

DNW-26033 の概要

課題名 : 疾患標的 DDS 能を内包した転写因子標的 Ewing 肉腫治療薬の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

中馬 吉郎 (国立大学法人新潟大学 理学部)

ステージ: 検証ステージ II

【標的疾患】

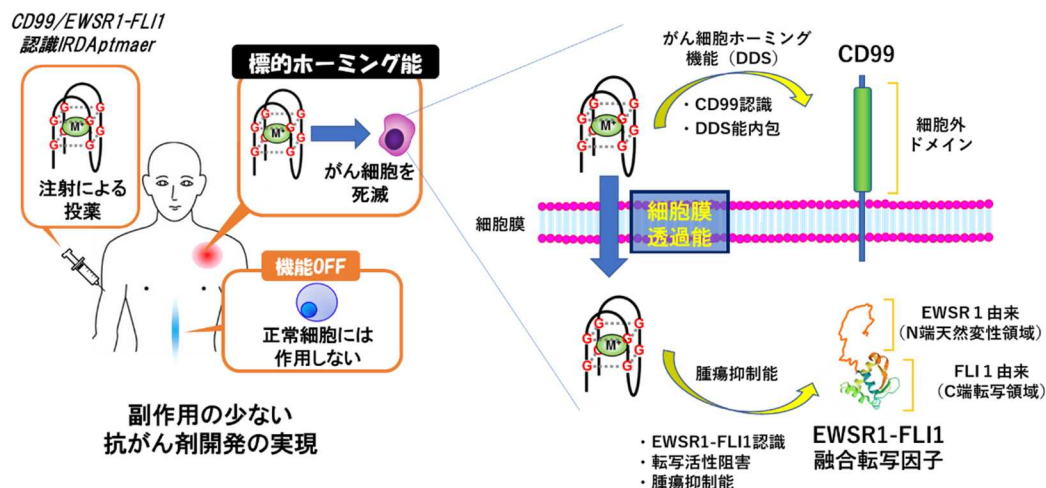
Ewing 肉腫

【創薬標的】

EWSR1-FLI1

【創薬コンセプト】

DDS 能と細胞膜透過能を有する転写因子を標的とした核酸アプタマー (Ion-Responsive DNA aptamer (IRDAptamer)) によって、Ewing 肉腫の原因遺伝子である EWSR1-FLI1 の転写活性を抑制し、副作用の少ない治療薬を目指す。



【ターゲットプロダクトプロフィール】

EWSR1-FLI1 等の融合遺伝子を発現する Ewing 肉腫を対象とし、がんにもみ存在する EWSR1-FLI1 の転写活性を IRDAptamer により特異的に阻害することで、副作用の発現を抑えつつ治癒を目指す。

【モダリティの設定】

核酸アプタマー

【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 らが開発したグアニン豊富なキューブ型核酸アプタマーである IRDAptamer は、細胞膜透過能を有する。
- 2) IRDAptamer は、イオン刺激や光刺激により標的結合能の On/Off 制御が可能である。
- 3) IRDAptamer はライブラリとして構築しているため、個別の標的に対してスクリーニングを実施することにより、標的固有の IRDAptamer を同定することができる。

以下のことが創薬プースター支援により明らかにされている。

- 1) 細胞増殖因子である膜タンパク質 EGFR の細胞内キナーゼドメイン薬剤耐性変異体認識 IRDAptamer は、in vitro 及び細胞内において EGFR キナーゼ活性を阻害した。
- 2) EGFR の細胞外認識 IRDAptamer と細胞内キナーゼドメイン認識 IRDAptamer を二量化したタンデム型 IRDAptamer では、細胞内における EGFR 阻害活性が増強された。
- 3) EGFR の細胞内 C 端領域認識 IRDAptamer は、細胞膜を透過するとともに、EGFR の下流シグナルを抑制した。
- 4) EGFR の細胞内 C 端領域認識 IRDAptamer は、細胞膜透過後に核及び核周辺に集積した。

【科学的、技術的な優位性】

- ・キューブ型核酸アプタマーである IRDAptamer は点ではなく面で標的を認識できるため、ポケットがなく通常の低分子創薬開発が困難な標的や変異による薬剤耐性を示す標的タンパク質にも適用可能である。
- ・IRDAptamer はキューブ型の固い構造を形成するため、生体環境下で高い安定性を有する。
- ・IRDAptamer はライブラリとして構築されているため、特定の標的に対して固有の薬剤候補を同定することができる。
- ・細胞膜透過能を有するため、細胞内の疾患関連分子を標的とすることが可能である。

【支援ステージにおける目標】

- ・EWSR1-FLI1 に結合し、EWSR1-FLI1 活性を阻害可能な IRDAptamer を同定する。
- また、CD99 認識 IRDAptamer と同分子の融合 IRDAptamer を構築し、DDS 能を有する Ewing 肉腫標的薬剤を開発する。

【関連特許】

1. 特許第 7477886 号、発明の名称：核酸アプタマー：細胞内分子を標的とした細胞膜透過型核酸アプタマー、登録日 R6 年 4 月 23 日、発明者：中馬 吉郎、金子 敦巳、亘 美佑、出願人：国立大学法人 新潟大学
2. 特許第 7255852 号、発明の名称：核酸アプタマー及びその使用、登録日 R5 年 4 月 3 日、発明者：中馬 吉郎、金子 敦巳、亘 美佑、出願人：国立大学法人 新潟大学

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