

平成25年10月7日

(3303：上皮管腔組織形成)

菊池 章 殿

生物系委員会主査

平成25年度科学研究費補助金「新学術領域研究（研究領域提案型）」の  
中間評価結果について

平成25年9月5日に実施した生物系委員会における中間評価の結果、あなたを領域代表者とする研究領域の評価結果を以下のとおりとしましたのでお知らせします。

研究領域名：上皮管腔組織の形成・維持と破綻における極性シグナル制御の分子基盤の確立

評価結果：A（研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる）

本研究領域に対する評価結果の所見及び中間評価の結果、継続に係る審査の必要がある計画研究課題の有無については、別紙のとおりです。各計画研究代表者へも伝達していただきますようお願いします。

また、評価結果の所見の内容についてさらに具体的な補足が必要な場合、希望者は、文部科学省の学術調査官から補足情報を得ることができます。照会にあたっては、「所見の内容のどの部分についての補足情報が必要か」を明記の上、電子メールにてお問い合わせ願います。なお、その際は必ず電話番号を付記してください。ただし、担当学術調査官への照会は平成25年11月8日までとし、それ以降は文部科学省研究振興局学術研究助成課へ照会願います。

なお、評価結果の所見については、文部科学省から公表するとともに、「府省共通研究開発管理システム（e-Rad）」にも提供する場合があることを申し添えます。

<学術調査官>

学術に関する事項についての調査、指導及び助言に当たる大学等の研究者（文部科学省組織規則第53条、第62条）。科学研究費補助金の審査・評価に当たる審査会の議事運営、応募者からの相談への対応、審査・評価結果に係る補足情報の提供等を行う。

本件担当 文部科学省研究振興局学術研究助成課科学研究費第一係

TEL：03-5253-4111（内線4087,4094） FAX：03-6734-4093 E-mail：gakjosei@mext.go.jp

学術調査官 三森 功士（九州大学・別府病院外科・教授）

E-mail：kmimori@beppu.kyushu-u.ac.jp

学術調査官 堀 哲也（国立遺伝学研究所・分子遺伝研究系・助教）

E-mail：thori@nig.ac.jp

領域番号：3303

研究領域名：上皮管腔組織の形成・維持と破綻における極性シグナル制御の分子基盤の確立

領域代表者：菊池 章（大阪大学・大学院医学系研究科・教授）

A (研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる)

## 総合所見

本研究領域は、上皮細胞が3次元的に管腔構造を形成する過程及び維持機構の解明とその破綻による疾患の理解を深めることを目指すものである。「上皮管腔」というキーワードにより実績のある研究者が集結し、幹細胞誘導系の開発を世界に先駆け成功させるなど、研究は順調に進展している。領域内の連携も良好で、今後も成果が見込まれる。また、管腔組織の形成に結びつく分子（遺伝子）レベルの解明など新たな展開によるがん研究や発生・再生研究分野への波及効果も期待される。今後、公募研究で補うことにより、シミュレーションモデル分野の研究者の参画あるいはモデル生物による研究をさらに強化することが出来れば、本研究領域のさらなる飛躍が期待される。なお、管腔形成、上皮化、細胞極性という既存の概念の組合せからどのような新しい概念が生み出されるのか明確にする必要がある。

## 評価に当たっての着目点ごとの所見

### (a) 研究の進展状況

本研究領域内での異分野連携による共同研究から、上皮管腔組織の極性に焦点を当てた形態形成に関わる新知見が得られるなど着実に研究が進展している。また、共同研究により上皮管腔組織の形成過程の解析に関わる方法など新しい技術が開発されつつあり、他の研究領域への波及効果も期待される。さらに、本研究領域で明らかになってきた様々な研究成果は、がん研究分野、組織形成機構研究あるいは炎症領域へも大きな波及効果をもたらすと期待できる。今後、新分野への発展も視野に、領域内の複数の研究を結ぶ共通性を見出すための分子レベルでの解明が望まれる。

### (b) 研究成果

本研究領域の目標に沿った共同研究が順調に進展しており、その中から新規アクチン蛍光プローブの開発など新たな手法の開発も進み、成果が生まれている。また、領域内の異分野の研究者間の交流から新たな方向性も見出されている。上皮組織を研究対象とした本研究領域では、特にがん研究や発生・再生研究分野において成果がみられ、また、腸管炎症を促進する新たなシグナル伝達経路の可能性が示されたことは、免疫・炎症領域への波及効果も期待される。一方で、上皮管腔を形成するための共通原理と個々の臓器特異的原理については未だ不明であり、今後の課題である。

### (c) 研究組織

「上皮管腔」というキーワードにより個々の臓器の研究において実績のある研究者が集結し、領域内の共同研究が活発に行われている点は評価できる。今後、シミュレーションモデル分野の研究者の参画やモデル生物の利用の検討も望まれる。

### (d) 研究費の使用

特に問題点はなかった。

### (e) 今後の研究領域の推進方策

この分野の専門家が集結しており、領域内の連携による相乗効果は高く評価でき、引き続き推進することが期待される。今後は、シミュレーションモデルやモデル生物の専門家の参画を図り、上皮管腔形成の共通原理の解明などにより、本研究領域をより発展させることが望まれる。

**(f) 各計画研究の継続に係る審査の必要性・経費の適切性**

いずれの計画研究も順調に進行しており、経費も必要かつ妥当と思われ、継続に係る審査の必要はない。

領域番号	研究領域名	3303	上皮管腔組織の形成・維持と破綻における極性シグナル制御の分子基盤の確立
領域代表者（所属・職名）		菊池 章（大阪大学・大学院医学系研究科・教授）	

※「審査の必要性」欄に「必要あり」と記載された計画研究が、応募が必要な研究課題を示しています。

区分	研究項目番号	研究代表者		研究課題名	交付予定額（千円）		審査の必要性
		氏名	所属・職名		平成26年度	平成27年度	
総括班	X00	菊池 章	大阪大学・大学院医学系研究科・教授	「上皮管腔組織形成」領域の運営	7,400	11,000	—
計画研究	A01	鈴木 淳史	九州大学・生体防御医学研究所・教授	組織幹細胞の維持と分化の制御機構	10,600	10,600	—
計画研究	A01	大野 茂男	横浜市立大学・医学研究科・教授	組織幹前駆細胞の極性制御と運命決定	21,900	21,900	—
計画研究	A01	菊池 章	大阪大学・大学院医学系研究科・教授	分岐を伴った上皮管腔組織構造の形成・維持の分子機構	29,800	29,800	—
計画研究	A01	大橋 一正	東北大学・大学院生命科学研究所・准教授	上皮管腔形成過程における細胞動態と機能分子動態の3次元イメージング解析	13,500	13,500	—
計画研究	A02	大谷 浩	島根大学・医学部・教授	器官・組織形成期の発生異常に基づく上皮管腔組織形成障害	13,500	13,500	—
計画研究	A02	南 康博	神戸大学・大学院医学研究科・教授	平面細胞極性シグナルの異常と繊毛関連症候群及び癌の浸潤転移	24,900	24,900	—
計画研究	A02	佐邊 壽孝	北海道大学・大学院医学研究科・教授	上皮管腔組織の破綻と上皮間葉転換	23,900	23,900	—

交付予定額 合計 145,500 149,100

\*公募研究については、公募要領に掲載している内容どおりに募集します。

各計画研究に対する個別の所見

研究項目：X00

研究代表者名：菊池 章（大阪大学・大学院医学系研究科・教授）

研究課題名：「上皮管腔組織形成」領域の運営

（所見）

本研究領域の運営は確実に進展している。とりわけ若手研究者の育成に関して十分な配慮がなされている。研究者間の連携や共同研究の推進、外部への情報発信、研究ツールの提供・技術支援など、いずれも極めて順調に行われている。

また、公募研究で採択された若手研究者間の共同研究プロジェクトの募集、総括班会議及び領域全体会議による情報交換の推進、国際シンポジウムの開催、若手研究者の発案による技術講習会の開催など、円滑な領域運営と人的交流の促進が図られており、今後の運営方針も適切である。

研究項目：A01

研究代表者名：鈴木 淳史（九州大学・生体防御医学研究所・教授）

研究課題名：組織幹細胞の維持と分化の制御機構

（所見）

未分化肝芽細胞の増殖・分化の制御に必須の転写因子 Tbx3 の発見と、その発現制御とりわけヒストン修飾を介したエピジェネティックな制御機構の解明など、極めて優れた成果をあげており、成果の公表も順調である。

Wnt シグナルなど液性因子による肝芽細胞での Tbx3 の発現制御機構の解析、Tbx3 の標的遺伝子の解析、管腔形成の三次元立体解析など、これまでの成果に立脚した計画である。研究経費の費目はいずれも必要かつ妥当と思われる。今後の進展が大いに期待できる。

研究項目：A01

研究代表者名：大野 茂男（横浜市立大学・医学研究科・教授）

研究課題名：組織幹前駆細胞の極性制御と運命決定

（所見）

乳腺組織幹前駆細胞を同定すると共に、その増殖制御機構として aPKC-ErbB2 経路を見出し、その役割の解明を進めるなど、本研究領域の目標に沿った研究が順調に進展しており、成果の公表も概ね順調である。

各種の aPKC などの遺伝子改変マウスを用いた乳腺組織幹前駆細胞の増殖・分化の分子機構の解析、乳腺上皮管腔組織の破綻と乳癌幹細胞との関係の解析など、今後の計画も妥当であり、進展が大いに期待できる。研究経費の使途も妥当である。

研究項目：A01

研究代表者名：菊池 章（大阪大学・大学院医学系研究科・教授）

研究課題名：分岐を伴った上皮管腔組織構造の形成・維持の分子機構

（所見）

Wnt シグナルによる細胞極性制御機構について、Wnt 自身の輸送・分泌に極性があること、HSPG がリピッドラフトに存在し Wnt シグナルを局所で制御していること、腸管上皮細胞の三次元培養系を確立し、分岐管腔形成に Wnt3a と EGF の共刺激による因子 X の発現誘導が重要であることなどを見出したほか、接着依存的な頂底極性を誘導する新たな実験系を確立するなど着実な成果が得られている。共同研究も多数進行中であり、すべての研究が順調に推移している。成果の公表も順調である。

今後の研究計画は具体的であり、これまでに確立した実験系を用い、これらを活用しつつ領域内における連携拡大によりさらに発展が期待できる。研究経費はいずれも研究計画の遂行と対応するものであり、必要性・妥当性が認められる。

研究項目：A01

研究代表者名：大橋 一正（東北大学・大学院生命科学研究科・准教授）

研究課題名：上皮管腔形成過程における細胞動態と機能分子動態の 3 次元イメージング解析

（所見）

上皮細胞に各種のマーカープローブを発現させた細胞株を樹立し、上皮管腔形成の三次元蛍光タイムラプス解析の基盤を構築したほか、メカニカルストレスによる上皮管腔形成の制御への Rho-GEF の関与を明らかにするなど、本研究課題に沿った研究が順調に進展している。

上皮管腔形成過程における三次元タイムラプス解析に向けた実験系の確立を進め、管腔の伸長・分岐に関与する分子群の機能解析を進めると共に、細胞-基質間・細胞間張力の高感度センサープローブの開発など、今後の計画も具体的で、妥当である。進展が大いに期待できる。

研究項目：A02

研究代表者名：大谷 浩（島根大学・医学部・教授）

研究課題名：器官・組織形成期の発生異常に基づく上皮管腔組織形成障害

（所見）

管腔臓器の発生異常の形態学的及び数理的解析による細胞極性制御機構の解析を、領域内で共同・連携して進展させている。研究は概ね順調に進展している。

今後の研究計画も具体的で妥当である。組織形成期間中の全日齢別の上皮細胞総数、上皮と周囲組織との面積比、筋層数などの部位別・日齢別の基準値の確立は今後の重要なデータベースとして期待される。

研究項目：A02

研究代表者名：南 康博（神戸大学・大学院医学研究科・教授）

研究課題名：平面細胞極性シグナルの異常と繊毛関連症候群及び癌の浸潤転移

（所見）

Wnt/planar cell polarity (PCP)シグナルによる腎臓・尿管発生の制御及びその異常による奇形の分子病態解析を進めると共に、炎症及び癌の浸潤・転移における Wnt/Ror シグナルの役割の解明など、本研究領域の目標に沿った研究が順調に進展しており、成果も公表されている。また、共同研究も進行している。

腎臓の発生過程、腎臓・肺や腸上皮の慢性炎症・繊維化、上皮癌細胞 EMT などにおける Wnt/Ror シグナルの関与及び役割の解明を進める計画は共同研究も含め妥当であり、大きな成果が期待される。研究経費の使途も妥当である。

研究項目：A02

研究代表者名：佐邊 壽孝（北海道大学・大学院医学研究科・教授）

研究課題名：上皮管腔組織の破綻と上皮間葉転換

（所見）

Arf-AMAP1 経路の構成因子が高悪性度乳癌で高発現していること、AMAP1 が ORKD2 との結合を介し  $\beta 1$  インテグリンと結合しそのリサイクリングに関わり、Arf 経路が浸潤仮足形成を担うことなどを明らかにしたほか、Arf 経路が乳癌や腎細胞癌の再発予測マーカーとなり癌の放射線抵抗性を規定する経路である可能性も示すなど、本研究領域の目標に沿った研究が順調に進展している。また、共同研究も進行中である。

p53 と Arf 経路との関わり、Arf6 経路活性化因子の同定とその分子機構などの解明を進めるほか、癌の再発予測診断への応用や放射線抵抗性を減ずる Arf 経路阻害薬の開発などの臨床応用に向けた検討も計画されるなど、今後の計画も具体的で、今後も順調に進展することが期待される。

※中間評価に当たっての着目点、評価基準等については、別添「科学研究費補助金「新学術領域研究（研究領域提案型）」の評価要綱－抜粋－」をご参照ください。