

## 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」(M 期 TERT-RdRP 活性阻害によるがん治療法の確立)
2. 研究開発代表者： 国立研究開発法人国立がん研究センター 増富 健吉
3. 研究開発の成果

TERT が、従来から知られてきた S 期特異的に合成される逆転写酵素複合体とは、異なる複合体(TBN 複合体)により、細胞周期の異なる時期(M 期)に、異なる酵素活性(RdRP 活性)でテロメアとは異なる染色体ヘテロクロマチン領域(セントロメア領域など)を制御していることに注目し、「M 期特異的に形成される TERT 複合体の RdRP 活性を阻害する新たな抗がん剤開発」を目指した。

TERT 発現量と RdRP 阻害剤に対する感受性の相関と TERT 発現抑制による RdRP 阻害剤への抵抗性の獲得の有無を確認し、TERT の発現量とエリブリンに対する感受性は正に相関することを見出した。また、がん幹細胞形質を有する細胞の RdRP 阻害剤に対する感受性の検討を行った。その結果、がん幹細胞形質を有する細胞が RdRP 阻害剤に感受性が高いことを見出した。さらに、RdRP 阻害物質としてエリブリンの抗がん剤としての効果を脳腫瘍で検討した。その結果、エリブリンは膠芽腫細胞の増殖および膠芽腫異種移植腫瘍の増殖を抑制することを見出した。

既存薬の M 期 TERT-RdRP 活性阻害作用に関する再評価と非アイソトープ検出技術の開発を行い、RdRP 産物の検出に用いるための修飾核酸の開発の可能性を検討した。また、TERT-RdRP 産物をアイソトープではなく、RT-PCR 法にて検出した。この系を用いて、既存薬のうちの TERT-RdRP 活性阻害物質であるエリブリンが RdRP 活性阻害作用を有することを再確認し、アイソトープで確認してきた阻害作用と同じ結果であることを確認した。