

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 「がんエピゲノム異常を標的とした治療・診断法の開発」
(ノンコーディング RNA を標的とした革新的がん医療シーズの開発)
2. 研究開発代表者： 氏名 井上 聡 (国立大学法人東京大学)
3. 研究開発の成果

本研究では、ノンコーディング RNA を標的とした前立腺がん等に対するがん医療シーズの開発を行った。我々はがんの診断、治療の標的となる新規ノンコーディング RNA を発見しており、アンドロゲンに強く誘導される転写産物 (CX-AS) が、転写抑制因子 CX 遺伝子のアンチセンス方向に発現するノンコーディング RNA であって、エピジェネティック作用を介して、前立腺がん増殖の方向に働き、がんが発現が増加することが明らかにしている。本研究では CX-AS のがんにおける RNA 結合タンパク質 PX と協調して作用するより詳細なメカニズムをゲノムワイドで明らかにした。これは、両者の協調によりヒストン脱アセチル化により、がん抑制遺伝子などの転写制御領域周辺にエピジェネティックなヒストン修飾を引き起こすことにより転写レベルでの発現にブレーキをかけるものであった。この CX-AS と PX およびこれら両者の相互作用を標的として前立腺がん等に対するがん医療シーズの開発を進めた。まずは、PX に結合する化合物を、がん医療シーズ支援基盤の協力のもと、ケミカルアレイによる 1 次スクリーニングを行った。その結果十数種類をヒット化合物として得ることができた。これらの化合物について、2 次スクリーニングに進み、CX-AS と PX の両者の相互作用を阻害するものを選別した。それらとその類縁物質から、抗細胞増殖効果と正常細胞への毒性が少ないことを検討し、複数の有望な化合物を得た。この化合物に関しては、前立腺がん動物モデルへ投与することで、抗腫瘍増殖効果と急性期の安全性について検証することができた。さらに、CX-AS と PX の結合をアッセイするスクリーニング系を構築した。このアッセイ系を用いて、複数の化合物ライブラリーよりの 1 次スクリーニングを行い、数十種類程度の小分子 hit 化合物を得た。今後、これらのヒット化合物のなかで、CX-AS と PX 両者の相互作用を阻害する活性を確認し、抗腫瘍効果を有し安全性に優れる化合物を選別していく。一方で、CX-AS と PX を標的とした siRNA の治療効果と安全性に関して *in vitro* と *in vivo* モデルでの実験を行い、治療抵抗性前立腺がんへの有効性を示した。これに関しては、国内と米国の知財を確保している。とくに核酸薬としての有用性を検討するためがん医療シーズ支援基盤の協力のもと、新規 DDS 製剤との組み合わせにより動物モデルでの検討を行った。その結果、静脈注射によるデリバリーによって、皮下に作らせた前立腺がん移植モデルにおいて抗腫瘍増殖効果を検証しており、有望な医薬シーズであることを示している。このように、本研究において、PX 阻害剤に加えて、CX-AS ならびに PX を標的とした核酸創薬は後期育成フェーズに展開でき、また、CX-AS と PX の両者の相互作用を阻害する物質としても数十のヒット化合物として医薬シーズを得ることができた。