

京都大学教育研究振興財団助成事業
成果報告書

2024年 12月 24日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会長 藤 洋作 様

所属部局 医学研究科

職 名 特定准教授

氏 名 依田 成玄

助成の種類	平成30年度 ・ 研究活動推進助成			
申請時の科研費 研究課題名	分子夾雑系のがん遺伝子診断デバイスの開発			
上記以外で助成金を 充当した 研究内容	新規CLK阻害薬の臨床最適化を可能とする多層オミクス解析によるバイオ マーカー探索			
助成金充当に関 わる共同研究者	(所属・職名・氏名)			
発表学会文献等	1. CTX-712, a novel splicing modulator targeting myeloid neoplasms. Akinori Yoda, Daisuke Morishita, Yotaro Ochi, Akio Mizutani, June Takeda, Hirokazu Tozaki, Yoshihiko Satoh, Yasuhito Nannya, Hideki Makishima, Hiroshi Miyake, Seishi Ogawa. 64th ASH Annual Meeting and Exposition, 2022/12/10, 国外, In-Person/Virtual, 口頭□ 2. CTX-712, a novel splicing modulator targeting myeloid neoplasms. Akinori Yoda, Daisuke Morishita, Yotaro Ochi, Akio Mizutani, June Takeda, Hirokazu Tozaki, Yoshihiko Satoh, Yasuhito Nannya, Hideki Makishima, Hiroshi Miyake, Seishi Ogawa. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2022, 2022/4/8-13, 国外In-Person/Virtual, ポスター□ 3. CTX-712, a novel splicing modulator targeting myeloid neoplasms. Akinori Yoda, Daisuke Morishita, Yotaro Ochi, Akio Mizutani, June Takeda, Hirokazu Tozaki, Yoshihiko Satoh, Yasuhito Nannya, Hideki Makishima, Hiroshi Miyake, Seishi Ogawa. 第81回日本癌学会学術総会, 2022/9/30, 国内, 口頭□			
成果の概要	研究内容・研究成果・今後の見通しなどについて、簡略に、A4版・和文で作成し、 添付して下さい。(タイトルは「成果の概要／報告者名」)			
会計報告	交付を受けた助成金額	1,000,000	円	
	使用した助成金額	1,000,000	円	
	返納すべき助成金額	0	円	
	助成金の使途内訳	費 目	金 額	
		消耗品費	797,810	
		委託費(解析サービス)	65,396	
諸会費 (日本血液学会・日本癌学会・ AACR)		136,794		
当財団の助成に ついて	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 本助成金により重要なデータの創出が可能となり、その結果、科研費基盤Bなどの 研究費獲得に成功しました。感謝申し上げます。			

2024年12月24日

成果の概要

依田 成玄

申請者らは、骨髄異形成症候群（MDS）や急性骨髄性白血病（AML）といった骨髄系造血器腫瘍において、高頻度のスプライシング因子体細胞変異が生じることを明らかにしてきた。スプライシング因子の変異は細胞内スプライシング異常を引き起こすことから、スプライシング因子変異を造血器腫瘍は更なるスプライシング異常の負荷に対しては脆弱性を有するものと想定される。しかしながらスプライシングを標的とした新規治療薬の開発は未だ十分に行われていない現状にある。そこで、申請者らは、スプライシングに関与する CLK キナーゼに着目し、そのキナーゼ活性を阻害する低分子化合物 CTX-712 を First-In-Class の薬剤として創生した。

これまでの検討により CTX-712 は PDX を含めた非臨床段階において極めて高い抗腫瘍活性を示すことを明らかにしてきた。この結果を基に申請者らは世界に先駆け、第 I 相臨床試験を実施中である。しかし、CTX-712 の臨床試験における奏効率の向上による臨床試験の成功確率を高めるためには、患者の層別化バイオマーカーが必要であるが現時点では同定されていない。CTX-712 はスプライシング異常を誘導することから、既にスプライシング因子変異を有しスプライシング異常のある細胞に対しては、より強い細胞の増殖抑制効果が期待される。加えて、CTX-712 はスプライシング異常に留まらず、転写異常や RNA 修飾にも変化を及ぼすことを申請者らは明らかにしつつあり、同化合物の抗腫瘍活性の分子機序を詳細に検討することは、本剤を適応する患者層別化バイオマーカーの同定に繋がるものと期待される。

本研究では、新規 CLK 阻害薬の臨床最適化を可能とする多層オミクス解析によるバイオマーカーの同定を試みた。まず①臨床検体を用いた大規模な *in vitro*・*in vivo* の薬効試験を行い、本薬剤が奏効するモデルに特徴的なバイオマーカー探索を行った。さらに、②本薬剤の作用機序として特徴的なスプライシングや転写、RNA 修飾に及ぼす影響を RNA シーケンスを含むオミクス解析を適応し、これらが CTX-712 の感受性を規定する可能性について追及した。その結果、本研究で同定を目指していたバイオマーカーとなりうる、薬効と強く相関する特定遺伝子スプライシングバリエーションの同定に成功した。今後、本研究により同定されたバイオマーカー-driven の CTX-712 の臨床試験を実施することにより、スプライシングの異常を有するがんに対する MDS と AML に対する新しい治療戦略の確立に繋がるものと期待される。

以上