

## **ZIC5 drives melanoma aggressiveness by PDGFD-mediated activation of FAK and STAT3.**

Satow R, Nakamura T, Kato C, Endo M, Tamura M, Batori R, Tomura S, Murayama Y, Fukami K.

Cancer Res. 2016 Sep 26. pii: canres.0991.2016. [Epub ahead of print]

深見希代子教授、佐藤礼子助教らの研究グループは、メラノーマの薬剤耐性を亢進させる ZIC5 を同定した。この成果は、2016 年 9 月 26 日に「Cancer Research」で公開された。

### **研究の概要**

本論文では、メラノサイトの起源である神経冠の形成に重要な役割を果たす遺伝子群をスクリーニングし、メラノーマの進展に関わる遺伝子として ZIC5 を同定した。ZIC5 がメラノーマに高発現していることや、ZIC5 が血小板由来増殖因子 D の発現を介してメラノーマの薬剤耐性を亢進させていることを明らかにしている。また、ZIC5 の阻害により BRAF 分子標的薬による細胞死の誘導率が大幅に増えることを明らかにしている。本研究成果は、ZIC5 や血小板由来増殖因子 D ががん薬剤耐性を減弱させる為の優れた標的因子になることを示唆している。

### **研究の背景**

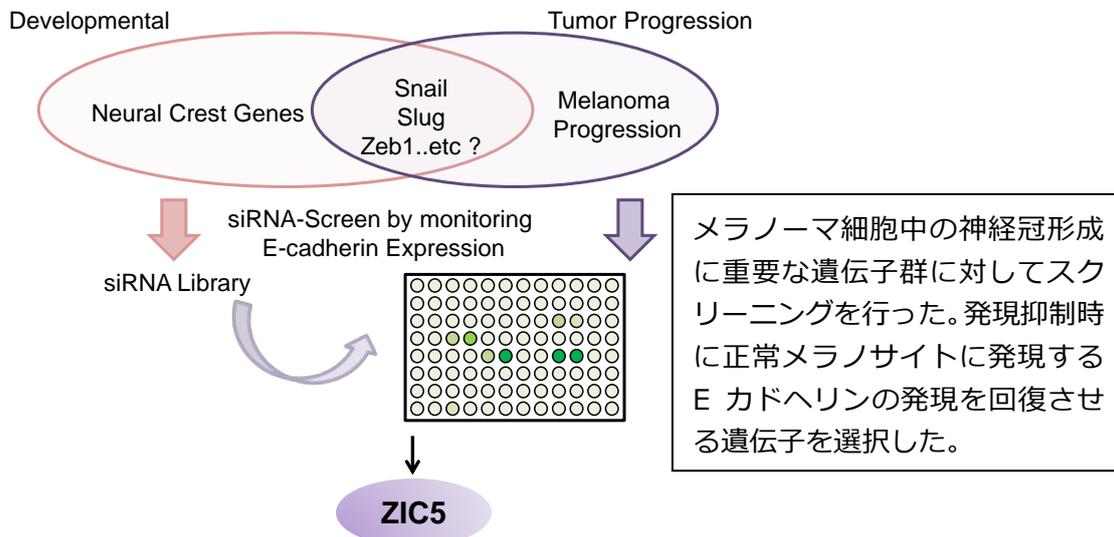
がん細胞が治療薬に抵抗性を持つ現象である「がん薬剤耐性」はがん根治を妨げる大きな問題である。メラノーマの多くの症例で BRAF 遺伝子の活性化変異が入っており、これにより異常な増殖や転移が促進される。BRAF 変異を持つメラノーマには BRAF 阻害薬が有効であることが示されているが、BRAF 阻害薬に対する耐性がメラノーマに生じ、BRAF 阻害薬の効果が持続しないことが問題となっている。

がん薬剤耐性に関する研究は盛んに行われており、STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3) や FAK (Focal Adhesion Kinase) といった分子の活性化によるシグナル伝達が薬剤耐性を亢進させていることが明らかになっている (Lee ら, Cancer Cell, 2014; 平田ら, Cancer Cell, 2015)。しかし、特異性の問題から、これらのシグナル伝達系を阻害する為のよい標的になると思われる分子は少ない為、さらなる薬剤耐性メカニズムの解明と治療標的分子の同定が必要である。

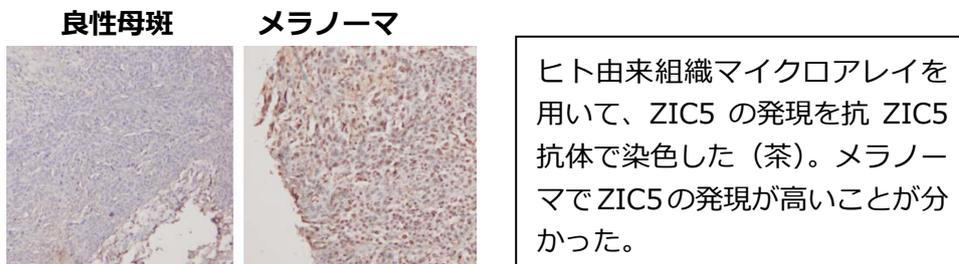
これまでに、メラノーマは上皮間葉転換 (EMT) 様のプログラムにより悪性化することが示唆されている (Caramel ら, Cancer Cell, 2013)。上皮性のがん細胞が悪性化する際に観察される EMT は、E-カドヘリンの発現消失や間葉系遺伝子の発現誘導により、がん細胞の転移能が亢進する現象である。さらに、EMT によりがん幹細胞様性質が向上し、自己増殖能や薬剤耐性が亢進することが報告されている (Chaffer ら, Science, 2011)。一方、EMT は初期発生における組織形成においても必須の現象であり、神経冠細胞の分化にも必要である。初期発生 EMT とがん EMT では、いくつかの共通因子の関与が知られていることから、両者 EMT に類似した分子機構があると考えられる。本研究では、神経冠形成に必要な遺伝子群の中からメラノーマ悪性化に関与している遺伝子を、E カドヘリン発現を指標として探索・同定し機能解析を行った。

## 研究成果

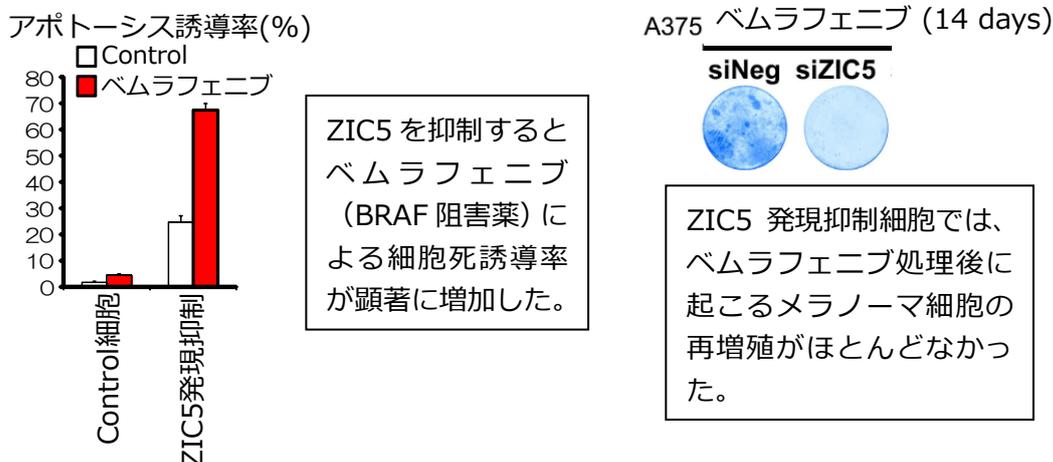
### 1. メラノーマ悪性を促進する遺伝子を見つけ出す為のスクリーニングを行った



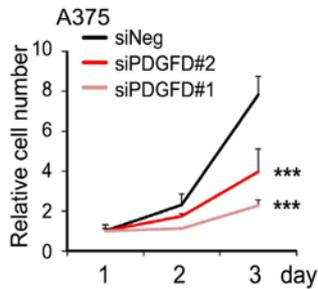
### 2. ZIC5 はヒトメラノーマ組織で高発現する



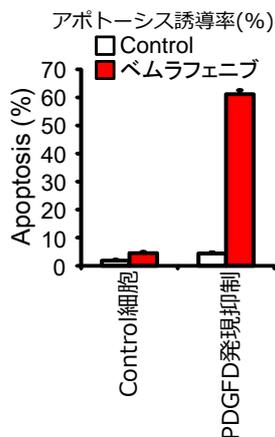
### 3. ZIC5 はメラノーマ細胞の増殖・生存・移動・薬剤耐性を亢進させる



#### 4. PDGFD はメラノーマ細胞の増殖・移動・薬剤耐性を亢進させる

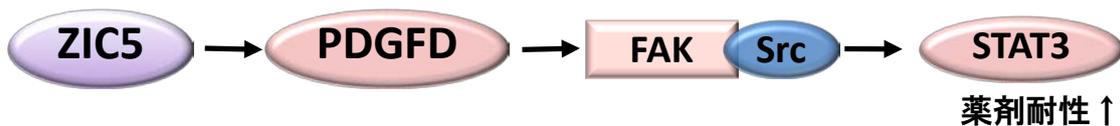


PDGFD を発現抑制するとメラノーマ細胞の増殖速度が減少した。



PDGFD を抑制するとベムラフェニブ (BRAF 阻害薬) による細胞死誘導率が顕著に増加した。

#### 5. ZIC5 は PDGFD の発現を促進し、Focal adhesion kinase (FAK) や Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3) の活性化を介して薬剤耐性を亢進させる



ZIC5/PDGFD の下流シグナルを検討したところ、薬剤耐性に関わる FAK や STAT3 の活性化に関与していることが明らかになった。また、ZIC5/PDGFD/FAK/STAT3 はポジティブフィードバックループを形成しており、既に薬剤耐性を獲得しているメラノーマ細胞において、このシグナルループを阻害すると細胞死が誘導されることを明らかにしている。

#### 今後の展望

本研究成果は、ZIC5 や血小板由来増殖因子 D ががん薬剤耐性を減弱させる為の優れた標的因子になることを示唆している。今後、ZIC5 や PDGFD の機能を阻害する薬剤や抗体を同定し、これらのがん薬剤耐性を減弱させ、分子標的薬や抗がん剤の効果を増大させることを示したい。