

論 文 要 旨

HRAS as a potential therapeutic target of salirasib RAS inhibitor in bladder cancer

膀胱癌における RAS 阻害剤 Salirasib を介した
治療標的としての HRAS

杉田 智

RAS の過剰なシグナルは腫瘍形成、浸潤および転移に寄与する。RAS アイソフォームの 1 つである HRAS は、1982 年に膀胱癌の細胞株である T24 において突然変異が報告された最初のヒト癌遺伝子であり、その変異や発現上昇がさまざまな癌で報告されている。

RAS 阻害剤である Salirasib はいくつかの癌で抗腫瘍効果を有することが報告されているが、その多くが治療に比較的高用量が必要とされている。また、Salirasib の膀胱癌における報告はまだない。

本研究の目的は、Salirasib や RNA 干渉による HRAS 標的治療の抗腫瘍効果を評価し、新たに開発された定量的プロテオーム解析により膀胱癌細胞における Salirasib の抗腫瘍作用の機序を解明することである。

the cancer genome atlas (TCGA) の膀胱癌コホートをを用いて HRAS の発現解析を行った。

Salirasib や si-HRAS の膀胱癌細胞における効果を評価するために機能解析を行った。膀胱癌細胞株は HRAS 突然変異をもつ T24 と HRAS 突然変異をもたない BOY を用いた。膀胱癌異種移植マウスを用い Salirasib の in vivo での効果を評価した。

in vitro proteome-assisted MRM for protein absolute quantification (iMPAQT)を用いて Salirasib で処理した膀胱癌細胞におけるプロテオーム解析をおこなった。Salirasib で処理した膀胱癌細胞において発現が低下していたタンパクを GeneCodis を使い Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathways に分類した。

the cancer genome atlas (TCGA) の膀胱癌コホートをを用いた解析では、HRAS の発現は癌検体では正常検体と比べて有意に高く、HRAS の突然変異を有する膀胱癌検体では突然変異のない膀胱癌検体と比べてその発現が有意に高かった。

Salirasib および si-HRAS の形質導入は、HRAS 突然変異の有無にかかわらず、膀胱癌細胞において細胞増殖、遊走および浸潤能を阻害した。Salirasib は膀胱癌異種移植マウスにおいて抗腫瘍効果を示さなかった。

プロテオーム解析では、salirasib 処理した群において、酸化リン酸化反応などの代謝経路が有意に抑制されていた。一方で、HIF-1 α を介した RAS の下流のタンパクを抽出してみると、その発現は十分に抑制されていなかった。

Salirasib や si-HRAS は HRAS mutation の有無にかかわらず膀胱癌細胞株において増殖、遊走、浸潤が抑制した。しかしながら Salirasib は in vivo では抗腫瘍効果を示さなかった。

プロテオーム解析では、Salirasib 処理した群において有意に抑制された代謝経路を示したが、一部の RAS の下流のタンパクの発現が十分に抑制されていないことを示した。

これらの知見により、Salirasib の抗腫瘍作用機序の新たな面が明らかとなり、膀胱癌に対する新たな治療戦略の必要性を示した。

(International Journal of Oncology 53(2): 725-736. 2018 年 掲載)