

氏名・本籍	杉本 渉 (広島県)
学位の種類	博士 (理工学)
報告番号	甲第 120 号
学位授与の日付	令和 4 年 3 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
論文題目	がん悪性化を惹起する RAS シグナルに対する 制御法の探索と解析
審査委員	(主査) 准教授 川内 敬子 (副査) 教授 西方 敬人 (副査) 教授 三好 大輔 (副査) 教授 大谷 亨

(神戸大学大学院工学研究科)

## 論文内容の要旨

様々なシグナル経路を活性化するハブとして機能し、細胞の生存や増殖を制御する RAS は、多くのがん細胞で恒常的に活性化し、がんの悪性化を誘導する。そのため、RAS の分子標的薬は有効性の高いがん治療薬になると考えられており、世界中で研究開発が行われてきた。しかし、タンパク質の構造的な特徴などから開発が進まず、RAS は現在“Undruggable”なタンパク質であることが広く認知されている。そこで、RAS シグナル経路の上流や下流で作用する分子を標的とした薬剤の開発が進められてきたが、RAS は多様なシグナル経路を活性化するため、単一のシグナル経路を阻害しても、他のシグナル経路が活性化し、がん細胞が薬剤耐性を獲得することが喫緊の課題となっている。そのため、RAS を直接標的にできる薬剤の開発は依然として強く望まれている。一方、RAS シグナルを標的とした分子標的薬などの多剤併用療法は、がんに対して高い治療効果をもつことがわかってきており、RAS シグナル経路を制御する薬剤の開発および新規創薬標的分子の同定への期待も大きい。

そこで本研究では、RAS シグナル経路における新規創薬標的分子の同定を目的として、RAS が惹起するがん細胞の浸潤・転移において重要な役割を果たす細胞移動に直接的に関わるアクチン動態制御機構の解明、また浸潤・転移の前に引き起こる上皮間葉転換に関わる *TMPRSS2/ERG* の発現制御機構の解明を試みた。さらに、分子標的が困難な RAS の活性を制御する新たな手法として、RAS をコードする mRNA に選択的に結合するフタロシアニン誘導体を用いた RAS の発現抑制方法について検討した。

第 3 章では、RAS による浸潤・転移に関わるアクチン動態の制御機構の解明を目的として、がん抑制因子 p53 の不活性化にともないがん遺伝子 *RAS* が誘導するアクチン線維構造の一つであるラメリポディアの形成機構において、NF- $\kappa$ B が重要な分子であることを同定した。第 4 章では、*TMPRSS2/ERG* の発現制御において、*TMPRSS2* 遺伝子のエクソン 2 で形成される四重鎖構造が、転写活性を制御するスイッチとして機能している可能性を明らかにした。第 5 章では、光増感を有するフタロシアニン誘導体 zinc phthalocyanine tetrasulfonate (ZnAPC) が、光照射依存的に RAS の発現を抑制することを明らかにした。ZnAPC は、*RAS* mRNA の 5' UTR 領域で形成される四重鎖構造に選択的に結合し、結合した ZnAPC は、光照射によって *RAS* mRNA を分解し、それによって RAS タンパク質の発現を抑制するとともに、細胞死を誘導した。

以上のように本研究では、がんの治療に極めて重要である RAS シグナル経路に関して、新たな治療標的分子を同定し、シグナル分子の遺伝子発現機構を解明することができた。さらに、これまで困難とされてきた RAS の発現を制御できる分子標的薬候補の開発にも成功した。これらの結果は、がん治療における新たな標的タンパク質を提示するだけでなく、タンパク質をコードする DNA や RNA の四重鎖構造を狙った創薬も可能であることを示している。これらの知見は、創薬の標的やモダリティを拡張することで、新しいがん治療法の確立につながると期待される。

## 審査結果の要旨

申請者は、がん治療における新規創薬標的分子の同定を目的として、がん細胞の悪性化を引き起こす代表的なタンパク質 RAS によるアクチン線維構造の制御機構と RAS の下流で機能するシグナル分子である *TMPRSS2/ERG* の遺伝子発現機構の解明、さらに分子標的が困難な RAS の発現を制御する手法の開発を試みた。その結果、アクチン線維の構成タンパク質である  $\beta$ -actin 切断を転写因子 NF- $\kappa$ B が抑制することが、がん遺伝子 *RAS* による細胞の浸潤能の亢進に必要なアクチン線維構造のラメリポディアの形成に重要であることを突き止めた。また RAS の下流で働く *TMPRSS2/ERG* をコードする遺伝子に、核酸のグアニン四重鎖構造 (G4) を

形成しうる配列が存在することを発見し、この G4 の形成が TMPRSS2/ERG の発現制御に関与している可能性を示した。さらに、RAS をコードする mRNA で形成される G4 に選択的に結合する化合物として光増感能を有するフタロシアニン誘導體 (ZnAPC) を見出し、これを用いて RAS mRNA を光切断することで、RAS タンパク質の発現量を減少させ、がん細胞を死滅させることができることを証明した。以上の成果は、RAS および RAS シグナルを標的とした新たな治療法への応用が期待されるのみならず、新たな遺伝子発現制御機構の提唱など基礎科学的にも重要な知見を示した。さらに本研究は、核酸の構造を標的とした創薬の可能性を大きく切り開くものとしても注目されており、社会的にも意義深い。これらの研究成果は、国際学術誌 3 編に掲載され、国際学会などでも数多く発表されており、国内外において高い評価を受けている。

令和 4 年 2 月 21 日、本学の学位規程に従い公開講演会を行い、本論文に関する説明と質疑応答を行った。申請者の説明はきわめて明快であり、応答内容も十分満足できるものであった。

以上により下記審査委員は本論文提出者 (杉本渉) の博士論文の審査、試験及び学力の認定を行った結果、本論文提出者が博士 (理工学) の学位を授与せられるに充分なる資格をもつものであると認める。