

1. 研究開発課題名：「がん微小環境を標的とした革新的治療法の実現」
(がん微小環境を標的とした分子標的薬の創製)
2. 研究開発代表者：秋山 徹 (国立大学法人東京大学 分子細胞生物学研究所)
3. 研究開発の成果

がん微小環境を標的とした分子標的薬の創製のために、(1) がん抑制遺伝子 APC が変異を起こすと低分子量 G タンパク質 Asef が活性化し、がん細胞の運動・浸潤能、腫瘍血管新生を促進することから、Asef の活性を阻害する化合物の創製、(2) 隣接するがん細胞や微小環境細胞との相互作用に必要であると考えられ、がん幹細胞の造腫瘍性に必須な膜タンパク質を標的としたモノクローナル抗体の開発、(3) 我々が独自に見出した膠芽腫幹細胞の造腫瘍性に重要なシトシンのハイドロキシルメチル化を担う酵素 TET1 及びヒストンデアセチラーゼの一種である SIRT2 に対する阻害剤の開発、を行った。この中でも特に、(3) の TET1 及び SIRT2 の阻害剤の開発では顕著な進展があった。

【TET1 阻害剤】

我々は膠芽腫においてゲノムのシトシンのハイドロキシルメチル (5hmC) 化を担う酵素 TET1 の発現量及びゲノム中の 5hmC 量が顕著に増加していることを見出した。さらに、膠芽腫検体から無血清培養により樹立した未分化性と強い造腫瘍性を有する膠芽腫幹細胞を用いて実験を進め、TET1 の発現を抑制するとゲノム中の 5hmC 量が低下し細胞の増殖が低下すること、造腫瘍能が著しく低下することをマウス同所移植モデルにより明らかにした。興味深いことに、膠芽腫と同様に TET1 の発現が高い正常神経前駆細胞においては、TET1 の発現を抑制しても増殖は抑制されず、分化が誘導されることもなかった (Takai et al., *Cell Rep.* 2015)。そこで、TET1 阻害剤のスクリーニングを行い、膠芽腫に対する新規分子標的薬の開発を進めることにした。これまでに TET1 阻害剤の報告はなく、ファーストインクラスの新薬となることが期待された。

理化学研究所 (理研) で Alpha-LISA システムを用いた 5hmC を検出する High-throughput screening (HTS) 系を構築し、東大コアライブラリーおよび理研天然物化合物コアライブラリー (NPDepo) から阻害剤をスクリーニングしたところ、阻害活性 (IC50) が nM の前半である極めて有望なヒット化合物を取得した。さらに、「理研創薬・医療技術基盤プログラム」に採択され、東大フルライブラリーについても HTS を行い、複数のヒット化合物を取得した。現在、理研と共同して化合物の最適化や阻害活性の検証を進めており、良好な結果が得られている。また、TET1 阻害剤に興味をもつ製薬企業と理研を含む 3 者共同研究契約を締結した。製薬企業が保有する化合物ライブラリーについてもスクリーニングを行い、有望な新規化合物を取得した。

【SIRT2 阻害剤】

ヒストンデアセチラーゼの一種である SIRT2 が膠芽腫幹細胞の造腫瘍性に重要なこと、正常神経前駆細胞の増殖や未分化性の維持には必要ないことを見出したので、SIRT2 阻害剤の開発を進めた。

理研の伊藤昭博研究員、吉田稔主任研究との共同研究により IC50 が nM 台の化合物を見出し、最適化を進めることにより、担がんマウスモデルで抗腫瘍効果を示す化合物や IC50 が nM 前半の化合物を取得した。

上記と並行して、東京大学分子細胞生物学研究所橋本祐一教授との共同研究で、既存 SIRT2 阻害剤を大幅に改変し阻害活性の増強を目指した。その結果、約 20 倍の阻害活性の増強が認められ、IC50 が nM となった。