

「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

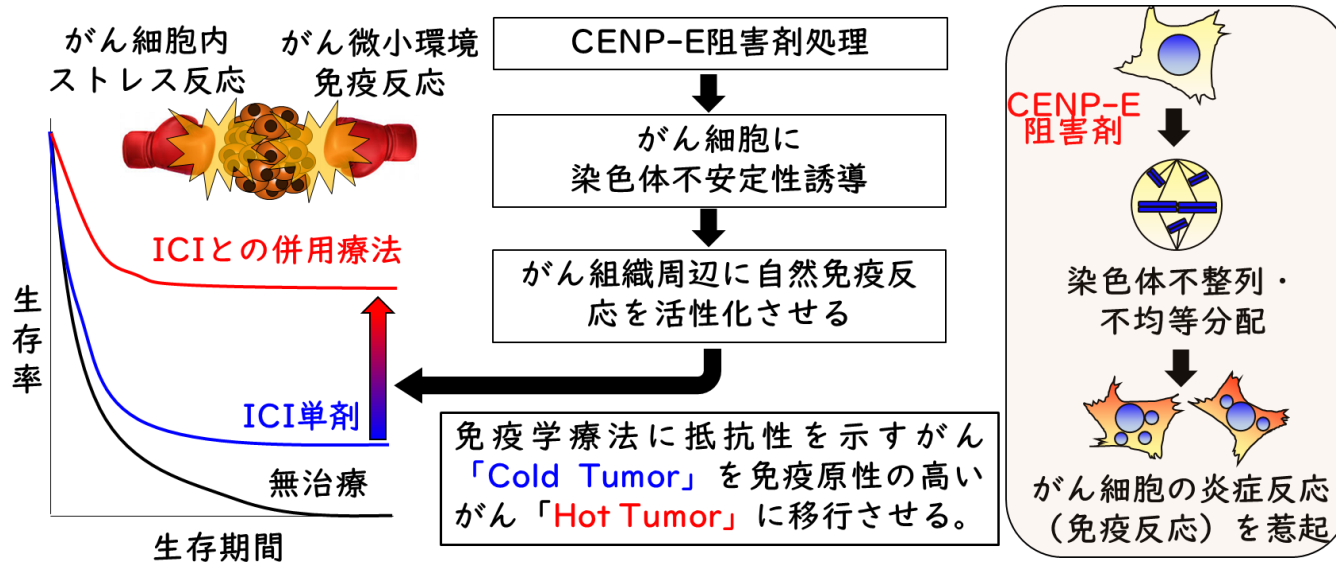


研究概要

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

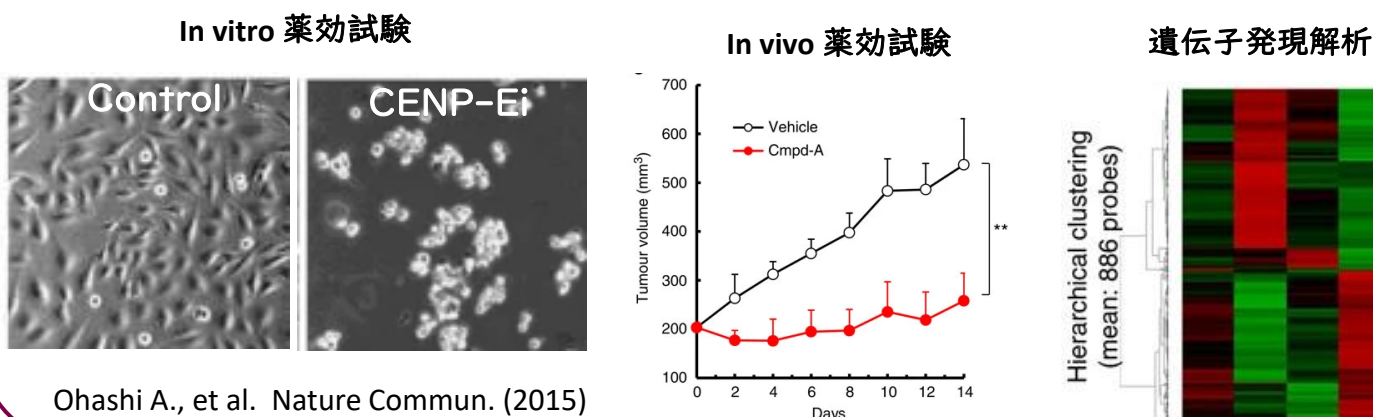


前臨床PoCを取得
薬効・薬理評価

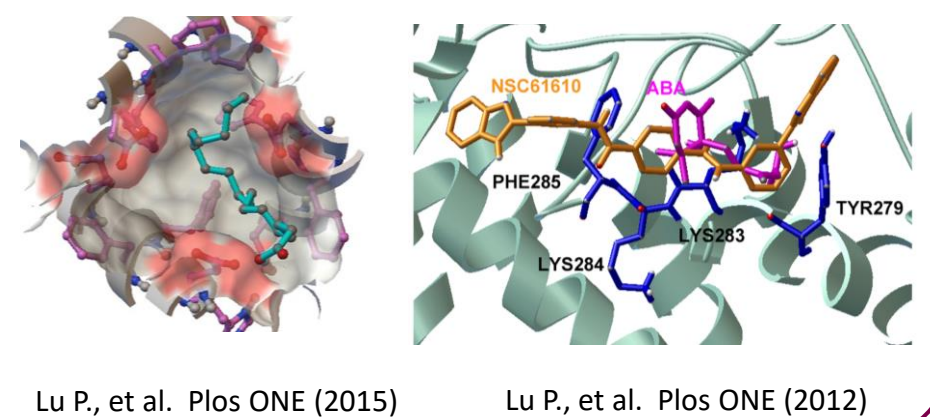


AIスクリーニング
In Silico化合物デザイン

【薬理解析・機能解析の実施例】



【ドッキングモデル実施例】



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.

Drug discovery of chromosomal instability inducers to convert "Cold to Hot tumor"

CPOT #21-A-02

Akihiro OHASHI, Ph.D.

Lab Head, Translational Genomics/EPOC/NCC

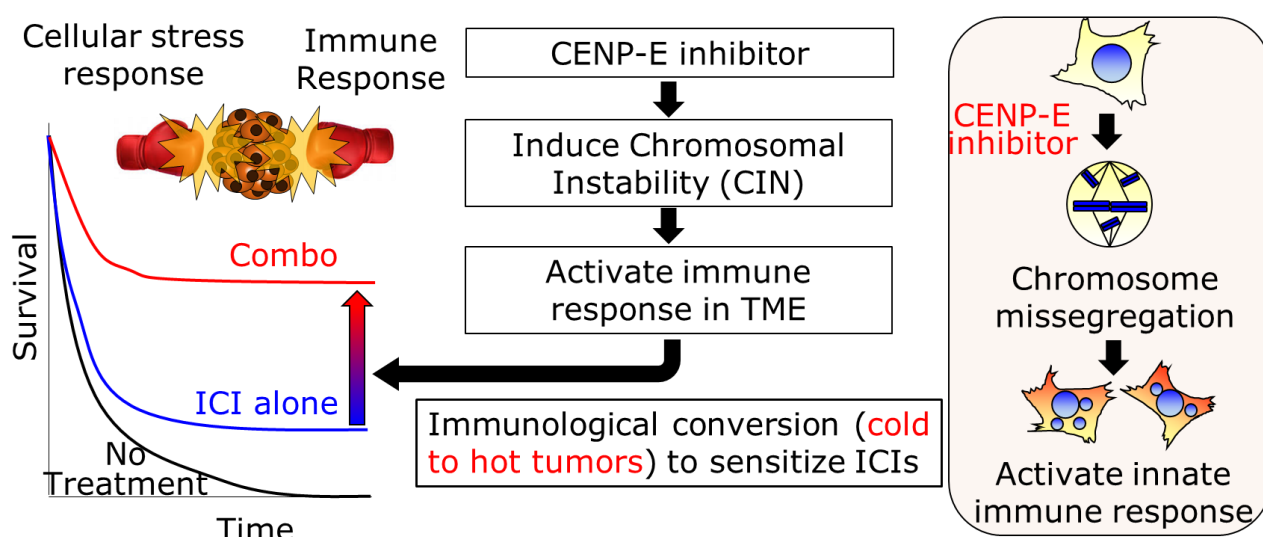


Summary

Key Words: #small molecules, #immune reaction, #machine learning, #drug screening

【Objective】

Develop novel CENP-E inhibitors to enhance antitumor activity of immune checkpoint inhibitors (ICIs).

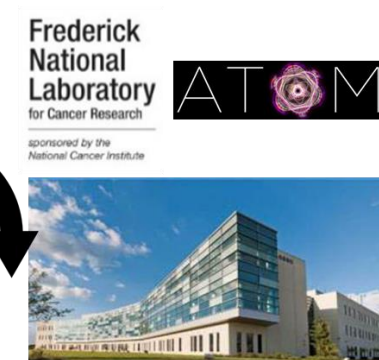


【Research organization】

Integration of drug discovery and AI screening
-Research collaboration between NCC-EPOC and FNL-



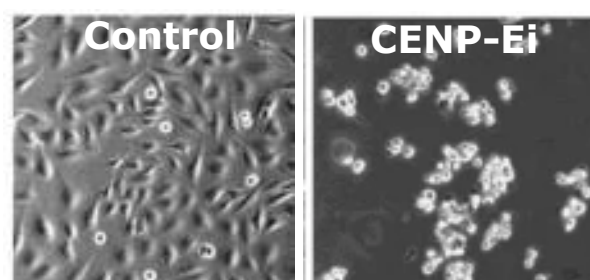
Preclinical PoC
Pharmacological studies



AI-based screening
In silico drug design

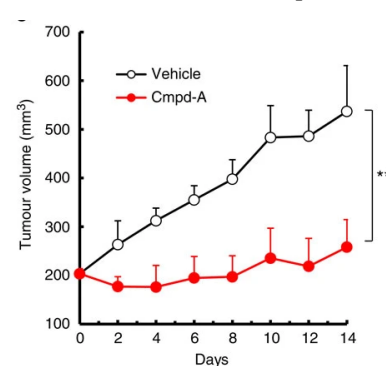
【Examples of pharmacological studies】

In vitro growth assay

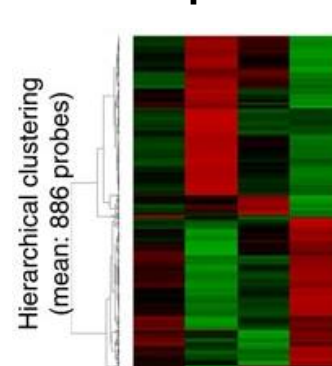


Ohashi A., et al. Nature Commun. (2015)

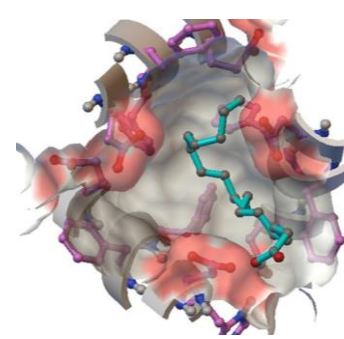
In vivo efficacy



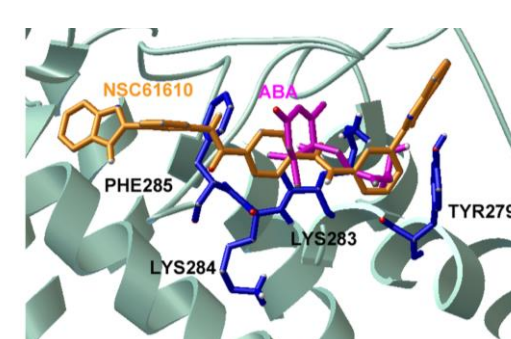
Gene expression



【Examples of in silico docking models】



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



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

Innovation

In collaboration with Frederick National Laboratory for Cancer Research (FNL), we are developing novel centromere-associated protein-E (CENP-E) inhibitors utilizing AI-based *in silico* drug design technologies. We are also conducting mechanistic analyses with reference compounds to determine the novel aspects of CENP-E inhibitors on immune oncology, especially focusing on the combinational effects of CENP-E inhibitors with ICIs. The novel CENP-E inhibitors have potential to be the first-in-class drug and are expected to be differentiated from other class of therapeutics (e.g., STING agonists or other chemotherapeutics) in selectivity, efficacy, and toxicity.

Expected Utility

While ICIs have achieved great advances in cancer therapies for immunologically activated tumors (hot tumors) across multiple cancer types, a large proportion of cancers as non-inflamed tumors (cold tumors) are still refractory or poorly responsive. Here, we would like to propose that combination therapies with CENP-E inhibitors would be a promising strategy to clinically improve ICI therapies.

IP Information

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

Partnering

- Pharmaceuticals
- Biotech/Drug Discovery Service
- Venture capitals

Reference

- 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