

# 革新的抗がん薬実用化に向けた プロドラッグ型クルクミンCMGの前臨床試験

京都大学大学院薬学研究科 教授 掛谷 秀昭

対象疾患領域 **がん**

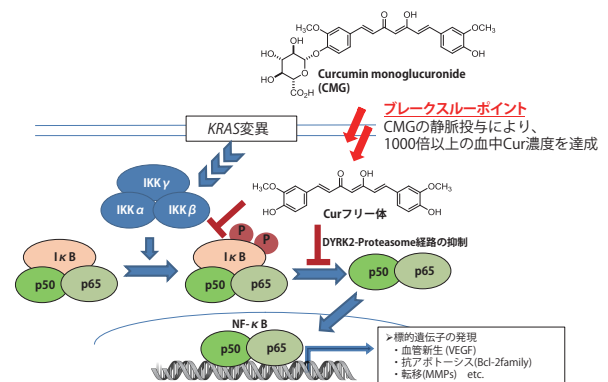
キーワード **プロドラッグ / NF- $\kappa$ B / KRAS / DYRK2 / がん微小環境**

## 研究概要

KRAS 変異による NF-kappa B (NF- $\kappa$ B) 古典的経路の恒常的活性化は腫瘍の進行に重要な役割を果たしており、この経路を阻害することにより腫瘍縮小効果が得られることが大腸がんや膵がんモデルを用いた基礎研究で明らかにされている。

一方、ショウガ科ウコンの成分であるポリフェノール系化合物クルクミン (Cur) は NF- $\kappa$ B と結合している I $\kappa$ B のリン酸化ならびにプロテアソームによる分解を抑制することにより NF- $\kappa$ B の活性化を阻害する。すでに基礎研究では、Cur が KRAS/NF- $\kappa$ B 経路が活性化している大腸がんや膵がんモデルで抗腫瘍作用を発揮することが報告されており、がん治療への臨床応用が試みられてきた。しかしバイオアベイラビリティが低く、さらに腸管からの吸収時に抗腫瘍活性を有する Cur フリー体が代謝を受け、活性が低下するため経口剤では十分な抗腫瘍効果が得られないという大きな問題を抱えていた。

本研究代表者は新たに静脈投与可能な安全性の高い水溶性プロドラッグ型クルクミン (curcumin monoglucuronide, CMG) を開発し、従来の Cur 原末の経口投与と比して 1000 倍以上の Cur フリー体血中濃度を達成することに成功し、すでに xenograft モデル (大腸がんやグリオブラストーマなど) でその抗腫瘍効果も確認している。



恒常的NF- $\kappa$ B活性化経路を標的とした水溶性プロドラッグ型クルクミンCMGの医薬品化研究

## 優位性

CMG は従来の抗がん薬と比較して以下のような優位性を有する。

- ①KRAS 依存性の恒常的 NF- $\kappa$ B 活性化を有する、既存の分子標的薬剤の効果が乏しい膵がんや大腸がんを含む難治性がんに対して効果が期待できる。
- ②NF- $\kappa$ B の活性化はがん細胞だけでなく、がんを取り巻くがん微小環境でも起こっており、がん細胞への直接的な抗腫瘍効果だけでなく、がん微小環境を介した抗腫瘍効果も期待できる。
- ③Cur の生体内代謝物として存在しうる化合物であり、安全性の面においても他の化合物と比して優位性が高い。
- ④最近、Cur の新たな分子標的として dual-specificity tyrosine-regulated kinase 2 (DYRK2) が報告され (IC<sub>50</sub>: 5 nM)、DYRK2 依存的プロテアソーム活性阻害による抗腫瘍活性が示された。

## 実用化例

KRAS-NF- $\kappa$ B 恒常的活性化が起こっている膵がん、大腸がん、グリオーマをはじめとする難治性がんに対する有効な治療薬は乏しい。安全性の高い水溶性プロドラッグ型クルクミンCMGは、KRAS-NF- $\kappa$ B 活性化阻害剤として、膵がん、大腸がん、グリオーマをはじめとする難治性がんに対する革新的新規抗がん薬としての臨床開発が期待される。

## 特許情報

・ WO2018/003857

医薬品

医療機器

体外診断薬

再生医療等製品