

文部科学省と国立大学附置研究所・センター 個別定例ランチミーティング

第9回 北海道大学 遺伝子病制御研究所 (2022.7.29)

12:05-12:10(5分) : **研究所の概要**

12:10 – 12:30(20分) : **若手研究者からのプレゼン**

①力が制御する生体秩序の創発

発生生理学分野 西村 有香子 助教

②細胞内カルボキシル化修飾による細胞運命制御
～タンパク質の機能を制御する新たな仕組み～

分子細胞生物研究室 岡崎 朋彦 准教授

12:30 – 12:45(15分) : **質疑応答**

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

遺伝病のみではなく、炎症性疾患、癌、感染症などの病気一般を研究する研究所

• 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

病気の発症メカニズムを科学する研究所

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

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

16PI:

13分野/ユニット（教授10、准教授3）

1 寄附分野（特任教授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**）

附属施設 P3Aマウス飼育室

- 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

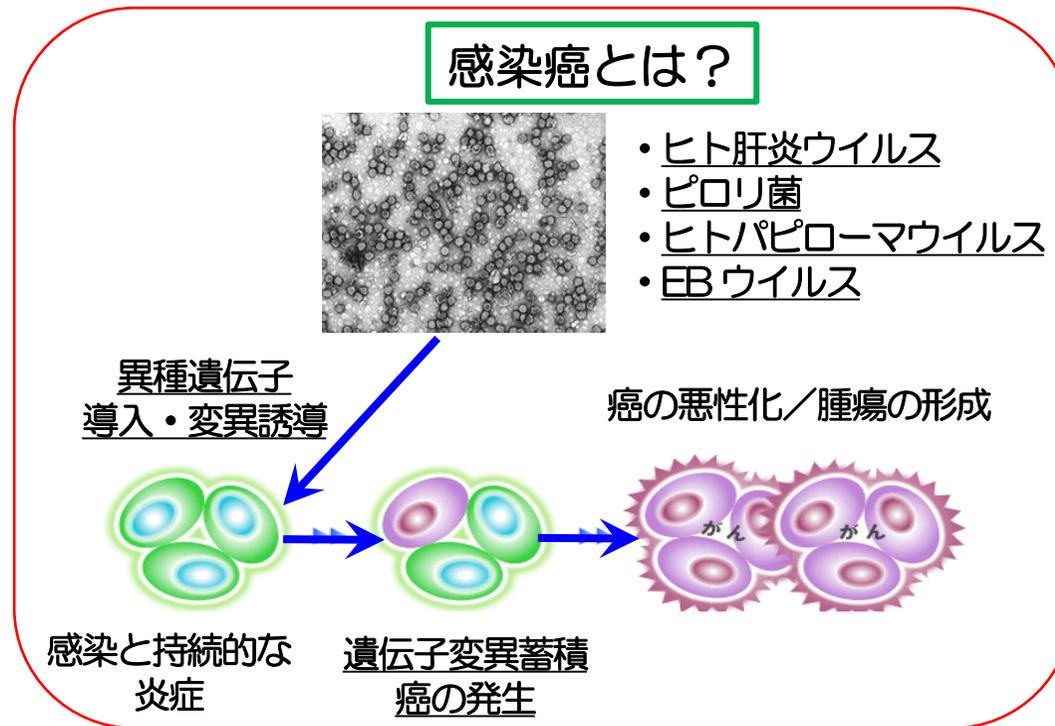
遺伝子病制御研究所の 国立大学 共同利用・共同研究拠点

感染癌研究拠点：
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？

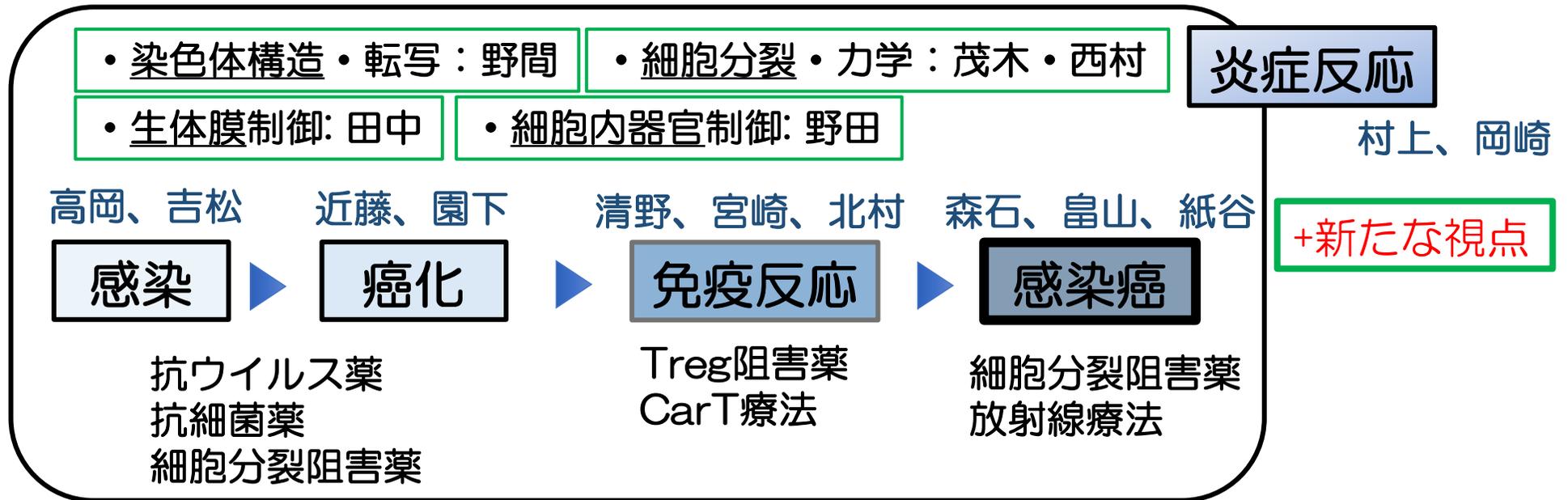
重要性

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



感染癌研究拠点の発展のための体制

○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研究者コミュニティをサポート

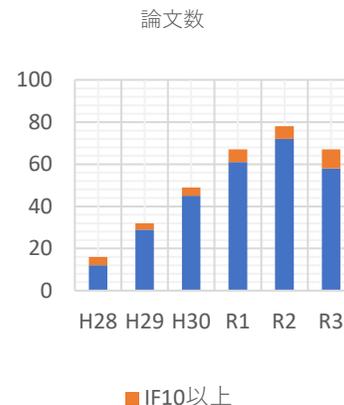
優秀な研究者のリクルートから

大型資金の獲得による好循環の形成、大学の機能強化、若手研究者支援

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3年度73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3年度9億1,900万円、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3年度約1億円と高め安定している。



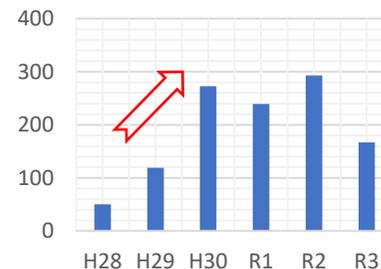
リーダーの存在

新学術領域研究の代表者2名（廣瀬哲郎、藤田恭之）、令和3年度にはムーンショット研究の代表者（村上正晃）、令和4年度には学術変革研究の代表者（茂木文夫）が選出された。

共同研究の受け入れ体制

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、平成30年度から200名以上に急増した（令和3年度はコロナで約180名に減少）。

共同研究受入人数



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

連携協定機関：Harvard Univ, NIH, MRC, PI, CNRS, UWA, IN, UCMF, IISERBほか、共同研究機関：東大医、阪大微研、阪大iFReC、京大癌免疫研、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, R3：Nature, Nat. Immunol., Hepatology, Nucleic Acids Res., J. Exp. Med., Sci. Adv., Semin. Immunol.

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

社会貢献一幼稚園から企業まで一

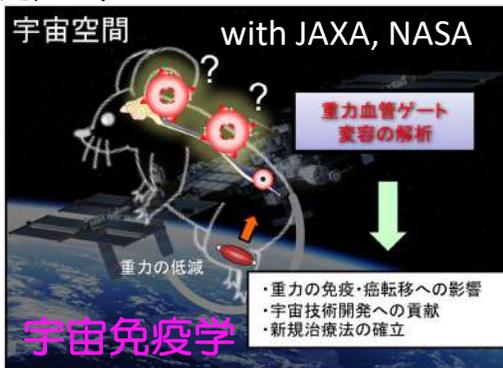
こども研究所、バイオ企業への説明会、研究所一般公開、体験学習、ラボ見学および、幼稚園出張授業・演劇の実施：幼稚園から高校生、一般、企業家まで感染癌とその周辺領域への研究所の取り組みを説明

分野融合研究の創成

新学術領域・学術変革に3名の代表者

総額 約3.3億円/5年、約3.8億円/5年、約1.2億円/5年

世界初の
国際宇宙ステーションでの
疾患モデル実験



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1名

研究費総額 約20億円/5年



- (1) フォトエキサイトニクス研究拠点 2019年-2023年
- (2) 若手概算事業 2021年-2025年
- (3) 認知症拠点事業 2022年-2026年 (フェイズビリティ事業)

(1) フォトエキサイトニクス研究拠点事業

**(2) 新たな学際領域を生み出す異分野融合研究拠点をコアにした
若手研究者育成事業**

(3) 認知症研究共同研究プロジェクト拠点事業 (機能強化へのフェイズビリティ事業)

取りまとめ部局

- (1) 理学研究院、遺伝子病制御研究所
- (2) 遺伝子病制御研究所
- (3) 医学研究院

連携部局

- (1) 9部局
- (2) 15部局
- (3) 5部局 (遺伝子病制御研究所)

遺伝子病制御研究所の若手研究者紹介

(1) 西村有香子助教 (発生生理学)

(2) 岡崎朋彦アンビシャステニューアトラック准教授 (分子細胞生物学)

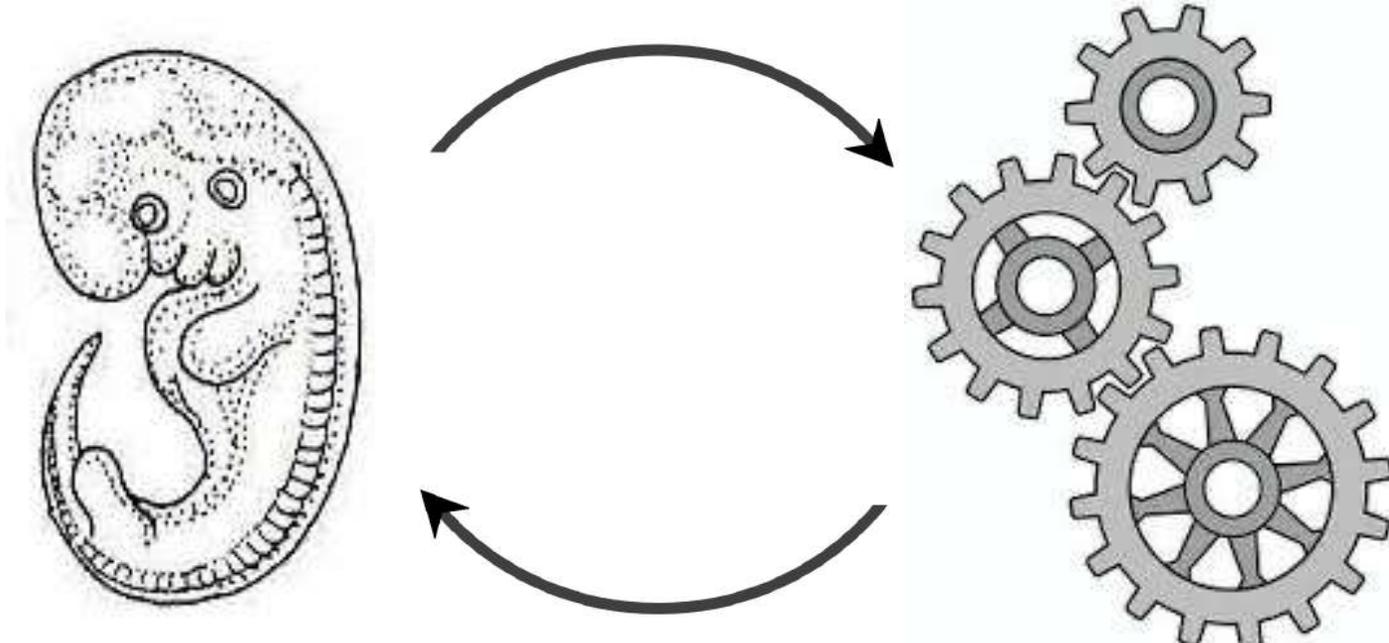
力が制御する生体秩序の創発

北海道大学 遺伝子病制御研究所
発生生理学分野

西村 有香子

研究対象

メカノバイオロジー



生物

機械的力

「力」による生体機能の制御



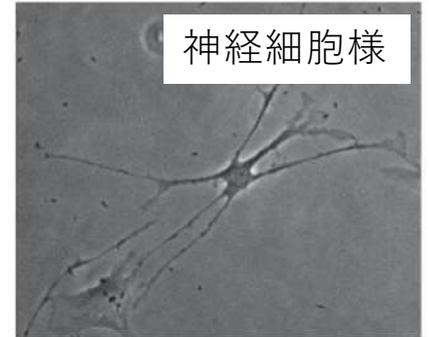
運動による骨形成

+ 力学
刺激



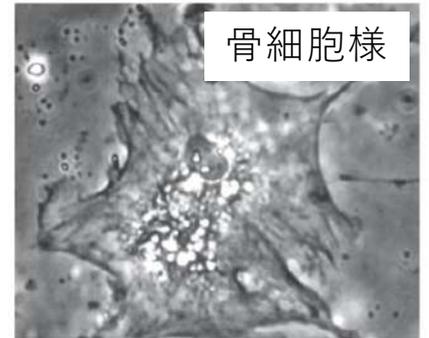
Wolff則 (1892)

- 力学
刺激



神経細胞様

+ 力学
刺激

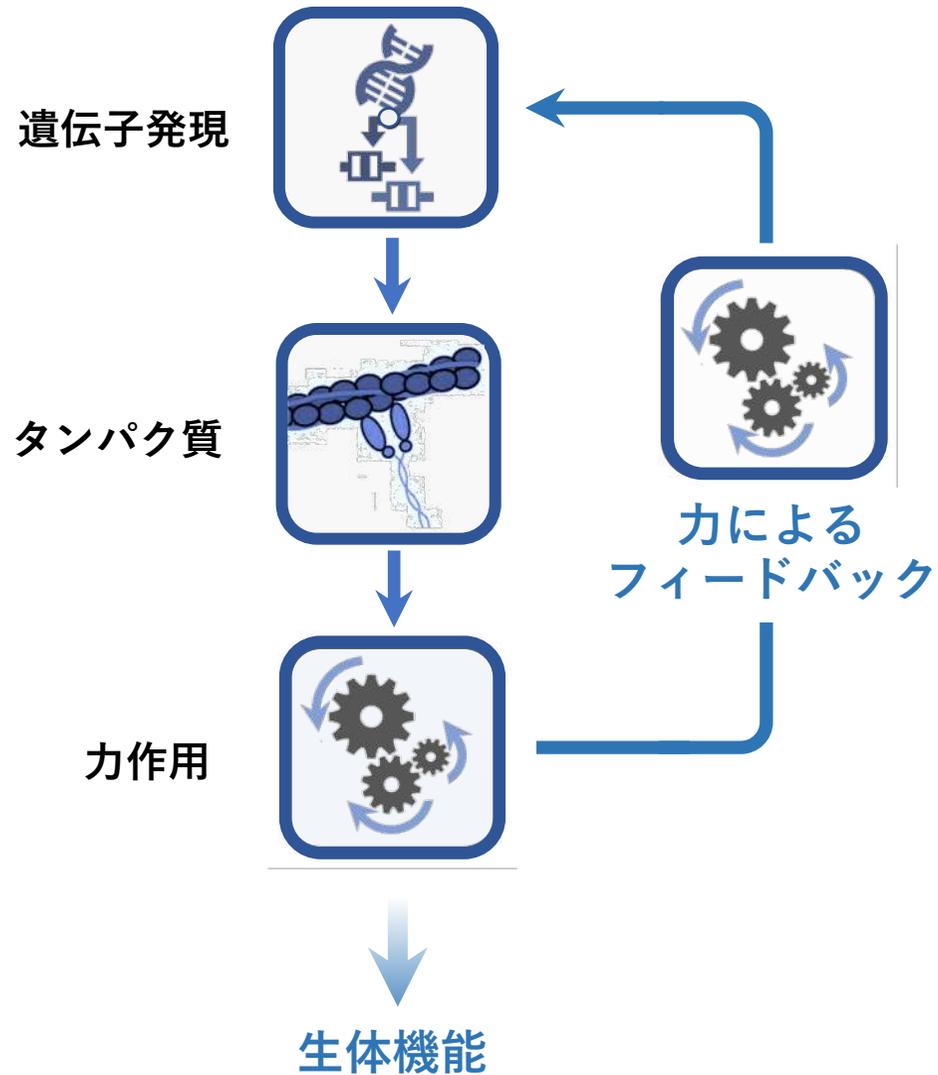


骨細胞様

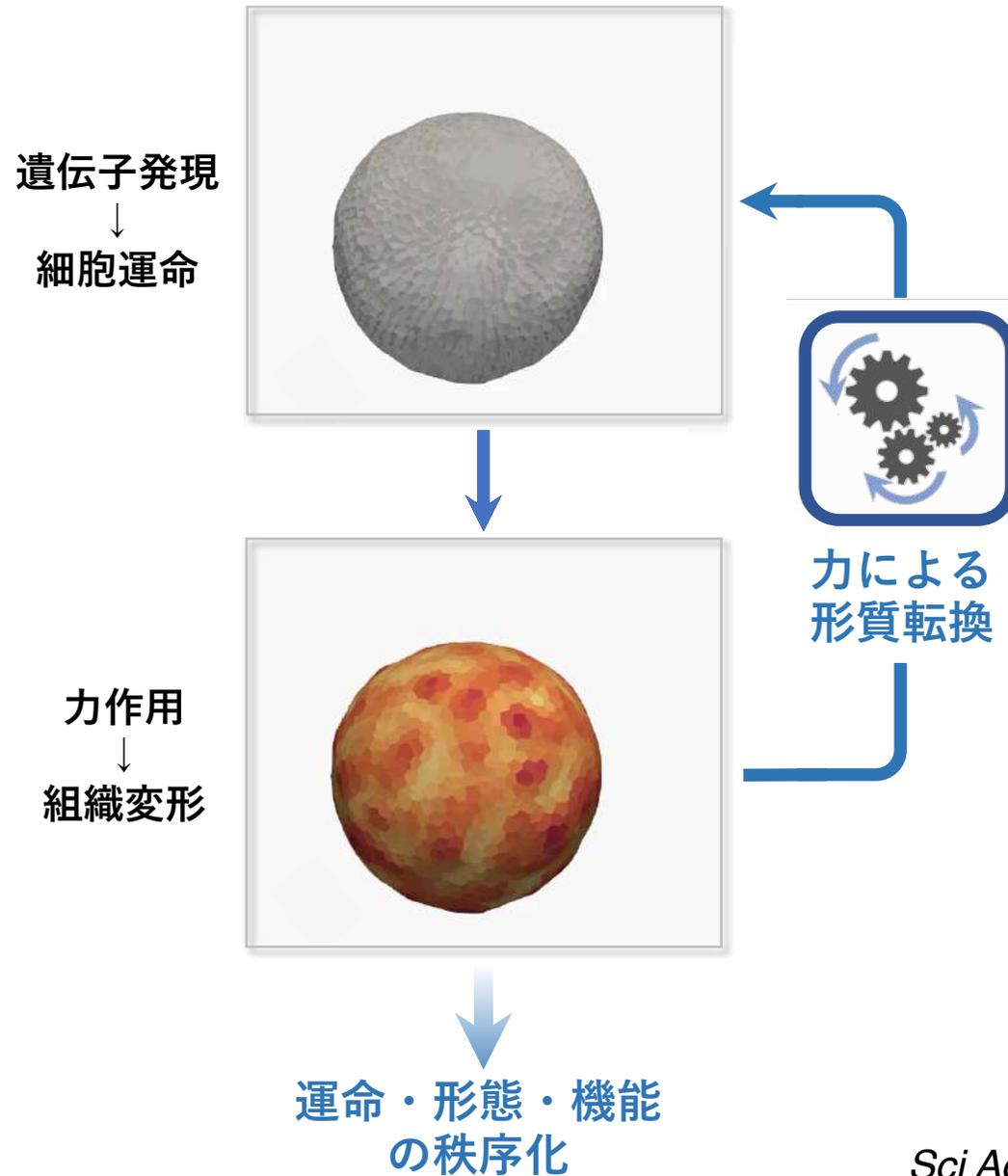
Cell **126**, 677–689 (2006)

力による細胞分化

「力」による生体機能の制御



力が制御する多細胞秩序の創発



力が制御する生体秩序の創発

領域代表者：茂木文夫（北海道大学 遺伝子病制御研究所 発生生理学分野）

A01：細胞集団の力作用



茂木文夫



柊 卓志



近藤武史



Yu-Chiun Wang

A02：細胞外由来の力作用



見學美根子



Li-Kun Phng



佐藤 純



進藤麻子



藤森俊彦

B01：力学計測解析



柴田達夫



吉村成弘



奥田 覚



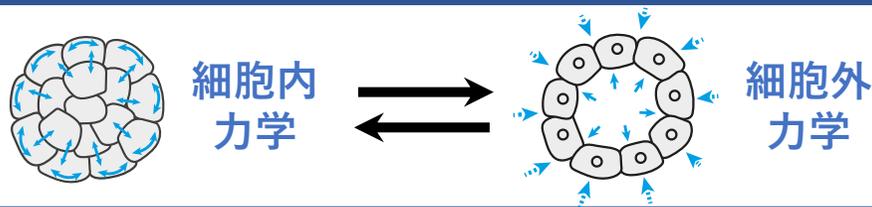
谷本博一



宮崎牧人

力が制御する生体秩序の創発

A01, A02 運命と形態の力による秩序化

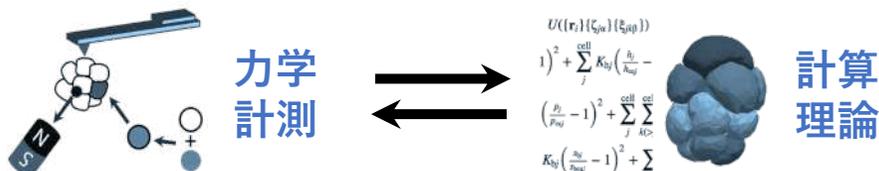


計測解析法
の最適化

力の普遍性を
活用した連携

フィードバック
による技術発展

B01 力を計測・解析する技術の開発



発生

恒常性

老化・病気

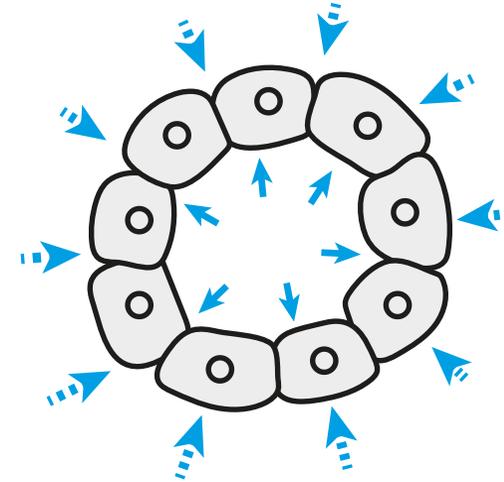
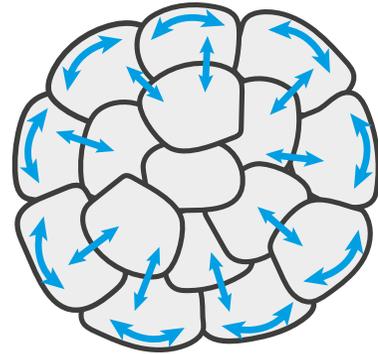
時間
階層

生体設計の
普遍的原理

組織再生技術
の促進

疾患を診断・予防
する技術

力が制御する生体秩序の創発



細胞内力学

細胞外力学

力の由来

細胞

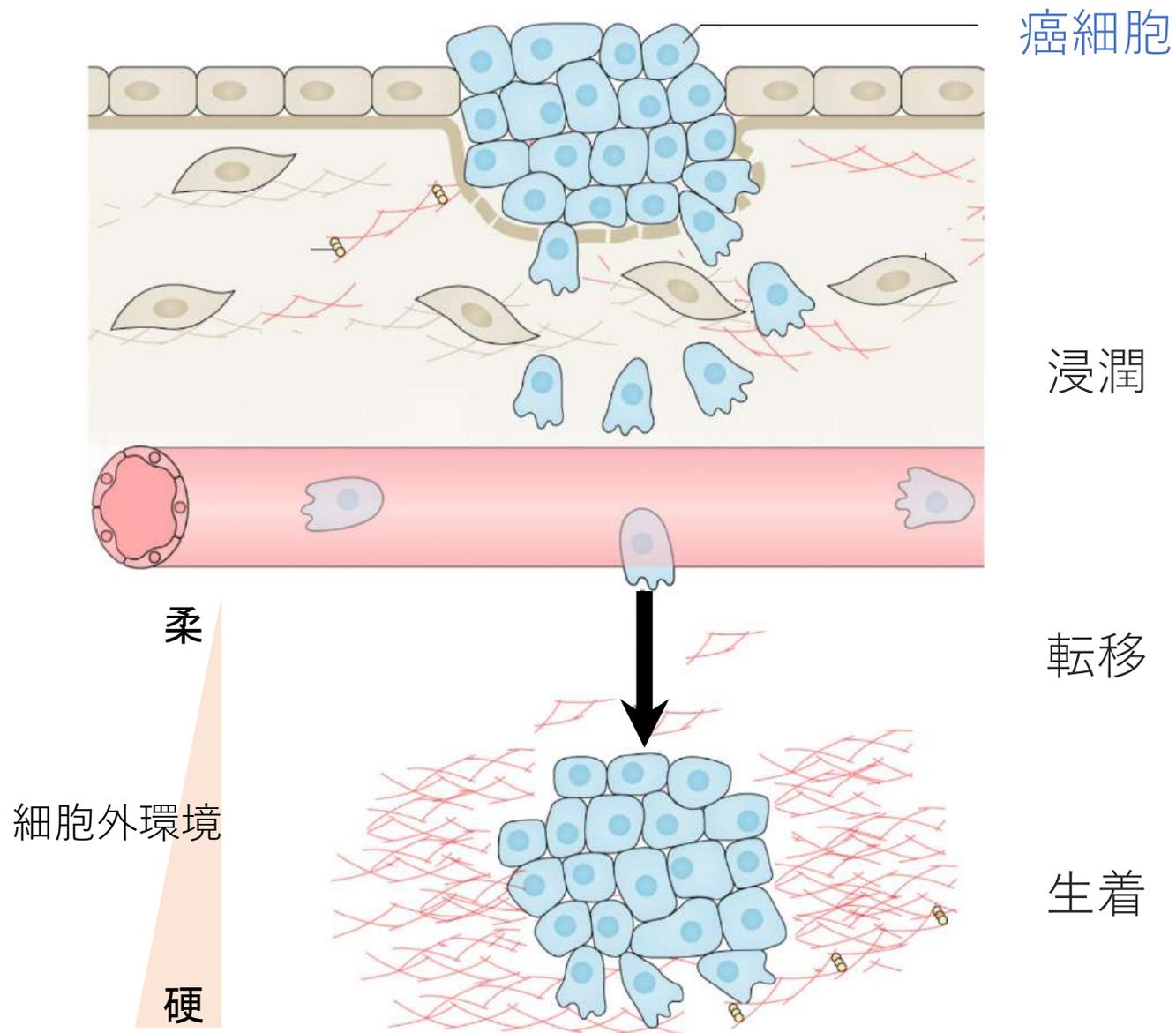
細胞外環境

力の受け手

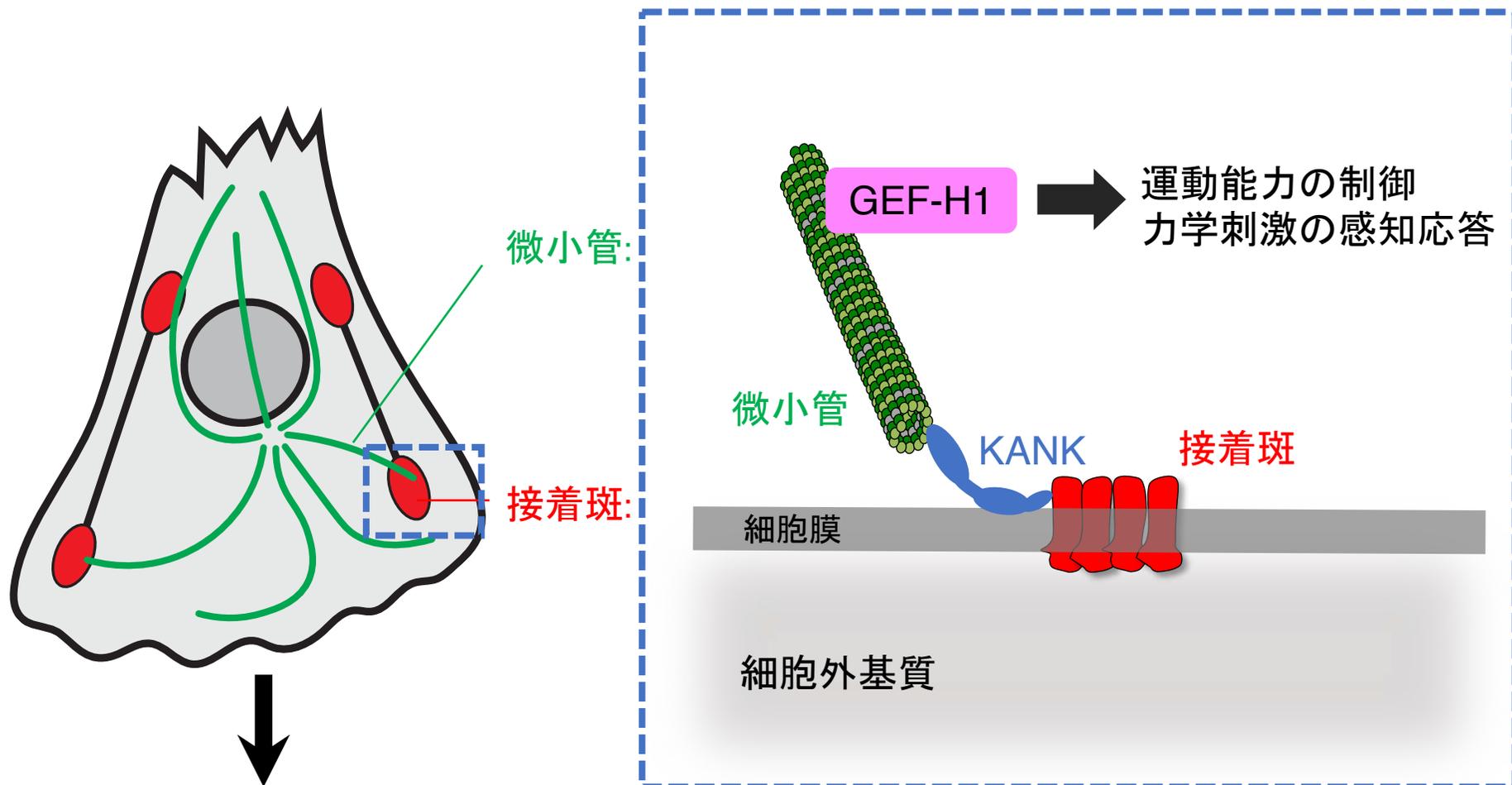
細胞

細胞

力学刺激による細胞移動



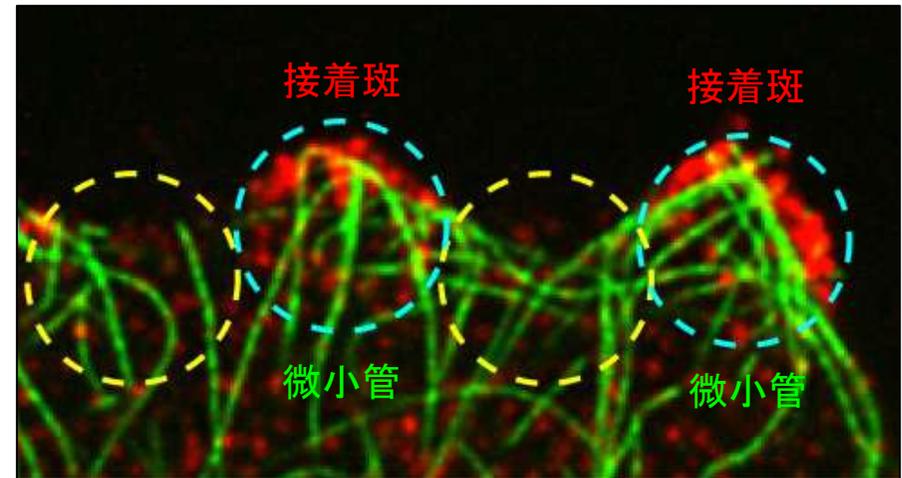
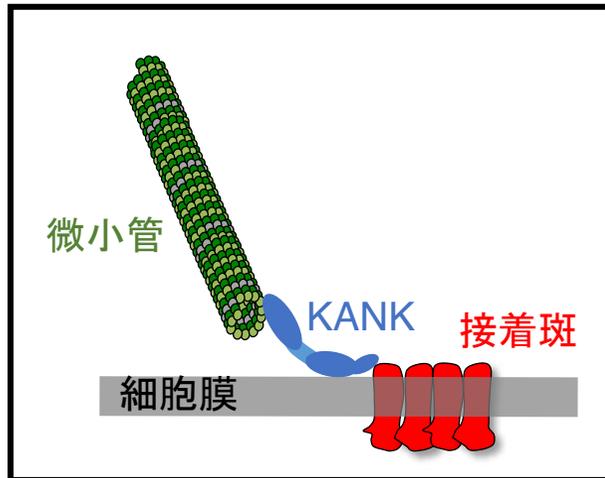
力学刺激による細胞移動には接着斑と微小管が関与する



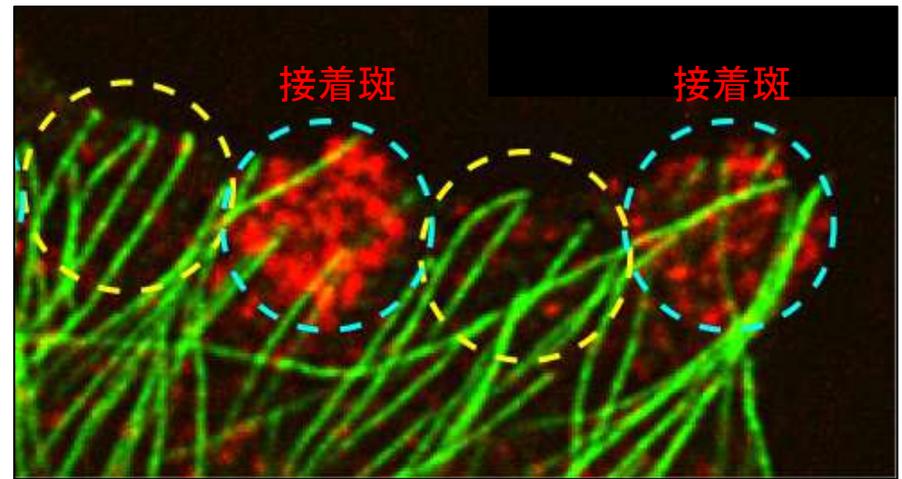
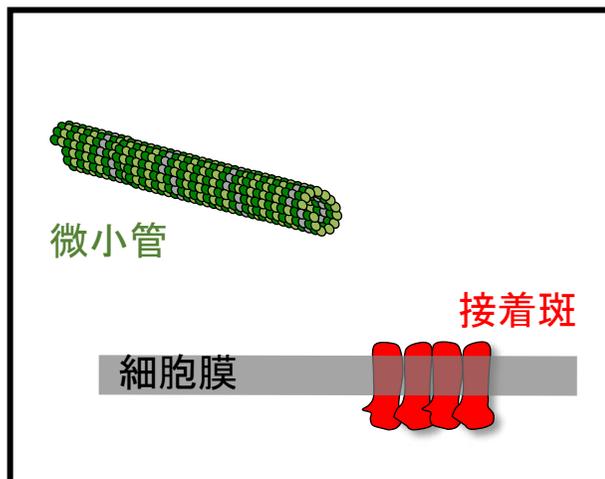
微小管-接着斑連結の人為的操作

微小管と
接着斑の
連結

有り



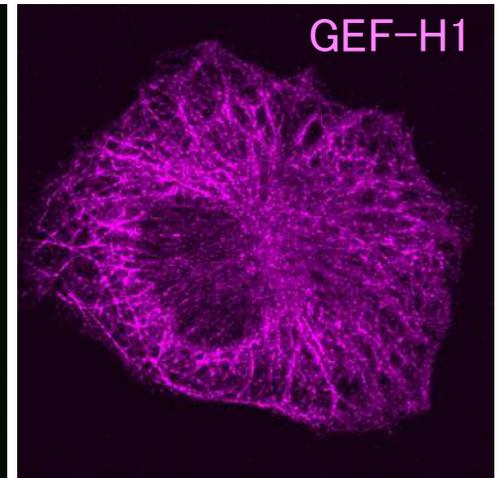
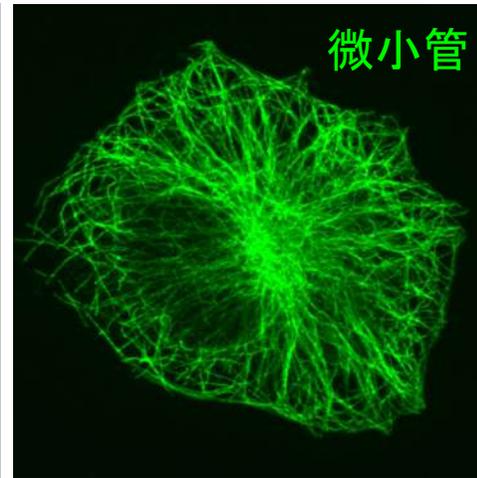
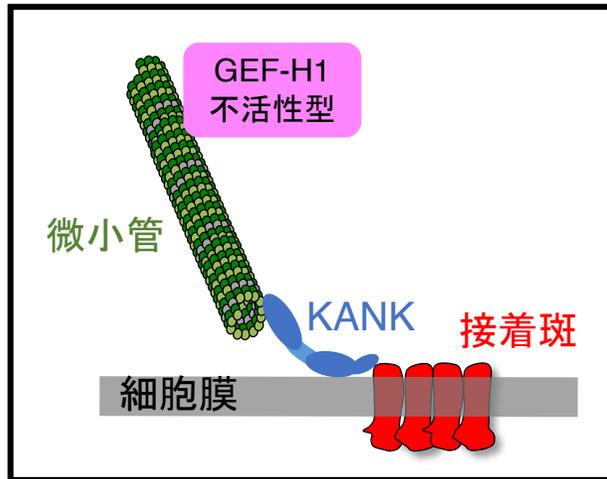
無し



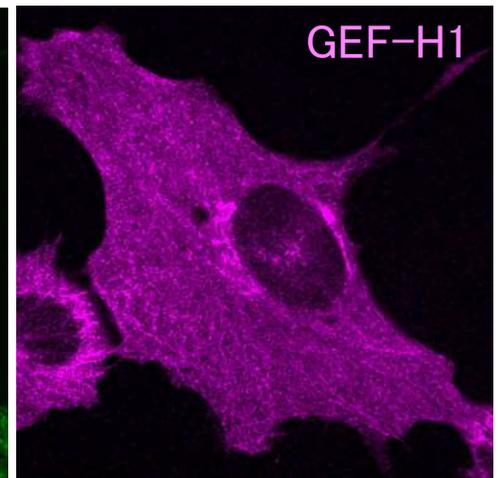
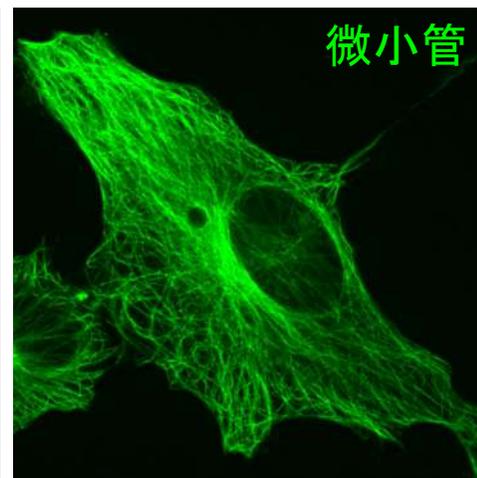
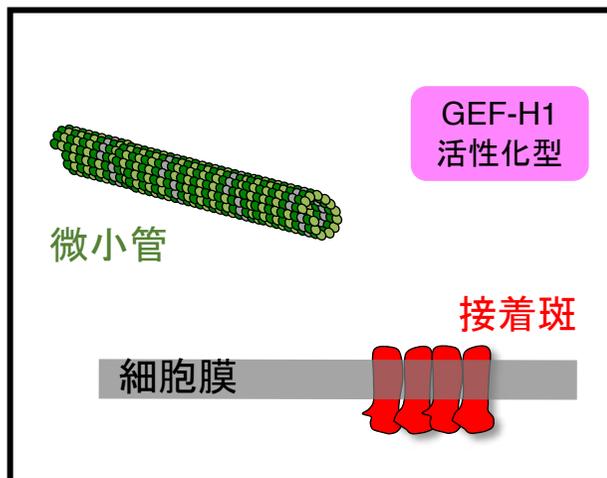
微小管-接着斑連結の人為的操作

微小管と
接着斑の
連結

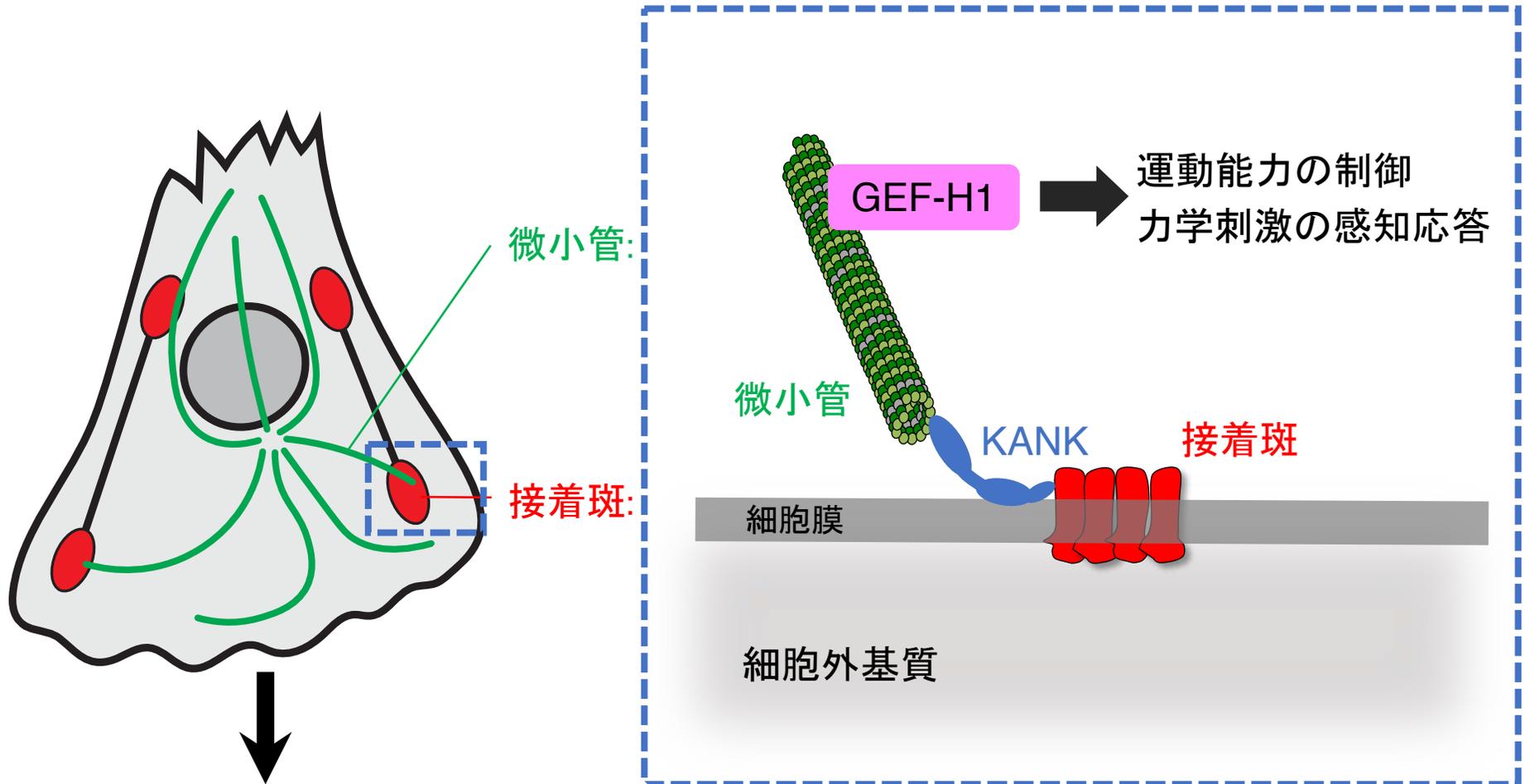
有り



無し

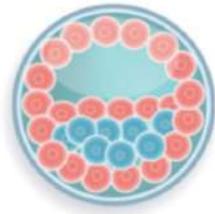


接着斑-微小管の連結が細胞移動を制御する



力の人為的操作による生体制御の解析

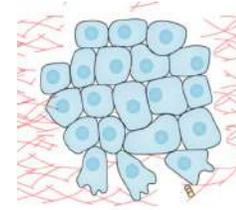
発生



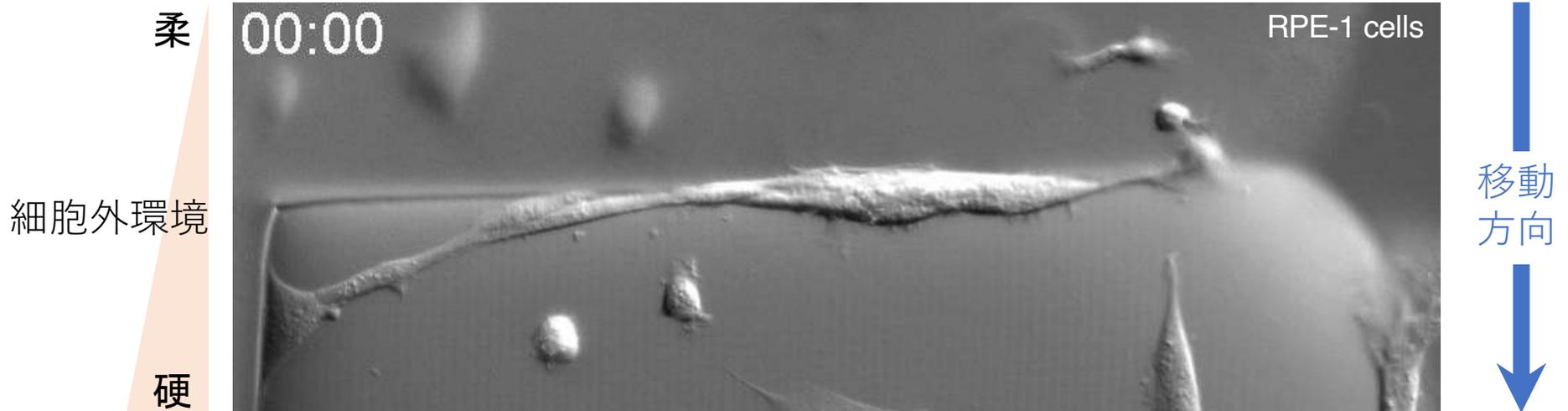
老化



癌化・疾患



力学刺激による細胞運動を研究する基盤技術：
細胞外基質工学



細胞内カルボキシル化修飾による 細胞運命制御

~タンパク質の機能を制御する新たな仕組み~

北海道大学 遺伝子病制御研究所

アンビシャステニュアトラック准教授

岡崎朋彦



創発的研究支援事業

Fusion Oriented REsearch for disruptive Science and Technology

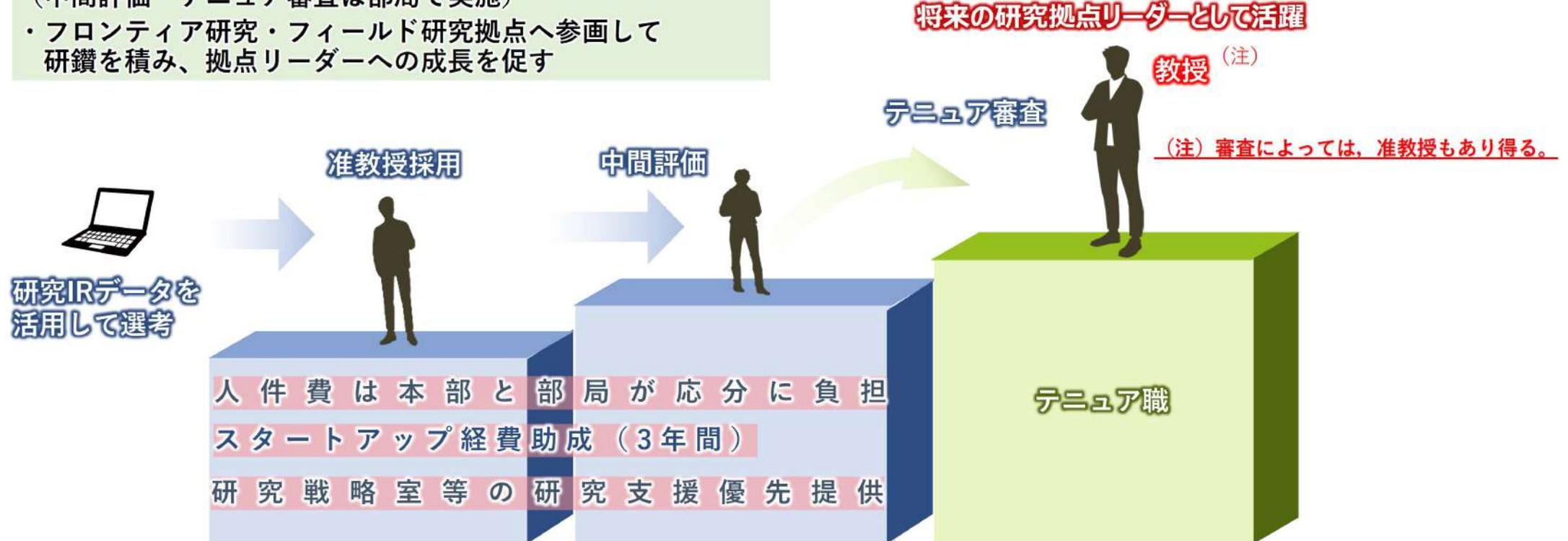


北大オリジナルのアンビシャステニュアトラック制度について

アンビシャステニュアトラック制度の目的

本学が将来にわたって世界トップレベルの研究拠点を構築するため、本学の強み・特色であるフロンティア研究分野とフィールド研究分野において、将来の研究リーダーたりうる若手人材層の裾野を広げるため、高い潜在力と意欲を持つ若手研究者を継続的に獲得・育成する。

- ・ IRデータを活用して高い潜在力と意欲を持つ若手研究者（30歳代。前半が望ましい）を選考・採用
- ・ テニユアトラック期間は5年間（中間評価・テニユア審査は部局で実施）
- ・ フロンティア研究・フィールド研究拠点へ参画して研鑽を積み、拠点リーダーへの成長を促す



*北大研究戦略室より資料提供

研究課題名：抗ウイルス防御における細胞内カルボキシル化修飾の包括的理解

創発的研究支援事業とは？

世界における日本の科学技術力の地位低下が叫ばれている中、その様な状況を打開するために若手研究者の自由で挑戦的な研究を長期間安定的に支援するJST事業。

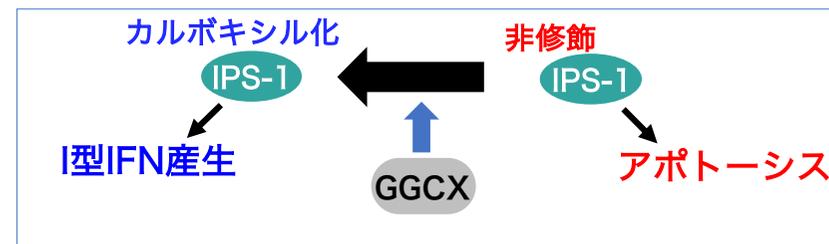
～ タンパク質の新たな機能制御機構の発見～



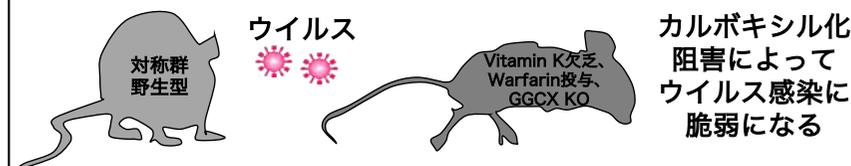
おかざきともひこ
氏名：岡崎朋彦
所属機関：北海道大学 遺伝子病制御研究所
役職：准教授

GGCXによる細胞内カルボキシル化修飾の発見

IPS-1カルボキシル化によるアポトーシスからIFNへのスイッチ



カルボキシル化がウイルス感染防御において重要

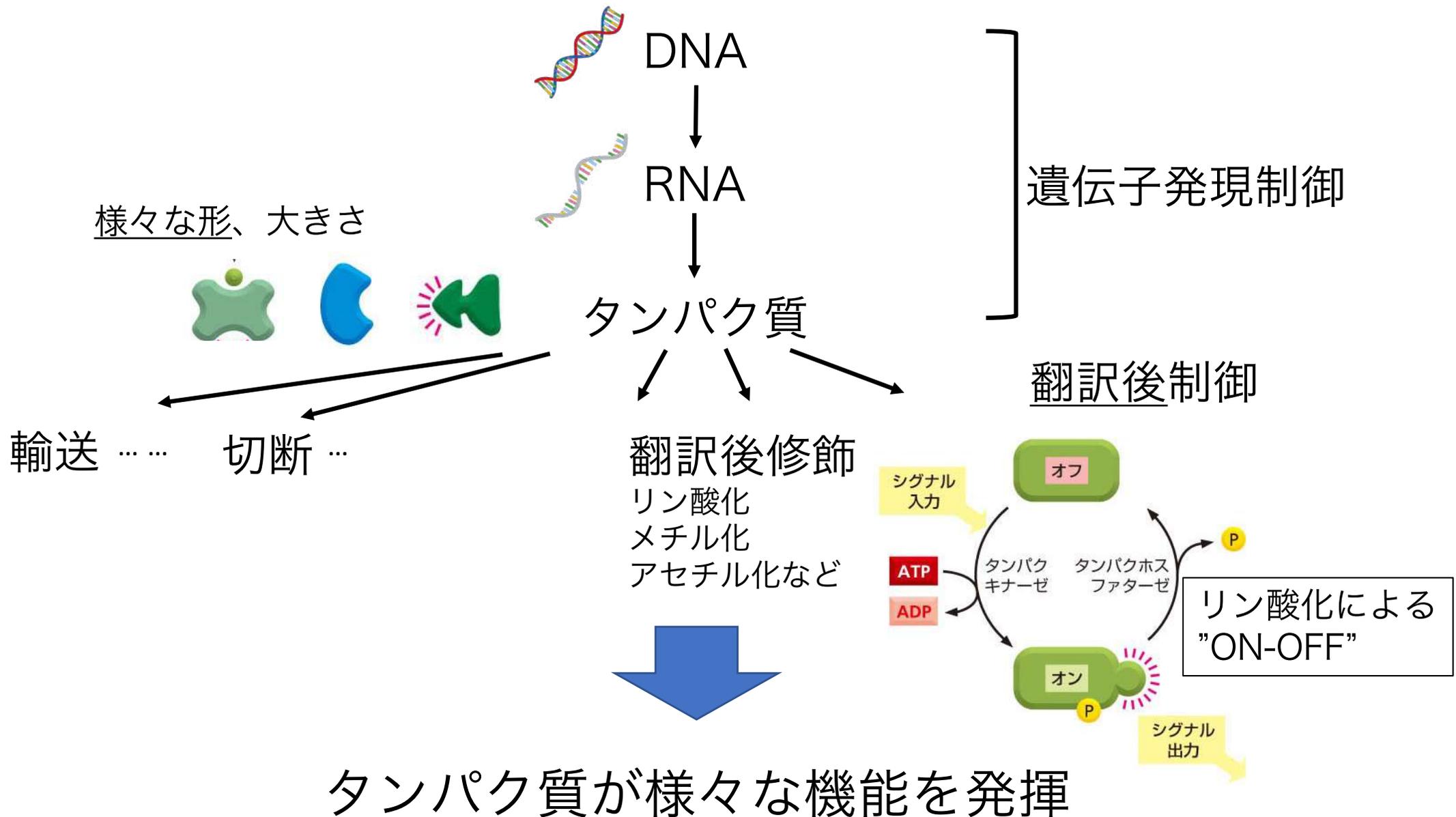


新たなウイルス感染症予防法

<研究概要>

インフルエンザやSARS-CoV-2ウイルスはパンデミックを起こし人類の存続を脅かす為、ウイルス感染防御機構の解明は喫緊の課題である。本研究提案では、申請者が世界で初めて発見した「細胞内タンパク質カルボキシル化」によるウイルス抑制機構の包括的理解を目指すとともに、新たな抗ウイルス防御戦略を提案する。

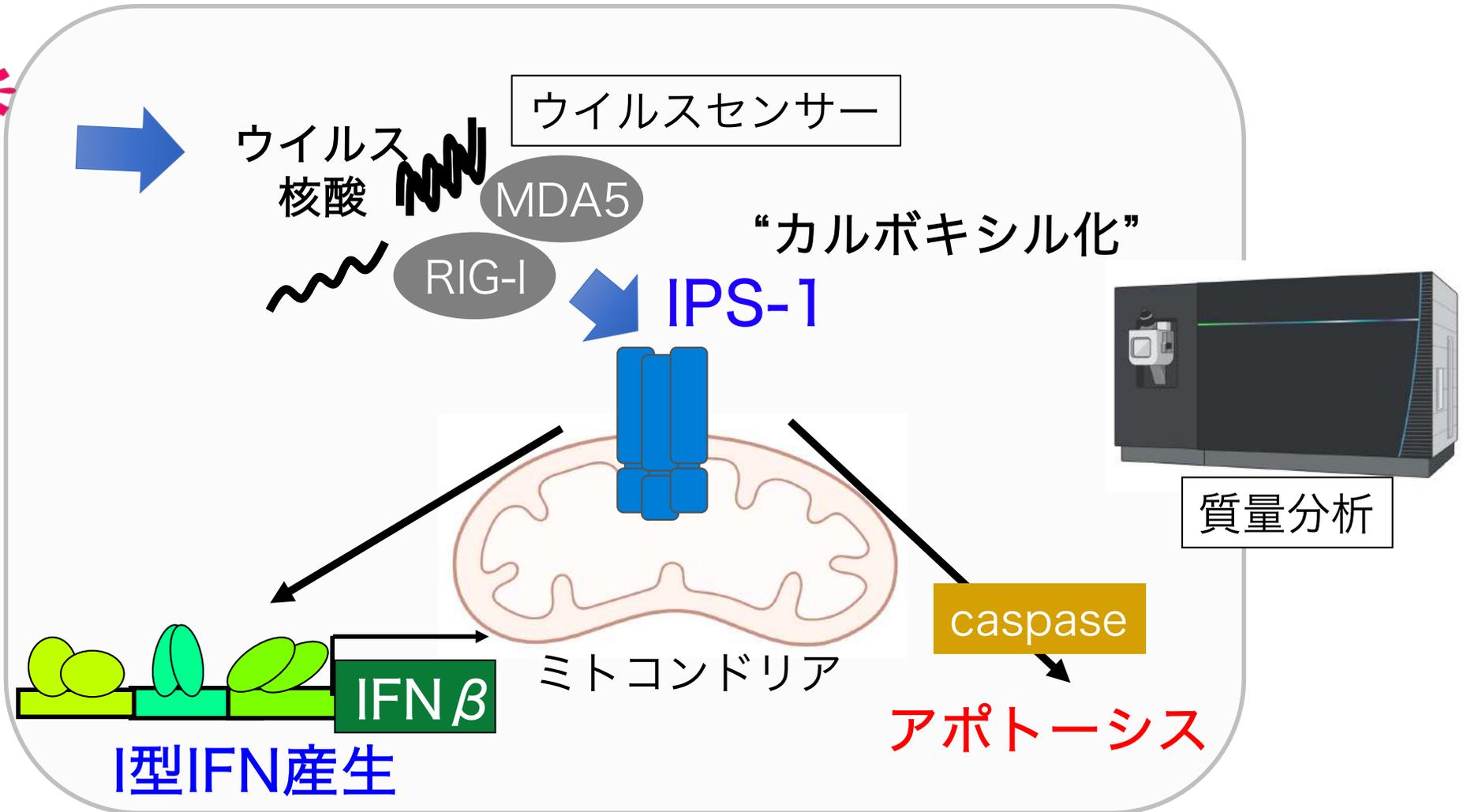
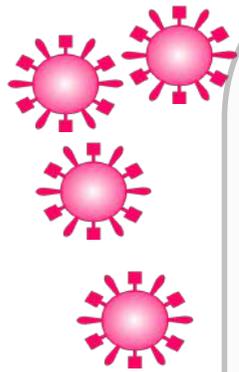
タンパク質の翻訳後修飾は機能制御に重要



(The Cell 第六版を改変)

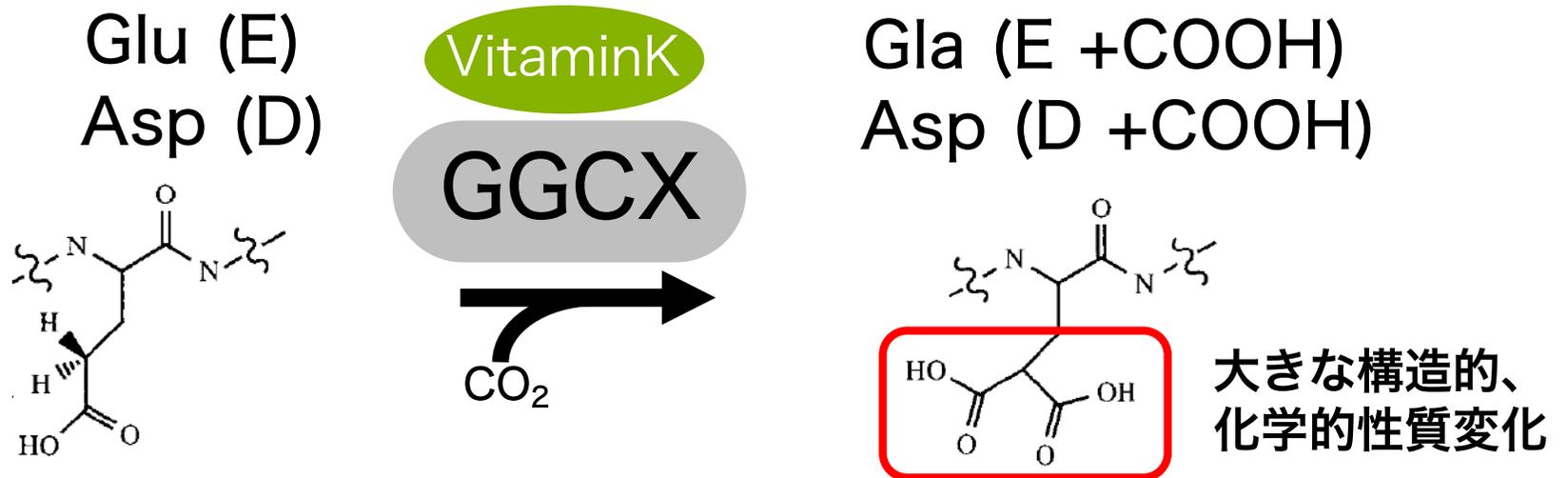
ウイルス感染に対する初期防御機構の解明

ウイルス



Okazaki et al. Genes Cells, 2013
*Okazaki et al., Sci. Sig., 2015
*T. Okazaki, Adv. Biol. Reg., 2017
Tanaka, *Okazaki et al., JCS, 2019
Aoyama, *Okazaki et al., JI, 2021
(*Corresponding Author)

タンパク質の「カルボキシ化」

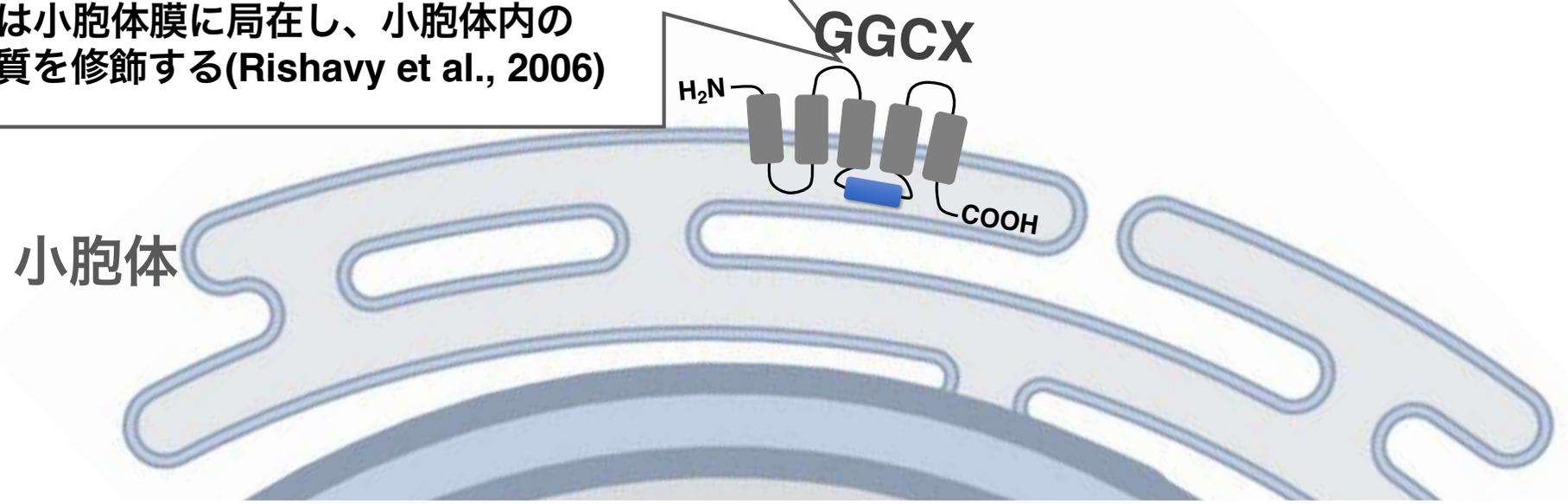
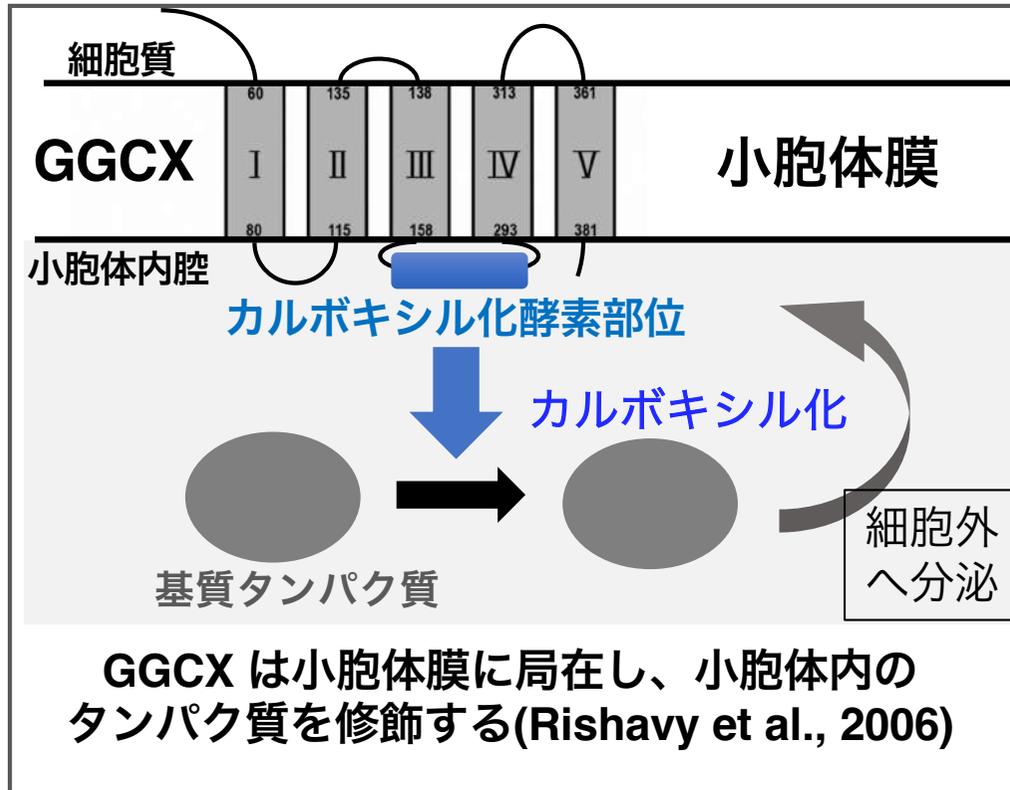


これまでカルボキシ化修飾による制御が
報告されているタンパク質基質はたったの20個

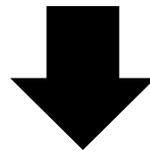
→ その全てが細胞外タンパク質（血液凝固因子等）

細胞質側でカルボキシ化が起こるとは
考えられていなかった

GGCXのカルボキシル化酵素部位とIPS-1は小胞体膜で隔てられている！



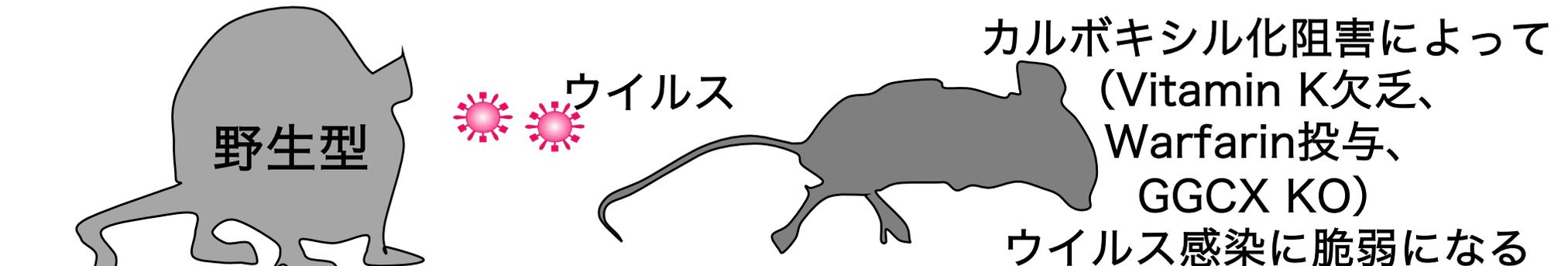
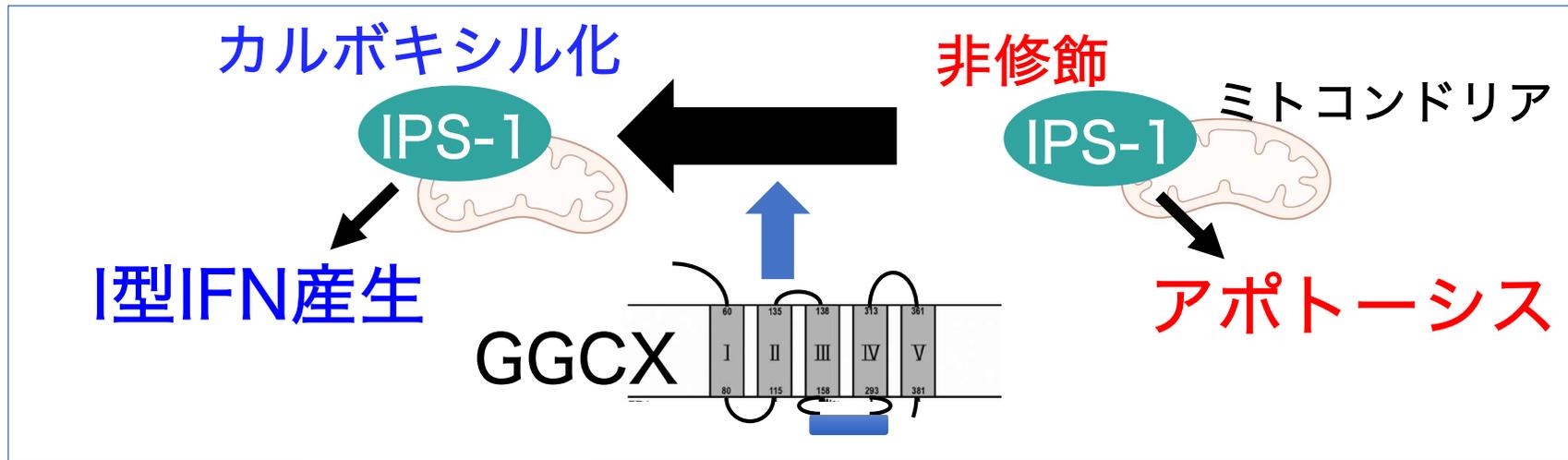
**「細胞質に局在する」カルボキシル化タンパク質は
これまで見つかっていない**



**ミトコンドリアタンパク質IPS-1は本当に
GGCXによってカルボキシル化されるのか？**

世界初 GGCXによる細胞内カルボキシル化修飾の発見

IPS1カルボキシル化によるアポトーシスからIFNへのスイッチ



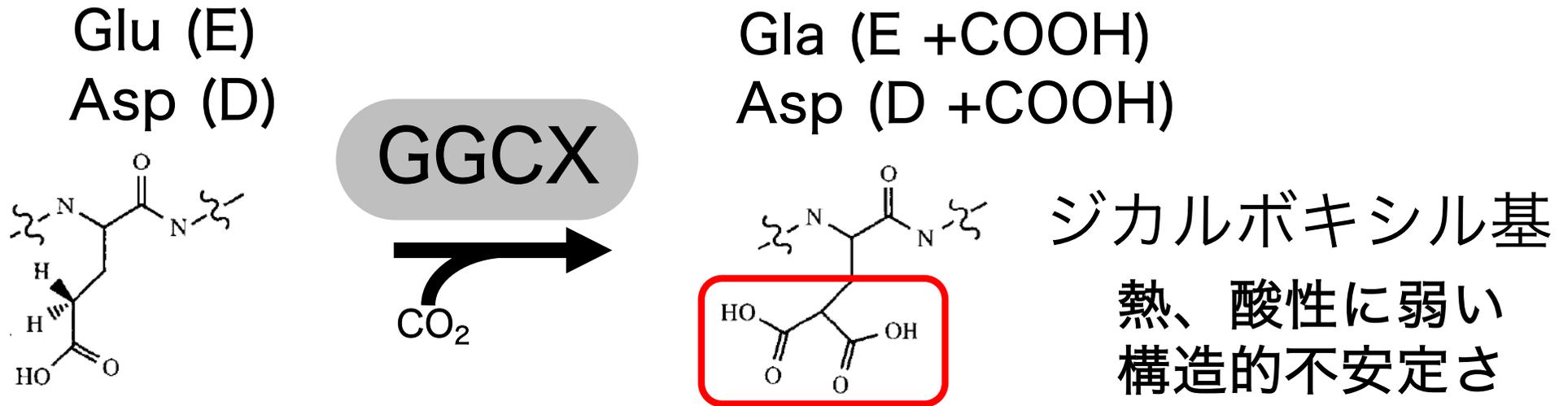
カルボキシル化がウイルス感染防御において重要

氷山の一角？

(細胞質内カルボキシル化)

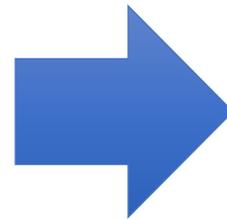
IPS-1

細胞内カルボキシル化の網羅的探索



先行研究
不適切な

- ・タンパク質抽出方法
- ・質量分析方法



本研究
改良した

- ・タンパク質抽出方法
- ・質量分析方法

世界初の細胞内カルボキシル化タンパク質の網羅的同定

リン酸化、アセチル化、メチル化、などと同じように

タンパク質カルボキシル化が
細胞内の様々な現象を司っている可能性は高い

世界初の細胞内カルボキシル化タンパク質の網羅的同定

本研究のねらい

