

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：「がん染色体・分裂期チェックポイントを標的とした治療法の確立」
(がん細胞に特徴的なテロメア動態を標的とした新しいがん治療薬の開発)
2. 研究開発代表者：石川 冬木 (国立大学法人京都大学 大学院生命科学研究科)
3. 研究開発の成果

3-1. DNA 相同組換え反応阻害小分子化合物の開発

平成 26 年度に完成させた、DNA 相同組換え反応依存的にテロメアを維持することが知られているヒト骨肉腫由来株化細胞 SaOS-2 細胞を用いたスクリーニング系を使って、理化学研究所 HTS 支援基盤の協力を得て小分子化合物ライブラリーのスクリーニングを実施した。独自に開発した DNA 相同組換え反応マーカーを用いて化合物のスクリーニングを行ったところ、理研と東大の化合物ライブラリー (合計約 30,000 化合物) から合計 53 のヒット化合物が得られた。マーカー阻害率の化合物濃度依存性を、阻害率カーブや、取得された生データを精査して検証したところ、高い濃度依存性を示すものとして 53 化合物から 15 化合物が選抜された。この 15 化合物のうち、2 化合物が特に再現性よくマーカー阻害活性を示した。また、15 化合物を独立した第二の DNA 相同組換え反応マーカー試験に供したところ、3 化合物が陽性を示した。

上記スクリーニングとは別に、産業技術総合研究所の協力を得て、ALT がん細胞の増殖を特異的に阻害する化合物のスクリーニングが行われ、天然粗抽出物 242,560 サンプル、単離天然化合物 2,560 サンプル、合成化合物 11,840 サンプル、既存薬 4,160 サンプルから、濃度依存的に強い阻害活性を持つヒットが 4 つ得られた。この 4 つのサンプルについて、HPLC 分画によりその成分分析を行ったところ、共通して 1 つの化合物が含まれることが判明した。この化合物について当研究室保有の多数のがん細胞株を用いて増殖阻害試験を実施したところ、この化合物は、骨肉腫由来の ALT 細胞の増殖を特異的に阻害することがわかった。また、この化合物についてはがん研究会がん化学療法センターの協力を得ることで、がん細胞パネルによる評価も行われた。その結果、特定のがん細胞株に対し顕著な有効性が認められ、かつ新規作用機作を示す可能性のある興味深い化合物であると判定された。

3-2. DNA 末端結合反応阻害小分子化合物の開発

これまでに開発を試みたアッセイ系が感度の点で HTS に適していないことが明らかになったことから、マーカー遺伝子等を変更することで HTS に適したスクリーニング系の構築を目指したが、上記「DNA 相同組換え反応阻害小分子化合物の開発」で大きな進展がみられ、集中して解析をする必要が生じたためそちらの研究の実施を優先した。

3-3. テロメア機能阻害剤の開発

がん細胞の増殖に必要なテロメラーゼの阻害効果を好感度かつ短期間で測定できるような HTS に適したスクリーニング系の構築を目指したが、本項目に置いても、上記「DNA 相同組換え反応阻害小分子化合物の開発」で大きな進展がみられ、集中して解析をする必要が生じたためそちらの研究の実施を優先した。