

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：33916

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K16405

研究課題名(和文) 脱ユビキチン化の阻害によるフェロトーシス誘導効果の解析

研究課題名(英文) The inhibition of deubiquitination and oxidative stress

研究代表者

大槻 雄士(Otsuki, Yuji)

藤田医科大学・医科学研究センター・研究員

研究者番号：10875412

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、多くの治療抵抗性腫瘍において抗酸化システムの関与が認められること、一部のユビキチン選択的プロテアーゼ(USP)は癌の悪性化との関連がよく知られていることから、本研究の成果は様々ながん種に普遍的に応用できる可能性が高く、研究意義は非常に高いと考えられた。本開発期間内では、DUB阻害剤やDUB関連蛋白のユビキチン選択的プロテアーゼ(USP)の抑制により、がん細胞内のアルデヒド代謝がコントロールされる可能性があること、アルデヒド代謝とDUBの両方に関連する可能性がある遺伝子Xが存在していることが確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本開発により、酸化ストレスとがんの治療抵抗性に関わるメカニズムの解明が進むことで、新規のがん治療の創出や現行治療の対象患者の選定方法、および現行治療効果の予後改善につながる研究が創出されることが期待される。これにより、より安全で効果の高いがん治療の創出につながることを予想され、がん患者へより良い治療が届けられるようになると思われる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aim to reveal the mechanism in relationship of the antioxidant system in many type of resistant tumors and the association of certain ubiquitin-selective proteases (USPs) with cancer malignancy. This suggests that the findings of this research have a high potential for universal application in various types of cancer, and thus, the research significance is considered to be very high. During this development, it was revealed that the inhibition of deubiquitinase (DUB) enzymes and the ubiquitin-selective proteases (USPs) of DUB-related proteins could potentially control aldehyde metabolism within cancer cells. It was also identified that gene X, which could be associated with both aldehyde metabolism and DUB, might exist.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：がん ユビキチン

1. 研究開始当初の背景

ユビキチン分子は、たんぱく質の翻訳後修飾に使われる。ヒトにおいてはユビキチンに存在し、少なくとも5000種以上の標的とする基質が存在し、非常に複雑なメカニズムを構築している。近年では、免疫疾患やがん等様々な疾患に関連することが示されており、このメカニズムの解明はヒトの健康に大きく貢献できると考える。

さらには、抗がん剤の耐性化との関連も示唆され始めており、我々は特定の抗がん作用を持つ抗がん剤との関連性を調べることで、薬剤耐性化メカニズムの解明の糸口を探したいと考えた。

細胞死の原因となる特定のストレスが細胞内のタンパク質分解システムであるユビキチン-プロテアソーム系 (UPS) によって代謝されることは既知であり、さらに、詳細なメカニズムは明らかにはなっていないものの、その細胞ストレス下において、脱ユビキチン化酵素 (DUB) 阻害剤が抗腫瘍効果を示すことが示された。UPS においては、ボルテゾミブ等のプロテアソーム阻害剤が、多発性骨髄腫や悪性リンパ腫に対して用いられているが、副作用の問題や、固形腫瘍に対して抗腫瘍効果が乏しいこと等からまだ抗がん剤としての応用は限局的である。

これらのメカニズムに関する解明を進めることで、新たながん治療の創出につながることを期す。

2. 研究の目的

申請者は特定の抗がん作用をもつ薬剤の標的とするメカニズムと UPS 標的療法を繋ぐ重要分子であると考え、ユビキチン化とこれらをつなぐメカニズムの解明を行うことを目的とする。また、これに基づく新たな治療戦略の構築に貢献するようなメカニズムの解析も併せて行う。具体的には UPS 関連遺伝子の中での治療標的遺伝子の特定を行う。また、同時に対象患者を選定するためのバイオマーカーと治療効果の測定のためのバイオマーカーの発見のきっかけになるような分子の特定も可能な範囲で目指す。

本研究から特定の抗がん作用をもつ薬剤の標的とするメカニズムと DUB 阻害との相互作用を解明し、このメカニズムに着目した新たながん治療の開発に繋げる。一般的にがん細胞の多くは正常細胞と比べ薬剤耐性化能が高いため、がん種を限らず複数のがん種に対して普遍的に適用できる強力なツールになることが期待できる。

3. 研究の方法

1. 併用療法での UPS 関連遺伝子の発現上昇を複数の方法で確認する

1.1 UPS 関連遺伝子の発現確認：特定の抗がん作用を持つ薬剤では細胞内に強力なストレスの異常蓄積と、それに起因する細胞死が誘導される。そのため、特定の処理をした培養細胞とマウス移植腫瘍を用いた解析を行い、UPS 関連 (特に DUB) 遺伝子の中でも特に発現に差異のある遺伝子を治療標的遺伝子として特定する。

1.2 標的遺伝子の発現確認：特定した標的遺伝子の発現確認を複数種の癌細胞にて行う。

2. 標的遺伝子の阻害剤を用いた新規治療を確立する

2.1 標的遺伝子の阻害剤を特定する：論文検索、構造推定、もしくは既存薬スクリーニングや化合物スクリーニングを用いて阻害剤 (薬剤 X) を特定する。申請者らは、独自に構造推定や既存薬スクリーニングの体制を整えており、スムーズに阻害剤検索を行うことができる。現在、候補として USP 関連蛋白が考えられているが、より広く UPS 全体において、標的となりうる遺伝子の検索を行う。

2.2 標的メカニズムを特定する：上記を経て標的となるシグナル解析を行い、標的の最適化を目指す。

4 . 研究成果

一部のがん細胞において種々のストレスによる影響を受けたタンパクを分解するユビキチン-プロテアソーム機構、が関与することを示唆する基礎データが得られた。

細胞内に蓄積した特定の細胞ストレスにより、細胞内脂質や様々な細胞内タンパク質が影響を受け、場合によっては、その機能が阻害されることも知られており、実際にユビキチン-プロテアソーム機構を阻害および活性化することにより、がん細胞死に影響がみられることを確認した。

がん細胞と薬剤感受性の発現をスクリーニングすることで、ユビキチン-プロテアソーム機構関連遺伝子 X の発現が複数の薬剤の感受性にも関与することが確認できた。この遺伝子 X はユビキチン-プロテアソーム機構においてユビキチン化に関することが既に報告されており、この報告の再現性を確認した。具体的には、遺伝子 X の高発現細胞株においてノックダウン株を作成すると、各種阻害剤の効果に影響が見られた。薬剤感受性に関する遺伝子 X を確認し得たことで、各種治療の効果を改善するために、遺伝子 X をハブとした関連性の解明を進めている。

本開発期間内では、DUB 阻害剤や DUB 関連蛋白のユビキチン選択的プロテアーゼ (USP) の抑制により、がん細胞内の薬剤感受性に関わる特定の代謝機構がコントロールされる可能性があることを確認できた。さらに、本開発期間内に、薬剤感受性とアルデヒド代謝の両方に関連する可能性がある遺伝子 X の特定がされえた。この遺伝子 X がユビキチン化に関係することは既に論文などで報告がされている。そのため、我々もこの報告の再現性を確認し、さらには特定の薬剤感受性メカニズムとの関連性についても解明することで、それによる新たながん治療の創出へとつながるメカニズムの解明を今後の研究で目指していきたいと考えている。

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
---------	---------