

本資料はD-Bio Digitalでのご発表を検討されておられる先生方向けのサンプルです。  
本資料内の情報は全てフィクションであり、架空のストーリーをもとに作成されています。  
目的外の利用は禁止されております。

## Research and development of novel brain tumor therapies targeting protein P

Utilization of Unique blood-brain barrier drug penetrating evaluation technology  
and Novel Brain Tumor Treatment Strategies

### たんぱくPを標的とした新規脳腫瘍治療法の研究開発

— 独自の血液脳関門薬剤透過性評価技術の活用と新規脳腫瘍治療戦略 —

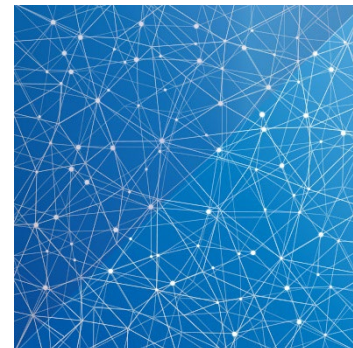
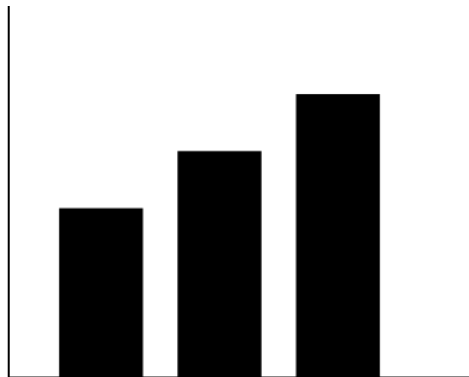
**The University of AMED**  
**AMED大学**

**Professor Seiyakukyo Saburo Ph.d.**  
**講師 製薬協 三郎**

## Background to study (1)

### 脳腫瘍とタンパク

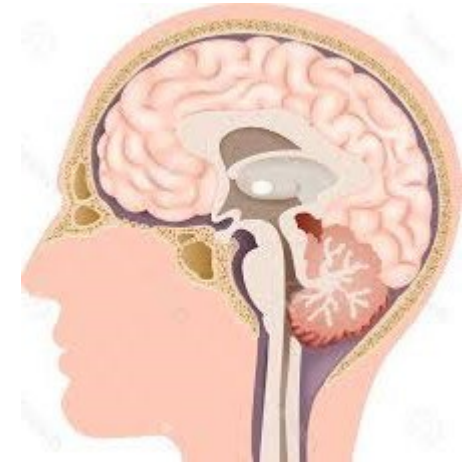
- ・脳腫瘍とは、頭蓋骨の中にできる腫瘍の総称で、各部位からさまざまな種類の腫瘍が発生する。また脳腫瘍は、原発性脳腫瘍と転移性脳腫瘍の2つに分けられる。
- ・日本国内での脳腫瘍の発生頻度は年間におおよそ2万人である。 . . . .
- ・我々は○人の脳腫瘍患者から採取した脳脊液を網羅的に解析した結果、タンパクPの量が、がんの進行度に相関することを発見した。
- ・更にプロテオミクス解析を行う事で、その上流のXXXの発現が亢進していることを見出した。



## Background to study (2)

### 脳疾患とBBB

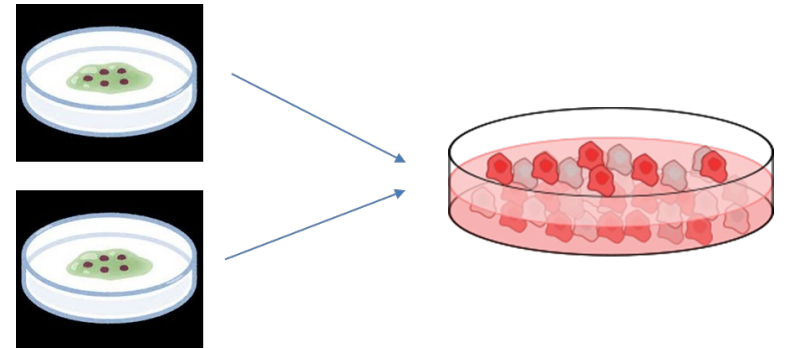
- ・脳腫瘍の発症メカニズムに関する研究に加え、我々の研究室では、長年にわたり血液脳関門（BBB）の研究を行っており、その機能解析についてこれまで〇〇など論文報告している。
- ・BBBに関する更なる機能解析を行うことを目的としてiPS細胞の分化誘導を行い、成長因子Iを添加することによりBBB様細胞技術の構築に至った。
- ・このBBB様細胞を活用することにより、簡便でヒトへの外挿性の高い薬剤評価が可能となる。



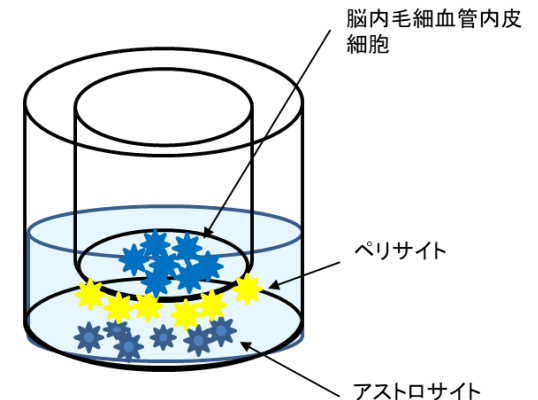
## Background to study (3)

### BBB様細胞の分化誘導およびBBB様細胞技術

- iPSより血管内皮前駆細胞を構築し、○日目に成長因子Iを加えることで脳毛細血管内皮細胞を構築した。
- 続いて別のiPS細胞を他の成長因子を添加してペリサイト、アストロサイトなどの細胞を構築した。
- 上記細胞群をそれぞれ独自の配分にて共培養することでタイトジャンクション機能、トランスポーター発現を有したBBB様細胞を構築した。

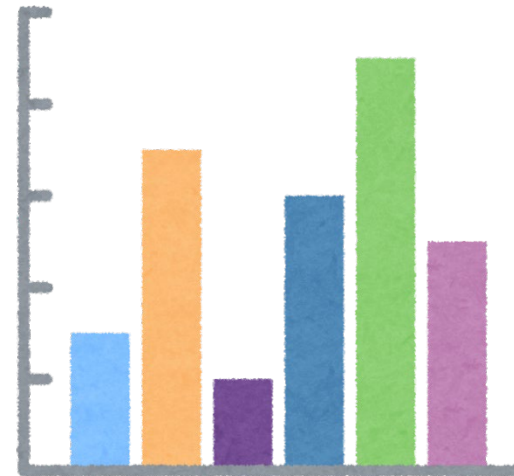
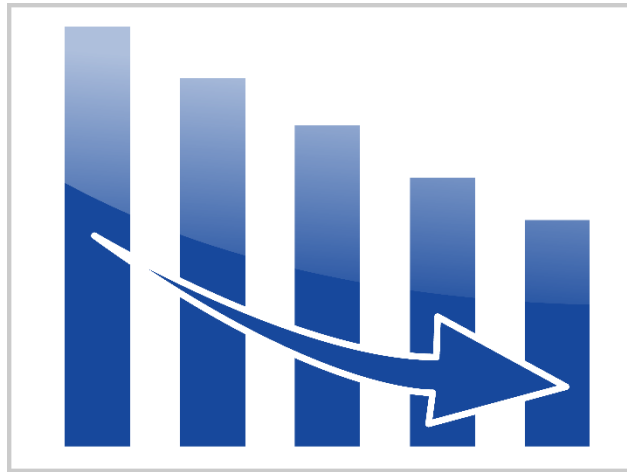


- それぞれ分化誘導された細胞を、上段に脳内毛細血管内皮細胞を敷き詰め、その底の裏側にペリサイトを貼り付けて培養する。更に、下段の底部にアストロサイトを培養し、3層構造で共培養するキットを構築。
- 共培養後4日後からBBB透過実験が開始できることを確認済み。
- 提供には冷凍保存が必要と考えられるため、解凍後の再現性を確認中。



### XXX阻害による脳腫瘍退縮効果

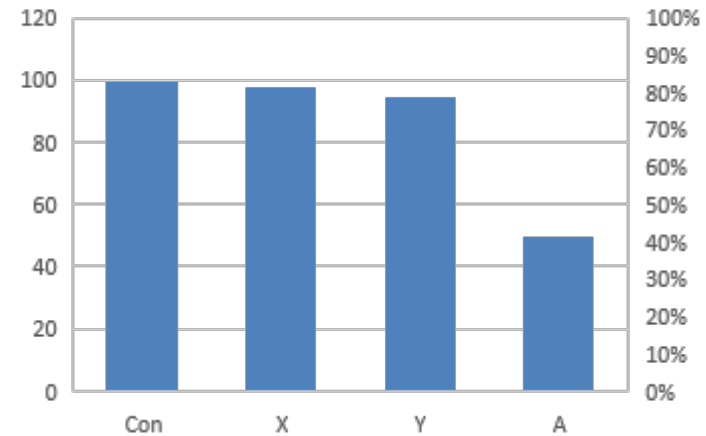
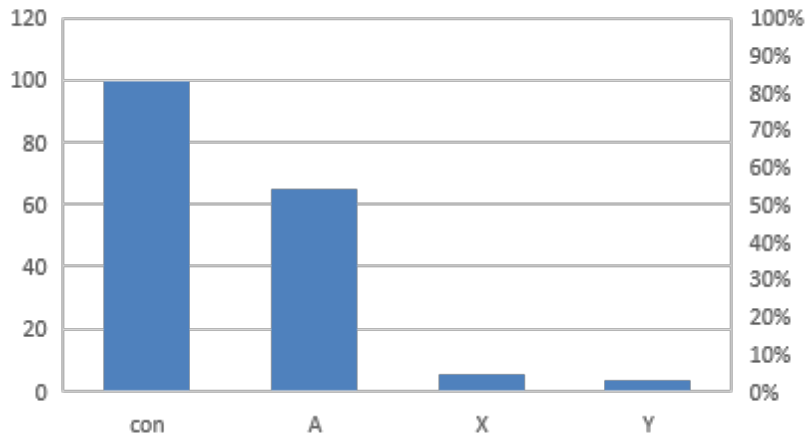
- BBB様細胞技術を用いて、化合物Aを取得した。
- 研究室にて保有している患者由来脳腫瘍株にXXX阻害効果のある化合物Aを添加し、培養したところ、濃度依存的にアポトーシスを惹起した。
- 化合物Aをもとに、合成の研究室と連携し200種の誘導体を合成し、更に活性と安全性の高い化合物の探索を行った結果、化合物Aに比べ約100倍活性の高い化合物X、Y、並びに構造活性相関を得ることに成功した。
- 現在、化合物X、Yと構造活性相関をもとに、がん増殖のメカニズムを解明中である。



## Summary of study (1)

### 脳腫瘍細胞株に対する化合物X,Yの効果

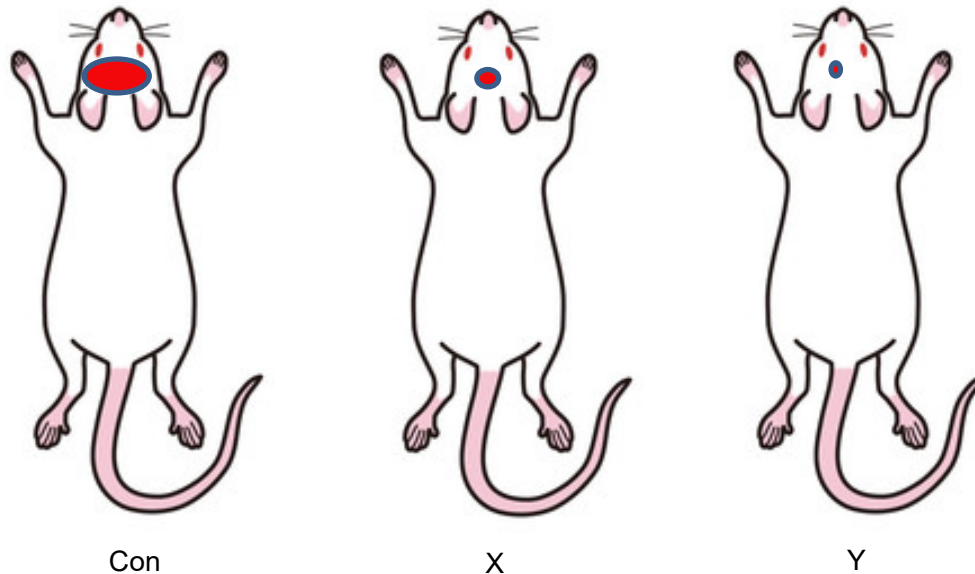
- 脳腫瘍細胞株に対して、 $\Delta\mu\text{mol}$ を添加し、24時間後の細胞数を比較したところ、化合物X、Yは、化合物Aと比較して100倍以上のアポトーシス効果が確認された。
- また、 $\Delta\mu\text{mol}$ の10倍量を正常細胞に添加したところ、化合物Aに比べ細胞毒性が低いことも確認された。



## Summary of study (2)

### マウス移植モデルに対する効果

- ・脳腫瘍細胞株をラベル化し、免疫不全マウスに移植した後、定着 ( $\Delta\text{cm}^3$ ) を確認し、化合物X,Yを $\text{Omg/kg}$ 静脈投与した。写真は投与1週間後の腫瘍の大きさをライブイメージングで撮影したものである。
- ・コントロールで腫瘍が増大しているのに対し、投与群では腫瘍が退縮（定着時の約40%）していることが分かる。
- ・また、投与後に大きな副作用は見られず、安全性が高いことが予想される。



Con

X

Y

## Advantage of this study over competing studies

- ・現段階で、脳腫瘍（がん）の飛躍的な退縮効果が確認できているうえ、タンパク質Xに着目した抗がん剤は存在せず、既存薬との併用効果も期待できる。
- ・現段階では化合物Aを骨格とした、候補化合物X,Yから、構造活性相関も見出しており、更なる活性の高い化合物の探索に期待が持てる。
- ・XXXに対する阻害剤を探索するアッセイ系も構築しており、企業ライブラリーからの新規化合物の探索も可能。  
**※同アッセイ系については当日の面談時に説明可能です。**
- ・化合物X,Yについて、現段階では大きな副作用は見られず、安全性は高いと推測される。
- ・血中の〇〇を測定することで、脳腫瘍患者の早期発見を目的とするバイオマーカーの開発も可能。

### <BBB様細胞技術について>

- ・ヒト由来のiPS細胞より構築しており、In vivo、In vitroの比較検討も完了し、外挿性が高いことも確認できている。
- ・バラツキが少なく、1次スクリーニングに最適である。
- ・人工膜や他の組織由来の評価系と比べ、トランスポーターの発現やタイトジャンクション機能を有しているため、BBB透過性の再現が高いと考えられる。
- ・BBB初代培養細胞に比べ現時点では大きな差は見当たらず、構築の手間を省くことが可能。
- ・それぞれの細胞の分化誘導、共培養と実験まで1カ月程度準備が必要であるが、現在冷凍保存による再現性を確認中であり、冷凍保存によりストックが可能となれば、解凍後直ぐに実験が開始できるため汎用性が高い。



## Plan for practical application and collaboration with companies (1)

### 1) Goal and its plan for research and development

- ・化合物X,Yをリード化合物として新規脳腫瘍治療法（薬）の実用化
- ・タンパク質Pをマーカーとした早期脳腫瘍診断薬開発

#### <BBB様細胞技術について>

- ・これまでの研究室のノウハウと、本キットを利用した新規脳内デリバリーシステムの開発
- ・BBBキットを用いた共同研究、またはライセンスでのキット利用

### 2) Task of this proposal to success

- ・化合物X,Yの安全性のさらなる検討
- ・更に効果的なXXX阻害剤の探索

#### <BBB様細胞技術について>

- ・実際の血液脳関門との詳細な比較検討

### 3) Division of roles

#### Role of Proposer

- ・作用機序の詳細の解明
- ・その他がん種への効果検討

#### <BBB様細胞技術について>

- ・血液脳関門の機能解明
- ・研究室に蓄積されたノウハウを利用した新規DDSの共同研究
- ・BBBキットの提供、またはライセンス

#### Role of this business partner(s)

- ・ライブラリースクリーニングを行い、より活性の高い化合物の探索
- ・上記化合物の最適化

#### <BBB様細胞技術について>

- ・新規脳内DDSの連携開発
- ・BBBキットの利用

## Reference ( Patents / Background materials )

### 1) Patent and its status

特願 202X-XXXXXXX  
膵臓がんの早期発見マーカー  
AMED大学 製薬協 次郎

特願 202X-XXXXXXX  
新規抗がん剤  
AMED大学 製薬協 次郎

特願 202X-XXXXXXX  
BBBキット、並びにBBB様細胞  
AMED大学 製薬 次郎

### 2) Key paper and/or

Science Repo . . .

## Related Information

### Key word to this proposal

- ・脳腫瘍
- ・タンパク質P
- ・XXX
- ・化合物B
- ・脳内DDS

### Potential target disease on this proposal

- ・その他、タンパク質Pが増加しているがん種
- ・BBB機能破綻による疾患