

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」
(TACC3を標的としたがん治療・予防法の開発)

2. 研究開発代表者： 公益財団法人がん研究所 細胞生物部 八尾 良司

3. 研究開発の成果

本研究開発では、新たなTACC3 阻害剤の開発を目指して、ケミカルアレイスクリーニングとヒト化酵母を用いたスクリーニングを起点とした低分子化合物のスクリーニングを行い、ヒット化合物の中から、ハイコンテツスクリーニングにより、TACC3 阻害により生じる紡錘体形成阻害を誘導する化合物を選択した。

①. 本TACC3 阻害小分子化合物の取得

- ・ ケミカルアレイスクリーニングとヒット化合物の絞り込み
ケミカルアレイスクリーニングとヒット化合物の絞り込みを行い、6 個の化合物を得た。
- ・ ヒト化酵母を用いたスクリーニング
約3 万化合物のスクリーニングを行い、69 個のヒット化合物を得た。
- ・ ヒト化酵母スクリーニングヒット化合物の絞り込み
ヒト化酵母を用いたスクリーニングのヒット化合物の絞り込みを行い、2 個の化合物を得た。

②. TACC3 阻害小分子化合物の薬効・POC 取得

- ・ ヒット化合物の紡錘体形成阻害活性の解明
ケミカルライブラリースクリーニングで得た6 化合物のうち、4 個は化学構造上共通の特徴的な基本骨格を有していたため、周辺化合物の評価を行い、活性の高い化合物Aを得た。化合物A は、生体内での安定性に優れ合成展開が可能な化合物B とともにTacc3 阻害の特徴である多極紡錘体を誘導することにより細胞分裂を阻害する事が明らかになった。またヒト化酵母スクリーニングにより得られた2 化合物についても、活性の高い類縁化合物C、D を取得し、多極紡錘体誘導による細胞分裂阻害活性を有することが示された。
- ・ ヒット化合物のがん細胞に対する選択性評価
取得された化合物について、2 種の卵巣がん細胞と3種の正常細胞の感受性を検討し、それぞれが特徴的ながん細胞選択性を有する事が明らかになった。