

次世代がん研究戦略推進プロジェクト
中間評価報告書

平成25年7月

次世代がん研究戦略推進プロジェクト
中間評価委員会

目 次

はじめに	1
I プロジェクトの概要	2
1 目的	2
2 実施期間	2
3 予算	2
4 実施体制	2
5 公募・選定の経緯	4
II 中間評価の概要	5
1 目的	5
2 評価項目	5
3 評価方法	5
4 評価基準	7
III 中間評価結果	8
1 次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム	8
1) 次世代がん医療創生研究 HQ	8
2) 革新的がん医療シーズ育成グループ及びがん臨床シーズ育成グループ	11
(1) 革新的がん医療シーズ育成グループ	11
革新1 「がん幹細胞を標的とした根治療法の開発」研究領域チーム	13
革新2 「がん微小環境を標的とした革新的治療法の実現」研究領域チーム	19
革新3 「がん染色体・分裂期チェックポイントを標的とした治療法の確立」研究領域チーム	28
革新4 「がんエピゲノム異常を標的とした治療・診断法の開発」研究領域チーム	33
革新5 「がん関連遺伝子産物の転写後発現調節を標的とした治療法の開発」研究領域チーム	38
(2) がん臨床シーズ育成グループ	48
臨床1 「創薬コンセプトに基づく戦略的治療デザインの確立」研究領域チーム	49
臨床2 「分子プロファイリングによる新規標的の同定を通じた難治がん治療法開発」研究領域チーム	54
臨床3 「チロシンキナーゼ (TK) 阻害剤による有効ながん治療の実用化」研究領域チーム	61
臨床4 「早期診断マルチバイオマーカー開発」研究領域チーム	65
臨床5 「効果的な複合免疫療法の確立」研究領域チーム	70
2 がん薬物療法の個別適正化プログラム	75
おわりに	77
参考資料： 「次世代がん研究戦略推進プロジェクト」 中間評価委員会設置要綱	78

はじめに

我が国のがんによる死亡者数は戦後一貫して増加傾向にあり、昭和 50 年代半ばより、日本人の最大の死亡原因となっている。現在はおよそ 3 人に 1 人（年間約 34 万人）が、がんにより死亡しており、近い将来日本人の約半数ががんにより死亡するとの予測もある。

がんに関する取組については、関係省庁の連携の下、「対がん 10 か年総合戦略」、それに続く「がん克服新 10 か年戦略」、更には「第 3 次対がん 10 か年総合戦略」へと、継続的にがん研究の推進を図るとともに、がん対策基本法や同法に基づき定められた「がん対策推進基本計画」を基に、これまでがんの本態解明や予防、診断及び治療に関する研究開発、大学等におけるがんに関する教育並びに医師等の養成等を推進してきたところである。

一方、諸外国のがん研究開発の国際競争が激しくなるなかで、日本では基礎的がん研究の優れた成果を医療へと応用する仕組みが十分に機能していないことから、革新的な予防・診断・治療法が開発されにくいとの指摘がある。

この現状の改善策について検討するため、文部科学省の科学技術・学術審議会ライフサイエンス委員会の下に「がん研究戦略作業部会」を立ち上げ、平成 21 年度から 22 年度にかけて、がん研究の現状と今後のあり方について、有識者による審議を行い、報告書を取りまとめた。報告書の中で、がんの基礎研究の質の高さを維持し、国際競争力を保つとともに、有望な基礎研究の成果の実用化を加速させ、シームレスに臨床研究につなげる仕組みを構築することが不可欠であるとの提案を受け、「次世代がん研究戦略推進プロジェクト」（以下、「プロジェクト」という。）を開始したものである。

本プロジェクトでは、世界をリードする研究領域・研究者へ戦略的に重点配分することにより、国内のがんに関する革新的な基礎研究の成果を戦略的に育成し、臨床応用を目指した研究を加速させることを目的としている。本プロジェクトが、非侵襲的な早期診断法や、再発・転移を抑える画期的な治療法、革新的ながん根治療法などの、次世代のがん医療の実現へ大きく貢献するものになるよう推進していく必要がある。

平成 25 年度は本プロジェクトの開始から 3 年目にあたることから、プロジェクトの進捗状況を把握するとともに、予算配分、研究計画の発展的な見直し及び研究課題の重点化等に資することを目的として中間評価を実施し、本報告書を取りまとめた。

I プロジェクトの概要

1 目的

次世代のがん医療の確立に向けて、革新的な基礎研究の成果を厳選し、診断・治療薬の治験等に利用可能な化合物等の研究を推進する。

また、個人の遺伝情報を基に、がん薬物療法に対する個別化医療を目指した研究を推進する。

2 実施期間

平成 23 年度～平成 27 年度（平成 25 年度に中間評価を実施）

3 予算

文部科学省の委託事業として実施する。

平成 23 年度 3,620 百万円

平成 24 年度 3,636 百万円

平成 25 年度 3,629 百万円

4 実施体制

上記の目的に沿い、次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム及びがん薬物療法の個別適正化プログラムの両プログラムで構成することとし、それぞれプログラムリーダーを配置した。更に、次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラムには、2 グループ、10 研究領域チームを置いて、それぞれグループリーダー及びチームリーダーを配置した。

また、それぞれの研究領域チームでは個別研究課題（革新的がん医療シーズ育成グループ 50 課題、がん臨床シーズ育成グループ 34 課題）が研究を実施している。

（1）次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム

◎ プログラムリーダー

野田 哲生 公益財団法人がん研究会 がん研究所・所長

○ 革新的がん医療シーズ育成グループ

グループリーダー 清木 元治 国立大学法人高知大学 医学部附属病院・特任教授

- ・「がん幹細胞を標的とした根治療法の実現」研究領域チーム（革新 1）

チームリーダー 平尾 敦 国立大学法人金沢大学 がん進展制御研究所 教授

- ・「がん微小環境を標的とした革新的治療法の実現」研究領域チーム（革新 2）

チームリーダー 秋山 徹 国立大学法人東京大学 分子細胞生物学研究所・教授

- ・「がん染色体・分裂期チェックポイントを標的とした治療法の確立」研究領域チーム（革新3）
チームリーダー 石川 冬木 国立大学法人京都大学 大学院生命科学研究科・教授
- ・「がんエピゲノム異常を標的とした治療・診断法の開発」研究領域チーム（革新4）
チームリーダー 近藤 豊 愛知県がんセンター研究所 分子腫瘍学部・室長
- ・「がん関連遺伝子産物の転写後発現調節を標的とした治療法の開発」研究領域チーム（革新5）
チームリーダー 中山 敬一 国立大学法人九州大学 生体防御医学研究所・主幹教授

○ がん臨床シーズ育成グループ

- グループリーダー 間野 博行 国立大学法人東京大学 大学院医学系研究科・教授
- ・「効果的な免疫療法の確立」研究領域チーム（臨床1）
チームリーダー 直江 知樹 独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター・院長
- ・「早期診断マルチバイオマーカー開発」研究領域チーム（臨床2）
チームリーダー 三木 義男 国立大学法人東京医科歯科大学 難治疾患研究所・教授
- ・「チロシンキナーゼ（TK）阻害剤による有効ながん治療の実用化」研究領域チーム（臨床3）
チームリーダー 中西 洋一 国立大学法人九州大学 大学院医学研究院・教授
- ・「分子プロファイリングによる新規標的の同定を通じた難治がん治療法開発」研究領域チーム（臨床4）
チームリーダー 高橋 隆 国立大学法人名古屋大学 大学院医学研究科・教授
- ・「創薬コンセプトに基づく戦略的治療デザインの確立」研究領域チーム（臨床5）
チームリーダー 河上 裕 学校法人慶應義塾慶應義塾大学 医学部・教授

（2）がん薬物療法の個別適正化プログラム

◎ プログラムリーダー

久保 充明 独立行政法人理化学研究所 統合生命医科学研究センター・副センター長

5 公募・選定の経緯

プロジェクトの実施機関は、次の経緯で選定している。

(1) 平成 23 年度 研究推進体制及び指定研究課題の決定

平成 23 年 7 月～9 月（アドバイザーボードによる 4 回にわたる審議）

- ・ 次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム及びがん薬物療法の個別適正化プログラムについて責任を持って推進させるプログラムリーダーの指定
- ・ 推進すべき研究領域の決定及び研究領域を総括し推進させるグループリーダーの指定
- ・ 研究の推進・支援の役割を担うヘッドクォーター機能の指定
- ・ 実際の研究実施に必要であり、かつ共同利用可能な研究支援機関（研究支援基盤）の指定

(2) 平成 23 年度 新規課題に関する事前評価の承認

平成 23 年 9 月 研究計画・評価分科会（第 38 回）

(3) 平成 23 年度 指定研究課題の審査・承認

平成 23 年 10 月 アドバイザーボードに課題選定委員会を設置、審査

同月 アドバイザーボードにおいて承認を受け課題決定。これら指定研究を補完するための具体的な公募内容について承認

(4) 研究課題の公募・選定

①一般公募の実施

平成 23 年 10 月 28 日～11 月 18 日

革新的がん医療シーズ育成グループ 222 件

がん臨床シーズ育成グループ 91 件

②書面審査

平成 23 年 11 月 24 日～12 月 16 日 革新的がん医療シーズ育成グループ

11 月 24 日～12 月 9 日 がん臨床シーズ育成グループ

③課題選定委員会

平成 23 年 12 月 13 日 革新的がん医療シーズ育成グループ

12 月 20 日 がん臨床シーズ育成グループ

④アドバイザーボードにおける承認を受け課題決定

平成 23 年 12 月 22 日

II 中間評価の概要

1 目的

プロジェクトについて、進捗状況（研究課題の実施・研究成果等）を把握し、プロジェクトの予算配分、研究計画の発展的な見直し及び研究課題の重点化等に資することを目的とする。

2 評価項目

あらかじめ設定した目標に対する達成状況等を評価することを基本とし、併せて、実施したプロセスの妥当性や副次的成果、理解増進や研究基盤の向上、さらに、当該研究が次代を担う若手研究者等人材の養成にいかに関与したかなど、次につながる成果を幅広い視野から捉える。また、失敗も含めた研究過程や計画外の事象から得られる知見、研究者の意欲、活力、発展可能性等にも配慮する。

(1) 効率性

- ア あらかじめ設定した計画・実施体制の妥当性
- イ 研究開発の手段やアプローチの妥当性
- ウ 改善方策の妥当性

(2) 有効性

- ア 設定した目的・目標に対する達成度等
- イ アの状況を踏まえて、（見込まれる）直接の成果や副次的成果の内容・程度
- ウ ア・イの状況を踏まえた、（見込まれる）効果や波及効果の内容・程度

(3) その他

- ア 国民への理解を促進するための取組
- イ 若手研究者等人材の養成

3 評価方法

(1) プログラムごとの評価

- 次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム
※具体的には、以下の（2）～（4）ごとに評価

- がん薬物療法の個別適正化プログラム

<評価事項>

2に掲げるすべての評価項目から評価

- ※「オーダーメイド医療の実現プログラム」との継続性・一貫性も踏まえること

(2) グループごとの評価（研究支援基盤は各グループに含めて評価）

- HQ・・1)
- 革新的がん医療シーズ育成グループ・・・・2)
- がん臨床シーズ育成グループ・・・・2)

1) HQ：全体の運営、知財、倫理

<評価事項>

ア 事業の実施体制

事業を効果的・効率的に実施する体制が確保されているか

※2)も踏まえて総合的に評価

イ 事業の進展度

研究がどの程度進んだか

※2)も踏まえて総合的に評価

ウ 関係機関との連携（研究課題間、関係省庁、製薬企業等）

エ 知財グループの検討状況、機能の適正さ、各研究者への活用状況・貢献度等

オ 倫理グループの検討状況、機能の適正さ、各研究者への活用状況・貢献度等

2) HQを除く各グループ（研究支援基盤部門を含む）

<評価事項>

ア 事業の実施体制

事業を効果的・効率的に実施する体制が確保されているか

※(3)、(4)を踏まえて総合的に評価

イ 事業の進展度

研究がどの程度進んだか

※(3)、(4)を踏まえて総合的に評価

ウ 関係機関との連携（研究課題間、関係省庁、製薬企業等）

エ 研究支援基盤の機能の適正さと活用状況

(3) 研究領域チームごとの評価（研究支援基盤部門は含まない）

<評価事項>

2に掲げるすべての評価項目から評価

※(4)も踏まえて総合的に評価

(4) 個別研究課題の評価

<評価事項>

2に掲げるすべての評価項目から評価

(5) その他

上記（２）～（４）の各研究代表者等作成する中間成果報告書を基に書面評価を実施し、加えて（２）及び（３）については、ヒアリング評価を実施する。

なお、利益相反に該当する委員については、当該プログラム等の評価に加わらないこととする。

4 評価基準

HQ、HQを除く各グループ、研究領域チームは、評価項目ごとに以下の６段階の評価基準に則って評価する。

S：大変優れている

A：優れている

B：良好である

C：良好ではあるが、努力を要する

D：やや劣っている（今後一層の努力が必要）

E：劣っている（見直しが必要）

Ⅲ 中間評価結果

1 次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム

1) 次世代がん医療創生研究 HQ

ア 事業の実施体制

少人数ではあるが、専門的経験が非常に豊富な人材を配置しており、これまでの日本のアカデミア主導型研究とは一線を画す、出口志向を全面に押し出したユニークな研究事業シーズ育成を基盤としている。加えて、実用化に向けた知財ユニット、倫理ユニットの支援も組織化に向けて努力しており、今まで個々の研究者のみでは克服しづらかった研究推進上のハードルを排除し、円滑な研究推進を実現するように懇切丁寧な配慮がみられ、機能的な実施体制であると高く評価できる。

特に、日本の弱点であり、研究者が苦手としてきた知財や倫理に関する強力な支援組織の存在は、これまでの名前だけの支援とは異なる高い実践的対応力を有しているものと考えられる。創薬あるいはマーカーといった出口目標が明確なプログラムであるため、HQが各個別研究課題の詳細まで掌握し大所高所から研究進捗を助言するという指揮系統も意義があるものと評価したい。さらに、このような事業の組織並びに実施体制はプログラムリーダーの強い指導がなければ到底実施できなかったものであり、高く評価する。

今後、がん研究で必要とされるシステムの模範となるものと期待する。

イ 事業の進展度

運営委員会により全体の統括が図られ、全84の個別研究課題に対し、方向性の決定や問題点改善のための議論を含め、ヒアリング等を通じた支援の具体的議論、課題別のアンケートなど丁寧な進捗対応が実施されており、研究内容にも切り込んだアドバイスがなされている点は優れている。

なお、徹底した進捗管理の下、最終年度に定められた目標達成に向けた具体的なアクションプログラムが描ける状況となっているにも関わらず、一部の研究領域チームで検体収集の遅れが見られる。中間段階であるため、これから期待される部分が大きいですが、更に支援の需要が増えることも予想され、具体的な数値目標設定やそれに対する適切なフィードバックを新たに取り入れることを期待したい。

ウ 関係機関との連携

多岐にわたる連携がよく配慮されている。実用化案件が増加するにしたがって、創薬シーズの情報交換等のほか、個別会議、ホームページでの情報管理など適切に進められている。

進捗に応じた関係機関との連携が模索されており、今後は独立行政法人医薬品医療機器

総合機構（PMDA）等との交渉も増えてくると思われることから、その橋渡しも一層重要となってくる。研究計画の後半では製薬企業、体外診断薬メーカーへのライセンスアウトの実績を期待したい。

エ 知財グループの検討状況、機能の適正さ、各研究者への活用状況・貢献度等

個々の研究者が特許の出願／管理をスムーズに施行できるよう細かく支援されている。また、プログラムの後半には多くの成果導出が期待されるが、そのための各種施策も綿密に講じられており、企業への有益かつ円滑な技術移転が行われるものと確信する。

知財についてはわが国の弱点の一つであるが、本 HQ のリーダーシップによる強力な支援が期待される。十分な体制と見受けられるが、継続して早期からの適切かつ積極的なアドバイスを実施していただきたい。今後は国際的な視点からの知財管理も必要であり、より適切な管理が望まれる。知財関係に関しては、大学等の各研究機関にある TLO との連携が重要になることから、更に緊密な連携を目指していただきたい。

システムが広く周知されれば、より一層の効率化が図れるものと期待できる。

オ 倫理グループの検討状況、機能の適正さ、各研究者への活用条項・貢献度等

知財支援同様に、倫理審査やインフォームドコンセントに重大な問題や疑念が生じないための多くの努力がなされている。研究倫理に関する相談の場所や教育訓練の実施などいくつもの側面において具体的な支援を相当数行われていることは高く評価できる。

国民的な理解を得るためにも倫理的な事項に関するより適切なサポートや指導が求められる。今後は検体の共有や多目的利用などの環境構築などにも、一層の推進を期待する。

【総合評価】 A：優れている。

大変優れた体制を構築しており、末端に至るまで細かく状況を把握している点は高く評価できる。今後は、各グループリーダーやチームリーダーとバランスのよい役割分担を構築いただき、本プログラム全体を横串的に支える強力なバックアップ・支援機構として有効に機能することが期待される。

また、報告書では、実施内容について「マネジメント」「会議」「議論」などの説明が目立つが、予算配分や執行について明確でないことから、今後、これらの透明性について検討いただきたい。

なお、がん治療分子標的としての Proof of Concept（以下「POC」）取得に siRNA を用いているケースが多々見受けられる。この場合、例えば最低 3 種以上の異なる siRNA を用いて結果の再現性を検証するとともに、siRNA 抵抗性 cDNA により siRNA 特異的な増殖抑制がレスキューされることを必ずチェックするように指導してはどうか。また、期待できるリード／リード化合物、抗体、核酸創薬等が得られている場合も、その抗腫瘍効果が on-target であり off-target ではないことをしっかり見極めるため、標的分子を過剰発現することにより抗腫瘍効果が喪失／低下するか否かを是非確認していただきたい。また、in vitro での POC を取得する際に使用するがん細胞並びにコントロールの正常細胞に関しては、HQ ないしグ

ループレADERレベルで使用すべき細胞パネルリストを指定し、個々の計画研究で得られる結論を一般化（ある意味効力の比較化にもなる）できるようにすることが好ましいと思われる。一方、核酸医薬（特に siRNA など）開発を計画する研究に関しては、こうした医薬の全身性投与はなかなか難しいと結論づけざるを得ない。この場合、結局はがん組織特異的な投与が可能かどうかという根源的ながん治療問題に帰着する（これが達成できれば、非特異的にがん細胞を強力に殺せる低分子化合物や siRNA は山ほどあることも事実）。本プログラムでは、がん組織への選択的薬剤送達という重要なテーマを正面に据えた研究が不足しているように思われる。また、POC の方法など、プログラムリーダーから標準化できるものは実施することにより同じ土俵でディスカッションすることができると思う。

加えて、今後の各チームの研究事業の進展に伴い、更なる業務量の増加が見込まれるため、早期に人員補強について検討いただき、HQ 機能の更なる充実に期待したい。

2) 革新的がん医療シーズ育成グループ及びがん臨床シーズ育成グループ

(1) 革新的がん医療シーズ育成グループ

ア 事業の実施体制

革新的がん医療シーズ育成グループの司令塔として役割を十分果たしており、ハイスループットスクリーニング（以下「HTS」）、POC、管理その他の支援の3つの領域で適切な体制が構築されている。

また、我が国のがん基礎研究をリードし、有力な研究シーズを持つ研究者が集積しており、個々の研究者の研究能力は極めて高く、革新的がん医療シーズ開発に向けた対象分野の選択並びに参加研究者も多くは十分説得力あるシーズないし開発手法を持つものである。

イ 事業の進展度

5つの研究領域チームはおおむね平成27年度の事業終了時に目標に掲げている数字以上のリード化合物、リード抗体またはバイオマーカーの取得を達成できる状況にあり、化合物では21シーズが、また、抗体では9シーズが true hit となっている。特に抗体に関して7つが in vivo で薬効ありという結果は、今後の開発に期待ができる。

一方、進捗が明らかに遅れている個別研究課題も散見され、平成25年度末までには、有力なヒット化合物が得られているといった状況となるよう支援するなど、今後の研究方針をしっかりと見直す必要がある。また、個別研究課題の一部のテーマ間（テロメア、NF- κ B 阻害等）に重複が見られる。効率性を考慮し、それらの連携や一本化の可能性について検討の余地がある。

ウ 関係機関との連携

関係機関との連携に関しては、現時点で対応すべきレベルの努力はなされている。

なお、医薬品開発では企業との連携が重要になることから、製薬企業との連携を更に進める必要がある。

エ 研究支援基盤の機能の適正さと活用状況

HTS、POC、管理その他の支援という3方面からの支援は極めて適正であり、今後大きな需要が予想されるが、その需要に備えた十分な準備体制が敷かれている。特に理化学研究所による HTS は大変有効に機能しており、各研究者との連携も順調に進んでいる。

【総合評価】 A：優れている。

これまでの日本のバイオメディカル研究において、優れた研究成果を持ちながら、創薬まで至らなかった原因として、HTS・企業との連携・メディシナルケミストリーの不足が考えられるが、本グループによる支援体制は、これらを補うものであり、堅実でバランス

のとれたオペレーションについて高く評価する。同グループに位置付けられている研究支援基盤は、スクリーニングに経験が十分でない研究者を支援し促進している点で優れている。

なお、がん治療分子標的としての POC 取得に siRNA を用いているケースが多々見受けられ、この場合、例えば最低 3 種以上の異なる siRNA を用いて結果の再現性を検証するとともに、siRNA 抵抗性 cDNA により siRNA 特異的な増殖抑制がレスキューされることを必ずチェックするように指導してはどうか。また、期待できるシード/リード化合物、抗体、核酸創薬等が得られている場合も、その抗腫瘍効果が on-target であり off-target ではないことをしっかり見極めるため、標的分子を過剰発現することにより抗腫瘍効果が喪失/低下するか否かを是非確認していただきたい。また、in vitro での POC を取得する際に使用するがん細胞並びにコントロールの正常細胞に関しては、HQ ないしグループリーダーレベルで使用すべき細胞パネルリストを指定し、個々の計画研究で得られる結論を一般化（ある意味効力の比較化にもなる）できるようにすることが望ましいと思われる。一方、siRNA などの核酸医薬の開発を計画する研究に関しては、こうした医薬の全身性投与はなかなか難しいと結論付けざるを得ない。この場合、結局はがん組織特異的な投与が可能かどうかという根源的ながん治療問題に帰着する（これが達成できれば、非特異的にがん細胞を強力に殺せる低分子化合物や siRNA は山ほどあることも事実）。

また、本グループでは、がん組織への選択的薬剤送達という重要なテーマを正面に据えた研究の不足が懸念され、今後の検討に期待したい。

革新1「がん幹細胞を標的とした根治療法の開発」研究領域チーム

ア 効率性

幹細胞を標的とした治療は重要な課題である。あらかじめ設定した計画・実施体制の妥当性は、研究計画は各グループのオリジナルなシーズ開発を目指す内容であり、本チームが取組んでいる多様なアプローチと標的は高く評価できる。

イ 有効性

特にコメントなし。

ウ その他

国民への理解を促進するための取組として、特許申請も順調に行われている。

なお、報告書に記載されている発表論文等について、当該プログラムに特化したリストになっていないものが見受けられる。

【総合評価】 A：優れている。

幹細胞というコンセプトについて、まだ明確でないが、乳がんでは、非幹細胞から幹細胞が出現するという事が知られている。こうしたがん幹細胞の可塑性についてどう考え、どう対処するのか、慎重にターゲットを証明しつつ進めていただきたい。また、革新1-③、1-④は明らかに人員が不足していることについて検討の余地がある。

なお、有望な開発候補としてのリード化合物にはまだ至らない段階であり、やや進捗が遅れているが、シードが見つかったテーマもあり、今後を期待したい。

革新 1-① 幹細胞ストレス応答シグナル制御によるがん根治療法の開発

主任研究者： 平尾 敦 金沢大学 がん進展制御研究所・教授

ア 効率性

これまでの成果を活かし、多面的なアプローチをとっており、研究計画は良好である。

イ 有効性

FOXO の活性阻害効果を有する 5 つのヒット化合物を得ている。また、Ep-CAM のがん予後因子の有用性を確認しており、順調に進行している。

ウ その他

今後、チームリーダーとして社会への発信活動を積極的に取り組むことを期待する。

革新 1-② グリオーマ及びスキルス胃がん幹細胞の制御による治療法の開発

主任研究者： 鯉沼 代造 東京大学 大学院医学系研究科・特任准教授

ア 効率性

研究計画は良好であり評価できる一方、TGF- β や BMP の作用は多面的であり、がん抑制に作用するのみとは限らず、この複雑性をどう考えているのか。また、現在注目している標的は、この点で優れているのかが明確でない。さらに、エフォートが低い。

イ 有効性

可用性 TGF- β 受容体の *in vitro* での効果を確認している。また、BMP シグナル増強化合物の HTS によるスクリーニングも着実に進めており、評価できる。

ウ その他

特にコメントなし。

革新 1-③ 酸化ストレス回避機構を標的としたがん幹細胞治療戦略の考案

主任研究者： 永野 修 慶應義塾大学 医学部先端医科学研究所・専任講師

ア 効率性

ユニークな研究であり、計画は良好である。なお、主任研究者 1 人のみの研究組織となっていることについて検討の余地がある。

イ 有効性

酸化ストレス抵抗性がん細胞の増殖抑制効果と活性酸素誘導作用を有する 3 種の化合物を取得している。更に CD44 バリエントの発現に関わる ESRP1 タンパク質の発現低下を誘導する化合物 9 種を取得しており、評価できる。

ウ その他

若手研究者等の人材の養成について明確でない。

革新 1-④ グリオーマ幹細胞特異的因子群を標的とした新規治療法の開発

主任研究者： 近藤 亨 北海道大学 遺伝子病制御研究所・教授

ア 効率性

研究計画、改善の方向性も良好であり、一定の評価はできるが、Plagl1 から Ceacam1 に標的を変更した理由がやや不明確である。また、グリオーマ増殖、あるいは生存におけるこれらの分子の貢献度をどう評価しているのか、また、「特異的」とはどの程度特異的なのか、in vitro で選択性は見られているのかについて検討の余地がある。

イ 有効性

Glin モノクローナル抗体の ADCC 活性を確認し、ヒト化抗体の作成を進めている。また、cam1 のプロジェクトについては端緒についたところであり、今後の推進に期待したい。

ウ その他

特にコメントなし。

革新1-⑤ がん幹細胞を標的とした新規抗体療法の開発

主任研究者： 保仙 直毅 大阪大学 大学院医学系研究科・准教授

ア 効率性

研究計画は良好である。

イ 有効性

強いADCC活性を有する抗体を取得しており、そのヒト化を企業との共同研究で行う計画である。白血病細胞に発現し、細胞障害を阻害する分子についての研究も抗体の作成など進捗しつつある。また、実用化に向け着実な進展が見られる。

ウ その他

若手研究者等人材の養成について、積極的に努力している。

革新1-⑥ 大腸がん幹細胞を標的とした創薬スクリーニング

主任研究者： 佐藤 俊朗 慶應義塾大学 医学部・特任准教授

ア 効率性

最新の技術を駆使した質の高いプロジェクトであり、従来の評価系の問題点が多く克服されている可能性が期待できる。研究計画は良好である。

イ 有効性

大腸がんオルガノイドの異種移植システムの確立に成功しており、今後、薬剤のin vivo評価に使用する予定としている点は評価できる。

ウ その他

欧米の研究者の受け入れを行っている。

革新 1-⑦ 肝がん幹/前駆細胞抗原の同定と治療抗体の開発

主任研究者： 宮島 篤 東京大学 分子細胞生物学研究所・教授

ア 効率性

抗体医薬の標的を直接探すというアプローチであり、いわゆる分子標的である悪性形質のドライバーが見つかるという保証はないものの、ドラッグデリバリーシステム (DDS) の良い材料が見つかる可能性があり、一定の評価はできる。

一方、発現解析からスタートしており十分なシーズ性がスタート時点で担保されていたとは言い難い。

イ 有効性

候補となる分子の正常肝臓、肝がんにおける発現解析のレベルにとどまっており、スピードアップが必要である。

ウ その他

若手研究者等の人材の養成について明確でない。また、エフォートが低い。

革新 1-⑧ Hes1, Dcamk1 を標的としたがん幹細胞特異的治療法の開発

主任研究者： 千葉 勉 京都大学 大学院医学研究科・教授

ア 効率性

がん細胞が持つ可塑性を考えた場合、がん幹細胞のみを治療標的とするという考え方は必ずしも疑問の余地がないわけではないが、現段階では十分追求に値するテーマである。特に、ミサイル療法を目的とした Dcamk1 に対する単クローン抗体の開発は大いに期待できる。一方、Hes1 siRNA を用いた手法はがん組織への特異的送達法、細胞内への効率よい取り込みなど、実効性を考えた場合の一般論として克服すべき問題も見られ、既に予備的成果が得られている低分子化合物のスクリーニングに集中する方がより有益なのではないかと考える。

イ 有効性

大腸がん幹細胞特異的マーカーとしての Hes1 並びに Dcamk1 の検討は、遺伝子改変マウスモデルの作製などを含め、順調に進んでいる。また、抗 Dcamk1 単クローン抗体も複数樹立されているほか、Hes1 特異的 siRNA デリバリーのための高分子ナノミセルの開発と抗 Dcamk1 モノクローナル抗体の 42 ハイブリドーマ 42 クローンを確立している。

一方、Hes1 を標的とする治療法開発研究は、siRNA を用いる一般的な核酸医薬開発研究の域を超えた成果は見られていない。今後できるだけ早期に、マウスモデルを用いた個体レベルでの治療有効性を確認するとともに、成果の導出に向けた具体的なアクションを開始することを期待したい。

ウ その他

これまでに論文として報告された成果は、マスコミへのプレス発表等を通して社会に周知する努力がなされている。

革新1-⑨ がん幹細胞を標的とした治療用遺伝子組換えウイルスの開発研究

主任研究者： 藤堂 具紀 東京大学 医科学研究所・教授

ア 効率性

研究計画は良好である。安全性がどこまで確保できるのかに興味を持たれる。

イ 有効性

遺伝子組み換え HSV-1 作成システムを利用して、腫瘍特異的プロモーターを使用した系、抗 VEGF 機能を有するウイルスを作成して抗腫瘍効果を確認しており、評価できる。

ウ その他

複数の発表論文が列挙しているあるが、すべて本プロジェクトに関わるものであるか確認したい。また、エフォートが低い。

ア 効率性

がん微小環境を標的とする場合、*in vivo*での効果判定が重要になるため、どの程度、有効であった場合に、次のステップに進むのか判断基準を明らかにしておくことが望ましい。

また、シーズとして、がん細胞の造腫瘍能、転移・浸潤能に極めて重要であることが示されている分子を標的とすることは評価できる。

イ 有効性

多くの研究課題でおおむね順調に進んでいると見受けられるものの、研究がスタートしたばかりであり、成果については、もう少し時間を要すると考えられる。

各研究者が独自に研究してきた分子・機構を標的とした研究課題が多く、新たな知見が期待される。

ウ その他

国民への理解を促進するための取組として、知財の取得やアウトリーチ活動に対する取組が十分記載されていない。

また、論文・学会発表は順調に行われているが、報告書に記載されている発表論文等について、当該プログラムに特化したリストになっていないものが見受けられる。

【総合評価】 B：良好である。

全体としての進捗は予定よりやや遅れているものが目立つものの、2、3ユニークな抗腫瘍効果を期待できそうな候補物質が見つまっている。

革新2-① がんと微小環境を標的とした分子標的薬の創製

主任研究者： 秋山 徹 東京大学 分子細胞生物学研究所・教授

ア 効率性

4つの標的に対する治療薬開発が目標として掲げられており、意欲ある計画である。これだけの目標へ向かって研究を推進すると、軌道修正も必要になると予想されるが、その方策も考えられており、評価できる。

一方、4つの研究課題を立てて遂行されているが、それぞれが機能的に関連性がないタンパク質であり、研究について、より効率化や重点化を図ることが望まれる。

イ 有効性

活性を有する化合物の同定、モノクローナル抗体の作製に成功しており、順調に進んでいると評価できるが、プロジェクトの中間点にさしかかっており、重点化を図るべきと考える。

SIRT2 阻害剤は、まだ選択性が高くなく、更に構造活性相関や他の構造を有する小分子化合物も検討する必要がある。

ウ その他

研究成果は順調に論文として発表されており、評価できる。

革新2-② MT1-MMP 及び周辺分子を標的としたがん組織制御薬剤の開発

主任研究者： 坂本 毅治 東京大学 医科学研究所・特任助教

ア 効率性

Mint3、HB-EGF に関して既に結合化合物を同定しており、研究計画は良好である。

イ 有効性

Mint3 に対する有望な阻害化合物 2 種を取得し、*in vivo* 実験を開始している。HB-EGF の阻害化合物は 3 次元培養で特異的に細胞増殖を抑制する 1 種を取得しており、順調に進んでいる。

活性の高い化合物が同定されていることから、有機合成化学に精通した研究者の協力を上げば、更に研究の進展を図ることが可能になるものと考えられる。

ウ その他

特許との関連が影響していると考えられるが、更に論文として発表することが望まれる。

革新2-③ 微小環境に注目したがんの治療戦略開発

主任研究者： 武藤 誠 京都大学 国際高等教育院・教授

ア 効率性

研究計画は良好であるが、計画・実施体制について明確でない。

イ 有効性

CCR1 阻害化合物 42 種を同定し、さらに、そのうち 4 種類が細胞走化性を抑制することを見出しており、CCR1 阻害剤に関しては順調に研究が進んでいる。一方、小分子化合物の開発には、ケミストの協力が必要であることから、その協力体制の構築について再考の必要がある。また、CXCR3、Aes に関して研究加速が望ましい。

ウ その他

若手研究者等の人材の養成についても、積極的な取組を期待したい。

革新2-④ Vasohibin ファミリーを応用したがんの発育・転移の制御

主任研究者： 佐藤 靖史 東北大学 加齢医学研究所・教授

ア 効率性

研究計画は良好であるが、計画・実施体制について明確でない。

独自に研究を展開している VASH1、VASH2 を標的として腫瘍血管形成阻害から、新たな治療法開発を目指すものであり、一定の評価はできる。

イ 有効性

VASH1 に関しては研究支援基盤との協議で修正が図られているものの、スクリーニング系は入り口であるので、一層のスピードアップが必要である。

VASH1 の阻害化合物を取得する系を樹立するため、脱チロシン α -チュブリンを特異的に認識する抗体の作成に成功し、また、VASH2 血管内皮細胞遊走を阻害できる中和抗体を得、個体レベルでその効果を確認している点は評価できる。

ウ その他

特許との関連が影響していると考えられるが、更に論文として発表することが望まれる。また、若手研究者等の人材の養成についても、積極的な取組を期待したい。

革新2-⑤ 低酸素誘導転写因子活性を有する腫瘍内細胞の根絶を目指す環境センシング機能タンパク製剤の開発

主任研究者： 近藤 科江 東京工業大学 大学院生命理工学研究科・教授

ア 効率性

研究者らが開発した融合タンパク質 POP33 を臨床応用へ向けて展開しようとする研究であり、評価できる。

イ 有効性

低酸素領域に集まり、細胞死を誘導する機能性タンパク質製剤の精製が順調に進んでおり、一定の評価はできるものの、タンパク質製剤開発は、コスト面での問題があり、早い段階で企業との協議が必要であると考えられる。

ウ その他

若手研究者等の人材の養成についても、積極的な取組を期待したい。

革新2-⑥ 貪食細胞-がん細胞相互作用を制御する新たながん治療法の開発

主任研究者： 的崎 尚 神戸大学 大学院医学研究科・教授

ア 効率性

SIRPa を標的としてモノクローナル抗体を作製し、他のモノクローナル抗体の ADCC 活性を高める治療法を開発するという研究であり、新たな展開が期待できる。

イ 有効性

抗 SIRP モノクローナル抗体を作成し、B 細胞腫瘍移植系でリツキシマブと抗体の同時投与で抗腫瘍効果が増強することを明らかにしており、評価できる。

一方、抗 SIRPa 抗体が他の抗体の効果を高める機序が十分に明確でないと考えられ、更に作用機序を明らかにする必要がある。

ウ その他

特許との関連が影響していると考えられるが、更に論文として発表することが望まれる。また、若手研究者等の人材の養成についても、積極的な取組を期待したい。

革新2-⑦ がん細胞の低酸素・低栄養耐性を利用した抗がん剤の開発

主任研究者： 江角 浩安 東京理科大学 生命医学研究所・教授

ア 効率性

主任研究者らが開発を進めてきた化合物と、その得られた知見を基にした研究であり、オリジナリティは高い。

イ 有効性

アルクチゲニンの抗腫瘍効果については医師主導治験 phaseII が開始されており、アルクチゲニンが、がん幹細胞様細胞に対する効果が明らかになれば、新規の治療として有望であるが、報告書ではその詳細が明確でなく、今後の成果に期待したい。

ウ その他

「記事掲載について」掲載媒体及び若手研究者等の人材の養成について明確でない。

革新2-⑧ がん微小環境を制御する核内受容体を標的とした経路選択的作動薬の開発研究

主任研究者： 柳澤 純 筑波大学 生命環境系・教授

ア 効率性

新規 ER アンタゴニストである GS の開発研究であり、既に生物学活性を確認できている、順調な推進が期待される。

イ 有効性

アンドロゲン不応性前立腺がんの治療のため、新規 ER アンタゴニスト GS の抗血管新生効果を明らかにし、GS の最適化化合物の設計と合成を行っている点は評価できる。

ウ その他

特許との関連が影響していると考えられるが、更に論文として発表することが望まれる。

革新2-⑨ がん発症・進展における慢性炎症病態解明と新規治療法開発

主任研究者： 遠藤 元誉 熊本大学 大学院生命科学研究部・助教

ア 効率性

主任研究者らの独自の研究成果を基に ANGPTL2 に対しての新規治療法を開発するものであり、転移・浸潤抑制が認められれば新たな治療法として有効であると考えられる。

イ 有効性

ANGPTL2 の機能を阻害する中和抗体、低分子化合物を探索中であるが、いまだ抗腫瘍効果の見られるものが見出されていないことから、アッセイ法などの改良を行うことにより、効果が期待できるのではないかと。

また、抗体、小分子化合物の開発共に初期段階にあり、今後も多くの対策が必要になると予想されるため、まず一方に注力することが必要であると考えられる。

ウ その他

関連する発表等について、一切の記載がないことに対して改善が必要である。また、若手研究者等の人材の養成について明確でない。

革新2-⑩ 活性型ナルディライジンを標的とする新規抗体製剤の開発

主任研究者： 西 英一郎 京都大学 大学院医学研究科・特定准教授

ア 効率性

主任研究者のシェディング活性化因子ナルディライジン (NRDc) の発がんにおける研究から発展したものであり、高いオリジナリティは評価できる。

イ 有効性

シェディング活性化因子ナルディライジンの特異的リン酸化部位に対するモノクローナル抗体の作成を目指していたが、有効でないことが判明したため断念している。しかしながら、それに代わって他の重要ドメインに対する抗体を作成し、抗腫瘍効果を確認している。

更に支援基盤グループとの連携により、抗体作製、活性同定にも新たな展開があり、おおむね順調に進んでいると評価できる。

ウ その他

多くの臨床大学院生、学部学生の育成にも努めている。また、研究成果の発表も順調であり、評価できる。

革新2-⑪ 結晶構造解析を基盤とするリード化合物の活性向上・最適化による低分子 HGF-Met 阻害剤の創製研究

主任研究者： 松本 邦夫 金沢大学 がん進展制御研究所・教授

ア 効率性

HGF-Met 受容体阻害作用を有する小分子化合物の同定と薬剤としての開発を目指したものであり、主任研究者の実績からみて期待できる。

イ 有効性

HGF-Met interaction を阻害する 2 つのリード化合物を取得している。また、HGF-Met を介するゲフィチニブ耐性にも有用であることを示しており、一定の評価はできる。

なお、新たなスクリーニングも行われているものの、十分な活性を有する化合物が得られていないことから、更なる検討を行い、活性を上げることを期待する。

ウ その他

複数の発表論文が列挙しているが、すべて本プロジェクトに関わるものであるか精査の必要がある。

革新2-⑫ 転移関連分子 Epn/Eph family を標的とした新規バイオ医薬の開発

主任研究者： 角田 慎一 医薬基盤研究所 創薬基盤研究部・プロジェクトリーダー

ア 効率性

リンパ節転移陽性乳がん、トリプルネガティブ乳がんに発現する EphA10 を標的として抗体を開発するプロジェクトであり、フォーカスされた研究になっている。

イ 有効性

EphA10 に対するモノクローナル抗体を作成し、in vitro で乳がん抑制効果を確認している。また、EphA10 発現の意義、その発現スペクトラム（乳がん以外）を明らかにすることは臨床開発に必要な情報であることから、その解析を急ぐ必要がある。なお、抗体の開発は特許もあり、順調に進んでいると評価できる。

ウ その他

製薬メーカーと共同しての臨床開発が望まれる。

革新 2 - ⑬ ケモカイン受容体会合分子を標的としたがん微小環境制御薬剤の開発
主任研究者： 松島 綱治 東京大学 大学院医学系研究科・教授

ア 効率性

新規ケモカイン受容体会合分子を標的とした治療法開発を行うものであり、主任研究者の実績からみて十分な成果が期待できる。

イ 有効性

ケモカイン会合分子 FROUNT の機能阻害を示す 2 種の化合物を取得し、腫瘍の肺への転移抑制を見出している。

既に同定した化合物の *in vivo* での活性が確認できていることから、順調に進んでいると評価できる。なお、転移抑制作用のみでなく、抗腫瘍作用を有していると、より有望であると考えられる。

一方、ケモカイン受容体会合分子であることから、複数のシグナルへの関与の可能性があり、動物実験での毒性検討は必要であると考えられる。

ウ その他

若手研究者等の人材の養成についても、積極的な取組を期待したい。

革新 2 - ⑭ ARHGAP を標的としたがん細胞浸潤を抑制する新規治療法の開発
主任研究者： 石井 優 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター・教授

ア 効率性

候補物質としてアンチセンス 2 種、siRNA 2 種見つかっており、研究計画は良好であるが、計画・実施体制について明確でない。

また、ARGHP11A の発現・機能阻害により、がんの浸潤・転移抑制を目指す研究であるが、ARGHP11A の作用機構等を明らかにする必要がある。

イ 有効性

ARGHP11A の機能阻害法として核酸医療と低分子化合物の探索を目指している。

一方、核酸医薬はデリバリーに問題があると思われる。確かに将来のデリバリー技術の発展で解消できる可能性もあるが、小分子化合物の開発は、端緒に着いたばかりであることから、開発研究の方向性を検討する必要がある。

ウ その他

特にコメントなし。

革新2-⑮ がん微小環境を制御する Ras/Rap 標的蛋白質 PLC ϵ の選択的阻害剤の開発

主任研究者： 片岡 徹 神戸大学 大学院医学研究科・教授

ア 効率性

主任研究者は Ras 阻害剤の開発に実績を有しており、本研究でも成果が期待できる。一方、PLC ϵ をがんの治療標的とする根拠がはっきりしない。がんの微小環境で炎症反応を促進する因子は複雑と考えられることから、今後、更なる推進に期待したい。

イ 有効性

スクリーニング系の樹立で、いくつかの障害があるが、着実に対処しており、今後の進展が期待できる。

一方、HTS のための PLC ϵ の精製には至っておらず、プロジェクトの進行状況は十分でない。

ウ その他

PLC 活性を示すタンパク質の十分量の確保がネックであるため、開発した HTS が生かせられないことを憂慮する。

ア 効率性

本チームでは、特異的な細胞周期に作用する抗がん剤開発を目指しており、実現できれば有効な薬剤が開発される可能性がある。がん染色体／分裂期チェックポイントを分子標的とする新たながん治療薬の開発は正攻法の極めて妥当な計画設定であり、また、日本からは細胞周期、染色体機能、チェックポイント研究で優れた研究成果が発信されている。しかしながら、細胞周期等を標的とするとならば正常細胞への影響があると予想されるため、がん細胞により特異性が高い標的を選別することを継続すべきである。

個々の計画の手段は明確であるが、一部の研究課題ではがんに対する「特異性の高い作用／効果」という点あまり考慮されておらず、正常細胞にも深刻な影響を及ぼしうる（＝激しい副作用を發揮しうる）薬剤開発が含まれている。こうした計画では、二次スクリーニング時における何らかの対策が必要になると憂慮する。

改善方策の妥当性は、それぞれ説得力があるが、これまでに特効的な効果を持つ分子標的薬はいずれもキナーゼ阻害や抗体などががん細胞のアキレス腱を直接切断するような分子であり、表現型（現象）をアッセイ系のリードアウトとした場合、がん細胞が示す著しい可塑性がこうした表現型を容易に乗り越えてしまう可能性がある。この問題に対抗する上で、合成致死のアッセイ系は興味深いのが、実際にはどのようなものであるか個別研究でも計画に記載されておらず、内容が評価できない。

また、腫瘍を発生する遺伝子改変マウスは薬剤の効果判定としては困難が予想されることから、腫瘍移植系が適していると考ええる。

イ 有効性

TACC3 阻害分子など一部の個別研究課題は極めて順調に計画が進行しており、多くの個別課題においても治療シーズ獲得に向けて計画にほぼ沿って進捗している。一方、少数ながら、明らかに進行の遅れが見られる研究課題もあり、成功裏に終了するために、平成 25 年度終了時の時点で有望なヒット化合物／シーズ化合物を複数個取得しているといった到達水準を設定する必要があると考える。また一部の計画において、個体レベルでの POC が十分検討されないまま HTS が進んでいる印象を受ける。

研究がスタートしたばかりであり、個々の研究から成果が出てくることは、もう少し時間を要すると考えるが、先行している TACC3 阻害剤が研究成果導出の先導的なモデルとなってくれることを期待する。更に本チームで開発されるであろう各種インヒビターは、例えヒトがんへの治療適応が適わなかったとしても、基礎医学／生物学研究には有用な試薬となる可能性を有する。

ウ その他

論文・学会発表は順調に行われており、国民への理解を促進するための取組及び若手研究者等人材の養成は、進捗に見合った取組がなされている。

【総合評価】 B：良好である。

優れた研究者も多く含まれているものの、進捗度のバラツキが大きく、スクリーニングで止まっている研究課題も見受けられる。早期に HTS に進める努力が必要である。

革新3-① がん細胞に特徴的なテロメア動態を標的とした新しいがん治療薬の開発

主任研究者： 石川 冬木 京都大学 大学院生命科学研究科・教授

ア 効率性

テロメラーゼとテロメラーゼ非依存的テロメア維持機構（ALT）を標的として阻害活性を有する小分子化合物を同定しようという研究であり、ALTに依存する肉腫の治療薬開発研究として期待できる。

また、テロメア維持機構を標的とするがん治療薬の探索というテーマや分裂酵母並びにヒト ALT がん細胞を用いる低分子化合物スクリーニング系の立ち上げも妥当と考えるが、合成致死を考えた薬剤開発を念頭に置くのであれば、スクリーニング系に更なる精緻化が必要と考えられる。

イ 有効性

支援基盤との連携で、HTSの確立に近づいており、成果が期待される。

一方、スクリーニング系の樹立が全体的に遅れている印象を受ける。他の個別研究課題の多くが一定のシード化合物／リード化合物を取得している状況で、当初計画されたアッセイ系がまだひとつも実践的なスクリーニングに供されていない状況は物足りなさを感じる。

また、ALTに依存する細胞に阻害活性を有する化合物が同定された場合、真にALTを標的としているのか確認が必要になると考えられる。

ウ その他

国民への理解を促進するための取組は、進捗に応じた対応がなされている。なお、若手研究者等の人材の養成についても、積極的な取組を期待したい

革新3-② TACC3を標的としたがん治療・予防法の開発

主任研究者： 八尾 良司 がん研究会 がん研究所・主任研究員

ア 効率性

微小管阻害薬は有効な制がん剤のひとつであり、TACC3という新規の作用標的を持つ微小管／紡錘体形成阻害剤の開発は、がん化学療法の実施の幅を広げる上でも有益である。

イ 有効性

すでに紡錘体形成阻害活性を有する有望な化合物 spindlactone が得られており、更に後発の追加スクリーニングで新たなヒット化合物も得られていることから、研究計画は極めて順調に進んでいると評価できる。また、経口投与で効果を示すことから期待できる化合物であると判断できる。

本研究は、がんの生物学からも意義ある成果をもたらすことが期待できる。

ウ その他

特許出願なども積極的に進められている。

革新3-③ がん分子標的治療薬シーズとしてのタンキラーゼ阻害剤の探索開発

主任研究者： 清宮 啓之 がん研究会 がん化学療法センター・部長

ア 効率性

タンキラーゼ阻害剤開発に関する研究であるが、主任研究者はタンキラーゼの研究に十分な実績を有しており、Wnt/beta カテニン依存性がんにもフォーカスされた研究計画は評価できる。また、テロメア並びに Wnt 経路を標的とするタンキラーゼ阻害薬の開発は妥当と考える。なお、アプローチの独自性がどの程度あるのかについて検討の余地がある。

イ 有効性

HTS は順調に進んでおり、有望なヒット化合物も得られている。成果の導出に向けた道筋も描かれつつあり、計画の順調な進展を示唆している。大腸がんに一義的な力点を置く研究計画方針も評価したい。なお、副作用を含めがん特異性がどの程度のものなのか、動物実験等の早期実施が望まれる。

今後の計画にも記載されているように合成がポイントになるものと考えられることから、企業との共同研究を進めることが必要である。

なお、ヒット化合物が1例とあるが、必ずしも充分ではなく、今後の更なる推進に期待したい。

ウ その他

進捗に相応しい対応がなされていると考える。

革新3-④ MAP キナーゼシグナルとがん染色体を標的とした治療法の探索

主任研究者： 杉浦 麗子 近畿大学 薬学部・教授

ア 効率性

MAPK シグナルを標的として阻害剤スクリーニングを行い、がん治療薬開発を行う研究であり、主任研究者が構築したスクリーニング系を使って計画されている。

また、MAPK シグナルは正常細胞においても本質的な役割を担うシグナル伝達系である。したがって、MAPK シグナル阻害薬が内在する大きな問題は正常細胞に及ぼす影響であると考えられる。本研究計画では、がん分子標的治療の最大の利点である正常細胞への毒性/副作用の低さを検証する計画が含まれていないため、再考の必要がある。

なお、酵母を用いることで先進企業に太刀打ちできるのか不安である。また、本質的な問題ではないが、研究課題名の「染色体を標的とした」がどの部分を差すのかが明確でない。

イ 有効性

このグループは既に2つのシーズ化合物を同定しており、この効果を確認している。合成系の研究者が、このグループの強みになっており、その進展を期待したい。

なお、がん特異的に活性化された MAPK シグナルに対して高い選択性を持つ MAP キナーゼシグナル阻害薬の開発といった方向性を打ち出し、分子標的治療が持つべき優位性を意識した戦略を打ち出す必要があると思われる。

また、シーズ C1、C2 の活性等が明確でないため現状が判断できない。報告書には具体的な記載が望ましい。

ウ その他

複数の特許出願は評価できる。

革新3-⑤ 発がん防御に重要な相同組換え修復をコントロールする化合物の探索と創薬

主任研究者： 胡桃坂 仁志 早稲田大学 理工学術院・教授

ア 効率性

RAD51並びにRAD52の機能に影響を与える化合物のスクリーニング系を立ち上げ、候補化合物を同定する研究であり、一定の評価はできる。

一方、興味深い研究ではあるが、得られる化合物は化学予防薬の候補ということになるのか、また、抗がん治療の効果を高める薬剤が見つかる可能性もあるのかについて不明である。

発がんを抑える分子標的薬というのは、正常人に対し予防的に投与することを目的にするのか、このような化合物をどのような場面で使用するのかについて検討することが望まれる。

イ 有効性

リード化合物の作用機序に関しての解析も進んでおり、構造活性相関、動物実験に関しても適切に計画されており、妥当である。

RAD51並びにRAD52の機能に影響を与える化合物スクリーニングは予定どおり進んでいるように思われるが、基礎的な研究遂行が今後の研究計画でも前面に出たまま、治療実験を含め出口を見据えた実戦的な研究への対応は極めて poor な状況にある。

スクリーニング系は酵母にRAD51、RAD52を強制発現させた場合の毒性を指標としており、培養細胞での活性等を早く確認すると共に、その作用機序を解析すること、また、その次の段階として動物実験等の準備を行う必要もあると考えられる。

ウ その他

具体的な成果がまだ出ていない現時点での適切な評価は困難である。

また、エフォートが低い。

革新3-⑥ G2/M期チェックポイントを標的としたガン細胞特異的抗ガン療法増強剤の開発

主任研究者： 中西 真 名古屋市立大学 大学院医学研究科・教授

ア 効率性

ヒトがんでもっとも多いp53変異を有するがんの有効性を示す分指標的薬の開発は妥当なテーマ設定といえる。また、既にCBP-93872を同定しており、アプローチ・研究計画・実施体制も妥当である。

なお、報告書内に出てくるG2/Mチェックポイント阻害薬とG2/Mチェックポイント解除薬とは同じ意味を持つのか、両者の異同が明確でない。

イ 有効性

リード化合物の作用機序に関しての解析が着実に進んでいる、また、構造活性相関、動物実験に関しても適切に計画されており、妥当である。

なお、リード化合物としてのCBP-93872の活性を有意に上げるコンパウンドが得られておらず、活性の最適化へ向けた化合物探索の内容に関する妥当性が明確に示されていない。研究開発計画にある臨床応用も、より具体的な内容の記載が求められる。また、p53欠損がん細胞におけるG2/Mチェックポイント阻害剤の有効性に関しては、細胞レベル並びに個体レベルで厳密なPOCを追求する必要がある。

ウ その他

国民への理解を促進するための取組は、進捗に応じた対応がなされている。なお、若手研究者等の人材の養成についても、積極的な取組を期待したい。

革新3-⑦ 分裂期チェックポイントアダプテーション阻害による抗がん剤耐性克服
主任研究者： 田中 耕三 東北大学 加齢医学研究所・教授

ア 効率性

CAMP という新奇性の高い分裂期制御分子を標的とするがん分子標的薬の開発であり、興味深い課題設定である。

まず CAMP を標的とする POC を確認することが計画されており、ケミカルアレイによるスクリーニングは適切である。

イ 有効性

研究支援基盤を有効に活用し、POC の確立とともに CAMP を抑制するヒット化合物の取得にも成功している。治療実験並びに成果の導出に対しても緻密な対応が十分期待できる。

一方、MTT アッセイによる細胞生存評価は一般的な方法であり、「確立した」という表現は適当ではないと思われる。活性が明確でないことから、動物実験を行うべきかどうかは検討を要するが、活性が低い場合は、合成することが必要になると考える。その対応について検討されていないのではないかと。また、依然として POC が不十分という印象がある。

ウ その他

具体的な成果がまだ表に出ていないため、現時点での適切な評価は困難である。

革新3-⑧ 接触抑制シグナル研究を基盤とした抗腫瘍薬開発

主任研究者： 鈴木 聡 九州大学 生体防御医学研究所・教授

ア 効率性

Hippo 経路を標的とするがん治療薬／治療法は近年極めて注目されており、非常に competitive であると同時に果敢にチャレンジすべき研究開発プロジェクトである。主任研究者が見いだした PICT1 もがんの分子標的として有望な分子であり、学術的にも興味深い研究である。

また、同時に腫瘍発症モデルマウスの作出も計画されている。

イ 有効性

PICT1 のアッセイ系樹立が、当初計画に比べかなり遅れているように見受けられる。Hippo 経路を制御する化合物も候補分子を含め取得に至っていない。成果の出口を見据えた場合、今後はどちらか1つに絞って研究を進める必要がるのではないかとと思われる。

Mob1 欠損マウスの実験は、この経路の重要性を明らかにする上で極めて重要であるが、薬剤の効果判定マウスとして有用であるかについて検討の余地がある。これまで薬剤が開発されていない経路に対する阻害剤開発へのチャレンジであり、その点にフォーカスして進めることが望ましい。

ウ その他

基礎研究の成果に関する論文発表、社会への成果発信が、しっかりと行われている点は評価できる。

ア 効率性

エピゲノム異常ががんの発生・進展に重要な役割を担うことは間違いないが、一方、エピゲノムランドスケープは老化という生理的な現象、慢性炎症、代謝異常など様々な病態生理学的を背景にしても変動する。したがって、「がん特異的」という言葉を用いる場合、その厳密さを明確に評価する必要があると思われる。がんの早期診断はまさにこの特異性の高さに依存するものであり、エピゲノム異常を矯正するがん予防／治療を考える場合は、ますますがん特異性の"高さ"が鍵を握ることになる。一部の個別研究課題で、この観点からの研究計画設定が弱いものが存在する。

また、プログラムにおいて、本チームが最も力を入れるべき研究領域は、がんのリスク診断並びに早期診断に関する有効なシーズの取得であろう。治療を考えた場合、エピゲノム制御薬がキナーゼ阻害薬のようにがんの心臓部を直接ねらい打つ事は難しい。このような薬剤に制がん性を期待すれば、結局は得られた薬剤をいかにしてがん組織特異的に送達させるか、という根源的ながん治療の壁に帰着してしまうのではないかと危惧する。

なお、改善方法に関する具体性のある提案はほとんど見当たらない。必要な診断マーカーに関し、臨床の現場の声を拾い上げるという姿勢は評価するが、その声を具体的に反映していくことを期待する。

イ 有効性

個別研究課題の多くは診断シーズ・治療シーズ開発に向けて順調に進展していると判断されるが、一部に明らかな進行の遅れが見られる。それぞれの研究課題が成功裏に終了するために、平成25年度終了時の時点で有望なヒット化合物／シーズ化合物を複数個取得しているという状況が克服すべき到達点と考える。また、血液などの微量サンプルからのエピゲノム異常の簡便かつ高感度解析法を樹立するというテーマは本育成チームの中心的な課題と考えられるが、この研究開発も進捗が不十分である。

メチル化によるリスク評価はある程度成果が出ているものの、有力なシーズを取得している課題に関しては、より積極的な企業アプローチの努力が要求される。

現時点では具体的な波及効果の内容・程度は未知であるが、本チームで開発されるであろう各種エピゲノムモディファイアーは、ヒトがんへの治療適応が適わなかった場合も、基礎医学／生物学研究には有用な試薬となる可能性を有する。

ウ その他

国民への理解を促進するための取組及び若手研究者等人材の養成は、進捗に見合った取組がなされている。

【総合評価】 C：良好ではあるが、努力を要する。

独自性のある研究が少ない。

革新4-① がん細胞の動的・静的エピゲノム異常の解明とその制御

主任研究者： 近藤 豊 愛知県がんセンター 研究所・部長

ア 効率性

微量な血液検体からの異常メチル化検出系の樹立はがんの早期診断にとって意義深い研究開発と考える。一方、PRC2を標的とする化合物の探索は基礎研究としては重要と思われるが、臨床の場への応用を考えた場合、siRNA等と同様、その有用性はデリバリー法などの技術開発に大きく依存することになると考えられる。

また、bisulfiteを用いない新たなメチル化DNA検出法は興味深いのが、EZH2阻害剤ほどの点で独自性を出せるのかについて検討の余地がある。

イ 有効性

肺がんの早期診断メチル化マーカーパネル構築は順調に進んでいるが、本課題の中心となるべき血液微量サンプルを用いた新たなDNAメチル化検出法の開発は具体的な進展がよく見えない。また、現状の手法に比べてアッセイ感度の格段の増大が本当に期待できるのか検討の余地がある。

ウ その他

国民への理解を促進するための取組及び若手研究者等人材の養成は、進捗に応じた対応がとられているものとする。

革新4-② 発がんに関わるヒストン修飾酵素を標的とした抗がん剤の開発

主任研究者： 伊藤 昭博 理化学研究所 基幹研究所・専任研究員

ア 効率性

ヒストン修飾酵素をがん標的に考えることに異存はないが、POCの樹立並びにsdelivery等の問題も平行して考える必要があると考えられる。Set7/9、G9a、Sirtuin、JARID1Aなど、標的とする個々の分子はいずれも生物学的に興味深いものであり、有用な阻害薬が取得できた場合は、がん以外の分野でも役立つ可能性を有する。

イ 有効性

Set7/9阻害剤、G9a阻害剤、SIRT2阻害剤、JARID1A阻害剤いずれも有望なリード化合物が取得されており、動物実験に使用可能なリード化合物開発が大いに期待される。

ウ その他

国民への理解を促進するための取組及び若手研究者等人材の養成は、進捗に即した対応が取られている。

革新4-③ エピゲノム発がんを標的とした診断・治療法の実用化

主任研究者： 北林 一生 国立がん研究センター 研究所造血器腫瘍研究分野・分野長

ア 効率性

白血病幹細胞の維持に関わる HAT (MOZ、TIP60) 阻害薬の開発は妥当なものである。また、食道がん罹患者は増加しており、臨床応用可能な食道がんのリスクマーカー、治療効果予測マーカーの単離は意義がある。

イ 有効性

MOZ 阻害分子の HTS は順調に進んでいる。また、TIP60 も企業との共同研究が開始されており、今後の展開が期待される。食道がんのリスクマーカー候補並びに治療効果マーカー候補は各々複数個単離されており、計画が順調に進んでいると考える。一方、TIP60 欠損が正常造血幹細胞維持に不要であることは朗報であるが、他臓器・組織への影響はどうであるか検討の余地がある。

ウ その他

国民への理解を促進するための取組及び若手研究者等人材の養成は、現在の進捗に応じた対応が十分になされていると思われる。

革新4-④ テロメア・マイクロ RNA によるがんのリスク診断とマイクロ RNA によるエピゲノム調節治療法の開発

主任研究者： 田原 栄俊 広島大学 大学院医歯薬保健学研究院・教授

ア 効率性

末梢血細胞のテロメア長ががんのリスクマーカーとなるというロジックの理解が困難である。テロメア阻害薬・NF-κB 阻害薬に関しては、世界中で多くの先行研究開発がなされているが、著しく後発の本アプローチが他の先行プロジェクトに対して示す優位性が明確でない。また、エピゲノム異常による細胞老化をマイクロ RNA 補充で治すというアイデアは壮大であるが、細胞老化と個体老化の関連を含め、治療云々を考えた場合、生物学的に未解明の部分が多過ぎるように思われる。

イ 有効性

膵がん関連のマイクロ RNA、バイオマーカーを複数単離（達成率 60%）とあるが、膵がん特異性の高さを含め、発がんのリスク診断・早期診断に利用可能なものか否か、現行の膵がんマーカーとの比較を含め、具体的な有用性に関する言及がない。膵がんを標的とした老化誘導型マイクロ RNA が乳がんにも著効を示すと記述されているが、正常細胞には全く悪影響を与えないのか、その場合はなぜであるのか、再考の必要がある。

ウ その他

国民への理解を促進するための取組及び若手研究者等人材の養成は、進捗に応じた対応がなされていると思われる。

革新4-⑤ がん細胞におけるマイクロRNA異常メカニズムの統合解析と診断・治療への応用

主任研究者： 鈴木 拓 札幌医科大学 医学部・教授

ア 効率性

マイクロRNAのエピゲノム異常をがんの診断マーカーに応用しようとするアイデアは研究課題として相応しいと考える。一方、研究課題名には「治療への応用」とあるが、内容は診断に特化しており治療に関する記述がない。

イ 有効性

miR-34b/cを胃がん、大腸がんのマーカー、リスクマーカーとして実用化しようとする試みは順調に進んでいると思われる。企業との共同研究も開始されており、成果の導出に向けた対応も行われている。また、尿を用いた膀胱がん診断マーカーの開発も特許申請まで進んでおり、実用化が期待される。

ウ その他

国民への理解を促進するための取組及び若手研究者等人材の養成は、十分な対応がなされている。

革新4-⑥ DNA及びヒストンのメチル化異常を標的とする治療薬開発

主任研究者： 松田 彰 北海道大学 大学院薬学研究院・教授

ア 効率性

合成化学を基盤とした点は興味深く、核酸化学合成の手法を用いて新規のエピジェネティクス調節剤を開発しようとする試みであり、ユニークな切り口と実績から成果が期待される。DNAメチル化の選択的・非選択的促進・阻害剤開発に向け、多角的な試みが計画されている点も評価できるものの、主任研究者が包括的にハンドリングできる以上の内容を押し込んでいる感も否めない。

イ 有効性

モノリン酸プロドラッグの合成法並びにDNMT1、DNMT3を標的とするダンベル型デコイの合成法開発は順調に進んでいるものの、非選択的なヒストンメチル化阻害剤としてのDZNep誘導体開発は明らかに遅れが見られる。また、研究遂行において、PRC2阻害化合物のスクリーニングやsiRNAやmiRNAを用いたアプローチを並列して進めているが、得意とする合成系に特化して研究を進め、より生産性の高い開発研究を展開することを期待したい。

ウ その他

多くの論文が発表されている点は評価できる。なお、若手研究者等の人材の養成についても、積極的な取組を期待したい。

革新4-⑦ Src がん形質における microRNA 異常に基づくがん診断・治療法開発
主任研究者： 小根山 千歳 大阪大学 微生物病研究所・准教授

ア 効率性

課題名にある Src と mTOR 系の制御に關与する microRNA 間の關係が報告書に全く記載されておらず、本研究が Src の発がん活性とどう關わるのか理解が不能である。また、Foxa1 も突然登場するが、この分子は Src と關連があるのか、mTOR 系と關連があるのか、本研究課題におけるその位置付けが全く明確でない。

イ 有効性

達成度に関し、樂觀的な数字が上げられているが、現段階でアッセイ系構築にまでしか達しておらず、HTS を含めシード化合物候補すら得られていない状況は決して順調とは言い難い。達成度の記載部分で、「FOXO1 關連 miRNA の解析は順調に進んでおり云々」という標記のみでは、具体的な評価は不可能である。

ウ その他

論文発表等は積極的に行われている。

革新4-⑧ ノンコーディング RNA を標的とした革新的がん医療シーズ
主任研究者： 井上 聡 東京大学 医学部附属病院・特任教授

ア 効率性

アンドロゲン応答性の長鎖 non-coding RNA を治療標的とする核酸創薬の開発であり、新たな分野への挑戦として高く評価できる内容である。

イ 有効性

アンドロゲン応答性の ncRNA CTBP1-AS の同定並びにその作用機構と前立腺がんにおける意義付けは重要な進展である。ncRNA に結合するパートナータンパク質 PSF の単離も治療標的を拡大する発見である。成果導出に向けての特許申請も進められており、期待される成果に向けて研究は順調に進展していると評価できる。

ウ その他

進捗の状況に合わせて十分な対応がなされていると考える。

ア 効率性

がん関連遺伝子産物の転写後調節を標的とするがん治療薬／がん治療法の開発は、かなり広い領域を包含し、現実的には極めて高いハードルを内包している。現時点で我々が描いている細胞がん化のロジックを基盤にする限り、本チームが掲げる研究の方向性は決して誤ってはいない。しかしながら真核生物の細胞周期制御は極めてリダンダントな系であることが明白になってきており、細胞周期の転写後調節をがん治療に結びつけようとした場合、がん細胞の驚くべき可塑性により、標的分子を容易に迂回してりまう細胞が作り出される可能性は高い。

提示されている研究開発の手段やアプローチは単純な HTS のプロポーズとは異なり、各々趣向が凝らされている点は評価できる。例として、独創性の高い USO の治療応用は野心的では是非成功してもらいたい課題である。しかしながら、実際にこの手法でがん抑制遺伝子の翻訳量を増大させるがん治療を行った場合、容易に p53 変異細胞集団が positive selection され、より悪性度の高いがんの登場を加速してしまう可能性が極めて高いと思われる。

なお、個々の研究チームに対する指導をチームリーダーとしてどのように行っているのか明確でない。また、目的とする標的が、かなり広い領域に渡るため、外部委員も加えて検討も有用であると考ええる。

イ 有効性

一部の個別課題は極めて順調に計画が進行しており、多くの個別課題においても治療シーズ獲得に向けて、計画にほぼ沿った進捗を遂げていると判断される。一方、少数ながら、HTS 進行の遅れあるいは次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラムが求めるレベルの革新的シーズ開発に見合ったレベルに達していない研究課題も見られる。それぞれの研究課題が成功裏に終了するためには、平成 25 年度終了時の時点で有望なヒット化合物／シーズ化合物が複数個取得されていることが必要であろう。

現時点では、次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラムに資するような明確な効果や副次的成果は出ておらず、今後一層の努力が期待される。

がん関連遺伝子産物の転写後発現調節をがん治療に応用しようとする本研究は、がん細胞の可塑性を乗り越えられるのか否かが大きな焦点である。大きな壁ではあるが、見事に成功したとすればそのインパクトは大変大きい。

ウ その他

論文・学会発表は順調に行われており、国民への理解を促進するための取組及び若手研究者等人材の養成は、進捗に見合った取組がなされている。また、知財、倫理指針に対する対応もしっかりと行われている。なお、若手支援に対する取組は、今後充実させることを期待する。

【総合評価】 B：良好である。

革新5-① がんの増殖を制御するユビキチン化酵素群を標的とする治療薬の開発
主任研究者： 中山 敬一 九州大学 生体防御医学研究所・主幹教授

ア 効率性

細胞周期の負性制御にかかわるユビキチン化酵素を標的とし、G0/G1 期に停滞するがん細胞（がん幹細胞）を強制的に制がん剤感受性のある S/G2/M 期に進行させるというアイデアは面白く、マウスモデルでは治療効果が認められている点も評価できる。また、鉄代謝制御による肝がん予防もユニークな視点からの治療法開発と評価できる。なお、計画・実施体制について明確でない。

イ 有効性

がん治療で休止期にあるがん細胞は治療上の大きな障害になっており、その細胞を標的とした治療薬開発には大きな期待がある。現在、Fbxw7 とリン酸化 myc の結合阻害活性を指標に HTS が進行中である。また肝がん発生に関与する Fbx15-IRP2 系について企業とのドラッグデリバリーシステム共同研究を模索している。Fbxw7 を標的とする化合物のスクリーニング系として樹立されたタンパク質間相互作用を基盤とする HTS 系は技術的に高い完成度が要求されるように思われる。バックグラウンドなど本質に関わる諸問題は改善されたと記載されている点は評価できるが、具体的なヒットの有無は記載されておらず、今後特異性の高いシード化合物が得られない場合は深刻な状況になる。Fbx15-IRP2 阻害の POC は進んでいるが、核酸医薬は結局は臨床適用が可能な送達法開発が鍵となる。成果の導出を考えた場合、具体的なデリバリー法を含む研究開発が求められる。

C 型肝炎では、鉄の過剰蓄積による酸化ストレスが進行の大きな原因であるが、C 型肝炎ウイルスに対する治療が大きく進歩している現状では、ヘモクロマトーシスなどの治療も視野に入れておく必要がある。肝臓は核酸医薬の標的臓器としては適している。

ウ その他

進捗に応じた対応がなされており、研究成果も順調に発表されている。

なお、若手研究者等の人材の養成についても、積極的な取組を期待したい。

革新5-② タンパク質メチル化を標的としたがんの新規分子標的治療薬の開発
主任研究者： 谷川 千津 東京大学 医科学研究所・助教

ア 効率性

ヒストンメチル化酵素阻害剤は、正常細胞への副作用の問題など様々な問題点を含む可能性があるが、現時点では開発を支持すべきテーマと考える。

イ 有効性

メカニズムに基づいて、今後 HTS によって得られるメチル化酵素 SETD1A を阻害するリード化合物の抗ガン剤としての最適化を目指している。がん治療の標的とするヒストンメチル化酵素として SETD1A に焦点を絞るに至った過程は、HSP70 の新たな生物活性発見を含め、研究開発の基礎部分を固める成果として評価できる。HTS によるスクリーニング系が早急に動くことを期待したい。

がん細胞で HSP70 メチル化が亢進しており、その責任酵素として SETD1A を同定しており、SETD1A の発現抑制により、がん細胞の増殖が抑制されたことから、有望な標的であることが示唆されている。

なお、スクリーニングの加速、化合物の同定を急ぐ必要がある。

ウ その他

研究成果の発表は順調に行っていると見受けられるものの、本研究の大きな成果とされている Nature Communications を含む原著論文リストに、研究総括者である主任研究者（と思われる人物）の名前が全く出てこないのは奇異な印象を受ける。成果報告書に何らかの説明が必要ではないかと考える。

なお、若手研究者等の人材の養成についても、積極的な取組を期待したい。

革新5-③ ナンセンス mRNA 分解経路を標的とした制がん戦略の開発

主任研究者： 大野 茂男 横浜市立大学 大学院医学研究科・教授

ア 効率性

ナンセンス mRNA 分解経路 (NMD) を抑制する低分子化合物を同定し、がん治療薬を開発することを目的としている。また、ナンセンス mRNA 分解経路を抑制することが、がん治療に寄与できる根拠が明らかでなく、この研究課題がそのシーズ性の検討から始まっている。NMD 抑制が、がんの治療に繋がるという POC の確認が、まず必要であると考ええる。

NMD 抑制により、がん細胞の増殖抑制のみでなく、異常スプライシングによるがん免疫療法の可能性も考えられる。がんと NMD 経路との関連を含め NMD を標的とするがん治療の可能性は今のところ明確でないが、NMD 研究における主任研究者の世界的な優位性を考えると追求に値する課題と考える。

イ 有効性

NMD 経路の鍵を握る SMG1 阻害薬スクリーニングのためのアッセイ系立ち上げ並びに HTS が順調に進捗しており、すでに 3 種類の有望なリード化合物が得られている。加えて、天然物ライブラリースクリーニングからも有望な分子が得られている。成果の導出に向け、できるだけ早期にがん治療における NMD の POC 取得が望まれる。

なお、がん治療以外にも適応が広がる可能性がある点も評価できる。

一方、NMD 経路の律速酵素 SMG1 を阻害するヒット化合物を同定しているものの、基礎研究をしっかりと進める段階のプロジェクトであるように思える。計画では、SMG1 の siRNA、shRNA を発現するレンチウイルスベクターによる、様々ながん細胞の増殖抑制の検討が記述されているが、まず、この実験で有効性を確認する必要がある。

ウ その他

国民への理解を促進するための取組及び若手研究者等人材の養成は、進捗に応じた対応がなされていると考える。

なお、若手研究者等の人材の養成についても、積極的な取組を期待したい。

革新5-④ がん抑制遺伝子の翻訳抑制機構を標的とした核酸医薬の開発

主任研究者： 夏目 徹 産業技術総合研究所 バイオメディシナル情報研究センター・研究チーム長

ア 効率性

mRNA 翻訳抑制因子を質量分析を用いて同定し、アンチセンスオリゴを使って、タンパク質の発現上昇をもたらすという、新たなコンセプトに基づく研究計画であり、評価できる。

がん細胞におけるがん抑制遺伝子の不活化は一般的に、遺伝子自身の不活化変異あるいはプロモーター領域のメチル化による転写抑制であり、翻訳制御が主として働くケースはあっても極めてまれであると考えられる。p53 は LOF 変異体が dominant-negative に働き、そのタンパク質量増大は、むしろがんを促進する。本研究はオリジナリティの高い研究シーズを基にしており興味深いものの、実際にどのようながんを想定して研究を進めるかを明確にすることを期待する。

イ 有効性

p53、AXIN2 をターゲットとし、p53 の発現上昇、b-catenin のタンパク質減少をそれぞれ確認することに成功しており、p53、AXIN2 を標的として研究が進んでいる。一方、この手法がヒトのどのようながんに対して有効と考えられるかをしっかりと吟味する実験を追加していくことが必要であると考えられる。

また、p53、AXIN2 に対するアンチセンスオリゴの効果が明確でないため、臨床応用が望めるほどの効果があるのかを明らかにしていくことが求められる。核酸医薬にのみフォーカスすることは開発として難しいと予想されることから、低分子化合物の開発も考慮していただきたい。さらに、マウスレベルの実験系をどのように立ち上げる予定であるかについて検討の余地がある。

ウ その他

特許との関連が影響していると考えられるが、更に論文として発表することが望まれる。

また、若手研究者等の人材の養成についても、積極的な取組を期待したい。

革新5-⑤ ユビキチン関連酵素を標的としたがん治療シーズの開発

主任研究者： 畠山 鎮次 北海道大学 大学院医学研究科・教授

ア 効率性

TRIM 型ユビキチンリガーゼを腫瘍マーカーとして検討すると共に、その酵素活性を調節する化合物を探索することを目的としており、一定の評価はできる。

一方、がん化、がん細胞の形質維持等に TRIM 型ユビキチンリガーゼがどのように関わるのか、説得力のあるエビデンスの提示がなされておらず、予定されている事業概要も次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラムとしては内容に物足りなさを感じる。

同じ分子であるが、目的が大きく 2 つに異なっており、フォーカスした方が良いと考える。

イ 有効性

TRIM-x が前立腺がんのバイオマーカーとして機能する可能性を示している。現時点での成果である前立腺がん組織での TRIM-x の減少／消失（もとより前立腺がん細胞には TRIM-x が出ていない）が、他の前立腺がんバイオマーカーに対してどのような優位性を持ちうるのか、また、今後企業等への成果の導出につながるのかについて検討の余地がある。TRIM の活性を制御する化合物スクリーニングに関しては、いまだアッセイ系の樹立に目処が立っていない状況であり、与えられた期間内で有力なリード化合物、リード化合物に辿り着くには格段の努力が必要であろう。

また、TRIM ファミリー分子は多数存在するが、特異的阻害化合物を取得するストラテジーに関するアイデアが明確でない。TRIM-x が前立腺がんのバイオマーカーとして有用である可能性があるが、従来の病理診断と比しての優位性について検討する必要がある。

ウ その他

研究成果も順調に発表されており、進捗に応じた対応がなされている。

革新5-⑥ ユビキチン系を制御する選択的NF-κB活性化阻害剤の開発

主任研究者： 岩井 一宏 京都大学 大学院医学研究科・教授

ア 効率性

炎症のマスター制御分子としての位置付けから、NF-κB阻害薬の開発は世界的にも極めて競争の激しい分野である中、主任研究者らはこれまで培ってきた独自性の高い直鎖状ポリユビキチン鎖合成に関わるLUBACユビキチンリガーゼを標的としてNF-κBの活性化を制御する薬剤の創出を目的としており、積極的に支援すべき課題であると考えます。しかしながら、がんとNF-κB活性の関係はcontext-dependentであり、その阻害が常に制がんに向うとは限らないことは念頭に置く必要があると考えられる。

なお、研究組織が1人のみとなっていることについて検討の余地がある。

イ 有効性

新たな標的に対する低分子化合物開発である点は評価できる。一方、新規LUBAC阻害活性化合物を探索中で、研究にやや遅れが見られるが、今後の発展に期待したい。

「すでに同定しているLUBAC阻害化合物を解析した結果、LUBAC阻害剤の抗がん剤としての検討は不相当と考えるに至った」とあるが、これは偶然この化合物が有するoff-target効果のためなのか、あるいはLUBAC阻害がNF-κB以外の標的分子に作用するため引き起こされた結果なのかを検討することは極めて重要である。後者の場合には、少なくとも提案どおりの研究遂行は見直しを余儀なくされよう。この解析はHTSを実施している期間中にも平行して進めることが可能である。

また、NF-κB阻害剤が多く開発されている現状でLUBACユビキチンリガーゼ阻害剤が持つ優位性を明らかにする研究が必要であり、LUBCAユビキチンリガーゼ阻害剤の抗がん活性を明らかにする必要がある。抗がん作用以外に抗炎症作用などの効果が期待できるかもしれないため、その可能性も検討すべきであると考えます。

ウ その他

特許申請等との関係で、国民への情報発信はできない状況との説明であるが、知財化が進んだ段階では発表を行うべきである。

また、若手研究者等の人材の養成についても、積極的な取組を期待したい。

革新5-⑦ 乳がんにおける新規 O-結合型糖転移酵素の基質特異性の解明と革新的創薬研究

主任研究者： 片桐 豊雅 徳島大学 疾患プロテオゲノム研究センター・教授

ア 効率性

がん特異的糖転移酵素 BCGT2 を標的として乳がん治療薬開発を目指す研究計画である。主任研究者らが同定した標的に対する研究であり独自性は高い。がん細胞特異的に高発現していることから、特異的な治療法開発に繋がる可能性がある。

一方、BCGT2 に関し、正常細胞で発現が低く、乳がん症例において発現が上昇しているという状況証拠のみで「がん特異的な糖転移酵素」であり「がんの分子治療標的」になると判断してよいのかについて検討の余地がある。また、この分子を抑制することにより「革新的な創薬」につながるという主張は説得力に欠ける。

加えて、多数存在する糖転移酵素のうち、なぜ BCGT2 をターゲットにするのか、更なる説明を求めたい。BCGT2 の機能抑制が、どのくらい乳がん細胞の増殖・転移を抑制するかが明確でないため、この研究の基盤となる知見が乏しく、また、BCGT2 の POC 実験が必要であると考えられる。

イ 有効性

BCG2 の阻害活性を有する 3 つの化合物を取得している。また、スクリーニングでも候補化合物が見つかっている。

一方、BCGT2 siRNA による各種培養がん細胞の増殖抑制の程度はどの程度であるのか、その増殖抑制は siRNA 抵抗性の BCGT2 cDNA を戻すことによりレスキューできるのか、同様のレスキュー実験は、スクリーニングにより得られたシーズ化合物の細胞増殖阻害に対しても行うべきであろう。BCGT2 の生理的役割並びに発がんにおけるその増大の意義が明確でないことから、こうした POC 関連の実験はしっかりと行う必要がある。

ウ その他

進捗に即した対応がなされていると思われる。

革新5-⑧ Rac 活性化機構を標的としたがん細胞の浸潤・転移を抑制する低分子化合物の開発

主任研究者： 福井 宣規 九州大学 生体防御医学研究所・教授

ア 効率性

DOCKファミリーの研究で実績がある主任研究者が Rac 活性化因子 DOCK1 阻害剤の開発を行う研究であり、既に有望な化合物を同定し化学合成の研究者と研究チームを形成している点は評価できる。

一方、がんの浸潤・転移に關与する Rho の活性化阻害をがん治療に応用しようとする目標設定は妥当なものと考ええるが、Rho そのものではなく、多数存在する Rho GEF のひとつ DOCK1 を標的とすることのがん治療での優位性を更に明確に示してほしい。がん浸潤・転移予防を目的とする場合、患者に対しては長期間の持続投与が必要になるのかについて検討の余地がある。

なお、計画・実施体制について明確でない。

イ 有効性

DHR-2 ドメイン並びに ELMO 相互作用ドメインと相互作用する DOCK1 特異性の高いヒット化合物が複数個得られていることは高く評価できる。さらに、化合物の最適化を進めるとともに、成果導出に向けた POC の取得や、がんの浸潤・転移を抑制する具体的な投与方法、投与ルートの検討も早急に必要であろう。

ウ その他

研究成果も順調に発表されており、進捗に応じた対応がなされていると考える。

革新5-⑨ リン酸化依存性タンパク質間相互作用阻害物質の探索と抗がん剤への展開
主任研究者： 渡邊 信元 理化学研究所 バイオプローブ応用研究ユニット・ユニットリーダー

ア 効率性

Skp2とp27Kip1の相互作用阻害によりがん細胞の増殖を抑制する薬剤開発を目指す研究である。既にスクリーニングにより候補化合物が同定されている点は評価できる。

一方、革新5-①と類似の細胞周期制御因子(Skp2-p27)を標的とする課題であるが、そのロジックの方向性は真逆となっている。革新5-①では、細胞周期の停止ががん細胞の total kill を阻止するという前提のもと、細胞周期を強制的に回転させようとする試みである。一方、本研究は細胞周期を停止させることによりがんを治療しようとする従来の考え方を踏襲している。この点に関し、中山チームリーダーと綿密に議論する必要がある。p27のようなCKIの発現量増大のみでパワフルながん治療が期待できるという十分な根拠があれば素晴らしいが、がん細胞では必ずしも細胞周期回転が速まっているわけではないと思われる。

イ 有効性

p27Kip1リン酸化ペプチドとSkp2タンパク質間の結合阻害をスクリーニングする系を自開発し、ヒット化合物を取得している。

ウ その他

国民への理解を促進するための取組は、進捗に応じた対応がなされている。
なお、若手研究者等の人材の養成についても、積極的な取組を期待したい。

革新5-⑩ FRET バイオセンサーを用いた培養細胞からマウスまでのシームレスな新規抗がん剤開発
主任研究者： 松田 道行 京都大学 大学院生命科学研究科・教授

ア 効率性

FRET バイオセンサーの研究・開発で世界をリードしてきた主任研究者が、この技術を創薬に応用しようとする試みであり、これまでに開発されてきた（臨床応用に至らなかった）多くのRAS阻害薬と本質的に異なるRAS分子標的薬が得られることが期待される。

なお、計画・実施体制について明確でない。

イ 有効性

独自のFRETバイオセンサーの開発により、新規RAS阻害物質を探索し、RasV12とRafの結合阻害を示す1化合物を取得しており、基本的に計画は順調に進んでいるものと思われる。
一方、主任研究者も述べているように、メディシナルケミストの協力が必要である。

ウ その他

研究成果も順調に発表されており、進捗に即した対応がなされている。
なお、若手研究者等の人材の養成についても、積極的な取組を期待したい。

(2) がん臨床シーズ育成グループ

ア 事業の実施体制

検体の確保にそれぞれの領域の Study group が関与しており、支援基盤組織との協働も順調になされている。また、5 チームにわたる事業体制は有機的であり、互いの情報を共有することにより、全体の有効性が更に増すものと期待される。

さらに、Responder/Non-Responder 解析の生物統計学的手法を応用することの可否についても検討されたい。

イ 事業の進展度

当初予想を超える臨床研究の進展もあり、全体として事業進展度は高い。

しかしながら、臨床検体の収集がスムーズに進んでいない領域、重複する研究課題領域があり、進捗に困難を生じている課題に対しては統廃合も視野に入れるなど適切な対策を講じる必要がある。

ウ 関係機関との連携

グループ間における情報や資料の共有、有効活用が進んでおり、順調に連携や共通利用がなされていると評価される。なお、出口戦略に関する一層の取組が必要とされる。企業が連携を依頼されるのではなく率先して興味を示し、事業化を図ろうとするような優れたシーズの創出を期待する。

エ 研究支援基盤の機能の適正さと活用状況

試料の支援基盤への提供と、その解析において良好な関係が構築されており、具体的な支援基盤強化がなされるとともに、国際的にも評価される支援基盤となりつつある。

なお、今後、解析の量の増大に伴う適切な対応を図る必要がある。

【総合評価】 A : 優れている。

全体に共通して、国としてのこの領域に対する取組に対する啓発的な活動があまり見られない。新規な臨床試験など、このプロジェクトの推進のためには患者さんを含めた多くの方々からのより良い理解と支援が必須であり、情報発信の具体的な計画の立案とその実行が必要と考える。

また、多くの報告書に「進んだ」または「進んでいる」とあるが、それに比し、特許出願がそう多くはないのではないと見受けられることについて、シーズは見つけたものの出願にいたるまで研究が成熟していないと理解し、次年度以降に期待したい。

ア 効率性

あらかじめ設定した計画・実施体制の妥当性は、目的に合った妥当な計画と思われる。実施体制も基本的には当該領域の Study group の関与が示されている。

また、定期的な会合による進捗状況の確認がなされる仕組みが構築されており、人材交流もなされている。

なお、各個別研究課題の現状の把握はなされているが、症例数が十分でない研究があることから、その進行に懸念が生じた場合の改善策への提案やその実施、その効果について、更に積極的な関わり合いが求められる。

イ 有効性

多くの個別研究課題は、ほぼ計画どおりに進行しているが、やや弱いため、今後の展開に期待したい。臨床1-②、臨床1-③の課題においては、検体の確保や解析の方向について解決の必要な事項があり、更に適切なマネジメントが必要である。

また、各々の個別課題研究において出口戦略が明確でない。まだ研究当初の段階と思われるが、それぞれに臨床での応用を目的としていることから、知財の確保、開発への具体的な取組を図ることが求められる。

なお、基本的には良好な波及効果が見込まれることから、着実な実施によって具体的な貢献に繋げていくことが望まれる。MDS、卵巣漿液性腺がん、大腸がんの解析例数の増加を期待したい。また、MDS212 試験について、報告書に言及願いたい。

臨床試験については課題名あるいは各試験グループ固有の臨床試験番号に加えて、UMIN あるいは clinicaltrials.gov の登録番号を併記されたい。

ウ その他

全体的に、学会発表や論文発表が主であり、共通して一般への情報発信の程度が十分ではない。また、若手研究者等人材の養成として、一部、グループ内で若手研究者の派遣を実施していることは評価できるものの、ほとんど記載がなく、更に具体的な計画及び行動の計画を準備すべきである。

【総合評価】 B：良好である。

臨床 1-① 白血病ゲノムに基づく層別化治療の確立

主任研究者： 直江 知樹 国立病院機構 名古屋医療センター・病院長

ア 効率性

成人白血病治療共同研究グループ（以下、「JALSG」）で系統的に実施されている臨床試験サンプルの解析である。

JALSG への登録例による AML、ALL、CML、MDS での分子病態の解析によりマーカーの意義、治療薬の比較など、妥当な計画である。また、検体収集の効率化も進められている。

イ 有効性

AML 症例では解析結果の試験での検証が期待される。他の疾患では解析が行われており、おおむね計画に沿った進行状態と判断する。

ウ その他

若手研究者等人材の養成については、名古屋大学大学院医学系研究科より東京大学大学院医学系研究科研究室に研究者を派遣しているものの、更なる努力を期待したい。また、学会や論文発表が主であるが、啓発的な活動が求められる。

臨床 1-② 骨髄異形成症候群におけるエピゲノム関連マーカーの探索と実用化

主任研究者： 小川 誠司 京都大学 大学院医学研究科・教授

ア 効率性

JALSG で系統的に実施されている臨床試験サンプルの解析を目指しているものの、計画より著しく遅れている。

MDS の診断や治療における有用なマーカーの同定・実用化は意義が高いことから、検体の収集、治療効果の解析などに困難が生じている当初の計画を変更する必要性が高いと考えられる。

イ 有効性

メチローム解析についてはドイツ MLL 研究所の 192 例、SNP アレイ解析及びエクソーム解析については Cleveland Clinic との共同研究であるが、海外データの臨床情報の確度や知財の取り扱いについて不安を持つ。

また、ハイリスク MDS での検体収集や Azacytidine データの解析には限界が示されており、検体自体の変更も含めた検体収集方法の効率化と解析対象の見直しとともに、我が国の材料を用いたメチローム解析についての成績の提出が求められる。

ウ その他

学会・論文発表と同時に、一般的な情報発信の機会の増加が望まれる。

臨床1-③ 卵巣がんにおける化学療法効果規定因子の探索

主任研究者： 杉山 徹 岩手医科大学 医学部・教授

ア 効率性

特定非営利活動法人婦人科悪性腫瘍研究機構（JGOG）で系統的に実施されている臨床試験サンプルの解析を目指しており、明細胞がんを対象に加えていることは評価できる。

一方、大規模試験での TR 用検体収集を図り、卵巣がんにおけるバイオマーカー等を探索する基本的な計画は妥当と考えるが、計画どおり進んでいない点も見受けられるため、検体の収集の加速が望まれる。

また、報告書からは、中核機関と準中核機関の役割分担が明確でない。

イ 有効性

症例集積の見込みの甘さと、各種書類の作成の遅れが目立つ。最終的に、明細胞腺がん、漿液性腺がんの症例を何例集積できるのかを明示していただきたい。検体収集と解析が進んでいないにも関わらず、多額の研究費の配分を受けているが、当該研究のために実効性のある使用がなされるよう管理する必要がある。

当初予定していた意味のある検体収集が難しい状況で、一定した質が確認できる検体が収集可能であるか検討が必要である。明細胞腺がんでの経験から、漿液性腺がんでの検体収集を確保し得る方策を講じる必要もあると考えられる。

また、「改善方策の妥当性」の項の「3省合同臨床試験に関する新倫理指針」とは何を指すか、明確でない。

ウ その他

国費を使用していることに対する責任感が不足しているのではないかと懸念される。

また、各府省や学会の定める倫理指針等への適合性及び若手研究者等の人材の養成について明確でない。

臨床 1-④ 大腸がん治療反応性を予測するバイオマーカーの探索

主任研究者： 石岡 千加史 東北大学 加齢医学研究所・教授

ア 効率性

東北大学腫瘍内科が中心となって各種臨床試験で着実に検体並びに臨床情報を収集できる体制となっている。

大腸がんのバイオマーカーの確立を目指す研究で、検体の集積法や解析法など妥当な計画と考える。なお、乳がんの解析をも行う理由の明確化が求められる。乳がんの新規治療標的の探索により、どのように大腸がんの治療戦略に応用できるのかが明確でない。

イ 有効性

大腸がんでの解析作業は進んでおり、同定したマーカーの実証試験に期待される。また、乳がんでの知見の活用も興味深い。

一方、企業との話し合いなど、出口戦略についての検討を加速する必要がある。

また、治療反応性を予測するバイオマーカーの発見に関して順調なのか、記載が不足している。

ウ その他

東北大学大学院医学系研究科の大学院生を東京大学先端科学技術研究センターに派遣しており、若手研究者等人材の養成にも成果をあげているが、より一層の取組が求められる。

また、多くの論文発表が行われているが、一般的な情報発信も検討すべきであると考えられる。

臨床 1－⑤ 難治性中間型神経芽腫のゲノム層別化情報に基づく次世代型治療法の開発研究

主任研究者： 中川原 章 千葉県がんセンター センター長

ア 効率性

千葉県がんセンターで収集済みの 2,800 超の検体を解析後、更に前向きプロトコールでの前方視的検証のできるデザインとなっていることは評価できる。

また、神経芽腫のバイオバンクの形成、遺伝子解析によるバイオマーカー同定・活用を図る計画は妥当なものとする。

イ 有効性

MYCN 非増幅の一群にターゲットを絞る研究であり、検体の収集システムが構築され、その収集と解析作業については計画どおりに進んでいると思われる。新薬候補への検討も計画されており、今後の成果に期待したい。

ウ その他

論文発表のみならず、小児がんへの対策を図る研究として、情報発信を行う必要性は高い。また、若手研究者等の人材の養成についても、積極的な取組を期待したい。

ア 効率性

計画・実施体制の妥当性はある。世界的な競争の中にあると思われるが、優れた標的分子同定には臨床検体の質、病理などの情報基盤も大切と思われる。また、研究開発の手段やアプローチとして、「同一症例に生じた原発巣と再発/転移巣を必ずペアとして」とする計画は評価できる。

セオリーは高い妥当性を持つが、検体の質と病理解析、整備がいずれ必要となると考えられる。臨床検体の収集をどう注意深く、万全の体制で行うかが本プロジェクトの肝といえると考えられ、より具体化を期待する。

また、全く実績のない研究者も含まれており、今後の展望について不安もある。

イ 有効性

中間評価段階での解析の進捗は着実に進んでおり、具体的な治療標的候補が一部予想以上に見つかっていることから、全体としては順調である。期間後半で解析対象症例が増えてきてからの新たな知見の増大に期待したい。

なお、予定の原発巣と再発・転移巣のペア検体収集よりもがん部・非がん部のペア検体や血清検体など、本来予定していない領域での検査収集と解析が目立つ領域がある。難治がんを対象としているのであれば、乳がんはトリプルネガティブに絞り込み、軟部肉腫、子宮体がん、子宮頸がん、胆道がんなどを検討の余地がある。なお、次世代がん他事業との統合を進めるべき課題もあると思われる。

ウ その他

国民への理解を促進するための取組は、現時点では、ほとんど考えられていないが、これからに向けての準備段階にあるといえる。成果が出た際には情報提供の取組に力を入れていただきたい。

また、若手研究者等人材の養成にはほとんど触れられていないものの、公募課題に若手研究者が参加していることは評価される。

【総合評価】 B：良好である。

臨床 2-① 再発性乳がんの特徴的な新規遺伝子変異の同定

主任研究者： 三木 義男 東京医科歯科大学 難治疾患研究所・教授

ア 効率性

最も重要な解析に向けての検体収集が比較的順調であり、ホルマリン固定病理検体で解析が可能となってきたことは大変興味深い。なお、転移巣の新鮮凍結材料と正常組織あるいは原発巣のホルマリン固定パラフィン包埋ブロックから抽出した DNA 解析での比較可能は大丈夫であるか検討の余地がある。

一方、東京医科歯科大学へ配分している研究費は、がん研究会の当該研究者のラボの運用に使用されているのか、また、がん臨床シーズ育成グループ研究支援基盤へ別途研究費が拠出されている状況で、既存凍結保存検体やホルマリン固定パラフィン包埋ブロックを主として使用する本研究課題に配分している研究費は過剰となっていないか検討の余地がある。

イ 有効性

迅速に臨床検体の収集が行われており、達成度は、ほぼ予定の範囲であると思われる。一方、中間評価時点でやむを得ないと思われるが、具体的な成果の遺伝子プロフィールが明確であり、一部評価できない点があるため、今後の進捗を期待する。

ウ その他

様々な取組の努力については、一定の評価ができるが、研究内容の周知及び若手研究者等の人材の養成についても、積極的な取組を期待したい。

さらに、多くの発表論文が列挙しているあるが、すべて本プロジェクトに関わるものであるかについて確認したい。

臨床2-② 消化器がん及びリンパ腫の再発/転移に特徴的な遺伝子変異の同定

主任研究者： 山口 俊晴 がん研究会 有明病院・副院長

ア 効率性

目的、目標の妥当性は評価される内容である。

なお、肺がんの専門家が分担研究者に含まれているが、その役割分担について確認したい。また、がん研究会に保存している検体を解析しているが、がん研究会の中のがん臨床育成グループ研究支援基盤で解析を行っているのであれば、研究費の大幅な削減も可能ではないかと考える。

また、我が国での本研究のような解析は重要であるものの、TCGA、ICGCでも原発のみでなく再発、転移にフォーカスしたより大規模解析は行われているのではないかと考える。

イ 有効性

当初の目標（収集検体数等）がほぼクリアされ、予定どおりの進捗と評価される。

なお、がん研究会に限定せず、広く検体収集を行う必要はないのか検討の余地がある。特に膵がんは難治がんの代表例であり、研究対象としてリソースを優先的に配分すべきではないかと考える。

ウ その他

若手医師、院生の協力を得ながら行われていることは一定の評価はできるが、若手研究者等人材の養成についても、積極的な取組を期待したい。

なお、「医学部大学院生の協力」とは、具体的にはどのような制度によりがん研究会がん研究所において研究を実施しているのか確認したい。

臨床 2-③ 進行性卵巣がんの治療感受性を規定する遺伝子変異の同定

主任研究者： 矢野 哲 東京大学 医学部・客員准教授

ア 効率性

難治卵巣がんに焦点をあて、専門的見地からの研究遂行に妥当性を見る。

なお、臨床 1-③においても明細胞がん、漿液性腺がんの卵巣がん検体を収集（臨床 1-③は単一臨床試験下で収集されており、治療内容は均一と思われる）されており、重複感は否めない。

イ 有効性

サンプル収集、解析が進んでおり、新規分子同定も一部で成功していることは評価される。

なお、臨床 1-③との統合について検討の余地がある。

ウ その他

東京大学関連のみの若手研究者等人材の養成となっており、更に努力願いたい。

また、論文発表が少なく、今後、新規分子の特許への努力などを期待する。

臨床 2-④ 分子標的薬の感受性・耐性を規定する新たな分子機構の解明

主任研究者： 矢野 聖二 金沢大学 がん進展制御研究所・教授

ア 効率性

一定の妥当性は見られるが、標本収集に比較的長い年月を要するプロジェクトであると考えられる。

また、他の研究課題が臨床検体を原発巣、再発巣などを収集して網羅的ゲノム解析を行うものであるのに対して、本研究課題はより基礎的な研究が主体であることから、本事業になじまないのではないかと懸念がある。唯一、EGFR-TKI 治療中ががん性髄膜炎で再発した 9 症例の EGFR シーケンスが当該事業に近い研究であると思われる。

イ 有効性

フォーカスの定まった極めて大切な研究であり、順調に進んでいる点もある。

一方、現在まで 2 例の耐性組織を収集ということから、困難なプロセスでもある。より拡大したグループ形成が必要ではないかと考えられる。

また、北陸コホートと名付けているが、金沢大学呼吸器内科は業務協力者に入っていないように見受けられ、関東や関西、九州の医療機関が協力している。これらの機関の業務従事者は分担研究者に入らないのか確認したい。

さらに、ゲフィチニブ+ボリノスタット併用第 I 相試験終了後、再審査期間終了間近な抗がん剤の適応追加を企業が行うとは考えにくい。第 II 相試験への移行について、企業との交渉は事実であるのか確認したい。

ウ その他

新聞への広報、特許出願などの努力は一定の評価を認めるが、若手研究者等の人材の養成について明確でない。

臨床 2-⑤ 小細胞肺癌の全ゲノム網羅的解析による治療標的の探索

主任研究者： 後藤 功一 国立がん研究センター 東病院・医長

ア 効率性

病理解析の data の再レビューもなされており、実施の適切な妥当性も見る点は評価できる。

一方、報告書の記載に具体性が乏しい。知財の懸念は理解するものの守秘義務を負って評価しているため、*in vitro* で効果を確認した分子標的薬名や、新たに同定した標的分子名など、もっと具体名の記載が望ましい。

また、当該施設は他事業でインフラ整備費が配分されていることから、消耗品費の計上額は、過剰であると考えられる。

イ 有効性

既存検体の 70 例の解析は着実に進められており、小細胞肺癌の新たな分子標的を見だし、*in vitro* での抗腫瘍効果を示す薬剤も見つけていることは、特筆に値する。

しかしながら、平成 26 年度以降解析を予定している 200 例の進行例は既存検体であるか、また、前向き収集予定の 50 例は単施設で収集予定なのか明確でない。

ウ その他

特許等を含めて種々の活動はこれからであると考えるが、若手研究者等の人材の養成について明確でない。

臨床 2-⑥ 肝がんの多施設検体コホートに基づく難治性規定分子の同定と分子標的治療の開発

主任研究者： 田中 真二 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科・准教授

ア 効率性

研究者ネットワーク構築もなされ、検体収集も効率的であると考えられる。実証実験としている「多施設共同研究を含む初回手術症例の肝がん 210 例」を東京医科歯科大のみで収集することは不可能であると思われるが、共同研究機関が明確でない。

イ 有効性

次世代がん開始前に収集した検体での解析は着実に実施されているようである。進捗もみられ、新規分子候補の同定にも至っていることは評価される。

なお、新規分子標的として同定した 3 つの分子を標的とする抗がん剤候補物質の探索は行っていないのか、あるいは再発後のソラフェニブの使用等、抗がん剤感受性との関連まで検討されているのかについて、再考の必要がある。

ウ その他

特許等はこれからであるが、情報発信の努力は評価される。

また、多施設共同研究を目指すとともに、他の施設の若手研究者等人材の養成も目指すべきではないか。

なお、業績には本研究で得られた成果以外のものが見受けられる。

臨床2-⑦ 統合的ゲノムスクニングによる難治性小児固形腫瘍の新規標的分子の探索

主任研究者： 滝田 順子 東京大学 医学部附属病院・講師

ア 効率性

症例の多い施設との協働により、着実に検体を収集できる体制を整備している。また、次世代がん臨床シーズ支援基盤等を効率的に利用している。

なお、研究費が無駄とならないように、臨床1-⑤において解析を進めている神経芽細胞腫の検体を活用するなど協働の可否について検討の余地がある。

イ 有効性

着実に症例集積と解析を進めており、新規分子の候補も同定しつつある。

なお、体制については、よく考えられているが、実効性が問われる。

また、開発中の薬剤を用いた臨床試験への道に具体性がない。企業からコンパウンドを入手し臨床試験を実施することは想定しているのか確認したい。

ウ その他

論文は豊かである。一方、特許等への事業化取組への視点を高めることが望まれる。また、東京大学のみで若手研究者等人材の養成がなされていることから、他の共同研究施設での養成も実施すべきである。

また、業績には本研究で得られた成果以外のものが見受けられる。

臨床2-⑧ 悪性脳腫瘍克服のための新規治療標的及びバイオマーカーの創出

主任研究者： 斉藤 延人 東京大学 医学部・教授

ア 効率性

症例の多い施設との協働により、着実に検体を収集できる体制を整備しており、順調であると評価する。

イ 有効性

3ケタにのぼる脳腫瘍の収集、解析に着手し、独自の知見を得ていることは評価される。

一方、悪性神経膠腫はテモゾロマイドの市場導入の影響、胚細胞腫瘍の治療レジメンの均一性など、ばらつきの少ないことを確認したい。

ウ その他

東京大学脳神経外科から研究者を参加各施設に派遣して共同研究を進めている点について、若手研究者の切磋琢磨になっているのであれば、評価できる。

論文は豊かであるが、ゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム解析に関係のない業績を漫然と掲載している。さらに、特許等への視点を高められたい。

臨床2-⑨ 食道扁平上皮がんの新規治療標的分子と診断バイオマーカーの同定

主任研究者： 稲澤 譲治 東京医科歯科大学 難治疾患研究所・教授

ア 効率性

大学病理部や海外関連施設を共同研究グループに入れ、適切なオーガナイズが見られる。

一方、東京医科歯科大学病院の既存の食道がん検体のみで十分であるのかについて検討の余地がある。対象の57例について、未治療例が何例、既治療例の場合の治療レジメンや放射線治療スケジュール等は均一であるのか確認したい。

イ 有効性

当初目標は着実にこなしており、順調である。

遺伝子メチル化に焦点をあて、そこからすでに10遺伝子の異常をみており、評価される進捗といえる。豊富な検体であり、メチル化等エピジェネティック解析以外の遺伝子、分子解析も望みたい。

なお、単一施設で、しかも既に収集済みの検体の解析であるにも関わらず、研究費が過剰となっていないか検討されたい。

ウ その他

特許出願もされつつあり、更なる展開を期待したい。

なお、若手研究者等の人材の養成についても積極的な取組を期待したい。

臨床2-⑩ 悪性中皮腫のプロファイリングによる新規分子標的の同定

主任研究者： 中野 孝司 兵庫医科大学 内科学呼吸器・RCU科・教授

ア 効率性

方策も妥当性がみられ、また、本腫瘍の国際共同研究にも加わり発展性が見られる。

研究者らも改善が必要と述べているが、細胞株検体での検討ではなく、臨床検体での検討が本研究の主眼となるべきであると考えられる。なお、具体的には、どこの医療機関と組むのか明確でない。

イ 有効性

100の検体収集がなされつつあることは順調な進捗といえる。また、分子の解析も進んでおり、国際共同研究も予定されている。

一方、兵庫医科大学や関連病院のみでなく、その外の地方（造船所の多い地域など）の医療機関とも連携すべきではないか検討されたい。

ウ その他

研究が進めば当然なされるものと理解するが、特許出願の視点も望みたい。研究成果は「中皮腫での検討」であれば、網羅的ゲノム解析でなくとも計上している。

なお、若手研究者等の人材の養成についても積極的な取組を期待したい。

ア 効率性

それぞれの課題において耐性に関する分子の同定、その結果を利用した治験の開始という具体的な目標を示しており、計画は妥当である。

また、既存の検体や試験で得られる検体による解析は、アプローチの方法としてはおおむね妥当なものと考えられる。なお、耐性化の機序を探る手段を更に充実してはどうか。

一方、症例確保については述べられているものの、新たな標的が見いだせるか、懸念のある計画もあり、解析に適切な検体の収集など、信頼性のある結果を得るための方策も求められる。

今後は全ゲノム解析を繰り返すに留まらず、効率的な探索法や層別化の視点を取り入れるのもよいのではないかと期待される。

イ 有効性

おおむね計画に沿った進捗が報告されている。一部の研究では画期的成果が出つつあるものの、臨床3-③、臨床3-④については進捗状況についての情報が不足しており、進行状況に懸念が残る。更に臨床3-⑥に関しては解析に必要な症例数が十分に得られるのか、説明が求められる。解析に時間の掛かる性質の研究も多く、具体的成果は今後期待したい。

まだそのような段階に至っているものは少ないが、既存の分子標的薬を用いた治験を計画しているのであれば、早期からの企業への説明と適切な理解を得ておく必要がある。

今後一段と進める可能性を有している研究もあるが、既存薬の関係もあり、その知財の管理には適切なサポートが求められる。

改善策が奏効すれば、期待される成果の社会的意義は大きい。

ウ その他

臨床3-⑤を除き、国民への理解を促進するための取組について、ほとんど言及がない。一般への情報開示について、取組への具体的な計画が必要である。

また、若手研究者等人材の養成にも尽力することが望まれる。

【総合評価】 B：良好である。

やや推進が不十分である。TKという標的を明確化した研究であり、治療標的化、耐性克服、疾患の層別化といった画期的・具体的成果を期待したい。

臨床3-① 肺がんにおける上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬耐性機構の解明

主任研究者： 中西 洋一 九州大学 大学院医学研究院・教授

ア 効率性

EGFR-TKI 耐性機序の解明を目指す計画・体制はおおむね妥当なものと判断され、適切な検体収集のための方策も講じられている。

一方、進行期肺がんから良質な DNA を抽出するために、手法の改善を具体的に工夫することが望まれる。

イ 有効性

パラフィン包埋材料の使用についても検討がなされ、解析を進めているなど、計画に沿った進捗が認められる。更にペア検体の解析も積極的に進め、耐性化の鍵を握る遺伝子の解明に取り組んでいただきたい。

ウ その他

論文発表のみならず、一般への情報を開示する取組を進める必要がある。また、若手研究者等の人材の養成についても、積極的な取組を期待したい。

臨床3-② ALK-TKI 感受性・耐性を規定する遺伝子変異の同定

主任研究者： 山下 義博 自治医科大学 分子病態治療研究センター・准教授

ア 効率性

ALK-TKI の治療効果因子の解析を行う研究で計画は妥当なものと判断される。症例の集積性が大きな課題であるが、その対策も講じられている。

イ 有効性

ALK 研究会での症例において解析がなされており、今後の展開に期待できる。一方、次世代の薬剤への情報提供の寄与について、積極的な取組を期待したい。また、西日本がん研機構（以下、「WJOG」）からの検体収集についての具体的数値が報告書になく、進捗状況に不安を覚える。WJOG での症例の集積が望まれる。

なお、コホート1についても、耐性例3例は、本プロジェクト開始後に収集された検体か否かが明確でないため、今後、耐性症例の収集が順調に進むか否かの判断が困難である。

ウ その他

論文や学会発表のみならず、一般への情報開示が求められる。

なお、若手研究者等の人材の養成についても、積極的な取組を期待したい。

臨床3-③ チロシンキナーゼ阻害剤治療における新たな治療標的の同定、薬剤耐性の解明および克服、有効性予測を可能にするゲノムプロファイルの同定
主任研究者： 大家 基嗣 慶應義塾大学 医学部・教授

ア 効率性

順調である点も見受けられるが、全体の研究計画の概要が示されているのみであり、症例の集積手段や腎がんの分子標的薬の種別も明らかでない。有効性のマーカーや薬剤耐性因子の解明などをどのように進めていくか、詳細な計画を示す必要がある。

また、耐性化の機構を明らかにするには、耐性獲得後の検体の解析も有用ではないか検討の余地がある。

イ 有効性

順調である点も見受けられるが、研究の進捗状況が十分に示されていない。検体の集積状況、薬剤の有効性に資する因子の解析、耐性遺伝子の解析など、それぞれの課題に関するこれまでの成果を示す必要がある。

また、有効性の予測法を確立するには、更なる検体の集積・解析が望まれる。

ウ その他

論文発表、一般への情報の開示等の充実が望まれる。また、若手研究者等の人材の養成についても、積極的な取組を期待したい。

臨床3-④ 乳がんのTKI感受性・耐性を規定する分子機構の解明
主任研究者： 佐伯 俊昭 埼玉医科大学 国際医療センター・教授

ア 効率性

研究の目的が、WJOG6110B試験によって達成されるのか試験の内容が示されておらず、新たな治療標的が見いだせるのか明確でない。TKIの有効性のマーカー、耐性機序の解明にはどのように行うのかについて示す必要がある。なお、WJOG試験の実施のための研究のように見える懸念が残る。

イ 有効性

検体からの新たな遺伝子異常の同定を行っている点は評価できるものの、目標が多く、新たな治療標的を見いだせるかが課題である。

また、乳がん治療におけるTKIの有効性解析、耐性因子の解析の進捗状況が明らかでない。見出されている所見は、この研究課題にどのような位置付けにあるのか、その進捗は予定どおりなのかが明確でない。さらに耐性機序の解明については進んでいるとは言い難い。

ウ その他

論文発表、一般への情報の開示等の充実など、より積極的な社会への発信が望まれる。また、若手研究者等人材の養成計画の具体的な事例の提示が必要である。

臨床3-⑤ 治療標的となる新規融合型キナーゼの同定

主任研究者： 竹内 賢吾 がん研究会 がん研究所・プロジェクトリーダー

ア 効率性

がん研究所の試料による TK 融合遺伝子を探索する研究で、既に 15 種以上の遺伝子を同定している。効率性の向上も図られており、新規の融合遺伝子を探索する計画は妥当と考える。

豊富で多様な検体を得られる体制であることから、NGS 等の活用により、融合によらない活性型 TK 変異の同定も期待したい。

イ 有効性

FISH スクリーニングの実施、新規融合遺伝子の同定など、計画に沿って結果が示されている。今後は見出した融合遺伝子の意義を確認し、薬剤の同定に進むことが必要であり、企業への情報発信と連携の構築が望まれる。

さらに、異常を来す TK の種類と臨床経過の関係が明らかになると望ましい。

ウ その他

多彩な方法で成果を積極的に発信しており、論文発表のみならず、一般への情報の開示も行っている。

なお、若手研究者等の人材の養成についても、積極的な取組を期待したい。

臨床3-⑥ EGFR（上皮成長因子受容体）遺伝子変異陽性肺がんの遺伝子学的発がん機構の解明

主任研究者： 菊地 利明 東北大学 大学院医学系研究科・准教授

ア 効率性

EGFR 陽性肺がんの発症メカニズムを、家族内発生を示す Case での解析をとおして明らかにしようとする研究で意義は高いと思われるが、検索に必要な症例数や見出した発症因子の検証方法、また、孤発例の位置付けを明確にする必要がある。家系内集積であることを活用して、探索をもう少し効率化できないか検討の余地がある。

イ 有効性

家族内集積例での遺伝子の解析作業は進んでおり、多くの情報が得られている。今後は、集積されたデータの validation、及び適切な処理による解釈の方法の確立が望まれる。

なお、異なるシーケンサーで再解析することが、どの程度有効かについて明示されていない。

ウ その他

論文発表にのみならず、一般への情報発信を計画する必要がある。また、若手研究者等の人材の養成について明確でない。

ア 効率性

がんの治療成績向上のための早期のバイオマーカー探索のプロジェクトで、計画、体制ともに妥当性が高く、既に候補品も挙げられており、具体的な成果が期待される。様々な手法を用いての探索作業で、詳細な臨床症状が備わっている日本の強みを生かすことができるものと思われる。

なお、早期難治がんとは何か、どのステージをめざすのかを膵がん、肺がん等で、より明確にしておく必要がある。また、マーカーが早期診断に用いることができるのか、がんの特性診断に用いるのかさらに、画像診断法の大きな発展とどう組み合わせていくかの青写真も今後考えていくべきところと思われる。具体的成果が出つつあるものが多いため、改善策も具体的に立てやすい状況であり、各個別研究課題における改善策が講じられている。

イ 有効性

一部の研究では学術的価値が十分に高いが、多くの研究では、マーカーという性質上、その意義はこれから明らかになるべき臨床的な有用性に左右される。がん研究の推進のみならず日本の成果を世界へと発信する可能性を有している。

各個別研究課題において、それぞれの進捗が見られており、実証試験への展開も図られているケースが報告されている。また、多くの課題で、マーカー候補と臨床的意義との関連付けがこれからであるが、今後の進展は期待できる。さらに、いくつかの課題において、知財の管理や企業との話し合いが開始されており、一部は大規模な臨床研究にも進んでいる。今後、状況に応じた具体的な計画を準備する必要がある。

なお、早期膵がん等での検証を具体的にどう進めていくか、より明確なデザインを期待する。

ウ その他

特許出願も認められ情報提供の努力は評価されるものの、具体策がやや乏しい。国民への理解を促進するための取組は重要な課題であることから、一般への情報発信に向けた具体的な取組を準備する必要がある。今後の更なる努力を期待したい。

また、若手研究者等人材の養成にはいろいろな困難があるが、継続的な研究のためにも方策を講ずる必要がある。より積極的な取組を期待する。

【総合評価】 A：優れている。

様々な面からマーカー検索へ努力している。これらの研究が現在の方向で発展し、真に有用なマーカーが同定されることを期待したい。

臨床4-① プロテオーム・マイクロRNA解析によるがん血中バイオマーカーの開発

主任研究者： 高橋 隆 名古屋大学 大学院医学系研究科・教授

ア 効率性

肺がんと膵がんの早期診断を目的とした解析作業であり、検体と精細な臨床情報を集積するシステム構築を基本とする計画は妥当なものと思われる。データの質を落とさない症例の更なる収集にも着手している。

なお、肺がんバイオマーカー解析を中心とする体制として妥当性を見るが、一方、単一のバイオマーカーを決定するのか、あるいはどの程度の数のバイオマーカーを組み合わせて実用に供するのか、プロテオミクスを臨床に役立てるための方向を示したい。またマイクロRNAとプロテオミクスの関係が不明確である。早期発見に使えるような感度をどのように確保するか検討されたい。

イ 有効性

肺がんについては検体の収集と解析作業が進んでおり、その結果に期待したい。また、膵がんにおいても肺がんの経験を活かして作業が進んでおり、さらに診断薬としての企業との検討も始まっている。

計画を着実に進め、新たな診断法が実現することを期待したい。

ウ その他

積極的に学術発表を行っているが、特許等を含め今後の展開を期待したい。

なお、一般への情報提供や若手研究者等の人材の養成について明確でない。

臨床4-② メタボローム解析によるがんの血中・体液中代謝産物バイオマーカーの開発

主任研究者： 曾我 朋義 慶應義塾大学 先端生命科学研究所・教授

ア 効率性

メタボロームの観点から、新開発のキャピラリー電気泳動-質量分析法によるがんの低分子のマーカーを各種のがん組織において探る研究で、いくつかの施設の参加もみられ、おおむね計画・実施体制は妥当と思われる。また、測定における留意点を確認して測定時のズレをなくす対策を講じている。

なお、マルチマーカーによる診断法の開発には多くの検体の解析が必要であるが、集積に関しての計画は十分であるか検討の余地がある。

イ 有効性

大腸がん、胃がんでの探索が行われており、マーカー候補が見出されていることから、測定方法の統一化で質の高いデータが得られることを期待したい。測定系や測定結果の安定が望まれる。

なお、候補マーカーは早期診断に有用かどうか、また、脂質代謝異常に関しての検討も追加されているが、適切な症例の集積や検体の収集に関する計画はどうかについて検討の余地がある。

ウ その他

積極的な学術成果の発信を行っており、特許等を含め今後の展開を期待したい。

なお、一般への情報提供やまた、若手研究者等の人材の養成について明確でない。

臨床4-③ エクソソーム解析によるがんの血中・唾液中マイクロRNAバイオマーカーの開発

主任研究者： 落合 孝広 国立がん研究センター 研究所・分野長

ア 効率性

エクソソームの解析によるバイオマーカーの同定を肉腫、乳がん、肝がんの検体で行う計画で、妥当な計画である。コントロールである健常人検体の収集にも注力しており、非侵襲的なバイオマーカー測定につながる可能性があることから成果が期待できる。

国際レベルで競争的などころにあると思われるが、計画・実施体制には妥当性を見る。

イ 有効性

C型肝炎の解析により初期の線維化の予測に有用なマイクロRNAを同定し、特許を申請している。乳がんでは解析を終了しており、骨軟部腫瘍では症例集積中であることから一定の成果を示している。

なお、乳がん、骨肉腫について、どの程度発症早期を捉えることができるか検証が望まれる。

ウ その他

論文発表のみでなく、メディアでの成果の報告を行っており、また、若手研究者等人材の養成も実績を挙げている。特許出願に至るものもあり、今後、更なる展開を期待したい。

臨床4-④ グライコーム解析によるがんの血中糖鎖バイオマーカーの開発

主任研究者： 三善 英知 大阪大学 大学院医学系研究科・教授

ア 効率性

糖鎖マーカーの研究、探索は長い歴史があり、競争的であるが、計画・実施体制に妥当性はある。

糖鎖マーカーが担う臨床的役割を明確に位置付け、糖鎖マーカーによる膵がん、肝がんへの早期診断を目指しており、既にFuc-Hptを同定している。結果の分析による新規な検出系への取組もなされており、更なる展開に期待が持てる。

イ 有効性

Fuc-Hptに関してはその有用性の検討が行われており、検証試験へ進む予定である。また、Mac2BPを用いた検討では企業との話し合いがなされている。

具体的な糖鎖マーカーについて興味深い解析を行っており、成果が期待される。

ウ その他

論文発表に限らず、シンポジウムや講演会を開いている。また、大学院生の協力体制を構築し、若手研究者等人材の養成にも積極的に取り組んでいる。

特許出願もあり、臨床現場での応用可能な部分もあることから、橋渡しへの更なる仲間作りも含め展開を期待したい。

臨床4-⑤ 大腸がんの早期・精密化診断を実現するペプチドバイオマーカーの開発
主任研究者： 八木 信明 京都府立医科大学 大学院医学研究科・准教授

ア 効率性

大腸がんをターゲットとしたペプチドマーカーの開発を目指しており、既にFマーカーを同定して検証試験へ進む状況である。さらに他のバイオマーカーも含んでの開発へと進んでおり、結果が期待できる。

イ 有効性

大腸がんに対するFマーカーの実証試験へと進む段階となっており、また他の候補マーカーも合わせてその有用性を検証する計画が示され、検体の集積はよくなされている。

一方、候補マーカーの臨床的意義について明らかにされたい。

ウ その他

良好な結果が得られているのであれば、その情報を一般に開示する必要がある。また、若手研究者等の人材の養成についても積極的な取組を期待したい。

特許を含め今後の展開に残されていると思われるが、努力すべきところであると思われる。

臨床4-⑥ 血中エクソソームの定量プロテオーム解析による新規腫瘍マーカーの開発
主任研究者： 植田 幸嗣 理化学研究所 統合生命医科学研究センター・上級研究員

ア 効率性

エクソソームの早期診断マーカーとしての可能性を追究する意義深い研究である。エクソソーム解析による肺がん、スキルス胃がん、大腸がんに関するマーカーの開発を目指しており、大学と研究所の連携による研究体制を構築し、計画、体制、アイデアともに妥当と考える。

また、改善方策も具体的になされている。

イ 有効性

肺がんでの解析作業が行われており、スキルス胃がんへの着手も開始され、更に大腸がんの再発例に対する予定も立てられている。また、検体収集も順調であるほか、分析方法の改良により測定の迅速化が図られており、基盤技術を確立する研究も順調に進展している。今後の成果にも期待が持てる。

なお、具体的な候補マーカーが上がってきており、早期マーカーとしての有用性や汎用性をいち早く明らかにすることが望まれる。

ウ その他

特許出願も多く、論文発表なども行われており、十分な成果発信を行っている。

なお、若手研究者等の人材の養成についても、積極的な取組を期待したい。

臨床4-⑦ 血中循環乳がん細胞に対するエピジェネティクス・マルチマーカーの実用化開発

主任研究者： 戸井 雅和 京都大学 大学院医学研究科・教授

ア 効率性

国際レベルで競争的などころにあると思われるが、体制に妥当性を見る。TN 及び Lum 乳がんを対象としてバイオマーカーを用いて CTC を検出する研究であり、乳がんのバイオバンクの構築を含め、計画も妥当であると考えられる。

なお、信頼性を有する測定手法が重要な要素であることから、早期かつ確実性の高い方法の確立を目指す必要がある。エピジェネティクスの差異に基づく CTC の検出感度について考察がほしい。

イ 有効性

CTC 検出用のバイオマーカーの探索が進行中であり、TN、Lum 型に特有なマーカーの同定もある程度進んでいる。また、症例の確保のためのネットワーク構築がなされている。

なお、検出方法の信頼性の向上が課題であり、特異性並びに実際の感度を明らかにされたい。

ウ その他

論文発表やシンポジウムでの発表がなされており、特許を含め今後の展開が期待できる。さらに、一般向けの情報開示への取組も望まれる。また、大学院生も含んだ若手研究者等人材の養成にも熱心に取り組んでいる。

臨床4-⑧ がん細胞が特異的に生成するシェディング産物の網羅的解析によるがんの早期診断システムの開発

主任研究者： 中里 雅光 宮崎大学 医学部・教授

ア 効率性

尿検体を用いたバイオマーカーの探索研究であり、詳細な臨床情報も含めて検体収集が進んでおり、効率化も図られていることから、体制には妥当性を見る。また、改善方策も採られている。

なお、ユニークな研究だが、どの程度早期発見に用いることができるか明確でない。

イ 有効性

尿中の C 末端解析法を確立して、検体の解析を進めている。肺がんにおいては健常者との比較でマーカーの候補を見いだしており、ほぼ順調な進捗である。また、胃がんの解析も始まっており、適切な解析のプログラムを構築する必要性が高い。なお、候補マーカーと臨床的特徴との関連を早く明らかにし、がんの特性判断に用いるのか、早期診断に用いるのか、目標を明確化することを期待する。

また、機器も含めた企業との連携はどうか確認したい。

ウ その他

発表は積極的に行われており、特許を含めこれからの展開を期待する。なお、論文はグレリン関連のものが多く示されており、本研究に沿った情報でなく適切でない。

また、若手研究者等の人材の養成についても、積極的な取組を期待したい。

ア 効率性

多数のがん腫について、比較的多数例の症例で、多くの項目の検討が精力的に行われており、計画・実施体制は妥当性を見るが、ベースとなる免疫療法の有効性を明示されたい。一方、全体的によく練られているが、対応テーマが限られた参加施設としては多様過ぎないか、今一步フォーカスを絞り込むべきでないか検討の余地がある。

また、定期的な会議等で改善を図る努力が見られるが、現在の延長のみならず、改善方策に新しい工夫を積極的に導入が求められる。なお、検体収集のみを目的とした臨床研究、医師主導治験、企業治験等、更にそれらについて厚生労働省あるいは文部科学省の種々の科学研究費の課題名・課題番号や用いている臨床検体の由来を報告書には明記していただきたい。

イ 有効性

マーカーの同定などにはある程度成功しており、ほぼ予定どおりの進捗状況である。今後は各種マーカーについて validation を行い、治療決断上の意義について解明されたい。各施設の主テーマが異なり、確固としたものになるにはこれからの症例蓄積や時間が必要と思われるが、HQの知財本部による評価を早急に受けていただきたい。

なお、多くの医療機関が協働して検体収集と解析が進められていることは評価できるが、一方で、俯瞰的に各々の検体がどう解析されているのかの一覧表がほしい。各検体について、どこの研究機関で、どんな解析がなされているのかを見ることにより予算の効率的な使用がされているのかの確認ができると考える。

ウ その他

国民への理解を促進するための取組として、十分な情報発信がなされており、良好である。

なお、若手研究者等人材の養成についても積極的に取り組んでいるが、他のチームに比べ、若手研究者の公募が少なくないか検討の余地がある。

【総合評価】 B：良好である。

免疫療法は難しい領域であるが、中間段階としては一定の具体的成果が得られつつあるものの、がん免疫の基盤を成す腫瘍抗原を担当する研究者が含まれていない。

腫瘍抗原の研究は、まだまだ多く残されていると考えるべきであり、例えば臨床 2T 等と協調し、そこで得られた新規分子の免疫学的意義や免疫創薬への解析も盛り込むべきである。これは、本プログラムの哲学にも資すると思われる。

これらの中から真に有意義なマーカーが出すという観点から研究を推進していただきたい。

臨床5-① がんワクチンにおけるバイオマーカーの開発と免疫制御技術の評価
による治療戦略の構築

主任研究者： 河上 裕 慶應義塾大学 医学部・教授

ア 効率性

免疫療法への反応性を予測することを目指した意義深い研究であり、計画・実施体制に妥当性を見る。

なお、各々のがん腫には既知の予後因子も多数あり、免疫療法を受ける患者は多種類の抗がん剤治療、放射線治療等を受けた後で免疫能が様々変化していると考えられる中、多変量解析に将来的に耐えうる症例数を生物統計家と相談しつつ、算定して研究計画を立案することが望ましいのではないかと検討の余地がある。

イ 有効性

多数のがん腫について、比較的多数例の症例で、多くの項目の検討が精力的に行われており、症例に集積や解析の進捗は順調である。腫瘍免疫におけるバイオマーカーの確固たる樹立には、この3年間のみでなく今後の時間も必要であるものの、現在の達成度は評価される。

免疫モニタリングについては、測定手法の validation が国際的に求められているところであると考えられるが、コンパニオン診断薬となるのみの QC/QA への配慮も検討願いたい。

また、現時点では、候補として浮かび上がっているマーカーが比較的以前よりなじみ深いものであり、その真の意義について早く明らかになること、意義深いマーカーを更に掘り起こすことを期待する。

ウ その他

論文発表、学会発表等、精力的に行われており、学術的な発信や若手研究者等人材の養成が十分になされている。今後の更なる展開として、特許を含めた確固たる知見の確立を期待する。

臨床5-② オンコアンチゲン由来ペプチドワクチンにおけるバイオマーカーの
検証と治療戦略の構築

主任研究者： 碓 彰一 山口大学 大学院医学系研究科 准教授

ア 効率性

一定の妥当性は見られる。

一方、ワクチンの有効性を予測するバイオマーカー自体は重要であるが、ワクチンの奏効性そのものと照らし合わせた明確な解析を期待したい。

イ 有効性

多数のがん腫について、比較的多数例の症例で、多くの項目の検討が精力的に行われている。確固たる知見には今後の時間も必要である。

なお、大腸がんワクチン療法を受けた患者データの解析で得られた MiR 等の各種マーカーの知財価値と特許出願をがん研究会の知財部により評価を受けていないのはなぜか。また、候補マーカーはワクチンの responder をどの程度明瞭に予測するのか、更なる解析が望まれる。

ウ その他

若手研究者等人材の養成に着実に取り組んでいる点は評価できる。

更に多くの成果を学術論文として発表し、特許出願に至るような知見の確立を今後に望みたい。

臨床5-③ T細胞養子免疫療法における投与T細胞と免疫効果の評価による治療
戦略の構築

主任研究者： 池田 裕明 三重大学 大学院医学系研究科・准教授

ア 効率性

困難な解析であるが、ヒトでの臨床試験を基にした解析を意欲的に進めている。

各種の TCR 遺伝子導入を行う臨床試験で得られる臨床検体の解析をリアルタイムに行われることに注目したい。

イ 有効性

平成 23 年度から実施されていた、難治性食道がん患者対象の MAGE-A4 特異的 TCR 遺伝子導入 T 細胞輸注療法で得られた臨床検体を着実に検討しており、ヒトでの輸注細胞の動態や免疫環境を具体的に解析している。今後、臨床へのフィードバックという観点を重視して研究を発展させていただきたい。

なお、養子免疫療法の効果自体をよく評価する必要がある。海外でのトライアルには予期せぬ副作用が報告されてきていることから、万全の検証体制を望みたい。

また、〈研究シーズの育成〉 p6 に記載されている複合的免疫療法の第Ⅱ相試験が何であるのかが明確でない。イ 研究開発の直接の成果や副次的成果の欄では、2 複合的免疫療法開発の項に無作為化比較試験が 3 つ実施中とあるが、いかなる研究費を主体として実施し、第Ⅱ相試験との峻別が理解できない。

ウ その他

積極的に成果を発表しており、若手研究者等人材の養成に着実に取り組んでいる。

なお、実用化された場合の高額の費用をどのように患者に求めていくのかの青写真も必要でないかと考える。

臨床5-④ 個別化ペプチドワクチンにおける血液バイオマーカーの同定と治療戦略の構築

主任研究者： 伊東 恭悟 久留米大学 医学部・教授

ア 効率性

長年継続の研究であり、体制は妥当性を見る。

山口大学、慶應義塾大学、久留米大学において、いかなる臨床研究（それを本来サポートする研究費の課題名・課題番号等の情報も報告書には付記されたい）から、各々のがん腫が、どの解析を、どこの研究機関で実施しているのかが一目で分かる俯瞰図がほしい。多数の検体を処理されているのは理解するが、効率的に使われているのかが、分りにくい。

イ 有効性

意欲的に多くのがんで様々なバイオマーカー候補を同定しており、平成23年度から2年度で着実に成果を生み出されている。後半での validation に期待したい。

なお、この PPV を当該施設のみではなく、将来どう展開をしているかの視点の必要性を感じる。PPV の効果を的確に予測し、その治療の適応を決定できるようなできるマーカーの同定に期待したい。

ウ その他

論文や学会発表に加え、マスコミや市民向け講演会なども精力的に行っており高く評価できる。また、若手研究者等人材の養成も積極的に行っている。

一方、PPV は製薬企業がのりづらい側面を持つと考えるが、そこをどう展望していくかの将来ビジョンが必要であると考えます。

臨床5-⑤ 免疫増強・制御総合モニタリングに基づく免疫制御解除型がんワクチンの基盤開発

主任研究者： 中山 睿一 川崎医療福祉大学 医療福祉学部・教授

ア 効率性

CCR4抗体を用いたATL対象の医師主導治験の運用経費は次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラムの研究費から拠出されているのか確認したい。いかなる臨床研究（それを本来サポートする研究費の課題名・課題番号等の情報も報告書には付記されたい）から各々どのがん腫が、どの解析を、どこの研究機関で実施しているのかが一目で分かる俯瞰図がほしい。報告書では、検体の由来が明確でない。

また、がんワクチンの効果の実際はどうであったのか、奏効率が低いとの報告であるが、現時点までの成果が明確でない。効果が十分ではない状況で、バイオマーカーを同定することは、やや疑問がある。また、新たにワクチン非投与例での解析が改善策としてあるが、その理由が明確でない。

イ 有効性

免疫治療の哲学は、がんの特異的であり、したがって、副作用が最も少ない治療というところに今日的にもあるはずである。免疫抑制機構は抗原特異的なものでない限り、その解除は自己免疫・炎症性病態をきたす可能性を否定できない。それに対する万全の検証体制を望みたい。

がんワクチンのResponderの少ない中でバイオマーカーの検索や臨床症状との相関を見ることは厳しいのではないかと考えられる。検討内容が多岐に渡るため、現時点での状況を踏まえて、研究内容の整理整頓の必要性を検討すべきである。また、事業化へのステップは見えていないと思われる。

当該研究チームは臨床の教室ではないため、臨床検体を他の医療機関あるいは臨床系の講座から入手されているはずであるが、「〇〇の臨床試験」とのみ記載されており明確でない。科学研究費の事業名や研究課題の名称等も含め詳細が分かるようにしてほしい。

ウ その他

ほとんど未達の状況と思われ、今後、研究が進捗し、成果が創出されればより活発な取組みを期待したい。

なお、若手研究者等の人材の養成について明確でない。

2 がん薬物療法の個別適正化プログラム

ア 効率性

これまでの実績に基き「オーダーメイド医療の実現プログラム」と密接に連携して行うように設定されており、あらかじめ設定した計画・実施体制妥当なものとする。

米国ではワルファリンの遺伝子検査や CMS 傘下で **Coverage with Evidence Development** という日本の先進医療 B に類似の形態で実施されており、我が国でも先進医療 B で実施される道はないか検討していただきたい。

介入研究（臨床試験）を開始されていることは高く評価できる。これまでのカルバマゼピン等の薬剤応答性関連遺伝子に関する知見を基本として、抗がん剤における関連遺伝子を調べる研究で、方法論として応用が期待される。特に新規的な方法論はないが、サンプルがとても貴重で豊富にあるため、これを活用するアプローチは妥当である。

また、ゲノム指針に記載されていない効果・安全性評価委員会の設定など、改善方策が適切にとられている。また、改善方策として、「オーダーメイド医療の実現プログラム」との協働がうまくなされている。

「がん薬物療法の個別適正化プログラム」に何が求められているかを改めて確認し、成果の方向性を調整することが望まれる。なお、早期に抗がん剤における薬剤応答性関連遺伝子に関する検討を充実する必要がある。

イ 有効性

これまでの知見の検証と、抗がん剤にシフトした解析作業が開始されている。注目すべき薬剤応答性関連遺伝子などに関する研究開発をはじめ、所定の目的に沿って、順調にプログラムを進行させており、その達成度にも大きな問題はないように思える。このままのペースで、是非進んでいただきたい。

しかしながら、抗がん剤の副作用との関連では **Grade3** の好中球あるいは白血球減少は即重篤ということはなく、むしろ **Grade4** あるいは発熱性好中球減少症との関連を検討すべきである。また、カルボプラチン投与は通常血小板減少が主体であり、各抗がん剤は併用で用いられることが大半であるが、その考慮と投与スケジュールや投与量により血液毒性の出方が大きく異なるがそれらを解析に如何に反映させるのかが明確でない。

さらに、ここで得られた情報を適正使用のために添付文書などへの収載や医療現場への情報提供など、幅広い活動が求められる。成果の企業への導出などの注目するに値するものがあるとよい。今後を期待したい。

波及効果としては、ゲノム医療関連での本研究並びに「オーダーメイド医療の実現プログラム」の各方面への影響度は大きく、大いに期待できると考えるが、有害事象として多様性を示す分子標的薬に関する情報を得る努力が必要である。

ウ その他

市民向けのシンポジウム、マスメディアへ掲載などが積極的に行われているが、更に、

抗がん剤治療におけるメリットとデメリットに関する正しい理解の増進につなげることが求められている。

また、学会等との連携はしっかり行われている。

なお、若手研究者等人材の養成は、メディカルコーディネーター（MC）などの育成に力を入れている点は評価できるが、大学院生やポストドクの育成に関する記載がなく、更に若手研究者等人材の養成に直結する具体的な取組を提案する必要がある。

【総合評価】 B：良好である。

このペースで、今後もプロジェクトの順調な進展を続けてほしいが、分子標的薬の希少フラクションへの展開など、個別化医療の方向が強く打ち出されている状況で、当該プログラムが提供できる情報が一般に正しく理解されない懸念がある。これらの違いを適切に説明するなど、正しい情報提供と理解を得るための方策を講ずる必要がある。

また、抗がん剤以外の薬剤による副作用発現に関係する遺伝子変異等の探索は相当の実績を挙げているが、そこで得られた何が活用されると多様な抗がん剤の効果・副作用に関わる遺伝子変異等の因子を解明するのに有益なのかをこれまでの研究成果に基づき、より具体的に説明することが必要なのではないかと考える。現段階では一般的な医薬品の副作用の原因解明の研究の要素がまだ多くを占めているため、前述の部分がしっかりと説明できて、具体的な成果が出ない状況では、「次世代がん研究戦略推進プロジェクト」で研究費を配分している意味が不明になりかねない。

おわりに

次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラムは、プログラムリーダーと各グループリーダーの綿密な連携の下、各テーマに対する基盤的支援やきめ細やかなマネジメントを実施しており、成果導出に向けて極めて有効に機能している。また、テレビ会議など直接顔の見える形で、2つのグループに対する研究プログラムの進捗管理をしている点についても高く評価でき、継続させることが妥当であると判断する。

しかしながら、各チームに所属する84の研究課題を個別に評価すると、進捗状況に差が見られることから、チームリーダーとしてのマネジメント機能を一層発揮する必要がある。

今後、2年後のプログラム終了時の目標達成に向けて、更に円滑なプログラム運営を進めていただきたい。

また、がん薬物療法の個別適正化プログラムは、ゲノム解析も進み、一定の成果をあげていることから、継続させることが妥当であると判断する。特にカルバマゼピンに関する研究には目覚ましい成果を上げており、より一層加速いただきたい。

なお、次世代がん研究戦略推進プロジェクトに寄与するプログラムとしてやや弱い点があり、オーダーメイド医療の実現プログラムとの整理が必要である。

両プログラムともに、更に研究を加速させ、より効率的・効果的な運営を行うことを期待する。

「次世代がん研究戦略推進プロジェクト」中間評価委員会設置要綱

1. 目的

次世代がん研究戦略推進プロジェクト（以下、「プロジェクト」という。）について、プロジェクトの進捗状況（研究課題の実施・研究成果等）を把握し、プロジェクトの予算配分、研究計画の発展的な見直し及び研究課題の重点化等に資することを目的とした中間評価を実施するため、「次世代がん研究戦略推進プロジェクト」中間評価委員会（以下、「委員会」という。）を設置する。

2. 構成

- (1) 委員会の委員（以下、「委員」という。）は、外部の有識者や専門家で構成する。
- (2) 委員会に主査及び副主査を置き、委員の中から文部科学省研究振興局長が指名する。
- (3) 委員会は主査が召集する。
- (4) 副主査は、主査を補佐し、主査に事故等があった場合は、副主査がその代理を務める。
- (5) 委員会は、委員の2分の1以上の者の出席がなければ開会することができない。
- (6) 委員会に出席できない委員は、主査又は他の委員にその権限を委任することができる。この場合、当該委員は委員会に出席したものとみなす。
- (7) 委員の任期は、委嘱した日から平成26年3月31日までとする。

3. 設置期間

委員会の設置が決定された日から平成26年3月31日までとする。

4. 情報公開

委員会は特定機関の利害に関わる検討を行うため、会議及び議事については非公開とする。ただし、特定機関の利害に関わる議事（個別課題の評価等）を除き、評価委員会の資料及び議事録を適切な方法で公開することができる。

5. 守秘義務

委員及び主査が必要と認めて出席した委員以外の者は、委員会において知り得た情報について他に漏らしてはならない。

6. 庶務

委員会に係る庶務は、文部科学省研究振興局研究振興戦略官付において処理する。

7. 雑則

本設置要綱に定めるものの他、委員会の運営に必要な事項は、主査が本委員会委員に諮って定めることができる。

(別紙)

「次世代がん研究戦略推進プロジェクト」中間評価委員会 委員

今井 浩三 国立大学法人東京大学医科学研究所 附属病院長

岩崎 甫 国立大学法人山梨大学大学院医学工学総合研究部 特任教授

黒川 峰夫 国立大学法人東京大学大学院医学系研究科 教授

五條堀 孝 大学共同利用機関法人情報・システム研究機構国立遺伝学研究所 教授

佐藤 昇志 北海道公立大学法人札幌医科大学医学部 教授

高橋 雅英 国立大学法人名古屋大学大学院医学系研究科 教授

野田 亮 国立大学法人京都大学大学院医学研究科 教授

◎ 畠山 昌則 国立大学法人東京大学大学院医学系研究科 教授

○ 藤原 康弘 独立行政法人国立がん研究センター 企画戦略局長

松岡 雅雄 国立大学法人京都大学ウイルス研究所 所長

森 和彦 公益財団法人先端医療振興財団クラスター推進センター 統括監

◎ : 主査 ○ : 副主査