

抗悪性
腫瘍薬開発
フォーラム

第18回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム
次世代テクノロジーは抗がん剤開発に何をもたらすか？
～分子生物学的臨床開発基盤構築に向けて～

イントロダクション

次世代テクノロジーによるがん研究と課題

国立がん研究センター EPOC
土原 一哉

第一部:新技術を用いた臨床開発

本邦におけるクリニカルシーケンスの現状と課題

吉野 孝之(国立がん研究センター東病院)

NCI-MATCH～米国NCIの取組み

武部 直子(NCI, NIH)

The advantages and challenges of using stratified clinical studies in oncology drug development

Simon Hollingsworth(アストラゼネカ株式会社)

追加発言:腫瘍バンクの利用における課題

谷田部 恭(愛知県がんセンター中央病院)

第二部:承認を見据えた新技術の臨床開発の課題と解決

コンパニオン診断薬を用いた抗がん剤の開発及び評価における留意点(NGS等の取扱いを含めて)

永井 純正(東京大学医科研・PMDA)

コンパニオン診断薬を用いた抗がん剤の開発及び評価における留意点

宮本 大誠(PMDA(医療機器審査第二部))

Luminex-xMAP技術による体外診断薬の申請経験

木下 京子((株)医学生物学的研究所)

NGSやマルチプレックス検査の臨床運用:臨床検査における壁は?

登 勉(三重大学)

第三部:総合討論

“A Needle in a Haystack”



We have a magic bullet for Gene X-mutated cancer...



Case B at Hospital B'

- Breast cancer
- Gene X amplification
- Fine needle biopsy



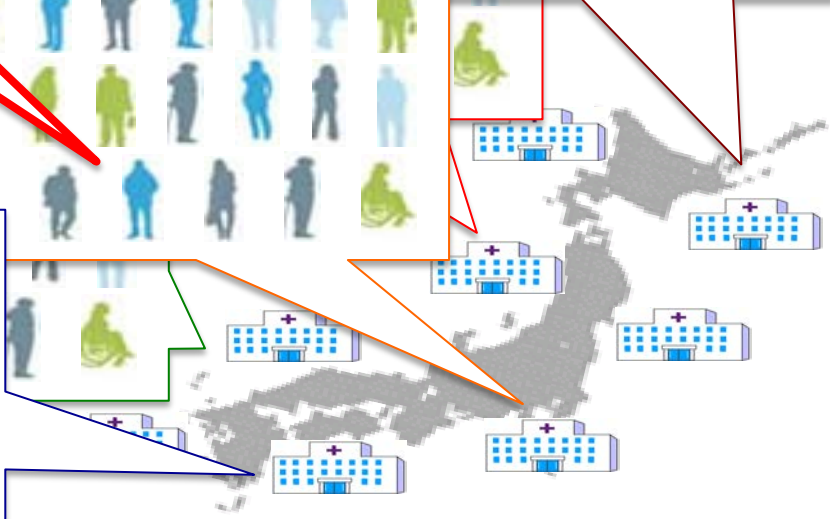
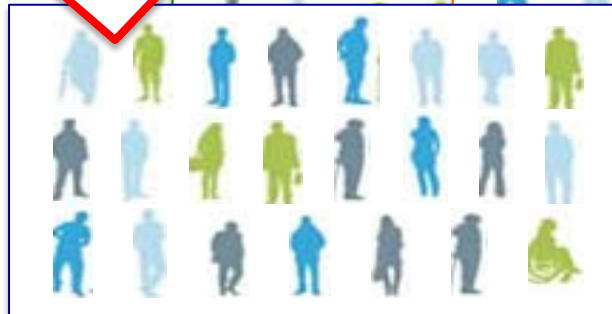
Case A at Hospital A'

- Lung adenocarcinoma
- Gene X-gene Y fusion
- Plural effusion



Case C at Hospital C'

- Cholangiocarcinoma
- Gene X mutation
- FFPE surgical specimen



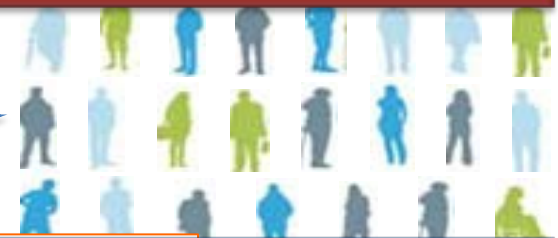
“A Needle in a Haystack”



We have a magic bullet for Gene X-mutated cancer

Therapeutic fractions will be;

- Rare in each organ
- Trans-organ
- Difficult sample availability



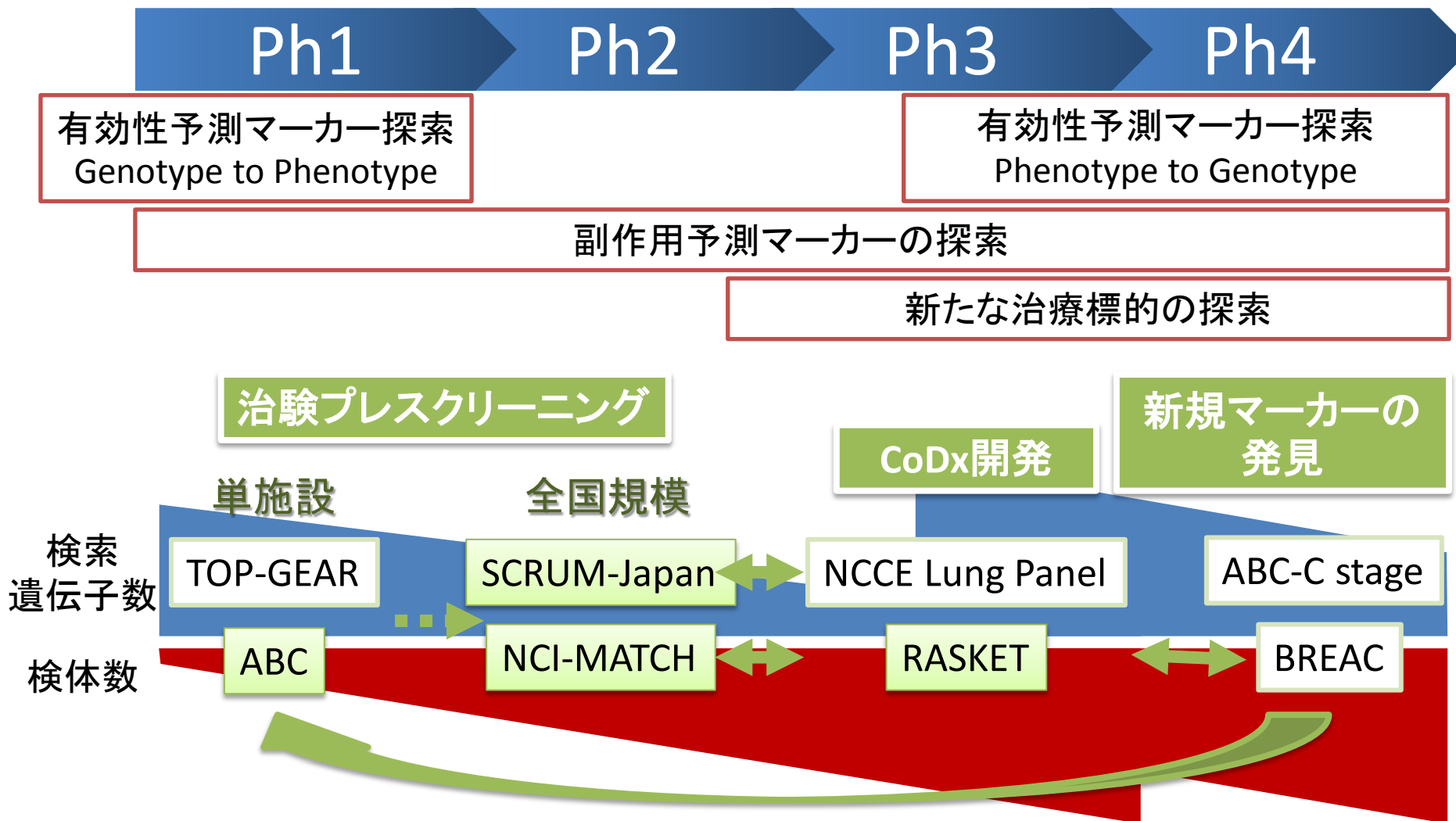
Case C at Hospital C'

- Cholangiocarcinoma
- Gene X
- FF

We MUST establish;

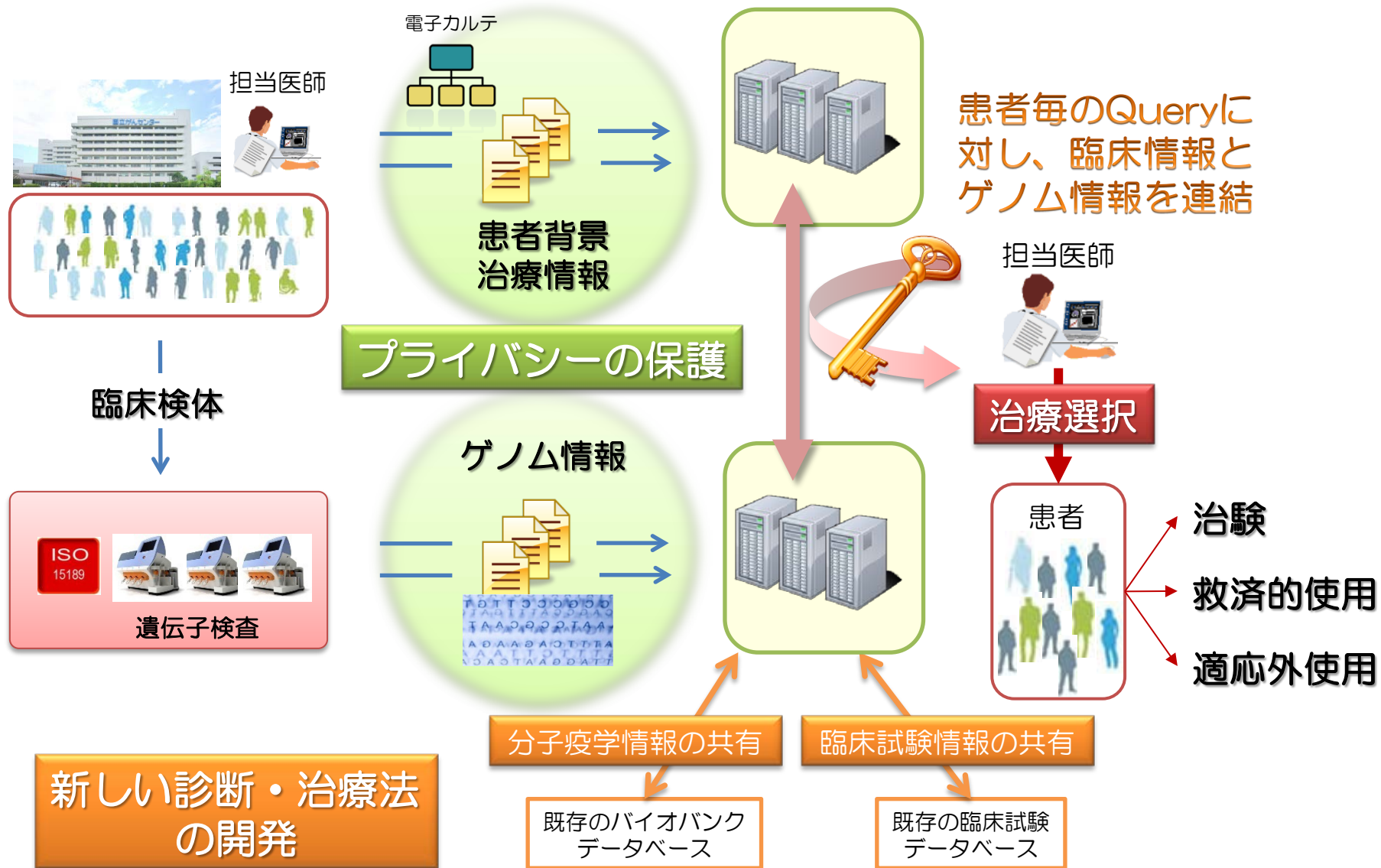
- Nation-wide genome screening network
- Multiplex, multi-modal detection system applicable for “difficult” samples
- New Concepts for clinical trials

臨床開発各フェーズにおける クリニカルシーケンスの役割



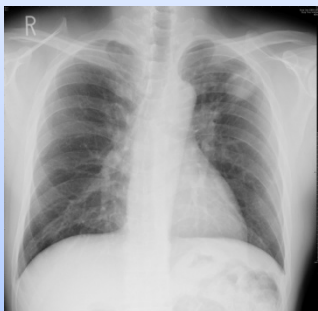
余剰検体のバンキング, 2次利用・産業利用のためのIC, 解析の精度管理

がん“最適化創薬”の実現に向けた 臨床情報・ゲノム情報管理システムの構築

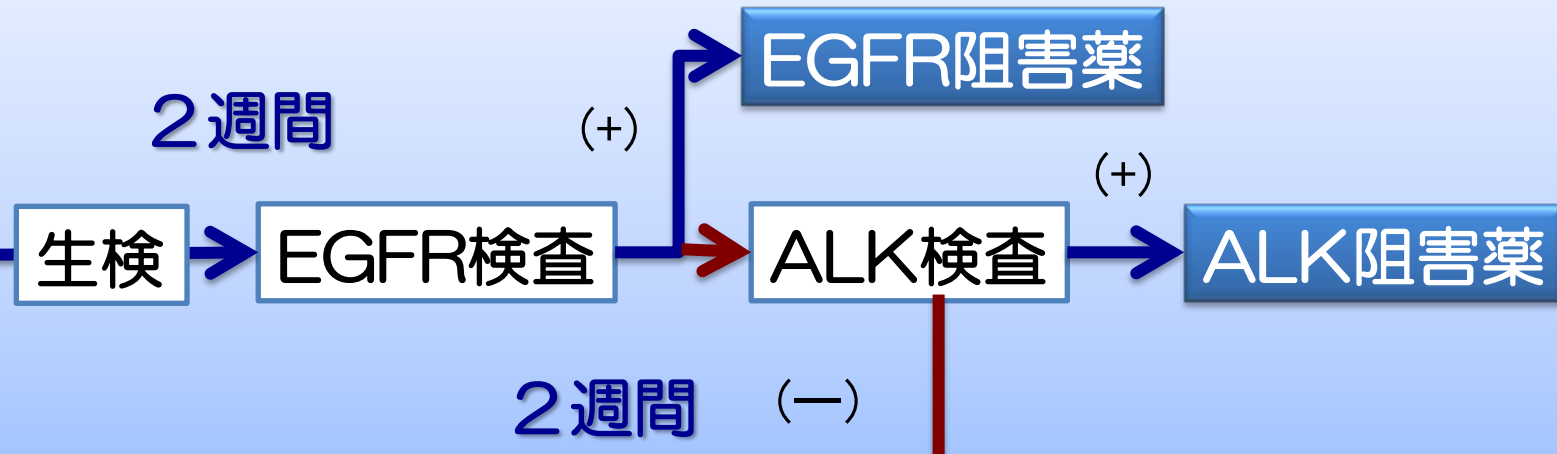


非小細胞肺癌分子診断の流れ

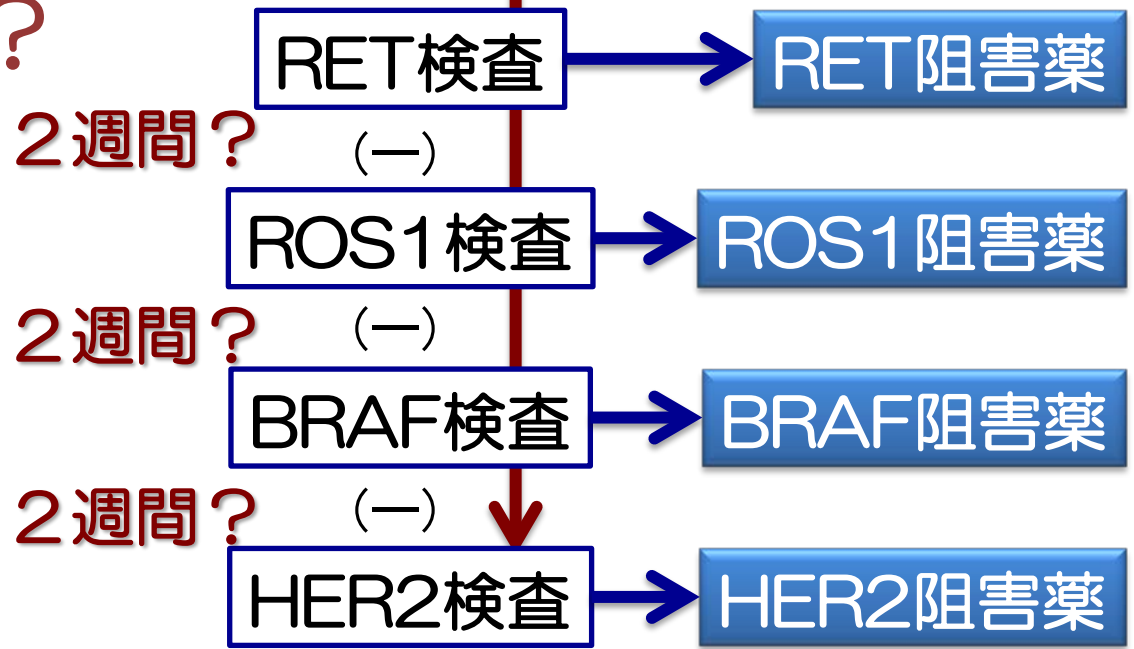
現在



胸部異常陰影



これから？

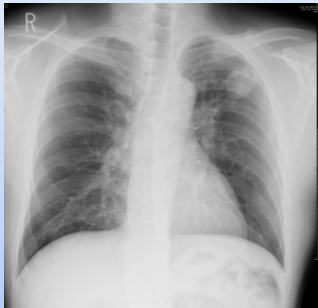


問題点

- 時間
- サンプルの量
- コスト

非小細胞肺癌分子診断の流れ

現在



胸部異常陰影

2週間

生検

治療にやくだつ
すべての遺伝子異常を
同時に診断する！

問題点

- 時間
- サンプル
- コスト

EGFR阻害薬

ALK阻害薬

ROS1阻害薬

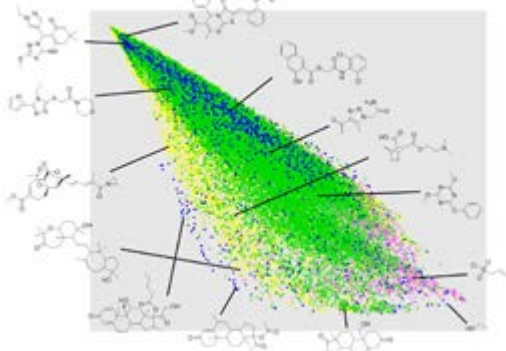
BRAF阻害薬

HER2検査

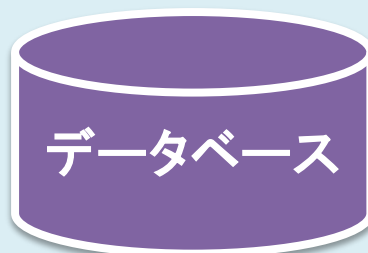
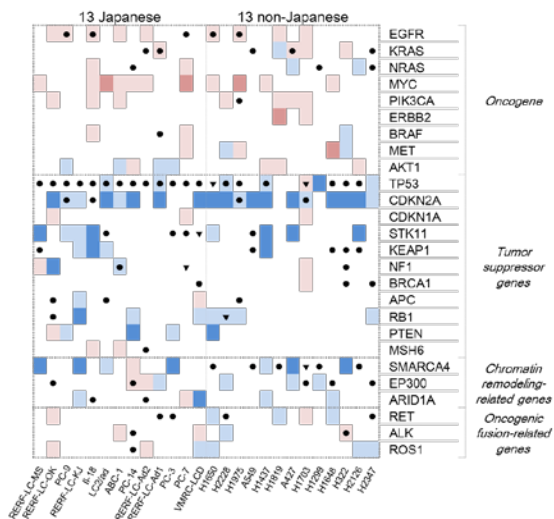
HER2阻害薬

稀少フラクション標的療法を検証・探索する非臨床モデル

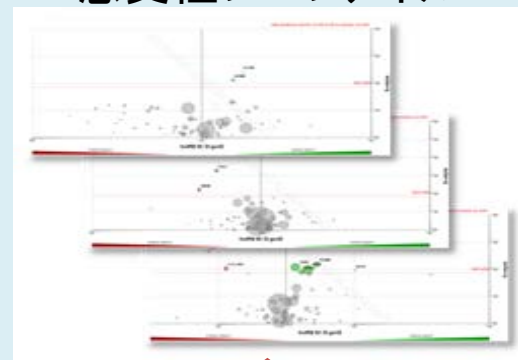
構造多様性が担保された
化合物ライブラリー



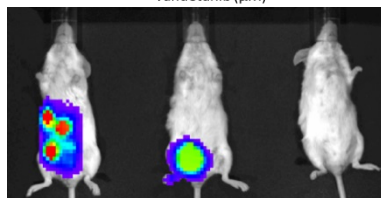
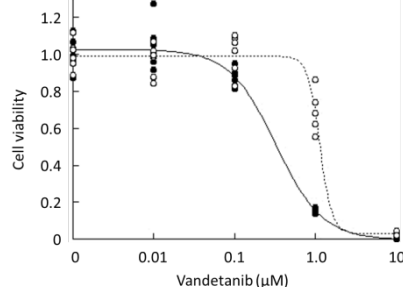
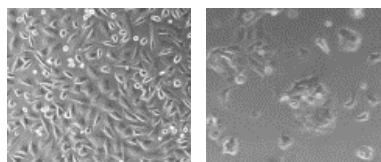
多層-omics情報つき細胞株



感受性プロフィール



in vitro, in vivo
感受性試験



アカデミア・企業

- 化合物の標的・作用機序探索
- 新たな分子機構を狙うシーズ探索
- 治療効果予測バイオマーカー探索

Multi-layered sequencing data for 26 lung adenocarcinoma cell lines

13 Japanese lung adenocarcinoma:

PC-3, PC-7, PC-9, PC-14, RERF-LC-Ad1, RERF-LC-Ad2, RERF-LC-KJ, RERF-LC-MS, RERF-LC-OK, VMRC-LCD, ABC-1, LC2/ad II-18

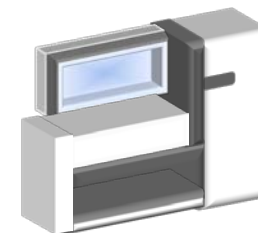
13 non-Japanese lung adenocarcinoma:

A549, A427, H322, H2228, H1299, H1437, H1648, H1650, H1703, H1819, H1975, H2126, H2347

One normal control

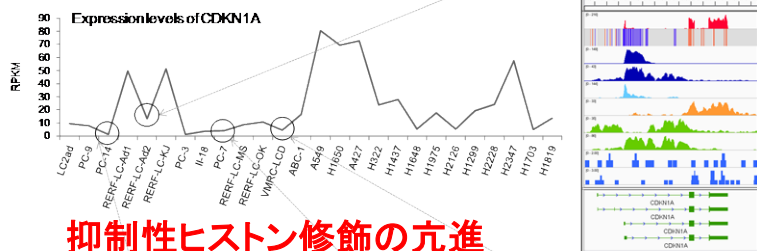
Normal small airway epithelial cell (SAEC)

- ❑ Whole-genome sequencing
SNVs/indels, Copy number profiles, Chromosome rearrangements
- ❑ RNA-Seq
Gene expression profiles, Splicing patterns, Fusion transcripts
- ❑ Bisulfite sequencing
DNA methylation status
- ❑ ChIP-Seq
Chromatin status



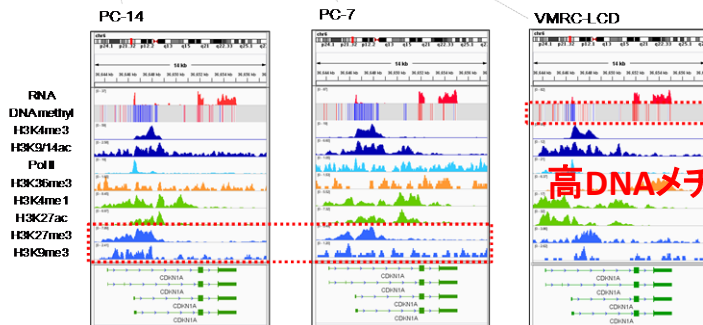
CDKN1A cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (p21, Cip1)

✓ tumor suppressor gene controlled by p53



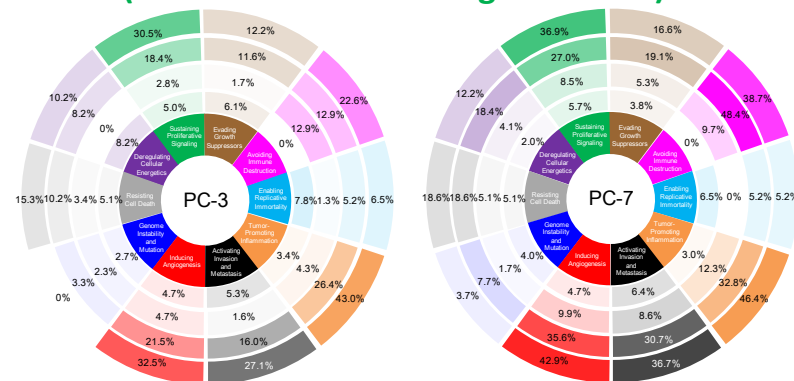
抑制性ヒストン修飾の亢進

高DNAメチル化

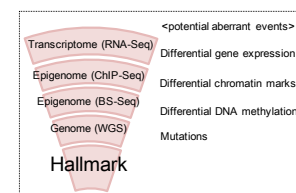


Aberrations of epigenome and transcriptome in CDKN1A

Analysis of multi-layered aberrations in the “hallmarks of cancer” (Hanahan and Weinberg. *Cell* 2011)



- Avoiding Immune Destruction
- Deregulating Cellular Energetics
- Resisting Cell Death
- Enabling Replicative Immortality
- Sustaining Proliferative Signaling
- Inducing Angiogenesis
- Tumor-Promoting Inflammation
- Genome Instability and Mutation
- Evading Growth Suppressors
- Activating Invasion and Metastasis



(Suzuki Nucl Acids Res 2014a)

シームレスな治療・診断開発をめざして

- Signal seeking trialから承認申請を目指す試験への橋渡し
 - プロトコール
 - IRB, pharmaceuticalのセントラル化
 - 人材（病理医、インフォマティシャン）
 - 資金
- 新規診断技術の臨床導入の方策
 - 法、規制
 - 技術の標準化
 - ギャップを埋めるしくみ（先進医療？）