



DNW-20008 の概要

課題名 : 白血病幹細胞維持に必須な酵素の阻害薬の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

伊藤 貴浩 (国立大学法人京都大学医生物学研究所)

ステージ: スクリーニング

【標的疾患】

骨髄性白血病

【創薬標的】

骨髄性白血病細胞の幹細胞性を維持するために必須な酵素 X

【創薬コンセプト】

白血病幹細胞維持に必要な酵素 X を阻害することで、骨髄性白血病の完全寛解を目指す。

【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白血病幹細胞分化を誘導し、骨髄性白血病を完全寛解に導く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) 急性期のヒト骨髄性白血病細胞で酵素 X 発現が亢進していた。AML (急性骨髄性白血病) では酵素 X の発現が高いと予後が不良であった。
- 2) 急性期のヒト骨髄性白血病細胞および骨髄性白血病マウスモデルの白血病細胞において、酵素 X をノックダウンすると分化の形態を示す。この細胞を正常マウスに移植しても白血病を発症しない。同様に酵素 X の活性阻害効果を有するツール化合物を添加した場合、白血病細胞は分化の形態を示した。
- 3) 白血病発症後に酵素 X をノックダウンした病態モデル動物でも延命効果(治療効果)があった。
- 4) ヒト正常骨髄幹細胞で酵素 X をノックダウンしても影響を受けなかった。

以下のことが創薬ブースター支援により明らかにされている。

- 1) スクリーニング系の原型を構築した。
- 2) スクリーニングに必要な酵素たんぱく質を取得した。

【科学的、技術的な優位性】

- ・PI は、酵素 X の活性が急性転化 CML や AML の白血病幹細胞維持に重要であることを見いだした。
- ・PI は、酵素 X 及び類縁酵素 Y タンパク質や抗体、ノックダウンベクター、KO マウスなど研究材料を所有している。
- ・マウス白血病モデル、ヒト白血病 xenograft モデルの利用経験があり、化合物取得後、*in vivo* モデルを使った評価がシームレスに実施できる。
- ・酵素 X ノックアウトマウスは生育可能であることから、酵素 X 阻害薬は正常細胞に対する副作用の少ない、がん特異的な分子標的薬となる可能性があると考えられる。また、酵素 X 活性によるがん幹細胞維持メカニズムは複数のがん種で保存されていることから、酵素 X 阻害薬は多様な進行がんに適用可能と考えている。

【支援ステージにおける目標】

スクリーニング実施後、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】

発明の名称：Methods of treatment for myeloid leukemia

特許出願番号：PCT/US2017/058457

特許出願日：Oct 26, 2017

出願人：The University of Georgia Research Foundation Inc.

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