

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 「がん微小環境を標的とした革新的治療法の実現」
(MT 1 –MMP 及び周辺分子を標的としたがん組織制御薬剤の開発)
2. 研究開発代表者： 坂本 毅治 (国立大学法人東京大学医科学研究所)
3. 研究開発の成果

本開発課題において、平成 23-27 年度の期間に以下の開発を行った。

Mint3阻害剤について、化合物のスクリーニングを実施し、平成23年度にヒット化合物を取得、平成24-25年度にかけP-DIRECT支援組織の協力を得て化合物の改良を行い、平成26年度にマウス個体レベルのがん治療モデルで薬効が確認されたリード化合物を取得し、国内、国際特許出願を行った(特願2015-53939、PCT/JP2016/058408)。また、バックアップ化合物のスクリーニングを実施し、細胞レベルでのPOCが確認出来た3種類の化合物を取得した。

MT1-MMP関連その他のシーズについて、シーズX, Yに対するPOCを平成23-24年度で取得、シーズX, Yのスクリーニング系の構築を平成25年度から着手し、シーズXについては平成26年度にスクリーニングを終了し、平成27年度にヒット化合物1種を取得した。シーズYについては、核酸医薬の開発に関してfeasibility study を企業A社と行うことに平成27年度に合意した。

HB-EGF阻害剤のスクリーニングを平成23年度から実施し、ヒット化合物を平成23-24年度で取得し、平成25年度にリード候補化合物を取得し、平成26年度から個体レベルでの治療実験に着手し、1種類の化合物についてH27年度にマウス個体レベルでの治療効果を確認した。

MT1-MMP抗体について、H27年度に抗腫瘍活性のマウス個体での評価を行い、有意な腫瘍抑制効果を確認した。

ラミニン γ 2 単鎖 (以下 γ 2 単鎖) のバイオマーカー利用について、平成 26 年度から γ 2 単鎖ががん診断の指標となりうる癌腫の検索を本プログラムのがん細胞パネル等を用いて検討し、適応癌腫として膀胱がんを見出した。予備的に膀胱がん患者より採取した尿を用いた検討から、膀胱がん患者の尿、血清中に γ 2 単鎖が発現していることを見出した。また、本検査法は既存の診断法では発見できない早期膀胱がんを診断感度 (95%) で見出すことが出来た。H26 年度に企業 B 社と共同で出願した A-STEP が採択され、全自動測定装置に搭載しているプロトタイプ CLIA 測定法の性能向上を目的とした共同研究を開始した。また、プロトタイプ CLIA 測定法を用いた膀胱がん診断に対する臨床的 POC の取得を目的として、橋渡し研究加速ネットワークプログラム事業に高知大医学部泌尿器科の執印太郎教授を代表として申請し、平成 27 年度臨床シーズBとして採択された。 γ 2 単鎖のバイオマーカーの泌尿器科がんの検査方法及び検査用キットは、平成 27 年 5 月に特許庁より特許査定を受けた (特許第 5754844)。