

がんの分子標的治療法及び 免疫療法にかかるこれまでの の基礎研究成果について

平成15年9月18日

東京大学 分子細胞生物学研究所

鶴尾 隆

分子標的薬剤等で高いレベルを有する研究チーム例

分子標的薬剤

研究チーム 1 : 東京大学の鶴尾隆グループ (他8グループによる共同研究)

テーマ : 分子標的薬の有効な臨床応用のための遺伝子解析による薬剤反応性予測

特徴 : 遺伝子多型及び遺伝子発現解析を基盤とした疾患遺伝子薬剤反応性研究。「総合がん」で進行中のチームを基礎とし、実績大。

研究チーム 2 : 京都大学の前川平グループ

テーマ : Tyrosine kinase 阻害剤 Imatinib と第3世代 Bisphosphonate 製剤 Zoledronate (ZOL) による Ph⁺ 白血病の新たな分子標的療法の開発

特徴 : Imatinibの効果増強。Zoledronateは骨粗鬆症を対象に認可されており、TRの実現性高い。

研究チーム 3 : 東北大学の堀勝義グループ

テーマ : combretastatin A-4 誘導体 AC7700 が腫瘍血流遮断と抗腫瘍効果を発現する微小循環メカニズム

特徴 : 腫瘍血流遮断効果による固形癌の新治療法。AC7700は現在臨床試験中で、その機序も新しくTRが必須。

研究チーム 4 : 微生物化学研究所の国元節子、国立がんセンターの江角浩安グループ

テーマ : 新規物質キガマイシンによるがん細胞栄養飢餓耐性解除を介した、新しい抗がん戦略

特徴 : 我が国発の新たな抗がん戦略で、TRが必須。

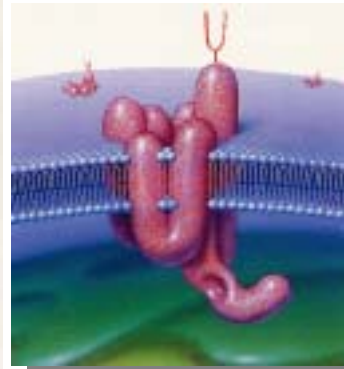
耐性細胞の P-糖タンパク質

抗がん剤耐性に関わるP 糖タンパク質の機能を明らかにし、耐性を克服する分子標的薬剤の開発への手がかりを得た。

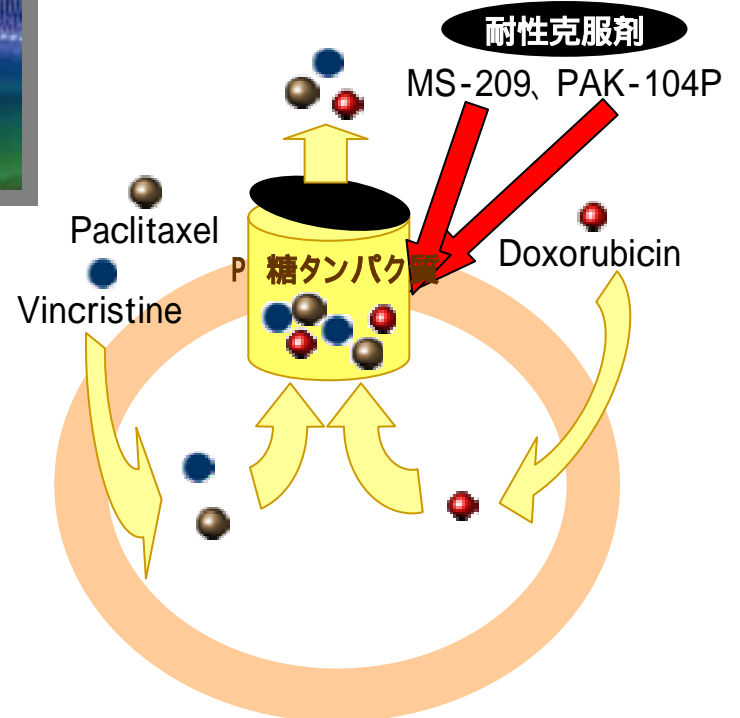
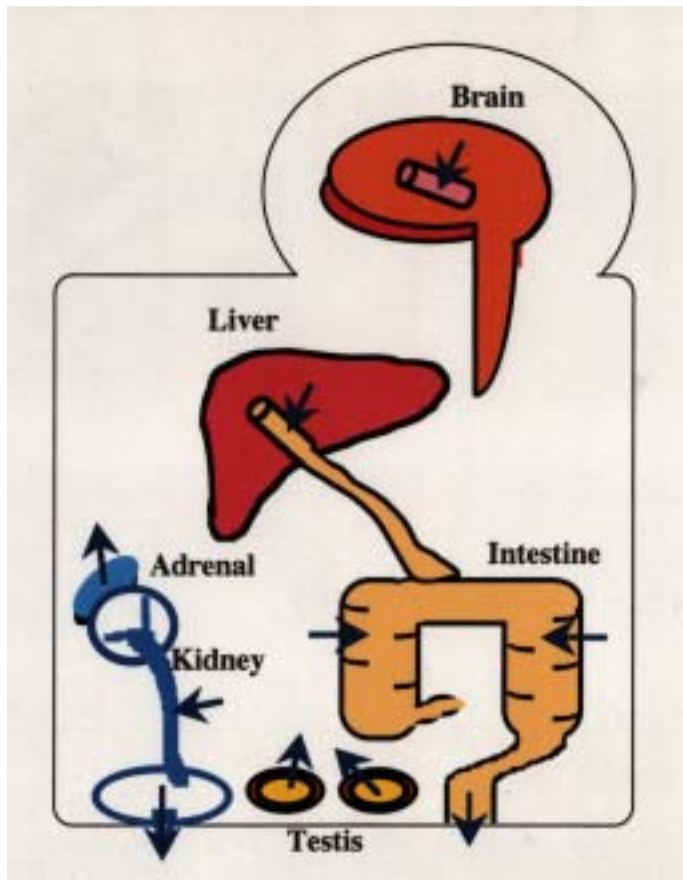
P 糖タンパク質は有害な代謝物・生体異物を体外へ排出し、体や脳を守っている

P 糖タンパク質は抗がん剤などを直接結合し、ATP 加水分解のエネルギーに依存して細胞外へ排出する

耐性克服剤は、P 糖タンパク質による抗がん剤排出を阻害する



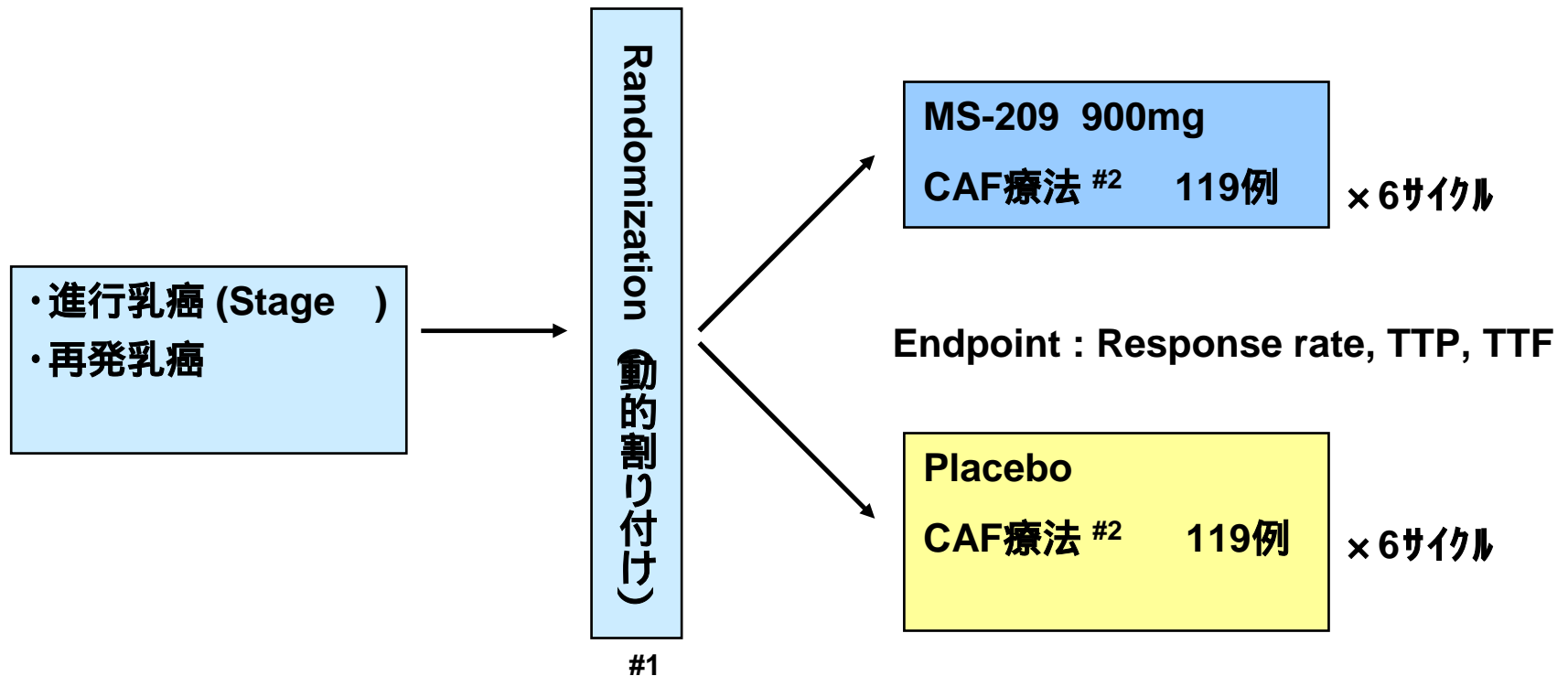
耐性遺伝子: MDR1
産物: P 糖タンパク質



Evaluation of efficacy for each cycle in the patients showing objective response in combination with MS-209

Patient	MS-209 (mg)	1st Step CAF			2nd Step CAF plus MS-209					
		cycle			cycle					
		1	2	3	1	2	3	4	5	
23-0903	600	-	-	NC	-	<i>PR</i>	<i>PR</i>			
23-1501	600	NC	NC	PD	NC	NC	<i>PR</i>	<i>PR</i>		
23-1605	900	NC	PD		NC	NC	NC	NC	NC	
23-1502	900	NC	PD		NC	NC	NC	NC	NC	
23-0508	900	NC	NC	NC	-	NC	<i>PR</i>	<i>PR</i>	<i>PR</i>	<i>PR</i> ^{6~12}
23-1601	900	NC	NC	NC	NC	<i>PR</i>	<i>PR</i>	<i>PR</i>	<i>PR</i>	

MS-209の進行・再発乳癌に対する 検証的試験(第III相)デザイン



#1 : 割り付け因子

- ・肝転移
- ・化学療法前治療
- ・アンスサイクリン系前治療

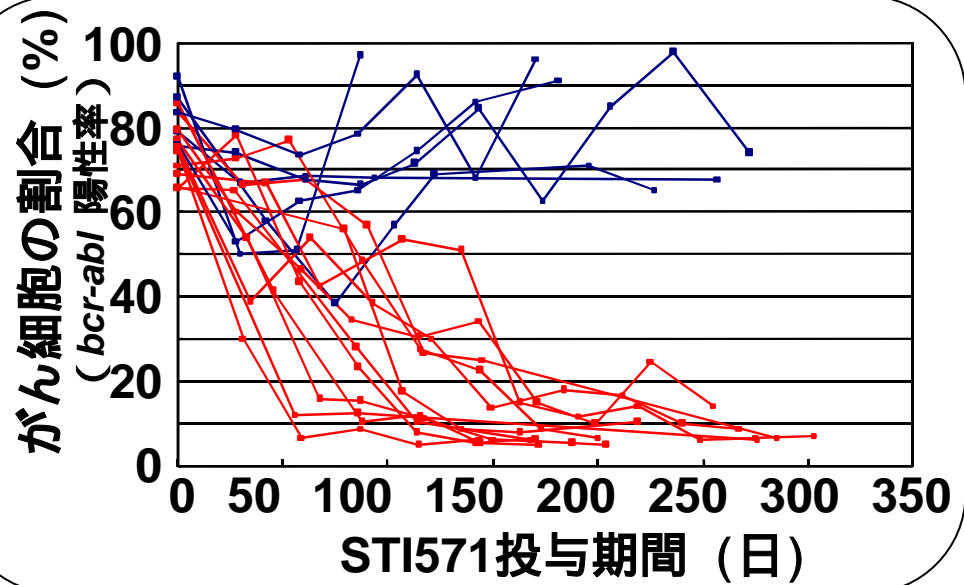
#2 : CAF

CPA : 100mg/body (day1-14、 p.o.)
ADM : 25mg/m² (day1, 8、 i.v.)
5-FU : 500mg/m² (day1, 8、 i.v.)

遺伝子解析による 分子標的薬剤の反応性予測

分子標的ががん中存在しても、**有効な場合**と**無効な場合**がある。

“TRが必要”

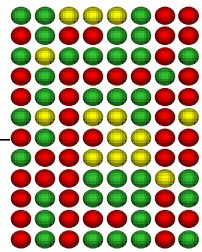


疾患遺伝子薬剤反応性研究

cDNAマイクロアレイ
遺伝子発現情報解析

患者

腫瘍



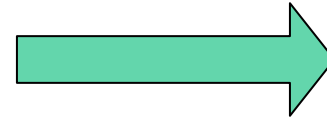
薬物有効性情報

効果的で
安全な
臨床応用

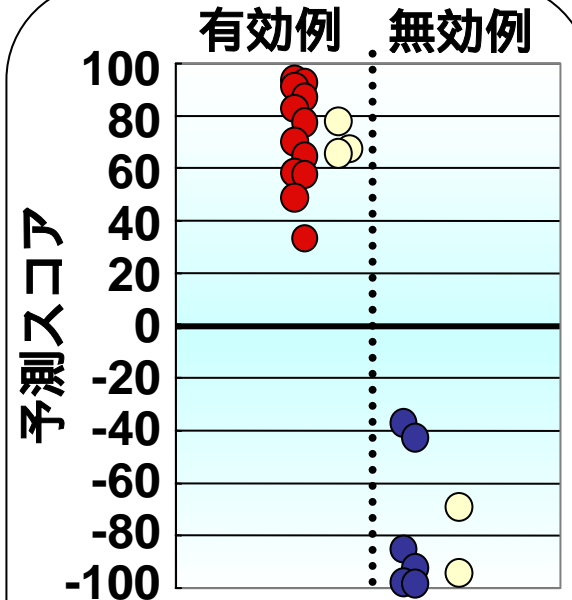
血液

遺伝子多型
SNP解析

副作用回避情報



遺伝子発現解析により、有効性予測が可能となる。

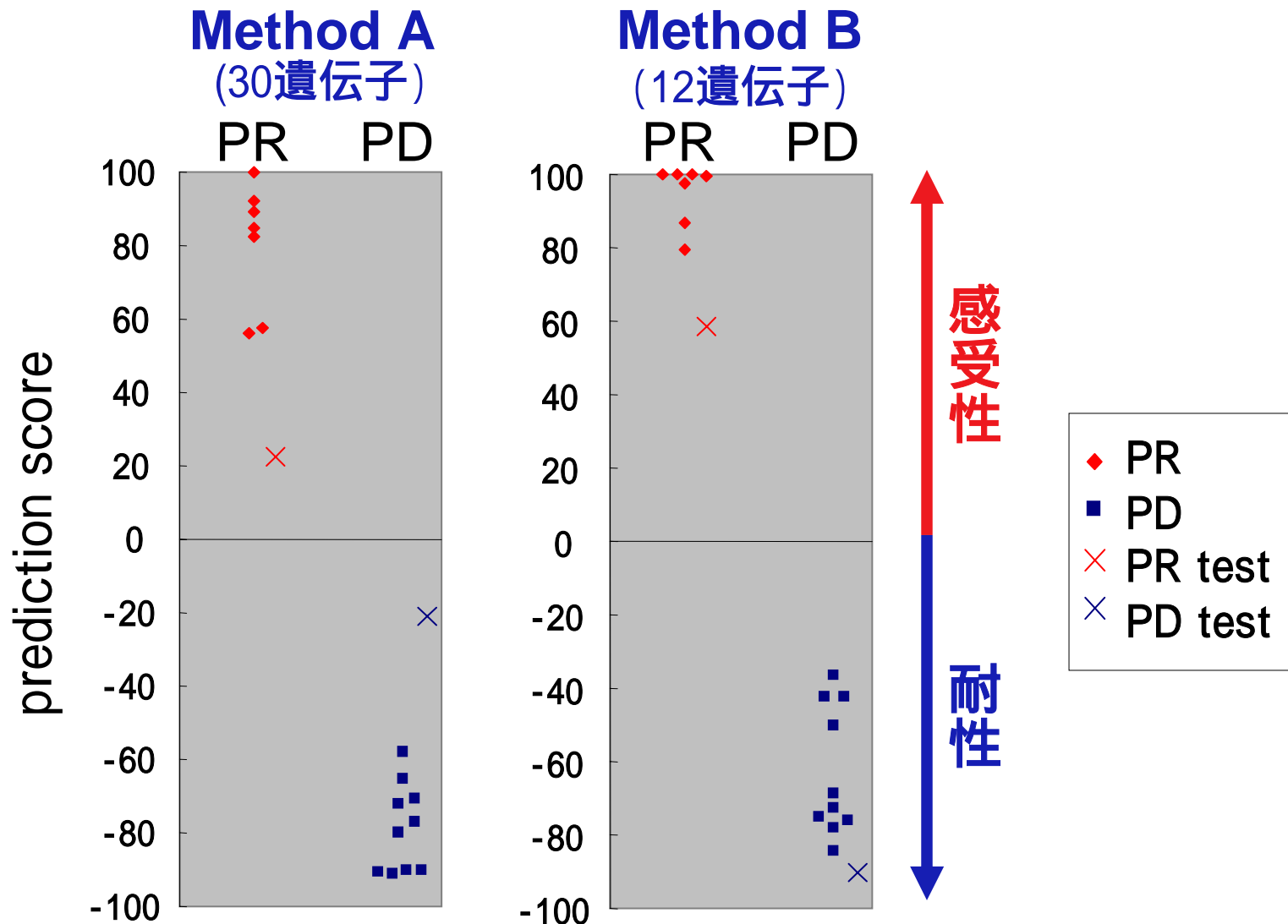


15 遺伝子による
薬剤反応性予測

(は、テスト症例)

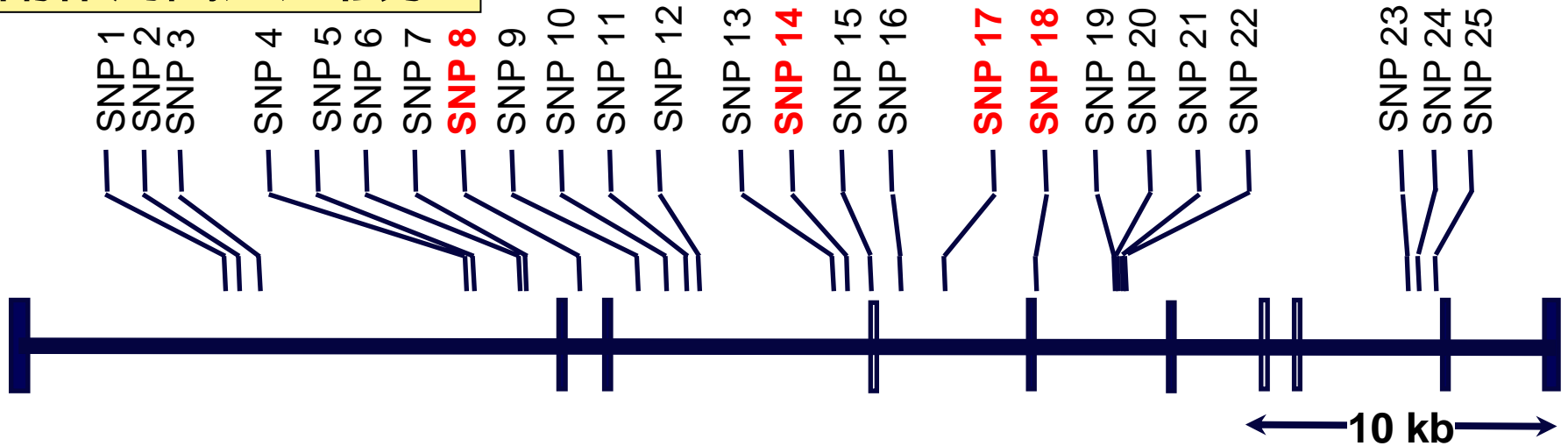
治療抵抗性進行期非小細胞肺癌における Gefitinib の感受性と関連する生物学的因子の検討

prediction scoring systemの妥当性をtest case (PR1例、PD1例)を用いて検討。



副作用と相関するSNPs：下痢症状との相関

副作用関連遺伝子1



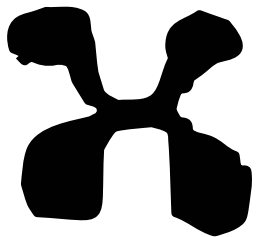
SNP 8	TT	CT & CC
Diarrhea (-)	14	4
Diarrhea (+)	3	20

p = 0.000065
OR = 20.8
(95% c.i. 3.7-171.9)

SNP 17	CC	CG & GG
Diarrhea (-)	13	3
Diarrhea (+)	3	19

p = 0.000043
OR = 23.9
(95% c.i. 3.8-227.1)

慢性骨髄性白血病(CML)に対するあらたな分子標的治療法の開発



フィラデルフィア染色体

BCR-ABL (遺伝子異常)

~~チロシンキナーゼ活性の亢進 (異常蛋白)~~

~~がん遺伝子RASの活性化~~

~~がん遺伝子c-mycの活性化~~

がん化

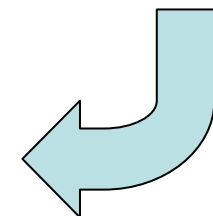


CML治療の第一選択薬となる。しかし、グリベックだけでは不十分 (耐性の出現や再発) ことが判明。

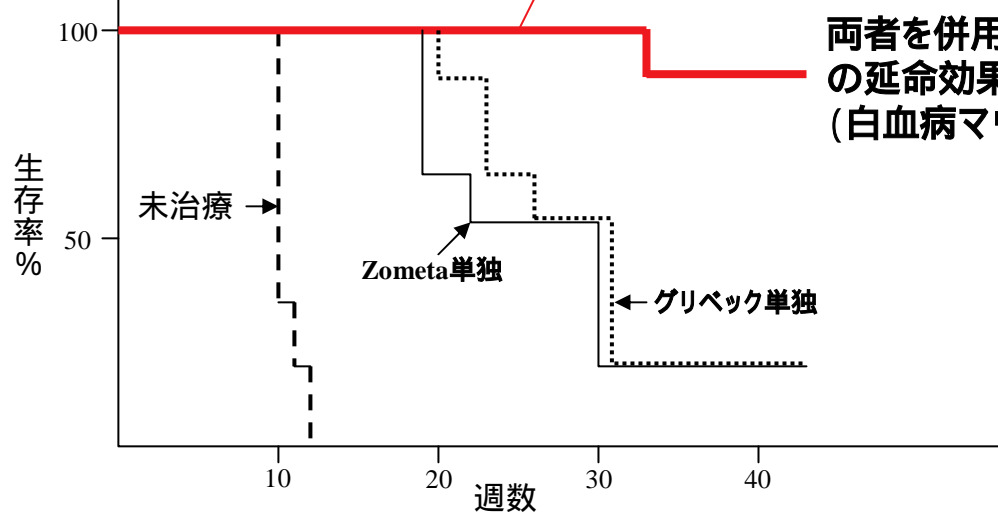


第3世代骨粗鬆症治療薬 (Zometa) が白血病に効くことを発見!

(RASの不活化による)



グリベック + Zometa 併用



両者を併用すると有意の延命効果がみられた (白血病マウス実験)

AC7700 の静脈内投与

腫瘍血流支配血管(入口)
の灌流圧の持続的低下

腫瘍血流の停止

25時間後

腫瘍毛細血管
の受動収縮

腫瘍血流排出血管(出口)
における赤血球の停溜

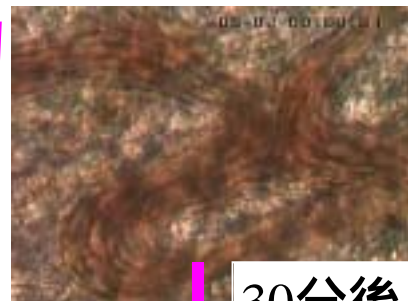
腫瘍血管内腔の狭窄と消失

溶血

腫瘍血流遮断の不可逆化

腫瘍の栄養障害

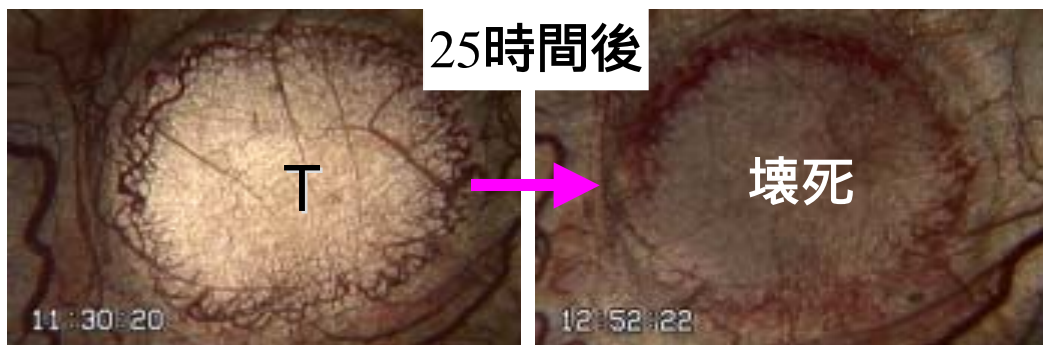
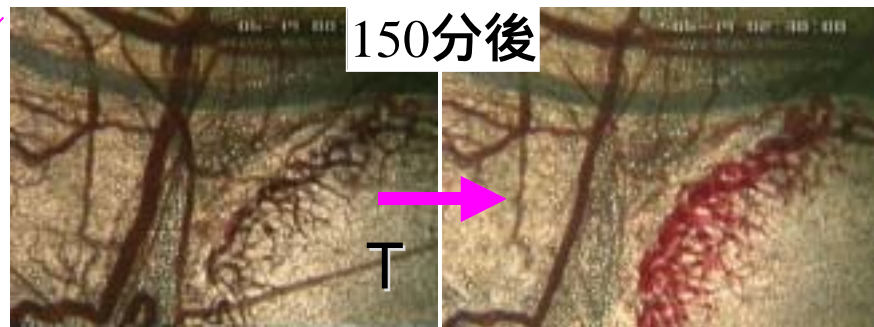
腫瘍壊死



30分後



30分後



T, 腫瘍

がん免疫療法で高いレベルを有する研究チーム例

(ペプチドワクチン)

研究チーム 1 : 久留米大学の伊東グループ

テーマ : 各種がんに対するワクチン開発の探索的臨床研究 (TR)

特徴 : 多数の知的所有権を所有。一部のがん種で医薬品化を目標

研究チーム 2 : 三重大学の珠玖グループ

テーマ : 疎水化多糖類/HER2複合体による新規がんワクチン開発のTR

特徴 : キラーとヘルパーT細胞活性化によるがんワクチン開発

研究チーム 3 : 東京大学医科学研究所の田原グループ

テーマ : 大腸がんペプチドワクチン開発のTR

特徴 : ゲノム解析に立脚する多数の新規がん抗原の同定とそのTR

研究チーム 4 : 大阪大学の杉山グループと住友製薬等

テーマ : WT1ペプチドワクチン開発のTR

特徴 : WT1がん遺伝子由来ペプチドの医薬品化研究

(抗体)

研究チーム 5 : 札幌医大の今井グループ

テーマ : アポトーシス誘導性の新規抗ErbB-2抗体による難治性消化器がん治療薬開発のTR

研究チーム 6 : 名古屋市立大学の上田グループ

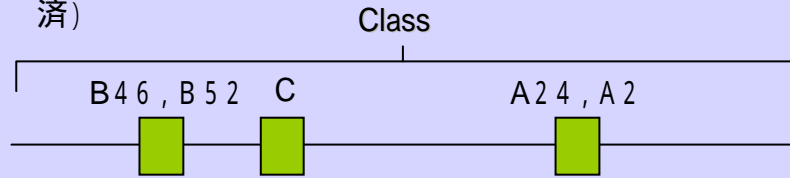
テーマ : 成人T細胞性白血病に対する抗CCR4抗体の開発のTR

特徴 : 日本で発見された未だ治療法がない成人T細胞白血病への新規治療薬開発

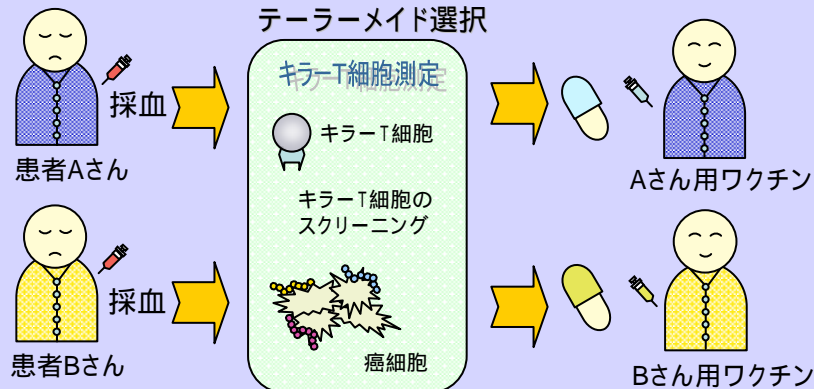
ペプチドワクチン開発の探索的臨床研究の過去・現在・計画書 (久留米大学伊東恭悟)

過去→現在

- 1 平成5年-15年度: 基礎研究(特定領域Cなど)にてワクチン候補遺伝子100・ペプチドを300以上同定(特許申請済)



- 2 平成12-15年度: TRとしてテーラーメイド型ペプチドワクチン第1相・早期2相臨床試験



- 3 1. 第1相試験で安全性を確認・免疫誘導能確認・113例中7例のPR例経験(子宮頸癌、スキルス胃癌、前立腺癌、大腸癌、脳腫瘍等)
2. 早期2相試験でテーラーメイドワクチンの有効性を確認・新規ペプチドで更に優れた臨床成績。

計画(がんのトランスレーショナルの推進)

- 4 平成16年度 TR研究計画

1. HLA-A2患者ペプチドワクチン第1相・早期2相試験(前立腺癌、スキルス胃癌、脳腫瘍)
2. HLA-A24患者ワクチン第1相・早期2相試験(脳腫瘍、子宮癌)
3. 大腸癌・乳癌・肺癌ワクチン第1相臨床試験

- 5 平成17年度 TR研究計画

1. 前年度計画継続
2. HLA-A26、31、33、B46、52、62患者 ワクチン第1相・早期第2相試験
3. 粘膜ワクチン第1相臨床試験(口腔・食道癌他)

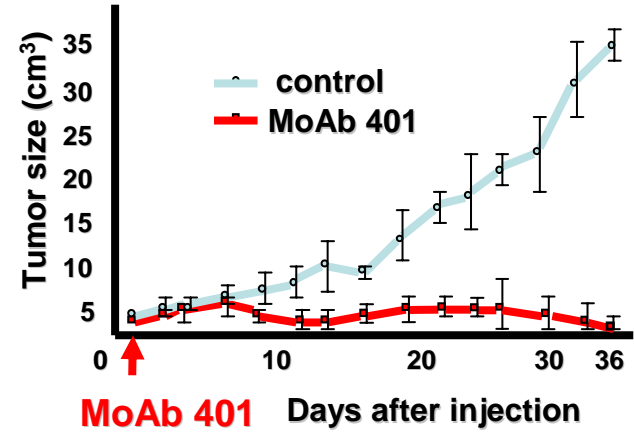
- 6 平成18年度 TR研究計画

1. 前年度計画完成のための研究
2. 全HLA対応型テーラーメイド癌ペプチドワクチンの第1相・早期第2相臨床試験

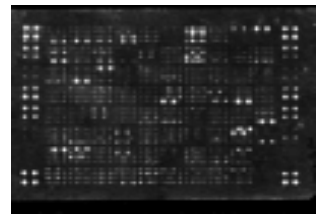
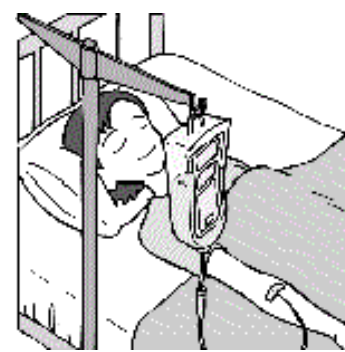
アポトーシス誘導ヒト抗体を用いた新しい消化器癌治療

(札幌医科大学第一内科 今井浩三)

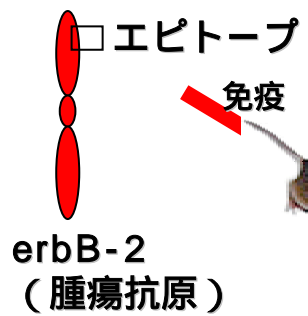
胃癌細胞に対する アポトーシスによる抗癌効果



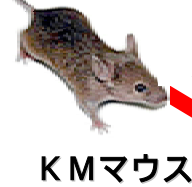
抗体医薬



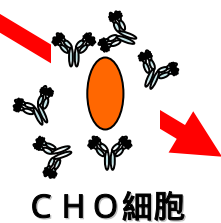
DNAアレイ技術による
薬剤効果検証と適応患者
さんのスクリーニング



免疫



ヒト抗体産生
ハイブリドーマクローン



ヒト抗体



臨床応用