

深井 文雄 Fumio FUKAI (東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科 教授)

## 研究の目的

細胞表面の細胞接着分子インテグリンは、足場となる細胞外マトリクスと相互作用して細胞を繋ぎとめるのみならず、活性と不活性の状態の転換によって細胞外シグナルを細胞内に伝え、生存、増殖、分化など細胞機能を調節して、様々な疾患にも深く関与しています。

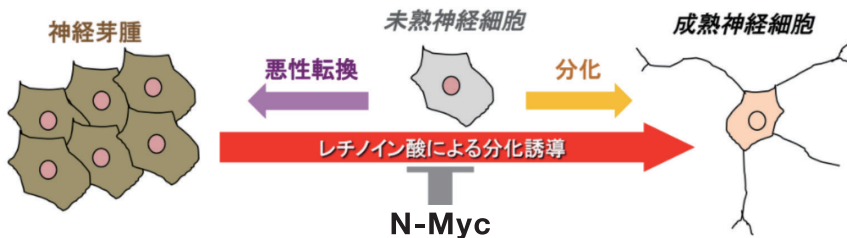
本研究は、インテグリンの活性コントロールを用いた新しいタイプの分化誘導療法の開発を通じ、従来の殺細胞作用によるものよりも安全な抗がん剤の開発を実現させることを目的としています。

## 研究の概要

進行性神経芽腫は、子供にできる固形腫瘍としては、日本では脳腫瘍の次に多い病気です。この病気では、細胞周期を駆動し細胞増殖を促すため細胞分化を強く阻害するがん原遺伝子N-Mycの遺伝子増幅が生じているため、N-Mycタンパク質の発現が亢進しています。

本研究では、分化誘導因子ATRA(レチノイン酸誘導体)と、インテグリン活性化ペプチドAを併用すると、N-Mycが分解されて神経細胞の分化が誘導され、この病気の悪性形質が正常化することを見出しました。この効果は神経芽腫移植マウスでも確認され、新規治療法:分化誘導療法として実用化を目指しています。

更に、ペプチドBにもがん細胞の分化誘導作用があることを発見し、動物実験でも確認しており、これも新規抗がん剤候補として研究を続けています。



### 想定される用途における従来・競合との比較

- < 従来 > がん細胞の殺傷を目的とした治療法  
→ 治療後の成長期に深刻な副作用(晩期障害)が高頻度で発生
- < 本研究 > 殺細胞に基づかない緩和治療法

### 実用化への見通し

ATRAは単独では薬効が弱く、臨床応用が進んでいませんが、ペプチドAとの併用でインテグリンが関与する他のがんも制御可能であることがわかってきており、応用の可能性が広がっています。

## POINT

- ・インテグリンを介してがん細胞を分化誘導できるペプチドAおよびB
- ・細胞外シグナルのコントロールを介して細胞機能調節に多大な影響を及ぼすことが可能
- ・ペプチドの使い分けにより、細胞機能がある程度コントロール可能
- ・細胞周期を駆動して細胞増殖を促す分子の分解に基づいて細胞増殖が抑制され、分化誘導が飛躍的に増強された結果、悪性形質の低下を誘導

## 今後の展開

ATRAとペプチドの併用による分化誘導療法を、様々ながんの自然発生モデルマウスでも確認し、製薬企業と提携しての臨床開発に近づけていきたいと考えています。

- 関連制度: JST A-STEP事業
- 知的財産権: 特許第05924593号「抗癌剤の活性増強剤」他
- 企業との共同研究経験多数

