

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	: N-Myc 発現抑制・分解促進に基づく神経芽腫の悪性形質低下誘導療法の開発
プロジェクトリーダー	: 興和株式会社
所属機関	: 興和株式会社
研究責任者	: 深井文雄（東京理科大学）

1. 研究開発の目的

代表的な小児がんである難治性神経芽腫の予後不良因子は、過剰発現している N-Myc タンパク質である。N-Myc タンパク質は細胞分化を強力に阻害し、ATRA(オールトランスレチノイン酸)による分化誘導療法の実現を妨げる。我々はインテグリン阻害活性化因子の TNIII A2 存在下で ATRA 処理を行なうと N-Myc 量が減少して神経芽腫の神経細胞への分化が飛躍的に増強されることを見出した。本研究では、神経芽腫に対する TNIII A2 単剤及び ATRA より副作用の少ない非環式レチノイドであるペレチノインとの併用療法の将来的な可能性を検証し、ペプチド薬の欠点である生体内不安定性による効果の低下を避けると共に、ペプチドミメティクス調製による総合的な高機能化について検討する。

2. 研究開発の概要

①成果

難治性神経芽腫の悪性化の指標は、*in vitro*において ATRA(オールトランスレチノイン酸)単独処理より TNIII A2 と併用処理することでより大きく変動することが確認された。本作用は、*in vivo*において ATRA に TNIII A2 を併用処理するとヌードマウス皮下に移植した神経芽腫細胞の腫瘍形成が、ATRA 単独の 30%以下にまで抑制された。この作用は、非環式レチノイドであるペレチノインを用いた検討でも ATRA と同様の効果が確認された。しかしながら TNIII A2 単独では十分な効果が確認できず、スクリーニング検体の検討から、高機能化には TNIII A2 のほぼフルシーケンスを用いたミミックが必要と考えられた。

研究開発目標	達成度
①ヒト悪性神経芽腫細胞担がんモデルにおける ATRA と TNIII A2 併用効果の確認	① 先行研究の ATRA と TNIII A2 併用による神経芽腫への治療効果が再現された。本効果は、IMR-32 細胞の悪性形質低下に基づく造腫瘍性低下に基づくことが判明し、 <i>in vitro</i> と <i>in vivo</i> の結果の並行性がほぼ証明された(達成度: 80%)。
②ATRA-TNIII A2 併用治療効果の病理学的解析の一環として、治療後の退縮腫瘍における悪性化指標の変動の確認	② ATRA-TNIII A2 併用により観察されてきた悪性化指標の変動は、 <i>in vivo</i> 腫瘍レベルでも明確に証明された。(達成度: 100%)。
③ペレチノインと TNIII A2 の併用による神経芽腫の悪性形質低下誘導効果の確認	③ <i>In vitro</i> ならびに <i>in vivo</i> による検討で ATRA と同様な腫瘍増殖阻害効果が認められた(達成度: 80%)。
④ <i>In vitro</i> による TNIII A2 の単独効果の検討	④ <i>In vitro</i> の結果や蓄積データから効果として不十分であることが確認され、高機能化が必須であると判断された(達成度: 60%)。

⑤ <i>In vivo</i> による TNIII A2 単独効果の検討と高機能化合物の活性評価	⑤ 高機能化の初期スクリーニングの結果、活性保持に必要なペプチド配列が明らかとなりミミック合成への手がかりが得られた(達成度 30%)。
---	--

②今後の展開

今回の検討結果から、次の優先課題は TNIII A2 の高機能化と結論された。その方向性として、活性保持に必要なペプチド配列として、ほぼフルシーケンスを用いミミックを合成する方向性が確認されている。合成されたミミックの評価によって、臨床展開を目指した高機能化 TNIII A2 に対する最適化を行っていく。実施に際しては、基本的に合致する新たな公的な研究開発支援制度の利用を前提とする。

3. 総合所見

一定の成果は得られているが、イノベーション創出の期待が低い。

企業、大学共に、着実に実験を遂行され、結果を出しているが、目標としたペプチド製剤の至適用量の設定や高機能化を達成できておらず、まだ道遠い状況である。