

# チモキノン標的蛋白質阻害剤創薬による 進行前立腺がん治療法の開発

# 23-A-03

金沢大学がん進展制御研究所  
教授：高橋 智聡



## Vision

- 進行前立腺がんをふくむSUCLA2遺伝子欠失がんに対して細胞障害性をしめす薬剤の開発。
- 進行前立腺がんにおいて、既存治療法として種々の内分泌治療法があるが、交叉耐性発現が課題である。本シーズは、進行前立腺がんやRBI遺伝子欠失を持つ種々のがん種においてこれらの課題を解決することができる。

## Marketability

- 進行前立腺がんにおいては内分泌療法と置き換わる。SUCLA2欠失は進行前立腺がん患者の30~60%に存在すると推定され、非常に多くの患者の福音となる。その他SUCLA2欠失をもつ難治性がんや希少がんが
- 進行前立腺がん症例だけでも年間2~3万人、そのうち1万人がSUCLA2遺伝子欠失を持つと推測する。
- 競合開発品はないと思われる。

## Innovation

進行前立腺がんにおいては内分泌療法が主力である。しかし、耐性出現や使用する薬剤間の交叉耐性が問題である。前立腺がんの悪性進展にRBI遺伝子とその周辺遺伝子の欠失が頻繁に随伴することに着目し、SUCLA2遺伝子欠失を標的とする低分子化合物を見出した。本課題においては、この化合物の結合蛋白質のバリデーションを行い、進行前立腺がんを含む種々のSUCLA2遺伝子欠失がんの新しい治療薬を開発する。

## Partnering

【連携に関心のある業種】  
製薬企業

【連携に期待する】  
特許の共同出願、治験薬製造、臨床試験の実施、スタートアップ支援、コンパニオン診断キット開発など

## Research Outline

Key Words: #低分子化合物, #診断・検査, #代謝系, #遺伝子変異

前立腺がん原発巣におけるRBI欠失は10%程度であるが、転移巣や去勢抵抗性例では30%以上になる。我々は前立腺がん進行症例におけるRBI領域染色体の欠失が約300Kbセントロメア側のSUCLA2代謝遺伝子をほぼ必ず巻き込むことを見出した (Oncogene 39:5690-5707 2020) (図)。共同研究者である泌尿器科と行った研究では、グリソンスコア最高日本人症例の60%がSUCLA2を欠失した。SUCLA2欠失は代償不能な代謝異常を惹起する。本遺伝子欠失を標的に化合物スクリーニングを行い、2-isopropyl-5-methylbenzo-1,4-quinone (Thymoquinone (TQ);特許第7510144号)を得た。本化合物がSUCLA2欠失細胞特異的にα-KGを致命的に低下させる事を見出したが、分子標的が未同定であった。構造展開により活性発現部分の情報を取得、TQ分子プローブを作製、結合分子4種を同定した。本研究においては、4種のどれがSUCLA2欠失との合成致死性を示すかを解明し、新たな特許出願を目指す。SUCLA2欠失がんという疾患概念を確立、新しい抗がん薬の開発を目指す。

- Kohno, Takahashi, et al. (2020) Oncogene | 39:5690-5707.
- 特許第7510144号

