

研究助成 2019 –がん領域–
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	北海道大学 遺伝子病制御研究所 がん制御学分野
氏 名	園下 将大
研 究 テーマ	膵臓がんの薬物治療抵抗性の克服に立脚した新規治療法の開発

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
 （図表、写真などの貼付を含む）

がんは、現在日本人の死因の第一位となっており、極めて大きな福祉問題である。数々のがん種の中でも、特に治療の選択肢が少なく患者の予後が最も悪いものの一つが、膵がんである。この主な原因の一つが、膵がんが示す極めて高い薬物治療抵抗性であり、たとえ認可薬であってもほとんど患者の延命に貢献しない。このような状況から、膵がん患者の生存率は各がん種の中で最低水準であり、膵がんの予防や治療法の開発が長年極めて重要な課題となっていた。しかし、膵がんの治療法の開発は極めて難航している。主に哺乳類実験系で見出された新規治療薬候補の治療が盛んにおこなわれているものの、期待した効果が得られない症例がほとんどである。数少ない認可薬でさえも、効果が低い・毒性が非常に高い等の問題を抱えており、膵がんの克服には程遠い状況である。

このような状況から、「なぜ膵がんは薬物治療に対する抵抗性が高いのか」、そして「どうすれば膵がんの薬物感受性を高められるか」の2つの極めて重要な未解決の問いが存在すると言ったことができ、これらに答えることは膵がん患者の予後向上に直結すると期待される。代表者はこの問いに応えるべく、本研究で膵がんの薬物抵抗性成立の機序の解明と、それに立脚した新規膵がん治療法の創出の2項目を実施した。特に本研究では、シグナル伝達経路の保存度が高く、遺伝学が極めて高度に発達しており、低コスト・短期間での個体レベルでの解析が可能なショウジョウバエで新規膵がん動物モデルを作成し、評価系として重要な哺乳類実験系と相補的に組み合わせた。この新規研究基盤の活用により代表者は、キナーゼ阻害薬の効果を別のキナーゼが減弱させることを突き止め、このキナーゼが膵がんの新規治療標的となることを見出した。実際に代表者は、これらのキナーゼ阻害剤を組み合わせることで、単独処置よりも高い抗腫瘍効果が得られることを確認した。

以上の結果は、これまで本態が不明だった膵がんの薬物治療抵抗性の成立機序の手がかりを与えるものである。今後も、代表者が発見したこの抵抗性の低減手法の開発をさらに進めることで、膵がんの克服に向けた新規治療戦略の創出を目指す。

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2021年10月	第80回日本癌学会学術総会 <u>園下将大</u> 「Determining therapeutic vulnerabilities in pancreatic cancer using a whole-animal platform」
2	2021年7月	第30回日本がん転移学会学術集会 <u>園下将大</u> 「個体表現型スクリーニングによる新規がん治療薬開発の加速」
3	2021年9月	文部科学省科学研究費補助金新学術領域「細胞ダイバース」第6回領域会議 <u>園下将大</u> 「ショウジョウバエを活用したがん治療薬の探索」
4	2021年5月	第25回日本がん分子標的治療学会 <u>園下将大</u> 「個体表現型スクリーニングが加速する新規がん治療薬開発」
5	2021年6月	Imperial College London Life Sciences Seminar <u>Masahiro Sonoshita</u> 「A whole-animal platform to advance drug discovery」
6	2020年12月	第43回日本分子生物学会年会 <u>園下将大</u> 「個体ケミカルバイオロジーが加速する高次生命現象の解明と創薬」
7	2020年10月	第24回日本がん分子標的治療学会学術集会 <u>園下将大</u> 「個体を使用した新規がん治療薬の創出基盤」
8	2020年10月	第79回日本癌学会学術総会 <u>園下将大</u> 「Determining therapeutic vulnerabilities in pancreatic cancer using a whole-animal platform」
9	2020年9月	第93回日本生化学会大会 <u>園下将大</u> 「Determining therapeutic vulnerabilities in pancreatic cancer using a whole-animal platform」
10	2020年7月	第29回日本がん転移学会学術集会 <u>園下将大</u> 「遺伝学に立脚した新規がん治療法の開発」
11	2020年5月	第86回日本生化学会東北支部例会 <u>園下将大</u> 「個体レベルの遺伝学に立脚した新規創薬手法」
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2022年2月	がん専門誌に投稿予定
2	2022年7月	The 7th JCA-AACR Special Joint Conference にて発表予定