



異なる遺伝子変異パターンを持つすい管腺がんに共通する 新たな治療標的候補を発見

遺伝子変異パターンを再現したショウジョウバエの解析から STK17B を同定

ポイント

- ・ すい管腺がん (PDAC) で多く認められる複数の遺伝子変異パターンを再現したモデルショウジョウバエを構築し、キナーゼ遺伝子の機能を網羅的に解析。
- ・ 遺伝子変異パターン間の比較により、各パターンに特有のキナーゼ依存性と、複数のパターンに共通するキナーゼ依存性を発見。
- ・ ヒト PDAC 細胞での検証により、複数の遺伝子変異パターンに共通する新たな治療標的候補として STK17B を同定。

概要

北海道大学遺伝子病制御研究所がん制御学分野の園下将大教授、海涵大学院生らの研究グループは、すい管腺がん (PDAC) で高頻度に認められる遺伝子変異の組み合わせを再現したモデルショウジョウバエを用いた網羅的なキノームスクリーニング^{*1}により、PDAC の異なる遺伝子変異パターンに共通するキナーゼ依存性^{*2}を明らかにしました。

PDAC は、すい臓がんの大部分を占める予後不良ながんで、新たな治療法の開発が求められています。PDAC では、がん遺伝子 *KRAS* やがん抑制遺伝子 *TP53*、*CDKN2A*、*SMAD4* の異常が様々な組み合わせで生じます。研究グループはこれまでに、これら 4 遺伝子の異常を再現した「4-hit モデルショウジョウバエ」を用いて、MEK、AURKB、GSK3、GPx4 などの治療標的候補を同定してきました。一方、PDAC には、2 遺伝子に異常を持つ「2-hit」や 3 遺伝子に異常を持つ「3-hit」などのパターンもあり、それぞれに特有の標的と、複数のパターンに共通する標的の探索が課題となっていました。

本研究では、2-hit 及び 3-hit パターンを再現したモデルショウジョウバエ群を構築しました。このうち 2-hit と、SMAD4 不活性化を含む 3-hit のモデルで、個体の生存性を指標としてキナーゼ遺伝子の機能を網羅的に解析し、既報の 4-hit モデルの結果と比較しました。その結果、各パターンに特有のキナーゼ依存性と、複数のパターンに共通するキナーゼ依存性を見出しました。共通する標的候補の一つであるショウジョウバエの Drak に着目し、対応するヒトの分子 STK17A 及び STK17B^{*3} を解析したところ、STK17B の発現抑制により、解析したすべてのヒト PDAC 細胞のスフェロイド^{*4}の増殖が抑制されました。また、STK17B の発現を抑制したスフェロイドでは、DNA 複製や細胞周期の進行に関連する遺伝子群の発現が協調的に低下していました。これらの結果は、STK17B が、複数の遺伝子変異パターンに共通する新たな治療標的候補であることを示しています。

なお、本研究成果は、2026 年 9 月 1 日 (火) に *Cancer Science* 誌でオンライン公開されました。

【背景】

すい臓がんの大部分を占めるすい管腺がん（PDAC）は、5 年相対生存率が約 13%という極めて予後不良ながんであり、新たな治療法の開発が強く求められています。PDAC では、がん遺伝子 *KRAS* の活性化と、がん抑制遺伝子 *TP53*、*CDKN2A*、*SMAD4* の不活性化が高頻度に認められ、これらの遺伝子異常が様々な組み合わせで生じます。*KRAS* と *TP53* に異常を持つ「2-hit」パターンは約 48%、これらに *CDKN2A* または *SMAD4* の異常が加わった「3-hit」パターンはそれぞれ約 13%、約 8%を占め、合わせて PDAC の約 7 割に相当します。

研究グループはこれまでに、*KRAS*、*TP53*、*CDKN2A*、*SMAD4* の 4 つの主要な遺伝子変異を再現した 4-hit モデルショウジョウバエを確立し、このモデルを活用した一連の研究から、MEK、AURKB、GSK3、GPx4 などの PDAC 治療標的候補を見出してきました。一方、がんでは遺伝子変異パターンの違いによって、腫瘍の性質や治療標的への依存性が変化することが知られています。しかし PDAC では、どのキナーゼ依存性がどのパターンに特有で、どの依存性が複数のパターンに共通するのかは十分に明らかになっていませんでした。

そこで本研究では、2-hit 及び 3-hit パターンを再現したモデルショウジョウバエ群を構築し、複数の遺伝子変異パターンを比較することで、PDAC の遺伝的多様性を考慮した治療標的の探索を行いました。

【研究手法】

本研究ではまず、2-hit 及び 2 種類の 3-hit パターンを再現したモデルショウジョウバエを構築しました。次に、2-hit ハエと *SMAD4* 不活性化を再現した 3-hit ハエを用いて、個体の生存性を指標とした網羅的なキノームスクリーニングを実施し、既報の 4-hit ハエの結果と比較しました。さらに、ヒト PDAC 組織の遺伝子発現データ、異なる遺伝子変異パターンを持つヒト PDAC 細胞の三次元スフェロイド培養、RNA シーケンス解析を用いて、治療標的の候補となるキナーゼを探索しました。

【研究成果】

本研究ではまず、2-hit 及び 3-hit パターンを再現したモデルショウジョウバエを構築し、遺伝子変異の蓄積に伴って上皮細胞の過剰な増殖が段階的に強まることを確認しました。

次に、2-hit ハエ及び *SMAD4* 不活性化を再現した 3-hit ハエを用いて、ショウジョウバエが持つキナーゼの約 84%に相当する 211 種類を対象とした遺伝学的スクリーニングを実施しました。既報の 4-hit ハエの結果と比較したところ、遺伝子変異パターンによって影響の異なるキナーゼに加え、複数のパターンに共通する AURKB などのキナーゼ依存性も認められました。

中でも、ショウジョウバエの Drak の機能を低下させると、1-hit、2-hit、2 種類の 3-hit 及び 4-hit の各モデルで生存性が改善しました。この結果から、Drak は複数の遺伝子変異パターンに共通する有力な標的候補と考えられました。そこで、Drak に対応するヒトの分子である STK17A 及び STK17B を解析したところ、両遺伝子の発現量は、正常すい臓組織に比べて PDAC 組織で高いことが分かりました。

さらに、2-hit、3-hit 及び 4-hit の各パターンを持つヒト PDAC 細胞を三次元スフェロイド培養し、STK17B の発現を抑制したところ、解析したすべての細胞モデルでスフェロイドの増殖が抑えられました。一方、STK17A の発現抑制による効果は、細胞モデルによって異なりました。

また、STK17B の発現を抑制した PDAC スフェロイドの RNA シーケンス解析では、DNA 複製や細胞周期の進行に関連する遺伝子群の発現が協調的に低下していました。これらの結果から、STK17B が、解析した複数の遺伝子変異パターンに共通する PDAC の新たな治療標的候補であることが示されました（図 1）。

【今後への期待】

本研究の成果は、PDAC の遺伝的多様性を考慮し、遺伝子変異パターンに特有の弱点（脆弱性）と、複数のパターンに共通する弱点を体系的に探索するための基盤となります。今後、STK17B の機能や作用機序の解明、選択的な阻害薬の開発、哺乳類の PDAC モデルでの検証を進めることで、幅広い PDAC 患者を対象とする新たな治療戦略の開発につながることを期待されます。

【謝辞】

本研究は、JSPS 科研費（JP20H03524、JP23H02759）、J-PEAKS（PJS00420230001）、JST 戦略的創造研究推進事業 CREST（JPMJCR2333）、北海道大学若手研究者育成事業、北海道大学フォトエキサイトニクス関連事業、北海道大学遺伝子病制御研究所共同利用・共同研究拠点事業の助成を受けて行われました。

論文情報

論文名	Genotype-informed whole-animal kinome screening reveals shared kinase vulnerabilities across driver contexts in PDAC（全個体キノームスクリーニングによる、PDAC の異なるドライバー遺伝子背景に共通するキナーゼ脆弱性の同定）
著者名	海 涵 ¹ 、大塩 貴子 ^{1,2} 、蔣 卉 ¹ 、木村 拓 ^{1,3} 、佐藤 悠介 ¹ 、畑 宗一郎 ¹ 、平田 大賀 ¹ 、劉 佳芸 ¹ 、劉 桐薇 ¹ 、山村 凌大 ¹ 、園下 将大 ¹ (¹ 北海道大学遺伝子病制御研究所、 ² 関西医科大学病理学講座、 ³ 北海道大学大学院歯学研究院口腔病態学分野口腔診断内科学教室)
雑誌名	<i>Cancer Science</i> （がん研究の専門誌）
DOI	10.1111/cas.70522
公表日	2026 年 9 月 1 日（火）（オンライン公開）

お問い合わせ先

北海道大学遺伝子病制御研究所がん制御学分野 教授 園下 将大（そのした まさひろ）
TEL 011-706-8801 FAX 011-706-8802 メール msonoshita@igm.hokudai.ac.jp
URL <https://bmoncology.wixsite.com/mysite>

【参考図】

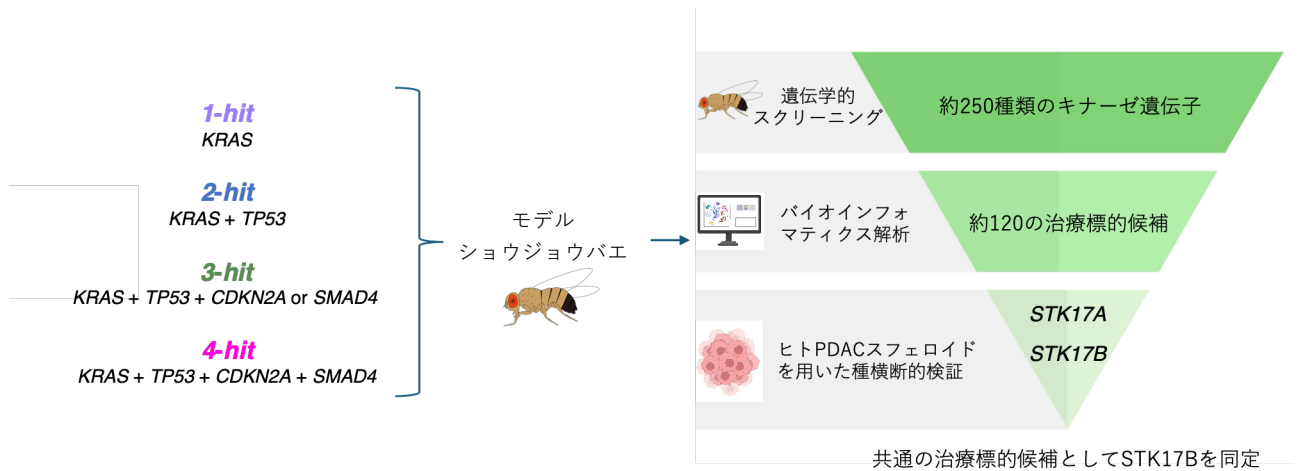


図 1. 本研究の概要図

PDAC で高頻度に認められる *KRAS*、*TP53*、*CDKN2A*、*SMAD4* の遺伝子異常の組み合わせを再現したモデルショウジョウバエを構築し、遺伝学的スクリーニング及びバイオインフォマティクス解析により治療標的候補を絞り込んだ。さらに、異なる遺伝子変異パターンを持つヒト PDAC 細胞のスフェロイドを用いて候補分子を検証した結果、STK17B を複数のパターンに共通する新たな治療標的候補として同定した。

【用語解説】

- * 1 キノームスクリーニング … 生物が持つキナーゼ遺伝子群を網羅的に解析し、特定の疾患や生命現象に關与するキナーゼを探索する手法。本研究では、モデルショウジョウバエの生存性を指標として、PDAC モデルの表現型に影響を与えるキナーゼを探索した。
- * 2 キナーゼ依存性 … 細胞や組織が、増殖や生存などの機能を維持するために特定のキナーゼの働きに依存している状態。本研究では、キナーゼの機能を低下させた際の影響を比較することで、PDAC の遺伝子変異パターンに特有の依存性と、複数のパターンに共通する依存性を解析した。
- * 3 STK17B … Serine/threonine kinase 17B。タンパク質をリン酸化するセリン／スレオニンキナーゼの一種で、ショウジョウバエの Drak に対応するヒト相同分子の一つ。本研究では、STK17B の発現を抑制することで、異なる遺伝子変異パターンを持つ複数のヒト PDAC 細胞モデルにおいてスフェロイド増殖が一貫して抑制されたことから、複数のパターンに共通する新たな治療標的候補として同定された。
- * 4 スフェロイド … がん細胞などを三次元的に培養して形成させた球状の細胞集団。通常の平面的な細胞培養と比べて、細胞同士の相互作用などをより反映するため、がん細胞の増殖や治療標的候補の機能を評価するために用いられる。