

# 「Cold Tumor to Hot Tumor」をターゲットとした染色体不安定性誘導剤の創出

CPOT # 21-A-02

国立がん研究センター/先端医療開発センター/ゲノムTR分野

ユニット長：大橋 紹宏

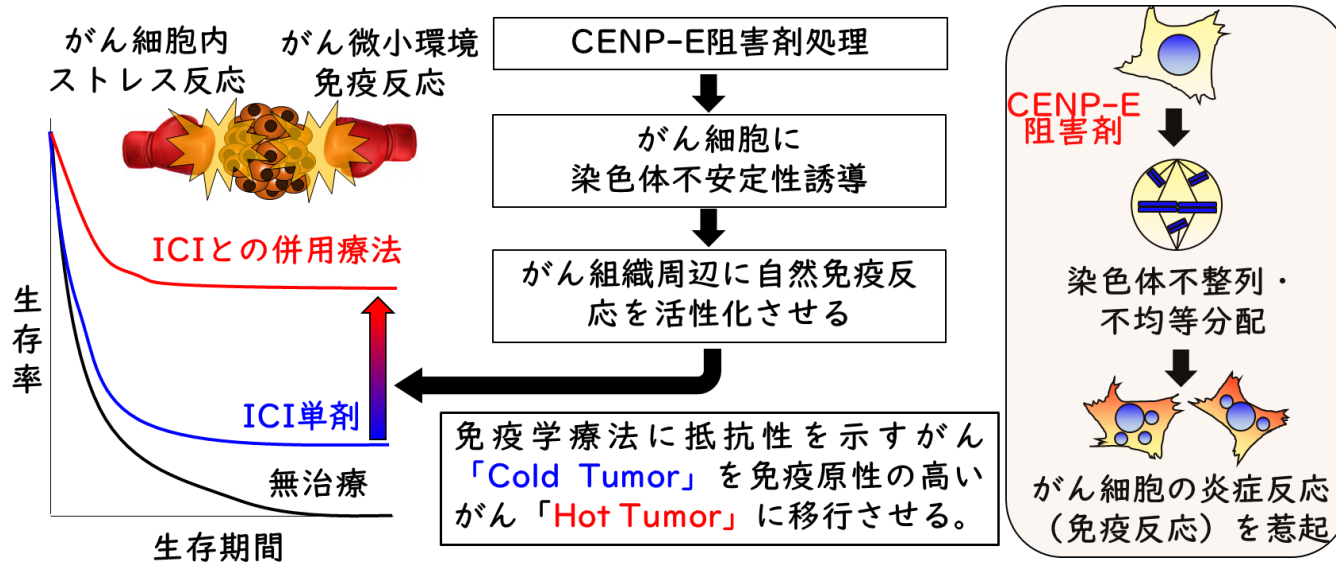


## 研究概要

Key Words: #低分子化合物, #免疫応答, #機械学習, #ドラッグスクリーニング

### 【目的】

免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) の効果増強を目指し、新規 CENP-E阻害剤を創出する。



### 【研究体制】

創薬プラットフォームと機械学習技術の統合。NCC EPOCとフレデリック国立がん研究所との協業

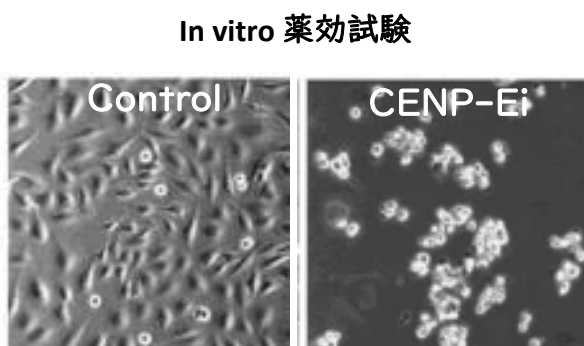


前臨床PoCを取得  
薬効・薬理評価

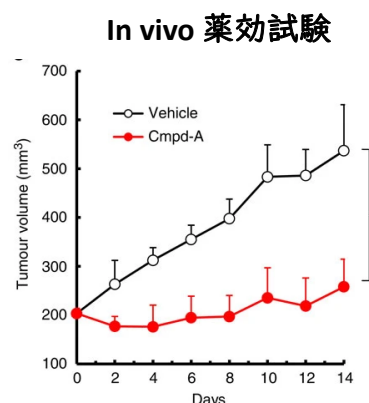


AIスクリーニング  
In Silico化合物デザイン

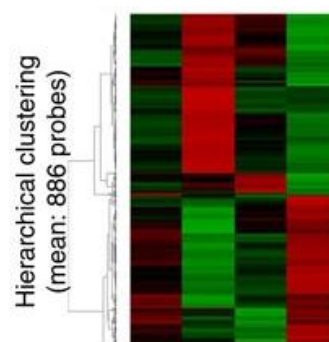
### 【薬理解析・機能解析の実施例】



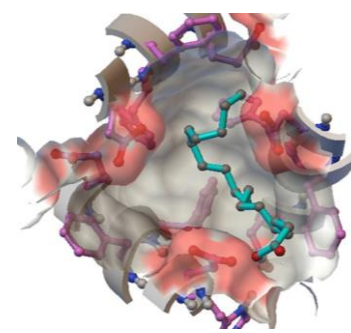
Ohashi A., et al. Nature Commun. (2015)



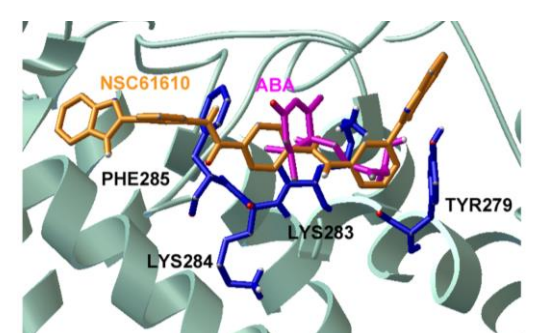
### 遺伝子発現解析



### 【ドッキングモデル実施例】



Lu P., et al. Plos ONE (2015)



Lu P., et al. Plos ONE (2012)

## 新規性・優位性

米国フレデリック国立がん研究所と連携し、AIによる in silico 化合物デザイン技術を用いた CENP-E 新規化合物の創出を進めている。さらに CENP-E 阻害剤が免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) 感受性へ及ぼす影響を実験的に証明する (前臨床 PoC の取得)。

【新規性】 現時点では臨床入りしている CENP-E 阻害剤はなく、ファーストインクラス (FIC) を狙えるポジション。

【優位性】 既存の CENP-E 阻害剤に対しては活性・物性面で優位性を期待する。  
STING アゴニストに対しては「全身性免疫反応のリスクマネージメント」で優位性を期待する。  
化学療法剤 (DNA 損傷剤) に対しては自然免疫誘導の強度で優位性を期待する。

## 実用化提案

PD-1 抗体に代表される免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) は、多くの癌種で標準療法として使用されている。一方で、ICI に抵抗性を示す「Cold Tumor」が 80% 以上存在しており、「Cold Tumor」にも効果を示す新規治療法の確立が ICI 治療における大きな課題である。

我々が提案する CENP-E 阻害剤が、ICI との併用療法によって難治性の「Cold Tumor」にも効果を示すことで、Unmet Medical Needs を克服する治療となることに期待している。

## 知財情報

Ohashi A. : Therapeutic agent for cancer, WO 2012/008507

## 連携への関心

- 製薬企業
- バイオテック/創薬支援
- ベンチャーキャピタル

## 関連文献

- Ohashi A, et al. (2015) Nature Commun. 6(1): 1-16.
- Ohashi A, et al. (2015) Plos ONE 10(12): e0155675.
- Ohashi A, et al. (2016) Oncotarget 9(26): 18480-93.
- Hirayama T, et al. (2015) J. Med. Chem 58(20):8036-53.
- Hirayama T, et al. (2016) Bio Med Chem Lett 26(17):4294-4300.