



DNW-21019 の概要

課題名 : T 細胞性リンパ腫増殖・生存必須遺伝子に対する新規阻害剤の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

中川 雅夫 (国立大学法人北海道大学北海道大学病院)

ステージ : スクリーニング

【標的疾患】

T 細胞性リンパ腫

【創薬標的】

タンパク質 X と Y の会合阻害

【創薬コンセプト】

T 細胞性リンパ腫の増殖・生存に必要と考えられるタンパク質 X と Y の会合を阻害する医薬品

【ターゲットプロダクトプロファイル】

既存薬で効果不十分な T 細胞性リンパ腫に対し、単剤又は既存薬との併用で有効性を示す低分子医薬品

【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 により明らかにされている。

- 1) PI は先端的ゲノム編集技術 CRISPR を駆使した全ゲノムレベル遺伝子スクリーニング解析から、タンパク質 X が T 細胞性リンパ腫の増殖・生存に重要な分子であることを見出した。
- 2) タンパク質 X は正常免疫細胞に特異的に発現し、細胞分化と機能発現に関わるが、その発現は一過性であり恒常的ではない。一方、T 細胞性リンパ腫細胞においては、タンパク質 X は恒常的に発現している。この観点からもタンパク質 X は有効な創薬標的と考えられた。
- 3) PI は、T 細胞性リンパ腫におけるタンパク質 X の機能発現に関わる分子機序を解

析した結果、タンパク質 X はタンパク質 Y と会合して機能することを見出した。
また、機能的検討により、T 細胞性リンパ腫細胞では、タンパク質 Y ノックダウンにより増殖・生存が損なわれ、タンパク質 Y なしではタンパク質 X が機能出来ないことが判明した。

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) 標的検証後期ステージにおいて、創薬コンセプトの妥当性検証が完了した。
- 2) 一次スクリーニング系及びカウンスクリーニング系の構築が完了している。

【科学的、技術的な優位性】

- 1) 本疾患に対する根治療法は存在しないため極めて予後不良であり、現在、標準治療はない。近年複数の新規薬剤が国内承認されて治療オプションは増えたが、奏効は一時的なため生存率は改善していない。したがって、本課題が目指す T 細胞性リンパ腫の増殖・生存に重要な分子に作用する治療薬が創製される場合、有用性が非常に高い。
- 2) 本課題内容は、PI が独自に見出した T 細胞性リンパ腫におけるタンパク質分子 X と Y の会合がその増殖・生存に重要な役割を果たすとの知見に基づいており、両者の会合に着目した創薬研究やアッセイ法の開発も報告されていないことから、独創性及び新規性が高い。
- 3) PI は世界に先駆けて上記の詳細メカニズムを明らかにしており、そのメカニズムを利用したスクリーニング系の作製等に強みを有している。

【支援ステージにおける目標】

タンパク質分子 X と Y の会合を特異的に阻害する化合物のスクリーニングを実施し、ヒット化合物及び周辺化合物の情報が得られた段階で企業導出活動を開始する。

【関連特許】

無し

本資料は、創薬総合支援事業（創薬ブースター）による支援の終了時の情報をもとに作成しています。