



## DNW-18006 の概要

課題名 : がん細胞特異的に発現する RNA 結合蛋白質を標的としたがん治療薬の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

相村 春彦 (国立大学法人浜松医科大学医学部)

ステージ : スクリーニング

### 【標的疾患】

RNA 結合蛋白質 LIX1L を高発現している固形がん

### 【創薬標的】

がん細胞で高発現している RNA 結合蛋白質 LIX1L と LIXIL に結合する蛋白質 X

### 【創薬コンセプト】

がん細胞で高発現している RNA 結合蛋白質 LIX1L は、様々な RNA と結合し、がん細胞増殖に必要な蛋白質の発現を制御している。このがん細胞増殖促進作用には、LIX1L に対する蛋白質 X の結合が必須である。LIX1L と蛋白質 X の結合を阻害することにより、特に LIX1L の発現頻度が高く、難治性である胃がんと膵臓がんの治療を目指す。

### 【ターゲットプロダクトプロファイル】

多くのがん細胞に特異的に発現する RNA 結合蛋白質 LIX1L とその結合蛋白質 X のパスウェイを阻害する (特に LIX1L と蛋白質 X の結合を直接または間接的に阻害する薬剤) 低分子抗がん薬。

### 【モダリティの設定】

低分子化合物

### 【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 らにより明らかにされている。

- 1) マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析から多くのがん細胞に特異的に発現する RNA 結合蛋白質 LIX1L を同定した。LIX1L を発現する細胞では LIX1L のノックダウンにより細胞増殖が抑制された。
- 2) LIX1L のチロシン残基がリン酸化を受けることで、様々な RNA と結合し、がん細

胞増殖に必要な蛋白質の発現を制御していることが明らかとなった。LIX1L のチロシンを標的とするペプチド A は、LIX1L を発現する細胞の増殖と LIX1L のリン酸化を抑制した。ペプチド A は、LIX1L 発現がん細胞株移植マウスで著明な抗腫瘍作用を示した。

- 3) LIX1L と複合体を形成しがん細胞増殖に関与する蛋白質 X を同定した。がん細胞株において、蛋白質 X の mRNA をノックダウンすると、細胞増殖が抑制された。この効果は LIX1L 発現細胞のみで認められ、LIX1L は蛋白質 X と連携してがん細胞増殖に関与していることが推測された。
- 4) 蛋白質 X の推定機能ドメイン内のアミノ酸の修飾候補部位に対して細胞膜透過性を有する Tat 領域を結合した、いくつかの相同性ペプチドを合成した。その中の一つペプチド B は、LIX1L 陽性細胞において細胞増殖を抑制したが、LIX1L 陰性細胞では、その抑制効果は認められなかった。ペプチド B は LIX1L と蛋白質 X の結合を阻害した。

以下のことが創薬プースター支援により明らかにされている。

- 1) ペプチド B による LIX1L 陽性細胞の増殖抑制作用について再現性が得られた。
- 2) ペプチド B は、LIX1L 及び蛋白質 X のアセチル化、ユビキチン化には影響しなかった。
- 3) HTS スクリーニング系 (cell-based) の原型を構築した。

#### 【科学的、技術的な優位性】

- (1) LIX1L を標的とする治療薬を目指して以下の知見を得ている。
  - ・ LIX1L と複合体を形成し、LIX1L とともにがん細胞増殖に関与する蛋白質 X を新たに同定した。
  - ・ 蛋白質 X は mRNA 翻訳伸長反応を制御する蛋白質であり、これを創薬標的とする報告はなく新規性が高い。
  - ・ 蛋白質 X の機能を阻害するペプチド 10 アミノ酸領域に細胞膜透過性を有する Tat 領域を結合した阻害剤ペプチド B を合成した。ペプチド B は *in vitro* と *in vivo* で LIX1L 陽性がん細胞の増殖を抑制した。
- (2) LIX1L 阻害薬は、LIX1L が発現していればその強弱に関係なく抗腫瘍作用を示す事から、幅広いがん種に効果を期待できる画期的ながん治療薬となる可能性がある。

#### 【支援ステージにおける目標】

スクリーニング実施後、qualified hit 化合物が得られた段階で企業への導出を目指す。

**【関連特許】**

1. 名 称 : Method for Inhibiting Proliferation of High Lix1L Expressing Tumor cell, and Tumor Cell Proliferation-Inhibiting Peptide  
発明者 : Satoki Nakamura、Haruhiko Sugimura  
権利者 : National University Corporation Hamamatsu University School of Medicine  
種 類 : Patent 番号 : 14/783,050 出願年月日 : 2014 年 4 月 2 日  
国内外の別 : 国外 (米国)
2. 名 称 : Method for Inhibiting Proliferation of High Lix1L-Expressing Tumor cell, and Tumor Cell Proliferation-Inhibiting Peptide  
発明者 : Satoki Nakamura、Haruhiko Sugimura  
権利者 : National University Corporation Hamamatsu University School of Medicine  
種 類 : Patent 番号 : 14782500.4 出願年月日 : 2014 年 4 月 2 日  
国内外の別 : 国外 (欧州)
3. 産業財産権 : 基礎出願番号 : 特願 2013-082272  
出願の名称 : LIX1L 高発現腫瘍細胞の増殖阻害方法、及び腫瘍細胞増殖ペプチド  
発 明 者 : 中村 悟己、梶村 春彦 出願日 : 2013 年 4 月 10 日
4. 産業財産権 : 優先権出願番号 : 特願 2013-173696  
出願の名称 : LIX1L 高発現腫瘍細胞の増殖阻害方法、及び腫瘍細胞増殖ペプチド  
発 明 者 : 中村 悟己、梶村 春彦 出願日 : 2013 年 8 月 23 日

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。