

日本から、がん治療の新たな時代を切り拓く

# EPOC研究者一覧

2020年度版



## 共同研究に関するお問い合わせ先

ご要望、ご質問がお有りの際は、シーズ開発支援室までお気軽にお問い合わせください。

国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門

トランスレーショナルリサーチ推進部 シーズ開発支援室 担当:合川、飯塚

TEL:04-7133-1111(代表) FAX:04-7130-0210

e-mail:kaikawa@east.ncc.go.jp(合川)、maiizuka@east.ncc.go.jp(飯塚)

URL:<https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/index.html>



# 目次

1. センター長メッセージ	1	16. 中面 哲也	30
2. 組織体制	2	免疫療法開発分野	
<b>TRグループ</b>			
3. 落合 淳志	4	17. 植村 靖史	32
バイオマーカー探索トランスレーショナルリサーチ分野(柏)		免疫療法開発分野	
4. 竹下 文隆	6	18. 小川 朝生	34
バイオマーカー探索トランスレーショナルリサーチ分野(築地)		精神腫瘍学開発分野	
5. 小林 進	8	<b>医療機器開発グループ</b>	
ゲノムトランスレーショナルリサーチ分野(柏)		19. 藤井 博史	36
6. 大橋 紹宏	10	機能診断開発分野	
ゲノムトランスレーショナルリサーチ分野(柏)		20. 山口 雅之	38
7. 河野 隆志	12	機能診断開発分野	
ゲノムトランスレーショナルリサーチ分野(築地)		21. 秋元 哲夫	40
8. 市川 仁	14	粒子線医学開発分野	
ゲノムトランスレーショナルリサーチ分野(築地)		22. 伊丹 純	42
9. 山下 理宇	16	BNCT 医療開発分野	
トランスレーショナルインフォマティクス分野(柏)		23. 池松 弘朗	44
10. 西川 博嘉	18	内視鏡機器開発分野(柏)	
免疫トランスレーショナルリサーチ分野		24. 小田 一郎	46
11. 小山 正平	20	内視鏡機器開発分野(築地)	
免疫トランスレーショナルリサーチ分野		25. 伊藤 雅昭	48
12. 濱田 哲暢	22	手術機器開発分野	
臨床薬理トランスレーショナルリサーチ分野		<b>共通部門</b>	
13. 石井 源一郎	24	26. 古賀 宣勝	50
病理・臨床検査トランスレーショナルリサーチ分野		実験動物管理室(柏)	
<b>医薬品開発グループ</b>			
14. 小嶋 基寛	26	27. 今井 俊夫	52
臨床腫瘍病理分野		動物実験支援室(築地)	
15. 安永 正浩	28	<b>鶴岡連携研究拠点</b>	
新薬開発分野		28. 横山 明彦	54
		がんメタボロミクス研究室 横山チーム	
		29. 牧野嶋 秀樹	56
		がんメタボロミクス研究室 牧野嶋チーム	

# はじめに

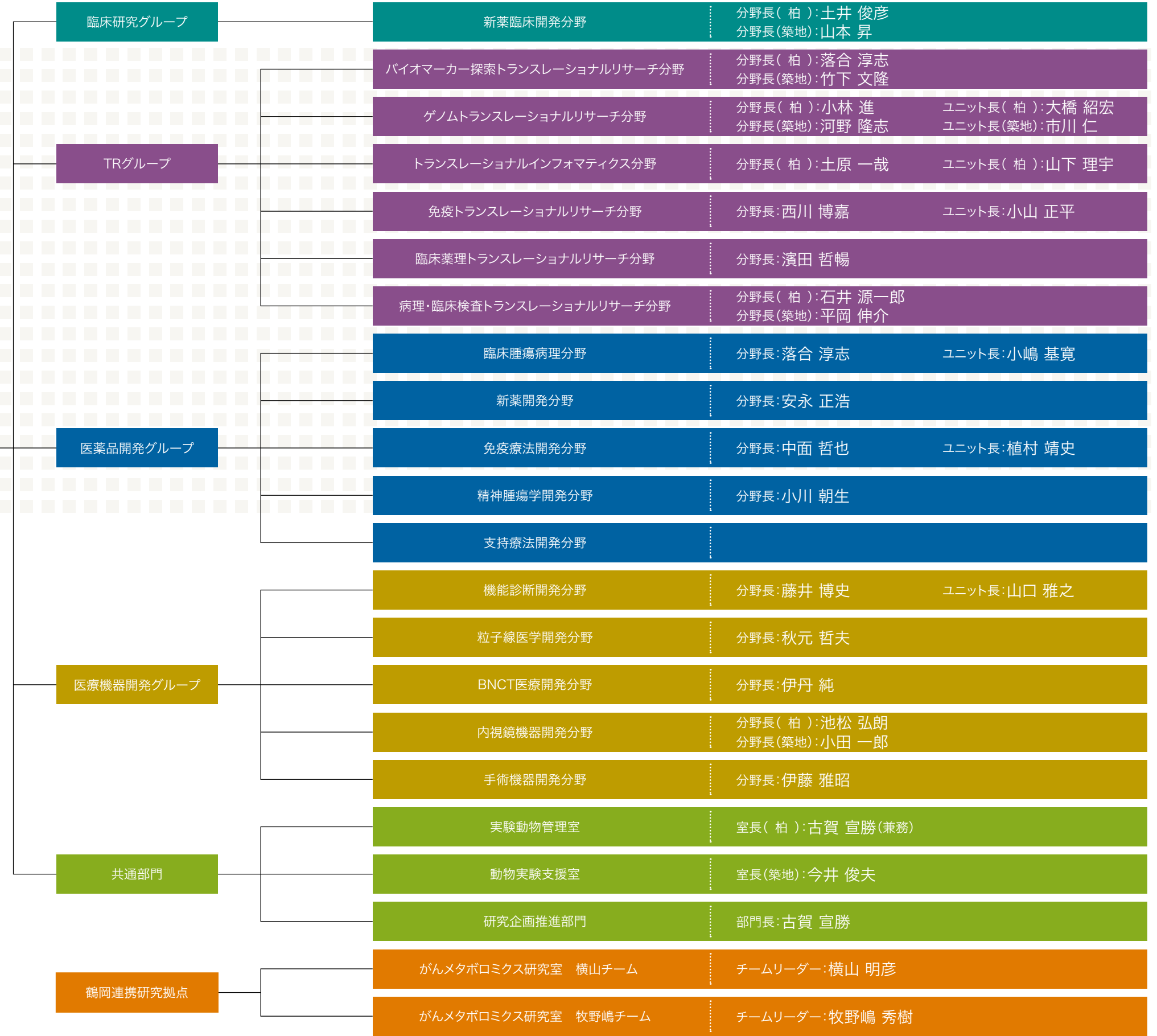
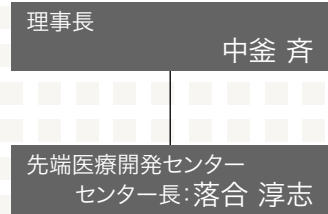
国立がん研究センターでは、2005年、柏キャンパスに医師と基礎研究者が一体となって医薬品や医療機器の研究開発を行う「東病院臨床開発センター」を基盤に、2012年に創設された「早期・探索臨床研究センター」と統合し、2015年に新たに「先端医療開発センター」(NCC-EPOC)が誕生しました。これにより、国立がん研究センター内(研究所、中央・東病院)において、創薬シーズ探索研究だけでなく、バイオマーカー探索や新しい診断・検査機器開発、さらには早期臨床開発研究を通して、中央病院と東病院で実施される臨床研究へとシームレスな橋渡しが出来るようになりました。先端医療開発センターでは、国内外のアカデミアや医薬品ならびに診断・医療機器開発企業や規制当局など幅広い分野の方々との交流も深め、新しい共有価値の創造を目指し、我が国の新しい医薬品・医療機器開発を行う原動力となることを目指しています。

私たちは、国立がん研究センター内の有望な研究シーズに対して研究資金の提供や研究コンサルティングを積極的に実施し、そこで育成されたシーズを国内外のアカデミアや企業とマッチングする支援にも取り組んでいます。本パンフレットでは、築地・柏・鶴岡の先端医療開発センターの研究者が有している研究の中から、国内外のアカデミアや様々な医薬品・医療機器開発企業の方々が興味を持たれると思われるシーズ、および研究開発に応用可能なプラットフォームに焦点を絞って掲載しました。先端医療開発センターの研究者から提供できる医薬品シーズには、ペプチドワクチン治療、アルファ線治療などのいわゆる個別シーズとシーズを作るためのプラットフォーム、動物モデルそしてその評価方法、さらにはせん妄や認知症にかかわるシーズがあり、幅広い領域をカバーしています。私たち国立がん研究センター先端医療開発センターと共同研究開発を行うことにより、シーズを実臨床(病院)まで一気通貫で開発することが可能です。是非、世界のがん医療に貢献できる新しい医療開発を、皆様とともに発展させてまいりましょう。



国立がん研究センター 先端医療開発センター長  
落合 淳志

# 国立がん研究センター 先端医療開発センター 組織体制



2020年6月現在



# 膵がん悪液質への治療介入を目指して がん悪液質に関わる基礎とTRのワンストップサービス



落合 淳志  
バイオマーカー探索トランスレーショナルリサーチ分野(柏) 分野長  
e-mail : aochiai@east.ncc.go.jp  
URL : [https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/biomarker\\_discovery/kashiwa/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/biomarker_discovery/kashiwa/index.html)



- ▶ がん悪液質の基盤研究
- ▶ 膵がん神経浸潤モデルマウスの確立
- ▶ 真のがん悪液質患者を絞り込む方法の開発

## 研究背景

がん悪液質とは、病状の悪化に伴う低栄養状態が続くことで、骨格筋量や体重が徐々に減少する病態のことです。とりわけ、膵がん患者では、がん悪液質の発症リスクが高く、がん悪液質が予後不良因子であることが報告されています。当分野では、ヒト膵がん検体と病理像が類似し、かつがん悪液質が生じる新規モデルマウスを開発しました。また、がん悪液質と診断された膵がん患者のうち、がん悪液質の影響で症状の悪化が認められる真の患者を絞り込む方法も開発し、今後のがん悪液質に対する治療薬開発研究の基盤を整備しました。

## 研究の特徴

AMED の GAPFREE 事業で、膵がんの腫瘍微小環境について多層オミックス解析を実施しデータベースを構築しました。膵がんの炎症性環境を引き起こす因子を同定し、医師主導試験を実施・完遂しました。膵がん細胞株をマウスの坐骨神経に接種すると、がん細胞は神経を圧迫しながら増大します。このモデルマウスは、ヒトの膵がん患者検体と類似した病理形態像を示し、がん悪液質も生じるユニークなモデル動物です。また、悪液質と診断された膵がん患者における血中代謝産物やアミノ酸組成などを基に、真の悪液質患者を特定する方法を開発しました。

## 提携可能な研究技術

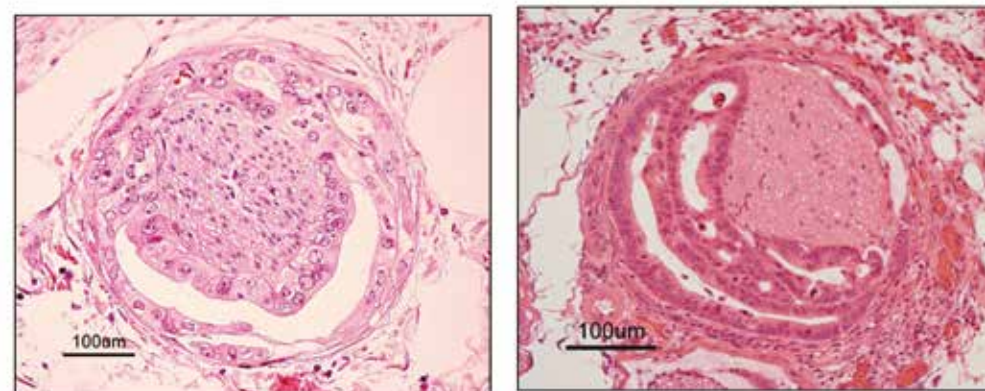
- ◆ 膵がん神経浸潤モデルマウス作成技術
- ◆ 膵がん悪液質患者層別化方法
- ◆ 膵・胆道がん患者約 200 名の悪液質関連臨床指標データ、血液検体、腫瘍由来蛋白、腫瘍由来核酸を用いた共同研究

## 研究の展望

がん悪液質が膵がん患者の予後を悪化させることが知られているにもかかわらず、悪液質に対する有効な治療薬がありません。悪液質を発症するモデルマウスや患者層別化方法、膵がん患者検体など、治療薬を創る基盤を整備してきました。今後、企業と共同でがん悪液質の治療薬を開発し、いち早く患者さんへ届けたいと思っています。

## 膵がん神経浸潤モデルマウスで再現できたこと

ヒト膵がん神経浸潤      モデルマウス



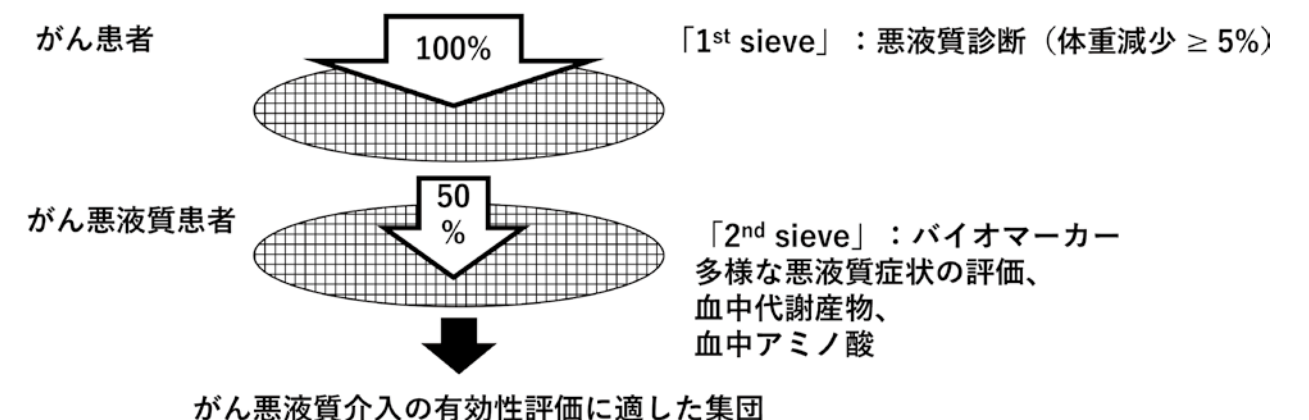
腫瘍浸潤の形態  
悪液質  
疼痛

## がん悪液質介入の有効性を明瞭とするためには

以下の効能を有するバイオマーカーを活用した臨床試験デザインが有用

- Standard of care で悪液質症状が改善しない集団をenrich→介入の有効性を明瞭化
- 予後不良な悪液質患者を除外する→介入の評価期間を確保

## 我々の提案：2nd sieve for the enrichment of cachexia





# 同一患者由来のがんと免疫細胞評価 腹水から単離したT細胞とがん細胞の機能評価系構築



竹下 文隆  
バイオマーカー探索トランスレーショナルリサーチ分野(築地) 分野長

e-mail : futakesh@ncc.go.jp

URL : [https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/biomarker\\_discovery/tsukiji/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/biomarker_discovery/tsukiji/index.html)



- ▶ 臨床情報やオミックスデータが統合された胃がんや膵がん細胞株の樹立
- ▶ 胃がん細胞株から内在的に発現する融合遺伝子の同定
- ▶ 同一患者腹水由来のT細胞とがん細胞のEx vivo免疫評価系の構築

## 研究背景

基礎研究や創薬研究において、がん細胞株が頻繁に使用されていますが、アジア人に多い難治性がん（胃がんや膵がん）の細胞株自体が少ないため、公開されているオミックス解析結果（遺伝子やたんぱく質など）が多くありません。当分野では、胃がんや膵がんに着目し、国立がん研究センターの症例から世界最大数の独自の細胞株を樹立し、オミックス解析を実施しました。また、これらの細胞株の解析を通して、新規融合遺伝子の同定や、同一患者由来のがん細胞と CD3 陽性 T 細胞の Ex vivo 免疫評価系も確立し、研究技術プラットフォームを構築しました。

## 研究の特徴

これまで患者由来の独自の細胞株（胃がん 121 株、膵がん 80 株など）を樹立しました。胃がん細胞株には、臨床情報やオミックスデータがすでに付加されており、胃がんの患者層別化マーカー同定や X-ARHGAP6/26 融合遺伝子を内在的に発現する新規細胞株の樹立に活用されました。また、AMED 創薬基盤推進研究事業（マッチング型、通称 GAPFREE 事業）では、同一患者の腹水由来 T 細胞とがん細胞を活用した Ex vivo 免疫評価系を構築し、PD-1 抗体だけでなく、T cell engager などの二重特異性抗体の評価にも有用であることを確認しました。

## 提携可能な研究技術

- ◆ 国立がん研究センター固有の世界最大数の初代細胞株（胃がん・膵がんなど）
- ◆ 同一患者由来の腹水中 T 細胞とがん細胞を利用した Ex vivo 免疫評価系
- ◆ 融合遺伝子等のドライバー変異を内在的に持つ細胞株

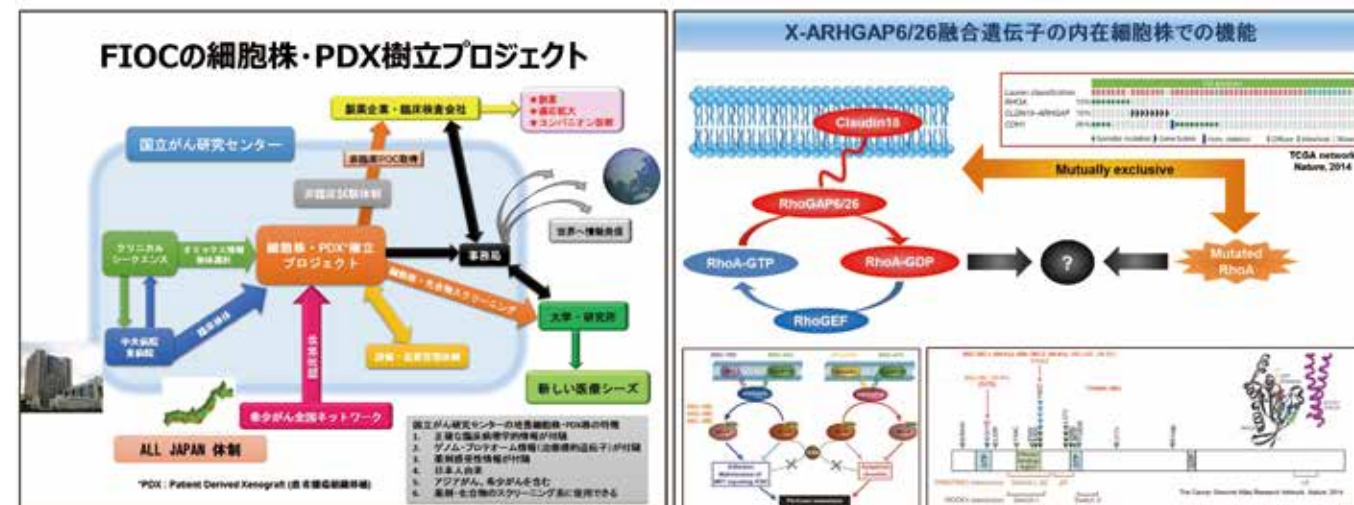
## 研究の展望

胃がんに加えて、2020 年度秋頃には膵がん細胞株にもオミックスデータを追加し、KRAS 以外の患者層別化マーカーを探します。また、医薬品開発が盛んな二重特異性抗体等の抗体医薬や低中分子薬の Ex vivo 免疫評価系導出に備えて、腹水由来の細胞バンク化を推進中です。

## EPOC バイオマーカー探索TR分野（築地）の活動（1）

分野長 竹下文隆

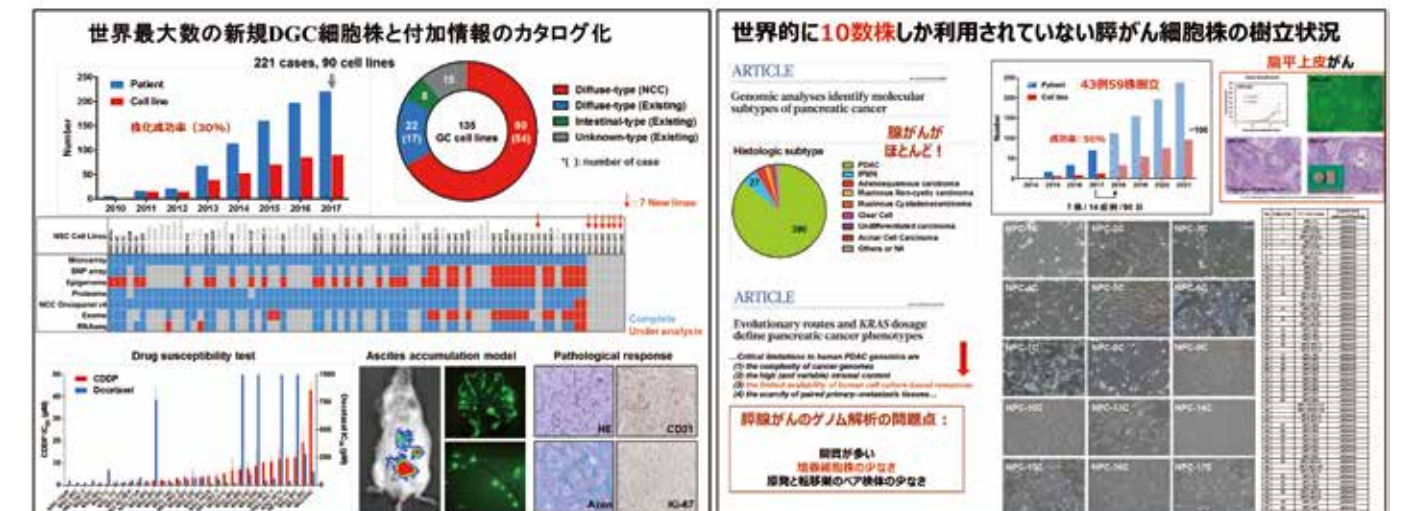
研究員：佐々木博己 特任研究員：千脇史子、小松将之、井上萌子 特任研究補助員：宮城めぐみ



## EPOC バイオマーカー探索TR分野（築地）の活動（2）

分野長 竹下文隆

研究員：佐々木博己 特任研究員：千脇史子、小松将之、井上萌子 特任研究補助員：宮城めぐみ





# 治療抵抗性の克服

## ヒトがん組織を活用した治療薬耐性化機序の解明



小林 進

ゲノムトランスレーショナルリサーチ分野(柏) 分野長  
(併任:ハーバード医学大学院、ベス・イスラエル・デコネス医療センター)  
e-mail: sukobaya@east.ncc.go.jp

URL: [https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/translational\\_genomics/kashiwa/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/translational_genomics/kashiwa/index.html)



- ▶ ヒトがん組織を活用したEGFR阻害剤の耐性機序の解明
- ▶ Wnt/ $\beta$ -catenin経路に基づく新規治療薬開発
- ▶ 標準治療薬投与前後のPDXモデルの活用

### 研究背景

日本、中国、台湾などの東アジアでは、EGFRの変異に起因する肺がん症例が多いことが知られています。当分野では、基礎研究から臨床開発までを一体的に行うTRに取り組んでいます。EGFR阻害剤に耐性を持つヒト肺がん組織の解析を通してEGFRのT790M変異を同定し、第3世代のEGFR阻害剤の開発につながりました。現在、第3世代のEGFR阻害剤にも耐性を示す肺がん症例も報告されているため、EGFRだけでなく、別の標的・経路も含めた耐性機序全体を解明する研究が必要です。

### 研究の特徴

がん組織を用いたEGFR阻害剤の耐性化研究の経験を生かして、第1から第3世代のEGFR阻害剤耐性株やそれらのシングルセル Omics 解析、EGFR阻害剤抵抗性がん組織由来のPDXの研究環境を整備しています。ヒト肺がん組織の解析を通して、Wnt/ $\beta$ -catenin経路が肺がん形成に重要であることを見出し、現在、新規標的分子の同定に取り組んでいます。今後、標準治療薬投与前後のPDXモデルを活用して、次世代を見据えた肺がん治療薬を開発していきます。

### 提携可能な研究技術

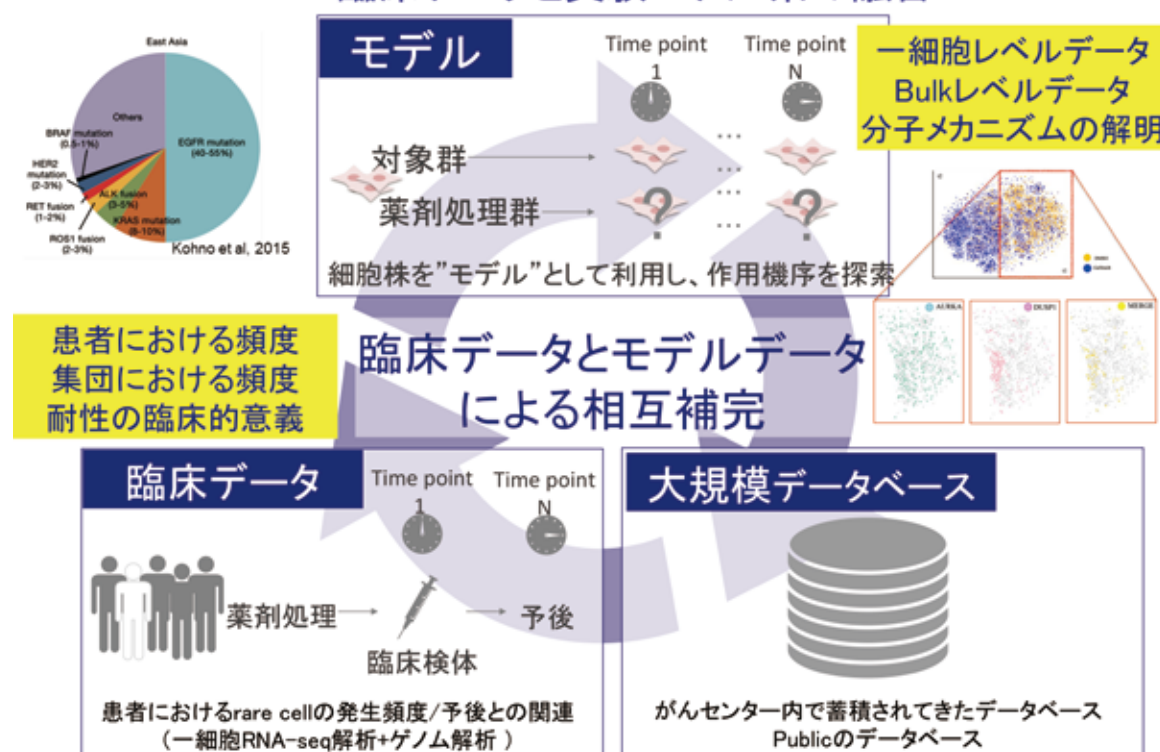
- ◆ 第1世代から第3世代のEGFR阻害剤に耐性を持つ細胞株
- ◆ シングルセル解析による各種 Omics データ (細胞株)
- ◆ 治療薬投与前後のヒトがん組織由来 PDX モデル (治療薬やがん種については応相談)

### 研究の展望

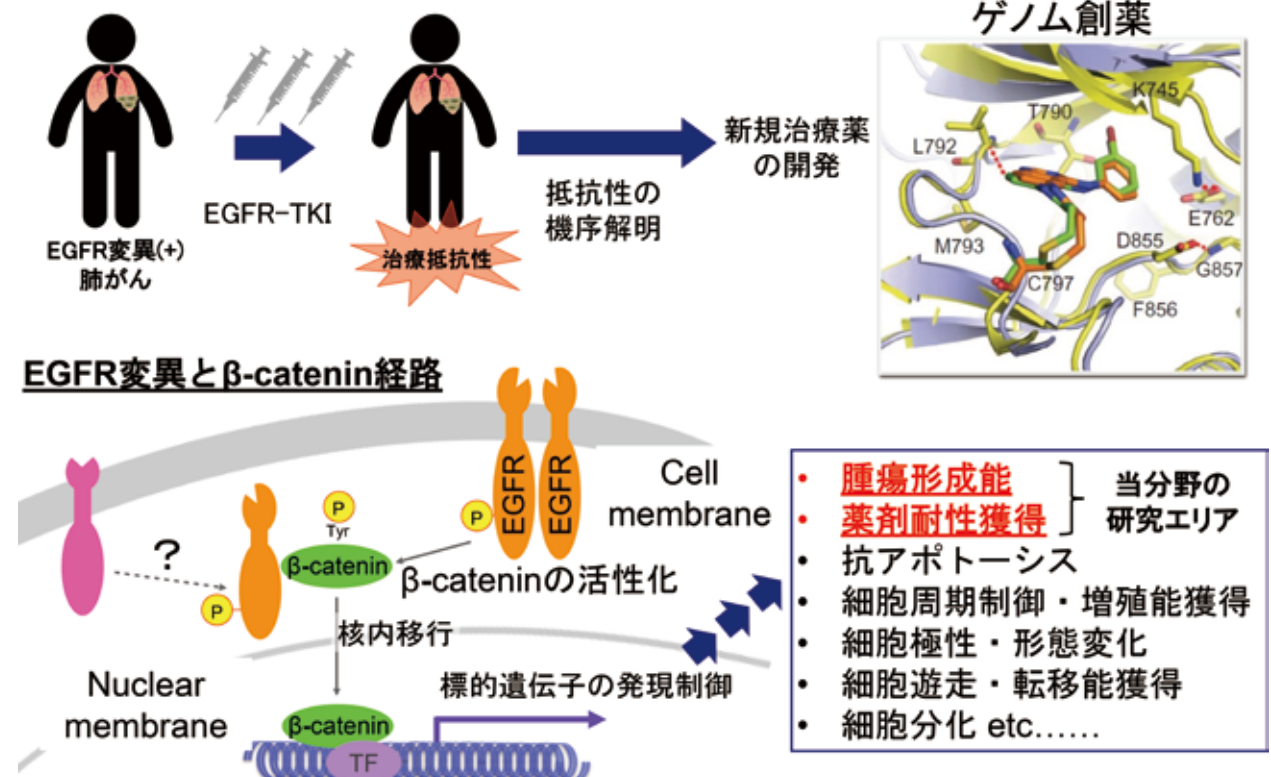
ヒトがん組織の多層 Omics データ (ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトームやメタボロームなど) を解析することで、EGFR阻害剤耐性化研究だけでなく、新たな遺伝子異常、腫瘍特異的活性化経路や抵抗性発生機序などを解明し、新規治療法の開発につなげていきたいと考えています。

## 薬剤耐性機序の統合解析

-臨床データと実験モデル系の融合-



## EGFR-TKI 抵抗性の解明





# 染色体不安定性を標的とした創薬研究

## 染色体不安定性のストレス反応と抗がん剤の創薬研究



大橋 紹宏  
ゲノムトランスレーショナルリサーチ分野(柏) ユニット長



e-mail : aohashi@east.ncc.go.jp

URL : [https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/translational\\_genomics/kashiwa/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/translational_genomics/kashiwa/index.html)

- ▶ 染色体不安定性モデルを用いた新規ターゲット探索
- ▶ DNA複製ストレスをターゲットとした創薬研究
- ▶ マルチオミックス解析による分子標的薬の感受性マーカー探索

### 研究背景

がん分子標的治療薬の開発において、がんの特性 (Cancer Hallmarks) と脆弱性 (Cancer Vulnerability) の理解は重要です。我々はがんの主要な特性である「染色体の不安定性」に着目し、1) 染色体の不安定性が引き起こす細胞内ストレス反応 (染色体不安定性ストレス)、2) 染色体不安定性ストレスに対するがん細胞の順応性、3) 染色体不安定性ストレスへの順応性と薬剤感受性の関連性を明らかにし、染色体不安定性ストレスが引き起こす「がん細胞の脆弱性や薬剤感受性」をターゲットとした新規がん治療薬の開発を進めています。

### 研究の特徴

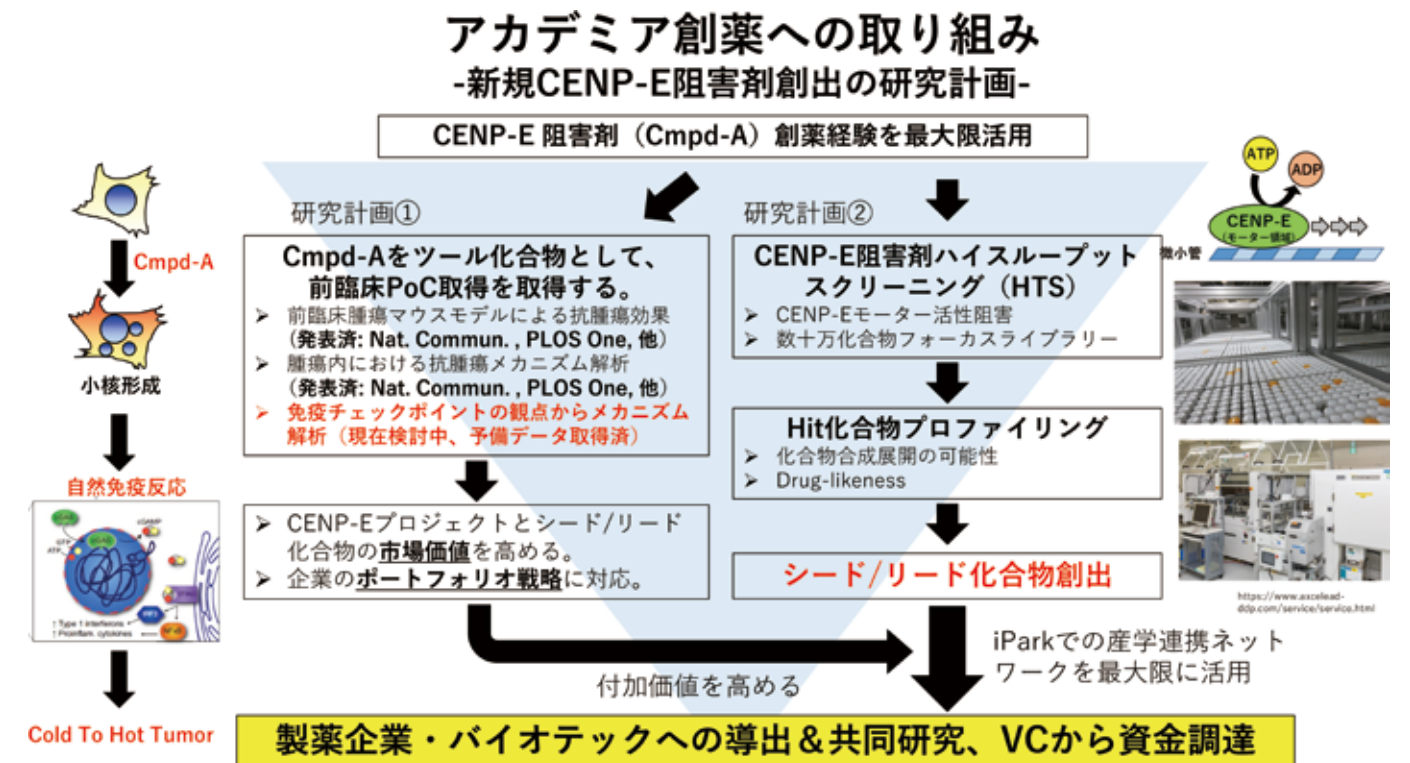
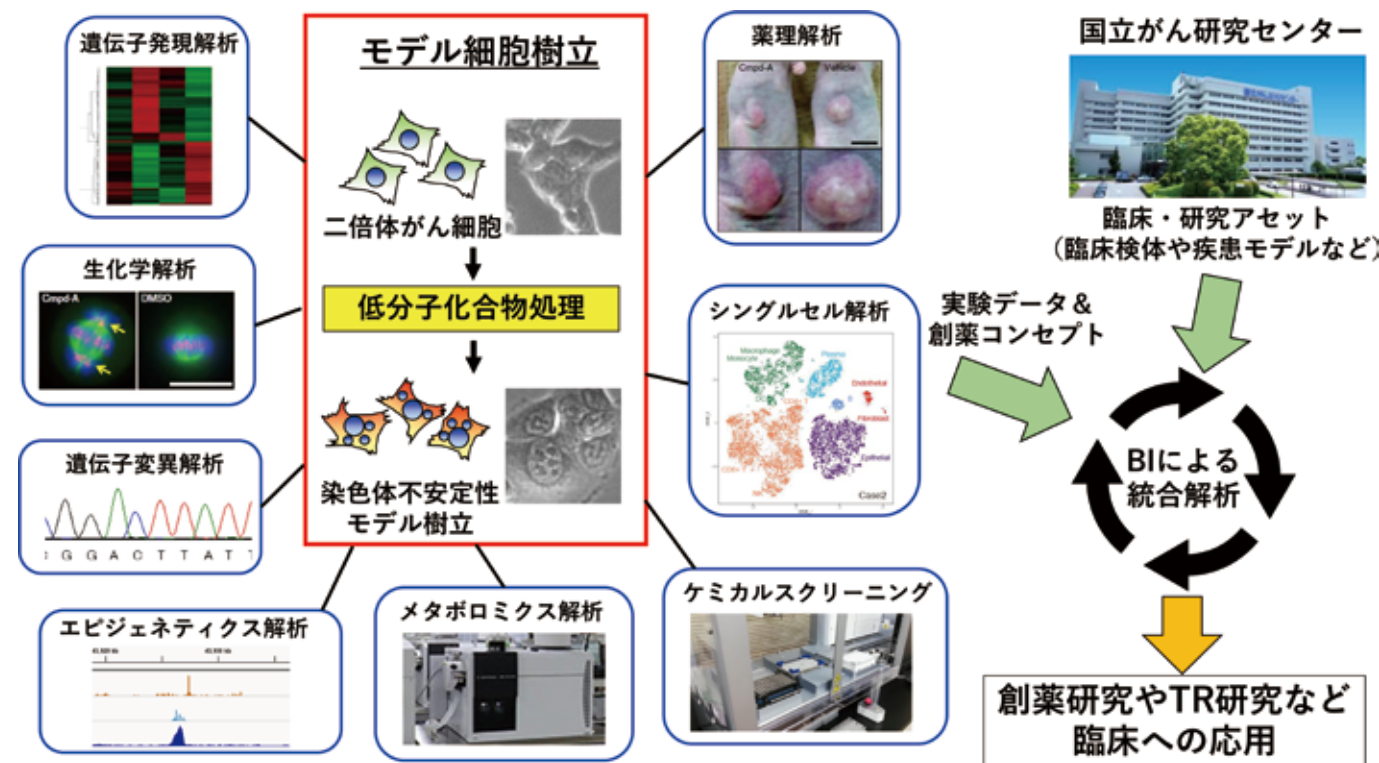
がん細胞の本質・根幹にかかわる「染色体不安定性」という生命現象に着目し、染色体不安定性による細胞内ストレス反応という切り口で、ストレス下での生存に必須ながん特異的因子の同定、及びその機能解析を進めています。我々は低分子阻害剤をツールとして使い、複数の「染色体不安定性モデル」の作出に成功しました。これら染色体不安定性モデルや臨床検体を有効に用いて、メタボロームやトランスクリプトームなどのマルチオミックス解析、ケミカルバイオロジーや薬理学、生命情報学など、種々の解析アプローチを駆使しながら、基礎研究および橋渡し研究活動を精力的に進めています。

### 提携可能な研究技術

- ◆ 既存の染色体不安定性モデル細胞の提供
- ◆ 染色体不安定性モデルを用いたマルチオミックスデータやそれらの統合解析データ
- ◆ 細胞株や臨床検体を用いたシングルセル RNA 解析
- ◆ リファレンス化合物 (約 3,400 化合物) を用いたスクリーニング解析データ

### 研究の展望

我々が有する最新技術と臨床検体情報を融合させることで、本研究を独自性が強く、世界的競争力を有するレベルにまで発展させるとともに、新たながん研究領域の開拓と日本発の画期的新薬の創出にも積極的に貢献していきます。





# 機能ゲノム解析によるがんゲノム医療の深化 意義不明変異の意義付けによるがん薬物治療の拡大を目指す



河野 隆志  
ゲノムトランスレーショナルリサーチ分野(築地) 分野長



e-mail : tkkohno@ncc.go.jp

URL : [https://www.ncc.go.jp/epoc/division/translational\\_genomics/tsukiji/index.html](https://www.ncc.go.jp/epoc/division/translational_genomics/tsukiji/index.html)

- ▶ NCCオンコパネル検査の開発と医療実装
- ▶ 肺がんの治療標的であるRET融合遺伝子の発見と薬剤耐性機構の解明
- ▶ 意義不明変異の意義付けによる治療薬選択の拡大

## 研究背景

ゲノム情報に基づいて治療法を選択する個別化治療を実施するゲノム医療が発展してきています。本邦においても、2019年に2種類の遺伝子パネル検査が薬事承認されました。当分野は、そのうちの一つであるNCCオンコパネル検査の開発や肺がんの治療標的であるRET融合遺伝子の発見と薬剤耐性機構の解明を通じて、日本人のがんゲノム医療を推し進めてきました。現在、保険診療で行われるようになった遺伝子パネル検査では、RETなど様々ながん関連遺伝子に意義の不明な変異が検出され、治療標的であるか否かの判断に困る場面が多くみられます。

## 研究の特徴

NCC オンコパネル検査は、腫瘍細胞に生じる体細胞変異だけでなく、生殖細胞系列変異も同時に検出できる特徴を持ち、遺伝性腫瘍を含め多くのがんの治療選択に有用な保険検査です。また、RET融合遺伝子に関しては複数のRETキナーゼ阻害薬の臨床試験が行われ、2020年SelpercatinibのFDA承認に至っています。このように、当分野では独自のシーズの医療実装を達成してきました。現在は、ゲノム解析とスーパーコンピューターを用いた分子動力学シミュレーションを組み合わせて、RETやEGFR遺伝子などに生じる意義不明変異の意義を予測することで、さらなるがんゲノム医療の進展を目指しています。

## 提携可能な研究技術

- ◆ 分子動力学シミュレーションを利用した意義不明変異の意義付け
- ◆ 新しい遺伝子検査の開発や薬事承認の取得
- ◆ ホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いた高精度のゲノム解析

## 研究の展望

遺伝子変化に基づくがん個別化治療が保険診療として可能になりました。しかし、その恩恵を受けられる患者さんは一握りです。がんにおける遺伝子変化の情報の最大限の活用を目指し、新たな遺伝子変化の意義付け手法や遺伝子検査手法の開発に取り組んでまいります。

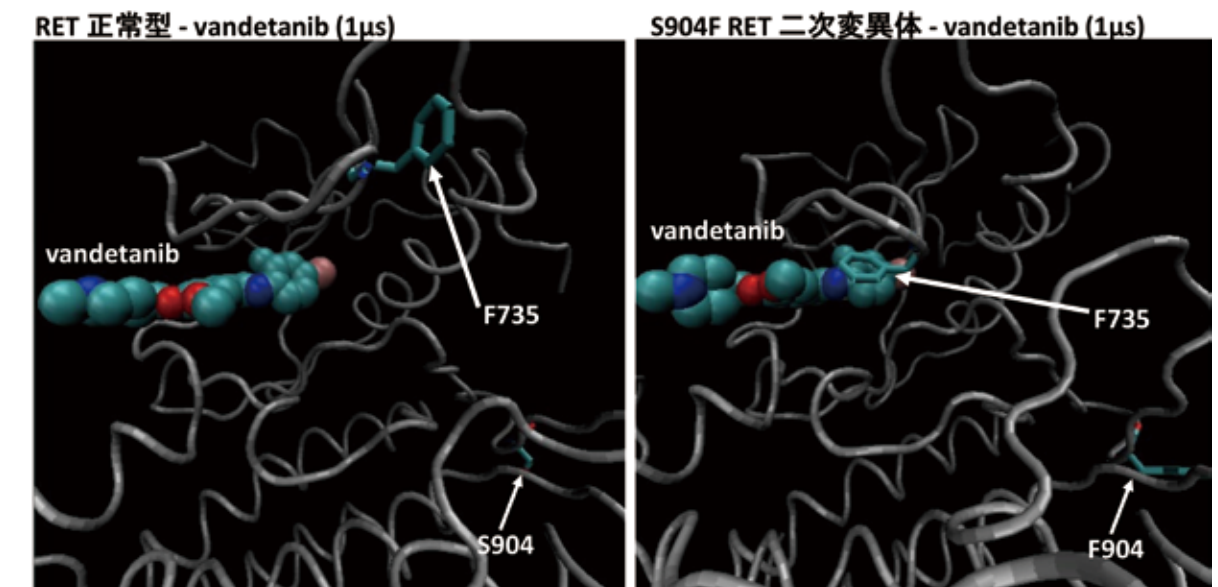
## 遺伝子パネル検査に基づくがんゲノム医療



114 mutation + amplification ( whole exon)				12 fusion genes	
ABL1	CRKL	IDH2	NF1	RAC2	ALK
ACTN4	CREBBP	IGF1R	NFE2L2/Nr2	RADS1C	AKT2
AKT1	CTNBB1/b-catenin	IGF2	NOTCH1	RAF1/CRAF	BRAF
AKT2	CUL3	IL7R	NOTCH2	RB1	ERBB4
AKT3	DDR2	JAK1	NOTCH3	RET	FGFR2
ALK	EGFR	JAK2	NRAS	RHOA	FGFR3
APC	ENO1	JAK3	NRG1	ROS1	NRG1
ARAF	EP300	KDM6A/UTX	NTRK1	SETBP1	NTRK1
ARID1A	ERBB2/HER2	KEAP1	NTRK2	SETD2	NTRK2
ARID2	ERBB3	KIT	NTRK3	SMAD4	PDGFRA
ATM	ERBB4	KRAS	NTS2	SMARCA4/BRG1	RET
AXIN1	ESR1/ER	MAP2K1/MEK1	PALB2	SMARCB1	ROS1
AXIL	EZH2	MAP2K2/MEK2	PBRM1	SMO	
BAP1	FBXW7	MAP3K4	PDGFRA	STAT3	
BARD1	FGFR1	MAP3K1	PDGFRB	STK11/LKB1	
BCL2L1/BIM	FGFR2	MAP3K4	PIK3CA	TP53	
BRAF	FGFR3	MDM2	PIK3R1	TSC1	
BRCA1	FGFR4	MDM4	PIK3R2	VHL	
BRCA2	FLT3	MET	POLD1		
CCND1	GNA11	MLH1	POLE		
CD274/PD-L1	GNAQ	MTOR	PRKC1		
CDK4	GNAS	MSH2	PTCH1		
CDKN2A	HRAS	MYC	PTEN		
CHEK2	IDH1	MYCN	RAC1		

1. 治療効果が期待される医薬品の選択
2. 未承認医薬品の治療効果予測
3. 免疫チェックポイント阻害剤の治療効果予測
4. がん種の診断
5. 予後に係る情報の入手
6. 原発不明がんのがん種の特典
7. 再発がんの診断
8. 重複がんの診断
9. 薬剤耐性獲得がんの治療法の選択
10. 遺伝性腫瘍の診療手法の選択

## 京スーパーコンピューターを用いた分子動力学シミュレーション解析



京スーパーコンピューターを用いた分子動力学シミュレーションによる構造の違い  
→ 薬剤とキナーゼが接近した不安定な構造が出現  
一過性のコンフォメーション変化により、薬に結合しにくくなっている!?

(Nakaoku et al, Nat Comm, 2018)



# ゲノム医療の適用の拡大

## 小児がん・肉腫用パネル検査の開発と特異症例の解析



市川 仁  
ゲノムトランスレーショナルリサーチ分野(築地) ユニット長

e-mail : hichikaw@ncc.go.jp

URL : [https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/translational\\_genomics/tsukiji/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/translational_genomics/tsukiji/index.html)



- ▶ NCCオンコパネル検査の開発とパネル検査の小児がん・肉腫への拡大
- ▶ 様々な肉腫に対する遺伝子異常・遺伝子発現プロファイル研究
- ▶ 興味深い臨床経過を辿った症例に対する遺伝子変化の探索

### 研究背景

ゲノム情報に基づいて治療法を選択するゲノム医療が発展してきました。本邦においても、2019年に2種類の遺伝子パネル検査が薬事承認されました。当分野では、そのうちの一つであるNCCオンコパネル検査の開発を行ってきました。一方、小児がんや肉腫などの希少がんにおいては、主要な成人がんとは異なる遺伝子異常が知られ、診断や予後予測にも有用ですが、これに対応するパネル検査の開発は遅れています。また、既知のゲノム情報では説明できない治療経過を示す患者さんもあり、新たな治療開発のシーズが潜んでいる可能性があります。

### 研究の特徴

河野隆志分野長と共に、NCCオンコパネル検査の開発を主導しました。現在、小児がんや肉腫に対するパネル検査の開発に従事しています。肉腫の遺伝子異常や遺伝子発現の研究も行っており、最近では、脱分化脂肪肉腫、顆粒細胞腫から新たな遺伝子異常、予後と相関する遺伝子異常などを同定しました。また、研究所臨床ゲノム解析部門長として、ゲノム系コアファシリティを担当し、その業務の一環として、分子標的薬のsuper responderや急激な薬剤耐性獲得症例などに対して、迅速にその原因となる遺伝子変化を探索する「すぐやる課」プロジェクトを実施しています。

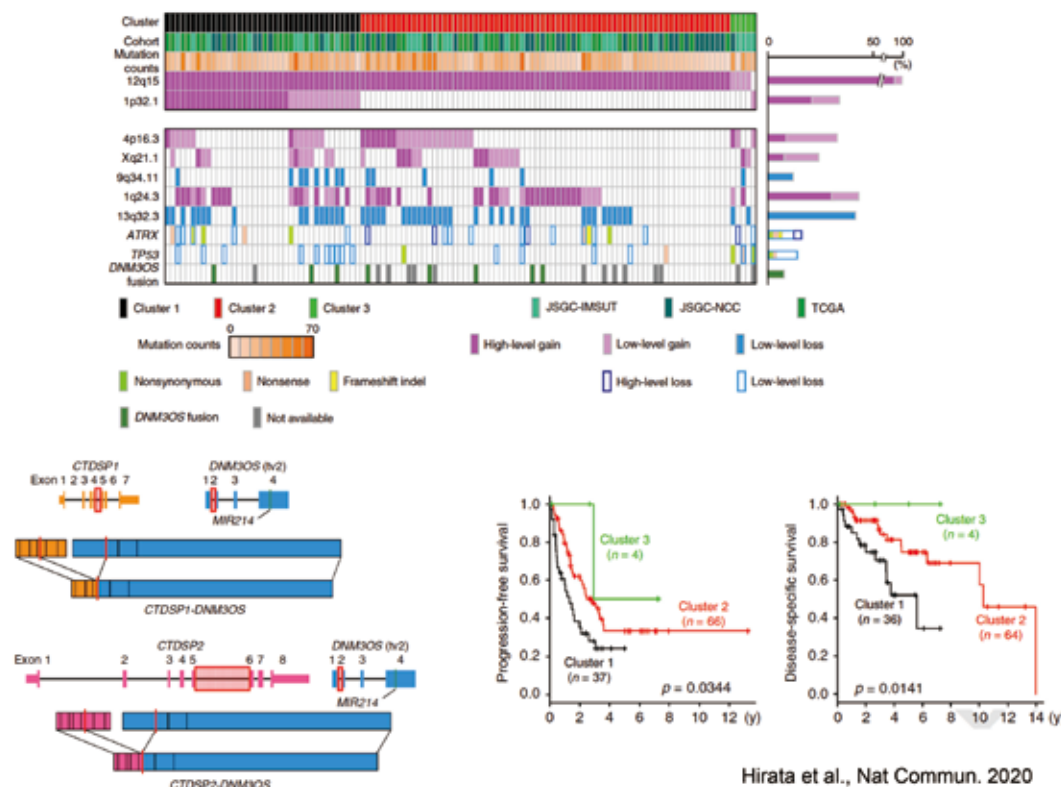
### 提携可能な研究技術

- ◆ FFPE検体を用いたゲノム/トランスクリプトーム解析技術
- ◆ 種々の肉腫の遺伝子異常・遺伝子発現解析結果
- ◆ 遺伝子パネル検査開発のノウハウ

### 研究の展望

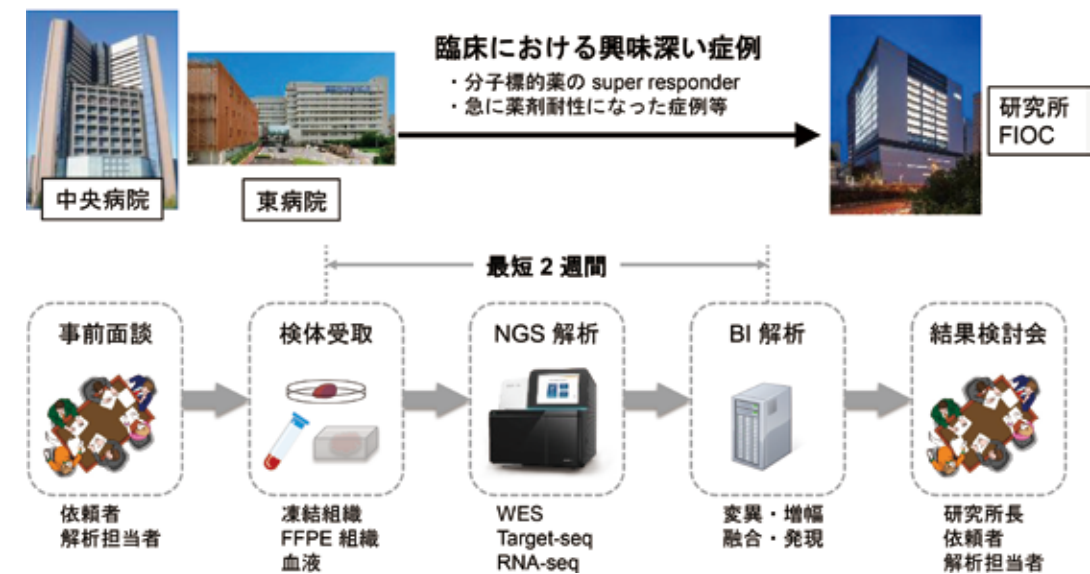
現在の遺伝子パネル検査ではゲノム医療のメリットを十分に受けられていない小児がん・希少がんの患者さんに対し、より適したパネル検査の開発に取り組んでいきたいと考えています。また、「すぐやる課」プロジェクトの活動を通して、これまで見落とされてきた治療効果に関与する遺伝子変化を同定し、新たな治療開発につながることを期待しています。

## 脱分化脂肪肉腫の遺伝子異常プロファイル



## 「すぐやる課」プロジェクト

分子標的薬が著効した、急に耐性になった等の、臨床において興味深い経過を示した症例に対し、迅速に遺伝子解析を行い、その原因となる遺伝子異常の探索を行います。



# Non-coding RNAを標的とした創薬

## Non-coding RNAに関する独自データベースの構築



山下 理宇  
 トランスレーショナルインフォマティクス分野(柏) ユニット長  
 e-mail : riuyamas@east.ncc.go.jp  
 URL : [https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/translational\\_informatics/kashiwa/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/translational_informatics/kashiwa/index.html)



- ▶ RNAの転写に関わるデータベースDBTSS/DBKEROの構築
- ▶ 転写開始点からのnon-coding RNA配列の予測
- ▶ 微生物のゲノム解析

### 研究背景

がん細胞では、正常細胞とは異なる転写・翻訳の制御を受け、がん細胞に特徴的な形質が発現しています。しかし、がん細胞の中で、それぞれのRNAがどのような転写・翻訳制御を受けているについての報告は少ないのが現状です。当分野では、トランスクリプトームデータを coding RNA だけではなく non-coding RNA に着目した独自のアノテーション技術を保持しています。また、一細胞解析で得られる大量の DNA や RNA、メタゲノム解析データなどを統合したマルチオミックスデータを AI で解析することも得意としています。

### 研究の特徴

当分野では、東京大学鈴木穰研究室と連携して正常細胞とがん細胞における正確な転写開始点・RNA 構造・ヒストン修飾を集約したデータベース DBTSS/DBKERO の構築に関わっています。また、non-coding RNA について潜在的に翻訳される可能性があるものやネオアンチゲン性などを加味したデータベースを作成しています。これを利用して non-coding RNA が短いペプチドをコードし、生体内で重要な役割を示していることを報告しました。また、がんと腸内細菌叢のメタゲノム関連解析を行っており、これらのデータを統合したマルチオミックス解析も行っています。

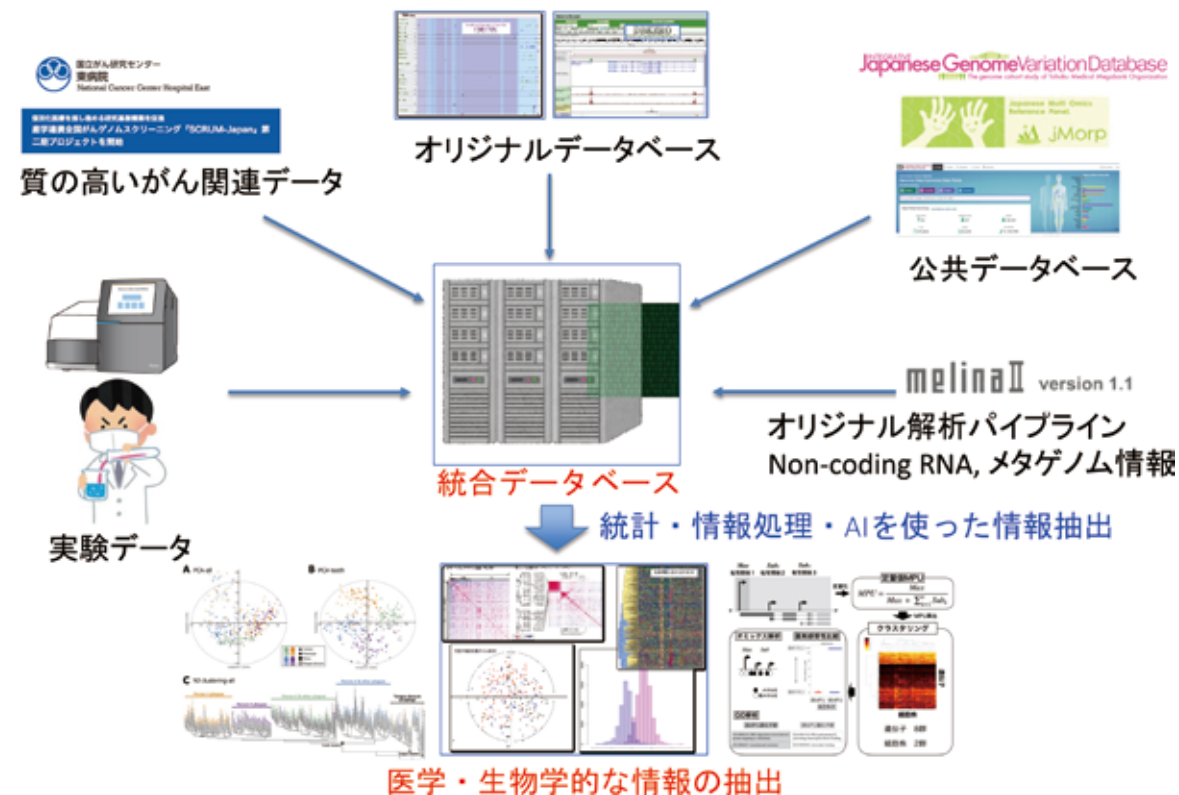
### 提携可能な研究技術

- ◆ DBTSS/DBKERO を利用した、マルチオミックス解析
- ◆ Non-coding RNA をターゲットとした独自アノテーション
- ◆ 微生物メタゲノム解析方法

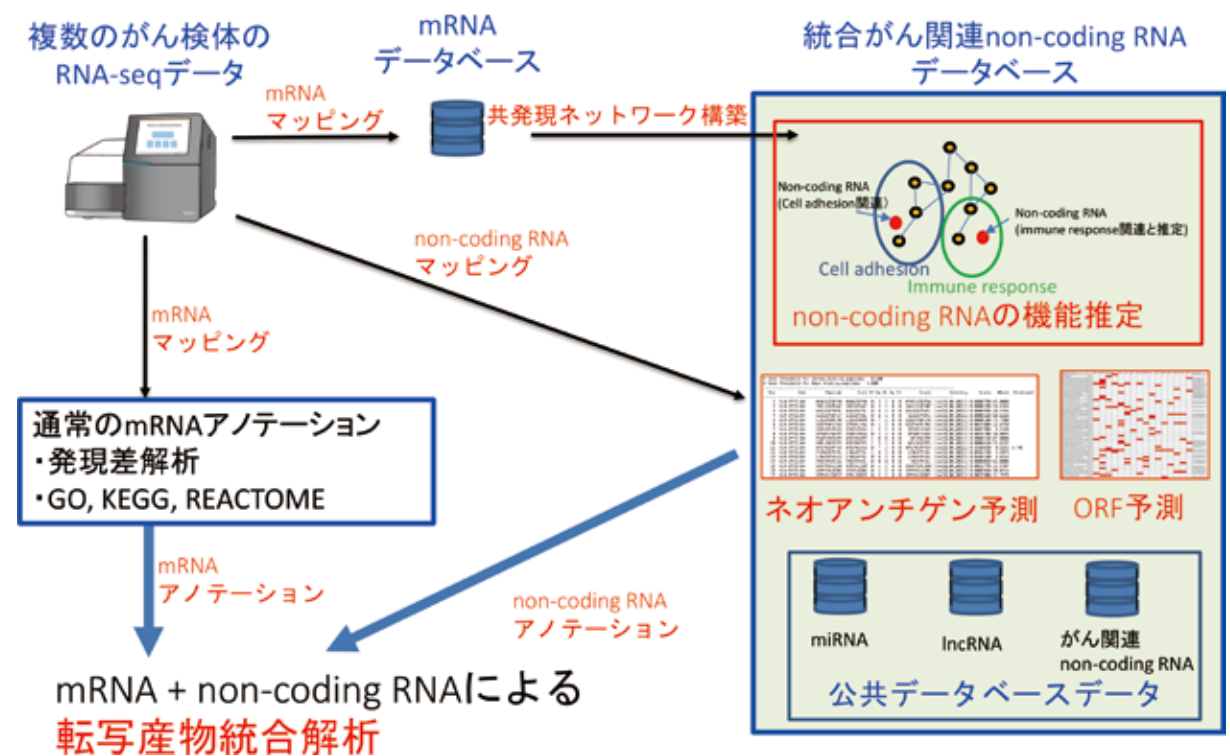
### 研究の展望

我々の構築したデータベースや手法を用いることで、オミックスデータにより豊富な医学・生物学の意味付けを行うことができます。また、我々の成果を公共のデータベース情報と統合するなど「トランスレーショナルインフォマティクス」により新たな医薬品開発につなげていきたいと考えています。

### トランスレーショナルインフォマティクス解析



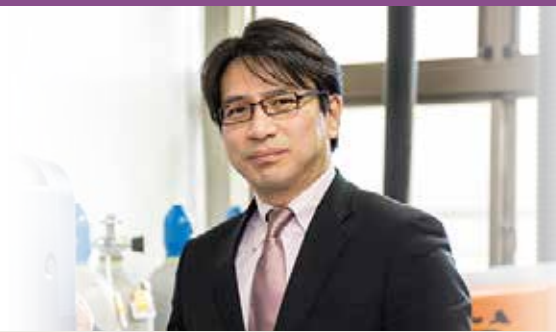
### 豊富なアノテーションによるnon-coding RNA解析





# 新規患者層別化方法および医薬品の開発

## 腫瘍微小環境を反映した免疫細胞解析技術の確立



西川 博嘉  
免疫トランスレーショナルリサーチ分野 分野長



e-mail : hnishika@ncc.go.jp

URL : <https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/immunology/kashiwa/index.html>

- ▶ 腫瘍微小環境の状態を反映した免疫細胞を抽出・保管できる技術
- ▶ 免疫細胞の認識抗原の特性を生かした患者層別化マーカーの同定
- ▶ 免疫細胞(特に免疫抑制性細胞)の解析技術の提供

### 研究背景

遺伝子検査の普及に伴い、がん細胞の遺伝子解析結果に基づく個別化医療が身近になってきました。現在、EGFR 変異、ALK 融合遺伝子及び PD-L1 発現などのがん細胞の遺伝子解析結果に応じて治療薬が処方されていますが、がん細胞の遺伝子解析結果だけでは適切な治療薬が決定できない患者さんも多く認められています。そこで、がん細胞だけでなく、腫瘍に浸潤する免疫細胞の状態に着目しました。これまでの当分野で蓄積してきた免疫細胞解析技術を活用して、新薬の新たな患者層別化マーカーを同定するとともに、新たな創薬活動により個別化医療の発展に貢献していきます。

### 研究の特徴

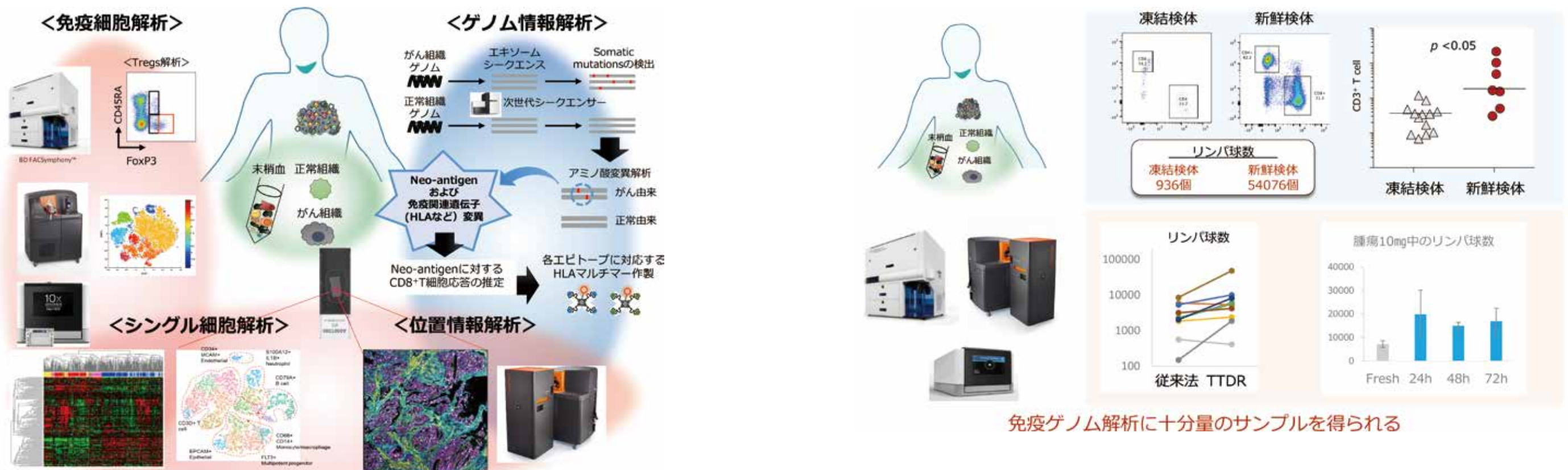
免疫細胞の分子発現は環境に応じた多様な変化を引き起こすため、これまで腫瘍内の免疫細胞の状態を正確に把握することは困難でした。当分野で開発した新規技術を利用することで、腫瘍微小環境の状態を維持したまま免疫細胞を抽出し、免疫細胞の表面マーカー発現量や機能を検証できるようになりました。さらに、免疫細胞の分子発現を軸とした新規患者層別化マーカーを同定し、臨床の有用性を前向きに検証しています。また、免疫細胞のうち、とくに制御性T細胞による免疫抑制機構（CD8陽性T細胞の不応答化機構など）の解明や新規がん免疫療法の開発にも取り組んでいます。

### 提携可能な研究技術

- ◆ 腫瘍微小環境を反映した免疫細胞の抽出技術
- ◆ ヒトがん組織の免疫応答解析による患者層別化マーカーの解析
- ◆ 制御性T細胞を中心とした各種免疫解析手技の提供や創薬共同研究

### 研究の展望

免疫原性の高い抗原を喪失するなどして免疫選択を受けたがん細胞、および免疫系から逃避する機構を獲得したがん細胞に対して現在のがん免疫療法は有効ではありません。がん細胞や免疫細胞の遺伝子発現情報、分子マーカー及び腫瘍内の位置情報を統合して、腫瘍全体における免疫細胞の役割を解明することで、免疫細胞による攻撃を回避したがん細胞に対する有効な治療薬を開発していきたいと思っています。



免疫ゲノム解析に十分量のサンプルを得られる



# 新たな治療標的探索方法の構築

## 抗体の結合した細胞の選別による新規治療標的の同定



小山 正平  
免疫トランスレーショナルリサーチ分野 ユニット長

e-mail : skoyama@east.ncc.go.jp  
URL : <https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/immunology/kashiwa/index.html>



- ▶ 抗体医薬品が結合している細胞のみを特定・濃縮した各種解析
- ▶ 抗体が作用する免疫細胞の経時的モニタリング
- ▶ 実験動物やヒト臨床検体を用いた免疫細胞プロファイル解析

### 研究背景

医薬品開発において、医薬品の効果は、医薬品の標的分子への結合率（占有率）、標的分子抑制もしくは活性による細胞への影響、および細胞が疾患に寄与する改善効果などが複雑に組み合わさることで、発揮されます。当分野では、IgG4 などの抗体を認識する抗体を応用し、抗体医薬品が結合している細胞と結合していない細胞を選別・解析することで、抗体の結合持続期間や抗体の結合有無による細胞の差異を評価することが可能になりました。また、自然発症がんモデルマウスや臨床検体を用いた免疫細胞のプロファイル解析も実施しています。

### 研究の特徴

末梢血免疫細胞に Nivolumab（抗 PD-1 抗体）を混合し、抗 IgG4 抗体を用いて、Nivolumab と結合している細胞と結合していない CD8 陽性 T 細胞を FACS で選別し、結合型と非結合型細胞の遺伝子発現パターンを解析し、それぞれに特徴的な遺伝子を同定しました。また、同じ技術を応用し、抗体治療薬の作用する免疫細胞を経時的にモニタリングすることで、治療薬の投与期間を推定する重要なデータも取得可能となりました。さらに、Kras 変異などの遺伝子改変マウスや臨床検体を用いた免疫細胞プロファイルを解析し、新たな治療や層別化マーカー創出にも貢献しています。

### 提携可能な研究技術

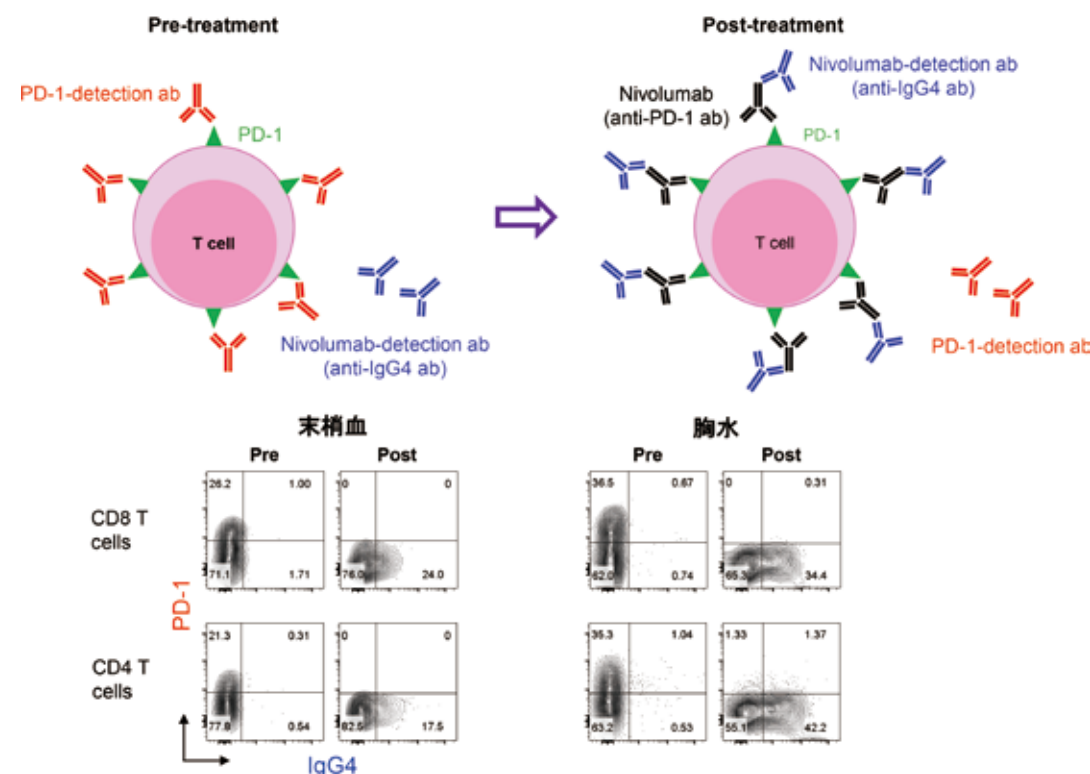
- ◆ 抗体医薬品が作用する免疫細胞の経時的モニタリング解析
- ◆ ヒト腫瘍組織や末梢血を用いた免疫細胞のプロファイル解析
- ◆ 自然発症がんモデルマウスの免疫細胞に与える治療薬の評価

### 研究の展望

末梢血免疫細胞で実施したモニタリング技術をがん組織に応用し、腫瘍組織中の抗体が結合している細胞と結合していない細胞の間の差異を明らかにすることで、薬効に寄与する細胞だけを選別し、発現遺伝子や TCR を精査することで次世代の創薬研究や患者層別化マーカー探索に貢献したいと考えています。

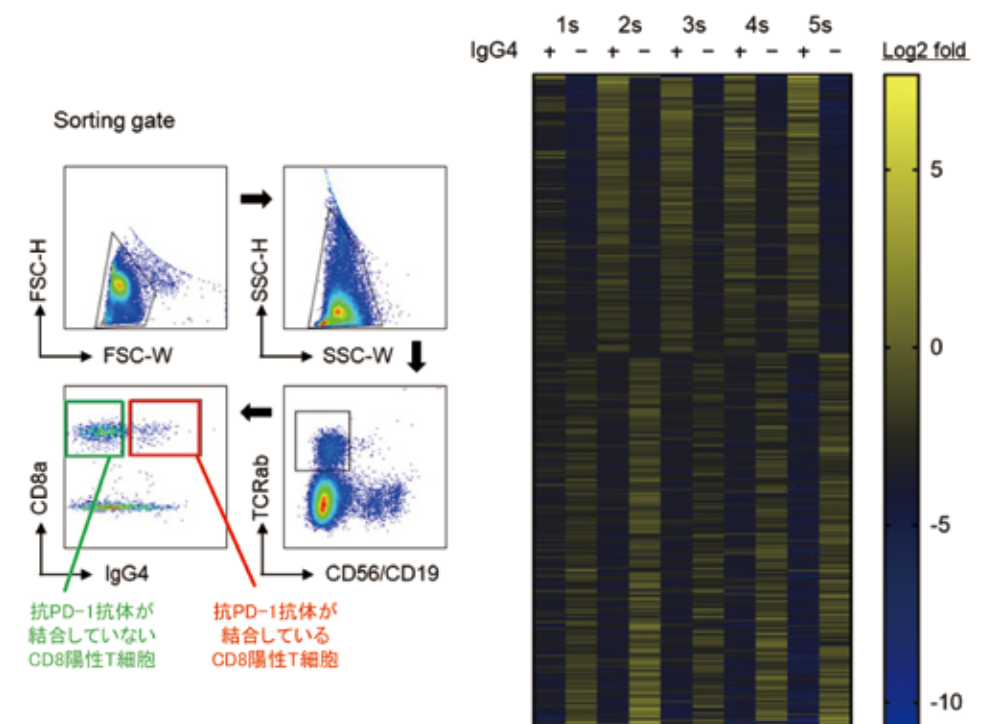
### T細胞に結合している抗PD-1抗体を評価する

～結合・非結合の細胞を分ける～



### 抗PD-1抗体の結合しているT細胞のみを回収

～抗体が作用している細胞と作用していない細胞の遺伝子発現の違い～



# 日本人がん患者由来PDXの創薬応用

## 臨床情報が紐づいたPDXライブラリーの産業利用支援



濱田 哲暢  
臨床薬理トランスレーショナルリサーチ分野 分野長

e-mail : akhmad@ncc.go.jp

URL : [https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/clinical\\_pharmacology/tsukiji/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/clinical_pharmacology/tsukiji/index.html)



- ▶ 官民共同で推進する日本人がん患者由来PDXライブラリーの構築
- ▶ PDX解析情報と臨床情報が紐づいたPDX活用による創薬研究
- ▶ 薬物動態・薬力学・薬理遺伝学解析に基づく臨床薬理研究

### 研究背景

がん領域における動物モデルを用いた薬効評価では、in vitro 試験で効果が認められた細胞株を免疫不全マウスに移植した動物モデルが使用されるため、薬物送達や治療抵抗性に関わるヒトがん組織構造体の不均一性を反映する新たな動物モデルの開発が望まれています。当分野では、がん組織の特徴を保持できる patient-derived xenograft (PDX) モデルに着目し、官民共同で PDX ライブラリーを整備し、産業利用可能となりました。また、創薬過程で必要となる薬物動態解析・質量分析なども実施しています。

### 研究の特徴

PDX ライブラリーの構築には PDX の樹立・品質保証・維持等に多額の費用が必要となるため、日本での産業利用を可能とする国レベルの体制整備が求められています。当分野の研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の CiCLE 事業に採択され、医薬基盤・健康・栄養研究所および株式会社 LSI メディエンスと共同で PDX ライブラリーの整備に活用されています。また、樹立した PDX を解析し、病理組織、がんゲノムおよび遺伝子発現等を取得するだけでなく、臨床情報と併せて一元管理し、企業やアカデミアに提供しています。薬物動態・薬力学・薬理遺伝学解析に基づく臨床薬理研究も実施しています。

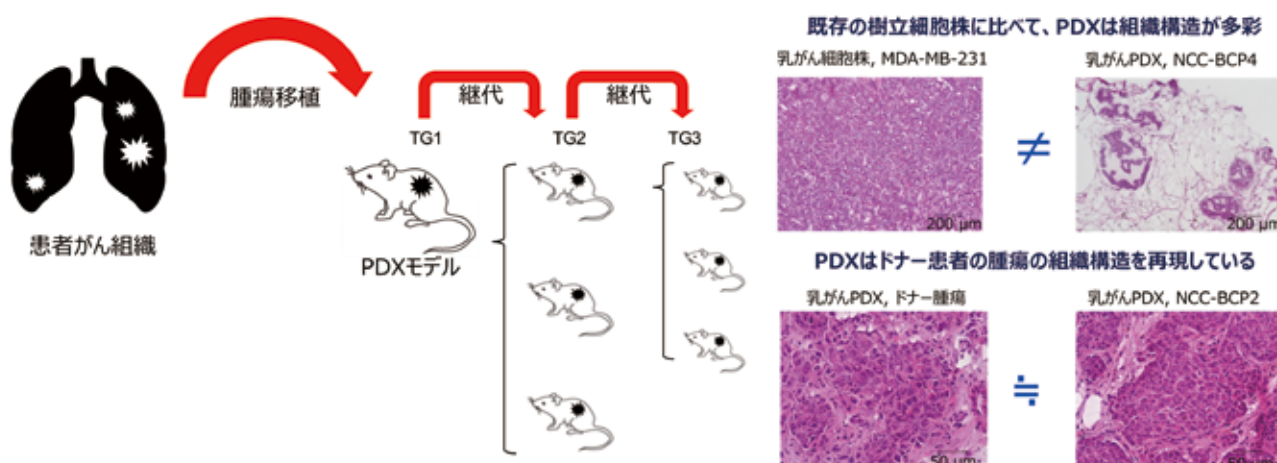
### 提携可能な研究技術

- ◆ 日本人がん患者由来 PDX ライブラリーに含まれる特色のあるマウス
- ◆ PDX ライブラリーを活用した創薬支援
- ◆ 薬物動態・薬力学・薬理遺伝学解析

### 研究の展望

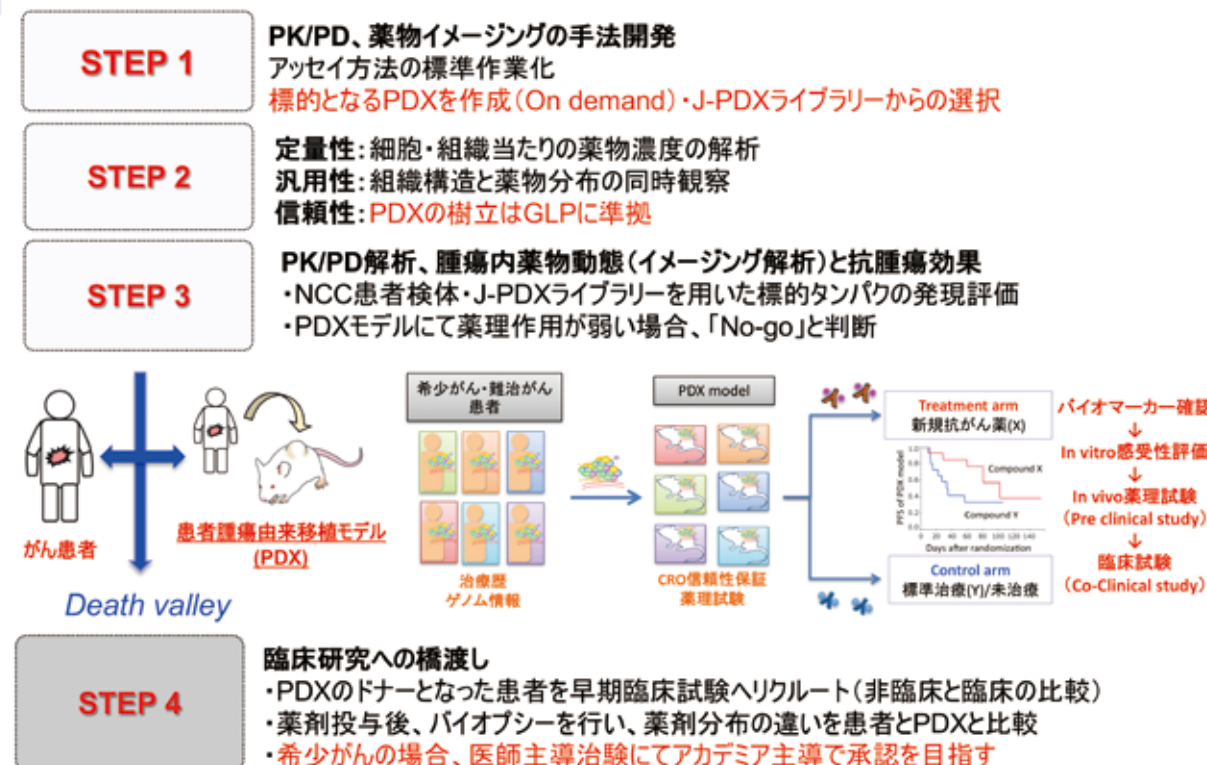
PDX の解析情報（病理組織所見、がんゲノム、遺伝子発現等）と臨床情報を一元管理し、医薬品の効果や作用機序をマウスとヒトで相互に比較・検討することで、ゲノム医療の発展や創薬研究への貢献を目指します。

### 患者腫瘍組織移植モデル(Patient-derived xenograft, PDX)の創薬開発への応用



- がん創薬研究における薬効評価の多くは、樹立細胞株系を免疫不全マウスに移植したCell line-derived xenograft (CDX) モデルが利用されてきた。簡便性・コストに優れるが、細胞株の病理像はがん患者と異なるため、薬剤の**治療効果予測精度は5-10%**と低い
- ヒトがん組織構造体の**不均一性**を反映したモデルとして、**がん患者腫瘍移植モデル(PDX)**は、樹立・維持にコストがかかるが、**多様性が高く、不均一性等**の特性を維持し、薬剤の**治療効果予測精度が70-80%**と高い

### 基礎から臨床への創薬研究支援





# 線維芽細胞の医薬品開発への応用

## がん関連線維芽細胞による薬剤抵抗性の解明



石井 源一郎  
病理・臨床検査トランスレーショナルリサーチ分野(柏) 分野長

e-mail : gishii@east.ncc.go.jp

URL : [https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/pathology\\_and\\_laboratory\\_medicine/kashiwa/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/pathology_and_laboratory_medicine/kashiwa/index.html)



- ▶ 同一症例のがん部及び非がん部由来の初代培養線維芽細胞の樹立
- ▶ 薬物治療前後の初代培養線維芽細胞の樹立
- ▶ 線維芽細胞とがん細胞株を含んだがんオルガノイド作成

### 研究背景

固形がんの腫瘍微小環境は、がん細胞だけでなく、線維芽細胞や免疫細胞などの様々な細胞で複雑に構成されています。近年の研究から、腫瘍内の線維芽細胞は機能的・形質的にも不均一な細胞集団であり、がん細胞との相互作用を通して、がん細胞の薬剤感受性に影響を与えることがわかってきました。当分野では、東病院の病理・臨床検査科と共同して、ヒトがん組織由来の線維芽細胞を樹立し、新たながんの進展機構の解明や新規治療薬の開発に取り組んでいます。

### 研究の特徴

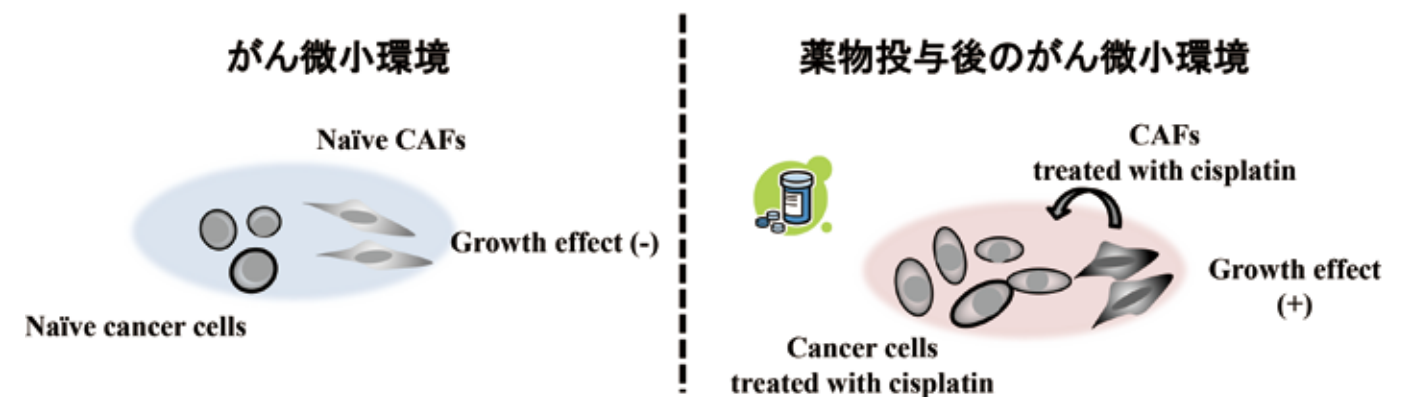
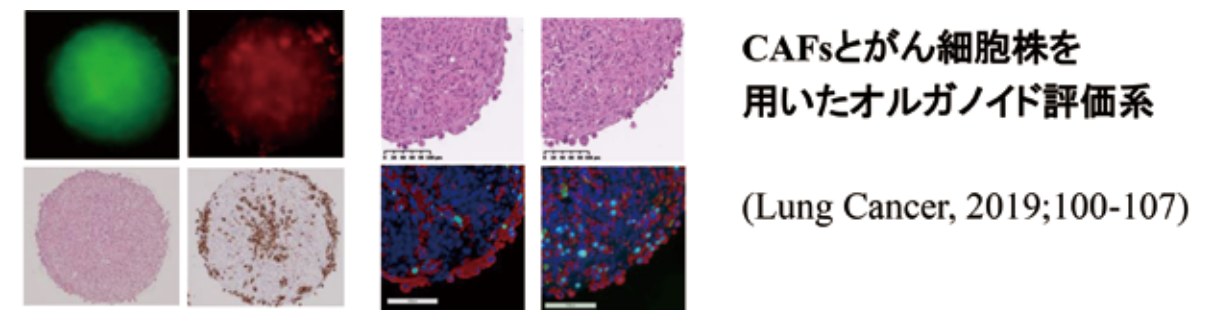
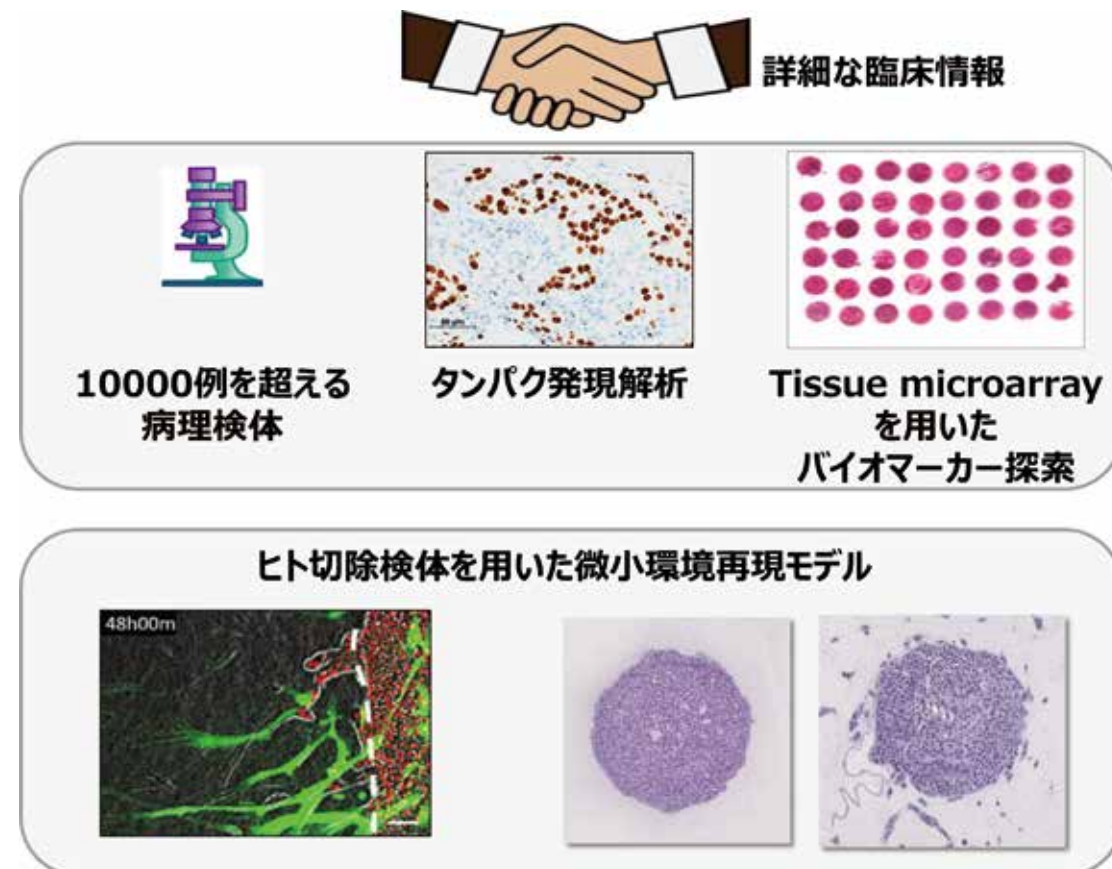
当分野では、ヒトの肺がんや胃がんなどの腫瘍から、がん関連線維芽細胞 (CAF : Cancer-Associated Fibroblast) の初代培養細胞を樹立する技術を確立しました。また、同一患者の非がん部から正常な線維芽細胞 (N-CAF : Non-CAF) も同時に樹立し、臨床情報を加味して CAF と N-CAF を比較することで、CAF の生物学的特徴を明らかにしています。また、CAF とがん細胞株を混合したがんオルガノイド評価系を構築し、薬物感受性の評価も開始しました。これまで、薬物治療前のヒトがん組織から CAF を樹立していましたが、近年、薬物治療後の CAF も樹立できたため、CAF の薬物抵抗性に係る原因が解明されることが期待されます。

### 提携可能な研究技術

- ◆ 同一症例由来の CAF と N-CAF
- ◆ CAF とがん細胞株を用いたがんオルガノイド評価系
- ◆ 企業のニーズに応じた薬物治療前後の CAF の樹立

### 研究の展望

我々は、腫瘍微小環境における CAF の亜分類、役割の解明を行ってきました。今後は、薬剤投与後の腫瘍微小環境の重要性にも焦点を当て、薬剤暴露後、耐性を示す CAF とがん細胞の相互作用についても様々なモデルを用いて検討し、新たな治療法の開発を目指します。



薬物投与後のがん微小環境解析の重要性 (Human Cell, 2019; 453-464, and in press)



# 新規治療効果判定法の確立に向けた取組

## 残存腫瘍領域の大きさによる治療効果判定



小嶋 基寛  
臨床腫瘍病理分野 ユニット長

e-mail : mokuji@east.ncc.go.jp

URL : <https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/pathology/kashiwa/index.html>



- ▶ 残存腫瘍領域の大きさに基づいた新しい病理学的治療効果判定法の提案
- ▶ 腫瘍の硬さに応じたヒト組織検体を用いた癌微小環境における物性異常の把握
- ▶ 腫瘍の硬さに応じた遺伝子発現解析

### 研究背景

医薬品の治療効果は、医薬品投与前後における腫瘍の大きさの変化量で判定されていますが、判定には薬投与開始から長期間の追跡調査が必要となっています。また、腫瘍には様々な硬さがあり、硬さと乳がんの術後リンパ浮腫との相関が報告されているものの、硬さを定量的に計測する技術や硬さに応じた遺伝子発現変動などはあまりわかっていません。当分野では、手術で摘出した膵臓がん検体の残存腫瘍領域（Area of Residual Tumor : ART）が予後を規定することを見出しました。また、腫瘍の硬さを定量する装置の開発や腫瘍の硬軟に応じた遺伝子発現変動の解析も実施しました。

### 研究の特徴

ネオアジュバント治療後の膵臓がん手術検体のARTを測定したところ、ARTが小さいグループの予後が良好であることが判明しました。ARTは、臨床開発の治験対象がん種の絞り込みだけでなく、短時間で標準治療との治療効果に優劣をつけられる可能性があります。腫瘍組織の硬さが診断や悪性度予測に有用であるデータを取得し、診断用医療機器開発に繋げていきます。腫瘍組織の硬さは膠原線維の量や線維芽細胞のアクチン発現と強く相関し、網羅的解析から硬い腫瘍と柔らかい腫瘍では遺伝子発現が大きく異なることも判明しました。

### 提携可能な研究技術

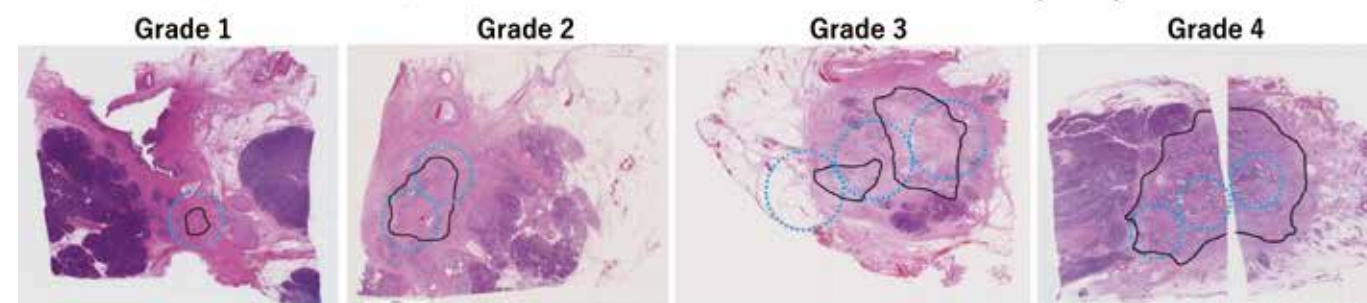
- ◆ ARTによる治療効果判定方法
- ◆ 腫瘍組織の硬さ測定方法
- ◆ 腫瘍の硬さの違いによる遺伝子発現解析情報

### 研究の展望

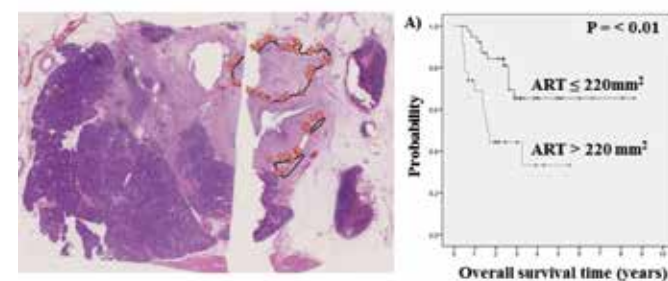
ARTで判定可能ながん種を調査し、期間や費用を抑制できる臨床試験方法の開発を目指します。また、腫瘍組織の硬さに応じた遺伝子発現プロファイルから新規標的を探索・同定し、創薬研究を推進するとともに、腫瘍組織の硬さを患者層別化マーカーとするがん種横断的な臨床試験の実施を目指しています。

### 臓器横断的な病理組織学的治療効果判定方法

#### 顕微鏡の視野（青枠）を用いた Area of residual tumor (ART) Grade



Matsuda, Kojima American Panceras Society 2019.

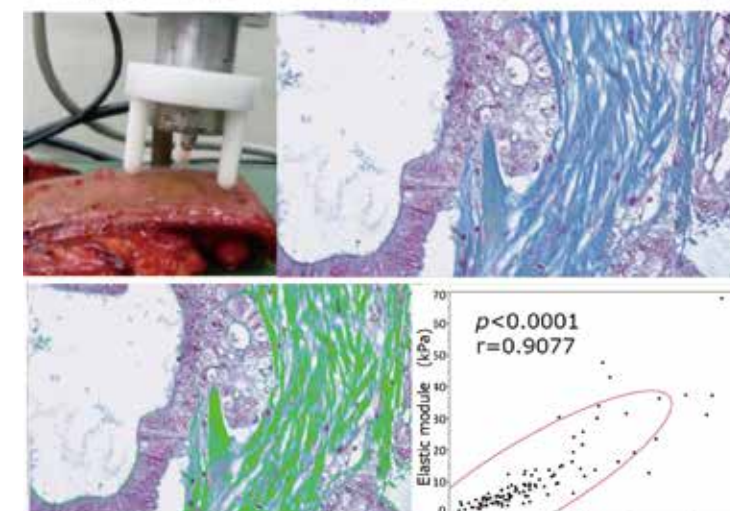


ARTの大きさが生命予後因子であることを膵臓がん、肺がんおよび大腸がんにて報告

Kojima, Pathol Int. 2009  
Sakuyama, Kojima, Cancer Sci. 2018  
Okubo, Kojima, Matsuda, Sci Rep. 2019.

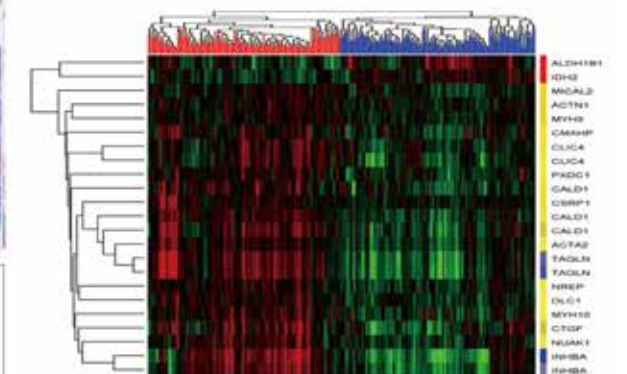
### ヒト組織検体を用いたがんの硬さの解析

腫瘍間質が腫瘍の硬さを規定する因子であることが判明



Kawano S, Kojima M. Cancer Sci. 2016

遺伝子発現解析による創薬標的の同定





# TIL由来T細胞を用いた評価系構築

## 同一腫瘍由来のがん細胞とTIL由来T細胞の評価



安永 正浩  
新薬開発分野 分野長



e-mail : mayasuna@east.ncc.go.jp

URL : [https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/developmental\\_therapeutics/kashiwa/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/developmental_therapeutics/kashiwa/index.html)

- ▶ 同一腫瘍由来のがん細胞とTIL由来T細胞を用いた新規薬理評価系の整備
- ▶ PBMCをTILへ誘導する新規技術開発の検討
- ▶ 未同定分子を同定できる先端的質量分析法

### 研究背景

腫瘍浸潤リンパ球 (Tumor Infiltrating Lymphocyte : TIL) は、すでに抗原提示を受けているため、PBMC由来のリンパ球と比較して、腫瘍への浸潤能や腫瘍特異的な攻撃能力が高いと考えられています。しかし、TILの研究応用には制限があるため、実際には、PBMC由来のリンパ球が研究や臨床でも多く使用されています。当分野では、患者由来のがん細胞とTILを用いた薬理評価系の作成やPBMC由来のリンパ球をTILへ誘導する技術の確立を目指して研究を進めています。2重特異性抗体 (BsAb) との併用療法と共に、ADC、放射免疫療法、光免疫療法及び新規質量分析の研究にも継続して取り組んでいます。

### 研究の特徴

免疫療法の研究には、がん細胞だけでなく、そのがん細胞を認識できるリンパ球の活用も不可欠です。当分野では、腫瘍からがん細胞とTILを単離・培養し、リンパ球の機能評価ができる実験系を整備しています。また、PBMCからTILを人為的に誘導することで、局所浸潤能や攻撃能力が高まったT細胞を様々な研究目的でリソースして活用することや革新的治療法に発展させることが可能となります。さらに、これまで同定できなかった分子を同定できる新規質量分析法の開発もアカデミアと共同で実施しています。

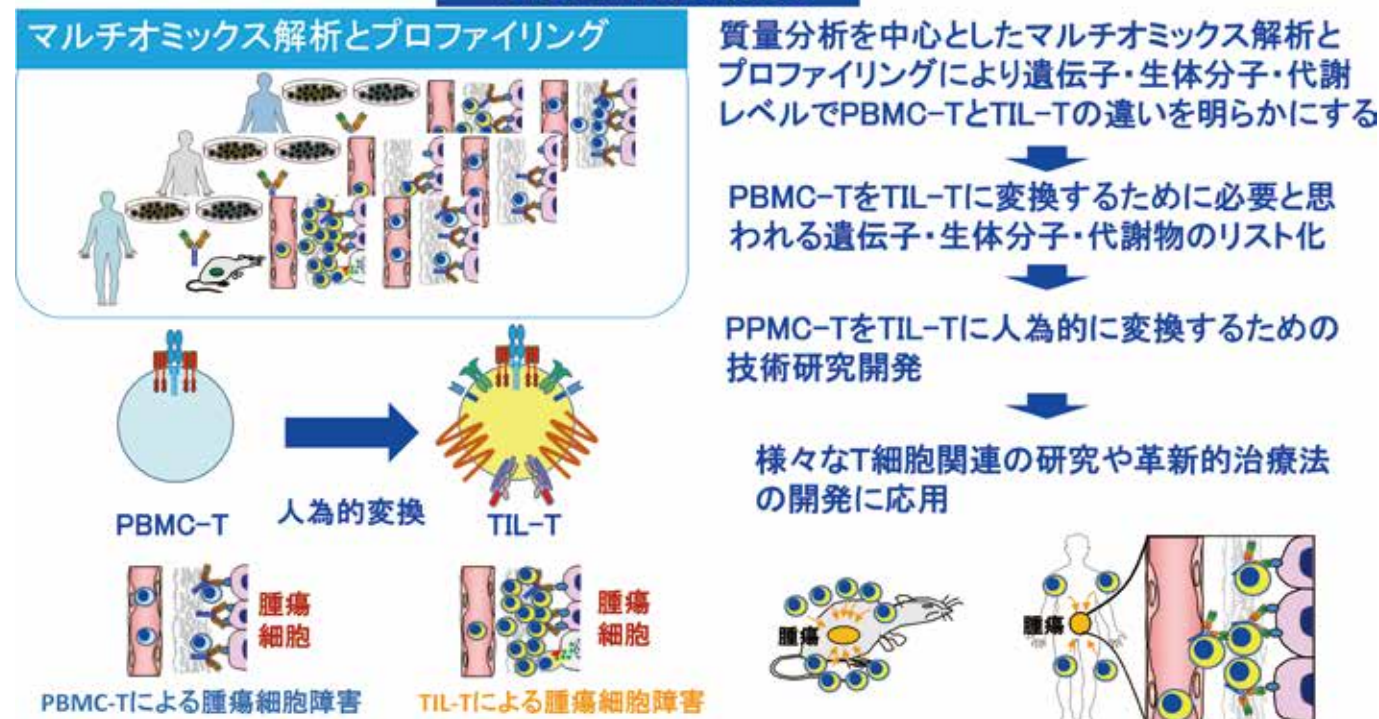
### 提携可能な研究技術

- ◆ 腫瘍から単離したがん細胞と TIL の薬理評価系
- ◆ 新たに構築した質量分析方法
- ◆ BsAb、ADC、放射免疫療法および光免疫療法のプラットフォーム技術

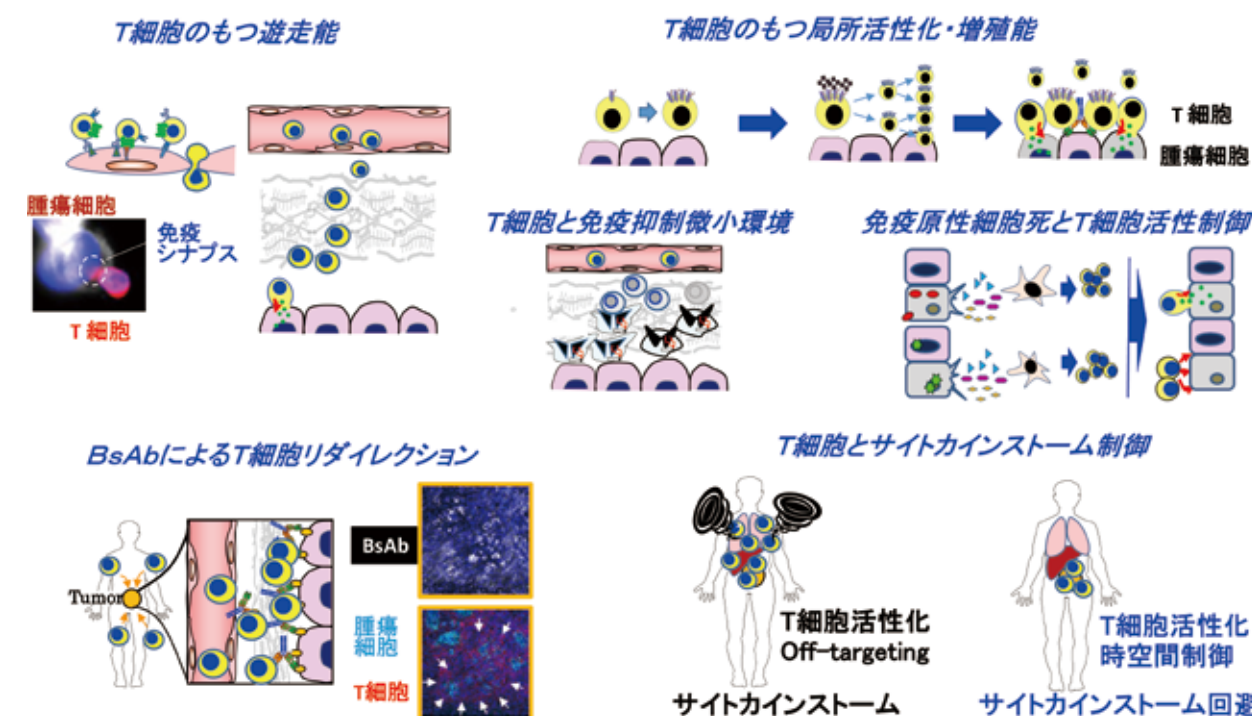
### 研究の展望

これまで、創薬シーズを発見・改良・評価する数々のプラットフォームを構築してきました。今後、我々が見出したシーズだけでなく、企業やアカデミア由来の創薬シーズを共同で改良・評価し、いち早く医薬品として育て患者さんに届けたいと思っています。

### 研究開発概要



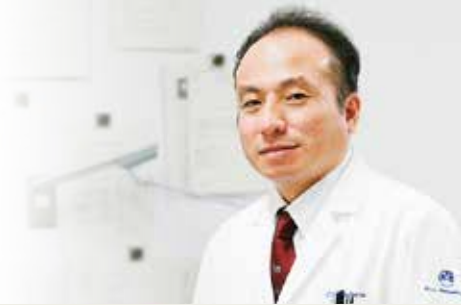
### 様々なT細胞関連研究と治療法への応用





# 独自のがん抗原を標的としたT細胞治療

## GPC3・HSP105・ネオアンチゲン標的T細胞療法



中面 哲也  
免疫療法開発分野 分野長

e-mail : [tnakatsu@east.ncc.go.jp](mailto:tnakatsu@east.ncc.go.jp)

URL : <https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/immunotherapy/kashiwa/index.html>



- ▶ GPC3のTCR-T・CAR-TやHSP105のTCR-T細胞療法
- ▶ 疲弊状態から回復させたがん反応性浸潤リンパ球による個別T細胞療法
- ▶ 血液でのがん発症リスク診断とワクチンによるがん予防法

### 研究背景

がん細胞には多くの遺伝子変異が蓄積し、がん細胞の目印となるがん抗原が出現します。通常、がん抗原は体内に存在しないため、リンパ球（とくにCD8陽性T細胞）に異物として認識されます。CD8陽性T細胞ががん抗原を異物として認識すると、がん細胞を攻撃し、がんを体内から排除します。我々は、がん抗原であるGPC3やHSP105を同定し、これらのがん抗原を予防から治療まで幅広く臨床応用するため日々研究をしています。GPC3のペプチドワクチン投与の臨床研究では、再発を繰り返していた難治性の小児が、術後の再発や再手術から解放される目覚ましい成果をあげています。

### 研究の特徴

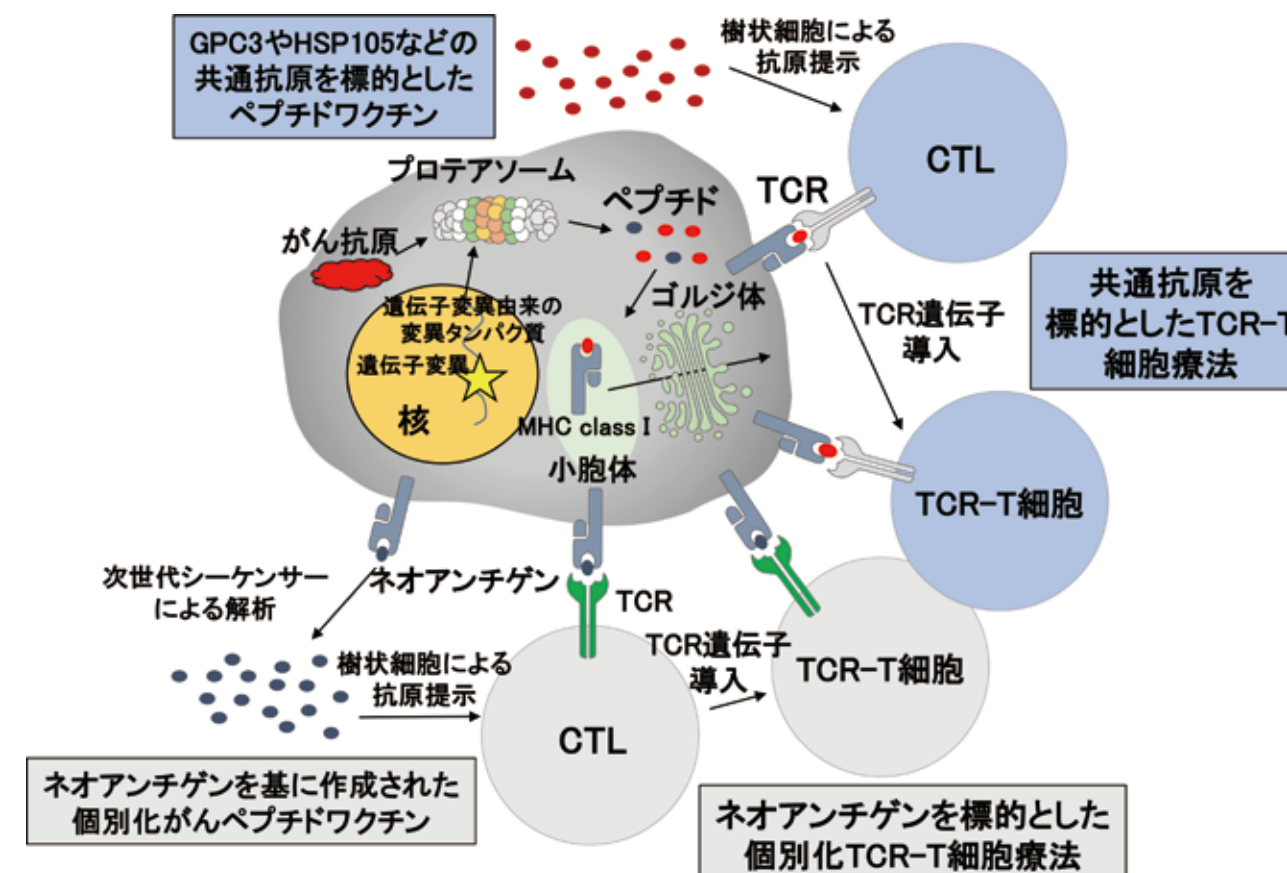
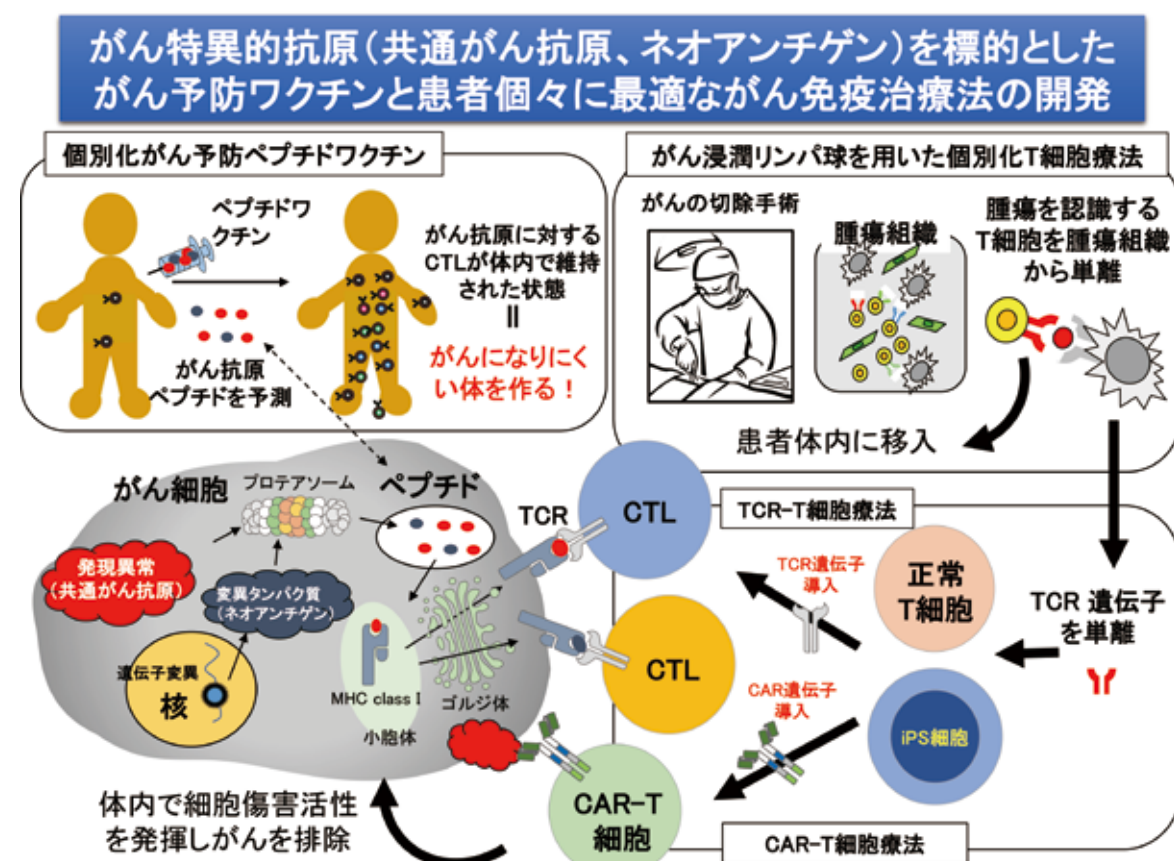
当分野では、独自のがん抗原を予防や治療に適応する研究をしています。再発・手術を繰り返す5人の難治性小児肝芽腫症例に対して、GPC3ペプチドワクチンを投与したところ、6年以上がんは再発せず、治療が不要となりました。また、腫瘍内に浸潤したリンパ球（TIL：Tumor Infiltrating Lymphocyte）の疲弊（機能低下）は、PD-1抗体や細胞療法の有効性を減弱していることが報告されています。疲弊したがん反応性TILを疲弊状態から解放する「TILの若返り研究」を進め、若返ったTILを体内に戻すTIL療法の実用化を目指しています。さらに、TIL療法が適応できない症例に対しては、GPC3のCAR-Tや、HSP105のTCR-Tなどの遺伝子改変T細胞療法の実用化を見据えて研究しています。

### 提携可能な研究技術

- ◆ GPC3 や HSP105 のペプチドワクチン、および、TCR-T・CAR-T 細胞療法
- ◆ 臨床応用を目指した個別化T細胞療法
- ◆ 血液でのがん発症リスク診断とワクチンによるがん予防法

### 研究の展望

GPC3 や HSP105 といった独自のがん抗原を標的とした TCR-T・CAR-T 細胞療法の実用化だけでなく、個別化がん反応性 TIL 療法、あるいは、個別化がん反応性 TCR-T 細胞療法の実用化を目指します。また、血液でのがん発症リスク診断とワクチンによるがん予防法の開発を進めていきます。





# がん治療用免疫細胞医薬の開発

## Off-the-shelf型免疫細胞プラットフォームの構築



植村 靖史  
免疫療法開発分野 ユニット長

e-mail : yuemura@east.ncc.go.jp

URL : <https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/immunotherapy/kashiwa/index.html>



- ▶ ユニバーサル型エフェクター細胞療法の開発
- ▶ がんワクチン用抗原提示細胞プラットフォームの構築
- ▶ がん免疫環境を制御する細胞医薬の開発

### 研究背景

近年、遺伝子改変免疫細胞を投与することにより、がんを排除する免疫細胞療法が優れた治療効果を発揮しています。しかし、現行のがん免疫細胞療法は、採血で得られた自己の細胞を用いる為、患者間で治療効果が異なることや細胞数が不足して治療に使用できないことなどが問題となっています。そこで、我々は、採血に依存しないエフェクター細胞の開発、人工多能性幹細胞 (iPSC) からエフェクター細胞、ミエロイド (骨髄) 系細胞を誘導する方法の開発、治療に十分な細胞数の確保や均一な細胞作製技術の開発、さらにはそれらを用いた治療効果の向上に取り組んでいます。

### 研究の特徴

Off-the-shelf型免疫細胞医療を提供するため、ユニバーサル型エフェクター細胞の開発に取り組んでいます。一方、iPSC由来抗原提示細胞にがん抗原ペプチドを負荷して、効率よくがん反応性T細胞を活性化させる技術も開発しています。最近、iPSC由来ミエロイド細胞を遺伝子改変し、マウスの一部のがん組織に接種すると、がん微小環境に変化をもたらして、がん反応性T細胞応答によるがんの全身性排除を誘導できることを明らかにしました。本システムは、免疫チェックポイント阻害剤との相性が良く、相乗効果を発揮します。

### 提携可能な研究技術

- ◆ がん抗原受容体を導入するユニバーサル型エフェクター細胞の構築技術
- ◆ iPSC 由来ミエロイド細胞を基盤としたがん治療用細胞ワクチン技術
- ◆ がん組織に T 細胞浸潤を誘導する iPSC 由来ミエロイド細胞の提供

### 研究の展望

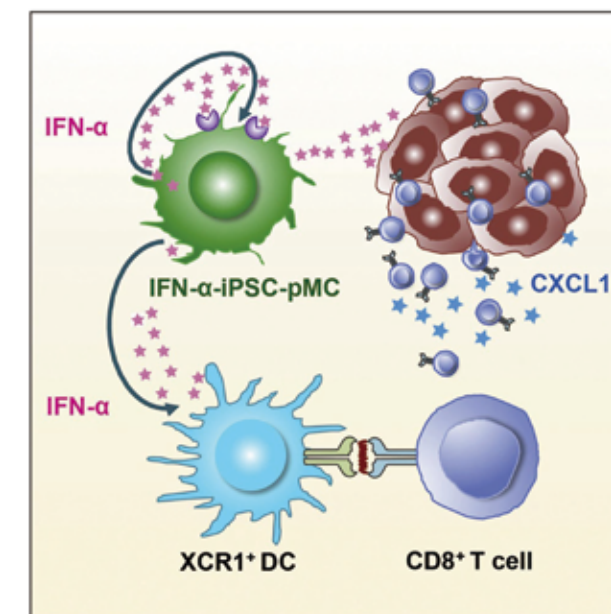
私達の研究成果は、ユニバーサル型エフェクター細胞や iPSC を活用することで、がん患者さんから採血を必要とせず、大量生産を可能にして、安定した効果を発揮する細胞医薬品になる可能性を秘めています。マウスモデルで効果を明らかにするとともに、ヒトに投与可能な細胞製剤を構築して実用化を目指します。



## 遺伝子改変免疫細胞を用いたがん免疫療法の開発



## 人工多能性幹細胞由来ミエロイド系細胞を用いた1型インターフェロン送達システム ~投与部位のみならず遠隔部位のがんを制御~



1. がん組織に1型IFN応答遺伝子の発現を誘導
2. T細胞浸潤の促進
3. がん反応性T細胞の活性化 (ネオアンチゲン反応性のT細胞を活性化)
4. 免疫チェックポイント阻害剤との併用により抗腫瘍効果が向上

Tsuchiya N. and Zhang R. et al.  
Cell Rep. 29: 162-175, 2019



# 高齢者に寄り添う治療の提供

## 高齢者への適切な医療を提供する研修プログラム



小川 朝生  
精神腫瘍学開発分野 分野長



e-mail : asogawa@east.ncc.go.jp

URL : [https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/psycho\\_oncology/kashiwa/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/psycho_oncology/kashiwa/index.html)

- ▶ せん妄の教育とその普及を目指した研修プログラム
- ▶ 認知症患者に対するがん治療支援プログラムの提供
- ▶ ケモブレインの病態生理学研究

### 研究背景

精神腫瘍学は、精神医学や腫瘍学だけでなく、心理学、社会学、倫理学などの知識を応用して、がんの人間学的側面を明らかにすることを目的とする複合的な学問です。高齢化社会の進展に伴い、認知症患者さんががん治療を受ける機会が増えてきました。また、がん治療中にせん妄（認知機能障害）が生じると、転倒転落リスクが増加し、退院後の日常生活に支障をきたす場合があります。当分野では、高齢者が安全に治療を受け、質の高い療養生活が送れるようにするため、わが国の医療機関で使用でき、かつ効果的なシステム開発を目指しています。

### 研究の特徴

当分野は、わが国で唯一のがん治療におけるメンタルサポートに特化した研究部門として、東病院精神腫瘍科と連携し、患者さんおよびご家族、ご遺族、医療関係者のみなさまに最適な支援方法を開発し、提供することを目指しています。医療関係者に対するせん妄研修プログラムを開発し、せん妄への対応方法を支援しています。また、認知症患者さんのがん治療が円滑かつ適切に実施されるように、医療関係者への支援プログラムを作成しました。現在、せん妄やケモブレイン（抗がん剤治療による記憶力や集中力などが一時的に低下する状態）の病態生理を明らかにする研究も実施しています。

### 提携可能な研究技術

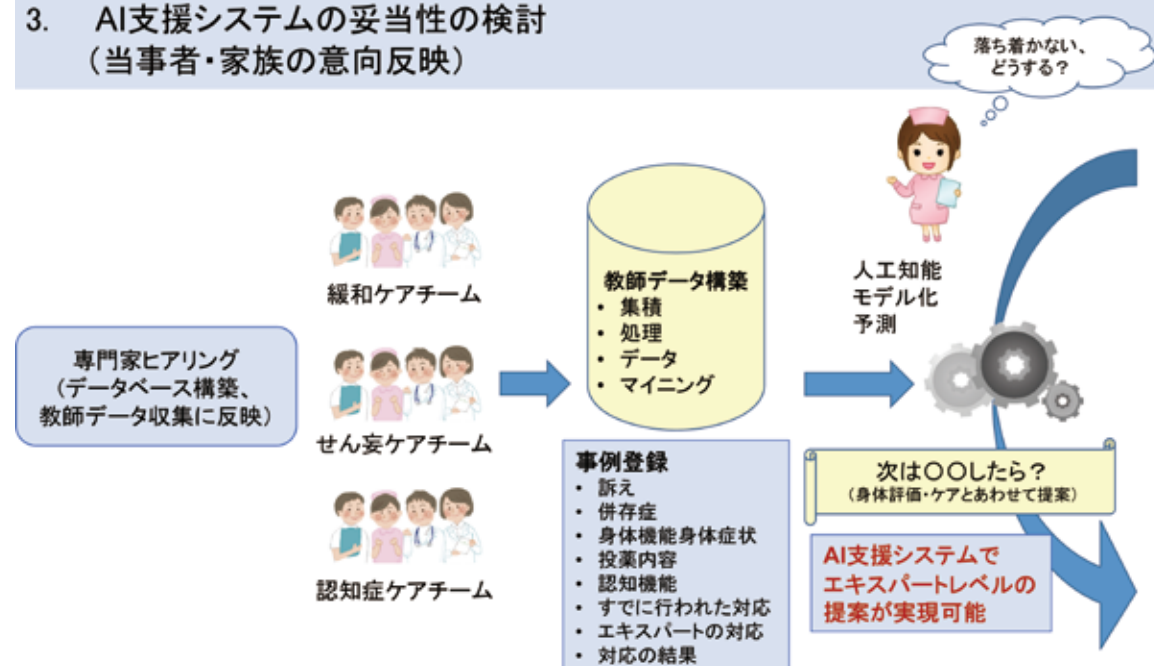
- ◆ せん妄の教育および研修プログラム
- ◆ 認知症患者に対するがん治療支援プログラム
- ◆ ケモブレインの病態生理学的知見

### 研究の展望

せん妄の病態生理の研究はなかなか進んでいないため、せん妄の機序を解明し、がん治療で引き起こされるせん妄を自動で感知するシステムを開発したいと考えています。また、ケモブレインが発症すると、集中力の低下や物忘れがひどくなるため、職場や家庭などの社会生活に多大な影響が及ぼされます。ケモブレインの治療薬を開発し、がん患者の早期社会復帰を促していきたいと思っております。

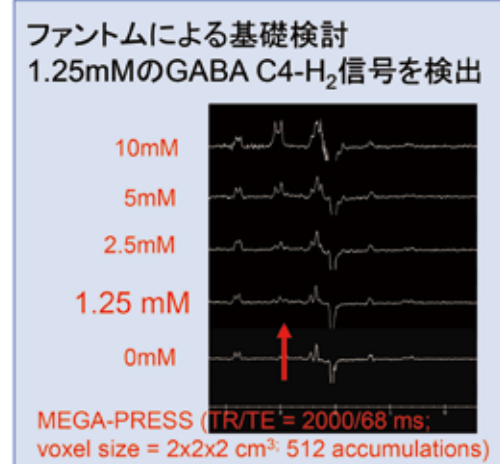
### 認知症ケアチーム、看護師に対するAI支援システム開発

1. 深層学習教師データの収集を目指したせん妄・認知症レジストリの構築
2. 深層学習の実施と評価データによる交差検証
3. AI支援システムの妥当性の検討（当事者・家族の意向反映）



### 中枢神経障害の非侵襲計測 <<sup>1</sup>H MRスペクトロスコピーを用いたGABAの検出>

NC(CCC(=O)O)C  
抑制性神経伝達物質  
大脳皮質の可塑性に関与  
前頭葉灰白質濃度低下と注意力障害との関連  
(Gray, 2007)



MEGA-PRESS法  
正常人脳においてGABA C4-H<sub>2</sub>信号を検出

GABA C4-H<sub>2</sub>

従来法 (PRESS法) : Creatine N(CH<sub>3</sub>)信号に隠れGABAは検出できない

Cre N(CH<sub>3</sub>)

# α線放出核種治療薬の臨床応用

## α線放出核種を組み込んだTRや治験実施体制の構築



藤井 博史  
機能診断開発分野 分野長



e-mail : hifujii@east.ncc.go.jp

URL : [https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/functional\\_imaging/kashiwa/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/functional_imaging/kashiwa/index.html)

- ▶ α線放出核種を取扱える充実した研究施設を利用した基礎研究
- ▶ ヒトがん組織を利用したα線放出核種のTR
- ▶ Theranosticsのためのイメージング技術開発

### 研究背景

がんの早期発見と有効な治療法の提供により、がん患者の予後が改善してきましたが、未だに難治性がんの治療法は確立されていません。当分野では、難治性がんに苦しむ患者さんの予後向上を目指して、難治性がんの病巣や機能を可視化する、各種の画像診断技術（核医学検査や MRI 検査、光イメージング検査等）を開発しています。さらに、これらの診断技術を難治性がんの新規治療法（theranostics）へと発展させています。

### 研究の特徴

当分野では、放射性核種を結合させた高親和性 RGD ペプチドを用いて、マウスの微小臓器がん病巣を検出できる技術を確認しました。この技術を膵臓がんの診断薬として実用化し、膵臓がん患者の予後向上につなげたいと思っています。近年、α線放出核種を取扱える研究施設を柏キャンパス内に整備し、核医学治療の TR も実施可能になりました。GMP 基準で治験薬を合成できる施設も新設し、現在、α線放出核種を用いた新規治験の実施も検討しています。また、新規画像診断技術（波長 1,000nm 超の長波長近赤外線光の 3D 生体イメージングなど）と組み合わせて独自性のある theranostics 開発にも取り組んでいます。

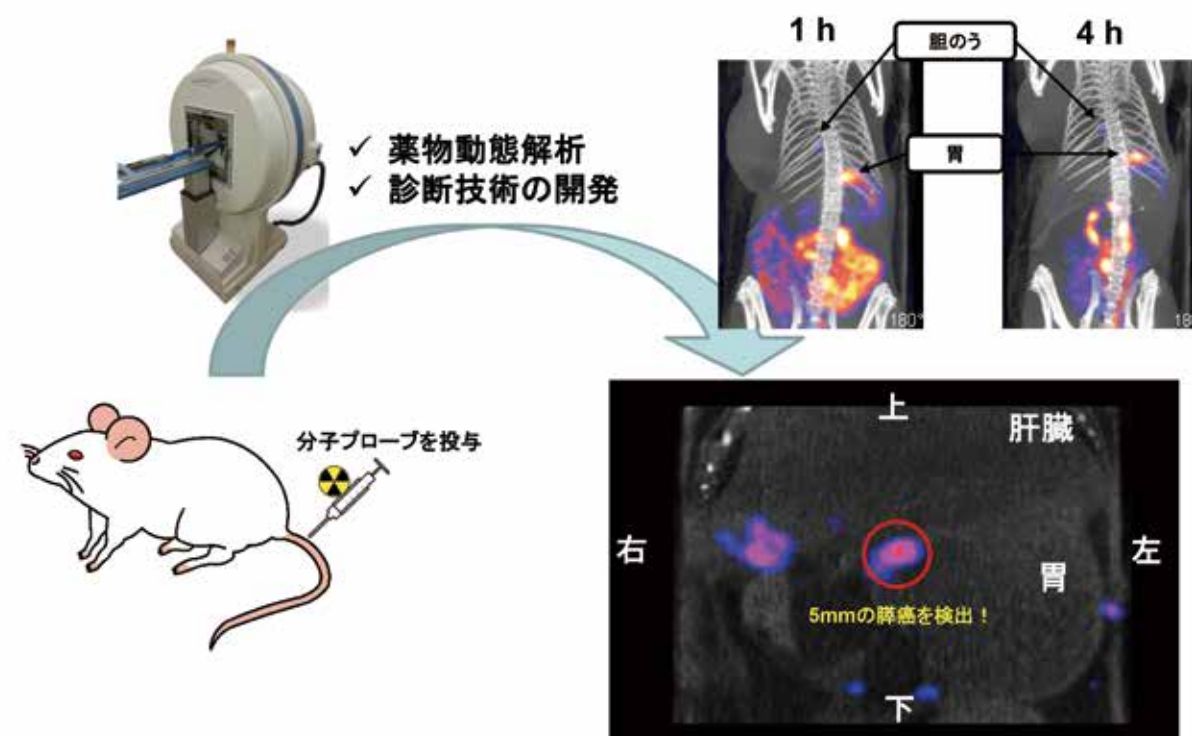
### 提携可能な研究技術

- ◆ 放射性核種を使用できる非臨床研究施設の提供
- ◆ 放射性核種を活用した TR
- ◆ 長波長近赤外光の断層画像を利用した theranostics の開発

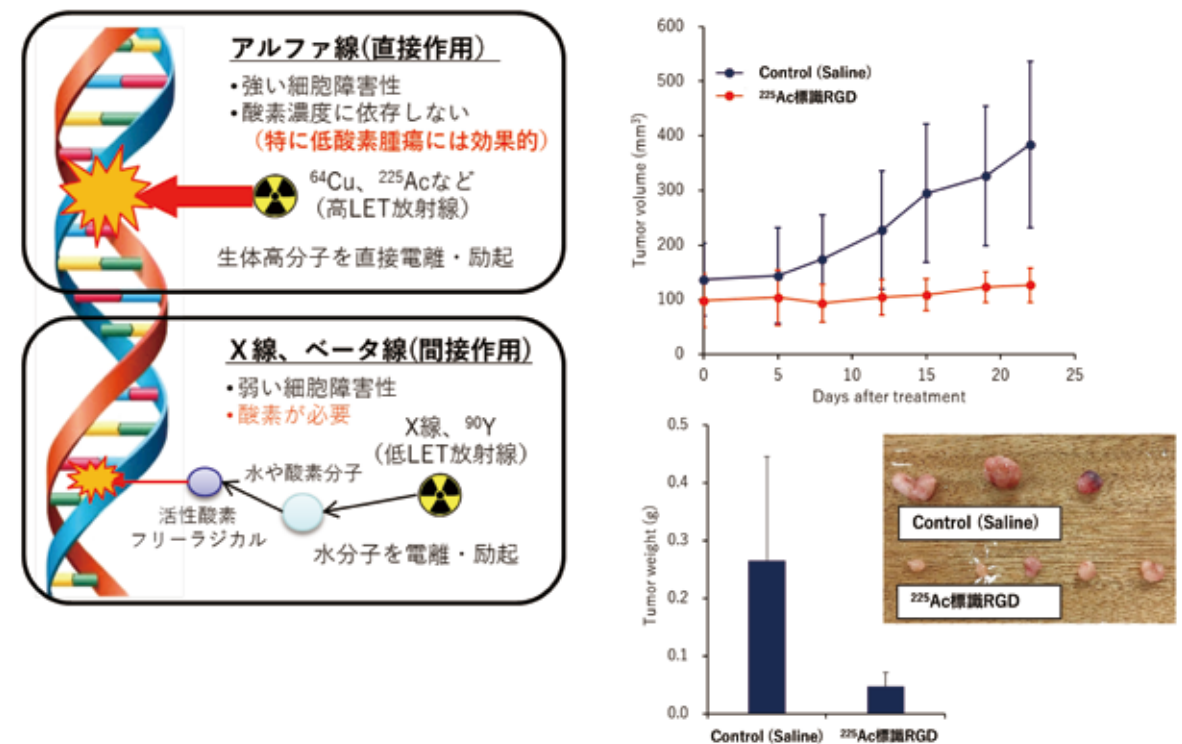
### 研究の展望

放射性核種の研究から治験まで一貫してできる施設は、日本国内にほとんどありません。当分野では、東病院と共同でヒトがん組織を用いた TR も実施可能であり、基礎研究から治験までスムーズな創薬研究を進めることが可能です。また、診断と治療を組み合わせた theranostics の研究開発においても積極的に研究を進め、社会実装を目指しています。

### 小動物用高分解イメージング装置を用いたTheranosticsの開発



### 高エネルギーアルファ線核種を使ったTR研究





# MRIの創薬研究への応用

## MRI多数動物同時撮像による開発候補品の選定

- ▶ MRIで複数の動物を同時に撮影することで、同所移植モデルでの薬効を評価可能
- ▶ MRSで微量な代謝物の変化を非侵襲的に測定可能
- ▶ SPIO造影剤で放射線治療の照射域を描出できる

### 研究背景

がん創薬研究において、動物に移植した腫瘍の大きさを経時的に測定するために、近年、IVIS や MRI などの種々のイメージング技術が発展してきました。しかし、動物 1 匹当たりの MRI の撮像に約 1 時間かかるため、MRI の活用が普及していません。当分野では、9.4 テスラ水平型 MRI 実験機を用いて、多数動物同時撮像だけでなく、微小ながん病変や臓器の形態変化および代謝物の変化も計測することが可能です。また、Superparamagnetic iron oxide (SPIO) 造影剤の特性を利用した放射線照射域の検出方法を考案しました。



山口 雅之  
機能診断開発分野 ユニット長

e-mail : masyamag@east.ncc.go.jp

URL : [https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/functional\\_imaging/kashiwa/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/functional_imaging/kashiwa/index.html)



### 研究の特徴

高磁場 MRI と高感度検出器を組み合わせ、多数の動物の腫瘍を同時に撮像することで、スループットを約 4 倍向上させました。また、国内で 2 番目に強い磁場をもつ 9.4 テスラ水平型 MRI 実験機を用いて、IDH1 阻害剤投与前後で、マウス脳内に移植された腫瘍の大きさを MRI で測定し、薬効を評価するだけでなく、MR Spectroscopy (MRS) で脳内の代謝物を測定し、変化量を評価する技術も確立しました。放射線照射を受けると、肝臓からの SPIO 造影剤の排出が遅延することを利用して、肝臓の放射線照射域を評価する方法を考案し、動物実験で実現可能性を示しました。

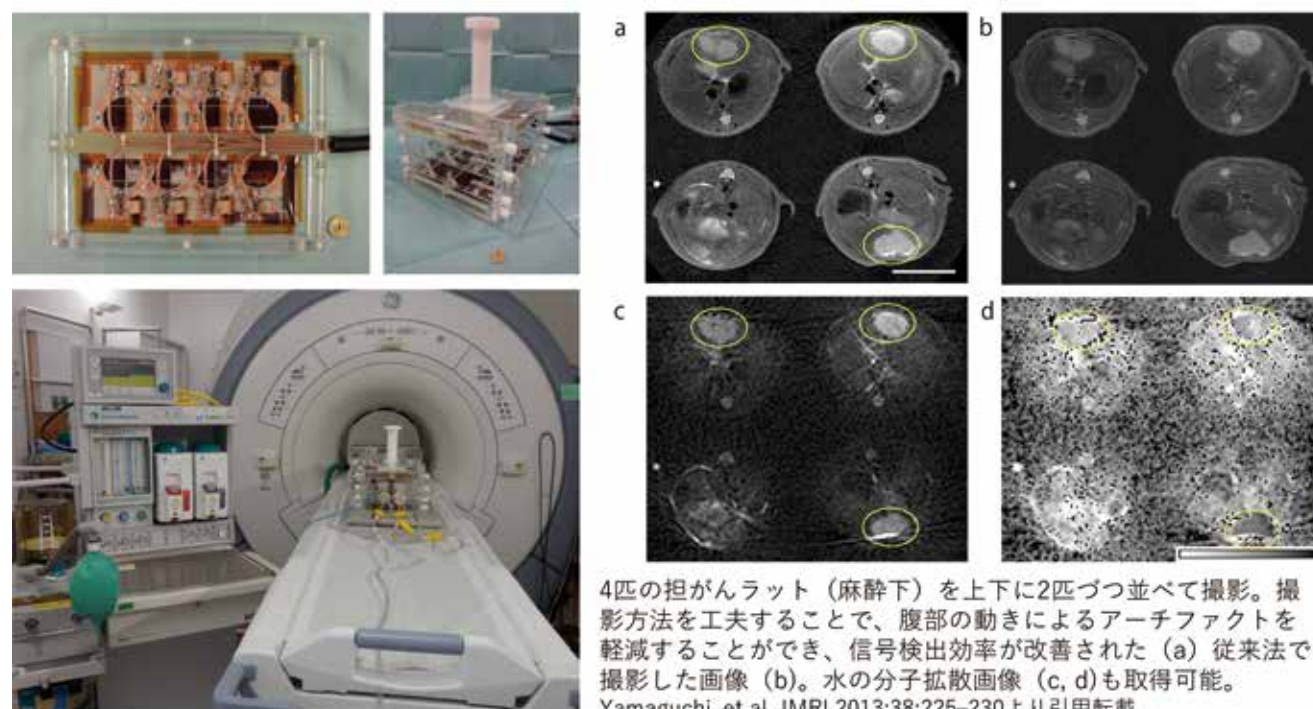
### 提携可能な研究技術

- ◆ 多数動物同時撮像技術
- ◆ MRS を活用した組織内代謝物測定方法
- ◆ SPIO 造影剤による放射線照射領域評価方法

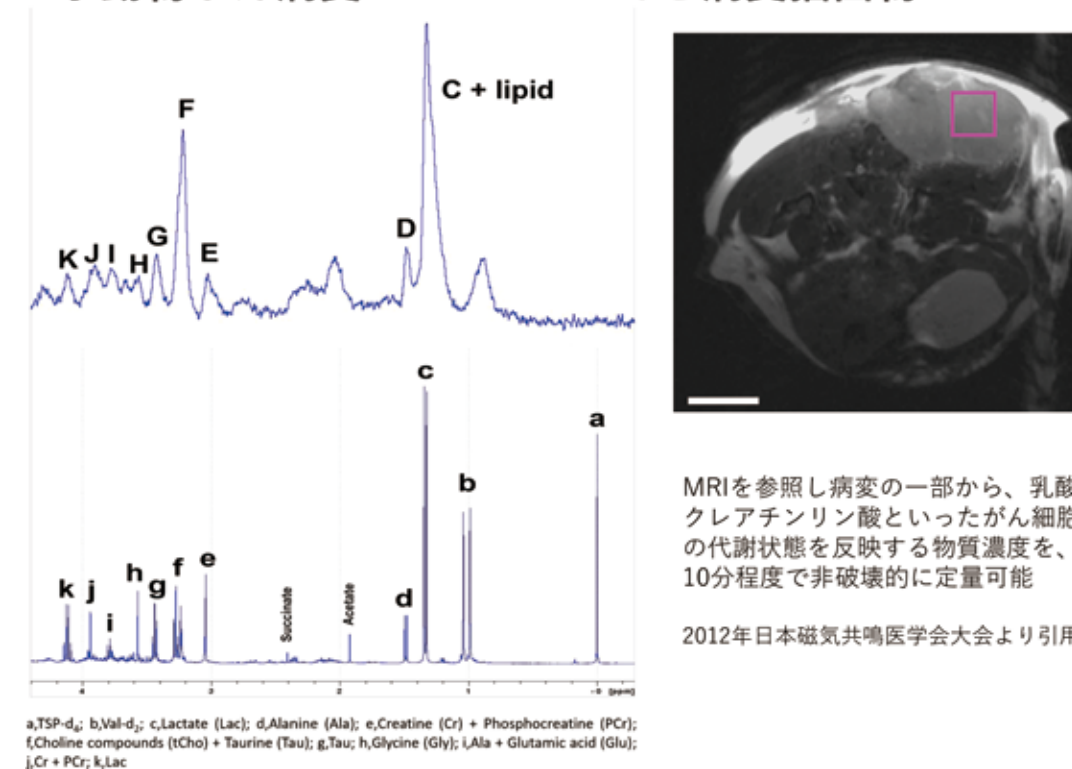
### 研究の展望

MRI による撮像では、遺伝子改変していない細胞を移植に使用できるため、PDX モデルの同所移植への応用も可能となります。また、当分野では、多数動物同時撮像も可能であるため、医薬品開発における同所移植 PDX モデルで開発候補品の絞り込みや適応拡大がん種の選定にも貢献できると考えています。

### 肝がん同所移植ラットを用いた4匹同時MRI撮影



### 小動物がん病変の *in vivo* MRSと病変抽出物のNMR





# 放射線治療の価値最大化

## 放射線治療が惹起する免疫応答を向上させる薬剤の開発



秋元 哲夫  
粒子線医学開発分野 分野長



e-mail : takimoto@east.ncc.go.jp

URL : [https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/particle\\_therapy/kashiwa/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/particle_therapy/kashiwa/index.html)

- ▶ 放射線照射で誘導される細胞応答評価系
- ▶ 強度変調陽子線治療などの新規術の開発と臨床導入
- ▶ 陽子線治療の多施設共同臨床試験の実施

### 研究背景

陽子線治療とは、腫瘍へ陽子（水素の原子核）を照射する放射線治療の一種であり、X線を用いた放射線治療よりも集中性の高い治療です。本邦では、前立腺がん、小児がん、骨軟部腫瘍、頭頸部がんの一部（咽頭を除く非扁平上皮癌）で承認されており、2020年7月現在、17施設で治療が実施されています。当分野では、臨床面では陽子線治療の多施設共同臨床試験による臨床的有効性検証と、強度変調陽子線治療（IMPT）などの新規技術開発と臨床導入をしています。また、放射線治療に伴うがん細胞の免疫応答の基礎的研究および臨床検体を用いたリキッドバイオプシーの意義などのトランスレーショナルリサーチ（TR）も進めています。

### 研究の特徴

陽子線治療には異なるスペックの治療機器が臨床で使用されています。多施設共同臨床研究を安全かつ高精度に実施するために、当センターが医学物理学的な標準化と陽子線治療の品質管理方法策定を主導しています。その上で、スキャンニング法の発展的な技術であるIMPTの多施設共同臨床試験による有効性検証を予定しています。また、IMPTを含む粒子線治療の強度変調照射技術のガイドライン作成も開始しています。さらに、放射線と免疫療法の併用効果を最大化することを目的に、細胞評価系を構築し放射線に対するがん細胞の免疫応答を修飾する薬剤のスクリーニングを実施しています。

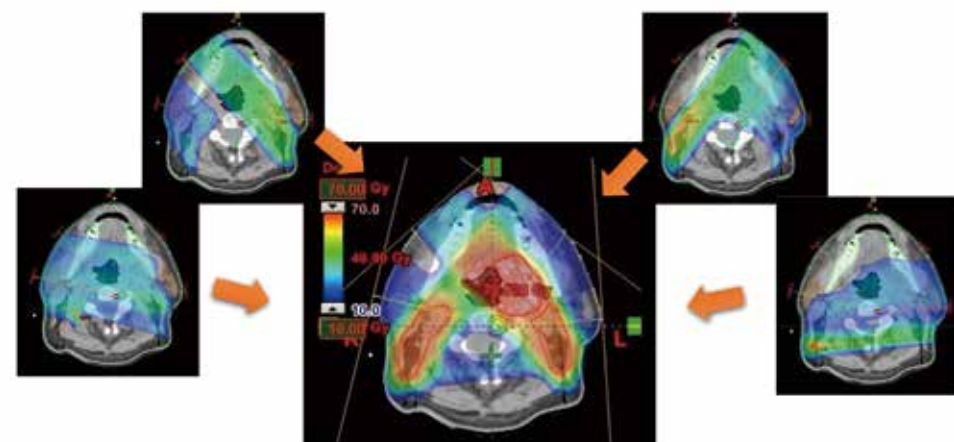
### 提携可能な研究技術

- ◆ IMPTなどの高精度放射線治療技術の臨床および医学物理学的な評価方法
- ◆ がん細胞の放射線応答の解析技術

### 研究の展望

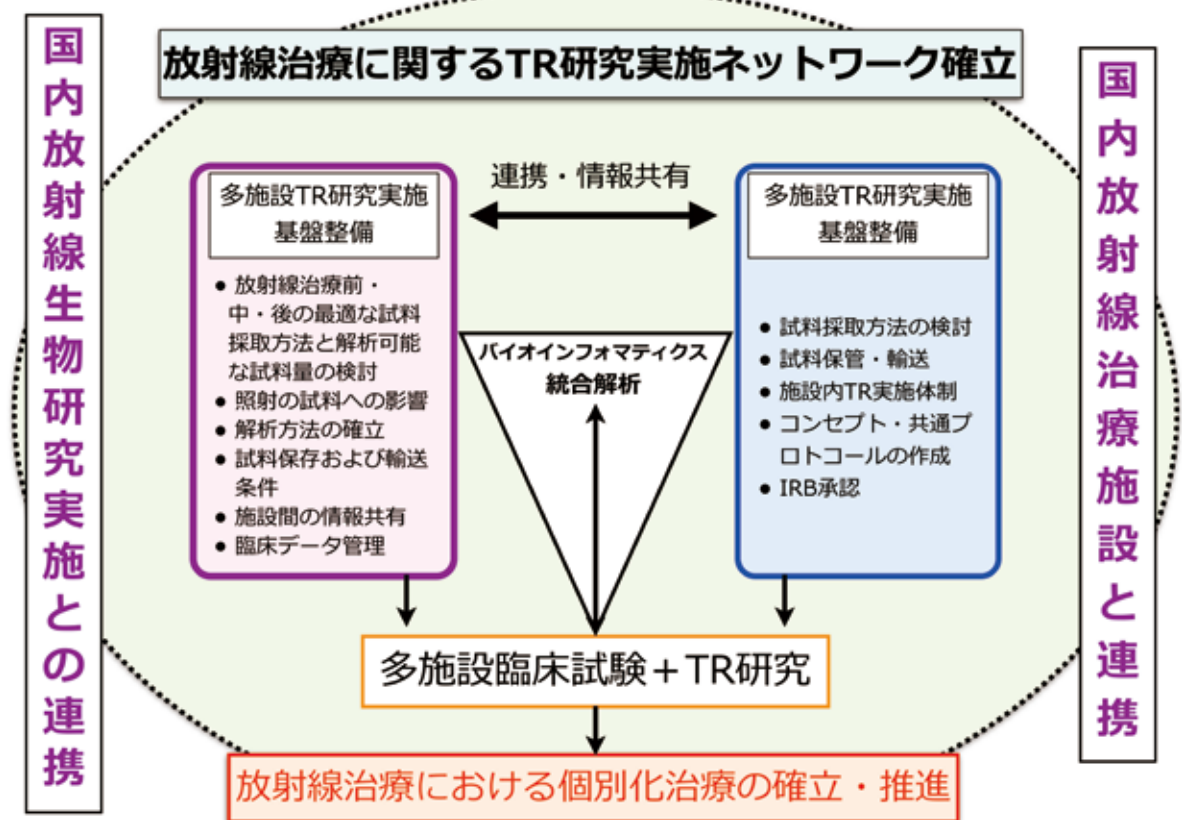
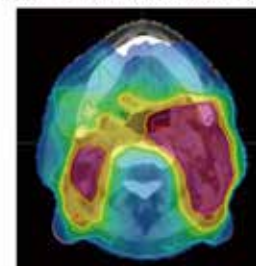
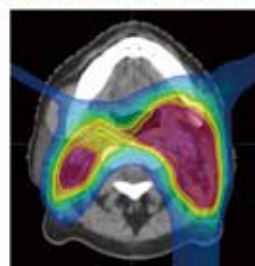
粒子線治療を含む放射線治療の効果予測可能なバイオマーカーの開発や、放射線治療に関連したTRを推進する研究拠点を整備するとともに、当分野で開発した放射線照射に伴う細胞応答評価系を活用した新規治療薬を開発しています。また、治療計画や治療前中後の画像誘導技術にAIを導入して、より正確な放射線治療の開発を目指しています。

### 頭頸部癌に対する強度変調陽子線治療；強度変調放射線治療との比較



強度変調陽子線治療

強度変調放射線治療





# BNCTの普及と発展に向けた取り組み

## 病院設置型の小型加速器で新たながん種へ適応拡大



伊丹 純  
BNCT医療開発分野 分野長

e-mail : jitami@ncc.go.jp

URL : <https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/bnct/tsukiji/index.html>



- ▶ 病院設置型BNCTの開発
- ▶ BNCT臨床試験の推進
- ▶ 新規ホウ素薬剤の創生

### 研究背景

ホウ素中性子捕捉療法（Boron Neutron Capture Therapy : BNCT）とは、がん細胞に特異的に取り込まれたホウ素（ $^{10}\text{B}$ ）化合物と、体外から照射した中性子による反応で生じる $\alpha$ 線と Li 原子核によって、がん細胞を選択的に破壊する治療法のことです。この原子核反応で生じた $\alpha$ 線と Li 原子核の飛程は細胞 1 個程度のため、腫瘍の周囲の正常細胞にはほとんど悪影響を与えることなく、がん細胞の DNA を切断し、腫瘍を死滅させることができます。当分野では、BNCT を普及・発展させるために、関連部署と連携しながら、BNCT に係る基礎研究や臨床研究を推進しています。

### 研究の特徴

BNCT 実施には、がん細胞へのホウ素の取り込みと加速器や原子炉などの中性子照射が可能な環境が必要になります。がん細胞へのホウ素の取り込み量を事前に予測するため、 $^{18}\text{F}$ BPA PET 検査法を開発・改良しています。また、病院に設置可能な小型加速器の共同開発にも尽力し、現在、国立がん研究センター中央病院放射線治療科や放射線品質管理室などと連携し、悪性黒色腫および血管肉腫を対象とした BNCT の単施設臨床試験を開始しました。

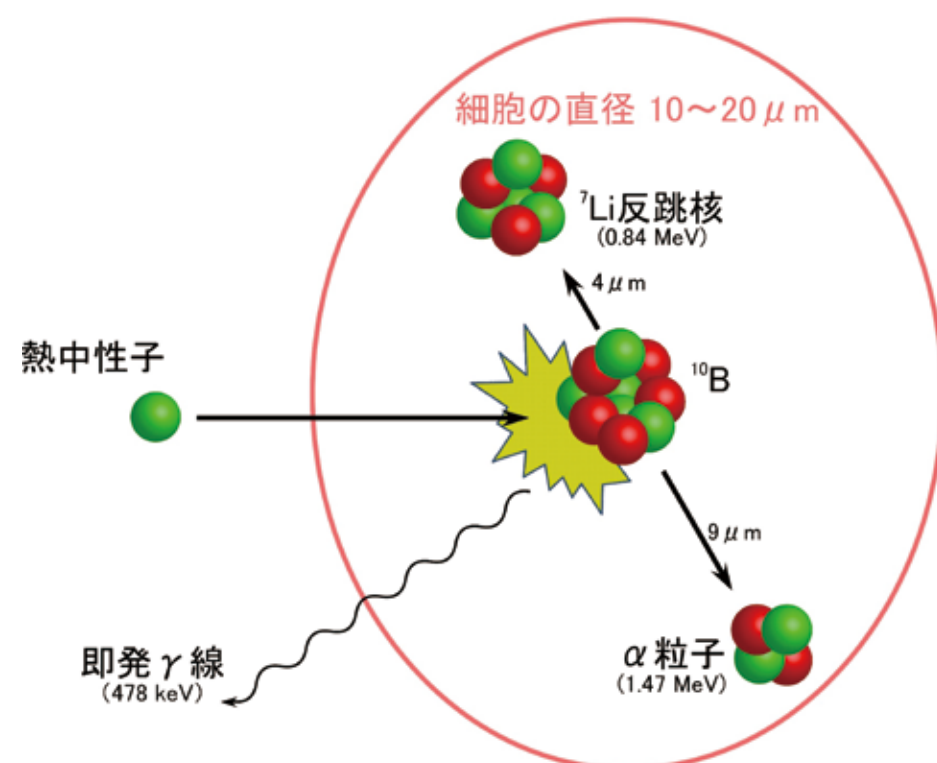
### 提携可能な研究技術

- ◆ 病院設置型の小型加速器の利用
- ◆  $^{18}\text{F}$ BPA PET 検査法
- ◆ 新たなホウ素薬剤の開発

### 研究の展望

BNCT の適応がん種は腫瘍中のホウ素薬剤の取り込み量で規定されています。既存の BSH や BPA に代わる新たなホウ素薬剤の開発も行い、BNCT の適応範囲を拡大していきたいと考えています。また、単施設臨床試験実施後には、BNCT 用中性子照射装置の薬事取得を目指し、多施設共同臨床試験を実施する予定です。

### BNCTの原理



### 国立がん研究センター中央病院に設置されたBNCT用中性子照射装置



# 内視鏡専門医によるシーズ育成

## アカデミア由来シーズの育成から薬事承認への橋渡し

池松 弘朗  
内視鏡機器開発分野(柏) 分野長

e-mail : hikemats@east.ncc.go.jp

URL : <https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/endoscopy/kashiwa/index.html>



- ▶ 近赤外光ハイパースペクトルイメージングを用いた内視鏡機器開発
- ▶ 深部の血管を画像化する光音響イメージング内視鏡の開発
- ▶ 酸素飽和度を画像化するイメージング装置の薬事承認

### 研究背景

当分野では、企業・工学系の大学と異分野連携体制を構築し、内視鏡専門医としての知見を基に、国立がん研究センター内部だけでなく、外部由来のシーズも積極的に育成しています。東京理科大学とは、2018年度から超人医療プロジェクトで提携し、近赤外光を利用した内視鏡診断機器の開発に、防衛医科大学校とは、壁内血管の画像化を目指し光音響イメージング内視鏡の開発に共同で取り組んでいます。また、当分野で育成したシーズを国立がん研究センター東病院消化管内視鏡科に引き継ぎ、薬事承認を目指して共同で治験を実施していきます。

### 研究の特徴

当分野では、生体深部(数cm程度)まで届く近赤外光と分光性能が高いハイパースペクトルイメージングカメラを組み合わせ、近赤外光ハイパースペクトルイメージング(NIR-HSI)研究を実施しています。NIR-HSIで取得した消化管間質腫瘍(GIST)の画像を機械に学習させた結果、GISTの範囲予測が可能となりました。また、光音響イメージング装置を用いて、消化管術後検体において深部血管の描出が可能であることを確認しました。さらに、2017年には、腫瘍内部の低酸素状態に着目した、酸素飽和度を画像化するイメージング装置の薬事承認も取得しました。

### 提携可能な研究技術

- ◆ NIR-HSI技術
- ◆ 光音響イメージング装置
- ◆ 酸素飽和度内視鏡装置

### 研究の展望

消化管内視鏡の最大のメリットは、消化管腫瘍を早期発見、適格な診断、早期治療することで、消化管腫瘍が原因となる死亡を予防することです。今後も新しい診断・治療機器を開発することで、消化器がんによる死亡者数の減少を目指します。

## 近赤外光ハイパースペクトルイメージングを用いた内視鏡機器開発

近赤外光は高い生体透過性を持っている

生体深部の分光情報を取得することができる

硬性鏡用NIR-HSIシステムの開発

大腸癌マウスモデルの撮像

硬性鏡にNIR-HSIシステムをマウントして分光情報を取得可能

軟性鏡用NIR-HSIプローブの開発

大腸癌マウスモデルの撮像

軟性鏡の鉗子口からプローブを導入してNIR-HSIを取得可能

NIR-HSIカメラによる粘膜下腫瘍(GIST)の識別

## 深部の血管を画像化する光音響イメージング内視鏡の開発

光音響イメージングの過程



# 出口戦略を見据えた内視鏡機器開発

## 医療ニーズに基づいた企業との内視鏡開発体制の構築



小田 一郎  
内視鏡機器開発分野(築地) 分野長

e-mail : ioda@ncc.go.jp

URL : <https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/endoscopy/tsukiji/index.html>



- ▶ 内視鏡診断機器や治療機器の開発
- ▶ 内視鏡操作トレーニングシステムの開発
- ▶ AIによる内視鏡診断・治療補助システムの開発

### 研究背景

内視鏡は、主に、病変を発見・確認するための「観察・診断」とその病変を切除する「治療」を目的として使用されています。しかし、診断においては、形態学的特徴に注目したものとどまっておらず、病変の発見能や診断精度には限界があります。また、治療においては、治療困難な病変の存在、治療に伴う偶発症、限定的な専門医数などの課題も残されています。当分野では、企業やアカデミアと共同で、革新的な内視鏡診断機器・治療機器・トレーニングシステムの開発に取り組んでいます。

### 研究の特徴

当分野では、内視鏡開発に関わる医療ニーズを抽出し、それらの優先順位を付けたうえで、出口戦略を見据えて研究開発に取り組んでいます。進捗中のプロジェクトの一つとして、国立がん研究センター研究所連携企業ラボラトリ内でオリンパス株式会社などと連携しながら、革新的な内視鏡診断機器・治療機器・トレーニングシステムの開発を行っています。また、近年、深層学習と誤差逆伝搬法の組み合わせにより人工知能（AI）性能が飛躍的に向上し、医療分野への活用が期待されています。AIシステムを利用した内視鏡診断・治療補助システムの開発プロジェクトも進捗中です。

### 提携可能な研究技術

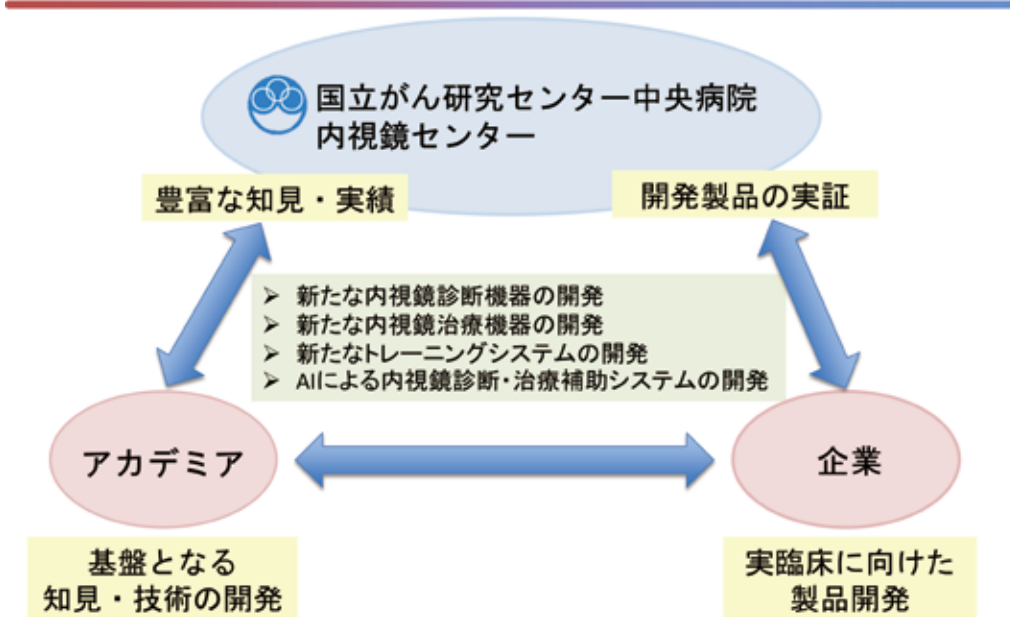
- ◆ 臨床医が日々感じる医療ニーズに沿った内視鏡機器の開発
- ◆ 質の高い豊富な臨床データに基づいた内視鏡機器の開発

### 研究の展望

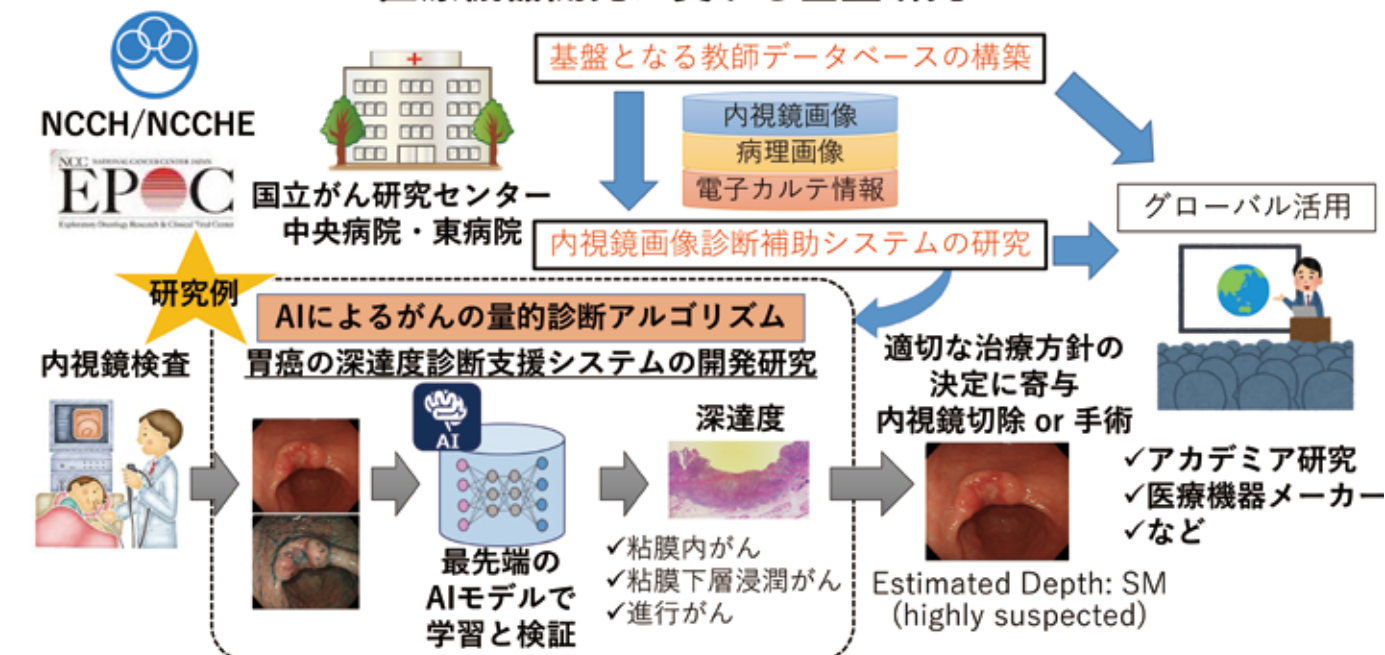
形態学的特徴に着目した現在の内視鏡診断の範疇をこえて、分子イメージングや機能イメージングなどの新たな技術を組み合わせてがんの特性を可視化することで、新たな治療戦略につながる内視鏡診断の開発や、内視鏡的全層切除などのより先進的な内視鏡治療の開発に積極的に携わっていきたいと思います。

## 内視鏡機器開発分野(築地)

Novel, Challenge and Change (NCC) for Endoscopic Procedure



## 国立がん研究センターに蓄積される疾患網羅的な内視鏡画像を用いた医療機器開発に資する基盤研究





# 国内外科治療の均てん化と効率化

## 外科手術支援による施設間・術者間格差の是正



伊藤 雅昭  
手術機器開発分野 分野長



e-mail : maito@east.ncc.go.jp

URL : [https://www.ncc.go.jp/epoc/division/surgical\\_technology/kashiwa/index.html](https://www.ncc.go.jp/epoc/division/surgical_technology/kashiwa/index.html)

- ▶ エキスパートの頭脳を搭載し、手術作業の効率化を目指した内視鏡外科手術支援システムの開発
- ▶ 産業利用可能で高品質な内視鏡手術動画データベースの構築
- ▶ 医療ニーズに資する医療機器開発と出口戦略の策定

### 研究背景

患者さんのQOL向上の観点から、内視鏡外科手術数は年々増加しています。一方で、国内の外科医不足に加え、高度な手術設備や医療従事者に高い技能が求められることから、施設や術者による治療成績の格差が問題となっています。当分野では、高度な外科手術をすべての医療機関に提供できる環境構築を目指し、外部と共同で情報支援内視鏡外科手術システムを構築しています。また、内視鏡外科手術の動画データベース構築に向けて複数のアカデミアと協業しています。さらに、次世代医療機器連携拠点にも採択され、国内の医療機器開発を推進しています。

### 研究の特徴

将来本邦ではがん患者さんの増加に反して、外科医の絶対数の不足が懸念されています。したがって、外科医の教育や技能習得や手術時間の効率化が現在直面している課題と考えています。我々は、オリンパス社や複数のアカデミアと共同で、情報支援内視鏡外科手術システムを構築しています。また、医師の暗黙知を客観的なデータベースにするため、複数の大学や医療機関と協業し、産業利用可能な内視鏡外科手術動画データベースを構築しています。また、AMED 次世代医療機器連携拠点として、人材育成・動物 PoC の取得・事業化に向けた出口戦略も支援しています。

### 提携可能な研究技術

- ◆ 産業利用可能で高質な内視鏡外科手術の動画データベース
- ◆ 臨床ニーズに基く医療機器開発と承認申請支援
- ◆ 外科医に対する起業家精神の醸成

### 研究の展望

内視鏡外科手術データベースや内視鏡外科手術支援システムを開発することで、将来的に術者の指示を確実に実行する手術支援ロボットの創出、究極的には手術の自動化が見込まれます。これにより、現在の課題である施設間・術者間格差が是正され、外科治療の品質改善効果が期待されます。

### S-access JAPAN プロジェクト全体像



### 内視鏡外科手術の均質化、安全性、効率性に貢献 「情報支援内視鏡外科手術システム」の開発 AMEDの補助事業に採択・オリンパス株式会社との共同開発





# Co-clinical trialによる創薬支援

## PDXモデルやがんオルガノイドによる抗がん剤評価



古賀 宣勝  
 実験動物管理室(柏) 室長  
 e-mail : ykoga@east.ncc.go.jp  
 URL : [https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/experimental\\_animals/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/experimental_animals/index.html)



- ▶ ヒトがん組織を用いたPDXモデルやがんオルガノイド
- ▶ Co-clinical trialによる創薬支援
- ▶ 灌流系がんオルガノイドなど新しい非臨床モデルの評価

### 研究背景

がん薬物療法の開発には、がん細胞株や細胞株移植モデルが長らく使用されてきましたが、患者由来がん組織を免疫不全マウスに移植した PDX (Patient Derived Xenograft) モデルや細胞外マトリックスを含むゲル上で 3次元培養させたオルガノイドモデルなど患者由来非臨床モデルの需要が高まっています。当室では、米国 Beth Israel Deaconess Medical Center および産業技術総合研究所とも協働し、PDX モデルやがんオルガノイド (3次元培養系) ならびに co-clinical trial (並行臨床試験) の基盤を現在整備しています。

### 研究の特徴

当室では、創薬における PDX モデルの利活用について国内外の実態や動向を調査し、課題や留意事項を報告しました。留意事項を分析したなかでも、ヒトのがん微小環境をマウス体内で再現できる PDX モデルの構築と、PDX モデルは樹立効率が低く、樹立までの期間が長いという課題が明らかになりました。現在、当室では、ヒトがん組織を用いた PDX モデルや、がんオルガノイドの基盤研究に取り組ながら、これらの品質管理方法の標準化および co-clinical trial 体制の構築も合わせて進めており、医薬品開発の推進に貢献していきます。

### 提携可能な研究技術

- ◆ PDX モデルの提供
- ◆ がんオルガノイドの提供
- ◆ Co-clinical trial を利用した医薬品開発研究支援

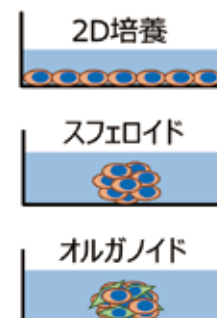
### 研究の展望

ヒトがん組織由来の PDX モデル、遺伝子改変動物およびがんオルガノイドを最大限活用して、治験にかかる時間の短縮や費用の削減につながる Co-clinical trial 体制を構築し、医薬品を1日でも早く患者さんに届けていきたいと考えています。

## 抗がん剤開発における非臨床モデル

### in vitro/ex vivo

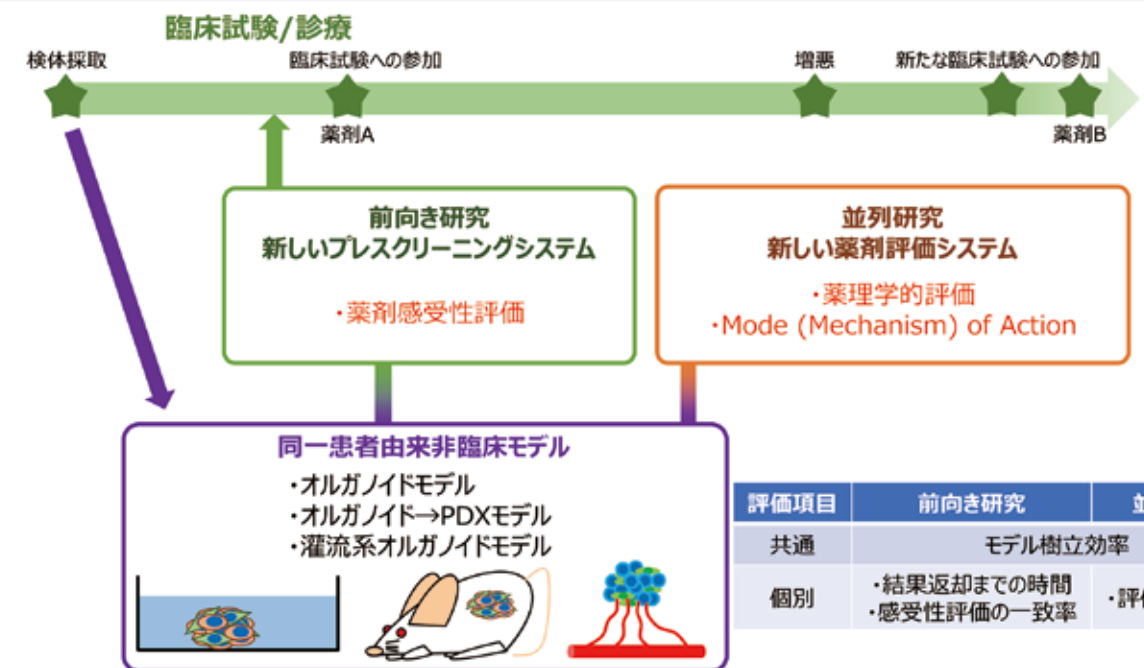
- ・2D培養
- ・スフェロイド
- ・オルガノイド
- ・灌流系オルガノイド



### in vivo

- ・マウス由来がん細胞株移植モデル
- ・遺伝子組換えマウス (自然発がんモデル)
- ・ヒト由来がん細胞移植モデル
- ・PDX (Patient-derived xenograft)モデル

## Co-clinical trial



**同一患者由来非臨床モデル**

- ・オルガノイドモデル
- ・オルガノイド→PDXモデル
- ・灌流系オルガノイドモデル

評価項目	前向き研究	並列研究
共通	モデル樹立効率	
個別	・結果返却までの時間 ・感受性評価の一致率	・評価系の確立

# 3次元培養オルガノイドの創薬研究利用

## 大腸がんオルガノイドの細胞増殖評価系の構築



今井 俊夫  
動物実験支援室(築地) 室長

e-mail : toimai@ncc.go.jp

URL : [https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/support\\_of\\_animal\\_experimentation/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/support_of_animal_experimentation/index.html)



- ▶ 大腸がん手術検体を用いた3次元培養オルガノイド培養技術の確立
- ▶ 大腸がん由来オルガノイドを用いた細胞増殖評価系の構築
- ▶ がんオルガノイドとがん線維芽細胞の共培養実験系の構築

### 研究背景

医薬品開発研究において、ヒト由来の様々な細胞株が活用されてきました。近年、従来の細胞株に加えて、患者由来組織を in vitro で培養するオルガノイドモデルや in vivo で培養する Patient-derived xenograft (PDX) モデルの活用が盛んになってきました。しかし、オルガノイドや PDX を用いた研究の歴史は浅く、創薬研究には十分に生かされていません。当室では、手術で摘出されたがん組織の余剰検体を用いて、オルガノイドを培養し、創薬研究を促進しています。

### 研究の特徴

3次元培養オルガノイドは、2次元培養と比較して、構成細胞が多様で、細胞間の基本構造や遺伝子発現が維持されています。当室では、大腸がん手術検体から作成したオルガノイドを活用し、薬理評価系を構築しました。また、同一患者由来の大腸がんオルガノイドとがん線維芽細胞の共培養実験系の構築にも成功しました。企業やアカデミアが評価を希望するがん種に対応するがんオルガノイドの樹立も可能です。PDX モデルでは、臨床薬理トランスレーショナルリサーチ分野と共同で、研究基盤を整備しています。

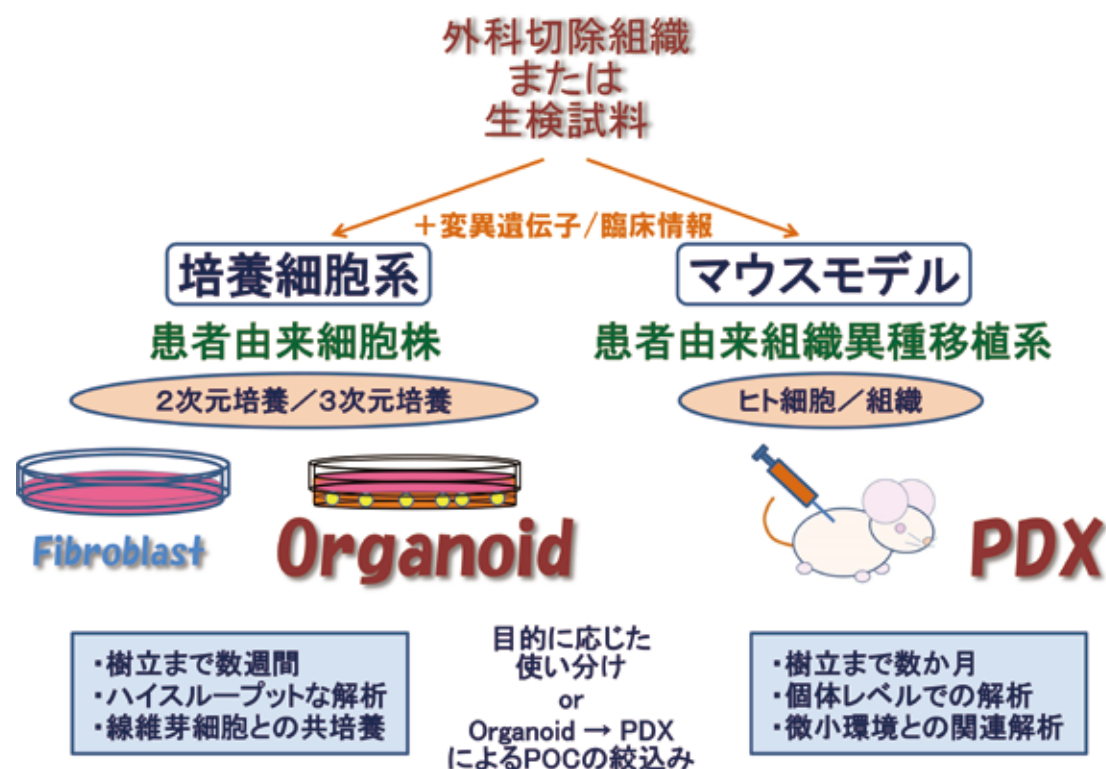
### 提携可能な研究技術

- ◆ オルガノイド培養技術
- ◆ オルガノイドを利用した細胞アッセイ評価系
- ◆ がんオルガノイドとがん線維芽細胞の共培養実験系

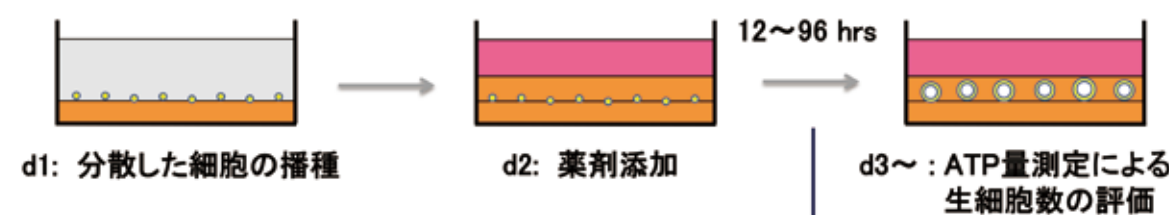
### 研究の展望

患者情報（遺伝子パネル解析結果や薬剤反応性など）が紐づいたがん細胞に、がん線維芽細胞、血管内皮細胞やリンパ球を加えたがんオルガノイドを培養することで、がん患者生体内のがん微小環境を再構築し、免疫療法治療薬などを評価できる新規オルガノイド評価系の構築を目指しています。

## 同一患者由来モデルを用いる非臨床薬理評価



## オルガノイドに対する薬剤処置と評価方法



- ・トランスクリプトーム解析
- ・プロテオーム解析/免疫染色
- ・メタボローム解析

- ✓ 細胞傷害性抗がん剤、分子標的薬に対し、患者毎に異なる反応性を確認（変異遺伝子のパネル解析/臨床情報で患者を層別化して機序解析に応用）
- ✓ チャンバーの使用により、共培養する細胞種毎の反応性解析が可能
- ✓ がん線維芽細胞のほか、血管内皮細胞、リンパ球などへの応用を検討中



# 白血病に対する新規治療薬の開発

## 白血病発症分子メカニズムの解明から分子標的薬へ



横山 明彦  
 鶴岡連携研究拠点 がんメタボロミクス研究室 横山チーム チームリーダー  
 e-mail: ayokoyam@ncc-tmc.jp  
 URL: <https://www.tml.ncc.go.jp/yokoyama>



- ▶ MLL融合遺伝子で誘発される白血病発症モデルマウスを利用した基礎研究
- ▶ 白血病分子メカニズムに基づいた新規治療標的の同定
- ▶ 独自に開発したクロマチン免疫沈降を用いたエピゲノム解析技術

### 研究背景

白血病は小児がんの主要ながん種です。外科的な切除ができないため、副作用の少ない分子標的薬の開発が強く望まれています。近年、網羅的なゲノム解析により、発がんに関わる遺伝子変化が同定され、それぞれの遺伝子変化に対する治療薬の選択および治療効果の予測が可能になりました。また、難治性・耐性になりやすい白血病のサブタイプも明らかになってきました。我々は、MLL 融合遺伝子によって誘発されるマウス白血病モデルを用いて、白血病発症メカニズムを解明し、その過程で同定した新規分子標的に対する分子標的治療薬の開発に取り組んでいます。

### 研究の特徴

我々の研究室では、様々な発がんドライバー遺伝子を導入したマウスの造血前駆細胞を用いて、個々の遺伝子の機能を検証しています。とくに、MLL 融合遺伝子が引き起こす白血病をいくつか分類し、創薬のカギとなる標的遺伝子を明らかにしました。また、白血病のドライバー遺伝子には、転写制御やエピゲノム制御に関わるタンパク質が多いため、独自に開発したクロマチン免疫沈降法がエピゲノム研究の推進に大いに役立っています。さらに、慶應大学と連携して、網羅的なメタボローム解析も実施しています。

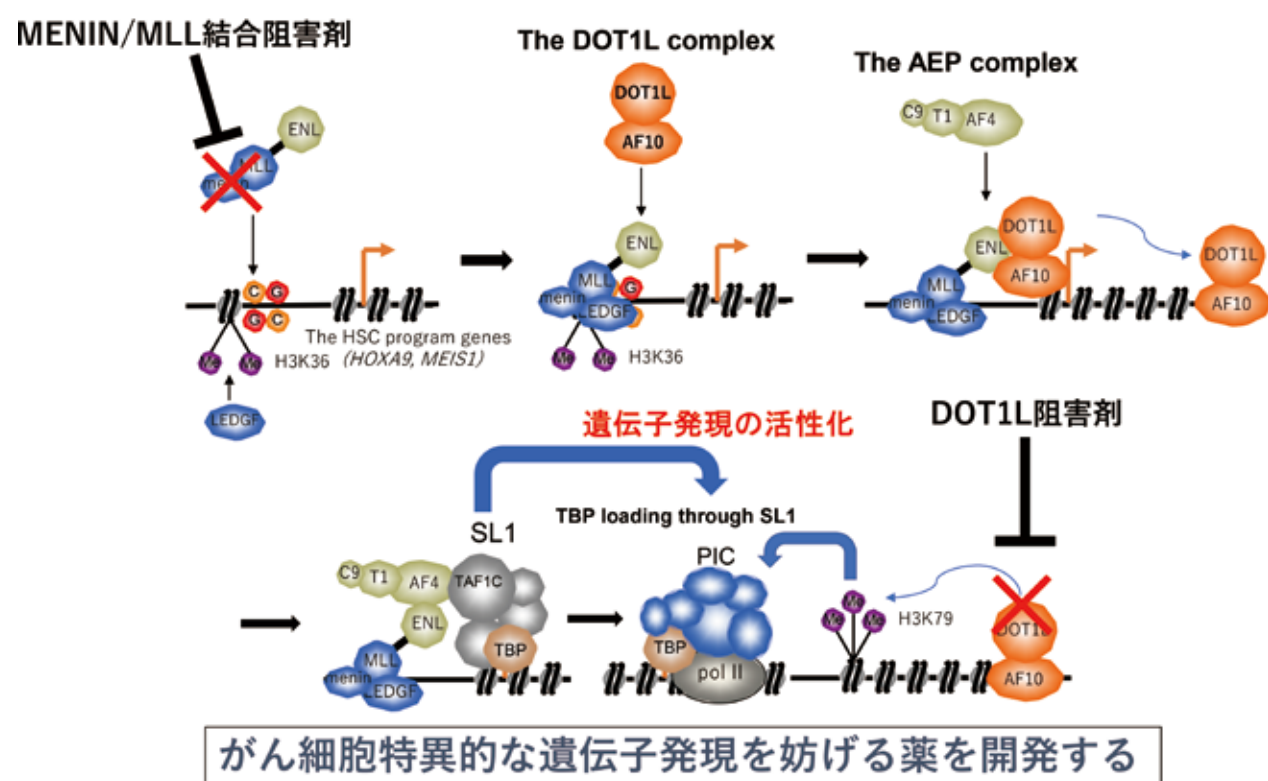
### 提携可能な研究技術

- ◆ 正常免疫マウスにおける白血病モデル
- ◆ 初代培養骨髄前駆細胞を用いた ex vivo 培養系
- ◆ 独自に開発した高感度クロマチン免疫沈降法

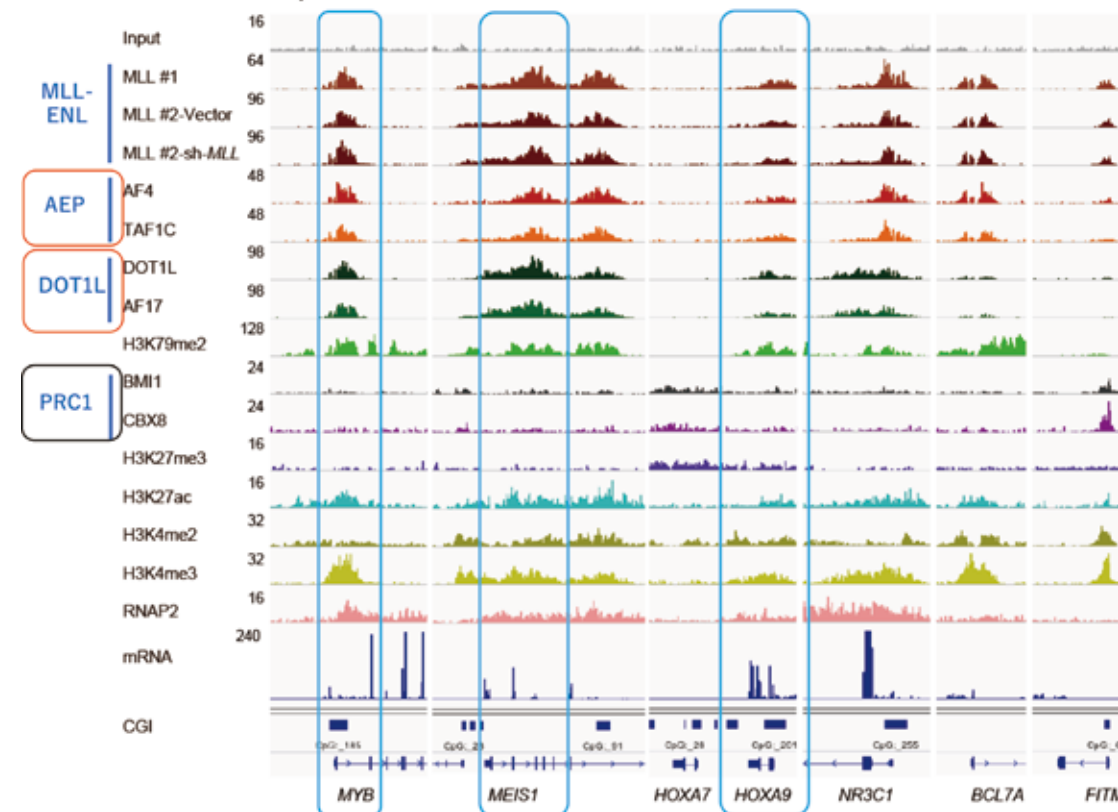
### 研究の展望

難治性の白血病を引き起こす様々な発がんドライバー遺伝子を導入した細胞を用いて、マウス白血病発症モデルを構築しています。我々独自の技術を駆使して、詳細なメカニズムを明らかにすることで、現行の治療法で完治できない悪性度の高い白血病に対する新しい治療薬を届けたいと思っています。

## MLLキメラが引き起こす白血病に対する分子標的薬の開発



## ChIP-seq法によるMLL-ENL複合体の局在解析



# 核酸生合成経路阻害剤の開発

## 核酸再利用経路阻害による新規治療法の開発



牧野嶋 秀樹  
鶴岡連携研究拠点 がんメタボロミクス研究室 牧野嶋チーム チームリーダー

e-mail : hmakinoshima@east.ncc.go.jp  
URL : https://www.tml.ncc.go.jp/makinoshima



- ▶ 核酸再利用経路を阻害する標的遺伝子の同定
- ▶ 小細胞肺癌症例における標的遺伝子の発現量解析
- ▶ 担癌マウスにおける標的遺伝子阻害の妥当性検証

### 研究背景

核酸の生合成経路には、新規生合成経路と再利用経路の2種類が知られています。新規生合成経路を阻害する葉酸代謝拮抗薬は医薬品として承認されていますが、再利用経路を阻害する医薬品はいまだに承認されていません。また、がん患者の血中核酸濃度が高値であり、死滅したがん細胞から放出された核酸が周囲のがん細胞に取り込まれ再利用されていることから、核酸の再利用経路阻害剤の開発が望まれています。当チームでは、小細胞肺癌の細胞株、担癌マウスや臨床検体を用いて、核酸再利用経路を阻害する新規治療法開発を目指した研究を実施しています。

### 研究の特徴

小細胞肺癌（SCLC）の臨床検体を免疫組織化学染色で解析したところ、再利用経路を担う HPRT1 の発現が高い症例が 86% 存在することが判明しました。葉酸拮抗阻害剤単独では効果が認められなかった小細胞肺癌細胞株において、HPRT1 をノックアウトしたところ、葉酸拮抗阻害剤の効果が認められました。また、HPRT1 ノックアウト細胞株の担癌マウスに葉酸拮抗阻害剤を投与すると、顕著な細胞増殖抑制効果が認められました。以上のことから、2種類の核酸生合成経路を同時に阻害することが重要であることが示唆されました。

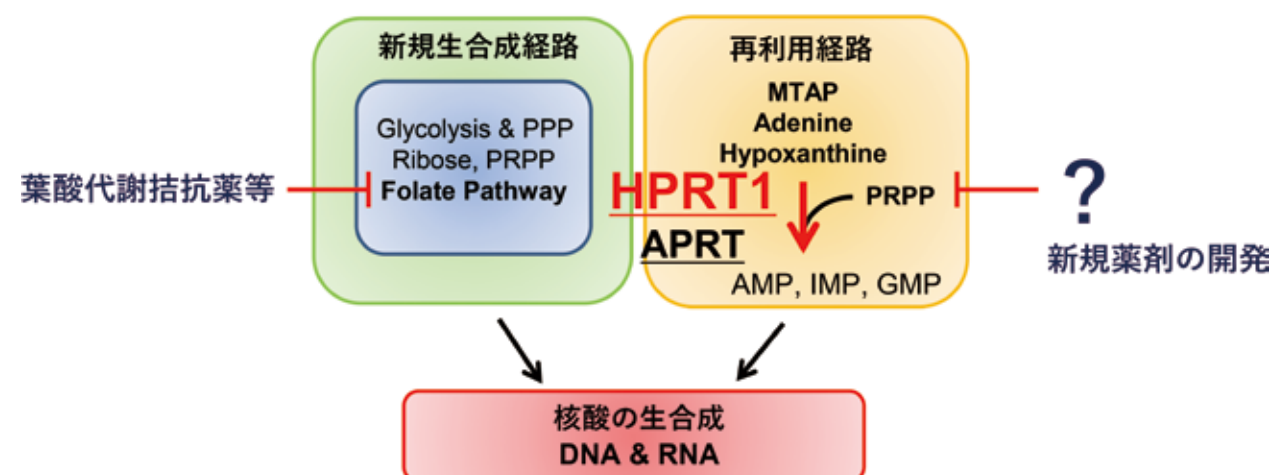
### 提携可能な研究技術

- ◆ HPRT1 遺伝子がノックアウトされた小細胞肺癌細胞株
- ◆ GC-MS を用いるメタボローム解析

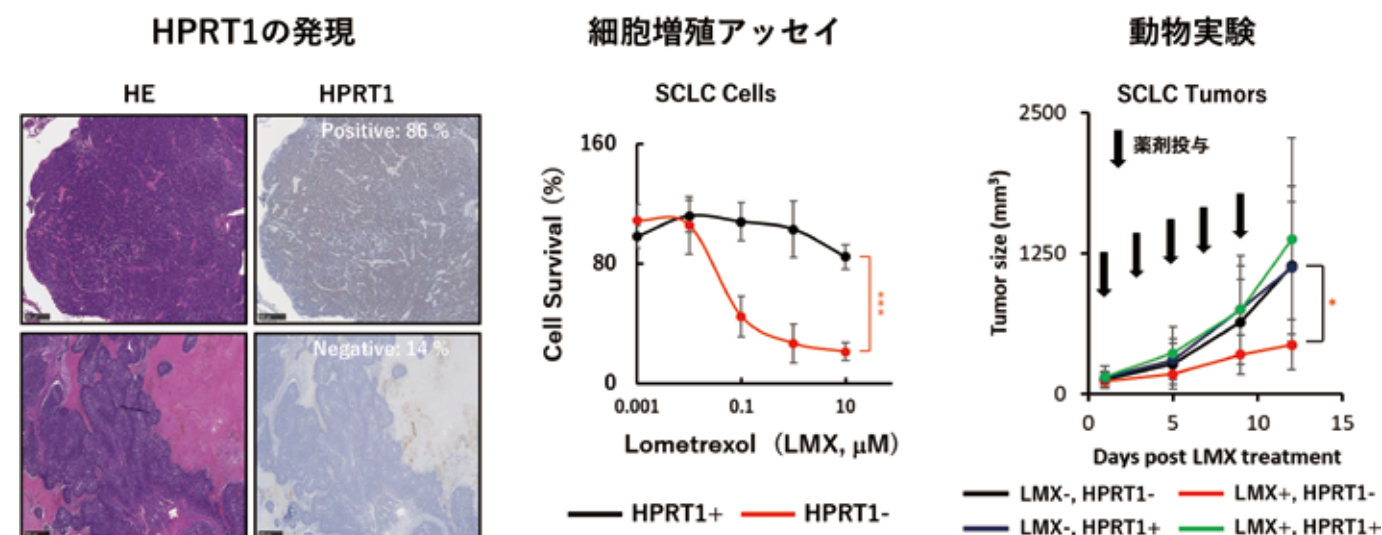
### 研究の展望

核酸生合成再利用経路の研究はあまり進んでいません。HPRT1 に対する標的妥当性の更なる検証を進めながら、これまでのがんメタボローム研究成果を抗がん剤耐性獲得機構の解明や再利用経路を阻害する医薬品開発に結び付けていきたいと考えています。

## がんの核酸代謝に対する薬剤開発戦略



## HPRT1発現と遺伝子欠失による薬剤感受性試験





## 基本情報

設立	2012年 9月 1日
センター長	落合 淳志
沿革	<p>2005年 10月 国立がん研究センター東病院に臨床開発センター設置</p> <p>2008年 4月 同センター内に臨床試験支援室を開設。医師主導臨床試験の支援体制を整備</p> <p>2011年 7月 厚生労働省の「早期・探索的臨床試験拠点整備事業」に選定され、東病院・臨床開発センターと中央病院・研究所との緊密な連携のもと、がんの新薬開発拠点としてPhase 1センターを設立。企業主導・医師主導によるFIH試験の実施など多数の開発研究を開始</p> <p>2012年 7月 先端医療開発支援室を開設。本格的なTR支援体制を構築</p> <p>2012年 9月 早期・探索臨床研究センター（EPOC）を設置</p> <p>2015年 4月 臨床開発センターと早期・探索臨床研究センターを統合し、先端医療開発センター（NCC-EPOC）として改編。大津敦（現・国立がん研究センター東病院長）がセンター長に就任</p> <p>2016年 5月 創薬概念の実証を目指した非臨床試験ならびに早期・探索的な臨床TR研究に注力できる組織改変を実施。落合淳志がセンター長に就任</p> <p>2019年 5月 湘南ヘルスイノベーションパーク、米国ボストン ベス・イスラエル・ディーコネス・メディカル・センター・がんセンターそれぞれと研究協力に関する覚書を締結</p> <p>2019年 6月 みらかホールディングスおよび三井不動産とともに次世代医療技術・ヘルスケアサービス開発のための連携・協力に向けた基本協定書を締結</p>

活動内容 **がん (Cancer) の治癒 (Cure) 及び克服 (Conquer) (Conquer and Cure Cancer= “3C”)** を目指して、がんの医薬品や医療機器の開発に向けたシーズ探索から前臨床、早期臨床試験までを一貫して支援・実施

- ◆国立がん研究センター東・中央病院、研究所と横断的なTR研究の推進体制の構築
- ◆品質管理された臨床サンプルや臨床情報をもとにしたTR研究の推進
- ◆難治がんや治療抵抗性がんの病態解明
- ◆支持療法におけるアンメットメディカルニーズに応える治療標的探索や医療機器開発
- ◆国立がん研究センター内外のシーズに対する開発計画の立案
- ◆効率的な産学連携システムによるシーズ開発の加速
- ◆医療開発研究に関わるグローバル人材の育成

## 所在地/アクセス



柏キャンパス(東病院/先端医療開発センター)  
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1  
電話:04-7133-1111(代)



築地キャンパス(中央病院/研究所)  
〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1  
電話:03-3542-2511(代)

