

[COIの開示]本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はございません。

Field1

炎症・代謝・エピゲノム連環による肺癌発症機構の解明と予防への応用

岡山大学

研究開発代表者名(ふりがな): 富樫 庸介(とがし ようすけ)

概要

慢性炎症・酸化ストレス・活性酸素(ROS)の関与が強い慢性閉塞性肺疾患(COPD)や間質性肺炎は肺癌のリスク因子である。先行研究でがん細胞のmtDNA変異型ミトコンドリアが周辺細胞へ伝播し、ROSにより被伝播細胞でミトコンドリア機能障害・代謝異常・細胞老化を介して抗腫瘍免疫応答の低下・細胞老化関連分泌物質(SASP)の産生増加を引き起こすことを明らかにした。更に、被伝播細胞でもROSの産生が亢進し代謝異常からエピゲノム変容が生じる可能性がある。そこで、変異型ミトコンドリア伝播による発がんメカニズムを解明し、COPDや間質性肺炎でmtDNA変異の発がんリスクを評価する目的で研究開発を行う。将来的な大規模な検証・肺癌発症の新規バイオマーカー/適切なサーベイランス/予防介入へ繋げることができる。更に他がん種や、慢性炎症疾患といったがん以外の様々な疾患の画期的な病態解明にも役立つことが期待される。



E-mail: ytogashi1584@gmail.com

キーワード

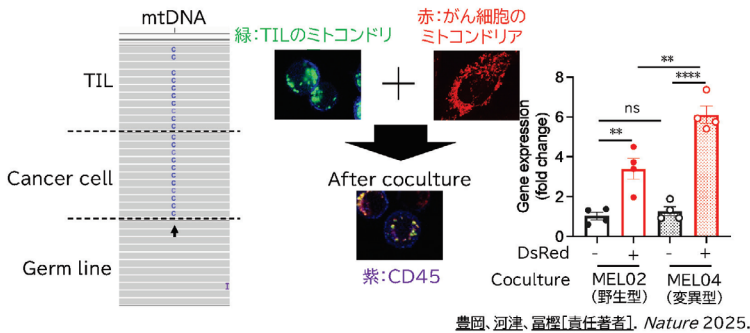
慢性炎症、ミトコンドリア代謝、エピゲノム、発がん

Web: <https://www.cc.okayama-u.ac.jp/tme/index.html>
<https://researchmap.jp/j-ytogashi>

趣味: 出張先で地酒を飲む

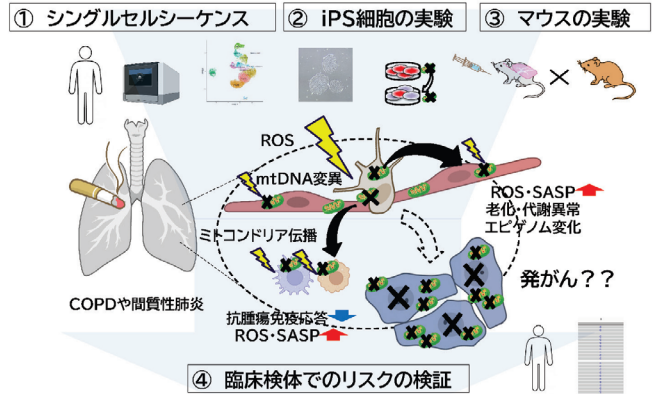
研究内容と成果

【先行研究】



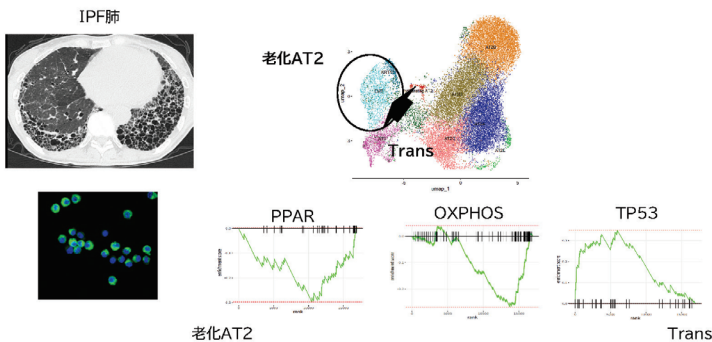
- ✓がん細胞と腫瘍浸潤リンパ球(TIL)で共通のmtDNA変異を同定し、がん細胞から伝播したことを明らかにした。
- ✓被伝播細胞は代謝異常から老化や機能低下を来とし、ROSや老化関連性表現型(SASP)が更に上昇した。

【概要図】



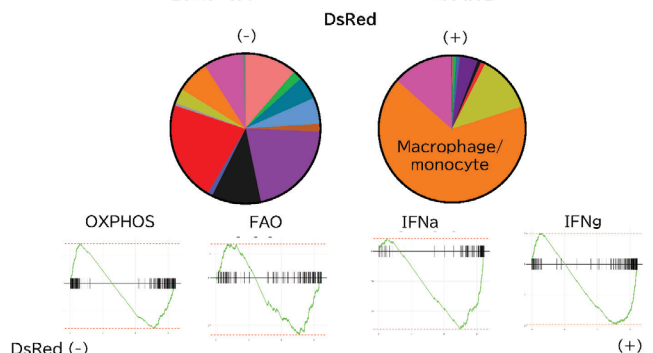
- ✓COPDや間質性肺炎の発がんバイオマーカー/サーベイランス/予防
- ✓他がん種への応用
- ✓他疾患の画期的な病態解明

【IPF移植摘出肺のシングルセルシーケンス】



- ✓IPFに特徴的な老化AT2を同定し、ミトコンドリア障害の遺伝子シグネチャーがエンリッチした。

【被伝播マクロファージの解析】



- ✓単純な伝播ではマクロファージの炎症を誘発している傾向があった。

今後の取り組んでみたいこと

- ✓ 新規解析技術の開発
- ✓ 網羅的なミトコンドリア解析

研究の意義(解決したい課題)

- ✓ 慢性炎症と発がんの二面的な機序の解明
- ✓ mtDNA変異が何故癌でホモプラスミーになるのか? その意義は?

Field1

細菌由来の細胞外小胞を活用したがんリスク診断・予防法の開発

代表機関：慶應義塾大学 薬学部

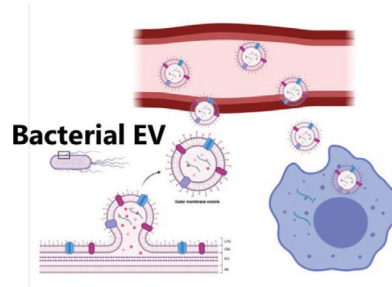
研究開発代表者名（ふりがな）： 松崎 潤太郎（まつざき じゅんたろう）

[COIの開示]
本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業：Reglia inc.

概要

- ヒト細胞と同様に、細菌も、RNAを含む細胞外小胞(bacterial EV; bEV)を分泌する。
- ヒト血清中より、特に肝細胞がん患者で顕著に増加する細菌由来RNA(bacterial RNA; bRNA)を同定した。

bRNAはヒト細胞内で機能を発揮する



松崎 潤太郎
juntaro.matsuzaki@keio.jp

<https://www.keio-nano.jp/>

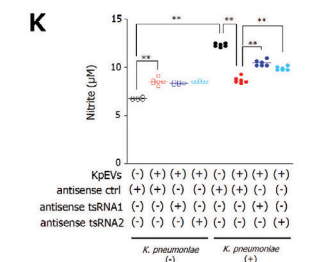
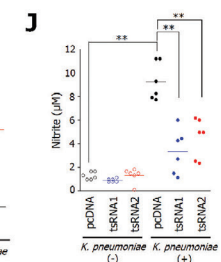
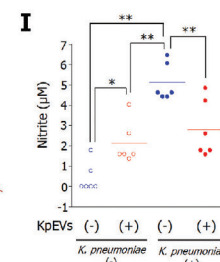
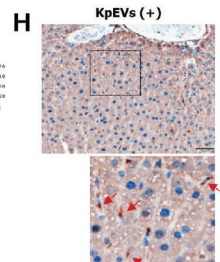
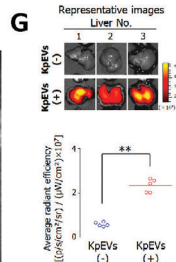
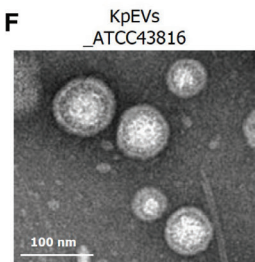
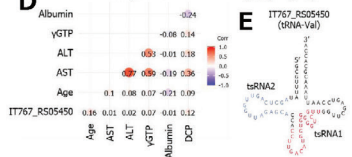
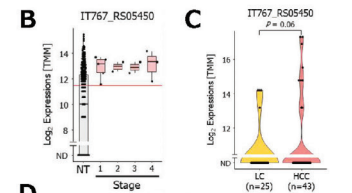
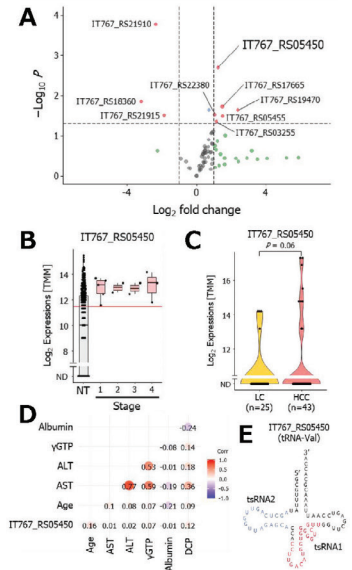


キーワード

細胞外小胞、共生細菌、リキッドバイオプシー

研究内容と成果

- ヒト血清中の細胞外RNAのsmall RNA-seq解析より、肝細胞がん患者において血液中の*K. pneumoniae* RNA fragment (Kp-tsRNA)が増加していることを見出した (図A-E)。
- *K. pneumoniae*のEV (Kp-EV)を超遠心により分離精製する方法論を確立した (図F)。DiRラベルしたKp-EVを尾静注すると、肝臓へ集積する様子が観察された (図G)。
- 肝組織内においてKp-EVを取り込んでいる細胞は主にマクロファージであった (図H)。
- マウス骨髄由来マクロファージの初代培養系を用いて、Kp-EVを添加した後に*K. pneumoniae* 菌体を感染させると、Kp-EV添加のない状態よりもNO産生能が低下した (図I)。
- 同様の*in vitro*アッセイ系で、Kp-tsRNA発現ベクターを細胞内に導入すると、やはりNO産生能が低下した (図J)。
- さらにKp-tsRNAの相補配列となるアンチセンスオリゴの導入を行うと、Kp-tsRNAによって生じたNO産生能の低下が軽減した (図K)。



今後の取り組んでみたいこと

- Kp-tsRNAをバイオマーカーとした肝細胞がん予防戦略の構築。
- Kp-tsRNAに対するアンチセンスオリゴを治療薬開発するために必要な、適切な核酸DDSの開発。

研究の意義（解決したい課題）

- 細菌由来のtsRNAの下流シグナル伝達の解明から、新たな発がんリスク評価や予防介入法の提案へと展開したい。

Field 1 / 領域 2

研究開発課題名：腸内細菌由来大腸がんリスク要因コリバクチンの発がん機序解明と予防法の確立

本課題に関連する開示すべきCOI関係にある企業等：株式会社アデノプリント

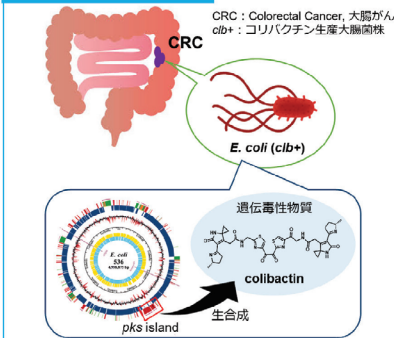
代表機関：静岡県立大学

研究開発代表者名（ふりがな）：渡辺 賢二（わたなべ けんじ）

1. Abstract

2006年に、ある種の大腸菌から*pks-island*という遺伝子群が見出され、それらの菌が遺伝毒性を示したことから*pks-island*が大腸がん因子と示唆された。この*pks-island*から作られる化合物はコリバクチンと命名され、その化学構造は2019年に明らかにされた。それと同時に生産菌と接触させた細胞からコリバクチン-DNA付加体が検出され、またヒト大腸がん細胞のゲノム中にコリバクチン特有の変異シグネチャーが同定されたことにより、コリバクチンが大腸がんに関与することが示された^{1,2)}。2025年の国際共同研究による大腸がんの解析研究では、大腸がん患者の19%にコリバクチン由来の変異シグネチャーが見出され、特に日本の大腸がん患者のコリバクチン由来変異シグネチャーの保有率は50%以上であり、コリバクチンと若年性大腸がんの関係が強く示唆された³⁾。これまでに我々は、コリバクチンの簡便かつ迅速な検出方法の開発に取り組み、コリバクチン産出菌の高速・高感度・高精度検出を可能とするモノクローナル抗体 (IgM) を作製している。今回ADC (Antibody-Drug Conjugate) の作製や免疫染色などの抗体を用いた実験への応用の観点から、コリバクチン産出菌を特異的に認識するIgGモノクローナル抗体の作製を行った。抗体の作製には、当研究室で単離したコリバクチン高生産菌 (*E. coli*-50) と非生産株の免疫サブトラクションを用いた。得られたIgM、IgGの両モノクローナル抗体について、*E. coli*-50の培養液に加えたところ、コリバクチン生産大腸菌特異的に増殖阻害を確認し、コリバクチン生産菌に対する中和抗体活性を見出した。

2. Colibactin



国別の大腸がん患者におけるコリバクチン由来変異シグネチャー (SBS88, ID18) の存在頻度^{3,4)}

国	SBS88 (%)	ID18 (%)	SBS88 or ID18 (%)
日本	37.5	50.0	50.0
アルゼンチン	12.8	12.8	12.8
ブラジル	10.2	16.1	18.2
カナダ	21.3	28.0	28.0
コロンビア	8.7	4.4	13.0
チェコ	13.3	15.6	17.8
イラン	11.5	12.6	13.8
ポーランド	11.2	21.2	23.8
ロシア	10.5	20.2	21.8
セルビア	16.2	18.9	20.3
タイ	13.8	19.1	23.4

日本人 大腸がん患者の5割はコリバクチンが原因

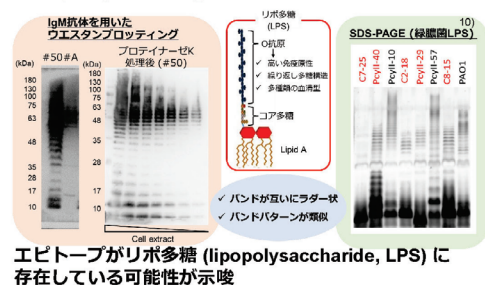
国	pks-islandの有病率	
	大腸がん患者	健常者
イギリス ⁵⁾	67%	21%
フランス ⁶⁾	55%	19%
アメリカ ⁷⁾	-	20%
スウェーデン ⁸⁾	56%	19%
日本 ⁹⁾	64%	27%

大腸がん患者と健常者では*E. coli* (clb+) の保有率に大きな差がある

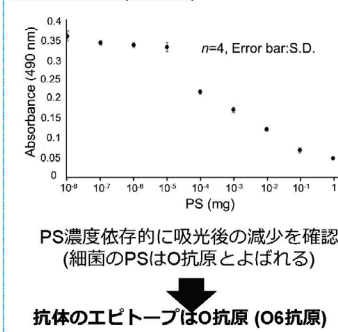
↓
E. coli (clb+) の簡便かつ迅速な検出には
E. coli (clb+) 特異的なモノクローナル抗体が有用

3. Search for epitopes

clb+高生産菌の*E. coli*-50の免疫により
E. coli (clb+) 特異的なIgMモノクローナル抗体を獲得

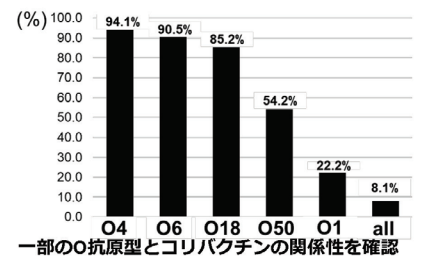


ELISA競合法 (with PS)

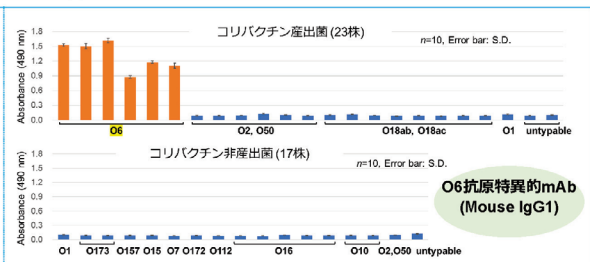
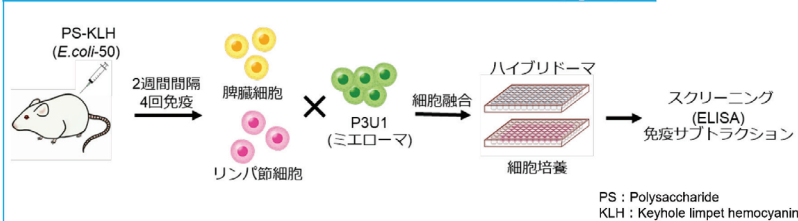


4. Relationship between O antigen and colibactin

NCBIデータベースに登録されている大腸菌の中でclbクスターの保有率が高いO抗原型

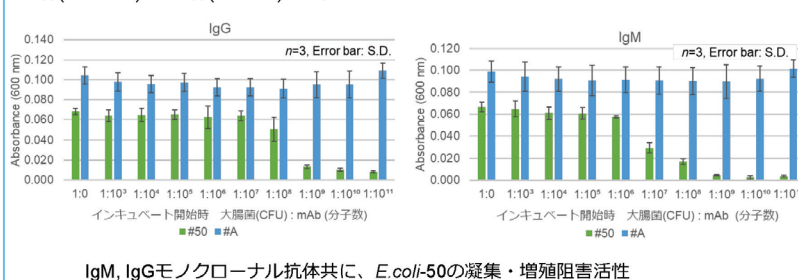


5. Production of monoclonal antibodies (IgG)



6. Neutralizing antibody activity test

clb+株 (*E. coli*-50) と clb-株 (*E. coli*-A) を抗体と共にインキュベート



↓
コリバクチン生産菌特異的な中和抗体

7. Summary

- ✓ O抗原とコリバクチンの関係性を示唆
- ✓ コリバクチン生産菌特異的なIgG, IgMモノクローナル抗体の作製に成功
- ✓ 抗体のコリバクチン生産菌特異的な中和活性を確認

ADC (Antibody-Drug Conjugate) 作製による大腸がん予防法の確立へ

Reference

- M. Xue, et al. *Science* **365**, eaax2685 (2019)
- Y. Yang, C. Jobin, et al. *Nature* **2020**, 580, 194-195.
- Danz-Gay, et al. *Nature* **2025**, 643, 230-240.
- 国立がん研究センター (NCCJ)
- https://www.ncc.go.jp/info/infomation/pr_release/2025/0521/index.html
- Arthur, J. C., et al. *Science* **2012**, 338, 120-123.
- Bus, E., et al. *PLoS ONE* **2013**, 8, e59984
- Gomez, M. R., et al. *Adv. Microbiol.* **2014**, 4, 1085-1075.
- Elkai, V., et al. *Int. J. Cancer* **2017**, 141, 2528-2536
- Watanabe, K., et al. *Sci. Rep.* **2020**, 10, 15221-15224.
- Pourcel, C., et al. *J. Antibiot.* **2020**, 9, 339-342.

Field 1 / 領域 2

分子オミクスデータの統合解析による日本人の腎臓がん発症に関する環境因子の同定と早期診断・予防戦略の開発

代表機関：星薬科大学

研究開発代表者名（ふりがな）：戸塚ゆかり（とつかゆかり）

COI Disclosure Information

Lead Presenter/Principal Researcher:

Yukari Totsuka

I have the following financial relationships to disclose.

All research funds related to the presentation originate from: grants for Aid for Scientific Research (J), AMO (Agency for Chemical Process Promotion), Grants-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan



戸塚ゆかり
totsuka.yukari@hoshi.ac.jp

座右の銘

- 研究と恋愛は同じ（大学院時代の恩師の教え）

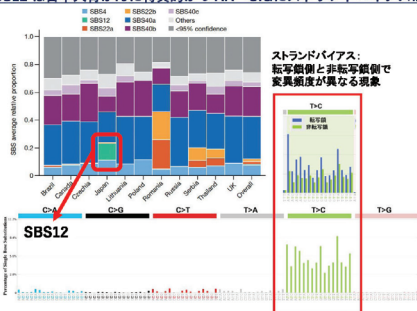
その他

- 生き物を飼うのが好き
- 最近は家庭菜園にハマってます

概要

最近、淡明細胞型腎臓がん(ccRCC)の変異シグネチャーを国別に比較し、SBS12が欧米やタイなどの他の国からは殆ど観察されないのに対して、70%以上の日本人サンプルから検出されることが報告された (Senkin S., et al., Nature, 2024)。SBS12はT:A→C:G変異が優位かつ強いストランドバイアスが観察される特徴を持つことから、これらの変異導入にはDNA付加体が寄与していることが推測され、日本において未知の環境発がん要因が存在し、かつ蔓延していることを示唆している。本研究では、アダクトームおよびメタボロームなどのオミクス解析を使用してゲノム情報に関連した発がん要因の同定とメカニズムの解明を目指す。さらに、これら分子オミクス解析情報を応用し、ハイリスクグループの層別化やリスク評価のためのモニタリングなど、新規予防法の開発についても取り組む。

SBS12は日本人腎臓がんに特徴的かつT:A→C:Gにストランドバイアスがある



キーワード

日本人腎臓がん、変異シグネチャー、分子オミクス解析、環境要因

研究内容と成果

候補要因によるシグネチャー解析

VDC Driver Adductの探索と同定

HPLCクロマトパターン

UVスペクトルパターン

LC-MS/MSフラグメントパターン

◆ SBS12の候補driver adductとなり得る、新規反応生成物2を検出した。今後、同化合物の構造解析を実施し、SBS12との相関について検討する

◆ 変異シグネチャー解析に用いたサンプルやコホートサンプルを用いて、VDC-dA付加体の解析を実施する。

その他候補環境要因による変異シグネチャー解析

VDC, PFAS, Bromochloroacetic acid, Cumene, 1,2,3-trichloropropane, etc

◆ 現在、実験動物、2D/3D培養系を用いて解析中

研究方法 (探索研究)

腎臓がん (淡明細胞型) 実験動物 (N=100) → DNA → 次世代シーケンサー → SBS12

変異シグネチャー解析 (柴田・三宅)

層別化 (SBS12 高値群 (N=30), SBS12 低値群 (N=30))

アダクトーム解析 (戸塚)

メタボローム解析 (大澤)

統合的解析

◆ 日本人腎臓がんの要因・メカニズム解明

1塩基精度DNA付加体計測法

ナノポアシーケンサーの塩基配列読取原理

人工的にO⁶-MedGを1箇所入れたオリゴマー(200 mer)の解析

◆ 付加体導入部位近傍では、コントロールのシグナルとは大きく異なる

アルキル化剤(MNNG)に曝露したcalf thymus DNAの解析

◆ O⁶-MedGを持つオリゴのシグナル平均値近くはMNNG-DNAのシグナルが観察され、こういった部位に付加体が存在する可能性を示唆

疫学的研究

腎がん罹患率別県別

◆ 沖縄県と北海道で高い傾向が観察された

アダクトーム・メタボローム解析

経路図状況

◆ 50症例分のサンプリングは終了し、現在、25症例50検体のゲノム解析を実施中

◆ アダクトームおよびメタボロームは解析を実施中であり、ゲノム情報(SBS12の割合)がわかり次第に判別分析を実施し、SBS12高値群に特徴的な付加体や代謝物の探索を行う

今後の取り組みでみたいこと

□ イメージングMSを用いて付加体や化学物質の空間解析と体細胞ゲノム変異のモザイシズムの関係をみてみたい

研究の意義 (解決したい課題)

□ SBS12に関連する環境要因を明らかにし、日本人の腎臓がん発症要因とそのメカニズム解明

□ 分子オミクス解析情報を応用した新規予防法の開発

Field 1 / 領域 2

【COIの開示】

本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はございません。

造血器腫瘍の発症予防を目指したクローン性造血早期検出手法の開発

代表機関 国立がん研究センター 研究所がん進展研究分野

研究開発代表者名 (ふりがな) : 吉田 健一 (よしだ けんいち)

概要

クローン性造血 (CH) とは、ドライバー遺伝子変異の獲得などにより造血細胞がクローン性の増殖をきたしている状態である。本研究ではコホート研究において保存された血液試料のゲノム解析によりCHを検出し、CHやそのゲノム異常とその後の造血器腫瘍などの疾患の発症との関係を、また経時的検体の解析によりCHから造血器腫瘍へとクローン進化の過程を明らかにする。



発表者のメールアドレス : keyoshi2@ncc.go.jp

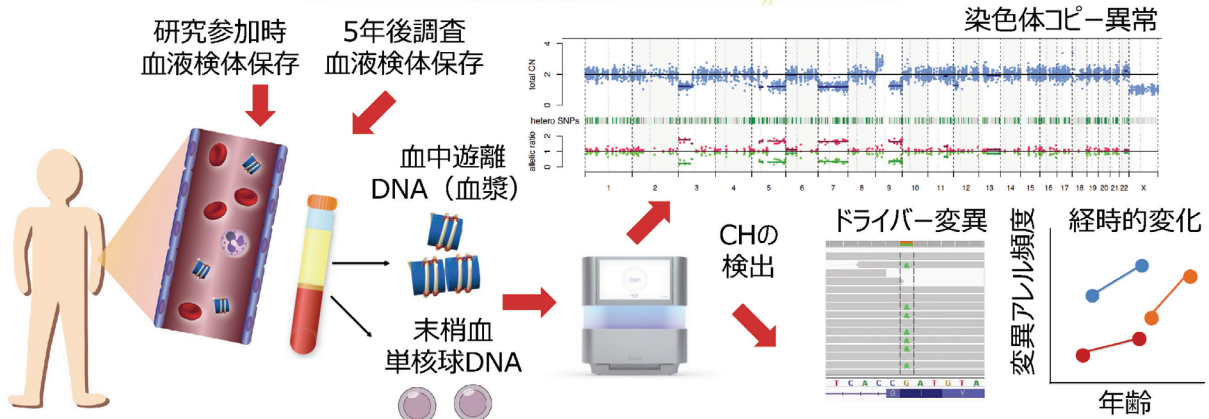
研究室URL : https://www.ncc.go.jp/jp/ri/division/cancer_evolution/index.html

キーワード

クローン性造血、造血器腫瘍、コホート研究

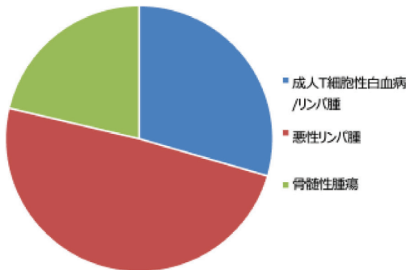
研究内容と成果

多目的コホート研究 (JPHC Study、日本各地約10万人)

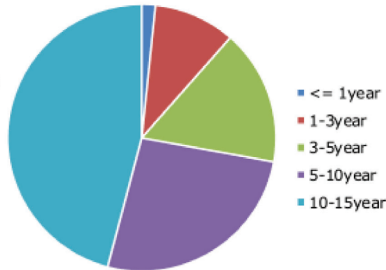


血液腫瘍をフォローアップ中に発症した症例を中心に標的遺伝子シーケンスによりクローン性造血を解析する。参加から15年以内に造血器腫瘍罹患した症例で稀な病型の症例を除いた61症例 (+コントロール) を解析に進めている。

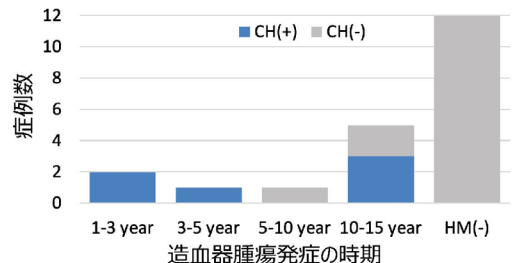
発症疾患内訳



造血器腫瘍発症までの期間



検出されたクローン性造血



今後の取り組みでみたいこと

様々なコホートの試料を活用して、クローン性造血から造血器腫瘍へのクローン進化の過程を明らかにしたいと考えています。高感度なクローン性造血の検出手法の開発にも取り組みたいです。

研究の意義 (解決したい課題)

本研究により、クローン性造血の早期検出により、造血器腫瘍の早期発見や予防につなげたいと考えています。

Field 1 / 領域 2

[COIの開示]本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

がん予防法開発を目指したがん共通抗原の標的妥当性の検証

代表機関：国立がん研究センター

研究開発代表者名（ふりがな）：吉見 昭秀（よしみ あきひで）

概要

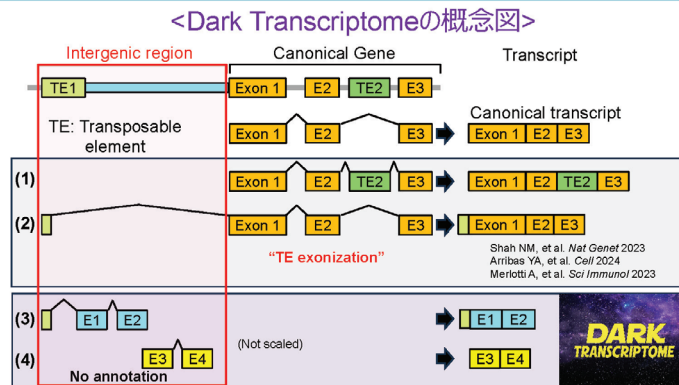
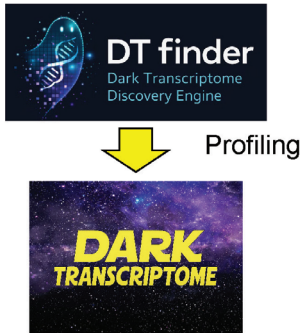
独自技術DT finderによりAnnotationのない "Dark Transcriptome" (DT) のprofilingが可能になった。一部のDTは翻訳され、免疫原性を持つことが確認されることから、パネル型mRNAがんワクチンの開発により、がん治療法、将来的には積極的がん予防法の臨床実装を目指す。

キーワード

ネオ抗原、mRNAがんワクチン、がん予防

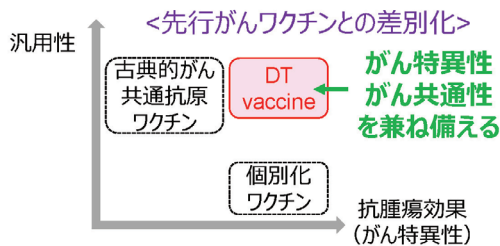
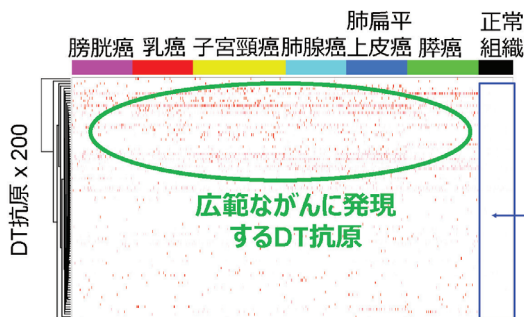
研究内容と成果

DT finderの開発に成功

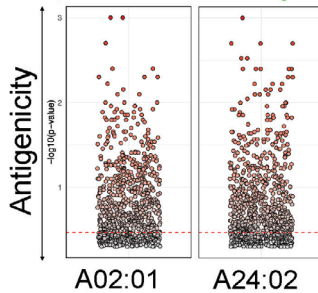


約430,000種類のDTを同定
うち約90,000種類ががん特異的=正常組織発現ゼロ

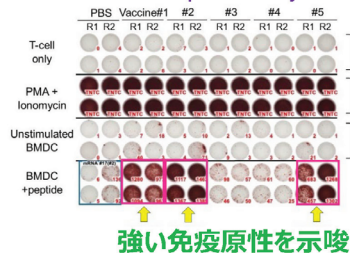
<ランダムに選んだがん特異的DT200種>



<NetMHCpan prediction>
> 4,000以上の有望なepitope



<ELISpot assay>

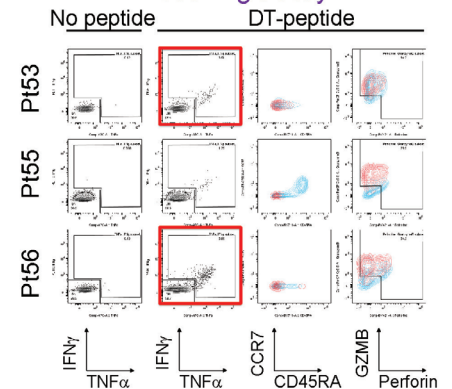


<Immunopeptidome>

Sequence	FDR	CRC	UCEC	HNCC	MEL	OCA	RCC
S●●L●N●F	0.05	1/32	0/5	0/2	0/2	0/1	0/2
K●R●Q●F●E	0.01	4/32	3/5	2/2	1/2	1/1	1/2
V●S●L●K●L	0.01	0/32	0/5	0/2	1/2	0/1	0/2
L●A●I●E●F	0.01	1/32	1/5	1/2	0/2	0/1	0/2

少なくとも一部のDTは翻訳
→Processing →抗原提示される

<Cooking assay>



今後の取り組みでみたいこと

- ✓ スタートアップ設立による非臨床試験実施
- ✓ 企業導出
- ✓ がん横断的mRNAワクチンパネルの設定
- ✓ 個別がんmRNAワクチンパネルの設定
- ✓ 将来的に、がん予防への応用

研究の意義（解決したい課題）

- ✓ Off-the-shelfでの製造が可能で、かつ有効ながんmRNAワクチンが限定的。
- ✓ がん予防に応用可能なmRNAワクチンはない。
→この2つの問題を同時に解決。



吉見昭秀（よしみあきひで）
メールアドレス：
ayoshimi@ncc.go.jp

研究室URL：

座右の銘：Absence of evidence is not evidence of absence.

趣味：ピアノ、フルーツ、登山、読書 (> 年間70冊)

Field 1 / 領域 2

【COIの開示】本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はございません。

前がん病変のミトコンドリアDNA による免疫監視 破綻の詳細解明とがん予防への応用

千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学
池田 英樹 (いけだ ひでき)



E-mail: hikeda-cib719@chiba-u.jp
趣味: 筋トレ, アニメ, ワイン
好きな映画: セッション, 鬼滅
好きな旅行先: 沖縄

概要

本研究は発がん機構の詳細解明のため、前がん病変での細胞老化に伴うミトコンドリアDNAの細胞外放出などの動態が、免疫監視を破綻させて発がんを促進する機序である可能性について検証する。マウスモデルでの免疫動態解析, *in vitro*でのmtDNA放出機構の同定や予防法の検証, 臨床検体の解析により、リスク予測や予防法開発に繋げる。

キーワード

ミトコンドリアDNA(mtDNA), 細胞老化関連分泌現象(SASP), 免疫監視

研究内容と成果

細胞老化やミトコンドリア機能障害は、発がん初期の現象として注目されている。老化細胞から放出されるmtDNAは炎症性物質SASPの分泌を促す。SASP作用は発がん初期にはがん抑制的に、後期には免疫監視を破綻させてがん促進的に働く二面性が示唆されているが、その転換点や詳細な機構、mtDNAの関与については未知である。我々は過去にがんのミトコンドリア/mtDNAがT細胞へ伝播し、T細胞機能を抑制するがん免疫逃避を報告した[図1]。本研究はこの細胞間mtDNA動態という視点を基に、発がん免疫監視制御の詳細を解明し、予防・治療法確立を目指す。

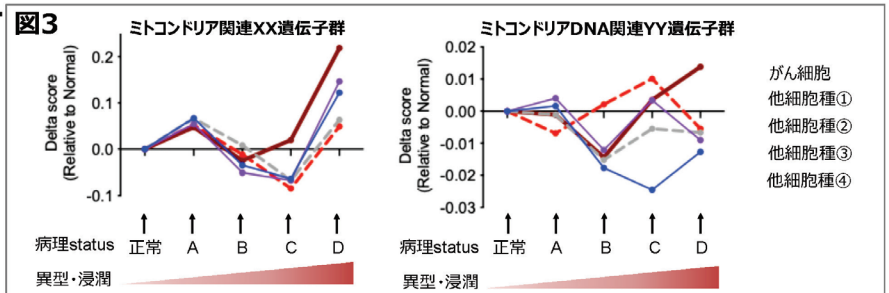
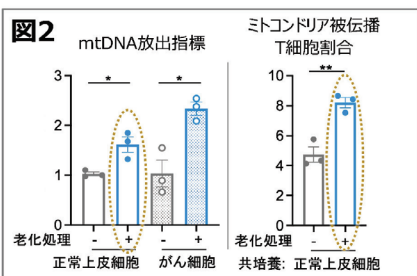
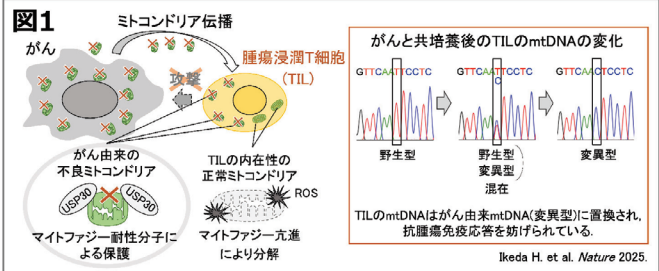
2025年10月より研究を開始した。下記項目の統合を目指す。

- ① 発がん過程の免疫微小環境のダイナミクス解析
- ② 細胞老化とmtDNA伝播による免疫抑制機序の解明
- ③ mtDNA伝播制御による発がん予防法の検証
- ④ 臨床検体を用いた標的妥当性の検証

①では発がん過程の免疫微小環境の変化とミトコンドリア関連因子との相関を解析し、③ではそれらへの治療介入が生体内で免疫応答を改善し発がんを抑制できるか検証する。現在評価のためのマウスモデルを作成・導入中である。

②では老化細胞が免疫監視を抑制する機構を*in vitro*で解明する。実験的に老化させた上皮細胞とT細胞間でもmtDNA放出やミトコンドリア伝播が生じており[図2]、今後被伝播細胞の機能解析やmtDNA動態関連因子の同定と、それら制御のための治療薬候補の同定を目指す。

④では①-③の妥当性を頭頸部、肺、大腸などの臨床検体で検証する。現在臨床検体の収集中であるが、肺がんの前がん病変から浸潤過程における各病理段階組織の単一核(sn)RNA-seqのデータから、異型上皮/がん細胞におけるミトコンドリア関連因子XX遺伝子群とmtDNA関連因子YY遺伝子群の発現の変化を解析すると、肺の発がん進展中にはこれらの重要な転換点が存在することを見出した[図3]。これら要因の詳細や相互的影響、治療標的となりうるかなど他オミクスと統合して更なる解析を進める。



今後の取り組みでみたいこと

上記項目の完遂を目指した上で、血液でのがん予防など社会実装を目指す。また空間解析・数理モデルなど得意な研究者とともに微小環境中代謝物やmtDNA動態をシミュレーションし最適な介入タイミングを予測するようなモデルを検討したい。

研究の意義 (解決したい課題)

免疫監視の破綻、発がん許容となる転換点の詳細を解明するだけでなく、独自のmtDNA伝播制御等に基づいた予測マーカーや予防法の確立で、患者予後改善と医療費適正化という社会的・経済的課題を解決する。

Field 1

異常ミトコンドリアに基づく慢性炎症発がん機構の解明と予防への応用

代表機関 岡山大学

本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はございません。

研究開発代表者名 (ふりがな) : 石野 貴雅 (いしの たかまさ)

概要

慢性炎症からの発癌に関して、酸化ストレス・ミトコンドリア異常に注目し、マウスモデルを交えて発がんへの関与を解明する。また、独自の実験系を用いて、ミトコンドリア異常を標的とした発がん予防の為の標的を探索する。更に、臨床検体の解析にも取り組み、ミトコンドリア異常が慢性炎症発がんを予測するバイオマーカーとなる可能性も明らかにする。本研究を通じて炎症発がんに寄与するミトコンドリア異常に注目した新規がん予防法やバイオマーカーなどに繋げる。



Mail: t.ishino.0826@gmail.com

Web: <https://www.cc.okayama-u.ac.jp/tme/index.html>

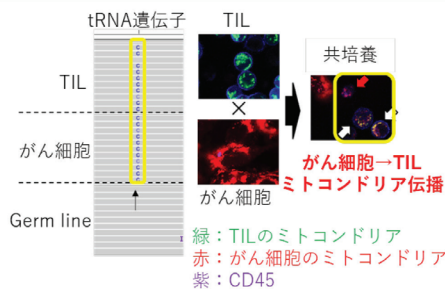
趣味: 剣道、ギター、グルメ

キーワード

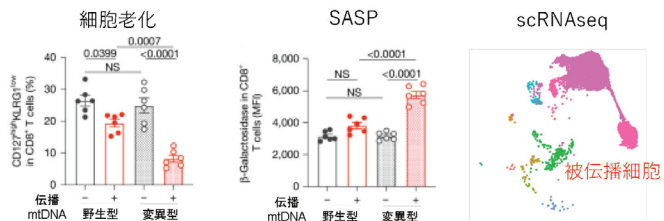
慢性炎症発がん、ミトコンドリア、免疫監視機構

研究内容と成果

背景

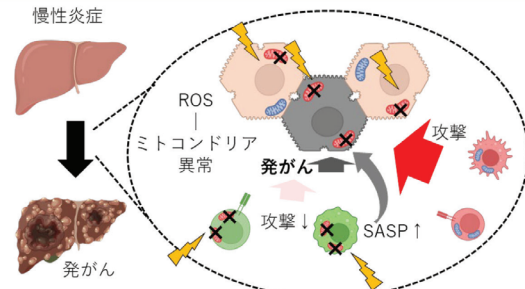


- 先行研究で腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) にがん細胞と共通のミトコンドリアDNA (mtDNA) 変異を同定し、**がん細胞からTILへのミトコンドリア伝播**を明らかにした。



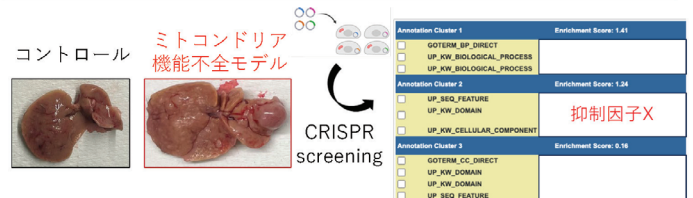
- mtDNA変異型ミトコンドリア被伝播TILは、ミトコンドリア代謝異常から、細胞老化やSASP産生増加など、腫瘍促進的に表現型変化していた。
- シングルセルシーケンスにも取り組み、様々な免疫細胞へミトコンドリア伝播を介してミトコンドリア異常が広がることを明らかにした。
- 慢性炎症性疾患とミトコンドリア異常の関係から、慢性炎症での**ミトコンドリア異常の広がり**と**発がん機構**の関係解明を目指す本研究を着想した。

目的



- ミトコンドリア異常の広がりが発がんに寄与する機序の詳細解明
- ミトコンドリア伝播や機能異常に介入する新規予防法の確立
- ミトコンドリア異常に基づく発がん予測の新規バイオマーカーの確立

成果



- 免疫細胞特異的ミトコンドリア機能障害マウスに発がんモデルを導入したところ、有意に発がんが促進されていた。
- 伝播標的因子を探索するためにCRISPR screeningを行った上で、独自に抑制因子Xを見出し、予防標的となることを明らかにした。

今後の取り組みでみたいこと

- 肝胆膵がんの臨床検体解析を交えた病態解明による、新規バイオマーカーや治療法の探索
- 免疫と他分野の融合によるがんの病態解明

研究の意義 (解決したい課題)

- ミトコンドリア異常に基づき、慢性炎症発がんの機序解明に繋がることを期待している。
- 現状未確立な発がんのバイオマーカーや予防治療の確立を目指したい。

Field 1 _がんの予防に関する研究

腸門脈連関が制御する免疫寛容機構の理解に基づくがん予防法の確立

がん研究会 がんプレジジョン医療研究センター 分子免疫研究部 熊谷尚悟 (くまがいしやうご)

概要

代謝機能障害関連脂肪肝炎(MASH)肝臓およびMASH関連肝がん局所で1細胞レベルの多層的解析基盤を構築し、腸肝循環に基づく微小環境と免疫応答、慢性炎症による細胞変化を時空間的に解明する。発がん予測モデルと新規治療法を開発し、先制医療へ展開する。



熊谷尚悟

shogo.kumagai@jfcr.or.jp

キーワード

がん免疫、代謝機能障害関連脂肪肝炎、肝細胞がん

研究内容と成果

<研究背景>

肥満や糖尿病に代表される代謝性疾患の増加に伴い、MASHによる慢性炎症が肝硬変・肝細胞がんへ進展する例が増えている。特にMASH関連肝がんは従来のウイルス性肝がんより増加速度が速く、免疫治療への奏効率も低いことが課題である。一方で、同じ慢性炎症でも発がんに至る場合と至らない場合があり、その決定要因は未解明である。発がんを促す炎症と抑える炎症の違いや、慢性炎症から発がんへ至るトリガーの解明は、がん予防の鍵となる。

<研究内容>

1. 腸肝循環を中核に据えた時空間シングルセル統合
門脈由来の腸内・胆道因子を含む微小環境を前提化し、細胞系譜と免疫応答を時間軸つきで因果接続。従来の断面解析では得られない“発がんトリガー”の実体に迫る。
2. 組織—体液—微生物叢のペアリング収集設計
肝組織・周囲正常・血液・便・胆汁を同時取得してクロスリファレンスする。組織内現象と全身・腸内環境の対応関係を直接検証でき、バイオマーカーと標的の外的妥当性が高い。
3. 発がん前から進展までの縦断コホート
未発癌MASH→HCCまでを連続サンプリングし、不可逆化の閾値や責任分子を同定する。予測—介入タイミングの設計に直結する。
4. マルチオミクス×数理モデルのトランスレーショナル循環
免疫・ゲノム・代謝・細菌叢を統合学習し、進行トラジェクトリを定量予測する。モデルの示唆を再実験で検証する往復プロセスにより、実装可能な治療戦略へ迅速に接続する。
5. 先制治療開発への直結性
同定標的に基づく抗炎症・免疫再プログラム戦略を提示し、発がん前予防—超早期—早期治療をシームレスに実装可能。免疫療法不応のMASH-HCCに対する差別化アプローチとなる。

今後の取り組みでみたいこと

MASH由来の慢性炎症が発がんへ進む臨界点を高精度に予測するため、マルチオミクスデータと数理モデルを統合した発がんリスクスコアの開発に取り組みたい。また、同定した責任分子を標的とした先制的治療介入の有効性を、臨床検体とモデル系で検証する体制を構築したい。

研究の意義 (解決したい課題)

MASHに伴う慢性炎症がなぜ一部で発がんへ進むのか、その決定要因は未解明である。本研究は、発がんを促す炎症と抑制する炎症の分岐点、ならびに発がんトリガーの実体を明らかにする。

Field 1 / 領域 2

【COIの開示】本課題に関連する開示すべきCOI関係にある企業等：エーザイ株式会社

膵臓前がん病変における新規バイオマーカーの分子病態解明に基づく標的妥当性の検証と予防的診断技術の開発

代表機関：京都大学

代表者名（ふりがな）： 瀬海 美穂 （せかい みほ）

概要

膵臓がんは、進行が早く予後不良な疾患であり、その克服には、発症前の段階である「前がん病変」での早期診断と予防的介入が喫緊の課題である。近年、前がん病変PanINは膵臓がん組織のみならず健常膵においても高頻度に認められることが報告されており、これらのうち実際ががんへと進展する「ハイリスク病変」を同定・鑑別することが極めて重要である。しかし、現時点でハイリスク病変を特異的に識別するバイオマーカーは存在せず、前がん病変を診断する方法も確立されていない。そこで、本研究では、膵臓がんモデルマウスで同定した新規前がん病変バイオマーカー“X”の標的妥当性をヒトにおいて検証する。



メールアドレス：
sekai.miho.7z@kyoto-u.ac.jp

京都大学大学院
医学系研究科分子腫瘍学
https://molonc.research.med.kyoto-u.ac.jp/

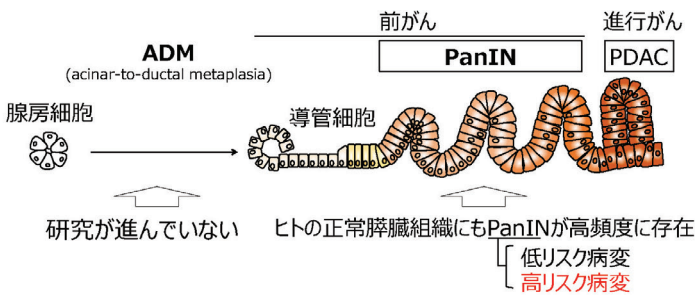
好きな食べ物：焼肉
行きたい旅行先：南米

キーワード

膵臓がん、前がん病変、バイオマーカー

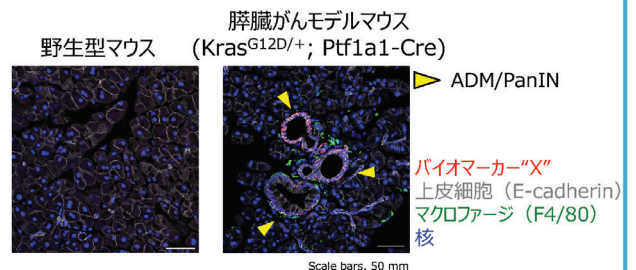
研究内容と成果

膵臓がんの発生・進展過程



前がん病変の高リスク病変を鑑別するバイオマーカーが存在しない

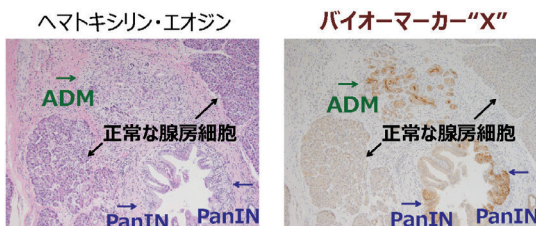
新規前がん病変バイオマーカー“X”の発現



バイオマーカー“X”は、膵臓がんモデルマウスのほぼ100%のADM・PanINで発現する

ヒトADM・PanINにおけるバイオマーカー“X”発現の不均一性

ヒト膵臓病理サンプル 名古屋大学大学院医学系研究科腫瘍病理学 榎本 篤 教授、白木 之浩 講師

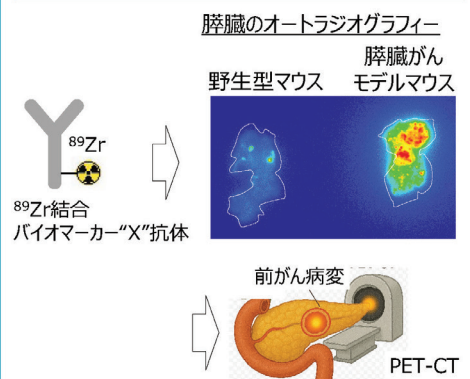


CD44v6 陽性率	
ADM (59病変)	PanIN (28病変)
64.3%	67.8%

バイオマーカー“X” 陽性・陰性病変
↓
全ゲノム・エピゲノム解析
↓
陽性病変に特有の変化を同定

バイオマーカー“X”陽性・陰性病変における分子病態の比較解析により、高リスク病変の層別化としての標的の妥当性を解明する

核医学プローブによる前がん病変診断法



今後の取り組んでみたいこと

これまでマウスモデルを用いて膵臓がんの発がんメカニズムの解明を行ってきましたが、今後はヒトにおける膵臓がんメカニズムの解明にも取り組みたいと考えております。

研究の意義（解決したい課題）

膵臓前がん病変の高リスク病変を識別・層別化し、将来的な膵臓がん根絶に貢献できると考えます。

Field1-1-2 治療関連クローン性造血から造血器腫瘍への進展機序の解明

[COIの開示]
本誌掲載に際し、開示すべきCOI
関係にある企業等はございません。

代表機関 がん研究センター研究所がん進展分野
研究開発代表者名 竹田 淳恵 (たけだ じゅんえ)



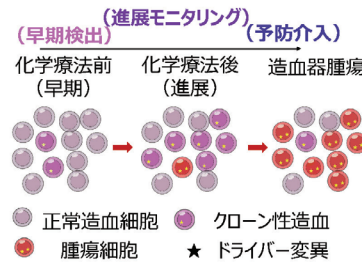
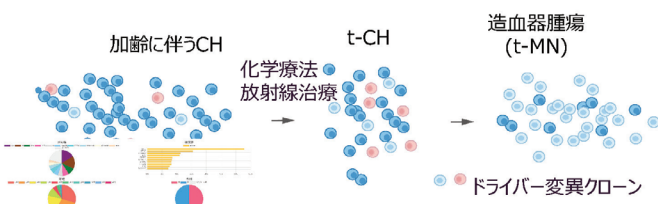
概要

治療関連クローン性造血(t-CH)について

- ▶ 加齢性クローン性造血では、主にDNMT3A、TET2、ASXL1などのエピジェネティック制御遺伝子の変異を高頻度で認める一方、化学療法性クローン性造血では、TP53、PPM1D、CHEK2などのDNA修復・細胞周期制御に関わる遺伝子変異がより頻繁に観察される傾向がある(Hagiwara et al, *Cancer Discov*, 2023)。
- ▶ 固形腫瘍患者において25%にクローン性造血を認め、4.5%に白血病のドライバー変異認め、予後不良因子である (Coombs et al, *Cell Stem Cell*, 2017)。
- ▶ 化学療法は直接的なDNA損傷 (例: トポイソメラーゼII阻害剤による二本鎖切断) も引き起こす (Uryu et al, *Nature genetics*, 2025)。

課題

- ▶ t-CH由来の二次性造血器腫瘍は発症そのものががんサバイバーのQOLを著しく損ない、先行する治療により治療選択肢が限られ、不良な転帰をたどることが多い。
- ▶ 予防的介入が重大なアンメットニーズだが、治療前ベースライン評価から治療中モニタリングまでの包括的システムが未整備である。
- ▶ 分子機序に基づく精密な予防戦略が構築されていない
- ▶ ❖化学療法後クローン性造血の適切なサーベイランス、予防介入策の創出を目指す。



化学療法前後でのクローン性造血の選択メカニズムの解明

クローン性造血から造血器腫瘍へのクローン進化の理解

クローン性造血に対する予防的介入策の検討

キーワード

- ✓ クローン性造血
- ✓ 治療関連クローン性造血
- ✓ 治療関連骨髄性造血器腫瘍への進展機序



- ✓ とても雰囲気の良いlabです。
- ✓ 相談しやすい雰囲気が良い所。
- ✓ e-mail: takeda@ncc.go.jp
- ✓ 好きな本 :
- ✓ 十二国記・天使の囁

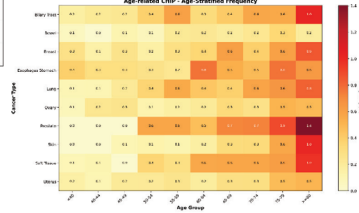
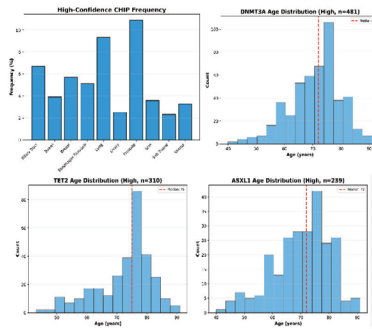
研究内容と成果

- ▶ 解析・使用予定 dataset
- ✓ CCAT

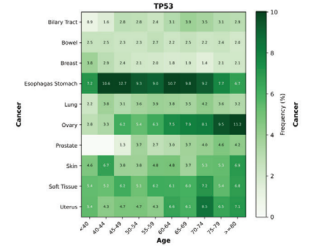
Age-related CHIP

Definition

DNMT3A
TET2
ASXL1
JAK2
SF3B1
SRSF2
U2AF1
ZRSR2



本研究で用いたデータは、C-CAT(Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics)のデータ活用審査委員会において承認された目的の範囲内で利用したものである



- ◆ LungやProstateにCHIPの頻度が高く、OvaryやUterusは比較的低頻度である。
- ◆ 多くの癌種は年齢が上がるとage-related CHIPの割合が増加する。
- ◆ 複数の変異を持つものも高齢層に多く認める。
- ◆ liquid biopsyで検出されたTP53変異はclonal hematopoiesisが腫瘍由来なのか判別困難であった。

- ✓ SCRUM-JAPAN (血液検体解析データも使用可能)

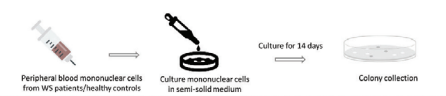
解析予定検体

- ✓ 国立がん研究センター中央病院のレジストリ・バイオバンク
- ✓ 前向き検体収集
- ✓ Li Fraumeni症候群の方の検体

- ◆ TP53片アリル変異がどのようにbiallelic mutationになるのか。複雑核型を獲得するまでの過程を追うモデルとして用いる。

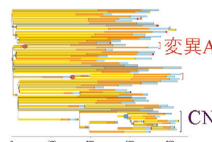
今後の取り組みこと

- ▶ 系統樹によるクローン進化解析



Mutational Signatures

- SBS1 ■ SBS13
- SBS5 ■ SBS18
- SBS40a ■ SBS17a
- SBS2 ■ SBS9



- ▶ 高精度標的シーケンス: 治療誘発性変異蓄積パターン解明
- ▶ Single cell analysis
- ▶ CRISPR, drug screening

解決したい課題

- ▶ 難治性疾患の発症メカニズムの解明、予防介入策検討
- ✓ 例: TP53変異骨髄性造血器腫瘍
- ▶ TP53変異例におけるCNV, SVがphenotypeや予後に与える影響の検討
- ▶ 治療選択のためのゲノムにおけるバイオマーカー探索

【COIの開示】
本課題に関連し、開示すべきCOIはございません。

Field1

透析腎がんの時空間的解析による分子基盤解明及び予防戦略開発

国立がん研究センター

田中 庸介 (たなか ようすけ)

概要

慢性腎臓病患者は生命維持のために人工透析療法を要するが、長期透析患者では腎臓がんの発症率が一般人口の約15倍であることが知られている。透析期間が長期になるほど後天性嚢胞腎と呼ばれる多発性嚢胞性変化を呈するようになり、腎臓がん発症はこの嚢胞形成との関連性が疑われているが、未だほとんど解明されていない。

本研究では網羅的なゲノム解析、空間トランスクリプトーム解析を大規模腎がんコホートに対して行うことで、腫瘍免疫の観点も含めた透析腎がんの分子基盤を解明し、スクリーニング構築に向けた開発を行う。



yotanaka@ncc.go.jp

今年行きたい国：トルコ

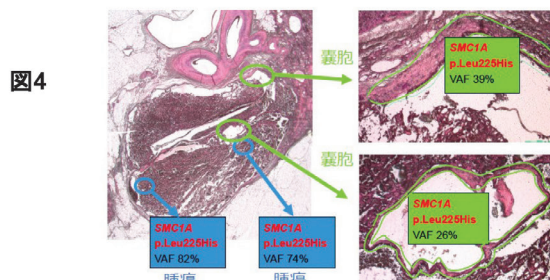
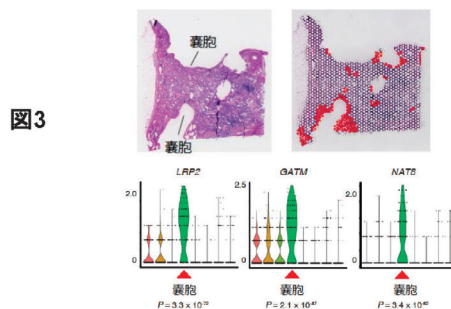
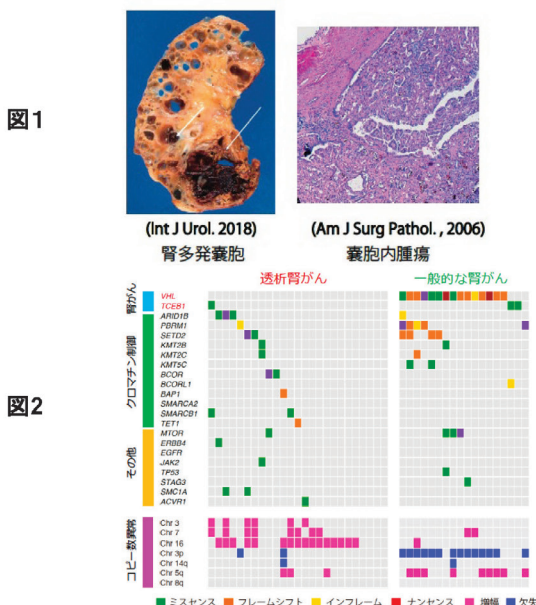
キーワード

透析関連腎がん、慢性炎症、クローン進化

研究内容と成果

透析腎がんの分子基盤解明、及びスクリーニング構築に向けた開発を遂行するために、マルチオミクス技術を駆使した腎がん及び後天性嚢胞腎（図1）の解析を行っている（Cancer Discov. 2025）。

1. 透析腎がんのゲノム異常および発現パターンは非透析患者における散発性腎臓がんとは全く異なることが明らかになった（図2）。
2. 透析患者と非透析患者の非腫瘍部の腎皮質の発現パターンも異なっており、透析下における慢性炎症状態が示唆された。多重免疫染色により、透析下の種々の炎症細胞浸潤増加を確認した。
3. 空間トランスクリプトーム解析では透析腎の腎嚢胞に特異的な、近位尿細管遺伝子高発現のクラスターを同定した（図3）。また、腫瘍部でも連続的に近位尿細管遺伝子が上昇しており、嚢胞および腫瘍が近位尿細管由来であると考えられた。
4. 腎嚢胞および腫瘍は近位尿細管がクローン性に増殖して発生していることがわかった（図3）。



今後の取り組みでみたいこと

見出した標的とした診断薬・治療薬の開発を行ってまいります。

研究の意義（解決したい課題）

透析腎がん患者さんの予後を改善する研究になります。

[COIの開示]
本課題に関連し、開示すべきCOIはございません。

Field1

腸上皮化生の分子基盤理解による発がん予防

国立がん研究センター

田中 庸介 (たなか ようすけ)

概要

慢性炎症などによる上皮細胞への外的刺激は時として化生と呼ばれる、本来その環境に存在しえない分化系統の細胞への変化を生み出す。その中でも腸上皮化生は高い腺がん発症のリスクをはらんでいるが、なぜがん化の脆弱性を抱えているのか、あるいは腸上皮化生の中でもどのようにがん化リスクの多様性があるのかはわかっていない。本申請では尿膜管がん等をモデルとして網羅的なゲノム解析、空間トランスクリプトーム解析を行うことで、腸上皮化生のがん化における役割を探索する。



yotanaka@ncc.go.jp

今年行きたい国：トルコ

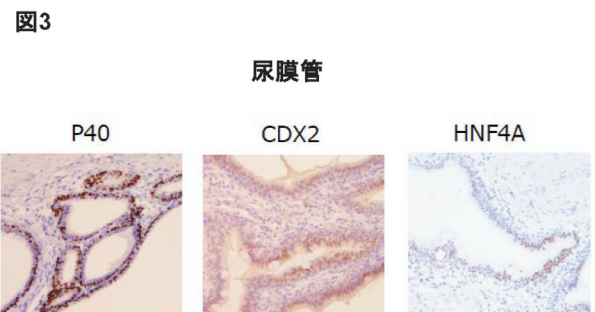
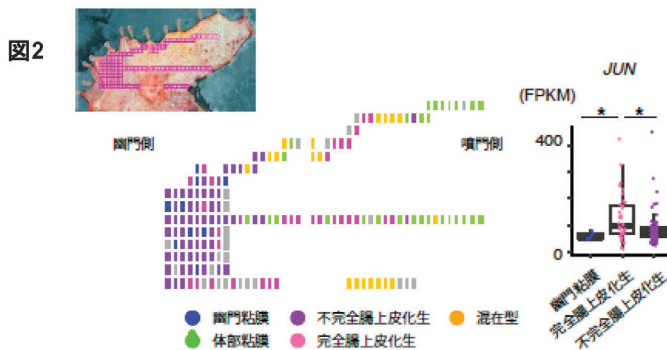
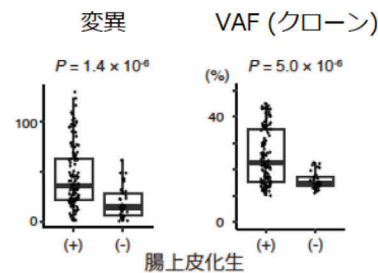
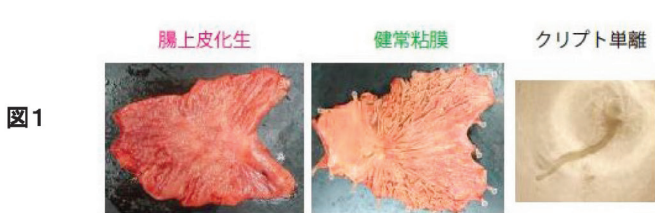
キーワード

腸上皮化生、慢性炎症、クローン進化

研究内容と成果

腸上皮化生の分子基盤解明、及びスクリーニング構築に向けた開発を遂行するためにマルチオミクス技術を駆使し、ピロリ菌感染胃粘膜および尿膜管の解析を行っている。

1. ピロリ感染胃粘膜および尿膜管遺残をモデルとして腸上皮化生のがん化への道筋を明らかにする。まず、腸上皮化生におけるクローン形成パターン (図1)および発現制御異常(図2, 3)を明確にする。
2. 正常組織、腸上皮化生、がんの時空間的な変化と微小環境の連関を解明する。
3. 腸上皮化生のクローン進化、転写異常、微小環境異常を統合することでがん化につながるマーカーを同定し、スクリーニングに応用する基盤を構築する。



今後の取り組みでみたいこと

腸上皮化生の解析で見出した標的とした診断薬・治療薬の開発を行っていきたいです。

研究の意義 (解決したい課題)

腸上皮化生の謎を解明することで予防医学を進歩させたいです。

Field 1

【COIの開示】
本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はございません。

がん細胞強制休眠による再発転移の予防戦略

大阪国際がんセンター研究所
中山 淳 (なかやま じゅん)



E-mail:
jun.nakayama@oici.jp
Researchmap



博士 (理学)
細胞情報学、分子腫瘍学
趣味：映画鑑賞、漫画

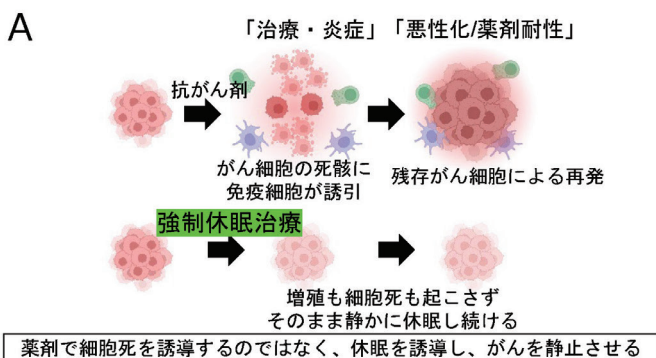
概要

がんにおける死亡原因の多くは転移・再発によるものであり、何らかの理由により休眠したがん細胞が目覚めることが再発の原因の1つと考えられている。すなわち、がん細胞を休眠状態へと導入・維持する薬剤の開発は、がんの再発率を低下させ、がんサバイバーの予後を改善する可能性がある。がん細胞の休眠状態を理解し、「がん細胞強制休眠薬の開発」による「がん休眠療法」を確立し、がん細胞と共存する治療戦略を提案する。

キーワード

休眠、転移再発、乳がん、シグナル伝達、休眠誘導薬

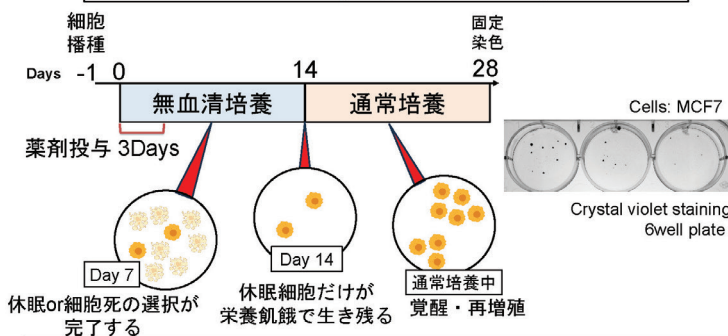
研究内容と成果



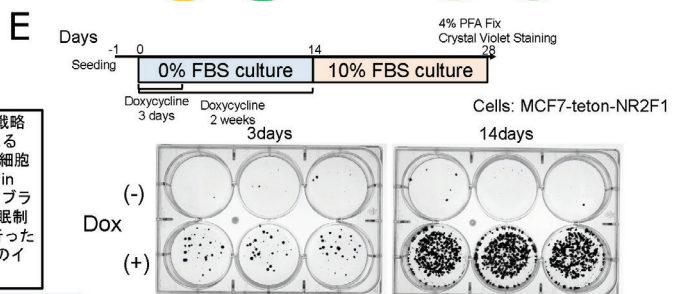
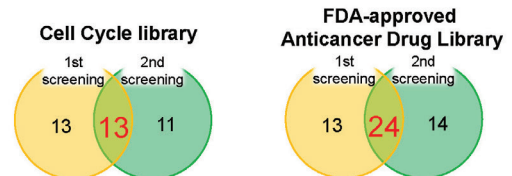
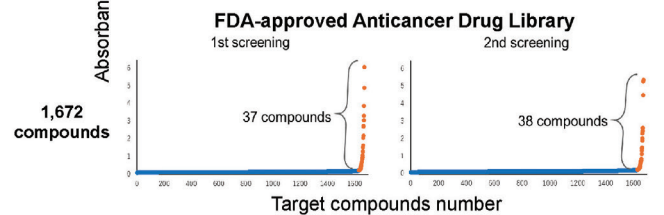
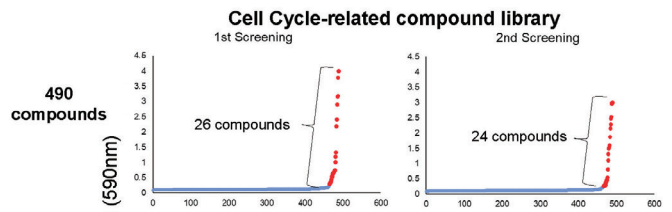
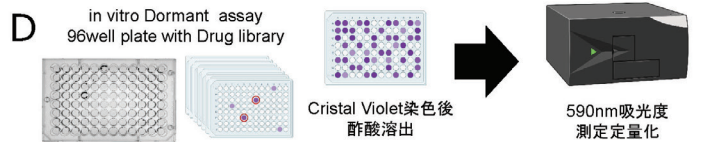
薬剤で細胞死を誘導するのではなく、休眠を誘導し、がんを静止させる

- B 【現時点での細胞休眠の定義】**
1. 細胞周期が可逆的であること (G0期, Quiescent of cell cycle)
 2. 代謝状態が落ちていること (ATP, protein synthesis, transcription等の低下)
- これらの条件下で、生体内で数週間、数ヶ月、数年という長い期間留まっている細胞現象論として捉えられる事が多く、論文によって定義が変わる。
分子レベルでの定義は不明瞭である。

C *in vitro* Dormant assay (休眠細胞 colony formation)



A. 研究の基本構想。薬剤によりがん細胞を休眠させ、寛解状態を維持することで転移再発を予防する戦略の確立。B. 現在の細胞休眠の定義 C. *in vitro* Dormant assayの確立と休眠誘導薬の同定。血清飢餓によるDormant細胞の選択と評価により、休眠細胞数をコロニー数で評価するアッセイ系を構築した。MCF7細胞をモデルに7つの休眠誘導薬、3つの休眠誘導シグナル伝達経路を同定した。D. 96ウェルスケールで*in vitro* Dormant assayを実施し、2つのライブラリに対するスクリーニングを行った。Cell cycle関連ライブラリから新規休眠誘導薬候補を13化合物、FDA承認抗がん剤ライブラリから24化合物を同定した。E. 休眠制御遺伝子であるNR2F1をDoxycycline誘導的に発現するMCF7細胞を用いて、*in vitro* Dormant assayを行った結果、NR2F1の発現依存的にコロニー数が増大した。さらに、ヒトプロテインアレイを用いたNR2F1のインタラクトーム解析から休眠制御に関わる新規遺伝子を2つ同定することに成功した。



NR2F1遺伝子のインタラクトーム解析から、休眠制御に関わる結合遺伝子を2つ同定

今後の取り組んでみたいこと

DNAバーコード技術を導入し、DNAバーコードをゲノムDNA中に組み込んだMCF7細胞の樹立に成功した。今後は、休眠誘導薬によって休眠するクローンが、薬剤間で共通であるか否かを検討し、休眠しやすいクローンと休眠できないクローンの特性を明らかにしたい。

研究の意義 (解決したい課題)

がん転移再発メカニズムの解明と治療法の開発
がんサバイバーの健康寿命の延伸
生体内における細胞休眠の意義

Field 1 / 領域 2

【COIの開示】
本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

研究開発課題名 細胞外小胞と腫瘍組織の網羅的分子プロファイリングに基づく
膵嚢胞性前癌病変から膵癌への進展予防治療の開発

代表機関 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学

研究開発代表者名 (ふりがな) : 牧野 祐紀 (まきの ゆうき)

概要

膵前癌病変である膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) は前癌段階から診断できるが、病態進展機序が不明で手術以外の治療法がない。本研究ではIPMNから膵癌への進展をす分子機構の解明を目的とする。

血中細胞外小胞と腫瘍組織から治療標的候補分子を探索し、独自のマウスモデルで機能解析を行い治療標的としての可能性を検証する。IPMNの治療標的分子を同定し、膵癌への進展予防を目的とした予防的治療開発に繋げることを目指す。



メールアドレス
ymakino@gh.med.osaka-u.ac.jp

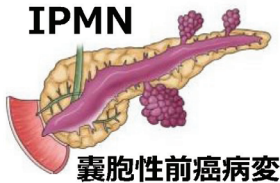
キーワード

IPMN 膵癌 細胞外小胞

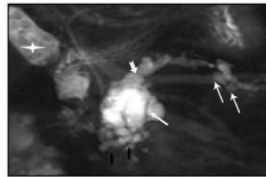
研究内容と成果

背景

IPMN



嚢胞性前癌病変



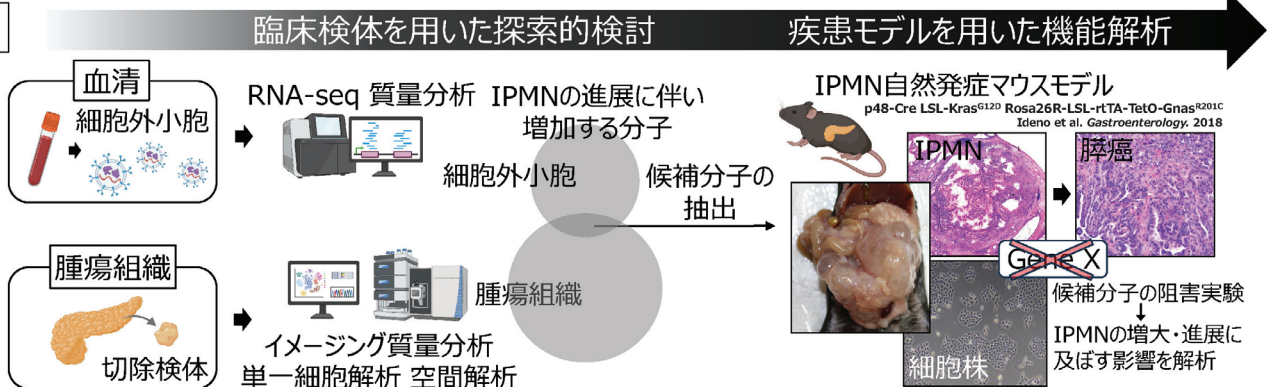
- ✓ 年率1パーセント程度で膵癌が発生
- ✓ 手術以外の治療法が存在しない
- ✓ 病態進展の分子機構が解明されていない

IPMNに対して治療介入できれば膵癌への進展を予防できる？

目的

IPMNから膵癌への進展を促進する分子機構を解明し、膵癌予防を目的としたIPMNに対する分子標的治療開発に繋げる

方法



現在細胞外小胞と腫瘍組織の網羅的解析を実施中

今後の取り組みでみたいこと

- ・独自のIPMN自然発症モデルマウス・細胞株を用いた治療標的・治療薬の探索 (本研究とは別に)
- ・IPMNの悪性進展を評価する血液バイオマーカー探索

IPMNの研究に興味をお持ちであれば
お声がけ頂けると嬉しく思います

研究の意義 (解決したい課題)

- ・IPMNの病態進展機構の解明
- ・IPMNに対する初の薬物治療開発

膵癌診療における
「予防」の概念の導入

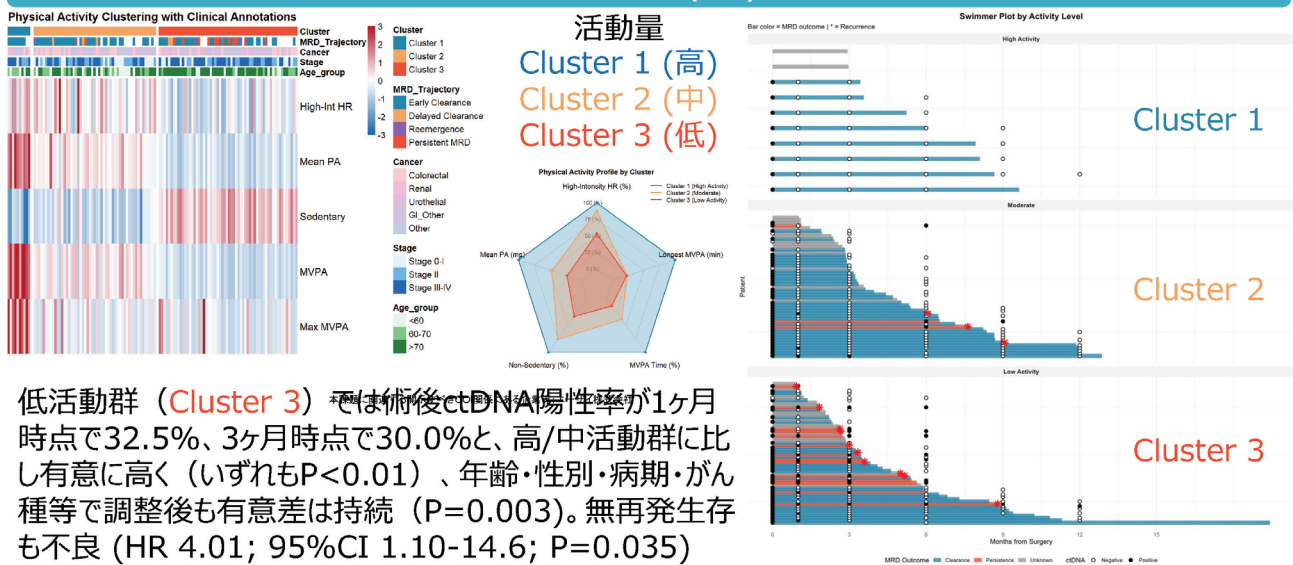
領域名：【Field1-1-2】 がん予防の実現に資する基盤的研究と標的妥当性の検証
 研究開発課題名：LIFELOG study
 代表機関：国立がん研究センター東病院
 研究開発代表者名（ふりがな）： 矢嶋習吾（やじましゅうご）

【COIの開示】 本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

概要

本研究は、がん術後患者における身体活動と分子的残存腫瘍（MRD）動態との関連を明らかにすることを目的とした。早期・局所進行固形がんの根治切除後患者を対象に、ウェアラブルデバイスを用いて術後早期の身体活動を連続測定し、MONSTAR-SCREEN-3研究から得られる全ゲノムシーケンスベースのctDNA解析データと統合解析した。中間解析として123例を解析し、3つの身体活動フェノタイプを同定した結果、低活動群では術後ctDNA陽性率が有意に高く（3ヶ月時点：30.0% vs 2.4%, $P < 0.001$ ）、無再発生存も不良（HR 4.01, $P = 0.035$ ）。マウス実験では、高負荷運動がSedentary群と比して腫瘍増殖率が有意に低下（ $P = 0.040$ ）

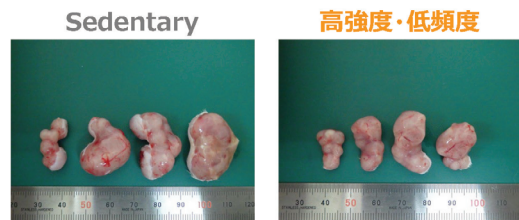
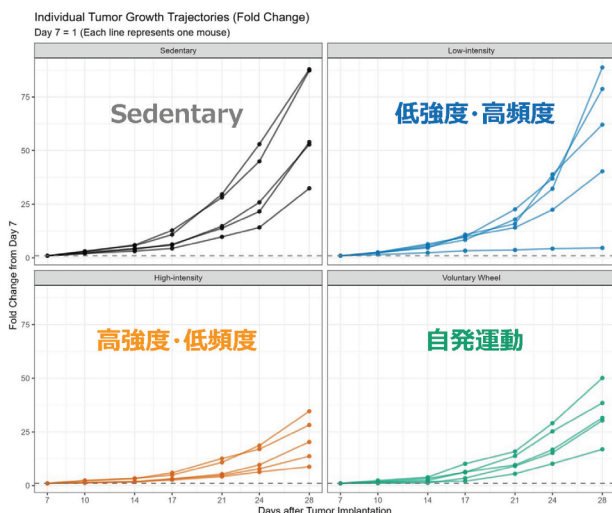
研究結果 (ヒト)



低活動群（Cluster 3）では術後ctDNA陽性率が1ヶ月時点で32.5%、3ヶ月時点で30.0%と、高/中活動群に比し有意に高く（いずれも $P < 0.01$ ）、年齢・性別・病期・がん種等で調整後も有意差は持続（ $P = 0.003$ ）。無再発生存も不良（HR 4.01; 95%CI 1.10-14.6; $P = 0.035$ ）

研究結果 (マウス)

運動強度・頻度を変えた4群にわけマウスに運動介入



今後の検討事項

- ヒト血漿のプロテオーム解析
- MRD動態（クリアランス等）のフォロー
- マウス血漿のプロテオーム解析
- マウス腫瘍のIHC, ST解析

【COIの開示】
本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はございません。

Field 1

卵巣癌発生予防を目指した卵管採異種クロストーク機構の解明

代表機関：名古屋大学

研究開発代表者名（ふりがな）： 横井 暁（よこい あきら）

概要

子宮頸がんはHPV、胃がんはH. pyloriなど、異種由来因子による発がん・およびそのリスク低減介入は実現されており、我々が日々行う手術療法・化学療法とは全く別次元の大きなメリットをもたらすことは自明である。発症予防を行うには、超早期の悪性化イベントに介入が必要であるが、予後不良な女性生殖悪性腫瘍である卵巣癌の発生機構は今も多くがわかっていない。本研究開発では、膣細菌由来EVの、卵管上皮細胞への影響を評価し、卵管から直接採取したEVの評価と照合することで、ヒト生体内で実際に卵巣癌発生に寄与するBEV搭載RNAを同定し、同BEV-RNAの悪性化への寄与の機能解明、BEV-RNAの膣液含めた体液からの検出方法の確立を行う。



産婦人科医です。
エクソソーム研究者です。

NCC@築地 に3年半
MDアンダーソン に2年半
研究留学しました。

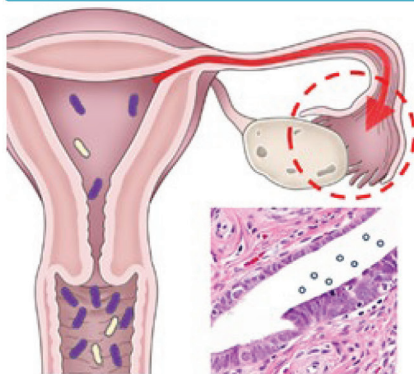
宜しくお願い致します！

ayokoi@med.nagoya-u.ac.jp

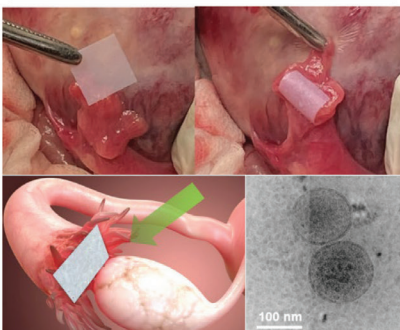
キーワード

細胞外小胞、エクソソーム、膣内細菌叢

研究内容と成果



膣細菌由来EVと卵管上皮細胞



EVシートによる卵管EVの直接採取

細菌が放出する細胞外小胞（bacterial extracellular vesicle: BEV）については今まさに世界的にその機能に注目が集まっている。また、がんと細菌の関係は近年大変注目されているが、菌体事体が影響を及ぼす可能性についてはまだまだ議論の最中であり、本研究課題における、膣細菌由来EVが、子宮卵管を通過して機能するという機能解析は極めて理にかなっている。卵巣がんの発生は卵巣ではなく卵管由来であることはコンセンサスとなっている。シーケンス技術の発達、標的核酸の検出の多様性などといった技術の革新から、微量のEV解析することができるようになっており、さらに、我々が開発したEVシート（Yokoi A et al. Nat Commun 2023）による卵管EVの直接採取は、その機序の理解を可能にする。これまでの検討で、卵管上皮におけるBEV-RNAの特異的核酸センシングが確認され、患者卵管上にも存在する特異配列を同定し、標的として特許出願を行った（特願2025-065481）。これらはこれまで報告のない、膣内細菌と卵巣癌発生の関与を証明するものであり、かつ、EVを介した機能という事実は意義の大きいものと考えられる。

今後の取り組みでみたいこと

細菌が放出するEVの研究はまだ黎明期であり、様々な先生と共同研究を行い知見を明らかにしていきたいです。また、フェムテックに関連する知財を多数有しており、企業共同研究を通じた研究開発に精力的に取り組みたいです。

研究の意義（解決したい課題）

卵巣癌の新しい診療モダリティの創出を目指しています。がんにおけるEVの機能解析を通して、主に婦人科癌における患者予後改善に資する研究を継続していきたいです。

Field 1 / 領域 2

【COIの開示】本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はございません。

大規模一般住民コホートにおける血漿メタボローム測定による個人の発がんリスク評価

代表機関 筑波大学医学医療系

研究開発代表者名：岩上 将夫（いわがみ まさお）

分担：岩崎基、澤田典絵、中野詩織、篠崎智大
協力：山地太樹、河村千登星

概要

多目的コホート研究（JPHC study）の凍結血漿から、核磁気共鳴装置（nuclear magnetic resonance [NMR]）にてメタボロームを測定し、既存のがん罹患リスク予測モデルの予測能向上に寄与するメタボライトを同定し、その因果的メカニズムを明らかにする。

キーワード

オミックス、メタボローム、予測モデル、大規模一般住民コホート

研究内容と成果

背景：がん研究10か年戦略（第5次）では、具体的研究事項5項目の1つとして「がんの予防」に関する研究が掲げられ、新たながんの1次・2次予防の実現に向け、発がんリスクの層別化・個別化を行い、個人に最適化されたがん予防を確立することが求められている。しかし、現状では喫煙や飲酒などの古典的リスク因子およびゲノム情報を用いても、がん種によっては罹患リスクが十分に予測できない（例えば、将来の大腸がん罹患や乳がん罹患の識別能はC統計量0.7未満と低い）。

方法：国内最大規模のがんの新規罹患数を認める多目的コホート研究（JPHC study）の保存血漿（1995-1999年）を用いて、Nightingale Health社に委託し、NMRメタボローム測定（169種のメタボライト）を行う。メタボローム測定は、2015年末までにがんを新規罹患（がん登録により把握）した約5千人（がんの部位別には、多い順に胃がん、大腸、肺、前立腺、乳、肝、膵がん等）とランダムサンプリングしたコントロール（サブコホート）約5千人について行う。全がん・各種がん罹患予測モデルを構築し、内部妥当性検証を行う。機械学習の手法を用いて、予測に寄与するメタボライトの組み合わせ（メタボライトパネル）を構築する。

結果（中間）：全体の2/3のメタボローム測定を完了し、がん罹患予測モデルを構築中

既存の変数名	調整後ハザード比 (95%CI)
性別 (男 vs. 女)	●● (●●~●●)
50-54歳 (基準: 45-49歳)	●● (●●~●●)
55-60歳 (基準: 45-49歳)	●● (●●~●●)
60-64歳 (基準: 45-49歳)	●● (●●~●●)
喫煙 (有 vs 無)	●● (●●~●●)
アルコール (有 vs 無)	●● (●●~●●)
魚卵の摂取 (有 vs 無)	●● (●●~●●)
運動習慣 (無 vs 有)	●● (●●~●●)
BMI (低 vs 高)	●● (●●~●●)

図1. 既存の全がん罹患予測モデル（結果は非公開）
C統計量：0.59

メタボライト変数名	既存モデルに加えた際のハザード比 (95%CI)	C統計量の変化
総コレステロール	●● (●●~●●) per 1SD [log scale]	+0.008
超低密度リポタンパク質	●● (●●~●●) per 1SD [log scale]	+0.007
低密度リポタンパク質	●● (●●~●●) per 1SD [log scale]	+0.009
高密度リポタンパク質	●● (●●~●●) per 1SD [log scale]	+0.009
トリグリセライド	●● (●●~●●) per 1SD [log scale]	+0.006
脂肪酸	●● (●●~●●) per 1SD [log scale]	+0.008
オメガ3脂肪酸	●● (●●~●●) per 1SD [log scale]	+0.008
オメガ6脂肪酸	●● (●●~●●) per 1SD [log scale]	+0.010
多価不飽和脂肪酸	●● (●●~●●) per 1SD [log scale]	+0.010

図2. 各メタボライトを加えた全がん罹患予測モデル（結果は非公開）
以下省略（全169項目→C統計量の変化を最大化する組み合わせの検討中）



発表者：岩上 将夫
（いわがみ まさお）
iwagami@md.tsukuba.ac.jp
研究室：
<https://digitalhealth.mdx.tsukuba.ac.jp/>
出身：埼玉県行田市
私立開成中学校
趣味：テニス

今後の取り組みでみたいこと

疫学者として、がん研究、睡眠研究、薬剤疫学研究などを、それぞれ独立して進めています。今回のがん研究を成功させることが最優先ですが、今後は様々なテーマの疫学研究が繋がってくることを期待しています。

研究の意義（解決したい課題）

新しく測定できるようになったオミックス情報の利活用による、個人の発がんリスク予測の向上、個別化予防や早期発見戦略の改善につながる土壌作り

Field 1 / 領域 2

【COIの開示】本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はございません。

生体内の酸化・抗酸化バランスに着目した個人の発がんリスク評価方法の革新的改善に資する疫学研究の推進

代表機関 国立がん研究センターがん対策研究所

研究開発代表者名 (ふりがな) : 岩崎 基 (いわさき もとき)

概要

「多目的コホート研究」において、がん罹患前の血液試料を用いたバイオマーカー研究を通して、日本人における酸化・抗酸化バランス (Redox Balance) と発がんに関する疫学的エビデンスを構築する。特に、血液バイオマーカーとがんリスクとの関連に留まらず、日本人のがんリスク評価モデルの予測精度向上や血液バイオマーカーに影響を与える生活習慣等の生体外環境要因の解明を通して、がん予防の実践や予防介入に繋がる知見を得る。



発表者: 岩崎 基
(いわさき もとき)
moiwasak@ncc.go.jp



疫学研究部HP
<https://www.ncc.go.jp/jp/icc/epidemiol/index.html>

キーワード

酸化・抗酸化バイオマーカー、発がんリスク、前向きコホート研究

研究内容と成果

【背景】活性酸素種などによる酸化作用と生体防御機構としての抗酸化 (還元) 作用との拮抗によって形成される生体内環境を血液バイオマーカーによって評価し、発がんリスクとの関連を検討した疫学研究は限定的であり、日本人を対象としたエビデンスが求められている。

【方法】1995年～1998年に実施された多目的コホート研究の5年後調査で質問票に回答し血漿検体を提供した32,706名を母集団とし、約20年間の追跡期間中に把握された5,377名のがん症例と対照コホートとして母集団からランダムサンプリングされた5,500名とをあわせて新たに構築されたがんのケース・コホート研究の血漿検体を用いて、以下の酸化・抗酸化バイオマーカーを測定する。

- ①総合的な酸化バイオマーカーであるd-ROMs (Diacron-Reactive Oxygen Metabolites) と総合的な抗酸化バイオマーカーであるBAP (Biological Antioxidant Potential)
- ②食事由来の抗酸化物質であるビタミンA類 (レチノール、αカロテン、βカロテン、βクリプトキサンチン) やビタミンE類 (α-トコフェロール、β+γ-トコフェロール、δ-トコフェロール)
- ③ガスクロマトグラフィー質量分析装置を用いたターゲットメタボローム解析

【結果】血漿検体の測定が完了した①についての結果を示す。②③は測定継続中。血漿中のd-ROM濃度が高値の集団において肝細胞がんおよび肺がんの罹患リスクが上昇していること、血漿中のBAP濃度が高値の集団において胃がんの罹患リスクが低下していることが示された。一方、全がんや他の部位別がんの罹患リスクとは有意な関連を示さなかった。さらにこれらのバイオマーカーを我々が開発した5つの生活習慣による全がんのリスク予測モデル (<https://epi.ncc.go.jp/riskcheck/>) に加えても、予測精度の向上は観察されなかった。また、血液バイオマーカーに影響を与える生活習慣等の生体外環境要因の検討を通して、酸化バイオマーカーd-ROMと炎症バイオマーカー高感度CRPによって表現される生体内環境と正の関連を持つ食事パターンを同定したが、検証集団においては、d-ROMおよび高感度CRPと食事パターンとの間に強い関連は観察されなかった。

今後の取り組みでみたいこと

これまで当部が取り組んできた分子疫学・環境疫学・代謝疫学・分子病理疫学のノウハウを統合した精密予防時代のがん疫学研究

研究の意義 (解決したい課題)

生活習慣とオミックス情報を活用した疫学研究によるがん予防法の開発

Field 1 / 領域2

[COIの開示]
本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

個人・社会・環境要因を包含した大腸がんリスクモデル構築

国立がん研究センター がん対策研究所 データサイエンス研究部

研究開発代表者名 (ふりがな) : 片野田 耕太 (かたのだ こうた)

概要

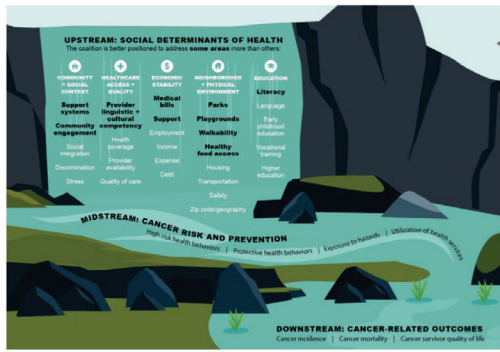
大腸がんの既存のリスク予測モデルは遺伝的要因、個人の要因にとどまっている。個人の生活習慣や健康行動は社会経済状態や生活環境に規定される。そこで本研究は、大規模コホート研究および全国規模の自治体コホート研究のデータを用いて、個人・社会・環境要因を包含したリスク予測モデルおよび層別アルゴリズムを構築することを目的とする。

キーワード

大腸がん、社会環境アプローチ、予測モデル、リスク層別

研究内容と成果

がん対策を川の流りにたとえると・・・



- 【上流】社会的要因・居住環境**
 - ・社会経済状況
 - ・公園へのアクセス、歩きやすさ
 - ・社会参加、コミュニティとのつながり
 - ・医療アクセス など

- 【中流】リスクと予防行動**
 - ・生活習慣
 - ・健康行動

- 【下流】がんアウトカム**
 - ・がん罹患・死亡
 - ・サバイバル-QOL

ここを変えなきゃ！



社会的孤立・孤独、ソーシャルキャピタルの有無を指標化



片野田 耕太
kkatanod@ncc.go.jp
(当日不在のためご質問などはメールでお寄せください)

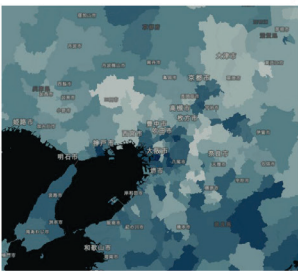
データサイエンス研究部HP



趣味 坂めぐり、旅行、ボクシング観戦など

地理的指標の開発

地理的はく奪指標 (Area Deprivation Index)

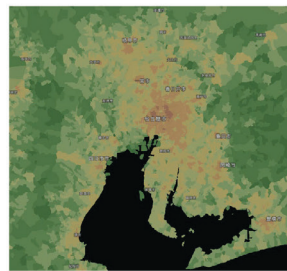


地域の困窮度を指標化

8つの地域指標*を組み合わせて小地域別に算出

*高齢夫婦世帯割合 高齢単独世帯割合 母子世帯割合 賃貸住宅居住世帯割合 グレーカラー(販売・サービス・保安)従事者割合 農林漁業従事者割合 フルタイム従事者割合 完全失業者割合
PLoS ONE 9(6):e97802

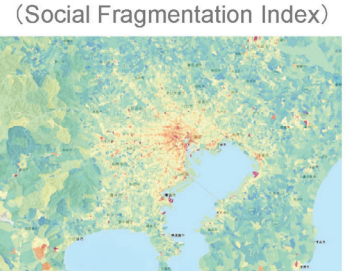
歩きやすさ(ウォークアビリティ指標)



「歩いて生活できる」居住地域かどうかを指標化

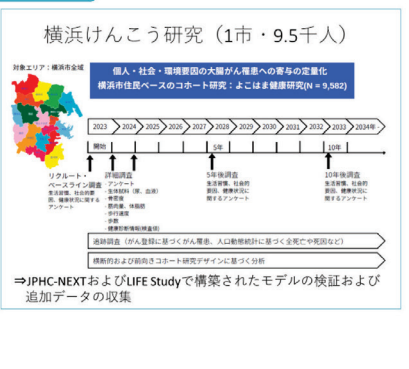
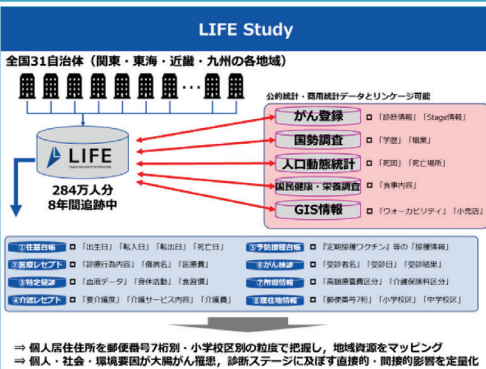
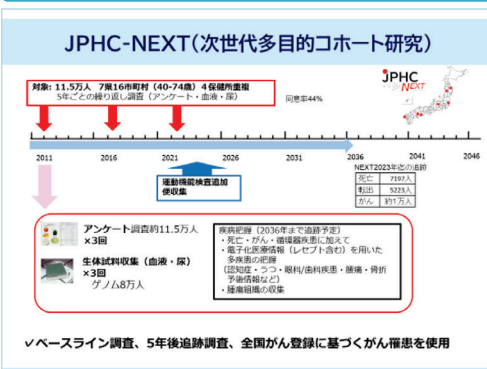
人口密度、施設種類数、道路接続性の3つの要素から算出
季刊地理学 2023,75:16-26

社会的断片化指標



孤立(非愛着)*、流動性†の2つの要素の合成
*単独世帯割合、非親族世帯割合、非婚姻者割合、学童(5~14歳)人口割合
†20年以上居住者割合、非持ち家世帯割合、1年未満居住者割合 (開発中)

大規模データを活用した予測モデルと層別アルゴリズムの開発



研究の意義

医療DXの流れで保健・医療分野の行政データの施策への活用が進められている
⇒既存の行政データを用いた予測モデルは地域介入の有用なリソース

ウォークアビリティ推進事業 (国土交通省)
スマートライフプロジェクト (厚生労働省)
などへ展開

