

Wntシグナル関連分子GREB1を標的とした新規医薬品の創出

プロジェクト
責任者

1. 大阪大学 感染症総合教育研究拠点
2. 徳島大学大学院 医歯薬学研究部

特任教授 菊池 章¹、教授 松本 真司²

プロジェクト概要

GREB1(growth regulation by estrogen in breast cancer 1)は、エストロゲン受容体の補因子として同定され、乳がんや前立腺がん等の性ホルモン感受性がんが高発現することが知られていた。私共の研究により、小児がんの肝芽腫でもGREB1が高発現して、治療標的になることが明らかになった。本成果の学術上の重要な点は、①GREB1の新たな機能が明らかになり(図1)、②小児がんは成人がん比べて遺伝子変異が少なく発症するメカニズムが解明され(図2)、③GREB1がホルモン非感受性がんにも関与する可能性が示唆されたことである。事実、最近の私共の研究により、肝芽腫以外の肝細胞がんや悪性黒色腫等の性ホルモン非感受性がんにおいてもGREB1が発現することが明らかになった。さらに、GREB1を標的とする抗がん剤として修飾型アンチセンス核酸(ASO)を合成した。本修飾型ASOはこれまでの核酸医薬品の欠点とされていた血中安定性や腫瘍到達性が向上し、ドラッグデリバリーシステムがなくても皮下投与により、*in vivo*での腫瘍増殖を抑制した(図3)。本研究では、性ホルモン非感受性がんに対する新規の抗がん剤としてGREB1 ASOの開発を目指す。

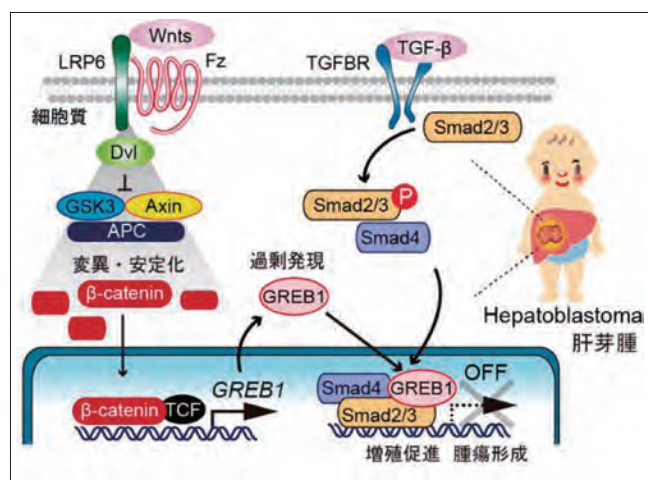


図1. 肝芽腫におけるGREB1の腫瘍増殖機構

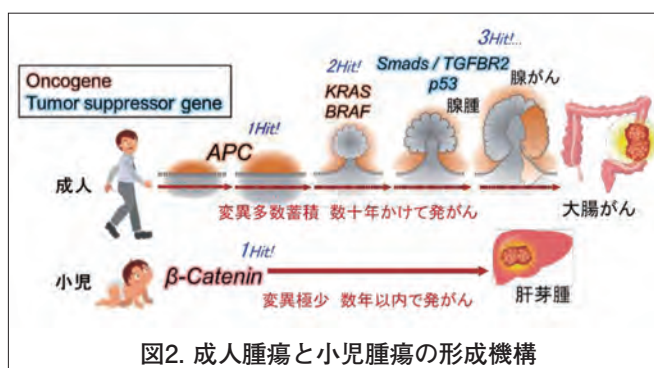


図2. 成人腫瘍と小児腫瘍の形成機構

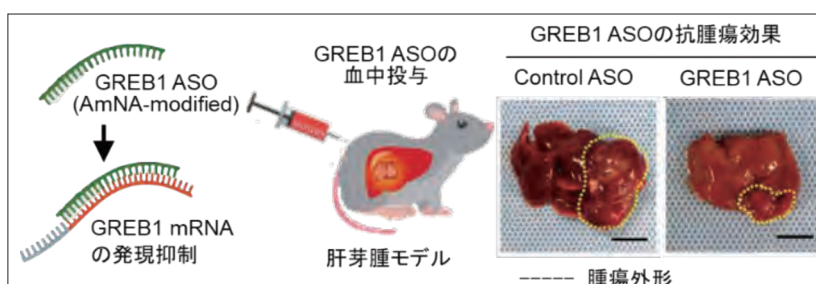


図3. GREB1 ASOを用いた抗がん剤開発

対象疾患：GREB1高発現性ホルモン非感受性がん（具体的内容は要連絡）

特許情報：PCT出願

技術の特徴、市場性：核酸医薬品を用いた小児がんから成人がんまで幅広い悪性腫瘍が対象であり、市場性は広い。COVID-19に対するRNAワクチンの有効性が証明されたことにより、核酸医薬品を用いたがん治療薬への期待が高まる

開発における課題：核酸医薬品合成の高コスト

希望する企業連携の内容（共同、ライセンスアウト等）、企業とアカデミアの役割分担を明確にする情報：

共同研究開発の後に、ライセンスアウト

Development of the new anti-cancer medicine targeting GREB1, a novel Wnt signal-related molecule

Principal Investigator

1. Center for Infectious Disease Education and Research, The University of Osaka
2. Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University

**Specially Appointed Professor Akira KIKUCHI¹,
Professor Shinji MATSUMOTO²**

Project Outline

GREB1(growth regulation by estrogen in breast cancer 1) is a co-factor of the estrogen receptor and highly expressed in hormone sensitive tumors, such as breast and prostate cancers. Our study revealed that GREB1 is highly expressed in hepatoblastoma, the hepatic neoplasm in infants and represents a molecular target. There are three points as important scientific achievements in our study: 1) identification of the new functions of GREB1(Fig. 1), 2) clarification of the underlying mechanism that genetic alterations in infant tumors are much less than those in adult tumors (Fig. 2), 3) proofs for the involvement of GREB1 in hormone insensitive tumors. In fact, we recently found that GREB1 is overexpressed in some hormone insensitive tumors, such as hepatocellular carcinoma and malignant melanoma, other than hepatoblastoma.

Further, we synthesized the modified anti-sense oligonucleotide (ASO) against GREB1 as the anti-tumor medicine. The GREB1 ASO is designed to be stabilized in the blood and efficiently reached to target organs. We showed that subcutaneous injection with the GREB1 ASO without any drug delivery system suppressed tumor growth of xenograft tumors *in vivo*. In this project we aim to develop the GREB1 ASO as the new anti-tumor medicine for hormone insensitive tumors.

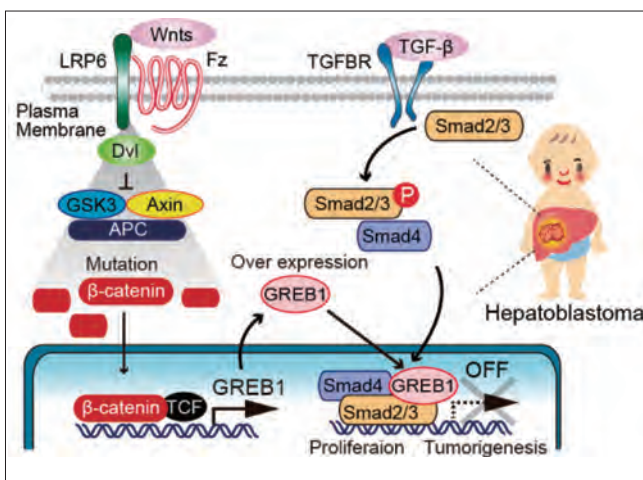


Fig. 1. Inhibition of TGFβ signaling by GREB1 in hepatoblastoma

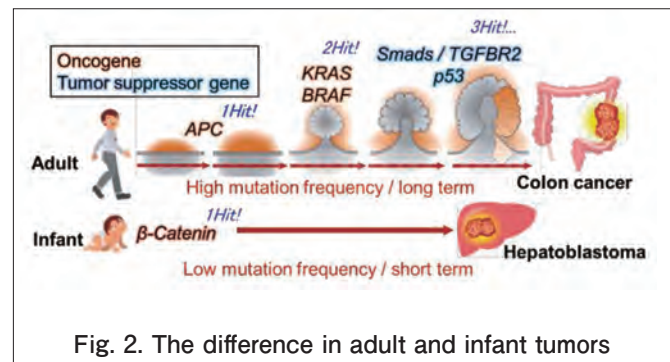


Fig. 2. The difference in adult and infant tumors

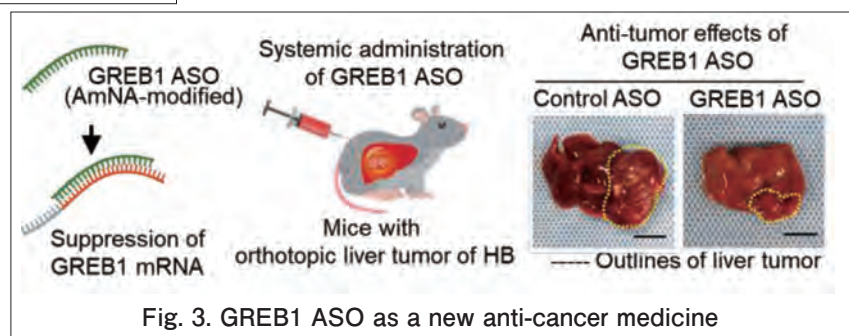


Fig. 3. GREB1 ASO as a new anti-cancer medicine

Target Diseases : Hormone insensitive tumors (Details will be available when you contact with me)

Patent Information : PCT pending

Technical Features & Marketability : The new GREB1 ASO targeting tumors covering from rare infant tumors to common adult tumors. Since RNA vaccines were very effective on COVID-19, nucleic acid medicines for cancer therapy could be expected to put to practical use more rapidly.

Issues in Development : High costs for synthesis of ASO

Possible Cooperate Collaboration : Joint development of GREB1 ASO and licensing business