

受領No.1506

がん細胞で活性化しやすい DNA 修復経路を標的とした 癌治療法の開発

代表研究者 香崎 正宙 産業医科大学 産業生態科学研究所 学内講師

Development of cancer therapies targeting DNA repair pathways that are activated in cancer cells

Representative Masaoki Kohzaki, University of Occupational and Environmental Health, Japan, Institute of Industrial Ecological Sciences, Assistant Professor



研究概要

我々はこれまでに、希少がんの骨肉腫を好発する RECQL4 欠損遺伝性疾患患のモデル細胞を樹立し、がん治療に伴う DNA 損傷の修復過程で、RECQL4 を欠損するがん細胞が、エラーが大きい DNA 修復経路の本アニーリング (SSA) 経路因子の RAD52 を亢進する特徴を発見した。RAD52 阻害剤の緑茶成分エピガロカテキン (EGC) を、毒性の無い緑茶 1.5 杯相当をマウスに経口投与すると、RECQL4 欠損がん細胞特異的に有意な抗腫瘍効果を認め、シスプラチンと EGC の併用で相加的な抗腫瘍効果を見出した。シスプラチンの十分な抗がん剤実績を考えると、毒性が無い緑茶 1.5 杯分の EGC との併用で有意に相加的抗腫瘍効果が認められた点は重要である (Int J Cancer, 2020, 146, 3098-3113)。そこで、毒性が無い新概念 (特許 6969778) の抗がん剤を開発するために、RECQL4 欠損がん細胞を利用した RAD52 阻害剤スクリーニング系を樹立し (特願 2020-31591)、複数の新規 RAD52 阻害剤を同定した。興味深いことに、RAD52 阻害剤は nM レベルの極低濃度でも、SSA 活性が亢進する RECQL4 欠損がん細胞や BRCA 変異がん細胞の増殖を長期的に阻害した。本研究では、これらのがん細胞に対する極低濃度 RAD52 阻害剤による阻害メカニズムと、薬剤耐性を獲得しやすいこれらのがん細胞に対する抗腫瘍効果のメカニズム解析を実施して、RAD52 阻害剤の実用化を目指す。