

The novel driver gene ASAP2 is a potential druggable target in pancreatic cancer

藤井, 昌志

<https://hdl.handle.net/2324/4495966>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : (c) 2021 The Authors.

氏 名：藤井 昌志

論 文 名：The novel driver gene *ASAP2* is a potential druggable target in pancreatic cancer
(膵癌において *ASAP2* は治療標的となりうる新たなドライバー遺伝子である)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

癌の治療において変異を有する癌遺伝子を標的にすることは効果的である。膵癌には「big 4」と呼ばれる4つの主なドライバー変異 (*KRAS*, *TP53*, *CDKN2A*, *SMAD4*) が知られているが、いずれも現時点では治療標的とはならない。今回、ArfGAP family のひとつである ArfGAP with SH3 domain, ankyrin repeat and PH domain 2 (*ASAP2*)を膵癌の新規ドライバー遺伝子として見いだした。膵癌データセットにおける臨床的検討では、*ASAP2* は DNA コピー数増加に伴い膵癌細胞で過剰発現しており、膵癌根治術症例において *ASAP2* 高発現群は予後不良であった。次に CRISPR-Cas9 により *ASAP2* をノックアウトおよび過剰発現した膵癌株化細胞を用いて *ASAP2* の生物学的意義を検討した。*In vitro* および *In vivo* において *ASAP2* は EGFR のリン酸化を介して細胞周期の進行を促進することで腫瘍の増殖を促進していることが示された。最後にバイオインフォマティクスな手法である Gene perturbation correlation method を用いて *ASAP2* 経路を標的とする既存薬として抗寄生虫薬であるニコロサミドを同定し、ニコロサミドが *ASAP2* の発現を阻害することで膵癌の増殖を抑制することを示した。これらのデータから *ASAP2* は EGFR 経路を活性化する薬剤標的となる新規ドライバー遺伝子であることが示唆された。さらに膵癌における *ASAP2* を標的候補とした既存の治療薬 (リポジショニング薬) としてニコロサミドが同定された。