DNW-24018 の概要

課題名　　：悪性造血器腫瘍の必須因子 X とその複合体構成因子に対する PROTAC 化合物の探索

主任研究者（Principal Investigator）：

横山　明彦（国立研究開発法人国立がん研究センター鶴岡連携研究拠点）

ステージ：標的検証後期

【標的疾患】

MLL（Mixed Lineage Leukemia）転座白血病などの悪性造血器腫瘍と一部の大腸癌

【創薬標的】

悪性造血器腫瘍の必須因子 X とその複合体構成因子

【創薬コンセプト】

PROTAC 化合物による、悪性造血器腫瘍の必須因子 X とその複合体構成因子の分解誘導剤

【ターゲットプロダクトプロファイル】

発がんドライバーの分解誘導剤

【モダリティの設定】

PROTAC（低～中分子化合物）

【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 MLL 転座白血病の病態維持に欠かせない MLL-fusion タンパク質を分解する PROTAC 化合物 A を見出した。
2) さらに、E3 リガーゼ阻害剤又はプロテアソーム阻害剤を 1)を見出した実験系に添加することでそれらの分解が進行しなくなることから、本現象がユビキチンープロテアソーム分解系を利用していることが示唆された。

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) 化合物 A は血液がん細胞と大腸癌細胞の一部に強い作用を示す一方で、その 10 倍濃度においてもヒト造血幹細胞増殖に対しては影響を及ぼさなかった。

2) 極めて有望な発がんドライバーの分解誘導によって細胞死が支配されている可能性が示唆された。

【科学的、技術的な優位性】

本課題で研究開発する化合物群は、独自に見出したタンパク質間相互作用を発端としたオリジナルのコンセプトによるものであり、極めて有望な発がんドライバーの分解誘導剤になる可能性を秘めている。

【支援ステージにおける目標】

・結合タンパク質の同定及び分解されるタンパク質のユビキチン化が確認されていること。
・MLL 転座ヒト白血病細胞株 HB1119 とヒト正常細胞株に対する IC_{50} が 10 倍以上解離していること。
・ゼノグラフトモデルにおいて抗腫瘍効果が確認されていること。

【関連特許】

なし

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。