



## DNW-23030 の概要

課題名 : 血液悪性腫瘍の生存に必須の酵素に対する阻害剤の検証

主任研究者 (Principal Investigator) :

佐藤 勉 (国立大学法人富山大学学術研究部医学系)

ステージ: 標的検証前期

### 【標的疾患】

血液悪性腫瘍 (多発性骨髄腫、急性白血病、悪性リンパ腫)

### 【創薬標的】

血液悪性腫瘍の生存に必須のタンパク分解酵素群 A のアイソザイム X

### 【創薬コンセプト】

タンパク分解酵素群 A のアイソザイムである X 及び Y は、細胞内に局在して免疫や炎症に関わる。Y は全身の組織に幅広く存在しているが、X は血液系の細胞に発現している。また、多発性骨髄腫の細胞では正常の形質細胞と比較して X の発現が高まっている。X と Y の構造は近似しているため、いずれかに選択的な阻害剤は現在存在しない。X を選択的に阻害する新たな低分子化合物は血液悪性腫瘍の治療に適し、多臓器への影響は少なく、幅広い血液悪性腫瘍への有効性が期待される。

### 【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) 化合物 P は X 及び Y を抑制し、血液悪性腫瘍に細胞死をもたらす作用機序の一つがカスパーゼ 3 活性化を介したアポトーシスであること、及びその誘導は X の阻害に依存していることを見出した。また、このアポトーシス誘導効果は血液悪性腫瘍に幅広く有効であることを示した。
- 2) X に対する抑制効果の選択性を高めた化合物 P のアナログ化合物 P-2 は、in vitro 及び in vivo において抗腫瘍効果が増強していること、体重減少等の毒性は低減していることを見出した。

### 【科学的、技術的な優位性】

- ・ X は、血液悪性腫瘍の治療における新たな標的分子であるため、この選択的抑制剤研究の新規性と独創性は極めて高い。
- ・ X に対する作用の選択性をより高めることで抗腫瘍効果と毒性を分離する方向性が明確であること、血液悪性腫瘍に対する幅広い有効性が期待できることが、本研究の優位性として挙げられる。

### 【支援ステージにおける目標】

標的検証及び作用機序の解析を実施し、更には血液悪性腫瘍における X の役割及び X 阻害剤が抗腫瘍効果を発揮する腫瘍種の特性を明らかにする。

### 【関連特許】

関連特許出願あり

出願日：2022年3月31日

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