

化学療法抵抗性のトリプルネガティブ乳癌への新規治療法の開発

プロジェクト
責任者

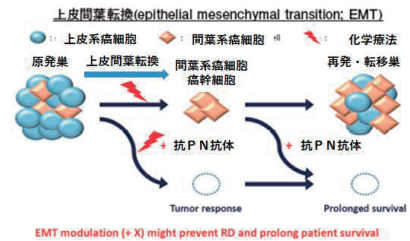
大阪大学大学院医学系研究科 先端分子治療学

特任教授 谷山 義明

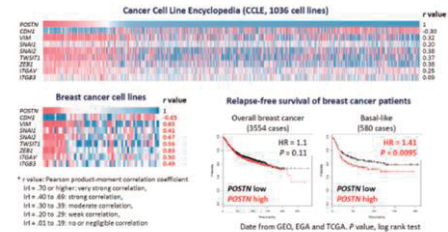
プロジェクト概要

現在、化学療法抵抗性の原因として上皮間葉転換が有力な機序と考えられている。抗がん剤抵抗性の間葉系癌細胞が後に間葉上皮転換を起こし蔵相すると考えられている（右図）。次に、具体的な標的を探索するため、米国UCSD校との共同研究から1000人以上の悪性腫瘍の症例の組織検体を用いて8つの間葉系マーカー最も強い相関のある因子を網羅的に探索した。その結果、ペリオスチン遺伝子を見出した。特に、乳癌においてはペリオスチン遺伝子の発現と上皮間葉転換の関係がより鮮明な関係を持っていた。さらには、Basal type（主にトリプルネガティブ乳癌：TNBC）においてはその予後とも強い相関があることが判明した。ペリオスチン遺伝子にはエクソンの脱落するスプライシングバリエーションがあるため化学療法抵抗性モデルでどのエクソンの発現が強く変化するか精査したところ、ペリオスチン・エクソン21であることが判明した（右図）。そこで、エクソン21を抗原とする病的ペリオスチン中和抗体を用いてTNBCを用いた化学療法抵抗性モデルに投与したとこと、再発を著明に抑制することを確認している。（特許獲得済み）さらには、血中病的ペリオスチンを測定する診断薬も開発（特許申請済み）し、コンパニオン診断薬としての可能性を検討する予定である。

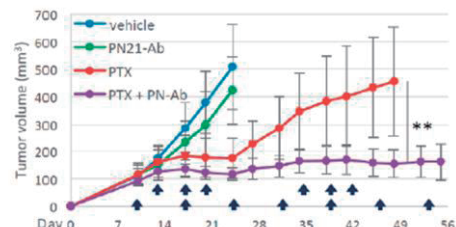
一方、TNBCだけでなくHER2陰性乳癌は転移・再発によってTNBC化される症例も多く同様に予後不良である。そこで、2024年には転移再発HER2陰性乳癌を対象として、大阪大学乳腺内分泌外科（島津研三教授）を中心に4施設で医師主導臨床試験Ph1/2aを予定している。その市場規模は右図に示す通り大きな市場を持っている。



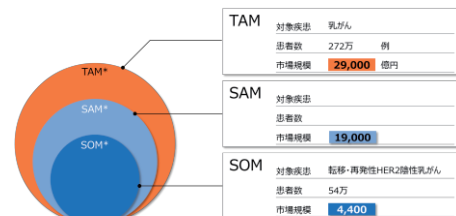
化学療法抵抗性（早期再発）獲得メカニズム



抗がん剤治療後に残存する治療抵抗性乳がん（間葉系転換した癌）ではペリオスチンの発現が亢進しており、予後と逆相関する。



抗がん剤投与後再発はペリオスチンエクソン21中和抗体併用で著明に抑制され、同時にEMTの抑制を伴う。



*TAM: Total Addressable Market, SAM: Serviceable Available Market, SOM: Serviceable Obtainable Market

対象疾患 HER2陰性乳癌

特許情報 PCT出願済み

技術の特徴 既存の化学療法抵抗性を解除して、安全に有効な結果を誘導する

市場性、開発における課題 十分な市場があるが、FIHのためPhaseI/IIaの開発が求められている

希望する企業連携の内容 ライセンスアウトする企業連携を求めている。

Development of a new treatment for chemotherapy-resistant triple-negative breast cancer

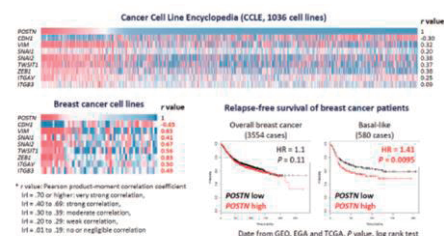
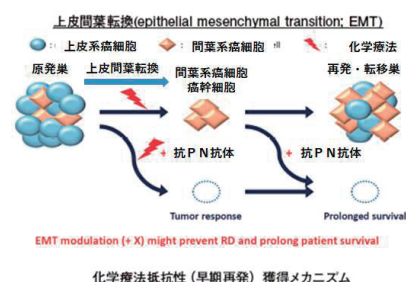
Principal Investigator

Department of Advanced Molecular Therapy,
Graduate School of Medicine, Osaka University

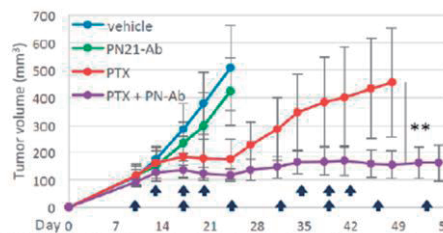
Professor Yoshiaki TANIYAMA

Project Outline

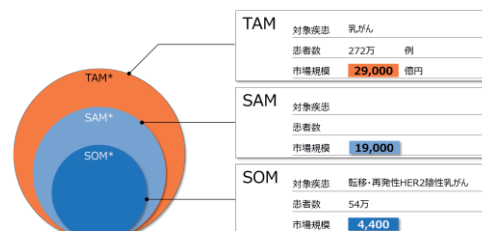
Epithelial -to -mesenchymal transition (EMT) is currently considered to be a major mechanism responsible for chemoresistance. It is thought that mesenchymal cancer cells that are resistant to anticancer drugs later undergo mesenchymal -epithelial transition and become stagnant (figure on the right). Next, in order to search for specific targets, we conducted a joint research with UCSD in US, using tissue samples from more than 1,000 cases of malignant tumors to comprehensively identify the gene of eight mesenchymal markers that have the strongest correlation. As a result, we discovered the periostin gene. In particular, in breast cancer, there was a clearer relationship between periostin gene expression and EMT. Furthermore, it was found that there is a strong correlation with the prognosis of basal type (mainly TNBC). The periostin gene has a splicing variant in which an exon is dropped, so when we investigated which exon's expression was strongly altered in a chemotherapy -resistant model, we found that it was periostin exon 21 (see figure on the right). Therefore, we administered a pathological periostin -neutralizing antibody that uses exon 21 as an antigen to a chemotherapy -resistant model of TNBC, and confirmed that it significantly suppressed recurrence. (Patent already obtained) Furthermore, we have developed a diagnostic agent to measure blood pathological periostin (patent applied for), and plan to study its potential as a companion diagnostic agent. On the other hand, in addition to TNBC, many cases of HER2-negative breast cancer develop into TNBC due to metastasis or recurrence, and the prognosis is similarly poor. Therefore, in 2024, an investigator -initiated clinical trial Phase 1/2a is planned at four institutions led by Osaka University Department of Breast Endocrine Surgery targeting metastatic and recurrent HER2 -negative breast cancer. The market size is large as shown in the figure on the right.



抗がん剤治療後に残存する治療抵抗性乳がん(間葉系転換した癌)ではペリオスチンの発現が亢進しており、予後と逆相関する。



抗がん剤投与後再発はペリオスチンエクソン21中和抗体併用で著明に抑制され、同時にEMTの抑制を伴う。



*TAM: Total Addressable Market, SAM: Serviceable Available Market, SOM: Serviceable Obtainable Market

Target disease: HER2 negative breast cancer

Patent information: PCT applied Technology features: Release existing chemoresistance and safely induce effective results

Marketability and development issues: There is a sufficient market, but Phase I/IIa development is required for FIH Desired corporate collaboration details: We are looking for a licensing -out corporate collaboration.