

VBL 研究プロジェクト紹介

| | |
|--|--|
| <p>テーマ</p> | <p>ヘッジホッグシグナル異常症に対する iPS 細胞を用いた創薬スクリーニング</p> |
| <p>研究者</p> | <p>藤井 克則（千葉大学大学院医学研究院） 荒井 緑（千葉大学大学院薬学研究院） 池原 甫（千葉大学大学院医学研究院）</p> |
| <p>ヘッジホッグ経路は脊椎動物で高度に保存された細胞増殖シグナルであり、個体の発生・分化に必須とされる。この経路はリガンドの Hedgehog、受容体の PTCH1、隣接タンパクの SMO、転写因子の Gli からなり、その異常は身体奇形と発癌、特に皮膚癌の基底細胞癌や膀胱癌を来することが知られている。近年、経路の構成要素である SMO に対する選択的阻害薬 vismodegib が FDA より認可され、基底細胞癌と髄芽腫（脳腫瘍）に用いられるようになったが味覚消失や消化管障害等の副反応発現率が高く問題となっている。</p> <div data-bbox="858 667 1348 1019" data-label="Diagram"> <p style="text-align: center;">HedgehogシグナルとPTCH遺伝子変異</p> </div> <p>Gorlin 症候群 (OMIM#104000 母斑性基底細胞癌症候群) は PTCH1 遺伝子変異によって発症する常染色体優性遺伝疾患であり、幼少期には手掌・足底の小陥凹、側弯症、肋骨奇形、大脳鎌石灰化を呈し、経年的に髄芽腫（脳腫瘍）、角化嚢胞性歯原性腫瘍、基底細胞癌等の腫瘍を形成する（右図参照）。申請者らは Gorlin 症候群の遺伝子解析を通じて多数の患者診察を行い、千葉大学で本邦唯一の Gorlin 症候群専門外来を開設している。</p> <div data-bbox="758 1176 1356 1512" data-label="Image"> <p style="text-align: center;">ヘッジホッグシグナル異常症 (Gorlin 症候群) の臨床症状</p> </div> <p>今回申請者らは、受容体 <i>PTCH1</i> の遺伝子変異によって起きる Gorlin 症候群の研究を通じ、iPS 細胞を用いたヘッジホッグ経路阻害薬の開発と病態解明を目指す。共同研究者の石橋・荒井は天然化合物ライブラリーを所有しており、これらを Gorlin 症候群患者由来の iPS 細胞で下流の Gli シグナルの抑制を検証することで、新たな創薬への展開を目指す。本研究ではヘッジホッグシグナル異常症に対して Gorlin-iPS 細胞を用いた創薬スクリーニングを行うとともに、分化段階に応じた経路阻害剤の抑制効果・至適条件を決定することで、ヘッジホッグ経路の新たな阻害剤を確立することを目標とする。</p> <div data-bbox="1077 1646 1348 1892" data-label="Image"> </div> <p style="text-align: right;">Gorlin 症候群 iPS 細胞</p> | |