

DNA複製ストレス評価抗体の開発及び ATR阻害剤バイオマーカーへの応用

CPOT # 22-S-06

国立がん研究センター 研究所 ゲノムストレス応答学ユニット

独立ユニット長：塩谷文章



研究概要

Key Words: #抗体, #バイオマーカー, #ATR阻害剤, #DNA複製ストレス

【目的】

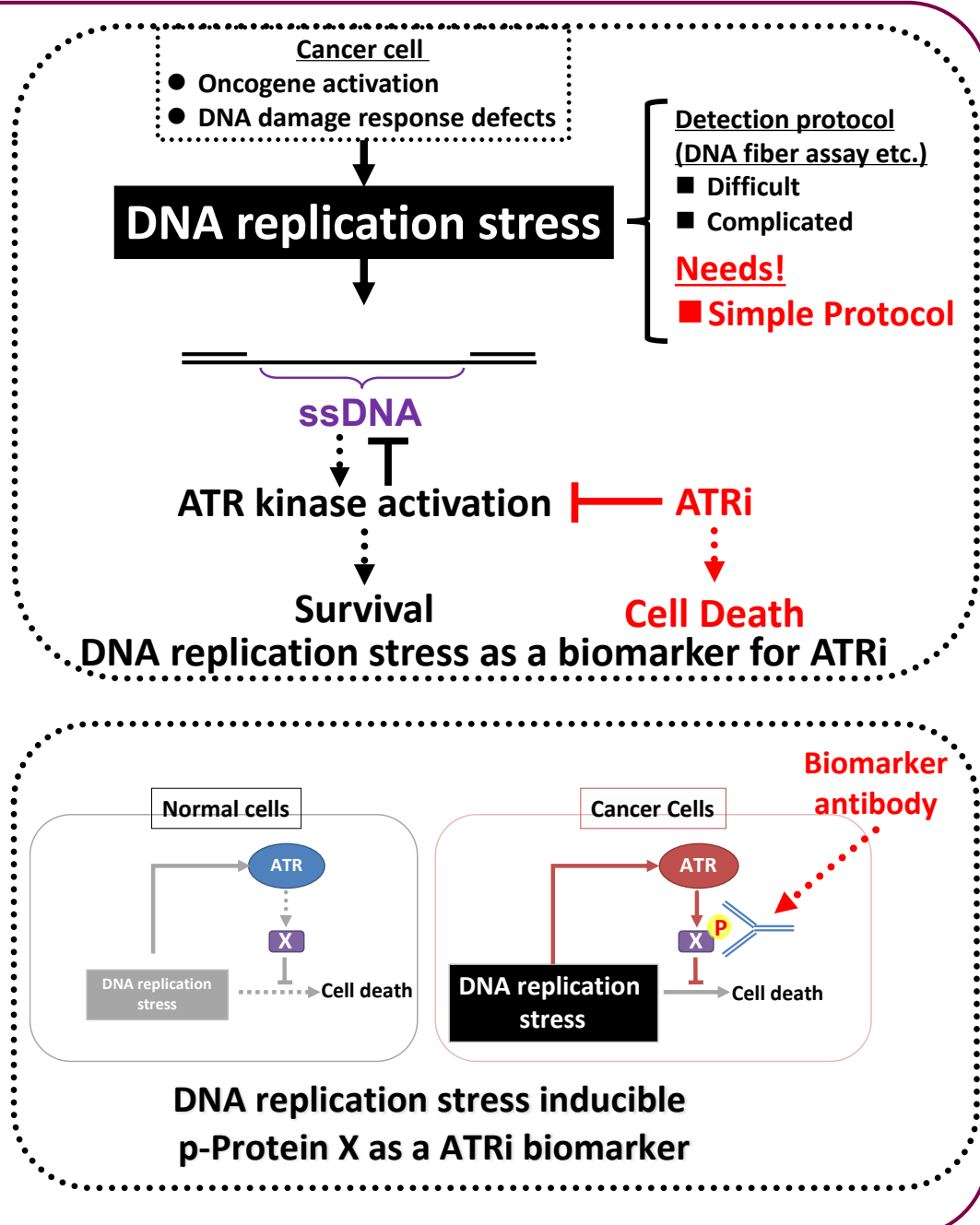
DNA複製ストレスに反応するATR依存性リン酸化基質特異的抗体を開発し、DNA複製ストレス及びATR阻害剤バイオマーカーとして応用する。

【背景】

- がん遺伝子の活性化やDNA損傷応答因子の異常はがん細胞においてDNA複製ストレスを誘導する。
- ATRキナーゼはDNA複製ストレスに反応しがん細胞の生存に寄与する。
- ATR阻害剤は高DNA複製ストレス腫瘍に効果的である。
- DNA複製ストレスレベルはATR阻害剤のバイオマーカーとして期待される。
- DNA複製ストレスレベルの簡便・迅速な評価法の開発が喫緊の課題である。

【解決策】

DNA複製ストレス誘導性リン酸化基質 (Protein X) 特異的抗体を ATR阻害剤バイオマーカーとする。



新規性・優位性

我々はリン酸化プロテオーム解析から、がん遺伝子活性化誘導性のDNA複製ストレス存在下においてProtein Xがリン酸化されること、さらにはProtein Xリン酸化がATR依存性DNA複製ストレス耐性に必要であることを見出している。我々はすでにProtein Xリン酸化ウサギモノクローナル抗体作製に着手している。

Protein XのDNA複製ストレスバイオマーカーとしての報告はなく完全に新規性をもつ知見である。

実用化提案

1. Protein Xリン酸化を新規抗がん剤として注目を集めるATR阻害剤 (Phase I/II) のバイオマーカーとして活用する。
2. 対象とするがん種
肺がん 膵がん 大腸がん 等

連携への関心

- 製薬企業
- 医療/検査 (機関)
- 医療/診断/分析 (機器)

関連文献

- Kurashima K, et al. (2020) NAR Cancer 2(2):zcaa005

知財情報

N/A

Development of an antibody to evaluate DNA replication stress for ATR inhibitor biomarker

Bunsyo SHIOTANI, Ph.D.

Lab Chief, Genome Stress Signaling,
NCC Research Institute



CPOT # 22-S-06

Summary

Key Words: #antibodies, #biomarkers, #ATR inhibitors, #DNA replication stress

-Purpose-

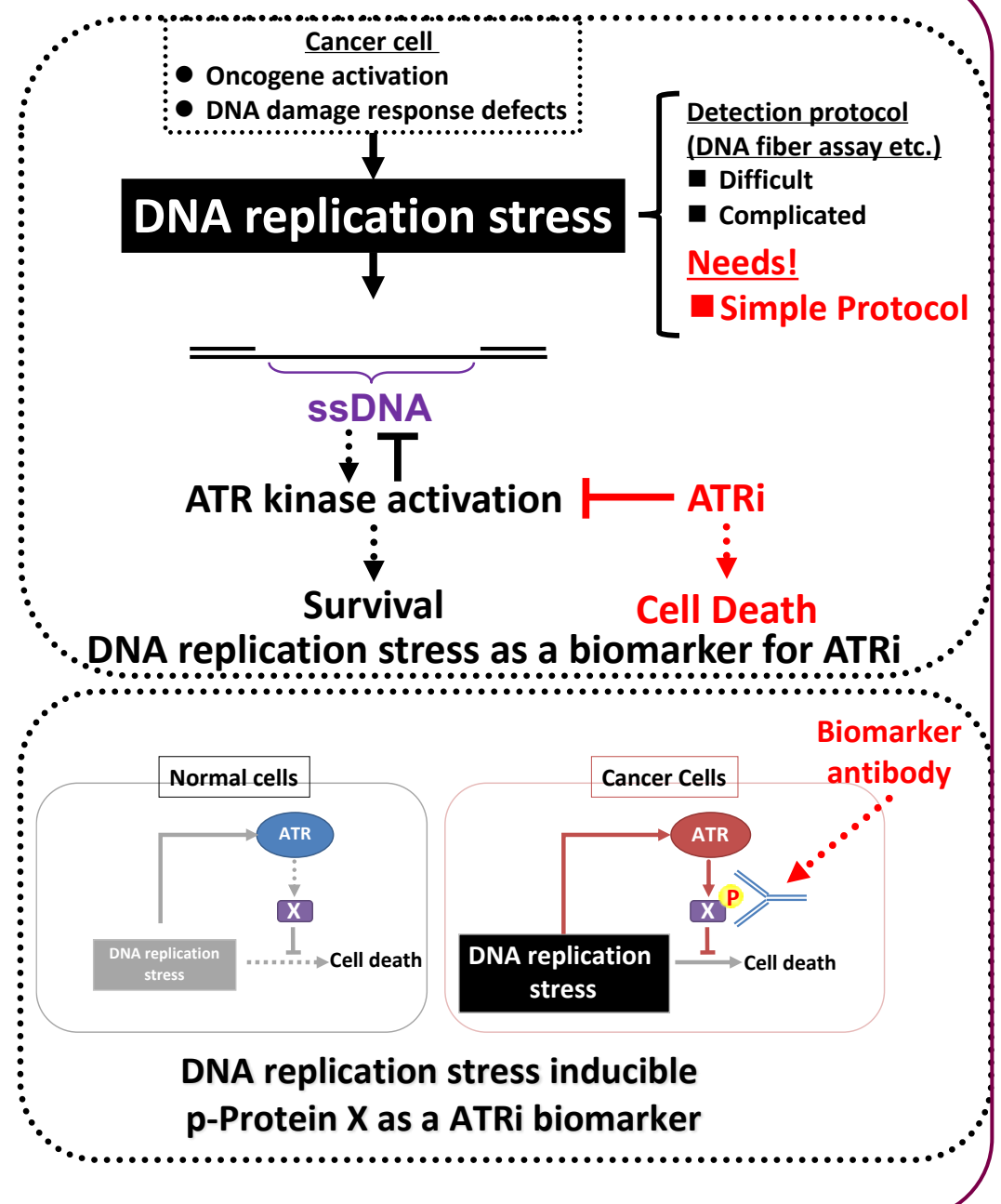
To develop phospho-specific antibodies of ATR-dependent substrates that respond to DNA replication stress and apply them as DNA replication stress and ATR inhibitor biomarkers.

-Background-

- Activation of oncogenes and abnormalities in DNA damage response factors induce DNA replication stress in cancer cells.
- ATR kinase responds to DNA replication stress and contributes to cancer cell survival.
- ATR inhibitors are effective against tumors with high DNA replication stress.
- DNA replication stress level is a potential biomarker for ATR inhibitors.
- Development of a simple and rapid evaluation method for DNA replication stress level is an urgent issue.

-Solution-

DNA replication stress-induced phosphorylation substrate (protein X) specific antibodies are used as biomarkers for ATR inhibitors.



Innovation

Based on phosphoproteome analysis, we have found that Protein X is phosphorylated in the presence of oncogene activation-induced DNA replication stress and that Protein X phosphorylation is required for ATR-dependent DNA replication stress tolerance. We have already started to generate a rabbit monoclonal antibody against phosphorylated-Protein X.

Our findings are completely novel, as Protein X has never been reported as a DNA replication stress biomarker.

Expected Utility

1. Protein X phospho-antibody will be utilized as a biomarker for ATR inhibitors (Phase I/II), which are attracting attention as novel anticancer agents.
2. Target cancer types
Lung cancer, pancreatic cancer, colorectal cancer, etc.

Partnering

- Pharmaceuticals
- Medical institute
- Medical/Diagnosis/Research Devices

Reference

- Kurashima K, et al. (2020) NAR Cancer 2(2):zcaa005

IP Information

N/A