

## 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 研究成果の概要 「病態解明から治療開発に向けたバイオイメージング研究」

### 【ゲノム機能研究部】

ゲノム機能研究部が発見した EML4-ALK がん遺伝子に対して、多くの製薬会社で ALK 阻害薬の開発が開始され、2012 年夏の時点において世界中で計 6 種類の異なった ALK 阻害薬の臨床試験が行われている。そのうちの一つファイザー社のクリゾチニブについては国際第 I/II 相臨床試験における治療効果が発表され、EML4-ALK 陽性と診断された症例の約 9 割が奏功し、完全寛解例が出現するという素晴らしい治療効果が明らかになった。

### 【幹細胞制御研究部】

正常造血幹細胞や難治性悪性腫瘍における HDAC の発現と機能の一端を解明し、再生医療やがん治療への応用の可能性を示した。

### 【遺伝子治療研究部】

AAV ベクターの *in vivo* 投与による効果に関して、イメージングによって発現状況の解析が可能となり、既に得られていたデータを別の角度から裏付けることができた。また、MSC の腫瘍集積性に関わる分子機構として、腫瘍局所の TNF- $\alpha$  による接着分子の発現誘導ならびに血管内皮細胞への接着亢進の有用性を明らかにした。さらに、MSC に発現させた可溶性 TRAIL は腫瘍細胞特異的な殺細胞効果を示し、TSA を併用すると TRAIL 抵抗性の腫瘍細胞にも殺細胞効果が誘導され、MSC の集積性が良い腫瘍ほど、TRAIL・TSA 併用の治療効果が強いことを明らかにした。

### 【バイオイメージング研究部】

がんの血行性転移を体外から可視化できる発光細胞株の作成に成功し、転移研究に有用な細胞資源として、医薬基盤研究所 JCRB 細胞バンクに寄託した。また、本研究部で開発した蛍光・発光タンパク遺伝子導入ラットを国内外の求めに応じて分与し、移植・再生研究領域での貴重な動物資源となっている。さらに大型動物での検証のため、クローン技術により GFP を発現する遺伝子導入ブタの作成にも成功した。一方、無菌性炎症の新たな惹起機序を明らかにした。

### 【細胞生物研究部】

感覚器官の原基である PPR が、鳥類や両生類のみならず、ほ乳類でも存在する事を初めて示した。PPR に特異的な Six1 エンハンサーを同定し、その活性がマウス、ニワトリ、カエルの PPR で保存されていることや、エンハンサーの活性化に必要な転写因子群を同定した。これらの結果に基づき、感覚器官原基の誘導機構を明確にした。Six1 の特異的発現を

司る 8 種の独立したエンハンサーを同定し、そのうち 2 種類のエンハンサーの制御下に Cre を発現するマウスを構築した。感覚器官原基に存在する細胞の系譜をタイムラプスで観察することに成功した。さらに、筋衛星細胞の増殖と分化の調節を行う基幹的因子を同定した。

#### 【再生医学研究部】

ブタやサルやヒトの iPS/ES 細胞をナイーブ化した。また、ナイーブ型のブタ iPS 細胞を初めて作製し、そのブタ iPS 細胞由来のキメラ胎仔の作成に成功した。さらに、iPS 細胞の奇形腫形成能の迅速診断法を開発した。

#### 【統合生理学部門】

食欲亢進に関与する視床下部グルコース抑制性ニューロンのシグナル伝達機序として、低グルコース（低血糖）-細胞内エネルギーレベル低下-Na<sup>+</sup>濃度増加-脱分極-細胞内 Ca<sup>2+</sup>濃度増加の経路を明らかにした。膵β細胞の cAMP は、インスリン分泌促進性 GLP-1 により増加し、抑制性ホルモングレリンにより低下し、両ホルモンのインスリン分泌における拮抗作用のシグナル伝達機構を明らかにした。

#### 【神経脳生理学部門】

PrRP が脳内における満腹シグナルであり、このシグナル系の異常により肥満、糖代謝異常、ストレス脆弱性を来すことを明らかにした。さらに、嗅球のバゾプレシン産生ニューロンが社会行動に必須の働きをしていることを明らかにした。

#### 【機能生化学部門】

ミトコンドリアゲノムの質や量に関する不安定性に関与するタンパク質を新規に同定した。これは、老化や酸化ストレスを呈する疾患でのミトコンドリアゲノムの異常の解明に重要であり、これらの異常に対する治療標的の候補とすることができた。一方、エストロゲンで核に移行するミトコンドリアタンパク質 PHB2 が、核に移行して脂肪細胞の分化を抑制することを解明し、肥満に関する治療標的の候補とすることができた。

#### 【分子病態研究部】

AAV8 ベクターを用いた血友病 B の遺伝子治療法として、非ヒト霊長類（サル）で治療域の凝固因子レベルが得られ、ヒトへの臨床試験に着実に歩を進めている。血友病患者の生活の質(QOL)を妨げる因子である血友病性関節障害に対しても凝固因子発現 MSC の治療効果が示された。また、血友病のインヒビター対策としての胸腺特異的な凝固因子投与、S1P 受容体作動薬 FTY720 の脊髄損傷治療効果などの臨床応用が期待できる研究成果が得られた。

#### 【医動物学部門】

蚊の唾液腺にマラリア原虫の表面蛋白(CSP)を発現させた。この蚊に繰り返し吸血されたマウスは抗 CSP 抗体を産生し、このマウス血清の添加により、マラリア原虫の増殖は著しく抑制されることを明らかとした。また、DsRed をマウスに1回注射し、その後 DsRed 産生蚊に繰り返し吸血させると、マウスは効率よく抗 DsRed 抗体を産生することを示すことができた。