

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:株式会社 UMN ファーマ

研究リーダー所属機関名 : (財) 癌研究会・癌化学療法センター

課題名:グルコース飢餓で誘導される GRP78 関連分子を標的とした新規抗癌剤の創製

1. 顕在化ステージの目的

本課題研究の目的は、グルコース飢餓によって誘導される GRP78 の発現を抑制することにより癌細胞を死滅させる新規抗癌剤を創製することにある。GRP78 阻害抗癌物質 Versipelostatin (VST) をリード化合物として類縁化合物の合成を行ない、作用コンセプトに基づく薬効評価を行なうことで、より優れた抗癌活性を持った化合物を見出し、新規抗癌剤(候補)を創製することを目的とする。また、VST に関しては GRP78 の発現を抑制する詳細なメカニズムは判明していないので、この標的分子を明らかにすることにより、VST 並びに選択した化合物の作用特異性を確認することも目的とする。

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

1. 胃癌細胞株担癌モデルヌードマウスで 2-DG による擬似的グルコース飢餓誘導モデルを用いて VST を投与した結果、対照群及び VST 単独群と比較して有意な抗腫瘍効果が認められ、VST は抗癌活性のポテンシャルを有していることが明らかになった。
2. 小細胞肺癌株移植担癌モデルにおいて新規の VST 類縁体単独で有意な抗腫瘍効果が認められたので、当該 VST 類縁体と VST における GRP78 の発現に対する影響を比較・解析したところ、その VST 類縁化合物は VST と同程度、グルコース飢餓ストレス環境下において GRP78 発現を抑制させる作用があった。
3. VST 結合担体と細胞溶解液を用いてアフィニティクロマトグラフィーを行ったところ、VST に結合し得る標的タンパク質候補 12 種類を見出した。

○企業の研究成果

1. HeLa 細胞を用いて VST 類縁化合物の抗細胞活性を評価する試験系を確立し、VST と同等以上の抗細胞活性を示した類縁化合物を 11 種類見出した。
2. VST の標的癌種を探索するために各種癌細胞株を用いて感受性を評価した結果、VST に高感受性を示した 2 癌種を明らかにした。
3. VST 高感受性細胞株を移植した担癌モデルにおいて、VST 単独投与では抗癌活性を示さなかったが、VST とシスプラチンとの併用投与で有意な抗癌活性が認められ、当該条件での VST の有効域は 2 倍程度だった。
4. VST 高感受性の細胞株を移植した担癌モデルにおいて、単独投与で有意な抗癌活性を示した新規の VST 類縁化合物を 2 種類見出した。

3. 総合所見

当初の目標に対して一定の成果が得られた。GRP78 関連分子を標的とする VST から、より優れた活性を持つ誘導体の合成が行われ、マウスでの評価により、有効域の改善が認められた誘導体が見出されたが、当初目標に達しているかどうかは検討中であり確定できていない。

また、VST の作用標的分子の検出はできているが、同定には至らなかった。

検討は継続中であり、結果によっては更なる展開も期待できる。