

国立がん研究センター 研究所

研究概要集

2023



国立がん研究センター
研究所
National Cancer Center Research Institute

国立がん研究センター 研究所 研究概要集

目次

研究所長ごあいさつ	3
Translational Research の推進	4
【分野】	
分子病理分野	5
細胞情報学分野	6
腫瘍生物学分野	7
がん進展研究分野	8
がんRNA研究分野	9
造血器腫瘍研究分野	10
がん幹細胞研究分野	11
がんゲノミクス研究分野	12
ゲノム生物学研究分野	13
脳腫瘍連携研究分野	14
分子腫瘍学分野	15
ゲノム解析基盤開発分野	16
生物情報学分野	17
がん患者病態生理研究分野	18
がん治療学研究分野	19
分子薬理研究分野	20
希少がん研究分野	21
腫瘍免疫研究分野	22
医療AI研究開発分野	23
先端バイオイメージング研究分野	24
【独立ユニット】	
分子発がん研究ユニット	25
基礎腫瘍学ユニット	26
分子遺伝学ユニット	27
ゲノム安定性制御研究ユニット	28
がん細胞システム研究ユニット	29
ゲノムストレス応答学ユニット	30
病態情報学ユニット	31
がん細胞内トラフィック研究ユニット	32
計算生命科学ユニット	33

所長ごあいさつ



国立研究開発法人
国立がん研究センター
研究所
所長

間野 博行



国立がん研究センター研究所は、20の研究分野と9つの独立ユニットに加えて、センター全体の共通基盤組織としての基盤的臨床開発研究コアセンターを備え、スタッフと大学院生、研究補助員など総数350名を超える国内最大級のがん研究施設です。

極めて独創的な基礎研究から、実際の治療薬・診断薬の開発研究まで、当研究所はセンター内の他部署と連携して幅広い活動を行っています。多様なシークエンサー群と独自のバイオインフォマティクス開発によるがんゲノム解析では既に多くの成果を上げており、その発見を基にした薬剤開発・臨床試験もセンターの両病院と連携して行っています。

また、がんゲノム医療の要素技術開発にも注力しており、我が国初のがん遺伝子パネル検査「OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム」を開発し保険収載を実現しただけでなく、オールジャパンの開発体制で造血器悪性腫瘍の遺伝子パネル検査法、また小児がんの遺伝子パネル検査法をそれぞれ確立し現在臨床的有用性を確認中です。

さらに、バイオリソースの拡充にも取り組んでおり、既に600種類以上の患者腫瘍組織移植（patient-derived xenograft）マウスや約3万種類の新鮮凍結腫瘍組織バイオバンクが整備されています。これらを有効に活用して国内外のアカデミア・企業と共同研究を展開してまいります。

Translational Research (TR) の推進



国立がん研究センター
研究所 副所長
青木 一教



国立がん研究センターでは、「有効な薬をいち早くがん患者に届ける」という使命のもと、国内外の製薬企業およびアカデミアと協働し、TR/rTRをさらに加速する目的で、基盤的臨床研究開発コアセンター（FIOC）および Tsukiji TR board（TTRB）が組織されています。

基盤的臨床開発研究コアセンター (FIOC : Fundamental Innovative Oncology Core)



FIOC web site

FIOC は、基礎研究と臨床との橋渡しを推進することを目的に、研究所内に設置された組織であり、現在は以下のような活動を行っています。

1. バイオリソース（患者由来がんモデル）の開発
抗悪性腫瘍薬の開発に用いるがんモデルとして、さまざまながん種のPDX 株、オルガノイド株、細胞株を樹立しています。また、これらを用いた薬効評価の支援も行っています。
2. コアファシリティとしての研究支援
製薬企業やアカデミアが行う基盤／開発研究に対して、各種オミックス解析、免疫学的解析、病理学的解析、動物実験などの支援を行っています。
3. TR及びリバーズTRの推進
先端医療開発センター（EPOC）と連携し、抗悪性腫瘍薬／バイオマーカーの開発を目指した、TR（基礎から臨床への橋渡し研究）及びリバーズTR（臨床から基礎への橋渡し研究）に取り組んでいます。
4. 企業/アカデミアとの連携
上記バイオリソースと、コアファシリティとしての研究支援基盤及び解析技術を活かし、企業／アカデミアとの共同研究を積極的に推進しています。

Tsukiji TR Board (TTRB)



国立がん研究センター
研究所 副所長
研究開発支援
都賀 稚香

TTRB への申込から TR 研究実施までの流れ

- 01 一本化された相談窓口への TR 研究相談申込
窓口を一本化することで、相談者自身で担当部門や研究者を探す必要がありません。
- 02 相談内容に応じたメンバーと TR 研究の実施内容について検討
相談申込は組織横断的なコアメンバーで円滑に情報共有されます。また、TR 研究の内容に応じて適切なボードメンバーを限定して指名することで、TR 相談内容の機密性は関係者のみに保たれます。
- 03 担当研究者の決定と共同研究契約の締結
合意された実施内容に応じて担当研究者を決定し、NCC知財部門を通じて、相談者および担当研究者の間で共同研究契約を締結します。
- 04 築地キャンパス連携による TR 研究の実施
中央病院診療部門、基盤的臨床開発研究コアセンター、研究所各分野で連携しながら、TR 研究を実施します。



TTRB web site

Tsukiji TR Board は、NCC 築地キャンパスに併設する中央病院および研究所の医師、研究者が、お互いの知識、技術、経験などを連携することで、国内外のトランスレーショナル・リサーチの活性化に寄与することを目的とした、組織横断的な枠組みです。具体的にはTR 研究が必要な製薬企業、またはアカデミアに対し、最先端の研究・技術にアクセスしやすい環境を提供し、シーズ開発を非臨床から臨床までシームレスにサポートしています。



Mission

- ☀️ 腫瘍の特性を規定する分子生物学的機序、疾患単位の解明
- ☀️ 腫瘍早期病変の解析
- ☀️ 腫瘍微小環境の形成機序と発がんとの関連探究

Passion



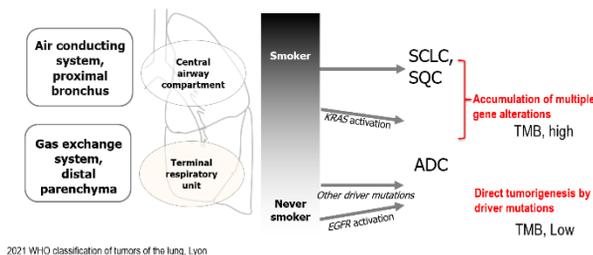
中央病院病理診断科と密接に連携し、診断の過程で生まれてきた疑問をもとに、遺伝子変化を診断に役立てる研究や、診断に役立つ遺伝子異常を見いだす研究を行っています。

Innovation

分子病理分野のスタッフの多くは中央病院・病理診断科を兼任しており、臨床の場における病理診断の過程で生まれた問題や疑問をもとに、発がんの分子メカニズムを解析し、幅広く腫瘍の特性に関する理解を得ることによって新たな疾患単位を同定、それら結果を診断と治療の場にfeedbackすることを目指して研究を行っています。さらに、臨床と基礎研究の双方に関わる立場から、がんゲノム医療などを通じて臨床の場で得られる多くの解析結果や基礎研究で得られた成果の実臨床への導入を進めていくことも、私達研究室の大切な使命と考え、腫瘍を以下の観点から研究しています。

1. 肺癌における分子生物学的発がん機構の解明

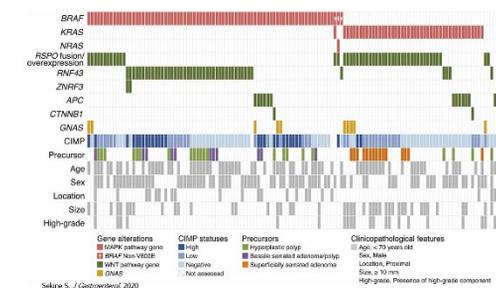
これまでの幅広い肺がん研究や国際共同研究を通じ、肺癌における病理診断やバイオマーカー研究をリードしてきました。ガイドライン、専門家コンセンサスなどの発表の他、TNM 第9版に向けた新しい基準づくりやKRAS陽性肺癌の分子病態解明、実践的バイオマーカーに付いての研究などを推進しています。



2021 WHO classification of tumors of the lung, Lyon

2. 消化管がん発生の遺伝子変異機序に関する研究

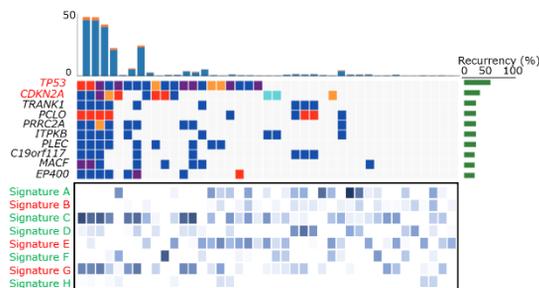
大腸腫瘍の中でも、鋸歯状病変を中心とした serrated pathway を発がん機序とする大腸癌の形態学的バリエーションを解析しています。また、家族性大腸癌症例を解析することで、classical pathway を遺伝学的背景とする変異での serrated pathway を経る腺腫が存在することを示すとともに、特殊な胃腺窩上皮型腫瘍を見出し、新たな疾患単位として提唱しています。



Sekine S. J Gastroenterol. 2020

3. 頭頸部領域がんの遺伝子変異機序の解析

頭頸部扁平上皮癌はアルコール・タバコなどの要因以外に、造血幹細胞移植後の免疫抑制状態など腫瘍微小環境の違いによって生じることも知られています。これらの二次がんを対象とし、ゲノム異常解析し、頭頸部癌発生の新しいメカニズムについて検討しています。



1次|頭頸部扁平上皮癌と造血幹細胞移植後二次がんの比較；ドメイン-遺伝子変異共有であるsignatureは赤

4. 骨軟部腫瘍のゲノム解析と発がん機構の解析

2014年に骨軟部腫瘍ゲノムコンソーシアム (JSGC) が設立され、骨軟部腫瘍のゲノム解析を推進している。東大医科研と共同してその事務局運営に当たっている

細胞情報学分野

分野長：高阪 真路 (Shinji KOHSAKA, M.D., Ph.D.)



Mission

- ☀ 網羅的ゲノム解析による発がん機構の解明と分子標的薬の開発
- ☀ ゲノム変異の臨床的意義解明のための機能解析法に関する研究
- ☀ マルチオミックス解析パイプラインの開発

Passion



高感度機能スクリーニング法と次世代シーケンサー解析とを組み合わせたアプローチによって、ヒト腫瘍の発生メカニズムを解明し、新たな分子標的治療法を開発することを目指しています。

Innovation

がんはゲノムの不安定性を利用して次々とランダムなゲノム変異を蓄積し、ダーウィンの進化論のようにclonal evolutionを繰り返して発症すると考えられます。私たちは、「がん」の特効薬を開発するためには、個々のがん種における本質的な発がん原因分子を同定し、それを標的とする薬剤を開発することが有効であろうと予想しました。そこで難治性で、かつ病態解明が困難であるスキルス胃がんについて、腹膜播種による腹水細胞を用いた全ゲノム解析を行い、約半数に今までにない治療標的を同定することに成功しました（図1、Nature cancer 2:962）。さらに、腹水がん細胞から樹立した細胞株を用いて腹膜播種モデルマウスを作成し、各阻害剤を投与したところ、がん細胞の増殖抑制または腹膜播種の消失を確認しました。

また私たちは、がんゲノム医療の実用化にも積極的に取り組んでいます。ゲノム医療では、発がん関連遺伝子の配列異常を次世代シーケンサーを用いて調べますが、臨床試料からDNAとRNAの両方を抽出して解析する独自の遺伝子パネル検査「TOPパネル」を開発しました。これを用いて、ほぼ全ての固形腫瘍のがん関連遺伝子異常を一度の解析で明らかにすることが可能です。さらに血液中を流れる遊離核酸や循環腫瘍細胞を用いたリキッドバイオプシーへの応用も行っています。またこうして見つかる無数の遺伝子変異のどれが発がんに寄与するのか、薬剤耐性の原因なのかをハイスループットに解析する独自の手法の開発に成功しました（図2、Sci Transl Med 9:eaan6556）。本手法を様々ながん関連遺伝子の1000種類以上の意義不明変異に応用したところ、それらの多くが発がんに関わっていることが明らかになりました（Nat Commun 11:2573）。

さらに私たちは、バイオインフォマティクスを駆使して疾患の原因遺伝子の同定や発がん機構の解明を行っています。近年は様々な解析ツールが開発されて容易に使える恵まれた環境ではありますが、自分たちが考えている仮説を捉えるための適切なツールがあるとは限りません。実現できそうなツールが無ければ作成する！をモットーに研究を進めています。例えば、アレル別のコピー数解析ツール（in-house）や、FFPEエラー除去ツールMicroSEC（Commun Biol 4:1396）、ゲノム医療における融合遺伝子検出ツール（Cancer Sci 110:1464）、その他解析に役立つラボ秘伝の虎の巻(!?)など、ウエットだけでなくドライ技術も高めてがん基礎研究の発展を試みています。

スキルス胃がんの全ゲノム解析

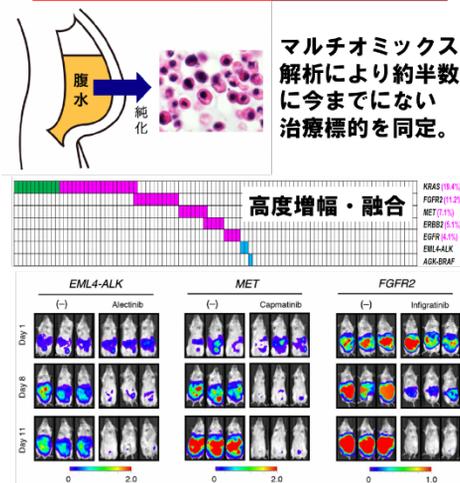


図1 阻害剤投与で治療効果があった！

遺伝子変異のハイスループット解析法

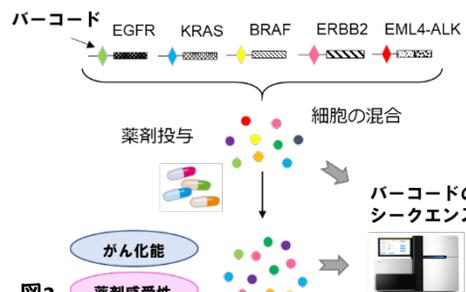


図2

腫瘍生物学分野

分野長：荒川 博文 (Hirofumi ARAKAWA, M.D., Ph.D.)



Mission

- ☀️ 非膜オルガネラによって制御されるミトコンドリア品質管理機構の研究
- ☀️ 非膜オルガネラを応用し、がんの特徴的な異常ミトコンドリアを標的とした、新しいがん予防・治療法の開発に関する研究

Passion



「細胞レベルの研究」、「個体レベルの研究」、「臨床がんレベルの研究」を一体的に推進し、非膜オルガネラを応用した新しいがんの予防・治療法の開発を目指しています。

Innovation

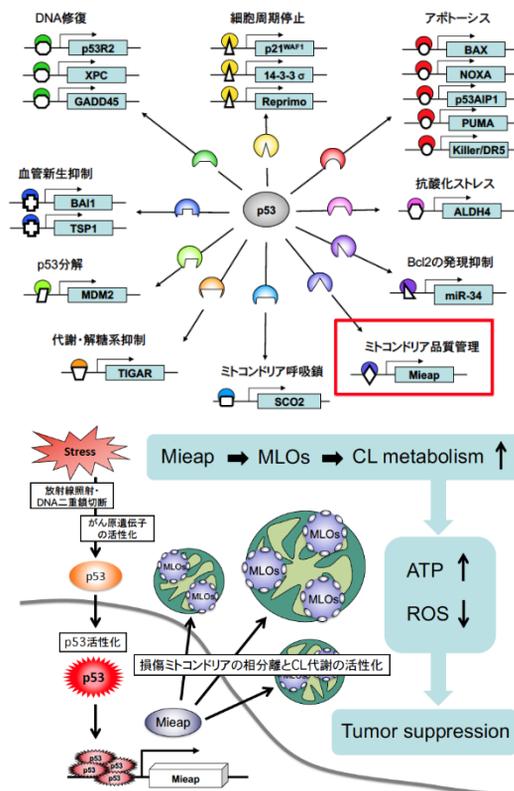
品質不良なミトコンドリアの蓄積は、ミトコンドリアの機能不全を引き起こし、がん・神経変性疾患・老化をはじめとした様々な疾患や細胞機能低下の原因となる。しかしながら、ミトコンドリアの品質管理がどのように行われているかは、永らく不明であった。分野長の荒川は長年 p53 標的遺伝子研究に取り組み、細胞死や DNA 修復、血管新生抑制などに関わる遺伝子を同定し報告してきた (Cell 2000, Nature 2000, Mol Cell 2001, Nature Cell Biol 2003, Nature Genet 2003, Nature Rev Cancer 2004, Nature Genet 2007, Cancer Res 2007)。

一連の研究の中で、最も重要な p53 標的遺伝子として Mieap 遺伝子を発見し、p53 のがん抑制機能として全く新しいメカニズムを発見するに至った (doi.org/10.1101/2020.10.26.354365) (医学のあゆみ 2022年 vol.283, No. 5, p469-479) (細胞 2022年 vol. 54, No. 8, p461-465) (Droplets of life, 2022年, Elsevier)。本機能は、Mieapタンパク質が足場タンパク質としてミトコンドリアに液滴 (Liquid droplets) を形成し、このMieap液滴が非膜オルガネラ (Membrane-less organelles: MLOs) としてミトコンドリア特異的脂質であるカルジオリピン (Cardiolipin: CL) の代謝反応を区画化し、促進しているというものであった。

様々ながん種の患者検体を用いた「臨床がんレベルの解析」から、大腸がん・胃がん・乳がんなどのがん組織において、本機能は高頻度に不活性化されていた (Oncogenesis 2016, Cancer Sci 2018, BBRC 2020, Am J Cancer Res 2022.)。

また「個体レベルの解析」から、Mieap 欠損 ApcMin/+ マウスの小腸及び大腸においては消化管腫瘍の顕著な発生数の増加や腫瘍の悪性化・がん化の著しい促進が認められた (Sci Rep 5: 12472, 2015)。さらに、ヒト大腸がん組織と Mieap 欠損ApcMin/+ マウスの腫瘍においては、ともに共通した「球形でクリステ構造が顕著に減少した形態異常を呈するミトコンドリアの集積」を認めた。これらの結果から、がん細胞には p53/Mieap 制御性ミトコンドリア品質管理機構の破綻によって異常ミトコンドリアが集積しており、この「がん細胞特異的に集積した異常ミトコンドリア」は、がんの発生・悪性化・増殖・浸潤・転移における driving force として働いている可能性が高いと考えられる。

足場タンパク質である Mieap は単独で非膜オルガネラの形成を駆動でき、生体内での CL 代謝活性化が可能になる。当分野では、世界に先駆けて発見した非膜オルガネラによって制御される CL 代謝反応をがん組織で特異的に活性化することで、がんの異常ミトコンドリアを標的としたがんの予防・治療法の開発を目指している。



がん進展研究分野

分野長：吉田 健一 (Kennichi YOSHIDA, M.D., Ph.D.)



Mission

- がんを発症する以前の正常組織にみられるゲノム異常の解析
- 新規技術を用いたがんのゲノム解析

Passion



がんを発症する以前の正常組織、前がん病変やがんに獲得された遺伝子異常の解析を通じて、どのようにがんが発症し、さらに進展するのかを研究しています。

Innovation

1. がんを発症する以前の正常組織にみられるゲノム異常の解析

がんは遺伝子異常により起こる疾患ですが、がんを発症する以前の正常組織においても遺伝子異常が加齢や環境因子により蓄積しており、発がんの直接の原因として知られているドライバー遺伝子変異も獲得されていることが様々な臓器について報告されています。そのため、早期の発がんメカニズムの解明のためにはがんを発症する以前の正常組織における遺伝子異常を理解することが重要だと考えられます。

これまでに当研究室は、正常気管支上皮細胞では加齢や喫煙により遺伝子変異が蓄積し (図1)、TP53やNOTCH1などの肺癌と共通するドライバー変異がすでに獲得されていること (図2) を報告しました (Yoshida et al., *Nature*. 2020)。

今後さらに様々な臓器における正常組織にみられるゲノム異常やその環境因子や遺伝学的背景との関係について研究を進めていきたいと考えています。

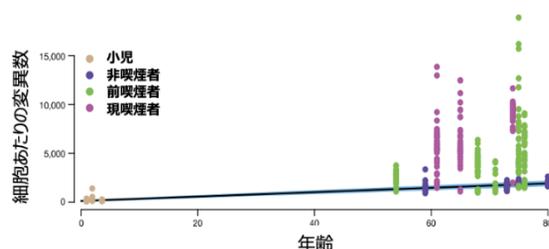


図1 正常気管支上皮細胞に蓄積する遺伝子変異数

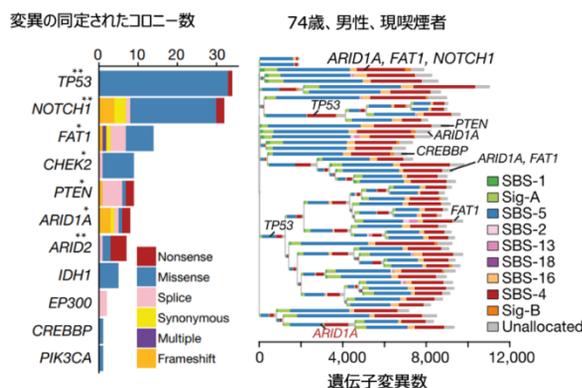


図2 正常気管支上皮細胞にみられるドライバー変異

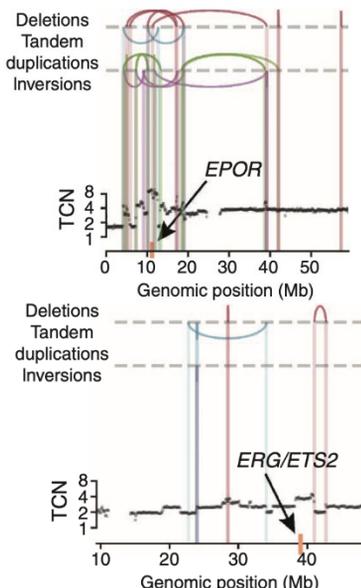


図3 AELにおけるドライバー染色体構造異常

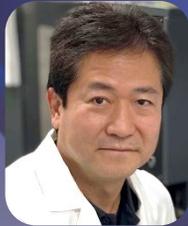
2. 新規技術を用いたがんのゲノム解析

これまで当研究室では高速シーケンサーを用いたゲノム解析により、骨髄異形成症候群 (MDS) におけるRNAスプライシング因子の遺伝子変異の同定 (図3、Yoshida et al., *Nature*. 2011) やDown症候群に合併する急性巨核芽急性白血病 (DS-AMKL) におけるコヒーシ複合体の遺伝子変異の同定 (Yoshida et al., *Nature Genetics*. 2013) などに貢献してきました。また、全ゲノム解析により急性赤芽球性白血病 (AEL) におけるEPOR、ERGなどの新規ドライバー遺伝子を標的とした複雑な染色体構造異常を同定しました (図3、Takeda, Yoshida et al., *Blood Cancer Discov*. 2022)

今後も全ゲノムシーケンスなど最新のゲノム解析技術を用いて、まだ解析が不十分であるがん種、従来解析が難しかった腫瘍、希少がんや胚細胞性の遺伝学的背景を持った腫瘍などについて、原因となる遺伝子異常の解明に取り組みたい、将来的な診断法や治療法の開発へとつなげたいと考えています。

造血器腫瘍研究分野

分野長：北林 一生 (Issay KITABAYASHI, M.D., Ph.D.)



Mission

- ☀ エピゲノム・代謝異常による白血病発症機構の解析
- ☀ がん幹細胞性制御メカニズムの解析
- ☀ 独自の研究成果を基盤とした分子標的治療薬の開発

Passion



がん幹細胞の維持に必須なエピゲノム制御や代謝制御の分子メカニズムを解明し、それらを標的とした新規治療法の開発を進めています。

Innovation

がん研究の進展により様々な治療法が開発され、かつては不治の病と呼ばれたがんが治療可能な病気になりつつあります。しかし、治療によりがんが小さくなって一見治癒したと思われる様な場合にも、しばしば再発することがあり、再発の有無が生死を大きく左右します。再発の原因の1つが治療後にわずかに残ってしまうがん幹細胞です。がん幹細胞はがんを再生する能力のある、がんのもとになる細胞です。

特に休眠期のがん幹細胞は多くの治療法に対しがん幹細胞は抵抗性を示すため、治療後にわずかに残存していることがあり、たとえ少数であってもがん幹細胞が残ると、がんが再発してしまいます。そのため、がん幹細胞を完全に取り除くことが、がんの治癒には重要です(図1)。

私たちはヒストンメチル化酵素であるEZH1とEZH2が、がん幹細胞の生存に必須であり、これらを阻害することによりがん幹細胞が消失することを発見しました。さらに、EZH1/2の両方を阻害する薬が白血病やリンパ腫、多発性骨髄腫などの血液のがんに有効であることを明らかにしました。現在、臨床試験によりこれらの患者さんへの有効性を確認しています。

現在のがん治療のもう一つの問題点は、がん治療には多くの場合に大きな副作用があり、患者さんが大変苦しい思いをしなければならないことです。また、副作用が重篤な場合には治療を中止しなければならないこともあります。この様な副作用は、これまでの抗がん剤(分子標的薬を含む)が、がん細胞により強く作用するけれども、正常細胞にも多少は作用してしまうことによるものでした。

白血病や悪性脳腫瘍などで発現する変異型イソクエン酸脱水素酵素IDH1は正常のIDH1とは異なる、完全にごん特異的な活性を持ちます。そのため、変異型IDH1阻害剤はがん細胞だけに作用し、正常細胞には作用せず、副作用が少ないことが期待されます(図2)。

私たちは、がん特異的に発現する変異型IDH1が、がんの増殖や生存に必須であることを発見し、変異型IDH1が、がんの治療標的として有効であることを発見しました。これらの結果を基盤として、変異型IDH1を特異的に阻害する薬を開発し、変異型IDH1を発現する白血病や悪性脳腫瘍、軟骨肉腫の増殖を抑制することを明らかにしました。現在、臨床試験により患者さんへの有効性を確認しています。

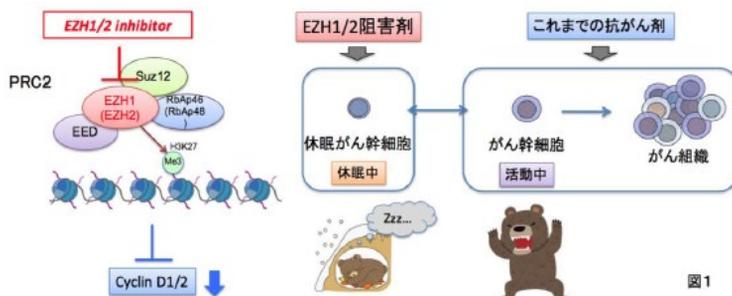


図1

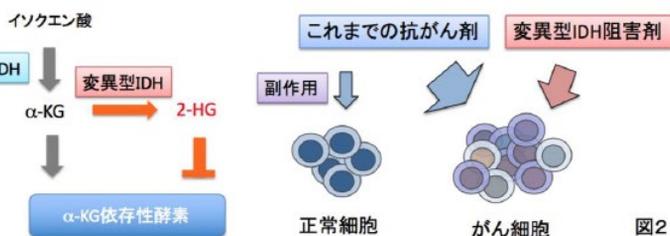


図2

がん幹細胞研究分野

分野長：増富 健吉 (Kenkichi MASUTOMI, M.D., Ph.D.)



Mission

- RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ活性の生化学、および、がん幹細胞の維持における役割の解明
- RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ活性阻害剤による新規がん治療法開発

Passion



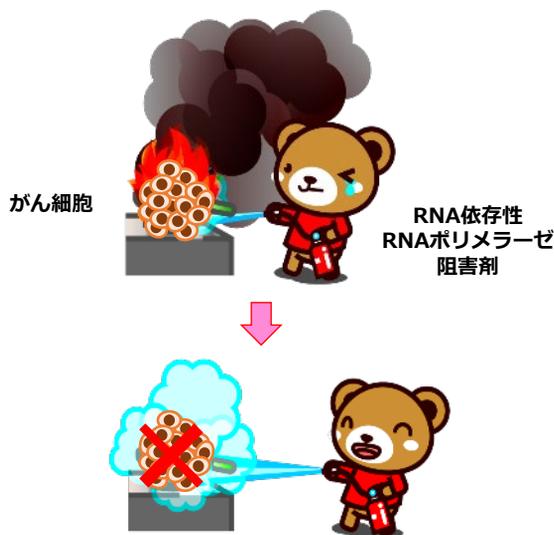
世界に先駆け、独自に見いだした酵素活性である RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ活性と、がん幹細胞との関連性を解明する。

Innovation

がんは、正常な細胞において、がん化を促進する癌遺伝子やがん化を抑制する癌抑制遺伝子の異常が、複数積み重なって発症することが知られています。約 20 年前から、テロメラーゼとして知られる TERT 遺伝子の異常発現が、がんの発生・増殖に関わることが明らかになっていました。テロメラーゼとは、遺伝子情報が記されている染色体 DNA の安定性に重要な酵素であり、細胞の老化や不死化あるいは幹細胞の維持に深く関わっています。TERT は、正常な細胞では、様々な細胞に分化する能力を持つ幹細胞や生殖細胞など、限られた細胞でしか作られていません。一方、無限増殖するがん細胞では、TERT の異常な増加が起こり、不死化を獲得していることが知られています。しかし、TERT によるがんの発生・増殖の詳細なメカニズムは、まだ明らかになっていません。

私たちは、TERT が“テロメラーゼ”としての機能以外に、“RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ”としても機能することを発見しました。TERT の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ活性は、肝臓がんや膵臓がんのうちでも悪性度が高いものほど活発であり、その機能を保持するスイッチとして TERT タンパク質のリン酸化が重要であることを明らかにしました。さらに、TERT の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼとしての酵素活性が、腫瘍形成を促進することを明らかにしました。現在、どのような RNA に対して、TERT が RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ活性を示すのか、また、それが如何にして発がんに寄与するのかということに着目して、がん細胞における RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ活性の生理学的意義の解明に取り組んでいます。

また、TERT の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ活性を阻害した際に、効率的にがん細胞が死滅することを発見しました。現在、TERT の持つ RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの機能を、特異的に阻害する薬の開発を進めています。TERT の異常発現が、がんの発生・増殖に重要であることが知られているいくつかのがん種で、新たな治療方法の開発を進めています。



【参考文献】

- Maida et al. Nature 2009
- Okamoto et al. PNAS 2012
- Maida et al. Mol Cell Biol 2014
- Yasukawa et al. Nat Commun 2020
- Matsuda et al. J Pathol 2022.

がんゲノミクス研究分野



分野長：柴田 龍弘 (Tatsuhiko SHIBATA, M.D., Ph.D.)



Mission

- ☀ 国際連携を含めた大規模ながんゲノム解読
- ☀ ゲノム解析の臨床応用と次のゲノム医療への展開
- ☀ がんゲノム・エピゲノム情報解析手法開発

Passion

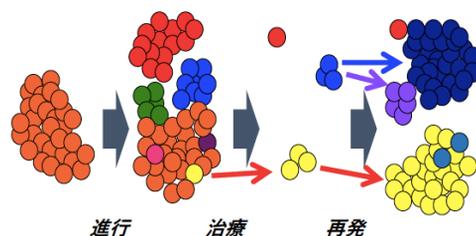


病理組織学的知識を基盤とし、アジアの難治がん（肝・胆・胃など）や希少がん（肉腫・成人T細胞白血病・小児腫瘍等）を研究対象として、がんゲノム・エピゲノム・遺伝子発現の包括的解析を進めている。

Innovation

【がんゲノム：進化しつづける強靱なエコシステムの原動力】

がんとは、ゲノム異常の発生・蓄積により誕生した腫瘍細胞が、更にゲノムを変えながら、治療を含めた様々な環境変化へ適応するためにクローン進化を続ける疾患と捉えられます。がん細胞のゲノムは時空間的に変化し、周囲微小環境も巻き込みながら、適応における局所最適化を目指す多様なクローン集団で形成されるロバストなエコシステムを駆動する原動力となっています（実験医学増刊号 Vol. 32, 2014、実験医学増刊号 Vol. 36, No.2, 2018）。



【自己中心的な非自己性：腫瘍免疫とがんゲノム】

一方でゲノム異常の蓄積に伴い、がん細胞では正常細胞からかけ離れた「非自己性」が増強されています。こうした非自己性を保有した細胞は本来ならば宿主免疫機構によって監視・除去されるはずですが、がんは更なるゲノム改変や免疫環境編集により免疫監視を回避するといった、いわば「自己中心的な非自己性」と言うべきユニークな特質を持っています。（実験医学 Vol. 35, No.4, 2017）



【本研究分野が目指すもの】

がんゲノミクス研究分野は、病理組織学的知識を基盤としながら、第2・第3世代高速シーケンサー等最新のゲノム解析技術を駆使し、本邦やアジアで重要な難治がん（肝臓がん・胆道がん・胃がん等）や希少がん（肉腫・成人T細胞白血病・小児腫瘍等）を主要な研究対象として、がんゲノム・エピゲノム・遺伝子発現の包括的な解析を進めています。

同時に国際がんゲノム研究共同体（International Cancer Genome Consortium: ICGC-ARGO）や、がん変異シグネチャー解析国際プロジェクト（Mutographs project in Cancer Grand Challenge）に日本の代表グループとして参加するなど、国際的な貢献も果たしています。

新たながん関連遺伝子の同定や免疫微小環境までを視野に入れた新規治療標的・バイオマーカーの同定、変異シグネチャー解析による発がん要因の推定、がんゲノム多様性の全体像解明といった研究によって、がんの病態を分子遺伝学的に理解し、全ゲノム情報を活用したがんの個別化医療（治療・診断・予防）やがんの多様性の克服に向けた新たな突破口を開くことを目的として研究を進めています。

ゲノム生物学研究分野

分野長：河野 隆志 (Takashi KOHNO, Ph.D.)



Mission

- RETキナーゼなど、がん細胞に生じる多様な遺伝子の変異の意義付け
- 全ゲノムシーケンス解析による新規治療・予防標的遺伝子の同定

Passion



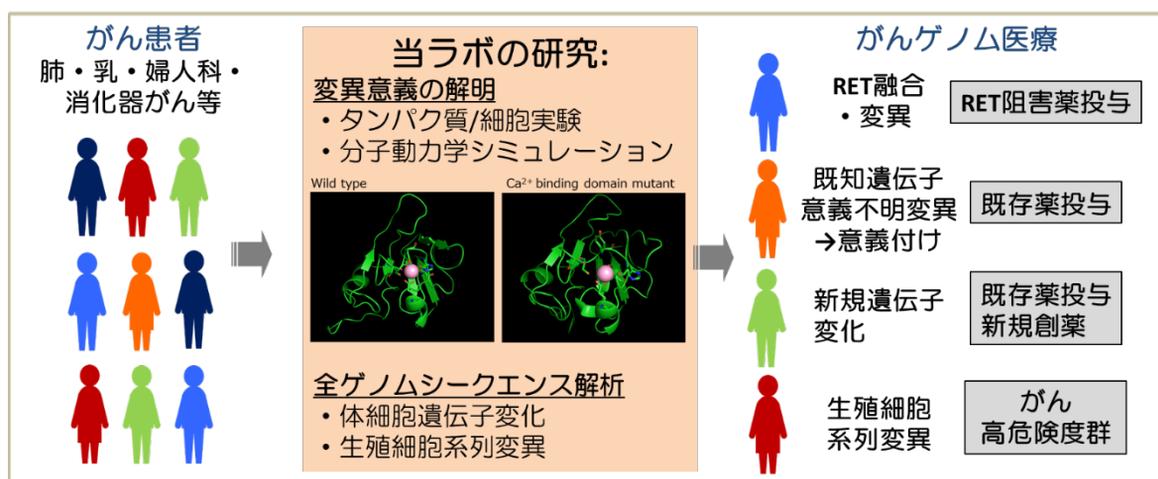
がん細胞やがん罹患者のゲノムを把握し、その生物学的意義・特徴を明らかにすることで、個別化医療を実現するためのがん予防・診断・治療の標的となるシーズ（種）を同定することを目的としています。

Innovation

ゲノム生物学研究分野では、がん細胞やがん患者のゲノム変化を把握し、その意義を明らかにすることで、肺・乳・婦人科・消化器がん等のゲノム医療を推進するためのシーズを同定しています。

私たちはRETキナーゼ遺伝子融合が肺腺がんの2%に存在することを発見し、また、治療により生じる耐性変異の分子機構や耐性克服薬剤を明らかにすることで、RETキナーゼ阻害剤を用いた肺がん治療法の実装(セルパカチニブ2021.12月保険収載)に貢献しました。現在は、肺がんや乳・婦人科がんの全ゲノムシーケンスデータのin silico解析による重要な遺伝子変化の同定、精製タンパク質や細胞の実験やスーパーコンピューターを用いた分子動力学シミュレーションによる、遺伝子変異の病的・臨床的意義の解明を進めています。

また、各人のゲノムには個人差や変異が存在します。当ラボは、アジア人に多いEGFR遺伝子変異陽性の肺腺がんへのなりやすさにHLA-DPB1遺伝子型が関係することを突き止めました。現在、若年発症した肺・乳・婦人科がん・消化器がんについて、生殖細胞系列の全ゲノムシーケンス解析を行うことで、高危険度群の把握・がんの予防・早期発見に役立つ新しい遺伝子群の同定を進めています。



【論文発表】

- Kohno T et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med*, 18:3 75-377, 2012.
- Shiraishi K et al. Association of variations in HLA class II and other loci with susceptibility to EGFR-mutated lung adenocarcinoma. *Nat Commun.* 7: 12451, 2016.
- Nakaoku T et al. A secondary RET mutation in the activation loop conferring resistance to vandetanib. *Nat Commun.* 9: 625, 2018.
- Arakawa A et al. Vaginal transmission of cancer from mothers with cervical cancer to infants. *N Engl J Med.* 384:42-50, 2021.
- Tabata J et al. Novel Calcium-Binding Ablating Mutations Induce Constitutive RET Activity and Drive Tumorigenesis. *Cancer Res.* 82:3751-3762, 2022.
- 河野隆志. 全ゲノムシーケンス解析の臨床応用に向けた取り組み. *腫瘍内科.* 29: 120-124, 2022.

脳腫瘍連携研究分野

分野長：鈴木 啓道 (Hiromichi SUZUKI, M.D., Ph.D.)



Mission

- ☀ 原発性脳腫瘍の全ゲノム解析
- ☀ 髄芽腫における U1 snRNA 変異のメカニズムの解明
- ☀ 神経膠腫における腫瘍内多様性の解明
- ☀ 固形腫瘍のゲノム解析

Passion



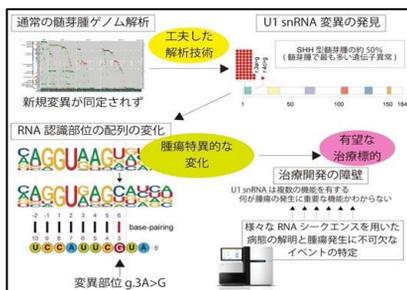
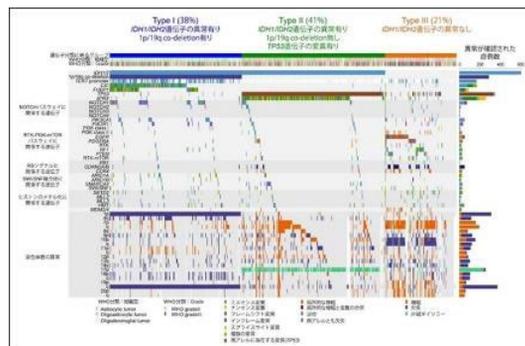
悪性脳腫瘍と泌尿器腫瘍に対し、なぜ生じてくるのか、なぜ治療が効かないのかといった特徴を理解し、新しい治療の開発へつなげようと日々シークエン্সデータを用いた研究を行っています。

Innovation

当研究室では大規模シークエン্সデータとスーパーコンピューターを用いて脳腫瘍と泌尿器腫瘍の病態の解明を進めていきます。変異解析のみならず、ポストトランスクリプトミクス・メタボロミクス・プロテオミクスなどのマルチオミクス解析や、一細胞シークエン্সなどを用いて治療抵抗性の解明や新規の異常を探索していきます。

1. 原発性脳腫瘍の全ゲノム解析

近年、様々な原発性脳腫瘍に対して網羅的な遺伝子解析が行われ、遺伝子異常に基づいた分類が導入されつつあります。我々は神経膠腫や髄芽腫の全ゲノム解析を行い、WHO脳腫瘍分類にも使用されている成果を報告してきました(Suzuki, H. et al. Nat Genet, 2015)。現在は、希少がんに対する全ゲノム解析を行う日本のビッグ国家プロジェクトの一角を担っており、脳腫瘍班の代表研究機関として世界最大規模の脳腫瘍コホートの全ゲノム解析を行っています。

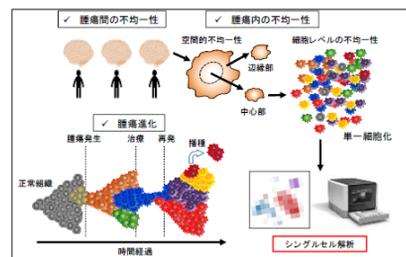


2. 髄芽腫におけるU1 snRNA変異のメカニズムの解明

髄芽腫は小児において最も頻度の高い悪性脳腫瘍です。全ゲノムシークエン্সデータを工夫して解析をすることで、髄芽腫にこれまで見逃されていたU1 snRNAの変異が高頻度に生じていることを発見しました。このU1 snRNA変異がどのように髄芽腫の発生に関わるのかを解明するための様々な種類のRNAシークエン্সを組み合わせさせた基礎研究を勧めています。(Suzuki, H. et al. Nature, 2019)

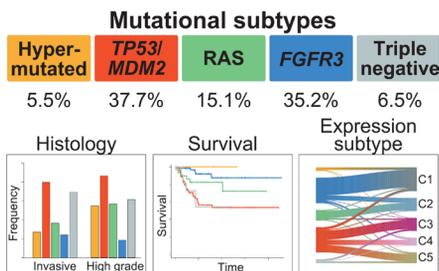
3. 神経膠腫における腫瘍内多様性の解明

神経膠腫の内部では腫瘍細胞、血管内皮、免疫細胞などが混在しています。この腫瘍内多様性は、治療抵抗性の要因として注目されています。私たちは、最先端のシングルセル解析技術を用いて一細胞レベルで神経膠腫の遺伝子発現やエピジェネティックな変化をマルチオミクスに解析し、神経膠腫の病態の解明を行っています。



4. 泌尿器腫瘍のゲノム解析

これまで私たちは腎がん、尿路上皮癌、副腎腫瘍などに対してその病態を解明すべく網羅的な遺伝子異常解析を行ってきております。変異解析だけではなくマルチオミクス解析を含めて泌尿器腫瘍の病態の解明・非侵襲的スクリーニングの検証などを行っています。



分子腫瘍学分野

分野長：片岡 圭亮 (Keisuke KATAOKA, M.D., Ph.D.)



Mission

- ☀️ 全がん解析による新規の遺伝子異常の探索
- ☀️ 遺伝子異常が免疫病態に与える影響の解析
- ☀️ 造血器腫瘍分野における臨床シーケンス基盤の構築

Passion



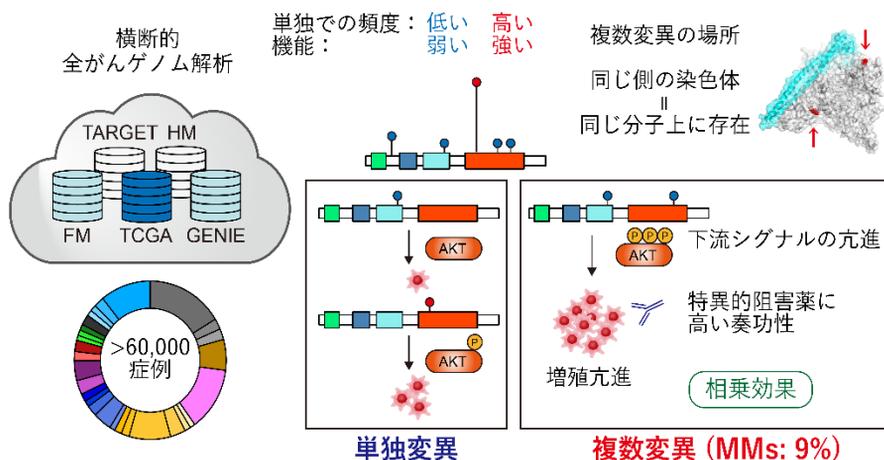
がんの遺伝子異常の全体像を解明し、創薬標的やバイオマーカーとなり得る新規がん関連遺伝子を同定すること、および、同定された遺伝子異常に基づいて、がんの分子病態を理解することを目指しています。

Innovation

近年、次世代シーケンス技術の発達により、様々な悪性腫瘍において遺伝子異常の全体像が明らかになってきました。そのような中で、我々は造血器腫瘍を中心として網羅的な遺伝子解析に取り組んでおり、世界に先駆けて、成人T細胞白血病リンパ腫などの遺伝子異常の全体像を解明し、その臨床的意義を明らかにしてきました (K Kataoka, Nat Genet. 2015; K Kataoka, Blood. 2018)。最近では、高深度全ゲノム解析により構造異常や非コード変異も含めた異常を解明しました (Y Kogure, Blood. 2022)。

さらに、その結果に基づいて、がん横断的な解析 (全がん解析) を行い、免疫チェックポイント阻害剤の標的として注目されているPD-L1遺伝子のゲノム異常が様々な悪性腫瘍に存在し、がん免疫からの回避に関与することを明らかにしてきました (右図, K Kataoka, Nature. 2016)。最近では、mRNAや100を超える細胞表面マーカー、T/B細胞受容体レパトアを単一細胞から同時測定可能なマルチオミクスシングルセル解析を開発し、ウイルスによる多段階発がん分子機構を明らかにしました (J Koya J, Blood Cancer Discov. 2021)。さらに多数例の全がん解析を通じて、がん遺伝子における複数変異が相乗的にがん化を促進するという新たな発がん機構を解明しました (Y Saito, Nature. 2020; 図)。

このように、我々は次世代シーケンスによりがんの遺伝子異常の全体像を解明することによって、創薬標的やバイオマーカーとなり得る新規のがん関連遺伝子を同定すること、および、同定された遺伝子異常に基づいて、分子生物学的手法や動物モデルなどを駆使することにより、がんの分子病態を理解することを目指しています。さらに、臨床 (研究) と連携して同定された遺伝子異常の臨床的意義の確立や、臨床シーケンスなどを含めた個別化医療への応用に取り組んでいます。



・複数変異は治療反応性を予測する指標として有用
・がんゲノム医療への応用に期待

ゲノム解析基盤開発分野

分野長：白石 友一 (Yuichi SHIRAISHI, Ph.D.)



Mission

- ☀️ がんゲノム変異の検出・解釈のための情報解析パイプライン開発
- ☀️ クラウドなどを用いた大量データ解析基盤の開発
- ☀️ ゲノム・トランスクリプトームの統合的解析

Passion



実用的ながんゲノム解析基盤開発を通じてがん研究者をサポートしつつ、自らもユーザーとなって新しいがんのメカニズムの解明に努めます。

Innovation

近年のハイスループット計測技術の発展により、がんが生じている種々の変異を網羅的に検出することが原理的に可能になりました。それと同時に、ノイズの中から正確かつ高感度に異常を検出するためのアルゴリズム・ソフトウェアの開発、また大量のデータ処理のためにプログラムをスーパーコンピュータ、クラウドなどの計算基盤に実装する技術など、情報学的技術の重要性が格段に高まってきております。当研究室では、新しい発見に貢献できる情報解析の基盤の開発を通じてがん研究者をサポートしつつ、自らも大規模解析を通じて新しい生物・医学的知見を深めることを目指します。

1: がんゲノム変異の検出・解釈のための情報解析基盤開発

これまでに実用的ながんゲノムシーケンス解析パイプライン、それに付随する後天的変異の検出 (EBCall, Shiraishi et al., *Nucleic Acids Research*, 2013) や、構造異常の検出ツール (Shiraishi et al., *Nucleic Acids Research*, 2023)の開発を行ってきました。さらに、機械学習に基づく変異のパターンマイニングの方法論 (Shiraishi et al., *PLoS Genetics* 2015)、ベイズモデルに基づいたスプライシング変異のスクリーニング手法の開発 (Shiraishi et al., *Genome Research*, 2018) など種々の統計的方法論の開発、それらを使った大規模がんゲノム解析プロジェクト (PCAWG Transcriptome Core Group et al., *Nature*, 2020) に携わってきました。今後、ますます発展を遂げるロングリードシーケンス技術、機械学習・クラウドといった情報技術を取り入れ、新しい解析手法の開発を通じ、がんの病態解明に寄与します。

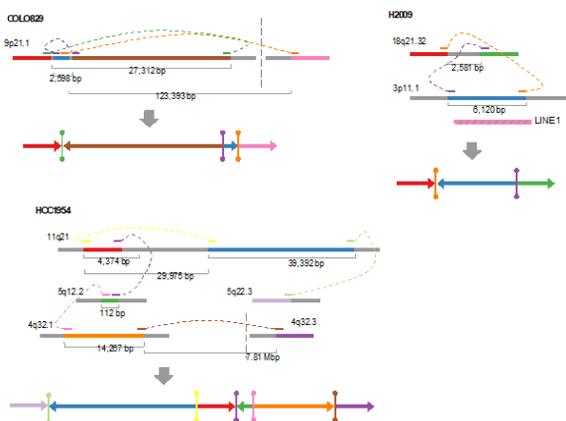


図1: ロングリード解析により検出された複雑な構造異常 (Nucleic Acids Research, 2023)

2: 大規模公共データ解析からの知識発見

ゲノム医療の実装等が進み、研究のみならず医療においても種々のオミクス解析が盛んに実行される中で、各種データの蓄積は加速度的に進んでいます。我々はオミクスデータの有効性をさらに高めるべく、クラウド上で数十万検体規模のトランスクリプトームデータを用いた新たな病的変異のスクリーニング法を開発しました (Shiraishi et al., *Nature Communications*, 2022)。さらに様々なタイプの変異のスクリーニングを実行可能とすること、核酸医薬などを用いた治療への応用を目指します。

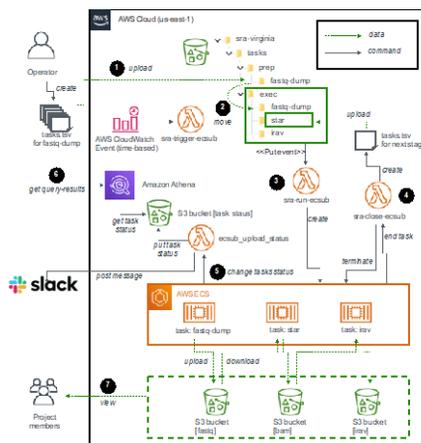


図2: クラウド上の大規模トランスクリプトーム解析基盤 (Nature Communication, 2022).

生物情報学分野

分野長：加藤 護 (Mamoru KATO, Ph.D.)



Mission

- 💡 がんゲノム医療のバイオインフォマティクス
- 💡 数値シミュレーションによる未来のがんゲノム医療の開拓
- 💡 がんゲノム学のデータマイニングと生物情報学技術の開発

Passion



生物学と情報学が融合した、新興の学問分野です。専らコンピュータによる実験データ分析を通して、生物の研究をする学問分野です。

Innovation

本研究室の名前は”生物情報学”分野、生物情報学はカタカナ英語で言えば、“バイオインフォマティクス”です。”バイオ”と”インフォマティクス”、すなわち生物学と情報学が融合した、新興の学問分野です。専らコンピュータによる実験データ分析を通して、生物の研究をする学問分野です。当研究室では、がんを中心対象に、生物情報学を基礎から応用まで展開しています。

1. がんゲノム医療のバイオインフォマティクスでは、がんゲノム医療に必要な様々な生物情報学技術进行研究します。現在のがんゲノム医療は遺伝子数が数百の遺伝子パネル検査が主流ですが、全ゲノムのがんゲノム医療に向けた情報処理技術の開発や、遺伝子異常検出ソフトウェアの人工知能化、様々な種類のがんゲノム検査のデータを標準化するデータフォーマット-CATS format をがんゲノム情報管理センターと協力して策定し、そのデータを扱うプログラム-catstoolsを開発したりしています。
2. がんゲノム医療で遺伝子異常が検出されたら分子標的薬の適用へと進みますが、必ずしも奏功するとは限りません。患者さんごとの奏功をより正確に予測するために、ちょうど天気予報の数値シミュレーション予報にたとえられるような、コンピュータの中でがん細胞を仮想的に培養し、シミュレーションによって奏効を予測する新しいタイプのがんゲノム医療を研究しています。
3. 実験研究室との共同研究も強く促進しています。実験研究室が産出する大量のがんデータを分析して新発見をするデータマイニング的研究や、実験研究室が開発した新技術データを機械学習の観点を取り入れて処理する生物情報学技術の開発を行っています。

研究をしていると通例、臨床実用の視点を失いがちになりますが、当研究室は臨床実用の視点を常に心に留めながら研究していく、ユニークな生物情報学の研究室です。臨床実用を念頭に置きながら、批判を恐れず独自の研究テーマを育て、一方、本流に乗る共同研究を進めています。最新の実験技術や解析技術を積極的に取り入れながら、世界的な視点の中で新しいがんのバイオインフォマティクスを創り出していきたいと考えています。



がん患者病態生理研究分野

分野長：成田 年 (Minoru Narita, Ph.D.)



Mission

- ☀ 包括的がん支持療法の基盤となる疾患複合型がん病態研究
- ☀ 末梢-脳連関を基盤とした神経連関腫瘍解析
- ☀ 神経疾患特異的免疫変動の解析

Passion



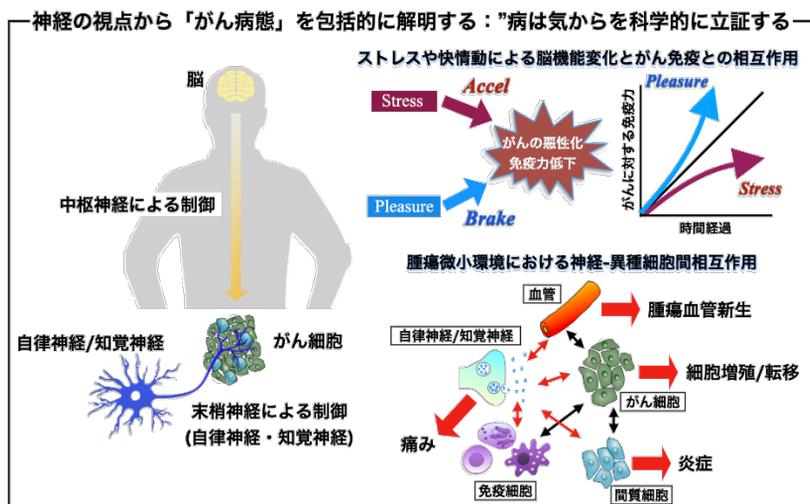
がん患者さん個々のがんとの共生における QOL 向上に視点を設けた次世代型のがん支持療法およびがん緩和医療の確立のための包括的がん病態（基礎）研究を中心に展開しています。

Innovation

近年のがん治療の向上により、がんサバイバー人口が年々増加しています。こうした背景からも、現在では、がんを根絶させるための治療を確立することを目指すことと並行して、がんとの共生を意識したがん支持療法およびがん緩和医療の確立が強く求められるようになってきています。がん患者の背景には、疼痛疾患、糖尿病、運動障害、認知障害など、複合型の非がん性病態を発症している例も多く、がん以外の基礎疾患の影響を科学的に理解することは、有効ながん治療および良質ながん支持療法を進めていく上で大変重要です。本分野では、こうした疾患複合型がん病態研究を遂行することで、がん患者個々のがんとの共生における QOL 向上に視点を置いた前向きな次世代型のがん支持療法およびがん緩和医療の確立のためのがん病態（基礎）研究を展開しています。

一方、近年、神経によるがんの制御機構に関する基礎的な知見が散見されるようになってきました。がん細胞は、周囲の免疫細胞、間質細胞、血管細胞と相互作用しながら成長することは周知の事実ですが、それだけでなく、がん細胞が、腫瘍微小環境で末梢神経細胞(自律神経や知覚神経)と直接的な相互作用を行うことにより、栄養を取り込み、自身の成長や転移のために利用している可能性が考えられています。実際に、知覚神経の過敏応答を伴った激しい痛みを治療することは、抗腫瘍免疫を高め、がん治療を手助けすることが大規模臨床試験により明らかにされています。

さらには、「病は気から」という諺のように、脳の機能変容によるがんの修飾機構も次第に明らかになってきています。このように、がん病態の本質を理解するためには、“神経系”の関与を除いて語ることはできません。本分野では、“神経”の視点から「がん病態」を包括的に解明することに取り組んでいます。



がん治療学研究分野

分野長：荻原 秀明 (Hideaki OGIWARA, Ph.D.)



Mission

- 難治性がんの遺伝子異常に基づいたがん治療法の開発
- 小児がん・若年性がんのがん治療法の開発

Passion



遺伝子異常に着目し、がん患者さん一人一人に特徴的な遺伝子異常に基づいた最適な治療標的を見つけ出すことで、最適ながん治療法を開発することを目指しています。

Innovation

がん治療学研究分野では「薬でがんを治す」ことを目指した研究に取り組んでいます。

がんの最大の特徴である遺伝子異常に着目し、それぞれのがん患者さんに特徴的な遺伝子異常に基づいた個別化がん治療法を開発することを目指しています。私たちの研究室では、3つのステップを踏んで、がん治療法の開発を目指しています。

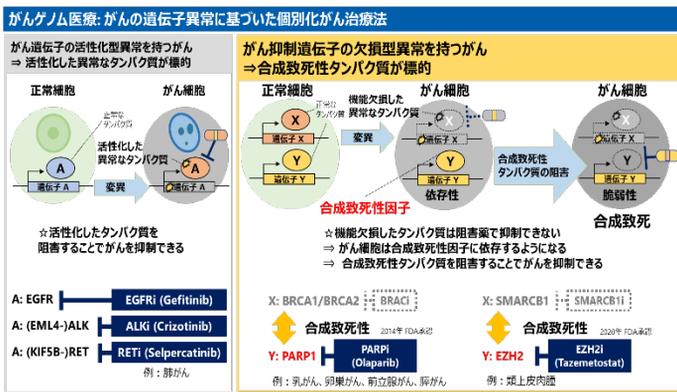
- ① ある遺伝子異常をもつがんに有望な治療標的分子を見つけます。
- ② その標的分子を阻害したときのがん抑制分子メカニズムを明らかにします。
- ③ 製薬会社と協力して創薬開発を行い、臨床応用を目指します。

がん遺伝子の活性化型変異のあるがんを持つ患者さんには個別化治療が実用化されていますが、実際にはがん患者さん中でも一部の方しか該当しません。一方で、がん抑制遺伝子などの欠損型遺伝子異常のあるがん患者さんを対象とした個別化治療の実用化は遅れています。

クロマチン制御因子はクロマチン構造を変換することによって、転写を介した発生、分化に関与するだけでなく、DNA修復、DNA複製、染色体分配を介した染色体の安定性にも関与します。

がん細胞においてクロマチン制御遺伝子が欠損することで、脆弱性や依存性が生じます。つまり、それが弱点となるのです。その弱点を薬で阻害することでがんを抑えることができるようになります。このように正常細胞とがん細胞の違いを見つけ出すことで、有望ながん治療法の確立につながるのです。

私たちは、がんの欠損型遺伝子異常に基づいて、がん特有の弱点を見つけだし、どうして弱点になっているかのメカニズムを解明することで、科学的根拠に基づいた個別化がん治療法の開発を目指しています。そのためには、がんの弱点を突くための阻害薬の創薬開発が重要になってきますので、製薬会社と共同で創薬開発も行っています。最終的な目標は、臨床応用を実現化し、がんを薬で治すことを目指しています。



転写異常に起因する脆弱性や依存性は合成致死標的となる

クロマチン制御因子は転写を促進したり、抑制したりしている



正常細胞とがん細胞の違い = 選択的な治療法を見つけ出すためのヒント

正常細胞	がん細胞
遺伝子正常 ⇒細胞機能の恒常性維持	クロマチン制御遺伝子の破壊 ⇒転写・DNA修復・DNA複製・染色体分配等の細胞機能の破壊
	⇒脆弱性・依存性 = “治療標的”

【主な研究業績】

- Oike, Ogiwara et al., *Cancer Res*, 2013
- Ogiwara et al., *Cancer Discov*, 2016
- Ogiwara et al., *Cancer Cell*, 2019

分子薬理研究分野

分野長：濱田 哲暢 (Akinobu HAMADA, Ph.D.)



Mission

- 💡 質量分析技術を用いた抗体医薬品の血中濃度測定法の開発
- 💡 医薬品開発における分子イメージング技術利用に関する研究
- 💡 PDx モデルを用いた創薬研究手法の開発

Passion

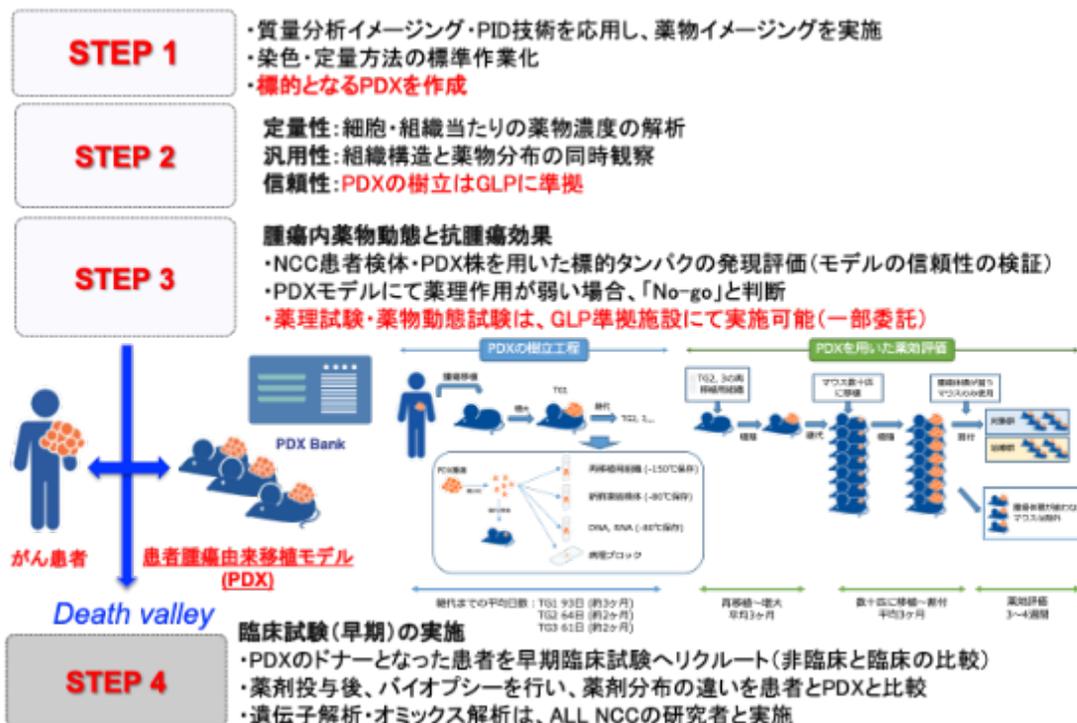


医薬品開発における基礎から臨床をつなぐ橋渡しに重要な役割を持ち、実地医療における育薬研究においても重要な研究分野です。

Innovation

創薬研究プロセスにおける薬効評価・薬物動態学・臨床薬理学は、基礎から臨床を繋ぐ橋渡しに重要な役割を持ち、重要な研究分野の一つです。抗がん剤開発においても臨床薬理は動物実験とヒトでの臨床試験(第I相試験)へ繋ぐ重要な研究であり、薬物動態と薬力学作用との相関解析、有効性が期待される濃度の推定、薬物代謝あるいは薬物輸送タンパク同定、など臨床薬理・薬物動態研究は、創薬開発に大きなインパクトを与えます。

薬物動態試験では、生体内の薬物の動きを知るために、薬物濃度の分析手法構築が重要です。投与した薬剤が適切に標的組織に到達しているかどうかは血液検査(血中濃度)だけでは判断できません。本研究室では、薬物イメージング技術を構築し、抗がん剤のミクロレベルでの生体分布情報を見えるようにする技術を開発しています。この技術を活用し、創薬開発試験における抗がん剤の投与量の最適化、Proof of concept評価への臨床応用を目指しています。また、患者さんから採取された腫瘍組織を用いた移植モデル(PDXモデル)を構築し、ヒトで抗がん剤の効果を見る前にPDXモデルで評価を行うなど、PDXモデルを用いた新たな創薬開発研究にも取り組んでいます。このように、当研究室では抗がん剤から見たがんの分子メカニズムの解明と、創薬開発研究の基盤整備、創薬開発の推進に取り組んでいます。



希少がん研究分野

分野長：近藤 格 (Tadashi KONDO, Ph.D.)



Mission

- 希少がんの研究基盤の構築
- 特定の希少がんの研究
- リバース・イノベーション

Passion



肉腫、GIST、神経内分泌腫瘍、脳腫瘍などの希少がんを対象として、診断や治療最適化のためのバイオマーカーおよび創薬標的の探索を行っています。

Innovation

希少がんとは、「年間発生数が人口10万人あたり6例未満の悪性腫瘍」と定義されています。症例数が少ないことに起因する様々な診療および受療上の課題が希少がんには存在します。標準的な診断法や治療法の確立、研究開発や臨床試験の推進、診療体制の整備、などが希少がんにおいて重要な課題です。

希少がんはその名称とは裏腹に、希少ではありません。「希少がん」とは発生頻度によって定義されるがんなので、200種類近いがんが希少がんとみなされています。その結果、個々の希少がんの患者数は少ないのですが、全体としてみると膨大な数の患者さんが希少がんを患っておられます。たとえば、日本では新しく診断される全がんの約15%が希少がんに分類されています。したがって、希少がんの研究とは、どのがんよりも多くの患者さんを対象とする社会的に重要な研究であると言えます。

我々のとっている3つのアプローチについてご紹介します。

【希少がん全般に通じる研究：研究基盤の構築】

希少がんでは、臨床検体が得難いことに起因して、研究に必要な基本的なツールが整備されていません。その結果として治療法の開発や基礎研究が遅れがちです。たとえば、患者由来がんモデルは新しい治療法の開発に必須のツールですが、希少がんでは入手できることが稀です。我々は、希少がんの研究に必要な研究基盤として患者由来がんモデルを構築し、リクエストに応じて研究者や企業に使用していただいています。その過程で得られるモデル系構築のノウハウを一般化し、希少がん研究の推進に役立てたいと考えています。

【特定の希少がんの研究：バイオマーカー開発】

抗がん剤の適応など治療方針の決定に有用なバイオマーカーの開発を行っています。具体的には、プロテオゲノミクスを通じて得られる分子背景のデータをもとに、治療奏効性・抵抗性に関わる分子の同定を進めています。そのような活動の一環として、International Cancer Proteogenomics Consortium (ICPC)に参加しています。ICPCでは日本は肉腫を担当することになっており、データ共有を進めることによって国際的な共同研究体制を構築しようとしています。

【リバース・イノベーション】

「臨床検体が得難く研究が進まない」という問題は希少がんに限ったことではありません。メジャーながんであっても、分子背景を元に層別化すればいつかは希少なフラクションに行きつきます。その状況では、希少がん研究のノウハウが役立つでしょう。私たちは他のがんに応用することも念頭に置きつつ、さまざまな技術やアプリケーションを開発しています。

腫瘍免疫研究分野



分野長：西川 博嘉 (Hiroyoshi NISHIKAWA, M.D., Ph.D.)



Mission

- ☀️ がん免疫療法の免疫モニタリングに基づく抗腫瘍免疫応答の本態解明と治療
- ☀️ 反応性を予測する精度の高いバイオマーカーの同定と実用化
- ☀️ 固形腫瘍内で長期の有効性を示す新規CAR/TCRT細胞療法の開発

Passion



基礎免疫学、ゲノム科学、代謝学など各種のオミクス解析を統合することで、がん微小環境での抗腫瘍免疫応答の本態を解明し、新たながん免疫療法の開発に向けた基礎研究～TRを進めています。

Innovation

【がん免疫療法の免疫モニタリングに基づく抗腫瘍免疫応答の本態解明】

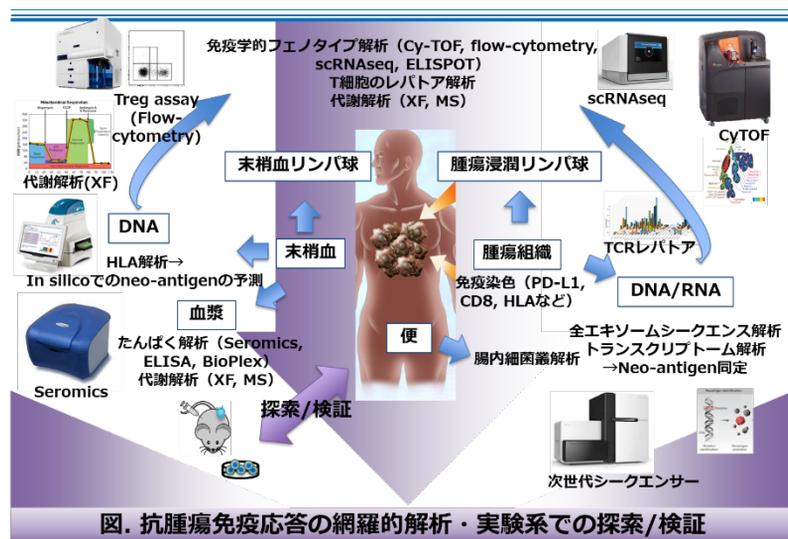
腫瘍免疫研究分野では、がん免疫療法前後の腫瘍、リンパ節、末梢血など臨床検体を、マルチカラーフローサイトメトリー、マスサイトメトリー (CyTOF® Helios)、イメージングマスサイトメトリー (CyTOF® Hyperion)、プロテインアレイなど独自の網羅的免疫モニタリングパイプラインを用いて解析を行っています (図)。これまでの研究で、がん免疫の本態解明や多くのがん免疫療法耐性のメカニズム解明、有効性を予測する精度の高いバイオマーカーの同定が実現しており、がんプレジジョンメディシンや新規免疫創薬を可能とするものとして重要な知見となっています。

【マウスを用いた抗腫瘍免疫応答の解析】

がん微小環境におけるがん免疫応答の時間的・空間的な作用機序を明らかにするため、がん患者の免疫モニタリングで明らかになった特定の分子および細胞の機能を、野生型・遺伝子改変マウスを用いて詳細に解析しています。また、透明化マウスを用い、腫瘍環境内への免疫細胞の浸潤、機能発揮、持続を可視化し、さらなる腫瘍免疫の本態解明に取り組んでいます。

【固形腫瘍内で長期に作用する新規細胞免疫療法の開発】

上記研究で得られたがん免疫療法耐性機序を治療標的として、有効に固形腫瘍内へ浸潤、活性化、長期に維持されるキメラ抗原受容体 (CAR)/T細胞受容体 (TCR)遺伝子改変T細胞療法の開発を行っています。現在、これらのT細胞療法のFirst-in-human trialにおけた非臨床試験と治験実施体制の整備を行っています。



医療 AI 研究開発分野

分野長：浜本 隆二 (Ryuji HAMAMOTO, Ph.D.)



Mission

- ☀ 実臨床応用を志向した AI 搭載医療機器の開発
- ☀ がんの統合的理解のための機械学習を用いたマルチオミックス解析
- ☀ 医療 AI 研究開発基盤としての統合データベースシステムの構築

Passion



人工知能技術を用いて新規がん診断システムや個別化医療実現支援システム、新規創薬設計システムの開発研究を行っています。

Innovation

近年深層学習を中心とした機械学習技術の進歩、安価で性能の高いGPUが開発されたこと、また公共データベースの拡充によりビッグデータの利活用が可能になってきたことなどを理由に、人工知能 (AI) 技術への期待が高まっております。実際、空港の顔認証や自動翻訳、また自動運転など社会において幅広くAI技術は既に活用されております。医療分野も例外ではなく、米国FDAより承認されたAI搭載医療機器プログラムは100種類を超え、本邦においても、我々の研究成果を含め複数のAI搭載医療機器プログラムが薬事承認を受けております。その潜在能力の高さからAI研究開発に関しては、米国や中国などの世界列強国が鎬を削って研究開発を進めており、その競争は年々激化しております。

我が国においても、2016年1月に閣議決定された第5期科学技術基本計画の中で、Society 5.0という目標とすべき新しい社会のコンセプトが発表され、その目標達成に向けてAI技術を基盤技術として活用していくことが明文化されており、政府の方針としてAI開発は重点領域の一つとして認識されております。このような状況下、我々は日本国内に先駆けて、2016年に大型医療AI研究開発プロジェクト“人工知能を活用した統合的ながん医療システムの開発”プロジェクトを開始いたしました。本研究プロジェクトはJSTの戦略的創造推進事業CRESTの1課題として推進され、2018年からは内閣府主導の官民投資拡大プログラム (PRISM) “新薬創出を加速する人工知能の開発”プロジェクトがアドオンされ現在に至っております。この間に、世界に先駆ける形でAIを用いたリアルタイム内視鏡診断サポートシステムを開発し、またAI解析を志向した世界最大規模の肺がん統合データベースを構築するなど、複数の重要な研究成果を発表して参りました。

特にAIを用いたリアルタイム内視鏡診断サポートシステムに関しましては、2020年に管理医療機器 (Class II) として薬事承認をうけ (承認番号: 30200BZX00382000)、また欧州においても医療機器製品の基準となるCEマークの要件に適合し、日欧において既に実臨床応用されております。

我々が大切にしておりますのは、“研究のための研究”に陥ることなく、常に“患者さんのための研究”を行うことで、質の高い国際誌に原著論文を発表すると同時に、実臨床応用を大変重要視しております。





分野長：鈴木健一 (Kenichi Suzuki, Ph.D.)

Mission

- 1分子・超解像顕微鏡観察によるがん遺伝子産物のシグナル伝達機構の解明
- 脂質ラフトや液-液相分離などのシグナル伝達場の可視化解析
- がん細胞由来細胞外小胞による標的細胞改変機構の解明
- 新しい光学顕微鏡システムの開発

Passion



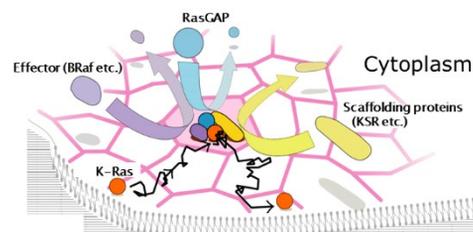
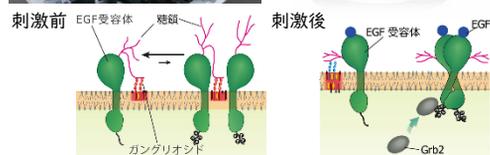
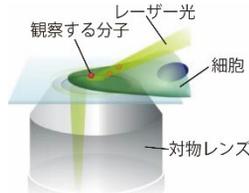
生細胞中のがん遺伝子産物や受容体を1分子ずつ観察し、それらはたらく仕組みを解明し、新しい治療法開発へつなげようとしています。

Innovation

細胞内分子は熱運動しており、ランダムに起こる分子間相互作用は1秒以下しか続きません。我々は、多数分子を観察し、その平均値求めるのではなく、1分子の挙動を追跡し、分子がいつ、どこで、どのくらいの頻度ではたらくかを観察しています (Tanaka et al., Nat. Methods, 2010; Suzuki et al., Nat. Chem. Biol., 2012; Komura et al., Nat. Chem. Biol., 2016; Morise et al., Nat. Commun., 2019)。特に生細胞中のがん関連遺伝子産物を多色同時で超高速1分子・超解像顕微鏡観察することで、起きている事象の本質的理解を試みています。

1. 1分子・超解像顕微鏡観察によるがん遺伝子産物のシグナル伝達・制御機構の解明

受容体型チロシンキナーゼからRasなどのがん遺伝子産物へのシグナル伝達場を直接可視化することにより、そのメカニズムの解明を試みています。例えば、K-Rasは活性化後、細胞膜内層の特定の脂質ドメイン内でクラスター形成し、下流のRafやRasGAPのリクルートを受けることを発見しました。また、EGF受容体は、その細胞外ドメインと糖脂質との糖鎖相互作用により、活性化抑制されることを見出しました。生細胞膜上、分子レベルでのシグナル伝達・制御機構の解明を試みています。



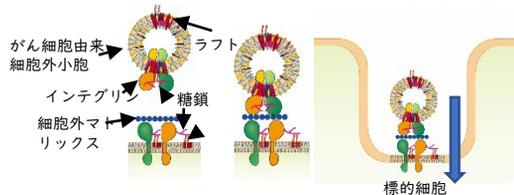
2. 脂質ラフトや液-液相分離などのシグナル伝達場の可視化解析

細胞内では分子間相互作用を促進するために、脂質ラフトや液-液相分離などの構造が形成され、細胞のがん化や抗がん剤の薬効の鍵となっているとも言われていますが、それらは極めて小さく動的構造を持つため、実体がよく分かっていません。我々は、高精度1分子・超解像顕微鏡観察技術を用いて、これら構造を解明しています。

3. がん細胞由来細胞外小胞による標的細胞の改変機構の解明

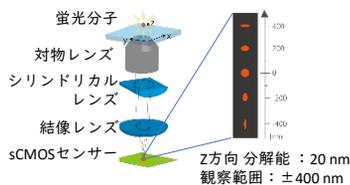
がん細胞から放出された細胞外小胞が、他臓器の細胞内に取り込まれた後、その細胞の周りにはがん細胞が転移しやすい環境が形成されると言われています。しかし、細胞外小胞が標的細胞膜に結合し、取り込まれ、機能する機構はよく分かっていません。我々は、1粒子・超解像顕微鏡観察により、この機構の解明を試みています。

(1) sEVキャラクタリゼーション (2) 結合機構 (3) 取り込み機構 取り込み後の機能



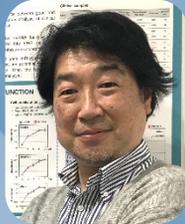
4. 新しい光学顕微鏡システムの開発

1分子・超解像動画観察の3次元化や高精度・高速化を試みています。これにより、細胞内のより多種の分子と構造物との相互作用やその変化を追跡できます。



分子発がん研究ユニット

独立ユニット長：土屋 直人 (Naoto TSUCHIYA, Ph.D.)



Mission

- 💡 マイクロ RNA による発がんネットワーク制御機構の解析
- 💡 マイクロ RNA による腫瘍微小環境制御と転移誘発機構の解析
- 💡 マイクロ RNA の細胞外分泌機構の解析

Passion



マイクロ RNA に着目し、その機能を知ることで、発がんの分子メカニズムを理解し、新たながん治療法や診断法に資する基盤的研究を行っています。

Innovation

私たちのゲノム中には数千を超えるタンパク質非コード RNA の情報が書き込まれています。それらは、個体の正常な発生に必須の機能を有しています。その機能異常は、がんを始めとした様々なヒト疾患の誘発と密接に関連しています。

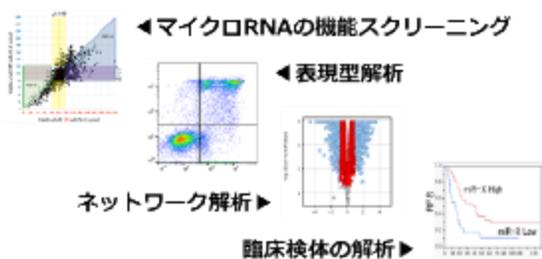
当研究ユニットでは、マイクロ RNA と呼ばれる小分子 RNA を研究題材としています。正常細胞の中で形成される複雑な分子ネットワークの制御には、マイクロ RNA の正確な機能が不可欠ですが、がん細胞の中ではそれらの機能異常が生じています。私たちはマイクロ RNA が支配する細胞内ネットワークを理解することで、がん細胞を知ることに挑戦しています。研究成果は、新しいがん治療法の開発に貢献できると考えています。

最近、マイクロ RNA が、がん細胞から様々な形で分泌され、私たちの体内を循環していることが解ってきました。分泌されたマイクロ RNA は、がん細胞の悪性形質を維持するために、周辺の環境（微小環境）を整備していると考えられます。つまり、分泌されたマイクロ RNA は、周りの細胞に取り込まれて、その細胞の遺伝子発現プログラムを変化させることで、がん細胞に有利な環境を作り出します。具体的には、細胞内マイクロ RNA の機能を分子生物学・細胞生物学・生化学的手法を用いて解析し、がん発生との関連を理解することを目指します。また、細胞外へと分泌されるマイクロ RNA が、どのような経路を通っているのか、分泌されたマイクロ RNA は、どのような振る舞いをするのか、これらの疑問を明らかにし、がんの悪性形質維持との関連を理解することを目指します。

【細胞内】

基礎：がん細胞特異的分子ネットワークを知る

＜分子生物学・細胞生物学・生化学的実験手法＞



応用：標的分子・ネットワークの同定

＜動物実験＞

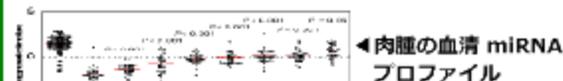
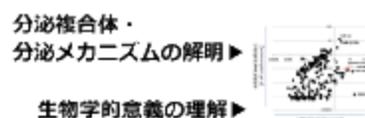
マウスモデルによる検討
治療薬シース・標的としての妥当性



【細胞外】

基礎：細胞間ネットワーク構築を知る

＜がん特異的なプロファイルの解析＞



応用：治療標的・診断へ 早期がん診断法への応用

基礎腫瘍学ユニット

独立ユニット長：大木 理恵子 (Rieko Ohki, Ph.D.)



Mission



最も有名で、最も高頻度のがんで遺伝子異常が生じる、がん抑制遺伝子 p53 の新規機能を解明し、がん治療と診断に役立てます。

Passion



がん抑制遺伝子 p53 は、がんにおける最も重要な遺伝子の一つです。p53 遺伝子の研究はがんの本態解明とその臨床応用に大きく貢献します。

Innovation

【がん抑制遺伝子 p53 とその標的遺伝子の機能解明】

基礎腫瘍学ユニットでは、がん抑制遺伝子 p53 について精力的に研究を進めています。p53 はがんに関わる最も重要な遺伝子と言っても過言ではなく、半数のがんは p53 が変異していることが知られています。P53 欠損マウスは非常にがんができやすく、半年以内に75%が死んでしまうといえ、その重要性がわかるかと思えます。p53 は転写因子であり、受けたストレスの強さに応じて様々な遺伝子の転写を活性化します。細胞周期を止めて過剰な増殖を防いだり、あまりに強いストレスの場合にはアポトーシスにより細胞を死滅させるように指令し、がん化リスクをもとから断つように働きます。技術進展により、マイクロアレイによる遺伝子発現解析や、p53 タンパク質と結合しているDNAの解析といった網羅的解析が可能となり、p53 によって制御される遺伝子群を同定することができました。なにしろ有名な p53 ですので同様な解析を行う研究者は世界中に多数いる状況の中で、私たちはその時点では機能未知だった遺伝子群に着目し、その機能解析にチャレンジしたことにより、p53 に関する研究で世界をリードすることができました。（参考文献：大木理恵子企画『知らせざるp53の肖像』実験医学Vol.35 No.14、Cell, Vol. 136, pp. 535-550, 2009）

【新たに発見したがん抑制遺伝子 PHLDA3】

p53 標的遺伝子の網羅的探索で見つかった PHLDA3 について紹介します。p53 はがん「抑制」遺伝子ですが、反対にがん化を「促進」する「がん遺伝子」も多数存在しています。常にかん抑制遺伝子が優勢に働いていれば良いわけではなく、過剰ながん抑制は細胞増殖を止め過ぎたりアポトーシスを誘導させすぎたりして人体にとって有害な場合もあります。つまり、がん遺伝子とがん抑制遺伝子の働きが適度に拮抗している状態が細胞にとって健全な状態と言えるでしょう。私達は、p53 によって発現誘導される PHLDA3 タンパク質が、がん遺伝子Aktが作ったタンパク質のがん促進機能を阻害することで、がん化シグナルを制御していることを明らかにしました。また p53 の変異があるときには PHLDA3 が発現せず、Akt を抑えきれなくなり細胞ががん化することから、PHLDA3 ががん抑制的に働くことを実証しました。さらに、がんの半数は p53 に変異があると先ほど述べましたが、p53 に変異のないもう半数のがんの中には、PHLDA3 機能が失われているがん種もあつてきました。

この発見は、アップル社の創業者スティーブ・ジョブズが命を落とした膵臓がんに関与していました。インスリンなどのホルモンを分泌する膵臓のランゲルハンス島ががん化するときには、そこでは PHLDA3 遺伝子は機能しておらず、Akt が優勢となつてしまい、そのような患者さんの予後は良くありませんでした。また、PHLDA3 欠損マウスを作製すると、がん化には至らぬもののランゲルハンス島の異常増殖が観察されました。PHLDA3 機能が失われることとがん化促進の関係は、膵臓だけではなく、肺、大腸といった臓器の内分泌組織にも見られ、普遍性があることが分かってきています。これらの結果から、私たちは PHLDA3 が様々な内分泌組織由来のがんのがん抑制遺伝子であると考えています。（参考文献：PNAS, 111 (23), E2404-E2413, 2014）

分子遺伝学ユニット

独立ユニット長：武田 はるな (Haruna TAKEDA, Ph.D.)



Mission

- 💡 Sleeping Beautyトランスポゾンによる生体内スクリーニングを行い、大腸がん転移に關与する遺伝子を同定
- 💡 オルガノイドを用いたがん関連遺伝子の詳細な機能解析

Passion



遺伝子改変マウスやトランスポゾン、CRISPR-Cas9などの遺伝学的アプローチを利用し、がんを制御する分子メカニズムに迫ります。

Innovation

私たちは大腸がんの進展・転移を制御する分子メカニズム解明を目的として研究を行なっています。がん組織は遺伝学的に不均一な細胞集団より構成され、がんの進展に伴い、微小環境に適応したクローンが拡大すると考えられています。Sleeping Beauty (SB)トランスポゾンは継続的に挿入変異を誘発できるため、遺伝学的に不均一な細胞集団を人為的に作成し、これらを生体内で競合させ腫瘍形成を誘導します。

これまでに、SBトランスポゾンスクリーニング法を利用して多数の大腸がん関連遺伝子(Nat Genet, 2015)や、胃がん関連遺伝子(PNAS, 2016)を同定してきました。同定した遺伝子には、ApcやSmad4, Fbxw7, Rspo2などヒト大腸がんで変異の認められる遺伝子が多く、非常に信頼度の高いスクリーニング法であることが示されています(図1)。

この手法を用いて、大腸がんの転移や炎症関連がん形成、治療抵抗性獲得に關与する遺伝子の網羅的探索を進めています。本解析により、大腸がん転移を促進する重要な分子を同定します。また、がん微小環境の変化に適応する分子機構を明らかにします(図2)。

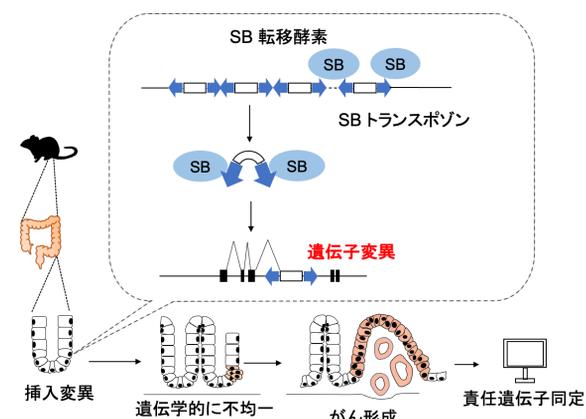


図1. SBトランスポゾンスクリーニング

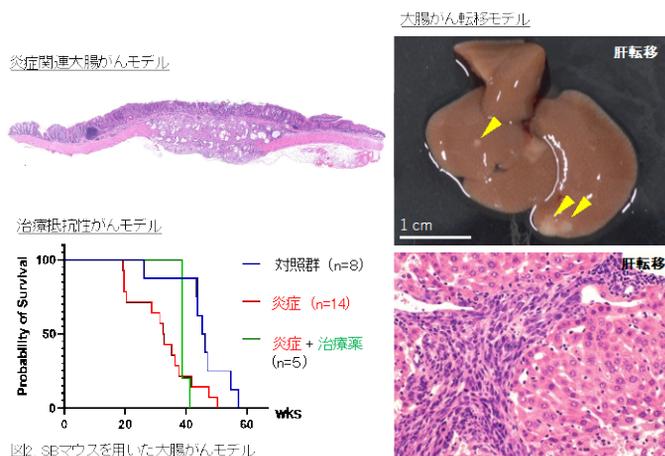


図2. SBマウスを用いた大腸がんモデル

SBスクリーニングにより同定した候補遺伝子の機能検証・機能解析を行うために、オルガノイドやゲノム編集技術を用いた研究も進めています。数多くの候補遺伝子の中から、がんドライバー遺伝子を効率的に抽出するための実験系を開発し、Arid2やAcvr1b, Acvr2aが大腸がん抑制遺伝子として機能することを報告してきました(PNAS, 2019)。現在は、同定した遺伝子のノックアウトオルガノイドをCRISPR-Cas9システムを用いて多数作成し、発現解析、エピゲノム解析、薬剤感受性能を検証する実験を行っています。これにより新規治療標的の同定へ結びつけたいと考えています。

ゲノム安定性制御研究ユニット



独立ユニット長：吉岡 研一（Ken-ichi YOSHIOKA, Ph.D.）



Mission

- 💡 ゲノム不安定性の高リスク状態の特定とそのリスク要因の解析
- 💡 ゲノム不安定性の高リスク状態の誘導・制御機構の解析
- 💡 ゲノム安定性制御を作用点としたがん予防法の開発

Passion



殆どのがんはゲノム不安定性に伴って発症しているため、ゲノム安定性制御により、予防が可能と期待されます。我々はゲノム不安定性を解明し、新規がんの予防法の創出を目指します。

Innovation

従来、『がんは、複製過程でランダムに入る変異が、不運にも“がんドライバー遺伝子”に入った場合に進行する』と捉えられ、『がんは不運の疾患で予防は困難』とされてきました。実際、現在世界的に、主ながん予防対策は二次予防（早期発見・治療）です。しかし、最近の研究知見からは、『殆どはゲノム不安定性に起因して誘導されている』と考えられるため、実際は、『これらのがんは、ゲノム安定性制御による“がん予防”が可能である』と考えられます。我々は、ゲノム安定性制御を作用点とした“がん予防法”の創出を目指しています。

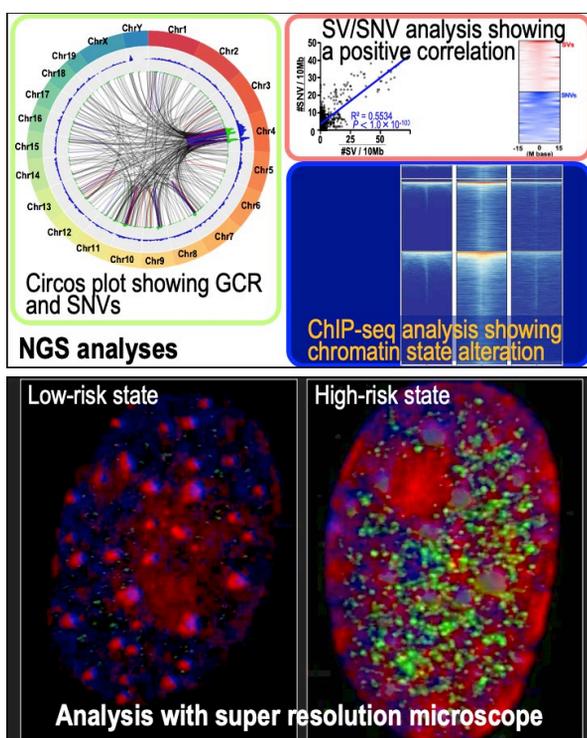
ゲノム不安定性に伴って、DNA 修復エラーや複製エラーに起因した“染色体再編や変異”が誘導されます。しかし、『殆どのがんは、ゲノム不安定性に伴う発症にも関わらず、DNA 修復能の欠損は見当たらない』ため、長く、『どの様に染色体再編や変異が生じるのか？』との疑問がありました。我々は in vitro 解析系を構築し、(1)ゲノム不安定性の影響とそのリスク要因、(2)ゲノム安定性の制御機構を解析しています。

【ゲノム不安定性の影響とそのリスク要因】

これまでに、『細胞に老化様の表現系が現れる背景で、複製ストレスに伴って蓄積した DNA 損傷に起因し、ゲノム不安定性が誘導される（Cancer Sci. 2021, 112: 515）』こと、『ゲノム不安定性に伴い、防御機能（ARF/p53 経路など）の破綻した細胞のクローン進化が誘導される（Nature Com. 2019, 10: 3925）』こと、『このリスクは外的ストレス（放射線ばく露など）によって促進する（iScience 2021, 24: 102313）』こと等を明確にしてきました。現在、UV損傷等の外的ストレス、細胞老化との関係、エピゲノム状態変化の影響などを解析しています。

【ゲノム安定性の制御機構】

これまでに、『高リスク状態でも、一過的なDNA修復能の活性化機構が存在する（Cell Rep. 2015, 13: 2728）』こと、『一部のポリフェノール（がん予防効果が指摘されている）は、ゲノム安定性保持を促進する効果を示す（Sci. Rep. 2020, 10: 5388）』こと等を見出しました。



現在、ゲノム安定性制御を作用点とした“がん予防薬・サプリメント”の創出を目指し、ゲノム安定性制御に資する成分のスクリーニング、さらに、その作用機序を解析し、動物モデルによる“がん予防効果の検証”を進めています。また、リスク診断マーカーの探索も進めています。

がん細胞システム研究ユニット



独立ユニット長：関根 圭輔 (Keisuke SEKINE, Ph.D.)



Mission

- 難治がん患者由来オルガノイド培養系の構築
- 患者由来がんオルガノイドを用いた人為的がん組織培養系の構築
- 人為的がん組織培養系を用いたがん細胞社会の解明と治療法開発

Passion



オルガノイド技術を中心に細胞生物学的アプローチから、がん細胞社会の解明と新規治療法の開発を目指して研究を進めています。

Innovation

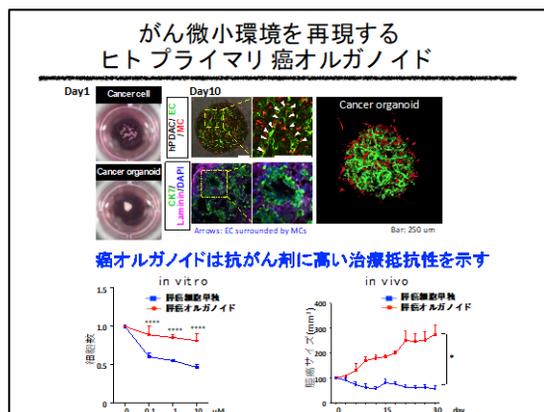
【背景】

難治癌の一つである膵癌は5年生存率は約10%、切除例の術後治療群においても約20%と様々な癌の中でも特に予後不良なことで知られています。これは膵癌は早期発見が困難であること、抗がん剤が効きにくく、転移しやすいことなどが要因と考えられています。さらに、膵癌を含め癌全体の患者数は増加傾向にあり、難治癌の特性を理解し膵癌を含む難治癌の治療法開発につなげることは喫緊の課題となっています。

【がん患者検体を用いた人為的がん組織培養系の構築】

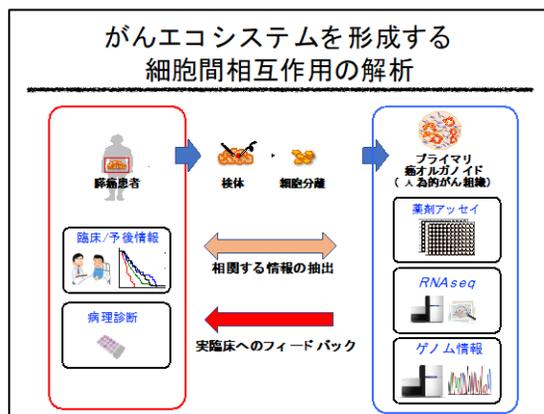
癌の薬剤感受性はin vitro とin vivo で大きく異なることが知られており、有効な抗癌剤が開発されていない要因の一つとされています。近年、癌の間質を構成する間葉系細胞や血管内皮細胞が、癌の治療抵抗性に大きなインパクトを持つことが明らかとなっており、in vitro においてこれらががん微小環境を再現が重要であると考えました。

そこで、これまでに間質を伴う正常組織の人為的再構成法 (Nature, 2013, Nature 2017 等) を基盤とし、日本人膵癌患者より分離したプライマリ癌細胞を用いて、がん微小環境を再現可能なヒトプライマリ癌オルガノイド作製法を開発してきました。



【人為的がん組織培養系を用いたがん細胞社会の解明と治療法開発】

私たちはがんオルガノイド技術を中心に細胞生物学的アプローチから、がん細胞社会の解明と新規治療法の開発を目指して研究を進めています。ヒトオルガノイド培養技術やシングルセルレベルの網羅的遺伝子発現解析技術、遺伝子改変技術などを用いて、癌細胞と癌を取り巻く様々な間質細胞により構成されるがん細胞社会をin vitro で再現し、その個々の細胞の動態や相互作用、転移メカニズムの解明を進めています。このため癌患者手術検体からプライマリ癌細胞を樹立し、癌間質との相互作用の解析、薬剤応答試験、遺伝子発現解析やゲノム解析等を行っています。また、動物個体内(in vivo)や患者検体の解析およびin vitro との比較検討も進めています。



以上のように、がんの基礎研究を通じて、実際のがん患者さんの救命に役立ちたいと考えています。

ゲノムストレス応答学ユニット

独立ユニット長：塩谷 文章 (Bunsho SHIOTANI, Ph.D.)



Mission

- 💡 DNA 複製ストレス応答機構による発がん制御機構の解明
- 💡 ゲノムストレス応答による薬剤耐性獲得機構の解明
- 💡 DNA 複製ストレス応答因子ATR 活性化及びシグナル解析

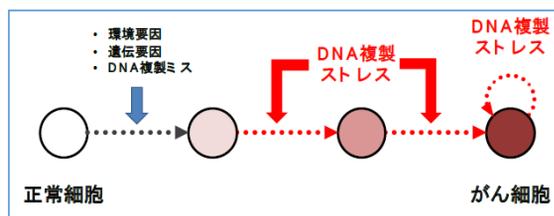
Passion



DNA 複製ストレスに着目し「なぜがんが発生するのか？」という問いに挑戦し、これらから得られる情報をもとに「がんの弱点」を見つけ出し、新しい治療法の開発を目指しています。

Innovation

がんの主な原因は、人間の細胞の設計図であるゲノムDNA へのストレスであると考えられています。ゲノムストレスは環境要因（タバコ、紫外線など）、遺伝要因（BRCA1 変異など）、DNA 複製要因（DNA 複製における不運な間違い）によって引き起こされ、ゲノムDNA の遺伝情報が書き換えられてしまいます（DNA 突然変異など）。

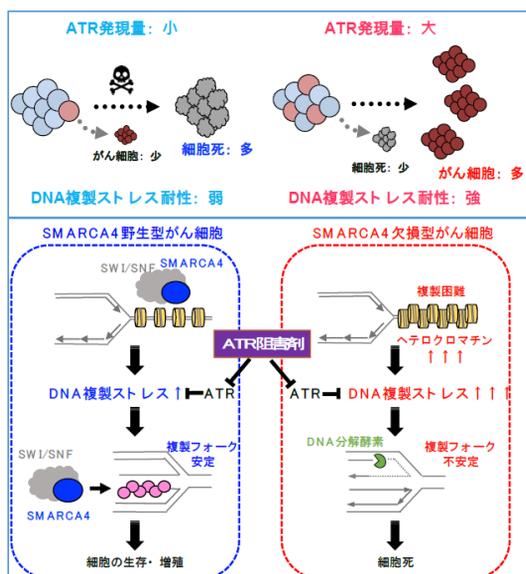


これらのDNA 突然変異によって細胞周期のアクセルが壊れる（踏まれ続ける）ことや、ブレーキが壊れた状態で増殖をくり返すこと（ブレーキが効かない）で、DNA 複製時にさらなるゲノムストレス（DNA 複製ストレス）を引き起こします。DNA 複製ストレスはDNA 複製エラーを誘発するとともに、DNA の一部の欠損・増幅・転座（ゲノム不安定性の獲得）を引き起こし、がんの発生を促進すると考えられています。

我々は、このようなゲノムストレスに細胞がどのように応答し、細胞運命がどのように決まるのかを問う「ゲノムストレス応答学」を探究しています。特にDNA 複製ストレスに着目し「なぜがんが発生するのか？」（正常細胞がどのようにがん細胞に進化するのか）という問いに挑戦し、これらから得られる情報をもとに「がんの弱点」を見つけ出し、新しい治療法の開発を目指しています。ゲノムストレス応答機構は、がんの発生やがんの治療に密接に関係する諸刃の剣です。我々の研究室では細胞モデルを用いた分子生物学・生化学的手法による解析を中心に、動物モデルを利用した検証研究、ベンチで得られた結果をベッドへ橋渡しするTR 研究を通じゲノムストレス応答学を深く追求し、「がんにならない」または「がんになっても治すことができる」将来をめざして日々研究に取り組んでいます。

研究例：①「なぜがんが発生するのか？」

正常細胞においてがん遺伝子が活性化するとDNA 複製ストレスが生じます。これに応答するATR キナーゼの発現が上昇すると発生するがん細胞が多くなることを見出しています。現在このメカニズムについて詳細な解析を行なっています。



研究例：②「がんの弱点」

がん細胞は様々な変異を獲得し、正常細胞に比べてDNA 複製ストレスレベルが高いと考えられています。私たちはSMARCA4 というクロマチンリモデリング因子の変異を持つがん細胞が特にDNA 複製ストレスが強くATR 阻害剤が著効することを見出しました。（Kurashima et al. NAR Cancer 2020）現在大手外資製薬メーカーとも共同研究を行い、ATR 阻害剤療法の開発を進めています。

病態情報学ユニット

独立ユニット長：山本 雄介 (Yusuke YAMAMOTO, Ph.D.)



Mission

- 💡 がん遺伝子異常に基づいたがん治療薬の探索研究
- 💡 シングル細胞発現解析によるがんの本態解明および治療標的の探索
- 💡 miRNAとexosomeによるがん悪性化機構解明、診断・治療への応用

Passion



遺伝子導入による発がんモデルや患者由来細胞の初代培養によるがんの多様性や微小環境に注目した研究を行っています。

Innovation

病態情報学ユニットでは、がん細胞の多様性や腫瘍内の微小環境の解明を目指して研究を行っています。

がん病態がそうであるように、がん細胞の顔つきも複雑かつ多様性に満ちています。このような、がん細胞の特性を理解するためには、多方面からのアプローチが必要不可欠であり、そのための日々の技術革新と想像豊かな研究の発想が求められています。具体的には、生体イメージング、シングル細胞発現解析、化合物ライブラリーによるスクリーニング、組織幹細胞培養技術を用いており、これらの領域で蓄積した経験を基礎に、常に新しく面白い分野の開拓にチャレンジしています。

1. がん遺伝子異常に基づいたがん治療薬の探索研究

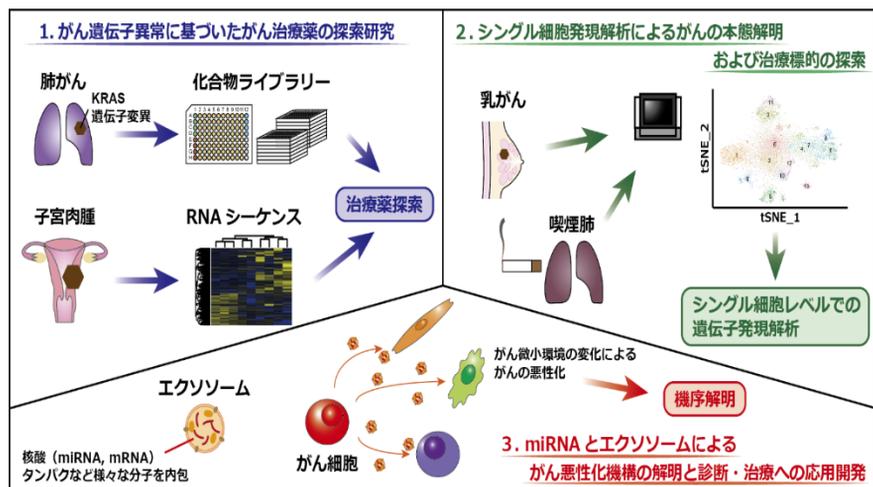
特定の遺伝子変異をもったがんや治療法の少ない希少ながんに対する新規の治療標的の探索を行っています。KRAS 変異を持つ肺がん細胞に対して選択的に抗腫瘍効果を示す薬剤の同定 (Cancer Lett. 2019; JCI Insight. 2021) や希少がんである子宮肉腫に対する新規の治療薬の検証 (Clin Cancer Res. 2022) を行ってきました。

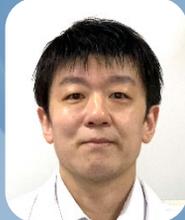
2. シングル細胞発現解析によるがん本態解明および治療標的の探索

シングル細胞レベルでの遺伝子発現解析を行うことで、腫瘍内の細胞の多様性やがん微小環境に含まれている細胞の解析を行っています。対象としては、乳がんの薬剤耐性機構 (Cancer Res. 2019) や早期がんの多様性の解析 (Cancer Res. 2022)、喫煙による肺組織影響の検討 (BioRxiv. 2021) や炎症疾患 (MedRxiv. 2020) についての解析を行ってきました。

3. miRNAとエクソソームによるがん悪性化機構の解明と診断・治療への応用開発

細胞外小胞エクソソームによる細胞間コミュニケーションが疾患に与える影響が注目されています。これまでのがん細胞が分泌するエクソソームの機能解析や (Nat. Commun. 2017; Oncogene. 2019)、その分泌のメカニズムの解明 (Sci Adv. 2020; Cancer Sci. 2020) を目指した研究を進めてきています。





国立がん研究センター 研究所 / 独立ユニット

がん細胞内トラフィック研究 ユニット

独立ユニット長：小幡 裕希 (Yuuki OBATA, Ph.D.)



Mission

- 🔦 がん細胞内における増殖指令(シグナル)の発信源の同定
- 🔦 がん細胞特有の細胞内輸送(トラフィック)の分子メカニズム解明
- 🔦 細胞内トラフィックマシナリーを標的とした新規標的治療薬の基盤的開発

Passion



がん細胞内のシグナル分子の細胞内局在をしてみると、正常細胞のそれと驚くほど異なります。その違いの意義や、その原因となる分子メカニズム、輸送パスウェイの解明を試み、その理解に基づいた治療薬の基盤的開発をおこなっています。

Innovation

「がん発症の原因となる遺伝子産物は、細胞内のどこで悪さをしているのか？」については、ブラックボックスに包まれてきました。例えば、正常細胞の野生型レセプターキナーゼは細胞膜でリガンド刺激をシグナル伝達するため、同様に、がんを引き起こすその変異体も細胞膜に局在し、悪さをしていると考えられてきました。しかしながら、それらががん原性レセプターの細胞内分布を可視化すると、予想外に、ゴルジ体やエンドソーム、リソソームといった「細胞内小器官(オルガネラ)」に集積し、そこからシグナル発信していました。調べた限りは、変異シグナル分子の細胞内局在は、正常型のそれと明らかに異なります。すなわち、変異シグナル分子の局在異常およびオルガネラシグナルは、がん細胞に特徴的であり、本ユニットは、その原因となる分子メカニズムを明らかにし、その理解を新機序の治療薬開発の一助としたいと考えています。

(1) 変異シグナル分子の局在異常

これまでに、KITやFLT3等のチロシンキナーゼ変異体が、マスト細胞腫、白血病、消化管間質細胞腫(GIST)ではエンドソーム系やゴルジ体に異常局在し、オルガネラがシグナルの場となることを発見しました(Nature Commun., 2014; Oncogene, 2017; Cell Commun. Signal., 2019; Sci. Rep., 2021; 右図)。現在、他のがん種(肺腺がん、大腸がん、骨髄腫等)の原因となる変異分子について、興味深い局在を見出しており、波及的展開を試みています。

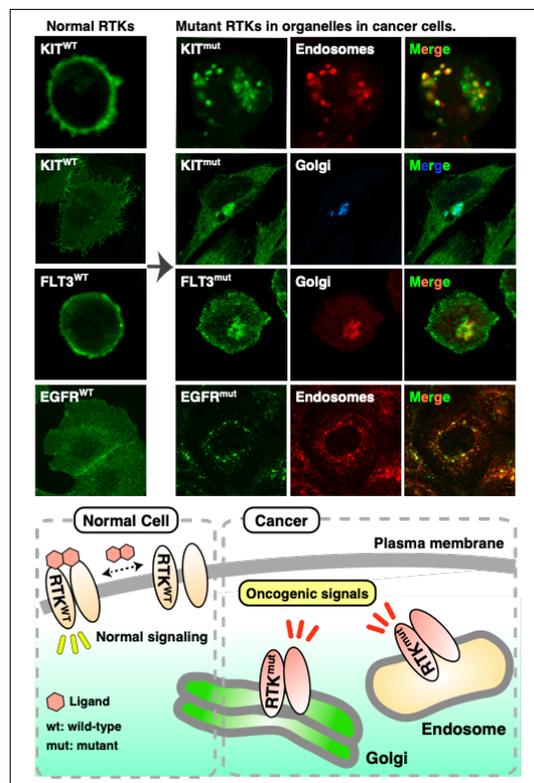
(2) 局在異常の原因となる分子メカニズムの解明

オリジナルのスクリーニング法を構築し、がん細胞を特徴づける「変異分子の局在異常」の原因となるマシナリーの解明を試みています。原因分子群の機能から、変異シグナル分子の細胞内移動のパスウェイ予測をおこないます。

(3) 異常局在の抑制による新規シグナル阻害戦術の開発

これまでに、悪さをする場所に移行させないことが、がんシグナル発信の抑制に繋がることを報告しました(PLOS ONE, 2017; Cancer Lett., 2018; Cell Commun. Signal., 2019; Sci. Rep., 2021)。また、開発中の分子標的薬が、オルガネラでの変異分子の安定性破綻を誘導するという分子メカニズムを発見しました(Br. J. Cancer, 2020)。すなわち、シグナルの場であるオルガネラでのシグナル発信の理解が、新機序の治療薬開発に寄与するものと期待されます。

現在、上記(2)で発見した局在異常の原因マシナリーに対する低分子インヒビターが、変異分子のオルガネラからのリリースを介したシグナル阻害効果を有するを見出しており、標的薬としての基盤的開発を試みています。





Mission

- 💡 最先端オミクス観測に対するデータ解析技術の開発
- 💡 がんの悪性を担う細胞間相互作用のデータ駆動的探索
- 💡 がんの進展におけるオミクス時空間ダイナミクスの解明

Passion



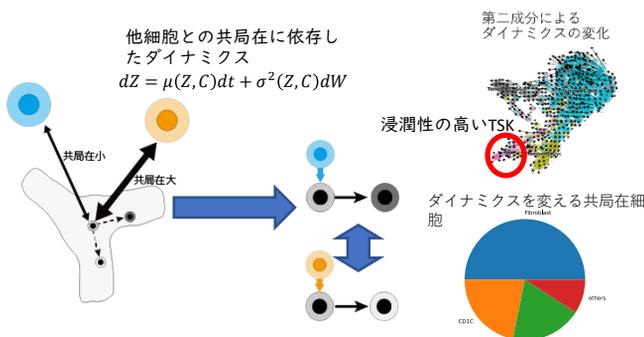
次々と登場する最先端オミクス観測データに対し、機械学習技術や数理モデリングを統合した革新的な情報解析技術開発を行い、がんの進展におけるオミクスプロファイルの時空間動態を捉え、新規創薬標的の探索等、がん医療への貢献を目指します。

Innovation

当研究室では、一細胞・空間オミクス解析をはじめとする最先端のオミクス観測技術に対する情報解析技術の開発を行っています。近年発展の著しい深層学習技術などのデータ駆動型アプローチに対して、生命現象の深い洞察に基づく数理モデリングの技術を融合することにより、これまでにない革新的な解析技術の創出を行います。これにより腫瘍進展の背後にある網羅的分子プロファイルの時空間動態を捉えることができ、腫瘍微小環境下で悪性を決定づける細胞間相互作用の抽出等、がん医療に貢献する生物学的発見を目指します。

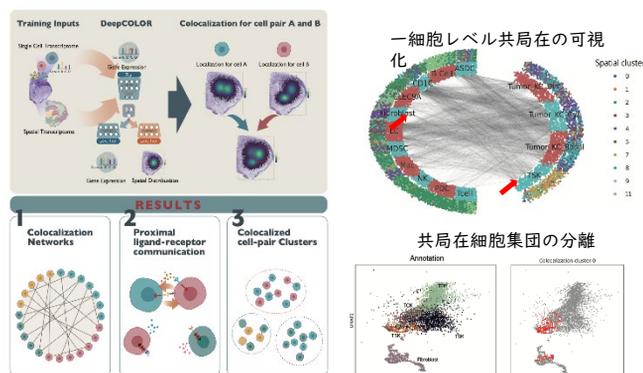
1. 深層生成モデルによる細胞状態ダイナミクスの推定

一細胞トランスクリプトーム観測をはじめとしたオミクス観測の大部分は侵襲的であり、スナップショット観測のみが得られます。我々は、スプライシング数理モデルと深層生成モデルの統合により、細胞状態の確率的なダイナミクスを復元するための方法論を開発しています。悪性度の高い腫瘍細胞が生成する過程で働く分子機構の探索等、細胞の状態遷移の分子機構が解明され、がん進展を阻止する分子介入の提案を目指します。



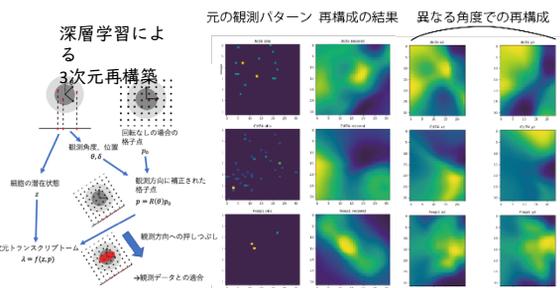
2. 一細胞レベルの共局在解析による細胞間相互作用の解明

細胞間の相互作用とその分子機構を捉えることは、がん治療の標的探索において重要な課題です。我々は、空間的な解像度をもつトランスクリプトーム観測と一細胞トランスクリプトーム観測とを深層生成モデルを用いて統合することで、細胞間の共局在関係と相互作用分子機構の推定を行う解析手法を開発しました。細胞間相互作用を空間オミクスからデータ駆動的に解明する方法論の開発を通して、がん治療の標的となりうる相互作用を網羅的に捉えます。



3. 細胞内オミクス観測に対する情報解析技術の開発

近年、空間オミクス観測の解像度が大幅に改善し、細胞内部の分子プロファイルの網羅的空間分布が取得可能になりつつあります。一方で、Subcellular解像度のオミクスプロファイルを捉える情報解析技術は、まだほとんど登場していません。我々は、このような観測データに対して、深層学習技術の活用により、立体的な空間パターンの再構築技術などの開発を行っています。これにより液-液相分離等により生じる細胞内部のコンパートメントの分子プロファイルを解明します。





国立がん研究センター 研究所
National Cancer Center Research Institute