

薬剤耐性がん細胞に有効な 新規Hedgehogシグナル阻害薬の開発



背景（ニーズ・従来技術・課題）

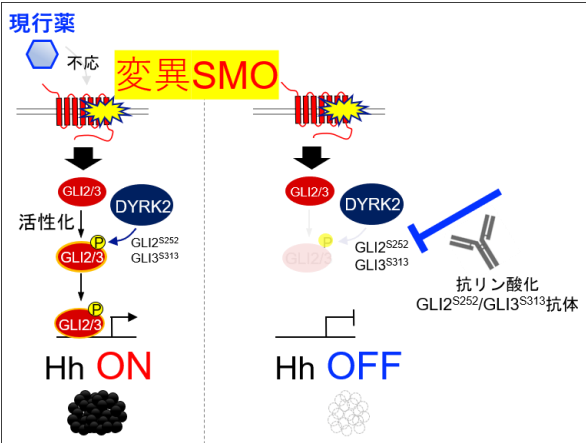
抗がん剤に対する耐性変異は治療抵抗性を引き起こすため、耐性変異の分子機序に基づく新たな治療薬の開発が必須です。Hedgehogシグナルの異常な活性化は、広域ながん種において発がんを促進します。特に、基底細胞がん・髄芽腫・グリオブラストーマ・急性骨髄性白血病との関連性が強いことが知られています。Hedgehogシグナル阻害薬であるVismodegibおよびSonidegib（FDA承認薬）は、Gタンパク質共役受容体であるSmoothened（SMO）を標的とし、強力な抗腫瘍効果を示します。しかし、投与患者に対し、「薬剤耐性かつOncogenicなSMO変異」を誘導することから、代替となる治療薬の開発が求められています。



東京慈恵会医科大学
生化学講座
吉田 彩舟

研究概要（課題の解決方法・結果・従来技術に対する優位性）

SMOの下流を標的とすれば、現行薬（Vismodegib/Sonidegib）不応の変異に対しても、有効なHedgehog阻害薬の開発が可能と考えられます。我々は、SMOの下流において、Hedgehogシグナル活性化の中核的な分子である転写因子GLI2/GLI3の翻訳後修飾に注目しました。



そして、マルチオミックス解析の結果より、GLI2/GLI3を活性型転写因子へ変換するリン酸化サイト（GLI2^{S252}/GLI3^{S313}）と、その責任酵素であるDYRK2を同定しました。さらに、同定したリン酸化サイトに対する特異抗体（抗リン酸化GLI2^{S252}/GLI3^{S313}抗体）を導入することで、現行薬不応な変異SMO^{W535L}発現細胞に対しても、Hedgehogシグナルを阻害できることを実証しました。

本知見により、現行薬に治療抵抗性を示すSMO変異を有するがんに対しても、抗腫瘍効果が期待できる新規Hedgehog阻害薬の開発が可能になります。

用途

- ・ 現行薬（Vismodegib/Sonidegib）耐性細胞に対する新たな治療薬の開発
- ・ 新規なHedgehogシグナル阻害薬の開発

実用化に向けた課題／研究者の希望

- ・ Hedgehogシグナル依存性のヒトがん検体の解析を目的とした共同研究
- ・ リン酸化GLI2/GLI3に対するより特異性の高い阻害剤の開発

◆キーワード

- ・ Hedgehogシグナル
- ・ 髄芽腫、基底細胞がん
- ・ グリオブラストーマ、急性骨髄性白血病
- ・ 薬剤耐性

◆特許・関連文献

- ・ 特願2024-059035