

世界初！ ショウジョウバエを用いて膵がん治療標的を発見

～膵がんの新規治療薬開発への貢献に期待～

ポイント

- ・膵がん患者で観察される四つの遺伝子の変異を模倣したモデルショウジョウバエを作成。
- ・このハエを用いた遺伝学的スクリーニングにより膵がんの治療標的として MEK と AURKB を同定。
- ・この新規研究手法の活用による膵がんの発生素過程研究及び治療薬開発の一層の進展に期待。

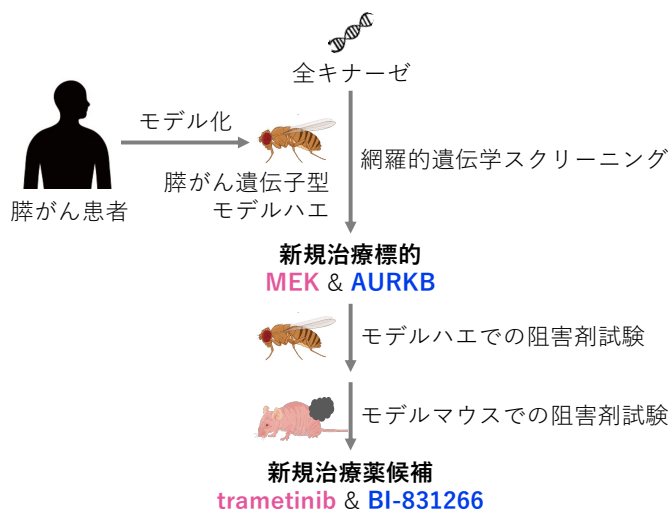
概要

北海道大学遺伝子病制御研究所がん制御学分野の園下将大教授らの研究グループは、膵がん患者で観察される四つの遺伝子の変異を模倣した膵がんモデルショウジョウバエを作成し、これを用いた網羅的な遺伝学的スクリーニングを実施することで、膵がんの新規治療標的として MEK と AURKB^{*1} を同定することに成功しました。

膵がんは治療法の選択肢が極めて限られている代表的な難治がんの一つであり、新規治療標的の同定や治療薬開発が喫緊の福祉課題となっています。研究グループでは以前から治療薬開発を効率化するためにハエを哺乳類と相補的に活用し、甲状腺髄様がんに対する治療薬候補を開発してきました。本研究では膵がん患者で観察される 4 遺伝子の変異（がん遺伝子 *KRAS* の活性化とがん抑制遺伝子群 *TP53*・*CDKN2A*・*SMAD4* の不活性化^{*2}）を再現した 4-hit ハエを世界で初めて作成し、このハエが過剰な細胞増殖や個体致死等の表現型を呈することを発見しました。

研究グループはこの 4-hit ハエを用いて全キナーゼの網羅的な遺伝学的スクリーニングを実施して、膵がんの新規治療標的として MEK と AURKB を同定し、MEK 阻害薬 trametinib と AURKB 阻害剤 BI-831266 の組み合わせが 4-hit ハエの生存率を改善することを発見しました。この組み合わせ療法はヒト膵がん細胞の皮下移植モデルマウスにおいても、単剤投与と比較して腫瘍の成長を有意に抑制しました。これらの結果は、4-hit ハエを用いた遺伝学的スクリーニングが膵がん新規治療標的の同定に有用であることを示しており、今後ハエを用いたこの新規研究手法の活用により膵がんの発生素過程研究及び治療薬開発が一層進展することが期待されます。

なお、本研究成果は、2023 年 6 月 28 日（水）公開の米国癌学会の機関誌 Cancer Research 誌にオンライン掲載されました。



本研究の概要図。膵がん患者の遺伝子変異を模倣したモデルハエを作成し、全キナーゼの遺伝学的スクリーニングによって、MEK と AURKB を新規治療標的として同定した。また、MEK 阻害薬 trametinib と AURKB 阻害剤 BI-831266 の同時投与による抗腫瘍効果を確認した。

【背景】

膵がんは、治療法の選択肢が極めて限られている代表的な難治がんの一つです。今後も患者数の増加が予想されており、新規治療法の開発は喫緊の福祉課題となっています。膵がんでは四つの遺伝子の異常、すなわちがん遺伝子 *KRAS* の活性化及びがん抑制遺伝子群 *TP53*・*CDKN2A*・*SMAD4* の不活性化が、単独あるいは組み合わせとして観察されます。特にこれら全ての変異を持つ患者の予後が最も悪いことが報告されていますが、この遺伝子型を再現した内在性に膵がんを発症するモデルマウスはこれまでに報告がなく、新規モデル動物の作出が切望されていました。

研究グループでは以前より、甲状腺髄様がんの遺伝子変異を導入したモデルハエを活用して遺伝学的スクリーニングや化合物スクリーニングを実施することで、甲状腺髄様がんの新規治療標的や治療薬候補となるキナーゼ阻害剤を同定してきたほか、その阻害剤の毒性を低減する手法も開発してきました (*Nat Chem Biol* 2018、*PLoS Comput Biol* 2019)。ハエは、ヒト疾患で異常が観察される遺伝子の7割以上を保有するなど哺乳類との遺伝的保存度が高く、機能的に対応する体内構造も有しています。加えて、遺伝学的解析のためのツールが充実しており、作出や飼育も迅速かつ安価であるなど、哺乳類実験系を補完する多数の利点を備えています。本研究では上記の4遺伝子変異を再現したモデルハエとして「4-hitハエ」を世界で初めて作出し、このハエを用いた遺伝学的スクリーニングによってMEKとAURKBを治療標的として同定することに成功しました。

【研究手法】

本研究ではまず、膵がん患者で観察される*KRAS*の活性化と*TP53*・*CDKN2A*・*SMAD4*の不活性化を、それぞれの遺伝子に対応するハエ遺伝子の活性化や機能低減を単独あるいは組み合わせで幼虫の翅原基^{*3}で再現したハエを作出し、細胞の性質の変化を解析しました。次に、ハエに存在する全てのキナーゼ遺伝子について、変異をそれぞれ独立に4-hitハエに導入する網羅的な遺伝学的スクリーニングを実施し、各キナーゼの活性を低下させた際の4-hitハエの生存率を評価しました。

続いて、このスクリーニングで同定した治療標的キナーゼの阻害剤を4-hitハエやヒト膵がん細胞を皮下に移植した膵がんモデルマウスに投与し、これらの阻害剤の腫瘍成長抑制効果や個体生存率改善効果を評価しました。さらに、北海道大学病院の膵がん手術検体にてリン酸化ヒストンH3の免疫組織化学染色を実施することでAURKBの活性化状態を解析し、患者予後との相関を検討しました。

なお、本研究の動物実験及び臨床検体を用いた解析は、北海道大学の関連委員会の承認のもと、法令を遵守して行いました。

【研究成果】

まず、幼虫の翅原基上皮細胞において*Ras*遺伝子のみ活性化させた1-hitハエを作出して表現型を解析したところ、細胞増殖が亢進して約半数の個体が死亡することが分かりました。一方、4-hitハエも作出して解析した結果、翅原基上皮細胞の増殖能と遊走能^{*4}が1-hitハエよりも著明に亢進し、ハエ個体が羽化まで辿り着かずに全て死亡することが分かりました。これらの結果は、遺伝子変異が蓄積するほど患者予後が悪くなる臨床の報告と矛盾しないもので、4-hitハエが膵がん研究に有用な新規モデル動物であることが示唆されました。

次に研究グループは、4-hitハエを用いて全キナーゼの網羅的な遺伝学的スクリーニングを実施し、MEKやAURKBの活性を低下させると、4-hitハエの生存率が改善することを発見しました。この結果は、これらのキナーゼの活性を阻害する化合物が、膵がんの成長を抑制できる可能性を示しています。そこで研究グループはこれを検証すべく、MEK阻害薬のtrametinibとAURKB阻害剤のBI-831266を4-hitハエに経口投与し、特にこれら2剤の組み合わせが相乗的に4-hitハエの生存率を回復させることを見出しました。この組み合わせは、ヒト膵がん細胞であるMIA PaCa-2を皮下に移植したモデルマウスにおいても腫瘍の成長を著明に抑制しました。

さらに、北海道大学病院の膵がん患者の手術検体の解析により、AURKBの活性化の指標であるリン酸化ヒストンH3の存在が観察される患者群では、観察されない患者群よりも予後が悪いことが分かりました。以上の結果は、膵がんの遺伝子異常を模倣したモデルハエを活用することで膵がんの新規治療標的を効率的に同定できることを示しています。

【今後への期待】

本研究により、trametinib と BI-831266 の組み合わせ療法が膵がん患者の治療に有効である可能性が示され、臨床研究への展開を検討中です。また研究グループでは、MEK と AURKB の他にも新規治療標的の候補を複数同定しており、より有効な膵がん治療薬の開発を現在進めています。ハエを既存の実験系と相補的に活用することで、膵がんの発生素過程研究及び新規治療薬開発の今後の一層の進展が期待されます。

論文情報

論文名 *Drosophila* screening identifies dual inhibition of MEK and AURKB as an effective therapy for pancreatic ductal adenocarcinoma (膵がん遺伝子型モデルハエを用いたスクリーニングによる、MEK と AURKB を標的とする膵がんの新規組み合わせ療法の同定)

著者名 関谷 翔^{1,2}、福田純己^{1,2}、山村凌大¹、大塩貴子¹、佐藤悠介¹、小菅信哉^{1,2}、佐藤怜音¹、畑中佳奈子³、畑中 豊^{3,4}、三橋智子⁵、中村 透²、松野吉宏⁵、平野 聡²、園下将大^{1,6}
(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消化器外科科学教室Ⅱ、³北海道大学病院先端診断技術開発センター、⁴北海道大学病院ゲノム・コンパニオン診断研究部門、⁵北海道大学病院病理診断科、⁶北海道大学バイオサーフィス国際連携研究教育拠点)

雑誌名 Cancer Research (米国癌学会のがん研究専門誌)

DOI 10.1158/0008-5472.CAN-22-3762

公表日 2023年6月28日(水)(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

北海道大学社会共創部広報課 (〒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

【用語解説】

- *1 MEK と AURKB … いずれも、細胞内・細胞間で情報伝達を担うキナーゼ(リン酸化酵素)の一種。MEK は、細胞の増殖や分化、細胞死などを制御する様々なシグナル伝達に関与する。一方 AURKB は、細胞が分裂する際に主に核内で染色体の振る舞いを調節する。
- *2 がん遺伝子とがん抑制遺伝子 … 共にがんの発生や成長、転移などに関わる遺伝子。がん遺伝子は変異により活性化することで、一方がん抑制遺伝子は変異により不活性化することで、がんを発生・進行させる。
- *3 翅原基^{はねげんき} … ショウジョウバエの幼虫に存在し、成虫の羽のもととなる一対の組織。上皮細胞で構成される。膵がんは膵管上皮に由来するが、ショウジョウバエには膵臓が存在しないため、モデル組織として同じ上皮細胞である翅原基に着目し、遺伝子異常を再現している。
- *4 遊走能 … 細胞が移動する能力。がん細胞の浸潤や転移において重要な役割を果たす。