

京都大学教育研究振興財団助成事業
成 果 報 告 書

平成25年11月6日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会 長 辻 井 昭 雄 様

所属部局・研究科 京都大学医学研究科放射線遺伝学

職 名・学 年 助 教

氏 名 村 井 純 子

| | | | |
|------------|--|----------|----------|
| 助成の種類 | 平成25年度・若手研究者在外研究支援・在外研究中期助成 | | |
| 研究課題名 | PARP阻害剤の新薬剤効果に基づく抗がん作用のメカニズムの解明 | | |
| 受入機関 | National Institutes of Health (アメリカ国立衛生研究所) | | |
| 渡航期間 | 平成25年8月3日 ~ 平成25年11月1日 | | |
| 成果の概要 | タイトルは「成果の概要／報告者名」として、A4版2000字程度・和文で作成し、添付して下さい。「成果の概要」以外に添付する資料 有(論文のコピー) | | |
| 会計報告 | 交付を受けた助成金額 | 750,000円 | |
| | 使用した助成金額 | 750,000円 | |
| | 返納すべき助成金額 | 0円 | |
| | 助成金の使途内訳 | 渡航費・交通費 | 228,090円 |
| | | 滞在費 | 521,910円 |
| | | | |
| | | | |
| 当財団の助成について | (今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 貴助成のおかげで、進行中だった論文を一報完成できました。謝辞に記載いたしました。 | | |

成果の概要／村井純子

研究の目的

- 1) 派遣研究室 (Dr. Pommier's lab.)と継続中であった京大との共同プロジェクトを論文発表する。
- 2) 研究課題である、PARP 阻害剤の抗がん作用メカニズムの解析を行う。

研究成果

1) 以前私が Dr. Pommier's lab. でポスドクとして勤務していたときに、京都大学武田研究室 (現所属ラボ) との共同研究で開始したプロジェクト「トポイソメラーゼ阻害剤の感受性に関わる遺伝子の網羅的解析」は、実験がすべて終了し、論文投稿中でした。今回の貴助成による滞在時に、レビューアーコメントが返ってきましたが、実験条件を揃えるためには、Dr. Pommier's lab.での実験が不可欠でしたが、貴助成のお陰で追加実験を遅延なく行うことができました。論文は再投稿後間もなく受理されました。Grant Support に貴財団によるサポートを受けた旨を記載しました (添付資料1)。

2) PARP 阻害剤は DNA 修復を阻害する事で細胞死を誘導する抗がん剤であり、乳がんや卵巣がんへの効果が海外の治験で実証されつつあります。申請者は、以前、PARP 阻害剤が従来考えられていた機序とは異なる機序 (PARP-DNA 複合体の形成) で、抗がん作用を発揮していることを報告していました。 (Murai et al., *Cancer Res.* 2012)。しかしながら、PARP-DNA 複合体の細胞毒性がなぜこれほどまでに高いかや、その修復経路については不明な点が多数残っています。また、がん細胞によって PARP 阻害剤が著功する株とまったく効果のない株があり、なにがその差を生み出すかも不明です。PARP 阻害剤と他の抗がん剤との併用療法は、研究が多数すすめられています。新しい抗がんメカニズムに基づいて併用したときの作用機序を見直す必要があります。私は以前 Dr. Pommier's lab. に勤務していた時に、これらの点について研究をすすめていましたが、今回の貴助成による滞りで、さらに研究を発展させることができました。成果を以下に列挙しました。

- ①PARP-DNA 複合体は DNA 複製を障害することで細胞毒性を発揮していることが、種々の実験結果によって明らかになりました。
- ②NIH の持つ大規模ガンデータベースを探索した結果、PARP 阻害剤の効果と相関性が極めて高い遺伝子 X を同定しました。
- ③遺伝子 X の遺伝子破壊細胞株をヒト細胞で作成することに成功しました。破壊株では PARP 阻害剤の効果が著減しました。このことから、遺伝子 X が PARP 阻害剤の効果を決める重要な役割をしていることがわかりました。今後さらに遺伝子 X が、PARP 阻害剤の効果におよぼす影響とそのメカニズムを解析し、論文にまとめる予定です。
- ④Murai et al., *Cancer Res.* 2012 で発表した PARP 阻害剤 (オラパリブ) よりも、100倍抗がん作用の高い、新規 PARP 阻害剤 (BMN673) について研究し、そ

の抗がんメカニズムを明らかにしました。成果を **2013 AACR-NCI-EORTC meeting (Boston, USA. Oct 19-23)**にてポスター発表しました（添付資料2）。また、この成果は論文投稿中で、**Acknowledge** に貴財団によるサポートへの謝意を記載しています。

⑤ **PARP 阻害剤**と**カンプトテシン**、**テモゾロミド**、**シスプラチン**、**エトポシド**（すべて作用機序の異なる抗がん剤）を併用させた時の、抗がん作用の増強が相加効果なのか、相乗効果なのかを明らかにしました。相乗効果のときは、それが**PARP**の酵素阻害活性（従来考えられていた機序）によるものなのか、**PARP-DNA**複合体形成によるものなのかを明らかにしました。これらの発見により、併用療法の際に、どの**PARP 阻害剤**を使用するのがより適切であるかを明らかにできました。