

課題番号 62

合成致死性を利用した新規がん治療法の開発

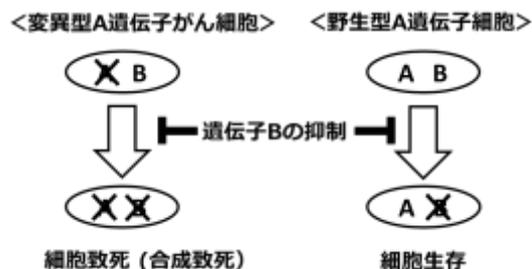
[1] 組織

代表者：荻原 秀明
(国立がん研究センター研究所)
対応者：安井 明
(東北大学加齢医学研究所)
研究費：物件費 27 万 5 千円、旅費 2 万 5 千円

[2] 研究経過

がんの分子標的治療において、“いかにがん細胞を特異的に死滅させるか”もまた副作用を最小限にするためには重要な課題である。それを可能にする新しい分子標的治療の戦略として、合成致死性を利用した分子標的治療法なのである。合成致死性とは、単独の遺伝子異常では細胞致死とならない遺伝子 A、B について、同時に AB 両方の遺伝子が異常になると細胞致死となる現象である(右図)。即ち、がん細胞の特徴である変異遺伝子 A と合成致死かつ単独では増殖に影響のない遺伝子 B を見つけ出すことができれば、副作用の少ない治療が期待されるのである。申請者らは、エピジェネティクス関連遺伝子が様々ながんで 10-50% と非常に高頻度に変異・異常のあることに着目し、それらの遺伝子異常に基づいた新規治療法に向けた研究を行ってきた。その中で、肺がんや大腸がんなどで 10% 程度の患者に遺伝子異常がある BRG1 (SMARCA4) 遺伝子に着目し、BRG1 がそのパラログである BRM と合成致死性を示すことを明らかにした (Oike et al., 2013)。即ち、BRG1 変異がんにおいて BRM が創薬標的であることを見出した。

そこで本研究では、様々ながんで高頻度に変異している遺伝子の中で、特にエピジェネティクス関連遺伝子に着目し、それらの遺伝子との合成致死遺伝子を探索することを目的として研究を行う。さらにそれらの合成致死性のメカニズムを解明するために、本共同研究において網羅的な遺伝子発現解析やプロテオミクス解析を駆使することで包括的に検討していく。最終的には“がん細胞特異的に死滅させる”ことが可能な合成致死性を利用した新規治療法への応用を目指し、個別化医療の開発への基盤としたい。



以下、研究活動状況の概要を記す。

本年度は、標的候補遺伝子との合成致死遺伝子の同定ヒストン修飾関連遺伝子 UTX に着目し、それらの遺伝子の変異細胞株を複数手に入れた。それらの細胞株を用いて各遺伝子変異に対する合成致死遺伝子の探索を行った。これらの中で UTX との合成致死候補遺伝子 X を同定した。

そこで、安井教授、菅野先生と研究打ち合わせを行い、UTX と遺伝子 X との合成致死性のメカニズムを解明するために、安井教授、菅野先生にプロテオミクス解析を依頼して、UTX および X との相互作用因子の解析を検討して頂いた。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。
バキュロウイルスの実験系で UTX タンパク質を精製に成功した。さらにこの精製タンパク質を使ってアフィニティ精製を行って頂いている状況にある。マスペクトロメトリー解析による相互作用因子の同定を来年度に行っていく予定である。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究により、安井教授、菅野先生との共同研究を通してプロテオミクス解析から合成致死の関係を明らかにする新しい手法が確立されれば、今後の研究成果へのさらなる発展が期待される。

[4] 成果資料

なし