

平成 28 年度 委託実験調査成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 創薬支援推進事業 創薬総合支援事業
(英語) Project Promoting Support for Drug Discovery “The iD3 Booster”
- 実験調査課題名： (日本語) 低分子量 G タンパク質を標的とする核酸医薬による新規がん治療
(英語) Novel cancer therapy using nucleic acid medicine targeting small GTP-binding protein
- 実験調査担当者 (日本語) 国立大学法人大阪大学 大学院医学系研究科分子病態生化学
教授 菊池 章
- 所属 役職 氏名： (英語) Departments of Molecular Biology and Biochemistry, Graduate School of
Medicine, Osaka University, Professor, Akira Kikuchi
- 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

- ・複数のがん細胞株において、低分子量 G タンパク質 Arl4c が高発現していることを確認した。
 - ・複数のがん細胞株に対して、Arl4c の発現を抑制するようにデザインしたアンチセンス核酸(ASO)が確かに Arl4c の発現を減少させ、がん細胞の *in vitro* での細胞増殖を抑制した。
 - ・Arl4c に対して発現抑制効果の高い 2 種類の ASO の構成塩基数を増加させることにより、発現抑制効果の改善を図り、*in vitro* において低濃度条件下で発現抑制効果の高い最適化 ASO を新たに取得した。
 - ・Arl4c に対する ASO 4 種類とネガティブコントロール用 ASO 1 種類の合計 5 種類について、*in vivo* で使用できるグレードで合成した。
- ・ Several kinds of cancer cell lines were identified as cancer cells highly expressing small GTP binding proteins Arl4c.
 - ・ Antisense oligonucleotide (ASO)-targeting Arl4c, which suppressed Arl4c expression, inhibited cell proliferation of cancer cells *in vitro*.

- Antisense oligonucleotide (ASO)-targeting Arl4c, which suppressed Arl4c expression, inhibited cell proliferation of cancer cells *in vitro*.
- Two kinds of optimized ASO targeting Arl4c were produced by increasing base numbers. Even a low concentration optimized of Arl4c ASO was able to reduce Arl4c expression *in vitro*.
- Four kinds of Arl4c ASO and one negative control ASO (NEG) were synthesized enough to examine their *in vivo* effects.

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. Matsumoto S., Fujii S., Kikuchi A. Arl4c is a key regulator of tubulogenesis and tumorigenesis as a target gene of Wnt- β -catenin and growth factor-Ras signalling. *J Biochem.* 2017, 161, 27-35.
2. Fujii S., Shinjo K., Matsumoto S., Harada T., Nojima S., Sato S., Usami Y., Toyosawa S., Morii Y., Kondo Y., and Kikuchi A. Epigenetic upregulation of ARL4C, due to DNA hypomethylation in the 3'-untranslated region, promotes tumorigenesis of lung squamous cell carcinoma. *Oncotarget.* 2016, 7, 81571-87.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 低分子量 G タンパク質 Arl4c による上皮の形作りと発がんの制御, 口頭, 松本真司, 藤井慎介, 原田武志, 菊池章, 第 89 回日本生化学会大会, 2016/9/26, 国内.
2. ヒト大腸癌, 肺腺癌および肺扁平上皮癌における Arl4c の発現および機能解析, 口頭, 藤井慎介, 松本真司, 菊池章, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/7, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし