

「未来創薬への誘い」第44回会合
『エピトランスクリプトミクスが開く
創薬と大阪大学の創薬研究支援』

講師: **辻川 和文** (つじかわ かずたけ)
大阪大学大学院 薬学研究科
附属化合物ライブラリー・スクリーニングセンター
細胞生理学分野 教授

日時: 2018年10月22日(月) 18:00~20:30

場所: 千里ライフサイエンスセンタービル
講演会 6階 千里ルーム A 室 (18:00~19:30)
懇親会 6階 千里ルーム B 室 (19:30~20:30)

講演・懇親会ともに参加費無料

コーディネーター: 中川 晋作 (大阪大学大学院薬学研究科 教授)
小比賀 聡 (大阪大学大学院薬学研究科 教授)

主催: 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団
〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号
千里ライフサイエンスセンタービル20階
E-mail: sng@senri-life.or.jp Tel: 06-6873-2001
<http://www.senri-life.or.jp>

【要 旨】

DNA のメチル化やヒストンのメチル化, アセチル化などクロマチンの後天的修飾による遺伝子の発現制御はエピジェネティクスと呼ばれている。このエピジェネティクス制御は細胞の分化や機能発現に重要な役割を演じていることが知られている。さらにエピジェネティクス制御異常は、癌を含め種々の疾患の発症・悪性化の原因となっている。一方、RNA もメチル化を含めて多様に修飾されていることは以前より知られていた。しかし RNA 修飾制御の分子機構や分子生物学的意義に関しては最近まで不明な点が多く残されていた。

我々は前立腺癌の術後検体を用いた解析により、非癌部に比べ癌部で高発現する遺伝子をクローニングし、prostate cancer antigen-1 (PCA-1)と命名した。PCA-1 は大腸菌タンパク質 AlkB と高い相動性ある domain を有していた。その後この domain は、2-oxoglutarate を co-substrate、Fe(II)を co-factor としてメチル化 DNA やメチル化 RNA を酸化的脱メチル化という全く新たな機序により酵素活性を発現することが明らかとなり、PCA-1 は現在 AlkB homolog 3 (ALKBH3)と呼ばれている。一方、RNA をメチル化する酵素やメチル化 RNA を認識するタンパク質も最近同定され、RNA の後天的修飾は RNA の安定性、移行性、翻訳制御など多様な機能を制御していることが示されてきた。そして RNA の後天的修飾によるタンパク質の翻訳制御はエピトランスクリプトミクスという新しい概念の創出に繋がった。このエピトランスクリプトミクスの制御に関わる酵素である ALKBH3 は、前立腺癌以外に膀胱癌、非小細胞肺癌や腎癌でも高発現し、予後不良性と相関する。また ALKBH3 の発現抑制はこれら癌細胞の増殖を抑制することから、その酵素活性阻害剤は first-in-class の癌治療薬となることが期待されている。さらに ALKBH ファミリー分子は、現在 9 種類 (ALKBH1-ALKBH8、FTO) の存在が知られており、特徴的な RNA 修飾酵素活性を発現し癌の発症や悪性化に関わっていることから、治療標的分子として注目されている。

アカデミアではこのように新たな疾患治療標的分子が発見されるが、創薬研究を展開するためには種々の大きな関門があった。そこで国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) はアカデミア創薬を推進するため、創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業 (平成 29~33 年度) を立ち上げた。大阪大学は薬学研究科が中心となりこの事業の採択を受け、化合物ライブラリー・スクリーニングセンターを設置し、疾患標的分子の探索、ハイスループットスクリーニング系構築、化合物ライブラリーの提供支援を開始している。また製薬企業から druggable 化合物ライブラリーの提供を受け、それらを活用する画期的な仕組みも構築している。さらに創薬センター構造展開ユニットでは、製薬企業の第一線のメディシナルケミストが大阪大学に出向して誘導体展開支援を行うなど、まさに産官学が一体となってアカデミア創薬研究を躍進させている。これによりヒット化合物を医薬品開発候補化合物へと磨き上げる仕組みが充実した。さらに創薬センターに薬物動態・安全性試験ユニットも立ち上げ、*in vivo* 薬物動態や安全性試験の支援も開始している。このように大阪大学では創薬を展開するシームレスな研究支援体制を構築しており、アカデミア創薬の革新的進展と戦略的イノベーションの創出へと繋げる拠点となっている。

【参考文献】

1. Novel Metabolically Stable PCA-1/ALKBH3 Inhibitor Has Potent Antiproliferative Effects on DU145 Cells In Vivo.
Ueda M. et al., **Anticancer Res.** 2018;211-218.
2. Extracellular vesicles isolated from human renal cell carcinoma tissues disrupt vascular endothelial cell morphology via azurocidin.
Jingushi K. et al., **Int J Cancer.** 2018;142(3):607-617
3. High miR-122 expression promotes malignant phenotypes in ccRCC by targeting occludin.
Jingushi K. et al., **Int J Oncol.** 2017;51(1):289-297.
4. TP53 gene status is a critical determinant of phenotypes induced by ALKBH3 knockdown in non-small cell lung cancers.
Kogaki T. et al., **Biochem Biophys Res Commun.** 2017;488(2):285-290.
5. Systematic Trial for Evaluating Docetaxel in a Human Prostate Cancer Cell DU145 Xenograft Model.
Mabuchi M. et al., **Anticancer Res.** 2017;37(4):1665-1676.
6. AlkB homolog 3-mediated tRNA demethylation promotes protein synthesis in cancer cells.
Ueda Y. et al., **Sci Rep.** 2017;7:42271.
7. Regulation of RNA methylation and epigenetic effects by the ALKBH family].
Tsujikawa K. **Seikagaku.** 2016;88(3):322-7.
8. ALKBH8 promotes bladder cancer growth and progression through regulating the expression of survivin.
Ohshio I. et al., **Biochem Biophys Res Commun.** 2016;477(3):413-8.
9. A real-time PCR-based quantitative assay for 3-methylcytosine demethylase activity of ALKBH3.
Ueda Y. et al., **Biochem Biophys Rep.** 2016;5:476-481.
10. Clinical significance and therapeutic potential of prostate cancer antigen-1/ALKBH3 in human renal cell carcinoma.
Hotta K. et al., **Oncol Rep.** 2015;34(2):648-54.
11. Improving the bioavailability and anticancer effect of the PCA-1/ALKBH3 inhibitor HUHS015 using sodium salt.
Mabuchi M. et al., **In Vivo.** 2015;29(1):39-43.
12. Design and synthesis of prostate cancer antigen-1 (PCA-1/ALKBH3) inhibitors as anti-prostate cancer drugs.
Nakao S. et al., **Bioorg Med Chem Lett.** 2014;24(4):1071-4.

【講師略歴】

1984年 大阪大学大学院薬学研究科 修士課程修了
1984年 藤沢薬品工業株式会社 探索研究所研究員
1987年 大阪大学細胞工学センター 研究員
1988年 大阪大学薬学部 助手
1993年 ハーバード大学医学部ダナ・ファーバー癌研究所 博士研究員
2007年 大阪大学薬学研究科 准教授
2010年 大阪大学薬学研究科 教授
2016年 大阪大学薬学研究科 附属創薬センター構造展開ユニット長
2017年 大阪大学薬学研究科 附属化合物ライブラリー・スクリーニングセンター長
2018年 大阪大学薬学研究科 附属創薬センター長
現在に至る

【受賞歴】

2014年8月 国立大学法人大阪大学総長顕彰
2013年8月 国立大学法人大阪大学総長顕彰
2012年8月 国立大学法人大阪大学総長顕彰
2011年3月 バイオビジネスアワード Japan 大賞
2007年8月 国立大学法人大阪大学教育・研究功労賞
2006年9月 第13回 日本免疫毒性学会年会賞
1993年1月 日本薬学会近畿支部奨励賞
1992年6月 第3回 日本微量元素学会会長賞

◇ 著作権法に基づき、講演の映像・音声、ならびに講演要旨は、ブログ・SNS への掲載等へ、複製または転用するなど、二次利用することを禁じます。