

-千里ライフサイエンス新適塾-

「難病への挑戦」第49回会合

「Wnt シグナル研究を基盤とした 新規抗がん剤開発への挑戦」

講 師 菊池 章 (きくち あきら)

大阪大学大学院医学系研究科 分子病態生化学 教授

日 時 2022年2月21日 (月) 18:00~19:15

開催形式 WEB 配信

参加費 無料

定 員 WEB 参加 200 名

参加は事前申込みされた方 (申込締切り 2月17日) のみとし、定員になり次第締切ります。

参加希望者は、当財団のホームページの「[参加申込・受付フォーム](#)」からお申込み下さい。

<http://www.senri-life.or.jp>

コーディネーター

菊池 章 (大阪大学大学院医学系研究科 分子病態生化学 教授)

山下 俊英 (大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授)



申込フォーム

主催: 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒 560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号

千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail: dsp-2021@senri-life.or.jp Tel: 06-6873-2001

<http://www.senri-life.or.jp>

【要旨】

「Wnt シグナル研究を基盤とした新規抗がん剤開発への挑戦」

大阪大学医学系研究科 分子病態生化学 菊池章

ショウジョウバエの遺伝学的研究に端を発した Wnt シグナルは、現在、動物の発生や、組織の恒常性維持、幹細胞の機能制御に必須のシステムである。そのために、Wnt シグナルの異常は種々の疾患と関連する。特に、発がんにおいて Wnt シグナルの構成分子である β -カテニンは、ドライバー遺伝子として位置づけられ、 β -カテニンの異常蓄積に基づく転写亢進を阻害することを目指した抗がん剤開発が長年続けられてきたが、未だ成功例がない。そこで、私共は Wnt シグナルの過剰活性化により発現誘導される新たな標的分子を探索し、がん病態との関連を解析している。本セミナーでは、GREB1 シグナルと DKK1-CKAP4 シグナルとについて紹介したい。**Growth regulation by estrogen in breast cancer 1** (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依存性腫瘍の増殖に関与することが知られていた。私共は、小児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 による肝芽腫細胞増殖機構を明らかにするとともに、アンチセンス核酸を用いて GREB1 が分子標的になる可能性を示した。また、最近では、成人肝細胞がんにおいても GREB1 が高発現する症例が存在することが判明し、その発現制御機構の解析を行っている。一方、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 Dickkopf1 (DKK1) は腫瘍増殖作用を有するが、その受容体や作用機構は長年にわたって不明であった。私共は、DKK1 の新規受容体として II 型膜タンパク質 Cytoskeleton associated protein 4 (CKAP4) を同定し、DKK1 が CKAP4 に結合すると、PI3 キナーゼ-AKT 経路を活性化してがん細胞増殖を促進することを明らかにした。現在は、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。本セミナーでは、これらの研究の知見について紹介するとともに、日本の科学研究の現状と課題についても言及したい。

【参考文献】

1. Matsumoto, S., Fujii, S., Sato, A., Ibuka, S., Kagawa, Y., Ishii, M., and Kikuchi, A. A combination of Wnt and growth factor signaling induces Arl4c expression to form epithelial tubular structures. *EMBO J.* 33, 702-718, 2014. doi: 10.1002/embj.201386942.
2. Fujii, S., Matsumoto, S., Nojima, S., Morii, E., and Kikuchi, A. Arl4c expression in colorectal and lung cancers promotes tumorigenesis and may represent a novel therapeutic target. *Oncogene* 34, 4834-4844, 2015. 10.1038/onc.2014.402.

3. 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](https://doi.org/10.1172/JCI84658).
4. Kajiwara, C., Fumoto, K., Kimura, H., Nojima, S., Asano, K., Odagiri, K., Yamasaki, M., Hikita, H., Takehara, T., Doki, Y., Morii, E., and Kikuchi, A. p63-dependent Dickkopf3 expression promotes esophageal cancer cell proliferation via CKAP4. **Cancer Res.** 78, 6107–6120, 2018. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-1749.
5. 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.
6. 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, eaat9519, 2019. doi: 10.1126/scisignal.aat9519.
7. 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.
8. Harada, A., Matsumoto, S., Yasumizu, Y., Shojima, K., Akama, T., Eguchi, H., and Kikuchi, A. Localization of KRAS downstream target ARL4C to invasive pseudopods accelerates pancreatic cancer cell invasion. **eLife** 10, e66721, 2021. DOI: [10.7554/eLife.66721](https://doi.org/10.7554/eLife.66721).
9. 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.

【講師略歴】

- 1982年3月 神戸大学医学部医学科卒業
- 1982年4月 神戸大学医学部附属病院 医員(研修医)
- 1983年7月 住友病院内科 医員
- 1988年3月 神戸大学大学院医学研究科内科系専攻修了
- 1988年4月 神戸大学医学部生化学第一講座 助手
- 1992年7月 カリフォルニア大学サンフランシスコ校(UCSF)心臓血管研究所
客員研究員
- 1994年12月 広島大学医学部生化学第一講座 教授
- 2009年12月 大阪大学医学系研究科分子病態生化学 教授
- 現在に至る