



## 領域1

### 国際共同研究に資する大規模日本人がんゲノム・オミックス・臨床データ統合解析とゲノム予防・医療推進

代表機関 国立がん研究センター・東京大学 医科学研究所

研究開発代表者名 (ふりがな) : 柴田 龍弘 (しばた たつひろ)

【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

### 概要

本研究開発は、飲酒・生活習慣病関連がん（大腸がん・腎臓がん・胃がん・膵がん）について日本人に特徴的な発がん機構解明を起点とするがん予防研究を推進し、同時に克服が強く望まれるがん（膵・胆道がん・低分化胃がん）について、複雑な染色体再構成異常を含む非コード領域異常の解明を進め、これまで未開拓であった新たな治療標的・バイオマーカー探索を推進する。がんゲノム・変異シグネチャー解析に関する国際共同研究に参加し、飲酒・生活習慣関連がんについて変異・構造異常・エピゲノム・腸内細菌叢等の分子異常シグネチャーを抽出し、人種間多様性や新たな発がん予測バイオマーカーを探索する。



柴田 龍弘  
(しばた たつひろ)

東京大学 医科学研究所  
ゲノム医科学分野

### キーワード

全ゲノム・オミックス解析、国際研究共同体、ゲノム情報によるがん予防

### 研究内容と成果

#### (1) 国際共同研究による日本人に特徴的な発がん機構解明

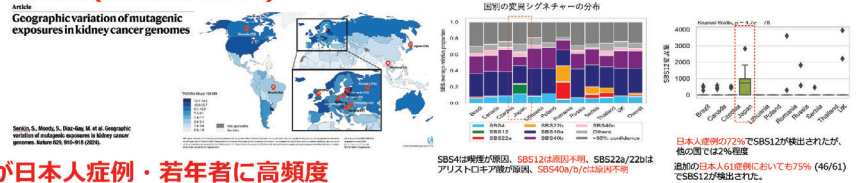
Mutographs project: 国際共同研究による変異シグネチャー解析を行い、地球規模での発がん要因の解明と予防への展開を目指す

Cancer Grand Challenge

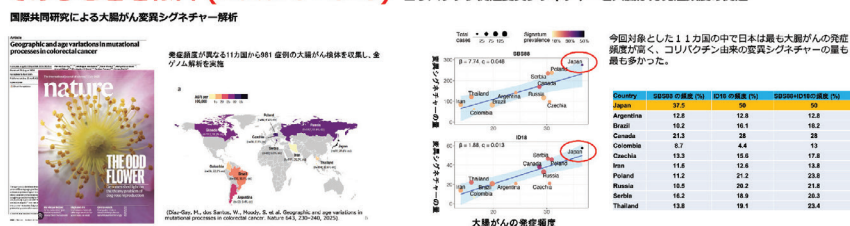
英国国立がん研究センター (Cancer Research UK) と国立がん研究センター (National Cancer Institute) によって設立された国際共同研究により、世界的な発がんの速度や科学的な多様性を高めることを目的とするグローバルな資金配分プラットフォーム、Mutographs project Cancer Grand Challengeで進められているプロジェクトの一つ。

Paul Brennan 博士 (WHO 国際がん研究センター)  
Michael Stratton 博士 (英国がん研究センター)

#### 腎細胞がんにおいて、日本人に高頻度かつ特徴的な変異シグネチャーを同定 (Nature 2024)

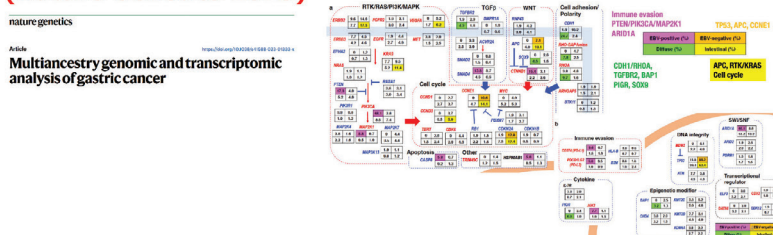


#### 大腸がんにおいて、コリバクチン毒素による変異が日本人症例・若年者に高頻度であることを報告 (Nature 2025) コリバクチン関連変異シグネチャーと大腸がん発症頻度の関連

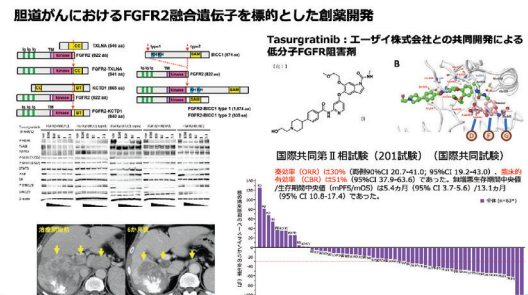


#### (2) 難治がんにおける治療標的探索と創薬

##### 人種横断的・包括的な胃がんゲノム・オミックス解析 (Nature Genetics 2023)



##### 国内製薬企業 (エーザイ株式会社) との共同研究による胆道がんにおけるFGFR2融合遺伝子を標的とした創薬開発 (2024年に医薬品として承認)



### 今後の取り組みでみたいこと

1. 若年者 (50歳未満) 大腸癌の病態解明、予防に関する啓蒙活動  
(もし臨床検体をお持ちの先生がいらっしゃれば、ぜひ共同研究をお願いします)
2. 腸内細菌を含めた体内細菌叢と発癌の関わりの理解、予防に向けた開発研究

### 研究の意義 (解決したい課題)

日本人のがんにおけるゲノム解析を起点として、特徴的な発癌要因の解明による新たなゲノム予防の開発、染色体構造異常や非コード領域の異常を標的とした診断マーカー・治療標的の発見と創薬開発。

## 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。

# ATL新規治療標的の同定と、個別化医療への展開

代表機関 宮崎大学 医学部内科学講座 血液・糖尿病・内分泌内科学分野

研究開発代表者名 (ふりがな) : 下田 和哉 (しもだ かずや)

### 概要

成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)は、新生児期にHTLV-1に感染したキャリアの約5%に発症する末梢性T細胞腫瘍であり、花弁様核、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>のTreg様の細胞表現型を有する。多剤併用化学療法、HDAC阻害薬、EZH1/2阻害薬、造血細胞移植などが行われるが予後不良である。ATLでは、HTLV-1由来HBZの恒常的発現に加え、HTLV-1由来Taxの会合分子であるTCR/NF- $\kappa$ B経路分子(*CARD11*、*PRKCB*)や、*Notch1*などに体細胞変異が集積する。本研究では①ATL腫瘍化機序の解明と新規治療標的の同定、②免疫回避機序の理解と、治療層別化、③ATL発症高リスクキャリアの同定を目的とする。



下田 和哉  
(しもだ かずや)

宮崎大学 医学部内科学講座 血液・糖尿病・内分泌内科学分野

Contact:  
[kshimoda@med.miyazaki-u.ac.jp](mailto:kshimoda@med.miyazaki-u.ac.jp)

Homepage:  
[http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/home/ket\\_sunaitai/](http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/home/ket_sunaitai/)

### キーワード

ATL、HTLV-1、疾患モデル、微小環境、新規治療標的

### 研究内容と成果

#### 【ATL腫瘍化機序の解明】

*CARD11*変異;*HBZ*発現CD4<sup>+</sup>T細胞に、*NOTCH1* pest domain変異を導入した。この3重変異CD4<sup>+</sup>T細胞を移植したWTレシピエントマウスではリンパ増殖性疾患は発症しないが、HTLV-1キャリアを模倣する*HBZ*-Tgレシピエントマウスに移植すると、ATLが発症する(図1)。

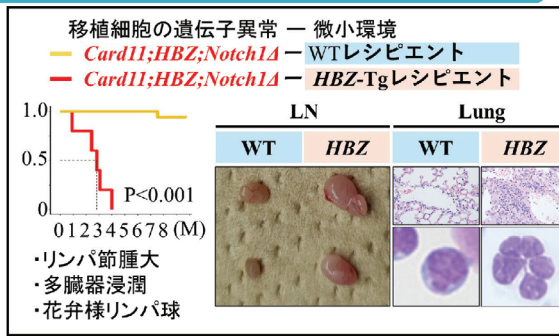


図1. *CARD11*変異/*HBZ*発現/*NOTCH1*変異T細胞による、*HBZ*発現マウス特異的なATL発症モデル

HTLV-1遺伝子、体細胞変異、HTLV-1キャリア微小環境を反映した、ATLマウスモデルを確立した。

#### 【ATL新規治療標的の同定】

2次治療薬であるHDAC阻害薬やEZH1/2阻害薬の奏効期間は3~8ヶ月と短く、早期の耐性獲得が課題である(図2)。HDAC阻害薬の存在下で、CRISPR-Cas9スクリーニングを行い、ATL細胞に合成致死を誘導する新規治療標的を複数同定した。そのうちの1つ分子XはATLで高発現しており、HDAC阻害薬とX阻害薬の併用で顕著な細胞増殖抑制効果がみられる(図3)。

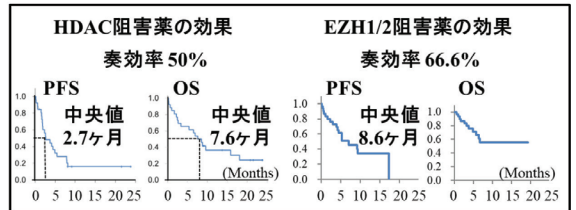


図2. 限定的なエピソード治療薬の臨床効果(宮崎県ATLコホート解析)

### 今後の取り組みでみたいこと

- ATLを駆動する細胞内/微小環境シグナルの同定
- ATLモデルを用いた、候補シグナルの機能検証(発症・治療抵抗性・再発)
- 有望標的の阻害による、発症予防および病態制御における前臨床評価

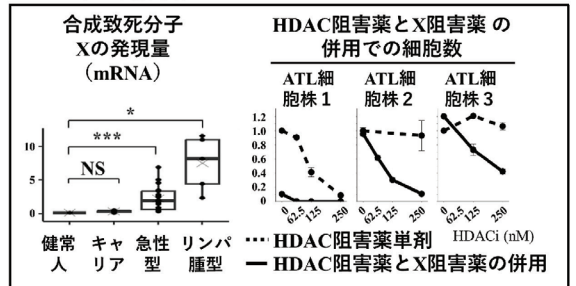


図3. HDAC阻害薬存在下で同定された合成致死因子X(京都大学 遊佐宏介教授との共同研究)

### 研究の意義(解決したい課題)

- 発症予防と治療抵抗性克服につながる疾患モデルの確立と新規治療標的の同定

## 領域1

### ゲノム医療と創薬に資するスプライスサイト生成変異の探索基盤の開発

国立がん研究センター 研究所 ゲノム解析基盤開発分野

研究開発代表者名：白石 友一(しらいし ゆういち)

【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

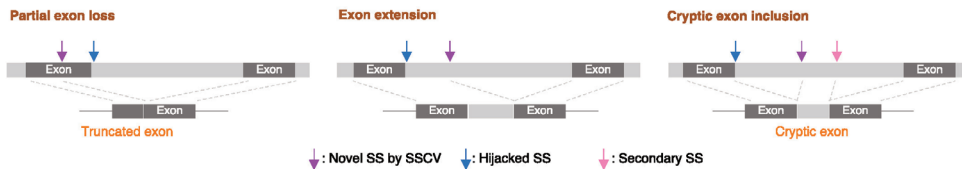
私たちは、自律的に医学的知識を獲得・集約する解析基盤を構築している。本研究では、スプライスサイト生成変異を高感度に検出する新規アルゴリズムを開発し、50万件超の公共トランスクリプトーム解析から約5万件の変異を同定した。これらには、新規ドライバー変異や創薬ターゲット候補が多数含まれると期待される。

### キーワード

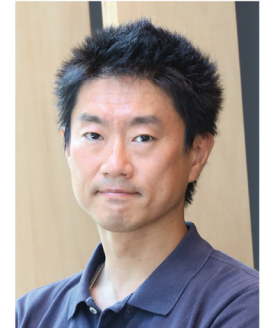
自律的知識獲得、大規模公共データ解析、スプライシング、核酸医薬

### 研究内容と成果

### スプライスサイト生成変異(Splice-Site Creating Variant; SSCV)



核酸医薬 (アンチセンスオリゴヌクレオチド: ASO) による治療の可能性

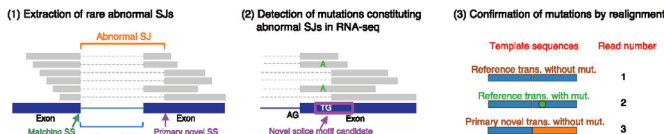


白石 友一  
(しらいし ゆういち)

国立がん研究センター研究所  
ゲノム解析基盤開発分野  
[yuishira@ncc.go.jp](mailto:yuishira@ncc.go.jp)

趣味: 登山

### SSCV検出アルゴリズム(juncmut)の概要図



#### Juncmutの利点

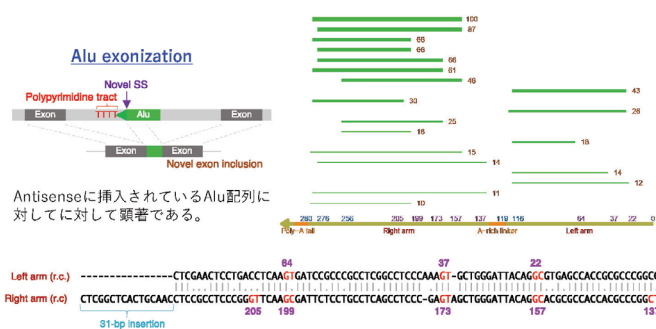
- RNA-seqのみでゲノム変異が検出できる。
- データのグループ分けが必要なく、1 検体だけで実行可能である。

### SSCV DBの構築



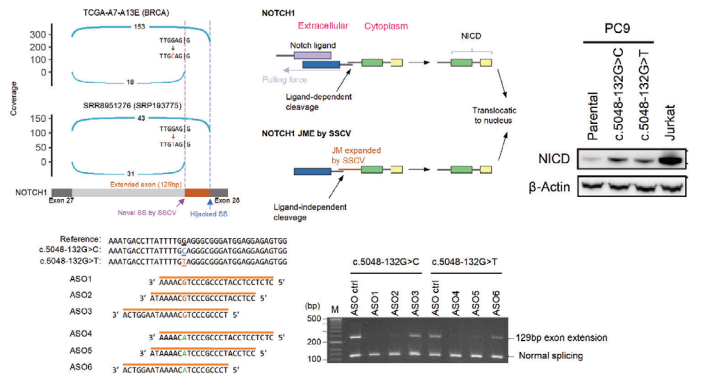
<https://sscvdb.io/>

### Alu配列とSSCVの関係



- Alu exonizationを引き起こすSSCVによるnovel exonのhotspotを同定。
  - Donor: 22, 37, 64, 137, 157, 173, 199, 205
  - Acceptor: 116, 119, 256, 276, 280
- Donor hotspotはleft armとright armでconservedされている。
  - 7S RNAの時代からの配列の性質を受け継いでいる。

### 新規 gain-of-function SSCVの発見



- NOTCH1のIntron 28において、129bp離れた場所にsplice acceptorを形成する変異。
- ゲノム編集細胞株の作成により (NCC小林祥久博士による)。
  - NICDがゲノム編集細胞株において活性化。
  - ASOをゲノム編集細胞株に投与することにより活性化が抑制された。

### 今後の課題

#### 課題

AI agentを使って、50,000 SSCVの中で疾患関連変異を網羅的に選び出すことに取り組んでいます。

#### 成果

Iida et al., Systematically developing a registry of splice-site creating variants utilizing massive publicly available transcriptome sequence data, Nature Communications, 2025.

## 領域1

# 造血器腫瘍における多階層オミクス解析に基づく RNA修飾を標的としたがん治療プラットフォームの開発

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学 大学院医学系研究科分子腫瘍学  
研究開発代表者：鈴木 洋 (すずき ひろし)

【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

本研究では、急性骨髄性白血病（AML）の大規模臨床検体において、多階層ゲノム・エピゲノム・RNA解析を実施し、AMLにおけるイントロン内ポリアデニル化（IPA）・m6A修飾・非コード領域（エンハンサー）の異常の全体像と、臨床情報・薬剤感受性との関係性の解明を目的とする。

さらに、m6A修飾とIPAのクロストークの探索を通じて、m6A修飾・IPAを標的とした新規がん治療プラットフォームを開発する。

### キーワード

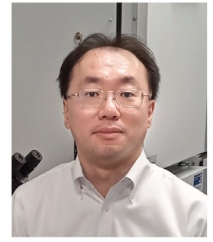
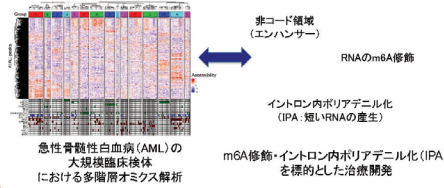
造血器腫瘍、イントロン内ポリアデニル化、m6A修飾、多階層オミクス解析、ドライバー異常

### 研究の基本構想

#### 背景・必要性

- ① RNA異常の多様性 (RNAスプライシング、イントロン内ポリアデニル化、RNA修飾)
  - ② 非コード領域やエンハンサーなどのエピゲノム制御の異常の多様性
- ポストがんドライバー・解析時代・全ゲノム解析時代の治療標的の探索

#### 目的



鈴木 洋 (名古屋大学・分子腫瘍学)



越智 陽太郎 (京都大学・腫瘍生物学講座)



尾上 耕一 (名古屋大学・分子腫瘍学)

E-mail: hisuzuki@med.nagoya-u.ac.jp  
Lab page: https://www.suzukilab.info



E-mail



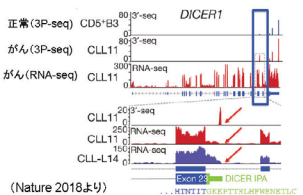
Lab page

### 研究内容と成果

#### 1. 研究の背景

##### ① イントロン内ポリアデニル化 (Intronic Polyadenylation, IPA) とは

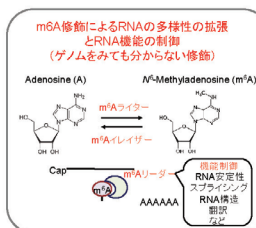
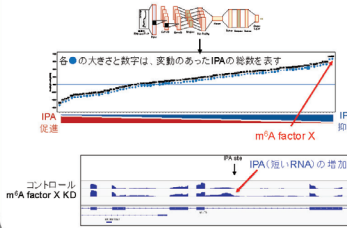
- イントロン内に存在するポリアデニル化シグナル配列により短いRNAが産生される現象 → 短いタンパク質 or 発現低下
  - CLL (慢性リンパ性白血病) では多くのがん抑制遺伝子でみられる。
  - 現時点ではゲノムをみても分からない
- なぜ起きるのか (メカニズム)?  
臨床的有用性は? Druggableか?



(Nature 2018より)

##### ② IPAとm6Aの思いがけないクロストーク

- RNA-seqデータからIPAを検出・定量する独自のin silicoパイプラインを構築し、IPAを制御する上流因子のスクリーニングを実施した
- IPA抑制的遺伝子の最上位として、m6A調節因子を同定
- m6A化はRNA機能・発現を変化させる重要なエピトランスクリプトーム制御過程

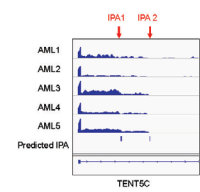
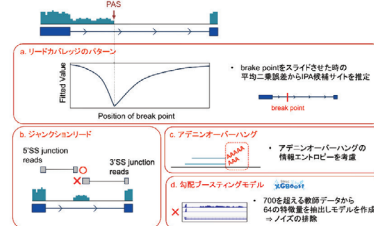


#### 2. 実施内容・進捗

- 2,000症例以上のAML患者におけるRNA-seq, ATAC-seqデータを解析 → RNA-seqデータに基づくIPA部位の同定、ノイズのフィルタリング (成果①)
- ATAC-seqデータに基づくAML患者の分類および (成果②)
- IPAパターンに基づくAML患者の分類 (成果③)
- IPA由来ネオアンチゲンの抗原提示性解析 (成果④)
- ⇒ シングルセルRNA-seqデータに基づく細胞種特異的なIPAの解析 (成果④)

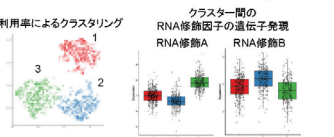
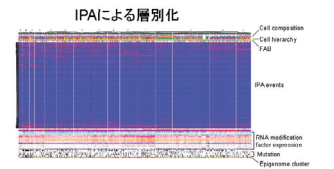
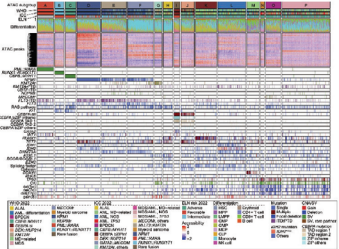
#### 3. 研究の成果

##### ① 独自のin silicoパイプラインの構築と high-confident IPA部位の同定

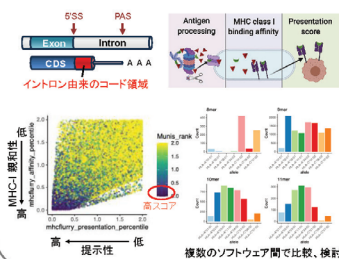


##### ② 多階層オミクス解析の実施

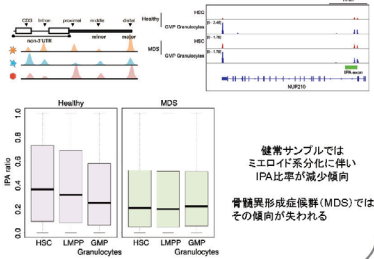
エピゲノムによる層別化 (Ochi et al., Nature under revision)



##### ③ IPA由来ネオアンチゲンの予測

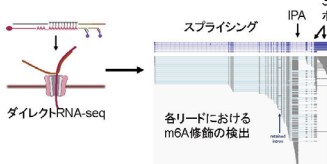


##### ④ 細胞種特異的なIPAの解析



### 今後の取り組みでみたいこと

- ナノポアダイレクトRNA-seqによるRNA修飾とIPA、スプライシングの関係解明 doradoを用いた解析パイプライン構築済み AML検体でデータ取得実施中
- DIA法によるネオアンチゲンの探索 AML検体で質量分析実施中 質量分析データ解析パイプライン構築済み



### 研究の意義 (解決したい課題)

- AML患者の包括的な層別化 (エピゲノム・IPA・m6A修飾・ゲノム)
- RNA修飾・IPAを標的とした新規がん治療プラットフォームの開発
- IPA由来ネオアンチゲンを利用した新規バイオマーカー、治療標的の探索
- RNA修飾・スプライシングとの関係も含めたIPA制御メカニズムの解明

## 領域1

### DNA損傷応答を標的としたKRAS阻害薬の耐性克服を目指す肺がん治療開発 国立がん研究センター・研究所

田中 広祐 (たなか こうすけ)

【COIの開示】

本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

#### 概要

遺伝子異常を有する肺がんにおいて特異的な分子標的薬は高い有効性を示すが、薬剤耐性がほぼ必発する。ドライバー遺伝子の二次変異やRTKシグナルの再活性化、バイパス経路の活性化など多様な耐性メカニズムを獲得することが分かっている。研究代表者は薬剤スクリーニング (HTS) を用いて分子標的薬の耐性メカニズムの同定および耐性を克服できるコンビネーション治療の開発モデルを構築してきた。本研究では、*KRAS*<sup>G12C</sup>変異肺がんを対象にHTSを実施し、*KRAS*<sup>G12C</sup>阻害薬の耐性を引き起こす主要な分子として、DNA損傷応答 (DDR) を制御するWEE1を同定した。WEE1阻害薬が抗アポトーシス因子であるMCL-1の翻訳および蛋白安定性を低下させることで、治療初期のアポトーシスを誘導し薬剤耐性を克服できることを明らかにした (*Tanaka K# et al, Cancer Lett 2025*)。HTSを用いることで既知のがん内因性の耐性分子との比較が可能となり、より重要な耐性因子の同定および耐性機序に立脚した新たなコンビネーション治療開発に成功している。



田中広祐 (たなかこうすけ)  
研究室リンク↓  
研究室メンバー | 国立がん研究センター 研究所

最近感銘を受けた書籍：  
細胞-生命と医療の本質を探る  
- (シッター・ルタ・ムカジー著)

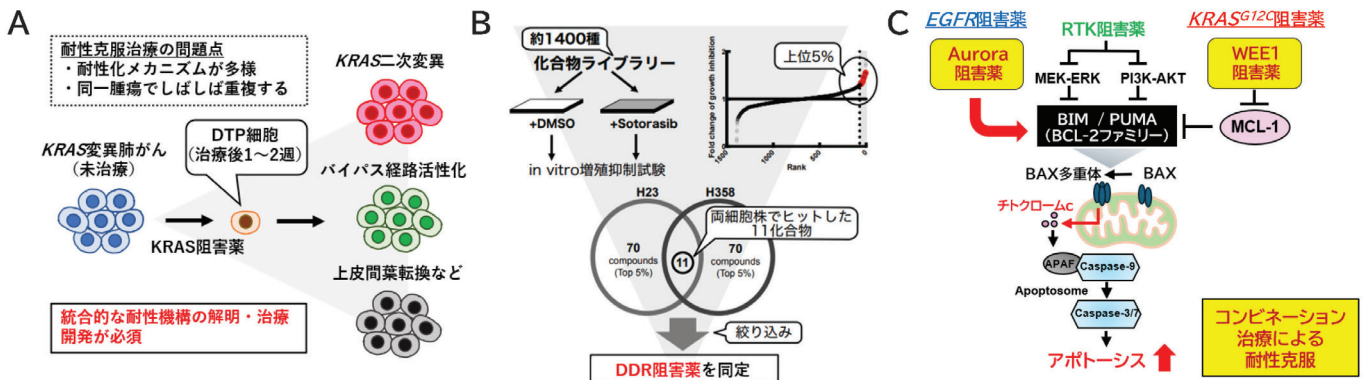
#### キーワード

*KRAS*<sup>G12C</sup>変異肺がん、分子標的薬、薬剤耐性、DNA損傷応答 (DDR)、MCL-1

#### 研究内容と成果

【研究背景】 *KRAS*阻害薬の耐性メカニズムは多岐にわたっており (*KRAS*遺伝子の二次変異やバイパス経路の活性化、上皮間葉転換など)、これらの複数の耐性メカニズムがしばしば同一腫瘍で重複して見つかることが報告されている (*NEJM 2021*)。ある一つの薬剤耐性が出現したのちにそのメカニズムを抑えるような耐性克服治療の開発は難しいと考えられ、初期の薬剤耐性の根源的なメカニズムの解明とDTP (drug-tolerant persister) 細胞をターゲットとした治療戦略が求められる (図A)。

【これまでの研究成果】 約1400種の化合物スクリーニングで*KRAS*<sup>G12C</sup>阻害薬ソトラシブとの相乗効果を示す薬剤としてDDR阻害薬を同定した (図B)。中でもWEE1阻害薬が*in vitro*でソトラシブ治療初期のアポトーシス誘導効果を高めること、*in vivo*においても併用治療群で腫瘍縮小効果が長期間維持することから、*KRAS*遺伝子変異肺がんにおける分子標的薬の耐性克服治療の新たなターゲットとして「WEE1」に着目した。実際にソトラシブ耐性細胞でWEE1が上昇すること、さらにWEE1を過剰発現させた細胞株でソトラシブの感受性が著明に低下することが分かり、WEE1が*KRAS*阻害薬の耐性メカニズムにおける主要な因子と考えられた (図C)。以前、*EGFR*変異肺がんにおいてHTSを実施し、Auroraキナーゼ阻害薬がBCL-2ファミリーのBIMおよびPUMAを活性化し、アポトーシスを誘導することで*EGFR*阻害薬の初期耐性を克服できることを報告している (図C: *Tanaka K et al, Cancer Cell 2021*)。DDRシグナルがアポトーシス回避を通じて肺がんの分子標的薬の初期耐性を生じやすくするための基盤的システムを共有している可能性が高い。



#### 今後の取り組みでみたいこと

- ・*KRAS*<sup>G12C</sup>変異肺がんでの臨床試験への展開
- ・他がん種 (特に膵がん) でのpan-*KRAS*/*KRAS*<sup>G12D</sup>阻害薬とのコンビネーション治療の開発

#### 研究の意義 (解決したい課題)

「なぜDDRシグナルが分子標的薬の耐性機序として普遍的に出現するのか」について。  
(ご興味があれば共同研究しませんか)  
連絡先: [kostanak@ncc.go.jp](mailto:kostanak@ncc.go.jp)

領域1-5・Field3-1

## 難治性がんに対する新規代謝阻害薬の非臨床試験

東京科学大学

中山 敬一 (なかやまけいいち)

【COIの開示】

本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業：株式会社アンチキャンサーテクノロジー

### 概要

われわれはがん細胞において高度に増加している代謝酵素PPATに対して、その阻害剤を開発している。PPAT阻害剤はあらゆるがんに対して非常に強い薬効を示し、特に小細胞肺がんや膀胱がんといった**難治性がんに対して顕著な治療効果を発揮する**。



### キーワード

難治性がん、がん代謝、阻害剤

### 研究内容と成果

【研究の背景】代謝酵素PPATはプリンde novo合成経路の律速段階の酵素であり、プロテオミクス解析によって**正常とがんで最も大きな発現差がある酵素**の一つとして同定された。またPPATは約12,000人のメタ解析によって、発現量と予後の相関における**最も効果量の大きな分子**でもある。われわれは約32万化合物からPPAT阻害剤をスクリーニングし、有望なヒット化合物を得た。さらに構造展開によって、**リード化合物 (HM1-002)** を取得し、現在非臨床試験を施行している。

#### メールアドレス

nakayama.keiichi@tmd.ac.jp

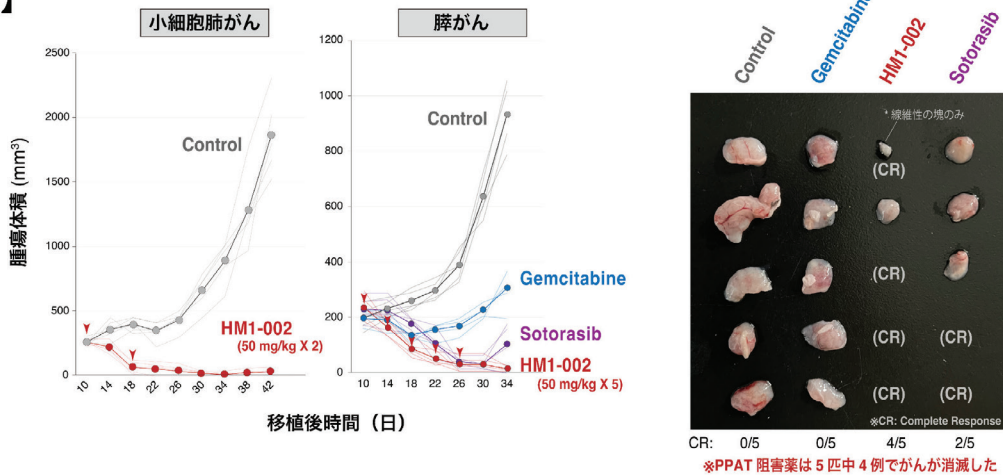
#### 研究室の紹介ウェブページ

<https://nakayama-lab.org/>

#### 座右の銘

為せば成る 為さねば成らぬ  
何事も 成らぬは人の 為さぬ  
なりけり (上杉鷹山)

### 【研究の成果】



PPAT阻害剤 (HM1-002) は標的に共有結合する**コバレントドラッグ**で、小細胞肺がんや膀胱がんといった難治性がん**に優れた薬効**を発揮し、**完全奏功 (CR)** も達成できる。一般毒性・血液毒性・腸管毒性は**ほとんど観察されない**。HM1-002は、他の抗がん剤には見られない**特殊な薬効メカニズム**を有し、免疫チェックポイント阻害剤との併用が期待される。

### 今後の取り組みでみたいこと

- ・人工知能を用いて、奏功率を予測するシステムを作成し、**コンパニオン診断**に繋げたい。
- ・**免疫チェックポイント阻害剤**との併用によって、さらなる薬効の強化を計りたい。

### 研究の意義 (解決したい課題)

- ・今までにないメカニズムの薬剤を開発し、小細胞肺がんや膀胱がん等の超難治性がんに対して根治が見込めるような薬剤を開発したい。

## 領域1

### がん悪液質に伴う代謝異常に基づく早期膵癌・胆道癌診断AIの開発

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学医学部附属病院 消化器・腫瘍外科

馬場 泰輔 (ばば たいすけ)

【COIの開示】

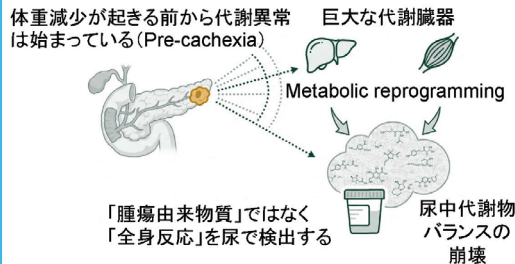
本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はございません。

### 概要

近年の集学的治療法の進歩にもかかわらず、膵癌・胆道癌の5年生存率は極めて低く(膵癌約10%、胆道癌40%)、約40~50%の患者が進行した状態で診断される極めて悪性の高い疾患である。既存の腫瘍マーカー(CA19-9等)は腫瘍からの分泌量に依存しており、微小癌の検出には限界がある。一方で、例えば膵癌であれば、腫瘍径が1cm以下で発見された場合の予後は5年生存率75~80%と非常に良好で、誰もが受けられる低侵襲かつ高感度なスクリーニング手法の開発は、臨床現場における最大のアンメットニーズである。

我々は、癌が局所に留まる初期段階から、全身の代謝システムに異常(悪液質の前段階: Pre-cachexia)を引き起こしている点に着目しました。癌そのものの分泌物ではなく、癌によって引き起こされた「全身の代謝バランスの崩壊」を捉えることで、無症状の微小な早期癌を検出することを目指しました。

#### 癌そのものではなく、「全身の代謝異常」を捉える



馬場 泰輔

名古屋大学腫瘍外科

baba.taisuke.b5@f.mail.nagoya-u.ac.jp



ワット ブートーク 峠  
尿をいただく国際共同研究でタイに行った時の写真です。「危険すぎる」と奥さんに怒られました。

### キーワード

悪液質、早期癌診断、メタボロミクス、AI

### 研究内容と成果

#### 課題: バッチ効果の壁

ノンターゲット質量分析(MS)は網羅的解析が可能だが、測定日や機器の状態による「誤差」が避けられない。

#### Batch Effect (バッチ効果)

従来の手法では、異なる時期・施設のデータを統合できず、臨床応用は不可能とされてきた。

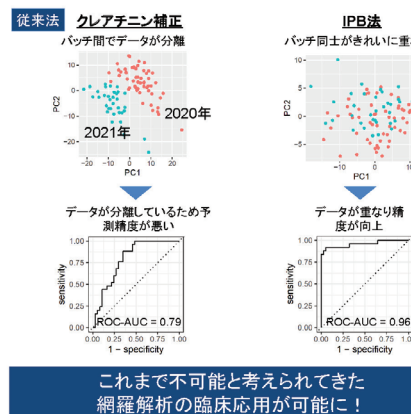
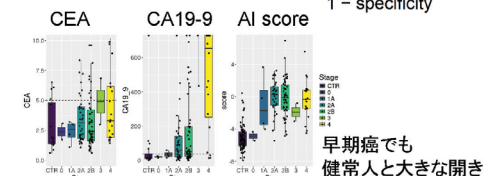
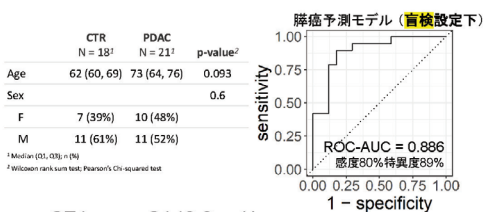
#### コア技術: Inverse Pairs Boosting (IPB)法

特許: 国際出願番号: PCT/JP2024/010963 米・中・独に各国出願中  
シングルサンプルにも適応可能な手法で、予測精度に対するバッチ効果を大幅に抑制。異なる時期のデータを統合することも可能。

#### 概念実証:

##### 盲検試験における臨床応用可能性の検証

- ・学習データとは完全に独立したデータ
- ・正解ラベルを除去し、一切のチューニングを行わずに予測



### 開発チーム

- 日本初のAI医療機器承認を主導
- 知財・担当
- TABCO 大鵬イノベーションズ合同会社 伴走VC

### 競合優位性: 次世代のスクリーニング検査としての「早さ」「安さ」「発展性」

	Early PC (Stage I)	Running Cost	Scalability
<b>Ours</b>	Sens. 72.2% Spec. 94.3% (Hold-out validation)	< \$10	Scalable to other malignancy / chronic disease
<b>miRNA based (Company C)</b>	Sens. 77.8% Spec. 97.8% (Hold-out valid. Including Stage I + IIA)	~ \$100	Scalable to other malignancy
<b>APOA2-iTQ (New biomarker, 2025~)</b>	Sens. 47.4% Spec. 95.3% (Blind test)	Cheap	No
<b>CA19-9 (Conventional biomarker)</b>	Sens. 36.8% Spec. 95.3% (Blind test)	Cheap	No

消費品コスト < \$1, スループット 3min /sample を目指します

### 今後の取り組んでみたいこと

#### 膵癌スクリーニングAI検査の開発ロードマップ



Tongali GAP ファンドプログラム『ステップ 2』

### 研究の意義 (解決したい課題)

#### 「膵癌を根治できる社会」の実現へ

- ・「半数以上の患者が切除不能」という現状を打破。
- ・無症状期の早期発見により、根治率を向上させる。

#### AI時代の「尿検査」を定義する

- ・単なる尿検査から、全身状態を読み解く「情報源」へ。
- ・非侵襲検査 × AI解析で、究極の個別化医療を拓く。

【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。

## 領域 1 : 生検検体プロテオーム解析によるRAS野生型転移性大腸がんの抗EGFR抗体耐性機構の解明と新規治療標的の探索

代表機関 国立がん研究センター中央病院

研究開発代表者名 (ふりがな) : 平野 秀和 (ひらの ひでかず)

### 概要

RAS野生型転移性大腸がんは、抗EGFR抗体を含む化学療法が標準治療として用いられている一方で、治療抵抗性を示しやすい。本研究の目的は、プロテオーム解析を基盤として、本疾患における治療耐性機構を体系的に解明するとともに、新規治療標的の同定を行うことである。

### キーワード

大腸がん、化学療法、プロテオーム解析

### 研究内容と成果

本研究では、RAS野生型転移性大腸がんを有する患者を対象に、治療前 (Pre)、治療中 (On)、病勢増悪時 (PD)における原発巣の生検を行い、遺伝子/プロテオーム/リン酸化プロテオーム解析を実施した。ssGSEA/PTM-SEAはプロテオーム/リン酸化プロテオーム解析結果を用いて実施した。

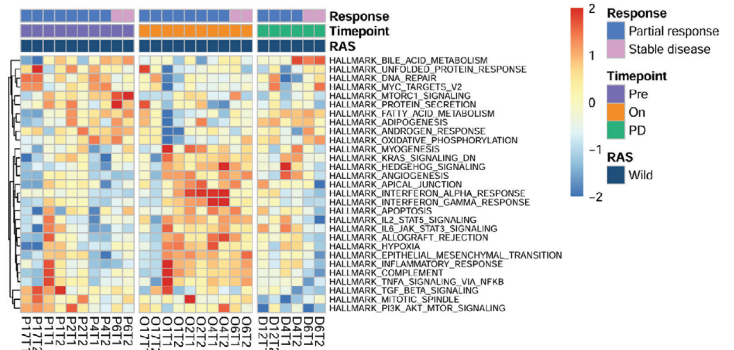


国立がん研究センター中央病院消化管内科ホームページ  
[https://www.ncc.go.jp/jp/ncch/clinic/gastrointestinal\\_oncology/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/ncch/clinic/gastrointestinal_oncology/index.html)

大学時代はポート部だったため、その名残でジムのローイングマシンを漕ぐことを息抜きにしています。

- 治療耐性機構として RAS や MET などの新規遺伝子異常の獲得が既報で知られているが、本研究ではこれらの遺伝子異常は検出されなかった。

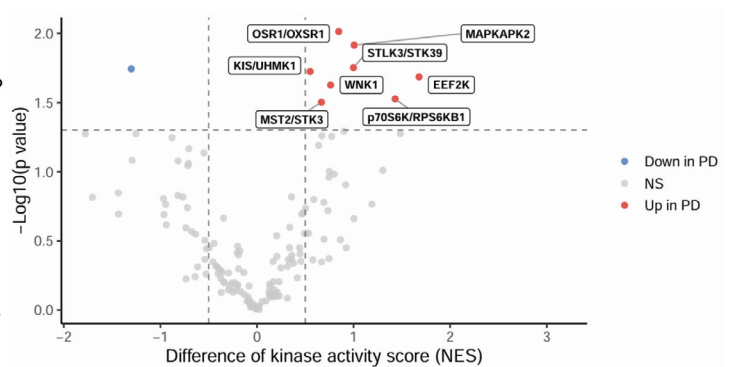
図1 : ssGSEAによる治療時点別 Hallmark 活性



- ssGSEAでは、Pre検体と比較してPD検体では、大腸がんに関連する mTOR経路および TGF-β経路の抑制傾向が認められた (図1)。また、On検体ではPre検体と比較して免疫関連シグネチャーの活性化が認められた。一方で、PD検体ではこれらの活性化は認められず、治療中に一過性に誘導された免疫活性が、疾患進行時には消失している可能性が示唆された。

- PTM-SEA では、Pre検体と比較して PD 検体において活性化が認められる複数のキナーゼが同定された (例 : WNK1, EEF2K) (図2)。

図2 : PTM-SEAによるキナーゼ活性変動 (PD検体 vs Pre検体)



- 本研究の結果から、抗EGFR抗体を含む化学療法の病勢進行期における耐性化は、遺伝子的変化の獲得のみによって説明されるものではなく、プロテオームおよびリン酸化シグナルの再構築を介した非遺伝子的機構によっても形成されている可能性が示唆された。

### 今後の取り組みでみたいこと

本研究で同定される治療耐性関連因子を標的とすることにより、RAS野生型転移性大腸がんを対象とする医師主導治験を実施したいと考えております。

### 研究の意義 (解決したい課題)

本研究の強みは、動的な視点により非遺伝子的機構に基づく治療耐性化を評価している点が挙げられます。今後は、これらの知見を基盤として、新規治療の rationale を明確化し、実臨床への応用を目指すことが重要と考えます。

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。

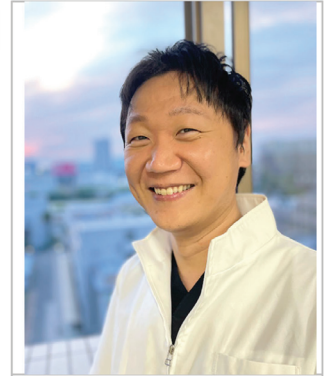
遺伝性血液腫瘍の発症に関わる病的バリエントの網羅的な同定

代表機関：九州大学大学院医学研究院プレジジョン医療学分野

研究開発代表者名(ふりがな)：平林 茂樹(ひらばやし しげき)

概要

ゲノム解析技術の発展に伴い遺伝性疾患発症リスクに関与するバリエントが複数同定されてきた。しかし、その一方で臨床的意義が不明のバリエント(VUS)も同定されている。VUS保因者の適切な診断および疾患の予防・治療を行う上で、分子生物学的手法によるハイスループットなVUSの意義付けを行うことは重要な課題である。とりわけ本研究では遺伝性の骨髄系腫瘍の発症に寄与するDDX41遺伝子を対象とする。DDX41には多数のVUSが存在し、患者の治療方針、家族・親族のDDX41 VUS保因者への長期的なフォロー、DDX41バリエント保因者をドナーとする造血幹細胞移植においてレシピエントが骨髄系腫瘍を発症するといった点において課題がある。本研究では新規のハイスループットなスクリーニング技術を用い、DDX41バリエントの意義を明らかにすることを目的とする。本研究により、患者の治療方針決定、DDX41バリエント保因者のフォロー指針、DDX41病的バリエントドナーの移植ソースとしての利用回避に貢献することが期待される。



平林茂樹(ひらばやししげき)

九州大学大学院  
医学研究院プレジジョン医療学分野  
E-mail:  
hirabayashi.shigeki.809@m.kyushu-u.ac.jp

座右の銘：  
執念と気合いがあればいたいなんとなかる  
好きなこと：漫画を読むこと、アニメを見ること、音楽を聴くこと、ゲームをすること、サイクリング  
旅行先：竹富島、黒島、波照間島、ポストン、京都  
食べ物：白玉あんみつ、パフェ、五平餅、しゃぶしゃぶ、カレー

キーワード

遺伝性血液腫瘍、DDX41、VUS、機能的スクリーニング

研究内容と成果

研究の背景

- ・DDX41遺伝子のバリエントは、骨髄性腫瘍(MNs)への生殖細胞系列の素因の最も一般的な原因の一つである。
- ・骨髄性腫瘍(MNs)発症リスクと関連する可能性のある複数のDDX41バリエントが同定されているが、これらのバリエントの病原性はしばしば不明確であり、患者およびその家族の管理を困難にしている。
- ・DDX41バリエントは多岐に渡り、ClinVarなどの公的データベースにおける各DDX41バリエントの病原性に関する情報は十分ではない。
- ・したがって、各バリエントの病原性を機能的アッセイを通じて検証することが重要な課題である。

図1 内因性のDDX41を迅速に分解するHAP1細胞株の樹立

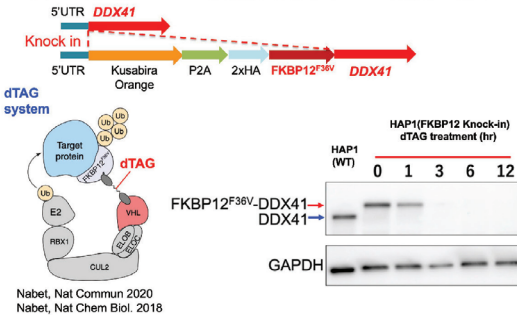


図3 DDX41cDNA発現プラスミドライブラリの構築

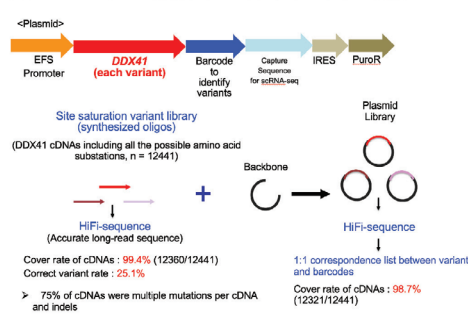


図5 このシステムで機能喪失型バリエントの検出が可能

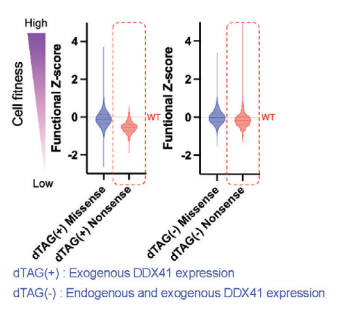


図2 A500fs(胚細胞バリエント)とR525H(体細胞バリエント)は細胞死を生じさせる

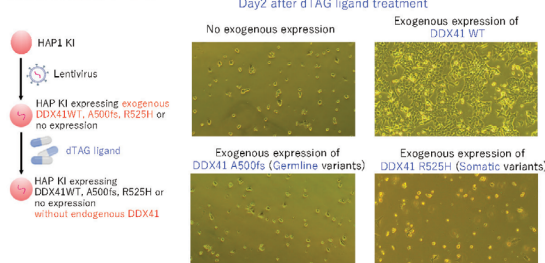


図4 cDNA発現ライブラリスクリーニング

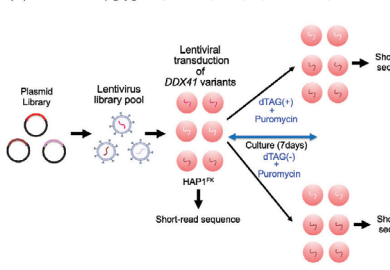


図6 DDX41の機能喪失型バリエントは機能ドメインに多い

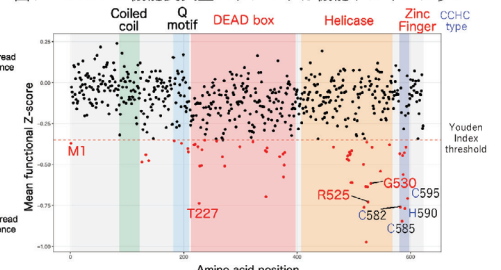
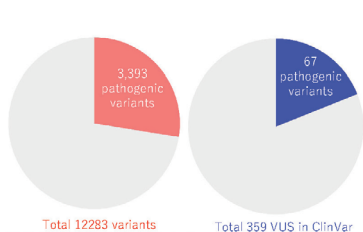


図7 本研究でのスコアによる予測精度の評価

AUC:0.882 (0.774-0.990)



図8 本研究でのスコアによる病的バリエント分類



今後の取り組んでみたいこと

- ・同定した機能喪失型バリエントの臨床データによる検証
- ・トランスクリプトームデータに基づくバリエントの詳細な分類

研究の意義(解決したい課題)

- ・急性骨髄性白血病/骨髄異形成症候群の原因となるDDX41には多数の意義不明なバリエントが存在しており、治療指針の判断や家族のフォローアップ等において問題となっている。

謝辞

本研究は、AMED課題番号 JP25ck0106886の支援を受け遂行されました

## 領域1

### 研究開発課題名

#### 造血幹細胞移植後の二次性固形癌から得られたゲノム変異による個別化医療の確立と臨床的妥当性の検証

Establishment and Clinical Validation of Precision Medicine Based on Genomic Alterations in Subsequent Solid Cancers following Hematopoietic Stem Cell Transplantation

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：森 泰昌（もり たいすけ）

### 【COIの開示】

本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。



## 概要

同種造血細胞移植 (allo-HSCT) は難治性造血器腫瘍に対する根治治療として広く行われ、長期生存者の増加とともに二次固形がんの発症が問題となっている。日本人では口腔がん、食道がん、大腸がんが多く、移植前後の大量化学療法・放射線治療、慢性GVHDに伴う粘膜障害、免疫抑制などが発症要因と考えられる。再発率も高いため、その分子病態の理解は早期診断・治療戦略の構築に重要である。

本研究では、全国6施設でHSCT後に診断された二次固形がん98例について臨床情報と病理検体を収集し、全エクソーム解析を実施した。対象は大腸27例、口腔40例、食道44例（重複12例）で、診断時年齢中央値59歳、移植から診断まで中央値6.9年であった。allo-HSCTが92例で、75%に慢性GVHDを認めた。診断時のT2以下割合は大腸70%、口腔75%、食道75%だった。ドライバー変異は初発がんと同様で、大腸でAPC・TP53・KRAS、食道でTP53・CDKN2A、口腔でTP53・NOTCH1・CDKN2Aが中心であった。しかし、二次大腸・口腔がんではTMB高値 (>10) が高頻度で、MLH1やPOLE変異が背景にあり、TMB高値は免疫抑制剤使用歴と相関していた。免疫チェックポイント阻害薬が有効となる可能性が示唆された。再発19例中12例は独立クローン由来で、特に食道・口腔では非腫瘍部にTP53変異クローンが広範囲に存在し、多クローン性発生が示された。大腸では非腫瘍部クローンは認めず、臓器特異性が示唆された。さらに、2例でドナー由来と考えられる食道がんを認め、細胞遺伝学的解析により起源が支持された。GVHD口腔病変では細胞診陰性例でもTP53変異を検出し、臨床評価と組み合わせた早期リスク層別化の有用性が示された。HSCT後二次がんは若年発症、高TMB頻度、免疫抑制との関連、食道・口腔における広範な前がんクローン存在が特徴であり、免疫療法適応判断や早期診断法、予防戦略に重要な知見を提供した。今後はWGS・エピゲノム解析を含む多層解析により、高次ゲノム異常の解明が期待される。

## キーワード

造血幹細胞移植後二次固形癌、口腔がん、食道がん、大腸がん、chronic GVHD、Genomics

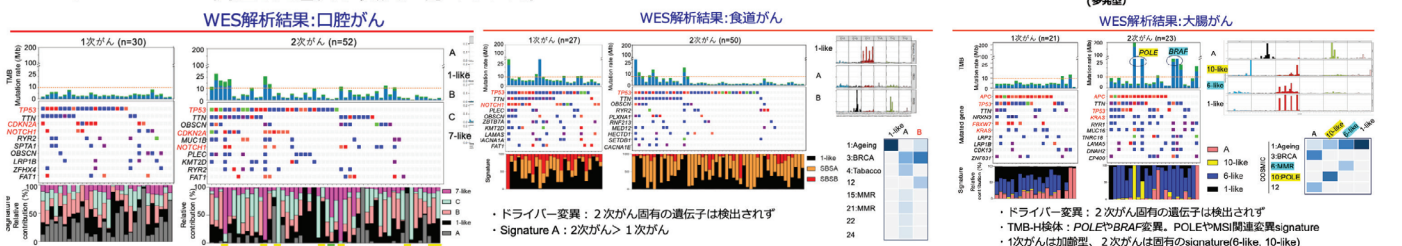
## 研究内容と成果

### 研究の背景

同種造血幹細胞移植 (allo-HSCT) は、難治性造血器腫瘍に対する根治療法として確立され、近年の治療成績向上により長期生存者が増加している。しかし、その一方で、移植後長期生存者における二次固形がんの発症が新たな臨床課題として浮上している。移植後二次固形がんは、一般集団に比べて高頻度に発症し、特に口腔がん、食道がん、大腸がんなど消化管領域でのリスクが顕著である。これらの発症には、大量化学療法や放射線治療、慢性移植片対宿主病 (GVHD) に伴う粘膜障害、さらには長期にわたる免疫抑制療法など、移植特有の複合的要因が関与していることが報告されている。本研究の目標は、造血細胞移植後二次固形がん大規模検体コホートからの最大規模の移植後二次癌試料を活用し、空間的・経時的マルチサンプリングゲノム解析を行い、治療によって発症する二次固形がんの本態を解明し、有効な予防法並びに個別化至適治療法の確立に向けた基盤を構築すると共に、臨床病理情報との相関性解析により二次がんの早期発見のための細胞診診断方法の確立を進めている。加えて至適治療法を可能にするゲノム変異やsignature解析により早期での疾患リスクを評価するアルゴリズムを開発を進めている。

### 研究の成果等

1) 二次がん患者98名が収集され、大腸がん27例、口腔がん40例、食道がん44例であった（12例は重複がん）。男性70名、女性28名、二次がん診断時年齢中央値は59歳と若く、移植から二次がん診断までの中央値6.9年、同種移植後92例、自家移植後6例、同種移植後の69例(75%)で慢性GVHDを有した。診断時T2以下が大腸がんは70%、口腔がんは75%、食道がんは75%であった。ドライバー変異は大腸がんではAPC, TP53, KRAS、食道がんではTP53, CDKN2A、口腔がんではTP53, NOTCH1, CDKN2Aが検出されたが、頻度は初発がんと同程度であった。二次大腸及び口腔がんでは、体細胞変異量が高い検体(TMB>10)が高頻度に認められ、大半の検体ではMLH1やPOLEなどのTMB-Hと関連した遺伝子変異が認められた。



### Whole Exome Sequence 結果

2) 経時的マルチサンプリングゲノム解析では、二次がんが再発した19例のうち12例が独立したクローン由来の腫瘍であった。空間的マルチサンプリングゲノム解析(口腔3例、食道5例、大腸3例)を行ったところ、大腸がんは非腫瘍部にクローンが見られなかったのに対し、口腔がんと食道がんは非腫瘍部にTP53などのドライバー変異を有するクローンの広範囲にわたる拡がりを見た。大腸がんの40%、食道がんの44%、口腔がんの71%で経過中に複数の独立したクローンが生じていた。食道がんは非腫瘍部、特にヨード不染帯領域からがん遺伝子変異を有するクローンが認められる傾向があった。

【結論・考察】移植後二次固形がんは初発がんと比べて若年で発症し比較的早期に診断されていた。ドライバー変異は初発がんと同様であるが、二次口腔・大腸がんはTMB-H検体が有意に高頻度に認められ、免疫チェックポイント阻害薬の有効性が示唆された。これらのTMB-H症例は、免疫抑制剤の使用歴と相関しており、これはネオアンチゲンを発現する腫瘍細胞に対する免疫細胞の細胞障害性能の低下に起因している可能性が示唆された。食道がんは非腫瘍部、特にヨード不染帯領域からがん遺伝子変異を有するクローンが認められ、内視鏡によるヨード染色による診断の有用性及び口腔スワブ検体を用いた口腔がんの早期診断の有用性が示唆された。

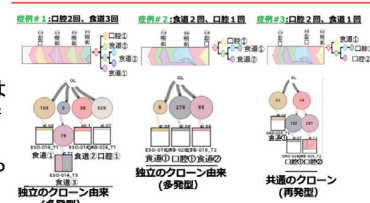
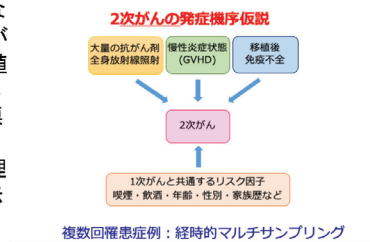
## 今後の取り組んでみたいこと

1. 造血幹細胞移植後二次固形癌の高次ゲノム異常の探索とゲノム不安定の診断技術 (RNAseq, パネル) の確立。
2. 新鮮腫瘍検体のEx vivo薬剤有効性の評価系の構築。
3. 既存の治療ターゲット薬剤のコンパニオンパネルではなく、治療方針の決定と腫瘍発症リスクを判定する診断パネルの臨床応用に特化したベンチャー創出。

## 研究の意義 (解決したい課題)

再発・多発を繰り返す造血幹細胞移植後二次固形癌の本体解明と移植後の患者個々のリスク評価に基づくフォローアップ体制の確立に寄与する。将来的には、二次癌の発症の抑制と再発・多発を予防する治療方法の導出を目指す。

森 泰昌 (もり たいすけ)  
国立がん研究センター  
中央病院病理診断科・  
研究所 分子病理分野  
E-mail: tamori@ncc.go.jp  
座右の銘: 着実は、速くて不安定  
な進み方に勝る



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ありません。

研究開発課題名：大腸癌超ハイリスク群における便ならびに生検組織を用いた腸内環境理解に基づく大腸癌個別化予防法の開発

代表機関 大阪大学大学院 医学系研究科 医学専攻 がんゲノム情報学

研究開発代表者名 (ふりがな)：谷内田真一 (やちだしんいち)

概要

研究開発代表者らはこれまでのメタゲノム解析により、大腸多段階発癌の早期 (Advanced adenoma, 粘膜内癌) から便中で増加する細菌群を同定してきた (Yachida S et al. *Nat Med.* 2019.35(6):968)。しかし、通常型大腸癌では発癌までの期間が長く、これらの細菌が発癌の「原因」か「結果」かは未解明である。

本研究では、発癌までの時間軸が短い大腸癌超ハイリスク群であるFAPおよびLynch症候群患者を対象に、便および腫瘍局所由来の細菌群を経時的に解析し、腫瘍発症・進展に関与するマイクロバイオームと宿主因子との関連を検討した。

Lynch症候群大腸癌 (LS-CRC) では、Lynch症候群未発症者と比較して腸内細菌叢のα多様性低下と *Fusobacterium nucleatum* および *Fap2* の増加を認めたが、散発性大腸癌で特徴的な他の口腔由来嫌気性菌の増加は認められず、宿主側遺伝要因の影響が強い可能性が示唆された。

一方FAP患者では、健常対照と比較して *Escherichia coli* や *Veillonella atypica* の増加を認め、メタボローム解析からはアミノ酸、ムチン代謝関連物質および嫌気性代謝産物の増加が示された。さらに経時的解析により、腸内細菌叢の変動がポリープの組織学的悪性度と関連することが明らかとなった。特に *F. nucleatum*, *Solobacterium moorei* などの既知の大腸癌関連細菌は、発癌初期段階から悪性度依存的に増加していた。

本前向き超ハイリスクコホートを継続的に解析することで、散発性大腸癌の発症機構解明および予防戦略への応用が期待される。



谷内田真一 (やちだしんいち)

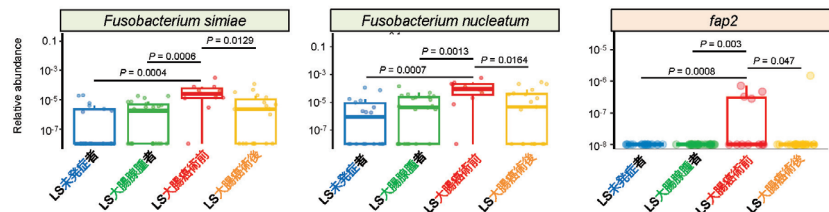
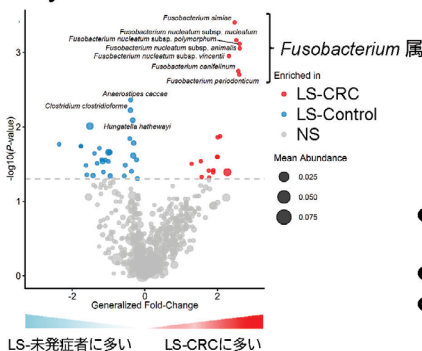
大阪大学大学院 医学系研究科 医学専攻 がんゲノム情報学 愛読書：白い巨塔

キーワード

- 1. 家族性大腸腺腫症 (FAP) 2. Lynch症候群 3. メタゲノム解析

研究内容と成果

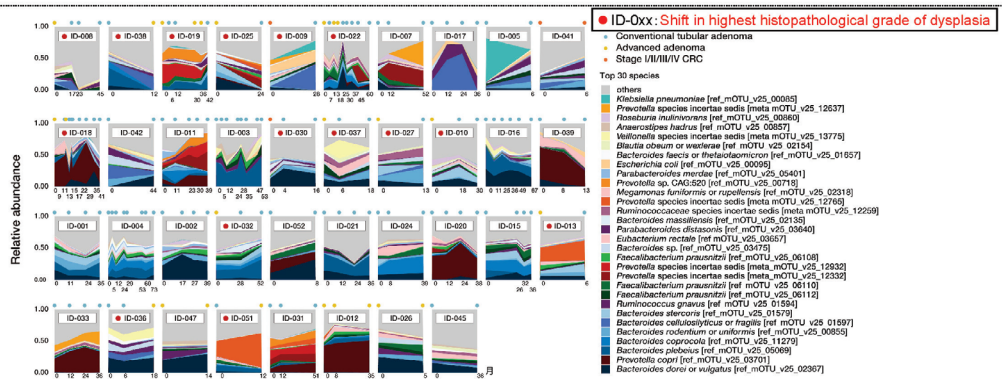
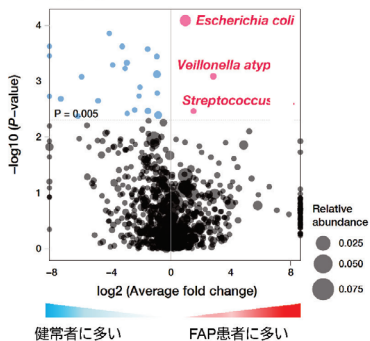
<Lynch症候群 (LS)>



- Lynch症候群大腸癌患者 (LS-CRC) において *Fusobacterium simiae* と *F. nucleatum* は、Lynch症候群の未発症者と比較して統計学的有意に増加し、術後に減少する。
- *F. nucleatum* の病原性因子である *fap2* はLynch症候群の大腸癌患者の術前で増加
- 散発性大腸癌で特徴的な他の口腔由来嫌気性菌の増加は認められず、宿主側遺伝要因の影響が強い可能性が示唆された。

Salim F., Yachida S, Yamada T. *iScience.* 2024, 27(7):11018.

<FAP>



【経時的に腸内細菌叢解析を検討したFAP38例】

Mizutani S. ... Yachida S. *Gut.* 2025, 74(2):335.

- FAP患者では、健常対照と比較して *Escherichia coli* や *Veillonella atypica* の増加を認めた。
- 経時的解析により、腸内細菌叢の変動がポリープの組織学的悪性度と関連することが明らかとなった。

今後の取り組んでみたいこと

- 遺伝性大腸腫瘍を対象とした大規模マルチオミクス解析 (便由来全ゲノム・メタゲノム解析と組織由来全ゲノム解析) を推進します。
- 全国の遺伝性大腸腫瘍コホートとの連携を通じて症例数を拡充し、オールジャパン体制による包括的解析基盤の構築を目指しています。ご協力をお願い申し上げます。

研究の意義 (解決したい課題)

- APC遺伝子の生殖細胞系変異部位が異なるFAP患者のポリープ由来のオルガノイド・ライブラリーの構築
- オルガノイドと特定の細菌の共培養実験で、非臨床POCの獲得を目指したいと考えています。

## 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ございません。

# Onco-exaptationの検出基盤形成と臨床応用性の検証

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）

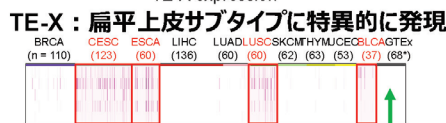
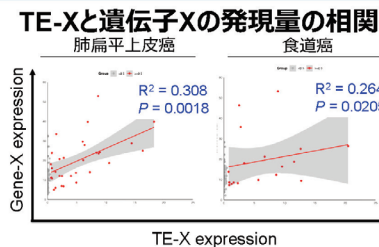
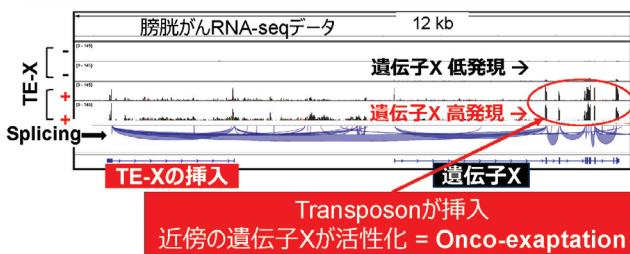
### 概要

TE (Transposable element) 関連transcript (TE-X) によるOnco-exaptationの臨床的・免疫学的・病理学的意義を決定する。TE-Xをモデルケースとして新規のがんバイオマーカーとなるTE関連transcriptの発現を同定するための解析基盤を構築し、新たなバイオマーカーを探索する。

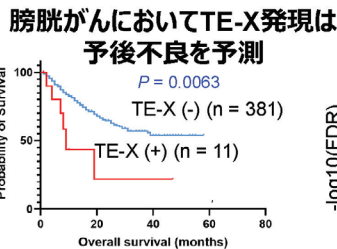
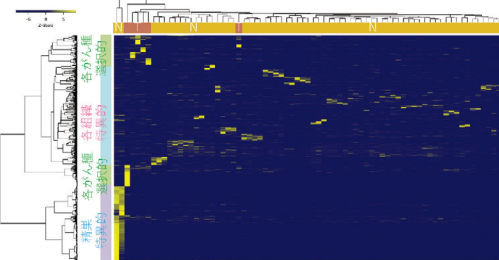
### キーワード

トランスポゾン、Onco-exaptation、バイオマーカー

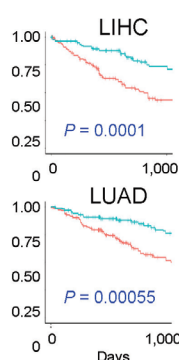
### 研究内容と成果



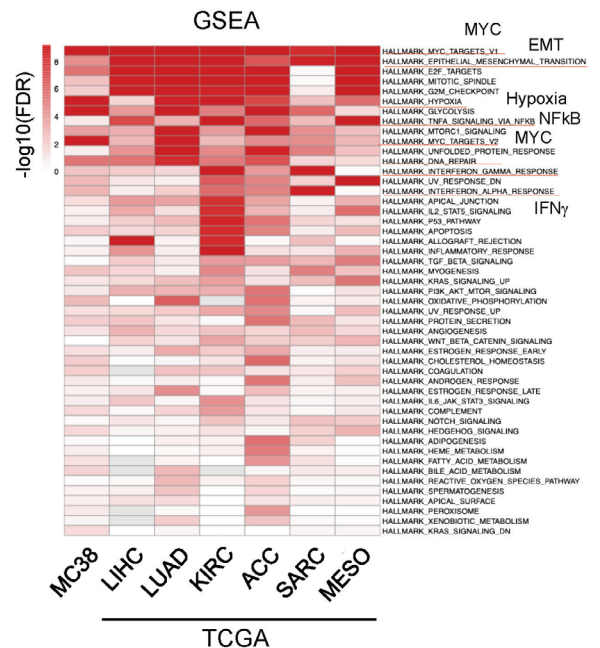
### Onco-exaptation検出基盤の構築に成功



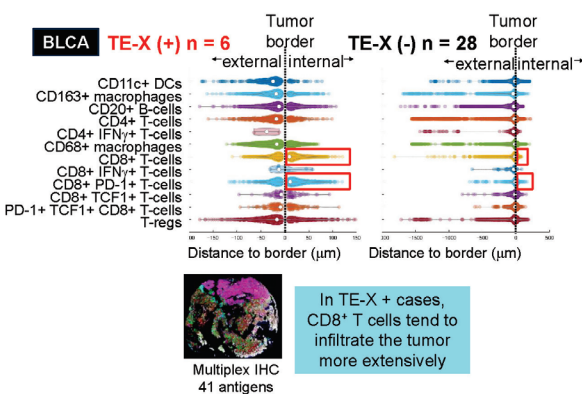
### Gene-Xの高発現は 予後不良と関連



正常では発現ゼロ (54組織 954 samples)



### TE-X陽性例ではCD8+ T細胞の腫瘍内浸潤が亢進



### 今後の取り組んでみたいこと

- ✓ TE関連transcriptに注目したバイオマーカー探索 (特にLiquid biopsyによるcfRNA検出)
- ✓ RNA-seq/qPCRベースのバイオマーカー測定によるICI奏効率の予測システムの構築

### 研究の意義 (解決したい課題)

TE関連transcriptの臨床的・免疫学的・病理学的意義はこれまでほぼ無視されてきた → TEを加味した病態・バイオマーカーの再定義が必要。



吉見昭秀 (よしみあきひで)

メールアドレス：  
[ayoshimi@ncc.go.jp](mailto:ayoshimi@ncc.go.jp)

研究室URL：  
<https://www.ncc.go.jp/research/immunology/>



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)

