



青木 耕史 AOKI, Koji
 渋谷教育学園幕張高等学校卒
 東京大学薬学部卒 1999年
 東京大学大学院薬学研究所修士課程修了
 京都大学大学院医学研究科博士課程修了(短縮終了)
 京都大学大学院医学研究科薬理学教室 助教
 さきかけ研究員
 福井大学医学部薬理学分野教授2014年ー
 (ライフサイエンス支援センター長兼任)

薬理学分野概要

《担当科目》
 生体と薬物 (医学科3年生)
 アドバンスコース(医学科1-3年生)
 薬理作用論 (看護学科2年生)

《研究課題》
 大腸癌の癌幹細胞性の制御機構の解明
 大腸癌の治療戦略の提案

《教授》青木耕史
 aokik@u-fukui.ac.jp



薬理学スタッフ
 堀一也、新田朱里、五十嵐あゆみ

Research Strategy

《基本的な研究の考え方》

表現型(病気) から 分子(メカニズム)へ: 分子(メカニズム) から 治療標的へ
 すなわち

表現型(病気) → 分子(メカニズム) → 治療標的

《研究の鍵となる考え方》

仮説、モデリング、実験、証明、思考

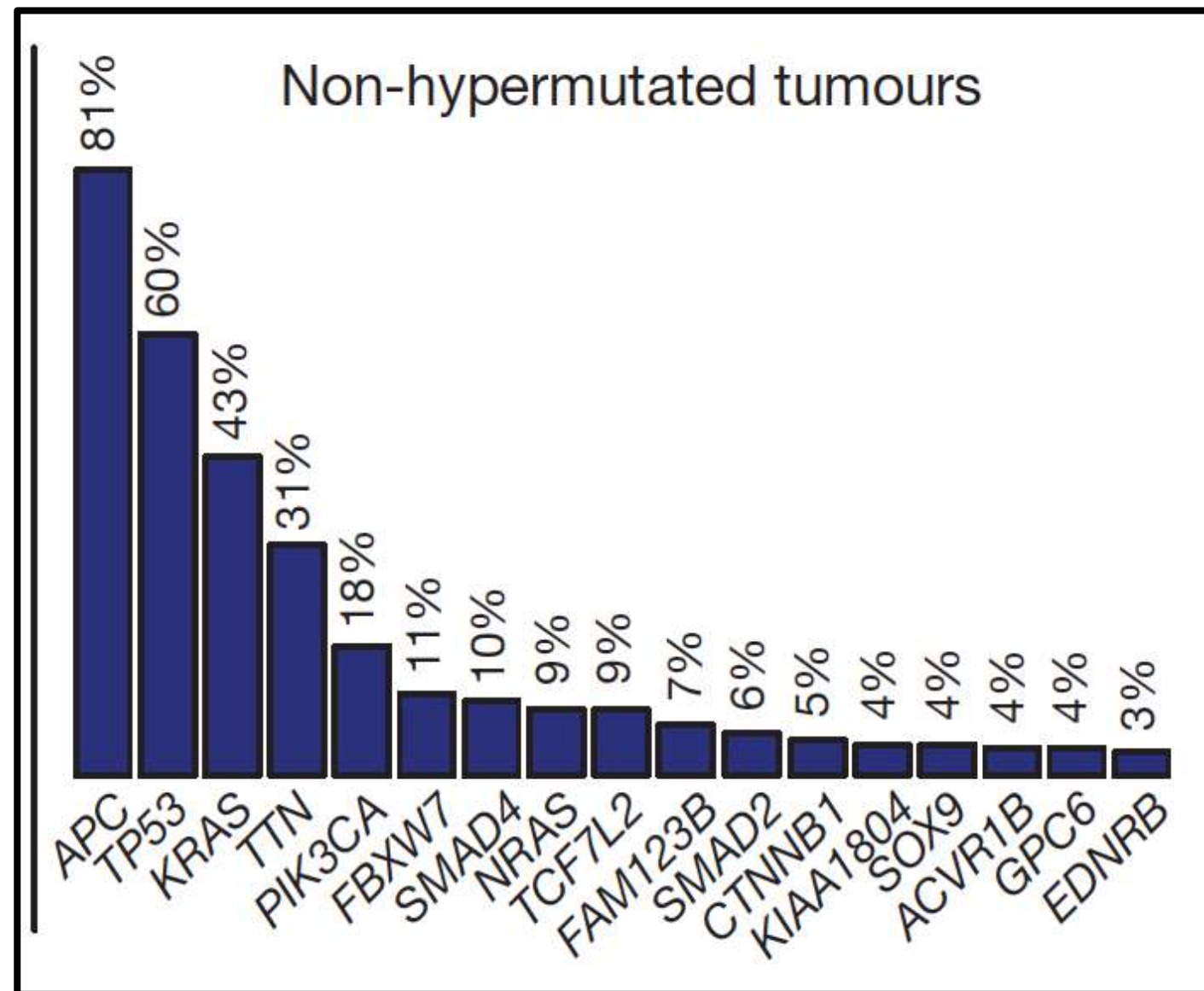
《研究材料》

遺伝子変異マウス(ヒト病態モデル)、培養細胞(遺伝子発現を自在に制御できる独自のシステム)、システマティック複合体形成解析系、遺伝子発現解析など

Research Background

- (1) 9割の大腸癌にAPC遺伝子(またはβ-catenin遺伝子)の変異があることが、30年程度前に発見されました(Cell 1991 66(3):589-600. Powell et al., Nature 359, 235-1992 Nature 2012 487 330-337)。
- (2) そのメカニズムは、「APC遺伝子変異 → β-catenin蛋白質安定化 → 転写制御 → 癌化(癌幹細胞性の誘導)」であることが報告されてきました(Cell 1996 86, 391-399 1996. Science 1997 275, 1784-1787 Science 275, 1787-1790. Cell 2002 111, 241-250)。すなわち、「大腸癌の根源となる遺伝子発現制御機構 = β-cateninによる遺伝子発現制御機構」が癌化(癌幹細胞性の誘導)の根幹です。しかし、このメカニズムは、未解明な課題のままです。青木は、大学院生のときからこの問題に関心があり、福井大学で研究室を主宰してからのこの問題に取り組んできました。

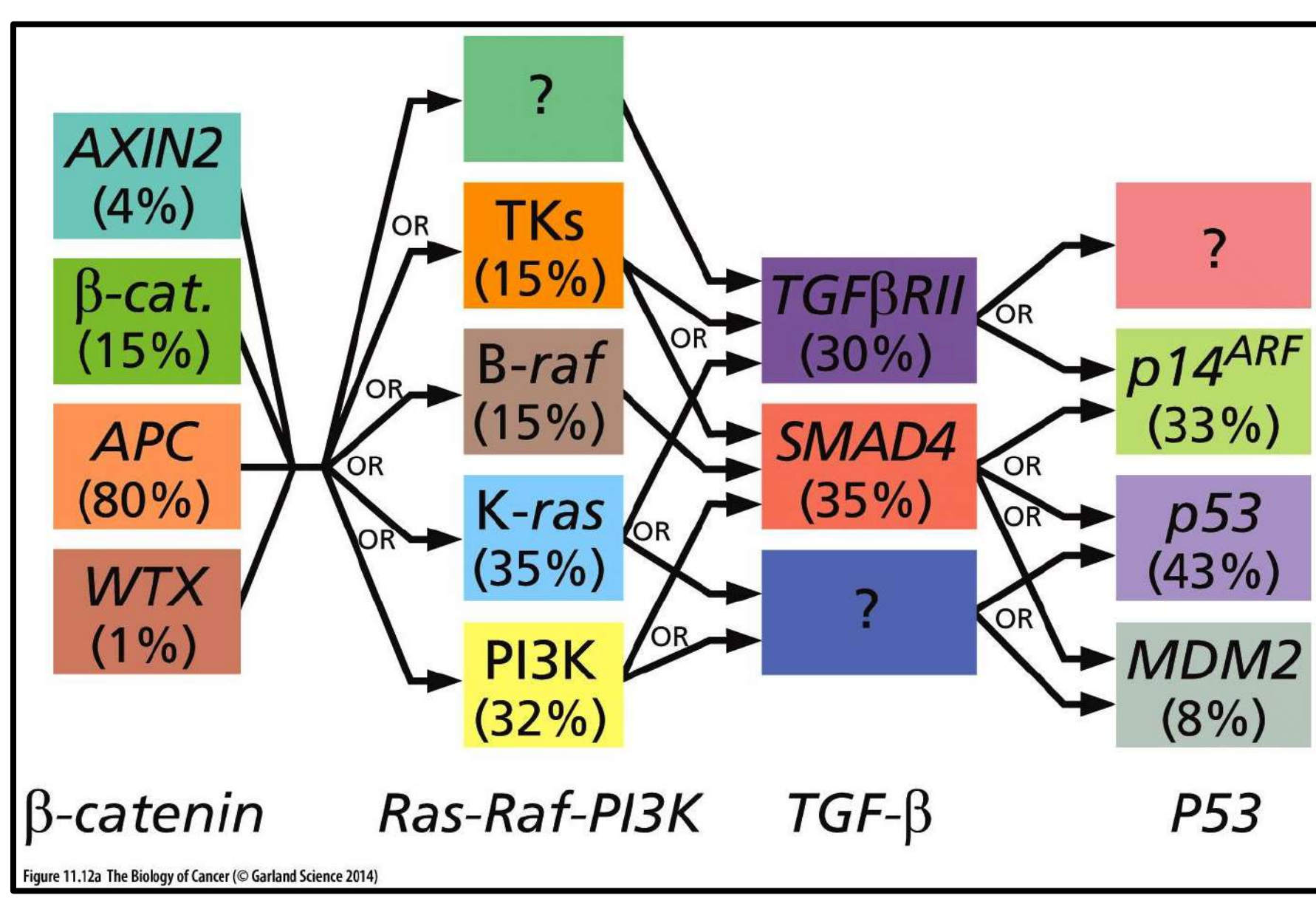
Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer
 Nature 487, 330-337 (19 July 2012)



ヒト大腸癌における遺伝子変異の網羅的解析

APC遺伝子変異 + CTNNB1(β-catenin)遺伝子変異 = 86%

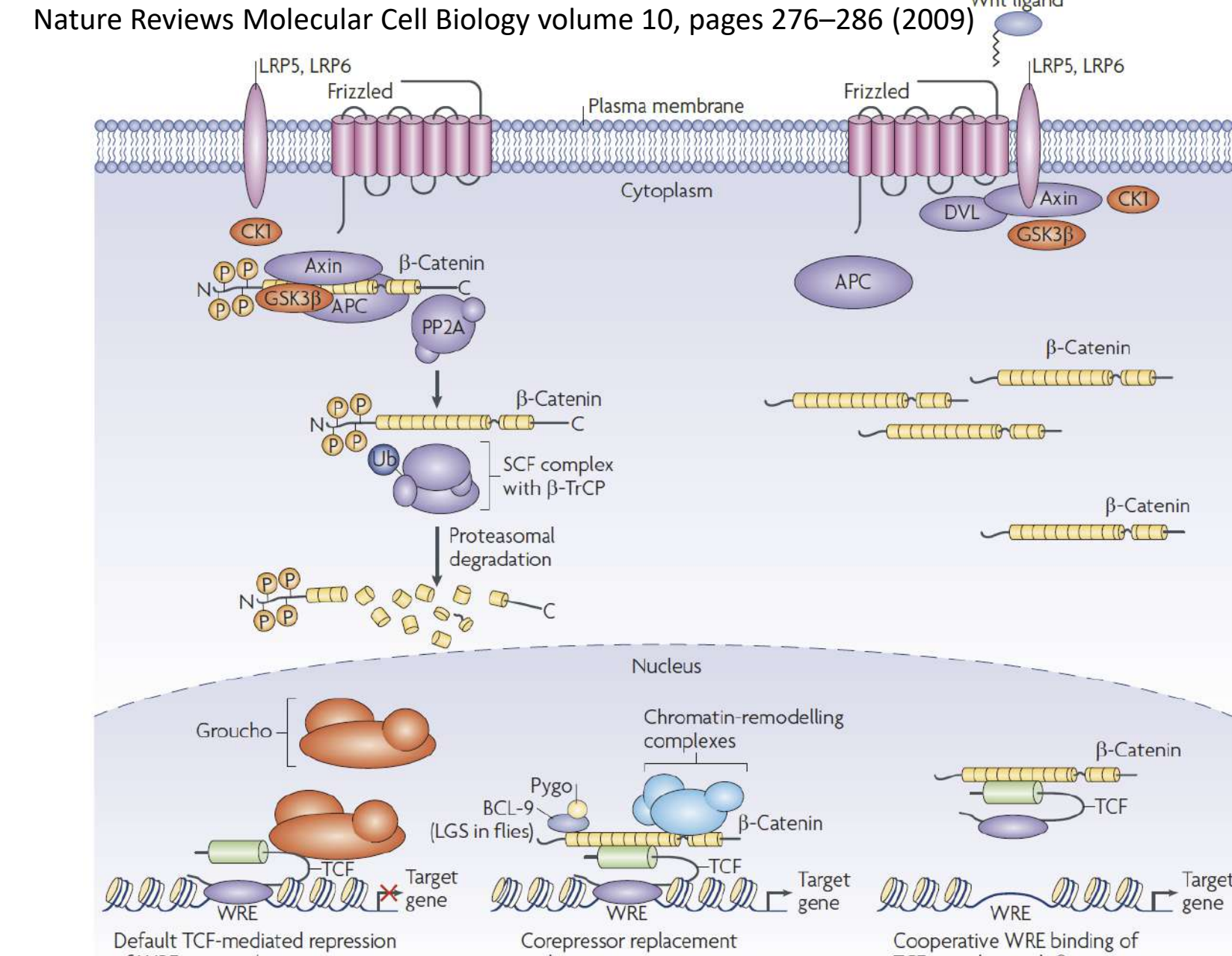
The Biology of Cancer



大腸癌などの悪性化のスキーム

大腸癌は、β-catenin蛋白質安定化が開始のメカニズムになる。

β-Catenin hits chromatin: regulation of Wnt target gene activation



β-catenin蛋白質に遺伝子発現制御機構について分かっていること。TCF転写因子を介してDNAに結合することは分かっている。

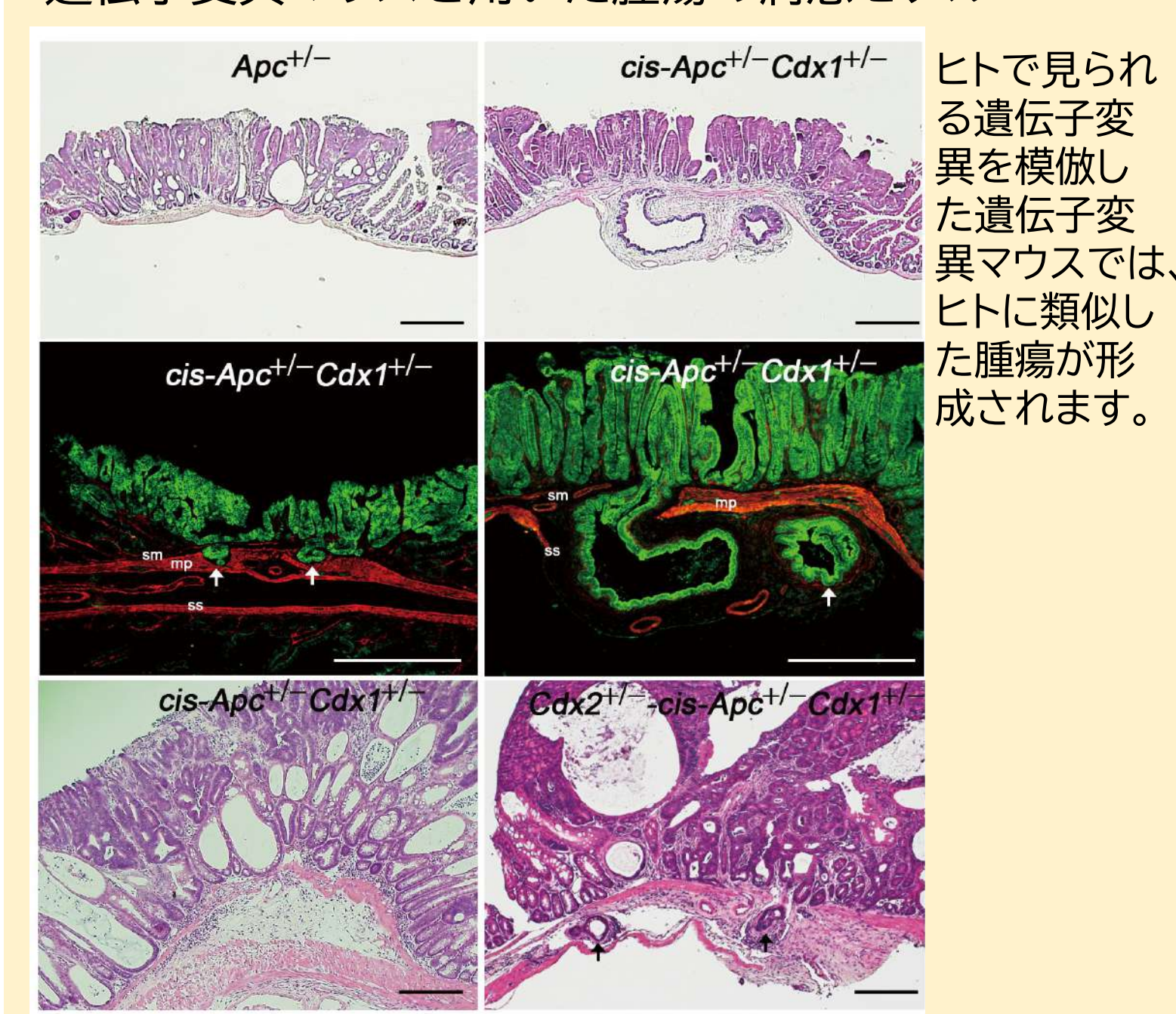
Our Research

福井大学で2012年より研究を開始し、以下のことを証明しました(発表準備中)。

- (1) 「大腸癌の根源となる遺伝子発現の制御機構 = β-cateninによる遺伝子発現制御機構」が、Promoter Proximal Pausingにより制御されていること。
- (2) 大腸癌の根源となる遺伝子発現制御機構は、PAF1複合体により制御されていること。
- (3) PAF1複合体は、大腸癌の癌幹細胞性の遺伝子発現制御というアウトプットに対して、Platformとして働いており、β-cateninなどの癌遺伝子による大腸癌へのシグナルを統制していること。そのシグナルを遺伝子発現に変換していること。
- (4) PAF1複合体または、その下流分子を抑制することにより大腸癌の癌幹細胞性を抑制できること。すなわち、大腸癌が治療できること。

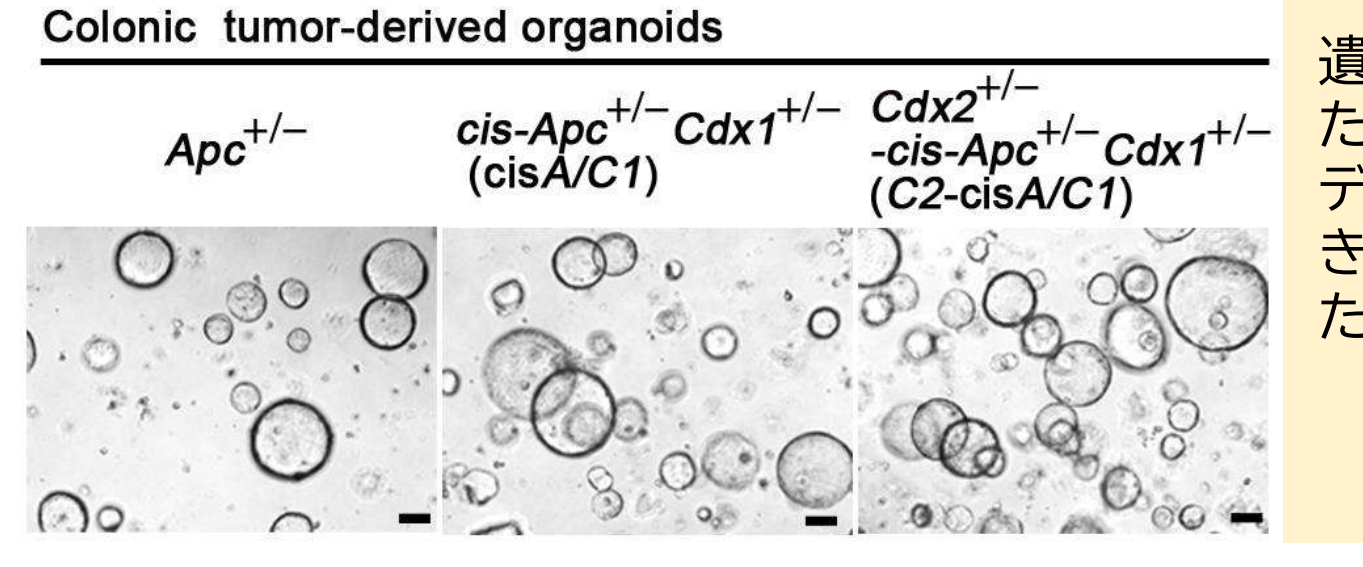
固体レベルでの病態モデルの確立と解析

遺伝子変異マウスを用いた腫瘍の病態モデル



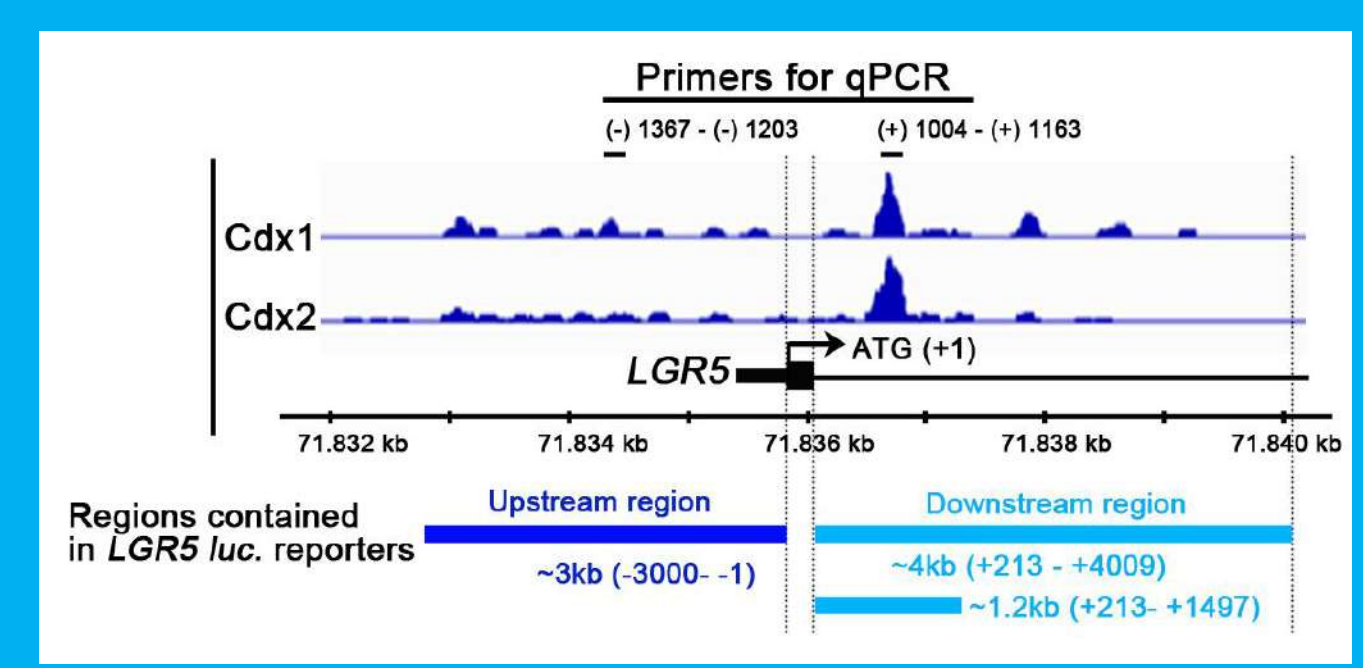
ヒトで見られる遺伝子変異を模倣した遺伝子変異マウスでは、ヒトに類似した腫瘍が形成されます。

遺伝子変異マウスの腫瘍細胞のオルガノイド培養



遺伝子変異マウスに形成された腫瘍細胞を抽出して培養、ディッシュで維持することが出来ます。また、この細胞を用いた解析を行います。

ゲノム上の転写因子の状態を網羅的に解析

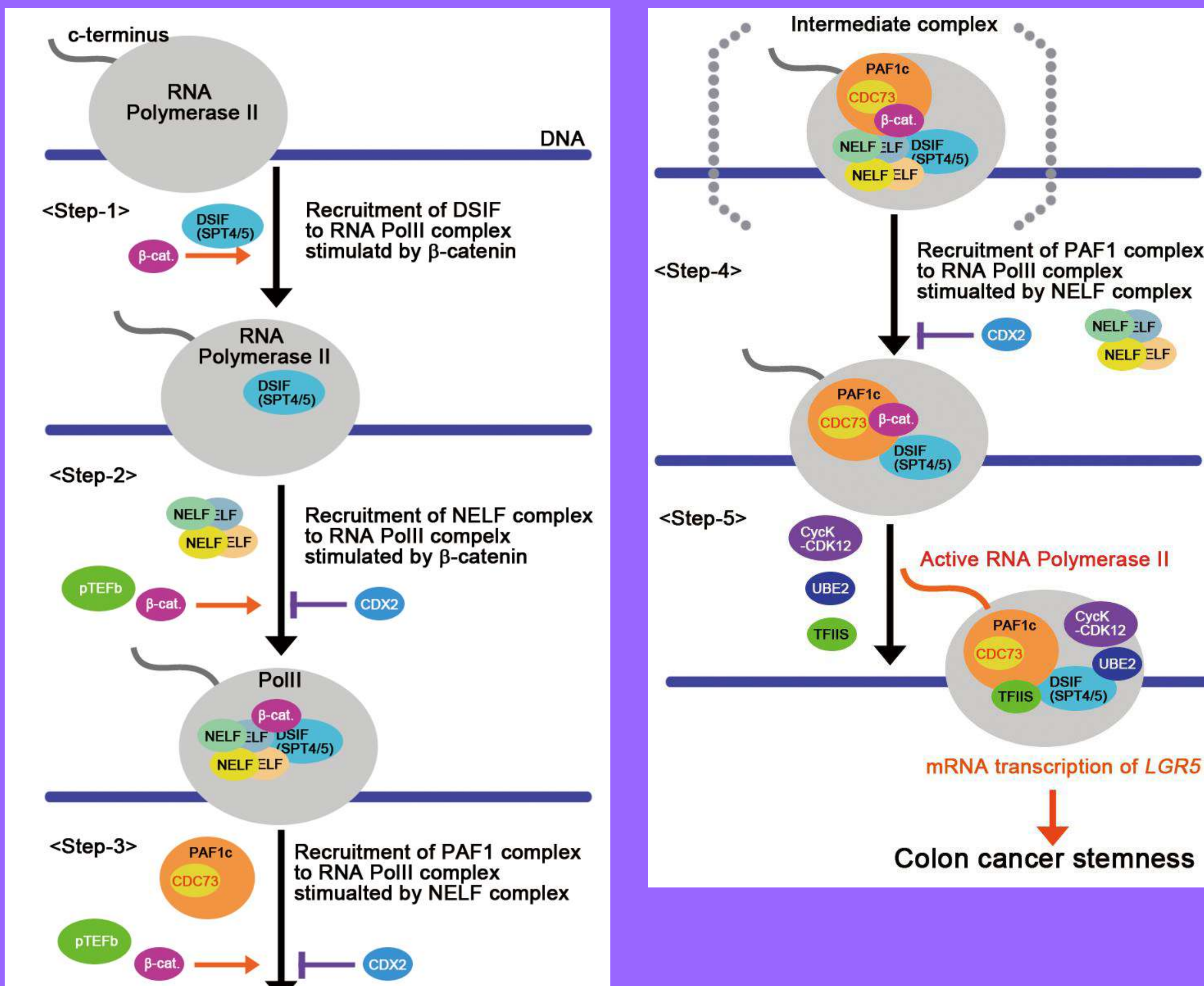


転写因子を免疫沈降して、結合しているDNA断片の配列を次世代シーケンサーで解析した結果です。ピークが高い箇所は、Cdx転写因子がゲノムに結合している領域を示します。

分子メカニズムの提唱

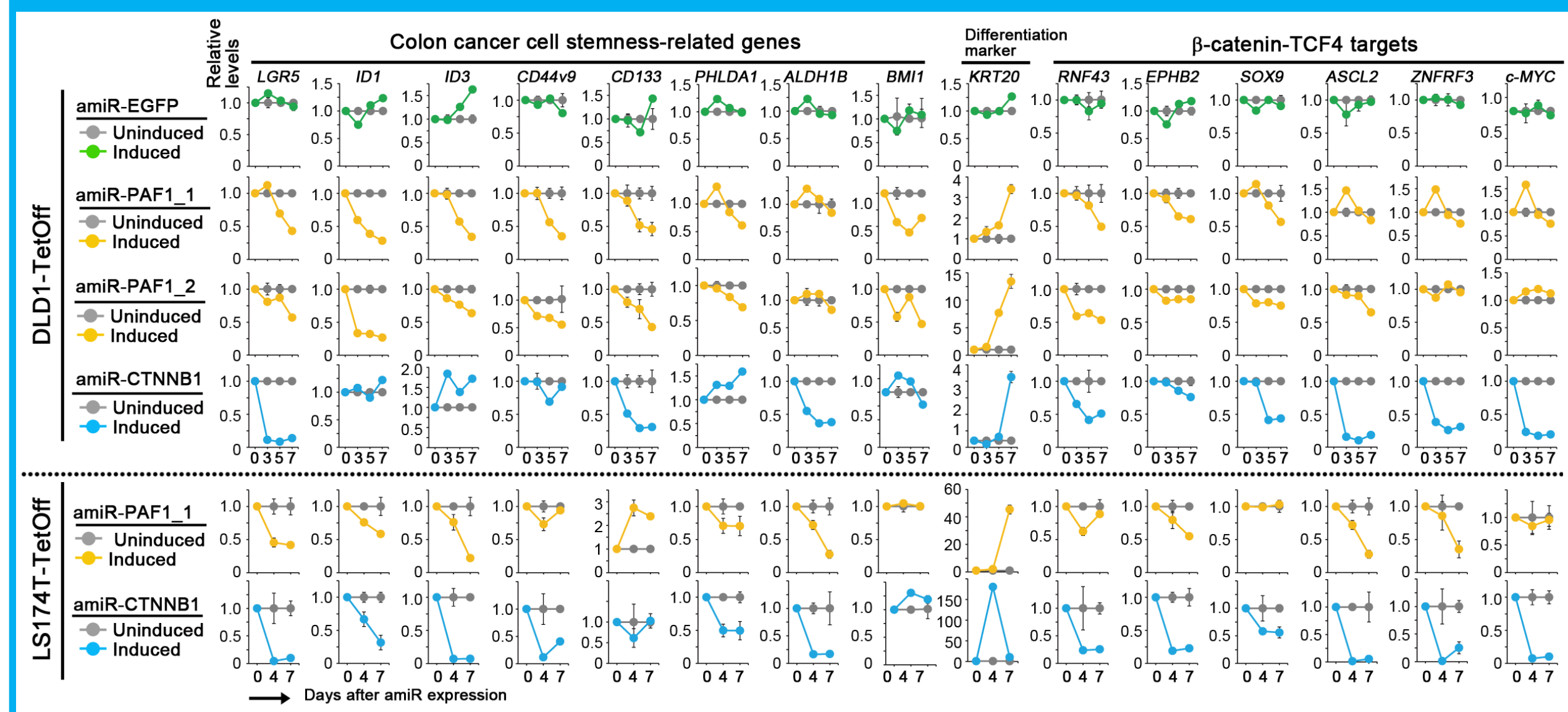
私たちが証明した大腸癌の根源となる遺伝子発現制御機構

The core transcriptional mechanism that controls colon cancer cell stemness (Aoki K., et al., in preparation).



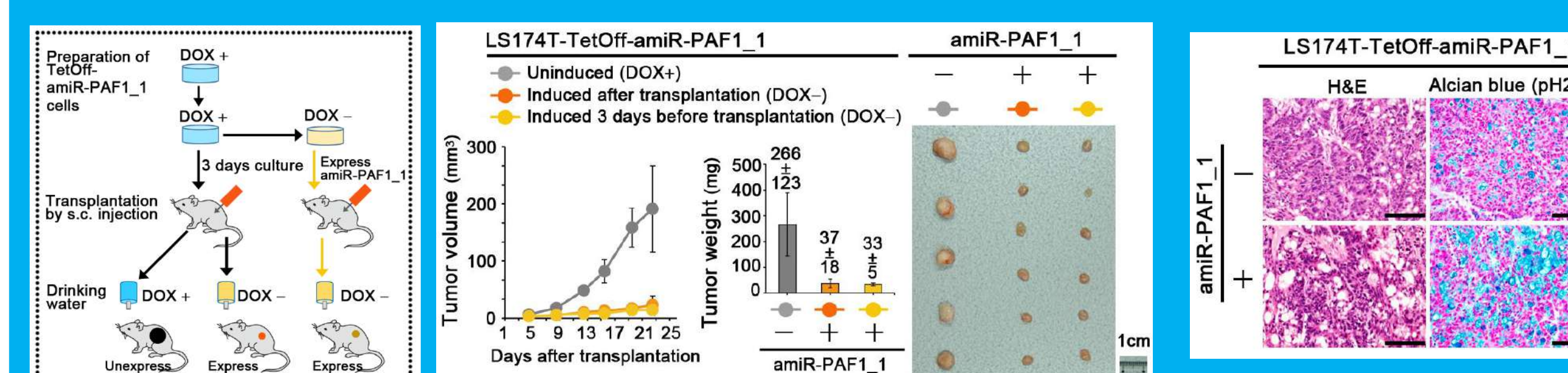
細胞レベルでの病態モデルの確立と解析

目的の遺伝子発現をConditionalに変化させられる独自のシステムの開発と解析



特定の遺伝子の発現を制御することで、大規模に遺伝子の発現が変化することをリアルタイムPCR解析により調べた結果です。

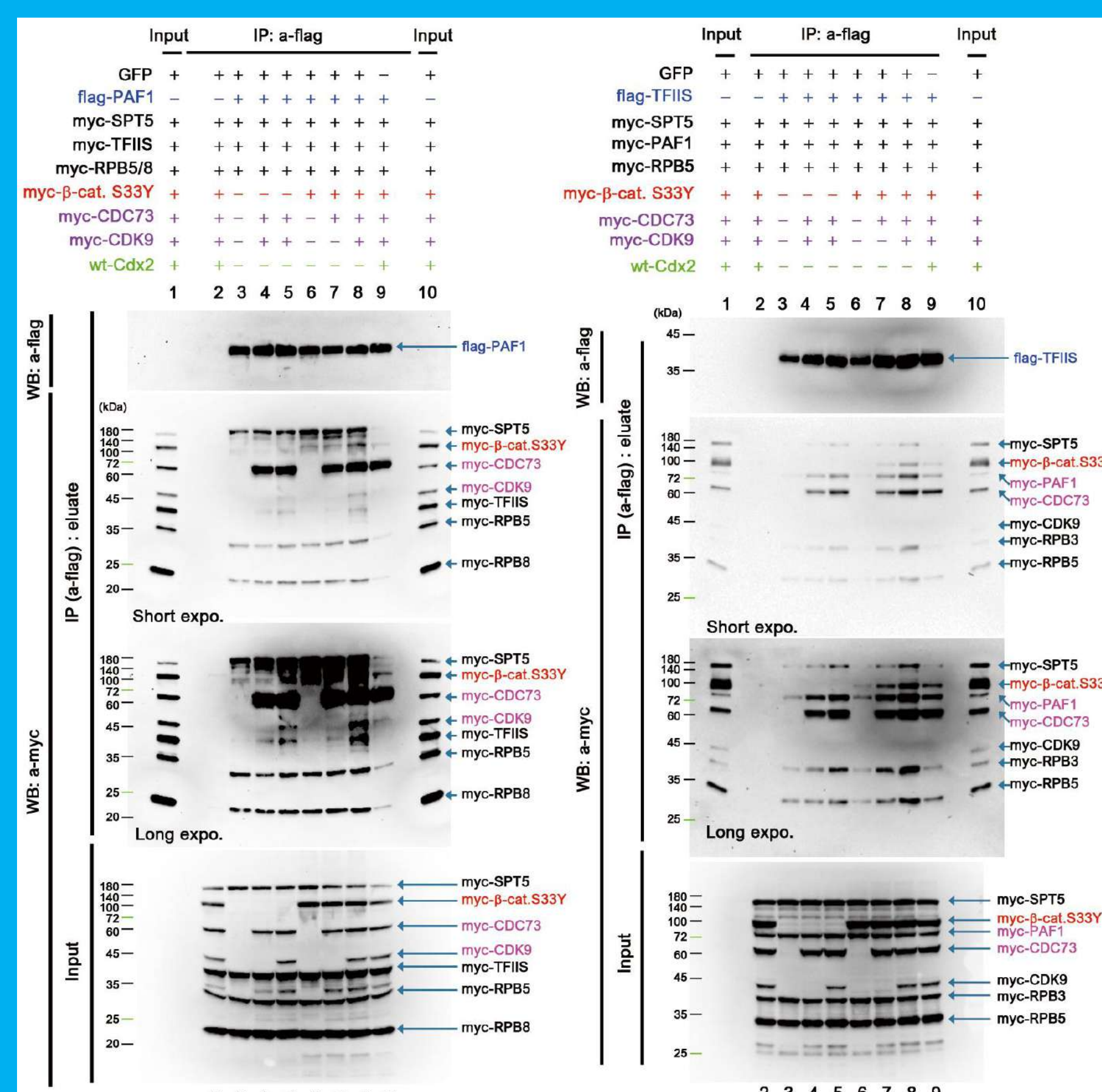
特定の遺伝子の癌幹細胞性における役割を固体レベルで解析



免疫不全動物に遺伝子発現を意図的に変化させられる細胞を移植して、in vivoで腫瘍形成能を解析

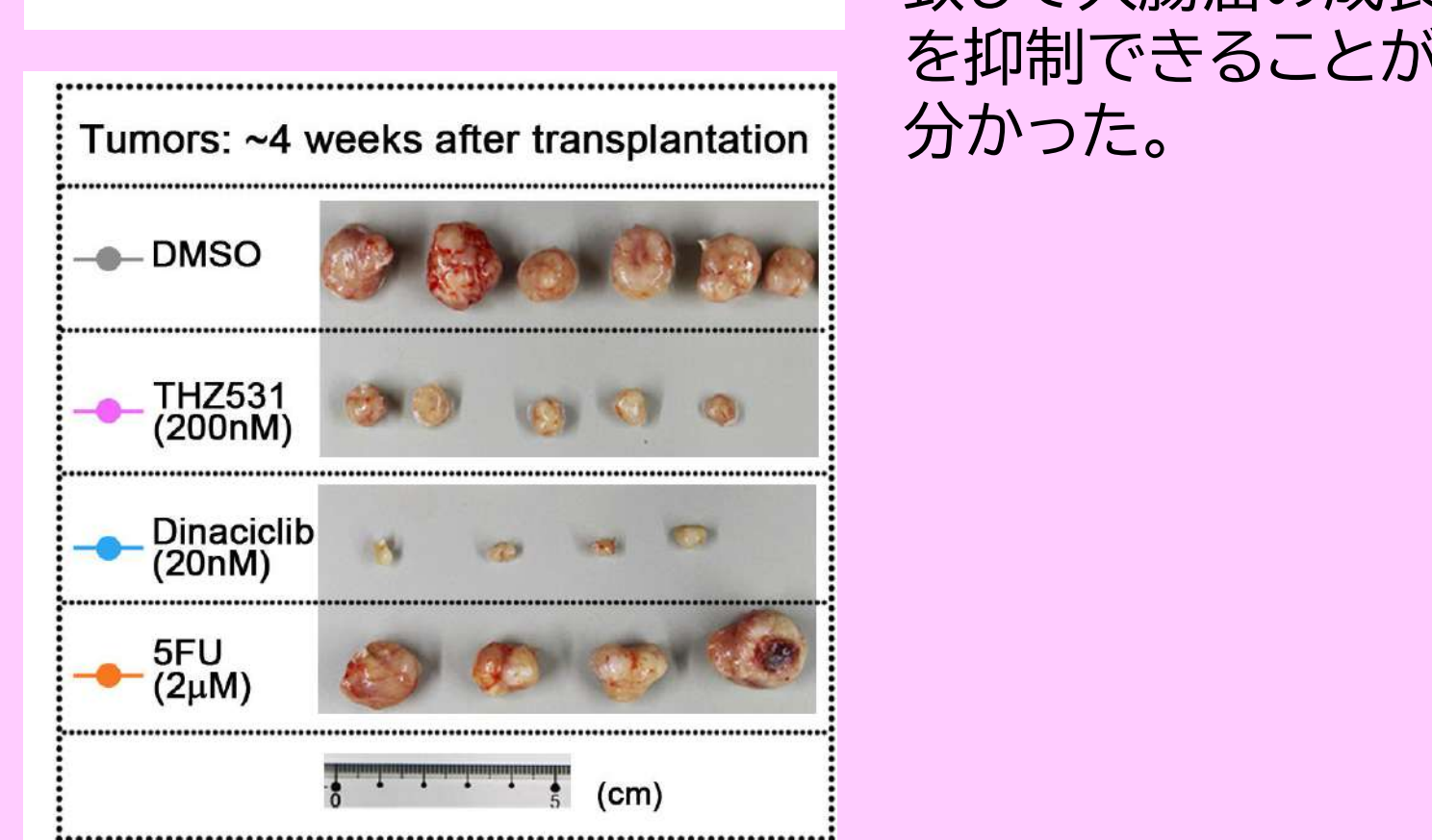
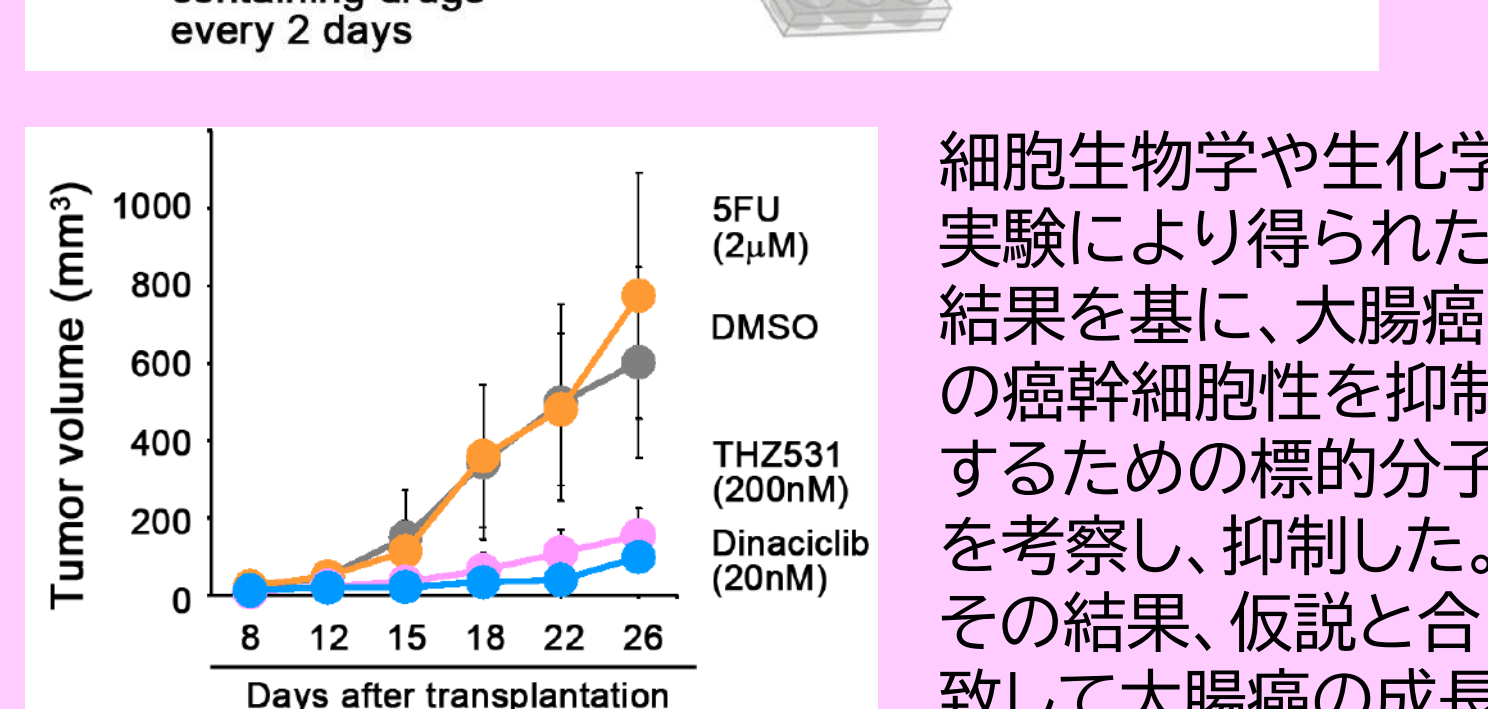
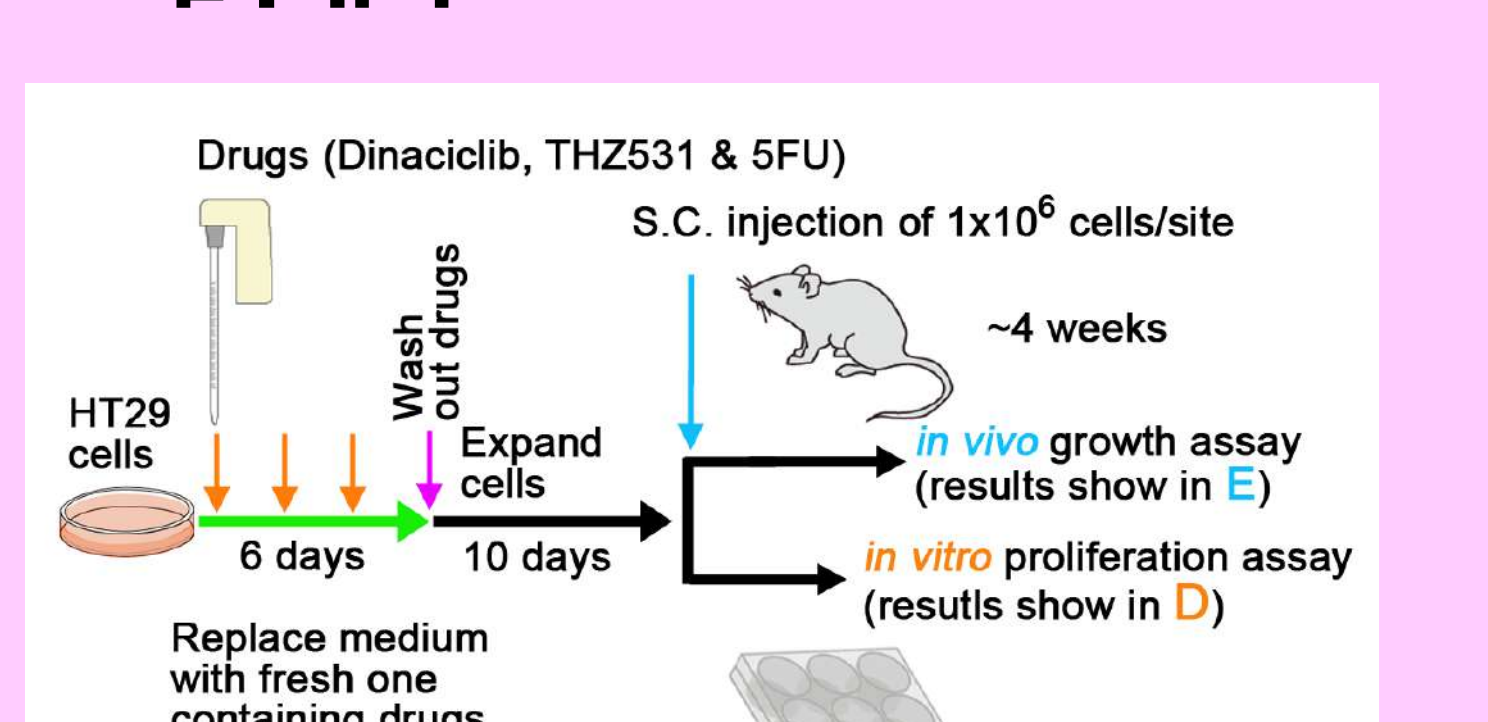
モデリングと分子メカニズムの解析

転写開始複合体の形成をin vitroでモデル化し、その形成メカニズムを解析



転写開始複合体の形成に関わる複数の複合体の構成成分を発現させて、それぞれの複合体同士の相互作用を免疫沈降法とウェスタンブロッティング法により解析した結果です。

分子標的治療薬の提案と評価



細胞生物学や生化学実験により得られた結果を基に、大腸癌の癌幹細胞性を抑制するための標的分子を考察し、仮説とした。その結果、仮説と合致して大腸癌の成長を抑制できることが分かった。