



酸化ストレスを利用してがん幹細胞を倒す！

～腫瘍特異的フェロトーシス誘導療法の開発～
(酸化ストレスを利用した新規抗がん剤の開発)

Radical Cure

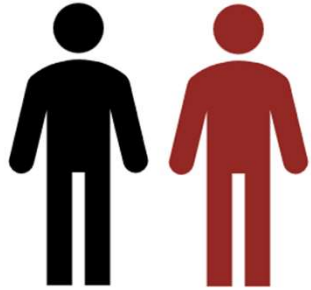
大槻雄士

(慶應大 医学部 先端研 遺伝子制御)

yuji-otsuki@keio.jp

Background to study (1)

がん治療の現状



2人に1人ががん



働く世代

3人に1人ががん

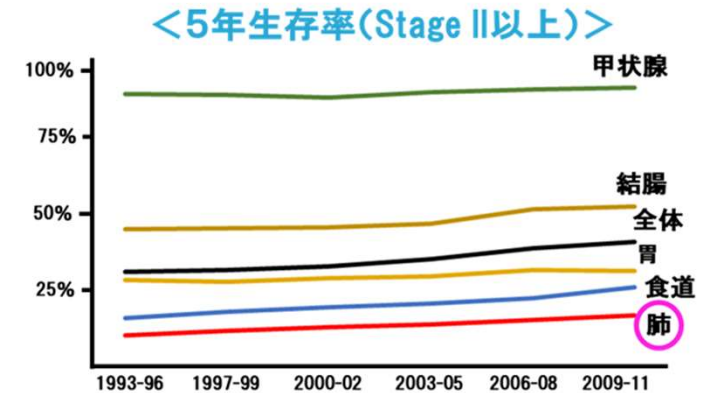
治療中の悩みや負担	割合
治療に伴う症状のつらさ	51.6%
外見の変化	43.4%

➡ 治療の完遂率: 50-70%

治療後の悩みや負担	割合
体力低下	51.6%
副作用などの治療に伴う悩み	43.4%
今後の健康管理	36.7%
病気・治療の日常生活への影響	24.1%

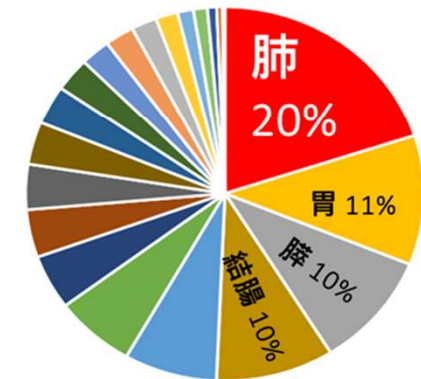
➡ 生活への影響、再発の不安

➡ **安全性・治療効果の向上が必要**



全国がん罹患モニタリング集計
2009-2011年生存率報告

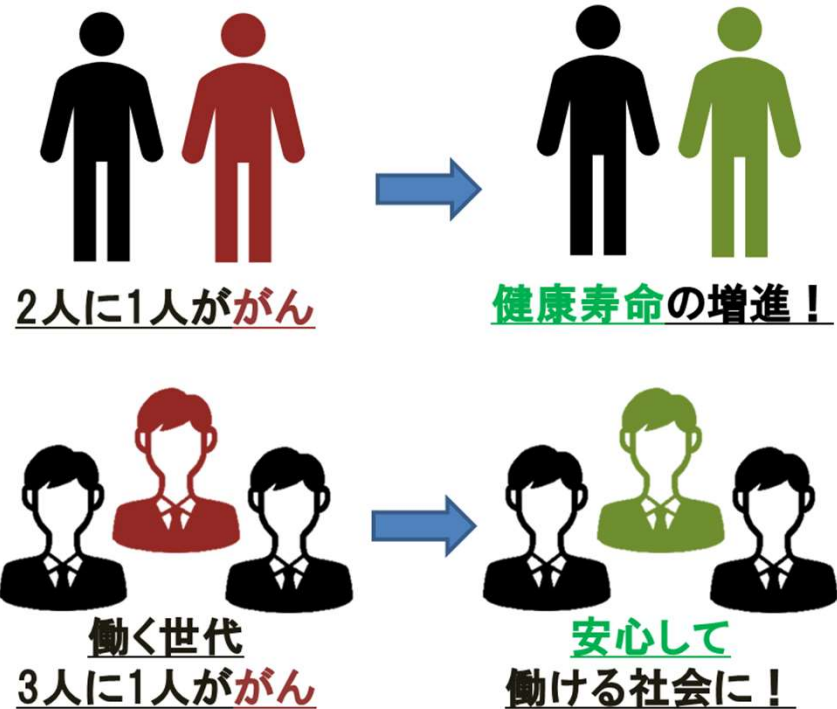
<令和2年臓器別死亡者数>



厚生労働省関連統計データ

- 2人に1人が、がんになる時代、そして働く世代でも3人に1人ががんになります
- 既存抗がん治療では、副作用により治療完遂が難しくなる、生活への影響がでるなど課題が残されています
- 肺がんなど一部のがんでは、治療効果は十分ではありません

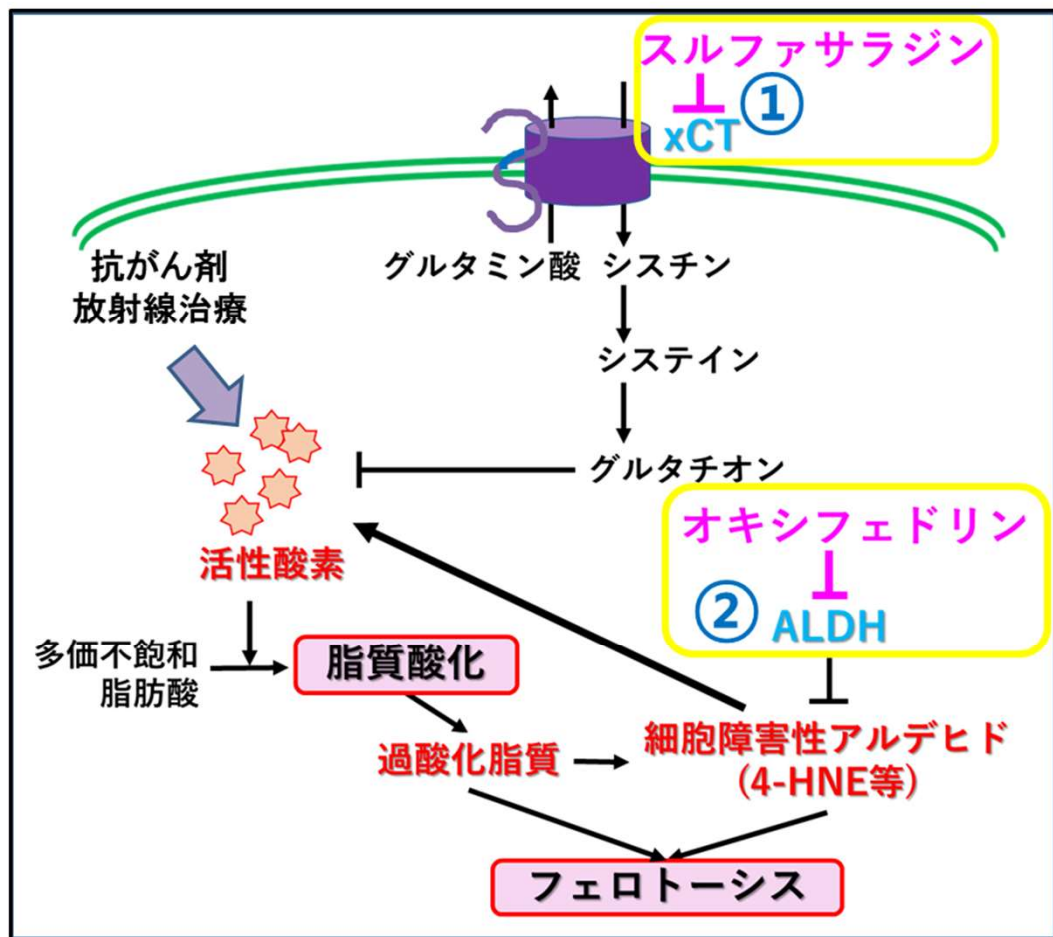
腫瘍特異的フェロトーシス誘導療法ががん治療を変える！



- 私たちの開発した「腫瘍特異的フェロトーシス誘導療法」は、
がん治療の新しい選択肢を生み出します
- 健康寿命の延長、安心して働ける社会の増進に貢献していきます

Summary of study (1)

「腫瘍特異的フェロトーシス誘導療法」とは・・・



フェロトーシス制御機構における重要分子

- ①細胞膜シスチントランスポーターxCT
- ②アルデヒド脱水素酵素ALDH

同時阻害で強かにフェロトーシスを誘導

- ①xCT阻害剤:スルファサラジン
(潰瘍性大腸炎)
- ②ALDH阻害剤:オキシフェドリン
(狭心症)

著明な抗腫瘍効果

=「腫瘍特異的フェロトーシス誘導療法」

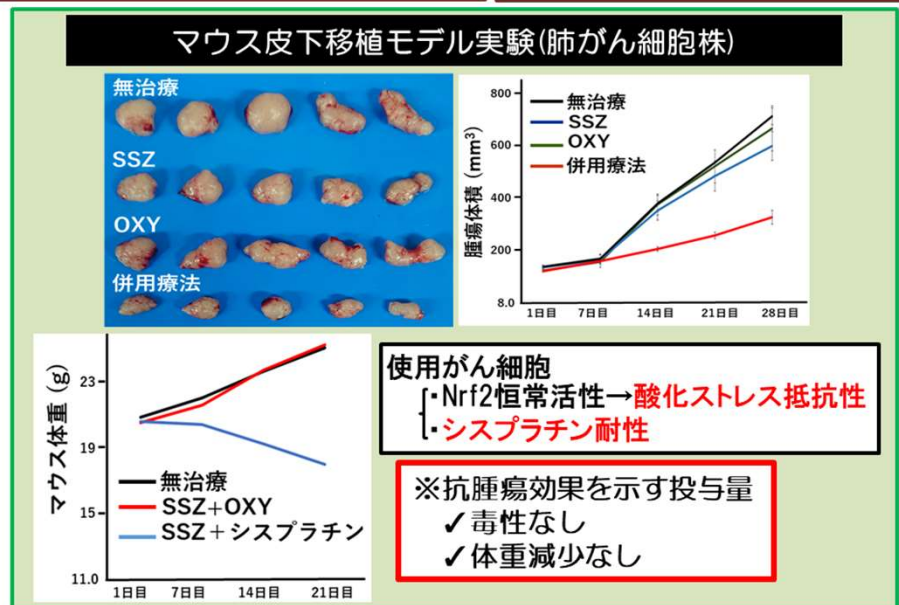
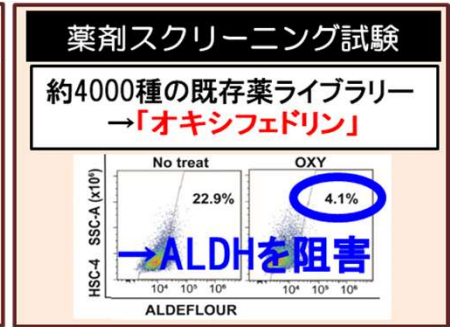
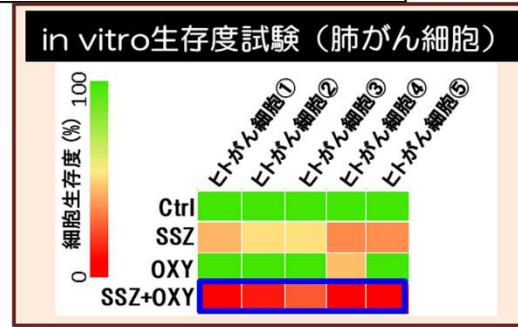
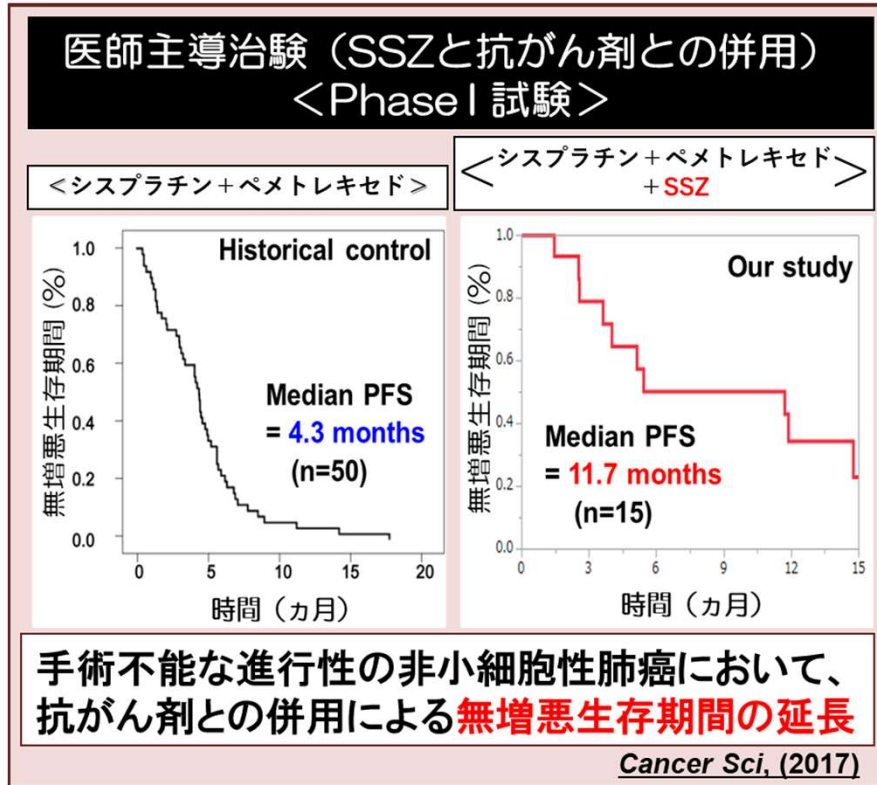
∵活性酸素産生能:がん細胞 > 正常細胞

特許出願済(PCT/JP2020/018572)

- がん幹細胞の治療抵抗性に「フェロトーシス制御」が関わっています
 - 特にシスチントランスポーターxCT、アルデヒドデヒドロゲナーゼALDHが重要であることを発見しました
 - xCT、ALDHを各々、既存薬スルファサラジンとオキシフェドリンで阻害できることも発見しました
 - この組み合わせをベースとした「腫瘍特異的フェロトーシス誘導療法」を開発しております
- ※xCT阻害剤とALDH阻害剤の組み合わせによる抗がん剤開発は特許出願済です

Summary of study (2)

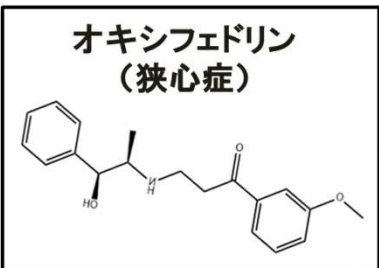
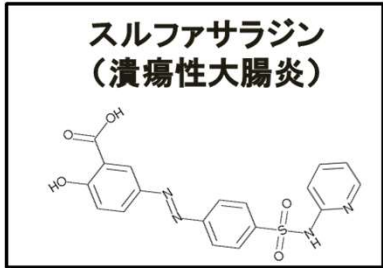
「腫瘍特異的フェロトーシス誘導療法」の効果



○ OxCT阻害剤スルファサラジンは、進行性肺がん患者での医師主治験にて
 化学療法との併用で**有意な無増悪生存期間延長**を得ており、その抗がん作用を確認しております
 ○ しかしながら、一部がん細胞では抵抗性を示しておりました
 ○ そのため、この効果を増強する併用薬を検索するために既存薬ライブラリーによる薬剤スクリーニング
 を行い、オキシフェドリン(狭心症薬だが、**ALDH阻害効果**もあることを確認)を特定しました
 ○ 肺がんマウスモデルでも**スルファサラジン+オキシフェドリン併用にて強い抗腫瘍効果**を認めています

Advantage of this study over competing studies (1)

Subtitle 新しいドラッグリポジショニング

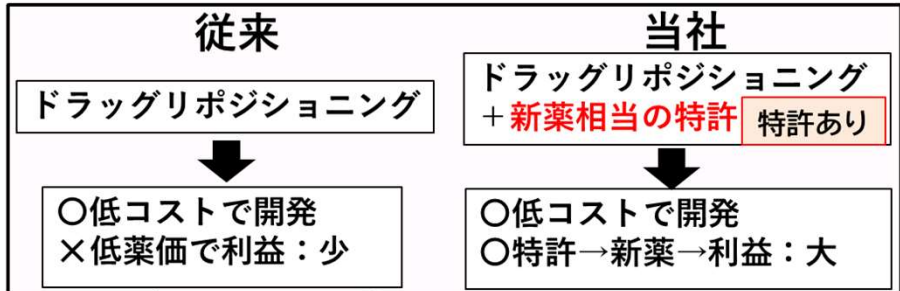


両薬剤共に
ジェネリック低分子化合物 → **低コスト**

腫瘍特異的フェロトーシス誘導療法
両薬剤共に・・・
・新規薬効 ・安全性が確立
新薬相当の特許性あり
(特許申請中のため非公開)

- **世界初**のアプローチ
- **高い安全性** + **高い有効性**
- **低コスト**

長期間投与による治療が可能
→ 再発予防も



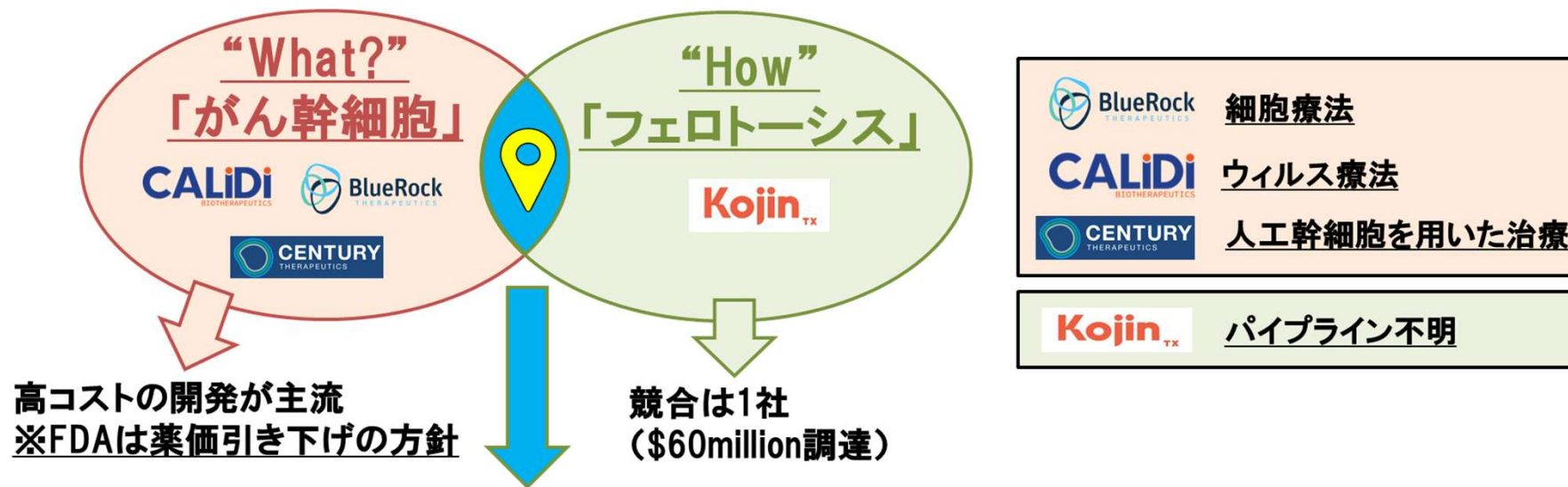
原価は安い、特許性あり = **収益性は十分**
ネオドラッグリポジショニング

低コストでの開発 and 高い収益性

- **世界初**、**低コスト**、**高有効性**の治療法になります
- 共にジェネリック化合物であるため低分子での開発が可能です
- かつ、新薬相当の特許も取得しているため、**収益性を担保**しております
- 通常のドラッグリポジショニングの課題である**低利益性を打破**した、
新しいドラッグリポジショニング「ネオドラッグリポジショニング」と名付けております
- 肺がん以外のがん種でも、高い抗腫瘍効果を認めており、**適応拡大**も可能です

Advantage of this study over competing studies (2)

競合との比較



Radical Cure

利益を担保した
低コストの
低分子化合物

- ・大勢が使える
- ・沢山の命を救える

→ アカデミア発ベンチャーの意義

複数シーズあり→リーディングカンパニーを目指す

- がん幹細胞を標的とする治療法開発を行う企業は複数ありますが、**高コスト＝高薬価の開発**です
※FDAが薬価を引き下げるように表明するなど、世界的には低コストの開発求められています
- フェロトーシスを用いた開発を行う企業は、米国に1社あり資金調達も成功していますが、パイプラインは不明で、**ブルーオーシャン**であることが伺えます
- ベンチャーを設立し、**低コストなフェロトーシス誘導療法**を上市し、リーディングカンパニーを目指します

Reference (Patents / Background materials)

1) Patent and its status

- 名称: 抗腫瘍剤及び配合剤(PCT/JP2020/018572)
※その他も複数関連特許あり

2) Key paper and/or

- Otsuki Y, Yamasaki J, et al., Vasodilator oxyfedrine inhibits aldehyde metabolism and thereby sensitizes cancer cells to xCT-targeted therapy. *Cancer Sci* 111(1): 127-136 (2020)
- Okazaki S, Shintani S, et al., Synthetic lethality of the ALDH3A1 inhibitor dyclonine and xCT inhibitors in glutathione deficiency resistant cancer cells. *Oncotarget* 9(73):33832-33843 (2018)
- Otsubo K, Nosaki K, et al., Phase I study of salazosulfapyridine in combination with cisplatin and pemetrexed for advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Sci* 108: 1843-1849 (2017)
- Shitara K, Doi T, et al., Dose-escalation study for the targeting of CD44v+ cancer stem cells by sulfasalazine in patients with advanced gastric cancer (EPOC1205). *Gastric Cancer* 20: 341-349 (2017)
- Tsuchihashi K, Okazaki S, et al., The EGF receptor promotes the malignant potential of glioma by regulating amino acid transport system xc(-). *Cancer Res* 76: 2954-2963 (2016)
- Ishimoto T, Nagano O, et al., CD44 Variant Regulates Redox Status in Cancer Cells by Stabilizing the xCT Subunit of System xc(-) and Thereby Promotes Tumor Growth. *CANCER CELL* 19(3) 387-400 (2011)等