

兵庫県COEプログラム推進事業 研究結果概要

研究プロジェクトの概要

研究プロジェクト名	膜結合型増殖因子 HB-EGF の C 末端シグナルを標的とする新規抗がん剤の開発
代表機関	カルナバイオサイエンス株式会社
共同研究チーム構成機関	愛媛大学医学部分子細胞生命科学講座
研究分野	ライフサイエンス分野

研究結果の概要

【 研究プロジェクトの概要、特色】

細胞増殖因子である Heparin-Binding EGF-like Growth Factor (HB-EGF) は、様々な細胞機能に関与することが知られており、特にがん治療のための分子標的としても注目されている。申請者らは、この HB-EGF のプロセッシングにおいて生じる HB-EGF の C 末端ドメイン(HB-EGF-C)が、エンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、遺伝子転写制御に関わる新たなシグナル分子として機能することを発見した。この独創的知見に基づき、HB-EGF-C のがん細胞における機能を明らかにするとともに、この分子を標的とする新たな選択的な阻害剤を開発し、抗がん剤として実用化するための研究を行う。

【 研究の成果】

HB-EGF-C のプロセッシング後に生じる HB-EGF-C に結合するタンパク質として同定された転写抑制因子 PLZF との結合を阻害する化合物をスクリーニングするためのアッセイ系の構築を行ったところ、AlphaScreen という蛍光共鳴エネルギー移動(TR-FRET)を基本としたシステムを導入することにより感度よく測定できることができた。また、PLZF に結合する HB-EGF-C に似た他の分子でも同様に測定できた。これらの結合を Biacore による定量解析をしたところ、数十 nM という非常に強い結合をすることが明らかになった。現在、PLZF とこれらの分子との複合体の結晶構造解析をめざし、タンパク質の精製、結晶化のスクリーニングも行っている。

【 本格的な研究への展開】

上記の研究成果により、アッセイ系の構築ができたことから、PLZF と HB-EGF-C との結合を阻害する化合物を選び出すためのハイスループットスクリーニング(HTS)が可能となる。今後、適当な化合物ライブラリーを選び、HTS を行う予定である。更に、構造に基づいて選択的な化合物をデザインするために、結晶構造解析を行っており、良質な結晶ができれば複合体の構造が明らかとなり、副作用の少ない抗がん剤の開発が可能となるものと思われる。

【 今後の事業化に向けた展開】

このプロジェクトにより、HB-EGF-C のシグナル伝達系を利用した画期的な分子標的治療薬が開発された場合に、proof-of concept の確立を行う必要がある。その後、更に薬効評価を中心に検討を必要とする。特に標的疾患を腫瘍とした場合、この抗がん剤の安全性や毒性の評価を行っていく必要がある。さらにそれに続く、前臨床および臨床試験においては多額の資金を必要とするので、大手製薬企業とのアライアンスなどを考えていく必要がある。それにつなげていくためにも、更なる安全性研究のための資金を、公的な機関から積極的に得る必要がある。

【 地域的波及効果】(技術基盤強化等の効果、地域社会・経済発展への寄与)

我々は神戸医療産業都市に存在するバイオベンチャー企業として自身の医薬品をもつべく事業展開している。本プロジェクトにより今後、市場性の大きいがん分野において画期的な医薬品を開発できれば、神戸医療産業都市における技術的、経済的波及効果は極めて大きい。また、神戸市医療産業都市では、主に再生医療についての基礎的な研究も盛んであるが、本プロジェクトで得られた HB-EGF シグナル伝達系の解明の成果は、必ずこの再生科学の基礎的な分野においても関連してくるものと思われる。