

研究報告書
2019年度：A課題

令和3年3月31日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田知光 殿

研究施設 学校法人片柳学園 東京工科大学

住所 東京都八王子市片倉町1404-1

研究者氏名 村上 優子



(研究課題)

合成致死表現型を利用した LATS2 変異がんに対する新規治療標的の探索と機能解析

令和2年1月24日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

【研究課題】

合成致死表現型を利用した LATS2 変異がんに対する新規治療標的の探索と機能解析

東京工科大学応用生物学部 腫瘍分子遺伝学研究室

教授 村上（渡並）優子

2020年3月1日付で助成金交付のあった標記A課題について助成金交付期間が終了いたしましたので期間中の進捗をご報告いたします。

【研究の背景と目的】

LATS2 遺伝子は悪性中皮腫をはじめ多くのがんで変異があることが知られているが、がん抑制遺伝子であるため LATS2 の活性化を標的とする薬剤の開発は困難である。申請者は「合成致死」表現型を用い、LATS2 変異を持つ細胞のみを死滅させる新規候補遺伝子を複数得た。本研究では候補遺伝子の一つ SMG6 に着目し、LATS2 変異と合成致死表現型を示す分子基盤を明らかにすること、SMG6 およびその下流分子の阻害剤を用いて in vivo で検討を行った。

【研究結果】

1. 分子機構の検討

ヒト正常中皮由来細胞株 MeT-5A に LATS2 を欠損させた細胞株に対して候補遺伝子である SMG6、およびその下流で作用するという予備的な結果が得られている TERT を発現抑制したところ、細胞生存率が有意に低下した。加えて、細胞生存率の低下がアポトーシスに起因すること（図1）、SMG6 の発現抑制により DNA 損傷マーカーである γ -H2A.X の増加が認められた（図2）。また、SMG6 の発現抑制に伴い

ATM や p73 の転写活性の促進が認められ（図3）、p73 の発現が SMG6/TERT の下流で制御されているという報告があることから、LATS2 欠損細胞に SMG6/TERT 阻害することで DNA 損傷が起こることで合成致死誘導が起こることが示唆された。

2. in vivo での検討

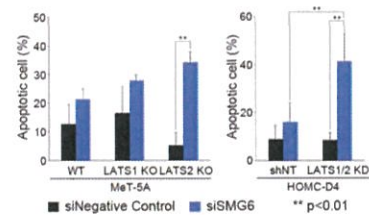


図1 LATS2の発現が低い中皮腫細胞株において SMG6の発現抑制はアポトーシスを誘導する

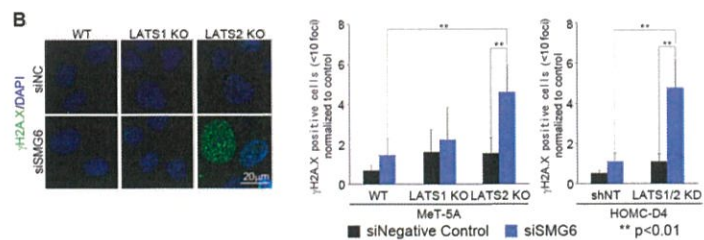


図2 LATS2の発現が低い中皮腫細胞株において SMG6の発現抑制はDNA損傷を誘導する

SMG6、TERT の発現抑制による抗腫瘍効果を in vivo で検討するため重度免疫不全に基づいたヒト化マウス (NOG マウス) に対して LATS2 欠損細胞を胸腔移植した悪性中皮腫担がんモデルマウスを作製した。担がんモデルマウスに対して、SMG6 の発現抑制および TERT 阻害剤を投与することで LATS2 欠損細胞の退縮が確認された (図4)。現在論文投稿準備中である。

【学会発表】

1. LATS2 変異を有した悪性中皮腫に対する合成致死誘導機構の検討: 鈴木 浩也、山岸 良多、向井 智美、田部 陽子、三井田 孝、村上 浩士、関戸 好孝、村上(渡並) 優子: 日本薬学会第 140 年会(Web)
2. 悪性中皮腫原因遺伝子変異に対する新規合成致死標的の探索: 村上(渡並) 優子、佐藤 綾人、鈴木 浩也、三井田 孝、村上 浩士、関戸 好孝: 日本薬学会第 140 年会 (Web)
3. Search for new synthetic lethal target for malignant mesothelioma using small molecule compound library: Yuko Murakami-Tonami, Koya Suzuki, Takashi Miida, Hiroshi Abe, Yoshitaka Sekido : 口頭発表、2020/10/1-3 第 79 回日本癌学会学術総会 (オンライン)
4. Molecular mechanism of synthetic lethality induced by SMG6 inhibition in LATS2-mutated mesothelioma cells: Koya Suzuki, Ryota Yamagishi, Satomi Mukai, Yoko Tabe, Takashi Miida, Hiroshi Murakami, Yoshitaka Sekido, Yuko Murakami-Tonami: 口頭発表、2020/10/1-3 第 79 回日本癌学会学術総会 (オンライン)

【謝辞】

本研究を遂行するにあたり、多大なるご支援を賜りました公益財団法人がん研究振興財団に深く感謝申し上げます。

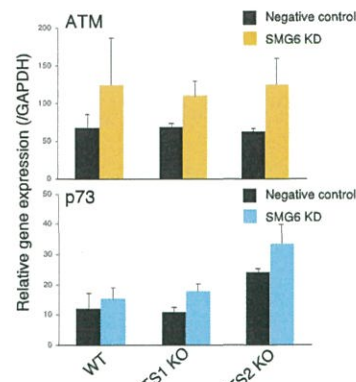


図3 中皮腫細胞株においてSMG6の発現抑制は ATMやp73の発現を誘導する

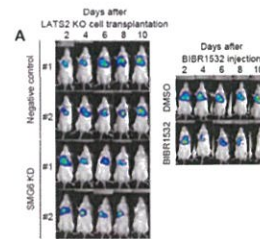


図4 LATS2の発現が低い中皮腫細胞株において SMG6の発現抑制/TERT阻害剤は腫瘍増殖を抑制する