

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	再生医療・癌治療への細胞老化の分子機構の利用ー エピジェネティクスからのアプローチ
研究機関・部局・職名	名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師
氏名	島田 緑

## 【研究目的】

多細胞真核生物は様々なゲノムストレスに対して複数の防御機構(チェックポイント、DNA修復、アポトーシス誘導、早期細胞老化)を持っている。これらの防御機構の破綻は発癌や様々な遺伝子疾患に大きく寄与しており、エピジェネティック制御とも深く関連している。細胞老化は最も重要な癌防御機構であると認識されその重要性がますます注目されているが、分子機構はほとんど分かっていない。本研究の目的は、細胞老化の分子機構を明らかにすることである。また細胞増殖や細胞老化においてエピジェネティック修飾が重要であると考えられているが、その作用機序はほとんど分かっていない。そこで、申請者が世界に先駆けて報告したエピジェネティック変化である、ヒストン H3-Threonine 11 (H3-T11) をリン酸化する癌抑制因子 Chk1 に注目し、Chk1 が細胞増殖と細胞老化の制御に関与するのかを明らかにする。また、細胞老化誘導に重要だと考えられているヒストン H3 リジン 9 のメチル化修飾 (H3K9me3) に結合する MPP8 と機能未知である H2A バリエント H2ABbd の二つのエピジェネティック制御因子に注目し、細胞増殖を調節する分子機構についても明らかにする。

得られた成果をもとに、恒常的に細胞増殖を抑制する老化形質を多能性幹細胞や腫瘍細胞に導入し腫瘍化を抑制するシステムや、細胞死を効率よく誘導するシステムを確立することで、再生医療および癌治療などへ応用することを最終的な目標とする。

## 【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="checkbox"/>	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

ヒストン修飾を網羅的に行うという当初の計画に対して、前回研究の的が絞られていないという指摘をした。それに対してヒストン H3-Threonine 11 (H3-T11) をリン酸化する癌抑制因子 Chk1 の基質に絞って解析する方向に変更を行った点は評価でき

る。ただ、得られた結果は断片的で、当初の目的である「エピジェネティクスからアプローチする細胞老化の分子機構の解明とその利用」に対してはほとんど成果が得られていない。

その中で、Chk1 と DNA メチル化との関連性やエピジェネティック制御に必須であるヒストンバリエント H2ABbd が分化、細胞死誘導に関連することなど予想外の結果を見出した点は評価できるが、断片的な知見に留まっている。

研究実施マネジメントにおいて疑念を生じる点があるが、この点は最後の「⑤研究実施マネジメントの状況」欄に記載した。

## 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)

当初の研究目的であった細胞老化機構の再生医療やがん治療への応用については、目標は達成されなかった。しかし、エピジェネティック制御因子でかつ癌抑制遺伝子である Chk1 を中心とした細胞老化制御機構の詳細を解明するための基礎的な研究には一定の進捗は認められた。

## 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)

個々の詳細項目における研究成果は一定の評価を得られるものであり、Chk1 による老化制御機構を理解する上で重要と思われるが、老化制御機構全体における先進性を示す前段階にある。個々の研究内容そのものの重要性は十分に認められるが、老化制御機構全般におけるそれらの研究成果の重要度が明確に示されている段階には至っていない。また、ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果はみられない。当初の目的の他には、総合所見の最後に述べたような断片的な結果が得られている。

## 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)

上記の繰り返しになるが、Chk1 による老化制御機構を理解する上で断片的な知見は得られたが、老化制御機構全体における理解を深める段階には至っていない。

## 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）

当初の研究計画が年度毎に少し変更されている点は全く問題ないが、得られた成果を更に発展させるために、または研究目的を達成するために、より集約的な研究計画が必要と思われた。しかし、見直された研究計画は、Chk1 の多岐に渡る研究を実践することに重点が置かれている印象が強く、目的達成に対する研究計画としては妥当性に疑問が残った。研究実施体制やマネジメントにおいては、研究代表者の産休等、研究時間の確保の問題があるため、研究進捗のある程度の遅滞はやむを得ない面もあったが、技術補佐員を複数雇用するなどの方策で研究代表者を補助する万全の体制を整える必要があった。

査読付き原著論文は5報出ているが、ラストオーサーが全て教室主宰者である中西教授で真に独立した研究が行われたか疑念が残る。

また、研究実施マネジメントにおける大きな問題は約 24,000 千円の高額の備品が最終年度（2013 年度）の 11 月、それとは別に約 12,000 千円の備品を含めた計約 17,000 千円の備品が 12 月に納入されている点である。つまり、最終年度の 11 月と 12 月に計約 41,000 千円の備品が購入されたことになる。基金化した研究費であるため、最終年度において余剰となった配分額（意図的ではないにせよ）を消化のため使用したとの疑念が生じる。最終年度にそのような高額の備品購入が何故必要であった説明が必要と思われる。

国民との科学技術対話に関しては、新聞・テレビにおける紹介記事への登場、オープンカレッジでの講演など適切に実施されたと思われる。