

利用・用途・応用分野

抗腫瘍剤、非ヒト動物に投与する腫瘍の予防・治療、抗腫瘍剤のスクリーニング

目的・課題

がん治療のターゲットとしてHSF1が大きな注目を集めているが、現在HSF1の活性を抑える物質は見出されていない。HSF1とRPA1との相互作用阻害活性を有する物質や、かかる物質を含んでなるHSF1とRPA1との相互作用阻害剤や、かかる物質を含んでなる抗腫瘍剤や、かかる物質を非ヒト動物に投与する腫瘍の予防・治療法や、抗腫瘍剤のスクリーニング方法の提供を目的とする。

解決ポイント

HSF1の活性を抑える物質の開発が急がれる中、本発明者はHSF1に相互作用するタンパク質とがんの関係に着目。HSF1のwinged helix-turn-helix型のDNA結合ドメイン(DNA-binding domain:DBD)のうちwing領域がRPA1のsingle-strand DNA(ssDNA)結合ドメインと相互作用することを見出した。さらに、HSF1におけるwing領域のアミノ酸置換やRPA1のssDNA結合ドメインのアミノ酸置換により、HSF1とRPA1との複合体形成、つまりHSF1とRPA1との相互作用を阻害すると腫瘍細胞の一つであるメラノーマ細胞の増殖が顕著に抑制されることを見出した。

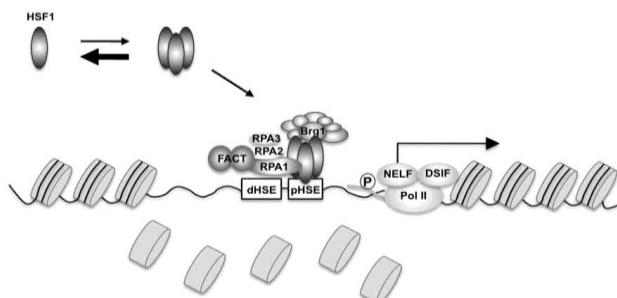
研究概要・アピールポイント

◆HSF1とRPA1との相互作用を阻害するペプチドを提供することができ、またHSF1とRPA1との相互作用体が腫瘍細胞の増殖にも関与することが明らかになったことから、ペプチドは抗腫瘍剤として用いることができる。

◆HSF1とRPA1との相互作用部位が明らかになったことから、従来は細胞を用いたレポーターアッセイによるスクリーニング系であったものを、特異的なタンパク質相互作用をターゲットとするスクリーニング系にすることで、多くの化合物ライブラリーからの抗腫瘍剤のスクリーニングが短時間で可能となった。

Mammal

【HSF1-RPA複合体による遺伝子発現制御の分子機構を示す図】



HSF1-RPA複合体はいくつかの因子を呼び込むことでヌクレオソーム構造をとるDNAに結合し、構成的な遺伝子発現を誘導する(図)。がん細胞の増殖を支えることが明らかとなった

◆ お問い合わせ先 ◆

有限会社山口ティール・エル・オー TEL: 0836-22-9768 E-mail:tlojim@yamaguchi-u.ac.jp