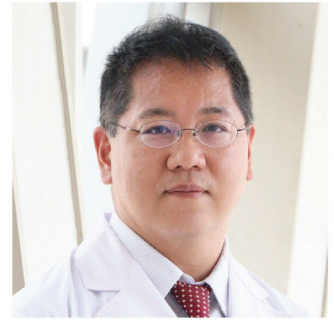


領域1

難治がんの治療経過に伴うゲノム病理情報のトラジェクトリ
 代表機関 東京大学 衛生学分野

研究開発代表者名 (ふりがな) : 石川俊平 (いしかわしゅんぺい)

【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。



石川俊平
 (いしかわしゅんぺい)

東京大学 衛生学分野
 ishum-prm@m.u-tokyo.ac.jp
 研究室HP
<https://plaza.umin.ac.jp/prm/>

概要

深層学習を用いてがんゲノム情報と病理組織像を定量的に統合したゲノム病理特徴量を開発し、胆膵癌を対象に、治療反応性と関連する特徴を解析する。本研究により、病理画像からの標準化学療法の奏功予測、遺伝子変異予測を可能とし、治療選択やがん遺伝子パネル検査の適用判断を支援することで、臨床的に有意義な指標の確立を目指す。

キーワード

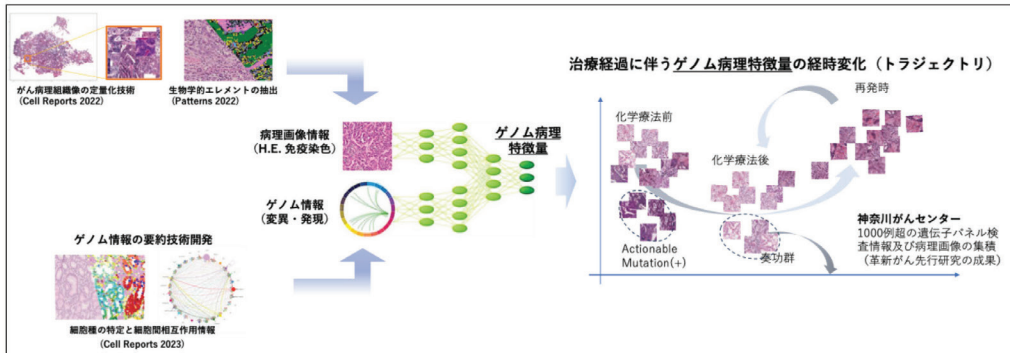
胆膵癌、がんゲノム、病理画像解析、治療反応予測

研究内容と成果

【背景】 胆膵癌は予後不良であり、がん遺伝子パネル検査によって分子標的治療が可能となる症例は限られ、多くの患者では標準化学療法が選択されている。しかし、その治療効果を事前に予測する有効な指標は乏しく、治療選択や検査適用判断に課題が残るのが現状である。

【目的】

- 難治性胆膵癌の化学療法の効果事前予測
- 変異・治療効果予測の臨床現場での有用性検討
- 病理画像からのアクションラブル変異の存在推定



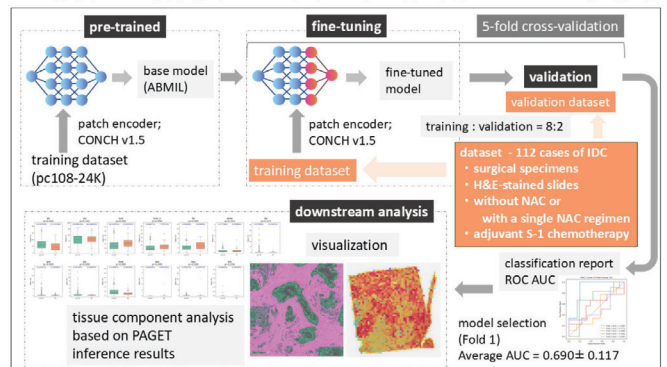
【成果】

➢ 症例収集状況

膵癌		n=646	胆道癌		n=225
検体採取方法	手術	198	部位	肝内胆管	103
	生検	253		肝外胆管	27
	血液	195		肝門部胆管	21
組織検体採取部位	膵	296		胆嚢	57
	肝	118		十二指腸乳頭部	16
	その他	37	検体採取方法	手術	79
			生検	88	
			血液	55	
			組織検体採取部位	原発	106
				肝	39
				その他	25

- 膵癌・胆道癌症例のH&E染色病理画像およびがんゲノム変異情報を収集し、データベース化を行った。

➢ 膵がん術後S-1反応性予測モデルの開発



- 予測精度(ROC AUC) 0.69を達成
- 生物学的エレメント検出AIでの解析により、進行例では腫瘍細胞、線維芽細胞量が有意に高値であった

今後の取り組んでみたいこと

多様な検体 (手術/生検、多施設) に適用可能なモデルの開発

研究の意義 (解決したい課題)

予後不良な胆膵癌の治療最適化、個別化医療の推進に貢献する

領域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。

腎細胞がんの免疫制御機構の理解に基づく新規免疫治療の開発

代表機関 国立がん研究センター 先端医療開発センター 免疫トランスレショナルリサーチ分野
ユニット長 板橋耕太 (いたはしこうた)

概要

抗腫瘍免疫応答の主役はCD8陽性T細胞による細胞性免疫であるが、制御性T(Treg)細胞などの抑制性免疫細胞の重要性も明らかになってきている。Treg細胞を標的とした薬剤開発は盛んに行われているが、特定の腫瘍にのみ豊富に浸潤するメカニズムに関しては不明な点が多く、臨床検体に基づく基礎研究が求められている。本研究課題では、腎細胞がんのゲノム・免疫プロファイルを網羅的に解析することで、遺伝子コピーナンバー増幅と腫瘍細胞上のMHCクラスII高発現を背景に、活性化Treg細胞が豊富に浸潤し、予後不良でPD-1阻害薬抵抗性を特徴とする新規サブタイプ (inflamed-Aタイプ) を特定した。本研究では、このinflamed-Aタイプの腎細胞がんにおいて、活性化Treg細胞が腫瘍細胞のMHCクラスII依存的に腫瘍に豊富に浸潤するメカニズムに焦点を当て、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の初期耐性および獲得耐性におけるTreg細胞主導の免疫抑制機構を詳細に解明する。腎細胞がんの新たな免疫治療標的および患者の治療効果を予測・層別化するバイオマーカーを確立することを目指す。



板橋耕太 (いたはしこうた)
メールアドレス: kitahash@ncc.go.jp
研究室のアドレス: <https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/immunology/kashiwa/index.html>

キーワード

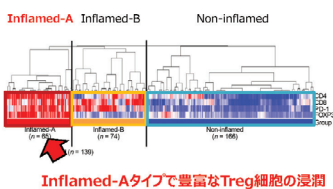
制御性T細胞、腎細胞がん、新規がん免疫療法、MHCクラスII、抗原提示

研究内容と成果

研究の背景

腎細胞がんの免疫・ゲノムプロファイルによる分類

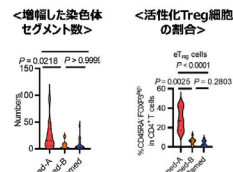
腎細胞がん症例の免疫染色(305症例)



Inflamed-Aタイプで豊富なTreg細胞の浸潤

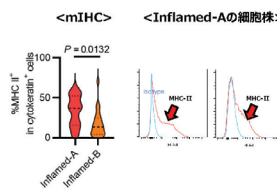
CD8⁺T細胞の浸潤が多いhot tumorの中で、CNG遺伝子が多く活性化Treg細胞の浸潤とCD8⁺T細胞の疲弊性を伴う予後不良なサブタイプの同定

全ゲノムシーケンスプロファイル

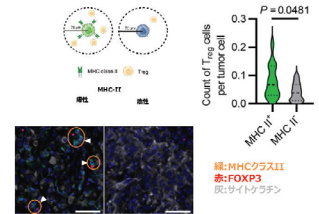


MHC-IIとTreg細胞の相互作用による免疫抑制機構

MHCクラスIIの発現



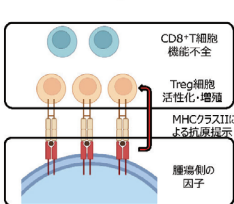
位置情報解析 (Proximity解析)



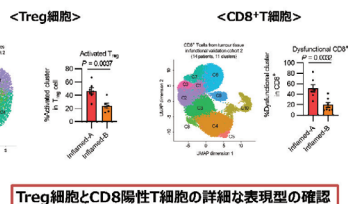
MHC-II陽性腫瘍にTreg細胞が近接

研究の成果

MHC-II-Treg細胞の相互作用

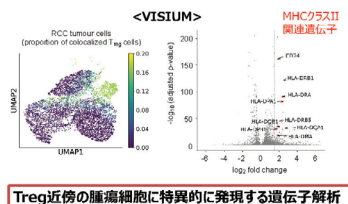


シングルセルRNAシーケンス解析



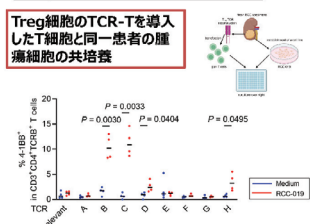
Treg細胞とCD8陽性T細胞の詳細な表現型の確認

空間トランスクリプトーム解析

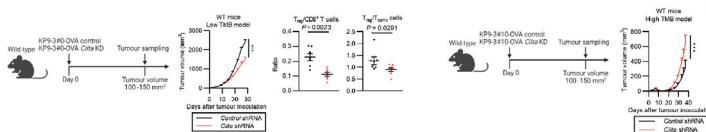


Treg近傍の腫瘍細胞に特異的に発現する遺伝子解析

Treg細胞と腫瘍細胞の相互作用

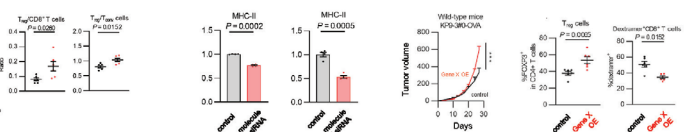


MHC-II分子の機能の二面性



TMBによって、MHC-IIの提示する抗原が変化していく。

MHC-II分子の発現を制御するgene Xの同定



Gene XがMHC-IIの発現やTreg細胞の活性化を調節

今後の取り組みでみたいこと

腫瘍細胞上のMHCクラスII発現が、腎細胞がんに限らず複数の癌種において免疫微小環境を規定する因子となり得る可能性に着目し、癌種横断的解析により、免疫応答制御におけるMHCクラスIIの普遍的役割を明らかにすること。

研究の意義 (解決したい課題)

本研究では、腎細胞がんにおけるTreg細胞の集積と予後不良・ICI耐性との関連を明らかにしており、今後のTreg細胞標的治療に資する新たな層別化指標の確立を目指す。

領域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ありません。

CAR-T細胞療法抵抗性・耐性におけるリンパ腫組織内細胞間クロストークの時空間的解明と新規治療開発

岡山大学学術研究院医歯薬学域 腫瘍医学分野
遠西 大輔 (えんにし だいすけ)

概要

本研究では、B細胞性リンパ腫におけるCAR-T療治療抵抗性・耐性の分子メカニズムを時空間的に解明し、それを打破する治療開発を目指す。

キーワード

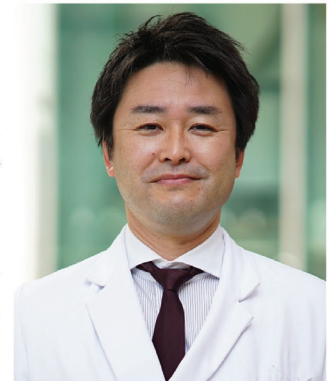
CAR-T細胞療法、耐性メカニズム、微小環境

研究内容と成果

キメラ抗原受容体T (CAR-T) 細胞療法は、再発・難治性B細胞性リンパ腫の一部に長期寛解をもたらす画期的な免疫細胞療法である。しかし、CAR-T療法が全く奏効しない治療抵抗性や、奏効後に早期再発をきたす耐性症例が増加しており、バイオマーカーに基づくCAR-T療法の適正な患者選択や、耐性メカニズムの解明に基づく新たな治療開発が、本邦のみならず世界的なアンメットメディカルニーズである。

本研究では、多数例のCAR-T療法検体を用いて、①**CAR-T療法特異的マルチオミクス・バイオマーカーの開発**を行う。また、②**CAR-T療法耐性獲得過程における細胞間クロストークの時空間的変容**や、③**生体内CAR-T細胞の代謝異常をもたらす組織内エコシステム**を解明することで、CAR-T療法耐性を克服する標的分子の同定と医療シーズを探索する。さらに、CAR-T治療抵抗性・耐性モデルを用いてこれらの生物学的意義の検証と、④**CAR-T細胞ブースト効果を狙った新規アジュバント療法の非臨床POCの取得**を目指す。

現在まで、CAR-T前後ペア検体の空間トランスクリプトーム解析の結果から、**マクロファージを中心とした線維化が耐性に関与していること**を見出した。さらに、リンパ節検体に残存するCAR-T細胞の局在も同定しており、**組織内残存CAR-T細胞とリンパ腫細胞のクロストーク**を解析中である。また、エピゲノム阻害剤 (HDAC阻害剤) による、**リンパ腫細胞表面のMHC抗原発現の上昇**を見出し、併用療法によるCAR-T細胞ブースト効果の検証を行なっている。

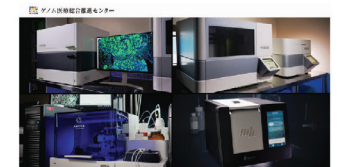


遠西 大輔
(えんにし だいすけ)

岡山大学
・学術研究院医歯薬学域
腫瘍医学分野

岡山大学病院
・臨床腫瘍科
・ゲノム医療総合推進センター
・バイオバンク

連絡先: daisukeennishi@okayama-u.ac.jp



随時共同研究募集中です！
ゲノム医療総合推進センター
<https://cgm.hospital.okayama-u.ac.jp/>



今後の取り組んでみたいこと

- ・悪性リンパ腫免疫治療の耐性メカニズム解明と新規治療開発
- ・がんマルチオミクス医療の開発と臨床実装



研究の意義 (解決したい課題)

がんプレジジョンメディシンの構築が当教室のミッションです。本研究の成果はCAR-T細胞療法の個別化医療の実現に貢献できると考えています。

領域1-2 がんネットワークの臨床的意義の理解に基づく医療シーズの開発研究 がん進展過程における疑似時間解析を利用したがん微小環境構成細胞間のネットワーク解明と新規治療標的の探索

大阪公立大学
大谷 直子 (おたに なおこ)

COI開示:
武田科学振興財団



大谷 直子
(おたに なおこ)

所属:
大阪公立大学大学院
医学研究科

メールアドレス:
naoko.ohnishi@omu.ac.jp

大谷研究室URL:
<https://www.omu.ac.jp/med/pathophysiology/>

概要

抗PD-1や抗PD-L1抗体を用いた免疫チェックポイント阻害剤による治療により、いくつかのがん腫に対しては治療効果が認められている。しかし、その効果は限定的であり、約30%にとどまっている。中でもmetabolic dysfunction-associated steatotic liver disease/metabolic dysfunction-associated steatohepatitis関連肝がん(MASLD/MASH HCC)ではほとんど治療効果を示さないことが最近報告され、抗腫瘍免疫担当細胞の疲弊メカニズムは、通常とは異なる可能性があることから、新規分子標的の同定は喫緊の課題である。一方、あらゆるがん種において作用機序の異なる複数の阻害抗体を用いた併用療法が有効であることから、がん微小環境は複数の現象が同時に寄与することで形成されており、がん進展のメカニズムを解明するためにはがん微小環境の全体像を明らかにする必要がある。そこで本研究ではHCC患者の腫瘍部・非腫瘍部に対して凍結組織からでもシングルセルシングルセルRNAシーケンス(RNA-Seq)解析が可能なFlex解析と空間トランスクリプトーム解析を行い、デコンボリューション解析を行った。その結果、肝がん由来の線維芽細胞が3種類のがん関連線維芽細胞(CAF)に別れ、CAF type AとTIMP1^{hi} CAFsは腫瘍境界部、CAF type BとPTP4A3^{hi} CAFsは腫瘍境界部の内側に局在することが明らかとなった。また、疑似時間解析と空間的自己相関解析を実施し、肝星細胞(HSCs)とCAF type Aが免疫抑制性細胞である制御性T細胞(Tregs)、モノサイト(Monocytes)、SPP1^{hi} 腫瘍関連マクロファージ(SPP1^{hi} TAMs)と腫瘍境界部の内側に相互作用する結果が得られた。本研究交流会ではこの研究成果を発表する。

キーワード

MASLD/MASH関連肝がん、シングルセル解析、空間トランスクリプトーム解析、デコンボリューション、疑似時間解析

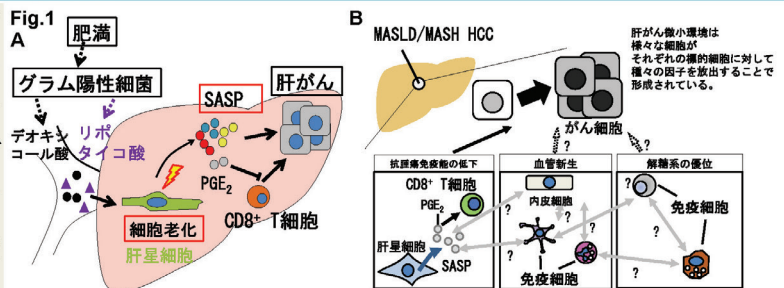
研究期間

革新がん事業(領域1-2) 令和5~7年度

研究内容

近年、生活環境の変化による肥満率の増加に伴い、MASLD/MASH HCCは年々増加の一途を辿っており、その詳細な病態解明および適切な治療標的分子の同定は喫緊の課題となっている。そのような中、我々は、肥満で増加した腸内細菌代謝物が腸肝循環により肝星細胞に作用し、細胞老化とそれに伴うサイトカイン分泌現象を生じさせることで肝がん促進的な微小環境が形成されることを明らかにした^[1]。しかし、がん微小環境では、様々な細胞が互いに種々の分泌因子を作用させ、がん促進的ネットワークを形成しており、このような肝がん微小環境の全体像は未だ明らかになっていない(Fig. 1A)^[1]。さらに、グラム陽性腸内細菌の成分、リポタイコ酸(LTA)が肝星細胞に作用し、PGE₂の産生量を増加させることで、CD8陽性T細胞の抗腫瘍免疫能を抑制し、結果、肝がん促進的な微小環境が形成されることを明らかにした^[2]。しかし、免疫チェックポイント阻害剤と血管新生阻害剤の併用による有効性が示されていることから、ONO-4538-52/TASUKI-52、KEYNOTE-826)、がん微小環境はある特定の細胞の現象だけでなく、複数の現象が同時に寄与することで肝がん進展を促しており、そのメカニズム解明のためにはがん微小環境の「全体像」を明らかにすることが重要な課題となるが、未だその解決には至っていない(Fig. 1B)。そこで、本研究では、HCC患者の腫瘍部・非腫瘍部に対してFlex解析と空間トランスクリプトーム解析を行い、これらのデータを用いてデコンボリューション解析と疑似時間解析の複合的な解析を行うことで肝がん促進的ネットワークを明らかにする。

[1] Yoshimoto et al. *Nature* 2013 [2] Loo et al. *Cancer Discovery* 2017



目的

MASLD/MASH HCCの肝がん促進的ネットワークの全体像を明らかにし、病態解明および適切な治療標的分子を探索する。

方法

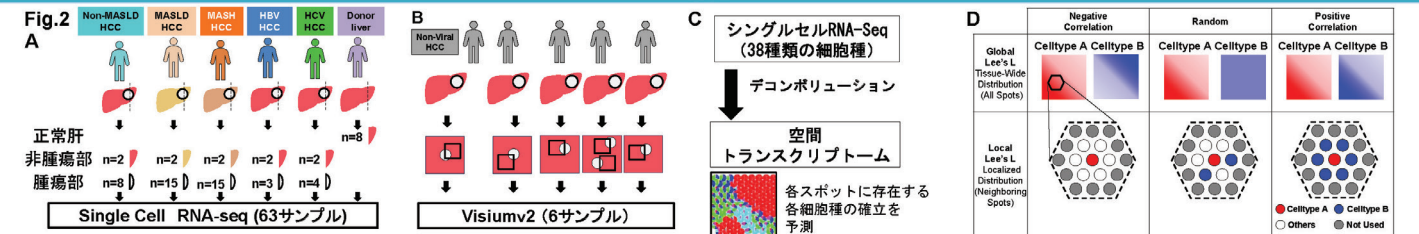


Fig. 2 | (A) 本研究でシングルセルRNA-seq解析を行ったヒト検体由来サンプルの背景情報。正常肝(n=8)、非腫瘍部(n=10)、腫瘍部(n=45)の計63検体を解析対象とした。(B) 本研究で取得した空間トランスクリプトーム解析(Visium v2)の概要(5検体・6サンプル)。(C) シングルセルRNA-seqデータをリファレンスとしてデコンボリューション解析を行い、各スポットに含まれる38種類の細胞種の割合を推定した。(D) 組織内における細胞種間の分布類似性を評価するために用いた、GlobalおよびLocal Lee's Lに基づく空間統計解析手法の概要。本研究では、デコンボリューション解析により推定された各細胞種のprediction scoreを用いて共局解析を行った。

結果 1: 星細胞(HSC)/がん関連線維芽細胞(CAF)は腫瘍境界部の内側・外側で異なる分布を示す

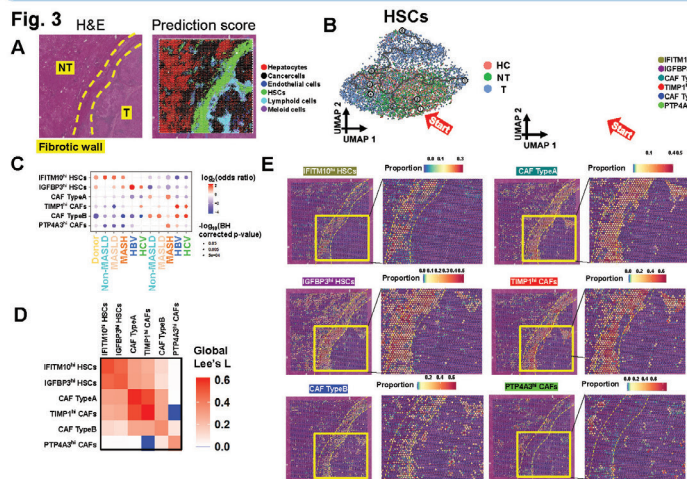
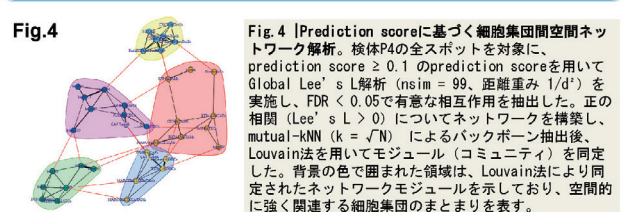


Fig. 3 | 腫瘍組織内におけるHSC/CAFの特徴的な局在パターン。(A) 空間トランスクリプトーム解析を行った代表的検体(P4)のH&E染色像(左)および、大分類の細胞種情報を用いたデコンボリューション結果を示すscatter plot(右)。(B) HSCおよびCAFに対するMonocle3を用いた軌跡解析。背景肝別(左)およびクラスター別(右)に色分けして表示。(C) 背景肝別におけるHSC/CAF各クラスターのオズ比を示すバブルプロット。(D) HSC/CAF各クラスター間の細胞組み合わせにおけるGlobal Lee's Lスコアを示したヒートマップ。(E) 代表的な細胞種のprediction scoreを示したspatial plot。

結果 2: 組織内で共局在する細胞集団のネットワークを抽出した



結果 3 | CAFは腫瘍境界近傍において免疫抑制的細胞集団と局所的に共局在する

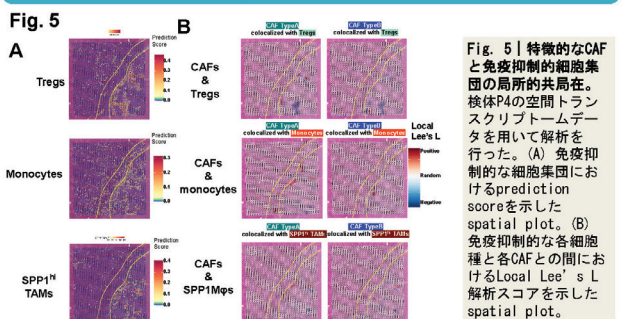


Fig. 5 | 特徴的なCAFと免疫抑制的細胞集団の局所的共局在。検体P4の全スポットを対象に、prediction score ≥ 0.1 のprediction scoreを用いてGlobal Lee's L解析(nsim=99、距離重み1/d')を実施し、FDR < 0.05で有意な相互作用を抽出した。正の相関(Lee's L > 0)についてネットワークを構築し、mutual-kNN(k = \sqrt{N})によるバックボーン抽出後、Louvain法を用いてモジュール(コミュニティ)を同定した。背景の色で囲まれた領域は、Louvain法により同定されたネットワークモジュールを示しており、空間的に強く関連する細胞集団のまとまりを表す。

領域1 スキルス胃がんにおける標準治療抵抗性の克服に資する新規治療戦略

代表機関 国立研究開発法人国立がん研究センター

研究開発代表者名 (ふりがな) : 荻原 秀明 (おぎわら ひであき)

【COIの開示】

本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はございません。

概要

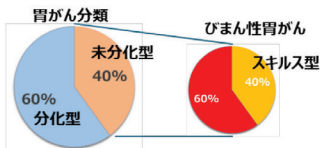
びまん性胃がん (DGC) は、有効な治療法が乏しく致死率も高い悪性腫瘍である。特に、がん抑制遺伝子であるARID1Aに欠損型変異を持つサブタイプは極めて進行が速く、治療はさらに困難を極める。本研究は、このARID1A欠損型のびまん性胃がんに対し、既存の抗がん剤であるゲムシタビンが非常に強力かつ選択的な治療薬となり得ることを明らかにしたものである

キーワード

びまん性胃がん、ARID1A、ゲムシタビン、スキルス胃がん

研究内容と成果

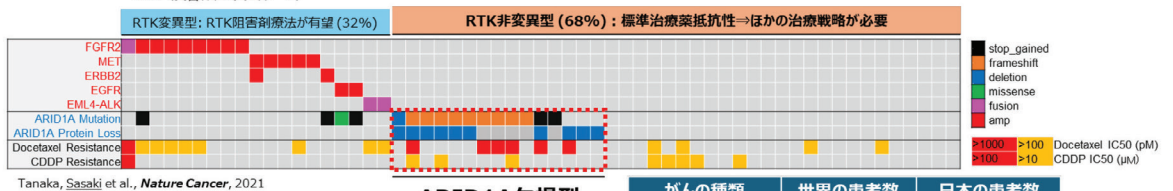
ARID1A欠損型びまん性胃がんにおけるゲムシタビン治療の有望性の検討



スキルス胃がん (びまん性胃がん) の特徴
 ・死因のほとんどが腹膜播種
 ・標準治療薬抵抗性
 → 難治性

スキルス胃がんを克服するためには、びまん性胃がんの特徴に基づいた新規治療法の開発が重要

腹水検体 (患者由来がん組織) (278例) → 患者由来がん細胞株樹立 (96例) → びまん性胃がんゲノム解析



Tanaka, Sasaki et al., Nature Cancer, 2021

ARID1A欠損型 (25%)

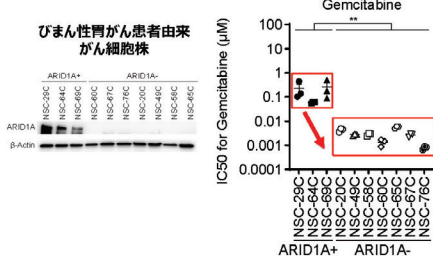
がんの種類	世界の患者数	日本の患者数
胃がん	104万人	12万人
びまん性胃がん	42万人	4.8万人
ARID1A欠損型 びまん性胃がん	10.5万人	1.2万人

ARID1A欠損型びまん性胃がん細胞株はゲムシタビンに高感受性を示す

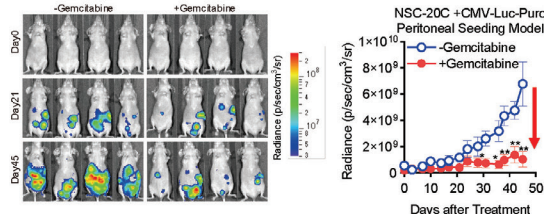
ARID1A欠損型びまん性胃がんにおけるゲムシタビン応答性の科学的根拠を取得する

スキルス胃がんの治療法の確立へつながる

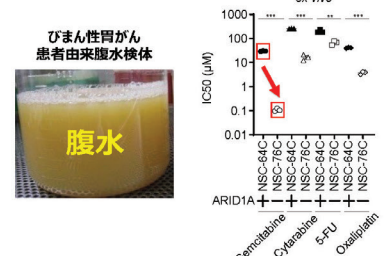
がん細胞株モデル (in vitroモデル)



腹膜播種モデル (臨床病態モデル)



腹水検体モデル (臨床検体モデル)



研究の意義

本研究では、びまん性胃がん患者におけるゲムシタビン治療の有望性の科学的根拠として、①ARID1A欠損 + ②下流遺伝子発現低下の2つのバイオマーカーを同定しました。(論文リバイス中)

今後の取り組んでみたいこと

ゲムシタビン感受性バイオマーカーを利用して、ゲムシタビン感受性びまん性胃がん患者を層別化する診断法を開発していきたいと考えています。一緒に取り組んで頂ける企業を募集しています。

領域1

研究開発課題名 発がん起源クローンの制御による食道がん予防法の開発

代表機関 京都大学

研究開発代表者名 (ふりがな) : 垣内 伸之 (かきうち のぶゆき)

【COIの開示】

本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。



垣内伸之
(かきうちのぶゆき)

京都大学白眉センター
kakiuchi@kuhp.kyoto-u.ac.jp
https://gastroku.synology.me/
wordpress/

概要

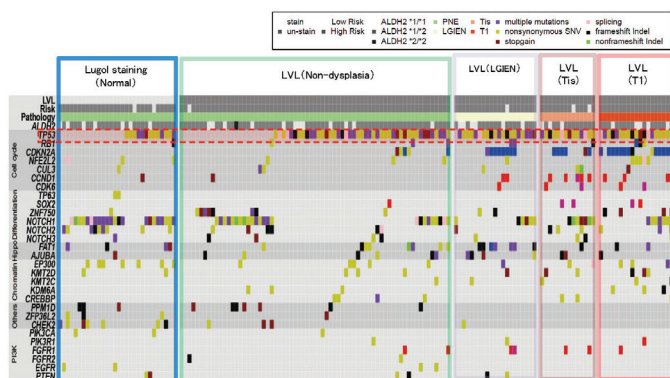
食道がんは飲酒・喫煙や遺伝的要因によって発症リスクが高まりますが、正常組織における変異クローンの動態と環境因子の相互作用については未だ解明されていない。本研究は、マルチオミクス解析やオルガノイド、マウスモデルを用いて変異クローンの制御メカニズムを特定し、発がん起源細胞を直接コントロールする新たな予防法の開発を目指す。

キーワード

前がんクローン、発がん予防、ドライバー変異

研究内容と成果

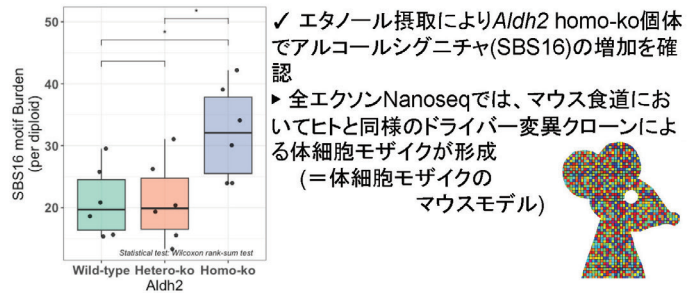
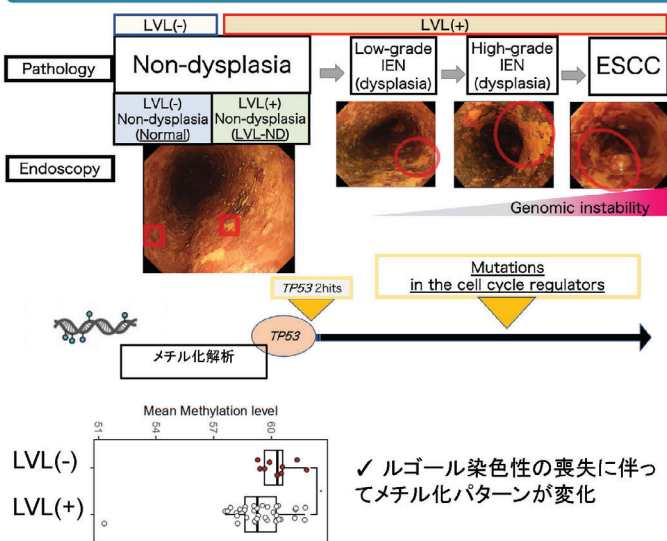
病理学的グレードごとの食道上皮の変異



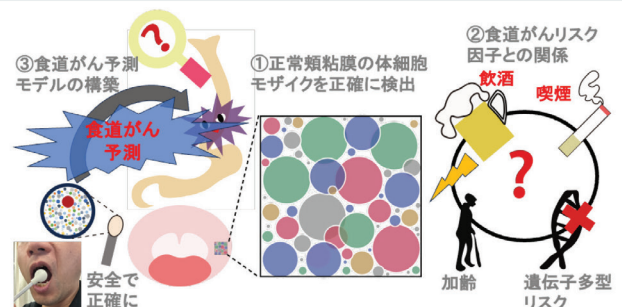
アルコール発がんモデルマウスの作成



食道上皮悪性化の機序



頬粘膜を用いた食道がんリスク評価法の確立



今後の取り組みでみたいこと

早期食道がん患者さんは、LVL grade Cの方は治療後10年間で約60%の方が食道の別の場所に食道がんが再発します(異所性再発)。食道がん高リスク患者の選定方法の開発および先制治療介入に取り組みたいです。

研究の意義 (解決したい課題)

正確かつ簡便な方法で食道がんリスクを評価し、高リスク患者にはリスク低減治療を行うことで食道がん診療を向上させたい。

領域 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。

発がん起源クローンの制御による食道がん予防法の開発

京都大学 白眉センター 垣内 伸之(かきうち のぶゆき)

概要

正常頬粘膜(buccal mucosa)における体細胞変異クローンの拡大を調べることで、食道扁平上皮癌(ESCC)のリスク予測への応用可能性を検討した。頬粘膜に蓄積するドライバー変異クローンは、ESCCリスクを高い精度で予測した(AUC 0.85)。本手法は非侵襲的に取得可能な組織を用いた発がんリスク層別化の手法として有用である。



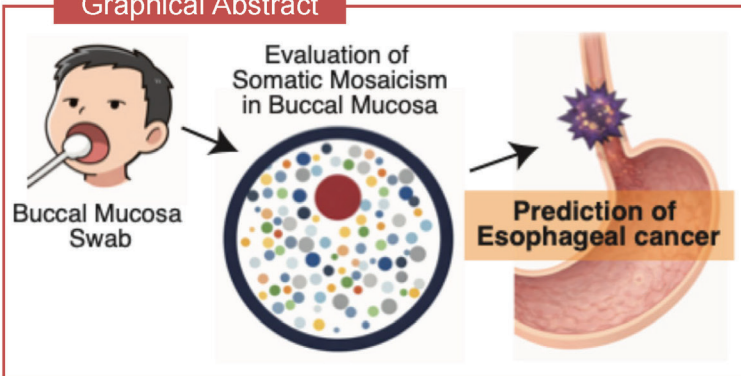
井上 善景
(いのうえ よしかげ)
京都大学
腫瘍生物学講座
ykinoue@kuhp.kyoto-u.ac.jp

キーワード

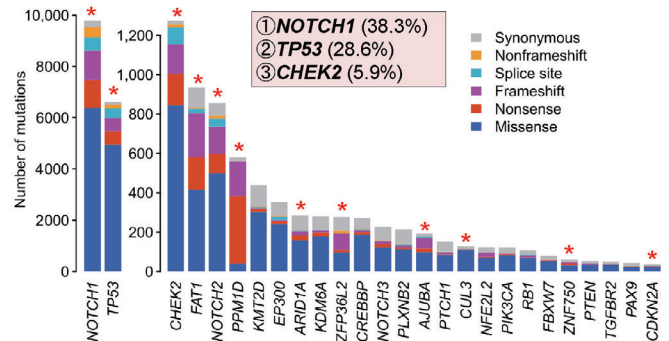
Somatic Mosaicism / Esophageal squamous cell carcinoma
Non-invasive biomarker

研究内容と成果

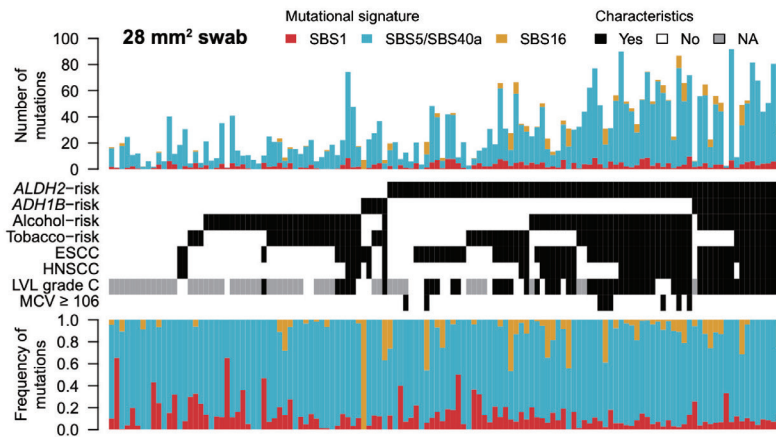
Graphical Abstract



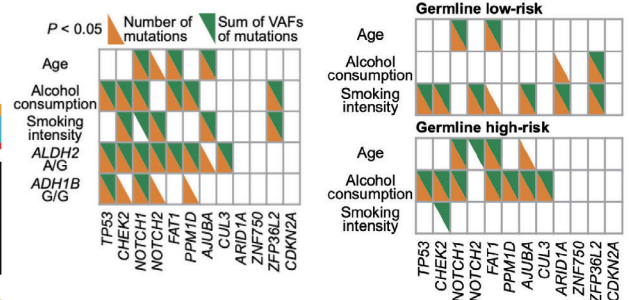
Somatic Mutations in ESCC-Related Genes



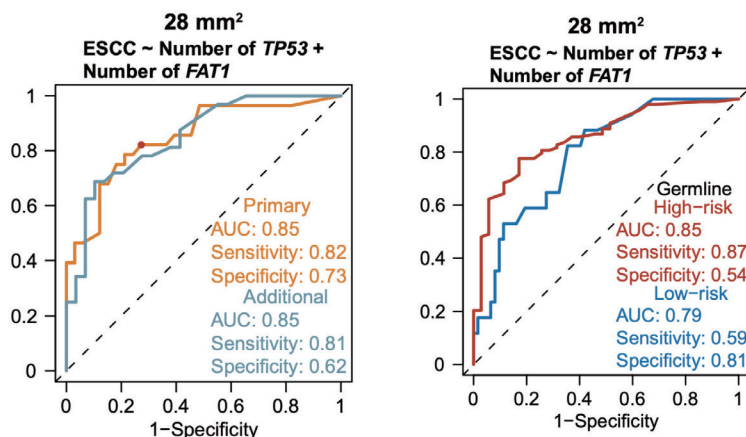
Association of ESCC risk and Somatic Mosaicism



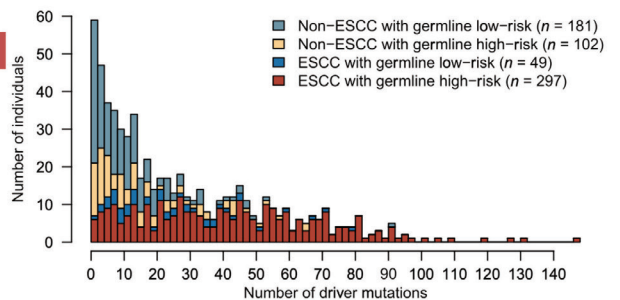
Effects of Risk Factors on Mosaicism



Prediction of ESCC based on TP53 and FAT1 Mosaicism



Mutation Burden Stratified by ESCC Status and Germline Risk



今後の展開

将来的には、正常組織の体細胞モザイク解析を活用した発がんリスク評価手法の臨床応用を検討したい。

領域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。

悪性リンパ腫における遺伝子異常・免疫微小環境の全体像および臨床的意義の統合的解明

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）：片岡圭亮（かたおかけいすけ）

概要

免疫微小環境・免疫チェックポイント分子のリンパ腫発症・進展における役割を解明し、治療標的・患者層別化マーカーとしての検討するために、①様々な悪性リンパ腫（特に節外性DLBCL・FL）における単一細胞マルチオミクス解析による免疫微小環境と細胞間相互作用の解明、②DLBCL・PCNSLマウスモデルにおける免疫微小環境がリンパ腫発症・進展に及ぼす影響の解明および治療標的としての検討、③CD47免疫チェックポイント分子のCRISPRスクリーニングによる発現制御機構の解明およびPCNSL PDXモデルを用いた治療標的としての検討、④PCNSL・FLにおける臨床因子・遺伝子異常・免疫微小環境が治療成績に与える影響の解明および予後予測モデルの構築の4点を実施した。

キーワード

悪性リンパ腫、遺伝子異常、免疫微小環境

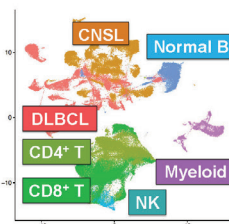
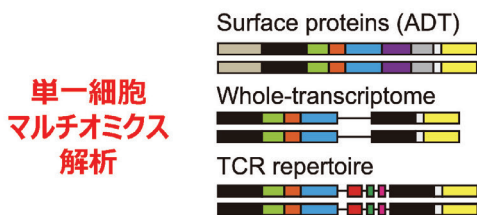
研究内容と成果

【背景・目的】

悪性リンパ腫は臨床的・病理学的に不均一な疾患であるが、近年、様々な病型で遺伝子解析研究・単一細胞研究が展開され、その遺伝子異常や免疫微小環境の変化が解明されてきた。しかし、免疫微小環境が解明されたリンパ腫病型は限られていることや、免疫微小環境の構成細胞やその相互作用分子が果たす生体内での役割と治療標的としての可能性が十分に検討されていないことなどの課題が残されている。また、遺伝子異常と免疫微小環境の関連は十分には解明されておらず、遺伝子異常・遺伝子発現・臨床因子を組み合わせた予後予測モデルは構築されていない。本研究では、**単一細胞解析の結果に基づき、腫瘍周囲の免疫微小環境および相互作用分子のリンパ腫発症・進展における役割や背景にある制御機構を解明し、それらが治療標的となる可能性を検討する。**さらに、**臨床因子・遺伝子異常**と組み合わせ、免疫微小環境が悪性リンパ腫の**治療成績に与える影響**を明らかにするとともに、それに基づく患者層別化の可能性を検討する。

【これまでに得られた成果】

これまでの研究で、悪性リンパ腫における単一細胞マルチオミクス解析、DLBCL・PCNSLマウスモデルにおける免疫微小環境の評価、PCNSLマウスモデルを用いた免疫微小環境を標的とした治療の検討、CRISPRスクリーニングを用いたCD47発現制御分子の網羅的探索、生体内におけるCD47および制御分子の役割の解明および新規治療標的としての有用性評価、JCOG1411A1試験の次世代シーケンス解析と遺伝子発現解析（約200名）を実施した。その結果、**DLBCLとPCNSLの微小環境の違いや新規のCD47発現制御分子が見出され、PCNSLに対する新たな治療戦略開発の基盤が形成された。**



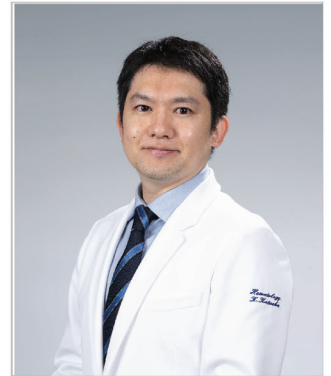
- ・免疫微小環境の評価
- ・リンパ腫発症・進展の病態の解明
- ・微小環境を標的とした治療の検討
- ・臨床因子・遺伝子異常と組み合わせた予後予測モデルの構築 など

今後の取り組んでみたいこと

本研究を継続することにより、新規に見出された治療標的のin vivoにおける有用性や、それらを組み合わせた効果について検討する。顕著な効果を認めた場合、その臨床導出について検討する。

研究の意義（解決したい課題）

DLBCLやPCNSLにおいて、免疫微小環境や免疫チェックポイント分子（特にCD47）のリンパ腫発症・進展における役割が解明され、それらの治療標的や患者層別化マーカーとしての可能性が示された。



片岡圭亮
（かたおかけいすけ）

国立がん研究センター
研究所分子腫瘍学分野

E-mail
kekataok@ncc.go.jp

URL
https://www.ncc.go.jp/jp/ri/division/molecular_oncology/index.html

領域1

PDX治療モデルと継時的臨床検体の統合的マルチオミクス解析に基づく急性骨髄性白血病の分子層別化と難治性クローンの克服に向けた治療戦略の構築に関する研究

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学
 研究開発代表者名 (ふりがな) : 清井 仁 (きよい ひとし)



清井 仁
 (きよい ひとし)
 名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学
 kiyoi@med.nagoya-u.ac.jp

概要

本研究では、難治性AMLクローンの出現様式、生物学的特性についてAML-PDX治療モデルを用いたシングルセル解析により明らかにする事を目的とし、FLT3阻害薬耐性化に関わる新規治療標的分子、難治性APLにおける分子標的療法に対する難治性クローン選択過程の特徴について明らかにした。

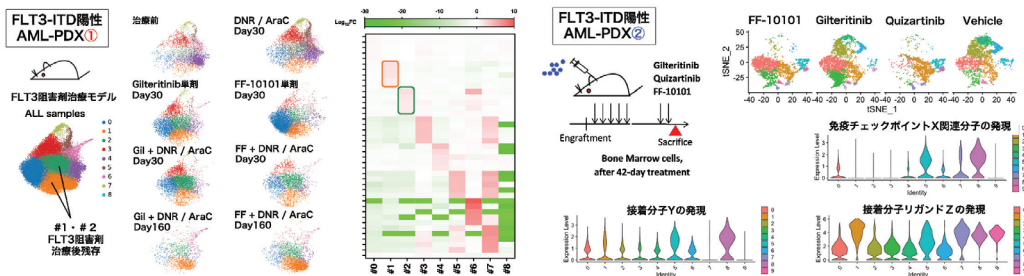
キーワード

急性骨髄性白血病、難治性クローン、シングルセルラベル化PDXモデル

研究内容と成果

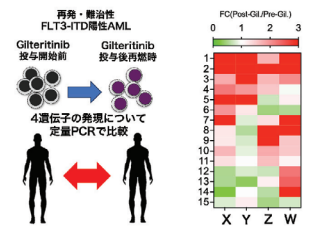
①FLT3阻害薬の治療抵抗性メカニズムの解明ならびに耐性化克服に向けた治療標的の同定

・ FLT3-ITD変異陽性AML-PDX治療モデル、FLT3 阻害薬治療後残存細胞のシングルセルRNA解析

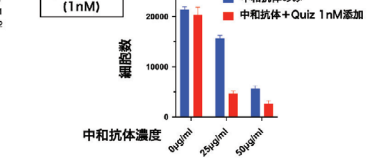
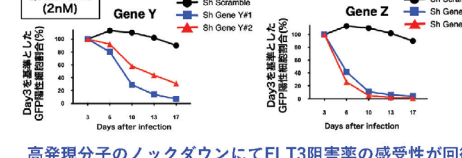
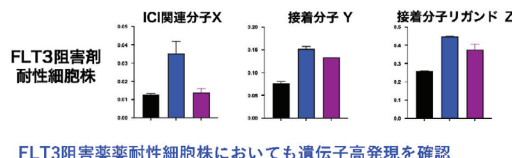


2種類のAML-PDX治療モデル残存細胞で共通する、免疫チェックポイント関連分子X、細胞接着分子Y、接着分子リガンドZの高発現をみとめる共通するクラスターの拡大を確認

・ FLT3阻害薬投与後耐性患者細胞における遺伝子発現

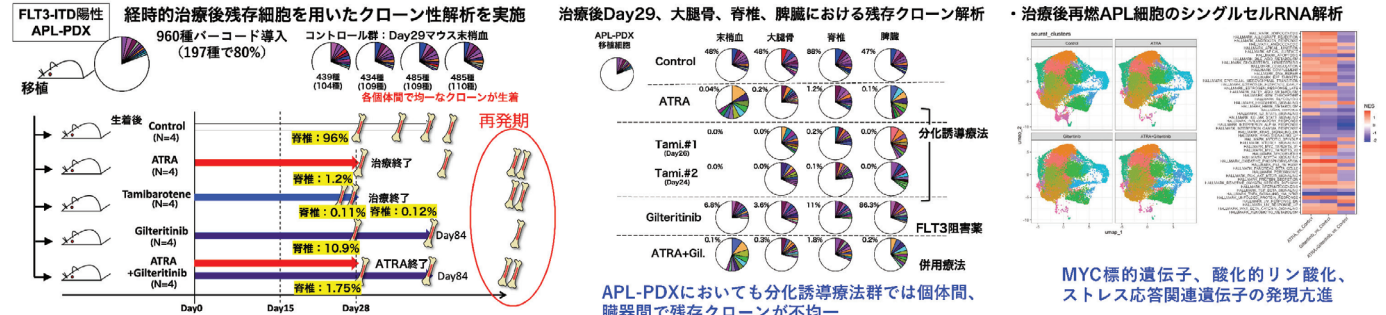


FLT3阻害薬抵抗性となった患者細胞でも同様の遺伝子の高発現を確認



FLT3阻害薬耐性細胞株においても遺伝子高発現を確認
 高発現分子のノックダウンにてFLT3阻害薬の感受性が回復
 中和抗体のみ
 中和抗体+Quiz 1nM添加
 高発現分子Yに対する中和抗体処理でFLT3阻害薬の感受性が回復

②シングルセルバーコードラベル化APL-PDX治療モデルによる難治性APLクローン解析



FLT3-ITD変異陽性APL-PDX治療モデルにおける治療抵抗性細胞のクローン性解析では、分化誘導療法とFLT3阻害薬では残存クローン構成の特徴が異なる事を見いだした。シングルセルRNA解析から治療後の再燃クローンでは、MYC標的遺伝子群、酸化的リン酸化に関連する遺伝子群の発現が認められた。→これら耐性クローン選択過程について経時的なクローン追跡、遺伝子発現についてシングルセルRNAシーケンスにて解析実施中

今後の取り組んでみたいこと
 研究の意義 (解決したい課題)

AMLにおける精緻な分子層別化、治療介入モデルの構築、ならびに本研究課題にて同定した分子異常を標的とする、FLT3阻害薬抵抗性克服に向けた新規治療法の非臨床POC、POC取得を目指す。
 難治性クローンの成立過程に関わる分子病態、分子マーカーの解明による、難治性クローンが生じる前段階での層別化医療の実現に繋げる。

領域番号：1-1

新規RNAスプライシング遺伝子の失活変異を基盤とした肺がん最適治療法の開発 国立がん研究センター：河野 隆志（この たかし）

【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

RNAスプライシング異常はがんの特徴として注目されているが、ヒト固形がんにおける全体像は解明されていない。我々は、Cap特異的mRNAメチルトランスフェラーゼ2をコードするCMTR2 遺伝子の不活化変異がRNAスプライシング異常を生じることを見出した。CMTR2 変異は喫煙者を主体に、肺腺がんの約4%に見られた。CMTR2変異は選択的スプライシングを破綻させ、スルホンアミド系RNAスプライシング阻害薬および免疫チェックポイント阻害療法に対する治療感受性を高めた。後ろ向き患者データの解析により、CMTR2欠損肺がんが免疫チェックポイント阻害療法に対して高い感受性を示すことが確認された。CMTR2変異は、ヒトがんにおける新しいRNAスプライシング異常の原因であり、治療標的となる。(Nukaga, Nishinakamura, Kohno*, Nakaoku* *Nat Comm*, 2025)



tkkohno@ncc.go.jp
フォークソングバンド「京極堂」
を30年続けています。

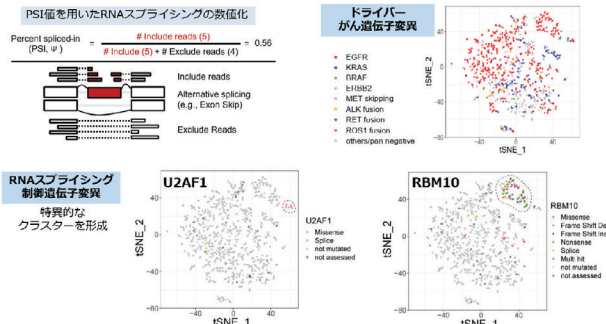


キーワード

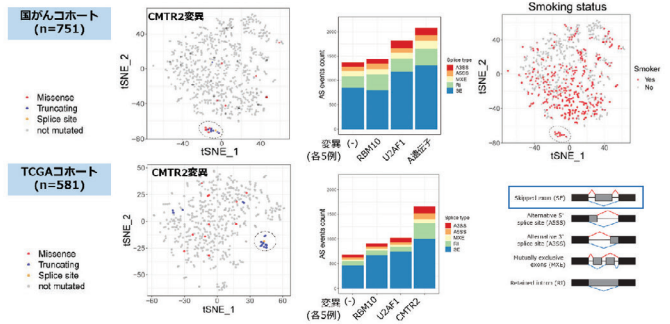
RNAスプライシング、RNA修飾、免疫チェックポイント阻害治療RNAスプライシング阻害薬

研究内容と成果

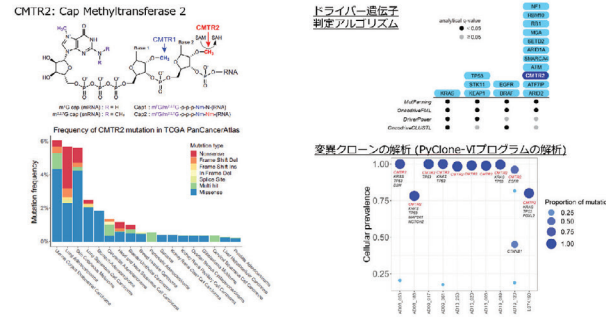
RNAスプライシングを指標とした肺腺がんのクラスタリング



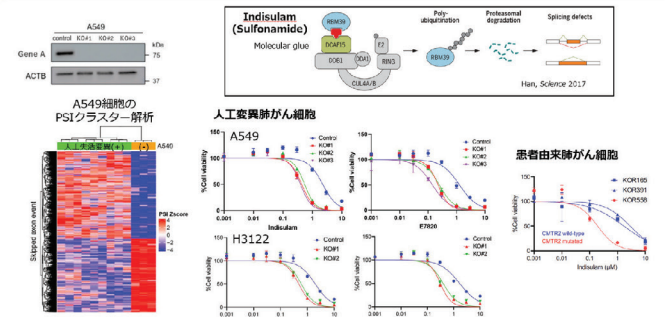
CMTR2遺伝子変異クラスター：skipped exonの増加がみられる



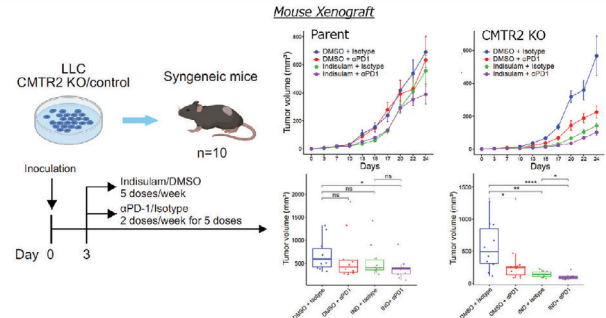
CMTR2変異は肺腺がんによく生じるドライバー遺伝子変化である



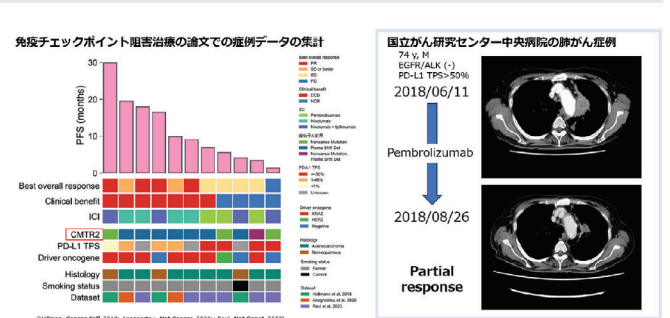
CMTR2変異肺がんはスプライシングが変化し、RNAスプライシング(RBM39)阻害薬に感受性となる



CMTR2変異を導入したマウス肺がんは免疫チェックポイント阻害薬に感受性となる



CMTR2変異肺がん患者は免疫チェックポイント阻害薬に効きやすい



今後の取り組みでみたいこと

製薬企業のかたとともに、RNA修飾を標的とした創薬を行いたく考えています。お声がけください。

研究の意義（解決したい課題）

RNAのCap1/2修飾を検出する手法を求めています。共同研究をお願いします。

領域1

受容体の局在制御を基盤とした分子標的療法の開発

公益財団法人実中研

小松 将之 (こまつ まさゆき)

【COIの開示】

本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

概要

抗体医薬は化学療法の一翼を担っている一方で、標的抗原の発現が不十分な集団はアンメット・メディカルニーズとして治療から取り残されている。本研究ではがんの獲得耐性を逆手に取り、薬剤を用いて治療標的受容体を腫瘍細胞膜上に局在化させる戦略を考案した。この併用療法により、薬剤標的受容体の発現を前提としない治療法開発を目指す。

トリプルネガティブ乳がんにおいて、オーロキナーゼ阻害剤に暴露された腫瘍細胞がEGFRの細胞膜集積を介して下流シグナルへ依存することを明らかにした。さらに承認薬との併用スクリーニングから、より併用効果の高い薬剤も同定した。また、プロテオーム解析からペプチド薬物複合体の標的膜タンパク質の亢進も見出した。受容体の細胞膜集積はエンドソーム・リサイクリング経路を中心とするトラフィック状態の変化により生じることも見出した。

ゲノム横断的CRISPRスクリーニングから、非小細胞肺癌において薬剤標的受容体(EGFR, AXL, Trop2, PD-L1, CD44)の細胞膜上発現に関与する遺伝子の存在を確認し、現在gRNAを同定している。局在制御、併用療法、CRISPR・化合物スクリーニング、エンドソーム・リサイクリング経路

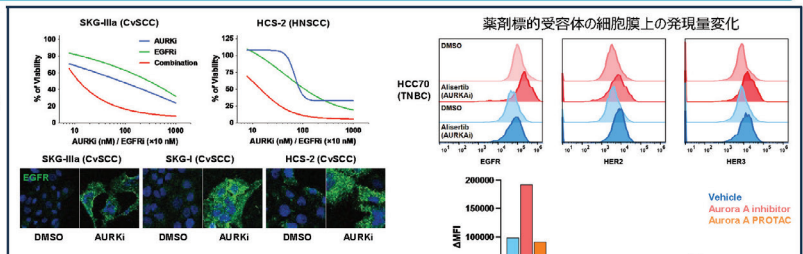
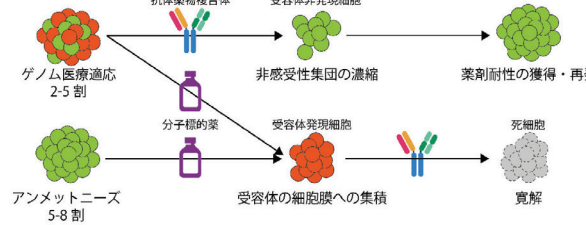


komatsu@ciem.or.jp
趣味：アート・音楽鑑賞、ドライブ、海外旅行

キーワード

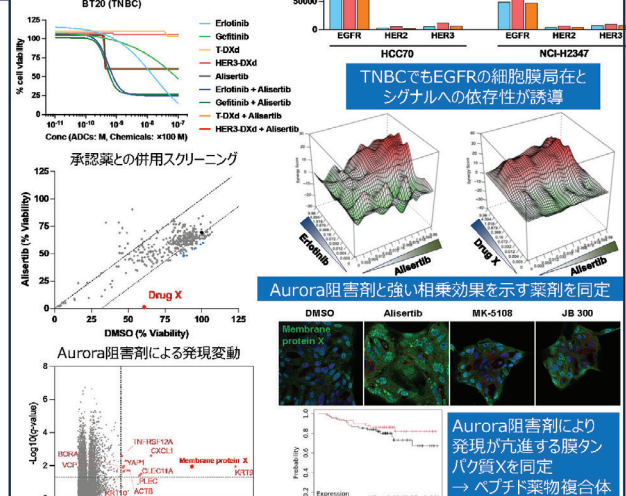
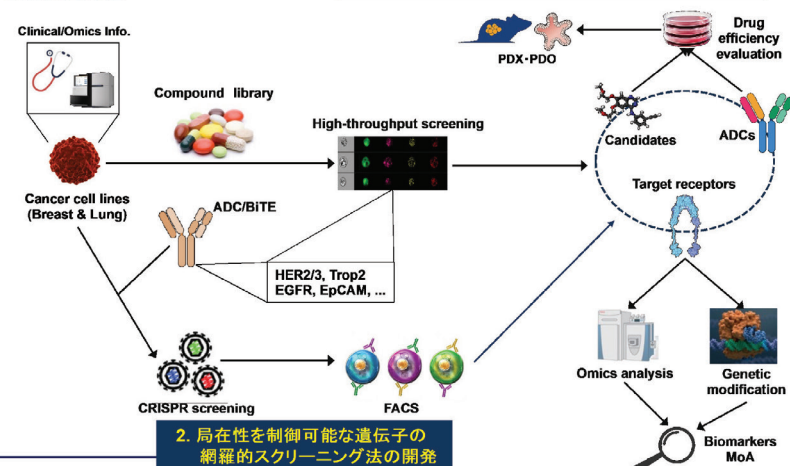
研究内容と成果

研究コンセプト

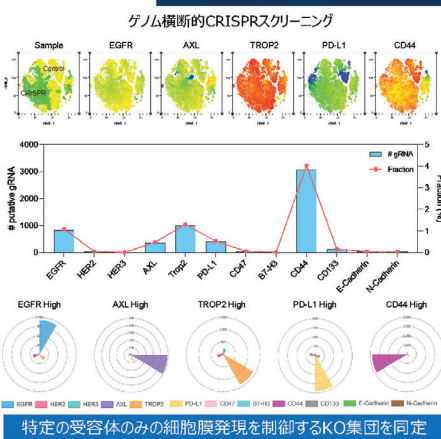


研究開発課題

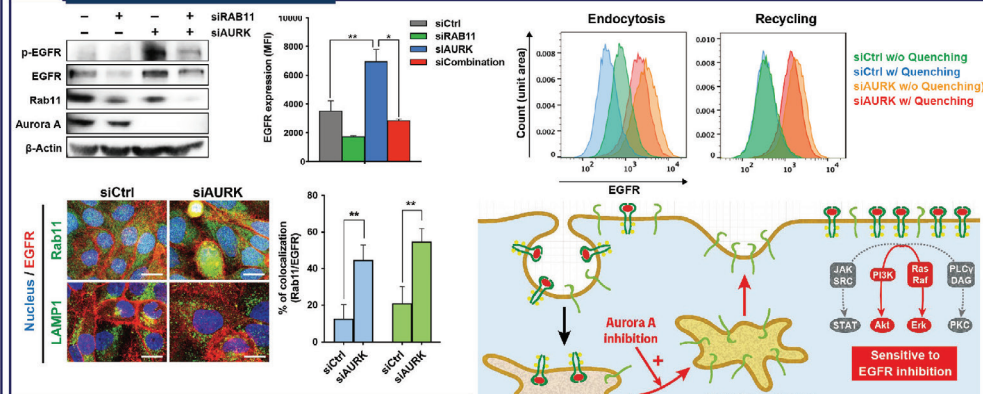
1-1. 受容体の局在制御に基づいた併用療法の開発



2. 局在性を制御可能な遺伝子の網羅的スクリーニング法の開発



1-2. 局在制御の作用機序解明



研究の意義・今後の取り組んでみたいこと

本研究の結果は、特定の薬剤標的受容体に対して、その細胞膜発現を化合物により意図的に制御可能であることを示唆している。今後は、現在保有するPDXおよびその細胞株パネルを活用し、さらなる作用機序解明と併用療法に資する化合物の同定を進めていきたい。

Aurora A阻害剤によるEGFRの細胞膜局在化は Rab11が制御するエンドソーム・リサイクリング経路を介する

領域1

研究開発課題名

がん細胞上の免疫抑制分子を標的とした分子標的-免疫一体型治療の樹立

代表機関 国立がん研究センター 研究所

研究開発代表者: 小山 正平 (こやま しょうへい)

研究開発分担者: 設楽 紘平, 前田 優香, 田中 庸介, 杉山 大介

【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

概要

国立がん研究センターを中心に多施設から集積した組織マイクロアレイを用いて多重免疫染色 (mIHC) による網羅的免疫マーカースクリーニングを実施したところ、一部の腫瘍で、がん細胞に免疫抑制性の分子 X の発現が亢進していた。細胞傷害活性を高めた抗分子 X 抗体を用いて、がん細胞に対する直接傷害作用と免疫抑制性細胞除去によって、新規分子標的-免疫一体型治療の樹立と臨床展開を目指す。

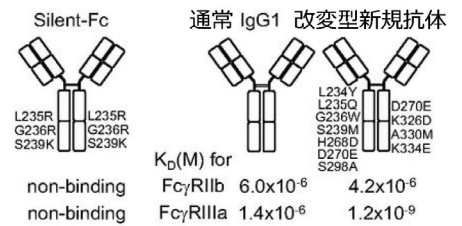
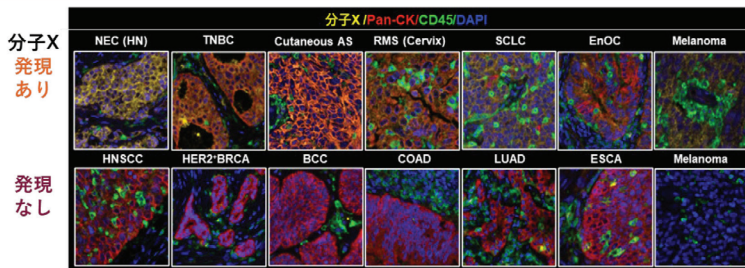
キーワード

分子 X, 層別化マーカー, 抗体薬

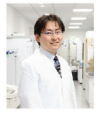
研究内容と成果

約 900 例のがん組織マイクロアレイを用いた多重免疫染色 (mIHC) による免疫マーカースクリーニングにより分子 X の発現に着目 (神経内分泌腫瘍・血管肉腫・乳がんで高発現)

分子 X に対する抗体の作製
抗体 Fc 改変によって
CD16a 親和性を約 1000 倍増強



発表者 小山 正平



所属機関:
国立がん研究センター
研究所 免疫ゲノム解析部門

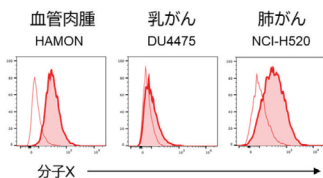
研究室HP:
https://www.ncc.go.jp/jp/ri/department_of_Immuno_genomic_medicine/index.html

行きたい旅行先:
雪景色の中の露天風呂

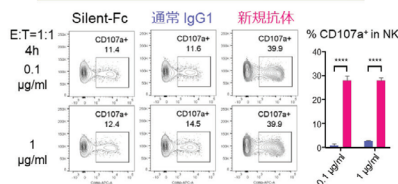
がん細胞上の分子 X を標的とした新規抗体による細胞傷害活性を確認

がん細胞上の分子 X 発現を制御する候補因子の同定

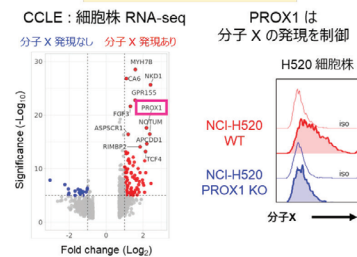
ヒトがん細胞株発現評価



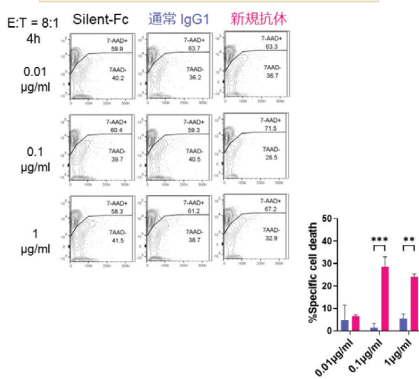
抗体による ADCC 活性 (DU4475)



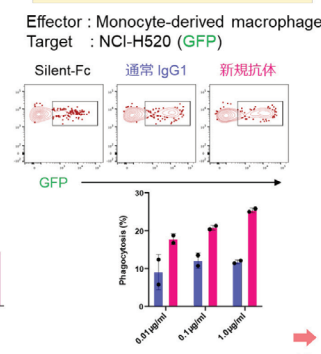
分子 X の発現制御因子



抗体による細胞傷害活性 (DU4475)

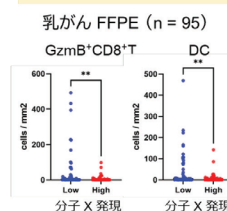


抗体による ADCP 活性: 単球/マクロファージによる貪食

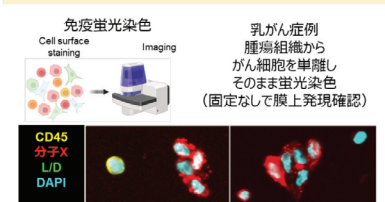


臨床検体を用いた分子 X の作用点の確認とバイオマーカー基盤の樹立

分子 X の免疫修飾作用



ヒト新鮮腫瘍組織を用いた分子 X の膜上検出



➡ マウスモデルを用いた治療実験の最適化進行中
抗体の作用機序・バイオマーカーについては製薬企業と共同研究実施中

今後の取り組みでみたいこと

本研究課題において樹立した分子 X の膜発現を指標とするバイオマーカーの有用性を、前向き臨床試験により検証する。また、本バイオマーカーに基づく新規抗分子 X 抗体の治療効果発現機序を明らかにするため、附随研究として腫瘍組織解析を併行して実施する。

研究の意義

抑制性免疫細胞およびがん細胞の双方において膜上に共通して発現する免疫抑制性分子は、免疫チェックポイント分子に限らず数多く存在する。これらを標的とした抗体薬は、本課題で目指す免疫一体型治療へと発展する可能性を有すると期待される。

領域1

濾胞性リンパ腫の微小環境ネットワークおよび臨床的特性の解明

代表機関 筑波大学

研究開発代表者名 (ふりがな) : 坂田 (柳元) 麻実子 (さかたまみこ)

【COIの開示】

本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業 LSIメディエンス

概要

濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma: FL) は緩徐に進行する症例が多いものの、再燃を繰り返し現行の治療では根治が難しい。FLは自然消退する場合があることから、FLの進展には微小環境からの持続的刺激が重要であることが示唆されるが、その本態は不明であった。

FLの治療は化学療法あるいはCar-T細胞療法等の高額な治療が行われる。FLの進行や予後を予測する適切なバイオマーカーがないため、層別化治療を開発する妨げになっていた。

本研究では、FLの「空間的な微小環境ネットワーク」および臨床的特性を包括的に明らかにすることにより、微小環境を標的とする治療戦略および予後予測法の基盤を確立する。

キーワード

濾胞性リンパ腫、空間マルチオミクス、濾胞T細胞

研究内容と成果

研究の背景

- ✓ 濾胞性リンパ腫とは
- 悪性リンパ腫の中で2番目に多い
- 緩徐に進行する
- 現行治療では根治しない
- 進行・予後を予測するバイオマーカーがないため層別化治療開発の障壁

研究の成果

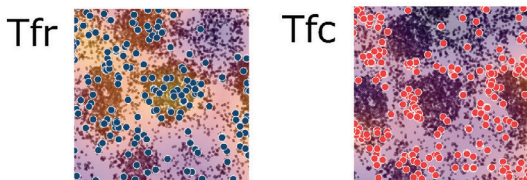
✓ 一細胞RNA/レパトアseq解析



一細胞RNAseq解析 クロノタイプ解析

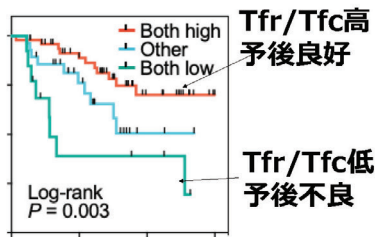
>59,000細胞の解析により、新たな濾胞T細胞を発見
クロノタイプ解析により起源を推定

✓ 空間オミクス解析



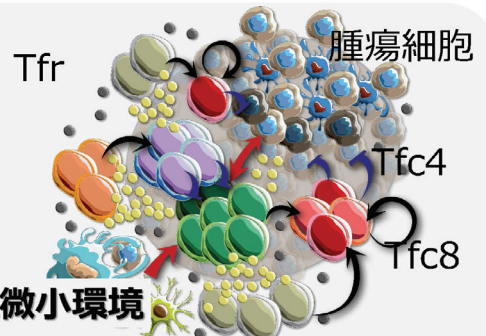
新たな濾胞T細胞は腫瘍性濾胞の近傍に位置することを同定

✓ 臨床的意義の解析



新たな濾胞T細胞の比率が高い群では、予後良好

概要図



論文報告

Distinct follicular T cell subsets regulate lymphoma progression and outcomes.

Abe Y, Sakata-Yanagimoto M (責任著者).

Cancer Cell. 2025 Oct 13;43(10):1850-1865.e11.

doi: 10.1016/j.ccell.2025.06.013. E

- FLの診断時に予後を予測するバイオマーカーを発見
- バイオマーカーとして応用するための前向き研究を計画
- 再燃時のバイオマーカーへの応用可能性についても研究中

今後の取り組みでみたいこと

微小環境の解析について、新しいデータ取得方法やデータ解析方法の技術開発にも取り組んで、独創的な成果につなげていきたいと思ひます。

研究の意義 (解決したい課題)

濾胞性リンパ腫の微小環境の特性をヒントに、再燃を予防できる方法を開発していきたいと思ひます。



坂田 (柳元) 麻実子 (さかた まみこ)

筑波大学

メールアドレス

sakatama@md.tsukub

a.ac.jp

研究室ホームページ

http://www.ketsunai.com/