

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	がん幹細胞を標的とする薬剤を探索するための革新的インビトロがん幹細胞モデル系の開発
研究機関・部局・職名	金沢大学 ・ がん進展制御研究所 ・ 教授
氏名	高橋 智聡

【研究目的】

(1) 遺伝学的背景が均整で一定期間安定的に培養することができる幹細胞様がん細胞集団を調整し、その誘導・維持の分子機構を明らかにすること、そして、(2) そのような細胞系を基盤に、幹細胞様の表現型を標的とする化合物スクリーニングプラットフォームを樹立することによって、治療上有用な標的遺伝子を同定することを目指した。本研究では、コモンタイプのがん悪性進展過程において 15-50%の頻度で観察される RB 遺伝子産物の不活性化によって胚性幹細胞特異的遺伝子発現や細胞の未分化様挙動が可逆的に誘導される知見を応用した。則ち、p53 あるいは PTEN 遺伝子欠損背景への導入によってあらかじめ不死化あるいは低いレベルの悪性形質を獲得した軟部肉腫、乳腺上皮、前立腺上皮細胞を初期培養、これらにおいて追加的に RB 不活性化を誘導することによって、2次元培養上の増殖能(細胞周期)にほとんど影響を与えることなく、幹細胞様の挙動(スフェア形成と胚性幹細胞特異的遺伝子発現)を誘導する系を樹立、更に、限定的な栄養飢餓条件下において一定期間スフェア形成をさせた細胞群から 2次元培養に復帰可能な細胞群を選択することによって、4-5パッセージの間、BrdUの取り込みは低いが ALDH 等のがん幹細胞マーカーを安定的かつ高度なレベルで発現する「静止期(ドーマント)様がん幹細胞群」を濃縮・大量培養(特許出願準備中)、これらをトランスクリプトーム解析、メタボローム解析、リポミクス解析、代謝フラックス解析に持ち込んだ。RB のステータスの差違によって容易にコントロールを設定することができ、しかも、細胞周期依存的な遺伝子変動のバックグラウンドをほぼ完全に排除した状態で、がん幹細胞の新規特性を特に代謝・炎症の面から同定した。また、このようなモデル系を第1世代(マウス間葉系)、第2世代(マウス上皮系)、第3世代(ヒト臨床がん)へと進化させ、第1世代からは、2次元培養での細胞増殖に影響を与えずスフェア形成能のみを抑制する薬効検出を目指しハイスループットな化合物スクリーニングにフィットする細胞系(RN6システム)を完成(投稿・特許出願準備中)、更に、第2世代をそして個別化医療への対応も視野にヒト臨床検体を用いる第3世代の開発へと邁進している。がん細胞の幹細胞様形質の理解と克服によって原発がんの根治、転移・再発の制御を目指す。

【総合評価】	
	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】	
① 総合所見	
<p>本研究課題はがん幹細胞を安定的に供給できるシステムを構築し、がん幹細胞を標的として特異的にその形質を抑制する化合物を探索するためのシステムを作ることを目的として研究を行った。前者については第1世代（マウス間葉系）、第2世代（マウス上皮系）、第3世代（ヒト臨床がん）のうち、第1、第2世代について一定の成果が得られた。これらのモデルと既存のデータベースを比較し幹細胞を特徴づける遺伝子群や経路を同定した。これらの成果の一部は創薬候補として製薬企業との共同研究が開始された。</p> <p>化合物のスクリーニングについては第1世代モデルや第2世代モデルを利用してスクリーニングの手法を確立した。近々、モデル系の原理について論文投稿の予定で、一定の成果を得たことを伺わせる。</p> <p>本研究課題は研究目標が達成されれば関連分野への波及効果も大きいことが期待される。これまでに学会発表等はなされているが、知的財産権への出願などの実績は現時点では不十分である。論文は MCB や Oncogene に発表されており、さらに複数の論文投稿を準備中であることを伺わせることから、今後の努力に期待したい。</p>	

② 目的の達成状況	
<p>・所期の目的が <input type="checkbox"/>全て達成された ・ <input checked="" type="checkbox"/>一部達成された ・ <input type="checkbox"/>達成されなかった)</p>	
<p>本研究課題はがん幹細胞を安定的にある一定レベル以上供給できるシステムを構築し、がん幹細胞を標的として特異的にその形質を抑制する化合物を探索するためのシステムを作ることを目的として研究を行った。</p> <p>がん幹細胞を安定的供給できるシステムについて Rb/p53 ダブルノックアウト細胞由来のがん幹細胞様細胞（モデル）における代謝変異を見いだしたことは、興味深い。モデルシステムについては、第1世代（マウス間葉系）、第2世代（マウス上皮系）、第3世代（ヒト臨床がん）のうち、第1、第2世代について一定の成果が得られ、がん細胞と代謝との関連、がん幹細胞と炎症に関する新たな成果を得た。</p> <p>がん幹細胞を標的としたハイスループットスクリーニングについてはライブラリーのスクリーニングを行っており、現時点では、研究はまだ進行中であるが、企業との共同研究に引き継がれるなど、一定の進展が見られた。</p>	

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)

がん幹細胞を単離し In vitro モデル系を作るという技術開発については、第1世代、第2世代のスクリーニング系の確立に関する研究が進展し、複数の企業との共同研究が開始されるなど、先進性のある成果が得られたと思われる。これからの成果を期待する。

薬剤ライブラリースクリーニングによるがん幹細胞標的薬の開発については現在進行中と思われる。将来的には特許申請やハイインパクトジャーナルでの発表も期待される。今後の発展を待ちたい。

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)

当初の目標が達成され、独自の薬剤スクリーニング系が確立できれば本研究の成果の関連分野への波及効果は大きいと思われる。新規の薬物候補が得られれば社会的な波及効果は大きいと言えるであろう。

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)

研究実施マネジメントは全般的に適切であり、中間評価を受けた対応も適切であると思われる。

学会発表等はなされている。最近になって論文発表が行われ、今後も投稿準備中とのことであり、成果を待ちたい。国民との科学・技術対話が積極的に行われていることを評価する。