

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	遺伝子改変マウスを用いた間葉系細胞の腫瘍化メカニズムの解明
研究機関・部局・職名	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
氏名	伊藤 公成

【研究目的】

転写因子 RUNX3 は広くヒト癌に関与する「がん抑制遺伝子」として知られている。しかし最近になって、ヒト悪性腫瘍において RUNX3 が「がん遺伝子」として機能することが示唆されはじめた。そこで本研究では、遺伝子改変マウスの作出を通して、間葉系細胞由来の腫瘍における RUNX3 の「がん遺伝子」としての機能を検討し、RUNX3 の機能解析・作用機序の解明を通して、間葉系（幹）細胞の腫瘍化の分子機構を明らかにすることを目的とした。本研究では、間葉系細胞の腫瘍化モデルとして骨肉腫を取り上げる。代表的な希少がんのひとつヒト骨肉腫は、著しく解析が遅れている腫瘍である。本研究結果が、骨肉腫治療を目的とした臨床応用に結びつくことを目指した。さらにこの骨肉腫発症機構の理解を通して、逆に広く「がん」を含めた悪性腫瘍の克服に向けて、一般性を有する知見につながることを期待した。具体的には以下の点につき、遺伝子改変マウスを用いて生体レベルで検討した。

1. RUNX3 は、骨肉腫発症において「がん遺伝子」として機能するか。
2. 骨肉腫発症におけるドミナントファクターは、p53 の不活性化であることが知られている。では、「がん遺伝子」RUNX3 と「がん抑制遺伝子」p53 の機能的相関はあるのか。
3. 骨肉腫発症における「がん遺伝子」RUNX3 の作用機序はいかなるものか。上述の2. の課題 を含め、骨肉腫発症の根本を制御する転写因子の機能的相関を明らかにする。
4. 骨肉腫における「がん遺伝子」RUNX3 のターゲット遺伝子から、新規「骨肉腫幹細胞」マーカーを探索する。

【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>本研究課題では遺伝子改変マウスを多数作製し、個体レベルにおいてヒトの希少がんの一つである骨肉腫における RUNX3 の役割解明に肉薄しているものと考えられる。特に、RUNX2 ではなく RUNX3 が骨肉腫発生に重要な役割を果たしていることを見出している点、がん発生における RUNX3 の「がん抑制遺伝子」機能と「がん遺伝子」機能の拮抗性、そしてこうした生物作用の違いを裏打ちする分子メカニズムについて、大きな発見につながる可能性があるものとみなされる。骨肉腫発生における RUNX3 の役割の解明に関する成果は論文としては公表されていないことから、今後、報告書に記載された実験結果にさらに検討を加えて情報発信することを望みたい。</p> <p>他方、多くの遺伝子改変マウス個体の作製を行い、派生プロジェクトではあるが、Cdk6/CyclinD1 と p53 による軟骨細胞制御の一端を明らかにし論文発表したことは評価できる。論文発表は予定よりも遅れているが、個体レベルでの検討ゆえの困難があるものと思われる。今後のプロジェクトの焦点を絞って、当初目的である骨肉腫発生における RUNX3 の役割の解明に関する成果が得られるように期待したい。</p> <p>研究代表者は本研究課題期間中に教授へと昇任した。本研究課題については真摯に研究を行ってきたことがうかがわれ、評価したい。今後は自らのアイデアで独自の成果を発表することを期待したい。</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>本研究課題は骨肉腫を標的として RUNX3 転写因子が新規がん遺伝子として機能しているのか否かを明らかにすることを目的としている。同時に RUNX3 遺伝子がどうしてがん化抑制機構とがん化促進機能の2つを有しているのかという点を追究することも視野に入れている。さらに、がん遺伝子として機能する責任領域を同定し、そこに会合する分子の特定を通じて、その分子基盤にもアプローチすることも目的としている。</p> <p>本研究課題の特徴として、(1) これまで骨軟骨系の腫瘍や発生においては RUNX3 の類縁遺伝子である RUNX2 が重要な役割を担っているものとされてきたが、これに対して、当該研究では RUNX3 が主たる疾患原因遺伝子であるとする仮説を立てていること、(2) RUNX3 遺伝子は種々の転写・翻訳調節を受けることが知られているが、ポリペプチドの一次構造そのものに別個な生物作用があることは、これまで明らかにされてきておらず、これに対する挑戦でもある、(3) 当該研究では、細胞レベルではなく、個体レベルでの結論を導き出すことを目指している、の3点を挙げることができる。</p> <p>現在のところ、論文発表されていないが、12 種類のヒト骨肉腫細胞株および約 40 検体のヒト骨肉腫臨床検体を用いた解析によって顕著に RUNX3 の発現が亢進していることを見出していることは、この研究計画立案の正当性を裏打ちする解析結果と思われる。また、p53 の間葉系細胞特異的ノックアウトによる骨肉腫発症モデルマウス(遺伝子改変マウス)のもつ造腫瘍能が Runx3 遺伝子欠損によりどのように変化するのかを</p>

検討したマウス個体レベルの実験結果は、上記の中心仮説を検討するうえできわめて重要である。加えて、p53 の骨肉腫発症はがん遺伝子 c-Myc に担われているという注目すべき結果を得た。また RUNX3 の転写の co-factor として機能しうる因子の候補もすでに得ている。

さらに Cdk6 と cyclin D1 のダブルトランスジェニックマウスの表現型が p53 ノックアウトマウスと交配させると消失することを明らかにするなどの新たな成果も得たことは特筆すべき成果と言える。

本補助事業期間内に代表者の筆頭著者、責任著者としての論文はあるものの、現時点で本研究課題に関する論文報告がなされていないため、今後速やかな情報発信が望まれるところであり、またそのインパクトを注視していく必要があるものとする。一方で、上記の主プロジェクトを遂行しつつ、関連研究において着実に論文発表を重ねている点や、諸種の遺伝子改変マウスを作出している点は評価できるものとする。

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)

RUNX3 これまでがん抑制因子と考えられていたが、マウス個体レベルで骨肉腫において RUNX3 ががん促進因子として働いていることを示す重要な結果を得ており、先進性・優位性が認められる。RUNX3 と協調して働く因子も同定しつつあり、成果が期待される。研究を通じて作製された遺伝子改変マウスは、今後、他分野の多くの研究において貢献できる先進性を持つものとする。

現時点ではブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果は現時点では見られていない。

Runx3 の間葉系細胞特異的ノックアウトや Cdk6/Cyclin D1 double transgenic mice を用いた研究は、当初の目的の他に得られた成果と言えよう。

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)

他の骨肉腫発症モデルマウスと Runx3 遺伝子欠損マウスを交配させたマウス個体レベルでの検討結果はきわめて重要であり、示唆に富むものと考えられる。その機序が解明できれば関連の研究分野の進展に大きく寄与するものとする。ただし、残念ながら論文発表までには至っておらず、今後の発表を待ちたい。

当該研究結果はヒトの希少がんの一つである骨肉腫などの間葉系腫瘍発症のメカニズムに光を当てる可能性があり、また創薬の新しいターゲットの同定に至る可能性もあることから、社会的・経済的な課題の解決への波及効果をもたらす可能性がある。

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）

研究代表者が平成 24 年に教授に昇格したこともあり、研究体制は順調に拡充されており適切である。研究マネジメントは、研究代表者が研究の進捗状況を細部にわたり把握し、アドバイザーの助言なども受けており適切である。

多くのマウス系列を取り扱いつつ、また、研究体制の充実を図りつつ、派生プロジェクトではあるものの、Cdk6/Cyclin D1 double transgenic mice を用いた研究を学術誌に論文発表したことを評価したい。しかし、本研究の直接の成果といえるような学術論文はまだ無い。個体レベルでの検討ゆえの困難があるものと思われる。知的財産権の出願・取得は無い。今後の一層の努力に期待したい。

がんの生物学に関わる出前授業等を行っていることは評価できる。