
Annual Report 2019

東京大学大学院医学系研究科分子病理学

<http://beta-lab.umin.ac.jp/>

平成 31 年 4 月～令和 2 年 3 月

表紙説明

ヒト腎がん細胞親株の同所性移植を用いて、新たに高悪性株を樹立した。
RNA-sequencing による遺伝子発現とネットワーク解析から、親株に比較して高悪性株で濃縮されている生物学的プロセスを抽出した。

Nishida, et al. (2020) Nat. Cell Biol. 22(4): 465-475

目 次

	ページ
令和のスタートにあたって.....	4
スタッフから	7
メンバー.....	11
新メンバーからの挨拶.....	12
発表論文.....	13
英文論文	
和文論文	
学会発表.....	15
国際学会および集会	
国内学会および集会	
シンポジウムなどの開催	
平成 31 年 / 令和元年度の話題.....	20
各種受賞	
マスコミなどでの成果発信・その他	
発表論文	
1. Taguchi, L., et al. (2019) Cancer Sci. 110 (6), 2063-2074.....	22
2. Akatsu, Y., et al. (2019) Mol. Oncol. 13 (8), 1706-1724.....	34
3. Raja, E., et al. (2019) Cancer Sci. 110 (11), 3486-3496.....	53
4. Morikawa, M., et al. (2019) Sci. Signal. 12 (607), eaay4430.....	64
5. Hokari, S., et al. (2020) Mol. Oncol. 14 (2), 277-293.....	80

令和のスタートにあたって

昨年の Annual Report では平成の最後にあたっての私の所感を書かせていただきました。令和元年のスタートは、長らく従事した医学系研究科長を無事に退任して、本部で理事・副学長としての仕事を始める時期と重なりました。本部では研究と施設に関することが私の主な担当業務です。研究室の皆さんに対してすら、私が毎日どのような仕事をしているかあまり話す機会もありませんでしたので、ここで少し紹介します。

医学系研究科長はやりがいのある仕事でしたが、朝早い会議や夜遅くまでの仕事も多かったので、だいぶんくたびれていたかもしれません。理事・副学長になってからは、平日の仕事はこれまで以上にハードで難しいものも多いですが、規則正しい生活となりました。仕事は平日の昼間が中心ですので、平日の午後7時以降や週末はこれまで以上に研究や講義の準備に使う時間として集中することができました。ただ平日の昼間は会議の連続で、これまでとは異なった業務も多く、試行錯誤の毎日でした。

私の理事・副学長の仕事の一つが研究担当ということで、ノーベル賞を受賞された東大宇宙線研究所の梶田隆章先生のグループが岐阜県神岡町に作られた大型低温重力波望遠鏡 KAGRA の完成式典に参加するなど、大学卒業以来久しぶりに医学以外の勉強をしています。KAGRA の見学のために、富山駅からマイクロバスで神岡町まで行きました。市街からさらにバスで山奥まで進み、山中の地下に作られた巨大なトンネルの中で大型の望遠鏡を見たときは、想像もしなかった壮大なものだったので、大変興奮したのを覚えています。

また私自身が大学卒業後に研修医として半年間働いた目白台の東大病院分院の跡地には、留学生などを受け入れる新たな宿泊施設インターナショナルビレッジが8月末に完成しました。私は施設担当の理事として、その視察にも参加させていただくなど、これまで経験しなかったようなことを数多く経験させてもらいました。また、理事・副学長になって全学的な視点から病院の先生方と連絡を取る機会も増えています。個人的には平成12年8月に東大に着任して以来、ほとんどの時間を東大の基礎系の中で過ごしてきましたので、20年を経過して久しぶりに外に出たという思いです。

令和元年から令和2年に移行し、私も定年まで2年とちょっととなり、さて今年はどのように過ごそうかと考えていたところで新型コロナウイルス感染症（以下 COVID-19）があつという間に広がり、私たちの生活も一変してしまいました。こうした新興・再興感染症に対する備えが必要ということは常に議論されていたことではあります。しかしながらこのような感染症がパンデミックに広がる可能性があることはわかっているにもかかわらず実際にはなかなか想定することは難しく、私自身も現状と今後の新型コロナウイルス（以下 SARS-CoV-2）の感染の広がりをどのように受け入れ、どのように対応するか悩ましい日々を送っているところです。

東大本部の理事・副学長の中で医師は私だけということもあり、2月からは本格的に COVID-19 に関する国内外の情報を集めています。この原稿を書いているのは5月のゴールデンウィーク中です。COVID-19 に関する研究は猛烈な勢いで進ん

であり、この数ヶ月の間に溢れんばかりの情報が届けられています。これらの情報をもとに現在私が考えていることは、数ヶ月後には全くの見当はずれだったということもあるかもしれません。ただ、現時点での知見をまとめておくということは重要だと思いますのでここに記載します。

◆ 2月の終わりに WHO—中国合同調査団が中国での COVID-19 の調査結果をまとめました。ネットでもすぐに紹介されたこともあって、私もここで中国での COVID-19 の実態を目の当たりにしました。このウイルスは思った以上に、本当に厄介です。急激に感染が広がること、潜伏期間が長いこと、無症状の人が多く、軽症の人でも急に悪化する場合があること、重症化すると呼吸器症状だけでなく多彩な症状を呈して死に至ることなど、あげていったらきりがありません。

◆ 社会医学的にウイルスを封じ込めるということが行われました。これは予想通りの効果があったと思います。中国武漢の都市封鎖が行われたときは驚きましたが、日本も4月7日に緊急事態宣言が出され、約1ヶ月たった現在も外出自粛の状態です。スウェーデンは独特の政策がとられ、都市封鎖が厳格には行われておらず、集団免疫の早期獲得を目指しているようです。確かに都市封鎖を行い、経済活動を制限した場合にどのように再開するかは難しい判断となります。

◆ 最近の情報で驚いたのは、現在日本で流行している SARS-CoV-2 はヨーロッパ由来のものがほとんどだということです。2月には中国やクルーズ船での感染の拡大が話題になりましたが、これらの中国ルートからの感染はその後あまり広がらず、春休みに海外に行って帰国した人たちからのウイルスが現在は広がっているようです。2月の終わりは中国での感染拡大が話題になっていましたが、ヨーロッパや米国はまだ広がっていませんでした。イタリアやニューヨークでの感染の広がりにはまさにあつという間でした。

◆ 1月からボストンに留学した西田純君とメールのやりとりをしていたら、3月17日に突然、次の週から研究室の立入が禁止となると聞いてびっくりしました。西田君からボストンでの様子を聞いて研究室の封鎖の実際を知り、東大でも本部や医学部で情報を急いで集めて対応を始めました。西田君とのメールのやりとりは本当にありがたかったです。

◆ 日本では予想ほどは SARS-CoV-2 の感染が増えないのはなぜか、これは今後解明されていくでしょう。BCG の予防接種が広く行われていることが原因だと一時は話題になりました。都市伝説という人もいますが、それだけでは説明できないところもあり、私は個人的には BCG の効果が気になって仕方がありません。これもいずれ検証されることと思います。

◆ WHO の中国での COVID-19 に関する報告書では若い人はほとんど感染しないということでしたが、決して無視できるものではなさそうです。また最近になって報告書では注目されていなかった味覚や嗅覚の異常、肺塞栓や脳梗塞など、新たな症状が報告されています。また糞便中に SARS-CoV-2 がしばらく排泄され続けることも報告されています。私としては、とくに多発性の血管内血栓やサイトカインストームの疾患進展における役割などに注目しているところです。

◆ ドラッグリポジショニングで東大医科研の井上純一郎先生が発見されたナファモスタットは大変注目しています。ナファモスタットが感染を抑制するメカニズムがはっきりしていることが科学的には大変重要です。SARS-CoV-2 がヒト細胞に

侵入するにあたって ACE2 と TMPRSS2（この覚えにくい名前、なんとかなりませんかね）の役割とその発現パターンはこのウイルスの感染のメカニズムを理解する上でもたいへん重要で、おかげで私もかなり文献を読みました。私は臨床医をしていた時にナファモスタットを DIC の患者さんに使った経験があります。COVID-19 では肺の中での微小血栓が多発するということも確認されており、ナファモスタットは SARS-CoV-2 のヒト細胞への侵入に対する直接作用と血栓形成という生体反応に対する阻止作用の両面で効果を発揮するかもしれません。

新型コロナウイルスの情報が巷に溢れている中で、私が現在考えていることを少し書かせていただきました。感染拡大で国内外ともに出張は全てキャンセル、会議や授業もすべてオンラインということで、皆さんもこれまでとは全く違った毎日を過ごしていることと思います。感染の「終息」ではなく「収束」という言葉からも想定されるとおり、新型コロナウイルス感染はしばらく続くだろうと思われまます。私たちは生命科学の研究者として何ができるか、考えながらこれから過ごしていければと思います。

令和 2 年 5 月
宮園 浩平



スコークロステル城（Skokloster Slott, スウェーデン）

スタッフから

鯉沼 代造

東日本大震災から9年、あのよう日常をかき乱す出来事はそうそう起こるものではないと考えておりましたが、それは楽観に過ぎたようです。思えばその2年前にも新型インフルエンザのパンデミックがありました。比較的弱毒性であったことや治療薬、ワクチンの供給もスムーズであったことなど、社会の受けた影響という面に限れば結果的には教訓になった、と片づけられる感染症でした。しかしながらこの3か月間の国内の新型コロナウイルス感染症の蔓延の影響は皆の想像を超えたものです。

現在進行形でこの事態に直面している身には、ああきつと過去の戦時下の日本というのもこんな状況であったのだろうと思えてきます。自分にはどうすることもできない国・世界レベルの出来事が突然勃発し、いつ自分や関係者の身に重大な影響が降りかかってくるかということを懸念しながらも、日常の仕事や生活を続けていくしかありません。四年半の戦争を経て日本も世界も大きく変化しましたが、今回はどうなっていくのでしょうか。

さて2019年度を振り返ると、大学院生の荻窪さんと小西さんが新たに研究を開始されました。お二人だけでなくそれぞれが熱心に研究取り組まれていたので、現在は皆さん実験再開を心待ちにされていると思います。それぞれ得意とする実験がありますので、今後も協力して研究が進行していくでしょう。

私個人の話の一つとしては、新たに医学部二学年分のカリキュラム作成を共同で担当する機会を頂きました。非常事態下に様々な対応を迫られていますが、チューターとして担当する学生をはじめ、学生たちには驚くほどに適応力があると実感しています。もちろん強いストレスを感じていることとは思います。私も引き続き努力していきたいと思えます。

江幡 正悟

分子病理で皆様とともに研究活動を行いつつ、環境安全研究センターの用務を行う、という一年でした。前者の研究活動については以下のメンバー毎の振り返りの通りで、後者のセンターでは全学向け講習に加え、学内のライフサイエンス研究に関係した用務を担当しました。12月にはセンター主催のシンポジウムの開催も任されました。自分は医学系教員ですので、今回は「がん」をテーマに設定しましたが、普段の慣れた tumor microenvironment ではなく、今回ばかりは macro な environment なので、演者の選定に苦労しました。また PM2.5 や水資源など、例年のシンポジウムでは都市環境に直結した内容が扱われていたので、企画はしてみたものの、来場者に興味を持ってもらえるかと懸念もありました。それでも開催後には「より医学的な内容と趣旨説明があったが、それが実に良かった」「古くて新しいテーマを企画していただき、感謝します」「これだけの講師が一同に会して話が聞けることに感謝する」といった反響も寄せられ、盛会に終えることができました。容易なことではありませんが、研究成果など、社会に発信することの重要性を再認識しました。

グループメンバーでは、勝野さんは着実に研究活動を継続されつつも、無事にご出産され、おめでとうございました。病理学実習など、産休直前までがんばって

ただいたのが印象に残っています。育休後も元気に復帰され、またどうぞよろしくお願ひいたします。高橋さんは膵がん同所性移植の研究成果をまとめ、論文投稿に至りました。透明化技術を応用したがん研究も継続しておりますが、こちらも最終段階かと思ひます。他機関との共同研究に加え、MD研究者育成プログラム室の方でもリトリートの開催など、昨年度同様に多忙な一年だったのではないかと思ひます。星野さんには、膵がん細胞の遺伝子発現解析を行なっていただきました。ご都合により東京を離れることになり、解析していただくのはここまでになってしまいましたが、残されたメンバーで何かしらの結果を出したいと思ひます。いつも明るい星野さんがいなくなりグループが暗くならないか心配ですが、星野さんも新しい環境で頑張ってください。久保田さんは透明化技術を応用したがん微小環境の研究を行っていますが、がんの種類による転移性脳腫瘍の脳内分布の違いを可視化しようとしています。いつも異分野の新しい技術を導入してくれますが、今年度は **automated analysis** に挑戦しました。近いうちに論文として形になることを期待しております。西田さんは腎がんの研究成果の投稿からはじまった年度でした。投稿先からのレスポンスがなく、やっと届いた返事には **editor** から **unusual delay** などと謝罪されてしまいました。それでも要求された追加実験も見事にこなされ、最終的に採択され、ご本人も無事に留学することができました。西田さんが渡米された後も、採択に向けて繰り返しメールで連絡をとりましたが、これは忘れられない思い出です。いつも模範的な立場で貢献していただいた西田さんがいなくなるのは寂しい限りですが、留学先でも益々のご活躍を祈っております。宮國さんは一貫して腎がんの研究を行っています。DNAメチル化の解析など、生化学実験を多く行った一年だったかと思ひます。同所性移植でも安定した結果が出るなど、徐々にこれまでの成果が蓄積され、学会発表の機会も増えてきました。Leidenでも見事に口頭発表されたと聞いております。またWINGSの海外研修も視野に入れており、GPLLI特任教員を経験した自分としては頼もしく思っております。宮内さんと桃井さんの学部生の二人も、カリキュラムの合間にかかわらず継続的に研究に参画していただき、グループの研究でも大きな戦力として存在感を発揮しています。両名とも海外での研究発表も経験され、いよいよ今年度は論文報告を行いたいと考えております。

森川 真大

昨年は、大学院生時代から抱えていた ATOH8 の仕事を論文化できました。多くの先生方にお世話になりましたが、この場をかりて改めてお礼申し上げます。多くの方に助けていただいた仕事だったので、論文として世に発表できてほっとしています。ただ、10年以上かかってしまった仕事なので、世の中の潮流変化に悩みました。

少し列挙すると、方法論として、2010年頃から shRNA や CRISPR-Cas9 の sgRNA のライブラリが普及したため、機能解析により候補遺伝子を絞り込む仕事が増えました。動物モデルの表現型でスクリーニングすることが多く、「出口」としての表現型で劇的な差が認められます。この影響か、分子メカニズムに関して多少粗削りでも、「出口」の表現型が顕著であることを要求されている気がしています。また、実験結果の提示の仕方に関して、2015年頃から **biological replicates** が要求されるようになり、Westernの結果も(少なくとも結論に重要なものは)複数回分で定量化し統

計処理をするよう言われました。さらに、動物モデル作成の敷居が下がっているからか、単純ノックアウトマウスの仕事で、「なぜコンディショナルノックアウトではないのか？」というコメントをいただきました。ゼブラフィッシュでも、2010年代前半まで通用した *Morpholino* でのノックダウンは2014年頃から否定的に扱われるようになったため、追加実験ではノックアウトを作成しました。

「標的遺伝子だから」という理由で選び、*vitro* や培養細胞から積み上げていくやり方では、reviewer に新規性を認めさせるのは大変だ、ということを感じました。ある共著の先生に「10年たっても新規性があったね」といわれましたが、本当に運が良かったと思います。

Erna Raja さんは、7月から筑波大学に異動しました。膠芽腫の仕事を異動前にまとめる必要があり、色々な制約がありましたが、無事論文発表ができ良かったと思います。今度の職場は自宅近くなので、今後のさらなる御活躍を願っています。

D3の小澤さんは、精製タンパクの仕事で着実に成果を出してくれました。また、裏方として、研究室内に飾られている花をきれいに維持してくれています。2020年度がD4の最終学年ですが、良い仕事にまとまることを期待しています。

新型コロナウイルス (COVID-19) の世界的な感染拡大により、今後長期間にわたり、何らかの制限を受けた中で研究活動を行うことになると思います。できることを着実に進めていきたいと思います。

勝野 蓉子

昨年 TGF- β による乳がん細胞の EMT と幹細胞性の安定化という現象に関する論文を発表しましたが、現在はその論文の中では解析しきれなかったメカニスティックな部分の研究を進めております。星野さんにはこの仕事を手伝っていただきながらこれを応用する形で膵がん幹細胞に関する研究も進めていただきました。今年度で退職されることになりましたが限られた時間でいろいろな実験をしていただきありがとうございました。また、私自身はアメリカ時代に人の仕事を手伝う形で始め、いくつかの仕事の論文化にも関わった抑制型 Smad の研究もまだ続けています。これまでに論文化できた仕事もこれから出そうとしている仕事もそれぞれ論文化にもものすごく時間がかかってしまっていますが、なんとか着実に進めていきたいと思います。

今年度は時代が平成から令和へと変わり、新しい時代への期待を感じるスタートとなりました。昭和の頃から残る価値観は平成の間に少しずつ変えられてきましたが、新しく即位された天皇陛下のご一家に令和のこれからの日本社会や家族の在り方を感じた人も多いと思います。特に皇后陛下は、日本社会の中で女性の抱える生きづらさや困難を乗り越えていく存在、あるいは世界の中での日本女性の存在感、といった意味で多くの日本の働く女性にとって新しい時代への期待の象徴といえる存在なのではないでしょうか。

昨年度は日本における女性研究者について書きましたが、このテーマとセットで語られることの多い出産、育児についてはわざと触れないでおきました。出産はともかく育児に関しては女性だけが抱えるべき問題ではないですし、妊娠・出産に関しては仕事のパフォーマンスに与える影響は個人差が大きいということと、仕事のパフォーマンスに影響を与えるライフイベントは別に妊娠・出産に限ったことでは

ないということから、女性研究者問題というと出産や育児のことばかり取り上げられることが多いことに疑問を持っていたからです。個人的には日本で感じる女性の生きづらさ、働きづらさというものは子供の有無に関係なく感じるものだと思っていましたし、子供を産んだ前と後でその感覚はあまり変わっていません。12月から産前産後休暇、育児休業を取らせていただきまして研究室の皆さまにはご迷惑おかけしました。皆さまにはいろいろと助けていただき、どうもありがとうございます。仕事復帰したタイミングとCOVID-19感染拡大のタイミングが重なり、育児云々関係なく出産前に想定していたものと全く違う日常になってしまいました。それまでの日常がなくなってしまったというのは世界中の多くの人が現在共有していることかと思えます。UCSF時代のボスや同僚、ヨーロッパで研究している友人たちなどと連絡を取り合っていますが、多くの地域で研究活動に大きな制限がかかっている状況です。数か月先、1年先の世の中がどうなっているかわかりませんが、自分にできることをやっていくしかありませんのでどうかしなやかに生きていければ、と思っております。

高橋 恵生

2019年度は国内外の研究者と交流する機会がより一層増え、有意義な1年だったかと思えます。共同研究先とのディスカッションでは色々と新しい考え方を教えていただくことが多く、勉強させていただいています。これまで参加したことのない学会やセミナーでの研究発表では、自分自身の研究を客観的に見直す良い機会になりました。また、博士課程在籍中に2か月短期留学させていただいたアメリカの癌センターで開催された学会にて研究発表させていただく機会にも恵まれました。発表後には留学時にお世話になった研究者と7年越しに改めてディスカッションでき大変嬉しく思いました。このように研究の醍醐味を少しずつ味わうことできるようになったのかなと感じる一方、さまざまな場での発表を重ねていくにつれ、改めてプレゼンテーションの難しさを痛感し、自分の発表に対して反省の多い年でもあった気がいたします。良い研究を進めるために、また研究の楽しさを学生のみなさんを含め少しでも多くの人に伝えるために、日々の研究活動に加え、それぞれの場で適切なプレゼンテーションができるようにこれまで以上に努力していきたいと思えます。また、MD研究者育成プログラム室の仕事も2年目に入り、他の研究室で研究活動を行っている学部学生のみなさんとリトリートやゼミ等で接する機会が増えました。年単位で接していく中で、個々のみなさんが成長していく姿をふと感じることも多くなりました。宮園研でも、宮内さん、桃井さんが通常のカリキュラムの合間をぬって、熱心に実験しています。今後も引き続き、頑張っている学生のみなさんをできる限りサポートしていきたいと思えます。

メンバー

宮園 浩平	Kohei Miyazono, M.D., Ph.D.	教授
鯉沼 代造	Daizo Koinuma, M.D., Ph.D.	准教授
江幡 正悟	Shogo Ehata, M.D., Ph.D.	准教授（環境安全研究センター）
森川 真大	Masato Morikawa, M.D., Ph.D.	助教
勝野 蓉子	Yoko Katsuno, Ph.D.	助教
高橋 恵生	Kei Takahashi, Ph.D.	助教（MD研究者育成プログラム室）
森下 保幸	Yasuyuki Morishita	技術専門員
結城 圭子	Keiko Yuki	学術支援職員
松島 裕美子	Yumiko Matsushima	研究補助員（H31.4~）
松下 順子	Junko Matsushita	秘書（事務補佐員）
Erna Raja	Erna Raja, Ph.D.	特任研究員（~R1.6）
星野 佑香梨	Yukari Hoshino, Ph.D.	特任研究員（~R2.1）
久保田 晋平	Shimpei I.Kubota, M.D., Ph.D.	学術振興会研究員PD
田邊 諒	Ryo Tanabe, Ph.D.	特任研究員
西田 純	Jun Nishida, Ph.D.	特任研究員（~R1.12）
小澤 崇之	Takayuki Ozawa	大学院生（博士課程D3）
田村 佑介	Yusuke Tamura	大学院生（博士課程D3） （学術振興会研究員、リーディング大学院）
小西 徹	Toru Konishi, M.D.	大学院生（博士課程D1、R1.11~）
宮國 昂介	Kosuke Miyakuni	大学院生（博士課程D1）（卓越大学院）
荻窪 一貴	Kazutaka Ogikubo	大学院生（修士課程M1、R1.7~）

※ 上記の職、学年は令和2年3月現在を基準に記載

新メンバー

小西 徹	大学院生（博士課程D1）
荻窪 一貴	大学院生（修士課程M1）
松島 裕美子	研究補助員

研究室で継続的に実験を行っている学部生（参画順）

宮内 建輔	（医学科M3）
桃井 悠作	（医学科M2）

新メンバーからの挨拶（平成31年4月以降）

小西 徹

令和元年 11 月からお世話になっております、小西徹と申します。東京大学医学部医学科を卒業し、臨床研修を終えた後、放射線診断科として画像診断（単純 X 線写真、CT、MRI、核医学）および血管内カテーテルなどを用いた非侵襲的治療に従事していました。放射線診断は奥の深い分野ではありますが、形態の背景にある病態の本質≒分子生物学的メカニズムに現状の技術では迫りきれていないと感じることが多々あり、特に腫瘍において如実に経験されます。研究を始めようと思いついてはみたものの、学部生時代にフリークオーター等で 2~3 ヶ月研究室に在籍していた程度であり、ほぼ素人の状態でした。そのような中ご縁があり、腫瘍研究で数多くの実績がある宮園先生の下で研究をする機会をいただきました。

研究室の皆様には暖かく迎え入れていただき感謝しております。特に鯉沼先生、結城さんにおかれましては実験の基礎を始めから懇切丁寧に教えていただきました。臨床とは違った、研究者として要求される知識、技術の習得に苦闘する日々ですが、引き続きご指導ご鞭撻を賜りますようお願い致します。

荻窪 一貴

令和元年 7 月よりお世話になっております修士課程 2 年の荻窪一貴と申します。学部生時代は、五嶋良郎先生（現横浜市立大学教授）のもとでドーパミン前駆体 L-DOPA と、その受容体 GPR143 の機能解析について研究を行っていました。卒業研究を行う中で、神経変性疾患や脳腫瘍、遺伝性の疾患など様々な病気の発症メカニズムに興味を持つと同時に、かねてから神経系疾患と同様に興味を持っていたがんの分野について研究を行いたいと思うようになり、修士課程より宮園先生の分子病理学教室に所属させていただいております。

日々、研究室の皆様からたくさんのご指導をいただき、新しい知識や観点を身につけ成長を実感しているとともに、このような貴重な経験をさせていただける環境に大変感謝しております。今後とも研究に精進してまいります。引き続きご指導ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

松島 裕美子

マウス室業務を担当している松島 裕美子です。派遣会社より紹介頂き、分子病理学でお世話になっております。週 2 日の勤務ですが、マウス室内の管理では皆様には色々ご協力頂いたり、ご足労お掛けする事もあると思っておりますが宜しくお願い致します。

発表論文 (April 2019~ March 2020)

● 英文論文

Original Research Articles

1. Taguchi, L., Miyakuni, K., Morishita, Y., Morikawa, T., Fukayama, M., Miyazono, K., and Ehata, S. (2019) c-Ski accelerates renal cancer progression by attenuating transforming growth factor- β signaling. **Cancer Science** 110 (6), 2063-2074.
2. Akatsu, Y., Takahashi, N., Yoshimatsu, Y., Kimuro, S., Muramatsu, T., Katsura, A., Maishi, N., Suzuki, H.I., Inazawa, J., Hida, K., Miyazono, K., and Watabe, T. (2019) Fibroblast growth factor signals regulate transforming growth factor- β -induced endothelial-to-myofibroblast transition of tumor endothelial cells via Elk1. **Molecular Oncology** 13 (8), 1706-1724.
3. Asano, T., Okamoto, K., Nakai, Y., Tsutsumi, M., Muro, R., Suematsu, A., Hashimoto, K., Okamura, T., Ehata, S., Nitta, T., and Takayanagi H. (2019) Soluble RANKL is physiologically dispensable but accelerates tumour metastasis to bone. **Nature Metabolism** 1 (9), 868-875.
4. Itoh, Y., Koinuma, D., Omata, C., Ogami, T., Motizuki, M., Yaguchi, S.I., Itoh, T., Miyake, K., Tsutsumi, S., Aburatani, H., Saitoh, M., Miyazono, K., and Miyazawa, K. (2019) A comparative analysis of Smad-responsive motifs identifies multiple regulatory inputs for TGF- β transcriptional activation. **The Journal of Biological Chemistry** 294 (42), 15466-15479.
5. Raja, E., Morikawa, M., Nishida, J., Tanabe, R., Takahashi, K., Seeherman, H.J., Saito, N., Todo, T., and Miyazono, K. (2019) Tyrosine kinase Eph receptor A6 sensitizes glioma-initiating cells towards bone morphogenetic protein-induced apoptosis. **Cancer Science** 110 (11), 3486-3496.
6. Morikawa, M., Mitani, Y., Holmborn, K., Kato, T., Koinuma, D., Maruyama, J., Vasilaki, E., Sawada, H., Kobayashi, M., Ozawa, T., Morishita, Y., Bessho, Y., Maeda, S., Ledin, J., Aburatani, H., Kageyama, R., Maruyama, K., Heldin, C-H., and Miyazono, K. (2019) The ALK-1/SMAD/ATOH8 axis attenuates hypoxic responses and protects against the development of pulmonary arterial hypertension. **Science Signaling** 12 (607), pii: eaay4430.
7. Hokari, S., Tamura, Y., Kaneda, A., Katsura, A., Morikawa, M., Murai, F., Ehata, S., Tsutsumi, S., Ishikawa, Y., Aburatani, H., Kikuchi, T., Miyazono, K., and Koinuma, D. (2019) Comparative analysis of TTF-1-binding DNA regions in small cell lung cancer and non-small cell lung cancer. **Molecular Oncology** 14 (2), 277-293.

Original Research Articles (in press/published after April 2020)

1. Nishida, J., Momoi, Y., Miyakuni, K., Tamura, Y., Takahashi, K., Koinuma, D., Miyazono, K., and Ehata, S. (2020) Epigenetic remodelling shapes inflammatory renal cancer and neutrophil-dependent metastasis. **Nature Cell Biology** 22 (4), 465-475.

2. Sundqvist, A., Vasilaki, E., Voytyuk, O., Bai, Y., Morikawa, M., Moustakas, A., Miyazono, K., Heldin, C-H., ten Dijke, P., and van Dam, H. (2020) TGF- β and EGF signaling orchestrates the AP-1- and p63 transcriptional regulation of breast cancer invasiveness. **Oncogene** 39 (22), 4436-4449.
3. Yoshimatsu, Y., Wakabayashi, I., Kimuro, S., Takahashi, N., Takahashi, K., Kobayashi, M., Maishi, N., Podyma-Inoue, K.A., Hida, K., Miyazono, K., and Watabe, T. (2020) TNF- α enhances TGF- β -induced endothelial-to-mesenchymal transition via TGF- β signal augmentation. **Cancer Science**, in press.
4. Maeda, S., Yahiro, Y., Morikawa, M., Koinuma, D., Jokoji, G., Komiya, S., Kageyama, R., Miyazono, K., Taniguchi, N., and Ijuin, T. (2020) BMP-induced Atoh8 attenuates osteoclastogenesis by suppression of Runx2 transcriptional activity and the Rankl/Opg expression ratio in osteoblasts. **Bone Research**, in press.

● 和文論文 (2019年4月～2020年3月)

1. 高橋恵生、久保田晋平、宮園浩平 (2019) がん転移の全身透明化観察 **Medical Science Digest** 45 (7), 394-397
2. 江幡正悟 (2019) TGF- β がん生物学イラストレイテッド 第2版 p.p. 142-150

学会発表

● 国際学会および集会

IMBIM Tumor Biology Seminar (Uppsala, Sweden) 2019年5月3日

- Miyazono K. Analysis of cancer metastasis by tissue-clearing based 3D imaging (Oral)
- Tanabe R. A novel molecular target of mesenchymal glioblastoma (Oral)

Gordon Research Conference Synthetic Biology (New Hampshire, U.S.A.) 2019年7月14～19日

- Kubota SI, Takahashi K, Nishida J, Ehata S, Tainaka K, Ueda HR, Miyazono K. Whole-body profiling of cancer metastasis by tissue clearing (Poster)

FASEB “The TGF- β Superfamily Conference: Signaling in Development and Disease” (Florida, U.S.A.) 2019年7月28日～8月2日

- Ehata S, Miyakuni K, Nishida J, Miyazono K. Analysis of molecular mechanism of renal cancer progression using serial orthotopic transplantation model (Poster)

2019 TGF- β Signaling Meeting in Leiden (Leiden, The Netherlands) 2019年8月22日～24日

- Miyazono K. Roles of tumor microenvironment in pancreatic and renal cancer progression using orthotopic transplantation models (Oral)
- Morikawa M. BMP/GDF signaling in stem cells (Oral)
- Takahashi K. Tissue-clearing technology in cancer research (Oral)
- Miyakuni K. Molecular analysis of anti-apoptotic ability in renal cancer cells (Oral)
- Miyauchi K. The role of tumor microenvironment in pancreatic cancer progression (Flash talk)
- Momoi Y. Characterization of Endoglin-positive renal cancer cells (Flash talk)
- Ohmori K. Identification of MAB21L4 as a new EMT marker (Flash talk)

2019 AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics (Boston, U.S.A.) 2019年10月26日～30日

- Miyazono K, Tanabe R. BMP signaling in glioblastoma (Oral, Symposium)

The 6th Asian Conference on Safety and Education in Laboratory (Bali, Indonesia) 2019年10月31日～11月1日

- Ehata S, Tsuji Y. Analysis of accidents in biological experiments in UTokyo (Poster)

112th Annual Meeting of the Formosan Medical Association (Taipei, Taiwan) 2019年11月9日

- Miyazono K. TGF- β family signaling in invasion and metastasis of cancer (Keynote speech)

Cancer Theranostics and Molecular Imaging Symposium (Houston, U.S.A.) 2019年11月21日

- Takahashi K. Application of tissue-clearing technology in cancer research (Oral)

● 国内学会および集会

第59回日本呼吸器学会学術講演会（東京）2019年4月12日～14日

- 穂苅諭、森川真大、桂彰宏、田村佑介、村井文彦、江幡正悟、菊地利明、鯉沼代造、宮園浩平. 肺小細胞癌細胞におけるTTF-1結合領域の網羅的解析（ミニシンポジウム）

第19回東京大学生命科学シンポジウム（東京）2019年4月20日

- 田邊諒、宮園浩平. BMP-induced homeobox transcription factor regulates differentiation of glioma-initiating cells (Poster)

がん研セミナー（東京）2019年5月16日

- 高橋恵生. がん研究における組織透明化技術の応用 (Seminar)

第23回日本がん分子標的治療学会学術集会（大阪）2019年6月12日～14日

- 江幡正悟、宮國昂介、西田純、宮園浩平. 同所性移植を応用した腎癌の進展の分子メカニズムの解析 (Poster)
- 高橋恵生、江幡正悟、宮園浩平. マウス移植モデルを用いた膵がん新規標的分子の探索 (Oral)
- 西田純、高橋恵生、江幡正悟、宮園浩平. 腎細胞がんの好中球を介した肺転移機構に対するBET阻害剤の効果の検討 (Poster)

文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究 細胞社会ダイバーシティの統合的解明と制御 第4回公開シンポジウム（神戸）2019年6月27日

- 西田純、桃井悠作、田村佑介、高橋恵生、鯉沼代造、江幡正悟、宮園浩平. BET阻害剤の炎症を標的とした腎がん転移抑制効果 (Poster)
- 宮國昂介、西田純、江幡正悟、宮園浩平. 微小環境との相互作用を介した腎がん細胞のアポトーシス耐性獲得 (Poster)

第27回日本乳癌学会学術総会（東京）2019年7月11日～13日

- 原田真悠水、森川真大、田辺真彦、西岡琴江、丹羽隆善、佐藤綾花、尾辻和尊、森園亜里紗、崎山香奈、大矢真理子、小西孝明、林香菜子、倉林理恵、山村純子、鯉沼代造、宮園浩平、瀬戸泰之. ホルモン受容体陽性乳癌におけるPalbociclibのActivin-SMADシグナルへの影響（厳選口演）

第28回日本がん転移学会学術集会・総会（鹿児島）2019年7月25日～26日

- 高橋恵生、江幡正悟、宮園浩平. 膵微小環境によるがん細胞の悪性形質の獲得機構 (Oral)
- 西田純、高橋恵生、江幡正悟、宮園浩平. 腎細胞がんのエンハンサーリモデリングは好中球を介した肺転移機構を誘導する (Poster)

令和元年度東日本研究医コンソーシアム第10回夏のリトリート (東京) 2019年8月17日～18日

- 宮内建輔、高橋恵生、江幡正悟、宮園浩平. 膵臓がん進行におけるがん微小環境の役割 (Poster)

第92回生化学会大会 (横浜) 2019年9月18日～20日

- 江幡正悟、宮國昂介、西田純、宮園浩平. 微小環境との相互作用を介した腎がん細胞のアポトーシス耐性獲得 (Oral/Poster)

バイオメディカル研究会バイオセーフティ技術講習会第24期主任管理コース (習志野) 2019年9月25日～27日

- 江幡正悟、森本彩子. 東京大学におけるバイオセーフティの活動状況 (Oral)

第78回日本癌学会総会 (京都) 2019年9月26日～28日

- Miyazono K. How to write an attractive paper in English? (Morning lecture)
- Miyazono K, Takahashi K, Kubota SI, Miyakuni K, Nishida J, Ehata S. Analyses of cancer metastasis regulated by tumor microenvironments using orthotopic transplantation models (Core symposia)
- Miyazono K. Where are we, and where are we headed? がん研究の将来の方向性を考える (Panel discussion)
- Oda K, Tanikawa M, Harada M, Oseto K, Kohsaka S, Osuga Y, Fujii T, Miyagawa K, Mano H, Aburatani H, Miyazono K. Clinical sequencing by Todai OncoPanel for gynecologic malignancies in adolescents and young adults (AYA) (Symposium)
- Koinuma D, Isogaya K, Harada M, Tsutsumi S, Katsura A, Murai F, Tamura Y, Morikawa M, Nakaki R, Mizutani A, Ehata S, Aburatani H, Miyazono K. Targeting transcriptional dysregulation of TGF- β -Smad signaling for cancer therapy (Symposium)
- Morikawa M, Raja E, Miyazono K. Tyrosine kinase Eph receptor A6 sensitizes glioma-initiating cells towards bone morphogenetic protein-induced apoptosis (Poster)
- Takahashi K, Kubota SI, Ehata S, Miyazono K. Visualization of tumor microenvironment using tissue-clearing technology (English oral session)
- Nishida J, Tamura Y, Takahashi K, Koinuma D, Ehata S, Miyazono K. Targeting metastasis-associated inflammation in renal cancer by BET inhibitor (Oral).
- Miyakuni K, Nishida J, Ehata S, Miyazono K. Renal cancer cells acquire additional anti-apoptotic ability through the interactions with renal microenvironment (English oral session)
- Yoshimatsu Y, Akatsu Y, Takahashi N, Kimuro S, Muramatsu T, Katsura A, Maishi N, Suzuki HI, Inazawa J, Hida K, Miyazono K, Watabe T. Fibroblast growth factor 2 regulates TGF- β -induced endothelial-to-myofibroblast transition of tumor endothelial cells (Poster)
- Takahashi K, Inoue KA, Kaida A, Takahashi K, Kubota SI, Sugauchi A, Uchihashi T, Tanaka S, Kogo S, Miura M, Miyazono K, Watabe T. TGF- β -induced cell cycle arrest is associated with increased migration and metastasis of oral squamous carcinoma cells (Oral)
- Okamoto K, Asano T, Hashimoto K, Ehata S, Takayanagi H. Soluble RANKL contributes to bone metastasis of RANK⁺ tumor cells without directly affecting tumor growth and osteoclast (Poster)

- Asano T, Okamoto K, Hashimoto K, Ehata S, Takayanagi H. The pathological significance of soluble RANKL in bone metastasis (Poster)

第79回 **Blood vessel club** (東京) 2019年10月28日

- 高橋恵生. 透明化手法を用いた脈管の可視化 (Oral)

第42回 日本分子生物学会年会 (福岡) 2019年12月3日～6日

- 高橋恵生. がん研究における臓器透明化手法の応用 (Workshop)

第11回がんゲノム・エピゲノム、数理統計解析についての研究会 (別府) 2019年12月14日

- 宮園浩平. BMP signaling in glioblastoma (Oral)

新学術 (シンギュラリティ×細胞ダイバース) 合同ワークショップ (東京) 2020年1月23日

- 久保田晋平. 組織透明化を用いた癌転移起点細胞の探索 (Oral)

文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究 細胞社会ダイバーシティーの統合的解明と制御 第5回公開シンポジウム (東京) 2020年1月29日

- 久保田晋平、高橋恵生、西田純、江幡正悟、田井中一貴、上田泰己、宮園浩平. 腫瘍組織内ダイバーシティーの解析に資する全身全細胞解析技術の構築 (Poster)
- 宮園浩平、西田純、江幡正悟、宮園浩平. DNAメチル化を介した腎がん細胞のアポトーシス耐性獲得の分子機構 (Poster)

第 810 回 生医研セミナー(多階層生体防御システム研究拠点) (福岡) 2020年2月4日

- 高橋恵生. がん研究における組織透明化技術の応用 (Seminar)

AMED 難治性疾患実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究事業 2019年度合同成果報告会「疾患克服への挑戦 2019」 (東京) 2020年2月7日

- 宮園浩平. 新規FOP治療薬の開発 (Poster)

新学術領域「細胞社会ダイバース」第3回若手ワークショップ (熱海) 2020年2月12日～13日

- 久保田晋平. Whole-body/organ profiling of tumor diversity (Oral)

MD研究者育成プログラム 2019年度東大リトリート (熱海) 2020年2月15日～16日

- Miyauchi K, Takahashi K, Ehata S, Miyazono K. Analysis of pancreatic tumor microenvironment using orthotopic inoculation (Poster)
- Momoi Y, Nishida J, Ehata S, Miyazono K. Analysis of molecular mechanism for renal cancer progression using orthotopic inoculation (Poster)

令和元年度山梨大学医学部ライフサイエンスコース冬季合宿 (山梨) **2020年2月19日～20日**

- 高橋恵生. がん研究における組織透明化手法の応用 (特別教育セミナー)

第**93**回日本薬理学会年会 (横浜) **2020年3月16日～18日** (誌上開催)

- 江幡正悟、西田純、鯉沼代造、宮園浩平. BETi suppressed neutrophil-dependent lung metastasis of inflammatory ccRCC cells
- Kubota SI, Takahashi K, Nishida J, Ehata S, Tainaka K, Ueda HR, Miyazono K. Whole-organ profiling of cancer metastasis by tissue clearing and light-sheet fluorescent microscopy

● 一般向け口演

ラ・サール学園一聖ラ・サールの日講演会 (鹿児島) **2019年5月16日**

- 宮園浩平. 心の絆—医学研究を通じて学んだこと (口演)

第**40**回医療を考える医学者会議 (横浜) **2019年8月17日**

- 宮園浩平. 東京大学医学部の今 (口演)

兵庫県立明石北高等学校科学講演会 (明石) **2019年11月1日**

- 宮園浩平. がんとはなにか? (口演)

東京大学教育学部附属中等教育学校 特別授業 (東京) **2019年11月29日**

- 宮園浩平. がんとはなにか? (口演)

シンポジウムなどの開催

- 江幡正悟
第**29**回東京大学環境安全研究センターシンポジウム「環境中に潜む発がんのリスク」 (東京大学 山上会館)
2019年12月11日

平成31年・令和元年度の話題

● 各種受賞など

- 田邊 諒
2019年4月20日 第19回東京大学生命科学シンポジウム ポスター賞
BMP-induced homeobox transcription factor regulates differentiation of glioma-initiating cells
- 宮内建輔
2019年8月18日 令和元年度東日本研究医コンソーシアム 第10回夏のリトリート ポスター発表優秀演題賞
膵臓がん進行におけるがん微小環境の役割
- Miyazono K.
2019年11月13日 **The 50th Commemorative International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund: New Horizons for Cancer Research and Precision Medicine**
The Nakahara Memorial Lecture Prize
TGF- β family signaling in progression of cancer

● マスコミなどでの成果発信

- 宮園浩平
平成三十年度吉田富三賞を受賞して
吉田富三記念館だより 2019年3月19日 第26号 p. 4-7.
- 川崎夏実、鯉沼代造、宮園浩平
がんの増殖・転移を促進する新規因子の同定
UTokyoFOCUS 2019年5月8日
- Katsura, A., et al. (2017) Mol. Oncol. 11 (9), 1241-1262.
Top Research from Molecular Oncology to Celebrate 2019 Open Access Week Collections
Molecular Oncology 2019年10月4日
- Kawasaki, N., et al. (2018) Cancer Sci. 109 (7), 2211-2220.
Most CITED Articles published in 2018
Cancer Science
- Katsura, A., et al. (2017) Mol. Oncol. 11 (9), 1241-1262.
Top Downloaded Articles 2017-2018

Molecular Oncology

- * 森川真大、鯉沼代造、宮園浩平、三谷義英、丸山一男
肺動脈性肺高血圧症の疾患関連遺伝子 ATOH8 の同定
東京大学プレスリリース 2019年11月13日
- * 森川真大、鯉沼代造、宮園浩平、三谷義英、丸山一男
肺動脈性肺高血圧症の疾患関連遺伝子 ATOH8 の同定
日本経済新聞電子版プレスリリース 2019年11月13日
- * 森川真大、鯉沼代造、宮園浩平、三谷義英、丸山一男
肺高血圧症の新規治療法開発へ期待 疾患関連遺伝子 ATOH8 発見
科学新聞 2019年11月29日
- 森川真大、鯉沼代造、宮園浩平
Gene causing rare heart and lung disease identified.
UTokyoFOCUS 2020年2月20日
- * 勝野蓉子、宮園浩平、Rik Derynck
慢性的TGF- β 曝露はEMT安定化、腫瘍幹細胞性、抗がん剤耐性を促進し、バイ
トピックなmTOR阻害に関して脆弱性を示す
Japanese Scientists in Science Signaling 2020年3月 2020 issue p. 18-19.
- * 森川真大、宮園浩平
ALK-1/SMAD/ATOH8経路は低酸素応答を減弱させ、肺動脈肺高血圧症の発症を
防止する
Japanese Scientists in Science Signaling 2020年3月 2020 issue p. 42-43.
- * 江幡正悟、西田純、宮園浩平、鯉沼代造、高橋恵生、田村佑介、宮國昂介、桃
井悠作
好中球を介した腎がん肺転移メカニズムの解明～エピゲノムを標的とした新
しい治療の可能性～
東京大学プレスリリース 2020年3月24日