

DNW-15003 の概要

課題番号 : DNW-15003

課題名 : NF- κ B 標的遺伝子の発現を阻害する抗がん剤の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

伊庭 英夫 (国立大学法人千葉大学真菌医学研究センター)

課題番号 DNW-15003 では、クロマチン構造体因子 SWI/SNF complex 依存的な NF- κ B 活性の阻害による新たな抗がん剤の創出に取り組んでいる。

- 創薬コンセプト :

d4-family 蛋白質 (DPF1,2 および DPF3a/b) は、多くの上皮がんの増殖に関わる NF- κ B と SWI/SNF complex のアダプターとして機能する。

これらの相互作用を阻害する化合物は新たな抗がん剤となりうる。

- ターゲットプロダクトプロファイル :

対象とするがん種は上皮がん

SWI/SNF complex 依存的な NF- κ B 活性が亢進しているがん細胞に対して増殖阻害作用を示し、単剤または標準化学療法との併用により抗腫瘍効果を示す分子標的薬

- 創薬コンセプトの妥当性を支持するエビデンス :

以下のことが PI らにより報告されている。

- 1) d4-family 蛋白質が、SWI/SNF complex と NF- κ B とのアダプターとして機能することを発見した。
- 2) d4-family タンパク質の short hairpin RNA (shRNA) は各種がん細胞株の足場非依存性の増殖を阻害した。
- 3) d4-family タンパク質の部分ペプチド (CT1 ペプチド) をレンチウイルスベクターで高発現させたがん細胞株 (HeLaS3、A549) では、平板上での増殖に影響を与えず、足場非依存性の増殖は顕著に阻害された。また、CT1 ペプチドにより SWI/SNF complex 依存性の NF- κ B の標的遺伝子の発現も阻害された。この結果より、CT1 ペプチドは d4-family タンパク質に対する dominant negative 変異体として機能することを確認した。

また、以下のことを創薬ブースター支援により新たに明らかにした。

- 1) HeLaS3, A549 を含む SWI/SNF complex が機能している複数の細胞株 (H1229,

Panc-1, HT29, HCT116 など) に対して、CT1 ペプチドが前記細胞株の足場非依存的増殖を阻害することを CT1 ペプチド発現レンチウイルスベクターにより確認した。同様の効果を d4-family タンパク質の shRNA でも確認した。

2) マウスゼノグラフトモデルにおいて、CT1 ペプチド発現レンチウイルスベクターを用いて移植したがん細胞株に対する増殖阻害を確認した。

- 創薬に向けたアプローチ：
d4-family タンパク質と SWI/SNF complex との結合を阻害する化合物の創製のための方法論の確立とその実施。
- 最終目標：
d4-family タンパク質と SWI/SNF complex との結合を阻害する化合物の確保。
前記化合物を用いた POC in animal の取得など、創薬コンセプトの証明。

本資料は、創薬総合支援事業（創薬ブースター）による支援の終了時の情報をもとに作成しています。