



## DNW-17018 の概要

課題名 : 癌代謝制御ハブ分子の新規阻害剤の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

中山 敬一 (国立大学法人九州大学生体防御医学研究所)

ステージ: スクリーニング

### 【標的疾患】

小細胞肺癌など、酵素 X を高発現している固形がん

### 【創薬標的】

多くのがんで高発現していることが明らかになった酵素 X

### 【創薬コンセプト】

次世代プロテオミクス技術を用いて多くのがんで高発現していることが明らかになった酵素 X の活性を阻害すると、がん細胞の *in vitro* 増殖と *in vivo* 増殖が抑制される。また、多くのがんで酵素 X の発現量と悪性度には強い相関が認められている。そこで、酵素 X の阻害薬を見だし、新規抗がん薬の創製に結びつける。

### 【ターゲットプロダクトプロファイル】

酵素 X に依存度の高いがんを適応疾患とした酵素 X の経口阻害薬。併用治療も考慮する。

### 【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 が独自に開発した次世代プロテオミクス技術を用いて、正常細胞とがん細胞における代謝系変化を網羅的に測定し、がんにおける代謝リモデリングの全貌を明らかにし、多くのがんにおいて、酵素 X の発現量が上昇していることを見出した。
- 2) ヒト正常線維芽細胞にがん遺伝子を導入するのみでは、足場非依存性増殖能が低く、個体内で造腫瘍能ももたないが、足場非依存性増殖能が高い細胞を選抜して増殖させるスクリーニングを繰り返すことによって、足場非依存性増殖能が高く、個体内で増殖が可能になる細胞株を樹立した。この細胞株で、最も発現が高くなっていた代謝

系酵素の一つが、酵素 X であった。

- 3) 疫学的なメタ解析の結果、多くのがんで酵素 X の発現量と悪性度には強い相関が認められた。特に一部のがんにおいて、酵素 X の発現量は予後と非常に強い相関を認めた。
- 4) 酵素 X の発現が高いがん細胞株は、酵素 X のノックダウンによってその足場非依存性増殖能が著しく阻害された。酵素 X の発現量と酵素 X ノックダウンの効果には相関が認められた。
- 5) ノードマウスへのヒトがん細胞株のゼノグラフト実験において、がん細胞の酵素 X の発現量を RNA 干渉法によって減少させると、がんの進展が抑制された。

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) 公共データベースを解析し、対象がん種において、PI が開発した次世代プロテオミクス技術を用いず、酵素 X が高発現していることを確認した。
- 2) 酵素 X のノックダウンによる増殖阻害は、酵素 X を再発現させることによりキャンセルされた。一方、酵素 X のノックダウンによる増殖阻害は、酵素 X の関与するパスウェイの最終代謝産物を血中濃度より高い濃度で添加してもキャンセルされなかった。
- 3) 複数の対象がん種の細胞株において、酵素 X のノックダウンにより増殖が阻害されることを確認した。
- 4) 酵素 X の活性測定法を設定し、スクリーニング用の酵素 X タンパク質を取得した。

#### 【科学的、技術的な優位性】

抗がん剤としての酵素 X 阻害剤の開発の報告はなく、酵素 X は新規の標的である。酵素 X 阻害剤の作用機序については、分子レベル・細胞レベル・個体レベル・集団レベル（疫学）での十分なエビデンスがあり、独創的である。酵素 X 阻害剤は多くのがんに対して共通の機構を標的にしているため、その適用範囲は広いと推測されるが、特に小細胞肺がんなどでは大きな効果が期待される。これらのがんでは特異的な治療薬はなく、既存の抗がん剤治療では予後不良である。また、酵素 X は酵素であるため、比較的阻害薬の開発が容易だと思われる。既に有効性の評価系も有しているため、有望なリード化合物が得られれば速やかに評価が可能である。

#### 【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】

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。