

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



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-02	大橋 紹宏	「Cold Tumor to Hot Tumor」をターゲットとした新規抗がん薬開発の基礎検討	4
A	21-A-06	上園 保仁	抗がん剤による心毒性を改善するデスアシルグレリンの新規受容体同定およびin vitro、in vivoスクリーニング系を用いた心毒性予防・治療薬の創薬開発	5
A	21-A-13	高島 大輝	抗体糖鎖の改変技術を駆使したRI標識法の構築	6
A	21-A-22	吉見 昭秀	がん抑制遺伝子を標的とした非臨床試験シーズ	7
A	21-A-27	清野 透	超多重ガイドRNA/Cas9 nickase搭載一体型アデノウイルスベクターを用いたパピローマウイルス感染病変のゲノム編集治療法の開発	8
A	21-A-38	櫻井 雅之	細胞内在性塩基編集による変異率及び部位の検出と評価技術開発	9
PreA	2022-S-4	西澤 祐吏	複数回投与と足場組織を想定した脂肪組織由来幹細胞を用いた排便機能障害に対する再生治療法の開発	10
PreA	2022-S-5	吉岡 研一	ゲノム安定性制御を作用点としたがん予防薬・サプリメントの開発	11
PreA	2022-S-6	塩谷 文章	DNA複製ストレス評価抗体の開発及びATR阻害剤バイオマーカーへの応用	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



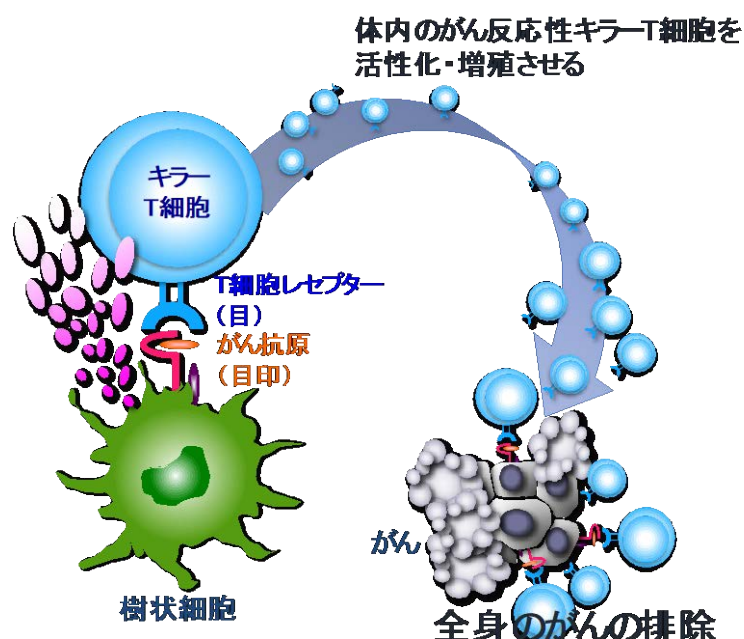
研究概要

Key Words: # iPS細胞, # 免疫応答, # 免疫チェックポイント阻害剤抵抗性,
樹状細胞, # ユニバーサル型, # 規格化, # 大量生産, # 低コスト化

【研究背景】

樹状細胞 (DC) は、免疫応答を促進する為のアクセラト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こと、品質不安定性に起因して、安定した効果が得られていないのが現状であり、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。

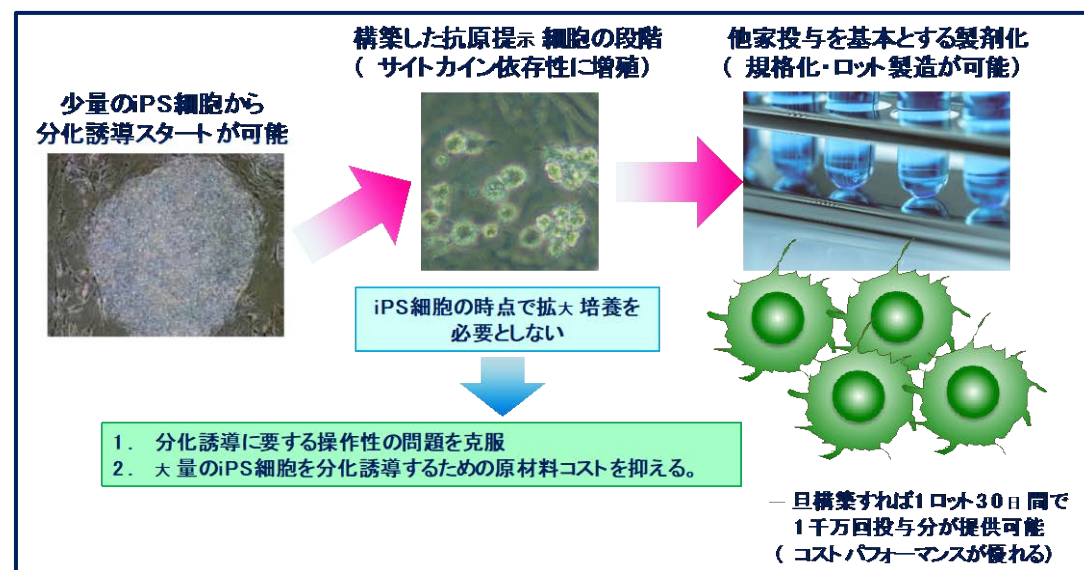


【研究開発内容】

他家iPS細胞からサイトカイン依存性に増殖可能であり、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。

本システムのメリットを以下に示す。

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



新規性・優位性

1. iPS細胞から分化誘導したミエロイド系細胞に3つの遺伝子を導入することにより、サイトカインを用いて増殖制御が可能なDC様の抗原提示細胞を構築した。
2. DC分化誘導・成熟過程など煩雑な操作を必要とせず、機能的に安定したDC様の抗原提示細胞を大量に提供できる為、今日のDC療法が抱える患者採血の負担、DC機能不安定性、及びコストの問題を克服する。
3. がん抗原提示に関与しないHLA遺伝子をゲノム編集で破壊している為汎用性に優れる。

実用化提案

- ✓ 細胞内がん抗原を標的にできるために、キメラ抗原受容体 (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。
- ✓ 製薬企業が提案する標的がん抗原を搭載した抗原提示細胞の製剤化が可能である。

知財情報

特願2020-084821 (2020.5.13), 特願2020-149486 (2020.9.4), PCT/JP2021/18121 (2021.5.13), 特願 2022-087065 (2022.5.27)

連携への関心

➤ 製薬企業

関連文献

- Zhang R, et al. (2015) Cancer Immunol Res 3(6): 668-677.
- Tsuchiya N, et al. (2019) Cell Rep 29(1): 162-175.
- Mashima H, et al. (2020) Oncoimmunol 9(1): 1814620.
- Mashima H, et al. (2021) Mol Ther Methods Clin Dev 21: 171-179
- Zhang R, et al. (2021) J Immunol Regen Med 12: 100042.

「Cold Tumor to Hot Tumor」をターゲットとした染色体不安定性誘導剤の創出

C POT # 21-A-02

国立がん研究センター/先端医療開発センター/ゲノムTR分野
ユニット長：大橋 紹宏

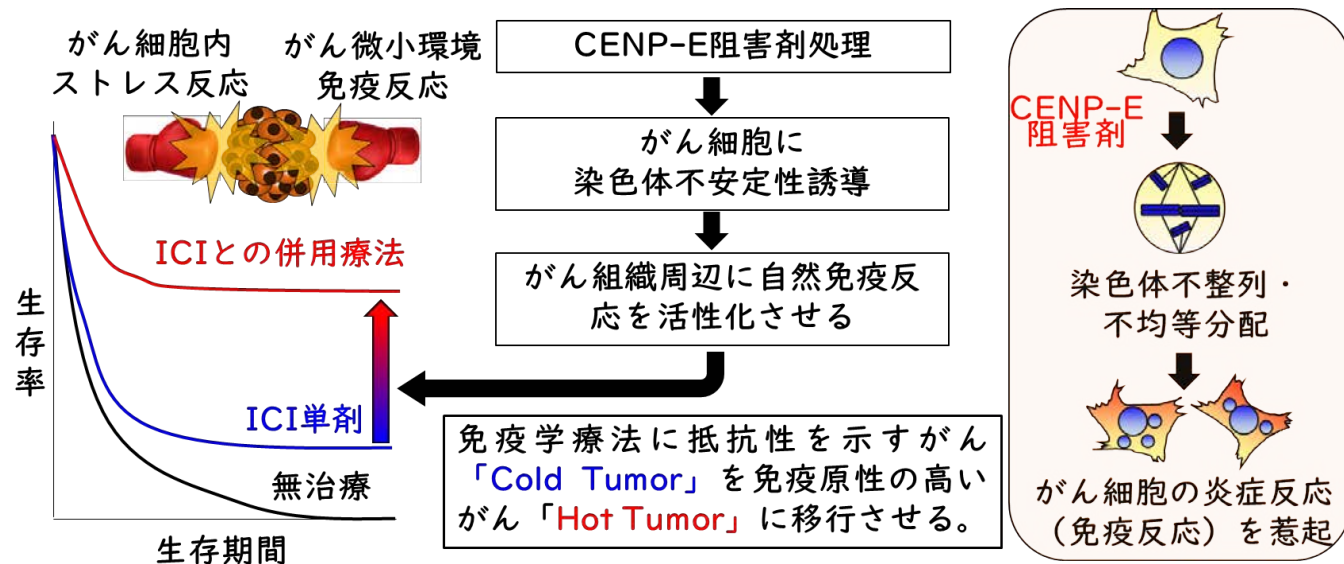


研究概要

Key Words: #低分子化合物, #免疫応答, #機械学習, #ドラッグスクリーニング

【目的】

免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) の効果増強を目指し、新規 CENP-E阻害剤を創出する。

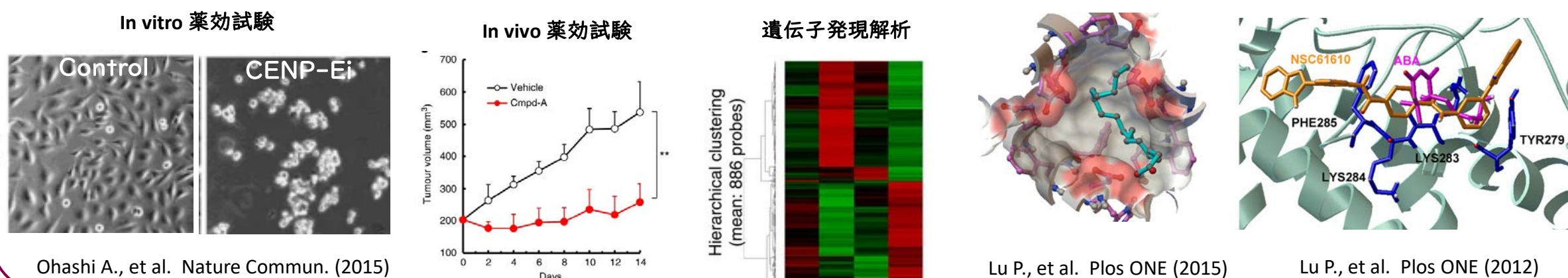


【研究体制】

創薬プラットフォームと機械学習技術の統合。NCC EPOCとフレデリック国立がん研究所との協業



【薬理解析・機能解析の実施例】



新規性・優位性

米国フレデリック国立がん研究所と連携し、AIによる in silico 化合物デザイン技術を用いた CENP-E 新規化合物の創出を進めている。さらに CENP-E 阻害剤が免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) 感受性へ及ぼす影響を実験的に証明する (前臨床 PoC の取得)。

【新規性】 現時点では臨床入りしている CENP-E 阻害剤はなく、ファーストインクラス (FIC) を狙えるポジション。

【優位性】 既存の CENP-E 阻害剤に対しては活性・物性面で優位性を期待する。
STING アゴニストに対しては「全身性免疫反応のリスクマネージメント」で優位性を期待する。
化学療法剤 (DNA 損傷剤) に対しては自然免疫誘導の強度で優位性を期待する。

実用化提案

PD-1 抗体に代表される免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) は、多くの癌種で標準療法として使用されている。一方で、ICI に抵抗性を示す「Cold Tumor」が 80% 以上存在しており、「Cold Tumor」にも効果を示す新規治療法の確立が ICI 治療における大きな課題である。

我々が提案する CENP-E 阻害剤が、ICI との併用療法によって難治性の「Cold Tumor」にも効果を示すことで、Unmet Medical Needs を克服する治療となることに期待している。

連携への関心

- 製薬企業
- バイオテック/創薬支援
- ベンチャーキャピタル

関連文献

- Ohashi A, et al. (2015) Nature Commun. 6(1): 1-16.
- Ohashi A, et al. (2015) Plos ONE 10(12): e0155675.
- Ohashi A, et al. (2016) Oncotarget 9(26): 18480-93.
- Hirayama T, et al. (2015) J. Med. Chem 58(20):8036-53.
- Hirayama T, et al. (2016) Bio Med Chem Lett 26(17):4294-4300.

知財情報

Ohashi A. : Therapeutic agent for cancer, WO 2012/008507

抗がん剤による心毒性を改善するデスアシルグレリンの新規受容体同定およびin vitro、in vivoスクリーニング系を用いた心毒性予防・治療薬の創薬開発

C POT # 21-A-06

国立がん研究センター/
先端医療開発センター/支援療法プロジェクト
プロジェクトリーダー：上園 保仁



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

ドキソルビシン (DOX) は、分子標的薬が効果をあげている今日においても、依然としてがん化学療法に欠くことのできないアントラサイクリン系薬剤である。しかしながら、ドキソルビシンには持続的あるいは晩発性の心毒性の出現が知られており、心毒性は、患者の生活の質 (Quality of Life: QOL) の長期低下をきたす。したがって、心毒性軽減法による DOX 治療の最適化のための新たな提案が必須である。

私たちは、**デスアシルグレリン (DAG)** (1999年に児島、寒川らにより見出された食欲促進性ペプチド。グレリン (Kojima M, 1999) からアシル基がはずれたペプチド) が、ラット心筋培養細胞、ゼブラフィッシュおよびマウスモデルで DOX による心毒性を抑制することを見出した (下写真: ゼブラフィッシュ例)。

DAG はこれまで、グレリン受容体とは異なる未同定の受容体を介して作用している可能性が考えられてきた (Baldanzi, G, 2002; Yanagi S, 2018)。

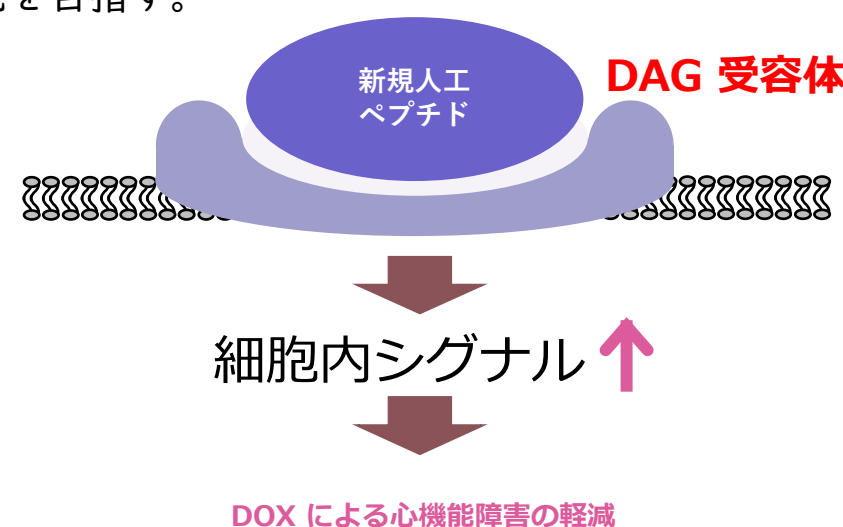
ゼブラフィッシュ胚でのドキソルビシン誘発心不全をグレリンで抑制できる



心毒性 (心嚢拡大像) が出現

心毒性を抑制

私たちは、グレリン受容体 (GHSR) とは全く異なる**新規 DAG 受容体を同定し**、かつ 600万種の人エペプチドスクリーニングの結果、DAG を上回る受容体親和性を示す約 40 種類の新規ペプチドを見出した。これらを用いて DOX の心毒性抑制法を開発し、がん治療の補助療法としての開発を目指す。



新規性・優位性

DOX の心毒性軽減を目指し、ドラッグデリバリーシステムの改良等による DOX 心毒性軽減薬がすでに開発されている。

私たちはそれに加え、新規同定した DAG 受容体を活性化する人工ペプチドを用いることで、新たなアプローチによる DOX 心毒性抑制法開発を目指し、DOX を用いた治療の最適化を提案する。

すでに 600 万種類の配列から DAG 受容体高親和性ペプチド候補のスクリーニングを完了し、動物モデルを用い、その効果を検証中である。

実用化提案

新規 DAG 受容体活性化ペプチドを開発し、臨床応用することにより、DOX の心毒性を抑え、がん患者が予定された期間・投与量の化学療法を実施できる投与治療パッケージを開発する。

心毒性をきたす抗がん薬ならびに分子標的薬は複数あるため、それらによる心毒性抑制への応用も考えている。

また、DAG 受容体のシグナル伝達の分析を進めることで、抗がん薬の補助療法としてのみならず、心機能改善薬としての貢献も期待したい。

知財情報

N/A

連携への関心

- 製薬企業
- 化学/繊維
- バイオテック/創薬支援
- ベンチャーキャピタル

関連文献

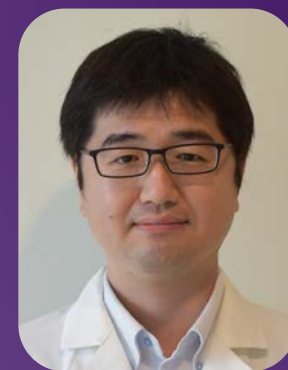
- Kojima M, et al. (1999) Nature 402: 656-660.
- Baldanzi G, et al. (2002) J Cell Biol 159: 1029-1037.
- Yanagi S, et al. (2018) Cell Metab 27: 786-804.

抗体糖鎖の改変技術を駆使したRI標識法の構築

CPOT # 21-A-13

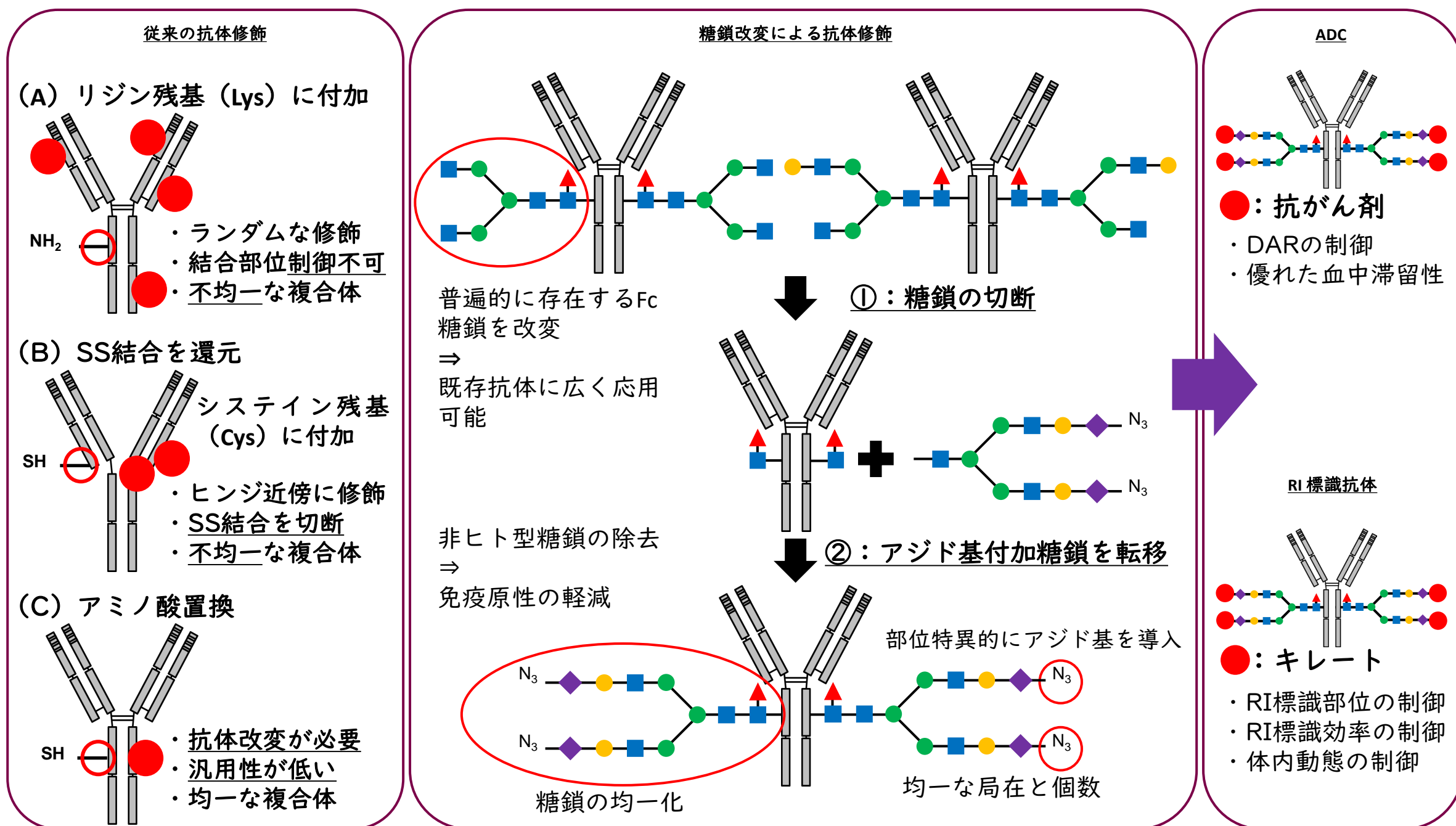
国立がん研究センター/先端医療開発センター/新薬開発分野

ユニット長：高島 大輝



研究概要

Key Words: #抗体改変・標識技術, #イメージング



新規性・優位性

修飾方法	複合体の均一性	修飾部位の制御性	SS結合	汎用性
Lys 付加 (従来法 A)	不均一	-	切断しない	++ (CDR に Lys がある抗体には応用不可)
SS 結合還元・Cys 付加 (従来法 B)	不均一	+	切断する	+++ (既存抗体に広く応用可能)
アミノ酸置換 (従来法 C)	均一	+++	切断しない	+
糖鎖改変による抗体修飾	均一	+++	切断しない	+++ (既存抗体に広く応用可能)

実用化提案

新規性・優位性を鑑みた将来性

- RI 標識部位が制御された均一複合体を作製するための基盤技術を構築して、RI 標識における再現性向上に寄与する。
- 抗体にアミノ酸置換・改変を加えることなく、部位特異的修飾を行うもので、既存の抗体に対して広く応用可能な技術である。RI 標識のみならず、様々な抗体修飾、武装化抗体医薬への応用が期待できる。

連携への関心

- 製薬企業
- バイオテック/創薬支援
- CMO/CDMO/CRO/SMO
- 医療/診断/分析 (機器)

関連文献

- Manabe S, et al. (2019) Bioconjug Chem 30: 1343-1355.
- Takashima H, et al. (2021) Cancer Sci 112:1975-1986.

知財情報

N/A

がん抑制遺伝子を標的とした非臨床試験シーズ

CPOT # 21-A-22

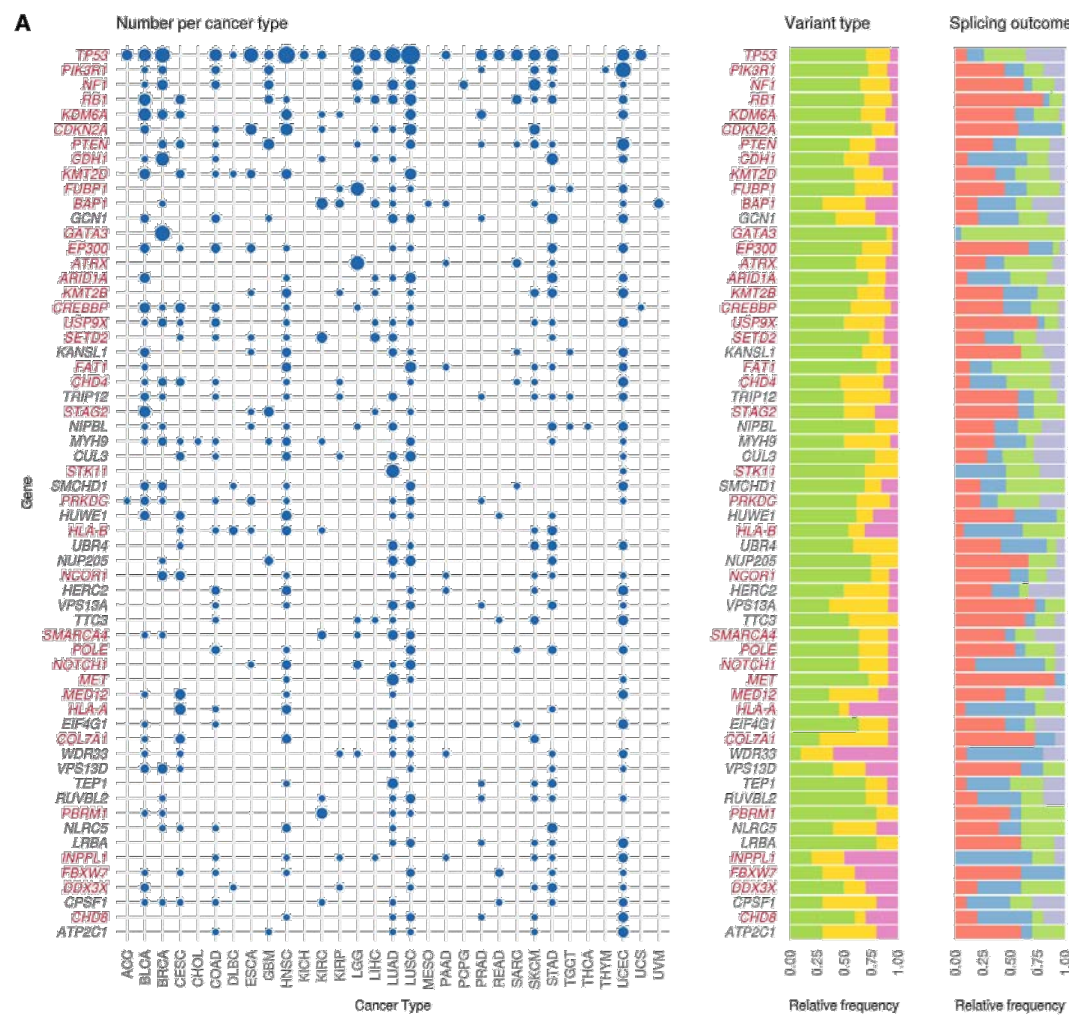
国立がん研究センター/研究所/がんRNA研究分野
分野長：吉見 昭秀



研究概要

Key Words: #がん #ASO #核酸医薬 #RNA #スプライシング #遺伝子変異 #CRISPR/Cas9

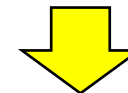
(1) > 230,000 例の次世代シーケンスデータから、SAV (Splicing-associated variant)を検出



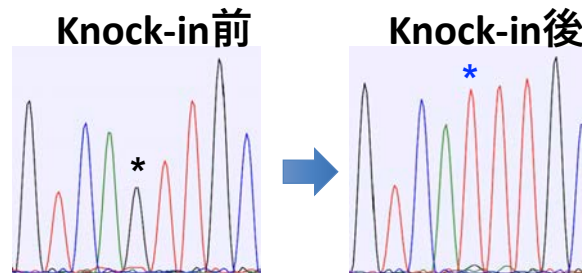
Shiraishi Y, et al. *Nat Commun* accepted.
Shiraishi Y, et al. *Genome Res* 2018.

ASO (Antisense Oligonucleotide) による治療が可能ながん関連遺伝子変異を抽出

出



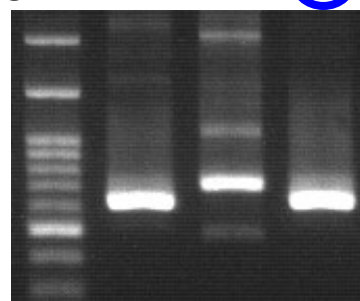
(2) ゲノム編集によるスプライシング異常の確認と ASO の設計



遺伝子変異の Knock-in

遺伝子変異 - + +
ASO - - +

SAV によるスプライシング異常誘導と ASO による異常修正の確認



スプライシング異常の修正に成功

新規性・優位性

- ビッグデータ解析に基づく、核酸医薬で標的化可能な新規遺伝子変異の同定。
- ASOによる治療効果の確認（数例）。
- In-house の効率的 CRISPR-Knockin 技術（成功率 >90%）。
- 当該分野での豊富な研究実績（関連文献参照）：がん横断的 RNA スプライシング解析、核酸医薬開発、PDX モデルの樹立、前臨床試験実施、がん患者検体へのアクセス（> 460,000件）。

実用化提案

“Target the Untargetable, Treat the Untreatable”

✓ がん全体の約 3.0% を標的とする核酸医薬療法を開発する。

↑
注目する遺伝子 A の SAV の頻度

連携への関心

- 製薬企業
- バイオテック/創薬支援
- ベンチャーキャピタル

コンタクト

研究室 Twitter: @YoshimiLab



研究室 Website

関連文献

- Yoshimi A, et al. (2019) *Nature* 574: 273-277.
- De Munck S, et al. (2021) *Nature* 600:143-147.
- Liu Z, Yoshimi A, et al. (2020) *Cancer Discov.* 10: 806-821.
- Seiler M, Yoshimi A, et al. (2018) *Nat Med.* 24: 497-504.
- Yoshimi A, et al. (2017) *Blood* 130:397-407.

超多重ガイド RNA/Cas9 nickase 搭載一体型アデノウイルスベクターを用いたパピローマウイルス感染病変のゲノム編集治療法の開発

C POT # 21-A-27

国立がん研究センター
先端医療開発センター/HPV関連がん予防・治療プロジェクト
プロジェクトリーダー：清野 透



研究概要

Key Words: # CRISPR/Cas9, #がん予防, #HPV, #がん治療, #アデノウイルスベクター

[目的]

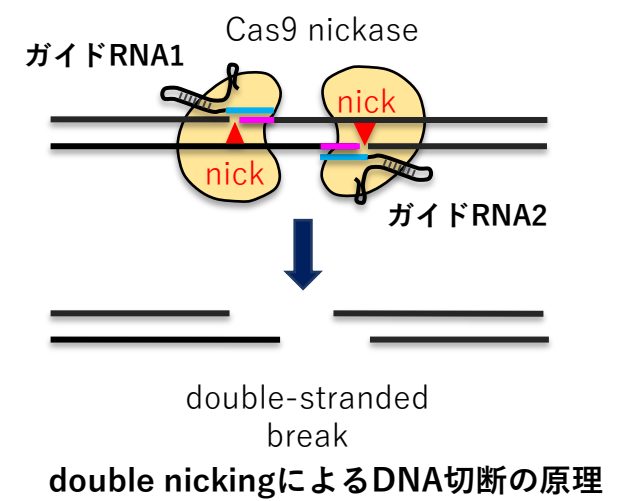
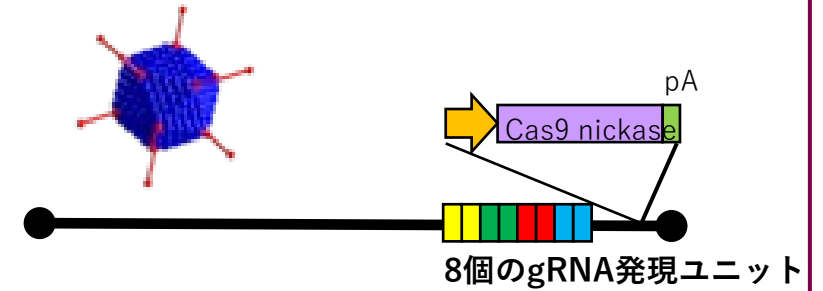
ヒトパピローマウイルス感染によるがんの内科的予防・治療薬を開発する。

[背景]

- 世界の全がんの新規罹患患者数の約 4.5% は High risk HPV (HR-HPV) 感染が原因
- **子宮頸がん** は年間約 50 万人が罹患し 27 万人が死亡
(日本では年間 1 万人以上が罹患し、約 2700 人が死亡)。
- **中咽頭がん** は年間約 10 万人(約 40% は HPV 陽性) が罹患し、5 万人が死亡
(日本では年間約 2900 人が発症し、約 1300 人が死亡)。
- 中咽頭がんは、嚥下・摂食・構音障害などにより手術後の **QOL の維持が極めて困難** であるため、非侵襲的な治療法の開発が求められている。
- 子宮頸がんやその前駆病変である子宮頸部異形成の **発症年齢は若年化** しており、**妊孕性が温存できる治療法** が求められている。
- HPV 関連がんにおけるがん細胞の増殖は、HPV がん遺伝子発現に依存しているため、CRISPR/Cas9 ゲノム編集により腫瘍内の HPV ゲノムを切断破壊すれば治癒が見込める。
- WHO は HPV ワクチンと検診の普及により **2050 年** までに罹患率の 40% 減を目指しているが、達成できたとしても **世界の罹患数は 20% 減に留まる** (Lancet Oncol 2019; 20: 394-407)。

【超多重ガイド RNA/Cas9 nickase 搭載一体型アデノウイルスベクターを開発】

治療薬候補のアデノウイルスベクター



新規性・優位性

- HPV 関連がんの多くは 16 型または 18 型 HPV が原因であり、同一ベクター (治療薬) が全世界のほとんどの患者に適用できる。
- Cas9 nickase と 2 個のガイド RNA を用いるダブルニッキング法により、オフターゲット現象を回避できる。
- これまで成功例のなかった 4 個以上の多重ガイド RNA と Cas9 nickase 一体型アデノウイルスベクターの開発に成功した。
- 同一細胞内で 8 個のガイド RNA と Cas9 nickase を確実に発現でき、HPV ゲノムの複数箇所切断により E6E7 がん遺伝子を完全に破壊できる。

実用化提案

ゲノム編集医療への期待は高いものの、オフターゲット効果が臨床導入の妨げになってきた。このシーズは **オフターゲットを事実上無視できるレベルに抑えながら高率に遺伝子編集ができる技術** である。まずは、がんにおいてゲノム編集により治癒できる HPV 関連がんを標的にした治療法を提案する。

現在手術でしか治癒を見込めないがんが、注射で治癒できるようになったら素晴らしいのではないでしょうか？

知財情報

PCT/JP2019/037255、特願2019-121668、特願2018-179274微生物化学研究会、2019年9月24日、新規ウイルスベクターおよびその製造方法と使用方法 (発明者 中西友子、斎藤 泉) ; 米国、欧州、韓国に出願済

連携への関心

- 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

関連文献

- Kato Y, et al. (2021) Int J Mol Sci. 22(19)10570.
- Nakanishi T, et al. (2021) Sci Rep.11(1)3961.
- Nakanishi T, et al. (2019) J. Gene Med. 21(11): e3115.

細胞内在性塩基編集による変異率及び部位の検出と評価技術開発

C POT # 21-A-38

東京理科大学/生命医学研究所

准教授：櫻井 雅之



研究概要

Key Words: # 低分子化合物, # 診断・検査, # DNA, # RNA, # A-to-I DNA編集

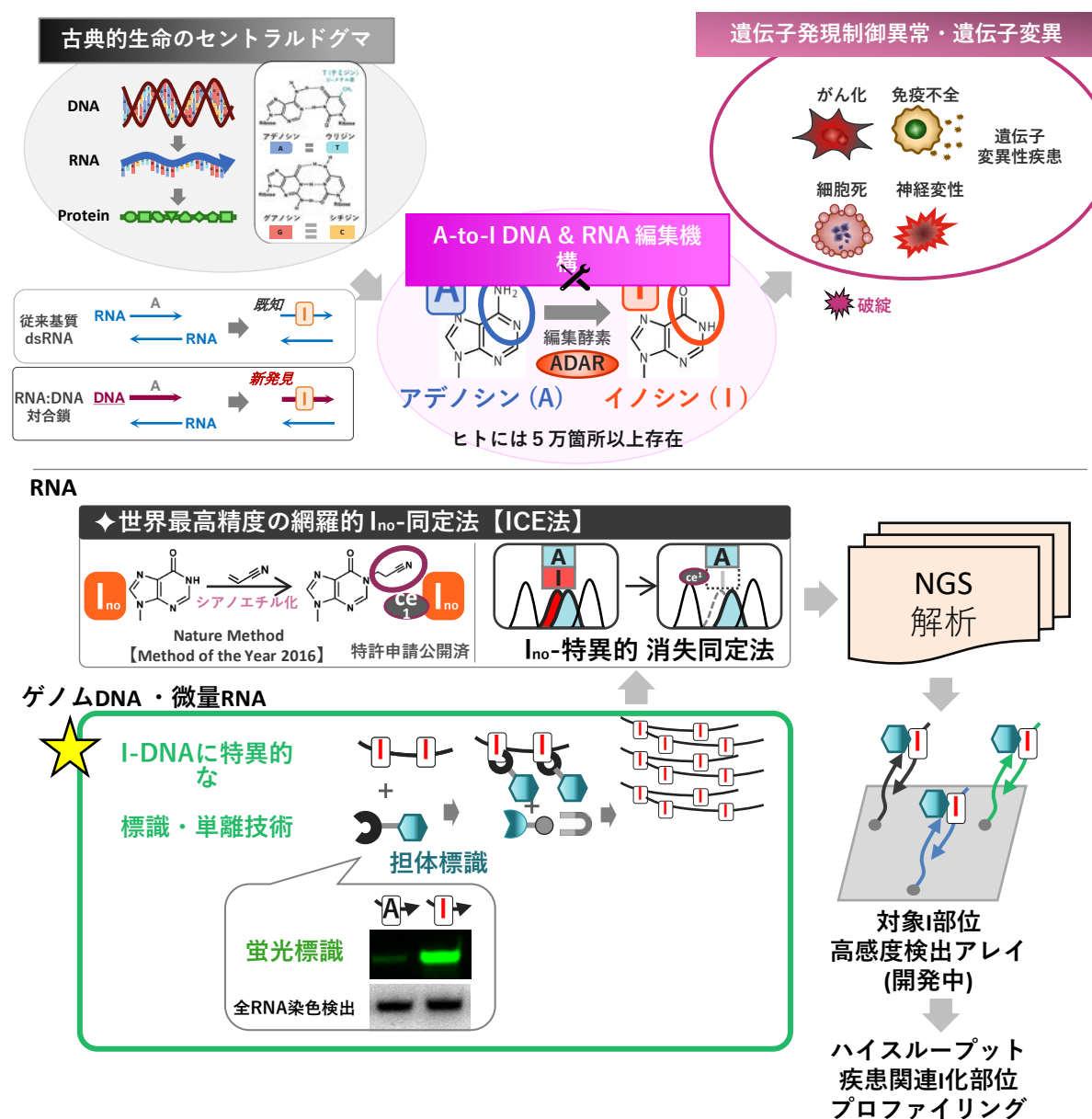
【概要】

RNA がガイドする DNA 上のアデノシン脱アミノ化編集によるイノシン化, A-to-I DNA 編集機構を対象とし、DNA 上のイノシン化部位に特異的な標識および精製法を開発した。(右図)

【背景】

我々の細胞には遺伝子を記載する DNA と RNA の塩基の化学構造を修飾する仕組みが備わっている。本研究では特にアデノシン (A) の脱アミノ化によるイノシン (I) への修飾 (A-to-I 編集) を対象とした。I は A,G,C,T(U) に続く第 5 の塩基であり、ヒト脳のトランスクリプトームでは 3万~5万箇所が A から I へと編集されている。イノシン化は A からグアノシン (G) への変化と同じ効果を持ち、核酸の情報と機能を調節している。A-to-I 編集は酵素である ADAR が担う。従来、A-to-I 編集はその酵素 ADAR の特性から、二本鎖 RNA でのみ起こると考えられていた。しかし近年、我々は RNA:DNA ハイブリッド鎖もまた基質となり、RNA はもちろん DNA の A すらイノシン化することを発見した。これは A-to-I 編集による能動的な塩基編集機構が哺乳動物のゲノム DNA に内在することを示唆している。

その先駆けとして、テロメア伸長酵素陽性のヒト培養がん細胞における A-to-I 編集の機能を解明した (Nat. Commun. 2021)。がんや遺伝子変異疾患の要因となる DNA 変異には、A-to-I DNA 編集機構の破綻によるものが存在すると想定される。本技術は、これまで見過ごされてきた DNA 上の A-to-I 編集部位の機能の解明のため、高感度・高精度・網羅的に同定する技術として開発した。



新規性・優位性

A-to-I 編集部位について、I と G を判別し実証する技術は既存のものでは上述の ICE 法 (特許申請済み) のみである。特に DNA 編集においてはその細胞当たりの分子数は極めて少ないため、検出には高い感度が必要となる。本技術では、第一にイノシン特異的な化学標識・濃縮精製を開発し (特許申請準備中)、次世代シーケンス解析による網羅的が可能である。一方、RNA 編集において、発現量の高い非編集 RNA の混在による感度低下を受けず、発現量の低い mRNA, lincRNA, microRNA などの編集プロファイルを得ることが可能である。

さらに、一度その存在証明をした任意の A-to-I DNA/RNA 編集部位においては、イノシン特異的な蛍光標識または濃縮精製後、マイクロアレイによりその編集の有無と割合のプロファイルを効率的に得ることが可能となる。

実用化提案

【産物】・検出技術のキット化、および編集プロファイルアレイ

【対象】・がん、遺伝子変異疾患

- ・ A-to-I DNA または RNA 編集を起因とする疾患全般
- ・ 個体差を規定する DNA または RNA 編集部位

【用途】・微量検体 (組織小片/血液/尿) 中の編集プロファイル

- ・ 疾患関連 RNA (mRNA, microRNA 等) の編集プロファイル
- ・ 疾患関連 DNA の編集プロファイル

発症前がん・遺伝子変異の要因となる DNA 編集の検出診断を目指す。

知財情報

特許: [RNA 中のイノシン化部位の検出方法]

特願 2005-229335、特開 2008-259425 WO2007018169A1 (Aug 2006/8/7)

試作実施: Nat Chem Biol 2010, Genome Res. 2014, 現在進行中

受賞歴: NATURE METHODS METHOD OF THE YEAR 2016

連携への関心

- 製薬企業
- 医療/診断/分析 (機器)

関連文献

- Sakurai M, et al. (2021) Nat. Commun. 12:1654.
- Li X, et al. (2017) Nature Methods 14: 23-31.
- Sakurai M, et al. (2014) Genome Res. 24: 522-534.
- Sakurai M, et al. (2010) Nat. Chem. Biol. 6: 733-740.

複数回投与と足場組織を想定した脂肪組織由来幹細胞を用いた排便機能障害に対する再生治療法の開発



室長：西澤祐吏

CPOT # 22-S-04

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

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。

【本研究開発】

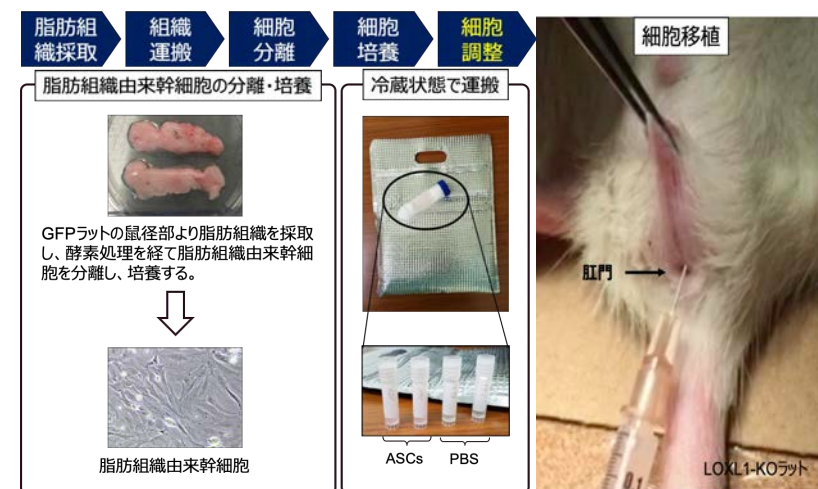
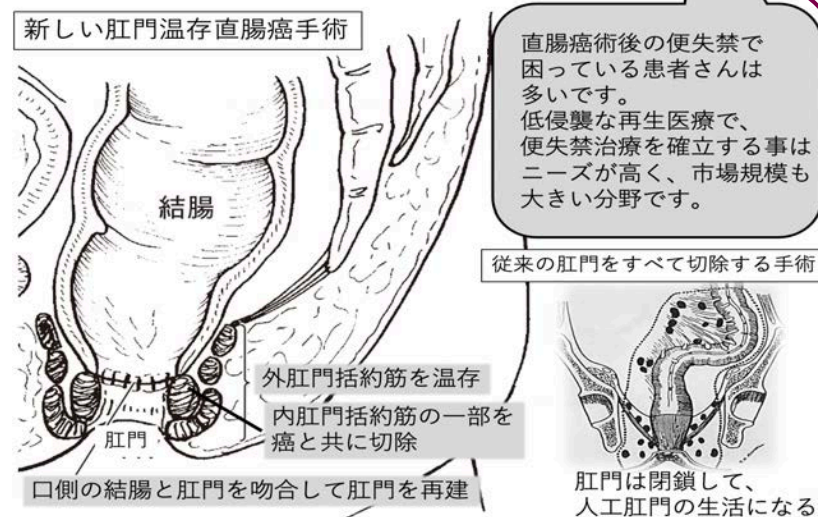
培養ASCs移植群とASCs+脂肪組織移植群を比較し、足場となる脂肪組織が便禁制効果に与える影響を評価する。またASCsとASCs+脂肪組織をそれぞれ2回移植することで、単回移植群と複数回移植群で便禁制効果を比較する。足場と移植回数から、有効性の高い新たな治療法を確立する。

【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予定である。(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。)

【マッチングに期待するポイント】

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



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。

実用化提案

非培養から培養にセルソースを転換していくために、今回のPOCを確立することは、新たなビジネスモデルを構築するきっかけとなり、脂肪幹細胞を用いた再生医療の新機軸になり得る。とくにこの便失禁治療は確立した治療法がなく、最終的に人工肛門となることから、骨盤底機能障害の改善を念頭にQOL改善を目的とした再生医療を確立し、治療後の評価やリハビリテーション(バイオフィードバック)を含めた治療パッケージとして臨床に導出することが実用化の肝となるため、知財等でも並行して準備を進めている。

知財情報

出願特許：特願 2019-199791

発明の名称：筋電計用プローブ、包装プローブ、プローブ用外部機器連結具、バイオフィードバック装置

出願日：2019年11月1日、出願人：国立研究開発法人国立がん研究センター

連携への関心

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

関連文献

- Nishizawa Y, et al. (2021) Colorectal Dis. 23: 3196-3204
- Nishizawa Y, et al. (2021) Ann Surg. 275: e636-e644
- Kondo A, Nishizawa Y, et al. (2021) Colorectal Dis. 23:1745-1754
- 便失禁診療ガイドライン (日本大腸肛門病学会) 執筆

ゲノム安定性制御を作用点としたがん予防薬・サプリメントの開発

CPOT # 22-S-05

国立がん研究センター 研究所 ゲノム安定性制御研究ユニット
独立ユニット長：吉岡 研一



研究概要

Key Words: #がん予防, #低分子化合物, #ゲノム安定性制御, #サプリメント

【目的】

本研究プロジェクトでは、ゲノム安定性制御を作用点とした“がん予防サプリメント”のイノベーション創出を目指します。これには、多くのがんが対象となると期待されます（一部の小児腫瘍等は除外）。

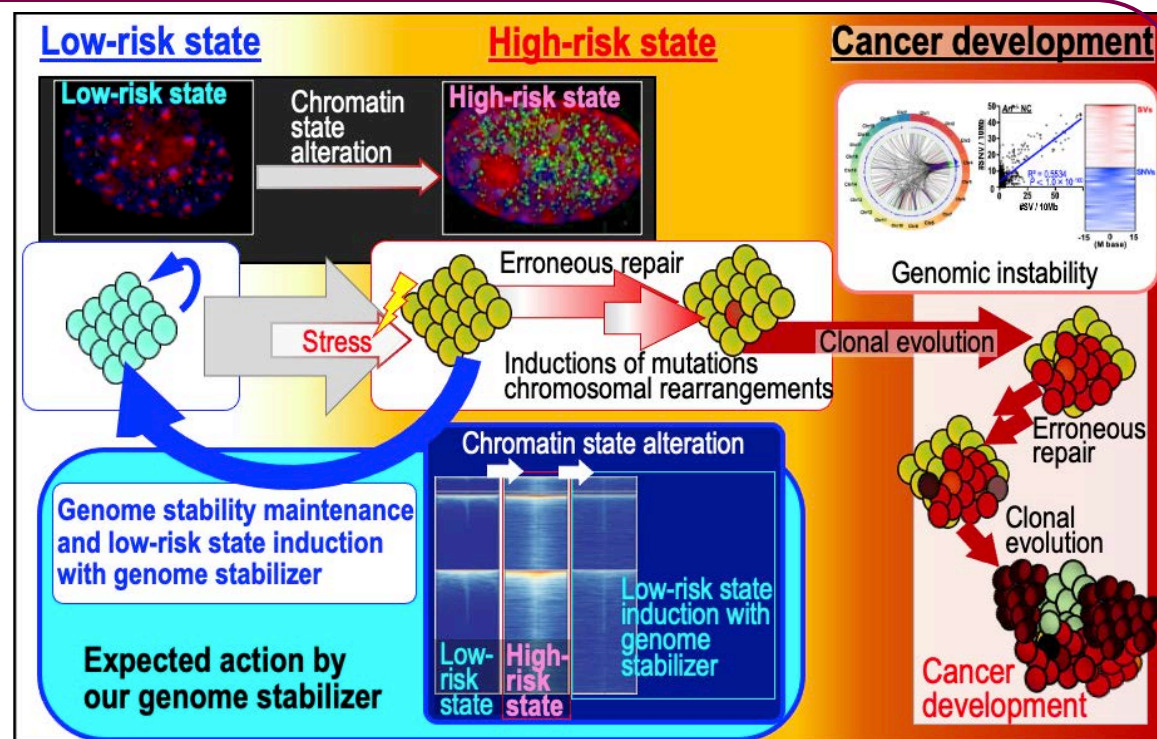
【背景】

がん化過程は、複数回のクローン進化によって進行します。最近我々は、『このクローン進化には、ゲノム不安定性の誘導が引き金となる（DNA複製ストレスに伴う損傷の修復エラーに起因）』ことを見出しました。実際、殆どのがんはゲノム不安定性に伴って発症しています。この発見を含む最近の知見からは、『殆どのがんは、ゲノム安定性が保持される限り、予防効果が現れる』と考えられます。

【現段階までの状況】

最近我々は、(1)ゲノム不安定性に伴う“ゲノム再編・変異”の導入機構、(2)ゲノム不安定性リスクの高いクロマチン状態の特徴、(3)そのクロマチン状態の制御機構、などを明確にしてきました。また、これらの知見を基盤とし、ゲノム不安定性リスクの抑制物質のスクリーニングを実施し、さらに、その効果を高めた“ゲノム・スタビライザー”の構築に至っています。

現在は、ゲノム・スタビライザーの“がん予防効果の検証（動物モデル）”と“作用機序の解析”を進めています。さらに、このゲノム・スタビライザーを基盤とし、がん予防効果を有するサプリメントのイノベーション創出を目指しています。



【競合情報】

- 従来、がんは不運の疾患で予防は困難とされてきました。このため、現在世界的に主ながん予防対策は2次予防（早期発見・治療）です。実際、現状では、積極的な予防は非常に限定されます（胃がんに対するピロリ菌の除菌など）。
- 上と同じ理由で、がん予防研究も従来疫学が中心で、メカニズムに基づく積極的な“がん予防研究”は非常に限定的です。実際、“ゲノム安定性の保持制御”を作用点とする本予防研究は、我々の研究知見を基盤とした全く新しい挑戦です。

新規性・優位性

従来、『がんは、複製過程でランダムに入る変異が不運にも“がんドライバー遺伝子”に入った場合に進行する』と捉えられ、『がんは不運の疾患で予防は困難』と考えられてきました。しかしながら、我々の解析から、『殆どのがん化過程の進行は、ゲノム不安定性に起因している』と考えられることが明確になってきました。さらに、ゲノム安定性保持の促進も可能になりました。

本プロジェクトでは、ゲノム安定性制御を作用点とした“がん予防サプリメント”のイノベーション創出を目指します。鍵となる知見は我々の発見のため、独創的で優位な開発展開が期待されます。

実用化提案

【サプリメントを売り出すにあたって】

ゲノム安定性の促進効果は、細胞状態の保持や恒常性に貢献するため、様々な健康増進効果やアンチエイジング効果を伴います。このため、商品展開には多様な可能性が考えられます。

【将来展望】

がんは、約30%の日本人の死因であり、老後のQOLに対しても重大なリスク要因です。本サプリメントの創出は、がんのリスクを大幅に低減させ、人々の老後のQOLの向上へ貢献することが期待されます。これは、超高齢化社会を迎えた日本社会において、社会的にも重要な問題の解決に資するイノベーション創出です。

連携への関心

- 製薬企業
- バイオテック/創薬支援
- 食品/飲料

関連文献

- Matsuno Y, et al. (2021) iScience 124: 102313.
- Yoshioka K, et al. (2021) Cancer Science 112: 515-522.
- Matsuno Y, et al. (2020) Scientific Rep. 110: 5388.
- Matsuno Y, et al. (2019) Nature Com. 110: 3925.
- Atsumi Y, et al. (2015) Cell Rep. 113: 2728-2740.

知財情報

N/A

DNA複製ストレス評価抗体の開発及び ATR阻害剤バイオマーカーへの応用

CPOT # 22-S-06

国立がん研究センター 研究所 ゲノムストレス応答学ユニット
独立ユニット長：塩谷文章



研究概要

Key Words: #抗体, #バイオマーカー, #ATR阻害剤, #DNA複製ストレス

【目的】

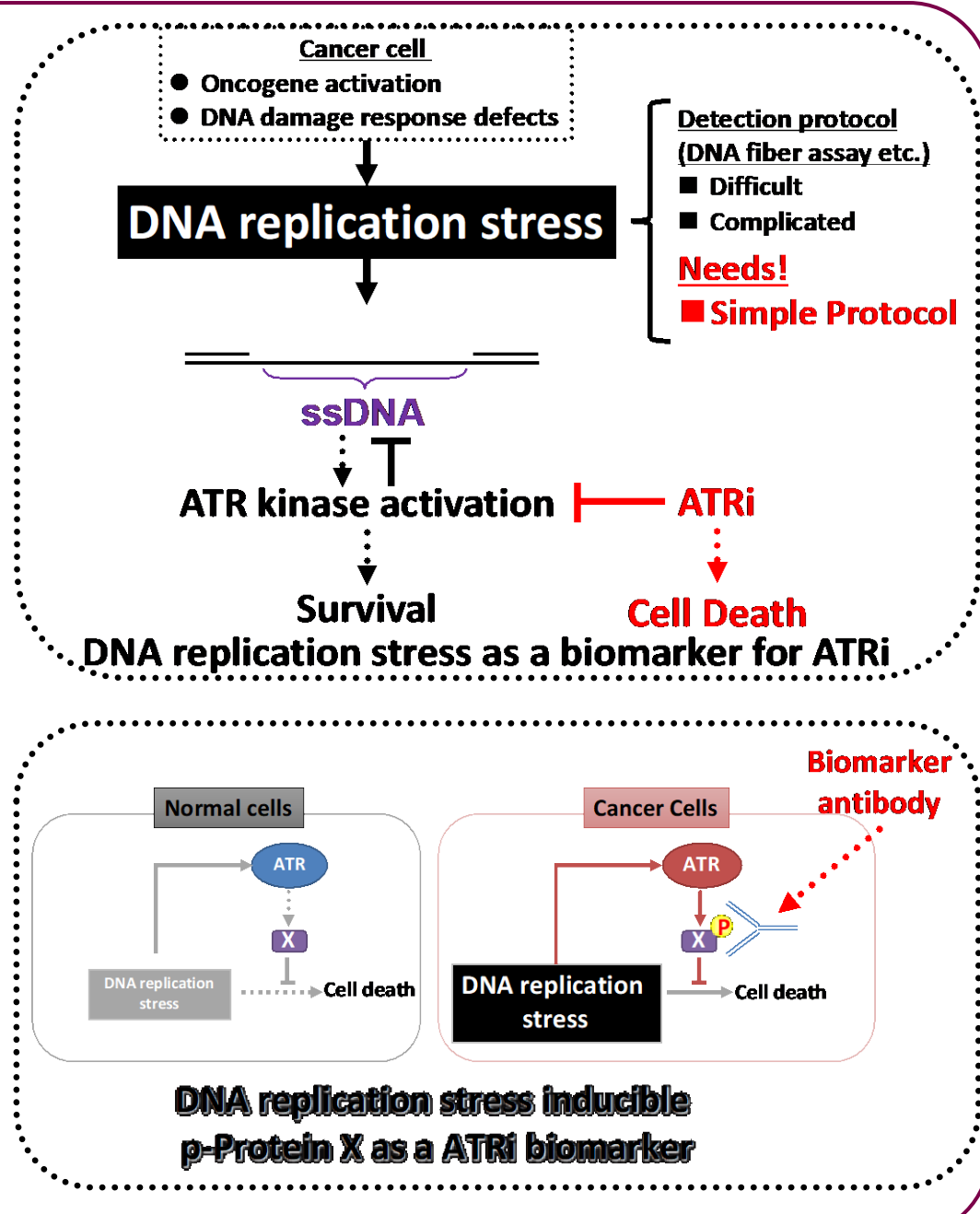
DNA複製ストレスに応答するATR依存性リン酸化基質特異的抗体を開発し、DNA複製ストレス及びATR阻害剤バイオマーカーとして応用する。

【背景】

- がん遺伝子の活性化やDNA損傷応答因子の異常はがん細胞においてDNA複製ストレスを誘導する。
- ATRキナーゼはDNA複製ストレスに応答しがん細胞の生存に寄与する。
- ATR阻害剤は高DNA複製ストレス腫瘍に効果的である。
- DNA複製ストレスレベルはATR阻害剤のバイオマーカーとして期待される。
- DNA複製ストレスレベルの簡便・迅速な評価法の開発が喫緊の課題である。

【解決策】

DNA複製ストレス誘導性リン酸化基質 (Protein X) 特異的抗体を ATR阻害剤バイオマーカーとする。



新規性・優位性

我々はリン酸化プロテオーム解析から、がん遺伝子活性化誘導性のDNA複製ストレス存在下においてProtein Xがリン酸化されること、さらにはProtein Xリン酸化がATR依存性DNA複製ストレス耐性に必要であることを見出している。我々はすでにProtein Xリン酸化ウサギモノクローナル抗体作製に着手している。

Protein XのDNA複製ストレスバイオマーカーとしての報告はなく完全に新規性をもつ知見である。

実用化提案

1. Protein Xリン酸化を新規抗がん剤として注目を集めるATR阻害剤 (Phase I/II) のバイオマーカーとして活用する。
2. 対象とするがん種
肺がん 膵がん 大腸がん 等

連携への関心

- 製薬企業
- 医療/検査 (機関)
- 医療/診断/分析 (機器)

関連文献

- Kurashima K, et al. (2020) NAR Cancer 2(2):zcaa005

知財情報

N/A



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