

R-loop制御機構を標的とした新規核酸医薬の開発

CPOT #2023-S-07

国立がん研究センター研究所がん幹細胞研究分野
研究員：町谷 充洋



ビジョン

骨や軟部組織から発生する悪性腫瘍である肉腫は、多様性に富んだ希少がんであり、治療法の開発が遅れている。肉腫細胞はテロメラーゼ活性がないため、その酵素活性サブユニットであるhTERTの存在が認識されることはなかったが、我々は、hTERTが、広くがん種を超えて存在し、hTERTのRdRP機能阻害が肉腫を含む非上皮系悪性腫瘍に対して抗腫瘍効果を示すことを見出した。さらに、FANC/BRCA遺伝子に変異を有するBRCAnessながんに対して、RdRP阻害が有効であることを明らかにしてきた。そこで、本研究では、hTERTのRdRP活性における分子機序の解明に基づいた、RdRP阻害法を開発することを目指す。

- 肉腫を標的にしたRdRP阻害による治療法の開発を目指す。
- FANC/BRCA変異を有する腫瘍を標的にしたRdRP阻害による合成致死法の開発を目指す。

新規性・優位性

- hTERTの逆転写活性を標的とするがん治療法の開発が世界中で行われてきたが、本研究では、hTERTのテロメラーゼ活性ではなく、RdRP活性に着目し、これを標的にした新規がん治療法の開発を目指す。
- RdRPによるR-loop制御機構を標的にした新たながん治療法。
- テロメラーゼ活性がないことが知られている肉腫などの非上皮系悪性腫瘍におけるhTERTのRdRP活性を標的とする。
- 新たに見出したFANC/BRCA遺伝子とRdRPの阻害による合成致死法を開発する。
- これらのがん細胞において、RdRP阻害による殺細胞効果を確認。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

製薬企業
バイオテック/創薬支援

【連携に期待する事】

特許の共同出願、治験薬製造、臨床試験の実施

研究概要

Key Words: #RNA, #核酸医薬, #hTERT, #RdRP

【背景】

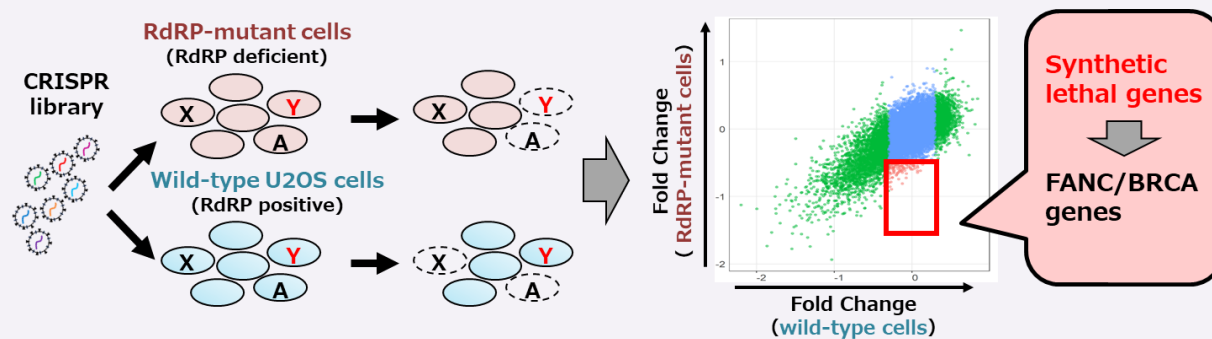
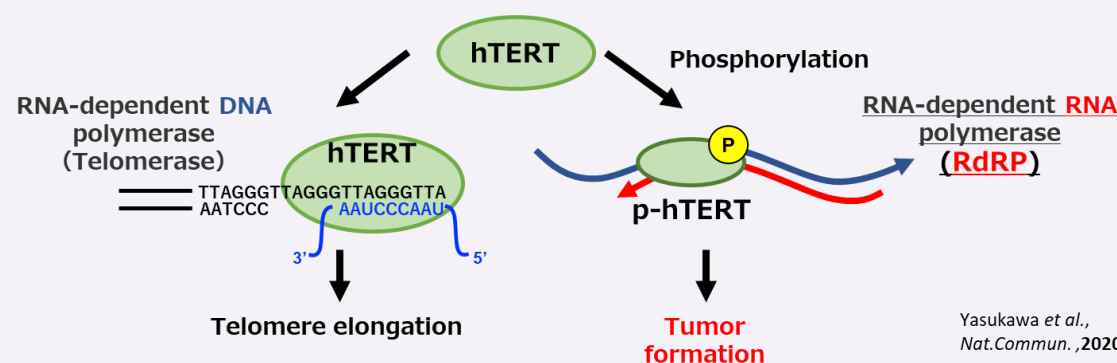
テロメラーゼ逆転写酵素 (hTERT) によるテロメア構造形成は、ゲノム安定性の維持において非常に重要な機能であるが、肉腫などの間葉系細胞に由来する悪性腫瘍はテロメラーゼ活性を全く示さないことが知られている。これまでに我々は、hTERTがリン酸化されることで、テロメラーゼ活性とは別に、RNA依存性RNAポリメラーゼ活性 (RdRP活性) を示し、多様ながんの増殖能、悪性度に関わることを明らかにしてきた (Yasukawa et al. Nat Commun 2020他)。また、その後の研究で、テロメラーゼ活性のない肉腫系悪性腫瘍でもリン酸化hTERTが発現し、hTERTのRdRP機能阻害が抗腫瘍効果を示すことを見出した。さらに、RdRP欠損細胞を作製し、CRISPRスクリーニングを実施したところ、RdRPとの合成致死遺伝子として、BRCA/FANC経路の遺伝子群を同定し、RdRP活性の阻害とBRCA/FANC遺伝子の変異が、合成致死につながることを明らかにした。

【目的】

hTERTのRdRP活性における分子機序の解明に基づき、肉腫やFANC/BRCA変異を有する腫瘍を標的にしたRdRP阻害法を開発することを目指す。

【関連文献】

Yasukawa et al. (2020) Nat Commun 11(1):1557



Development of novel nucleic acid drugs targeting the RdRP activity of hTERT

CPOT #23-S-07

Mitsuhiro MACHITANI, Ph.D.

Staff scientist, Division of Cancer Stem Cell,
NCC Research Institute

Vision

Sarcomas are diverse malignant tumors arising from bone and soft tissue, and the development of treatment methods is expected. Since sarcoma cells do not have telomerase activity, the existence of the enzymatic subunit hTERT, has not been recognized in these cells. However, we found that hTERT exists across a wide range of cancer types, and that inhibition of the RdRP activity leads to an antitumor effect against non-epithelial malignant tumors including sarcoma. Furthermore, we have demonstrated that RdRP inhibition is effective against BRCAness cancers with mutations in the FANC/BRCA genes. In this study, we aim to develop a therapeutic method by inhibiting RdRP, based on the elucidation of the molecular mechanism of the RdRP activity of hTERT.

- We aim to develop a therapeutic method by inhibiting RdRP for sarcomas.
- We aim to develop a synthetic lethal therapy by inhibiting RdRP to treat tumors with FANC/BRCA mutations.

Innovation

- While cancer treatments targeting the reverse transcription activity of hTERT have been developed around the world, we focus on the RdRP activity of hTERT and aim to develop a novel cancer treatment that targets this RdRP activity.
- Targets the RdRP activity of hTERT in non-epithelial malignancies such as sarcoma, which are known to lack telomerase activity.
- We will develop a synthetic lethal therapy by inhibiting RdRP and FANC/BRCA genes.
- We confirmed that in these cancer cells, the anti-cancer effect of RdRP inhibition.

Partnering

【Expected partners】

Pharmaceuticals
Biotech/Drug Discovery Service

【Expectation】

Joint patent application

Research Outline

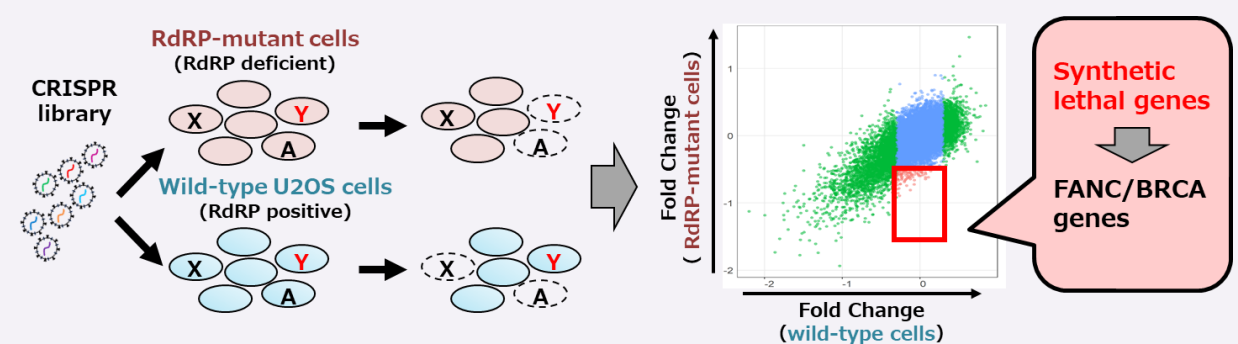
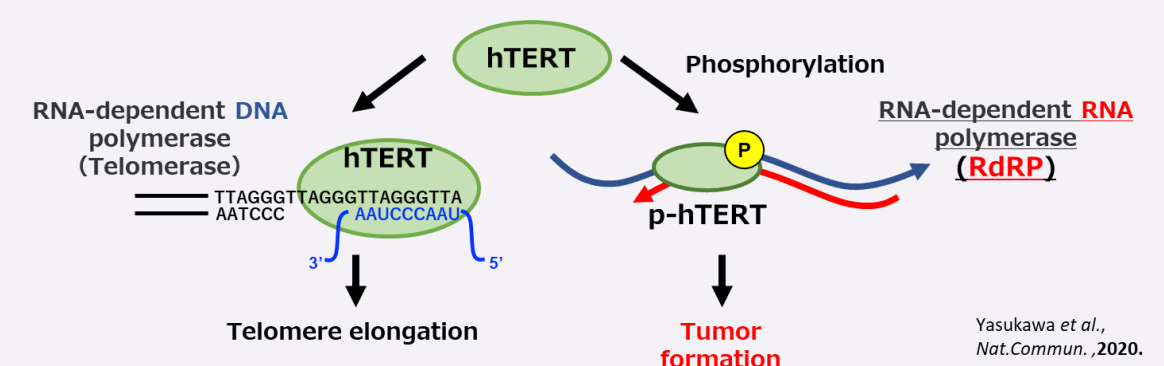
Key Words: #RNA, #Nucleic Acid Drugs, #hTERT, #RdRP

【Background】

We have found that phosphorylation of hTERT (p-hTERT) is essential for RNA-dependent RNA polymerase (RdRP) activity, and that RdRP activity of hTERT is associated with aggressiveness of various types of cancers (Nat Commun, 2020). Furthermore, we have recently discovered an expression of p-hTERT in malignant tumors derived from mesenchymal cells such as sarcoma, although these non-epithelial cancer cells do not have telomerase activity. p-hTERT exhibits RdRP activity but not telomerase activity in non-epithelial cancer cell. Loss-of-function of hTERT RdRP activity in such sarcoma malignant tumors leads to anti-tumor effects. In addition, using a genome-wide CRISPR loss of function screen, we identified genes in the Fanconi anemia (FANC)/BRCA pathway as synthetic lethal partners of hTERT RdRP. Mutations in the FANC/BRCA genes sensitized cells to inhibition of RdRP. Mechanistically, inactivation of RdRP and the FANC/BRCA genes led to accumulation of R-loop structures and induced DNA damage.

【Aim】

In this study, we aim to develop a new method targeting RdRP for treatment of sarcomas and tumors with FANC/BRCA mutations.



【Reference】

Yasukawa et al. (2020) Nat Commun 11(1):1557