

## 研究題目 免疫チェックポイントを阻害する新規化合物の探索

### 研究組織

研究代表者：園下 将大（北海道大学遺伝子病制御研究所）

共同研究者：岡崎 拓（徳島大学先端酵素学研究所）

研究分担者：大塩 貴子（北海道大学遺伝子病制御研究所）

### 【1】研究の概要

#### [1-1] 本研究の目的・概要

がんは現在日本人の死因の第一位で、治療法の開発が喫緊の社会的課題となっている。近年、悪性黒色腫や非小細胞性肺がんなど様々ながん種に対して、抗 PD-1 抗体をはじめとする免疫チェックポイント阻害薬が有効な治療法となることが示されている。しかしこれらの抗体薬には、薬価が極めて高額である、奏功しない患者も多い等の課題も残されている。これらを解決する手段の一つとして、低価格で供給でき、PD-1 やその他の免疫チェックポイント関連シグナル伝達経路に対して既存薬と異なる作用点を有する低分子薬の開発が考えられる。

そこで本研究では、その基盤となる化合物スクリーニング系の確立と、新規免疫チェックポイント阻害薬候補化合物の同定の2点を目指す。特に、ショウジョウバエと哺乳類を相補的に活用することで、研究の効率的な推進を図る。本研究の遂行により、様々な種類のがんに対する有効な治療法を創出し、福祉向上への貢献を目指す。

#### [1-2] 研究の方法・経過

申請者らは最近、ハエと哺乳類を補完的に使用することで副作用が極めて少ない新規がん治療薬リード化合物を迅速に作出する創薬基盤を開発することに成功した (Sonoshita et al. *Nat Chem Biol.* 2018; *PLoS Comput Biol.* 2019)。本研究では、ハエを使用して PD-1 経路の活性化を阻害する化合物のスクリーニング系を確立し、個体レベルでの網羅的探索や、化合物の経口摂取後の体内動態や副作用を包含した表現型スクリーニングを実施する。

### 【2】研究成果

#### [2-1] 本共同研究で明らかになった研究成果

本研究では、PD-1 経路が強く活性化すると致死となるスクリーニング系の作出を目指す。現在までに、翅原基の隣接する領域で活性のあるプロモーターで PD-L1 を誘導するハエと PD-1 を誘導するハエの作出が進行中である。さらに、認可薬をはじめとする化合物ライブラリの構築にも取り組んでいる。

#### [2-2] 本共同研究による波及効果及び今後の発展性

本研究の遂行によって、これまでに確立されていない免疫チェックポイント低分子阻害薬の安価・迅速な新規開発法の開発が大幅に加速できると期待される。これにより、様々ながん種に対する新規治療法の開発基盤の創出を効率よく推進することができるようになると思われる。

### 【3】主な発表論文等

#### [3-1] 論文発表

Ung PMU. \*, Sonoshita M. \*, Scopton AP., Dar AC., Cagan RL., Schlessinger A. (2019). Integrated computational and Drosophila cancer model platform captures previously unappreciated chemicals perturbing a kinase network. *PLoS Comput Biol.* 15:e1006878 (\*equal contribution)

#### [3-2] 学会発表

- 「がん個体モデルを使用した新規がん治療薬の論理的創出基盤」第23回日本がん分子標的治療学会学術集会 2019年6月
- 「個体を用いた新規創薬基盤」日本ケミカ

ルバイオロジー学会 第14回年会 2019年  
6月

3. 「A whole animal platform to develop novel anti-cancer drugs」The 38th Sapporo International Cancer Symposium 2019年7月
4. 「個体を使用した新規がん治療薬の創出基盤」第28回日本がん転移学会年会 2019年7月
5. 「動物個体を用いた新規創薬基盤」第9回生命科学阿波踊りシンポジウム 2019年8月
6. 「A whole animal platform to generate novel kinase inhibitor drugs」第78回日本癌学会学術総会 2019年9月
7. 「がん個体モデルを使用した論理的創薬」第92回日本生化学会大会 2019年9月
8. 「A whole-animal platform for discovering novel anti-cancer drugs」第14回生命医科学研究所ネットワーク国際シンポジウム 2019年10月
9. 「計算科学が加速する創薬研究」北海道大学共同利用・共同研究拠点アライアンス部局横断シンポジウム「計算科学が拓く汎分野研究」 2019年10月
10. 「A whole animal platform to generate novel kinase inhibitor drugs」第42回日本分子生物学会年会 2019年12月

[3-3]成果資料等

なし

#### 【4】今後の課題等

今後の課題、その他等

今後は、*PD-L1*と*PD-1*の各々を発現するハエを作出・交配し、*PD-L1*と*PD-1*の各発現細胞が隣接する二重遺伝子組替えハエを作出する予定である。*PD-1*シグナルの入力により組織形成不全が起こり全個体の死亡を招来するプロモーターの組み合わせや*PD-1*細胞内領域の改変法を見出すことで、実験開始から約10日で結果を得ることができる個体スクリーニング系を樹立できると期待される。

最後に、本研究の遂行にあたり多大なるご協力・ご支援を頂戴した岡崎拓先生と徳島大学先端酵素学研究所に対し、深く御礼申し上げます。