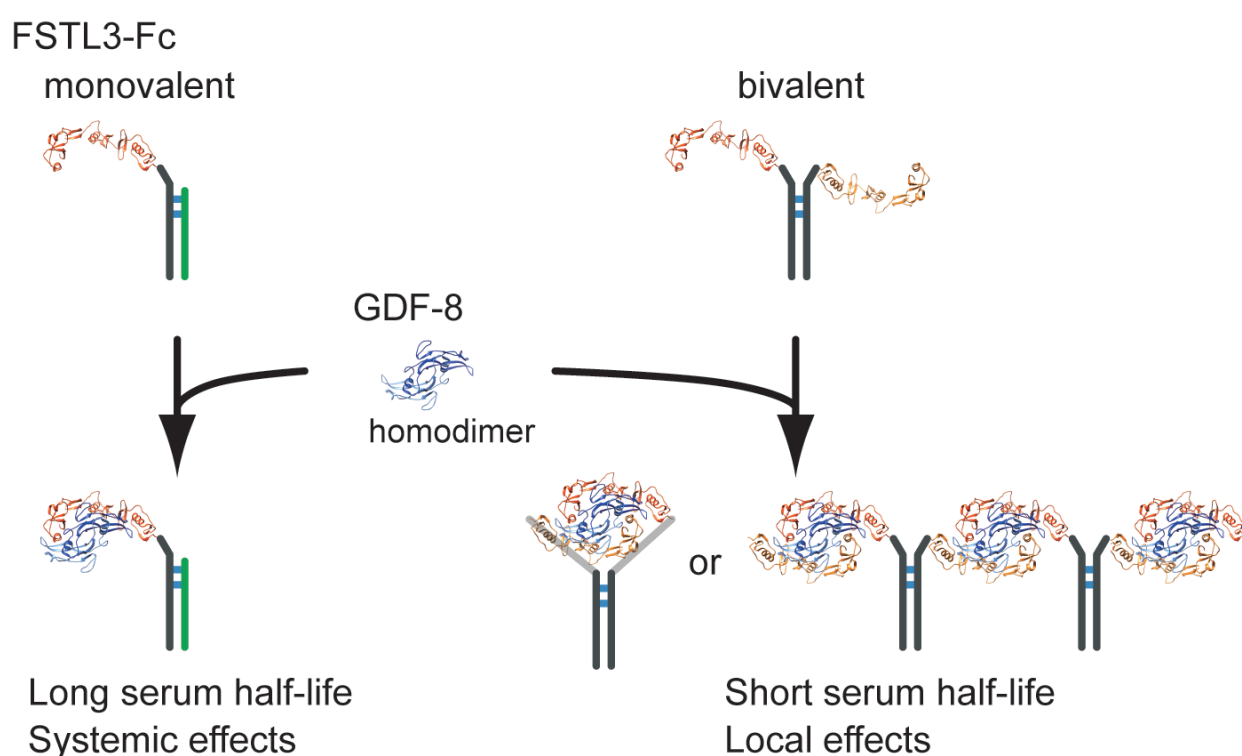


Annual Report 2020

東京大学大学院医学系研究科分子病理学
<http://beta-lab.umin.ac.jp/>



令和2年4月～令和3年3月

Annual Report 2020

東京大学大学院医学系研究科分子病理学

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

令和 2 年 4 月～令和 3 年 3 月

表紙説明

骨格筋の肥大や筋力の増大を促進するミオスタチン阻害薬の新規製剤として、1 価 Follistatin-Like-3 (FSTL3) -Fc を開発した。
通常、Fc 融合タンパク質は二量体の 2 価 (2 本腕) FSTL3-Fc になる。1 価 FSTL3-Fc とすることで、マウス血中での安定性が改善し、先行製剤である ActRIIB-Fc と同等の骨格筋肥大効果を全身的に認めた。

目	次	ページ
おかげさまで分子病理 20 周年		4
スタッフから		7
メンバー		10
発表論文		11
英文論文		
和文論文		
令和 2 年度学位修了者		14
学会発表		16
国際学会および集会		
国内学会および集会		
令和 2 年度の話題		20
各種受賞		
マスコミなどでの成果発信		
発表論文		
1. Nishida, J., et al. (2020) Nat. Cell Biol. 22 (4), 465-475.		22
2. Takahashi, K., et al. (2020) J. Biol. Chem. 295 (36), 12559-12572.		48
3. Takahashi, K., et al. (2020) STAR Protocols. 1 (3), 100191.		62
4. Takahashi, K., et al. (2021) Mol. Oncol. 15 (1), 151-166.		75
5. Kubota, S.I., et al. (2021) Commun. Biol. 4 (1), 294.		91

おかげさまで分子病理 20 周年

現在の分子病理にいる皆さんの中には気付いた人はほとんどいなかったと思いますが、2020 年 8 月 1 日をもって私が東大分子病理に着任してまる 20 年となりました。新型コロナウイルスの感染が心配されますし、2020 年 8 月はちょうど東大総長選考のさなかで、私の周りもいろいろと騒々しかったこともあり、皆さんと特別にお祝いをするということはありませんでしたが、私にとっては秘かに大切な記念の日でした。

私が東大分子病理の教授に選ばれたのは 2000 年 5 月です。以前は病理学は第一と第二の 2 つの講座だったのが、1997 年の大学院の重点化により教室名が人体病理と分子病理になりました。そして分子病理学教室の教授は病理解剖や病理診断を行わなくてもよいので疾患の研究をする人を選ぶということになったと聞きました。そうした流れで私が分子病理の教授になったわけですが、当時の病理学会ではまさにびっくりの人事だったことは想像に難くありません。私はそれまで癌研究所の生化学部の部長でした。もちろん大学時代は病理学を勉強しましたし、内科医をしている時には病理の先生方には病理解剖や病理診断のたびに大変お世話になりました。しかし、病理学会に入会しているわけでもありませんでしたし、まさか自分が病理の教室に教授として着任するとは想像もしていませんでした。着任にあたっては人体病理の深山正久教授、前任の石川隆俊教授、森亘元総長、癌研究所の菅野晴夫名誉所長、北川知行所長ほか、多くの先生方に助言をいただき大変お世話になりました。皆様、私が着任してどうなることかと冷や冷やしておられたことと思います。

多くの友人から病理の講義はできるのかとずいぶんと冷やかされました。私は臨床医のころは血液内科が専門だったので、講義は血液学の話をするれば良いのでは、とアドバイスしてくれる人もいました。それではさすがにまずいと思い、教授に決まればばらくして病理の教科書（ロビンス基礎病理学第 6 版）を買って来て、毎日癌研生化学部長室で読むことにしました。大学卒業以来 20 年ぶりに読んだ病理の教科書でしたが、大変面白くて一気に通読してしまいました。もう少し細かく勉強しようと思って、ロビンスの英語の原著「*Pathologic Basis of Disease (6th edition)*」を買って来て読んだら、「TGF- β 」や「BMP」が数えただけでも 25 回も教科書の中で出てきたので、TGF- β は病理の世界では最もポピュラーな用語なのだと勝手に納得し、これならなんとか講義ができそうだと内心ほっとしたのを覚えています。今から考えるととんでもない勘違いでした。なお、ロビンスの教科書は分子病理に着任以来、改訂のたびに購入しています。最近はほとんど本棚に飾っておくだけになってしまいましたが、4 年ごとに改訂されて現在は第 10 版ですので時の流れを実感します。ちなみに大阪大学病理の仲野徹教授とはロビンス仲間ということで仲良くしています。

2001 年 4 月から本格的に癌研から東大に移って来ましたが、2004 年までは癌研生化学部と東大分子病理を兼務させていただきました。私は東武東上線で通勤していますが、朝は東上線北池袋駅で降りて午前中は当時の大塚癌研で仕事し、昼食の時間帯を利用して本郷へ移動という毎日でした。東大の人たちの中には、今度着任した分子病理の教授は毎日昼過ぎに大学にやってくると思っていた人も少なからずいたようでした。当

時の分子病理は医学部2号館本館の1階と地下に研究室がありました。現在の研究科長室や連携調整室があるあたりです。教育研究棟に引っ越したのは2002年4月でしたが、この引っ越しを終えてやっと分子病理が本格的にスタートしたと言って良いと思います。教育研究棟は、最初は現在のエレベーターホールから南側部分だけが完成し、引っ越し予定だった基礎系の講座の半分が引っ越しました。北側半分が完成して現在の形になるまでにはもう数年かかったと記憶しています。当初はエレベーターが2機しかなく、エレベーターの待ち時間が長かったのも、今では懐かしい思い出です。

研究室を2カ所に持つというのは実はかなり大変です。獲得した研究費を2カ所に分けなければなりませんし、試薬や研究機器も同じものが2カ所で必要です。癌研と分子病理合同でのミーティングを癌研の講堂で毎週行っていましたが、これは研究内容や研究手法を2つの研究室で共有するためにも不可欠でした。癌研が大塚から現在の有明に引っ越したのが2005年でしたが、今村健志先生に生化学部長を引き継ぐことができた時には肩の荷が降りた気分でした。

分子病理でどのような実験手法が用いられたかを振り返ってみるとこの20年で大きく変わったことがわかります。私が分子病理に異動した当初は、研究手技は癌研以来の基礎的な生化学・分子生物学的手法が中心でした。当時は宮澤恵二先生が准教授を務めてくださり、大変助かりました。タンパク質の解析でウェスタンブロッティングが重要であることは今でも変わりませんが、最初の頃はX線フィルムに焼き付けていましたので、暗室での長時間の作業は避けて通れないものでした。最近は暗室を使うことがほとんどなくなってしまったのも実験手法の改良に伴うところだと思います。

その後、分子病理では次第に動物実験を行うことが増え、11階の動物室の使用頻度が増えていきました。個人的に記憶に残るのは、スキルス胃がんの細胞株を大阪市立大学外科の八代正和先生のグループからいただき、ヌードマウスの胃への同所性移植を開始したことで、2007年にCancer Researchに最初の論文を発表することができました。マウスの極めて薄い胃壁に細胞を移植するのはかなり細かい技術を必要としました。乳がん細胞の骨転移をみるための心臓への注射などもすでに行ってはいましたが、当時はまだがん細胞をマウスの皮下に移植することが分子病理ではルーチンでしたので、マウスの胃に移植したスキルス胃がんの標本を見て、そこにヒトのスキルス胃がんとその周りの線維化を伴った腫瘍を見た時にはやっと病理学教室らしい研究ができたと思ったものです。その後、同所性移植は分子病理で脳や脾臓、腎臓への移植などに拡大させていきましたが、得られてくるデータを見るたびに感動を新たにしています。

次世代シーケンサーは2009年頃から分子病理でも頻回に使用するようになりました。先端研の油谷浩幸教授の教室には最先端の解析手法を教えていただき、おかげでSmadの転写調節機構のゲノムワイドな理解をかなり深めることができたのは幸運でした。私はTGF- β は早期のがんでは腫瘍抑制因子、進行したがんでは腫瘍促進因子と学会でいつも話していましたが、活性型Rasの有無で標的遺伝子の発現パターンやクロマチンの開閉の状態が全く異なることを見たときは目が醒めるような思いで、長年の謎が解けたように思いました。研究は面白いなあとつくづく感じたものです。

この5年間では組織透明化手法を導入したことが研究手法の最も大きな変化でした。システムズ薬理学の上田泰己教授のグループが組織透明化に成功してCellに2014年に論文を発表され、それをきっかけに共同研究をお願いしたのが始まりでした。百聞は一見に如かずということでしょう。2017年にCell Reportsに発表した論文はがんの転移を個体から細胞レベルまで見事に描出することができて、感動したことが昨日のようです。がん細胞や血管、リンパ管などが見えすぎるほどよく見えるようになり、さらにその後は機械学習やAIを取り入れて、解析手法も格段に進歩しました。20年前に分子病理教授に着任した時には自分の研究室でこのような解析を行うことになるとは予想もしませんでしたので、若い人たちの柔軟な思考力とエネルギーあふれる研究力にあらためて感謝しています。

この20年間、分子病理で学位を取得した人は39名です。他の教室や他大学から委託されて分子病理で研究し、その成果で学位を取得した方を加えると52名が分子病理学出身となります。東大のHPを辿っていくと私の名前が載った論文の被引用回数のScopusによる解析を見ることができますが（下図）、これまで58,545回引用されています。2001年以降はずっと毎年2,000回以上引用されているのが大変ありがたいです。2014年のAnnual Reportを見ると当時のh-indexは103とありますので、この6年間も順調に伸びてきたようで、分子病理の皆様にあらためて感謝します。

東大本部の理事・副学長は2021年3月末で無事に退任し、4月からは分子病理の教授として研究を楽しんでいます。私の定年退職が2022年3月で、教授退任まであと1年を切りました。この3月までに勝野蓉子さんがAMEDに異動し、高橋恵生さんがカナダアルバータ大学に留学、5月には久保田晋平さんが北海道大学に栄転されました。田村さん、小澤さんは大学院を卒業し、松島さんも3月まででしたので研究室は少し寂しくなりましたが、私自身は毎日楽しく分子病理で研究できることをありがたく思っています。残念ながら2020年度は新型コロナウイルス感染対応に翻弄された1年でした。予想より早くワクチンができて、接種が徐々に広まりつつありますので、私たちの生活が1日も早く元のようになることを心から望んでいます。

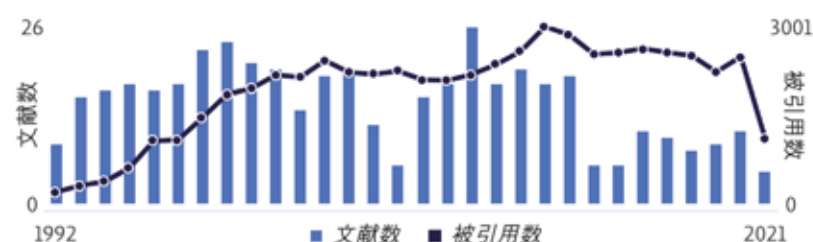
令和3年5月

宮園 浩平

指標の概要



文献数と被引用数のトレンド



東京大学掲載された Scopus による解析

(<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102097939>)

スタッフから

鯉沼 代造

今年度は田村さんが学位を取得・卒業されました。6年間大変お世話になりました。特に後半は後輩の大学院生に親身に研究指導をしてくださいました。ネットワークも欠かさなかった田村さんに改めて感謝したいと思います。荻窪さんは修士課程を終えてトリプルネガティブ乳がんの悪性化に関わる因子の解析を精力的に進められています。動物実験で予想しない結果から発見につながるなど研究の楽しい側面もありましたが、苦労したことのほうがずっと多かったと思います。引き続き頑張っていたきたいと思います。小西さんにはAMEDのプロジェクトに関してあるTGF- β 活性化因子の開発研究および機能解析のため精力的に実験を行っていただきました。動物実験や細胞培養実験系の構築をはじめ根気を要する実験に多くの時間を割いていただいて感謝しています。来年度も関連したテーマをはじめこれまでの経験をもとに頑張っていたきたいと思います。

自身は年始以降腰椎椎間板ヘルニアでかなり苦しみました。一時は痛みで椅子に座れず、デスクワークも満足にできずにおりましたが、宮園先生にご紹介いただいた脊椎外科病院で迅速に検査・診断・治療を行っていただき、通常の業務には支障がなくなりました。この病気をきっかけとして大学院生の宮國さんに教えていただいたスタンディングデスクで仕事をするようになりましたが仕事の能率・体調管理の面でこれがなかなか良い具合です。ただ、書類のメ切で極限まで睡眠不足の時は立っていてもふらついてそのままバタンと倒れそうになって危ないので、注意が必要です。もっと計画的に進めればよいのですが、限られた時間に集中するのが癖になっていて、家族にも呆れられていますがこちらはなかなかよろしくありません。余談ですがモニター類の高さをスタンディングデスクに合わせて壁の如く高く調整したところ、籠城しているようだと言われてしまったのも印象に残っています。

さて教務委員会では本学のJACMEの医学教育分野別評価の国際認証の更新作業に関していろいろ勉強する機会を頂きました。やむを得ず始めたオンライン講義・会議・面接等、良い経験になったうえ業務が一気に効率化したと前向きに考えることにしています。ただ個人的には様々な（主にお役所）業務において書類を電子化するのではなく、定期的に各分野一律1%削減などを行い優先度の低い書式を減らすことがより重要なのだと思います。その点でハンコ廃止というのは片手落ちです。来年度は担当している医学部カリキュラムが緊急事態宣言により変更されないよう祈りつつ、研究のペースを上げていきたいと思います。

江幡 正悟

昨年度はどの活動をするにせよ、新型コロナウイルスのことを考慮に入れざるを得ない一年でした。2019 年度末にやっとの思いで完成させた 2020 年度の環境安全センターの年間予定を、6 月にまた初めから作り直すことになったときはかなり落胆させられ、実際に手間もかかる作業でした。ただし緊急事態宣言が発令されたため、センターの用務が一時的にすべてなくなった時期は、大学としての教育のあり方を考える機会になりました。ただし、結果的には論文作成に集中することができました。久保田さんを中心に、皆さんと顔を合わせることができませんでしたが、メールでやりとりし、いくつかの論文を完成させることができたのは、とても印象に残っています。

また昨年度末は、長年にわたってグループを支えていただいた方々が異動されました。いつもいろいろと相談にのっていただいていた勝野さんは、ますます頭の上がない立場になられてしまいましたが、新天地でもご活躍されることを心より願っております。高橋さんは制限された活動の中でも論文投稿を続けられ、また様々な賞を受賞され、おめでとうございました。カナダに留学に行かれましたが、新しい環境でのご活躍を遠く日本から祈っております。また久保田さんも論文の採択が決まり、新年度早々に北海道大学にご栄転になります。いつも新しい技術を導入される久保田さんらしい研究が、ますます進化されることを願っております。

現役の室員は少なくなりましたが、宮國さんは論文投稿を果たすなど、存在感を発揮されています。技術的な点だけでなく、広い視点から考え、独自のアイデアを実験に盛り込むなど、意欲的に研究をされています。また、学部生の宮内さんと桃井さんは、医学部の活動が制限されている中、安全な時期を見計って研究室に足を運んでいただき、有難うございました。研究成果の一部が学会発表や論文投稿にもつながるなど、グループメンバーとして貢献していただき、感謝しております。

森川 真大 2020 年度を振り返って

2020 年度を振り返ると、どうしても新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に触れざるを得ないと思います。まず、感染そのものや、社会環境の急速な変化のために苦しんでいる方々に心よりお見舞い申し上げます。また、研究活動の制限やオンライン化について書くと不満ばかりになりかねないので、科学の進歩に関する点に絞ろうと思います。SARS-CoV-2 の 30 kb 程度のゲノム配列は、論文としては 2020 年 1 月 7 日に投稿され (Wu et al. *Nature*, 2020)、投稿直後の 1 月 10 日に公開されています (GenBank accession: MN908947)。この配列情報をもとに世界中で研究が開始されたはずですが、スパイク (S) 蛋白の構造の Cryo-EM (Wrapp et al., *Science*, 2020)、治療薬としての camostat (TMPRSS2 の阻害剤)

(Hoffmann et al., *Cell*, 2020) は 2 月上旬に投稿されています。TMPRSS2 については、東大医科研・井上純一郎・特命教授グループの nafamostat に関する発表

が詳しいので、ここでは省略します。コロナウイルスに関しては、2002-3 年の重症急性呼吸器症候群（SARS）、2012 年の中東呼吸器症候群（MERS）という前例があり、研究基盤がある程度存在していました。しかし、こんなわずかな期間に成果が出るのかと驚いたことを覚えています。

また、今回 mRNA ワクチンが初めて臨床応用されました。古くから構想はあったものの、mRNA が体内で不安定であり、また（田村さんの仕事に関係しますが）mRNA が自然免疫機構を介した強い免疫原性を持つため、mRNA 医薬品は実現困難と考えられていたとのこと。特に後者に関して、修飾核酸の使用がブレークスルーの 1 つです。この点で先駆的な研究を行い mRNA ワクチン開発の立役者となった BioNTec 社の Katalin Karikó 博士と共同研究者のペンシルベニア大学 Drew Weissman 教授は、一般誌や新聞でもノーベル賞受賞が確実と特集され、ご存知の方も多いと思います。ただ、mRNA 医薬品が実現困難と考えられていたことも関係してか、Karikó 博士はペンシルベニア大学時代に研究予算が取れず不遇だったと報じられています。今回、100 年に 1 度のパンデミックのために圧倒的な速度（operation warp speed）で開発が進みましたが、「平時」であれば mRNA 医薬品の実用化の道のりは長く険しかったかもしれません。「基礎研究にもっと予算を」という声はあちこちから出てきますが、独創的過ぎる研究は実現不可能と考えられ、研究費が分配されないのでは、とも感じてしまいます。

自分の研究を振り返ると、主に BMP を対象に、SMAD シグナルのコンテキスト依存性をもたらす分子機構解明を目標にしてきました。2016 年に東大復帰後、原田さんや小澤さんと一緒に仕事をすることで、アクチビンやミオスタチン等 AR 側の仕事もしていますが、宮園研の主流である TGF- β やがんそのものになかなか近付けないのが残念です。上記のような「ワープスピード」とは比べることもできませんが、BMP やアクチビンのシグナル伝達機構や治療につながる研究を、着実に進めていきたいと考えています。

D4 の小澤さんは、研究活動に制約がある 1 年でしたが、無事学位を取得されました。また、論文も 3 月末までで revision を終わらせてくれ、4 月に無事アクセプトされました。博士課程からの参加で 3 年強の短い期間でしたが、着実に成果を出してくれました。卒業後は就職されましたが、今後のますますの御活躍を願っています。

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（～R3.3）
高橋 恵生	Kei Takahashi, Ph.D.	助教（MD研究者育成プログラム室）（～R3.3）
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（～R3.3）
松下 順子	Junko Matsushita	秘書（事務補佐員）
久保田 晋平	Shimpei I. Kubota, M.D., Ph.D.	特任研究員
田邊 諒	Ryo Tanabe, Ph.D.	特任研究員
小澤 崇之	Takayuki Ozawa	大学院生（博士課程D4；学術振興会研究員）
田村 佑介	Yusuke Tamura	大学院生（博士課程D4；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D2）
宮國 昂介	Kosuke Miyakuni	大学院生（博士課程D2；卓越大学院）
荻窪 一貴	Kazuki Ogikubo	大学院生（修士課程M2）

※ 上記の職、学年は令和3年3月現在を基準に記載

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M4）
桃井 悠作	（医学科M3）

発表論文 (April 2020~ March 2021)

● 英文論文

Original Research Articles

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** 111 (7), 2385-2399.
4. Sato, T., Sekimata, K., Sakai, N., Watanabe, H., Mishima-Tsumagari, C., Taguri, T., Matsumoto, T., Fujii, Y., Handa, N., Tanaka, A., Shirouzu, M., Yokoyama, S., Hashizume, Y., Miyazono, K., Koyama, H., and Honma T. (2020) Structural basis of activin receptor-like kinase 2 (R206H) inhibition by bis-heteroaryl pyrazole-based inhibitors for the treatment of fibrodysplasia ossificans progressiva identified by the integration of ligand-based and structure-based drug design approaches. **ACS Omega** 5 (20), 11411-11423.
5. Takahashi, K., Akatsu, Y., Podyma-Inoue, K.A., Matsumoto, T., Takahashi, H., Yoshimatsu, Y., Koinuma, D., Shirouzu, M., Miyazono, K., and Watabe, T. (2020) Targeting all transforming growth factor- β isoforms with an Fc chimeric receptor impairs tumor growth and angiogenesis of oral squamous cell cancer. **Journal of Biological Chemistry** 295 (36), 12559-12572.
6. Yahiro, Y., Maeda, S., Morikawa, M., Koinuma, D., Jokoji, G., Ijuin, T., Komiya, S., Kageyama, R., Miyazono, K., and Taniguchi, N. (2020) BMP-induced Atoh8 attenuates osteoclastogenesis by suppressing Runx2 transcriptional activity and reducing the Rankl/Opg expression ratio in osteoblasts. **Bone Research** 8, 32.
7. Murayama, K., Kato-Murayama, M., Itoh, Y., Miyazono, K., Miyazawa, K., and Shirouzu, M. (2020) Structural basis for inhibitory effects of Smad7 on TGF- β family signaling. **Journal of Structural Biology** 212 (3), 107661.

8. **Fukuda, T., Fukuda, R., Tanabe, R., Koinuma, D., Koyama, H., Hashizume, Y., Moustakas, A., Miyazono, K., and Heldin, C.-H.** (2020) BMP signaling is a therapeutic target in ovarian cancer. **Cell Death and Discovery** 6 (1), 139.
9. **Takahashi, K., Kubota, S.I., Ehata, S., Ueda, H.R., and Miyazono, K.** (2020) Protocol for imaging and analysis of mouse tumor models with CUBIC tissue clearing. **STAR Protocols** 1 (3), 100191.
10. **Takahashi, K., Ehata, S., Miyauchi, K., Morishita, Y., Miyazawa, K., and Miyazono, K.** (2021) Neurotensin receptor 1 signaling promotes pancreatic cancer progression. **Molecular Oncology** 15 (1), 151-166.
11. **Kok, S.Y., Oshima, H., Takahashi, K., Nakayama, M., Murakami, K., Ueda, H.R., Miyazono, K., and Oshima, M.** (2021) Malignant subclone drives metastasis of genetically and phenotypically heterogeneous cell clusters through fibrotic niche generation. **Nature Communications** 12 (1), 863.
12. **Kubota, S.I., Takahashi, K., Mano, T., Matsumoto, K., Katsumata, T., Shi, S., Tainaka, K., Ueda, H.R., Ehata, S., and Miyazono, K.** (2021) Whole-organ analysis of TGF- β -mediated remodelling of the tumour microenvironment by tissue clearing. **Communications Biology** 4 (1), 294.
13. **Sakamoto, K., Endo, K., Sakamoto, K., Kayamori, K., Ehata, S., Ichikawa, J., Ando, T., Nakamura, R., Kimura, Y., Yoshizawa, K., Masuyama, K., Kawataki, T., Miyake, K., Ishii, H., Kawasaki, T., Miyazawa, K., and Saitoh, M.** (2021) EHF suppresses cancer progression by inhibiting ETS1-mediated ZEB expression. **Oncogenesis** 10 (3), 26.

Original Review Article and Clinical Report

1. **Doi, K., Ikeda, M., Hayase, N., Moriya, K., Morimura, N., and COVID-UTH Study Group** (2020) Nafamostat mesylate treatment in combination with favipiravir for patients critically ill with Covid-19: a case series. **Critical Care** 24 (1), 392.
2. **Katsuno, Y. and Derynck, R.** (2021) Epithelial plasticity, epithelial-mesenchymal transition, and the TGF- β family. **Developmental Cell** 56 (6), 726-746.

Original Research Articles (in press/published after April 2021)

1. **Tamura, Y., Morikawa, M., Tanabe, R., Miyazono, K., and Koinuma, D.** (2021) Anti-pyrototic function of TGF- β is suppressed by a synthetic dsRNA analogue in triple negative breast cancer cells. **Molecular Oncology** 15 (5), 1289-1307.

2. Yamamoto, H., Sakai, N., Ohte, S., Sato, T., Sekimata, K., Matsumoto, T., Nakamura, K., Watanabe, H., Mishima-Tsumagari, C., Tanaka, A., Hashizume, Y., Honma, T., Katagiri, T., Miyazono, K., Tomoda, H., Shirouzu, M., and Koyama, H. (2021) Novel bicyclic pyrazoles as potent ALK2 (R206H) inhibitors for the treatment of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Bioorganic and Medical Chemistry Letters** 38, 127858.
3. Fujiwara, T., Miyazato, T., Takahashi K., and Hayakawa Y. (2021) Establishment of bioluminescent imaging model using murine T cell lymphoma susceptible to NK cell-dependent immune-surveillance. **Journal of Immunological Methods** doi:10.1016/j.jim.2021.112993.
4. Motizuki, M., Koinuma, D., Yokoyama, T., Itoh, Y., Omata, C., Miyazono, K., Saitoh, M., and Miyazawa, K. (2021) TGF- β -induced cell motility requires down-regulation of ARHGAPs to sustain Rac1 activity. **Journal of Biological Chemistry** 296, 100545
5. Ozawa, T., Morikawa, M., Morishita, Y., Ogikubo, K., Itoh, F., Koinuma, D., Nygren, P.Å., and Miyazono, K. (2021) Systemic administration of monovalent follistatin-like-3-Fc-fusion protein increases muscle mass in mice. **iScience** 24 (5), 102488.

● 和文論文 (2020 年 4 月～2021 年 3 月)

1. 久保田晋平、高橋恵生、洲崎悦生、上田泰己、宮園浩平 (2020) 組織透明化を用いた全身全細胞解析の最前線. 「シングルセル解析でなにがわかるか (DOJIN BIOSCIENCE SERIES)」 (化学同人) p.p. 142-156.
2. 江幡正悟、西田純、宮園浩平 (2020) Current Topics: 腫瘍内在性炎症を介した腎がん肺転移の分子メカニズム. **実験医学** 38 (13), 2231-2238.

令和 2 年度学位修了者

○ 博士課程

田村 佑介

「トリプルネガティブ乳がんにおける TGF- β シグナル抑制を介した polyI:C の抗腫瘍効果のメカニズム」

2015 年度より、本研究室に在籍し、宮園先生、鯉沼先生の指導のもと、乳がんの研究に取り組ませて頂き、無事に 2021 年 3 月に学位を授与されました。在籍中には、スウェーデンやオランダを含め、様々な学会に参加させていただいた他、GPLLI にも参加し、多くの貴重な経験をさせていただきました。薬学の関係で大変お世話になりました一條先生やその研究室の方々にもここに深く感謝を申し上げます。6 年間の中では、かなり多忙であった時期や、結果に苦しむ時期もあったものの、宮園先生、鯉沼先生、ラボの方々(すでにラボを離れた方々を含め)には様々な形で支えていただきました。本当に感謝してもしきれないと思っております。卒業後の進路は、実験は行わないものの、研究室で学んだことを大いに生かせる場であると思っておりますので、良い報告ができるよう、頑張りたいと思います。

小澤 崇之

「筋萎縮症に対する新規ミオスタチン阻害薬開発」

2018 年に医学系研究科分子病態医科学部門より転専攻し、博士課程 2 年から約 3 年間在籍させていただきました。博士課程の途中でしたが、宮園先生をはじめ宮園研の皆さまにおかれましては、快く受け入れていただき誠にありがとうございました。研究は鯉沼先生のグループで行い、主に森川先生にご指導いただきました。がん悪液質に関連して、筋萎縮症に対する治療薬開発の基礎研究に取り組みました。ミオスタチンと骨格筋という宮園研でもあまり研究されていない分野の研究に従事しました。博士課程の後半は、感染症対策の観点から制限された中で研究を行う事になり、学位審査をはじめ教室員の皆さまには大変お世話になりました。厚く御礼申し上げます。江幡先生、勝野先生のグループの皆さまにも優しく接していただけて、日々楽しく過ごす事が出来ました。卒業後は製薬企業のがん部門で研究を続けます。宮園研での経験をいかし、新薬の開発に貢献できるように励みます。今後ともご指導を賜りますようお願い申し上げます。

○ 修士課程

荻窪 一貴

「トリプルネガティブ乳がん細胞におけるがん高悪性化関連遺伝子発現制御機構の同定」

令和3年3月に修士課程を修了致しました。令和元年7月より研究を開始し、乳がんの高悪性化機構についての研究を修士論文という形でまとめることができました。この間、宮園先生、鯉沼先生をはじめ、室員の皆様からたくさんのご指導ご鞭撻を賜りました。この場をお借りして感謝申し上げます。

来年度からは博士課程に進学致します。今後は、自身の興味関心を追求することを第一にしつつ、博士課程の学生としての自覚を持ち、将来社会に還元できるような研究に力を入れていきたいと考えております。今後ともどうぞよろしくお願い申し上げます。

Teams でのラボミーティング（発表者は必要に応じて会議室とデスク間を移動して実施）



学会発表

● 国際学会および集会

AACR Virtual Annual Meeting 2020 (online) 2020 年 6 月 22 日～23 日

- Ehata S, Nishida J, Miyakuni K, Koinuma D, Miyazono K. BET inhibitor suppresses neutrophil-dependent lung metastasis of inflammatory renal cancer cells (Poster)
- Miyakuni K, Nishida J, Ehata S, Miyazono K. DNA methylation enhances apoptosis resistance of renal cancer cells through the control of mitochondria related gene expression (Poster)

JSPS Core-to-Core Program “Establishing International Research Network of Mathematical Oncology” (Osaka, online) 2020 年 10 月 27 日

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

The 7th Asian Conference on Safety and Education in Laboratory (Tokyo, online) 2020 年 12 月 1 日～8 日

- Ehata S, Tsuji Y. Establishment of educational programs on safety management in biological experiments (Poster)

TGF β for Immuno-Oncology: Drug Development (London, online) 2021 年 1 月 26 日～28 日

- Miyazono K, Tanabe R, Westermarck B, Heldin C-H. Inhibition of HVEM, a target of BMPs, suppresses progression of the mesenchymal glioblastoma cells (Poster)

● 国内学会および集会

OIST-UT mini talk series (Okinawa, online) 2020 年 9 月 2 日

- Takahashi K. Application of topological data analysis in mouse disease model (Oral)

第 93 回日本生化学会大会 (online) 2020 年 9 月 14 日～16 日

- 江幡正悟、高橋恵生、宮澤恵二、宮園浩平. 膵がんの進展における NTSR1 の機能解析 (ポスター)

第 79 回日本癌学会学術総会(広島) 2020 年 10 月 1 日～3 日(Web 配信 10 月 31 日まで)

- Miyazono K. TGF- β signaling in progression of cancer (Core Symposia: Molecular carcinogenesis; Footprints and future)

- Kubota S, Takahashi K, Nishida J, Ehata S, Miyazono K. Whole-organ quantitative analysis of cancer metastasis with single cell resolution (Symposia: Single cell biology of cancer)
- Miyazono K, Ehata S, Nishida J, Takahashi K. Mechanisms of neutrophil-dependent metastasis of inflammatory renal cell carcinoma (International Sessions: New therapeutic strategy for controlling metastasis and relapse in cancer)
- Miyazono K. How to write an attractive paper in English? (Morning Lecture)
- Takahashi K. Tissue-clearing technology : contribution to the development of cancer research (Morning Lecture)
- Katsuno Y, Miyazono K, Derynck R. Chronic TGF- β exposure drives stabilized EMT, tumor stemness and drug resistance with vulnerability to mTOR inhibition (Oral Sessions)
- Hokari S, Tamura Y, Kaneda A, Katsura A, Morikawa M, Ehata S, Tsutsumi S, Ishikawa Y, Aburatani H, Kikuchi T, Miyazono K, Koinuma D. Comparative analysis of TTF-1 binding DNA regions in small-cell lung cancer and non-small-cell lung cancer cell (Oral Sessions)
- Oshima H, Kok SY, Takahashi K, Nakayama M, Miyazono K, Oshima M. Polyclonal metastasis of colon cancer subclones through fibrotic niche generation (Oral Sessions)
- Yoshimatsu Y, Wakabayashi I, Kimuro S, Takahashi N, Takahashi K, Kobayashi M, Inoue KA, Miyazono K, Watabe T. Endothelial-derived TGF- β signals activated during endothelial-to-mesenchymal transition induce EMT of oral cancer cells (Oral Sessions)
- Tamura Y, Koinuma D, Miyazono K. A mechanism of therapeutic potency of polyI:C in the experimental model of triple negative cancer (Oral Sessions)
- Ehata S, Miyakuni K, Nishida J, Miyazono K. Mitochondrial dysfunction in renal cancer progression (Oral Sessions)

第 24 回日本がん分子標的治療学会学術集会(徳島、online) 2020 年 10 月 6 日～8 日

- Miyauchi K, Takahashi K, Ehata S, Miyazono K. Identification of key molecules in pancreatic cancer metastasis using a mouse orthotopic inoculation model (ワークショップ 転移・浸潤)
- Takahashi K, Ehata S, Miyazono K. Analysis of tumor microenvironment with tissue-clearing technology (ワークショップ 微小環境・血管新生・低酸素)
- Miyakuni K, Nishida J, Ehata S, Miyazono K. DNA methylation enhances apoptosis resistance of renal cell carcinoma cells (ポスター)
- Tamura Y, Koinuma D, Miyazono K. Effect of polyI:C on triple negative breast cancer cells (ポスター)

第 20 回東京大学生命科学シンポジウム（東京、online） 2020 年 10 月 30 日～31 日

- 田村佑介. polyI:C のトリプルネガティブ乳がんに対する効果（ポスター）

第 43 回日本分子生物学会年会 (online) 2020 年 12 月 2 日～4 日

- 高橋恵生. 組織透明化技術を用いたがん微小環境の解析（ワークショップ シングルセル解析と異分野融合アプローチによる細胞社会ダイバーシティの理解）

名古屋大学学生研究会セミナー（名古屋） 2021 年 1 月 8 日

- 久保田晋平. 組織透明化による生命システムの理解（口演）

東京大学医学部附属病院先端医療シーズ開発フォーラム 2021 (online) 2021 年 2 月 10 日

- 宮園浩平. Mesenchymal 型神経膠芽腫に対する新規抗体療法の開発（成果発表）

東京大学医学部 MD 研究者育成プログラム 2020 年度東大リトリート (online) 2021 年 2 月 10 日

- 桃井悠作. 淡明細胞型腎細胞癌における Endoglin 陽性細胞のがん幹細胞としての評価（口演）

第 94 回日本薬理学会年会（札幌、online） 2021 年 3 月 8 日～10 日

- 田村佑介、森川真大、田邊諒、鯉沼代造、宮園浩平. polyI:C のトリプルネガティブ乳がんに対する治療有効性とメカニズム（口演）
- 江幡正悟、宮國昂介、西田純、宮園浩平. 腎がんの進展における DNA メチル化の機能解析（ポスター）
- 久保田晋平、高橋恵生、真野智之、松本桂彦、勝俣敬寛、史蕭逸、田井中一貴、上田泰己、江幡正悟、宮園浩平. 組織透明化によるがん微小環境モデリングの解析（口演）

日本薬学会第 141 年会（広島、online） 2021 年 3 月 26 日～29 日

- 田村佑介、森川真大、田邊諒、鯉沼代造、宮園浩平. トリプルネガティブ乳がんの治療に対する polyI:C の治療有効性とそのメカニズム（口演）

● 一般向け口演

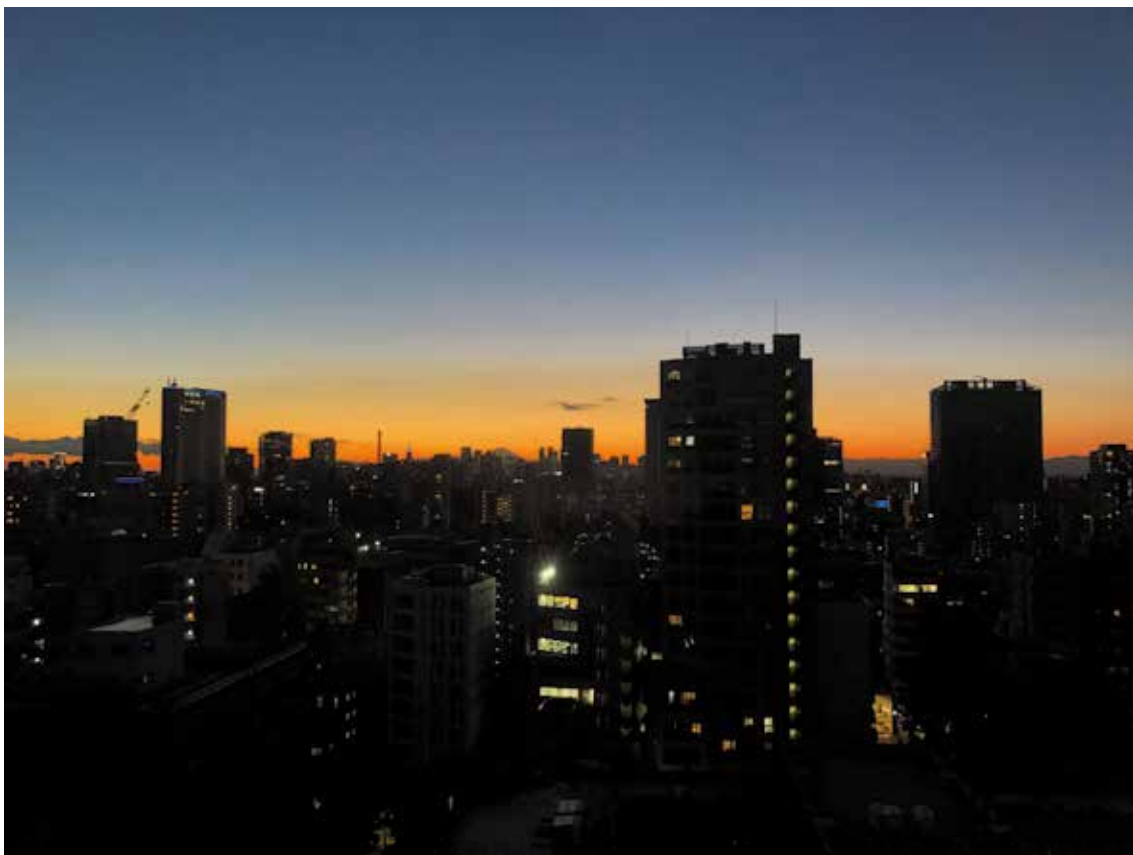
NPO 法人パンキャンジャパン：私たちのさまざまな願いを「可能」にする膵臓がんナショナルアドボカシーデー (online) 2020 年 6 月 3 日

- 宮園浩平. 「今、なぜ膵臓がん研究が必要なのか」（ビデオメッセージ）

東京都特別区専門研修（東京）2020年10月15日

○ 江幡正悟. 検査室の安全管理について（研修講義）

Meeting room からの夜景（2021年1月）



令和 2 年度の話題

● 各種受賞など

- 高橋恵生
2020 年 7 月 17 日 第 24 回 日本がん転移学会研究奨励賞
臓器透明化などの新規イメージ技術を応用したがん転移生物学の発展
- 高橋恵生
2020 年 10 月 7 日 2019 年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞
がん研究における組織透明化手法の応用
- 高橋恵生
2020 年 10 月 8 日 第 24 回日本がん分子標的治療学会学術集会演題賞
組織透明化手法を用いたがん微小環境の解析
- 宮國昂介
2020 年 10 月 8 日 第 24 回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞
DNA methylation enhances apoptosis resistance of renal cell carcinoma cells
- 田村佑介
2021 年 3 月 8～10 日 第 94 回 日本薬理学会年会優秀発表賞
polyI:C のトリプルネガティブ乳がんに対する治療有効性とメカニズム

● マスコミなどでの成果発信

- Wang M. (2020) Epigenetic control of inflammatory cells.
Comments on: Epigenetic remodelling shapes inflammatory renal cancer and neutrophil-dependent metastasis. Nishida J, Momoi Y, Miyakuni K, Tamura Y, Takahashi K, Koinuma D, Miyazono K, Ehata S.
Nat. Rev. Nephrol. 16 (6), 316. 2020 年 4 月 6 日
- Ehata S, Miyazono K. Path from kidney cancer to inflammation and metastasis; Study finds new targets for treatment.
UTokyo Focus 2020 年 4 月 28 日
- 久保田晋平 細胞を光らせ生体“可視化”
北海道新聞、東北新聞、神戸新聞、熊本日新聞など 2021 年 2 月 20 日
- 久保田晋平、江幡正悟、宮園浩平 TGF- β を介したがん微小環境リモデリング機構の発見：組織透明化を用いたがん微小環境の三次元解析
UTokyo Focus 2021 年 3 月 30 日

分子病理集合写真：医学部本館前にて（2021 年 2 月 8 日）

