

2024 年度
創発的研究支援事業 年次報告書【公開版】

研究担当者	大石篤郎
研究機関名	杏林大学
所属部署名	医学部肉眼解剖学教室
役職名	講師
研究課題名	オーファン GPCR のリガンド発見と新たながん治療の創生
研究実施期間	2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

研究成果の概要

現在医療で使用される薬の約 30%は G 蛋白質共役型受容体 (GPCR) を標的としているが、ヒトが持つ GPCR のうち約 100 種類はリガンド (受容体に特異的に結合し活性化する物質) がわかっておらずオーファン GPCR と呼ばれる。

本課題はオーファン GPCR のリガンドを発見することと、オーファン GPCR を介した新しいがん治療という二つの目標を設定した。研究初年度は本課題を推進するため、新しいバイオセンサー開発とリガンドスクリーニングプラットフォームの確立を行い、実際にリガンドスクリーニングを開始した。二年度目リガンドスクリーニングの実践と、リガンドが見つからないときにもがん治療につながりうる道筋の選定を行った。三年度目はリガンドスクリーニング及び二年度目に発見したがん治療標的候補の GPCR-A の解析を継続した。

1:スクリーニングについて: リガンドの発見には至っていないが、4つのオーファン受容体に対して今年度ポジティブヒットと期待できる検体が出たため、質量分析によるリガンド候補の解析に進んでいる。

2: リガンド発見が進まないときに備え、肺癌細胞を使った実験で治療標的となりうるオーファン GPCR の選定を行い GPCR-A の存在が肺がん細胞にとって重要な役割を果たしていることがわかったため、GPCR-A が肺癌に与えるメカニズムを探り、GPCR-A を標的とした肺癌治療が成立する可能性を検討した。現在の結果では GPCR-A は肺がん治療標的となりうると考えており、GPCR-A ノックダウン細胞の RNAseq によるシグナル経路への影響の解析・GPCR-A 発現腫瘍での解析を行った。