

医療分野研究成果展開事業/研究成果最適展開支援プログラム (AMED・A-STEP)

平成 27 年度終了課題 事後評価報告書

プロジェクトリーダー (企業責任者)	アスピオファーマ株式会社 精神・神経疾患フィールド 主幹研究員 升村 誠
研究責任者	大学共同利用機関法人自然科学研究機構 基礎生物学研究所 教授 野田 昌晴
支援タイプ	ハイリスク挑戦タイプ
研究開発課題	チロシンホスファターゼを標的分子とする脱髄疾患及び神経膠腫に対する新薬候補化合物の創出

1. 研究開発の目的

細胞内シグナル伝達の中でチロシンリン酸化シグナルは主要な位置を占めており、その異常は癌を始め様々な病気の原因となっている。そこでタンパク分子中のチロシン残基にリン酸基を付与するチロシンキナーゼを標的分子として多くの新薬開発が行われてきた。一方、リン酸基を除去するチロシンホスファターゼ (PTP) についても有望な標的として関心が寄せられているが、これまで PTP 標的薬には上市した成功例がなく、その挑戦には高い新規性とともリスクも想定される。本課題では、多発性硬化症と神経膠腫 (グリオーマ) というアンメットニーズの高い難治性疾患を治療する特定 PTP に対する選択的阻害剤を探索し、新規な経口薬開発のリード化合物の創出を目指した。

2. 研究開発の概要

①成果

新たに開発した PTP アッセイ系を用いてハイスループット・スクリーニングを実施した。経口薬リードとしての潜在的な有効性を示すヒット化合物について、PTP 酵素タンパクとの複合体の立体構造を解明し、その解析結果をもとに合成展開を実施して阻害活性の向上を図った。本課題で開発した PTP 阻害化合物は、培養細胞レベルで髄鞘を形成するオリゴデンドロサイトへの分化を促進させる (再ミエリン化の指標) とともに、グリオブラストーマ (最も悪性度の高いグリオーマ) 細胞株のマウス移植モデルにおいて腫瘍形成を抑制した。このように PTP 創薬コンセプトの妥当性が実証された。

研究開発目標	成果
① サブマイクロモル濃度の IC <sub>50</sub> 値で作用する PTP 阻害化合物を開発する。	① 細胞膜透過性を有する選択的 PTP 阻害化合物 (IC <sub>50</sub> 値はマイクロモル濃度) を開発した。
② 培養細胞レベルでオリゴデンドロサイトの分化を促進する PTP 阻害化合物を得る。	② 開発した PTP 阻害化合物に分化促進作用が確認された。
③ グリオブラストーマの悪性表現型を抑制する PTP 阻害化合物を得る。	③ 開発した PTP 阻害化合物はグリオブラストーマの悪性表現型を抑制した。

## ②今後の展開

阻害活性をより高めることができれば創薬シーズ化合物として期待できるが、有望な戦略が立たないことから、企業側としてはこれ以上の開発続行を断念する。アカデミア側としては、創薬コンセプトの正しさが実証されたので、今後新しいパートナーを見つけて、さらなる高阻害活性化合物の探索・創出を目指したい。

## 3. 総合所見

チロシンホスファターゼ阻害化合物の取得は世界的にみても難しい状況である中、活性化化合物の取得に成功し、また、疾患でのチロシンホスファターゼの機能の解明に迫り、創薬コンセプトを実証した点は高く評価される。また、本研究開発で取得された化合物は、グリオブラストーマのヌードマウス皮下移植モデルで抗腫瘍効果を確認しており、抗腫瘍剤開発の可能性はある。

企業における開発中断は残念であり、今後の別なパートナーとの共同研究に期待したい。

※記載の情報は平成28年1月時点の情報です。