



## DNW-24012 の概要

課題名 : 新規タンパク質分泌機構 CUPS 制御因子を標的とした抗癌剤の検証

主任研究者 (Principal Investigator) :

山田 幸司 (学校法人慈恵大学東京慈恵会医科大学医学部)

ステージ : 標的検証前期

### 【標的疾患】

肝臓がん

### 【創薬標的】

CUPS 誘導機構

\*CUPS : Cancer-related Unconventional Protein Secretion

### 【創薬コンセプト】

オルガネラ膜タンパク質、特に CUPS 誘導能の強い変異型などを阻害することにより CUPS を抑制し、その結果として、肝臓がんの増殖を阻害する抗がん剤を創製する。

### 【ターゲットプロダクトプロファイル】

CUPS を阻害することにより肝臓がんに対する抗腫瘍効果を示す経口投与可能な薬剤

### 【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) 肝臓がんにおいて新規の細胞質タンパク質分泌現象である CUPS を見出し、肝臓がんの悪性度や予後との関連を明らかにした。
- 2) CUPS により様々ながん増殖因子が分泌され、Autocrine 的ながん細胞を増殖させる。

(以上 Cancer Research 2021, PNAS 2022 等にて報告済み)

- 3) 近位依存性ビオチン標識法を用いて CUPS に寄与する分子を同定し、特に機能獲得に寄与するオルガネラ膜タンパク質の強い関与を見出した。本分子を抑制すると CUPS 機能が減弱し癌細胞の増殖も抑制される。
- 4) 当該オルガネラ膜タンパク質の変異体（ミスセンス変異）により強い CUPS 誘導能を見出した。

#### 【科学的、技術的な優位性】

- ・ CUPS は PI らが新たに見出した現象であり、その研究は高く評価されている。これを対象とした抗癌剤は例がなく、新規性と独創性が高い。
- ・ PI らはユニークな網羅的手法を用い、CUPS に関与する因子を絞り込んだ。中でもオルガネラ膜タンパク質が CUPS に寄与すること、特にその変異体に強い誘導活性があることを細胞系での実験により証明している。

#### 【支援ステージにおける目標】

CUPS 抑制の戦略が決定して、スクリーニング法の目処が立っていること。

#### 【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