

報道関係者各位

2026.10.28

東邦大学

東京慈恵会医科大学

信州大学

東京科学大学

がん治療の「薬剤耐性」を乗り越える新たな治療標的 **DYRK2** を発見 ～ 既存薬が効かないがんの克服に挑む、次世代抗がん剤創薬へ ～

東邦大学の戸村冨大学院生、河村明良特別研究学生と吉田彩舟講師らの研究グループは、東京慈恵会医科大学、信州大学および東京科学大学との共同研究により、Hedgehog (Hh) シグナル(注1)を抑制する抗がん剤の薬剤耐性を克服する新たな治療標的として、リン酸化酵素 **DYRK2** (Dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 2) (注2)を見いだしました。

Hh シグナルは、髄芽腫や基底細胞がんなどの発症・進展に関与しています。現在、その中核分子である **Smoothened (SMO)** (注3)を標的とする阻害薬 **vismodegib** (注4)などが抗がん剤として使用されています。一方、これらの現行薬では、投与患者の一部で標的分子 **SMO** に、薬剤耐性をもたらすがん促進性の遺伝子変異が生じ、現行薬が効かなくなることが大きな課題となっています。こうした現行薬不応のがんに対する新たな治療法の開発は、重要なアンメット・メディカル・ニーズとなっています。

本研究では、**vismodegib** に耐性を示す代表的な **SMO** 変異 (**SMOW535L**) (注5)をもつ細胞においても、**SMO** の下流で働く **DYRK2** を抑制することで Hh シグナルを低下させ、腫瘍細胞の増殖を抑制できることを明らかにしました。これらの成果は、**DYRK2** を標的とすることで、既存の **SMO** 阻害薬が効かなくなった Hh シグナル依存性腫瘍に対する新たな治療戦略につながる可能性を示すものです。

本研究成果は、「**FEBS Letters**」誌に2026年10月28日に掲載されました。

◆ 発表者名

戸村 冨 (東邦大学大学院理学研究科生物分子科学専攻 博士前期課程1年)

河村 明良 (研究当時：東邦大学理学研究科 特別研究学生1年、

現在：東京慈恵会医科大学学生化学講座 大学院生)

鈴木 空 (信州大学大学院総合医理工学研究科総合理工学専攻 大学院生)

山田 幸司（東京慈恵会医科大学大学生化学講座 准教授）

隅田 有人（東京科学大学総合研究院生体材料工学研究所生命有機化学分野 准教授）

細谷 孝充（東京科学大学総合研究院生体材料工学研究所生命有機化学分野 教授）

喜井 勲（信州大学学術研究院（農学系） 教授）

吉田 清嗣（東京慈恵会医科大学大学生化学講座 教授）

吉田 彩舟（東邦大学理学部生物分子科学科 講師）

◆ 発表のポイント

- Hh シグナルを抑制する現行の治療薬である「SMO 阻害薬 vismodegib」は、治療中に薬剤耐性変異が生じることが課題となっています。
- 本研究では、vismodegib が効かなくなる薬剤耐性型 SMO 変異（SMO^{W535L}）をもつ細胞においても、DYRK2 を抑制することで Hh シグナルを低下させ、腫瘍細胞の増殖を抑制できることを明らかにしました。
- DYRK2 は SMO より下流で作用することから、既存の SMO 阻害薬に対する薬剤耐性を回避する新たな治療標的となる可能性が示されました。

◆ 発表内容

【背景】

Hh シグナルは、発生過程で重要な役割を担う一方、その異常な活性化は、髄芽腫や基底細胞がんなどの発症・進展に関与します。現在、Hh シグナルを標的とする SMO 阻害薬 vismodegib と sonidegib が抗がん剤として用いられていますが、治療中に標的分子 SMO に薬剤耐性変異が生じ、治療薬が効かなくなることが課題となっています。なかでも SMO^{W535L} 変異は、SMO を恒常的に活性化し、vismodegib に対する耐性を示す代表的な変異です。そのため、SMO そのものではなく、SMO より下流の分子を標的とすることで、薬剤耐性を回避する新たな治療戦略が求められています。

研究グループは、これまでにリン酸化酵素 DYRK2 が SMO の下流で転写因子 GLI2/GLI3 を活性化し、Hh シグナルを促進することを明らかにしてきました（Yoshida et al., Proc Natl Acad Sci USA, 2024, doi:10.1073/pnas.2320070121）。そこで本研究では、SMO 阻害薬に耐性を示す条件下でも、DYRK2 を標的とすることで Hh シグナルと腫瘍細胞の増殖を抑制できるかを検証しました。

【研究成果】

本研究では、SMO 阻害薬 vismodegib に耐性を示す SMO^{W535L} 変異をもつ細胞を用いて DYRK2 を標的とすることで薬剤耐性を克服できるかを検証しました。その結果、SMO^{W535L} 変異をもつ細胞では vismodegib の効果が著しく低下する一方、DYRK2 の発現を抑制すると Hh シグナルが低下しました。さらに、DYRK2 阻害剤を用いた場合にも Hh シグナルの

抑制が認められ、Hh シグナル依存性の腫瘍細胞では増殖抑制効果も確認されました。これらの結果から、SMO に薬剤耐性変異が生じた場合でも、その下流で働く DYRK2 を標的とすることで、Hh シグナルと腫瘍細胞の増殖を抑制できることが示されました。

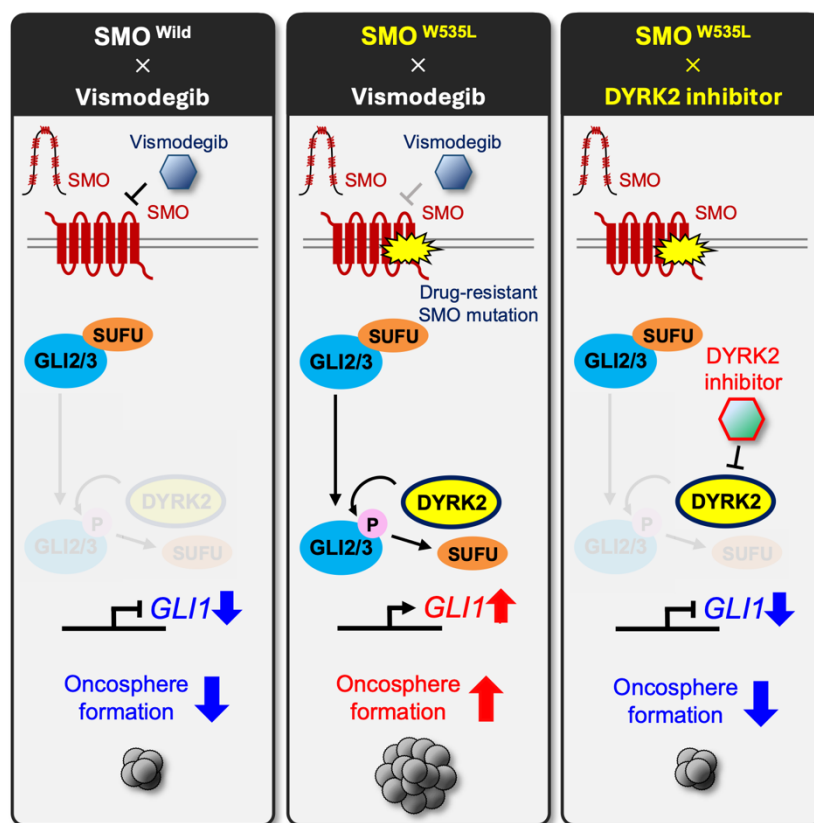


図 1. DYRK2 阻害による SMO 阻害薬耐性の克服モデル

【今後の応用、展開】

本研究により、SMO 阻害薬に耐性を示すがんに対しても、SMO の下流で働く DYRK2 を標的とすることで、Hh シグナルと腫瘍細胞の増殖を抑制できる可能性が示されました。今後は、DYRK2 を標的とした治療法の有効性や安全性について、さらに検証を進めることで、SMO 阻害薬が効かなくなった Hh シグナル依存性腫瘍に対する新たな治療法の開発につながることが期待されます。

本研究の一部は、文部科学省科学研究費補助金（基盤研究 C）、AMED 橋渡し研究プログラム 慶應拠点シーズ A（JP24ym0126806j0003、JP25ym0126806j0004）、武田科学振興財団、横山臨床薬理研究助成基金、SGH 財団、金原一郎記念医学医療振興財団、ホクト生物科学振興財団、ノバルティス科学振興財団、高橋産業経済研究財団、川野小児医学奨学財団、ゴールドリボン・ネットワーク、山田科学振興財団、持田記念医学薬学振興財団、中外創薬科学財団（C-FINDs）などの助成を受け実施されました。

◆ 発表雑誌

雑誌名：「FEBS Letters」（2026 年 10 月 28 日）

論文タイトル：DYRK2 inhibition overcomes resistance to SMO inhibitors in Hedgehog-driven tumors

著者：Sae Tomura †, Akira Kawamura †, Sora Suzuki, Kohji Yamada, Yuto Sumida, Takamitsu Hosoya, Isao Kii, Kiyotsugu Yoshida, and Saishu Yoshida* († 共同筆頭著者、* 責任著者)

DOI 番号：10.1002/1873-3468.70484

論文 URL：https://doi.org/10.1002/1873-3468.70484

◆ 用語解説

(注 1) Hedgehog (Hh) シグナル

発生や組織形成に重要な役割を果たす細胞内シグナル伝達経路。異常に活性化すると、髄芽腫や基底細胞がんなどの発症・進展に関与します。

(注 2) DYRK2 (Dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 2)

タンパク質をリン酸化する酵素（キナーゼ）の一つ。研究グループはこれまでに、DYRK2 が SMO の下流で GLI2/GLI3 を活性化し、Hh シグナルを促進することを明らかにしています。

(注 3) Smoothened (SMO)

Hedgehog シグナルの活性化に関わる 7 回膜貫通型のタンパク質で、構造上は G タンパク質共役型受容体 (GPCR) に分類されるで、vismodegib ならびに sonidegib などの標的分子です。

(注 4) vismodegib

SMO を阻害する抗がん剤で、Hh シグナル依存性腫瘍の治療に用いられています。

(注 5) SMO^{W535L} 変異

SMO の 535 番目のアミノ酸がトリプトファン (W) からロイシン (L) に置換された変異。SMO を恒常的に活性化し、vismodegib や sonidegib に対する薬剤耐性を引き起こします。

以上

◆ お問い合わせ先

【研究に関するお問い合わせ】

東邦大学理学部生物分子科学科

講師 吉田 彩舟

〒274-8510 千葉県船橋市三山 2-2-1

TEL: 047-472-1158 (内線 3562)

E-mail: saishu.yoshida@sci.toho-u.ac.jp

URL: <https://www.lab.toho-u.ac.jp/sci/biomol/yoshida/>

【報道に関するお問い合わせ】

学校法人東邦大学 法人本部経営企画部

〒143-8540 東京都大田区大森西 5-21-16

TEL: 03-5763-6583 FAX: 03-3768-0660

E-mail: press@toho-u.ac.jp

URL: www.toho-u.ac.jp

学校法人慈恵大学 経営企画部広報課

〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8

TEL: 03-5400-1280

E-mail: koho@jikei.ac.jp

URL: <https://www.jikei.ac.jp/>

信州大学 総務部総務課

〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1

TEL: 0263-37-3056 FAX: 0263-37-2182

E-mail: shinhp@shinshu-u.ac.jp

URL: <https://www.shinshu-u.ac.jp/>

東京科学大学 総務企画部広報課

〒152-8550 東京都目黒区大岡山 2-12-1

TEL: 03-5734-2975 FAX: 03-5734-3661

E-mail: media@adm.isct.ac.jp

URL: <https://www.isct.ac.jp/ja>