

1. 研究領域名：(3205) 感染・炎症が加速する発がんスパイラルとその遮断に向けた制がんベクトル変換
2. 研究期間：平成22年度～平成26年度
3. 領域代表者：畠山 昌則（東京大学・大学院医学系研究科・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

新学術領域研究「発がんスパイラル」は、炎症・免疫といった生体応答の慢性化により作り出される“がんの発症・進展を促進する”負の循環スパイラル（発がんスパイラル）の本態を解明し、この「発がんスパイラル」の人為的遮断を通して“抗がん”への生体応答のベクトル変換技術を確立することを目的とする。この目的達成に向けて本学術領域が研究の対象に据える感染がんは、“がん細胞を生み育む場”としての炎症・免疫を巻き込んだ多段階発がんのプロセス解明に格好の場を提供する。本領域研究では、微生物という外的要因を基盤とする感染がんにおいて、微生物側因子が宿主細胞のがん化を促す機構を分子レベルで明らかにするとともに、発がん微生物感染に伴う慢性炎症を構築する宿主細胞間・分子間ネットワークの免疫学的・細胞生物学的特性を分子・構造・細胞から個体に至る多階層的研究を通して解明することにより、がんの発症・進展プロセスを支える生体内微小生体環境としての「発がんスパイラル」場の形成・維持機構とそのアキレス腱を明らかにする。得られた研究成果を本領域研究において同時並行的に開発を進める次世代のDrug delivery system (DDS)と合理的に組み合わせ、がんを育む「発がんスパイラル」場に直接介入しがん化を遮断・阻止すると同時にがんに対する生体応答のベクトルを「向がん／育がん」から「抗がん／制がん」へと180度変換させる（制がんベクトル変換）革新的ながん予防・治療法の開発に繋げる。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

発足して二年余が経過した現在、本領域研究は多くの研究者間連携を生みつつ順調に進展している。まず、感染がんの起始因子である微生物由来の発がん分子に関する研究、なかでも胃がん発症に関与するピロリ菌がんタンパク質 CagA ならびに ATL 発症に関わる HTLV-1 由来がんタンパク質 HBZ が標的とする宿主細胞内シグナルの解明が大きく進展した。また、発がん微生物感染に伴う慢性炎症が AID や APOBEC1 といった遺伝子編集酵素を異所性誘導することにより、炎症局所にゲノム変異を加速する「発がんスパイラル」場を作り出すことが明らかとなった。これは、炎症と発がんのミッシングリンクをつなぐ重要な発見である。さらに、HCV ワクチンによる肝炎／発がん発症阻止の可能性が示され、感染がんの新たな予防法として注目される。一方、多くの遺伝子改変マウスを用いた個体レベルの研究を通して発がんを支える炎症・免疫の本態解明が順調に進み、発がん微小環境の形成に関与する免疫細胞ならびにサイトカインの同定とその役割についての重要な新知見が得られている。これらの知見をもとに、「向がん／育がん」から「抗がん／制がん」への宿主応答のベクトル変換を図る試みが開始されている。また局所におけるサイトカインの徐放を可能にするナノゲルや免疫細胞を強く活性化させる新規核酸デリバリーシステムの開発も進み、これら先進の DSS 技術を感染がんの予防・治療に結びつけるための基礎実験が始められている。本領域研究は所期の目的達成に向け、着実に計画を遂行し期待される成果を生み出している。

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、感染・炎症に起因するマクロファージが発癌あるいは癌の進展において負のスパイラル的に作用する現象を明らかにし、それを標的とした治療法を開発することを目指したものであり、特に新規核酸デリバリーシステムの開発を通じ、新たな創薬につながる展開が期待される。個々の研究の進展は順調であり、優れた論文が計画研究を中心に出されていることは高く評価できる。今後、異なる学問分野の研究者の連携による全く新しい発見や技術開発に期待したい。

2. 評価の着目点毎の所見

(1) 研究の進展状況

「異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域の発展を目指すもの」としては、非常に優れた論文が計画研究を中心に出されており高く評価できる。個々の研究の進展は極めて順調であり、

いくつかの目覚ましい成果も得られている。さらに「当該領域の研究の発展か他の研究領域の研究の発展に大きな波及効果をもたらすもの」としては、まだまだ不透明な点はあるが、発癌・炎症・免疫の連関は当初の計画通り順調に明らかにされており、今後他領域への大きな波及効果が期待できる。

(2) 研究成果

「異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域の発展を目指すもの」としては、炎症及び免疫を足場とする感染に起因する悪性腫瘍の制癌に向けての研究であるが、ヘリコバクターピロリ菌と胃癌の関連HTLVとATLの関わりを中心に、その分子機構に着実かつ十分な成果を上げている。「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、共同研究の成果が着実に進展し、公表されている。新発見のうち未発表のものもぜひ公表を急いでほしい。特に、新規核酸デリバリーシステムの開発は興味深く、順調に進行しており、本研究成果に基づいた癌予防及びがん治療に関する基礎的研究のさらなる進展が期待される。また、研究成果の公表・普及については、市民公開講座や学生向けセミナーなどにより十分に努めていると評価ができ、国際シンポジウムの開催も高く評価される。

(3) 研究組織

工学系、非医学系の研究者が少ないと思われる。DDS研究者の層をさらに厚くする必要があり、公募研究により、工学系、非医学系の研究者やDDSなどの技術的研究者をさらに取り込むことが望ましい。

(4) 研究費の使用

研究費の重複には十分注意をしていただきたい。

(5) 今後の研究領域の推進方策

優れた研究者からなる研究領域であるので、がん研究から生命科学全般の中での新たな概念の提案も目標として欲しい。また、発癌スパイラルの本体解明から全く新しい癌予防・治療開発につなげる明確なロードマップが示されることが期待される。今後、先端研究を一般の市民等にも分かるように紹介する活動に期待したい。