

平成18年度顕在化ステージ 事後評価報告書

シーズ顕在化プロデューサー所属機関名：株式会社アーティセル・システムズ

研究リーダー所属機関名：国立がんセンター

課題名：類似作用物質開発のためのキガマイシンD抗がん作用メカニズムの解析

1. 顕在化ステージの目的

膵臓がんは、早期がんの手術による除去を除いては、完治を目指すことのできる治療法が確立されていない。膵臓がんのような悪性度の高いがんは一般に低酸素・低栄養状態にあるとされる。キガマイシンDはこのような栄養飢餓状態にあるがん細胞に対して抗腫瘍作用を持つが、その詳細な作用メカニズムはわかっていない。本研究課題はこのキガマイシンDや類似作用を持つ物質の標的パスウェイや作用メカニズムを解明し、その知見をもとにこれらの物質よりも強い細胞毒性と低副作用の特性を持った類似作用物質を発見することを目的として、Predictive MASK 法を用いた遺伝子発現制御ネットワークの解析を行う。

2. 成果の概要

大学の研究成果

キガマイシンDは、膵臓癌細胞に対する栄養飢餓状態での選択的毒性を指標として放線菌抽出物から発見された新規抗腫瘍候補薬である。本研究は、遺伝子発現解析アルゴリズム・PMASK法を用いてこの治療候補薬およびその類似体の作用機序を解明することを目的としている。実証実験の結果、キガマイシンDはストレス応答反応及び栄養飢餓体制システムを破壊することで膵臓癌細胞に対する抗腫瘍効果を示すことが判明した。また、PMASK法をin vivo（個体レベル）に適用する方法を開発し、前臨床試験におけるキガマイシンDの作用機序の解析を可能にした。

企業の研究成果

株式会社アーティセル・システムズは、マイクロアレイデータから様々な生命現象に関わる遺伝子群を網羅的に検出する手法としてPMASK法を考案し、これを解析し可視化するソフトウェアであるGenePyxisを開発した。PMASK法は、mRNA合成速度という動的パラメーターを従来のマイクロアレイ解析に付加する方法であり、細胞内で実際に起こっている生命現象を的確に検出することが可能である。この手法はin vitroだけでなくin vivoに対しても適用が可能である。本研究によってPMASK法は創薬領域においても極めて高い有効性を持つことが示された。

3. 総合所見

Predictive MASK 法を用いて膵臓がん治療候補剤キガマイシンDの作用を解明する挑戦的なアプローチであるが、当初の目標は達成された。

今後はその生化学的な裏付けを期待したい。また、キガマイシンの開発に当たっては、製薬企業との連携が必要と考えられる。