



DNW-14020 の概要

課題番号 : DNW-14020

課題名 : 小胞体ストレス応答を活用した抗癌剤・抗ウイルス剤の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

森 和俊 (国立大学法人京都大学大学院理学研究科)

課題番号 DNW-14020 では、構造異常蛋白質の蓄積により活性化される小胞体ストレス応答 (UPR : unfolded protein response) において重要な役割を果たす蛋白質 X をターゲットとして、新たな抗がん剤の創出に取り組んでいる。

- 創薬コンセプト :

小胞体ストレス応答 (UPR : unfolded protein response) が活性化されている、すなわち UPR 関連遺伝子の発現が高いがん細胞に選択的に作用する化合物は、副作用の少ない抗がん剤になりうる。

- ターゲットプロダクトプロファイル :

既存治療に抵抗性であり、かつ UPR 関連遺伝子の発現が高い難治性のがんを対象とした経口投与可能ながん分子標的治療薬 (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 :

以下の報告がある。

- 1) 乳がん、肝細胞がん、膵臓がんでは、UPR に重要な役割を果たす蛋白質 X の関連遺伝子の発現亢進が認められている。
- 2) 低酸素状態では、UPR の活性化に伴う蛋白質 X の関連遺伝子が増加し、その消失は腫瘍増殖を阻害する。
- 3) 蛋白質 X の関連遺伝子の発現を抑制する化合物は、ヒト多発性骨髄腫細胞株の移植マウスモデルで抗腫瘍作用を示す。

- 創薬に向けたアプローチ :

- 1) 蛋白質 X の阻害化合物探索のための HTS (high throughput screening) 系は創薬

支援ネットワーク（NW）にて構築済み。なお、HTS系はツニカマイシン等の非生理的なストレス物質を用いない独自の手法である。

2) NW および DISC（産学協働スクリーニングコンソーシアム）ライブラリを用いた化合物スクリーニングを実施した。選ばれたヒット化合物の2次評価を実施中。

3) 2次スクリーニング系として、*in vitro* 酵素アッセイ系、蛋白質 X の関連遺伝子の発現を *in vitro* で観測する評価系、細胞増殖阻害による評価系、メダカの受精卵を用いた系などを構築し、蛋白質 X に選択的で毒性の低い阻害剤のスクリーニングを可能とした。

- 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

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。