

## Optimal therapy for lung and brain cancers using intra- and inter-cellular networks

若本環希

広島大/京大 ASHBi

がん治療の確立は、長年の世界的な課題である。特に、ある臓器で発生したがんが他の臓器へ転移すると複数の臓器を同時に治療する必要があるが、そのような治療は困難であり、未だ確立されていない。そこで、本研究では、多様ながんに通じるシグナルネットワークである Notch シグナルネットワークを標的とした、最適な治療法の提案を目指している。特に、本研究では胚性脳腫瘍と非小細胞肺癌に着目している。これら 2 つのがんは、どちらも Notch シグナルの下流遺伝子である HES-1 によってがんが進行するが、Notch1 と Notch2 の HES-1 への作用が反対であることが知られている。非小細胞肺癌では、Notch1 は HES-1 を活性化し、Notch2 は抑制する。一方で、胚性脳腫瘍では Notch1 は HES-1 を抑制し、Notch2 は活性化する。このように反対のネットワークを持つがんであっても、同時に治療することのできる方法を見出すため、私たちはこのネットワークを基に数理モデルを構築した。そして、感度解析によりネットワークの中でどの経路ががん細胞の増加に最も重要であるのかを調べたところ、細胞間の経路よりも細胞内の経路の方が重要であり、さらに Notch の細胞質内での発現と Notch の細胞質から細胞膜への移動が、二つのがんの治療における共通の標的になりうることがわかった。また、これらの結果に基づき、すでに研究されている治療と私たちの提案する治療を 10 人の患者を想定に *in silico* にてテストしたところ、ネットワークを切るような治療よりもネットワークを増強するような治療の方が、がん細胞の数をより効果的に減少させるという結果が見られた。さらに、いくつかの治療を組み合わせ、複数のネットワークを標的とすることで、さらにがん細胞の数を減らす可能性があることもわかった。したがって、本研究は、対照的な Notch ネットワークを持つ複数のがんであっても同時に治療することが可能である最適な治療法を提案し、さらにいくつかの治療法を組み合わせることにより効果的にがん細胞を減らす可能性を提示している。