

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：14202

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K14406

研究課題名(和文) 遺伝素因と環境因子による発癌病態の解明と創薬開発

研究課題名(英文) Molecular analysis of carcinogenesis based on genetic and environmental factors towards the development of new cancer therapeutics

研究代表者

醍醐 弥太郎 (Daigo, Yataro)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：30345029

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：遺伝素因や環境因子が原因となる癌発生機構の解明を行う新規細胞・分子解析技術を確立し、これにより新しい癌医薬品を開発することを目的として、複数の癌関連遺伝子候補の探索を行い、これらの遺伝子の発現を制御したヒト細胞株における細胞・分子レベルでの変化を解析した。その結果、癌関連遺伝子を介した固形癌の発症機構の解明や今後の創薬基盤情報を取得できた。これらの研究結果は複数の学会で報告し、国際学術雑誌に論文発表した。

研究成果の概要(英文)：To establish new cell and molecular assays that enable us to clarify the mechanism of carcinogenesis based on genetic and environmental factors and to develop new cancer therapeutics, we screened for several cancer-related genes and examined their molecular dynamics using the cancer cells in which the expression of these genes can be controlled. As a result, we could get basic information for new knowledge of carcinogenesis and for new anti-cancer drug development targeting the cancer-related genes. We reported the results of this study at various conferences and published some manuscripts in international academic journals.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：分子標的治療

## 1. 研究開始当初の背景

多数の固形癌患者の遺伝情報(一塩基多型: single nucleotide polymorphism (SNP) 等の遺伝素因を含む)に基づく癌の分子病態解析研究で同定された癌関連遺伝子の発現制御やゲノム構造異常に伴う遺伝子産物の構造変化、さらにはその機能検証に必要な複数の上下流分子の機能について、緻密かつ包括的にヒト細胞や組織を用いた系で分子シグナル及び細胞動態のレベルで検証し、創薬開発に応用できる手法を確立することが期待されるが、その実現にはより一層の技術改良・革新が求められている。これらの技術的発展と知見は今後のゲノム創薬の基盤技術・情報として重要な役割を果たすとともに、近年、本邦において同定されている数多くの癌関連遺伝子に基づく分子病態の解明に利用可能になる。また、この研究成果の実装化は、直接、新しい医療の開発に貢献できる可能性があり、社会的要請は高いものと予想される。

## 2. 研究の目的

本研究では(1) 遺伝子発現・機能異常の解析に利用可能な遺伝子導入、制御技術を開発・発展させて、ゲノム構造異常や遺伝子多型(遺伝素因)と他の遺伝子異常及び外的要因(環境因子)に起因する癌発生機構の解明を行うこと、そして(2) この技術により複数の癌関連遺伝子の分子動態を制御する医薬品の創薬開発モデルを構築することを目的とする。

## 3. 研究の方法

(1) 癌関連遺伝子情報の整備: GWAS や次世代シーケンズ解析、遺伝子発現解析等に基づく新たな癌関連遺伝子情報の取得を行う。

(2) 細胞株を用いた発現制御アッセイ系の整備: 広範な遺伝子と細胞株・組織への適用を念頭においた遺伝子制御技術やヒト細胞・組織での分子発現検出等の条件検討を複数の蛋白・遺伝子をモデルに行う。

(3) 癌関連遺伝子の癌細胞・組織における発現情報の検証と発現制御アッセイの実施: 癌関連遺伝子候補についてヒト細胞株および癌組織での分子発現検出とヒト細胞株での発現制御実験を行う。

(4) 創薬スクリーニング系の構築に向けた基盤情報の取得: 構築したヒト細胞株での発現制御系における表現型と分子経路の変化を各種の細胞・分子解析で検出し創薬基盤アッセイ系モデルを構築する。

## 4. 研究成果

(1) 癌関連遺伝子情報の整備: 最新の複数の癌関連遺伝子の発癌遺伝素因の保持と発癌環境暴露を介した肺癌をはじめとした固形癌の発症機構の解明や今後の治療法の開発に貢献する創薬基盤技術の開発を目指して、新たな癌関連遺伝子情報の取得を行った。

(2) 細胞株を用いた発現制御アッセイ系の整備: 遺伝子組み換え技術等の広範な遺伝子と細胞株・組織への適用を念頭においた遺伝子制御やヒト細胞・組織での分子発現検出等の条件検討を複数の蛋白・遺伝子をモデルで行った。併せて各種のヒト由来細胞への遺伝子の導入、発現制御条件等の検討と分子動態制御に伴う細胞動態変化に関わる蛋白・遺伝子の発現プロファイルや経時的な細胞周期・形態変化等の検出系の検討を行った。

(3) 癌関連遺伝子の癌細胞・組織における発現情報の検証と発現制御アッセイの実施: 複数の癌関連遺伝子候補について、複数のヒト細胞株および多数の癌組織での分子発現検出を行い、ヒト細胞株での発現制御実験を行った。

(4) 創薬スクリーニング系の構築に向けた基盤情報の取得: 構築したヒト細胞株での発現制御系における表現型(細胞形態、増殖能、細胞動態、細胞死等)と分子経路の変化を各種の画像解析(蛍光免疫染色、イメージング、コロニーアッセイ等)と分子生物学的解析(オミックス解析等)を通じて明らかにすることにより、癌関連遺伝子とその遺伝子産物の細胞・分子レベルでの動態と発癌環境暴露を介した肺癌をはじめとする固形癌の発症機構の解明及び今後の創薬基盤アッセイ系の構築を実施した。

以上、本研究では新たな癌関連遺伝子候補の情報を収集し、それを用いた創薬システムの構築に向けた基盤整備を行い、国内外において成果の一部を論文および学会発表した。本研究で得られた技術と知見は、複数の遺伝子多型や遺伝子変異、遺伝子発現異常の蓄積で生ずる発癌病態の解明と、その情報に基づいた癌治療に向けた創薬の迅速化に貢献するのみならず、他の生命科学及び医療分野にも応用可能である。たとえば、緻密な遺伝子発現制御技術は、他の drug delivery system (DDS) と組み合わせることで、癌のみならず各種疾患の遺伝子治療を安全で長期にわたり有効なものとする可能性がある。また再生医療分野での問題のひとつである、各種の幹細胞を安全に樹立する技術にも応用できる。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計5件)

Daigo K, Takano A, Thang PM, Yoshitake Y, Shinohara M, Tohnai I, Murakami Y, Maegawa J, Daigo Y. Characterization of KIF11 as a novel prognostic biomarker and therapeutic target for oral cancer. *Int J Oncol* 52: 155-165,

2018. 査読有

DOI: 10.3892/ijo.2017.4181.

Igarashi T, Teramoto K, Ishida M, Hanaoka J, Daigo Y. The mechanism of de novo expression of programmed cell death-ligand 1 in squamous cell carcinoma of the lung. *Oncol Rep* 38: 2189-2196, 2017. 査読有

DOI: 10.3892/or.2017.5876.

Seow WJ, Matsuo K, Daigo Y, et al. Association between GWAS-identified lung adenocarcinoma susceptibility loci and EGFR mutations in never-smoking Asian women, and comparison with findings from Western populations. *Hum Mol Genet* 26: 454-465, 2017. 査読有

DOI: 10.1093/hmg/ddw414.

Shiraishi K, Okada Y, Takahashi A, Kamatani Y, Momozawa Y, Ashikawa K, Kunitoh H, Matsumoto S, Takano A, Shimizu K, Goto A, Tsuta K, Watanabe S, Ohe Y, Watanabe Y, Goto Y, Nokihara H, Furuta K, Yoshida A, Goto K, Hishida T, Tsuboi M, Tsuchihara K, Miyagi Y, Nakayama H, Yokose T, Tanaka K, Nagashima T, Ohtaki Y, Maeda D, Imai K, Minamiya Y, Sakamoto H, Saito A, Shimada Y, Sunami K, Saito M, Inazawa J, Nakamura Y, Yoshida T, Yokota J, Matsuda F, Matsuo K, Daigo Y, Kubo M, Kohno T. Association of variations in HLA class II and other loci with susceptibility to EGFR-mutated lung adenocarcinoma. *Nature Communications* 7: 12451, 2016. 査読有

DOI: 10.1038/ncomms12451.

Wang Z, Seow WJ, Shiraishi K, Hsiung CA, Matsuo K, Liu J, Chen K, Yamji T, Yang Y, Chang IS, Wu C, Hong YC, Burdett L, Wyatt K, Chung CC, Li SA, Yeager M, Hutchinson A, Hu W, Caporaso N, Landi MT, Chatterjee N, Song M, Fraumeni JF Jr, Kohno T, Yokota J, Kunitoh H, Ashikawa K, Momozawa Y, Daigo Y, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies

identifies multiple lung cancer susceptibility loci in never-smoking Asian women. *Hum Mol Genet* 25: 620-629, 2016. 査読有

DOI: 10.1093/hmg/ddv494.

〔学会発表〕(計2件)

醍醐弥太郎. がんの分子病態に基づいたトランスレーショナルリサーチと創薬開発. 第32回札幌冬季がんセミナー(招待講演), 2018, 札幌

醍醐弥太郎. Integrated genomics-based discovery of new biomarkers for lung cancer. 第74回日本癌学会総会コアシンプोजウム(招待講演), 2015, 名古屋

〔図書〕(計1件)

醍醐弥太郎. 克誠堂出版 日本胸部臨床 2016, 202

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

醍醐 弥太郎 (DAIGO, Yataro)  
滋賀医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 30345029

研究者番号:

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3)連携研究者 ( )

研究者番号：

(4)研究協力者 ( )