

文部科学省における平成16年度概算要求における 第3次対がん10か年総合戦略に基づく研究開発

- 革新的ながん治療法の開発に向けた研究の推進
～がんトランスレーショナル・リサーチの推進～
優れた成果が現れているがん免疫療法、分子標的治療法に係る基礎研究の成果について、次世代のがん治療法の開発につなげるための橋渡し研究の推進)

(25億円 新規)

- 独立行政法人放射線医学総合研究所
○ 重粒子線がん治療試験研究の推進

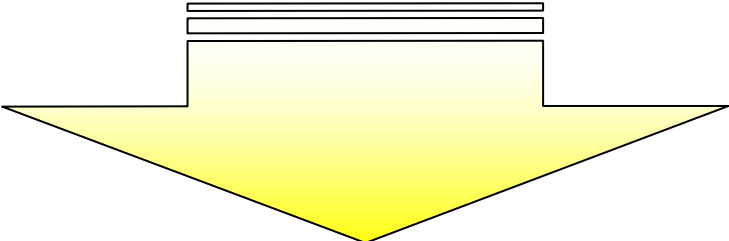
(肺がん、肝がん等の臨床試験及び治療成績の客観的評価 等) (64.7億円)

- 小型加速器開発のための技術要素開発の推進

(平成18年度には小型加速器を製作できるようにするためのR&D)

(10.4億円 新規)

(運営費交付金中の推計額を含む)



がんの予防・診断・治療等への応用

第3次対がん10か年総合戦略の対応について

(参考)

これまでの研究成果

第1次、第2次がん戦略
(昭和59年度～平成15年度)

- 遺伝子の変化でがんが生じることが明らかに
- 一部のがんのなり易さの遺伝子診断が可能に
- 発がんに関係するウィルスが明らかに
- 重粒子線治療装置による臨床試験の開始
- がんの移転のメカニズムの解明が進展

等

第3次対がん戦略等の指摘

- 大腸がん等の欧米型のがんの増加や膵がん等の治療率の向上が困難な「難治がん」の存在
- 学横断的な発想によるがんの本態解明の飛躍的推進
- 基礎研究の成果を積極的に治療等に応用するトランスレーショナル・リサーチの推進
- 粒子線治療装置の小型化

等

文部科学省の主な対応

《トランスレーショナル・リサーチの推進》

⇒ 革新的ながん治療法の開発に向けた研究の推進
(25億円 新規)

《重粒子線がん治療試験研究の推進》

⇒ 放射線医学総合研究所における重粒子線治療装置の小型化・効率化のための研究開発 等

(運営費交付金の内数(新規分含む))

《がんの本態解明》

⇒ 科学研究費補助金による独創性・多様性に富んだ研究の推進

(54億円)

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

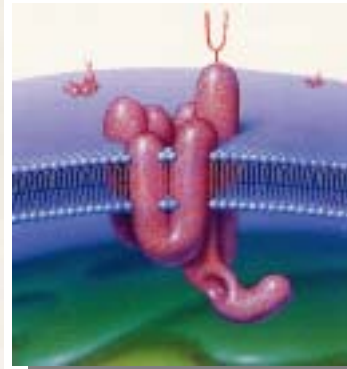
テーマ：新規物質キガマイシンによるがん細胞栄養飢餓耐性解除を介した、新しい抗がん戦略

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。

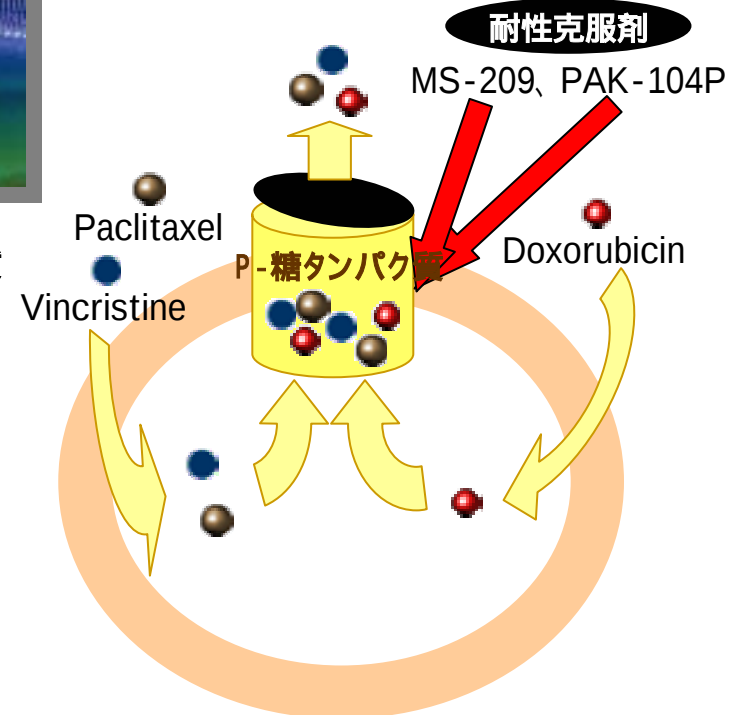
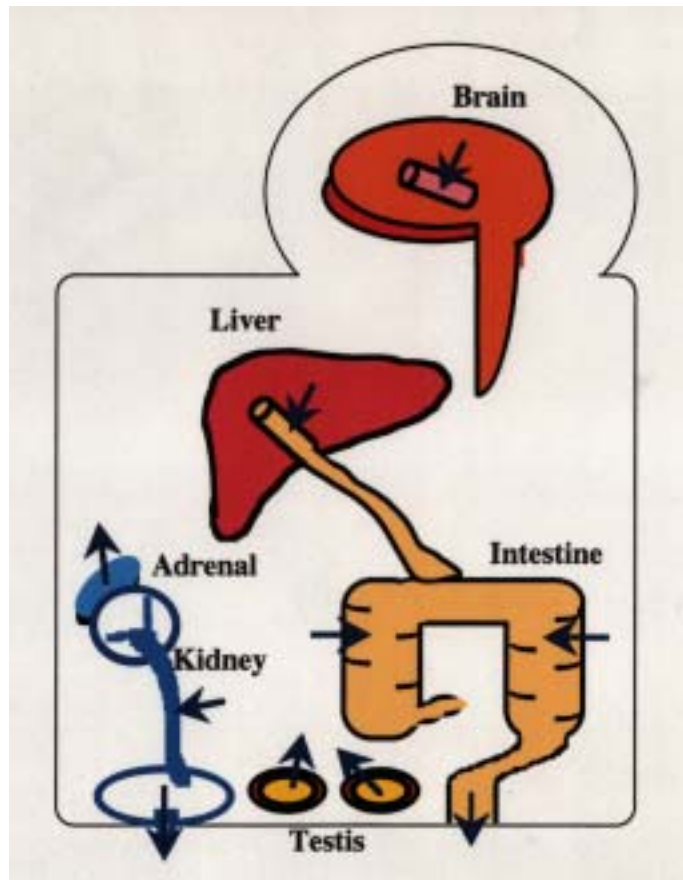
P-糖タンパク質は有害な代謝物・生体異物を体外へ排出し、体や脳を守っている



耐性遺伝子: MDR1
産物: P-糖タンパク質

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

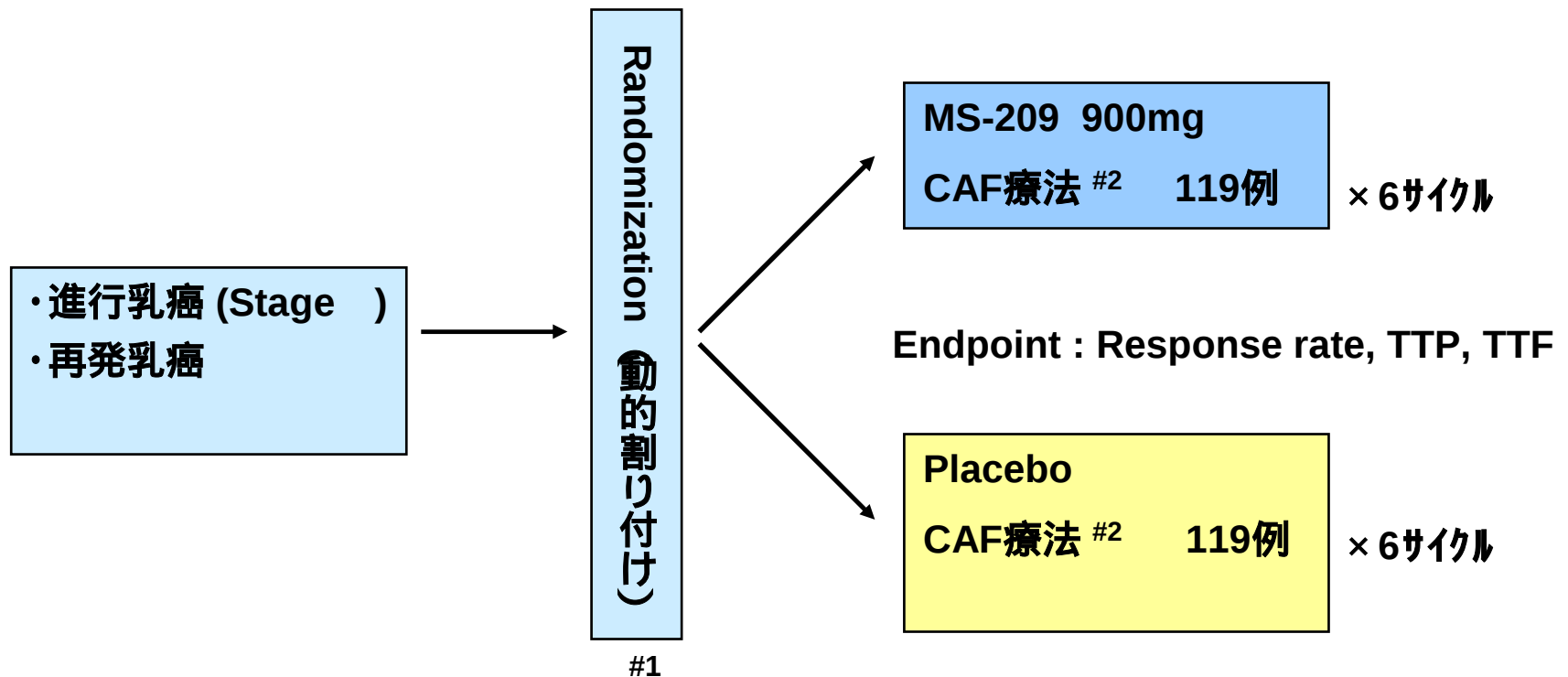


Evaluation of efficacy for each cycle in the patients showing objective response in combination with MS-209

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>
23-1601	900	NC	NC	NC	NC	<i>PR</i>	<i>PR</i>	<i>PR</i>	<i>PR</i>

6 ~ 12
PR

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”

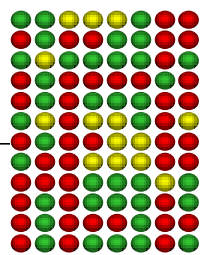
疾患遺伝子薬剤反応性研究

患者

腫瘍

血液

cDNAマイクロアレイ
遺伝子発現情報解析



薬物有効性情報

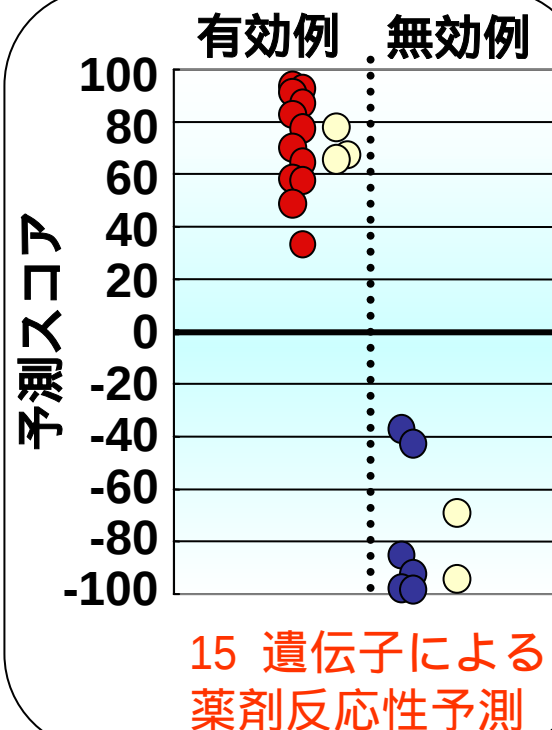
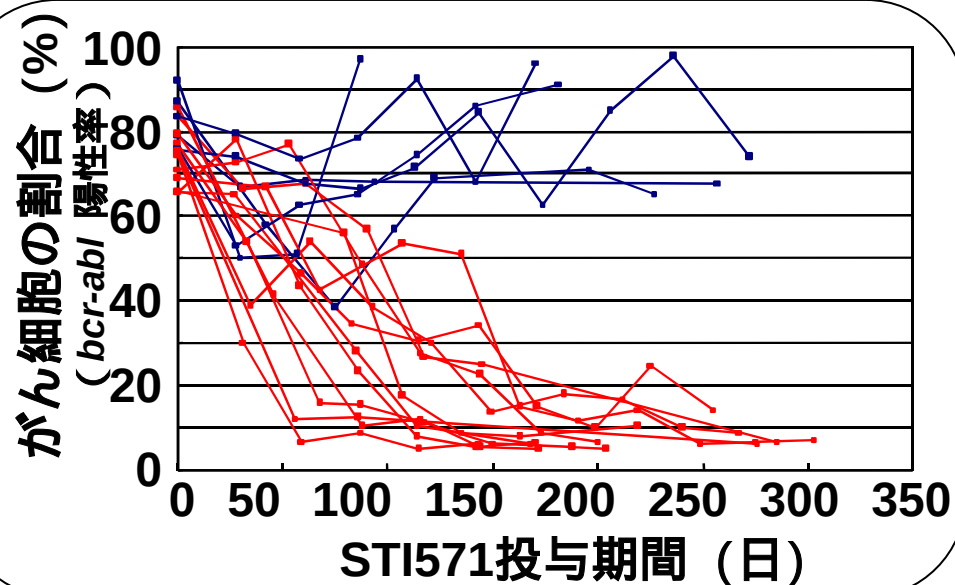
副作用回避情報

効果的で
安全な
臨床応用

遺伝子多型
SNP解析

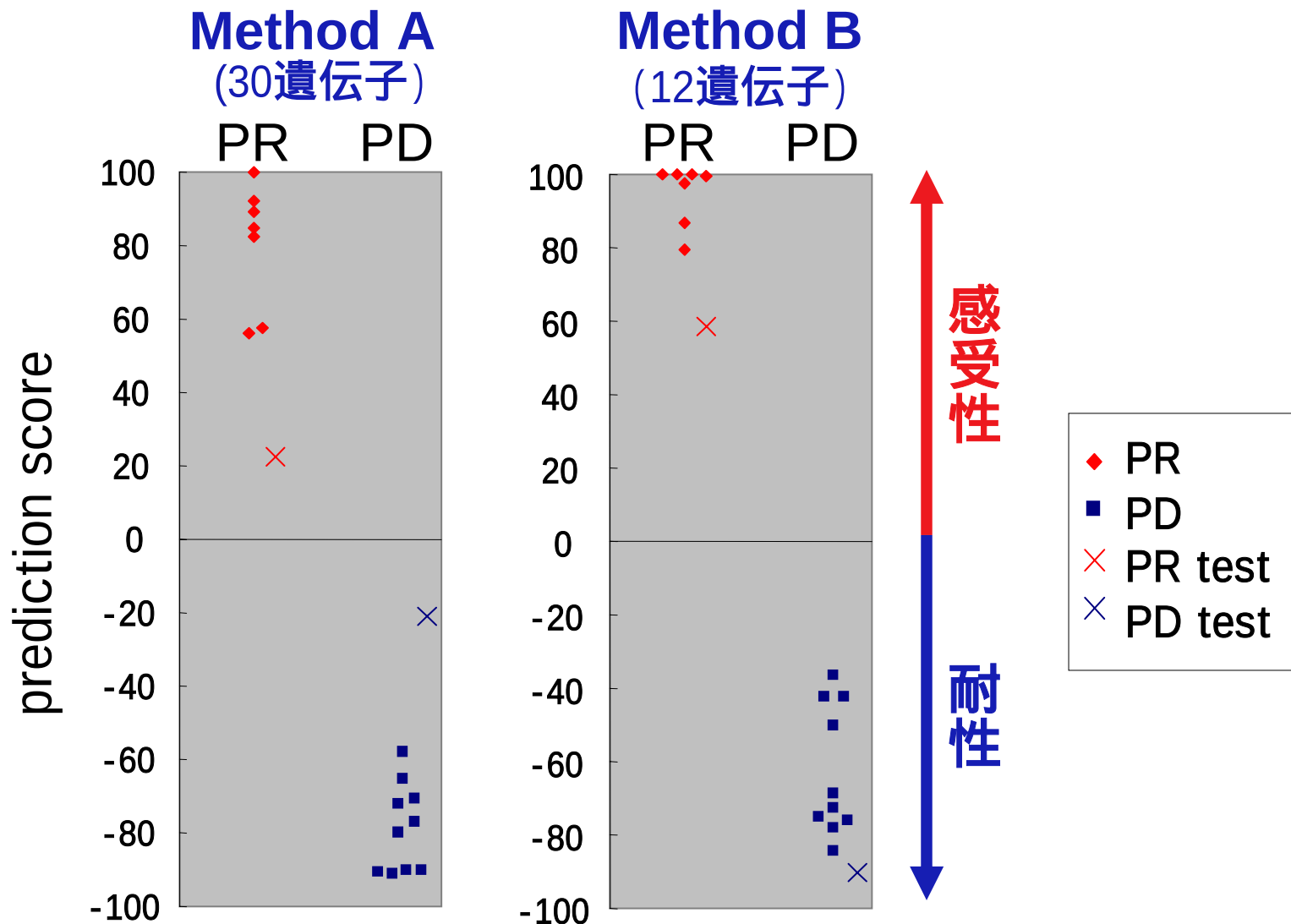
遺伝子発現解析により、有効性予測が可能となる。

(○は、テスト症例)



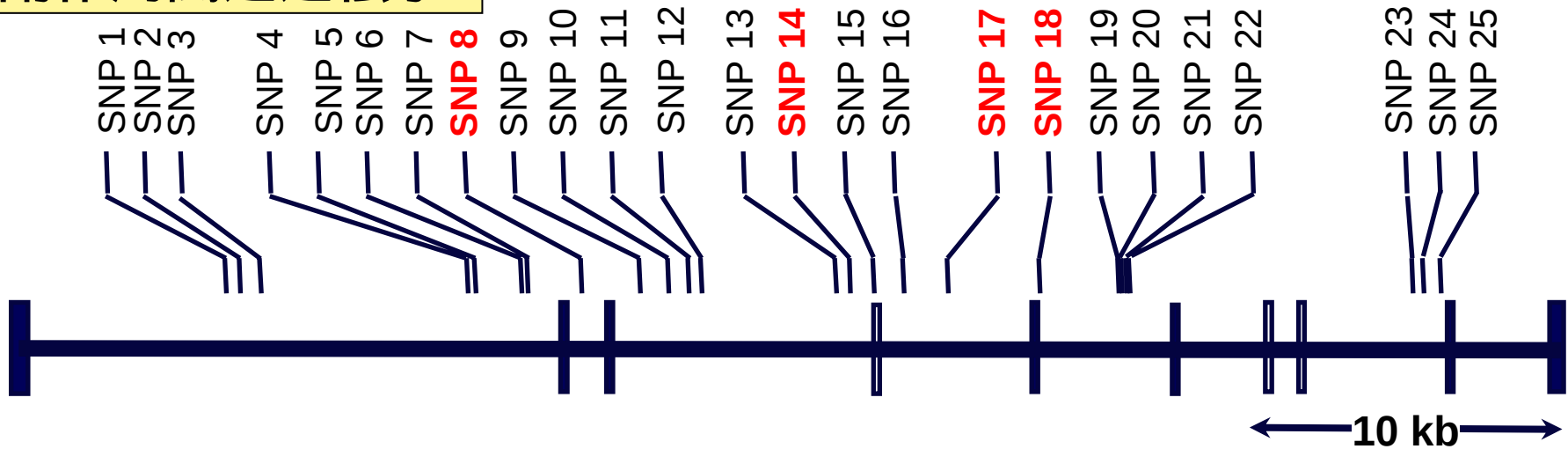
治療抵抗性進行期非小細胞肺癌における Gefitinib の感受性と関連する生物学的因子の検討

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



副作用と関連するSNPs：下痢症状との関連

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)