

【目的】 がんが発生する初期過程で、がん遺伝子やがん抑制遺伝子に段階的に変異が蓄積する“多段階発がんモデル”が提唱されている。その最終段階で、代表的ながん抑制遺伝子 *p53* に機能欠失型変異が導入される例が多いことが知られているが、それをきっかけにがん細胞の浸潤能が誘導される機序は解明されていない。予備的な研究を通じて我々は、*p53* の機能低下を引き金にがん細胞の浸潤能を亢進する新規遺伝子を同定し、浸潤促進因子 1 (Invasion-Promoting Factor 1 : IPF-1) と命名、IPF-1 がホモ二量体として機能することを見出した。そして、IPF-1 のホモ二量体形成を阻害することによって、*p53* 変異型がん細胞の浸潤と増殖を抑制できることを発見した。また、ヒト腫瘍の臨床検体を用いた解析で、IPF-1 の腫瘍内発現レベルががん患者の生命予後不良と関連することを明らかにし、IPF-1 を治療標的とする意義を確認しつつある。これら本研究に先立って得ていた知見に基づき、我々は IPF-1 のホモ二量体形成を阻害するペプチドを創出することを目指して、本研究の実施に着手した。

【方法と結果】 我々が見出した IPF-1 の立体構造をホモロジーモデリング法などで *in silico* 解析し、IPF-1 のホモ二量体形成を担う領域を予想した。その解析結果を検証する分子生物学的研究を実施し、IPF-1 のホモ二量体形成に必要な 2 か所のコアドメインを同定した。このドメインの立体構造を計算科学的に予測し、ホモ二量体形成を阻害する活性を持つポリペプチドをデザインした。このポリペプチドを発現するベクターを構築し、分子細胞生物学的研究でその活性を評価した。具体的には、IPF-1 のホモ二量体形成効率をルシフェラーゼ発光として定量できる実験系によって、当該ポリペプチドが IPF-1 のホモ二量体形成を阻害する活性を持つことを確認した。また、IPF-1 のホモ二量体形成量を定量できる共免疫沈降実験によって、当該ポリペプチドのホモ二量体形成阻害活性を再確認することが出来た。さらに、当該ポリペプチドで処理したがん細胞の中では、細胞の浸潤能を左右するマトリックスメタロプロテアーゼの発現誘導がかからなくなることを確認した。実際に、ボーデンチャンバーを用いた *in vitro* 浸潤アッセイによって、当該ポリペプチドが、*p53* 変異型がん細胞の浸潤能を抑制する活性を持つことが確認された。

p53 変異型腫瘍の浸潤を亢進する新規遺伝子 IPF-1 に対するペプチド製剤の開発に関する概念図

