

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： がんや糖尿病等におけるシアリダーゼ異常の機構解明と制御

2. 研究代表者名： 宮城 妙子（宮城県立がんセンター研究所 所長・生化学部長）

3. 研究概要

先に、形質膜シアリダーゼ(NEU3)が各種ヒトがんで発現が異常に亢進し、この遺伝子導入マウスに糖尿病が発症することを見いだした。本研究では、この異常発現の意義や制御機構の解明を進めてきた。その結果、NEU3 が細胞運動や浸潤、細胞死を制御し、がん細胞の悪性度を助長する方向に働いていることが明らかとなった。また、NEU3 ノックダウンががん細胞では細胞死をもたらすが、正常細胞には影響しないことが分かったため、この現象の治療への応用の可能性を考えている。今後、糖尿病を含むシアリダーゼに関わる病態の解明、シアル酸変化の全貌解明をめざし、阻害剤の合成等も推進させて、NEU3を標的とした新しい診断・治療法の開発に繋げたい。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

スタート時において高い科学的レベルにあったせいもあるが、その後の進展は比較的緩やかである。Neu3 は興味深い分子であるので国際的に競争が激化しているが、研究代表者は発見者であり、世界の研究リーダ的存在であるだけに、研究の発展を期待したい。面白い現象をいくつも見出しているが、決定的証拠をどうするかで飛躍的な成果が期待できると思われる。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

Neu3 がアポトーシスを含む多くの細胞情報伝達経路を修飾していること、その結果がんの悪性形質を助長していることを明らかにした。研究代表者のライフワークとしての Neu3 が、がん細胞生物学と極めて密接に関係していることが解析された。癌との関連がかなり興味深い内容になってきたが、糖尿病との関係は遺伝子解析が遅々としている。Neu3 が関連する機能の分子レベルでの説明に関しては今後の課題として残っているが、Neu3 の EGFR、IR との相互作用を阻害する化合物が見つければ大きなインパクトになる。

4-3. 今後の研究に向けて

Neu3 分子の分子レベルの説明が必要と思われる、特に酵素活性の関与がどこまであるのか、それ以外のタンパク質-タンパク質相互作用による部分はどこかを明らかにされたい。Neu3 のターゲットになっているタンパク質の同定が必要であり、また単にガングリオシド濃度により規定されていないかどうかメタボリックな変化の把握も必要である。研究代表者のリーダーシップのもと着実に成果がでているが、阻害剤の設計についてはやや遅れているので加速されたい。

4-4. 戦略目標に向けての展望

基本的な問題がクリアできれば、それに基づく利用の可能性は充分でてくれると思われるので基本的な問題点に力を注いで解決すべきである。糖尿病との関連性はヒトのデータがもう少し必要であり、がんと Neu3 との関連では Neu3 の局在についてのデータが欲しい。

4-5. 総合的評価

研究費用対研究成果やチームワークも比較的良好であり、がん治療の標的の一つとして研究成果が期待できる。研究代表者のライフワークであるシアリダーゼ研究が本 CREST により、シグナル伝達へ発展し始めた。強いリーダーシップを発揮され、研究成果を応用まで繋げる形で発展させていただきたい。