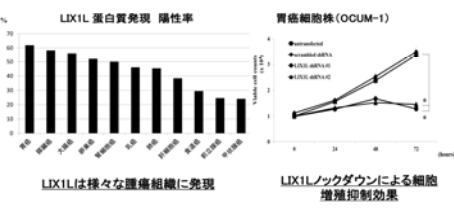


がん特異的LIX1L蛋白質を標的とする分子治療薬開発

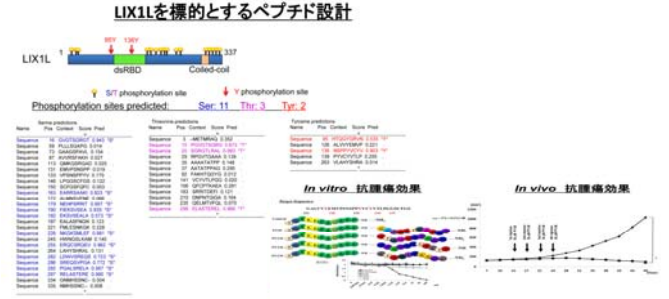
LIX1L as the target for cancer therapy and the development of the kinase inhibitor for LIX1L phosphorylation.

研究の背景

技術概要



固形腫瘍組織（胃癌、膵臓癌、大腸癌、腎臓癌、卵巣癌、乳癌、肺癌、肝臓癌、食道癌、前立腺癌、甲状腺癌）と正常組織の網羅的な蛋白質発現解析から、腫瘍特異的に発現する蛋白質の一つとして、LIX1L蛋白質を同定し、LIX1L蛋白質の癌細胞における分子生物学的な役割を明らかにするとともに、その阻害剤として相同性ペプチドPY136を合成し、LIX1L蛋白質を発現する癌において抗腫瘍効果を初めて明らかにしました。



癌特異的な標的分子になる可能性
腫瘍マーカー、予後因子等の臨床における指標

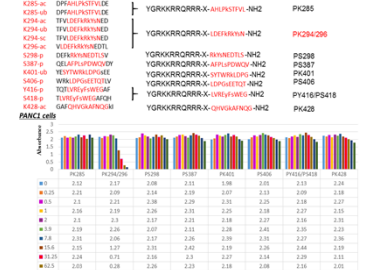
Peptide PY136のみに抗腫瘍効果を確認。LIX1L発現細胞株のみに特異的な効果。

研究過程において、LIX1L蛋白質と特異的に結合する蛋白質として翻訳伸長因子X proteinを同定し、これらが複合体を形成して癌細胞増殖に必要な遺伝子の翻訳伸長反応を制御していることを明らかにしました。LIX1L蛋白質発現癌細胞における標的分子としてX proteinが候補として考えられ、LIX1L蛋白質とX proteinの結合を阻害するペプチドや低分子化合物を合成・探索することにより、LIX1L発現癌細胞において、特異的な遺伝子の翻訳を阻害する新規の標的治療薬の開発を目指したいと考えました。

- (1) 本技術は、LIX1Lのリン酸化を阻害することによりLIX1Lを特異的に阻害できるペプチド性阻害剤の技術、およびLIX1Lを標的としたキナーゼに対する新規キナーゼ阻害剤とLIX1Lが標的とするmiRNAに対する新規治療薬開発に関するものである。
- (2) 我々の開発した阻害剤は、LIX1Lのリン酸化を阻害する働きのあるペプチド領域（10アミノ酸から構成される）と細胞膜透過性を有するTat領域（11アミノ酸から成る）から構成される。
- (3) 本技術では、LIX1L蛋白質を発現する様々ながんを標的とした治療薬として、ペプチド創薬、キナーゼ阻害剤、miRNA標的核酸医薬開発への展開に有用である。

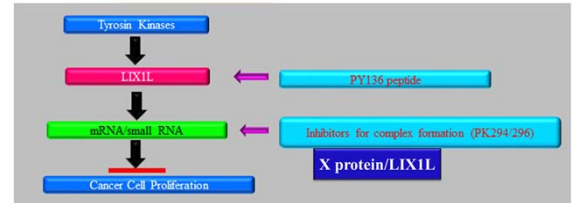
LIX1LとX proteinの結合阻害ペプチドによる抗腫瘍効果

LIX1L標的治療薬開発

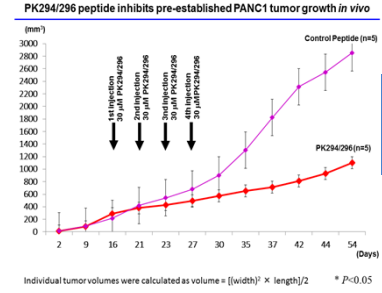


X proteinをsiRNAを用いてノックダウンするとLIX1LとX proteinが共発現している癌細胞株で細胞増殖抑制効果が認められました。そこで、X proteinとLIX1L蛋白質の結合を阻害する方法として、X proteinのLIX1Lとの結合を阻害するアミノ酸配列を推測し、様々な相同性ペプチドを作製したところ、PK294/296ペプチドにのみ癌細胞増殖抑制効果が認められ、同時にLIX1Lとの結合も阻害されることが示されました。

(1) LIX1L発現癌細胞に対する新規分子標的治療薬開発

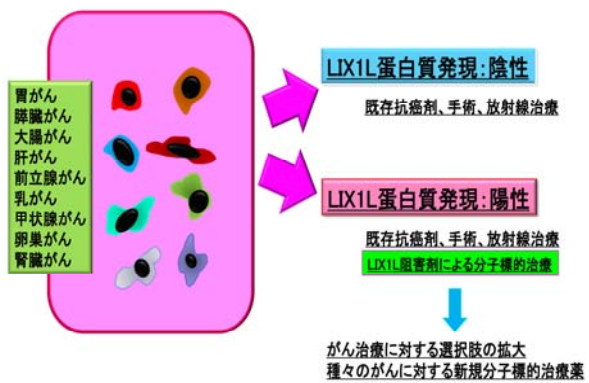


- (2) 腫瘍マーカー、予後因子等の臨床における指標としてのLIX1Lの活用
- (3) 臨床検体を用いての薬物評価
- (4) 薬効メカニズムの詳細な解析



膵臓癌細胞株PANC1細胞をNOD/SCIDマウスに移植することにより担瘤マウスを作製し、腫瘍形成部位にPK294/296ペプチドを局所投与したところ、腫瘍形成抑制効果が認められました。

LIX1L標的治療のスキーム



産業界に期待すること

抗腫瘍薬の開発を目指す企業との共同研究を希望します。
例えば、ペプチド創薬や低分子化合物ライブラリー等、本標的分子への阻害剤開発を展開できる企業との共同研究を希望。

知的財産権

- Method for Inhibiting Proliferation of High Lix1L-Expressing Tumor cell, and Tumor Cell Proliferation-Inhibiting Peptide (EP 2985345, US 9,676,820)
- LIX1L高発現腫瘍細胞の増殖阻害方法、及び腫瘍細胞増殖ペプチド (特許第6176800号)

お問合せ先

国立大学法人 浜松医科大学
産学連携・知財活用推進センター

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山一丁目20番1号
TEL: 053-435-2230・2681 FAX: 053-435-2433
e-mail: amanoy@hama-med.ac.jp itos@hama-med.ac.jp

