

国際共同研究事業
スイスとの国際共同研究プログラム
平成28年度実施報告書

平成29年4月10日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

所属機関・部局 北海道大学・遺伝子病制御研究所

職・氏名 (ふりがな) 教授・藤田 恭之
ふじた やすゆき

1. 事業名 国際共同研究事業スイスとの国際共同研究プログラム
2. 研究課題名 (和文) 正常上皮細胞と変異細胞間に生じる細胞競合の統合的研究—新規癌予防薬開発を指して
(英文) Exploring cell competition between normal and transformed epithelial cells as a novel cancer preventive mechanism
3. 共同研究実施期間 (全採用期間)
平成29年3月1日 ~ 平成32年2月29日 (3年0ヶ月)
4. 研究参加者
(1) 日本側参加者 9名 (2) スイス側参加者 7名
5. 主要な物品購入状況 (一品又は一組若しくは一式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様 型・性能等	数量	単価(円)	金額(円)	設置研究機関名
該当なし					

備考：50万円以上の物品を購入等した場合のみ記入してください。

6. 人件費使用状況

氏名	金額	雇用期間	専門及び本研究における役割
該当なし			

備考： 研究者及び専門技術員・研究補助者を雇用した場合のみ記入してください。

雇用期間の欄の記入例：「平成 25 年 6 月 1 日～平成 27 年 5 月 31 日」

7. 渡航実施状況

(a) 日本側参加者（代表者を含む）の国内出張

出張者 (氏名)	出発地 (都市名)	用務先 (都市名)	旅行期間*	用 務 (用務先・用務内容)	経費負担**
該当なし					
計 0名 (延べ人数)			計 日		

* 旅行期間の欄の記入例：「6月10～19日、10日間」（現地到着日～現地出発日）

** 本経費使用予定の有無を記入すること

(b) 当該年度にスイスを訪問した日本側参加者

出張者 (氏名)	出発地 (都市名)	用務先 (都市名)	旅行期間*	用 務 (用務先・用務内容)	経費負担**
該当なし					
計 0名 (延べ人数)			計 日		

* 旅行期間の欄の記入例：「6月10～19日、10日間」（現地到着日～現地出発日）

** 本経費使用予定の有無を記入すること

(c) 当該年度にスイス以外の国を訪問した日本側参加者*

出張者 (氏名)	出発地 (都市名)	用務先 (国名・都 市名)	旅行期間**	用 務 (用務先・用務内容)	経費負担***
該当なし					
計 0名 (延べ人数)			計 日		

* 外国出張の渡航先は原則としてスイスのみとします。ただし、当該共同研究の研究成果発表を目的とする学会等への出席や、フィールドワーク等で当該第三国へ行くことが必須である研究上の理由がある場合に限り、スイス以外の国を訪問することが可能です。

** 旅行期間の欄の記入例：「6月10～19日、10日間」（現地到着日～現地出発日）

*** 本経費使用予定の有無を記入すること

(d) 当該年度に受入れたスイス側参加者

出張者 (氏名)	用務先	旅行期間*	用 務
該当なし			
計 0名 (延べ人数)		計 日	

* 旅行期間の欄の記入例：「6月10～19日、10日間」（来日日～離日日）

8. 研究実施状況

※ 申請書の内容及び当該年度実施計画書の「6. 本年度実施計画の概要」と対応させつつ、当該年度の研究の実施状況を簡潔に日本語にて記入してください。

本研究では、哺乳類における細胞競合研究のパイオニアである藤田と様々なマウスモデルを用いて世界のがん研究をリードする Huelsken が強力なタッグを組み、密接な共同研究にて細胞競合研究を統合的に推進することによって、がんの超初期段階で正常上皮細胞と変異細胞間に生じる細胞競合現象を解明し、世界初のがんの予防的治療薬の開発の実現に向けて十分なシーズを得ることを目標とする。

平成28年度は、本共同研究がスムーズに開始するために様々な準備を行い、以下の3つの研究計画を推進した。

1) 細胞競合制御分子の同定と解析

日本側は、正常上皮細胞と変異細胞の境界で特異的に細胞競合現象を制御する分子をゲノムワイド RNAi などさまざまなスクリーニング手法で同定することを目指している。平成28年度は、平成29年度からのスクリーニングを施行のため、培養細胞系の構築やスクリーニングの最適条件の決定などを行った。これらの知見を生かして、正常上皮細胞に囲まれた変異細胞に特異的に影響を与える、すなわち細胞競合の制御分子の同定を進めていく。

2) ハイスループットスクリーニングによる細胞競合を促進する低分子化合物の探索

低分子化合物のスクリーニングにおいては、ヒト臍由来上皮細胞株 HPDE 細胞を用いた *in vitro* アッセイ系を用いる。スクリーニングでは、テトラサイクリンと同時に、低分子化合物を添加し、細胞競合による変異細胞排除を促進する化合物の同定を進めた。平成29年度以降に東京大学創薬機構から提供された20万を超える低分子化合物ライブラリーのスクリーニングを行っていくが、平成28年度はおよそ1万の低分子化合物の一次スクリーニングを終えた。

3) 細胞競合マウスモデルの開発とそれを用いた解析

正常上皮細胞と変異細胞間に生じる細胞競合現象を解析するため、少量のタモキシフェンの投与によって正常上皮細胞層に Ras 変異がモザイク様に誘導される細胞競合マウスモデルを構築する。この目的のために、**Lox/Stop/Lox-kRasV12-IRES-eGFP** マウスと **Villin-CreERT2 (または CK19-CreERT)** マウスをかけ合わせる。後者のマウスについてはすでに入手済みであり、前者についてもすでに作製に取りかかっており、平成28年度は Ras 変異を上皮層にモザイク様に誘導できるタモキシフェンの最適濃度の検討や正常細胞に囲まれた Ras 変異細胞の排除効率の定量化をおこなった。

また、平成29年度以降の相手国との研究交流・ネットワーキング計画を円滑に進めるため、Huelsken 氏と頻回にディスカッションを行い、共同研究の進め方や相互派遣の日程について話し合った。

9. 研究発表（平成 28 年度の研究成果）

【雑誌論文】 計（ 2 ）件 うち査読付論文 計（2）件

通番	共著の有無*	著者名		論文標題			
				Saitoh, S., Maruyama, T., Yako, Y., Kajita, M., Fujioka, Y., Ohba, Y., Kasai, N., Sugama, N., Kon, S., Ishikawa, S., Hayashi, T., Yamazaki, T., Tada, M., and Fujita, Y.		Rab5-regulated endocytosis plays a crucial role in apical extrusion of transformed cells.	
①	無	雑誌名		査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
		Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA,		有	114	2017	E2327-E2336
②	無	著者名		論文標題			
		Kadeer, A., Maruyama, T., Kajita, M., Morita T., Sasaki, A., Ohoka, A., Ishikawa, S., Ikegawa, M., Shimada, T., and Fujita, Y.		Plectin is a novel regulator for apical extrusion of RasV12-transformed cells.			
		雑誌名		査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
		Scientific Reports		有	7	2017	44328
③		著者名		論文標題			
		雑誌名		査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁

【学会発表】 計（0）件 うち招待講演 計（0）件

通番	発表者名		発表標題	
①				
	学会等名	発表年月日	発表場所	

【図書】 計（0）件

通番	共著の有無*	著者名		出版社	
①		書名		発行年	総ページ数

*相手国研究代表者との共著がある場合は○、相手国研究代表者との共著であり論文内に事業名を明記している場合は◎と記入した上で、明記されている箇所（頁、巻頭、巻末等）を記入。

*足りない場合は適宜行を追加して下さい。