

がん細胞の標的治療のための先端基盤技術の開発に関する研究

(研究期間：第 期 平成 8 年～10年度、第 期 平成11年～13年度)

研究代表者：田矢 洋一 (国立がんセンター研究所放射線研究部)

研究課題の概要

がん細胞の特性に基づいて特定の細胞・分子等を標的することにより、生体の中でがん細胞のみを増殖抑制あるいは死滅させるための技術を開発するために、細胞周期とシグナル伝達の制御技術の開発、浸潤性・転移性がんの治療を目指した組織制御技術の開発、がん治療を目的としたプログラム細胞死について研究を行う。

(1) 総 評

本研究は第 期に移行する際に、実現可能性のある分子標的を絞り込み、研究班の縮小をするとともに、がん治療に直接関与している臨床家、製薬会社の研究者等を班員またはアドバイザーとして加えて分子標的の実現を図るよう考慮すべきと指摘されたところである。実際に第 期においては、班員を半減しており、概ね反映されたものと考えられた。また、研究目標設定及びその達成度については、適切かつ十分なものであったと考えられた。

当課題の個々の研究成果については、国際的に評価の高い論文誌に多数の論文が掲載されており情報発信は十分であった。ただし、研究者によっては、本研究課題とは全く関連がない発表論文を研究成果としてあげている例が見られた。研究代表者の指導性については概ね発揮されており、連携・整合性については概ねとれていたものと考えられるが、研究代表者が個々の研究者をさらに一層有機的に連携させて、個人研究では得られないような画期的な共同研究が行われていたならば、さらに評価できた。

本研究においては、がん治療の標的となりうる蛋白質を11種類同定しており、各分野における個別の研究については優れた成果があがっていると考えられる。そのため総合的に考えると本研究は非常に優れた研究であると評価できる。しかし、文部科学省科学研究費「がん特定研究」とこの振興調整費の仕分けが明確でなく、基盤技術開発の視点での意識が研究者に欠けていた点は残念である。〈総合評価：a〉

(2) 各テーマにおける評価結果

細胞周期とシグナル伝達の制御技術の開発

p53タンパク質は、細胞増殖制御とアポトーシスに重要な役割を果たすことが知られていたが、同じp53がいかんして細胞周期停止とアポトーシスという異なる結果をもたらすのかは知られていなかった。本研究では、p53上の特定アミノ酸残基のリン酸化により、アポトーシスが引き起こされることを新たに示した。さらに、そのリン酸化酵素は、p53によって誘導されるタンパク質 p53DINP1 を含み、カゼインキナーゼ2と他の転写のメディエーターとからなる蛋白質複合体であることが明らかとなった。このようにp53によるアポトーシス誘導の分子機構は、本研究によって飛躍的に深まったが、がん治療を目標とした分子標的の同定という点までには至らなかった。

その他、微小管のHDAC6を対象とするヒストンデアセチラーゼ阻害剤の開発、癌細胞でのTGF-によるc-myc抑制消失のメカニズムのひとつに同領域を介したSmadを介したシグナル伝達の異常があることを新たな知見として得た。

浸潤性・転移性がんの治療を目指した組織制御技術の開発

細胞外基質を分解することにより浸潤の原動力となる細胞表層のプロテアーゼとして MT1-MMP に着目し、浸潤に際して細胞運動と連動して MT1-MMP が制御される仕組みを初めて明らかにした。このことによって、従来の酵素活性阻害剤以外の浸潤にかかわるプロテアーゼ阻害剤開発の可能性を提示した。

また、腫瘍血管制御技術の開発については、従来の血管内皮細胞による腫瘍血管新生とは異なる血管内皮幹細胞（EPC）の役割に着目した研究を行い、そこでの発現遺伝子のプロファイリングを行うことにより、EPC を標的化する際の基盤情報を提示した。血管内皮細胞における主要な VEGF 受容体としての KDR と対をなす Flt-1 を介したシグナルに着目し、Flt-1 を介したシグナルも管腔形成を制御すること、Flt-1 特異的リガンドである PlGF 産生腫瘍における血管新生に関与することを示し、KDR だけでなく Flt-1 も血管新生阻害の標的分子となりうる可能性を示した。

がん治療を目的としたプログラム細胞死

癌細胞がアポトーシスに対して、抵抗性になる分子機構を明らかにすることを目標とした。その結果、Fas や抗がん剤によるアポトーシスに対して抵抗性を与える分子の同定、Bcl-2 のアポトーシス阻害に関与する分子の同定、SOCS のアポトーシスへの阻害作用の発見などの成果が得られた。

これら各テーマで新たに標的として発見されたタンパク質は多いものの、これらは基本的に、基盤技術の開発段階の域を出ていない。そのため今後、それらを利用した抗がん剤の創薬の可能性が、探索されることを期待する。

(3) 評価結果

総合評価	目標達成度	目標設定	研究成果			研究体制		中間評価の反映
			科学価値	科学的波及効果	情報発信	指導性	連携・整合性	
a	a	a	a	a	a	b	b	a