

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	: がん血管新生阻害薬抵抗性の個別化治療法の開発に向けた革新的診断方法とバイオマーカーの確立
プロジェクトリーダー	: (株)新日本科学
所属機関	: (株)新日本科学
研究責任者	: 近藤茂忠(徳島大学)

1. 研究開発の目的

腫瘍血管新生の中心的役割を果たす VEGF を分子標的とした血管新生阻害治療は、現行の治癒切除不能な固形がんの中心的な化学療法となっている。しかしながら、大半の患者は VEGF 阻害薬に対して抵抗性を獲得してしまうことが分かってきており、VEGF 阻害薬が効かない(抵抗性を有する)患者を鑑別するためのバイオマーカーの同定と抵抗性の分子メカニズムの解明が重要である。本研究では、VEGF 阻害薬によってがん細胞特異的に活性化し、治療抵抗性を誘導する新規の RNA 分子(Vegf ncRNA)をシーズとして、抗 VEGF 治療抵抗性となった大腸がん患者を鑑別するための診断マーカーの開発を行った。

2. 研究開発の概要

①成果

抗癌剤が有効な患者を選別するコンパニオン診断薬は、効率的な医療を実現できるとして近年活発に開発されているが、腫瘍の血管新生を促す蛋白質(VEGF)を阻害する抗癌治療では、幅広い腫瘍疾患で使用されているにも関わらず、今だに有効な患者を選別する診断薬は開発されていない。本研究では、VEGF 遺伝子に内在する VEGF ncRNA に着目し、臨床検体の VEGF ncRNA 発現量を測定することで、アバスチン(血管新生阻害剤)感受性患者を診断する方法を確立した。その診断性能は中程度で、実用レベルまでは達していない。しかしながら、アバスチン感受性患者の診断方法がこれまで全く成功していないことから、画期的な進歩であり、本診断による臨床意義は大きいと考える。また VEGF ncRNA 関連遺伝子の遺伝子型で患者を層別することで、VEGF ncRNA の発現量により、アバスチン感受性患者を選別する診断性能が飛躍的に向上する可能性を、本研究開発において新たに見出した。

研究開発目標	達成度
①多検体のがん組織標本における本シーズ候補分子(Vegf ncRNA)の発現レベルを、特異的かつハイスループットにスクリーニングできる定量システムを構築する。	①臨床検体から抽出した RNA サンプルでも、Vegf ncRNA 発現量をハイスループットかつ再現性よく、定量できるリアルタイム RT-PCR システムを確立した。
②本シーズ候補分子(Vegf ncRNA)の発現レベルが、大腸がん患者の治療成績(治療抵抗性転移、再発、治癒)と強い相関性を示すことを、100症例を検査して証明する。	②大腸がん臨床検体における Vegf ncRNA 発現量を蛍光染色法によってスクリーニングし、大腸癌患者のアバスチン治療成績と Vegf ncRNA 発現量との相関性を 100 症例を検査して確認した。
③目標2の結果、Vegf ncRNA 発現レベルが高く、予後不良(再発・転移)であった患者のがん	③Vegf ncRNA 発現レベルが高く、予後不良(再発・転移)であった患者のがん組織を、より詳細

<p>組織を、より詳細に細胞レベルで検査するための染色システムを構築する。</p> <p>具体的には、Vegf ncRNA を高発現している細胞を、細胞特異的マーカー(がん幹細胞、がん細胞、血管内皮細胞)を指標に特定する。</p> <p>④特許・事業化可能性調査を実施し、本開発技術の早期実用化を目指す。</p>	<p>に細胞レベルで検査するための染色システムを構築した。Vegf ncRNA を高発現している細胞を、細胞特異的マーカー(がん幹細胞、がん細胞、血管内皮細胞)を指標に関連性を解析した。そして、VEGF ncRNA 関連遺伝子の遺伝子型で患者を層別することで、Vegf ncRNA 発現量により、アバスチンの治療効果を精度良く予測できる可能性があることを見出した。</p> <p>④網羅的な特許調査(文献調査)を実施し、発明者の先行文献以外に、本診断法に直接関わる文献は無く、本診断法の障害となる先行文献がないことを確認した。また本診断技術を事業化する際に必要となる規制や課題、関連企業に関する基本情報を収集し、整理できた。本技術を保護する特許につき、明細作成を完了した。</p>
--	--

②今後の展開

- ・染色用に保存されていたホルマリン固定・パラフィン包埋組織切片から微量 RNA を抽出して、Vegf ncRNA を特異的に検出できる定量 RT-PCR システムを構築する。
- ・VEGF ncRNA を用いた診断方法に関して、核酸プローブの設計から、染色方法、測定方法、判別方法に至るまでの一連の技術は本事業を通してほぼ確立できており、特許明細案も作成済であることから、事業性に配慮の上、今後出願することを検討する予定である。なお、もし特許出願する場合には、その後の開発戦略(共同研究等の提携や助成金申請)を同時に検討する予定である。

3. 総合所見

アバスチン感受性患者診断法の開発を目指し、Vegf ncRNA の発現レベルのハイスループット定量システムの構築に成功した。更に 100 症例の大腸がん臨床検体を用いた解析で、層別解析は必要であったが、アバスチンの治療効果を精度良く予測できる可能性があることを見出し、所期の目標を概ね達成し、新規なアバスチン感受性患者の臨床診断法の創出可能性を示したことは評価できる。

今後は、より多くの臨床検体での検証を行うなど、本シーズを実用レベルに上げるべく更なる研究開発の継続を期待する。