

領域略称名：がん微小環境  
領域番号：3203

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

「がん微小環境ネットワークの統合的研究」

(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 (東京大学・大学院医学系研究科・教授・宮園 浩平)

# 目 次

1. 研究領域の目的及び概要	8
2. 研究領域の設定目的の達成度	10
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	14
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	15
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	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）	21
7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	28
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）	30
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	34
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	35
11. 総括班評価者による評価	36

## 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
X01	22112001 がん微小環境ネットワークの統合的研究	平成22年度～ 平成26年度	宮園 浩平	東京大学大学院・医学系研究科・教授	14
A01 計	20112002 TGF- $\beta$ ファミリーのがん微小環境に及ぼす作用とがん治療戦略	平成22年度～ 平成26年度	宮園 浩平	東京大学大学院・医学系研究科・教授	5
A01 計	22112003 腫瘍微小環境における血管内皮細胞、がん細胞の相互遺伝子発現制御システム解明	平成22年度～ 平成22年度	南 敬	東京大学・先端科学技術研究センター・特任教授	4
A01 計	23112101 がん微小環境における細胞老化の役割とその制御機構の解明	平成23年度～ 平成26年度	原 英二	大阪大学・微生物病研究所・教授	1
A02 計	22112004 がん幹細胞と微小環境の相互作用の解明とその分子機構を標的とした治療法開発	平成22年度～ 平成26年度	秋山 徹	東京大学・分子細胞生物学研究所・教授	11
A02 計	22112005 腫瘍微小環境によるがん悪性変化の分子メカニズムの解明	平成22年度～ 平成26年度	高倉 伸幸	大阪大学・微生物病研究所・教授	1
A03 計	22112006 がん脈管形成の内因性制御機構	平成22年度～ 平成26年度	佐藤 靖史	東北大学・加齢医学研究所・教授	1
A03 計	22112007 骨髄由来細胞を介した腫瘍血管新生及び増殖における血液線維素溶解系の機能解析	平成22年度～ 平成26年度	Heissig Beate	東京大学・医科学研究所・准教授	1
A04 計	22112008 転移形成に関わるがん微小環境の解明とその分子機構を標的とした治療法開発	平成22年度～ 平成26年度	藤田 直也	公益財団法人がん研究会・がん化学療法センター・所長	2

A04 計	22112009 腫瘍内点酸素環境を標的としたがん治療法の開発研究	平成22年度～平成26年度	近藤 科江	東京工業大学・大学院生命理工学研究科・教授	1
A04 計	22112010 呼吸器悪性腫瘍の微小環境の特性を標的とした新規制御法の開発	平成22年度～平成26年度	矢野 聖二	金沢大学・がん進展制御研究所・教授	4
計画研究 計 11 件					
A01 公	2511270 抗がん治療応答制御に関わる自然免疫関連因子の同定と解析	平成25年度～平成26年度	地主 将久	慶應義塾大学・医学部先端医科学研究科・特任准教授	1
A01 公	25112703 悪性リンパ腫における腫瘍細胞と微小環境とのコミュニケーション	平成25年度～平成26年度	千葉 滋	筑波大学・医学医療系・教授	5
A01 公	25112706 骨髄低酸素環境における骨髄腫幹細胞維持分子を標的とした新規治療開発	平成25年度～平成26年度	前川 平	京都大学・医学（系）研究科（研究院）・教授	3
A01 公	25112707 がん微小環境における細胞外シェディングと核内転写の一元的制御	平成25年度～平成26年度	妹尾 浩	京都大学大学院・医学研究科・講師	3
A01 公	25112708 嫌気性微小環境に応答する難治性消化器癌幹細胞の新しい転写制御機構の解明と創薬応用	平成25年度～平成26年度	石井 秀始	大阪大学大学院・医学系研究科・特任教授	5
A01 公	25112709 血管内皮細胞特異的に発現するチロシンホスファターゼによる腫瘍血管新生制御	平成25年度～平成26年度	的崎 尚	神戸大学大学院・医学研究科・教授	1
A01 公	25112710 極性崩壊細胞を取り巻くがん微小環境の遺伝学的解析	平成25年度～平成26年度	井垣 達吏	京都大学・生命科学研究科・教授	1

A01 公	25112711 がん微小環境ネットワークにおける細胞外小胞エクソソームの機能解明	平成25年度～ 平成26年度	田原 栄俊	広島大学・医歯薬保健学研究院 (薬)・教授	5
A01 公	25112712 新たな血管新生バランス制御因子 CUL3 の多機能解析	平成25年度～ 平成26年度	東山 繁樹	愛媛大学・プロテオサイエンスセンター・教授	2
A01 公	25112713 Hippo 経路によるがん微小環境制御	平成25年度～ 平成26年度	鈴木 聡	九州大学・生体防御医学研究所・教授	1
A01 公	25112716 細胞選択的透過型ペプチドを応用した膵がん・がん間質の新規標的化 DDS 技術の開発	平成25年度～ 平成26年度	近藤 英作	新潟大学・大学院医歯学総合研究科 分子細胞病理・教授	1
A01 公	23112501 腫瘍血管と微小環境との相互作用の解明とその分子機構を標的とした治療法開発	平成23年度～ 平成24年度	樋田 京子	北海道大学大学院・歯学研究科・特任准教授	1
A01 公	23112502 がん微小環境における酸化ストレス防御機構の意義	平成23年度～ 平成24年度	鈴木 隆史	東北大学・大学院医学系研究科・助教	1
A01 公	23112503 癌微小環境因子としてのプロトンならびに脂質分子とリゾ脂質受容体	平成23年度～ 平成24年度	岡島 史和	群馬大学・生体調節研究所・教授	1
A01 公	23112504 骨髄微小環境における AML1/RUNX1 及び癌抑制遺伝子 WTX の役割の解明	平成23年度～ 平成24年度	上久保 靖彦	東京大学・医学部附属病院・助教	2
A01 公	23112505 がん組織における高-中酸素分圧下での新規 HIF 活性化メカニズムの機能解析	平成23年度～ 平成24年度	坂本 毅治	東京大学・医科学研究所・助教	1

A01 公	23112506 癌遺伝子活性化が誘導する分泌蛋白環境の癌化防御における役割とその異常による癌化	平成23年度～平成24年度	金田 篤志	東京大学・先端科学技術研究センター・特任准教授	1
A01 公	23112507 骨髄低酸素環境における骨髄腫幹細胞の解析と治療標的分子同定	平成23年度～平成24年度	前川 平	京都大学・医学（系）研究科（研究院）・教授	3
A01 公	23112508 がん細胞と周囲環境の相互作用における接着分子ネクチンと関連分子の役割と作用機構	平成23年度～平成24年度	扇田 久和	滋賀医科大学・医学部・教授	1
A01 公	23112509 血管内皮細胞特異的に発現する受容体型チロシンホスファターゼによる腫瘍血管新生制御	平成23年度～平成24年度	的崎 尚	神戸大学大学院・医学研究科・教授	1
A01 公	23112510 がん微小環境におけるIL-33/ST2L発現と悪性度進展への影響の解析	平成23年度～平成24年度	竹永 啓三	島根大学・医学部・准教授	1
A01 公	23112511 ADAMTS メタロプロテアーゼによる血管・リンパ管新生研究の新展開	平成23年度～平成24年度	廣畑 聡	岡山大学・国際センター・准教授	6
A01 公	23112512 癌幹細胞—正常細胞間コミュニケーション分子の同定と性状解析	平成23年度～平成24年度	近藤 亨	北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授	1
A01 公	23112513 血管内皮細胞の増殖促進と抑制の新規バランス制御分子による腫瘍血管新生制御の解析	平成23年度～平成24年度	東山 繁樹	愛媛大学・プロテオ医学研究センター・教授	3
A01 公	23112514 骨髄内遊離癌細胞の転移形成能を左右するマイクロRNAの研究	平成23年度～平成24年度	石井 秀始	大阪大学大学院・医学系研究科・教授	3

A01 公	23112515 がん微小環境の炎症による血管新生の誘導とその治療戦略—マクロファージの関与	平成23年度～ 平成24年度	小野 真弓	九州大学・大学院 薬学研究院・教授	2
A01 公	23112516 新規炎症関連因子ANGPTL2による癌の発症・浸潤・転移の分子機構解明	平成23年度～ 平成24年度	遠藤 元誉	熊本大学・大学院生命科学研究部・助教	2
A01 公	23112517 がん浸潤を支える細胞外マトリックス環境の形成とその役割	平成23年度～ 平成24年度	宮崎 香	横浜市立大学・木原生物学研究所・教授	1
A01 公	23112518 癌微小環境形成におけるサイトグロビン陽性あるいは陰性筋線維芽細胞の役割	平成23年度～ 平成24年度	河田 則文	大阪市立大学・大学院医学研究科・教授	5
A01 公	23112519 がん微小環境により癌が免疫耐性を新規に獲得する機構の研究	平成23年度～ 平成24年度	竹田 和由	順天堂大学・医学部・准教授	1
A01 公	23112520 がん微小環境における糖鎖を介した細胞接着の役割解明と制御法の開発	平成23年度～ 平成24年度	神奈木 玲児	愛知医科大学・先端医学研究センター・教授	1
A01 公	23112521 細胞外プロテオグリカンがつくるがん微小環境細胞外プロテオグリカンがつくるがん微小環境	平成23年度～ 平成24年度	渡辺 秀人	愛知医科大学・分子医科学研究所・教授	1
A01 公	23112522 がん微小環境を制御する低分子プローブの開発	平成23年度～ 平成24年度	川田 学	公益財団法人微生物化学研究会・微生物化学研究所沼津支所・主席研究員	1

A01 公	23112523 がん転移制御因子の同定と解析を通じた臓器特異的な転移機構の解明	平成23年度～ 平成24年度	岡本 康司	国立がん研究センター研究所・がん分化制御解析分野・分野長	1
A01 公	23112524 腹膜播種におけるがんと腹膜の相互作用	平成23年度～ 平成24年度	堺 隆一	国立がん研究センター研究所・転移浸潤シグナル研究分野・分野長	1
A01 公	23112525 複合分子イメージング技術によるがん微小環境ネットワークのイン・ビボ可視化	平成23年度～ 平成24年度	藤井 博史	国立がん研究センター東病院・臨床開発センター・部長	1
公募研究 計 36 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発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. 研究開始当初の学術的背景

1889年に Paget ががんの転移に関して「Seed and soil」説を発表して以来、がん細胞の増殖にはこれを取りまく微小環境 (tumor microenvironment) が極めて重要であることが指摘されて来た。がんの間質は線維芽細胞をはじめ、炎症細胞、免疫担当細胞、血管、リンパ管に加えて結合組織が存在して特徴的な微小環境を構築している (図 1)。「がんには個性がある」と言われるように、がんをとりまく微小環境もきわめて多様である。がんの増殖・浸潤・転移のしやすさは、がん細胞自体のもつ特性のみならず、がん細胞と微小環境との相互関係が深く関わっている。例えば乳がんや前立腺がんが骨に転移しやすい原因は、これらのがん細胞が骨微小環境に存在する骨芽細胞や破骨細胞と相互作用して骨内組織に生着・増殖しやすい性質を持つことによると考えられている。しかしがん微小環境の重要性が注目されているにも関わらず、これを多角的かつ統合的にアプローチしようという試みはなされてこなかった。がん微小環境に関する研究は革新的ながん治療法の開発につながることを期待されるが、この分野の研究には単に腫瘍生物学の専門家だけでなく、多様なバックグラウンドを持った研究者が結集することがきわめて重要である。こうした研究者が密接な連携のもとに研究を行うことによって新たな展開が生まれ、学術的にも飛躍的な発展が望まれると期待されることから本領域を設定するに至った。

がん微小環境の特徴はがんの進展に伴いがん細胞が悪性化して行くだけでなく、がん微小環境もダイナミックに変化して行くことである。線維芽細胞は CAF (cancer-associated fibroblast) としての形質を獲得して種々の生理活性物質を介してがん細胞の増殖・浸潤・転移と密接に関わる。また、微小環境構成細胞は、様々な分子の交換を介して、がん細胞のがん幹細胞化を含めた悪性化の誘導にも関わる。さらにはがん細胞だけでなく微小環境細胞にもがんの進展に伴い多様な genetic および epigenetic な変化が起こる結果、抗がん剤耐性が生じることが明らかになりつつある。治療抵抗性はがん細胞だけでなく、がん環境全域に及ぶと考えられるわけである。

がん微小環境に関する理解が深まるに連れて血管新生を標的とした薬剤や骨転移を標的とした薬剤などが開発された。これらはいずれもがん微小環境を標的とした薬剤であり、従来の抗がん剤と比較して副作用が少ないなどの特徴があり、21 世紀に登場した新たながん治療法として更なる発展が期待されている。一方で、腫瘍組織の血管の構造は正常組織の血管とは異なっており、また、がんの種類によっても極めて多様である。このため、血管新生阻害剤の効果はがんの種類によってまちまちであり、かつ多くの場合は一過性であることが示されてきたことから、腫瘍血管新生の分子機構の更なる理解が重要であると考えられている。このように今後のがん治療においてはがん組織をがん細胞のみを標的としてとらえるのではなく、がん組織全体として理解し、その悪性変化を時空間的に捉えることにより、革新的な制御機構の開発が可能となると考えられる。

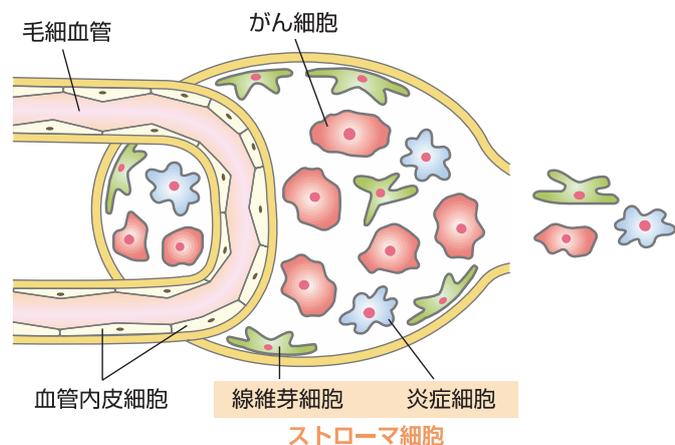


図 1 がん細胞とがん微小環境

## 2. 研究領域の目的と全体構想

上記の学術的背景をもとに本研究領域では下記の4項目を重点に研究を推進した。

(1) がん微小環境のダイナミズム：がん微小環境はがんの進展とともにダイナミックに変動している。このことからがんの悪性化に伴う微小環境細胞の genetic および epigenetic な変化を最新のゲノム科学の技術を駆使して探求し、がん細胞との相互作用を明らかにする。また生体材料学の技術を駆使して、がんと微小環境の相互作用について研究を行う。

(2) がん幹細胞と微小環境：がん幹細胞(cancer stem cell)は、自己複製能を持つと同時に多様な細胞に分化する能力を持つ。またがん幹細胞は抗がん剤や放射線治療に抵抗性を持つなどの特徴を持ち、がんの根本的治療における重要性が大きく注目されている。そこでがん幹細胞の幹細胞性を維持する分子機構を微小環境細胞との相互作用から検討する。

(3) 血管・リンパ管新生研究の新展開：がんの浸潤・転移には腫瘍血管・リンパ管新生が極めて重要である。VEGF を標的としたがん治療は一定の効果をえられるものの、その効果は一過性であることから、新たな抗血管新生療法の開拓が望まれている。本研究では新規の血管新生抑制因子や転写因子、細胞外マトリクス酵素の作用を中心に腫瘍血管・リンパ管新生の役割に関する研究を行う。

(4) 転移の分子機構と治療戦略：本研究では自然転移モデルを用いて新規の転移関連遺伝子を明らかにし、その作用機構の解明を行う。また生体イメージングの技術を駆使し、低酸素に伴う腫瘍組織で起こる種々の反応を明らかにし、新たながん治療法の開発に向けて研究を行う。さらに肺がんにおける抗がん剤に対する耐性獲得に関連した微小環境構成細胞の特性の変化に着目し、薬剤耐性の効果的な制御法の開発を目指す。

## 3. 本領域をどのように発展させるか

本研究領域の特徴は、これまで細胞内シグナル伝達や血管新生、細胞外マトリクスの生物学など、各々の分野では世界トップレベルの研究成果を発信して来た研究者が、がん微小環境ネットワークを明らかにするために集まり、この分野の研究の飛躍的な発展を目指すことにある。本研究領域では腫瘍生物学・分子生物学の研究者に加えて、薬学(藤田)、臨床医学(矢野)、生体イメージング(近藤)、ゲノム科学(南)、生体材料学(城・田畑)など、様々なバックグラウンドを持った専門家が集まった。参加した研究者は様々な年代に分布しており、女性2名(うち外国人1名)の参加をもとに計画班を構成した。さらに平成23年度以降は公募研究者を含めて有機的な連携を計りながら、領域全体でこの分野の研究を飛躍的に発展させ、がん微小環境の統合的理解を図った。

本領域の研究はがん微小環境の各々の側面を単一的な視点からアプローチするのではなく、様々な最新技術を駆使し、得られた結果を統合的に捉えることにある。研究成果は薬学、臨床医学の専門家とともに、如何に臨床へと応用して行くかを検討して行く。本研究領域におけるがん微小環境に関する理解は、がん幹細胞や転移などを標的とした全く新しい治療法の開発へと発展することが期待される。同時に、がん微小環境研究の成果は、発生のさいの形態形成における微小環境の役割に関する基礎研究などにも多くの知見をもたらす、領域内外に大きな波及効果をもたらすことができると期待される。

## 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。

### 総括班

総括班は、領域の研究の推進に必要な国内外の情報の収集を行い、研究者間の連携を強化する役割を担うことを目的として活動を行った。毎年、総括班会議、公開シンポジウムなどを開催し、情報の共有や共同研究の推進の奨励を行うことで、領域内の密接な交流を図った。また、公開シンポジウムにおいては計画研究者などの口頭発表に加えて、若手研究者（班員の研究室の研究員や大学院生など）によるポスター発表を行ったり、若手研究者の短期海外派遣を行うことによって若手研究者の育成を図った。さらにホームページなどを通して領域内外への広報活動を行った。領域は全体として順調に研究が進展したと考えられる。

### 計画研究

#### 1) がん微小環境のダイナミズム

宮園浩平は、1) TGF- $\beta$  によって誘導される上皮-間葉転換 (EMT) の制御、2) CAF (cancer-associated fibroblast)の誘導とその働きに関する研究、3) 血管・リンパ管新生の制御に関する研究、4) BMP のがん微小環境に対する作用の研究、5) 人工がん微小環境の創成、に焦点を当てて研究を行った。1)では、TGF- $\beta$ -Smad シグナルによる EMT が肺腺がんの特異的に発現する転写因子 TTF-1 によって抑制されることに注目し、TTF-1 が Smad3 と結合して TGF- $\beta$  シグナルと拮抗することを発見した。さらに ChIP-sequencing による解析で TTF-1 と Smad3 との複合体が特有の働きを有することを明らかにした。2)では TGF- $\beta$  で誘導される EMT によって正常上皮細胞から間葉系細胞が作られる過程で、FGF が共存すると  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ SMA)を発現しない、活性化した間葉系細胞が作られること、さらに RNA の選択的スプライシング制御タンパク質 ESRP の EMT 誘導過程での重要性を明らかにした。3)では BMP-9 がリンパ管内皮細胞に対して転写因子 Prox1 の発現を低下させることで強力な抑制作用を発揮することを発見した。4)では前立腺がん細胞とストローマ細胞の BMP と Sonic hedgehog を介した相互作用が前立腺がん骨転移において果たす役割について明らかにした。5)では研究分担者田畑泰彦らが、生体吸収性ハイドロゲルを利用することで、細胞増殖因子や細胞分化因子などの複数の因子を徐放化することができた。また、徐放化によりそれらの因子の *in vivo* での生物活性の相乗効果を認めた。

南 敬（平成 22 年度）は、がん微小環境における血管内皮の活性化機構をゲノムワイドな手法で解析し、見出されたシステムががん悪性化やがん転移、他のがん間質細胞に与える影響を明らかにすることを目的として研究を遂行した。がん微小血管内皮細胞に発現する転写因子 GATA2 に着目し、ChIP-seq や発現アレイ、chromosome conformation capture (3C) アッセイから GATA2 は内皮としての機能維持に重要な遺伝子（内皮特異的因子）のほぼ全ての制御に関与していること、安定的に分化した微小血管内皮細胞でも GATA2 がなくなると、内皮としての特質が失われ、内皮-間葉転換 (EndMT) が生じることを明らかにした。また、VEGF 刺激によって内皮選択的に発現が上昇する転写因子 Egr-3 の発現誘導機構を明らかにし、Egr-3 が腫瘍血管の増殖、炎症を促進することも示した。

原 英二（平成 23 年度～）は、がん微小環境における細胞老化の役割の解明を目指した研究を行い、主に以下の 3 つのことを明らかにした。1) 細胞老化を起こすと、DNA 損傷応答によりヒストンメチル化酵素である G9a および GLP がタンパク分解を起こすことでエピジェネティックなサイレンシング機構が破綻し、様々な分泌性たんぱく質が発現する SASP (senescence-associated secretory phenotype)という現象が

起こることを明らかにした。2) マウスを用いた実験により、肥満に伴い腸内細菌叢が変化することで生じる微生物の代謝産物が肝臓の間質細胞に細胞老化を起こすことを見出した。更に細胞老化を起こした間質細胞はSASPを介して周囲に存在する肝実質細胞の発がんを促進することを明らかにした。3) マウスを用いた実験によりSASPは本来、損傷治癒を促進するために必要であり生体の恒常性維持に寄与しているが、作用し過ぎると炎症反応や発がんを促進する副作用を起こす可能性があることを明らかにした。

## 2) がん幹細胞と微小環境

秋山 徹は、ヒト神経膠芽腫および大腸がん検体から単離・培養したがん幹細胞に、RNAi ライブラリーを導入し、がん幹細胞マーカーの発現変化を指標にがん幹細胞性に重要と思われる遺伝子を同定し、機能を解析することを目指した。解析の結果、膠芽腫幹細胞の造腫瘍性に PCDH10、PCDH17、PTPRD、SOX9、LGR5、ALK、Pleiotrophin、TET1 が重要であることを明らかにした。特に TET1 により hydroxymethyl 化された cytosine に CHTOP が結合して methylosome 複合体をリクルートし、がん化に重要な遺伝子群の発現を促進することを明らかにしたことは特筆に値する。また、大腸がん細胞の造腫瘍性に重要な新規 non-coding RNA (ncRNA) 群を見出し、このうちの2種類は微小環境からのシグナルの増幅や制御に関わることを明らかにした。

高倉伸幸は、1) 腫瘍微小環境を構築する細胞によるがん細胞のがん幹細胞への悪性変化の誘導機構、2) 腫瘍ストローマ細胞によるがん幹細胞の幹細胞性維持機構の二つの項目について研究を推進した。1)ではがん幹細胞が血球系細胞との相互作用によりがん幹細胞化する、研究者ら自らががん幹細胞誘導技術を用いて、がん幹細胞化した細胞と、元々のがん細胞との間でのマイクロアレイにより、がん幹細胞で発現が亢進する分子を網羅的に解析し、炎症性サイトカインの発現亢進や、線溶系の酵素の発現が亢進することを見いだした。2)ではストローマ細胞において、低酸素条件で CD44 の発現が亢進することを突き止めた。そしてこの CD44 により、がん幹細胞の幹細胞性の維持がなされること、および抗がん剤に対する抵抗性が誘導されることが判明した。

## 3) 血管・リンパ管新生研究の新展開

佐藤靖史は Vasohibin (VASH) ファミリーに関し、VASH1 と VASH2 の機能を包括的に理解し、VASH ファミリーの腫瘍血管新生、血管構築の異常、がん幹細胞の動態、がん転移における役割を解明することを目的とした。血管内皮細胞が発現する VASH1 は、腫瘍血管新生の抑制を介してがんの発育ばかりか転移の制御に重要であることを明らかにした。一方、VASH2 は発がんの初期からがん細胞が発現し、腫瘍血管新生を介して発がん腫瘍発育を促進することを示した。VASH1 の血管新生抑制の機序として  $\alpha$  チューブリンの脱チロシン化促進により VEGF 受容体の細胞内移動を停止させ、受容体からの細胞内シグナル伝達を抑制するという、これまでに前例のない、全く新しい血管新生抑制の機序を見出した。また、VASH1 と VASH2 の活性中心を明らかにし、それぞれの中和モノクローナル抗体を作成、それらの情報を元に VASH 受容体の候補分子を得た。

Beate Heissig は慢性炎症とがんとの関連に注目し、腫瘍微小環境に存在する細胞で産生される血液線維素溶解系因子が、骨髄由来細胞による腫瘍増殖促進、転移、血管新生に関与していると考え、研究を行った。炎症性腸疾患(IBD)では炎症細胞の関与とサイトカインストームが病因と密接に関わっているが、マウスモデルにおいて、薬剤や遺伝子改変によってプラスミンの作用を抑制することで、炎症性疾患の進展や急性炎症による組織変化を抑えることを示した。プラスミンは 1) NF- $\kappa$ B 経路を介して炎症性サイトカインの遺伝子発現を誘導し、2) MMP-9 などを活性化することで TNF- $\alpha$  や FasL などの炎症性サイトカインや、MCP-1/CXCL2 や CXCL-5 などのケモカインの濃度を上昇させた。MCP-1 や CXCL-5 は骨髄由来細胞の増殖と動員を誘導したが、これらのケモカインは乳がんや大腸がんの増殖に関わっていることが知られており、プラスミンを介した炎症性サイトカインやケモカインの活性化が腫瘍微小環境においてがんの増殖や進展に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。腫瘍組織に動員された好中球は FGF-2 や

VEGF-A 経路の活性化を介して血管新生作用を発揮する。プラスミンはサイトカインやケモカインを活性化することで、骨髄由来細胞を動員し、血管新生を誘導し、さらに CD11b+Jagged2+骨髄由来細胞が大腸がん細胞の EMT や転移を制御することを示した。これらの結果はプラスミン活性の制御によって腫瘍の進展を抑制できる可能性を示唆するものと考えられた。

#### 4) 転移の分子機構と治療戦略

藤田直也は、1) 新たに同定・命名した転移促進分子 Merm1 の解析、2) 自然転移モデルにおける新規転移関連分子の探索、3) がん微小環境を構成する血小板による転移促進効果の解明と治療法開発、の3つについて研究を推進した。1)では、Merm1 がメラノーマや乳管がんなどで発現亢進していること、転移過程における様々なストレス依存的な細胞死からがん細胞を保護することで転移を促進しているという興味深い知見を得ることに成功した。2)では、独自の転移モデル系で転移関連遺伝子の探索を進め、候補遺伝子の同定に成功した。3)では、血小板凝集を惹起するがん転移促進分子 podoplanin に対する中和抗体の作製に成功するとともに、podoplanin の機能を阻害する6種類のヒット化合物を得ることに成功した。また、血小板凝集時に血小板より放出される PDGF をはじめとする複数の増殖因子ががんの転移と増殖を促進していることを見出し、血小板凝集を阻害することは転移抑制だけでなく、腫瘍増殖をも抑制できる可能性が明らかとなった。

近藤科江は、1) 腫瘍内微小環境の詳細な情報収集と新規微小環境標的の探索と、2) 探索した標的に対する効果的ドラッグデザインの方法開発、について研究を推進した。1) では、①腫瘍内微小環境におけるシグナルクロストークの解析を行い、腫瘍内の HIF, NF-κB や TGF-β 活性の変化を発光で経時的にモニタリングできるシステムを開発し、腫瘍の悪性化とクロストークの関連が生体レベルで解析できると共に、腫瘍を治療する上で必要なクロストークの情報を得た。また、②転移治療標的因子の同定について、肺高転移株と骨高転移株を単離・解析することで、がん細胞の腫瘍内微小環境での転移機構について解析した。2) では、1) の解析により標的分子が同定されたら、すぐに治療薬のデザインに入れるように、標的分子に特異的に結合するペプチドをスクリーニングする方法を並行して開発した。以上の研究の結果、最終的な標的分子の同定には至らなかったものの、標的候補となる因子を複数絞り込むことができ、ドラッグデザインの方法も確立（国際特許申請）した。

矢野聖二は、1) 肺がんにおいて腫瘍内線維芽細胞が誘導する分子標的薬耐性の制御法の開発、2) 中皮腫の進展を促進する分子機構の解明および制御法の開発、について研究を推進した。1) では、腫瘍内線維芽細胞が産生する HGF が EGFR 阻害薬耐性を誘導することを明らかにし、HGF の受容体で

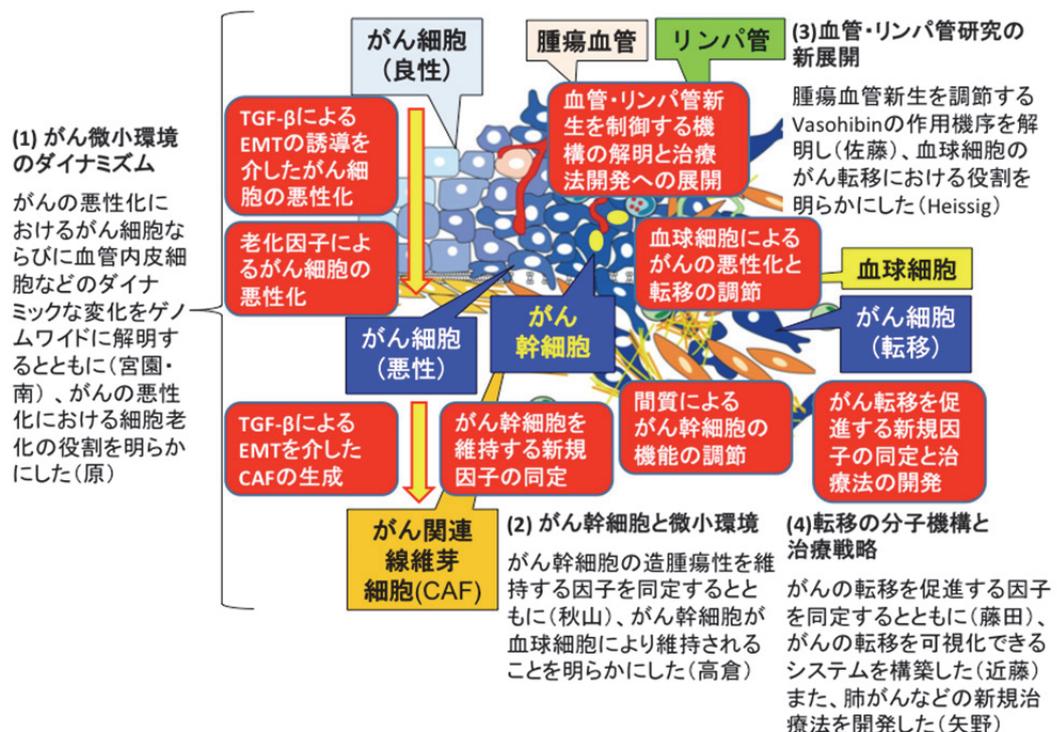


図2 がん微小環境ネットワークの新たなパラダイム

ある MET に対する阻害薬を併用することで耐性を解除できることを明らかにした。また、血管内皮細胞が産生する EGFR リガンドが ALK 阻害薬耐性を誘導することを明らかにし、EGFR 阻害薬併用で耐性を解除できることを報告した。2) では、中皮腫細胞と線維芽細胞が悪性サイトカインネットワークを形成し腫瘍進展を促進していること、そのサイトカインを標的にした治療で腫瘍進展を制御できることを明らかにした。

本研究領域における研究を開始した時点ではがん組織においてがん細胞に加えて血管、リンパ管、線維芽細胞、免疫細胞などのがん微小環境の構成因子が存在することはわかっていたが、それら構成因子がどのように相互作用してがんの悪性化を誘導しているかについては未解明な部分が多く残されていた。そこで本研究領域では、がん細胞（がん幹細胞やがん転移）ならびにがん微小環境の他の構成因子（血管、リンパ管、線維芽細胞、免疫細胞など）の専門家が計画研究代表者として集結し、がん組織全体におけるネットワークを制御するメカニズムを分子生物学的（ゲノムワイドレベル）ならびに時空間的に明らかにすることを試みた（図 2）。本研究領域の成果として特筆すべき点としては次世代シーケンサーの技術の共有により、がんの悪性化に伴いがん細胞やがん微小環境構成因子において起こる分子生物学的変化をゲノムワイドで理解できるようになったことと、イメージングの技術が領域内で共有できるようになったことからがん組織のダイナミックな変化を個体レベルで観察できるようになったことが挙げられる。また、がんの新規治療法の開発に役立つことが期待される複数の研究成果も得られたこともあわせて、応募時に設定した目的は達成できたと考えられる。

#### **公募研究**

公募研究は当初 10 件を採択予定であったが、公募申請件数が極めて多かったことから、予算が増額され平成 23～24 年度は 25 件、平成 25～26 年度は 11 件が採択された。公募研究は計画研究と密接に連携を取りつつ研究が行われ、多くの興味深い成果が得られ、領域全体の発展に貢献した。平成 23～24 年、25～26 年度の 2 期にわたって助成を受けた公募研究者のうち、石井秀始は、ワーグブルグ効果の要となるピルベートキナーゼの新しい機能を明らかにした。この新しい機能は、がん代謝とがんエピゲノムを直接結び付ける分子機構であった。的崎 尚は、1) 受容体型チロシンホスファターゼ VE-PTP の正常・腫瘍血管における生理機能とその作用機構の解析、2) VE-PTP を利用した新規のがん治療法の開発を目的として研究を推進した。東山繁樹は、血管新生の制御機構解明を目的として、血管内皮細胞の増殖促進/抑制シグナルのバランス制御分子として機能する CUL3 ユビキチン E3 リガーゼ複合体の探索・同定と機能解析を行った。

### 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。

（宮園 浩平）宮園 浩平の研究の研究分担者は当初、城 潤一郎（京都大学・再生医科学研究所・特定研究員）が担当していたが、平成 23 年に独立行政法人放射線医学研究所に転出したことに伴い、田畑 泰彦（京都大学・再生医科学研究所・教授）と交代した。研究の方針・内容については変更はなく、研究は順調に継続した。

（南 敬）南 敬が最先端次世代研究開発支援プログラムに採択されたことに伴い、平成 23 年度より原英二が代わって計画研究班員となった。南は専任義務のある最先端次世代プログラムでの研究に平成 23 年度から移行したが、がん微小環境研究での連携や共同解析を円滑に行えるように、総括班に加入して連携を継続した。南の研究課題は独自の研究テーマであるが、組織変更による影響をこれにより最小限に抑えることができたと考える。南は総括班員として活動を継続することで、本新学術領域研究での先端的な研究を聴く機会や、研究結果を共同で議論する場を得ることができた。特に、公募班員・樋田京子の行う腫瘍血管内皮細胞の発現アレイを共同解析、宮園浩平らとの転写因子 COUP-TFII の機能解析、EndMT の機構解析について共同研究を行い、成果を得た。また、南は領域内では次世代シーケンサーを用いた ChIP-seq など最先端ゲノム・エピゲノム解析技術に貢献していたが、南に加えて総括班員（連携研究者）油谷浩幸、間野博行らと連携を図ることで、領域全体で最先端の技術を駆使して研究が推進できたと考える。

（原 英二）平成 23 年度から計画研究に加わった原 英二の研究は「がん微小環境における細胞老化の役割とその制御機構の解明」を研究テーマとしたものである。原は老化細胞で見られる炎症性サイトカイン、ケモカイン、細胞外マトリックス分解酵素など、炎症作用や発癌促進作用を有する様々な分泌蛋白質を発現する SASP と呼ばれる現象に注目し、細胞の老化に伴う多様な反応をマウスの生体内でリアルタイムにイメージングしながら研究することで、がん微小環境のダイナミズムの研究を推進した。原の研究手法・研究テーマは南とは異なるものであったが、原の研究手法は本領域で重点項目としている「生体イメージング」技術を用いた最先端の研究であること、原がそれまでこの分野の若手として十分な実績をあげており、その後の発展が大いに期待されたことから、新たな計画研究代表者として参加することとなった。南 敬は平成 23 年 4 月 1 日の時点で 41 歳で、領域内の計画研究代表者では最年少であり、本研究領域では若手研究者の育成のために中心的役割を果たすことが期待されていた。一方、原 英二は 46 歳で、南に比して原はやや年長であったが、その後も領域内で南とともに若手研究者をリードして活躍した。

（佐藤 靖史）佐藤靖史の研究室は平成 21 年 3 月の東日本大震災で壊滅的ダメージを受け、ほぼ半年間研究がストップしたが、その後は復旧し、研究は順調に進行した。

（藤田 直也）藤田らは組織変更（研究分担者追加）を平成 25 年度に行った。研究分担者として、小郷尚久（所属：平成 25 年度は静岡県環境衛生科学研究所、平成 26 年度に静岡県立大学に異動）を平成 25 年度より追加した。組織変更を行った理由は、本研究課題で見出されたヒット化合物の誘導体展開を行う有機合成を専門とした化学者が必要となったからである。研究分担者である小郷の加入により、本研究課題において見出されていたヒット化合物の誘導体が 100 種類以上合成され、これら誘導体の阻害活性を検討することにより、SAR（構造活性相関）情報が蓄積されるとともに、阻害活性のより強い化合物の取得につながった。

#### 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>

特になし。

##### <中間評価で指摘を受けた事項への対応状況>

**総合所見（抜粋）：**優秀な研究者が集い、着実な成果を上げていることは評価に値する。ただし、個々の研究レベルは極めて高いものの、新学術領域研究ならではの重要な目標のひとつである異分野連携による新たな価値の創出という点ではやや遅れがみられ、今後の展開が期待される。また、各研究者が他の研究費に採択されているため、研究内容の重複に十分注意して今後ますます研究を推進していただきたい。

**（対応）**上記の所見のもと、いくつかの個別の指摘がなされたため、適切に対応を行うべく班員に周知しつつ対応に尽力した。

##### 評価の着目点毎の所見（主な所見の抜粋）：

**(a) 研究の進展状況：**異分野連携による新たな価値の創出までには至っていない。ただし、頻回の研究会等を開催するなど議論を重ねており、今後新たな出口につながる展開も期待できる。最新の手法及び視点からの共同研究が進められているが、分子各論的な研究が多く、最終的に革新的な治療技術開発につながる取組については遅れがみられるため、従来にはみられない新しい視点あるいは新しい手法を目指す方策を意識してほしい。

**（対応）**指摘をもとに、毎年行う領域会議では研究成果の発表を行うだけでなく、総括班員や領域外の研究者を招いて新たな研究手法に関する講演などを依頼した。本研究領域の期間内で次世代シーケンサーを用いた研究の進展が目覚ましかったことから、総括班員の間野博行、油谷浩幸、南 敬には講演や助言をお願いし、これによって多くの研究者が最新ゲノム解析技術を取り入れて研究を推進することが可能となった。生体イメージングによる解析は近藤科江に加えて平成 23 年度より計画班員に原英二が加わり、さらに平成 25 年 6 月に行われた公開シンポジウムでは今村健志（愛媛大学）が特別講演「蛍光生体イメージングのがん微小環境ネットワーク研究への応用」と題して最新のイメージング技術を紹介、こうした活動によって本領域でルーチンにイメージング技術を用いてがん研究を行うことができたことは特筆すべき点であったと考える。さらに総括班会議では共同研究の促進のために総括班の田畑泰彦とその共同研究者がバイオマテリアルを用いた人工微小環境について領域内の研究者に継続的に紹介し、共同研究を行った。

また公開シンポジウムや領域会議では領域外の研究者の特別講演（平成 23 年度：大島正伸博士（金沢大）「炎症性微小環境と消化管発がん」、平成 26 年度：山田泰広博士（京都大）「iPS 細胞を用いたがん研究」）を行い、新たな視点をもって領域を推進することに尽力した。

**(b) 研究成果：**現時点では体制作り・成果がともにまだ見えにくい部分もあるが、頻回の研究会の開催、ホームページの工夫などにより、様々な共同研究が順調に進められており、影響力のある雑誌に成果の公表もなされている。ただし、微小環境を人工的に再構築する方法についての成果がまだ不十分であるため、今後成果が得られるよう努めていただきたい。

**（対応）**領域内の研究の進捗状況を把握し、得られた研究成果を共有するために領域会議・研究発表会を合計 7 回にわたって開催した。領域会議では領域内の研究の進捗状況を発表し、相互の交流を図った。領域会議には研究代表者だけでなく領域内の若手研究者も参加し交流を行った。また、平成 23 年以降、年に 1 回の公開シンポジウムを開催し、成果の公表に努めた。

得られた研究成果を領域内外及び社会へ発信するためにホームページを開設した。ホームページの「領域概要」で本領域の目的ならびに研究内容について説明し、「研究組織」「計画研究」「公募研究」で領域

の組織ならびに班員の紹介を行った。「研究成果」において班員が発表した論文などの成果を紹介し、「集会」では本領域が行う公開シンポジウムなどの紹介を行った。さらに「一般の方へ」のコーナーではがん微小環境ネットワークについて一般向けに解説した。

研究成果は英文原著論文として Nature Reviews Cancer、Cancer Research、Clinical Cancer Research、Oncogene や Blood、Gastroenterology などのがん関係の雑誌のみならず、Nature、Nature Communications、Molecular Cell、Developmental Cell、Cell Reports、Cell Research、EMBO Journal、Nature Structural and Molecular Biology、Proc Natl Acad Sci USA など、領域を超えた雑誌に発表された。また特許出願は 18 件（計画研究 7 件、公募研究 11 件）行われた他、新聞やマスコミにはのべ 62 回（計画研究 36 回、公募研究 26 回）取り上げられたことは特筆すべきことと思われる。

人工微小環境については田畑らのグループに毎年領域会議で講演をお願いし、連携の強化、共同研究の推進を図った。体内における微小環境と細胞培養との一つの大きな違いは、細胞の 3 次元構造である。しかし、細胞培養時に単に細胞を 3 次元に凝集させただけでは細胞の 3 次元構造は構築できるが、細胞凝集体の状態は悪く、微小環境構築技術とはいえない。田畑が本研究に参加することで、微小環境構築のための 1 つの解決法として、細胞凝集体内にハイドロゲル粒子を組み入れる技術を完成させることができた。また、ハイドロゲル粒子サイズや組み入れ割合を最適化することで細胞凝集体の細胞機能を向上させることが可能となった。さらにハイドロゲル粒子に細胞増殖因子や細胞分化因子を含ませることで細胞凝集体の機能がより高まることがわかった。こうした技術をもとに現在も共同研究が継続して行われており、本領域終了後も共同研究として成果が得られることを期待している。

(c) **研究組織**：優秀な若手研究者が多数参画しており、学会や研究会を複数回実施するなど、熱心に行っていることは高く評価できる。アウトリーチの取り組みについても適切に行われている。また、若手研究者育成に関しては、公募研究において助教、准教授層やバイオマテリアル関連の研究者のより一層の参画が望まれる。

(対応) 領域会議や共同研究のコーディネートを通して領域内の若手研究者の育成につとめた。平成 25 年度は 2 名の若手研究者の米国、スウェーデンへの短期海外派遣を、平成 26 年度には 1 名のスウェーデンへの短期海外派遣を支援した。平成 27 年 1 月 27 日～28 日のがん支援班シンポジウム（東京）への若手研究者（4 名）の参加を支援した。アウトリーチ活動はのべ 17 回（計画研究 11 回、公募研究 6 回）行われ、一般市民だけでなく高校生への活動が行われた。公募研究は平成 25～26 年は 11 件と縮小したが、幅広い分野から若手を含めて採択されたと考えられる。

(d) **研究費の使用**：他の大型の研究費に採択されている研究者がいるため、研究内容と経費の区分を明確にし、研究費に重複がないように十分注意して、研究を進めていただきたい。

(対応) 指摘を受けて、計画班員に注意を喚起した。特に新たな研究費を申請するさいには十分に配慮するようにお願いした。

(e) **今後の研究領域の推進方策**：領域内の連携による成果発信、異分野融合、若手研究者育成という観点にさらに留意して、新技術の開発や応用を推進し、国民にわかりやすく発信していただきたい。

(対応) とくに若手研究者の育成については、本研究領域の期間中もしくは終了後に南 敬が最先端次世代研究開発支援プログラムに採択されて研究を発展させ、原 英二は平成 27 年春より大阪大学微生物病研究所の教授に栄転するなど、発展を見たことは特筆すべき成果と考える。

## 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。

ここでは計画研究での主な成果のみを記載する。

#### 1) がん微小環境のダイナミズム

（宮園 浩平：TGF- $\beta$ ファミリーのがん微小環境に及ぼす作用とがん治療戦略）宮園らは転写因子 TTF-1 が Smad3 と Smad4 の複合体形成を抑制すること、多くの TGF- $\beta$ -Smad 標的遺伝子に対して TTF-1 は Smad2/3 の近傍に結合すること、さらに TTF-1 は Smad2/3/4 複合体の DNA に対する結合性を全般的に抑えることを明らかにした(図)。一方で TTF-1 はある種の遺伝子のプロモーター領域では Smad3 とともに DNA に結合してユニークな様式で転写を調節し、肺腺がん細胞の生存などを制御していることが明らかとなり、TGF- $\beta$ -Smad による全く新しい転写調節機構として発表した。

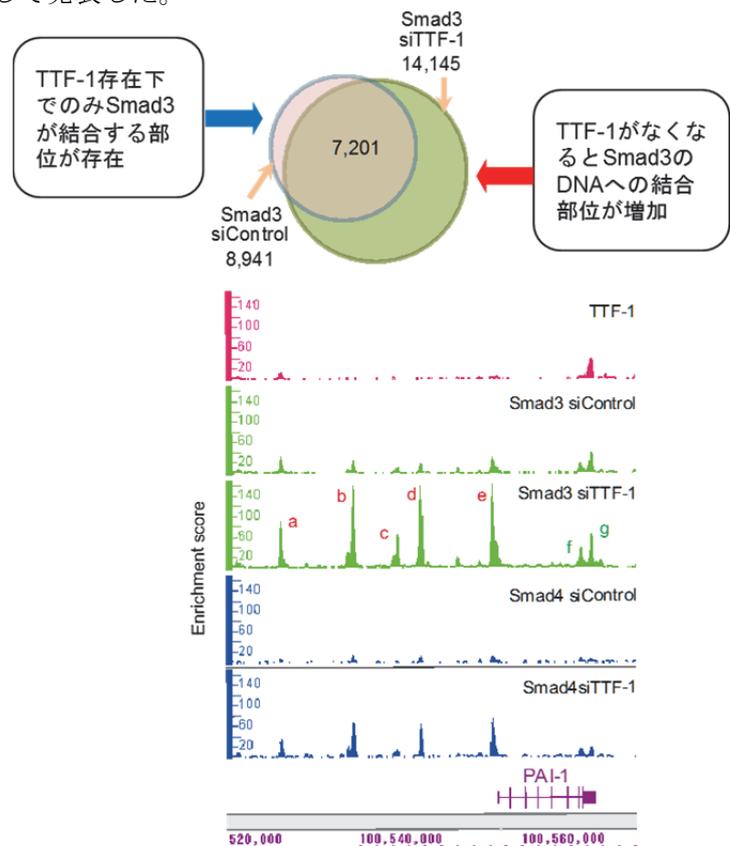
がん細胞由来の TGF- $\beta$  が正常上皮細胞に作用すると EMT が起こり  $\alpha$  SMA 陽性の間葉系細胞へと分化する。一方で、がん細胞が TGF- $\beta$  に加えて FGF-2 を産生すると、正常上皮細胞が  $\alpha$  SMA 陰性の活性化された間葉系細胞となることを見出した。活性化された間葉系細胞は運動能・浸潤能の亢進が見られ、さらに MMP など産生することでがん細胞に作用してその浸潤能を亢進させることから、がん細胞と微小環境の正常上皮細胞が相互に作用し合っがんの悪性化に寄与することを明らかにした。

BMP-9 は血管内皮細胞やリンパ管内皮細胞に特異的に発現している ALK-1 受容体を介して細胞内へシグナルを伝達する。BMP-9 がリンパ管内皮細胞の増殖を *in vitro*、*in vivo* の両方において顕著に抑制することを明らかにした。さらに BMP-9 の作用には、リンパ管内皮細胞分化のマスター転写因子である Prox1 の発現を ALK-1 シグナルを介して強く抑えることが重要であることを明らかにした。

BMP-9 とその受容体 ALK-1 の拮抗剤を用いた腫瘍血管新生療法の臨床試験が欧米で行われているが、本研究の成果は BMP-9/ALK-1 シグナルの制御の臨床応用に関して重要な知見を示したものと考えられる。

#### （国内特許出願 3 件）

体内において、通常、細胞は 3 次元的な集合体を形成することによって、その生物機能を維持、発揮させている。しかしながら、単なる細胞が集まった細胞集合体では、集合体内部の細胞に対する栄養、酸素の供給が悪く、細胞の生存と機能が損なわれる。この 1 つの解決法として田畑ら（研究分担者）は、細胞接着性と物質拡散性とを併せもつゼラチンハイドロゲル粒子を用いて細胞集合体を形成させることにより、細胞の生存を高め、生物機能を維持するバイオマテリアル技術を完成させた。ゼラチンハイドロゲル粒子を均一に含む細胞集合体内部の骨芽前駆細胞は、単層培養法と比較して、有意にその生物機能と骨芽細胞への分化効率が高いことがわかった。ゼラチンハイドロゲル粒子から BMP の徐放化により骨再生はさらに増強された。一方、BMP-4 による胃がん細胞の増殖をバイオマテリアルを用いることによって *in vivo* で効率よく抑制することも明らかにした。これらのバイオマテリアル技術の組み合わせは、人工がん微小環境の創製に繋がると期待できた。



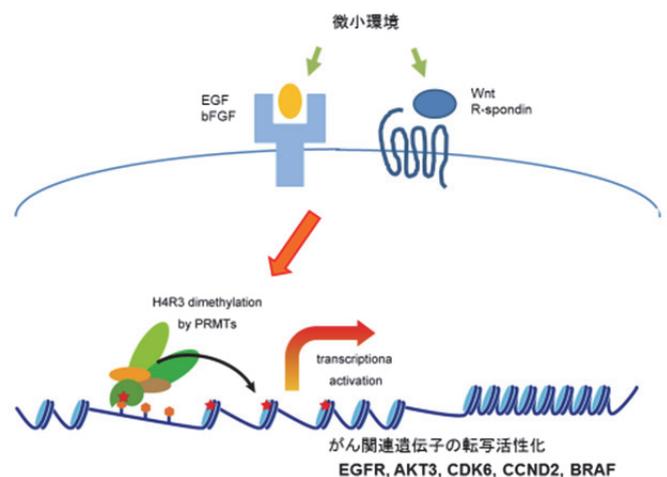
(南 敬：腫瘍微小環境における血管細胞、がん細胞の相互遺伝子発現制御システム解明) がん微小環境を構成する微小血管内皮細胞に発現する転写因子 GATA2 に着目し、GATA2 knockdown 条件下での全ゲノム発現アレイと全ゲノム上で転写因子 GATA2 の結合している領域を探し出す GATA2-ChIP-seq を用い、微小血管内皮細胞で GATA2 が存在している意義付けを調査した結果、GATA2 は内皮としての機能維持に重要な遺伝子 (内皮特異的因子) のほとんどの制御領域に結合していること、実際に GATA2 が結合することでそのターゲット遺伝子において発現上昇していることが明らかとなった。特に新規 GATA2 依存性の内皮特異的因子エンドムチンを見出し、これがないと増殖因子依存性の血管の遊走能、3次元管腔構造形成能に支障が生じてくることを見出した。さらにゲノムワイド ChIP-seq と chromosome conformation capture (3C) アッセイからエンドムチンの転写開始点近傍と 139 kbp 上流の遠く離れた領域に GATA2 が強く結合し、これらの領域が、エンハンサーとしてのヒストン修飾を受けて GATA2 依存的に内皮細胞特異的なクロマチン高次構造を取ることで内皮特異的にエンドムチン発現が生じることを初めて明らかにした。一方、GATA2 がないと逆に TGF- $\beta$ , snail, slug, HMGA2, SM-actin の発現上昇が生じることが全ゲノム発現アレイから認められ、このことは内皮マーカーと間葉系マーカーを用いた免疫染色と FACS データからも確認された。即ち、安定的に分化した微小血管内皮細胞でも GATA2 がなくなると、内皮としての特質が失われ、一部、内皮-間葉転換 (EndMT) が生じることを明らかにした。

(原 英二：がん微小環境における細胞老化の役割とその制御機構の解明) 近年、細胞老化を起こした細胞 (老化細胞) は様々な分泌因子を高発現する SASP と呼ばれる現象を起こしていることが明らかになってきたが、その生理作用は不明なままであった。原らは腫瘍組織に老化細胞が存在することを見出し、その役割と作用機序の解明を試みた。その結果、老化細胞では DNA 損傷応答が恒常的に起こることで、遺伝子発現を負に制御している G9a/GLP (ヒストンメチル化酵素) が分解されるために、様々な SASP 因子が発現するようになることを見出した。中でも肝がんの組織においては IL-1 $\beta$  の発現が重要で、マウスにおいて IL-1 $\beta$  の発現を阻害すると、肝がんの進展が著しく阻害されることが分かった。これらの結果は、細胞老化にはこれまで知られていたがん抑制作用だけでなく SASP を介してがんの進展を促進する副作用があることを意味しており、がん微小環境の進展に重要な役割を果たしていることを示唆している。

## 2) がん幹細胞と微小環境

(秋山 徹：がん幹細胞と微小環境の相互作用の解明とその分子機構を標的とした治療法開発)

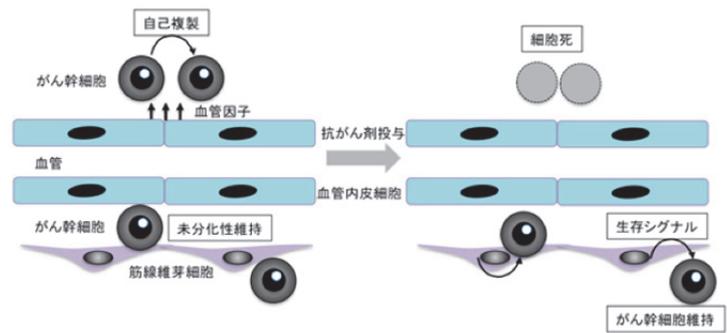
1) 神経膠芽腫幹細胞の造腫瘍性にPCDH10、PCDH17、PTPRD、SOX9、LGR5、ALK、Pleiotrophin、TET1が重要であることを明らかにした。2) 血管内皮細胞の発現するNotchリガンドDLLが、大腸がん細胞のNotch-Asef経路を活性化することを明らかにした。3) TET1によりhydroxymethyl化されたcytosineにCHTOPが結合してmethylosome複合体をリクルートし、がん化に重要な遺伝子群の発現を促進することを明らかにした。4) 大腸がん細胞の造腫瘍性に重要な新規non-coding RNA (ncRNA) 群を見出した。CASCAは微小環境からのシグナルを増幅し、RNA-Yは微小環境を制御することを明らかにした。NR-Xは転写因子UHRF1のubiquitin化を阻害することにより増殖を促進した。MYUは



Wnt/ $\beta$ -catenin/c-Mycの標的遺伝子で、hnRNPKと結合してCDK6の発現亢進を引き起こしG1-S移行を促進した。

(高倉伸幸：腫瘍微小環境によるがん細胞悪性変化の分子メカニズムの解明) 高倉らは、腫瘍の微小環境に着目し、どのような環境細胞がどのような分子メカニズムにより、がん細胞の悪性化を誘導するのかを解明することを目的に研究を遂行した。その結果、腫瘍内の血管に注目すると、内皮細胞の周囲に筋線

維芽細胞の豊富に存在する組織ほど、がん幹細胞が抗がん剤抵抗性を示すことが判明した。そこで、メラノーマ組織から筋線維芽細胞を株化し、低酸素、低栄養状態で発現の亢進する遺伝子を網羅的に解析した。その結果、低酸素で発現の亢進する CD44 は周囲のがん幹細胞の幹細胞性を維持するとともに、抗がん剤抵抗性のがん幹細胞に誘導することが判明した。そこで、未成熟な腫瘍血管を正常化して、低酸素状態の改善を誘導するため、血管成熟化因子として同定した *apelin* を担がんマウスに投与した。その結果、*apelin* は血管腔を拡大化して血流を豊富にすることが判明し、*apelin* により、腫瘍内薬剤送達が改善すること、また腫瘍内への NK 細胞の流入が可能になり、高い抗腫瘍効果を誘導できることが判明した。（国内外特許出願 1 件）



### 3) 血管・リンパ管新生研究の新展開

（佐藤靖史：がん脈管形成の内因性制御機構）血管内皮細胞が発現する血管新生抑制因子 VASH1 は、腫瘍に際しても発現上昇する。ルイス肺癌(LLC)細胞をマウスのフットパッドに移植し肺への血行性転移と鼠径リンパ節への転移を野生型マウスと比較したところ、VASH1 nullマウスでは血行性の遠隔転移として肺転移と鼠径リンパ節へのリンパ節転移の程度が顕著に増強し、血行性転移については血管内皮細胞のタイトジャンクションの形成不全に伴い、がん細胞の transmigration が増強するためと考えられた。一方、VASH1 と拮抗する血管新生促進因子 VASH2 は、腫瘍組織ではがん細胞が主に発現しており、各種がんのコホート研究データセットから VASH2 の発現が高いほど予後不良であることが確認された。がん細胞における VASH2 の高発現は miR200b の発現低下と相関しており、VASH2 のがん細胞における発現をノックダウンすると造腫瘍性と腫瘍血管新生は顕著に抑制されることが示された。（国内特許出願 1 件）

（Heissig, Beate：骨髄由来細胞を介した腫瘍血管新生及び増殖における血液線維素溶解系の機能解析）Cancer growth and progression require remodeling of the tumor stromal microenvironment. Plasmin, a key enzyme of the fibrinolytic cascade, can promote extracellular matrix remodeling, and alter e.g. cytokine processing. Plasmin is generated by conversion from its precursor, plasminogen (Plg), by the plasminogen activators (PA) tissue-type PA (tPA) and urokinase-type PA. Immunoreactivity of these fibrinolytic factors is detectable in microenvironmental cells of ductal breast cancer, squamous cell skin cancer and colon adenocarcinoma. Patients with inflammatory bowel disease (IBD) show an increased risk for developing colon cancer. Heissig and colleagues showed that excessive plasmin activation occurs in murine models of IBD. Their study revealed that genetic or pharmacological plasmin inhibition improved clinical signs of IBD. Mechanistically, plasmin regulates the influx of myeloid cells into inflamed colon tissues by altering the biological activity of chemokines/growth factors of CXCL5, a known neutrophil chemoattractant, and by changing the MMP-9-mediated cytokine release from myeloid cells, thereby fueling inflammation. High levels of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) protein, an endogenous inhibitor of PAs, are found in extracts of human malignant tumors, and are regarded as a biochemical marker of poor prognosis in certain cancer types. They demonstrated that PAI-1 by activating proangiogenic FGF-2 and VEGF-A pathways orchestrates neutrophil-driven angiogenesis and induces cell-driven revascularization, and therefore could improve tumor growth. Finally, genetic Plg deficiency and drug-mediated plasmin blockade delayed T-cell lymphoma growth and diminished MMP-9-dependent CD11b<sup>+</sup>F4/80<sup>+</sup> myeloid cell infiltration into lymphoma tissues. The importance for myeloid cell driven tumor cell growth was further demonstrated in T cell lymphoma using a neutralizing antibody against CD11b which inhibited T-cell lymphoma growth *in vivo*. In summary, activation of the fibrinolytic system can promote cancer progression by changing the cellular composition of the tumor microenvironment with inflammatory cell influx, which in turn can promote tumor angiogenesis.

#### 4) 転移の分子機構と治療戦略

(藤田直也：転移形成に関わるがん微小環境の解明とその分子機構を標的とした治療法開発) がん微小環境の構成因子の1つである血小板は、腫瘍の増殖と転移を促進することが知られている。藤田らは、がん細胞膜上に発現するpodoplaninが腫瘍依存的な血小板凝集に関与することを明らかにしてきた。また、これまでの研究により、podoplaninは血小板膜上に発現しているCLEC-2と相互作用し、そのことを起点として血小板凝集誘導シグナルを惹起していることが明らかになっていた。そこで、podoplaninとCLEC-2との結合を阻害するpodoplanin阻害剤(中和抗体・低分子化合物)を創製したところ、予想通りにこれらpodoplanin阻害剤の転移抑制活性が確認された。また、podoplanin阻害剤には腫瘍増殖抑制活性があるという想定外の結果を得た。そこで血小板凝集時に血小板内より放出されるPDGFをはじめとする複数の増殖因子の関与を確認したところ、これら増殖因子が腫瘍の増殖と転移を促進していることが明らかとなった。よってpodoplanin阻害剤は、増殖因子の放出につながる血小板凝集自体を阻害することにより、転移抑制活性だけでなく腫瘍増殖抑制活性を示す可能性が示唆された。

(近藤 科江：腫瘍内低酸素環境を標的としたがん治療法の開発研究) 低酸素環境では、低酸素誘導転写因子HIFが活性化し、がんの増殖や悪性を促進する事が報告されている。肺高転移がん細胞株をマウスに投与して、3D光とマイクロX線CTを組み合わせた最先端のイメージングを用いて、がん細胞をモニタリングしながら、たまたま骨に転移したがん細胞から造骨性骨転移を高頻度に起こすがん細胞を単離し、造骨性骨転移モデルを構築した。このモデルをによる解析結果から、(i) がん細胞が転移する初期にRANKLを作用させ溶骨を誘導すると、溶骨が無い場合や、転移の後期に溶骨が起こった場合に比べて、有意に転移個所が増え、個々の転移がんの増殖も促進されることが分かった。更に、(ii) そのメカニズムを詳細に解析したところ、①骨髄内の低い酸素濃度により低酸素誘導転写因子HIFが活性化すること、②溶骨により増加した増殖因子IGF-1がHIFとポジティブフィードバックを形成し、転移巣の形成に寄与していることが示唆された。(国内外特許出願2件)

(矢野 聖二：呼吸器悪性腫瘍の微小環境の特性を標的とした新規制御法の開発) 腫瘍微小環境の線維芽細胞が産生する肝細胞増殖因子(HGF)や血管内皮細胞が産生する上皮成長因子受容体(EGFR)リガンドが、EGFR変異肺がんやALK融合遺伝子陽性肺がん細胞において、分子標的薬耐性を惹起することを明らかにした。さらに、リガンドに対する抗体や受容体阻害薬などでリガンド-受容体の活性化を阻害すれば、HGFやEGFRリガンドによる分子標的薬耐性が解除できることを示した。また、受容体下流のPI3Kを短時間であっても強力に阻害すれば、HGFによる耐性を解除できることを明らかにした。一方、胸膜中皮腫の同所移植モデルにおいて、胸膜中皮腫細胞と線維芽細胞は、FGF-2やPDGF-AA、HGFなどの分子を介し、悪性サイトカインネットワークを形成することで腫瘍進展を促進しており、このサイトカインネットワークの構成因子が治療標的となることを明らかにした。さらに、胸膜中皮腫はGanglioside GM2 (GM2)を高発現していることを見出し、抗GM2抗体(BIW-8962)が単核球のADCCを誘導し、GM2を発現する中皮腫細胞の進展を抑制することを明らかにした。

## 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。

### (1) 主な論文等

主な論文数		平成 22 年度	平成 23 年度	平成 24 年度	平成 25 年度	平成 26 年度	計
計画研究	原著論文	52	51	40	56	58	257
	英文総説	6	12	12	3	6	39
	計	58	63	52	59	64	296
公募研究	原著論文	-	123	115	51	67	356
	英文総説	-	17	7	7	15	46
	計	-	140	122	58	82	402
合計		58	203	174	117	146	698

### 計画研究の主な成果

(A01 宮園 浩平／田畑 泰彦)

- Mizutani A, Koinuma D, Seimiya H, \*Miyazono K. The Arkadia-ESRP2 axis suppresses tumor progression: Analyses in clear cell renal cell carcinoma. **Oncogene**. 2015, in press. (IF = 8.559)
- \*Suzuki HI, Katsura A, Yasuda T, Ueno T, Mano H, Sugimoto K, \*Miyazono K. Small RNA asymmetry is directly driven by mammalian Argonautes. **Nat Struct Mol Biol**. 2015, in press. (IF = 11.633)
- Isogaya K, \*Koinuma D, Tsutsumi S, Saito RA, Miyazawa K, Aburatani H, Miyazono K. A Smad3 and TTF-1/NKX2-1 complex regulates Smad4-independent gene expression. **Cell Res**. 2014; 24 (8): 994-1008. doi: 10.1038/cr.2014.97. (IF = 11.981)
- Yoshimatsu Y, Lee YG, Akatsu Y, Taguchi L, Suzuki HI, Cunha SI, Maruyama K, Suzuki Y, Yamazaki T, Katsura A, Oh SP, Zimmers TA, Lee SJ, Pietras K, Koh GY, \*Miyazono K, Watabe T. Bone morphogenetic protein-9 inhibits lymphatic vessel formation via activin receptor-like kinase 1 during development and cancer progression. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2013; 110 (47): 18940-5. doi: 10.1073/pnas.1310479110. (IF = 9.809)
- Nishimori H, \*Ehata S, Suzuki HI, Katsuno Y, \*Miyazono K. Prostate cancer cells and bone stromal cells mutually interact with each other through bone morphogenetic protein-mediated signals. **J Biol Chem**. 2012; 287 (24): 20037-46. doi: 10.1074/jbc.M112.353094.
- Suzuki HI, Arase M, Matsuyama H, Choi YL, Ueno T, Mano H, Sugimoto K, \*Miyazono K. MCP1P1 ribonuclease antagonizes dicer and terminates microRNA biogenesis through precursor microRNA degradation. **Mol Cell**. 2011; 44 (3): 424-36. doi: 10.1016/j.molcel.2011.09.012. (IF = 14.464)
- Shirakihara T, Horiguchi K, Miyazawa K, Ehata S, Shibata T, Morita I, \*Miyazono K, \*Saitoh M. TGF- $\beta$  regulates isoform switching of FGF receptors and epithelial-mesenchymal transition. **EMBO J**. 2011; 30 (4): 783-95. doi: 10.1038/emboj.2010.351
- Ikushima H, \*Miyazono K. (2010) TGF $\beta$  signalling: a complex web in cancer progression. **Nat Rev Cancer**. 2010; 10 (6): 415-24. doi: 10.1038/nrc2853. (2015年5月までの被引用数 289回) (IF = 37.912)
- Ratanavaraporn J, Furuya H, \*Tabata Y. Local suppression of pro-inflammatory cytokines and the effects in BMP-2-induced bone regeneration. **Biomaterials**, 33(1), 304-316 (2012)
- Tajima S, \*Tabata Y. Preparation and functional evaluation of cell aggregates incorporating gelatin microspheres with different degradabilities. **J Tissue Eng Regen Med**, 7(10), 801-11 (2013)

(A01 南 敬)

- Osawa T, Muramatsu M, Wang F, Tsuchida R, Kodama T, Minami T, and \*Shibuya M.: Increased expression of histone demethylase JHDM1D under nutrient starvation suppresses tumor growth via down-regulating angiogenesis. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2011 108: 20725-9.
- Kanki Y, Kohro T, Jiang S, Tsutsumi S, Mimura I, Suehiro JI, Wada Y, Ohta Y, Ihara S, Iwanari H, Naito M, Hamakubo T, Aburatani H, Kodama T, and \*Minami T: Epigenetically coordinated GATA2 binding is necessary for endothelium specific endomucin expression **EMBO J**. 2011 30: 2582-95.
- Tozawa H, Kanki Y, Suehiro JI, Tsutsumi S, Kohro T, Aburatani H, Aird W.C., Kodama T, and

\*Minami, T.: Genome-wide approaches reveal functional IL-4 inducible STAT6 binding to the vascular cell adhesion molecule-1 promoter. *Mol Cell Biol.* 2011 31: 2196-209.

- 4) Yoshimatsu, Y., Yamazaki, T., Mihira, H., Itoh, T., Suehiro, J., Yuki, K., Harada, K., Morikawa, M., Iwata, C., Minami, T., Morishita, Y., Kodama, T., Miyazono, K., and \*Watabe, T.: Ets family members induce lymphangiogenesis through physical and functional interaction with Prox1. *J. Cell. Sci.* 2011 124: 2753-62.
- 5) Liu, J., Yuan, L., Molema, G., Regan, E., Janes, L., Beeler, D., Spokes, K.C., Okada, Y., Minami, T., Oettgen, P., and \*Aird, W.C.: Vascular bed-specific regulation of the von Willebrand factor promoter in the heart and skeletal muscle. *Blood* 2011 117:342-51.
- 6) Suehiro, J., Hamakubo, T., Kodama, T., Aird, W.C., and \*Minami, T.: Vascular endothelial growth factor activation of endothelial cells is mediated by early growth response-3. *Blood* 2010 115: 2520-32.

(A01 原 英二)

- 1) Sato, S., Kawamata, Y., Takahashi, A., Imai, Y., Hanyu, A., Okuma, A., Takasugi, M., Yamakoshi, K., Sorimachi, H., Kanda, H., Ishikawa, Y., Sone, S., Nishioka, Y., \*Ohtani, N. and \*Hara, E. Ablation of the p16<sup>INK4a</sup> tumour suppressor reverses ageing phenotypes of *klotho* mice. *Nature Communications.* 2015; 6, 7035 doi: 10.1038/ncomms8035
- 2) Brookes, S., Gargra, S., Sanij, E., Rowe, J., Gregory, F.J., Hara, E. and \*Peters, G. Evidence for a CDK4-dependent checkpoint in a conditional model of cellular senescence. *Cell Cycle.* 2015; 14 (8):1164-1173. doi: 10.1080/15384101.2015.1010866.
- 3) Demaria, M., Ohtani, N., Youssef, S.A., Rodier, F., Toussaint, W., Mitchell, J.R., Laberge, R.M., Vijg, J., Van Steeg, H., Hoeijmakers, J.H.J., de Bruin, A., Hara, E. and \*Campisi, J. An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA. *Developmental Cell.* 2014; 31 (6), 722-733. doi: 10.1016/j.devcel.2014.11.012.
- 4) Johmura, Y., Shimada, M., Misaka, T., Naiki-Ito, A., Miyoshi, H., Motoyama, N., Ohtani, N., Hara, E., Nakamura, M., Takahashi, S. and \*Nakanishi, M. Necessary and sufficient role for a mitosis skip in senescence induction. *Molecular Cell.* 2014; 55 (1): 73-84. doi: 10.1016/j.molcel.2014.05.003.
- 5) Imai, Y., Takahashi, A., Hanyuu, A., Hori, S., Sato, S., Naka, K., Hirao, A., Ohtani, N. and \*Hara, E. Crosstalk between the RB-pathway and AKT signalling forms a Quiescence-Senescence switch. *Cell Reports.* 2014; 7 (1): 194-207. doi: 10.1016/j.celrep.2014.03.006.
- 6) Yoshimoto, S., Loo, T.M., Atarashi, K., Kanda, H., Sato, S., Oyadomari, S., Iwakura, Y., Oshima, K., Morita, H., Hattori, M., Honda, K., Ishikawa, Y., \*Hara, E. and Ohtani, N. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature.* 2013; 499 (7456): 97-101. doi: 10.1038/nature12347.
- 7) Yamamizu, K., Fujihara, M., Tachibana, M., Katayama, S., Takahashi, A., Hara, E., Imai, H., Shinkai, Y., and \*Yamashita, J. K. Protein kinase A determines timing of early differentiation through epigenetic regulation with G9a. *Cell Stem Cell.* 2012; 10 (6): 759-770. doi: 10.1016/j.stem.2012.02.022.
- 8) Takahashi, A., Imai, Y., Yamakoshi, K., Kuninaka, S., Ohtani, N., Yoshimoto, S., Hori, S., Tachibana, M., Anderton, E., Takeuchi, T., Shinkai, Y., Peters, G., Saya, H. and \*Hara, E. DNA damage signaling triggers degradation of histone methyl- transferases through APC/C<sup>Cdh1</sup> in senescent cells. *Molecular Cell.* 2012; 45 (1): 123-131. doi: 10.1016/j.molcel.2011.10.018.

(A02 秋山 徹)

- 1) Tsuji, S., Kawasaki, Y., Furukawa, S., Taniue, K., Hayashi, T., Okuno, M., Hiyoshi, M., Kitayama, J., \*Akiyama, T. (2014) The miR-363-GATA6-Lgr5 pathway is critical for colorectal tumorigenesis. *Nat. Commun.* 5, 3150 doi: 10.1038/ncomms4150
- 2) Takai, H., Masuda, K., Hiraoka, K., Echizen, K., Koyama-Nasu, R., Nasu-Nishimura, Y., Ogawa, H., Kozuka-Hata, H., Oyama, M., Todo, T., Ino, Y., Mukasa, A., Saito, N., Toyoshima, C., Shirahige, K. and \*Akiyama, T. (2014) 5-hydroxymethylcytosine plays a critical role in glioblastomagenesis by recruiting the methylome. *Cell Rep.* 9, 48-60 doi: 10.1016/j.celrep.2014.08.071
- 3) Yanagida, S., Taniue, K., Sugimasa, H., Nasu, E., Takeda, Y., Kobayashi, M., Yamamoto, T., Okamoto, A. and \*Akiyama, T. (2013) ASBEL, an ANA/BTG3 antisense transcript required for tumorigenicity of ovarian carcinoma. *Scientific Reports* 3, 1305 doi:10. 1038/srep00132
- 4) Koyama-Nasu, R., Nasu-Nishimura, Y., Todo, T., Ino, Y., Saito, N., Aburatani, H., Funato, K., Echizen, K., Sugano, H., Haruta, R., Matsui, M., Takahashi, R., Manabe, E., Oda, T. and \*Akiyama, T. (2013) The critical role of cyclin D2 in cell cycle progression and tumorigenicity of glioblastoma stem cells. *Oncogene* 32, 3840-5 doi: 10.1038/nc.2012.399
- 5) Koyama-Nasu, R., Haruta, R., Nasu-Nishimura, Y., Taniue, K., Katou, Y., Shirahige, K., Todo, T., Ino, Y., Mukasa, A., Saito, N., Matsui, M., Takahashi, R., Hoshino-Okubo, A., Sugano, H., Manabe, E., Funato, K., \*Akiyama, T. (2013) The pleiotrophin-ALK axis is required for tumorigenicity of glioblastoma stem cells. *Oncogene* 33, 2236-44. doi: 10.1038/nc.2013.168.
- 6) Taniue, K., Oda, T., Hayashi, T., Okuno, M., \*Akiyama, T. (2011) A member of the ETS family, EHF, and the ATPase RUVBL1 inhibit p53-mediated apoptosis. *EMBO Rep.* 12, 682-689 doi: 10.1038/embor.2011.81
- 7) Matsuura, K., Jigami, T., Taniue, K., Morishita, Y., Adachi, S., Senda, T., Nonaka, A., Aburatani, H., Nakamura, T., \*Akiyama, T. (2011) Identification of a link between Wnt/b-catenin signaling and the cell fusion pathway.

*Nat. Commun.* 2, 548 doi:10.1038/ncomms155

- 8) Nakamura T., Hayashi T., Mimori-Kiyosue Y., Sakaue F., Matsuura K., Iemura S., Natsume T. and \*Akiyama T. (2010) The PX-RICS/14-3-3 zeta/theta complex couples N-cadherin/ $\beta$ -catenin with Dynein/Dynactin to mediate its export from the endoplasmic reticulum. *J. Biol. Chem.* 285, 16145-16154 doi: 10.1074/jbc.M109.081315

(A02 高倉 伸幸)

- 1) Kidoya K, Naito H, Muramatsu F, Yamakawa D, Jia W, Ikawa M, Sonobe T, Tsuchimochi H, Shirai M, Adams RH, Fukamizu A, \*Takakura N. APJ Regulates Parallel Juxtapositional Alignment of Arteries and Veins in the skin. *Dev Cell.* 2015;33(3):247-59. doi: 10.1016/j.devcel.2015.02.024.
- 2) Kinugasa Y, Matsui T, \*Takakura N. CD44 expressed on cancer-associated fibroblasts is a functional molecule supporting the stemness and drug resistance of malignant cancer cells in the tumor microenvironment. *Stem Cells.* 2014;32(1):145-56. doi: 10.1002/stem.1556.
- 3) Matsui T, Kinugasa Y, Tahara H, Kanakura Y, \*Takakura N. Possible role of mural cell-covered mature blood vessels in inducing drug resistance in cancer-initiating cells. *Am J Pathol.* 2013;182(5):1790-9. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.01.019.
- 4) Yoshioka K, Yoshida K, Cui H, Wakayama T, Takuwa N, Okamoto Y, Du W, Qi X, Asanuma K, Sugihara K, Aki S, Miyazawa H, Biswas K, Nagakura C, Ueno M, Iseki S, Schwartz RJ, Okamoto H, Sasaki T, Matsui O, Asano M, Adams RH, Takakura N., \*Takuwa Y. Endothelial PI3K-C2 $\alpha$ , a class II PI3K, has an essential role in angiogenesis and vascular barrier function. *Nat Med.* 2012;18(10):1560-9. doi: 10.1038/nm.2928.
- 5) Sakimoto S, Kidoya H, Naito H, Kamei M, Sakaguchi H, Goda N, Fukamizu A, Nishida K, \*Takakura N. A role for endothelial cells in promoting the maturation of astrocytes through the apelin/APJ system in mice. *Development.* 2012;139(7):1327-35. doi: 10.1242/dev.072330.
- 6) Muramatsu F, Kidoya H, Naito H, Sakimoto S, \*Takakura N. microRNA-125b inhibits tube formation of blood vessels through translational suppression of VE-cadherin. *Oncogene.* 2013;32(4):414-21. doi: 10.1038/onc.2012.68.
- 7) Kidoya H, Kunii N, Naito H, Muramatsu F, Okamoto Y, Nakayama T, \*Takakura N. The apelin/APJ system induces maturation of the tumor vasculature and improves the efficiency of immune therapy. *Oncogene.* 2012;31(27):3254-64. doi: 10.1038/onc.2011.489.
- 8) Satoh T, Kidoya H, Naito H, Yamamoto M, Takemura N, Nakagawa K, Yoshioka Y, Morii E, Takakura N., Takeuchi O, \*Akira S. Critical role of Trib1 in differentiation of tissue-resident M2-like macrophages. *Nature.* 2013; 495(7442): 524-8. doi: 10.1038/nature11930.
- 9) Naito H, Kidoya H, Sakimoto S, Wakabayashi T, \*Takakura N. Identification and characterization of a resident vascular stem/progenitor cell population in preexisting blood vessels. *EMBO J.* 2012;31(4):842-55. doi: 10.1038/emboj.2011.465.
- 10) Kidoya H, Naito H, \*Takakura N. Apelin induces enlarged and nonleaky blood vessels for functional recovery from ischemia. *Blood.* 2010;115(15):3166-74. doi: 10.1182/blood-2009-07-232306.

(A03 佐藤 靖史)

- 1) Kitahara S, Suzuki Y, Morishima M, Yoshii A, Kikuta S, Shimizu K, Morikawa S, Sato Y., Ezaki T. Vasohibin-2 modulates tumor onset in the gastrointestinal tract by normalizing tumor angiogenesis. *Mol. Cancer* 13: 99, 2014.
- 2) Koyanagi T, Suzuki Y, Saga Y, Machida S, Takei Y, Fujiwara H, Suzuki M, Sato Y. *In vivo* delivery of siRNA targeting vasohibin-2 decreases tumor angiogenesis and suppresses tumor growth in ovarian cancer. *Cancer Sci.* 104, 1705-1710, 2013.
- 3) Ito S, Miyashita H, Suzuki Y, Kobayashi M, Satomi S, Sato Y. Enhanced cancer metastasis in mice deficient in *vasohibin-1* gene. *PLoS One* 16, e73931, 2013.
- 4) Kosaka T, Miyazaki Y, Miyajima A, Mikami S, Hayashi Y, Tanaka N, Nagata H, Kikuchi E, Nakagawa K, Okada Y, Sato Y., Oya M. The prognostic significance of vasohibin-1 expression in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 108, 2123-2139, 2013.
- 5) Xue X, Gao W, Sun B, Xu Y, Han B, Wang F, Zhang Y, Sun J, Wei J, Lu Z, Zhu Y, Sato Y., Sekido Y, Miao Y, Kondo Y. Vasohibin 2 is transcriptionally activated and promotes angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *Oncogene.* 32, 1724-1734, 2013.
- 6) Takahashi Y, Koyanagi T, Suzuki Y, Saga Y, Kanomata N, Moriya T, Suzuki M, Sato Y. Vasohibin-2 expressed in human serous ovarian adenocarcinoma accelerates tumor growth by promoting angiogenesis. *Mol Cancer Res.* 10, 1135-1146, 2012.
- 7) Miyazaki Y, Kosaka T, Mikami S, Kikuchi E, Tanaka N, Maeda T, Ishida M, Miyajima A, Nakagawa K, Okada Y, Sato Y., Oya M. The prognostic significance of vasohibin-1 expression in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res.* 18, 4145-4153, 2012.
- 8) Heishi T, Hosaka T, Suzuki Y, Miyashita H, Oike Y, Takahashi T, Nakamura T, Arioka S, Mitsuda Y, Takakura T, Hojo K, Matsumoto M, Yamauchi C, Ohta H, Sonoda H, Sato Y. Endogenous angiogenesis inhibitor vasohibin1 exhibits a broad-spectrum anti-lymphangiogenic activity and suppresses lymph node metastasis. *Am. J. Pathol.* 176: 1950-1958, 2010.

(A03 Beate Heissig)

- 1) Munakata S, Tashiro Y, Nishida C, Sato A, Komiyama H, Shimazu H, Dhahri D, Salama Y, Eiamboonsert S, Takeda K, Yagita H, Tsuda Y, Okada Y, Nakauchi H, Sakamoto K, Heissig B#, Hattori K#\*. Inhibition of Plasmin Protects Against Colitis in Mice by Suppressing Matrix Metalloproteinase 9-Mediated Cytokine Release From Myeloid Cells. *Gastroenterology*. 148(3):565-578.e4. 2015.
- 2) Sato A, Nishida C, K Sato-Kusubata, M Ishihara, Y Tashiro, I Gritli, H Shimazu, S Munakata, H Yagita, K Okumura, Y Tsuda, Y Okada, A Tojo, H Nakauchi, S Takahashi, Heissig B#, Hattori K#\*. Inhibition of plasmin attenuates murine acute graft-versus-host disease mortality by suppressing the matrix metalloproteinase-9-dependent inflammatory cytokine storm and effector cell trafficking. *Leukemia*. 29(1):145-56. 2015.
- 3)© Nakahara F, Kitaura J, Uchida T, Nishida C, Togami K, Inoue D, Matsukawa T, Kagiya Y, Enomoto Y, Kawabata KC, Chen-Yi L, Komeno Y, Izawa K, Oki T, Nagae G, Harada Y, Harada H, Otsu M, Aburatani H, Heissig B#, Hattori K#\*, Kitamura T. Hes1 promotes blast crisis in chronic myelogenous leukemia through MMP-9 upregulation in leukemic cells. *Blood*. 123(25):3932-42. 2014.
- 4) Caiado F, Carvalho T, Rosa I, Remédio L, Costa A, Matos J, Heissig B, Yagita H, Hattori K, da Silva JP, Fidalgo P, Pereira AD, Dias S\*. Bone Marrow-Derived CD11b+Jagged2+ Cells Promote Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Metastasis in Colorectal Cancer. *Cancer Res*. 73(14):4233-4246. 2013.
- 5) Tashiro Y, Nishida C, Sato-Kusubata K, Ohki-Koizumi M, Ishihara M, Sato A, Gritli I, Komiyama H, Sato Y, Dan T, Miyata T, Okumura K, Tomiki Y, Sakamoto K, Nakauchi H, Heissig B#, Hattori K#\*. Inhibition of PAI-1 induces neutrophil-driven neoangiogenesis and promotes tissue regeneration via production of angiocrine factors in mice. *Blood*. 119(26):6382-93. 2012.
- 6)© Nishida C, Kusubata K, Tashiro Y, Gritli I, Sato A, Ohki-Koizumi M, Morita Y, Nagano M, Sakamoto T, Koshikawa N, Kuchimaru T, Kizaka-Kondoh S, Seiki M, Nakauchi H, Heissig B#, Hattori K#\*. MT1-MMP plays a critical role in hematopoiesis by regulating HIF-mediated chemo-/cytokine gene transcription within niche cells. *Blood*. 119(23):5405-16. 2012.
- 7)© Okaji Y, Tashiro Y, Gritli I, Nishida C, Sato A, Ueno Y, Del Canto Gonzalez S, Ohki-Koizumi M, Akiyama H, Nakauchi, H, Hattori K#, Heissig B#. Plasminogen deficiency attenuates post-natal erythropoiesis in male C57BL/6 mice through decreased activity of the LH-testosterone axis. *Exp Hematol*. 40(2):143-54. 2012.
- 8) Heissig B, Ohki-Koizumi M, Tashiro Y, Gritli I, Sato-Kusubata K, Hattori K\*. New functions of the fibrinolytic system in bone marrow cell-derived angiogenesis. *Int J Hematol*. 95(2):131-7. 2012.

(A04 藤田 直也)

- 1) Miyata K, Takagi S, Sato S, Morioka H, Shiba K, Minamisawa T, Takami M, \*Fujita N. Suppression of Aggrus/podoplanin-induced platelet aggregation and pulmonary metastasis by a single-chain antibody variable region fragment. *Cancer Med*. 2014; 3(6): 1595-1604. doi: 10.1002/cam4.320.
- 2) Takagi S, Takemoto A, Takami M, Oh-hara T, \*Fujita N. Platelets promote osteosarcoma cell growth through activation of the PDGFR-Akt signaling axis. *Cancer Sci*. 2014; 105(8): 983-988. doi: 10.1111/cas.12464.
- 3) Takagi S, Oh-hara T, Sato S, Gong B, Takami M, \*Fujita N. Expression of Aggrus/podoplanin in bladder cancer and its role in pulmonary metastasis. *Int J Cancer*. 2014; 134 (11): 2605-2614. doi: 10.1002/ijc.28602
- 4) Takagi S, Sato S, Oh-hara T, Takami M, Koike S, Mishima Y, Hatake K, \*Fujita N. Platelets promote tumor growth and metastasis via direct interaction between Aggrus/podoplanin and CLEC-2. *PLoS One*. 2013; 8(8): e73609. doi: 10.1371/journal.pone.0073609.
- 5) Katayama R, Aoyama A, Yamori T, Qi J, Oh-hara T, Song Y, \*Engelman JA, \*Fujita N. Cytotoxic activity of Tivantinib (ARQ 197) is not due solely to c-MET inhibition. *Cancer Res*. 2013; 73(10): 3087-3096. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3256.
- 6) \*Yamada T, Takeuchi S, Fujita N, Nakamura A, Wang W, Li Q, Oda M, Mitsudomi T, Yatabe Y, Sekido Y, Yoshida J, Higashiyama M, Noguchi M, Uehara H, Nishioka Y, Sone S, Yano S. Akt kinase-interacting protein1, a novel therapeutic target for lung cancer with EGFR activating and gatekeeper mutations. *Oncogene*. 2013; 32(37): 4427-4435. doi: 10.1038/onc.2012.446.
- 7) \*Fujita N, Takagi S. The impact of Aggrus/podoplanin on platelet aggregation and tumor metastasis. *J Biochem*. 2012; 152(5): 407-413. doi: 10.1093/jb/mvs108.
- 8) Mohanty AR, Kan Q, Srivastava S, Uranbileg B, Arakawa-Takeuchi S, Fujita N, \*Okayama H. Successive phosphorylation of p27<sup>KIP1</sup> protein at serine-10 and C terminus crucially controls its potency to inactivate Cdk2. *J Biol Chem*. 2012; 287(26): 21757-21764. doi: 10.1074/jbc.M112.346254.

(A04 近藤 科江)

- 1) ©Kurokawa H, Ito H, Inoue M, Sato Y, Kizaka-Kondoh S, Kadonosono T, Shigenobu Yano, Inoue M, Kamachi T. High resolution imaging of intracellular oxygen concentration by phosphorescence lifetime. *Sci Rep*. 2015, in press
- 2) Takata S, Masuda T, Nakamura S, Kuchimaru T, Tsuruma K, Shimazawa M, Nagasawa H, Kizaka-Kondoh S, Hara H. The effect of triamcinolone acetonide on laser-induced choroidal neovascularization in mice using a hypoxia visualization bio-imaging probe. *Sci Rep*. 2015; 5:9898. doi: 10.1038/srep09898
- 3) Kadonosono T, Yamano A, Goto T, Tsubaki T, Niibori M, Kuchimaru T, \*Kizaka-Kondoh S. Cell penetrating peptides improve tumor delivery of cargos through Neuropilin-1 -dependent extravasation. *J. Control. Release*, 2015; 201:14-21. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.01.011.

- 4) ©Fujita K, Tanaka Y, Sho T, Ozeki S, Abe S, Hikage T, Kuchimaru T, Kizaka-Kondoh S, Ueno T. Intracellular CO Release from Composite of Ferritin and Ruthenium Carbonyl Complexes. **J Am Chem Soc**, 2014; 136(48):16902-16908. doi: 10.1021/ja508938f.
- 5) Kadonosono T, Yabe E, Furuta T, Yamano A, Tsubaki T, Sekine T, Kuchimaru T, Sakurai M, \*Kizaka-Kondoh S. A fluorescent protein scaffold for presenting structurally constrained peptides provides an effective screening system to identify high affinity target-binding peptides. **PLoS One**. 2014; 9(8):e103397. doi: 10.1371/journal.pone.0103397.
- 6) Kuchimaru T, Hoshino T, Aikawa T, Yasuda H, Kobayashi T, Kadonosono T, \*Kizaka-Kondoh S. Bone resorption facilitates osteoblastic bone metastatic colonization by cooperation of insulin-like growth factor and hypoxia. **Cancer Science** 2014; 105(5):553-559. doi: 10.1111/cas.12391.
- 7) Fukui N, Kageyama Y, Higashi Y, Kihara K, Kizaka-Kondoh S, Hiraoka M, Shinojima T, Suzuki K, Oya M. Development of a novel interferon- $\alpha$ 2b gene construct with a repetitive hypoxia-inducible factor binding site and its suppressive effects on human renal cell carcinoma cell lines in vitro. **Int J Clin Oncol**. 2014; 19(3):497-504. DOI 10.1007/s10147-013-0568-z
- 8) Ueda M, Ogawa K, Miyano A, Ono M, Kizaka-Kondoh S, Saji H. Development of an Oxygen-Sensitive Degradable Peptide Probe for the Imaging of Hypoxia-Inducible Factor-1-Active Regions in Tumors. **Mol Imaging Biol**. 2013; 15(6):713-21. doi: 10.1007/s11307-013-0647-6

(A04 矢野 聖二)

- 1) Li Q, Wang W, Machino Y, Yamada T, Kita K, Oshima M, Sekido Y, Tsuchiya M, Suzuki Y, Nan-ya K, Iida S, Nakamura K, Iwakiri S, Itoi K, \*Yano S. Therapeutic activity of glycoengineered anti-GM2 antibody against malignant pleural mesothelioma. **Cancer Sci** 2015; 106:102-7.
- 2) Tanimoto A, Yamada T, Takeuchi S, Ebi H, Kita K, Matsumoto K, \*Yano S. Receptor ligand-triggered resistance to alectinib and its circumvention by Hsp90 inhibition in EML4-ALK lung cancer cells. **Oncotarget** 2014; 5:4920-8.
- 3) Ebi H, Costa C, Fabera AC, Nishtalaa M, Kotanib H, Jurica D, Pellea PD, Songa Y, Yano S, Mino-Kenudson M, Benesa CH, \*Engelman JA. PI3K regulates MEK/ERK signaling in breast cancer via the Rac-GEF, P-Rex1. **Proc Natl Acad Sci USA** 2013; 110:21124-9.
- 4) Nakagawa T, Takeuchi S, Yamada T, Ebi H, Sano T, Nanjo S, Ishikawa D, Sato M, Hasegawa Y, Sekido Y, \*Yano S. EGFR-TKI resistance due to *BIM* polymorphism can be circumvented by in combination with HDAC inhibition. **Cancer Res** 2013 73:2428-34.
- 5) \*Yamada T, Takeuchi S, Fujita N, Nakamura A, Wang W, Li Q, Oda M, Mitsudomi T, Yatabe Y, Sekido Y, Yoshida J, Higashiyama M, Noguchi M, Uehara H, Nishioka Y, Sone S, Yano S. Scaffold Aki1, a novel therapeutic target for lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations. **Oncogene**, 2013;32:4427-35.
- 6) Wang W, Li Q, Takeuchi S, Yamada T, Koizumi H, Nakamura T, Matsumoto K, Mukaida N, Nishioka Y, Sone S, Uenaka T, \*Yano S. E7050, a Met kinase inhibitor, reverses three different mechanisms of hepatocyte growth factor-induced resistance to tyrosine kinase inhibitors in *EGFR* mutant lung cancer cells. **Clin Cancer Res**, 2012;18:1663-71.
- 7) Yamada T, Takeuchi S, Nakade J, Kita K, Nakagawa T, Nanjo S, Nakamura T, Matsumoto K, Soda M, Mano H, \*Yano S. Paracrine receptor activation by microenvironment triggers bypass survival signals and ALK inhibitor-resistance in EML4-ALK lung cancer cells. **Clin Cancer Res**, 2012; 18:3592-602.
- 8) Li Q, Wang W, Yamada T, Matsumoto K, Bando Y, Uehara H, Nishioka Y, Sone S, Iwakiri S, Itoi K, Utsugi T, \*Yano S. Pleural mesothelioma instigates tumor associated fibroblasts to promote progression via malignant cytokine network. **Am J Pathol**, 2011; 179:1483-93.

(特許出願など)

計画研究者：宮園浩平（3件）、高倉伸幸（1件）、佐藤靖史（1件）、近藤科江（2件）

公募研究者：地主将久（1件）、千葉滋（1件）、石井秀始（1件）、東山繁樹（1件）、鈴木聡（1件）、河田則文（1件）、樋田京子（4件）、藤井博史（1件）

## （2）ホームページなど

- 1) 新学術領域研究・がん微小環境 ホームページ (<http://cancer-microenvironment.jp/>)

得られた研究成果を領域内外及び社会へ発信するためにホームページを開設した。「研究成果」において班員が発表した論文などの成果を紹介し、「集会」では本領域が行う公開シンポジウムなどの紹介を行った。「一般の方へ」のコーナーではがん微小環境ネットワークについて一般向けに解説した。

- 2) 平成 25 年度はニューズレターを作成し、発行した。

- 3) 新学術領域研究・がん研究支援活動 ホームページ (<http://ganshien.umin.jp/index.html>)

「がん研究支援活動」の広報委員会と連携し、広く活動成果の発信を行った。「がん研究支援活動」のホームページでは本領域の研究者（計画班員3名（下記）、公募班員4名）が一般向けに紹介された。

- ① 宮園浩平「がんの敵から味方へと変化する分子 TGF-β の研究で、新たながん治療を目指す」
- ② 高倉伸幸「血管領域でがんを潰す」
- ③ Beate Heissig「酵素の機能コントロールでがん増殖を抑制する」

### （3）公開発表・新聞記事など

**計画研究：**宮園浩平（5件）、南敬（1件）、原英二（10件）、秋山徹（3件）、高倉伸幸（1件）、Heissig（1件）、藤田直也（3件）、近藤科江（1件）、矢野聖二（11件）

**公募研究：**地主将久（2件）、千葉滋（7件）、樋田京子（5件）、前川平（1件）、石井秀始（3件）、遠藤元誉（3件）、川田学（4件）、神奈木玲児（1件）

#### 主な記事など

代表者名	媒体名	日付	タイトル
宮園 浩平、他	フジテレビ News Japan	平成 22 年 7 月 8 日	がん医療の現場
宮園 浩平、他	日経産業新聞	平成 23 年 11 月 15 日	東大など、マイクロ RNA 阻止の仕組み解明でがん治療応用も
宮園 浩平、吉松 康裕、他	科学新聞	平成 25 年 11 月 1 日	浮腫患者救済や新しいガン治療法開発に期待 東大リンパ管形成阻害因子発見
原 英二	毎日新聞	平成 25 年 6 月 27 日	腸内細菌増殖で肝がんリスク
原 英二	NHK スペシャル	平成 27 年 2 月 22 日	腸内フローラ 解明！驚異の細菌パワー
秋山 徹	日経産業新聞	平成 26 年 10 月 9 日	脳腫瘍増殖 仕組み解明 -東大 がん幹細胞ゲノム解析-
高倉 伸幸	日本経済新聞	平成 23 年 5 月 16 日	がん幹細胞 識別法開発 阪大、遺伝子の働きが目印
藤田 直也	日本経済新聞	平成 25 年 10 月 8 日	がん転移防ぐ化合物—がん研、5年後に治験
藤田 直也	化学工業日報	平成 25 年 8 月 12 日	がん研究所 転移抑制抗体開発 低分子化や血栓症も狙う
矢野 聖二	NHK TV サイエンス ZERO	平成 25 年 5 月 12 日	がんを制す！知られざる「血管の攻防戦」
矢野 聖二	日本経済新聞	平成 25 年 3 月 12 日	抗がん剤イレッサ効かなくても既存薬併用の治療法: 金沢・名古屋大教授ら治験へ

### （4）アウトリーチ活動など

領域と関連した公開講座や高校生への授業は研究期間中に継続的に行われた。主なものを以下に上げる。

- 原英二：「肥満とがん」 第24回日本癌学会 市民公開講座「がんを知りがんを制する」平成26年9月27日（パシフィコ横浜）
- 藤田直也：「がんの発生・浸潤・転移」東京都立葛飾総合高等学校 校外学習 平成26年4月18日
- 矢野聖二：「がん研究の現在・未来～STAND UP TO CANCER～」(高校生に対するがんセミナー)「肺がん治療の最前線」金沢歌劇座 平成24年11月17日

○ 樋田京子：「仕事も家庭も子育ても～双子のママがプロジェクトリーダーになるまで－新しいがん治療を目指して！－」2011年度第5回札幌南高等学校 六華ゼミ(高校生対象進路ゼミ) 札幌, 平成23年8月26日

## 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。

### 1) 領域会議の開催：

領域内の研究の進捗状況を把握し、得られた研究成果を共有するために領域会議・研究発表会を東京（第7回のみ筑波）で開催した。

平成22年9月8日（第1回）、平成23年2月9日（第2回）、平成23年6月17日（第3回）、平成24年7月5～6日（第4回）、平成25年6月21～22日（第5回）、平成26年6月5日（第6回）、平成27年1月14日（第7回）

※ 第6回領域会議では山田泰広博士（京都大）を特別講演「iPS細胞を用いたがん研究」に招聘。

領域会議では領域内の研究の進捗状況を発表し、相互の交流を図った。第2回以降の総括班会議では公募研究を含めた今後の領域の運営について議論を行った。領域会議には研究代表者だけでなく領域内の若手研究者も参加し交流を行った。

### 2) 公開シンポジウムの開催：

平成23年以降、年に1回の公開シンポジウム（ワークショップ）を開催した。

① 平成23年6月17日：東京大学農学部講堂

特別講演：大島正伸博士（金沢大）「炎症性微小環境と消化管発がん」

② 平成24年7月5日：東京大学医学部講堂

③ 平成25年6月20日：東京大学小柴ホール

特別講演：今村健志博士（愛媛大）「蛍光生体イメージングのがん微小環境ネットワーク研究への応用」

④ 平成27年1月12日～13日：つくば国際会議場

海外からの招待講演者：Gou-Young Koh、Seong-Jin Kim、Mizuko Mamura（以上、韓国）、Aristidis Moustakas、Carl-Henrik Heldin（以上、スウェーデン）、Marie-Jose Goumans（オランダ）

### 3) 共同研究の推進：

領域内の研究の有機的連携を促進し、共同研究のコーディネート、とくに若手研究者間の交流の促進などを推進した。総括班会議では共同研究の促進のために総括班の田畑泰彦がバイオマテリアルを用いた人工微小環境について領域内の研究者に継続的に紹介した。次世代シーケンサーを用いたゲノム研究では総括班員油谷浩幸、間野博行、南 敬が中心になって共同研究が行われた。イメージングについては近藤科江、原英二が複数のプロジェクトにおいて共同研究を行った。これまで本領域内での共同研究により得られた成果で論文発表に至ったものを以下に記す。

- ・(宮園—藤田)がん幹細胞の研究で共同研究を推進した結果、論文 Ehata et al., *Oncogene* (2011)を公表した。
- ・(宮園—油谷)次世代シーケンサーを用いたゲノム研究で共同研究を推進した結果、Morikawa et al. *Nucleic Acids Res.* (2011)、Isogaya et al. *Cell Res.* (2014)、Mizutani et al. *J Biol Chem* (2011)などを発表した。
- ・(宮園—間野)次世代シーケンサーを用いたゲノム研究(とくに microRNA の機能解析) で共同研究を推進した結果、論文 Suzuki et al. *Nat Struct Mol Biol.* (2015)、Suzuki et al. *Mol Cell.* (2011)を公表した。
- ・(宮園—南)COUP-TFII の機能解析について共同研究を推進し、Yamazaki et al. *Biochem J* (2013)を公表した。
- ・(南—遠藤) Angptl2 のがん研究を行い、Endo et al. *Cancer Res.* (2012)を公表した。
- ・(Heissig—近藤—坂本)Heissig のプロジェクトにおいて、近藤がイメージングに協力し、また坂本は骨髄ニッチにおける MT1-MMP と HIF-1 の関係について共同研究を行い、Nishida et al. *Blood* (2012)を公表した。
- ・(近藤—藤井)低酸素腫瘍特異的光イメージングプローブをSPECTプローブに応用する研究を行い、Fujii et al. *J Biomed Biotechnol.* (2012)を公表した。
- ・(矢野—藤田)EGFR 変異肺がんにおける足場蛋白質 Aki1 の関与を検討する共同研究を推進し、Yamada et al.,

Oncogene (2013)を公表した。

・(矢野一原) ALK 肺がんの in vivo イメージングモデルを確立する共同研究を推進し、Nanjo et al. Cancer Sci (2015)を公表した。

・(金田一宮園-油谷)抗 Smad1 抗体を用いた ChIP-seq による下流標的の探索を行い、Kaneda et al. PLoS Genet (2011)を公表した。

・(千葉-油谷)次世代シーケンサーを用いたゲノム研究で共同研究を推進し、Muto et al. Blood Cancer J (2014)を公表した。

なお、現時点で論文発表には至っていないが、バイオマテリアルを用いた BMP の徐放と diffuse type gastric cancer に関する研究を宮園と田畑が、VASH2 siRNA の in vivo デリバリーに関する共同研究を佐藤と田畑が、ナノテクノロジー-DDS を用いた新規抗癌剤開発を上久保と田畑が行った。

4) 若手研究者の育成：

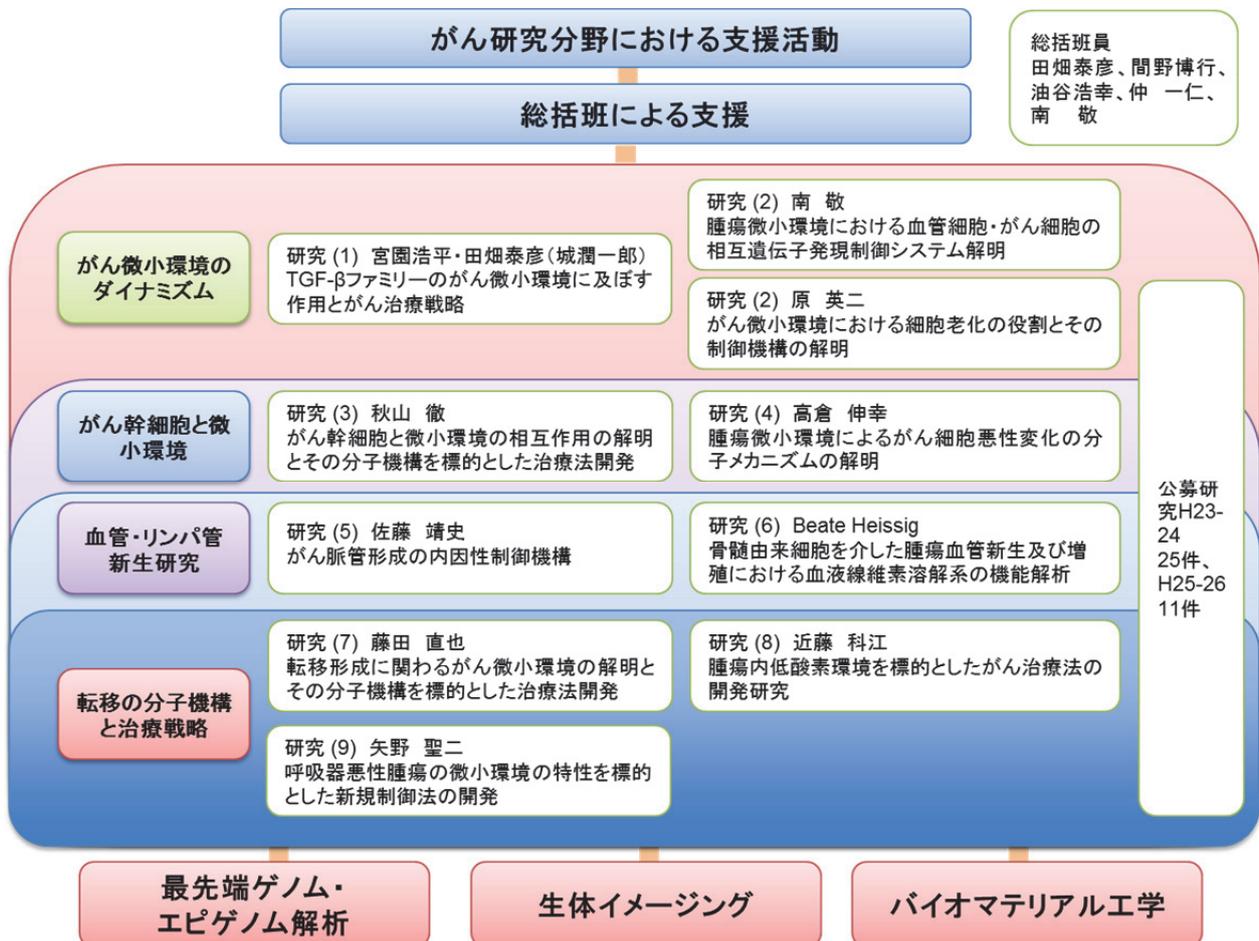
領域会議や共同研究のコーディネートを通して領域内の若手研究者の育成につとめた。平成 25 年度は 2 名の若手研究者の短期海外派遣を、平成 26 年度には 1 名の短期海外派遣を支援した。平成 27 年 1 月 27 日～28 日のがん支援班シンポジウム（東京）への若手研究者（4 名）の参加を支援した。

5) 研究活動の公開：

得られた研究成果を領域内外及び社会へ発信するためにホームページを開設した。ホームページの「領域概要」で本領域の目的ならびに研究内容について説明し、「研究組織」「計画研究」「公募研究」で領域の組織ならびに班員の紹介を行った。「研究成果」において班員が発表した論文などの成果を紹介し、「集会」では本領域が行う公開シンポジウムなどの紹介を行った。

さらに「一般の方へ」のコーナーではがん微小環境ネットワークについて一般向けに解説した。

平成 25 年度はニュースレターを作成し、発行した。



## 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。

### 設備・備品費

主な物品費について、下記に記載した。高額な機器は研究期間中の比較的早期に購入された。いずれも研究遂行の上で必須のものであり、それぞれの機器・物品は有効に研究に用いられたと考える。

とくに次世代シーケンサーの登場により、DNA シーケンス関係の機器や試薬の購入、イメージングや細胞の形態観察に必要な顕微鏡の購入が行われた。また既存の機器のアップグレード（物品費として掲載）や修理、イメージング機器やマイクロ X 線 CT などは新規機器の購入ではなく賃貸借など（その他の欄で掲載）で整備され、効率よく機器の利用が行われたと考える。

### 旅費

平成 24 年 8 月の総括班評価者による評価で国外で研究成果を発表する機会がやや少ないとの指摘があったこともあり、海外での学会発表（若手を含む）の増加を図った。日米癌シンポジウム（ハワイ）や The International Vascular Biology Meeting（ドイツ）などいくつかの国際学会で、本領域から多くの研究者が参加し、発表を行った。

### 人件費・謝金

研究の円滑な進行のために特任研究員、研究補助員を随時雇用した。近年の研究は多様な実験手技を必要とし、また論文発表まで時間がかかることが多くなり、特任研究員や研究補助員などとして柔軟に研究者を雇用することで、優れた論文発表に至った事例も多い。多くの研究者は、終了後は国内で新規のポストへ着任あるいは留学するなど、人事は円滑に進んだと考える。

### その他

モノクローナル抗体や遺伝子改変マウスの作成・解析、Gene Chip 解析など、外注が可能なものを有効に活用した。動物実験施設、RI 施設の使用料などが支払われた。賃貸借や既存の機器の修理によって必要な高額機器の整備・運用が効率よく行われた。

### 総括班

総括班は領域内の円滑かつ密接な連携を行うために研究経費を使用した。とくに、公開ワークショップの運営などに使用した。平成 25 年度はニュースレターの作成・発送のために経費を使用した。

・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
22	インキュベータ蛍光顕微鏡	オリンパス・LCV110	1	12,715,500	12,715,500	大阪大学
	ライカ MMAF Winning Term ハッチェジ	ライカマイクロシステムズ社	1	8,689,800	8,689,800	東北大学
	マルチ検出モードマイクロプレートリーダー	テカン・INFINIT F500	1	5,277,825	5,277,825	東京工業大学
	感染防止対策用クリオスタッド	ライカ・マイクロシステムズ社・CM1950-OUV	1	4,635,750	4,635,750	東京大学
	リアルタイムPCRシステム	ライフテクノロジーズ社・Step One Plus-D	1	4,488,750	4,488,750	東京大学
	Thermal Cycler Dice Real Time System II MRQ	タカラバイオ社 TP960AE	1	3,360,000	3,360,000	東京大学
	超低温フリーザ	三洋電機 MDF-C2156VAN	1	2,761,500	2,761,500	金沢大学
	蛍光/発光マイクロプレートリーダー	サーモフィッシャーサイエンティフィック社	1	2,173,500	2,173,500	金沢大学
23	CFXTouch リアルタイム PCR 解析システム	バイオラッド	1	5,260,500	5,260,500	東北大学
	バイオイメージングナビゲータ	オリンパス FSX100-PCSET	1	4,914,000	4,914,000	金沢大学
	リアルタイムPCRシステム	Applied Biosystems 社 StepOne-01	1	3,075,975	3,075,975	がん研究会
	画像取得・制御・解析ソフトウェア MetaMorph	オリンパス インキュベータ蛍光顕微鏡制御装置 Meta Imaging	1	1,963,500	1,963,500	大阪大学
24	ハイパフォーマンス全自動フローサイトメーター	SONY Cell Analyzer EC800	1	6,342,000	6,342,000	東京大学
	フローサイトメーター	米国 BD 社 653118-AP CAMP	1	6,300,000	6,300,000	金沢大学
	Milli-Q プロテオームタイプ	Milli-Q Integral-10XL・メルクミリポア社	1	3,615,360	3,615,360	東京大学
	共焦点イメージングシステム SP5 デテクターアップグレード	ドイツライシシステムズ	1 式	3,108,000	3,108,000	大阪大学
	オスミウム薄膜導電処理装置	NSTB (バッフルバルブ付モデル)・メイフォース社	1	2,605,470	2,605,470	東京大学
	StepOne リアルタイム PCR アップグレードキット	ライフテクノロジーズ社	1 式	2,538,900	2,538,900	がん研究会
25	CO2 インキュベーター	サーモフィッシャー社・フォーマ 370	1	2,572,500	2,572,500	がん研究会
	テーブルコーチ	興研 KOACH T 500-F	1	1,995,000	1,995,000	東京大学
	フロア型超遠心機	Optima XE-90	1	4,998,000	4,998,000 (3,500,000)	東京大学

(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。

【平成22年度】

・人件費・謝金

(宮園) 特任研究員(1名)、他研究補助員など 5,714,129円

(秋山) 特任研究員等(7名) 17,166,344円

(藤田) 人件費(パート1名) 1,830,558円

(近藤) 研究員(1名) 4,829,679円

・その他

(宮園) 共焦点顕微鏡修理費 1,148,490円

(宮園) GeneChip 受託解析 724,500円

(宮園) コンディショナルノックアウトマウス作成 761,250円

(秋山) シンセター3130修理 514,500円

(高倉) 実験動物受託飼育管理費 417,200円

(高倉) 研究所附属感染動物実験施設利用料 422,400円

(佐藤) マウスモノクローナル抗体受託作製 1,220,772円

(藤田) Biacore 受託解析サービス GEヘルスケアジャパン(株) 2,047,500円

【平成23年度】

・旅費

(佐藤) 海外出張旅費(9月20~25日・ポーランド) 567,760円

・人件費・謝金

(宮園) 特任研究員(3名)、他研究補助員など 13,052,388円

(秋山) 特任研究員等の人件費(3名) 10,849,882円

(高倉) 非常勤教職員給与6人分(特任研究員5名・他1名)、9,120,136円

(佐藤) 特任助教(1名) 7,485,004円

(藤田) 人件費(パート2名) 2,336,734円

(近藤) 研究員(1名) 6,467,956円

・その他

(総括班) 公開ワークショップ運営費 964,880円

(宮園) RI施設使用料 989,590円

(宮園) 動物施設使用料 1,045,609円

(高倉) 実験動物受託飼育管理費(1年間)、3,780,000円

(高倉) 研究所附属感染動物実験施設利用料(1年間)、1,354,640円

(高倉) 超低温フリーザー修理、546,000円

(近藤) 機器賃貸借(IVIS Spectrum Imaging System) 974,400円

(近藤) 機器賃貸借(実験動物用3DマイクロX線CT) 714,000円

【平成24年度】

・旅費

(宮園) 日米癌シンポジウム(ハワイ)参加・発表(4名) 925,760円

(高倉) The International Vascular Biology Meeting(ドイツ開催)出席(5名) 1,589,030円

(佐藤) 海外出張旅費(6月1~7日・ドイツ) 568,670円

・人件費・謝金

(宮園) 特任研究員(4名)、他研究補助員など 18,723,261円

(秋山) 特任研究員等の人件費(10名) 18,997,439円

(高倉) 非常勤教職員給与7人分(特任研究員5名・他2名)、11,722,520円

(佐藤) 特任助教(1名) 6,912,916円

(藤田) 人件費(パート2名) 2,325,340円

(近藤) 研究員1名、他1名 2,908,086円

・その他

(総括班) 公開シンポジウム運営費 1,228,740円

(宮園) RI施設使用料 724,266円

(宮園) 動物施設使用料 984,912円

(宮園) GeneChip 受託解析 819,000円

(高倉) 実験動物受託飼育管理費(1年間) 3,780,000円

(高倉) 研究所附属感染動物実験施設利用料(1年間) 1,522,640円

(高倉) レーザードップラー血流画像化装置リース費(11ヶ月) 2,735,040円

(高倉) 微生物病研究所中央実験室利用料(1年間) 1,118,240円

(高倉) 受託解析(マウス全遺伝子型1色法) 1,001,700円

(佐藤) モノクローナル抗体プロダクション ステップ3BMR 他 504,000円

(近藤) 機器賃貸借(IVIS Spectrum-CT Imaging System) 2,887,500円

【平成25年度】

- ・旅費  
(総括班) 若手研究者海外出張支援 (2名) 528,630円  
(宮園) 海外研究者招聘費 (米国から1名) 639,220円  
(高倉) The European Cancer Congress 2013 (オランダ開催) 1名出席 510,740円
- ・人件費・謝金  
(宮園) 特任研究員 (5名)、他研究補助員など 24,187,385円  
(秋山) 特任研究員等の人件費 (12名) 13,818,360円  
(高倉) 非常勤教職員給与7人分 (特任研究員5名・他2名) 13,839,536円  
(佐藤) 特任研究員 (1名) 4,404,782円  
(藤田) 人件費 (パート2名) 2,465,649円  
(近藤) 技術補佐員 (1名) 1,060,572円  
(矢野) 人件費 (博士研究員1名) 1,669,357円
- ・その他  
(総括班) 公開シンポジウム運営費 1,415,133円  
(総括班) ニュースレター作成費・発送費 751,246円  
(宮園) RI 施設使用料 1,054,009円  
(宮園) 共焦点レーザー顕微鏡修理費 1,376,550円  
(高倉) 実験動物受託飼育管理費 (1年間)、5,670,000円  
(高倉) レーザードップラー血流画像化装置リース費 (1年間)、2,983,680円  
(佐藤) 蛋白質解析 (648,000円×2回) 1,296,000円

【平成26年度】

- ・人件費・謝金  
(宮園) 特任研究員 (4名)、他研究補助員など 11,720,442円  
(秋山) 特任研究員等の人件費 (8名) 10,235,365円  
(高倉) 非常勤教職員給与6人分 (特任研究員4名・他2名) 12,985,027円  
(佐藤) 特任助教等 (2名) 5,848,234円  
(藤田) 人件費 (パート2名) 2,438,435円  
(近藤) 技術補佐員 (1名) 537,115円
- ・その他  
(総括班) 公開シンポジウム運営費 648,154円  
(宮園) RI 施設使用料 1,691,334円  
(宮園) 共通機器 (細胞形質解析分離システム) 使用料 748,626円  
(高倉) 実験動物受託飼育管理費 (1年間) 5,832,000円  
(高倉) レーザードップラー血流画像化装置リース費 (1年間) 2,983,680円  
(近藤) 機器賃貸借 (IVIS Spectrum Imaging System) 1,458,000円

(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。

宮園浩平は平成26年9月に新規 TGF- $\beta$  標的因子 Tuft1 が TGF- $\beta$  以外のシグナルに重要な役割をもつという興味深い事実を明らかにした。研究遂行上、Tuft1 の正常細胞や種々のがん細胞での作用とその制御機構を低分子阻害剤を用いつつ、構造との関連を含めて明らかにすることが不可欠であることから、繰越し申請を行った。Tuft1 の機能解析、TGF- $\beta$  シグナルでの役割解析、肺腺がんにおける Tuft1 の働き解析に加えて、Tuft1 の TGF- $\beta$  以外のシグナルでの役割の解析、低分子阻害剤を用いた機能解析、Tuft1 の構造・作用関連の解析を追加して行い、平成27年10月までに成果を取りまとめることとした。

## 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。

### 1) 本領域の発足による当該分野への貢献

本領域の発足時、がん微小環境の研究は飛躍的に進歩しつつあり、とくに海外ではその重要性に対する注目度が増しており、米国 National Cancer Institute でも研究の支援が開始されていた。我が国ではそれまでがん細胞の細胞内シグナル伝達や血管新生、細胞外マトリクスに関する研究は平成 21 年度に終了した文部科学省科学研究費特定領域研究「がん研究に関わる特定領域研究」の中で、主に領域 3 「がんにおける細胞・組織システムの破綻」および領域 5 「基盤研究に基づく体系的がん治療」において推進され、がん微小環境というテーマで統合された形ではないが、個々の研究者によってこの分野の研究は発展していた。そうした中で、本領域の発足により、「がん微小環境」は我が国のがん研究において極めて重要な位置を占めるようになったと言える。本研究領域の期間中に、千里ライフサイエンスセミナー「がんの転移・浸潤と微小環境」が平成 24 年 2 月 24 日に開催され、実験医学増刊「がん微小環境と標的治療（羊土社）」（宮園浩平・監修／高倉伸幸、佐谷秀行、大島正伸、矢野聖二・編集）が平成 27 年 3 月に刊行されるなど、がん微小環境関連のシンポジウムや冊子が数多く企画されるようになり、我が国のがん研究の中で大きな流れを作ることに貢献できたと考える。

例えば、1) 血管新生のみならずリンパ管新生に関する研究が大きく進展し、いくつかの新しい分子の重要性が証明されたことは特筆すべき成果と考えられ、今後のがん治療への応用が期待される。2) がん組織のがん細胞の悪性化が低酸素により生じることは既知であったが、低酸素が間質細胞にも変化を与え、がん幹細胞の薬剤抵抗性を維持することに寄与することが判明したことは、がんの悪性化を解析するさいに、ストローマ細胞側の遺伝子変異を考慮することが必要であることを啓発したと考えられる 3) 近年、血小板によるがん微小環境の制御と転移促進に注目が集まっているが、2014 年開催の日本がん転移学会で「がんの進展・転移形成における血小板の役割」と題されたシンポジウムが企画され、多くの聴衆者を集めるなど、広く注目を浴びるようになった。4) がん微小環境内での免疫担当細胞による発がん制御の研究は公募研究で推進された。抗がん剤を介した腫瘍免疫制御は国際的に注目されている研究テーマであり、近年特に注目されている腫瘍免疫療法における新たな治療標的、併用療法の選択について将来につながる成果が本領域でも得られたと考える。

### 2) 関連分野に与えたインパクト

本領域の研究成果は関連の研究分野にも大きな波及効果・貢献をもたらしたと考えられる。発生学分野に対しては、TGF- $\beta$  や BMP の下流分子 Smad の DNA 結合特性の研究が次世代シーケンサーの出現によって大きく進歩し、その成果はがん微小環境の理解に大きく貢献しただけでなく、未分化幹細胞や血管発生のさいの細胞分化、皮膚ケラチノサイトの分化に極めて重要な働きを有していることが明らかとなった。宮園らが発表した成果のいくつかは、発生学の分野の論文（Cell Stem Cell や Developmental Cell 誌に発表された論文など）で頻回に引用された（Morikawa et al. Nucl Acids Res 2012 の論文は 38 回引用）。

また、本研究の成果は基礎分子生物学の分野にも大きく貢献したと考えられる。とくに microRNA や non-coding RNA の研究が秋山らや宮園らのグループによって推進され、これまで機能が明らかでなかった非コード RNA の役割が明らかとなった。これらの成果はがん微小環境の研究領域において極めて重要な成果である（Suzuki, Miyazono et al. Oncogene 2015）と同時に、基礎 RNA 生物学の分野でも重要な成果と考えられる。さらにゲノム科学研究の専門家の助言によりゲノム解析の新たな手法や microRNA の生合成のさいの非対称性の分子機構などの成果も得られた（Suzuki, Miyazono et al. Nucl Acids Res 2013、Suzuki, Miyazono et al. Nat Struct Mol Biol 2015）。

## 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。

### 総括班の取り組み：

総括班では領域会議や共同研究のコーディネートを通して領域内の若手研究者の育成につとめた。平成 25 年度は 2 名の若手研究者の米国、スウェーデンへの短期海外派遣を、平成 26 年度には 1 名のスウェーデンへの短期海外派遣を支援した。平成 27 年 1 月 27 日～28 日のがん支援班シンポジウム（東京）への若手研究者（4 名）の参加を支援した。

### 主な若手の動向：

南 敬（計画研究：平成 22 年度）（平成 27 年 4 月現在 46 歳）本研究の計画研究者として「腫瘍微小環境における血管内皮細胞、がん細胞の相互遺伝子発現制御システム解明」を担当したが、その後、専任義務のある最先端次世代研究開発支援プログラムに採択されたため平成 23 年度から移行した。移行後もがん微小環境研究での連携や共同解析を円滑に行えるように、総括班に加入して連携を継続した。最先端次世代研究開発支援プログラムでは査読付き英文論文 19 報を発表、特許を 1 件出願するなど、高い評価を得た。

井垣達吏（公募研究：平成 25～26 年度）（44 歳）本研究の開始前（平成 25 年 3 月）に神戸大学准教授から京都大学生命科学研究科教授に着任。本研究成果を通じて、第 11 回日本学術振興会賞（45 歳未満の若手研究者が対象）（平成 26 年 12 月）、およびナイスステップな研究者 2014（科学技術への顕著な貢献 2014；文部科学省、科学技術・学術政策研究所）（平成 26 年 12 月）を受賞した。

吉松康裕（39 歳：計画研究宮園浩平の領域の若手研究者）特任研究員として本研究に参加。その後、東京薬科大学生命科学部助教に着任、現在に至る。本研究期間中に学会での優秀演題賞を複数受賞し、原著論文を平成 25 年 11 月 19 日 PNAS 誌に発表。その号の Commentary で「BMP-9 balances endothelial cell fate」と題して Rik Derynck & Rosemary J. Akhurst によって解説された。

1) Roles of BMP-9 signals in the lymphatic vessel formation（口頭発表）優秀賞受賞 平成 23 年 11 月 4 日～6 日 JSPS-NWO (The Netherlands Organization for Scientific Research) Joint seminar (Tokyo, Japan) にて、2) BMP-9 inhibits proliferation of lymphatic endothelial cells and reprograms them to blood vascular endothelial cells through downregulation of Prox1 expression（口頭）第 20 回日本血管生物医学会学術集会 優秀演題賞（平成 24 年 12 月 7 日）、3) BMP-9/ALK1 signals negatively regulate the lymphatic vessel formation in development and cancer by downregulating Prox1（受賞講演）第 21 回日本血管生物医学会学術集会 YIA 優秀賞（平成 25 年 9 月 26 日）、4) 原著論文 Yoshimatsu Y, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013; 110 (47): 18940-5.

鈴木 洋（35 歳：計画研究宮園浩平の領域の若手研究者）特任助教として本研究に参加。平成 26 年より米国マサチューセッツ工科大学コーク癌総合研究所客員研究員（日本学術振興会海外特別研究員、指導教員：Phillip A. Sharp (1993 年ノーベル医学生理学賞)）として留学、現在に至る。

1) 平成 23 年 11 月 4 日原著論文を Molecular Cell に発表（Suzuki HI, et al. Mol Cell. 2011; 44 (3): 424-36）。その号の Molecular Cell で「Another “Loophole” in miRNA processing」として Sarah Bajan & Gyorgy Hutvagner により解説された。2) 第 29 回（2012 年度）井上研究奨励賞（平成 25 年 2 月 4 日）、3) 第 32 回（2013 年度）日本癌学会奨励賞（平成 25 年 10 月 5 日）、4) microRNA の生合成の非対称性の分子機構を発表（Suzuki HI, et al. Nat Struct Mol Biol 2015, in press）。

## 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。

### 中間評価（平成24年8月）

総括班評価者による評価は中間評価を平成24年8月に行った。

評価者：間野 博行（自治医大・医）、油谷浩幸（東大・先端研）  
仲 一仁（金沢大・がん研）、今村健志（愛媛大・医）

#### 改善すべき点：

1) ホームページはがん微小環境の重要性を社会に広く知ってもらうために、わかりやすい内容の記述を加えることが望ましい。

**対応：**ホームページに一般向けにがん微小環境を紹介するコーナーを開設した。

2) 国外で研究成果を発表する機会がやや少ない。多彩なアプローチを必要とする研究分野であるので積極的に国際学会で研究発表を行い、海外研究者とのネットワークを構築する必要がある。

**対応：**海外の学会での発表を総括班として支援した。

3) 扱うテーマががん微小環境、がん幹細胞、血管・リンパ管新生、転移と多岐にわたるため、研究領域として融合的な研究を今後も一層推進することが望まれる。

**対応：**平成24年度に開催した班会議での研究発表会が極めて好評だったことから平成25年度、26年度も引き続き開催した。ゲノム・エピゲノム解析等に関する講習会などをあわせて行った。

### 最終評価（平成27年6月）

総括班評価者による最終評価を平成27年6月に行った。

評価者：間野 博行（東大・医）、油谷浩幸（東大・先端研）、南 敬（東大・先端研）  
仲 一仁（金沢大・がん研）、今村健志（愛媛大・医）

#### 1) 総括班の活動について

総括班ではホームページを適宜更新して情報の発信を行いつつ、一般向けにがん微小環境の説明を行うなど、中間評価の指摘を踏まえつつ活動を行ったことが伺える。本領域は平成26年度に終了したが、総括班は平成27年度も活動を続けていることから、ホームページの最終取りまとめ、一般向けのコーナーに新情報を加えるなど、あらためて更新してほしい。ニュースレターは平成25年度に作成したが、最終報告として、平成27年度に再度ニュースレターを作成して、領域の成果を発信することが望ましい。

総括班では毎年領域会議を行い、公開シンポジウムやワークショップを行い、研究者間の交流を図って来たことが伺える。若手研究者の育成にも尽力して来たことが伺えるが、外部には分かりにくい感がある。総括班で若手の海外派遣を支援したとのことであり、ホームページやニュースレターには若手の活躍を紹介してはどうか。

#### 2) 計画研究者の研究成果に関する評価

それぞれの研究については多くの優れた成果が発表されており、高く評価できる。計画研究では、宮園らのBMP-9のリンパ管新生に与える作用に関する研究、秋山らの新規 noncoding RNA に関する研究、高倉らのApelinと動静脈の走行性に関する研究など、数多くの研究成果が国際トップジャーナルに掲載され、これらの論文は今後も引用されて行くと考えられる。その他の計画班員も着実に成果を上げたと思われる。公募研究は第1期（平23～24）に比べて第2期（平25～26）は採択数が減少したが、2年の間に良好な成果をあげたと思われる。一方で、研究成果がマスコミに取り上げられた例はそれほど多くない。今後のとりまとめにあたって重要な成果は本領域の成果として社会に発信してもらいたい。

### 3) 領域内の連携・対外活動

領域内の連携は毎年行われた領域会議での発表や、公開シンポジウム、ワークショップを通じて密接に行われていたことが伺える。また、関連の学会（日本癌学会、日本がん分子標的治療学会、血管生物医学学会、日本がん転移学会）での連携も活発に行われたようである。

領域内の連携としてはゲノム研究に関しては総括班員（間野、油谷、南ら）が班員と密接に連携したことが伺え、いくつかの重要な研究成果として発展したことは高く評価できる。次世代シーケンサーなどのゲノム関連の技術はこの5年間で目覚ましいスピードで進歩したが、本領域ではこれらの最新技術を円滑に研究に取り入れ、領域全体が大きく発展したと評価してよいと思われる。生体イメージングに関しては近藤を中心に研究手技が領域内でも広く使われるようになった点が評価される。生体イメージングは領域終了時の平成26年度末ではがん研究分野ではルーチンの手技の一つとなり、本研究領域内でも広く用いられているが、今後もこの分野は目覚ましく進歩して行くと思われ、本研究領域でのネットワークは今後も貴重となるであろう。生体材料（バイオマテリアル）については領域会議でほぼ毎年わたくし田畑らのグループが研究内容を紹介してきたようであり、共同研究も行われたことがわかる。研究期間中に大きな成果が完成するまでにはいたらなかったようであるが、今後も本領域で形成したネットワークを生かして研究を発展させて欲しい。

「新学術領域（研究領域提案型）がん研究分野における支援活動（以下、がん研究支援活動）」との連携は密接に行われたことが伺える。毎年2回行われるシンポジウムには班員がほぼ毎年口頭発表し、ポスター発表も行われた。さらにはがん研究支援活動の「研究紹介」のコーナーでは、宮園ら計画班員3名、田原ら公募班員4名が研究内容を分かりやすく紹介した点を評価する。

対外活動としては、本研究期間中に平成24年2月には千里ライフサイエンスセミナーで「がんの転移・浸潤と微小環境」が開催されて多くの班員が発表、平成26年4月には第18回国際血管生物学会（18th International Vascular Biology Meeting, IVBM：宮園、佐藤が主催者として参加）が京都で開催され、本領域からも多くの研究者が参加するなど、成果の発信が活発に行われたと思われる。平成26年3月には実験医学増刊として「がん微小環境と標的治療」が刊行され、宮園、高倉、矢野が本領域から監修・編集に参加し、特に若い研究者に本領域の研究内容を広める上で有用だったと思われる。

また、「日本学術振興会 先端研究拠点事業 TGF- $\beta$  ファミリーシグナルの国際共同研究拠点」と連携し、国際シンポジウムの共催と国際的な共同研究の実施により、当該研究領域の世界レベルでの発展に寄与したことが伺える。

### 4) 領域全体の総括

領域全体としては優れた研究成果が発表され、新たな連携が産まれたことから、本領域の成果を高く評価したい。近年のがん研究では新たながん免疫標的薬剤が登場し、がん微小環境の分野も本領域発足当初に比較してさらに大きくなろうとしており、本領域がますます発展して、がん微小環境を応用した新たながんの診断治療法が開発されることを期待したい。また、本領域の成果は、ゲノム科学、発生生物学、血管生物学など様々な分野と密接に関わっており、これらの分野への波及効果を期待したい。