

## 平成 28 年度 LEAP 中間評価結果

研究開発課題名	がん治療標的探索プロジェクト
研究開発代表者	間野 博行 (東京大学・医・教授)
プログラマネージャー (PM)	加藤 益弘 (東京大学・TR 機構・特任教授)

### 中間評価結果

本課題は、がんの病態を解明し、本質的な発がんの原因を突き止めて医薬品開発に役立てる目的で実施されている。微量の臨床検体から cDNA ライブラリーを作製し、それら cDNA を細胞に導入し機能解析する世界最先端レベルの独自技術を駆使し、新規がん遺伝子の探索を進め、これまでに複数の特筆すべき成果が得られている。

AYA 世代 (16-39 歳) の急性リンパ性白血病 (ALL) において、DUX4-IGH 融合遺伝子をはじめ複数の新規がん遺伝子を発見し、これらが優れた治療標的であることを証明した。さらに、これらの成果から AYA 世代の ALL 診断 (予後予測) に有用な抗体の作製に取り組んでおり、臨床応用が待たれるところである。中枢神経原発悪性リンパ腫 (PCNSL) の解析では、ある特徴的なゲノム異常の起きていることが分かり、これは分化の進んだリンパ球の腫瘍がなぜ脳で生じるのかの解明に繋がる重要な発見と認められる。また、急性骨髄性白血病 (AML) の骨髄移植治療後に再発した症例を解析し、ドナー由来細胞でのゲノム変異を見出した。さらに経時的にゲノム変異の発生することを確認し、ドナー由来の pre-malignant な細胞に変異が加わることで AML が再発する可能性を示唆する結果が得られている。このことはドナー選択の重要性を示すとともに、再発リスクの軽減に向けて重要な知見といえよう。加えて、家族性血小板異常症から AML に移行する原因として、CDC25C 遺伝子のエクソンのアミノ酸変異を見出した。この変異により細胞周期の G2/M 移行期停止やチェックポイント機能の破綻がもたらされることを示し、CDC25C の変異は AML 移行の一つのバイオマーカーとなると考えられる。

固形腫瘍、血液腫瘍ともに検体収集を精力的に進めており、上記以外にも、発がんの原因となる遺伝子異常などを見出しつつある。研究開発代表者を中心とする研究者間の連携は良好に保たれ、発がんのメカニズム解明への寄与とともに、今後も有望な創薬標的やバイオマーカーが発見されるものと期待される。本課題で発見した創薬標的に対する医薬品の実用化に向け、既に企業との連携を進めている点も評価される。引き続き、導出活動を継続していただきたい。

以上より、本課題の研究進捗状況は良好で、当初計画を上回る優れた成果が得られていると言える。