



DNW-23013 の概要

課題名 : がん血管新生を促進する細胞内輸送促進経路の阻害剤の探索
主任研究者 (Principal Investigator) :
中村 卓郎 (学校法人東京医科大学医学総合研究所)
ステージ: 検証ステージⅢ

【標的疾患】

TFE3/TFEB 関連腫瘍 (胞巣状軟部肉腫 (ASPS)、腎細胞癌)

【創薬標的】

ASPS の特異的な血管新生に関与する細胞内輸送促進経路の分子

【創薬コンセプト】

ASPS の原因融合遺伝子の標的である細胞内小胞輸送に関わる遺伝子群に作用してその機能を阻害し、原因融合遺伝子によって惹起される特徴的な血管新生を抑制することで、腫瘍の増殖及び転移を抑制する。

【ターゲットプロダクトプロファイル】

既存の血管新生阻害剤では効果が認められない ASPS 特異的な血管構造の形成を阻害し、正常な血管新生には影響を及ぼさない新規の血管新生阻害剤であり、TFE3/TFEB 関連腫瘍の増殖及び転移を抑制する抗がん剤

【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) ヒト ASPS の原因融合遺伝子をマウス間葉系細胞に導入することにより、ヒト病態モデルを作製した。ASPS では、特異な血管構造をとる結果、緩徐に増殖が進むにも関わらず早期より高頻度に血行性転移を発生しており、マウスモデルでもこの増殖様式が再現される。
- 2) ASPS 原因遺伝子の支配を受ける血管形成を誘導する遺伝子群を同定した。それらは細胞内輸送促進因子であった。
- 3) それらの遺伝子群をノックアウトした ASPS 細胞では、血管新生に関与するタン

パク質の細胞外への分泌が阻害され、細胞膜への輸送が遅延した。さらに *in vivo* において血管形成の阻害作用により、腫瘍形成が著しく抑制された。

- 4) それらの遺伝子群の機能阻害を評価するため血管新生に関わるタンパク質分泌の評価系を構築した。

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) ASPS 原因遺伝子の支配を受ける血管形成を誘導する遺伝子群を誘導的にノックダウンすることで顕著な腫瘍増殖抑制・退縮が認められた。
- 2) ASPS に特徴的な血管新生を抑制する化合物をスクリーニングするために、それらの遺伝子群にコードされた 2 種のタンパク質の相互作用を評価する系を構築した。

【科学的、技術的な優位性】

- ・ASPS における特異的な血管新生を最終標的とし、細胞内輸送経路を構成する遺伝子群を標的とする創薬は他に類を見ず新規性及び独創性が高い。
- ・ASPS を含む骨軟部肉腫は、その希少性ゆえに治療法開発が依然として遅れており、アンメット・メディカル・ニーズが高い。
- ・PI の研究グループは、これまでにプレクリニカルモデルの少なかった融合遺伝子陽性骨軟部肉腫において、先進的なマウスモデル系を確立し、その生物学的特性の理解や薬剤効果の評価等において重要な知見を得てきた。

【支援ステージにおける目標】

HTS を実施し、ASPS に特徴的な血管新生を抑制する化合物を得る。取得した化合物を用いた試験 (*in vitro / in vivo*) で POC を取得して、企業導出につなげる。

【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