

研究テーマ番号	IPSN224007
研究・発明のタイトル	多発性骨髄腫治療のための c-Maf 阻害化合物
研究分野	創薬、多発性骨髄腫
<p>1) 研究・発明の概要</p> <p>1) 多発性骨髄腫 (MM) は、形質細胞の癌である。形質細胞は、B細胞から分化した細胞であり抗体を作る働きを有する。この形質細胞が癌化して骨髄腫細胞となり、多発性骨髄腫を発症する (図1)。骨髄腫細胞は骨髄内で増加し、異物を攻撃しない無秩序な抗体 (Mタンパク) を産生し続けるため、これら骨髄腫細胞やMタンパクが様々な症状を引き起こすと考えられている。MM患者では、骨や骨髄が攻撃され、最終的に骨格系全体に亘る多発性の腫瘍および病変がもたらされる。現在利用可能な治療法は、化学療法や幹細胞移植で、サリドマイド、ボルテゾミブ、パミドロネートおよびゾレドロン酸等が使われている。一方で、MM患者における c-Maf の過剰な活性化が、cyclin D2、integrin $\beta 7$ や CCR1 などの産生を亢進して、癌の悪性を促進することが知られている (図2)。今回、発明者らは、c-Maf の転写活性を阻害する化合物を見出した。本候補化合物を基に MM 治療薬の開発が望まれる。</p> <p>図1</p> <p>図2</p> <p>2) 成果概要</p> <p>2) 【c-Maf 転写活性を抑制する化合物の選択】</p> <p>c-Maf の転写活性を阻害する化合物を探索するため、細胞アッセイ系を用いて抑制活性を有する化合物を 35 種選択した (図3)。この 35 化合物から、c-Maf を高発現する骨髄腫細胞 RPMI8226 の増殖を抑制する化合物を 3 種選択した (図4)。さらに、得られた 3 化合物について濃度依存性を確かめたところ、2 化合物に濃度依存性を認めた (図5)。そこで、c-Maf の</p> <p>図3</p> <p>図4</p>	

<p>3) 適用分野・目標</p> <p>4) 今後の研究予定</p>	<p>高発現骨髄腫細胞 (RPMI8226) と未発現骨髄腫細胞 (U266) にこの 2 化合物を添加したところ、いずれの化合物も RPMI8226 細胞の増殖は抑制したが、U266 細胞の増殖は抑制しなかった (図 6)。したがって、この 2 化合物は、Maf 依存的に多発性骨髄腫の増殖を抑制していることが示唆される。</p> <p>【c-Maf 標的遺伝子の発現抑制の評価】</p> <p>c-Maf は cyclin D2、integrin $\beta 7$ や CCR1 などの産生を亢進することで、多発性骨髄腫の悪性化進展を促進することが知られている (図 2)。そこで、選択した 2 化合物が、これら遺伝子の発現を抑制するか調べた。RPMI8226 細胞を化合物存在下で 3 日間培養後に mRNA を抽出し、cyclin D2、integrin $\beta 7$、CCR1 の発現量を調べたところ、いずれの遺伝子の発現に対しても抑制活性を認めた (図 7)。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="507 801 742 1030"> <p>図 5</p> </div> <div data-bbox="758 801 1061 1030"> <p>図 6</p> </div> <div data-bbox="1077 801 1444 1030"> <p>図 7</p> </div> </div> <p>3) 本発明の化合物は、転写因子 c-Maf による活性化を阻害して、c-Maf の下流に位置する cyclin D2、integrin $\beta 7$ や CCR1 などの発現を抑制したことが示唆され、MM 治療薬としての可能性が期待される。</p> <p>4) ・候補化合物のさらなる精査と in vivo モデル系での抑制活性の検証 ・候補化合物をシードとした創薬研究</p>
<p>希望する提携の種類</p>	<p>本発明の技術の共同研究、委託研究に関心のある企業の参画を求める。</p>
<p>特許出願 (予定)</p>	<p>出願済</p>
<p>関連特許の出願の有無</p>	<p>無</p>
<p>学術発表 (予定)</p>	<p>無</p>
<p>共同研究の有無</p>	<p>無</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。