



## DNW-21015 の概要

課題名 : 癌幹細胞の維持に関わる転写制御因子 GLI1 の新しい制御機構を  
標的とした阻害剤の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

阿部 芳憲 (学校法人日本医科大学先端医学研究所)

ステージ: 標的検証後期

### 【標的疾患】

- ・ EGFR 遺伝子変異、特に EGFR 阻害剤耐性の肺癌
- ・ KRAS 遺伝子変異肺癌
- ・ 膵臓癌

### 【創薬標的】

Hedgehog (Hh)シグナル下流で活性化される転写制御因子 GLI1

### 【創薬コンセプト】

Hh シグナル下流で機能する転写制御因子 GLI1 は、癌では Hh シグナル経路非依存的な活性化も受け、癌幹細胞の維持や腫瘍形成と深く関わることから、PI が独自に見出した GLI1 制御機構を標的とし、GLI1 を選択的に機能阻害する新規癌治療薬の創出を目指す。

### 【ターゲットプロダクトプロファイル】

進行および再発が認められた肺癌や膵臓癌患者に対し、癌細胞だけでなく腫瘍形成の起点となる癌幹細胞も標的とし、既存の抗癌剤よりも効果的に腫瘍を縮小させ、有意な延命効果を図る。

### 【モダリティの設定】

低分子化合物及び中分子化合物

### 【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 らにより明らかにされている。

- 1) 正常細胞だけでなく様々な癌細胞で、GLI1 は PI が見出した新しい分子機構により安定化して転写活性を促す。
- 2) 原発巣で GLI1 及びその安定化に関わる新規分子群の高発現肺癌患者は、腫瘍再発

後に EGFR 阻害剤を投与したときの無増悪生存期間が短い。

以下のことが創薬ブースター支援 (DNW-19025) により明らかにされている。

- 1) GLI1 遺伝子ノックアウトにより、EGFR 遺伝子変異肺癌、KRAS 遺伝子変異肺癌及び膵臓癌の癌幹細胞維持能を抑制した。

**【科学的、技術的な優位性】**

GLI1 活性化に導く新しい GLI1 安定化機構を独自に発見した。

**【支援ステージにおける目標】**

転写制御因子 GLI1 の選択的機能阻害による *in vivo* 抗腫瘍効果を検証する。

**【関連特許】**

肺癌治療のための抗癌剤の効果の検査法 (特許第 6789512 号)

テーマに関するお問い合わせは下記までお寄せください。

Principal investigator へのお問い合わせはご遠慮くださるようお願いいたします。

(問合せ先)

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 創薬事業部

E-mail : id3desk@amed.go.jp