



DNW-22027 の概要

課題名 : がん幹細胞を標的とした薬剤の探索
主任研究者 (Principal Investigator) :
中山 敬一 (国立大学法人東京科学大学総合研究院)
ステージ: スクリーニング

【標的疾患】

白血病

【創薬標的】

細胞周期を増殖サイクルから静止期へと移行させ、静止期を長期間維持する役割を果たすタンパク質 X

【創薬コンセプト】

タンパク質 X を阻害することにより、がん幹細胞を静止期から細胞周期へ移行させ、抗がん剤との併用で根治に導く。

【ターゲットプロダクトプロファイル】

タンパク質 X を阻害することにより、静止期にある白血病幹細胞を細胞周期に移行させ、短期間の抗がん剤との併用により根治に導く低分子経口薬又は注射薬

【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) PI らは、がん幹細胞には長期にわたって静止期 (G0 期) を維持する機構があると仮定し、この静止期維持機構にタンパク質 X が大きなキーファクターとなっていることを突きとめた。
- 2) 白血病モデルマウスにおける病態が成立後にタンパク質 X を欠損させると、一過性の増殖の後に白血病幹細胞の枯渇が起こることを発見した。タンパク質 X の欠損と同時に既存の抗がん剤投与を併用したとき、一過性の増殖なしに白血病の完全寛解に成功した。
- 3) 白血病だけでなく、固形癌においてもタンパク質 X 阻害の有効性を示すエビデンス

が得られている。

【科学的、技術的な優位性】

- ・抗がん剤としてのタンパク質 X 阻害剤の開発の報告はなく新規の標的である。タンパク質 X 阻害剤の作用機序については、分子レベル・細胞レベル・個体レベルでの十分なエビデンスがあり、独創的である。タンパク質 X 阻害剤は多くのがんに対して共通の機構を標的にしているため、その適用範囲は広いと推測される、特に難治性の再発・転移がんでは大きな効果が期待される。これらのがんでは特異的な治療薬はなく、既存の抗がん剤治療は予後不良であるため、タンパク質 X 阻害剤開発の医学的メリットは非常に大きいと思われる。
- ・二つの独立したアッセイ系 (*in vitro* 結合アッセイ、細胞内フロッピーアッセイ) を構築済みであり、その有効性・特異性も既に検証済みである。さらに、PI らは高次スクリーニングによる有効性の評価系も有しているため、有望なリード化合物が得られた場合に迅速に評価が可能である。このことは構造最適化研究、非臨床開発等にとって大きなメリットである。

【支援ステージにおける目標】

- 1)タンパク質 X が阻害された際に、抗がん剤に対する正常血液幹細胞の感受性上昇が軽微であることを確認する。
- 2)スクリーニングによりヒット化合物を取得する。
- 3)ヒット化合物及び周辺化合物の *in vivo* の薬効を確認する。

【関連特許】

無し

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