

**研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム**  
**FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書**

研究開発課題名	: 癌抑制因子 4E-BP1 の機能をミミックする低分子化合物の非臨床開発試験
プロジェクトリーダー	: 株式会社 PRISM BioLab
所属機関	: 株式会社 PRISM BioLab
研究責任者	: 小根山千歳（愛知県がんセンター）

### 1. 研究開発の目的

膵臓癌、肺癌など難治性癌に対する新たな分子標的薬が望まれている。研究責任者らは mTOR 経路の活性化に伴う 4E-BP1 の機能阻害が、癌細胞の増殖に重要であることを明らかにした。そこで、ペプチド模倣技術を持つ(株)PRISM BioLab は研究責任者らと 4E-BP1 の癌抑制機能を模倣する低分子化合物の創出に挑戦し、4E-BP1 の機能に重要なアミノ酸配列をミミックする MO 化合物に 3 次元培養での癌細胞増殖抑制活性を見出した。そこで、以下の非臨床試験を行い、本作用機構の有用性を示すとともに、臨床試験につなげ得る化合物の取得を目指す。

- ①MO 化合物の誘導体合成
- ②4E-BP1 選択性、動物モデルでの抗癌活性、簡易毒性等の評価による化合物の最適化
- ③特許申請

### 2. 研究開発の概要

#### ①成果

**目標:** 多くの癌で機能不全となっている癌抑制因子 4E-BP1 の機能を代替する分子標的薬の創出を目指し、作用機構の検討を進めるとともに、適応できる難治性癌種を確認し、誘導体合成より得られた化合物で動物モデルでの有効性を確認する。

**実施内容:** MO 化合物をテンプレートに誘導体合成・評価を行う。選択した化合物について動物モデルでの有効性を確認する。併せて、NMR を用いた化合物と標的蛋白質の結合様式解明を行う。

**達成度:** 新規 77 化合物を合成し、評価に供した。活性、動態面で改善した化合物を選択し、担癌マウスモデルにて評価を行い、腫瘍増殖抑制効果を確認した。NMR の解析より、化合物が 4E-BP1 結合部位近傍アミノ酸側鎖のシグナルを変化させ、化合物が 4E-BP1 を模倣していることが確認できた。

研究開発目標	達成度
① 癌細胞の足場非依存性増殖を 1 μM 以下で 50% 阻害する MO 化合物誘導体の創製	①-(1)既に得られていた MO 化合物をテンプレートに新規 MO 誘導体 77 化合物を合成した。評価の結果 0.4 μM で 50% 以上阻害する化合物の創出、更なる最適化でより活性の増強した化合物の創出に成功した。(達成度 120%)
①-(1) MO 化合物誘導体の合成	①-(2)MO 化合物と 4E-BP1 の標的蛋白質 eIF4E との結合様式解明のため、NMR を用いて評価を行った。MO 化合物と eIF4E との相互作用が HSQC NMR により 4E-BP1 結合部位近傍のアミノ酸側鎖シグナルの変化として観測することができた。(達成度 80%)
①-(2)標的蛋白質への作用解析	

② 担癌マウスモデルで有効な MO 化合物誘導体の創製	② 高活性化合物の簡易 ADMET 試験を行い、動物モデル評価化合物を選定し、大量合成法を確立した。評価用サンプルとして提出、評価を行った。評価の結果、MO 化合物が担癌マウスモデルで腫瘍増殖抑制作用が確認された。(達成度 100%)
③ 担癌動物モデル用癌細胞の選択	③ 4E-BP1 の発現が欠損、あるいはリン酸化による癌抑制作用が喪失していると考えられる大腸癌および膵臓癌細胞株について評価を行い、担癌動物モデル評価用癌細胞に適している細胞の選択を行った。(達成度 80%)
④ 特許出願準備	④ 特許出願のため、実施例作成を行った。(達成度 80%)

## ②今後の展開

本支援プログラムでの成果を基に有望化合物の評価を進めるため、AMED の産学連携イノベーション創出プログラムに申請、採択された。

1. 標的蛋白質との結合・作用機構解析を基に新規関連化合物を合成する。
2. 最適化研究で得られた化合物の抗癌活性・至適投与方法・安全性代謝薬理を実施。
3. 膵臓癌、大腸癌高発モデルマウスの作製および化合物の評価。
4. 臨床開発を行うため、製薬企業と提携する。

上記項目を実施し、癌抑制因子 4E-BP1 の機能を模倣する低分子薬剤の創出を目指す。

## 3. 総合所見

目標通りの成果が得られ、イノベーション創出が期待される。

実用化をめざすリード化合物が得られたわけではないが、化合物のデザイン・合成・評価のサイクルで目標を達成した。非常に困難な課題に対し、リード化合物が得られる可能性を示唆しており、1年間の顕在化としては、良好な成績であった。