

## 広橋細胞形象プロジェクト追跡調査報告書要旨

広橋プロジェクトのねらいには、細胞や組織の形態変化をもたらす情報を分子に結びつけることで、病気や形態形成の機構を理解したいという考え方が根底にあった。プロジェクトでは、細胞や組織、あるいは器官レベルまで幅広い形の変化を対象に研究課題を設定し、細胞特異的に発現する遺伝子の網羅的解析が可能なシステムや三次元培養を用いた組織再構築手法、三次元観察法、自家発光性の蛋白質を融合させた細胞内局在蛋白質の遺伝子探索法などを確立して、器官形成や発癌に関連した多くの遺伝子を単離した。また、ヒト癌細胞に対するモノクローナル抗体を用いてプロジェクト発足前に見出された新たな細胞間接着分子、ヒトカドヘリンの動態・機能解析を行った。プロジェクト終了後、これらの研究は、大学、国家プロジェクト、国立研究機関などで継続され、大きく発展し、一部産業面への展開も見せている。

プロジェクトにおけるE-カドヘリンの不活化機構の解明は、プロジェクト後の癌の浸潤や転移の機構研究のめざましい発展の糸口となった。プロジェクト後 E-カドヘリン / 細胞接着系の破綻や細胞の運動性に関連した新たな分子機構が解明され、これらは今、分子標的創薬の対象として、また病気の診断や予後の予測に応用されようとしている。これを受けて癌研究の発表の場である日本病理学会、日本癌学会、日本生理学会、米国病理学会などでは、分子病理学的研究が圧倒的に増加した。一方、プロジェクトで開発された細胞特異的な遺伝子 (mRNA) の網羅的解析が可能な多検体 *in situ* ハイブリダイゼーション法は、プロジェクト終了後、顕微鏡下の画像取り込みシステムの開発や遺伝子発現情報のデータベース化が進み、商品化に向けて企業が開発を進めている。ヒトゲノムが解読され、遺伝子の機能解析が迫られる中、遺伝子探索のツールとして DNA マイクロアレイに代わるテイスシュマイクロアレイの開発が米国を中心にしのぎを削っている。プロジェクトで確立された手法は、世界が目指すテイスシュマイクロアレイ法に先んじて実用化に近づいている。また、プロジェクトでは、器官形成における組織間相互作用の解析をニワトリの実験系で進め、消化管の平滑筋分化に関連した遺伝子を多数単離した。プロジェクト終了後、研究を継続した大学でこの遺伝子の機能解析を行い、「上皮が間葉系の細胞の分化と組織構築を決定する」といふ新たな機構を消化管分化をモデルに世界で初めて明らかにした。

プロジェクト終了後、ヒトゲノムが解析され、ゲノム配列や cDNA 配列から蛋白質情報を獲得して蛋白質の構造解析をすれば簡単に医薬開発に結びつけられると思われてきた。しかし、それら蛋白質と病気との関連を明らかにするといふ根本的なステップがなければ診断や医薬に結びつく蛋白質を見つけだすのは困難であることが判ってきた。遺伝子と環境要因で決まる細胞や組織の形態変化から関連分子を明らかにし、医学に役立てることをねらいとした広橋プロジェクトの研究構想は、細胞や蛋白質の研究を不可欠と考える現在のゲノム研究が目指す方向に一致した。