



DNW-15005 の概要

課題番号 : DNW-15005

課題名 : 低分子量 G タンパク質を標的とする新規がん治療のための核酸医薬の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

菊池 章 (国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科)

課題番号 DNW-15005 では、低分子量 G 蛋白質 Arl4c (Arf-like protein 4c) を標的として、新たながん治療薬の創出に取り組んでいる。

- 創薬コンセプト :

上皮細胞が集団として活発に増殖しながら管腔構造を形成する過程において発現する蛋白質として見いだされた低分子量 G 蛋白質 Arl4c は、大腸がん、肺がんなどにおいて、Wnt/ β -カテニンシグナルと EGF-Ras-MAPK シグナルに依存して高発現することから、Arl4c の発現抑制剤は、がんの増殖や浸潤を抑制する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 :

既存抗がん剤や分子標的薬が十分奏功しない Arl4c 高発現の難治性がんに対して、Arl4c の発現を抑制することにより、単独または既存療法との併用により抗腫瘍効果を示す分子標的薬 (アンチセンス核酸)

- 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) Arl4c は、大腸がん (47%)、肺がん (79%) の患者で腫瘍組織に高発現していた。一方、正常組織 (大腸正常腸管上皮組織、正常肺胞組織) では免疫組織化学的手法で検出されなかった。
- 2) Arl4c は、大腸がん細胞株 (HCT116) や肺腺がん細胞株 (A549) などのがん細胞の遊走能、浸潤能および増殖能に関与することを確認した。
- 3) siRNA による Arl4c の発現抑制は、in vitro における HCT116 細胞の遊走能、浸潤

能を抑制した。

4) Arl4c の発現を抑制する shRNA あるいは siRNA は、上記 2 種類の細胞株のマウス皮下移植モデルにおいて抗腫瘍効果を示した。

また、以下のことを創薬ブースター支援により明らかにした。

1) Arl4c 高発現及び低発現がん細胞株を数種揃え、Arl4c siRNA を用いて Arl4c の発現の程度と抗腫瘍効果が概ね相関していることを確認した。

● 創薬に向けたアプローチ：

1) Arl4c mRNA に対するアンチセンス核酸を合成し、Arl4c 発現がん細胞株における Arl4c mRNA およびタンパク質の発現抑制効果、運動能および浸潤能の抑制効果、および増殖抑制効果を *in vitro* で確認し、開発候補アンチセンス核酸を決定した。

2) Arl4c 高発現がん細胞株による *in vivo* 腫瘍モデルを作製し、開発候補アンチセンス核酸による抗腫瘍効果を確認した。

3) 開発候補アンチセンス核酸のハイブリダイゼーション依存的オフターゲット候補遺伝子を *in silico* で予測した。Arl4c 高発現がん細胞株では、開発候補アンチセンス核酸にはこれらの候補遺伝子に対するオフターゲット効果は認められなかった。

4) 蛍光標識した開発候補アンチセンス核酸を肝腫瘍モデルに皮下投与し、蛍光観察を行い、肝臓に形成された腫瘍のがん細胞の核に ASO が集積していることを確認した。

5) Arl4c 高発現細胞株を用いた *in vivo* 抗腫瘍効果評価系で、開発候補アンチセンス核酸の用量依存性を確認した。

● 知財対応：

特許出願済み：

「Arl4c 遺伝子の発現を抑制する物質又は Arl4c タンパク質の活性化を抑制する物質を含む、癌の治療のための医薬品組成物」(特願 2014-99735)。

「Arl4c を標的分子とするアンチセンスオリゴヌクレオチド、及び当該アンチセンスオリゴヌクレオチドを使用した核酸医薬」(特願 2018-165544)。

● 最終目標：

最適化されたアンチセンス核酸の取得。

アンチセンス核酸を用いた 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。