

ショウジョウバエを活用したがん研究の総説論文を発表

～新規がん治療法の開発に期待～

ポイント

- ・ショウジョウバエの研究によって明らかになった、腫瘍が発生する機序を紹介。
- ・がん患者の遺伝子型を模倣したモデルハエとそれらを用いた最新の創薬研究の紹介。
- ・新しい研究手法や治療法とハエの研究基盤の組み合わせにより、がん研究の一層の加速に期待。

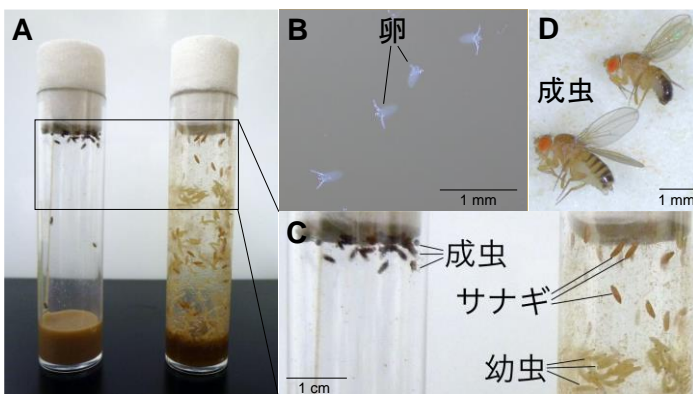
概要

北海道大学遺伝子病制御研究所/大学院医学研究院がん制御学分野の山村凌大博士研究員、大塩貴子助教、園下将大教授らの研究グループは、ショウジョウバエの活用により明らかになった腫瘍の発生や悪性の機序や様々ながん遺伝子型モデルハエの紹介、そしてそれらを用いた最新の創薬研究について概説した総説論文を発表しました。

がんの疾病負荷は世界的に年々増加しており、世界の全死因の第2位となっています。これを解決すべく、過去数十年にわたり、培養がん細胞や遺伝子改変マウスなどの哺乳類実験系が、がん研究の発展に大きく貢献してきました。最近ではこれらに加え、ゼブラフィッシュ、線虫、ショウジョウバエなどが、がん研究を加速させる新たな実験動物として注目されています。このうちハエは、個体表現型を指標とする遺伝学的実験が容易で、安価・迅速に研究を実施できるなど、哺乳類を補完する多数の利点を備えています。さらに当研究グループは、ハエが哺乳類と類似した形質転換機序や薬物応答性を示すことも見出し、個体レベルでの新規治療標的の同定や治療薬候補の同定にハエが大変有用であることを示しました。

本総説論文では、これまでにハエのがん研究における貢献について、遺伝子組換えハエの作出や薬物スクリーニングなどの具体例を挙げながら解説しています。

なお、本研究成果は、2020年12月4日（金）公開のCancer Science誌にオンライン掲載されました。



(A) ショウジョウバエは、高さ 10 cm ほどのバイアルで飼育。バイアルの下部に見える黄土色のものは、寒天で固めた餌。

(B) ハエは餌の上に卵を産みつけ、24 時間後には卵から幼虫がかえる。(A, C) 7 日ほど経つと、バイアルの壁に幼虫やサナギがたくさんみられるようになる。(D) 飼育 11 日後には、成虫がサナギからかえり始める。このようにハエは短期に次世代を得ることができ、小さなスペースで迅速に研究を推進することが可能。

【背景】

これまで、ヒト培養がん細胞や遺伝子改変マウスなどの哺乳類実験モデルが、がん研究の発展に大きく貢献してきました。最近では、これらのいわゆる伝統的な実験モデルに加え、ゼブラフィッシュ、線虫、ショウジョウバエなどががん研究を促進する実験基盤として注目されています。

本総説論文で研究グループは、ショウジョウバエを用いたがん研究について紹介しています。ハエには以下の3点を含む、がん研究において哺乳類実験系を補完する多くの利点があります。まず、ハエはヒトと共通の機能を持つ遺伝子やシグナル伝達経路を有しています。例えばハエは、ヒト疾患で異常が観察される遺伝子の7割以上についてオルソログ*1を持っており、がんの発生における遺伝子やシグナル伝達の機能の解析に有用です。2点目は、ハエ専門の大規模資源バンクが遺伝子ノックアウトをはじめとする各種の遺伝子組換え系統を網羅的に維持しており、実験者が目的に応じて容易にそれらを手に入れることができます。希望の遺伝子型を有するハエが存在しない場合でも、発達した遺伝学的手法により、目的に応じたハエを容易に作り出すことができます。3点目は、ハエは繁殖力が高く成長が早いため迅速・安価に実験を進めることができ、かつ非常に小さいため大規模な実験設備を必要としないといった、運用のしやすさです。これらをはじめとする多くの利点を備えるハエを哺乳類と補完的に活用することで、がん研究で重要な遺伝子機能の相互作用や異種細胞・組織間の連関を効率的に研究できると期待されます。

【研究成果】

がんは局所的な疾患として発生しますが、異なる種類の細胞や組織と相互作用したり離れた臓器に転移したりするなど、多くの場合全身に影響をおよぼします。そのため、がんの発症機序を理解し効果的な治療法を開発するためには、がんの遺伝子異常や病態を模倣した個体モデルが必要です。近年ハエはそのモデルの一つとして、がん研究者に数多くの知見をもたらしてきました。

本総説論文ではまず、自然に発生した遺伝子突然変異ハエを遺伝学的・組織学的に解析することで明らかになった腫瘍の発生機序を紹介しています。次に、患者の甲状腺がんや大腸がん、肺がん、脳腫瘍などで観察される遺伝子変異を模倣したがん遺伝子型モデルハエの作出と、それらのハエの解析から明らかになった新規治療標的や治療薬候補の発見の過程を示しました。特に甲状腺髄様がんに関しては当研究室が、モデルハエの遺伝学を計算化学や創薬化学と融合することで、既存薬の副作用を大幅に低減して治療域の拡大を実現する新規創薬手法 Rational Polypharmacology を開発し、新しいリード*2を作出しました。さらに、臨床で標準治療に抵抗性を示す大腸がんについて、その腫瘍に存在する遺伝子変異を導入した患者個別化モデルハエを作出し、そのハエの腫瘍形質を抑制する抗がん剤の新しい組み合わせを同定した例も紹介しています。この組み合わせは、当該患者への投与で実際に腫瘍の成長を著明に抑制しており、患者個人の遺伝子型をハエで再現して研究に活用する戦略の有用性を示しています。

【今後への期待】

近年、次世代シーケンシング*3、*in vivo* イメージング*4、ゲノム編集*5、オミックス解析*6などの新規技術が次々と登場し、がん研究が飛躍的に進展しています。また、免疫チェックポイント阻害薬*7や薬物送達システム*8、腸内細菌の活用など、新しい治療法のアイデアも次々に生まれています。これらを本総説論文で紹介したハエの研究基盤と組み合わせることにより、がんの本態の解明や新しい治療法の開発が大きく加速すると期待されます。

論文情報

論文名 Tiny *Drosophila* makes giant strides in cancer research. (小さなショウジョウバエが実現するがん研究の大きな前進)
著者名 山村凌大^{1,2}, 大塩貴子^{1,2}, 園下将大^{1,2,3} (1北海道大学遺伝子病制御研究所がん制御学分野, 2北海道大学大学院医学研究院がん制御学教室, 3北海道大学国際連携研究教育局)
雑誌名 Cancer Science (日本癌学会の専門誌)
DOI 10.1111/cas.14747.
公表日 2020年12月4日(金)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学遺伝子病制御研究所 がん制御学分野 教授 園下将大 (そのしたまさひろ)
TEL 011-706-8801 FAX 011-706-8802 メール msonoshita@igm.hokudai.ac.jp
URL <https://bmoncology.wixsite.com/mysite>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)
TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

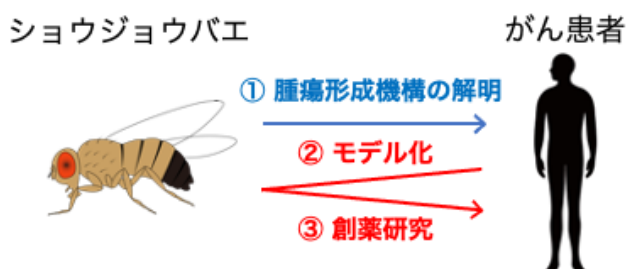


図1. ショウジョウバエを活用した腫瘍形成機序の解明と新規がん治療法の開発

形質転換細胞が発生する突然変異体の解析により、腫瘍の形成に関わる多数の遺伝子が同定され、実際にそれらの遺伝子やそれらが関与するシグナル経路の異常が患者で確認された(①)。一方、がん患者の遺伝子型を模倣した様々なモデルハエの作出が進んでおり(②)、それらを用いた個体レベルの薬物スクリーニングや化合物の構造最適化によって、新たながん治療薬の候補が次々と誕生している(③)。

【用語解説】

- *1 オルソログ … 異なる生物種において、互いに相同な機能を持つ遺伝子のこと。
- *2 リード … 医薬品として適正な生理活性を持つ化合物のこと。
- *3 次世代シーケンシング … 数千から数百万もの DNA や RNA の塩基配列を同時かつ高速に決定する技術。
- *4 *in vivo* イメージング … 生きた動物の生体内において、特定のタンパクや細胞などを可視化する技術。
- *5 ゲノム編集 … 生物が持つゲノムの中で、特定の遺伝子を正確に操作する技術。
- *6 オミックス解析 … 生体を構成しているさまざまな分子を網羅的に調べていく解析手法。
- *7 免疫チェックポイント阻害薬 … 免疫細胞ががん細胞を攻撃する力を保つための薬。
- *8 薬物送達システム … 体内での薬物分布を制御し薬物の効果を最大限に高める技術。