



DNW-19016 の概要

課題名 : 扁平上皮がんにおける p63 を標的とする分子治療薬の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

六代 範 (国立大学法人群馬大学大学院医学系研究科)

ステージ: スクリーニング

【標的疾患】

扁平上皮癌 (肺癌等)

【創薬標的】

Δ Np63

【創薬コンセプト】

Δ Np63 のユビキチン化分解をタンパク質 X が抑制することから、 Δ Np63 とタンパク質 X の結合阻害により Δ Np63 の分解抑制を制御することにより、 Δ Np63 の発現を低下させる。

【ターゲットプロダクトプロファイル】

Δ Np63 とタンパク質 X の結合阻害により Δ Np63 の発現を低下させることにより、扁平上皮癌の発生や進行を遅らせる低分子経口剤。

【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) タンパク質 X が肺扁平上皮癌の独立した予後不良因子であり、その発現は Δ Np63 の発現と相関する。
- 2) Δ Np63 の新規ユビキチン化分解酵素として APC/C 複合体を発見し、タンパク質 X がこの分解を抑制することで、 Δ Np63 を異常に増加させる。
- 3) タンパク質 X 又は Δ Np63 を阻害すると、細胞増殖又は腫瘍形成能が抑制され、逆に過剰発現させると、細胞増殖又は腫瘍形成能が促進される。

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) 肺扁平上皮癌細胞に、薬剤誘導性ノックダウン系 Tet-shRNA レンチウイルスを感染導入した安定細胞株を樹立し、薬剤によりタンパク質 X 又は Δ Np63 のノックダウン効果を誘導して、*in vitro* 及び *in vivo* で抗腫瘍効果が発揮されることを確認した。
- 2) 食道扁平上皮癌細胞及び頭頸部扁平上皮癌細胞を用いて、タンパク質 X/ Δ Np63 のノックダウンによる腫瘍増殖抑制効果を確認するとともに、p53 変異の有無に依存せず、広く抗腫瘍効果が発揮されることを確認した。

【科学的、技術的な優位性】

- ・ PIらは、肺扁平上皮癌の臨床検体を用いて、タンパク質 X が独立した予後因子であることに加え、タンパク質 X と Δ Np63 の発現が相関することを突き止めた。
- ・ PIらは、 Δ Np63 の新規ユビキチン分解酵素として APC/C 複合体を発見し、タンパク質 X がこの分解を抑制することにより、 Δ Np63 を増大させることを示した。すなわち、タンパク質 X が Δ Np63 を異常増加させて、扁平上皮癌の発生や悪性化の原因と成り得るとの知見は、科学的優位性が高い。

【支援ステージにおける目標】

ハイスループットスクリーニングを実施してリード候補化合物を取得するとともに、扁平上皮癌に対する抗腫瘍効果の検討、並びに本アプローチによる抗腫瘍効果の発揮メカニズムを解明する。

【関連特許】

無し

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。