

平 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) 細胞競合による変異細胞排除機構を応用した新規がん予防・治療薬の開発
(英語) Development of novel cancer preventive drug applying transformed cell elimination by cell competition

研究開発担当者 (日本語) 丸山 剛
所属 役職 氏名： (英語) Hokkaido Univ. Assistant Prof. Takeshi Maruyama

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) 変異細胞の排出を促進する化合物のスクリーニング
開発課題名： (英語) The screening to identify chemical compounds that promote apical extrusion of transformed cells

研究開発分担者 (日本語) 森田 智子
所属 役職 氏名： (英語) Hokkaido Univ. Researcher Tomoko Morita

II. 成果の概要（総括研究報告）

われわれは世界に先駆けて、哺乳類上皮細胞における「細胞競合」現象が、がん化初期段階にある変異上皮細胞「超早期上皮がん」の排除に関係することを示した。本研究課題では、この新規の抗腫瘍メカニズムを利用することで、超早期診断と組み合わせた「予防的医療法」を確立するための基盤を築くことをねらいとする。本研究では特に、予防的治療法の確立に必須である「超早期がんに対する正常上皮細胞の抗腫瘍能を促進する化合物の創出」を目的とし、以下の年次計画に則って研究を遂行しており平成 28 年度（単年度採用）の研究成果を報告する。

1. 1 次スクリーニング：ハイ・スループット・スクリーニングによるシード化合物の探索
・月 2 万化合物を目標とし、30 万化合物に対する評価を平成 28～29 年度で完遂する。
2. 2 次スクリーニング：ハイ・コンテンツスクリーニングによるシード化合物の絞り込み
・ 1 次スクリーニングのヒット化合物の検証実験を平成 28～30 年度でおこなう。

平成 29～30 年度の年次計画：以下の a)～d)については 2 次スクリーニングを通過した化合物の性質に応じて、適宜遂行する。

- a) 化合物の細胞競合マウスモデルシステムによる評価
- b) 薬力学試験(PK 試験)、薬物動態(PD 試験)
- c) 対象分子の関与の同定および確認
- d) ヒット化合物の標的分子の同定とリード化合物への合成展開

現在、東京大学・金沢大学・北海道大学が保有する化合物ライブラリーの 165,200 種類の化合物のうち、約 135,200 種類の化合物についての一次スクリーニングをほぼ予定通りに遂行した。その中から、8 種類の化合物(その内 4 種が類似化合物)が濃度依存性の検討および毒性の検討で良好な結果を得ているのが現状である。

1.1 機能既知薬ライブラリーからのヒット化合物

上記ライブラリーには、およそ 5500 種類の「機能既知」の化合物を含んでおり、同定された機能既知化合物は 3 種類の市販されている Statin 系化合物なども同定しており、機能既知化合物の作用機序・対象分子の情報を基に、変異細胞排除メカニズムの解明を進める予定である。

1.2 機能未知薬ライブラリーからのヒット化合物

機能未知化合物ライブラリーについては、およそ 13.5 万化合物についてスクリーニングを終了しており、類似化合物 4 つを含む 8 種類のヒット化合物が濃度依存性および細胞毒性の検討で良好な結果を得ている。その内、4 つは類似化合物であったため、類似化合物からさらに Tanimoto 係数を用いて類縁体化合物を選定し、この選定した類縁体化合物の中から、オリジナル化合物と同等以上の変異細胞排除能を保持しており、かつより細胞毒性が低い化合物が得られた。さらに毒性が低く、排除効率が高い化合物を得るための合成展開をおこなっている。合成展開した化合物については、*in vivo* 試験に加え、*in vivo* マウスモデルにて評価する。また、最終的に得られた化合物でのプルダウンによるターゲット分子の同定を試みる予定である。

研究開発代表者： 国立大学法人北海道大学・遺伝子病制御研究所・丸山 剛 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2件）

1. #**Maruyama T**(#:equally contributed), #Saitoh S, Yako Y, Kajita M, Fujioka Y, Ohba Y, Kasai N, Sugama N, Kon S, Ishikawa S, Hayashi T, Yamazaki T, Tada M and Fujita Y
Rab5-regulated endocytosis plays a crucial role in apical extrusion of transformed cells.
Proc Natl Acad Sci USA. (2017) 114(12):E2327-E2336
2. Kadeer A, **Maruyama T**, Kajita M, Morita T, Sasaki A, Ohoka A, Ishikawa S, Ikegawa M, Shimada T and Fujita Y
Plectin is a novel regulator for apical extrusion of RasV12-transformed cells.
Sci Rep. (2017) 10(7):44328

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. AMED がん若手ワークショップ（東京）2016年11月 <査読有>
佐々木 彩名、藤田 恭之、丸山 剛
「細胞競合による変異細胞排除機構を応用した新規がん予防・治療薬の開発」

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み 特になし

(4) 特許出願 特になし