

寄 附 研 究 部 門

悪性腫瘍に対する新規免疫・遺伝子治療薬開発研究部門

Division of Translational Cancer Research

准 教 授：高橋 淳

Associate Professor : Atsushi Takahashi M.D., Ph.D.

発足当初、寄附研究部門は2014年3月までの予定であったが、研究のさらなる進展のために2年間延長されることとなった。引き続き、橋渡し研究 (translational research) として、腫瘍促進因子 FEAT を分子標的とした癌の早期発見と癌予防を目指し、基礎研究として、FEAT の正常組織と癌細胞での発現制御と機能を解析している。

2014年度も、2013年度に引き続き、株式会社新日本医薬からの共同研究員1名と、中国人と日本人の大学院博士課程の学生2名との3人態勢で研究を進めた。英語力向上のために、週一回のジャーナルクラブに加え、2014年末に改訂された Molecular Biology of the Cell の問題集の勉強会を、週一回ゲノム病態学分野からの参加希望者を交えて、英語で行っている。

A. FEAT 検出による癌の早期発見

血液中の FEAT タンパクを定量することで、癌化を早期発見したい。自作のポリクローナル抗体と業者と共同研究で作出したモノクローナル抗体を用いたサンドイッチ法により FEAT を定量する、固相酵素免疫測定法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) キットを、IBL 社に受託して作製した。

九州大学病院 先端分子・細胞治療科において行われた臨床試験で凍結保存した癌患者の血漿の測定を開始した。検討予定の癌種は、肺癌、乳癌、食道癌、胃癌、大腸癌、膵癌、胆嚢癌、胆管癌、卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌などの頻度の高い癌に加え、悪性中皮腫、咽喉頭癌、上顎洞癌、唾液腺癌、涙腺癌、虫垂癌、腎癌、副腎皮質癌、尿管癌、ユーイング肉腫、悪性黒色腫、原発不明癌などの比較的稀な腫瘍についても検討したいと考えている。

ELISA キットの作製過程で、これまで自作した抗体では数百例以上の血漿・血清の検討に必要な量には満たないことが判明した。そこで、臨床検査関係の企業との共同研究で、抗体とキットを量産し、自動化を可能にして千例以上の癌患者、他疾患の患者、健常人の検討を可能にするべく、交渉を進めている。

B. FEAT を分子標的とする癌予防

当研究部門の FEAT ペプチドワクチンによる癌予防の試みについて、2015年3月23日の日経産業新聞に紹介された。社会からの期待を痛感している。

a. FEAT 阻害剤による癌予防

FEAT のメチル基転移酵素活性の基質を明らかにし、酵素反応のアッセイ系を確立し、化合物ライブラリーをスクリーニングして、FEAT 阻害剤を見出したい。

FEAT と共免疫沈降するタンパクをさらに探索し、これまでに 15 個のタンパクの cDNA をクローニングし、GST 融合タンパクとして大腸菌に発現し、精製した。現在、精製した His タグ融合 FEAT と精製した GST 融合タンパクの結合を調べ、基質の候補を探索中である。

C. FEAT の正常組織、癌細胞での機能

a. FEAT ノックアウト ES 細胞の解析

FEAT^{-/-}（ノックアウト）マウス ES 細胞に胚様体（embryoid body, EB）を形成させ、レチノイン酸で神経系へ分化誘導したところ、 β III-tubulin の発現と神経突起形成が阻害されていた。そこで、FEAT ノックアウト ES 細胞を SCID マウスの精巣と大腿に移植し奇形腫形成を調べたところ、外胚葉、中胚葉、内胚葉系への分化を示し、神経組織も認めた。FEAT は神経分化よりも、神経細胞の維持に必要であると考えられた。また、HMT 社に受託して、神経分化誘導時のメタボローム解析を行ったところ、神経分化時に複数の解糖系酵素の異常が起こることが示唆された。

b. FEAT の癌細胞内機能

免疫電顕法により、FEAT タンパクは主にミトコンドリアおよび細胞質に分布していることが明らかになった。HeLa 細胞を用いた RNA 干渉実験で、FEAT がストレス顆粒、繊毛形成、細胞骨格、膜輸送、中心体、細胞内小器官などの細胞極性を制御していることが次第に明らかになってきた。FEAT が癌化の早期に発現上昇することを考え合わせると、癌化の初期変化の理解として興味深い。さらに、CRISPR/Cas9 システムでゲノム編集を行い、電子顕微鏡での細胞微小構造の解析を予定している。

業績目録

原著論文

1. S. Yamaguchi, T. Marumoto, T. Nii, H. Kawano, J. Liao, Y. Nagai, M. Okada, Takahashi, H. Inoue, E. Sasaki, H. Fujii, S. Okano, H. Ebise, T. Sato, M. Suyama, H. Okano, Y. Miura, K. Tani. 2014.
Characterization of common marmoset dysgerminoma like tumor induced by the lentiviral expression of reprogramming factors.
Cancer Sci. 105 (4), 402-408.
2. M. Narusawa, H. Inoue, C. Sakamoto, Y. Matsumura, A. Takahashi, T. Inoue, A. Watanabe, S. Miyamoto, Y. Miura, Y. Hijikata, Y. Tanaka, M. Inoue, K. Takayama, T. Okazaki, M. Hasegawa, Y. Nakanishi, K. Tani. 2014.
TLR7 ligand augments GM-CSF-initiated antitumor immunity through activation of plasmacytoid dendritic cells.
Cancer Immunol. Res. 2 (6), 568-580.

著書

1. 高橋淳、谷憲三朗. 2014.
再生医療.
臍帯血移植の基礎と臨床（浅野茂隆、谷口克監修）、pp.243-260
医学書院、東京.

学会発表

1. 山口沙織, 丸本朋稔, 二井偉暢, 河野紘隆, 廖紀元, 永井陽子, 岡田美智代, 高橋淳, 井上博之, 佐々木えりか, 藤井浩, 岡野慎士, 海老瀬速雄, 佐藤哲也, 須山幹太, 岡野栄之, 三浦由恵, 谷憲三朗 (2015, 1/22- 1/23).
初期化因子搭載レンチウイルスベクターにより誘導された未分化胚細胞腫様コモンマーモセット腫瘍の特性.
第4回日本マーモセット研究会大会, 犬山.
2. Y. Hijikata, H. Inoue, M. Murahashi, S. Okano, Y. Tanaka, A. Takahashi, T. Okazaki, Y. Nakanishi, K. Yoshida, T. Tsunoda, Y. Nakamura, K. Tani (2014, 4/5-4/9).
A phase I clinical trial of RNF43 peptide-specific immune cell therapy combined with low-dose cyclophosphamide for patients with advanced solid tumors.
The 105th Annual Meeting of American Association of Cancer Research, San Diego, CA, USA.

3. Y. Li, K. Kobayashi, M. M. Mona, C. Satomi, K. Tani, A. Takahashi (2014, 6/8-13).
FEAT inhibits cell death by modifying intracellular localization of apoptotic signaling factors.
Gordon Research Conference on Cell Death, West Dover, VT, USA.
4. C. Sakamoto, H. Inoue, M. Narusawa, Y. Matsumura, K. Yamada, T. Hiramoto, A. Takahashi,
M. Inoue, K. Takayama, M. Hasegawa, Y. Nakanishi, K. Tani (2014, 10/31-11/2).
Therapeutic tumor vaccination with GM-CSF gene-transduced cancer stem cells provokes potent
antitumor immunity.
第 76 回日本血液学会学術集会, 大阪.
5. Y. Li, K. Kobayashi, M.M. Mona, C. Satomi, K. Tani, A. Takahashi (2014, 11/9-11).
Biochemical and intracellular functions of antiapoptotic FEAT protein.
Cell Symposia: Hallmarks of Cancer: Asia, Beijing, China.