

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：17102

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22130001

研究課題名（和文）癌幹細胞を標的とする腫瘍根絶技術の新構築の総括班

研究課題名（英文）Development of Novel Treatment Strategies Targeting Cancer Stem Cells

研究代表者

赤司 浩一（Akashi, Koichi）

九州大学・医学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：80380385

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 26,500,000円

研究成果の概要（和文）：総括班は9名の計画研究代表者と7名の連携研究者で構成した。年2回開催の総括班会議では、領域全体の進捗状況の把握、各研究の発展性への助言等を行った。また、研究資源を領域内で共有するシステムを構築し、共同研究を推進することで、公募研究を含めた領域全体の有機的結合とそれによる高い生産性の維持に貢献した。研究成果は領域ホームページで随時紹介すると共に、社会へのアウトリーチ活動や若手研究者育成のためのシンポジウムの開催にも積極的に取り組んだ。このような活動によって、癌幹細胞研究が専門家のみならず広く社会に認知されるに至った。

研究成果の概要（英文）：The executive committee, a hub of our scientific research group, consisted of 8 chief investigators and 7 cooperative advisers. Meetings have been held twice a year to catch progress in cancer stem cell research area. The major contribution of this committee was to make suggestions to each investigator about a way of improvement of him/her research. Through the activities of this committee, research materials and tools were shared within group members, and multilateral collaborative studies were markedly promoted. The remarkable achievements were introduced to the public via our original website and mass media. Furthermore, symposia for promoting young investigators have been held annually. These activities worked properly to receive acknowledgment about an importance of cancer stem cell research from the public and researchers.

研究分野：幹細胞学

キーワード：癌幹細胞

1. 研究開始当初の背景

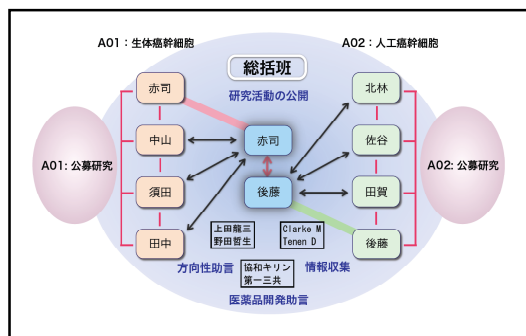
近年、国民の死因の約半分を癌が占めるようになった。研究開始当初、殆どの癌研究は、各々の臓器や組織型毎に独立して進められていた。しかし、癌幹細胞は正常細胞のリプログラムによって成立した悪性の幹細胞と考えられることから、臓器の種類や組織型を越えた共通の性質を有する可能性が示唆されていた。したがって、癌幹細胞を標的にするためには、個別研究から得られる知識を統合する必要があると考えられた。このような背景のもと、新学術領域研究「癌幹細胞を標的とする腫瘍根絶技術の新構築」を立案し採択された。

2. 研究の目的

総括班は、本領域研究を効果的に運営・推進するために設置された。異なる実験システムを用いる各計画研究および公募研究の企画策定を総合的に評価し、必要に応じて追加修正を行う。また、研究に必要な情報や新しく得られた知見を集積し、各研究者間の有機的連携の強化を計る。国内外の癌幹細胞研究者および癌研究者に研究の助言・指導および評価を求め、時には軌道修正をしながら領域研究を成功に導く。また、癌幹細胞研究の重要性を社会に認知させるための広報活動と、若手研究者の育成を目的としたシンポジウムの開催を企画運営する。

3. 研究の方法

以下に総括班の構成図および活動を示す。



(1) 研究連携の促進：総括班会議を定期的に開催し、情報交換を行う（年2回程度）。

(2) 公募研究の支援：適確な技術指導、必要不可欠な試料等の提供を行えるよう領域内を調整し、研究の進展を強力にサポートする。

(3) 情報収集・成果発表の支援：当該研究領域の成果発表と情報収集のため、国際学会等への参加支援と関連研究者の招聘を行う。

(4) 医薬品開発に関する助言・支援：新たな癌治療法の開発を促進するため、低分子化合物や抗体医薬の開発に関する助言と支援を行う。

(5) 研究活動の公開：本領域における研究内

容と成果を website で公開し、領域外の研究者が領域内の情報にアクセスする機会を作る。

(6) シンポジウムの開催：若手研究者のリクルートを主目的とした癌幹細胞を主題とするシンポジウムを開催する。

4. 研究成果

(1) 総括班会議は計 9 回開催し、各計画研究および公募研究の進捗状況の確認・評価、問題点克服のための方策の検討、個別研究課題の有機的結合を推進するための共同研究の提案などを行った。海外評価者の意見を聞くことで、国際的に見てもトップレベルの研究を行う体制づくりが実現した。

(2) 研究に必要な資材や解析ツールを領域内で共有するシステムを構築し、遅滞なく必要な研究が行える体制を整備した。以下にその一部を記載する。

- ① 次世代免疫不全マウスを用いた異種移植技術の共有（九州大学）
- ② 癌幹細胞可視化技術の共有（東京医科歯科大学）
- ③ 癌幹細胞遺伝子発現プロファイルに関するデータの共有（金沢大学）
- ④ タンパク質量分析およびタンパク修飾解析技術の共有（国立がん研究センター）

(3) 研究成果は website に掲載し、広く研究者および社会に発信した。また、癌研究をテーマとした関連学会のシンポジウムやワークショップ、さらに雑誌・テレビ等の企画にも積極的に参加し、癌幹細胞研究の重要性を認知させる活動に注力した。

(4) 研究者層の底上げを目的として、主に若手研究者を対象としたシンポジウムを年1回開催した。領域代表者が主宰する幹細胞シンポジウムとの合同シンポジウムの形態を取ることで、限られた時間に効率よく情報収集が行える工夫を凝らした。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 100 件以上）全て査読有り
 ① Nobusue H, Onishi N, Shimizu T, Sugihara E, Oki Y, Sumikawa Y, Chiyoda T, Akashi K, Saya H, Kano K.
 Regulation of MKL1 via actin cytoskeleton dynamics drives adipocyte differentiation.
 Nat Commun. 2014. 5: 3368.
 doi: 10.1038/ncomms4368.

② Kobayashi I, Kobayashi-Sun J, Kim AD, Pouget C, Fujita N, Suda T, Traver D.

Jam1a-Jam2a interactions regulate haematopoietic stem cell fate through Notch signalling.
Nature. 2014. 512(7514): 319-23.
doi: 10.1038/nature13623.

③Matsumoto A, Takeishi S, Nakayama KI. p57 regulates T-cell development and prevents lymphomagenesis by balancing p53 activity and pre-TCR signaling.
Blood. 2014. 123(22): 3429-39.
doi: 10.1182/blood-2013-10-532390.

④Shima T, Miyamoto T, Kikushige Y, Yuda J, Tochigi T, Yoshimoto G, Kato K, Takenaka K, Iwasaki H, Mizuno S, Goto N, Akashi K. The ordered acquisition of Class II and Class I mutations directs formation of human t(8;21) acute myelogenous leukemia stem cell.
Exp Hematol. 2014. 42(11): 955-65. e1-5.
doi: 10.1016/j.exphem.2014.07.267.

⑤Kudo A, Tanaka S, Ban D, Matsumura S, Irie T, Ochiai T, Nakamura N, Arii S, Tanabe M. Alcohol consumption and recurrence of non-B or non-C hepatocellular carcinoma after hepatectomy: a propensity score analysis.
J Gastroenterol. 2014. 49(9): 1352-61.
doi: 10.1007/s00535-013-0899-6.

⑥Yamauchi T, Takenaka K, Urata S, Shima T, Kikushige Y, Tokuyama T, Iwamoto C, Nishihara M, Iwasaki H, Miyamoto T, Honma N, Nakao M, Matozaki T, Akashi K. Polymorphic Sirpa is the genetic determinant for NOD-based mouse lines to achieve efficient human cell engraftment.
Blood. 2013. 121(8): 1316-25.
doi: 10.1182/blood-2012-06-440354.

⑦Takubo K, Nagamatsu G, Kobayashi CI, Nakamura-Ishizu A, Kobayashi H, Ikeda E, Goda N, Rahimi Y, Johnson RS, Soga T, Hirao A, Suematsu M, Suda T. Regulation of glycolysis by Pdk functions as a metabolic checkpoint for cell cycle quiescence in hematopoietic stem cells.
Cell Stem Cell. 2013. 12(1): 49-61.
doi: 10.1016/j.stem.2012.10.011.

⑧Takeishi S, Matsumoto A, Onoyama I, Naka K, Hirao A, Nakayama KI. Ablation of Fbxw7 eliminates leukemia-initiating cells by preventing quiescence.
Cancer Cell. 2013. 23(3): 347-61.
doi: 10.1016/j.ccr.2013.01.026.

⑨Kikushige Y, Ishikawa F, Miyamoto T, Shima T, Urata S, Yoshimoto G, Mori Y, Iino T, Yamauchi T, Eto T, Niuro H, Iwasaki H, Takenaka K, Akashi K. Self-renewing hematopoietic stem cell is the primary target in pathogenesis of human chronic lymphocytic leukemia.
Cancer Cell. 2011. 20(2): 246-59.
doi: 10.1016/j.ccr.2011.06.029.

⑩Zou P, Yoshihara H, Hosokawa K, Tai I, Shinmyozu K, Tsukahara F, Maru Y, Nakayama K, Nakayama KI, Suda T. p57(Kip2) and p27(Kip1) cooperate to maintain hematopoietic stem cell quiescence through interactions with Hsc70.
Cell Stem Cell. 2011. 9(3): 247-61.
doi: 10.1016/j.stem.2011.07.003.

⑪Ishimoto T, Nagano O, Yae T, Tamada M, Motohara T, Oshima H, Oshima M, Ikeda T, Asaba R, Yagi H, Masuko T, Shimizu T, Ishikawa T, Kai K, Takahashi E, Imamura Y, Baba Y, Ohmura M, Suematsu M, Baba H, Saya H. CD44 variant regulates redox status in cancer cells by stabilizing the xCT subunit of system xc(-) and thereby promotes tumor growth.
Cancer Cell. 2011. 19(3): 387-400.
doi: 10.1016/j.ccr.2011.01.038.

⑫Kikushige Y, Shima T, Takayanagi S, Urata S, Miyamoto T, Iwasaki H, Takenaka K, Teshima T, Tanaka T, Inagaki Y, Akashi K. TIM-3 is a promising target to selectively kill acute myeloid leukemia stem cells.
Cell Stem Cell. 2010. 7(6): 708-17.
doi: 10.1016/j.stem.2010.11.014.

⑬Aikawa Y, Katsumoto T, Zhang P, Shima H, Shino M, Terui K, Ito E, Ohno H, Stanley ER, Singh H, Tenen DG, Kitabayashi I. PU.1-mediated upregulation of CSF1R is crucial for leukemia stem cell potential induced by MOZ-TIF2.
Nat Med. 2010. 16(5): 580-5.
doi: 10.1038/nm.2122.

[学会発表] (計 15 件)

①Koichi Akashi
TIM-3 Signaling and Human Myeloid Leukemia Stem Cell Development.
KEYSTONE SYMPOSIA
February 2015. Colorado USA.

②赤司浩一

「白血病幹細胞研究のすゝめ」
第76回日本血液学会学術集会
2014年11月2日,大阪

③Koichi Akashi
「Cancer Stem Cells in Human Hematological Malignancies」
第72回日本癌学会学術総会
2013年10月5日,横浜

④赤司浩一
「悪性造血器腫瘍における癌幹細胞の病理」
第71回日本癌学会学術総会
2012年9月21日,札幌

⑤Koichi Akashi
Transcription factor regulation in normal and malignant hematopoiesis.
53th ASH Annual Meeting
December 2011, San Diego, USA

[図書] (計10件)

①菊繁吉謙, 宮本敏浩, 赤司浩一
慢性リンパ球性白血病の発症機構.
Annual Review 血液 2013 (高久史磨ら監修), 中外医学社 (東京) p143-151, 2013

②岩崎浩己, 赤司浩一
白血病幹細胞
カラーテキスト血液病学第2版
中外医学社 (東京) p26-32, 2013

③菊繁吉謙, 宮本敏浩, 赤司浩一
TIM-3: 新しい白血病幹細胞マーカーの発見.
Annual Review 血液 2012 (高久史磨ら監修), 中外医学社 (東京) p22-30, 2012

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

①<http://www.cancer-stem-cell.com>

②2013年9月8日NHK放送
「サイエンス ZERO」シリーズ癌幹細胞(1)がん再発の謎が解けた! 新発見「がん幹細胞」

6. 研究組織

(1) 研究代表者

赤司 浩一 (AKASHI, Koichi)
九州大学・医学研究院・教授
研究者番号: 80380385

(2) 研究分担者

後藤 典子 (GOTO, Noriko)

金沢大学・がん進展制御研究所・教授
研究者番号: 10251448

北林 一生 (KITABAYASHI, Issei)
国立がん研究センター・研究所・分野長
研究者番号: 20261175

田中 真二 (TANAKA, Shinji)
東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・教授
研究者番号: 30253420

田賀 哲也 (TAGA, Tetsuya)
東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授
研究者番号: 40192629

須田 年生 (SUDA, Toshio)
慶應義塾大学・医学部・教授
研究者番号: 60118453

千葉 滋 (CHIBA, Shigeru)
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号: 60212049

佐谷 秀行 (SAYA, Hideyuki)
慶應義塾大学・医学部・教授
研究者番号: 80264282

中山 敬一 (NAKAYAMA, Keiichi)
九州大学・生体防御医学研究所・主幹教授
研究者番号: 80291508

(3) 連携研究者

森 正樹 (MORI, Masaki)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号: 80210136

上田 龍三 (UEDA, Ryuzo)
愛知医科大学・医学部・教授
研究者番号: 20142169

野田 哲生 (NODA, Tetsuo)
癌研究会・癌研究所・所長
研究者番号: 10183550

Michael F. Clarke
Stanford School of Medicine・Professor

Daniel G. Tenen
Harvard Stem Cell Institute・Professor

野村 英明 (NOMURA, Hideaki)
協和キリン富士フィルムバイオロジクス株式会社・代表取締役社長

高子 徹 (Takago, Toru)
医薬基盤研究所