



代表者 **大濱 剛** 教授

メンバー 辻 竣也 助教

### 技術の独自性・優位性

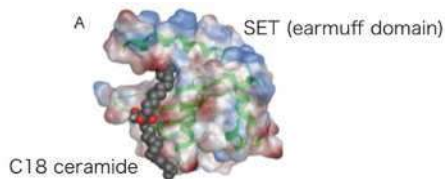
1. SET 発現抑制が最もPP2Aを活性化させ、キナーゼ阻害剤の抗がん効果を高める。

(Kauko O . JBC 2020 PMID32071079)

2. SET とPP2Aの結合は、C18 ceramide などの長鎖ceramideによって生理的に制御される。長鎖ceramideはSETのポケット構造に入り込み、アロステリックにSET とPP2Aの結合を阻害する (図※)。

(Saddoughi SA. EMBO Mol Med 2013 PMID23180565)

3. 多発性硬化症治療薬FTY720は、SphK2によりリン酸化されてS1P受容体に対する機能的アンタゴニストとして免疫抑制作用を発揮する。一方で、非リン酸化FTY720はceramideと同じポケットに結合してSETをPP2Aから解離させ、PP2Aを活性化する。



(図※) C18 ceramide はSETのポケット構造に結合し、アロステリックにPP2Aとの結合を阻害する。

Saddoughi SA. EMBO Mol Med 2013 を改変

### 特許情報

【特許】出願中

### 共同研究

米国City of Hope (白血病関係)

### 本研究により解決される課題

がん、ヒト、イヌ

SET等のPP2A阻害タンパク質を解離させれば、PP2Aは正常に機能するようになり、抗がん効果を発揮することが期待される。

### 技術の内容

1. 多様ながん種でSET発現の上昇が観察され、予後の不良に関わる。特に血液系の腫瘍で予後不良を引き起こすことが多く報告されている。

2. SET はPP2Aを阻害することで、c-MycやE2F1、Bmi-1のタンパク質安定性を高めがんの幹細胞性の維持に寄与する (図)。

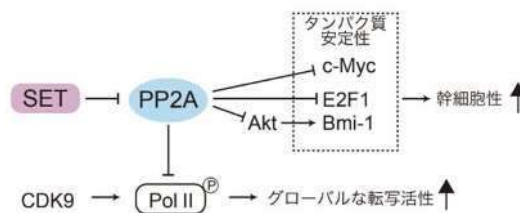
(Mol Can Res 2018 PMID29330298, JBC 2024 PMID38141761)

3. SET はPP2Aを阻害することで、CDK9によるRNA polymerase II (Pol II) のリン酸化を助けゲノムワイドにがん関連遺伝子の転写を促進する (図)。

→SET 阻害剤はBET阻害剤のような働きをする。

(Xu H. Sci Adv 2024 PMID38277454)

4. SET 発現を抑制すると、固形がんの転移が抑制される。



(図) SETががんの悪性化を引き起こす分子機構

### 現在得られているデータの概要

1. NanoBiT システム (Promega社:図) を利用し、ceramideと同様にSETのポケットに入り込み構造を変化させる化合物をスクリーニングする系を樹立した。

2. NanoBiT を用いた化合物スクリーニングから、リード化合物Xを同定した。

3. In silico 解析から、化合物XがceramideやFTY720と同様のSETのポケット構造に入り込むことを確認した。

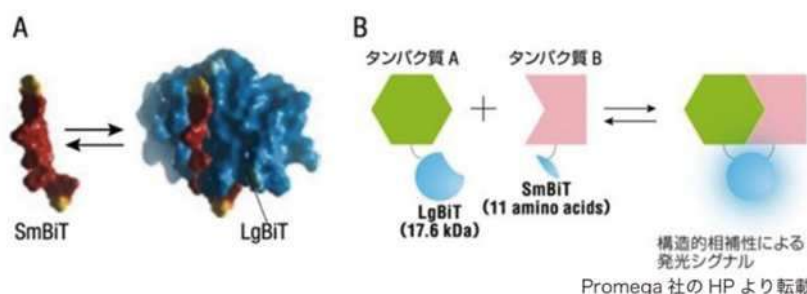
4. DWTI 社との共同研究でin silico解析を元に化合物Xの構造最適化を実施。In vitroおよびin vivoにおけるSET阻害活性がIC50でそれぞれ約 20 nMおよび約100 nMの化合物群を得ることに成功した。

→物質特許出願中

5. 化合物X誘導体がSETとPP2Aの解離を引き起こすことを確認した。

6. 培養細胞において、化合物X誘導体がPP2Aの基質の脱リン酸化を誘導すること、これがPP2A阻害剤で抑制されることを確認した。

7. 化合物X誘導体が、SET低発現よりもSET高発現の白血病細胞株に対して強い細胞傷害性を示すことを確認した。



Promega 社の HP より転載