

## 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」  
(難治性消化器癌のエピゲノム創薬の加速化)

2. 研究開発代表者：石井秀始（国立大学法人大阪大学大学院）

3. 研究開発の成果

治療抵抗性の難治癌に対して癌を根絶できる画期的な創薬を目指して次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラムとしてがんエピゲノム異常を標的とした難治性消化器癌のエピゲノム創薬の診断及び治療法の開発の加速化を進めるのを目的とし、その目的に沿って高感度 FRET スクリーニングと計算構造化学を融合させた独自の手法により創薬事業を加速的に展開した。その成果として、契約に沿った事業は期間内に達成した。さらに、期待以上の成果として、人材育成と輩出、成果の幅広い活用、産学連携の導出に向けて大きな進捗が得られ、次年度以降に研究開発を発展的に展開するための体制を整えることができた。

#### ●研究開発の概要

500 万化合物からの構造リストを参照して計算構造化学によるスクリーニングを進め、それに融合させた形で FRET スクリーニングによる化合物ライブラリーから化合物の累計化とクラスタリングを進め、絞りこみを行った。その結果細胞ベースのアッセイと合わせて数個の化合物まで絞り込むことができた。化合物は新規性があることを確認し、合成展開への基盤を構築した。またクロマチン解析により正常細胞への悪影響が極めて少ないことを POC として確認した。数個の化合物を取得した。

#### ●研究開発成果の内容

1. 高精度予測、スクリーニング

平成 26 年度に引き続き、化合物ライブラリーに対して構造計算科学を駆使した高精度スクリーニングを進めることにより化合物リストからのプロファイリングと FRET アッセイを実施し、選別とクラスター分類を進めた。絞り込みを進めることにより数個の化合物を取得し、詳細な特許調査を重ねて実施して新規性を確認し、さらに合成展開への基盤情報を取得した。独自の高速スクリーニング法として知財整備した（出願人：国立大学法人大阪大学）。

2. 酵素調整、スクリーニング

平成 26 年度に引き続き Jarid 阻害候補化合物群に対してスクリーニングを進め遺伝子組換え酵素を用いたタンパク質合成技術を、大阪大学研究成果有体物規定に基づき、研究成果有体物移転および実施契約を締結した。これにより合成が困難なタンパク質の酸性システムが整備された。

3. プロファイリング

酵素のノックダウンしたものから免疫沈降法とシークエンスによるエピゲノム解析を進め全ゲノムワイドの効果に基づく Jarid の経路標的化について研究を行った。Jarid ががん抑制遺伝子エンハンサーに結合し、正常細胞では阻害の影響が少なく、特に残存がんの slow cycling がん幹細胞で治療効果が発揮でき正常へは悪影響を及ぼさないことを POC として確認した。

#### ●研究開発項目の実施状況及びマイルストーンの達成状況

1. 高精度予測、スクリーニング（計画事項を達成し完了した）
2. 酵素調整、スクリーニング（計画事項を達成し完了した）
3. プロファイリング（計画事項を達成し完了した）