

1. 研究領域名：がんにおける細胞・組織システムの破綻
2. 研究期間：平成16年度～平成21年度
3. 領域代表者：高井 義美（大阪大学・大学院医学系研究科・教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

本研究領域では、がん細胞およびがん組織の生物学的特性を明らかにすることにより、がんの予防、診断、治療に貢献することを目的として、5つの研究項目を設定し研究を推進する。研究項目A01においては、がん細胞の増殖・死・生存の制御機構の異常の分子機構を明らかにするために、「細胞膜から核に至る増殖制御シグナルの伝達機構」、「足場非依存性増殖の機構」、「細胞周期の制御機構」および「細胞死・生存の制御機構」の異常に焦点をあわせて研究を遂行する。A02では、細胞分化・極性の制御に関わるシグナル系および分子機構を明らかとすると同時に、がんにおけるその破綻の機構を分子・細胞・組織レベルで明らかにすることを旨とする。B01では、がん細胞の浸潤・転移能獲得の分子機構を明らかにするために、「細胞接着」と「細胞運動」という2つの重要な細胞現象に焦点を合わせて研究を遂行する。B02では、がんの発生と悪性の母地となる、がん細胞と宿主組織間の相互作用の実態を解明し、そのコミュニケーションを制御することにより、がん転移のための新たな方法論の開発を目指す。B03では、血管新生やリンパ管新生の分子機構につき、その促進系と抑制系のシグナルの詳細を解明し、生理的な血管・リンパ管新生の分子機構を明らかにするとともに、腫瘍内血管・リンパ管新生を抑制する方法論を確立することを研究目的とする。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

計画研究、公募研究ともに、平成17年度から現在に至るまで、おおむね順調に進展している。単なるシグナル伝達研究を脱却して、組織の破綻という新たな視点からのがん研究を進めようとしている点に特徴がある。研究者間の連携、共同研究も活発に行われている。主な成果は以下の通りである。研究項目A01においては、秋山（東大）は、APCにより活性化されるGEF分子AsefがAPCに変異をおこした細胞自身の運動能・浸潤能促進と血管新生の両面から癌化に重要な役割を果たしていることを明らかにした。研究項目A02においては、大野（横浜市大）は、細胞極性タンパク質aPKCの機能喪失ががんの初期過程で起こりうること、その機能異常ががんの悪性を誘導する可能性を示した。また、畠山昌則（発がんA05）と共同で、PAR1はピロリ菌の病原タンパク質CagAの標的であることも見出した。高井（阪大）は、ネクチン関連タンパク質の運動先端端や細胞接着斑などにおける役割とがん細胞の運動および増殖との関係を細胞レベルで具体的に明らかにした。研究項目B01においては、竹縄（神戸大）は、細胞先端部でアクチン重合を促し、葉状仮足形成を行なう蛋白質WAVE2を発見し、これがRacの下流で活性化され、細胞に駆動力を与えていることを証明した。さらに、がん細胞では悪性度に応じて、Rac/WAVE2系、Rho/ROCK/actomyosin系が使い分けられていることを示した。研究項目B02においては、清木（東大）は、がん細胞が発現するMT1-MMPの新たな基質として、MMP発現誘導活性を持つEMMPRINを同定した。さらに、MT1-MMPがHIF-1を活性化し、解糖系によるエネルギー産生を促進する仕組みを明らかにした。研究項目B03においては、高倉（阪大）は、腫瘍の発生段階で腫瘍周囲に集合する造血幹細胞が新規血管の成熟化を誘導して、腫瘍増大に関与することを示した。さらに、腫瘍周囲の血管成熟化においては、造血幹細胞から血管壁細胞への分化転換が生じうることを見出した。

5. 審査部会における所見

A（現行のまま推進すればよい）

本研究領域は、がんの発生・悪性化という現象を、単なる個々のステップの記載ではなく、細胞およびその集合体である組織という統合的システムの破綻として捉え、がん細胞およびがん組織の生物学的特性を明らかにすることで、がんの予防・診断・治療に貢献することを目的としている。これまでに、がん細胞の特性を示す新規分子を数多く同定しており期待された成果を上げている。また、細胞運動を司る分子群の異常によるがん細胞の悪性化、細胞接着の異常による組織構築の破綻、さらにリンパ管新生を制御する分子機構などの発見も大いに評価する。一方、細胞・組織の統合的システムの破綻に対する幹細胞研究からのアプローチにさらなる充実を望む。また、がん研究における間質および血管・リンパ管新生に携わる研究者が本国で不足しているとのことから、この分野における若手育成が必要であると考えられる。研究者相互の有機的連携がとられており、多くの共同研究が進んでいる。また総括班評価者による評価結果をもとに計画研究・公募研究の組織再編が計画されており、研究組織の運営が適切に行われていると考える。今後の研究計画も適切であると考え、さらに細胞と組織を総括的に捉えることを意識することで、がんの予防・診断・治療に向けたトランスレーショナルリサーチへの方向性がより明確になってくるものと期待する。