

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	: スフィンゴミエリン合成酵素(SMS)1 を標的とした難治性がんに対する次世代抗がん剤の開発
プロジェクトリーダー	: 小野薬品工業株式会社
所属機関	: 小野薬品工業株式会社
研究責任者	: 岡崎俊朗 (金沢医科大学)

## 1. 研究開発の目的

悪性リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫などの血液がんには、多剤併用療法等が実施されているが、再発難治性の症例や高齢の患者に対する標準治療は確立されておらず、新規薬剤の開発が望まれている。スフィンゴミエリン合成酵素(SMS)1 阻害薬は、癌細胞の増殖にかかわるスフィンゴミエリンを減らし、細胞死を誘導するセラミドを増やすことにより、単独で抗がん作用を示すだけでなく、セラミドを介してがん細胞の抗がん剤に対する感受性を増強し、耐性を克服しうするため、これらの難治性血液がんに対する次世代抗がん剤となりうる。そこで、本研究では、企業が化合物の創製を、大学が遺伝子改変動物を用いた機能解析と病態モデルの構築を行い、産学が連携して化合物評価を行うことにより、新規のSMS1 阻害薬を探索することを目的とした。

## 2. 研究開発の概要

### ①成果

本研究開発の最終目標は、SMS1 を標的とした難治性がんに対する次世代抗がん剤の創製である。企業では、研究責任者と共同開発したスフィンゴミエリン合成酵素(SMS)の活性測定系を応用して大規模スクリーニングを実施し、得られたヒット化合物からの合成展開により、既知のSMS1 阻害剤よりも高活性で、選択性に優れた有望な化合物を得た。また、大学では、複数のSMS 遺伝子改変マウスを構築し、SMSのがん病態への関与を明らかにしつつある。大腸特異的SMS1/SMS2 ダブルノックアウトマウス(SMS1/2 DKO)を用いた検討では、AOM/DSS 惹起大腸発癌モデルにおける大腸ポリープの形成が抑制されたことから、SMS1 阻害薬が血液がんに加え、大腸癌の治療薬としても有望であることを示せた。

研究開発目標	達成度
①化合物評価ならびに誘導体の合成	①【達成度 80%】大規模スクリーニングを実施し、得られたヒット化合物の合成展開により、既知のSMS1 阻害薬よりも高活性で、選択性に優れた有望な化合物プロファイルを有する化合物を得た。
②ヒトがん細胞株での化合物評価	②【達成度 50%】得られた化合物が <i>in vitro</i> でヒト血液がん細胞株に対して強い細胞死誘導作用を有することを見出したが、 <i>in vivo</i> での抗腫瘍効果はまだ確認できていない。
③遺伝子改変マウスの樹立、病態モデルの構築	③【達成度 90%】複数の遺伝子改変マウスを構築し、うちスフィンゴミエリン合成酵素2 ノックアウトマウス(SMS2 KO)と大腸特異的SMS1/SMS2 ダブルノックアウトマウス(SMS1/2 DKO)でAOM/DSS 惹起大腸発癌モデルを検討したところ、大腸ポリープ

の形成が抑制されることを確認した。
-------------------

## ②今後の展開

次世代抗がん剤として SMS1 阻害薬の創製を継続する。また、がんの病態における本酵素の関与や阻害薬で見られる抗がん作用のメカニズムを、遺伝子改変マウスや化合物を用いた研究で解明し、本剤の抗がん剤としての特徴を明らかにする。さらに、患者サンプルを用いた検討や、患者選択のバイオマーカーの探索を実施することにより、適応がん腫の検討を進め、SMS1 阻害薬の実用化に向けた検討を行う。

## 3. 総合所見

一定の成果は得られており、イノベーション創出が期待される。

大学発のコンセプトならびに迅速評価系の構築をうけて、企業が大規模スクリーニングと合成展開を行った、産学連携の好適例。有望なプロファイルを有する化合物が得られ、*in vitro* 効果や期待作用があることが確認されながら、期間内に *in vivo* での抗腫瘍効果が得られなかった。継続開発にて抗腫瘍効果が見られることに期待する。