

## 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」  
(ユビキチン関連酵素を標的としたがん治療シーズの開発)
2. 研究開発代表者：畠山 鎮次 (国立大学法人北海道大学大学院医学研究科医学専攻)
3. 研究開発の成果

TRIM 型ユビキチンリガーゼが細胞の増殖・分化過程で重要な種々の細胞内シグナル関連分子の制御に関与し、がん化制御に影響を及ぼす他、転写因子の活性等にも関与していることから、TRIM ファミリーユビキチンリガーゼ群に対する高感度の抗体を作製し、腫瘍マーカーとしての有用性を検討した。また、がん関連分子のユビキチン化に関与する TRIM 型ユビキチンリガーゼの活性調節システムを解析し、それらの酵素活性を調節する化合物をスクリーニングの系を検討することにより、がん治療シーズの開発を進めた。

がん関連 TRIM ファミリータンパク質のリコンビナントタンパク質を精製し、抗体の検討に使用した。その後、がん関連の TRIM ファミリータンパク質の抗体を使用し、腫瘍バイオマーカー（悪性度や分化度）としての可能性を検討した。その1つの候補として、TRIM29 が前立腺組織におけるバイオマーカーとして機能する可能性を見出した。正常な前立腺は、腺細胞及び基底細胞からなっており、腺細胞の周囲に基底細胞が存在する組織像が観察される。基底細胞は前立腺がんにおいて、消失することが知られている。我々は正常前立腺組織の基底細胞に TRIM29 が特異的に発現していることを見出した。正常前立腺組織と前立腺がん組織を使った抗 TRIM29 抗体による免疫組織化学染色により、前立腺がん組織において TRIM29 陽性基底細胞が消失（減少）していることが判明した。そこで本件に関して、特許出願（PCT 出願）、及び論文発表（Acta Histochemica, 116:708-712, 2014）を行った。さらに他施設の検体を含む解析を進めた結果、本研究内容の信憑性が高いことも確認できた。その後、前立腺がんへの診断マーカーの応用として、企業のサポートのもと、本知財の実用化（ライセンス移行）に向けた検討を進めた。

前立腺がんに関連する TRIM ファミリー (TRIM-y) 活性に影響をもたらす化合物（薬剤）のハイスループットなスクリーニング系を開発するために、AR 系に対する高感度高特異性レポーター及びがん遺伝子的機能を有する TRIM タンパク質を過剰発現させた細胞株の樹立を進めたが、より反応感度の高い細胞株が樹立できず、リード化合物の取得には至らなかった。また、TRIM-y の機能抑制により、内分泌系異常が起これ、骨代謝疾患が発症する懸念がもたれたので、TRIM-y のノックアウトマウスを樹立することで個体解析（骨 CT 解析等）を行ったが、成体において異常は検出されなかった。したがって、前立腺がんに対して TRIM-y の阻害化合物が使用されても予想される副作用は少ないと考えられた。