

微小環境変動に対する細胞応答に着目した治癒をめざした抗腫瘍療法

Anti-cancer therapies aiming for cure through inhibiting tumor-specific responses to environmental fluctuation

課題番号：19H05655

石川 冬木（ISHIKAWA Fuyuki）

京都大学・大学院生命科学研究科・教授



研究の概要

分子標的療法によりがん患者の予後は大きく改善されたが、進行例については再発が高頻度におこることが問題である。ドライバー変異の分子標的療法がマイクロレベルの治療とすれば、患者宿主のホメオスタシスの恩恵を受けないがん細胞の特性に基づいたマクロな治療を開発するための基礎的知見を得て、両者合わせて治癒をめざした治療となる可能性を追求する。

研究分野：分子遺伝学、生化学、細胞生物学、発がん研究

キーワード：ストレス反応、腫瘍悪性化

1. 研究開始当初の背景

がんのドライバー変異産物を特異的に阻害する分子標的療法は個々の患者に最適の治療をする合理性と高い奏功性をもたらしたが、依然として再発が多い。これは、がん細胞は遺伝的不安定性を特徴とするために、当初阻害した標的とは異なる標的遺伝子に変異を獲得することで治療を無効にするためと考えられる。

2. 研究の目的

分子標的療法はいわばマイクロの治療であるが、がん細胞に共通して備わるシステムの特徴を利用したマクロな治療を組み合わせることで治癒が可能な新しい治療法となる可能性を追求する。個体の発生とともに発達した正常組織はさまざまな個体ホメオスタシスによって常に環境が一定に保たれているが、がん細胞はその恩恵を受けず、常に細胞内・細胞外微小環境の変動を受けている。このような定常的に起こる環境変化はがん細胞にとって弱いストレスとして感知・応答されると考えられ、その応答機構を阻害することでがん細胞の生存を危うくすることを目的とする。

3. 研究の方法

弱いストレスへの細胞応答として、1) 獲得耐性と、2) 我々が独自に見出した弱いストレス特異的な細胞応答、を研究の柱とし、最終的にそれぞれを阻害する薬剤の開発に資する基礎的知見を得る。二つの柱共に、先ず、分裂酵母を用いた遺伝学的スクリーニン

グでこれらの現象に必要な遺伝子を同定する。次に、それらの遺伝子の哺乳類ホモログが同様な役割を果たすことを確認し、誘導性遺伝子ノックアウトマウスを作成する。分担研究者の若林雄一博士（千葉県がんセンター研究所）によって皮膚発がん実験を行い、当該経路の失活が腫瘍細胞の生存・増殖・悪性化の遮断につながるかを明らかにする。抗腫瘍作用を示した場合には、当該経路を阻害するために適した分子標的を同定し、薬剤スクリーニングの道筋をつける。

4. これまでの成果

1) 獲得耐性

これまでに、分裂酵母の遺伝学的スクリーニングによって獲得耐性に必要な遺伝子Aを同定していた。A遺伝子ノックアウトマウスを八尾良司博士（がん研究会がん研究所）との共同研究により作成していたので、このマウスを用いて上皮細胞特異的にA遺伝子を欠失したマウスにおいてDMBA/TPA塗布による皮膚発がん実験を分担研究者の若林雄一博士が実施した。その結果、ノックアウトマウスでは対照に比べて良性腫瘍パピロマーの発生率と良性腫瘍から皮膚扁平上皮がんへの悪性化率が有意に著しく低下していることが分かった。今後、A遺伝子産物の機能を解析し、この経路を阻害することに適した分子標的候補を同定する。また、分担者である岡本康司博士（国立がん研究センター研究所）は腫瘍細胞の遺伝子発現の差をオミックス解析で検討し、本経路と関係する他の経路に分子標的候補がないか検討する。

2) 弱いストレス特異的反応経路

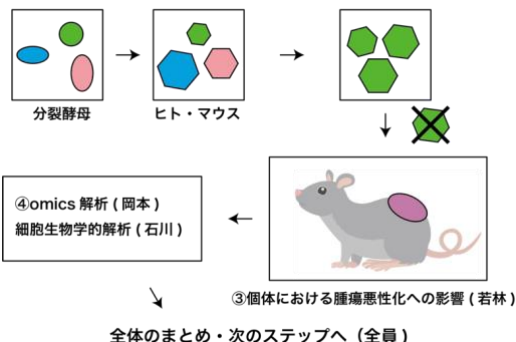
我々はこれまでに、強いストレスへの応答には必要なく、弱いストレスに対してのみ必要な遺伝子を分裂酵母において同定している。分裂酵母を用いた遺伝子スクリーニングで同様の機能をもつ遺伝子を網羅的に同定して、それらが哺乳類細胞でも同様な役割を果たすか否かを解析する。これまでに、複数の分裂酵母遺伝子を同定しており、現在、哺乳類細胞における役割を解析しているところである。

今後、このようにして同定された遺伝子のノックアウトマウスを作成して、1)と同様に発がん実験によって遺伝子機能阻害が抗腫瘍効果をもつか否かを明らかにする。同時に、同定した遺伝子産物と共通の経路で働く他の因子を明らかにし、将来的に阻害剤開発の標的とする druggable な因子を同定する。

研究方法の特徴

本研究はあらゆる生物が絶え間ない環境変化を示す地球上で生き延びるために必要な根源的な性質を扱っているために、単細胞真核生物である分裂酵母からマウスまで種を越えて研究を進めることに特徴がある。

①標的候補因子遺伝子の同定(石川) ②ヒトにおける応答経路の解析(石川)



即ち、図に示すように分裂酵母を用いて注目しているストレス応答に必要な候補遺伝子を同定し、当該遺伝子ホモログが哺乳類においても同様の役割を果たすことを確認する。次にノックアウトマウスを作成し、発がん実験を行うことで阻害剤が抗腫瘍効果をもつことを期待しうるか判断する。

5. 今後の計画

1)、2)ともに、上述のように遺伝子の同定とノックアウトマウスの発がん実験による仮説の検証を行う。これまでの結果から、本研究で注目している弱いストレスに対する細胞応答は、遺伝子転写などの単一のモードで形成されているわけではなく、転写・翻訳・代謝・蛋白質ホメオスターシスなどの細胞がもつさまざまなモードを動員して、いわば細胞システム全体として機能しているように見える。このことが解明されれば、基礎科学として重要な結論を与えることがで

きるかもしれない。

6. これまでの発表論文等(受賞等も含む)

石川冬木

1. Kagaya, K., Noma-Takayasu, N., Yamamoto, I., Tashiro, S., Ishikawa, E., and Hayashi, M.T. (2020) Chromosome instability induced by a single defined sister chromatid fusion. *Life Sci Alliance*. 3: e202000911.

若林雄一

2. Saito, M., Kagawa, N., Okumura, K., Munakata, H., Isogai, E., Fukagawa, T., and Wakabayashi, Y. (2020). CENP-50 is required for papilloma development in the two-stage skin carcinogenesis model. *Cancer Science* 111: 2850-2860.

岡本康司

3. Shiokawa D, Sakai H, Ohata H, Miyazaki T, Kanda Y, Sekine S, Narushima D, Hosokawa M, Kato M, Suzuki Y, Takeyama H, Kambara H, Nakagama H, and Okamoto, K. (2020) Slow-cycling cancer stem cells regulate progression and chemoresistance in colon cancer. *Cancer Res*. 80: 4451-4464.

7. ホームページ等

<http://www.fish.lif.kyoto-u.ac.jp/>