

○課題名 「組換え型ヒトテロメラーゼを用いた薬剤開発」
○代表者名 「村上清史」
○提案機関名 「金沢大学がん研究所」

研究の目標・概要

1. 共同研究の主旨

ヒトテロメア複製酵素(hTERT)の精製とテロメラーゼの再構成の成功と(PCT出願2000)、各種疾患の抗hTERT抗体価の変動(投稿中)の発見を基に、ヒトテロメラーゼ阻害剤の創薬とhTERTの抗原・抗体価診断薬の製品化を開発する。

2. 目標

hTERTの結晶構造解析による3次元モデルから、活性ポケットと結合するプロトタイプを作成し、結合性と活性阻害を検討から構造情報に基づくテロメラーゼ活性阻害剤を開発する。2. 各種疾患の発症と進展の過程と抗hTERT価との相関を臨床的に評価し、抗hTERT抗体価測定ELISA系を製品化する。抗hTERTモノクローナル抗体を作成し、がん化によるhTERTの発現と局在を検索できる試薬を開発する。

3. 内容

組換え型hTERTを大量精製し、結晶構造解析を行い、構造に基づく創薬デザインとテロメラーゼ阻害物質を開発する。結晶モデルを用いて阻害剤のプロトタイプを作成し、阻害効果を評価する。hTERTを抗原としてmAbsの作成・選択し、hTERT抗原および抗hTERT抗体測定系を作成し、臨床的に評価する。

4. 共同研究体制

村上が総括とhTERTの量的精製と活性評価、林がhTERT結合因子の単離、金子が臨床的評価を分担する。第一製薬がhTERTの構造決定と低分子ライブラリーから阻害剤の選択と創薬を行い、三菱化学ならびに三菱化学メディカルがhTERTの抗体ならびに抗原の測定系と反応解析を実施し研究試薬の製品化を分担する。

研究開発の現状等

1. 我々は世界に先駆け、大量発現系により、構造解析が可能な量を調製した。世界で未だhTERTの構造解析はなく、構造に基づく創薬は進行していない。国際的先発企業は、ランダムスクリーニングで阻害剤を探索している。
2. 抗hTERT抗体価の意義は未だ全く報告がない。既存の抗hTERT抗体はペプチド抗原による製品で、感度と特異性が低く完成度は低い。

研究進展・成果がもたらす利点

- A. hTERT阻害剤が抗がん作用を示すことが国際的に期待されている。精製hTERTが利用できないため結晶モデルがなく、構造に基づいたhTERT阻害剤を創薬する試みは進んでいない。本提案は、画期的な抗がん剤の開発となる可能性がある。
- B. 新規マーカー診断法の提供は、早期診断に寄与する。新規マーカーの診断法の提供は、広範なニーズが予測される。

課題名 「組換え型ヒトテロメラーゼを用いた薬剤開発」の研究体制

○代表者名 「村上清史」

○提案機関名 「金沢大学がん研究所」



