



## DNW-23014 の概要

課題名 : がん特異的中心体機能阻害に基づく抗がん剤の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

加藤 規子 (国立大学法人奈良先端科学技術大学院大学研究推進機構)

ステージ : 標的検証後期

### 【標的疾患】

膵癌、慢性骨髄性白血病、その他がん（乳癌、肝臓癌、急性骨髄性白血病、大腸癌、肺癌、脳腫瘍、子宮癌等）

### 【創薬標的】

がん特異的中心体機能を担っているタンパク質 X

### 【創薬コンセプト】

がん特異的中心体機能を阻害するという全く新しい作用機序による、副作用の少ない抗がん剤を開発する。

### 【ターゲットプロダクトプロファイル】

がん細胞特異的に細胞周期を M 期（前中期）で停止させ高い腫瘍抑制効果を示すものの、正常細胞に対する傷害性は弱く、他の抗がん剤と比べて極めて副作用発現が低い薬剤

### 【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) クルクミン関連化合物の中から、 $IC_{50}$  がクルクミンの約 60 倍高い薬効を示し、さらに、細胞周期を M 期の前中期で特異的に停止させる活性を示す化合物 A を見出した。ヌードマウスを用いたゼノグラフト実験では、化合物 A は経口投与で腫瘍形成を著しく阻害するが、副作用の兆候は全く認められなかった。
- 2) 化合物 A は M 期初期（前期～前中期）に中心体二局性構造を破壊させることにより、分裂期崩壊によるアポトーシスを誘導することがわかった。化合物 A は、正常細胞への増殖抑制効果は低く、他の抗がん剤と比べて極めて毒性が低かった。

- 3) 化合物 A の標的分子として X を同定した。がん細胞における X の遺伝子破壊は、化合物 A と同じく、中心体形成阻害により細胞周期を M 期で停止させ、*in vivo* で腫瘍形成を著しく低減させた。

#### 【科学的、技術的な優位性】

- ・創薬標的及び作用機序の新規性、独創性等  
中心体チェックポイントに実際に関与する分子の同定は世界で初めてである。さらに、がん細胞に特異的なチェックポイント機構の研究も初めてである。
- ・安全性  
化合物 A は、マウス実験系で高い腫瘍抑制効果を示すが他の抗がん剤と比べて極めて毒性が低いことが明らかになっている。また、化合物 A の標的である X は、がん細胞特異的に中心体に認められるので、がん特異的抑制の標的として優れている。X のノックアウトマウスが正常に生まれ、生育し、異常が認められていない。
- ・既存薬・先行品に対する優位性・差別化ポイント等  
現在臨床で用いられている細胞傷害性抗がん剤には細胞周期の進行を阻害するものが多く存在する。しかしながら、正常細胞の増殖も同様に阻害するため、骨髄抑制や脱毛等の副作用は避けられず、正常細胞に対する致死効果も高く安全性マージンが狭いので、適用対象のがん患者は限定される。化合物 A と同様の作用機序の薬剤は、副作用が少ないことが期待できる。

#### 【支援ステージにおける目標】

X の機能を阻害することによるがんに対する治療効果が確認される。

#### 【関連特許】

なし

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