

事後評価報告書

1. 研究課題名：

Smad 経路におけるユビキチン依存性のシグナル伝達制御と疾患に関する研究

2. 研究代表者名：

2-1. 日本側研究代表者：

宮園 浩平 【東京大学大学院医学系研究科 分子病理学 教授】

2-2. 相手国（スウェーデン）側研究代表者：

Aristidis Moustakas 【ルードビッヒ癌研究所 (Ludwig Institute for Cancer Research (LICR))
主任研究員】

総合評価： 秀

3. 研究交流実施内容及び成果：

本研究課題では、ヒト疾患に関係し、遺伝子の発現を調整する転写因子である Smad4 と Smad7 に焦点を絞って、以下の 4 項目について共同で研究を行った。日本側は c) と d) の研究について担当した。

- a) Smad 機能を調節する新たな分子を RNAi を用いて機能ゲノム学的手法で検索する。
- b) Smad4 や Smad7 のユビキチン化に関わる複合体に含まれる調節分子をプロテオミクス的手法で検索する。
- c) がんや線維化を来す疾患において Smad7 のユビキチン化が病因にどのように関わるかを分子医学的に研究する。
- d) Smad7 の in vitro と in vivo における時空間的発現調節をバイオイメージングによってリアルタイムで可視化する。

日本側研究グループは、Arkadia と Smurf という 2 種類のユビキチンリガーゼが Smad7 を分解することによって TGF- β シグナルを正と負の両方向に制御するメカニズムについて研究を行い、新たに癌抑制遺伝子 (RB1CC1) を発見した。RB1CC1 の研究により、TGF- β シグナル制御の方向性がどのように決定づけられるかがより明らかとなった。スウェーデン側も Smad7 のユビキチン化に関連して新たな分子の同定とそのメカニズムの研究を行っており、情報や試料の交換を通して、近い将来論文を発表する予定である。また、Smad7 および Arkadia のコンディショナルノックアウトマウスの作成を行い、Smad7 ノックアウトマウスの作成は終了し、今後解析を行う。Smad4 や Smad7 の分解に関わるいくつかの分子について、その発現パターンをがん細胞パネルを用いて検討した結果、Ski などいくつかの遺伝子が胃がんで高発現していること、Smurf2 が乳がんで高発現していることが明らか

となった。

Smad7 のバイオイメージングについてはスウェーデン側の研究者 2 名が日本に滞在し、**Bimolecular fluorescence complementation (BiFC)**法を用いてユビキチン化された際に、これを可視化するための遺伝子発現システムの構築を共同で行った。今後、このシステムの応用により、タンパク質ユビキチン化の *in vivo* での可視化が可能になればきわめて有効な手段となると思われる。

また、スウェーデン側との共同で **Smad** 複合体の作用を制御するタンパク質の同定をプロテオミクス解析にて行った。この結果、**Smad** シグナルを制御する新たな分子の同定に成功した。この分子は脳腫瘍との関連できわめて興味深い分子であると考えられる。スウェーデン側は脳腫瘍の研究では世界をリードする成果をこれまで挙げて来ており、今後共同研究によってさらに本研究を発展させて行くことが期待される。

また日本側研究グループがこれまでに **Smad7** が乳がんの転移を抑制するという結果や、**Smad7** がスキルス胃がんの増殖に影響を与えるという結果を得ているが、これらの成果をもとに本プロジェクトにおいて研究をさらに発展させ、**TGF- β** 阻害剤と抗がん剤の併用により膵臓がんなどの線維化の強いがんの増殖を抑えることができることを明らかにした。線維化を伴うがんでは腫瘍間質圧の測定が重要であり、スウェーデン側の有する腫瘍間質圧の研究に関する世界最先端の技術を基にした多くの貴重な協力及び研究上の指導が、本プロジェクトの大きな成果につながっている。

4. 事後評価結果

4-1. 総合評価

両国の研究者の役割分担、共同研究体制の構築の面で非常にしっかりとしており、当初計画の殆どの項目について研究の成果があがっており、国際交流は成功裏に終了したと判断される。当初の目標に対して、スウェーデン側の成分分析に関する報告が全く示されていないことへの問題はあるが、イメージングや **RNAi** において、今後の展開が期待される結果が得られていることから評価できる。

両チームはこれまでもにおいても、共同研究で **TGF- β** 分野を先導してきた研究機関であるため、抗癌剤等の医薬品への具体的な成果が期待される。

4-2. 研究交流の有効性

若手研究者も含めた相互間の交流が行われ、イメージングや **RNAi** に関する科学技術の進展に寄与したと考えるが、共著論文の発表は一報のみで、学会における共同発表までには至っていない。

人材の育成については、スウェーデン側からは若手研究者の訪問はなかったものの、代表者が相互に訪問しあい、且つ日本側からは大学院生も相手機関を訪問している。また、報告書には、スウェーデンとの交流は日本側にとってきわめて貴重かつ有意義であったと

示されていること等からも、今後の人材育成やネットワークの強化にはつながったと考える。

本研究交流ではスウェーデン側にどんなメリットがあったのかは、報告書であまり明らかではないが、研究が明らかに進行途上であり、双方に興味があることが伺われ、また継続の予定も示されていることから、今後の交流の増加／持続的な発展の可能性は高いと期待される。

4-3. 当初目標の達成度

役割分担が非常にしっかりとしており、実施体制は良かった。日本側研究者にとって効果のある交流が行われたと考える。

交流には、二国間のシンポジウムやセミナー等の開催は当初から計画されていないが、研究者の相互派遣や、両国における研究会議の開催が計画通りに実施されており評価できる。