

国立がん研究センター

橋渡し研究推進センター
(CPOT)

支援シーズカタログ
2023



国立がん研究センター 橋渡し研究推進センター
National Cancer Center
Center for Promotion of Translational Research

国立がん研究センター CPOT 支援シーズカタログ

目次

| シーズ | CPOT シーズ番号 | 研究開発 代表者 | 研究開発課題名 | ページ |
|------|---------------|-------------|---|-----|
| preF | 21-preF-02 | 植村 靖史 | がん治療用抗原提示細胞プラットフォーム の非臨床試験パッケージ策定研究 | 3 |
| A | 21-A-16 | 砂川 弘憲 | 癒着性小腸閉塞に対する新たな低侵襲治療の開発 | 4 |
| A | 21-A-31 | 橋本 学 | 気管挿管操作を補助する医療機器の開発研究 | 5 |
| A | 22-A-18 | 林 隆一 | 咽頭表在癌の診断を支援するAIシステム開発 | 6 |
| A | 22-A-20 | 山本 浩文 | DDS製造法の開発 | 7 |
| A | 22-A-32 | 熊谷 尚悟 | 胆道細菌叢に着眼した新規がん免疫治療開発 | 8 |
| A | 22-A-46 | 西澤 祐吏 | 直腸癌術後排便機能障害に対する脂肪組織由来幹細胞 および脂肪組織を用いた新規再生治療法の開発 | 9 |
| preA | 2023-S-07 | 町谷 充洋 | R-loop制御機構を標的とした新規核酸医薬の開発 | 10 |
| A | 21-A-06 | 上園 保仁 | 新規デスアシルグレリン受容体をターゲットとした薬剤性 心障害ならびに心不全全般における予防、治療薬の創薬 | 11 |
| A | 21-A-13 | 高島 大輝 | 新規Fc糖鎖改変技術の抗体医薬品開発への応用 | 12 |



がん治療用抗原提示細胞プラットフォームの 非臨床試験パッケージ策定研究

C POT #21-preF-02

国立がん研究センター先端医療開発センター免疫療法開発分野

ユニット長：植村 靖史



ビジョン

- がん免疫細胞療法の開発を目指す。
- 近年、CAR-T細胞療法や免疫チェックポイント阻害剤などの「がん免疫療法」の実用化されている。今後の課題は、CAR-T細胞療法が適応とならない「固形がん」および「免疫チェックポイント阻害剤に抵抗性を示す「がん」を克服することである。本シーズは、これらのがんに対する免疫細胞療法を広く提供する。

新規性・優位性

- 不要なHLA抗原を排除したユニバーサル化により、普遍的に投与が可能ながん治療法抗原提示細胞である。
- iPS細胞由来であるが、最終製品の段階で増殖させることができる為に大量生産が可能で、都度、分化誘導する必要がなく、品質、製造コストの方面で国際競争優位性を有する。
- 細胞内がん抗原を標的にできるために、CAR-T細胞療法が適応とならないがんの治療に広く応用可能である。
- がん組織内にT細胞浸潤を誘導する為に、免疫チェックポイント阻害剤抵抗性のがん治療に応用できる。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

製薬企業

CDMO

【連携に期待する事】

治験薬製造、臨床試験の実施

研究概要

Key Words: #iPS細胞, #免疫応答, #がん免疫療法

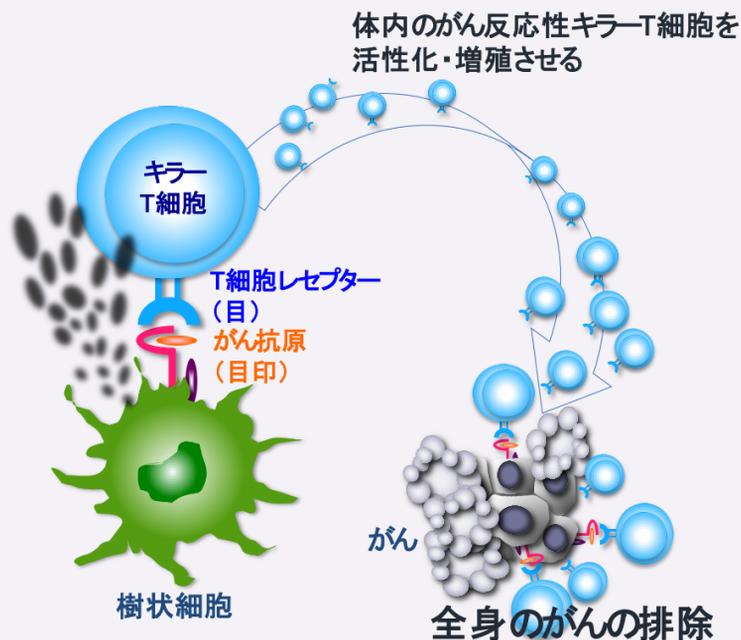
樹状細胞（DC）は、免疫応答を促進する為のアクセラとなる分子を多数発現し、T細胞を刺激するのが最も得意な細胞である。このDCにがん抗原を負荷して投与する細胞療法は優れた効果が期待できる治療法の1つである。

しかしながら、患者採血により充分量のDC前駆細胞が得られない、品質不安定性に起因して、安定した効果が得られない等の問題を抱え、自家DCに代わる新たな細胞製剤の開発が期待されている。

私達は、他家iPS細胞からサイトカインを用いて増殖制御が可能であり、自家DCよりも優れた臨床効果を発揮するDC様抗原提示細胞を構築した。

本システムには以下のメリットがある。

1. 他家iPS細胞由来
2. 機能的に安定（品質安定性）
3. ユニバーサル化による汎用性（不要なHLAの破壊）
4. 大量生産（製剤化）を実現（最終製品で増殖可能）
5. 低コスト化（ロット製造が可能）
6. 遺伝子改変操作による有効性の向上



少量のiPS細胞から分化誘導スタートが可能

構築した抗原提示細胞の段階（サイトカイン依存性に増殖）

iPS細胞の時点で拡大培養を必要としない

他家投与を基本とする製剤化（規格化・ロット製造が可能）

1. 分化誘導に要する操作性の問題を克服
2. 大量のiPS細胞を分化誘導するための原材料コストを抑える。

一旦構築すれば1ロット30日間で1千万回投与が提供可能（コストパフォーマンスが優れる）

PCT/JP2021/18121 (2021.5.13)

癒着性小腸閉塞に対する新たな低侵襲治療の開発



C POT #21-A-16

国立がん研究センター東病院消化管内視鏡科

医員：砂川 弘憲

ビジョン

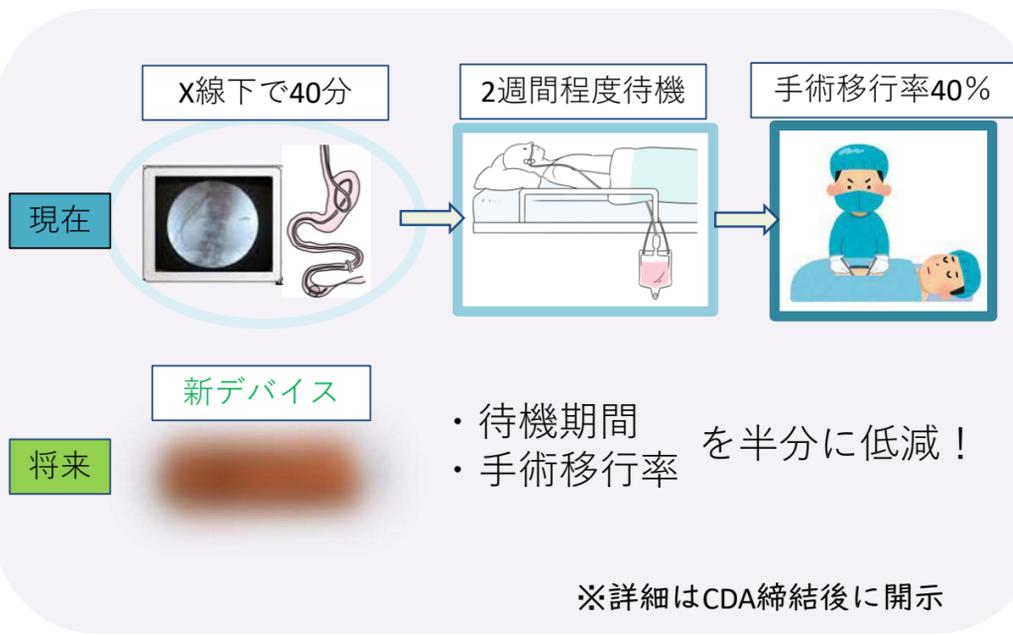
目標

癒着性小腸閉塞を有する患者さんに対して、手術移行率を減少するような新たな低侵襲治療機器デバイスの開発。

医療ニーズ・解決すべき課題

癒着性小腸閉塞の治療として、イレウスチューブ（長さ3-4m、太さ6mm）の経鼻的挿入術が用いられるが、患者苦痛が大きく入院期間も長い割に、手術移行率は40%程度と高い。外科的手術は癒着を解除できるが、開腹手術は新たな癒着を生む可能性があるため、外科医は避けた。このような課題から、低侵襲かつ治療効果の高い癒着性小腸閉塞の治療が求められる。

新規性・優位性



連携への関心

【連携に関心のある業種】

- 医療/検査（機関）
- 機械/装置
- 医療/診断/分析（機器）
- ベンチャーキャピタル

【連携に期待する事】

医療機器開発、臨床試験の実施、スタートアップ支援

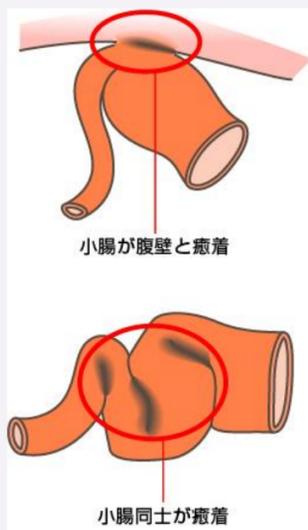
研究概要

Key Words: #医療機器・器具, #Small bowel obstruction(SBO)

※詳細はCDA締結後に開示

小腸閉塞の病因^{1~3}

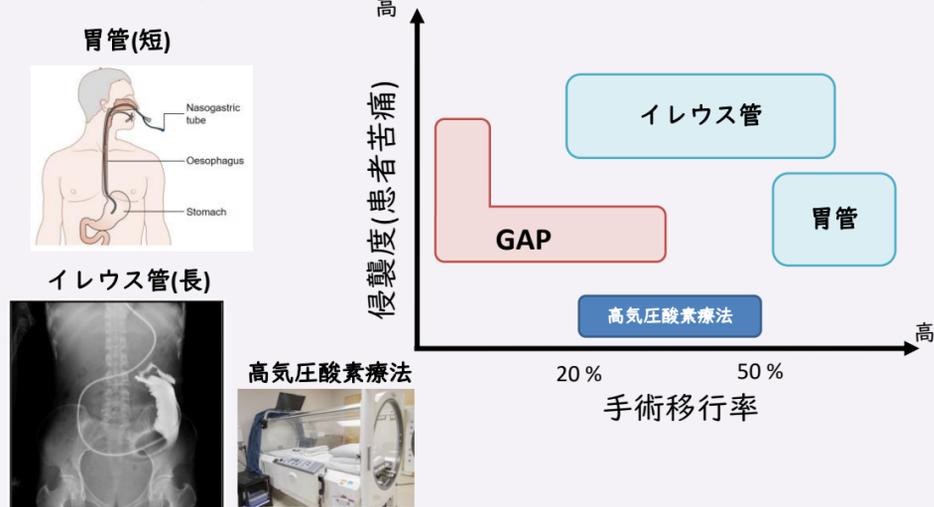
- 癒着 60%
 - がん
 - ヘルニア
 - その他
- クローン病、胆石、軸捻転症、腸重積症



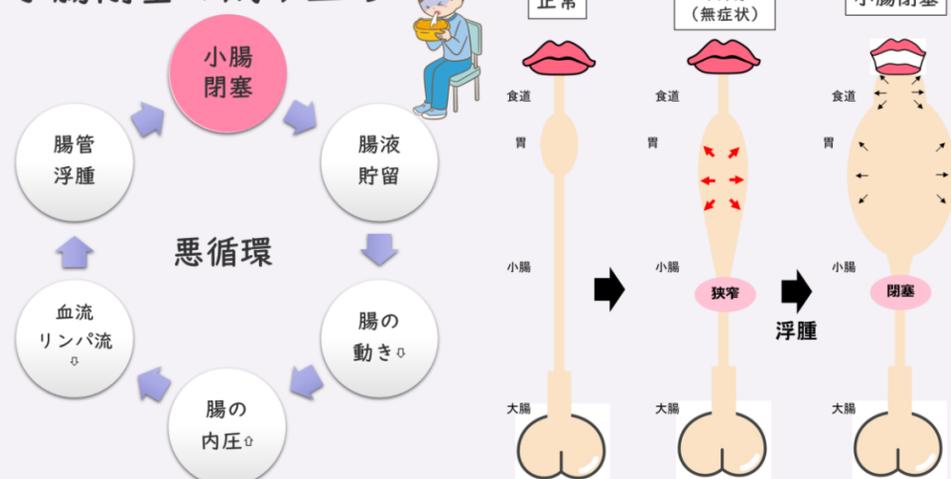
癒着の主な原因
お腹の手術

1. Miller G, et al. Gordon PH. Am J Surg 2000; 180:33.
2. Bizer LS, et al. Surgery 1981; 89:407.
3. Lawal OO, et al. S Afr J Surg 2005; 43:34, 36.

内科的既存治療の分析：悪循環を断ち切る！



小腸閉塞の成り立ち

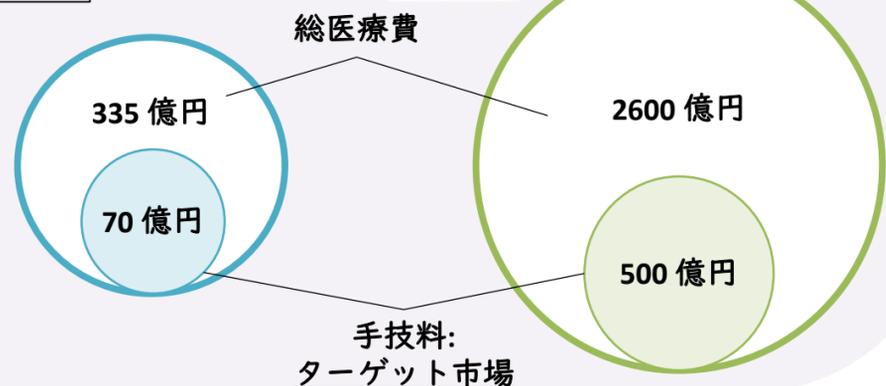


市場分析

癒着性小腸閉塞患者

日本 78,000人

アメリカ 300,000人以上



気管挿管操作を補助する医療機器の開発研究



国立がん研究センター東病院麻酔科
科長：橋本 学

CPOT #21-A-31

ビジョン

- **ビジョン**
気管挿管をサポートする機器の開発を通じて、麻酔科不足の状況改善を目指す。
- **解決したい医療ニーズと研究開発の目的**
患者に安全な気管挿管を提供するためには、長期間の適切な研修が必要である。また、気管挿管は、新型コロナウイルスをはじめとした高い感染のリスクを伴う。本開発研究では、機械学習の学習データ共有によって長期の研修期間が不要で、また、感染の心配のない機器での気管挿管を可能にすることで、患者側、医療者側の安全性の向上というメディカルニーズ実現を目指す。

新規性・優位性

[新規性]

現在、同様のデバイス開発で上梓までを展望にしている施設からの報告は見当たらず、いわゆるブルーオーシャンと言える。

[優位性]

当施設では、開発現場と臨床現場が近接、密接な関係にあるため、開発側のプロトタイプに対する臨床側のフィードバックが円滑で速やかである。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

機械/装置

【連携に期待する事】

特許の共同出願、医療機器の共同開発、臨床試験の実施、スタートアップ支援など

研究概要

Key Words: #医療器具, #AI

【目的】

- 気管挿管をサポートする機器の開発を通じて、麻酔科不足の状況改善と患者側、医療者側双方の安全性向上を目指す。

【背景】

- 気管支鏡下気管挿管は、喉頭鏡による気管挿管が困難な場合に用いられる手技で、ビデオ喉頭鏡が汎用される現代においても、麻酔科医にとって重要な手技である。しかしながら、通常、実施する機会は施設によるばらつきが多く、修練を積むのが困難な手技であるといえる。

【現段階までの状況】 ※詳細はCDA締結後に開示。

- 気管挿管時の目になる部分と腕になる部分の開発をそれぞれ進めている。
- 目になる部分については深層学習をもとにしたAI技術を利用し、臨床画像を対象に気道を認識させることに成功した。
(日本麻酔科学会第70回学術集会にて発表)

気道認識AI



咽喉頭表在癌の診断を支援するAIシステム開発



国立がん研究センター東病院
副院長：林 隆一

C POT #22-A-18

ビジョン

- 咽喉頭表在癌の診断を支援する咽喉頭ビデオスコープのAIシステム開発を目指す。
- 咽喉頭表在癌において、咽喉頭ビデオスコープの特殊光観察によって発見することが可能であるが、咽喉頭表在癌の診療経験に依存する。本シーズは、咽喉頭ビデオスコープに咽喉頭癌診断を支援するAIシステムを搭載し、早期発見、患者の生存率向上に貢献できる。

新規性・優位性

【新規性】

これまでに咽喉頭ビデオスコープを用いた診断支援AIの報告はないため新規性が高く、本機器開発や特許取得が可能である点。

【優位性】

- ①当院は咽喉頭表在癌に対する咽喉頭ビデオスコープ検査や手術件数、画像数が多いため、大量のデータを保有している点。
- ②当院は消化管内視鏡で撮影した咽喉頭画像が豊富にあり、これらの画像を教師データとして利用することができる点。
- ③当院の経験豊富な頭頸部外科、消化管内視鏡科専門医がアノテーションを実施するため教師データの質が高い点。
- ④当院で行われた消化管内視鏡画像を用いたAI開発に関する先行研究の経験を活かせる点。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

- 医療/検査（機関）
- IT・エレクトロニクス/デジタル
機械/装置
- 医療/診断/分析（機器）
- 画像診断系のソフトウェア開発会社等

【連携に期待する事】

- 事業を前提とした共同開発、特許の共同出願、非臨床試験の実施、臨床試験の実施

研究概要

Key Words: #診断・検査, #医療機器・器具, #AI

【現状】

近年消化管内視鏡診断機器の開発、診断技術の進歩により、特殊光観察で咽喉頭癌の早期（表在癌）発見が可能となってきた。耳鼻咽喉科によって行われる咽喉頭ビデオスコープ検査でも同様に特殊光観察で表在癌を発見、診断することが可能となった¹⁾。一方、咽喉頭表在癌の診断力に乏しく、特殊光観察が十分に普及していない診療所や海外における耳鼻咽喉科にとって、咽喉頭表在癌の診断をサポートするAIシステムのニーズは大きい。

しかし、消化管内視鏡画像によるAI診断モデル作成の報告はあるが²⁾、咽喉頭ビデオスコープ画像による咽喉頭癌診断支援AIシステムの実用化例は存在しない。

【目的】

我々は本研究において、咽喉頭領域のビデオスコープを用いた耳鼻咽喉科医による咽喉頭癌診断を支援するAIシステムの開発を目指す。さらに開発したAIシステムによる咽喉頭表在癌の診断精度を上げることが、早期発見につながり、患者の生存率の向上に貢献できる製品を作ること目標としている。

【方法】

咽喉頭ビデオスコープ検査画像を収集し、咽喉頭表在癌の診断に関する機械学習を行いAIモデルの構築を行う。頭頸部外科、消化管内視鏡科専門医が正解情報を付与し、後ろ向きに収集した画像を用いて構築したAIモデルの診断精度を検証する。AIモデルを用いて実臨床への使用を想定したAIシステムを構築する。

【関連文献】

- 1) Muto, et al. (2010) J Clin Oncol 28: 1566-72.
- 2) Inaba, et al. (2020) Head Neck 42: 2581-2592.

【知財に関するアピールポイント】

- ・ AIデジタル関連の特許出願数：12件以上（2022年度実績）
- ・ 咽喉頭ビデオスコープ検査を対象とした認識技術に関する特許出願はほとんどなく、研究成果として特許出願できる余地が大きい。



AIシステム搭載



DDS製造法の開発

C POT #22-A-20

大阪大学医学研究科
教授：山本 浩文

ビジョン

- 難治性癌に対して多くの核酸医薬が開発されているが、患部に効率よく核酸を送達するDDS(drug delivery system)がないことが問題となっている。
- 私達はこれまでに多くの動物モデルで核酸を効果的に患部に届け、癌をはじめとする疾患モデルの治療に成功してきた。
- 本シーズでは、正常臓器への集積がなく、短期間の集中治療で転移性癌を根治することを目的として、そのためのDDSの製造開発を目指す。

新規性・優位性

- ✓ 既存の多くのDDSは核酸の肝臓への集積がみられ、細胞死誘導性の核酸医薬は肝障害を引き起こすため利用できない。
- ✓ 本シーズで開発するDDSは肝臓への集積がないために、細胞死誘導性の核酸による副作用がない。
- ✓ 無修飾（天然型）の核酸でも高い抗腫瘍効果を発揮する。
- ✓ 製造費が安価なため連日の投与が可能
- ✓ 転移性癌の根治を目指せる。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

- 製薬企業
- 医療/検査（機関）
- CMO/CDMO/CRO/SMO

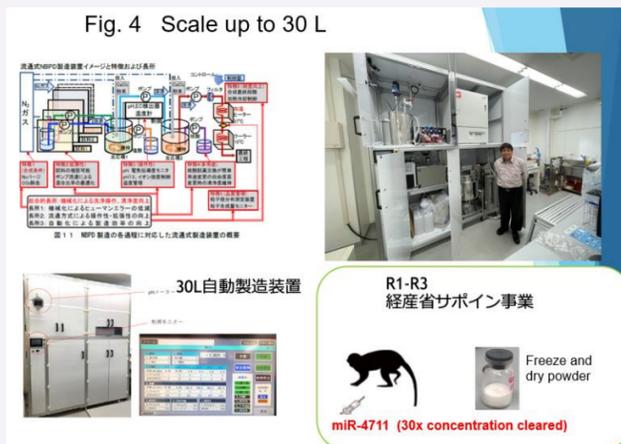
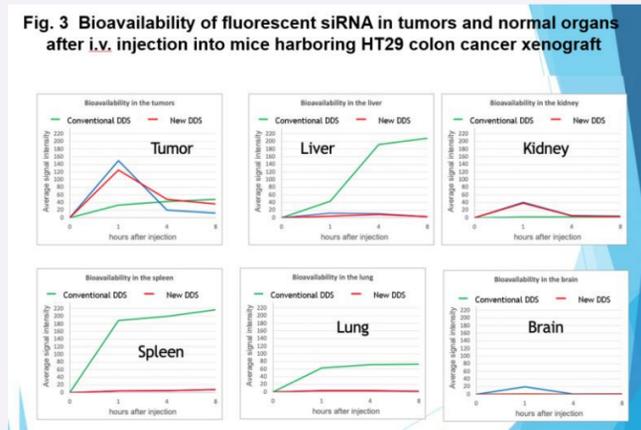
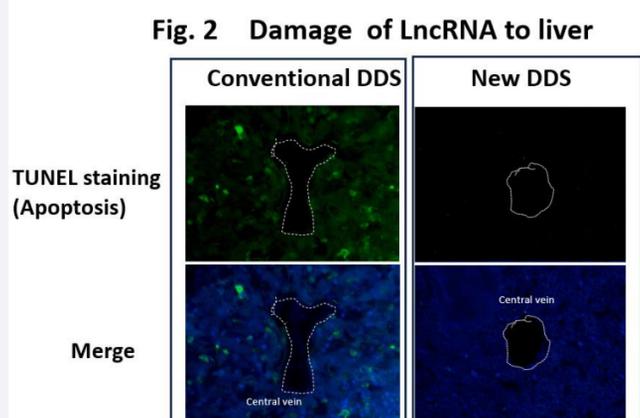
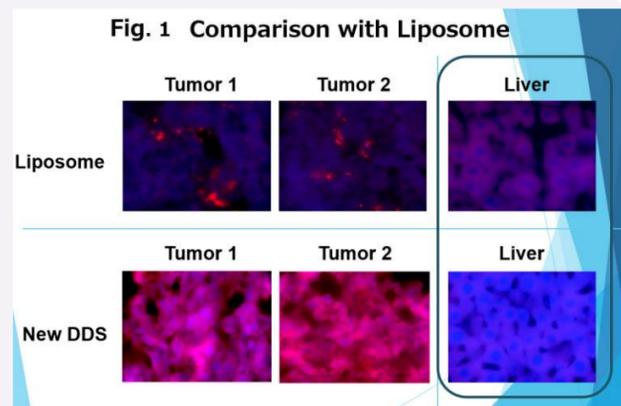
【連携に期待する事】

- 治験薬製造、臨床試験の実施、マウス実験用試薬の世界供給、ペット産業への進出

研究概要

Key Words: #DDS, #siRNA, #microRNA, #cancer

- Liposome に比べて新型DDSではマウスへの静注後に腫瘍細胞への核酸の取り込みが圧倒的に多く、肝臓では少ない（図1）。
- 肝毒性のあるLncRNAを静注すると、従来型のDDSでは肝不全でマウスが死亡するが新型のDDSでは肝障害はみられない（図2）。
- 静注後の経時的観察でも肝臓をはじめとする正常臓器への集積はみられない（図3）。
- サポイン事業で30Lのスケールアップを達成（図4）。



References（静注投与のみ）

Wu Xin, et al. (2015) PlosOne 10: e0116022.
 Takahashi H, et al. (2015) Mol Cancer Ther 14:1705-16. Takeyama H, et al. (2015) Mol Cancer Ther 13:976-85.
 Ogawa H, et al. (2015) PlosOne 10, e0127119. Hiraki M, et al. (2015) Mol Therapy NA 4, e231.
 Inoue A, et al. (2018) Mol Cancer Ther 17:977-987. Fukata T, et al. (2018) Mol Therapy NA 12:658-671.
 Takahashi H, et al.(2018) Frontiers in Immunology 9:783. Tamai K et al. (2018) Mol Cancer Ther 17: 1613-1622.
 Morimoto Y, et al. (2020) Br J Cancer 122:1037-1049. Wu X, et al. (2021) J Pers Med 11: 1160.
 Wang J, et al. (2022) Int J Oncol 60:13. Tsujimura N, et al. (2023) Pharmaceuticals 16: 618.

胆道細菌叢に着眼した新規がん免疫治療開発

C POT #22-A-32

国立がん研究センター先端医療開発センター免疫TR分野
特任研究員：熊谷 尚悟



ビジョン

- 進行胆管癌では化学療法併用免疫チェックポイント阻害剤(ICI)治療が標準治療であるが、効果を高める必要がある。本研究の結果、得られる可能性のある製剤はICIによる抗腫瘍効果を増強させる効能・効果が生み出されることを目標としている。
- 胆管がん手術検体を多層オミックス解析を実施し、抗腫瘍免疫応答を活性化する胆道細菌叢を同定する。さらにはその詳細な機序を解き明かし、複合免疫療法治療耐性改善につなげることを目標とする。
- もし特定の菌種のICI治療と併用する製剤化の可能性を示すことができれば、胆道系悪性腫瘍の予後改善につながると予想される。

新規性・優位性

- 胆道系悪性腫瘍に対する新規がん免疫治療戦略を考える上で、胆道系腫瘍特有の多角的な腫瘍微小環境の理解が重要である。
- 胆管がんに関する免疫応答に関する解析としては、数例単位で単一細胞レベルのトランスクリプトームを実施した報告が散見される。
- 胆道系腫瘍の腫瘍局所に関する過去の報告は腫瘍遺伝子異常のみを検討した報告か、腫瘍浸潤免疫細胞を検討した報告がほとんどであり、腫瘍局所を全体のネットワークとして腫瘍ゲノム異常・網羅的細菌叢解析・免疫応答などの様々な観点から詳細にメカニカル解析し、治療標的因子を提案した報告はほぼ認められない。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

- 製薬企業
- 医療/検査（機関）
- バイオテック/創薬支援
- 食品/飲料
- 医療/診断/分析（機器）
- ベンチャーキャピタル

【連携に期待する事】

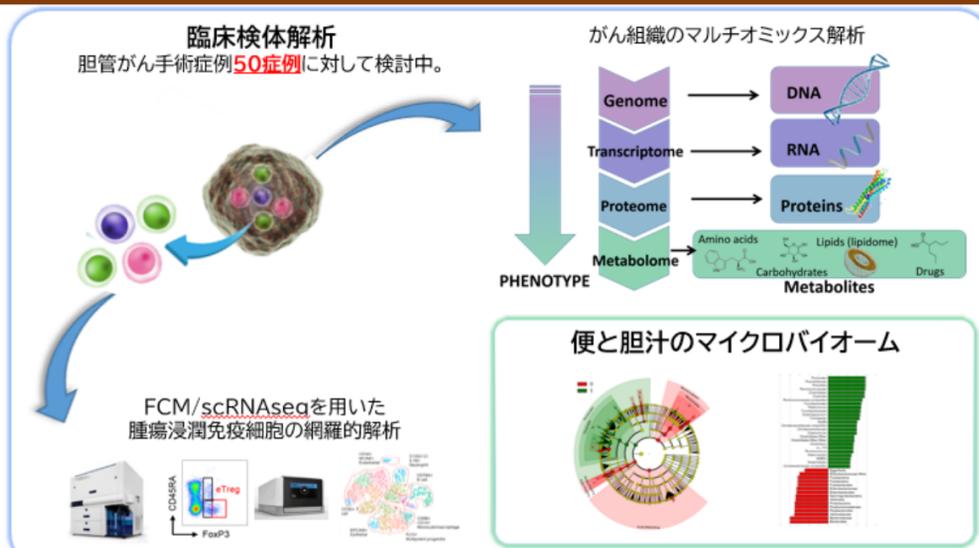
特許の共同出願、臨床試験の実施、スタートアップ支援

研究概要

Key Words: #バイオマーカー, #免疫応答, #腸内細菌叢, #代謝系

- 近年、免疫チェックポイント阻害剤(ICI)のがん治療における効果が科学的に証明された。しかしICIに耐性の症例も多く、効果予測バイオマーカーや効果を高める治療法の開発が必要である。がん免疫の本態はCD8陽性T細胞による細胞性免疫だが、自己への免疫応答を抑制制御する仕組みとして制御性T細胞(eTreg)が存在し、がん免疫でも重要性が認識されている。
- これまで我々はCD8陽性T細胞と抗腫瘍免疫を抑制するeTregと腫瘍遺伝子異常との関係を検討し（Kumagai S, et al. Nat Rev Cancer 2021, Immunity 2020）、ICIの奏効におけるCD8陽性T細胞やeTregの役割を明らかにし続けてきた。
- 我々はICI治療を実施した患者の生検体を解析し、ICI奏功にかかわる重要な免疫表現型を同定し(Kumagai S et al. Nat Immunol 2020)、バイオマーカーとして企業導出した経験を持つ。さらには臓器特有の環境と免疫応答との関連を検証する実験技術も持ち合わせている(Kumagai S et al. Cancer cell 2022)。

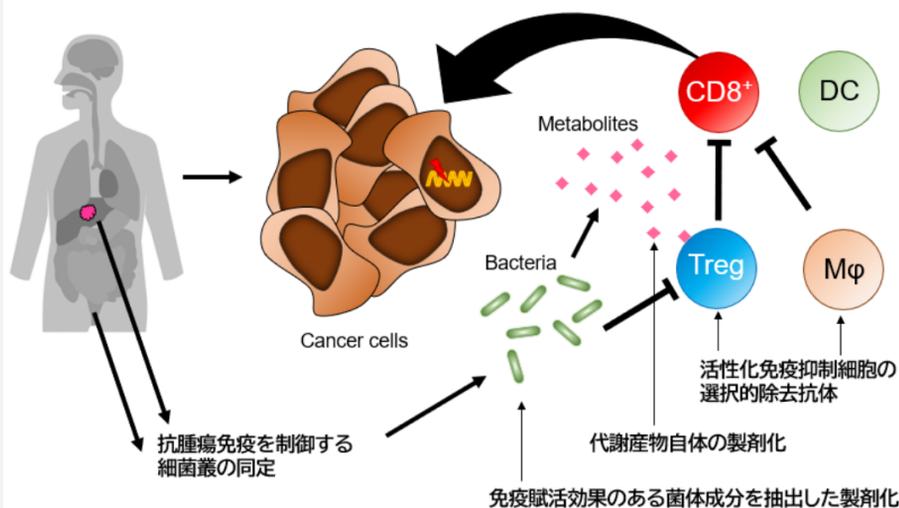
現在の研究の研究計画



胆管がんについて、免疫・ゲノム・代謝・細菌叢の4つの視点から統合解析を実施し、がん免疫治療の耐性機構を解き明かす。

研究の目標

1. がん免疫治療抵抗性を示す胆管がんへの治療戦略の樹立
2. 胆道の特異性に着目した新規バイオマーカー探索や新規免疫複合療法の開発



直腸癌術後排便機能障害に対する脂肪組織由来幹細胞 および脂肪組織を用いた新規再生治療法の開発

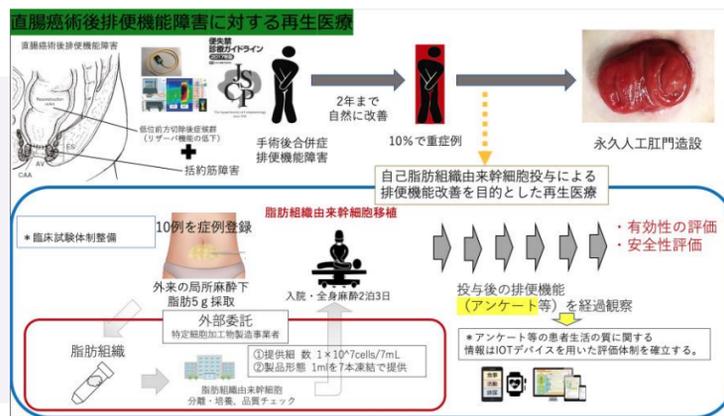
C POT #22-A-46

国立がん研究センター東病院大腸外科・クオリティマネジメント室
室長：西澤 祐吏



ビジョン

- 排便機能障害に対して、自家の脂肪組織を用いた排便機能を改善させる再生医療を提供すること。
- 現在は高度な排便機能障害に対して、最終的には永久人工肛門を造設することしか対応方法がない。この人工肛門となる患者さんを減らすことと、排便機能障害の程度を軽減して、患者QOLを向上させることが目的である。



新規性・優位性

現在の先行研究や実臨床で実施されている脂肪幹細胞を用いた再生医療については、他家細胞を用いた製剤化された細胞や、セルーションシステムに代表される非培養の自家脂肪幹細胞を用いた再生医療がほとんどである。自家の脂肪を少量、低侵襲で採取することで、多くの脂肪幹細胞を利用できる培養系脂肪幹細胞を用いた再生医療は、安全で有効性の高い治療方として新規性がある。培養系脂肪幹細胞を用いた治療法における最大のメリットと考えられる複数回投与と、足場としての脂肪組織を用いた、より効果的な治療法の研究開発を目的としており、他家の製剤や非培養の脂肪幹細胞の単回投与と比較して効果が期待できるため、費用対効果として優位性のある治療法の確立につながる。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

- 製薬企業
- 医療/検査（機関）
- バイオテック/創薬支援
- ベンチャーキャピタル

【連携に期待する事】

臨床応用する際に細胞加工・提供体制で参画してくれる、研究の臨床導出にも感心を持ってくれる企業と連携できることを期待している。

研究概要

Key Words: # 体性幹細胞, # 排便機能障害, # 直腸癌術後, # 培養脂肪幹細胞, # 複数回投与

【直腸癌の術後排便機能障害】

大腸癌は罹患数の最も多い疾患であり、直腸癌単独でも6位に位置している。また直腸癌の5年生存率は7割を超えており、比較的根治が得られる疾患である。直腸癌に対する肛門温存手術が普及したが、術後排便機能障害の割合は 80-90% と高率であり、患者さんは年々増え続けている。加齢等でおこる特発性便失禁も含めると排便機能障害を抱える患者は潜在的に多く、排便機能障害の治療に関するマーケットは大きい。2017年に日本大腸肛門病学会から便失禁診療ガイドラインが刊行され、便失禁診療が一般的に行われる時代となってきたが、便失禁が高度な場合は人工肛門を造設している。低侵襲な再生医療が便失禁治療として確立することが期待されている。

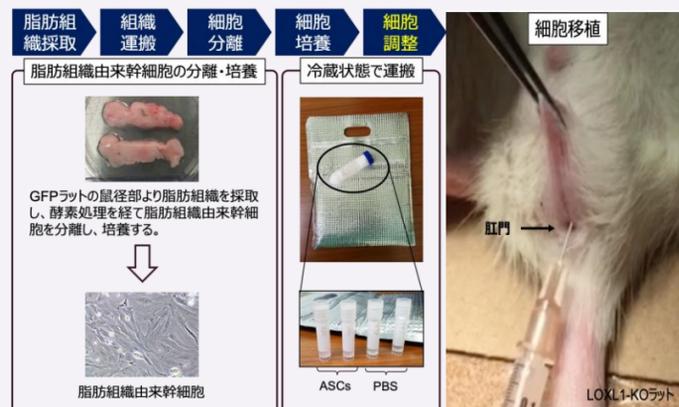
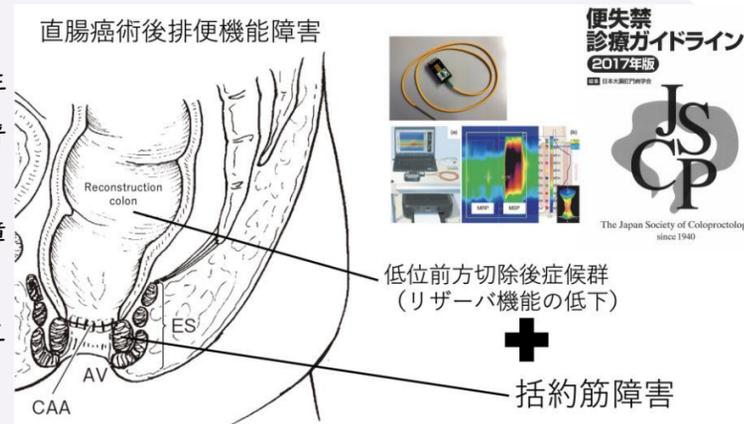
【現在までの研究】

便失禁モデルとして LOXL1-KO (Lysyl oxidase like-1 knockout) ラットを用いた。鼠径部脂肪組織より樹立したASCsを肛門の 3、6、9、12 時の位置に移植した。無処置群として SD ラットを用いて、移植4週間後に肛門電気刺激下における肛門閉鎖圧は移植群では対照群と比べ有意に高く、無処置群と同等レベルを示した。ASCs の局所移植は便禁制効果を高めることが明らかになった。次に ASCs 移植群と ASCs+ 脂肪組織移植群を比較し、足場となる脂肪組織が便禁制効果に与える効果を検討したところ、ASCs と ASCs+ 脂肪組織をそれぞれ 2 回移植することで、より便禁制効果を高めることが明らかになった。本研究では、より適切な移植回数と足場組織の必要性を確立したモデルラットで検討することで、低侵襲かつ効果的な移植方法を確立する。

【関連研究】

我々再生医療グループでは骨盤底機能改善を念頭に、尿失禁に対する培養系脂肪幹細胞による再生医療研究を実施しており、先行研究として再生医療等安全性確保法のもと臨床研究を実施中である。（臨床研究体制、細胞提供体制の確立が同グループ内で進捗している。）

出願特許：特願 20221006
発明の名称：組織再生用組成物の製造方法および製造装置
出願日：2023年2月17日，出願人：国立研究開発法人国立がん研究センター



R-loop制御機構を標的とした新規核酸医薬の開発



CPOT #2023-S-07

国立がん研究センター研究所がん幹細胞研究分野
研究員：町谷 充洋

ビジョン

骨や軟部組織から発生する悪性腫瘍である肉腫は、多様性に富んだ希少がんであり、治療法の開発が遅れている。肉腫細胞はテロメラーゼ活性がないため、その酵素活性サブユニットであるhTERTの存在が認識されることはなかったが、我々は、hTERTが、広くがん種を超えて存在し、hTERTのRdRP機能阻害が肉腫を含む非上皮系悪性腫瘍に対して抗腫瘍効果を示すことを見出した。さらに、FANC/BRCA遺伝子に変異を有するBRCAnessながんに対して、RdRP阻害が有効であることを明らかにしてきた。そこで、本研究では、hTERTのRdRP活性における分子機序の解明に基づいた、RdRP阻害法を開発することを目指す。

- 肉腫を標的にしたRdRP阻害による治療法の開発を目指す。
- FANC/BRCA変異を有する腫瘍を標的にしたRdRP阻害による合成致死法の開発を目指す。

新規性・優位性

- hTERTの逆転写活性を標的とするがん治療法の開発が世界中で行われてきたが、本研究では、hTERTのテロメラーゼ活性ではなく、RdRP活性に着目し、これを標的にした新規がん治療法の開発を目指す。
- RdRPによるR-loop制御機構を標的にした新たながん治療法。
- テロメラーゼ活性がないことが知られている肉腫などの非上皮系悪性腫瘍におけるhTERTのRdRP活性を標的とする。
- 新たに見出したFANC/BRCA遺伝子とRdRPの阻害による合成致死法を開発する。
- これらのがん細胞において、RdRP阻害による殺細胞効果を確認。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

製薬企業
バイオテック/創薬支援

【連携に期待する事】

特許の共同出願、治験薬製造、臨床試験の実施

研究概要

Key Words: #RNA, #核酸医薬, #hTERT, #RdRP

【背景】

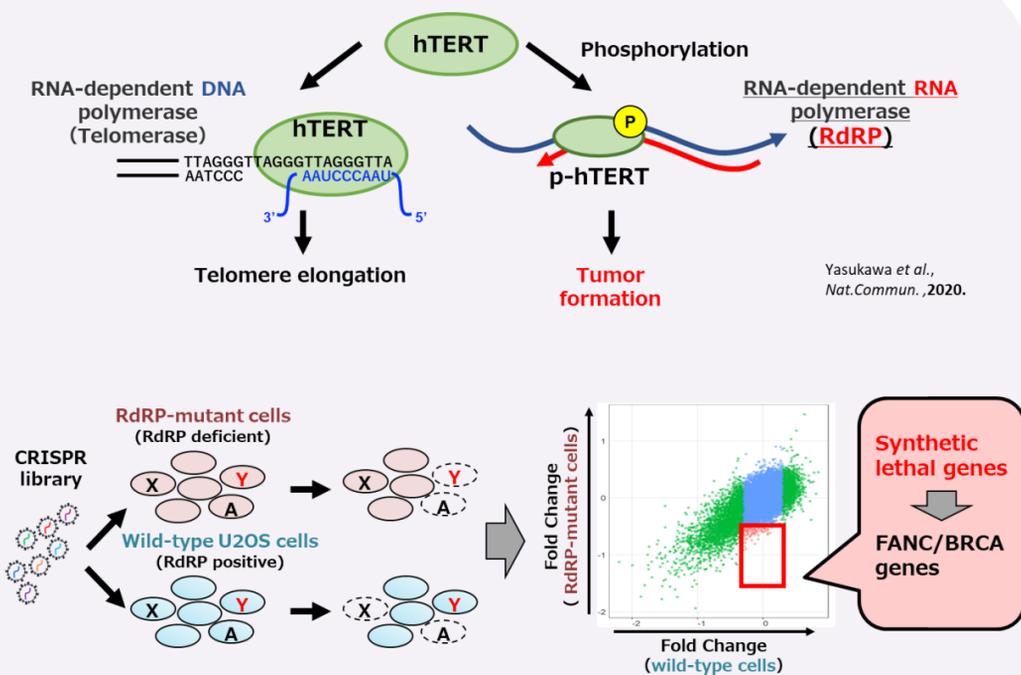
テロメラーゼ逆転写酵素 (hTERT) によるテロメア構造形成は、ゲノム安定性の維持において非常に重要な機能であるが、肉腫などの間葉系細胞に由来する悪性腫瘍はテロメラーゼ活性を全く示さないことが知られている。これまでに我々は、hTERTがリン酸化されることで、テロメラーゼ活性とは別に、RNA依存性RNAポリメラーゼ活性 (RdRP活性) を示し、多様ながんの増殖能、悪性度に関わることを明らかにしてきた (Yasukawa et al. Nat Commun 2020他)。また、その後の研究で、テロメラーゼ活性のない肉腫系悪性腫瘍でもリン酸化hTERTが発現し、hTERTのRdRP機能阻害が抗腫瘍効果を示すことを見出した。さらに、RdRP欠損細胞を作製し、CRISPRスクリーニングを実施したところ、RdRPとの合成致死遺伝子として、BRCA/FANC経路の遺伝子群を同定し、RdRP活性の阻害とBRCA/FANC遺伝子の変異が、合成致死につながることを明らかにした。

【目的】

hTERTのRdRP活性における分子機序の解明に基づき、肉腫やFANC/BRCA変異を有する腫瘍を標的にしたRdRP阻害法を開発することを目指す。

【関連文献】

Yasukawa et al. (2020) Nat Commun 11(1):1557



Yasukawa et al., Nat. Commun., 2020.

新規デスアシルグレリン受容体をターゲットとした薬剤性心障害ならびに心不全全般における予防、治療薬の創薬



国立がん研究センター東病院支持・緩和研究開発支援室

特任研究員：上園 保仁

CPOT #21-A-06

ビジョン

- ドキソルビシン（DOX）等の抗がん薬は6～30%で晩発性を含む心毒性を示し、患者 Quality of Life（QOL）の著しい低下をきたす。
- DOX 心毒性を改善するメカニズムの探求を行う中で、グレリンからアシル基のはずれた、グレリン受容体に結合しないデスアシルグレリン（DAG）が心毒性改善を示すことを見出し、さらに不明であった DAG の新規受容体（DAGR）を初めて同定した。
- DAG/DAGR シグナルは、心不全をきたす病態シグナルに働き、心不全を改善できる可能性を見出した。
- DAGR 活性化化合物は、DOX 心毒性改善薬を含む心不全全般の治療薬シーズになる可能性がある。
- 独自の DAG/DAGR アッセイスクリーニングシステムを用い、すでに内因性 DAG の効果を上回る新規ペプチドを同定している。

新規性・優位性

- 1) 新規 DAGR のシグナルメカニズム情報を有しているのは申請者グループのみである。
- 2) DAGR ノックアウト細胞およびノックアウト（コンディショナル）マウスを用いた DAG の効果の情報を有している。
- 3) DAG/DAGR シグナルを利用した DAG 様化合物を同定するための in vitro スクリーニング系を構築しており、すでに内因性 DAG 作用を上回る新規ペプチドを同定している。
- 4) DAG/DAGR が全般的な心不全改善効果を有する可能性についての Mode of Action（MOA）をほぼ得ている。

企業導出に重要な創薬ターゲットの同定、新規ペプチドスクリーニング法開発、内因性 DAG を上回る新規ペプチドを有している。また、DAGが心不全治療につながるメカニズム MOA を明らかにしている。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

製薬企業・化学/繊維・医療/検査（機関）
 バイオテック/創薬支援
 ベンチャーキャピタル

【連携に期待する事】

- 1) 新規DAGR情報を共有し非臨床レベルから創薬を協働する
- 2) 特許（申請準備中）の共同出願
- 3) 非臨床試験を終了させ、共同での企業導出をめざす

研究概要

Key Words: #低分子化合物, #バイオマーカー, #シグナル伝達解析, #創薬, #支持療法

【背景】

抗がん薬 DOX:
 がん化学療法に欠かせないアントラサイクリン系薬剤
 持続的あるいは晩発性の心毒性が出現し、がん治療の完遂を妨げる
 → 患者の生活の質（Quality of Life）の長期低下

治療を完遂するため、心毒性を軽減する治療法の開発が重要

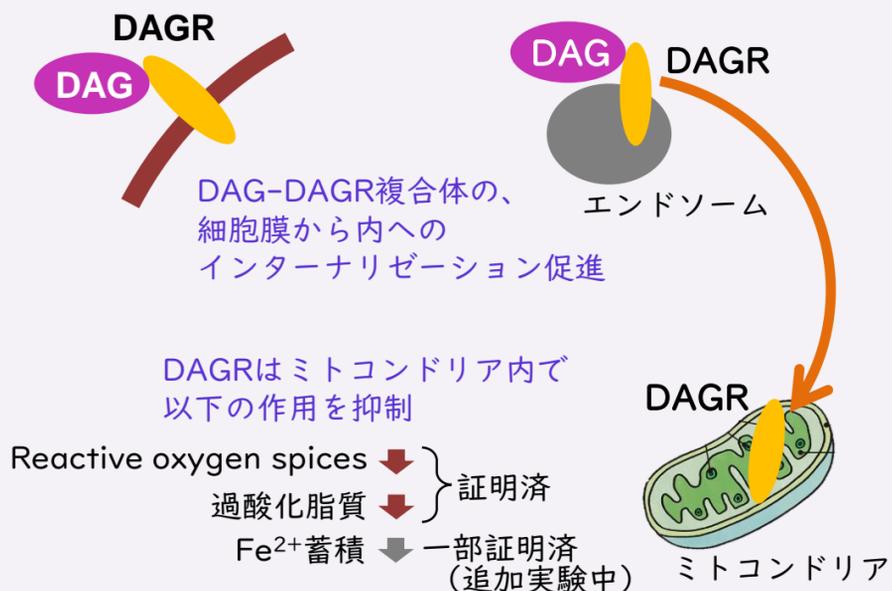
【概要】

私たちは、グレリン（食欲促進ペプチド、児島らが発見1999年文献1）からアシル基がはずれたペプチドである DAG が抗がん薬 DOX による心毒性を改善することを見出した。現在 DAG はグレリン受容体シグナルを介さず、固有の DAGR により作用すると考えられている（文献2,3,4）。
 私たちは、新規 DAG 受容体を同定した。加えて DAG/DAGR シグナルは心機能障害（心不全）を引き起こすと考えられるシグナルを改善することがわかった。
 現在までに DAG/DAGR アッセイスクリーニングシステム（開発済）を用い、内因性 DAG の作用を上回る新規ペプチドを同定している。

【関連文献】

1. Kojima, Masayasu, et al. (1999) Nature 402: 656-660.
2. Baldanzi, Gianluca, et al. (2002) J Cell Biol 159: 1029-1037.
3. Yanagi, Shigehisa, et al. (2018) Cell Metab 27: 786-804.
4. Xiao M, et al. (2014) Am J Physiol Endocrinol Metab 306: E311-323.

DAG/DAGRシグナルの活性化はDAG/DAGR複合体の細胞内インターナリゼーションを促進し、ミトコンドリア内に移動したDAGRがDOX心障害ならびに心不全につながるいくつかの病態を抑制

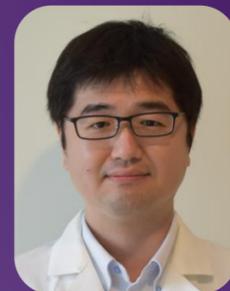


心不全につながる病態をDAGが抑制

DAG-DAGRシグナルはDOX心障害を含む汎心不全治療に関与？

- Apoptosis ↑
- Ferroptosis ↑
- Autophagy ↑
- 活性酸素 ↑

新規Fc糖鎖改変技術の抗体医薬品開発への応用



C POT #21-A-13

国立がん研究センター先端医療開発センター新薬開発分野

ユニット長：高島 大輝

ビジョン

➤ どのような製品・サービス等を目指すのか。

独自のFc改変技術を用いて、抗体の物性、エフェクター機能、動態を制御する。新規のFc構造を設計し、次世代の抗体医薬品開発に貢献する。我々のFc糖鎖改変技術を抗体修飾に応用し、次世代の抗体-薬物複合体 (antibody-drug conjugate: ADC) やRI標識抗体を開発する。

➤ どのようなアンメットメディカルニーズに対する治療を目指すのか。

AMED次世代がん医療加速化研究事業では、既存の放射線治療による合併症を回避・克服することを目指して、標的アルファ線治療の開発を行っている。

新規性・優位性

【新規性】

1. 我々が持つ糖鎖合成のノウハウと独自の改変方法を用いることで、既存の手法よりも多様なFc糖鎖の構造設計が可能となった。新規のFc構造を持つ抗体医薬品を創出できる。

【優位性】

1. 多様なFc構造の設計が可能である。
2. 改変後は均一なFc糖鎖を持つ抗体となる。均一構造に基づく、機能と動態制御が可能である。免疫原性の軽減も期待できる。
3. 抗体修飾のノウハウや国立がん研究センター柏キャンパスのRI管理区域内の研究環境を活用し、改変抗体の*in vivo*イメージングや動態評価が可能である。技術開発から評価までをシームレスに実施できる。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

製薬企業
バイオテック/創薬支援
CMO/CDMO/CRO/SMO

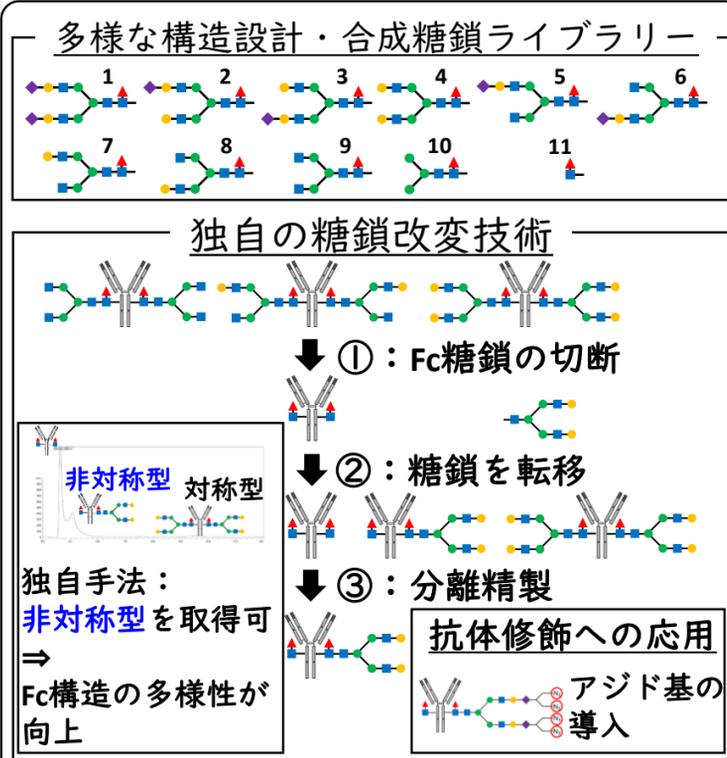
【連携に期待する事】

抗体改変・抗体修飾技術の共同開発、特許の共同出願

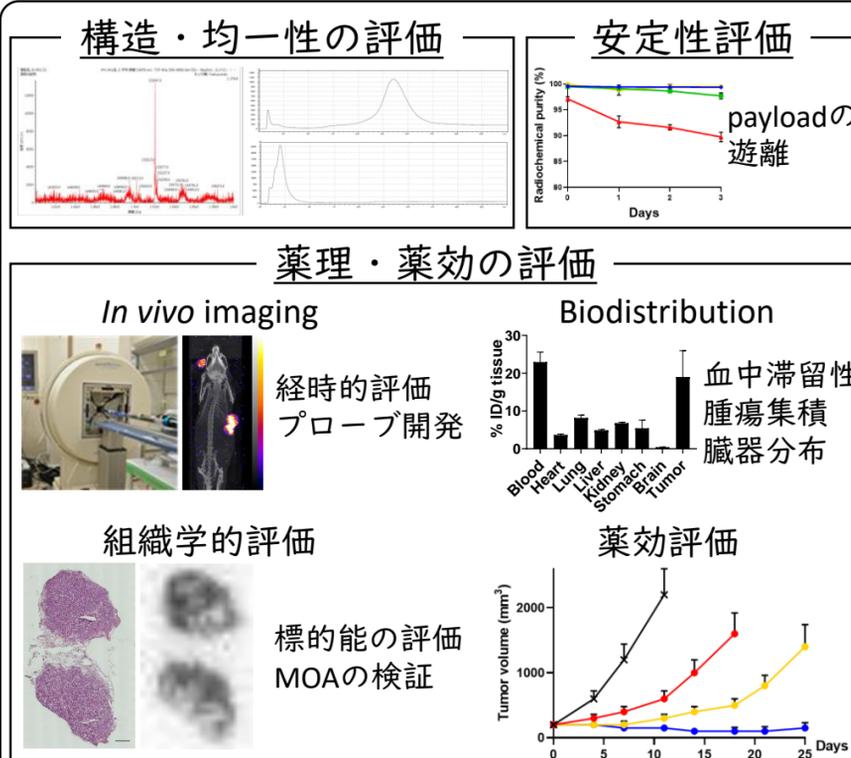
研究概要

Key Words: #抗体改変・標識技術, #イメージング

基礎技術開発



技術の評価・POC取得



アプリケーション

抗体機能の制御

- ・ ADCC活性
- ・ CDC活性

体内動態の制御

- ・ 腫瘍特異性の向上
- ・ 毒性軽減
- ・ MOAの制御

抗体修飾技術

- ・ 均一構造
- ・ 物性の制御
- ・ payloadの遊離軽減

➤ 関連文献

Manabe, Shino, et al. (2019) *Bioconjug Chem* 30: 1343-1355.
Takashima, Hiroki, et al. (2023) *Mol Pharm* 20:1156-1167.
Hiranyakorn, Methanee, et al. (2023) *ACS Omega* 8:16513-16518.



国立がん研究センター 橋渡し研究推進センター
National Cancer Center
Center for Promotion of Translational Research