

# (5) がん関連遺伝子産物の転写後発現調節を標的とした治療法の開発

## 背景

○がん関連遺伝子産物の発現において、翻訳レベルの異常やmicroRNA異常、遺伝子産物の分解機構の機能不全等、転写後調節の異常は、その量的異常を引き起こす。また、変異遺伝子由来mRNAの分解促進などの正常な転写後調節により、変異が蓄積したがん細胞の生存が可能となっていることも明らかとなっている。

## 世界をリードするわが国の研究ポテンシャル

がん関連タンパク質の分子動態に関連する革新的な発見がされている。

## がん遺伝子c-Mycタンパク質の分解を誘導するユビキチン化酵素の同定と人工酵素の作製

(2005年9月 Cancer Research)

(2007年11月 Journal of Experimental Medicine)

がん遺伝子のタンパク質の分解を誘導する酵素を同定し、ヒトがん細胞では、その機能促進が強力な細胞増殖抑制につながることを証明。

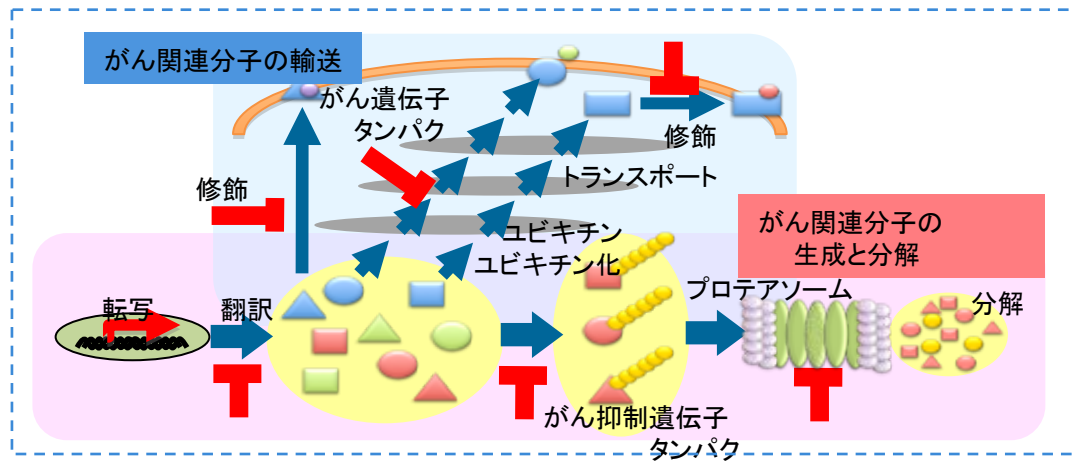
## がん抑制遺伝子p53を強力に阻害する分子の発見

(2009年3月 Nature Cell Biology)

正常なp53遺伝子を持つがんにおいて、p53タンパク質によるアポトーシスを阻害している因子を世界で初めて同定。この因子の機能阻害が新たながん治療法の開発に繋がることが期待。

## 概要

がん関連遺伝子の転写後の制御機構において、がんでタンパク発現異常を引き起こす分子や、異常な変異タンパクの発現を抑制している分子群中から、有効な分子標的を選別し、その機能を制御することにより、がん関連遺伝子産物の発現制御を通じた新たながん治療の開発を目指す。(対象：膵がんを含めた難治がんが中心)



5年程度で前臨床レベルでの薬効確認

10年程度で治験等の段階へ到達

がん関連タンパク質動態正常化によるがん治療法の開発

### (1) 早期診断マルチバイオマーカー開発

#### 背景

- 旧来の末梢血生化学検査以外に、非侵襲的に悪性腫瘍の存在を高感度に検出できる有効な技術は存在しない。
- 近年、ゲノムDNAコピー数異常、microRNA異常、プロテオーム異常およびエピゲノム異常ががん細胞(あるいは周囲環境)において存在する事が明らかになり、これら分子異常が**新しい非侵襲的診断マーカー**となる**可能性**に期待が集まっている。

#### 世界をリードするわが国の研究ポテンシャル

新規の診断バイオマーカー候補が発見されている。

**A20遺伝子のコピー数異常が悪性リンパ腫の発症原因である事を発見**

(2009年6月 *Nature* 459:712)

A20は炎症シグナルNF- $\kappa$ B経路を抑制するため、A20遺伝子コピー数減少を伴うリンパ腫に対する新たな診断・治療法が期待。

**便中DNAの解析が消化器腫瘍の有効な非侵襲的早期診断法となる事を証明**

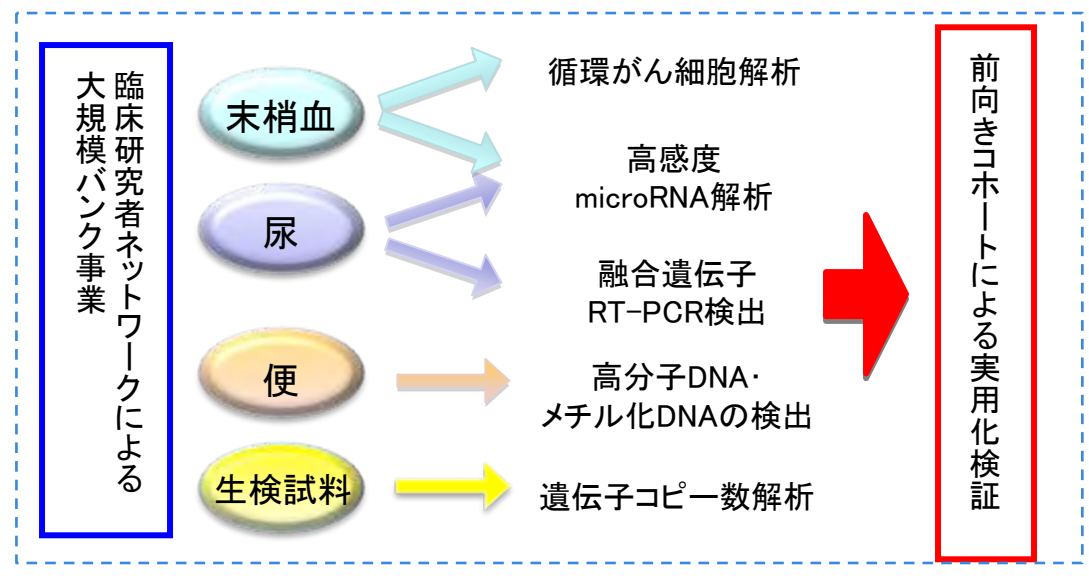
(2009年9月 *J Natl Cancer Inst* 101:1244)

便を用いた高精度かつ非侵襲的な早期診断法の開発が期待。

#### 概要

末梢血だけでなく、唾液、尿、便など**様々な患者試料を多角的に収集するバンク事業**を行い、**ゲノムDNAコピー数異常、microRNA異常等を検出する全く新しい早期診断法を開発**。

(対象: 膵がんを含めた難治がんが中心)



5年程度で臨床レベルでの有効性確認

8年程度で診断薬企業によるサービス事業段階へ到達

革新的技術による早期診断マーカーの実用化

## (2) チロシンキナーゼ(TK)阻害剤による有効ながん治療の実用化

### 背景

- 細胞増殖の重要な制御分子であるチロシンキナーゼ (TK) は様々な形で恒常的に活性化され発がんの直接的原因となっている。
- BCR-ABL融合TKに対する阻害剤であるグリベックが同キナーゼ陽性白血病に対して劇的な治療効果を有することが示されたことから、他のがん種においても同様な活性化型TKを発見し、その阻害剤を開発することが期待される。

### 世界をリードするわが国の研究ポテンシャル

TKに対する分子標的薬の開発手法に関する独自の知見を有する。

### 世界で初めて肺がんの融合TKを発見

(2007年8月 Nature 448:561)

現段階では世界中で日本でのみ実施可能な高感度がん遺伝子スクリーニング技術を用いて発見。

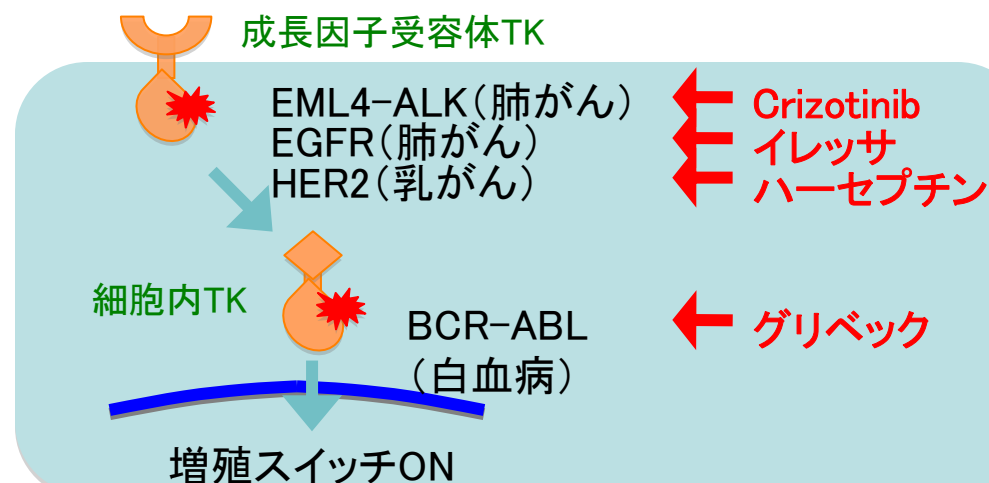
### 肺がん症例がTK阻害剤に対して耐性となるメカニズムのひとつを解明

(2008年11月 Cancer Res 68:9479)

TK阻害剤による、より効果的な治療戦略の開発が期待。

### 概要

我が国独自のスクリーニング技術を使って、様々ながん種の発がん原因TKを同定し、新たな治療プロトコルを確立するとともに、新規阻害剤を開発。  
(対象: 肺がんを含めた難治がんが中心)



5年程度で前臨床レベルでの有効性確認

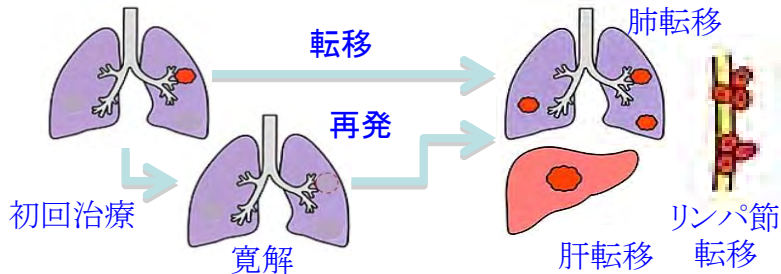
10年程度で治験等の段階へ到達

TK阻害剤による有効ながん治療の実用化

### (3) 分子プロファイリングによる新規標的の同定を通じた難治がん治療法開発

#### 背景

- 難治がんとは、有効な分子標的薬がないがん、治療経過中に転移・再発したがん、診断時に既に進行したがんであり、がん死に至る。
- がん死亡率低下の実現には、難治がんに対する分子プロファイリングを行い、症例毎に薬剤耐性化機構、新たな治療標的分子の同定が求められている。



#### 世界をリードするわが国の研究ポテンシャル

分子プロファイリングによるがん細胞スクリーニング手法について独自の知見を有する。

#### 発現プロファイルによる創薬分子標的の同定

(2008年 Cancer Res、2005年 Oncogene)

抗体医薬標的として、肝細胞がんにおける、滑膜肉腫に対するFZD10が同定され、臨床試験が進行中あるいは開始予定

#### 世界で初めて肺がんの融合癌遺伝子を発見

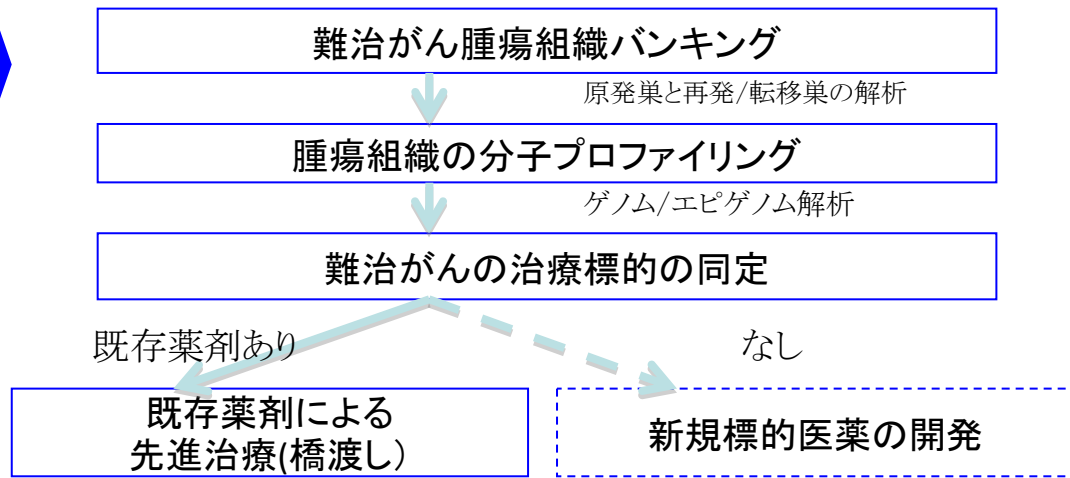
(2007年 Nature)

ALK阻害剤による臨床試験が開始され、その極めて優れた治療効果が確認された。

#### 概要

現在、国際的に進行中のがんゲノムプロジェクトは主に原発巣において生じたゲノム変異の同定を目指しているのに対して、同一症例に生じた原発巣及び転移巣を併せて分子プロファイリングすることにより、症例毎にがん細胞が依存するシグナル経路を同定し、薬剤開発を推進する。

(対象：膵がん等の難治がんが中心)



5年程度で難治がんに対する治療標的の同定

8年程度で既存薬剤による先進治療

分子プロファイリングによる難治がん治療の実現