

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

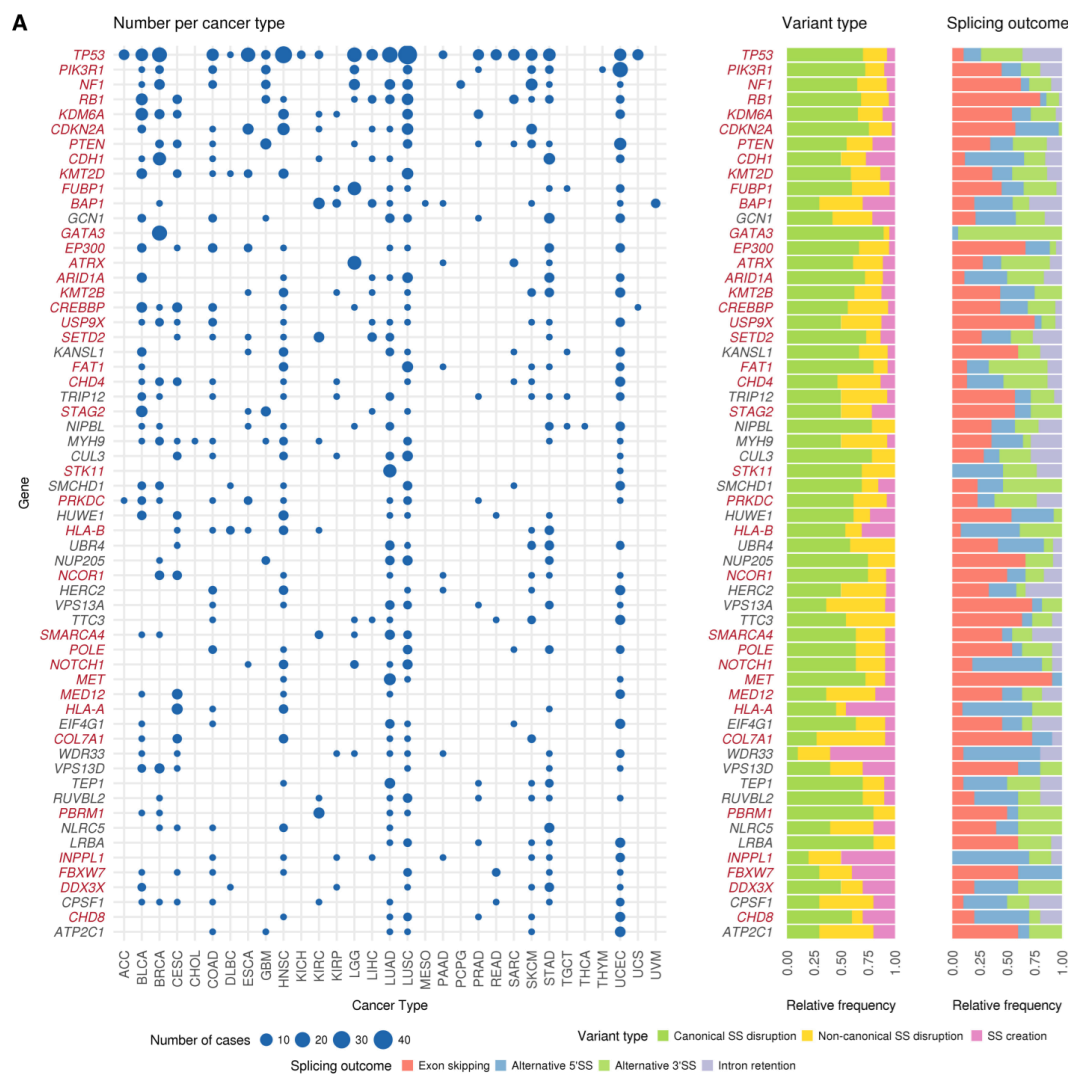
分野長：吉見 昭秀



研究概要

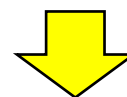
Key Words: #がん #ASO #核酸医薬 #RNA #スプライシング #遺伝子変異 #CRISPR/Cas9

(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

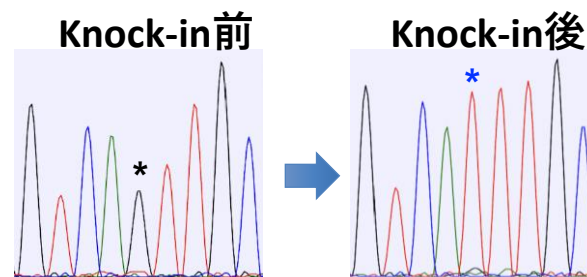


Shiraishi Y, et al. *Nat Commun* accepted.
Shiraishi Y, et al. *Genome Res* 2018.

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



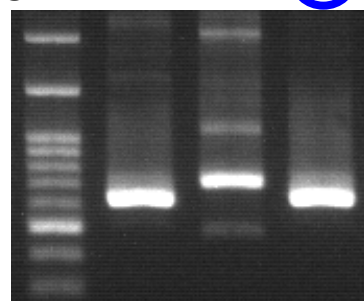
(2) ゲノム編集によるスプライシング異常の確認と ASO の設計



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.

Non-clinical seeds targeting tumor suppressors

Akihide YOSHIMI, M.D., Ph.D.

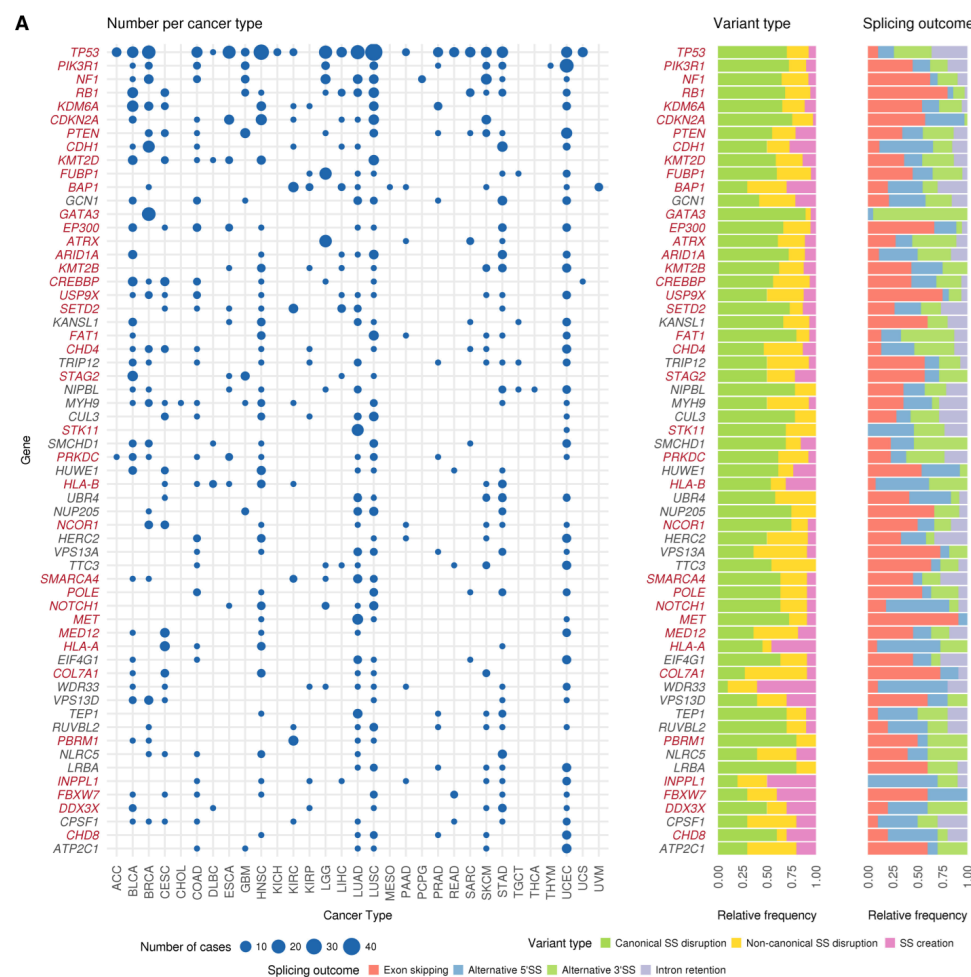
Division Chief,
Cancer RNA Research/Research Institute/NCC

CPOT #21-A-22

Summary

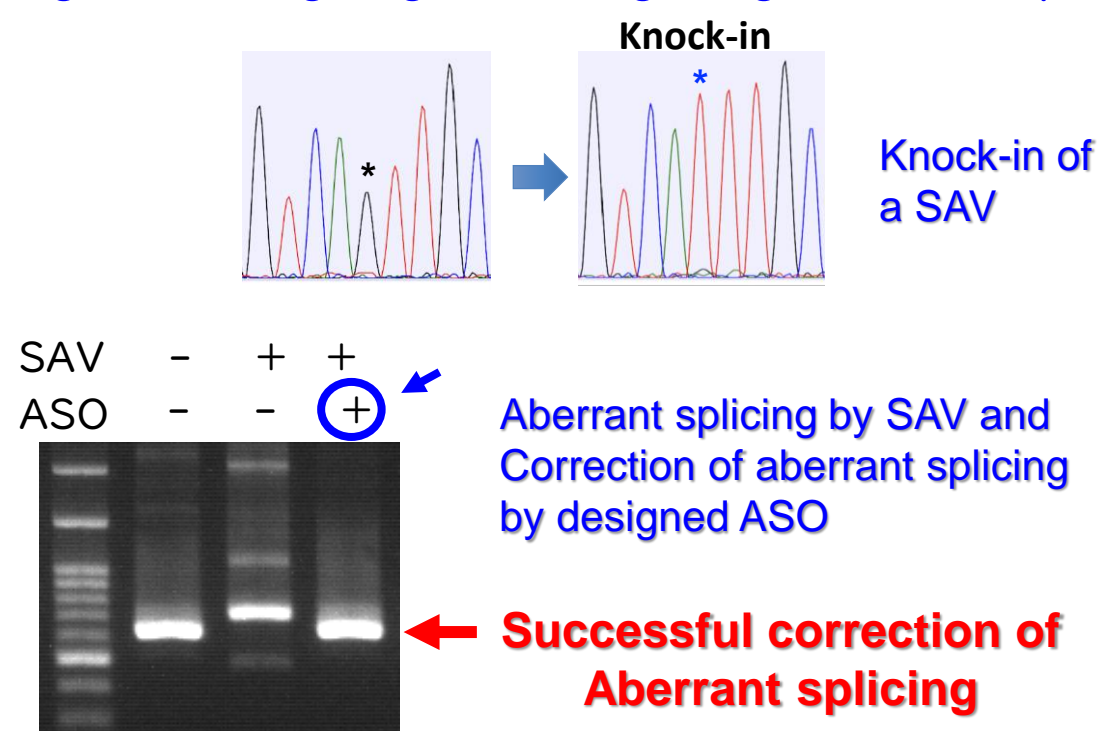
Key Words: #Cancer, #ASO, #Nucleid acid therapeutics, #RNA, #Splicing, #Gene mutation, #CRISPR/Cas9

(1) Detection of SAV (Splicing-associated variant) by analyzing >230,000 NGS data



Extract targetable SAVs by ASO (Antisense Oligonucleotide)

(2) Knock-in SAVs using the CRISPR/Cas9 gene editing and Designing ASO targeting aberrant splicing

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

Innovation

- Identification of targetable genetic mutations across cancers based on analysis of >230,000 NGS data.
- Already confirmed favorable effects of our ASOs.
- Efficient In-house CRISPR-Knockin technology (>90% success rate).
- Abundant achievement in this field (see the References below): Pan-cancer splicing analysis, Development of RNA therapeutics, Novel PDX models, preclinical trial, Access to samples from cancer patients (>460,000) etc.

Expected Utility

"Target the Untargetable, Treat the Untreatable"

- ✓ We aim to develop RNA therapeutics (ASOs) targeting ~3.0% of cancer patients.

↑ SAV frequency of Gene A we've interested.

IP Information

Lab Twitter: @YoshimiLab

Lab Website →



Partnering

- Pharmaceuticals
- Biotech/Drug Discovery Service
- Venture capitals

Reference

- 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.