

次世代がん医療創生研究事業

成果報告集



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development



P-CREATE

次世代がん医療創生研究事業
Project for Cancer Research and Therapeutic Evolution

Contents

がん研究10か年戦略	2
次世代がん医療創生研究事業	3
領域A概要	4
領域A研究成果	5
領域A採択課題一覧	17
領域B概要	19
領域B研究成果	20
領域B採択課題一覧	33
領域C概要	35
領域C研究成果	36
領域C採択課題一覧	49
領域D概要	51
領域D研究成果	52
領域D採択課題一覧	65
領域E概要	67
領域E研究成果	68
領域E採択課題一覧	80
サポート機関概要	82
技術支援班概要	83
プレスリリース一覧／成果情報一覧	84
付録	89

事業紹介

がん研究 10 年戦略

概要

がん研究については「がん対策推進基本計画」に基づく新たながん研究戦略として文部科学省、厚生労働省、経済産業省の3大臣確認のもと、平成26年3月に「がん研究10年戦略」が策定されました。今後のがん研究は、本戦略の下、がんの根治・予防・共生の観点に立ち、患者・社会と協働するがん研究を推進することとし、次世代がん医療創生研究事業(Project for Cancer Research and Therapeutic Evolution, P-CREATE)は文部科学省「がん研究に係るプログラムの今後の在り方に関する検討会」報告書(平成27年7月)の提言を踏まえ、以下の領域について具体的な研究を着実に推進してきました。また、本事業ではこれに加えて、がんの生物学的解明に迫る研究とがんゲノム情報等がん患者のデータに基づいた研究及びこれらの融合研究を推進することにより実用化に向けた研究を加速し、早期段階で製薬企業等への導出を目指して取り組んできました。

がん研究 10 年戦略

戦略目標

平成 26 年 3 月 31 日
文部科学大臣 厚生労働大臣 経済産業大臣

我が国の死亡原因の第一位であるがんについて、患者・社会と協働した研究を総合的かつ計画的に推進することにより、がんの根治、がんの予防、がんとの共生をより一層実現し、「基本計画」の全体目標を達成することを目指す。

具体的研究事項

1. がんの本態解明に関する研究
2. アンメットメディカルニーズに応える新規薬剤開発に関する研究
3. 患者に優しい新規医療技術開発に関する研究
4. 新たな標準治療を創るための研究
5. ライフステージやがんの特性に着目した重点研究領域
 - ① 小児がんに関する研究
 - ② 高齢者のがんに関する研究
 - ③ 難治性がんに関する研究
 - ④ 希少がん等に関する研究
6. がんの予防法や早期発見手法に関する研究
7. 充実したサバイバーシップを実現する社会の構築を目指した研究
8. がん対策の効果的な推進と評価に関する研究



がん疾患コーディネーター

堀田 知光

国立研究開発法人国立がん研究センター 名誉総長

国立病院機構名古屋医療センター 名誉総長

AMEDにおけるがん研究は「がん研究10年戦略」に基づいてJapan Cancer Research Project (JCRP)として、基礎研究から応用研究までを担う次世代がん医療創生研究事業(P-CREATE)と非臨床研究から治験・臨床研究を経て薬事承認や診療ガイドラインへの反映をめざす革新的がん医療実用化研究事業が中心となって相互に連携して研究開発進めてきました。これまでに両事業は初期の達成目標を大幅に上回る成果を上げてきました。

とくにP-CREATEでは、新規分子標的薬および新規治療法につながる多数の有望なシーズやバイオマーカー、新規免疫関連有効分子を多数創出し、企業および革新がん事業さらにはAMEDの他事業に導出するなど目標値を大幅に超える成果を上げました。

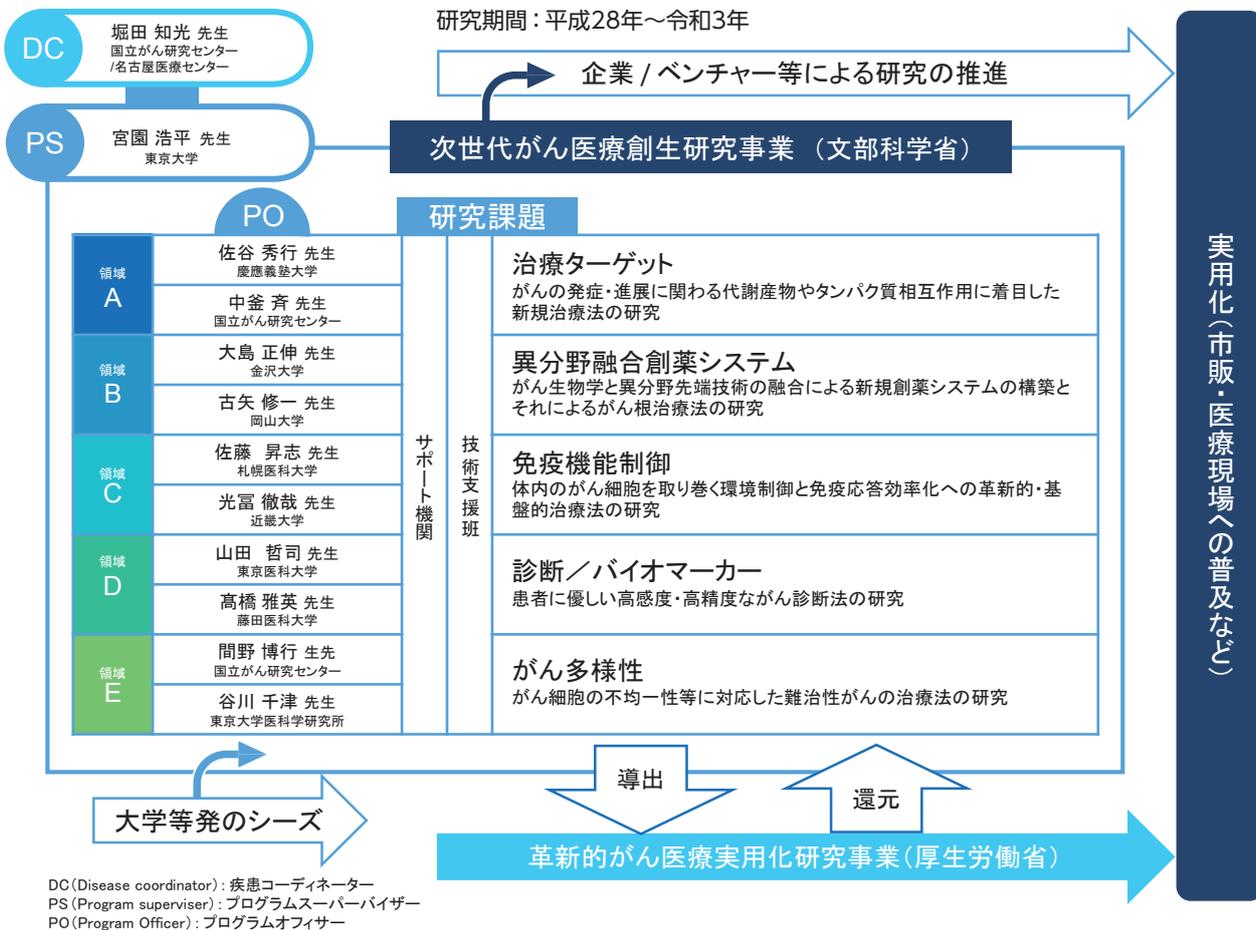
こうした成果は、研究者の自発的な創意工夫はもとより、AMED、PS/PO、サポート機関および技術支援班が一体となって、個々の研究課題についてマイルストーンに沿った丁寧な進捗管理と支援の体制が十分に機能したことによるものと考えます。

P-CREATEはAMED第2期において医薬品プロジェクトに位置づけられました。プロジェクトに関連する他事業との連携もしくは活用によって新規性の高いシーズの創出と出口を見据えた研究開発が一層進展することを期待しています。

次世代がん医療創生研究事業

体制

研究体制	具体的な内容
標的探索研究タイプ (基礎フェーズ)	研究シーズの育成が中心となります。科学研究費助成事業等を活用した基礎研究と開発研究のギャップを埋めるもので、将来の革新的ながん医療の実現を目指し、創薬や診断等のシーズの探索を目的とした研究等を推進します。
応用研究タイプ (応用フェーズ)	標的探索研究等から得られた独創的かつ優位性の高い有望な創薬や診断等のシーズを検証し、実用化に向けて加速させる等、応用を目指した研究等を推進します。



次世代がん医療創生研究事業
プログラムスーパーバイザー
宮園 浩平

国立大学法人東京大学 大学院医学系研究科
分子病理学 教授・卓越教授

基礎研究で得られた成果を臨床の現場へ

次世代がん医療創生研究事業 (P-CREATE) は、基礎研究で得られた成果が効率よく新たな治療法や診断法の開発へ向けた研究へと発展することを目的として、平成28年度 (2016年度) に開始した事業です。本事業では5つの研究領域を設定し、標的探索研究から応用研究までの研究開発を支援してきました。また若手育成枠を設けることで、次世代を担うがん研究者の育成を目指して事業を推進してきました。

P-CREATEでは、採択された研究課題の進捗管理や、創薬の専門家などによる指導・助言、技術支援などを行うことを目的にサポート機関や技術支援班を設置し、AMEDやPOと連携を取りつつ、きめ細かい研究支援を行うように努めてきました。こうした取り組みにより、基礎研究で得られた成果を迅速かつ円滑にAMEDの他事業や製薬企業等へ導出することができたと自負しています。

近年のがん研究はますます加速し、新たな研究手法やモデルが次々と登場しています。本事業の成果が次世代のがん研究のさらなる発展につながり、革新的ながん医療の実現へ貢献することを期待します。

がんの発症・進展に関わる代謝産物やタンパク質相互作用に着目した新規治療法の研究(治療ターゲット)

課題目的

有用性・有効性の高いがん治療薬を開発するためには、がんの発症・進展のメカニズムを解明することが必須です。近年、科学技術の進歩が各種解析技術の飛躍的な発展をもたらしており、先端技術を駆使したがんの本態解明を通じて、従来では得られなかった精緻かつ大量のエビデンスに基づいた画期的な治療薬の開発が期待されています。我が国が世界をリードするメタボローム解析技術や構造生物学的解析、細胞分子生物学的研究手法に基づき、がん細胞の増殖や生存の基となる特異的な代謝経路、細胞のがん化に係る分子間相互作用等のがん細胞の新たに見出された特性や機能を標的とした医薬品の開発が重要と考えられています。

本領域では、がん細胞における代謝産物解析、がん細胞特異的な分子の質的量的変化と分子間相互作用の解析、分化や細胞死や細胞周期等の特徴的变化の解析により、がんの発症・進展・再発に関わるがん細胞特異的な代謝特性、分子修飾、タンパク質複合体、がん細胞の分化異常、細胞死特性等を同定し、これまで有効な薬がなかった患者さんに対しても効果を示す画期的な新規がん治療薬の開発に取り組んできました。最終的な治療薬としては、低分子化合物、核酸医薬、抗体医薬等様々なものを含みます。また、腫瘍に随伴して生じる悪液質やホルモン異常等、患者の予後やQOLを悪化させる因子に対する具体的な治療の開発も目指しました。

課題テーマ

- ▶ がんの代謝特性を標的とした治療法の開発
- ▶ がん関連タンパク質の相互作用・転写後調節・翻訳後修飾を標的とした治療法の開発
- ▶ がんの分化異常を標的とした革新的治療法の開発
- ▶ 細胞周期及び染色体構造を標的とした治療法の開発
- ▶ がんの細胞死誘導機構を利用した革新的治療法の開発
- ▶ 支持療法の開発を目指した腫瘍随伴症候群の原因の解明と治療法の開発

領域Aでは、がん細胞やがん微小環境の生物学について第一線の基礎研究を行っている研究者が、革新的かつ独創的なアイデアに基づいて治療標的となる分子やシグナルを見出し、それを狙い撃ちすることの出来る薬剤開発を目指して研究を行ってまいりました。具体的な標的として、がんの代謝特性、タンパク質相互作用、転写後調節、翻訳後修飾、分化特性、細胞周期、染色体構造特性、細胞死、腫瘍随伴症候群などがあります。標的分子やシグナルの適正性および新規性について十分な検討と評価を行い、具体的な治療研究と企業導出に進んだ課題も多く得られており、領域Aはがんを撲滅するためのシーズやアイデアの宝庫であると考えます。基礎研究で芽生えた種が実臨床で花開くには長い時間と踏むべき多くのステップが存在するため、その成果としての臨床展開を即座に実感するケースは限定的ですが、数年後にこの領域で支援したシーズやその過程で培ったアイデアが、歴史を変えるようながん治療の開発に繋がればPOとしてこんな嬉しいことはありません。



プログラムオフィサー
佐谷 秀行
学校法人慶應義塾
慶應義塾大学医学部
先端医学研究所
遺伝子制御研究部門
教授



プログラムオフィサー
中釜 斉
国立研究開発法人
国立がん研究センター
理事長・総長

研究開発課題名

FOXK1 による CCL2 発現調節機構を標的としたがん治療法の開発

概要 ケモカイン CCL2 はがんニッチ形成にとって中心的な役割を持ち、特に腫瘍随伴マクロファージ (TAM) による前転移ニッチ形成に重要な役割を果たす。われわれはがんにおいて CCL2 は mTOR 複合体 1 (mTORC1) に依存した経路で産生されていることを突き止め、mTORC1 の下流分子として転写因子 FOXK1 を同定した。本研究では mTORC1-FOXK1-CCL2 系の活性化を抑制する化合物の探索を中心に、CCL2 作用の阻害によって抗がん作用が得られるかを検証した。

キーワード

ケモカイン、CCL2、腫瘍随伴マクロファージ (TAM)、前転移ニッチ、FOXK1



研究開発代表者
中山 敬一

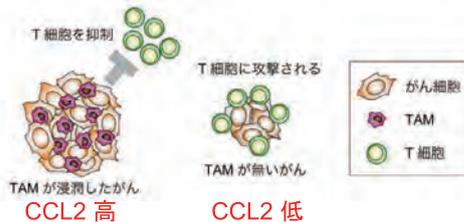
国立大学法人九州大学
生体防御医学研究所
主幹教授

研究期間

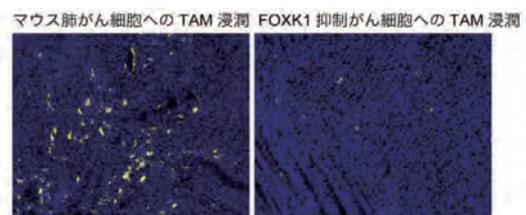
応用研究
平成 28 ~ 令和 3 年度

研究内容

本研究により、mTORC1-FOXK1-CCL2 経路を阻害するとがんへの TAM の浸潤が減少し、がんのサイズが小さくなることを発見した (図 1~3)。そこで FOXK1 標的遺伝子の一つである CCL2 遺伝子にルシフェラーゼ遺伝子を融合させて、その活性化阻害を指標にハイスループットスクリーニングを施行し、112 のヒット化合物を得た。これらの化合物に対して高次スクリーニングを施行し、33 のツールヒット化合物を取得した。この中でいくつかは動物体内でがん進展を抑制する活性のある物質を得た。その一つである KU-003 は、実際にマウス体内において腫瘍増大を抑える結果を得たためリード化合物と認定した (図 4)。また FOXK1 阻害が本当にはがん抑制に効果的かどうかを調べる目的で、FOXK1 遺伝子を破壊したノックアウトマウスを作製しており (全身の FOXK1 欠失は胎生致死)、様々な臓器特異的コンディショナルノックアウトマウスも作製している。このうち肝臓特異的 FOXK1 ノックアウトマウスでは、高脂肪食に対して脂肪蓄積の減少、脂肪炎症の軽減、線維化の抑制、発がん率の減少が観察され、FOXK1 の阻害が (少なくとも肝臓がんにおいては) 医学的メリットがあることが判明した (論文投稿)。今後は肝臓がんモデルマウスに対して上記化合物が有効かどうかを検証していく。

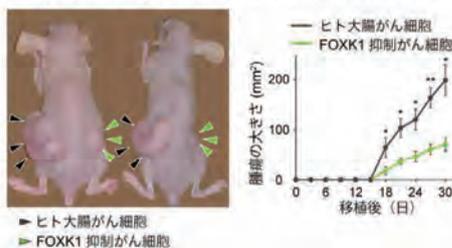


【図 1】 CCL2 の機能を抑制するとがんが免疫攻撃に曝される

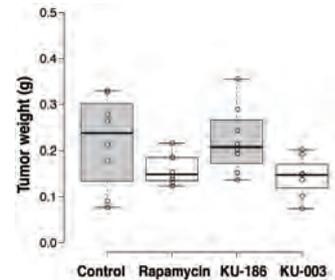


【図 2】 CCL2 の機能を抑制するとがんが免疫攻撃に曝される

FOXK1 を抑制したがん細胞のノドマウス皮下移植実験



【図 3】 FOXK1 の機能を抑制すると腫瘍サイズが減少する



【図 4】 FOXK1 阻害剤 KU-003 による抗腫瘍効果

成果

- プレスリリース平成 29 年 11 月 29 日
Cell Rep. 2017
- 論文発表 Cancer Res. 2019

今後の展望

FOXK1 阻害剤については、合成展開可能な化合物については構造活性相関研究を踏まえて新規化合物を取得し、特許出願を目指して開発を進めて行く予定である。さらに直接的に CCL2 機能を阻害するため、そのレセプター (CCR2) に対する抗体を開発し、その抗腫瘍効果を検討する。化合物と抗体の両面より、FOXK1-CCL2 経路の阻害戦略をなるべく早く非臨床床試験へつなげるように開発を進めて行く。

研究開発課題名

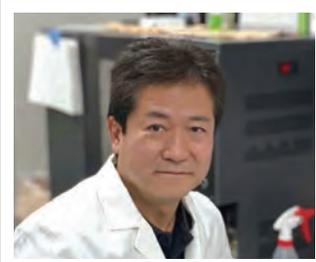
ヒストンアセチル化酵素複合体を標的とした新規治療薬の開発

概要

急性骨髄性白血病（AML）は、日本人に最も多い白血病であり、最も予後不良な白血病である。本研究では、リジンアセチル化酵素 TIP60 複合体、ATP 分解酵素 TIP48/49、リジンアセチル化酵素 MOZ、リジンメチル化酵素 MLL の機能が HOXA 遺伝子群などの発現を誘導し、急性骨髄性白血病（AML）の発症及び維持に必須であることを明らかにした。これらの作用機序を解明すると共に、これらの分子を標的とした新規治療法の臨床開発を進めた。

キーワード

急性骨髄性白血病、HOXA、リジンアセチル化酵素 TIP60、リジンアセチル化酵素 MOZ、リジンメチル化酵素 MLL



研究開発代表者

北林 一生

国立研究開発法人
国立がん研究センター 研究所
造血腫瘍研究分野 分野長

研究期間

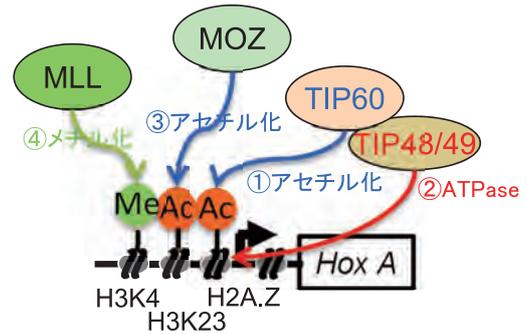
応用研究

平成 28 ～令和 3 年度

研究内容

急性骨髄性白血病（AML）では様々な変異が見られるが、共通して HOXA 遺伝子群の発現が亢進し、これらの高発現が白血病発症に重要である。この遺伝子群の発現制御に関与する 4 つの標的分子（TIP60, TIP48/49, MOZ, MLL）を同定し、これらの分子を標的とした治療法の開発を行った。

- リジンアセチル化酵素 TIP60 は、ヒストン H2A.Z のアセチル化を制御することにより HOXA 遺伝子群の転写を促進することを明らかにした。標的妥当性を検証するため、AML 発症後に TIP60 遺伝子を欠損させたところ、H2A.Z のアセチル化が抑制されると共に HOXA 遺伝子の発現が低下し、AML が治癒することが確認された。これらの結果は、TIP60 の機能を阻害することにより白血病を治療できることを強く支持している。TIP60 のアセチル化酵素活性阻害剤は、HOXA の発現を抑制し、AML 細胞の増殖を抑制した。
- TIP60 複合体は、その機能に必須である ATPase 活性を持つ TIP48/49 を含む。Tip48/49 遺伝子の条件的欠損マウスを作製し、Tip48/49 遺伝子を除去すると、コロニー形成が阻害され、AML の発症が抑制されることが示された。TIP48/49 阻害剤をマウス AML モデルに投与すると AML の発症を顕著に抑制することを確認した。以上の結果から、TIP48/49 阻害剤が AML の治療に有効であることが示された。
- リジンアセチル化酵素 MOZ については、AML 発症後に MOZ とそのファミリーである MORF を同時に欠損させると AML が治癒するが、単独の欠損では治癒しなかったことから、AML の治療には MOZ 及び MORF の両方を阻害することが必要であることが強く示唆された。MOZ 及び MORF 二重阻害剤は、HOXA の発現を抑制し、AML 細胞の増殖を抑制することを確認した。
- リジンメチル化酵素をコードする MLL 遺伝子を欠損させると MOZ-TIF2 及び NUP98-HOXA9 による AML の発症が阻害されることから、内在性の MLL が AML の発症に必須であることが示唆された。これらの結果から、MLL 阻害剤が MLL 融合遺伝子を発現する白血病だけでなく、内在性 MLL の機能を必要とする様々な白血病に効果があることが示唆された。MLL はメチル化酵素であることから、メチル化酵素活性の阻害剤が治療薬として期待されるが、MLL（MLL1）とそのファミリーである MLL2 の両方のヒストンメチル化酵素ドメインに変異を導入すると AML 細胞の増殖が低下するが、MLL1 や MLL2 の単独の変異では大きな変化はないことが明らかとなった。これらの結果から、MLL1 と MLL2 の二重阻害剤が AML の治療に有効であることが示唆された。



成果

- AMED 産学連携医療イノベーション創出プログラム・基本スキーム（ACT-M）への導出 令和 2 年度
- 企業導出 国内製薬企業への導出（TIP60, TIP48/49, MOZ, MLL）

今後の展望

同定された標的分子の阻害剤の開発を国内製薬企業と共同で進めている。これらの研究開発により、予後不良である急性骨髄性白血病の新たな治療法が開発され、これまで治療が困難であった患者の予後が改善されることが期待される。

研究開発課題名

がん細胞の分化制御に関わる エピゲノムを標的とした 革新的治療法の開発

概要 グリオブラストーマ（膠芽腫）は、脳腫瘍の中で最も高頻度に発生する極めて悪性度の高い腫瘍である。腫瘍細胞の可塑性が高く腫瘍内に様々な分化過程の細胞集団が存在する。浸潤性が高く再発することが多いため、現在用いられている治療薬は必ずしも有効ではない。従って膠芽腫の進展や多様性に必須な機序を標的とした治療法の開発は喫緊の課題である。本研究では、膠芽腫形成においてその可塑性を制御するエピゲノム調節機構の一端を明らかにし、新しいコンセプトに基づく革新的治療法の開発研究を目指した。

キーワード 膠芽腫、エピゲノム、可塑性、組織多様性、がん治療薬



研究開発代表者
近藤 豊

国立大学法人
東海国立大学機構
名古屋大学 大学院医学系
研究科 腫瘍生物学 教授

研究期間

応用研究
平成 28 ～令和 3 年度

研究内容

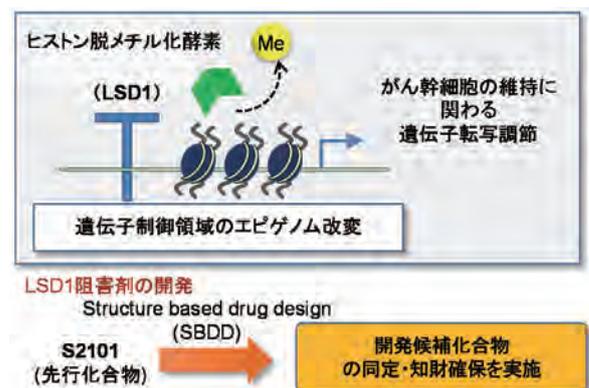
① TUG1 の機能調節に関わる F タンパク質を標的とした治療法の開発

遺伝子特異的にエピゲノム改変を誘導する分子として長鎖非翻訳 RNA (lncRNA：タンパク質に翻訳されず 200 塩基対以上の長さを持つ RNA) が注目され、がん細胞の新しいエピゲノム制御法として lncRNA に対する治療薬が模索されている。我々は lncRNA のひとつ TUG1 が、膠芽腫細胞の増殖に必須であることを発見した。TUG1 の機能発揮には RNA 結合タンパク質との相互作用が必要であるため、質量分析解析を行い、TUG1 と強く相互作用しその安定性を担保する F タンパク質を同定した。そこで TUG1 - F タンパク質の相互作用の阻害による抗腫瘍効果について明らかにし、その相互作用を阻害する化合物の探索を行った。



② LSD1 阻害薬による脳がん幹細胞に対する治療法の開発

膠芽腫細胞の維持と分化制御に関わるヒストン脱メチル化酵素 LSD1 は、遺伝子の発現に重要なエンハンサー領域の調節に関与する。これまで LSD1 阻害剤が膠芽腫がん幹細胞に対して高い抗腫瘍効果を示すことが報告されている。今回 LSD1 阻害作用を持つ複数の化合物から有力なリード候補化合物を同定し、さらに開発候補化合物までの展開を行った。良好な脳内移行性、高い代謝安定性を示すとともに、マウスを用いた同所移植モデルで静脈注射により有効な治療効果を認めた。



成果

- プレスリリース
平成 28 年 12 月 6 日 Nat. Commun. 2016
令和元年 8 月 20 日 Cancer Res. 2019
令和 3 年 3 月 2 日 Cancer Res. 2021
- 企業導出 BioLite Japan 社と秘密保持契約を締結 令和 2 年度

今後の展望

今回のアッセイで同定した TUG1-F タンパク質相互作用阻害剤は、実際に細胞内で TUG1 と F タンパク質の結合を阻害する POC を得ており、高い抗腫瘍効果を示すことを見出した。今後、開発候補化合物の同定および導出を目指す。

LSD1 阻害剤は開発候補化合物の同定まで至った。非臨床試験の実施、さらに製薬企業への導出・臨床応用を目指す。

研究開発課題名

癌抑制遺伝子を標的とする 癌治療法の開発

概要

Hippo-YAP・p53・PTEN の 3 経路は、癌関連遺伝子経路の代表格で、格好の治療標的である。我々は、(1) YAP を抑制する抗癌剤を複数見出した。また、Hippo-YAP 経路破綻マウスは早期癌自然発症をみ、この経路が頭頸部癌や子宮頸癌のマスター経路である事を見出した。(2) p53 の上流分子である PICT1-RPL11 の結合阻害抗癌剤を見出した。また、この薬剤が p53 を増加させて腫瘍抑制を示すことを示すとともに、薬剤の副作用予測も行った。その他 PICT1 新安定化分子も見出した。(3) PTEN の強力な不安定分子を見出し、現在この結合を抑制する抗癌剤を探索中である。

キーワード

Hippo 経路、YAP1、TAZ、抗癌剤開発、癌自然発症モデル動物開発



研究開発代表者
鈴木 聡

国立大学法人神戸大学
大学院医学研究科
生化学・分子生物学講座
分子細胞生物学分野 教授

研究期間

応用研究
平成 28 ~ 令和 3 年度

研究内容

<目的> Hippo-YAP・p53・PTEN の 3 経路は、癌関連遺伝子経路の代表格に位置づけられ、格好の治療標的となる。本研究はこれら経路の制御機構を解明し、抗癌剤開発とその効果や副作用の解明、腫瘍モデルマウス作製による薬剤効果判定を行うものである。<結果> (a) Hippo 経路標的薬剤開発: (i) YAP 蛋白質抑制薬: YAP の蛋白質低下を来す低分子化合物 Alantolactone と D11 を得た。Alantolactone は Thioredoxin Reductase を阻害し、ROS を上昇させて YAP を抑制すること (図 1)、Alantolactone による細胞増殖抑制作用は YAP に強く依存性であること、*in vivo* で抗腫瘍効果があることを見出し論文発表した。D11 は LATS キナーゼを標的とすることで YAP/TAZ 蛋白質低下を来した。(ii) YAP 転写活性抑制薬: YAP 下流標的分子の転写を特異的に抑制する低分子化合物 F04 を見出した。現在 F04 のより活性が強い類縁体を探索中である。(iii) Hippo-YAP 経路変異発がんモデルマウス: 子宮頸部や頭頸部特異的な Hippo 経路変異マウスなどを作製し、遺伝子変異によって 2 週以内に全例癌を発症することから、Hippo-YAP がこれら扁平上皮癌発症のマスター経路であることを示した (図 2)。(b) PICT1-p53 経路標的薬剤開発: (i) PICT1-RPL11 間標的薬剤開発: PICT1 - RPL11 間結合阻害活性を有する化合物 P14 が MDM2-RPL11 結合誘導と p53 増加をきたすことを見出した (図 3)。その後 P14 の類縁体を評価したところ、K32 が p53 活性化を最も強く誘導した。現在さらに効果の強い K32 類縁体を探索中である。(ii) PICT1 新安定化分子を標的とする薬剤開発: PICT1 と結合・安定化することにより p53 を抑制する、分子 X を単離した。現在、PICT1 と X との結合を阻害して p53 を安定化する低分子化合物をスクリーニング中である。(iii) PICT1 や X の組織特異的欠損マウス: PICT1 欠損マウスや上記 X を欠損するマウスには、p53 依存性造血障害などを認めた。今後上記での単離薬剤にこれらの副作用が予測された。(c) PTEN 経路標的薬剤開発: (i) PTEN- 既知 E3 ユビキチンリガーゼ標的化合物: PTEN 蛋白質に対する最も強力な既知 E3 ユビキチンリガーゼを同定し、現在この結合を阻害する低分子化合物をスクリーニング中である。(ii) PTEN 新不安定化分子探索と薬剤開発: 全ゲノム sgRNA/CRISPR ライブラリー感染により、新規 PTEN 蛋白質不安定化因子 9 種類を見出した。現在これらの *in vivo* 作用を検討するため遺伝子欠損動物を作製中で、一部はその作製を終えた。今後、PTEN とこれら分子との結合を阻害する抗癌剤をスクリーニングする。

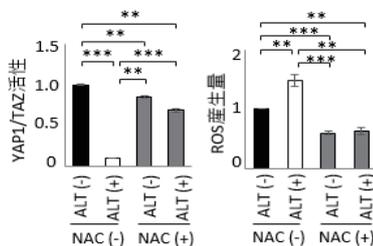


図 1 Alantolactone による ROS 依存性の YAP 抑制

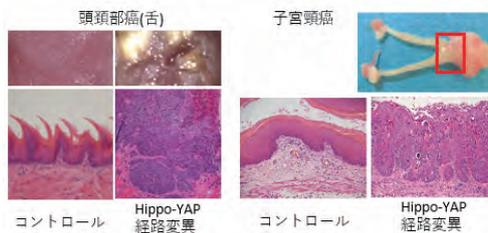


図 2 超早期頭頸部癌・子宮頸癌モデル動物の樹立

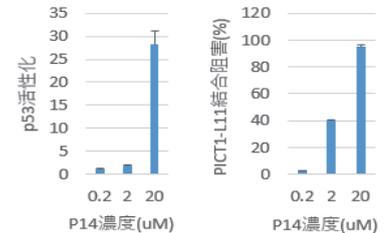


図 3 PICT1-RPL11 間結合阻害剤による p53 の増加

成果

- ・プレスリリース 令和 2 年 3 月 19 日 Sci. Adv. 2020
- ・特許出願 特願 2019-026950
- ・論文発表 Cancer Sci. 2020, 2021, Genes Cells 2020, 2021, FASEB J. 2019, Development 2018, Oncogene 2017, Cell Rep. 2016 など

今後の展望

研究は依然継続中で、今後引き続きこれら経路の制御機構の全貌を解明するとともに、これまでの研究過程に見出した新規分子を標的とする新たな抗癌剤開発をも併せて行う。これらによってより良い新規抗癌剤の企業導出を狙う。

研究開発課題名

血小板活性化因子（PAF）シグナル遮断による神経因性がん疼痛克服：新規カテゴリー鎮痛薬開発提案

概要

がん疼痛を感じられる方の中に、十分な鎮痛効果が得られない方もおられます。この疼痛は神経障害性疼痛に分類され、有効な鎮痛薬開発が望まれています。この疼痛に様々な分子の関与が報告されていますが、私たちはリン脂質メディエーターである PAF（血小板活性化因子）の生合成を止めることで、鎮痛効果があることをマウス実験で見つけました。疼痛に影響する可能性がある PAF Pain Loop を提唱し、この Loop の遮断が新たな鎮痛薬開発ポイントと考えています。

キーワード

神経障害性疼痛、リン脂質メディエーター、PAF、血小板活性化因子、PAF Pain Loop



研究開発代表者

進藤 英雄

国立研究開発法人
国立国際医療研究センター
脂質シグナリングプロジェクト
副プロジェクト長

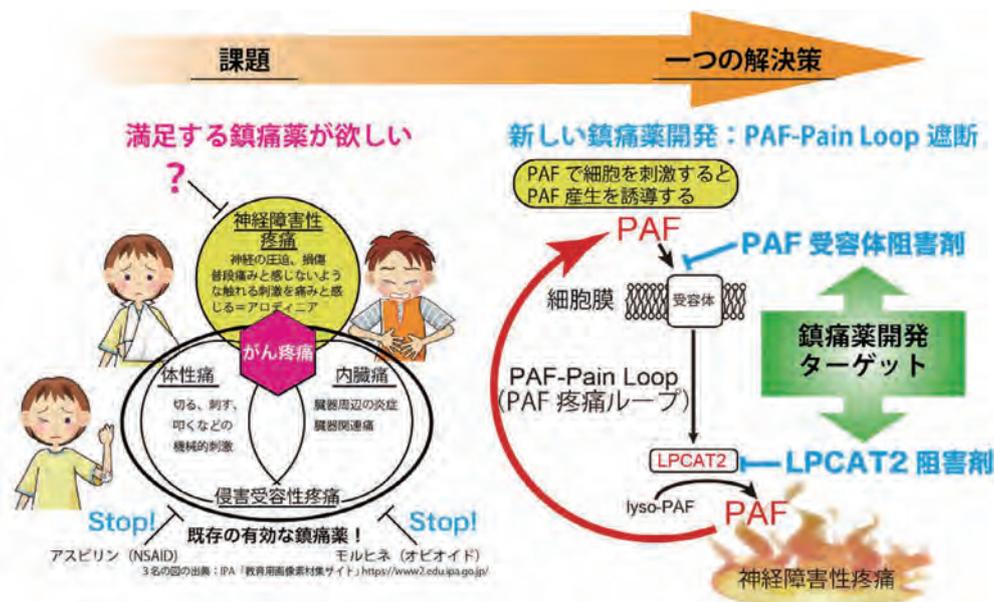
研究期間

応用研究
平成 28 ～令和 3 年度

研究内容

未解決疼痛であります神経障害性疼痛の分子メカニズム解明と鎮痛薬開発を目指しています。この疼痛に寄与する分子はいくつか報告されていますが、私たちはリン脂質メディエーターであります PAF という分子に注目しています。以下のように、PAF 生合成酵素（LPCAT2）遺伝子欠損マウスの神経障害性疼痛軽減の報告や、PAF 産生を持続して疼痛に寄与する PAF Pain Loop を提唱しています。他の疼痛に有効な NSAIDs やオピオイドに続く、神経障害性疼痛をターゲットにした新規鎮痛薬開発を推進しています。

- (1) PAF 生合成酵素（LPCAT2）遺伝子欠損マウスの疼痛軽減→疼痛の一つの分子メカニズムとして報告
- (2) PAF 産生フィードバックループの検出→PAF Pain Loop の提唱
- (3) PAF Pain Loop 遮断薬探索：LPCAT2 や PAF 受容体の阻害剤探索→新規鎮痛薬開発へ



成果

- ・プレスリリース平成 29 年 3 月 28 日
FASEB J. 2017

今後の展望

PAF 受容体と LPCAT2 の阻害剤を新規探索や Drug Reprofilng（既承認薬より探索）により同定することを目指します。新しいカテゴリーの鎮痛薬を開発します。

研究開発課題名

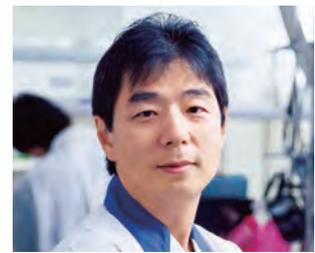
細胞内タンパク質輸送ブロッカー M-COPA をリードとする分子標的薬の開発

概要

私たちが全合成した M-COPA は、細胞内のタンパク質輸送を司るゴルジ体の働きを制限します。ゴルジ体によって活性化しているがん細胞にこの化合物を与え輸送経路を遮断し、がんの増殖を抑制しようという試みを進めています。まずは、動物実験で M-COPA を大量に使用するため、その大規模製造法の開発に取り組み、実際に様々な有機合成法を駆使して大量合成を可能にすることができました。次いで全合成された化合物を用いてがん細胞への効果を検証する実験を行い、既存分子標的薬に耐性化したがん細胞の増殖抑制が実現できる等の顕著な成果を得ました。

キーワード

抗がん剤、分子標的薬、小胞輸送、チロシンキナーゼ、全合成、消化器がん、血液がん



研究開発代表者

椎名 勇

学校法人東京理科大学
理学部第一部 応用化学科
教授

研究期間

標的探索研究
平成 30 ~ 令和元年度

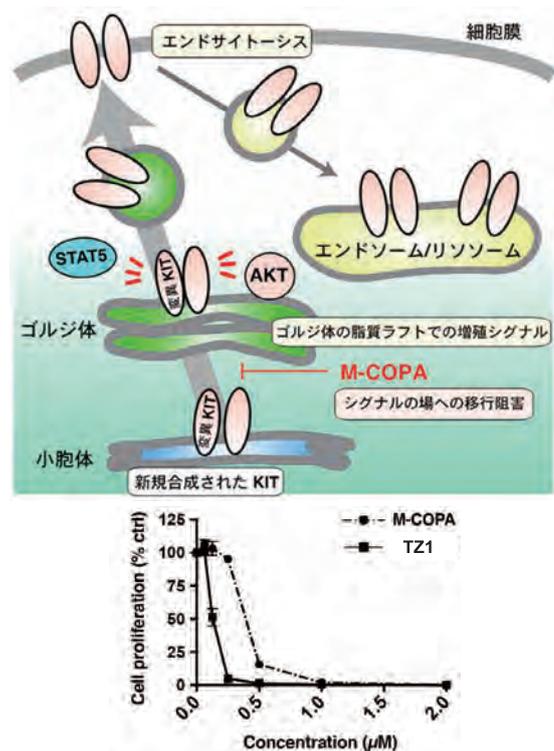
研究内容

本研究では、急性骨髄性白血病 (AML) や消化管間質腫瘍 (GIST) などの細胞株の増殖とシグナルにおける M-COPA の効果についての基盤データを得る実験を行いました。まず、右のカラー図に示すように、M-COPA が変異型 KIT を小胞体に留め、シグナルの場であるゴルジ体への移行を阻害することで、AML 細胞の増殖を抑制することを発見しました。AML で認められる KIT の活性化変異体には、既存の分子標的治療薬である KIT キナーゼ阻害剤イマチニブが効きづらいことが報告されていて、M-COPA の作用機序は、イマチニブ抵抗性の克服に繋がることを示唆されます。

さらに、GIST-T1 細胞株に複数種類の類縁体を処理し、リード化合物である M-COPA との比較を行いました。どの類縁体についても M-COPA と同様の KIT の糖鎖修飾不全すなわち小胞体→ゴルジの輸送阻害とそれに伴う増殖シグナルの抑制が認められました。一方で、作動濃度領域については、M-COPA よりも数分の一で効果があるものや、数倍必要なものが認められました。阻害に必要な濃度が高くなった化合物でも、*in vivo* での代謝安定性を与える化学構造を有するものは動物実験に使用する候補として選定しています。

特に注目している開発候補化合物 (TZ1) については増殖シグナルの細胞内分布の同定を行うとともにその細胞増殖阻害能との相関を明らかとし、作業仮説の証明 (POC の取得) に成功しました。

右のグラフに示すように、TZ1 を GIST-T1 細胞株に作用させた場合は、リード化合物 M-COPA よりも低濃度でがん細胞株の細胞増殖抑制を示すことが分かり、生体適合性に優れた構造を持つ有望な候補化合物を発見することができました。



成果

- ・プレスリリース 令和元年 9 月 19 日 Cell Commun. & Signal. 2019
- ・AMED 橋渡し研究プログラムへの導出 令和 3 年度

今後の展望

急性骨髄性白血病 (AML) では、KIT と似た分子である FLT3 の変異が、約 30% という高頻度で認められます。現在、本研究成果を元に、FLT3 変異体が細胞内小器官に停留してシグナルを発信しているのか、それがどのような分子機構で起きるのか、細胞内輸送のブロッカーが増殖シグナルに対する新たな阻害戦略となるかについても検討を進めています。さらに、私たちは、他のがんの変異シグナル分子でも、KIT と似た細胞内停留・シグナルのメカニズムを見出しているため、今後は実験動物における M-COPA およびその類縁体の阻害効果の検討を計画しています。

研究開発課題名

アミノ酸輸送体を標的としたがんの代謝制御による新規治療法の研究開発

概要 本研究は、アミノ酸トランスポーターLAT1 (SLC7A5) の新規阻害薬を、新たな抗悪性腫瘍薬として開発するものである。本化合物はLAT1の非競合阻害薬として創製したものであり、腫瘍細胞増殖抑制効果に加え、腫瘍血管新生抑制効果、転移抑制効果を示し、アミノ酸シグナル系への介入により、腫瘍細胞のタンパク質合成を全般的に抑制することで多様な効果を及ぼすことが明らかになった。さらに、本研究において、薬効機序解析、バイオマーカー探索、耐性成立可能性の検討、併用プロファイルの検討を行い、次相の臨床開発に繋げる知見を集積した。

キーワード がん代謝、アミノ酸シグナル、トランスポーター、低分子阻害薬、経口剤



研究開発代表者
金井 好克

国立大学法人大阪大学
大学院医学系研究科
生体システム薬理学 教授

研究期間

標的探索研究
平成 28 ~ 29 年度
平成 30 年度

応用研究
令和元 ~ 3 年度

研究内容

【研究の背景】 薬物標的分子であるLAT1は、腫瘍細胞に高い特異性をもって高発現し、多くの必須アミノ酸を含む大型中性アミノ酸 (Leu, Ile, Val, Met, Phe, Tyr, Trp, His) の腫瘍細胞への供給を担う。LAT1の高発現群は予後不良となることが、肺がん、膵がん、胆道がん等で示されている (多変量解析より、LAT1は独立した予後因子となる)。LAT1の高発現は、膵臓がん、肺がん、大腸がん、胃がん、食道がん、肝がん、脳腫瘍、皮膚がん、前立腺がん、腎がん、乳がん、頭頸部がん、喉頭がん、咽頭がん、舌がん等で報告されており、LAT1阻害薬は多くのがんの治療に適用できる可能性がある。LAT1阻害薬としては、注射剤として開発中の競合阻害薬KYT0353 (JPH203) が胆道がんを対象とした第II相臨床試験の途上にある。本研究課題は、経口剤として開発可能でかつ生体内のアミノ酸と競合せずに作用するため高い薬効が期待される第2世代のLAT1阻害薬 (LAT1非競合阻害薬) を開発するものである。

【開発化合物】 LAT1選択的非競合阻害薬。経口投与可能な、低分子医薬。

【研究の成果】 開発化合物は、LAT1を非競合的に阻害することにより、mTORC1を抑制し、GAAC系を活性化することで、腫瘍細胞のタンパク質合成を阻害することが示された (図1)。それにより、腫瘍細胞増殖抑制のみでなく、抗腫瘍効果に繋がる多様な作用を及ぼす。マウスへの低用量の経口投与により腫瘍増大抑制効果 (図2) と延命効果を示し、他の抗腫瘍薬との良好な相乗効果も得られた。また、抗がん剤耐性株への有効性も確認しており、既存薬が有効でない症例への効果も期待される。すでに、非臨床試験での薬効、薬物動態、安全性を確認し、医師主導治験の途上にある。LAT1を標的としたPETプローブの開発も並行しており、同一分子を標的としたコンパニオン診断も可能となる。腫瘍血管新生抑制、転移抑制作用を示し、これが抗腫瘍作用に寄与することも本研究で確認された。さらに本研究では、薬効機序解析、バイオマーカー探索、耐性成立可能性の検討、併用プロファイルの検討を行い、次相の臨床開発に繋げる知見を集積した。

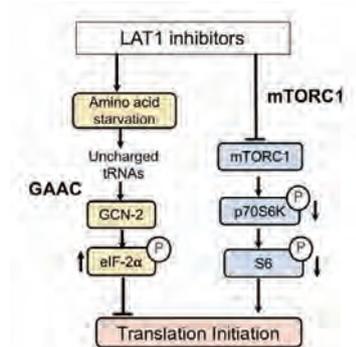


図1 LAT1阻害薬による腫瘍細胞のタンパク質合成抑制効果。GAAC: general amino acid control pathway

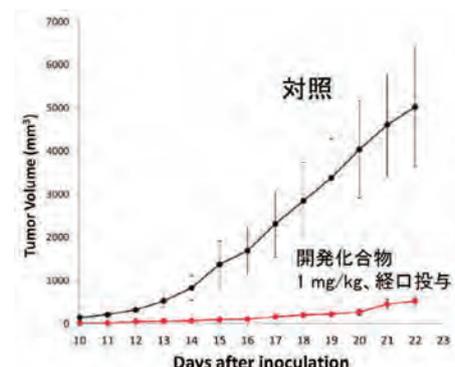


図2 経口投与 (1mg/kg) によるヌードマウスのヒト膵がん細胞 MIAPaCa-2 腫瘍の増大抑制効果

成果

- AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラムへの導出 平成 29 年度
- AMED 臨床研究・治験推進研究事業への導出 令和 2 年度
- 企業導出 平成 30 年 3 月 29 日
- 成果の新聞記事 平成 29 年 3 月 15 日

今後の展望

本研究で明らかになったLAT1阻害によるがん細胞代謝の再編効果や全般的タンパク質合成抑制による多方面へ波及する効果等は、新たな観点からの研究に繋がるとともに、LAT1の治療標的としての意義の確立と本薬の特徴付けに寄与し、次相の臨床試験プロトコル策定の基盤となる。開発化合物は、新規作用機序の低分子医薬として、標的分子のがん特異的な発現を反映して副作用が低く、有用性の高い治療薬となるものと期待される。

研究開発課題名

難治性がんを対象とした
新規抗体医薬品の開発

概要

がんの罹患者数、死亡者数が増加すると予想されるわが国では、効果的ながん治療法の開発は国民の喫緊の課題であり、とりわけ、難治がんに対する分子標的治療薬の開発が待ち望まれている。私共は、増殖因子 DKK1 の新規受容体として CKAP4 を同定して、新規 DKK1-CKAP4 がんシグナルが、PI3 キナーゼ-AKT 経路を活性化することにより、膵がんや肺がん、食道がん等の難治がんの悪性化に関与することを明らかにした。本課題は、CKAP4 を標的とする抗体を開発し、その薬効と安全性の評価を目的とする非臨床試験である。

キーワード 膵がん、肺がん、DKK1、CKAP4、抗体医薬



研究開発代表者
菊池 章

国立大学法人大阪大学
大学院医学系研究科 教授

研究期間

標的探索研究
平成 28 ~ 29 年度
平成 30 年度

応用研究
令和元 ~ 3 年度

研究内容

研究の背景

Dickkopf1 (DKK1) は Wnt シグナルを抑制する個体発生に重要な分泌タンパク質として同定された。成体において、Wnt シグナルの異常活性化はがん化を誘導することから、DKK1 はがん抑制因子としての機能を有するとされた。一方で、DKK1 の高発現が、がんの悪性化に関与することを示唆する報告もあったが、DKK1 がどのような受容体と結合し、がん化を促進するのは長年にわたって不明であった。私共は DKK1 の新規受容体として CKAP4 を同定したので、本課題において CKAP4 を標的とする抗体を作製し、抗 CKAP4 抗体が難治がんのバイオマーカーや医薬品となる可能性を明らかにすることを目的とした。

標的探索研究上の成果

- ・ DKK1 は CKAP4 と PI3K の結合を介して AKT を活性化し、細胞増殖を促進した (J. Clin. Investig. 2016)。
- ・ CKAP4 はパルミチン酸化を介して脂質ラフトに局在し、DKK1 刺激により脱パルミチン酸化されると非脂質ラフトに移動した (Sci. Signal. 2019)。
- ・ 転写因子 FOXM1 が、がん細胞において直接 DKK1 の発現を誘導した (Oncogene 2021)。
- ・ CKAP4 が細胞運動とミトコンドリア機能を制御する新機構を見出した (Mol. Cell Biol. 2019, J. Cell Sci. 2020)。

応用研究上の成果

- ・ DKK1 と CKAP4 の過剰発現が膵がんと肺がん、食道がんを高頻度に認められ、予後不良と相関した (Oncogene 2018, Cancer Res. 2018)。
- ・ CKAP4 はエクソソームとともに血液中に放出され、膵がん患者血清中の CKAP4 値は健康人よりも高値であった (Clin. Cancer Res. 2019)。
- ・ マウス抗 CKAP4 モノクローナル抗体が、マウスがんモデルにおいて抗腫瘍効果を示した (Clin. Cancer Res. 2019)。

特許申請・取得状況

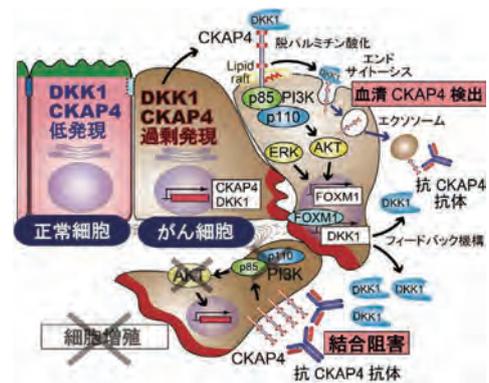
[CKAP4 を標的分子とした抗腫瘍剤] Japan: Patent (P6136498) (平成 30 年 4 月 6 日)

[CKAP4-Molecular-targeted antitumor agent] US: Patent (US10,618,954 B2) (令和 2 年 4 月 26 日), Canada: Patent (2977917) (令和 3 年 10 月 21 日)

[CKAP4-Molecular-targeted antitumor agent] Euro, China: Patent pending (平成 29 年 8 月 25 日)

[抗 CKAP4 モノクローナル抗体] Japan/PCT: Patent pending (2018. 9. 26)

[Anti-CKAP4 monoclonal antibody] US, Euro, Canada, China: Patent pending (令和 2 年 3 月 25 日、4 月 5 日)



DKK1-CKAP4がんシグナル軸の発見は、長年不明であったDKK1の腫瘍増殖促進機構を説明することが可能となり、学術的に独創性が高い。

成果

- ・ AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラムへの導出 令和 2 年度
- ・ AMED 橋渡し研究プログラムへの導出 令和 3 年度
- ・ 論文発表
J. Clin. Investig. 2016
Clin. Cancer Res. 2019

今後の展望

- ・ マウス由来抗 CKAP4 抗体 (3F11 - 2B10) をもとに、ヒト化またはヒト抗体を作製し、薬効解析を行う。
- ・ 3F11-2B10 と CKAP4 の複合体構造を決定し、エピトープと CDR のアミノ酸配列をもとに、ヒト化またはヒト抗体を最適化する。
- ・ コンパニオン診断薬を開発する。
- ・ DKK1 は血小板や間質細胞から分泌され、免疫細胞に作用することが報告されている。DKK1 が CKAP4 を介して、がんの免疫監視機構の制御に関与するかを解明する。

研究開発課題名

マイナーイントロンのスプライシング異常による発癌機構と治療応用に関する研究

概要 全イントロン内のわずか 0.3% はマイナーイントロンと呼ばれ、ZRSR2 などを中心とする通常とは異なる機序でスプライシングを受ける。本研究では同機構の異常が発癌に寄与するメカニズムを探索し、大規模な患者トランスクリプトームの解析および CRISPR スクリーニング技術を用いて具体的な下流標的の同定を行った。例えば、RAS 経路を負に制御する LZTR1 遺伝子のスプライシング異常は ZRSR2 変異やイントロン変異により誘導されドライバーとなることが示された。

キーワード マイナーイントロン、スプライシング、骨髄異形成症候群、トランスクリプトーム



研究開発代表者
井上 大地

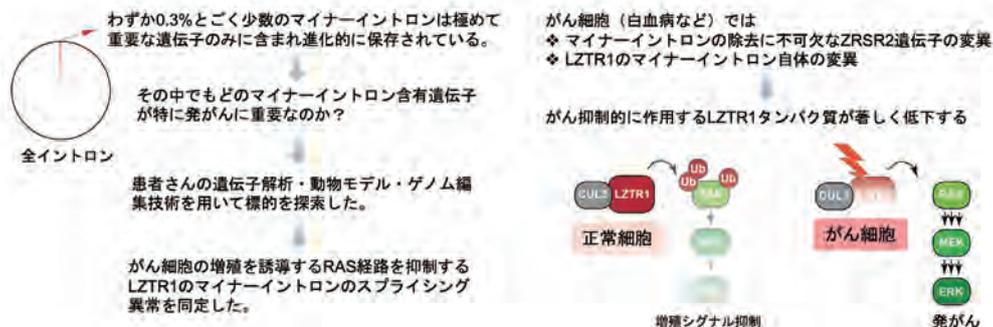
公益財団法人
神戸医療産業都市推進機構
先端医療研究センター
血液・腫瘍研究部
上席研究員

研究期間

標的探索研究
令和元～2年度

研究内容

マイナーイントロンは、機能的に重要な遺伝子にのみ進化的に保存され発がんとの関連が指摘されながら詳細は不明であった。本研究では、まず、マイナーイントロンのスプライシングを制御する ZRSR2 遺伝子の機能喪失型変異が血液腫瘍で報告されていることに注目した。同変異を有する患者 RNA データの解析や Zrsr2 ノックアウトマウスの作成を介して、mRNA の段階でマイナーイントロンが適切に除去されずに mRNA ごと分解され、標的遺伝子の機能喪失に至る現象を ZRSR2 による制御機構と合わせて分子レベルで捉えることに成功した。さらに、ゲノム編集技術を応用した CRISPR スクリーニング法により、発がん重要なスプライシング異常をきたす標的遺伝子の探索を行い、RAS 関連分子を負に制御する LZTR1 のスプライシング異常を同定した。すなわち、ZRSR2 変異は LZTR1 の喪失を介して、造血細胞の形質転換やクローン拡大に寄与していることを示した。さらに、様々ながん種で LZTR1 のマイナーイントロン上の変異が検出され、上記と同様のスプライシング異常を惹起することを明らかにし、マイナーイントロンを介した LZTR1 mRNA の制御に基づいた新規発がん経路の存在を発見した。これらの研究でマイナーイントロンと発がんとの関わりを初めて明らかにしただけでなく、がん促進的に機能するイントロン変異の同定においても、新しい手法を提案することができた。LZTR1 のスプライシング異常は血液がんにとどまらず、多くの固形がんにも幅広く認められる現象であることも本研究で明らかとなった。マイナーイントロンのスプライシング異常による発がん機構は近年とても注目されており、本研究が発展することで、スプライシング異常が引き起こす病気の理解や新しい治療標的の開発につながることを期待される。



成果

・プレスリリース 令和3年4月13日
Nat. Genet. 2021

今後の展望

- ・ LZTR1 喪失による RAS 経路活性化に伴う治療応用。
- ・ LZTR1 以外の標的に基づくマウスモデルを含めた機能解析。
- ・ マイナーイントロン変異の探索。
- ・ ZRSR2 変異は男性のみに認められるなど性差に基づくスプライシング脆弱性機構の解明。
- ・ マイナーイントロンが進化的に保存されてきた意義をマイナーイントロンが欠失したモデルマウスで明らかにする。

研究開発課題名

細胞老化制御因子を標的とした
がん治療法・予防法の開発

概要

細胞は様々なゲノムストレスを受けると老化細胞となり、この細胞の蓄積はがんなどの老年病発症に関わっています。しかし老化細胞が個体内のどこにあるのか、どのような性質かについては不明なままでした。本研究において、一細胞レベルで老化細胞を検出・解析可能なマウスを作製しました。その結果、老化細胞は臓器や細胞の種類に依存して多様な性質を示し、加齢に伴い蓄積することがわかりました。さらに老化細胞の除去により、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）の病態が顕著に改善されました。本研究成果により、がんなどの様々な老年病の予防・治療技術の開発が期待されます。

キーワード 老化細胞、p16、蛍光ラベル、一細胞解析、NASH



研究開発代表者

中西 真

国立大学法人東京大学
医科学研究所
癌・細胞増殖部門
癌防御シグナル分野 教授

研究期間

標的探索研究
平成 28 ~ 29 年度
平成 30 ~ 令和元年度
令和 2 年度 ~ 3 年度

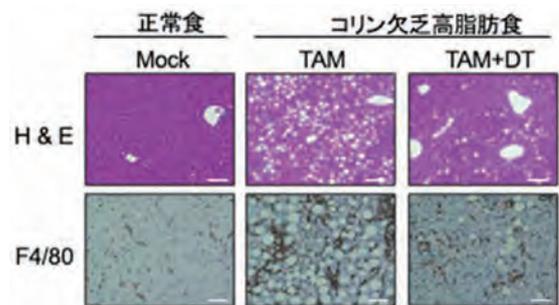
研究内容

これまでの研究から、老化細胞は個体発がんが大きく関わっていることが示唆されていました。しかし個体のどこに老化細胞が存在するのか、その起源はどのような細胞か、それらの細胞内動態や性質はどうなっているのかなどへの問いはほとんど解明されておらず、大きな謎となっていました。本研究では、老化細胞を一細胞レベルで標識可能なマウスの作製に成功しました。このマウスでは、タモキシフェン（TAM）依存的に老化細胞を赤色蛍光で標識することで、一細胞レベルの検出・単離が可能となりました。

中年期に入ったマウスに TAM を投与し、老化細胞を標識したところ、腎臓・肺・肝臓・心臓・脳・小腸・大腸といった解析した全ての臓器において老化細胞が検出されました。次に、老化細胞が加齢に伴って、どのように変化するか調べたところ、個々の老化細胞は増殖していないものの、全ての臓器において、その数が加齢に伴い顕著に増加することがわかりました。老化細胞の生体内における半減期を調べたところ、臓器により違いがあるものの約 2~4 ヶ月程度であることが明らかになりました。次に、TAM 処理したマウスの肝臓と腎臓から老化細胞を単離して一細胞解析を行ったところ、ほとんど全ての種類の細胞集団に頻度の違いはあるものの、老化細胞が存在していることが判明しました。肝臓においては、老化細胞は肝類洞壁内皮細胞（LSECs）において多く同定され、また一部クッパー細胞にも認められました。クッパー細胞において老化細胞が多く存在する画分はクッパー細胞と LSECs の両方の性質を持った新たな細胞集団であることもわかりました。NASH を誘導した肝臓では LSECs 画分やクッパー画分の老化細胞が顕著に増加し、とりわけ老化クッパー細胞においてサイトカインシグナルの増強や、細胞接着性の促進などが見られました。

最後に老化細胞の標識と除去を目的として、p16^{-Cre^{ERT2}} マウスと Cre^{ERT2} リコンビナーゼ活性依存的にジフテリア毒素受容体（DTR）を発現する Rosa26-CAG-lsl-DTR-tdTomato マウスを交配し、ジフテリア毒素（DT）依存的に tdTomato 赤色蛍光標識された老化細胞を除去可能なマウスを樹立しました。これまで NASH 肝臓の脂肪化や炎症細胞浸潤に老化細胞が関わっていることが示唆されておりましたが、実際に NASH 肝臓から DT 投与により老化細胞を除去すると、脂肪化や炎症が改善することが明らかとなりました（右図）。

本研究成果により、生体内の老化細胞は、起源となる細胞種類や刺激により多様であることが示されました。個体の加齢に伴うがん発症は多様性に富んでいることがよく知られており、このことは臓器・組織における老化細胞の多様性や、蓄積率の違いにより説明できる可能性があります。



p16 陽性細胞除去による NASH 病態の改善

成果

- AMED 革新的がん医療実用化研究事業への導出 令和 2 年度
- AMED ムーンショット型研究開発制事業への導出 令和 2 年度
- 論文発表 Cell Metab. 2020

今後の展望

今後さらに詳細に解析することで、各臓器・細胞における加齢に伴う発がんの分子基盤が明らかになることが期待されます。また老化細胞を除去する新たな技術の開発を通じて革新的ながん予防法・治療薬の開発にもつながることが期待されます。本研究で作成したマウスは、なぜ加齢に伴ってがんになりやすくなるのかを解明する強力なツールとなります。

研究開発課題名

1 炭素代謝酵素とミトコンドリア機能の包括的理解による乳がんの革新的治療法の確立

概要

乳がん幹細胞治療標的を見出し、患者由来乳がん移植モデル、オルガノイド・スフェロイドモデルの活用を進めた。ミトコンドリア内1炭素代謝酵素 MTHFD2 は企業導出し低分子化合物を開発、MTHFD1L は HTS を実施。がん幹細胞が、MICAL3 の活性化を介し対称性分裂を起こすしくみを見出し HTS を実施。がん超早期乳腺上皮細胞内 FRS2beta が、がん細胞を増殖させることを見いだした。今後は MTHFD2、MTHFD1L、MICAL3 阻害剤、患者層別化マーカーを開発し、実臨床へと展開する。分子標的薬抵抗マーカー FRS2beta の有用性を検証し、乳がん予防薬の開発へとつなげる。

キーワード

トリプルネガティブ乳がん、がん幹細胞、代謝酵素、PDX、対称性分裂、超早期微小環境



研究開発代表者
後藤 典子

国立大学法人金沢大学
がん進展制御研究所
分子病態研究分野 教授

研究期間

標的探索研究
平成 28 ~ 29 年度
平成 30 ~ 令和元年度
令和 3 ~ 4 年度

研究内容

乳がんの約 15% を占めるトリプルネガティブタイプは、再発や治療抵抗性のため予後が悪く、その難治性は早急に解決すべき深刻な問題である。近年がん組織内にある少数の幹細胞性をもつがん細胞（いわゆるがん幹細胞）が、抗がん剤などの治療に対して抵抗性を示すことが、再発と治療抵抗性の主な原因であることがわかってきた。しかしがん幹細胞を標的とする治療法は、未だアンメットニーズである。本研究では乳がんのがん幹細胞の治療標的を見出し、研究代表者が収集する患者由来乳がん移植モデル（PDX モデル）とオルガノイド・スフェロイドモデルの活用を進めた。

1. ミトコンドリア内に存在する 1 炭素代謝経路が、通常のがん細胞のみならずがん幹細胞が依存する代謝経路であることを見出した。その中の酵素 MTHFD2 と MTHFD1L について、乳がんのみならず肺がんにおいても proof-of-concept を得た。MTHFD2 の標的情報を企業に提供し、低分子阻害剤の研究開発を目指した共同研究を実施した。MTHFD1L は、自ら HTS を構築、低分子化合物のスクリーニングを実施している。
2. がん幹細胞は分裂する際に、娘細胞が両方も自己複製しがん幹細胞となる対称性分裂と、一方ががん幹細胞となるがもう一方は一歩分化した前駆細胞となる非対称性分裂の 2 つの様式をとる。このがん幹細胞の対称性分裂が強く起こると、がん幹細胞が増加して、がんは悪化する。サイトカインのひとつセマフォリンが、がん幹細胞に特異的に発現する Neuropilin (NP) 1 に結合して細胞内で MICAL3 酵素を活性化すると、対称性分裂を引き起こすことを見出し、proof-of-concept を得た。自ら HTS を構築し、阻害剤となる低分子化合物を見出した。
3. がんを発症する超早期の乳腺上皮細胞に発現する細胞内分子 FRS2beta が、炎症性マスターレギュレータ転写因子 NFkB を活性化して、乳腺微小環境内にサイトカイン IGF2 や CXCL12 など放出させることが、がん細胞が増殖を開始するために重要であることを見いだした。FRS2beta を強く発現する初期乳がんは悪性化しやすいこと、また HER2などを標的とする分子標的治療が効きにくいことが考えられる。

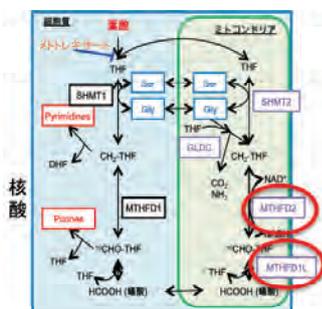


図 1

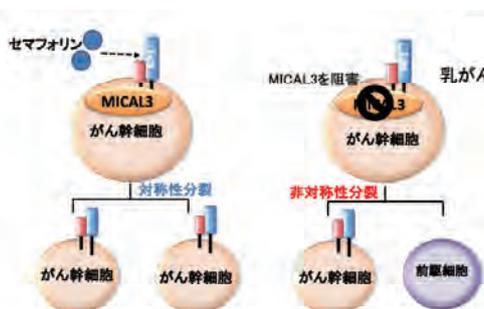


図 2

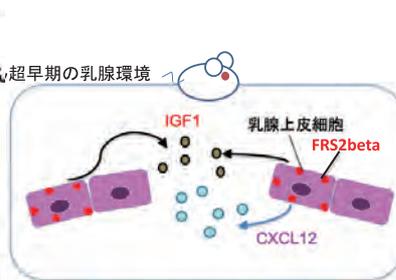


図 3

成果

- ・企業導出 MTHFD2 を製薬企業へ導出
- ・プレスリリース
平成 30 年 12 月 26 日 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2019
令和 3 年 10 月 19 日 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2021
- ・論文発表 Oncogene 2019

今後の展望

MTHFD2、MTHFD1L、MICAL3 が創薬標的となるがん種（大腸がん、卵巣がん、白血病など）を拡大し、proof-of-concept を取得する。MTHFD2、MTHFD1L、MICAL3 阻害剤を開発し、研究代表者が収集する PDX モデルなどを活用して、効果のある患者を層別化するバイオマーカーを開発する。臨床試験を行って、実臨床への展開を目指す。FRS2beta の乳がんにおける発現が、HER2 分子標的薬に対する抵抗性を示すバイオマーカーとしての有用性を検証する。FRS2beta を標的とする治療薬を開発し、乳がん予防薬としての臨床応用を目指す。

研究開発課題名

テロメア制御因子を標的とした革新的がん治療法の開発

概要

本研究開発では、がん細胞のテロメア伸長を促すポリ ADP- リボシル化酵素タンキラーゼに着目し、独自に開発したタンキラーゼ阻害剤によるがん治療モデルを構築することを目標とした。タンキラーゼは大腸がんなどのドライバー経路である Wnt/ β -カテニンシグナルも増強する。我々が創製した新規タンキラーゼ阻害剤 RK-582 は、APC 変異陽性ヒト大腸がん細胞における Wnt/ β -カテニンシグナルを遮断し、ゼノグラフトマウスモデルにおいて抗腫瘍効果を示した。

キーワード

タンキラーゼ、ポリ ADP- リボシル化、Wnt/ β -カテニン経路、大腸がん、小分子阻害剤



研究開発代表者

清宮 啓之

公益財団法人がん研究会
がん化学療法センター
分子生物治療研究部 部長

研究期間

応用研究

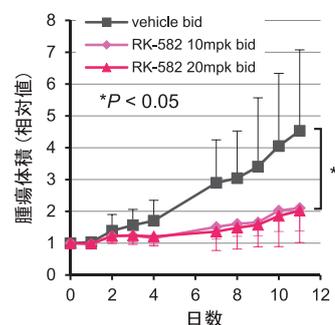
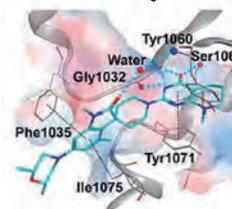
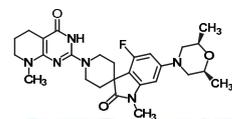
平成 28 ~ 30 年度

標的探索研究
令和 3 ~ 4 年度

研究内容

【研究の背景】 がん細胞はテロメラーゼを活性化し、染色体末端テロメアを再生することで不老不死の性質を示す。我々はこれまでに種々のテロメラーゼ阻害剤を創製し、これらががん細胞の細胞老化・細胞死を誘導することを実証してきた。但し、このアプローチはテロメア短縮が限界に達するまで薬剤の連投を要する。ポリ ADP- リボシル化 (PAR 化) 酵素タンキラーゼは、テロメアタンパク質 TRF1 を PAR 化し、これをテロメアから遊離させることにより、テロメラーゼによるテロメア伸長を促進する。我々はこれまでに、タンキラーゼの機能阻害によりテロメラーゼ阻害剤によるテロメア短縮を加速させることに成功してきた。しかし、強力かつタンキラーゼ選択的な PAR 化酵素阻害剤が存在しなかったため、*in vivo* 薬効検証などの高次解析は不可能であった。一方、タンキラーゼは Wnt/ β -カテニンシグナルの負の制御因子アキシンを PAR 化し、これをユビキチン分解に導くことで β -カテニンの蓄積にも寄与する。Wnt/ β -カテニンシグナルは大腸がんをはじめとする様々ながんのドライバー経路であることから、タンキラーゼ阻害剤はこの経路を遮断することで Wnt 依存がんに対する治療薬となる可能性が期待される。

【研究の成果】 様々なヒトがん細胞株の感受性プロファイリングにより、タンキラーゼ阻害剤に高感受性を示す細胞株として、テロメアが短いがん細胞株や APC 変異陽性大腸がん細胞株を同定した。新規に創製したタンキラーゼ阻害剤 RK-582 は、APC 変異陽性大腸がん細胞のゼノグラフトマウスモデルにおいて制がん効果を発揮した。薬力学的バイオマーカーとしてアキシンの蓄積と β -カテニンの減少が確認され、*in vivo* レベルの proof-of-concept が達成された。これらの結果から、RK-582 を臨床開発候補化合物とした。さらに、タンキラーゼ阻害剤との併用で相乗的細胞増殖抑制効果を示す抗がん剤を同定するとともに、バーコード小分子ヘアピン RNA ライブラリーを用いた機能ゲノミクス探索により、タンキラーゼ阻害剤の合成致死候補因子を同定することに成功した。以上の成果に基づき、化合物・併用剤・合成致死因子に関してのべ 4 件の特許を出願した。



ヒト大腸がんゼノグラフトマウスモデルにおける RK-582 の抗腫瘍効果

成果

- AMED 革新的がん医療実用化研究事業への導出 令和元年度
- AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラムへの導出 令和元年度
- 特許出願 開発候補化合物を含有する特許を国際出願、日・欧・豪で特許取得。

今後の展望

Wnt/ β -カテニンシグナルは、有望ながん分子標的でありながら non-druggable (=薬が作りにくい) とされてきた。タンキラーゼ阻害剤はそのような認識を覆す druggable なものであり、実用化のインパクトは大きい。患者層別化バイオマーカーの候補因子も既に論文化しており (Tanaka *et al. Mol Cancer Ther*, 2017)、本シリーズ化合物に関しては、革新的がん医療実用化研究事業において各種非臨床試験を実施している。今後さらに GMP 製剤等の準備を進め、医師主導第 1 相治験に移行したい。

応用研究課題

所属研究機関	氏名	研究課題名	研究期間(年度)
東北大学	山本 雅之	抗がん剤・放射線治療抵抗性がんを標的としたNRF2阻害剤の開発	平成28年-令和3年
がん研究会	清宮 啓之	テロメア制御因子を標的とした革新的がん治療法の開発	平成28年-平成30年
東京大学	秋山 徹	がん幹細胞を標的とした分子標的薬の創製	平成28年-令和3年
金沢大学	平尾 敦	代謝シグナルによる未分化性制御機構を標的とした新規がん治療法の開発	平成28年-令和3年
九州大学	中山 敬一	FOXK1によるCCL2発現調節機構を標的としたがん治療法の開発	平成28年-令和3年
国立がん研究センター	北林 一生	ヒストンアセチル化酵素複合体を標的とした新規治療薬の開発	平成28年-令和3年
愛知県がんセンター	高橋 隆	肺腺がんの生存シグナル維持機構に対する革新的分子標的薬の開発	平成28年-令和3年
名古屋大学	近藤 豊	がん細胞の分化制御に関わるエピゲノムを標的とした革新的治療法の開発	平成28年-令和3年
東京医科歯科大学	清水 重臣	がん細胞特異的に作用するオートファジー細胞死誘導化合物を用いた創薬開発	平成28年-令和3年
自治医科大学	永井 良三	転写因子KLF5の蛋白間相互作用阻害により癌細胞を選択的に抑制する新しい大腸癌治療薬の開発	平成28年-令和3年
神戸大学	高井 義美	ネクチン関連分子と増殖因子受容体/インテグリンの相互作用を標的としたがん治療法	平成28年-令和3年
理化学研究所	長田 裕之	ケミカルバイオロジーを基盤としたがん代謝制御薬の開発	平成28年-令和3年
京都大学	石川 冬木	染色体ヒストンシャペロンを標的としたストレス反応制御による抗腫瘍剤の開発	平成28年-令和3年
神戸大学	鈴木 聡	癌抑制遺伝子を標的とする癌治療法の開発	平成28年-令和3年
国立がん研究センター	増富 健吉	TERT-RdRP阻害剤によるがん治療法の開発	平成28年-令和3年
国立国際医療研究センター	進藤 英雄	血小板活性化因子(PAF)シグナル遮断による神経因性がん疼痛克服:新規カテゴリー鎮痛薬開発提案	平成28年-令和3年
大阪大学	金井 好克	アミノ酸輸送体を標的としたがんの代謝制御による新規治療法の研究開発	令和元年-令和3年
大阪大学	菊池 章	難治性がんを対象とした新規抗体医薬品の開発研究	令和元年-令和3年
岡山大学	藤村 篤史	次世代抗がん剤の創成を目指したtRNAエピトランスクリプトーム阻害剤の開発	令和2年-令和4年

標的探索研究課題

所属研究機関	氏名	研究課題名	研究期間(年度)
東京都健康長寿医療センター	井上 聡	がん関連RNA結合タンパク質複合体を標的とした革新的治療法の開発	平成28年-平成29年
大阪大学	金井 好克	がんのアミノ酸代謝特性を標的にした治療法の開発	平成28年-平成29年
大阪大学	菊池 章	膜タンパク質CKAP4を標的とする新規抗がん剤の開発と評価	平成28年-平成29年
金沢大学	後藤 典子	乳がんのがん幹細胞様細胞の維持機構を標的とした革新的治療法の開発	平成28年-平成29年
名古屋大学	高橋 雅英	TGF-βシグナル制御因子CD109を標的とした抗体治療薬の開発研究	平成28年-平成29年
東京大学	中西 真	細胞老化制御因子を標的としたがん治療法・予防法の開発	平成28年-平成29年
がん研究会	広田 亨	M期染色体動態異常を標的とした新規がん治療法の開発	平成28年-平成29年
国立医薬品食品衛生研究所	大岡 伸通	プロテインノックダウン法の特性を活かした新しいがん分子標的薬の開発	平成28年-平成29年
東京大学	高阪 真路	shRNAスクリーニングライブラリーを用いた新規分子標的治療薬の探索および最適併用療法の確立	平成28年-平成29年
宮崎大学	齋藤 祐介	がん幹細胞の代謝ストレス耐性機構を標的とした治療法の開発	平成28年-平成29年
慶應義塾大学	サンペトラ オルテア	グリオーマ幹細胞の代謝特性を標的とした新しい治療法の開発	平成28年-平成29年
群馬大学	寺脇 慎一	Wntシグナル伝達に特異的な動的オリゴマーを標的とするがん治療法の開発	平成28年-平成29年
国立がん研究センター	大木 理恵子	希少がんである神経内分泌腫瘍の新しい診断法・治療法の開発	平成29年-令和元年
名古屋大学	門松 健治	細胞分裂期キナーゼ阻害にもとづく難治性神経芽腫の新規治療法開発	平成29年-令和元年
東京大学	黒川 峰夫	新規疾患モデルを活用した難治性造血器腫瘍の病態解明と治療法の開発	平成29年-令和元年
がん研究会	中村 卓郎	融合遺伝子陽性骨軟部肉腫の発症と悪性化機構の解明	平成29年-令和元年
大阪大学	金井 好克	アミノ酸輸送体を標的としたがんの代謝制御による新規治療法の研究開発	平成30年
大阪大学	菊池 章	難治性がんを対象とした新規抗体医薬品の開発研究	平成30年
宮城県立がんセンター	田沼 延公	肺神経内分泌腫瘍の代謝特性を標的とした新規治療	平成30年-令和元年

所属研究機関	氏名	研究課題名	研究期間(年度)
東京大学	中西 真	Dnmt1とDualモノユビキチン化タンパク質との結合を標的とした新たなDNA低メチル化誘導薬物の開発	平成30年-令和元年
九州大学	前田 高宏	急性骨髄性白血病に対する新規分化誘導薬物の開発	平成30年-令和元年
国立医薬品食品衛生研究所	大岡 伸通	難治性がんの特異的に発現するIAPのユビキチンリガーゼ活性を利用した革新的治療薬の開発	平成30年-令和元年
金沢大学	後藤 典子	ミトコンドリア1炭素代謝経路を標的とした乳がんの革新的治療法の開発	平成30年-令和元年
京都大学	昆 彩奈	スプライシング因子変異による骨髄異形成症候群のクローン進化メカニズムの解明に基づく新規治療法の開発	平成30年-令和元年
慶應義塾大学	サンペトラ オルテア	微小環境変化に起因する脳腫瘍幹細胞の代謝不均一性が生む治療抵抗性の打破	平成30年-令和元年
東京理科大学	椎名 勇	細胞内タンパク質輸送ブロッカーM-COPAをリードとする分子標的薬の開発	平成30年-令和元年
国立がん研究センター	服部 鮎奈	細胞内アミノ酸代謝特性を標的とした新規がん治療戦略の開発	平成30年-令和元年
京都大学	福田 晃久	クロマチンリモデリング因子BRG1を標的とした新規膀胱がん治療法の開発	平成30年-令和元年
岡山大学	藤村 篤史	tRNAエピトランスクリプトーム創薬で実現するがん幹細胞標的型抗がん剤の開発	平成30年-令和元年
東京都健康長寿医療センター	井上 聡	がん悪性を担うRNA制御メカニズムの包括的解明と革新的創薬	平成30年-令和元年
東京大学	鯉沼 代造	LRRC32結合環状ペプチドによるがん制御戦略開発	令和元年-令和2年
国立がん研究センター	荻原 秀明	SMARCB1欠損がんにおける合成致死治療法の開発	令和元年-令和2年
名古屋大学	神田 光郎	胃癌に対する新たなモノクローナル抗体医薬の創製	令和元年-令和2年
金沢大学	高橋 智聡	SUCLA2遺伝子欠失によって生じる代謝脆弱性を標的とする新規がん治療法探索	令和元年-令和2年
神戸医療産業都市推進機構	井上 大地	マイナーイントロンのスプライシング異常による発癌機構と治療応用に関する研究	令和元年-令和2年
名古屋大学	日野原 邦彦	SWI/SNF変異陽性乳がんに対する新規合成致死療法の開発	令和元年-令和2年
京都大学	服部 鮎奈	がん細胞内アミノ酸代謝リプログラミングを標的とした治療戦略の開発	令和2年-令和3年
国立がん研究センター	大木 理恵子	希少がんである神経内分泌腫瘍の代謝特性の解明と新規治療標的の同定	令和2年-令和3年
慶應義塾大学	佐々木 敦朗	増殖ストレス緩和システムを標的とする新規がん治療戦略の確立	令和2年-令和3年
宮城県立がんセンター	田沼 延公	食事介入を活用した、難治肺がんに対する新規代謝ターゲット治療	令和2年-令和3年
東京大学	中西 真	ミスフォールドタンパク質認識ドメインを利用した新たながん治療戦略の確立	令和2年-令和3年
東京薬科大学	佐藤 礼子	がん治療における薬剤耐性阻害を目指した転写因子ZIC5標的ヘテロ二本鎖核酸(HDO)の開発	令和2年-令和3年
京都大学	福田 晃久	クロマチンリモデリング因子と合成致死性を標的とした新規膀胱がん治療法の開発	令和2年-令和3年
がん研究会	広田 亨	染色体動態制御システムの均衡破綻による致死性細胞分裂の誘導	令和2年-令和3年
名古屋大学	加藤 真一郎	低分化型悪性黒色腫におけるエピゲノム脆弱性と治療抵抗性制御機構の解明	令和2年-令和3年
愛媛大学	山中 聡士	催奇性を回避した血液がん治療に有効な新規サリドマイド誘導体の開発	令和3年-令和4年
金沢大学	高橋 智聡	SUCLA2遺伝子欠失を標的とする進行前立腺がんの新規治療法開発	令和3年-令和4年
金沢大学	後藤 典子	1炭素代謝酵素とミトコンドリア機能の包括的理解による乳がんの革新的治療法の確立	令和3年-令和4年
がん研究会	清宮 啓之	グアニン四重鎖によるゲノム機能制御機構を標的としたがん治療薬の開発	令和3年-令和4年
国立がん研究センター	荻原 秀明	クロマチンリモデリング複合体同士の依存性を標的としたがん治療法の開発	令和3年-令和4年
名古屋大学	日野原 邦彦	BRCAnessの薬理的誘導によるPARP阻害剤臨床用途の新たな開拓	令和3年-令和4年
名古屋大学	田中 一大	分泌タンパク質SMOC1を標的としたLKB1不活化肺癌における新規治療戦略の構築	令和3年-令和4年

がん生物学と異分野先端技術の融合による新規創薬システムの構築とそれによる根治治療の研究(異分野融合創薬システム)

課題目的

がん組織は多様な種類の細胞によって構成されており、それら細胞間の相互作用はがん細胞の制御に密接に関わっています。従って、がん治療において根治を目指すには、がん細胞だけではなく、がん組織を制御する新たなアプローチが有効です。こうしたがん細胞と周辺組織の相互作用を担う分子や組織の環境の特性に着目し、がん細胞の増殖・進展・転移に係るネットワークを撃滅する治療法の開発には、複数の分子標的を同時に制御することも必要になります。低分子化合物だけでなく、核酸医薬、ウイルス製剤、抗体、タンパク質製剤、特殊ペプチド、細胞療法等の先進的な創薬ツールを用いて、複雑性を持つがん組織の治療法開発に臨むことが必要です。また、これらの薬剤を効率よくがん組織で働かせるためには、DDS (Drug Delivery System)、放射線療法、PDT (Photodynamic Therapy) 等の先端技術と融合を図ることが期待されます。

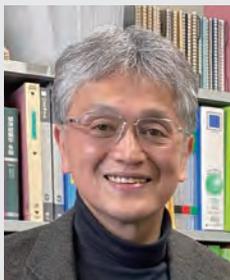
近年、細胞や臓器の表現型(フェノタイプ)に注目したフェノタイプスクリーニングが注目されています。iPS細胞等の培養細胞やオルガノイド等を用いた画期的なスクリーニング系を開発し、実用化することも重要です。さらには、先端的イメージング技術と画期的な動物モデル等を用いて、革新的創薬ツールや先端融合技術から生まれた治療法を的確に評価し、非臨床から承認までの過程を加速させる創薬ハイウェイシステムの創出が期待されます。

課題テーマ

- ▶ DDSや放射線治療、粒子線治療法や中性子線治療法等を含めた先端的創薬技術開発を応用した治療法開発
- ▶ 異分野先端技術融合による画期的薬効評価システムの構築による治療法の開発
- ▶ がん微小環境のネットワーク撃滅を実現する標的分子群の同定に基づく治療法開発
- ▶ がん間質との相互作用等におけるタンパク質相互作用を標的とした治療法開発
- ▶ 残存病変、転移・再発巣を制御する治療法開発

領域Bでは、がん細胞と微小環境の相互作用に焦点を当てた研究をはじめ、多くの独創的ながん生物学研究が推進されました。研究手法としてiPS細胞、オルガノイドなどのユニークな培養技術から、イメージングやDDSなどの革新的な新技術が駆使され、発がんの早期病変や悪性化進展の生物学的メカニズムの理解が大きく深化する過程を、間近で経験する貴重な機会が得られたことに感謝します(大島正伸)。

ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)に強い興味を持ち関わり始めましたので、BNCTの世界基準に責任がある国際原子力機関(IAEA)前で撮った写真を載せてみました。このシステムは1936年Locherにより原理提唱され、2020年に日本で初めて医療承認されています。実用化まで84年もの時が必要でした。本成果集に掲載された「次世代がん」研究は、おおいに期待されますものの、どれも緒に就いたばかりです。でも84年間は待てません。一日も早く社会実装されることを祈念しています(古矢修一)。



プログラムオフィサー
大島 正伸
国立大学法人金沢大学
がん進展制御研究所
教授



プログラムオフィサー
古矢 修一
国立大学法人岡山大学
中性子医療研究センター
副理事・総括副センター長
教授

イメージング活用創薬の視点からの異分野技術融合によるシームレスな薬効評価システムの構築と実施

概要

がん治療薬候補の多くが臨床試験で期待した効果を得られず開発中止に追い込まれる。ヒトでの動態の不良と被験者群やエンドポイント設定の問題が大きな要因であるため、本格的な臨床試験に入る前に、ヒトでの動態データを取得し、コンパニオン診断法の開発を進めておくことが臨床試験の効率向上に繋がる。本課題では、PET（ポジトロンエミッショントモグラフィ）による組織中薬物濃度の直接評価に基づく動態解析と標的分子占有率の算出による合理的な投与量・計画の決定、コンパニオン診断薬・サロゲートエンドポイントとなるPETイメージングバイオマーカーの開発を前臨床研究段階から組み込むことにより、前臨床試験と臨床試験のフィードバックが容易で、動態と薬効を関連付けたシームレスな創薬システム構築のための研究開発を行った。

キーワード

分子イメージング活用創薬、PET（ポジトロンエミッショントモグラフィ）、コンパニオン診断薬、イメージングバイオマーカー、前臨床・臨床試験のシームレスな創薬システム構築



研究開発代表者
渡辺 恭良

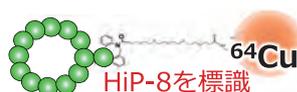
独立行政法人理化学研究所
生命機能科学研究センター
健康・病態科学研究チーム
チームリーダー

研究期間

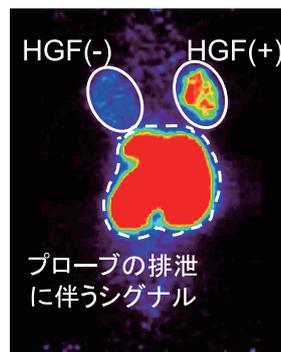
応用研究
平成 28 ~ 令和 3 年度

研究内容

1. 理研で開発を進めてきた非天然型アミノ酸含有タンパク質の生産系を改良し、標識抗体・抗体コンジュゲートの新規作製法として、非天然アミノ酸を抗体に導入して部位特異的な化学反応を行う技術開発を行い、複数の抗体フォーマット (IgG, VHH, Fab) にそれぞれ適した非天然アミノ酸含有抗体の生産システムの開発を達成した。1 分子の抗体の異なる部位に異なるペイロード（薬剤、標識など）を結合させるための技術開発にも成功し、これを生体直交反応性の二官能性キレータと組み合わせ、位置特異的にポジトロン放出核種を標識した、標識数・親和性・動態特性・代謝安定性が均一な抗体 PET プローブの作製技術を確立した。二官能性キレータの改良により比放射能の向上、酵素基質ペプチドをリンカーとした腫瘍イメージングコントラストを改善する新技術開発にも成功した。
2. 安定化学結合の切断を経る標識前駆体の合成手法に関し基質適用範囲を拡大し、複雑な構造の化合物でも高再現性の ¹⁸F- 標識反応条件を見出し、低分子 PET プローブ作製技術を高度化した。
3. 形成できたプラットフォームを用いチーム型研究を進める具体例として、抗体／核酸／ペプチドなどの先端的な創薬ツールを含むシーズのイメージング活用創薬を進めた。(A) 活性型 HGF と MET に対する特殊環状ペプチド (図)、(B) VASH2 に対するアンチセンス核酸と抗体、(C) CCR2 に対する低分子リガンド・特殊環状ペプチド・抗体、(D) ラミニン γ 2 単鎖と MT1-MMP に対する抗体である。シーズをポジトロン放出核種で標識してプローブ化し、PET による動態解析を行って腫瘍における標的分子占有率などに関する情報を得た。これに基づき、投与量・投与計画等を設定して制がん作用を検証し、動態と薬効を関連付けた。



(図) 特殊環状ペプチド HiP-8 を用いた PET 試験 HiP-8 が HGF の豊富ながん (マウスに移植) に集積。腎臓や肝臓からプローブが速やかに排泄されることによって、がん組織がコントラスト高く可視化された。



成果

- ・プレスリリース 令和元年 5 月 18 日 Nat. Chem. Biol. 2019
- 【新聞 16 紙、業界紙 2 報、オンライン 9 報掲載】

今後の展望

これらの成果を基に、均一で高品質な PET プローブの迅速な開発、がん特異性は高いが分子数の少ない標的のイメージングを可能にし、医薬品企業に技術を導出できる体制にする【汎用化】。理研を中心に構築してきた PET 研究と薬物動態解析を統合したプラットフォーム、および、first-in-human 試験を含む PET 臨床試験実施の枠組みと融合して企業研究への普及を図り、ADC や α 線治療等のがん創薬シーズの動態解析やイメージングバイオマーカー開発の加速、【セラノスティクスの実用化】に貢献する。一方、それぞれの具体例に関する「がん微小環境制御」に関わる分子やそれをターゲットにした抗体やアンチセンスオリゴヌクレオチドなどイメージング診断薬候補を治療薬候補として導出することもほとんどの研究分担者が医薬品企業と連携し進めている。

異分野先端技術融合による薬剤抵抗性を標的とした革新的複合治療戦略の開発

概要 本研究開発では、異なる先進的な技術を保有する4つの研究グループが、有機的に連携しながら薬剤抵抗性がんおよび希少難治がんを標的とした治療戦略の開発を目指した。患者ごとに異なるがん細胞のフェノタイプに着目した解析およびスクリーニング方法の開発を展開した。また、再生T細胞と独自の培養技術であるCTOS法を組み合わせた個別化免疫療法の開発を行なった。iPS細胞技術と、がん患者由来のCTOS、細胞株(PDC)およびPDXを融合させ、患者個々における治療感受性シグナルの同定に基づく【分子標的療法】と、【免疫療法】の併用による複合的【個別化医療】の創出を目指した。チーム内の緊密な連携により、がん生物学の深い理解に立脚した薬剤抵抗性がん、難治性がんに対する様々な治療戦略を提示した。

キーワード

薬剤抵抗性がん、iPS細胞、CTOS、再生T細胞、分子標的療法、免疫療法、個別化医療



研究開発代表者
山田 泰広

国立大学法人東京大学
医科学研究所
先進病態モデル研究分野
教授

研究期間

応用研究
平成28～令和3年度

研究内容

【分子標的療法】の開発

- iPS細胞技術を応用して、治療感受性シグナルの抽出が可能な独自のスクリーニング系を確立し、難治性がんである明細胞肉腫の治療感受性シグナルおよび治療候補化合物を同定した。
- 多剤耐性EGFR変異肺癌、NTRKおよびROS1融合遺伝子陽性がんの薬剤抵抗性機構に加えて耐性克服薬の開発、新たなALK阻害薬耐性機構、新規EGFR阻害薬耐性機構とその克服法を解明した。
- CTOSを用いて様々な腫瘍内多様性メカニズムを解明し、薬剤抵抗性獲得との関連を示した。
- ヒトiPS細胞を用いて薬剤抵抗性を示す希少小児がんである非定型奇形腫瘍/ラブドイド腫瘍(AT/RT)のモデルを作成し、治療標的を同定した。

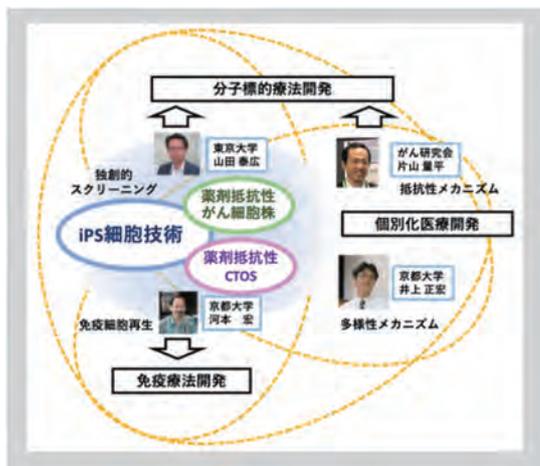
【免疫療法】の開発

- TCR遺伝子をiPS細胞に導入する方法(TCR-iPS細胞法)の開発と、TCR-iPS細胞からがん細胞を殺傷可能な高品質なキラーT細胞(CTL)を誘導することに成功した。
- 多能性幹細胞に簡便にTCR遺伝子を導入可能なカセット法の開発に成功した。
- 再生T細胞において簡便にTCR遺伝子を導入可能なTCRカクテル法の開発に成功した。
- 免疫チェックポイント阻害薬耐性機構を解明した。

【個別化医療】の開発

- 薬剤抵抗性肺癌、大腸がん、難治性希少がんに対して、臨床検体からのCTOS、PDXモデルおよびPDCの作成を行い、個別化医療開発に向けたフェノタイプスクリーニングの基盤を整えた。
- 大腸がんCTOSのスクリーニングで同定した候補薬を用いて、大腸がんCTOSにおける薬剤感受性の多様性を明らかにした。
- 卵巣がんの初代培養CTOS感受性試験と患者の治療成績との結果照合を行い、良好な相関を確認し、CTOSによる治療効果予測の可能性を示した。

Ito, *Cell Rep.* in revision, Taguchi, *Nat. Commun.* 2021, Mizuta, *Nat. Commun.* 2021, Yagi, *Nat. Commun.* 2020, Endo, *Cancer Sci.* 2020, Katayama, *Nat. Commun.* 2019, Terada, *Cell Rep.* 2019, Komura, *Nat. Commun.* 2019, Gong, *J. Exp. Med.* 2019, Shibata, *Nat. Commun.* 2018, Uchibori, *Nat. Commun.* 2017



成果

- ・AMED 革新的がん医療実用化研究事業への導出 令和2年度、平成31年度
- ・AMED 先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業への導出 令和元年度
- ・プレスリリース 平成29年7月27日 Nature 2017、平成30年5月25日 Nat. Commun. 2018、平成31年3月6日 Cell Rep. 2019、令和元年9月5日 Nat. Commun. 2019、令和2年6月24日 Nat. Commun. 2020、令和3年8月19日 Nat. Commun. 2021
- ・論文発表 9件

今後の展望

本研究で確立したiPS細胞技術を応用した治療感受性シグナルを同定するためのスクリーニング系は、理論上、全てのがん種に適用可能であり、様々ながん種において効果的な治療に直結する分子標的を明らかにできる可能性がある。さらに、腫瘍内リンパ球のTCRを導入した再生T細胞を、同一患者由来のCTOS、PDXを用いて治療効果判定するというアプローチは究極的な個別化免疫療法の開発に寄与することが期待できる。

がん多階層フェノタイプの理解に基づいた先端的創薬システムの開発

概要 がんの創薬スクリーニングで得られるシーズ薬の多くが非臨床・臨床応用の過程で脱落し、がんの生物学的な振る舞いを体外で再現できるようなスクリーニングシステムの開発が期待されています。特に、体外で患者さんのがん組織をそのまま培養し、薬の効果を確認できるような新しい創薬プラットフォームの開発が急務であります。本研究では、オルガノイド培養と呼ばれる、新しい患者がん組織培養技術を利用し、患者生体内でがん細胞がどのような増殖因子を必要としているかを研究しました。その結果、がん細胞のアキレス腱となる標的を見出し、新しいがん治療への応用が期待されます。

キーワード オルガノイド、がん幹細胞、ニッチ、Wnt シグナル、消化器がん



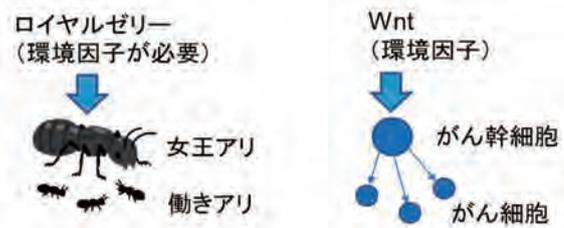
研究開発代表者
佐藤 俊朗
学校法人慶應義塾
慶應義塾大学 医学部
教授

研究期間
応用研究
平成 28 ~ 令和 3 年度

研究内容

我々の体の多くの組織は様々なスピードで新陳代謝（細胞が入れ替わっていること）をしております。この原動力となる特別な細胞のことを幹細胞と呼びます。幹細胞は増殖因子や栄養が豊富にある特殊な微小環境（ニッチと呼びます）に存在しますが、このようなニッチから離れると寿命が尽きてしまうことが分かっております。我々は、大腸の上皮幹細胞が炎症の環境の下で加齢とともに遺伝子変異を蓄積し、より厳しい環境でも幹細胞機能を維持できるように適応進化することを報告しました（Nanki et al. Nature 2020）。さらに、がん遺伝子変異を蓄積することで、細胞はがん化し、本来とは異なる環境でも増殖する能力を獲得することがわかりました（Matano et al. Nature Med 2015）。興味深いことに、我々はこのようにがん化した細胞でも、幹細胞を原動力とする新陳代謝が起きていることを、子孫系譜解析という方法を用いて実証しました（Shimokawa et al. Nature 2017）。このことから、がん組織でも、永続的な増殖の要となる幹細胞が存在し、その幹細胞を維持するための微小環境が必要であることがわかりました。こうした事実から、我々は、がん幹細胞が依存している微小環境や増殖因子を標的とすることによって、がんの増殖を阻止できると考え、スクリーニングを行うこととしました。今回、胃がん、膵がん、大腸がんの患者さんからがん組織を頂き、培養することによって、多くのがん細胞は Wnt と呼ばれる増殖因子に依存して幹細胞を維持していることがわかりました（Nanki et al. Cell 2018, Seino et al. Cell Stem Cell 2018, Kawasaki et al Cell 2020, Togasaki et al. Gastroenterology）。他のがん治療と同様に、Wnt を標的とした治療も全てのがんに効果があるわけではありません。しかし、我々は、遺伝子発現解析や遺伝子変異解析を通して、どのようながん細胞がこの Wnt を標的として治療が効果を示すかを突き止めました（Nanki et al. Cell 2018, Kawasaki et al Cell 2020）。従来の治療法と組み合わせることにより、がん治療の選択肢が増え、今後のがん治療成績の向上に資すると期待されます。

がん組織は全て同じがん細胞ではなく、女王アリのようなヒエラルキーをつくり、がん組織の永続的な新陳代謝の要となるがん幹細胞の存在が明らかになりました。このようながん幹細胞の維持のためには、組織環境に様々な増殖因子を必要とします。今回、このような増殖因子のうち、Wnt と呼ばれるタンパク質が特に重要な役割を担い、この増殖因子を阻害するような薬剤ががんの永続的な増殖を阻止できるとわかりました。



成果

- ・プレスリリース
平成 30 年 1 月 16 日 Cell Stem Cell 2018
平成 30 年 8 月 10 日 Cell 2018
令和元年 12 月 19 日 Nature 2020
- ・成果情報掲載
令和 2 年 11 月 25 日 Cell 2020
- ・論文発表 Nature 2017, Gastroenterology 2021

今後の展望

今回の成果により、がん組織の新陳代謝の維持メカニズムの一端がわかり、その維持機構を標的とする治療コンセプトが実証された。従来から用いられてきた細胞株はこうした幹細胞ヒエラルキーがなかったため、がん幹細胞を標的とした治療法は明らかにされていなかった。本治療法の臨床への応用が期待される。

がん微小環境模倣デバイスによる 消化器がんの血管内外浸潤機構の理解

概要

新規三次元培養システムであるがん微小環境模倣デバイスを用い、腸がん細胞の血管内外浸潤の過程をイメージングすることで、大腸がんの血管内外浸潤のパターンを理解し大腸がん転移の実態解明を目的とした。大腸がんドライバー遺伝子変異導入オルガノイドを用いることで、血管内外浸潤パターンにおける遺伝子変異と微小環境との相関を明らかにし、転移の実態解明と制御方法の開発、がん細胞転移の新たな概念の創出のための基盤技術を構築した。

キーワード

がん微小環境、血管、消化器がん、三次元培養、マイクロデバイス



研究開発代表者
松永 行子

国立大学法人東京大学
生産技術研究所 准教授

研究期間

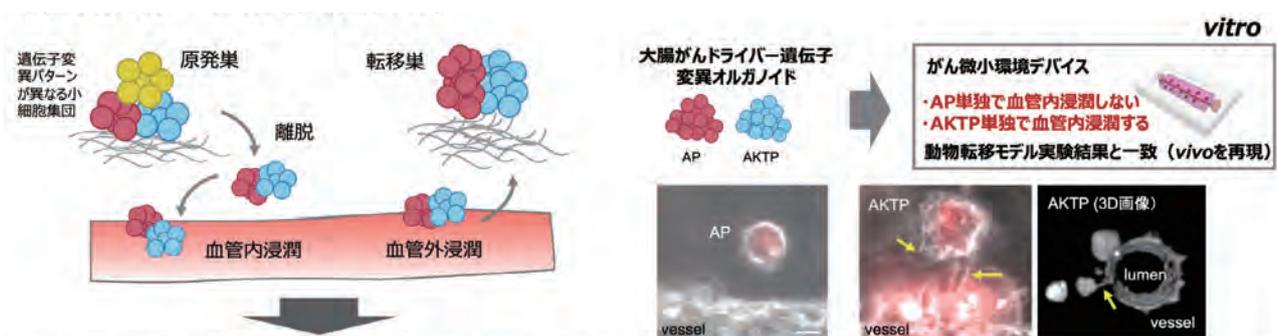
標的探索研究
平成 30 ~ 令和元年度
令和 2 ~ 3 年度

研究内容

<研究背景>

ゲノム研究の発展により、大腸がん発生に関与するドライバー遺伝子が明らかにされ (TCGA, *Nature*, 2012)、それらの遺伝子変異の積み重ねが悪性を誘導するという「多段階発がん」の概念が確立している (Markowitz & Bertagnoli, *N Engl J Med*, 2009)。一方で、単一細胞の遺伝子解析技術が実用化され、実際のがん組織では、遺伝子変異の段階的蓄積があるだけでなく、遺伝子変異パターンが異なる多様な細胞集団が構成していることが明らかになってきた (Hu et al, *Nat Genet*, 2019)。しかし、多細胞がクロストークをするがん微小環境において遺伝子変異パターンが異なる多様な細胞集団が、どのように血管内浸潤 / 血管外浸潤し、転移巣を形成するのかは不明である。その原因として、転移研究における in vivo 実験系の限界が挙げられる。

本研究では、新規三次元培養システムであるがん微小環境模倣デバイスに (Pauty *EBioMed*, 2018)、マウスモデルの腸管腫瘍由来オルガノイド (大腸がんドライバー遺伝子変異導入オルガノイド) を組み込んで、血管内浸潤パターンの可視化と、ペリサイト、線維芽細胞、リンパ管内皮細胞、圧力制御システムなどを組み込んだ高次ながん微小環境デバイスの開発を行った。



どのドライバー遺伝子がどのように血管内外浸潤に寄与するのか？
そのプロセスを直接観察する方法がない→**がん微小環境デバイス**

AKTPオルガノイドから離脱した細胞クラスターが血管方向に向かって浸潤する瞬間 (黄色矢印)。APオルガノイドでは見られない。

AP (Apc遺伝子と変異型p53遺伝子を持つオルガノイド) AKTP (Apc遺伝子欠損、変異型K-Ras発現、Tgfr2遺伝子欠損、変異型p53遺伝子のオルガノイド)
※金沢大大島研究室より供与

成果

- 論文公表
Biomater. Sci. 2020
Biomater. Sci. 2021
生産研究 2020
日経電子版 「ヒトの臓器・組織まねて老化やがん研究 創薬を加速」 令和 3 年 11 月 10 日

今後の展望

- 転移抑制標的の開発と創薬開発への貢献
大腸がん転移の血管内外浸潤のイメージングを通して、転移抑制標的の探索による創薬開発への貢献が期待できる。阻害剤の評価やスクリーニングへの利用可能性を検討し、有用性が示されれば、転移抑制に向けた創薬研究に貢献できる可能性がある。

がん抑制因子活性化を利用した治療耐性獲得乳がんに対する新規治療法開発

概要 がんの分子標的治療薬開発は、がん遺伝子産物の活性制御を狙ったものが主流である。我々はこのような既存の治療戦略とは全く異なる、がん抑制活性を利用した治療薬の開発を目指し、これまでにがん特異的足場タンパク質 BIG3 による「がん抑制因子 PHB2」の抑制機能制御および BIG3-PHB2 相互作用阻害ペプチド (stERAP) を開発し、PHB2 の抑制活性を利用した新たな治療法を提唱してきた。本研究では、がん化進展機構における各種がん化ストレスによる PHB2 活性化および機能喪失機構の解明によるがん多段階発現へ解明および stERAP の臨床試験を見据えた非臨床試験を進めた。

キーワード がん抑制因子、タンパク相互作用阻害、ステープルペプチド、治療耐性克服



研究開発代表者
片桐 豊雅
国立大学法人徳島大学
先端酵素学研究所 教授

研究期間

標的探索研究
平成 30 年度

応用研究
令和元 ~ 令和 3 年度

研究内容

●研究の背景・目的

がん化過程において、がん抑制遺伝子はゲノム・エピゲノム異常にて不活化するが、その全てに変異が生じているわけではなく、一方、がん遺伝子の活性化など細胞ストレスに応じて、その発現・機能は亢進する。しかしながら、がん化過程において、がん抑制因子が活性化することは、がん細胞にとって極めて不都合である。このことから、体細胞変異に依らない「がん抑制因子の機能喪失機構」の存在を考え、さらにその抑制因子の活性化を利用した治療薬の開発を目指した。

●新たな抑制因子不活化機構の発見と治療薬の開発

我々は、乳がん細胞にて発現亢進する「がん抑制因子 PHB2」に着目し、PHB2 が、がん特異的足場タンパク質 BIG3 と結合することで、その抑制活性が制御されていることを見出した(図 1・左)。PHB2 の抑制機能を利用した治療薬の開発の観点から、BIG3-PHB2 相互作用を競合的に阻害するペプチド (stERAP) を開発 (図 1・右) し、乳がん細胞移植マウスに対して、週一度の尾静脈投与で完全なエストロゲン依存性乳がんの抗腫瘍効果を認めた (図 2)。乳がん治療薬獲得耐性における治療効果および臨床試験を見据えた非臨床研究を進めた。

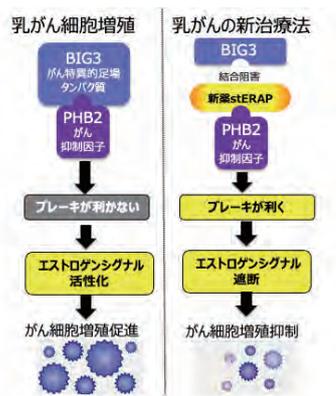


図 1 がん特異的足場タンパク質 BIG3 によるがん抑制因子 PHB2 の制御と創薬開発

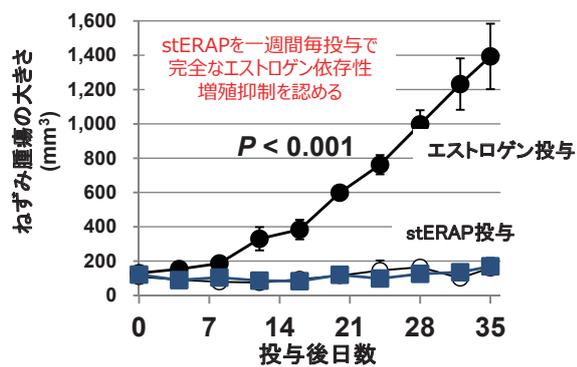


図 2 がん抑制因子活性化ペプチド stERAP の in vivo 抗腫瘍効果

成果

- AMED 革新的がん医療実用化研究事業への導出 令和元年度
- 論文発表 Cancer Sci. 2021
- バイオベンチャー企業との特許独占権の締結。

今後の展望

がんの分子病態はゲノムに生じた複数の遺伝子異常の蓄積に起因することは紛れもない事実である。一方、本研究にて明らかにした「ゲノム、エピゲノム異常に依らないがん抑制因子 PHB2 の不活化機構」は、今後同様なメカニズムにて不活化しているがん抑制因子の同定につながり、本研究の PHB2 創薬に加え、新たな抑制因子を利用した治療薬の開発が進み、既存の治療薬の刷新につながると期待する。

がん生物学とウイルス学の融合による 抗がんウイルス創薬システムの開発

概要 研究開発代表者らが開発した第三世代がん治療用単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) G47 Δ は、人為的三重変異によって高い安全性と強力な抗腫瘍作用を実現し、2021 年 6 月に日本初のウイルス療法薬として製造販売承認された。本研究では、G47 Δ のゲノム構造を元に、その安全性を保持しつつ更に抗腫瘍機能を増強して、がんの多様性とがん幹細胞の治療抵抗性に対応できる新規 HSV-1 をシステムティックに作製することが可能な創薬システムを構築する。がんの多様性に対応する機能付加型 HSV-1、がん共通の特性を利用した万能型がん治療用 HSV-1、抗がん免疫刺激力を強化したがん治療用 HSV-1 の 3 つの開発アプローチを用いた。

キーワード ウイルス療法、がん治療用ウイルス、単純ヘルペスウイルス 1 型、ウイルス創薬、がんワクチン



研究開発代表者
藤堂 具紀

国立大学法人東京大学
医科学研究所
先端医療研究センター
先端がん治療分野 教授

研究期間

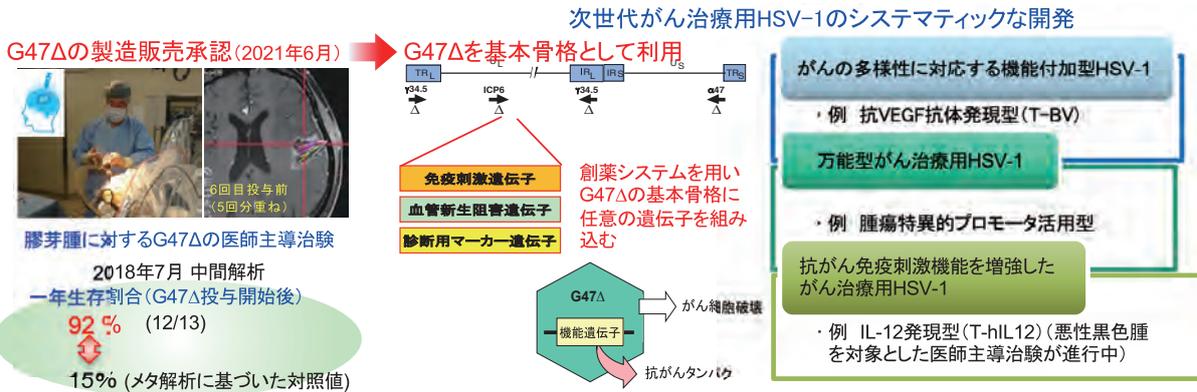
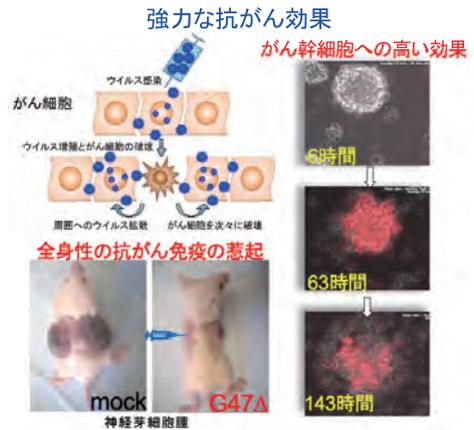
標的探索研究
平成 30 年度

応用研究
令和元 ~ 令和 3 年度

研究内容

がんはわが国の死亡原因の第 1 位を占め、医療技術の進歩にもかかわらずその死亡数は増加の一途をたどる。特に難治性がんや、標準治療後に再発して有効治療の選択肢がなくなったがんに対する新しいがん治療法開発のニーズは高い。がん根治を阻む一因は、がんの多様性とがん幹細胞の治療抵抗性を克服できないことにある。

新しいアプローチによるがん治療法として、ウイルスゲノムを遺伝子工学的に改変し、がん細胞で選択的に複製するウイルスを作製して、ウイルス複製に伴う直接的な殺細胞効果をもがん治療に応用する試みがなされ、研究開発代表者は世界でもその開発研究の先端を担ってきた。本研究チームが世界に先駆けた G47 Δ の臨床開発を通じて培った基盤技術に立脚し、3 つのアプローチによるシステムティックな開発により、がんの多様性とがん幹細胞の治療抵抗性を克服し、がん根治治療法の実現を目指す。医薬品開発に加え、ウイルス療法製剤の製造、流通、品質試験など我が国の新産業や周辺産業の育成にもつながり得ることから、事業連携の意義が大きい。



成果

- ・ 新規がん治療用 HSV-1 をシステムティックに作製することが可能な創薬システムを構築した。
- ・ 複数の次世代型がん治療用 HSV-1 が開発され非臨床の有効性 POC を取得した。
- ・ 特許出願 特願 2018- 68847

今後の展望

- ・ 臨床現場でニーズの高い新規がん治療用 HSV-1 を絞り込み、臨床応用に向けて特許の取得、非臨床 POC の取得、治験製品の製造、治験を実施し、臨床応用に繋げる。
- ・ 抗がんウイルス創薬システムを活用してシステムティックにがん治療用 HSV-1 開発を進め、世界をリードするウイルス創薬を我が国に確立する。

口腔がんの微小環境ネットワークを標的とした新規治療法の開発

概要 がんの進展は、がん細胞とがん関連線維芽細胞（CAF）などの間質との相互作用によって制御される。本研究開発課題では、CAFから分泌されるトランスフォーミング増殖因子2（TGF-β2）が、上皮間葉移行（EMT）を誘導することで口腔扁平上皮がん細胞の悪性度を亢進することを明らかにした。さらにTGF-β2を含む全てのTGF-βアイソフォームを阻害する新規Fc融合タンパク質製剤を開発し、EMTを抑制する低分子化合物を同定するとともに、これらの新規薬剤候補が口腔がん細胞による腫瘍形成を抑制することを見出した。今後これらのシーズをがん治療薬として導出することを目指す。

キーワード がん微小環境、口腔扁平上皮がん細胞、上皮間葉移行（EMT）、内皮間葉移行（EndMT）、TGF-β



研究開発代表者
渡部 俊郎

国立大学法人
東京医科歯科大学
大学院医歯学総合研究科
病態生化学分野 教授

研究期間

標的探索研究
平成29～30年度

応用研究
令和元～令和3年度

研究内容

腫瘍は、がん細胞のみならず間質を構成する腫瘍血管やCAFなど種々の細胞とともに構成されている（図1）。がん微小環境では構成細胞間での直接的な相互作用や液性因子を介した相互作用によって腫瘍の形成や進展が制御されており、こうした「がん微小環境ネットワーク」は新たな治療標的として注目されている。本研究開発課題においては、希少・難治がんである口腔がんの本態解明を通じて悪性化機構を明らかにし、そのメカニズムに基づいた新規治療標的の同定ならびに治療薬の開発を進めてきた。多くの種類のがんにおいて発現が上昇している液性因子TGF-βは、EMTを誘導することでがん細胞の悪性度を亢進し、がん転移を誘導する。我々は3つあるTGF-βのアイソフォームの中のTGF-β2が頭頸部がんの予後不良因子であることを見出した。また、TGF-βは腫瘍血管の内皮細胞に対して内皮間葉移行（EndMT）を誘導することでCAFの形成を誘導するが、我々はEndMTにより形成されるCAFから分泌されるTGF-β2が口腔がん細胞のEMTを誘導することを見出した（成果1）。つまり、TGF-β2はがん微小環境ネットワークを媒介する因子であり重要な治療標的であるが、これまで開発されていたTGF-βに対する阻害剤は安定性やTGF-β2に対する阻害作用の欠如など問題があった。そこで我々は技術支援班の白水先生（理化学研究所）と連携して、TGF-β2を含む全てのTGF-βアイソフォームを阻害する新規Fc融合タンパク質製剤を開発した（成果2）。さらに、我々は口腔がん細胞の悪性度を亢進するEMTを阻害する低分子化合物としてβアドレナリン受容体作動薬であるイソクスプリンを同定した（成果3）。TGF-βによりEMTが誘導されたがん細胞は腫瘍形成能が亢進することから、担がんマウスモデルを用いて検討したところ、今回開発した2つの新規薬剤候補が口腔がん細胞による腫瘍形成を効率良く抑制することを見出した。

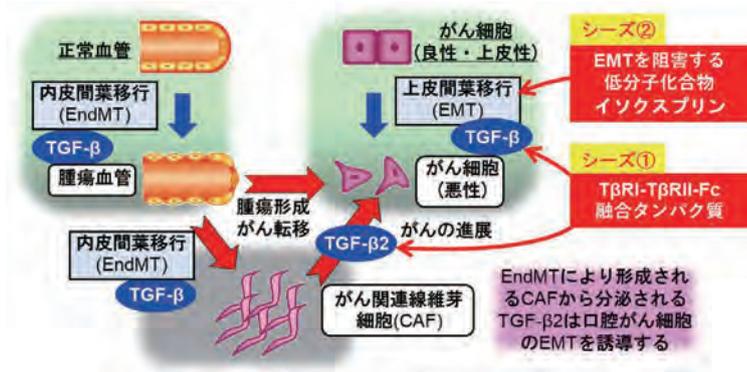


図1 口腔がんの微小環境ネットワークを標的とした新規治療法の開発

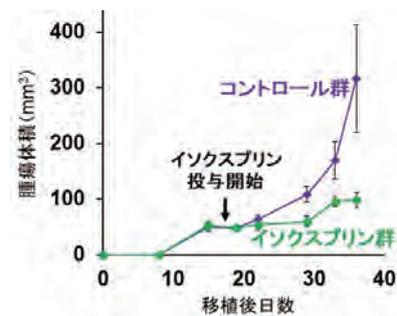


図2 マウスに移植した口腔がん細胞から形成した腫瘍の体積がイソクスプリン投与により低下したことから、イソクスプリンの治療効果が明らかとなった

成果

- プレスリリース
 - 平成31年2月4日 Sci. Rep. 2019
 - 令和元年7月3日 Mol. Oncol. 2019
 - 令和2年7月11日 Cancer Sci. 2020
 - 令和2年11月20日 Cancer Sci. 2020
- 成果情報掲載
 - 令和2年8月3日 J. Biol. Chem. 2020

今後の展望

本研究開発課題において得られた2つのシーズは、口腔がんに対する新規薬剤開発に資することが期待される。イソクスプリンは他の疾患に対する治療薬として使用されており、今後ドラッグ・リポジショニングによる新規抗がん剤の開発が期待できる。現在、臨床での技術評価を可能とするステージへ移行するために開発を進めている。

アストロサイトを標的とした がん脳転移根治療法の開発

概要 がん脳転移の形成においては脳微小環境への適応、特にアストロサイト・ミクログリアとの相互作用がその進展に重要な影響を及ぼすことが知られている。本研究では申請者らが独自に開発した *in vitro* 共培養系 (Mixed-glial culture on/in soft substrate: MGS 培養法) とがん脳転移マウスモデルを用いた多角的解析により、がん細胞とグリア細胞との相互作用によって規定されるがん促進性・抑制性微小環境の本態を明らかにする。またこれに基づいて治療標的となりうる分子・シグナル伝達経路を同定し、がん脳転移に対する新たな治療戦略を提案する。

キーワード 脳微小環境、転移性脳腫瘍、アストロサイト、ミクログリア、分子標的治療



研究開発代表者
平田 英周
国立大学法人金沢大学
がん進展制御研究所 准教授

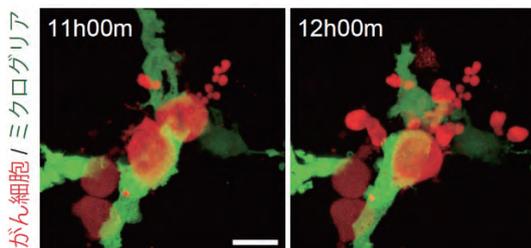
研究期間

標的探索研究
平成 28 ~ 29 年度
令和元~令和 2 年度

研究内容

MGS 共培養系を用いた薬剤スクリーニング・遺伝子発現解析・ライブイメージングにより、がん脳転移の促進性・抑制性に関わる複数の分子・シグナル伝達経路を同定することに成功した。

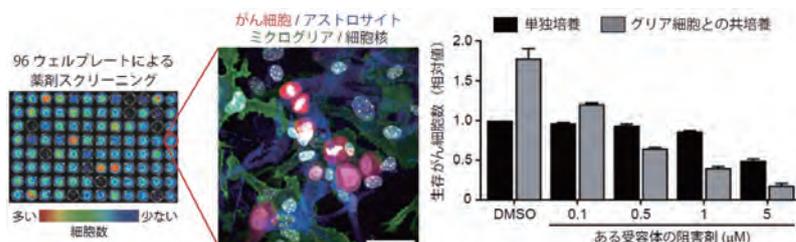
(1) 脳微小環境中には極めて強い腫瘍細胞障害性を有するミクログリアが存在することが明らかとなり、その機能を果たす中心的な分子としてある種のリン酸化酵素を同定した。この腫瘍細胞傷害性ミクログリアはアストロサイトに対しては一切の細胞障害性を示さず、また腫瘍細胞であっても強い脳転移指向性を付与されたがん細胞や原発性悪性脳腫瘍であるグリオーマ細胞は、この細胞障害性を回避していることが明らかとなった。驚くべきことに、これら細胞傷害性の回避にはアストロサイトが関与しており、“制御性アストロサイト”によるミクログリアのある種のリン酸化酵素の抑制が、がん細胞の生存に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。



【がん細胞 (赤色) を攻撃するミクログリア】

MGS 共培養系中には強いがん細胞傷害性を示すミクログリアが存在していることが明らかとなったが、脳転移指向性を高めたがん細胞やグリオーマ細胞はミクログリアによる攻撃を受けない。この分子機構として、これらの細胞はミクログリアの細胞傷害性に必要なリン酸化酵素を不活化していることが明らかとなった。更に、このリン酸化酵素の不活化が“制御性アストロサイト”を介して行われていることも明らかとなった。

(2) がん脳転移特異的に誘導される治療標的候補分子として受容体タンパク質の一種を同定した。この受容体は中枢神経系以外ではほとんど発現が認められず、がん細胞においてもほとんど発現は認められていない。ところがアストロサイトとの相互作用下にその発現が誘導され、そのシグナル遮断は脳転移がん細胞の増殖を強く抑制することが明らかとなった。



【MGS 共培養系を用いた薬剤スクリーニングによるがん脳転移特異的標的分子の同定】

ある受容体シグナルの遮断は、グリア細胞との相互作用依存性にごん細胞の増殖を強く抑制する。

成果

- 論文発表 iScience 2020
- MGS 共培養系を用いた薬剤のスクリーニング方法に関して特許出願準備中

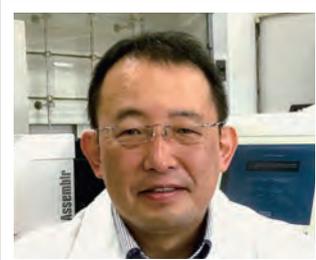
今後の展望

- 腫瘍細胞傷害性ミクログリアによるがん脳転移根治療法の開発研究
- 本研究で同定した受容体を標的とした新規がん脳転移治療法の開発研究を引き続き推進する。なお (2) に関しては治療戦略に関する POC を早期に取得し、臨床研究に向けた準備を行う。

BPA 非感受性腫瘍の中性子捕捉療法 適応拡大に向けた次世代ホウ素薬剤開発

概要 ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) は、低侵襲治療法として注目されており、先行薬剤である BPA は、2020 年 6 月に切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部がんに対して、BNCT 用国産小型加速器とともに保険治療が始まったが、BPA が集積しないがんも多い。本研究で開発した新規ホウ素薬剤は、ヒト悪性脳腫瘍 U87MG 細胞に対し高い腫瘍集積性を示すとともに、BPA より優位に BNCT 抗腫瘍効果を示した。脳腫瘍同所モデルラットでは、対流強化薬剤送達 (CED) 法を用いることで新規薬剤投与群では 50% 以上が、BPA と併用群では 70% が治癒し、BPA と相補的な薬効が示唆された。

キーワード 低侵襲治療システム、薬物送達システム、悪性脳腫瘍、中性子捕捉療法、ホウ素薬剤



研究開発代表者
中村 浩之
国立大学法人東京工業大学
科学技術創成研究院
化学生命科学研究所 教授

研究期間

標的探索
令和元～2年度

研究内容

【研究の背景と目的】

BNCT は、2020 年 3 月に頭頸部がんの承認を受けた低侵襲がん選択的治療法である。承認された薬剤は BPA1 剤のみであり、BPA 非感受性がんに対する新しいホウ素薬剤の開発が急務である。本研究では、BNCT 適応疾患拡大の実現を目的とし、アミノ酸トランスポーター (LAT-1) を介して取り込まれる BPA とは異なる相補的な薬剤を開発するとともに、脳腫瘍治療へ適応拡大を図る。

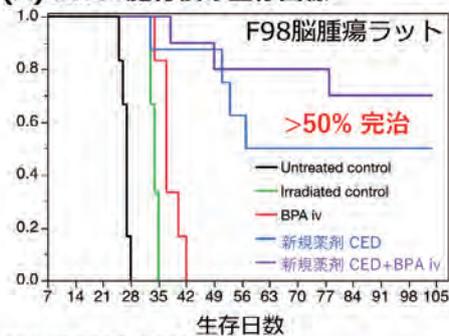
【研究成果】

葉酸受容体 (FR α) を標的とした新規ホウ素薬剤の開発に成功した。本薬剤は、ヒト悪性脳腫瘍 U87MG 細胞に対し高い腫瘍集積性を示すとともに、BPA 非感受性 F98 および C6 のグリオーマ同所移植脳腫瘍モデルラットに対し、CED 法を用いることで、0.5 mgB/kg の投与量にも関わらず高い腫瘍内ホウ素集積性と **50% 以上が完治する高い BNCT 抗腫瘍効果**を示した (図 2)。安全性に関しては、BPA 中性子照射群では、一過性に 10% 程度の体重減少が 7 日目に認められたのに対し、PBC-IP/ 中性子群において、薬剤投与 / 照射後 28 日までの期間中、非処理群と比べた顕著な体重減少は見られなかった。

【研究の特色・優位性】

全身投与の PBA と異なり CED による投与のため、**総投与量を BPA の 100 分の 1 (体重 60kg の患者に対し、0.3g) まで低減できるのみならず**、全身投与におけるがん以外の組織への高い蓄積も CED により回避できる (表 1)。

(A) BNCT施行後の生存曲線



(B) 病理組織評価

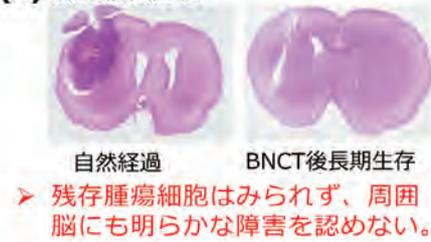


図 1 新規薬剤の高い BNCT 効果

表 1 BPA と本薬剤の特性比較

	BPA	新規薬剤 (本研究)
細胞取り込み機構	LAT-1	FRα
投与量 (ホウ素換算)	25 mg B/kg	0.5 mg B/kg
総投与量 (体重60kgの場合)	500 mg/kg (患者 1人あたり 30 g)	5 mg/kg (患者 1人あたり 0.3 g)
投与方法	点滴静注	CED法
1分子のホウ素含有率	4.8%	9.6%
細胞毒性	> 10 mgB/L	> 100 mgB/L
水溶性	○ (ソルビトール複合体により溶解)	○ (ナトリウム塩)

成果

・特許出願 特願 2021-039885

今後の展望

BPA 非感受性がんに対する BNCT 適応疾患拡大の実現を目的とし、本薬剤の脳腫瘍治療への適応を図る。本薬剤を用いる脳腫瘍 BNCT は、CED 法投与が有効であることから、医薬品と医療機器の両面から、非臨床試験実施に向けた規格、品質、安全性などの試験を遂行する。非臨床 POC 取得のための研究開発項目として、(1) 本薬剤の GMP 基準での商業用製造プロセスの開発、(2) 薬物動態試験、(3) 薬効評価試験、(4) 毒性・安全性試験項目の抽出を行い、PMDA への RS 戦略相談を実施し、非臨床試験へと繋げる。

がん幹細胞機能性ポリマーによる グリオーマの新規治療標的探索

概要 本研究開発は未だアンメットニーズの高い悪性神経膠腫(グリオーマ)を対象に、1) がん幹細胞亜集団の可視化、2) 人工微小環境(ニッチ)の作製、3) ニッチ因子群の探索を推進し、その治療抵抗性と再発を克服し得る新たな医療シーズを創出する目的で実施された。同定された各種リガンド・受容体はバイオマーカーおよび治療ターゲットとして非臨床 POC の確立を目指す他、同定されたヒットポリマーおよびリードゲルはコンパニオン診断材、予後モニタリングシステム、さらにはマルチ標的型の高分子抗がん剤として、新規診断・治療の確立へ向けた創材・創薬・技術開発へと展開する。

キーワード 悪性グリオーマ、がん幹細胞、人工微小環境、ポリマー高分子、ケミカルバイオロジー



研究開発代表者
榎 康一
国立大学法人
東京医科歯科大学
難治疾患研究所 助教

研究期間

標的探索研究
令和元～2年度

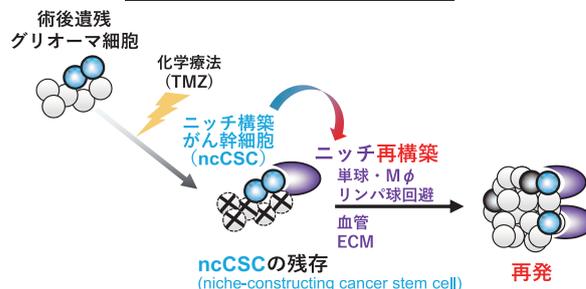
研究内容

ニッチはがん幹細胞の維持に深く関わる根治標的として期待されているものの、その構成要素は極めて多岐に渡ることから、それら複合的要素をカバーする実験系の構築が当該分野における重要課題のひとつとされてきた。一方、再生医療分野において ES 細胞や造血幹細胞など正常幹細胞のニッチを擬態するバイオ機能性の合成ポリマー(高分子化合物)が報告され、私たちが以前にがん幹細胞機能性のポリマーを世界に先駆け報告した。本研究は材料化学分野の第一人者エジンバラ大学 Mark Bradley 教授との緊密な国際連携の下、独自に同定した膠芽腫の TMZ 耐性再発源亜集団「ニッチ構築がん幹細胞(ncCSC)」(図『本研究開発の重要な背景』参照)に対するニッチ擬態性のマテリアル(人工ニッチ)を開発し、それを細胞外解析用プローブとして用いる斬新な手法を執ることで、これまでになかった新規ニッチ因子群の同定を目指した。

ncCSC の可視化モデルをゲノム編集により作製後、382 種類のアクリル系ポリマーを計 1,528 ヶ所にスポットしたスライドガラス上でポリマー microarray 解析を実施した。細胞を捕捉した全 209 ポリマーの中から ncCSC の自己複製と増殖を維持する機能性ポリマーとして PA358 を同定した。ヒットポリマーは様々な条件下において 3次元のハイドロゲルへと合成展開を行い、人工ニッチ機能の最適化を行った。最終的に ncCSC に高い維持機能を有するアクリル系ハイドロゲル PA358-HG2, HG3 の作製に成功した。リードゲル特異的な結合タンパク質の分析から、従来法では明らかにされてこなかった 7つの血清由来因子を同定した。最終的に 2つのリガンドおよびその受容体の発現が膠芽腫再発患者 16 症例において予後不良との間に高い相関を示すことが確認された。以上の成果から、悪性グリオーマの TMZ 耐性と再発に関わるニッチの分子細胞基盤が構築された(図『本事業で得られた成果』参照)。

本研究開発の重要な背景

グリオーマの再発メカニズム (がん幹細胞によるニッチの再構築)

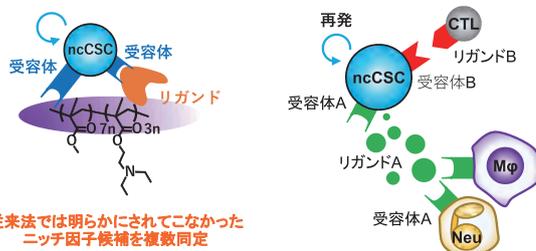


本事業で得られた成果

ポリマーを用いた標的分子の探索 得られた成果に基づく仮説

ヒットポリマーを原料とする人工ニッチゲル PA358-HG2, HG3 を作製

グリオーマの TMZ 耐性と再発に関わるニッチの分子細胞基盤



従来法では明らかにされてこなかったニッチ因子候補を複数同定

成果

- 論文発表
Inflamm. Regen. 2020
医学のあゆみ 2020
Med. Sci. Digest 2020
Precis. Med. 2020
Stem Cells 2020

今後の展望

バイオ機能性のポリマーを細胞外解析用プローブとして用いる本手法は、次世代の微小環境創薬システムとして様々ながん種へと適応を拡大する。本事業で同定されたニッチ因子および受容体は、バイオマーカーおよび治療標的として非臨床 POC を取得後、企業導出を目指す。ポリマーのアレイ規模拡大と生体適応を目指して、日本独自の大規模なポリマー・ハイドロゲルライブラリーの構築を開始している。特に生体適合性モノマーを原料とするポリマー分子の収集に注力しており、光化学的なポリマー創薬、診断・治療技術開発を行う。

新規膵がん動物モデルに立脚した膵がん組み合わせ療法の開発

概要 膵がんは様々ながん種の中で最も予後が悪く、その新規治療標的の同定や治療法の開発は喫緊の課題である。これを解決すべく代表者は、ヒト膵がんの遺伝子型を再現した初のモデルショウジョウバエを作出し、網羅的な遺伝学的解析により膵がんの新規標的となるキナーゼ群を同定することに成功した。さらに代表者らは、これらのキナーゼに対する阻害剤がこのモデルハエの腫瘍形質を抑制すること、そしてマウス移植ヒト膵がん細胞の成長を抑制することも見出した。引き続き代表者らは、これらの化合物の毒性を低減することで治療域を拡大する取り組みを続けている。

キーワード 膵がん、ショウジョウバエ、網羅的遺伝学解析、キナーゼ、分子標的薬



研究開発代表者
園下 将大

国立大学法人北海道大学
遺伝子病制御研究所
がん制御学分野 教授

研究期間

標的探索研究
令和2～3年度

研究内容

膵がんは、早期発見が困難でかつ有効な治療法がほとんど存在しない代表的な難治がんである。これまでに効率の良い研究を実現する動物モデルが不足していたことから、代表者らはハエを使用して患者の遺伝子異常を模倣した。ハエは、哺乳類と遺伝子の保存度が高く、豊富な解析ツールが利用可能で、かつ繁殖が安価・容易などの利点を備える。患者の遺伝子異常を再現したハエは、細胞増殖の亢進などの表現型を示した(図1)。特に、**4遺伝子変異(4-hit)**ハエが示した致死表現型は、変異遺伝子数が増加すると予後が悪化する臨床の状況と矛盾せず、モデルとしてのこのハエの有用性を示唆している。

そこで代表者は、この4-hitハエを活用して全キナーゼの遺伝学スクリーニングを実施した。その結果、AとBの二つのキナーゼの変異が上記の表現型を抑制することを見出した。Aの阻害剤AiおよびBの阻害剤Biを培養ヒト膵がん細胞に添加したところ、単独や組み合わせにおいて増殖抑制効果を認めた(図2)。このうちAiは、マウスに移植した膵がん細胞の増殖も著明に抑制した(図3)。Bについては、膵がん臨床検体を使用した解析により、発現が高い患者が低い患者と比較して優位に予後が悪いことが分かった(図4)。現在、モデルマウス(図3)を使用してBiやAiとBiの組み合わせの効果も検討中である。

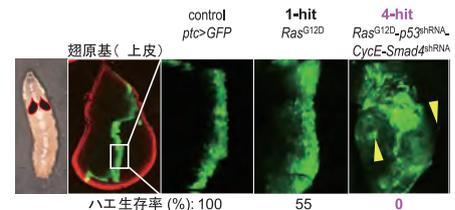


図1 膵がんモデルハエ群

幼虫の翅原基の帯状の領域で遺伝子操作を実施。赤：翅原基輪郭。黒：野生型領域。Ras活性化により、上皮細胞の増殖が亢進して帯が広がる(中央)。遺伝子変異が蓄積すると一層増殖が活発になり、遊走能が亢進して元の領域から離脱する細胞が出現し(右; 矢頭)、ハエは致死となる。

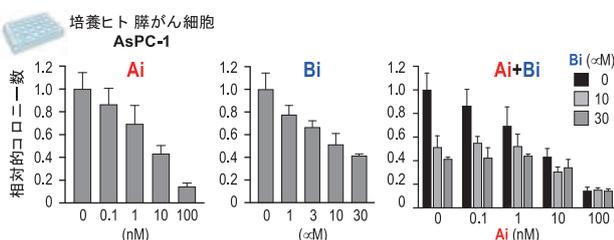


図2 A阻害剤(Ai)やB阻害剤(Bi)による細胞増殖の抑制
化合物添加後7日目に計測

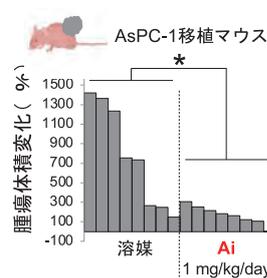


図3 A阻害剤による腫瘍形成の抑制
投与4週間目。*P < 0.05

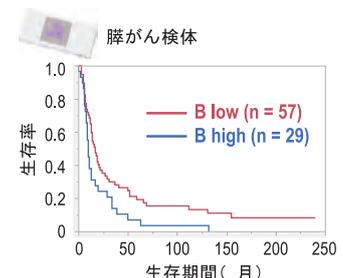


図4 Bの発現が高い患者は低い患者より予後が悪い
P < 0.05

成果

- 論文発表
Cancer Sci. 2021
生化学 2020
- 特許出願
PCT/JP2021/7651
特願 2021-29585

今後の展望

本研究で代表者らは、ハエを活用することで膵がんの新規標的遺伝子や治療薬候補の効率的な絞り込みが可能であることを示した。今後は、これらの化合物の知財を有する製薬企業との共同研究や、独自の毒性低減手法の適用等を通じてリードを創出する。さらに今後、この研究基盤を膵がん以外のがん種にも拡張する。この実現に向け代表者は現在、尿路上皮がんや口腔がんなど多様ながん種のモデルハエの作出に取り組んでおり、がんの創薬研究の一層の進展に貢献したいと考えている。

劇症型 NK 白血病における独特なニッチの分子基盤解明その制御法開発

概要 劇症型 NK 細胞白血病 (ANKL) は、稀少性や急激な進行のため病態解析が進まず未だ生存中央値 2 ヶ月という極めて予後不良な疾患である。我々は異種移植モデル (PDX) マウスを 5 症例構築し、腫瘍進展の首座は従来考えられてきた骨髄ではなく、肝臓、それも特殊な血管である類洞であることが明らかにした。更に腫瘍細胞はヒト、微小環境構成細胞はマウスという種差を利用した異種インターラクトーム解析により、5 個の治療標的候補分子、試験管内共培養系を用いて肝星細胞腫瘍支持因子としてシステインを同定した。

キーワード Epstein-Bar ウイルス (EBV) 関連癌、難治がん、腫瘍微小環境、AYA 世代、PDX マウス



研究開発代表者
幸谷 愛

学校法人東海大学 医学部
基盤診療学系 先端医療科学
教授

研究期間

標的探索研究
令和 2 ~ 3 年度

研究内容

従来骨髄で増殖すると考えられていた ANKL 細胞が、肝臓類洞に生着し、増殖することを病理解析によって 5 例の PDX マウスから明らかにした。更に肝臓由来の ANKL 細胞を継代し、脾臓由来と比較し、生存期間が大幅に短縮されることを見出し、肝臓での腫瘍増殖は脾臓より顕著に高いことを示した。(図 1)

肝臓類洞と腫瘍細胞が相互作用し得る候補分子に対して CRISPR で腫瘍側因子を欠損させた ANKL 細胞を用いて、PDX モデルを作成し、腫瘍増殖が遅延する分子をスクリーニングし、生体内で腫瘍微小環境構築に機能的必要不可欠な分子を 5 種類同定した。(図 2)

上記 5 種類のうち、CD74-MIF axis は、特に肝臓ニッチにおいて腫瘍形成において重要な機能を有することを明らかにした。ヒト ANKL 肝臓検体においても、MIF が肝臓類洞に高発現し、CD74 が腫瘍細胞に発現することを確認した。(図 3)

加えて、肝星細胞が分泌する ANKL 生存維持機能を有する液性因子を、分画精製と質量分析を用いてアミノ酸システインであることを明らかにした。(図 4)

更にシステイン代謝酵素の GGT1 がシステイン存在下必須な機能を有することを見出した。その機能は従来報告されている、グルタチオンの細胞外での加水分解に留まらず新規の作用機序が存在することが明らかになった。複数の固形がんでも同様の機序の存在が示唆された。

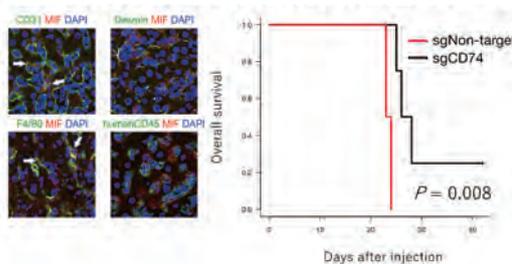


図 3 CD74-MIFaxis は ANKL の増殖を制御する

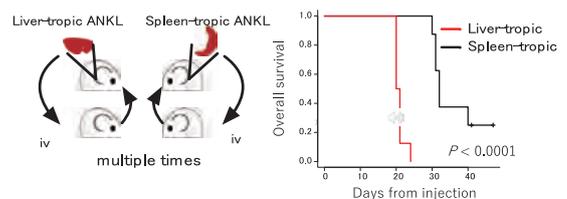


図 1 肝臓由来 ANKL は脾臓由来 ANKL より増殖が早い

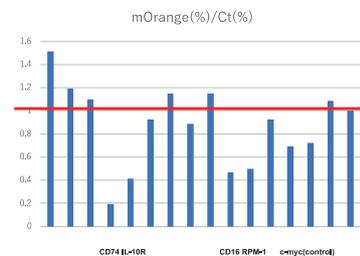


図 2 CD74, IL-10R, CD16, RPM-1, c-myc 欠損 ANKL の生存率

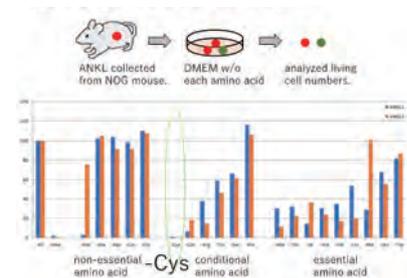


図 4 アミノ酸除去時の ANKL 生存率

成果

- ・プレスリリース 令和 3 年 3 月 16 日 FEBS Lett. 2021
- ・特許出願 特願 2021-180891

今後の展望

5 種類の同定分子のうち 1 種類については、日本のベンチャーがヒト阻害抗体を開発済みのため、近い将来非臨床試験を経て現状標準治療法の存在しない ANKL に対する臨床試験に結実する可能性が高い。肝臓類洞をニッチにする腫瘍は ANKL 以外にも症例報告があるためそれらの腫瘍に対する本研究で得た治療標的の有効性が予想される。システイン代謝酵素 GGT1 の作用機序は従来報告されているものと全く異なる新規機序であるが、固形がんでも同様の作用機序が示唆されるため、波及効果の高い知見が得られる可能性がある。

応用研究課題

所属研究機関	氏名	研究課題名	研究期間(年度)
理化学研究所	渡辺 恭良	イメージング活用創薬の視点からの異分野技術融合によるシームレスな薬効評価システムの構築と実施	平成28年-令和3年
東京工業大学	西山 伸宏	DDS技術を基盤とした革新的がん治療法の開発	平成28年-令和3年
京都大学	山田 泰広	異分野先端技術融合による薬剤抵抗性を標的とした革新的複合治療戦略の開発	平成28年-令和3年
東京理科大学	松島 綱治	新規遊走シグナル制御分子群を標的とした抗がん剤の開発	平成28年-令和3年
がん研究会	藤田 直也	腫瘍増殖・血行性転移を促進する血小板凝集促進分子ポドプラニン/Aggrusを標的にした新治療法の開発	平成28年-令和3年
慶應義塾大学	佐藤 俊朗	がん多階層フェノタイプの理解に基づいた先端的創薬システムの開発	平成28年-令和3年
産業総合研究所	福田 道子	D-型ペプチドによる血液-脳腫瘍関門突破と脳腫瘍治療	平成28年-令和元年
新潟大学	近藤 英作	残存病変・転移・再発巣を掃討する腫瘍高度集積性PDC (peptide drug conjugate)の開発	平成28年-令和3年
国立がん研究センター	工藤 千恵	がんによって巧妙に教育された体内環境を一齐に修正し得るがん根治療法の研究開発	平成28年-令和3年
岡山大学	松浦 栄次	深部・転移がんへのRadio-induced photodynamic (RIPD) - Theranosticsを実現する89Zr標識・抗体担持生分解性キャリアの開発	平成28年-令和3年
東京大学	坂本 毅治	がん細胞・がん間質細胞特異的な酸素センシング機構を標的としたがん微小環境標的薬剤の開発	平成28年-令和3年
神戸大学	片岡 徹	がん微小環境を制御するRas標的蛋白質PLCεの選択的阻害剤の開発	平成28年-令和元年
微生物化学研究会	川田 学	がん-間質相互作用を利用した新規抗がん剤の開発基礎研究	平成28年-令和3年
徳島大学	片桐 豊雅	がん抑制因子活性化を利用した治療耐性獲得乳がんに対する新規治療法開発	令和元年-令和3年
東京大学	藤堂 具紀	がん生物学とウイルス学の融合による抗がんウイルス創薬システムの開発	令和元年-令和3年
東京医科歯科大学	渡部 徹郎	口腔がんの悪性化機構の解明とそのメカニズムに基づく新規治療標的探索研究	令和元年-令和3年
国立がん研究センター	安永 正浩	光遺伝子/タンパク質工学・DDS・分子イメージングを駆使した次世代抗体療法の開発	令和2年-令和4年
国立がん研究センター	吉本 光喜	膵臓がんに対する高LETアルファ線核医学治療の最適化に資する研究	令和2年-令和4年

標的探索研究課題

所属研究機関	氏名	研究課題名	研究期間(年度)
大阪大学	黒田 俊一	抗体医薬の治療効果を飛躍的に高める足場ナノ粒子の開発	平成28年-平成29年
東京大学	児玉 龍彦	転移性進行がんの診断と治療を可能にする革新的がん細胞ターゲティングシステムの開発	平成28年-平成29年
岡山大学	阪口 政清	がんの転移をターゲットとした新しい治療法の開発	平成28年-平成29年
国立がん研究センター	山本 雄介	乳がん細胞の抗がん剤耐性、転移、再発に関与するLong non-coding RNAの探索	平成28年-平成29年
東京大学	藤堂 具紀	がん生物学とウイルス学の融合による抗がんウイルス創薬システムの開発	平成28年-平成29年
愛媛大学	東山 繁樹	マスターモジュレーターとしてのCUL3システムを標的とした血管新生制御法の開発とがん治療応用	平成28年-平成29年
理化学研究所	眞鍋 史乃	質量顕微鏡を駆使した難治がん間質関連抗体・抗がん剤複合体の開発	平成28年-平成29年
東京大学	大澤 毅	低pHがん微小環境のネットワーク撃滅を実現する標的分子群の同定と治療法の開発	平成28年-平成29年
理化学研究所	喜井 勲	がん特異的メカニカル環境におけるペリオスチンを標的とした創薬技術開発	平成28年-平成29年
国立がん研究センター	林 光博	分子イメージングによる治療抵抗性腫瘍の薬物動態とがん微小環境研究	平成28年-平成29年
金沢医科大学	平田 英周	脳転移がん細胞の休眠維持・破綻機構の解明と新規治療法の開発	平成28年-平成29年
量子科学技術研究開発機構	吉井 幸恵	腹腔内転移を伴う難治性膵臓がんを制御する細胞特性追撃型放射免疫療法の実現	平成28年-平成29年
横浜市立大学	関根 圭輔	プライマリ膵癌オルガノイド創薬プラットフォームの開発	平成29年-令和元年
京都大学	妹尾 浩	階層性を標的とした新規膵臓がん治療法の開発	平成29年-令和元年
東京医科歯科大学	渡部 徹郎	口腔がんの悪性化機構の解明とそのメカニズムに基づく新規治療標的探索研究	平成29年-令和元年

所属研究機関	氏名	研究課題名	研究期間(年度)
国立がん研究センター	梅田 泉	放射錯体化学とDDS先端技術の融合による革新的RI内用療法／radio-theranosticsの創出	平成30年
徳島大学	片桐 豊雅	がん抑制因子活性化を利用した治療耐性獲得乳がんに対する新規治療法開発	平成30年
東京大学	藤堂 具紀	がん生物学とウイルス学の融合による抗がんウイルス創薬システムの開発	平成30年
北海道大学	藤田 恭之	細胞競合を応用した前がん病変部に対する新規診断法・予防的治療法の開発	平成30年-令和元年
京都大学	吉田 善紀	リプログラミング技術を用いた腫瘍内多様性に対応する骨髄異形成症候群と急性骨髄性白血病の新規治療法の開発	平成30年-令和元年
東京医科歯科大学	井上 純	癌細胞の代謝・細胞生存システムを標的とするマイクロRNAを用いた核酸医薬に関する研究開発	平成30年-令和元年
国立がん研究センター	高島 大輝	アルファ線放出核種アスタチン-211結合抗体を用いた放射免疫療法の開発	平成30年-令和元年
愛媛大学	東山 繁樹	変異SPOPシステムを標的とした新規前立腺がん治療薬の開発	平成30年-令和元年
東京大学	松永 行子	がん微小環境模倣デバイスによるがん転移の統合的理解と転移抑制法の開発	平成30年-令和元年
国立がん研究センター	安永 正浩	DDS・分子イメージング・抗体工学を駆使した革新的Bispecific antibodyの開発	平成30年-令和元年
金沢大学	平田 英周	アストロサイトを標的としたがん脳転移根治療法の開発	令和元年-令和2年
東京工業大学	中村 浩之	BPA非感受性腫瘍の中性子捕捉療法適応拡大に向けた次世代ホウ素薬剤開発	令和元年-令和2年
量子科学技術研究開発機構	長谷川 純崇	先端的放射化学技術を応用した標的アルファ線治療の開発	令和元年-令和2年
東京医科歯科大学	梶 康一	がん幹細胞機能性ポリマーによるグリオーマの新規治療標的探索	令和元年-令和2年
東京大学	松永 行子	がん微小環境模倣デバイスによる消化器がんの血管内外浸潤機構の理解	令和2年-令和3年
北海道大学	園下 将大	新規膀胱がん動物モデルに立脚した膀胱がん組み合わせ療法の開発	令和2年-令和3年
東京大学	村上 誠	細胞外脂質代謝酵素によるエクソソームの脂質修飾を介したがん微小環境の制御	令和2年-令和3年
東海大学	幸谷 愛	劇症型NK白血病における独特なニッチの分子基盤解明とその制御法開発	令和2年-令和3年
筑波大学	池田 豊	ハイポキシアを標的とする分子標的プロドラッグの化学放射線療法への展開	令和2年-令和3年
がん研究会	中村 卓郎	骨軟部肉腫の悪性化に関わる微小環境を標的とした治療開発	令和2年-令和3年
名古屋大学	水谷 泰之	膀胱がんのがん関連繊維芽細胞多様性の理解に基づく間質標的治療法の開発	令和2年-令和3年
がん研究会	高木 聡	脂質メディエータ受容体を標的とした骨肉腫の増殖・転移を阻害する新治療法の開発	令和3年-令和4年
東京女子医科大学	丸 義朗	転移前微小環境形成を標的とした新規多価型ペプチドがん治療薬の開発	令和3年-令和4年
愛知県がんセンター	青木 正博	大腸がん幹細胞の可塑性・転移形成能に関与するシグナル経路を標的とした再発・転移・治療抵抗性克服戦略の開発	令和3年-令和4年
京都大学	中西 祐貴	がんの幹細胞性と線維化機構の制御による多因子標的がん治療法の開発	令和3年-令和4年
東京大学	高橋 良太	VCAM-1による膀胱癌進展機序の解明と治療応用	令和3年-令和4年
東京大学	畑 昌宏	胃癌のサブタイプ・遺伝子変異別薬剤治療創出を志向する腫瘍周囲微小環境解析	令和3年-令和4年

※所属機関名・氏名・研究課題名等削除

体内のがん細胞を取り巻く環境制御と免疫応答効率化への革新的・基盤的治療法の研究(免疫機能制御)

課題 目的

がん免疫療法は、外科治療、放射線治療、化学療法のがんの三大治療に続く、第四の治療として着目されています。がんに対する宿主免疫応答の解明と理解が進む中、がん抗原を用いたワクチン療法、がん細胞の破壊と増殖抑制に直接関わるエフェクター細胞を用いた細胞移入療法をはじめ、がん免疫療法の開発が急速に進んでいます。その中でも、近年、いわゆる免疫チェックポイント阻害剤が、前立腺がんに対するワクチン、悪性黒色腫に対する抗体医薬等、従来の免疫療法よりも、明らかに多くの種類のがんで、明らかに高い治療効果が発揮されることが報告されています。また、近年の次世代シーケンシングを始めとする先進的なゲノム解析技術による解析により、がんゲノム変異により生成される新たな抗原、いわゆるネオアンチゲンが、上述のような高い治療効果の原因となっていることが示唆されています。このようなイムノゲノミクス・イムノプロテオミクスの進展により、最近さらに遺伝子ノンコーディング領域とがん免疫応答との関わりも強く示唆されてきています。

しかし、がん組織内でのがん細胞を傷害するような免疫応答は、がん細胞自体だけではなくがんの周辺組織の細胞により複雑に制御されていることが明らかになっています。即ち、がんに対する免疫応答は、ゲノム変異によるネオアンチゲンの発現に加えて、がん細胞・がん局所と全身疾患状態、患者のゲノムの個人差、免疫関連細胞・分子の変化等、免疫反応の多様性に依存しています。そのため、適切な治療法は個々の患者によって異なることから、実際にはがん患者のがん組織におけるネオアンチゲンの発現動態と、これに対する各種の免疫反応を統合的に理解することにより、がん細胞とがん患者の免疫反応測定に基づいた診断・集学的治療法の確立が期待されます。

本研究領域では、我が国の優れた免疫学の基礎研究の実績を活用して、全てのがん患者に有効な、がん細胞に対する免疫機能強化を基軸とした次世代がん集学的治療法の確立を目的に取り組んできました。

課題 テーマ

- ▶ がん細胞の遺伝子変異情報とがん組織の免疫環境情報を利用した患者個人の免疫反応に基づく効果予測診断法の確立
- ▶ 効率的なネオアンチゲンスクリーニング法の開発
- ▶ がん細胞と周辺組織の免疫環境解析を基軸とした特異的標的分子群の研究
- ▶ 免疫抑制の制御法や免疫賦活因子の探索とそれを標的とする治療法の開発

領域Cは、がんと宿主個体の免疫応答を深く解明し、そこから創薬開発を通してがんの制御に繋げることを目的としてきました。ノーベル賞授与PD-1の免疫制御研究は我が国がオリジンであり、その治療成果はがん医療に新しい時代を瞬時に到来させました。加えて、臨床における免疫制御による治療は勿論のこと、免疫予防も重要な柱として期待は極めて大きいと思われます。本領域では、がん免疫制御を達成する有効分子や手法の発掘、創出を次々と継続させ、応用具現化の期待を一層高めることを推進してきました。一方で、がんの免疫制御は現在最も競争の激しい分野であり、世界中の製薬会社、研究者がしのぎを削っています。独自性と実現可能性を同時に備えることが困難な中、P-CREATEでは多くの成果をあげることができたものと考えています。ここで紹介する13課題はがん免疫療法の効果予測法、新規治療標的の開発、薬物リポジショニング等独創性の高い、世界最先端の、がんの免疫制御に向け極めて興味深い研究ばかりです。過半数の課題が企業導出もなされており、今後もさらに研究を推進させ、ひいては国民の福祉へ還元されることが強く期待されます。



プログラムオフィサー
佐藤 昇志
北海道公立大学法人
札幌医科大学 名誉教授



プログラムオフィサー
光富 徹哉
学校法人近畿大学
医学部外科学教室
呼吸器外科部門
主任教授

がん細胞および免疫応答解析に基づく がん免疫療法効果予測診断法の確立

概要 悪性黒色腫、非小細胞肺癌、胃がん、メルケル細胞がん及び成人 T 細胞白血病・リンパ腫について、腫瘍組織および血液検体を集積し、がん細胞の遺伝子変異および遺伝子発現、T 細胞受容体のパターン、HLA タイピングとがん抗原の予測などを、ゲノムおよび免疫の両方の側面から網羅的解析を行った。オールジャパンの研究体制を確立し、検体の収集、検体に紐付けられた臨床情報と併せて、「がん研究 10 か年戦略」の課題である「がんと宿主の関係を解明し、がんの原因解明につなげる」研究開発を実施し、がん免疫療法効果予測診断法を確立し、企業導出へと展開した。

キーワード PD-1 阻害剤、腫瘍浸潤リンパ球、患者層別化マーカー、がんゲノム、制御性 T 細胞



研究開発代表者
西川 博嘉

国立研究開発法人
国立がん研究センター
先端医療開発センター
免疫 TR 分野 分野長

研究期間

応用研究
平成 28 ~ 令和 3 年度

研究内容

PD-1 阻害剤は様々ながん種の標準治療となった。しかしながら、全ての患者で効果が認められるわけではなく、悪性黒色腫や非小細胞肺癌では、単剤で 20%、併用治療でも 50% 程度の患者でしか効果が認められない。これは、発がんの過程でがん細胞が多様な免疫抑制ネットワークを構築することが原因であり、そのため PD-1 阻害剤を開始する前に、対象となる患者を層別化する厳密なバイオマーカーが必要である。

本研究では、独自に樹立した解析プラットフォームを用いて、PD-1 阻害剤を投与された患者の治療前後の腫瘍組織検体について、免疫ゲノムの網羅的解析を行い、バイオマーカーの探索を行った。腫瘍浸潤リンパ球の解析から、「CD8 陽性 T 細胞の PD-1 発現と制御性 T 細胞の PD-1 発現の比率」が PD-1 阻害剤の治療効果予測の極めて良好なバイオマーカーになることを見出した (図 1)。さらに非小細胞肺癌で EGFR 遺伝子変異を伴う場合 (図 2) は、腫瘍環境のケモカインのバランスが、胃がんで *RHOA* 遺伝子変異を伴う場合 (図 3) は、腫瘍内の脂肪酸産生亢進による制御性 T 細胞の集積が、それぞれ免疫抑制の環境誘導に重要で、PD-1 阻害剤に抵抗性になることを明らかにした。これらの結果から、PD-1 阻害剤抵抗性のがんの対する新規複合免疫療法開発の有用性が期待される。

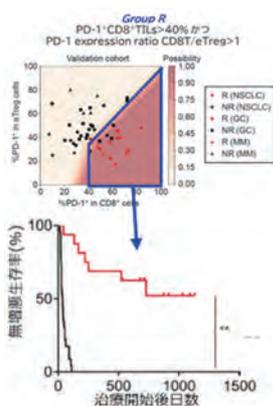


図 1 腫瘍浸潤 CD8⁺T 細胞と制御性 T 細胞の PD-1 発現の比率が治療効果と相関

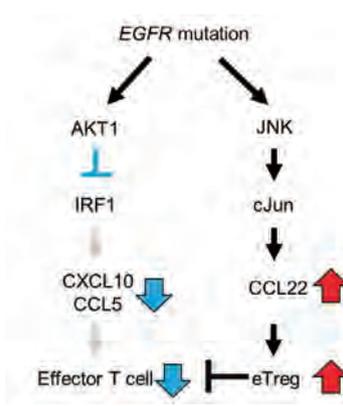


図 2 非小細胞肺癌: EGFR 変異が免疫応答に与える影響

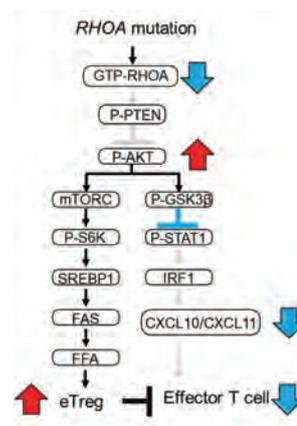


図 3 胃がん: RHOA 変異が免疫応答に与える影響

成果

- AMED 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業への導出 平成 31 年度
- プレスリリース 令和 2 年 9 月 1 日 Nat. Immunol. 2020、令和 4 年 1 月 28 日 Cancer Cell 2022
- 論文発表 Sci. Immunol. 2020、Immunity 2020、Nat. Commun 2021 (国立がん研究センタープレス 令和 2 年度、令和 3 年度)
- 企業導出 PD-1 阻害剤の治療効果に関わるバイオマーカーを複数同定し、企業試験へ導出

今後の展望

- 免疫療法が標準治療となり、プレジジョン医療は、今後ゲノム医療から免疫ゲノム医療へと展開する可能性が期待される。
- 制御性 T 細胞を減少させるような治療法と組み合わせることで、PD-1 阻害剤の治療効果を高めることが期待される。
- PD-1 阻害剤の治療効果に関わるバイオマーカー (CD8 陽性 T 細胞と制御性 T 細胞の PD-1 陽性率の比) が臨床試験中であり、今後有効性が示されれば、現在一般的な併用治療ではなく、PD-1 阻害剤単独治療を選択する科学的根拠となり、医療経済的負担や副作用の軽減が期待される。

抗 PD-1 抗体不応答性がん患者に有効な併用治療薬の開発

概要 高齢マウスでは若齢マウスに比べ、抗 PD-1 抗体によるがん免疫治療の効果がほぼ消失していた。この理由として高齢マウスではナイーブキラー T 細胞から、がんを攻撃するエフェクターキラー T 細胞への分化の過程に障害があることを示した。高齢のナイーブキラー T 細胞では脱リン酸化酵素の一つである CD45 発現が高く、T cell receptor (TCR) のシグナルが減弱されており、このメカニズムがエフェクター T 細胞への分化障害の原因であった。興味深いことに高齢マウスへのアロもしくはゼノ細胞の投与により強い TCR 刺激を誘導すると、キラー T 細胞上の CD45 発現が減少した。同時に、エフェクターキラー T 細胞の分化障害が解消され、高齢マウスの抗 PD-1 抗体不応答性を改善することが示された。

キーワード 免疫老化、がん免疫治療、併用治療、CD45、アロ・ゼノ細胞



研究開発代表者
本席 佑
国立大学法人京都大学
高等研究院 特別教授

研究期間
応用研究
平成 28 ~ 令和 3 年度

研究内容

高齢がん患者では抗 PD-1 抗体治療が不応答性になる割合が多いことが報告されている。しかしそのメカニズムには不明点が多い。マウスモデルにおいても高齢マウスでは PD-1 阻害治療が無効であった (図 1)。ナイーブ T 細胞からエフェクター T 細胞に分化する過程で one carbon metabolism とミトコンドリア活性が高いエフェクター前駆細胞が誘導されるが、高齢個体ではこの出現が阻害されており、その結果、抗腫瘍免疫が低下していた (図 2)。この分化抑制機序の一つとして、高齢個体のナイーブ T 細胞では TCR シグナルを減弱化する脱リン酸化酵素 CD45 の発現が高いことがわかった (図 3)。高齢マウスに xenogeneic 細胞、もしくは allogeneic 細胞を投与すると多くの T 細胞に強い TCR シグナルが入り、CD45 発現が抑制されると同時にエフェクター T 細胞が多く誘導され、高齢マウスにおいても抗 PD-1 抗体の効果が回復した (図 2)。

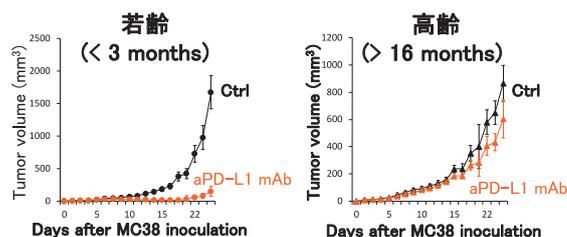


図 1

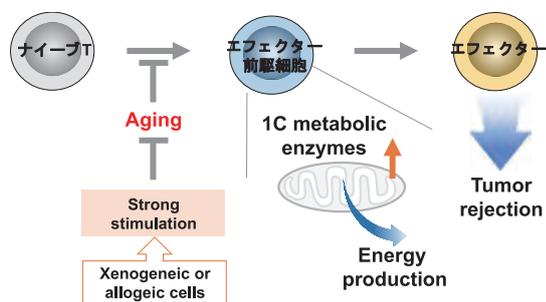


図 2

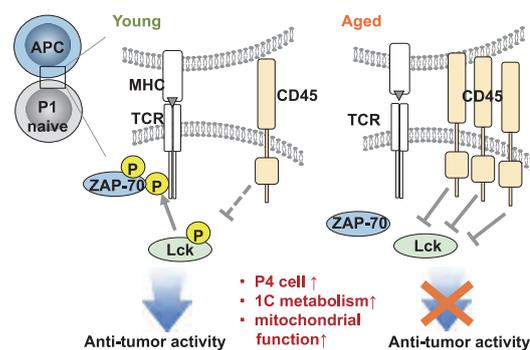


図 3

成果

- AMED 革新的医療シーズ実用化研究事業への導出 平成 29 年度
- 論文発表 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.2021 (プレスリリース 京都大学 令和 3 年度)
- 企業導出 実用化に向けて複数企業への導出および共同研究を開始している。
- 特許出願 特願 2021-31041

今後の展望

現在、アロ細胞との PD-1 抗体併用治療の臨床試験を計画しており、準備を進めている。また PD-1 抗体治療の併用剤として CD45 阻害剤の開発も同時に行っている。ヒトでは個体差が多いが、機能性エフェクター T 細胞が生まれにくい土壌が不応答性メカニズムの一つである。免疫チェックポイント阻害以外の TCR シグナルの増強に着目した併用剤の開発は多くなく、今後の併用治療開発の主要方針になってゆくであろう。

制御性 T 細胞を標的とした 新規がん免疫療法の開発

概要 腫瘍組織に高浸潤し、がん免疫応答を抑制する制御性 T 細胞 (Treg) を標的とし除去することで、有効ながん免疫応答を惹起・強化する新しいがん免疫療法の開発を目標とした。腫瘍浸潤 Treg を除去する分子標的として、特異的発現を示す細胞表面分子 (CCR8) の同定と単クローン抗体の開発、および Treg 特異的に制御される細胞内シグナル分子 (LCK) の同定とその阻害薬の開発を進め、CCR8 抗体あるいは LCK 阻害薬によるがん免疫応答の増強と腫瘍の退縮効果を明らかにした。これらの成果を基に、新規がん治療法の実用化を進める。

キーワード 制御性 T 細胞 (Treg)、がん免疫療法、CCR8、LCK、チロシンキナーゼ阻害薬



研究開発代表者
坂口 志文
国立大学法人大阪大学
免疫学フロンティア
研究センター 特任教授

研究期間

応用研究
平成 28 ~ 令和 3 年度

研究内容

制御性 T 細胞 (Treg) は、免疫応答の“負”の制御に特化した細胞であり、自己免疫病やアレルギーの抑制に必須である。一方、Treg は種々の腫瘍に大量に浸潤しがん細胞に対する免疫応答も抑制するため、腫瘍 Treg の除去により、免疫抑制を解除し、がん免疫応答を増強する新しいがん免疫療法が期待されている。本研究開発では、腫瘍 Treg に特異的な分子標的として、細胞表面分子および細胞内シグナル分子を探索し、そのような分子に対する抗体や阻害薬を開発することで、Treg を標的としたがん免疫療法の確立をめざした。

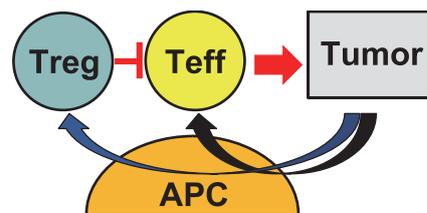


図 1 Treg はがん免疫を抑制する

①クローン増殖した腫瘍 Treg マーカー・CCR8 の同定と抗体開発

腫瘍浸潤 Treg で特異的に発現する細胞表面分子を探索するために、担がんマウスおよび広範なヒトがん種の腫瘍浸潤リンパ球および末梢血の細胞群について、網羅的な遺伝子発現解析と FACS 解析を行った。その解析から、腫瘍内でクローン増殖した Treg、すなわち腫瘍抗原を認識しがん免疫を抑制する Treg に高発現する細胞表面分子として、CCR8 分子を同定した。複数のがん種を用いて、担がんマウスに ADCC 活性を持つ抗 CCR8 抗体を 1 回投与することで、腫瘍 Treg が除去され、顕著な腫瘍退縮効果を示した。また、全身性の Treg 除去は自己免疫病を誘導するが、抗 CCR8 抗体による腫瘍 Treg の除去では、副作用としての自己免疫病は認められなかった。これらの成果を基に、塩野義製薬株式会社と共同で新規治療用抗体を作製しており、実用化に向けた臨床開発を進めている。

② Treg 特異的に制御される標的シグナル分子・LCK の同定と阻害薬の開発

慢性骨髄性白血病 (CML) では、長期的に Imatinib 治療を受けた患者の分子遺伝学的治療効果と活性化 Treg の特異的な減少が高い相関を示すことを明らかにした。Imatinib は、Treg の LCK 分子をオフターゲットとして阻害し、濃度依存的に活性化 Treg を傷害することを示した。その分子的メカニズムとして、Treg は LCK シグナル分子を特異的に抑制制御するため、 $CD8^+$ T 細胞に比して低用量の Imatinib で Treg の増殖を阻害することを明らかにした。実際、LCK を分子標的とした阻害は、濃度依存的に活性化 Treg を除去し、がん免疫を賦活することを示した。この成果を基に、レグセル株式会社と富士フィルム株式会社と共同で、新規 Treg 減弱薬の開発を進めている。

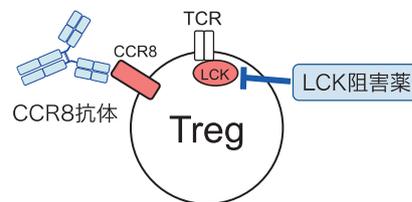


図 2 腫瘍 Treg の分子標的

成果

- AMED 医療研究開発革新基盤創成事業へ導出 令和元年度
- 企業導出 腫瘍浸潤 Treg の分子標的と除去・阻害法について塩野義製薬 (CCR8 抗体)、富士フィルムおよびレグセル (Lck 阻害薬) へ導出
- 論文発表 J. Exp. Med. 2020, Immunity 2020, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2020, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2019, Nat. Med. 2016

今後の展望

腫瘍に浸潤する活性化 Treg の分子標的として CCR8 と LCK 分子を同定し、それを標的とした抗体・阻害薬による腫瘍 Treg 除去とがん免疫応答の増強効果を明らかにした。これらの腫瘍 Treg 除去法は、早期段階から企業と抗体・化合物の開発に向けて研究協力を開始しており、今後も実用化に向けた開発を進めていく。CCR8 抗体・LCK 阻害薬は、全身性の Treg 除去に比べて、腫瘍 Treg を選択的に除去することから、副作用としての自己免疫病等を回避できる新しいがん免疫療法として期待される。

免疫抑制に対する制御能を有する CAR-T 細胞を利用した がん治療法の研究

概要 本研究課題の到達目標は、がん微小環境における免疫抑制を克服し、固形がんに対して強力な治療効果を発揮しうる革新的 CAR-T 細胞の基盤技術を研究・開発することであり、そのために、① IL-7 と CCL19 を産生することで腫瘍局所における CAR-T 細胞及び宿主免疫細胞の集積、増殖、生存を高める技術、② PD-1 阻害活性を有する一本鎖抗体を産生し、腫瘍局所での免疫抑制を解除する能力を有する CAR-T 細胞技術、について研究・開発をおこなった。

キーワード

がん免疫、遺伝子改変 T 細胞、CAR-T 細胞、インターロイキン-7、CCL19 ケモカイン、免疫チェックポイント阻害薬



研究開発代表者
玉田 耕治

国立大学法人山口大学
大学院医学系研究科
免疫学講座 教授

研究期間

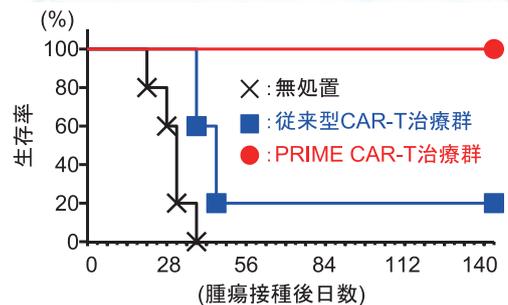
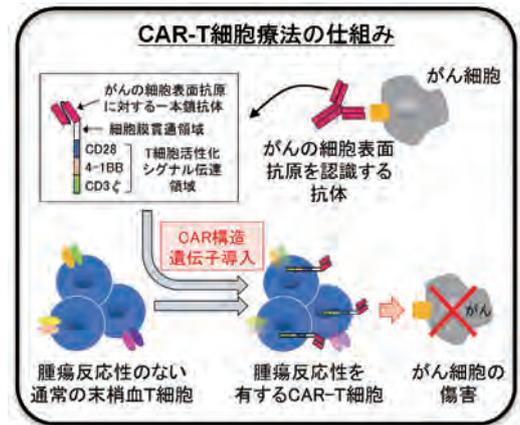
応用研究
平成 28 ~ 30 年度

研究内容

がんの治療には従来、外科療法・化学療法・放射線療法が適用され、多くの命を救ってきた。免疫療法は、従来型の治療法では治療しきれない難治がんや進行がんに対する治療法として基礎研究が始まり、2018 年のノーベル生理学・医学賞の対象となった免疫チェックポイント阻害薬は、免疫療法の有効性を科学的に確立してがん治療に大きなインパクトを与えた。

現在、免疫チェックポイント阻害療法に続く免疫療法として、抗がん効果を高める遺伝子改変を加えた患者さん由来の免疫細胞（T 細胞）を輸注する 遺伝子改変 T 細胞療法 に注目が集まっており、特にキメラ抗原受容体（Chimeric Ag Receptor: CAR）と呼ばれる分子を発現させた CAR-T 細胞療法は我が国を含めて世界中で医薬品としての承認が進んでいる（右図上）。我々は、がんの中でも特に患者さんの多い固形がんに対して優れた治療効果を発揮するため『PRIME 技術』を開発し、PRIME 技術を搭載した次世代型遺伝子改変 T 細胞の研究開発に取り組んでいる。PRIME 技術では、CCL19 と呼ばれるケモカインと IL-7 と呼ばれるサイトカインを同時に産生することにより、CAR-T 細胞などの遺伝子改変 T 細胞の効果を高めるのみならず、体内の免疫細胞を固形がんの局所に集積させ、活性化させることで極めて強力な抗腫瘍効果を発揮できることがマウスモデルにおいて確認された（右図下）。

また、代表的な免疫チェックポイントである PD-1 に対して阻害効果を有する一本鎖抗体を産生する CAR-T 細胞は腫瘍局所において抗 PD-1 阻害抗体を産生し、固形がんに対して優れた治療効果を発揮することがマウスモデルにて確認された。



成果

- AMED 革新的がん医療実用化事業への導出 平成 31 年度
- プレスリリース 平成 30 年 3 月 6 日 Nat. Biotech. 2018

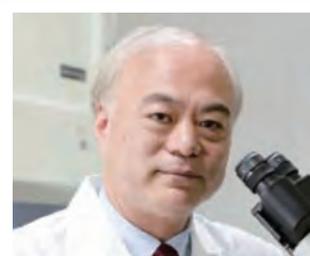
今後の展望

次世代がんでの 3 年間の応用研究の成果に基づき、革新的がん医療実用化研究事業に導出した。革新がん事業にて、PRIME CAR-T 細胞の GMP 製造や品質試験、非臨床試験を実施した結果、企業導出へとつながり、令和 3 年度から企業治験が開始される見込みである。また、製造コストの削減、品質の均一化、自動培養装置による大量生産技術の研究開発なども進めており、これらの検討が成功すれば、CAR-T 細胞療法の実用化において極めて重要な知見となりうる。

免疫チェックポイント阻害剤反応性を考慮したがん免疫微小環境とそれを反映する血液因子の解析による免疫制御分子の同定と制御法の開発

概要 本研究では、免疫チェックポイント阻害薬単独（抗 PD-1 抗体）、あるいはその複合免疫療法における奏効例と非奏効例の末梢血の比較解析による、治療効果と正に負に相関する細胞・分子の同定、および手術摘出腫瘍組織の網羅的な遺伝子・免疫解析による、抗 PD-1 抗体治療効果に関する腫瘍浸潤 CD8⁺T 細胞と相関する細胞・分子の同定を進め、がん免疫療法における治療効果予測バイオマーカーと治療標的の候補を見いだした。さらにマウス腫瘍モデルを用いて、同定した治療標的候補に対する化合物や抗体と抗 PD-1 抗体併用による複合がん免疫療法の可能性を明らかにした。

キーワード 腫瘍免疫、免疫チェックポイント阻害薬、バイオマーカー、複合がん免疫療法



研究開発代表者
河上 裕

学校法人国際医療福祉大学
医学部 医学研究科 免疫学
教授・医学部長

研究期間

応用研究
平成 28 ～令和 3 年度

研究内容

免疫チェックポイント阻害薬などのがん免疫療法は標準がん治療として確立されたが、まだ治療効果は限定的であり、治療効果予測バイオマーカーと治療標的の同定による効果的な複合がん免疫療法の開発が期待されている。そのために、本研究では、複数の連携医療機関から、手術摘出腫瘍組織と抗 PD-1 抗体治療症例末梢血を収集し解析した。

腫瘍組織（悪性黒色腫、肺がん、大腸がん、子宮頸がんなど）を用いた、ゲノム DNA・遺伝子発現・免疫組織染色解析などにより、CD8⁺T 細胞浸潤は良好な予後と相関するが、突然変異数と抗 PD-1 抗体治療効果に関する CD8⁺T 細胞腫瘍浸潤には相関はなく、低 T 細胞浸潤群には、β-catenin シグナル亢進、TGF-β 関連間葉系状態、脂質等の代謝異常などの異なる免疫サブタイプが見いだされ、バイオマーカーや治療標的候補を同定した。（図 1、大腸がんサブタイプ）

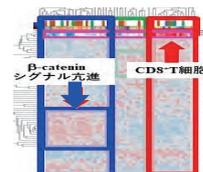


図 1

悪性黒色腫、肺がん、胃がんの抗 PD-1 抗体治療における奏効例と非奏効例の末梢血を用いて、scRNA-seq 解析も含めた免疫細胞や可溶性分子等の網羅的解析を行い、治療効果と正（メモリー CD8⁺T 細胞サブセット、NK 細胞、CXCL9 等ケモカインなど）と負（制御性 T 細胞、単球サブセット、IL6 等サイトカイン、脂質、エクソソームなど）に相関する細胞や分子を同定し、治療効果予測バイオマーカーや治療標的の候補を見いだした（図 2、抗 PD-1 抗体治療奏効例における末梢血 CD8⁺T 細胞サブセットの増加、図 3、肺がん血清脂質高値症例での抗 PD-1 抗体治療後の生存率低下）。

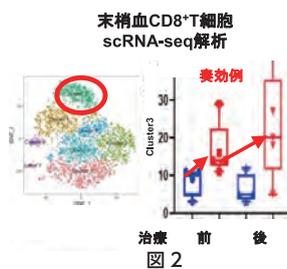


図 2

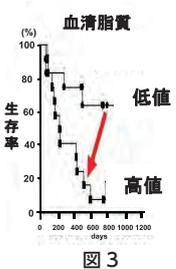


図 3

これらの臨床検体解析と *in vitro* スクリーニング等で同定した免疫増強性化合物や抗体の結果を合わせて、マウス腫瘍モデルを用いて、抗 PD-1 抗体併用複合免疫療法に使用し得る化合物や抗体を検討し、免疫チェックポイント分子阻害抗体（抗 TIGIT 抗体など）、キナーゼ阻害剤（BRAF-*i*、EGFR-*i* など）、転写因子関連阻害剤（STAT3-*i*、β-catenin-*i* など）、代謝改善化合物（VAP-1-*i*、化合物 B1、S1 など）、免疫抑制細胞阻害剤（AR、CSF1R-*i* など）、新規アジュバント（TLR アゴニストなど）、腸内細菌、抗腫瘍免疫 T 細胞（CART）などを同定した（図 4、VAP-1 阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤併用治療、図 5、抗 TIGIT 抗体による抗腫瘍 T 細胞の治療効果増強、図 6 新規開発 CART と抗 PD-1 抗体併用による治療効果増強）。

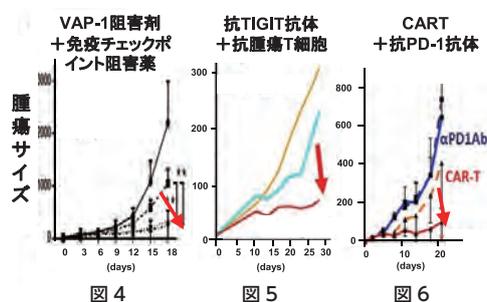


図 4

図 5

図 6

成果

複数の治療効果予測バイオマーカーと治療標的の候補を同定し、マウス腫瘍モデルで複合がん免疫療法の可能性を示した。

- 論文発表 eLife 2020（プレスリリース：慶應義塾大学、国際医療福祉大学 令和 2 年度）
- AMED 創業ブースター（令和 2 年度）も介して企業に導出（令和 3 年度）し、効果的ながん免疫療法の開発に向けて、共同研究を開始。

今後の展望

同定したがん免疫療法の治療効果予測バイオマーカー候補については、さらなる各種がんでのバリデーションと機能的解析を、また同定した治療標的候補、およびマウス腫瘍モデルで複合がん免疫療法への応用可能性が示された化合物や抗体については、将来の臨床試験実施を目指して、さらなる基礎研究と非臨床試験を進める。臨床開発に向けた研究では、すでに企業に導出し共同研究が開始された標的に加えて、他に同定した標的候補の有用性の検証と機能的な解析により、新たな企業導出を進めていく。

免疫抑制性受容体 TIGIT 阻害活性を有する小分子化合物の開発研究

概要 HTLV-1 により発症する ATL は化学療法に抵抗性の予後不良な疾患であるが、免疫原性が高いことから新規免疫療法が有望である。我々は HTLV-1 のマイナス鎖にコードされる HTLV-1 bZIP factor (HBZ) が HTLV-1 の病原性に必須であることを報告してきた。HBZ は免疫抑制性受容体 TIGIT の発現を誘導し宿主免疫からの回避に寄与する一方で、感染細胞の増殖抑制作用は阻害する。本研究では TIGIT の阻害剤開発及び HBZ の機能解析を通して HTLV-1 発がん機序解析と新規治療法開発を行った。

キーワード HTLV-1、ATL、HBZ、TIGIT、Tax



研究開発代表者
松岡 雅雄

国立大学法人熊本大学
大学院生命科学部
教授

研究期間

応用研究
平成 28 ~ 令和 3 年度

研究内容

HTLV-1 感染細胞は TIGIT による細胞増殖抑制作用を阻害する機構の存在が示唆された。宿主タンパク質 THEMIS は T 細胞に特異的に発現し、Grb2、SHP と複合体を形成して SHP が ITIM モチーフにリクルートする。我々は、HBZ が THEMIS と結合することで、TIGIT、PD1 を介した細胞増殖抑制シグナルを阻害することを見出した。(図 1)。

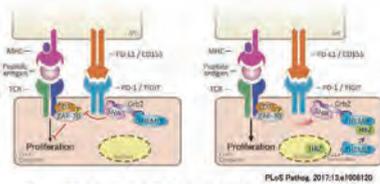


図 1 HBZ は THEMIS と結合し SHP-2 機能を障害することで TIGIT/PD-1 を介した抑制性シグナルを障害する

シングルセル解析にて ATL 細胞における HBZ と Tax の発現には多様性があることを見出した。HBZ を高発現する細胞では CD3、CD28、MITF 等の細胞増殖シグナルが活性化されているのに対し、一過性の Tax 発現は抗アポトーシスに寄与し、HBZ と Tax の機能分担によって細胞集団が維持されていた。(図 2)。

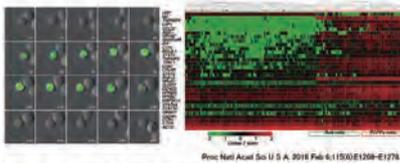


図 2 Tax の一過性発現は ATL 細胞における遺伝子発現プロファイルの変動を引き起こし、ATL 細胞の生存に寄与する

研究代表者が確立したスクリーニング系を用いて約 160,000 化合物のスクリーニングを行い、TIGIT:CD155 結合阻害活性を有する化合物を同定した (図 3)。

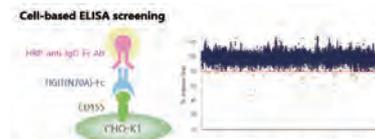


図 3 TIGIT-CD155 結合阻害化合物のスクリーニング

HBZ RNA の核局在が細胞増殖促進に重要であることを見出した。その分子機構として、HBZ のプロモーター 3'LTR の活性が低いことにより HBZ RNA のポリ A 鎖付加反応の減弱が関与することが判明した。同様の現象は HIV がコードする ASP でも認められ、レトロウイルスに共通した機構であると考えられた。HBZ RNA は感染細胞増殖に機能しているのに対し、ASP RNA は HIV の潜伏感染に寄与しており、各々のウイルスに適した機序で感染維持に機能している (図 4)。

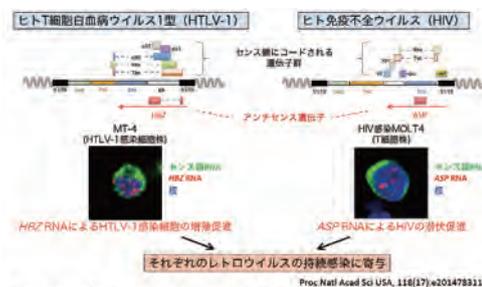


図 4 HTLV-1 及び HIV のアンチセンス遺伝子は共に核に局在し、持続感染に機能する

成果

- ・プレスリリース 平成 30 年 1 月 23 日 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2018
- ・論文発表 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2020 (他事業部との連携プレス 令和 2 年度)、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2021 (熊本大学プレス 令和 3 年度)

今後の展望

本研究課題で HBZ タンパク質、HBZ RNA の病原性、作用機序に関して多くの知見が得られた。また TIGIT 阻害活性を有する化合物を同定した。今後もこれらに関する解析を通して、HBZ RNA 及びタンパク質の細胞内局在変動、各々の場での作用機構、標的分子の探索、治療標的としての可能性に関して、研究を継続し新規治療法の開発に繋げる。

貪食細胞 - がん細胞相互作用を制御する 新たながん免疫療法の開発

概要 本研究開発課題では、私共が独自に見出していた貪食細胞であるマクロファージとその貪食標的細胞との間で形成される2つの膜タンパク質 SIRP α と CD47 からなる細胞間シグナル CD47-SIRP α 系に着目し、CD47-SIRP α 結合阻害活性を持つ抗 SIRP α 抗体の抗腫瘍剤としての有効性の確立とその作用機序の解明、抗腫瘍剤やその増強剤として利用可能な SIRP α を標的とする中分子サイズの新規薬剤の開発などを進め、貪食細胞 - がん細胞相互作用を制御する新たながん免疫療法の開発を目指した。

キーワード 抗体医薬、特殊環状ペプチド、貪食、マクロファージ、SIRP α



研究開発代表者
的崎 尚

国立大学法人神戸大学
大学院医学研究科
生化学・分子生物学講座
シグナル統合学分野 教授

研究期間

応用研究
平成 28 ~ 令和 3 年度

研究内容

依然としてがんは我が国の死因の第一位であり、より有効な治療薬の開発が望まれている。近年、がん細胞はそれを取り巻く細胞傷害性 T 細胞の機能抑制分子 PD-1 のリガンド分子である PD-L1 を高度に発現することで、T 細胞による免疫監視を強く抑制することが明らかにされ、この機構に着目した PD-1/PD-L1 系の阻害抗体が様々ながんの治療に有効であることが示されつつある。一方、老化細胞や異常な細胞の貪食排除を担う貪食細胞であるマクロファージからのがん細胞の免疫監視回避の詳細な分子機序は明らかではなく、マクロファージとがん細胞間の相互作用を標的とする抗腫瘍剤の開発も十分には行われてはいない。

私共は、マクロファージ上に発現する膜タンパク質である SIRP α と赤血球や血小板に発現する同じく膜タンパク質である CD47 により形成される細胞間シグナル CD47-SIRP α 系が、マクロファージによるこれらの血球細胞の貪食を強く抑制することを明らかにしていた (図 1)。この知見をもとに、本研究開発において、CD47-SIRP α 結合を阻害する抗 SIRP α 抗体が、マクロファージによるがん細胞の抗体依存性細胞貪食 (ADCP) を高め、リツキシマブなどの抗体医薬による腫瘍の排除を増強することを見出し (図 2 右)、がん細胞が CD47 を高度に発現し SIRP α に作用することで、マクロファージによる貪食を負に制御し、その免疫監視を回避することを示した (図 2 左)。さらに、腎がん、メラノーマなどの腫瘍では SIRP α が高発現していることを見出し、これら SIRP α 発現がん細胞に対しては、抗 SIRP α 抗体が「がん細胞に対する ADCP の誘導」と「CD47-SIRP α 結合による ADCP の抑制の解除」という二重の作用により抗腫瘍効果をもたらすことを示し、これらのことから抗 SIRP α 抗体の抗腫瘍剤としての有効性を確立するに至った。一方で、次世代医薬として注目されている中分子サイズの特異的結合活性と CD47-SIRP α 結合阻害活性を有する特殊環状ペプチド (図 3) の開発を行い、抗体に匹敵する抗腫瘍効果を示す SIRP α 結合特殊環状ペプチドを取得した。現在、抗腫瘍剤としての抗 SIRP α 抗体については、製薬企業へ導出し、臨床での実用化に向け共同研究開発を行っている。

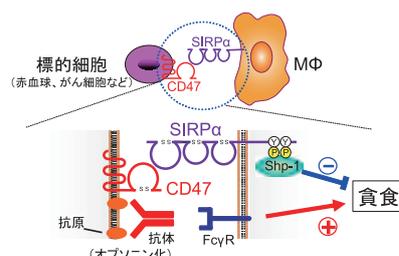


図 1 CD47-SIRP α 系によるマクロファージの貪食制御

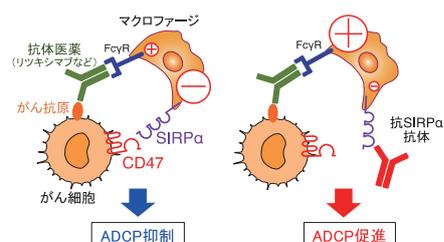


図 2 抗 SIRP α 抗体を利用した新たながん治療法



図 3 SIRP α 結合特殊環状ペプチド

成果

- ・プレスリリース 令和 2 年 7 月 8 日 Cell Chem. Biol. 2020
- ・論文発表 JCI Insight 2017 (神戸大学プレス)
- ・特許出願 US16/314,448, EP17824076.8、特願 2018-526308
- ・実用化に向けて複数社との共同研究を実施中

今後の展望

本研究開発により、抗 SIRP α 抗体および SIRP α 結合特殊環状ペプチドがマクロファージとがん細胞間の相互作用を制御し、がん細胞に対するマクロファージの免疫監視を高め抗腫瘍効果を発揮する薬剤として利用可能であるとする非臨床 POC が得られた。今後、臨床導入へ向けた抗 SIRP α 抗体ならび SIRP α 結合特殊環状ペプチドの開発を進めていくことが求められる。また、これらの薬剤による抗腫瘍効果のより詳細な作用機序、さらに CD47-SIRP α 系による腫瘍免疫制御の詳細な分子機序の解明も必要である。

がん幹細胞とニッチに特異的な標的分子群の同定と免疫治療への応用

概要 がん再発・転移の根幹細胞であるがん・肉腫幹細胞に発現する 10 種類のがん抗原を同定し、これらに対するヒト CD8⁺T 細胞応答と細胞障害活性を確認した。また、がん幹細胞が誘導する免疫抑制性微小環境の分子機序を解明し、これを制御する免疫療法の基礎研究を実施した。応用研究として、がん・肉腫幹細胞を標的とする複合ワクチン療法と CAR-T 細胞療法を開発し、移植モデル実験によって腫瘍抑制効果を確認した。研究成果を製薬企業に導出し、創薬共同研究を実施中である。

キーワード がん肉腫幹細胞、がん抗原、がんワクチン、人工抗体、CAR-T 細胞



研究開発代表者
鳥越 俊彦

北海道公立大学法人
札幌医科大学
医学部 病理学第一講座
教授

研究期間

応用研究
平成 28 ~ 令和 3 年度

研究内容

<研究背景>

がん・肉腫幹細胞はがん組織の女王バチに相当する細胞で、がんの治療抵抗性および再発・転移の根幹細胞である。しかし、がん・肉腫幹細胞の免疫病理学的特性については不明の点が多く、これを標的とするがん治療方法は未だ確立していない。また、がん幹細胞標的免疫療法はがん治療だけでなく、がん予防ワクチンとしての効果も期待される。

<研究成果>

①がん・肉腫幹細胞標的分子の同定と抗原性の証明

新鮮ヒトがん組織検体からがん幹細胞を分離し、10 種類のがん幹細胞標的遺伝子および抗原ペプチドを同定した。これらに対するヒト CD8⁺T 細胞応答とヒト腫瘍予防モデルにおける in vivo 腫瘍抑制効果を確認した (右上図)。

②がん・肉腫幹細胞微小環境 (ニッチ) の分子機構と制御法の開発

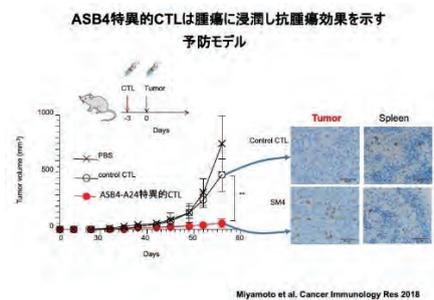
がん幹細胞は嗅覚受容体分子 OR7C1 を発現し、リガンド依存性に免疫抑制性ニッチを形成している可能性を見出した。OR7C1 リガンド分子を同定し、免疫抑制解除に向けた基礎研究を実施した。また、がん幹細胞と線維芽細胞の相互作用が免疫抑制性ニッチを形成していることを見出し、分子標的治療薬による免疫抑制解除方法を提示した。

③がん幹細胞標的抗原ペプチドを用いたがん治療ワクチンの開発

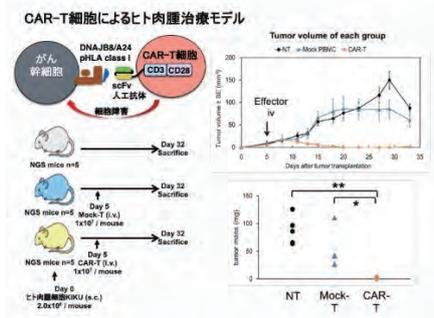
臨床検体の解析によって、抗 PD-1 抗体併用ワクチン療法の有効性を確認し、6 種類のがん幹細胞抗原ペプチドを用いた複合がん治療ワクチンの非臨床試験を実施した。

④がん幹細胞特異的人工抗体および CAR-T 細胞の開発

抗体可変領域 (scFv) 発現ファージスクリーニング法によって、がん幹細胞抗原 DNAJB8 および PVT1 に由来する HLA/抗原ペプチド (pHLA) 複合体に特異的な scFv 人工抗体を樹立した。抗 CD3 scFv 人工抗体との融合 Bispecific 人工抗体を作成して、がん幹細胞標的障害試験を実施した。次に、pHLA 複合体特異的 scFv 人工抗体遺伝子をヒト末梢血 T 細胞に移入し、がん幹細胞標的 CAR-T 細胞を樹立した。CAR-T 細胞の感度と特異性を確認し、ヒト肉腫治療モデルにおいて in vivo 腫瘍抑制活性を検証した結果、腫瘍の完全退縮効果を確認した (右下図)。



Miyamoto et al. Cancer Immunology Res 2018



成果

- ・特許出願 PCT/JP2016/88904 日・米・欧・中 (香港含む) に各国移行済 平成 30 年度
- ・複数の製薬企業へ導出 令和元年度
- ・論文発表 Cancer Immunol. Res. 2021 (札幌医科大学プレス 令和 3 年 9 月 28 日)

今後の展望

Bispecific 人工抗体と CAR-T 細胞の研究成果については製薬企業に導出し、企業治験の実施について相談している。複合がん治療ワクチンの研究成果については、提携している製薬企業と連携して、公的研究補助事業による早期臨床試験 (治験) の実施を目指す。ワクチンモダリティとして mRNA ワクチンの研究を継続し、がん予防ワクチン創薬を目指す。

がん細胞の遺伝子変異を認識する腫瘍浸潤リンパ球の TCR レパトアと認識抗原解析に基づく効果予測法の確立と、同定 TCR による革新的な個別がん免疫療法の開発

概要 本研究開発では、がん患者の腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) から、がん細胞個別の遺伝子変異を認識する TCR とその認識エピトープを迅速解析し、同定した TCR 遺伝子を用いた TCR 改変リンパ球の個別輸注療法の実施を実現する為の基本技術を構築した。がん変異予測コンポーネント群を東大医科研スーパーコンピューターに実装し、予測したネオアンチゲン候補遺伝子の Tandem Minigene を導入した COS-7 細胞と single cell T 細胞由来 TCR 遺伝子導入細胞株との反応から短時間で大量に TCR をクローニングする技術を確認した。大腸がん TIL 由来の TCR からネオアンチゲンを認識する 3 つの TCR の同定に成功し、インビボ治療実験において同定した TCR 遺伝子導入細胞の輸注療法の特異的な腫瘍抑制効果が確認された。

キーワード ネオアンチゲン、TCR、腫瘍浸潤リンパ球、遺伝子改変 T 細胞療法、個別化がん免疫療法



研究開発代表者
池田 裕明
国立大学法人長崎大学
医歯薬学総合研究科
腫瘍医学分野 教授

研究期間
標的探索研究
平成 28 ~平成 29 年度
平成 30 年度
応用研究
平成 31 ~令和 3 年度

研究内容

近年、ネオアンチゲン等のがん患者個別の抗原に対する免疫応答の重要性が指摘されている。一方、CAR-T 細胞療法や TCR-T 細胞療法といったがんに対する特異的な細胞輸注療法が有効な免疫療法として大きく期待されている。そこで本研究では、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) からがん細胞個別の遺伝子変異を認識する TCR を迅速に同定し、同定した TCR 遺伝子を用いた TCR 改変リンパ球による個別輸注療法を実施する基本技術の構築を行った (図 1)。

ネオアンチゲンの予測には、がん変異予測コンポーネント群を東大医科研スーパーコンピューターに実装した (図 2)。様々ながん種において PD-1/4-1BB 陽性 TIL はクローナルな増殖を示すことが明らかとなり (図 3)。

これらの TIL の TCR が認識するネオアンチゲンの同定に、予測したネオアンチゲンの Tandem Minigene 導入細胞を用いたアッセイ系により成功し (図 4)、さらに NOG マウスを用いたインビボ治療実験において同定した TCR 遺伝子導入 T 細胞の輸注療法による特異的な腫瘍抑制効果を確認した (図 5)。同定した 3 つのネオアンチゲンをモデルとしても用いることにより、ネオアンチゲン候補遺伝子の Tandem Minigene を導入した COS-7 細胞と single cell T 細胞由来 TCR 遺伝子導入 Jurkat 細胞株との反応から短時間で大量にネオアンチゲン反応性 TCR をクローニングする技術を確認した (図 6)。

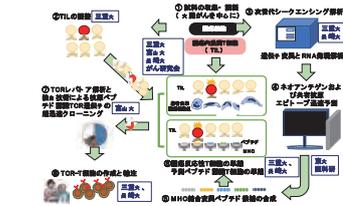


図 1 本研究のスキーム：患者個別の TCR-T 療法の開発

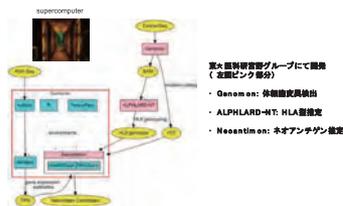


図 2 ネオアンチゲン予測パイプラインの構築と改良

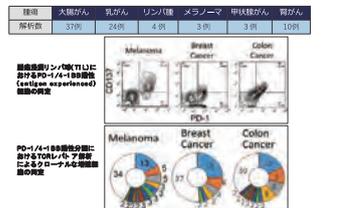


図 3 PD-1/4-1BB 陽性 TIL はクローナルな増殖を示す

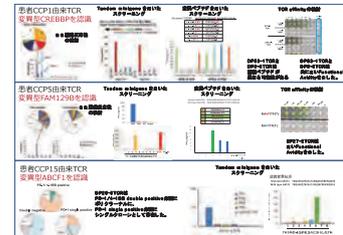


図 4 大腸がん患者 TIL 由来 TCR が認識するネオアンチゲンの同定

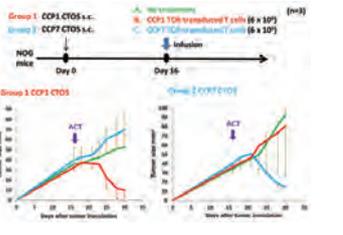


図 5 腫瘍 (大腸がん) 特異的 TCR 遺伝子導入 T 細胞の輸注療法による自家腫瘍の退縮

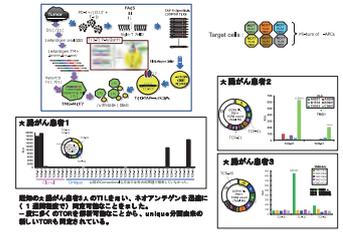


図 6 TCR-TAP-Jurkat 細胞を用いた、迅速なネオアンチゲン反応性 single cell 由来 TCR の同定法の開発と検証

成果

- 論文発表 Eur. J. Immunol. 2021
- 特許出願 特願 2020-128124、特願 2019-202428

今後の展望

本研究成果を基に、個別化 TCR 遺伝子導入 T 細胞輸注療法の非臨床試験を今後実施し、その後に同療法の治験実施を目指す。本研究は難治性がん患者に有効な新規治療法を届け、我が国の本分野の国際的競争力向上に資すると考えられる。

プロテオゲノミクスによる lncRNA がん抗原を標的とした 革新的免疫治療の開発

概要 大腸がん組織をプロテオゲノミクス解析で網羅的にスクリーニングし、遺伝子の非コード領域に由来するペプチドのがん細胞 HLA 提示を明らかにした。患者 T 細胞が long non-coding RNA (lncRNA) である PVT1 遺伝子由来ペプチドに反応し、腫瘍組織に多数浸潤していることを見出した。PVT1 抗原反応 T 細胞は腫瘍細胞を識別し傷害する能力を有する。PVT1 はがん遺伝子として知られており、多くの大腸がん患者検体で過剰発現している。これは新しいタイプのがん関連抗原の発見であり、免疫治療標的として実用化が期待できる。

キーワード がん免疫治療、がん抗原、CD8⁺T 細胞、lncRNA、大腸がん



研究開発代表者
金関 貴幸

北海道公立大学法人
札幌医科大学
医学部 病理学第一講座
講師

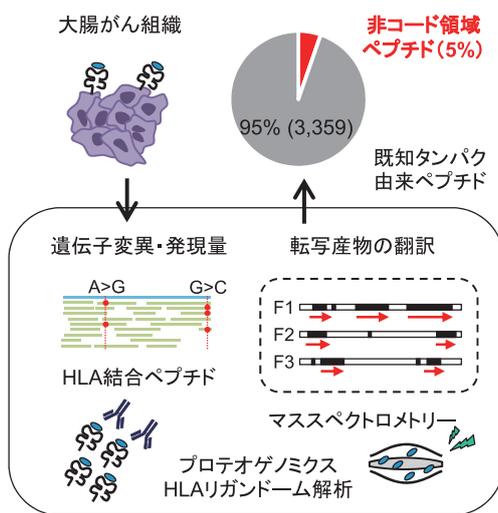
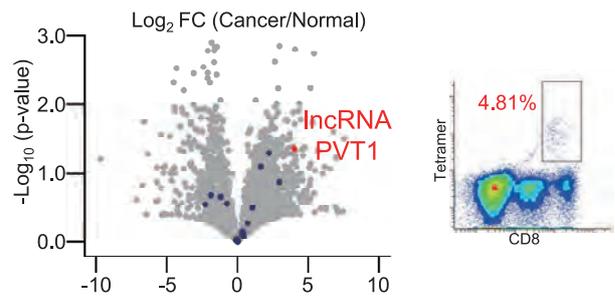
研究期間

標的探索研究
平成 30 年度

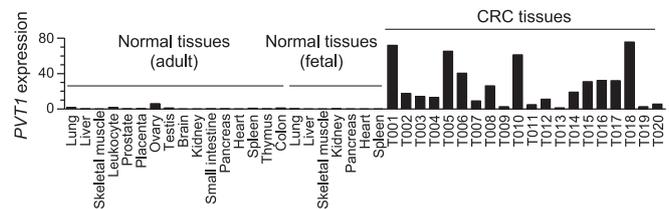
応用研究
平成 31 ~ 令和 3 年度

研究内容

CD8⁺T 細胞がどのような抗原を認識し、がん細胞を識別するのか不明な点が多い。遺伝子変異に由来するネオアンチゲンの HLA 提示は dMMR あるいは MSI タイプに限られている。本研究では、大多数を占める pMMR タイプの大腸がん組織をマスマスペクトロメトリ解析し、がん細胞の HLA クラス I に提示されるペプチド群をダイレクトに配列解読した。従来プロテオミクスにゲノミクス情報を加味し、既知プロテオームにないペプチド配列も検出した。結果、非コード領域由来の HLA 提示ペプチドを複数の大腸がん検体から検出された。



中でも lncRNA PVT1 由来ペプチドは正常大腸粘膜に比較し、がん組織優位に HLA 提示されており (上左図)、さらに患者がん組織中に浸潤する PVT1 ペプチド反応 CD8⁺T 細胞が観察された (上右図)。PVT1 遺伝子由来のタンパクは知られていないが、解析を通して HLA 提示ペプチドをコードする PVT1 ORF も同定した。



PVT1 は MYC と協調しがん遺伝子として働き、複数の大腸がん組織で遺伝子が過剰発現している。PVT1 は新しいタイプのがん関連抗原であり、免疫原性が高く、免疫治療標的として実用化が期待できる。

成果

- 成果情報掲載 令和 3 年 10 月 4 日 Cancer Immunol. Res. 2021 (ACIR 掲載 令和 3 年 9 月、札幌医科大学プレス 令和 3 年 9 月 28 日、北海道新聞掲載 令和 3 年 9 月 29 日)

今後の展望

PVT1 抗原を標的とする免疫治療開発をすすめている。具体的にはワクチンや遺伝子改変 T 細胞治療の標的としての応用を、またワクチンでは単独にくわえて免疫チェックポイント阻害剤併用による治療効果検証を計画している。

急性骨髄性白血病幹細胞を標的とした CAR-T 細胞療法の開発

概要

我々は、H23-27 次世代がん、H28-30 革新がん研究において、多発性骨髄腫に対する新規 CAR-T 細胞の開発に成功した。急性骨髄性白血病 (AML) に対しては未だに有効な CAR-T 細胞の標的がない。そこで、本研究では、自作した約 14,000 クローンの抗 AML 細胞株モノクローナル抗体の中から、AML 細胞に特異的に結合する抗体とそれが認識する抗原蛋白質を同定した。さらに、その抗体を元に CAR-T 細胞を作製し、それらが AML 細胞を認識し、細胞傷害活性を有することを示した。

キーワード CAR-T 細胞療法、遺伝子細胞治療、免疫療法、白血病



研究開発代表者
保山 直毅

国立大学法人大阪大学
大学院医学系研究科
血液・腫瘍内科学 教授

研究期間

標的探索研究
平成 31 ~ 令和 2 年度
令和 3 ~ 4 年度

研究内容

B 細胞性白血病 / リンパ腫における CD19 CAR-T 細胞療法の大成功を受けて、AML に対しても CAR-T 細胞には大きな期待が寄せられているが、大規模なトランスクリプトーム / プロテオーム解析も行われたにもかかわらず、今までのところ AML 細胞に特異性の高い細胞表面抗原は見いだせていない。しかし、蛋白質の高次構造変化により形成される AML 細胞特異的 conformational epitope は、上記のような網羅的解析では同定不可能であり、見逃されているかもしれない。そこで、本研究では骨髄腫特異的抗原の同定に用いたのと同じストラテジーにより、新規 AML 細胞特異的抗原を同定し、それを標的とした CAR T 細胞療法を開発することを目指した。まず、抗 AML 細胞株モノクローナル抗体を約 14,000 クローン作製し、その中から B 細胞以外の健常人末梢血には結合しない約 1,000 クローンを同定した。それらを用いて、AML 患者由来骨髄検体のフローサイトメトリー解析を行い AML 細胞に特異的に結合する抗体として 32 クローンを選択し、それらが認識する抗原蛋白質を同定した。そして、それらの中で臨床応用の可能性が高いと考えられた白血病特異的抗体の一つを候補抗体とし、それを元に CAR-T 細胞を作製した。作製した CAR T 細胞は白血病細胞に対して抗原特異的に細胞傷害活性を示した。令和 3 年度に再度次世代がん研究に採択され、①作製した CAR-T 細胞の薬効・安全性の POC 取得、② CAR が認識する抗原構造の白血病特異性のメカニズムの解明を目指している (図 2)。



図 1

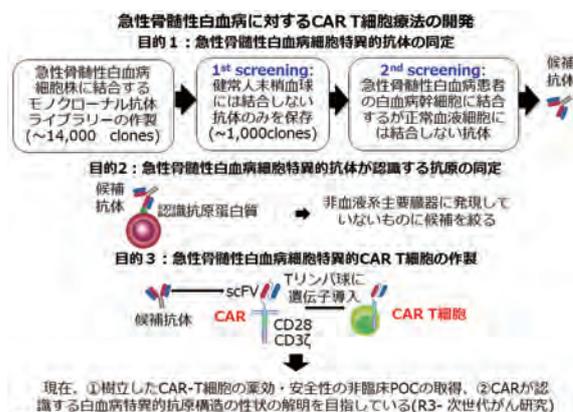


図 2

成果

- AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム (技術開発個別課題) への導出
令和 3 年度

今後の展望

本研究にて樹立した AML に対する CAR-T 細胞の薬効・安全性の検討を、現在次世代がん医療創生開発研究事業にておこなっており、非臨床 POC が得られた時点で、医師主導治験へ移行する、もしくは企業への早期導出を目指す。

新しい免疫チェックポイント B4-B4L1 に関する研究開発

概要 免疫抑制性受容体 LILRB4 (B4) が生理的リガンド B4L1 を介して調節されることを見出し、自己免疫およびがん免疫の双方においてこの新規免疫チェックポイントが機能することを医療への応用を見据えて証明し、医薬のプロトタイプを示すことを目的とした。がんと自己免疫の同時制御の可能性、さらに B4L1 のユニークな性質を示すことも目指した。成果としてがん免疫および自己免疫におけるそれぞれの B4-B4L1 の役割を同定することができ、新規免疫チェックポイント B4-B4L1 の確立とがん医療 / 自己免疫治療への道を拓くことができた。

キーワード 制御受容体、細胞外マトリックス、全身性エリテマトーデス (SLE)、がん免疫、ミエロイド系サブレッサー細胞 (MDSC)



研究開発代表者
高井 俊行

国立大学法人東北大学
加齢医学研究所 教授

研究期間

標的探索研究
令和元～2年度

研究内容

【背景】 既存の免疫チェックポイント阻害抗体に不応答の患者は 2 剤併用によっても約 4 割にのぼる。既知のチェックポイント以外にも免疫抑制にはたらく抑制性受容体システムを概観した場合、有望な候補としてミエロイド系細胞においてはたらく LILRB ファミリー分子群があり、とりわけ B4 はいくつかの知見からがん治療の標的となる可能性が示唆され、さらに我々の研究により自己免疫にも有望である知見を得た。さらに我々は独自に B4 のリガンド B4L1 を同定した。

【研究成果】 担がんマウスでの B4 抗体のがんに対する効果の評価と平行して、自己免疫モデルマウスでの B4 抗体、B4L1-Fc の投与効果を評価した。がん免疫については腫瘍転移増殖抑制効果が得られ (Fig. 1)、独自の B4 抗体の開発とともに知財出願を行った。さらにミエロイド系サブレッサー細胞 (MDSC) を中心としたがん免疫における B4-B4L1 の機能解明にも取り組み、論文投稿した。自己免疫についても B4-B4L1 の阻害により SLE モデルマウスの病原性自己抗体の上昇が抑えられ、糸球体腎炎の症状が緩和された。以上、予定していた成果がほぼ得られ、これらの成果は新規免疫チェックポイント B4-B4L1 の確立とがん医療 / 自己免疫治療への応用への道を拓き、医療分野の進展に資することができた。

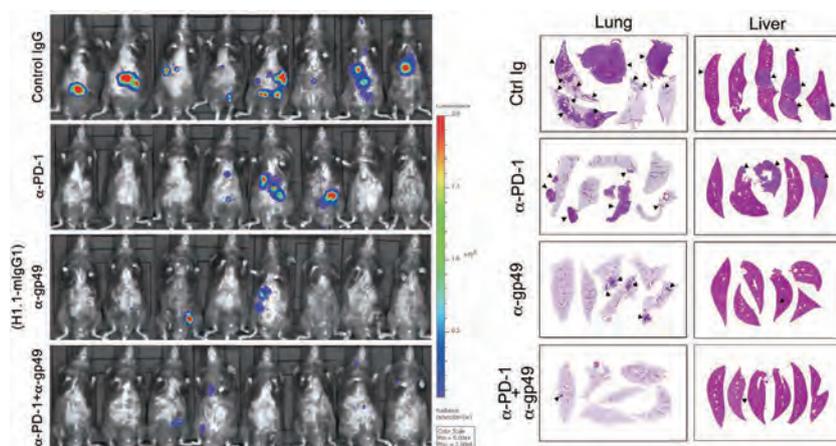


Fig. 1 担がんマウスに B4 抗体 (α -gp49 と表記) を単独あるいは PD-1 抗体と同時投与すると肺と肝臓におけるがん転移増殖が有効に抑えられた。左のマウス個体を並べたパネルでは蛍光標識されたがんの位置と大きさを示し、右の肺、肝臓の組織切片のパネルではがんの位置を矢頭で示した。

成果

- ・特許出願 PCT/JP2020/030175 (WO/2021/029318)、特願 2021-048355、特願 2021-119757
- ・論文発表 Int. Immunol. 2019, Int. Immunol. 2021

今後の展望

B4 のチェックポイント阻害抗体をがん治療に応用する臨床開発が欧米の製薬企業を中心として進められているが、特許の裏付けに乏しい。我々の B4L1 に関連する国際出願特許を用いて独自にベンチャー起業、あるいは製薬企業との協業によりがん治療、自己免疫治療への創業展開を図る。

国産既存薬による腫瘍微小環境の初期化および腫瘍免疫誘導法の開発

概要 研究開発代表者は人工合成レチノイドである国内既存薬 AM80 ががん関連線維芽細胞における Meflin (がん抑制性がん関連線維芽細胞の特異的マーカー) の発現レベルを増強することを見出した。また非小細胞肺癌において、Meflin 陽性がん関連線維芽細胞の量が免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の奏効率と有意に相関することを示した。本研究では、AM80 の経口投与ががん関連線維芽細胞の形質をがん促進性からがん抑制性に変化させ、ICI の効果を増強する可能性についてマウスモデルを用いて検証した。

キーワード がん関連線維芽細胞、がん微小環境、AM80、免疫チェックポイント阻害薬、Meflin



研究開発代表者
榎本 篤

国立大学法人
東海国立大学機構
名古屋大学
大学院医学系研究科
総合医学専攻 教授

研究期間

標的探索研究
平成 30 ~令和元年度
令和 2 ~ 3 年度

研究内容

膵がん・肺癌等の難治がんの特徴の一つは間質のがん関連線維芽細胞芽 (CAF) の増生が顕著なことである。我々は「がん抑制性 CAF」に特異的で、かつ同細胞の機能を特徴づける初のマーカー分子として GPI アンカー型の膜分子である Meflin を同定し、Meflin の機能が線維化の抑制であること、がんの初期に浸潤する Meflin 陽性のがん抑制性 CAF が進行にともなって平滑筋アクチン陽性の CAF に形質転換することを明らかにした (図 1)。また ICI による治療を受けた非小細胞肺癌の患者において、Meflin 陽性 CAF が多い症例において ICI への奏効率が有意に高いことを示した。次いで、化合物ライブラリーのスクリーニングにより、CAF における Meflin の発現を上昇させる薬物として AM80 (タミバロテン) を同定した。膵がん細胞株 mT5 の皮下移植腫瘍モデルを用いた非臨床試験では、AM80 と ICI の併用により、ICI の効果が有意に引き上げられることが示された (図 2)。AM80 を投与された腫瘍では腫瘍硬度の低下、腫瘍血管の拡張が観察され、Meflin を介した間質線維化の抑制が腫瘍の間質圧等の低下に結びつき、抗体を含む薬物の腫瘍送達が改善したものと推定している。

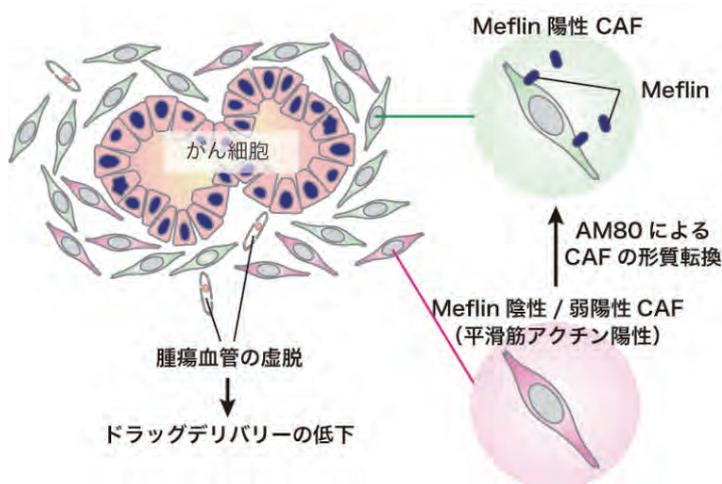


図 1

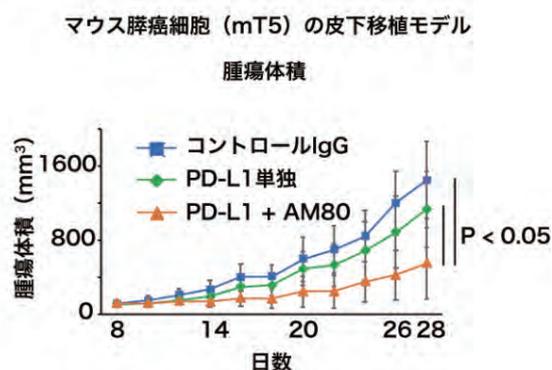


図 2

成果

- AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラムへの導出 平成 3 年度
- プレスリリース 令和元年 8 月 22 日 Cancer Res. 2019
- 成果情報掲載 令和 2 年 11 月 19 日 Gastroenterology 2020 (名古屋大学プレス)
- 特許出願 PCT/JP2019/4521、PCT/JP2021/024382

今後の展望

現在、切除不能進行性膵がんに対して AM80 と化学療法 (ゲムシタピン・ナブパクリタキセル) の併用の効果を検証する第 I/II 相医師主導治験が東京大学と名古屋大学で実施中である (代表: 藤城光弘)。上記の研究内容をさらに深化させ、将来的には AM80 と ICI の併用療法の効果を検証する治験の実施に結びつけたいと願っている。

応用研究課題

所属研究機関	氏名	研究課題名	研究期間(年度)
国立がん研究センター	西川 博嘉	がん細胞および免疫応答解析に基づくがん免疫療法効果予測診断法の確立	平成28年-令和3年
京都大学	本庶 佑	抗PD-1抗体不応性ががん患者に有効な併用治療薬の開発	平成28年-令和3年
大阪大学	坂口 志文	制御性T細胞を標的とした新規がん免疫療法の開発	平成28年-令和3年
山口大学	玉田 耕治	免疫抑制に対する制御能を有するCAR-T細胞を利用したがん治療法の研究	平成28年-平成29年
国際医療福祉大学	河上 裕	免疫チェックポイント阻害剤反応性を考慮したがん免疫微小環境とそれを反映する血液因子の解析による免疫制御分子の同定と制御法の開発	平成28年-令和3年
京都大学	松岡 雅雄	免疫抑制性受容体TIGIT阻害活性を有する小分子化合物の開発研究	平成28年-令和3年
宮崎大学	佐藤 克明	免疫抑制性樹状細胞に発現する新規免疫チェックポイント分子の機能的同定とこれを標的としたがん免疫治療法の開発	平成28年-令和3年
神戸大学	的崎 尚	貪食細胞-がん細胞相互作用を制御する新たながん免疫療法の開発	平成28年-令和3年
札幌医科大学	鳥越 俊彦	がん幹細胞とニッチに特異的な標的分子群の同定と免疫治療への応用	平成28年-令和3年
大阪大学	青枝 大貴	多様ながん種に適応可能な腫瘍環境標的型免疫賦活治療法の開発	平成28年-令和3年
長崎大学	池田 裕明	がん細胞の遺伝子変異を認識する腫瘍浸潤リンパ球のTCRレパトアと認識抗原解析に基づく効果予測法の確立と、同定TCRによる革新的な個別がん免疫療法の開発	令和元年-令和3年
札幌医科大学	金関 貴幸	プロテオゲノミクスによるlncRNAがん抗原を標的とした革新的免疫治療の開発	令和元年-令和3年

標的探索研究課題

所属研究機関	氏名	研究課題名	研究期間(年度)
東北大学	五十嵐 和彦	Bach2を標的とするヘムによる腫瘍免疫活性化戦略の開発	平成28年-平成29年
長崎大学	池田 裕明	がん細胞の遺伝子変異を認識する腫瘍浸潤リンパ球のTCRレパトアと認識抗原解析に基づく効果予測法の確立と、同定TCRによる革新的な個別がん免疫療法の開発	平成28年-平成29年
東京大学	江幡 正悟	TGF-βシグナル伝達阻害機構を応用した腫瘍免疫活性化法の開発	平成28年-平成29年
東京医科歯科大学	樽木 俊聡	腫瘍随伴マクロファージ(TAM)前駆細胞及びTAMに共通の分子標的探索	平成28年-平成29年
東京医科歯科大学	神奈木 真理	成人T細胞白血病細胞のアジュバント特性に基づく新規免疫療法の開発	平成28年-平成29年
医薬基盤・健康・栄養研究所	角田 慎一	2型TNF受容体シグナルを標的とした制御性T細胞制御薬の探索	平成28年-平成29年
国立がん研究センター	中面 哲也	個別化T細胞受容体遺伝子導入T細胞療法臨床応用を目指す独創的かつ革新的ながん抗原およびT細胞受容体スクリーニング法の開発	平成28年-平成29年
熊本大学	西村 泰治	新規がん抗原長鎖ペプチドを併用する複合がん免疫療法の開発	平成28年-平成29年
東京大学	伊東 剛	IgSF分子群の網羅的スクリーニングによる新規免疫チェックポイント分子及びそのリガンドの同定	平成28年-平成29年
千葉大学	大内 靖夫	次世代ゲノム編集技術を用いた次世代がん免疫細胞療法の開発	平成28年-平成29年
富山大学	小澤 龍彦	日本人のHLAに最適化したネオアンチゲンの迅速同定法の開発	平成28年-平成29年
国立がん研究センター	前田 優香	CD8陽性T細胞活性化特性に基づくがん免疫療法効果予測法の確立	平成28年-平成29年
京都大学	安永 純一郎	HTLV-1遺伝子オンオフによる成人T細胞白血病の生体内維持機構の解明と治療戦略	平成29年-令和元年
長崎大学	池田 裕明	がん細胞の遺伝子変異を認識する腫瘍浸潤リンパ球のTCRレパトアと認識抗原解析に基づく効果予測法の確立と、同定TCRによる革新的な個別がん免疫療法の開発	平成30年
名古屋大学	榎本 篤	がん関連線維芽細胞の多様性の機序解明とその改変にもとづく腫瘍免疫制御法の開発	平成30年-令和元年
東京医科歯科大学	樽木 俊聡	ヒト単球系細胞及び腫瘍関連マクロファージを標的とした抗腫瘍ADC開発	平成30年-令和元年
札幌医科大学	金関 貴幸	プロテオゲノミクスによるlncRNAがん抗原を標的とした革新的免疫治療の開発	平成30年
大阪大学	熊ノ郷 淳	免疫細胞動態・分化・代謝制御による抗腫瘍免疫微小環境の最適化	平成30年-令和元年
東京大学	伊東 剛	網羅的相互作用解析技術を用いた新規免疫チェックポイント分子の同定とその阻害抗体の開発	平成30年-令和元年
富山大学	小澤 龍彦	がん治療のためのリンパ球チップを用いたT細胞受容体様抗体の革新的単離法の開発	平成30年-令和元年

所属研究機関	氏名	研究課題名	研究期間(年度)
国立がん研究センター	片岡 圭亮	B細胞リンパ腫におけるPD-L2の生物学的役割と発現制御機構の解明	平成30年-令和元年
千葉大学	木村 元子	CD69分子を標的とした新規のがん免疫療法の開発	平成30年-令和元年
国立がん研究センター	富樫 庸介	T細胞受容体認識エピトープによる腫瘍浸潤Tリンパ球の次世代解析方法の開発	平成30年-令和元年
大阪大学	二村 圭祐	HVJ-E活性化腫瘍浸潤リンパ球による新規養子免疫療法開発	平成30年-令和元年
東京大学	早河 翼	アドレナリン依存性内皮細胞Immunogenic reprogrammingによる腫瘍免疫制御機構と治療応用	平成30年-令和元年
慶應義塾大学	吉川 聡明	様々ながん抗原を標的とし長期生存能を持つT細胞による新たな個別化免疫細胞療法の開発	平成30年-令和元年
大阪大学	保仙 直毅	急性骨髄性白血病幹細胞を標的としたCAR T細胞療法の開発	令和元年-令和2年
九州大学	福井 宣規	がんの免疫回避に働く代謝産物の発見とその抗がん免疫賦活化療法への応用	令和元年-令和2年
東北大学	高井 俊行	新しい免疫チェックポイントB4-B4L1に関する研究開発	令和元年-令和2年
岡山大学	樋口 隆弘	高感度生体内トラッキング技術とiPS細胞技術を融合した前立腺がんに対する次世代型汎用性CAR-T細胞療法の開発	令和元年-令和2年
東京医科歯科大学	神奈木 真理	成人T細胞白血病細胞の免疫原性に基づく新規細胞療法の開発	令和元年-令和2年
富山大学	小林 栄治	リンパ球チップを用いたがん特異的・高機能TCR遺伝子の革新的取得法の開発	令和2年-令和3年
千葉大学	木村 元子	CD69分子を標的とした新規のがん免疫療法開発へ向けた基盤研究	令和2年-令和3年
富山大学	小澤 龍彦	ウサギ由来ヒト化T細胞受容体様抗体を用いたがん免疫療法の確立	令和2年-令和3年
慶應義塾大学	田之上 大	抗がん免疫応答を増強する腸内細菌株を用いた治療法開発	令和2年-令和3年
東京薬科大学	田中 正人	制御性単球を標的としたがんの進展・転移に対する治療法の開発	令和2年-令和3年
名古屋大学	榎本 篤	国産既存薬による腫瘍微小環境の初期化および腫瘍免疫誘導法の開発	令和2年-令和3年
京都大学	妹尾 浩	マイクロサテライト安定性大腸がんに対するがん幹細胞免疫療法の開発	令和2年-令和3年
東京大学	伊東 剛	胆道がんへの治療応用を目指した新規免疫チェックポイント分子の探索	令和2年-令和3年
がん研究会	北嶋 俊輔	MPS1を標的とした免疫チェックポイント阻害剤治療抵抗性を克服するための新規治療法の開発	令和2年-令和3年
大阪大学	保仙 直毅	急性骨髄性白血病に対する新規CAR-T細胞療法の開発	令和3年-令和4年
熊本大学	諸石 寿朗	がん細胞の免疫原性を標的とした微粒子免疫療法の研究開発	令和3年-令和4年
岡山大学	富樫 庸介	ゲノム異常を有する腫瘍浸潤リンパ球の1細胞解析方法の開発とその臨床的意義の解明	令和3年-令和4年
筑波大学	渋谷 和子	可溶性DNAM-1リガンドを標的としたがんの新規治療法の開発	令和3年-令和4年
東京大学	伊藤 博崇	腫瘍微小環境解析に基づくがん治療用ウイルスを用いた次世代脳腫瘍治療戦略の探索	令和3年-令和4年
関西医科大学	神奈木 真理	成人T細胞白血病細胞の抗原性増大による新規免疫療法の開発	令和3年-令和4年
宮城県立がんセンター研究所	田中 伸幸	改変型サイトカイン分子設計による抗腫瘍免疫療法の開発	令和3年-令和4年

患者に優しい高感度・高精度ながん診断法の研究 (診断/バイオマーカー)

課題 目的

がん対策を推進する上で、治療法の発展とともに、正確な診断法の開発が重要です。特に高感度な早期がん発見方法の確立は、治療成績の向上に大きく貢献することが期待されます。患者の血液や体液、唾液等に含まれるサイトカインやホルモン等の液性因子、がん細胞由来のエクソソーム、メチル化DNA、セルフリーDNA等の遊離核酸、タンパク質・ペプチド、酵素、代謝産物、糖鎖等の様々な分子のバイオマーカー、更には血中循環腫瘍細胞(CTC)の検査は、患部組織を採取し直接分析する方法と異なり、身体へ負担を与えることのない患者に優しい技術として注目されています。また、抗がん剤の副作用・有効性の予測、治療効果のモニタリング、再発予測等、治療関連の診断技術としての応用も期待されます。

本研究領域では、臨床医との密接な連携の下に収集された詳細な臨床情報が付帯した血液、唾液、尿、便あるいは組織等の多様な患者試料に対して、独自の先端的技術を用いた革新的バイオマーカー分子の同定と検証を行うことを基軸に、患者に優しい診断方法としてリキッドバイオプシー、分子イメージング等の新しい技術開発の研究を加速化し、がんの早期発見と治療の個別化による治療成績の向上に貢献することを目的に取り組んできました。

課題 テーマ

- ▶ がんの易罹患性・早期診断バイオマーカーの開発
- ▶ 抗がん剤等の副作用又は効果予測診断法の開発
- ▶ 血中循環腫瘍細胞の捕捉と解析によるがん診断法の開発
- ▶ がんの分子病態解明とイメージング技術を融合したがん診断法の開発

正確な診断が医療の原点であることは、今日でも変わりません。肺がんを肺結核と誤診していれば、どんなに治療を工夫しても良い結果は得られません。また、従来同じと診断されていた疾患であっても、患者間で治療への応答性が大きく異なる場合があります。ゲノムなど様々な個人の分子情報を用いて治療を精密化するPrecision Medicineが期待されています。

研究領域Dでは、がんの早期発見と個別化による治療成績の向上を目的とし、早期の開発段階にあるバイオマーカーや分子イメージングの有望シーズを探索・検証し、臨床検査として実用化に必要な技術開発を進め、大規模な臨床試験への展開が可能となるレベルまでの研究開発を支援してまいりました。さらに、これらの臨床応用を目指した研究開発を通して様々な基礎研究が推進し、新しい知の創出によって我が国全体の研究開発の質の向上へ貢献してまいりました。



プログラムオフィサー
山田 哲司

学校法人東京医科大学
消化器・小児外科学分野
客員教授



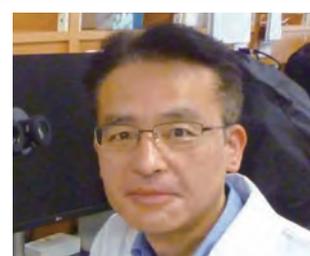
プログラムオフィサー
高橋 雅英

学校法人藤田学園
藤田医科大学
研究統括監理部
特命教授

腸内細菌を指標とした大腸がんの早期診断方法の開発

概要 本研究では大腸がんの早期発見を可能にする簡便かつ精度の高い検査方法の開発を目指して腸内細菌に着目した研究を行った。その結果、便中の腸内細菌叢をAIを用いて解析することで大腸がん患者と健常者を効率よく区別できる診断モデルの開発に成功し、大腸がんのスクリーニングに利用できる可能性が示唆された。また、健常者に比べ大腸がん患者で著しく増加する腸内細菌を12種同定し、そのうちの2つの菌に発がんストレス応答の一つである細胞老化を誘導する作用があることを見出した。これらの菌が大腸がんの発症に関与している可能性が示唆された。

キーワード 大腸がん、早期診断、腸内細菌、細胞老化、AI



研究開発代表者
原 英二

国立大学法人大阪大学
微生物病研究所
遺伝子生物学分野 教授

研究期間

応用研究
平成28～令和3年度

研究内容

近年、我が国においては食生活の変化や寿命の延長に伴い大腸がんの罹患率が著しく上昇してきており、その効果的な予防法の開発が急務となっている。本研究では、まず、腸内細菌を指標とすることで大腸がんの早期発見及び発症リスクの予測を可能にする簡便かつ精度の高い検査方法の開発を目指した。その結果、図1の通り、国内の複数の施設で収集した検便サンプルを用いて統一した方法で腸内細菌叢を解析した。更にこの解析結果を基にAIを用いた機械学習を行うことで、信頼性の高い大腸がん診断モデルの作成に成功した。本方法は、今後、便潜血検査を補完する非侵襲的かつ簡便な大腸がんのスクリーニング方法として使用されることが期待される。

また、本研究の過程で、大腸がん患者に特異的に増加している12種の腸内細菌を特定した(図2)。これらの菌の培養上清をヒトの正常細胞に投与したところ、発がんストレス応答の一つである細胞老化を引き起こす菌が2種(*Porphyromonas asaccharolytica*と*Porphyromonas gingivalis*)存在することを見出した。更にこれらの菌、を*apc*遺伝子変異マウスに投与したところ、大腸腫瘍の発生数が増加したことから、これらの菌は発がん促進作用を有する菌である可能性が示唆された。

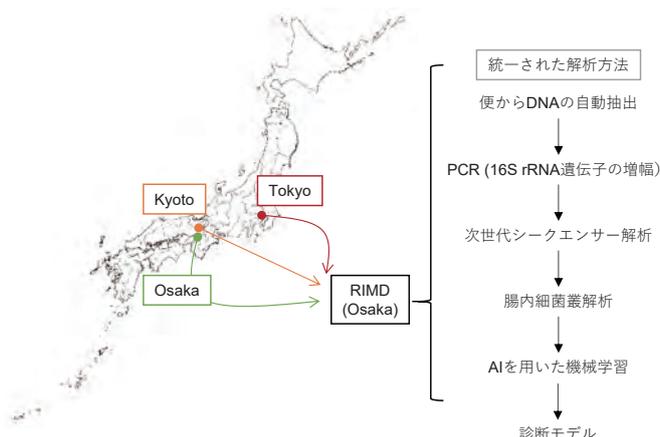


図1 大腸がん診断モデル作成方法

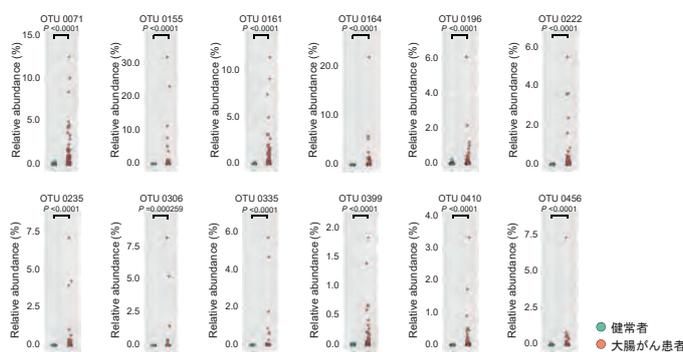


図2 大腸がん患者で増加している腸内細菌の存在比率

成果

- ・ 成果情報掲載 令和2年8月5日 Nat. Commun.2020
- ・ 特許出願 平成29年度 令和3年度
- ・ 論文発表 令和3年9月27日 Nat. Commun. 2021

今後の展望

今回我々が開発した腸内細菌叢を活用した大腸がん診断モデルを用いることで現在大腸がんのスクリーニングに広く使われている便潜血検査の問題点を補完出来ることが期待される。また、*Porphyromonas asaccharolytica*と*Porphyromonas gingivalis*の増殖を抑える方法を開発することで副作用が少ない安全かつ効果的な大腸がんの予防法開発につながることを期待される。

がん特異的エクソソームの捕捉による新規体液診断の実用化研究

概要 本研究課題では、腫瘍組織が体液中に発した“メッセージ”を捉えることで、がんの存在を検出するリキッドバイオプシーの開発に取り組んできた。メッセージとは細胞が分泌するエクソソームという微粒子のことであり、多様な分子の複合体であるエクソソームに含まれる分子を明らかにすることで、バイオマーカー開発を行った。代表的な成果として、膵臓がん患者の血中に含まれるエクソソーム内包分子を解析し、新たなバイオマーカーの開発に成功した。現在、開発したバイオマーカーを用いた検査サービス（研究用）をベンチャー企業において提供し、膵臓がんの早期発見の手助けを目指している。

キーワード リキッドバイオプシー、エクソソーム、バイオマーカー、膵臓がん、早期診断



研究開発代表者
落谷 孝広
学校法人東京医科大学
医学総合研究所
分子細胞治療研究部門 教授

研究期間

応用研究
平成 28 ~ 令和 3 年度

研究内容

私たちの体液中には、エクソソームと呼ばれる微粒子が循環している。エクソソームは 100 nm ほどの大きさで、脂質二重膜構造を持ち、内部には microRNA や mRNA などの核酸や様々な種類のタンパク質が含まれており、その膜上にも多くのタンパク質を有している。これらエクソソーム内包物は、由来する細胞の種類や細胞の状態によって異なり、それぞれの細胞が発しているメッセージとして読み解くことができる。したがって、私たちはがん細胞もしくは腫瘍組織が分泌したエクソソームを捉え、エクソソームに含まれるがん特異的分子を検出することが、新規体液診断の開発に繋がると考えた（下図）。また、エクソソームはがんの悪性化にも関与しており、メッセージを読み解くことで悪性化メカニズム解明へと繋がる可能性もある。本研究の成果として、卵巣がんエクソソームが引き起こす腹膜播種転移メカニズム解明と転移予測マーカーの開発、膵臓がんの早期診断を可能とするエクソソームリキッドバイオプシーの開発を紹介する。

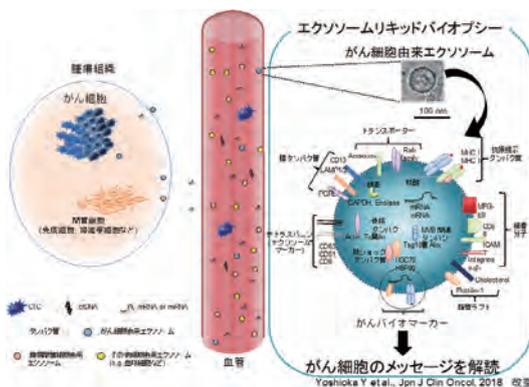
1) 卵巣がんの治療を困難にする腹膜播種性転移のメカニズムを世界に先駆け解明

私たちは卵巣がん細胞が自身のエクソソームを利用して腹膜上皮細胞を細胞死へと誘導し、腹膜を破壊することにより、腹膜播種性転移を促進していることを明らかにした。このメカニズムの中心となりうるメッセージ分子を明らかにするため、転移性の卵巣がん細胞が分泌するエクソソームを解析した結果、細胞外マトリックスの分解を引き起こす matrix metalloproteinase 1 (MMP1) の mRNA が多く含まれていることが明らかとなった。さらに、患者腹水から抽出したエクソソームに MMP1 mRNA を高含有したエクソソームが存在し、術前化学療法によって、その量が低下することなどから、がん細胞の状態を反映しうるマーカーとして特許申請および卵巣がんの腹膜播種転移のメカニズム解明として論文報告を行った (Yokoi A et al., Nat Commun, 2017)。

2) 早期膵臓がんを検出するバイオマーカーの探索および実用化への挑戦

私たちは、血清中エクソソームの精製法を開発し、得られた血清エクソソームに由来するタンパク質を網羅的に解析した結果、最終的に 2 種類の候補タンパク質を膵臓がんバイオマーカーとした同定した。ROC 曲線を作成し 2 種類のタンパク質を用いて AUC を算出したところ、0.85 以上の数値が得られた。さらに、早期であるステージ I および IIa と健常人との ROC 曲線の AUC は 0.9 を超えた。また、同一患者の術前、術後、再発時の血清を同様に解析した結果、それらバイオマーカーは術後、一旦減少するものの、再発時に再び増加することが明らかになった。以上より、解析から見出した 2 種類のエクソソーム関連タンパク質は、早期発見および術後再発のモニタリングを可能にする新規膵臓がんのバイオマーカーであることが示された。

この 2 種類のバイオマーカーに関して、テオリアサイエンス株式会社へ特許の導出、そして、検査サービスを開始しており、社会実装を果たすこともできた。現在は引き続きデータの集積も行っている。



成果

- ・プレスリリース: 平成 29 年 2 月 28 日 Nat. Commun. 2017, 令和 2 年 4 月 30 日 Sci. Adv. 2020, 令和 3 年 1 月 5 日 J Extracell Vesicles 2020
- ・企業導出 2020 年 テオリアサイエンス株式会社において膵臓がん検査サービスを開始。
- ・特許出願 (PCT): 2017 年 6 月 20 日 卵巣がんの予後診断マーカーとしての MMP1 遺伝子転写産物と検査法を出願

今後の展望

膵臓がんのバイオマーカーに関して、現在、テオリアサイエンス株式会社にて検査サービスの提供が行われている。さらに社会への貢献に資する成果とするため、サービスの向上や前向き検体による試験を重ね、データを蓄積する。また、糖尿病が膵臓がん罹患のリスク因子であることはすでに知られているが、糖尿病患者においてもこれら膵臓がんマーカーの上昇が見られる例があるため、高値を示した患者の膵臓がん罹患率を追跡調査する。調査結果によっては、罹患予測マーカーになりうるため、新たな検査サービスへと繋がる。

タンパク質・ペプチド修飾解析による 早期がん・リスク疾患診断のための 血液バイオマーカーの開発

概要

本研究では以下を目標に研究を行った

- ①血液中を循環するタンパク質・ペプチドの翻訳後修飾状態に着目して早期がんやそのリスク疾患を診断する非侵襲的な血液バイオマーカーを開発する。
- ②バイオマーカーを迅速に検証するためのプラットフォームを確立し、血液バイオマーカー候補の臨床性能を簡便に検証することで、その社会実装を加速化する。
- ③国内だけでなく海外の研究機関とも積極的に連携し、バイオマーカーを探索する。

キーワード

血液バイオマーカー、早期診断、タンパク質・ペプチド修飾、早期診断バイオマーカー迅速検証プラットフォーム



研究開発代表者
本田 一文
学校法人日本医科大学
日本医科大学
大学院医学研究科
生体機能性制御学分野 教授

研究期間
応用研究
平成 28 ~ 令和 3 年度

研究内容

【研究背景】

血液中を循環するタンパク質の中には、がん病巣部や微小環境による影響を受けて、切断や翻訳後修飾が変化することがある。この変化を鋭敏に捉えることができれば、早期診断バイオマーカーを開発できる可能性が高い。バイオマーカーを臨床現場に実装するためには、健常対照者を含めた十分な検体数による検証研究が求められる。米国には、アカデミアや企業が開発したバイオマーカーシーズを迅速に社会実装するための支援機構「NCI EDRN（米国国立がん研究所早期診断ネットワーク）」が存在するが、日本には同様な仕組みがなく、研究者本人がバイオマーカー探索から検体収集を始めとした臨床開発研究を実施しなければならないのが現状である。

【研究成果】

- 1) 研究班では、膵がんや膵がんリスク疾患では血液中を循環する apolipoprotein A2 2 量体の C 末端アミノ酸が異常切断 (apoA2-i) を受けることを見出し、ELISA 法を用いた血液検査キットを東レ (株) と共同開発した。NCI EDRN との共同研究で、切除可能期膵がんを健常者から判別する AUC は CA19-9 より高く、apoA2-i と CA19-9 を組合すことで AUC を有意に押し上げることを見出した。IARC (国際がん研究機関) 実施した欧州最大のコホート研究 (EPIC study) では、一部の症例で膵がん診断する 5 年前でも apoA2-i が陽性になることを確認した。さらに CA19-9 と apoA2-i を組み合わせることで、従来膵がんとして判定されていない患者に対しても、膵がんを診断する感度を上昇させることを示した (Honda et al. IJC 2019)。ハイデルベルグ大学との共同研究では、非浸潤性膵がんと同義である IPMN high grade dysplasia を診断する apoA2-i の感度 (特異度 95%) は 70.6% で、CA19-9 の感度 33.3% に比較して圧倒的に高かった (Felix and Honda et al. IJC 2021)。膵臓の外分泌機能を評価することで、膵がんリスク疾患やリスク集団を濃縮できる可能性を明らかにした。
- 2) バイオマーカーの臨床性能を迅速に検証するプラットフォーム (がん早期診断迅速検証プラットフォーム: P-EMED) を立ち上げた。日本医大病院などの 10 施設以上が参加し、各種がんや類縁良性疾患検体を 1000 個以上収集した。また、実験的膵がん検診研究で収集した 13500 例以上の血漿検体を同一 SOP で収集して、企業、アカデミアで開発された早期診断バイオマーカーの臨床性能の検証 (Sakamoto et al. Science Adv. 2020, Yokose et al. Cancers 2020) や IVD のための臨床性能試験を支援した。



成果

- ・AMED 革新的がん医療実用化研究事業への導出 令和 3 年度
- ・成果情報 令和 4 年 1 月 20 日 Int. J. Cancer

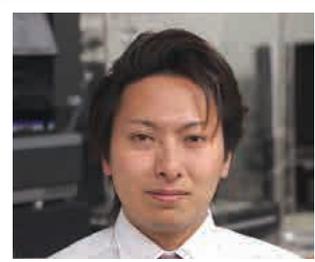
今後の展望

血液バイオマーカーを使って、膵がん検診や早期診断・治療を行うことで、膵がんの予後や死亡率を改善できる可能性がある

切除組織培養分泌エクソソームの網羅的解析によるがん早期診断薬開発

概要 本研究は、いまだ血液診断バイオマーカーのない腎がんや、部位別がん死亡数第二位となっている大腸がんを対象として、それらの早期診断を可能とする新規バイオマーカーの開発を目的とした。具体的には新鮮がん組織が分泌する細胞外分泌小胞（エクソソーム）を採取、高感度プロテオーム解析に供することによって、両がん種が血液中に放出するエクソソーム中のがん特異的バイオマーカー候補タンパク質を同定、100 症例以上の多検体で検証試験を実施した。

キーワード 腎がん、大腸がん、早期診断、バイオマーカー、エクソソーム



研究開発代表者
植田 幸嗣

公益財団法人がん研究会
がんプレシジョン医療研究センター がんオーダーメイド医療開発プロジェクト プロジェクトリーダー

研究期間

応用研究
平成 28 ～令和 3 年度

研究内容

腎がんは世界的にも罹患数、死亡数が年々増加の一途を辿っており、早期発見時の臨床予後は良好な一方で、発見が遅れると極めて予後不良となる。しかし他の主要臓器がんと異なり、診断に使用可能な血液バイオマーカーがいまだ一つも発見されていなかった。本研究ではまず、手術切除直後の新鮮組織が分泌しているエクソソームを採取する技術を開発した（右図上）。本法により腎がん患者 20 名から提供を受けた腎組織よりエクソソームを抽出して最先端の質量分析計で解析した結果、3,871 種のエクソソーム構成タンパク質が検出され、特に AZU1 タンパク質が著しく蓄積していることが分かった ($p = 2.85 \times 10^{-3}$ 、正常腎細胞エクソソーム比 31.6 倍、右図下)。さらに 10 名の健常者、20 名の腎がん患者から提供を受けた血清を測定した試験では、感度 52.6%、特異度 100% を示し、とりわけ最も初期の臨床病期 Ia 期でもエクソソーム上 AZU1 が健常者より高値を示した。また、AZU1 を高発現するエクソソームは血管内皮細胞膜を傷害し、がん細胞の血行性転移を誘発している可能性があることも分かった。

右図上で示した切除組織培養分泌エクソソーム分析法を用いて大腸がん 17 症例由来がん部、正常部由来エクソソームを比較分析したところ、6,307 エクソソームタンパク質が同定され、特に CAT1 タンパク質ががん部由来エクソソームにおいて顕著に発現亢進していることが分かった ($p = 5.0 \times 10^{-3}$ 、大腸正常粘膜由来エクソソーム比 6.2 倍)。そこでエクソソーム上 CAT1 (Exo-CAT1) を血漿中から定量検出可能な免疫アッセイを構築し、健常者 25 例、大腸がん患者 94 例の血漿サンプルを測定した結果、 $p = 4.0 \times 10^{-7}$ の有意差をもって Exo-CAT1 は大腸がん患者群で高値を示した。さらに、ステージ I 大腸がん 23 例に対しても $p = 2.0 \times 10^{-6}$ の有意差をもって血中濃度の上昇を示し (ROC 曲線下面積 AUC = 0.821)、既存腫瘍マーカーである CEA の AUC = 0.780 よりも有効な大腸がん診断マーカーである可能性が示唆された。また、大腸がん細胞から放出された CAT1 を高度に発現するエクソソームが周辺の血管内皮細胞に取り込まれ、一酸化窒素代謝経路を活性化させることで最終的に血管新生を促進していることも明らかにした。



成果

- AMED 革新的がん医療実用化研究事業への導出 平成 30 年度
- プレスリリース 平成 29 年 10 月 4 日 Int. J. Cancer 2017
- 平成 29 年 10 月 5 日 日本経済新聞・朝日新聞、平成 31 年 2 月 28 日 日経産業新聞、他に掲載
- 論文発表 Int. J. Cancer 2018、Oncol.Rep. 2019、Mol. Cancer Res. 2021、FEBS Lett. 2021
- 特許出願 登録 6712737 号、特願 2019-161726、他

今後の展望

すでに国内診断薬メーカー導出済みの腎がんバイオマーカーシース Exo-AZU1、大腸がんバイオマーカーシース Exo-CAT1 について、高速発光イムノアッセイ測定器用の検査キットプロトタイプ製作を進める。その後は本研究代表者主導によるアカデミア多施設参加前臨床診断性能試験を大規模、かつ迅速に進め、前出診断薬メーカーによる製造販売承認申請、体外診断薬承認申請へ進めていく予定である。

新規マーカーによる悪性中皮腫の精密・早期診断の開発

概要 悪性中皮腫は難治性悪性腫瘍として大きな社会問題となっている疾患である。我々は、既存のマーカーよりも優れた感度と特異性を持つ中皮腫特異的モノクローナル抗体（SKM9-2）の開発に成功し、その認識抗原として未知の新規中皮腫マーカー（シアル化 HEG1）を発見した。SKM9-2 は国内外での販売が開始され、中皮腫の検査薬として世界的に使用されることが期待されている。加えて、SKM9-2 のヒト化と国内外の特許の成立、製薬企業への導出にも成功した。中皮腫診療に関する研究成果の実用化面で大きな成果を得ることができた。

キーワード 中皮腫、マーカー抗原、シアル化 HEG1、特異的抗体、抗体医薬品



研究開発代表者
今井 浩三
地方独立行政法人
神奈川県立病院機構
神奈川県立がんセンター
臨床研究所 特別招聘研究員

研究期間

応用研究
平成 28 ~ 令和 3 年度

研究内容

悪性中皮腫は、アスベストの曝露により発生する悪性腫瘍として、大きな社会問題となっている疾患である。早期発見が困難で、しばしば病理学的鑑別にも難渋する。予後も極めて悪く、現状では早期発見と手術が唯一有効な治療法となる。そのため、特異性と感度に優れた中皮腫マーカーを確立し、精密・早期発見を可能にすることがより有効性の高い中皮腫治療のための第一歩となる。

我々は本研究開発において、既存のマーカーよりも優れた感度と特異性を持つ中皮腫特異的モノクローナル抗体（SKM9-2）の開発に成功した（図 1）。さらにその認識抗原の同定に成功し、これまでに報告のない新しい中皮腫マーカー（シアル化 HEG1）を発見した（図 2）。

国内外での検証の結果（Pathol Int 71: 604, Am J Surg Pathol 44:1143, Diagn Cytopathol 49:622）、SKM9-2 は中皮腫の病理診断に極めて優れた性能を発揮し、国際的に有力な中皮腫病理マーカーとして期待できる結果が得られた。抗体の国内外での販売が開始されており、中皮腫の検査薬として世界的に使用されることが期待され、国際的な中皮腫の精密診断技術の開発という目標を達成できた。

加えて、SKM9-2 抗体の生体内臨床応用としてヒト化抗体の作出に成功した。さらに各種診断法から治療法まで請求項に含む SKM9-2 に関する特許が日本（JP6859498）、欧州（EP3418304）で成立している。ヒト化抗体およびその治療薬応用法（RI 標識体）に関しても特許出願済みである。生体内診断薬・RI 治療薬用として製薬企業への導出にも成功し、抗体原薬製造用のセルバンク製造が進行している。今後、非臨床試験の実施が予定されている。

総合的に、SKM9-2 抗体の中皮腫に対する高い特異性の学術的な解明、中皮腫病理診断薬としての検証、病理診断試薬としての世界的な販売、抗体のヒト化と治療薬としての企業導出、関連する特許の出願と成立を達成し、治療・診断法が確立されていない中皮腫の診療に対する研究成果の実用化面で大きな成果を得ることができた。

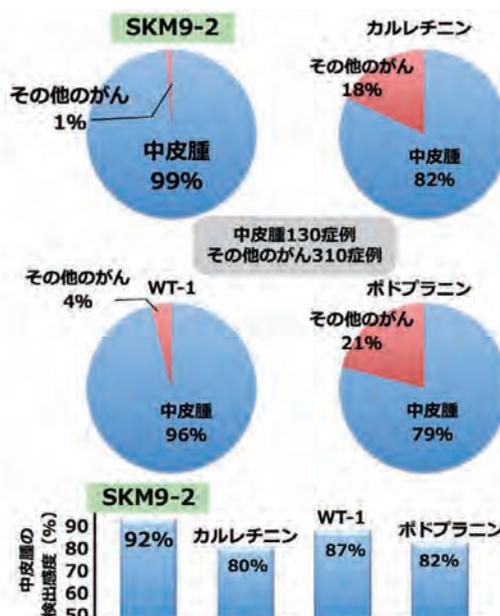


図 1 SKM9-2 の病理学的評価 (Sci Rep 7:45768)

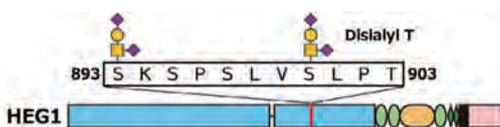


図 2 SKM9-2 のエピトープ構造 (Sci Rep 8:14251)

成果

- ・AMED 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業への導出 平成 30 年度、令和 3 年度
- ・プレスリリース 平成 29 年 4 月 26 日 Sci. Rep. 2017、平成 30 年 11 月 1 日 Sci. Rep. 2018
- ・企業導出（ライセンス契約、2 社）
- ・特許出願（8 件）

今後の展望

病理診断用試薬としては、すでに国内外での特許の成立、企業へのライセンス、抗体の市販を果たし臨床の場での利用も進んでいることから、実用化面でのゴールに到達している。今後は生体内診断薬・治療薬としてセラノスティクス RI 標識抗体医薬品として、治療面にも重点を置いて臨床応用を進める予定となっている。

超高感度尿中微量蛋白質解析技術を用いた肺癌と膵臓癌の新規早期診断マーカー開発研究

概要 尿由来のバイオマーカーによる癌の診断は、非侵襲性と簡敏さから健診受診率の大幅な向上が期待できる。癌細胞の過剰な酵素活性は細胞膜蛋白質の断片化を生じる。研究代表者は、尿中に排泄される蛋白質断片を網羅的に解析する技術を開発し（左図）、早期癌の診断に有用な尿中蛋白質断片を同定した（中央図）（肺腺癌 7 種、肺扁平上皮癌 1 種、小細胞肺癌 1 種、膵臓癌 2 種）。10 ml の尿で早期癌を検出する技術を企業へ導出し、免疫学的測定法を開発している。癌検診コホートをを用いて、新規の癌診断法の有用性を実証した。

キーワード 尿、肺がん、膵臓がん、蛋白質断片、がん検診、質量分析



研究開発代表者
中里 雅光

国立大学法人宮崎大学
フロンティア科学総合研究センター 特別教授

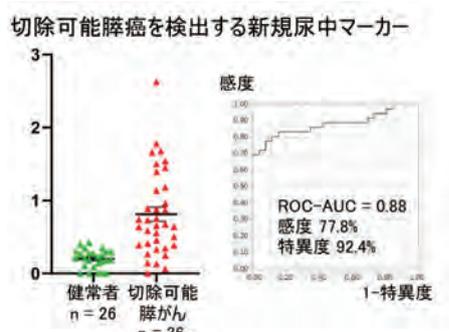
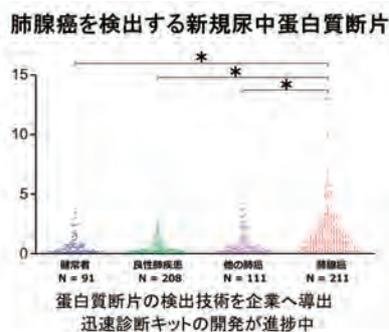
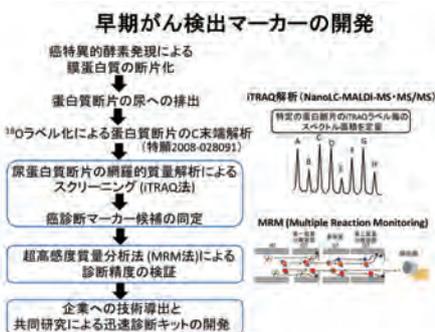
研究期間

応用研究
平成 28 ～令和 3 年度

研究内容

肺癌と膵臓癌の死亡数は悪性腫瘍死亡数の約 3 割を占め、両癌腫の死亡数は男女ともに増加している。尿は最も簡便に得られる生体試料で、癌早期発見を目的とする検診の効率化には最適の検体である。本研究事業では、主に下記のプロジェクトを推進させた。

- ①肺癌検診における EIA 診断キットの有用性の検討：I 期肺腺癌のマーカーとして計 7 種の蛋白質断片を同定した（PCT/JP2017/005729, PCT/JP2018/021901）。これらの断片の検出技術を企業へ導出し、共同知財として出願した（PCT/JP2021/023578）。検診コホートをを用いて、本技術の癌診断への有用性を実証した。
- ②発癌ハイリスク患者群での早期診断マーカー有用性の前向き研究：特発性肺線維症を対象にした前向き試験により、肺癌の発生前後で尿中蛋白質断片値が増加することを実証した。
- ③肺扁平上皮癌と小細胞肺癌の新規診断マーカーの開発研究：早期肺扁平上皮癌と小細胞肺癌の患者の尿中に高率に検出される蛋白質断片をそれぞれ複数同定した。
- ④質量解析技術を用いた切除可能膵癌の検出マーカーの開発：膵癌の尿中蛋白質断片を解析し、同定した新規の膵癌検出マーカーの知財出願を行った（特願 2018-229823）（右図）。
- ⑤質量解析を用いた新たな癌診断システムの構築：断片に対する抗体を用いて尿試料を免疫沈降後に MALDI-TOF-MS で解析する新たな技術を確認した。
- ⑥膵癌マスマスクリーニングの確立：肺腺癌を検出するマーカーは、大腸癌、胃癌、胆道癌の検出にも有用であることを実証した。



成果

- AMED 革新的がん医療実用化研究事業への導出 平成 28 年度
- 癌の早期診断に有用な新規のマーカーを尿から同定し、3 件の PCT を含む計 4 件の特願出願と企業導出を完了した。

今後の展望

癌マーカー蛋白質断片化の研究は、がん細胞の増殖・浸潤・転移における生物学的特性を酵素活性の観点から明らかにし、precision medicine の実現や診療ガイドライン改訂にも貢献できる。さらに、尿検体からがん患者の予後予測、治療効果予測に関する情報が得られれば、新規癌治療開発における患者選択にも活用できる。

本研究で掲げた 6 つの目標達成により、がん検診への導入、癌ハイリスク患者の早期診断、他癌での新規マーカー探索、ならびに EIA と質量解析の併用による新たな癌診断が期待できる。

大腸がんに対する抗 EGFR 抗体薬の効果を予測する新規バイオマーカー・DNA メチル化状態診断キットの開発

概要 DNA メチル化は、遺伝子発現の制御を司るゲノム修飾として重要であり、悪性腫瘍において様々な異常が報告されている。研究者らは RAS 遺伝子野生型の進行再発大腸癌症例について網羅的な DNA メチル化解析を行い、高メチル化群と低メチル化群の 2 群間で、抗 EGFR 抗体薬の治療感受性が異なることを明らかにした。本研究では、進行再発大腸がんの DNA メチル化状態を定性し、抗 EGFR 抗体薬の治療効果を予測する体外診断用医薬品を開発した。臨床性能試験の結果、本研究で開発した体外診断用医薬品の臨床的有用性が検証された。

キーワード 進行再発大腸癌、抗 EGFR 抗体薬、DNA メチル化、CIMP、体外診断薬



研究開発代表者
石岡 千加史
国立大学法人東北大学
加齢医学研究所
臨床腫瘍学分野 教授

研究期間
応用研究
平成 28 ~ 令和 2 年度

研究内容

研究背景

RAS 遺伝子野生型に対する抗 EGFR 抗体薬の奏効率の上乗せは 30% 程度であり、RAS 遺伝子はバイオマーカーとしては不十分である。

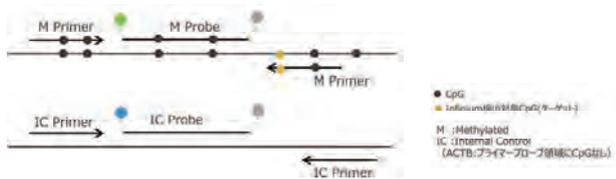
近年は原発巣の占拠部位が抗 EGFR 抗体薬の治療効果と関連することが示され、新規バイオマーカーとして国内外のガイドラインに記載されているが、治療成績が異なることを説明可能な分子生物学的根拠は、コンセンサスが得られていない。

目的: 新規に開発したメチル化診断器による分類方法が、進行再発大腸癌における抗 EGFR 抗体薬の治療効果と関連することを検証する。

対象: 抗 EGFR 抗体薬による治療歴を有する、CPT-11/I-OHP に不応不耐の進行再発大腸癌 122 例

メチル化検出系のデザイン:

メチル化特異的 Primer/Probe を用いたターゲットの検出と、Internal Control とを比較して Δ Ct 値を算出する。



メチル化状態判定方法:

各 CpG 領域について、 Δ Ct 値 4 未満をメチル化陽性と判定した。測定対象の 16 領域のうち、8 領域以上でメチル化陽性だった場合は HMCC 群、メチル化陽性領域が 7 領域以下であった場合は LMCC 群に分類した。

成果

- ゲノムワイドな DNA メチル化状態を反映可能な簡便な DNA メチル化診断方法を開発した。
- 共同研究企業を選定、技術導出を行った。
- 薬事申請を見据えた臨床性能試験を完了した。
- メチル化状態の抗 EGFR 抗体薬の治療効果予測因子としての意義が「大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイダンス第 4 版 (日本臨床腫瘍学会)」に記載された。

今後の展望

薬事申請に向けた臨床性能試験において、DNA メチル化状態に基づいて抗 EGFR 抗体薬の治療効果が予測可能であることを支持する結果が得られたことから、現在承認申請準備を進めている。あわせて、学会や論文発表を通してコミュニティコンセンサス取得を目指す。これまで DNA メチル化状態を反映する診断キットが実臨床に導入された例はなく、本測定系が大腸がんのみならず、DNA メチル化が関与する他がん腫にも適応が拡大する可能性がある。

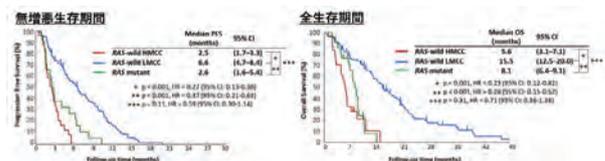
結果

Tumor response to anti-EGFR treatment in oxaliplatin- and irinotecan-based chemotherapy refractory or intolerable

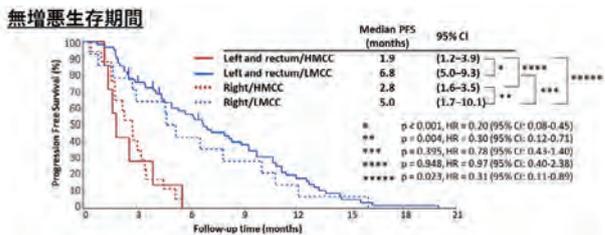
Tumor response	RAS wild-type HMCC							
	All samples (n = 122)		RAS-wild HMCC (n = 24)		RAS-wild LMCC (n = 77)		RAS mut. (n = 21)	
RR (%)	n	%	n	%	n	%	n	%
CR	0	0	0	0	0	0	0	0
PR	27	22.9	1	4.2	25	33.3	1	5.3
SD	43	36.4	7	29.2	30	40.0	6	31.6
PD	48	40.7	16	66.7	20	26.7	12	63.2
NE	4		0		2		2	

CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; RR, response rate.

RAS 野生型 HMCC 群は RAS 野生型 LMCC 群と比べて有意に奏効率が低かった。



RAS 野生型 HMCC 群では、RAS 変異群と同様に、RAS 野生型 LMCC 群と比べて有意に無増悪生存期間・全生存期間が短縮していた。



原発巣占拠部位に関わらず、青で示された LMCC 群では、赤で示された HMCC 群に比べて有意に無増悪生存期間が延長していた。

革新的 PET プローブ分子 ¹⁸F BPA の 効率的合成法の開発と がん特異的集積能の検証評価

概要 次世代のがん PET プローブ分子に求められる特性と要件を具備したホウ素アミノ酸 L-4-borono-2-[¹⁸F]fluorophenyl- alanine (¹⁸FBPA) の革新的合成法を、“F- マイナス法” を基盤として開発すると共に、¹⁸FBPA の薬物動態や細胞内マイクロ分布を PET やライブセルイメージングにより分子レベルで明らかにした。

キーワード 4-Borono-2-[¹⁸F]fluorophenylalanine (¹⁸FBPA)、PET プローブ分子、F- マイナス法、ホウ素中性子捕捉療法 BNCT Theranostics



研究開発代表者
切畑 光統

公立大学法人大阪府立大学
研究推進機構 特認教授

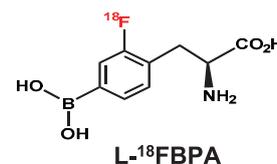
研究期間

応用研究
平成 28 ~ 30 年度

研究内容

▶ 研究の背景と目標・目的：

腫瘍親和性ホウ素アミノ酸 BPA をポジトロン核種 ¹⁸F で標識した ¹⁸F-FBPA (右図) は、選択的腫瘍集積性、血液脳関門 (BBB) 透過性、炎症組織への非集積性、異化および同化作用を受け難いなどの優れた特性を備え、次世代の革新的 PET プローブ、がん診断薬としての開発が待たれている。一方、この開発には効率的な新規合成法の確立や合成装置の製作をはじめ、薬物動態や安全性の確認など、学術的、技術的に未解決な課題が残されている。



本研究は、“F- マイナス法” を基盤とする ¹⁸FBPA の新規な高効率合成法を開発すると共に、将来の承認申請に繋がる ¹⁸FBPA の薬物動態の解明と安全性確認のための非臨床試験の実施を目的に展開した。

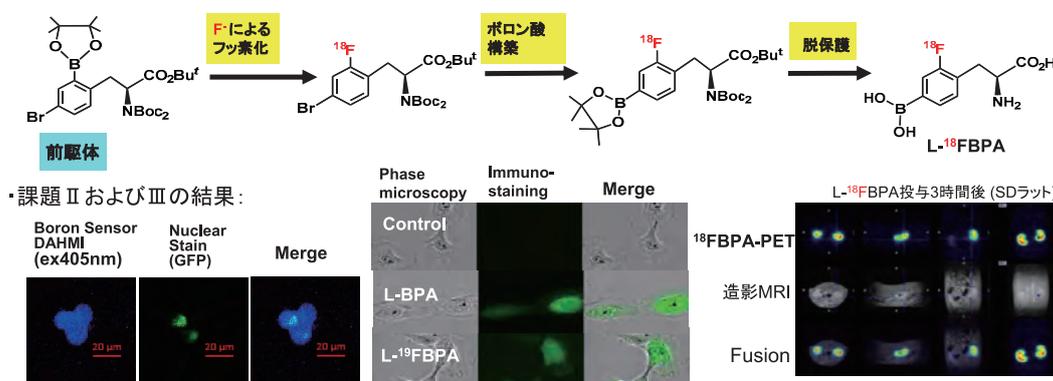
▶ 研究方法：

次の I ~ III の目標課題を設定し、課題毎に目標・内容・期間を設定して実施した。

- ・ 課題 I：¹⁸F⁻ による ¹⁸FBPA の効率的な新規大量合成方法の確立
- ・ 課題 II：¹⁹F BPA を用いた *in vitro* および *in vivo* での薬物動態の解明と安全性データの取得
- ・ 課題 III：¹⁸FBPA-PET による *in vivo* 薬物動態の解明

▶ 結果：課題毎の主な結果の一部を次に示した。

- ・ 課題 I の結果：知財化した 3 件の合成法の中で最も高い収率が得られた次の合成経路を採択した。
- ・ 課題 II および III の結果：



成果

- ・ AMED 革新的がん医療実用化研究事業への導出令和元年度
- ・ 論文発表 BMC Cancer 2016
- ・ 学会発表 第 13、14 及び 15 回日本中性子捕捉療法学会、日本薬学会第 137 年会、第 58 回日本核医学会学術総会、18th International Congress on Neutron Capture Therapy (ICNCT)

今後の展望

- ・ 将来の製造販売承認申請を視野に入れ、本研究で確立された大量合成技術や薬物動態情報を基盤として、¹⁸FBPA 自動合成装置を製作すると共に、品質管理基準を策定して PET 薬剤の調整法を確立する。また、信頼性基準における非臨床試験を実施して承認申請に繋げる。
- ・ ¹⁸FBPA-PET による薬物動態を定量解析するための数学モデルを構築し BPA-BNCT の治療計画への適応を図る。
- ・ 日本および国際中性子捕捉療法学会、核医学会等で 6 回に渡り発表。

細胞接着分子 CADM1 による 小細胞肺がん等の診断マーカー確立と 治療を目指した研究

概要 代表的難治がんである小細胞肺がんの新規診断、治療法の開発を目指した研究を実施した。まず、小細胞肺がん特異的に発現する細胞接着分子 CADM1 のスプライシング・バリエーション v8/9 断片を患者血清中に検出するモノクローナル抗体を取得し、小細胞肺がん患者を感度 47%、特異度 90% 以上で診断可能な ELISA 検出系を構築し、特許を出願し、その後、国内診断薬企業との共同研究を開始した。また抗 CADM1 抗体に放射性同位元素、並びに毒素を標識することにより成功し、*in vitro* で抗体・薬物複合体の細胞への結合と増殖抑制を示した。

キーワード 小細胞肺がん、血清診断マーカー、CADM1、抗体・薬物複合体、放射線同位元素



研究開発代表者
村上 善則
国立大学法人東京大学
医科学研究所人癌病因遺伝子
分野 教授

研究期間

標的探索研究
平成 28 ~ 29 年度

研究内容

研究の背景: 小細胞肺がんは肺がんの 15% を占め、国内死亡数 1.1 万人 (がんの第 10 位)、5 年生存率 10% 以下の難治がんである。早期から全身に転移するので外科治療は行われず、化学放射線療法が行われるが、早晚再発して死に至る。しかし、早期診断、治療効果の判定、早期の再発診断が可能となれば、抗がん剤効果も高まることから、既存のマーカー ProGRP, NSE を補完する新規診断マーカーの開発が望まれる。また、小細胞肺がんの分子標的治療は未開発、免疫療法も限定的であることから、新規治療の開発が望まれ、特に抗体・薬物複合体による治療の期待が大きい。

研究の成果: 本研究では小細胞肺がんの 75% に CADM1 が高発現し (図 1)、患者血清に、細胞接着分子 CADM1 のスプライシング・バリエーション v8/9 切断断片を特異的に見出した。そこで、これを検出する抗体を作成し、ELISA 系により、小細胞肺がんの患者を感度 47%、特異度 93% で検出できる系を構築した (図 2A)。この結果、CADM1v8/9 高値を示す小細胞肺がん 5 例中、化学療法に効果を示した 4 例で CADM1v8/9 断片の低下を認め、治療効果判定での有用性を示した (図 2B)。また、抗 CADM1 抗体に放射性同位元素 ^{67}Cu 、また毒素サポリンを修飾し、細胞への結合、増殖抑制効果を示し、抗体・薬物複合体治療の可能性を示した。

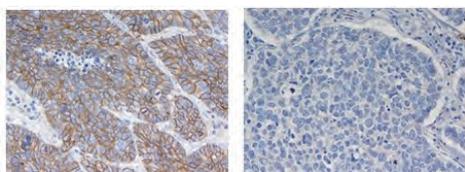


図 1 小細胞肺がんの CADM1 陽性症例 (33 例) と陰性症例 (11 例) の免疫組織染色像。

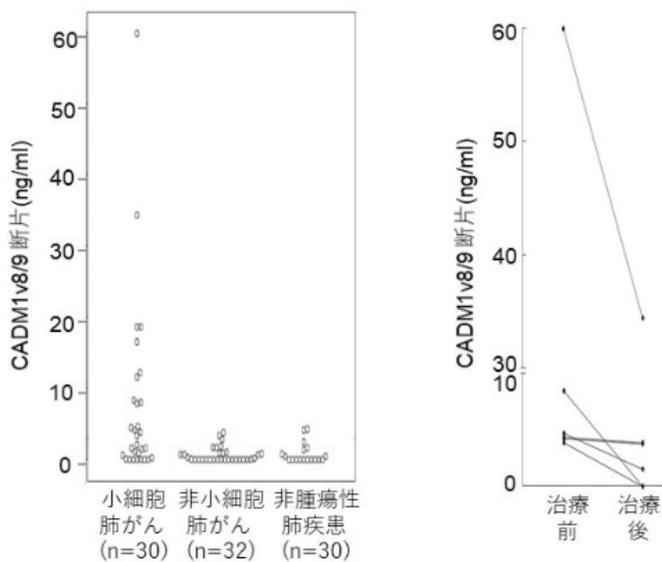


図 2 血清 CADM1v8/9 断片の検出。A. 小細胞肺がんの高い特異性を示す。B. 抗がん剤治療前後の血清 CADM1v8/9 値。

成果

- AMED 革新的がん医療実用化研究事業への導出平成 30 年度
- 特許出願 CADM1v9 抗体 (小細胞肺がん血清診断用) 国内出願 2018.3.15。(PCT 出願:2019.3.15)
- 企業導出 小細胞肺がん血清診断マーカー: MTA 締結 (2020.11)
- 論文発表 Sci. Rep. 2017

今後の展望

- 小細胞肺がんの新規血清マーカーとして実装化するために、抗 CADM1v8/9 抗体を用いた ELISA 診断系の確立、標準化を行い、臨床性能試験プロトコールについて、PMDA との合意に達する。
- 抗 CADM1v8/9 抗体の親和性の向上を目指し、化学発光系での検出による実装化を目指す。
- CADM1 を標的とする抗体・薬物複合体による、小細胞肺がんの新規治療法の開発を企業と共同で進める、また、コンパニオン診断薬の確立も目指す。

研究開発課題名

子宮体がんリンパ節転移予測診断マーカーを用いた術中迅速検査技術の開発 ～がんと向き合う女性に優しい個別化医療を目指して～

概要 子宮体がんのリンパ節切除は、診断的意義がある一方で治療的意義は確立しておらず、リンパ節転移陰性患者においては大きな負担の原因となっている。そこで、リンパ節切除に代わる新たなリンパ節転移診断法の確立のため、遺伝子バイオマーカーの精度検証と術中診断実現のための全診断工程を 30 分以内に短縮する技術開発を実施した。本新規診断法では、摘出した原発巣の遺伝子発現を評価するためリンパ節切除を一切要さず、また誰でもどここの施設でも実施可能な簡便な診断技術開発を達成し、患者にやさしい術式の個別化の実現を目指すものである。

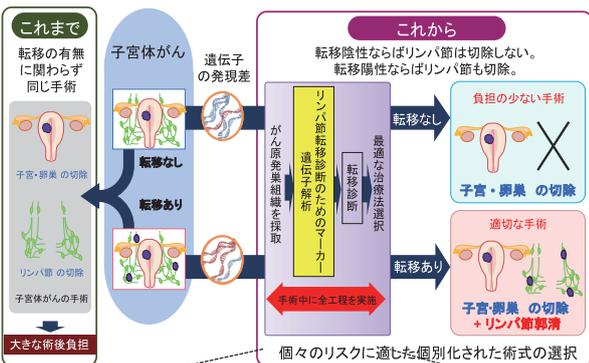
キーワード 子宮体癌、バイオマーカー、個別化医療、リンパ節転移診断、術中迅速核酸定量



研究開発代表者
寺尾 泰久
学校法人順天堂 順天堂大学
大学院医学研究科
産婦人科学 教授

研究期間
標的探索研究
平成 30 年度
応用研究
令和元～令和 3 年度

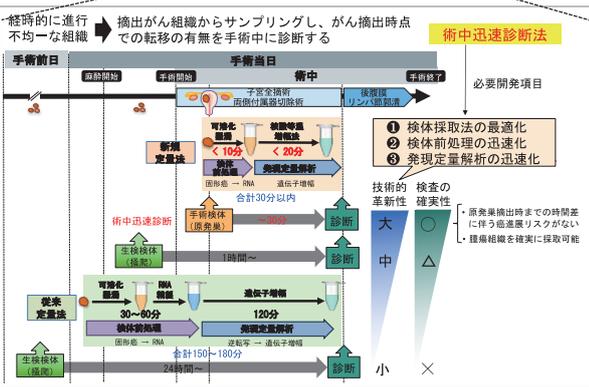
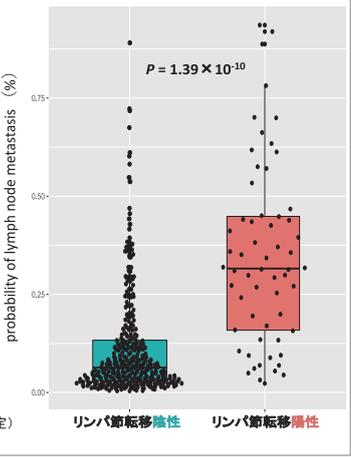
研究内容



- ①術前腫瘍体積 (MRI)
- ②CA125 (U/ml)
- ③術前病理
- ④術前腫瘍子宮筋層浸潤度 (MRI)
- ⑤
- ⑥
- ⑦
- ⑧ +4臨床パラメーター
- ⑨ 4つのmRNAマーカー
- ⑩ 転移診断マーカー(SEMA3D, TACC2)
- ⑪⑫ コンパニオン診断マーカー

統計モデルを用いて転移率を算出

臨床(非分子)パラメーターとmRNAの定量値(術中測定)を組み合わせて予測確立を算出する



転移診断マーカーの課題点は、最適適症例のスクリーニングを要することであったが、非分子パラメーターとコンパニオンマーカーの組合せにより全子宮体癌症例に適用拡大可能とし得た。これらの精度検証は多施設(順天堂大学附属 4 病院、神奈川県立がんセンター、国立がん研究センター、日本医科大学病院) 収集 650 症例のマルチサンプリング検体を用いた検証にて診断精度 AUC83% を達成し得た。また、4 つの mRNA マーカーは、RT-SmartAmp 法 (等温核酸増幅法) の応用により 15 分以内の定量を可能とし、臨床導出に受けて現在企業連携を進めている。

成果

- 論文発表 Sci. Rep.2021
- RNA による分子診断バイオマーカー探索システムの構築, 医療と検査機器・試薬 2019 Dec. Vol.42 No.65, 宇宙堂八木書店 / 臨床病理刊行会
- 医薬品開発におけるオミクス解析技術, 2019, 情報機構
- 国がん中央病院 がん攻略シリーズ最先端治療 子宮がん・卵巣がん, 2021, 研友企画出版
- 特許出願 特願 2020-6711968, 特願 2021-6820014, 特願 2021-046188

今後の展望

SmartAmp 法は COVID-19 の迅速診断において 2020 年に保険収載となっており、当該技術を有する DNAFORM 社および導出予定先企業と体外診断薬承認を目指し提携を進めている。

DNAFORM 社では診断試薬開発と並行して、測定機器開発を進めており、COVID-19 等の一括自動検査が可能な小型機器 (LifePad) の本診断への応用も想定している。

さらに、本診断法の国際展開を踏まえて、バイオマーカー診断精度の人種差検証もロシアとの国際共同研究を進めている。現時点で日本人を対象としたデータと同等の傾向を認めておりさらなる検証を進めている。

研究領域 D

新規糖鎖マーカーを用いた 膵がん診断技術の開発

概要 膵がんは難治性がんの代表であり、5年生存率は未だ10%未満である。膵がんを根治する唯一の方法は早期発見し、外科的切除することである。しかし既存の膵がん診断薬の早期膵がんの陽性率は50%程度と低い。そのため早期膵がんを非侵襲的に診断するための新たな血液診断薬の開発が切望されている。我々は膵がんから血液中に分泌される新たな糖タンパク質マーカー BC2-S3 を発見した。BC2-S3 は CA19-9 と比べ、早期膵がん (IA-IIA) に高い診断能を示したことから、早期膵がんをも検出可能な新たな診断薬として期待される。

キーワード 膵がん、糖鎖、早期診断、診断薬、レクチン



研究開発代表者
館野 浩章

国立研究開発法人
産業技術総合研究所
細胞分子工学研究部門
多細胞システム制御研究グループ 研究グループ長

研究期間

標的探索研究
令和元～2年度

研究内容

<背景>

本研究の標的疾患は膵がんである。国内患者数は4.2万人であり、5年生存率は未だ10%未満であり、患者数≒死亡数を示す根治が最も難しい固形がんである。膵がんを根治できる唯一の方法は膵がんを早期発見し、外科的切除することである。しかし早期膵がんと診断される患者は全体のたった5-10%程度である。その理由として、早期膵がんは腫瘍が小さいために画像診断で検出することが困難であること、また CA19-9 などの既存の診断薬も早期膵がんの検出率は50%以下と低いことなどがあげられる。そのため切除可能な早期膵がんを検出できる新たな診断薬の開発が切望されている。

<研究成果>

本研究グループはレクチンアレイを用いて膵がんに関連する糖鎖の網羅解析を行った結果、膵がんを高発現する新しい糖鎖エピトープ (Hタイプ3) と、特異的に反応する rBC2LCN レクチンを発見した (Mol Cancer Ther. 2018 Jan;17 (1) :183-195, Biochem Biophys Res Commun. 2021 Jan 1;534:310-316)。さらに膵がん患者血清中の rBC2LCN レクチン反応性糖タンパク質を探索した結果、S3 糖タンパク質が rBC2LCN レクチンと反応性を示す糖タンパク質として同定された (図1)。rBC2LCN 反応性 S3 (以下、BC2-S3) は、健康者血清には存在せず、膵がん患者血清のみで検出された (図1)。BC2-S3 を測定するレクチン ELISA 法を構築し、各種血清を解析したところ、健康者、慢性膵炎、大腸がんとは比べ、膵がんの高い反応性を示した (図1)。興味深いことに、診断能を評価する ROC 解析において、BC2-S3 (AUC: 0.899) の切除可能膵癌 (ステージ IA-IIA) の診断能は、CA19-9 (AUC: 0.754) と比べて格段に優れていた (図2)。陽性率も BC2-S3 (89.7%) は CA19-9 (62.1%) を凌駕していた。そのため BC2-S3 は早期膵がんも検出可能な新たな膵癌マーカーであると考えられ、国内外に特許出願し、企業にライセンスした。現在は医療応用を目指して臨床性能試験の準備を進めている。

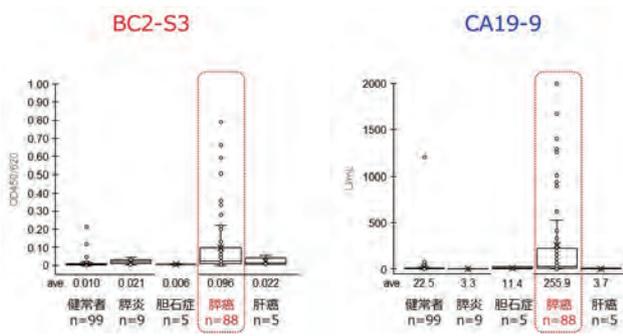


図1 BC2-S3 は膵がんの高い反応性を示す

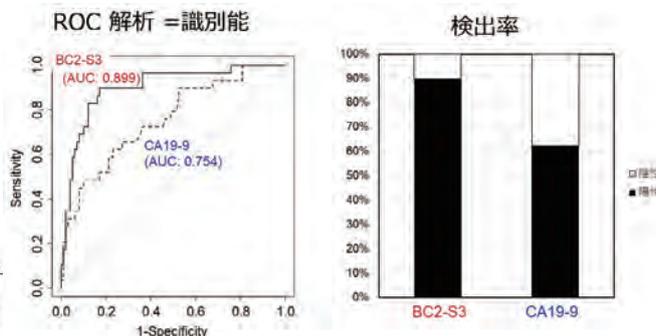


図2 BC2-S3 は早期膵がん (IA-IIA) に CA19-9 よりも高い診断能を示す

成果

- AMED 橋渡し研究プログラムへの導出
令和3年度

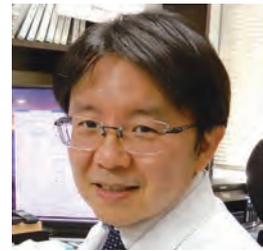
今後の展望

現在、橋渡し研究プログラム]・preBにおいて臨床性能試験の準備を進めている。キット開発、品質規格設定、対面助言を完了し、来年度シーズBに移行し、臨床性能試験を実施するとともに、体外診断用医薬品申請用データを取得する。そして、2024年度中に薬事申請、2025年度中に薬事承認、2026年度に保険償還を目指し研究を進めていく予定である。

革新的プロテオミクスを用いた 膠芽腫病勢診断マーカーの探索と 診断システムのキット化

概要 膠芽腫は年間 10 万人に 2 人の頻度で脳に発生する希少がんである。開頭し病変の最大限の摘出を行った後に、抗がん剤テモゾロミドと放射線照射を行う集学的治療が一般的である。臨床経過中の膠芽腫の MRI 画像では偽再発や放射線壊死といった腫瘍再発と類似の画像所見を呈することがあり、病勢診断を困難にしている。本研究は、臨床情報が付帯した膠芽腫症例の経時的血液および健常人の血液を使用し、独自の革新型プロテオミクス技術により膠芽腫の正確な病勢診断マーカーを探索・検証した。

キーワード 膠芽腫、病勢診断、バイオマーカー、革新型プロテオミクス



研究開発代表者
中田 光俊

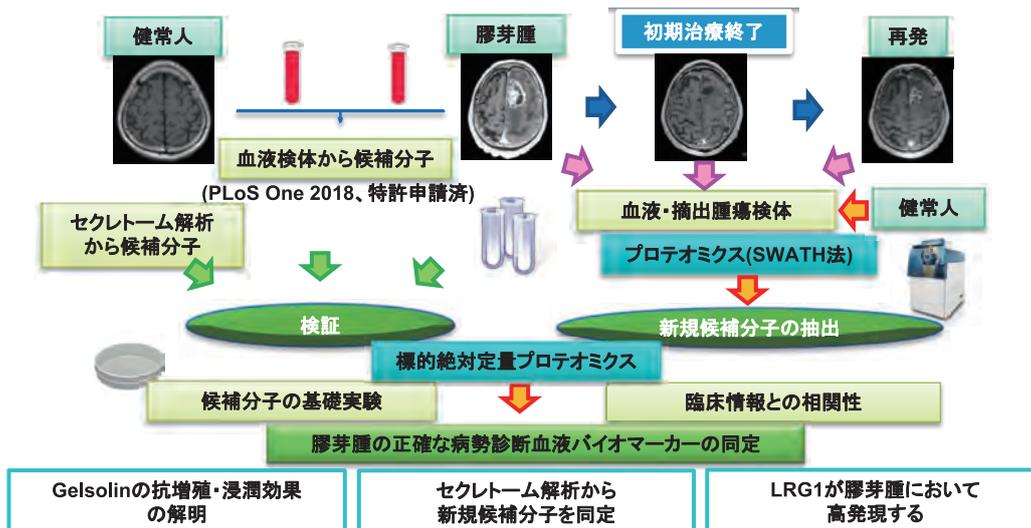
国立大学法人 金沢大学
医薬保健研究域医学系
脳・脊髄機能制御
(脳神経外科) 教授

研究期間

標的探索研究
令和元～2年度

研究内容

独自のプロテオミクス技術であるデータベース SWATH 及び標的絶対定量プロテオミクスを駆使し、悪性脳腫瘍の病勢診断バイオマーカーを抽出した。まずは、SWATH 法を用いて血液から探索し、次にマーカー候補分子の高精度標的定量系を構築し、マーカー性能を検証した。結果、術前→術後→再発の時系列に沿って、変動するタンパク質を同定した。セクレトーム解析によって脳腫瘍細胞から選択的に分泌されるタンパク質を同定した。結果、Osteopontin, Laminin Alpha-4 を抽出し、前者は膠芽腫症例の髄液において非脳腫瘍症例と比較し検出レベルが高値であった。候補分子として既に抽出されている Gelsolin および LRG1 について、分子生物学的解析を行った。Gelsolin は抗増殖・抗浸潤作用を有する分子であり、膠芽腫症例において低下していることを示した。LRG1 は膠芽腫細胞で産生され臨床像を反映する分子であった。一般企業と連携し、病勢診断マーカーとして候補分子の定量系開発のための見通しを立てた。



成果

・AMED 革新的がん医療実用化研究事業への導出 令和3年度

今後の展望

本研究で導出したバイオマーカー候補分子について、全国多施設研究を行う。得られた検体の前向き検証を行って、科学的妥当性を評価し早期臨床応用を目指す。

次世代の診断・治療・予防法の創生をめざした膵がん特異的リピートRNAの新規探索と応用

概要 現在、膵がん罹患する人は増え続けているが、いまだに早期発見が難しく、極めて予後が悪い。この状況を打開するためには、「早期発見のためのマーカーを同定すること」、「発癌機構の詳細を知り、介入法を確立すること」、が喫緊の課題である。本研究開発では、1) 膵癌で高度に発現している特殊な RNA である「反復配列 RNA」や「環状 RNA」の血中での検出法を開発し新たな膵癌早期診断法を確立すること、および、2) それらの特殊な RNA が関与する膵癌発癌機構を解明することで膵癌発生の分子機構解明にせまることを目標とした。

キーワード 膵癌、非コード RNA、腫瘍マーカー、早期発見、発癌機構



研究開発代表者
大塚 基之

国立大学法人東京大学
医学部附属病院
消化器内科 講師

研究期間

標的探索研究
平成 29 ~ 令和元年度

研究内容

(1) 血中「反復配列 RNA」の超高感度検出による膵癌早期発見法の開発

一定の塩基配列の繰り返しをもつ RNA (反復配列 RNA) が、膵癌組織中で高度に発現していることが報告されていた。しかし、通常の核酸検出に用いられる PCR 法では反復配列を持つ核酸に適応することは難しく、その検出は困難だった。

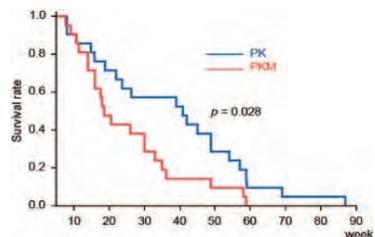
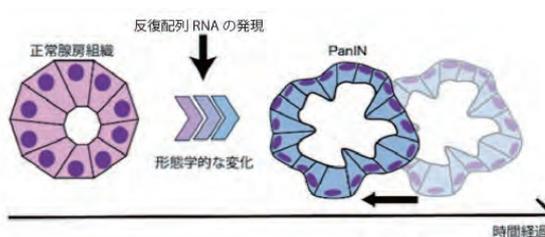
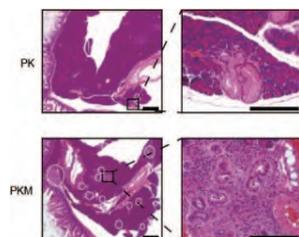
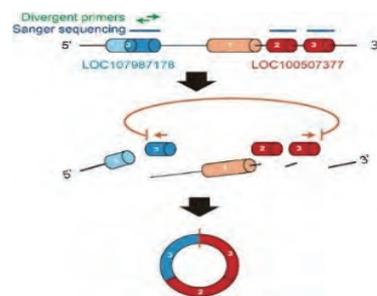
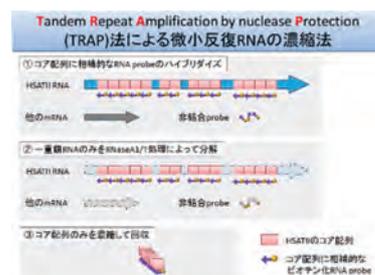
本研究では、反復配列 RNA を簡便・高感度に測定する新規技術である「TRAP 法」(右図)を開発し、HSATII RNA と呼ばれる膵癌で特異的に高発現している反復配列 RNA を血液中から超高感度に検出することで、新しい膵癌の血清マーカーとして、膵癌のスクリーニングに用いることを同定した。

(2) 膵癌特異的に発現する新規環状 RNA の同定

膵癌組織で特異的に発現する新規の非コード RNA を探索するべく、それまで注目されることが少なかった「環状 RNA (circular RNA)」に特化した RNA 発現解析をすすめて、膵癌で高発現する「全長 268 塩基の新規の環状 RNA」を同定した(右図)。この環状 RNA についても、血中で検出することにより新たな膵癌の血清マーカーとして有用性が期待できることを示した。

(3) 反復配列 RNA の発現が惹起する細胞癌化のメカニズムの同定

反復配列 RNA を発現するマウスを作製し、膵臓特異的 kRas 変異マウス (PK) との交配 (PKM) で、DNA 損傷の蓄積により膵腫瘍 (PanIN) の形成が早まり、予後が悪化することをみいだした(下図)。この結果は、反復配列 RNA の異常発現が DNA 修復の障害を惹起し腫瘍形成を早めて発癌に関与しているという新規の膵癌発癌機構の解明につながった。



成果

- AMED 革新的がん医療実用化研究事業への導出 令和 2 年度
- プレスリリース
- 平成 30 年 5 月 8 日 Mol. Cancer Res. 2018, 令和 2 年 9 月 3 日 J. Hum. Genet. 2020
- 論文発表 Mol. Cancer Res. 2018, Hepatology 2019, Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol. 2019, Oncol. Rep. 2019, J. Hum. Genet. 2020

今後の展望

HSATII RNA をはじめとした膵癌で発現する特殊な RNA の血中からの検出については、さらに検出法の簡便化と最適化の工夫を加えつつ、革新がん事業領域の一環として膵癌早期発見に対する有効性を多数の臨床例で検証中である。今後、新規の早期膵癌のスクリーニングマーカーとしての応用が期待される。

反復配列 RNA の膵癌における異常発現に伴う生物学的機能についても、新たに癌細胞内における機能をみいだしつつあり、膵癌の予防や新規の治療標的に応用できるものと期待している。

応用研究課題

所属研究機関	氏名	研究課題名	研究期間(年度)
大阪大学	原 英二	腸内細菌を指標とした大腸がんの早期診断方法の開発	平成28年-令和3年
東京医科大学	落谷 孝広	がん特異的エクソソームの捕捉による新規体液診断の実用化研究	平成28年-令和3年
日本医科大学	本田 一文	タンパク質・ペプチド修飾解析による早期がん・リスク疾患診断のための血液バイオマーカーの開発	平成28年-令和3年
理化学研究所	野崎 聡	腫瘍特異的アミノ酸トランスポーターを標的としたがんと炎症を差別化する新規PETイメージング技術の開発	平成28年-平成30年
がん研究会	植田 幸嗣	切除組織培養分泌エクソソームの網羅的解析によるがん早期診断薬開発	平成28年-令和3年
神奈川県立がんセンター	今井 浩三	新規マーカーによる悪性中皮腫の精密・早期診断の開発	平成28年-令和3年
弘前大学	伊藤 悦朗	Down症の急性巨核芽球性白血病発症を予測する革新的バイオマーカーの開発	平成28年-令和3年
名古屋大学	柳澤 聖	タンパク発現シグネチャーに基づいた個別化治療を実現する肺がん化学療法感受性予測と易罹患性予測検査法の確立	平成28年-平成30年
東京大学	浦野 泰照	新規カルボキシペプチダーゼ蛍光プローブライブラリーの構築と臨床検体への適用による新がん診断技術の創製	平成28年-令和3年
宮崎大学	中里 雅光	超高感度尿中微量蛋白質解析技術を用いた肺癌と膵臓癌の新規早期診断マーカー開発研究	平成28年-令和3年
東北大学	石岡 千加史	大腸がんに対する抗EGFR抗体薬の効果を予測する新規バイオマーカー・DNAメチル化状態診断キットの開発	平成28年-令和2年
自治医科大学	萩原 弘一	分子標的薬投与、抗がん剤投与、胸部外科手術、放射線治療が原因で発症する致死性びまん性肺障害の原因探求と肺障害予測法、予防法開発	平成28年-平成30年
大阪府立大学	切畑 光統	革新的PETプローブ分子18FBPAの効率的合成法の開発とがん特異的集積能の検証評価	平成28年-平成30年
国立がん研究センター	牛島 俊和	再バリデーション成功マーカーを用いた進行食道扁平上皮がんの化学放射線療法への抵抗性予測診断システムの開発	令和元年-令和3年
順天堂大学	寺尾 泰久	子宮体がんリンパ節転移予測診断マーカーを用いた術中迅速検査技の開発 ～がんと向き合う女性に優しい個別化医療を目指して～	令和元年-令和3年
京都大学	武藤 学	難治性食道癌におけるPrecision Medicineに資する診断技術開発に関する研究	令和2年-令和4年
量子科学技術研究開発機構	吉井 幸恵	放射性抗体医薬による革新的早期膵がん診断法の開発:製剤化・マウス毒性試験	令和2年-令和4年

標的探索研究課題

所属研究機関	氏名	研究課題名	研究期間(年度)
大阪大学	西田 尚弘	マイクロRNAメチル化を検出する革新的がんバイオマーカーの創出	平成28年-平成29年
国立がん研究センター	松村 保広	新規大腸がん特異抗体付加イムノビーズによる大腸がん自動診断法の開発	平成28年-平成29年
東京大学	村上 善則	細胞接着分子CADM1による小細胞肺がん等の診断マーカー確立と治療を目指した研究	平成28年-平成29年
富山大学	小林 栄治	ペプチド特異的T細胞の迅速かつ高感度検出法「TISAAC法」の開発	平成28年-平成29年
和歌山県立医科大学	山本 信之	血中循環腫瘍細胞を用いた肺がん薬物療法における効果予測バイオマーカーの開発とその診断技術の確立	平成28年-平成29年
東京大学	岸川 孝弘	血中反復配列RNAの高感度測定による癌の早期診断と囲い込み法の開発	平成28年-平成29年
名古屋大学	新城 恵子	新規デバイスによる膵臓がん血液中遊離DNAの異常メチル化の検出を応用した高感度診断法の確立	平成28年-平成29年
放射線医学総合研究所	藤原 健太郎	胃がんの高感度検出を可能にするPET用小分子化抗体プローブの開発	平成28年-平成29年
京都大学	吉里 哲一	骨髄異形成症候群造血幹細胞移植症例におけるゲノム解析に基づいた革新的予後予測モデルの構築	平成28年-平成29年
東京大学	大塚 基之	次世代の診断・治療・予防法の創生をめざした膵がん特異的リポーターRNAの新規探索と応用	平成29年-令和元年
金沢大学	藤原 浩	絨毛性希少がん胎盤部トロホプラスト腫瘍(PSTT)の有効な診断及び治療法の開発	平成29年-令和元年
国立がん研究センター	牛島 俊和	再バリデーション成功マーカーを用いた進行食道扁平上皮がんの化学放射線療法への抵抗性予測診断システムの開発	平成30年

所属研究機関	氏名	研究課題名	研究期間(年度)
聖マリアンナ医科大学	太田 智彦	高リスクER陽性乳がんの内分泌療法耐性機序解明に基づく診断法と薬物療法の開発	平成30年-令和元年
順天堂大学	寺尾 泰久	子宮体がんリンパ節転移予測診断マーカーを用いた術中迅速検査技の開発 ～がんと向き合う女性に優しい個別化医療を目指して～	平成30年
東北大学	藤村 卓	免疫チェックポイント阻害薬使用による免疫関連副作用予測システムの開発	平成30年-令和元年
岐阜大学	松尾 政之	がん酸化還元代謝をバイオマーカーとする治療効果の早期画像診断法の開発	平成30年-令和元年
岡山大学	上原 孝	酸化によるDNAメチル基転移酵素活性抑制を特異的に阻止する世界初の化合物を用いた最新バイオマーカー開発とがん治療戦略構築	平成30年-令和元年
大阪大学	小玉 尚宏	がん不均一性を個体レベルでモデル化したハイスループットスクリーニング系による肝がん分子標的薬効果予測バイオマーカー探索と耐性化機構の解明	平成30年-令和元年
がん研究会	坂本 佳奈	芽球性形質細胞様樹状細胞の新規治療法およびバイオマーカー開発:希少疾患への臨床・病理・基礎医学による統合的アプローチ	平成30年-令和元年
慶應義塾大学	村井 純子	DNA障害型抗がん剤の革新的な効果予測バイオマーカー-SLFN11の応用研究	平成30年-令和元年
東京大学	横山 和明	急性骨髄性白血病におけるセルフリーDNAを用いた骨髄移植後再発予測とクローン進化動態の解明	平成30年-令和元年
医薬基盤・健康・栄養研究所	足立 淳	大腸がん早期診断マーカーの実用化にむけた初期臨床性能試験の実施	令和元年-令和2年
産業技術総合研究所	館野 浩章	新規糖鎖マーカーを用いた膵がん診断技術の開発	令和元年-令和2年
金沢大学	中田 光俊	革新的プロテオミクスを用いた膠芽腫病勢診断マーカーの探索と診断システムのキット化	令和元年-令和2年
東京工業大学	山田 拓司	"Microbiome-Based Precision Medicine"を見据えた腸内微生物叢の変動に基づく大腸がん発症機構の解明と予防・診断・治療技術の創出	令和元年-令和2年
岡山大学	遠西 大輔	マルチオミクス解析による初発ならびに再発DLBCLの治療特異的バイオマーカーの開発研究	令和2年-令和3年
名古屋医療センター	真田 昌	クローン構造理解に基づいた急性リンパ性白血病に対する次世代微小残存病変評価技術の開発	令和2年-令和3年
香川大学	松田 陽子	膵癌の化学放射線療法効果判定マーカーに関する研究開発	令和2年-令和3年
国立がん研究センター	中面 哲也	捕捉した血中循環がん細胞の1細胞完全長トータルRNAシーケンス法によるがんの発症(再発)リスク診断法の確立とがん予防ワクチンへの応用	令和2年-令和3年
九州大学	三森 功士	難治がん特異的エピゲノム変異を標的としたctDNA検出法の確立	令和2年-令和3年
東京工業大学	越川 直彦	Liquid biopsyによる腫瘍特異的蛋白質分解断片をバイオマーカーとした早期膵癌診断法の開発	令和2年-令和3年
大阪大学	谷内田 真一	腸内細菌解析による抗悪性腫瘍剤の有害作用発現予測に関する研究開発	令和2年-令和3年
名古屋大学	内田 広夫	進行リスクを判別する神経芽腫腫瘍マーカーの開発	令和3年-令和4年
量子科学技術研究開発機構	山崎 香奈	新規膵癌PETプローブ ^[11C] MeLeuと画像解析技術を基盤とした膵癌高感度画像診断法の創出	令和3年-令和4年
愛知県がんセンター	田口 歩	高深度血漿プロテオーム解析に基づく新規大腸癌早期診断法の開発	令和3年-令和4年
福島県立医科大学	北爪 しのぶ	グリオーマの診断マーカーの開発	令和3年-令和4年
東京医科大学	新倉 量太	胃内細菌をバイオマーカーとした胃発癌リスク層別化と化学療法反応性予測に関する研究開発	令和3年-令和4年
愛知県がんセンター	衣斐 寛倫	ctDNAに基づく大腸がん術後再発高リスク群予測・同定モデルの開発と術後化学療法抵抗性の解明	令和3年-令和4年

がん細胞の不均一性等に対応した難治がんの治療法の研究 (がん多様性)

課題 目的

これまでに、多くの種類のがんに対して効果的な治療薬が開発されてきたものの、がん細胞はさまざまな手段で抗がん剤に対する耐性を獲得していきます。このことが、がん治療の大きな障壁となっています。腫瘍内部には、がん幹細胞を始め、多様な性質を有するがん細胞が存在し不均一性を示しますが、治療自体がストレス因子・変異誘導因子となり、がん細胞の多様性に変化が生じて治療抵抗性細胞クローンが出現し、再発をきたすことも多いと考えられています。こうしたがんの不均一性を理解し、治療抵抗性のがん細胞の出現を抑制する、又は治療抵抗性のがん細胞にも著効を示す革新的な治療薬を開発するためには、患者個体内でがん細胞の不均一性が生じるメカニズムを分子レベルで理解するとともに、がんの微小環境との相互作用を解明することが重要です。更には実際の臨床試料において同一症例の同時複数箇所あるいは経時的なマルチサンプリングによるオミックス解析、感受性期と耐性期のペア検体による解析、また1細胞オミックス解析等により、治療抵抗性・再発・転移の原因となる細胞の不均一性構築の全体像を理解することも重要です。加えて、このような網羅的な解析により得られる多層性ビッグデータの解析を可能とするがんのシステム生物学的解析の手法の開発も必要と考えられます。

本研究領域では、がん細胞及び周辺微小環境の特性を理解し、治療ストレス下のヒトがんのマルチオミックス解析情報から患者個体内におけるがん細胞の動態を明らかにした上で、その不均一性制御を可能とする標的分子を同定し、進展・再発がんにも有効な集学的治療法の確立を目的に取り組んできました。

課題 テーマ

- ▶ がん細胞ゲノム、エピゲノムに蓄積する変異の不均一性の研究
- ▶ 家族性がんの原因・発症機構の研究
- ▶ がん細胞の特性理解に基づく新たながん克服法の開発
- ▶ がん細胞と微小環境の相互作用の解明に基づく新たな治療標的の研究
- ▶ がん細胞の不均一性等に対応した転移・再発・治療抵抗性がんの治療標的の研究
- ▶ 腫瘍内不均一性を生み出すがんの進化原理についての研究

研究領域Eでは、がんの多様性の理解・微小環境との相互作用の解明に基づく革新的ながんの治療法の開発を目標として支援をしてきました。本領域の研究課題も多岐にわたり、様々な固形腫瘍の網羅的ゲノム解析、新たなエピゲノム異常の解明、造血器悪性腫瘍発症に関する斬新なアプローチ、がんの薬剤耐性機構の解明と克服、がん幹細胞の機能解析、炎症による発がんの分子基盤同定、さらには新しいバイオリソースの構築とそれを用いた抗腫瘍療法の開発など、非常に広いテーマに対して多くの研究者が取り組みました。プログラムオフィサーとして、世界の最先端研究と伍する大型研究を支援する一方、斬新な独自のアイデアによる若手研究者の課題を積極的にサポートすることを心がけてきました。その結果、特許取得、企業への導出、プレスリリースを含む多くの成果を挙げることができました。研究領域Eの成果が、引き続きこれからの日本のがん研究・がん医療の礎となることを願っています。



プログラムオフィサー
間野 博行
国立研究開発法人
国立がん研究センター
理事 / 研究所長



プログラムオフィサー
谷川 千津
国立大学法人東京大学
医科学研究所
ヒトゲノム解析センター
シークエンス技術開発分野
助教

大規模シーケンス解析に基づく、造血器腫瘍のゲノム、エピゲノムにおける、空間的・時間的多様性の研究

概要 全国より収集した 7700 症例の造血器腫瘍レポジトリを利用し、ゲノム・エピゲノム解析、疫学研究、単細胞解析、マウスモデル解析を駆使して、クローン性造血や、造血器腫瘍に関する発症要因、疾患特性、難治性獲得のメカニズムを解明した。骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、悪性リンパ腫など多くの疾患を対象とし、発症・難治化・病期進展に関与する遺伝子異常の同定と、それらのバイオマーカーとしての評価や機能解析を通じた病態解明をおこなった。いくつかの異常については、治療薬の開発に着手した。

キーワード 造血器腫瘍、クローン性造血、胚細胞変異、エピゲノム異常、クローン進化



研究開発代表者
小川 誠司

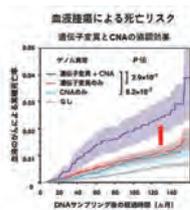
国立大学法人京都大学
大学院医学研究科
腫瘍生物学 教授

研究期間

応用研究
平成 28 ~ 令和 3 年度

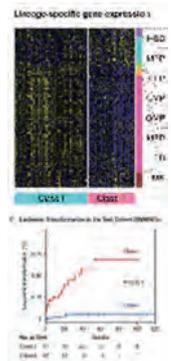
研究内容

クローン性造血の解明: 約 1 万例の健常者で遺伝子変異とコピー数異常 (CNA) の統合解析を実施し、その結果、遺伝子変異と CNA が共存する症例では、より血液腫瘍による死亡率が高いことを示した。(Saiki et al., Nature Med 2021)

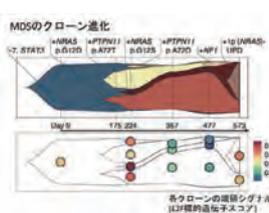
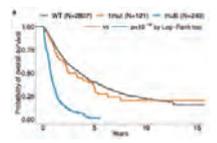


DDX41 変異の特徴の解析: DDX41 の生殖細胞変異は骨髄性腫瘍の最も頻度の高い変異である。遺伝学的・臨床的特徴の解明と、マウスモデルによる病原性の解明を進めている (Nannya et al., in revision, Makishima et al., in preparation, Kon et al., in preparation)

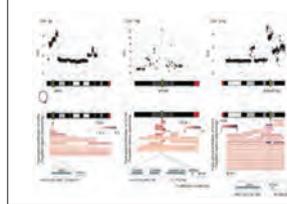
遺伝子発現パターンによる MDS の分類と巣プライミング異常: MDS を遺伝子発現によって 2 つに分類しその表現型、変異、予後が異なることを示した。スプライシング変異とスプライシングパターンの関係も示した。(Shiozawa et al., Blood 2017, Nat Comm 2018)



TP53 のアレルの状態と表現型・予後: MDS にみられる TP53 変異、片アレル変異と両アレル変異に分類され、染色体不安定性、予後、併存変異が異なることを示した (Elsa B. et al., Nature Med 2020)

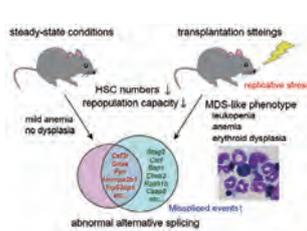


単細胞変異・発現同時解析による MDS クローン進化の解明: 病期の進展と共に RAS 経路の遺伝子変異を獲得した症例。拡大するクローンで増殖経路の亢進を認めた (Nakagawa et al., in preparation)

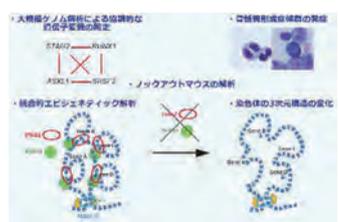


急性赤白血病の変異 profile: 当該疾患の遺伝学的解析を行い、JAK2, EPOR, ERG の増幅が特に PEL に高頻度で認められることを示した。(Takeda et al., in submission)

Srsf2 P95H 変異マウスモデルを用いた機能解析: Srsf2 変異は移植による造血ストレス下で MDS 発症が促進され、定常状態下と比較しより多数の遺伝子がスプライシング異常を示した。(Kon et al., Blood 2018)



STAG2/RUNX1 変異マウスモデル: 全例が MDS を発症した。これらの遺伝子変異により、エンハンサー・プロモーター間の染色体ループ形成が减弱し、遺伝子発現の異常が生じることを見出した。(Ochi et al., Cancer Discov. 2020)



成果

- ・プレスリリース
令和 3 年 7 月 9 日 Nature Med. 2021
令和 3 年 4 月 8 日 Cancer Discov. 2021
平成 28 年 12 月 20 日 Nat. Genet. 2016

今後の展望

本研究で得られたゲノム・エピゲノムの知見は、生物学的な意義が不明なものはマウスモデルを用いた解析を押し進めることにより、生物学的な病態解明を進める。さらにマルチオミクス解析を併せて行うことで、DNA 高次元構造の異常による病態解明をさらに進める。胚細胞変異については大規模な疫学データとの比較をおこない、発症に対する影響を検討する。

ヒト上皮性腫瘍の発生・進展機構の 解明と新規治療標的の同定

概要 臨床研究者との連携下に収集された上皮性腫瘍検体についてロングリード解析など先進的ゲノム解析技術を含む統合オミックス解析によって、(1) がんのサブタイプに注目した治療標的の同定、(2) 時間的・空間的にマルチポイントでのがん検体解析による転移、治療抵抗性の基盤となるゲノム多様性の解明、(3) 特定治療法の有効性を規定するゲノム・エピゲノム変異の同定、などの研究開発を実施した。遺伝的背景と生活習慣との関わりを含めて日本人のがん、とくに上皮性腫瘍の特性を明らかにし、新たな治療標的および治療応答性に関わるマーカー同定へと展開した。



研究開発代表者
油谷 浩幸

国立大学法人東京大学
先端科学技術研究センター
シニアリサーチフェロー

研究期間

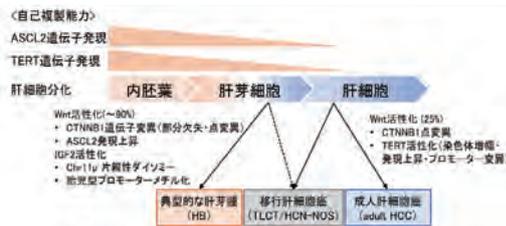
応用研究
平成 28 ~ 令和 3 年度

キーワード 層別化 遺伝的背景 治療標的 治療応答性

研究内容

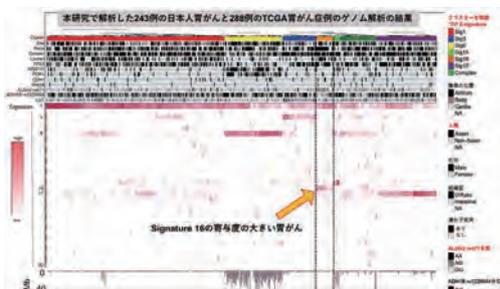
(1) 小児肝腫瘍の発生源

肝芽腫では、*CTNNB1* 遺伝子変異やエンハンサー脱メチル化による *ASCL2* 高発現による Wnt 経路と IGF2 増殖因子の活性化が生じるのに対し、思春期にみられる移行型では成人肝細胞癌に特徴的な *TERT* プロモーター変異を伴う。



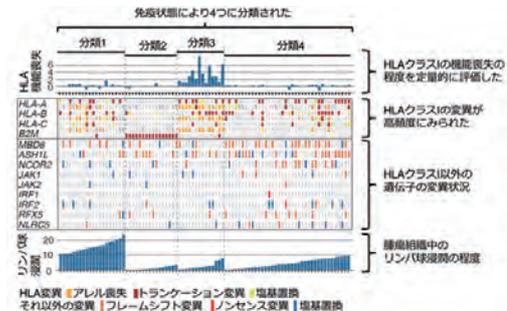
(2) 日本人胃がんの遺伝的背景と生活習慣

アルコール摂取によって起こることが報告されている「シグネチャ 16」が優位な一群がみられ (矢印)、それらの症例の大部分がアジア人で不活性型 *ALDH2* アレルを有していた。



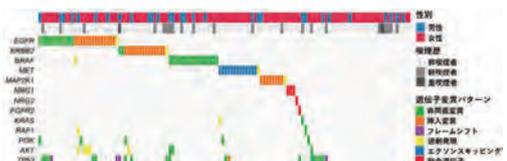
(3) 大腸がんが免疫の攻撃から逃れる機序

マイクロサテライト不安定性大腸がん 112 例をロングリードシーケンスによる *HLA* 変異解析および TCR レパトア解析などの免疫ゲノム解析によって 4 群に分類し、腫瘍免疫の状態によって予後不良群の存在を示した。免疫応答低下群には *B2M*, *HLA* クラス I 遺伝子変異による *HLA* の機能喪失群に加えて、*HLA* クラス I 遺伝子の発現低下を示す群が存在した。



(4) 肺腺がんの新規治療標的の同定

従来検査では明らかながん遺伝子 (*KRAS*, *EGFR*, *ALK*, *RET*, *ROS1* の遺伝子変異) が検出されない 125 症例を対象にゲノム解析を実施し、新規の *NRG2* 融合遺伝子を含めて、約 7 割の症例に治療標的となる変異が検出された。



成果

- プレスリリース
令和元年 12 月 19 日 Nat. Commun. 2019
令和 2 年 2 月 26 日 J. Thorac. Oncol. 2020 (成果 4)
令和 2 年 5 月 7 日 Sci. Adv. 2020 (成果 2)
令和 3 年 9 月 21 日 Nat. Commun. 2021 (成果 1)
令和 3 年 10 月 21 日 Gastroenterology 2021 (成果 3)

今後の展望

本研究で構築したゲノム解析基盤を活用して全ゲノム解析による腫瘍化のメカニズム解明に貢献することに加えて、治療応答性を規定する因子の同定などががん治療の精緻化を目指して進行中の医師主導治験を始めとする臨床研究の推進へ発展させたい。

微小環境多様性に連動する難治がんの分子遺伝学的多様性創成機構の解明と新たながん治療法・予測医療技術の開発

概要 包括的かつ高精度ながんゲノム解読によるサブクローン解析に加え、トランスクリプトーム解析を用いた腫瘍微小環境解析等の免疫ゲノム解析を統合し、シミュレーション解析や機械学習の手法も取り入れ、難治固形がんにおいて、局所的な腫瘍微小環境の多様性に適応しながら生成される腫瘍の分子遺伝学的多様性創成機構について解明し、更に数理モデルによるがんゲノム進化・免疫逃避機構の理解を進め、新たな治療戦略・予測医療を創出することを目指す。

キーワード 腫瘍内多様性、がんゲノム進化、免疫逃避、免疫ゲノム解析、シミュレーション解析、数理モデル



研究開発代表者
柴田 龍弘
国立研究開発法人
国立がん研究センター
研究所がんゲノミクス研究分野
分野長

研究期間

応用研究
平成 28 ~ 令和 3 年度

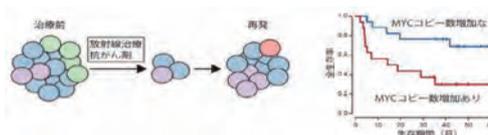
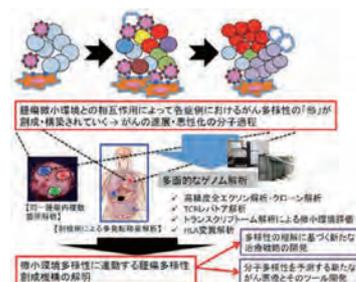
研究内容

研究の概要 (右図)

研究成果

1. 難治がん臨床検体を用いたゲノム進化と免疫微小環境解析

膵がん 105 症例からサンプルを採取し、総計で 503 腫瘍サンプルについて、ゲノム、トランスクリプトーム解析を行い、各症例におけるゲノム進化様式と免疫環境の多様性について検討を行った。胆道がんについては、合計 57 検体についてゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム解析を含むマルチオミクス解析を行い、腫瘍内多様性及び進化のオミックスレベルでの過程を解析した (Cancer Discov. 2017 年)。化学放射線療法の効果が低く再発しやすい難治性食道がんについて、再発に至るがんゲノムの進化の過程を解析し、治療前に MYC 遺伝子のコピー数が増加している食道がんでは治療効果が低いことを明らかにした (Cancer Res. 2021 年)。

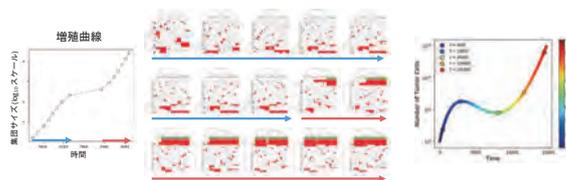


2. がん免疫環境解析ツール開発・実装

免疫微小環境の定量的な評価ツールや HLA ゲノム異常検出ツールについて、既存のツールを元に改良し、実際の臨床検体データを用いた検証・実装を行った。

3. 数理解析によるがんゲノム進化・免疫逃避モデル

がんの進化モデルを記述する数理モデルを作成し、更に微小環境相互作用として「環境収容力」を組み入れた新たなモデルによって、断続的進化を再現することができた。次ががん幹細胞といった腫瘍内における階層性が腫瘍内多様性の増加に寄与する等様々な因子を追加することでその影響を評価するためのツールとして有効に機能することを示した。がんゲノム進化における変異獲得によるネオ抗原を認識し攻撃する細胞障害性免疫細胞と、一方で腫瘍細胞が突然変異によって免疫細胞から進化的に逃避していく両者の相互作用を表す数理モデルを検討し、宿主免疫による Elimination・Equilibrium・Escape といった相変化を記述できる新たなモデルを構築できた。(Gastroenterology 2021 年)。



成果

- ・プレスリリース 平成 27 年 8 月 3 日
Cancer Discov. 2017
- ・論文発表
Cancer Res. 2021, Gastroenterology 2021

今後の展望

1. 本研究を起点として、治療抵抗性創出や転移の局面においてがん細胞の分子的進化をドライブするような因子の阻害薬開発、過剰な変異蓄積の誘発と免疫治療の併用といった新たな治療戦略の有用性や層別化に有用なバイオマーカーの同定を目指す。
2. シミュレーション解析による分子予測医療は人工知能などの IT 技術を活用しながら分子異常を解釈し適切な診断・治療法を提案する近未来のがん医療において期待される分野であり、更に研究を進める。

血液がんにおける腫瘍細胞と微小環境との相互作用の分子メカニズムに基づく治療標的の照準化

概要 我々が同定した血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (AITL) 特有の遺伝子変異 ($RHOA^{G17V}$) に由来する蛋白質の機能を明らかにし、マウスモデルの構築と治療実験に続き連続する 2 つのダサチニブ臨床研究に繋げた。また、 $TET2$ 変異を生じクローン性に増加する造血幹細胞に派生する複数種の免疫細胞が AITL 発症に関与する一方、治療標的になることを示した。以上成果から特許申請 1 件 (成立) を行い、英語原著論文 8 編、英語総説論文 5 編に報告した。さらに急性骨髄性白血病モデルでも骨髄微小環境細胞が治療標的になる可能性を示した。

キーワード 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫、 $RHOA$ 、 $TET2$ 、ダサチニブ、急性骨髄性白血病



研究開発代表者
千葉 滋
国立大学法人筑波大学
医学医療系 教授

研究期間

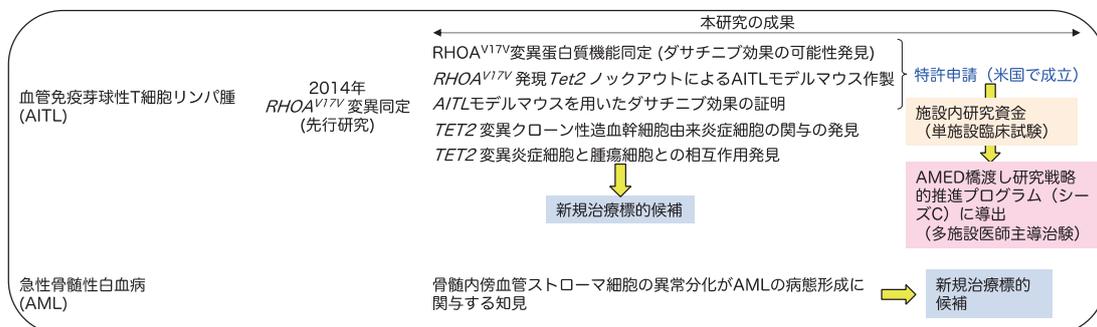
応用研究
平成 28 ~ 令和 3 年度

研究内容

【研究の背景】 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (AITL) および急性骨髄性白血病 (AML) はいずれも高齢者に好発する造血器腫瘍 (血液がん) である。AITL は 5 年生存率が約 30% で標準治療が確立されていない。AML は若年発症例もありそうしたケースでは治療の進歩により半数程度で治癒するが、高齢者に対し低侵襲治療法開発が望まれる。

【研究の成果】 (1) AITL において先行研究で同定していた $RHOA^{G17V}$ 変異の生物学的意義を明らかにした。すなわち、野生型 $RHOA$ は $VAV1$ に結合せず T 細胞受容体シグナルに関与しないが、 $RHOA^{G17V}$ は $VAV1$ に結合して $VAV1$ のチロシンリン酸化を亢進する。このチロシンリン酸化は、BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害剤であるダサチニブによって阻害される。(2) AITL でもっとも多い $TET2$ 変異を模倣する $Tet2$ 遺伝子欠失、かつ $RHOA^{G17V}$ 発現マウスが、AITL のモデルとなる腫瘍を発症することを示した。(3) AITL モデルマウスを用いて、ダサチニブが治療効果を示すことを明らかにした。(4) $TET2$ 変異クローン性造血幹細胞由来炎症細胞が AITL 発症に関与することを発見した。(5) $TET2$ 変異炎症細胞と腫瘍細胞との相互作用を発見した。これは新規治療標的となる可能性がある。(1)~(3) では特許を申請し米国で成立した。さらに、これらの成果に基づいて、独立した研究費により AITL にダサチニブを投与する単施設臨床試験を行って AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム (シーズ C) を獲得し、AITL 等を対象としたダサチニブの有効性を評価する多施設共同臨床試験を医師主導治験として行って、目標症例数の登録を完了した。

AML については、マウスモデルを用いて、骨髄内傍血管ストローマ細胞の異常文化が AML の病態形成に関与するという知見を得た。AML の新規治療標的候補と考えられる。



成果

- 論文発表 Blood 2020 (筑波大学プレスリリース 令和 2 年 10 月 6 日)
- AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラムへの導出 令和元年度
- 特許成立 (米国) 令和 3 年 7 月 13 日登録

今後の展望

AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム (シーズ C) へ導出後、医師主導治験として目標登録を終了した。現在経過観察中である。適応拡大に繋がることが期待される (論文投稿中)。

腫瘍血管正常化によりがん悪性を抑制する治療法の開発

概要 腫瘍内部では、血管内皮細胞同士の接着が弱く、透過性の亢進した血管形成が優性となり、間質液のドレナージ不足で組織深部の間質圧が上昇し、酸素の拡散性が乏しく低酸素状態に陥る。低酸素状態は染色体不安定性による遺伝子変異の原因となり、がん細胞の浸潤転移といった悪性を促進し、また嫌氣的解糖系の亢進で組織内 Ph が低下して、放射線感受性が低下する。薬剤送達性が一部の血管からのみしか生じないため、抗がん剤が奏功しない。これに対して我々は、血管内皮細胞間の接着を誘導して、血管バリア機能を改善させる治療法の開発を行ってきた。

キーワード 腫瘍血管、血管正常化、薬剤送達性、腫瘍免疫、リゾホスファチジン酸受容体



研究開発代表者
高倉 伸幸
国立大学法人大阪大学
微生物病研究所
情報伝達分野 教授

研究期間

応用研究
平成 28 ～令和 3 年度

研究内容

がんの中心部の血管は連結性も無く、血流が途絶えている。このことも抗がん剤が腫瘍内に届かない理由の一つである。漏れやすく、しかも血流も乏しい血管を正常化する物質を探し、我々は、リゾホスファチジン酸 (LPA) は LPA4 を介して血管内皮細胞同士の接着を誘導して、腫瘍の中に綺麗な血管網の構築を誘導することを見出した (図 1: 高良ら Cell Reports 2017 年)。LPA を投与後の腫瘍内では、抗がん剤が腫瘍中心まで送達され (図 2)、LPA と抗がん剤の併用によって、がんの増大が極めて抑制された (図 3)。

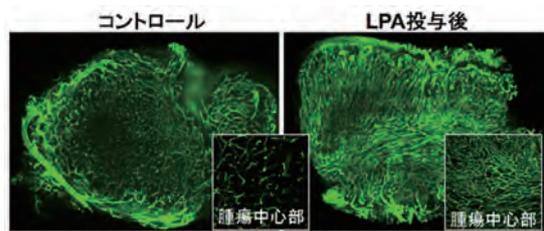


図 1 LPA 投与による腫瘍内の血管ネットワークの誘導

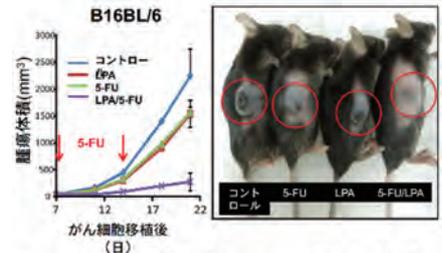


図 3 LPA 抗がん剤 (5-FU) の併用効果

LPA4 の活性化により、腫瘍内にかに成熟した血管ネットワークが誘導されるのか、そのメカニズムも解明された (図 4)。また LPA4 活性化はがんの転移を抑制し、CTL の腫瘍内浸潤を改善させ、腫瘍免疫を改善するなど (永野ら Cancer Res. 2019 年)、がんの悪性進展の抑制にも効果があることが判明した。

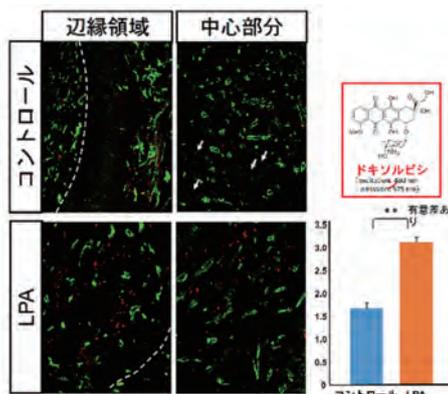


図 2 LPA による腫瘍内薬剤送達の改善

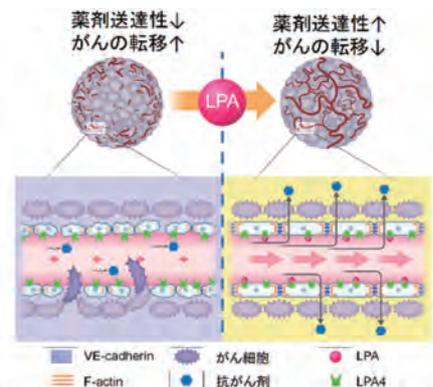


図 4 LPA4 活性化による腫瘍内血管正常化

成果

- ・プレスリリース
平成 31 年 1 月 11 日 Dev. Cell 2019
平成 30 年 2 月 9 日 Cell Stem Cell 2018
- ・論文発表
Cell Rep. 2017
Cancer Res. 2018
Nat. Commun. 2019
Nat. Commun. 2021
- ・特許出願 特願 2019-206492

今後の展望

同定されている LPA1 から LPA6 の受容体の中で、腫瘍血管の正常化・成熟化に関わる受容体は LPA4 であり、LPA4 に特異的に作用するアゴニストの開発が必要である。本研究では国内の製薬企業と共同して、新規 LPA4 アゴニストの開発を行ってきた (特願 2019-206492; 令和元年 11 月 14 日出願)。今後、本化合物についての臨床治験の可否について検討を行っていく。

研究開発課題名

分子プロファイリングを基盤とした小児期から AYA 世代に発症する難治がんの新規治療法の開発

概要 小児期から AYA 世代に発生するがん（小児・AYA がん）は、成人がんと比較すると稀ではあるものの、本邦における若年者の主要な死亡原因となっている。この中でもとりわけ、遠隔転移を伴うものや再発をきたすものは、極めて予後不良であり、ほとんどの腫瘍において有効な治療法が確立されていない。そこで、本研究では社会的な解決が急務である（アカデミアが率先して解決すべき）小児・AYA 難治がんの発症分子機構に立脚した合理的かつ本質的な新規克服法の開発を目指して、難治例に重点を置いた多層的オミックス解析を展開する。

キーワード 小児がん、AYA がん、治療標的、バイオマーカー、ゲノム解析、エピゲノム解析



研究開発代表者
滝田 順子

国立大学法人京都大学
大学院医学研究科
発達小児科学 教授

研究期間

応用研究
平成 28 ～令和 3 年度

研究内容

研究の背景：小児がんの治療成績はこの 30 年で飛躍的に向上し、全体として約 70% の治療率が得られるようになってきたものの、再発、非寛解例は依然として予後不良であり、有効な治療法も確立されていない。一方、AYA 世代に発症するがんは、小児期あるいは壮年期に発生するがんと比べて予後不良であることが知られている。多くの小児・AYA がんに対して現行では、強力な集学的治療が必須であり、重篤な晩期合併症が深刻な社会問題となっている。

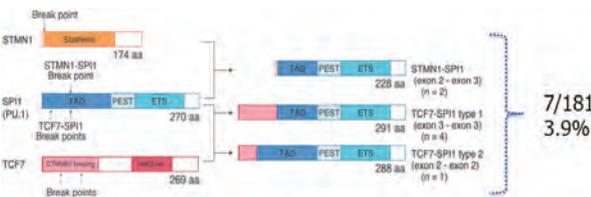


図 1 小児 T-ALL で検出された新規 SPI1 融合遺伝子

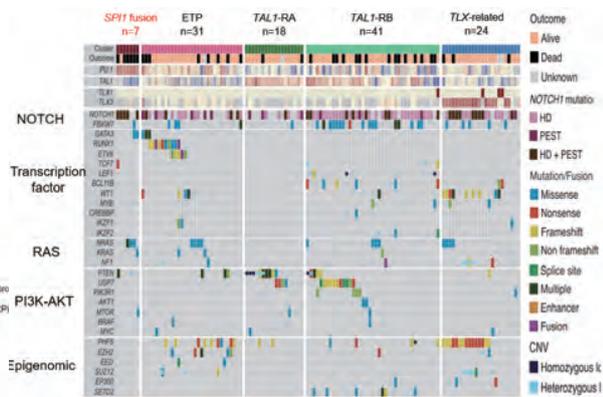


図 2 小児 T-ALL の発現プロファイルと遺伝子異常

成果 1：小児 T 細胞性急性リンパ性白血病 (T-ALL) の分子病態を解明するために、121 例の臨床検体を用いて、統合的ゲノム解析を行った。その結果、重複する新規 SPI1 融合遺伝子を約 4% の例に見出した (図 1)。SPI1 融合遺伝子は、分化の抑制と細胞増殖促進効果を示した。また SPI1 融合遺伝子陽性例は予後不良であり、RAS の高頻度な変異と KIT、FLT3 の高発現に特徴づけられる特有のサブタイプであることが判明した (図 2)。

成果 2：神経芽腫のゲノムコピー数解析とターゲットシーケンスを行い、47% の高リスク例において ATM 経路の germline variant もしくは欠失を検出した。放射線感受性試験により、患者検体で検出した ATM の germline variants は、病的意義を有することが判明した。ATM が欠失している神経芽腫において、PARP 阻害剤の有効性が観察された (図 3)。

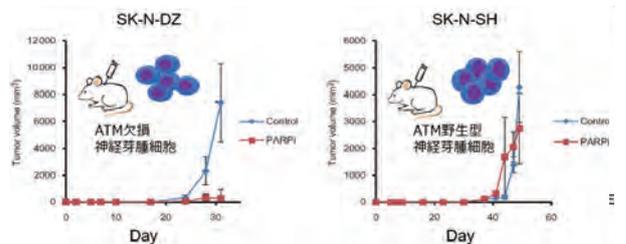


図 3 ATM 欠損神経芽腫における PARP 阻害剤の効果

成果

- プレスリリース
平成 29 年 7 月 7 日 Nat. Genet. 2017
平成 29 年 12 月 8 日 J. Natl. Cancer Inst. 2017
- AMED 臨床試験・治験推進研究への導出
平成 30 年度

今後の展望

本研究で同定された SPI1 融合遺伝子は、世界発の T-ALL における予後不良マーカーとして、有用性が期待されると同時に、SPI1 融合遺伝子陽性群に対する新規治療法の開発は、小児 T-ALL の治療成績の向上に寄与するものと思われる。また難治性神経芽腫において、ATM のハプロ不全を標的とした新規治療法を提案したことで、世界ではじめて、神経芽腫に対する PARP 阻害剤の医師主導治験へ導出することができた。この成果により、今後、難治性神経芽腫の治療選択の拡大が期待できる。

胃癌発生に重要なエピゲノム異常を標的とする配列選択的小分子の開発

概要 本研究は胃癌のエピゲノム特性に着目して発癌本態を解明し、それに基づいて新規治療戦略を構築することを目的とする。臨床胃癌標本および培養細胞モデルを用いて、DNA メチル化、ヒストン修飾、3次元クロマチン構造を含む網羅的なエピゲノム情報を取得しゲノム変異情報と統合解析する。胃癌を分子サブタイプに層別化し、各サブタイプの特徴的な分子異常からエピゲノム異常を誘導する分子機構や新たなエピゲノム発癌分子機構を同定し、その特性に基づいた標的治療を可能にするリード化合物を開発する。

キーワード 胃癌、エピゲノム、Epstein-Barr ウイルス、DNA メチル化、エンハンサー



研究開発代表者
金田 篤志

国立大学法人千葉大学
大学院医学研究院
分子腫瘍学 教授

研究期間

応用研究
平成 28 ~ 令和 3 年度

研究内容

臨床胃癌標本の網羅的解析により胃癌を分子サブタイプに層別化した。胃癌の約 1 割を占める Epstein-Barr ウイルス陽性胃癌 (EBV 胃癌) が極端な DNA 高メチル化像を呈することを含め、胃癌はいくつかの DNA メチル化群に分類され、それぞれが特徴的なゲノム変異を示した。高 DNA メチル化を呈する 2 群の胃癌に対し、我々の小分子ライブラリー中の化合物が有効であり、同定した分子機構の特徴を活用した新たなシーズ化合物として開発を進めている。

胃癌に対しさらに Hi-C 法による 3 次元クロマチン構造の網羅的解析を進めた。EBV 胃癌はゲノム不活化領域が異常活性化しており、他の胃癌サブタイプにない特徴的なゲノム 3 次元構造を呈した。感染した EBV ゲノムはヒトゲノムのヘテロクロマチンに結合してその領域を活性化し、ヘテロクロマチンで眠っていたエンハンサーを異常活性化することを発見した (図 1)。周囲のユークロマチン領域にあるがん遺伝子を活性化する全く新たなエピジェネティック発癌機構であり、「エンハンサー侵襲」と名付け報告した (図 2)。

EBV 胃癌におけるヒストン修飾の解析により、異常活性化領域に高頻度に認める DNA 塩基配列を同定し、転写因子 EHF によるエンハンサー活性化が重要であることを報告した。EBV 蛋白の 1 つ LMP2A により EHF が高発現し、EHF の下流で Wnt シグナルが異常活性化することが EBV 胃癌の発癌で重要であった。

また EBV 感染は DNA 脱メチル化酵素である TET2 を発現低下させ、TET2 標的領域に DNA メチル化が獲得されやすい下地を形成することを報告した。その結果 3,000 個以上の遺伝子プロモーター領域に異常 DNA メチル化を誘導することで、癌抑制遺伝子や細胞接着関連遺伝子が極端な DNA 異常高メチル化によりサイレンシングされる EBV 胃癌の特徴的なエピゲノム特性を誘導していた。

これら同定した発癌に重要なエピゲノム変化領域に対し、配列特異的に DNA に結合する小分子ピロールイミダゾールポリアミド (PIP) を利用した領域特異的エピゲノム阻害剤の開発も進めた。DNA 異常メチル化について、配列特異的に結合する PIP を合成し、領域選択的に DNA 異常メチル化を阻害することを証明した。また PIP にヒストン脱メチル化酵素阻害剤などエピゲノム酵素阻害剤を縮合し、癌細胞株に投与することで、PIP が特異的に認識する塩基配列を豊富に含むゲノム領域を選択的に活性化することに成功し、今後リード化合物を開発するために必要な技術の開発と特許出願を果たした。

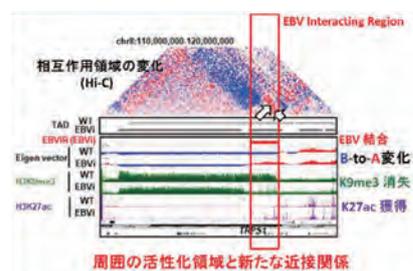


図 1 3次元クロマチン構造の変化

EBV ゲノムは胃細胞のヘテロクロマチンに結合。その領域を異常活性化し周囲の遺伝子と新たな近接関係を構築していた。

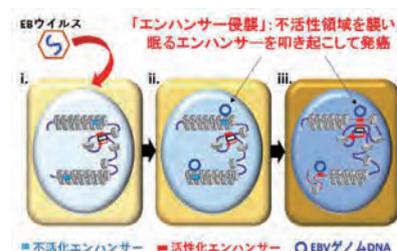


図 2 「エンハンサー侵襲」

外来ウイルス DNA の結合が原因となる全く新たなエピジェネティック発癌機構を発見した。

成果

- 論文発表
Nat. Genet. 2020
Cancer Sci. 2021

今後の展望

ウイルス感染は、発癌の原因となるウイルス蛋白のみが重要なわけではなく、外因性の DNA として宿主細胞の DNA と近接し新たなクロマチン構造を形成することで発癌に寄与するという、全く新しい発癌分子機構の概念を構築した。胃癌だけでなく、他の悪性腫瘍や癌ウイルスにおいても重要と考えられ、その影響や、「エンハンサー侵襲」を誘導する詳細な分子機構を同定する。

本研究で同定・開発したシーズ化合物を改良し、新たな癌標的治療を可能にするリード化合物を開発する。

MAPK シグナル抑制が誘導するフィードバック機構の不均一性解明と制御に基づく KRAS/BRAF 変異腫瘍に対する新規治療開発



研究開発代表者
矢野 聖二
国立大学法人金沢大学
がん進展制御研究所 教授

研究期間

応用研究
平成 28 ~ 令和 3 年度

概要

金沢大学の矢野聖二教授を中心とする研究グループは、分子標的薬オシメルチニブにさらされた肺がん細胞が、インスリン様増殖因子 1 受容体 (IGF-1R) を増やすことにより、生き延びることを初めて明らかにしました。さらに、動物実験においてオシメルチニブに IGF-1R 阻害薬を短期間併用することで、肺がん細胞をほぼ死滅させ、再発をほとんど防ぐことにも成功しました。本研究成果は、将来、肺がんを根治させる治療につながるものと期待されます。

キーワード

肺がん、分子標的治療、耐性・抵抗性、インスリン様増殖因子 1 受容体、FOXA1

研究内容

肺がんは、年間約 8 万人が死亡する我が国のがん死亡原因第一位のがんです。日本人の肺がんには、EGFR や KRAS、BRAF などの遺伝子異常がそれぞれ 20%、5%、1% 程度にみつき、それぞれの遺伝子異常に対する分子標的薬が効果を発揮します。しかし、一部のがん細胞が抵抗性細胞として生き残り、1 年から数年後に耐性のがんとして再発することが問題になっています。本研究課題では、KRAS や BRAF 遺伝子異常のある腫瘍に対する新しい治療法を開発する研究を行い、腫瘍の状態により適切な併用薬を分子標的薬に加えることで、治療効果を増強しうることを明らかにしました。さらに、EGFR 変異肺がんにおいて行った付随研究で、分子標的薬オシメルチニブにさらされた腫瘍細胞の一部が抵抗し生き残るメカニズムを解明しました。EGFR 変異肺がん細胞は、1) オシメルチニブが効きやすいものの、やはり一部のがん細胞が抵抗性細胞として生き残り、最終的には耐性がんとして再発しました。そのメカニズムとしては、2) インスリン様増殖因子 1 受容体 (IGF-1R) のタンパク質量を増やし、増えた IGF-1R が生存シグナルを補うことで、がん細胞の一部が抵抗性細胞として生き延びていました (図 1)。さらに、3) 抵抗性細胞ではオシメルチニブ処理に反応して、転写因子である FOXA1 が IGF-1R の転写を亢進して IGF-1R のタンパク質量を増やすことを発見しました。4) 動物モデルでは、オシメルチニブに短期間 IGF-1R 阻害薬を併用することで腫瘍を消失させ、治療を止めても再発をほぼ完全に防げることを示しました (図 2)。

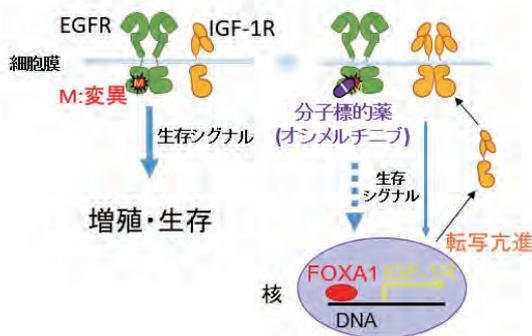


図 1 分子標的薬抵抗性肺がん細胞が生じる仕組み

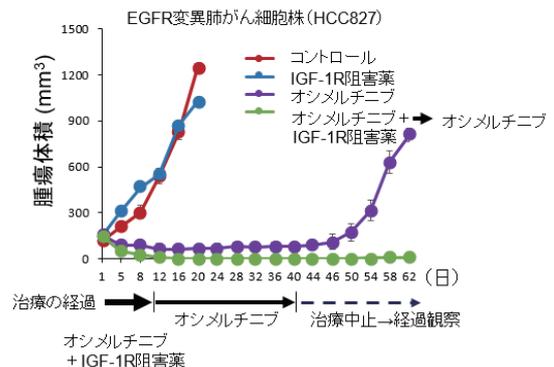


図 2 IGF-1R 阻害薬の短期併用効果の検証結果

成果

- ・プレスリリース
平成 31 年 1 月 16 日 Nat. Commun. 2019
令和 2 年 9 月 16 日 Nat. Commun. 2020

今後の展望

本研究成果により、EGFR 変異肺がん患者に、治療当初から短期間 IGF-1R 阻害薬を分子標的薬に併用することで、腫瘍を消いきり、根治あるいは再発までの期間を劇的に伸ばすことが期待されます。また、FOXA1 の機能を抑制する薬剤は IGF-1R 阻害薬よりも副作用を軽くさせられる可能性があり、今後 FOXA1 阻害薬の開発を目指します。

液性免疫に焦点を当てた胃癌ゲノミクスの多様性解明と介入法探索

概要 本研究開発では、シングルセル解析を含む免疫ゲノミクス解析によって胃癌環境の多様な構成細胞の特性を明らかにして液性腫瘍免疫の本態を探求するとともに、新しい癌治療ヒト抗体の単離や治療介入法の同定を進めている。本研究開発の成果によって、胃癌における主要な液性免疫抗原や腫瘍特異的抗体の特徴が実験的手法・人工知能により明らかになるとともに、抗体医薬品として開発可能な腫瘍特異性を持つヒト型抗体が得られた。また、大規模な人種横断的胃癌ゲノム解析によりアジア人特異的な飲酒・喫煙関連胃癌の存在とその免疫学的特徴を明らかにした。

キーワード 腫瘍免疫、免疫レパトア解析、癌特異的ヒト抗体、癌ゲノミクス、シングルセル解析、人工知能



研究開発代表者
石川 俊平

国立大学法人東京大学
大学院医学系研究科
衛生学分野 教授

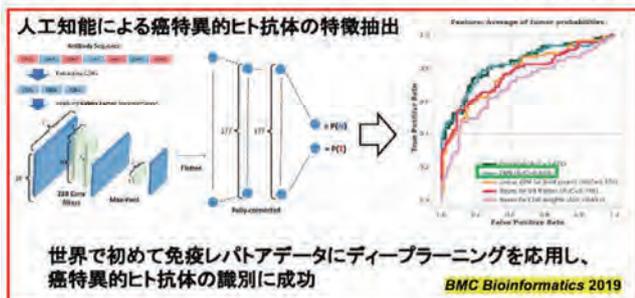
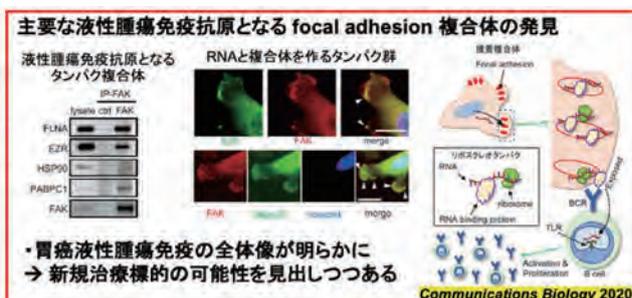
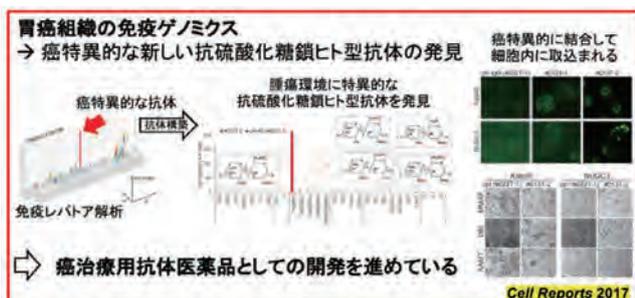
研究期間

標的探索研究
平成 28 ~ 29 年度
平成 30 年度

応用研究
令和元~令和 3 年度

研究内容

胃癌組織の免疫ゲノミクス・シングルセルゲノミクスを通して、多様な癌細胞、免疫細胞、間質細胞の個性を明らかにすることで液性腫瘍免疫の本態を探求し、それを基盤とした新しい癌治療介入法を見出す研究を進めている。



成果

癌治療用抗体として応用可能な特性を持つ、腫瘍特異的抗硫酸化グリコサミノグリカン・ヒト型抗体が得られた。
 ・プレスリリース
 平成 29 年 8 月 1 日 Cell Rep. 2017
 令和 2 年 5 月 7 日 Sci. Adv. 2020
 ・論文発表
 BMC Bioinform. 2019
 Commun. Biol. 2020
 ・企業導出 治療抗体として抗体関連技術を有する国内企業への導出

今後の展望

・癌治療抗体としての応用可能性を有する腫瘍特異的抗硫酸化グリコサミノグリカン・ヒト型抗体については、抗体医薬品としての開発を行っている。
 ・免疫レパトア解析によって高い機能性を有するヒト型抗体のシーズを単離できるという Proof-of-Concept がより強固に示され、今後の研究の発展が期待できる。
 ・シングルセル解析による細胞間インタラクション解析においても、新規治療介入法開発に繋がりうる複数の候補が得られており、今後研究開発を行っていく。

バイオマテリアルを用いたがんの不均一性制御の研究開発

概要 ダブルネットワーク構造を持つハイドロゲル（DNゲル）の上にごん細胞をまくと、24時間以内に急速にごん細胞が球状に集まり、SOX2などの幹細胞マーカーの発現が増加して、ごん幹細胞が創り出されることを発見しました。このゲルによるごんのリプログラミング誘導を「ハーブ現象」と名づけました。この現象には、ごん細胞がゲルから刺激を受けてオステオポンチンを発現することが必要です。ハーブ現象を基盤とする新しいごん幹細胞マーカーの発見、ごん幹細胞治療薬開発への臨床応用が期待されます。

キーワード ごん幹細胞、ハイドロゲル、リプログラミング、オステオポンチン、SOX2



研究開発代表者
田中 伸哉
国立大学法人北海道大学
大学院医学研究院腫瘍病理学
教室 教授

研究期間
標的探索研究
令和2～3年度

研究内容

【研究の背景】 がん治療は外科手術・分子標的療法・放射線療法などが進歩して1次治療は奏功するようになってきました。ですが問題は数年後の再発・転移です。ごん幹細胞は治療に抵抗性で、何年もの間からだの中にとどまり再発の原因となります。ごん幹細胞の検出は研究レベルでは盛んに行われていますが、未だに臨床応用されていません。ごん幹細胞はがん組織内に非常に微量しかいないため検出が難しいのが現状です。

【発見】 私たちは、ハイドロゲルが24時間という極めて短い時間で、ごん細胞を先祖返りさせて、ごん幹細胞が作り出すことを発見しました。そしてこの現象をハイドロゲル活性化リプログラミング現象（ハーブ現象）と命名しました（図1）。実験に用いたのは、2つの分子が網目状に組み合わせて合成したダブルネットワークゲル（DNゲル）です。DNゲルの上にごん細胞をまくと、24時間以内にごん幹細胞のマーカーのSOX2、OCT3/4（ノーベル医学・生理学賞を受賞した山中ファクター）が増加し、ごん幹細胞が創り出されることがわかりました（図2）。



図1 DNゲルによりごん幹細胞が24時間で創り出される

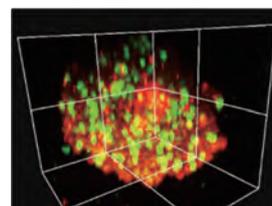


図2 ごん幹細胞の球状体（緑色がSOX2発現細胞）

【医療応用】 今回がんの細胞株や手術検体を用いて、再発のもととなるごん幹細胞の性質を明らかにしました。この方法を用いれば、がんの再発予防薬を個別に決定できる可能性があります。がんは初回手術から10年後に再発することもあります。再発を防止するごん幹細胞治療薬の開発に貢献することが期待されます。

具体的には2つの医療応用があります。①がんの初診の段階で、生検検体を用いて、再発するごん幹細胞を予測する個別化医療を行うことを目指します（図3左）。②また、根治薬の開発を通して中皮腫、悪性脳腫瘍、膵癌などの悪性度の高いがんの予後を改善することが期待されます。



図3 DNゲルの臨床応用の可能性
(左) 個別化医療 (右) ごん幹細胞薬剤スクリーニング

成果

- ・プレスリリース 令和3年3月24日 Nat. Biomed. Eng. 2021
- ・特許出願 特願 2021-151208号

今後の展望

(サイエンスとして) ハイドロゲルの様々な物理因子（荷電、弾性率等）と種々のがん細胞の応答について、メカニズムを明らかにし、新たな融合学問領域「マテリアルゲノミクス」を確立を目指します。
(がん医療として) ハイドロゲルを用いて、新しいごん幹細胞の治療薬の開発を目指します。特に5年生存率が悪い膵がん（11%）、悪性脳腫瘍（10%）、非常に予後の悪い中皮腫の新しいごん幹細胞を見つけ出して、その根本的な治療薬開発を目指します。

早期がん及びリスク依存がんの統合解析による肺発がん多様性の理解と重点化治療戦略の策定

概要 間質性肺炎合併肺腺がんの予後は不良であるため、その治療や予後予測を可能とするバイオマーカーの解明が急務です。私たちは、世界に先駆けて間質性肺炎に合併した肺腺がん（間質性肺炎合併肺腺がん）の遺伝子変異の特徴を明らかにしました。肺の形成や働きにかかわる遺伝子群の機能を失わせるような変異が間質性肺炎合併肺腺がんを高頻度に見られることがわかりました。間質性肺炎合併肺腺がんの病態解明と新規治療法開発への応用が期待できます。

キーワード 肺がん、間質性肺炎、分子標的治療、肺サーファクタント遺伝子、ドライバー遺伝子



研究開発代表者
河野 隆志
国立研究開発法人
国立がん研究センター 研究所
ゲノム生物学研究分野
分野長

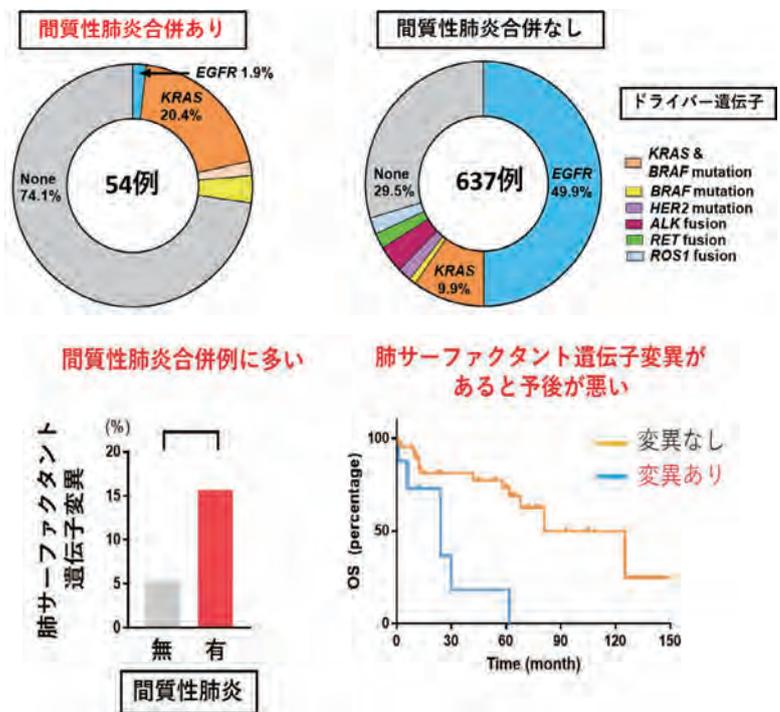
研究期間

標的探索研究
平成 30 ~ 令和元年度
令和 2 ~ 3 年度

研究内容

肺腺がんと診断されて根治的手術を受けた患者から 54 例の間質性肺炎合併肺腺がんの患者試料を抽出し、既知のドライバー遺伝子変化がどのように分布しているのかについて解析しました。また、間質性肺炎を有さない一般的肺腺がんの症例 637 例を比較対象として同様の解析を行いました。その結果、がんの原因となるドライバー遺伝子変化の分布は間質性肺炎の有無によって大きく異なることが判明しました。

一般的肺腺がんでは、約 70 パーセントに EGFR 等のドライバー遺伝子変化を認めましたが、間質性肺炎合併肺腺がんでは約 25 パーセントにしかドライバー遺伝子異常は存在せず、これまでの研究では解明されていない発がん経路をたどっていることが判明しました。間質性肺炎合併肺腺がんの約 75 パーセントの発がん経路は既存のドライバー遺伝子に依存しておらず、未知の発がん機構の存在が示唆されました。そこで、間質性肺炎合併肺腺がん 51 例を含む肺腺がん 296 例の全エクソン解析でゲノム網羅的に遺伝子変異を検出するための解析を行ったところ、肺の発生や臓器としての働きを担うサーファクタントシステム遺伝子群の機能を失わせるような変異が、間質性肺炎合併肺腺がんに特徴的なゲノム異常であることが明らかになりました。また、これらの遺伝子に異常がある症例では腫瘍組織が未成熟な傾向を示し、その生命予後が不良でした。



成果

- ・プレスリリース 平成 30 年 8 月 21 日 JCO Precis. Med. 2018
- ・AMED 革新的がん医療実用化研究事業への導出 令和 3 年度

今後の展望

間質性肺炎合併肺腺がんの予後の改善のためには、新たな発がん機構の解明と更なる疾患特異的な治療を開発することが重要であり、本研究の成果は、その基礎的なデータとして有用と考えます。現在は、革新がん事業において、肺がんの全ゲノムシーケンス解析を行うことで、間質性肺炎合併肺発がんのさらなるメカニズム解明に取り組んでします。

統合的ゲノム解析による 消化器神経内分泌がんの本態解明

概要 超難治がんである消化器の神経内分泌がん (NEC : Neuroendocrine carcinoma) の発症メカニズムを、全ゲノム解析などの網羅的な解析により徹底解明を行いました。これまで同一疾患と考えられていた神経内分泌腫瘍 (NET : Neuroendocrine tumor) とは、発症メカニズムが異なることから別疾患であることを実証されました。膵臓由来 NEC と胃や大腸などの非膵臓消化器由来の NEC とは病理組織像は類似していますが、ゲノム異常は類似している点と異なる点があることを明らかにしました。また膵臓由来の NEC は「Ductal-type」と「Acinar-type」に分類できることを発見しました。

キーワード 難治がん、希少がん、神経内分泌腫瘍、全ゲノム解析、クローン進化



研究開発代表者
谷内田 真一
国立大学法人大阪大学
大学院医学系研究科
医学専攻 ゲノム生物学講座
がんゲノム情報学 教授

研究期間
標的探索研究
平成 29 ~ 令和元年度

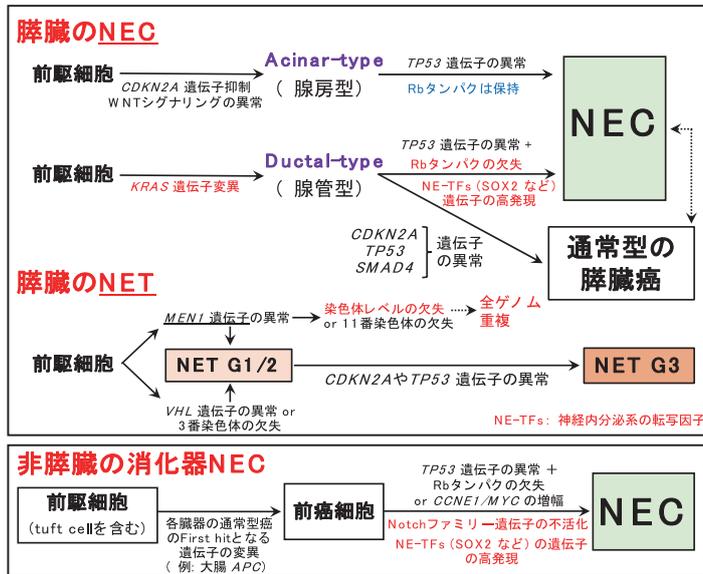
研究内容

これまでに NEC は希少がんかつ診断時に遠隔転移を認めることが多いことから手術適応患者は少なく、研究試料、特に新鮮凍結試料の入手が難しいことから、大規模な網羅的ゲノム解析は行われていませんでした。本研究開発では、日米欧のサンプルを用いて全ゲノム解析等の最先端の解析を行い「がんの王様」と言える NEC の本態解明に挑みました。膵臓由来の NEC では TP53 と RB1 遺伝子の異常が特徴的です。膵臓 NEC は「Ductal-type (腺管型)」と「Acinar-type (腺房型)」に分類できることを発見しました。前者は、KRAS 遺伝子の変異を有し、膵臓の腺管細胞マーカー遺伝子 (SPP1 や CFTR) の発現が上昇しています。後者は KRAS 変異がなく、膵臓の腺房細胞マーカー (PTF1A) が高発現しています。「Ductal-type」の NEC と「Acinar-type」の NEC の違いは膵臓における起源細胞が異なることに起因よると考えられます。「Ductal-type」は通常型膵臓癌と同様に KRAS 変異を有することから起源細胞は同じ可能性はありますが、通常型膵臓癌で見られる CDKN2A や SMAD4 遺伝子の異常はほとんどみられないことから、早い時期に通常型膵臓癌と膵臓 NEC に分岐すると考えられます。

非膵臓消化器由来の NEC では① TP53 と RB1 遺伝子の異常、もしくは② TP53 と CCNE1 or MYC 遺伝子の異常 (①と②は相互排他的) が特徴的で、さらに構造多型 (欠失、挿入や重複など) は膵臓 NEC と比較して統計学有意に多い一方で、膵臓 NEC と比較して予後が良いことが分かりました。非膵臓消化器 NEC では、Notch 遺伝子ファミリーの異常が特徴的です。また、一部の消化管 NEC はウイルス (MCPyV や HPV) により発癌していることを発見しました。

NEC の大きな特徴は、神経内分泌系への分化をつかさどる転写因子である SOX2 や ASCL1 などをコードする各遺伝子が、そのプロモーター領域のメチル化によって高発現していることです。

さらに本研究では、膵臓 NEC の解剖症例を対象に、がんクローン進化の解析を行いました。原発巣の特定の領域では、進化の過程で全ゲノム重複や NEC から非 NEC 成分 (腺癌) に移行している組織像が観察されました。



成果

・プレスリリース
令和 3 年 12 月 3 日 Cancer Discov. 2021

今後の展望

本研究成果により、NEC の発症・進展のメカニズムが、全ゲノムレベルで明らかになりました。その一方で、既存の分子標的薬等の薬剤ターゲットとなる遺伝子異常が少なく、現状では難敵な癌であることも分かりました。複雑で多様な病態を丁寧に解析したことで、新たなアプローチからの新規創薬が推進されることが期待されます。

研究領域 E

応用研究課題

所属研究機関	氏名	研究課題名	研究期間(年度)
京都大学	小川 誠司	大規模シーケンス解析に基づく、造血管腫瘍のゲノム、エピゲノムにおける、空間的・時間的多様性の研究	平成28年-令和3年
東京大学	油谷 浩幸	ヒト上皮性腫瘍の発生・進展機構の解明と新規治療標的の同定	平成28年-令和3年
昭和大学	中村 清吾	NGS技術を駆使した遺伝学的解析による家族性乳がんの原因遺伝子同定と標準化医療構築	平成28年-令和3年
国立がん研究センター	柴田 龍弘	微小環境多様性に連動する難治がんの分子遺伝学的多様性創成機構の解明と新たながん治療法・予測医療技術の開発	平成28年-令和3年
筑波大学	千葉 滋	血液がんにおける腫瘍細胞と微小環境との相互作用の分子メカニズムに基づく治療標的の標準化	平成28年-令和3年
東京大学	畠山 昌則	ピロリ菌感染微小環境が誘導する発がんシグナルとその遮断による胃がんの制圧	平成28年-令和3年
九州大学	赤司 浩一	全てのヒト骨髄系腫瘍に共通するがん幹細胞の不均一性獲得・維持メカニズム解明と治療標的分子探索	平成28年-令和3年
大阪大学	高倉 伸幸	腫瘍血管正常化によりがん悪性を抑制する治療法の開発	平成28年-令和3年
京都大学	滝田 順子	分子プロファイリングを基盤とした小児期からAYA世代に発症する難治がんの新規治療法の開発	平成28年-令和3年
千葉大学	金田 篤志	胃癌発生に重要なエピゲノム異常を標的とする配列選択的小分子の開発	平成28年-令和3年
東京医科歯科大学	三木 義男	ゲノム・エピゲノム統合解析による再発/転移性乳がんの創薬標的の同定	平成28年-平成30年
慶應義塾大学	永野 修	酸化ストレス抵抗性を促進するアミノ酸輸送および代謝経路を標的としたがん幹細胞制御治療法の開発	平成28年-令和3年
金沢大学	矢野 聖二	MAPKシグナル抑制が誘導するフィードバック機構の不均一性解明と制御に基づくKRAS/BRAF変異腫瘍に対する新規治療開発	平成28年-令和3年
東京大学	石川 俊平	液性免疫に焦点を当てた胃癌ゲノミクスの多様性解明と介入法探索	令和元年-令和3年
理化学研究所	中川 英刀	網羅的免疫ゲノム解析によるがん免疫環境の理解と免疫ゲノム治療標的の探索	令和元年-令和3年

標的探索研究課題

所属研究機関	氏名	研究課題名	研究期間(年度)
東京医科歯科大学	石川 俊平	胃癌における癌細胞と免疫細胞の統合ゲノミクス	平成28年-平成29年
東京医科歯科大学	稲澤 譲治	がんの特性を制御するマイクロRNAの探索と核酸抗がん薬DDSの開発	平成28年-平成29年
千葉大学	岩間 厚志	ポリコーンヒストン修飾を標的とした新規エピジェネティック治療法の開発	平成28年-平成29年
国立がん研究センター	牛島 俊和	がん微小環境エピゲノム攪乱により異常産生される分泌因子を標的とした治療開発	平成28年-平成29年
東京医科歯科大学	田中 真二	肝胆膵がんの治療抵抗性獲得機序の解明と治療開発	平成28年-平成29年
理化学研究所	中川 英刀	網羅的免疫ゲノム解析によるがんのゲノム不均一性と免疫環境の理解	平成28年-平成29年
東京大学	松田 浩一	ゲノム解析による骨軟部腫瘍の多様性の解明と治療標的・バイオマーカーの探索	平成28年-平成29年
熊本大学	武笠 晃丈	神経膠腫(グリオーマ)の治療抵抗性に関連した不均一性獲得機構の解明とそれに対応する治療戦略の構築	平成28年-平成29年
国立医薬品食品衛生研究所	柴田 識人	がん特異的融合タンパク質の安定化機構を標的とした新規抗がん薬の開発	平成28年-平成29年
金沢大学	武田 はるな	マウスモデルを用いた消化器がんと脳腫瘍の悪性化に関わる遺伝子の同定と機能評価	平成28年-平成29年
東京大学	早河 翼	神経・血管内皮ネットワークによる胃癌制御機構の網羅的解析と治療応用	平成28年-平成29年
名古屋医療センター	安田 貴彦	成人B細胞性急性リンパ性白血病における融合遺伝子の情報に基づく分子生物学的な理解と新しい治療戦略の考案	平成28年-平成29年
国立がん研究センター	白石 航也	難治性若年発症婦人科がんの発症リスクに関わる胚細胞系列変異の同定とその機能評価系の構築	平成29年-令和元年
愛知県がんセンター	関戸 好孝	悪性中皮腫のゲノム異常と代謝・細胞特性の包括的理解による新規分子標的の同定	平成29年-令和元年
大阪大学	谷内田 真一	統合的ゲノム解析による消化器神経内分泌がんの本態解明	平成29年-令和元年
東京大学	石川 俊平	液性免疫に焦点を当てた胃癌ゲノミクスの多様性解明と介入法探索	平成30年

所属研究機関	氏名	研究課題名	研究期間(年度)
国立がん研究センター	河野 隆志	早期がん及びリスク依存がんの統合解析による肺発がん多様性の理解と重点化治療戦略の策定	平成30年-令和元年
金沢大学	武田 はるな	トランスポゾンを用いたがん悪性化に関与するドライバー遺伝子の同定と機能	平成30年-令和元年
理化学研究所	中川 英刀	網羅的免疫ゲノム解析によるがん免疫環境の理解と免疫ゲノム治療標的の探索	平成30年
東京大学	松田 浩一	ゲノム解析による骨軟部腫瘍の多様性の解明と治療標的・バイオマーカーの探索	平成30年-令和元年
国立がん研究センター	市村 幸一	単一細胞解析による中枢神経系胚細胞腫の不均一性の解明と新規治療開発への応用	平成30年-令和元年
大阪大学	木戸屋 浩康	白血病細胞-骨髄腫瘍血管を巡る負のスパイラルを断ち切る治療標的の同定	平成30年-令和元年
国立がん研究センター	白石 友一	新規検出アルゴリズムとロングリードシーケンスを併用した非古典的構造異常の全がん解析	平成30年-令和元年
東京大学	鈴木 絢子	ナノボア型長鎖シークエンサーを駆使したがんゲノム異常における新規概念の創出および患者層別化手法の開発	平成30年-令和元年
東京医科歯科大学	田中 真二	難治性がんサブタイプの免疫環境多様性に対応した特異的免疫治療システムの開発	平成30年-令和元年
慶應義塾大学	安田 浩之	肺癌オルガノイドライブラリーを用いたprecision medicineの確立と新規治療標的の同定	平成30年-令和元年
東京大学	岩間 厚志	COMPASS-p300/CBP複合体変異を標的とした合成致死遺伝子の同定と特異的治療法の開発	令和元年-令和2年
名古屋大学	清井 仁	骨髄系腫瘍における難治性クローンへの進展・選択過程に生じる分子病態の解明	令和元年-令和2年
国立がん研究センター	岡本 康司	臨床検体由来がんモデルの1細胞解析による新規治療標的因子の同定	令和元年-令和2年
北海道大学	田中 伸哉	バイオマテリアルを用いたがんの不均一性制御の研究開発	令和2年-令和3年
東京医科歯科大学	高木 正稔	乳児急性リンパ性白血病発症の病態解明と治療層別化に有用な因子の同定	令和2年-令和3年
福井大学	木戸屋 浩康	骨髄アンジオクリンファクターを標的とした白血病治療法の検証	令和2年-令和3年
愛知県がんセンター	籠谷 勇紀	抗腫瘍T細胞による細胞傷害活性性に対する抵抗性に関わるがん細胞の遺伝子プロファイルの網羅的解析と治療への応用	令和2年-令和3年
国立がん研究センター	片岡 圭亮	がん横断的解析による遺伝子異常の機能的・臨床的意義の統合的理解	令和2年-令和3年
慶應義塾	安田 浩之	肺癌オルガノイドライブラリー統合解析による癌の不均一性の解明と新規治療標的の同定	令和2年-令和3年
国立がん研究センター	河野 隆志	受動喫煙により惹起される肺がんゲノム変異の多様性の理解と治療方針の策定	令和2年-令和3年
東京大学	松田 浩一	ゲノム解析による骨軟部腫瘍の多様性の解明と治療標的・バイオマーカーの探索	令和2年-令和3年
国立がん研究センター	中興 敬史	キナーゼ遺伝子の多段階意義付けによる新規治療標的の探索	令和2年-令和3年
名古屋大学	清井 仁	シングルセルバーコードラベル化PDXモデルによる難治性造血器腫瘍クローンの選択・進展過程に関与する分子病態の解明に関する研究	令和3年-令和4年
東京大学	鈴木 絢子	ロングリード技術を駆使した非小細胞肺癌におけるがんゲノム多様性・進化に関する研究	令和3年-令和4年
国立がん研究センター	岡本 康司	空間的トランスクリプトーム解析による臓器特異的ながん転移土壌形成の解明	令和3年-令和4年
国立がん研究センター	町谷 充洋	「相分離」制御による、希少がんやAYA世代がんに対するTERT標的戦略の概念の確立を目指した研究	令和3年-令和4年
筑波大学	藤澤 学	微小環境細胞のヒストン修飾異常を作用点とする新規創薬エビデンスの創出	令和3年-令和4年
京都大学	牧島 秀樹	先天性急性骨髄性白血病における網羅的ゲノム解析による予後予測モデルと新規治療法の開発	令和3年-令和4年
名古屋大学	辻 貴宏	脳内微小環境と癌細胞の相互作用を解明する異分野融合的解析法	令和3年-令和4年

次世代がん医療創生研究事業のサポート機関運営

本事業の推進に当たり、PS・PO等の指示の下、本事業を機動的かつ円滑に運営するために必要な運営事務を行いました。Webシステム等の効率的な手段による研究進捗状況の把握、ゲノム解析データの管理や研究開発代表者を支援する知的財産および研究倫理に関するコンサルテーションなどの機能を担いました。

実施機関 がん研究会、東京大学

① 研究進捗の整理

PS・PO等が実施する進捗管理に必要なサポートとして、Webシステム等の効率的な手段を導入する等、体制と環境を整備し、研究進捗状況に関する情報収集・整理、各種会議等に必要な資料作成、分析等を行いました。

② ゲノム解析データの管理

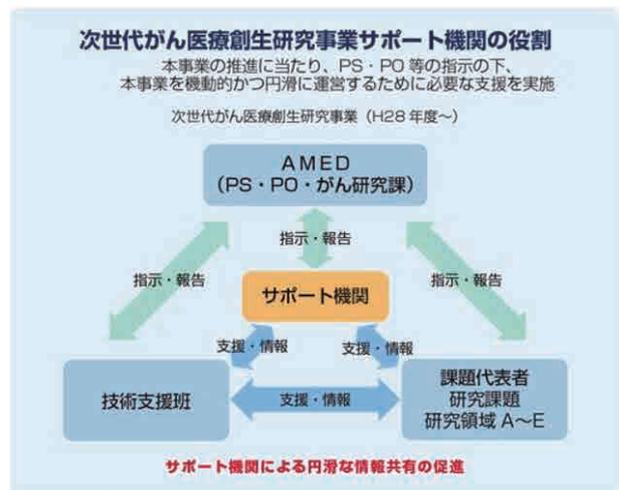
本事業の成果として得られる網羅的ゲノム・エピゲノム情報を格納する大規模がんゲノムデータベースの構築を行うため、管理・支援体制を整備し、運用しています。ポータルサイトへのデータ登録の手順書を作成する他、必要に応じ研究開発代表者に対しコンサルテーションを行いました。

③ 知的財産コンサルテーション

創薬研究を中心に、研究進捗状況に合わせ、特許調査、特許出願支援、企業等への導出活動支援等を行いました。

④ 研究倫理コンサルテーション

国内外の調査研究を踏まえ倫理面の方針策定・改訂・周知を行う他、研究開発代表者からの個別相談に対応しました。



富田 章弘

公益財団法人がん研究会 がん研究所
次世代がんサポート機関担当部長

次世代がん医療創生研究事業(P-CREATE)は、革新的ながん治療薬や診断・予防法の開発・実用化を目指し実施されました。出口を強く意識した事業の円滑な運営のため、サポート機関では、がん研究会と東京大学医科学研究所(武藤教授)が協力し、PS/PO・AMED医薬品研究開発課の指示の下、研究進捗の整理、ゲノム解析データの管理、知的財産コンサルテーション及び研究倫理コンサルテーションの4つの支援を実施してきました。具体的には、個々の研究開発課題について、進捗状況に応じて様々な専門的技術支援を適切に実施できるよう、丁寧な進捗整理に取り組んできました。また、知財、共同研究契約・連携折衝、研究倫理など、実用化に向けた研究推進において求められる対応について、幅広い支援を行ってきました。事業関係者間の潤滑油として機能し、大学等の研究開発環境において不足している部分を補うなど、事業推進に一定の役割を果たせたのではないかと考えております。本事業の成果が、多くの画期的ながん医療の創生に結実することを期待しています。

次世代がん医療創生研究事業における先進技術支援

本事業の推進に当たり、PS・PO等の指示の下、各研究開発課題の推進に必要な専門的技術の支援を行いました。技術支援班は、分子標的の妥当性検証やケミカルバイオロジー評価、シーズ化合物の最適化・合成展開や薬効評価等の薬剤開発研究の支援を行うことができる技術・手法を有するとともに、DDS開発、遺伝子解析・プロテオーム解析・メタボローム解析等を希望する研究開発課題に対するコンサルティング支援機能を担いました。

実施機関 がん研究会、理化学研究所、次世代天然物化学技術研究組合、東京大学、大阪大学、和歌山県立医科大学

- ① 分子標的候補のPOC取得のための技術支援**
標的としての妥当性を、細胞レベル及び動物レベルで検証するための支援を行いました。具体的には、ヒトがん細胞での発現解析、プロテオーム解析、メタボローム解析、さらには生物情報解析等から得られる情報に基づいて、分子標的候補の発現や機能を制御した際の培養がん細胞レベルでの細胞増殖解析等の支援を行いました。また、培養がん細胞をマウスへ移植したゼノグラフト・モデル等を用いた動物レベルでの細胞増殖解析等の支援を行いました。
- ② 標的のケミカルバイオロジー評価のための技術支援**
がんのバイオロジーを反映する評価系を構築して、標的分子に作用する有用なケミカル・プローブを取得しました。また同定したケミカル・プローブを活用し、標的分子が小分子化合物で制御可能であるか、またドラuggブルな標的であるか等の検証を支援しました。
- ③ 創薬シーズ化合物の薬効評価のための技術支援**
ヒトがん細胞を用い、シーズ化合物に対する感受性情報や細胞レベルでのシーズ化合物の標的への作用を確認する情報等を取得し、薬効評価等の支援を行いました。また、有望な創薬シーズ化合物については、ヒトがん細胞をマウスへ移植したゼノグラフト・モデル等を用いた動物レベルでの薬効評価等の支援を行いました。
- ④ 最適化・合成展開のための技術支援**
ケミカル・プローブ等の有望な創薬シーズ化合物については、X線結晶構造解析やインシリコスクリーニングを活用した化合物の最適化、また、治療薬開発に向けたメディシナルケミストリー等のリード化合物への展開のための支援を行いました。
- ⑤ 抗体及び機能阻害ペプチド作製のための技術支援**
分子標的候補の特性に基づき、標的の機能阻害活性を有する治療用抗体や治療用ペプチドの作製のための支援を行いました。
- ⑥ 効率的がん治療薬の薬物動態・DDS開発支援プラットフォーム**
PET等のイメージング技術を用い、有望な各種創薬シーズ（低分子、抗体、核酸医薬）のヒト・動物における動態・DDSデータを提供し、非臨床試験と臨床試験のギャップを埋め、DDSの最適化やヒトでの動態が悪いために早期に脱落するものを見極める等により、臨床開発の成功率上昇に向けて支援しました。
- ⑦ 単一細胞・オルガノイドの調製及び各種解析のための技術支援**
創薬シーズの臨床開発への導出を加速するため、がん組織より細胞を一つ一つ分離し、あるいは、オルガノイドを樹立し、遺伝子変異や発現等の解析や、プロテオーム解析・メタボローム解析、さらには生物情報解析等の支援を行いました。



野田 哲生

公益財団法人がん研究会 がん研究所
所長

優れたがん医療の創生が社会的要請として強く求められるようになり、大学等の基礎研究者においても創薬研究への指向性が強くなってきています。しかし、基礎研究成果を創薬に結びつけるためには、創薬スクリーニングのためのアッセイ系構築などの「創薬ツール創出技術」、創薬コンセプトの妥当性検証に必要な「POC取得・薬効評価技術」、DDSやPETイメージングなどの「製剤開発促進技術」といった様々な創薬技術を駆使し、ヒトへの臨床応用を見据えた適切なモデル系を用いて常に妥当性を検証しながら進める必要があります。本技術支援班では、がん研究会を中心に理化学研究所ほか6つの研究機関が協力し、大学等の各研究室では実施困難な一連の最先端創薬技術を提供する支援体制を構築しました。そして、分子標的の検証からリード取得までの育成プロセスを強力に推進するための技術支援を実施してきました。こうした技術支援を通じて得られた成果が、わが国の基礎的がん研究の優れた成果に基づく創薬研究開発を加速し、将来の実用化・事業化に結びつくことを願っています。

プレスリリース

プレスリリース ①

HP掲載日	所属*	研究代表者名	プレスタイトル	投稿雑誌名
平成28年9月21日	熊本大学	大槻 純男	早期膵臓がんの血中バイオマーカー発見 —既存マーカーとの組み合わせで診断の性能向上が可能に—	PLOS ONE
平成28年12月6日	名古屋市立大学	近藤 豊	“長鎖非翻訳RNA”をターゲットとした悪性脳腫瘍に対する新たな治療法に関する研究発表について	Nature Communications
平成28年12月8日	東京医科歯科大	稲澤 譲治	[エクソソーム中のマイクロRNAを介したがん転移機序の解明] —エクソソームを標的としたがん転移阻害への期待—	Scientific Reports
平成28年12月20日	京都大学	小川 誠司	骨髄異形成症候群におけるクローン進化の解明 —急性白血病を起こす2ステップの遺伝子異常のパターンを発見—	Nature Genetics
平成28年12月20日	東京大学	早河 翼	神経ストレスが胃がんの進行を加速させるメカニズムを解明、新たな治療標的に	Cancer Cell
平成29年2月27日	東京医科歯科大学	田中 真二	[肝がん変異遺伝子ARID2による発がんメカニズムを解明] —肝がんのプレジジョン・メディシンへ応用が期待—	Journal of Hepatology
平成29年2月28日	国立がん研究センター	落谷 孝広	卵巣がんの治療を困難にする腹膜播種性転移のメカニズムを世界に先駆け解明 —新たな治療標的かつバイオマーカーとなりうるエクソソームを同定—	Nature Communications
平成29年3月1日	東京大学	大澤 毅	酸性環境における腫瘍の悪性化にコレステロール代謝制御タンパク質が寄与することを発見	Cell Reports
平成29年3月1日	東京医科歯科大学	田中 真二	がんが生体内で治療抵抗性を獲得するメカニズムを解明 —薬剤耐性肝がんの新たな治療法開発への期待—	Molecular Cancer Therapeutics
平成29年3月13日	がん研究会	片山 量平	EGFR変異陽性肺がんに対する新規耐性克服療法を発見 —今後予想されるオシメルチニブ耐性の克服へ—	Nature Communications
平成29年3月28日	国際医療センター	進藤先生	血小板活性化因子(PAF)生合成遮断による未解決な神経因性疼痛の緩和 —一次世代鎮痛薬開発のターゲット候補—	FASEB Journal
平成29年4月26日	神奈川県立がんセンター	今井 浩三	中皮腫の的確な診断に有用な新しい中皮腫がんマーカーを同定	Scientific Reports
平成29年5月16日	東京大学	坂本 毅治	炎症細胞によるがん転移性ニッチ形成メカニズムを解明	Proc Natl Acad Sci USA (PNAS)
平成29年6月23日	東京医科歯科大学	稲澤 譲治	がん転移に深くかかわる上皮間葉転換を制御するマイクロRNAの機能を解明「マイクロRNAと抗がん剤併用による新規がん治療戦略への期待」	Scientific Reports
平成29年7月4日	東京大学	滝田 順子	小児T細胞性急性リンパ性白血病における 極めて高い悪性度に関連する融合遺伝子を発見 —PU.1/SPI1融合遺伝子—	Nature Genetics
平成29年7月27日	京都大学	山田 泰広	高品質なES細胞を高効率で作製する方法を同定	Nature
平成29年8月2日	東京医科歯科大学	石川 俊平	[主要ながん免疫抗原である硫酸化グリコサミノグリカンの同定] —一次世代シーケンスによる胃がん免疫ゲノム解析の成果に基づく新規治療法開発への期待—	Cell Reports
平成29年8月3日	国立がん研究センター	柴田 龍弘	胆道がんの世界横断的・最大の分子統合解析実施 —ゲノム・分子異常解明が大きく前進、ゲノム医療促進を期待—	Cancer Discovery
平成29年9月12日	健康長寿長寿医療センター	井上 聡	より悪性化した前立腺がんの診断、治療の新しい標的PSFの発見 —悪玉男性ホルモン受容体V7をつくる司令塔をターゲットとした治療—	Proc Natl Acad Sci USA (PNAS)
平成29年10月4日	がん研究会	植田 幸嗣	血中を流れるナノサイズのがん細胞レプリカ「エクソソーム」から腎臓がん早期診断バイオマーカーAZU1を発見	International Journal of Cancer
平成29年11月29日	九州大学	中山 敬一	腫瘍にマクロファージが浸潤する仕組みを解明 —新たながんの治療法開発に期待—	Cell Reports
平成30年1月9日	東京医科歯科大学	田中 真二	肝がんがロイシン欠乏耐性を獲得するメカニズムを解明 —慢性肝障害を伴う肝がん治療への応用が期待—	Scientific Reports
平成30年1月16日	慶応義塾大学	佐藤 俊朗	膵がんの新たな治療方法の道筋へ —膵がんが段階的に悪性化する仕組みを解明—	Cell Stem Cell
平成30年1月23日	京都大学	松岡 雅雄	ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)の新しい感染維持機構を解明 —HTLV-1による白血病の発症機序解明と発症予防への応用に期待—	Proc Natl Acad Sci USA (PNAS)
平成30年2月9日	大阪大学	高倉 伸幸	血管内皮幹細胞を発見 —血友病や虚血性疾患など血管障害の克服に可能性を開く研究成果—	Cell Stem Cell
平成30年2月16日	東京医科歯科大学	田中 真二	メタボ関連肝がんの特異的なバイオマーカーを発見 —メタボ関連肝がんの新たな治療法・予防法開発への応用に期待—	American Journal of Pathology
平成30年3月6日	山口大学	玉田 耕司	固形がんに対して極めて治療効果の高い免疫機能調整型次世代キメラ抗原受容体発現T細胞「Prime CAR-T細胞」の開発	Nature Biotechnology

プレスリリース ②

HP掲載日	所属*	研究代表者名	プレスタイトル	投稿雑誌名
平成30年3月14日	東京医科歯科大学	稲澤 謙治	難治性がんに腫瘍抑制効果を示すマイクロRNAを同定 —マイクロRNAを用いた抗がん核酸薬による新規がん治療戦略への期待—	Scientific Reports
平成30年4月24日	東京都健康長寿医療センター	井上 聡	前立腺がんを神経様の形態へと悪性化させる因子の発見と診断・治療への応用	Proc Natl Acad Sci USA (PNAS)
平成30年5月10日	東京大学	大塚 基之	反復配列RNAの異常発現が膀胱癌発生を促進するメカニズムをマウスで確認	Molecular Cancer Research
平成30年5月10日	東京大学医学部附属病院 消化器内科	岸川 孝弘 大塚 基之	反復配列RNAの異常発現が膀胱癌発生を促進するメカニズムをマウスで確認	Molecular Cancer Research
平成30年5月25日	東京大学	山田 泰広	膀胱癌がんが発生する新たなメカニズムを解明 —遺伝子変異とは異なるがんの原因—	Nature Communications
平成30年6月6日	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構	青木 伊知男	がんの血管構造を三次元で高精細に可視化 —血管を「見ながら」効果のある治療を選ぶ未来の実現へ—	Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine
平成30年8月10日	慶應義塾大学	佐藤 俊朗	胃がん細胞の増殖メカニズムを解明 —胃がんの新規治療法開発に光明—	Cell
平成30年8月21日	国立がん研究センター	河野 隆志	日本人の肺腺がん約300例の全エクソーム解析から間質性肺炎を合併した肺腺がんの特徴的な遺伝子変異を発見 —新たな発がんメカニズムの解明やバイオマーカーとしての応用に期待—	Journal of Clinical Oncology Precision Medicine
平成30年10月16日	大阪大学大学院医学系研究科	小玉 尚宏	「動く遺伝子」を用いた網羅的遺伝子探索技術により脂肪肝からの肝がん発症に重要ながん遺伝子を同定	Proc Natl Acad Sci USA (PNAS)
平成30年11月1日	神奈川県立がんセンター	今井 浩三	中皮腫がんマーカー抗体が認識する構造を同定 —抗体も発売開始—	Scientific Reports
平成30年11月13日	聖マリアンナ医科大学	太田 智彦	乳がんにおけるホルモン療法の効果と予後を左右するメカニズムを発見	Journal of Clinical Investigation
平成30年11月19日	東北大学	藤村 卓	オプジーボ®による免疫療法の最適化が可能となる検査法を開発 —血清中の治療効果予測因子を世界で初めて発見—	Frontiers in Oncology
平成30年12月18日	東京医科歯科大学	田中 真二	予後不良膀胱癌サブタイプにおけるヒストン修飾遺伝子の不活化の意義を解明 —膀胱癌のサブタイプ特異的な新規治療法の開発に期待—	International Journal of Cancer
平成30年12月26日	金沢大学 がん進展制御研究所	後藤 典子	乳がん幹細胞様細胞が分裂し、倍増する仕組み発見!	Proc Natl Acad Sci USA (PNAS)
平成31年1月11日	大阪大学	高倉 伸幸	血管の防御機構を解明 —腫瘍に対する新たな治療法の開発につながる研究成果—	Developmental Cell
平成31年1月11日	東京医科歯科大学	田中 真二	肝細胞癌の分子生物学的・免疫学的サブタイプ分類を確立 —肝癌ゲノム医療の基盤としての応用に期待—	EBioMedicine
平成31年1月16日	金沢大学	矢野 聖二	肺がん細胞が分子標的薬から生き延びるメカニズムを解明!	Nature Communications
平成31年1月30日	がん研究会	片山 量平	ALK融合遺伝子陽性肺がんに対する薬剤耐性変異予測と、既存薬を活用した耐性克服法の発見 —第3世代ALK阻害薬耐性の克服を目指す—	EBioMedicine
平成31年2月4日	東京医科歯科大	渡部 徹郎	IL13Rα2が血管新生を介して悪性黒色腫(メラノーマ)を進展させるしくみを解明 —難治がんである悪性黒色腫の新規分子標的治療法の開発に期待—	Scientific Reports
平成31年3月6日	東京大学	山田 泰広	ヒトiPS細胞を使った小児脳腫瘍モデルの作製により、小児脳腫瘍の病態を解明し、新しい治療標的を同定した	Cell Reports
平成31年3月6日	大阪大学微生物病研究所	木戸屋 浩康	白血病の発症に関わる新たな分子機構を発見 —血液を正常に作るための巧妙なしくみ—	Nature Communications
平成31年3月14日	がん研究会	片山 量平	分泌型PD-L1バリエーションを介した免疫チェックポイント阻害薬耐性機構の発見 —免疫チェックポイント阻害薬治療耐性の克服を目指す—	Journal of Experimental Medicine
平成31年4月25日	新潟大学	近藤 英作	膀胱癌標的化新薬の共同開発 —難治がん征圧に向けたがん吸収性ペプチドを応用した次世代創薬技術に関する提携—	—
令和元年5月1日	東京大学 医科学研究所	山田 泰広	iPS細胞樹立時に起こりうる異常の同定とその回避方法の開発 —安全な細胞運命制御技術の開発に向けて—	Stem Cell Reports
令和元年5月18日	理化学研究所	渡辺 恭良	がんの診断・治療につながる環状ペプチドを発見!	Nature Chemical Biology

プレスリリース

プレスリリース ③

HP掲載日	所属*	研究代表者名	プレスタイトル	投稿雑誌名
令和元年7月3日	東京医科歯科大学	渡部 徹郎	がんを進展させるがん関連線維芽細胞の血管内皮細胞からの形成を抑制するしくみを解明 —がん微小環境ネットワークシグナルを標的とした新規治療法の開発に期待—	Molecular Oncology
令和元年7月17日	東北大学	山本 雅之	酸化ストレスを感知する仕組みを解明 —何重にも張り巡らされたストレス感知のための巧妙な仕組み—	Cell Reports
令和元年8月9日	がん研究会	片山 量平	ROS1融合遺伝子陽性肺がんに対する新薬候補化合物DS-6051bの共同研究成果 —今後予想されるクリゾチニブ耐性の克服に向けて—	Nature Communications
令和元年8月20日	名古屋大学	近藤 豊	極めて難治性の腫瘍である神経膠腫に対する有望な治療法を発見! —エピゲノム修飾酵素が神経膠腫形成を導くメカニズムを解明—	Cancer Research
令和元年8月22日	名古屋大学	榎本 篤	膵臓がんの進行を抑制する新種の細胞を発見 —がん細胞の周囲環境を変える新規治療法の開発に期待—	Cancer Research
令和元年9月5日	東京大学	山田 泰広	細胞老化による発がん抑制作用を個体レベルで解明 —細胞老化の仕組みを利用した新たながん治療法開発に向けて—	Nature communications
令和元年9月19日	東京理科大学	椎名 勇	急性骨髄性白血病におけるKITチロシンキナーゼの異常局在 —細胞内輸送ブロックM-COPAによるゴルジ体におけるKITシグナルの抑制—	Cell Communication & Signaling
令和元年12月13日	東京大学	松田 浩一	脱分化型脂肪肉腫の発生、進展に関わる遺伝子異常を解明 —軟部肉腫の個別化医療の実現に向けた基盤データの整備—	Nature Communications
令和元年12月19日	慶應義塾大学	佐藤 俊朗	潰瘍性大腸炎患者で特定の遺伝子変異の蓄積を発見 —難病の発症・増悪機構の解明に光明—	Nature
令和元年12月19日	東京大学	油谷 浩幸	子宮腺筋症のゲノム解析から発症と子宮内膜症併発に関連する遺伝子変異を発見 —発症機構の解明に期待—	Nature Communications
令和2年1月17日	東京工業大学	山田 拓司	胃切除術による腸内環境の変化を解明 —胃切除後の合併疾患の克服へ—	Gut
令和2年1月23日	東京工業大学	西山 伸宏	「スライムの化学」を利用した第5のがん治療法 —液体のりの主成分でホウ素中性子捕捉療法の効果を一挙に向上—	Science Advances
令和2年2月26日	国立がん研究センター	高阪 真路	日本人に多い肺がん(肺腺がん)の新たな治療標的及び術後予後の予測マーカーを発見	Journal of Thoracic Oncology
令和2年3月19日	神戸大学	鈴木 聡	頭頸部がん発症に重要な細胞内シグナルを発見 —世界最速のがん発症モデルマウスを作製—	Science Advances
令和2年3月25日	慶應義塾大学	村井 純子	抗がん剤の効果を一挙に高めるタンパク質SLFN11の新機能を発見	Cell Reports
令和2年4月30日	東京医科歯科大学	落谷 孝広	前立腺癌における新たなエクソソーム分泌機構を解明 —エクソソームを標的とした新たな前立腺癌治療法への期待—	Science Advances
令和2年5月7日	東京大学	石川 俊平	日本人の胃がんリスクとなる遺伝的背景と生活習慣 —人種横断的大規模胃がんゲノム解析の成果—	Science Advances
令和2年6月1日	熊本大学	安永 純一朗	日本人に多いヒトT細胞白血病ウイルス1型が炎症とがんを引き起こす新しいメカニズムを解明	Proc Natl Acad Sci USA (PNAS)
令和2年6月24日	東京大学医科学研究所	山田 泰広	DNAメチル化酵素DNMT3AおよびDNMT3Bの特異的機能の発見 —哺乳類の発生過程やがん発症のメカニズム解明に貢献—	Nature Communications
令和2年7月8日	神戸大学	的崎 尚	抗体医薬の抗がん作用を高める環状ペプチドを発見	Cell Chemical Biology
令和2年7月8日	東北大学	山本 雅之	「毒を以て毒を制す」悪性腫瘍の治療法 —逆転の発想による治療抵抗性腫瘍の新しい治療戦略—	Cancer Research
令和2年7月11日	東京医科歯科大学	渡部 徹郎	腫瘍組織における血管内皮細胞からの因子により、がんが進展するしくみを解明 —がん微小環境ネットワークシグナルを標的とした新規治療法の開発に期待—	Cancer Science
令和2年9月1日	国立がん研究センター	西川 博嘉	免疫チェックポイント阻害薬(PD-1/PD-L1阻害薬)の治療効果を高精度に予測するバイオマーカーを同定 —免疫療法でのプレジジョン・メディシンの実現を目指す—	Nature Immunology
令和2年9月3日	東京大学	大塚 基之	膵癌で高発現する新規環状RNAの同定とバイオマーカー応用 —新しい膵癌診断マーカーの開発をめざして—	Journal of Human Genetics
令和2年11月20日	東京医科歯科大学	渡部 徹郎	β2アドレナリン受容体シグナルの活性化が、がんの悪性化を抑制することを発見 —副作用の少ない口腔がんの新規治療法の開発に期待—	Cancer Science
令和2年11月24日	東京医科歯科大学	井上 純	がん抑制型miRNA-634の経皮投与によるEGFR阻害剤の治療効果の増強 —皮膚扁平上皮がんに対するマイクロRNA軟膏製剤の実用化へ期待—	Molecular Therapy - Oncolytics

プレスリリース ④

HP掲載日	所属*	研究代表者名	プレスタイトル	投稿雑誌名
令和2年12月7日	金沢大学	平尾 敦	ビタミン代謝物を迅速定量できる超分子バイオセンサーを開発!	Communications Chemistry
令和2年12月8日	大阪大学	小玉 尚宏	肝がん治療選択のための新たなバイオマーカーを同定 —悪性度や薬物療法治療効果予測の臨床応用に期待—	Clinical Cancer Research
令和3年1月5日	東京医科大学	落谷 孝広	乳がんの悪性化に「温度」が寄与することを発見 —がんの転移に関わるエクソソームを含めた新たな分子機構の解明にも期待—	Journal of Extracellular Vesicles
令和3年1月29日	量子科学技術研究開発機構	青木 伊知男	「酸化ストレス」を検出する世界初の量子センサーを開発 —光とMRIを使い、生活習慣病や炎症から体を守る先制医療に向けて—	Analytical Chemistry (ACS publication)
令和3年2月25日	がん研究会	片山 量平	ALK融合遺伝子陽性肺がんに対する薬剤耐性克服薬の発見 —第3世代ALK阻害薬耐性の克服を目指す—	Nature Communications
令和3年3月2日	名古屋大学	近藤 豊	難治性の膵臓がんに対する“長鎖非翻訳RNA”を標的とした新しい治療法の開発	Cancer Research
令和3年3月16日	東海大学	幸谷 愛	EBウイルス関連リンパ腫由来細胞外小胞に含まれる多様な炎症制御性分子の発見 —がん微小環境形成の新たな仕組みを示唆—	The FASEB Journal
令和3年4月13日	神戸医療産業都市推進機構	井上 大地	ごく少数の「マイナーイントロン」ががんを導くメカニズムを初めて解明 —不要な遺伝情報を除去できずがんに至る—	Nature Genetics
令和3年4月16日	がん研究会	片山 量平	スパコンを用いた長時間MDシミュレーションが解き明かす変異型EGFRタンパク質の構造と治療薬感受性	NPJ Precision Oncology
令和3年5月20日	慶應義塾大学	安田 浩之	ヒト肺胞細胞を用いた新型コロナウイルス感染症治療薬の効果判定法を確立 —さまざまな呼吸器感染症の病態解明と治療薬の効率的開発に期待—	Cell Reports
令和3年7月9日	京都大学	小川 誠司	クローン性造血の臨床予後への影響を解明 —遺伝子変異とコピー数異常の統合的な知見—	Nature Medicine
令和3年7月26日	がん研究会	高木 聡	骨肉腫の肺転移機構を解明し、転移阻害薬候補を発見	Oncogene
令和3年8月17日	国立がん研究センター	河津 正人	全ゲノム解析によってスキルス胃がんの治療標的を同定 —難治性がんに対する新たな治療法開発の可能性—	Nature Cancer
令和3年8月19日	東京大学	山田 泰広	がん細胞を経由するiPS細胞の新しい樹立経路の発見 —遺伝子変異を介さない細胞初期化によるがん化メカニズムを解明—	Nature Communications
令和3年9月21日	東京大学	油谷 浩幸	小児肝がん(肝芽腫)の発生機序を解明 —低メチル化とともに特定の遺伝子が発現上昇した未熟な細胞に由来—	Nature Communications
令和3年10月8日	関西医科大学	坂本 毅治	がんの増殖、転移、エンドトキシシンショックを抑える化合物を発見	Communications Biology
令和3年10月15日	金沢大学	後藤 典子	乳がん発症の超早期に微小環境を作り出す仕組みを分子レベルで発見	Proc Natl Acad Sci USA (PNAS)
令和3年10月21日	千葉がんセンター	河津 正人	大腸がんが免疫の攻撃から逃れる仕組みを解明 —がん細胞の認識に関わる遺伝子の変異を解析—	Gastroenterology
令和3年12月8日	微生物化学研究会	川田 学	ミトコンドリア酵素の阻害剤による新しい抗がんメカニズムの発見 —がん組織の特徴を利用した新しいがん治療の可能性—	iScience
令和3年12月9日	大阪大学	谷内田 真一	全ゲノム解析等の網羅的ゲノム解析による消化器神経内分泌がんの病態解明 —世界に先駆けて難敵ながんの本態を解き明し、薬剤開発の推進に期待—	Cancer Discovery
令和3年12月27日	神戸大学	的崎 尚	マクロファージの殺細胞作用を高める新規がん治療標的タンパク質SIRPβ1を発見	Proc Natl Acad Sci USA (PNAS)
令和4年1月28日	国立がん研究センター	西川 博嘉	肝転移病変における免疫チェックポイント阻害薬に対する新規耐性メカニズムの解明 —新規がん免疫療法開発の可能性が期待—	Cancer Cell

令和4年1月31日時点

成果情報

HP掲載日	所属*	研究代表者名	プレスタイトル	投稿雑誌名
令和2年8月5日	大阪大学	原 英二	老化細胞を選択的に死滅させる薬候補を同定	Nature Communications
令和2年8月3日	東京医科歯科大学	渡部 徹郎	がん悪性化因子を阻害する新規タンパク質を開発 —がん微小環境ネットワークシグナルを標的とした新規治療法への導出に期待—	Journal of Biological Chemistry
令和2年9月29日	金沢大学	矢野 聖二	肺がん細胞が分子標的薬に抵抗するメカニズムを解明!	Nature Communications
令和2年12月1日	岐阜大学	松尾 政之	グルコーストランスポーターGlut1は、脳グリオーマ微小環境において神経周囲浸潤をともなったびまん性浸潤を制御する	Neuro-Oncology Advances
令和2年11月25日	慶応義塾大学	佐藤 俊朗	ヒト肝胆膵・消化管神経内分泌がんを大量培養しライブラリー化 希少がん研究に突破口 —がん化を決定づける因子が明らかに—	Cell
令和2年11月19日	名古屋大学	榎本 篤	大腸がん細胞の周囲で増える正常細胞の多様性を解明 —転移性大腸がんにおいてがん細胞の周囲環境を変える新規治療法の開発に期待—	Gastroenterology
令和2年11月25日	東京工業大学	西山 伸宏	RAS遺伝子を標的にしたマイクロRNA核酸医薬の開発に成功	Cancers
令和3年10月4日	札幌医科大学	金関 貴幸	—がん免疫のカギは意外なところに— 常識をくつがえす新たな大腸がん抗原を発見 ～がん予防ワクチンに大きな期待～	Cancer Immunology Research
令和4年1月20日	日本医科大学	本田 一文	膵がんの前がん病変の膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) のうち、病理学的に高度異形を有するIPMN (非浸潤がん) を高い感度で検出する血液バイオマーカーの発見 —ドイツハイデルベルグ大学と日本医科大学の共同研究—	International Journal of Cancer
令和4年1月31日	国立がん研究センター	西川 博嘉 前田 優香	血液がん治療薬をがん免疫療法薬として新たに展開 抗CCR4抗体 (モガムリズマブ) を用いた新規免疫療法の可能性を示唆	Nature Communications

令和4年1月31日時点

プレスリリース・成果情報の詳細はAMED HPよりご覧いただけます。
以下URLから、“プレスリリース”、“成果情報”へお入りください。

<https://www.amed.go.jp/news/index.html>

健康・医療戦略、中長期計画に定められた6つの統合プロジェクトでの研究開発の推進



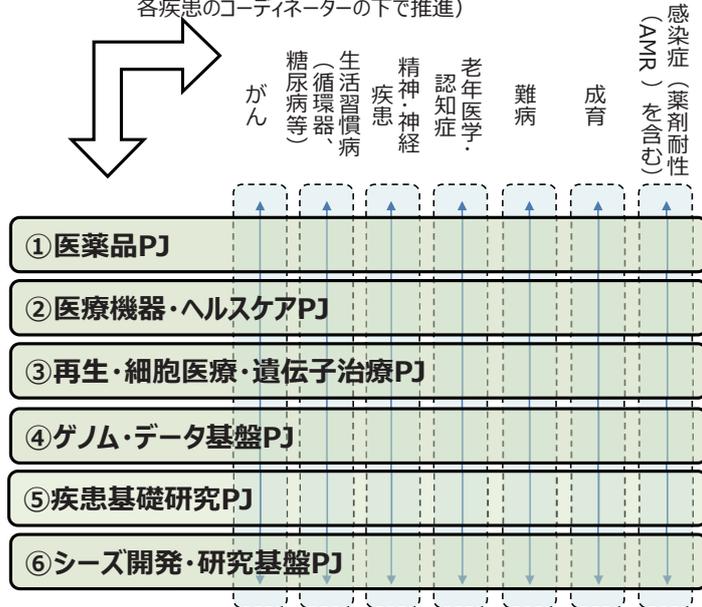
6プロジェクトの成果を最大化するための事業横断的な特定疾患に柔軟にマネジメント（プロジェクト横断的に対応できる体制、各疾患のコーディネーターの下で推進）

○モダリティ等を軸とした6つの「統合プロジェクト」を定め、プログラムディレクター（PD）の下で、関係府省の事業を連携させ、基礎から実用化まで一元的に推進。

○疾患研究は統合プロジェクトを横断する形で、各疾患領域のコーディネーター（DC）による柔軟なマネジメントができるよう推進。

○健康寿命延伸を意識し、「予防／診断／治療／予後・QOL」といった開発目的を明確にした技術アプローチを実施。

6つの統合プロジェクト

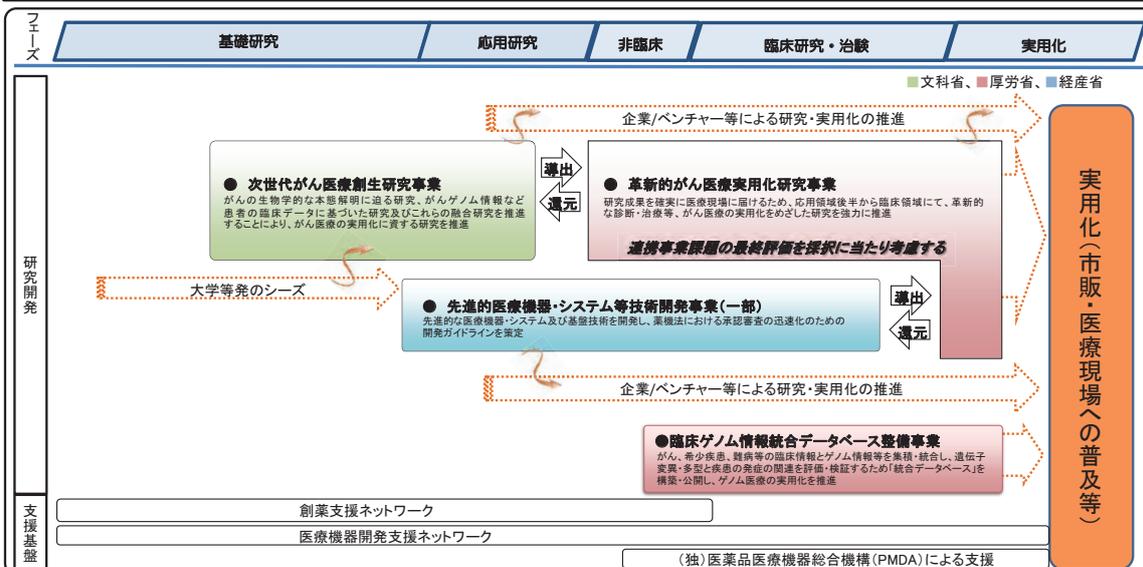


Copyright 2021 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved.

AMED第一期プロジェクト

ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト

「がん研究10か年戦略」に基づいて、基礎研究の有望な成果を厳選し臨床研究等へ導出することや、臨床研究で得られた臨床データ等を基礎研究等に還元することで、医薬品・医療機器開発をはじめとするがん医療の実用化を加速する。



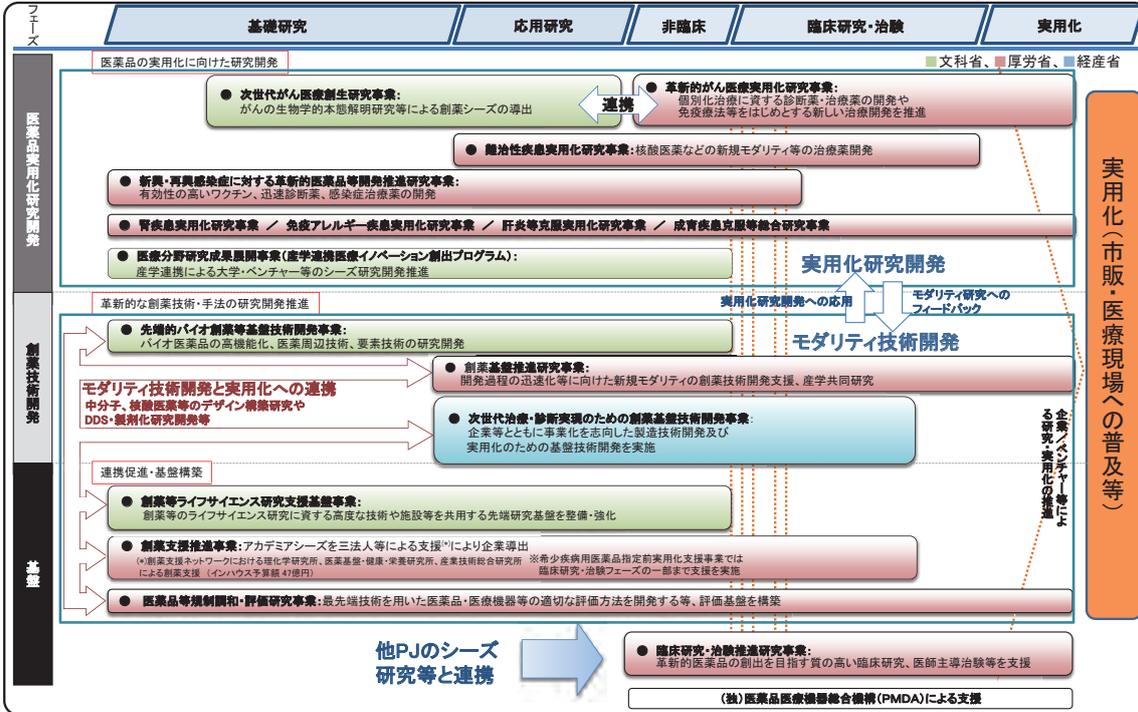
【2020年までの達成目標】

- 日本発の革新的ながん治療薬の創出に向けた10種類以上の治験への導出
- 小児がん、難治性がん、希少がん等に関して、未承認薬・適応外薬を含む治療薬の実用化に向けた12種類以上の治験への導出
- 小児がん、希少がん等の治療薬に関して1種類以上の薬事承認・効能追加
- いわゆるドラッグ・ラグ、デバイス・ラグの解消
- 小児・高齢者のがん、希少がんに対する標準治療の確立（3件以上のガイドラインを作成）

AMED第二期プロジェクト

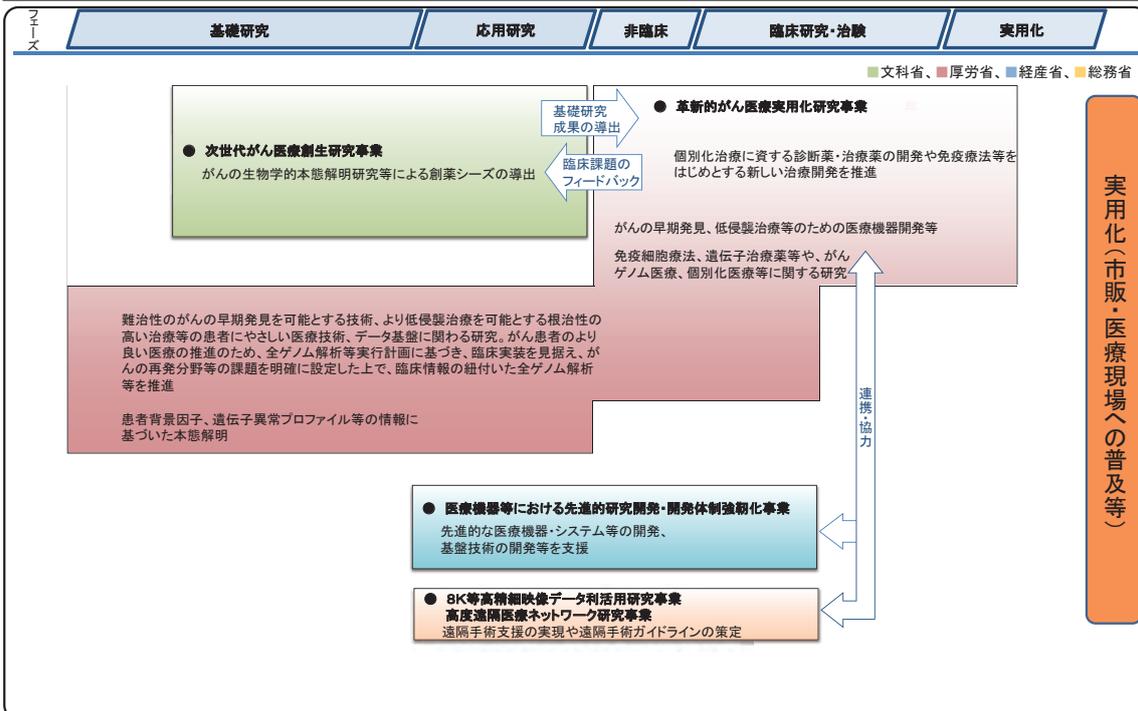
医薬品プロジェクト

医療現場のニーズに応える医薬品の実用化を推進するため、創薬標的の探索から臨床研究に至るまで、モダリティの特徴や性質を考慮した研究開発を行う。



疾患領域に関連した研究開発(がん)

- ▶ がんの生物学的本態解明に迫る研究開発や、患者のがんゲノム情報等の臨床データに基づいた研究開発
- ▶ 個別化治療に資する診断薬・治療薬の開発や免疫療法や遺伝子治療等をはじめとする新しい治療法の開発 等





国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
創薬事業部 医薬品研究開発課

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-7-1 読売新聞社ビル22F
Tel: 03-6870-2219 Fax: 03-6870-2244
E-mail: jisedaigan@amed.go.jp
URL: <https://www.amed.go.jp/>
令和4年3月発行