

平成15年度育成試験課題

整理番号	15神-1
------	-------

育成試験の名称	Notch1 を創薬ターゲットとした抗リウマチ薬の開発	
実施機関及び 担当者	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 教授 中島利博	
育成試験の目的・目標		
滑膜細胞における Notch1 制御による抗リウマチ薬のリード化合物の探索を目的として、製薬企業 2 社が保有しているコンパウンドの内、関節リウマチの病態に重要な滑膜細胞の増殖を抑制する化合物を選択し、滑膜細胞の Notch1 シグナルを抑制する新規薬剤開発へと展開する。		
試験方法と内容		
試験項目	内容	
滑膜細胞増殖抑制効果を 持つコンパウンドのスクリー ニング試験	製薬企業 A 社より提供された 100 種類のランダムコンパウンドに関して、滑膜細胞増殖抑制効果を有するリード化合物探索する目的で、ヒト関節リウマチ患者さんから得られた滑膜組織から単離した培養滑膜細胞に対する増殖抑制効果を	
滑膜細胞増殖抑制剤とし ての prolyl endopeptidase 阻害剤の評価	検討する。 製薬企業 B 社より提供された prolyl endopeptidase 阻害剤 9 種類のコンパウンドに関して、同様に培養滑膜細胞に対する増殖抑制効果を検討し、関節リウマチ治療薬としてのポテンシャルを測定する。	
予算額	2,000 千円	
試験結果		
製薬企業 A 社より提供された 100 種類のコンパウンドのうち滑膜細胞増殖抑制効果を有する 12 個のコンパウンドの選択に成功した。さらに IC50 および細胞選択性の検討を行う予定。 製薬企業 B 社より提供された 9 種類のコンパウンドのうち滑膜細胞増殖抑制効果を有するコンパウンドの選択に成功した。		
現在の状況及び今後の展開方策		
製薬企業 2 社から提供された候補薬から滑膜細胞増殖抑制効果を有するコンパウンドの絞り込みを行ったので、今後これらの候補薬の Notch1 シグナルへの影響、滑膜細胞における薬剤の特異性、細胞毒性の検討を行っていく。		