

次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム
がん臨床シーズ育成グループ

臨床シーズの育成について

グループリーダー(GL)
間野 博行 (自治医科大学)

次世代がん研究戦略推進プロジェクト がん臨床シーズ育成グループ研究体制

間野GL

5つの臨床シーズ育成チーム

TL1: 創薬コンセプトに基づく戦略的治療デザインの確立 (創薬コンセプトに基づく治療)

TL2: 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
(分子プロファイリングによる難治がんの標的の同定)

TL3: 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 (TK阻害剤がん治療)

TL4: 早期診断マルチバイオマーカー開発 (早期診断マルチバイオマーカー)

TL5: 効果的な複合免疫療法の確立 (複合免疫療法)

研究支援基盤

(間野GL)

FL1: 試料調製

FL2: ゲノム・エピゲノム解析

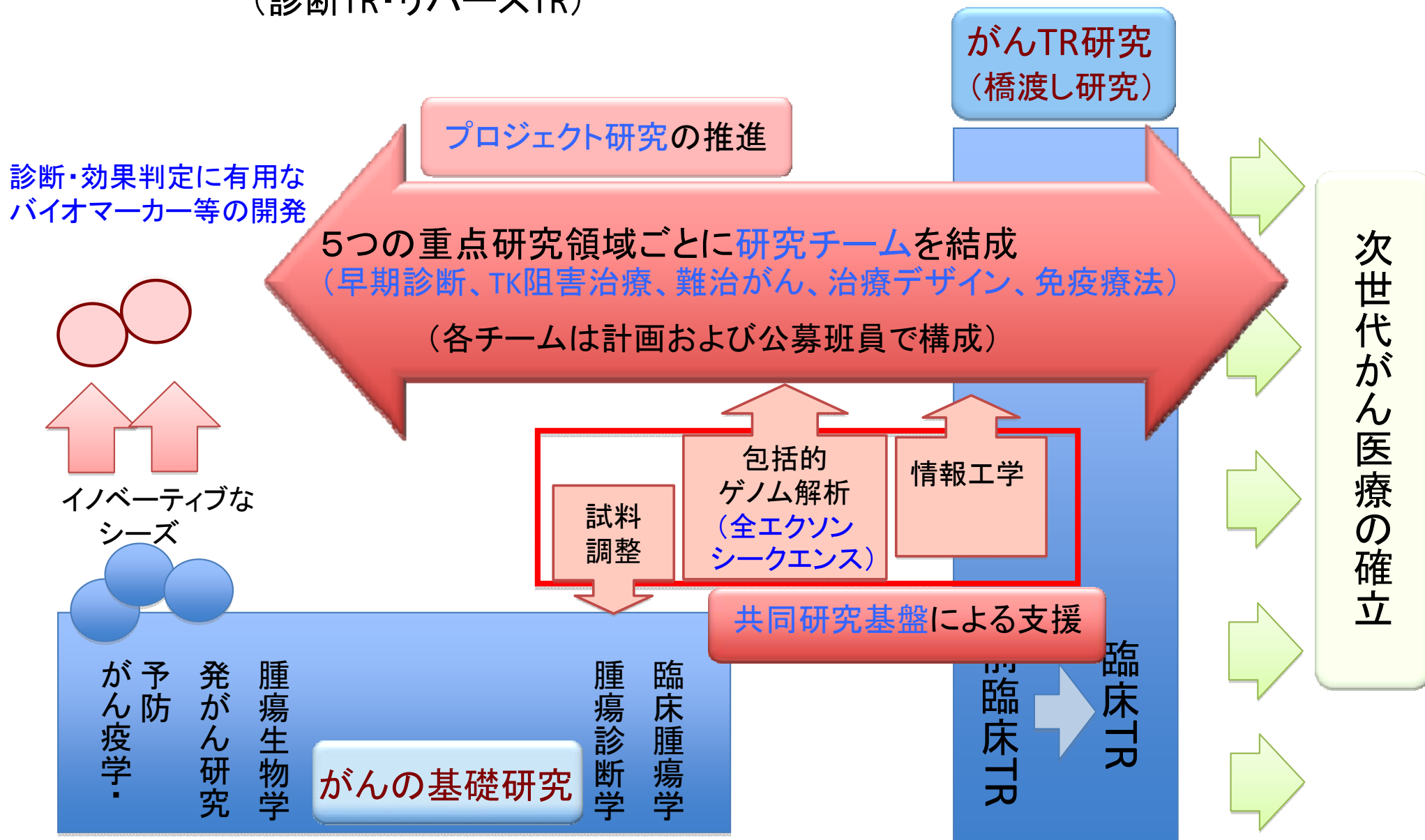
FL3: 情報基盤

GL: Group Leader
TL: Team Leader
FL: Facility Leader

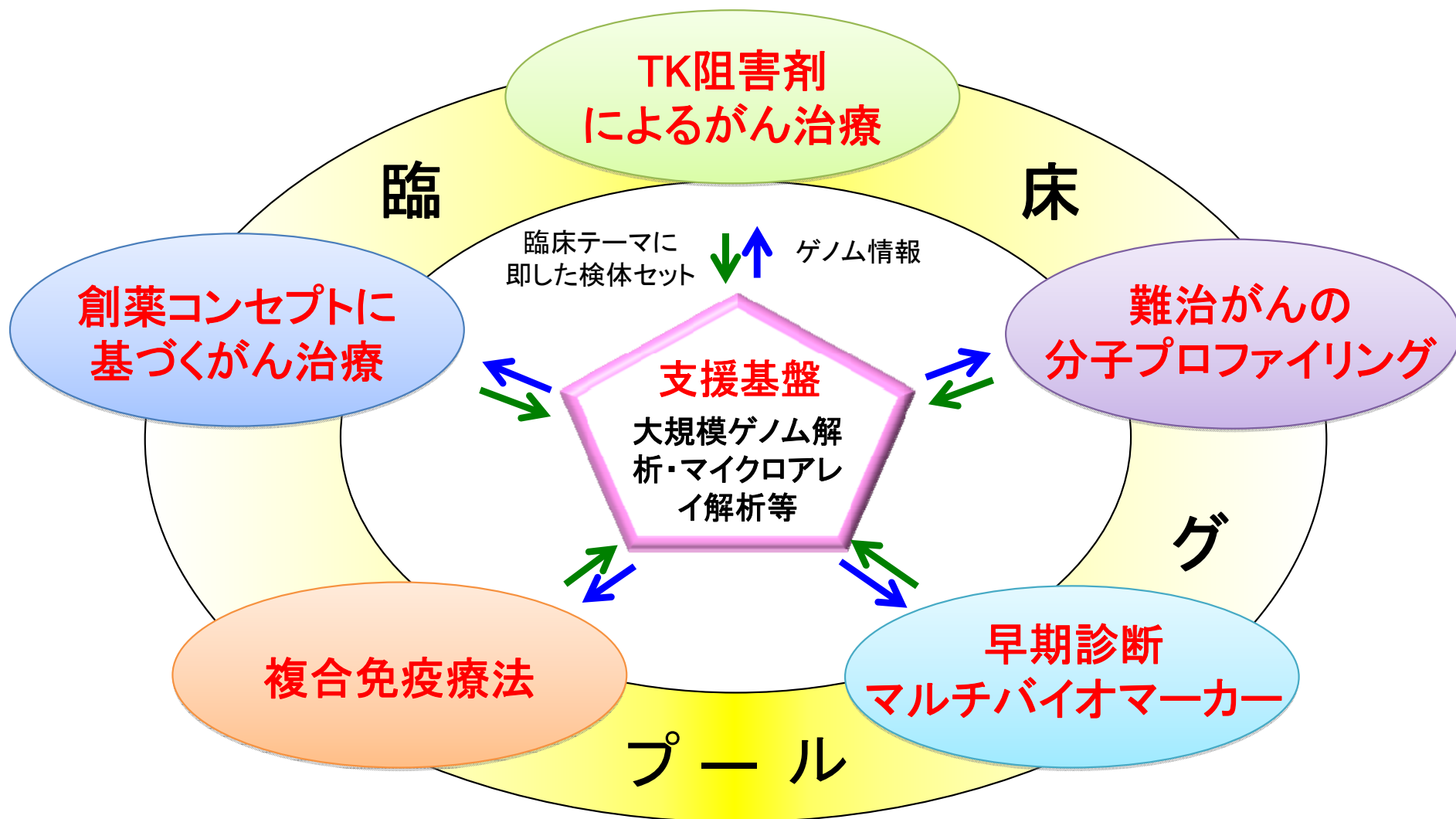
がん臨床シーズ育成グループの推進体制

次世代がん研究

診断シーズ・臨床シーズの
育成による個別化医療の確立
(診断TR・リバーズTR)



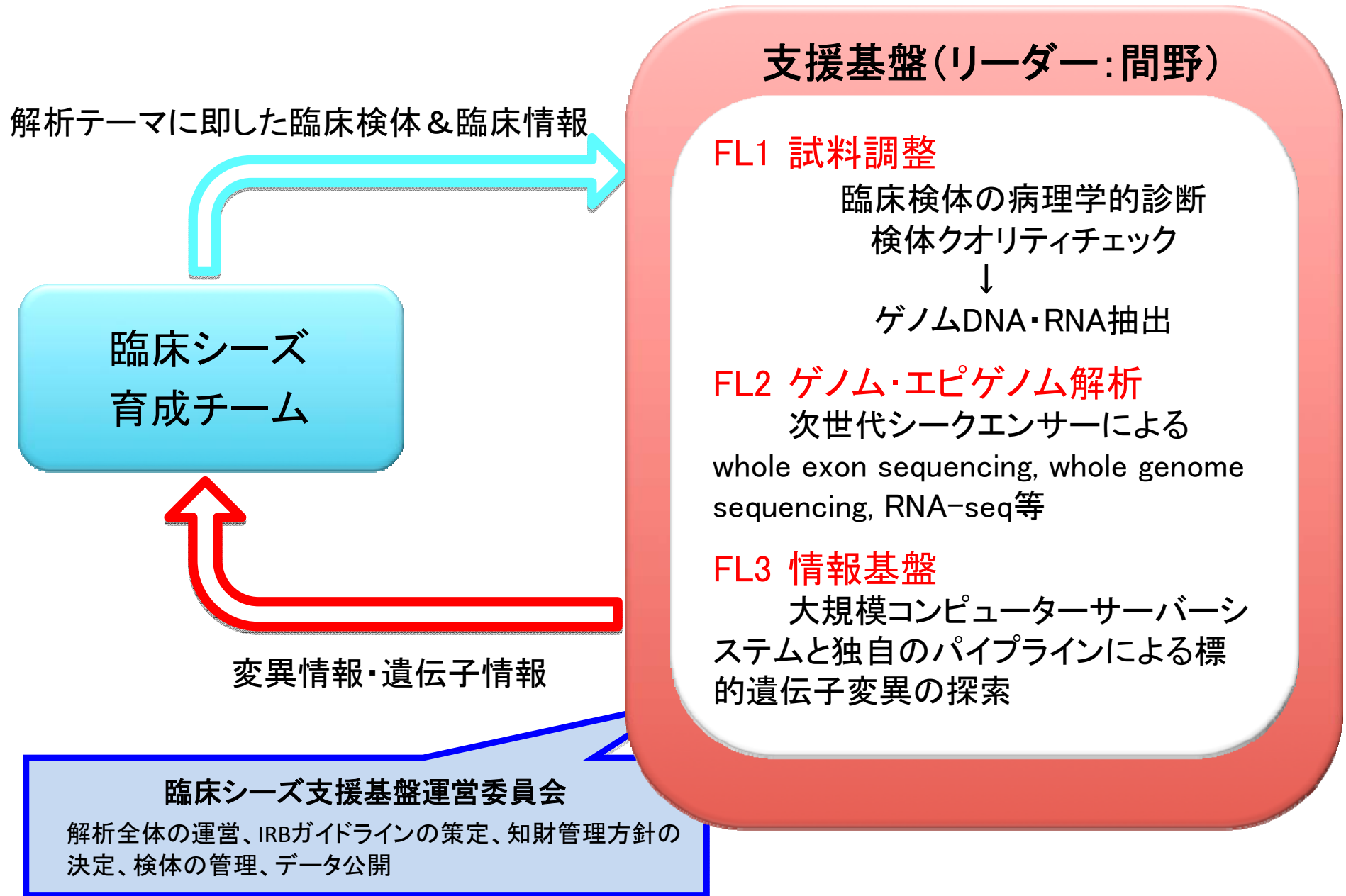
がん臨床シーズ育成グループ



治療反応性・診断マーカー・治療標的などをゲノミクス・プロテオミクスなどの手法で同定

薬剤反応性など詳細な臨床情報が付帯した日本人がん検体のエクソン配列情報データベースの構築

臨床シーズ支援基盤



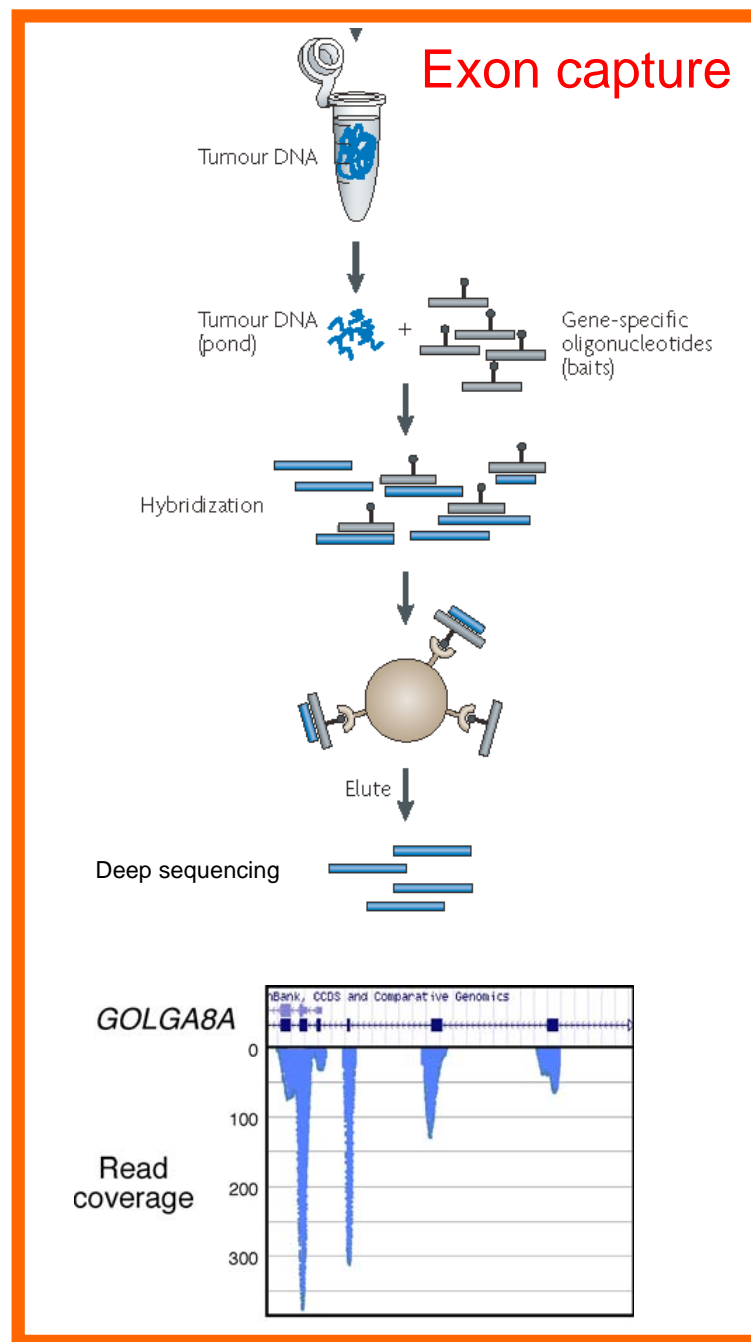
臨床シース支援基盤が受託可能な解析手法

次世代シーケンサー

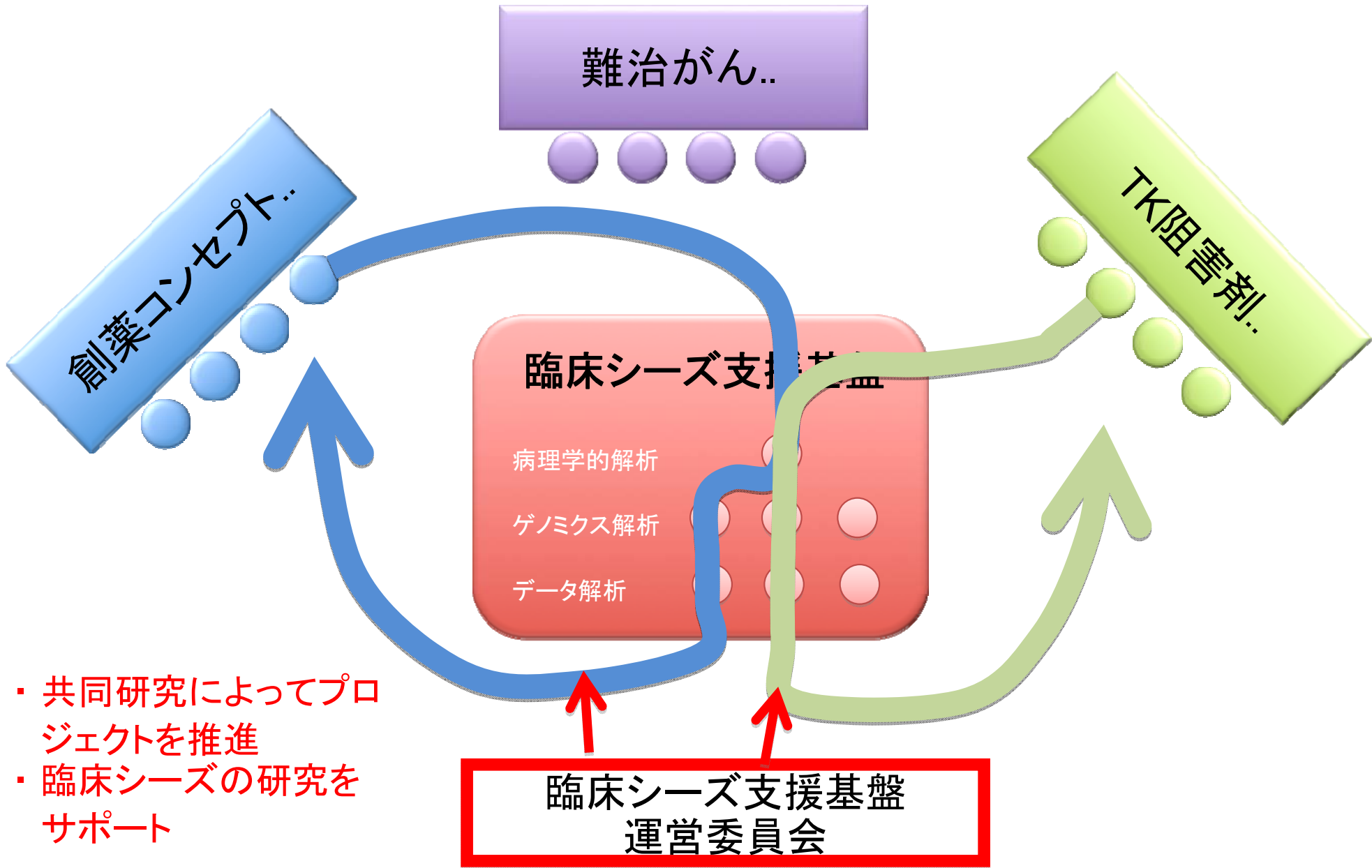
- 全エクソンシーケンス
ヒトゲノム中全エクソン = 50 MbpのゲノムDNAを純化した後deep sequencing. 実際のリードが全エクソンの90%前後をカバー.
- フルゲノムシーケンス
- RNA-seq
- 全ゲノムメチローム解析
- 特定遺伝子のdeep sequencing

他のテクノロジー

- 発現アレイ
- メチル化解析 (Infinium 450K)
- アレイCGH (Affymetrix SNP6.0)



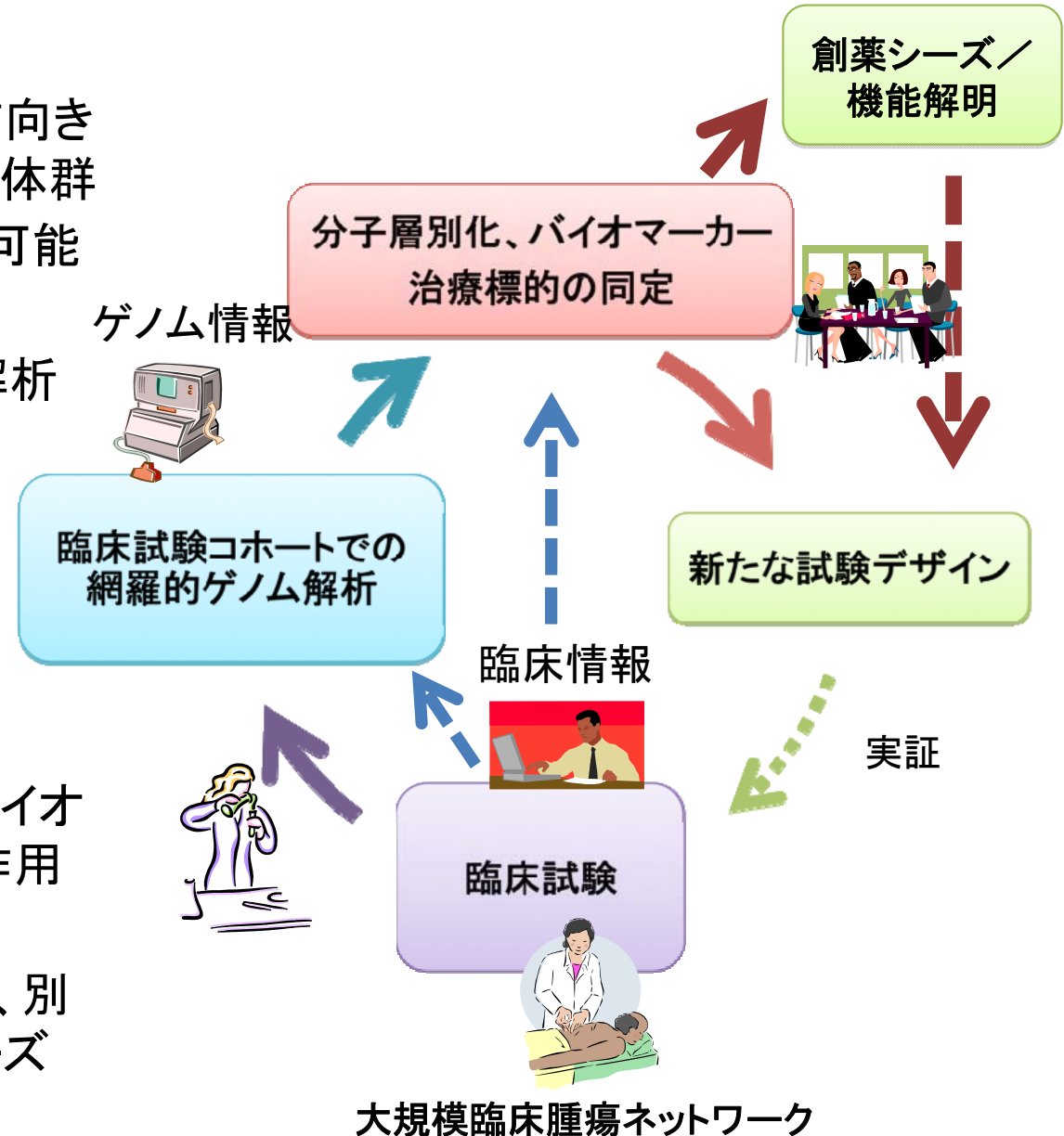
支援基盤と各シーズの共同研究



創薬コンセプトに基づく戦略的治療デザインの確立

TL: 直江知樹 (名古屋大学)

1. 同一プロトコルに登録された前向きコホートからゲノム解析可能な検体群
 - DNA・RNA中央保存(連結不可能匿名化)
 - 包括的ゲノム・遺伝子変異解析
2. 網羅的ゲノム解析の実施
 - CGHアレイ
 - エクソンシーケンス
 - 発現アレイ
 - メチローム
3. 分子層別化、化学療法反応性バイオマーカー、分子標的薬耐性、副作用関連遺伝子の同定
4. 新たな臨床試験デザインの構築、別コホートでの実証、薬剤開発シーズの提供／創薬



創薬コンセプトに基づく戦略的治療デザインの確立

コホート研究においてがん検体及び臨床情報を収集し、ゲノム解析データと統合的に解析することで、感受性群におけるバイオマーカー・分子基盤を明らかにし、新たな臨床試験の立案や薬剤シーズの開発につなげる

達成目標： 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

指定シーズ

指定シーズ1：白血病ゲノムに基づく層別化治療の確立

指定シーズ2：MDSにおけるメチル化異常と治療反応性

指定シーズ3：卵巣がんにおける化学療法効果規定因子

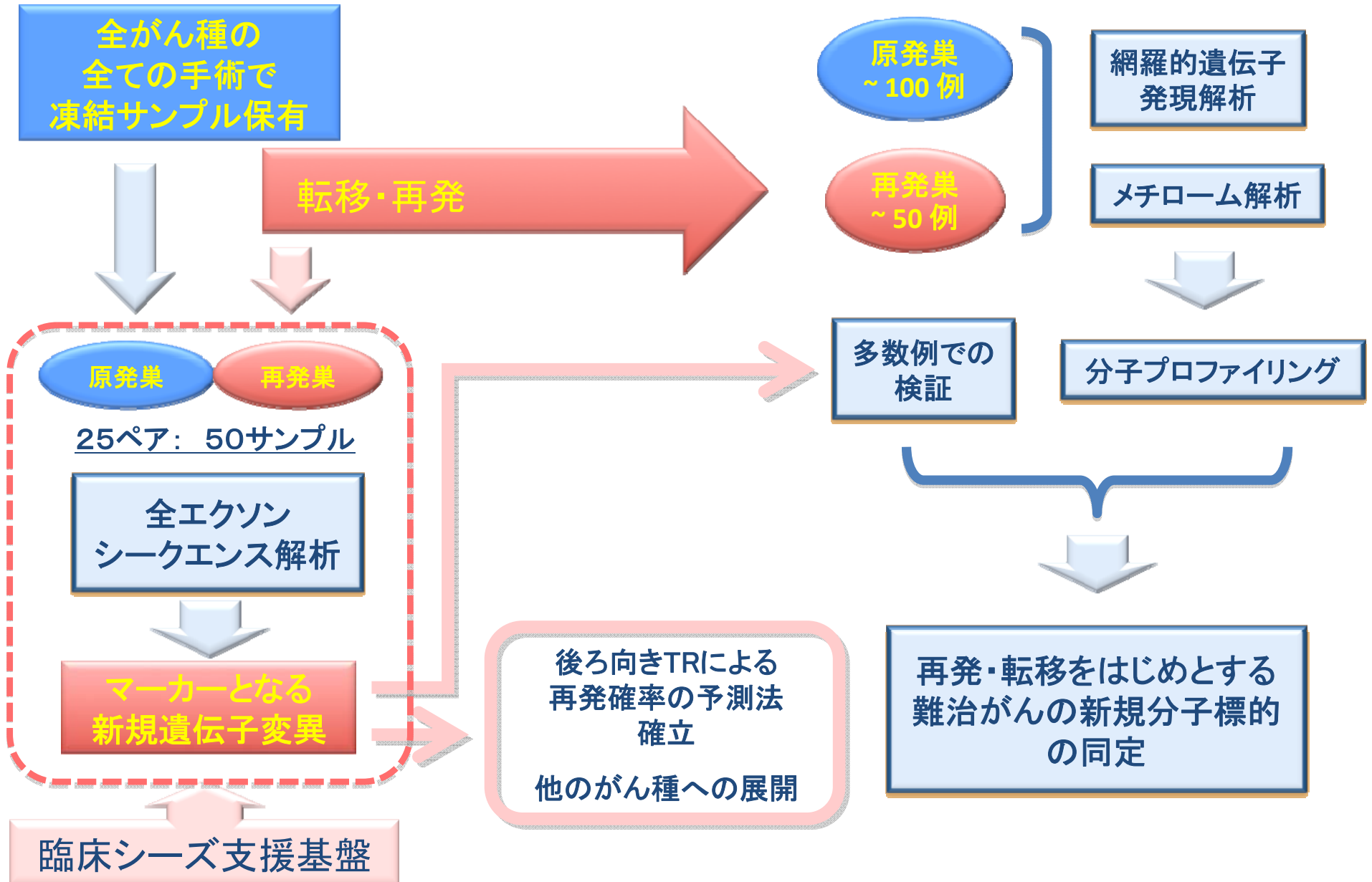
指定シーズ4：大腸がん治療反応性を予測するバイオマーカー

公募シーズ

他のがん腫における治療標的・治療反応性規定因子探索の提案を公募

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

TL: 三木義男（東京医科歯科大学）



分子プロファイリングによる新規標的同定を通じた 難治がん治療法開発

再発・転移巣や進行性がん、治療抵抗性がんなどの難治がんを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。

達成目標：5年間で、難治がん治療のための革新的な新規分子標的3種を取得し、
薬剤開発を推進する

指定シーズ

指定シーズ 1: 再発性乳がんの特徴的な新規遺伝子変異の同定

指定シーズ 2: 消化器がん及びリンパ腫の再発/転移に特徴的な遺伝子変異の同定

指定シーズ 3: 進行性卵巣がんの治療感受性を規定する遺伝子変異の同定

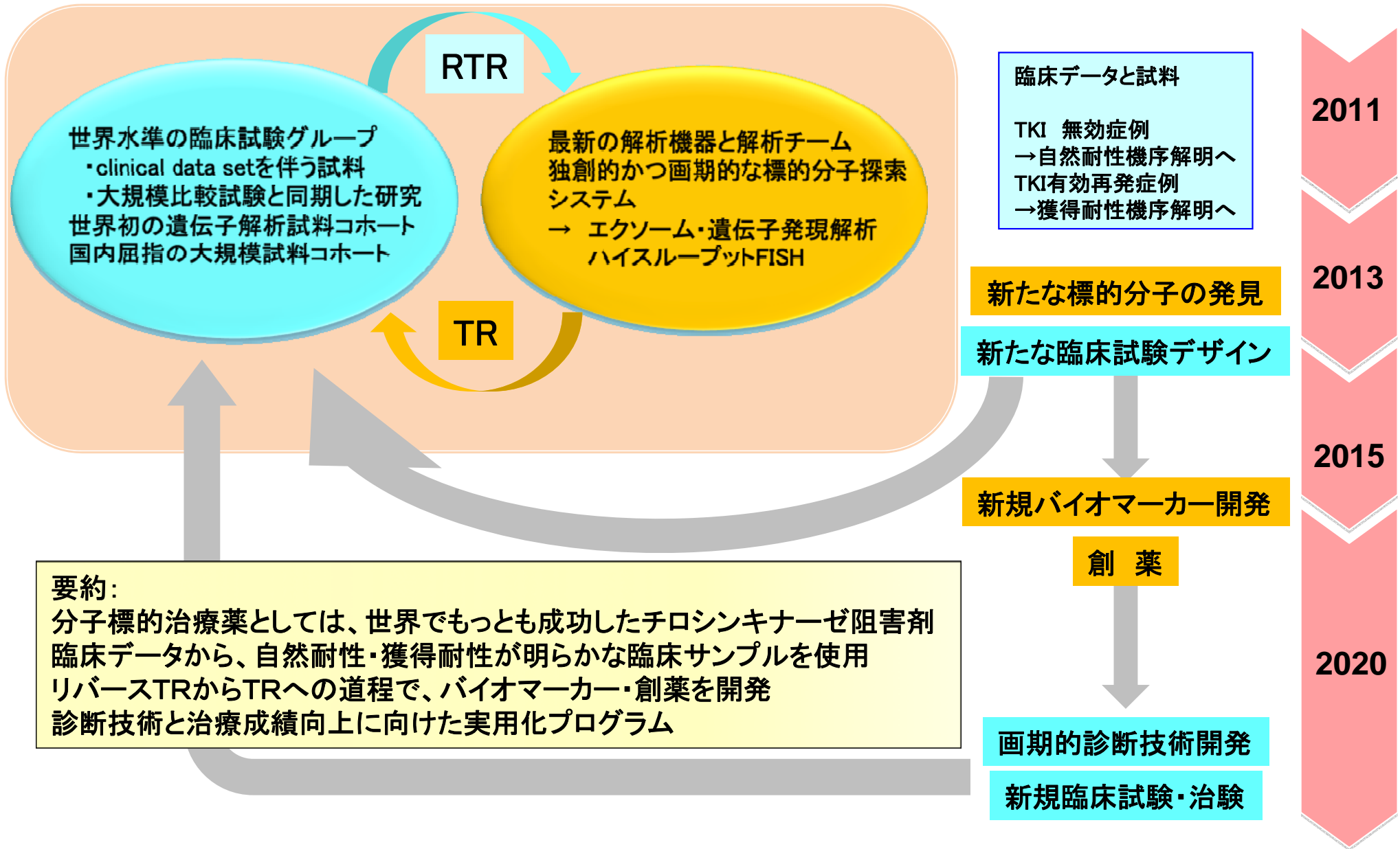
指定シーズ 4: 分子標的薬の感受性・耐性を規定する新たな分子機構の解明

公募シーズ

指定シーズと異なるがんの難治病態や進行性がんの分子プロファイリングを行うことにより、難治がんの治療標的の同定を目指した研究開発の提案を公募

チロシンキナーゼ阻害剤による有効ながん治療の実用化

TL: 中西洋一（九州大学）



チロシンキナーゼ阻害剤による有効ながん治療の実用化

チロシンキナーゼ阻害剤治療における新たな治療標的の同定、薬剤耐性の解明および克服、有効性予測を可能にするゲノムプロファイルの同定

達成目標：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

指定シーズ

指定シーズ 1: EGFR TKI感受性・耐性を規定する遺伝子変異の同定

指定シーズ 2: ALK TKI感受性・耐性を規定する遺伝子変異の同定

指定シーズ 3: 腫瘍血管新生阻害薬としてのTKI 感受性・耐性を規程する遺伝子変異の解明

指定シーズ 4: 乳がんのTKI感受性・耐性を規定する分子機構の解明

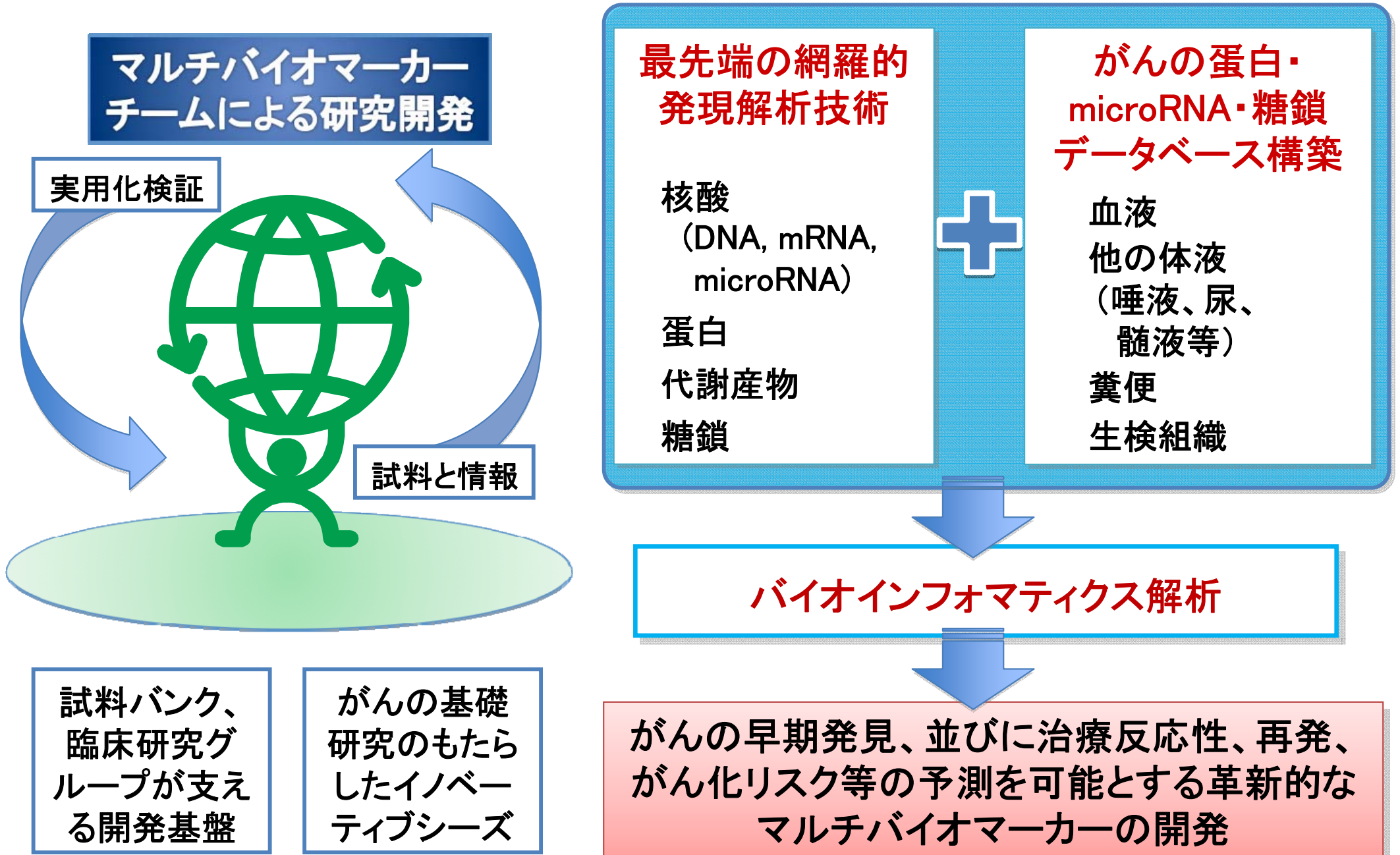
指定シーズ 5: 有効な治療標的となる新規融合型キナーゼの同定

公募シーズ

指定シーズと異なるがんの難治病態や進行性がんの分子プロファイリングを行うことにより、難治がんの治療標的の同定を目指した研究開発の提案を公募

早期診断マルチバイオマーカー開発

TL: 高橋隆 (名古屋大学)



早期診断マルチバイオマーカー開発

がんの早期発見や治療反応性・予後予測を可能とするバイオマーカーを探索・同定し、診断システムとしての実用化開発を進める。

達成目標： 5年間で、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

指定シーズ

指定シーズ 1: プロテオーム・マイクロRNA解析によるがん血中バイオマーカーの開発

指定シーズ 2: メタボローム解析によるがんの血中・体液中代謝産物バイオマーカーの開発

指定シーズ 3: エクソソーム解析によるがんの血中・唾液中マイクロRNAバイオマーカーの開発

指定シーズ 4: グライコーム解析による、がんの血中糖鎖バイオマーカーの開発

公募シーズ

指定シーズを補完する、臨床応用を明確に指向した研究開発の提案を公募。例えば、血中循環がん細胞や糞便を対象とするバイオマーカーの開発など。

効果的な複合免疫療法の確立

TL: 河上裕 (慶應大学)

併用する免疫制御剤

化学療法剤
分子標的薬

がんワクチン

免疫誘導効果 <末梢血>
免疫がん抗原に特異的なT細胞

- ・ELISPOT
- ・HLAテトラマー

抗腫瘍効果

- ・画像 (CT, MR, PET)
- ・腫瘍マーカー

抗がん剤投与前

- ・血液サンプル
- ・がん組織サンプル

ワクチン投与前

- ・血液サンプル
- ・がん組織サンプル

ワクチン投与早期

- ・血液サンプル

免疫誘導効果 <がん組織>

- ・がん抗原特異的T細胞
- ・内在性がん抗原に対する免疫応答?

・末梢血T細胞の測定だけでは 抗腫瘍効果を予測できない

(治療後のがん組織の検討は困難)

・治療前に 免疫誘導効果や抗腫瘍効果を予測できるか? (血液・がん組織)

・治療早期に 免疫誘導効果や抗腫瘍効果を予測できるか? (血液)

・何を測定すればよいのか? → バイオマーカーの同定

・どうやって測定すればよいのか? → 測定評価法の開発

・複合免疫療法のための 免疫制御技術を臨床で評価できるか?

・効果が期待できない状態を 効果が期待できる状態に変えることができるか?

新しい治療戦略

・適切な症例選択

・複合免疫療法の戦略

がん組織 免疫環境 ?

免疫誘導効果 <末梢血>

・内在性がん抗原に対する免疫応答 ?

リンパ節 免疫環境 ?

末梢血 免疫環境 ?

効果的な複合免疫療法の確立

- ・免疫療法におけるバイオマーカーや評価法を開発し、複合免疫療法のために必要な免疫制御技術の評価し 新たな治療戦略を構築する

達成目標： 5年間で、症例選択や免疫誘導・抗腫瘍効果を治療前や早期に予測できるバイオマーカーを開発し、複合免疫療法のための免疫制御技術の評価を開始

指定シーズ

指定シーズ 1: がんワクチンにおけるバイオマーカーの開発と免疫制御技術の評価による治療戦略の構築

指定シーズ 2: オンコアンチゲン由来ペプチドワクチンにおけるバイオマーカーの検証と治療戦略の構築

指定シーズ 3: 個別化ペプチドワクチンにおける血液バイオマーカーの同定と治療戦略の構築

指定シーズ 4: T細胞養子免疫療法における投与T細胞と免疫効果の評価による治療戦略の構築

公募シーズ

指定シーズを補完する免疫療法や技術を用いたバイオマーカーや評価法の開発と免疫制御技術評価の提案を公募

公募について

期待される研究課題

- 薬剤感受性などの臨床上の疑問に解を与えることのできる、ゲノム解析可能な検体コホートを入手可能な臨床試験グループあるいは研究者
- 指定シーズ研究領域を補完するあるいは独立ながん腫・研究領域が望ましい
- 解析対象がん腫としては、アクションプランにおける難治がん(肺がん、膵がん、肝がん)および日本に特徴的ながん(胃がん、胆道がん等)を優先する
- 臨床上の命題を検定可能なコホートがあれば希少がんを対象とした研究課題も可

研究期間、課題数、規模

- 原則3年間
- 各研究領域チームで2-5課題程度を目安
- 平成23年度における各課題の研究費の配分額は500-2500万円(上限)

研究の進捗管理

- プログラムリーダー、グループリーダー、チームリーダー等のマネージメント(助言、進捗管理等)を随時受ける