

強力なゴルジ体機能阻害能を発現する新規分子標的抗がん剤の開発



■期待される成果

既存の抗がん剤が効果を示さない、あるいは、既存の分子標的抗がん剤に耐性となったがんにも有効な抗がん剤の上市

■想定される実用化の時期 2028年頃

■プロジェクトリーダー

エーザイ株式会社・吉松賢太郎

■実施機関

エーザイ株式会社、東京理科大学、北里大学、がん研究会

■実施期間

2014年12月～2017年11月

■シーズの内容

・ゴルジ機能を阻害することによりin vivoで腫瘍縮小効果を示すリード化合物ならびにその誘導体の合成方法。

■ 研究開発のポイント

- ・リード化合物を基にゴルジ阻害活性、抗がん活性、溶解性・代謝安定性の向上、を指標に誘導体の合成を行う。
 - ・リード化合物あるいはその誘導体と標的蛋白複合体との共結晶を得て、X線結晶構造解析を行う。
 - ・標的蛋白複合体とリード化合物あるいはその誘導体のX線結晶構造解析結果を基に、in silicoで化合物と標的蛋白複合体の結合モデルを作成し、水溶性が高く、活性が保持される誘導体を提案する。
 - ・X線結晶構造解析結果により作成されたin silico結合モデルで提案された誘導体を合成する。
- また、X線結晶構造解析結果を基に、構造が異なる新規リード化合物への展開を行う。
- ・溶解性・代謝安定性が向上し、in vitro抗がん活性、ゴルジ機能阻害活性の評価で、IC₅₀=100 nM以下の化合物を得る。
 - ・リード化合物は、特定のがん細胞株のみに強い腫瘍縮小効果を示す。当該細胞株でゴルジ阻害剤が奏功する分子基盤を明らかにすることで感受性予測バイオマーカー候補を同定し、コンパニオン診断薬開発に応用する。
 - ・バイオマーカーで高感受性と診断された移植がんモデルにおいて、10mg/kg以下で腫瘍縮小効果を示し、抗がん剤として安全性上の大きな問題がないことを目標とする。

