

わが国における新規抗がん剤開発の諸問題  
～産官学連携をどう進めるか～

# がんの基礎研究から創薬への展開

慶應義塾大学医学部  
先端医科学研究所 遺伝子制御研究部門

佐谷 秀行

# 新薬開発の流れ

大学・研究機関

候補薬剤の探索

非臨床試験

臨床試験 (P1, P2, P3)

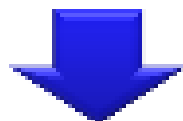
製造販売承認申請

市販後安全性調査



# 候補薬剤の探索

特異的標的分子・シグナル・現象の同定



アッセイ系の構築



スクリーニング



ヒット化合物などの取得



最適化

## Targeted therapies that are effective as single-agents

Cancer	Genetic events	Therapies
Breast	<i>Her2</i> amplification	trastuzumab lapatinib
CML (chronic leukemia)	<i>BCR-ABL</i>	imatinib
GIST (sarcoma)	<i>C-KIT/PDGFR<math>\alpha</math></i>	imatinib
Lung	<i>EGFR</i> mutations/ amplification	gefitinib erlotinib
Lung	<i>ALK</i> translocations	crizotinib
Melanoma	<i>BRAF</i> mutations	PLX4032
PARP inhibitors	BRCA1/2 mutations	iniparib

# 候補薬剤の探索

大学・研究機関

特異的標的分子・シグナル・現象の同定



Cell-based  
Phenotype-based

アッセイ系の構築



化合物、抗体  
knowledge

既存薬

スクリーニング



ヒット化合物などの取得

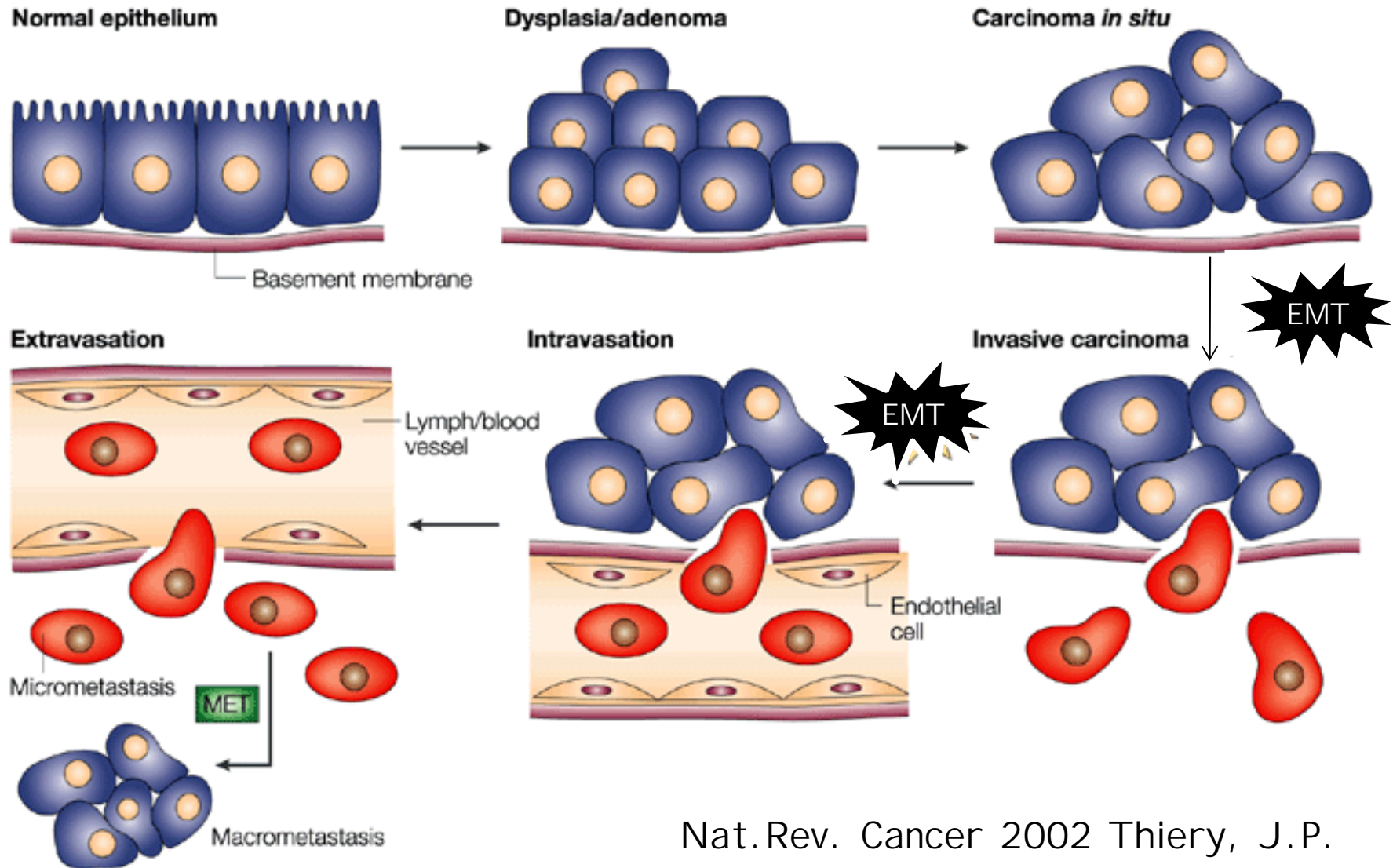


最適化

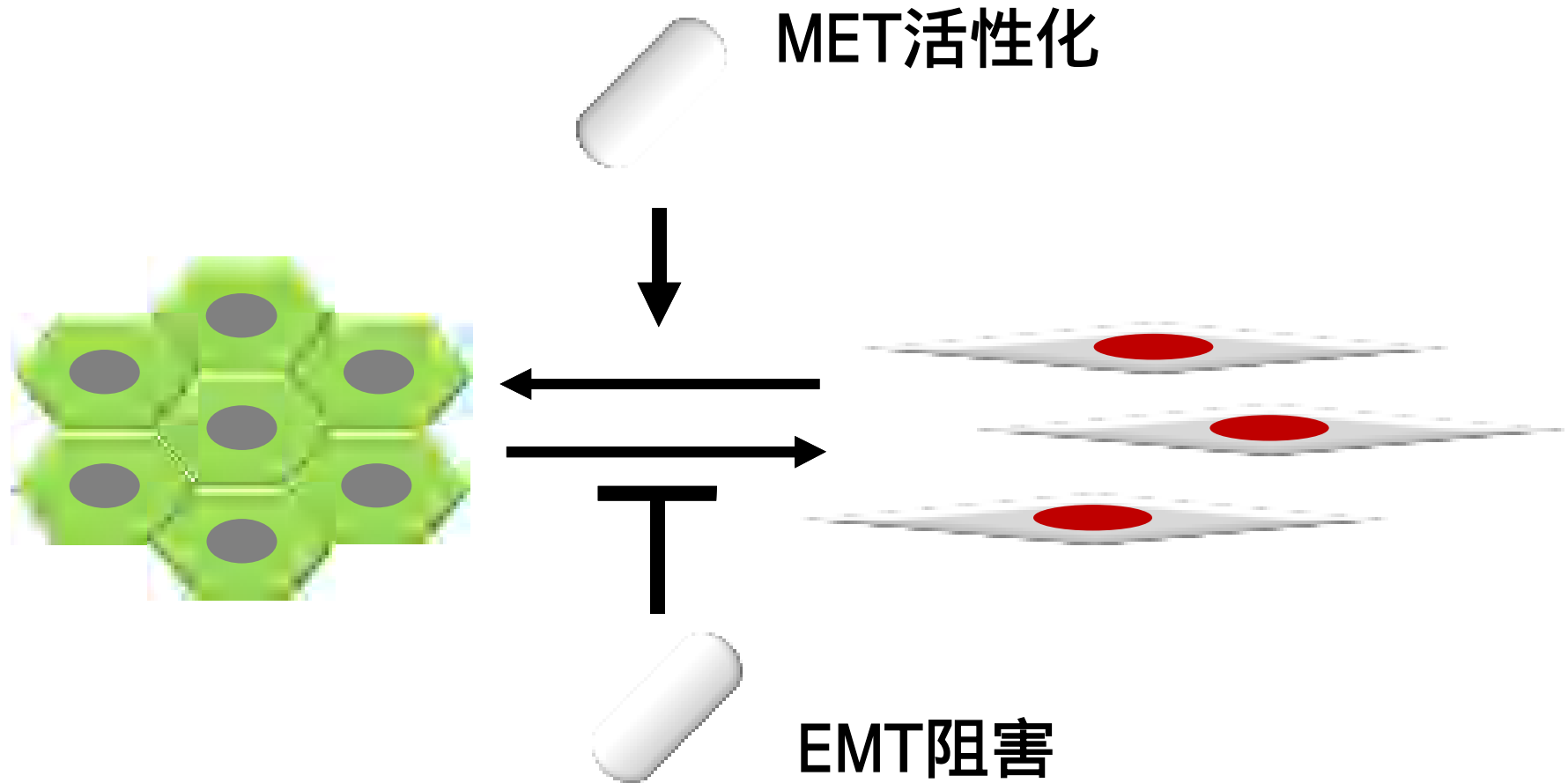


# 上皮 - 間葉轉換 (EMT)

## In cancer metastasis



# 上皮性維持薬の開発

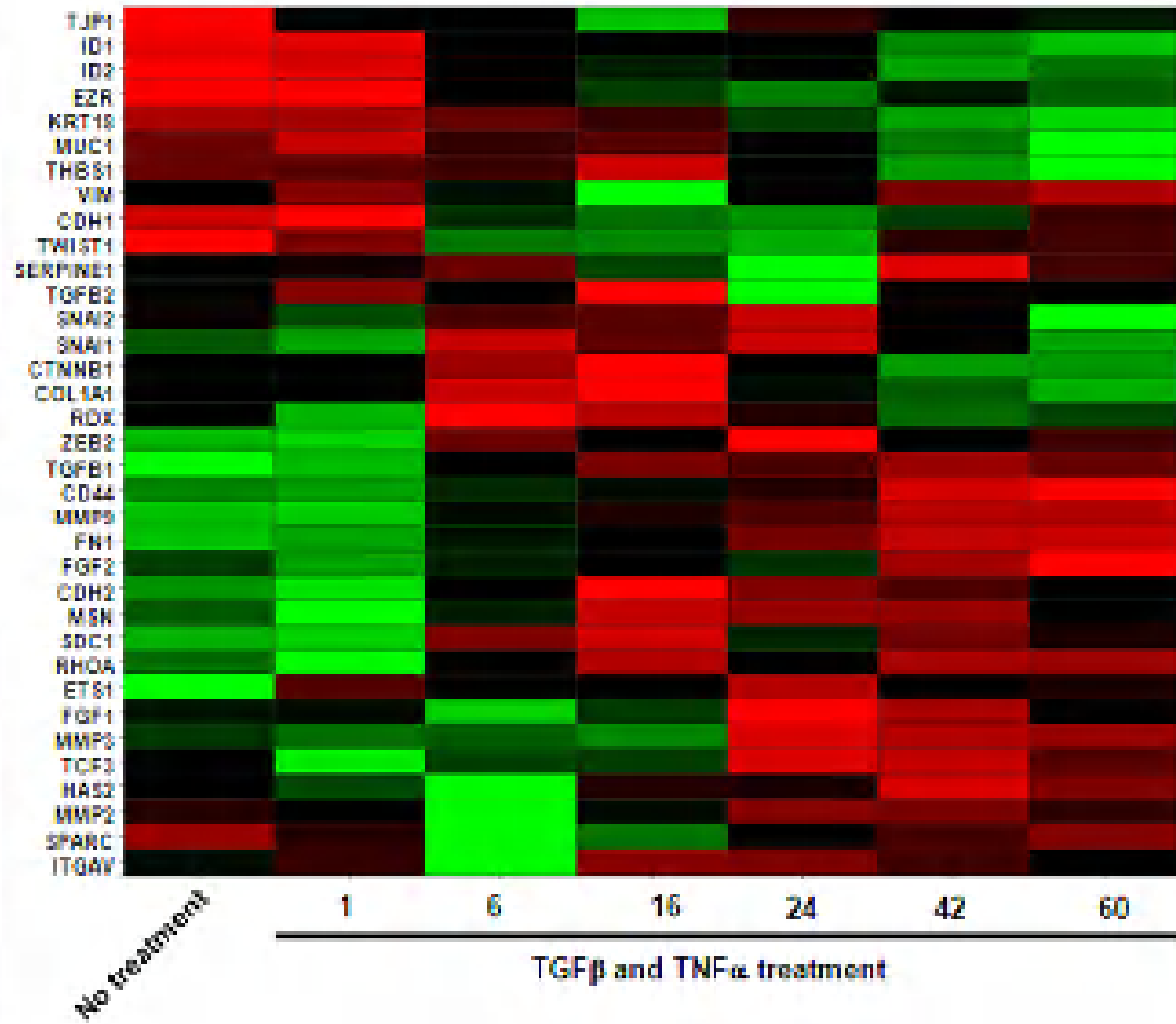


# *In vitro* induction of EMT in retinal pigment epithelial cells

Control

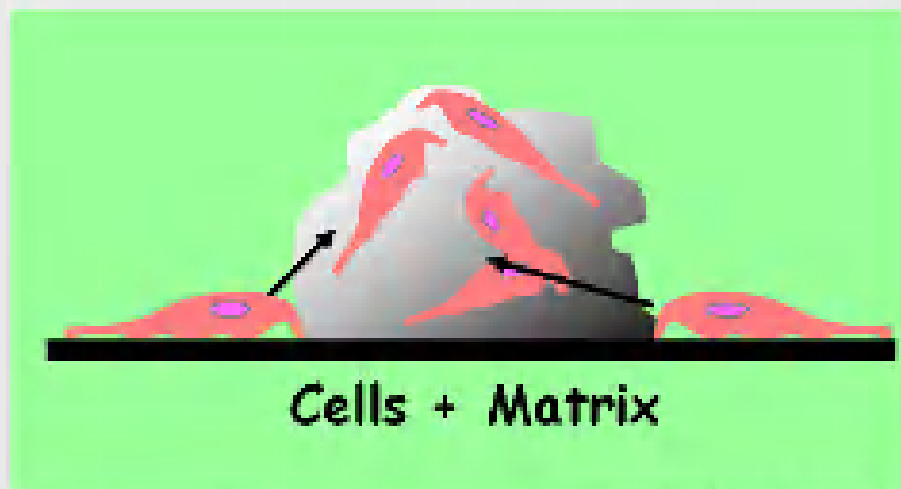


$TNF\alpha + TGF\beta$





# EMTによるフォーカス形成



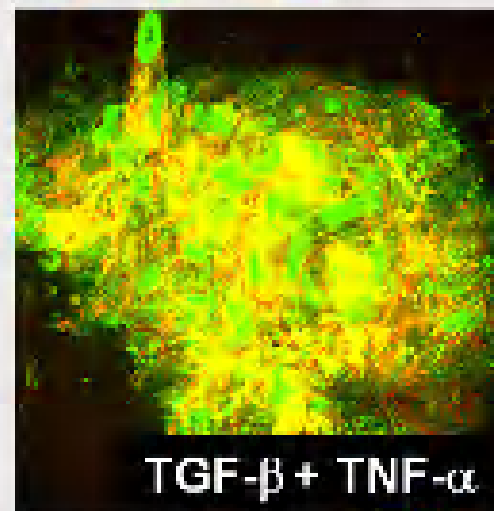
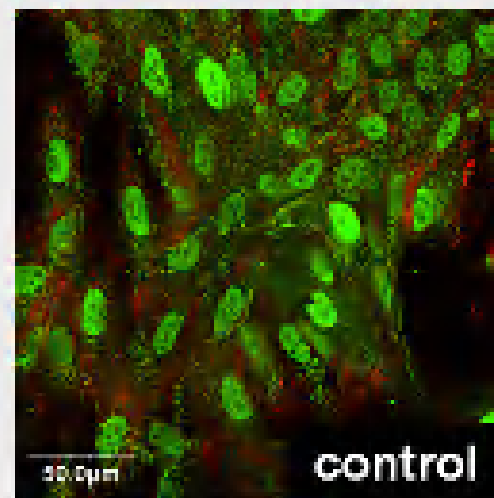
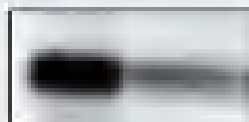
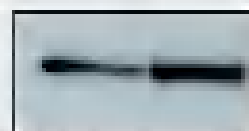
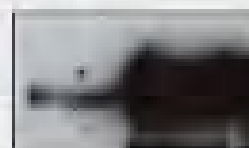
fibronectin

$\beta$ -catenin

caveolin 1

Control

TGF- $\beta$  + TNF- $\alpha$



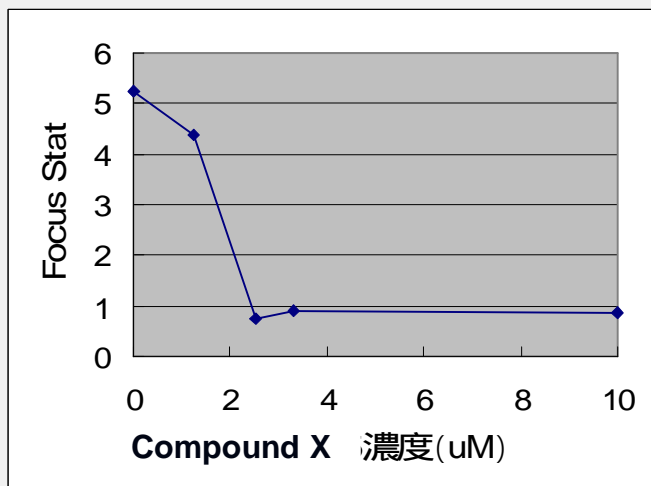
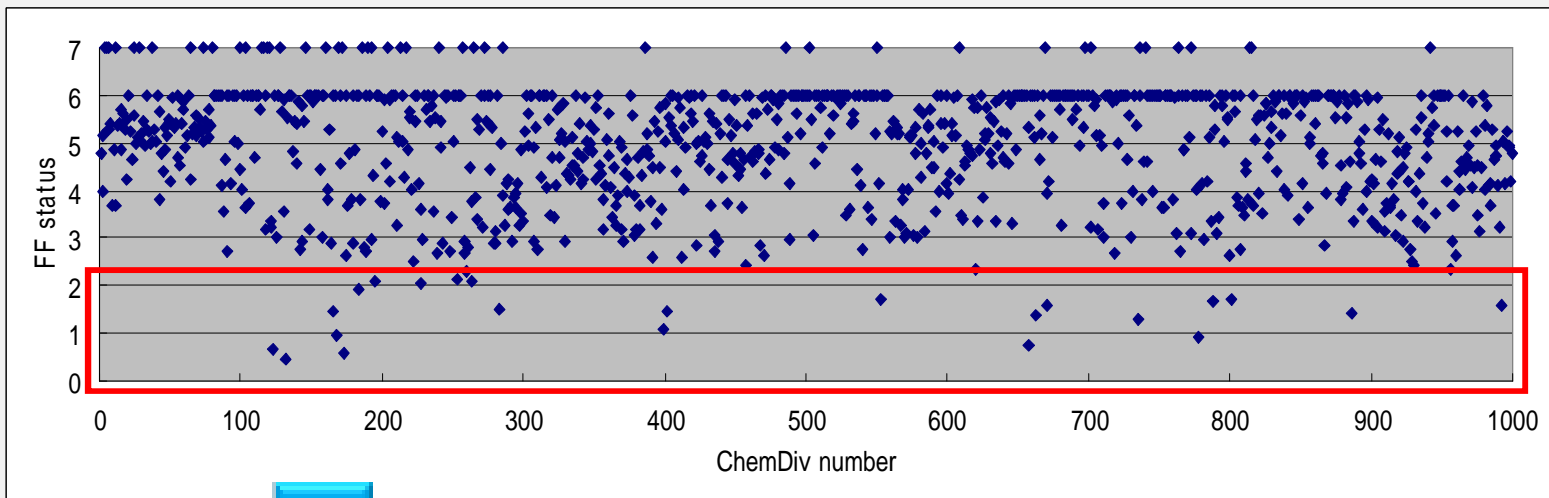
EMTをおこすと細胞がフォーカスを形成する

(Takahashi et al., JBC, 2010)

Red: fibronectin

Green: hyaluronic acid

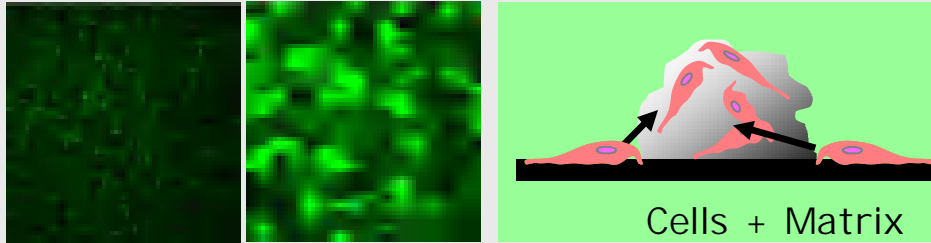
# フォーカス形成アッセイによるスクリーニング



# EMT阻害剤開発プロジェクト

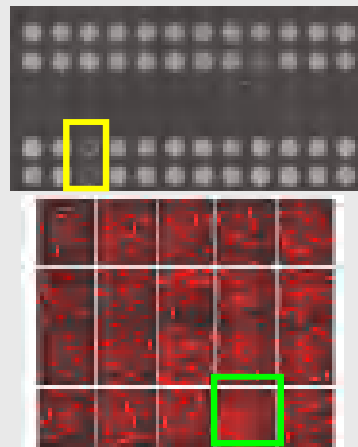
## EMT誘導アッセイの構築

Control    TGF + TNF



動物モデルと新たなイメージング法を用いた効果判定と副作用の検討

網膜色素上皮細胞をTGF + TNF で処理した場合のフォーカス形成能とフィブロネクチン産生量を96ウェルで評価



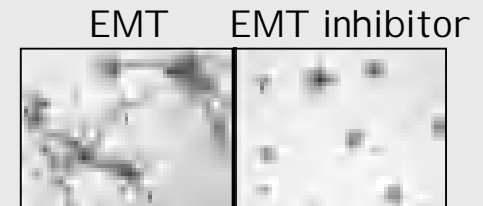
低分子化合物ライブラリーのスクリーニング

リード化合物の取得

可溶性、安定性、至適濃度の検討

誘導体の合成

2D, 3D培養細胞における効果の検討



標的分子の同定  
作用機序の解明

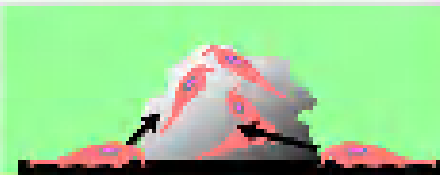
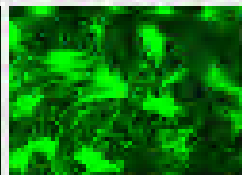


# EMT阻害剤開発プロジェクト

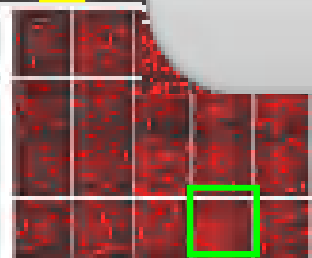
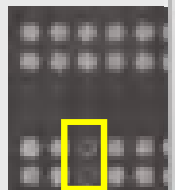
## EMT誘導アッセイの構築

Control

TGFβ+TNFα



網膜色素  
した場合  
チ



既存薬ライブラリー(約2000種)を用いたスクリーニング

- 安全性に関するデータがある
- 薬物動態が分かっている

リード化合物の取得

可溶性、安定性、至適濃度の検討

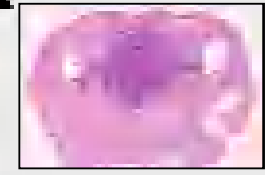
誘導体の合成

⑨臨床試験 (Phase I)



⑧ PK

⑦動物モデルと新たなイメージング法を用いた効果判定と副作用の検討



⑥2D, 3D培養細胞における効果の検討

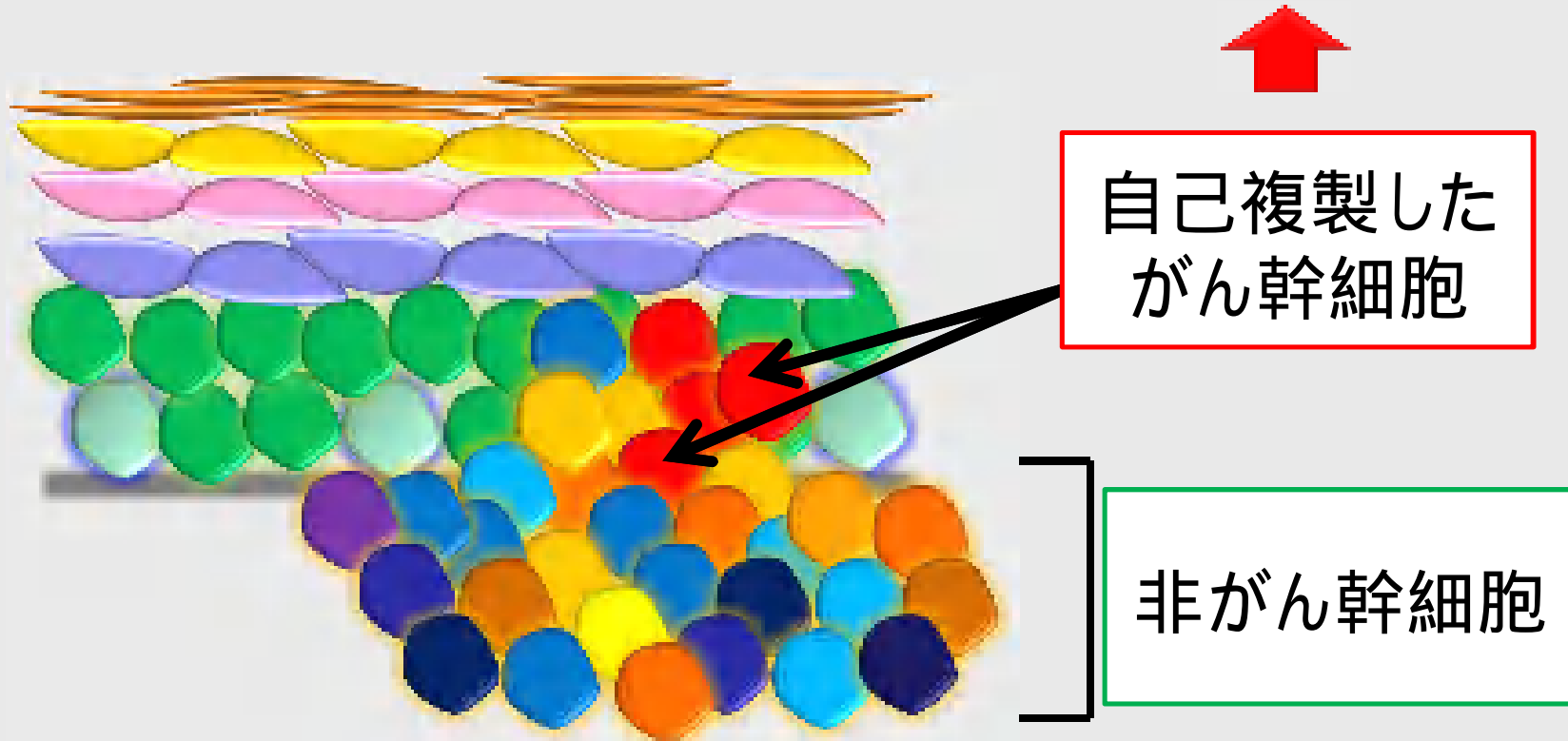


標的分子の同定  
作用機序の解明



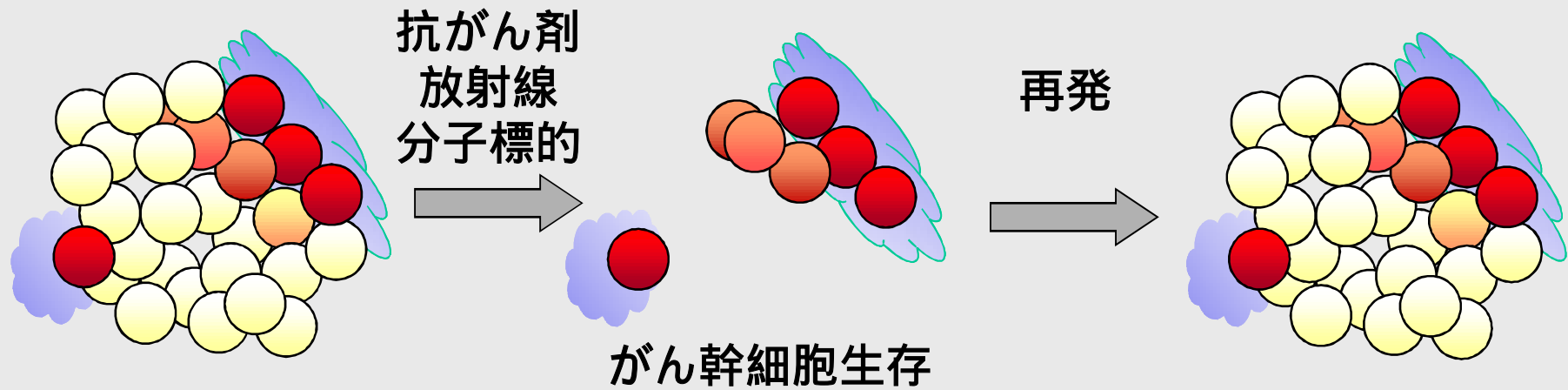
# がん幹細胞を起源としたがんの発生

がん幹細胞は様々なストレス  
に対して抵抗性が高い

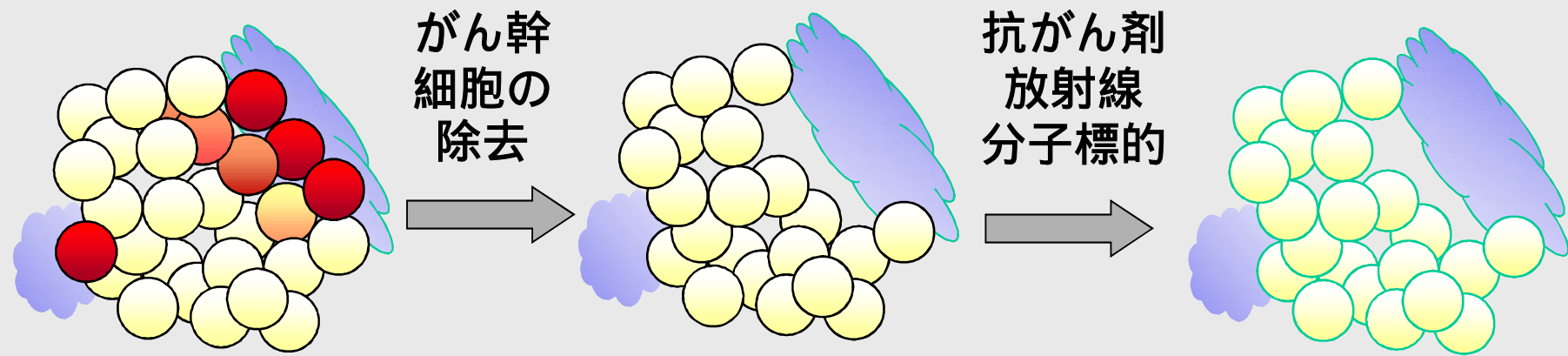


# がん幹細胞理論に基づくがん治療の変化

## 現行の治療

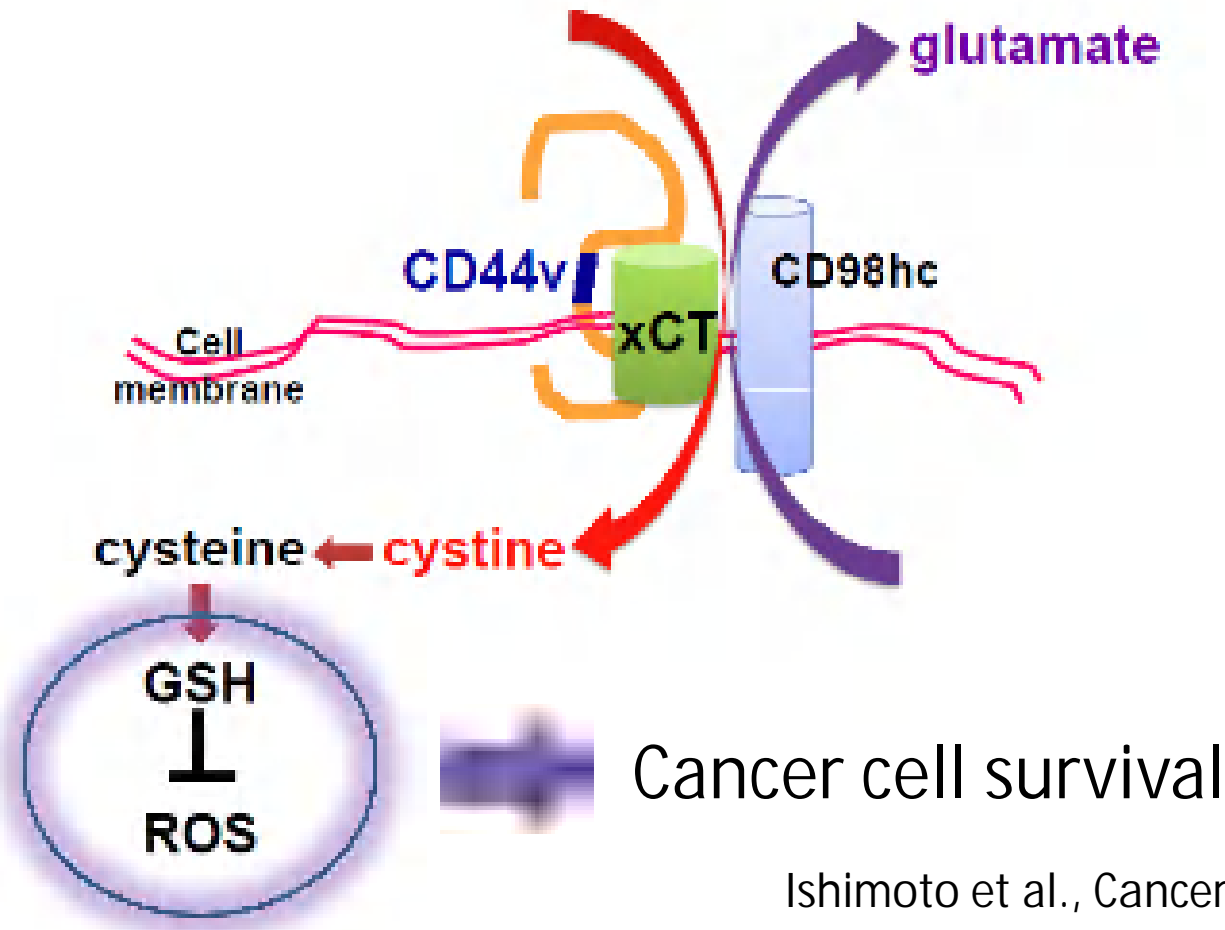


## がん幹細胞を標的とした治療

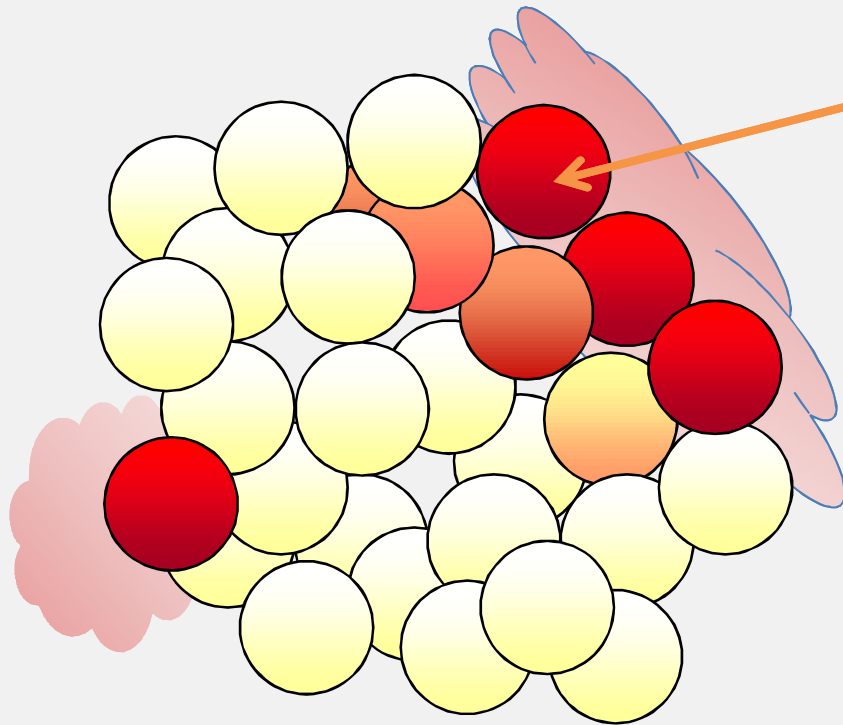


## CD44vによる酸化ストレス抵抗性促進機構

CD44のバリエーションアイソフォーム (CD44v) は、細胞膜表面においてシスチントランスポーター-xCTを安定化させることで細胞外シスチンの取り込みを増加させ、抗酸化物質グルタチオンの生成を促進する。その結果、酸化ストレスの活性化による腫瘍抑制シグナルから回避し、腫瘍細胞は増殖時や治療時において発生するストレスに対して抵抗性を持つ。



# CD44vによる酸化ストレス抵抗性促進機構



CD44vが発現



細胞内グルタチオン量が上昇

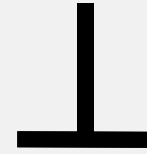


酸化ストレス減少



# CD44vを標的にした癌幹細胞治療戦略

薬剤、抗体



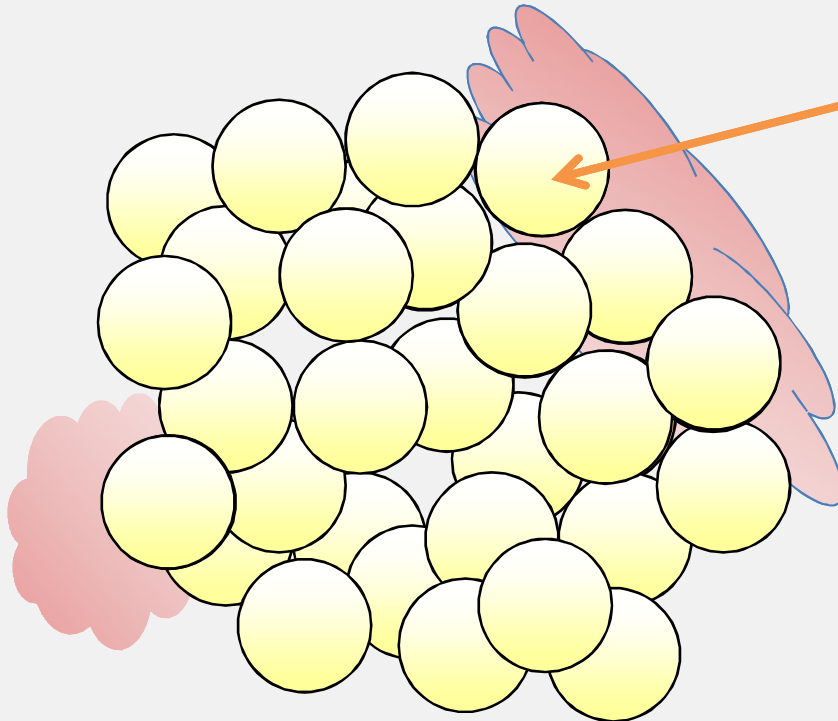
CD44vが発現



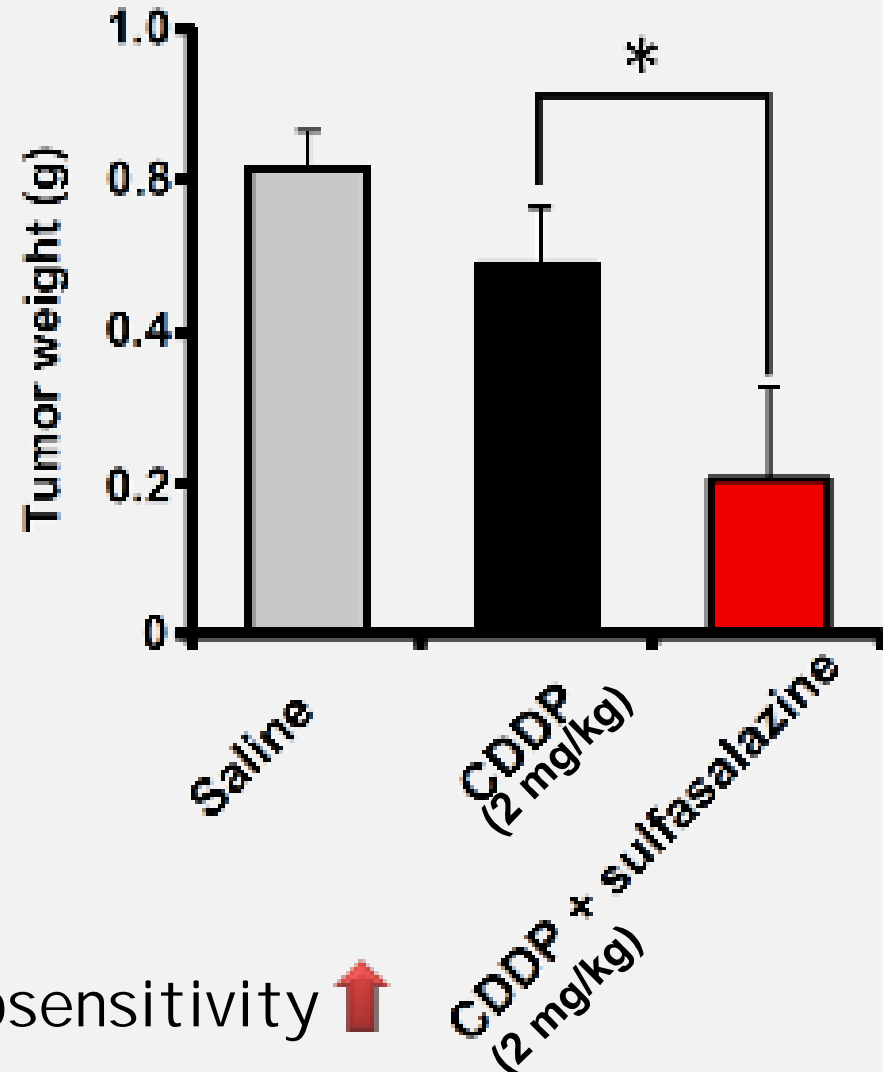
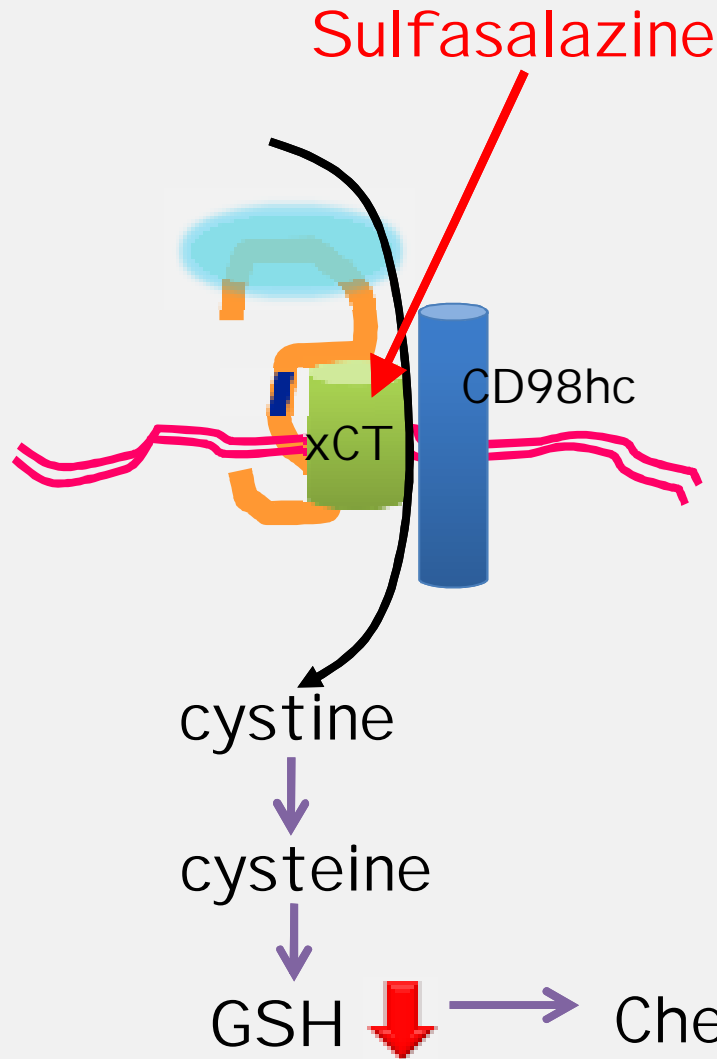
細胞内グルタチオン量が**下降**



酸化ストレス**上昇**



# xCT阻害剤スルファサラジンによる抗がん剤感受性の増強作用



# 既存薬を用いた創薬研究

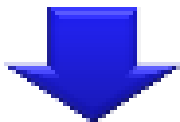
- 安全性・薬物動態に関するデータが存在する
- アッセイ系の概□を証明できる
- アカデミアが創薬のプロセスを学習できる
- 特許□れ薬剤に対し企業の関心が低い

## 対策

- 新規概□や適応拡大による特許出願
- 公的資□による初期□床試験の実施
- 同じアッセイ系を用いた新規薬剤共同開発

# 候補薬剤の探口

特口的標的分子・シグナル・現象の同定



アッセイ系の構築

Cell-based



既存薬

スクリーニング

化合物、抗体

knowledge



ヒット化合物などの取得



最適化

大学・研究機関



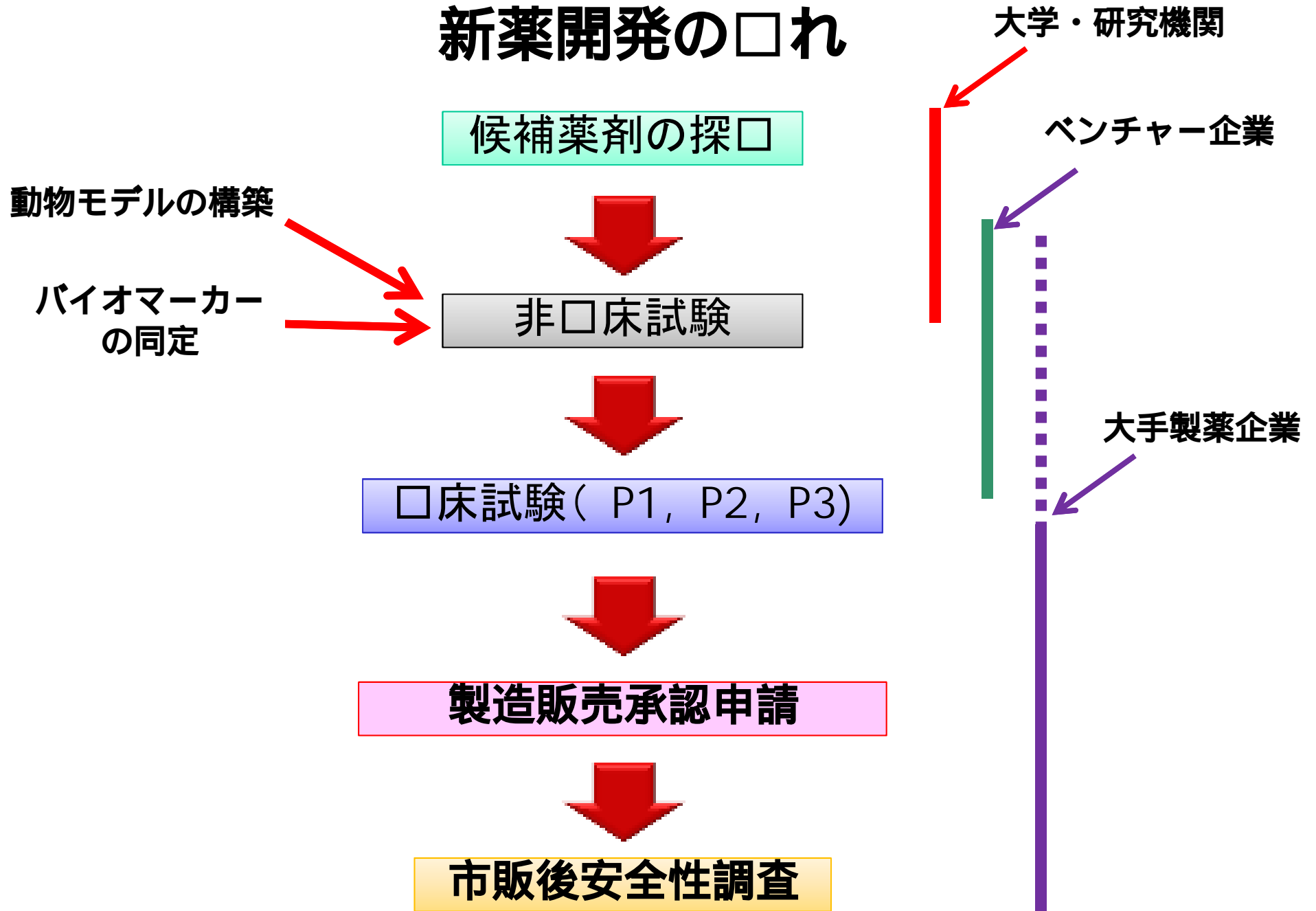
ベンチャー企業



大手製薬企業



# 新薬開発の□れ



# アカデミアの創薬研究への貢献 創薬企業が持つ問題点を補完する

基礎的所□に基づくユニークな標的と  
期待できる効果の新しさ

ヒトの病態を反映するin vitroおよび  
in vivoモデルの構築

新たなマーカーの開□

# 新薬開発の□れ

