

(1) がん幹細胞を標的とした根治療法の実現

背景

- ヒト腫瘍内で無限の自己複製能を有し、増殖活性に富む細胞を生み出す がん幹細胞こそ、化学療法抵抗性あるいはがんの再発や転移の原因 である可能性。
- 近年、これらがん幹細胞の特性を規定する分子群が同定されはじめています。

世界をリードするわが国の研究ポテンシャル

がん幹細胞の増殖・生存に関連する分子標的が発見されている。

脳腫瘍幹細胞の未分化性の維持機構を世界で初めて発見

(2009年11月 Cell Stem Cell)

この機構に関連する分子の働きを阻害する薬剤を開発することで、脳腫瘍を根治する新たな治療法となることが期待。

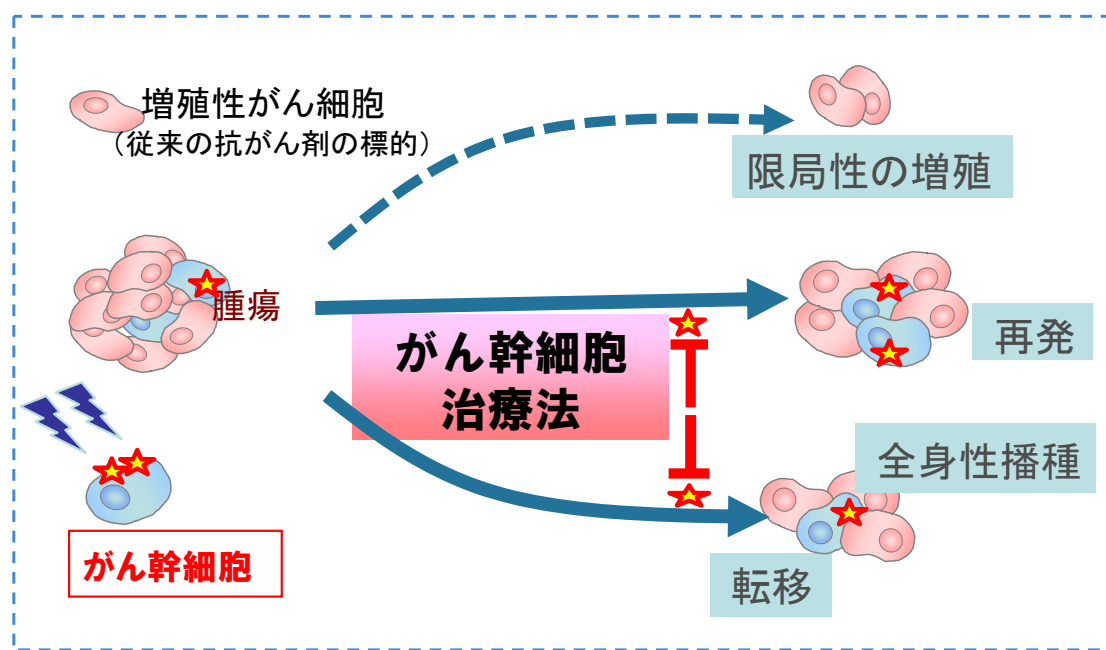
慢性骨髄性白血病におけるがん幹細胞の増殖・生存の維持機構の一端を解明

(2010年2月 Nature)

慢性骨髄性白血病の根治のための新たな治療法となることが期待。

概要

がん幹細胞の特性を規定する分子の同定をさらに進めるとともに、これを標的とし、がん幹細胞を特異的に攻撃する治療法を開発。(対象: 膵がんを含めた難治がんが中心)



5年で新規抗がん剤のリード化合物またはリード抗体を4種取得

10年程度で治験等の段階へ到達

がん幹細胞を除去することで薬剤によるがんの根治を実現

(2) がん微小環境を標的とした革新的治療法の実現

背景

○がん細胞が原発巣から離れて遠隔臓器に転移・増殖可能になるためには、周囲の微小環境由来のシグナルや液性因子が重要であるが、近年、これらがん微小環境の特性を規定する分子群が同定されはじめています。

世界をリードするわが国の研究ポテンシャル

がん微小環境の分子機構に関連する標的が発見されている。

大腸がんの浸潤・転移を誘導するがん微小環境の形成の分子機構を世界で初めて発見

(2007年4月 Nature Geneticsほか)

これら分子を標的とした薬剤が、大腸がんの転移を抑える新たな治療法の開発が期待。

がんの転移に際して重要な要素である血管の新生を抑制する因子を世界で初めて発見

(2004年10月 Journal of Clinical Investigation)

血管内皮増殖因子阻害剤にかわる、腫瘍血管新生を標的とした新たながん治療法として開発が期待。

がん幹細胞が生き延びる組織領域の特性について、世界に先駆けて解明

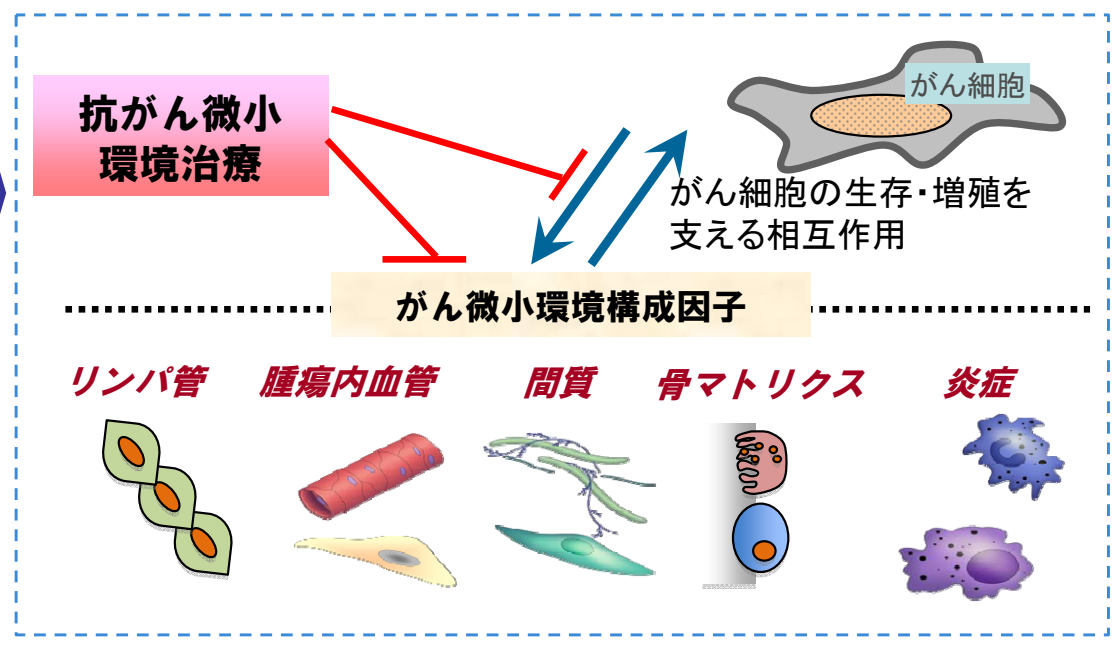
(2010年 Cancer Research)

抗がん剤治療後に残存するがん幹細胞を根絶できる画期的な治療法の開発が期待される。

概要

がん細胞の生存・増殖を支える微小環境を標的とした革新的治療法の開発を目指す。

(対象: 膵がんを含めた難治がんが中心)



5年で新規抗がん剤のリード化合物または抗体を5種取得

9年程度で治験等の段階へ到達

がん細胞の働きを支えるがん微小環境を標的とした革新的治療を実現

(3) がん染色体・分裂期チェックポイントを標的とした治療法の確立

背景

- ヒトがん細胞は染色体レベルの遺伝学的異常を有するが、適応機構を獲得することで、分裂期チェックポイント機構などによる細胞死から逃れ、**細胞集団として、より強力な増殖機構を獲得**。
- ヒトがん細胞は、染色体末端テロメアの合成酵素テロメラーゼを活性化させることにより、細胞老化の時限装置であるテロメアを恒久的に安定化し、**無限の分裂増殖能を獲得(不老不死化)**。

世界をリードするわが国の研究ポテンシャル

がん染色体・分裂期のチェックポイント機構に関連する新たな標的が発見されている。

がん細胞の染色体数を制御する因子群を発見

(2006年5月 Nat Cell Biol, 2008年12月 Cell)

これらの制御因子群の機能阻害をがん治療に応用できる可能性を示した。

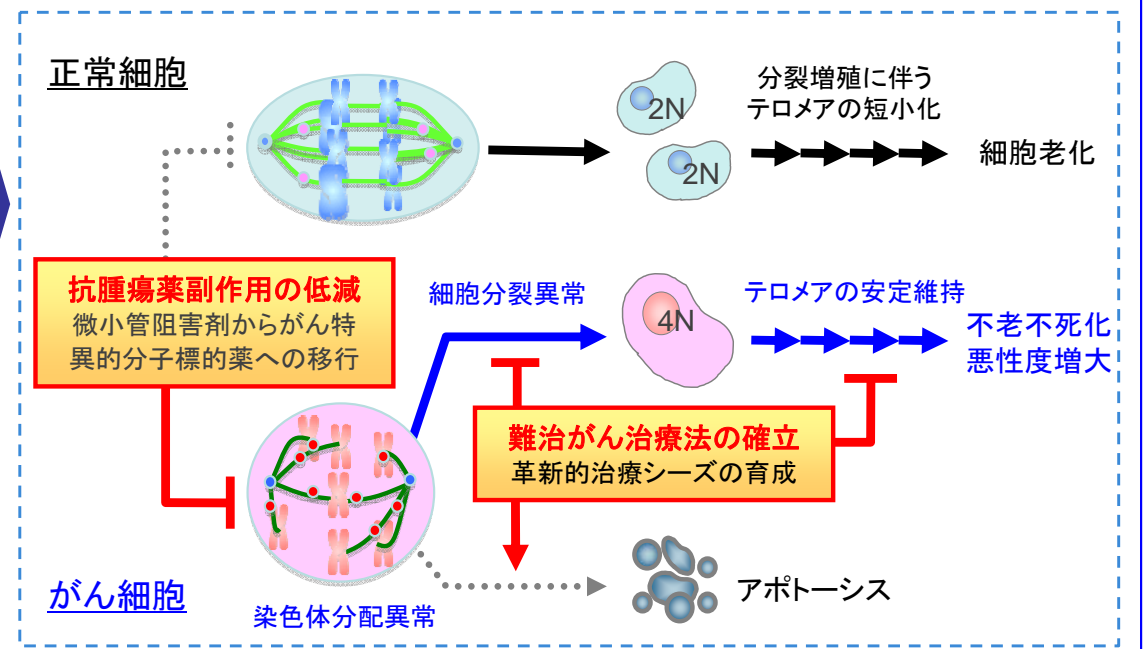
がん細胞のテロメア安定化に寄与する因子群を発見

(2008年6月 Science, 2009年10月 Mol Cell)

新たなテロメア蛋白質CST複合体とその機能を世界に先駆けて見出し、これらの分子の機能阻害をがん治療に応用できる可能性を示した。

概要

がんにおける染色体・分裂期チェックポイント異常を規定する分子を標的とし、**がん特異的な細胞死を惹起する治療法を開発**。(対象: 膵がんを含めた難治がんが中心)



5年で新規抗がん剤のリード化合物を4種取得

10年程度で治験等の段階へ到達

難治がんにも効果の高い分子標的治療法の確立

(4) がんエピゲノム異常を標的とした治療・診断法の開発

背景

- エピゲノム異常は、発がん超早期に誘発され、また、発症後はがんの“進化”の原因となる。その測定により、**リスクや変幻性の診断**が可能になる。
- **エピゲノム異常は可逆的**である。エピゲノム薬剤の使用により、がん細胞の正常化や、発がんの素地解除の可能性が示されている。

世界をリードするわが国の研究ポテンシャル

エピゲノムを標的とした創薬の世界的競争の中で、優位性を維持している。

がんの周囲の一見正常な部分にも既にエピゲノム異常が蓄積していることを世界で初めて

解明 (2006年2月 Clin Cancer Res)

発がん以前に素地ができていることが明らかになり、素地の測定によるリスク診断やその解除による予防法の開発が期待される。

ヒストン修飾酵素を阻害することで、エピゲノムを正常化させる世界最初の薬剤TSAを発見

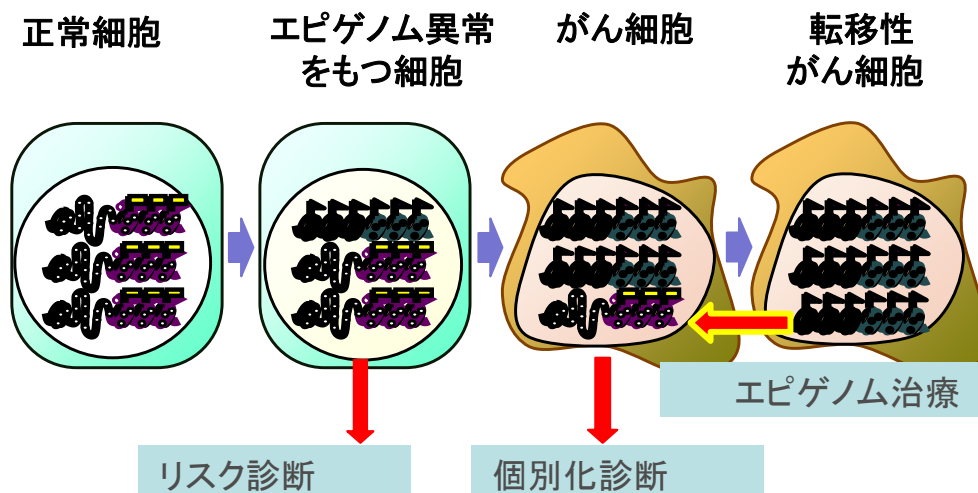
(1990年10月 J Biol Chem)

(2002年 9月 Cancer Res)

2009年には臨床導入されたFK228がエピゲノム正常化作用をもつことも解明。

概要

組織でのエピゲノム異常によるリスク診断、がん細胞での異常によるがん変幻性の診断を可能とする。これら**エピゲノム異常を標的として、がん予防や治療**を可能とする。(対象: 膵がんを含めた難治がんが中心)



5年で発がんリスクおよび早期がん診断用バイオマーカー3種を開発し、さらに、新規抗がん剤のリード化合物を2種取得

9年程度で臨床応用の段階へ到達(診断)

リアルタイム発がんリスク診断の実用化(診断)

(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)

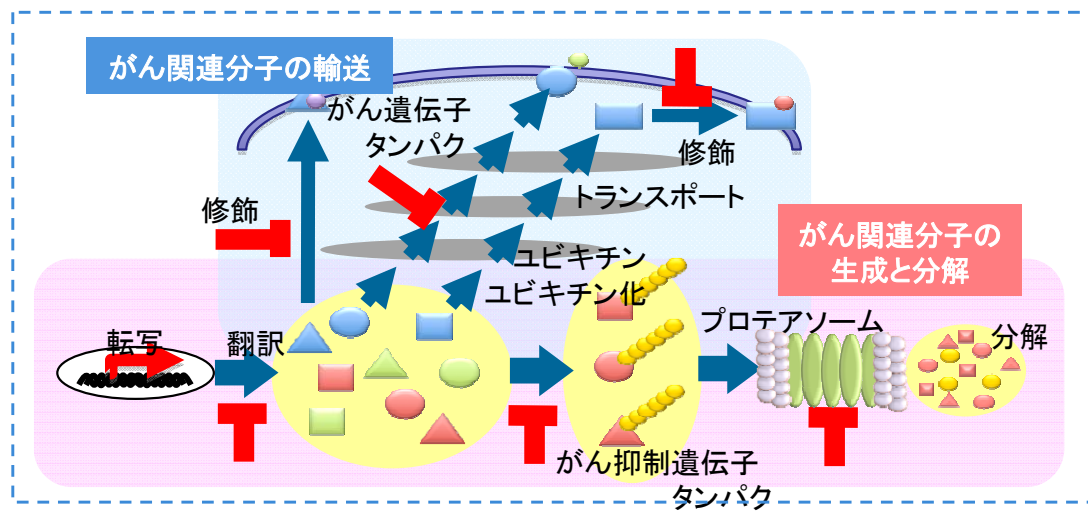
がん遺伝子のタンパク質の分解を誘導する酵素を同定し、ヒトがん細胞では、その機能促進が強力な細胞増殖抑制につながることを証明。

がん抑制遺伝子p53を強力に阻害する分子の発見 (2009年2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年で新規抗がん剤のリード化合物を4種取得

10年程度で治験等の段階へ到達

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

(1) 創薬コンセプトに基づく戦略的治療デザインの確立

背景

- 日本においてレベルが高いと考えられる、後期臨床試験や市販後の新規抗がん剤に関する臨床研究において、有効性判定や各種バイオマーカーの検定により各種エビデンスを取得し、各種解析を加えることで創薬コンセプトの再検証が可能となる。
- その結果を基にして、他の抗がん剤感受性群の同定や新たな併用法の確立等の戦略的治療デザインを行うことにより、より有効な新規治療法の確立が見込まれる。

世界をリードするわが国の研究ポテンシャル

最新のがん標的治療等を組み合わせた戦略的治療法の確立の実績。

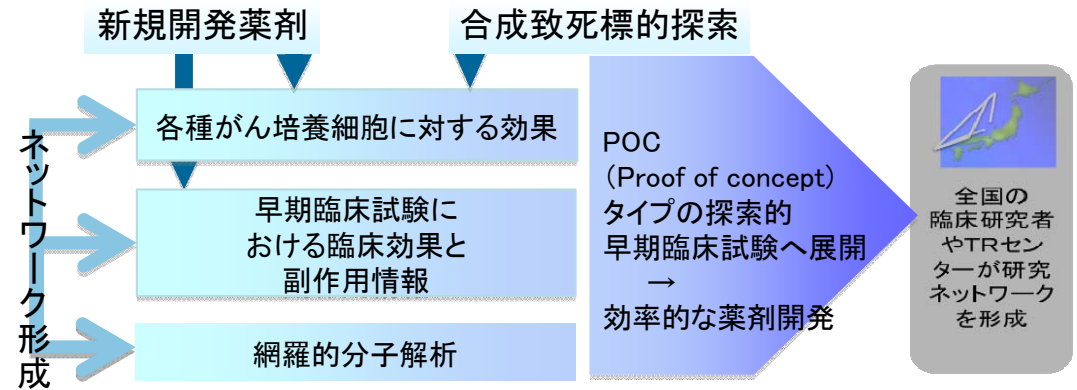
ゲフィチニブ(イレッサ)抵抗性肺がん患者におけるEGF受容体変異の同定と変異マップに基づく治療法選択システムの確立

(2005年4月 J Clin Oncol、2005年5月 N Engl J Med.、2010年6月 N Engl J Med.)

進行卵巣がんに対して高い有効性を示す併用療法の確立 (2009年10月 Lancet)

概要

全国の臨床研究者がネットワークを形成し、治験や新規開発薬剤の投与対象の患者から、がん検体及び臨床情報を収集し、ゲノム・トランスクリプトーム解析データを統合的に解析することで、感受性群患者の選別を行う。次いで、標的分子の機能を中心とした創薬コンセプトに関連した、層別化における分子基盤の特性を明らかにし、それをもとに合成致死を含めた他薬剤に対する感受性予測を行い、培養細胞や疾患モデル動物において検証することにより、新たな臨床試験の立案や新規薬剤の開発につなげる「新たな治療デザイン」を確立。 (対象:近年の新規開発薬剤による治療対象となるがん)



5年で3種のがんに対して効果的な新規治療デザインを確立

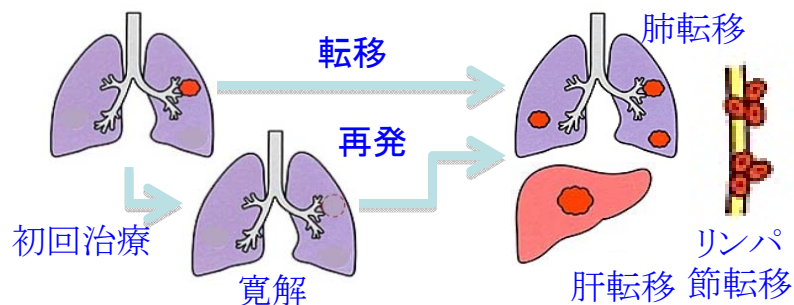
10年程度で先進医療等の段階へ到達

創薬コンセプトに基づく戦略的治療デザインの確立

(2) 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GPC3、滑膜肉腫に対するFZD10が同定され、臨床試験が進行中・開始予定

世界で初めて肺がんの融合癌遺伝子を発見

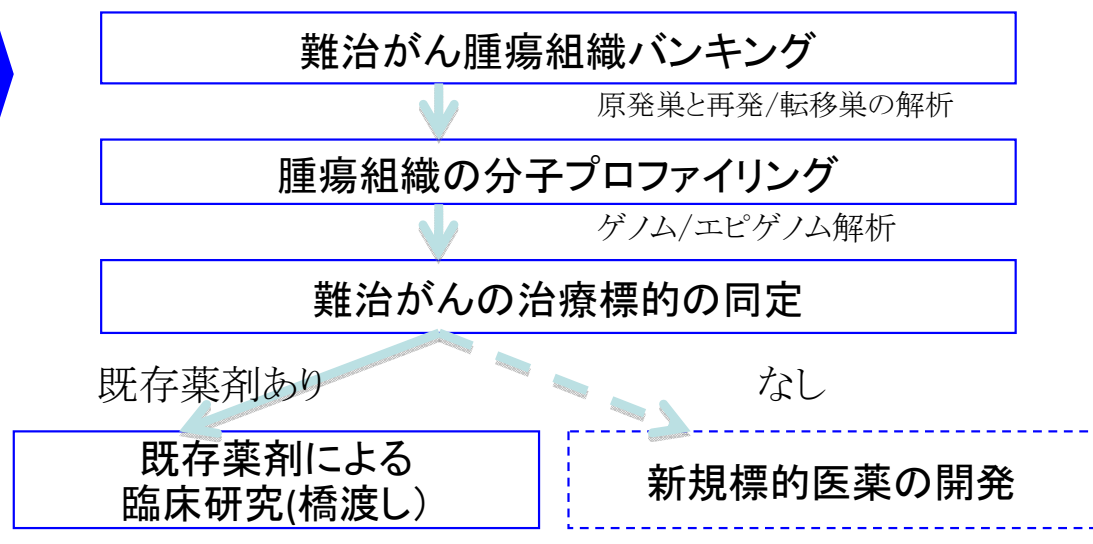
(2007年8月 Nature)

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年で難治がん治療のための革新的な新規分子標的3種を取得

8年程度で既存薬剤による臨床研究

分子プロファイリングによる難治がん治療の実現

(3) 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)

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。

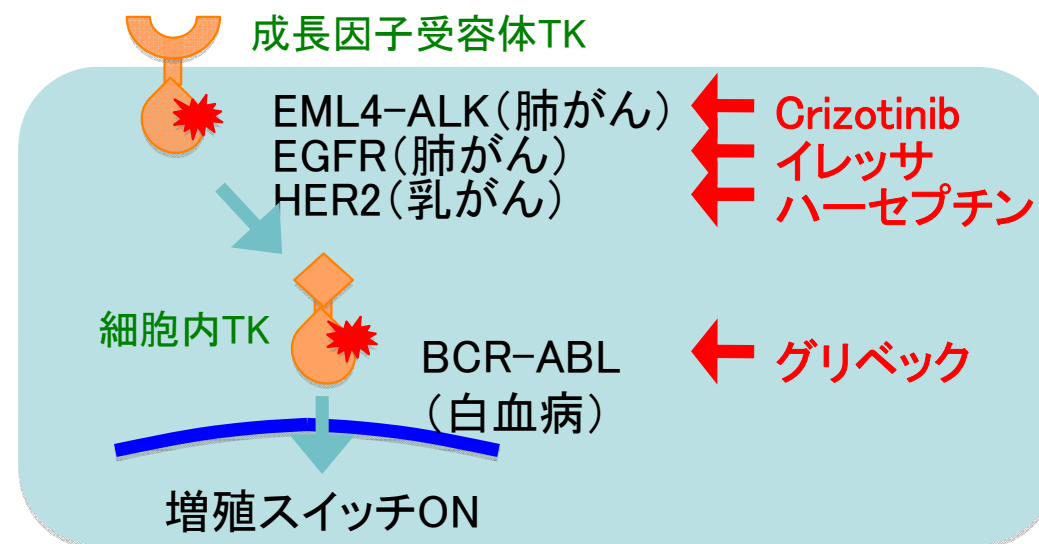
肺がん症例がTK阻害剤に対して耐性となるメカニズムのひとつを解明

(2008年11月 Cancer Res)

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年で3種のがんに対する既存のTK阻害剤の有効性を証明し、治験を開始。また、新規TK阻害剤のリード化合物2種を取得

8～9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

(4) 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)

A20は炎症シグナルNF- κ 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。

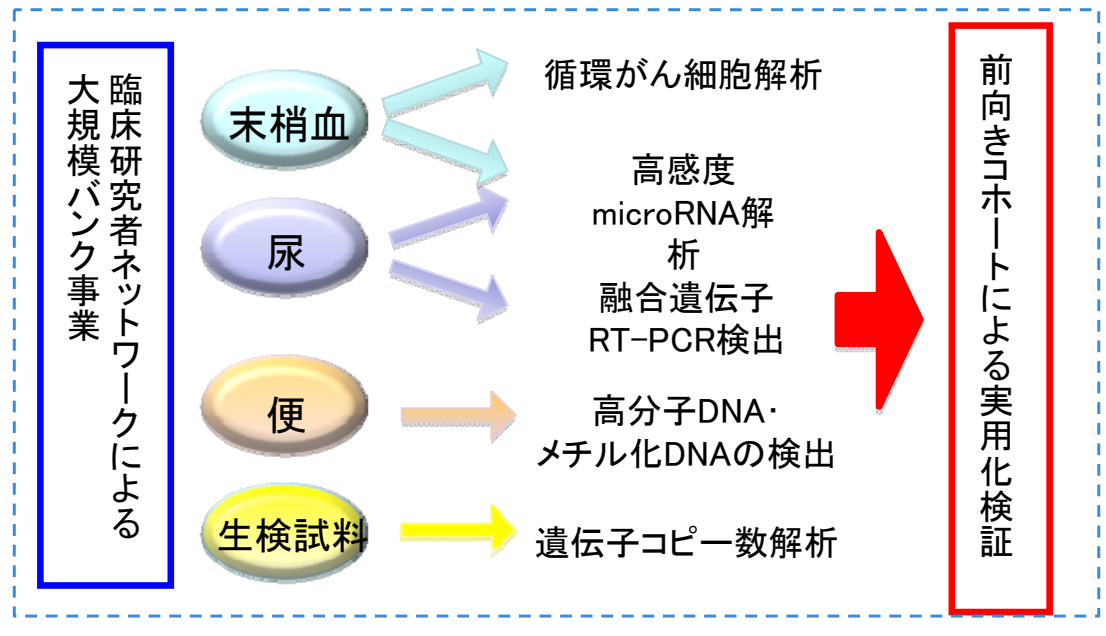
便中DNAの解析が消化器腫瘍の有効な非侵襲的早期診断法となる事を証明

(2009年9月 J Natl Cancer Inst)

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: 肺がんを含めた難治がんが中心)



5年で3種のがんに対して新規の早期がん診断システムを開発し、有効性検証のための臨床試験を開始

8年程度で診断薬企業によるサービス事業段階へ到

革新的技術による早期診断マーカーの実用化

(5) 効果的な複合免疫療法の確立

背景

○ ヒトがん抗原等を用いた新しいがん免疫療法の初期の臨床試験では、まだ十分な治療効果が得られていない。しかし、**免疫増強法**や**免疫抑制状態是正法**や**免疫モニター法**等の、さらなる開発改良と、これらを統合した**複合的ながん免疫療法の治療効果**が期待されている。

世界をリードするわが国の研究ポテンシャル

がんに対する免疫療法を増強させる手法に関する多様な知見を有する。

主要ながん種に発現するヒトがん抗原の同定

(2004年12月 *Clin Cancer Res*, 2008年12月 *Int J Cancer*, 2010年5月 *Int J Cancer*)

網羅的遺伝子発現解析により、世界的にも研究が遅れている、肝がんや肺がんなどの主要ながん種に発現するヒトがん抗原の同定に成功。

熱ショックタンパク質結合がん抗原を用いた免疫増強法

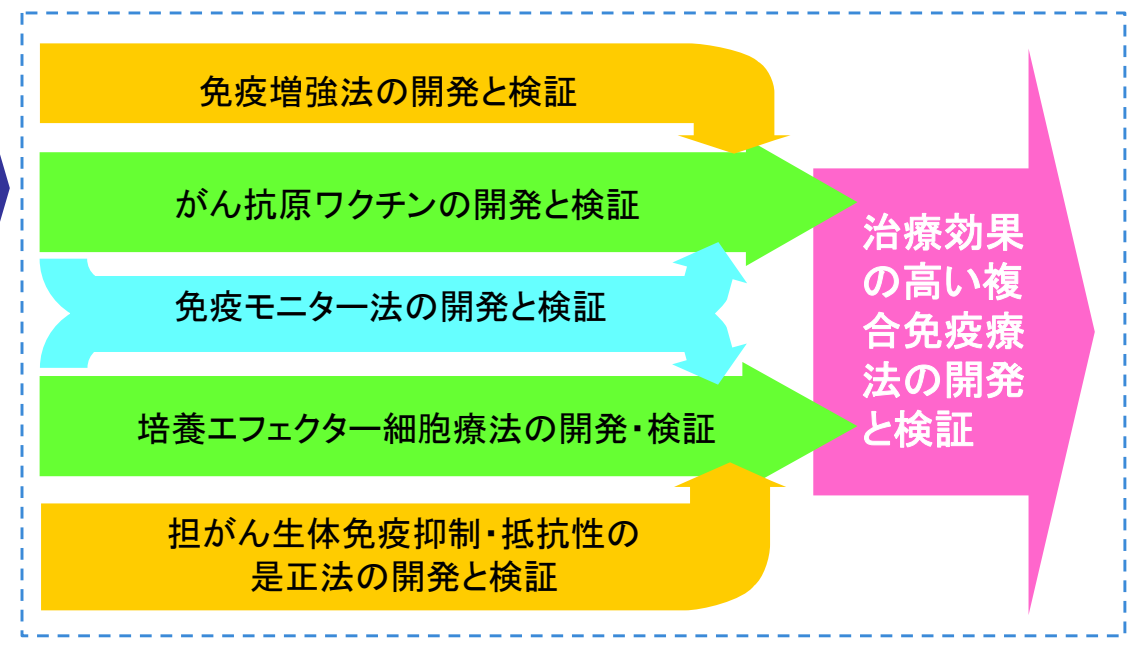
(2007年8月 *J Immunol*, 2009年11月 *J Immunol*)
がん抗原を抗原提示樹状細胞に効率良く取り込み・処理・提示させることに成功。がんワクチンの効果増強に利用が期待。

ヒトがん細胞による免疫抑制誘導機構の解明

(2006年7月 *J Exp Med*, 2009年3月 *Cancer Cell*)
ヒトがん細胞に対する免疫抑制が活性化される機構を解明。関連する分子に対する分子標的薬を開発し、患者の免疫状態の改善が期待。

概要

臨床試験やヒト細胞実験により、**がん抗原・アジュバント等の免疫増強法・免疫抑制状態の是正法・免疫モニター法**などで、有用なものを選定し、それらを適切に組み合わせた**効果的な複合免疫療法を開発**（対象：膵がん等の難治がんを含む全てのがん）



5年で免疫治療の有効性予測マーカー3種を取得

8～9年程度で新規複合免疫療法の治験等の段階へ到達

効果的な複合免疫療法の実用化