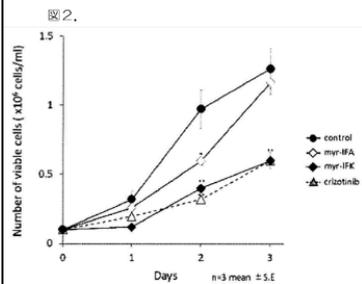
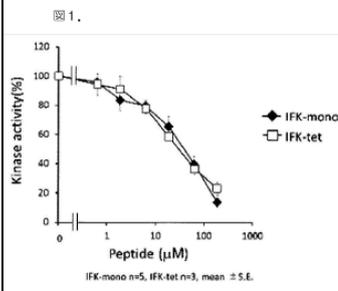


研究テーマ番号	IPSN214008
研究・発明のタイトル	新規 EML4-ALK 阻害薬の開発
研究分野	医薬、肺癌治療薬
<p>1) 研究・発明の概要</p> <p>2) 成果概要</p>	<p>1) 肺癌は全世界の癌における男性の死亡原因の第 1 位、女性の第 2 位である。特に、肺癌の約 85% を占める非小細胞肺癌 (NSCLC) は治療が困難である。2007 年に、微小管会合タンパク (EML4) と受容体型チロシンキナーゼ (ALK) が融合した癌化キナーゼ EML4-ALK が NSCLC の約 5% で発現することが見出された。ALK は通常、リガンド刺激による二量体形成を介して活性化するが、EML4-ALK は、EML4 の coiled-coil ドメインを介して二量体となり、恒常的に活性化している。この EML4-ALK に対する阻害剤として第一世代治療薬クリゾチニブが開発され大きな効果をあげたが、同剤は、ALK の ATP 結合部位を標的とするため耐性が生じやすい。この耐性を克服すべく開発された第二世代治療薬アレクチニブ、セリチニブに対しても耐性が出現し、抜本的解決に至っていない。今回、発明者は、ALK の ATP 結合部位でなく、基質認識部位を標的とした EML4-ALK 阻害ペプチドを開発した。本剤は、ALK の基質認識部位に対して結合能を有する新たな作用機序による肺癌治療薬として臨床応用が期待される。</p> <p>2) 【ALK 基質認識部位を標的とした ALK 阻害ペプチドの同定】</p> <p>チロシンキナーゼ基質として広く用いられる src 基質を基にアミノ酸置換等を行い、ALK-KD キナーゼに対する阻害活性を有する GEEPIFWSFPAK の 12 アミノ酸からなる ALK 阻害ペプチド IFK-mono を見出した。図 1 は、IFK-mono 及び IFK-mono の 4 価体 (IFK-tet) の in vitro 酵素阻害活性を調べたものであるが、IFK-mono の IC₅₀ 値は 39 μM、IFK-tet は 30 μM であった。</p> <p>【EML4-ALK 安定発現細胞に対する各種ペプチドの増殖抑制効果】</p> <p>・マウス pro-B 細胞株 Ba/F3 は IL-3 依存的増殖能を示し、IL-3 非存在下では増殖できない。ところが、Ba/F3 細胞に全長 EML4-ALK 遺伝子を導入した EML4-ALK 安定発現細胞株 (Ba/F3-ALK) は、IL-3 非依存的な増殖活性を示す。この細胞の増殖に対するクリゾチニブ及び各ペプチド (0.03 μM) の阻害効果を調べた (なお、IFA-mono は IFK-mono の C 末端の Lys を Ala に置換したモノマーペプチドで、myr-IFK-mono と myr-IFA-mono は、IFK-mono と IFA-mono の N 末端にミリストール基を導入して細胞膜透過性を増強させたペプチド)。その結果、図</p>



<p>3) 適用分野・目標</p> <p>4) 今後の研究予定</p>	<p>2 に示すように、myr-IFK-mono はクリゾチニブとほぼ同等の増殖阻害能を示したが、myr-IFA-mono は顕著な増殖阻害活性は示さなかった。</p> <p>・図3は、クリゾチニブ及び各種ペプチドの濃度依存性をみたものであるが、クリゾチニブと myr-IFK-mono では濃度依存的な阻害活性を示したが、myr-IFA-mono には明確な阻害活性は認めなかった。</p> <p>・上記と同様の検討を IFK-tet を用いて行った (IFK-tet 自体に細胞透過性があるためミリスチル基は未導入)。図4A及び4Bに示すように、IFK-tet はクリゾチニブ及び myr-IFK-mono と同等の経時的ならびに濃度依存的な増殖阻害活性を示すことが示された。</p>
<p>希望する提携の種類</p>	<p>本件に係る医薬の研究開発に関心のある企業との共同研究を希望する。</p>
<p>特許出願の有無</p>	<p>出願済み (特開 2021-35925)</p>
<p>関連特許出願の有無</p>	<p>有：本シーズの創製には当研究室オリジナルのペプチドライブラリと特許第 5718574 号「ペプチドのスクリーニング方法」を用いている。本特許はペプチド医薬の基盤技術として汎用性が高く、これまでに多様な疾患に対して医薬品候補ペプチドを創製している。企業が見出した創薬標的に対するヒット/リードペプチド創製について共同研究やライセンスアウトも可能である。</p>
<p>発表の有無</p>	<p>無</p>
<p>共同研究の有無</p>	<p>有</p>

註：本資料は知的財産戦略ネットワーク (株) が全ての権利を有しており、本目的外の使用を禁ずる。