



## DNW-19019 の概要

課題名 : 新規 PPI 阻害作用機構に基づく抗がん剤の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

島 扶美 (国立大学法人神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科)

ステージ: スクリーニング

### 【標的疾患】

Ras シグナル伝達系が活性化されている大腸癌、肺癌、膵臓癌、メラノーマ、白血病等

### 【創薬標的】

Ras シグナル伝達系

### 【創薬コンセプト】

新規 PPI 阻害作用機構に基づく Ras シグナル伝達系阻害剤

### 【ターゲットプロダクトプロファイル】

既存抗がん剤や分子標的薬が十分奏効しない難治性癌に対して、Ras シグナル伝達系阻害により、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

### 【モダリティの設定】

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 らにより明らかにされている。

- 1) 標的タンパク質の立体構造を解析し、標的タンパク質の構造変化を誘発する可能性のある化合物結合領域が複数存在することを見出している。

以下のことが創薬プースター支援により明らかにされている。

- 1) 標的タンパク質に結合する複数の化合物をスクリーニングにより見出している。
- 2) 見出した化合物が様々な K-Ras 活性型変異を有するヒト培養癌細胞株に対して細胞増殖抑制作用があることを確認している。
- 3) 見出した化合物が細胞内 Ras シグナル伝達系阻害 (リン酸化 MEK、リン酸化 ERK の阻害) を起こすことを確認している。
- 4) 見出した化合物が標的タンパク質に結合し、標的タンパク質の構造変化を誘引する

ことを確認している。

**【科学的、技術的な優位性】**

K-Ras の変異の種類を問わない K-Ras 変異癌に対する薬効が期待される。

**【支援ステージにおける目標】**

K-Ras 活性型変異を有する癌細胞株の Xenograft 試験において増殖抑制効果を示すリード候補化合物の取得。

リード候補化合物から選抜した有望化合物を用いた動物実験での POC の取得等、創薬コンセプトの証明。

**【関連特許】**

無し

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