



大阪科学・大学記者クラブ 御中
(同時資料提供先：文部科学記者会、科学記者会)

2020年4月3日
大阪市立大学

世界初の研究！

スキルス胃癌の原因変異遺伝子の同定に成功

<本研究のポイント>

- ◇ スキルス胃癌について、今まで解明されていなかった原因遺伝子と治療標的分子を同定した世界初の研究。
- ◇ スキルス胃癌の治療が大きく前進する可能性を示唆。

<概要>

大阪市立大学大学院医学研究科 癌分子病態制御学・消化器外科学 八代正和（やしろ まさかず）研究教授、西村 貞徳（にしむら さだあき）大学院生・医師らの研究グループは、スキルス胃癌の原因変異遺伝子として *STK11/LKB1*^{*1}を同定し、スキルス胃癌治療薬として *STK11/LKB1* 関連シグナル系を制御するラパマイシンが有用であることを明らかにしました。

スキルス胃癌は、急速に増殖進展し、高頻度に転移する極めて難治性の癌とされています。しかし、これまでその原因遺伝子や治療標的分子は十分に解明されていませんでした。

今回、同研究チームは、附属病院で樹立したスキルス胃癌細胞株 6 株を用いて遺伝子解析を試みたところ、6 株中 3 株に癌抑制遺伝子 *STK11/LKB1* の変異を同定しました。

さらにサンガーシーケンス法^{*2}で同遺伝子の変異を確認すると、*STK11/LKB1* 変異型スキルス胃癌細胞では *STK11/LKB1* 蛋白質がの発現減弱や機能喪失も確認されました。これを受けて、胃癌細胞株に *STK11/LKB1* 関連シグナル系を制御するラパマイシンを作用させたところ、スキルス胃癌細胞の増殖が抑制されました。

スキルス胃癌における原因遺伝子と治療標的分子を解明した世界初の研究であり、この研究成果によって、スキルス胃癌の治療が大きく前進すると考えられます。

本研究成果は、国際科学雑誌 Carcinogenesis に、2020 年 4 月 3 日オンライン掲載されました。

^{*1} *STK11/LKB1*・・・細胞の増殖や分化などを制御するセリン/トレオニンキナーゼ。

様々な生体反応の制御に関与し、癌抑制遺伝子として知られている。

^{*2} サンガーシーケンス法・・・フレデリック・サンガーが開発した塩基配列の決定法。

DNA 複製酵素である DNA ポリメラーゼを用いて末端が特定の塩基に対応する DNA 断片を合成しながら配列を決定する方法。

👉 研究者からのひとこと

スキルス胃癌は予後が極めて悪い癌であり、原因遺伝子や治療標的分子の同定が急務です。今回我々は、高速次世代シーケンサーを用いて、スキルス胃癌に高頻度に異常を認める遺伝子 *STK11/LKB1* を同定しました。また、この *STK11/LKB1* 遺伝子変異を認めるスキルス胃癌細胞に対し、*STK11/LKB1* 関連シグナル系を制御する分子標的薬を投与すると、スキルス胃癌細胞の増殖が抑制されました。今回の研究結果はスキルス胃癌の治療に影響を与えると考えられます。



西村 貞徳先生

■ 掲載誌情報

【雑誌名】 *Carcinogenesis* (IF=4.0)

【論文名】 Serine Threonine Kinase 11/Liver Kinase B1 Mutation in Sporadic Scirrhus-type Gastric Cancer Cells

【著者】 Sadaaki Nishimura, Masakazu Yashiro, Tomohiro Sera, Yurie Yamamoto, Yukako Kushitani, Atsushi Sugimoto, Shuhei Kushiyama, Shingo Togano, Kenji Kuroda, Tomohisa Okuno, Yoshiki Murakami, Masaichi Ohira

【掲載 URL】 <https://doi.org/10.1093/carcin/bgaa031>

< 研究の背景 >

スキルス胃癌は胃癌全体の約 10% を占め、5 年生存率が約 10~15% と極めて予後不良の癌として知られています。スキルス胃癌が難治性である理由として、原因遺伝子の特定や治療標的分子が十分に解明されていないことがあげられます。次世代シーケンサーの登場により癌ゲノム解析が飛躍的に進歩し、癌の原因遺伝子候補も報告されてきていますが、その遺伝子異常に対する有効な治療薬がほとんどないのが実状です。

本研究は、難治がんであるスキルス胃癌に焦点を絞り、スキルス胃癌特有の遺伝子異常を同定し、スキルス胃癌の治療標的分子を見つけることを目的としました。

< 研究の内容 >

今回の研究により、以下の内容が明らかとなりました。

- ① **スキルス胃癌の原因遺伝子の同定**：大阪市大医学部が独自に保有するスキルス胃癌細胞株 6 株を材料にして次世代型シーケンサーを用いて遺伝子解析を行ったところ、6 株中 3 株に癌抑制遺伝子 *STK11/LKB1* 変異を認めました (図 1、図 2)。また、スキルス胃癌細胞株では *STK11/LKB1* 変異が *STK11/LKB1* 蛋白質の発現減弱や機能喪失に関連していることが明らかとなりました。さらに、大阪市大医学部附属病院で手術した胃癌標本 708 例を材料に *STK11/LKB1* 免疫染色を行ったところ、スキルス胃癌症例の約 81% に *STK11/LKB1* の減弱が認められました。これにより、*STK11/LKB1* シグナルがスキルス胃癌に関与していることを世界に先駆けて明らかにしました。
- ② **スキルス胃癌の分子標的治療剤の同定**：*STK11/LKB1* 変異スキルス胃癌細胞に対して、*STK11/LKB1* 関連シグナル系を制御するラパマイシンを加えたところ、スキルス胃癌細胞増殖が抑制されることを明らかにしました。次に、大阪市立大学病院で手術した胃癌組織標本 708 例に対して *STK11/LKB1* の免疫染色を施行したところ、スキルス胃癌は *STK11/LKB1* 発現が有意に低下していました ($p < 0.001$)。
- ③ **まとめ**：スキルス胃癌の原因変異遺伝子として *STK11/LKB1* を同定し、スキルス胃癌治療

薬として *STK11/LKB1* 関連シグナル系を制御するラパマイシンが有用であることを明らかにしました。

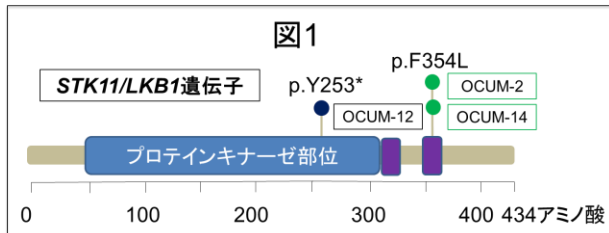


図1 次世代型シーケンサーによる遺伝子解析結果

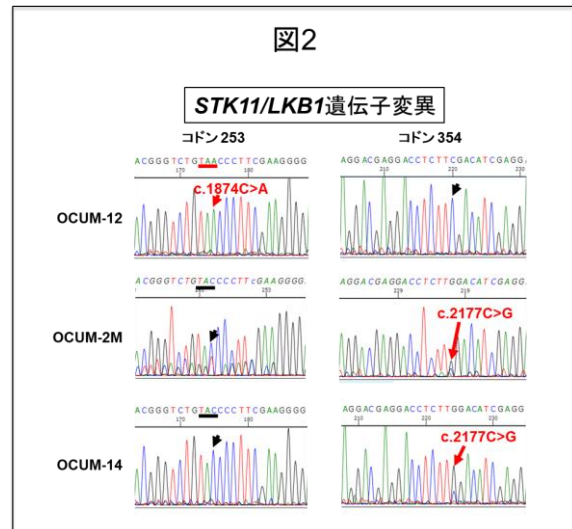


図2 サンガーシーケンス法を用いた遺伝子解析結果

<期待される効果>

1. スキルス胃癌の遺伝子検査に *STK11/LKB1* を採用し、遺伝子異常検出症例に対し *STK11/LKB1* 関連シグナル系を制御するラパマイシンを用いることで、生存率や予後不良の改善が期待されます。
2. 他の疾患で既に治療薬として承認されているラパマイシンをスキルス胃癌の分子標的治療剤として利用できることが期待されます。

<資金情報>

本研究には科研費(No. 18H02883(M.Y.))を使用しました。

【研究内容に関する問合せ先】

大阪市立大学大学院 医学研究科
 癌分子病態制御学
 担当：研究教授 八代 正和
 TEL：06-6645-3936
 E-mail：m9312510@med.osaka-cu.ac.jp

【ご取材に関する問合せ先】

大阪市立大学 広報課
 担当：西前 香織
 TEL：06-6605-3411
 E-mail：t-koho@ado.osaka-cu.ac.jp