

【基盤研究(S)】

大区分 I



研究課題名 微小環境変動に対する細胞応答に着目した治療を めざした抗腫瘍療法

京都大学・大学院生命科学研究所・教授

いしかわ ふゆき
石川 冬木

研究課題番号： 19H05655 研究者番号： 30184493

キーワード： ストレス反応、腫瘍悪性化

【研究の背景・目的】

腫瘍に対する分子標的薬は特異性が高く、適応例にはきわめて有効な薬剤として高く評価されているが、進行例では薬剤抵抗性が出現し根治は困難である。これは、増殖刺激から増殖にいたる信号経路(図1 a)の中で、分子標的薬は発がんの鍵となる特定のドライバー変異(同 b、c)を阻害することで薬効を得るが、腫瘍の遺伝的不安定性のために、薬効をバイパスする第二の発がん性変異をもったノード(同

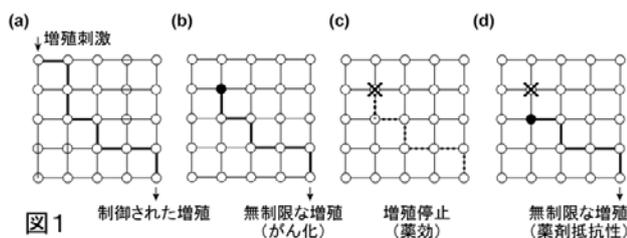


図1

d) が出現するためと考えられる。治療後の再発が少ない、治癒をもたらさる抗腫瘍治療を目指すためには、分子標的薬のようなミクロな作用点をもつ確実・高効率な治療とともに、腫瘍の自律的な悪性化を可能ならしめるシステム全体に注目した抗腫瘍療法の開発が必要である。本研究では、特に腫瘍の弱いストレス応答に注目して、それを達成することを目的とする。

【研究の方法】

これまでの分裂酵母を用いた遺伝学的研究によって、1) 獲得耐性に必要な遺伝子、2) 弱いストレス特異的に必要な遺伝子を同定してきた。古くより、弱いストレスに引き続いて致死性ストレスが与えられたとき、いきなり致死ストレスが作用した時に比べてストレス抵抗性を得ることがあると知られてきた。この現象は獲得耐性として知られていたが、その分子機構は明らかではなかった(図2)。我々は、

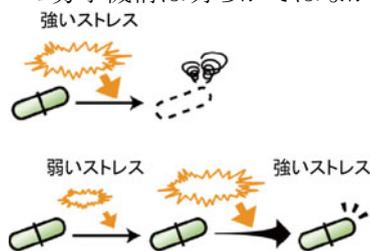


図2 獲得耐性

分裂酵母の遺伝学的スクリーニングにより、獲得耐性に必要な遺伝子を複数同定しており、そのいくつかはヒト細胞を含めた哺乳類でも同様の機能を果たしていることを見出している。

また、通常、同じ種類(たとえば熱)で強弱が異なるストレスを与えたときに、細胞は同じ応答経路が強弱をもって反応すると考えやすいが、分裂酵母を用いた研究により、弱いストレスに特異的に反応する経路の存在を見出している。

患者個体内において腫瘍は適切な血流供給などの宿主ホメオスタシスの恩恵を受けることなく、その微小環境は酸素濃度・栄養などについて絶え間なく変動していることが知られている。また、腫瘍細胞は常に免疫細胞等の攻撃を受けている。このことから、生体内における腫瘍細胞は正常細胞とは異なる絶え間ないストレスに曝されていると考えられ、以上述べた弱いストレスに対する応答経路を遮断することでシステムとしての維持が困難となることが期待される。本研究では、この仮説を分子・細胞・個体レベルで検証する。

【期待される成果と意義】

仮説が正しければ、腫瘍が生存を維持しながら悪性化することを阻止する薬剤開発のための基礎的知見を得ることが可能であると期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

・ Chujo, M., Tarumoto, Y., Miyatake, K., Nishida, E., and Ishikawa, F. (2012). *J Biol Chem* 287(28), 23440-23450.

【研究期間と研究経費】

令和元年度～令和4年度
128,100 千円

【ホームページ等】

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