



## DNW-17003 の概要

課題番号 : DNW-17003

課題名 : Src Family Kinase のがんシグナルに対する新規阻害剤の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

小根山 千歳 (愛知県がんセンター研究所)

課題番号 DNW-17003 では、がん細胞において Src の下流で活性化されている非受容体型チロシンキナーゼを標的とした新たながん治療剤の創出に取り組んでいる。

- 創薬コンセプト :

Src がんシグナルの中継・増幅の鍵と想定される非受容体型チロシンキナーゼのキナーゼ活性あるいは多量体化を標的とすることにより、がん特異的な経路を遮断し、正常細胞を傷害することなく、がん細胞の増殖抑制及び浸潤・転移・薬剤耐性といった悪性動態の発現を抑制する。

- ターゲットプロダクトプロファイル :

有効な分子標的薬がない難治がんに対する使用及び既存分子標的薬に対する抵抗性を示す患者に対する二次選択薬としての使用が狙いとなる。形態としては、薬剤標的が細胞内の非受容体型チロシンキナーゼであることから、経口投与可能な低分子薬剤の開発を目指す。

- 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) 大腸がん、乳がん、前立腺がん、膵がんの細胞・組織において、本非受容体型チロシンキナーゼの活性化が検出された。
- 2) 大腸がん細胞株を移植した xenograft モデルで本非受容体型チロシンキナーゼのノックダウンにより顕著に腫瘍の増殖を抑えられた。
- 3) EGFR 変異がん細胞の移植モデルでも、本非受容体型チロシンキナーゼのノックダウンは顕著に腫瘍増殖を抑えた。
- 4) 正常細胞の増殖に対して本非受容体型チロシンキナーゼノックダウンは影響を与え

なかった。

- 創薬に向けたアプローチ：
  - 1) 分子レベルでの本非受容体型チロシンキナーゼの機能・構造解析を実施した。  
本非受容体型チロシンキナーゼ機能阻害剤のスクリーニング系を構築した。
  - 2) 本非受容体型チロシンキナーゼに結合し、機能阻害を示すヒット化合物を見いだした。
  - 3) ヒット化合物からの合成最適化研究を開始した。
  
- 知財対応：

出願済みの特許はない。
  
- 最終目標：

本非受容体型チロシンキナーゼに対して特異性の高い阻害化合物の取得。  
POC in animal、non GLP レベルでの安全性データの取得。

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。