

R-loop制御機構を標的とした治療法の開発

国立がん研究センター研究所がん幹細胞研究分野
ユニット長：町谷 充洋



23-A-04

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、治療法が開発が遅れている。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阻害による治療法を開発を目指す。
- 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を開発を目指す。

市場性

- 肉腫は希少がんであるため、治療法が開発が遅れており、本治療法の開発は多大な医療への貢献をもたらす。
- また、FANC/BRCA変異腫瘍に対して、現在はオラパリブを用いた治療が行われているが、本研究で開発する新規治療法はオラパリブと作用機序が異なるため、この治療法は、年間600億円以上の市場規模を持つオラパリブに代わる新たな選択肢となる、あるいは、オラパリブ耐性がんに対する治療や、オラパリブとの併用での実用化が期待される。

新規性・優位性

- hTERTの逆転写活性を標的とするがん治療法が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を開発を目指す。
- 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, #hTERT, #RdRP, #合成致死

【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】

Machitani et al. *Nat Cell Biol* 26(6):932-945 (2024)

