

研究成果最適展開支援プログラム (A-STEP) FS ステージ (シーズ顕在化) 事後評価報告書

プロジェクトリーダー (企業責任者) : (株) フロンティアファーマ

研究責任者 : 長浜バイオ大学 水上民夫

研究開発課題名 : エピジェネティクス新規制御分子 LSD1 を標的とする次世代分子標的抗がん剤の開発

1. 研究開発の目的

ヒストン脱メチル化酵素 LSD1 はエピジェネティクスの重要制御分子であり、また新世代の抗がん剤創薬の魅力ある分子標的である。LSD1 の酵素活性を試験管、細胞レベルで阻害することが示されている創薬リード化合物が本課題のシーズである。本課題では、これらのリード化合物をもとに、より強活性で選択的な阻害活性をもつ化合物をドラッグデザインと誘導体合成のアプローチにより創製し、*in vivo* の抗がん試験に供しうる高次リード化合物を選択することを目標とする。本課題終了後はこれら高次リード化合物の LSD1 阻害に基づく抗がん作用を動物モデルで証明し、非臨床・臨床試験に繋がる開発候補化合物を取得することが次なる目標となる。

2. 研究開発の概要

①成果

本研究課題のシーズはヒストン脱メチル化酵素 LSD1 の阻害化合物である。本リード化合物を発展させ、エピジェネティクスを制御する新たなコンセプトの抗がん剤を開発することが本研究課題の最終目的である。まず LSD1 阻害剤の抗がん作用発現の根拠となる薬理作用を証明するための細胞レベル評価系 (POC 評価系) を複数構築した。本リード化合物またそれらの誘導体は、構築した評価系において、ヒストンメチル化の亢進作用、LSD1 の標的遺伝子の発現の亢進作用など、期待通りの薬理作用を示し、*in vivo* の抗がん試験に供しうるリード化合物の資格を有することを明らかにできた。

②今後の展開

本研究課題で顕在化したシーズを育成するために、今後、後期探索・非臨床の研究開発 (①開発候補化合物の動物抗がん試験、POC・バイオマーカー解析、②*in vitro* ADME/Tox プロファイリング、③非 GLP レベル簡易毒性試験、④GLP 対応原末サンプル合成プロセス確立、⑤GLP レベル毒性試験) を実施し、4 年後には臨床試験までステージアップをしたいと考えている。

3. 総合所見

一定の成果は得られている。

目標とする細胞レベルの POC 評価系をほぼ確立し、リード化合物 NCL-1 の光学活性体の LSD1 阻害活性と細胞増殖抑制活性を確認したが、一方、LSD2 の結晶構造解析はほとんど着手されていない。また、ランダムスクリーニングで見いだされたリード候補化合物 3~5 種の活性の再現性も取れていない状況にある。今後早期に、候補化合物の活性の再現性を確認し、リード化合物の絞りみを行うとともに、ドラッグデザインに向けた LSD2 の結晶構造解析を進める必要がある。