

## 平成 19 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:テムリック株式会社

研究リーダー所属機関名 :京都大学

課題名:標的 DNA を認識する癌治療用新規アルキル化剤の開発研究

### 1. 顕在化ステージの目的

現在、上市されている多くの抗がん剤の大きな問題点は、正常細胞とがん細胞との選択性に乏しく、作用を発揮するため、患者に対して深刻な副作用を生じさせてしまうことである。今までに本申請者らは、DNA 塩基配列を認識する化合物に DNA をアルキル化する官能基を用いることにより、配列特異的なアルキル化を実現させることに成功した。

そこで今回の顕在化ステージでの目的は「がん細胞特異的に存在する DNA 塩基配列のみをアルキル化する」又は「がん細胞の遺伝子をサイレンシングすること」により、副作用の少ない新規アルキル化剤を見出し、前臨床試験を行なうための薬剤を選定することである。

### 2. 成果の概要 ※研究実施者の完了報告書より抜粋

#### ○大学の研究成果

アルキル化する標的配列を数項目選定し、その配列（融合遺伝子 Bcr/Abl や転写因子 AP-1 の DNA 結合部位あるいは、マイクロ RNA の DNA コード配列）を認識するような薬剤を設計して、それらを合成した。さらに、その配列特異的なアルキル化能を *in vitro* で検討した。HPLC-MS 分析結果から設計した薬剤が合成されていることを確認して、それらの標的とする DNA 塩基配列の配列特異的なアルキル化能も確かめることが出来た。

#### ○企業の研究成果

合成された配列特異的なアルキル化能を有するアルキル化剤の各種培養細胞に対する細胞毒性試験を行い、その薬剤の作用を検討した。その結果、配列特異的なアルキル化能を有するアルキル化剤は、その配列に非特異的なアルキル化能を有するアルキル化剤とは異なる細胞毒性を示すことが示唆された。しかしながら、この活性が配列特異的な作用によるものかどうかについては結論するまでに至らなかった。一方、本シーズの細胞毒性は、既存の汎用性抗がん剤、シスプラチン(CDDP)よりも強いことが示された。

### 3. 総合所見

当初の目標に対して一定の成果が得られた。白血病細胞の原因である融合遺伝子 Bcr/Abl の配列に特異的に反応するアルキル化剤の合成に成功したことは画期的である。しかしながら、配列特異性のない対照化合物との細胞毒性の挙動比較から、その活性が特異的 DNA 配列認識能に依存しているか否かが確認されていない。既存抗がん治療薬よりも強い細胞毒性も含め、顕在化に向けてはまだ多くの課題が残っている。