

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名： (日本語) 難治性固形がんに有効な PARG 阻害剤の実用化研究
(新規 PARG 阻害剤の開発)
(英語) Development of novel anti-cancer therapeutic agents targeting PARG

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人長崎大学 医歯薬学総合研究科 教授 益谷美都子
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University,
Professor Mitsuko Masutani

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) PARG 阻害剤の構造最適化による臨床開発化合物の取得
開発課題名： (英語) Identification of new chemical entities of PARG inhibitor by lead
optimization

研究開発分担者 (日本語) 工学院大学 先進工学部 生命化学科 教授 松野研司
所属 役職 氏名： (英語) Kogakuin University, School of Advanced Engineering, Department of
Chemistry and Life Science, Professor, Kenji Matsuno

分担研究 (日本語) 薬物動態の評価と PARG 阻害剤合成
開発課題名： (英語) Evaluation of pharmacokinetics of synthesized PARG inhibitors

研究開発分担者 (日本語) 神奈川工科大学工学部・教授 高村 岳樹
所属 役職 氏名： (英語) Faculty of Engineer, Professor Takeji Takamura

分担研究 (実施内容) : PARG 阻害剤の臨床開発化合物の取得と開発戦略の策定開発課題名
開発課題名： (英語) Development strategy of PARG inhibitor for clinical studies

研究開発分担者 (日本語) 公益財団法人静岡県産業振興財団ファルマバレーセンター
所長 植田 勝智

所属 役職 氏名: (英語) Fuji Pharma Valley Initiatives, Director Katutomo Ueda

分担研究 (日本語) PARG 阻害剤の製剤化

開発課題名: (英語) Investigation of dosage form for PARG inhibitor

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人熊本大学大学院生命科学研究部 教授 入江徹美

所属 役職 氏名: (英語) Kumamoto University, Graduate School of Pharmaceutical Sciences
Professor, Tetsumi Irie

分担研究 (日本語) 化合物の溶解度を考慮した PARG 阻害剤の分子設計

開発課題名: (英語) Drug design of PARG inhibitor with a optimal solubility

研究開発分担者 (日本語) 静岡県公立大学法人 静岡県立大学 薬学部 准教授 石川吉伸

所属 役職 氏名: (英語) Associate Professor, Yoshinobu Ishikawa

II. 成果の概要 (総括研究報告)

益谷美都子 (長崎大学大学院教授)、下山達 (都立駒込病院医長)、松野研司 (工学院大学教授)、植田勝智 (静岡県産業振興財団ファルマバレーセンター所長)、高村岳樹 (神奈川工科大学教授)、藤森浩彰 (国立がん研究センター研究所研究員)、石川吉伸 (静岡県立大学准教授)、入江徹美 (熊本大学大学院教授) の研究グループは、DNA修復応答に重要なPARGの阻害が、がん幹細胞マーカー陽性細胞などの特定のがん細胞株に、効率的に致死、増殖抑制をもたらすことを見出し、PARGを標的とした新規薬剤開発研究を行っている。PARG は結晶構造解析が最近報告され、抗がん剤標的候補として注目されつつあるが、同じDNA修復経路に属するPARPと異なり、特異性の高いPARG阻害剤はこれまで報告されてこなかった。

申請者らは、独自の阻害剤スクリーニング系を用いて、化合物ライブラリーから数種の有効なリード化合物を取得し、分子設計の手法を駆使し、構造最適化を進め、臨床開発候補化合物としてMO2455を取得した。MO2455はPAR集積を起し、アポトーシスをがん細胞株に対して誘導した。その感受性スペクトラムは他の抗がん剤と異なっていた。MO2455はin vivo xenograftモデルにおいて抗腫瘍効果を示した。また薬効予測マーカー候補を数種同定した。MO2455は、PAR集積を誘導し、これまでの抗がん剤とは異なる作用機序を示す新規タイプの抗がん剤として実用化が期待される。

We have shown that particular cancer cells, including those positive with cancer stem cell markers could cause cell death by inhibiting poly(ADP-ribose) glycohydrolase, PARG. Therefore, PARG could be a novel target for cancer therapy. We previously constructed the original screening system for PARG inhibitors and found several types of hit compounds. Through the further optimization study of the compounds, we could obtain a series of derivatives. One of the compounds, MO2455 showed an efficient induction of apoptosis with accumulation of poly(ADP-ribose) (PAR). The sensitivity spectrum of MO2455 is different from that of conventional anti-cancer agents. We further showed that this compound has an anti-tumor effect in mouse xenograft models. We have also found several predictive marker genes that lead to sensitization to this compound. These results suggest that MO2455 belongs to a novel class of anti-cancer candidate drugs targeting PAR accumulation.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 1 件)

1. Sasaki, Y., Hozumi, M., Fujimori, H., Murakami, Y., Koizumi, F., Inoue, K., and Masutani, M. PARG inhibitors and functional PARG inhibition models. *Curr. Protein Pept. Sci.* 17: 641-653, 2016

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Shimoyama T., Sawada T, Akimoto M, Sasaki Y, Fujimori H, Ishikawa Y., Okawara T, Irie T., Takamura T., Matsuno K., Inoue K, Masutani M., Koizumi F: Identification of a novel compound, MO2455, that induces poly(ADP-ribose) (PAR) accumulation and inhibits the growth of cancer cells in vitro and in vivo. AACR annual meeting Abstracts No.4808, 2016 口頭, 国外
2. Sasaki Y, Fujimori H., Hozumi M, Murakami Y, Koizumi F, Inoue K, Masutani M.: Identification of a synthetic lethal gene for PARG functional inhibition. CSHL Meeting The PARP family and ADP-ribosylation Abstracts 46, 2016 ポスター, 国外
3. 小泉史朗, 秋元茉莉, 澤田武志, 佐々木由香, 藤森浩彰., 石川吉伸., 大川原 正, 入江徹美., 高村岳樹., 松野研司., 佐々木貴之, 井上謙吾, 益谷美都子., 下山 達.: 新規化合物 MO2455 の poly(ADP-ribose)集積作用と抗腫瘍効果についての検討. 分子標的治療学会 演題番号 W13-5, 2016 口頭, 国内
4. 佐々木由香, 藤森浩彰., 小泉史朗, 井上謙吾, 益谷美都子.: 誘導型ノックダウン細胞株を用いた PARG 機能阻害下での合成致死遺伝子の探索. 平成 28 年度生化学会関東支部例会 演題番号 No. P-40, 2016 ポスター, 国内
5. 佐々木由香, 藤森浩彰., 松野研司., 大川原正, 入江徹美., 石川吉伸., 下山達., 井上謙吾, 小泉史朗, 益谷美都子.: 新規抗がん剤候補化合物 MO2455 に対する効果規定遺伝子の探索. 第 89 回日本生化学会大会 演題番号 3P-296, 2016 ポスター, 国内
6. 佐々木由香, 藤森浩彰., 小泉史明, 下山達., 井上謙吾, 益谷美都子.: PARG を標的とした抗がん剤開発のための PARG 機能阻害下における合成致死遺伝子の探索. 第 75 回日本癌学会学術総会 演題番号 P-2390, 2016 ポスター, 国内
7. 佐々木由香, 藤森浩彰., 松野研司., 大川原 正, 入江徹美., 石川吉伸., 下山 達., 井上謙吾, 小泉史朗, 益谷美都子.: 新規抗がん剤候補化合物 MO2455 のバイオマーカーとなる効果規定遺伝子の探索. 第 39 回日本分子生物学会年会 演題番号 1P-0632, 2016 ポスター, 国内
8. 高村 岳樹., 村上 湖都美, 小笠原 楓, 益谷美都子.: ポリ (ADP ーリボース) 加水分解産物を用いた新規な DNA 損傷活性測定法の開発, 日本環境変異原学会第 45 回大会, 2016/11/18, 口頭, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 大学 home page での一般向け研究概要紹介 益谷美都子 (2016年、国内)
http://www.mdp.nagasaki-u.ac.jp/frontier/02_masutani.html

(4) 特許出願

(報告様式4)

【16ck0106021h0103】

平成 29 年 3 月 31 日

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名： (日本語) 難治性固形がんに有効な PARG 阻害剤の実用化研究
(新規 PARG 阻害剤の開発)
(英語) Development of novel anti-cancer therapeutic agents targeting PARG

研究開発担当者 (日本語) 東京都立駒込病院化学療法科 医長 下山 達
所属 役職 氏名： (英語) Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome
Hospital, Department of Clinical Oncology and Chemotherapy,
Medical Director, Head, Tatsu Shimoyama

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者： 長崎大学・医歯薬学総合研究科・益谷美都子 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Shimoyama T, Sawada T, Akimoto M, Sasaki Y, Fujimori H, Ishikawa Y, Okawara T, Irie T, Takamura T, Matsuno K, Inoue K, Masutani M, Koizumi F: Identification of a novel compound, MO2455, that induces poly(ADP-ribose) (PAR) accumulation and inhibits the growth of cancer cells in vitro and in vivo. AACR annual meeting Abstracts No.4808, 2016 口頭, 国外
2. 小泉史朗, 秋元茉莉, 澤田武志, 佐々木由香, 藤森浩彰, 石川吉伸, 大川原 正, 入江徹美, 高村岳樹, 松野研司, 佐々木貴之, 井上謙吾, 益谷美都子, 下山 達 : 新規化合物 MO2455 の poly(ADP-ribose)集積作用と抗腫瘍効果についての検討. 分子標的治療学会 演題番号 W13-5, 2016 口頭, 国内
3. 佐々木由香, 藤森浩彰, 松野研司, 大川原正, 入江徹美, 石川吉伸, 下山達, 井上謙吾, 小泉史朗, 益谷美都子 : 新規抗がん剤候補化合物 MO2455 に対する効果規定遺伝子の探索. 第 89 回日本生化学会大会 演題番号 3P-296, 2016 ポスター, 国内
4. 佐々木由香, 藤森浩彰, 小泉史明, 下山達, 井上謙吾, 益谷美都子 : PARG を標的とした抗がん剤開発のための PARG 機能阻害下における合成致死遺伝子の探索. 第 75 回日本癌学会学術総会 演題番号 P-2390, 2016 ポスター, 国内
5. 佐々木由香, 藤森浩彰, 松野研司, 大川原 正, 入江徹美, 石川吉伸, 下山 達, 井上謙吾, 小泉史朗, 益谷美都子 : 新規抗がん剤候補化合物 MO2455 のバイオマーカーとなる効果規定遺伝子の探索. 第 39 回日本分子生物学会年会 演題番号 1P-0632, 2016 ポスター, 国内

3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名： (日本語) 難治性固形がんに有効な PARG 阻害剤の実用化研究
(新規 PARG 阻害剤の開発)
(英語) Development of novel anti-cancer therapeutic agents targeting PARG

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 研究所 研究員 藤森浩彰
所属 役職 氏名： (英語) National Cancer Center Research Institute, Research Associate,
Hiroaki Fujimori

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 28 年 7 月 31 日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 長崎大学・医歯薬学総合研究科・益谷美都子 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 件、国際誌 件)

1. Sasaki, Y., Hozumi, M., Fujimori, H., Murakami, Y., Koizumi, F., Inoue, K., and Masutani, M. PARG inhibitors and functional PARG inhibition models. *Curr. Protein Pept. Sci.* 17: 641-653, 2016

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Shimoyama T, Sawada T, Akimoto M, Sasaki Y, Fujimori H, Ishikawa Y, Okawara T, Irie T, Takamura T, Matsuno K, Inoue K, Masutani M, Koizumi F: Identification of a novel compound, MO2455, that induces poly(ADP-ribose) (PAR) accumulation and inhibits the growth of cancer cells in vitro and in vivo. AACR annual meeting Abstracts No.4808, 2016
口頭, 国外
2. Sasaki Y, Fujimori H, Hozumi M, Murakami Y, Koizumi F, Inoue K, Masutani M: Identification of a synthetic lethal gene for PARG functional inhibition. CSHL Meeting The PARP family and ADP-ribosylation Abstracts 46, 2016
ポスター, 国外
3. 小泉史朗, 秋元茉莉, 澤田武志, 佐々木由香, 藤森浩彰, 石川吉伸, 大川原 正, 入江徹美, 高村岳樹, 松野研司, 佐々木貴之, 井上謙吾, 益谷美都子, 下山 達: 新規化合物 MO2455 の poly(ADP-ribose)集積作用と抗腫瘍効果についての検討. 分子標的治療学会 演題番号 W13-5, 2016
口頭, 国内
4. 佐々木由香, 藤森浩彰, 小泉史朗, 井上謙吾, 益谷美都子: 誘導型ノックダウン細胞株を用いた PARG 機能阻害下での合成致死遺伝子の探索. 平成 28 年度生化学会関東支部例会 演題番号 No. P-40, 2016
ポスター, 国内
5. 佐々木由香, 藤森浩彰, 松野研司, 大川原正, 入江徹美, 石川吉伸, 下山達, 井上謙吾, 小泉史朗, 益谷美都子: 新規抗がん剤候補化合物 MO2455 に対する効果規定遺伝子の探索. 第 89 回日本生化学会大会 演題番号 3P-296, 2016
ポスター, 国内
6. 佐々木由香, 藤森浩彰, 小泉史明, 下山達, 井上謙吾, 益谷美都子: PARG を標的とした抗がん剤開発のための PARG 機能阻害下における合成致死遺伝子の探索. 第 75 回日本癌学会学術総会 演題番号 P-2390, 2016
ポスター, 国内
7. 佐々木由香, 藤森浩彰, 松野研司, 大川原 正, 入江徹美, 石川吉伸, 下山 達, 井上謙吾, 小泉史朗, 益谷美都子: 新規抗がん剤候補化合物 MO2455 のバイオマーカーとなる効果規定遺伝子の探索. 第 39 回日本分子生物学会年会 演題番号 1P-0632, 2016
ポスター, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願