

大学院講義/先端医学トピックス

Wntシグナル研究を基盤とした抗がん剤開発 ～次世代研究者へのメッセージ～

Development of anti-cancer drugs based on Wnt signaling study
～Message to next generation researchers～

日時: 2020年12月22日(火)

17:00～18:30

講師: 菊池 章 教授

Prof. Akira Kikuchi, MD., Ph.D.

大阪大学大学院医学系研究科 分子病態生化学



私共は、20年以上にわたってWntシグナルの異常とがんとの関連について解析を行ってきた。Wntシグナルが恒常的に活性化し発がんするヒトがんが多数存在することから、Wntシグナルの構成分子である β カテニンを標的とする抗がん剤開発が精力的に行われてきたが、未だ上市には至っていない。そこで私共は、Wntシグナルによる新規の腫瘍形成の分子基盤の同定とそれに基づく創薬開発を行っている。今回はDKK1-CKAP4シグナルとGREB1シグナルについて紹介したい。Wntシグナルのフィードバック阻害分泌タンパク質であるDKK1は腫瘍増殖作用を有するが、その受容体や作用機構は不明であった。私共は、DKK1(リガンド)の新規受容体としてCKAP4を同定し、抗CKAP4抗体を新規抗がん剤として開発することを目指している。一方、GREB1はエストロゲン受容体の補因子として、ホルモン感受性臓器や乳がん等のホルモン感受性腫瘍の増殖に関与することが知られていた。私共は、腎尿管芽の発生や肝芽腫形成におけるWntシグナルの新規標的タンパク質としてGREB1を同定して、GREB1によるホルモン非感受性腫瘍における細胞増殖機構を明らかにするとともに、GREB1が分子標的になる可能性を示した。

本大学院講義では、これらの研究の最新のデータについて討論するとともに、日本の科学研究の現状と次世代研究者への期待についても言及したい。

【参考文献】

1. Kimura, H., Fumoto, K., Shojima, K., Nojima, S., Osugi, Y., Tomihara, H., Eguchi, H., Shintani, Y., Endo, E., Inoue, M., Doki, Y., Okumura, M., Morii, E., and Kikuchi, A. CKAP4 is involved in tumor progression as a Dickkopf1 receptor. *J. Clin. Invest.* 126, 2689-2705, 2016. doi:10.1172/JCI84658
2. Kimura, H., Yamamoto, H., Harada, T., Fumoto, K., Osugi, Y., Sada, R., Maehara, N., Hikita, H., Mori, S., Eguchi, H., Ikawa, M., Takehara, T., and Kikuchi, A. CKAP4, a DKK1 receptor, is a biomarker in exosomes derived from pancreatic cancer and a molecular target for therapy. *Clin. Cancer Res.* 25, 1936-1947, 2019. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-2124
3. Sada, R., Kimura, H., Fukata, Y., Fukata, M., Yamamoto, H., and Kikuchi, A. Dynamic palmitoylation determines microdomain localization of two DKK1 receptors, CKAP4 and LRP6, and regulates DKK1 signaling. *Sci. Signaling* 12(608), eaat9519, 2019. doi: 10.1126/scisignal.aat9519
4. Matsumoto, S., Yamamichi, T., Shinzawa, K., Kasahara, Y., Nojima, S., Kodama, T., Obika, S., Takehara, T., Morii, E., Okuyama, H., and Kikuchi, A. GREB1 induced by Wnt signaling promotes development of hepatoblastoma by suppressing TGF β signaling. *Nat. Commun.* 10, 3882, 2019. doi:10.1038/s41467-019-11533-x
5. 菊池章: Wntシグナル研究の歴史と展望～その足跡と未来～: 生化学 92, 498-516, 2020

【コーディネーター】シグナル統合学 教授 的崎 尚

【共催】シグナル伝達医学研究展開センター

【連絡先】シグナル統合学分野 Tel:5601 E-mail: hirokom@med.kobe-u.ac.jp

シグナル伝達医学講演会としても開講します