

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 固形がん幹細胞を標的とした革新的治療法の開発に関する研究
2. 研究開発代表者： 森正樹（大阪大学大学院）
3. 研究開発の成果

政府が策定した中長期的視野に立った戦略に基づくアクション計画に沿って、平成23年度から開始された10年計画の前期（平成23～25年度）から継続的に新たな知見を創出・医療応用展開し、アンメットメディカルニーズが高い難治性の消化器（膵癌、転移性大腸癌を含む）を対象にした癌幹細胞を標的とした革新的な治療法を開発した。わが国を代表する研究者の多施設共同研究で基盤整備を展開した。平成26～28年度の本計画は、アンメットメディカルニーズが高い難治癌の克服に向けた整備事業として革新シーズの実用化に道筋を付け、治療抵抗性の根源たる癌幹細胞の創薬の加速化を促進した。各領域の最先端に携わるわが国研究者に力を結集した事業内容は、癌幹細胞とリプログラミング（最先端研究の融合）およびアカデミア創薬において内外で卓越した成果を上げつつあり、目標に向けて焦点を絞り更に発展的に事業を展開した。その結果、癌幹細胞の代謝を標的としたCD44vの医師主導型治験、マイクロRNAの人工核酸化による核酸医薬品としての最適化、エクソソームの早期癌への応用、癌幹細胞の生存、維持に関わるベスタチンの構造最適化などの成果を達成することに成功した。また、CD44vに関する医師主導治験、マイクロRNAの人工核酸化による核酸医薬品としての構造最適化、マイクロRNAエクソゾームの早期癌への応用を目指しPOCの取得、ベスタチンの構造最適化及びDDS化を達成した。さらに癌幹細胞の表面分子CD44を標的とする創薬として本年度の研究により、阻害薬としての活性を損なうことなく、水溶性を飛躍的に高めることができるスルファサラジンのPEG修飾体の化学構造を明らかにすることができた。さらに、癌幹細胞を標的とした核酸医薬としてもらう網羅的な遺伝子発現解析からマイクロRNAの標的分子群においてドセタキセル耐性及び造腫瘍性の亢進に関与する分子としてENPP1を同定することに成功した。これらを裏付けるPOCとしてリプログラミングをコンセプトとした免疫系制御を含むモデルを作製し、癌の発生段階に促進的に働いて治療標的となることを確認した。以上より難治性消化器癌の癌幹細胞に対する創薬としてドラッグリポジショニングのスルファサラジン及び核酸医薬を創出することができ、臨床応用に向けた実装としてDDS技術を開発することができた。