



DNW-15004 の概要

課題番号 : DNW-15004

課題名 : p53 を制御する新たなストレス応答を活用したがん治療薬の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

河原 康一 (国立大学法人鹿児島大学大学院医歯学総合研究科)

課題番号 DNW-15004 では、核小体ストレス応答*を標的として、新たながん治療薬の創出に取り組んでいる。

(*: リボソーム構築の機能低下によるタンパク質合成異常に対して適切に応答するための機構。ストレスによって特定のリボソームタンパク質が核小体から放出され、核質に存在する MDM2 と結合してその活性を抑制する。その結果、p53 が安定化し細胞増殖の停止へと導く。)

- 創薬コンセプト :

血液がんの多くは、がん細胞で核小体ストレス応答を制御するリボソーム蛋白質を高発現していることから、リボソーム蛋白質を核小体から放出させる薬剤は、がん細胞の核質内の p53 を増加させ、増殖阻止やアポトーシスを誘導することにより、新たな抗がん剤となりうる。

- ターゲットプロダクトプロファイル :

対象患者は、リボソーム蛋白質を高発現かつ野生型 p53 を有するがん (血液がん、固形がん、肉腫等) 患者。

がん細胞の増殖阻止又はアポトーシスを促進する一方、DNA 損傷や細胞周期には直接影響せず、単独又は既存療法との併用により抗腫瘍効果を示す分子標的薬 (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) 核小体内でリボソーム蛋白質 RPL11 と結合し RPL11 を核小体内に留めることにより核小体ストレス応答を制御する PICT1 を発見した。
- 2) 大腸がん、食道がん、胃がん及び非小細胞肺がんでは、PICT1 の高発現患者は、低

発現患者より予後が悪いことが臨床研究で示されている。

3) PICT1 発現が低下した細胞では、RPL11 が核小体から遊離し、核質において MDM2 と結合することにより MDM2 による p53 ユビキチン化が低下し、その結果 p53 が増加することにより細胞増殖が抑制される。

- 創薬に向けたアプローチ：

1) Fluoppi (Fluorescent based technology detecting Protein-Protein Interactions)

システムを利用したリボソーム蛋白質と MDM2 の相互作用を細胞レベルで検出する assay 法により 20 万化合物ライブラリーの HTS (high throughput screening) を実施し、600 以上の初期ヒット化合物を得た。そのうち約 500 種の化合物で再現性が確認できた。

2) カウンターアッセイ系として、DNA 障害や細胞周期への影響を検出する系を構築した。これを用いて DNA 損傷を起こさず、細胞周期に影響しない化合物として約 200 化合物を選択できた。

3) 化合物の絞り込みのためのプロファイリングアッセイ系として、p53 免疫染色アッセイ、細胞増殖アッセイを構築した。これを用いて p53 の発現を増加させ、野生型 p53 発現細胞の増殖をより強く阻害する化合物を選択できた。

4) 類縁化合物を評価し、同様の活性を示す化合物を見いだした。

5) 4)のうち PICT1 と RPL11 の発現量を変化させず、PICT1 と RPL11 の結合を阻害する化合物を見いだした。

6) 構造展開を行い、活性 (IC₅₀: < 30nM) 及び *in vitro* ADME 指標を満たす化合物が得られた。

- 知財対応：

「核小体ストレス応答を誘導する薬剤探索のためのポリペプチドの組み合わせ及びスクリーニング方法」(特許第 6323868 号)。

- 最終目標：

リード候補化合物からの構造展開を行い、標的同定に使用できる化合物を見いだす。見いだした化合物を用いて標的を同定する。

有望化合物を用いた POC in animal の取得などを行い、創薬コンセプトを証明する。

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。