

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：PCA InterMed株式会社

研究リーダー所属機関名：大阪大学

課題名：Prostate cancer antigen-1(PCA-1) を分子標的とした前立腺癌予後診断薬・治療薬開発

1. 顕在化ステージの目的

前立腺癌は、欧米において罹患率・死亡率のトップを占め、また本邦でも患者数の急激な増加を示している悪性腫瘍である。前立腺癌治療では内分泌療法が有効であるが、その治療によりほぼ全例治療法が確立されていない内分泌療法抵抗性前立腺癌の出現を見る。申請者らは、前立腺癌において高発現する分子として PCA-1(Prostate Cancer Antigen-1)を発見した。そこでこのPCA-1を分子標的とした前立腺癌治療創薬と前立腺癌予後診断法の開発を目指すために、本顕在化ステージでは、前立腺癌におけるPCA-1の機能解析、前立腺癌ゲノムDNAを用いたPCA-1遺伝子変異解析とPCA-1酵素活性測定系の構築を目的とするものである。

2. 成果の概要

大学の研究成果

前立腺癌細胞DU145を用いたDNAアレイならびにプロテオミクス解析により、PCA-1高発現によりがんの転移や抗がん剤耐性に機能する分子が発現誘導されることを突き止めた。またsiRNAを用いたPCA-1ノックダウンにより、前立腺癌細胞のアポトーシスによる細胞死誘導が認められた。これらの結果はPCA-1を分子標的とする前立腺癌治療薬開発の可能性を示唆した。PCA-1は2-oxoglutarate, Fe²⁺ oxygenase ドメインを介してメチル化DNAの脱メチル化を担う酵素であることを明らかにした。また蚕リコンビナントPCA-1とreal-time PCRを用いたPCA-1脱メチル化酵素活性定量評価系を構築した。

企業の研究成果

PCA-1を分子標的とした前立腺癌の予後診断、治療創薬の研究開発のために、その実験材料の作製・供給を行った。ヒトゲノム研究に関する倫理審査を受け、またインフォームド・コンセントに基づき提供を受けた前立腺癌病理組織からマイクロダイセクションにより癌部組織を採取し、ゲノムDNAを抽出した。一方、大阪大学から提供を受けたPCA-1 cDNAを蚕発現ベクターに組み込み、蚕リコンビナントPCA-1を作製した。蚕抽出液をカラムクロマトグラフィーを用いて、電気泳動後の蛋白染色でほぼ単一バンドまで精製することに成功した。

3. 総合所見

PCA-1がトランスグルタミナーゼを誘導し、癌の生存、増殖、転移に関与することを確認した。また、その発現量はホルモン抵抗性と正の相関を示すので、予後診断に利用できる可能性がある。当初の目標は達成されている。2005年に出願されたPCA-1の特許が成立すれば国際的な競争力が保持されるので周辺の遺伝子も含めて研究を続ける価値がある。