

研究報告書
2019年度：A課題

2021年4月12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 北海道大学遺伝子病制御研究所

住 所 札幌市北区北15条西7丁目

研究者氏名 園下 将大



(研究課題)

遺伝子変異の多様性が膵臓がん形質に及ぼす影響の解明と新規膵臓がん治療法の開発

2019年4月1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。

<目的>

膵がんは、種々のがんの中で特に治療の選択肢が少なく、患者の予後が最も悪い。そこで本計画ではこの問題の解決を目指し、膵がんの遺伝的多様性ががん形質に及ぼす影響の解析と、個体モデルを駆使した新規膵がん組み合わせ療法の開発を実施する。本研究では特に、膵がんで観察される様々な遺伝子変異の組み合わせを持つ膵がん遺伝子型ショウジョウバエモデル群を作出し、それらの変異パターンががん形質に与える影響を解明する。本研究を通じて、膵がんの発生機序の解明と人類の福祉向上への貢献を図る。

<結果と考察>

膵がん臨床検体では、がん遺伝子 *KRAS* の活性化や、がん抑制遺伝子群 *TP53*・*CDKN2A*・*SMAD4* の不活性化が、各々高頻度(40-90%)に観察される。近年、最も予後不良の膵がん患者はこれら4遺伝子全ての異常を持つことが報告された (Qian et al. *JAMA Oncol* 2018)。膵がんの病態の包括的な理解にはこの4遺伝子変異(以下 4-hit と呼称)を模倣した動物モデルが不可欠だが、これまでに4-hitのマウスモデルは主に技術的な困難さから作出されていない。

そこで申請者らは、遺伝子操作が簡便なハエを使用して新規4-hitモデル動物を作出した。このハエを16℃にて飼育し形質転換細胞を観察したところ、極めて激しい細胞増殖や周囲への浸潤が生じ、これらに伴いこれらのハエは致死表現型を呈した。*Ras*のみを活性化した1-

hit モデルハエや *Ras* と *p53* の 2-hit ハエは、穏やかな細胞増殖を呈するのみであった。以上の結果は、遺伝子変異が蓄積すると腫瘍形質が亢進することを示しているが、これは変異遺伝子数が多いほど患者の予後が悪化する臨床の報告 (Qian et al. *JAMA Oncol* 2018) と矛盾しない。

我々は次に、膵がんの新規治療標的を同定すべく、これら 1-hit ハエや 4-hit ハエを使用して網羅的遺伝学スクリーニングを実施した。本研究では特に、種々のシグナル伝達経路の中継・分岐・増幅に重要な役割を担い、各種がんの治療標的として注目されているキナーゼ (Knight et al. *Nat Rev Cancer* 2010) に着目した。ハエのキノーム中の全キナーゼ (252 遺伝子) のヘテロ接合性変異体を網羅した「キノーム変異体ライブラリ」を構築し、これらの変異体を各々 4-hit ハエと交配して生存率を比較する表現型スクリーニングを実施した。その結果、細胞分裂を制御することが示唆されているキナーゼのヘテロ接合性変異が 1-hit ハエの腫瘍形質を著明に抑制する一方、4-hit ハエの腫瘍形質には影響を及ぼさないことが分かった。これらの結果は、遺伝子変異プロファイルの差異が異なるシグナル伝達経路を駆動して腫瘍形質に影響を与えていることを示唆している。

今後は、これらのスクリーニングを完遂し、変異プロファイルごとに腫瘍形質の発現に関与するシグナル伝達経路を解明するとともに、新規治療標的を同定してその阻害剤を使用した新規治療法の開発に取り組む予定である。

<発表論文>

Yamamura R, Ooshio T, Sonoshita M. Tiny *Drosophila* makes giant strides in cancer research. *Cancer Sci.* 2021 Feb;112(2):505-514.

<謝辞>

本研究の遂行をご支援くださった公益財団法人がん研究振興財団に心より感謝申し上げます。