



DNW-21015 の概要

課題名 : 癌幹細胞の維持に関わる転写制御因子 GLI1 の新しい制御機構を
標的とした阻害剤の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :
阿部 芳憲 (学校法人日本医科大学先端医学研究所)

ステージ: スクリーニング

【標的疾患】

EGFR 遺伝子変異陽性若しくは KRAS 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌患者

EGFR 遺伝子変異陽性又は KRAS 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法対象患者

【創薬標的】

転写制御因子 GLI1

【創薬コンセプト】

Hedgehog (HH) シグナル下流で機能する転写制御因子 GLI1 は、主たるがん種では HH シグナル経路非依存的な活性化も受け、癌幹細胞の維持や腫瘍形成と深く関わることから、GLI1 を選択的に機能阻害する新規癌治療薬。

【ターゲットプロダクトプロファイル】

上記標的疾患患者に対して、GLI1-新規分子の会合を阻害する薬剤を 1 日 1 回経口投与する。

【モダリティの設定】

低分子化合物又は中分子化合物

【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) 正常細胞だけでなく様々な癌細胞で、GLI1 は PI が見出した新しい分子機構により安定化して転写活性を促す。
- 2) 原発巣で GLI1 及びその安定化に関わる新規分子の高発現肺癌患者は、腫瘍再発後に EGFR 阻害剤を投与したときの無増悪生存期間が短い。

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) GLI1 及びその安定化に関わる新規分子との結合領域を特定した。
- 2) 新規分子と会合する GLI1 領域の部分蛋白を肺癌細胞 6 株に安定発現させた実験で、GLI1 と新規分子の結合阻害と内在性 GLI1 蛋白の減少、及び *in vitro* 細胞増殖や癌幹細胞自己複製能（スフェア形成能）の抑制効果を確認した。
- 3) CRISPR-Cas9 により GLI1 遺伝子ノックアウト細胞を作製し、ヌードマウス皮下へ移植した結果、肺癌細胞の *in vivo* 腫瘍形成能はほぼ完全に抑制したが、膀胱癌細胞では腫瘍形成抑制後に再発した。再発後の膀胱癌組織で GLI2 発現が亢進しており、感受性規定因子のひとつと想定している。
- 4) EGFR 遺伝子変異の肺癌細胞 1 株（第 1 世代 EGFR 阻害剤耐性 H1975）、KRAS 遺伝子変異の肺癌細胞 2 株（A549、H441）を用いた実験で、CRISPR-Cas9 による GLI1 遺伝子ノックアウトで *in vivo* 造腫瘍抑制を確認した。
- 5) EGFR 遺伝子変異の肺癌細胞 2 株（第 1 世代 EGFR 阻害剤耐性 H1975、HCC827）、KRAS 遺伝子変異の肺癌細胞 1 株（A549）を用いた実験で、GLI1-新規分子の結合を阻害する部分蛋白を Tet-On システムで発現させる系で *in vivo* 抗腫瘍効果を確認した。また対照薬の第 3 世代 EGFR 阻害剤、MEK 阻害剤、白金錯体シスプラチンと同程度の *in vivo* 抗腫瘍効果を確認した。
- 6) 上皮系 4 株及び間葉系 2 株の正常細胞を用いた実験で、GLI1-新規分子結合阻害部分蛋白発現により内在性 GLI1 蛋白発現量や *in vitro* 細胞増殖能へ影響しないことを確認した。なお、WI-38 細胞では内在性 GLI1 蛋白発現量が減少したものの、GLI2 が代償的に発現して細胞増殖には影響しないことを確認した。
- 7) HTS 一次アッセイ系として GLI1 と新規分子を用いた AlphaLISA を構築し、GLI1-新規分子結合阻害蛋白による濃度依存的な阻害を確認した。
- 8) HTS 高次評価系として、Fluoppi での GLI1-新規分子結合と、GLI1-新規分子結合阻害部分蛋白発現での結合阻害を確認した。

【科学的、技術的な優位性】

GLI1 タンパク質選択的な安定化機構は PI が独自に見出した知見である。新規分子との会合を阻害するというコンセプトで GLI1 選択的阻害剤の創出を目指す他者の研究は現時点で顕在化しておらず、独創性及び新規性が高い。

【支援ステージにおける目標】

HTS で得られたヒット化合物の導出を目指す。

【関連特許】

本創薬コンセプトに基づく治療薬に対する関連特許を取得済

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