

# がん標的治療トランスレーショナルリサーチ分野

当分野では、がん薬物療法の効果改善につなげるための研究を行っています。

具体的には、

1. がんで最も多く認められる遺伝子異常のひとつである

KRAS遺伝子異常がんに対する新規治療開発

2. 血中循環腫瘍DNA (circulating tumor DNA: ctDNA) を用いた

大腸がんの再発予測・治療効果予測・新規治療標的の同定

が二本柱です。

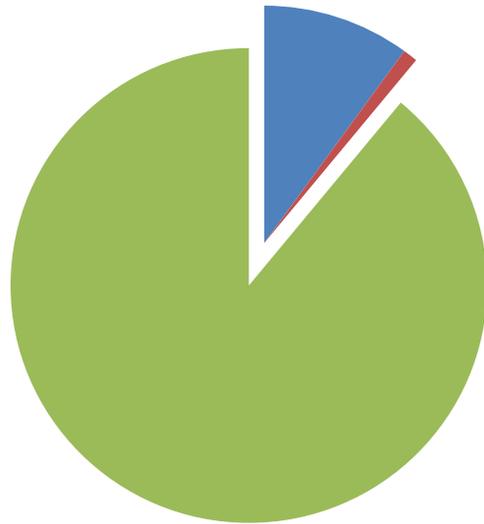
# KRAS遺伝子に異常を持った腫瘍に対する治療法の開発

# KRAS遺伝子はがんで最もよく認められる異常です



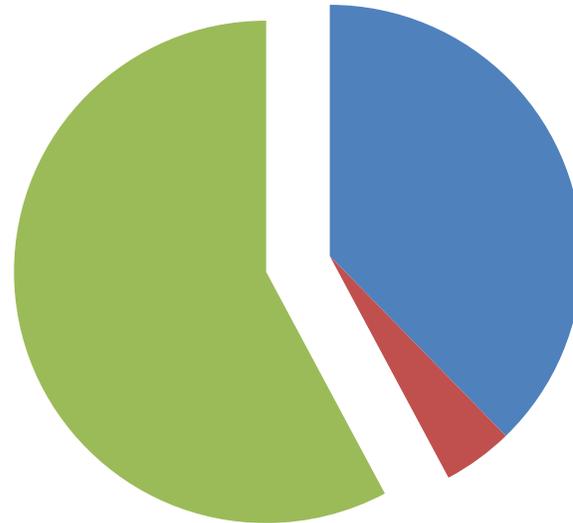
## 肺がん

KRAS遺伝子異常  
(10-15%)



## 大腸がん

KRAS遺伝子異常  
(30-40%)

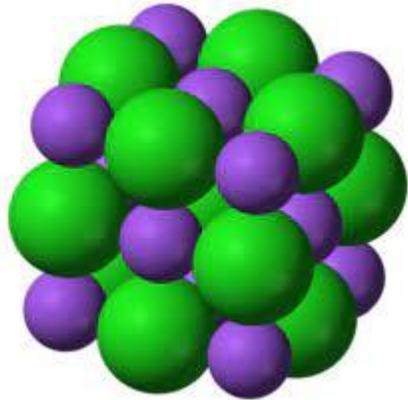


## 膵がん

KRAS遺伝子異常  
(80-90%)

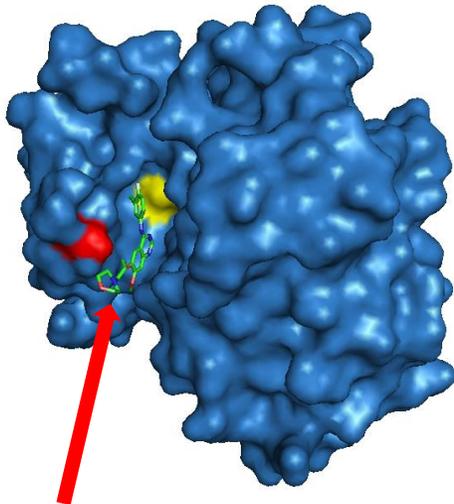


## KRAS



薬剤がはまり込める溝がない

## 創薬に成功している他のタンパク



薬剤がはまり込む溝が存在

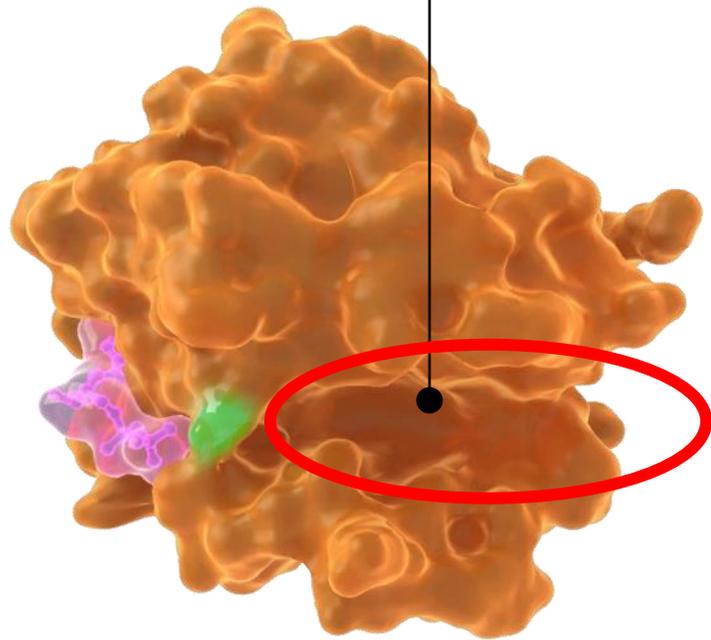
### 競合阻害薬の創薬が難しい

これまで薬になっている標的はキナーゼと呼ばれるたんぱく質ですが、KRASはキナーゼではなくGTP結合タンパクと呼ばれる別の種類のもので創薬が難しいとされていました

### 標的にできる表面構造に乏しい

薬が作用するには、薬剤が標的のタンパク質にくっつく必要がありますが、KRASは薬剤が結合するために必要な「小さくて深い」ポケットがなく、薬剤を標的に安定的にくっつけることが困難とされていました

# KRAS G12C変異と呼ばれる一部の遺伝子異常については 溝が発見され薬剤が開発されました



KRASにも薬剤開発に使えるようなポケットが発見される



ポケットを利用した薬剤が開発



肺がんでは40%程度の患者さんで効果を認め  
保険で使用できるようになった

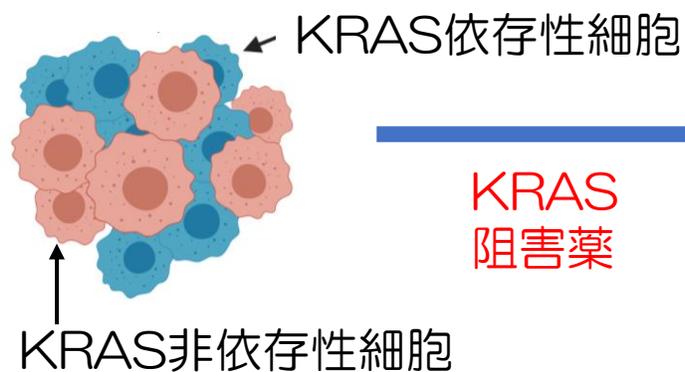
注：薬ができたのはKRAS G12Cと呼ばれる一部の異常のみで、すべてのKRAS異常に対し薬剤が開発されたわけではありません。KRAS遺伝子異常を示すすべての患者さんに薬が届けられるようになるのには、まだ時間がかかりそうです

# なぜ6割の患者さんでは効かないのか

がんが出来た時は  
KRASに依存している



KRAS非依存性を獲得



KRAS  
阻害薬



KRASに依存した  
がん細胞は死滅する

KRAS非依存性の  
細胞には効かない



この理由を明らかにすることで、  
効かない細胞にも効くようにする研究や  
効果のありそうな人を見分ける研究を行っています

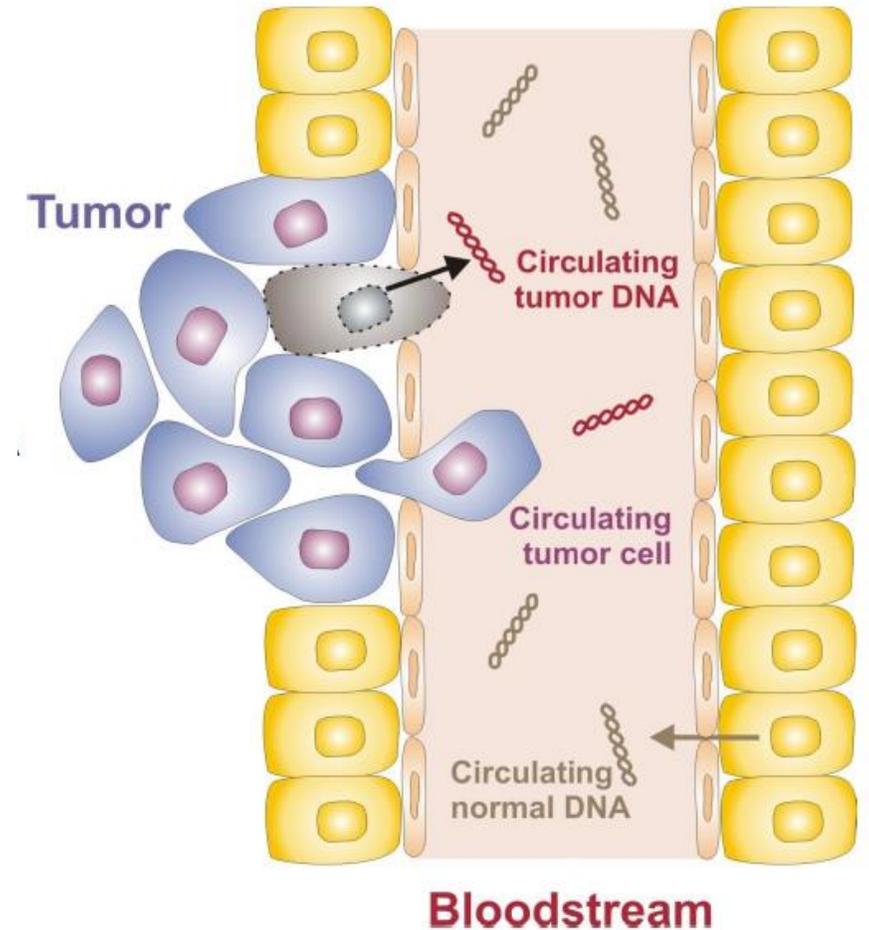
血中循環腫瘍DNAを用いた  
大腸がんの再発予測・評価と新しい治療法の開発

## 血中循環腫瘍DNA(ctDNA)

- 体内で壊れたがん細胞から漏れて血中に出てきたDNA
- がん患者さんの血中にあるDNA全体の0.01%~60%程度（ほとんどが0.5-1.0%程度）
- 速やかに（数時間以内）腎臓から排出



- 検査に使える組織がなくても実施可能
- がんが今持っている遺伝子の変化がわかる



# 血液中に漏れ出るがん由来の遺伝子を用いて再発を判定する方法の開発が進んでいます



手術したがん組織の遺伝子異常をまず評価



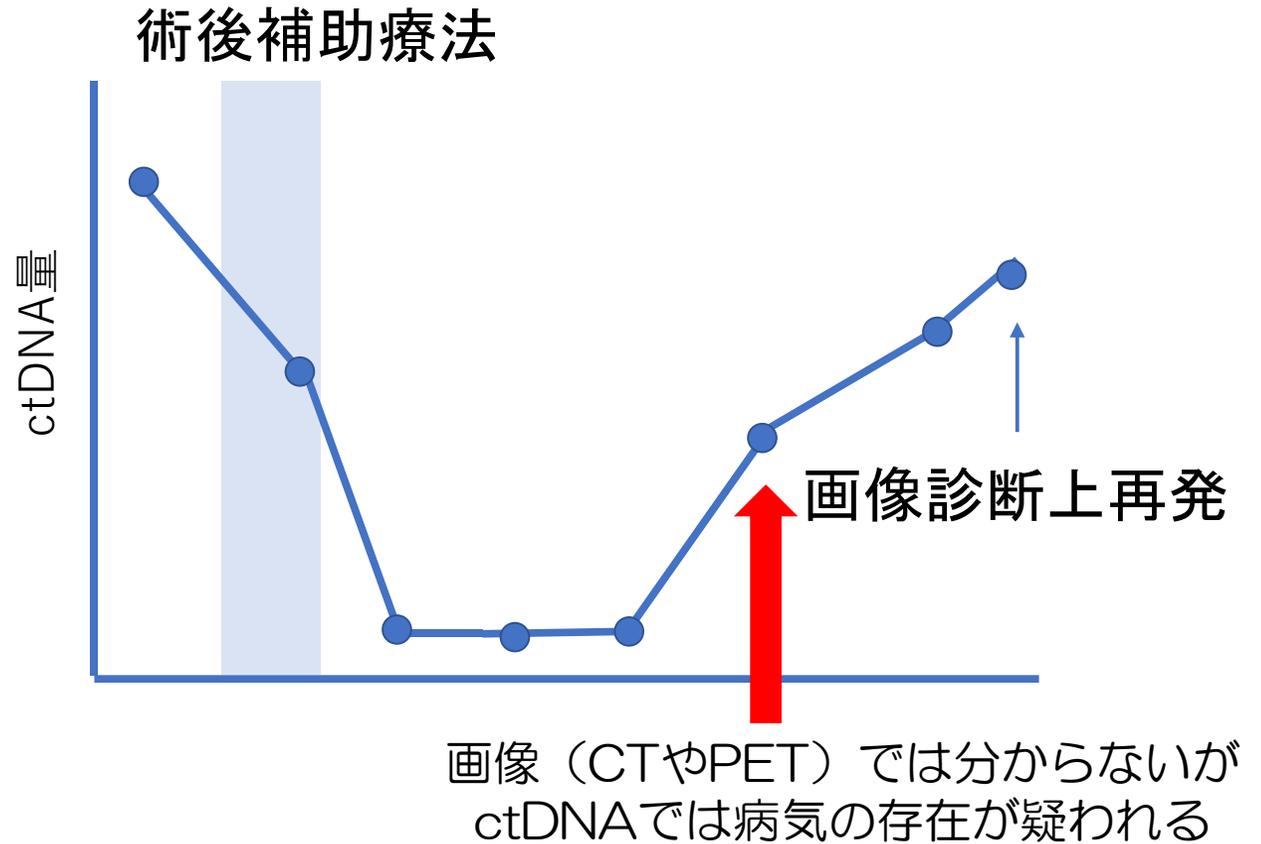
患者さんごとに特徴的な異常を示す16遺伝子を選定



16遺伝子についてctDNAにおける異常の有無を評価



- ctDNA検出の有無による再発リスクの判定  
(リスクが低い人には術後補助療法が不要かもしれない)
- 微小残存病変 (CTでは検出できない小さな病気) のモニタリング



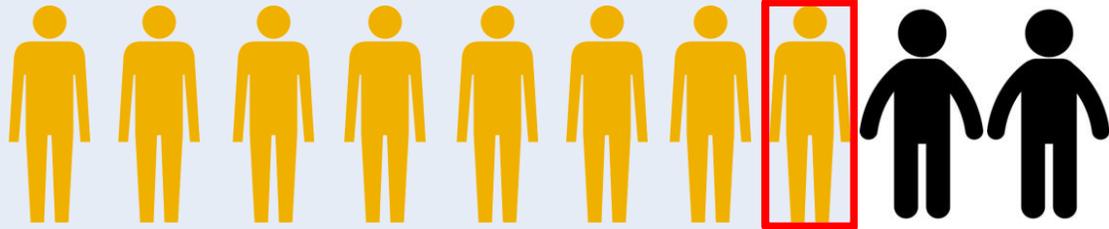
# 大腸がん術後補助化学療法の実況

術後補助化学療法の実況：再発の可能性が高いステージ（病期）Ⅱの患者さんとステージⅢの患者さん

## 再発の可能性が高いステージⅡ

治療することにより再発が防げた

もともと無再発



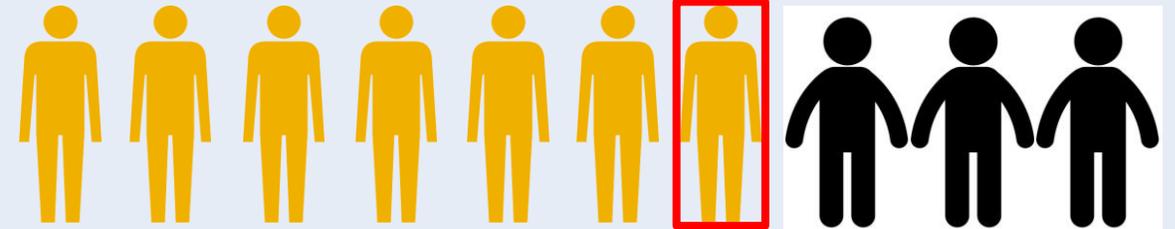
本来治療が不要

新たな治療標的が必要

## ステージⅢ

治療することにより再発が防げた

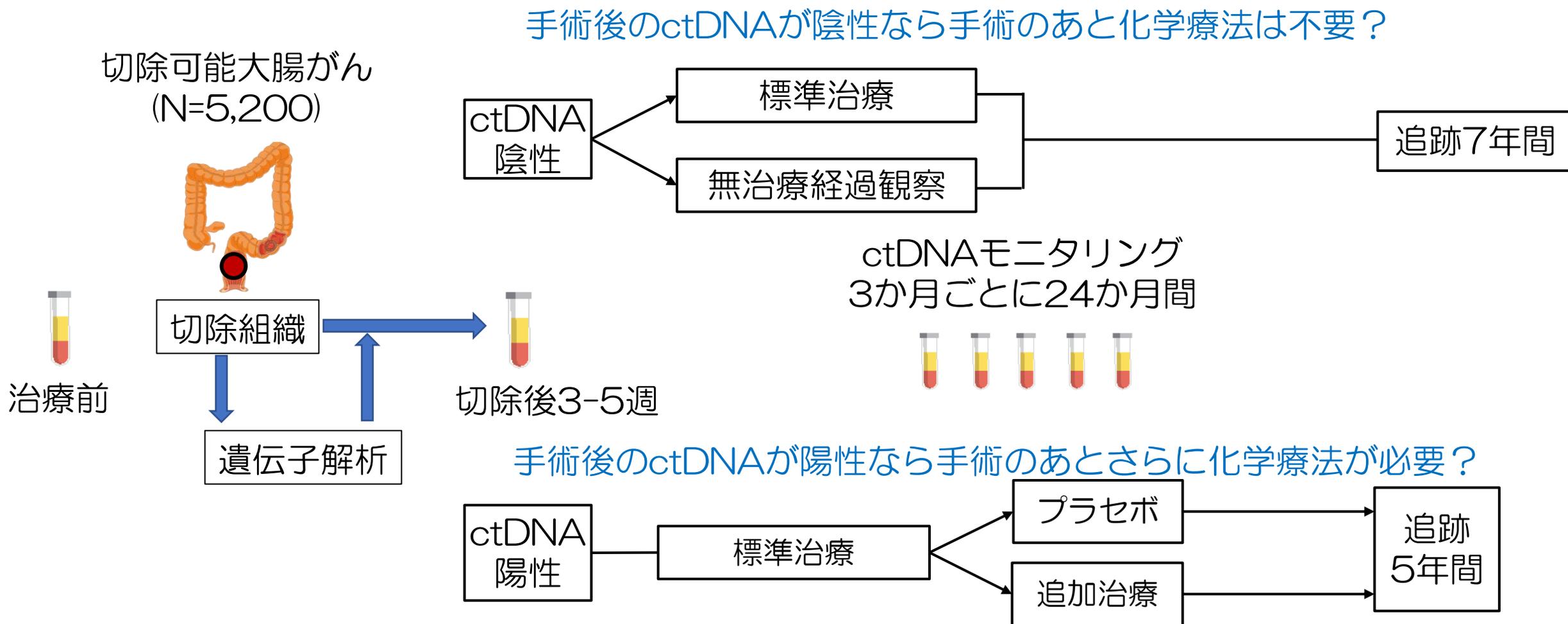
もともと無再発



本来治療が不要

新たな治療標的が必要

# 当分野では全国から集積された1000例以上のがん組織を解析しています



現在、全国150施設の共同研究として、大腸がんの術後補助療法の意義をctDNAを用いて評価するCIRCULATE-JAPAN研究が行われています。当分野は、本研究のトランスレーショナルリサーチ（検体を解析し、ctDNAのより良い使い方や新しい治療標的を見つける研究）を担当しています。 11

# 多くの患者さんに協力いただくことで解像度が上がります



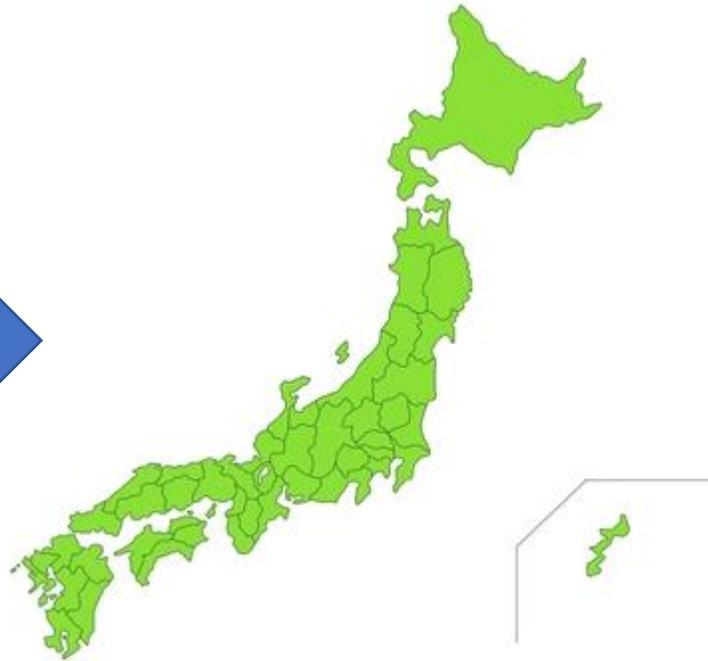
手術を受けた大腸がん患者さんについて、手術前後に血液中に漏れ出ているがん由来の遺伝子の情報と手術したがんの部分の遺伝子の情報を解析します

20人のデータ



ヒトには20000個～30000個の遺伝子がありますが・・・

200人のデータ



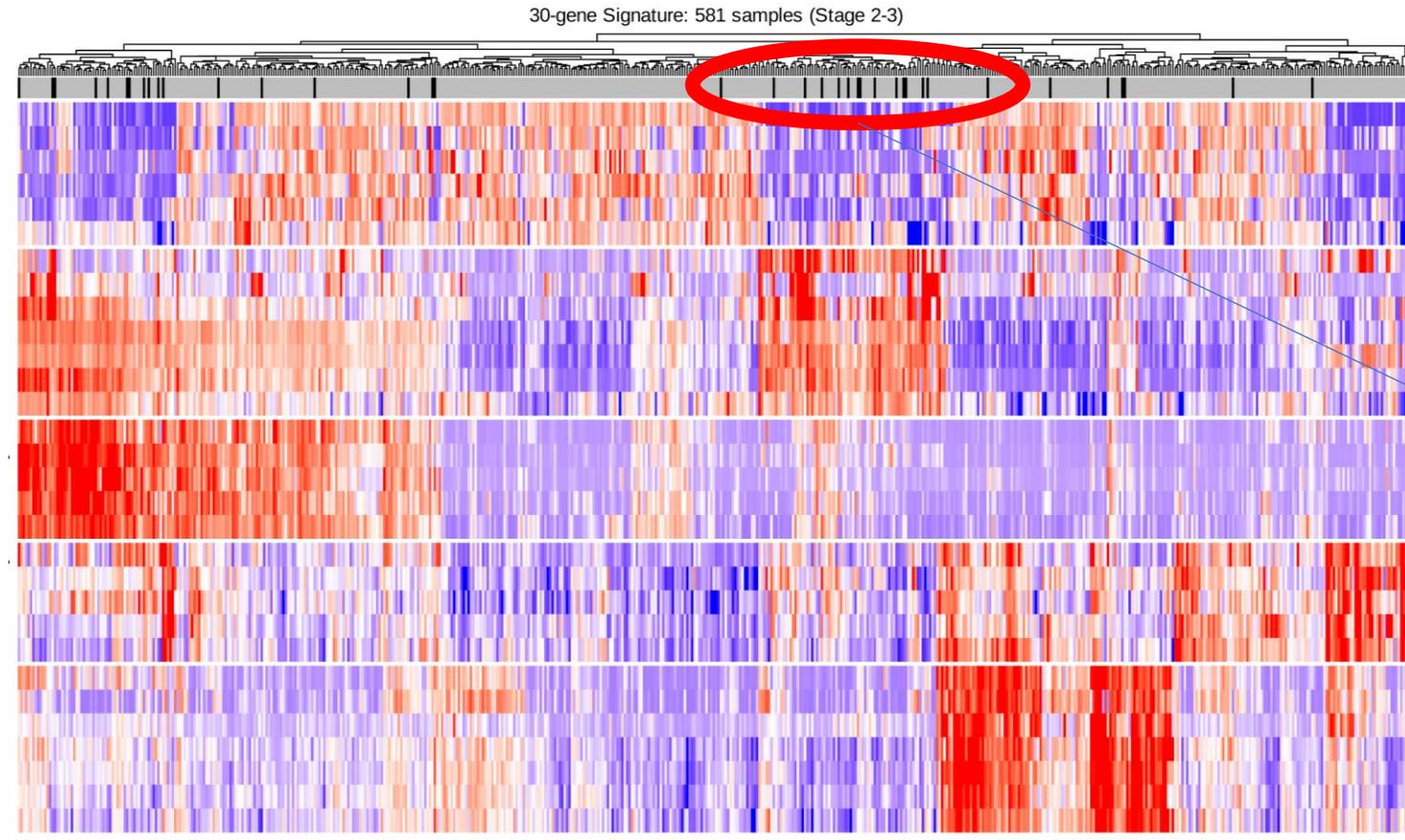
1000個くらいには絞れるかも

1000人のデータ



特定の遺伝子の変化と再発の関係が分かる可能性

# 各患者さんの遺伝子の状況を見て臨床データと統合しています



マスのひとつひとつが遺伝子です

マスのひとつひとつが1人の患者さんにおける各遺伝子の量の多い少ないです

この絨毯のようなものを眺めると・・・



ある臨床データ（例えば再発の有無）と遺伝子の発現が関与していることが分かります

20人くらいの患者さんから作成した絨毯では関係性はよくわかりませんでした。多くの患者さんの協力をえて初めて分かることも多いです。