

<p>サブテーマ名：C 高速分子進化の医療応用 小テーマ名：C2 がん診断・治療に関連した機能分子の創出</p>
<p>サブテーマリーダー：埼玉大学大学院理工学研究科、教授、井上 金治 (○:小テーマ代表者) 研究従事者：(財)埼玉県中小企業振興公社、雇用研究員、齋藤 武、大竹 秀紀 埼玉大学大学院理工学研究科、教授、坂井 貴文 埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所、主幹、○富田 幹夫 (株)シバヤギ、蜂巢 達之</p>
<p>研究の概要、新規性及び目標</p> <p>①研究の概要 癌の悪性化に関与するサイトカインや転写因子の作用を阻止するDNAアプタマーを高速分子進化法によって創出し、癌の診断薬・治療薬の創薬資源とする。</p> <p>②研究の独自性・新規性 DNAアプタマーは抗体(蛋白質)と比較して、チップ上への固定が容易であり、バイオセンサーアレイ等への利用価値が高い。その診断システムとしての性能は、どのような対象に対するアプタマーセットを選ぶかによって決まるので、がんセンターの現場で開発する有利性がある。</p> <p>③ 研究の目標(フェーズ毎に数値目標等をあげ、具体的に) フェーズⅠ：癌の悪性化に関与するサイトカインの作用を阻止するDNAアプタマーを創出する。 フェーズⅡ：臨床材料(血液)中のサイトカインを検出できるアプタマーを分子進化させる。さらにSTAT3の新規標的分子を探索し、この分子に対するアプタマーを創出する。細胞膜受容体に結合するアプタマーは医薬品として利用価値が高いので、その作製方法を開発する。 フェーズⅢ：臨床材料(血液)を分析し、癌の診断薬への応用を検討する。細胞膜受容体に結合するペプチドアプタマーを開発する。</p>
<p>研究の進め方及び進捗状況(目標と対比して)</p> <ol style="list-style-type: none"> DNAアプタマーによって、血中hepatocyte growth factor(HGF)を定量する方法を検討した。 <ol style="list-style-type: none"> HGFの異なる部位に結合する2種類のアプタマーの作製を試みた。グアニンカルテット型とヘアピンループ型と2種類のアプタマーが得られたが、結合部位は同一であった。 HGFに結合する抗体とDNAアプタマーを利用した定量方法を開発した。 がんセンター倫理審査委員会の承認を得て、癌患者血清中のHGFとNNMTを定量した。 アプタマーチップの作製を目指し、Aグループと協力してアプタマー自動作製機を試作した。 STAT3の新規標的分子としてnicotinamide N-methyltransferase (NNMT)を見出し、遺伝子組換えNNMTを作製して、アプタマーの創出を試みた。まだ、アプタマーを取得していない。 グレリン受容体発現細胞を作製し、受容体を発現していない細胞との結合の差を利用して、受容体結合DNAアプタマーを分離する方法を検討した。現在、分離したDNAの結合の特異性を解析している。
<p>主な成果(具体的な成果内容)</p> <ol style="list-style-type: none"> サイトカインleukemia inhibitory factor (LIF)が転写因子STAT3の活性化を介してHGF産生を促進することを解明した。(Oncogene, 23:679, 2004) HGFによる血管新生促進や癌細胞の浸潤促進を阻止するHGF結合DNAアプタマーを創出した。(DNA and Cell Biology, 24:624, 2005) STAT3の新規標的遺伝子としてNNMTを見出し、NNMTが大腸癌組織の86%で高発現していることを明らかにした。(J Cancer Res Cli Oncol, in press) グレリン受容体に結合するDNAアプタマーの作製方法を開発した。 <p>特許件数：0件 論文数：2件 口頭発表件数：5件</p>

研究成果に関する評価

- 1 国内外における水準との対比
STAT3の標的遺伝子として新規にHGFとNNMTを見出し国際学術雑誌に論文を発表した。NNMTが種々の癌で高発現することが知られていたが、NNMTの腫瘍マーカーとしての有用性を示した。
- 2 実用化に向けた波及効果
本研究で創出したHGF結合DNAアプタマーは癌の悪性度を診断する試薬としての利用価値があるので、特許を出願した。このアプタマーの実用化に向け、臨床材料を解析する過程で、新たに腫瘍マーカー候補分子を見出した。

残された課題と対応方針について

- 1 NNMTが腫瘍マーカーとなる可能性が示唆されたので、200名の肺癌患者の血液を収集して分析し、腫瘍マーカーとしての感度と特異性を評価する。
- 2 グレリン受容体に結合するペプチドアプタマーをサブテーマAのグループが開発した分子進化法を利用して作製することによって、創薬資源とする。

	J S T負担分 (千円)							地域負担分 (千円)							合 計
	H 14	H 15	H 16	H 17	H 18	H 19	小計	H 14	H 15	H 16	H 17	H 18	H 19	小計	
人件費		5,882	6,408	6,163	5,974	1,078	25,505	487	5,815	5,835	4,500	2,290	2,153	21,080	46,585
設備費		928					928							0	928
その他研究費 (消耗品費、 材料費等)		2,567	3,439	4,904	5,691	3,521	20,122	200	1,080	1,100	1,100	2,600	1,500	7,580	27,702
旅費		64	60	111	42	52	329				20	21	25	66	395
その他		366	518	549	460	183	2,076	12,169	290	290	387	387	436	13,959	16,035
小 計	0	9,807	10,425	11,727	12,167	4,834	48,960	12,856	7,185	7,225	6,007	5,298	4,114	42,685	91,645

代表的な設備名と仕様 [既存 (事業開始前) の設備含む]

J S T負担による設備：生体分子間相互作用測定装置

地域負担による設備：

※複数の研究課題に共通した経費については按分する。