



## DNW-16007 の概要

課題番号 : DNW-16007

課題名 : 難治性乳がんの新規抗がん剤の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

島田 緑 (国立大学法人山口大学共同獣医学部)

課題番号 DNW-16007 では、標的蛋白質 X の制御異常とがんの病態形成との関係の解明、革新的乳がん治療薬の創出に取り組んでいる。

- 創薬コンセプト :

がんの増殖促進因子の転写活性化や細胞周期に関与する蛋白質 X の発現阻害は、乳がん細胞の生存、増殖を阻害し、また G2/M 期チェックポイントを阻害することから、蛋白質 X の阻害剤は新たな難治性乳がんの治療薬となりうる。

- ターゲットプロダクトプロファイル :

対象患者は、蛋白質 X が高発現している乳がん (特に難治性の再発乳がんやトリプルネガティブ乳がん) 患者。

蛋白質 X の阻害により、単剤または既存療法との併用により抗腫瘍効果を示す経口投与可能な分子標的薬 (低分子化合物)。

- 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) レンチウイルスを用いて標的蛋白質 X の発現を抑制すると、一部の乳がん細胞の増殖を顕著に抑制した。また発現抑制により、転写活性化と関連するヒストン修飾が減少した。

また、以下のことを創薬ブースターの支援により明らかにした。

- 2) 標的蛋白質 X が複数の乳がん細胞株で高発現すること、乳がん細胞株における蛋白質 X の発現阻害により乳がん細胞株の増殖が阻害されることを確認した。

- 3) 正常細胞においては、乳がん細胞株と比較して発現が低いことがわかった。また、

正常細胞においては、蛋白質 X の発現抑制による増殖への影響は殆ど認められなかった。

4) 蛋白質 X 阻害剤存在下の乳がん細胞株では、G2/M 期細胞および DNA 損傷応答における重要な因子のリン酸化が減少することが判明した。

● 創薬に向けたアプローチ：

- 1) 蛋白質 X の増殖促進効果に必要な部位を特定する。
- 2) 蛋白質 X の阻害が *in vivo* における腫瘍増殖を阻止することを検証して標的としての妥当性を確立する。
- 3) 蛋白質 X の精製や結晶化を行い、構造生物学的特性の情報を得る。
- 4) 上記の情報を基に、化合物スクリーニング系を構築する。

● 知財対応：

出願済みの特許はない。

● 最終目標：

リード候補化合物またはリード化合物の取得  
ツール化合物および有望化合物を用いた 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。