



令和 5 年 6 月 26 日
地方独立行政法人
東京都健康長寿医療センター

「治療抵抗性がんに対する RNA を標的とした新たな治療薬候補分子の発見」

○ 発表内容の概要

東京都健康長寿医療センター老化機構研究チームシステム加齢医学研究の井上聡研究部長、高山賢一専門副部長はホルモン療法が効かなくなった前立腺がんや乳がんに対する新しい治療薬として RNA を標的とした新たな候補分子を発見しました。この研究では、がんの悪性化に働く RNA が機能する際のタンパク質 PSF との結合を標的とする革新的なスクリーニング法に基づいて治療薬候補を探索しており、今後のがん治療法の開発に大きく貢献するものと期待されます。本研究成果は、米国科学アカデミー発行の国際科学雑誌「PNAS nexus」に日本時間の 6 月に発表されます。

○ 研究の背景

人口の高齢化に伴い現在の日本ではがん患者が増えています。がんは進行した状態で発見されることも多く、手術が困難であれば抗がん剤を用いた化学療法、ホルモン剤を用いた内分泌療法などを行いますが、当初効いていた治療が効かなくなる治療抵抗性のがん細胞の出現により治療が困難になることが問題となっています。男性および女性がかかるがん種として最も患者数が多い前立腺がんおよび乳がんに対して男性ホルモンや女性ホルモン作用を抑えるホルモン療法を行いますが、再発、難治化して死に至る(国内でそれぞれ 1 万人以上)ことが大きな課題です。近年の研究で治療抵抗性のがんにおいてタンパク質にならない RNA 分子(非コード RNA)が悪性化をもたらすことが数多くわかってきました。研究グループでは悪性化をもたらす RNA が RNA に結合する性質のタンパク質 PSF と結合することで前立腺がんや乳がん細胞内での遺伝子の発現や成熟を制御していることを見出していました。

○ 研究成果の概要

研究チームではこれらのがんの組織において鍵となる RNA の作用点としてタンパク質 PSF との結合に着目しました。RNA の作用を評価するため、RNA 分子のペプチドでの修飾を行い試験管内でこの結合を再現するシステム(アルファアッセイ)を構築し、結合を阻害する小分子化合物を数万の化合物から広く探索しました(図 1)。その結果 RNA と PSF の結合を抑える小分子群を同定し、化学構造を調整することでさらに効果的に働くこと予測される分子を見出しました。この小分子を治療薬として使用することで PSF の増加しているホルモン療法の効かないがん細胞の増殖や実験動物内での腫瘍の増殖を抑える働きがあることを示しました(図 2)。さらに細胞や腫瘍内で PSF の標的となっているがんを促進する遺伝子の発現も抑制することも見出しました。

○ 研究の意義

今回の治療薬候補分子の同定によりホルモン療法が効かなくなった前立腺がんに対する革新的な治療法の開発につながる可能性があります。また研究グループの過去の成果を発端として PSF は卵巣がん、大腸がん、肺がんなど様々ながん種の治療抵抗性に関与することが世界中の研究グループより続々と報告されており、他のがん種への効果も期待できると思います。特にこの薬剤候補分子は RNA 分子の RNA 結合タンパク質を介した作用点というこれまでにない薬剤作用を目的とするため従来の薬剤では効果のないがんに対する治療法の確立に寄与することが考えられます。また RNA と RNA 結合タンパク質の結合は他の様々な病気においても重要な作用をもつことが知られており、今回確立した手法による薬剤探索の手法は様々な疾患に応用できると考えられます。

(問い合わせ先)

東京都健康長寿医療センター

システム加齢医学 井上 聡・高山賢一

電話 03-3964-1141 内線 4314

【掲載誌】

米国科学アカデミー発行の国際科学雑誌「PNAS nexus」

論文タイトル: Identification of small-molecule inhibitors against the interaction of RNA-binding protein PSF and its target RNA for cancer treatment 「がん治療のための RNA 結合タンパク質 PSF とその標的 RNA の結合を阻害する小分子化合物の同定」

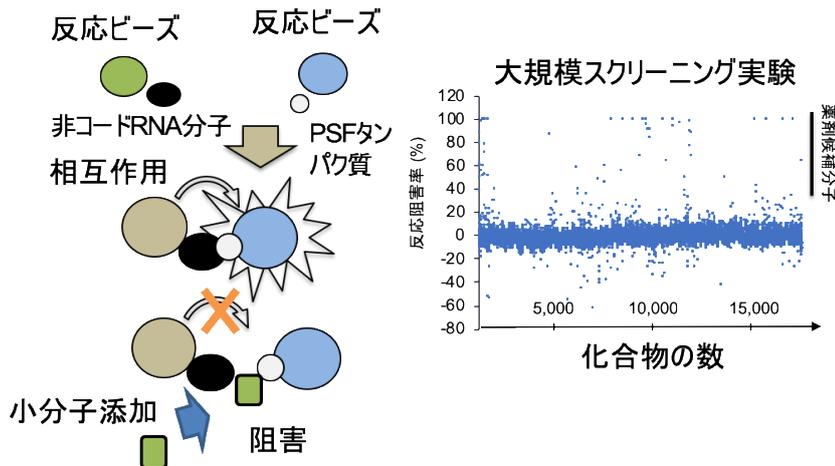
著者:高山 賢一¹、松岡 聖二²、足達 俊吾³、本間 光貴⁴、吉田 将人⁵、土井 隆行⁶、新家 一男³、吉田 稔⁷、長田 裕之⁸、井上 聡^{1,9}

1 東京都健康長寿医療センター研究所 老化機構研究チーム システム加齢医学研究、2 国立研究開発法人理化学研究所 創薬シード化合物探索基盤ユニット、3 産業技術総合研究所、4 国立研究開発法人理化学研究所 創薬分子設計基盤ユニット、5 筑波大学 化学域 生物有機化学研究分野、6 東北大学大学院薬学研究科反応制御化学分野、7 国立研究開発法人理化学研究所 ケミカルゲノミクス研究グループ、8 国立研究開発法人理化学研究所 化合物リソース開発研究ユニット、9 埼玉医科大学医学部 ゲノム応用医学部門

用語解説

RNA: リボ核酸の略。DNA の遺伝情報を元に作成され細胞核外に伝令するための仲介役として働く。

図1. RNAとRNA結合タンパク質PSFの結合を阻害するスクリーニング実験



- 1) RNA分子とRNA結合タンパク質に反応を起こすビーズを結合する
- 2) 二つが相互作用するときに特定の光を発生する
- 3) 阻害剤を加えると相互作用は起きなくなる
- 4) 55,961分子を順に添加し阻害効果を評価

図2. 小分子の投与によりホルモン療法の効かない腫瘍の増殖スピードが抑制される

