

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	抗がん剤抵抗性がん幹細胞をターゲットとする革新的がん治療戦略
研究機関・部局・職名	金沢大学・がん進展制御研究所・准教授
氏名	仲 一仁

【研究目的】

国民の3人に1人ががんで死亡する今日、再発や転移などのがんの悪性の克服は急務の課題である。従来の抗がん剤は大多数を占める増殖能の高いがん細胞を治療することができる。しかし、大量のがん細胞を生み出す元となるがん幹細胞は増殖活性が低く、抗がん剤が効きにくい特性を有している。このがん幹細胞が治療後も残存し、再発や転移を引き起こす原因となる。

研究代表者は慢性骨髄性白血病(CML)のマウスモデルを用い、CML 幹細胞のチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) 抵抗性に TGF- β -FOXO 経路が重要な役割を担うことを発見した (Naka *et al.*, Nature 2010)。この TGF- β -FOXO シグナルによる TKI 抵抗性メカニズムを解明し、このメカニズムをターゲットとするがん幹細胞に選択的な分子標的治療法を開発することが、再発を克服する CML の根治療法につながる。

本研究では、TGF- β -FOXO シグナルによるがん幹細胞の抗がん剤抵抗性機構を解明し、そのメカニズムを標的とする新しいがん幹細胞治療薬を開発するため、下記ストラテジーの研究を行った (下図)。

- 1) 最新のテトラサイクリン誘導型 CML 幹細胞マウスモデルを用い、CML 幹細胞の抗がん剤抵抗性メカニズムを制御する TGF- β -FOXO シグナルの制御分子を明らかにする。
- 2) この TGF- β -FOXO シグナル分子を標的とする新しい経口投与可能な CML 幹細胞治療薬を開発する。
- 3) 乳がん自然発症マウスモデルを用いて乳がん幹細胞を純化し、CML 幹細胞の制御メカニズムを乳がん幹細胞の維持機構の解明にも応用できないか検討する。

【総合評価】

<input type="checkbox"/>	特に優れた成果が得られている
<input type="checkbox"/>	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="checkbox"/>	十分な成果が得られていない

【所見】
① 総合所見
<p>本研究課題は慢性骨髄生白血病(CML)のがん幹細胞のチロシンキナーゼ抵抗性を制御する遺伝子の解明と、in vivo イメージングシステムの構築、チロシンキナーゼ抵抗性の制御メカニズムの解明、治療効果の検証などを目的として研究を行った。当初計画していた研究計画の中に具体的な進展が見られていないものがあると言わざるを得ないが、研究代表者は適切に計画を変更しながら研究を行っていることが伺われる。TGF-β-FOXO シグナル制御分子や阻害剤を同定し、特許出願に至ったことは評価したい。論文投稿中とのことであるが、特許の関係でその分子と阻害剤による制御のメカニズムについてはまだ公開されていないことから、学術的な評価を行うことが困難である。マウス乳がんにおいても CML の研究成果を基盤として TGF-β-FOXO シグナルの役割について成果をあげた。</p> <p>研究そのものは独自性があり、同定した分子及び阻害剤はがん幹細胞分野におけるブレイクスルーとなり得る可能性がある。しかし本課題終了時点では研究代表者の責任著者の英文原著論文がないことが課題である。課題終了後も研究代表者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>本研究課題は慢性骨髄生白血病(CML)のがん幹細胞のチロシンキナーゼ抵抗性を制御する遺伝子の解明と、in vivo イメージングシステムの構築、チロシンキナーゼ抵抗性の制御メカニズムの解明、治療効果の検証などを目的として研究を行った。特許の関係と思われるが、研究内容の詳細が明らかとされておらず、本研究課題で得られた成果が学術的にどの程度重要なものであるかが評価できない。現時点では、当初計画していた研究計画の中に具体的な進展が見られていないものがあると言わざるを得ないが、研究代表者は適切に計画を変更しながら研究を行っていることが伺われる。</p> <p>研究内容の詳細が明らかにされていないが、研究代表者が同定した TGF-β-FOXO シグナルの制御分子や阻害剤が CML 幹細胞に対して効果があったことを示す結果は優れた成果と評価できる。乳がんモデルにおいても乳がん幹細胞における FOXO の機能解析の研究が進展していることが伺われ、評価したい。</p>

③ 研究の成果
<p>・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 (<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない)</p> <p>・ブレイクスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (<input type="checkbox"/>創出された ・ <input checked="" type="checkbox"/>創出されなかった)</p> <p>・当初の目的の他に得られた成果が (<input type="checkbox"/>ある ・ <input checked="" type="checkbox"/>ない)</p>

研究代表者が見出した CML 幹細胞における TGF- β -FOXO シグナルの重要性に基づき、関連分子と阻害剤を同定しており成果が公表されれば先進性、優位性はある。とくに休眠状態にある CML 幹細胞を維持する制御分子を見出したということであれば先進性は高い。

TGF- β -FOXO シグナル制御により、チロシンキナーゼ阻害剤耐性の CML に効果がある可能性があるなど、同定した分子及び阻害剤はがん幹細胞分野におけるブレイクスルーとなり得る可能性はある。

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)

まだ十分な証拠は得られていないが、FOXO 結合物質による CML 幹細胞の増殖抑制を見出したことは画期的ブレイクスルーにつながり、がん幹細胞分野の研究の進展に大きく寄与する可能性はある。今後、休眠状態の CML 幹細胞への効果、チロシンキナーゼ阻害剤耐性の CML への効果などが証明され、TGF- β -FOXO シグナルを標的とするハイスループットスクリーニングが行われれば経済的な影響も大きいと思われる。

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)

研究代表者が本プロジェクトの開始を機会に独立したオフィスを確保した点は評価できるが、現時点で研究代表者が責任著者である論文が無い。科学研究の評価基盤は、客観的評価(査読を経た)学術論文にあると考えられることから、一層の努力が必要である。特許出願が行われていることは評価したい。

市民公開講座、新聞報道、一般国民を対象とした広報活動は積極的に行っていることは評価できる。それだけに英文原著論文が近い将来に公表されることを期待したい。