

戦略的国際科学技術協力推進事業（日本－デンマーク研究交流）

1. 研究課題名：「前立腺、泌尿器、結腸直腸がんにおけるバイオマーカーの同定ならびに、マウスがんモデルにおける標的 mRNA・miRNA 遺伝子の機能解析」
2. 研究期間：平成 21 年 9 月～平成 25 年 3 月
3. 支援額： 総額 15,000,000 円
4. 主な参加研究者名：

日本側（研究代表者を含め 6 名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	落谷孝広	国立がん研究センター研究 所分子細胞治療研究分野	分野長
研究者	竹下文隆	同上	主任研究院
研究者	小坂展慶	同上	研究員
研究者	吉岡祐亮	同上	大学院生
研究者			
研究者			
参加研究者 の べ 4 名			

相手側（研究代表者を含め 6 名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	Torben Ørntoft	Department of Molecular Medicine (MOMA), Aarhus University Hospital Skejby	Professor
研究者	Karina Dalsgaard Sørensen	同上	Associate Professor
研究者	Lars Dyrskjøt	同上	Associate Professor
研究者	Claus Lindbjerg Andersen	同上	Associate Professor
研究者			
研究者			
参加研究者 の べ 4 名			

5. 研究・交流の目的

本国際共同研究は、我々日本側の研究成果であるヒト前立腺がんの microRNA 診断マーカーの汎用性を、デンマークの有するバイオバンクの血液を用いて実施することが大きな目的のひとつであり、お互いのシーズとバイオバンクの成果を共有することで、臨床に役立つ新たな診断マーカーを国際交流により共同で発見する。具体的には日本側が日本人前立腺がん患者の血液に見いだしたがん特異的マーカー microRNA を、デンマーク側の有する貴重なバイオバンクの血液検体を用いて、その汎用性、実用性を証明する。

6. 研究・交流の成果

6-1 研究の成果

- 「新しい知の創造/画期的な科学技術の進展/新分野の開拓」の観点から
 - ・ 体液中に microRNA という核酸が存在する事実は、医学生物学の分野で大きなブレークスルーをもたらしてきた。その中で、特に医療分野での貢献度が高い内容として、診断マ

カーとしての開発が有る。これは、これまで人類が知り得なかった新しい知の創造であり、これによって、がんを始めとする疾患の新規バイオマーカーが実現しようとしている。本国際共同研究事業は、まさにこの新事実挑戦する内容であった。

- ・この共同研究からは、実際に目的通りの、前立腺肥大という病変と、前立腺がんという生命に係る病態を見事に区分できる可能性のある microRNA を発見し、それを日本、デンマークの2ヶ国のバイオバンクの試料を用いて実証的研究をなし得た事に有り、画期的な診断マーカーを世の中に登場させる事に繋がる。事実、これは特許出願の準備中であり、国内外の診断機器会社や製薬会社が、今後の開発に強い興味を持っており、その話を進めている最中である。

- ・両国の研究チームは、国際的に、microRNA とがん治療、診断の分野では、世界最高レベルの研究水準に有る事はその業績から明らかであり、その2チームが国際交流のグラントを通して、親密に意見交換し、当該分野の発展に尽くした事は大きな成果であり、これによって、体液中の microRNA の循環を、単なるバイオマーカーとしてとらえるのみではなく、microRNA が体液中で安定である所以となったエクソソームの存在意義にまで焦点を当てた研究が途中から派生し、この新分野の開拓に、両者が大きな貢献をなし得た。特に日本チームは、このエクソソームによる microRNA 輸送が、新しい細胞間コミュニケーションツールである事を世界に先駆けて証明するに至った事は、特筆すべき点であり、これは本戦略的国際科学技術協力推進事業の賜物である。

●「相手側との協力による研究への相乗効果」の観点から

- ・デンマーク側の共同研究の目的のひとつに、膀胱がんの治療モデル解析がある。デンマーク側は、すでに膀胱がん発現の低下する tumor suppressor タイプの microRNA の同定に成功しており、この成果を国際交流によって、治療へと応用する目的で、日本側の有する in vivo イメージング解析技術を応用し、膀胱がん移植、転移モデル動物を作製し、標的分子の動物個体での治療効果を判定する事を最終目標として研究を実施、すでに論文化している（日本側は研究協力者）。これはまさにお互いのメリットを生かし、その技術を統合することで、相乗効果となって、新規 microRNA の同定に成功したものである。

- ・前立腺がんの血液中のバイオマーカーとなる microRNA の同定に関しては、日本国内の患者血清にとどまらず、本戦略的国際科学技術協力推進事業によって、欧米人での多施設の共同研究が出来た事は意義深く、その validation のデータの quality の向上に極めて重要な共同作業であった。

- ・本戦略的国際科学技術協力推進事業の相乗効果のひとつとして、日本側が、in vivo イメージングとして貢献した膀胱がんにおいて、その治療研究が同時に日本でもスタートし、デンマークの見だし得なかった、新規の治療標的 microRNA の同定に至り、国際ジャーナルにその成果を論文として発表する事が出来た (Mol Ther, 2013)。

- ・デンマーク側は、日本の協力で、彼らの専門とする膀胱がんや前立腺がんの動物モデル設計に成功し、今後、多くの標的分子の in vivo validation 作業に効果を発揮することになる。さらにデンマーク側が興味を持った、我々日本側の大腸がんの肝臓転移モデルとその解析方法も技術移転することができ、多大な国際貢献を果たした。

●「当該研究の今後の展開見込、社会への波及効果」の観点から

- ・がんの早期診断は、日本国民ならず欧米においても緊急かつ重要な国家的問題である。本戦略的国際科学技術協力推進事業の推進によって、日本、デンマーク両国間での国際交流が活発となり、多くのサイエンス上重要な発見や、若手育成、ならびに多国間でのバイオマーカーのコホート研究も達成されたことは、今後、microRNA を主体とする新規バイオマーカーの世界的流通に大きく貢献するものであるとともに、我々の研究を手本として、同分野の研究が活発化した事は、社会への波及効果としても大であった。

6-2 人的交流の成果

研究期間中に東日本大震災が有り、その年に予定していた双方での合同会議や、デンマー

クからの若手研究者の日本への派遣が、全て中止に追い込まれた事実が会った。これは震災とその後の放射能汚染が原因となったもので、誠に残念であるが、このような事情により、計画ほどの十分な交流が行なわれなかった。しかし、日本からは、延べ3回にわたって、主任研究者および若手研究者がデンマークを訪問し、活発な交流を行ない、デンマーク側も、ホストとして、研究活動面、研究交流面に全面的な協力があつた。

・若手研究者を日本からデンマークに派遣できた事で、その後の彼らの交流が活発化し、国際会議で研究打ち合わせを行なったり、microRNA に関する図書の出版にむけた共同作業や編集に従事するなど、本事業による多大な効果が現れた。

本事業終了後も、デンマークのグループとの国際交流は継続している。特に、microRNA の治療モデル、診断、国際コホート研究などで、益々両チームの交流は活発になると予想される。

7. 主な論文発表・特許等（5件以内）

相手側との共著論文については、その旨を備考欄にご記載ください。

論文 or 特許	・論文の場合： 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年 ・特許の場合： 知的財産権の種類、発明等の名称、出願国、出願日、 出願番号、出願人、発明者等	特記事項
共同執筆論文	Christa Haldrup, Nobuyoshi Kosaka, Takahiro Ochiya, Michael Borre, Søren Høyer, Torben F. Ørntoft, and Karina D. Sørensen. Profiling of circulating microRNAs for prostate cancer biomarker discovery. <i>Drug Delivery and Translational Research</i> , in press	両国の共同成果
日本側論文	Uchino K, Takeshita F, Takahashi RU, Kosaka N, Fujiwara K, Naruoka H, Sonoke S, Yano J, Sasaki H, Nozawa S, Yoshiike M, Kitajima K, Chikaraishi T, Ochiya T. Therapeutic effects of microRNA-528-5p and -3p on the inhibition of bladder cancer progression. <i>Mol Ther</i> , 21: 610-619, 2013	デンマークの協力
特許	前立腺がんのバイオマーカー(特許出願準備中)	