

合成致死性を利用した新規がん治療法の開発

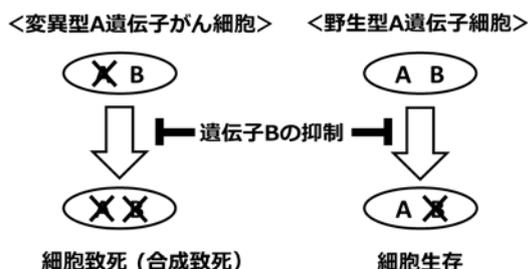
[1] 組織

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)
分担者：佐々木 麻里子
(国立がん研究センター研究所)

研究費：物件費 25 万円、旅費 5 万円

[2] 研究経過

がんの分子標的治療において、副作用を最小限にするためにがん細胞に特異的な効果を得ることが重要な課題である。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、2つの遺伝子が同時に抑制されたときに細胞致死となる現象である(下図)。



がん細胞の特徴である変異遺伝子Aに着目したとき、遺伝子Aとの合成致死遺伝子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できる。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の開発に向けた研究を行ってきた。その中で、肺腺癌の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との合成致死遺伝子としてBRMを同定した(Oike, Ogiwara et al. Cancer Research, 2013)。さらに、肺がんや血液がんにおいて10-30%の患者で機能喪失型遺伝子変異があるCBP (CREBBP) 遺伝子に着目し、CBPとの合成致死遺伝子としてp300を同定した(Ogiwara et al. Cancer Discovery, 2016)。

これらの研究において、BRG1変異がんに対してはBRM、p300変異がんに対してはp300が創薬標的であることを見出した。

さらに現在BRMおよびp300の阻害薬の創薬開発を進めている。

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“がん細胞特異的な効果が期待できる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、UTX遺伝子ノックアウト(KO)細胞株を樹立し、合成致死を示す化合物の探索を行った。また、UTXの相互作用因子との機能的関連から合成致死標的を同定するために、安井先生、菅野先生にプロテオミクス解析を依頼して、UTX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。

CRISPR/Cas9システムを用いてUTX-KO細胞を樹立した。さらに、UTX-WTおよびUTX-KO細胞を用いて、UTX-KO細胞に選択的に致死性を示す化合物を探索するために分子標的薬ライブラリーを用いた化合物スクリーニングを行い、いくつかの候補化合物を同定した。現在、これらの候補についての検証を行っている。

また、菅野先生、安井先生との共同研究において、UTXとの物理的相互作用する因子を同定するために、網羅的相互作用因子探索を行って頂いた。UTX抗体を用いて内在タンパク質と相互作用するタンパク質の探索を行った。また、N端側にリコンビナントタンパク質のアフィニティーカラムによる解析によってN端側に相互作用するタンパク質の探索を

行った。現在、それらの相互作用タンパク質の分析を行っている。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究により、安井先生、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