



DNW-18012 の概要

課題名 : がん増殖に関与するアミノ酸代謝の新規阻害剤の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

影山 進 (国立大学法人滋賀医科大学医学部)

ステージ: スクリーニング

【標的疾患】

各種がん及び肉腫 (特に尿路上皮癌、前立腺癌)

【創薬標的】

多くの悪性腫瘍で広く高発現し、癌細胞増殖に促進的な役割を持つ酵素 X

【創薬コンセプト】

がん細胞で特異的に高発現する酵素 X を阻害することにより、がん細胞に対して、オートファジーを起点とし、細胞老化を経る細胞死を誘導する。

【ターゲットプロダクトプロファイル】

酵素 X 活性を阻害することにより、オートファジー細胞死を誘導する新しいタイプの経口低分子抗がん薬

【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) PI らはプロテオーム解析により、がんで特異的に高発現する酵素 X を見いだした。
- 2) 酵素 X を RNAi でノックダウンすると細胞死が誘導されたが、それはアポトーシスではなく、オートファジーから始まり細胞老化を経るものであった。
- 3) 酵素 X の活性測定系を確立するとともに、酵素 X の活性を阻害する化合物 Y を見いだした。化合物 Y はがん細胞の増殖を抑制するとともに、*in vivo* で抗腫瘍効果を示した。

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) 化合物 Y によるがん細胞の増殖抑制効果について再現性が得られた。

- 2) スクリーニング系を構築し、スクリーニング用の酵素 X の取得が完了した。
- 3) 酵素 X 阻害薬を暴露した細胞のメタボローム解析から特異的に蓄積する代謝産物を見いだした。
- 4) 酵素 X 阻害薬に感受性の高いがんを選別するためのバイオマーカー探索を実施し、3つの候補遺伝子を見いだした。

【科学的、技術的な優位性】

PI らが独自に確立した蛍光プローブによる酵素 X 活性測定法を用いて、合成した化合物の酵素活性阻害作用が測定できる。PI らは既にこの測定系を用いて低分子化合物スクリーニングを行い、ある種の低分子化合物が酵素 X 活性を強く抑制する現象を確認済みである。

また、酵素活性を阻害する化合物としてペプチド創薬の技術を用いて新規低分子を設計・合成した。この化合物の有意な抗腫瘍効果は、マウス移植腫瘍モデルで腹腔内投与を行って確認した。この化合物は、全身投与で有効性が確認された、酵素 X 活性を阻害する世界初の低分子化合物であり、ツールとして研究に利用できる。

【支援ステージにおける目標】

スクリーニングを実施し、qualified hit 化合物が得られた段階で企業への導出を目指す。

【関連特許】

なし

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。