
Annual Report 2021

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3年4月～令和4年3月

表紙： 分子病理、最後の集合写真(令和4年3月22日撮影)

目 次

	ページ
分子病理から応用病理へ	4
メンバー	6
発表論文	
英文論文	7
和文論文	9
学会発表	
国際学会および集会	10
国内学会および集会	10
主催したシンポジウム	13
令和 3 年度の話題	
各種受賞	15
マスコミなどでの成果発信	16
発表論文	
1. Tamura, Y., et al. (2021) Mol. Oncol. 15 (5), 1289-1307.	17
2. Ozawa, T., et al. (2021) iScience 24 (5), 102488.	18
3. Momoi, Y., et al. (2021) Cancer Sci. 112 (8), 3136-3149.	19
4. Takahashi, K., et al. (2021) Cancer Sci. 112 (9), 3796-3809.	20
5. Ozawa, T., et al. (2021) STAR Protoc. 2 (4), 100839.	21
6. Tanabe, R., et al. (2022) Mol. Oncol. 16 (1), 269-288.	22
7. Miyakuni, K., et al. (2022) Mol. Oncol. 16 (3), 732-749.	23
8. Tamura, Y., et al. (2022) Cancer Sci. 113 (3), 940-949.	24
9. Ogami, T., et al. (2022) J. Biochem. 171 (4), 399-410.	25

分子病理から応用病理へ

令和4年3月末をもって私は医学系研究科分子病理学分野教授を退任しました。幸い、令和3年9月30日付けで東京大学の卓越教授に任命していただきましたので、定年退職後も東大に卓越教授として残ることになりました。なお、令和4年4月1日付けで東京大学から特別荣誉教授という称号をいただいたことをご報告します。卓越教授は **Distinguished University Professor**、特別荣誉教授は **Special University Professor Emeritus** というそうです。英語の方がなんとなく重みがあるように思えます。

私の定年退職の最後まで付き合っていたいただいた皆様には心より感謝いたします。ありがとうございました。江幡さんが令和3年10月から和歌山医大病理学教授に着任されたことは大変喜ばしいことでしたが、やっぱり寂しくなりました。今年の3月末には森川さんが帝京大学に異動され、森下さんが退職、小西さんも研究室を離れられましたのでめっきり寂しくなった感じです。

分子病理学の後任の教授は新たに選ばれますので、私の研究グループは新しい研究室に引越すことになります。13階に新しく3部屋と、森下さんが使っておられた11階中央の部屋を令和4年4月以降は使わせていただくことになりました。この原稿を書いている時点で11階中央への引越しがほぼ終わりました。これまでは私は医学部長室や連携調整室がある医学部2号館で仕事をするが多かったので、研究室にいる時間が限られていましたが、引越して以降は研究室が近くなったことが最大の収穫です。研究室のメンバーは数が少なくなっていました、面白い研究が継続できればと願っています。

卓越教授は最長で75歳までということになっています。果たしてそんなに長く研究ができるか自信はありませんが、定年前の数年間も皆様のおかげで自分では興味深いと思える研究成果を得ることができましたので、今後ももうしばらく頑張っ

て続けていきたいと思ひます。教室の名称はこれまでの成果を基盤に、世の中に役立つような研究を行いたいと思ひ、応用病理学としました。英語では **Applied Pathology** となります。ただ、教室の名称にはこだわらず、これまで通り、自由な発想で研究を続けていければと思ひます。

本年4月1日から理化学研究所の理事を拝命しました。このため、毎朝、埼玉県和光市にある理研の本部に行き、理研で仕事をした後で、本郷へ移るといふ日々を送っています。私の自宅が埼玉県志木市ですので、自宅からすぐのところに通うことになりました。理研では生命科学の研究を行なっているいくつかのセンターの運営に関わることになります。理研の研究者には以前から知っている人も多く、楽しく過ごしています。平日はこれまでよりも忙しくてゆっくりと研究について考え

る時間が限られていますが、できるだけ時間を作って研究室の皆さんと話す時間を取れたらと思っています。

最終講義は令和4年3月15日に行いました。残念ながら新型コロナウイルスの感染拡大の影響はまだ大きく、鉄門記念講堂への来場は制限させていただくことになりました。また海外から友人やお客様をお招きしたいと考えていましたが、残念ながら今回はその願いも諦めざるを得ませんでした。ただ、ずっと前から開催したいと思っていたミニシンポジウムは予定通り開催させていただき、海外から Helden、Moustakas、ten Dijke、Derynck の4名の方にオンラインで発表していただくことができました。皆様からありがたいメッセージと膨大な数の花束をいただき感謝しています。なお、退任記念としてご存知の通り「思索の庭」という小冊子を作成しました。発表論文のリストも掲載していない、通常の退職記念業績集とはずいぶん異なったものになりましたが、分子病理の歴史を皆で共有できたらと思って作りました。「思索の庭」では私がお世話になった高久史麿先生と Helden 先生の2人の恩師について紹介させていただきました。高久先生は昨年末から体調を崩しておられましたが、残念ながら3月24日にお亡くなりになりました。自分勝手な考えですが、私が退職するまで見守ってくださったのではないかと思います、私は果報者だと感謝しています。

退職記念の行事を無事に終えて感じたことは、TGF- β や BMP の研究を通じて多くの友人や研究者と知り合い、一緒に研究を楽しめたということでした。私と同じ年で、この3月に大阪大学病理学教授を退職された仲野徹先生は名刺の肩書きを「隠居」とされたそうです。私も「隠居」という肩書きにはかなり魅力を感じますが、もうちょっとやりたいことがあるので、皆様からいただいた多くのメッセージを大切にしようしばらく研究を続けていきたいと思っています。

令和4年5月

宮園 浩平

(追記)

Annual Report は今後ももうしばらく継続していこうと思います。今回の退職記念事業にあたっては、Annual Report を毎年作っていたおかげで、分子病理でどのような活動がなされてきたかを時系列で確認することができました。研究室の活動の記録として今後も続けていこうと思います。なお、Annual Report の後半の論文のページですが、ほとんどの論文がオンラインで見られるようになりましたので、2021年度からは論文の最初の1ページ目のみを掲載させていただきます。

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） （～R3. 9）
森川	真大	Masato Morikawa, M.D., Ph.D.	助教（～R4. 3）
森下	保幸	Yasuyuki Morishita	技術専門員（～R4. 3）
結城	圭子	Keiko Yuki	学術専門職員
松下	順子	Junko Matsushita	事務補佐員
田邊	諒	Ryo Tanabe, Ph.D.	特任研究員
小西	徹	Toru Konishi, M.D.	大学院生（博士課程D3）
宮國	昂介	Kosuke Miyakuni	大学院生（博士課程D3） （学術振興会研究員、卓越大学院）
荻窪	一貴	Kazuki Ogikubo	大学院生（博士課程D1） （SPRING GX）
高橋	桑子	Soko Takahashi	特任専門職員（R3. 4～）
岩谷	葉子	Yoko Iwatani	事務補佐員（R3. 4～）

※ 上記の職、学年は令和4年3月現在を基準に記載

令和3年度分子病理学客員研究員（所属）

勝野	蓉子	（日本医療研究開発機構）
高橋	恵生	（Campbell lab, University of Alberta, Canada）
久保田	晋平	（北海道大学遺伝子病制御研究所分子神経免疫学分野）

研究室で継続的に実験を行っている学部生

桃井	悠作	（医学科M4）（～R4.3）
----	----	----------------

発表論文 (April 2021~ March 2022)

● 英文論文

Original Research Articles

1. 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 & Medicinal Chemistry Letters** 38, 127858. doi: 10.1016/j.bmcl.2021.127858.
2. 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. doi: 10.1002/1878-0261.12890.
3. 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. doi: 10.1016/j.isci.2021.102488.
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. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100545.
5. Fukuda, T., Fukuda, R., Miyazono, K., and Heldin, C.-H. (2021) Tumor promoting effect of BMP signaling in endometrial cancer. **International Journal of Molecular Sciences** 22 (15), 7882. doi: 10.3390/ijms22157882.
6. Momoi, Y., Nishida, J., Miyakuni, K., Kuroda, M., Kubota, S.I., Miyazono, K., and Ehata, S. (2021) Heterogenous expression of endoglin marks advanced renal cancer with distinct tumor microenvironment fitness. **Cancer Science** 112 (8), 3136-3149. doi: 10.1111/cas.15007.
7. Takahashi, K., Tanabe, R., Ehata, S., Kubota, S.I., Morishita, Y., Ueda, H.R., and Miyazono, K. (2021) Visualization of the cancer cell cycle by tissue-clearing technology using the Fucci reporter system. **Cancer Science** 112 (9), 3796-3809. doi: 10.1111/cas.15034.
8. Fukuda, T., Fukuda, R., Koinuma, D., Moustakas, A., Miyazono, K., and Heldin, C.-H. (2021) BMP2-induction of FN14 promotes protumorigenic signaling in

- gynecologic cancer cells. **Cellular Signalling** 87, 100146. doi: 10.1016/j.cellsig.2021.110146.
9. **Ozawa, T., Miyazono, K., and Morikawa, M.** (2021) Preparation of monovalent follistatin-like 3-Fc-fusion protein and evaluation of its effects on muscle mass in mice. **STAR Protocols** 2 (4), 100839. doi: 10.1016/j.xpro.2021.100839.
 10. **Tanabe, R., Miyazono, K., Todo, T., Saito, N., Iwata, C., Komuro, A., Sakai, S., Raja, E., Koinuma, D., Morikawa, M., Westermarck, B., and Heldin, C.-H.** (2022) PRRX1 induced by BMP signaling decreases tumorigenesis by epigenetically regulating glioma-initiating cell properties via DNA methyltransferase 3A. **Molecular Oncology** 16 (1), 269-288. doi: 10.1002/1878-0261.13051.
 11. **Miyakuni, K., Nishida, J., Koinuma, D., Nagae, G., Aburatani, H., Miyazono, K., and Ehata, S.** (2022) Genome-wide analysis of DNA methylation identifies the apoptosis-related gene UQCRH as a tumor suppressor in renal cancer. **Molecular Oncology** 16 (3), 732-749. doi: 10.1002/1878-0261.13040.
 12. **Tamura, Y., Tsutsumi, S., Miyazono, K., and Koinuma, D.** (2022) PolyI:C attenuates TGF- β signaling to induce cytostasis of surrounding cells by secreted factors in triple-negative breast cancer. **Cancer Science** 113 (3), 940-949. doi: 10.1111/cas.15241.
 13. **Ogami, T., Tamura, Y., Toss, K., Yuki, K., Morikawa, M., Tsutsumi, S., Aburatani, H., Miyazawa, K., Miyazono, K., and Koinuma, D.** (2022) MAB21L4 regulates the TGF- β -induced expression of target genes in epidermal keratinocytes. **Journal of Biochemistry** 171 (4), 399-410. doi: 10.1093/jb/mvab141.

Original Research Articles (in press/published after April 2022)

1. **Tsubakihara, Y., Ohata, Y., Okita, Y., Younis, S., Eriksson, J., Sellin, M.E., Ren, J., ten Dijke, P., Miyazono, K., Hikita, A., Imamura, T., Kato, M., Heldin, C.-H., and Moustakas, A.** (2022) TGF- β selects for pro-stemness over pro-invasive phenotypes during cancer cell epithelial-mesenchymal transition. **Molecular Oncology** doi: 10.1002/1878-0261.13215.
2. **Nishida, J., Miyakuni, K., Miyazono, K., and Ehata, S.** (2022) An *in vivo* orthotopic serial passaging model for a metastatic renal cancer study. **STAR Protocols** doi: 10.1016/j.xpro.2022.101306.
3. **Glaser, A.K., Bishop, K.W., Barner, L.A., Susaki, E.A., Kubota, S.I., Gao, G., Serafin, R.B., Balaram, P., Turschak, E., Nicovich, P.R., Lai, H., Lucas, L.A.G., Yi, Y., Nichols, E.K., Huang, H., Reder, N.P., Wilson, J.J., Sivakumar, R., Shamskhov, E., Stoltzfus, C.R., Wei, X., Hempton, A.K., Pende, M., Murawala, P., Dodt, H.U., Imaizumi, T., Shendure, J., Beliveau, B.J., Gerner, M.Y., Xin, L., Zhao, H., True, L.D., Reid, R.C., Chandrashekar, J., Ueda, H.R., Svoboda, K., and Liu, J.T.C.** (2022) A hybrid open-top light-sheet microscope for versatile multi-

scale imaging of cleared tissues. **Nature Methods** doi: 10.1038/s41592-022-01468-5.

Review Article and Commentary (in press/published after April 2022)

1. **Miyazono, K.** (2022) Cherish JB, a unique journal that originated from Japan. **Journal of Biochemistry** doi: 10.1093/jb/mvac004.
2. **Ehata, S. and Miyazono, K.** (2022) Bone morphogenetic protein signaling in cancer; Some topics in the recent 10 years. **Frontiers in Cell and Developmental Biology** doi: 10.3389/fcell.2022.883523.

● **和文論文** (2021 年 4 月～2022 年 3 月)

1. 高橋恵生、宮園浩平. (2021) 組織透明化手法を用いた腫瘍進展の時空間的解析—シングルセルレベルでのがん転移の観察. **実験医学増刊：がん微小環境に 1 細胞レベルで挑む**. 39 (12), 1987-1992.

学会発表

● 国際学会および集会

American Association for Cancer Research Annual Meeting 2021 (online) 2021 年 4 月 17 日～21 日

- Miyakuni K. DNA methylation enhances apoptosis resistance of renal cancer cells (Poster)

Virtual FASEB Science Research Conference, The TGF- β Superfamily: Signaling in Development and Disease (online) 2021 年 7 月 20 日～21 日

- Morikawa M, Ozawa T, Miyazono K. Systemic administration of monovalent follistatin-like 3-Fc-fusion protein increases muscle mass in mice (Oral)

TGF- β meeting in Uppsala (online) 2021 年 8 月 24 日～25 日

- Morikawa M. Systemic administration of monovalent follistatin-like 3-Fc-fusion protein increases muscle mass in mice (Oral)
- Miyakuni K. Genome-wide analysis of DNA methylation identifies the apoptosis-related gene UQCRH in renal cancer (Oral)

2nd Annual TGF- β for Immuno-Oncology Drug Development Summit (online) 2022 年 1 月 25 日～27 日

- Morikawa M, Ozawa TA, Miyazono K. Systemic administration of monovalent follistatin-like 3-Fc-fusion protein increases muscle mass in mice (Poster)

● 国内学会および集会

第 110 回日本病理学会総会（東京、online） 2021 年 4 月 22 日～24 日

- 久保田晋平、高橋恵生、田井中一貴、江幡正悟、上田泰己、宮園浩平. 三次元病理解析に資する組織透明化手法の開発（シンポジウム）

第 64 回日本内科学会四国支部生涯教育講演会（高知、online） 2021 年 5 月 9 日

- 宮園浩平. 分子病理学から見た内科学：新型コロナからがん研究まで（口演）

東京大学院医学系研究科病因・病理学専攻 若手講演会（東京、online） 2021 年 5 月 15 日

- 宮國昂介. 腎同所性移植モデルを用いた腎癌のメカニズム解析（口演）

国際ロータリー第 2740 地区 地区大会本会議（佐賀） 2021 年 5 月 22 日

- 宮園浩平. がんとはなにか？（口演）

第 25 回日本がん分子標的治療学会学術集会(online) 2021 年 5 月 26 日～28 日

- 宮園浩平. TGF- β ファミリーを標的としたがん治療戦略（教育講演）
- 高橋恵生、宮園浩平. 組織透明化のがん研究への応用（シンポジウム）
- 荻窪一貴、田村佑介、西田純、高橋恵生、江幡正悟、鯉沼代造、宮園浩平. トリプルネガティブ乳がん TNBC の高悪性化に伴うエピゲノム変化と治療標的遺伝子の同定（口演）
- 桃井悠作、西田純、宮國昂介、江幡正悟、宮園浩平. 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（ワークショップ）

城島光力 21 世紀フォーラム（東京） 2021 年 9 月 28 日

- 宮園浩平. がんを知る、がんを治す、がんから守る（口演）

第 80 回日本癌学会学術総会(横浜、hybrid) 2021 年 9 月 30 日～10 月 2 日

- Miyazono K. TGF- β signaling and its roles in progression of cancer (Oral; Introduction Course for Current Cancer Research)
- Ehata S, Nishida J, Miyakuni K, Koinuma D, Miyazono K. Molecular mechanism of neutrophil-dependent metastasis of inflammatory renal cancer (Symposium)
- 高橋恵生、宮園浩平. 日本癌学会奨励賞受賞講演 組織透明化手法のがん研究への応用（口演）
- 宮國昂介、西田純、鯉沼代造、江幡正悟、宮園浩平. 腎細胞がんは DNA メチル化を介してアポトーシス耐性を獲得する（口演）
- Ogikubo K, Tamura Y, Nishida J, Takahashi K, Morikawa M, Ehata S, Koinuma D, Miyazono K. Identification of genes and their regulatory mechanisms related to the metastasis of triple-negative breast cancer (Oral)

第 66 回日本口腔外科学会総会・学術大会（幕張） 2021 年 11 月 12 日～14 日

- 宮園浩平. TGF- β シグナルとがん：最近の研究と今後の展望（特別講演）

第 44 回日本分子生物学会年会（横浜、online） 2021 年 12 月 1 日～3 日

- 高橋恵生. がん研究での組織透明化手法のさまざまな応用（ワークショップ：多階層シングルセル解析で挑む細胞社会ダイバーシティーの解明）

Blood Vessel Club (online) 2022 年 1 月 24 日

- 宮園浩平. TGF- β ファミリーによる血管・リンパ管制御の分子機構（口演）

**新学術領域研究「細胞ダイバース」第 4 回若手ワークショップ（淡路島、online）
2022 年 1 月 26 日～1 月 28 日**

- 荻窪一貴. トリプルネガティブ乳がんの高悪性化に寄与する遺伝子とその発現

制御機構の同定(口演)

第 16 回つくばがん研究会 (online) 2022 年 3 月 3 日

○ 宮園浩平. TGF- β ファミリーによるがん浸潤・転移の制御機構 (口演)

東京大学最終講義 (東京大学大学院医学系研究科鉄門記念講堂; hybrid) 2022 年 3 月 15 日

○ 宮園浩平. Molecular Pathology of the TGF- β Family.

● 主催したシンポジウム

Mini Symposium on Molecular Oncology & The Final Lecture of Professor Kohei Miyazono 東京大学大学院医学系研究科鉄門記念講堂(hybrid) 2022年3月15日

海外の4名の研究者 (Carl-Henrik Heldin, Peter ten Dijke, Aristidis Moustakas, Rik Derynck) によるシンポジウムと、宮園浩平の東京大学医学系研究科分子病理学教授最終講義を同日に開催。シンポジウムに240名、最終講義に330名、会場に約90名が参加した。



宮園浩平 教授 最終講義 & 分子腫瘍学 ミニシンポジウム

Mini Symposium on Molecular Oncology &
The Final Lecture of Professor Kohei Miyazono



宮園 浩平

Kohei Miyazono

東京大学大学院医学系研究科
分子病理学分野 教授/卓越教授

2022 **3/15** 火
13:10~17:00

座長

宮澤 恵二 渡部 徹郎
山梨大学 東京医科歯科大学

開催方法

ハイブリッド開催

会場：東京大学 鉄門記念講堂（現地参加：150名まで）
感染状況によりオンライン配信のみとなる場合もあります。

参加登録



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

GUEST SPEAKERS



Peter ten Dijke

Professor, Molecular Cell Biology,
in particular signal transduction,
Leiden University, The Netherlands



Aristidis Moustakas

Professor at Department of
Medical Biochemistry and Microbiology,
Biochemistry and cell- and
tumour biology, Uppsala University, Sweden



Rik Derynck

Professor,
Departments of Cell/
Tissue Biology and Anatomy,
UCSF, USA



Carl-Henrik Heldin

Professor at Department of
Medical Biochemistry and Microbiology,
Biochemistry and cell- and
tumour biology, Uppsala University, Sweden

Time	Title	Speaker
13:10-13:15	Opening Remarks	Kohei Miyazono
13:15-13:45	TGF- β receptor signaling in epithelial-mesenchymal plasticity of cancer cells	Online Peter ten Dijke
13:50-14:20	TGF- β and BMP signaling networks in carcinomas and brain tumors	Online Aristidis Moustakas
14:25-14:55	TGF- β -induced EMT in cancer progression	Online Rik Derynck
15:00-15:30	Protumorigenic signaling via TGF- β receptors	Online Carl-Henrik Heldin
Break		
16:00-17:00	TGF- β ファミリーの分子病理学	宮園 浩平 座長：藤沼 代造

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

令和 3 年度の話題

● 各種受賞など

- 高橋恵生
2021 年 4 月 21 日 **2020 年度東京大学医学部 Best Teacher's Award**
- 荻窪一貴
2021 年 5 月 28 日 **第 25 回日本がん分子標的治療学会学術集会 優秀演題賞**
トリプルネガティブ乳がん TNBC の高悪性化に伴うエピゲノム変化と治療標的遺伝子の同定
- 森川真大
2021 年 7 月 21 日 Virtual FASEB Science Research Conference, The TGF- β Superfamily: Signaling in Development and Disease
Award for the Best Short Talk
Systemic administration of monovalent follistatin-like 3-Fc-fusion protein increases muscle mass in mice
- 宮園浩平
2021 年 9 月 30 日 **東京大学卓越教授**
- 高橋恵生
2021 年 10 月 2 日 **日本癌学会奨励賞**
組織透明化手法のがん研究への応用
- 桃井悠作
2021 年 12 月 20 日 **東京大学医学部学部長賞（次ページ写真）**
- 荻窪一貴
2022 年 1 月 28 日 **新学術領域研究「細胞ダイバース」第 4 回若手ワークショップ 優秀口頭発表者賞**
トリプルネガティブ乳がんの高悪性化に寄与する遺伝子とその発現制御機構の同定



● マスコミなどでの成果発信

- 森川真大 筋肉増やす新薬、東大チームが開発... 高齢者の筋力低下防げる可能性
読売新聞オンライン 2021年5月15日 (次ページ)
- 森川真大 副作用なく筋肉増やす
読売新聞夕刊 2021年5月17日 (次ページ)
- 森川真大 東大、新規ミオスタチン阻害薬である1価 FSTL3-Fc を開発
日本経済新聞オンライン 2021年5月15日
- 森川真大 ミオスタチン阻害薬をめぐる攻防、アカデミアはどこまで創薬に迫れるか
日経バイオテク 2021年11月16日