupled Receptor that Mediates the Adjuvanticity of Mycobacterial Cord Factor. *Immunity* 38:1050-1062 (2013)
2. 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)
3. *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 平成 23・24 年度 橋田 充 (京都大学)
1. 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* 56: 259-269 (2012)
- 公募研究- 平成 25・26 年度 井垣 達史 (京都大学)
1. Nakamura M, Ohsawa S, *Igaki T. Mitochondrial defects trigger proliferation of neighbouring cells via a senescence-associated secretory phenotype in *Drosophila*. *Nat Commun* 5: 5264 (2014)
- 公募研究 平成 25・26 年度 金子 新 (京都大学)
1. Iriguchi S, Kikuchi N, *Kaneko S, Noguchi E, Morishima Y, Matsuyama M, Yoh K, Takahashi S, Nakauchi H, *Ishii Y. T cell-restricted T-bet overexpression induces aberrant hematopoiesis of myeloid cells and impairs function of lung macrophages in the lung. *Blood* 2015 Jan 8; 125(2): 370-82.
- 公募研究 平成 25・26 年度 小谷 武徳 (神戸大学)
1. Yamashita H, *Kotani T, Park J.H, Mu rata Y, Okazawa H, Ohnishi H, Ku Y, *Matozaki T. Role of the protein tyrosine phosphatase shp2 in homeostasis of the intestinal epithelium. *Plos One* 9: e92904 (2014)
- 公募研究 平成 25・26 年度 土屋 輝一郎 (東京医科歯科大学)
1. Oshima H, Nakayama M, Han TS, Naoi K, Ju X, Maeda Y, Robine S, Tsuchiya K, Sato T, Sato H, Taketo MM, Oshima M. Suppressing TGF β signaling in regenerating epithelia in an inflammatory microenvironment is sufficient to cause invasive intestinal cancer. *Cancer Res* 75:766-76 (2015)
2. Nemoto Y, Kanai T, Takahara M, Oshima S, Nakamura T, Okamoto R, Tsuchiya K, Watanabe M: Bone marrow-mesenchymal stem cells are a major source of interleukin-7 and sustain colitis by forming the niche for colitogenic CD4+ memory T cells. *Gut* 62: 1142-52 (2013)
- 公募研究 平成 25・26 年度 西川 元也 (京都大学)
1. Ishii-Mizuno Y, Umeki Y, Takahashi Y, Kato Y, Takabayashi T, Fujieda S, Takakura Y, *Nishikawa M. Nasal delivery of Japanese cedar pollen Cryj1 by using self-gelling immunostimulatory DNA for effective induction of immune responses in mice. *J Control Release* 200: 52-59 (2015)
2. *Nishikawa M, Ogawa K, Umeki Y, Mohri K, Kawasaki Y, Watanabe H, Takahashi N, Kusuki E, Takahashi R, Takahashi Y, Takakura Y. Injectable, self-gelling, biodegradable, and immunomodulatory DNA hydrogel for antigen delivery. *J Control Release* 180: 25-32 (2014)

7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2ページ程度）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

本研究領域では、「発がんスパイラル」をキーワードとし、感染という外的要因を基軸に発症するがんの形成・進展における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するとともに、このプロセスを人為的に制御する革新的ながんの予防・治療原理を確立することによってがんの制

圧への貢献を目指し、領域の推進を行なった。そのため、がん、ウイルス、炎症・免疫、などそれぞれ異なった分野で活動を展開していた研究者が結集し、相互の連携を深化させながら研究の統合的推進を図った。また、そこから得られる知見を実際のがん治療に応用させていくため、上記の研究分野に加えて、ドラッグデリバリーを専門とする研究者の参画を得た。その結果、各研究者は領域内の研究者と深く連携し、共同論文を発表するなど、それまでは不可能であった研究の進展もみられた。一連の成果は「がんの本態解明と応用」を主題としながら、斬新な切り口で迫った新学術領域の創成と発展に寄与したものと考えられる。以下にそれぞれの研究者の課題推進に沿った連携状況を纏める。



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）

谷口班からは各種遺伝子改変マウスの供与を受けるとともに、CagA Tgマウスの腸管免疫能（自然免疫能、獲得免疫能）の評価に際し関し、多くの助言とデータ取得の援助を受けた。大島班には、CagA Tgマウスに認められる胃粘膜病変の病理学的解析に関する指導を受けるとともに、Floxシステムを用いたコンディショナルCagA Tgマウス作成において、種々の技術的なアドバイスを受けた。また秋吉班との連携により、組換えCagAを封入したナノゲルDSSの作成に成功した。現在これを用いたピロリ菌に対する効果的な粘膜免疫誘導法に関する共同研究を現在進めている。この共同研究からのspin-offとして、ピロリ菌感染細胞から生物活性を維持したCagAを含有するexosomeが放出されること、また東班の協力を得て、ピロリ菌感染患者の血中にCagA含有exosomeが検出されることを見出した。さらに、このexosomeが宿主細胞と融合することにより、機能的CagAタンパク質が遠隔の様々な細胞にまで運ばれうることが明らかになった。これまでの疫学調査において、cagA陽性ピロリ菌感染と虚血性心疾患に代表される心血管障害との関連が繰り返し報告されてきたが、両者をつなぐ分子機構は全く不明であった。本研究成果はピロリ菌感染にともなう消化管外病変発症の機構解明に大きな前進をもたらすものであり、感染症研究の新分野を開拓しうる発見と考えている。なお、本研究成果は現在論文投稿中である。

計画研究-2 研究代表者：松岡 雅雄（京都大学ウイルス研究所）

- 1) 計画研究班・秋吉グループとの共同研究によりHBZ, Taxをナノゲル化し、免疫誘導の実験を行った。
- 2) 公募研究班・小原グループとの共同研究によりHBZ, Tax発現ワクチニアウイルスを作製して、マウス・サルへの接種実験、免疫誘導、ワクチン効果の検証を行った。

計画研究-3 研究代表者：下遠野 邦忠（国立国際医療研究センター）

計画研究代表者である瀬谷司教授と、HCV感染細胞と星細胞のクロストークの研究において、関連する情報の交換、および研究材料の交換を行った。また、HCVのマウス細胞における増殖系の確立について、感染性ウイルスゲノムおよびその他の試薬等の提供、博士研究員との情報交換を行った。公募研究代表者の小原道法先生と研究に関する情報交換を行った。

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）

領域内の研究者と当研究室で開発したマウスモデルを用いた共同研究を展開した。計画班の畠山（東大）からCagAトランスジェニックマウス、谷口（東大）からIRF5遺伝子欠損マウスを導入し、胃がんモデルのGanマウスとの交配実験により、それぞれの因子が炎症と発がんに及ぼす影響を解析した。また、公募研究の月田（大阪大）に胃炎マウスモデルを提供し、胃粘膜におけるタイトジャンクションの機能解析を共同研究で実施した。さらに、公募班の今村（金沢大）にはマウスモデルの組織を提供したほか、公募班の土屋（東医歯大）からはヒトの臨床標本の実験結果の提供を受けて、炎症と発がんの関連についての共同研究を推進した。

また、発がんスパイラル国際シンポジウムを、全国共同利用・共同研究拠点の金沢大学がん進展制御研究所で開催した際、計画班、公募班の研究者を招聘し、各研究室に所属する若手研究者も含めた研究交流を推進し、領域を中心とした関連研究コミュニティとの共同研究推進に取り組んだ。

計画研究-5 研究代表者：東 健（神戸大学大学院医学研究科）

大島正伸先生の保有する炎症からの胃発癌モデルマウス(Ganマウス)とAIDノックアウトマウスを交配することにより、慢性胃炎からの胃発癌過程におけるゲノム異常生成機構の解析とAID発現の関与についての検討を行ってきた。また、計画班員の京都大学秋吉との共同研究を進め、DDSシステムの直接な導入とは異なるが、生体機能高分子工学の手法によるエクソソーム解析を行い、ピロリ菌感染による発がん蛋白CagAがエクソソームを介して、胃粘膜外の組織に影響を及ぼしていることを発見した。

計画研究-6 研究代表者：谷口 維紹（東京大学生産技術研究所）

本領域研究は感染、免疫、炎症、DDSの異なった分野の研究者が一体となって進めていくものであり、領域会議、密な研究打ち合わせにより研究組織間の連携を深めてきた。また、イメージング技術の導入など、公募研究における異なった分野との融合にも努めた。

計画研究-7 研究代表者：瀬谷 司（北海道大学医学研究科）

下遠野班とともに *in vivo* 解析用のマウスモデルを作製するため、HCV に罹るマウス（免疫系に不備が無い）の確立を目指した。MAVS^{-/-}、IFNAR^{-/-}の肝細胞株にHCV（J6/JFH1株）が感染すると判明した。HBVはIFNAR^{-/-}の際に感染効率が上がると分かった。秋吉班とナノゲルとdsRNAを併用するアジュバントのデリバリー法を考案した。dsRNAがendosomeに多量に取り込まれる事が分かったが、炎症応答も平行して上がった。実用化には今後の査定が必要である。谷口班はIRF-3, IRF-7, IRF-1などの欠損マウスを恵与して下さった。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、連名で公表した。大島班とは腫瘍内マクロファージの研究を通じて炎症と免疫の微小環境における相互関係を理解する貴重な機会を得た。他にデリバリーは西川班、免疫不全マウスの細胞死応答では岡田班の支援を得て論文公表した。

計画研究-8 研究代表者：秋吉 一成（京都大学工学研究科）

畠山班、東班と共同でCagAタンパク質の細胞外ベシクルexosomeによる輸送と疾患に関する研究を推進し、胃がん患者の血液からCagAを含有したexosomeが存在することを世界に先駆けて見出し、また培養系の実験からCagA発現細胞から分泌されるexosome内にCagAが存在し、そのexosomeは他の細胞にCagAを輸送して、その機能を制御しえることを明らかにした。

松岡班と共同でHBZおよびTaxウイルスタンパク質を多糖ナノゲルに封入したナノゲルワクチンを調製し、マウス皮下投与による免疫誘導実験を行い、Taxタンパク質ナノゲル系で高いキラーT細胞の誘導が得られることが明らかになった。

瀬谷班の開発したdsRNAのDDSとしてナノゲルを用いる研究を展開している。

公募研究-2 平成 23・24 年度 今村 龍（金沢大学）

総括班の大島正伸教授（当がん進展制御研究所・教授）との共同研究を行った。大島正伸教授らが樹立した胃がんマウスモデルであるGanマウスの供与を受け、PYNOD欠損マウスとの交配を行った。さらに新たに樹立した遺伝子改変マウスの病理組織学的解析に関して、大島正伸教授および分担研究者の大島浩子助教のサポートを受けた。

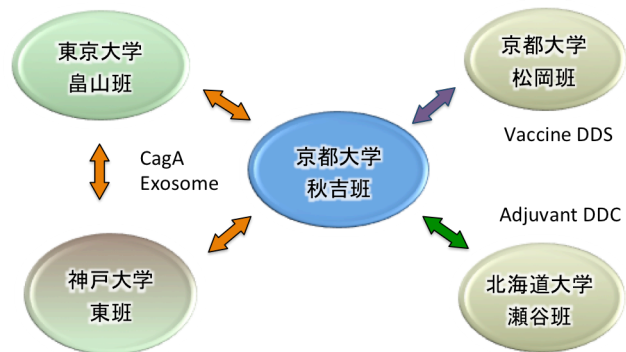
公募研究-7 平成 23・24 年度 小原 道法（東京都医学総合研究所）

公募研究班員の渋谷和子先生に慢性肝炎発症 HCV-Tg マウスを分与し共同研究を進めた。

公募研究-8 平成 23・24 年度 渋谷 和子（筑波大学）

領域内公募研究の東京都医学総合研究所小原道法先生から HCV 抗原誘導性トランスジェニックマウスをご供与いただいて共同研究を開始することが研究期間内に決定した。（実際に共同

DDS関連の連携、共同研究



研究を開始したのは、H25-26年度の公募研究から)

公募研究-3 平成25・26年度 金子 新 (京都大学)

研究を遂行するに当たり、京都大学・西川元也准教授からHydrodynamic Injectionによる遺伝子導入法の教授を受けた。また、熊本大学・岡田誠治教授より免疫不全マウスの供与を受けた。

公募研究-4 平成25・26年度 川上 茂 (長崎大学)

本研究は、期間内に腫瘍関連マクロファージを標的とした新しいDDSの創製を目指す開発研究である。本領域に参加することで、腫瘍関連マクロファージを標的としたDDSを評価するためのモデル動物に関する理解を深め、交流することができた。今回有望な新規DDSの開発に成功したため、今後、本領域の研究者との連携を活かし、エビデンスの高いDDSとして完成を目指していきたいと考えている。

公募研究-5 平成25・26年度 小谷 武徳 (神戸大学)

本研究課題については領域内の計画研究や公募研究との間で共同研究が行われなかったが、年度ごとに行われた研究進捗報告会や、新学術領域「発がんスパイラル」国際シンポジウムにおいて、領域内の研究者から研究の問題点や推進方法について議論を行い、頂いた助言をもとにスムーズに本研究課題を推進することが出来た。

公募研究-6 平成25・26年度 小原 道法 (東京都医学総合研究所)

1) 北海道大学 瀬谷らの発見した自然免疫関連新規因子が発がん制御に関わっている可能性があり、肝発がんが認められるHCV-Tgマウスを用いて解析を行う。このためのHCV-Tgマウスを供与した。

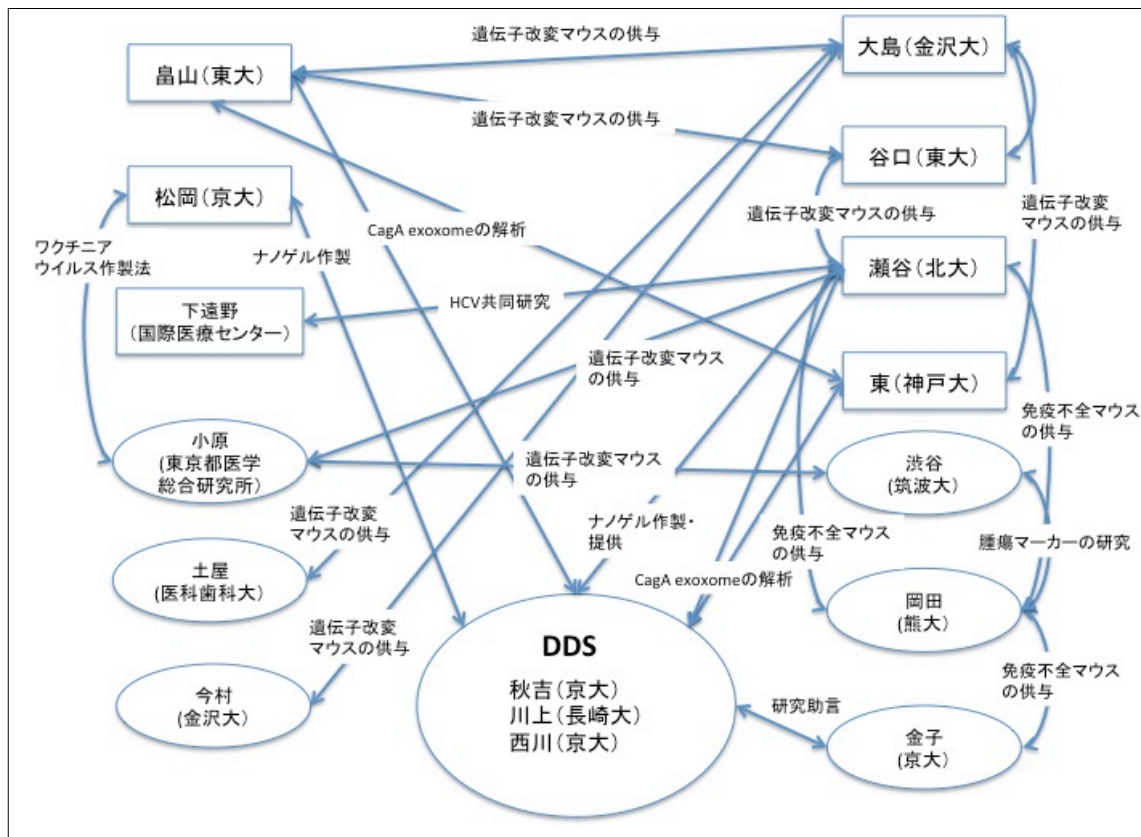
2) 京都大学 松岡らの発見したHTLV-1 bZIP factor (HBZ) の組換えワクチニアウイルス作成に協力した。

公募研究-7 平成25・26年度 渋谷 和子 (筑波大学)

領域内公募研究の東京都医学総合研究所小原道法先生との共同研究を行った。具体的には、小原先生から供与されたHCV抗原誘導性トランスジェニックマウスとDNAM-1遺伝子欠損マウスを交配し、DNAM-1遺伝子欠損HCV抗原誘導性トランスジェニックマウスを作製した。

公募研究-9 平成25・26年度 土屋 輝一郎 (東京医科歯科大学)

計画研究班班員である大島らがTGFβ消失による大腸がんの浸潤能獲得をマウスモデルにて明らかとしたことをヒト検体で検証を行うため共同研究を行った。潰瘍性大腸炎患者に付随する大腸がんの切片を用いて、TGFβ発現検討を行い、がん浸潤の先端部においてTGFβ消失を認めたことから、マウスモデルの検証としてヒト疾患において再現されることを明らかとした。以上の成果はCancer Research誌に掲載された。



8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1ページ程度）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

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）

特になし

計画研究-2 研究代表者：東 健（神戸大学大学院医学研究科）

特になし

計画研究-3 研究代表者：松岡 雅雄（京都大学ウイルス研究所）

研究室で合成した Tax、HBZ を秋吉先生との共同研究でナノゲル化し、当研究室でマウスを使い、免疫応答誘導の実験を行った。HBZ が SHP2 活性をコントロールして T リンパ球の活性化を阻害していることを示唆する実験結果が得られたことから、畠山先生が樹立して CagA により SHP2 の活性化を誘導できる細胞株を使い実験を行った。

計画研究-4 研究代表者：下遠野 邦忠（国立国際医療研究センター）

本研究で購入した設備は関連する研究のために研究者が所属する機関内で活用しているが、極めて特殊な設備ではないために本研究領域間での活用の必要性は高くない。実験材料については、共同研究を推進した瀬谷教授との間で交換をおこなった。

計画研究-5 研究代表者：大島 正伸（金沢大学がん進展制御研究所）

以下のように、遺伝子改変マウスや組織標本を領域内で共有した。CagA トランスジェニックマウス（畠山、東大）、IRF5 遺伝子欠損マウス（谷口、東大）を導入した。当研究室から K19-Wnt1 マウスを導出した（月田、大阪大：公募）。また、当研究室の研究課題推進のため、東京医科大学でヒト標本を使った実験を実施した（土屋輝一郎、東医歯大：公募）。さらに、当研究室で調整したマウス組織由来核酸を提供した（今村龍 金沢大：公募）。また、ナノゲルの提供（秋吉、京都大）を受けて、マウスモデルを用いたがんの治療実験を実施した。

計画研究-6 研究代表者：谷口 維紹（東京大学生産技術研究所）

研究の遂行に際し、領域内での資材の有効活用に努めた。特に遺伝子改変マウスについては、新規の作出や交配に多大な労力・時間がかかるため、領域内の研究室との有効利用に努め、要望に積極的に応えた。また、マウスを用いた発がんモデルを検討するため、CagA 発現マウス（畠山）、APC 遺伝子変異マウス（大島）を供与頂いた。研究費の使用に当たっては、極力無駄のないよう、また研究室で所有している機器を十分に活用し、効率的且つ効果的な使用を心がけた。

計画研究-7 研究代表者：瀬谷 司（北海道大学医学研究科）

谷口班から IFNAR^{-/-}、IRF3/7^{-/-} マウスの供与を受けた。岡田班から免疫不全（NOJ）マウスの恵与を受けた。これらはそれぞれ J Exp Med, Cancer Immunol Res 誌に共同研究としてまとめられた。DDS について西川班、秋吉班と discussion を行ったが、ARNAX の合成の遅れのため、実際の共同研究まで結実しなかった。

キーエンスの顕微鏡は Rab-GTPase を時空間的に可視化する目的で使用した。イノシトールリン脂質はリン酸化、脱リン酸化によって連続的に変化し、脂質層にリクルートする蛋白質を交替させて個々の小胞の機能発現に貢献する。Rab-GTPase はイノシトール脂質の変遷とエンドサイトーシスの細胞内輸送を反映する。広島大学の榎木研究室はこのシステムで優れた仕事を続けており、継続使用を希望する。

計画研究-8 研究代表者：秋吉 一成（京都大学工学研究科）

本計画班の研究において用いた機器の多くは、現有のもの（動的光散乱測定装置、透過型電子顕微鏡、蛍光相関測定装置等）を活用した。また、本研究費により購入した、GPC/SEC セパレーションシステム（Postnova Analytic 社製、AF2000MT）はカラムを用いることなく粒子や高分子を分離できる装置であり、この装置の導入により本研究班で開発した機能性分子修飾ナノゲルの分離、解析を行うことが可能となった。加えて、本研究費により購入した、多角度光散乱検出器および高性能示差屈折率検出器を用いることで機能性分子修飾ナノゲルキャリアの詳細な物理化学的な特性解析が可能となった。また、前述のナノゲルキャリアと細胞との相互作用解析のための機器として倒立型蛍光顕微鏡（株式会社ニコン製、倒立顕微鏡 Ti-E 位相差蛍光セット）を購入し、*in vitro*での細胞とキャリアとの相互作用を経時的に観察、解析することが可能となった。また、研究班間でのバイオリソースの利用において、畠山（東大）班からは、CagA 発現胃上皮細胞、CagA タンパク質および CagA 発現スナネズミ血漿を、東（神戸大）班からはヒトおよびスナネズミ血漿を提供していただき、エクソソーム関連共同研究を進めた。松岡（京大）班から HBZ および Tax ウイルスタンパク質を提供していただき、ナノゲルと複合化することで免疫誘導実験に関する共同研究を進めた。

・研究費の使用状況

(1) 主要な物品明細(計画研究において購入した主要な物品(設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。)について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。)

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価(円)	金額(円)	設置(使用)研究機関
22	GPC/SEC セパレーションシステム	Postnova Analytic社製、 AF2000MT	1	13,650,000	13,650,000	京都大学
	顕微鏡イメージングシステム	独国ライカマイクロシステムズ社製	1	12,768,000	12,768,000	金沢大学
	蛍光顕微鏡	キーエンスHSオールインワン	1	9,354,450	9,354,450	広島大学
	EnSpire モノクロメーターベースックシステム	2300-00J 他	1	5,338,650	5,338,650	国立国際医療研究センター
	DNAシーケンサシステムアップグレード	3100-Avant to 3130 4386844	1	4,914,000	4,914,000	神戸大学
	リアルタイムPCRシステム	米国ラフテクノロジー社 Step One Plus	1	4,725,000	4,725,000	京都大学
	遺伝子解析システムアップグレード	3100-Avant to 3130	1	4,368,000	4,368,000	北海道大学
	マルチモードマイクロプレートリーダー-TriStar	独国ベルトルトテクノロジー社 LB941T	1	3,990,000	3,990,000	京都大学
23	三洋電機 CO ₂ インキュベータ	MCO-1 9AIC	2	1,002,750	2,005,500	東京大学
	ガスクロマトグラフ質量分析計	(株)島津製作所製 GCMS-QP2010 Ultra (Eiモデル)	1	7,980,000	7,980,000	神戸大学
	倒立型蛍光顕微鏡	株式会社ニコン製、 Ti-E位相差蛍光セット	1	6,554,100	6,554,100	京都大学
24	凍結切片作製装置	米国サーモフィッシャーサイエンティフィック社製	1	5,953,500	5,953,500	金沢大学
	FACSVerse フローサイトメーター	米国ベクトン・ディッキンソン社製	1	14,280,000	14,280,000	京都大学

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価 (円)	金額 (円)	設置(使用)研究機関
2 4	DAWN HELEOSII 一式	Wyatt technology 社製、多角度光散乱 検出器	1	11,764,200	11,764,200	京都大学
	フローサイトメーター	独国ミルテニーハ`イオテク GmbH 社	1	9,975,000	9,975,000	金沢大学
2 5	TapeStation 核酸分析用シ ステム	Agilent 2200	1	3,211,950	3,211,950	神戸大学
	オールインワン内視 鏡システム	独国カールストルツ社製	1	2,092,125	2,092,125	神戸大学
	ルミノ・イメージアナ ライザー	英国 GE ヘルスケア社 製	1	3,612,000	3,612,000	金沢大学
	Proflex PCRSystem 3x32-well	4335644-100	1	1,275,750	1,275,750	国立国際医療研 究センター
	高性能示差 屈折率検出 器 Optilab T-rEX 一式	Wyatt technology 社製	1	3,344,250	3,344,250	京都大学
	バイオハザード 対策用キャビネ ット 一式	パナソニック (株) 製、 MHE-S1300A2-PJ	1	1,178,625	1,178,625	京都大学
	2 6	バイオクリーンベン チカ`スバーナー付 一式	パナソニック (株) 製、 MCV-B131F-PJ	1	1,052,625	1,052,625
	恒温振とう 培養器大型 バイオシェーカー 一式	BR-180LF	1	1,656,676	1,656,676	京都大学

(2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

【平成 22 年度】

- ・旅費
- 2,264,836 円(東京大学：新学術領域研究国際シンポジウム)
- ・人件費・謝金
- 3,849,538 円(北海道大学：研究員雇用費)
- 2,515,000 円(京都大学 ウイルス研究所：非常勤職員雇用費)
- 2,169,799 円(京都大学 工学研究科：非常勤職員雇用費)
- 984,000 円(国立国際医療研究センター：実験補佐員雇用費)
- 826,437 円(東京大学：発がんスパイラル事務局 局員雇用費)
- 764,645 円(金沢大学 がん進展制御研究所：技術補佐員雇用費)
- ・その他
- 2,528,330 円(東京大学：新学術領域研究国際シンポジウムのための会場費、設備費等)
- 1,921,559 円(神戸大学：施設使用料 ヘリコバクター・ピロリ菌感染による胃がん、同じ属であるヘリコバクター・スライス菌感染による胃 MALT リンパ腫の発生メカニズム解明には、実験動物を使用せざるを得なかった。)
- 1,800,000 円(北海道大学：オープンラボ賃借料)
- 1,521,057 円(東京大学生産技術研究所：遺伝子発現解析のため Gene Chip 解析 (TAKARA 社)で行った。論文推敲の際に英文校正を依頼した。)

【平成 23 年度】

- ・旅費
- 1,718,790 円(東京大学：芝蘭会館 新学術領域研究国際シンポジウム)
- 781,990 円(東京大学：新学術領域研究会議)
- ・人件費・謝金
- 10,416,870 円(北海道大学：研究員雇用費)
- 10,127,964 円(国立国際医療研究センター：博士研究員、実験補佐雇用費)
- 2,988,237 円(京都大学 工学研究科：非常勤職員雇用費)
- 2,860,537 円(東京大学：発がんスパイラル事務局 局員雇用費)
- 2,010,338 円(神戸大学：非常勤職員雇用費)
- 1,749,940 円(京都大学 ウイルス研究所：非常勤職員雇用費)
- 1,622,390 円(金沢大学 がん進展制御研究所：技術補佐員人件費)
- ・その他
- 2,149,350 円(京都大学 ウイルス研究所：変異マウス開発費用)
- 1,800,000 円(国立国際医療研究センター：受託研究費)
- 1,800,000 円(北海道大学：オープンラボ賃借料)
- 1,091,519 円(東京大学生産技術研究所：英文校正、論文別刷り印刷費、Genetic Analyzer (DNA シーケンサー) 修理費を支出した。)
- 800,000 円(神戸大学：施設使用料 ヘリコバクター・ピロリ菌感染による胃がん、同じ属であるヘリコバクター・スライス菌感染による胃 MALT リンパ腫の発生メカニズム解明には、実験動物を使用せざるを得なかった。)
- 640,500 円(金沢大学 がん進展制御研究所：実験動物中央研究所：キメラマウス生殖系伝達確認作業)
- 621,000 円(東京大学：芝蘭会館 新学術領域研究国際シンポジウムの会場費、設備費)
- 525,000 円(東京大学：病理画像の 2 値化プログラムの開発)

【平成 24 年度】

- ・旅費
- 1,873,430 円(東京大学：金沢エクセルホテル東急 新学術領域研究国際シンポジウム)
- 635,640 円(東京大学：新学術領域研究発がんスパイラル 研究進捗報告会)
- ・人件費・謝金
- 11,381,048 円(国立国際医療研究センター：博士研究員、実験補佐員雇用費)
- 10,056,342 円(北海道大学：研究員雇用費)
- 5,205,136 円(神戸大学：非常勤職員雇用費)
- 3,842,799 円(東京大学 医学系研究科：発がんスパイラル事務局 局員雇用費)
- 1,632,977 円(金沢大学 がん進展制御研究所：技術補佐員人件費)
- 1,388,810 円(京都大学 ウイルス研究所：非常勤職員雇用費)
- 1,358,573 円(京都大学 工学研究科：非常勤職員雇用費)
- ・その他
- 4,600,000 円(国立国際医療研究センター：受託研究費、microarray 解析など)
- 2,380,765 円(東京大学：金沢エクセルホテル東急 新学術領域研究発がんスパイラル国際シンポジウム)
- 2,160,000 円(北海道大学：オープンラボ賃借料)
- 1,833,300 円(金沢大学 がん進展制御研究所：GeneChip Expression Array 解析受託)
- 1,484,655 円(東京大学生産技術研究所：遠心機 M150-IVD (佐久間製作所)、MRX-150 (佐久間製作所)の修理費、ピペット洗浄カゴの修理費、映像技術室利用料 (学会発表ポスター印刷費)を計上した。)

1,207,500円(神戸大学:Applied Biosystems3130ジェネティックアナライザ保守管理費遺伝子変異パターンの解析に必須となる、シーケンサーの維持管理をするため。)

【平成25年度】

- ・旅費
- 1,248,878円(東京大学:京王プラザホテル札幌 新学術領域研究発がんスパイラル国際シンポジウム)
- 651,160円(神戸大学:米国オーランドにて開催された、DDW2013に参加し、情報収集を行ったため。)
- 582,560円(東京大学:新学術領域研究発がんスパイラル班会議)
- ・人件費・謝金
- 9,537,434円(国立国際医療研究センター:博士研究員、実験補佐員雇用費)
- 6,211,641円(北海道大学:研究員雇用費)
- 3,669,140円(神戸大学:非常勤職員雇用費)
- 2,228,790円(京都大学:ウイルス研究所:非常勤職員雇用費)
- 2,146,681円(東京大学:発がんスパイラル事務局 局員雇用費)
- 1,636,687円(金沢大学 がん進展制御研究所:技術補佐員雇用費)
- 1,125,965円(京都大学 工学研究科:非常勤職員雇用費)
- ・その他
- 5,000,000円(国立国際医療研究センター:マウス飼育,受託研究費、microarray 解析など)
- 2,160,000円(北海道大学:オープンラボ賃借料)
- 1,747,780円(東京大学:京王プラザホテル札幌 新学術領域研究発がんスパイラル国際シンポジウム)
- 1,491,600円(東京大学生産技術研究所:Nano Drop 1000(スクラム社)の修理費、マウス・サンプルの海外配送費、映像技術室利用料(学会発表ポスター印刷費)を支出した。)
- 1,350,994円(神戸大学:施設使用料 ヘリコバクター・ピロリ菌感染による胃がん、同じ属であるヘリコバクター・スライス菌感染による胃 MALT リンパ腫の発生メカニズム解明には、実験動物を使用せざるを得なかった。)
- 960,400円(金沢大学 がん進展制御研究所:フローサイトメーターの保守)
- 864,000円(京都大学 ウイルス研究所:動物飼育室使用料)

【平成26年度】

- ・旅費
- 3,161,227円(東京大学:神戸 新学術領域研究発がんスパイラル国際シンポジウム)
- 514,930円(東京大学生産技術研究所:ニューヨーク大学にての研究打ち合わせ、the 7th Annual BIDMC Cancer Symposium への参加のため)
- ・人件費・謝金
- 10,868,090円(国立国際医療研究センター:博士研究員、実験補佐員雇用経費)
- 3,762,160円(京都大学 ウイルス研究所:非常勤職員雇用費)
- 3,266,805円(神戸大学:非常勤職員雇用費)
- 2,599,748円(東京大学:発がんスパイラル事務局 局員雇用費)
- 1,658,166円(金沢大学 がん進展制御研究所:技術補佐員雇用費)
- 1,103,031円(京都大学 工学研究科:非常勤職員雇用費)
- ・その他
- 2,954,947円(東京大学生産技術研究所:自動現像機 FPM100(富士フィルム社)修理費、フリーザー修理(SANYO社)、マウス輸送費に使用した。)
- 2,684,016円(京都大学 ウイルス研究所:マウスを用いた観察および採材に関する受託飼育管理の請負)
- 2,400,000円(国立国際医療研究センター:マウス飼育,受託研究費、microarray 解析等)
- 2,104,704円(神戸大学:DNA シーケンスシステム保守等作業遺伝子変異パターンの解析に必須となる、次世代シーケンサーの維持管理をするため。)
- 1,762,000円(神戸大学:施設使用料 ヘリコバクター・ピロリ菌感染による胃がん、同じ属であるヘリコバクター・スライス菌感染による胃 MALT リンパ腫の発生メカニズム解明には、実験動物を使用せざるを得なかった。)
- 1,468,963円(東京大学:神戸 新学術領域研究発がんスパイラル国際シンポジウム)
- 594,000円(金沢大学 がん進展制御研究所:Nox01 ペプチド抗体作製)

(3) 最終年度(平成26年度)の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1ページ程度）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

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）

1) 本研究により、現在知られている唯一の細菌由来がんタンパク質である CagA の細胞内侵入機構、細胞内局在機構の理解に大きな進展がもたらされた。また、胃上皮細胞内に侵入した CagA が非生理的な足場タンパク質として機能し、様々な細胞内シグナル経路の障害・攪乱を誘起し発がんを促すメカニズムが明らかになるとともに、その分子基盤となる CagA の高次構造に関する新知見が集積した（Cell Host Microbe 誌に総説記事）。さらに、胃上皮細胞の腸上皮化生をつなぐ転写ネットワークの解明を通して、細胞の異常な分化リプログラミングと発がんをつなぐ重要な成果が挙げられた（PNAS に総説記事）。分化プログラムの異常は感染がんに限定されることなく、多くの発がんに共通して存在する異常と考えられ、本研究が明らかにしたリプログラミングの異常は iPS とがん化の問題を含め、この分野に大きなインパクトを与えると考えられる。一方、CagA ががんタンパク質が発がんや炎症の両者を促進するという二面性は、今後多くの他のがん関連分子においても再検証されるべき生物学特性と思われる。事実、ごく最近、変異 p53 分子が NF- κ B の安定化を介して炎症（発がん）を増強するという報告がなされた。この事実は、変異 p53 と CagA が発がんや炎症においてきわめて類似した役割を演じていることを示している。炎症と発がんシグナルが作り出す負のスパイラル応答の存在は、細胞がん化を強く促進する環境（がん微小環境）形成の理論的基盤を築くものである。DSS を用いた効果的なピロリ菌免疫樹立を目的に進めていた秋吉との共同研究の spin off として、発見された *cagA* 陽性ピロリ菌感染者の血中から同定した CagA 含有エキソソーム (exosome) の存在は、これまで *cagA* 陽性ピロリ菌の関与が疫学的に示されて来た虚血性心疾患などの全身性疾患発症を説明する発見である、循環器病学を中心に今後大きな学問的波及効果が生まれるものと考えられる。

計画研究-2 研究代表者：松岡 雅雄（京都大学ウイルス研究所）

HTLV-1 がコードするウイルス遺伝子では tax が中心的な役割を担うと考えられてきたが、本研究によりマイナス鎖にコードされる HBZ 遺伝子が発がん、炎症に重要であることが初めて明らかになり、HTLV-1 研究にブレークスルーをもたらした。本研究により HBZ による炎症が発がんや結び付いていることが明らかになり、HTLV-1 が引き起こす腫瘍性疾患と炎症性疾患が共通の分子によって引き起こされることが示された。HTLV-1 によって引き起こされる炎症に関しては不明な点が多かったが、HBZ の研究により、そのメカニズムが明らかになりつつある。本研究により HBZ の様々な作用が明らかにされ、現在、HTLV-1 研究領域で HBZ は最も注目されるウイルス遺伝子となっており多くの研究者が精力的に研究を行っている。HTLV-2 や牛白血病ウイルスでもウイルスのアンチセンス転写産物が発見され、注目を集めている。

計画研究-3 研究代表者：下遠野 邦忠（国立国際医療研究センター）

肝臓において星細胞は肝繊維化に重要な働きをする事が知られているが、それ以外の機能には不明な点が多い。本研究では HCV 感染細胞との混合培養において感染細胞が炎症性サイトカインを産生する事を見いだした。この機能は星細胞から分泌されるサイトカインによるものであるが、非感染細胞との混合培養においては観察されないため、星細胞が肝実質細胞の異常を認識する働きがあるものと考えられる。肝繊維化と同様、星細胞の肝組織のホメオスタシスを維持する働きを持つ事が強く示されると考えられる。

異所性に発現する遺伝子編集酵素の働きには多様性が存在する事を見いだした。AID のように DNA に作用する編集酵素に対して発がんとの関連での理解はし易いが、RNA を遺伝子編集する APOBEC1 の異所的な発現と発がんとの関係には不明な点が多い。本研究により、3' 非翻訳構造領域に特殊の配列を持つ mRNA に APOBEC1 が結合しその RNA の物理的性状や機能を変化させる事が明らかになった。これらの RNA にはサイトカイン関係のものが多い。APOBEC1 はサイトカイン等の mRNA からの遺伝情報の流れを量的（あるいは質的にも）に制御する因子として働く可能性が考えられた。

Long non-coding RNA (lncRNA) の存在が明らかになり、その種類および生理的機能が拡大している。本研究においては、IFN シグナル系を制御する新たな lncRNA を見いだした。この成果は lncRNA が種々の生命現象で機能する事を示しており、自然免疫機構においてもその働きが注目される。

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）

自然免疫反応が炎症反応を誘導することにより腫瘍細胞増殖に作用する事を明らかにした。この成果は、がん研究領域だけでなく、形態形成や組織再生などの未分化な上皮細胞が分裂する際にそれを支持する生体応答など、生物現象に広く共通する分子機構に一般化出来る可能性が考えられ、がん、免疫学、発生学にまたがる新領域開拓につながる可能性を示した。また、微小環境に浸潤するマクロファージが、腫瘍細胞の未分化性や腫瘍原性亢進に作用することを個体レベルの実験で立証したことから、微小環境を標的としたがんの予防・治療戦略の可能性が示され、将来の薬剤開発の方向性に重要なインパクトを与えた。

計画研究-5 研究代表者：東 健（神戸大学大学院医学研究科）

本研究では、単純化がより容易な感染がんの中で、主にヘリコバクター・ピロリ菌感染による胃がん、同じ属であるヘリコバクター・スuis菌感染による胃 MALT リンパ腫、C 型肝炎ウ

ウイルス感染による肝がんを対象として、発がん微生物に対する宿主免疫応答としての炎症が感染局所に作り出すがん微小環境を、分子レベルで解明することが出来た。慢性炎症を背景とした AID 発現によるゲノム異常の生成が発がんに関与するという発見は、非感染性のがんにおいても、炎症を契機として同じような発がん分子メカニズムが生じていることが考えられ、インパクトを与えたと考える。

計画研究-6 研究代表者：谷口 維紹（東京大学生産技術研究所）

これまでの研究では、自然免疫系によるがんの制御について、TLR をはじめとする自然免疫受容体の活性化によって炎症が促進され、がんの増悪に寄与する、という報告ばかりがなされてきた。一方で、本来は病原体感染やがんから生体を防御する役割を担う自然免疫系が、がん細胞を認識し、排除に機能するのかどうか、その可能性については全く未知であった。本研究における解析から、自然免疫受容体 Dectin-1 によるがん認識と排除機構が存在するところが明らかとなり、自然免疫受容体が実際にがんを認識し、排除に寄与することが示される初めての例となった。実際、この発見を契機にして、同じ Dectin ファミリー受容体である Dectin-2 ががんの排除に寄与していることを示す結果も得られつつあり、本発見を契機として、自然免疫受容体の腫瘍抑制機構について、今後益々解明がなされていくものと考えられる。また、Dectin 受容体が認識するがんの本態解明が進み、さらに、Dectin シグナルを活性化する抗体やアナログの開発がなされることにより新規抗がん剤の開発に繋がる可能性があると考えられる。一方で、炎症は発がんスパイラルを加速させる最大の因子の一つと考えられるが、本研究において HMGB1 コンディショナルノックアウトマウスを世界に先駆けて樹立し、本マウスを用いた解析により、HMGB1 が腫瘍の増悪に寄与していることを示す結果が得られている。HMGB1 と炎症との関わりは、世界的に注目されており、実際、我々のノックアウトマウスは世界の様々な研究者からリクエストが殺到し、マウスを寄託している理化学研究所においても紹介がなされている。

(http://mus.brc.riken.jp/ja/mouse_of_month/jun_2014_mm)。また、HMGB1 の機能を抑制する阻害剤の開発にも成功しており、国際特許も取得しており、本阻害剤やその派生体を用いることで、疾患やがんの治療薬として活用できる可能性が考えられる。このように、本研究における解析結果は、免疫の分野にとどまらず多くの分野において参照されるインパクトの高い成果であり、また、抗がん剤等の医薬品開発に向けた基盤の構築にも有用であると考えられる。

計画研究-7 研究代表者：瀬谷 司（北海道大学医学研究科）

がん免疫が実際にがん治療に有効との証拠は PD-1 抗体などで数年前から追い風となっている。しかし、PD-1 抗体は免疫抑制の解除であり、免疫を増強させる創薬は未だ成功していない。感染症から派生したアジュバントは樹状細胞に効果的な免疫増強剤だが無害であるはずは無く、改変して無毒化するステップが必須になる。自己免疫を防ぐことにも繋がる。ARNAX の成功は今後の感染症のワクチンにもアジュバントデザインの規範として波及効果をもたらす可能性がある。

イノシトールリン脂質 5 位リン酸化酵素 (PIKfyve) はただ一つであり、PtdIns(3,5)P2 はこれによってのみ産生される (FEBS Lett 2013)。櫛木グループはこの酵素活性が TLR9 の応答に不可欠であることを示した。核酸認識 TLR の特異エンドソーム発現とミエロイド細胞の成熟化機能 (TLR 応答) は熱い領域となっており、グループはさらにイノシトール脂質代謝酵素欠損細胞のバンクを作製し、阻害薬の抽出などを通じて当該分野とリン脂質代謝の関連を解析していく。

計画研究-8 研究代表者：秋吉 一成（京都大学工学研究科）

生体系のナノキャリアである細胞外ベシクルがピロリ菌病原因子 CagA タンパク質の輸送担体として機能し、血中を使って様々な組織に運ばれ、がんを始め様々な疾患を惹起するという可能性を始めて明らかにし、関連分野へのインパクトは大きいものと思われる。ピロリ菌の感染に関する研究者と DDS 研究者が連携、共同研究を進めることで、初めて明らかになった。

公募研究-1 平成 23・24 年度 生田 統悟（埼玉県立がんセンター）

大腸がんはライフスタイルや食事など生活習慣の改善で予防できると言われるが、具体的なエビデンスに乏しいのが現状である。本研究は、AhR を介したがん予防効果を、特定の分子と結びつけて示した。AhR は緑黄色野菜などに多く含まれるトリプトファン代謝物によって活性化される性質がある。食餌成分を介したがん予防効果が証明され、さらに AhR を基盤としたがん予防に効果的な化学物質の開発につながる事が期待される。

公募研究-2 平成 23・24 年度 今村 龍（金沢大学）

胃がんマウスの遺伝子発現解析においては、NLR ファミリーの中でも唯一 PYNOD の発現変化が認められる。自然免疫系で必須とされる NLRP3 や NLRC4 は発現変化がないことから、胃がんの発症において PYNOD は NLR の中でも極端にユニークな存在であると考えられる。PYNOD 欠損による炎症誘導の変化は認められなかったが、予想に反して PYNOD が腫瘍形成に必要である事が示唆された。したがって NLR ファミリー分子 PYNOD と発がんとのリンクという視点から全く新たな知見をもたらすことが可能となった。

公募研究-3 平成 23・24 年度 大場 雄介 (長崎大学)

モデル生物や *in vivo* imaging を用いた研究が隆盛の現在、これまで行われてきた *in vitro* の実験結果と一致しなかった研究成果について、その差が生じる原因を追求することが、今後の生物学研究発展に必要である。本研究はその連携に必要な「*in vitro* と *in vivo* の橋渡しをする 3 次元培養システム」を構築し、生細胞イメージングを組合せることで、その分子機序を解明するに至った。

公募研究-4 平成 23・24 年度 角田 茂 (信州大学)

腸管ポリープ形成という視点で Dectin-1 の腫瘍形成における役割を検討していたが、連携研究者の岩倉および谷口らは可移植性腫瘍細胞株を用いた検討から、Dectin-1 が腫瘍細胞上に発現する糖鎖を認識して「免疫監視機構」を担っていることを見出した。現在、CLR によるがん認識という新しい概念が構築されるに至っている。

公募研究-5 平成 23・24 年度 加藤 光保 (筑波大学)

本研究により、一過性に増殖する幹細胞の動態が腫瘍形成の本質的なドライビングフォースになっていることが示唆されており、これが十分なエビデンスを得ることによって、腫瘍形成の概念、新たな腫瘍の治療標的の開発に大きく貢献するものと期待される。

公募研究-6 平成 23・24 年度 清野 透 (国立がん研究センター)

HPV による子宮頸がんの発症機構は p53, pRB の不活化、テロメラーゼの活性化など多くのがんで共通する点が多い。本研究成果を元にその後、ヒト正常非細胞を用いた種々のがんの *in vitro* 発がんモデルに応用され成果を出している。また、HPV ゲノム複製機構に基づいた CIN 病変の排除を目指した戦略の見直しをもたらした。

公募研究-7 平成 23・24 年度 小原 道法 (東京都医学総合研究所)

慢性肝炎肝臓内へはマクロファージの浸潤が認められ、このマクロファージから TNF- α や IL-6 の産生が C 型肝炎発症に起因すると考えられた。これらの知見から、C 型慢性肝炎に対する治療方針の策定指針が与えられた。

公募研究-8 平成 23・24 年度 渋谷 和子 (筑波大学)

免疫受容体 CD155 や MAIR-I に着目し、これらの分子と炎症の関係を明らかにした。また、皮膚炎や敗血症モデルを用いて、これらの分子を標的とした治療の可能性を示した。将来的な臨床応用の可能性も考えられ、その波及効果は大きいと思われる。

また、同じ遺伝子にコードされる膜型 CD155 と可溶型 CD155 が、発がんに全く逆の機能を有することを示したことは、免疫監視と逃避機構の分子メカニズムの理解において大変興味深い知見と言える。

公募研究-11 平成 23・24 年度 橋田 充 (京都大学)

オリゴ核酸の実用化や *in vivo* 遺伝子機能解析への応用に向けては、標的指向型 DDS 技術の開発が応用の鍵を握る。そのため、オリゴ核酸を封入した標的指向型ナノ粒子開発研究がおこなわれている。本研究では、TAM を標的として、標的指向型ナノ粒子と超音波照射を組み合わせ、精密なオリゴ核酸 DDS の開発に成功した。本研究成果は、新たな *in vivo* 遺伝子発現制御技術として、核酸化学やがん分子生物学など関連学問分野への波及効果が期待できる。

公募研究-1 平成 25・26 年度 井垣 達吏 (京都大学)

本研究により、細胞老化現象とそれに伴う SASP 現象が無脊椎動物にも存在する普遍的な現象であることを世界に先駆けて示すとともに、細胞老化を介した腫瘍悪性化の分子基盤、さらにはその共通原理の解明へ向けた知見を得ることができた。これらの成果は、腫瘍学、発生生物学、および細胞生物学の各分野に新たな視点と方向性をもたらすとともに、関連研究分野への波及効果が見込まれる。

公募研究-2 平成 25・26 年度 岡田 誠治 (熊本大学)

PEL マウスモデルを駆使して、PEL に対する抗体療法と分子標的療法の有用性を示すことができた。

公募研究-3 平成 25・26 年度 金子 新 (京都大学)

腫瘍微小環境の改変を提示するまでには至らなかったが、活性化した CD4T 細胞が組織マクロファージの性状を改変しうることを示した点、またヘルパー機能を持つ抗原特異的ヒト再分化 T 細胞を *in vitro* 誘導できるようになった点などは、発がんスパイラルへの介入アプローチの一つとして考慮されてよいものであり、今後の進捗が期待される。

公募研究-4 平成 25・26 年度 川上 茂 (長崎大学)

本研究において、特異的リガンドの欠如により、従来標的指向化が困難であった腫瘍関連マクロファージを標的とした新たな薬物送達キャリアシステムの開発をおこない、新たな標的指向 DDS の開発に成功した。今後、様々な薬物を封入した担癌モデルマウスでの *in vivo* 検証実験を進めることで、腫瘍関連マクロファージ選択的な細胞死に基づく、新しいがん治療戦略の構築が可能となると期待している。

公募研究-5 平成 25・26 年度 小谷 武徳 (神戸大学)

大腸がんの多段階モデルにおいては低分子 GTP タンパク質 Ras の変異による Ras の活性化が大腸がんの悪性化に寄与することが提唱されているが、本研究では Ras の上流に位置し、

Ras を活性化させる Shp-2 を欠損させた場合、つまり Ras の活性を抑制した場合でも発がんの下地となりうる腸炎を発症することを示した。したがって本研究の成果は生物学上の全く新たな知見をもたらすと共に、医学的にも極めて有益な成果を提供出来た。

公募研究-6 平成 25・26 年度 小原 道法 (東京都医学総合研究所)

世界に先駆けて我々が確立した肝炎発症 HCV-Tg マウスモデルを用いて、これまで困難であった HCV の感染複製時に修飾される肝臓細胞側因子および獲得免疫系の攪乱機序、組織修復破壊機構などを明らかにした。さらに Wnt/b-catenin シグナル伝達阻害剤による慢性肝炎・肝硬変正常化する事及びその機序を明らかにした。

公募研究-7 平成 25・26 年度 渋谷 和子 (筑波大学)

がん免疫逃避に関与し、発がんに抑制的に機能していると考えられる sCD155 が、がんの診断マーカーとなる可能性を示した。sCD155 ががんの病勢を反映している可能性も示され、今後のがん診断分野における波及効果が期待される。

さらに、DNAM-1 とリガンドを共有する TIGIT や CD96 などによるリガンド結合の競合が、がん免疫応答の正負を制御する機構の存在も示すことができ、がん免疫監視と逃避機構の分子メカニズムの理解の一助となる成果を出せたものと思われる。

公募研究-9 平成 25・26 年度 土屋 輝一郎 (東京医科歯科大学)

潰瘍性大腸炎に付随する大腸がんは散発性大腸がんと比較して予後が不良である。本研究は炎症発がん腸管上皮細胞分化機構との関連を初めて指摘した計画であり、大腸がんの粘液形質獲得と同時に、がん幹細胞分画が増加し、抗がん剤耐性、遊走能亢進などがん悪性度を増悪させることを明らかとした。炎症と病理学的悪性度との関連を初めて明らかとしたことからそのインパクトは大きいと考える。

公募研究-10 平成 25・26 年度 西川 元也 (京都大学)

本公募研究を推進したことで、今後の癌治療に利用可能な核酸を基盤とするアジュバントシステム、抗原デリバリーシステムに関する知見が得られた。

公募研究-11 平成 25・26 年度 深山 正久 (東京大学)

EB ウイルス関連胃癌において、感染による細胞、ウイルス由来マイクロ RNA のいずれもが発癌につながることを示した。また、エクソソームを介したウイルス由来マイクロ RNA による微小環境制御は、ウイルス感染癌の発症スパイラルの機構を考える上で、新たな視点を提供するもので、詳細な機構解明が必要である。

10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1 ページ程度）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者の研究終了後の動向等を記述してください。

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）

本領域では、班会議における研究の進捗発表ならびに毎年（計5回）開催した国際シンポジウムを通して若手研究者間の交流を促すとともに、国際性の涵養に努めた。その結果、大学助教（2名）、海外でのポスドク2名（ニューヨーク大学、オンタリオ癌研究所、内1名は Human Frontier Science Program Long-term Fellowship 獲得）、国内ポスドク3名（内2名は Max-Planck 協会ジュニアフェロー）として、がんの基礎研究分野で活躍している。

計画研究-2 研究代表者：松岡 雅雄（京都大学ウイルス研究所）

大学院生として本研究に参画した大学院生の内、2名は特別研究員として研究を行っている。2名は海外留学中であり、3名は企業に就職した。本研究に参画した助教は、イギリス留学を経て現在、熊本大学のテニュアトラック准教授となっている。

計画研究-3 研究代表者：下遠野 邦忠（国立国際医療研究センター）

博士研究員に対して積極的な指導を行った。その結果、研究者個人の研究能力が十分と見なされるようになった場合には、研究成果を責任著者として扱ってもらい、対外にそのことを示す努力をした。その結果、研究者自身が研究に積極的に取り組む姿勢が強く感じられるようになった。本研究には総勢で4名の博士研究員が参画した。そのうちのひとりにはシンガポール大学に留学後に京都大学ウイルス研究所に就職し、もうひとりには放医研に非研究職員として就職した。

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）

研究課題に関するテーマで、共同研究先機関から大学院生を長期間（3年間）受入れて、当研究室の強みとしている遺伝子改変マウスの作製からそれを用いた解析に関する技術習得を行ない、基礎研究推進の研究指導を実施した。また、国際シンポジウムを大学院の授業の一環として開催することにより、世界の最先端で活躍する研究者の研究に大学院生が触れる機会を設けて、若手人材育成に取り組んだ。

計画研究-5 研究代表者：東 健（神戸大学大学院医学研究科）

研究に参画した当時大学院生であった山本幸司は、グローバル COE 研究員を経て、現在学術研究員となってヘリコバクターピロリ及びスイス菌感染の病態解析を継続している。平成 26 年度には第 20 回日本ヘリコバクター学会の上原 H. pylori 賞の最優秀賞を受賞した。また、大学院の楊は、中国からの留学生であるが、4 年間本研究に従事し、ヘリコバクタースイス菌感染によるマルトリリンパ腫発症メカニズムを解析し、学位論文「Yang L, Yamamoto K, Nishiumi S, Nakamura M, Matsui H, Takahashi S, Dohi T, Okada T, Kakimoto K, Hoshi N, Yoshida M, Azuma T. Interferon- γ -producing B cells induce the formation of gastric lymphoid follicles after *Helicobacter suis* infection. Mucosal Immunol 8:279-295, 2015.」で学位を取得するとともに、中国の優秀留学生奨学会の賞を受賞した。現在、青島大学医学部消化器内科に帰学し、研究を継続している。

計画研究-6 研究代表者：谷口 維紹（東京大学生産技術研究所）

本研究に参画した若手研究者についての育成にも積極的な取り組みを行った。研究期間中に9名の博士課程大学院生が卒業したが、日本学術振興会の特別研究員として採用されるよう、指導に組み込み、6名が実際に採用されている。また、日本免疫学会奨励賞（柳井秀元）、日本生化学会大会 若手優秀発表賞（植木紘史）、日本がん分子標的治療学会若手優秀演題賞（生島弘彬）などを受賞するなど、若手研究者のプロモーションにも積極的に取り組みを行った。卒業生の進路についても大学院生との密なコミュニケーションを図り、助教1名（横浜市立大学）、海外ポスドク1名（ウィスコンシン大学；米国）、国内ポスドク5名（東京大学、理化学研究所）、製薬企業への就職2名と、卒業生全員が本研究の経験を生かし、次のステップに進んでいる状況である。

このような本研究における取り組みが、次世代の最先端研究の担い手となる若手研究者への成長に繋がるものと期待している。

計画研究-7 研究代表者：瀬谷 司（北海道大学医学研究科）

本研究計画に参加した若手研究者は佐藤特任助教（論文投稿中）、初谷学術研究員（学位取得後米国に留学）、武田研究員（後に博士課程進学）それぞれ研究の発展を目指して研究を進めている。佐藤はアジュバントの橋渡し研究を指向し、プロジェクト研究員への発展を考えている。武田はがん免疫で学位取得し、国外留学を目指している。初谷は論文博士取得後（2013年）に米国留学（ミネアポリス大学）を果たした。それぞれ本研究領域の責務を全うし、次の企画へと進んでいる。

計画研究-8 研究代表者：秋吉 一成（京都大学工学研究科）

本研究の開始当時、博士課程学生下田を金沢大学大島研究室に派遣して共同研究を遂行したが、その学生は博士課程を取得後、フランスパリ大学で1年間博士研究員として活躍した。帰国後、私の研究室に博士研究員として採用し、畠山教授との共同研究を開始して、分泌 CagA タンパク質のエクソソームによる輸送に関する興味深い結果を見出して、その成果を論文投稿するとともに現在も研究を進めている。

公募研究-2 平成 23・24 年度 今村 龍 (金沢大学)

基本的に研究代表者単独の研究計画であったが、当研究室所属の大学院生であった茂谷康君および Qiang Wang 君とは、実験の一部を共同で行うと同時に指導も行った。彼らは博士号を取得後、現在はそれぞれ徳島大学藤井節郎記念医科学センター助教および筑波大学博士研究員として独自の研究を続けている。

公募研究-3 平成 23・24 年度 大場 雄介 (北海道大学)

研究に参画した 2 名の連携研究者のうち、津田真寿美 (当時助教) は北海道大学大学院医学研究科講師に昇任し、藤岡容一郎 (当時博士研究員) は同特任助教に採用された。

公募研究-5 平成 23・24 年度 加藤 光保 (筑波大学)

当研究計画に参画した博士研究員の渡邊幸秀博士は、現在、当研究室の助教になって活躍している。博士課程学生の沖田結花里さんは、現在、当研究室の博士研究員として活躍している。

公募研究-7 平成 23・24 年度 小原 道法 (東京都医学総合研究所)

本研究に連携研究者として参画した研究員 1 名が米国留学中である。

公募研究-8 平成 23・24 年度 渋谷 和子 (筑波大学)

本プロジェクトに参画した博士課程の大学院生は、課程終了後、ポスドク研究員として研究活動を継続している。また、同じく本プロジェクトに参画した修士課程の大学院生は、博士課程に進学した。

公募研究-11 平成 23・24 年度 橋田 充 (京都大学)

本研究に連携研究者として参画していた川上講師が平成 25 年に長崎大学教授として転出した。また、連携研究者として参画していた樋口特定助教が平成 25 年に京都大学特定講師へ昇任した。

公募研究-1 平成 25・26 年度 井垣 達吏 (京都大学)

本研究の成果を通じて、研究代表者である井垣達吏が第 11 回日本学術振興会賞 (45 歳未満の若手研究者が対象) (2014 年 12 月)、およびナイスステップな研究者 2014 (科学技術への顕著な貢献 2014; 文部科学省、科学技術・学術政策研究所) (2014 年 12 月) を受賞した。

公募研究-2 平成 25・26 年度 岡田 誠治 (熊本大学) 6/1 提出

大学院生で参加した刈谷龍昇が、関係シンポジウムでポスター賞などを受賞した。平成 27 年 3 月に学位 (博士) 取得後、エイズ学研究センターの博士研究員として採用された。

公募研究-3 平成 25・26 年度 金子 新 (京都大学)

本研究には若手研究員 1 名と大学院生 1 名が参加した。筆頭著者としての論文発表を行うなど、研究の遂行並びに発表の機会を通じて、効果的な育成がなされたと考える。

公募研究-4 平成 25・26 年度 川上 茂 (長崎大学)

研究協力者として参画し、博士後期課程に在籍していた河野裕充氏が博士 (薬学) の学位を取得後、立命館大学薬学部へ助教として着任し、本研究での経験を契機として、腫瘍関連マクロファージを標的とした DDS 研究を続けている。

公募研究-5 平成 25・26 年度 小谷 武徳 (神戸大学)

本研究課題には研究協力者として神戸大学大学院生 1 名が参画し、本研究で得られた成果をもとに平成 26 年 3 月に博士号 (医学) を取得した。また、研究代表者自身も若手研究者であるが、本研究に参画したことで更なる研究推進の為の端緒となる成果を得ることが出来、現在は所属する研究室において 4 名の研究協力者と共に本研究で得られた成果の発展型の研究内容を推進している。

公募研究-6 平成 25・26 年度 小原 道法 (東京都医学総合研究所)

本研究に連携研究者として参画した研究員 2 名が米国留学中である。

公募研究-7 平成 25・26 年度 渋谷 和子 (筑波大学)

本プロジェクトに参画した博士課程の大学院生は、来年度より独立法人の国立研究所系への就職が内定している。また、同じく本プロジェクトに参画した修士課程の大学院生は、課程終了後、製薬会社に研究員として就職した。同じく本プロジェクトに参画した卒業研究生は、大学卒業後、大学院修士課程に進学した。

公募研究-9 平成 25・26 年度 土屋 輝一郎 (東京医科歯科大学)

所属する大学院生に積極的に参画させ、研究を遂行すると共に、その成果を学会にて口頭発表を行った。最終的に学位論文を作成 (Cancer Science, in press) し、2015 年 4 月からは AMED 研究の研究支援員として採用されるなど、若手研究者として大きく成長した。

11. 総括班評価者による評価（2ページ程度）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

評価者：伊藤嘉明（国立シンガポール大学がん科学研究所・教授）

この領域設定はがん治療として現在行われている外科療法、化学療法が限界に達していることに鑑み発がんの本質的な理解を更に深め、新しい視点から予防、治療法開発を目指すことと謳われている。がんの本質的な理解を深めるものとしてがんの微小環境、とりわけ炎症の発がんにおける関与を複数の微生物感染による炎症の関与を病原微生物学者、分子生物学者、免疫学者、理工学系学者等が連携して集中的に研究することを目的とし、更に制がんに向けた新しい試みも加えた意欲的なものである。発がん機構に関してはがん遺伝子、がん抑制遺伝子の研究が最近まで主流を占めていたが、近年それに加え炎症のがん化における関与が急速に認識されてきている。従ってこの領域設定は誠に時宜を得たものであった。

発がんの分子機構に関して特筆すべきことの一つはピロリ菌 CagA の広範に渉る発がん機構の解明（畠山）であり、これは胃癌発生分子機構の分野で突出して世界をリードしている。ピロリ菌の慢性感染による腸上皮化生の誘導の発見も胃癌の分野への大きな貢献である。もう一つは長年 HTLV の持つがん遺伝子は Tax と信じられてきたが、反対鎖からつくられる HBZ が真のがん遺伝子であるという発見（松岡）であろう。さらに HBZ による免疫系への影響の広範な解析もなされた。C 型肝炎ウイルス感染により慢性肝炎、肝硬変、肝がんが発症する。炎症とがんの関係を調べる有用な系であるが、一方 C 型肝炎ウイルスはがん遺伝子を持たないと考えられているので解析が遅れている。臨床的に重要な分野なので一層の努力が求められる（下遠野）。遺伝子編集酵素 AID 等の発がん機構への関与が最近急速に注目され始めた。AID によると考えられる代表的がん抑制遺伝子 TP53, ARID1A などへの変異が胃がん部、非がん部、慢性肝炎、肝硬変でも見られると言う知見（東）の意義は現時点では不明であるが、今後発がん過程を考える上で重要になるかもしれない。

Wnt と COX2/PGE2 を同時に発現させたマウスに胃癌が発生する（Gan マウス、大島）。更に TNF- α を欠損させると腫瘍形成が顕著に抑制されるという。これらにより胃癌発生に炎症が必須である事が直接示された。このマウスは多くの共同研究者の研究材料となり、炎症とがんという観点からこの貢献は大きい。何故このマウスは胃にがんを作るのか不明である点は研究目的によっては弱点になろう。将来胃上皮細胞特異的に遺伝子導入出来る系ができれば発がん過程の解析に更に大きな貢献ができるであろう。自然免疫受容体 Dectin-1 の解析より自然免疫受容体が実際にがんを認識し排除に寄与すること（谷口）、HMGB1 の自然免疫応答への関与（谷口）など自然免疫によるがんの認識と言う重要な発見がなされた。RNA 免疫アジュバント ARNAX の開発（瀬谷）、多糖ナノゲルキャリアの開発（秋吉）など新しい治療法の開発に向けた研究でも成果をあげている。

主要なメンバーはトップレベルの雑誌に論文を発表しており、メンバーの多くは専門誌への地道な研究発表を続けている。研究力の底力は広い裾野での地道な研究により支えられるが、この研究組織でも多くの公募研究が採択されており、若い研究者がそれぞれの研究室で順調に育てられていることと相まって次世代研究者、研究グループの発展が期待され、心強い。

この研究領域の設定は成功であり、それぞれのメンバーが目的に沿って連携して高いレベルの成果をあげたことは高く評価できる。道半ばの研究も多くあり、今後の努力が望まれる。制がんに向けた開発はむしろこれから芽を伸ばすべき時期にさしかかっていると思われるので継続した研究努力が望まれる。

評価者：谷口直之（理化学研究所システム糖鎖生物学グループリーダー）

はじめに

本研究は、これまでの研究方法論がともすれば縦割りの研究の寄せ集めであり、実質的な融合研究に結び付けることが困難であった点を考慮し、多くの工夫がなされている。

畠山氏の強いリーダーシップのもとに、免疫・炎症・がんに関する国際的にリードする一流の人材を集め、発がん過程をダイナミックに解析し、基礎研究からトランスレーショナルリサーチへの方向性をも意識した大変チャレンジングな研究プロジェクトである。

特に、現在では、がんの 20% を占めるといわれる感染がんの発症・進展機構、がんを促進する自然免疫の本態解明と抗腫瘍免疫の樹立、さらにはこれらの成果を生かした DDS の確立を目指したものであり、当初の目的を十分達成している。

研究面の成果

いくつか優れた研究を述べる。

1. 感染微生物が発がんを促す分子機構について：畠山らによるピロリ菌 CagA による炎症反応を経た発がんにおける役割を原子・分子レベルから個体レベルに至る多面的な研究により解明した意義は大きい。特に、増強作用の解明、増悪した炎症変化が負のスパイラル状態を起こすこと、また、CagA が Ras-Erk 経路の異常活性化をきたし Parafibromin を介したがん因子の発癌活性の増大をきたす経路の発見など、いずれも質の高い研究成果を残している。東らはスイス菌を T 細胞受容体欠損マウスに感染させることにより、胃 Malt リンパ腫発症機構を解明した。すなわち、感染後の胃リンパ濾胞形成には胃粘膜 B 細胞から産生される IFN-

γや、胃粘膜に産生されるCXCL13が、その主役を担っていることを発見した。松岡らはHTLV-1感染におけるTリンパ球をがん化させる機構を多面的に解析し、多くの優れた成果を上げている。特にHTLV-1細胞指向性の分子機構について、古典的なWnt経路の転写因子であるTCF1やLEF1がTaxの機能を抑制し、HTLV-1ウイルス遺伝子の転写やHTLV-1の複製を抑制することを明らかにした。下遠野らは、IFN処理により発現が変化するlong non-coding RNAを発見し、HCV複製の制御という点で将来性のある研究を行った。またHCV感染肝細胞と肝星細胞のクロストークによるサイトカイン、ケモカイン産生の分子機構にIL1aが関わっていることを明らかにした。

2. 発がんおよび制がんを担う宿主応答とその制御について：大島らはWntシグナルの活性化とCOX-2/PEG経路に依存的なマウスGanマウスを用い、これにより形成される炎症性微小環境から、マクロファージ由来のTNF-αによる発がん促進機構までの道筋をあきらかにした。谷口らは、自然免疫系のシグナルと発がんスパイラルの意義を多面的に検討し、自然免疫受容体Dectin-1によるがんの認識機構の発見、HGB1阻害の開発やそのがん増悪における役割の解明など新規がん標的治療薬の基盤的な研究もおこなった。いずれも非常に質の高い研究である。瀬谷らは、がんの微小環境における微生物成分、特に、パターン分子やアジュバントの抗がん免疫応答の分子機構の解明から、抗がんワクチンとRNAアジュバントを組み合わせることを試み、2重鎖RNAによる世界初の抗がんワクチンアジュバントの開発を行い、大変独創性の高い研究をおこなった。

3. 発がん制御に向けたDDS等の技術応用について：秋吉らは、計画研究班、公募研究班とともに共同研究を行い、独自に開発したナノゲル工学やシャペロン機能工学の技術を駆使することにより、種々のDDSを構築した。特に種々のサイトカインやsiRNAなどの生理活性物質を時間空間的に適切に送達でき、また徐放効果も含めたDDSの開発をおこなった。なかでも、VEGF-A特異的なsiRNAを腎がん細胞に導入した腫瘍細胞からのVEGF-A産生の抑制による腫瘍の微小環境の改変を行ったのは興味深い。また、RNAヘリカーゼに対する同様のsiRNAの効果、さらにはピロリ菌CagAタンパク質のエクソソームによる細胞間デリバリーの存在を明らかにしている。

その他公募研究にもいくつかの優れた研究が公表されているが紙面の都合で省略する。

連携研究の成果

これらの融合的な研究を生かすために項目別の班体制を取らなかった点も特筆される。事実これらの連携研究により、計画研究代表者及び公募研究者の間でも連携の成果が表れ、大変質の高い論文が公表されている。なかでも、遺伝子改変マウス、特にCagAトランスジェニックマウス、IRF5電子欠損マウス、Ganマウス、AIDノックアウトマウスなどを計画研究代表者相互のみならず、公募研究者とも共有し、これまでには見られなかった新たな事実の発見や、実験系を確立し、確実に成果を上げている。

中間評価への対応

いくつかの指摘があったようであるが、それらに対しても適切に対応している。若手の人材育成：現在多くのポスドクの就職難が叫ばれているが、本研究班では、若手の人材育成にも積極的に取り組み、若手人材がレベルの高い研究成果をあげている。また、国内外でのポスドク、アカデミアで就職などにも成果を上げていることも特筆されよう。

結論

本領域は畠山氏の強いリーダーシップのもとに国際的にリードする有能な計画研究代表者から構成されており、個々の研究は勿論のこと、連携研究を重視した取り組みが成功し、多くの成果を上げていることは高く評価できる。今後、これらの基礎的な研究成果をもとに、DDSを介したトランスレーショナルリサーチへの発展も期待される。

評価者：千葉 勉（京都大学大学院総合生存学館・教授）

感染とそれによって生じる炎症が、がんの発症や進展に深く関与していることは従来から知られていたが、近年その認識はますます強くなってきている。そうした意味でも本研究課題は、がん研究の中でも極めて重要で中心的な位置をしめるものである。また、本研究班が、がん細胞のみに焦点をあてるのではなく、がん細胞の「ゆりかご」としての、癌細胞ニッチ、発がんを促進する微小環境にも照準をあてて、がんの発症のみならず、進展過程における感染・炎症の役割を追究しようとした点は高く評価できる。また感染、炎症、免疫、発がん、は、それぞれ個別の研究領域としても極めて重要な領域であり、さらにそれらを統合した形で研究をおこなってきた点については、基礎研究の発展、という観点からも評価できる。一方本研究では、治療をはじめとする新しい医療開発（トランスレーショナルリサーチ）も手掛けようとした点についても特徴的である。特に本研究において、いくつかの特許取得、特許申請がなされている点は特筆すべきである。しかし一方で、DDSの研究などについては、必ずしも感染、炎症発癌の研究とは言い難い面もあり、また実際に十分な成果もあがっていない。結果的にかえって研究の方向性が散漫になった印象も感じる。この点については、今後わが国の医学研究が、基礎研究と医療開発（トランスレーショナルリサーチ）という大きな二つの方向性に分かれようとしていることに鑑み、研究計画の組み方も含めて、今後の課題として残されたと言える。

近年の癌研究では、癌の発生源地としての組織幹細胞 (cancer initiating cell) 及び、癌幹細胞 (cancer stem cell) の概念が導入されて大きな進展がみられている。実際に癌の発生や進展について研究するにあたって、組織の発生、再生を念頭に置くことは今や必須となってきた。この点、感染、炎症と発癌の関係においても、今後感染、炎症が組織幹細胞にどのような影響を及ぼして癌化を促進させるのか、さらに癌幹細胞の増殖や維持に、感染や炎症がどのようにかかわっているのか、と言った視点の研究は極めて重要となってくるものと思われるが、本研究ではそうした視点が必ずしも十分に配慮されているとは言い難い点も今後の課題として残されている。

個別研究については、まず H. pylori による胃発癌の研究においては、H. pylori が胃上皮細胞に及ぼす影響、それによって癌化 (増殖、細胞運動、細胞接着など) が促進される機序について、分子レベルで詳細な検討がなされている。その結果 H. pylori 感染による癌化の機序については、細胞レベル、分子レベルで、かなりの部分が解明されたと言える。例えば H. pylori の欧米株とアジア株の分子レベル (アミノ酸構造) の違いを明らかにし、その違いによる細胞に及ぼす影響の差異を分子レベルで明らかにした点などは、高く評価される。本研究は国際的にも追従を許さない質の高いものであり、特に H. pylori 感染率が高く、それによる胃癌発症が非常に多いわが国において、画期的な成果であったと言える。またその中で、H. pylori が遺伝子編集酵素である AID の発現を増強させて、それによって遺伝子変異導入を促進させる事実、さらにその機序を解明した点も、わが国発信の新しい研究成果であり高く評価できる。近年様々な遺伝子編集酵素が様々な発癌に関与していることが示唆されるようになってきたが (例えば HPV による APOBEC3B の活性化)、今回の検討では、遺伝子変異の詳細な解析から、少なくとも H. pylori 胃癌については、明らかに AID が関与していることを証明した点は重要である。ただ一方で、胃 MALT リンパ腫発症についての研究は、必ずしも十分な成果が得られたとは言い難い。HTLV1, ATL 研究については、特に感染細胞に恒常的に発現している HBZ が極めて重要であることを明らかにし、従来ウイルス由来分子として tax を中心に研究がなされてきた流れに大きな変化をもたらした点が大きく評価される。そして本研究では HBZ が FOXP3 発現を増強させて、リンパ球機能を障害するとともに、アポトーシス耐性を誘導し、細胞増殖能を獲得する機序等について、詳細な検討がなされた。本研究は HTLV による腫瘍化についての本質を明らかにする研究であり、今後 ATL の分子標的治療に道を開く重要な研究であると評価される。さらに HBZ がその生成物のみならず、mRNA そのものが機能を有する可能性、また HBZ の腫瘍形成以外の感染症における役割など、発がん以外の領域への進展も期待される。HCV 発癌研究においては、HCV が細胞内の脂質、脂質代謝に影響を及ぼすことから、まずその点を基軸として、炎症性サイトカインの動態との関係に照準がおかれた。その結果、HCV 感染における non-coding RNA, APOBEC 遺伝子編集酵素、さらに星細胞の関与を明らかにし、HCV による炎症を介した発癌機序に多様性が存在する可能性を示唆した。ただし、これらの因子がどのように発癌に関与するのかについての詳細な機序については、今後の課題と言える。一方、HCV の蛋白を任意の時期に発現できるマウスモデルの開発は、今後の HCV 発癌研究に極めて有用なモデルと考えられるが、今回の研究ではそれを用いた成果は道半ばであり、今後の発展を期待したい。Wnt, COX2 を組み合わせた炎症胃発癌モデル (gann マウス) は、炎症に関係する二つの重要な分子の改変マウスであり、炎症発癌モデルとして非常に興味深い。特に本研究で、細菌感染や H. pylori 感染において、本マウスの腫瘍発生が増強され、その機序に自然免疫系が関与しているという成績は興味ふかく、感染による炎症と、COX シグナル系が相互に作用しあって発癌を促進させている可能性が示されたもので大きな成果と言える。ただし、ヒトの胃癌では H. pylori 感染がほぼ必須であるため、研究の方向性としては、もう少し H. pylori のウェイトを増加させるべきであると思われる。

近年、癌免疫の領域は非常な進展を見せている。これと関連して、特に感染、炎症発癌においては、発がん過程の初期から免疫反応が関与しているために、発がんや癌の進展という側面と同時に、免疫によるがん抑制機序も重要なポイントであり、大きな研究課題と言える。本研究においては、そうした視点が十分考慮されており、自然免疫と癌の関係を様々な切り口で明らかにしようという意図が明確に示されている。例えば、外来抗原を認識する自然免疫受容体の Dectin1 が、癌細胞を認識して癌の排除に関与すること、一方で、生体内の danger signal である、HMGB1 が炎症を惹起することによって、がんの促進に寄与している可能性について、詳細な検討がなされ、かつその阻害剤を開発して、癌を抑制する試みなどもなされており、将来につながる研究として評価される。同時に、自然免疫の領域が大きな広がりを持っていることを実証した研究としても評価される。上記の発癌、癌の進展における自然免疫の研究は、別の研究グループの、種々のアジュバントの癌における関与の研究と深く関連している。各種アジュバントは、強力に自然免疫を活性化するために、癌の治療薬としては有望視されており、実際に薬剤としてもすでに臨床応用されてきた。しかしながら一方で、炎症惹起という副作用が常につきまとう。本研究ではこうした事実を深く認識して、アジュバントの作用から、サイトカイン誘導という部分を抑えて、なおかつ抗腫瘍効果を有するアジュバントを見出す、あるいは開発するという視点で研究がなされた。そしてその結果実際に RNA 免疫アジュバント、ARNAX を開発した。そしてこの ARNAX を抗原タンパクとともにマウスに投与して、CTL を誘導することによって腫瘍を治療して、一定の効果が得られた点は

高く評価される。また本研究で得られた成果を特許の取得、出願まで持って行っている点も重要である。

本研究では、研究の成果を治療に応用する、という観点から DDS の研究なども計画された。その結果、ワクチン開発などで、当研究班内での共同研究が生まれ、一定の成果があがっているが、感染、炎症からの発癌における critical なポイントを押える、という視点での検討、またそれによって、感染・炎症発がんの機序を解明する、といった視点がやや不足しており、本研究の意図からややずれているような印象は否めない。

感染、炎症による発癌、あるいは癌の進展における役割の研究は、今後益々重要な領域になると思われる。感染癌については、H. pylori や HCV の感染率が減ってきて、これらの発症数は減少に向かうものと予想されるが、H. pylori を除菌しても、癌の抑制率は 30-40%程度にとどまることが明らかとなりつつあるため、感染が終結した後もその予防は重要である。また一方、胆管がんや胆のうがん、さらには大腸がんなどでは、その発症進展に感染が関与する成績が得られつつある。また炎症という観点からは、NASH による肝発癌などは今後の大きな研究対象となる。さらにはがんそのものが、癌局所において炎症を誘発しているという事実も見逃せないし、この点は、癌の免疫療法という治療にも結びつく。以上より、感染、炎症と癌の相互関係については、今後も重要な研究課題として継続すべき領域である。こうした方向性に対して、本研究は、その中間点として重要な役割を果たしたものと評価できる。