

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 「がん関連遺伝子産物の転写後発現調節を標的とした治療法の開発」
(タンパク質メチル化を標的としたがんの新規分子標的治療薬の開発)
2. 研究開発代表者： 谷川千津 (国立大学法人東京大学医科学研究所)
3. 研究開発の成果

本研究開発課題に関し、平成 27 年度においては、①ヒト発がん重要なタンパク質メチル化酵素の機能解析、②抗がん剤標的酵素の体細胞変異の解析、③ハイスループットスクリーニングの施行及びリード化合物の単離、④プログラムの総合的推進、⑤プロテオミクス技術に基づく治療標的酵素の機能解析という 5 つの項目に分け、効率的にプロジェクトを推進した。各項目における成果及び達成度を下記に記述する。

ヒト発がん重要なタンパク質メチル化酵素の機能解析に関しては、まずタンパク質リジンメチル化酵素 SUV39H2 が LSD1 をメチル化し、安定させることを証明し論文発表を行った。また SUV39H2 は急性リンパ性白血病で発現上昇し、がん細胞の増殖に寄与していることも解明し論文発表を行った。さらに SUV39H2 の酵素活性が自己メチル化により制御されていることを解明し、論文発表を行った。一方タンパク質アルギニンメチル化酵素 PRMT6 が p21CDKN1A をメチル化し、細胞質への局在を促進していることも突き止め、論文発表を行った。上記のようにヒト発がん重要なタンパク質メチル化関連酵素の機能解析に関する、多くの新しい知見を得ることに成功し、マイルストーンは達成されたと考えられる。抗がん剤標的酵素の体細胞変異の解析に関しては、これまで TCGA 及び ICGC のデータベースを用いて、がんにおいて高頻度に体細胞変異が観察されるタンパク質メチル化酵素を選出してきたが、平成 27 年度は選出された酵素の変異体発現ベクターを作成し、個々の酵素の活性を測定するシステムを構築した。マイルストーンはほぼ達成されたと考えられる。

ハイスループットスクリーニングの施行及びリード化合物の単離に関しては、タンパク質リジンメチル化酵素 SMYD2 の阻害剤に関して、細胞レベルでの効果は確認でき、True-hit を取得することができた。マイルストーンはほぼ達成されたと考えられる。

プログラムの統合的推進に関しては、プロジェクト全体の連携を密にしつつ円滑に運営していくため、運営委員会や技術検討会に積極的に参加し、参画各機関の連携・調整にあたった。特に、プロジェクト全体の進捗状況を確認しつつ計画の合理化を常に検討し、必要に応じて調査或いは外部有識者を招聘して意見を聞くなど、プロジェクトの推進に資した。プロテオミクス技術に基づく治療標的酵素の機能解析に関しては、新しい基質として LSD1、p21CDKN1A、INCENP、ERK1 を同定し、SUV39H2 の自己メチル化も同定した。これらの発見は新規性が高く、また今後創薬を行う上で重要な知見となった。