

# がん分子標的治療薬の最前線

## -がん根治にむけて-

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

基礎研究から臨床開発までを一体的に行う、いわゆる“橋渡し研究”（トランスレーショナルリサーチ）を目的としたグループです。基礎医学の様々な分野の専門家とがん治療の専門医が領域の垣根を越え、がん撲滅のために力を合わせて努力しています。私たちが目標とするのは以下の領域です。

- 1. バイオマーカーの探索・確立：**個々に最適な治療を提供するために、治療効果を予測できるバイオマーカーの開発を進めていきます。
- 2. 新しい診断・治療薬の開発：**癌の特性（Cancer Hallmarks）と脆弱性（Cancer Vulnerability）を研究しながら、新規分子標的治療薬の研究・開発を目指します。
- 3. 薬剤耐性機序の解明・克服：**センターの臨床部門、国内外のさまざまな施設との共同研究を通じて、薬剤耐性がなぜ起こるのかを明らかにし、これを防ぐ治療の開発を目指します。

### 分子標的薬(タグリッソ・イレッサ等)に対するがんの薬剤の研究

① 日本人の肺がんでは、約50%がEGFR変異を持つ

(Takahashi, 2016)

② EGFRをターゲットとした分子標的薬EGFR-TKI

③ 分子標的薬に対する抵抗性も報告されている

④ 分子標的薬の抵抗性には、いくつかの原因がある、詳細は未だに明らかになっていない。

- 薬剤ターゲットの変化 - 新たな変異獲得 (T790M, C797S)
- 代替経路の活性化
- 細胞の性状変化 - EMT, SCLC転換

⑤ 抵抗性獲得のメカニズムを経時的に解析する

<耐性獲得過程> がんは「不均一」

「どんな特徴を持つ細胞で構成されている？」

変異を獲得する 変異を獲得するメカニズムは？

薬剤耐性 がん細胞

次世代シーケンサーによる解析を行い、耐性に関与する遺伝子を探査する

Next Generation Sequencer

### 薬剤耐性機序の統合解析 -臨床データと実験モデル系の融合-

モデル

対象群

薬剤処理群

細胞株を「モデル」として利用し、作用機序を探索

患者における頻度 集団における頻度 耐性の臨床的意義

臨床データとモデルデータによる相互補完

臨床データ

患者におけるrare cellの発生頻度/予後との関連 (細胞RNA-seq解析+ゲノム解析)

大規模データベース

がんセンター内で蓄積されてきたデータベース Publicのデータベース

①細胞レベルデータ Bulkレベルデータ 分子メカニズムの解明

### 新たな治療薬との併用治療の可能性 -分子標的薬の耐性を克服する-

1. タグリッソと併用効果のある薬剤をスクリーニングしAuroraキナーゼ阻害薬を同定

~1000種類の化合物ライブラリー

Aurora キナーゼ IGF1R キナーゼ

SFK キナーゼ PI3K/AKT mTOR

2. タグリッソとの併用治療の細胞株での検証

治療前 がん細胞の残存

Tagリッソ

細胞死の誘導

Tagリッソ + Aurora阻害薬

3. 前臨床モデル(マウス皮下腫瘍)での検証

Tagリッソ + Aurora阻害薬

4. 早期臨床試験での安全性・有効性の判定へ

### 癌の「特徴」を狙い撃ち -分子標的治療薬の創薬研究-

1. がん細胞の「特徴」を狙って分子標的治療薬を開発する - ターゲット分子探索 -

2. クリの「種」を見つける大規模化合物スクリーニング - High Throughput Screening (HTS) -

3. クリの「種」を育てる化合物の最適化 - Lead Optimization -

4. 抗がん作用を実験レベルで確認 -抗がん薬理作用-

5. 「クスリ」までの長い道のり

最適化されたクスの「種」の薬理作用を培養細胞などで調べます。薬理作用に加え薬物動態なども前臨床試験モデルで調べます。

「クスの」候補は前臨床モデルを使った安全性試験に進みます。前臨床試験で薬効・安全性が確認された「クスリ候補」は治療へと進みます。

### 乳がん 最適化治療へ それぞれの患者さんに合わせた、より良い効果を

① 乳がんは特徴によって複数のタイプに分かれる

② がん細胞の特徴に合わせた最適な薬を選択

③ 既存薬剤の抵抗性の研究

④ 一人の患者さんのがん細胞も、治療とともにタイプが変化する

乳癌原発: Luminal (ホルモン療法)タイプ → 増殖: HER2陽性タイプ → 転移: TNBC (トリプルネガティブ)タイプ

最適な薬剤選択のため 増殖するがん細胞に合わせた治療が必要である

腫瘍から採取したがん細胞や血液中のがん細胞 (Circulating tumor cell) 採取

→ 薬剤に対する感受性を調べる試み 30倍量による薬剤感受性

## プライバシーは厳重に守られています -研究に参加される皆様へ-

患者さんのサンプルを使った遺伝子・ゲノムの研究は、国の定めた指針に従い、国立がん研究センターの研究倫理審査委員会が承認してはじめて行われます。サンプルを提供していただく患者さんの権利、プライバシーの保護は優先されています。