



DNW-15009 の概要

課題番号 : DNW-15009

課題名 : miRNA ファミリー分子を標的とした尿路上皮癌治療のための核酸医薬の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

上田 裕子 (国立大学法人大阪大学大学院薬学研究科)

課題番号 DNW-15009 では、miR-X ファミリーを標的として、新たな尿路上皮がん治療薬の創出に取り組んでいる。

- 創薬コンセプト :

膀胱がん細胞の増殖・遊走・浸潤に関与する miR-X ファミリーに共通の seed 配列に相補的な架橋型人工核酸は、miR-X ファミリーの機能を阻害することより、新たな膀胱がん治療薬となりうる。

- ターゲットプロダクトプロファイル :

既存抗がん剤や BCG による治療が十分奏功しない miR-X 高発現の難治性膀胱がん (架橋型アンチセンス人工核酸、膀胱内注入剤)

- 創薬コンセプトの妥当性を支持するエビデンス :

以下のことが PI らにより報告されている。

- 1) 尿路上皮がん臨床検体を用いた網羅的な解析の結果、miR-X ファミリーが、非がん部に比べてがん部で高発現していた。
- 2) miR-X ファミリーの機能阻害剤は、尿路上皮がん細胞株の遊走・浸潤を顕著に抑制した。
- 3) miR-X ファミリーの共通 seed 配列に着目してデザインした架橋型人工核酸 (miR-X seed targeting LNA) は、尿路上皮がん細胞株の *in vitro* の遊走・浸潤を阻害し、さらに *in vivo* において抗腫瘍作用を示した。

また、以下のことを創薬ブースター支援により明らかにした。

- 1) miR-X ファミリー高発現膀胱がん細胞株同所性移植モデルを樹立し、本モデルにお

いて miR-X ファミリー標的 LNA が腫瘍の増殖抑制効果を示した。

2) 膀胱がん細胞における miR-X ファミリーの標的分子と、その分子がかかわるシグナル伝達を同定した。

3) この miR-X ファミリー標的核酸の抗腫瘍作用のバイオマーカー候補を同定し、miR-X ファミリー標的核酸医薬の in vivo 抗腫瘍作用と関連した血中レベルの低下も確認した。

- 創薬に向けたアプローチ：

1) miR-X ファミリー標的 LNA のさらなる最適化により特異性を検証する。

2) 膀胱がん臨床検体を用いて PDX マウスのモデルとしての妥当性検証を行う。

3) 膀胱がん臨床検体、PDX 腫瘍を用いて miR-X ファミリーの標的分子を実証する。

4) miR-X ファミリー標的 LNA の作用機序に基づき患者選択のさらなるバイオマーカーを評価する。

5) 企業導出を目指し、miR-X ファミリー標的 LNA の付加価値機能を検証する。

- 知財対応：

酵素 X 阻害剤の出願準備中「阻害剤、疾患の予防又は治療薬、薬物探索用リード化合物、及び薬物探索方法」。

- 最終目標：

最適標的配列の LNA の取得。

最適化された LNA を用いた POC in animal の取得など、創薬コンセプトの証明。

本資料は、創薬総合支援事業（創薬ブースター）による支援の終了時の情報をもとに作成しています。