

総括研究報告書

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」

(ケモカイン受容体会合分子を標的としたがん微小環境制御薬剤の開発)

2. 研究開発代表者：松島 綱治 (国立大学法人東京大学大学院医学系研究科 教授)

3. 研究開発の成果

ケモカイン・ケモカイン受容体は、がんの増生を助ける白血球や組織間質細胞の移動、増殖や血管新生などに関与し、がんの治療標的として注目されている。しかしながらケモカインシステムの多様性・重複性が故に、単一のケモカイン受容体を標的とした治療薬の開発の多くは難航している。これに対して我々は、「ケモカイン受容体会合分子」を標的としてケモカイン受容体の働きを効果的に制御する新しいがん微小環境制御戦略を提案する。我々が同定した細胞内分子 FROUNT は、ケモカイン受容体 CCR2 および CCR5 の細胞内領域に会合し、これらの受容体を発現するマクロファージの細胞遊走を制御する。本研究ではケモカイン受容体会合分子の治療標的としての可能性を検証するとともに低分子阻害剤の開発を目指す。

① FROUNT を標的としたがん微小環境制御薬剤の開発

がん微小環境制御における FROUNT の役割を解明し、治療標的としての有用性を検証するために、作出したコンディショナル FROUNT 遺伝子欠損マウスを用いて FROUNT 欠損が腫瘍増殖・転移およびマクロファージ浸潤活性に及ぼす影響を解析した。FROUNT 欠損を最適化したタモキシフェン投与条件にて誘導したマウスにおいて、B16 メラノーマ細胞を用いた実験的肺転移モデルにおけるがん転移結節の数およびサイズが低下するとともに、転移結節周囲へのマクロファージの集積が著しく減少することを見出した。さらに、多段階スクリーニングにより同定した FROUNT 機能阻害化合物の腫瘍増殖・転移への効果について評価した結果、2 種類の FROUNT 機能阻害化合物投与群において転移巣形成の抑制を認め、FROUNT 欠損マウスと同様にマクロファージの結節近傍への集積が減少することを見出した。また評価に用いた FROUNT 機能阻害化合物に明らかな急性毒性 (変異原性試験) がないことが示された。これらの結果より、FROUNT はがん微小環境の構成細胞であるマクロファージの集積およびがんの増殖・転移に重要な役割を担っていることが示された。FROUNT 機能阻害化合物の 1 種 (FROUNTin1) に関しては支援基盤との連携のもと、治験を目指して特許 2 件の出願、および PMDA 事前面談を実施し、革新的がん医療実用化研究事業への申請が採択され導出が実現した。マクロファージ抑制作用を確認できているその他の FROUNT 機能阻害化合物 (FROUNTin2~6) に関しては、支援基盤 (後期育成フェーズ支援委員会) と連携し、FROUNTin4 に関して優先して早期の合成展開・リードの最適化を目指し、構造類似体の評価によって活性上昇化合物を見出した。今後はこれらについてさらに開発を進める予定である。

② ケモカイン受容体新規シグナル制御分子を標的としたがん微小環境制御薬剤の開発

FROUNT 以外に見出したケモカイン受容体新規シグナル制御分子のがん微小環境制御のための標的分子としての有用性を検証するために、ケモカイン受容体との相互作用および細胞遊走への関与を見出し、遺伝子欠損キメラマウスを作出した。

上記の研究成果において我々はケモカイン受容体会合分子 FROUNT はがん治療のための新しい創薬標的分子であることを見出した。今後、FROUNT 機能阻害化合物 (FROUNTin1) は治験を目指した非臨床研究を実施し、他の FROUNT 機能阻害化合物 (FROUNTin2~6) は第 2 世代の FROUNT 阻害薬としての開発を目指す。