

## 膵がんの新しい治療標的を発見

～新規治療法の開発を加速～

### ポイント

- ・膵がん患者の遺伝子変異パターンを模倣したモデルショウジョウバエを使用した遺伝学的スクリーニングにより、膵がんの治療標的として GSK3 を同定。
- ・GSK3 と MEK の同時阻害がモデルマウスにおけるヒト膵がん細胞の増殖を抑制することを確認。
- ・これらを標的とする新規治療法の創出に期待。

北海道大学遺伝子病制御研究所がん制御学分野の園下将大教授らの研究グループは、膵がんの新たな治療標的として GSK3 (Glycogen synthase kinase 3) を同定し、GSK3 と MEK (Mitogen-activated protein kinase kinase) の同時阻害が膵がんの新規治療戦略の候補となることを見出しました。

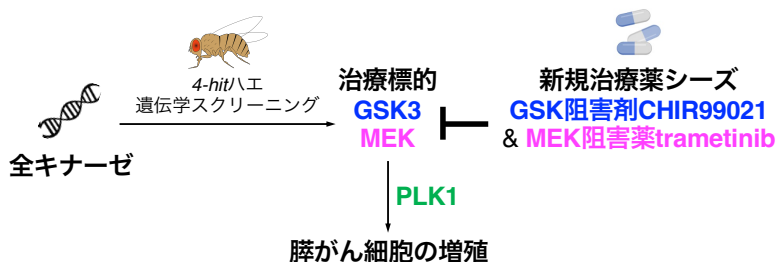
膵がんは有効な治療法がほとんど存在しない代表的な難治がんの一つで、今後も罹患者数・死亡者数ともに増加し続けることが確実視されています。このため、新規治療標的の同定や治療薬開発が喫緊の福祉課題となっています。この課題を解決すべく研究グループでは最近、膵がん患者の中でも最も予後が悪い患者群で観察される四つの遺伝子変異（がん遺伝子 *KRAS* の活性化とがん抑制遺伝子群 *TP53*・*CDKN2A*・*SMAD4* の不活性化）を再現した「4-hit ハエ」を作成し、このハエが膵がんの新規治療標的や哺乳類モデルでも有効な治療薬シーズの同定に有用であることを見出していました。

本研究では、この 4-hit ハエを用いて全キナーゼを対象とする遺伝学的スクリーニングを実施し、GSK3 の発現の阻害が腫瘍形質の減弱をもたらすことを見出しました。また、膵がん臨床検体における免疫組織化学的解析により、GSK3β の高発現が膵がん患者の予後の悪化と有意に相関することが分かりました。研究グループはこれまでに、MEK が膵がん形成に重要な役割を果たすことを見出していました。本研究で GSK3 阻害剤 CHIR99021 と MEK 阻害薬 trametinib の組み合わせが、マウスに移植した 4-hit 保有ヒト膵がん細胞の増殖を有意に抑制することも発見しました。加えて研究グループは、この組み合わせが細胞分裂制御因子として知られる PLK1 (Polo-like kinase 1) の活性の低下を招来することも見出し、実際に 4-hit ハエで *PLK1* の発現を低減すると腫瘍形質が減弱することを確認しました。

これらの結果は、臨床検体・マウス・ショウジョウバエを相補的に活用した独自の異分野融合研究基盤を駆使することで、膵がんの発生機序解析や治療薬シーズ同定を個体レベルで効率的に実施できることを示しており、今後の治療薬開発への貢献が期待されます。なお、本研究成果は、2024 年 2 月 6 日（火）公開の日本癌学会の機関誌 *Cancer Science* 誌にオンライン掲載されました。

論文名：Concurrent targeting of GSK3 and MEK as a therapeutic strategy to treat pancreatic ductal carcinoma（膵がんの新規治療戦略としての GSK3・MEK 同時阻害）

URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cas.16100>



本研究の概要図。膵がん患者の遺伝子変異を模倣したモデルハエを使用した全キナーゼの遺伝学的スクリーニングにより、GSK3 を新規治療標的として同定した。そして、GSK3 阻害剤 CHIR99021 と MEK 阻害薬 trametinib の併用が抗腫瘍効果を示すことを見出した。