



DNW-22021 の概要

課題名：アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いた新規がん治療標的の検証

主任研究者 (Principal Investigator) :

小林 祥久 (国立研究開発法人国立がん研究センター研究所分子病理分野)

ステージ：標的検証前期

【標的疾患】

発がん変異遺伝子を伴う悪性がん

【創薬標的】

発がん変異特異的な pre-mRNA 配列

【創薬コンセプト】

発がんタンパク質を発現する pre-mRNA に対して異常なスプライシングを誘導することで、発がんタンパク質の産生を阻害し、がん細胞の増殖を抑え、腫瘍を縮小させる核酸医薬。

【モダリティの設定】

核酸

【創薬コンセプトの妥当性を支持するエビデンス】

以下のことが PI らにより明らかにされている。

- 1) 最多の発がん遺伝子ファミリーRASは、アミノ酸を変化させる遺伝子変異が生じることでがんを引き起こす。アミノ酸を変化させないサイレント変異は従来無視されてきたが、予想外に KRAS Q61K 変異の発がんにはサイレント変異が必須であるという、これまでの常識を覆す発見をした (Kobayashi et al. Nature 2022)。
- 2) KRAS Q61K に限らず KRAS/NRAS/HRAS Q61X 変異がんはスプライシングに対して脆弱であり、これら変異の周辺の pre-mRNA にはスプライシング制御配列モチーフが集中して存在し、正常なスプライシングを促進させるように働いていることを発見した。
- 3) 上記の発見から、新規に設計したスプライシング制御配列モチーフとなる pre-mRNA 配列を標的にした変異特異的な核酸は、細胞実験及びマウス実験において、全く新しいがん治療法としての効果を示した。

【科学的、技術的な優位性】

- 1) 変異特異的に設計した核酸医薬は、発がん変異を持つがん細胞だけを選択的に攻撃し、正常細胞には作用しないため、高いがん選択性が期待される理想的な治療戦略である。

- 2) CRISPR ゲノム編集技術を用いて、スプライシングを評価するための最適な細胞モデルを作製するための実験系を確立済みである。
- 3) ゲノムワイドな標的探索が可能な研究体制である。

【支援ステージにおける目標】

- ・ スプライシング異常を誘導することで治療標的となるがん遺伝子変異を抽出する。
- ・ 標的に対してがん変異特異的に作用する核酸を設計し、最適化する。
- ・ がん変異特異的な核酸の治療効果を細胞実験で明らかにする。

【関連特許】

先行研究の RAS Q61 がんに対して

U.S. Patent Application No.: 63/178,150 & 63/292,842

Title: COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING CANCER

Innovators: Yoshihisa Kobayashi, Pasi A. Janne

本資料は、創薬総合支援事業（創薬ブースター）による支援の終了時の情報をもとに作成しています。