

令和元年 7 月 4 日

若手研究者海外挑戦プログラム報告書

独立行政法人日本学術振興会 理事長 殿

受付番号 201880192

氏 名 原地美緒

(氏名は必ず自署すること)

若手研究者海外挑戦プログラムによる派遣を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。
なお、下記記載の内容については相違ありません。

記

1. 派遣先：都市名 シンシナティ (国名 アメリカ合衆国)
2. 研究課題名 (和文) : 神経膠芽腫における IMPDH 治療展望への検証
3. 派遣期間：平成 31 年 2 月 28 日 ~ 令和元年 6 月 23 日 (116 日間)
4. 受入機関名・部局名：シンシナティ大学医学部
5. 派遣先で従事した研究内容と研究状況 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

派遣先研究室では、正常細胞と比較してがん細胞で guanosine triphosphate (GTP) の細胞内濃度が亢進している事実から、未だ有効な治療法が存在しない、悪性脳腫瘍である膠芽腫に対して、GTP 代謝を治療標的とする研究を行ってきた。GTP 代謝に介入する有望な治療標的の 1 つとして、GTP の *de novo* 合成律速酵素である inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) がある。

先行研究では、がんにおいて高頻度に観察されるある遺伝子 X の変異の有無が、IMPDH 阻害剤の有効性に関わることが示唆されている。遺伝子 X は、細胞増殖やアポトーシスに関わると考えられている。本研究では、その変異の有無による IMPDH 治療効果の違いが、細胞内 GTP 濃度に依存している可能性を検討した。また膠芽腫細胞株を用いた *in vivo* と *in vitro* 実験において、IMPDH 阻害治療が異なる効果を示す点も、解決すべき課題の一つである。

以上の先行研究から、遺伝子 X の変異の有無や、*in vivo* と *in vitro* での環境の何らかの差異が、IMPDH 阻害剤を用いた膠芽腫治療の有用性を決定づける要因となる可能性が高い。そこで本派遣プログラムでは、IMPDH 阻害剤による治療効果の差異に関わるメカニズムの解明を試みた。遺伝子 X (野生型、変異型) をもつ膠芽腫細胞を用いて、IMPDH 阻害による細胞増殖抑制効果の評価、ならびにその際の遺伝子 X のタンパク質発現の評価を行った。遺伝子 X のステータスが IMPDH 阻害治療におよぼす影響の検討を試みた。また、*in vivo* と *in vitro* における IMPDH 阻害治療効果の差異を解明するため、*in vivo* の環境を培養実験系で再現する実験計画を検討した。

6. 研究成果発表等の見通し及び今後の研究計画の方向性 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

<今後の研究の見通し>

本派遣先では、膠芽腫細胞が示す様々な遺伝子背景が IMPDH 阻害剤による治療におよぼす影響に着目し、その主要な要因の 1 つが遺伝子 X のステータスである可能性を検討した。引き続き、本結果の治療応用を目指し、実際のヒトサンプルを用いて、同様の検討を行っていきたいと考えている。

また、*in vivo* と *in vitro* での IMPDH 阻害治療効果の差異を明らかにすべく、培養実験系における簡易モデルの設計を行った。培養皿と生体内での環境は当然大きく異なるが、今回の検討で最も影響が大きいと考えられる IMPDH 阻害剤の濃度変化について、今後検討していく予定である。すなわち、培養実験系において、IMPDH 阻害剤の治療頻度および濃度変化による影響を評価することで、*in vivo* での状態の再現を試みる。

さらには、IMPDH 阻害剤を用いたスクリーニングにより、増殖抑制効果とより相関するゲノムバックグラウンドを有する腫瘍細胞の同定を試み、そのメカニズムについて検討を行うことで、これまでの研究結果を補強するデータの取得を目指す。

<研究成果発表等の見通し>

今後の研究結果に基づき可否を検討する。

7. 本プログラムに採用されたことで得られたこと (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

<研究に関して>

世界トップレベルの GTP 研究を行っている派遣先研究室では、最先端の研究機器や日本とは異なるラボの体制を学ぶことができた。現在の所属の日本の研究室とは異なりオープンラボであったため、他のラボのネイティブの学生や他国から留学しているポスドクの研究者などと交流する機会が多く、異なる視点での有意義なディスカッションを楽しめた。また、毎週シンシナティ大学医学部に所属する大学院生による研究プレゼンが行われ、その完成度の高さに圧倒され、レベルの違いを思い知らされたこともあった。さらにノーベル賞受賞者など著名な研究者による講演会があったりするなど、日本ではなかなか直接会えないような研究者に触れることができた。

また海外の研究者が行うプレゼンは日本人のものとはかなり異なり、聴衆を惹きつける能力に長けており、そのプレゼンテーションの仕方を学ぶこともできた。また今回の派遣先は日本人 PI のラボであったため、海外で独立してラボを持たれている先生の経歴や生き方、その姿勢など学ぶところは多かった。

<私生活・留学プロセスに関して>

気候も異なれば文化も全く日本とは異なるアメリカでの生活は人生で初めてだったため、当初は生活がままならないほどであったが、まずは初めに学んだことは、どのような場所であっても自分の努力次第で適応していけるということである。また真面目で努力家の日本人とは全く違い、常識が通じないのではないかという意識と覚悟で臨んだ海外生活であったが、どんなに拙い英語でも、どんなに自己主張が苦手でも、きちんと自分の主張を適切な表現で伝える、少なくとも伝えようとする意思さえわかってもらえれば、人種問わず人情味あふれており、きちんと理解しようとしてくれるし、助けてくれる。意外とどの世界もみんな同じなのだということを学べたことが、今回最も大事な留学で得たものであった。これは今回の留学で学んだ最も重要な事柄であると考えている。

また今回の派遣において最も大変だったのが VISA などの書類業務であったが、その流れを一通り掴むことができたため、今後検討しているポスドクとしての留学への良い第一歩とすることができた。今回の派遣で得られた経験やコネクションを、今後海外で活躍する研究者として活用していきたい。