

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	リン脂質代謝を介した増殖・分化制御機構の解明：日本発創薬への基盤創り
研究機関・部局・職名	東京薬科大学・生命科学部・教授
氏名	深見 希代子

【研究目的】

イノシトールリン脂質代謝は、ホスファチジルイノシトール二リン酸(PIP2)がホスホリパーゼ C(PLC)によって分解されることトリガーとなり、細胞骨格の制御、細胞増殖や分化など様々な細胞機能に関与する。本研究では、リン脂質 PIP2 と酵素 PLC に着目し、組織幹細胞の増殖と分化制御における役割を明らかにすることを目的とする。またリン脂質代謝の破綻がもたらす疾患のメカニズムを理解し、治療への創薬基盤の確立を目指す。具体的には、以下の3つの点に関する解析を行う。

1. 組織幹細胞の増殖と分化制御における PLC δ 1 の役割の解析

1-1：皮膚恒常性維持における PLC δ 1 の機能解析

表皮限定的 PLC δ 1 遺伝子欠損(KO)マウスが、皮膚での乾癬様表現型のみならず、顆粒球数の急増など全身的な異常を誘導するメカニズムをサイトカインに注目して検討する。

1-2：肥満と脂肪細胞形成における PLC δ 1 の重要性の検証

PLC δ 1 KO マウスはヤセ型で、脂肪前駆細胞から白色脂肪への分化が抑制され、逆に褐色脂肪が維持され熱産生能が亢進している。褐色脂肪分化と熱産生機能における PLC δ 1 の役割を明らかにする。

1-3：PLC δ 1/ δ 3DKO マウスを用いた個体発生における PLC の重要性の検証

PLC δ 1/ δ 3DKO は胎盤の形成不全により胎生致死となる。そこで正常な胎盤機能を持つコンディショナル DKO マウスを作製し、個体の形態形成における PLC δ タイプの新たな機能を明らかにする。

2. リン脂質の偏りが創る新たな細胞機能の解明

癌細胞の悪性化における PIP2 の重要性が判明してきているので、細胞接着や浸潤突起形成に PIP2 がどのように関与するのかを明らかにする。また PIP2 は細胞二重膜内膜に存在するリン脂質であるが、PIP2 が必要に応じて外側に局在するという新しい概念を検証する。

3. リン脂質代謝をターゲットとした創薬へのアプローチ

3-1：酵素の機能を制御する低分子量化合物の探索

PLC δ 1 や PIP2 合成酵素などリン脂質代謝との関連が判明してきている E-カドヘリンの発現を指標にした低分子量化合物ライブラリーのスクリーニングを行う。

3-2：癌細胞悪性化を阻害する標的分子の同定

E-カドヘリンの発現は、上皮・間葉系細胞の転換の指標となりがん細胞の浸潤転移にも深く関与する。E-カドヘリンの発現をマーカーとした siRNA ライブラリーのスクリーニングも行う。得られた化合物については浸潤転移能に影響を及ぼすかを検討し、創薬シーズとなる可能性を探る。

【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

本研究課題では、1) 組織幹細胞の増殖と分化制御における PLC $\delta 1$ の解析、2) リン脂質の偏りが創る新たな細部機能の解明、3) リン脂質代謝とターゲットとした創薬、の3者を目的として研究を行った。その結果、ノックアウトマウスを駆使して、イノシトールリン脂質代謝が種々の生体反応を制御する現象と分子機構を明らかにしている。皮膚上皮細胞特異的な PLC $\delta 1$ 欠損マウスが乾癬症患者と類似した表現型を示すこと、それが局所 IL-17 の分泌を介して全身性の G-CSF の増加による顆粒球増多をもたらすことを明らかにしたことは大きな成果である。マウスを用いた研究の利点を活かして、細胞レベルだけではなく、個体レベルの研究成果を得ていることが評価でき、当初の目標を上回って研究は進展していると言えよう。研究代表者は PLC $\delta 1$ をライフワークと位置づけ、その多面的な役割を解明しているが、酵素 PLC $\delta 1$ の表皮組織における役割だけでなく、肥満と脂肪形成における役割、個体発生における検証、がんと関連についても成果を上げた。さらにリン脂質をターゲットとした創薬へのアプローチも進んでおり、E-カドヘリンの発現に関する研究についても成果を上げた。当初予定していた研究がほぼ達成されたことは極めて高く評価でき、今後、研究がさらに大きく発展することを期待する。

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)

当初計画では、1) 組織幹細胞の増殖と分化制御における PLC $\delta 1$ の解析、2) リン脂質の偏りが創る新たな細部機能の解明、3) リン脂質代謝とターゲットとした創薬、の3者を目的としていた。1) に関しては、皮膚上皮細胞と脂肪組織において大変興味深い結果を発表している。2) については肥満と脂肪形成における役割、個体発生における検証、がんと関連について成果をあげた。3) については、リン脂質をターゲットとした創薬へのアプローチも進んでおり、E-カドヘリンの発現に関する

研究についても成果をあげた。

PLC δ 1 ノックアウトマウスを解析した成果は非常に高く評価され、国際誌に掲載されている。挑戦的な計画であった創薬へのアプローチはカドヘリンの増減を指標にして既存薬ライブラリー、低分子量化合物ライブラリーのスクリーニングを実施し、候補薬剤を見出している。今後さらに発展し、創薬に繋がる成果を挙げることを期待したい。

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)

皮膚上皮細胞特異的な PLC δ 1 欠損マウスが乾癬症患者と類似した表現型を示すこと、それが局所 IL-17 の分泌を介して全身性の G-CSF の増加による顆粒球増多をもたらすことを明らかにしたことは先進性・優位性が高い。また、PLC δ 1 欠損マウスが、UCP1 の発現亢進によって脂肪細胞におけるエネルギー消費が亢進し、るい瘦となることを見いだしたのも優位性が高い。一層の分子機構の解明が望まれる。

皮膚において PLC δ 1 欠損が乾癬あるいはアトピー性皮膚炎様症状をマウスにもたらすことを見いだしたことは、乾癬に対する有効な治療法が少ないことから、ブレークスルーといってもよい発見である。リン脂質をターゲットとした創薬へのアプローチも具体的な成果が得られており、がんに対する新しい薬剤開発につながることも期待される。

当初は、表皮組織特異的な発現をする PLC δ 1 に注目し、乾癬症等に注目した研究を進めていたが、研究の過程で大腸癌と PIP2 の関連性を見出し、さらに PIP2 の偏在に関連してカドヘリンの発現量の調節に PLC δ 1 が関わっていることを発見するなど、PLC δ 1 の深い研究から、予想外の発見があったことは特筆すべきである。

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)

基礎的な生化学研究を、実験動物研究へと展開して、ヒトの疾患の理解、治療に応用できる成果を得ている。乾癬症の原因の一つとしての PLC δ 1 機能欠失の重要性、肥満状況に深く関連する脂肪細胞の分化への PLC δ 1 の関与など、医学生理学分野の進展に寄与すると見込まれる。がんとの関連では E-カドヘリンの発現制御をマーカーとしてがんの悪性を阻害する創薬のシーズが得られたことは高く評価できよう。

これらの知見は、翻って細胞内情報変換因子である PIP2 の生化学的役割の基礎理解にも繋がる。

本研究課題によって乾癬症やアトピー皮膚炎の治療薬が開発される可能性があり、社会的・経済的に貢献するものと期待される。

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)

適切にマネジメントを進め、成果に結びつけている。研究成果は Nature Communications や J. Cell Biol.、PNAS 誌など、国際一流誌に原著論文として発表された。また学術集会での発表を行っている。それらは、メディア等によって国民に広く公表されている。知的財産はこれまでに申請していないことから、今後は積極的に出願取得することが望まれる。

高校講義など地道なアウトリーチ活動を多数行っている。大学を通じてのプレスリリース等も積極的にアピールしている。