

## 活性型 GNAS は膵がんのドライバー遺伝子である

永澤生久子

GNAS は三量体 G タンパク質のサブユニットの一つである  $G\alpha_s$  タンパク質をコードする遺伝子である。この GNAS の活性型変異 R201C または R102H は膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMNs) から発生する膵管腺癌 (膵がんの 80%) において KRAS 変異と共に高頻度に認められるが、その機能については十分に理解されていなかった。本論文で筆者らは、遺伝子組み換えマウスを用いて変異型 GNAS が変異型 KRAS と協調して発がんや腫瘍の増殖に寄与していることを明らかにした。さらに、KRAS/GNAS 変異型の膵がんでは、GNAS 下流の cAMP-PKA シグナルを介した SIK の持続的な抑制が生じ、それによって脂肪酸代謝のリプログラミングが起きていることを示した。GNAS や PKA は他のがん種ではがん抑制分子としても知られているが、本論文により各がん細胞の遺伝的背景によってその機能は真逆にもなり得ることが示された。同じ KRAS 変異がんであっても GNAS のような協調する遺伝子変異によって、ヘテロながん細胞集団が形成されると考えられる。

## 紹介論文

**Mutant GNAS derives pancreatic tumorigenesis by inducing PKA-mediated SIK suppression and reprogramming lipid metabolism**Krushna C. Patra, Nabeel Bardeesy *et al.**Nature Cell Biology* 2018 Jul;20(7):811-822.**Abstract**

G protein  $\alpha_s$  (GNAS) mediates receptor-stimulated cAMP signalling, which integrates diverse environmental cues with intracellular responses. GNAS is mutationally activated in multiple tumour types, although its oncogenic mechanisms remain elusive. We explored this question in pancreatic tumorigenesis where concurrent GNAS and KRAS mutations characterize pancreatic ductal adenocarcinomas (PDAs) arising from intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs). By developing genetically engineered mouse models, we show that *Gnas*<sup>R201C</sup> cooperates with *Kras*<sup>G12D</sup> to promote initiation of IPMN, which progress to invasive PDA following *Tp53* loss. Mutant *Gnas* remains critical for tumour maintenance in vivo. This is driven by protein-kinase-A-mediated suppression of salt-inducible kinases (Sik1-3), associated with induction of lipid remodelling and fatty acid oxidation. Comparison of *Kras*-mutant pancreatic cancer cells with and without *Gnas* mutations reveals striking differences in the functions of this network. Thus, we uncover *Gnas*-driven oncogenic mechanisms, identify *Siks* as potent tumour suppressors, and demonstrate unanticipated metabolic heterogeneity among *Kras*-mutant pancreatic neoplasms.