

文科省ランチタイム研究所・センター紹介セミナー
2022年5月13日（金曜日）12:05から

北海道大学 遺伝子病制御研究所

所長 村上正晃

北海道大学 5 附置研究所・2センター

・ 遺伝子病制御研究所

基礎医学・生命科学研究を行うことを目的とする唯一の研究所
(遺伝病ではなく、自己免疫疾患、癌などの通常の病気を研究)

・ 電子科学研究所

・ 触媒科学研究所

・ 低温科学研究所

・ 人獣共通感染症
国際共同研究所

北海道大学

・ スラブ・ユーラシア研究センター

・ 情報基盤センター

北海道大学遺伝子病制御研究所の沿革

免疫研究

昭和16年 財団法人北方結核研究会

昭和25年 北海道大学結核研究所

昭和49年 北海道大学免疫科学研究所

癌研究

昭和37年 医学部附属癌免疫病理研究施設

昭和44年 医学部附属癌研究施設

平成12年4月1日 北海道大学遺伝子病制御研究所

病気と遺伝子の関係を科学する研究所

遺伝子病制御研究所の組織構成

病因研究部門

- 分子生体防御
- 幹細胞生物学
- 分子神経免疫学
- 肝炎ウイルス学

病態研究部門

- 免疫生物
- ゲノム医生物学
- 発生生理学
- 感染腫瘍学

16PI:

12分野（教授10、准教授2）

1寄附分野（特任教授1）

1ユニット（准教授1）

2施設（特任教授1、准教授1）

教員：40人ほど、学生：80人ほど

訪問研究員：20人ほど

職員：55人ほど（総勢200名ほど）

疾患制御研究部門

- 分子間情報
- がん制御学
- 生命分子機構
- 免疫機能学

附属施設 P3マウス飼育室など

- 附属動物実験施設
- 感染癌研究センター

フロンティア研究ユニット

- 分子細胞生物

寄附講座

- シンバイオティクス研究

遺伝子病制御研究所の 国立大学共同利用・共同研究拠点

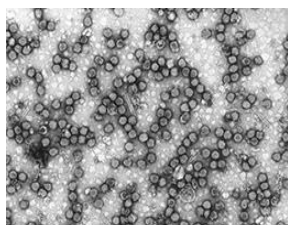
感染癌拠点：
細菌やウイルスの持続性感染により
発生する感染癌の先端的研究拠点

感染癌とは？

重要性

1. 日本人死因第一位の癌の20%以上を占める既存の「感染癌」への有効な予防・治療・診断法開発
2. 新興感染症の出現から想定される近未来の「新たな感染癌」への備え

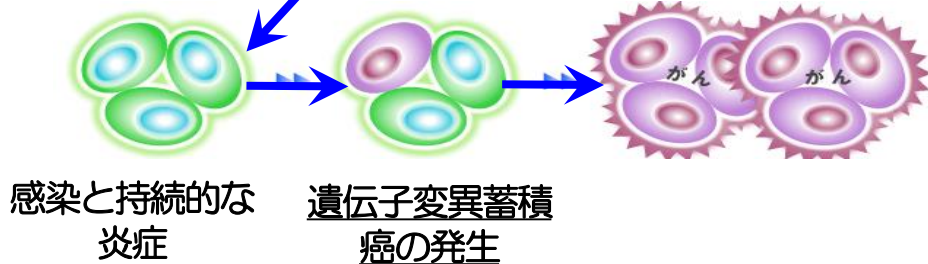
感染癌とは？



- ヒト肝炎ウイルス
- ピロリ菌
- ヒトパピローマウイルス
- EBウイルス

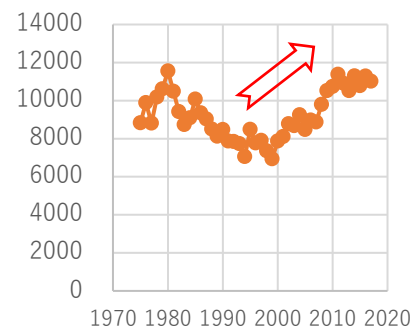
異種遺伝子
導入・変異誘導

癌の悪性化／腫瘍の形成

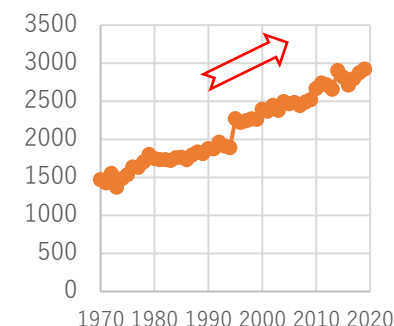


例) 子宮頸癌

年間罹患数



年間死亡数

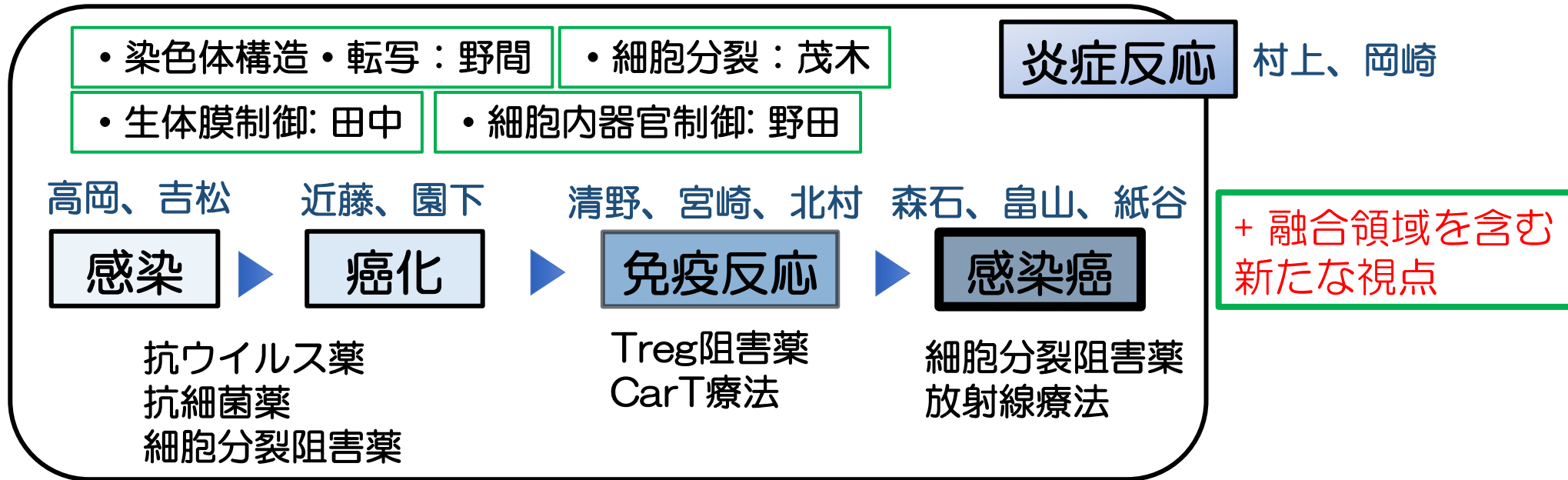


- 患者の約90%がヒトパピローマウイルスに感染
- 発症数、死亡数ともに年々増加

○遺伝子病制御研究所は、感染癌研究拠点として
感染癌制圧のための革新的研究・教育体制を構築してきた

さらなる感染癌研究拠点の発展のための体制強化

○感染癌の発生ステップごとに分けて研究者を配置



• 多様な研究領域から感染癌、関連分野研究者コミュニティをサポート

生物系研究部局の強化 = 優秀な研究者のリクルート、大型資金の獲得による好循環の形成

さらなる感染癌研究拠点の発展のための体制強化

分子生体防御分野

高岡 教授（化学院）基盤A、 Nat Immunology 2021など

幹細胞生物学分野

近藤 教授（医学院）産学連携、 Nat Chem Biol 2018、 Neuro-Oncology 2020

分子神経免疫学分野

村上 教授（医学院）ムーンショット研究、基盤A、AMED移植、Immunity 2020、JEM 2022など

肝炎ウイルス学分野

森石 教授（クロスアポイントメント）AMED 肝炎等克服事業

6年以内の着任

免疫生物学分野

清野 教授（医学院）産学連携、 Blood Advances 2019など

論文はIF10以上を中心

ゲノム医生物学分野

野間 教授（クロスアポイントメント、薬学院）帰国発展研究基金、 Nat Commu 2019など

発生生理学分野

茂木 教授（化学院） Nat Chem Biol 2018、 Dev Cell 2019、 Cell Rep 2021、 Curr Biol 2022など

感染腫瘍学分野

紙谷 准教授（薬学院） Cell Host Microbe 2021, 2022など

分子間情報分野

田中 教授（科学院） J Cell Sci 2022など

がん制御学分野

園下 教授（医学院）JST START、AMED革新がん、AMED創薬基盤、 Nat Chem Biol 2018など

生命分子機構分野

野田 教授（医学院）JST CREST、科研費新学術、基盤A、 Nature 2020、 Mol Cell 2020など

免疫機能学分野

北村 准教授（医学院）産学連携、 Cancer Immunol Res 2019など

分子細胞生物研究室

岡崎 准教授（薬学院、テニュアトラック） JST 創発的研究

感染癌研究センター

畠山 特任教授（クロスアポイントメント）基盤A、 Cell Host Microbe 2021, 2022など

シンバイオティクス
研究部門

宮崎 特任教授 産学連携

附属動物実験施設

吉松 准教授（国際感染症学院） Nature 2021, 2022など

遺伝子病制御研究所の拠点活動

研究成果

論文数は年々増加し、令和2年度78報で、インパクトファクター10以上のものも増加傾向（右図）。

研究費

外部資金、人件費を含む研究費総額は、令和2年度8億4,500万円、教員一人当たりも2,500万円ほどと高い水準（右図）。企業からの共同研究費も令和2年度8,568万円（教員一人当たり約260万円）と高め安定している。

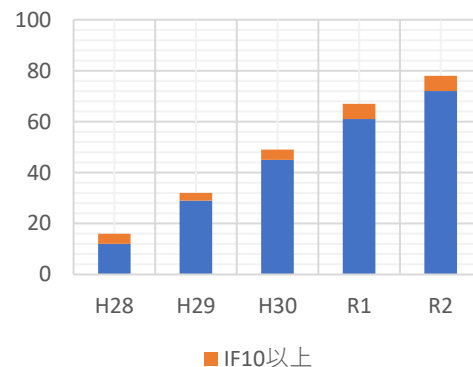
リーダーの存在

新学術領域研究の代表者「ノンコーディングRNAネオタクソノミ」（廣瀬哲郎）と「細胞競合：細胞社会を支える適者生存システム」（藤田恭之）、令和2年度にはムーンショット研究の代表者として村上正晃が選出された。

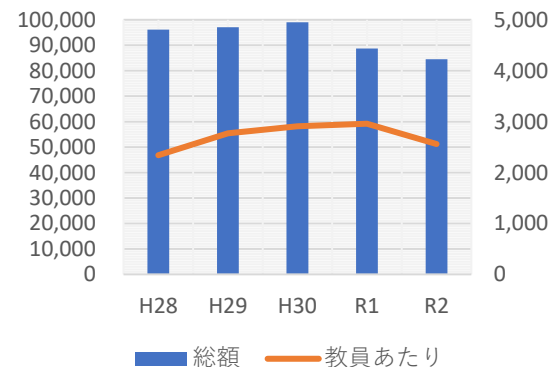
共同研究の支援体制

中間評価後、平成30年度から共同利用・共同研究推進室と感染癌研究センターを一体化し、13名体制として運営体制を強化。それ以降、拠点共同研究の受入人数は、平成29年度まで50名前後であったものが、令和2年度で300名ほどと急増した（右図）。

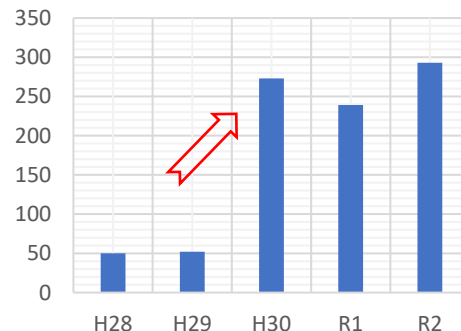
論文数



研究費



共同研究受入人数



感染癌研究拠点としての具体的な活動状況

感染癌分野のネットワーク構築

- 毎年、全国の主要な感染癌研究者が参加する共同利用・共同研究集会「感染・癌・免疫・炎症シンポジウム」を主催

感染癌・関連分野のデータベースや研究資源を公開

• 子宮頸癌検体の遺伝子発現情報の公開

北大病院産婦人科と協働で、日本人に特徴的で悪性化度の高い「すりガラス子宮頸癌」を含む約50症例の遺伝子発現データベースを構築して公開。また、HPV陽性感染癌マウスモデルの作出中。

• IL-6アンプ関連遺伝子情報の公開

炎症反応誘導に必須のIL-6アンプ機構の制御遺伝子、標的遺伝子群の情報は一部を論文発表した(Cell Reports 2013)が、詳細情報を感染癌拠点の共同研究者に公開。令和2年度までに114研究グループが当該データベースを利用し、43報の論文が発表された。

• shRNA及びsiRNAライブラリー、低分子化合物ライブラリーの公開

マウス全遺伝子をカバーするshRNAレンチウイルスライブラリー、ヒト全遺伝子をカバーするsiRNAライブラリー、さらに500以上の化合物からなる低分子化合物ライブラリーは年間延べ200名ほどの共同研究者に利用されている。

• 共同研究で使用できる最新機器の公開

国内の大学に唯一の複数の機器を共同研究として利用できるリストを感染癌や関連研究分野の研究者に公開し、使用している。

感染癌研究拠点としての遺伝子病制御研究所の実績

国際・国内共同研究、社会貢献、北大機能強化への展開

国内外の関連研究機関とネットワークを形成

Harvard Univ, NIH, MRC, PI, CNRS, UWA, IN, UCMF, IISERBほか、東大医、阪大微研、阪大iFReC、京大癌免疫研、金沢大癌研、QST、生理研ほか、北大医学研究院、北大病院、電子研、人獣研ほか 多数

世界的な医学研究成果の発信

トップジャーナルへの発表：H28：Nat. Immunol.、EMBO J.、PNAS、Nat Commun. H29：eLife、Nat. Cell Biol.、JEM. H30：Cell Rep.、Mol. Cell、PNAS、Oncogene、Cell Host & Microbe R1：JID.、JEM、PNAS、EMBO J.、JIM、Immunity, R2：Arthritis Rheumatol.、PNAS、Genome Res.、Nat. Commun.、Immunityなど

世界との交流と北大機能強化、若手研究者育成

国際共同研究の実施、国際シンポジウムの開催、北大の若手共同研究のための部局横断シンポジウム主催、北大機能強化経費2事業の代表部局、札幌市認定の唯一の大学部局の新型コロナウイルス検査のための衛生検査所

社会貢献—幼稚園から企業まで—

こども研究所、バイオ企業への説明会、研究所一般公開、体験学習、ラボ見学および、幼稚園出張授業・演劇の実施：幼稚園から高校生、一般、企業家まで感染癌とその周辺領域への研究所の取り組みを説明

リーダーの創出と分野融合研究の創成

新学術領域研究に複数の代表者

研究費総額 約3.3億円/5年と約3.8億円/5年



世界初の分野融合研究

宇宙免疫学（約70億円のロケットを使用）

ムーンショット研究の代表者

研究費総額 約20億円/5年

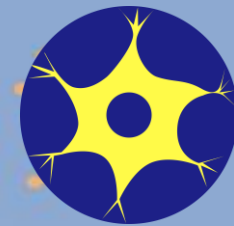


遺伝子病制御研究所の研究紹介

1 6 研究室

さらなる感染癌研究拠点の発展のための体制強化

分子生体防御	高岡 教授 (総合化学院) 自然免疫学、核酸センサー	4 免疫
幹細胞生物学	近藤 教授 (医学院) 脳腫瘍と加齢性疾患の発症機構解明	
分子神経免疫学	村上 教授 (医学院) ゲートウェイ反射とIL-6アンブによる自己免疫疾患解析	
肝炎ウイルス学	森石 教授 (クロスアポイントメント) 肝炎ウイルス、肝癌	
免疫生物学	清野 教授 (医学院) 癌と移植・再生の基礎医学研究	3 癌
ゲノム医生物学	野間 教授 (クロスアポイントメント、薬学院) ゲノム構造と疾患誘導	3 感染癌
発生生理学	茂木 教授 (総合化学院) 細胞分裂と細胞運命の秩序化機構	4 生物学
感染腫瘍学	紙谷 准教授 (薬学院) ピロリ菌由来分子による細胞内信号伝達機構の制御	2 ウイルス
分子間情報	田中 教授 (生命科学学院) 生体膜脂質の生物学	医学院 : 6
がん制御学	園下 教授 (医学院) ショウジョウバエを用いた癌発生機序解明と創薬開発	総合化学院 : 2
生命分子機構	野田 教授 (医学院) オートファジーと液-液層分離の作動原理解明	薬学院 : 3
免疫機能学	北村 准教授 (医学院) 免疫系による発癌制御	生命科学学院 : 1
分子細胞生物	岡崎 准教授 (薬学院、テニュアトラック) 中枢神経系感染症におけるカルボシル化による病態制御	国際感染症学院 : 1
感染癌研究セ	畠山 特任教授 (クロスアポイントメント) ピロリ菌による発癌機構	
シンバイオティクス研究	宮崎 特任教授 (寄附講座) 腸内細菌制御による免疫疾患制御	
附属動物実験施	吉松 准教授 (国際感染症学院) ウイルス感染症の生物学	



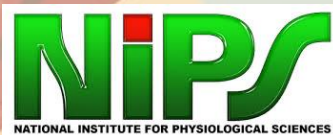
異分野融合研究による炎症制御プロジェクト —IL-6アンプ、ゲートウェイ反射コンセプト—



HOKKAIDO
UNIVERSITY



QST



北海道大学 遺伝子病制御研究所
量子技術研究開発機構 量子生命科学研究所
自然科学研究機構 生理学研究所

村上 正晃



MOONSHOT

RESEARCH & DEVELOPMENT PROGRAM

<p>目標1 身体、脳、空間、時間の制約からの解放</p> 	<p>目標2 疾患の超早期予測・予防</p> 	<p>目標3 自ら学習・行動し人と共生するAIロボット</p> 
<p>目標4 地球環境の再生</p> 	<p>目標5 2050年の食と農</p> 	<p>目標6 誤り耐性型汎用量子コンピュータ</p> 
<p>目標7 健康不安なく100歳まで</p>  <p>Target 1 日常生活の中で自然とつながることができる社会の実現</p> <p>Target 2 世界中のどこにおいても必要な医療にアクセスできるメディカルネットワークの実現</p> <p>Target 3 負担を感じずにQoLの創的な改善を実現</p>	<p>目標8 気象制御による極端風水害の軽減</p>  <p>Target 台風や豪雨などの制御により、極端風水害による被害を大幅に軽減</p>	<p>目標9 こころの安らぎや活力を増大</p>  <p>Target 1 安らぎや活力を増大し、こころ豊かな状態を叶える技術を確立</p> <p>Target 2 共感性・創造性を高める技術、こころのサポートサービスを普及</p>

ムーンショット型研究開発制度は、我が国発の破壊的イノベーションの創出を目指し、従来技術の延長にない、より大胆な発想に基づく挑戦的な研究開発（ムーンショット）を推進する国の大型研究プログラムです。



Moonshot
Goal

7

長編
long ver.

2040年までに、主要な疾患を予防・克服し100歳まで健康不安なく人生を楽しむためのサステイナブルな医療・介護システムを実現

Realization of sustainable care system to overcome major diseases by 2040, for enjoying one's life with relief and release from health concerns until 100 years old.



微小炎症制御プロジェクトの目標

2040年

量子の力で「病気の芽 = 微小炎症」を超早期に発見し、

神経の力でそれを除去する

革新的な「病の芽を診て・摘む」技術を開発して

高いQoLを維持しながら

主要な病気から解放される健康長寿社会

MS目標達成に向けたプロジェクトの概要



プロジェクトマネージャー: 村上正晃 (北大)、PM補佐: 田井中一貴 (新潟大)

① 微小炎症の診断因子の同定・自己反応性細胞検出技術 (融合)

パフォーマー: 村上(北大、QST、生理研), 茶本(京大), ファガラサン(理研), 藤尾(東大), 佐田(徳島大)
津本(東大), 小園(東京理科大), 大河内(東工大), 磯部(九大), 高橋(実中研), 今野(北大)

② 量子技術による微小炎症の超早期・超高感度検出技術 (工学系研究者)

パフォーマー: 安井(名大), 柳田(東大), 渡慶次(北大), 五十嵐(QST), 藤原(岡山大), 谷口(阪大),
樋口(QST), 小川(北大), 村上裕(名大)

③ 神経モジュレーション技術の開発 (医学生物系、臨床系研究者)

パフォーマー: 南(北大), 上野(新潟大), 田井中(新潟大), 小坂田(名大), 竹内(北大), 岩崎(北大)
渥美(北大)

④ 微小炎症検出、制御の数理解析 (情報系研究者)

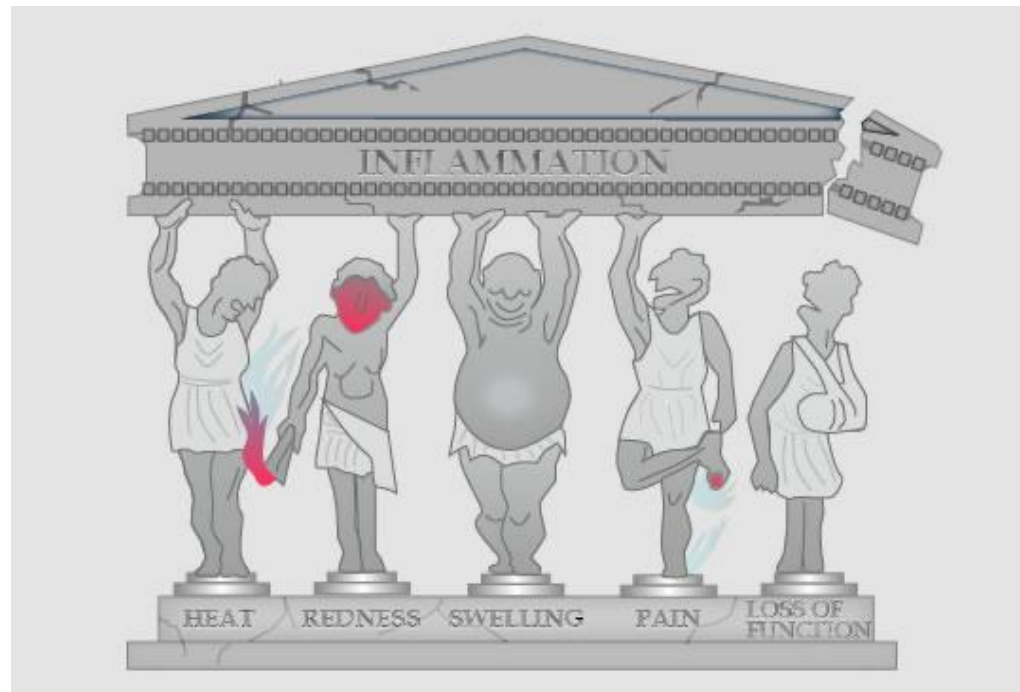
パフォーマー: 長谷山(北大), 佐々木(東北大), 鷺尾(阪大)

予算規模: 20億円/5年

プロジェクトアドバイザー: K. J. Tracey, P. Marrack, 本庶佑

炎症とは？

熱、発赤、腫れ、痛み、機能障害



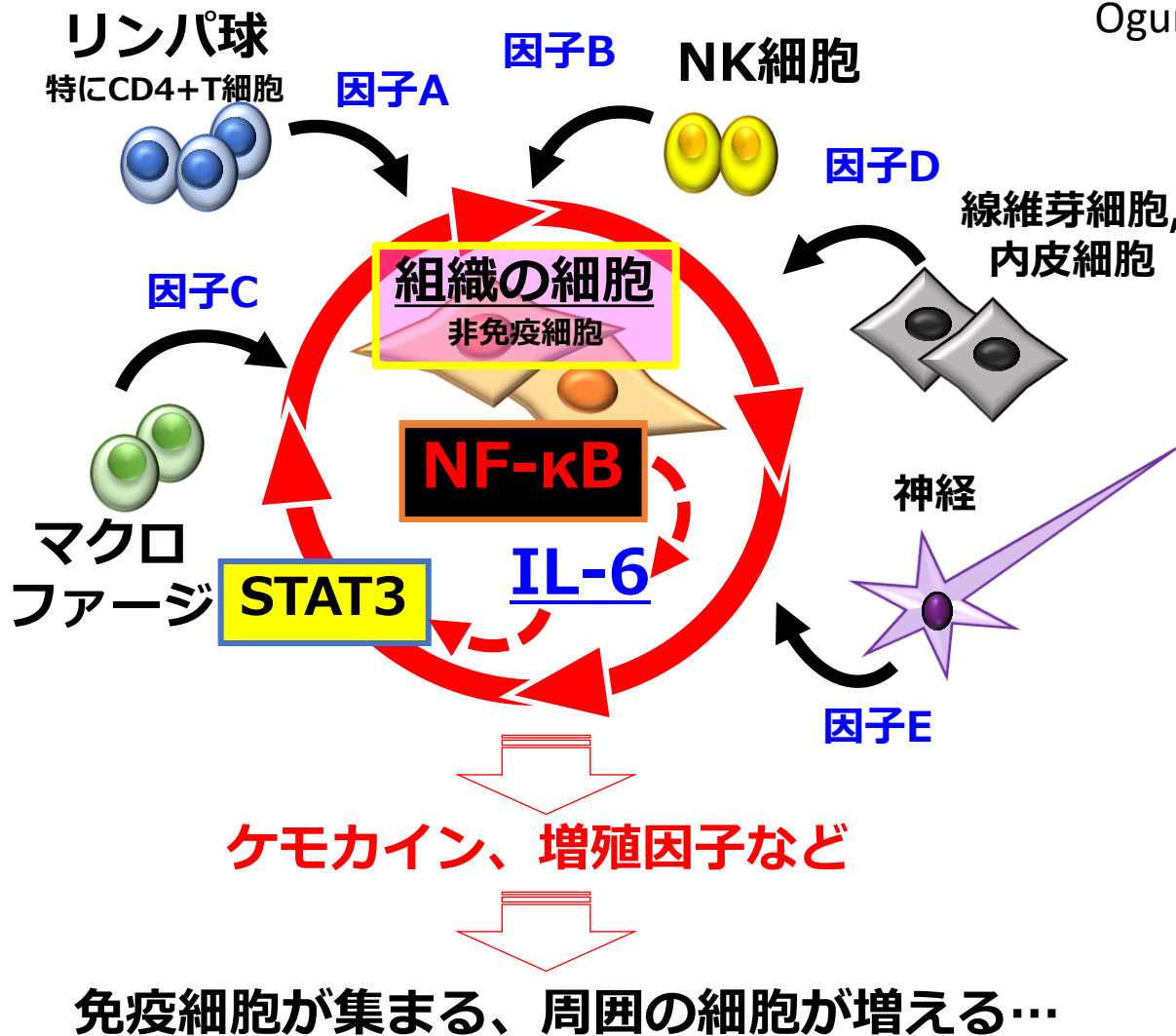
<https://www.jst.go.jp/crest/inflam/en/illust/index.html>

風邪、歯痛、肺炎、アレルギー、がん
心臓病、アルツハイマー病、糖尿病
高血圧、動脈硬化、うつ病…

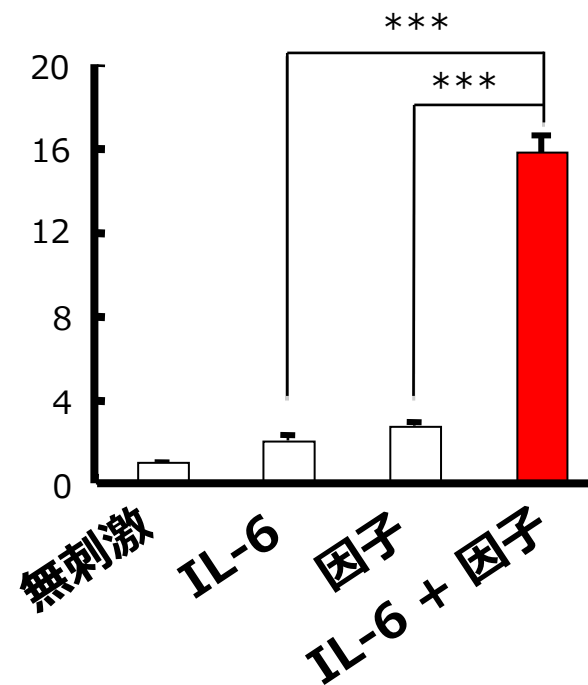
病気の芽である「微小炎症」が、拡大して慢性炎症：病気になる

病気の芽を誘導・拡大する 細胞内分子機構『IL-6アンブ』

Ogura et al, Immunity, 2008など



ケモカインの産生

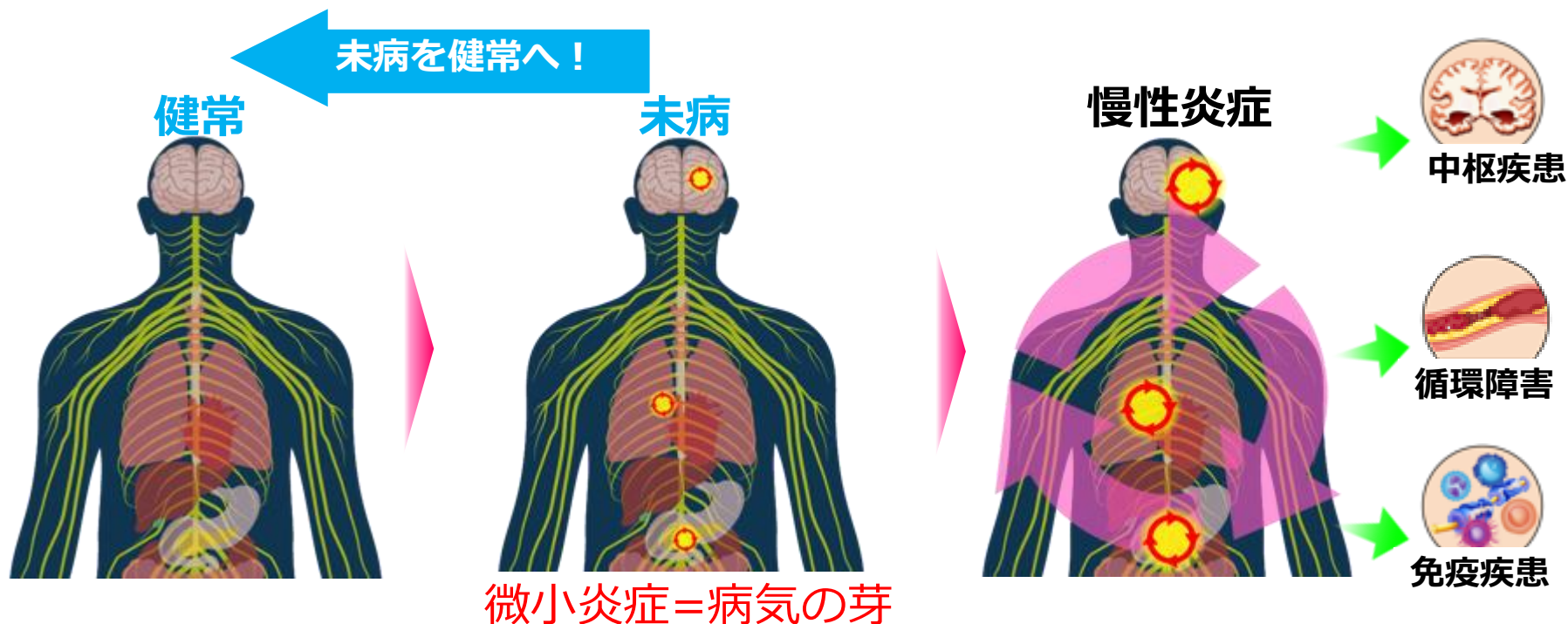


慢性炎症：病気

健康と病気の間「未病」を設定し、介入

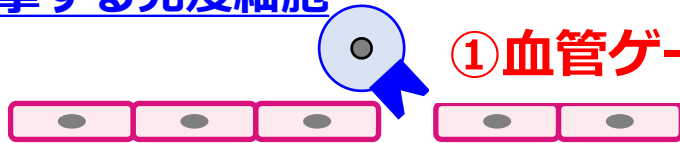
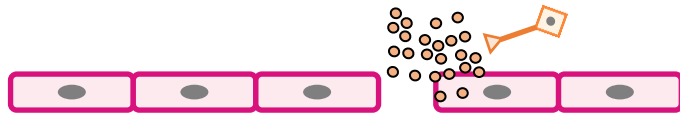
① **量子技術**により
病気の芽の検出法を開発

② **神経モジュレーション技術**にて
病気の芽の除去法を開発

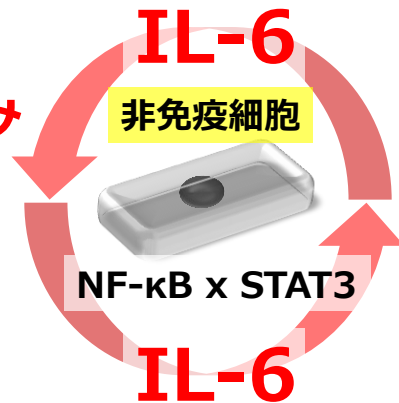


IL-6アンプで「病気の芽がある場所」を知る

自分を攻撃する免疫細胞



② 病気の芽を大きくする仕組み



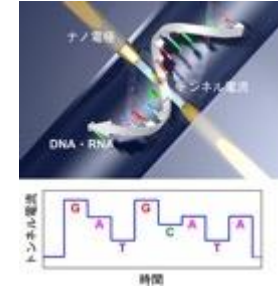
Cell Rep 2015, Immunity 2019 : 自己免疫疾患
メタボリック症候群、神経変性疾患 (認知症を含む)
精神疾患、アトピー、アレルギー、感染症、移植片拒絶
Immunity 2008, 2009, JEM 2011, 2019 :
関節リウマチ、多発性硬化症
Immunity 2020 : ウイルス感染症
JI 2015, 2016, 2018a, 2018b, 2019 : 関節リウマチ、肺炎
Int Immunol 2009, 2010, 2013, 2017, 2020a, 2020b, 2021 :
関節リウマチ、肺炎、腎炎、皮膚炎、シェーグレン症候群
Cancer Res 2014 : 癌、 JID 2019 : ケロイド
Arthritis & Rheumatol 2020 : 関節リウマチ、変形性関節症など

- それぞれの臓器、病気にはそれぞれの**IL-6アンプ**が**活性化しやすい細胞**がある

「独自の因子群を細胞外に放出」

血液・尿など

- ・量子の力で超高感度に多検体で解析：**ダイヤモンドセンサーとAIナノポア**



- ・量子生体イメージング

次世代のPET・MRI技術



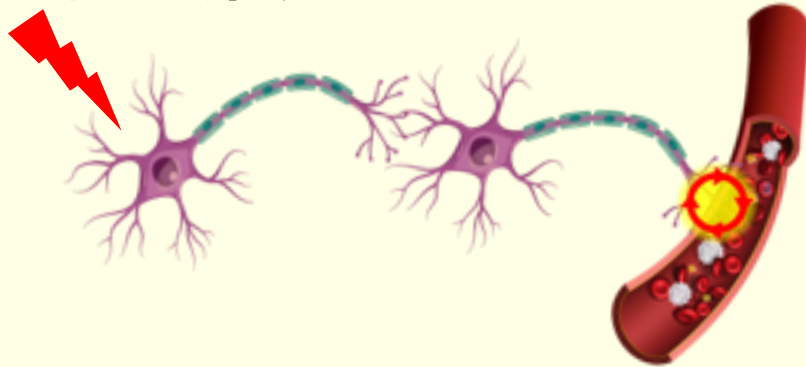
●病気の芽の場所を超早期に見つける量子技術

◎病気の芽を摘む技術：体の隅々まである**神経を利用**

●ゲートウェイ反射

独自の神経の役割 Arima et al, Cell, 2012など

- ・神経により血管ゲートが開く仕組み
6回路を同定



○神経の力で

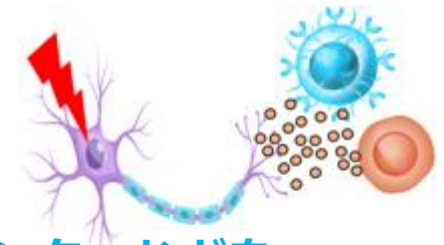
人為的に血管ゲートが開くことを防いで自分を攻撃する免疫細胞の侵入を防いで病気の芽ができること、拡大することを防ぐ

●炎症反射

Dr. K. J. Tracey

アメリカ発の神経による病気の防止法

- ・人為的迷走神経刺激による
免疫細胞抑制



○北大てんかんセンターなどを利用して日本に導入



ブレークスルーポイント

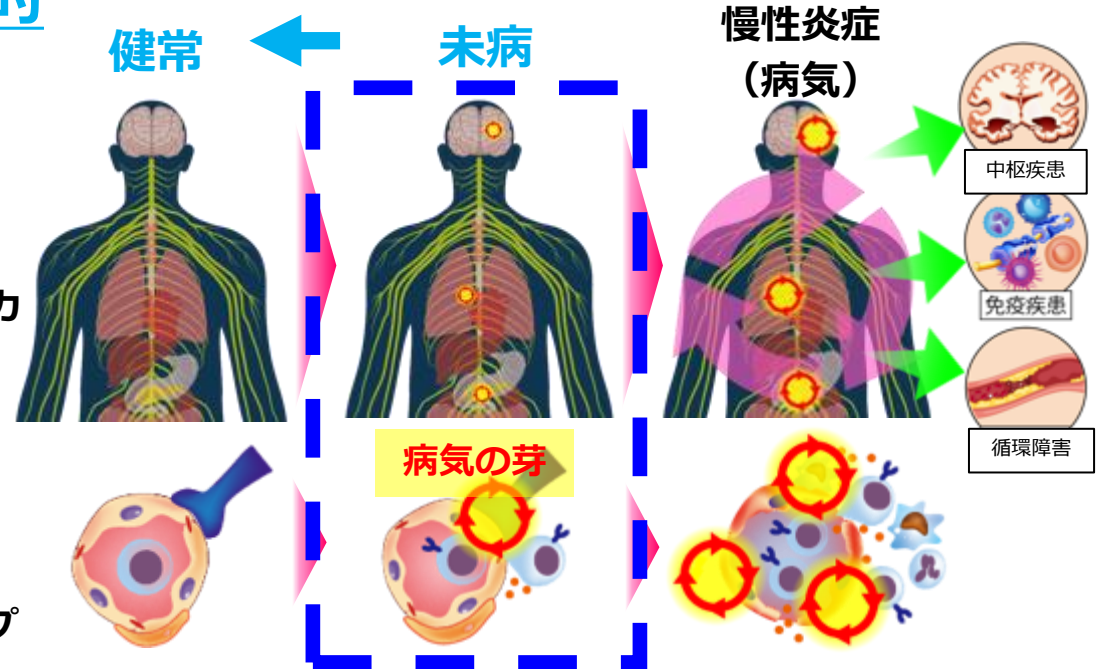
● 病気の芽を診て・摘む革新的 新技術で微小炎症を無くする

1. 量子の力で「病気の芽を診る」

- (i) 自己反応性細胞の網羅的解析
- (ii) ダイヤモンドナノセンサ・ナノポア・マイクロ流路技術による IL-6アンプマーカ機能因子同定
- (iii) 超高感度量子生体イメージング

2. 神経の力で「病気の芽を摘む」

- (i) ゲートウェイ反射と炎症反射を用いた2つの神経モジュレーション戦略
- (ii) 自分を攻撃する病気の芽であるIL-6アンプ機能因子阻害



1. 病気の芽を診る技術

○量子の力：ダイヤモンド、ナノポア

次世代デバイスによる検出・解析と情報発信

・PET・MRI

・IL-6アンプ因子

・自己抗体
自己反応性細胞

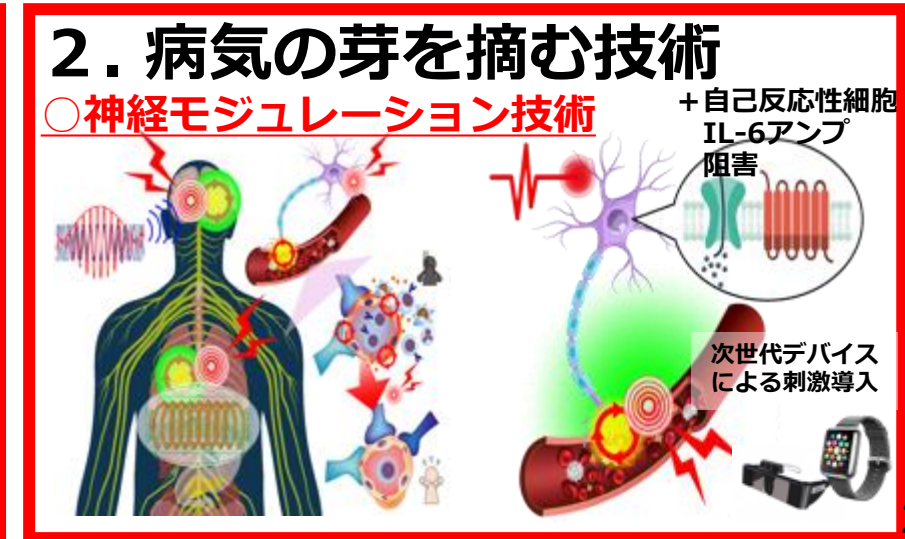


2. 病気の芽を摘む技術

○神経モジュレーション技術

+自己反応性細胞
IL-6アンプ
阻害

次世代デバイスによる刺激導入

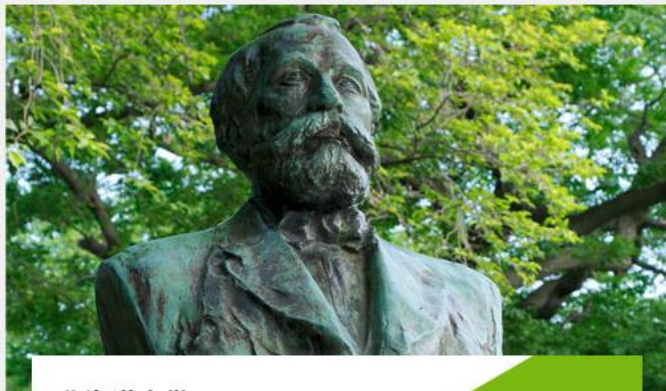




HOKKAIDO
UNIVERSITY



NATIONAL INSTITUTE FOR PHYSIOLOGICAL SCIENCES



北海道大学
遺伝子病制御研究所・大学院医学研究科
分子神経免疫学分野



量子科学技術研究開発機構
量子生命科学研究所
量子免疫学グループ

主任研究員 2名
技術補佐員 1名



自然科学研究機構
生理学研究所
分子神経免疫研究部門

准教授 1名
助教 1名
技術補助員 1名

お問い合わせ・連絡先

〒060-0815 札幌市北区北15条西7丁目
北海道大学遺伝子病制御研究所・大学院医学院
分子神経免疫学分野
村上正晃

電話：011-706-5121
FAX：011-706-7542
E-mail: murakami@igm.hokudai.ac.jp

研究スタッフ

教授



村上 正晃

准教授

北條 慎太郎

橋本 茂

特任講師

久保田 晋平

篠原 雄太

蔣 菁菁



HOKKAIDO
UNIVERSITY

ポスドク	田中 くみ子 平田 徳幸 西 李依子
学術研究員	高橋 郁子
客員研究員	長谷部 理絵 山崎 剛士
ビジティングフェロー	朝野 拓史 (産婦人科) 吉見 聡 (研修医)

大学院生

主に北大病院の臨床系教室からの大学院生

D4	Fayrouz Shawky (分子神経免疫、国費留学生) 山本 励志 (整形外科) 木田 博朗 (整形外科) Teoh Yong Bin (獣医内科)
D3	松山 詩菜 (分子神経免疫、精神科) 内藤 正一郎 (循環器内科) 垂水 政人 (免疫・代謝内科)
D2	村上 薫 (分子神経免疫) 佐藤 一紀 (呼吸器内科) 安田 充孝 (免疫・代謝内科) 木村 洋介 (整形外科) 野澤 俊一郎 (消化器内科)
D1	児島 裕一 (呼吸器内科) 赤羽 慧一郎 (産婦人科)
M2	石井 明日香 (分子神経免疫)
M1	菅原 季起 (薬学研究科)



HOKKAIDO
UNIVERSITY

学部生

医学部学生 和田 有也

薬学部学生 坂之上 徳博
吉田 楓
板垣 航太

スタッフ

技術職員 中山 千恵美
櫻井 直文
佐々木 恵理子
多留 桃子
石井 康太 (レオファーマ、WDB)

秘書 大澤 まり
山本 規世
森田 沙織



HOKKAIDO
UNIVERSITY

研究費

(1) 公的外部資金 約10,000万円/年



分担：JST Q-Leap
AMEDコロナ予算
科研費など

(2) 産学連携による共同研究 約5,000万円/年

(3) 大学機能強化経費など 約1,000万円/年



HOKKAIDO
UNIVERSITY

部局インセンティブ配分内規にて (1) と (2) 合計
1 億円以上の場合に間接経費 15% が教室へ戻る制度の適用者

参考資料

さらなる感染癌研究拠点の発展のための体制強化

○感染癌研究の問題点

☆癌死亡者の20%以上が未だ感染癌との事実

- 新規の革新的な診断法、治療法の開発
- より広い研究ネットワークの形成
- 新興感染症・新規感染癌への備え

○遺伝子病制御研究所の対応

☆感染癌コミュニティ、周辺研究領域との関係強化

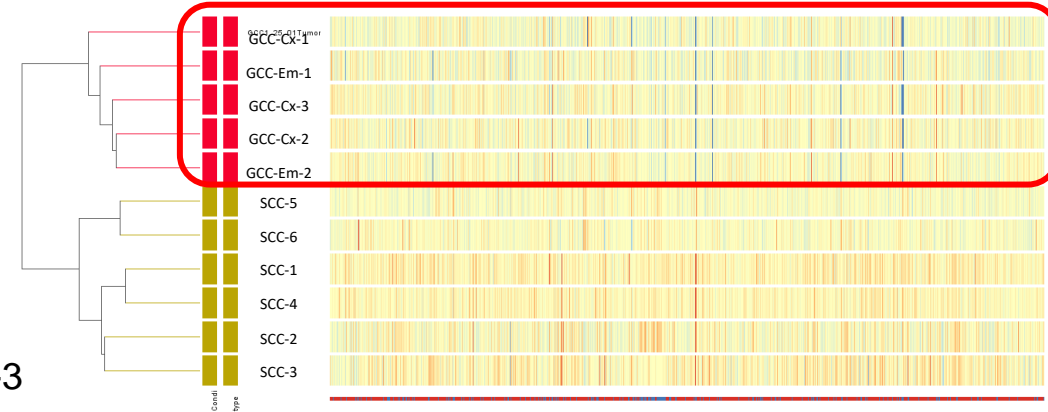
- 臨床研究分野、理工研究分野を含む融合研究の促進
- 国際化を含むより広い研究ネットワークの形成
- 新型コロナウイルスを含む新興感染症・新規感染癌への備えと研究力強化（北海道内の大学唯一の新型コロナウイルスPCR検査のための衛生検査所）
- 北海道大学の機能強化への貢献

遺伝子病制御研究所プロジェクトの実施

研究所プロジェクトの例：子宮頸癌研究

- すりガラス子宮頸癌の遺伝子発現解析と診断、治療標的の探索

北大病院産婦人科 との共同研究
(論文投稿準備中)

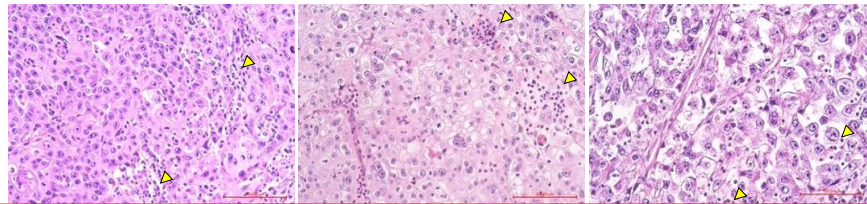


GCC-Cx-1

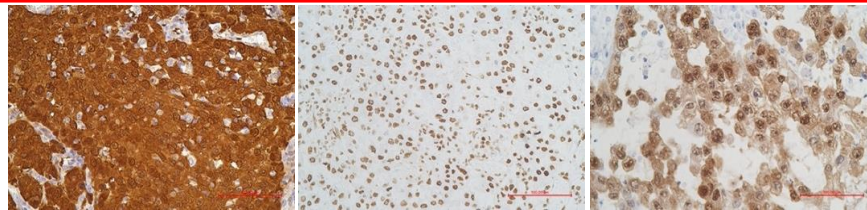
GCC-Cx-2

GCC-Cx-3

HE

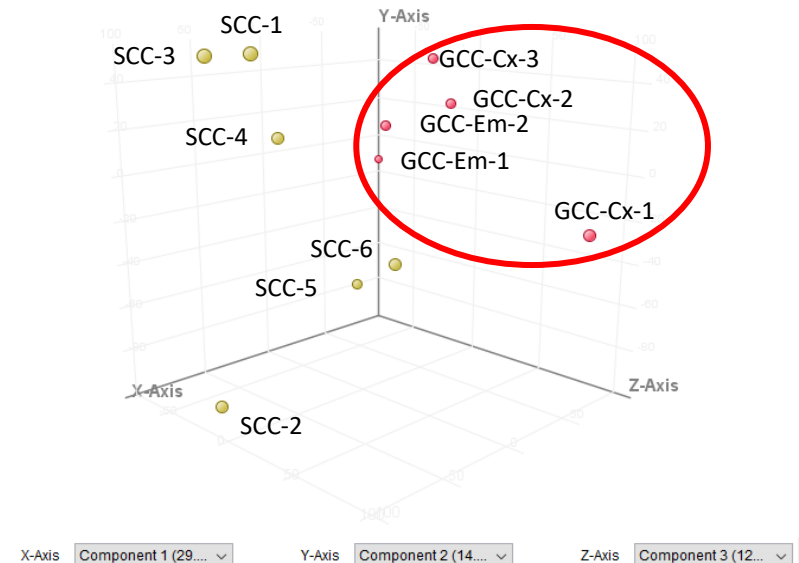
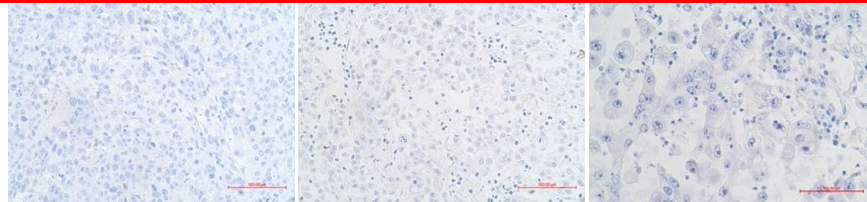


P16
HPV陽性



p63

扁平上皮癌
マーカー陰性





Cell Reports
Resource

Disease-Association Analysis of an Inflammation-Related Feedback Loop

Masaaki Murakami,^{1,7,*} Masaya Harada,^{1,7} Daisuke Kamimura,^{1,7} Hideki Ogura,¹ Yuko Okuyama,¹ Noriko Kumai,¹ Azusa Okuyama,¹ Rajeev Singh,¹ Jing-Jing Jiang,¹ Toru Atsumi,¹ Sayaka Shiraya,¹ Yuji Nakatsuji,² Makoto Kinoshita,² Hitoshi Kohsaka,⁴ Makoto Nishida,⁶ Saburo Sakoda,⁵ Nobuyuki Miyasaka,⁴ Keiko Yamaguchi-Takahara,⁶ and Toshio Hirano^{3,*}

① <施設・設備の設置年月、導入経費、運転経費>

【炎症關連遺伝子のデータベース】

設置年月:平成25年5月28日 (Cell Rep. 2013 Mar 28;3(3):946-59.)

導入経費:無し

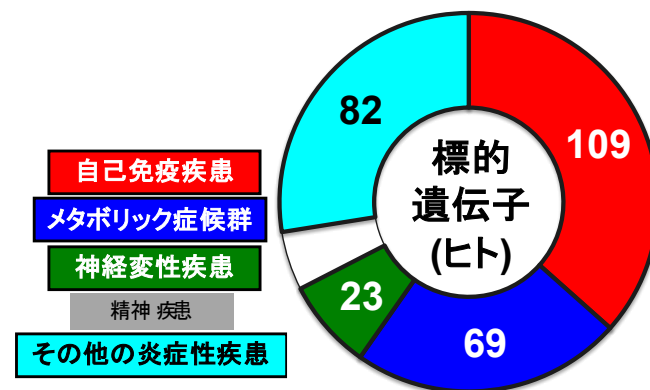
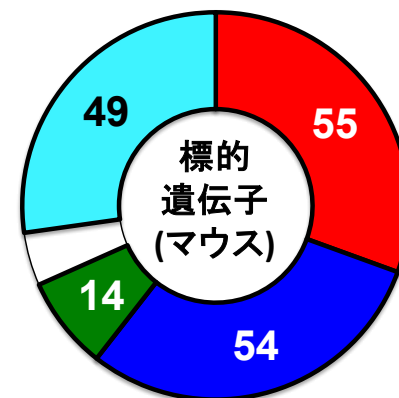
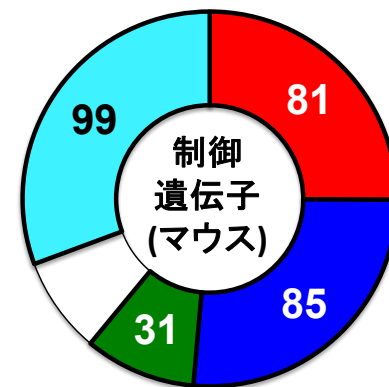
運転経費:無し(オープンアクセス: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.01.028>)

② <設備の概要及び目的>

癌の形成にも關連するSTAT3とNFκBの同時活性化にて生じる過剰なNFκBの活性化:炎症アンプを制御する遺伝子をshRNAレンチウイルスを用いたゲノムワイドスクリーニング(およそ16,000遺伝子分)にて同定し、炎症誘導に必須の遺伝子情報をデータベース化した。また、それらのデータと疾患關連遺伝子との關係を得られたゲノム・遺伝子情報をデータベース化した。

③ <利用の状況(令和2年度)>

- ・利用件数:114 件
- ・主な利用機関:北海道大学大学院医学研究院、大学病院、薬学研究院、獣医学研究院などの關連研究者に公開



共通機器室 (マクロトーム)

施設・設備の概要

【マクロトーム Leica CM3600XP】

凍結包埋組織から最大 45 (縦) x 15 (横) x 20 (高さ) cm の大型標本の作製が可能である。薄切の厚さは 1 -500 μm、薄切スピードは最大 80 mm/s の設定で可能あり、モーターにより制御されているため、薄切が安定しており、再現性の高い結果を得ることができる。国内の大学で唯一、本研究所に導入されている設備である。

主な用途

従来の組織学的解析法では、組織をある一定の大きさに切り出す必要があったが、マクロトーム、タングステンブレード、鶴見大学川本 忠文博士により開発された川本フィルムを用いることにより、大型標本を作製することができ、広範囲かつ網羅的な組織解析が可能である。また、骨や歯などの硬組織も脱灰処理を行うことなく容易に標本が作製可能であるため、抗原性の保持がよく、免疫染色で安定した結果を得ることができる。

利用状況等

【マクロトーム Leica CM3600XP】

設置年月：平成 26 年 5 月 16 日

(特別推進研究予算で整備したが、胆振東部地震のため故障し令和元年に災害復旧費により代替品整備)

導入経費：30,000 (千円) (受託研究費) (代替品整備財源：運営費交付金)

運転経費：3,000 (千円) / 年 (光熱水料、整備・運転に係る人件費、備品費含む)

<利用の状況 (令和 2 年度, 令和 3 年 1 月時点) >

- ・実稼動実績：合計 88 日 (281.7 時間)、11.9 %
- ・学内研究：281.6 時間 (10 課題)、年間使用人数 95 名
- ・主な利用機関：北海道大学遺伝子病研究所、医学研究院、保健科学院、大学病院など
- ・その他特徴的な利用方法等：医学研究院の大学院生の研究教育ために利用している。研究所一般公開における最先端研究の説明目的にデモンストレーションを行なっている。

<今後の計画>

これまで主に病態モデルマウスやラットの全身および関節、椎骨を含めた脊髄標本、人の脳組織の標本の作製を行ってきており、安定した結果が得られているため、今後はさらに学内外との共同研究での利用を推進していく。本機器を用いた最新技術により、感染・がん・免疫・炎症分野の世界最先端の研究を推進する

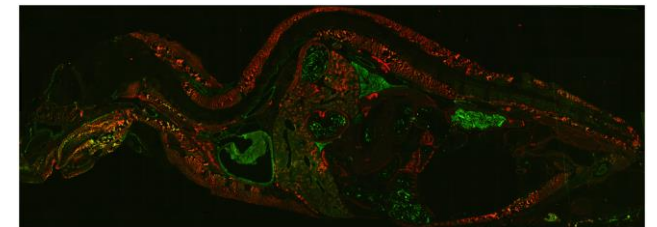
イメージ図

マクロトーム Leica CM3600 XP



タンガステン ブレード マウス全身 新鮮凍結ブロック

マウスの全身標本



緑：分裂期の細胞, 赤：非分裂期の細胞

共通機器室 (光シート型顕微鏡)

施設・設備の概要

【光シート型顕微鏡 Miltenyi Biotec Ultramicroscope II】

Ultramicroscope II は 左右両方向 x 3 の光シートを搭載し、サンプル全体に均一な光シートを照射することができるため、ダークエリアなどのアーティファクトを最小限に抑えることが可能である。x 1 対物レンズによる広角撮影とタイルスキャン機能によりマウスの脳や肝臓などの各種臓器全体を撮影することが可能である。国内唯一、5 種類 (405, 488, 561, 639, 785 nm) の励起レーザーを搭載している。

主な用途

病態モデルマウスの各種臓器における複数の標的分子の分布および局在を透明化技術により、LSM980 よりもさらに広範囲の3次元レベルで網羅的に解析する。

利用状況等

【光シート型顕微鏡 Miltenyi Biotec Ultramicroscope II】

設置年月：令和 2 年 2 月 6 日

導入経費：31,400 (千円) (運営費交付金：機能強化事業「フォトエキサイトニクス研究拠点事業」)

運転経費：20 (千円) / 年 (光熱水料、整備・運転に係る人件費、備品費含む)

<利用の状況 (令和 2 年度)>

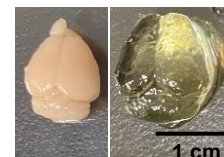
- ・実稼動実績：合計 18 日 (65.5 時間)、4 %
- ・学内研究：時間 (4 課題)、使用人数 18 名
- ・主な利用機関：北海道大学遺伝子病研究所、医学研究院、獣医学研究院、人獣共通感染症リサーチセンター、大学病院など
- ・その他特徴的な利用方法等：医学研究院の大学院生の研究教育ために利用している。

<今後の計画>

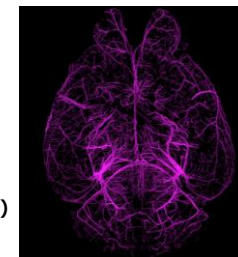
病態モデルマウス、人と動物の臨床例の各組織での標的分子の発現分布・局在を解析し、病態との関連を解析する。光シート顕微鏡 Ultramicroscope II では、広範囲の3次元レベルで網羅的に解析し、観察するエリアを絞り込み、超解像共焦点顕微鏡 LSM980 でオルガネラレベルの詳細な局在解析を行う。今後はさらに学内外との共同研究での利用を推進していく。本機器を用いた最新技術により、感染・がん・免疫・炎症分野の世界最先端の研究を推進する学内外との共同研究での利用を推進するとともに、これらの機器を用いた最新技術により、感染・がん・免疫・炎症分野の世界最先端の研究を推進する。

イメージ図

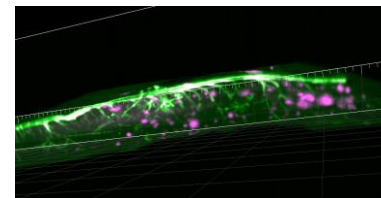
光シート型顕微鏡 Ultramicroscope II



マウス脳の透明化処理
透明化前 (左)、透明化後 (右)



透明化技術によるマウス脳での網羅的血管検出



透明化技術による実験的自己免疫性脳脊髄炎マウスの脊髄における炎症部位の検出

遺伝子病制御研究所の今後の方向性

・感染癌研究分野を発展させ、最先端の生命科学・基礎医学研究を実施する部局として北大機能強化へ貢献

- (1) 遺伝子病制御研究所は、引き続き「感染癌の制圧のための研究推進と当該研究者コミュニティの確立と整備」を拠点のミッションとする。
- (2) 中間評価結果を受けて一新した拠点運営体制を維持、発展させる。
 - ・増加した共同研究事業、研究集会開催事業への参加者を維持、増加する。
 - ・専任教員を配置した研究所プロジェクト研究である感染癌研究と新型コロナウイルス研究を維持、発展する。
- (3) 学外の感染癌研究グループとの協働は、まだ不十分。
 - ・研究所内の感染癌研究力の強化：クロスアポイントメント制度、独立准教授雇用などの利用から感染癌研究者を参画させた。
 - ・研究所外の感染癌研究力の強化：国内外の感染癌研究者に対して積極的に働きかけて拠点事業へ参加してもらい本研究所の最先端の研究資源、研究機器・設備、データベースを利用し感染癌研究者の直接的な強化、協働をはたす。
- (4) ハイインパクト論文、大型外部資金獲得、国際化、若手育成から北大機能強化に引き続き貢献。

自分を攻撃する免疫細胞による微小炎症の誘導

○**私たちの宿命**：「自分を攻撃する免疫細胞」は、**加齢やストレス**で増加

病気の条件：

1. 自分を攻撃する活性化した免疫細胞の存在
2. 血管ゲートの形成

● **ゲートウェイ反射**

① **いろいろな原因で神経回路が活性化**

神経伝達物質

血管

自分を攻撃する
活性化した免疫細胞

血管ゲート



自分の組織に侵入し、攻撃



・ 自分を攻撃する細胞の増加

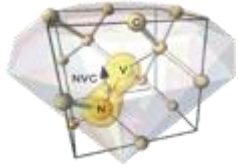
【解決すべき課題】

自分を攻撃する活性化した免疫細胞は
ごく少数で検出・制御が不可能

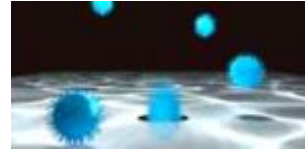
↓
**超高感度・高精度に
自分を攻撃する免疫細胞を
検出・制御したい**

量子の力で「自分を攻撃する免疫細胞」を検出

○ダイヤモンドナノセンサーとナノポアの利用



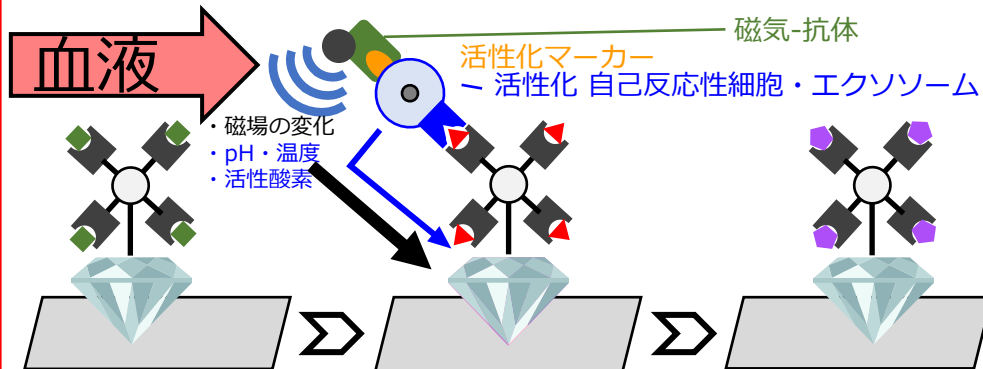
・特殊ダイヤモンドを利用してほんの少しの血液や尿から自己反応細胞を検出



・シリコン膜の上の小さな穴（ナノポア）を利用して電気の変化から自己反応細胞を検出

●自分を攻撃する活性化細胞自体、産生される様々な因子について

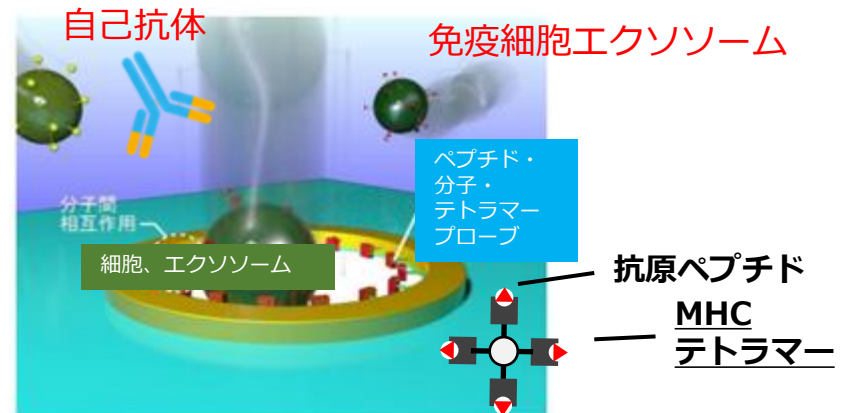
検出戦略1:ダイヤモンドナノセンサー



・マイクロチップ上の流路にナノダイヤモンド+検出分子をつける

・今までの技術よりも1億倍< 高感度化

検出戦略2:ナノポア

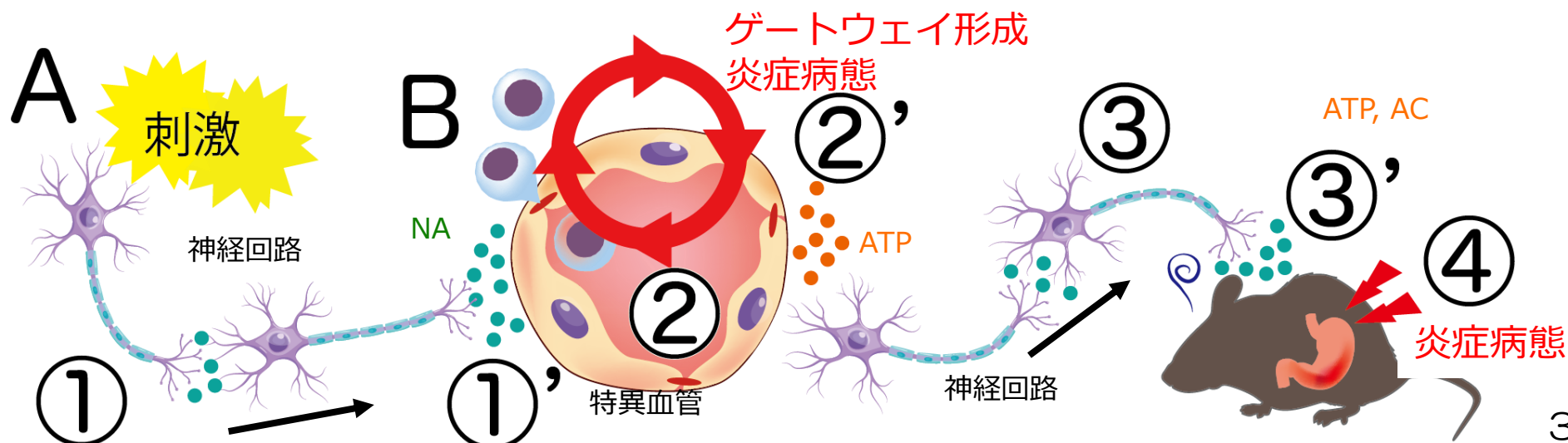


・穴の周りにいろいろな因子、検出分子をつける

・数千個< の多因子の同時解析


ゲートウェイ反射の神経回路と病態

A 環境刺激	B 血中免疫細胞	① 神経回路	①' 神経伝達物質	② ゲートウェイ部位	②' 神経伝達物質	③ 神経回路	③' 神経伝達物質	② or ④ 炎症病態	論文
1 重力	自己反応性 Th17	ヒラメ筋感覚神経 -L5交感神経節	ノルアドレナリン(NA)	L5背側血管				多発性硬化症モデルの発症	Cell (2012)
2 電気刺激	自己反応性 Th17	大腿四頭筋感覚神経 -L3交感神経節	NA	L3背側血管				多発性硬化症モデルの発症	Cell (2012)
3 痛み	活性化モノサイト	感覚神経-ACC-交感神経系	NA	脊髄腹側血管 2箇所				多発性硬化症モデルの再発	eLife (2015)
4 光	自己反応性Th1, Th17	視神経細胞	NA	網膜血管				ぶどう膜炎モデルの抑制	Sci Rep (2019)
5 関節内炎症	various			関節滑膜 微小炎症	ATP	感覚神経 -介在神経 -逆行性 感覚神経	ATP	関節リウマチモデルの左右対称炎症	JEM (2022)
6 ストレス	自己反応性Th1, Th17	ストレス中枢(PVN) -交感神経系	NA	脳血管 2箇所	ATP	非交感神経系 -DMH/AHP -DMX -迷走神経	アセチルコリン (AC)	多発性硬化症モデルにて上部消化管炎症・心不全	eLife (2017)



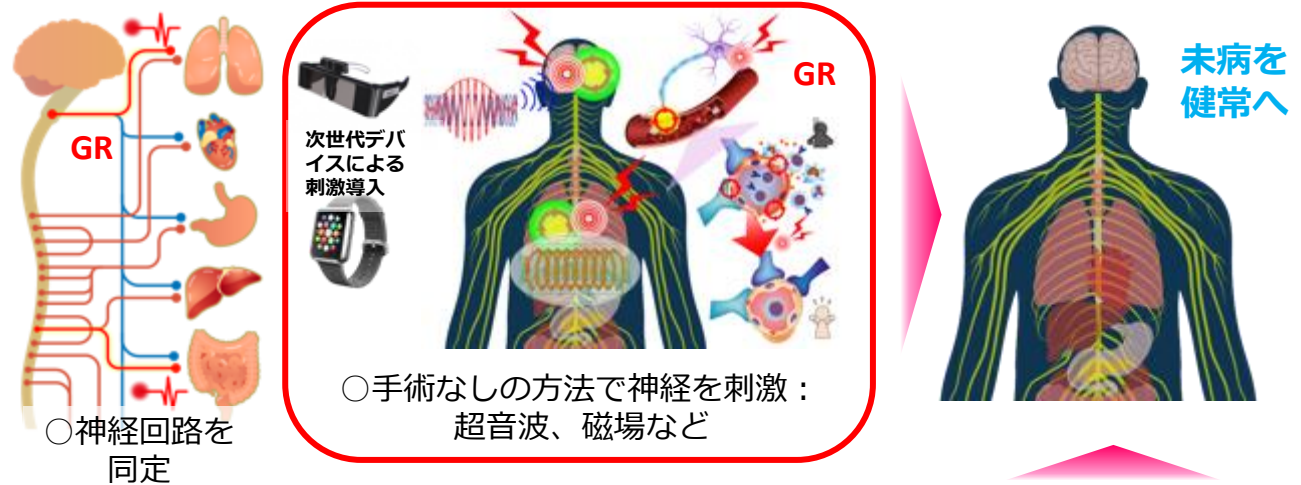
神経の力による病気の芽の摘み方

「病気の芽を診る」量子の力 ● 治療戦略 1



IL-6アンプ
PET・MRI
超高感度・多検体
自分を攻撃する細胞
いつも病気の芽をモニターできる!

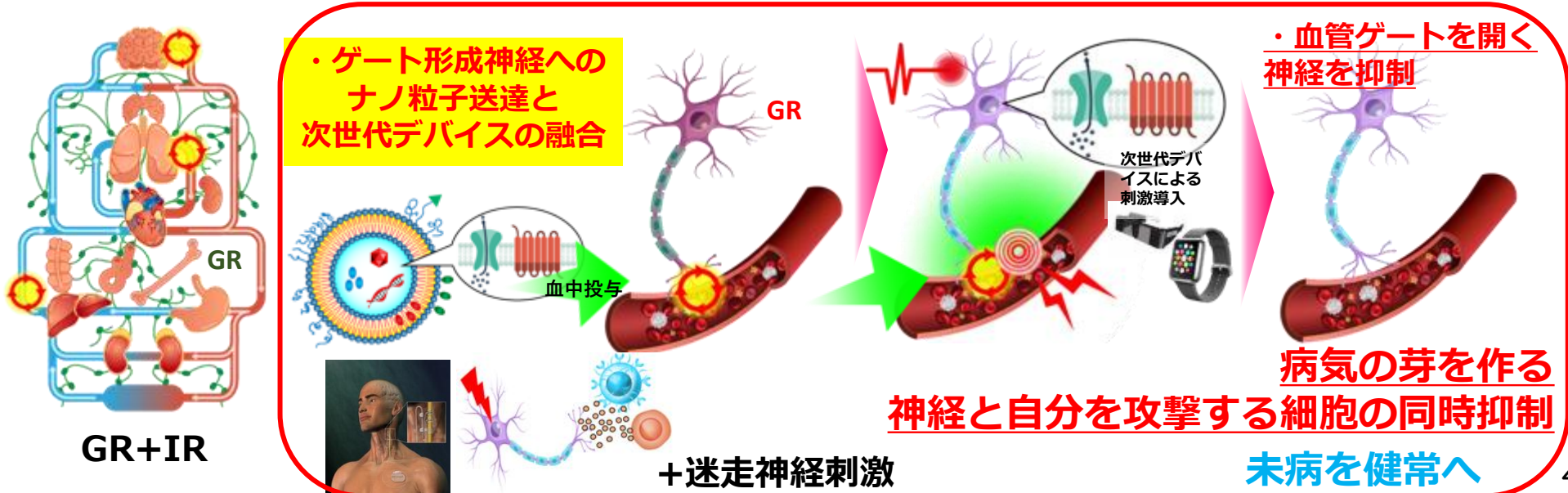
未病時から：「血管を閉じる」神経の力による病気の芽の除去



GR
次世代デバイスによる刺激導入
○手術なしの方法で神経を刺激：超音波、磁場など
未病を健常へ

● 治療戦略 2

病気リスクが高まった時：「血管と免疫細胞に働く」神経の力による病気の芽の除去



GR+IR
・ゲート形成神経へのナノ粒子送達と次世代デバイスの融合
血中投与
GR
次世代デバイスによる刺激導入
・血管ゲートを開く 神経を抑制
病気の芽を作る 神経と自分を攻撃する細胞の同時抑制
+迷走神経刺激
未病を健常へ

量子：病気の芽を診る 技術

神経：病気の芽を摘む 技術

○病気の芽を診て・摘む技術を身につける

次世代スマートデバイス

血液解析・汗解析・自律神経反応解析
電場、磁場、温度、圧刺激



次世代スマート
フォン

表情・音声・会話・行動解析
電場、磁場、温度、圧刺激

次世代スマート
トイレ

便解析・尿解析
電場、磁場、温度、圧刺激



量子技術を
身につける

●いつも病気の芽を
監視できる因子を
見つける

●AIでいつ神経を刺激するか
適切な刺激条件・時期を
見つけ、刺激を入れる

「病気を診る」と「病気を摘む」をつなぐ
情報科学

画像など（表情・音声・会話）
からの微小炎症発見技術

生理、生化学、行動、遺伝、医
療情報のAIでの統合解析技術

●病気の芽から出てくる多彩な情報を
統合し、神経を刺激するデバイス