

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：人工核酸 YB-1 阻害アンチセンス：膵癌に対する新しい分子標的治療の開発
2. 研究開発代表者： 中野 賢二 （九州大学 先端融合医療レドックスナビ研究拠点）
3. 研究開発の成果

【目的】膵癌に対する高い抗腫瘍効果が認められた人工核酸 YB-1 阻害アンチセンスを臨床応用するために、抗腫瘍効果の機序、及び薬物動態と安全性の評価をマウス担癌モデルで検討し、非臨床安全性試験における投与量・投与間隔を設定し、治験における投与方法の設定に有用なデータを採取する。更に、核酸医薬品としての品質評価法と GMP 製造工程の検討を行い、GLP 安全性薬理・一般毒性試験を実施して、臨床研究に移行できる基盤を構築することを目的とする。

【開発成果】研究代表者：中野、分担：小田らは、膵癌臨床検体を用いて YB-1 発現と臨床・病理学的因子との関連を検討し、膵癌における YB-1 の高発現と YB-1 の活性化（核内発現）は増殖・浸潤・未分化度と関連し、予後と負の相関することを明らかにし、臨床研究の対象疾患として妥当なことを明らかにした（下記論文業績）。膵癌担癌モデルにおける人工核酸 YB-1 アンチセンス（被験物質）の抗腫瘍効果と安全性の評価を行い、推奨投与量・間隔を投与間隔：1 week、投与量：10 mg/kg BW と設定し、非臨床安全性試験での投与を 3 週間間歇投与：10、30、90 mg/kg BW と設定した。分担：小比賀らは人工核酸 YB-1 アンチセンスの合成・品質分析の為の技術支援を行い、非臨床安全性試験用の被験物質の品質分析法、製造方法を確立することができた。PMDA 薬事相談で被験物質の規格を承認され、GLP 準拠非臨床安全性試験の実施パッケージを確定した。GLP 準拠試験として実施する為に必要な血中濃度の測定法を分担：斯波らの検討により確立することができた。分担：本田らは人工核酸 YB-1 アンチセンスと放射線あるいは放射線・抗癌剤併用による in vitro での抗腫瘍効果の基礎検討を行い、YB-1 アンチセンスの抗癌剤の感受性増感作用を確認し、将来的な治験デザインの考察に有用な基礎データを得ることができた。この 2 年間で被験物質の製造・品質管理、非臨床安全性試験を企業と協力して進め、非臨床安全性試験用の被験物質の製造、血中濃度バリデーション法の確立、光毒性試験、安定性試験、ラットを用いた一般毒性試験という開発項目が達成できた。

4. その他

特許出願 済み

論文業績

Shinkai K, Nakano K, Cui L, Mizuuchi Y, Onishi H, Oda Y, Obika S, Tanaka M, Katano M: Nuclear expression of Y-box binding protein-1 is associated with poor prognosis in patients with pancreatic cancer and its knockdown inhibits tumor growth and metastasis in mice tumor models. *Int. J. Cancer* 2016, 139(2), 433-45. Doi: 10.1002/ijc.30075.