

領域3-6

L型アミノ酸トランスポーター（LAT1）陽性腫瘍へのホウ素中性子捕捉療法（BNCT）の適応拡大に向けたオールジャパンでのバスケット型治験実現のための、コンパニオン診断薬確立を目指す研究
 国立がん研究センター
 柏原 大朗（かしはら たいろう）

【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：株式会社CICS、講演料

概要

BNCTは中性子とホウ素の核反応を利用した放射線治療の一種で、「がん細胞特異的重粒子線治療」と呼ばれる。正常細胞へのダメージが少なく腫瘍細胞を選択的に死滅させることができ、高い治療効果や治療後の良好なQOLという医療面だけでなく、単回照射による医療費削減の側面からも革新的な治療法として注目されている。

BNCTの治療効果はホウ素製剤であるBPAの腫瘍への集積量に依存するが、これまで詳細な検討までには至っていなかった。BPA取り込みに関与するアミノ酸トランスポーターであるLAT1の発現を治療効果予測バイオマーカーとして検証し、免疫染色によるLAT1 TPS (tumor proportion score) 評価を標準化することで、BNCT適応拡大のためのLAT1陽性腫瘍を対象としたバスケット型医師主導治験の実現を目指すために本研究を立案した。

細胞株の照射実験～臨床検体解析まで一貫してデータを取得し、LAT1 TPS評価の標準化を行い、コンパニオン診断薬確立の基盤を整備した。



連絡先：
 tkashiha@ncc.go.jp
 好きな言葉：気合い
 座右の銘：人間万事塞翁が馬

キーワード

ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）、L型アミノ酸トランスポーター、放射線治療、悪性腫瘍、コンパニオン診断

研究内容と成果

【研究内容】

● 照射実験、治験臨床検体の腫瘍組織を用いた解析にて、LAT1発現とBNCTの効果を検証。評価方法の確立および多がん種における実態調査を行った。

【研究の成果】

- 細胞株（舌癌・悪性黒色腫・線維肉腫・膠芽腫）で、LAT1（SLC7A5）発現量とBNCTによる細胞減少率が相関（ $r=0.7601$, $p=0.047$ ）した（図1）。
- BNCT第I相試験症例の治療前検体（同意7例）シングルセル解析で、奏効群はLAT1発現が有意に高値（ $p=2.41 \times 10^{-27}$ ）であった。また、腫瘍免疫環境がHotであることがBNCT奏効と相関することを突き止めた（図3,4）。
- FFPEのLAT1免疫染色でも奏効割合と強い相関（ $r=0.866$ ）を確認した（図5）。
- 多がん種のLAT1発現実態を整理し、治験対象基準としての候補を検討可能な基盤データを整備した。
- LAT1 TPS評価の標準手順書を作成し、多施設で再現可能な病理評価の均てん化に着手した。

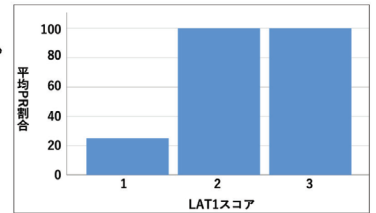


図5: LAT1スコアと平均PR割合の相関

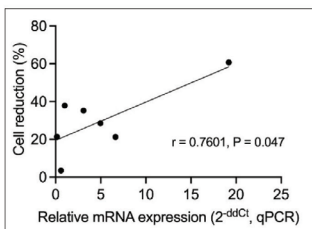


図1: 細胞減少率とLAT1相対発現量の相関

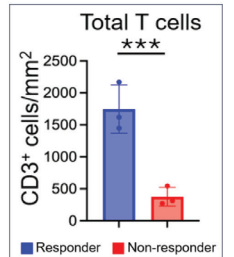


図2: CD3陽性細胞の密度が奏効群で有意に高かった。

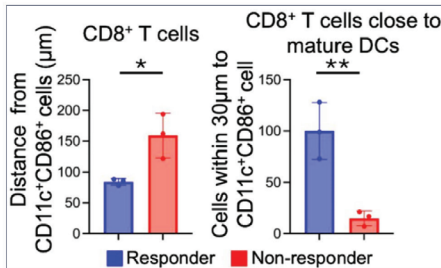


図3: 各CD8陽性T細胞と成熟DCの最近接距離が奏効群で有意に短かった。

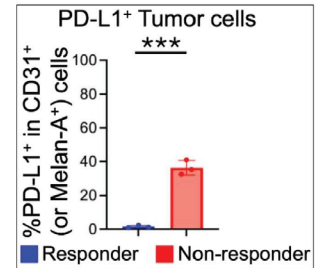


図4: 腫瘍細胞のPD-L1発現率は非奏効群で有意に高かった。

【競合研究開発よりも優れているポイント】

- 非臨床～臨床検体で一貫してLAT1を検証し、コンパニオン診断の実装に直結するエビデンスを提示
- LAT1 TPSの標準化により、世界初となるLAT1を軸にしたオールジャパンでのがん種横断的な多施設共同治験設計が可能となった。
- 治験臨床検体を用いた免疫環境解析を行ったことにより、BNCT×免疫治療など次の開発戦略に拡張可能

今後の取り組んでみたいこと

- LAT1抗体企業・ホウ素製剤企業と治験デザインを具体化し、共同研究契約を推進
- PMDA相談を継続し、LAT1陽性照射野内再発腫瘍を対象としたバスケット型多施設治験を準備
- 腫瘍免疫環境の知見を活かし、BNCT×免疫療法の併用開発も検討
 募集：共同での薬剤開発を行ってくださる製薬企業

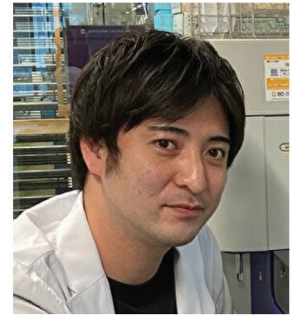
研究の意義（解決したい課題）

- 疾患別の適応拡大では開発が遅く、患者に届きにくいという課題
- LAT1を根拠に対象を層別化し、がん種横断で効率的に適応拡大を加速
- 照射野内再発など治療選択肢が限られる集団に、QOLを保ちながら根治の可能性を提供

【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

Field3-6：新たながん治療薬（再生医療等製品を除く）及びコンパニオン診断薬の実用化に向けた研究 硫酸転移酵素を標的とした悪性中皮腫に対する新規プロドラッグの実用化研究

順天堂大学 砂田 成章 (すなだ しげあき)



座右の銘：「誰かがやるはずだった。自分がその誰かになりたかった。」
趣味：筋トレ・スーパー銭湯巡り

概要

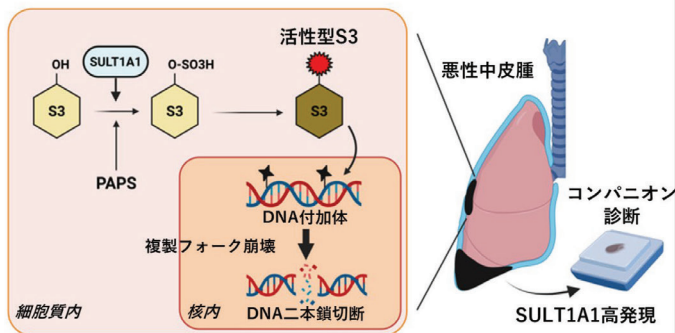
1. 硫酸転移酵素SULT1A1により活性化され、DNA障害を引き起こす低分子プロドラッグS3（開発コード）を見出し、希少・難治性の悪性中皮腫に対する新規治療薬として開発を進めてきた（P-PROMOTE, R6-7）。
2. 本課題（R7-9）では、さらにS3に対する構造最適化を進めることで、非臨床試験へ向けた候補化合物の創製を目指す。

キーワード

悪性中皮腫、SULT1A1、プロドラッグ、DNA二本鎖切断

研究内容と成果

1. 硫酸代謝活性化型プロドラッグS3による悪性中皮腫の治療開発



Highlights

- S3はSULT1A1による硫酸代謝活性化を介し、DNA二本鎖切断を誘導する(図1)。
- 中皮腫細胞株を用いた *in vitro* 及び *in vivo* 薬効評価において、S3はSULT1A1の発現量に依存した抗腫瘍効果を示す(図2, 3)。

図1 S3の抗腫瘍機序と中皮腫の治療イメージ

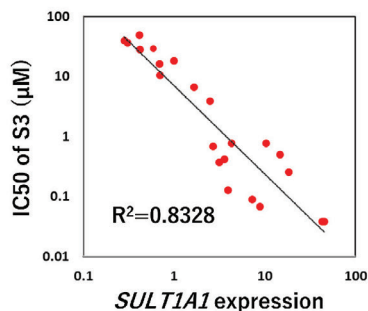


図2 中皮腫細胞株を用いたSULT1A1の層別化マーカーとしての評価

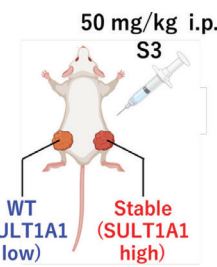
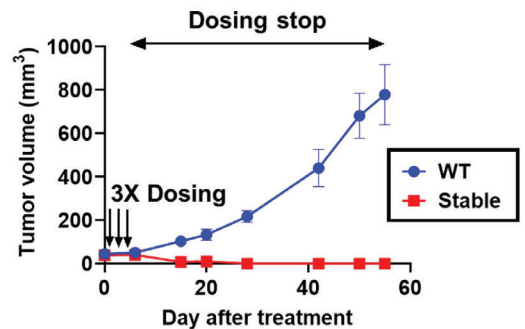


図3 中皮腫細胞株移植モデルを用いたS3の*in vivo*薬効評価



2. 非臨床試験(GLP試験)へ向けたリード最適化

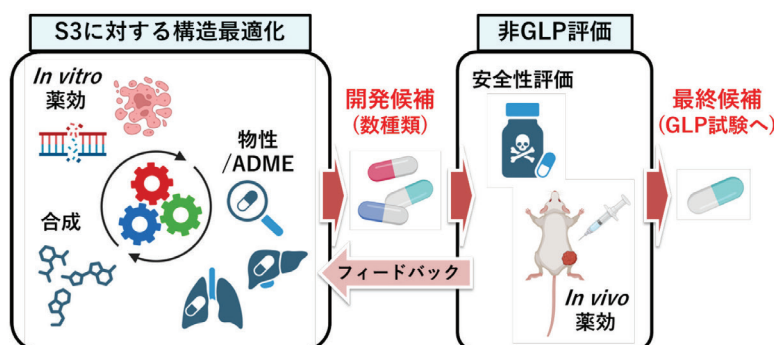


図4 本研究開発の全体計画

今後の取り組んでみたいこと

- SULT1A1発現量を指標としたコンパニオン診断薬の開発
- 企業連携・導出やスタートアップへ向けた活動
- 適応症の拡大（他がん種）へ向けた研究

研究の意義（解決したい課題）

- 難治性かつ治療選択肢の限られた悪性中皮腫に対する新たな標準療法の確立

Field3-6

BRAF変異悪性黒色腫に対する新規分子標的治療法の開発

代表機関： 京都府立医科大学

研究開発代表者名（ふりがな）： 谷口 恵香（たにぐちけいこ）



Mail
ktaniguc@koto.kpu-m.ac.jp

趣味
美術館巡り

教室HP



概要

悪性黒色腫の半数はBRAF変異を有しており、分子標的療法の進歩によって生存率は大幅に向上したものの、ステージIVの5年生存率は40%未満と未だ十分とはいえない。2025年、FAK阻害剤との併用で低異型度漿液性卵巣がんに対しFDAに承認された**RAF/MEK阻害剤アプトメチニブ**も、BRAF変異悪性黒色腫への著効が期待される分子標的薬である。本研究は、その治療効果のさらなる増強・持続を目指し、併用薬候補として新規に同定したMLK阻害剤の開発と、コンパニオン診断薬の開発に繋がる知見を得るための効果予測マーカーの同定を目的とする。

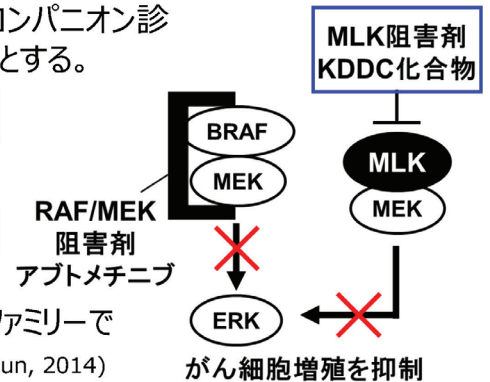
キーワード

悪性黒色腫、BRAF変異、RAF/MEK阻害剤アプトメチニブ

研究内容と成果

【背景】

- ・ BRAF阻害剤に耐性を示した悪性黒色腫患者の41%で、MAP3KファミリーであるMLK1-3いずれかのmRNA発現が上昇 (Marusiak AA et al, Nat Commun, 2014)
 - ・ p27誘導剤スクリーニングにより新規MLK阻害剤「KDDC化合物」を発見
- アプトメチニブ+KDDC化合物併用療法が有効と考えた。



SKMEL28 (BRAF変異悪性黒色腫細胞)

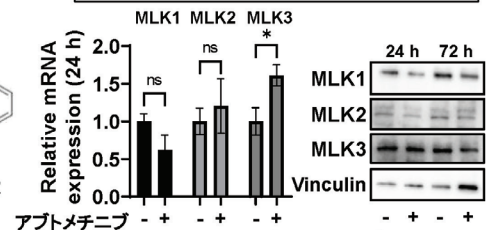


Fig. 1. アプトメチニブはMLK3 mRNA発現を増加させたが、タンパク質発現は増加させなかった

【結果】

IC50 (μM)	KDDC1	KDDC4	KDDC5
MLK1	13.3	3.5	7.6
MLK2	2.2	2.8	3
MLK3	2.3	1.5	0.8

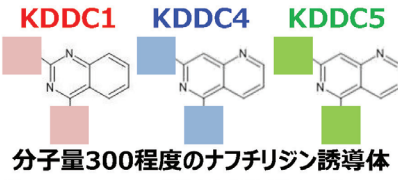


Table 1. セルフリーアッセイにおけるKDDC化合物のMLK1-3酵素活性阻害能

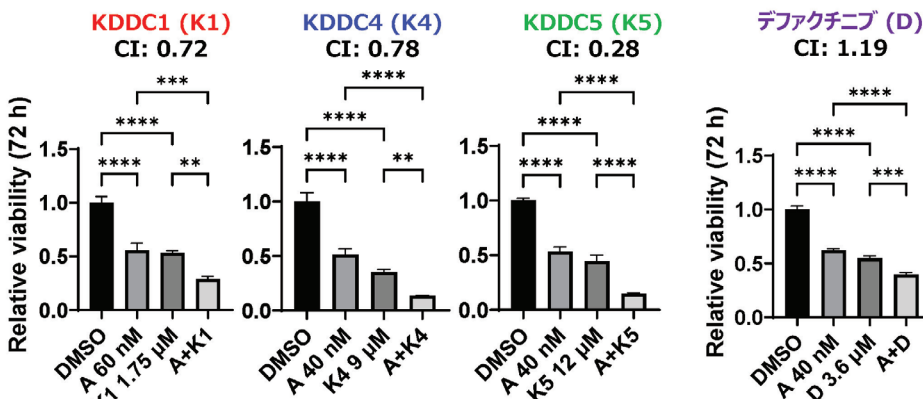


Fig. 2. アプトメチニブ (A)+KDDC化合物 (K) 併用は相乗効果 (Combination Index, CI < 1) を示した

Fig. 3. アプトメチニブ (A) + FAK阻害剤デファクチニブ (D) 併用は相加効果 (CI ≥ 1) に留まった

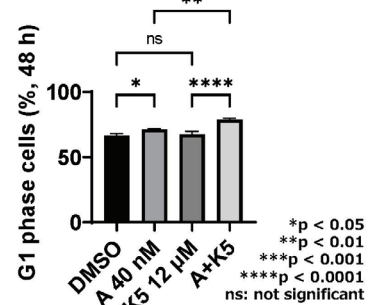


Fig. 4. アプトメチニブ (A) + KDDC5 (K5) の併用によりG1期細胞周期停止が増強した

今後の取り組んでみたいこと

令和8年度は本併用療法の動物実験、効果予測マーカーの探索を予定しています。KDDC化合物の活性増強を目指した合成展開、ADME調査や毒性試験に協力して下さる仲間も求めています。

研究の意義（解決したい課題）

アプトメチニブは昨年、低異型度漿液性卵巣がんに対しFDAに承認され、現在、悪性黒色腫に対する臨床試験（アプトメチニブとFAK阻害剤の二剤併用）が進行中である。Fig. 2-3に示した通り、FAK阻害剤との併用が相加効果に留まり、KDDC化合物との併用が相乗効果を示すBRAF変異悪性黒色腫細胞株が存在することから、明確に競合研究開発よりも優れているポイントがあると言える。

Field3

卵巣奇形腫悪性転化に対する分子標的ADC療法の実用化に向けた研究開発 名古屋大学

玉内 学志 (たまうち さとし)

【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

卵巣成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化 (malignant transformation of mature cystic teratoma : MTMCT) は極めて予後不良な疾患であるが、希少がんでもあり標準治療は確立していない。代表研究者はこれまでに、世界で初めてMTMCT由来の細胞株を樹立し、患者由来腫瘍移植モデル (PDX) も3系統確立し、in vitroおよびin vivoでの評価が可能前臨床モデルを構築してきた。本疾患に対して抗体薬物複合体 (ADC) の新規治療を導入するべく、これらのモデルを用いて、RNAシーケンス、空間トランスクリプトーム解析、免疫組織染色等を組み合わせた統合解析を実施し標的抗原を探索した。また、細胞株と動物モデルを用いた候補ADC製剤の前臨床薬効試験を進めている。

キーワード

卵巣癌、奇形腫悪性転化、抗体薬物複合体

研究内容と成果

表1. MTMCT細胞株における標的候補抗原の発現量とADC開発状況

標的抗原名	遺伝子名	RNA発現量 (TPM)	ADC開発フェーズ
CD98hc	SLC3A2	2114.3	前臨床段階
TROP2	TACSTD2	376.1	承認済
CD46	CD46	66.6	臨床試験中
B7-H3	CD276	48.5	臨床試験中
PTK7	PTK7	42	臨床試験中
GPMB	GPMB	41.8	臨床試験中



玉内 学志
tama-sato@med.nagoya-u.ac.jp

日本酒とラグビーを愛しています。

図1. シングルセルRNA-seqによるMTMCT組織のクラスタリングとTROP2発現分布 (n=3)

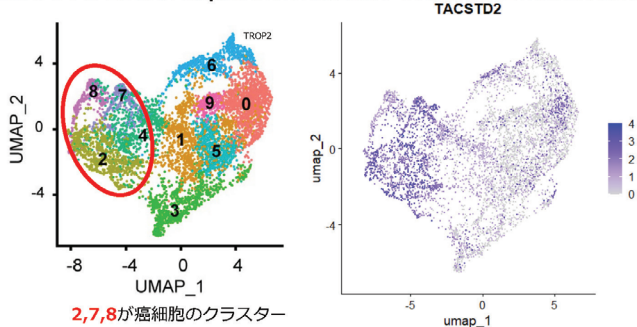
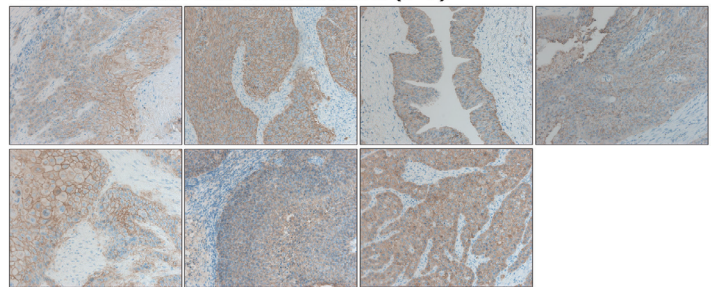
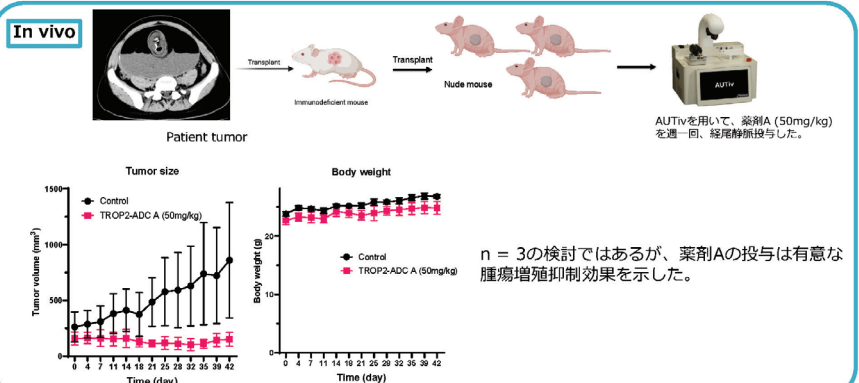
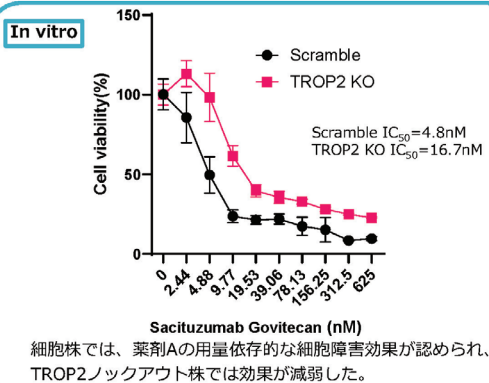


図2. MTMCT患者検体を用いたTROP2発現評価 (n=7)



様々な病期の7症例において、一貫したTROP2高発現が認められた。

以上から、MTMCTに対するTROP2-ADC製剤の効果を、細胞株とPDXで実証することとした。



今後取り組んでみたいこと

- PDXは計3種有しており、TROP2-ADCも候補が複数あるため、すべてのパターンで薬効を確認していく。
- TROP2-ADC製剤の効果が前臨床で証明され次第、企業連携して医師主導治験の立案を目指す。
- 婦人科悪性腫瘍研究機構 (JGOG) と連携して、本邦のMTMCTにおけるTROP2高発現の再現性取得を目指す。

研究の意義 (解決したい課題)

- 細胞株および動物モデルは世界的にも当方のみが樹立しており、研究の独自性と優位性であると考えている。
- 希少がんではあるが、今後も一定数の罹患数が見込まれるため、本研究の成果は世界的な波及効果を有すると考えられる。

領域・Field名・全ゲノム班名 革新的がん医療実用化研究事業 Field3-6 研開発課題名 癌に対する新規抗体モダリティの開発

代表機関 東京都医学総合研究所

研究開発代表者名 (ふりがな) : 丹野 秀崇 (たんの ひでたか)

[COIの開示]
本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業：
中外製薬科学財団、持田記念医学薬学振興財団、中谷医工
計測技術振興財団、アステラス病態代謝研究会、三菱財団

概要

抗体および抗体を発現するCAR-T細胞は、癌治療において高い有効性を示し、医薬品として大きな成功を収めてきた。さらに近年では、放射性同位元素で標識した抗体を用いて体内の癌病変をPETで可視化するなど、診断薬としての応用も進展している。一方で、これらの多くは細胞膜上の癌抗原を標的としており、癌特異的な細胞膜抗原の選択肢が限られることから、標的の枯渇が大きな課題となっている。本研究では、HLAを介して細胞表面に提示される細胞内癌抗原を認識する抗体を開発し、抗体医薬としての治療効果および診断効果を検証する。

細胞内抗原へ標的領域を拡張することで、従来の抗体では治療・診断が困難であった癌に対して、新たな治療・診断戦略を提示することを目指す。



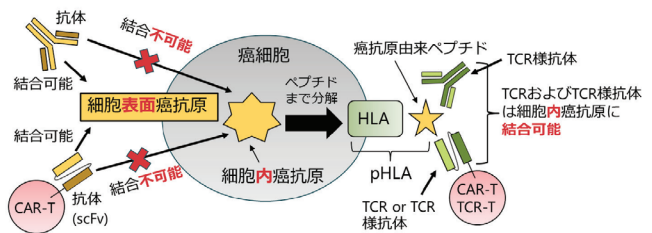
キーワード

抗体、癌抗原、HLA、BiTE

研究室HP
https://www.igakuken.or.jp/cancer_immunology/

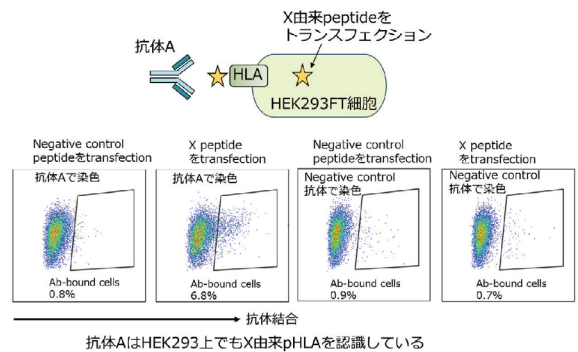
研究内容と成果

背景

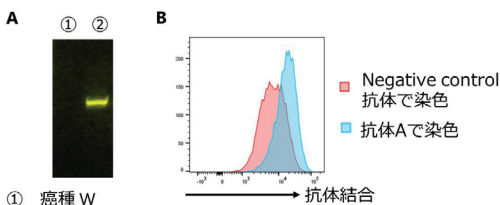


抗体医薬の標的とすべき細胞表面癌抗原が枯渇。pHLAに結合するTCR様抗体を単離出来れば、細胞内癌抗原を標的とした医薬品が開発できる。従来の手法ではTCR様抗体の作製は困難だったが、当研究室では高速にTCR様抗体を取得できる基盤技術の開発に成功した。

癌種Yでは癌抗原Xが発現している。そこでX由来pHLAに対する抗体Aを作製した

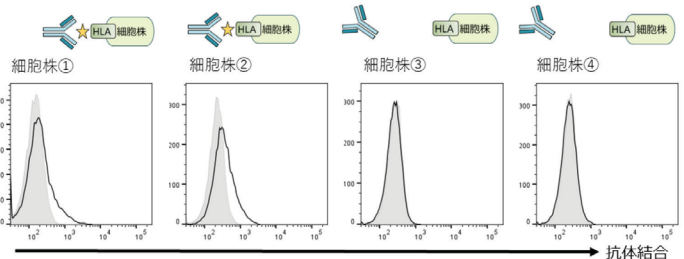


Y癌細胞株と抗体Aとの相互作用を検証



A. 癌種W, 癌種Yの細胞株を樹立し、RT-PCRによって癌抗原Xの発現を検証
B. 抗体Aと癌種Y細胞株との結合を検証した。

癌種Zが発現する癌抗原B由来pHLAに対する抗体Cを作製



癌抗原B由来pHLAに対する抗体Cと癌抗原Bを発現する細胞株①、②および非発現細胞株③、④を作用させた。

今後の取り組みでみたいこと

今回、抗体A, 抗体Cがそれぞれ癌細胞株に結合することを示した。今後はこれらの抗体が実際に癌細胞殺傷効果があるのかどうかを検証して行く。具体的には抗体をBispecific T-cell Engager (BiTE) のモダリティにし、癌種Y, 癌種Zに対して殺傷効果を持つかどうかを *in vitro* で検証する。続いて、担瘤マウスモデルを作製し、BiTEの治療効果・副作用レベルを検証する。更に、抗体に放射線同位体を付加することによって癌治療効果や診断効果が得られるのかどうかを検証して行きたい。

研究の意義 (解決したい課題)

これまでに様々な抗体医薬品が開発されてきているが、いずれも細胞膜癌抗原を認識する抗体である。癌に特異的な細胞膜癌抗原は限られており、標的の枯渇化が問題となっている。本研究課題で焦点を当てているTCR様抗体は、従来アクセスできなかった細胞内癌抗原を治療・診断の標的とできる。これにより、標的の枯渇化というボトルネックを打破し、適用可能ながん種・患者層を拡大する新たな抗体モダリティの基盤になると考えている。

領域3-6

研開発課題名: 分子標的治療薬の多標的化に先駆けた網羅的RNA解析に基づくCLDN18.2高発現を有する治癒切除不能な進行・再発固形がんに対する抗CLDN18.2抗体薬物複合体医師主導治験
 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): 橋本 直佳 (はしもと ただよし)

[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。

概要

近年の抗体薬物複合体 (ADC) の治療開発は目覚ましい。治療選択の候補となる標的分子は臓器横断的に増加する一方だが、標的分子の臓器別発現プロファイルは明確ではなく、さらに多標的分子に対して高精度で迅速かつ包括的な発現解析ができるアッセイが確立していないため治療開発が進めづらいといった課題があげられる。Whole transcriptome sequencing (WTS) は、組織内の標的分子のRNA発現を網羅的に解析することが可能で、免疫染色 (IHC) では評価できない、あるいは評価に難渋するような不均一性の強い検体でも精密な数値データが得られ、さらに一度に多数の標的分子を解析することができる。本研究では、SCRUM-Japanの基盤を活用し、WTSに基づくADC医師主導治験の先駆けとして、CLDN18.2高発現を有する癒切除不能な進行・再発固形がんに対する抗CLDN18.2 ADCの医師主導治験実施を目指す。



- 国立がん研究センター東病院 消化管内科・トランスレーショナルリサーチ支援室・周術期治療開発推進室
- 大阪大学消化器外科に所属
- tadhashi@east.ncc.go.jp
- 現所属でがん個別化医療促進のため、特にトランスレーショナルリサーチ研究に従事しております
- 複数の国際共同研究に取り組みしており、グローバルな研究開発を目指して日々研鑽を積んでいます。

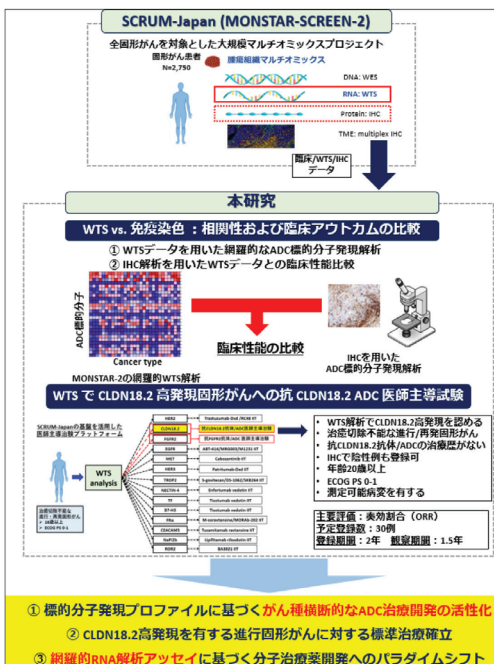
キーワード

Claudin 18.2 (CLDN18.2), Whole-transcriptome sequence (WTS), 抗体薬物複合体 (ADC), アイソフォームスイッチング

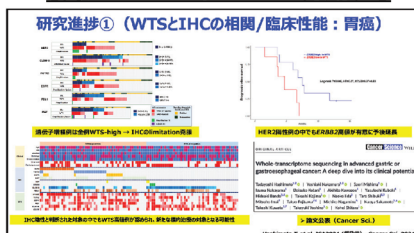
研究内容と成果

本研究では、SCRUM-Japan MONSTARプロジェクトで実施したマルチオミクス解析による多施設共同分子プロファイル研究 (MONSTAR-SCREEN-2) に登録された患者を対象に、WTS解析から標的分子の発現値を網羅的に評価し、IHCとの相関、およびその臨床性能について評価した。また、WTS解析のRawデータからアイソフォームの違いを評価するアルゴリズムを確立し、Biologyの違いを評価した。これらの基礎データを基にして、ADC開発企業との交渉を進め、ADC医師主導治験プラットフォームの確立を目指している。

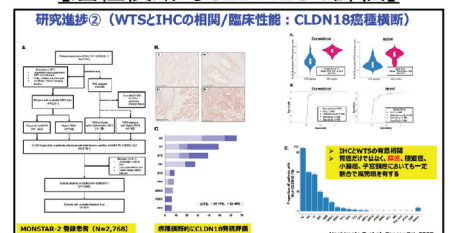
【本研究の概要】



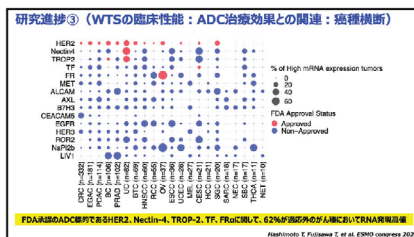
【胃がんにおけるWTSの有用性】



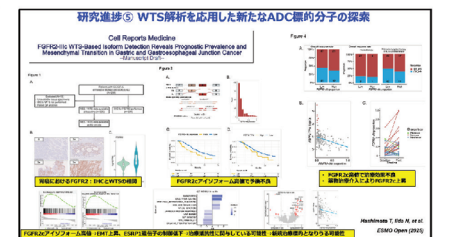
【癌種横断的CLDN18.2の評価】



【臨床性能: ADC治療効果との関連】



【FGFR2アイソフォーム解析】



【今後の展望】

- 現在CLDN18.2以外のADC標的分子に対して、IHCとWTSによるランドスケープ作成中: IHC評価はデジタル病理AIを導入して実施中。
- 癌種横断的なADC標的分子発現のランドスケープを基に、WTSを活用したADC治験プラットフォームの構築を目指す

今後の取り組みでみたいこと

本研究を基にしたADC治験プラットフォームの構築、空間トランスクリプトーム解析を活用した耐性メカニズム解明

研究の意義

WTS解析の臨床性能の評価、空間RNA解析との性能比較、WTS-based 治験プラットフォームの構築

革新的がん医療実用化研究事業 Field3：がんの新規薬剤・治療法の開発に関する研究

Field3-6：新たながん治療薬（再生医療等製品を除く）及びコンパニオン診断薬の実用化に向けた研究【若手育成枠】 松尾 瑛

[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。

研究開発課題名：急性骨髄性白血病に対する新規分化誘導治療薬の開発

代表機関：国立大学法人京都大学医学研究科

研究開発代表者名（ふりがな）：松尾 英将（まつお ひでまさ） 准教授

概要

急性骨髄性白血病（AML）は分化が停止した幼若骨髄系細胞の増殖を特徴とする、予後不良の血液腫瘍である。AMLの約10%を占める急性前骨髄球性白血病（APL）などの一部を除き、有効な分化誘導療法が確立されていない。研究開発代表者らは、AML細胞における分子Xの活性化により、病型を問わず分化を誘導できることを見出した。

これまでにAMED創薬ブスター事業の支援下で、分子X活性化薬のスクリーニングを実施し、約35万化合物から141のヒット化合物を取得した。本研究では、ヒット化合物を対象とした作用機序解析、構造展開による薬物動態・薬効の最適化、毒性評価を行う。さらに、AML細胞株や再発・難治AML症例由来検体、AML-PDXマウスを用いて幅広い病型に対する有効性を検証するとともに、薬剤感受性の予測マーカーの探索を行う。

キーワード

急性骨髄性白血病、分化、創薬



メールアドレス：
matsuo@kuhp.kyoto-u.ac.jp

researchmap：



研究室HP：

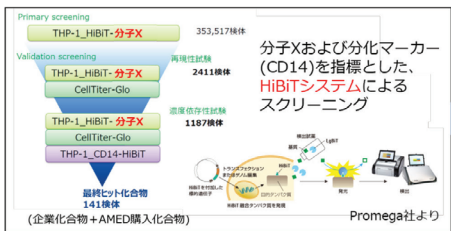


研究内容と成果

●研究の背景

AMED 創薬ブスター（2021-2024年度、代表：松尾）

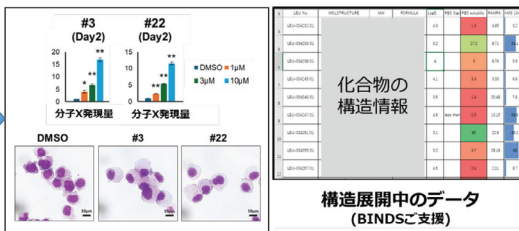
分子Xの標的検証および、AMLの分化誘導薬のスクリーニングを実施 → ヒット化合物取得に成功。



DISCライブラリ(約35万化合物)からのスクリーニング

AMED 橋渡し研究プログラム（2025年度、代表：松尾）

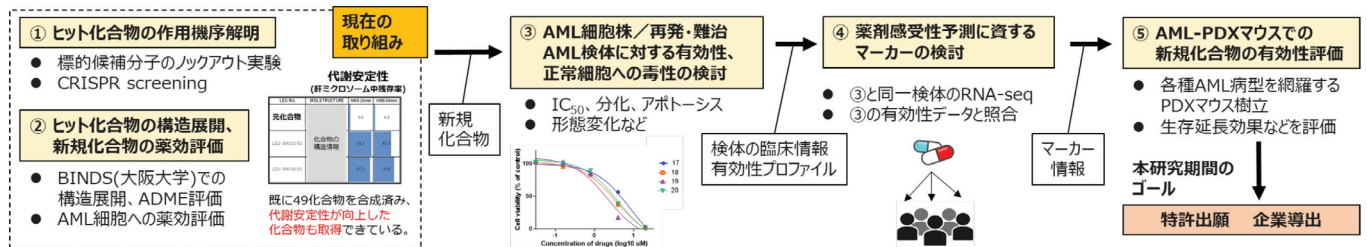
ヒット化合物の高次評価を実施。作用機序解析および代謝安定性と有効性の向上のための構造展開を開始。



ヒット化合物の高次評価結果

●研究の概要と成果

※研究期間：2025年10月～2028年3月



●競合研究開発との違い・優位性

項目	開発品	競合品 オールトランス型レチノイン酸 (ATRA)+ 亜ヒ素(ATO)	競合品 IDH1/2阻害剤 (Enasidenib, Ivosidenib)
作用機序の違い	分子X発現誘導薬（新規）	PML-RARα融合タンパクの機能阻害・分解など	IDH1/2変異蛋白質の選択的阻害作用
薬剤の適応（優位性）	AMLの遺伝子変異・染色体異常に関わらず効果を発揮 AMLだけでなく、MDS*にも有効である可能性	PML-RARα融合遺伝子を伴うAPLのみが対象 (AML全体の約10%)	IDH1/2変異陽性症例のみが対象 (AML全体の約10%)

*MDS：骨髄異形成症候群
高率にAMLに移行

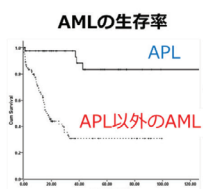
今後の取り組みでみたいこと

- GPCRシグナリング解析（標的分子がオーファンGPCRである可能性が高いため）
- 標的分子や化合物の構造に基づいたシミュレーション創薬

GPCRシグナリングに精通した基礎研究者、ケミカルバイオロジーの専門家、GPCR創薬や腫瘍領域に注力する製薬企業、創薬ベンチャーの担当者とともに、

ファースト・イン・クラス創薬の社会実装を目指したい。

研究の意義（解決したい課題）



APL以外の幅広い病型のAMLに有効な分化誘導薬を開発し、AMLの治癒率向上に貢献したい。

Ther Adv Hematol. 2011

【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。

【Field3-7】 改変エクソソームを用いたリンパ腫の治療法の開発 金沢大学 山野友義（やまの ともよし）

概要

日本では毎年36,000人が悪性リンパ腫として診断され、
そのうちの80%以上がB細胞リンパ腫

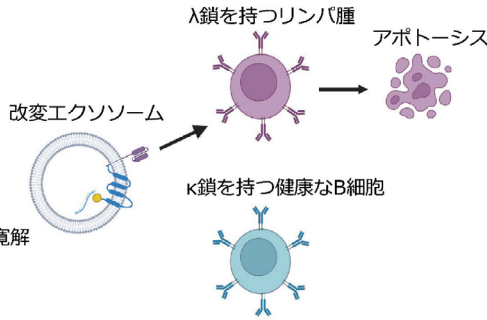
標準治療：R-CHOP療法
リツキシマブ 抗がん剤 プレドニゾン
(ステロイド)

再発や難治性の症例では予後が悪い。

CAR-T細胞療法は進行性非ホジキンリンパ腫の40%に持続的寛解
しかし60%は再発。

→新しい治療法が求められている。

改変エクソソームを用いたB細胞リンパ腫の除去法の開発



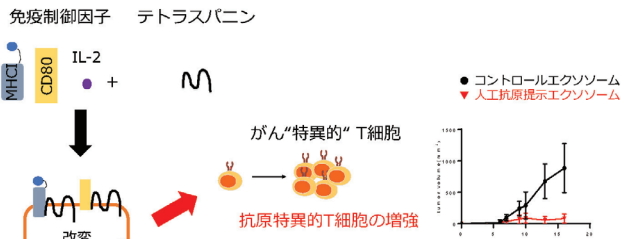
メール
tomoyoshi.yamanof@med.kanazawa-u.ac.jp

キーワード

改変エクソソーム、mRNA、B細胞リンパ腫、DDS

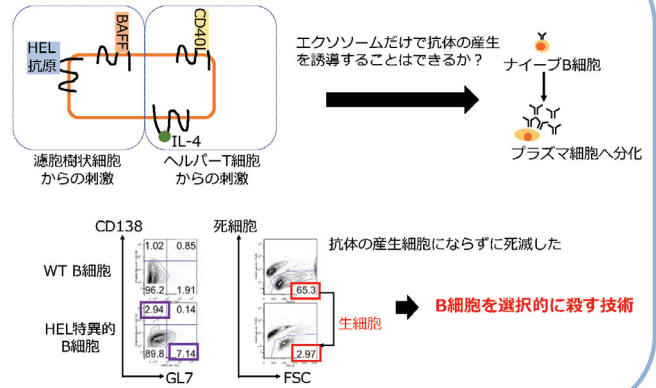
研究内容と成果

改変エクソソームによるT細胞免疫制御

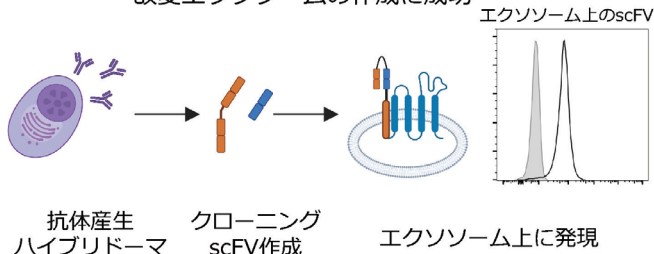


【特許名称】 抗原提示細胞外小胞, それを含む組成物, 及びそれらを製造するための方法
【発明者】 山野友義, 嶋一隆, 華山力成
【PCT出願】 PCT/JP2021/007778 現在海外移行中
Lyu X, Yamano T et al., *J.Extracell.Vesicles*, 2025
Kimura R, Yamano T et al., *Drug delivery*, 2025
Imai S, Yamano T et al., *Drug delivery*, 2025

改変エクソソームによるB細胞免疫制御

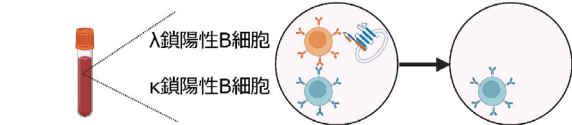


入鎖に対する抗体を発現させた 改変エクソソームの作成に成功

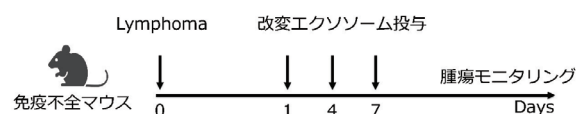


今後の計画

(1) ヒトPBMCにおけるλ鎖陽性B細胞の選択的除去



(2) リンパ腫の増殖抑制



今後の取り組みでみたいこと

改変エクソソームによるmRNAデリバリー
生体に投与した改変エクソソームの臓器指向性

研究の意義 (解決したい課題)

- 免疫を特異的に制御できる技術
- がん免疫増強

[Field 3-8]

【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。

急性骨髄性白血病のエピゲノムサブタイプと特異的転写異常を標的とする治療開発

研究開発代表者：越智 陽太郎（京都大学）

概要

我々の研究グループでは、これまでに1,500例の急性骨髄性白血病(AML)患者で変異・遺伝子発現・エピゲノム(ATAC-seq)を解析し、世界最大規模のエピゲノムデータセットを構築した。さらに、クロマチンパターンによって、AMLを16のサブタイプに分類できることを明らかにした。

本研究では、この独自の大規模エピゲノムデータセットと分子分類を基盤に、エピゲノムサブタイプごとに特異的な転写異常を見出し、これを標的とする新規層別化治療の開発を行う。

キーワード

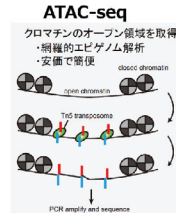
造血器腫瘍、エピジェネティクス、クロマチン、ATAC-seq

研究内容と成果

研究の背景

急性骨髄性白血病(AML)：予後不良の造血器腫瘍、患者間多様性が高い

- ゲノム異常の全体像解明 → 分類・予後予測・分子標的治療に応用
- 遺伝子異常のみでは多様性を完全に説明できない
 - 分類や分子標的治療を規定するドライバー変異がない例あり
 - 同一の遺伝子異常でも多様な転帰をとる例あり
- エピゲノムも多様性に深く関わるが、網羅的かつ大規模な解析が難しく全容は不明
 - ATAC-seqを応用することで、世界初となる大規模かつ網羅的エピゲノム解析を実施



E-mail:
ochi.yotaro.24v@kyoto-u.jp



E-mail

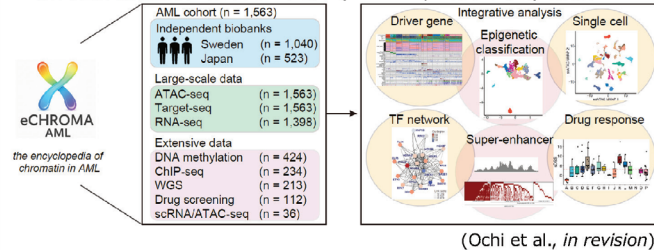


Researchmap

研究成果

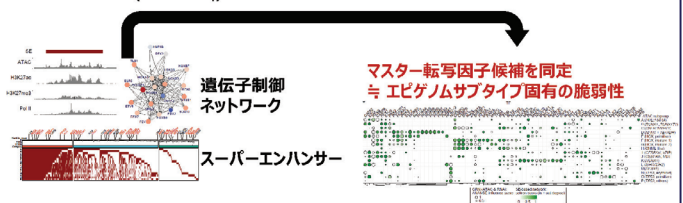
1. 1,500例のAMLにおけるATAC-seq解析

がん世界最大規模のエピゲノムデータセット (ATAC-seq + マルチオミクス) を構築



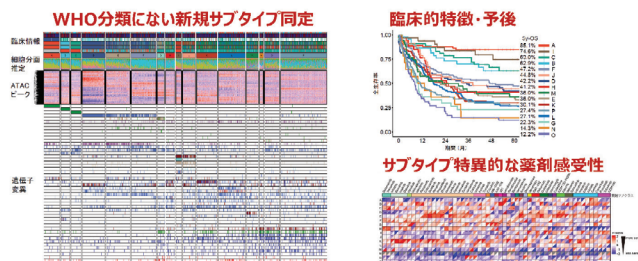
3. エピゲノムサブタイプと転写制御

サブタイプ特異的な転写異常と分子機序の解明
 ・ ATAC + RNA-seq統合解析：遺伝子制御ネットワーク
 ・ H3K27ac (ChIP-seq)：スーパーエンハンサー



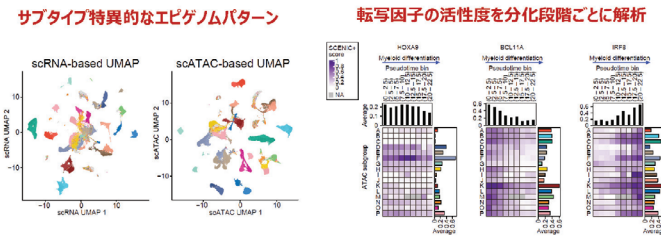
2. ATAC-seqによる新規エピゲノム分子分類

ATAC-seqのクラスタリングによって、16のエピゲノムサブタイプを同定
 → エピゲノムに基づくAML分類を世界で初めて構築



4. シングルセルエピゲノム解析

AML 36例でシングルセルRNA・ATAC同時解析
 → サブタイプ特異的な分化障害や転写因子活性化パターン



今後の取り組んでみたいこと

がんにおける世界最大のエピゲノムデータを構築。本コホートの患者検体は多くがバイオバンクに保管されており、追加の機能解析を実施可能。

→ データセット拡充や、層別化治療開発に向けた薬剤感受性測定を実施予定

- 同一コホートにおける大規模RNA/ATACや、数十例のsingle-cell RNA/ATACは、多くの方に興味を持っていただき、共同研究が芽生えつつあります。引き続き共同研究を募集します。
- 本コホートの白血病検体を用いたドラッグスクリーニングやプロテオミクスも展開していきたいと計画しています。ご興味のある方はご連絡ください。

研究の意義（解決したい課題）

がんゲノムの解明は多くの画期的な成果をもたらしたが、分子標的療法の適応がない患者も依然として多く、AMLのように予後不良の悪性腫瘍も多く残されている。

本研究では、ゲノムと異なるエピゲノムという着眼点から腫瘍の層別化と薬剤開発を行うことで、これまでゲノム解析で恩恵を受けられなかった患者にも新しい薬剤を届けられる新しいフレームワークを構築したい。

ゲノム医療から、次世代型のエピゲノム統合医療へ

Field 3-8

研究開発課題名

代表機関 公益財団法人がん研究会 がんプレジジョン医療研究センター
 研究開発代表者名 (ふりがな) : 北嶋 俊輔 (きたじま しゅんすけ)

【COIの開示】

本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業：エーザイ株式会社

概要

これまでにJBCRG-22試験「Triple negative乳がんにおけるエリブリンメシル酸塩を用いた術前化学療法多施設共同無作為化第II相臨床試験」の二次解析の結果から、パクリタキセル投与患者群と比較して、エリブリン投与患者群において奏効時に腫瘍微小環境内へのCD8陽性T細胞の浸潤が有意に亢進することを見出した。パクリタキセルと同様に、エリブリンも微小管に結合して紡錘体形成を阻害することで抗腫瘍効果を発揮すると考えられているが、これら既知の分子機序のみでは、エリブリン投与に伴い「HOT」な免疫微小環境が構築される結果は十分に説明することができない。本研究では、臨床試験で浮上したクリニカル・クエスチョンを出発点としてリバースTRを実施し「エリブリン投与に伴う抗腫瘍免疫活性化の分子機序」を明らかにするとともに、乳がん細胞で発現異常を示す遺伝子群の中から、エリブリン投与に伴う抗腫瘍免疫の活性化を促進し合成致死を引き起こす「エリブリン奏効マーカー」の候補遺伝子の探索を目指す。



Email: shunsuke.kitajima@jfcr.or.jp

経歴
 名古屋大学→京都大学→金沢大学
 →Dana-Farber Cancer Institute
 →公益財団法人がん研究会

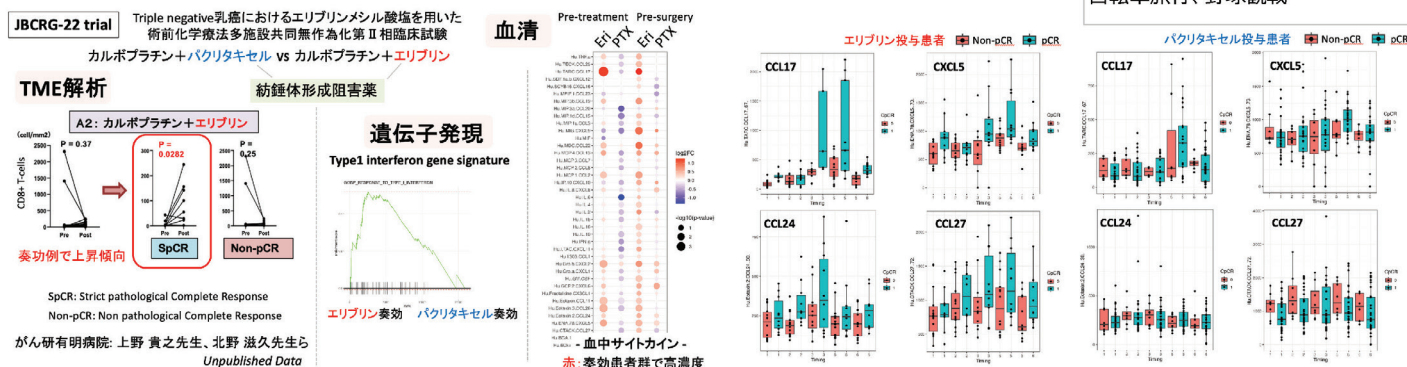
趣味
 自転車旅行、野球観戦

キーワード

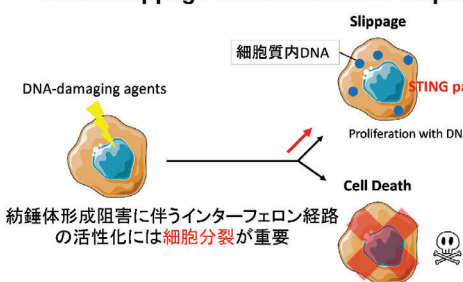
エリブリン、細胞周期、1型インターフェロン経路、抗腫瘍免疫

研究内容と成果

インターフェロンSignature High群で奏効 エリブリン>>パクリタキセル



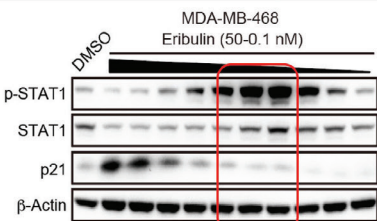
Mitotic slippage-driven interferon response



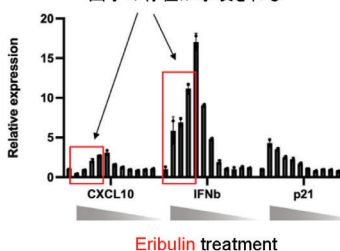
Kitajima et al., *Cancer Discovery* 2019 Tani and Kitajima* et al., *Cancer Discovery* 2024
 Kitajima et al., *Cancer Cell* 2022 Sasaki and Kitajima* et al., *Molecular Cell* 2025

抗腫瘍免疫の活性化

- ・T細胞ケモカイン、インターフェロンの分泌↑
- ・腫瘍内浸潤リンパ球↑
- ・がん特異的抗原を含む抗原提示能↑



Type 1 IFN経路の活性化にブレーキをかける因子の存在が示唆される



E0771.1mb MDR1 KO model (C57BL/6)

WT cGAS/MAVS KO



Syngeneic TNBC model

4T1 (BALB/c) : PD-1 resistance, Cold TME model
 EMT6 (BALB/c) : PD-1 resistance, Cold TME model
 E0771.1mb (C57BL/6) : PD-1 sensitive, cGAS/STING positive

RB/p107/p130 Triple KO models (G1/S checkpointの破綻)
 Co-treatment with MP1S1 inhibitor (M期 checkpointの破綻)
 cGAS/MAVS Double KO models (核酸認識経路の破綻)

細胞周期制御の破綻と免疫原性核酸産生の関連性を追求

今後の取り組んでみたいこと

ペイロードの違いが投薬後の免疫原性亢進に与える影響を解析

ADC投与後の腫瘍微小環境を解析可能な免疫正常モデルの確立

- ・ヒト抗原をマウスに導入した場合の免疫原性 (Allogenic Reaction) が問題
- ・内在性のタンパク質と外来性タンパク質の機能の差

研究の意義 (解決したい課題)

ICI登場以前にすでに承認されていた化学療法MTD + 免疫チェックポイント

容量、投与タイミング、T細胞への影響は？
 Anti-PD-1投与後に起こると考えられるT細胞のクローン増殖速度はがん細胞の比ではない速さ。(実験室レベルの観察)

エリブリン-ADC: Farletuzumab ecteribulin (MORAb-202)

効率的な腫瘍部位への薬剤到達および適切なペイロードの選択

Field 3-8

腫瘍特異的T細胞クローンの時空間ダイナミクスに基づく 新規バイオマーカーおよび治療戦略の開発

国立大学法人岡山大学 岡山大学病院

諏澤 憲 (すざわ けん)

【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。

概要

腫瘍特異的T細胞の遺伝子発現・時空間情報および臨床病理学的情報の統合解析により、免疫チェックポイント阻害剤（ICI）の長期奏効・根治および治療休止のバイオマーカーを開発し、さらに腫瘍特異的T細胞のメモリー形成を促進する新規治療開発につなげる目的で以下の概要で研究開発を実施する。

- ① 術前ICI肺癌症例の網羅的空間解析
- ② マウスによる機能解析
- ③ 腫瘍特異的T細胞のメモリー形成の臨床的意義の検証



岡山大学 呼吸器外科 助教
〒700-8558
岡山市北区鹿田町2-5-1
TEL: 086-235-7265
FAX: 086-235-7269
Email:
ksuzawa@okayama-u.ac.jp

キーワード

がん免疫療法、腫瘍浸潤リンパ球、メモリーT細胞

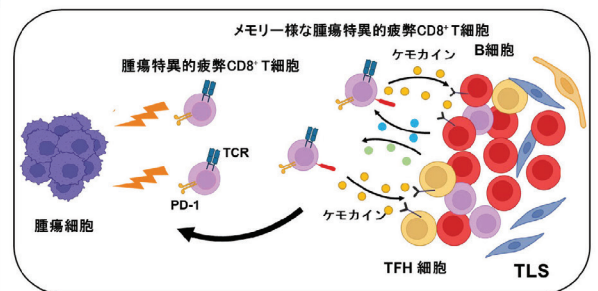
研究内容と成果

●背景

- ✓ ICIによる長期奏効には、T細胞のメモリー形成が重要とされる
- ✓ 腫瘍局所における三次リンパ節様構造（TLS）形成の長期奏効への関与が示唆されている

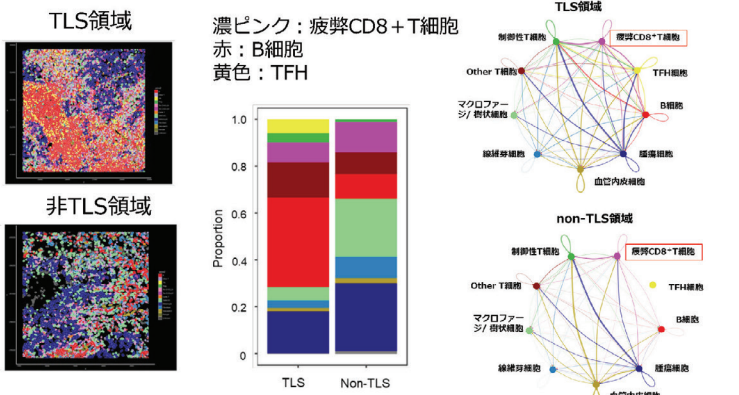
●目的

腫瘍特異的疲弊T細胞がTFH/B細胞と相互作用し、三次リンパ節様構造TLSを形成することで長期奏効に寄与する可能性を検証し、バイオマーカーの確立および新規治療を開発する。

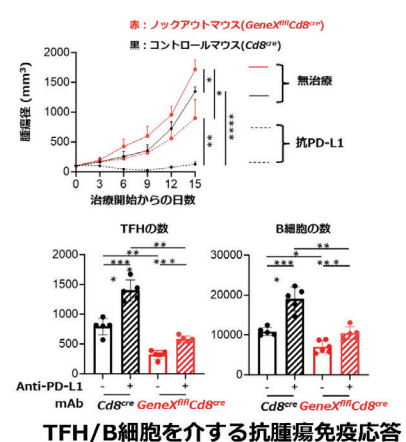


腫瘍特異的疲弊T細胞による長期奏効・根治

ICI治療後肺癌検体を含む40例を用いたシングルセル空間解析



cKOマウスを用いた抗腫瘍免疫応答の検証



今後の取り組みでみたいこと

取得した空間解析データを基盤として、T細胞メモリー形成および他細胞種の機能を統合的に解析し、TLSにおける細胞間相互作用の全体像を明らかにする。

研究の意義（解決したい課題）

周術期および進行がんにおけるICIの至適投与期間を予測する新規バイオマーカーを確立し、T細胞メモリー形成を促進する新規治療戦略を通じて、ICI治療の長期奏効および根治を目指す。

Field 3-8

【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：肺神経内分泌がんのT細胞誘導治療における免疫シナプス形成の分子機構解明と耐性克服のための治療開発

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）：野村幸太郎（のむら こうたろう）

概要

近年、肺神経内分泌がん(NEC)に対する新たな免疫療法としてDLL3-CD3二重特異性抗体によるT細胞誘導抗体(T cell engager: TCE)の有効性が示された。一方で、NECの多くがDLL3を発現するにも関わらず半数以上の患者がTCE治療に耐性を示す。そのため、NECにおけるTCE治療に対する耐性機序の解明と克服が重要である。

本研究では、TCE治療前後の臨床検体における空間トランスクリプトーム解析とシングルセル解析の統合解析を実施し、腫瘍微小環境レベルでの包括的な免疫シナプス形成機構を観察し、TCE治療に対する耐性機構を見出す。さらに、既に作成したマウスTCEを用いた検証実験により、TCE耐性機構の詳細を解明し、TCE治療耐性を克服する新規免疫治療開発へ展開することを目的とする。



Email: kotnomur@east.ncc.go.jp

専門：呼吸器外科・腫瘍免疫
趣味：スノーボード
特技：徹夜
座右の銘：道においては死をいとわず思う

キーワード

神経内分泌がん、T細胞誘導抗体、耐性克服 令和6～令和8年度

研究期間

研究内容

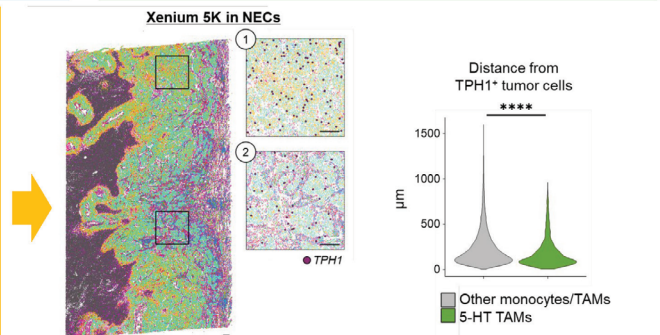
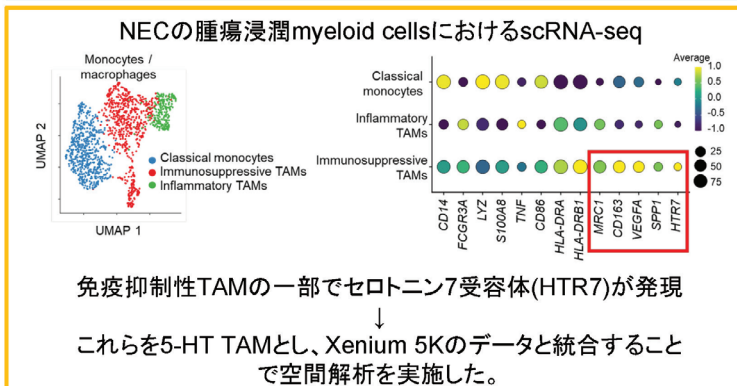
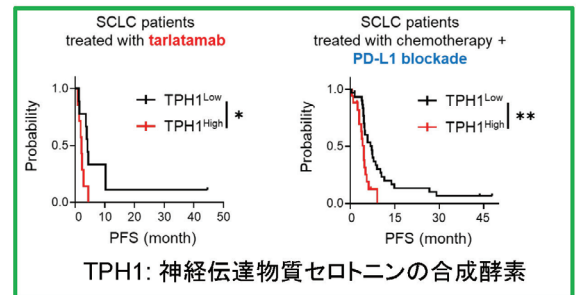
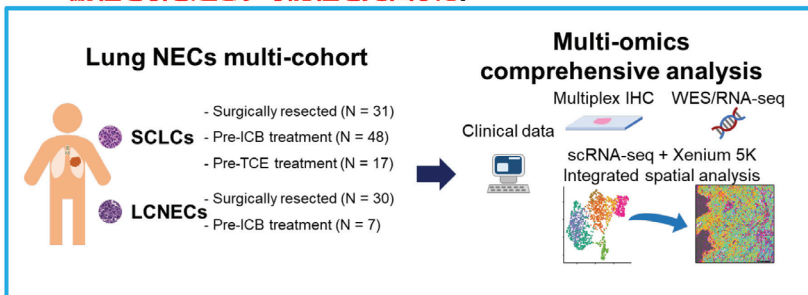
◆ 背景

- NECに対する新規がん免疫療法としてDLL3-CD3二重特異性抗体によるTCE治療の有効性が示された。
- NECの大部分がDLL3を発現するにも関わらず、半数以上の患者が耐性を示す。
- TCE治療耐性機構の解明と克服が課題である。
- 我々はNEC臨床検体の解析により、DLL3高発現NECがシナプス形成や神経伝達物質分泌に関わる機構を発現していることを見出した。

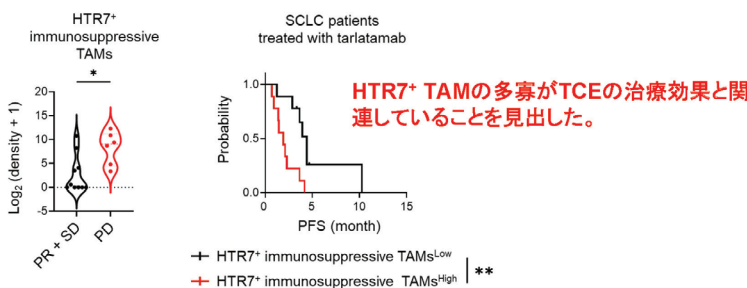
➢ NECは免疫細胞と異常な免疫シナプスを形成することで、TCE治療に対する耐性を示すのではないかな？

◆ 進捗

- TCE治療例を含めたNECの臨床検体を用いたマルチオミクス解析により、**NECが神経伝達物質セロトリンを介してTCE治療の耐性を引き起こす可能性を見出した。**



空間解析において、TPH1発現腫瘍細胞と5-HT TAMが近接していることが確認された。



今後の取り組みでみたいこと

- セロトリンがTCE耐性を引き起こす機構についてマウスモデルでの解析中

得意分野・技術

- 神経内分泌がん
- 腫瘍関連マクロファージ
- シングル・STを用いた臨床検体解析

Field 3-8

【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：CytoGen Japan, Inc

研開発課題名：循環腫瘍細胞シングルセル解析と時空間的マルチオミクスの統合的アプローチによる革新的な転移制御法の確立と臨床応用

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）：橋本 直佳（はしもと ただよし）

概要

がん治療におけるリキッドバイオプシー技術の発展は目覚ましく、特に循環腫瘍DNA (ctDNA) の臨床実装は急速に進められている。しかし、ctDNAのみでは、RNAやタンパク質発現などの標的分子の探索が困難であり、標的分子の同定や転移メカニズムの解明に限界がある。一方、マルチオミクスデータが取得可能な組織解析は、侵襲性の点で繰り返し採取が難しく、腫瘍不均一性から解釈が複雑化する場合がある。これらの課題を克服するためには、ゲノムだけでなくRNAやタンパク質発現を評価できる精度の高いリキッドバイオプシーの開発と臨床実装が望まれる。我々は、本課題を克服するために、CytoGen社の有する高精度な循環腫瘍細胞 (CTC) 分離技術に着目した。この革新的な技術は、高密度マイクロ多孔チップを利用して、血液からviableなCTCを高精度に分離・回収することを可能にする。我々は本技術を利用した先行研究を行い、進行胃がん・大腸がん患者を対象に、CTCの抽出、HER2やPD-L1発現の評価、培養・in vivo実験への応用が可能であることを確認した。さらに、乳がん患者のCTCシングルセルRNA解析を応用することで、がん細胞が接着依存性を失い血中に遊離するためのAdherent-to-Suspension Transition (AST) という革新的な転移メカニズムを発見した。このASTメカニズムを制御できれば、がん患者の生命予後に直結する他臓器転移を抑制し、がん治療成績の飛躍的な向上をもたらす可能性を秘めている。



- 国立がん研究センター東病院 消化管内科・トランスレーショナルリサーチ支援室・周術期治療開発推進室
- 大阪大学消化器外科に所属
- tadhashi@east.ncc.go.jp
- 現所属でがん個別化医療促進のため、特にトランスレーショナルリサーチ研究に従事しております
- 複数の国際共同研究に取り組んでおり、グローバルな研究開発を目指して日々研鑽を積んでいます。

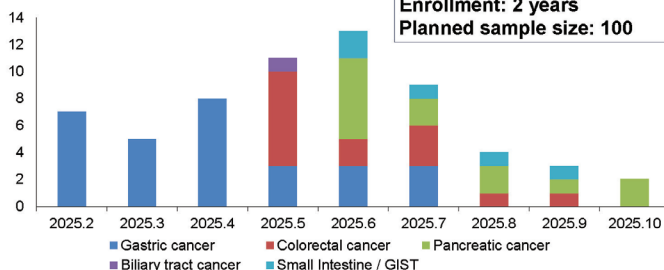
キーワード

血中循環腫瘍細胞 (CTC) 、Smart Biopsy、AST (Adherent-to-Suspension Transition)

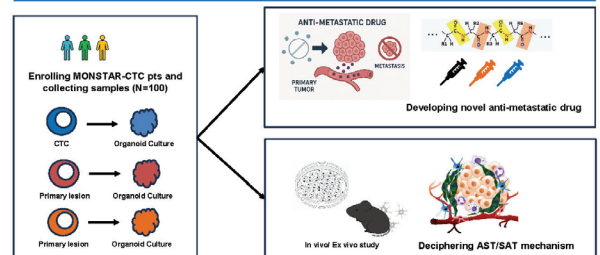
研究内容と成果



Enrollment status



Planned structure of anti-metastatic drug development



今後の取り組みでみたいこと

癌種横断的なCTC解析の有用性、ASTメカニズムの実証

研究の意義

新規抗転移薬の創薬開発

Field 3-8

直腸癌患者におけるTotal Neoadjuvant Therapy治療効果を予測する因子の解明と非手術管理予測アルゴリズムの開発

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) : 坂東 英明 (ばんどう ひであき)

【COIの開示】
本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業：GxD Inc.



坂東英明
(ばんどうひであき)

国立がん研究センター東病院
Mail:
hbando@east.ncc.go.jp

概要

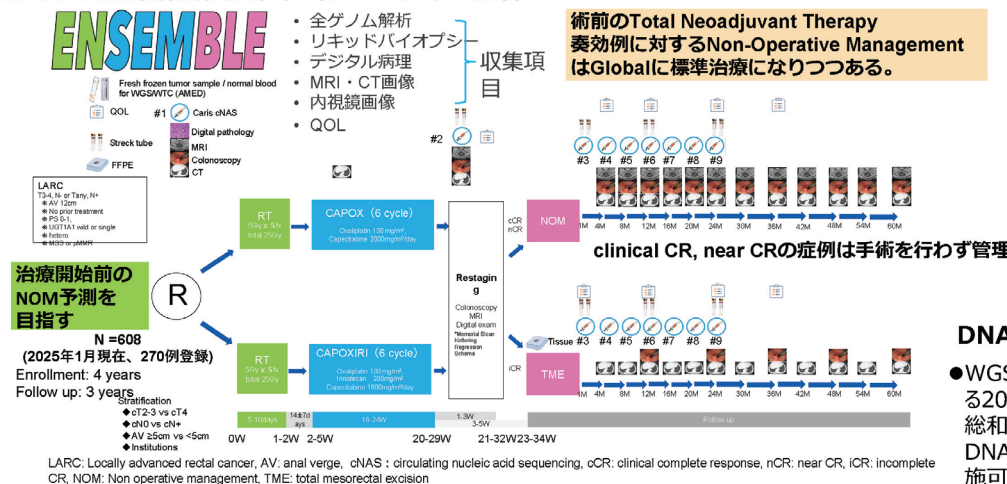
切除可能局所進行直腸癌では、術前に放射線治療と化学療法を行うTotal neoadjuvant therapy (TNT) が標準治療となつつある。一方、手術治療は永久人工肛門や排便・性功能・排尿障害などによりQOL低下を伴うため、TNT後に著効 (cCR/nCR) が得られた症例では、非手術管理 (NOM) による直腸・肛門温存が積極的に選択されている。我々は2022年10月より、短期放射線療法 + CAPOXと短期放射線療法 + CAPOXIRIを比較する多施設共同ランダム化第Ⅲ相試験 (ENSEMBLE試験：NCT05646511、608例) を実施しており、TNT後にcCR/nCRが得られた患者にNOMを行っている。治療開始前にNOM可能な治療感受性群を同定できれば、NOM適応の最大化につながる。本研究では、ENSEMBLE試験で得られるWGS/RNA-seqおよび臨床データに、1細胞空間解析データを統合し、治療開始前にNOM可能群を予測する診断法の確立を目指す。

キーワード

Total neoadjuvant therapy (TNT)、非手術管理 (NOM)、1細胞空間解析

研究内容と成果

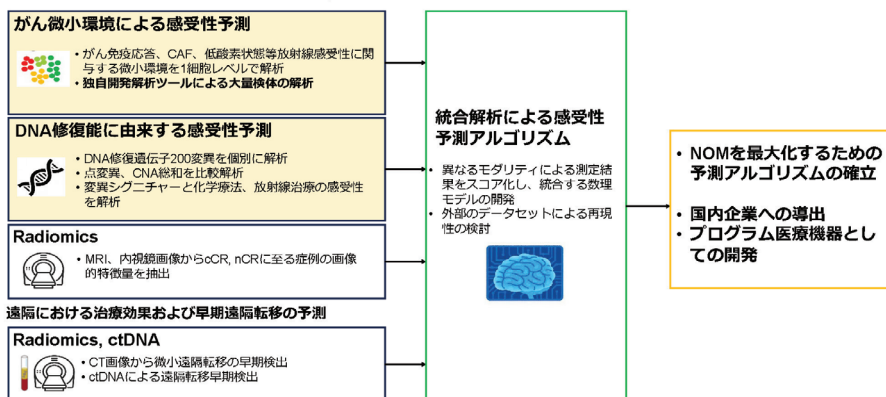
ENSEMBLE試験と実施しているバイオマーカー解析



DNA修復能に由来する感受性予測

- WGS/RNA-Seqの解析がすでに終了している200例のデータを用いて、CNAと点変異の総和の算出、Mutation signatureによるDNA修復能評価の予備的検討を行い、実施可能性を探索する。

検体を用いた解析と統合解析により感受性予測アルゴリズム



がん微小環境による感受性予測

- 空間的トランスクリプトーム (Xenium) 解析について検査会社 (GxD株式会社) と条件設定など準備を開始する。症例選定、検体ブロック取り寄せ、Xeniumスライド作成、Xenium解析を6スライド60例 (CR/nCR: 30, iCR: 30例予定) 実施する。
- 空間的トランスクリプトーム (Xenium) データを免疫、CAF、それぞれ個別に解析し、直腸癌患者におけるTNT治療効果を予測する因子を同定する。必要に応じて組み合わせでの予測モデルを作成する。この段階で統合モデル解析に着手し、AIモデル開発につなげる。

今後の取り組んでみたいこと

本研究で実施するWGS/RNA-seqを元いたDNA修復能に由来する感受性予測と1細胞空間解析を用いたがん微小環境による感受性予測に合わせて、別研究で実施しているRadiomics (画像診断からの治療効果予測)、WGS-アッセイによるctDNA解析を同一症例に対して実施する。これらの測定結果をスコア化し、統合する数理モデルを開発することを目指す。

研究の意義 (解決したい課題)

- 開発したモデルをもとに放射線、化学療法の感受性を予測することで、NOM可能確率を治療前に測定し、それに基づいた術前治療およびNOM治療を行う将来を目指したい。
- 海外の研究者の臨床試験データ・検体を外部検証コホートとして使い、本研究の成果を世界共通の治療効果予測モデルとして開発していきたい。

Field 3-8

CAR-T細胞療法後の遷延性血球減少症のメカニズム解明と発症予測バイオマーカーの開発

国立研究開発法人 国立がん研究センター研究所 腫瘍免疫研究分野

研究開発代表者名：日比野 沙奈 (ひびの さな) E-mail: shibino@ncc.go.jp



概要

本研究開発は、CD19標的CAR-T細胞療法下で頻発する合併症の一つである遷延性血球減少症(Prolonged cytopenia)について、その分子機序の詳細解明を通して、バイオマーカーを用いた発症予測技術や新規治療戦略の確立へと繋げることを目標とする。CAR-T製剤投与に伴う宿主免疫応答と宿主造血系の間に生じるクロストークに着目し、造血障害のメディエーター・責任因子を特定するとともに、遷延性血球減少症の骨髄微小環境の特性解明を目指す。さらに、我々が実施した患者臨床検体の網羅的血清プロテオーム解析により見出された、血球減少の早期予測バイオマーカー候補(分子X)について、十分な数の患者検体を用いてその臨床有用性を検証し、医療実装に向けたエビデンスを構築する。

キーワード

CAR-T細胞療法、遷延性血球減少、バイオマーカー

研究内容と成果

【研究の背景】キメラ抗原受容体遺伝子改変T細胞(CAR-T細胞)療法を実施する上で、副作用・合併症のマネジメントは非常に重要な課題である。製剤投与後3週間目以降の比較的後期に高頻度に認められる遷延性血球減少症(Prolonged cytopenia)は、重症の出血や感染症のリスクファクターであり、時に入院管理を必要とし、患者の生命予後やQOLを脅かす要因となる。治療前のリンパ球除去化学療法に起因する、製剤投与直後に見られる一時的な血球減少とは異なる事象であると考えられており、骨髄における造血障害に起因するとの報告はあるものの、その発症機序の詳細は不明であり、治療的介入の指標や方法も未だ確立されていないのが現状である。

【研究の目的】本研究開発は、遷延性血球減少症の分子機序の詳細解明を通して、バイオマーカーを用いた発症予測技術や新規治療戦略の確立へと繋げることを目標とする。CAR-T製剤投与に伴う宿主免疫応答と宿主造血系の間に生じる炎症介在性クロストークに着目し、代表的なCAR-T投与後の炎症病態であるサイトカイン放出症候群(CRS)との比較を軸に、炎症・造血障害のメディエーター・責任因子として機能する液性因子を特定する。さらに、患者骨髄検体の空間オミクス解析により遷延性血球減少症の骨髄微小環境の特性解明を目指す。また、申請者が実施した患者臨床検体のマルチオミクス解析から見出された、血球減少の早期予測可能バイオマーカーの候補である分子Xについて、その臨床有用性を十分な数の患者検体を用いて検証し、医療実装へ向けてのエビデンスを構築する。

【現在までの研究成果の概要・考察】

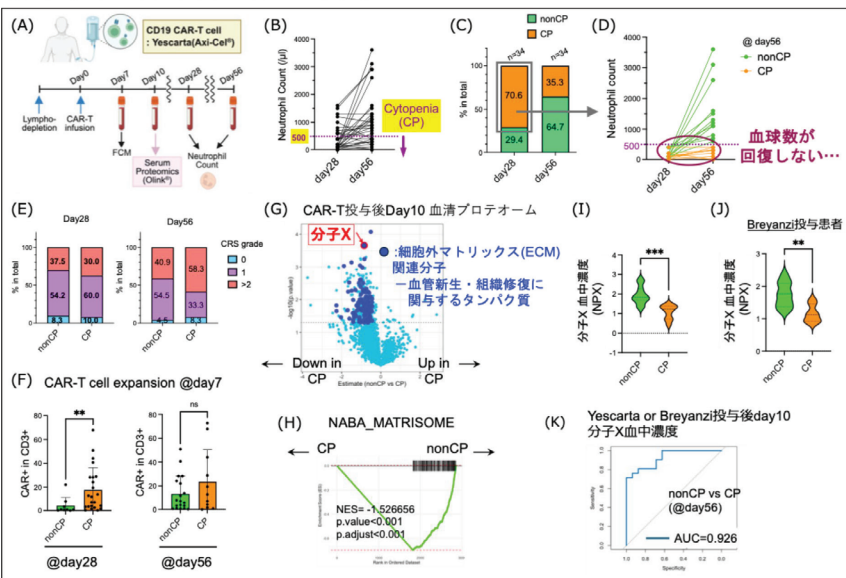
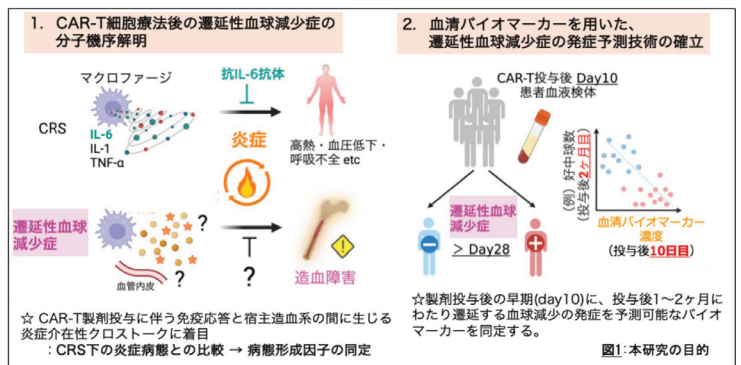


図2：対象患者検体における遷延性血球減少症の臨床的特徴の概観とバイオマーカーの同定

A) 研究方法の概略図。名古屋大学病院にてCD19 CAR-T製剤 (Kymriah, Yescarta, Breyanzi) の投与を行なった患者より取得した血液検体等を研究に使用する(本項目では主にYescarta投与群での解析結果を示す)。B) Yescarta投与群における末梢血中の好中球数の変動(day28→day56)。好中球数500/ μ lを遷延性血球減少(CP;cytopenia)と定義する。C) Day28、day56におけるCPの発症率。D) Day28 時点で血球減少を呈していた患者を対象に、(B)と同様にday28→day56における好中球数の推移を示した。製剤投与後1ヶ月頃まで遷延する血球減少は約7割の患者が経験するが、その多くは投与後2ヶ月目には改善している。一方で、製剤投与後2ヶ月を経過しても血球減少が遷延している症例が一定数存在する。E) CRSのgrade(重症度)と遷延性血球減少の関係。F) CAR-T細胞の増殖ピーク付近(day7)における末梢血中CAR陽性細胞の割合と、遷延性血球減少の関係。CAR-Tの増殖程度はday28における血球減少の有無と有意に相関するが、day56における血球減少の遷延とは相関しない。G) Yescarta投与後day10における患者血清の網羅的プロテオーム解析(Olink[®])。CP群とnonCP群の間で血中濃度に有意な違いが確認されたタンパク質の多く(107/388)が細胞外マトリックス(ECM)関連分子に分類され(●)、血管新生や組織修復に関与するタンパク質が含まれていた。H) 細胞外マトリックス(ECM)関連分子を対象としたGSEA解析(geneset: NABA_MATRISOME)。I~K) 網羅的血清プロテオーム解析よりバイオマーカー候補(分子X)を同定した。製剤投与後約2ヶ月目まで血球減少が遷延している患者では、投与後day10における分子Xの血中濃度が顕著に低いことが、Yescarta投与群(I)のみならずBreyanzi投与群でも確認された(I)。また、製剤投与後10日目における分子Xの血中濃度を指標に、将来的に遷延性血球減少を発症する患者とそうでない患者を高い精度で(AUC=0.926)予測可能であることが明らかになった(K)。

- ❖ 製剤投与後約1ヶ月の時点で高頻度に認められる血球減少は、CAR-T細胞による強力な抗腫瘍T細胞応答が引き金となり生じている可能性が高い。
- ❖ 製剤投与後2ヶ月が経過しても血球数の回復が認められなかった患者では、正常に回復した患者と比べ、血管新生や組織修復に関与する各種タンパク質の血中濃度が顕著に低下していた。
- ❖ 投与後2ヶ月を経過しても血球減少が遷延していた患者では、投与後day10の時点での分子X(創傷治癒の際に血管新生を促進する働きを持つタンパク質)の血中濃度が、血球数の回復が見られた患者に比べて顕著に低値であった。

考察

過剰なCAR-T細胞応答とそれに伴う炎症反応は、血管内皮や造血系にダメージを与え、その結果として血球減少が生じている可能性が高い(～day28)。通常はこれを修復するメカニズムが早期より働くが、何らかの理由によりそのプロセスが障害された場合、さらに長期に渡って造血障害が持続する可能性がある(day28～day56以降)。また、分子Xは将来的な遷延性血球減少の発症を早期に予測可能な血清バイオマーカーの候補として極めて有望である。

今後の課題

- ❖ 骨髄組織検体を用いた解析により、①輸注後CAR-T製剤の増殖に伴い惹起される骨髄抑制と、②それに引き続く造血系の回復、あるいは造血障害の遷延、という一連の過程において、骨髄微小環境で実際に生じている生物学的事象を明らかにする。
- ❖ 分子Xのバイオマーカーとしての有用性を、対象検体数を拡大した解析により検証する。

※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。

Field 3-8

オキシトシン受容体の下流シグナルを標的とした悪性中皮腫に対する新規治療の開発

国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学 呼吸器内科

堀 和美 (ほり かずみ)

【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。



✉ hori.kazumi.k3@f.mail.nagoya-u.ac.jp

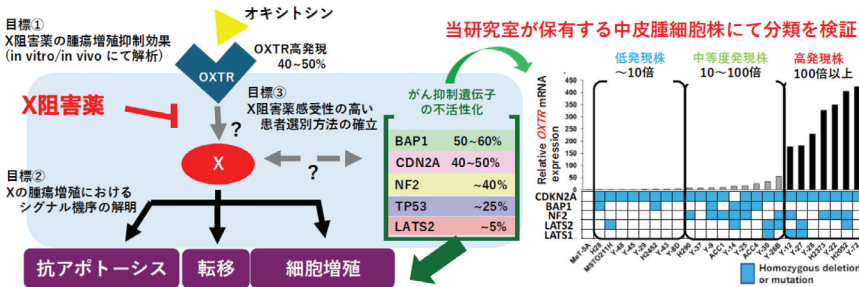
<https://www.med-nagoya-respmed.jp>

研究成果と治療開発につなげたい!

概要

中皮腫はアスベスト曝露後30-40年後に発症する希少がんであり、現在も増加傾向にある。極めて予後不良（生存期間中央値：7ヵ月）で新規治療法の開発が切望されている。

当グループは以前、中皮腫においてオキシトシン受容体（OXTR）が高発現し、同受容体阻害剤が有効な治療手段になりうることを発見し、令和3年にPCT出願した（PCT/JP2021/038161）が、現時点の候補阻害剤は全身投与では相当の投与量となることが見込まれ副作用が懸念された。そこで中皮腫において、OXTRの下流で機能するXの腫瘍増殖における分子生物学的な役割を解明し、Xを標的とした新規の個別化治療戦略を開発する。



キーワード

中皮腫, OXTR, 阻害薬

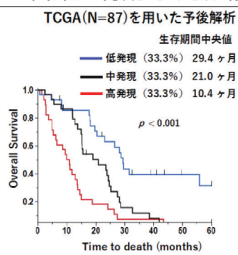
研究期間 令和6~8年度

研究内容

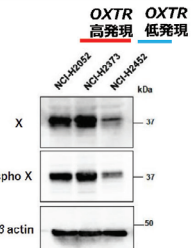
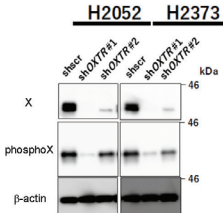
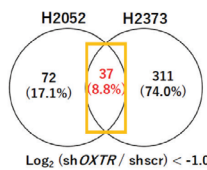
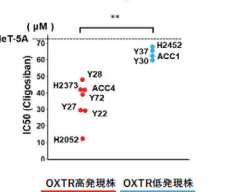
中皮腫においてOXTR高発現は予後不良で、OXTR阻害薬は有効であるが相当量が必要で副作用の懸念

OXTR KD後のOXTR高発現株のオミクス解析からキナーゼXの発現がOXTRに制御されると発見

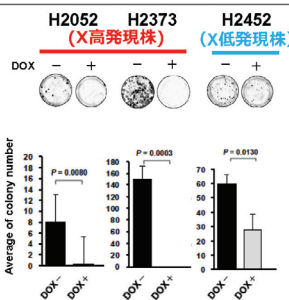
gene X をノックダウン



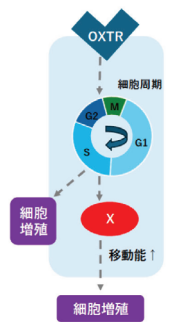
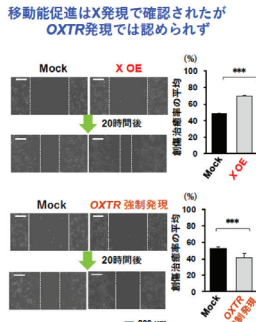
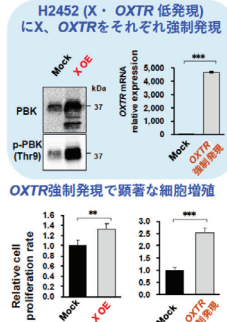
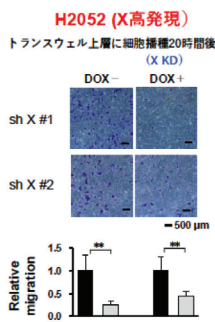
OXTR阻害剤 CligosibanのIC50



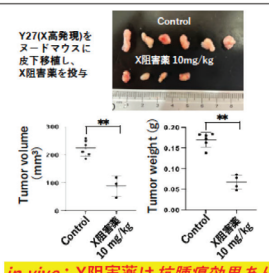
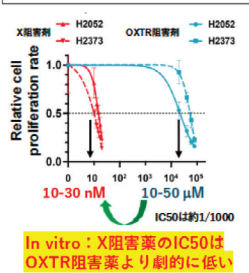
gene X をノックダウンすると細胞増殖が抑制



OXTRは細胞周期、キナーゼXは移動能に関わり細胞増殖を促進

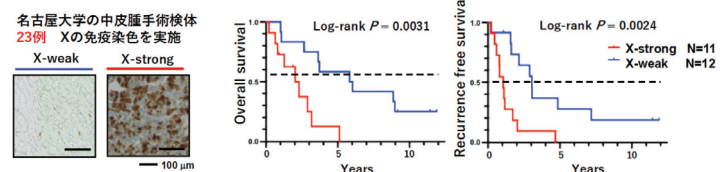


X阻害薬はOXTR阻害薬より大幅に低濃度で効果あり



gene X ノックダウン後のRNA seq 移動能に関連する因子が低下

キナーゼX高発現は、OS・PFSが短く予後予測因子



今後の取り組みでみたいこと

キナーゼXと、中皮腫の背景にあるがん抑制遺伝子の発現の解析から同阻害薬の抗腫瘍効果が高いパターンを見出し、その適切な投与量・投与間隔や投与経路の開発を行い、第1相臨床試験への進展を目指したい。

得意分野・技術

当研究室は臨床教室として臨床現場での問題を直接的に把握できる利点を持ちつつも、愛知県がんセンター分子腫瘍学分野との共同により数多くの肺癌や中皮腫細胞株を保有している。また当院呼吸器外科は年間300件以上の肺癌手術があるなど、トランスレーショナル研究を行うことのできる環境にある。