

がん微小環境研究プログラム

メタデータ	言語: 出版者: 公開日: 2024-06-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/0002000701

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



がん微小環境研究プログラム

Division of Immunology and Molecular Biology

免疫炎症制御研究分野

Professor	Takashi Suda	須田 貴司
Associate Professor	Kohsuke Tsuchiya	土屋 晃介
Assistant Professor	Takeshi Kinoshita	木下 健
Assistant Staff	Shoko Hosojima	細島 祥子
Research Cooperator	Hiroko Kushiyama	串山 裕子

【 Abstract 】

In response to infection, massive cell death in the surrounding tissue, and so on, macrophages commit suicide called pyroptosis, which is a necrotic and inflammatory form of programmed cell death. Simultaneously, dying macrophages release inflammatory cytokines such as IL-1 α , IL-1 β and IL-18. Under these conditions, various pattern recognition receptors, such as NLRP3, NLRC4, and AIM2, form multiprotein complex called inflammasome together with procaspase-1. Caspase-1 activated in the inflammasome cleaves gasdermin D (GSDMD), whose N-terminal fragments then form pores in the plasma membrane to induce pyroptosis. Caspase-1 also cleaves proIL-1 β and proIL-18 to convert them into mature forms. During the process of pyroptosis, proIL-1 α is also converted into its mature form in caspase-1 dependent manner. However, proIL-1 α is not a substrate of caspase-1. Thus, what cleaves proIL-1 α , and how caspase-1 is involved in IL-1 α maturation has been unclear. We found that GSDMD is required for the rapid induction of IL-1 α maturation by inflammasome activators. Ablation of GSDMD abrogates the maturation of IL-1 α , but not of IL-1 β . Maturation of IL-1 α required extracellular Ca²⁺ and calpains. Ca²⁺ influx and calpain activation are induced in a GSDMD-dependent manner. These results suggest that IL-1 α is cleaved by calpains that are activated by Ca²⁺ influx through plasma membrane pores generated with caspase-1-cleaved GSDMD fragments (Cell Reports, 2021).

We have found that KIF11 contributes to inflammasome formation and induction of pyroptosis. To investigate the role of KIF11 in NLRP3 inflammasome functions in vivo, we are currently investigating the effect of a KIF11 inhibitor in mouse obesity model, because the role of NLRP3 inflammasome in obesity-mediated metabolic disorders has been reported. KIF11 is known to play an important role in spindle formation and chromosome segregation during cell division. Phosphorylation of KIF11 is required for this function of KIF11. We found that KIF11 is also phosphorylated after NLRP3 activation. The importance of KIF11 phosphorylation in inflammasome formation is currently under investigation.

<2021年の研究成果、進捗状況及び今後の計画>

1. パイロトーシスにおけるガスダーミンD (GSDMD) の活性化機構と役割の研究
病原体感染などにより活性化されたカスパーゼ1はGSDMDを切断し、そのN末断片が細胞膜に孔を形成することでパイロトーシスを誘導する。パイロトーシスを起こしたマクロファージなどでは、IL-1 α / β 、IL-18などの炎症性サイトカインが前駆体型から成熟型に転換され、GSDMDが形成した孔から放出される。IL-1 β やIL-18の成熟はカスパーゼ1によって触媒されるが、IL-1 α の成熟機構については不明な点が多かった。我々は、GSDMD形成した細胞膜の孔からCa²⁺の流入が起こり、それによって活性化されたカルパインがIL-1 α の成熟に働くことを明らかにした (Cell Reports, 2021)。加えて、GSDMDを活性化する新規プロテアーゼの探索を行い、その結果、あるカスパーゼが細菌由来分子パターンに応じてGSDMDを活性化することがわかった。今後、その詳細な分子機序や生理的意義を明らかにする。

2. 自然免疫応答におけるモーター蛋白KIF11の役割の解析

KIF11とNLRP3のリンクをin vivoで検証する目的で、琉球大学の今村美菜子准教授らが保有する肥満モデルマウス (db/db) の耐糖能、インスリン感受性がKIF11インヒビターを投与することで改善するシステムを利用させていただき、マウスの脂肪組織サンプルにおけるNLRP3活性化を解析した。今回は高脂肪、高ショ糖餌誘発性肥満マウス脂肪組織を提供頂き、肥満誘発マウスで亢進しているcaspase-1の活用化がKIF11阻害剤投与によって抑制されていることを示す結果を得た。in vivoでKIF11がNLRP3応答に関与することを示す有力なデータであると考え。引き続き、肥満モデルマウス (db/db) の組織サンプルを提供頂き、caspase-1の活性化を解析する予定。また、紡錘体においてKIF11が機能するために必須とされるリン酸化修飾が、NLR刺激に応じてKIF11に入ることを確認した。KIF11のモータータンパクとしての機能が自然免疫応答に必須であることを示すデータと考える。該当アミノ酸変異KIF11発現と現在構築中のKIF11ノックアウト細胞システムと組み合わせてリン酸化修飾の重要性を明確にする予定。

3. パイロトーシス細胞が放出する細胞内リステリア増殖抑制活性の解析

我々は、パイロトーシスを起こした細胞の培養上清中にマクロファージの細胞内に感染したリステリア菌の増殖を抑制する活性を見出し、この活性を担いする代謝産物を同定した。本年度は、培養上清中に含まれる本物質のHPLC法による定量を試みている。今後は、リステリア感染マウスモデルにおいて、in vivoで本物質がリステリアの増殖を抑制するか検討する予定である。

【 研究業績 】

< 発表論文 >

原著

(研究室主体)

1. Tsuchiya K, Hosojima S, Kushiya H, Mahib MR, Kinoshita T, Suda T. Gasdermin D Mediates the Maturation and Release of IL-1 α Downstream of Inflammasomes. Cell Reports, 34: 108887, 2021.

(共同研究)

1. Kumrungsee T, Peipei Zhang, Yanaka N, Suda T, Kato N. Emerging cardioprotective mechanisms of vitamin B6: a narrative review. Eur J Nutr, 2021, published online, doi: 10.1007/s00394-021-02665-2.
2. Uematsu T, Tsuchiya K, Kobayashi N, Seiki M, Inoue JI, Kaneko S, Sakamoto T. Mint3 depletion-mediated glycolytic and oxidative alterations promote pyroptosis and prevent the spread of Listeria monocytogenes infection in macrophages. Cell Death & Disease, 12: 404, 2021.

総説 (研究室主体)

1. Tsuchiya K. Switching from Apoptosis to Pyroptosis: Gasdermin-Elicited Inflammation and Antitumor Immunity. International Journal of Molecular Sciences, 22: 426, 2021.

< 学会発表 >

1. 土屋晃介, 須田貴司. Gasdermin D mediates the release and maturation of IL-1 α during inflammasome formation. 第94回日本細菌学会総会. 2021年3月23~25日(オンライン).
2. 木下健、KIF11を介した細胞死と自然免疫応答の制御、第29回日本Cell Death学会学術集会、オンライン開催、2021年7月27日
3. 木下健、キネシンモーターKIF11による自然免疫応答制御、第2回細胞死コロキウム、オンライン開催、2021年11月18日
4. Kinoshita T, Tsuchiya K, and Suda T. Kinesin molecular motor Eg5 functions during innate immune signaling. 第44回日本分子生物学会年会. Online Meeting, 2021年12月2日

< 外部資金 >

1. 須田貴司 (代表) 科学研究費 基盤研究 (B) 「パイロトーシス細胞が放出するリステリア増殖抑制因子の解析」直接経費 3,500 千円

2. 土屋晃介（分担）科学研究費 基盤研究(B)「パイロトーシス細胞が放出するリステリア増殖抑制因子の解析」直接経費: 350 千円
3. 土屋晃介（分担）AMED 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業「過栄養による肝細胞死の様式変容とその生活習慣病発症・増悪のメカニズムの解明」直接経費: 1,000 千円
4. 土屋晃介（代表）武田科学振興財団 2021 年度 医学系研究継続助成（基礎）「カスパーゼ-1 による細胞死誘導の分子機序とインフラマソーム関連疾患における役割」配分額: 3,000 千円（2021～2022 年度）
5. 土屋晃介（代表）公益財団法人三谷研究開発支援財団・研究開発資金助成「炎症性細胞死パイロトーシスで免疫学的に「冷たい」がんを「熱く」する手法の開発」配分額: 1,500 千円

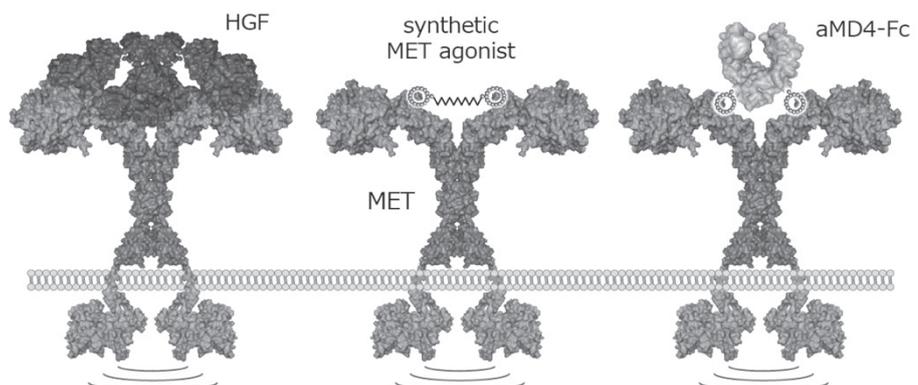
Division of Tumor Dynamics and Regulation

腫瘍動態制御研究分野

Professor	Kunio Matsumoto 松本 邦夫
Associate Professor	Katsuya Sakai 酒井 克也
Assistant Professors	Ryu Imamura 今村 龍 Hiroki Sato 佐藤 拓輝 NEVAL YILMAZ (ナノ生命科学研究所) Xujun Han (ナノ生命科学研究所・矢野先生の研究室から出向)
Research Fellow	Nichole Marcela Rojas Chaverra
Graduate Student	Yumiko Tahira 田平 裕美子
Graduate Student	Borui Lee
Undergraduate Student	Itsuki Sakai 酒井 伍希
Assistant Staff	Natsuko Higashi 東 奈津子

【Abstract】

Our research is focusing on 1) discovery of new physiological function of MET/HGF receptor, 2) mechanisms of metastatic niche formation by HGF-MET activation, 3) drug discovery based on cyclic peptides and protein engineering. Our research progresses in 2021 are followings. (1) As an innate immunity, infection of RNA virus induces inflammatory cytokine production in epithelial cells. We revealed that MET intracellularly facilitates MAVS aggregation in mitochondria, which induces inflammatory cytokine production, MET tyrosine kinase activity is indispensable in this innate immune response. Promotion of innate immune response is new function of MET regulated by non-canonical kinase-independent mechanism. (2) In the model of lung metastasis, the processing from precursor HGF to active HGF occurred in the lung before the colonization of tumor cells. Newly generated HGF activated MET in epithelial cells and induced expression of genes closely involved in metastatic niche formation, and metastatic niche formation was suppressed by selective inhibition of active MET. Processing of HGF, rather than de novo gene induction, in distant site facilitates MET activation which promotes premetastatic tumor microenvironment formation before tumor cell colonization. (3) Employing Lasso-Graft technology which confers new binding properties to a variety of protein scaffolds by functional insertion of macrocyclic peptide pharmacophores, immunoglobulin Fc-based receptor agonist (right figure) and anti-transferrin antibody-based receptor agonist with long circulatory residency and the blood-brain-barrier penetrance were generated.



<2021年の研究成果, 進行状況>

1. Non-canonical MET 経路を介した自然免疫制御

(1) RNA ウイルス感染から炎症性サイトカイン産生の誘導に至る自然免疫応答性が MET 受容体欠損で低下すること, (2) MET はミトコンドリア MAVS タンパク質の重合を促進すること, (3) 自然免疫応答には MET 細胞内領域が関与するもののチロシンキナーゼ活性に依存しないことを見出した。MET 受容体を介した 2 本鎖 RNA 自然免疫応答は, MET の新しい生理機能であるばかりか, チロシンキナーゼ非依存的な non-canonical シグナル経路を介して発揮される (論文投稿中)。

2. HGF のプロセッシングを起点とするがん転移微小環境形成

がん転移に先立ち, 遠隔組織において転移を許容する微小環境 (ニッチ) が形成されるメカニズムは解明されていない。HGF は不活性前駆体 HGF として分泌・貯留され, によって MET 活性化能をもつ活性型 HGF に変換される。悪性黒色腫の肺転移モデルを解析系として, 肺転移に先立って腫瘍由来因子の作用により肺上皮細胞での活性型 HGF へのプロセッシングと MET 活性化がみられること, MET 活性化によって転移ニッチ形成に関与する分子群の発現が上昇すること, 肺局所での活性型 HGF の特異阻害は転移を抑制することを見出した。遠隔組織での HGF のプロセッシングが転移ニッチ形成に役割を果たすと考えられる (論文準備中)。

3. Lasso-Graft 法を用いた高機能 MET アゴニスト創成

MET 受容体細胞外領域に高親和性結合する環状ペプチド配列 (aMD4) を Fc 分子に内挿することによって, HGF とほぼ同等に MET 受容体を活性化するタンパク質 (aMD4-Fc) を創成した。aMD4-Fc は Fc 分子の特性に起因する長期血中安定性を示すことから慢性疾患治療に有用と考えられる。また, aMD4 を抗トランスフェリン抗体分子内に内挿し血液脳関門を通過するとともに MET 受容体を活性化できるアゴニストを創成した (論文投稿中)。

4. HGF-MET 系活性化を介した NASH 改善

NASH (非アルコール性脂肪肝炎) は肝疾患の中で最も患者数が多く, 有効な医薬がない。NASH モデルマウスを用いて HGF は脂質代謝・輸送, 細胞死抑制, 炎症抑制に関わる遺伝子群の発現を誘導し, 脂質減少と炎症抑制を介して NASH 病態を改善することを見出した。MET 活性化は NASH 改善につながる (論文準備中)。

<今後の計画>

1. HGF-MET 系を介した premetastatic niche 形成のメカニズムと意義
2. 自然免疫応答における MET 新機能の腫瘍進展における意義
3. MET 受容体活性化の構造ダイナミクスの研究
4. 環状ペプチドタンパク質工学による高機能 MET リガンドの創成, 薬効検証, 新たな生理活性タンパク質の創成

【 研究業績 】

<論文発表>

原著

(研究室主体)

1. Tahira Y, Sakai K, Sato H, Imamura R, Matsumoto K. Dimer interface in natural variant NK1 is dispensable for HGF-dependent Met receptor activation. *Int J Mol Sci*, 22: 9240, 2021. DOI: org/10.3390/ijms2217240.

(共同研究)

2. Kajiwara K, Yamano S, Aoki K, Okuzaki D, Matsumoto K, Okada M. CDCP1 promotes compensatory renal growth 1 by integrating Src and Met signaling. *Life Science Alliance*, 4: e202000832, 2021. DOI: 10.26508/lsa.202000832.
3. Mihara E, Watanabe S, Bashiruddin NK, Nakamura N, Matoba K, Yumi Sano, Maini R, Yin Y, Sakai K, Arimori T, Matsumoto K, Suga H, Takagi J. Lasso-grafting of macrocyclic peptide pharmacophores yields multi-functional proteins. *Nature Commun*, 12: 1543, 2021. DOI: 10.1038/s41467-021-21875-0
4. Komatsu Y, Naohiro Terasaka N, Sakai K, Mihara E, Wakabayashi R, Matsumoto K, Hilvert D, Takagi J, Suga H. De novo peptide grafting to a self-assembling nanocapsule yields a hepatocyte growth factor receptor agonist. *iScience*, 24: 103302, 2021. DOI: org/10.1016/j.isci.2021.103302
5. Puppulin L, Kanayama D, Terasaka N, Sakai K, Kodera N, Umeda K, Sumino A, Marchesi A, Weilin W, Tanaka H, Fukuma T, Suga H, Matsumoto K, Shibata M. Macrocyclic peptide-conjugated tip for fast and selective molecular recognition imaging by high-speed atomic force microscopy. *ACS Appl Material Interfaces*, 13: 54817-54829, 2021. DOI: org/10.1021/acsami.1c17708
6. Saitou A, Hasegawa Y, Fujitani N, Ariki S, Uehara Y, Hashimoto U, Saito A, Kuronuma K, Matsumoto K, Chiba H, Takahashi M. N-glycosylation regulates MET processing and signaling. *Cancer Science*, 13: 1292-1304, 2022. DOI: 10.1111/cas.15278.

<総説・著書>

1. 松本邦夫. メラノーマの浸潤・転移. 「皮膚悪性腫瘍 (第2版) 上 - 基礎と臨床の最新研究動向 -」 日本臨床社、pp 132-137, 2021.

(共同研究)

2. Yoshihara M, Mizutani S, Kato Y, Matsumoto K, Mizutani E, Mizutani H, Osuka S, Kajiyama H. New insights into human endometrial peptidases in blastocysts implantation. *Int J Mol Sci*, in press.

3. 藁科翔太, 佐藤拓輝, 造田真希, 酒井克也, Passioura Toby, 和田康弘, 菅裕明, 松本邦夫, 渡辺恭良, 向井英史. プレシジョンがん診断を指向した活性型 HGF 分子イメージング用環状ペプチド PET プローブの開発. JSMI Report, 14: 26-30, 2021.

<学会発表>

1. 藁科翔太, 佐藤拓輝, 造田真希, 酒井克也, Toby Passioura, 和田康弘, 菅裕明, 松本邦夫, 渡辺恭良, 向井英史. 腫瘍局所での HGF 活性化を捉える環状ペプチド PET プローブの開発. 第 15 回 日本分子イメージング学会 総会・学術集会, 2021 年 5 月 26 日 (熊本)
2. Hiroki Sato, Katsuya Sakai, Ryu Imamura, Kunio Matsumoto. HGF conversion in bronchial epithelial cells triggers pre-metastatic niche formation in the lung. 第 80 回日本癌学会総会, 2021 年 10 月 1 日 (横浜)
3. 日野直也, 松田樹生也, 真流玄武, 酒井克也, 今村龍, 青木一洋, 寺井健太, 平島剛志, 松本邦夫, 松田道行. 集団遊走における細胞の機械的拘束依存的な増殖因子シグナル活性動態変化による先導細胞の運命決定. 第 73 回日本細胞生物学会大会, 2021 年 6 月 29 日 (京都)
4. 梶原健太郎, 山野荘太郎, 青木一洋, 奥崎大介, 松本邦夫, 岡田雅人. 腎臓の代償性肥大における Src シグナルの時空間的制御. 第 73 回日本細胞生物学会大会, 2021 年 7 月 2 日 (京都)
5. 齋藤淳, 長谷川喜弘, 藤谷直樹, 有木茂, 上原康昭, 松本邦夫, 高橋素子. MET の糖鎖による機能制御メカニズムの解析. 第 94 回日本生化学大会, 2021 年 11 月 3 日 (オンライン)
6. 津本彩乃, 増尾友佑, 近藤友美, 今村龍, 水谷栄彦, 松本邦夫, 加藤将夫. ヒト aminopeptidase A 組換えタンパク質の臓器分布および胎児移行の解析. 日本薬物動態学会 第 36 回年会, 2021 年 11 月 18 日 (高崎)

<シンポジウム・講演>

1. 松本邦夫. 高速 AFM を起点に観える増殖因子受容体 MET の動的活性化と創薬. CBI 学会 第 419 回研究講演会. 2021 年 1 月 11 日 (オンライン)
2. 松本邦夫. "高速 AFM で観る"がん関連分子と応用. 【ナノプローブテクノロジー第 167 委員会】 第 98 回研究会. 2021 年 7 月 29 日 (オンライン)
3. 松本邦夫. バイオベンチャーの意義と産学連携の創薬開発に向き合う姿勢. シンポジウム「新薬開発に向けた産学連携の問題点と将来展望」, 第 80 回日本癌学会総会, 2021 年 10 月 1 日 (横浜)

4. 酒井克也. 環状ペプチドファルマコフォア内挿型の組換えアゴニストによる組織再生治療の試み. シンポジウム「細胞研究者が挑戦する医療イノベーション」, 第94回日本生化学会大会, 2021年11月1日(オンライン)

<外部資金>

1. 松本邦夫: AMED 次世代がん医療創生研究事業(P-CREATE)「イメージング活用創薬の視点からの異分野技術融合によるシームレスな薬効評価システムの構築と実施」(分担課題)「抗HGF特殊環状ペプチドのイメージング活用創薬」(分担)(直接経費)7,050千円
2. 松本邦夫: 科学研究費補助金 基盤研究(B)「高機能環状ペプチド分子技術と融合する転移・薬剤耐性のがん微小環境の研究」(代表)(直接経費)4,100千円
3. 松本邦夫: 科学研究費補助金 挑戦的研究(開拓)「超機能バイオリジクスリガンドの創成と検証の研究」(代表)(直接経費)7,000千円
4. 松本邦夫: 産学連携受託研究「有用タンパク質の高発現細胞株の構築」 クリニングルファーマ株式会社(代表)(直接経費)1,500千円
5. 松本邦夫: 産学連携共同研究「NASH治療薬を目指すMetアゴニストの医薬品特性の検証」 ミラバイオリジクス株式会社(代表)(直接経費)2,600千円
6. 松本邦夫: 産学連携寄付金「松本邦夫研究室への研究助成」 フォーデイズ株式会社(代表)(直接経費)1,500千円
7. 酒井克也: AMED 肝炎等克服実用化研究事業(肝炎等克服緊急対策研究事業)「環状ペプチドファルマコフォア内挿型の組換えアゴニストによる肝機能・線維化改善に基づく汎用的肝炎治療の開発」(代表)(直接経費)12,000千円
8. 酒井克也: 科学研究費補助金 基盤研究(C)「高機能ペプチドとAFM分子計測・操作による増殖因子受容体の活性化機構の解明と制御」(代表)(直接経費)1,100千円
9. 佐藤拓輝: 科学研究費補助金 若手研究「特殊環状ペプチドを診断ツールとする低侵襲的な腫瘍特性解析法の開発」(代表)(直接経費)900千円

Division of Tumor Cell Biology and Bioimaging 腫瘍細胞生物学研究分野

Associate Professor	Eishu Hirata 平田 英周
Assistant Professor	Kojiro Ishibashi 石橋 公二郎
Graduate Student	Ryo Mizutani 水谷 涼 (卓越大学院 M1)
Research Students	Riki Kadokawa 角川 立樹 (医学類 2 年)、 Peifu Yu 于 沛夫 (腫瘍分子生物学研究分野)
Technical Assistant	Sayuri Yamagishi 山岸 小百合

【 Abstract 】

Malignant brain tumors have an extremely poor prognosis regardless of whether they are primary or metastatic, and overcoming these devastating diseases is an extremely high social demand. In the case of brain metastasis, spatio-temporally diverse interactions between cancer cells and glial cells play very important roles in its progression. In the previous study, we have developed a simple and stable culture method of primary astrocytes and microglia (mixed-glia culture on/in soft substrate: MGS), which enables long-term analyses of cancer-glia interactions. Through drug screening with MGS co-culture system, we identified metabotropic glutamate receptor 1 (mGluR1) as a key regulator of cancer cell proliferation in the brain microenvironment. mGluR1 is a G-protein-coupled receptor belonging to group I metabotropic glutamate receptors. The expression of mGluR1 is almost limited to the central nervous system, and cancer cells usually do not express this protein. However, we found that a mGluR1-specific inhibitor, LY456236, strongly suppressed the proliferation of cancer cells when co-cultured in MGS, while the drug has no effect on mono-cultured cancer cells. As molecular mechanisms, we found that mGluR1 expression is induced in cancer cells through interactions with astrocytes, and that cancer cells with induced mGluR1 expression show enhanced dependence on mGluR1 downstream signaling for survival and proliferation. These results strongly suggest mGluR1 as a potent therapeutic target of cancer brain metastasis. On the other hand, 3D-live imaging of cancer-glia interactions in MGS revealed a microglia subpopulation that shows strong cancer cytotoxicity. Cancer cell death induced by these tumoricidal microglia is cell cycle-dependent and most of the cells die in S/G2/M phase or within 2 hours after mitosis. We found that the cell death is mediated by caspase-1 via inflammasome activation in cancer cells and is completely independent from phagocytosis by the microglia. Our studies with MGS co-culture system have been revealing a series of previously unknown, multifaceted interactions between cancer cells and glial cells.

<2021年の研究成果, 進捗状況及び今後の計画>

1. 新規グリア培養法を用いたがん細胞-グリア細胞ネットワークの解析

マウス新生仔脳組織由来グリア細胞の画期的な長期安定的培養法 (MGS 法: Mixed-glial culture on/in soft substrate) を確立した (Ishibashi et al., under review)。この MGS 共培養法を用いた薬剤スクリーニングにより、がん脳転移の進展に関与すると考えられる複数の分子・シグナル伝達経路を同定することに成功した。これらのうち、特にグループ I 代謝型グルタミン酸受容体である metabotropic glutamate receptor 1 (mGluR1) が脳微小環境においてがん細胞の生存と増殖に重要な役割を担うことを見出した。mGluR1 はグループ I 代謝型グルタミン酸受容体に属する G タンパク質共役受容体であり、中枢神経系において L-グルタミン酸の受容体としてシナプス伝達に関与している。mGluR1 の発現はほぼ中枢神経系に限られており、各種がん細胞株においても mGluR1 の発現はほとんど認められていない。ところが、がん細胞単独培養下では全く効果のない mGluR1 阻害剤が、MGS 共培養下においてはがん細胞の増殖を強く抑制することが明らかとなった。この分子機構として、アストロサイトとの相互作用によってがん細胞に mGluR1 の発現が誘導されること、mGluR1 の発現が誘導されたがん細胞では、細胞の生存・増殖に関して mGluR1 下流シグナルへの依存性が強化していることを示唆するデータを得た。以上の結果から mGluR1 はがん脳転移特異的かつ強力な治療標的候補分子であると考えられ、現在、更なる解析を行っている。また MGS 共培養法を用いた 3 次元タイムラプスイメージングにより、MGS 中には強いがん細胞傷害性を有するミクログリアが存在していることが明らかとなった。このミクログリアによって誘導される細胞死は細胞周期依存性であり、がん細胞のほとんどは S/G2/M 期もしくは細胞分裂から 2 時間以内に死滅する。驚くべきことに、この細胞死はインフラマソームを介した caspase-1 の活性化によって誘導され、またミクログリアによる貪食とは無関係であることも明らかとなった。現在、腫瘍細胞傷害性ミクログリアの本態とがん細胞死の誘導機構に関して更なる研究を進めている。

2. カルボン酸系双性イオン液体の生命科学分野への応用

金沢大学理工研究域生命理工学系 黒田 浩介 博士との共同研究により、生体適合性の高い双性イオン液体 (zwitterionic liquid: ZIL) の生命科学分野への応用に関する研究を進めている。これまでに細胞凍結保存剤としての最適化 (Kato et al., Commun Chem 2021)、および類似化合物を用いた易溶解性シスプラチン製剤の開発

(Kadokawa et al., Sci Rep 2021) に成功した。現在、組織・PDX (patient-derived xenograft) の安定的凍結保存や精子・卵子・受精卵の高効率凍結保存、iPS 細胞を含む幹細胞研究分野への応用を進めつつ、これらを事業化するための金沢大学発ベンチャー企業の立ち上げを行っている。

【 研究業績 】

< 発表論文 >

原著

(共同研究)

1. Kato Y, Uto T, Tanaka D, **Ishibashi K**, Kobayashi A, Hazawa M, Wong RW, Ninomiya K, Takahashi K, **Hirata E***, Kuroda K*. Synthetic zwitterions as efficient non-permeable cryoprotectants. *Communications Chemistry*. 4, 151, 2021 (*co-corresponding author)
2. Sharma G, Kato Y, Hachisu A, **Ishibashi K**, Ninomiya K, Takahashi K, **Hirata E**, Kuroda K. Synthesis of a cellulose dissolving liquid zwitterion from general and low-cost reagents. *Cellulose*. doi.org/10.1007/s10570-021-04185-y, 2021
3. **Kadokawa R**, Fujie T, Sharma G, **Ishibashi K**, Ninomiya K, Takahashi K, **Hirata E***, Kuroda K*. High loading of trimethylglycine promotes aqueous solubility of poorly water-soluble cisplatin. *Scientific Reports*. 11(1):9770, 2021 (*co-corresponding author)

< 学会発表 >

1. 平田 英周 「脳微小環境による脳転移がん細胞の運命決定機構」 フォーラム富山「創薬」第 53 回 研究会 (招待講演) (富山・オンライン併催 2021 年 5 月 11 日)
2. 石橋 公二郎、平田 英周 「新規 in vitro 共培養系を用いた脳転移微小環境を形成する細胞間相互作用の解明」 2021 年度 先端モデル動物支援プラットフォーム若手支援技術講習会 (オンライン開催 2021 年 9 月 6 日)
3. 平田 英周 「がん脳転移微小環境の細胞分子基盤」 2021 年度 先端モデル動物支援プラットフォーム 若手支援技術講習会 (ミニシンポジウム) (オンライン開催 2021 年 9 月 6 日)
4. 石橋 公二郎、平田 英周 「The concept of cancer associated glial-network in brain metastasis」 第 80 回 日本癌学会学術総会 (横浜市・オンライン併催 2021 年 9 月 30 日-10 月 2 日)
5. 平田 英周 「臓器特異的腫瘍微小環境」 第 80 回 日本癌学会学術総会 (モーニングレクチャー) (横浜・オンライン併催 2021 年 9 月 30 日-10 月 2 日)
6. Eishu Hirata “Multifaceted interactions between cancer cells and glial cells in brain metastasis” (Symposium) The 16th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences & KEY FORUM 2021 (Kumamoto and hybrid online, 11-12 Nov 2021)
7. Eishu Hirata “Multifaceted interactions between cancer cells and glial cells in brain metastasis” (Symposium) International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa 2021

(Kanazawa and hybrid online, 26 Nov 2021)

<知的財産>

特願 2021-004142 「固体組成物、液体組成物、及び固体組成物の製造方法」

黒田 浩介、平田 英周

<外部資金>

1. 基盤研究 (B) [研究代表者：平田 英周]

「がん脳転移微小環境分子基盤の統合的理解と治療への応用」 5,330 千円

2. MSD 生命科学財団研究助成・がん領域 [研究代表者：平田 英周]

「脳転移におけるがん促進性・抑制性アストロサイトの同定」 1,500 千円

3. 若手研究 [研究代表者：石橋 公二郎]

「新規 in vitro 共培養系を用いた脳転移微小環境を形成する細胞間相互作用の解明」 1,430 千円

(学内研究資金)

4. 先魁プロジェクト 2020 [研究代表者：黒田 浩介 研究分担者：平田 英周]

「イオン性材料で革新するライフサイエンス」 3,000 千円

<その他>

(国際シンポジウム開催)

Kanazawa University SAKIGAKE International Symposium “Aiming the fusion of chemistry and life science” (Zoom online meeting, 8 Nov 2021)

(アウトリーチ活動)

金沢発！未来のがん研究者を育む「がん克服プロジェクト」クラウドファンディング実行委員