# 平成２４年度「新学術領域研究（研究領域提案型）」中間評価に係る公表用所見

１．研究領域名：(3221) 癌幹細胞を標的とする腫瘍根絶技術の新構築
２．研 究 期 間：平成２２年度～平成２６年度
３．領域代表者：赤司　浩一（九州大学・大学院医学研究院・教授）

４．領域代表者からの報告

（１）研究領域の目的及び意義

悪性腫瘍による死は、今や国民の死因の約半分を占める。難治性悪性腫瘍を根治する新しい治療法を切り開くことは、すべての人々の悲願である。今、癌克服へのパラダイムシフトを呼ぶものとして、「癌幹細胞」が注目を集めている。癌化とは、細胞が癌幹細胞化した時点で成立し、癌幹細胞は腫瘍組織全体を供給しながら拡大・浸潤し、宿主を滅ぼす。治療抵抗性が高い癌幹細胞を根絶することが「治癒」を意味し、一方で、 残存癌幹細胞の再活性化は「再発」、癌幹細胞の移動と局所への生着は「転移」を意味する。すなわち、癌幹細胞こそが腫瘍の源であり、治療の標的である。しかし、癌幹細胞に関する研究は まだ世界的に始まったばかりで、解決すべき問題が山積している。

癌幹細胞は正常幹細胞と同様に、微小環境(癌幹細胞ニッチ)によって維持されており、癌克服のためには、種(たね)としての癌幹細胞と、それに対応する土壌としてのニッチの両方が治療標的となりうる。本研究においては、基礎・臨床の幹細胞領域で世界的トップランナーの視点と技術を統合して、各腫瘍領域における癌幹細胞を同定・分離し、癌幹細胞固有の性質と治療抵抗性に繋がる癌幹細胞維持機構を明らかにし、新しい腫瘍制御技術基盤を確立する。さらに、癌幹細胞やニッチの維持に必要な分子を標的とした薬剤開発などの基盤整備を通じて、広い分野に渡る癌研究を刺激し、医療水準向上に貢献する。

本領域は、癌研究と幹細胞研究が融合して初めて成り立つ領域であり、特に癌幹細胞の根絶技術の開発という目的は、細胞生物学・転写・バイオインフォマティクス・プロテオミクス等を統合して、癌幹細胞およびニッチ研究者の「多様かつ新たな視点や手法による共同研究」を推進することでこそ達成される。明確な細胞・標的分子の抽出により、癌幹細胞を狙った薬剤供給システムなどの開発を通じ、広く我が国の生命科学に貢献する牽引力となりうる。

（２）研究の進展状況及び成果の概要

本領域研究班は、計画研究８課題と公募研究 13 課題で組織構成されている。平成 22-23 年度の各計画研究の進捗度は、概ね当初計画の目標を達成しており、予定通りの成果が得られていると評価できる。また、平成 23 年度より開始した公募研究の進捗も、順調に目標達成ができており、現時点で大きな計画変更の必要は生じていない。

本研究班では、全体としての研究成果を最大限に引き出すために、共同研究の活性化を最重要課題として取り組んできた。そのベースとして、すべての班員が利用可能な技術基盤およびリソースの開発を進めてきた。現在、3 つのコアファシリティが機能しており、(1) 東京大学医科学研究所におけるシステムバイオインフォマティクスを用いた網羅的遺伝子発現解析とデータベース化、(2) 国立がん研究センターにおけるプロテオミクス解析、(3) 九州大学における次世代免疫不全マウスを用いた異種移植システムに関して、計 16 の共同研究が進行している。

具体的な研究成果としては、急性骨髄性白血病幹細胞に対する新規治療標的分子の同定（Nat Med 誌、Cell Stem Cell 誌）、慢性リンパ性白血病の発症起源としての造血幹細胞解析（Cancer Cell 誌）、幹細胞の静止期性維持に関わる分子の同定(Cell Stem Cell 誌 2 報)、CD44v を介した癌幹細胞の酸化ストレス制御機構の解明(Cancer Cell 誌)、癌組織内マクロファージを介した治療抵抗性獲得メカニズムの解明（Nat Immunol 誌)、ヒト大腸上皮幹細胞の分離同定（Nat Med 誌）など、癌幹細胞研究分野のトップジャーナルに多数の論文が掲載された。

計画研究のみならず公募研究からも最先端の知見が得られはじめており、研究班全体としてのアクティビティは着実に上がってきていると言える。

５．審査部会における所見

Ａ　（研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる）

１．総合所見

本研究領域は「癌化」とは癌幹細胞の樹立、「転移」とは癌幹細胞の移動、「再発」とは癌幹細胞の遺残であるとし、ニッチと共に存在する各腫瘍の癌幹細胞の同定、性質解析を通し、最終的には癌幹細胞を標的とする腫瘍根絶技術を確立することを目的としている。各計画研究、公募研究は順調に推進されており、白血病幹細胞の解析や大

腸上皮幹細胞の分離同定、ヒト膵癌幹細胞可視化技術の確立などについて優れた研究成果が発表されている。

２．評価の着目点毎の所見

（１）研究の進展状況

「多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの」としては、次世代異種移植マウスの作成や、プロテアソーム非依存性細胞の可視化による幹細胞の可視化マウスの作成という挑戦的な課題に取組を進展させ、リソースとして共有している点は評価できる。「学術の国際的趨勢の観点から見て重要であるが、我が国において立ち遅れており、当該領域の進展に格段の配慮を必要とするもの」としては、人工癌幹細胞、人工癌細胞ニッチの構築など先端的な取組に関する個別の研究には進展があると認められる。

（２）研究成果

「多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの」としては、共同研究が順調に進められており、論文発表には至らないものも含め成果が得られている点は評価できる。「学術の国際的趨勢の観点から見て重要であるが、我が国において立ち遅れており、当該領域の進展に格段の配慮を必要とするもの」としては、先端的な研究が推進され、複数の研究者から極めて優れた研究成果が論文発表されており、評価できる。

（３）研究組織

新規技術の共有などにより新たな共同研究が開始された点は評価できる。

（４）研究費の使用

特に問題点はなかった。

（５）今後の研究領域の推進方策

癌幹細胞の存在の確認は極めて重要な生命科学における課題である。本研究領域の目的である癌幹細胞を標的とする腫瘍根絶技術の構築を目指し、技術や材料の共有化に留まらない有機的な連携を通した研究の更なる推進を期待する意見があった。