



DNW-25006 の概要

課題名 : SMAD4 欠損型難治性胃がんにおける次世代型合成致死標的探索法の検証

主任研究者 (Principal Investigator) :

荻原 秀明 (国立研究開発法人国立がん研究センター研究所)

ステージ : 検証ステージ I

【標的疾患】

SMAD4 (TGF β 経路) 欠損型びまん性胃がん

【創薬標的】

SMAD4 と合成致死となる、パラログペアタンパク質

【創薬コンセプト】

びまん性胃がんの約 7 割にあたる受容体チロシンキナーゼ (RTK) 非変異型びまん性胃がんのうち、約 3 割 (全体の 22%) では TGF β シグナル経路因子 SMAD4 あるいは TGFBR2 の欠損型異常が認められる。したがって、SMAD4 (TGF β 経路) 欠損型びまん性胃がん患者群に対する有望な治療法を確立することができれば、びまん性胃がんにおける標準治療薬抵抗性の克服が期待できる。

本課題では、一般的な 1 つの標的を探索する方法ではなく、独自で考案したパラログペアを同時に阻害することで合成致死性を誘導する 2 つの標的をゲノム網羅的に探索する方法“パラログ同時阻害法”を用いる。“パラログ同時阻害法”に基づいた合成致死標的を探索することで、独創的かつ新規性の高い創薬標的の同定が期待できる。

【ターゲットプロダクトプロファイル】

びまん性胃がんにおける標準治療薬抵抗性の克服が期待できる薬剤

【モダリティの設定】

低分子化合物あるいは PROTAC 剤など

【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) SMAD4 正常型及び SMAD4 欠損型の情報が付随したびまん性胃がん患者由来細胞株パネルを構築した。

2)独自で設計したパラログペア同時阻害ベクターライブラリーを構築した。

【科学的、技術的な優位性】

- ・PI は、次世代型の合成致死標的探索法として、パラログペアの 2 つの標的を同時に阻害する創薬標的探索法“パラログ同時阻害法”を考案した。
- ・PI は、SMARCB1 遺伝子欠損型のがんにおいて、SMARCB1 遺伝子と合成致死となるパラログペアとして CBP/p300 を同定し、CBP/p300 阻害剤の研究を住友ファーマ株式会社と共同で実施し、論文発表した実績がある。
- ・PI が所属する国立がん研究センターでは、独自に樹立されたびまん性胃がん患者由来細胞株モデルを所有している。

【支援ステージにおける目標】

- ・検証ステージⅠで創薬標的となるパラログペアを同定できれば、検証ステージⅡにステージアップ。
- ・検証ステージⅡで *in vivo* での合成致死性が検証できれば、標的の創薬開発を製薬企業に導出する。

【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