

がん細胞の新しい弱点を 標的とした抗がん剤の開発

産業医科大学 産業生態科学研究所
放射線衛生管理学

助教 香崎 正宙

2021年11月18日

従来技術とその問題点

既に実用化されている抗がん剤には、プラチナ製剤やPARP阻害剤等があるが、

- ・高濃度を長期間投与することによる副作用
- ・がん細胞の薬剤耐性獲得

等の未解決の問題が残っており、患者のQOL低下や、薬剤耐性獲得によるがんの再発・進行が大きな課題となっている。

新技術の背景(1)

このまま、がん治療薬開発に膨大な費用を投入し続けることは可能なのか？

- ・ がん治療薬開発費の高騰
- ・ 国民医療費の高騰と維持の限界
- ・ 費用対効果
- ・ 抗がん剤による副作用、2次発がんや薬剤耐性の問題 など



新しいコンセプトの抗がん剤を開発することが必要



研究モデル:

希少がんの骨肉腫を好発する希少疾患ロスムンド-トムソン(RTS)症候群に着目して長年研究



RTS関連遺伝子RECQL4のノックイン細胞がシスプラチンと放射線に高感受性であることを発見

Kohzaki et al, Carcinogenesis, 2012



シスプラチンと放射線はどちらもがんの治療法として最も頻繁に用いられている



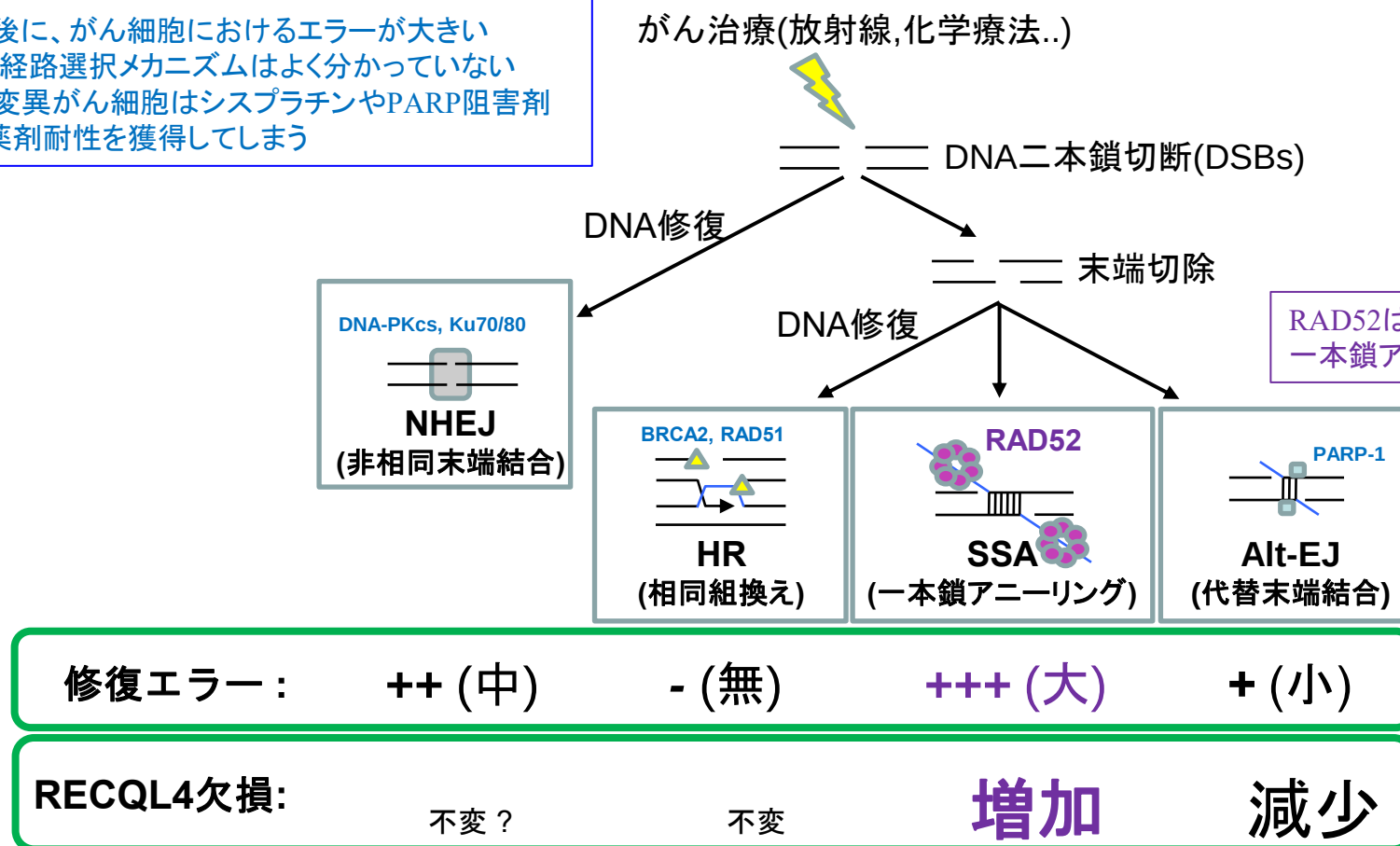
がん細胞の弱点を同定

新技術の背景(2)

エラーが大きいDNA修復SSA経路を活性化するBRCA1/2変異を含めたいくつかのがん細胞が存在する

現状:

- ① がん治療後に、がん細胞におけるエラーが大きいDNA修復経路選択メカニズムはよく分かっていない
- ② BRCA1/2変異がん細胞はシスプラチンやPARP阻害剤に対して薬剤耐性を獲得してしまう



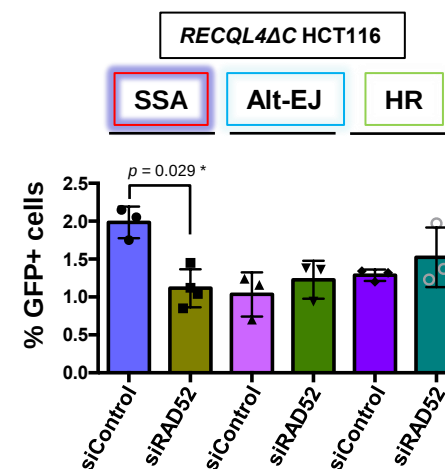
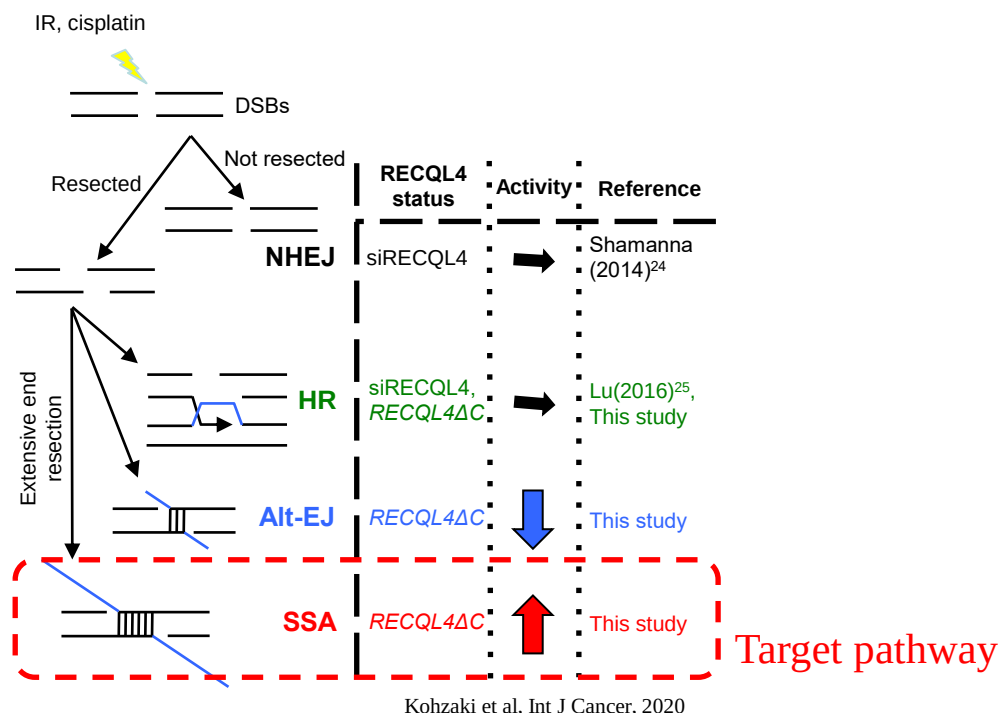
Kohzaki et al, Int J Cancer, 2020, 146, 3098-3113



理想的ながん治療標的薬が見つかるだろう

新技術の背景(3)

RECQL4欠損がん細胞は特にSSA経路に依存して生存している特殊な細胞株である



Kohzaki et al, Int J Cancer, 2020

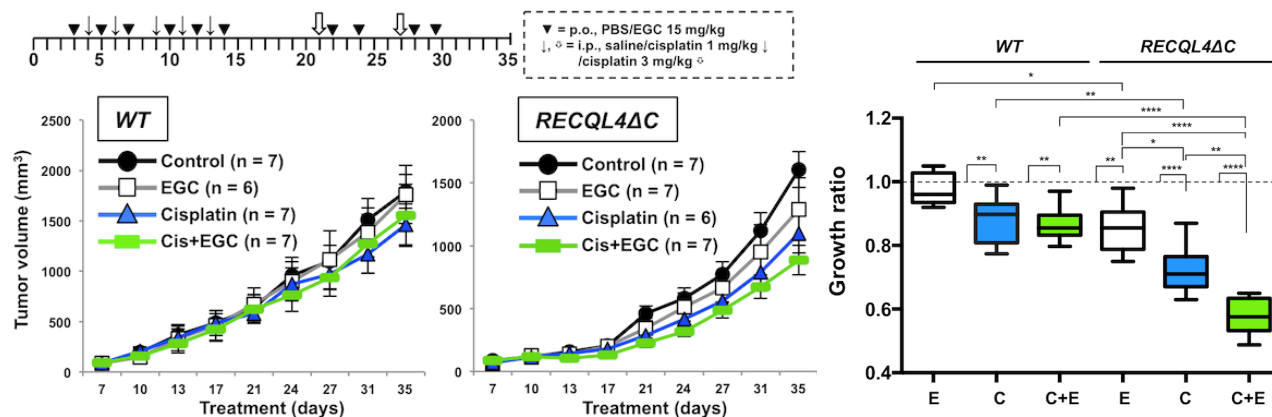
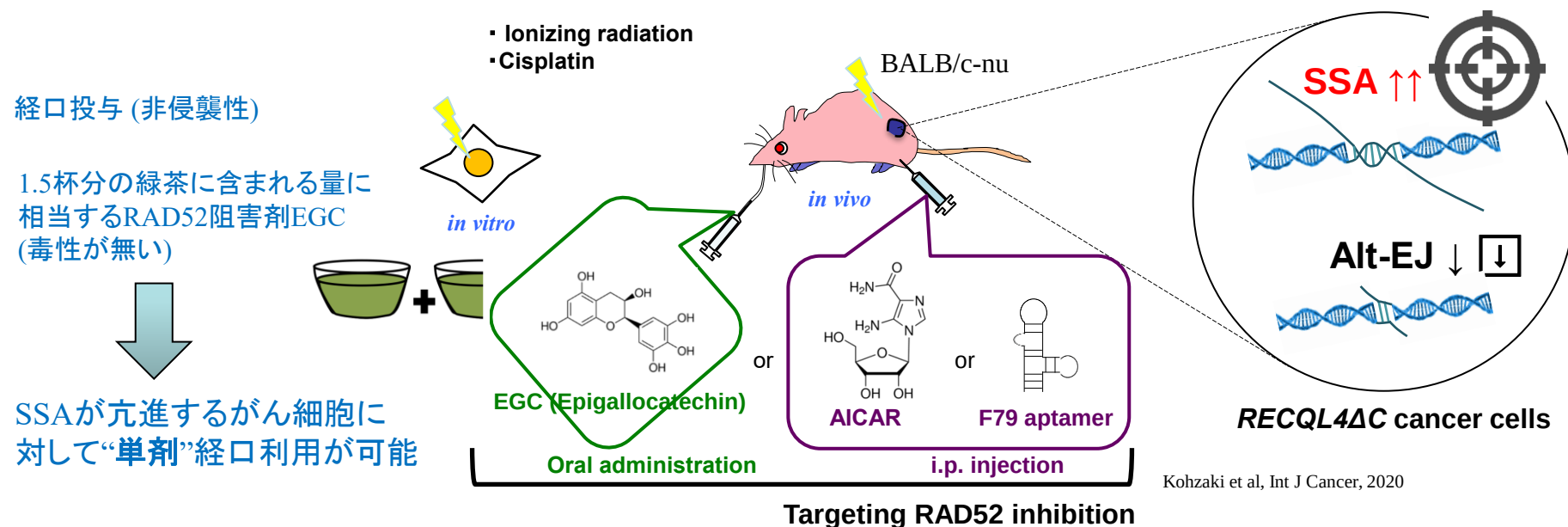
RECQL4欠損がん細胞でRAD52阻害によってSSA活性を抑制しても、他のDNA修復経路が相補的に活性化しない！

理論的には、RECQL4欠損がん細胞を利用すれば、*in vivo* 細胞培養実験系で新規RAD52阻害剤を同定できるはず

(注) これまでのRAD52阻害剤のスクリーニング実験系は*in silico*や生化学実験系のみ

新技術の背景(4)

毒性が無い非常に低い濃度のRAD52阻害剤マウスxenograft実験で有意な抗腫瘍効果を示した



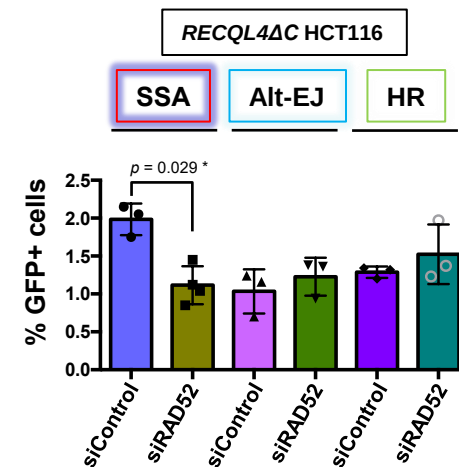
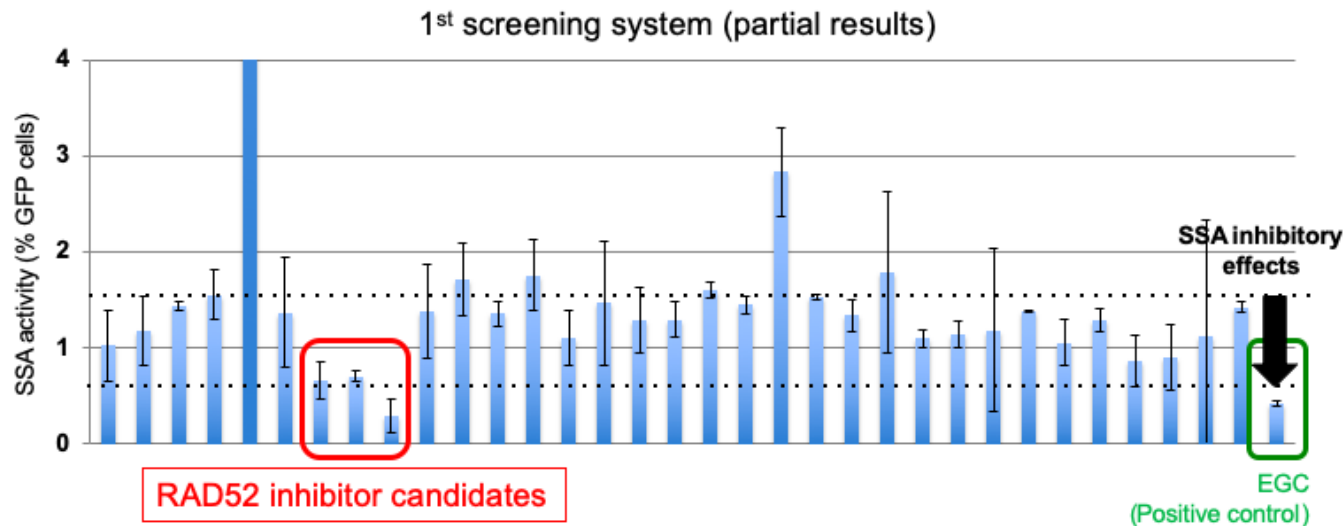
Kohzaki et al, Int J Cancer, 2020

抗がん剤の実績が充分なシスプラチンとの併用によって相加的な抗腫瘍効果が確認された

SSAが亢進するがん細胞に対して“併用剤”経口利用も可能

新技術の特徴(1)

ハイスループットRAD52阻害剤スクリーニング系による複数のRAD52阻害剤の同定



Kohzaki et al, Int J Cancer, 2020

189フォーカスド化合物をスクリーニング
独立2回実験結果の平均値±SDを示す
全化合物は同濃度(10 uM)に設定

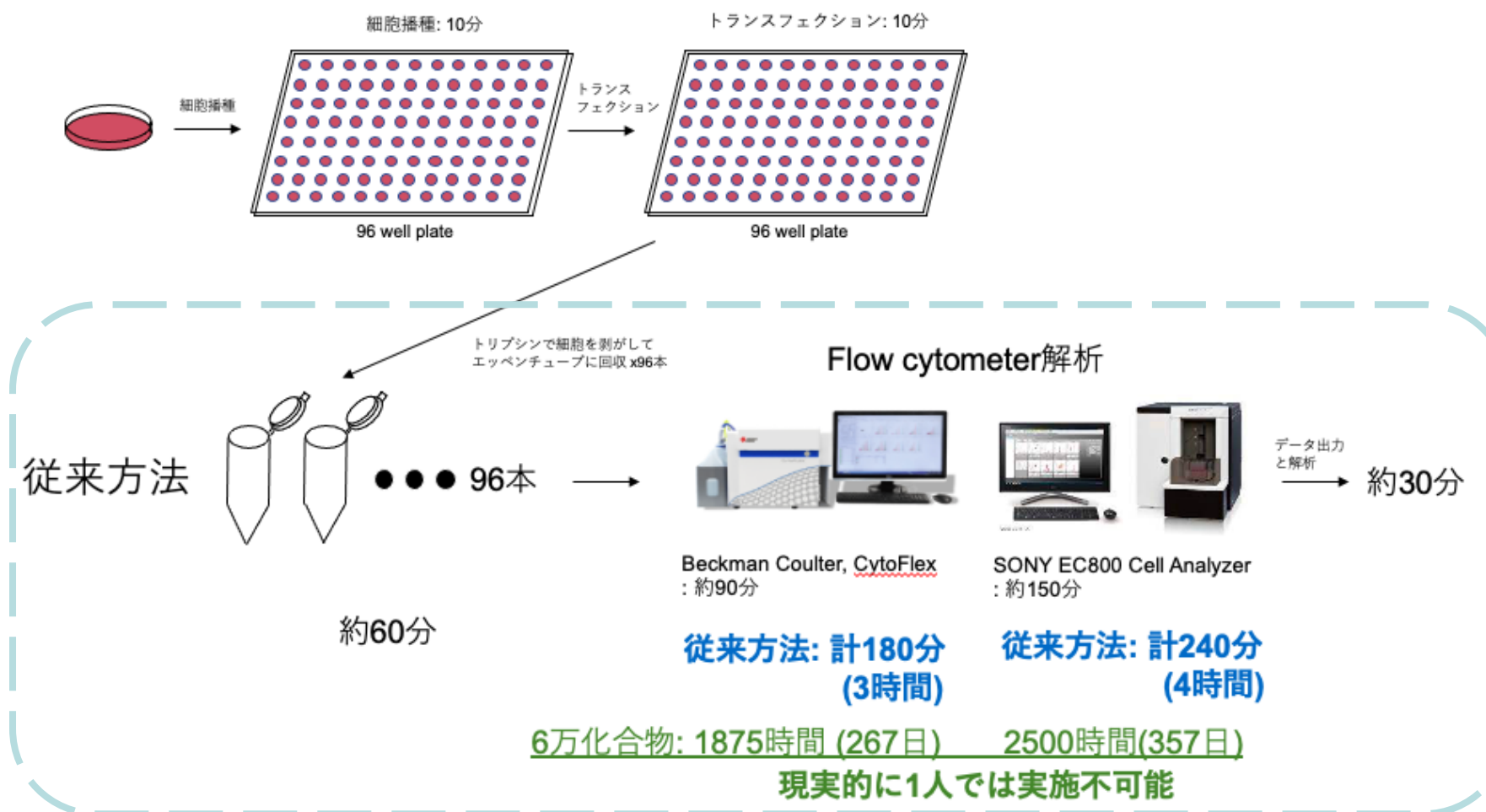
偽陽性候補は2次スクリーニングで排除が可能

リアルヒットとして**化合物A**と**化合物B**、そして**WHO必須医薬品の化合物C**を同定

すでに安全性試験情報が得られているため、
抗がん剤としての**迅速なドラッグリポジショニング**が可能

新技術の特徴(2)

ハイスループットスクリーニング系の迅速化に成功



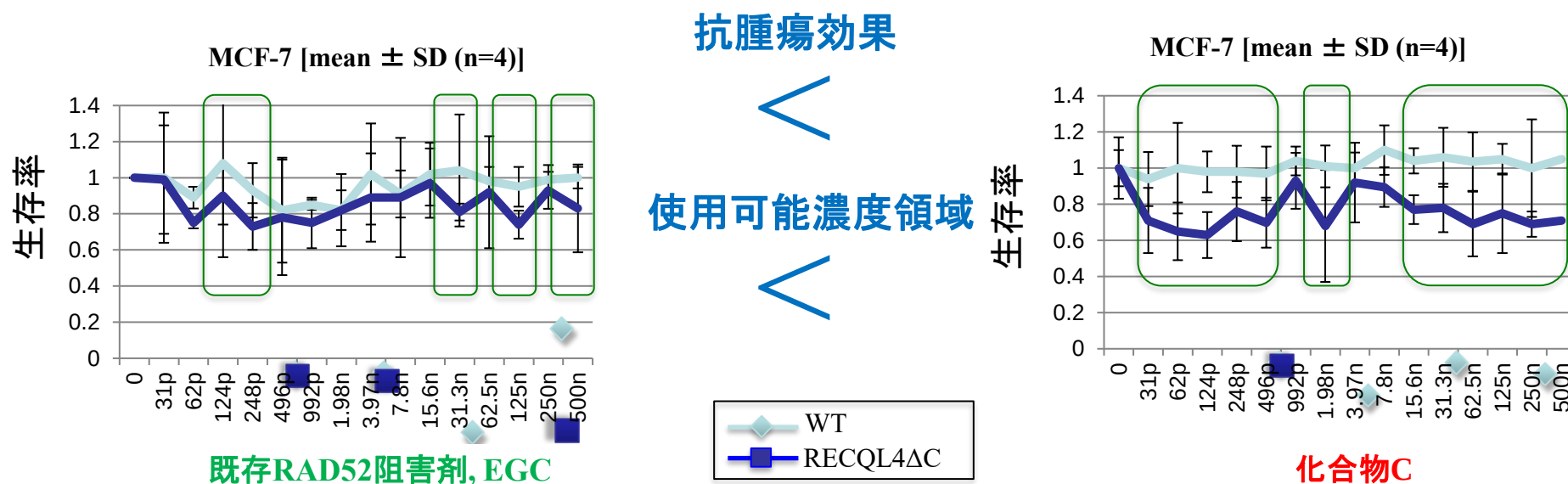
ここが一番時間がかかるステップ = 迅速化するならここを省略化

新技術の特徴(3)

非常に低い濃度(pM-nM)のRAD52阻害剤がRAD52が亢進するRECQL4欠損がん細胞の増殖を抑制する

RAD52が亢進するRECQL4欠損がん細胞は非常に低い濃度(pM-nM)のRAD52阻害剤に感受性を示す

RAD52阻害効果は化合物の物性によって異なる

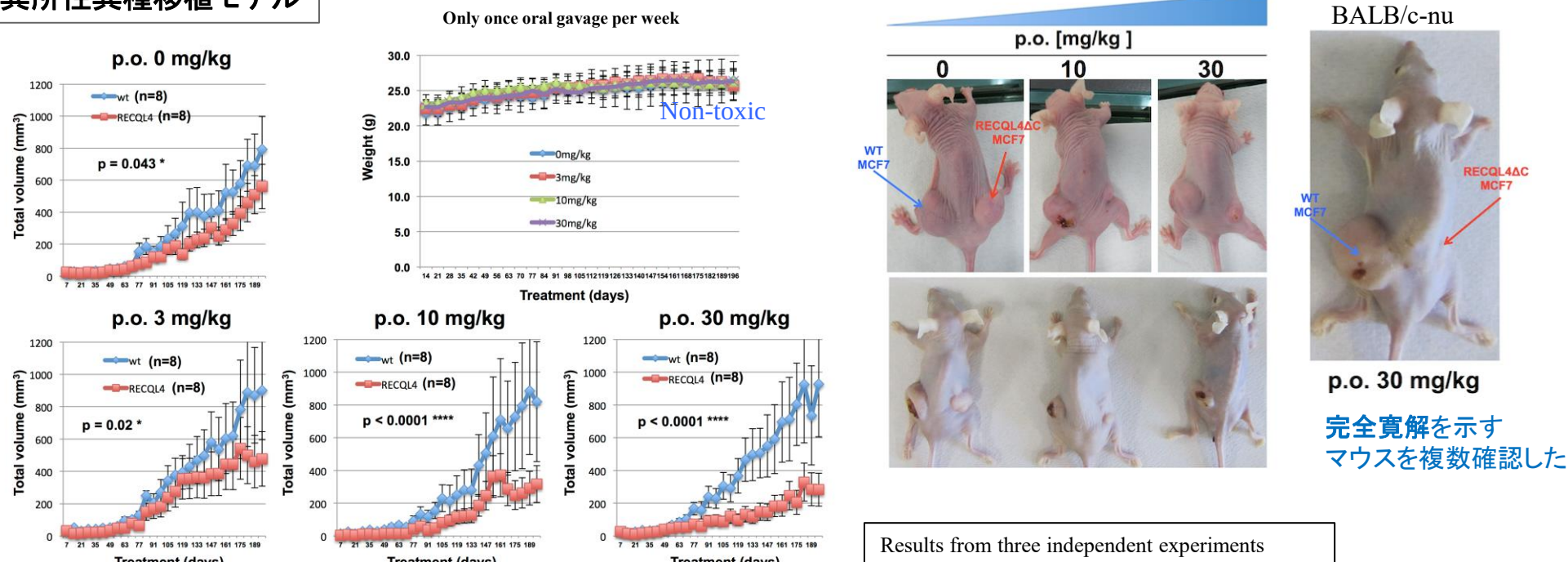


- ・化合物Cは既存のRAD52阻害剤と比較してRAD52亢進がん細胞の増殖抑制効果が大きい
- ・化合物Cは非常に低い濃度(pM-nM)でRAD52亢進がん細胞の増殖を抑制できる
= 毒性の無い抗がん剤の開発に重要なポイント

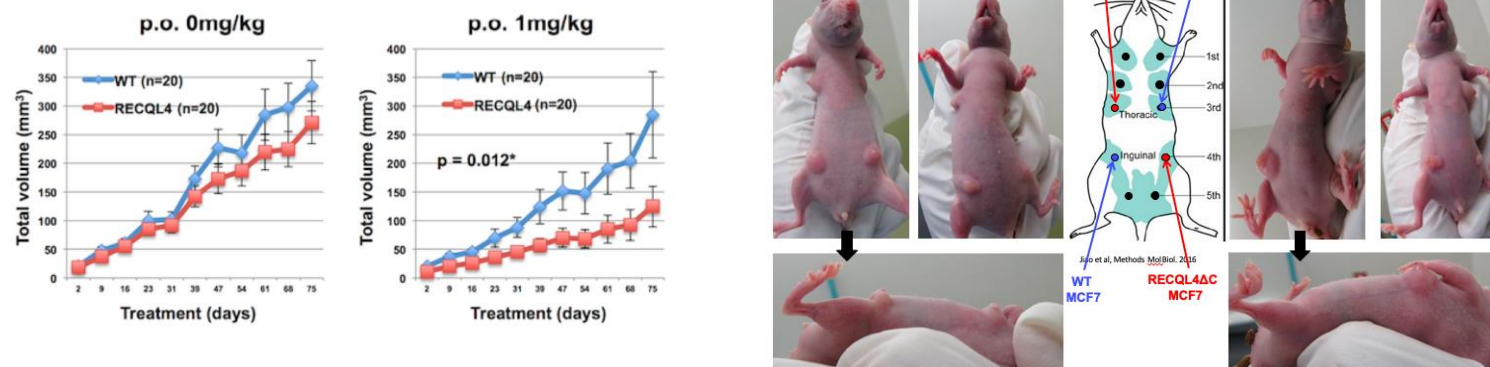
新技術の特徴(4)

化合物Cは同所性異種移植及び異所性異種移植したRECQL4欠損がん細胞に対して特異的に抗腫瘍効果を示した

異所性異種移植モデル



同所性異種移植モデル



従来技術との比較

- 従来の抗がん剤は、まとまった濃度を主に静脈等に投与する必要であった点を改良して、**長期的な極低濃度経口投与を可能**にすることに成功した。
- **特殊な独自細胞株を利用**して細胞培養系のRAD52阻害剤スクリーニング系を樹立し、約25倍迅速化に改良したので、**網羅的かつ迅速スクリーニング**が可能。
- 本技術適用により、迅速なドラッグ・リポジショニング (DR)が可能になり、安全性試験費用が削減できるため、**開発コストが大幅に削減**されることが期待される。

想定される用途

- 本技術の特徴を生かして既存薬に適用することで、DSによる安全性試験を省略できるメリットが大きいと考えられる。
- 新規モダリティを保持していれば、RAD52阻害に特化した物質特許を押さえることが可能。
- また、がん細胞のエラーが生じやすいDNA修復経路を標的とする点に着目すると、理論上は毒性がない状態で薬剤耐性獲得を長期的に抑制する用途拡大も可能と思われる。

実用化に向けた課題

- 現在、マウス生着ヒトがん細胞に対する**極低用量 RAD52阻害剤の経口投与**で、顕著な抗腫瘍効果について開発済み。一方、免疫系を介した抗腫瘍効果については解析中である。
- どの程度の**RAD52阻害剤濃度で薬剤耐性獲得に対する抑制効果**があるのかについて実験データを取得し、ヒト臨床試験へ適用する場合の条件設定を実施する。
- 実用化に向けて、マウス体内のRAD52阻害剤の濃度と抗腫瘍効果の相関関係を明確にする必要がある。

企業への期待

- 既存薬の迅速なDRについては、製薬企業のサポートによって実現できると考えている。
- RAD52阻害活性を持つ可能性がある様々なモダリティを持つ企業との共同研究を希望。
- また、PARP阻害剤を含む様々な抗がん剤を開発中の企業で、がん細胞の薬剤耐性を克服するための新分野への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称: 誤りがちDNA修復経路の抑制によるがんの治療
- 出願番号 : 特願2017-138916(特許査定)
- 出願人 : 産業医科大学
- 発明者 : 香崎正宙

- 発明の名称: SSA阻害活性を有する化合物の試験方法
- 出願番号 : 特願2020-031591
- 出願人 : 産業医科大学、ファルマバレープロジェクト支援機構
- 発明者 : 香崎正宙、安藤隆幸

- 発明の名称: (未公開)
- 出願番号 : 特願2021-044471
- 出願人 : 産業医科大学、ファルマバレープロジェクト支援機構
- 発明者 : 香崎正宙、安藤隆幸

産学連携の経歴

- 2018年-2021年 ファルマバレーセンターと共同
研究実施中
- 2019年-2020年 AMED 平成31年度医療研究開
発推進事業費補助金 筑波大学
T-CReDO拠点シーズA採択
- 2020年-2021年 AMED 平成31年度医療研究開
発推進事業費補助金 筑波大学
T-CReDO拠点シーズA継続支援決定

お問い合わせ先

産業医科大学

産学連携・知的財産本部 橋本 正浩

T E L 093-603 - 1611

F A X 093-691 - 7518

e-mail m-hashimoto@med.uoeh-u.ac.jp