

様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成22年6月9日現在

研究種目：特定領域研究
研究期間：2005～2009
課題番号：17012004
研究課題名（和文）がん科学のニューフロンティア
研究課題名（英文）New Frontiers of Cancer Sciences
研究代表者
谷口 維紹（TANIGUCHI TADATSUGU）
東京大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：50133616

研究成果の概要（和文）：

本研究項目は技術あるいは研究思想の進展著しい分野との融合を目指すことによって、特にがんをシステムの異常として理解するための研究を展開させるため、本研究項目に置かれた調整班では、研究全体の推進方策の策定・運営、及び研究の調整を図った。その結果、がん細胞と特異的に殺傷する分子の同定、がん遺伝子情報伝達系のイメージング技術の開発、新しい工学的技術の開発、がんのシグナル伝達機構やがん関連分子の立体構造の解明、等の画期的成果が挙げられた。

研究成果の概要（英文）：

This consortium project were established with the aim of developing and exploiting cutting-edge cancer research technologies and ideas. Overall, the entire project bore fruit in many areas including the discovery of novel molecules involved in the signaling and regulation of gene expression in cancer cells, development of new technologies for imaging of the signaling system, elucidation of the solid structure of several critical molecules for oncogenesis and new drug delivery system with which to treat cancers.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	1,600,000	0	1,600,000
2006年度	1,700,000	0	1,700,000
2007年度	1,700,000	0	1,700,000
2008年度	1,700,000	0	1,700,000
2009年度	1,700,000	0	1,700,000
総計	8,400,000	0	8,400,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：腫瘍学・発がん／腫瘍生物学／腫瘍免疫学

キーワード：情報科学、がん免疫、構造生物学、発生と発がん、シグナル伝達

1. 研究開始当初の背景

がんは極めて複雑性・多様性に富んでおりその本態解明とそれに基づくがんの克服への道程は依然として遠いことから継続的かつ発展的な推進が必須であるが、がんの克服という社会的要請に応えるとともに、がん研究という医学・生命科学の一翼を担う学際的研究を推進することによって我が国の学術研究の向上・強化にも貢献することが必要であった。このため、「がんの体系的理解と個人に最適ながん医療を目指して」をキャッチフレーズとしてがんの本態解明からがん予防・治療原理に確立を目指した統合的な研究推進計画が策定された。

このような研究推進によるがんの本態解明とがんの克服には、常に新しい考えかたを導入し、平行して新しい技術開発とその応用に関する研究を推進し、発がん、がん特性、がんの診断・予防、治療へと結べるような研究体制の構築が重要であった。すなわち、がんを生体防御システムの異常として理解するための研究等を推進するそのために、システム生物学に代表される情報科学、ナノ分子プローブによるバイオイメーキング技術、さらには進展著しい構造生物学や動物工学などの新思想、新技術をがん研究に取り込みながら推進する、いわば分野横断型の研究体制の構築が重要であった。

2. 研究の目的

本研究項目はがん特定領域1「がん克服に向けたがん科学の統合的研究」の一環として、異分野、特に技術あるいは研究思想の進展が著しい分野との統合的発展を目指すことによって、明日のがん研究の進展を図り、これらの成果をがんの予防・診断・治療に還元していくことを目的とした。すなわち、本研究項目の設定によって、がん研究に新しい風を吹き込みながら、実際にはがん治療に繋がる成果を出していくことを目的とした。本研究調整班では、個々の研究の進捗状況を評価し、情報交換なども行いながら、研究組織の改変なども含めて全体の調整を図った。

実際には、直接にがん研究を推進している研究者のみならず、明日のがん研究の展開をもたらすような可能性の高い研究について調整班で慎重な分析・検討を行い、発生学、再生医学、工学、構造生物学など、幅広い分野を鳥瞰しながらがん科学の新展開を図る

ことを目的とした。

3. 研究の方法

異分野、特に技術あるいは研究思想の進展が著しい分野との統合的発展を目指すため、本調整班では、広く生命科学、医学、工学などの分野を横断的に調査し、本目的に合致した研究者を厳選し、計画研究の推進体制を構築した。

また、本分野への新しい参画者を広く募る為、公募研究を設定した。採択された研究については、研究代表者を集め、お互いの研究の進捗状況を報告するとともに、議論を深め、がん研究に如何にして還元しながら発展させていくか、について検討を行った。

平成19年5月22日には研究全体についての外部評価を行った。実際には以下のメンバーによる評価委員会を設立し、事前の書面評価に基づき、評価委員全員の出席のもと、研究発表会を開催し、最終的な評価を得た。

秋山徹

(東京大学分子細胞生物学研究所・教授)

石川冬木

(京都大学大学院生命科学研究科・教授)

小川佳宏(東京医科歯科大学難治疾患研究所・教授)

西川伸一

(理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター・グループディレクター)

渡邊すみ子(東京大学医科学研究所・教授)

谷口維紹(東京大学大学院医学系研究科・教授；研究項目A01調整班・班長)

松田道行(京都大学大学院生命科学研究科・教授；研究項目A01調整班・副班長)

外部評価委員会の評価結果に基づき、研究項目A01調整班において平成20～21年度の計画研究・公募研究の進め方を議論し、総括班(統合総括班)に諮り、計画研究の変更等について了承を得た。更に、公募研究の在り方等についても、調整班で検討を行い、その結果については総括班の了承を得た。引き続き、これらの方針のもと、研究項目での良好な連携を継続的に維持するため、上記のような機会に加え、研究者間でのメールなどを介して常時情報交換を行った。

4. 研究成果

本調整班では、中間評価、外部評価の結果等を尊重しながら、逐次見直しを行い、計画研究、公募研究を統合的に推進するための調整を行った。その結果として多くの研究成果を得ることが出来た。特筆すべきとしては以下のような成果が挙げられている。

(1) 転写因子 IRF5 が発がん抑制因子であることを発見し、ヒトがん細胞においてもその多くで IRF-5 遺伝子の異常が見られることを見いだした。がんの治療に向けた研究を推進し、p53 標的遺伝子である Noxa, Puma によるアポトーシスの誘導機構について解析を行い、Noxa ががん細胞特異的に細胞死を誘導することを見いだした。

(2) 上皮細胞増殖因子受容体の制御機構を理解するために、低分子量 GTP 結合タンパク質 TC10、RalA、RalB、RRas、Rab5、セリンスレオニンリン酸化酵素 Raf、ホスファチジルイノシトール群の FRET バイオセンサーを開発し、それぞれが、細胞内の異なる場所で様々なタイミングで活性制御されていること、これががん遺伝子情報伝達系の制御に重要であることを明らかにした。今後、このモデルを拡張することで、がん遺伝子情報伝達系の統合的理解が可能になると期待される。

(3) がん細胞の転移・浸潤には、低分子量 G タンパク質によって制御される細胞骨格の再形成、開口放出による細胞膜の供給が必須であるが、Rho により活性化されてアクチンの重合を触媒する Formin (Daam) の FH₂ ドメインの構造を 2.8Å 分解能で決定し、新規のアクチン重合モデルを提唱した。

(4) 進化的に高度に保存された M 期タンパク質キナーゼである Polo-like kinase 1 (Plk1) の基質となるキナーゼとして、BubR1 と Myt1 の 2 つのタンパク質キナーゼを同定した。更に、細胞増殖因子の刺激によって Ras/ERK の活性が振動することを見出した。さらにタイリングアレイ解析により、ERK の活性化が転写の波及効果を引き起こすことを明らかにした。

(5) サイトカインの徐放制御担体としてのナノゲル複合体の利用、および塩基性ナノゲルを用いたタンパク質や遺伝子 (プラスミド) などの新規核酸のキャリアの開発に成功した。ナノゲルはタンパク質を凝集させることなく取り込み、活性を保持した形で放出し、いわゆる分子シャペロン機能を有していることが最大の特徴であるが、長期徐放性を実現するためにナノゲルを集積架橋した新規ナノゲル架橋微粒子 (-200nm) の調製法

の確立に成功した。

(6) チロシンキナーゼ型がん遺伝子 Src によるがん悪性化機構を分子レベルで明らかにするために、Src の機能および制御に関わる分子群の解析を行い、Src の新たな制御分子として膜ドメイン脂質ラフトに局在するアダプター蛋白質 Cbp を同定し、Cbp が活性化した Src のがん化活性を抑制すること、Cbp ががん抑制遺伝子として機能することを明らかにした。

これらの成果は調整班に参加している研究者を中心とし、それぞれの計画研究に於いて推進されたものであるが、これら以外にもがん発生学、がん関連分子の構造生物学、がんのイメージングなど様々ながん科学のニューフロンティアを開拓する成果が挙げられており、個々の成果については別個に報告書に纏められることになっている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

なし

[その他]
ホームページ等

<http://gantoku3.umin.jp/about/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

谷口 維紹 (TANIGUCHI TADATSUGU)
東京大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：50133616

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

松田 道行 (MATSUDA MICHYUKI)
京都大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：10199812
(*H17~H19年までは研究分担者)

濡木 理 (NUREKI OSAMU)
東京工業大学・大学院生命理工学研究科・教授
研究者番号：10272460
(*H17~H19年までは研究分担者)

西田 栄介 (NISHIDA EISUKE)
京都大学・大学院生命科学研究科・教授
研究者番号：60143369
(*H17~H19年までは研究分担者)