

## 小児肝芽腫におけるWntシグナル関連分子標的GREB1の同定と抗がん剤の開発

研究者所属・職名：  
大阪大学大学院医学系研究科  
分子病態生化学・教授

ふりがな きくち あきら  
氏名： 菊池 章

主な採択課題：

- [基盤研究\(S\)「Wntシグナルネットワークの異常によるがん発症の新規分子機構の解明」\(2016-2020\)](#)
- [新学術領域研究\(研究領域提案型\)「分岐を伴った上皮管腔組織構造の形成・維持の分子機構」\(2011-2015\)](#)

分野：分子病態、がんシグナル伝達

キーワード：肝芽腫、Wntシグナル、GREB1、TGFβシグナル、アンチセンス核酸

### 課題

●なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

肝芽腫は小児の肝臓に発症する悪性腫瘍で、世界的には100万人に1名程度の頻度で発生する稀な疾患で、発生原因も明らかにされていない。腫瘍が大きくなるまでは無症状であることが多く、手術困難な場合は生存率が低下する。化学療法では、重篤な副作用が問題となっており、肝芽腫に対する副作用が少なく、良好な治療効果の得られる新規の分子標的治療薬の開発が待望されている。そこで、肝芽腫において約90%の高頻度で遺伝子変異が生じるβ-カテニンによって活性化されたWntシグナルが発現を誘導する疾患関連遺伝子の同定を目的として研究を行った。

●研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

肝芽腫のような希少疾患は、研究を行う際に必要な臨床検体や臨床情報を集めることが困難であり、また解析を行うための実験モデルやマウスモデルも非常に少なく、病態の解明や、治療法の開発を妨げてきた。そこで本研究では、希少な臨床検体や臨床情報を補うため、公的なデータベースを活用して標的遺伝子GREB1の発現解析を行った。また、これまで確立されていなかった小児肝芽腫のマウス発がんモデルを新たに開発し、GREB1の肝芽腫発症における機能を明らかにした。

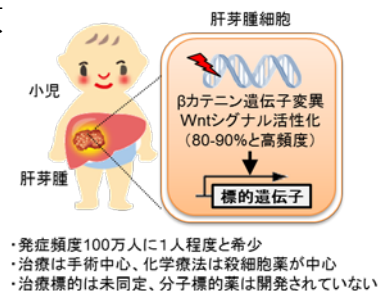


図1 肝芽腫の特徴

## 小児肝芽腫におけるWntシグナル関連分子標的GREB1の同定と抗がん剤の開発

### 研究成果

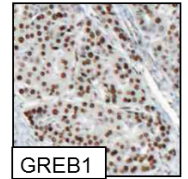
#### ●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

本研究では、大阪大学医学系研究科の小児外科、消化器内科、病理学の研究グループとの共同研究で、肝芽腫における新たな分子標的を探索した。その結果、肝芽腫において高頻度に異常活性化することが知られているWntシグナルが発現を誘導する遺伝子としてGREB1 (Growth Regulation By Estrogen In Breast Cancer 1) を同定した。GREB1は肝芽腫の約90%の患者において過剰に発現していた。GREB1を発現する肝芽腫細胞でGREB1の発現を抑えると、細胞の増殖が阻害され、細胞死が誘導された。また、GREB1は、がん抑制シグナルであるTGFβシグナルの構成因子であるSmad2/3と結合して、その働きを抑えることにより、肝芽腫の増殖を促進するという新規の分子メカニズムを発見した。

マウス尾静脈から変異型βカテニンを含む少数のがん遺伝子(変異型YAPとMET)を肝臓に導入し、肝芽腫様の肝腫瘍を2か月以内に誘導する発がんモデル(BYM肝芽腫モデル)の開発に成功した。BYMモデルにおいて過剰に発現したGREB1をshRNAという手法で発現を抑制したところ、肝芽腫の形成が著しく抑制された。

さらに、肝芽腫の治療開発を目的として、GREB1の発現を抑制するためのGREB1に対する修飾型アンチセンス核酸(GREB1 ASO)を大阪大学大学院薬学研究科 生物有機化学分野との共同研究で新たに開発した。マウスの肝臓に肝芽腫細胞を移植し腫瘍を形成させたのちに、GREB1 ASOを皮下に投与したところ、GREB1の発現が減少し、腫瘍形成が抑制された。

Wntシグナル  
標的遺伝子GREB1の同定



ヒト肝芽腫組織  
約90%で過剰発現

GREB1の働き

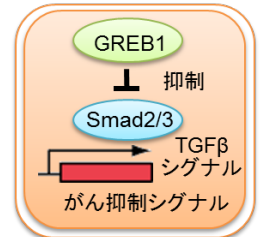


図2 GREB1の同定と機能解析

### 今後の展望

#### ●今後の展望・期待される効果

肝芽腫は小児に特異的な疾患で、発生頻度の低い希少な希少がんであることから、発症のメカニズムの解明や分子標的治療薬の開発が十分に進んでいなかった。本研究成果により、遺伝子変異による高頻度なWntシグナルの異常活性化がGREB1の発現を介して、肝芽腫の形成を促進する分子メカニズムが初めて解明された。

また、本研究で開発したGREB1 ASOが肝芽腫の形成を阻害する効果を有していたことから、今回の発見は、肝芽腫のみならず、GREB1が発現する他のがん種に対しても新たな分子標的治療薬の開発に貢献することが期待される。



図3 GREB1を標的とした修飾型アンチセンス核酸による肝芽腫形成の抑制