

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17505

研究課題名(和文)膵臓癌における DYRK2 の癌抑制機構解明および新規遺伝子治療法開発

研究課題名(英文)The analysis of cancer suppression mechanism of DYRK2 in pancreatic cancer and development of novel therapies

研究代表者

堀内 堯(Horiuchi, Takashi)

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：00838774

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：膵臓癌は最も予後不良な消化器がんの1つであり新たな治療が期待されている。DYRK2(dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 2)は、DNA損傷に反応してp53のセリン46をリン酸化しアポトーシスを誘導する機能的なキナーゼであると報告されている。今回、膵臓癌においてDYRK2を応用した遺伝子治療を検証した。Cre/loxP発現制御系のDYRK2発現アデノウィルスベクター(Adv-DYRK2)を作成し、膵臓癌細胞株に投与したところコントロール(Adv, Adv-DYRK2KR)と比較し、細胞増殖抑制効果を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究における最大の特色は、膵臓癌においてDYRK2を応用した遺伝子治療を世界で初めて検証する点にある。DYRK2は本邦で発見されたp53関連キナーゼであり、悪性腫瘍における世界での研究報告はまだ少ない。DYRK2をコントロールして機能させることができれば、癌細胞の増殖を効率よく抑制できる可能性があり、DYRK2をターゲットにした遺伝子治療は世界初の試みとなる。切除不能膵臓癌は予後不良であり、新規治療法の開発は社会的要望が強く本研究が寄与する貢献度は大きい。本研究は本邦における癌研究のさらなる発展を目指すものである。

研究成果の概要(英文)：Pancreatic cancer is one of the gastrointestinal cancers with the worst prognosis, and new treatments are expected. DYRK2 was found to phosphorylate p53 at Ser46 to regulate apoptotic cell death in response to DNA damage. In this study, we have investigated the forced expression of DYRK2 in pancreatic cancer cells. We designed adenovirus vectors expressing DYRK2 which is Cre-dependent (Adv-DYRK2) and evaluated the efficacy of the vectors in pancreatic cancer cells. In Adv-DYRK2 cells, the growth ability was decreased compared with control cells (Adv or Ad-DYRK2-KR cells).

研究分野：消化器外科

キーワード：膵臓 DYRK2 アデノウィルスベクター

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がんは現代医学が克服すべき大きなテーマである。日本国内のがん死亡者数は 36 万人に上り、死因全体の 30% を占め第 1 位である。中でも膵臓癌は最も予後不良な消化器がんの 1 つである。治療法としては外科的切除が唯一の根治術であるが、発見時切除可能である症例は約 10 ~ 20% と極めて少ない。依って多くの非切除例に対し抗癌化学療法などの非根治的な治療が施されているが、その予後は極めて悪く 1 年生存率は約 15% にとどまる。そのため現行に加え新たな治療が期待されている。近年、癌に対する遺伝子治療臨床研究において、腫瘍溶解性アデノウィルスベクターは、臨床面での安全性を保ちつつ抗癌剤耐性のある多くの腺癌への高い導入効率を持つことから、革新的癌治療薬として大きな期待が寄せられており、欧米を中心として世界的に臨床開発が進められている。特に、組み換えアデノウィルスベクターを用いた遺伝子治療は、アデノウィルスベクターの抗腫瘍効果と遺伝子導入による抗腫瘍効果を合わせ持った治療法である。DYRK2 (dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 2) は、DNA 損傷に反応して p53 のセリン 46 をリン酸化しアポトーシスを誘導する機能的なキナーゼであると報告されている。また、DYRK2 が細胞周期制御に必須である癌遺伝子 c-Myc と c-Jun のプライミングリン酸化を担い、c-Myc と c-Jun の分解を促すとの報告や、膀胱癌患者において癌組織の DYRK2 発現が予後と相関するとの報告があり、癌における DYRK2 の働きが注目されている。

2. 研究の目的

本研究における最大の特徴は、膵癌において DYRK2 を応用した遺伝子治療を世界で初めて検証する点にある。DYRK2 は本邦で発見された p53 関連キナーゼであり、悪性腫瘍における世界での研究報告はまだ少ない。DYRK2 をコントロールして機能させることができれば、癌細胞の増殖を効率よく抑制できる可能性があり、DYRK2 をターゲットにした遺伝子治療は世界初の試みとなる。また、申請者らはアデノウィルスベクターを用い膵癌や肝細胞癌に遺伝子導入し治療効果を検証してきた経緯があり、本研究においても実現可能性は高いと言える。切除不能膵臓癌は予後不良であり、新規治療法の開発は社会的要望が強く本研究が寄与する貢献度は大きい。本研究は本邦における癌研究のさらなる発展を目指すものである。

3. 研究の方法

・ヒト培養膵臓癌細胞株における DYRK2 遺伝子の発現量を検討し、shDYRK2 で発現量を抑制した場合の腫瘍増殖能、癌プロモーション蛋白、細胞周期を評価する。

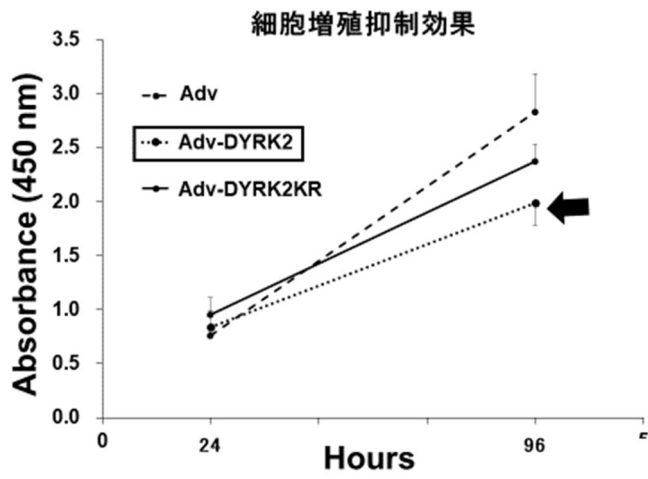
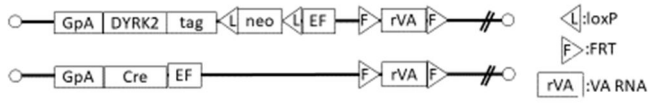
・ヒト培養膵臓癌細胞株に対して組み換えアデノウィルスベクターで DYRK2 を強制発現させた場合の腫瘍増殖能、癌プロモーション蛋白、細胞周期、アポトーシスを評価する。

・膵臓癌 Orthotopic mouse model を用いた DYRK2 強制発現による抗腫瘍効果を評価する。

4. 研究成果

Cre/loxP 発現制御系の DYRK2 発現アデノウィルスベクター (Adv-DYRK2) を作成し、膵臓癌細胞株に投与したところコントロール (Adv, Adv-DYRK2KR) と比較し、細胞増殖抑制効果を認めた。

Cre/loxP 発現制御系で作成した
DYRK2発現アデノウイルスベクター



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------