



DNW-18031 の概要

課題名 : ASXL1 変異を持つ造血器腫瘍の治療薬の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

北村 俊雄 (国立大学法人東京大学大学院薬学系研究科)

ステージ: スクリーニング

【標的疾患】

急性骨髄性白血病(AML)、慢性単球骨髄性白血病(CMML)、骨髄異形性症候群(MDS)、骨髄増殖性腫瘍(MPN)、MDSとMPNの混合型であるMDS/MPNなど、ミエロイド系を中心とした造血器腫瘍

【創薬標的】

変異型 ASXL1 と蛋白質 X の結合

【創薬コンセプト】

変異型 ASXL1 による蛋白質 X の異常活性化が、遺伝子発現脱抑制を誘導し、細胞のがん化に寄与することを見出している。X の異常活性化を抑制することにより造血器腫瘍に治療効果を発揮する薬剤を創出する。

【ターゲットプロダクトプロファイル】

X の異常活性化を抑制し、ASXL1 変異を有する白血病に治療効果を示す低分子化合物。既存の抗がん剤との併用による相乗・相加効果も期待できる化合物の創製を目指す。

【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) 変異型 ASXL1 が細胞をトランスフォームする機序を調べ、従来報告されていた PRC2/EZH2 抑制に加え、蛋白質 X の活性化によって PRC1 機能と拮抗することが重要であることを明らかにした。
- 2) 蛋白質 X の活性化によりミエロイド系造血器腫瘍発症に寄与する遺伝子が脱抑制されることを見出した。
- 3) 蛋白質 X のノックアウトによって複数の白血病細胞株の増殖が抑制されることを見

出した。

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) ASXL1 変異を持つ複数の細胞株において、*in vitro* および *in vivo* での蛋白質 X の阻害により、治療効果を認めた。
- 2) ASXL1 変異造血器腫瘍に対する蛋白質 X の阻害による細胞死のメカニズムとしてアポトーシスの亢進を認めた。
- 3) Fluoppi を用いた ASXL1 と蛋白質 X の相互作用の可視化により、HTS の系を確立した。

【科学的、技術的な優位性】

変異型 ASXL1 が異常活性化する蛋白質 X は、標的として新規である。反対に蛋白質 X との結合によって変異型 ASXL1-MT は安定化し、正常 ASXL1 より蛋白質 X を強く活性化することを PI らは明らかにしている。

変異型 ASXL1 変異が関与する治療抵抗性マウス白血病において蛋白質 X のノックアウトが延命効果を誘導した。変異型 ASXL1 が関与していない MLL 白血病モデルにおいても蛋白質 X のノックアウトが延命効果をもたらすので、MLL 融合遺伝子が関与する予後不良の白血病でも効果を示す可能性がある。

PI はヒト病態をミミックしたマウス白血病モデルを多数保有しており、白血病幹細胞に対する効果も検討可能である。

【支援ステージにおける目標】

スクリーニング後、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。