

北海道大学大学院医学研究科

# 連携研究センター「フラテ」

概 要

## Research Center for Cooperative Projects 2008





# INDEX

◆センター長の挨拶	1
◆センターの概要	2
◆センターの位置	4
◆センターの構成員	5
◆6つの研究部門概要	6
・分子・細胞イメージング部門	6
・再生医療・組織工学部門	12
・脳科学部門	14
・人獣共通感染症診断治療部門	16
・医学物理学部門	17
・先端研究開発部門	18
◆規程	19
・連携研究センター「フラテ」内規	19
・連携研究センター「フラテ」内規の運用について	20
・連携研究センター「フラテ」運営委員会内規	21
・連携研究センター「フラテ」オープンラボ運用要項	22
◆北海道大学配置図（アクセス）	



## 学際的医学研究の拠点

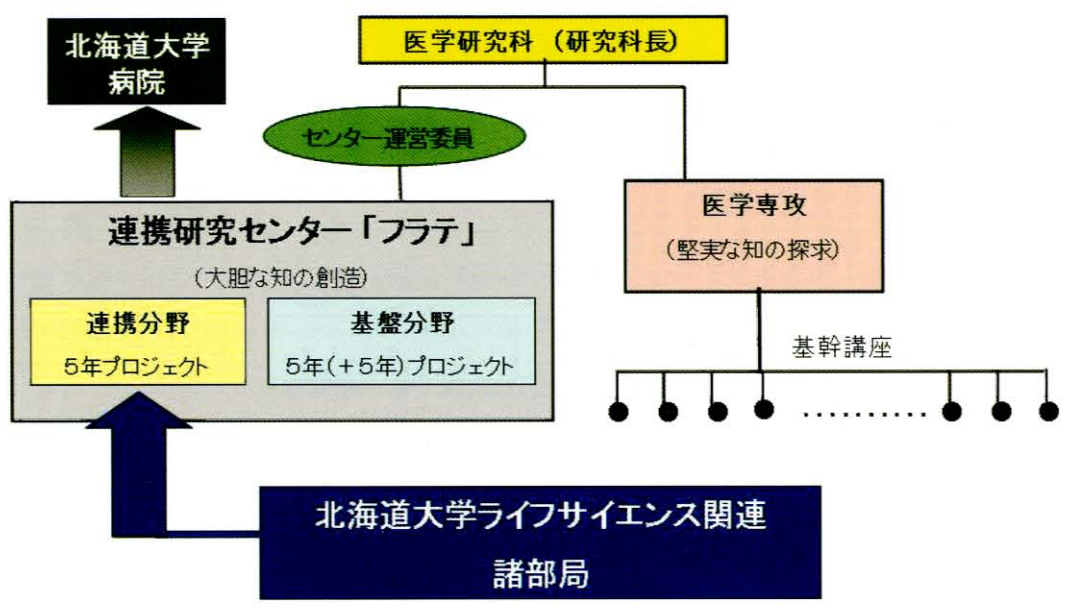
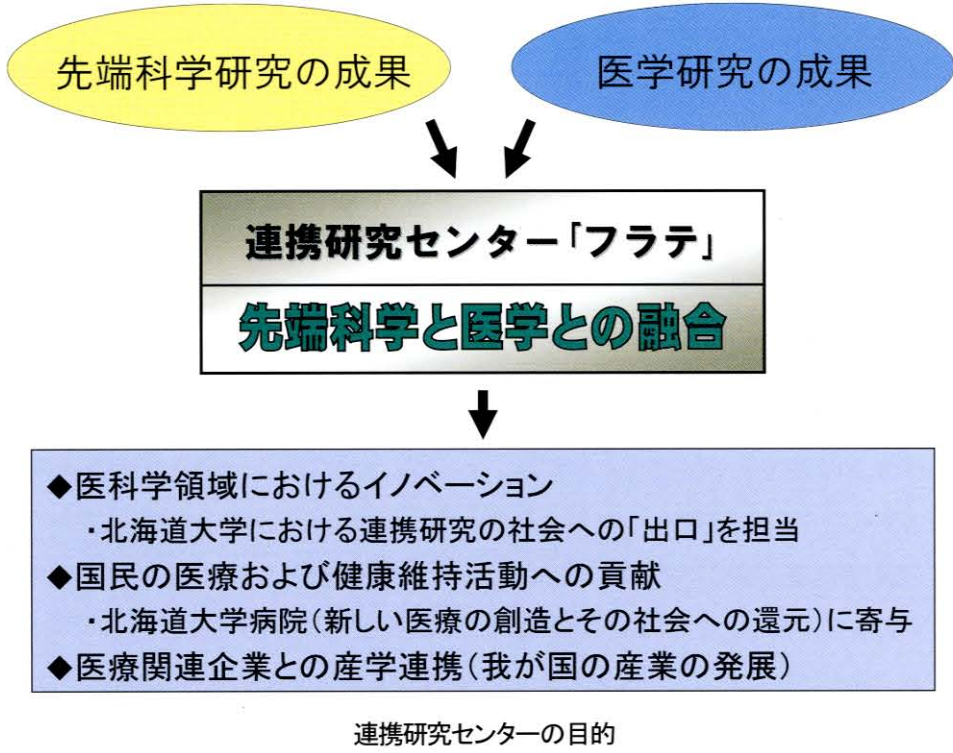
### 医学研究科連携研究センター長

本間 研一

連携研究センター「フラテ」は、学際的医学研究の拠点として平成 18 年 4 月 1 日に設置され、長期的展望に基づいた堅実な値を追求する基盤的研究と目標を設定した戦略的研究に基づく大胆な知の追求を融合するプラットフォームとして整備が進められてきました。組織的には、医学研究科の専任教員からなる基盤分野と、基盤分野と連携する時限の連携分野や寄附講座で構成されており、その活動の特徴は、オープンラボを利用した基盤教員と連携教員の共同研究であること、期限付きのプロジェクト研究であること、研究活動は外部資金で行うこと、専任教員は学部教育義務を免除されることなどです。連携研究センターの発足に際しては、すでに外部資金を得て活動を展開している 4 つの研究プロジェクトに焦点を当てました。すなわち、北大脳科学研究教育センターと連携する脳科学部門、北大リサーチ&ビジネスパーク構想と連携する再生医療・組織工学部門、人獣共通感染症リサーチセンターと連携する人獣共通感染症診断・治療部門、未来創薬医療イノベーション拠点形成プログラムと連携する分子・細胞イメージング部門の 4 つ部門です。平成 19 年 4 月からは、橋渡し研究拠点形成プロジェクトが始まり、さらに平成 20 年 4 月からは、光イメージング連携研究拠点形成プロジェクトによる先端研究開発部門が新たに設置された。拠点の主たるインフラとなる医学研究科東北研究棟の耐震改修工事や研究科附属動物実験施設の改修工事も終わり、また北大病院管理棟にある医学研究科施設も将来連携研究センターの附属施設として構想されています。現在、5 つの基盤分野とそれに連携する 5 つの連携分野（光生物学分野、トレーサー情報分析学分野、放射線生物医学分野、高機能代替支持組織開発医学分野、医学物理工学分野）と寄附講座（時間医学講座）、2 つの協力分野（解剖発生学分野、人獣共通感染症リサーチセンター分子病態・診断部門）が所属しています。研究者は、基盤教員（教授 7 名、准教授 2 名、助教 9 名）、任期付教員（教授 2 名、准教授 1 名）、特任教員（講師 2 名、助教 6 名）の合計 29 名、技術職員 2 名、事務補佐員 1 名、事務補助員 3 名です。ちなみに、連携研究センターのニックネームである「フラテ」とはイタリア語で「同胞」を意味し、医学部学友会の会誌のタイトルにもなっています。



# センターの概要



連携研究センターの組織

# 平成20年度連携研究センター組織図

## [研究部門]

### 分子・細胞イメージング部門

- ・組織・細胞レベルでの遺伝子発現・蛋白の発光イメージング
- ・*in vivo* 発光イメージング
- ・小動物イメージング (PET)
- ・先端医療への応用

【基盤分野】 時間生理学分野

【連携分野】 光生物学分野

【基盤分野】 核医学分野

【連携分野】 トレーサー情報分析学分野

【基盤分野】 放射線医学分野

【連携分野】 放射線生物医工学分野

### 再生医療・組織工学部門

- ・バイオメティック代替支持組織ライブラリーの開発
- ・リコンビナントⅦ型コラーゲンを用いた皮膚再生に関する研究
- ・幹細胞と遺伝子治療を融合させた難治性疾患の治療

【基盤分野】 運動機能再建医学分野

【連携分野】 高機能代替支持組織開発医学分野

### 脳科学部門

- ・臨界期における脳機能の発達分化の分子細胞機構の解明
- ・先端的脳機能計測法の開発と人間脳科学研究への応用
- ・高次脳機能の発現と制御のメカニズム解明

【基盤分野】 時間生理学分野

【連携分野】 時間医学講座

(協力分野) 解剖発生学分野

### 人獣共通感染症診断・治療部門

- ・人獣共通ウイルス感染症における病原性を規定するメカニズムの解明
- ・野生げっ歯類及びダニ類に由来する感染の予防
- ・組換え可溶性外被蛋白を用いたハンタウイルスワクチンおよび迅速診断キットの開発

【基盤分野】 病原微生物学分野

(協力分野) 人獣共通感染症リサーチセンター  
分子病態・診断部門

### 医学物理学部門

- ・放射線治療のための線量測定技術・装置の開発
- ・放射線治療の精度向上に関する研究
- ・放射線およびRIを用いた新しい計測デバイスの開発

【基盤分野】 放射線医学分野

【連携分野】 医学物理工学分野

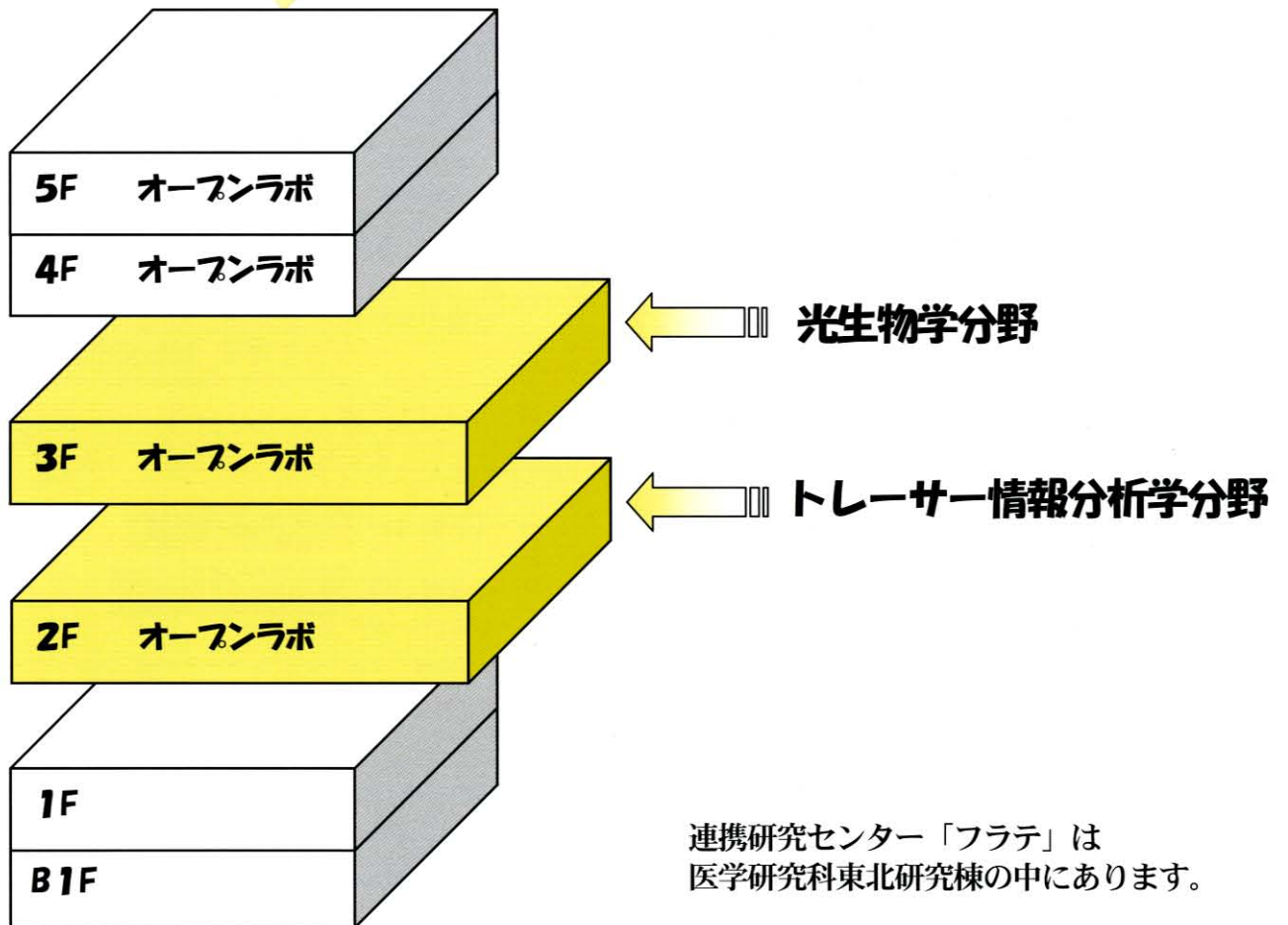
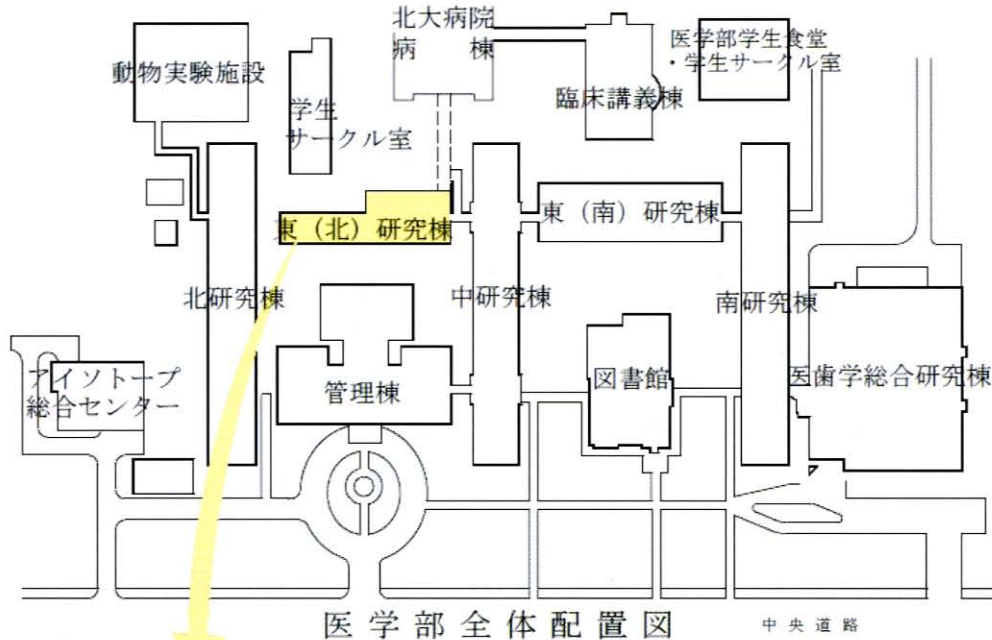
### 先端研究開発部門

- ・光イメージングに関する先端機器の導入、普及
- ・光イメージング技術を用いた医学研究の推進
- ・光イメージング研究に関わる人材育成

(平成20年8月現在)



# センターの位置



(平成20年8月現在)

# センターの構成員

## 分子・細胞イメージング部門

教 授	本間 研一
教 授	本間 さと
教 授	近江谷 克裕
教 授	玉木 長良
教 授	白土 博樹
教 授	久下 裕司
准 教 授	青山 英史
特任講師	趙 松吉
特任講師	清水 伸一
助 教	棚橋 祐典
助 教	西出 真也
助 教	志賀 哲
特任助教	秋元 秀俊
博士研究員	武島 嗣英
博士研究員	Khin Khin Tha
博士研究員	金 永男
博士研究員	趙 莞

## 再生医療・組織工学部門

教 授	安田 和則
助 教	小野寺 伸
助 教	北村 信人
特任助教	權 赫準

## 脳科学部門

教 授	本間 研一(兼)
教 授	本間 さと(兼)
教 授	渡辺 雅彦(協力)
助 教	棚橋 祐典(兼)
助 教	西出 真也(兼)
助 教	深谷 昌弘(協力)
助 教	宮崎 太輔(協力)
助 教	山崎 美和子(協力)
特任助教	吉川 朋子

## 人獣共通感染症診断・治療部門

教 授	有川 二郎
准 教 授	森松 組子
助 教	遠藤 理香

## 医学物理学部門

准 教 授	石川 正純
特任助教	宮本 直樹
学術研究員	Kenneth Sutherland

## 先端研究開発部門

教 授	本間 研一
特任講師	浜田 俊幸
特任助教	三國 新太郎
特任助教	安東 頼子

(平成20年8月現在)



# 1. 分子・細胞イメージング部門

[基盤分野] 時間生理学分野



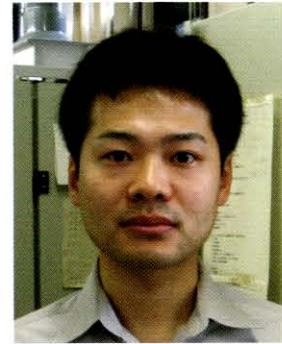
教授  
本間 研一



教授  
本間 さと

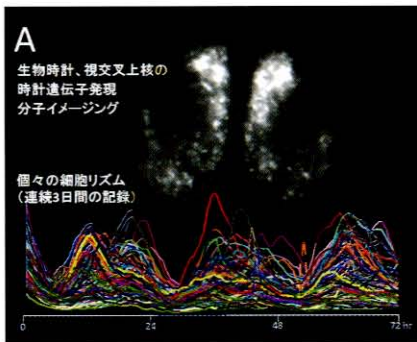


助教  
棚橋 裕典



助教  
西出 真也

ここ 10 年、生体機能の時間構造を支配している生物時計の分子生物学的研究が急速に進展し、その結果、哺乳類の生物時計は視床下部視交叉上核に存在する中枢時計と、ほとんどすべての組織、臓器に存在する末梢時計のアンサンブルとみなすことができるようになった。このような階層的多振動体構造の動的階層には、できるだけ多くの生体情報をリアルタイムで計測することが必要であるだけでなく、時間と空間の4次元解析が必須となる。このためには、従来の分子生物学的、生理学的手法に加えて、新しい測定技術と解析方法の導入が必要である。時間生理学分野では、以前から生物発光による遺伝子転写のリアルタイムモニター系の開発に力を注いできたが、様々な特性をもつ生物発光酵素の開発や、飛躍的に発展した光イメージング技術により、1細胞内での遺伝子発現を連続して測定できるようになった。その結果、中枢時計が存在する視交叉上核にも、階層的多振動体構造系が存在すること、その構造が光環境に調節されていること(図 A)、視交叉上核以外の脳部位にも概日振動系が関与していることも解明されてきた。連携研究センターでは、発光・蛍光・アイソトープなど、様々な手法を用いて分子イメージングを行っている分野との共同研究により、遺伝子、蛋白の細胞内、組織内の動態解析のため、さらなるイノベーションをめざす。特に、生理機能の解明のため、分子イメージングと個体レベルでの生理機能の関連を明らかにするプロジェクト研究に着手した(図 B)。これにより、睡眠覚醒のメカニズム、環境適応、ストレス反応、行動発達、時間感覚など、従来の手法では解析に限界のあった研究テーマに挑戦する。本共同研究により、生物時計研究のブレークスルーを図りたい。



B 光ファイバーによる遺伝子発現の*in vivo*リアルタイムモニタリング

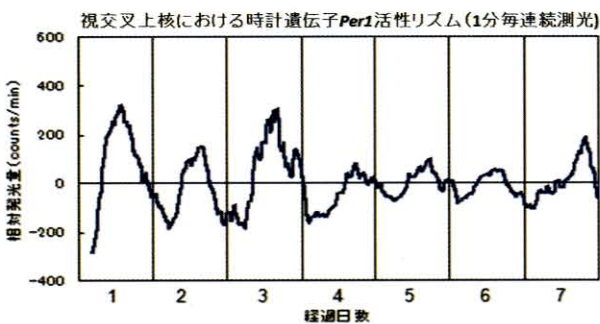


図 A: 明期 18 時間、暗期 6 時間の長日に 3 週間暴露したマウスの視交叉上核における時計遺伝子 *Per1* 発現の発光画像(上)と、連続 3 日間の細胞リズム(下)。明期開始と終了時にピークをもつ、異なる位相の 2 群に分かれる

図 B: 無麻酔・無拘束マウスにおける光ファイバーによる視交叉上核 *Per1* 発現リズム連続測定



## 【連携分野】 光生物学分野



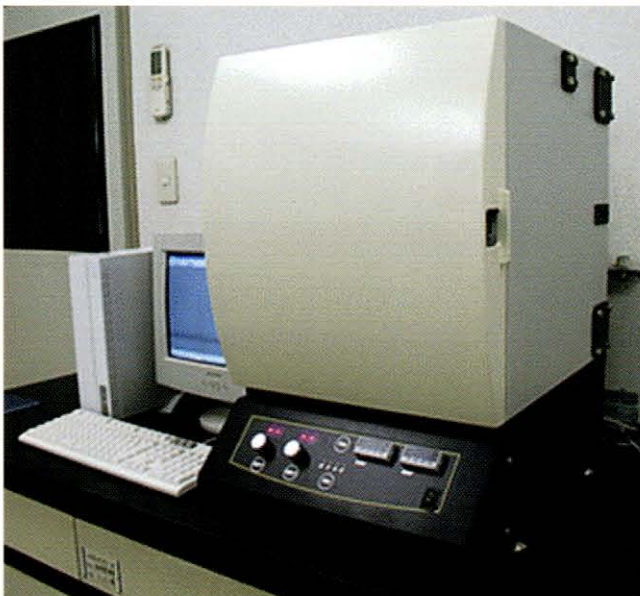
教授  
近江谷 克裕



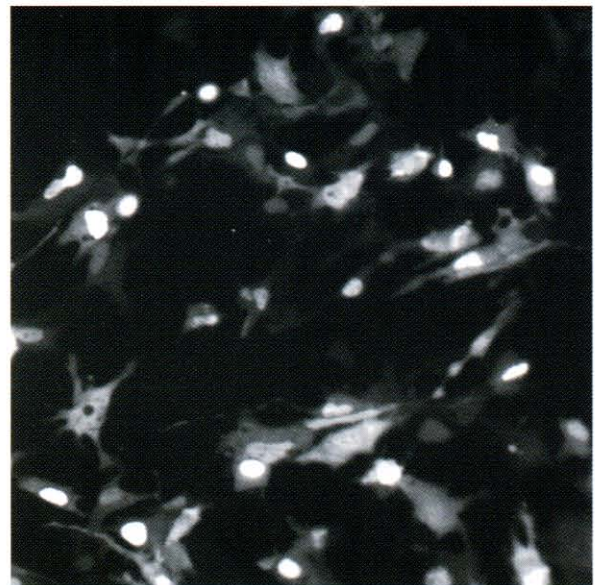
特任助教  
秋元 秀俊

ゲノム情報が解読されポストゲノム時代といわれる今、細胞内での個々の生体分子の振る舞いを研究する分子イメージングが医学研究分野においても重要である。当分野では光る生物を中心に、分子レベルで発光するメカニズムや発光を制御するメカニズムを研究、さらには、この発光システムを用いて細胞から個体までの生体機能の光イメージングを行っている。光イメージングとは一つ一つの生体分子の振る舞いを細胞・組織・個体レベルで発光・蛍光プローブで可視化する技術で、身体の仕組みや病態に関わる生体情報を得ることにより、新規の医療技術や創薬開発に貢献できる技術である。我々はこれまでに「ホタルの光」を基盤とした発光・蛍光分子プローブを創製、細胞に導入し、光イメージングによって細胞内の複雑な遺伝子発現を解析する系や細胞内のオルガネラを連続的に観察できる系などを立ち上げており、現在、他の関連分野と連携することで医学に貢献できる光イメージングを目指している。特に、基盤分野である時間生理分野と連携し、生体内の時間軸を基にした生命情報の変化を光イメージングする研究に取り組んでいる。

写真左下は企業と共同で開発した細胞内発光イメージング観察装置。写真右下は我々の構築した発光プローブで細胞分裂期を可視化したもので、細胞のダイナミズムを直接観察できる。



細胞内発光イメージング観察装置



発光プローブによる細胞内の観察例

**【基盤分野】 核医学分野**



教授  
玉木 長良

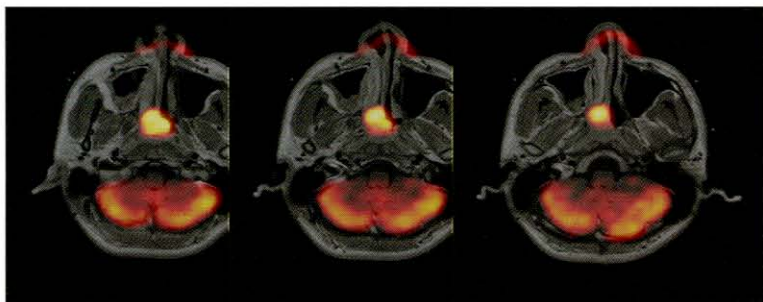


助教  
志賀 哲

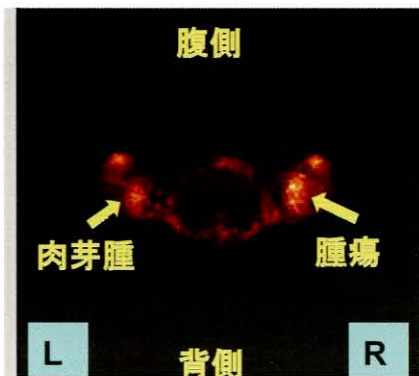
近年の生命科学の進歩により、各種疾患の病態が分子・細胞レベルで解明されつつある。当研究グループでは、病気の状態や治療効果を分子・細胞レベルで的確に把握することで最適な治療を提供できるような診断治療技術の開発を目指す。そのために、連携分野である『トレーサー情報分析学分野』と協力して、PET（ポジトロン断層撮像法）に用いられるポジトロン分子プローブを中心とする各種分子プローブ開発し、これらを駆使した分子・細胞機能の映像化を進める。また、開発した分子イメージング技術の有効性を種々の疾患において検証し、臨床診断への応用を試みる。

これらの目標に向かって、我々は、病態評価、治療効果判定、治療戦略の選択の観点から、分子・細胞の機能的変化の判定に最も適したポジトロン分子プローブと機能計測法を探索し、腫瘍の良悪性の鑑別診断・放射線治療・分子標的治療や、動脈硬化における不安定プラークの検出などの診断・治療に応用する。また、心血管疾患・難治性心不全、種々の脳神経疾患を対象に、最適な分子イメージング法を探索し、病態解析や治療効果判定などの臨床応用への基盤を築く。さらに、分子・細胞イメージングによる高度診断技術を先端創薬技術と融合させることにより、疾患の治療効果や体内での薬の動きを正確に捉えることが出来る新たなイメージング技術を創製する。

我々は、疾患診断治療技術の開発を通して、患者さんにやさしい医療を提供する。



上咽頭癌の FDG-PET と MRI の重ね合せ画像



腫瘍・肉芽腫モデルラットにおけるMETのPETイメージ(小動物用PET)



## 【連携分野】 トレーサー情報分析学分野



教授  
久下 裕司



特任講師  
趙 松吉



博士研究員  
金 永男

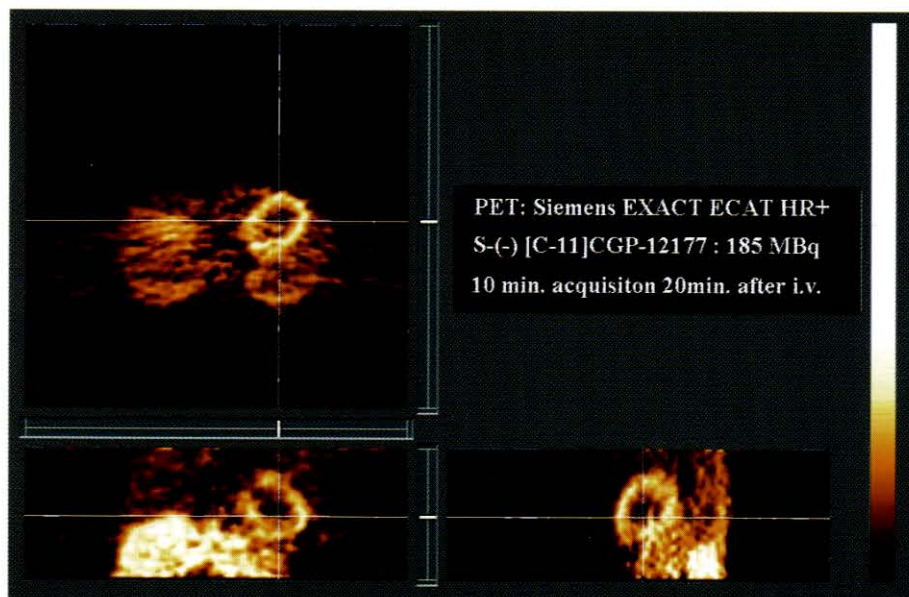


博士研究員  
趙 晃

ポストゲノム、ポストプロテオーム時代においては、生体（個体）におけるタンパク質間相互作用、細胞間相互作用、さらには組織間ネットワークの解析が重要な研究テーマである。他方、これらの基礎研究から得られた知見を疾患の臨床診断、治療に役立てることも現在医学の急務のひとつである。このような基礎・臨床研究の基盤を形成する、インビボ分子・細胞イメージング法の開発研究もまた重要な研究テーマである。このような観点から、トレーサー情報分析学分野では、PETをはじめとするインビボ分子・細胞イメージング法の研究開発を基盤とし、病態の解明・臨床診断法の開発・創薬への展開を目指して研究を展開する。

すなわち、我々は、核医学分野と協力して、各種疾患の病態に関与する酵素・受容体などの分子レベルの機能を解明しうる分子プローブの開発とその評価、トランスレーショナルリサーチを行い、臨床への応用を目指す。他方、これらのプローブを利用してタンパク質間相互作用、細胞間相互作用、組織間ネットワークの解析に取り組んでいく。

このような研究により、一人一人の患者に即した最適治療の選択を可能とする新しい疾患診断技術確立し、個別化医療の実現を目指す。また、イメージングによる新しい創薬手法を提供することで、迅速な医薬品開発に貢献する。



健常人における心筋 $\beta$ 受容体イメージ

## 【基盤分野】 放射線医学分野



教授  
白土 博樹



准教授  
青山 英史



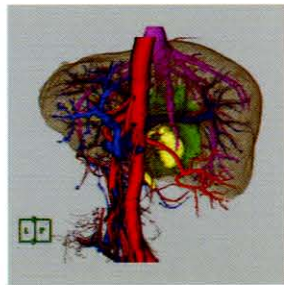
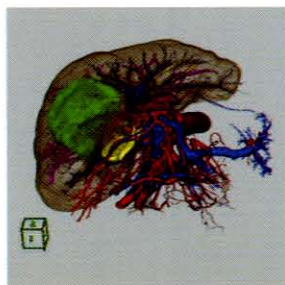
特任講師  
清水 伸一

当分野では、北海道大学工学研究科や医療機器メーカーとの幅広い連携研究を展開し、21世紀の医療の病態情報学の基盤を形成している医療画像を利用した診断と治療を研究している。体内にアイソトープを投与する検査や治療を研究する核医学分野とも密接に連携している。

放射線治療学の分野では、1mm単位で病変のみを照射する定位放射線治療をいち早く進め、その臨床的意義を全国第3相試験によって検証した。世界初の動体追跡放射線治療などの放射線治療に関する先端医療技術の開発研究を行ってきた。特に、動きのある体幹部腫瘍への照射技術では世界最高レベルの技術と実績を有している。現在は、工学研究科量子理工学専攻、バイオ・ロボティクス講座、病院医学物理部門（分子追跡放射線医療寄附部門）などと連携し、腫瘍そのものから発せられるガンマ線を検出することで、体内の微小な腫瘍細胞集団の座標位置を把握し、体動に左右されない分子追跡照射を行うための研究を行っている。核医学分野とは、極めて小さな癌を可視化しその部分への4次元照射を行う夢を追っている。

放射線診断学の分野では、病院放射線部・放射線科・道内外の病院施設や大学発ベンチャー「メディカル・イメージラボ」と共同で体外からいかに体内の信号を取り出すか、遠隔地で画像診断をいかにスピーディに正確に行うかという命題に取り組んでいる。CT/MRI/超音波装置などにおいて、多次元画像を利用した迅速な複合診断を可能にし、その臨床的意義を探求している。

これらの成果として、発症前診断と治療を実現することで、患者さんに還元し、次世代を担う人材を育成できればと願っている。





**[連携分野] 放射線生物医工学分野**



博士研究員  
武島 嗣英



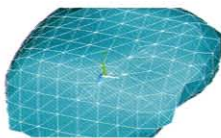
博士研究員  
Khin Khin Tha

放射線生物医工学分野では、臨床的な重要性が広がり続ける放射線医学分野と、精度の向上の著しい医学物理工学分野と連携して、生物学的な観点から放射線治療やMRIの本質を追及し、そこから新たな医工学との融合によるイノベーションを志向する分野である。

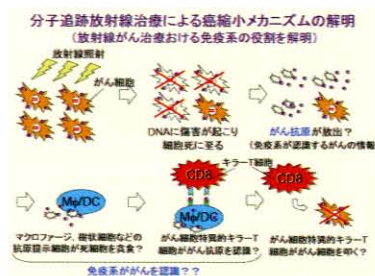
ひとつには、数学モデルや小動物モデルを用いて、放射線治療における「体積効果」の研究を行っている。放射線治療により腫瘍が治り正常組織が回復していく様を時間的な要素だけではなく空間的な要素も加えて解析する数学モデルを、工学部人間機械システムデザイン専攻との連携でバイオメカニクス的手法を取り入れて追求している。将来的には、治療中に腫瘍が縮小し正常な組織が回復する様を3次元的な位置情報を加えて予測可能とし、放射線治療の精度向上と患者さんへの科学的なインフォームド・コンセントに繋げることを目指している。

また、放射線治療を腫瘍だけに集中して照射することで、生体の免疫能力が温存されることが推測されるが、そのために治癒効果の向上に繋がっているかどうかはいままでも不明であった。そのため、放射線治療による腫瘍制御のマウスモデルを作製し、未解明である放射線照射と生体内の腫瘍に対する免疫反応との関連を調べ、放射線によるがんの治療メカニズムを最新の細胞生物学的手法で追及している。研究では、その知見を利用した定位放射線治療の理解を深め、それを利用した新規がん治療モデル、より効果的な新規がん治療モデルを提唱することを目指している。

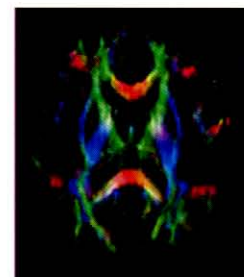
高精度なMRIの膨大な情報を解析することで、いままでもうつ病など機能的疾患として捉えられてきた疾患に対して、器質的な脳内変化の精密な描画を可能にし、新たな神経診断学の基礎を築きつつある。今後、他臓器にも同様な試みを広げていく予定である。



FMモデルによる腫瘍の縮小予測研究



免疫系と放射線治療との関係に関する研究



高精度MRIによる新たな神経疾患の研究

## 2. 再生医療・組織工学部門

〔基盤分野〕 運動機能再建医学分野



教授  
安田 和則



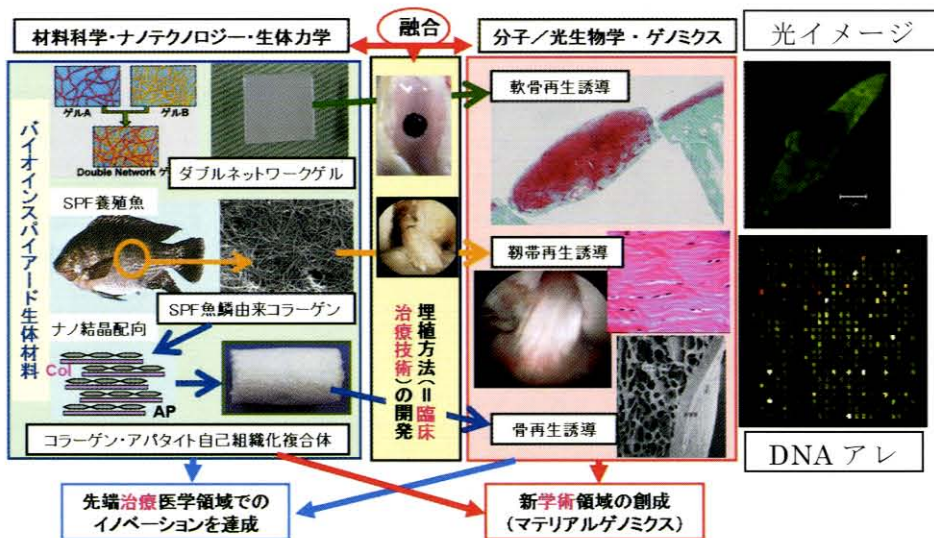
助教  
小野寺 伸



助教  
北村 信人

正常な運動機能を維持は、人間の基本的な人権である高いQOLの維持に必須です。しかし一度傷害された運動機能を回復させることは決して容易ではありません。運動機能再生医学分野では傷害された運動機能を修復・再生させるための新しい治療方法を、生体工学と分子生物学を融合させた研究手法を用いて様々な角度から研究しています。また当分野は北海道大学病院においてスポーツ医学診療科を担当しています。特に膝関節の生体軟組織（腱・靭帯・軟骨）に関する修復・再生・再建に関しては、臨床的ニーズに直結した基礎研究を、実際の先端医療に発展させている研究室として、国際的にもよく知られています。例えば、近年、世界で注目されている解剖学的2重束前十字靭帯再建術や超低摩耗セラミック人工膝関節は当分野が世界に先駆けて開発した治療法で、これらの治療法を学びに世界中から整形外科医が訪れています。

最近の我々の大きな成果は、北海道大学内の高分子化学領域との融合研究によってなされた、正常軟骨・骨・靭帯マトリクスのバイオナノ構造を人工的に構築するバイオインスパイアード人工軟骨・骨・靭帯の開発です。そしてこれらを用いて、患者ごとのニーズに合わせた合理的な関節機能再生・再建医療を実現するための新しい治療戦略の実現に向けた研究を行っています。例えば北大における医学・理学融合研究によって生まれた高強度超低摩耗ダブルネットワーク・ハイドロゲルを応用して、代替組織としての人工軟骨を開発しました。さらに我々は、その材料表面のナノ配向構造をもって接触する細胞の機能を制御し、正常軟骨組織の自然修復・再生を生体内（In situ）で誘導しようという、これまで世界にまったくなかった独創的な治療戦略に基づく研究を行い、動物実験においてこれを成功させて特許を申請しました。我々はバイオインスパイアード人工組織を応用して治療医学にイノベーションを起こすべく、独創的な研究を展開しています。





**【連携分野】 高機能代替支持組織開発医学分野**



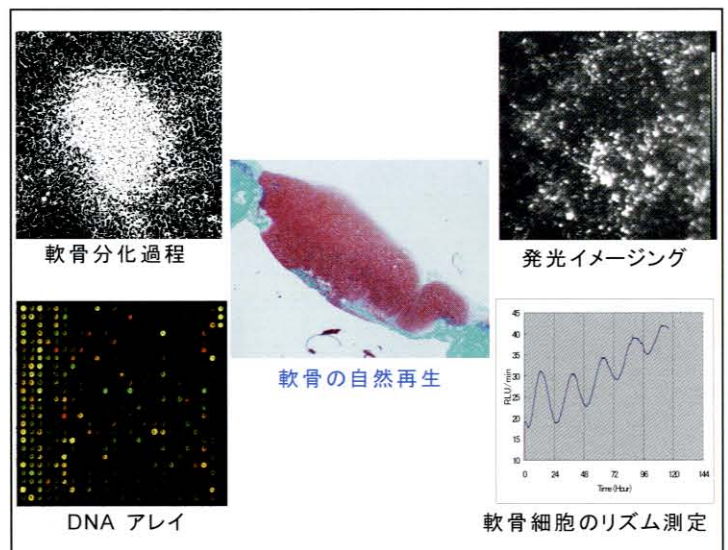
特任助教  
権 赫準

当分野は障害された運動機能を修復・再生させるための新しい次世代型高機能人工支持組織を開発し、またその治療法の生体内効果の分子機序を明らかにするための研究を、運動機能再建医学分野と連携し、生体材料学、分子生物学、および光生物学を融合させた研究手法を用いて行っている。現在は特に、人工軟骨上において起こる関節軟骨自然再生現象の機序に関して、以下の研究を行っている。

1) 前駆細胞が軟骨細胞へ分化する Ex vivo モデルとしての ATDC5 細胞培養系を用い、発光プローブを用いた軟骨マーカー遺伝子発現計測法を開発する。軟骨のマーカーである II 型コラーゲンのプロモータ領域をクローン化して、発光甲虫赤色ルシフェラーゼ遺伝子上流に挿入したベクターを構築し、ATDC5 細胞における II 型コラーゲンプロモータ活性が測定できることを確認した。現在、この II 型コラーゲンの発現と時計遺伝子 Bmal1 発現との関係を解明すべく、ATDC5 細胞が軟骨を形成する過程と時計遺伝子 Bmal1 発現との関係を解析中である。

2) ゲルに誘導された in vivo 軟骨再生における細胞内分子機序の解明するため、ウサギの再生軟骨で発現する遺伝子群の網羅的な解析によってこの軟骨再生に特有の分子マーカーの探索を行っている。最終的にこれらの分子マーカーの in vivo 光イメージングを行う予定である。

3) 多様な人工軟骨ゲル上での細胞培養系を確立し、ゲルの物理的特性が軟骨細胞に与える効果の機序を遺伝子レベルで明らかにし、その結果からその効果を制御する研究を行っている。



### 3. 脳科学部門

(基盤分野…時間生理学分野は P.6 を参照)

#### [連携分野] 時間医学講座 (寄附講座)

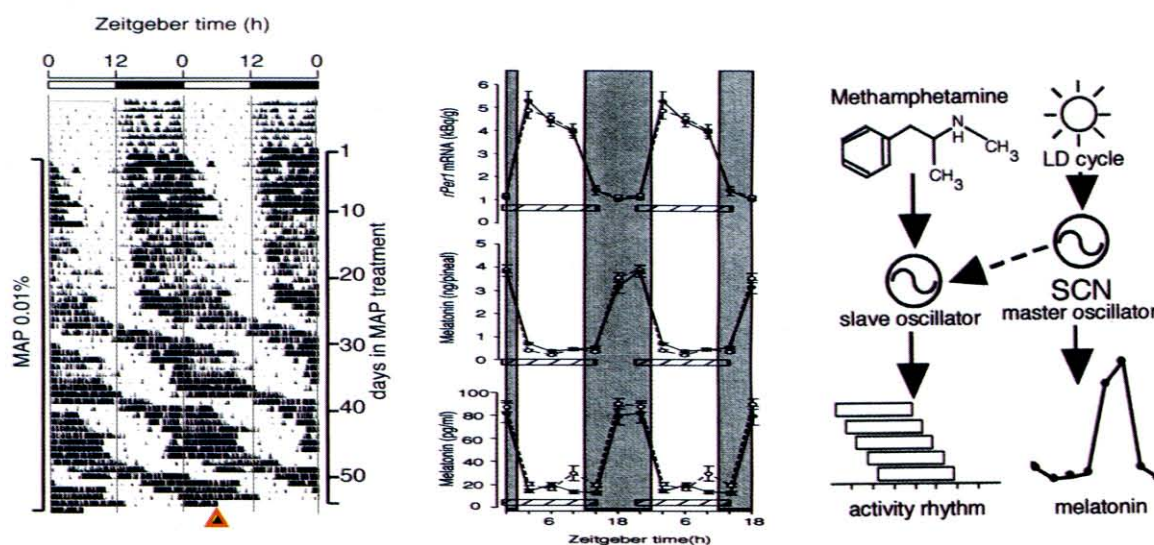


教授 (兼)  
本間 さと



助教  
吉川 朋子

社会の 24 時間化やネット社会の到来などにより、我々の生活は昼夜変化や季節変動などの自然の時間的枠組みから逸脱しつつあり、長い進化の過程で形成されてきた様々な生体機能との間に葛藤を生じさせている。とりわけ、体の時間的構造を調節している生物時計との相克は厳しく、その結果、慢性的な睡眠不足や不眠、行動異常、情緒障害などが誘発されるだけでなく、食生活への影響、生活習慣病の発症にもつながっている。昼間の活動と十分な夜間の休息は、すべての年齢層にとって健康の基本である。近年、時計遺伝子の異常による行動リズム異常や睡眠障害が報告され、周期的な環境の崩壊だけでなく、生物時計の機能変化による疾病も注目を集めている。一方、生体機能にみられる概日リズムを利用した治療法や予防法の開発も行われており、最大の効果と最小の副作用を目指した治療スケジュールなどの時間治療学の確立が求められている。(寄附講座) 時間医学分野は脳科学部門の連携分野として、時間医学の基礎である「時を刻む脳」の解明を目指す。具体的には、生物発光イメージングやマルチ電極アレイ等の先端的研究技術を駆使して、睡眠や覚醒の振動メカニズム、時計遺伝子と生活習慣病との関係、ヒト生物時計の機能などを解明する基礎研究を行い、その成果を臨床医学に結びつける。特に、時間隔離実験室を用いた研究で明らかになったヒト生物時計の 2 振動体構造とその機能を、動物モデルを用いて遺伝子レベルで解析することを試みている。行動リズムの障害をマウスの生物時計を培養系や *in vivo* 発光レポーター系で解析することにより、行動リズム異常における生物時計の役割解明が期待される。またこれらの研究により、身体運動や環境照明によるリズム障害の治療や予防の科学的根拠を明らかにすることができる。図は、時間生理学分野で開発したヒト睡眠覚醒リズムのモデル動物



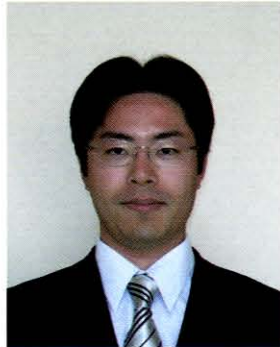
ヒト睡眠覚醒リズムのモデル動物



**(協力) 解剖発生学分野**



教授  
渡辺 雅彦



助教  
深谷 昌弘



助教  
宮崎 太輔



助教  
山崎 美和子

解剖発生学分野では、シナプス伝達系の分子解剖学的研究と、遺伝子ノックアウトマウスを用いた形態生物学的研究を2本の柱として、正常な脳機能の発達と発現の分子基盤解明を目指している。

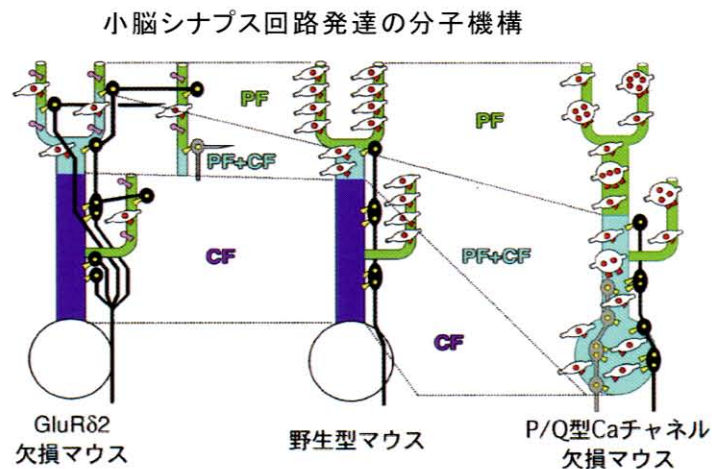
◆脳内麻薬による逆行性シナプス伝達制御機構◆

脳内マリファナ (2-AG) は、興奮性シナプスの活動亢進に際してシナプス後側で産生され、シナプス前側の CB1 受容体に作用して伝達物質の放出をフィードバック的に抑制する。我々は、特異抗体の作成とこれを用いた共焦点レーザー顕微鏡解析や高感度・高分解能の免疫電顕法を駆使し、脳内マリファナの合成・作用・分解に関わる機能分子が脳の部位や回路に応じて精緻に局在制御されている事実を明らかにしてきた。今後、脳内マリファナによる記憶や学習への関与、不安や感情のコントロール、運動制御、癌末期における耐えがたい疼痛や食欲不振などの克服など、医療医学のさまざまな局面での応用と展開が待たれている。



◆小脳プルキンエ細胞におけるシナプス回路発達の分子機構◆

高度で複雑なスポーツや楽器演奏などの運動機能が、練習や訓練により円滑に行えるようになり次第に上達していくのは、小脳の働きによる。この小脳機能は、10万本にも及ぶ平行線維 (PF) とたった1本の登上線維 (CF) からなるプルキンエ細胞のシナプス回路を基盤として発現する。我々は、特定の遺伝子を欠損するノックアウトマウスを神経標識法や連続電顕立体再構成法で詳細に解析し、野生型マウスのそれと比較検討してきた。その結果、グルタミン酸受容体  $\delta 2$  が平行線維シナプス形成を促進し、P/Q型カルシウムチャンネルが登上線維支配を強化する分子機構であることを実証した。さらに、現在、大脳皮質へも研究領域を広げ、シナプス回路発達の共通基盤の解明を目指している。





## 4. 人獣共通感染症診断・治療部門

[基盤分野] 病原微生物学分野



教授  
有川 二郎



准教授  
森松 組子

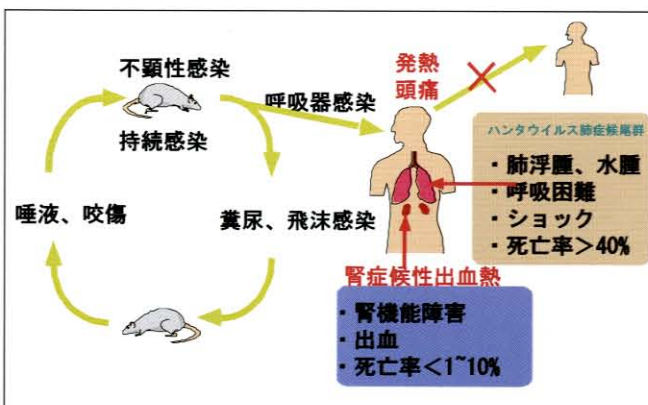


助教  
遠藤 理香

野生動物を感染源とする重篤な人獣共通感染症の脅威が近年、益々増加している。これは、動物生息地の地球規模での開発や人や物の大量・高速輸送と密接に関連している。このため、今後も人獣共通感染症に対する脅威は続くと考えられる。また、人獣共通感染症のいくつかは、その病原性の強さから、バイオテロの原因として利用されたものもあり、効果的な対策が世界的に求められている。

我々は、齧歯類を自然宿主として人に重篤な出血熱を引き起こすハンタウイルス感染症、腎症候性出血熱とハンタウイルス肺症候群について研究を継続している。本症はユーラシア大陸全域で数万人以上、南北アメリカ大陸全体で千例以上が毎年報告され、齧歯類媒介性の人獣共通感染症の代表と位置づけられ、我が国の感染症法において患者の届出が必要な四類感染症に指定されている。

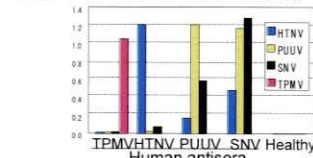
本症の診断と治療に関連する研究として、我々はこれまでに多数のハンタウイルスの核蛋白遺伝子をクローニングし、その発現蛋白を診断抗原として用いる ELISA 診断系を開発してきた。さらに、人への病原性が強いハンタウイルスの各血清型鑑別診断を可能とする、鑑別診断用抗原を開発し、疫学的研究に応用してきた。また、本ウイルスは、自然宿主である齧歯類に不顕性に持続感染するが、人には重篤な出血熱を引き起こすことが特徴である。我々は、マウスを用いた感染モデルを用い持続感染成立メカニズムを解析し、それを元に、人での発症メカニズムの解析と治療法開発への展開を試みている。



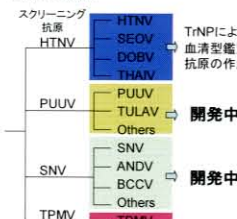
腎症候性出血熱とハンタウイルス肺症候群

### ハンタウイルス診断システムの確立と血清疫学への応用

●ハンタウイルスには大きく分けて4種類のタイプがある。そのため、スクリーニングには4種類の抗原が必要である。本研究では、それぞれのELISA診断抗原を作成した。



#### 2. 血清型鑑別



血清疫学への応用





## 5. 医学物理学部門

(基盤分野…放射線医学分野は P.10 を参照)

### [連携分野] 医学理工学分野



准教授  
石川 正純



特任助教  
宮本 直樹



学術研究員  
Kenneth Sutherland

医学物理学部門は、平成 20 年 4 月より新たに設立された部門で、医学物理士が臨床現場において治療に関わるとともに、高度な治療技術の開発を目指して研究活動を行っています。

研究テーマとしては、以下のような放射線治療・診断と密接に関わる研究を行っています。

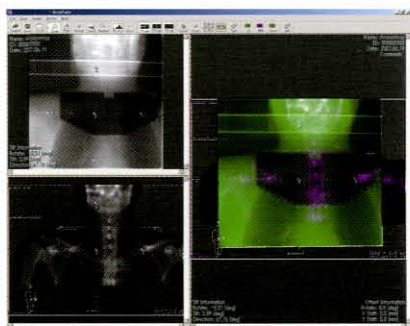
- (1) 放射線治療に関する新しい線量測定技術・装置の開発
- (2) 放射線治療の精度向上に関する研究
- (3) 放射線・R I を用いた新しい計測デバイスの開発

現在、平成 19 年度より開始された NEDO プロジェクト「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進開発/X 線マイクロビーム加速器による次世代ミニマムリスク型放射線治療システムの研究開発」にて、新しい動体追跡装置の開発研究を行っています。

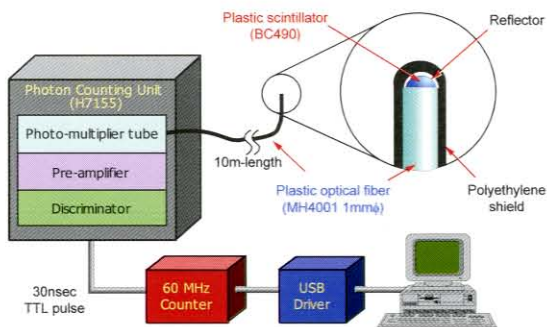
動体追跡放射線治療装置は、放射線科・白土博樹教授によって世界に先駆けて開発された体内の動きを考慮した放射線治療装置で、体内に埋め込まれた金マーカを 2 組の診断用 X 線装置を用いて撮像し、金マーカの 3 次元位置をリアルタイムで追跡するシステムです。今回、医学物理部門の設立により、理工学の高度な知見を加えることによって、高精度かつ低被曝を実現する動体追跡装置の開発を目指しています。

また、患者位置セッティングを確認するために撮影する治療ビームを用いた X 線透視画像 (LG) と治療計画で作成した照合用画像 (DRR) の比較を簡便に行うためのソフトウェア開発では、X 線透視画像を得る際に生じる画像歪みを理論的に補正した上で重ね合わせ、目視による照合と比較して飛躍的な精度向上を実現しました。

その他にも、体内に挿入可能な線量計として、光ファイバとプラスチックシンチレータを組み合わせた SOF 線量計 (Scintillator with Optical Fiber Detector) を開発し、Ir-192 を用いた高線量率密封小線源治療時の体内線量測定を想定した放射線治療関連機器開発も行っています。



放射線治療ビーム照合ソフトウェアの開発



体内に挿入可能な極微小線量計の開発

## 6. 先端研究開発部門



教授  
本間 研一



特任講師  
浜田 俊幸



特任助教  
三國 新太郎



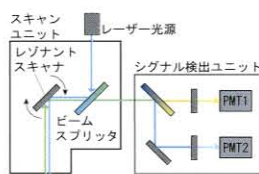
特任助教  
安東 頼子

先端研究開発部門は平成 20 年 4 月 1 日に設置された新部門で、光イメージング研究の集中的な推進と先端医療技術への展開、及び人材養成を行うことを目的としている。部門長は本間研一教授で、平成 20 年度から開始された政策課題対応経費「光イメージング研究連携推進プロジェクト」により運営される。本プロジェクトは、医学研究が責任部局となり、先端生命科学研究院と電子科学研究所の 3 部局が共同で提案したものであり、5 年間継続される。部門の名称が示すように、ここでは先端的な光イメージング研究器機を集中的に設置して、器機の管理、性能の最適化、先端機器を用いた医学研究の展開、光イメージング研究の人材育成などを通して、光イメージング研究の拠点形成を目指す。

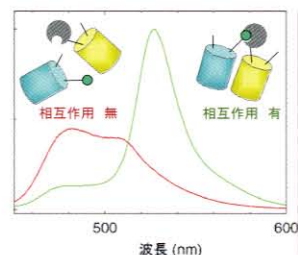
プロジェクトを担当する専任教員（先端生命科学研究院教授・金城政孝博士、電子科学研究所教授・永井健治博士他 4 名）、技術補助員の他、本年度は 3 名の特任教員（写真）を採用し、生物発光を用いた細胞レベルの遺伝子転写のリアルタイムモニター、蛍光プローブを用いた細胞内機能分子の動態解析、発光強度の絶対値測定による反応評価などの研究を展開する。なお、本拠点は現在改修工事がおこなわれている医学研究科付属動物実験施設のオープンラボに設置する予定であり、機器室、実験室、動物飼育室、研究者居室を整備する。本年度は高速レーザー走査型共焦点蛍光スペクトル顕微鏡（図）を設置することになっており、本器機を用いることにより、細胞内の分子動態をリアルタイムでかつ高い解像度をもって解析することが可能になる。次年度は、分子間相互作用を解析する先端機器を導入する予定である。

### 高速レーザー共焦点 蛍光スペクトル 顕微鏡システム

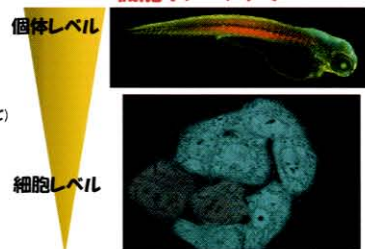
ニコン 高速共焦点システム A1  
(最高2307レーム/秒)



### FRETによる分子間相互作用検出



### 個体レベルから細胞レベルでの 機能イメージング





## 北海道大学大学院医学研究科連携研究センター「フラテ」内規

(設置)

第1条 北海道大学大学院医学研究科（以下「医学研究科」という。）に連携研究センター「フラテ」（以下「連携研究センター」という。）を置く。

(目的)

第2条 連携研究センターは、生命科学基盤研究の成果を臨床研究へ発展させるための研究を行い、もって医学・医療及び健康維持に貢献することを目的とする。

(センター長)

第3条 連携研究センターに、センター長を置き、医学研究科長（以下「研究科長」という。）をもって充てる。

2 センター長は、連携研究センターの業務を掌理する。

(運営委員会)

第4条 連携研究センターの運営に関する重要事項を審議するため、連携研究センター運営委員会（以下「運営委員会」という。）を置く。

2 運営委員会の組織及び運営については、医学研究科教授会（以下「教授会」という。）の議を経て、研究科長が別に定める。

(研究部門)

第5条 連携研究センターに、複数の研究部門を置く。

2 研究部門は、プロジェクト研究を行うものとし、その研究内容等は、運営委員会の議を経て、教授会の承認を得るものとする。

3 研究部門に部門責任者を置き、センター長の指名する者をもって充てる。

(分野)

第6条 研究部門に、基盤分野及び連携分野を置く。

(基盤分野)

第7条 基盤分野は、運営委員会において、医学研究科基幹講座（附属教育研究施設を含む。）の中から選考し、教授会の承認を得るものとする。

2 基盤分野の兼担期間は、5年以内とする。ただし、必要な場合は、5年以内の範囲で、兼担期間を更新することができる。

(連携分野)

第8条 連携分野は、基盤分野と連携して、プロジェクト研究を行うものとする。

2 連携分野及び連携分野の教員は、運営委員会において選考し、教授会の承認を得るものとする。

3 連携分野の設置期間及び連携分野の教員の任期は、5年以内とし、更新することはできない。

(雑則)

第9条 この内規に定めるもののほか、連携研究センターの組織及び運営に関し必要な事項は、教授会の議を経て、研究科長が別に定める。

附 則

この内規は、平成18年1月26日から施行する。

附 則

この内規は、平成18年2月23日から施行する。（研究センター名称の決定）

# 北海道大学大学院医学研究科連携研究センター「フラテ」 内規の運用について

〔平成18年1月26日  
研究科教授会決定〕

(基盤分野)

第7条関係

- 1 基盤分野の兼担期間を更新する場合は、当該プロジェクト研究の進捗状況等について、運営委員会の評価を受け、教授会の承認を得るものとする。
- 2 基盤分野を兼担する医学研究科の基幹講座の教員に対しては、医学部医学科の教育を免除することができる。

(連携分野)

第8条関係

- 1 連携分野は、医学研究科のオープンラボラトリーを使用して、プロジェクト研究を行うものとする。
- 2 教員に応募できる者は、教育・研究に必要な外部資金を3年以上にわたって獲得できる者、若しくは獲得することが確実な者とする。
- 3 教員には、寄附講座の教員をもって充てることができる。
- 4 連携分野は、医学研究科の協力分野になることができ、教員は医学研究科の教育を行うことができる。
- 5 連携分野には、医学研究科の運営費交付金は配当しないものとする。

注) 研究センターの名称『北海道大学大学院医学研究科連携研究センター「フラテ」』  
(平成18年2月23日研究科教授会決定)



# 北海道大学大学院医学研究科連携研究センター「フラテ」 運営委員会内規

## (趣旨)

第1条 この内規は、北海道大学大学院医学研究科連携研究センター「フラテ」(以下「連携研究センター」という。)内規第4条の規定に基づき、連携研究センター運営委員会(以下「運営委員会」という。)の組織及び運営について定めるものとする。

## (審議事項等)

第2条 運営委員会は、連携研究センターに関する次に掲げる事項を審議する。

- (1) 研究部門のプロジェクト研究の内容等に関する事項
- (2) 基盤分野の選考及び評価に関する事項
- (3) 連携分野及び連携分野の教員の選考に関する事項
- (4) その他連携研究センターの運営に関する重要事項

## (組織)

第3条 運営委員会は次に掲げる者をもって組織する。

- (1) センター長
- (2) 副研究科長 1名
- (3) 研究部門の責任者
- (4) 教授 2名

2 前項第4号の委員は、研究科長が指名する。

## (任期)

第4条 前条第1項第4号の委員の任期は、2年とする。ただし、補欠の委員の任期は、前任者の残任期間とする。

## (委員長)

第5条 運営委員会に委員長を置き、センター長をもって充てる。

2 委員長は、運営委員会を招集し、その議長となる。

3 委員長に事故があるときは、あらかじめ委員長が指名した委員がその職務を代行する。

## (議事)

第6条 運営委員会は、委員の過半数の出席をもって成立する。

2 運営委員会の議事は、出席委員の過半数をもって決し、可否同数のときは、議長の決するところによる

## (委員以外の者の出席)

第7条 運営委員会が必要と認めたときは、運営委員会に委員以外の者の出席を求め、説明又は意見を聴くことができる。

## (庶務)

第8条 運営委員会の庶務は、医学研究科・医学部事務部において処理する。

## (雑則)

第9条 この内規に定めるもののほか、運営委員会の運営に関し必要な事項は運営委員会の議を経て、委員長が別に定める。

## 附 則

1 この内規は、平成18年1月26日から施行する。

2 この内規の施行の際、第3条第1項第4号に規定する最初の委員の任期は、第4条にかかわらず、平成19年3月31日までとする。

## 附 則

この内規は、平成18年2月23日から施行する。(研究センターの名称決定)

## 北海道大学大学院医学研究科連携研究センター「フラテ」オープンラボ運用要項

### (趣旨)

第1条 この要項は、北海道大学大学院医学研究科連携研究センター「フラテ」内規（平成18年1月26日制定）（以下「センター内規」という。）第9条の規定に基づき、北海道大学大学院医学研究科連携研究センター「フラテ」に置かれるオープンラボ（以下「オープンラボ」という。）の運用に関し、必要な事項を定めるものとする。

### (目的)

第2条 オープンラボは、医学研究を円滑かつ効率的に推進するため使用することを目的とする。

### (使用可能な教員)

第3条 オープンラボを使用することができる教員は、次に掲げる者とする。

- (1) 医学研究科の教員
- (2) 医学研究科の教員と共同して研究を行う他部局等の教員
- (3) その他北海道大学大学院医学研究科連携研究センター「フラテ」運営委員会（以下「運営委員会」という。）が認めた教員

### (申請及び許可)

第4条 オープンラボを使用しようとする教員は、使用申請書（別紙様式第1号）により北海道大学大学院医学研究科連携研究センター長（以下「センター長」という。）に申請しなければならない。

- 2 センター長は、前項の申請があったときは、運営委員会において申請内容等を審査し選定するものとする。
- 3 前2項の規定により選定された教員に対し、センター長の使用許可書（別紙様式第2号）を交付するものとする。

### (使用期間)

第5条 オープンラボの使用期間は、5年以内とする。ただし、運営委員会が必要と認めた場合は、5年を限度として更新することができる。

### (使用期間の更新等)

第6条 第4条第3項の規定によりオープンラボの使用の許可を受けた教員（以下「使用者」という。）は、使用期間を更新又は変更しようとするときは、速やかにセンター長に届け出なければならない。

### (使用の制限及び停止)

第7条 運営委員会は、次の各号に該当するときは、使用期間中であっても、使用者に対しオープンラボの使用の制限又は停止を命ずることができる。

- (1) 許可された目的以外に使用したとき。
- (2) 第三者に使用させたとき。
- (3) その他使用条件等に違反したとき。



(使用料)

第8条 使用者は、オープンラボの維持管理に要する光熱水料等の経費として、別に定める使用料を負担しなければならない。

(工作物等の設置)

第9条 使用者は、オープンラボにおける実験研究に必要な工作物、設備等の設置又は撤去に要する経費を負担しなければならない。

(使用者の交代)

第10条 オープンラボの使用期間中に使用者が交代するときは、速やかにセンター長に届け出なければならない。

(原状回復)

第11条 使用者は、オープンラボの使用を終了若しくは中止したとき、又は停止を命ぜられたときは、速やかにオープンラボを原状に回復し、明け渡さなければならない。

(雑則)

第12条 この要項の実施に関し必要な事項は、センター長が別に定める。

附 則

この要項は、平成19年6月14日から実施する。

平成 年 月 日

北海道大学大学院医学研究科  
連携研究センター「フラテ」オープンラボ使用許可書

殿

北海道大学大学院医学研究科  
連携研究センター長

オープンラボの使用について、下記のとおり許可します。

なお、使用にあたっては、オープンラボ使用の諸規程を遵守願います。

記

教員(研究代表者)	
使用目的	
使用場所	室(別紙図面のとおり)
使用期間	平成 年 月 日 ~ 平成 年 月 日
経 費	



# 北海道大学 札幌キャンパス

札幌キャンパス (中央区北一条西5丁目)  
 〒060-0808 札幌市中央区北一条西5丁目1033  
 北緯43°07'40" 東経141°22'00"



連携研究センター  
「フラタ」

札幌駅

至 真駒内

北18条

北12条駅

北18条

北12条

北18条

北12条

北18条

北12条

北18条

至 緑生

至 小樽方面

至 札幌方面

至 旭川方面

至 釧路方面

至 帯広方面

至 網走方面

至 紋別方面

至 稚内方面

至 室蘭方面

至 苫小牧方面

至 千歳方面

至 滝川方面

至 大沼方面

至 大空方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面

至 大野方面



---

## 北海道大学大学院医学研究科連携研究センター「フラテ」概要

(2008年度改定版) 平成20年8月

---

### 連携研究センター「フラテ」

Research Center for Cooperative Projects

〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目 医学研究科内

電話 (011) 706-5513