

領域略称名：癌幹細胞

領域番号：3221

平成27年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「癌幹細胞を標的とする腫瘍根絶技術の新構築」

(領域設定期間)

平成22年度～平成26年度

平成27年6月

領域代表者 (九州大学・医学系研究科・教授・赤司 浩一)

目 次

研究組織	2-5
1. 研究領域の目的及び概要	6-7
2. 研究領域の設定目的の達成度	8-11
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	12
4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況	13-14
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	15-17
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	18-24
7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	25-26
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	27-29
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	30
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	31
11. 総括班評価者による評価	32-33

研究組織

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00	22130001 癌幹細胞を標的とする 腫瘍根絶技術の新構築 の総括班	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	赤司 浩一	九州大学・医学(系)研究科(研究院)・ 教授	9
A01 計	22130002 ヒト癌幹細胞の同定と 生体内機能解析システ ムの構築	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	赤司 浩一	九州大学・医学(系)研究科(研究院)・ 教授	2
A01 計	22130003 癌幹細胞の細胞周期制 御機構の解明と治療法 の開発	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	中山 敬一	九州大学・生体防御医学研究所・ 教授	2
A01 計	22130004 ニッチによるがん幹細 胞制御機構の解析	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	須田 年生	熊本大学・ 国際先端医学研究拠点施設・教授	4
A01 計	22130005 ヒト固形癌の休眠型癌 幹細胞とそのニッチ特 性の解明	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	田中 真二	東京医科歯科大学・ 医歯(薬)学総合研究科・教授	1
A02 計	22130006 癌幹細胞の自己複製と 未分化性維持の分子メ カニズムの解明	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	北林 一生	独立行政法人国立がん研 究 セ ン タ ー・研究所・分野長	1
A02 計	22130007 人工癌幹細胞を用いた 治療抵抗性克服戦略の 開発	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	佐谷 秀行	慶應義塾大学・医学部・教授	1
A02 計	22130008 人工癌幹細胞ニッチの 構築による癌幹細胞維 持シグナルの解明と新 規治療戦略の開発	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	田賀 哲也	東京医科歯科大学・難治疾患研 究 所 ・教授	3
A02 計	22130009 システム生物学的手法 を用いた癌幹細胞の新 規分子標的の同定	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	後藤 典子	金沢大学・がん進展制御研究所・ 教授	1

計画研究 計9件

A01 公	23130501 癌幹細胞によるミエロイド細胞活性を介した発癌促進機構	平成23年度 ～ 平成24年度	地主 将久	慶應義塾大学・医学部・准教授	1
A01 公	23130502 癌幹細胞の特性維持に関わる長鎖非蛋白コードRNAの同定と新規治療標的としての検討	平成23年度 ～ 平成24年度	岩間 厚志	千葉大学・医学(系)研究科(研究院)・教授	2
A01 公	23130503 白血病幹細胞の維持機構の解明と治療標的の同定	平成23年度 ～ 平成24年度	黒川 峰夫	東京大学・医学部附属病院・教授	9
A02 公	23130504 複数種類miRNAの強制発現及び機能阻害による人工癌幹細胞作製法の開発	平成23年度 ～ 平成24年度	原口 健	東京大学・医科学研究所・助教	1
A02 公	23130505 I型IFNの作用を利用した白血病幹細胞を標的とする白血病根治療法の創出	平成23年度 ～ 平成24年度	佐藤 卓	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・非常勤講師	1
A02 公	23130506 ヒト大腸上皮培養による大腸癌幹細胞の分化破綻機構解析	平成23年度 ～ 平成24年度	土屋 輝一郎	東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・准教授	1
A02 公	23130507 がん幹細胞性獲得・維持機構とニッチシグナルのクロストーク	平成23年度 ～ 平成24年度	平尾 敦	金沢大学・がん進展制御研究所・教授	1
A02 公	23130508 個体レベルでの大腸癌幹細胞の同定と解析	平成23年度 ～ 平成24年度	山田 泰広	京都大学・iPS細胞研究所・教授	1
A01 公	23130509 白血病幹細胞の腫瘍免疫監視からの逸脱機序の解明およびその制御	平成23年度 ～ 平成24年度	保仙 直毅	大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授	3

A01 公	23130510 乳がん幹細胞特異的マイクロRNAを指標としたニッチ関連細胞表面蛋白の解析	平成23年度 ～ 平成24年度	下野 洋平	神戸大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授	1
A01 公	23130511 Geminiin発現制御による白血病幹細胞の活性制御機構の解析	平成23年度 ～ 平成24年度	安永 晋一郎	福岡大学・医学部・教授	3
A01 公	23130512 マイクロRNAを基にした膠芽腫幹細胞ニッチを標的とした新規治療法の創出	平成23年度 ～ 平成24年度	秀 拓一郎	熊本大学・医学部附属病院・助教	1
A01 公	23130513 CML幹細胞における細胞周期解析と新治療法開発に向けた研究	平成23年度 ～ 平成24年度	松村 到	近畿大学・医学部・教授	3
A01 公	25130701 腫瘍ミエロイド細胞による癌幹細胞形質誘導の新規メカニズム	平成25年度 ～ 平成26年度	地主 将久	慶應義塾大学・医学部・准教授	1
A01 公	25130702 白血病幹細胞における新規治療標的としての長鎖非蛋白コードRNAの同定と機能解析	平成25年度 ～ 平成26年度	岩間 厚志	千葉大学・医学(系)研究科(研究院)・教授	1
A02 公	25130704 ヒト大腸上皮培養による大腸癌幹細胞の分化破綻機構解析	平成23年度 ～ 平成24年度	土屋 輝一郎	東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・准教授	1
A02 公	25130705 ストレス応答を介したがん幹細胞ニッチシグナルの解明	平成25年度 ～ 平成26年度	平尾 敦	金沢大学・がん進展制御研究所・教授	1
A01 公	25130706 「癌幹細胞」と「正常幹細胞」を区別する特異的マーカー同定とそれを育むニッチの解析	平成25年度 ～ 平成26年度	千葉 勉	京都大学・医学研究科・教授	2

A01 公	25130707 ヒト乳がん幹細胞の機能制御に関わる細胞表面タンパク質の解析	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	下野 洋平	神戸大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授	1
A01 公	25130708 G e m i n i n 発現量を標的とした白血病幹細胞制御法の開発への基盤研究	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	安永 晋一郎	福岡大学・医学部・教授	1
A01 公	25130709 YAP/TAZ 活性化細胞の同定とそれを標的にした薬剤の開発	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	日笠 弘基	九州大学・生体防御医学研究所・助教	1
A01 公	25130710 膠芽腫幹細胞ニッチで特異的に変化するマイクロRNAを標的とした新規治療法の創出	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	秀 拓一郎	熊本大学・医学部附属病院・助教	1
A01 公	25130712 CML 幹細胞の特性解析	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	松村 到	近畿大学・医学部・教授	3
公募研究 計 2 3 件					

1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ程度）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

(1) どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる新たな研究領域」であるか。

悪性腫瘍による死は、今や国民の死因の約半数を占める。難治性悪性腫瘍を根治せしめることは、すべての人々の悲願であり、そのためには再発と転移を抑制する新しい治療法を切り開く必要がある。これまでの基礎的癌研究は、腫瘍化に至る様々な原因（遺伝子変異など）を詳細に明らかにしてきたが、腫瘍組織を均一なものとして扱い、個々の遺伝子変異の役割を主たる研究対象としてきたことから、再発や転移という現象を含む統合的な解釈は難しく、根治に繋がる大きなブレークスルーは得られていないのが現状である。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。

癌幹細胞とは、自己複製能力と未分化性の維持能力を新たに獲得した細胞である。正常細胞が癌幹細胞化する過程は、癌幹細胞へのリプログラミングと言い換えることができる。すなわち、一旦成立した癌幹細胞は、各種組織から作成したiPS細胞が同じ性質を持つように、種や臓器の枠組みを超えた共通の細胞生物学的特性を数多く有する。したがって、癌というヘテロな集団に対し、癌幹細胞を研究主題とすることにより、より普遍性を持った癌への理解が可能である。また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。我が国においては歴史的に、幹細胞研究をリードする多数の幹細胞学者が育成されてきた。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。このような幹細胞コンセプトを根幹に据えた癌研究体制は我が国には現時点で存在しない。得られる成果は、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、さらに広い分野に渡る癌研究を刺激し、医療水準向上に貢献できる。

(2) 研究の学術的背景

実験腫瘍学の祖、吉田富三は、実験的ラット肉腫が腫瘍特異的な「stem cell」（癌幹細胞）に由来しているという仮説を1952年に提唱している（JNCI, 1952）。これは、腫瘍組織に少数存在する癌幹細胞のみが腫瘍を構築できるという考え方であった。ヒト悪性腫瘍においてこの仮説を証明することは困難を極めたが、1990年代になって効率の良い異種移植モデルが開発され、さらにフローサイトメトリーによる細胞分離技術の進歩により、白血病の癌幹細胞候補分画が報告され（Dick et al, Nat Med, 1997）、癌幹細胞研究の基礎が築かれた。

各計画研究代表者は、この領域の進歩に大きな役割を果たしてきた。赤司は、白血病幹細胞化する前段階の造血幹細胞が遺伝子異常を獲得していることを世界で初めて報告し（PNAS, 2000）、その後、癌幹細胞化プログラムは前駆細胞が新たに自己複製能力を獲得することによっても誘導されること（Cancer Cell, 2004）、癌幹細胞は BCL2 family に代表される生存強化蛋白を過剰に発現し細胞死から逃れていること（Science, 2005; Blood, 2009）などを報告した。固形癌において、田賀は神経系癌細胞株中に（PNAS, 2002）、森は乳癌および消化器癌細胞中に癌幹細胞集団分画を同定した（Stem Cell, 2005）。癌幹細胞集団には、細胞分裂を停止した G0 期にある休眠細胞が濃縮されており、これが癌幹細胞の放射線および薬剤耐性機構のひとつであると考えられた。中山（Nature, 2004）・佐谷（Nat Genet, 2005）・赤司（Cell, 2009）は、幹細胞における細胞周期制御因子を研究してきたが、これらは癌幹細胞の自己複製にも使用されている。癌幹細胞化のメカニズムに関して、北林・佐谷らは、癌幹細胞化過程を転写異常や細胞分裂異常に関与する癌関連遺伝子を導入することで人為的に再構築することに成功した。逆に、森・佐谷らは、癌幹細胞は可塑性をもち、正常幹細胞へのリプログラミングも可能であることを報告した（PNAS, 2010）。須田らは、幹細胞を維持する微小環境（ニッチ）の役割を始めて明らかにし、その構成細胞の機能を個別に研究する段階にある。癌幹細胞ニッチは、正常幹細胞と同じく内骨膜と血管周囲に形成され、特に前者は造血器癌幹細胞に（赤司, Nat Biotech, 2007）、後者は固形癌幹細胞の維持・自己複製に必須である。固形癌においては、新生血管がニッチ形成に大きな役割を果たしている可能性（佐谷・須田, J Exp Med, 2009）

が報告されている。例えば、「癌幹細胞の特徴である細胞周期の静止期性をいかに破るか」という目的は、癌幹細胞とニッチのいずれかの機能を障害することで達成される可能性がある。以上のように、癌幹細胞を特異的に排除するためには、癌幹細胞の異常とそれを育むニッチの成り立ちと役割とを同時に研究することが必要不可欠である。

(3) 研究期間内に何をどこまで明らかにするか。

①各腫瘍の癌幹細胞の同定と性状解析

ヒト癌幹細胞を同定・解析するために、新たにマクロファージ寛容を導入した次世代高効率異種移植モデルを確立する。この実験システムを用いて外科系・内科系の臨床検体から癌幹細胞を同定・純化する。また遺伝子操作により、消化器系、神経系、造血器系、間葉系の各種癌幹細胞を作製する。純化および人工癌幹細胞を用いて、それに特異的に発現されている分子や、癌幹細胞化過程における各種機能分子の時系列変化とシグナル経路を解明し、癌幹細胞の未分化性維持および細胞周期制御の鍵となる標的分子を決定する。これらの癌幹細胞特異的抗原を同定し、癌幹細胞特有の未分化維持・細胞周期制御メカニズムを明らかにする。

②癌幹細胞ニッチの同定と幹細胞維持機構の解明

ニッチおよび G0 期癌幹細胞を可視化するシステムを開発する。ニッチ構成細胞を分離・純化し、ニッチ構成細胞の起源を明らかにする。純化したニッチ構成細胞の遺伝子・蛋白発現を解析し、各種細胞や低分子ポリマーによる優れた人工ニッチモデルを作製し、幹細胞・ニッチ制御を *in vitro* で検定し、ニッチ責任分子群を同定する。以上の癌幹細胞ニッチ環境情報を元に、癌幹細胞側のニッチ環境受容機構の研究も進め、癌幹細胞維持シグナルを解明する。

③癌幹細胞を標的とした新規治療法開発

純化した癌幹細胞とニッチ構成細胞の解析には、少数細胞集団を対象とした解析技術を導入する。デジタル PCR 法をはじめとしたスモールスケールでの遺伝子発現解析および新規蛋白発現解析技術を導入する。癌幹細胞を根絶するには、抗体による殺細胞、細胞周期制御・生存維持蛋白などの幹細胞維持機能分子を標的とした治療法、ニッチ構築や維持シグナル抑制、などの方法が考えられる。得られた情報に対しシステム生物学的手法により癌幹細胞化・維持シグナルシミュレーションを行い、癌幹細胞システム維持の鍵となる遺伝子を抽出する。鍵分子の決定後、これらを標的とした低分子化合物や抗体の開発のため、ヒト癌幹細胞を移植した異種移植モデルを用いた薬剤候補のスクリーニングを行う。

2. 研究領域の設定目的の達成度（3 ページ程度）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記載してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

総合評価

- (1) ヒト癌幹細胞を同定・解析するための次世代高効率異種移植モデルの確立（達成度 100%）
C57BL/6. Rag2^{nu11}Il2rg^{nu11}Sirpa^{NOD} (BRGS) マウスラインを樹立し、高効率異種移植モデルを開発した。
- (2) 造血器癌幹細胞の同定とその機能維持に必須の分子メカニズムの解明（達成度 100%）
急性および慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫、骨髄増殖性腫瘍における癌幹細胞を同定し、その機能維持に必須のシグナル・代謝経路、細胞周期制御因子、転写制御因子などを明らかにした。
- (3) 固形癌幹細胞の同定とその機能維持に必須の分子メカニズムの解明（達成度 90%）
乳癌、消化器癌、脳腫瘍における癌幹細胞候補分画を同定し、それらを可視化する技術を開発した。さらに、癌幹細胞機能の維持と転移のメカニズムに関与するシグナル・代謝経路を明らかにした。
- (4) 癌幹細胞ニッチによる幹細胞維持機構の解明（達成度 75%）
癌幹細胞とそれを取り巻くニッチの間で機能する接着因子やサイトカインネットワークを明らかにし、それによる静止（G0）期維持機構について重要な知見を得た。一方、ニッチ構成細胞については、腫瘍ミエロイド細胞の役割を明らかにしたが、全容を解明するには至らなかった。
- (5) 癌幹細胞を標的とした新規治療法開発（達成度 50%）
癌幹細胞に特異的な細胞表面分子の同定と抗体治療の開発、静止（G0）期癌幹細胞を細胞周期に入れることにより抗癌剤感受性を高める追い出し療法の開発、癌幹細胞に特異的なシグナル・代謝経路を阻害することによる癌幹細胞根絶技術の開発など、多くの有望なシーズを得たが、現時点で臨床応用に向けた具体的取り組みの段階に入っているものは2件に留まった。

個別評価

区分	研究代表者・分担者	課題名	達成率 (%)	達成内容
X00 総括	九州大学 赤司 浩一 九州大学 中山 敬一 熊本大学 須田 年生 東京医科歯科大学 田中 真二 国立がん研究センター 北林 一生 慶応義塾大学 佐谷 秀行 東京医科歯科大学 田賀 哲也 金沢大学 後藤 典子 筑波大学 千葉 滋	22130001（平成 22～26） 癌幹細胞を標的とする腫瘍根絶技術の新構築の総括班	100	(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を行った。 (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。 (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) 研究者層の拡大を目的として、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。
A01 計画	九州大学 赤司 浩一	22130002（平成 22～26） ヒト癌幹細胞の同定と生体内機能解析システムの構築	100	(1) 次世代免疫不全マウス BRGS ラインを樹立し、高効率異種移植システムを確立した。

	筑波大学 千葉 滋			(2)慢性リンパ性白血病における造血幹細胞レベルでの異常を同定した。 (3)骨髄性白血病および骨髄異形成症候群におけるTIM-3 陽性癌幹細胞を純化・同定した。 (4)骨髄性白血病幹細胞のクローン拡大におけるTIM-3/Galectine-9 シグナル経路の役割を同定した。
A01 計画	九州大学 中山 敬一	22130003 (平成 22~26) 癌幹細胞の細胞周期制御機構の解明と治療法の開発	120	(1)癌幹細胞が静止 (G0) 期に留まる分子メカニズムを解明した。 (2)静止 (G0) 期維持因子の破壊による癌幹細胞撲滅法を確立した。 (3)癌ニッチ形成阻害による癌転移抑制法を確立した。
A01 計画	熊本大学 須田 年生	22130004 (平成 22~26) ニッチによるがん幹細胞制御機構の解析	80	(1)多発性骨髄腫において細胞回転の遅い癌幹細胞を同定し、接着因子を介した癌幹細胞ニッチ機能を解明した。 (2)慢性骨髄性白血病幹細胞を同定し、サイトカイン自己分泌による癌幹細胞ニッチ機能を解明した。
A01 計画	東京医科歯科大学 田中 真二 大阪大学 森 正樹	22130005 (平成 22~26) ヒト固形癌の休眠型癌幹細胞とそのニッチ特性の解明	90	(1)癌幹細胞可視化システム (デグロンマウス) を確立した。 (2)可視化腫瘍幹細胞の特異的抑制物質を同定し、デグロンマウスによる腫瘍発症メカニズムを解明した。 (3)転移ニッチおよび転移促進分子のエピゲノム制御 (ヒストン修飾) を解明した。
A02 計画	国立がん研究センター 北林 一生	22130006 (平成 22~26) 癌幹細胞の自己複製と未分化性維持の分子メカニズムの解明	100	(1)染色体転座型急性骨髄性白血病幹細胞の維持に必須な制御因子 M-CSFR を同定し、転写因子 PU.1 を介した転写制御を解明した。 (2)正常核型急性骨髄性白血病のマウスモデルを作製し、変異型 IDH 発現が白血病幹細胞維持に必須であることを証明した。 (3)変異型 IDH1 阻害剤を開発し、白血病幹細胞を著明に減少させることを示した。
A02 計画	慶応義塾大学 佐谷 秀行	22130007 (平成 22~26) 人工癌幹細胞を用いた治療抵抗性克服戦略の開発	95	(1)CD44 の癌幹細胞における機能を明らかにし、その阻害剤を見出し、臨床試験を行うまでに発展させた。 (2)癌幹細胞の分化転換を治療に用いるという独創的な手法を開発した。
A02 計画	東京医科歯科大学 田賀 哲也	22130008 (平成 22~26) 人工癌幹細胞ニッチの構築による癌幹細胞維持シグナルの解明と新規治療戦略の開発	95	(1)癌幹細胞を維持可能な人工ニッチ (ポリマーアレイ) の同定と非癌幹細胞のニッチとしての役割を解明した。

A02 計画	金沢大学 後藤 典子	22130009 (平成 22~26) システム生物学的手法を用い癌幹細胞の新規分子標的の同定	80	(1)乳癌幹細胞の維持に寄与する鍵分子として、heregulin, IGF2, AR, GDF15, MICAL3, SEMA3A, IL2, MTHFD2, β -catenin を同定した。 (2)これらの分子機能を制御する手法とその効果を検証するシステムを構築した。
A01 公募	慶應義塾大学 地主 将久	23130501 (平成 23~24) 癌幹細胞によるミエロイド細胞活性を介した発癌促進機構 25130701 (平成 25~26) 腫瘍ミエロイド細胞による癌幹細胞形質誘導の新規メカニズム	100	(1)抗癌剤耐性の癌幹細胞が、IRF5 など転写因子、CSF1 や IL-6 などサイトカインを介して発癌促進・免疫抑制性ミエロイド細胞を誘導することを明らかにした。 (2)この腫瘍ミエロイド細胞によって癌幹細胞形質が誘導されることを示した。
A01 公募	千葉大学 岩間 厚志	23130502 (平成 23~24) 癌幹細胞の特性維持に関わる長鎖非蛋白コードRNAの同定と新規治療標的としての検討 25130702 (平成 25) 白血病幹細胞における新規治療標的としての長鎖非蛋白コードRNAの同定と機能解析	90	(1)ヒト CD34 陽性造血幹細胞を白血病遺伝子 MLL-AF9 で形質転換し、MLL-AF9 によって直接発現が誘導される lincRNA を同定した。 (2)lincRNA とポリコム群ヒストン修飾複合体とのクロストークを解析し、新規治療標的としての lincRNA の可能性を示した。
A01 公募	東京大学 黒川 峰夫	23130503 (平成 23~24) 白血病幹細胞の維持機構の解明と治療標的の同定	75	(1)Evi1 可視化マウスによる個体レベルでの白血病幹細胞動態解析を可能にした。 (2)慢性骨髄性白血病モデルマウスにおいて、Evi1 陽性白血病幹細胞はチロシンキナーゼ阻害薬に耐性であり、TGF- β 経路を活性可していることを明らかにした。
A02 公募	東京大学 医科学研究所 原口 健	23130504 (平成 23~24) 複数種類miRNAの強制発現及び機能阻害による人工癌幹細胞作製法の開発	75	(1)乳癌幹細胞の幹細胞性維持に関わるマイクロRNAの同定と発現調節系の確立
A02 公募	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 佐藤 卓	23130505 (平成 23~24) I 型 IFN の作用を利用した白血病幹細胞を標的とする白血病根治療法の創出	80	(1)IFN と Imatinib の併用が慢性骨髄性白血病幹細胞の撲滅に有効であることを示した。
A02 公募	東京医科歯科大学 土屋 輝一郎	23130506 (平成 23~24) ヒト大腸上皮培養による大腸癌幹細胞の分化破綻機構解析 25130704 (平成 25~26) ヒト大腸上皮培養による大腸癌幹細胞の分化破綻機構解析	70	(1)ヒト大腸初代培養の構築、遺伝子導入による幹細胞可視化に成功した。 (2)持続炎症モデルを構築し、炎症が一部の細胞形質転換を惹起することを明らかにした。
A02 公募	金沢大学 がん進展制御研究所 平尾 敦	23130507 (平成 23~24) がん幹細胞性獲得・維持機構とニッチシグナルのクロストーク 25130705 (平成 25~26) ストレス応答を介したがん幹細胞ニッチシグナルの解明	80	(1)白血病幹細胞は、微小環境から支持され、栄養シグナル mTOR の低下に対して強い抵抗性を示し未分化性を保つことを明らかにした。 (2)脳腫瘍幹細胞においては、mTOR シグナルに誘導される蛋白合成およびミトコンドリアにおける酸化的リ

				ン酸化の亢進がその増幅に重要であることを見出した。
A02 公募	京都大学 IPS 細胞研究所 山田 泰広	23130508 (平成 23~24) 個体レベルでの大腸癌幹細胞の同定と解析	75	(1)変異型 β -catenin 遺伝子誘導マウスを用いて、大腸上皮において Wnt pathway の活性化のレベルの違いにより、腸管上皮の幹細胞性、細胞増殖活性が制御されていることを明らかにした。
A01 公募	大阪大学 保仙 直毅	23130509 (平成 23~24) 白血病幹細胞の腫瘍免疫監視からの逸脱機序の解明およびその制御	75	(1)マウス白血病モデルを用いて、腫瘍免疫監視機構解析モデルを確立した。 (2)白血病幹細胞が免疫監視逸脱能を獲得する分子機構を明らかにした。
A01 公募	神戸大学 下野 洋平	23130510 (平成 23~24) 乳がん幹細胞特異的マイクロRNAを指標としたニッチ関連細胞表面蛋白の解析 25130707 (平成 25~26) ヒト乳がん幹細胞の機能制御に関わる細胞表面タンパク質の解析	80	(1)自然転移巣をもつヒト乳癌異種移植マウスを樹立した。 (2)転移癌幹細胞に特徴的な一連のマイクロRNAの標的となる細胞表面タンパク質を同定した。
A01 公募	福岡大学 安永 晋一郎	23130511 (平成 23~24) Geminin 発現制御による白血病幹細胞の活性制御機構の解析 25130708 (平成 25~26) Geminin 発現量を標的とした白血病幹細胞制御法の開発への基盤研究	80	(1)Geminin-EYFP ノックインマウスを作成し、白血病幹細胞活性制御における Geminin の分子生物学的役割をシングルセルレベルで解析する実験系を構築した。 (2)Geminin の発現や機能を制御する実験系を確立した。
A01 公募	熊本大学 秀 拓一郎	23130512 (平成 23~24) マイクロRNAを基にした膠芽腫幹細胞ニッチを標的とした新規治療法の創出 25130710 (平成 25~26) 膠芽腫幹細胞ニッチで特異的に変化するマイクロRNAを標的とした新規治療法の創出	75	(1)ヒト膠芽腫組織において癌組織と非癌組織の境界部位で特異的に活性化されるマイクロRNAを同定し、その一部が膠芽腫幹細胞の自己複製能を促進することを見出した。
A01 公募	近畿大学 松村 到	23130513 (平成 23~24) CML 幹細胞における細胞周期解析と新治療法開発に向けた研究 25130712 (平成 25~26) CML 幹細胞の特性解析	80	(1)慢性骨髄性白血病幹細胞に発現する特異的分子として、CD120a、CD225 などの表面抗原を同定した。 (2)TKI 投与中の CML 幹細胞に特異的な BCR-ABL の発現制御機構を解明した。
A01 公募	京都大学 千葉 勉	25130706 (平成 25~26) 「癌幹細胞」と「正常幹細胞」を区別する特異的マーカー同定とそれを育むニッチの解析	80	(1)Dclk1/Lgr5 共陽性癌幹細胞は高いアポトーシス抵抗性を有することを明らかにした。 (2)Dclk1 陽性癌細胞由来のプロスタグランジン産生を介した癌幹細胞とニッチの維持機構を明らかにした。
A01 公募	九州大学 生体防御医学研究所 日笠 弘基	25130709 (平成 25~26) YAP/TAZ 活性化細胞の同定とそれを標的にした薬剤の開発	65	(1)癌幹細胞の自己複製を亢進させる Hippo 経路エフェクター YAP/TAZ の機能阻害剤の開発に成功した。

3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1 ページ程度）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

領域研究の成果を最大限に引き出すには、有機的な連携による領域内共同研究の活性化が不可欠であったが、必ずしも順風満帆には進まなかった。そこで、共同研究を推進する基盤として、以下に示すような領域全体で利用可能な解析技術およびリソースの開発を行った。

- (1) 金沢大学がん伸展制御研究所の後藤が中心となって実施した網羅的遺伝子発現解析は、班員から多くの生データが寄せられ、システム生物学的手法による高度な解析の提供とデータベース化に向けた取り組みにより、領域全体の活性化に寄与した。
- (2) 国立がん研究センターの北林が中心となって実施したプロテオミクス解析に関しても、同様に機能した。
- (3) 効率的な異種移植システム構築の決め手となる C57BL/6. Rag2^{null}Il2rg^{null}Sirpa^{NOD} (BRGS) 免疫不全マウスについては、九州大学の赤司が開発を進めた。繁殖に若干手間取り各研究施設への移送が当初計画より遅れていたが、平成 24 年度より漸次移送を開始し、癌幹細胞の生体内機能解析に必要なツールの共有を可能にした。
- (4) 東京医科歯科大学の田中が中心となって開発したプロテアソーム非依存性細胞の可視化による癌幹細胞可視化技術は、固形癌幹細胞を対象とした研究課題において共有され、共同研究の推進に寄与した。

また、当該研究領域に関わる解析技術の進歩は目覚ましく、最先端の研究を維持するためには最新の解析技術基盤を提供する必要があった。九州大学の赤司は、次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析や RNAseq の技術提供を新たに開始した。九州大学の中山は、MRM を用いた次世代プロテオミクス解析技術を新規に開発し、領域内に提供した。

年 2 回開催した総括班会議では、単に個々の研究の進捗状況確認に留まらず、各研究の問題点を克服し発展させるために必要な共同研究を積極的に提案し実行した。

このような取り組みによって、領域全体のレベルアップと高い生産性が達成され、領域内共同研究も活性化した。

4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況（2 ページ程度）

審査結果の所見及び中間評価において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

<審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況>

審査結果の所見において、特別な指摘事項はなかった。

<中間評価で指摘を受けた事項への対応状況>

中間評価結果：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）

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、ヒト膀胱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。一方で、研究項目 A02 の人工幹細胞システムについての研究の進展についてはこれからの研究期間に期待したい。

評価の着目点毎の所見：

(a) 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り組む進展させ、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。

(b) 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。一方で、メカニズム解析に留まらず、治療戦略に向けても国際的な優位性をいかに確保するかについて検討が望まれる。

(c) 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。一方で、従来の共同研究の枠組みを超え、領域としての研究成果や最終目標を見据えたより有機的な連携を通じた領域全体としての取組が望まれる。

(d) 研究費の使用

特に問題点はなかった。

(e) 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じた研究の更なる推進を期待する意見があった。特に、研究項目 A02 の研究の進展については更なる加速が求められる。

上記中間評価結果を踏まえた対応方針：

当該領域研究の中間評価では、総合評価としてA評価（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）を頂いており、基本的には当初の計画どおりに研究を進める方針としたが、いくつかの指摘事項に関してはより積極的な取り組みを行う必要があると考えられた。

「研究の進展状況」については、次世代異種移植マウスの作成（九州大学・赤司）やプロテアソーム非依存性細胞の可視化による癌幹細胞可視化マウスの作成（東京医科歯科大学・田中）という挑戦的な課題に取り組む進展させ、リソースとして共有している点、さらに人工癌幹細胞（国立がん研究センター・北林、慶応義塾大学・佐谷）、人工癌細胞ニッチの構築（東京医科歯科大学・田賀）など先端的な取組に関する個別の研究の進展について高評価を得た。さらに、ディープシーケンサー解析（九州大学・赤司）や網羅

的プロテオーム解析（九州大学・中山）といった新技術を共有することで、領域全体としてのレベルアップを計る方針とした。

「研究成果」については、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、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いる点などについて高評価を得た。一方、「研究項目 A02 の研究の進展については更なる加速が求められる」とのコメントもあり、A02 領域の進捗成果について精査を行った。結果として、A02 領域からは Cell, Nature 姉妹紙等のリーディングジャーナルに 4 編の論文発表がなされ、A02 計画研究を担当する慶応義塾大学・佐谷らは 7 編の人工癌幹細胞に関する論文を一流誌に発表しており、A01 に比しても遜色のない成果が上がっていると判断された。しかし、人工癌幹細胞ニッチ研究と人工癌幹細胞研究との連携については十分でない部分もあった。人工癌幹細胞ニッチ実験システム（東京医科歯科大学・田賀）は極めて斬新な取組であり、その応用を注意深く進めているところであったが、中間評価での指摘を受けて、東京医科歯科大学・田中が開発した可視化癌幹細胞をもちいた共同研究を重点課題として取り組むことを指示した。これを突破口として、A02 領域研究の加速が期待された。

また、個別の研究成果以外に対するコメントとして、「メカニズム解析に留まらず、治療戦略に向けても国際的な優位性をいかに確保するかについて検討が望まれる」との指摘を受けた。この点に関しては、骨髄性白血病幹細胞特異的抗原である TIM-3 を同定し、さらに殺白血病効果が顕著な抗体エピトープを突き止めた一連の研究（九州大学・赤司）がこれに当たると考えられた。すでに米国およびヨーロッパで特許申請しており、白血病幹細胞標的治療での国際的優位性を確保しつつあると評価した。また、慶応義塾大学・佐谷らは CD44v に関する研究を基礎として、シスチントランスポーター活性を抑制するスルファサラジンを抗腫瘍薬として使うための医師主導臨床試験を開始しており、さらに米国で展開するために NIH との交渉も開始した。このように、独自性と国際競争力を兼ね備えたシーズ開発を意識した研究を領域全体に拡大することを再確認した。

「研究組織」および「推進方策」については、「従来の共同研究の枠組みを超え、領域としての研究成果や最終目標を見据えたより有機的な連携を通じた領域全体としての取組が望まれる」とのコメントがあった。領域の最終目標は「得られた知見を基盤として、癌幹細胞を包括的に理解し癌幹細胞化のメカニズムや維持機構に関して、異なる癌種に共通した基本コンセプトを確立する」ことにあり、当初 3 年間は目標達成のために各計画研究で共有可能なコア施設およびリソース開発に重点を置く戦略を採ってきた。この点に関しては予想を上回る成果が得られ、中間評価でも高い評価を得た。これまでに確立したコア施設およびリソースを「かすがい」とした有機的連携がさらに加速するものと考えられた。九州大学癌幹細胞研究センターを基軸とした共同研究を発展させ、それを基に統一した癌幹細胞コンセプトを創出するために最大限の努力を続ける方針とした。

5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）〔研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する〕

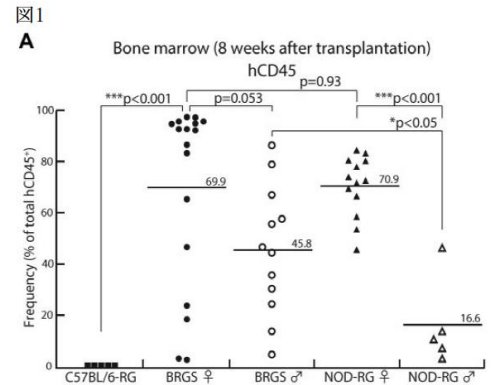
（3 ページ程度）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。

計画研究 A01（22130002 九州大学・赤司）

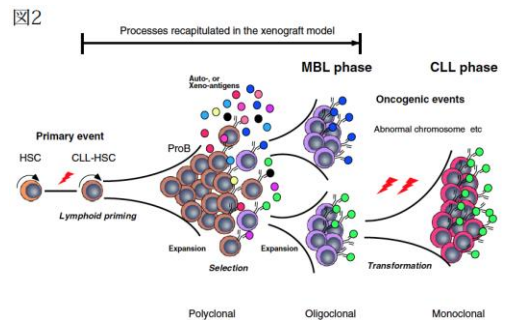
(1) 次世代免疫不全マウスの開発（Blood, 2013）

従来の異種移植に用いられてきた IL-2R γ null-NOD/SCID(NOG) マウスの問題点は、ヒト細胞の生着効率が必ずしも高くはない点と、補体活性を欠くため抗体治療のプラットホームとして必ずしも適さない点であった。マクロファージ寛容の鍵遺伝子である NOD 型 SIRPA を、すべてのリンパ球を欠除した γ c 完全欠損 RAG ノックアウトマウスに発現させること、さらに C57/BL6 バックグラウンドとすることでこれらの問題点を克服した。つまり、C57/BL6 バックグラウンドで Rag2 および IL2R γ を欠損したマウスに、NOD 型 SIRPA 変異を導入した次世代免疫不全マウス B6.Rag2nullIL2R γ nullSIRPANOD/NOD (BRGS) ラインを樹立した。この BRGS マウスでは、NOG マウスと比較して良好なヒト造血細胞生着が認められた。また、B6 バックグラウンドであることの利点として、正常な C5 補体活性と高い生存・繁殖力も確認された。このように、従来型 NOG より生着効率に優れ、汎用性の高い癌幹細胞アッセイ系を確立した（図 1）。



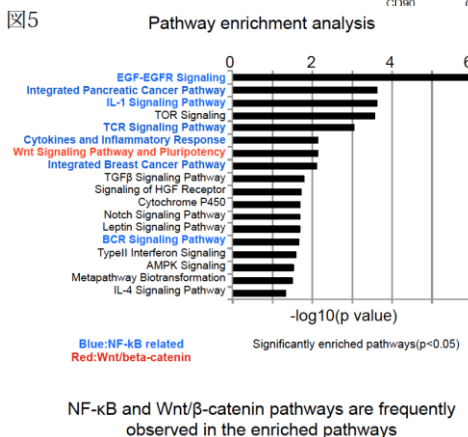
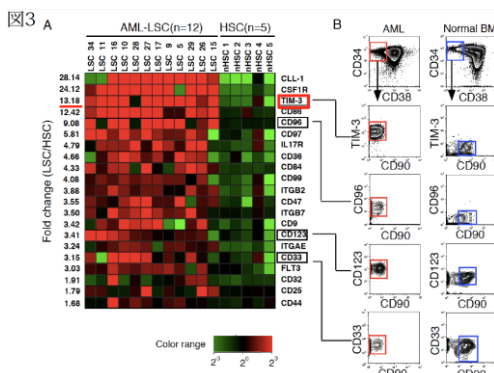
(2) 慢性リンパ性白血病 (CLL) 幹細胞の同定 (Cancer Cell, 2011)

CLL は clonal な成熟 B 細胞が増殖する造血器腫瘍である。CLL 患者から純化した造血幹細胞を免疫不全マウスに異種移植することで、ヒト CLL に類似した oligo-clonal な B 細胞造血が起こることを明らかにした。この CLL 幹細胞は、リンパ系細胞分化に重要な遺伝子発現を既に開始しており、CLL の発症機序として造血幹細胞レベルでの異常を示した初めての報告となった（図 2）。



(3) 癌幹細胞マーカーTIM-3 の同定 (Cell Stem Cell, 2010)

ヒト急性骨髄性白血病 (AML) の白血病幹細胞 (LSC) と正常造血幹細胞 (HSC) の網羅的遺伝子発現解析を行い、HSC に発現せず LSC にのみ発現する表面抗原として、T-cell immunoglobulin mucin-3 (TIM-3) を同定した（図 3）。TIM-3 は AML 幹細胞のみならず、慢性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群の病期進行にもなって、幹細胞分画での発現が亢進することを確認した。また、種々の固形癌においても癌細胞が異所性に TIM-3 を発現しており、TIM-3 高発現が予後不良因子であることも報告された。これらの知見から、TIM-3 は癌幹細胞の機能に何らかの役割を担う分子である可能性が高いと考えられた。



①白血病細胞が TIM-3 のリガンド galectin-9 を産生している AML 患者血清中およびヒト AML を再構築した免疫不全マウス血清中に高濃度のヒト galectin-9 が分泌されることを確認した。

②TIM-3/galectin-9 相互作用によって CD34⁺TIM-3⁺ AML 幹細胞の生存・自己複製を強化するパスウェイが活性化される（図 5）（論文登校中）

galectin-9 の存在下で、AML 幹細胞における NF-kB シグナルおよび β -catenin シグナルが増強することを見出した。

以上の結果から、AML 細胞自身が TIM-3 のリガンドである galectin-9 を分泌し、AML 幹細胞の生存・自己複製に重要なシグナル経路を活性化させる autocrine loop の存在が証明された。抗体によって galectin-9 を中和することで、免疫不全マウスへのヒト AML の再構築が著明に抑制されることも確認した。

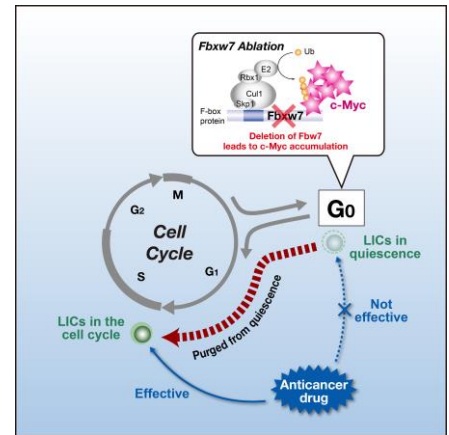
本研究により、癌幹細胞の機能解析を行うために不可欠な高効率異種移植システムが完成した。それを用いることで、慢性リンパ

性白血病における造血幹細胞レベルでの異常を明らかにし、さらに骨髄性白血病幹細胞の生存・自己複製に重要な働きを担う TIM-3/galectin-9 パスウェイの存在を証明した。

計画研究 A01 (22130003 九州大学・中山)

(1) G0 期維持因子としての Fbxw7 の幹細胞機能に果たす役割の解明と治療への応用 (Cancer Cell, 2013)

Fbxw7 は細胞周期を進行させる c-Myc を分解するユビキチンリガーゼである。Fbxw7 が白血病幹細胞分画に特異的に発現していることを発見した。さらに Fbxw7 を条件的にノックアウトするマウスを作製し、白血病幹細胞特異的に Fbxw7 遺伝子を欠失させると c-Myc が増加して白血病幹細胞が G0 期から追い出され、抗癌剤に感受性となって白血病が治癒することを証明した (静止期追い出し療法)。

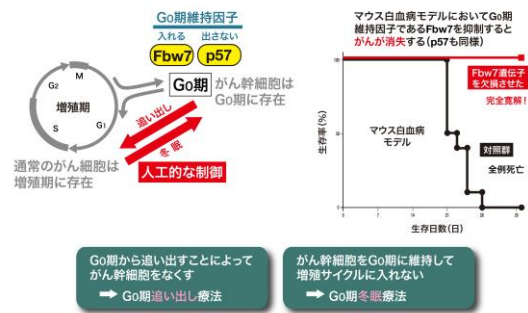


(2) 癌ニッチ形成をコントロールするメカニズムの解明と転移抑制剤の開発

Fbxw7 ノックアウトマウスでは癌転移が亢進することを見出した。そのメカニズムを調べると、Fbxw7 欠損によってその標的の一つ Notch が分解されずに蓄積し、その結果としてケモカイン CCL2 が増加することによって癌ニッチ形成が促進されていることを明らかにした。さらに CCL2 阻害剤プロパゲルマニウム (ヒトにおいて既に肝炎治療薬として使用されている既存薬) が癌転移を強力に抑制することを発見し、転移抑制剤として用途特許を出願した。

(3) G0 期維持因子としての p57 の幹細胞機能に果たす役割の解明 (Cell Stem Cell, 2011)

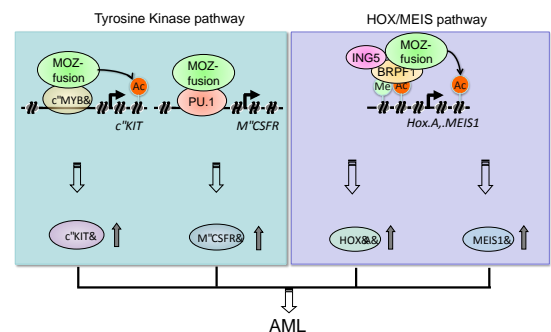
p57 は細胞周期を進行させるサイクリン依存性キナーゼ (CDK) の阻害分子である。われわれは p57 が幹細胞分画に特異的に発現していることを発見した。さらに p57 を条件的にノックアウトするマウスを作製し、幹細胞特異的に p57 遺伝子を欠失させると幹細胞性が喪失することを発見した。



計画研究 A02 (22130006 国立がん研究センター・北林)

(1) 急性骨髄性白血病の幹細胞の維持に必須な経路の解明 (Cancer Cell, 2010; Nat Med, 2010)

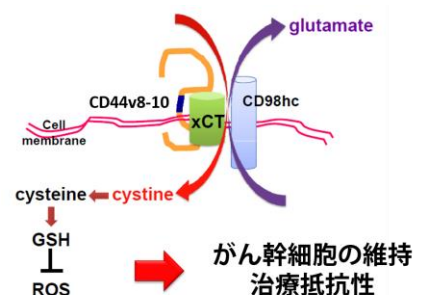
急性骨髄性白血病幹細胞では、M-CSFR、c-KIT、HOXA9、MEIS1 の発現が更新し、これらの経路が白血病の維持に必須である。MLL 融合タンパク質や MOZ 融合タンパク質は PU.1 と結合して M-CSFR の転写を誘導する。c-KIT の発現は、MOZ 融合タンパク質が C-MYB と結合して転写を誘導する。HOXA9 及び MEIS1 の発現は、BRPF1 との結合を介して誘導される。これらの発現は、それぞれ PU.1、C-MYB、BRPF1 の遺伝子欠損により抑制され、白血病幹細胞も維持されない。



計画研究 A02 (22130007 慶応義塾大学・佐谷)

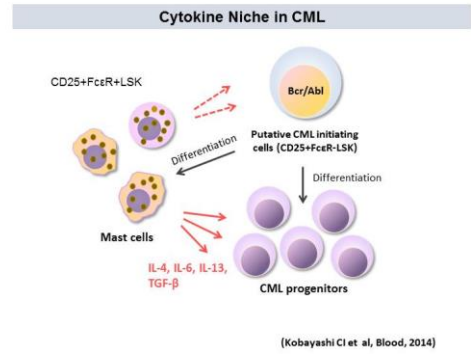
(1) CD44v-xCT 相互作用による癌幹細胞の酸化ストレス回避機構 (Cancer Cell, 2011)

CD44v が細胞膜においてシスチンのトランスポーターである xCT と結合し、グルタチオンの生成を促進することで癌幹細胞の活性酸素種の蓄積を抑制し酸化ストレスへの抵抗性を高めていることを見出した。さらに、xCT 阻害剤スルファサラジンが CD44v 陽性癌幹細胞に有効であることを細胞および動物モデルを用いた実験で実証し (薬剤スルファサラジンは特許出願済)、それに基づいた臨床試験が現在行われている。



(1)慢性骨髄性白血病が自ら形成するサイトカインニッチ (Blood, 2014)

慢性骨髄性白血病 (CML) は、造血幹細胞異常による骨髄増殖性疾患である。我々は、マウス造血幹細胞に bcr/abl を導入し、それらをマウスに移植して CML モデルを作成し、腫瘍由来 CD25 陽性細胞がニッチとして作用していることを示した。すなわち、CML は自律的増殖の他に、自らの産生する IL-6 などのサイトカインにより、増殖が刺激されていることを明らかにし、CD25-サイトカインのシグナル軸が、治療標的になりうることを示した。

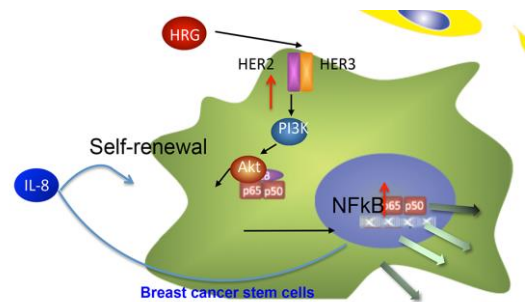


(Kobayashi CI et al, Blood, 2014)

計画研究 A02 (22130009 金沢大学・後藤)

(1)Heregulin(へレギュリン)は IL-8 の産生を誘導して乳がん幹細胞が生体内に棲みつけるように導く (PNAS, 2012)

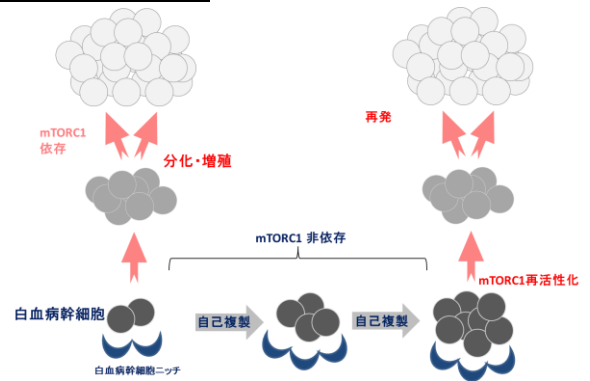
乳がんの手術摘出検体から得られた細胞を使ってスフェアを形成するための条件を詳細に調べた結果、増殖因子 HRG (heregulin:へレギュリン)がスフェア形成を促進することを見いだした。また、HRG がその受容体 HER3 に結合すると、HER2/HER3 ヘテロダイマーが形成され、細胞内リン酸化酵素である PI3-kinase と Akt が活性化し、転写因子である NF-κB を活性化する。この経路の活性化により、IL-8 が産生される。IL-8 は幹細胞性を上昇させ、自己複製能を維持するよう働くので、乳がん幹細胞が生体内に棲みつけるよう誘導することがわかった。



公募研究 A02 (2313507, 25130705 金沢大学・平尾)

(1)白血病幹細胞は栄養飢餓に抗して自己複製する (J Clin Invest, 2012)

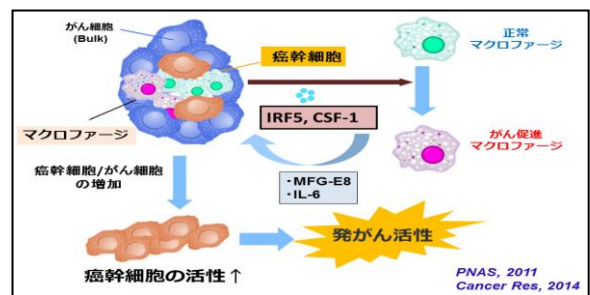
白血病において、栄養シグナルである mTOR 複合体 1 (mTORC1) を失活させると、分化傾向を示す集団は死滅するが、未分化形質を持つ白血病細胞集団は生存できる。mTORC1 を再活性化させると、再び野生型と同様の白血病が再現されるため、残存していた集団は機能的に白血病幹細胞であることが判明した。以上のように、白血病幹細胞は、栄養飢餓状態に対して強い抵抗性を示すと考えられた。



公募研究 A01 (2313501, 25130701 慶應義塾大学・地主)

(1)癌幹細胞と腫瘍内マクロファージクロストークによる発癌活性メカニズム (Nat Immunol, 2012; Immunity, 2013)

癌幹細胞は他の癌細胞サブセットと比して、IRF5, CSF1 を介して発癌促進マクロファージ誘導能に優れている。とりわけ抗がん剤耐性下ではこの癌幹細胞依存性マクロファージ発癌活性が顕著になる。この発癌促進マクロファージは、IL-6 や MFG-E8 等を介して非癌幹細胞から癌幹細胞への形質変換を介して、癌幹細胞数の増加などを介して、さらなる発癌活性に貢献する。



PNAS, 2011 Cancer Res, 2014

6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ程度）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。また、一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。また、別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。

論文（すべて査読あり）

計画研究

[平成25年度以降]

1. Yamashita M, Nitta E, *Suda T: Aspp1 coordinates with p53 to maintain integrity of hematopoietic stem cell pool and prevent malignant transformation. *Cell Stem Cell*, 2015 in press.
2. ◎Nakata A, et al, *Gotoh N (19人中19番目): Elevated beta-catenin pathway as a novel target for patients with resistance to EGF receptor targeting drugs. *Sci Rep*, 2015 in press.
3. ◎Nadal E, et al, Gotoh N, Beer DG, *Chen G (10人中8番目): A novel serum 4-microRNA signature for lung cancer detection. *Sci Rep*, 2015 in press.
4. Watanabe Y, *Yamamoto H, et al, Tanaka S, Itoh F(11 人中 7 番目): DNA methylation at hepatitis B viral integrants is associated with methylation at flanking human genomic sequences. *Genome Res* 25(3):328-37, 2015.
5. Kato T, et al, *Chiba S(17人中17番目): Hes1 suppresses acute myeloid leukemia development through FLT3 repression. *Leukemia* 29(3):576-85, 2015.
6. ◎Kobayashi I, et al, Suda T, *Traver D(7人中6番目): Jam1a-Jam2a interactions regulate haematopoietic stem cell fate through Notch signalling. *Nature* 512: 319-323, 2014.
7. ◎Okabe K, et al, Suda T, Ema M, *Kubota Y(11人中9番目): Neurons limit angiogenesis by titrating VEGF in retina. *Cell* 159: 584-596, 2014.
8. Yonekawa A, et al, Akashi K, *Yamasaki S(12人中11番目): Dectin-2 is a direct receptor for mannose-capped lipoarabinomannan of mycobacteria. *Immunity* 41(3):402-13, 2014.
9. Iwamoto C, Takenaka K, et al, *Akashi K(16人中16番目): The BALB/c-specific polymorphic SIRPA enhances its affinity for human CD47, inhibiting phagocytosis against human cells to promote xenogeneic engraftment. *Exp Hematol* 42:163-71 e1, 2014.
10. Shimizu T, et al, *Saya H(20人中20番目): IGF2 preserves osteosarcoma cell survival by creating an autophagic state of dormancy that protects cells against chemotherapeutic stress. *Cancer Res*, 59(24):13353-9,2014.
11. Nobusue H, et al, *Saya H, *Kano K(10人中9番目): Regulation of MKL1 via actin cytoskeleton dynamics drives adipocyte differentiation. *Nat Commun* 5: 3368, 2014.
12. ◎Yumimoto K, et al, Mimori K, *Nakayama KI (10人中10番目): F-box protein FBXW7 inhibits cancer metastasis in a non-cell-autonomous manner. *J Clin Invest* 125: 621-635 (2015).
13. Matsumoto A, Takeishi S, *Nakayama KI: p57 regulates T-cell development and prevents lymphomagenesis by balancing p53 activity and pre-TCR signaling. *Blood* 123: 3429-3439, 2014.
14. Shima H, et al, *Kitabayashi I(7 人中 7 番目): Bromodomain-PHD finger protein 1 is critical for leukemogenesis associated with MOZ-TIF2 fusion. *Int J Hematology* 9: 21-31, 2014.
15. Suzuki M, et al, *Kitabayashi I(7 人中 7 番目): The nuclear export signal (NES) within CALM is necessary for CALM-AF10-induced leukemia. *Cancer Sci* 105: 315-23, 2014.
16. ◎Koseki J.,et al, Mori M, *Ishii H(11 人中 10 番目): Mathematical analysis predicts imbalanced IDH1/2 expression associates with 2-HG-inactivating β -oxygenation pathway in colorectal cancer. *Int J Oncol* 46(3):1181-1191, 2015.
17. Hamabe A, Konno M, et al, Mori M, *Ishii H(14 人中 13 番目): The role of Pyruvate kinase M2 in transcriptional regulation and epithelial-mesenchymal transition. *Proc Natl Acad Sci USA* 111(43)*15526-31, 2014.
18. Yoshioka Y, et al, Ishii H, Mori M, et al, *Ochiya, T(18人中10番目): Ultra-sensitive liquid biopsy of circulating extracellular vesicles using ExoScreen. *Nat Commun* 7;5:3591, 2014.
19. Hasegawa S, et al, Gotoh N, et al, *Ishii H (19 人中 13 番目): MicroRNA-1246 expression associated with CCNG2-mediated chemoresistance and stemness in pancreatic cancer. *Br J Cancer*, 111(8):1572-80, 2014.
20. Nakamura-Ishizu A, et al, *Suda T (4 人中 4 番目) : Megakaryocytes are essential for HSC quiescence through the production of thrombopoietin. *Biochem Biophys Res Commun* 454:353-357, 2014.
21. Kobayashi I, et al, Suda T, *Traver D(7 人中 6 番目) : Jam1a-Jam2a interactions regulate haematopoietic stem cell fate through Notch signalling. *Nature* 512: 319-323, 2014.

22. Kobayashi CI, et al, *Suda T (11人中11番目) : The IL-2/CD25 axis maintains distinct subsets of chronic myeloid leukemia-initiating cells. *Blood* 123: 2540-2549, 2014.
23. Tai-Nagara I, et al, *Suda T (4人中4番目) : Mortalin and DJ-1 coordinately regulate hematopoietic stem cell function through the control of oxidative stress. *Blood* 123: 41-50, 2014.
24. Sakata-Yanagimoto M, et al, Chiba S (36人中36番目) : Somatic RHOA mutation in angioimmunoblastic T cell lymphoma. *Nat Genet* 46(2):171-5, 2014.

[平成24年度]

1. Yamauchi T, Takenaka K, et al, *Akashi K(14人中14番目): Polymorphic Sirpa is the genetic determinant for NOD-based mouse lines to achieve efficient human cell engraftment. *Blood* 121:1316-1325, 2013.
2. Shima T, et al, Takenaka K, et al, *Akashi K(17人中17番目): Quantitation of hematogones at the time of engraftment is a useful prognostic indicator in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 121:840-848, 2013.
3. *Oikawa T, et al, Saya H(6人中6番目): Acquired expression of NFATc1 downregulates E-cadherin and promotes cancer cell invasion. *Cancer Res* 73: 5100-5109, 2013.
4. Yoshikawa M, et al, Saya H, *Nagano O(16人中15番目): xCT inhibition depletes CD44v-expressing tumor cells that are resistant to EGFR-targeted therapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 73: 1855-1866, 2013.
5. Osuka S, et al, *Saya H(11人中11番目): IGF1 receptor signaling regulates adaptive radioprotection in glioma stem cells. *Stem Cells* 31: 627-640, 2013.
6. ©Fierro S*, et al, Saya H, Einaga Y: In vivo pH monitoring using boron doped diamond microelectrode and silver needles: Application to stomach disorder diagnosis. *Sci Rep* 3:3257, 2013 (doi: 10.1038/srep03257)
7. ©Takeishi S, et al, *Nakayama KI(6人中6番目): Ablation of Fbxw7 eliminates leukemia-initiating cells by preventing quiescence. *Cancer Cell* 23: 347-361, 2013.
8. Hirano A, et al, *Nakayama KI, *Fukada Y(10人中9番目): FBXL21 regulates oscillation of the circadian clock through ubiquitination and stabilization of cryptochromes. *Cell* 152: 1106-1118, 2013.
9. Saita S, Shirane M, *Nakayama KI: Selective escape of proteins from the mitochondria during mitophagy. *Nature Commun* 4: 1410, 2013.
10. Rokudai S, et al, Kitabayashi I, Prives C (6人中5番目): MOZ increases p53 acetylation and premature senescence through its complex formation with PML. *Proc Natl Acad Sci USA* 110: 3895-3900, 2013.
11. Shima Y, Honma Y, *Kitabayashi I. Mechanism of PML nuclear body disruption in APL: PML-RARα inhibits PML oligomerization and its phosphorylation restores PML NBs. *Cancer Res* 73: 4278-4288, 2013.
12. Ogino T, et al, Mori M(16人中16番目): Increased Th17-Inducing Activity of CD14+CD163low Myeloid Cells in Intestinal Lamina Propria of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*, 145:1380-1391, 2013.
13. Tsujinaka T, et al, Mori M(17人中17番目): Clinical Study Group of Osaka University on Section of Risk Management. Subcuticular sutures versus staples for skin closure after open gastrointestinal surgery: a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 28;382(9898): 1105-1112, 2013. (査読有)
14. Takubo K*, Nagamatsu G, et al, Suda T* (13人中13番目) : Regulation of glycolysis by Pdk functions as a metabolic checkpoint for cell cycle quiescence in hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell* 12: 49-61, 2013.
15. Muramatsu S, *Tanaka S, et al, Arii S (15人中2番目) : Visualization of stem cell features in human hepatocellular carcinoma enlightened in vivo significance of tumor-host interaction and clinical implication. *Hepatology*, 58(1):218-228, 2013.
16. Sato K, *Tanaka S, et al, Arii S (13人中2番目) : Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography for vascular imaging of hepatocellular carcinoma; clinical and biological significance. *Hepatology*, 2013;57(4):1436-1447, 2013.
17. Furuta M, et al, Tanaka S, *Inazawa J (9人中4番目) : The Tumor-suppressive mir-497-195 cluster targets multiple cell-cycle regulators in hepatocellular carcinoma. *PLoS One*, 8(3):e60155, 2013.

[平成23年度]

1. Kumamaru H, et al, Akashi K, et al, *Okada S(10人中7番目) : Direct isolation and RNA-seq reveal environment-dependent properties of engrafted neural stem/progenitor cells. *Nat Commun* 3:1140, 2012.
2. Niuro H, et al, *Akashi K(16人中16番目) : CIN85 is required for Cbl-mediated regulation of antigen receptor signaling in human B cells. *Blood* 119:2263-2273, 2012.
3. Kuriyama T, Takenaka K, et al, *Akashi K(14人中14番目) : Engulfment of hematopoietic stem cells caused by down-regulation of CD47 is critical in the pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 120:4058-4067, 2012.
4. Tsugawa H, *Suzuki H, Saya H, et al, Hibi T(9人中3番目) : Reactive oxygen species-induced autophagic degradation of Helicobacter pylori CagA is specifically suppressed in cancer stem-like cells. *Cell Host & Microbe* 12: 764-777, 2012.

5. Yae T, et al, *Saya H, *Nagano O(20人中19番目) : Alternative splicing of CD44 mRNA by ESRP1 enhances lung colonization of metastatic cancer cell. *Nat Commun* 3: 883, 2012.
6. Tamada M, et al, *Saya H(12人中12番目) : Modulation of glucose metabolism by CD44 contributes to antioxidant status and drug resistance in cancer cells. *Cancer Res* 72: 1438-1448, 2012.
7. Takahashi A, et al, Saya H, *Hara E(14人中13番目): DNA damage signaling triggers degradation of histone methyltransferases through APC/C^{Cdh1} in senescent cells. *Mol Cell* 45: 123-131, 2012.
8. ©Fierro S*, et al, Saya H and Einaga Y(6人中5番目): *In vivo* assessment of cancerous tumors using boron doped diamond microelectrode. *Scientific Reports* 2, Article number:901, 2012 (doi:10.1038/srep00901)
9. Chan CH, et al, Nakayama KI, *Lin HK(17人中16番目): The Skp2-SCF E3 ligase regulates Akt ubiquitination, glycolysis, herceptin sensitivity, and tumorigenesis. *Cell* 149: 1098-1111, 2012.
10. ©Yokobori T, et al, Nakayama KI, *Mori M(13人中13番目) : Copy number loss of FBXW7 is related to gene expression and poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Oncol* 41: 253-259, 2012.
11. Hinohara K, et al, Mori M, et al, Gotoh N(13人中9番目) : ErbB receptor tyrosine kinase/NF-κB signaling controls mammosphere formation in human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 109(17): 6584-6589, 2012.
12. Nishio M, et al, Mori M, et al, Suzuki A(25人中20番目) : Cancer susceptibility and embryonic lethality in Mob1a/1b double-mutant mice. *J Clin Invest* 122(12): 4505-4518, 2012.
13. ©Yamauchi M, et al, *Gotoh N(17人中17番目) : Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase defines critical prognostic genes of stage I lung adenocarcinoma. *PLoS ONE* 7: e43923, 2012.
14. Hinorara K, et al, *Gotoh N(13人中13番目) : ErbB/NF-κB signaling controls mammosphere formation in human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 109: 6584-6589, 2012.
15. Sugimura R, et al, Suda T, Li L*(11人中10番目) : Non-canonical Wnt Signaling Maintains Hematopoietic Stem Cell through Flamingo and Frizzled8 in the Niche, *Cell* 150: 351-365, 2012.

[平成22年度]

1. Takashima S, et al, Akashi K, *Teshima T(8人中7番目) : The Wnt agonist R-spondin1 regulates systemic graft-versus-host disease by protecting intestinal stem cells. *J Exp Med* 208:285-294, 2011.
2. Kikushige Y, et al, Takenaka K, *Akashi K(14人中14番目): Self-renewing hematopoietic stem cell is the primary target in pathogenesis of human chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Cell* 20:246-259, 2011.
3. Ishimoto T, et al, Saya H(21人中21番目): CD44 variant regulates redox status in cancer cells by stabilizing the xCT subunit of system xc- and thereby promotes tumor growth. *Cancer Cell* 19: 387-400, 2011.
4. ©Zou P, et al, Nakayama KI, *Suda T(10人中10番目): p57(Kip2) and p27(Kip1) cooperate to maintain hematopoietic stem cell quiescence through interactions with Hsc70. *Cell Stem Cell* 9: 247-261, 2011.
5. Matsumoto A, et al, *Nakayama KI(8人中8番目): p57 is required for quiescence and maintenance of adult hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell* 9: 262-271, 2011.
6. Moroishi T, Nishiyama M, et al, *Nakayama KI(5人中5番目): The FBXL5-IRP2 axis is integral to control of iron metabolism in vivo. *Cell Metab* 14: 339-351, 2011.
7. Inuzuka H, et al, Nakayama KI, et al, *Wei W(20人中18番目): SCF(FBW7) regulates cellular apoptosis by targeting MCL1 for ubiquitylation and destruction. *Nature* 471: 104-109, 2011.
8. Onoyama I, et al, *Nakayama KI(8人中8番目): Fbxw7 regulates lipid metabolism and cell fate decisions in the mouse liver. *J Clin Invest* 121: 342-354, 2011.
9. Miyoshi N, Ishii H, et al, *Mori M(19人中19番目): Reprogramming of Mouse and Human Cells to Pluripotency Using Mature MicroRNAs. *Cell Stem Cell* 8(6): 633-638, 2011.
10. Sasaki M, et al, Mori M, *Suzuki A(23人中22番目): Regulation of the MDM2-P53 pathway and tumor growth by PICT1 via nucleolar RPL11. *Nat Med* 17(8): 944-951, 2011.
11. ©Yamauchi M, et al, *Gotoh N(12人中12番目): N-cadherin expression is a potential survival mechanism of gefitinib-resistant lung cancer cells. *Am J Cancer Res* 1: 823-833, 2011.
12. ©Kubota Y*, Takubo K, et al, *Suda T(16人中16番目): Isolation and function of mouse tissue resident vascular precursors marked by myelin protein zero. *J Exp Med* 208: 949-960, 2011.
13. ©Okuno Y, et al, Suda T, *Kubota Y(4人中5番目): Bone marrow-derived cells serve as pro-angiogenic macrophages but not endothelial cells in wound healing. *Blood* 117: 5264-5272, 2011.
14. Tanaka S, et al, Arii S (14人中1番目) :Oxidative stress pathways in non-cancerous human liver tissue to predict hepatocellular carcinoma recurrence; a prospective multi-center study. *Hepatology*, 54(4):1273-1281, 2011.
15. Yoshida K, et al, Chiba S, et al, *Ogawa S (32人中29番目) : Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature* 478(7367):64-9, 2011

[平成21年度]

1. Kikushige Y, et al, Takenaka K, et al, *Akashi K (11人中11番目): TIM-3 is a promising target to selectively kill acute myeloid leukemia stem cells. *Cell Stem Cell* 7:708-717, 2010.
2. Tsukada Y, Ishitani T, *Nakayama KI: KDM7 is a dual demethylase for histone H3 Lys 9 and Lys 27 and functions in brain development. *Genes Dev* 24: 432-437, 2010.
3. ©Iwatsuki M, et al, Nakayama KI, Baba H, *Mori M(11人中9番目): Loss of FBXW7, a cell cycle regulating gene, in colorectal cancer: clinical significance. *Int J Cancer* 126: 1828-1837 (2010).
4. Yokoyama A, et al, Kitabayashi I, Cleary ML(5人中4番目): A Higher-Order Complex Containing AF4 and ENL Family Proteins with P-TEFb Facilitates Oncogenic and Physiologic MLL-Dependent Transcription. *Cancer Cell* 17: 198-212, 2010.
5. Aikawa Y, et al, *Kitabayashi I(12人中12番目):PU.1-mediated upregulation of M-CSFR is critical for leukemia stem cell potential induced by MOZ-TIF2. *Nat Med* 16: 580-585, 2010.
6. Miyoshi N, Ishii H, et al, Mori M(10人中10番目):Defined factors induce reprogramming of gastrointestinal cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 107(1): 40-45, 2010.
7. Sato T, et al, *Gotoh N(8人中8番目): FGF-FRS2□-Erk axis controls a self-renewal target Hes1 and growth of neural stem/progenitor cells. *Stem Cells* 28: 1661-1672, 2010.
8. Iejima D, et al, *Gotoh N(10人中10番目): **FRS2□, a potential prognostic gene for non-small cell lung cancer**, encodes a feedback inhibitor for EGF receptor family members via ERK binding. *Oncogene* 29: 3087-3099, 2010.
9. ©Murohashi M, et al, *Gotoh N(10人中10番目): Gene set enrichment analysis provides insight into novel signaling pathways in breast cancer stem cells. *British J Cancer* 102: 206-212, 2010.
10. Murohashi M, et al, *Gotoh N(9人中9番目): An FGF4-FRS2□-Cdx2 axis-in trophoblast stem cells induces BMP4 to regulate proper growth of early mouse embryos. *Stem Cells* 28: 113-121, 2010.
11. Takubo K*, et al, *Suda T (11人中11番目): Regulation of the HIF-1α level is essential for hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell* 7: 391-402, 2010.
12. Aihara A, *Tanaka S, et al, Arii S (11人中2番目): The selective Aurora B kinase inhibitor AZD1152 as a novel treatment for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 52(1):63-71, 2010.
13. Furuta M, Kozaki KI, Tanaka S, et al, *Inazawa J (6人中3番目): miR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis*, 31(5):766-76, 2010.
14. Nakahara F, et al, *Chiba S (14人中14番目): Hes1 immortalizes committed progenitors and plays a role in blast crisis transition in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 115(14):2872-81, 2010.

公募研究 A01 生体内癌幹細胞システム

1. Nobutani K, Shimono Y, et al,*Takai Y (12人中2番目): Downregulation of CXCR4 in metastasized breast cancer cells and implication in their dormancy. *PLoSOne*, 2015, in Press.
2. Isobe T, et al,*Clarke MF, *Shimono Y (18人中18番目): miR-142 regulates the tumorigenicity of human breast cancer stem cells through the canonical WNT signaling pathway. *eLife* 3: e01977, 2014.
3. Miyagi S, et al, *Iwama A (14人中14番目): The Tif1β-Hp1 system maintains transcriptional integrity of hematopoietic stem cells. *Stem Cell Reports* 2:145-152, 2014.
4. Sashida G, et al, *Iwama A (16人中16番目): Ezh2 loss promotes development of myelodysplastic syndrome but attenuates its predisposition to leukemic transformation. *Nat Commun* 5:4177, 2014.
5. Sakurai M, et al, Matsumura I, et al, Nakajima H (21人中13番目): Impaired hematopoietic differentiation of RUNX1-mutated induced pluripotent stem cells derived from FPD/AML patients. *Leukemia* 28(12):2344-54, 2014.
6. Tanimura A, et al, Matsumura I, Oritani K, Kanakura Y (12人中10番目): The anti-apoptotic gene Anamorsin is essential for both autonomous and extrinsic regulation of murine fetal liver hematopoiesis. *Exp Hematol* 42(5):410-422.e4, 2014.
7. Ikuta K, Seno H, Chiba T: Molecular changes leading to gastric cancer: A suggestion from rare-type gastric tumors with GNAS mutations. *Gastroenterology* 146:1417-1418, 2014.
8. Lee M, Marusawa H, Chiba T: Characteristics of hepatocellular carcinoma with stem/progenitor cell phenotypes. *Gastroenterology* 146:579-581, 2014.
9. Yamashina T, et al, *Jinushi M (7人中7番目): Cancer stem cells derived from chemoresistant tumors have a unique capacity to prime tumorigenic myeloid cells. *Cancer Research* 74: 2698-2709, 2014.
10. Nakata, J., et al, *Hosen N (19人中19番目): In vivo eradication of MLL/ENL leukemia cells by NK cells in the absence of adaptive immunity. *Leukemia* 28(6): 1316-1325. 2014.
11. Yasunaga S, et al, *Takahara Y (10人中1番目): Scmh1 has E3 ubiquitin ligase activity for Geminin and histone H2A and regulates Geminin stability directly or indirectly via transcriptional repression of Hoxa9 and Hoxb4. *Mol Cell Biol* 33:644-660, 2013.

12. Ohno Y, Yasunaga S, et al, *Takahara Y (7人中2番目) : Hoxa9 transduction induces mouse hematopoietic stem and progenitor cell activity through direct down-regulation of Geminin. *PLoS One* 8: e53161, 2013.
13. Sato T, et al, *Ohteki T (10人中1番目) : Novel interferon-based pre-transplantation conditioning in the treatment of a congenital metabolic disorder. *Blood* 121:3267-73, 2013.
 14. Niibori-Nambu A, et al, Hide T, et al, Araki N (16人中4番目) : Glioma initiating cells form a differentiation niche via the induction of extracellular matrices and integrin αV . *PLoS One* 8(5):e59558, 2013.
15. Baghdadi M, et al, Jinushi M (15人中15番目) : TIM-4 glycoprotein-mediated degradation of dying tumor cells by autophagy leads to reduced antigen presentation and increased immune tolerance. *Immunity* 39: 1070-1081, 2013.
16. Fukuda A, Chiba T: Sox9-dependent acinar-to-ductal reprogramming is critical for pancreatic intraepithelial neoplasia formation. *Gastroenterology* 145:904-907, 2013.
17. Muto T, et al, Iwama A. (20人中20番目) : Concurrent loss of *Ezh2* and *Tet2* cooperates in the pathogenesis of myelodysplastic disorders. *J Exp Med* 210:2627-2639, 2013.
 18. China S, et al, Jinushi M (13人中13番目) : Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1. *Nature Immunology* 13: 832-842. 2012.
19. Hosen N, et al, Sugiyama H (22人中1番目) : CD138-negative clonogenic cells are plasma cells but not B cells in some multiple myeloma patients. *Leukemia* 26(9): 2135-2141. 2012.
20. Dalerba P, et al, Shimono Y, et al, *Quake SR (22人中18番目) : Single-cell dissection of transcriptional heterogeneity in human colon tumors. *Nature Biotechnology* 29: 1120-1127, 2011.
21. Nishimoto N, et al, Kurokawa M (10人中10番目) : Loss of AML1/Runx1 accelerates the development of MLL-ENL leukemia through down-regulation of p19ARF. *Blood* 118(9):2541-50, 2011.
22. Nakagawa M, et al, Kurokawa M (14人中14番目) : AML1/RUNX1 functions as a cytoplasmic attenuator of NF- κ B signaling in the repression of myeloid tumors. *Blood* 118(25):6626-37, 2011.
23. Kataoka K, et al, Kurokawa M (15人中15番目) : Evi1 is essential for hematopoietic stem cell self-renewal, and its expression marks hematopoietic cells with long-term multilineage repopulating activity. *J Exp Med* 208(12):2403-16, 2011.
24. Hide T, et al, Kondo T (6人中1番目) : Combination of a pTgs2 inhibitor and an epidermal growth factor receptor-signaling inhibitor prevents tumorigenesis of oligodendrocyte lineage-derived glioma-initiating cells. *Stem Cells* 29, 590-9. 2011.
 25. Jinushi M, et al, Tahara H (9人中1番目) : Tumor-associated macrophages regulate tumorigenicity and anticancer drug responses of cancer stem/initiating cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:12425-12430, 2011.

公募研究 A02 人工癌幹細胞システム

1. Oshima H, et al, Tsuchiya K, *Oshima M (12人中8番目) : Suppressing TGF β signaling in regenerating epithelia in an inflammatory microenvironment is sufficient to cause invasive intestinal cancer. *Cancer Res* 75:766-76, 2015.
2. Hoshii T, et al, Hirao A (14人中14番目) : Loss of mTORC1 induces developmental blockage in early T-lymphopoiesis and eradicates T-cell acute lymphoblastic leukemia cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111(10):3805-10, 2014.
3. Hirata A, et al, Yamada Y (14人中14番目) : Dose-dependent roles for canonical Wnt signaling in de novo crypt formation and cell cycle properties of the colonic epithelium. *Development*, 140: 66-75, 2013.
4. Yamada K, *Ohno T, et al, Yamada Y (13人中13番目) : EWS/ATF1 expression induces sarcomas from neural crest-derived cells in mice. *J Clin Invest* 123(2):600-10, 2013.
5. Haraguchi T, et al, *Iba H (7人中1番目) : A potent 2'-O-methylated RNA-based microRNA inhibitor with unique secondary structures. *Nucleic Acids Res.* 40(8):e58, 2012.
6. Yui S, et al, Tsuchiya K, *Clevers H, *Watanabe M (12人中10番目) : Functional engraftment of colon epithelium expanded in vitro from a single adult Lgr5+ stem cell. *Nat Med* 18:618-23, 2012.
7. Hoshii T, et al, Hirao A (10人中10番目) : mTORC1 is essential for leukemia propagation but not stem cell self-renewal. *J Clin Invest* 122:2114-29, 2012.

招待講演

[平成25年度]

1. Koichi 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

3. 中山敬一. がん幹細胞を撲滅する：細胞周期研究から生まれた逆転の発想. 日本生化学会東北支部第81回例会・シンポジウム. 仙台. (5/9, 2015)
4. 北林一生. Clonal evolution of stem cells and therapeutic strategy in acute myeloid leukemia. 第73回日本癌学会シンポジウム。9/26.2014.横浜
5. 森正樹: 第23回日本がん転移学会学術集会・総会、金沢市文化ホール・金沢ニューグランドホテル(石川)、2014年7月10日～7月11日、骨転移の病態と最新治療
6. 後藤典子「がん幹細胞とニッチ相互作用によるがん進展メカニズム」第26回加藤記念研究助成贈呈式 特別講演会 2015年3月6日東京
7. Toshio Suda: Niche regulation for hematopoietic stem cells. Plenary Lecture, The 18th International Vascular Biology Meeting, April 14, 2014, Kyoto (Japan)
8. Shinji Tanaka. "Novel molecular targets and therapeutic combinations in hepatocellular carcinoma; rationale and significance" (invited lecture). Early Morning Breakfast Workshop. 4th International Kyoto Liver Cancer Symposium, June 8, 2014
9. 千葉滋 1st Taiwan-Japan Hematology Forum, 台北(台湾), 2014年4月13日, "Origin of and its clonal evolution in angioimmunoblastic T-cell lymphoma"
10. 下野洋平 第1回日本ゲノム薬理学会学術集会, マイクロRNA研究の歴史と現状、ゲノム薬理学への応用について.神戸, 2015.2.14.
11. Tsutomu Chiba. National University Health System 7th Annual Scientific Meeting, 2014/7/24, Singapore, Mutation signature in precancerous gastritis mucosa.
12. Masahisa Jinushi. Role of AMPK in macrophages in immune tolerance. FASEB Science Research Conference "AMPK: Biological action and therapeutic perspectives" 2014. September 28-October 3, Lucca, Italy.
13. Kiichiro Tsuchiya K. Watanabe M. Molecular mechanism in the pathogenesis of the colitis-associated colorectal cancer. 第32回 Cytoprotection 研究会 2014.03.23 京都
14. Atsushi Hirao: The signaling pathways for the determination of hematopoietic stem cell fate. 第76回日本血液学会学術集会, 平成26年10月31日—11月2日, 大阪
[平成24年度]
1. Hideyuki Saya: Novel strategies for targeting cancer stem cells. Ninth AACR-Japanes Cancer Association Joint Conference: Breakthroughs in Basic and Translational Cancer Research. 02/24/2013, Hyatt Regency Maui, Maui, Hawaii (USA)
2. 森正樹: 第13回 日露医学交流国際シンポジウム、大阪大学 银杏会館(大阪)、2013年10月31日～11月1日、悪性腫瘍の外科的治療・放射線治療
3. 田中真二. ワークショップ「癌幹細胞を視る」招待講演：光る癌幹細胞から「がん」の難治性メカニズムを視る. 第54回日本組織細胞化学会総会・学術集会、2013年9月28日、東京
4. 下野洋平 第24回大阪若手がんセミナー, がん幹細胞理論：その黎明と将来展望 大阪, 2013.2.15.
5. Atsushi Iwama. (2013) Epigenetic regulation of hematopoietic stem cells. The 10th Nikko International Symposium 2013 "Translational Epigenomics" October 17, Jichi Medical School, Tochigi.
6. 山田泰広 19th International Charles Heidelberger Symposium on Cancer Research, 鹿児島、2013年2月14日～16日 Application of reprogramming technology to cancer research

アウトリーチ活動

[平成25年度]

佐谷秀行 NHK第一ラジオ ラジオあさいちばん 健康ライフ 「がん幹細胞」とがん治療最前線」2014年11月17日～21日放送、2015年2月9日～13日再放送 (<http://www.nhk.or.jp/r-asa/life1502.html>)

中山敬一「がん転移抑える薬剤」発見 九大 患者への効果は未確認」産経新聞. 2015 1/7.

北林一生 産経新聞 2014年11月4日夕刊 がんセンター 第一三共 急性骨髄性白血病の新薬

後藤典子 Growth factor signaling regulates breast cancer stem cells. **24hours of Stem Cells, イベント life technologies** 2014年11月6日 ウェブ発信

須田年生 シリーズ がん幹細胞 (2) がん根絶も夢じゃない！がん幹細胞 最新攻略法

NHK Eテレ サイエンス ZERO 2014年9月15日

松村到 NPO 法人血液情報広場・つばさフォーラム in 大阪 血液がん ～より良い治療とより良い治療～ 2014年11月29日(土)

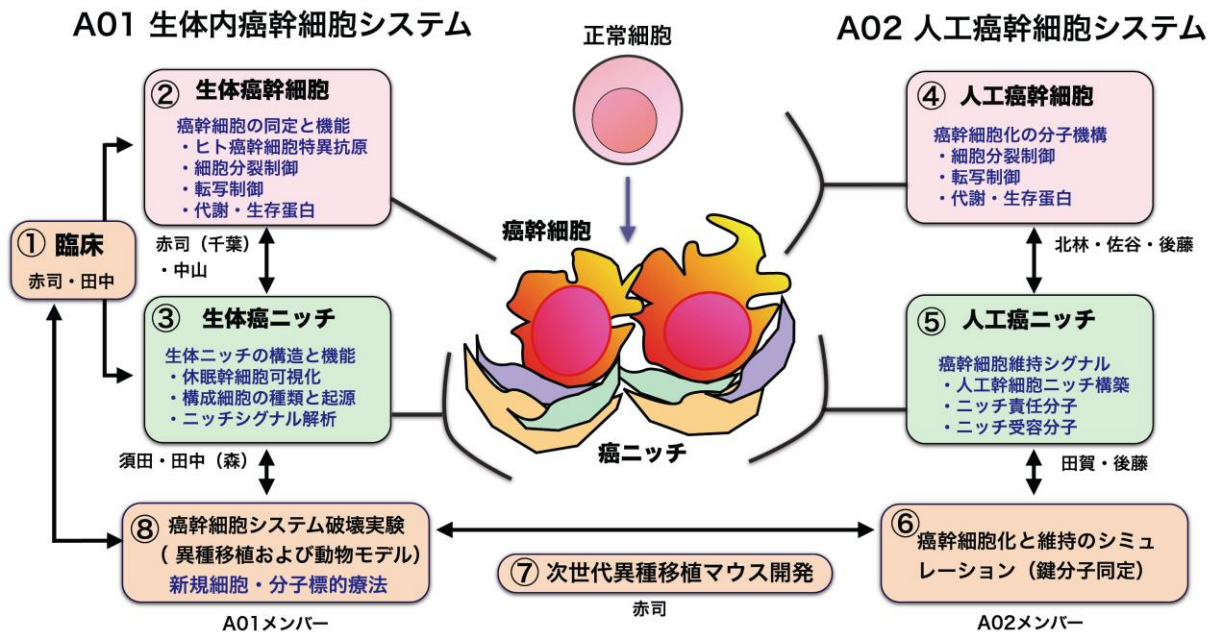
[平成24年度]

地主将久 市民公開講座(北海道大学主催: H24年6月7日)・講師(がんと免疫の新しい関係): 聴講者・約50名
平尾敦 金沢大学公開講座 「がん研究の最前線」2013年5月17日「幹細胞とがん」

赤司浩一 2013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」

7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2ページ程度）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。



本領域研究では、これまでに得られた癌化に関する様々な知見を総括的に整理・応用し、癌幹細胞を標的とした「源を断つ」癌制御の具体的な技術を確認することを目的とした。この新しい領域研究を成功に導くためには、ヒト・動物・実験室内の各段階での個別研究を協調的に加速する新たなプロジェクトチームの結成が必須であり、上の領域概念図に示すような研究体制を組織した。

まず癌幹細胞の出処の違いから、研究項目として生体癌幹細胞システム (A01) と人工癌幹細胞システム (A02) を用いた研究に大別した。A01 の生体癌幹細胞を用いる研究項目として、ベッドサイドから造血器腫瘍 (内科: 赤司・千葉) および固形癌 (外科: 田中・石井) のヒト癌組織を得て (①)、ヒト癌幹細胞の純化を試みた (②)。さらに、同様な臨床検体から生体癌幹細胞ニッチ構成細胞の同定・純化を目指した (③)。ヒト細胞を用いた研究を補うものとして、すでに作製している各種動物モデルを利用した。これらの生体内癌幹細胞システムを詳細に解析することにより、癌幹細胞の休眠・代謝・生存機構、癌幹細胞ニッチの構成細胞の起源・機能を明らかにすることを計画した。一方、A02 においては、癌細胞化というプロセスの分子機構とニッチからの維持シグナルを実験室内で再構築することを目指した。ヒト・動物の正常細胞に、癌幹細胞化に関わる遺伝子異常や発現・翻訳異常を導入することで、正常細胞から誘導する人工癌幹細胞誘導実験系を、北林 (造血系)、佐谷・後藤 (間葉系・上皮系)、田賀 (神経系) がそれぞれ確立する計画とした (④)。また、田賀を中心として、③で得られたニッチ構成細胞や低分子ポリマー等の人工癌ニッチを用いて、実験室内で癌幹細胞維持機構を解明する方針とした (⑤)。さらに、後藤を中心として、癌幹細胞化とその維持をシミュレーションし、癌幹細胞システム維持に関わる鍵となる遺伝子を抽出する計画とした (⑥)。一連の実験系とヒトとを繋ぐ基幹技術として、ヒト由来生体内・人工癌幹細胞の生着・進展の評価と破壊実験を行うための高効率次世代異種移植モデルを開発することも盛り込んだ (⑦)。最終的には、癌幹細胞とニッチ構成細胞という治療標的細胞の機能を抑制する標的分子候補を抽出し、A01 にフィードバックしながら異種移植モデル・動物モデルを用いて生体内癌幹細胞システム破壊実験を行う計画とした (⑧)。これら一連の研究から得られた情報を統合して、癌幹細胞システム破壊に有効な抗体や低分子化合物等を薬剤会社と協力してスクリーニングすることで、臨床応用への基盤整備を目指した。

公募研究は各計画研究に紐づく内容のものを1-2題ずつ採択し、各計画研究がカバー出来ない領域を補うことで、領域研究全体の厚みを増す効果を期待した。

各計画研究および公募研究の効率的かつ有機的な連携を図るための具体的方法としては、以下の工夫を取り入れた。生体癌幹細胞と人工癌幹細胞では、その研究方法や得られる情報が異なるため、独立した研究項目に分ける必要があったが、癌幹細胞とそのニッチに関しては、それぞれの実験システムにおいて並

列して研究を進めた方が効率的であると考えられた。したがって、A01とA02の項目それぞれに癌幹細胞研究者とニッチ研究者の両方を配置することで、有機的な連携を図る研究体制の基盤とした。また、個々のグループが質の高い研究を追究していく上で必要な技術・リソースを領域内で共有することにより、共同研究という形での有機的な連携が生まれることを期待した。以下にその具体的な取り組みを示す。

- ①次世代免疫不全 C57BL/6. Rag2^{nu11}I12rg^{nu11}Sirpa^{NOD} (BRGS)マウスを用いた異種移植技術の共有 (九州大学)
- ②プロテアソーム非依存性細胞の可視化による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)
- ⑤次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析やRNAseqの技術提供 (九州大学)
- ⑥MRMを用いた次世代プロテオミクス解析技術の提供 (九州大学)

このような最先端技術をベースとした連携を計ることによって、領域研究全体の飛躍的な進歩に繋げた。

さらに、年2回開催した総括班会議では、単に個々の研究の進捗状況を確認するに留まらず、各研究の問題点を克服し発展させるために必要な共同研究を積極的に提案し実行することで、領域全体のレベルアップと生産性の向上を計った。

8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1 ページ程度）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

- (1) 各研究施設に整備された設備・装置の主なものを以下に示す。
 - ①ハイコンテントスクリーニングリーダーCX03110-6（九州大学）
 - ②BioMark リアルタイム PCR システム（九州大学）
 - ③HS オールインワン蛍光顕微鏡（大阪大学、国立がん研究センター）
 - ④Flex リアルタイム PCR システム（国立がん研究センター）
 - ⑤Wes 全自動キャピラリ電気泳動イムノアッセイシステム（大阪大学）これらはすべて総括班として把握した上で領域内に情報提供を行い、積極的な共同利用を促した。
- (2) 貴重な臨床検体（癌組織など）は、臨床教室を主宰する九州大学・赤司（造血器腫瘍）と大阪大学・森（固形癌）が中心となり、施設倫理委員会で承認された研究計画書・患者説明同意文書に沿って患者同意を得た後に採取・保存し、総括班として管理した上で必要に応じて各研究グループに提供した。
- (3) 前述のように、領域内で開発した最先端の解析技術およびリソースに関しては、総括班会議の場で随時報告し、希望があれば遅滞なく利用できるよう総括班として一元管理した。
- (4) 特に公募研究に関しては、課題遂行に必要なかつ十分な研究費が配分されていないケースもあるため、各々が関連する計画研究との密接な連携を総括班として適切にアドバイスし、研究費の効果的使用を促した。

・研究費の使用状況

(1) 主要な物品明細 (計画研究において購入した主要な物品 (設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。) について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。)

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価 (円)	金額 (円)	設置(使用)研究機関
2 2	ハイコンテントスクリーニングリーダー	CX03110-6	1	30,975,000	30,975,000	九州大学
	BioMark リアルタイムPCRシステム	米国フューダム社製	1	23,625,000	23,625,000	九州大学
	HS オールインワン蛍光顕微鏡	BZ-9000 1	1	9,984,240	9,984,240	大阪大学
	HS オールインワン蛍光顕微鏡	BZ-9000 1	1	8,960,000	8,960,000	独立行政法人国立がん研究センター
2 3	超低温フリーザー		1	1,050,000	1,050,000	大阪大学
	クロンメイト EB-ハイバイサイエンス	DCS-CCM01	1	3,491,250	3,491,250	独立行政法人国立がん研究センター
2 4	Flex リアルタイムPCR	QS-W01D-B QuantStudio 12K	1	8,715,000	8,715,000	独立行政法人国立がん研究センター
	バイオアナライザ電気泳動ノードシステムミッド	2100	1	3,016,516	3,016,516	九州大学
	リアルタイム定量PCRシステム	MX3000P(401403)	1	2,628,772	2,628,772	九州大学
	高機能高速冷却遠心機	Avanti J-26S XP	1	2,079,000	2,079,000	独立行政法人国立がん研究センター
	KIS-150 クリーニング	6段仕様	1	1,081,500	1,081,500	慶応義塾大学
	超低温フリーザー	MDF-U384	1	898,800	898,800	九州大学
	マルチカスインキュベーター	MCO-5MUV-PJ (UV付)	1	688,000	688,000	独立行政法人国立がん研究センター
2 5	スプリットレス高耐圧ナノLCシステム	ADVANCE LHPLC	1	4,935,000	4,935,000	九州大学
	超低温フリーザー-85℃	728L	1	2,208,060	2,208,060	独立行政法人国立がん研究センター
	CO2 インキュベーター		2	772,220	1,544,400	独立行政法人国立がん研究センター
	Biometra Tprofessional	TRIOC	1	1,506,600	1,506,600	独立行政法人国立がん研究センター
2 6	Wes System	日本ジェネティクス社	1	6,998,400	6,998,400	大阪大学
	マイクロチップ電気泳動装置	アステック社	1	4,000,000	4,000,000	大阪大学
	UVゲル撮影装置 FAS-IV FAS4		1	1,024,920	1,024,920	東京医科歯科大学
	サーマルサイクラー GeneAtlas(ゲラジエント機能付) G02	タカラバイオ	1	520,020	520,020	東京医科歯科大学
	PCRThermal CyclorDiceTouch TP350		1	507,600	507,600	東京医科歯科大学

(2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。(単位：円)

旅費はすべて当該研究領域に関連する学会・シンポジウム等に参加し、必要な情報収集を行う目的に使用した。

人件費・謝金はすべて当該研究領域に携わる実験補助員・事務補佐員を雇用する目的に使用した。

年度	旅費 (円)	人件費・謝金 (円)
平成22年度	967,850 (熊本大学・須田) 525,890 (九州大学・赤司) 338,900 (国立がん研究センター・北林) 204,480 (金沢大学・後藤) 157,756 (東京医科歯科大学・田中) 75,280 (慶応義塾大学・佐谷) 50,760 (九州大学・中山)	1,926,478 (慶応義塾大学・佐谷) 1,550,788 (九州大学・赤司) 1,372,610 (金沢大学・後藤) 1,109,161 (国立がん研究センター・北林)
平成23年度	1,404,710 (国立がん研究センター・北林) 1,319,950 (熊本大学・須田) 1,146,885 (慶応義塾大学・佐谷) 514,600 (金沢大学・後藤) 244,160 (東京医科歯科大学・田中)	5,089,440 (金沢大学・後藤) 4,504,193 (国立がん研究センター・北林) 1,288,296 (慶応義塾大学・佐谷)
平成24年度	2,434,750 (国立がん研究センター・北林) 990,340 (慶応義塾大学・佐谷) 840,117 (金沢大学・後藤) 803,910 (熊本大学・須田) 264,580 (九州大学・中山) 73,880 (大阪大学・森) 50,820 (九州大学・赤司)	6,278,049 (金沢大学・後藤) 6,110,837 (国立がん研究センター・北林) 3,257,488 (慶応義塾大学・佐谷) 11,000 (九州大学・赤司)
平成25年度	2,956,200 (国立がん研究センター・北林) 2,377,850 (熊本大学・須田) 2,303,519 (金沢大学・後藤) 230,440 (大阪大学・森) 163,970 (九州大学・中山) 91,990 (慶応義塾大学・佐谷) 76,380 (東京医科歯科大学・田中)	12,622,047 (慶応義塾大学・佐谷) 5,587,946 (国立がん研究センター・北林) 3,912,178 (九州大学・中山) 2,995,234 (金沢大学・後藤) 2,552,884 (大阪大学・森)
平成26年度	5,172,217 (国立がん研究センター・北林) 2,157,130 (金沢大学・後藤) 1,597,150 (熊本大学・須田) 1,686,100 (慶応義塾大学・佐谷) 924,260 (大阪大学・森) 631,170 (九州大学・中山) 156,900 (東京医科歯科大学・田中)	6,061,527 (慶応義塾大学・佐谷) 5,338,173 (国立がん研究センター・北林) 2,145,653 (大阪大学・森) 1,994,259 (金沢大学・後藤) 1,397,557 (九州大学・中山) 75,394 (熊本大学・須田)

(3) 最終年度(平成26年度)の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

最終年度(平成26年度)の研究費の繰越しを行った計画研究はない。

9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1 ページ程度）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

本新学術領域研究においては、幹細胞研究における世界的トップランナーを動員し、がん幹細胞の純化・同定とその細胞生物学的特性の解明に関して、がん幹細胞とそれを取り巻くニッチ環境の両面から迫る新しい研究スタイルを提案した。さらに本分野の若手研究者を育て、本コンセプトを学会に根付かせ、多くのブレークスルーを発信してきた。なかでも、急性骨髄性白血病幹細胞における TIM-3 分子の自己複製制御や上皮性がん幹細胞における CD44v を介した酸化ストレス制御の発見は、臨床応用可能なシーズ探索の成功例として世界的に高く評価されている。また、次世代免疫不全マウスやがん幹細胞可視化マウスなどのリソースを共有し活用範囲を広げることにより、我が国における本研究分野のレベルアップと共同研究推進に取り組み成功を収めることができたと考える。

本領域の幅広い活動が功を奏し、最近ではがん幹細胞に関する興味が、分野外の研究者のみならず一般人にも大きく広がっている。新聞、TV においても班員の研究が頻回に取り上げられ、例えば NHK においてクローズアップ現代やサイエンス ZERO で「がん幹細胞」が特集されたが、出演者の 2/3 以上が、我々の新学術領域に所属する計画研究代表であった。このため、領域代表の赤司を中心に、数多くのメディア・患者の会等の訪問を受けてきた。日本癌学会の年次集会においても毎回「がん幹細胞」をテーマとするシンポジウムが組まれるようになったが、本領域の研究班構成員が座長や演者を務める機会が極めて多い。このように、新学術領域「癌幹細胞」は国内におけるがん幹細胞領域の敷衍に大きな役割を果たしてきた。さらに、開催 12 回（年 1 回開催）を数える「幹細胞シンポジウム」（代表：赤司浩一）においても積極的に活動を展開した。「幹細胞シンポジウム」は、毎回多くの若手を含む約 250 名程度の幹細胞学者が全国から集まる。平成 23 年度より「幹細胞シンポジウム」との合同シンポジウムを行い、特に注目される内容を参加者全員に公開した。また同シンポジウムに、毎年数人のがん幹細胞関連外国人演者を招き、国際的にも議論を深めた。以上のような活動を通して、幹細胞研究分野の若手研究者の多くが「がん幹細胞」コンセプトを理解し研究テーマに組み込むようになった。

「がん幹細胞学」は、文字通り「腫瘍学」と「幹細胞学」が融合した新領域と言える。「がん幹細胞学」は、「幹細胞学」の基本コンセプトに則り、1) がん幹細胞をがんにおけるヒエラルキーの頂点に置き、さらに「腫瘍学」の基本コンセプトに沿って、2) がん化は遺伝子異常の集積による異常クローンの進化と選択にある、としている。事実、本領域採択後、次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析技術により、時系列に沿った遺伝子異常の検出が可能になり、がん幹細胞化とその進化・選択の過程が急速に明らかになった。さらに、本領域の研究からがん幹細胞は、このような遺伝子異常解析結果だけでは説明できない、微小環境や外的ストレスに応じて変化する可塑性・柔軟性を有していることが明らかになってきた。この問題解明のためには、核酸やタンパク質、代謝物に至るまでの様々な生命構成因子の定量的計測技術、すなわちオミクステクノロジーがその鍵を握っていると考えられる。本領域がきっかけとなって計測技術関連の研究者が、がん幹細胞という稀少細胞分画を相手にすることの意義に気づき、がん幹細胞を狙ったメタボロミクスやプロテオミクス領域における超高感度計測技術開発が、複数の研究室で急速に進んでいる。以上の超高感度計測技術の開発は、今後本領域に留まらず様々な生命科学分野の発展にも大きく貢献していくと考えられる。

10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1 ページ程度）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者の研究終了後の動向等を記述してください。

癌幹細胞研究者層の裾野を広げ、研究者間ネットワークの充実を計ることを目的として、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、限られた時間内に効率よく情報収集が行える工夫を凝らした。シンポジウムでは、国内外の著明な癌研究者を多数招聘し、若手研究者のモチベーションを高めることに配慮した。また、年2回開催した総括班会議では、可能な限り若手研究者に発表の機会を与え、グループ全体として若手研究者の育成に取り組んだ。

本領域研究に参画した研究グループの若手研究者の動向としては、日本学術振興会特別研究員 DC に採択された者が17名、日本学術振興会特別研究員 PD に採択された者が5名、海外留学した者が21名と、期待どおりの成長を遂げていることが窺えた。その他、大学助教として研究を続けている者、企業に就職して研究を続けている者などを含めると、50名以上の将来有望な若手研究者を排出したことになる。

11. 総括班評価者による評価（2 ページ程度）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

年次報告書および論文別冊を総括班評価者に送付し、評価コメントを頂いた。また、Stanford 大学の Michael F. Clark 博士と国立シンガポール大学の Daniel G. Tenen 博士には、総括班会議に一度ずつご出席頂いたが、この際は全体を通して英語で行い、米国 Program Project Grant のあり方と比較しながら全体、さらに個別プロジェクトに対して貴重なコメントを頂いた。

1. 野田 哲生（癌研究会・癌研究所・所長）

この領域研究での第 1 の成果はがん細胞を供給してがん組織の増大を支持するがん幹細胞の存在を多くのがん種で明らかにしたことである。本領域研究が開始された当初、がん幹細胞の存在は一部の造血器腫瘍にのみ確認されていただけで、多くのがんではその存在は不明であり、特に固形がんではその存在に否定的な意見さえもあった。そのような状況下で、多くのがんではがん幹細胞を同定し、がん組織が均一な細胞集団ではなく階層性のある様々な細胞の集団であることを解明したことは、大きな成果である。第 2 の成果は、同定されたがん幹細胞がどのようにして成立し、どのように制御されているかを分子レベルで解明したことである。その結果として、がん幹細胞の維持に必須な多くの分子経路が明らかとなり、ここで同定された多くの標的分子の臨床応用が検討されていて、既に臨床試験を開始した標的分子や前臨床試験の段階にもあることはレベルの高い研究を行ってきたことの証拠である。本研究領域では、がん幹細胞そのもの研究だけでなく、微小環境（ニッチ）の研究にも重点をおき、がん幹細胞の成立維持に必要な外的因子も明らかにしてきた。これらの成功の要因は、幹細胞研究者とがん研究者、血液学研究者と固形がん研究者が協力し、それぞれの得意とする研究技術や知見が融合して初めて達成できた成果であると考えられ、領域研究が非常に有効に機能したよい例である。がん幹細胞に関する研究は、現在ではがん研究を進める上では必須の研究課題となっている。日本癌学会をはじめとする国内外のがん関連の学会では、がん幹細胞をテーマとするシンポジウムが毎回のようによく頻りに生まれ、これらの企画や演者にこの領域研究の研究者の多くが関与している。このようにこの領域研究での活動はがん幹細胞学の確立と発展に大きく寄与してきた。

2. 野村 英明（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）

素晴らしい成果が挙げられている。企業主導の研究ではできない本物の基礎研究領域である。安易に臨床応用を目指した応用研究とは一線を画し、ヒトとマウスの系をバランス良く使うことにより、がんの本質とも言えるがん幹細胞の本質を明らかにしている。さらに、結果的に臨床応用に繋がる成果が出ている。本領域に心より敬意を表する。

3. Daniel G. Tenen: Professor of Harvard Stem Cell Institute, and Head of Cancer Science Institute in National University of Singapore

がん幹細胞研究分野は黎明期にあり、世界的にも拠点は少ない。日本におけるがん幹細胞研究者をこのプログラムに結集させたことにより、日本におけるがん幹細胞研究が広く世界に知られるようになった。CD44v、TIM-3、免疫不全マウスの開発など、極めてインパクトのある発見がなされてきた。さらにがん幹細胞ニッチに早くから注目して研究を行っている点で、素晴らしいプログラムである。また、シンガポールがん幹細胞プログラムとの連携では、いくつかの共同研究や留学生受け入れ等、お互いの発展に繋がる素晴らしい関係を築くことが出来たことに感謝する。しかし最終的にはヒト細胞を扱わなければならないため、Cancer stem cell プログラムとして今後発展していく上では、更なる予算規模の拡大が必要であろう。

4. Michael F. Clarke: Professor of Institute for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine in Stanford School of Medicine

スタンフォード大学のがん幹細胞プログラムに負けない非常に充実した研究体制である。人工的に作製したがん幹細胞、ヒトがん幹細胞、ニッチ等、それぞれを専門とする多彩ながん幹細胞研究者が様々な角度から研究を進めそれを統合する研究体制は素晴らしく、また、免疫不全マウスの開発やがん幹細胞の可視化システムなど、極めて重要なマテリアルがコアの研究として開発され供給されている。日本のがん幹細胞研究を支えているプログラムであると考えられる。得られた成果は本分野の今後の発展に世界的にも大きな役割を果たすことが期待できる。また、若手の育成にも熱心であり、Stanford プログラムにも優秀な留学生を送り出してくれた。本領域の益々の発展を祈念する。