

2022 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	弓本 佳苗
研究機関名	九州大学
所属部署名	九州大学生体防御医学研究所
役職名	助教
研究課題名	播種性腫瘍細胞を標的とした革新的ながん治療法の開発
研究実施期間	2022 年 7 月 1 日～2023 年 3 月 31 日

研究成果の概要

本研究の 1 つ目のテーマは、分子 A と分子 B の結合を直接的に阻害する化合物の探索をおこなうことである。分子 A に monomeric azami green (mAG) タグを、分子 B に Assembly Helper (Ash) タグを付加した Fluoppi 細胞を作製し、間接的に両者の結合を阻害する試薬 C で処理することにより、この細胞が機能することを確認できた。この細胞に約 22000 化合物ライブラリーを用いて分子 A と分子 B の結合を阻害すると思われる化合物候補を絞り込んだ。さらにこれらの化合物を検証するために、固相化した分子 A ペプチドと蛍光タグを付加した分子 B を用いて、in vitro で両者の結合を直接阻害する系を構築した。また、試薬 C を用いて多数の培養細胞をスクリーニングすることにより、in vivo で分子 A と分子 B の関係を検証できる最も良い細胞をスクリーニングした。In vivo および in vitro の両方の系を用いて、先述の 32 化合物を検証した結果、最も分子 A と分子 B の結合を阻害する化合物を得た。本化合物情報を別の創発研究者の先生に開示し、より良い化合物取得へ向けて構造展開をおこなう予定である。

本研究の 2 つ目のテーマは、多数ある分子 D の阻害剤の再スクリーニングをおこない、ヒトに最もよく効く分子 D 阻害剤を取得することである。分子 D のマウス遺伝子座にヒト分子 D をノックインしたヒト化分子 D マウスを作製し、既存の分子 D 阻害剤の精査をおこなった。事前に THP-1 細胞およびカルシウム結合蛍光プローブ Fura2-AM を用いたスクリーニング系を確立し in vitro で市販の分子 D 阻害剤の同一系での再スクリーニングをおこなった。このスクリーニングにより最も IC50 の低かった分子 D 阻害剤をヒト化分子 D マウスに投与した結果、分子 D ノックアウトマウスで見られたような転移抑制効果は見られなかった。