

分子標的治療薬の開発が進み、がん治療に進展がみられているが、薬剤に対する耐性が生じ、がんの再増殖が起こることが治療の問題点である。薬剤耐性など、がん細胞の悪性形質の亢進は、上皮間葉形質転換（EMT）により引き起こされる。がん EMT には、初期発生の神経冠形成時に起こる EMT と類似した分子機構が存在することから、これまでに我々は、神経冠形成を促進する遺伝子群に対してスクリーニングを行い、メラノーマの薬剤耐性を亢進させる遺伝子として ZIC5 を同定している。ZIC5 の下流で薬剤耐性に寄与する分子を同定する為、マイクロアレイ解析を行ったところ、ZIC5 により PDGF の一種である PDGFD の発現が亢進することが明らかとなった。また、PDGFD の発現抑制により、メラノーマ細胞の増殖・移動能・薬剤耐性が抑制されることが明らかとなった。ZIC5 や PDGFD を抑制することにより、いくつかのがん細胞種において抗がん剤による細胞死誘導率が顕著に増加することから、ZIC5 や PDGFD はがん細胞の薬剤耐性を阻害する為の良い標的分子であると考えられる。

薬剤耐性に関わる神経冠遺伝子の同定

