

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

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旨
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
Nucleofector(TM) 2b Device	ロンス`シ`ャハ`ン AAB-1001	1	901,800 円	901,800 円	北海道大学

- 1 -

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
菅沼 瞳	1,932,266 円	平成 29 年 4 月 1 日～ 平成 30 年 3 月 31 日	細胞培養における実験補助

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**
					無
計 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**
丸山 剛	札幌	ローザンヌ	10月8日～ 10月17日、 10日間	ローザンヌ工科大学にて 共同研究及び打ち合せ	有
藤田 恭之	マドリッド	ローザンヌ	10月15日～ 10月18日、 4日間	ローザンヌ工科大学にて 共同研究打ち合せ	有
計 2 名 (延べ人数)			計 14 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***
					無
計 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
			無
計 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29年度は、以下の4つの研究計画を推進した。

1) スクリーニングによる細胞競合制御分子の同定と解析

当初の研究計画では、ゲノムワイド RNAi スクリーニングを施行する予定だったが、よりパワフルで効率的なスクリーニング手法としてファージ抗体ディスプレイ法を用いて、スクリーニングを行なった。テトラサイクリン誘導性 GFP-RasV12 安定発現細胞株 (MDCK-pTR-GFP-RasV12 変異細胞) を正常細胞と混合し、単一細胞層を形成させる。その条件で、ファージディスプレイライブラリーと培養することによって、変異細胞の形質膜上あるいは正常細胞と変異細胞の細胞間接着部に集積する膜タンパク質を認識する抗体を単離した。その結果、正常細胞に囲まれた RasV12 変異細胞の形質膜上に集積してくる分子として Collagen17A1 を同定することに成功した。また、Collagen17A1 の細胞膜上での発現亢進は、転写レベルではなく、小胞輸送によって制御されていることが分かった。ファージ抗体ディスプレイによるスクリーニングをさらに推進することによって、従来のマイクロアレイスクリーニングや RNAseq 解析で同定することができなかった新規バイオマーカー膜タンパク質の同定につながるが大いに期待できる。

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

日本側は、すでに細胞競合による変異細胞排除を促進する低分子化合物のハイスループットスクリーニング系の確立に成功し、北海道大学創薬科学研究教育センター及び東京大学創薬機構と連携してスクリーニングを進めた。20万を超える低分子化合物ライブラリーのうち、約4万化合物のスクリーニングを終了し、複数のヒット化合物候補を得ることに成功した。また、ヒット化合物については、それらの周辺化合物の合成を進め、それらの活性を検討する体制を整えている。今後、残りの16万化合物のスクリーニングを精力的に進めていく。

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の構築を進めた。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。前者についてすでに取りかかっており、順調に作成準備が整っている。

4) 2 国間交流の推進および若手研究者養成への貢献

本年度は、日本側から研究代表者の藤田と助教の丸山の計2名がスイスの Huelsken 研究室を訪問した。丸山はマウスの透明化の技術の習得に取り組むとともに、異文化を経験することによって国際感覚・コミュニケーション能力の向上を図った。藤田は Huelsken とディスカッションを重ね、今後の共同研究の研究計画について検討・確認した。

9. 研究発表（平成29年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計（1）件 うち査読付論文 計（1）件

通番	共著の有無*	著者名	論文標題			
		Kon et al.	Cell competition with normal epithelial cells promotes apical extrusion of transformed cells through metabolic changes			
①	無	雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
		Cell Reports	有	19(5)	2017	530-541
②		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
③		著者名	論文標題			
			P			
		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。

10. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

〔出願〕 計（0）件

通番	産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別
①						

〔取得〕 計（0）件

通番	産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	取得年月日	国内・外国の別
①						

1 1. 本事業に対する要望等

特記すべきものなし。