

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されます

| | |
|----------------|----------------------------------|
| 研究課題名 | 正常上皮細胞と癌細胞の相互作用—新規な癌治療法の開発を目指して— |
| 研究機関・ 部局・職名 | 北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授 |
| 氏名 | 藤田 恭之 |

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

| | 交付決定額 | 交付を受けた額 | 利息等収入額 | 収入額合計 | 執行額 | 未執行額 | 既返還額 |
|------|-------------|-------------|--------|-------------|-------------|------|------|
| 直接経費 | 126,000,000 | 126,000,000 | 0 | 126,000,000 | 126,000,000 | 0 | 0 |
| 間接経費 | 37,800,000 | 37,800,000 | 0 | 37,800,000 | 37,800,000 | 0 | 0 |
| 合計 | 163,800,000 | 163,800,000 | 0 | 163,800,000 | 163,800,000 | 0 | 0 |

3. 執行額内訳

(単位:円)

| 費目 | 平成22年度 | 平成23年度 | 平成24年度 | 平成25年度 | 合計 |
|---------|-----------|-------------|------------|------------|-------------|
| 物品費 | 7,368,529 | 71,152,050 | 13,944,709 | 9,461,763 | 101,927,051 |
| 旅費 | 0 | 1,890,282 | 840,120 | 1,973,088 | 4,703,490 |
| 謝金・人件費等 | 60,529 | 5,215,027 | 4,389,980 | 6,129,580 | 15,795,116 |
| その他 | 0 | 213,329 | 1,224,200 | 2,136,814 | 3,574,343 |
| 直接経費計 | 7,429,058 | 78,470,688 | 20,399,009 | 19,701,245 | 126,000,000 |
| 間接経費計 | 900,000 | 25,830,000 | 5,160,000 | 5,910,000 | 37,800,000 |
| 合計 | 8,329,058 | 104,300,688 | 25,559,009 | 25,611,245 | 163,800,000 |

4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

| 物品名 | 仕様・型・性能等 | 数量 | 単価 (単位:円) | 金額 (単位:円) | 納入 年月日 | 設置研究機関名 |
|--------------------------------|-----------------------------|----|--------------|--------------|-----------|---------|
| アルファイメージャーミニ 外 | Alpha Innotech社 | 1 | 945,000 | 945,000 | 2011/4/6 | 北海道大学 |
| オートクレーブ | ㈱TOMY精工 | 1 | 526,050 | 526,050 | 2011/4/21 | 北海道大学 |
| ImagerQuant LAS4010システム | GEヘルスケア社 | 1 | 7,500,000 | 7,500,000 | 2011/4/27 | 北海道大学 |
| バイオシェーカー 外 | タイテック㈱ | 1 | 1,566,421 | 1,566,421 | 2011/4/28 | 北海道大学 |
| 超微量分光光度計 | ThemoFish Scientific社 | 1 | 1,806,000 | 1,806,000 | 2011/4/28 | 北海道大学 |
| フレーム中央大型実験台 外 | ㈱ダルトン | 1 | 1,832,250 | 1,832,250 | 2011/5/30 | 北海道大学 |
| CO2インキュベーター | ThemoFish Scientific社 | 1 | 840,000 | 840,000 | 2011/6/8 | 北海道大学 |
| 共焦点レーザー走査型顕微鏡 | オリンパス㈱ | 1 | 25,102,735 | 25,102,735 | 2011/8/8 | 北海道大学 |
| 倒立型リサーチ顕微鏡 外 | オリンパス㈱ | 1 | 6,669,734 | 6,669,734 | 2011/8/8 | 北海道大学 |
| 96ウェル同時洗浄プレートウオッシャー HydroSpeed | テカンジャパン スイス国テカン社製 | 1 | 1,500,000 | 1,500,000 | 2012/6/29 | 北海道大学 |
| バイオハザード対策用クラスII キャビネット | 日本医化器械製作所製 VH-1300BH-2A2 | 1 | 1,263,906 | 1,263,906 | 2013/7/1 | 北海道大学 |

5. 研究成果の概要

本研究計画は順調に進捗し、正常上皮細胞と変異細胞の間で様々な相互作用が起こることが明らかになってきた。網羅的なスクリーニングの結果、正常上皮細胞と変異細胞の境界で特異的に機能する分子が複数同定された。それら分子の機能を解析した結果、正常細胞は隣接する変異細胞の存在を認識し、それらを積極的に排除する能力があることが明らかになってきた。この研究成果はこれまで明らかになっていなかった、上皮細胞層が有する「免疫細胞を介さない抗腫瘍能」の存在を示唆するものである。これらの研究をさらに推進することによって、正常細胞が癌細胞を排除するメカニズムを活性化し、あるいは癌細胞が正常細胞からの排除を免れるメカニズムを不活性化するという、全く新しいタイプの治療薬の開発へつながることが大いに期待できる。

| | |
|------|-------|
| 課題番号 | LS001 |
|------|-------|

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 研究成果報告書

| |
|------------------|
| 本様式の内容は一般に公表されます |
|------------------|

| | |
|----------------------------|--|
| 研究課題名 (下段英語表記) | 正常上皮細胞と癌細胞の相互作用 — 新規な癌治療法の開発を目指して— |
| | Interactions between Normal and Transformed Epithelial Cells : A Road to Novel Types of Cancer Treatment |
| 研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記) | 北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授 |
| | Hokkaido University・ Institute for Genetic Medicine ・ Professor |
| 氏名 (下段英語表記) | 藤田 恭之 |
| | Yasuyuki FUJITA |

研究成果の概要

(和文):本研究計画は順調に進捗し、正常上皮細胞と変異細胞の間で様々な相互作用が起こることが明らかになってきた。網羅的なスクリーニングの結果、正常上皮細胞と変異細胞の境界で特異的に機能する分子が複数同定された。それら分子の機能を解析した結果、正常細胞は隣接する変異細胞の存在を認識し、それらを積極的に排除する能力があることが明らかになってきた。この研究成果はこれまで明らかになっていなかった、上皮細胞層が有する「免疫細胞を介さない抗腫瘍能」の存在を示唆するものである。これらの研究をさらに推進することによって、正常細胞が癌細胞を排除するメカニズムを活性化する、あるいは癌細胞が正常細胞からの排除を免れるメカニズムを不活性化するという、全く新しいタイプの治療薬の開発へつながることが大いに期待できる。

(英文): This research program has developed steadily and successfully. It has become clear that various interactions can occur at the interface between normal and transformed epithelial cells. By performing a variety of biochemical screenings, we have identified several molecules that function specifically at the boundary between normal and transformed cells. The analyses of those molecules have demonstrated that normal epithelial cells are able to sense the presence of the neighboring transformed cells and to actively eliminate them from the epithelium. These results imply a notion that at the early stage of carcinogenesis, normal epithelial cells act as “immunity” against transformed cells; here we name this process as EDAC (Epithelial Defence Against Cancer). By further developing this new research field, we would create a novel type of cancer treatment: eradication of transformed cells by enhancing a defensive force of neighbouring normal epithelial cells.

1. 執行金額 163,800,000 円

(うち、直接経費 126,000,000 円、 間接経費 37,800,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

3. 研究目的

ヒトの上皮細胞層に癌が生じた際に、癌細胞と直接それを取り囲む正常上皮細胞の間で何が起こるかについては明らかでなく、癌研究のブラックボックスとなっている。我々は、テトラサイクリン依存性に癌タンパク質(Ras、Srcなど)の発現あるいは癌抑制タンパク質(Mahjongなど)のshRNAの発現を誘導できる哺乳類上皮培養細胞系を確立し、正常上皮細胞に囲まれた変異細胞が上皮細胞層の管腔側に逸脱する、あるいは細胞死を起こすことによって体内の組織から排除されることを世界で初めて明らかにしてきた。これらの現象は変異細胞のみが存在した時には起こらないことから、**正常上皮細胞には上皮細胞層から変異細胞を駆逐する能力があることが分かった**。当プログラムでは、下記三つの研究テーマを達成し、この新規研究分野をさらに発展することによって、正常細胞が癌細胞を排除するメカニズムを活性化する、あるいは癌細胞が正常細胞からの排除を免れるメカニズムを不活性化するという、**癌細胞を取り巻く社会性に焦点を当てた全く新しいタイプの治療薬の開発**を究極の目的とする。

1) 正常上皮細胞と他のタイプの変異細胞との相互作用の解析

正常細胞と変異細胞の境界で起こる現象がこれまで我々が報告してきた Ras や Src などの変異に特異的に起こるのかを明らかにするために、様々な他の変異について解析する。まずは、癌抑制タンパク質 p53 および Scribble について正常上皮細胞とこれらの変異細胞間で起こる現象を明らかにする。

2) 正常上皮細胞と変異細胞間の認識メカニズムおよびシグナル伝達機構の解明

正常上皮細胞と変異細胞がお互いをどのように認識し、どのように反応しているのか。正常上皮細胞と変異細胞間の認識機構およびそれに伴うシグナル伝達経路の制御に関わる分子をさまざまな生化学的手法を用いて同定し、その機能を解析する。実際には、正常上皮細胞と変異細胞の間で発現が亢進しているあるいはその機能が制御されている分子を精力的にスクリーニングしていく。同定した分子については、さらにその細胞内局在を調べるとともに、正常上皮細胞と変異細胞の間で起こる現象にどのように関与しているのかを明らかにする。

3) マウスを用いた ex vivo および in vivo モデルシステムの開発および解析

哺乳類では、マウスが癌研究のモデル動物として最も頻繁に使われてきた。しかし、ほとんどの研究では組織特異的なプロモーターを用いて遺伝子発現の調節を行うため、遺伝子の変異が同組織のすべての細胞に同時に起こる。そのため、実際の癌は正常細胞に取り囲まれた状態で起こるという点は再現できないという短所があった。マウスにおいて、上皮細胞層でモザイク様に癌遺伝子や癌抑制遺伝子に変異を起こした後、変異細胞とそれを取り巻く正常細胞の動態の変化を観察していくようなシステムを開発し、それを用いて解析を行う。

4. 研究計画・方法

1) 正常上皮細胞と他のタイプの変異細胞との相互作用の解析

正常上皮細胞と変異細胞をそのまま混合培養すると、sorting という現象により同種の細胞が細胞塊を形成し、異なった細胞間の相互作用を見ることはできない。そのため変異の発現をテトラサイクリンなどによって誘導できる細胞株を樹立する必要がある。われわれは、独自に樹立したテトラサイクリン添加依存的に癌抑制タンパク質 Scribble shRNA の発現あるいはドミナントネガテ

ィブ型 p53 タンパク質の発現を誘導できる哺乳類培養細胞系を用いて正常上皮細胞との相互作用を解析した。さらに、すでに Ras 変異を起こした上皮細胞層内の少数の細胞に、ドミナントネガティブ型 p53 タンパク質を発現させた時に生じるフェノタイプを観察し、多段階発癌過程における細胞競合の関与を調べた。

2) 正常上皮細胞と変異細胞間の認識メカニズムおよびシグナル伝達機構の解明

正常上皮細胞として非形質転換型上皮細胞である MDCK (Madin-Darby canine kidney) 細胞を用いた。変異細胞株としては、申請者が樹立したテトラサイクリン誘導性 RasV12-MDCK 細胞、p53 ドミナントネガティブ変異体-MDCK 細胞、v-Src-MDCK 細胞を用いた。まず、正常上皮培養細胞と変異細胞を用いて以下の3つの条件:i) 正常細胞のみ、ii) 正常細胞と変異細胞の混合培養、iii) 変異細胞のみ、で培養した後、それぞれの細胞抽出液を様々な生化学的手法で分画・解析し、ii) の条件下でのみ特異的に変化している分子を同定した。

3) マウスを用いた *ex vivo* および *in vivo* モデルシステムの開発および解析

正常上皮細胞と変異細胞間で生じる細胞競合現象を生体内で再現するために、正常な上皮管腔形成過程において、ごく少数の上皮細胞のみに時空間制御的にモザイク状に遺伝子変異を生じさせるようなマウスモデルを作成した。まずは、培養細胞系で明瞭な細胞競合がみられ、かつヒトがん検体において高頻度に変異の見られる Ras 遺伝子を標的とした。タモキシフェン誘導性の Cre-loxP システムを利用することにより、腸管上皮細胞においてモザイク状に変異 Kras 遺伝子が発現するコンディショナル・ノックイン マウスを作成した。

5. 研究成果・波及効果

1) 正常上皮細胞と他のタイプの変異細胞との相互作用の解析

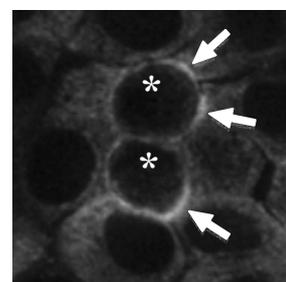
テトラサイクリン添加依存的に癌抑制タンパク質 Scribble shRNA の発現を誘導できる哺乳類培養細胞系を用いて正常上皮細胞との相互作用を解析したところ、正常上皮細胞に囲まれた Scribble 変異細胞がアポトーシスを起こして上皮細胞層から除かれることが明らかとなった。変異細胞のみが存在した時には細胞死が起こらないことから、正常上皮細胞と変異細胞の相互作用が、変異細胞の上皮細胞層からの除去を引き起こしていることが分かった。また、Scribble 変異細胞のアポトーシスに変異細胞における p38MAPK の活性化が関与していることも分かった (Norman et al., 2012, JCS)。

さらに、テトラサイクリン添加依存的にドミナントネガティブ型 p53 タンパク質の発現を誘導できる哺乳類培養細胞系を用いて解析したところ、正常上皮細胞に囲まれた p53 変異細胞がネクロトーシスを起こして上皮細胞層から除かれることが分かった。さらに、この現象も正常上皮細胞と変異細胞間の細胞競合で生じることが明らかになった (投稿準備中)。これらのデータにより、正常上皮細胞は様々なメカニズムを介して多様な変異細胞を駆逐する能力があることが分かった。

非常に興味深いことに、Ras 変異細胞層内の少数の細胞にドミナントネガティブ型 p53 タンパク質を発現しても、p53 変異細胞の細胞死は起こらなかった。上皮細胞における多段階変異による癌発生の過程で、多くの場合 Ras 変異は p53 変異発生の前の段階で起こることが知られているが、このような変異発生の時系列の順序は細胞競合に起因するという仮説が考えられる。現在のところ、この仮説の真偽を検証するべく、マウスモデルシステムを用いた *in vivo* 解析も含め、さらに研究を進めている。

2) 正常上皮細胞と変異細胞間の認識メカニズムおよびシグナル伝達機構の解明

図1. 正常上皮細胞内において、変異細胞との境界に集積する filamin (矢印)。*印は Src 変異細胞を示す。



正常上皮細胞と Src 変異上皮細胞の細胞上清と抗リン酸化チロシン抗体ビーズを用い、正常細胞と Src 細胞の混合培養条件でのみ免疫沈降されるタンパク質を2つ見出した。mass spectrometry 解析によりそれらが細胞骨格タンパク質 vimentin と filamin であることを明らかにした。さらに、これらの分子が Src あるいは Ras 変異細胞を取り囲む正常上皮細胞内に蓄積しており（図1）、変異細胞を上皮細胞層から押し出す現象に関わっていることが分かった。またこれらの現象において、filamin が vimentin の上流で機能していることも明らかとなった (Kajita et al., 2014, *Nature Communications*)。これらのデータは、正常上皮細胞が隣接する変異細胞の存在を感知し、変異細胞を積極的に上皮細胞層から駆逐する能力があることを示唆している。すなわち、上皮組織が有する「免疫細胞を介さない抗腫瘍能」という、これまで明らかになっていなかった新規抗癌メカニズムの存在を示している。我々はこの現象を EDAC (Epithelial Defence Against Cancer) と命名した。

さらに大塚製薬との共同研究により、定量的質量分析 SILAC 法を用いて、正常上皮細胞と変異細胞間で特異的に発現が亢進するあるいは制御を受ける分子群を網羅的に同定してきた。その結果、変異細胞に隣接した正常上皮細胞において発現が亢進している細胞外液性因子を複数見出した。これら同定された分子 (ADAM-10、Mucin5B、FSTL-1 など) の機能については現在までほとんど明らかになっておらず、正常上皮細胞における未知の「抗腫瘍シグナル伝達経路」の存在が強く考えられる。また、ADAM-10 のプロモーター領域を用いて、Luciferase あるいは GFP をアウトプットとするレポーターアッセイ系を構築し、変異細胞に隣接する正常細胞で Luciferase や GFP の発現が亢進する細胞系を確立することに成功した (投稿準備中)。これによって、正常上皮細胞が癌細胞を認識し、転写レベルで対応しているプロセスを免疫染色やライブイメージで描出することが可能となった。現在のところ同様のレポーターアッセイ系を *in vivo* において構築するとともに、このシステムを用いてこれらの分子の上流のシグナル伝達経路について解析を進めている。

3) マウスを用いた *ex vivo* および *in vivo* モデルシステムの開発および解析

3系統のマウスを交配することにより、腸管上皮細胞特異的に Kras^{V12} 変異遺伝子を発現する Kras^{V12-K1}; Villin-Cre/ER マウス、および腸管上皮幹細胞特異的に Kras^{V12} 変異遺伝子を発現する Kras^{V12-K1}; Lgr5/RFP-Cre/ER マウスを作成した。またタモキシフェン投与量依存性に Cre が機能する (Kras 変異細胞が発生する) Cre/ER を用いることにより、少量のタモキシフェン投与によって、腸上皮層にモザイク上に変異 Kras 遺伝子を発現することができ、正常上皮細胞に囲まれた変異細胞の動態を *in vivo* で観察することが可能になった。これは上皮細胞間の細胞競合を観察できる世界初のマウスモデルシステムである。さらに、慶応大学の佐藤博士との共同研究によって、腸管組織培養システムを確立し、細胞競合を *ex vivo* にて観察する系を確立した。

これらの系を用いて、正常上皮細胞に囲まれた Ras 変異細胞の挙動を *ex vivo* および *in vivo* にて調べたところ、変異細胞が上皮細胞層の管腔側に逸脱することが明らかとなった (図2)。さらに、変異した腸上皮幹細胞の方が、変異した腸上皮分化細胞に比べて管腔側への逸脱の頻度が低くなることも分かった (投稿準備中)。これらのデータは、これまで

これらの系を用いて、正常上皮細胞に囲まれた Ras 変異細胞の挙動を *ex vivo* および *in vivo* にて調べたところ、変異細胞が上皮細胞層の管腔側に逸脱することが明らかとなった (図2)。さらに、変異した腸上皮幹細胞の方が、変異した腸上皮分化細胞に比べて管腔側への逸脱の頻度が低くなることも分かった (投稿準備中)。これらのデータは、これまで

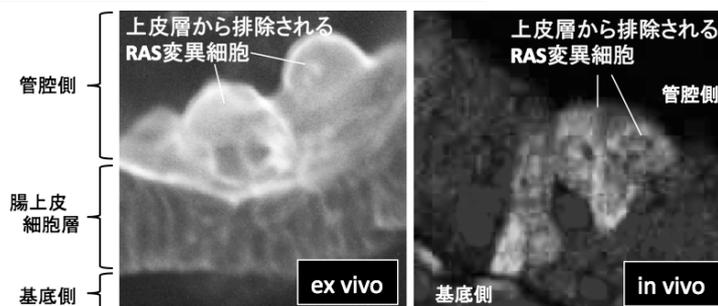


図2. 正常腸上皮細胞層から Ras 変異細胞が管腔側へ排除される。左: *ex vivo*, 右: *in vivo*

ラックボックスとなっていた「癌の超初期段階」に新たなスポットライトを当てるものであり、非常に興味深い。また、細胞培養系で観察された変異細胞の正常細胞層からの排除が実際に *in vivo* でも起こることが明らかになった。

本研究課題はこれまで臨床治療の対象になっていなかった超早期癌に焦点を当てたものである。これまでの研究成果により、癌研究のブラックボックスであった超早期癌発生のプロセスの解明に大きく近づくことができた。本研究計画のさらなる進展によって、「周囲の正常上皮細胞に癌細胞を攻撃させる」という新規癌予防・治療薬が開発されれば、製薬・医療分野に大きなマーケットと新たな産業分野を創出し、イノベーションの激しいうねりを生み出すことが大いに期待できる。

6. 研究発表等

| | |
|--------------------|--|
| 雑誌論文 計 12 件 | (掲載済み一査読有り) 計 9 件 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kuipers, D., Mehonic, A., Kajita, M., Peter, L., Fujita, Y., Duke, T., Charras, G., and Gale, J. D. Epithelial repair is a two-stage process driven first by dying cells and then by their neighbours. <i>Journal of Cell Science</i>. (2014) 127(6): 1229–1241. ▪ Benedetto, A., Accetta, G., Fujita, Y., and Charras, G. Spatiotemporal control of gene expression using microfluidics. <i>Lab on a Chip</i>. (2014) 14(7): 1336–1347. ▪ Saitoh, M., Shirakihara, T., Fukasawa, A., Horiguchi, K., Sakamoto, K., Sugiyama, H., Beppu, H., Fujita, Y., Morita, I., Miyazono, H., and Miyazawa, K. Basolateral BMP signaling in polarized epithelial cells <i>PLoS One</i>. (2013) 13: e62659. ▪ Katoh, H and Fujita, Y. Epithelial homeostasis: elimination by live cell extrusion. <i>Current Biology</i>. (2012) 22 (11), R453–5. ▪ Yamauchi, H and Fujita, Y. Epithelial self-defense against cancer. <i>Cell Research</i>, (2012) 22(11):1527–9. ISSN: 1001–0602 ▪ Norman, M, Wisniewska, K. A., Lawrenson, K., Garcia-Miranda G., Tada M., Kajita M., Mano, H., Ishikawa, S., Ikegawa, M., Shimada, T., and Fujita, Y. Loss of Scribble causes cell competition in mammalian cells. <i>Journal of Cell Science</i>. (2012) 125(1): 59–66. ISSN: 0021–9533. ▪ Hogan, C., Kajita, M., Lawrenson, K., and Fujita, Y. Interactions between normal and transformed epithelial cells: their contributions to tumourigenesis. <i>Int. J. Biochem. Cell Biol.</i>, (2011) 43: 496–503. ISSN: 1357–2725. ▪ Fujita, Y. Interface between normal and transformed epithelial cells —A road to a novel type of cancer prevention and treatment. <i>Cancer Science</i>. (2011) 102(10): 1749–1755. ISSN: 1349–7006. ▪ Howard, S., Deroo, To., Fujita, Y., and Itasaki, N. A positive role of cadherin in Wnt/β-catenin signalling during epithelial-mesenchymal transition. <i>PLoS ONE</i>. (2011) 6, e23899. (掲載済み一査読無し) 計 1 件 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 梶田美穂子、藤田恭之 正常上皮細胞と変異細胞間で生じる細胞競合 実験医学, (2013) Vol31, No. 1, 39–44 (未掲載) 計 2 件 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anton, K. A., Sinclair, J., Ohoka, A., Kajita, M., Ishikawa, S., Benz, P. M., Renne, T., Balda, M., Jorgensen, C., Matter, K., and Fujita, Y. PKA-regulated VASP phosphorylation promotes extrusion of transformed cells from the epithelium. <i>Journal of Cell Science</i>. (2014) <i>in press</i> ▪ Kajita M., Sugimura, K., Ohoka, A., Burden, J., Sukanuma, H., Ikegawa, M., Shimada, T., Kitamura, T., Shindoh, M., Ishikawa, S., Yamamoto, S., Saitoh, S., Yako, Y., Takahashi, R., Okajima, T., Kikuta, J., Majima, Y., Ishii, M., Tada, M., and Fujita, Y. Filamin acts as a key regulator in epithelial defence against transformed cells. <i>Nature Communications</i>. (2014) <i>in press</i> |
|--------------------|--|

| | |
|------------------------|--|
| <p>会議発表 計 21 件</p> | <p>専門家向け 計 18 件</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ The 14th RIES-HOKUDAI INTERNATIONAL SYMPOSIUM (シンポジウム) 藤田 恭之「Interactions between Normal and Transformed Epithelial Cells : A Road to Novel Types of Cancer Treatment」札幌市 2013 年 12 月 11,12 日 ・ 第 36 回日本分子生物学会年会(シンポジウム) 藤田 恭之「正常上皮細胞と癌細胞の相互作用-新規がん治療法の確立を目指して-」神戸市 2013 年 12 月 3~6 日 日本分子生物学会 ・ 第 65 回日本細胞生物学会大会(シンポジウム) 藤田 恭之「Filamin Acts as a Key Regulator in Epithelial Defense against Transformed Cells」名古屋市 2013 年 6 月 21 日 日本細胞生物学会 ・ 平成 24 年度「個体レベルのがん研究による相乗効果」学際的インターアクションから創造へ(シンポジウム) 藤田 恭之「Interactions between normal and transformed epithelial cells」大津市 2013 年 2 月 6, 7 日 ・ 平成 24 年度 文部科学省新学術領域研究(研究代表者 今井浩三)「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」公開シンポジウム(シンポジウム) 藤田 恭之「正常上皮細胞と変異細胞の相互作用」東京都 2013 年 1 月 29, 30 日 ・ 第 85 回日本生化学会大会(シンポジウム) 藤田 恭之「Interactions between normal and transformed epithelial cells -A road to a novel types of cancer treatment -」福岡市 2012 年 12 月 14~16 日 日本生化学会 ・ 第 35 回日本分子生物学会年会 (シンポジウム) 藤田 恭之「Interactions between Normal and Transformed Epithelial Cells in Mammals -A Road to Novel Types of cancer Prevention or Treatment -哺乳類における正常上皮細胞と変異細胞の相互作用-新規がん治療法の確立を目指して-」福岡市 2012 年 12 月 11~14 日 日本分子生物学会 ・ The 43rd International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund "Cancer Heterogeneity: Impact on Carcinogenesis, Cancer Stem Cell, Microenvironment, Diagnosis and Treatment"(シンポジウム) 藤田 恭之「Interactions between Normal and Transformed Epithelial Cells -A Road to Novel Types of cancer Treatment -」東京都 2012 年 11 月 14~16 日 高松宮妃癌研究基金 ・ The EMBO meeting in Nice (Symposium) Yasuyuki Fujita「Interactions between normal and transformed epithelial cells in mammals」Nice September 23-26, 2012 Nice Acropolis ・ 第 71 回日本癌学会学術総会 (シンポジウム) 藤田 恭之「Interactions between normal and transformed epithelial cells -A road to a novel type of cancer prevention and treatment」札幌市 2012 年 9 月 19~20 日 日本癌学会 ・ Cold-blooded Cancer (Symposium) Yasuyuki Fujita「Interactions between normal and transformed epithelial cells in mammals」Glasgow September 2-4, 2012 The Robertson Trust Lecture Theatre Beaton Institute for Cancer Research, Glasgow ・ 第 34 回日本分子生物学会年会(シンポジウム)Yasuyuki Fujita「Interface between normal and Src-transformed epithelial cells in mammalian cell culture systems」横浜市 2011 年 12 月 7~10 日 日本分子生物学会 ・ 第 70 回日本癌学会学術総会(シンポジウム)Yasuyuki Fujita「Interface between normal and transformed epithelial cells」名古屋市 2011 年 10 月 3~5 日 日本癌学会 ・ 第 20 回日本 Cell Death 学会学術集会(シンポジウム) 藤田 恭之「正常上皮細胞と変異細胞の相互作用-新規癌治療法の開発を目指して-」東京都 2011 年 7 月 29 日~30 日 日本 Cell Death 学会 ・ 第 63 回細胞生物学会(シンポジウム) Yasuyuki Fujita「Interactions between normal and transformed epithelial cells in mammals-A novel approach for cancer prevention, detection and treatment」札幌市 2011 年 6 月 27~29 日 日本細胞生物学会 ・ Gordon Research Conference (Symposium) Yasuyuki Fujita「The interface between normal and transformed epithelial cells」Mount Snow Resort June 19, 2011 Gordon Research Conference ・ The 7th Asia Pacific IAP Congress (Symposium) Yasuyuki Fujita「The interface between normal and transformed epithelial cells」Taipei May 20-24, 2011 Taiwan Society of Pathology Taiwan Division of IAP |
|------------------------|--|

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ・ 第7回宮崎サイエンスキャンプ（シンポジウム） 藤田 恭之「正常上皮細胞と変異細胞の相互作用-新規癌治療法の開発を目指して-」 ワールドコンベンションセンターサミット宮崎 宮崎市 2011年2月25日 <p>一般向け 計3件</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 北大から世界へーがん研究最前線ー（北海道大学 創成研究機構 第10回創成シンポジウム） 藤田 恭之 札幌市 2013年3月27日 ・ えるのす連続講座～女性大学～社会とつながり、心豊かに 藤田 恭之「正常細胞ががん細胞を駆逐する」札幌市 2012年11月6日 ・ 第60回サイエンスカフェ・札幌 藤田 恭之「おしくらさいぼう押されてなくなれ！」（紀伊國屋書店札幌本店）札幌市 2011年11月19日 |
| <p>図書</p> <p>計1件</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・ 「がんの浸潤・転移」-臨床と基礎-高井義美、藤田恭之ら共著 正常細胞との競合と協調 p181-191、ISBN978-4-525-42081-9 |
| <p>産業財産権 出願・取得 状況</p> <p>計0件</p> | <p>（取得済み）計0件</p> <p>（出願中）計0件</p> |
| <p>Webページ (URL)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・ 研究室ホームページ http://www.igm.hokudai.ac.jp/oncology/index.html ・ 電子書籍による研究紹介 http://costep.hucc.hokudai.ac.jp/ebooks/fujita/index.html?highlightwords=藤田恭之#page=3 ・ 北海道大学ホームページ上で最先端次世代を取得した研究者の研究内容を特別に紹介 http://or.research.hokudai.ac.jp/next/resercher/fujita/ |
| <p>国民との 科学・技術 対話の実 施状況</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・ 北海道大学で開催された「がん研究最前線」では、高校生を含む一般聴衆（約400人）に向けて、シンポジウムとトークセッションを行い、研究を通して国民との交流を行った（札幌市 2013年3月27日）。 ・ 女性大学にて一般聴衆（約200人）向けに「えるのす連続講座～女性大学～社会とつながり、心豊かに」の講義を行い、研究内容について紹介をした（札幌市 2012年11月6日）。 ・ 北海道新聞に研究内容を載せた広告を発表し（北海道新聞 2012年9月17日）、高校生を対象とした公開講座、出張講義の公募を行い、高校生に向けて公開授業を行った。さらに高校生の職場訪問で実験室を見学してもらい、研究内容をわかりやすく説明した（北海道大学 2013年1月11日）。 ・ 電子書籍を作成し、一般向けに研究内容を分かりやすく記載した。これについては、朝日新聞の取材を受け、大きな反響を呼んだ（朝日新聞 2012年3月31日）。 ・ 札幌のFM番組に出演し、1時間ほど研究内容について啓蒙的な解説をおこなった（札幌市 2012年3月1日）。 ・ 札幌紀伊國屋書店にて一般聴衆（約200人参加）向けにサイエンスカフェを開催し、研究内容について2時間ほど紹介を行った（札幌市 2011年11月19日）。 ・ 北海道大学のホームページで特別に一般向けに研究を分かりやすく解説するリンクを設けた。 |
| <p>新聞・一般 雑誌等掲 載</p> <p>計3件</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・ 北海道新聞 2012年9月17日（朝刊）、20ページ 広告 ・ 朝日新聞 2012年3月31日（朝刊）、10ページ、「科学易しく 北大の養成講座が7年」 ・ 北海道新聞 2012年2月6日（夕刊）、6ページ、「副作用のない癌治療」 |
| <p>その他</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・ 2013年6月15日「大人のラジオ 土曜は朝からのりゆきです」HBCラジオ ・ 2012年3月1日 FMドラマシティで1時間（午後8-9時）研究室でおこなっているがん研究について語った（http://www.igm.hokudai.ac.jp/oncology/event/event06.html）。 |

様式21

7. その他特記事項
特記すべきことなし。