

兵庫県COEプログラム推進事業 研究結果概要

□研究プロジェクトの概要

研究プロジェクト名	Wnt5a・Ror2 シグナル伝達系及びガレクチン9 を標的としたがんの浸潤・転移の阻害剤及び新しい診断法の開発
代表機関	(財) 大阪バイオサイエンス研究所
共同研究チーム構成機関	神戸大学大学院医学系研究科 株式会社ガルファーマ
研究分野	健康分野

□研究結果の概要

<p>【①研究プロジェクトの概要、特色】 Wnt5a・Ror2 シグナル伝達系、ガレクチン9 が、悪性黒色腫などがん浸潤・転移において各々促進的、抑制的に機能するという独自の研究成果に基づき、Wnt5a・Ror2 シグナル伝達系とガレクチン9 の物理的・機能的相互作用を解析するとともに、従来殆ど行われていなかったがん浸潤・転移を効果的に阻害する新しい制がん剤として、Wnt5a・Ror2 シグナル伝達系、ガレクチン9 に着目した生物製剤・低分子化合物の開発、及び遺伝子発現の網羅的解析法も取り入れたよりの確ながん浸潤・転移の診断法の確立を目的とする。</p>
<p>【②研究の成果】 (1) Ror2 は細胞外システインリッチ領域 (CRD) を介して Dvl のリン酸化を制御するとともに、細胞内 C 末端領域を介してアクチン結合タンパク質 Filamin A と会合し細胞の形態変化を制御していることを明らかにした。さらに Ror2 の CRD と C 末端領域の両方が Wnt5a・Ror2 シグナルによる細胞移動の促進に重要であることを明らかにした。(2) DNA マイクロアレイ法による網羅的解析から、Ror2 の欠損によって発現が変動する遺伝子群を同定した。また Ror2 はガレクチン9 の遺伝子発現を負に制御していることが示唆された。(3) ガレクチン9 は Wnt3a をリガンドとする canonical Wnt シグナル伝達経路を抑制することが示唆された。</p>
<p>【③本格的な研究への展開】 (1) DNA マイクロアレイ法による解析結果を踏まえ、がん細胞の浸潤・転移能の亢進と密接に関連した Wnt5a・Ror2 シグナル伝達系の標的遺伝子の機能解析を行う本格的な研究への展開が期待される。(2) Ror2 によるガレクチン9 の発現制御機構を解明し、その診断的応用へ向けた本格的な研究への展開が期待される。(3) ガレクチン9 による canonical Wnt シグナルの抑制はガレクチン9 の抗腫瘍効果の分子基盤の少なくとも一部を担っていると考えられ、今後その分子機構を解明することにより、治療的応用へ向けた本格的な研究へと展開させる。</p>
<p>【④今後の事業化に向けた展開】 これまでに Ror2 の各種変異体の準備・予備的発現実験を完了しており、今後 Ror2 に焦点を当てた生物製剤の開発へ向けた研究の展開を念頭に置いている。また、今後 Ror2 とガレクチン9 の発現量に着目したがん浸潤・転移の診断・予後判定キットの製品化に向けた研究への展開が考えられる。さらにガレクチン9 の生物製剤としての実際の活用に向け、基礎データを収集するためのさらなる検定が(株)ガルファーマにおいて計画されている。</p>
<p>【⑤地域的波及効果】(技術基盤強化等の効果、地域社会・経済発展への寄与) 神戸大学大学院医学系研究科、(財)大阪バイオサイエンス研究所、(株)ガルファーマの共同研究を通じた地域連携を行うことで、がん浸潤・転移を阻害する生物製剤やがん浸潤・転移の予後判定を的確に行うための診断キットの製品化に向けた技術基盤の強化がなされた。</p>