

## M20221231\_03\_Michigan

### バックアップ 遺伝子の停止でマウスのガン寛解

ガン細胞は、ダークサイドに行くときに DNA を消去する。したがって医者とエンジニアのチームは、重要な細胞機能を動かす「バックアッププランを標的にした。

腫瘍細胞が制御不可能な成長を可能にする方法は、ガンを治療するために利用できる弱点でもあることを、シガン大学(U-M)とインディアナ大学の研究者は示した。

マシンラーニングアルゴリズムは、薬剤が精密にガンを標的にできるように腫瘍細胞だけが利用しているバックアップ遺伝子を特定できる

研究チームは、マウスの卵巣ガン治療でこの新しい精密医学アプローチを実証した。さらに、これらの脆弱性をさらす細胞の挙動は、ほとんどのガン形態で共通である。つまり、そのアルゴリズムは、多くの悪性腫瘍に、よりよい治療計画を提供できる。

「これは精密医学分野を変革できる。薬剤ターゲティングは、ガン細胞だけに作用し殺すが、正常な細胞を残すからである」と、U-M バイオメディカルエンジニアリング准教授、Nature Metabolism で研究のシニアオーサー、Deepak Nagrath は、説明している。「ほとんどのガン薬剤は、正常な組織の細胞に作用する。しかし、われわれの戦略は、ガン細胞の特定ターゲティングを可能にする」。

このアプローチは、付随的致死性として知られている。ガン細胞が捨てる遺伝子から拾い集めた情報を使って弱点を見つける。人の身体には、ガンから守るための多くのメカニズムがある。ガン細胞自体は、その広がりを阻止する抑制(サプレッサ)遺伝子を含んでいることがよくある。しかし、それらの細胞は、それに対処するための巧妙な戦略を持っている。DNA の一部、そのサプレッサ遺伝子を含む部分を消去するだけである、

そうすることで、細胞は、一般に、生存に必要な他の遺伝子を失う。死を回避するために、その細胞は、パラログを見つける、つまり同じ機能を供給できる遺伝子である。通常、その細胞が生き続けるように介入し、同じ機能を発揮することができる遺伝子は 1 つ、または 2 つ存在する。

適切なパラログを特定し、細胞の生命機能をシャットダウンするようにそれを標的にできるならどうだろう。

「消去された代謝遺伝子の直接的置き換えが利用できないとき、われわれのアルゴリズムは、ガン細胞の代謝の数学的モデルを使い、ガン細胞が利用すると考えられるパラログ代謝経路を予測する。これら代謝経路は、ガン細胞にとって重要であり、選択的に標的になりうる」と Abhinav Achreja は説明している。同氏は、研究論文の主筆、バイオメディカルエンジニアリングの U-M 研究フェロー。

代謝経路を攻撃することは、本質的に細胞のエネルギー源をシャットダウンする。卵巣ガン細胞を調べて U-M のチームは、一つの遺伝子 UQCR11 に狙いを定めた。これは、抑制遺伝子と共に消去されることがよくあった。UQCR11 は、細胞呼吸で重要な役割を担っている。生存するためにグルコースを、どのように分解してエネルギーを獲得するか。

このプロセスの混乱は、重要な代謝物、呼吸が起こるミトコンドリアの NAD<sup>+</sup> の大きな不均衡になる。あらゆる可能性にもかかわらず、卵巣ガン細胞は、そのバックアッププランに依存して生き続ける。

U-M のアルゴリズムは、複数のオプションをより分け、UQCR11 が欠落している細胞が、NAD<sup>+</sup> のバックアップサプライヤとして遺伝子 MTHFD2 に頼ることの予測に成功した。

インディアナ医科大学の研究者は、ラボでその成果の評価を手助けした。このチームは、薬学教授、Xiongbin Lu をリーダーとしており、遺伝子改変細胞、欠失のある卵巣ガンの動物モデルを開発した。テストした 6 匹のマウスの内 6 匹が、完全なるガン寛解を示した。

---

### [参考文献](#)

Metabolic collateral lethal target identification reveals MTHFD2 paralogue dependency in ovarian cancer