

# 平成27年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究公募要項

超高齢化社会になりつつある我が国においては、がんは死亡原因の第1位であり3人に1人はがんで死亡しています。がん医療は確実に進歩していますが、薬剤耐性など克服すべき課題は多く残されており、がん研究に対する社会的要請はますます大きくなっています。

金沢大学がん進展制御研究所は、これらの社会的要請に応えるべく、全国の研究者からの、がん幹細胞・がん微小環境に焦点を当てた発がん・がん転移・薬剤耐性の病態に関わる共同研究、ならびに分子標的医療に関する共同研究を広く受け入れることで、「転移・薬剤耐性」の研究分野における中核的役割を果たすとともに、さらなる研究の進展を図ることといたしました。

また、当研究所は、平成23年度からの5年間、文部科学省より「がんの転移・薬剤耐性に関わる先導的拠点」に認定され、当拠点事業を推進すべく、下記のとおり、当研究所のバイオリソース・最新鋭設備等を利用し、当研究所教員との間で行う共同研究を以下の要領で公募します。

## 1. 対象研究テーマ(各分野の主要研究課題を別紙に記載しています。)

- (1) がん幹細胞制御機構に関する研究 (遺伝子・染色体構築研究分野)
- (2) 抗がん剤耐性機序に関する研究 (遺伝子・染色体構築研究分野)
- (3) マウスモデルを用いた消化器がん発生・悪性化に関する研究 (腫瘍遺伝学研究分野)
- (4) 消化管上皮細胞培養系を用いた幹細胞・がん細胞の研究 (腫瘍遺伝学研究分野)
- (5) in vitro がん幹細胞モデル系の開発に関する研究 (腫瘍分子生物学研究分野)
- (6) がん特異的代謝異常の分子機序に関する基礎研究 (腫瘍分子生物学研究分野)
- (7) MT1-MMP の機能解析と分子標的治療法の開発 (細胞機能統御研究分野)
- (8) メタロプロテアーゼを標的とした治療法の開発 (細胞機能統御研究分野)
- (9) Pim キナーゼを分子標的とした治療法の開発研究 (分子生体応答研究分野)
- (10) ケモカインを分子標的とした治療法の開発研究 (分子生体応答研究分野)
- (11) 細胞死の分子機構と死細胞による炎症誘導機構に関する研究 (免疫炎症制御研究分野)
- (12) Fas, NLR ファミリーおよび ASC を標的としたがん治療法の研究 (免疫炎症制御研究分野)
- (13) HGF-Met 系を中心とするがん転移・薬剤耐性のメカニズムと制がん・創薬研究 (腫瘍動態制御研究分野)
- (14) 腫瘍悪性化に関わる PRC/エピゲノム制御の研究 (腫瘍動態制御研究分野)
- (15) 固形がんのがん幹細胞培養系を用いたがん悪性化の分子機構の解析 (分子病態研究分野)
- (16) がんシグナル伝達に関する研究 (シグナル伝達研究分野)
- (17) GSK3 $\beta$  阻害によるがん治療法の開発と臨床試験 (腫瘍制御研究分野)
- (18) ヒト消化器・難治がんの分子病態の解明と臨床応用 (腫瘍制御研究分野)
- (19) モバイル因子を用いた新規がん関連遺伝子の同定 (機能ゲノミクス研究分野)
- (20) がんの発症・悪性化におけるヒストンのメチル化制御に関する研究 (機能ゲノミクス研究分野)
- (21) 肺がんの分子標的薬剤耐性機構の解明とその克服に関する研究 (腫瘍内科研究分野)
- (22) 中皮腫の同所移植モデルを用いた進展機構解明と標的分子の探索 (腫瘍内科研究分野)
- (23) 慢性骨髄性白血病(CML)幹細胞の治療抵抗性に関する研究 (がん幹細胞探索プロジェクト)

## 2. 研究課題の分類

- (1) 特定共同研究 1 研究課題 上限 125 万円 採択件数 5 件以内
- (2) 一般共同研究 1 研究課題 上限 50 万円 採択件数 50 件以内

\* 特定共同研究は、学外の研究者と本研究所内の研究者が上記テーマを主たる課題として密接に連携し、推進させるものであり、例えば当研究所が有する研究資源を積極的に利用した共同研究やがん病態モデルの新規作製などが該当する。

\* 一般共同研究は、学内外の研究者と当研究所内の研究者が上記テーマを主たる課題として交流し、推進させるものであり、共同実験内容が比較的少ないもので、例えば少数の標本の解析、少数のがん関連

分子の解析, 既成のモデル動物の譲渡などの共同研究が該当する。

(3) 国際共同研究 1 研究課題 上限 30 万円 採択件数 5 件程度

国際共同研究は, 海外の研究者が上記テーマを主たる課題とし, 本研究所において共同研究を行うための旅費を支援する。

主にアジア地域を対象として, 30 万円を上限に本学職員旅費規程に基づき旅費を支給する。

なお, 滞在中に本研究所において, 一回以上のセミナーを開催することを条件とする。

### 3. がん進展制御研究所にて利用可能な施設・設備

#### ○共同研究資源・共同利用施設

##### (1) ヒトがん組織バンク

- a. 呼吸器がん・消化器がんの凍結組織
- b. 過去の附属病院でのがん組織標本(約2000症例)

##### (2) マウス発がん組織バンク

- a. 胃がん, 脳腫瘍, 白血病

##### (3) ヒトがん細胞株バンク(100種類以上のヒトがん細胞株)

バンク関係の利用方法等については, 本研究所ホームページをご覧ください。

<http://www.kanazawa-u.ac.jp/~ganken/co/riyou.html>

##### (4) 薬剤ライブラリー

薬剤ライブラリーの種類及び利用方法等については, 当研究所ホームページをご覧ください。

<http://www.kanazawa-u.ac.jp/~ganken/co/yakuzai.html>

##### (5) 前臨床実験施設(画像診断装置設置済みのSPFマウス飼育施設(最大500ケージ))

##### (6) 臨床治験施設 (I相・II相の臨床治験が可能な病棟設備)

#### ○中央研究室

セルソーター, 共焦点レーザー顕微鏡, マイクロダイセクション顕微鏡システム, タイムラプス蛍光顕微鏡  
病理組織標本支援など

### 4. 申請資格者

大学並びに公的研究機関に所属する教員・研究者

(注) 2. 研究課題の分類 (1) 特定共同研究の申請資格者は, 今年度まで当研究所内の研究者と継続して共同研究を行っている者とする。

### 5. 研究期間

平成 27 年 4 月 1 日から平成 28 年 3 月 31 日までの 1 年間

### 6. 申請方法

(1) 申請書等の各様式は, 当研究所のホームページからダウンロードできます。

<http://www.kanazawa-u.ac.jp/~ganken/co/download.html>

(2) 本研究所の各研究分野・所属教員・研究の概要等は, 当研究所ホームページをご覧ください。

<http://www.kanazawa-u.ac.jp/~ganken/index.html>

(3) 申請書「様式1」を作成し, 所属機関の長の承諾印を押印のうえ, 8. 提出先に提出して下さい。

(4) 共同研究を希望される方は, 事前に当研究所担当教員と打合せの上, 役割分担等を確認してから申請して下さい。

なお, 担当教員の連絡先が不明な場合は, 8. のお問合せ先へご照会下さい。

### 7. 申請書提出期限

平成 27 年 2 月 27 日(金) 必着

### 8. 申請書提出及びお問合せ先

〒920-1192 石川県金沢市角間町

金沢大学医薬保健系事務部薬学・がん研支援課 研究協力係 (076-264-6702)

E-mail:y-kenkyo@adm.kanazawa-u.ac.jp

#### 9. 選定プロセス・通知

共同研究の選定は、学外の学識経験者を含む共同研究専門委員会において審査後、3月31日(火)までに、申請者へ直接通知します。なお、採択された場合、研究者の方々には、「金沢大学がん進展制御研究所共同研究員」として委嘱いたします。

#### 10. 必要経費

(1) 共同研究に必要な経費(消耗品及び旅費)は、予算の範囲内において、当研究所で負担します。

(2) 共同研究に必要な旅費は、弊学の旅費規則に基づき、支払います。

#### 11. 共同研究報告書の提出

研究代表者は、平成27年度の研究成果をA4版1枚程度にまとめ、平成28年4月28日(木)までに「8. 申請書提出先」へ提出して下さい。なお、報告書の記載方法などについては、後日連絡いたします。また、提出して頂いた報告書は、取りまとめて当研究所ホームページ等において公表する予定ですので、その旨ご了承ください。

#### 12. その他の条件

(1) 本共同研究の成果を論文として発表する場合には、謝辞として「金沢大学がん進展制御研究所における共同研究による」旨の文章の記載をお願いします。英文では、” This work is partly supported by Extramural Collaborative Research Grant of Cancer Research Institute, Kanazawa University. ” として下さい。また、その際は、別刷り1部を「8.申請書提出先」へ提出して下さい。

(2) 知的財産権の取扱いにつきましては、金沢大学共同研究取扱規程を準用します。

金沢大学がん進展制御研究所分野別主要研究課題

平成 27 年 1 月 1 日現在

研究分野(教授)・プロジェクト(准教授)	主要研究課題
がん幹細胞研究プログラム	当研究分野では、造血、神経系を中心とした組織幹細胞の自己複製と分化制御機構を明らかにすることを目的として研究を進めています。同時に、がん組織中に存在する tumor-initiating cell の制御機構の解明に取り組んでいます。がん組織の未分化性維持や分化を制御する因子を探索し、新しいがん診断・治療法の開発を目標としています。
	消化器がんの発生過程では、Wnt シグナル活性化と PGE <sub>2</sub> 経路誘導の相互作用が重要な役割を果たす事が知られています。当研究室では、胃粘膜上皮細胞で Wnt および PGE <sub>2</sub> 双方の経路を活性化させることにより、ヒト胃がんと同じ分子機序で胃がんを発生するマウスモデルを作製しました。このマウスモデルを用いて、胃がん発生分子機序の解明を目指す基礎研究の共同研究が可能です。
	様々ながん抑制遺伝子・がん遺伝子の変異を複合的に導入し、発がん・悪性化・転移やがん幹細胞の機序を分子レベルで解析するのに都合のよい発がんモデルマウス系を作製・解析しています。また、high throughput な薬剤探索に適した in vitro がん幹細胞モデル系の開発を目指しています。これらの系に種々の遺伝学的背景あるいは発現/発現抑制ライブラリーを導入することによってがん悪性化・転移・がん幹細胞化に密接に関連する遺伝子を探索する共同研究を行うことが可能です。
	本研究プロジェクトでは、慢性骨髄性白血病(CML)幹細胞を標的とする新しい治療法の研究を行っています。CML マウスモデルから純化した CML 幹細胞をレシピエントマウスに移植し、生体内での CML 幹細胞の自己複製能力や抗がん剤投与後の治療抵抗性を解析しています。生体内での微小環境における CML 幹細胞維持・治療抵抗性の分子メカニズムの解明を指向した共同研究を行うことが可能です。
がん微小環境研究プログラム	MMP (Matrix Metalloproteinase)はがんの浸潤・転移に重要な役割を果たします。特に膜型 MMP-1 (MT1-MMP)は、がんの悪性化形質と密接に結びついています。当分野では、MT1-MMP の浸潤・転移における機能を分子レベルで明らかにし、MT1-MMP を分子標的とした治療法の開発を目指しています。MT1-MMP および近縁のメタロプロテアーゼの機能解析とそれらを標的とした治療法の開発を目指す共同研究が可能です。
	内胚葉由来臓器のがんで発現が亢進しているセリン/スレオニン・キナーゼ、Pim-3 を標的分子とした新しいがん治療法の開発を目指す共同研究が可能です。 ケモカインのがんの発症・進展過程での役割の解析を通じた新規の抗がん治療法を目指した、これらのケモカイン関連遺伝子欠損マウスを用いた共同研究が可能です。
	アポトーシスと炎症は共にがんの発生・進展に大きく影響します。我々はアポトーシスと炎症の接点で機能する蛋白群の機能を解析し、その知見に基づいた新しいがん治療法を研究しています。現在、Fas, Fas リガンド, NLR ファミリー, ASC などの蛋白群に着目しており、これらの分子に関する様々な研究ツール(抗体, 遺伝子, スクリーニング系など)を開発しており、それらのツールを用いた共同研究が可能です。
	HGF (hepatocyte growth factor)は組織の再生を担う一方、がんの浸潤・転移に関与しています。当研究分野では HGF-Met 受容体を介したがん悪性進展機構、HGF-Met 系の構造情報に基づく創薬研究を進めています。また、PRC/エピゲノム制御を介したがん浸潤・がん悪性化関連遺伝子制御機構の研究を進めています。(1) HGF-Met 系を標的とする制がん研究や創薬、(2) PRC/エピゲノム制御異常を介した悪性進展研究のための共同研究を行うことが可能です。
がん分子標的探索プログラム	癌と癌幹細胞に注目し、基礎研究から臨床へと連続する研究の展開を目指している。最先端の分子生物学、細胞生物学的手法、さらにはシステム生物学的理論を組み合わせ、癌の早期発見や個々の患者に最適な治療法を選択するための診断マーカーの抽出、そして新しい抗がん剤開発のための新たな分子標的の発見を試み、トランスレーショナルリサーチへと展開している。特に、乳癌においては、臨床検体を用いた培養と動物移植モデルの作出を行っており、分子標的の評価系として特色あるシステムを構築している。
	哺乳類 MAP キナーゼ (MAPK) 経路の異常は、細胞のがん化と密接に関係していることが知られています。当研究分野では、MAPK 経路の特異性を規定する足場タンパク質 JSAP に注目した解析を行い、シグナル伝達の特異性維持機構および MAPK 経路の in vivo での機能解明を目指して研究を進めています。哺乳類 MAPK 経路の足場タンパク質を切り口として、細胞のがん化に関わる新たな標的分子の探索とがんの発生メカニズムに関する共同研究が可能です。
	消化器がんや難治がんを対象に、系統的なヒトがん組織資源を保有し(前者は当研究所ヒトがん組織バンクとして共同利用できます)、がんの多様な分子細胞メカニズムと腫瘍外科学的特性の融合的解明を目指す、基礎-臨床橋渡し研究を行っています。とくに、膝がんや膠芽腫を含む難治がん制御への取り組みに重点をおき、がん治療の臨床試験を推進しています。これらすべての課題について、共同研究を歓迎します。
	当研究分野では、レトロウイルスやトランスポゾンによる挿入変異を用いて、がん関連遺伝子を網羅的に単離し、その機能を解析することで、がんの新しい分子標的の探索を行っています。特定のがん遺伝子と協調的に作用する遺伝子や、転移・薬剤耐性などがんの悪性化に関わる遺伝子を同定して、多段階発がんの分子メカニズムを解明するために、これらモバイルエレメントを利用した挿入変異解析の共同研究を行うことが可能です。
療開発プログラム	当研究分野では、難治性固形癌である肺癌、胸膜中皮腫、胃癌、膵癌をとりあげ、難治化の要因である転移や薬剤耐性の分子機構解明とその分子標的治療開発や早期診断法開発に向けたトランスレーショナルリサーチを展開している。当分野で開発された同所移植モデルや分子標的薬剤耐性モデルを用いての共同研究が可能です。