



## DNW-21005 の概要

課題名 : 多発性嚢胞腎に対する新規治療剤の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

宮本 達雄 (国立大学法人山口大学大学院医学系研究科)

ステージ : 標的検証後期

### 【標的疾患】

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD:指定難病 67)

### 【創薬標的】

繊毛へのコレステロール輸送を促進するタンパク質

### 【創薬コンセプト】

一次繊毛に局在するコレステロール輸送体とペルオキシソーム・タンパク質の結合を促進し、繊毛へのコレステロールの輸送を増やし、繊毛でのポリシスチン複合体の局在を維持、促進する薬剤

### 【ターゲットプロダクトプロファイル】

ADPKD の原因遺伝子産物であるポリシスチン 1 はポリシスチン 2 と 3 : 1 で 4 量体を形成して繊毛上で機能する。ADPKD 患者は、PKD1 または PKD2 遺伝子変異をヘテロに有しているが、野生型アレルの LOH (loss of heterozygosity/ヘテロ接合性の消失) によって発症する。

本課題では、繊毛へのコレステロール輸送を増やし、繊毛での野生型ポリシスチン複合体の局在を維持、促進することによって、ADPKD の発症遅延や治療効果が期待される化合物を探索する。

### 【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) ペルオキシソームは、一次繊毛にコレステロールを輸送する主要なオルガネラであり、ペルオキシソーム形成不全症は繊毛コレステロール低下に伴う繊毛病症状 (多発性嚢胞腎、網膜色素変性症) を示す (Miyamoto et al., EMBO J 2020)。

- 2) 一次繊毛に局在するコレステロール輸送体 ORP3 がペルオキシソームから繊毛へのコレステロール供給に必要である (Miyamoto et al., EMBO J 2020)。

#### **【科学的、技術的な優位性】**

本創薬コンセプトであるペルオキシソームを介した繊毛へのコレステロール輸送促進剤の開発は、PI が AMED の革新的先端研究開発支援事業 (AMED-PRIME) で解明を進めてきた新たな細胞内コレステロール輸送経路の知見に基づいたユニークな多発性嚢胞腎克服のための治療戦略である。コレステロールを標的にした医薬品は、スタチンに代表されるようにコレステロール量の調節を作用点とする薬剤が中心に開発されてきており、細胞内コレステロール局在制御の視点での薬剤開発は例がない。本課題では繊毛とペルオキシソーム結合を促進する薬剤のスクリーニング系を構築する。繊毛とペルオキシソーム結合促進剤は、ペルオキシソームのコレステロール輸送能に着目した新たな多発性嚢胞腎の治療薬剤として期待される。

#### **【支援ステージにおける目標】**

本課題では、疾患モデル細胞および病態モデル動物の作製と解析を通じて、繊毛へのコレステロール輸送促進と多発性嚢胞腎の病態治療との関連 (創薬コンセプト) を実証する。また、繊毛コレステロール輸送促進活性を示すツール化合物を得る。

#### **【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。