

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

| | |
|------------|--|
| 研究課題名 | 組織幹細胞の次世代イメージングを通じた治療標的膜蛋白質の同定と新しいがん治療法の開発 |
| 研究機関・部局・職名 | 関西医科大学・医学部・教授 |
| 氏名 | 上野 博夫 |

【研究目的】

幹細胞共通マーカーを用いて各種臓器の成体幹細胞の同定および解析を行う。同定された幹細胞について生理的条件下、また障害時における細胞代謝の動態を解析し、また障害時および発がん過程における幹細胞関連遺伝子の発現変化について解析する。また進行状況によっては、さらに特異的に幹細胞の同定を行う目的にて幹細胞共通マーカーに CreERT2 を発現する新たなマウスラインを樹立する。一方で治療標的候補となる細胞膜発現遺伝子を元に設計した可溶化阻害膜蛋白質の *in vitro* および *in vivo* における発現系を構築する。幹細胞の *in vitro* 培養系を確立し、マルチカラー細胞系譜追跡法（レインボーマウス）を用いて time lapse イメージングを行い、作製した設計した可溶化阻害膜蛋白質の幹細胞に対する効果をマウス *in vivo* にて検討する。

【総合評価】

| | |
|-----------------------|----------------|
| <input type="radio"/> | 特に優れた成果が得られている |
| <input type="radio"/> | 優れた成果が得られている |
| <input type="radio"/> | 一定の成果が得られている |
| <input type="radio"/> | 十分な成果が得られていない |

【所見】

① 総合所見

本研究課題は幹細胞共通マーカーを用いて各種臓器の成体幹細胞の同定・解析を行い、同定された幹細胞を用いて幹細胞関連遺伝子の発現変化について解析、さらには可溶化阻害膜タンパク質の幹細胞における効果を *in vivo* で解析することなどを目的として研究を行った。研究は独自に開発した手法を駆使して、舌上皮幹細胞の同定など極めて重要な成果を上げており、さらに、食道上皮幹細胞、精巣生殖幹細胞などを同定した。同定した成体幹細胞の *in vitro* 3次元培養法を確立し形態学的解析を行った。

がん幹細胞の特異的マーカーの同定についても研究の進捗が認められ、Bmi1 をはじめとしたいくつかの候補遺伝子を発見した。これらの中から、治療標的候補分子候

補を選定し、可溶化阻害タンパク質を設計する研究が進んでおり、一つの遺伝子についてはFcタンパク質の形で発現させたところ、腫瘍にアポトーシスを引き起こすなどの効果が得られた。全般的に研究は順調に進行し、いくつかのブレークスルーとも言える成果が得られた。新しい組織幹細胞の同定は、再生医学、再生医療の発展に寄与すると思われ、当該領域への波及効果、社会的意義も極めて大きいと期待される。

② 目的の達成状況

・所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

研究代表者がこれまで発展させてきた組織幹細胞の次世代イメージングを用いて、舌角化上皮細胞と食道上皮細胞の幹細胞を同定し、舌角化上皮幹細胞に関しては、その成果が国際一流誌に掲載された。同定した成体幹細胞の *in vitro* 3次元培養法を確立し形態学的解析を行った。

治療的膜蛋白質の同定に関しては、可溶化阻害蛋白質を設計し *in vivo* で一過性に大量発現する系を構築し、マウスで設計した蛋白質が大量に発現していることを確認した。一つの遺伝子についてはFcタンパク質の形で発現させたところ、腫瘍にアポトーシスを引き起こすなどの効果が得られた。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

蛍光蛋白質遺伝子を恒常的に発現させ、イメージングする方法を用いて世界で初めて舌角化上皮細胞の幹細胞を同定したことは評価に値する。この方法で他の組織の幹細胞の同定も進んでおり、先進性、優位性があると思われる。アデノウイルスベクターを用いた一過性可溶化阻害蛋白質発現系については、一つの遺伝子についてはFcタンパク質の形で発現させたところ、腫瘍にアポトーシスを引き起こすなどの効果が得られた。現時点では技術的な優位性は明確でないが、新たながん治療法として発展することを期待したい。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

本方法における正常幹細胞の同定は、今後、がん幹細胞の同定にも応用可能と思われる。がん治療研究への寄与が見込まれる。同定した成体幹細胞の in vitro 3次元培養法を確立し形態学的解析も興味深い。

新しい組織幹細胞の同定は新しい再生医療の開発につながることを期待される。本研究を発展させることで、将来的にがん幹細胞のマーカーを同定できれば、がん医療にも寄与すると期待される。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

研究体制は、当初予定より充実しており、今後も成果が期待できる。一部遅れていた研究もあったが、期間内に適切なマネジメントがなされ一定の成果を得た。

結果の一部は、すでに国際誌に掲載された。本研究の成果が Nature Cell Biology に公表されその表紙を飾ったことは、高く評価できる。本研究に関する報道も 10 件発信された。また 2 件の知的財産を出願中であることなどを評価する。

高校生向けの公開授業などはなかったが、毎年オープンキャンパスでパネル展示やスライドで公開し、ホームページで成果を一般に公開していることを評価したい。