

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：「転写機能をターゲットとした創薬」
(転写を標的とした革新的抗がん化合物シーズ)
2. 研究開発代表者： 上杉 志成 (国立大学法人京都大学)
3. 研究開発の成果

本開発では、転写レベルで遺伝子発現を制御する革新的な抗がん化合物シーズの開発をめざした。全研究期間を通じて、癌の悪性度に関わる二つの転写制御因子を標的とする抗がん薬シーズの開発を行った。一つは、脂質生合成関連遺伝子を制御する SREBP 転写因子、もう一つはがんの発生や悪性を促進する転写因子 Hes1 である。

- 転写因子 SREBP の活性を阻害する抗がん薬シーズ

われわれはこれまでの研究で、内因性化合物 X が SREBP を阻害することを発見した。本研究開発では、内因性化合物 X の誘導体群を化学合成し、その中から有望化合物を 2 種特定し、大量合成した。内因性化合物 X には昔から知られている機能があるが、この有望化合物 2 種は培養細胞で元来の作用を持たなかった。一方で、この 2 種の人工化合物は SREBP 阻害活性に優れており、溶解度、代謝安定性、膜透過性、他の薬物標的との選択性に優れ、心毒性、遺伝毒性に大きな問題がなかった。実験動物にて効果を検討したところ改良の余地があることが分かったものの、化合物を医薬品シーズとしてベンチャー企業に導出することができた。

- 転写因子 Hes1 の活性を阻害する抗がん薬シーズ

われわれはこれまでの研究で、転写因子 Hes1 の活性を阻害する化合物 D8C をリード化合物として発見していた。100 種以上の D8C 類縁体を化学合成し、いくつかの有望化合物を得た。更なる検討の結果、有望化合物を JI051 と JI130 に絞り込んだ。メカニズムを解析したところ、予想とは異なるメカニズムで Hes1 を阻害することが分かった。ミトコンドリアタンパク質であるタンパク質 Y に結合してミトコンドリアの状態を変調させ、Hes1 を核外へ追い出すことで、Hes1 を阻害していると考えられた。有望化合物 JI051 と JI130 の薬物らしさ (溶解度、代謝安定性) を調べたところ、薬物らしさが最適とはいえないが容認できる範囲であった。ヌードマウスにヒト膵癌細胞株を皮下移植する Xenograft モデルで検討したところ、有望化合物による膵癌の増殖抑制効果が観察された。さらに、この増殖抑制効果は、ヒト膵癌治療において最もよく使用されている Gemcitabine の効果を相乗的に増強することが観察された。また、膵特異的に KRAS 遺伝子異常および TP53 遺伝子異常を導入した膵癌モデルマウス (Pdx1-CreKrasG12D;TP53R172H マウス) を確立し、同マウスでの有望化合物の検討を開始した。