

OPEN CAMPUS

For Young Researchers, Clinicians & Students



患者さんに届くがん研究を世界に発信する



国立研究開発法人
国立がん研究センター
National Cancer Center Japan

目次

研究所長挨拶	2
研究室紹介	3
分子病理分野	4
細胞情報学分野	5
腫瘍生物学分野	6
造血器腫瘍研究分野	7
がん幹細胞研究分野	8
がんゲノミクス研究分野	9
ゲノム生物学研究分野	10
脳腫瘍連携研究分野	11
分子腫瘍学分野	12
生物情報学分野	13
ゲノム解析基盤開発分野	14
がん患者病態生理研究分野	15
がん治療学研究分野	16
分子薬理研究分野	17
希少がん研究分野	18
腫瘍免疫研究分野	19
医療 AI 研究開発分野	20
がん進展研究分野	21
分子発がん研究ユニット	22
基礎腫瘍学ユニット	23
分子遺伝学ユニット	24
ゲノム安定性制御研究ユニット	25
がん RNA 研究ユニット	26
がん細胞システム研究ユニット	27
ゲノムストレス応答学ユニット	28
病態情報学ユニット	29
基盤的臨床開発研究コアセンター (FIOC)	30
鶴岡連携研究拠点・横山チーム	31
連携大学院紹介	32
東京医科歯科大学連携大学院 NCC 腫瘍医科学分野	33
東京大学院医学系研究科 医学博士課程	36
国立大学法人長崎大学大学院医歯薬学総合研究科	37
東京慈恵会医科大学 大学院医学研究科医学系専攻 博士課程募集要項	39
慶應義塾大学 医学研究科博士課程	40
星薬科大学大学院 薬学専攻博士課程先端がん医療薬学	41
北里大学大学院 理学研究科 修士課程	42
研究棟の紹介	43

研究所長挨拶

国立がん研究センター研究所所長の間野博行と申します。本日は国立がん研究センター研究所オープンキャンパスによろしくお越しくださいました。

当研究所は、50年以上の歴史を誇り、300名近い研究者・研究補助員を擁する日本最大級のがん専門の研究機関です。私たちは、基礎研究に基づく発がん・転移機構の解明から、がんのゲノム・エピゲノムの大規模解析、さらには新しい抗がん剤・診断機器の開発まで、幅広く研究を行っています。また当研究所は国立がん研究センターの病院施設（中央病院・東病院）と密接な連携関係にありますので、



研究所の成果を直接病院で臨床試験として応用するとともに、病院での疑問を研究所で解明することが日常的に行われています。

今日は、皆さまに、当研究所の活動をご紹介しますと共に、私たちが有する様々な連携大学院制度を利用して、当研究所での研究活動により修士号・博士号の取得が可能なことも知っていただきたいと思います。本日は全体説明会の後に、個別の研究者との面談の時間を設けていますので、是非積極的にお声がけ下さい。

これを契機に、私たちと一緒にがん研究を志していただければ幸いです。どうかよろしくお願いいたします。

国立研究開発法人 国立がん研究センター
研究所所長 間野 博行

研究室紹介

分子病理分野

研究テーマ：

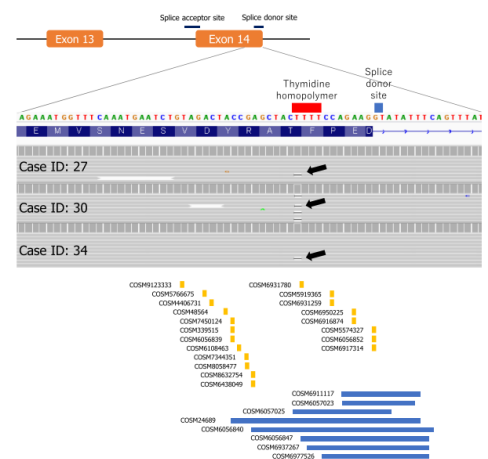
- ・ 肺癌における分子生物学的解析と発がん機構の解明
- ・ がん免疫微小環境の形成機序の解明と診断・治療薬創薬標的の同定
- ・ 消化管がん発生の遺伝子変異機序に関する研究
- ・ 頭頸部領域がんの遺伝子変異機序の解析
- ・ 腫瘍の臓器横断的分子生物学的解析・希少がんの解析

連絡先：谷田部恭分野長 email: yyatabe@ncc.go.jp

ヒト遺伝子が全て解読されたのは2000年のことでしたが、近年の腫瘍生物学の進歩は目覚ましく、これまで多くの腫瘍関連遺伝子の変異が明らかにされてきました。さらに、この成果をもとに多くの分子標的治療薬が開発されつつあり、すでにいくつかの特定の遺伝子変異を有する腫瘍に対して、特異的に高い効果を示す薬剤が臨床の場で利用されています。病理診断はこれらの分子標的治療薬の適用選択に重要な役割を果たしており、現在ではこれまでの古典的な組織形態学に加えて、さまざまなタンパク発現や遺伝子変異検索の結果をもとにした分子病理診断が臨床の場でも行われるようになってきました。次世代シーケンサーに代表される多くの分子病理学的手法の開発と応用は急速に進んでおり、臨床の場で日常的に利用されています。

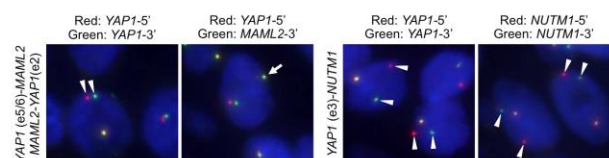
分子病理分野のスタッフの多くは中央病院・病理診断科を兼任しており、臨床の場における病理診断の過程で生まれた問題や疑問をもとに、発がんの分子メカニズムを解析し、これを診断と治療の場に feedback することを目指して研究を行っています。さらに、臨床と基礎研究の双方に関わる立場から、がんゲノム医療などを通じて臨床の場で得られる多くの解析結果をもとに、幅広く腫瘍の特性に関する理解を得るとともに、基礎研究で得られた成果の実臨床への導入を進めていくことも、私達研究室の大切な使命と考えています。

現在、私達の研究室では、実際の臨床の場において診断の対象としている腫瘍発生の分子機構の解析や、補助診断の開発を行っています。病理医の最も得意とする免疫組織化学や in situ hybridization などの組織形態学的な手法や、次世代シーケンサーによる変異・発現解析を利用した臨床検体の解析を中心に研究を進めています。近年の成果としては希少皮膚悪性腫瘍における新規融合遺伝子の同定等が挙げられます。分子異常に着目した治療選択が行われる現状を考慮して、臓器横断的な観点からの検索を行う一方、各スタッフの専門領域である肺、肝胆膵、頭頸部、消化管の腫瘍には特に力を入れており、中央病院で得られる国内有数の症例数を活かした研究を展開しています。



J Thorac Oncol
2021;16:2133-2138

Fusion Type	Poroma (n = 104)	Porocarcinoma (n = 11)
YAP1-MAML2 fusions		
YAP1 exon 1-MAML2 exon 2-5	16 (15.4%)	1 (9.1%)
YAP1 exon 1-5-MAML2 exon 2-5	55 (52.9%)	0
YAP1 exon 1-6-MAML2 exon 2-5		
MAML2-YAP1 fusions		
MAML2 exon 1-YAP1 exon 2-9	9 (8.7%)	0
MAML2 exon 1-YAP1 exon 7-9	39 (37.5%)	0
YAP1-NUTM1 fusions		
YAP1 exon 1-3-NUTM1 exon 2-7	21 (20.2%)	5 (45.5%)
YAP1 exon 1-4-NUTM1 exon 2-7		
YAP1 exon 1-2-NUTM1 exon 4-7	0	1 (9.1%)
WWTR1-NUTM1 fusion		
WWTR1 exon 1-3-NUTM1 exon 2-7	1 (1.0%)	0



JCI. 129:3827; 2019

細胞情報学分野

研究テーマ：

- ・網羅的ゲノム解析による発がん機構の解明と分子標的薬の開発
- ・ターゲット遺伝子パネル開発およびリキッドバイオプシーへの応用
- ・ゲノム変異の臨床的意義を解明するハイスループット機能解析法の開発
- ・マルチオミックス解析パイプラインの開発

連絡先：高阪真路分野長 email: skohsaka@ncc.go.jp

がんはゲノムの不安定性を利用して次々とランダムなゲノム変異を蓄積し、ダーウィンの進化論のように clonal evolution を繰り返して発症すると考えられます。私たちは、そのような「がん」に対して特効薬を開発するためには、個々のがん種における本質的な発がん原因分子を同定して、それを標的とする薬剤を開発することが有効であろうと予想しました。そこで難治性であり、かつ病態解明が困難であるスキルス胃癌について、腹膜播種による腹水細胞を用いた全ゲノム解析を行ったところ、約半数に今までにない治療標的を同定することに成功しました(図1、*Nature cancer* 2:962)。さらに、腹水中のがん細胞から樹立した細胞株を用いて腹膜播種モデルマウスを作成し、各阻害剤を投与したところ、がん細胞の増殖抑制または腹膜播種の消失を確認しました。

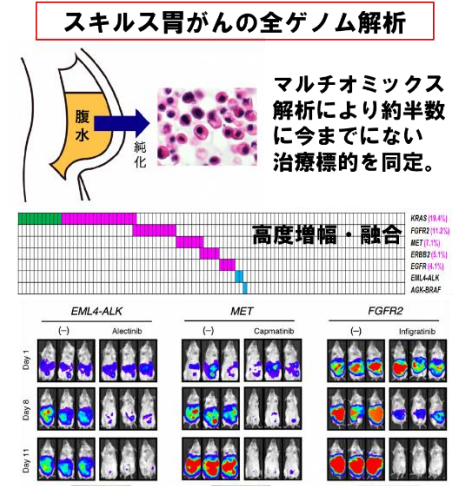
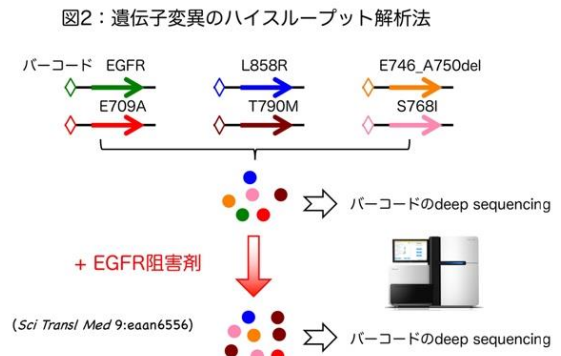


図1 阻害剤投与で治療効果があった！

また私たちは、がんゲノム医療の実用化にも積極的に取り組んでいます。ゲノム医療のためには、発がん関連遺伝子数百個の配列異常を次世代シーケンサーを用いて調べることが必要ですが、私たちは臨床試料から DNA と RNA のどちらも抽出して解析する独自のターゲット遺伝子パネル「TOP パネル」を開発しました。これを用いて、ほぼ全ての固形腫瘍、肉腫のがん関連遺伝子異常を一度の解析で明らかにすることが可能です。さらに血液中を流れる遊離核酸や循環腫瘍細胞を用いたリキッドバイオプシーへの応用も行っています。またこうして見つかる無数の遺伝子変異のどれが発がんに寄与するのか、薬剤耐性の原因なのかをハイスループットに解析する独自の手法も開発することに成功しました(図2、*Sci Transl Med* 9:eaan6556)。本手法を様々ながん関連遺伝子の 1000 種類以上の意義不明変異 (variants of unknown significance: VUS) に応用したところ、これら VUS の多くが発がんに関わっていることが明らかになりました (*Nat Commun* 11:2573)。



さらに私たちは、バイオインフォマティクスを駆使して疾患の原因遺伝子の同定や発がん機構の解明を行っています。近年は様々な解析ツールが開発されて容易に使える恵まれた環境ではありますが、自分たちが考えている仮説を捉えるための適切なツールがあるとは限りません。実現できそうなツールが無ければ作成する！をモットーに研究を進めています。例えば、アレル別のコピー数解析ツール (in-house) や、FFPE エラー除去ツール MicroSEC (*Commun Biol* 4:1396)、ゲノム医療における融合遺伝子検出ツール (*Cancer Sci* 110:1464)、その他解析に役立つラボ秘伝の虎の巻(!?) など、ウエットだけでなくドライ技術も高めてがん基礎研究の発展を試みています。

以上の様に私たちは、がんの基礎研究から応用研究まで幅広く行うことで、実際のがん患者さんの救命に役立ちたいと考えています。

腫瘍生物学分野

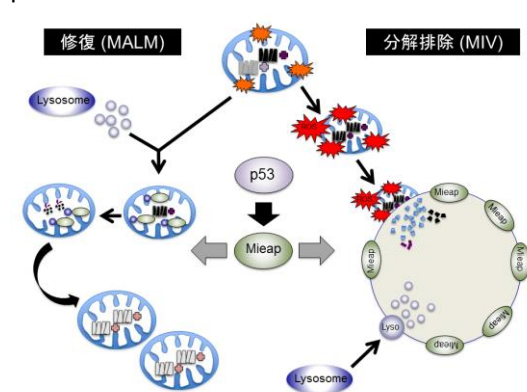
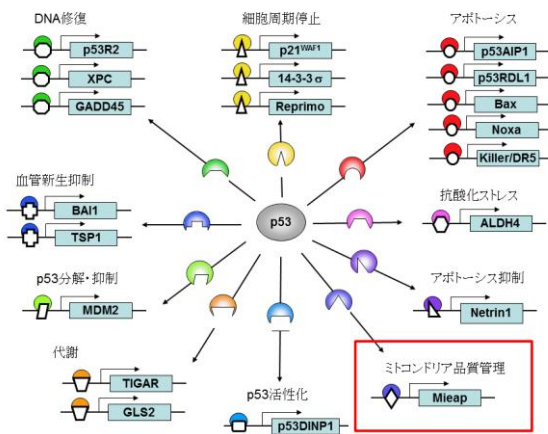
研究テーマ：

- ・ p53/Mieap 制御性ミトコンドリア品質管理機構のメカニズムに関する研究
- ・ Mieap ノックアウトマウスを用いたがんモデルマウスの研究
- ・ 臨床がん組織における p53/Mieap 制御性ミトコンドリア品質管理機構の異常とその意義に関する研究
- ・ がんの特徴的な異常ミトコンドリアを標的とした新しいがん予防・診断・治療法の開発に関する研究

連絡先：荒川博文分野長 email:harakawa@ncc.go.jp

品質不良なミトコンドリアの蓄積は、ミトコンドリアの機能不全を引き起こし、がん・神経変成疾患・老化をはじめとした様々な疾患や細胞機能低下の原因となる。しかしながら、ミトコンドリアの品質管理がどのように行われているかは、永らく不明であった。分野長の荒川は長年 p53 標的遺伝子研究に取り組み、細胞死や DNA 修復、血管新生抑制などに関わる遺伝子を同定し報告してきた (Cell 2000, Nature 2000, Molecular Cell 2001, Nature Cell Biology 2003, Nature Genetics 2003, Nature Reviews Cancer 2004, Nature Genetics 2007, Cancer Research 2007) (右図)。最終的にこの一連の研究の中で、最も重要な p53 標的遺伝子として

Mieap (Mitochondria-eating protein: ミトコンドリアを食べるタンパク質) 遺伝子を発見し、p53 のがん抑制機能として全く新しいメカニズムを発見するに至った (PLoS ONE 6: e16054, 2011)



(PLoS ONE 6: e16060, 2011) (実験医学 2012 年 6 月号特集「ミトコンドリアのヒト疾患学」 vol.30, No. 9, p1407-1417) (左図)。

様々ながん種のパターンを用いた「臨床がんレベルの解析」から、大腸がん・胃がん・乳がんなどのがん組織において、Mieap 制御性ミトコンドリア品質管理機構は高頻度に不活性化されていることを見いだした (Oncogenesis. 5: e181, 2016)。また「個体レベルの解析」において、Mieap ノックアウトマウスを作成して、大腸がんモデルマウスである ApcMin/+マウスと交配させ、Mieap 欠損 ApcMin/+マウスを作成したところ、

Mieap 欠損 ApcMin/+マウスの小腸及び大腸においては消化管腫瘍の顕著な発生数の増加や腫瘍の悪性化・がん化の著しい促進が認められた (Scientific Reports. 5: 12472, 2015)。さらに、Mieap 欠損 ApcMin/+マウスの腫瘍においては、異常ミトコンドリアの集積とそこから発生する酸化ストレスの増加を認めた。これらの結果から、がん細胞には Mieap 制御性ミトコンドリア品質管理機構の破綻によって異常ミトコンドリアが集積しており、この「がん細胞特異的に集積した異常ミトコンドリア」は、がんの発生・悪性化・増殖・浸潤・転移における driving force として働いている可能性が高い。当分野では、我々が世界に先駆けて発見したこの Mieap 制御性ミトコンドリア品質管理機構について、そのメカニズムに関する「細胞レベルの研究」、がんモデルマウスを用いた「個体レベルの研究」、臨床検体を用いた「臨床がんレベルの研究」を一体的に推進し、独自のアプローチによるがん本態解明を加速し、その成果を応用した新しいがんの予防・診断・治療法の開発を目指している。

造血器腫瘍研究分野

研究テーマ：

- ・ エピゲノム・代謝異常による白血病発症機構の解析
- ・ がん幹細胞性制御メカニズムの解析
- ・ 独自の研究成果を基盤とした分子標的治療薬の開発

連絡先：北林一生分野長 email:ikitabay@ncc.go.jp

がん研究の進展により様々な治療法が開発され、かつては不治の病と呼ばれたがんが治療可能な病気になりつつあります。しかし、治療によりがんが小さくなって一見治癒したと思われる様な場合にも、しばしば再発することがあり、再発の有無が生死を大きく左右します。再発の原因の1つが治療後にわずかに残ってしまうがん幹細胞です。がん幹細胞はがんを再生する能力のある、がんのもとになる細胞です。特に休眠期の癌幹細胞は多くの治療法に対しがん幹細胞は抵抗性を示すため、治療後にわずかに残存していることがあり、たとえ少数であってもがん幹細胞が残ると、がんが再発してしまいます。そのため、がん幹細胞を完全に除去することが、がんの治癒には重要です(図1)。私たちはヒストンメチル化酵素である EZH1 と EZH2 が、がん幹細胞の生存に必須であり、これらを阻害することによりがん幹細胞が消失することを発見しました。さらに、EZH1/2 の両方を阻害する薬が白血病やリンパ腫、多発性骨髄腫などの血液のがんに有効であることを明らかにしました。現在、臨床試験によりこれらの患者さんへの有効性を確認しています。

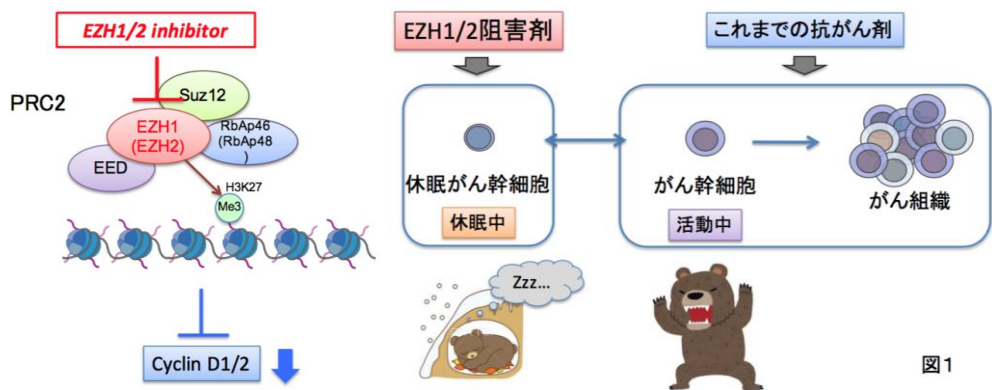


図1

現在のがん治療のもう一つの問題点は、がん治療には多くの場合に大きな副作用があり、患者さんが大変苦しい思いをしなければならないことです。また、副作用が重篤な場合には治療を中止しなければならないこともあります。このような副作用は、これまでの抗がん剤(分子標的薬を含む)が、がん細胞により強く作用するけれども、正常細胞にも多少は作用してしまうことによるものでした。白血病や悪性脳腫瘍などで発現する変異型イソクエン酸脱水素酵素 IDH1 は正常の IDH1 とは異なる、完全にがん特異的な活性を持ちます。そのため、変異型 IDH1 阻害剤はがん細胞だけに作用し、正常細胞には作用せず、副作用が少ないことが期待されます(図2)。私たちは、がん特異的に発現する変異型 IDH1 が、がんの増殖や生存に必須であることを発見し、変異型 IDH1 が、がんの治療標的として有効であることを発見しました。これらの結果を基盤として、変異型 IDH1 を特異的に阻害する薬を開発し、変異型 IDH1 を発現する白血病や悪性脳腫瘍、軟骨肉腫の増殖を抑制することを明らかにしました。現在、臨床試験により患者さんへの有効性を確認しています。

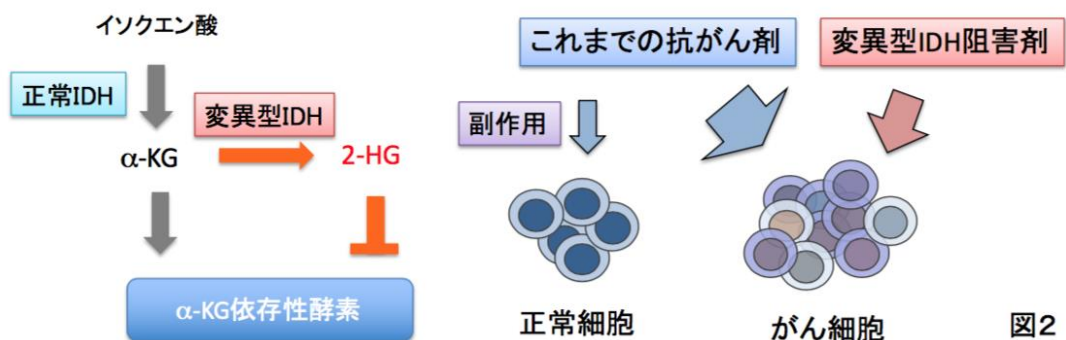


図2

がん幹細胞研究分野

研究テーマ：

- ・ RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ活性の生化学
- ・ RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ活性とがん、幹細胞の維持における役割の解明
- ・ RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ活性阻害剤による新規がん治療法の開発

連絡先：増富健吉 分野長 email:kmasutom@ncc.go.jp

がんは、正常な細胞において、がん化を促進する癌遺伝子やがん化を抑制する癌抑制遺伝子の異常が、複数積み重なって発症することが知られています。約 20 年前から、テロメラーゼとして知られる TERT 遺伝子の異常発現が、がんの発生・増殖に関わることが明らかになっていました。テロメラーゼとは、遺伝子情報が記されている染色体 DNA の安定性に重要な酵素であり、細胞の老化や不死化あるいは幹細胞の維持に深く関わっています。TERT は、正常な細胞では、様々な細胞に分化する能力を持つ幹細胞や生殖細胞など、限られた細胞でしか作られていません。一方、無限増殖するがん細胞では、TERT の異常な増加が起こり、不死化を獲得していることが知られています。しかし、TERT によるがんの発生・増殖の詳細なメカニズムは、まだ明らかになっていません。

私たちは、TERT が“テロメラーゼ”としての機能以外に、“RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ”としても機能することを発見しました（図 1）。TERT の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ活性は、肝臓がんや膵臓がんのうちでも悪性度が高いものほど活発であり、その機能を保持するスイッチとして TERT タンパク質のリン酸化が重要であることを明らかにしました。さらに、TERT の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼとしての酵素活性が、腫瘍形成を促進することを明らかにしました（図 1）。現在、どのような RNA に対して、TERT が RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ活性を示すのか、また、それが如何にして発がんに寄与するのかということに着目して、がん細胞における RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ活性の生理学的意義の解明に取り組んでいます。

また、TERT の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ活性を阻害した際に、効率的にがん細胞が死滅することを発見しました（図 2）。現在、TERT の持つ RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの機能を、特異的に阻害する薬の開発を進めています。TERT の異常発現が、がんの発生・増殖に重要であることが知られているいくつかのがん種で、新たな治療方法の開発を進めています。

(参考文献)

Maida et al. *Nature* 2009
Okamoto et al. *PNAS* 2012
Maida et al. *Mol Cell Biol* 2014
Yasukawa et al. *Nat Commun* 2020
Matsuda et al. *J Pathol* 2022.

当分野の研究に興味をお持ちの方へ

哺乳類細胞における RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ活性の生理学的意義は、まだまだ明らかにされていません。このような RNA の生物学や、テロメラーゼの新規機能などの研究分野に興味をお持ちの方は遠慮なくお問い合わせください。

図1

TERTが持つ2つの酵素活性

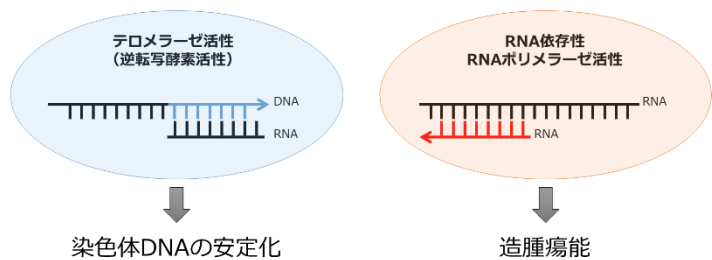
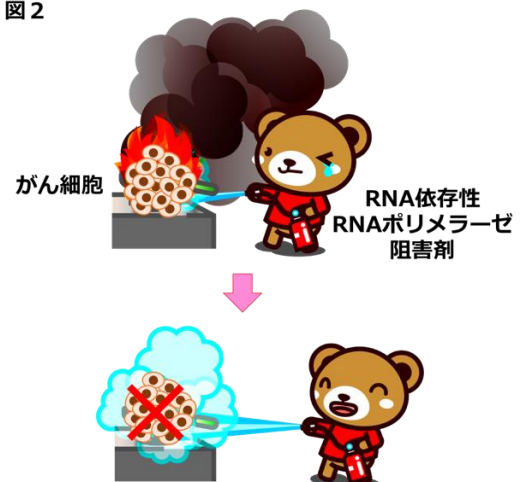


図2



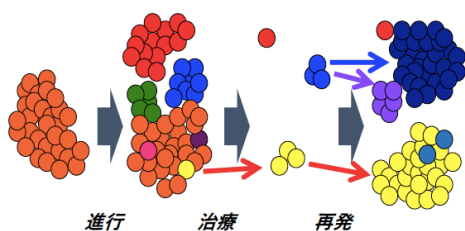
がんゲノミクス研究分野

研究テーマ：

- ・ 国際連携を含めた大規模ながんゲノム解読
- ・ ゲノム解析の臨床応用と次のゲノム医療への展開
- ・ がんゲノム・エピゲノム情報解析手法開発

連絡先：柴田 龍弘分野長 email:tashibat@ncc.go.jp

がんゲノム：進化しつづける強靱なエコシステムの原動力



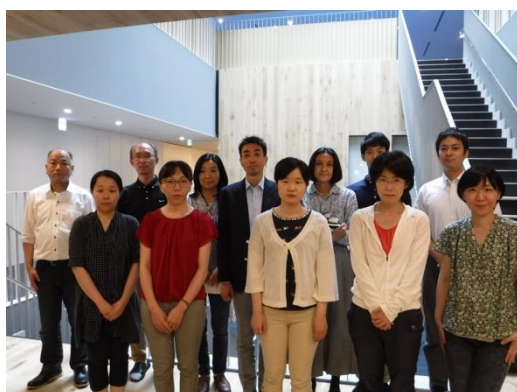
がんとは、ゲノム異常の発生・蓄積により誕生した腫瘍細胞が、更にゲノムを変えながら、治療を含めた様々な環境変化へ適応するためにクローン進化を続ける疾患と捉えられます。がん細胞のゲノムは時空間的に変化し、周囲微小環境も巻き込みながら、適応における局所最適化を目指す多様なクローン集団で形成されるロバスタなエコシステムを駆動する原動力となっています(実験医学増刊号 Vol. 32, 2014、実験医学増刊号 Vol36, No.2, 2018)。

自己中心的な非自己性：腫瘍免疫とがんゲノム

一方でゲノム異常の蓄積に伴い、がん細胞では正常細胞からかけ離れた「非自己性」が増強されています。こうした非自己性を保有した細胞は本来ならば宿主免疫機構によって監視・除去されるはずですが、がんは更なるゲノム改変や免疫環境編集により免疫監視を回避するといった、いわば「自己中心的な非自己性」と言うべきユニークな特質を持っています。(実験医学 Vol.35, No.4, 2017)



本研究分野が目指すもの



がんゲノミクス研究分野は、病理組織学的知識を基盤としながら、第2・第3世代高速シーケンサー等最新のゲノム解析技術を駆使し、本邦やアジアで重要な難治がん(肝臓がん・胆道がん・胃がん等)や希少がん(肉腫・成人T細胞白血病・小児腫瘍等)を主要な研究対象として、がんゲノム・エピゲノム・遺伝子発現の包括的な解析を進めています。同時に国際がんゲノム研究共同体(International Cancer Genome Consortium: ICGC)や、がん変異シグネチャー解析国際プロジェクト(Mutograph project)に日本の代表グループとして参加するなど、国際的な貢献も果たしています。新たながん関連遺伝子の同定や免疫微小環境までを視野に入れた新規治療標的・バイオマーカーの同定、変異シグネチャー解析による発がん要因の推定、がんゲノム多様性の全体像解明といった研究によって、がんの病態を分子遺伝学的に理解し、全ゲノム情報を活用したがんの個別化医療(治療・診断・予防)やがんの多様性の克服に向けた新たな突破口を開くことを目的として研究を進めています。

ゲノム生物学研究分野

研究テーマ：

- ・ RET キナーゼなど、がん細胞に生じる多様な遺伝子の変異の意義付け
- ・ 全ゲノムシーケンス解析による新規治療・予防標的遺伝子の同定

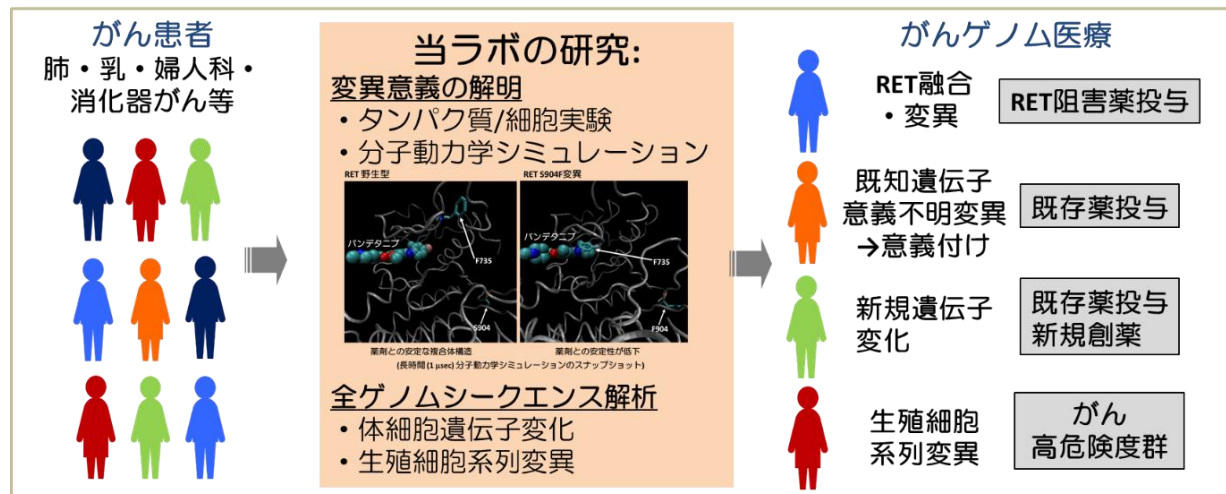
連絡先：河野隆志分野長 email: tkkohno@ncc.go.jp

ゲノム生物学研究分野では、がん細胞やがん患者のゲノム変化を把握し、その意義を明らかにすることで、肺・乳・婦人科・消化器がん等のゲノム医療を推進するためのシーズを同定しています。

私たちは RET キナーゼ遺伝子融合が肺腺がんの 2% に存在することを発見し、また、治療により生じる耐性変異の分子機構や耐性克服薬剤を明らかにすることで、RET キナーゼ阻害剤を用いた肺がん治療法の実装(セルパカチニブ 2021.12 月保険収載)に貢献しました。現在は、肺がんや乳・婦人科がんの全ゲノムシーケンスデータの in silico 解析による重要な遺伝子変化の同定、精製タンパク質や細胞の実験や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、遺伝子変異の病的・臨床的意義の解明を進めています。

また、各人のゲノムには個人差や変異が存在します。当ラボは、アジア人に多い EGFR 遺伝子変異陽性の肺腺がんへのなりやすさに HLA-DPB1 遺伝子型が関係することを突き止めました。現在、若年発症した肺・乳・婦人科がん・消化器がんについて、生殖細胞系列の全ゲノムシーケンス解析を行うことで、高危険度群の把握・がんの予防・早期発見に役立つ新しい遺伝子群の同定を進めています。

若手医師、製薬企業等、大学院生(博士課程)の方、ぜひ、当ラボの研究に御参画ください。



- ・ Kohno T et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med*, 18:3 75-377, 2012.
- ・ Shiraishi K et al. Association of variations in HLA class II and other loci with susceptibility to EGFR-mutated lung adenocarcinoma. *Nat Commun*. 7: 12451, 2016.
- ・ Nakaoku T et al. A secondary RET mutation in the activation loop conferring resistance to vandetanib. *Nat Commun*. 9: 625, 2018.
- ・ Watanabe T et al. Simple prediction model for homologous recombination deficiency in breast cancers in adolescents and young adults. *Breast Cancer Res Treat*. 182:491-502, 2020.
- ・ Arakawa A et al. Vaginal transmission of cancer from mothers with cervical cancer to infants. *N Engl J Med*. 384(1):42-50, 2021.
- ・ 河野隆志. 全ゲノムシーケンス解析の臨床応用に向けた取り組み. *腫瘍内科*. 29(1) 120-124, 2022.

脳腫瘍連携研究分野

研究テーマ：

- ・ 原発性脳腫瘍の全ゲノム解析
- ・ 髄芽腫における U1 snRNA 変異のメカニズムの解明
- ・ 神経膠腫における腫瘍内多様性の解明 など

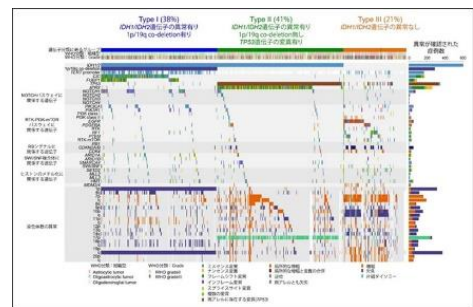
連絡先：鈴木啓道分野長 email: hiromics@ncc.go.jp

脳腫瘍は治療が非常に困難な疾患であり新しい治療の開発が望まれています。近年のシーケンス技術の著しい進歩により、様々な悪性腫瘍に対して網羅的なシーケンス解析が行われております。当研究室では最先端のシーケンス技術・解析技術を用いて、脳腫瘍を中心に新規の治療標的の同定や病態の解明を行っております。

当研究室での主な研究プロジェクト

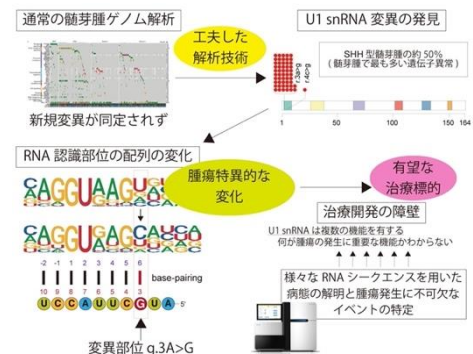
1. 原発性脳腫瘍の全ゲノム解析

近年、様々な原発性脳腫瘍に対して網羅的な遺伝子解析が行われ、遺伝子異常に基づいた分類が導入されつつあります。我々は神経膠腫や髄芽腫の全ゲノム解析を行い、WHO 脳腫瘍分類にも使用されている成果を報告してきました。現在は AMED の支援を受け、希少がんに対する全ゲノム解析を行う日本のビッグ国家プロジェクトの一角を担っており、脳腫瘍班の代表研究機関として世界最大規模の脳腫瘍コホートの全ゲノム解析を行っています。(Suzuki, H. et al. *Nat Genet*, 2015)



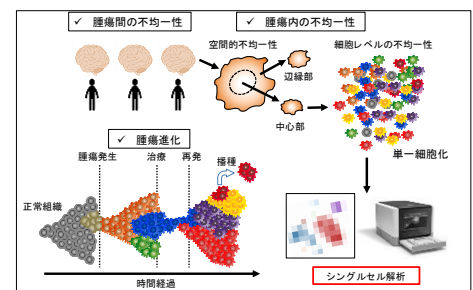
2. 髄芽腫における U1 snRNA 変異のメカニズムの解明

髄芽腫は小児において最も頻度の高い悪性脳腫瘍です。全ゲノムシーケンスデータを工夫して解析をすることで、髄芽腫にこれまで見逃されていた U1 snRNA の変異が高頻度に生じていることを発見しました。この U1 snRNA 変異がどのように髄芽腫の発生に関わるのかを解明するための様々な種類の RNA シーケンスを組み合わせた基礎研究を勧めています。(Suzuki, H. et al. *Nature*, 2019)



3. 神経膠腫における腫瘍内多様性の解明

神経膠腫の内部では腫瘍細胞、血管内皮、免疫細胞などが混在しています。この腫瘍内多様性は、治療抵抗性の要因として注目されています。私たちは、最先端のシングルセル解析技術を用いて一細胞レベルで神経膠腫の遺伝子発現やエピジェネティックな変化をマルチオミクスに解析し、神経膠腫の病態の解明を行っています。



当研究室では大規模シーケンスデータとスーパーコンピューターを用いて脳腫瘍の病態の解明を進めていきます。変異解析のみならず、ポストトランスクリプトミクス・メタボロミクス・プロテオミクスなどのマルチオミクス解析や、一細胞シーケンスなどを用いて治療抵抗性の解明や新規の異常を探索していきます。

私たちの研究にご興味のある方はお問い合わせください。バイオインフォマティクスの経験がなくても大丈夫です。強い熱意のある方・好奇心旺盛な方を歓迎します。

大学院生の方は RA 制度を用いて給与を受け取れる制度があります(基準および審査有り)。

分子腫瘍学分野

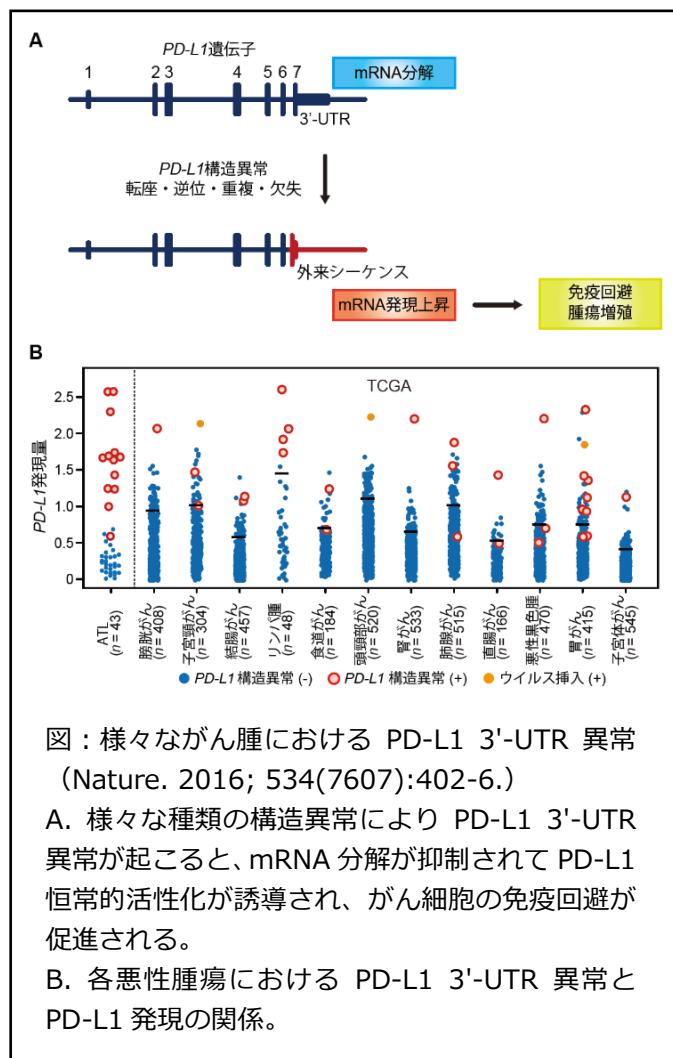
研究テーマ：

- ・網羅的遺伝子解析によるがんの遺伝子異常の全体像の解明
- ・遺伝子異常を基盤とした分子病態の解明と創薬標的の探索
- ・全がん解析による新規の遺伝子異常の探索
- ・遺伝子異常が免疫病態に与える影響の解析
- ・造血器腫瘍分野における臨床シーケンス基盤の構築

連絡先：片岡圭亮 email: kekataok@ncc.go.jp

近年、次世代シーケンス技術の発達により、様々な悪性腫瘍において遺伝子異常の全体像が明らかとなってきました。そのような流れの中で、我々は造血器腫瘍を中心として網羅的な遺伝子解析に取り組んでおり、世界に先駆けて、成人 T 細胞白血病リンパ腫などの遺伝子異常の全体像を解明し、その臨床的な意義を明らかにしてきました (K Kataoka et al., Nat Genet. 2015; 47(11):1304-15; K Kataoka et al., Blood. 2018;131(2):215-25.)。さらに、その結果に基づいて、がん横断的な解析

(全がん解析)を行い、免疫チェックポイント阻害剤の標的として注目されている PD-L1 遺伝子のゲノム異常が様々な悪性腫瘍に存在し、がん免疫からの回避に与えることを明らかにしてきました (右図, K Kataoka et al., Nature. 2016; 534(7607):402-6.)。このように、我々は次世代シーケンスによりがんの遺伝子異常の全体像を解明することによって、創薬標的やバイオマーカーとなり得る新規のがん関連遺伝子を同定すること、および、同定された遺伝子異常に基づいて、分子生物学的手法や動物モデルなどを駆使することにより、がんの分子病態を理解することを目指しています。さらに、臨床(研究)と連携して同定された遺伝子異常の臨床的な意義の確立や、臨床シーケンスなどを含めた個別化医療への応用に取り組んでいます。



図：様々ながん腫における PD-L1 3'-UTR 異常 (Nature. 2016; 534(7607):402-6.)

A. 様々な種類の構造異常により PD-L1 3'-UTR 異常が起こると、mRNA 分解が抑制されて PD-L1 恒常的活性化が誘導され、がん細胞の免疫回避が促進される。

B. 各悪性腫瘍における PD-L1 3'-UTR 異常と PD-L1 発現の関係。

分子腫瘍学分野の研究プロジェクトに興味をお持ちの方へ

当分野では、動物モデルを用いた生物学的研究や、バイオインフォマティクスを駆使したゲノム解析などに興味がある基礎研究者から、臨床シーケンスなどの橋渡し研究に興味がある臨床医まで、幅広く人材を求めています。見学も随時受け付けていますので、遠慮なく片岡までお問い合わせください。

生物情報学分野

研究テーマ：

- 1) がんゲノム医療のバイオインフォマティクス
- 2) 新しい個別化医療の理論—数値シミュレーション型および AI 型個別化医療
- 3) がんゲノム学のデータマイニングと生物情報学技術の開発

連絡先：加藤 護 分野長 email: mamkato@ncc.go.jp

本研究室の名前は“生物情報学”分野、生物情報学はカタカナ英語で言えば、“バイオインフォマティクス”です。“バイオ”と“インフォマティクス”、すなわち生物学と情報学が融合した、新興の学問分野です。専らコンピュータによる実験データ分析を通して、生物の研究をする学問分野です。当研究室では、がんを中心対象に、生物情報学を基礎から応用まで展開しています。

1) がんゲノム医療のバイオインフォマティクスでは、がんゲノム医療に必要な様々な生物情報学技術を研究します。現在のがんゲノム医療は遺伝子数が数百の遺伝子パネル検査が主流ですが、全ゲノムのがんゲノム医療に向けた情報処理技術の開発や、遺伝子異常検出ソフトウェアの人工知能化、様々な種類のがんゲノム検査のデータを標準化するデータフォーマット—CATS format をがんゲノム情報管理センターと協力して策定し、そのデータを扱うプログラムを開発したりしています。

2) がんゲノム医療で遺伝子異常が検出されたら分子標的薬の適用へと進みますが、必ずしも奏功するとは限りません。患者さんごとの奏功をより精確に予測するために、ちょうど天気予報における数値計算型天気予報と統計的な天気予報にたとえられるような、数値シミュレーション型および機械学習型の効果予測モデルを研究しています。

3) 実験研究室との共同研究も強く促進しています。実験研究室が産出する大量のがんデータを分析して新発見をするデータマイニング的研究や、実験研究室が開発した新技術データを機械学習の観点を取り入れて処理する生物情報学技術の開発を行っています。

研究をしていると通例、臨床実用の視点を失いがちになりますが、当研究室は臨床実用の視点を常に心に留めながら研究していく、ユニークな生物情報学の研究室です。臨床実用を念頭に置きながら、批判を恐れず独自の研究テーマを育て、一方、本流に乗る共同研究を進めています。最新の実験技術や解析技術を積極的に取り入れながら、世界的な視点の中で新しいがんのバイオインフォマティクスを創り出していきたいと考えています。



ゲノム解析基盤開発分野

研究テーマ：

- ・がんのゲノム変異の検出・解釈を行うための情報解析パイプラインの開発
- ・クラウドなどを用いた大量データ解析基盤の開発
- ・ゲノム・トランスクリプトームの統合的解析

連絡先：白石友一分野長 email: yuishira@ncc.go.jp

近年のハイスループット計測技術の発展により、がんが生じている種々の変異を網羅的に検出することが原理的に可能になりました。それと同時に、ノイズの中から正確かつ高感度に異常を検出するためのアルゴリズム・ソフトウェアの開発、また大量のデータ処理のためにプログラムをスーパーコンピュータ、クラウドなどの計算基盤に実装する技術など、がん研究においても情報学的技術の重要性が格段に高まってきております。

我々は、実用的ながんゲノムシーケンス解析パイプライン (Genomon)、それに付随する後天的変異の検出 (EBCall, Shiraishi et al., Nucleic Acids Research, 2013) や、構造異常の検出ツール

(GenomonSV, nanomonsv) の開発を行って来ました。開発した解析基

盤を通じて、骨髄異形成症候群について RNA スプライシング関連の遺伝子変異を世界に先駆けて見出したこと (Yoshida, Sanada, Shiraishi et al., Nature, 2011)、腎臓がんにおいてゲノム、トランスクリプトーム、メチロームの網羅的解析 (Sato, Yoshizato, Shiraishi et al, Nature Genetics, 2013)、成人 T 細胞白血病における新しい分子異常メカニズムの解明 (Kataoka, Nagata, Kitanaka, Shiraishi et al., Nature Genetics, 2015, Kataoka, Shiraishi et al., Nature, 2016) などを始め多数のがん関連遺伝子の発見に貢献してきました。

さらに、機械学習に基づく変異のパターンマイニングの方法論 (Shiraishi et al, PLoS Genetics 2015)、ベイズモデルに基づいたスプライシング変異のスクリーニング手法の開発 (Shiraishi et al., Genome Research, 2018) など種々の統計的方法論の開発、それらを使った大規模がんゲノム解析プロジェクト (PCAWG Transcriptome Core Group et al., Nature, 2020) に携わってきました。ますます発展を遂げるロングリードシーケンス技術、機械学習・クラウドといった情報技術を取り入れ、多くのがん研究者による新しい発見に貢献できる情報解析の基盤の開発をしつつ、自らも大規模解析を通じて新しい生物・医学的知見を見出していくことを目指しております。

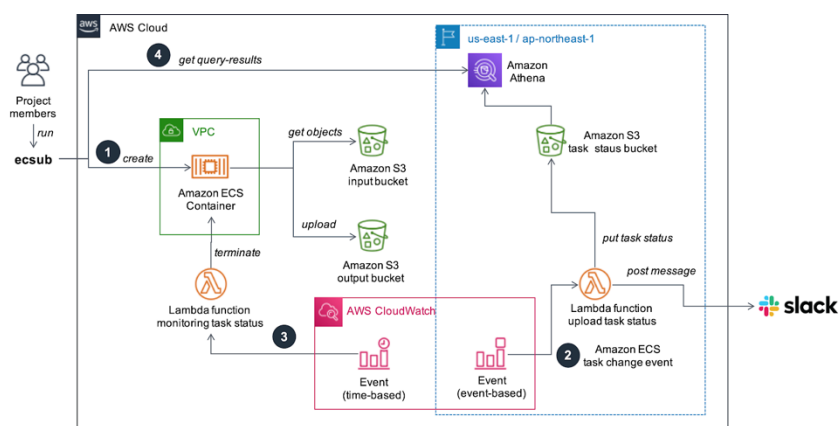


図1：クラウド上での大規模ゲノムデータの情報解析基盤

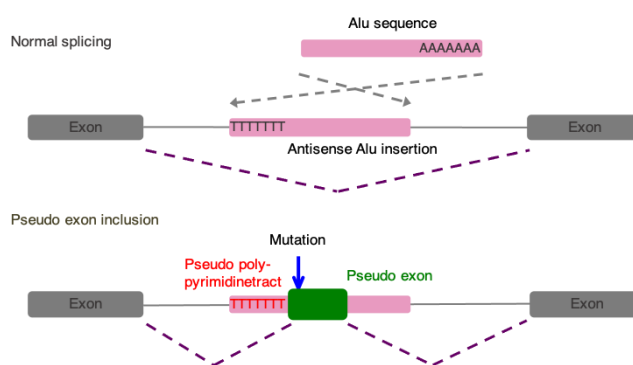


図2：Alu 配列とスプライシング変異の関係性 (Nature, 2020)

がん患者病態生理研究分野

研究テーマ：

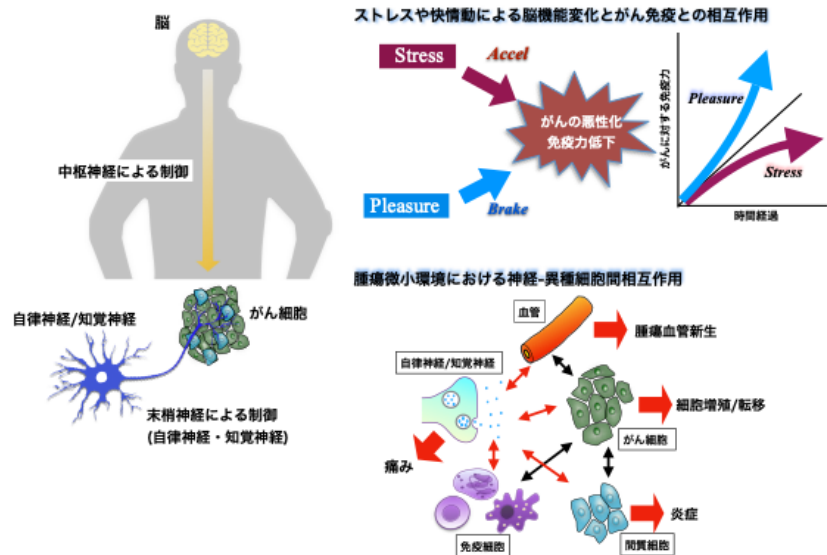
- ・ 包括的がん支持療法の基盤となる疾患複合型がん病態研究
- ・ 末梢-脳連関を基盤とした神経連関腫瘍解析
- ・ 個別がん病態薬物治療の確立に向けたトランスレーショナルリサーチ
- ・ 全身性痛みネットワークの解析
- ・ 鎮痛薬の細胞分子薬理学的研究
- ・ ヒトゲノムデータベースを利用した神経疾患特異的免疫変動の解析

連絡先：成田 年 分野長 email: minarita@ncc.go.jp

近年のがん治療の向上により、がんサバイバー人口が年々増加しています。こうした背景からも、現在では、がんを根絶させるための治療を確立することを目指すことと並行して、がんとの共生を意識したがん支持療法およびがん緩和医療の確立が強く求められるようになってきています。がん患者の背景には、疼痛疾患、糖尿病、運動障害、認知障害など、複合型の非がん性病態を発症している例も多く、がん以外の基礎疾患の影響を科学的に理解することは、有効ながん治療および良質ながん支持療法を進めていく上で大変重要です。本分野では、こうした疾患複合型がん病態研究を遂行することで、がん患者個々のがんとの共生における QOL 向上に視点をのこした前向きな次世代型のがん支持療法およびがん緩和医療の確立のためのがん病態（基礎）研究を展開しています。

一方、近年、神経によるがんの制御機構に関する基礎的な知見が散見されるようになってきました。がん細胞は、周囲の免疫細胞、間質細胞、血管細胞と相互作用しながら成長することは周知の事実ですが、それ

神経の視点から「がん病態」を包括的に解明する：“病は気から”を科学的に立証する



り込み、自身の成長や転移のために利用している可能性が考えられています。実際に、知覚神経の過敏応答を伴った激しい痛みを治療することは、抗腫瘍免疫を高め、がん治療を手助けすることが大規模臨床試験により明らかにされています。さらには、「病は気から」という諺のように、脳の機能変容によるがんの修飾機構も次第に明らかになってきています。このように、がん病態の本質を理解するためには、“神経系”の関与を除いて語ることはできません。本分野では、“神経”の視点から「がん病態」を包括的に解明することに取り組んでいます。

がん治療学研究分野

研究テーマ：

- ・難治性がんの遺伝子異常に基づいたがん治療法の開発
- ・小児がん・若年性がんのがん治療法の開発

連絡先： 荻原秀明分野長 email: hogiwaran@ncc.go.jp

がん治療学研究分野では「がんを薬で治す」ことを目指した研究に取り組んでいます。

がんの最大の特徴である遺伝子異常に着目し、それぞれのがん患者さんに特徴的な遺伝子異常に基づいた個別化がん治療法を開発することを目指しています。

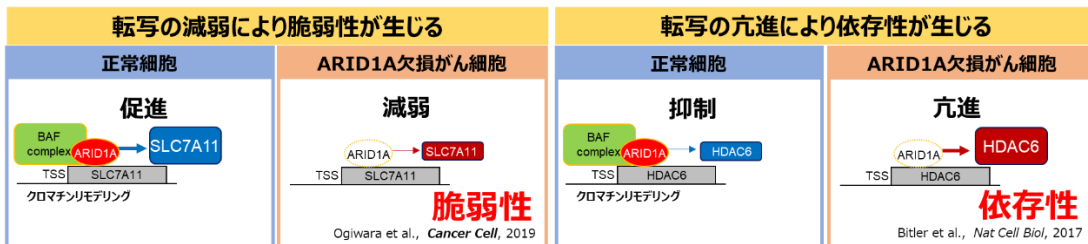
私たちの研究室では、3つのステップを踏んで、がん治療法を開発を目指しています。

- ① ある遺伝子異常をもつがんに有望な治療標的分子を見つけます。
- ② その標的分子を阻害したときに、どのようにしてがんを抑えられるかの分子メカニズムを明らかにします。
- ③ 製薬会社と協力して創薬開発を行い、臨床応用を目指します。

がんの治療法を見つけ出すだけでなく、どうしてその治療法が有効なのかを明らかにすることで、科学的根拠に基づいた有望ながん治療法を開発したいと考えています。特に、これまで治療法がなくて困っているがん患者の方々の役に立てるような革新的ながん治療法を開発を目指しています。

転写異常に起因する脆弱性や依存性は合成致死標的となる

クロマチン制御因子は転写を促進したり、抑制したりしている



正常細胞とがん細胞の違い = 選択的な治療法を見つけ出すためのヒント

正常細胞	がん細胞
<p>遺伝子正常 ⇒細胞機能の恒常性維持</p>	<p>クロマチン制御遺伝子の破綻 ⇒転写・DNA修復・DNA複製・染色体分配等の細胞機能の破綻 ⇒脆弱性・依存性 = “治療標的”</p>

がん遺伝子の活性化型変異のあるがんを持つ患者さんには個別化治療が実用化されています。しかし、実際にはがん患者さん中でも一部の方にしか該当しません。一方で、がん抑制遺伝子などの欠損型遺伝子異常のあるがん患者さんを対象とした個別化治療の実用化は遅れています。

クロマチン制御因子はクロマチン構造を変換することによって、転写を介した発生、分化に関与するだけでなく、DNA修復、DNA複製、染色体分配を介した染色体の安定性にも関与します。がん細胞においてクロマチン制御遺伝子が欠損することで、脆弱性や依存性が生じます。つまり、それが弱点となるのです。その弱点を薬で阻害することでがんを抑えることができるようになります。このように正常細胞とがん細胞の違いを見つけ出すことで、有望ながん治療法の確立につながるのです。

私たちは、がんの欠損型遺伝子異常に基づいて、がん特有の弱点を見つけだし、どうして弱点になっているかのメカニズムを解明することで、科学的根拠に基づいた個別化がん治療法を開発を目指しています。そのためには、がんの弱点を突くための阻害薬の創薬開発が重要になってきますので、製薬会社と共同で創薬開発も行っています。最終的な目標は、臨床応用を実現化し、がんを薬で治すことを目指しています。

分子薬理研究分野

研究テーマ：

- ・薬物動態・薬力学・薬理遺伝学(PK/PD/PGx)解析に基づく臨床薬理研究
- ・質量分析技術を用いた抗体医薬品の血中濃度測定法の開発
- ・医薬品開発における分子イメージング技術利用に関する研究
- ・患者腫瘍組織移植モデル (Patient-derived xenografts) を用いた創薬研究手法の開発

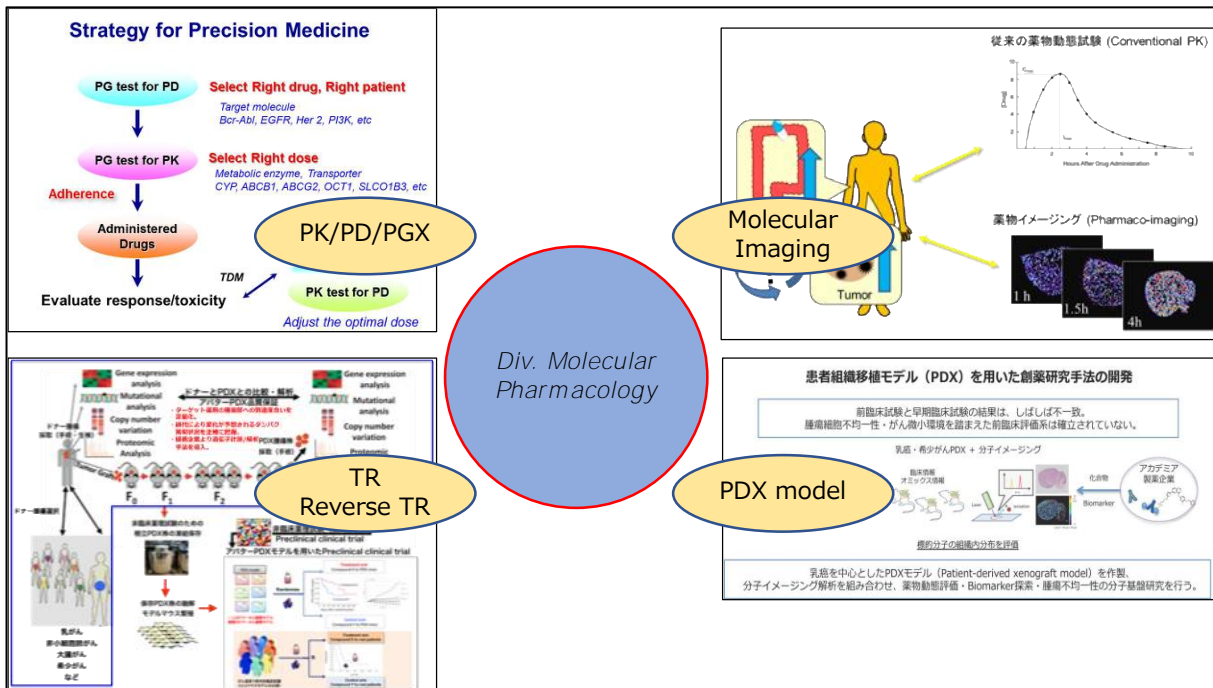
連絡先：濱田 哲暢分野長 email:akhamad@ncc.go.jp

創薬研究プロセスにおける臨床薬理(Clinical Pharmacology)は、医薬品開発における基礎から臨床を繋ぐ橋渡しに重要な役割を持ち、実地医療における育薬研究においても重要な研究分野の一つです。抗がん剤開発においても臨床薬理は動物実験とヒトでの臨床試験(第 I 相試験)へ繋ぐ重要な研究であり、薬物血中濃度と薬力学作用との相関解析、有効性・安全性が期待される濃度の推定、薬物代謝あるいは薬物輸送タンパク同定、など臨床薬理研究は、創薬開発に大きなインパクトを与えます。

臨床薬理試験では、生体内の薬物の動きを知るために、薬物濃度の分析手法構築が重要です。しかし、投与した薬剤が適切に標的組織に到達しているかどうかは血液検査(血中濃度)だけでは判断できません。そこで本研究室では、分子イメージング技術を構築し、抗がん剤のミクロレベルでの生体分布情報を見えるようにする技術を開発しています。この技術を活用し、創薬開発試験における抗がん剤の投与量の最適化、Proof of concept 評価への臨床応用を目指しています。

また、患者さんから採取された腫瘍組織を用いた移植モデル(PDX モデル)を構築し、ヒトで抗がん剤の効果を見る前に PDX モデルで評価を行うなど、PDX モデルを用いた新たな創薬開発研究にも取り組んでいます。

このように、当研究室では抗がん剤から見たがんの分子メカニズムの解明と、創薬開発研究の基盤整備、創薬開発の推進に取り組んでいます。



希少がん研究分野

研究テーマ：希少がん

- ・希少がんの研究基盤の構築
- ・特定の希少がんの研究
- ・リバーズ・イノベーション

連絡先：近藤格分野長 email:takondo@ncc.go.jp

希少がんとは、「年間発生数が人口 10 万人あたり 6 例未満の悪性腫瘍」と定義されています。症例数が少ないことに起因する様々な診療および受療上の課題が希少がんには存在します。たとえば、症例数が少ないために希少がんの臨床試験はとりわけ難しく、新しい抗がん剤の開発はなかなか進みません。また、希少がんを研究する研究者の数は少なく、研究に使用できる臨床検体も少ないことから、基礎的な研究も遅れがちです。標準的な診断法や治療法の確立、研究開発や臨床試験の推進、診療体制の整備、などが希少がんにおいて重要な課題です。

希少がんはその名称とは裏腹に、希少ではありません。「希少がん」とは発生頻度によって定義されるがんなので、200 種類近いがんが希少がんとみなされています。その結果、個々の希少がんの患者数は少ないのですが、全体としてみると膨大な数の患者さんが希少がんを患っておられます。たとえば、日本では新しく診断される全がんの約 15%が希少がんに分類されています。したがって、希少がんの研究とは、どのがんよりも多くの患者さんを対象とする社会的に重要な研究であると言えます。

我々は、トランスレーショナル・リサーチによって希少がんの臨床的な課題を克服する知見を得ようとしています。希少がん全般に通じる研究、特定の希少がんの研究、そして希少がん研究から他のがん研究への応用、が我々のとっている 3 つのアプローチです。以下、それぞれについてご紹介します。

[希少がん全般に通じる研究：研究基盤の構築] 希少がんでは、臨床検体が得難いことに起因して、研究に必要な基本的なツール（がんモデル、データベース、共同研究体制など）が整備されていません。その結果として治療法の開発や基礎研究が遅れがちです。たとえば、患者由来がんモデル（細胞株やゼノグラフト）は新しい治療法の開発に必須のツールですが、希少がんでは入手できることが稀です。我々は、希少がんの研究に必要な研究基盤として患者由来がんモデルを構築し、リクエストに応じて研究者や企業に使用していただいています。その過程で得られるモデル系構築のノウハウを一般化し、希少がん研究の推進に役立てたいと考えています。

[特定の希少がんの研究：バイオマーカー開発] 抗がん剤の適応など治療方針の決定に有用なバイオマーカーの開発を行っています。具体的には、プロテオゲノミクスを通じて得られる分子背景のデータをもとに、治療奏効性・抵抗性に関わる分子の同定を進めています。そのような活動の一環として、International Cancer Proteogenomics Consortium (ICPC)に参加しています。ICPC では日本は肉腫を担当することになっており、データ共有を進めることによって国際的な共同研究体制を構築しようとしています。

[リバーズ・イノベーション] 「臨床検体が得難く研究が進まない」という問題は希少がんに限ったことではありません。メジャーながんであっても、分子背景を元に層別化すればいつかは希少なフラクションに行きつきます。その状況では、希少がん研究のノウハウが役立つでしょう。また、治療が奏効する段階の早期がん、という層別化によって希少になるタイプの悪性腫瘍もありえます。私たちは他のがんに応用することも念頭に置きつつ、さまざまな技術やアプリケーションを開発しています。

上記の研究にご興味のある方は、私たちのブースを訪れてください。また、「希少がん」「研究」のキーワード検索から、私たちの HP をご覧ください。お待ちしております。

腫瘍免疫研究分野

がん免疫療法は、進行期のがん患者でも一定の治療効果が認められることから大きな注目を集めています。一方で、がん免疫療法の治療効果が患者自身の免疫系に依存するため、この恩恵を享受できない患者も一定数存在することも事実です。治療効果に関わる抗腫瘍免疫応答の本態解明ががん免疫療法の効果向上に極めて重要です。当研究室では、様々な免疫学的アプローチを用いて以下の研究テーマに取り組み、抗腫瘍免疫応答の本態解明から新規がん免疫療法の開発を目指しています。

研究テーマ: 連絡先 西川博嘉分野長 e-mail: hnishika@ncc.go.jp

・がん免疫療法の免疫モニタリングに基づく抗腫瘍免疫応答の本態解明

マルチカラーフローサイトメトリーや CyTOF を用いたシングルセルレベルの免疫学的解析と遺伝子プロファイリングを融合し、多角的な免疫モニタリング解析を樹立しています。がん免疫療法に対する適切な患者選択のためのバイオマーカーの探索や効果が認められない患者への新規がん免疫療法の開発を目指しています。

・マウスを用いた抗腫瘍免疫応答の解析

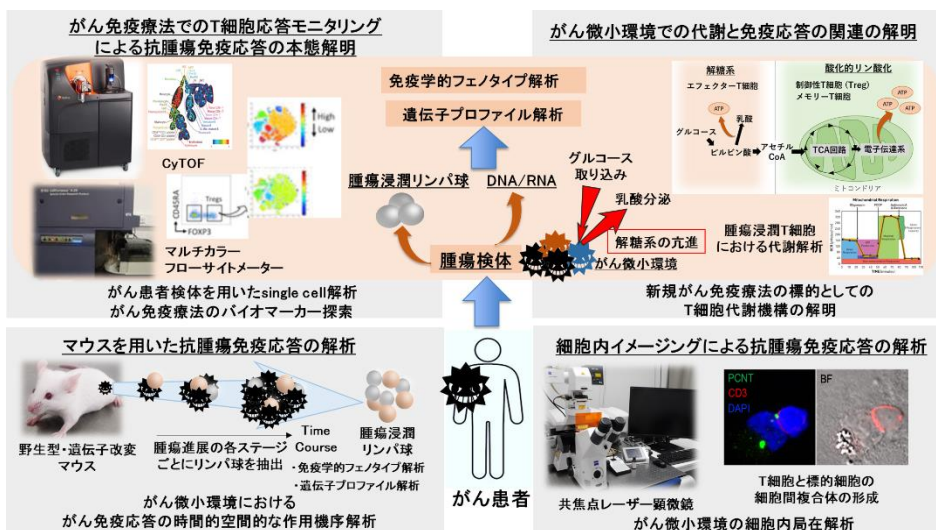
がん微小環境におけるがん免疫応答の時間的空間的な作用機序を明らかにするため、がん患者の免疫モニタリングで得られた分子および細胞の機能を、野生型・遺伝子改変マウスを用いて詳細に解析しています。

・がん微小環境での代謝と抗腫瘍免疫応答の関連の解明

T細胞の分化や機能において代謝が重要な役割を持っています。がん微小環境に浸潤しているT細胞の代謝メカニズムを解明し、有効な抗腫瘍免疫を惹起するための新規がん免疫療法の標的として研究を進めています。

・細胞内イメージングによる抗腫瘍免疫応答の解析

T細胞は、活性化および細胞傷害性活性を示す過程において標的細胞と特徴的な細胞間複合体を形成します。がん微小環境ではこれらの細胞間構造の異常が示唆されています。共焦点レーザー顕微鏡を用いて細胞間複合体など抗腫瘍免疫応答の解析を行っています。



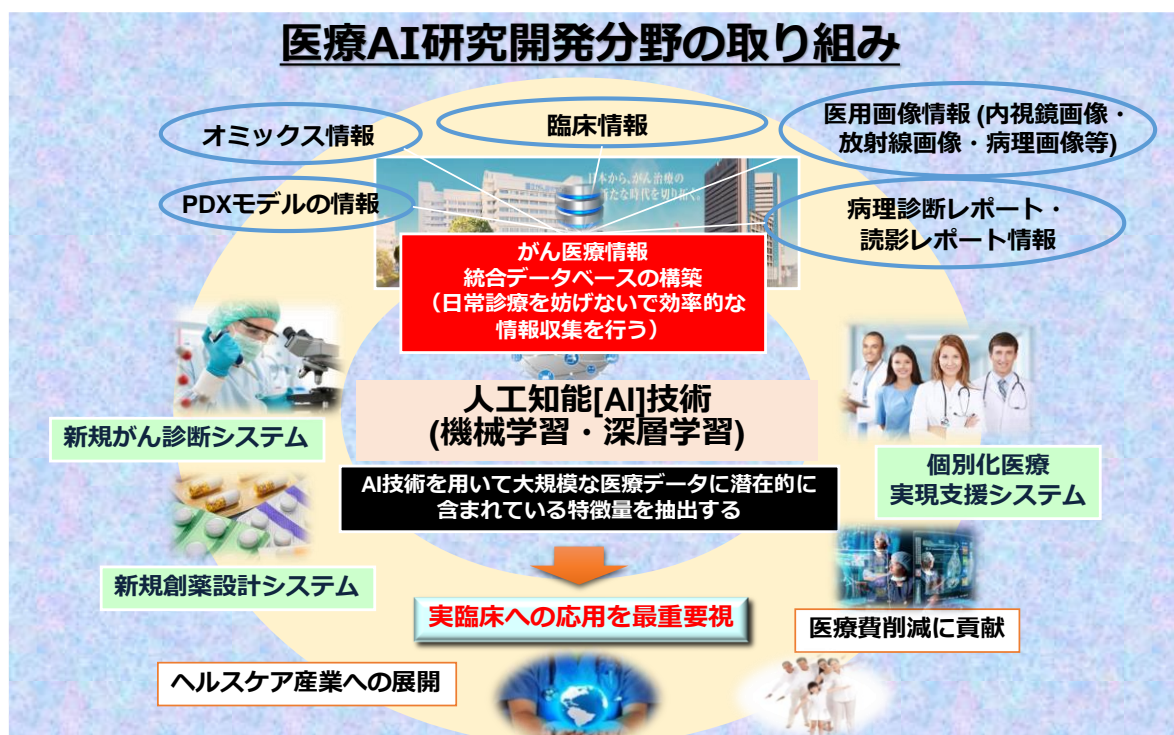
医療 AI 研究開発分野

研究テーマ：

- ・ 実臨床応用を志向した AI 搭載医療機器の開発
- ・ がんの統合的理解を目指した機械学習を用いたマルチオミックス解析
- ・ 医療 AI 研究開発基盤としての統合データベースシステムの構築
- ・ AI 技術を活用した革新的ながん創薬システムの開発

連絡先：浜本隆二分野長 email: rhamamot@ncc.go.jp

近年深層学習を中心とした機械学習技術の進歩、安価で性能の高い GPU が開発されたこと、また公共データベースの拡充によりビッグデータの利活用が可能になってきたことなどを理由に、人工知能 (AI) 技術への期待が高まっております。実際、空港の顔認証や自動翻訳、また自動運転など社会において幅広く AI 技術は既に活用されております。医療分野も例外ではなく、米国 FDA より承認された AI 搭載医療機器プログラムは 100 種類を超え、本邦においても、我々の研究成果を含め複数の AI 搭載医療機器プログラムが薬事承認を受けております。その潜在能力の高さから AI 研究開発に関しては、米国や中国などの世界列強国が鎬を削って研究開発を進めており、その競争は年々激化しております。我が国においても、2016 年 1 月に閣議決定された第 5 期科学技術基本計画の中で、Society 5.0 という目標とすべき新しい社会のコンセプトが発表され、その目標達成に向けて AI 技術を基盤技術として活用していくことが明文化されており、政府の方針として AI 開発は重点領域の一つとして認識されております。このような状況下、我々は日本国内に先駆けて、2016 年に大型医療 AI 研究開発プロジェクト“人工知能を活用した統合的ながん医療システムの開発”プロジェクトを開始いたしました。本研究プロジェクトは JST の戦略的創造推進事業 CREST の 1 課題として推進され、2018 年からは内閣府主導の官民投資拡大プログラム (PRISM) “新薬創出を加速する人工知能の開発”プロジェクトがアドオンされ現在に至っております。この間に、世界に先駆ける形で AI を用いたリアルタイム内視鏡診断サポートシステムを開発し、また AI 解析を志向した世界最大規模の肺がん統合データベースを構築するなど、複数の重要な研究成果を発表して参りました。特に AI を用いたリアルタイム内視鏡診断サポートシステムに関しましては、2020 年に管理医療機器 (Class II) として薬事承認をうけ (承認番号: 30200BZX00382000)、また欧州においても医療機器製品の基準となる CE マークの要件に適合し、日欧において既に実臨床応用されております。我々が大切にしておりますのは、“研究のための研究”に陥ることなく、常に“患者さんのための研究”を行うことで、質の高い国際誌に原著論文を発表すると同時に、実臨床応用を大変重要視しております。また、“職員の全ての活動はがん患者の為に！”という国立がん研究センターのスローガンも大変尊重しておりますので、がん患者さんのために研究を行いたいという熱意をお持ちで当分野の研究に興味をお持ちの方は、浜本までご連絡いただけますと幸いです。



がん進展研究分野

研究テーマ：

- ・がんを発症する以前の正常組織にみられるゲノム異常の解析
- ・小児がん、造血器腫瘍の網羅的ゲノム解析

連絡先：吉田健一 分野長 email:keyoshi2@ncc.go.jp

1. がんを発症する以前の正常組織にみられるゲノム異常の解析

がんは遺伝子異常により起こる疾患ですが、がんを発症する以前の正常組織においても遺伝子異常が加齢や環境因子により蓄積しており、発がんの直接の原因として知られているドライバー遺伝子変異も獲得されていることが様々な臓器について報告されています。そのため、早期の発がんメカニズムの解明のためにはがんを発症する以前の正常組織における遺伝子異常を理解することが重要だと考えられます。

これまでに当研究室は、正常気管支上皮細胞では加齢や喫煙により遺伝子変異が蓄積し(図A)、TP53やNOTCH1などの肺癌と共通するドライバー変異がすでに獲得されていること(図B)を報告しました(Yoshida et al., Nature. 2021)。

今後さらに様々な臓器における正常組織にみられるゲノム異常やその環境因子や遺伝学的背景との関係について研究を進めていきたいと考えています。

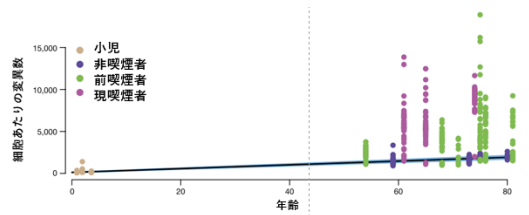


図1 正常気管支上皮細胞に蓄積する遺伝子変異数

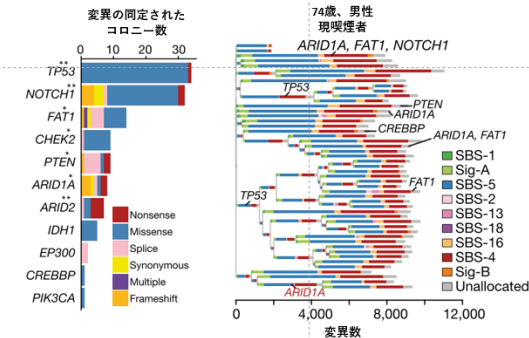


図2 正常気管支上皮細胞にみられるドライバー変異

2. 小児がん、造血器腫瘍の網羅的ゲノム解析

これまで当研究室では高速シーケンサーを用いたゲノム解析により、骨髄異形成症候群(MDS)におけるRNAスプライシング因子の遺伝子変異の同定(図3、Yoshida et al., Nature. 2011)やDown症候群に合併する急性巨核芽急性白血病(DS-AMKL)におけるコヒーシオン複合体の遺伝子変異の同定(Yoshida et al., Nature Genetics. 2013)などに貢献してきました。

今後も全ゲノムシーケンスなど最新のゲノム解析技術を用いて、まだ解析が不十分であるがん種、従来解析が難しかった腫瘍、希少がんや胚細胞性の遺伝学的背景を持った腫瘍などについて、原因となる遺伝子異常の解明に取り組みたいと考えています。

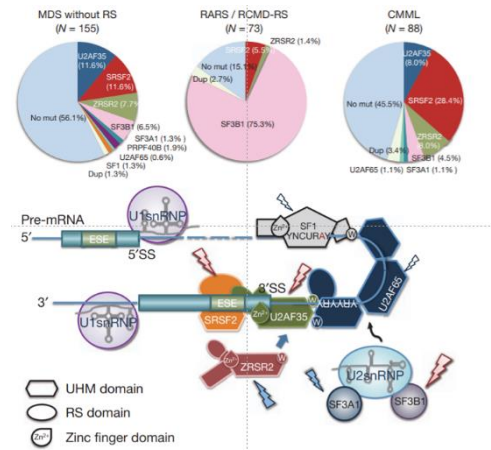


図3 MDSにおけるRNAスプライシング因子の遺伝子変異

私たちの研究室は4月に立ち上げたばかりの新しい研究室で、高速シーケンス技術を中心とした先端技術を用いて、正常組織やがんのゲノム解析を通じて発がんやがん進展のメカニズムを明らかにすることを目指しています。私たちの研究に興味を持っていただけた方は是非、ご連絡ください。

分子発がん研究ユニット

研究テーマ：

マイクロ RNA による発がんネットワーク制御機構の解析
マイクロ RNA による腫瘍微小環境制御と転移誘発機構の解析
マイクロ RNA の細胞外分泌機構の解析

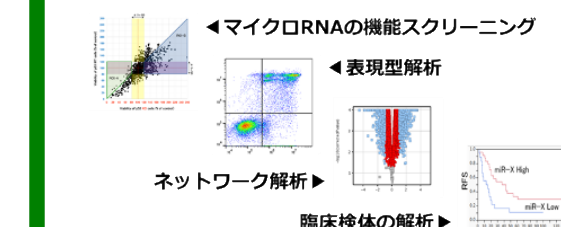
連絡先：土屋直人ユニット長 email:ntsuchiyo@ncc.go.jp

私たちのゲノム中には数千を超えるタンパク質非コード RNA の情報が書き込まれています。それらは、個体の正常な発生に必須の機能を有しています。その機能異常は、がんを始めとした様々なヒト疾患の誘発と密接に関連しています。当研究ユニットでは、マイクロ RNA と呼ばれる小分子 RNA を研究題材としています。正常細胞の中で形成される複雑な分子ネットワークの制御には、マイクロ RNA の正確な機能が必要ですが、がん細胞の中ではそれらの機能異常が生じています。私たちはマイクロ RNA が支配する細胞内ネットワークを理解することで、がん細胞を知ることには挑戦しています。研究成果は、新しいがん治療法の開発に貢献できると考えています。最近、マイクロ RNA が、がん細胞から様々な形で分泌され、私たちの体内を循環していることが解ってきました。分泌されたマイクロ RNA は、がん細胞の悪性形質を維持するために、周辺の環境（微小環境）を整備していると考えられます。つまり、分泌されたマイクロ RNA は、周りの細胞に取り込まれて、その細胞の遺伝子発現プログラムを変化させることで、がん細胞に有利な環境を作り出します。具体的には、細胞内マイクロ RNA の機能を分子生物学・細胞生物学・生化学的手法を用いて解析し、がん発生との関連を理解することを目標にします。また、細胞外へと分泌されるマイクロ RNA が、どのような経路を通っているのか、分泌されたマイクロ RNA は、どのような振る舞いをするのか、これらの疑問を明らかにし、がんの悪性形質維持との関連を理解することを目指します。マイクロ RNA は、ただだが 22 塩基の小さな分子ですが、それらが果たす役割は非常に大きく、その全貌は多くの謎に包まれています。その私たちのユニットは、その謎解きに魅了された人たちの集まりです。誰も知らない謎を解いた先に、科学・医療の発展があると思います。謎解きに挑戦したい方々の参加を当ユニットは大歓迎します。

【細胞内】

基礎：がん細胞特異的分子ネットワークを知る

＜分子生物学・細胞生物学・生化学的実験手技＞



応用：標的分子・ネットワークの同定

＜動物実験＞

マウスモデルによる検討
治療薬シーズ・標的としての妥当性



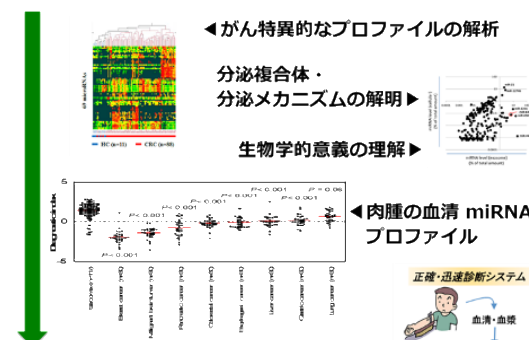
【細胞外】

基礎：細胞間ネットワーク構築を知る

＜がん特異的なプロファイルの解析＞

分泌複合体・分泌メカニズムの解明

生物学的意義の理解



応用：治療標的・診断へ

早期がん診断法への応用



基礎腫瘍学ユニット

研究テーマ：最も有名ながん抑制遺伝子 p53 の新規機能の解明

連絡先：大木理恵子 独立ユニット長 email:rohki@ncc.go.jp

がん抑制遺伝子 p53 とその標的因子探索

基礎腫瘍学ユニットでは、がん抑制遺伝子 p53 について精力的に研究を進めています。p53 はがんに関わる最も重要な遺伝子と言っても過言ではなく、半数のがんは p53 が変異していることが知られています。p53 欠損マウスは非常にがんができやすく、半年以内に 75% が死んでしまうといえ、その重要性がわかるかと思えます。p53 は転写因子であり、受けたストレスの強さに応じて様々な遺伝子の転写を活性化します。細胞周期を止めて過剰な増殖を防いだり、あまりに強いストレスの場合にはアポトーシスにより細胞を死滅させるように指令し、がん化リスクをもとから断つように働きます。技術進展により、マイクロアレイによる遺伝子発現解析や、p53 タンパク質と結合している DNA の解析といった網羅的解析が可能となり、p53 によって制御される遺伝子群を同定することができました。なにしろ有名な p53 ですと同様な解析を行う研究者は世界中に多数いる状況の中で、私たちはその時点では機能未知だった遺伝子群に着目し、その機能解析にチャレンジしたことにより、p53 に関する研究で世界をリードすることができました。(参考文献：大木理恵子企画『知らせざる p53 の肖像』実験医学 Vol.35 No.14、Cell, Vol. 136, pp. 535-550,2009)

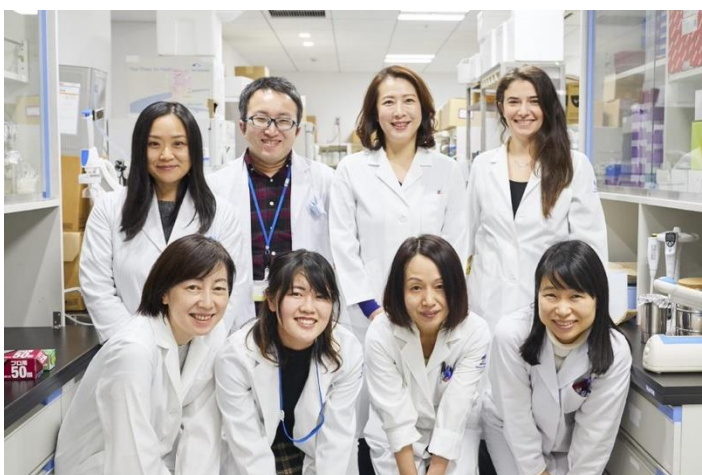
新たに発見したがん抑制遺伝子 PHLDA3

p53 標的遺伝子の網羅的探索で見つかった PHLDA3 について紹介します。p53 はがん「抑制」遺伝子ですが、反対にがん化を「促進」する「がん遺伝子」も多数存在しています。常にがん抑制遺伝子が優勢に働いていれば良いわけではなく、過剰ながん抑制は細胞増殖を止め過ぎたりアポトーシスを誘導させすぎたりで人体にとって有害な場合もあります。つまり、がん遺伝子とがん抑制遺伝子の働きが適度に拮抗している状態が細胞にとって健全な状態と言えるでしょう。私達は、p53 によって発現誘導される PHLDA3 タンパク質が、がん遺伝子 Akt が作ったタンパク質のがん促進機能を阻害することで、がん化シグナルを制御している明らかにしました。また p53 の変異があるときには PHLDA3 が発現せず、Akt を抑えきれなくなり細胞ががん化することから、PHLDA3 ががん抑制的に働くことを実証しました。さらに、がんの半数は p53 に変異があると先ほど述べましたが、p53 に変異のないもう半数のがんの中には、PHLDA3 機能が失われているがん種もあることがわかってきました。

この発見は、アップル社の創業者スティーブ・ジョブズが命を落とした膵臓がんに関与していました。インスリンなどのホルモンを分泌する膵臓のランゲルハンス島ががん化するときには、そこでは PHLDA3 遺伝子は機能しておらず、Akt が優勢となってしまう、そのような患者さんの予後は良くありませんでした。また、PHLDA3 欠損マウスを作製すると、がん化には至らぬもののランゲルハンス島の異常増殖が観察されました。PHLDA3 機能が失われることとがん化促進の関係は、膵臓だけではなく、肺、大腸といった臓器の内分泌組織にも見られ、普遍性があることが分かってきています。これらの結果から、私たちは PHLDA3 が様々な内分泌組織由来のがんのがん抑制遺伝子であると考えています。

p53 研究へのご参加をお待ちしています

p53 というがん抑制遺伝子は、おそらく誰もが認めるがん研究における最重要遺伝子の一つです。それだけに多くの研究者により研究が行われ、既に機能の多くは解明されてしまっていると感じるかもしれませんが、まだまだ未解明な機能は多いという確信のもとに研究を進めています。さらに、がんの治療・診断といった応用面でも今後は重要な標的になると考えています。若い皆さんが、まだまだ面白かつ重要な因子として興味を持ち、研究に参加してくれることを心から願っています。基礎腫瘍学



ユニットでは、これまでに、東京理科大学、早稲田大学、東邦大学、東京薬科大学、星薬科大学、東京バイオテクノロジー専門学校などの大学から、30名近くの学生を受け入れてきました。研究室ホームページにも様々な情報を載せていますので是非ご覧ください。

(www.ncc.go.jp/jp/ri/division/fundamental_oncology/)

分子遺伝学ユニット

研究テーマ：

- ・ *Sleeping Beauty* トランスポゾンによる大腸がん転移マウスモデルの開発
- ・ *Sleeping Beauty* トランスポゾンによる炎症関連がん遺伝子の同定
- ・ オルガノイドを用いたがん関連遺伝子の機能解析

連絡先：ユニット長 武田はるな email: hartaked@ncc.go.jp

私たちは大腸がんの進展・転移を制御する分子メカニズム解明を目的として研究を行なっています。そのために、*Sleeping Beauty*(SB)トランスポゾンによるマウス生体内スクリーニングを行い、がん関連遺伝子を網羅的に同定する手法を用いています。マウスを用いる利点は、ヒトと遺伝子の相関性が高いこと、遺伝学的背景が均一であるため個体差が非常に小さいこと、繁殖が容易であること等が挙げられます。

これまでに、SB トランスポゾンスクリーニング法を利用して多数の大腸がん関連遺伝子(Nat Genet, 2015)や、胃がん関連遺伝子(PNAS, 2016)を同定してきました。同定した遺伝子には、*Apc* や *Smad4*, *Fbxw7*, *Rspo2* などヒト大腸がんでは変異の認められる遺伝子が多く、非常に信頼度の高いスクリーニング法であることが示されています(図1)。

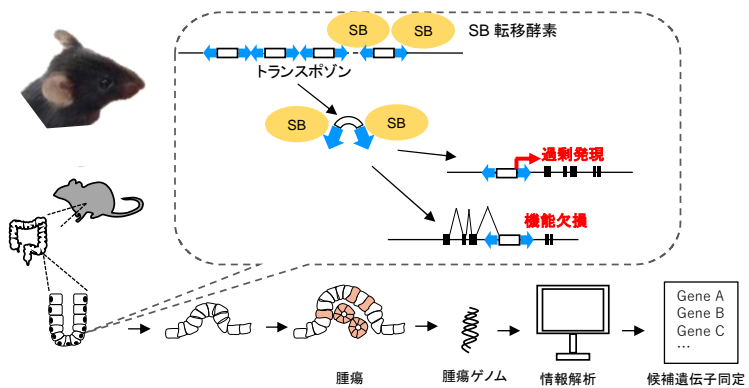
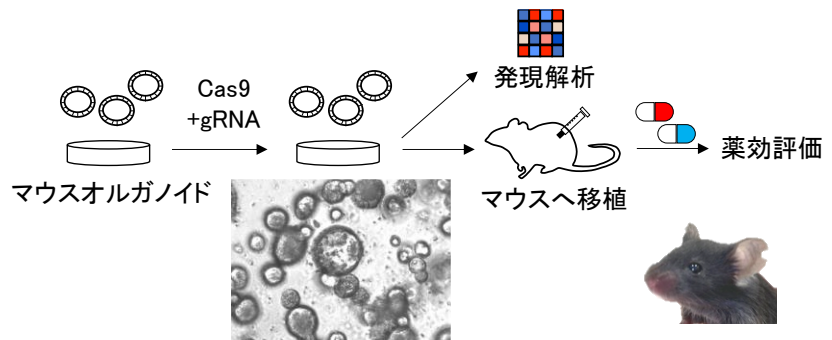


図1) SBトランスポゾンを用いたマウス生体内スクリーニング

この手法を用いて、大腸がんの転移や炎症関連がん形成に関与する遺伝子の網羅的同定を進めています。転移性大腸がんに対する有効な治療薬は少なく、新規治療標的の同定が求められています。また、慢性炎症が転移促進作用を持つことも知られていますが、詳細な分子機構は不明な点が多くあります。本解析により、大腸がん転移を促進する分子メカニズムが明らかにされると期待されます。

SBスクリーニングにより同定した候補遺伝子の機能検証・機能解析を行うために、オルガノイドやゲノム編集技術を用いた研究も進めています。数多くの候補遺伝子の中から、がん形成に寄与するドライバー遺伝子を抽出するための実験系を開発し、

Arid2 や *Acvr1b* が大腸がん抑制遺伝子として機能することを報告してきました(PNAS, 2019)。現在は、同定した遺伝子のノックアウトオルガノイドをCRISPR-Cas9システムを用いて多数作成し、発現解析、エピゲノム解析、薬剤感受性能を検証する実験を行っています。これにより新規治療標的の同定へ結びつけたいと考えています(図2)。



例) *Cdkn2a* ノックアウトオルガノイド

図2) オルガノイドを用いたがん関連遺伝子の機能解析

出身学部を問わず幅広く研究者や学生の受け入れが可能です。研究に興味を持たれた方からのご連絡をお待ちしております！

ゲノム安定性制御研究ユニット

研究テーマ：

- ・ゲノム不安定性に伴う変異・クローン進化の誘導機構の解析
- ・ゲノム不安定性の高リスク状態の誘導・制御機構の解析
- ・ゲノム安定性制御を作用点としたがん予防法の開発
- ・ゲノム不安定性のリスク影響を指標としたリスクマーカーの探索

連絡先：吉岡研一独立ユニット長 email: kyoshiok@ncc.go.jp

がん化過程は、複数回の clonal evolution によって進行すると考えられています。従来、『がんは複製過程で入るエラーが、不運にも“がんドライバー遺伝子”に入った場合に進行する』と考えられ、『**がんは不運の疾患で基本的に予防は困難**』とされてきました。このため、現在も世界的に主ながん予防対策は2次予防（早期発見・治療による抑制）です。しかし、この説には矛盾点（Petoのパラドックス等）もあり、未だに論争が続いています。我々は、これまでの研究から、『殆どのがんはゲノム不安定性に起因して誘導されている』と考えるに至りました。

『がんがゲノム不安定性に起因して誘導されている』と考えた場合、『がんで認められる2種類に大別されるゲノム不安定性（染色体不安定性とマイクロサテライト不安定性）は“DNA損傷の修復エラー”に伴って現れる現象（図1）』なのに対し、『殆どの変異導入は“DNA複製エラー”に起因した現象』であるため、『ゲノム不安定性は、どの様に変異導入に関係しているのか？』との点が大きい疑問点になっていました。そこで我々は *in vitro* の解析系を構築し、変異とゲノム不安定性、さらに clonal evolution との関係性を解析しました。その結果、『“DNA損傷の修復エラー”の入る過程では、通常のDNA合成酵素ではなく、不正確な酵素が介在するために変異頻度が高く、結果的に防御機構の破綻した細胞の clonal evolution に至る』ことを見出しました（*Nature Com.* 2019, 10:3925）。さらに我々は、このリスクの促進要因の解析を進めています（放射線リスクの影響解析など）。放射線照射後は、『放射線で直接生じたDNA損傷は効率よく修復されるものの、その後“ゲノム不安定性の高リスク状態”が誘導され、これがリスク要因になり、結果的に clonal evolution の誘導が促進している』ことを見出しました（*iScience* in press）。これは、現在、原発事故の影響で社会問題となっている“放射線による発がんリスクの作用点”の謎の解明に迫るものです。

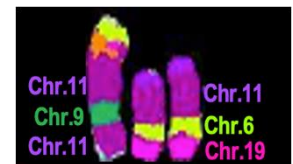


図1、ゲノム不安定性で誘導される染色体構造異常の例。

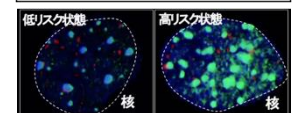


図2、ゲノム不安定性の高リスク状態。クロマチン形成因子が大きく変化している。

重要なことに、我々の解析結果からは、論理的に、『ゲノム安定性が保持される限り、殆どのがんは予防される』と考えられます。現在、ゲノム不安定性のリスクがどの様に変化しているのかを明確にし（図2）、そのリスクの制御機構の解明を目指しています。実際、既に我々の解析からは、『ゲノム不安定性の高リスク状態でも“DNA修復能”を一時的に活性化することが可能』なことが明確になっています（*Cell Rep.* 2015, 13:2728）。また、現段階までに、一部のポリフェノール（動物実験等で“がんの予防効果”が指摘されている）の作用点として、“ゲノム安定性の保持効果”が現れている可能性が見出されています（*Sci Rep* 2020, 10:5388）。さらに、将来、がんのリスク診断法を開発することを目指し、ゲノム不安定性に伴う影響を指標とした“がんのリスクマーカー”を探索しており、予防と併せた“がんのリスク制御”を目指しています。

以上の様に、我々は、がん化過程の進行の作用点となっている“ゲノム不安定性”の誘導機構・制御機構を紐解くことで、『将来、がんのリスクを制御し、がんの予防が可能になる』のではないかと考え、研究を推進しております。ゲノム不安定性の理由で、がんは多様性を伴って発症するため、個々に複数の要因が絡み、治療には様々な困難を伴いますが、その発症では、『殆どはゲノム不安定性に起因している』との共通点が考えられます。このため、本研究からは、既存研究とは異なる視点からの新規がん予防法の創出が期待されます。

がん RNA 研究ユニット

研究テーマ：

- ・スプライシング異常を持つがんの病態解明と治療法開発
- ・異分野融合による新規解析技術の開発・創薬研究・バイオマーカー創出

連絡先：吉見 昭秀（独立ユニット長） email: ayoshimi@ncc.go.jp

がん RNA 研究ユニットでは、RNA 異常を持つがんをはじめ、RNA 以外でも面白そうなことなら何でも取り組んでいます。最近様々ながんにおいて RNA スプライシング因子に遺伝子変異が見つかり、スプライシング変異を持つがんの頻度は、病気や病型によっては 80%にも上ることがわかりました。こうした重要性にも関わらず、**スプライシング異常を中心とした「がんの RNA 異常」分野の研究はまだ始まったばかり**で、創薬標的やバイオマーカーの探索、発がん機序の解明など、取り組むべき課題は山積みです。私たちは RNA 異常を持つがん患者さんに、より優しい検査・優れた治療法をお届けするべく、国内外の研究室と協力して研究に取り組んでいます。

<研究実績>

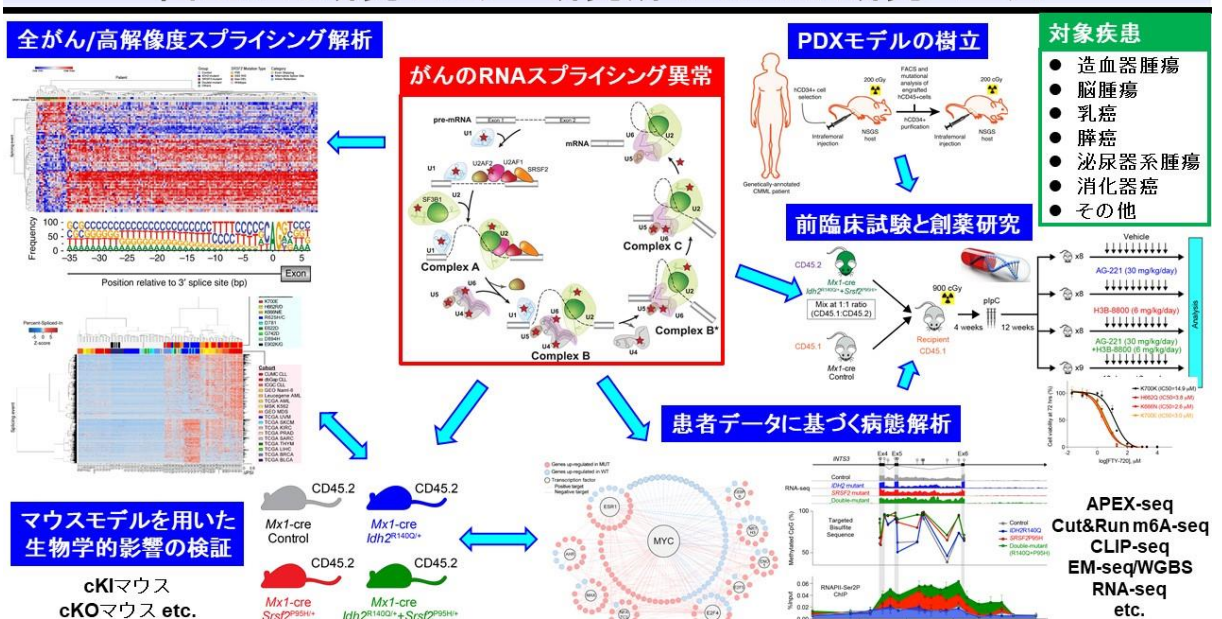
- ・白血病でスプライシング異常と DNA メチル化亢進が協調して病態を悪化させることを発見 (Yoshimi A, et al. **Nature** 2019)。
- ・全がん解析により、慢性リンパ性白血病で *SF3B1* 変異が MYC/BCL2 を活性化させることを報告 (Liu Z*, Yoshimi A*, et al. **Cancer Discovery** 2020)。
- ・ALK 受容体の構造をベルギーゲント大学のチームと解明 (De Munck S et al. **Nature** 2021)。
- ・樹立した異種移植モデルを用いて新規臨床グレードスプライシング阻害剤を開発 (Seiler M*, Yoshimi A*, et al. **Nature Medicine** 2018; Yoshimi A, et al. **Blood** 2017)。

下記に当てはまる方は是非ご連絡ください。見学や相談は随時受付中。

実験初心者の方も歓迎します。

- ・スプライシングに興味のある方
- ・新しい解析技術に取り組んでみたい方
- ・海外の研究室と共同研究してみたい方
- ・より臨床に近い視点から治療法開発に取り組みたい方
- ・将来的に海外留学を考えている方

国立がん研究センター研究所 がんRNA研究ユニット



がん細胞システム研究ユニット

研究テーマ：

- ・がん患者検体のオルガノイド培養系の構築
- ・シングルセル RNA シークエンス解析による癌-間質相互作用の解析
- ・ゲノム編集を用いた新規がん制御因子の機能解析

連絡先：関根圭輔独立ユニット長 email: kesekine@ncc.go.jp

私たちが対象とする膵癌は 5 年生存率は 10%以下、切除例の術後治療群においても約 20%と様々な癌の中でも特に予後不良なことで知られています。これは膵癌は早期発見が困難であること、抗がん剤が効きにくく、転移しやすいことなどが要因と考えられています。さらに、患者数は増加傾向にあり、癌死亡者のうち膵がんによる死亡者が 2030 年には 2 位になるとも言われています。

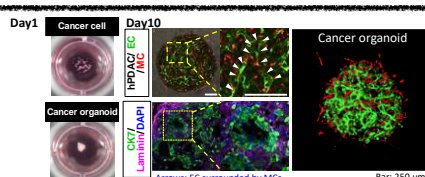
したがって、膵癌の特性を理解し、その治療法開発につなげることは喫緊の課題となっています。例えば膵癌の薬剤感受性は *in vitro* と *in vivo* で大きく異なることが知られており、有効な抗癌剤が開発されていない要因の一つとされています。近年、膵癌の間質を構成する間葉系細胞や血管内皮細胞が、膵癌の治療抵抗性に大きなインパクトを持つことが明らかとなっており、*in vitro* においてこれら癌微小環境を再現が重要であると考えました。そこで、これまでに間質を伴う正常組織の人為的再構成法 (Nature, 2013, Nature 2017 等) を基盤とし、日本人膵癌患者より分離したプライマリ膵癌細胞を用いて、膵癌微小環境を再現可能なヒトプライマリ膵癌オルガノイド作製法を開発してきました。

私たちはオルガノイド技術を中心に細胞生物学的アプローチから、がん細胞社会の解明と新規治療法の開発を目指して研究を進めています。ヒトオルガノイド培養技術やシングルセルレベルの網羅的遺伝子発現解析技術、遺伝子改変技術などを用いて、膵癌細胞と癌を取り巻く様々な間質細胞により構成されるがん細胞社会を *in vitro* で再現し、その個々の細胞の動態や相互作用、転移メカニズムの解明を進めています。このため膵癌患者手術検体からプライマリ膵癌細胞を樹立し、癌間質との相互作用の解析、薬剤応答試験、遺伝子発現解析やゲノム解析等を行っています。また、動物個体内 (*in vivo*) や患者検体の解析および *in vitro* との比較検討も進めています。

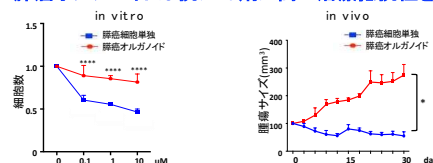
以上のように、がんの基礎研究を通じて、実際のがん患者さんの救命に役立ちたいと考えています。

私たちの研究室はスタートしたばかりです。志を持って一緒に研究に取り組む人材を、学生 (大学院生、卒業研究の外研等)・基礎研究者・臨床医まで幅広く求めています。見学も随時受け付けていますので、遠慮なくお問い合わせください。

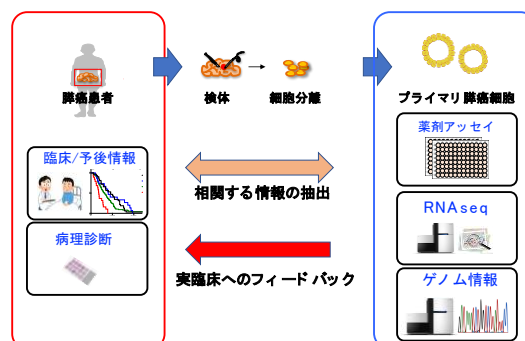
膵癌微小環境を再現する ヒトプライマリ膵癌オルガノイド



膵癌オルガノイドは抗がん剤に高い治療抵抗性を示す



膵癌個別化医療を目指した薬剤評価と ゲノム医療の融合のための基盤構築



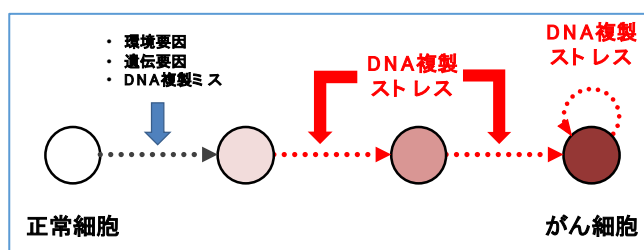
ゲノムストレス応答学ユニット

研究テーマ：

- DNA複製ストレス応答機構による発がん制御機構の解明
- DNA複製ストレス応答因子 ATR キナーゼ阻害剤によるがん治療法の開発
- 臨床的意義不明な BRCA2 変異の分子生物学的病原性判別による診断法の開発
- ゲノムストレス応答による薬剤耐性獲得機構の解明
- DNA複製ストレス応答因子 ATR 活性化及びシグナルネットワーク解析

連絡先：塩谷文章 独立ユニット長 email:bshotan@ncc.go.jp

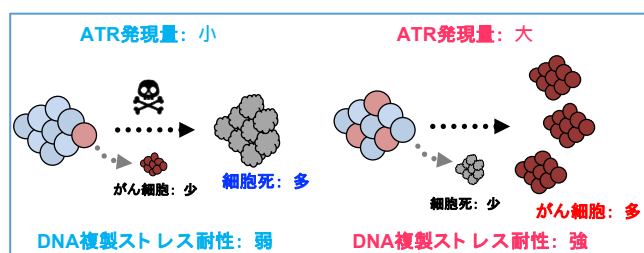
がんの主な原因は、人間の細胞の設計図であるゲノム DNA へのストレスであると考えられています。ゲノムストレスは環境要因（タバコ、紫外線など）、遺伝要因（BRCA1 変異など）、DNA複製要因（DNA複製における不運な間違い）によって引き起こされ、ゲノム DNA の遺伝情報が書き換えられてしま



ます（DNA突然変異など）。これらのDNA突然変異によって細胞周期のアクセルが壊れる（踏まれ続ける）ことや、ブレーキが壊れた状態で増殖をくり返すこと（ブレーキが効かない）で、DNA複製時にさらなるゲノムストレス（DNA複製ストレス）を引き起こします。DNA複製ストレスはDNA複製エラーを誘発するとともに、DNAの一部の欠損・増幅・転座（ゲノム不安定性の獲得）を引き起こし、がんの発生を促進すると考えられています。我々は、このような**ゲノムストレスに細胞がどのように応答し、細胞運命がどのように決まるのか**を問う「ゲノムストレス応答学」を探究しています。特に**DNA複製ストレスに着目し「なぜがんが発生するのか？」（正常細胞がどのようにがん細胞に進化するのか）という問いに挑戦し、これらから得られる情報をもとに「がんの弱点」を見つけ出し、新しい治療法の開発を目指しています**。ゲノムストレス応答機構は、がんの発生やがんの治療に密接に関係する諸刃の剣です。我々の研究室では細胞モデルを用いた分子生物学・生化学的手法による解析を中心に、動物モデルを利用した検証研究、ベンチで得られた結果をベッドへ橋渡すTR研究を通じゲノムストレス応答学を深く追求し、「がんにならない」または「がんになっても治すことができる」将来をめざして日々研究に取り組んでいます。

研究例：①「なぜがんが発生するのか？」

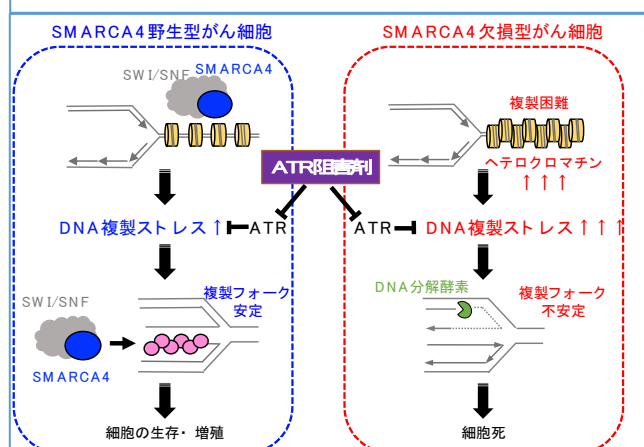
正常細胞においてがん遺伝子が活性化するとDNA複製ストレスが生じます。これに応答するATRキナーゼの発現が上昇すると発生するがん細胞が多くなることを見出しています。現在このメカニズムについて詳細な解析を行っています。



研究例：②「がんの弱点」

がん細胞は様々な変異を獲得し、正常細胞に比べてDNA複製ストレスレベルが高いと考えられています。私たちはSMARCA4というクロマチンリモデリング因子の変異を持つがん細胞が特にDNA複製ストレスが強くATR阻害剤が著効することを見出しました。

(Kurashima et al. NAR Cancer 2020) 現在大手外資製薬メーカーとも共同研究を行い、ATR阻害剤療法の開発を進めています。

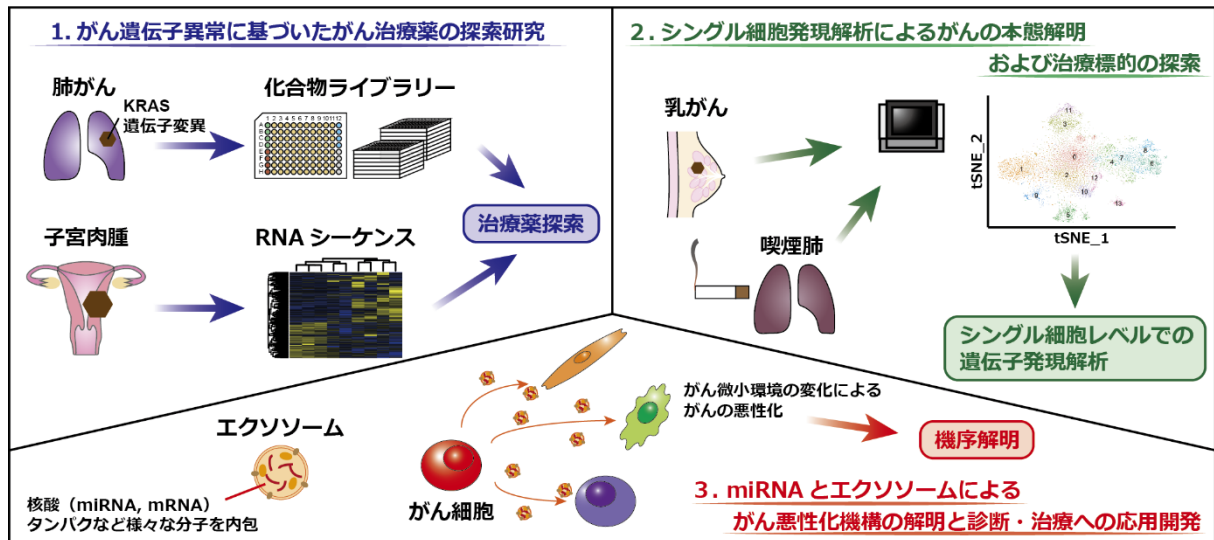


病態情報学ユニット

研究テーマ：

- ・がん遺伝子異常に基づいたがん治療薬の探索研究
- ・シングル細胞発現解析によるがんの本態解明および治療標的の探索
- ・miRNA とエクソソームによるがん悪性化機構の解明と診断・治療への応用開発

連絡先：山本雄介 ユニット長 email: yuyamamo@ncc.go.jp



病態情報学ユニットでは、がん細胞の多様性や腫瘍内の微小環境の解明を目指して研究を行っています。がんの病態がそうであるように、がん細胞の顔つきも複雑かつ多様性に満ちています。このような、がん細胞の特性を理解するためには、多方面からのアプローチが必要不可欠であり、そのための日々の技術革新と想像豊かな研究の発想が求められています。具体的には、生体イメージング、シングル細胞発現解析、化合物ライブラリーによるスクリーニング、組織幹細胞培養技術を用いており、これらの領域で蓄積した経験を基礎に、常に新しく面白い分野の開拓にチャレンジしています。

1. がん遺伝子異常に基づいたがん治療薬の探索研究

特定の遺伝子変異をもったがんや治療法の少ない希少ながんに対する新規の治療標的の探索を行っています。KRAS 変異を持つ肺がん細胞に対して選択的に抗腫瘍効果を示す薬剤の同定(Cancer Lett. 2019; JCI Insight. 2021)や希少がんである子宮肉腫に対する新規の治療薬の検証(Clin Cancer Res. 2022)を行ってきました。

2. シングル細胞発現解析によるがんの本態解明および治療標的の探索

シングル細胞レベルでの遺伝子発現解析を行うことで、腫瘍内の細胞の多様性やがん微小環境に含まれている細胞の解析を行っています。対象としては、乳がんの薬剤耐性機構(Cancer Res. 2019)や早期がんの多様性の解析、喫煙による肺組織影響の検討(MedRxiv. 2021)や炎症疾患についての解析を行ってきました。

3. miRNA とエクソソームによるがん悪性化機構の解明と診断・治療への応用開発

細胞外小胞エクソソームによる細胞間コミュニケーションが疾患に与える影響が注目されています。これまでのがん細胞が分泌するエクソソームの機能解析や(Nat. Commun. 2017; Oncogene. 2019)、その分泌のメカニズムの解明(Sci Adv. 2020)を目指した研究を進めてきています。

当研究室の研究に興味のある方は、山本まで気軽にご問い合わせください。見学だけでも大丈夫です。

基盤的臨床開発研究コアセンター (FIOC)

FIOC は、基礎研究と臨床との橋渡しを推進することを目的に設置された、2つの実験施設と9つの部門からなる組織です。1) コアファシリティとしての研究支援、2) バイオリソース (患者由来がんモデル) の開発、3) 創薬のTR及びリバースTRの推進、4) 製薬企業/アカデミアとの連携促進などの活動を行なっています。また、各部門で、がんの本態解明に基づく創薬や先端技術開発にも取り組んでおり、今回以下の部門の研究を紹介します。

創薬標的・シース探索部門

研究テーマ:

- ・アジアに特徴的ながんの自家細胞株樹立と前臨床試験
- ・胃がん、食道がんの個別化医療を目指した本態解明および診断薬、治療薬の開発
- ・がんモデル動物を利用した核酸医薬開発

連絡先: 竹下 文隆 部門長 email: futakesh@ncc.go.jp

創薬標的・シース探索部門では、創薬・診断マーカー等の研究開発ツールとして重要な、がん細胞株の樹立を行っています。アジア人に多い胃がんは樹立されている細胞株が少なく、さらに未分化型胃がんではわずか10種程度でした。我々の部門では、患者様の腹水から未分化型胃がん、膵がんの細胞株の樹立を行い、累積数は180例240株以上になっています。また、卵巣がん等の細胞株の樹立も行っています。これらの細胞株には、遺伝子発現や変異の情報や実験動物での評価の情報も付加しています。国内外の製薬会社との共同研究として、これらを用いた、種々の分子標的薬・抗体医薬の前臨床試験を行っています。

また、がん細胞株をマウスに同所移植し、離れた臓器へ転移する、がんモデルマウスの作製も行っています。がんモデルマウスを用いた薬効評価等に、イメージング技術も利用しています。

さらに、短いRNA等の合成核酸と、その核酸分子をがん細胞へ送達する技術を組み合わせ、がんの診断や治療への応用をめざす、核酸医薬開発も行っています。

世界最大数の新規DGC(びまん性胃がん)細胞株と負荷情報のカタログ化

221 cases, 90 cell lines

株化成功率 (30%)

GC cell lines: 15 (17), 135 (54), 90 (54), 22 (17)

Legend: Diffuse-type (NCC), Diffuse-type (Existing), Intestinal-type (Existing), Unknown-type (Existing)

* (): number of case

↓ 7 New lines

Microarray, EBP array, Epigenome, Proteome, NCC Omics panel v1, Genome, RNAseq

Complete Under analysis

Drug susceptibility test: CDOP, Docetaxel

Ascites accumulation model

Pathological response: HE, CD51, Azan, Ki-67

世界的に10数株しか利用されていない膵がん細胞株の樹立状況

ARTICLE: Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer

Histologic subtype: PDAC, PANIN, Adenoquamous carcinoma, Mucinous Non-cystic carcinoma, Mucinous Cystadenocarcinoma, Clear Cell, Undifferentiated carcinoma, Acinar Cell Carcinoma, Others or NA

ARTICLE: Evolutionary routes and KRAS dosage define pancreatic cancer phenotypes

Critical limitations to human PDAC genomics are (1) the complexity of cancer genomes, (2) the high (and variable) stromal content, (3) the low availability of human cell culture-based resources, (4) the scarcity of paired primary-metastasis tissues...

膵臓がんのゲノム解析の問題点: 腫瘍が多い, 培養細胞の少なさ, 原発と転移巣のペア検体の少なさ

43例59株樹立

成功率: 50%

7株 / 14症例 / 80日

扁平上皮がん

RNAi-based Drug Discovery and Therapy

Development of novel delivery system for RNA interference therapeutics

Small interfering RNAs & microRNAs, long non-coding RNAs

Metastasis Drug Resistance Cancer Stem Cells

In vivo Imaging Systems in NCCRI

IVIS-Spectrum: Bioluminescence/Fluorescence Imaging System

OV110: Fluorescence Imaging System

R-nCT2: X-ray Micro-computed Tomography Imaging System

Human Cancer Models for Evaluation of Nucleic Acid Therapeutics

- Model, breast cancer Target, RPN2-siRNA. Horima, Nature Med. 2008, Takahashi, Scientific Rep., 2013, Ono, Int Pathol, 2015, microRNA-22, Xu, J Clin Invest, 2013
- Model, bladder cancer Target, microRNA-582-5p, -3p. Uchino, Mol Ther, 2013
- Model, bone metastatic prostate cancer Target, EZH2-siRNA, p100a-siRNA, Takeshita, PNAS, 2005, microRNA-16, Takeshita, Mol Ther, 2010.
- Model, lung metastatic osteosarcoma Target, microRNA-143b. Osaki, Mol Ther, 2011, microRNA-133a, Fujiwara, Stem cells, 2014
- Model, lung cancer Target, RPN2-siRNA. Fujita, Sci Rep, 2015, microRNA-197. Fujita, Mol Ther, 2015
- Model, testicular cancer Target, FGF4-siRNA, Minakura, NAR, 2004.
- Model, liver metastatic colon cancer Target, PSM4-siRNA
- Model, pancreatic cancer Target, micorR-X

鶴岡連携研究拠点・横山チーム

研究テーマ：

- ・転写制御異常が引き起こす発がんメカニズムの解析
- ・がん化の司令塔である MYC とその協調因子の役割
- ・悪性小児がんに対する分子標的治療薬の開発

連絡先：横山明彦 チームリーダー email:ayokoyam@ncc-tmc.jp

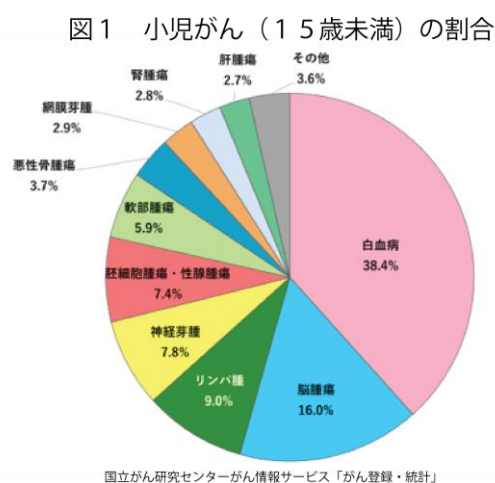
難治性小児がんのメカニズムを知り、分子標的薬を作る

我々は、手術では治せない難治性の小児がんについて、分子メカニズムを明らかにし、その知見をもとに分子標的薬を作ることを目指した研究をしています。研究対象とする主な疾患は難治性の白血病ですが、同様に難治性であることが多い神経芽腫、グリオーマなどの小児がんについても研究対象を広げつつあります。小児がんにおいては転写制御因子の変異が主要な発がんドライバーになっているケースが多くみられます。悪性神経芽腫で遺伝子増幅が見られる N-MYC はその代表例であり、近年では高悪性度の脳腫瘍である小児脳幹グリオーマがヒストン変異によって引き起こされる事がわかってきています。また、白血病においては MLL や MOZ といったヒストン修飾酵素が染色体転座の結果、異常な活性化型になるために病気を引き起こす事が明らかになりつつあります。これらの核内タンパク質はこれまで創薬開発はあまり進んできませんでした。しかし近年、機能発現に必須のタンパク質間相互作用を標的とした新しい分子標的薬の開発が試みられるようになってきています。我々は、小児がんに見られる転写制御因子の異常に起因する発がんメカニズムを解析し、新しい分子標的薬の創生に挑戦しています。

白血病は小児がんの主要ながん種です(図1)。副作用が少なく、晩発性の障害の起こら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異が同定され、それぞれの遺伝子変異に対する予後予測が可能になりました。特に MLL や MOZ の変異を持つ白血病は、現行の治療法では難治性である事が知られています。我々は MLL や MOZ 変異体による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 (Okuda et al. 2015 Nat. Commun.; Okuda et al. 2017 J. Clin. Invest.; Miyamoto et al. 2020 Cell Rep.; Miyamoto et al. 2021 eLife.; Takahashi et al. 2021 eLife)。最近、我々が開発に主要な役割を果たした MLL 阻害薬の一つが第一相臨床試験に入っています。

また、我々の研究室では、一度に多数の代謝物を定量するメタボローム解析技術を使った研究を推進しています。同じく鶴岡に拠点を置く慶應大学先端生命研究所の曾我朋義教授が開発した CE-MS によるメタボローム解析を用いて、様々な細胞、組織の代謝物を測定し、がん化に関与する代謝経路の同定を目指しています。特に、MYC という転写因子は増殖に適した代謝を誘導することで、がん細胞の性質である「活発な増殖能」を付与します。MYC そのものに対する創薬は困難であることがわかっているため、我々は特に MYC の上流で MYC 遺伝子の発現に関与する転写制御因子、MYC の下流で働くがん化に必須の代謝経路などが新しい創薬標的になると考え、研究を展開しています。

鶴岡市は日本海に面した自然豊かな街であり、食べ物が美味しく、温泉があちこちにあり、とても暮らしやすい地方都市です。難治性小児がんの創薬研究に関心のある方は是非ご連絡下さい。



連携大学院紹介

東京医科歯科大学連携大学院 NCC 腫瘍医科学分野

NCC 腫瘍医科学分野は、国立がん研究センターと東京医科歯科大学との連携大学院であり、東京医科歯科大学大学院生命理工系の研究分野として 2013 年に開設されました。皆さんは東京医科歯科大学の大学院 NCC 腫瘍医科学分野に入学することで、国立がん研究センターの研究室でがん研究を行い、修士号や博士号を取得することが出来ます。

国立がん研究センターは、日本のがん研究・がん医療の中核として昭和 37 年にナショナルセンターとして設置され、その 59 年の歴史の中で、文字通りがんの基礎研究・応用研究・臨床研究・基礎と臨床の橋渡し研究・がん医療・がん対策において日本の司令塔及び牽引役としての役割を果たしてきました。築地キャンパス（東京都中央区築地）と柏キャンパス（千葉県柏市）に、様々ながん研究を行っている 30 を越える研究室があります。皆さんはこの中から興味を持った研究室を自由に選択して、大学院学生として研究を行うことが出来ます。私たちは、がん研究に興味のある大学院生にとって、日本で最も恵まれた最先端のがん研究の教育環境を提供することが出来ます。

入学した研究室では、各研究室の指導者（主任研究者）から直接の指導を受けることが出来ます。下の連携教員は、皆さんが選んだ研究室の指導者と協力して、研究指導や大学との橋渡しを行います。がんセンターで修士は 2 年間、博士は 3 年間の研究活動を行うことで、それぞれ修士号及び博士号の学位取得を目指します。NCC 腫瘍医科学分野は、がん研究及びその関連領域における未来の研究者や専門家の育成に貢献することを目指しています。

1. 連携教員

教授 荒川 博文、増富 健吉、浜本 隆二、安永 正浩

准教授 植村 靖史、古賀 宣勝

問合せ先 荒川 博文（NCC 腫瘍医科学分野長）

E-mail : harakawa@ncc.go.jp

Phone : 03-3547-5273

2. 場所・研究室の構成

【場所】

国立研究開発法人国立がん研究センター

築地キャンパス：東京都中央区築地 5-1-1

柏キャンパス：千葉県柏市柏の葉 6-5-1

【研究室の構成】

築地キャンパス：研究所（26 研究室）

柏キャンパス：先端医療開発センター（5 研究室）

※研究室の選択にあたり、具体的な各研究室の研究内容については、ホームページを参照して、上記の問い合わせ先である NCC 腫瘍医科学分野長の荒川博文まで、メールか電話で連絡してください。詳細をご説明します。

3. 教育内容

学生は、築地キャンパス及び柏キャンパスのそれぞれの研究室が取り組んでいる研究テーマの中から希望する研究に参加して、演習と実習を行います。各研究テーマは、以下の研究プロジェクトのいずれかに分類されます。

- 1) がんの発生要因とそのメカニズムに関する研究
- 2) がん関連遺伝子の機能とその異常に関する研究
- 3) がんのゲノム・エピゲノム・プロテオーム解析と個別化医療
- 4) がんの微小環境
- 5) がん幹細胞・non-coding RNA・シグナル伝達
- 6) 腫瘍標的分子・ドラッグデリバリー・診断治療法開発

【演習】

目的・概要：

がん研究を行うために必要な知識や技術の習得を目的に、がん研究者による講義やセミナー、リサーチミーティング、論文抄読会、学会発表等への参加と実践を通じて、がん研究者としてがん研究を実践していくための基礎力を養います。

参加可能プログラム：

大学院講義、セミナー、リサーチミーティング、論文抄読会、学会予行など

【研究実習】

目的・概要：

がん研究を行うにあたって必要な遺伝学、遺伝子工学、生化学、細胞生物学、分子生物学、生理学、実験動物、病理学、ゲノム・エピゲノム・プロテオミクス解析、イメージング、次世代シーケンズなどの実験手法を、各研究グループに所属して、自らの研究テーマに取り組むことで習得します。

参加可能プログラム：

各研究室（全体で31程度の研究室）のいずれかの研究テーマへ参加して実験を行います。

4. 授業方法

各研究室の担当教員及びスタッフが個人指導します。

5. 評価方法

演習、実習、講義などへの参加状況や研究活動に基づいて総合的に評価を行います。

6. 分野内の研究室構成に関する補足情報

【築地キャンパスで研究可能な研究室】 *2022年3月現在

- | | |
|--------------|-----------------|
| 1. 分子病理分野 | 20. 分子発がん研究ユニット |
| 2. 腫瘍生物学分野 | 21. 基礎腫瘍学ユニット |
| 3. 造血器腫瘍研究分野 | 22. 分子遺伝学ユニット |

- | | |
|--------------------|--------------------------|
| 4. がん幹細胞研究分野 | 23. ゲノム安定性制御研究ユニット |
| 5. がんゲノミクス研究分野 | 24. がん RNA 研究ユニット |
| 6. ゲノム生物学研究分野 | 25. 病態情報学ユニット |
| 7. 脳腫瘍連携研究分野 | 26. ゲノムストレス応答学ユニット |
| 8. 分子腫瘍学分野 | |
| 9. 生物情報学分野 | 【柏キャンパスで研究可能な研究室】 |
| 10. ゲノム解析基盤開発分野 | 27. 新薬開発分野 |
| 11. がん患者病態生理研究分野 | 28. 臨床腫瘍病理分野 |
| 12. がん治療学研究分野 | 29. 免疫療法開発分野 |
| 13. 分子薬理研究分野 | 30. 病理・臨床検査 TR 分野 |
| 14. 希少がん研究分野 | 31. TR インフォマティクス分野 |
| 15. 腫瘍免疫研究分野 | |
| 16. 医療 AI 研究開発分野 | |
| 17. ゲノム医科学分野 | |
| 18. 免疫創薬部門 | |
| 19. がん細胞システム研究ユニット | |

※各研究室の研究内容については、ホームページにてご確認下さい。また、窓口である荒川までお問い合わせ頂きましたら詳細をご説明いたします。

7. 定員について

修士課程： 4名程度（1学年）
 博士課程： 数名程度（1学年）

8. 入試情報

毎年5月頃東京医科歯科大学ホームページに公開されます。
 詳しい情報は以下の URL の下記専攻名から入手して下さい。

http://www.tmd.ac.jp/admissions/graduate-school/youkou/8_5d009904a0926/

修士課程への入学希望者： 修士課程医歯理工保健学専攻
 博士課程への入学希望者： 博士（後期）課程生命理工医療科学専攻

9. 在籍学生数とこれまでの学位取得実績

（2021年度在籍学生数・第7期生～第9期生）
 修士課程： 3名（M2: 3名）
 博士課程： 5名（D2: 2名、D3: 3名）

（2013～2021年度学位取得実績・第1期生～第7期生）
 修士号： 20名（在籍者20名中）
 博士号： 6名（対象者6名中）

東京大学院医学系研究科 医学博士課程

教育研究上の目的

本研究科は、生命現象のしくみの解明、疾病の克服および健康の増進に寄与する最先端研究を推進するとともに、医学系領域の各分野において卓越した学識と高度な独創的研究能力を有する国際的リーダーを養成することを目的とする。

求める学生像

- 医学に関する基本的な知識を礎として、生命現象の解明、疾病の克服と回復の促進、健康の増進に向けて独創的な研究に取り組む能力を持っていること
- 論理的で明晰な分析力と、既成の概念にとらわれない新鮮な着想力で、医学の未来を切り拓いていく能力を持っていること
- 大学院で獲得した高度な知識と研究能力を礎として、医学系領域の各分野において国際的なリーダーとして活躍できる能力と意欲を持っていること

募集概要

課程：医学博士課程(病因・病理学専攻)

修業年限： 4年

出願資格：大学の医学、歯学、薬学又は獣医学を履修する6年の課程を卒業(卒業見込)

大学院修士課程・専門職学位課程を修了(修了見込)

大学院入試日程

募集要項は、例年5月に公開予定

願書受付期間： 例年は7月

入学試験実施日： 例年は10月

合格発表日： 例年は11月頃

* 詳細は東京大学大学院医学系研究科のホームページをご確認ください

<http://www.m.u-tokyo.ac.jp/daigakuin/apply/appguidemain.html>

募集要項の配布受け取り先：

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1

東京大学医学部学務チーム(大学院担当)



こんにちは！



国立大学法人長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

博士課程・医療科学専攻・包括的腫瘍学分野

内容・特徴

- ・取得可能な学位：博士（医学）、博士（歯学）、博士（薬学）
- ・社会人大学院生受け入れ可能
- ・希望する国立がん研究センター（築地・柏キャンパス）の研究室で大学院生として研究可能（事前に相談してください）
- ・遠隔講義履修が e-learning などにより可能なため、受験—学位取得まで長崎大に行く必要は3回程度

受験資格の概要（詳細は募集要項でご確認下さい）：

（博士課程・医療科学専攻・包括的腫瘍学分野）

- 1) 大学（医学，歯学，修業年限6年の薬学又は獣医学を履修する課程）を卒業した者、卒業見込みの者
- 2) 修士取得者・修士取得見込みの者

3) 個別の入学資格審査で 1)、2)と同等以上の学力があると認めた者（例えば、学士
で研究機関や大学で 2 年間の研究活動があり、論文実績がある場合など）

出願期間

・ 令和 4 年度後期（10 月入学）

出願資格審査書類提出期限 6 月 3 日（金） 17 時まで。

出願手続期間・受付時間 6 月 20 日（月）から 6 月 24 日（金）17 時まで（必着）

まだ間に合います!!

・ 令和 4 年度出願期間(予定)：

4 月(前期)入学:前年度の 11 月ころ(資格審査締切りは出願の約 21 日前)

10 月(後期)入学: 当該年度の 6 月ころ(資格審査締切りは出願の約 21 日前)

(公式 HP: <http://www.mdp.nagasaki-u.ac.jp/admission/index.html>)

問い合わせ先:

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 学務課大学院係

Tel: 095-819-7009

東京慈恵会医科大学 大学院医学研究科医学系専攻 博士課程募集要項

入学者受入れの方針（アドミッションポリシー）

情熱を持って学び、研究を通じて社会に貢献する意欲のある大学院生を求めています。

- 全ての国民に最適な医療を提供するための研究者を目指す者
- 研究を通じて、人類の健康と福祉に貢献する意欲のある者
- 医学研究の社会的役割と責任を理解できる者
- 国際的な視野で研究を推進できる者
- 知的好奇心に富み、研究者として必要な論理性、独創性、先見性および協調性をもつ者

【連携大学院 募集概要】

課程： 医学系専攻博士課程

分子腫瘍学	河野 隆志（連携大学院教授） 研究所 ゲノム生物学研究分野
	増富 健吉（連携大学院教授） 研究所 がん幹細胞研究分野
	平岡 伸介（連携大学院教授） EPOC 病理・臨床検査 TR 分野
	荻原 秀明（連携大学院教授） 研究所 がん治療学研究分野
包括がん医学	岩崎 基（連携大学院教授） がん対策研 疫学研究部
	大江 裕一郎（連携大学院教授） 中央病院 呼吸器内科
	秋元 哲夫（連携大学院教授） EPOC 粒子線医学開発分野

但し、PI との相談の下、上記の連携大学院教授以外の研究室・部署での研究も可能。

修業年限： 4年

出願資格： 大学（医学・歯学・獣医学、薬学[6年制]）の課程を修了した者（見込含む）

大学院修士課程を修了した者（見込含む）

【大学院入試日程】

<http://www.jikei.ac.jp/univ/gradu/boshu.html>

学力試験（英語・小論文）、面接試験により選考。

【学力試験（外国語）免除条件】

IELTS：6.5以上 もしくは TOEFL iBT：83以上

【TA・RA 制度】

(1) ティーチング・アシスタント（TA）制度

医学部の実験・実習・演習の教育補助業務：1時間 2,000円

(2) リサーチ・アシスタント（RA）制度（2年次より申請可能）

本学の学術研究プロジェクトにおける研究補助業務：月額 60,000円

慶應義塾大学 医学研究科博士課程

1) 内容・特徴

基礎医学と臨床医学の関連分野において、独創性の高い基礎研究・疾患のメカニズム解析や治療法開発に繋がる研究を遂行できる研究者を育成する

2) 受験資格

- ・6年制学部卒業、修士卒業、または、これらと同等と認められたもの
- ・国立がんセンターに所属し、適切な研究指導を受けられること
- ・研究所はすべての研究室が受け入れ可能
- ・センターでの身分・職位は問わない

3) 出願期間・試験日

< I 期募集 > 7月出願、9-10月試験(筆記(英語)、面接)

< II 期募集 > 11月出願、1月試験(筆記(英語)、面接)

R4年度については、下記を確認してください。

慶應義塾大学大学院博士課程入学試験要綱

<http://www.med.keio.ac.jp/admissions/doctoral/guidelines.html>

4) 学費

1,162,600 円(在籍基本料 60,000 円、授業料 1,100,000 円、学生健保 2,600 円)

各種奨学金制度あり(医学研究科博士課程奨学金(上限 100 万円)は、1・2年生は原則全員支給、3・4年生は在籍中の業績が顕著な者に支給)

5) 通学日数

4年間で最低 38 日 + その他 24 単位分の通学

主科目 火曜日 14:45~16:15 水曜日 18:00~19:30

6) 学位取得(卒業)条件

3年修了と4年修了があるが、いずれも、学位申請時まで、Editorial Board が設置され査読審査がある英文雑誌に受理されること

星薬科大学大学院 薬学専攻博士課程先端がん医療薬学

内容・特徴

星薬科大学大学院薬学専攻博士課程（4年制博士課程）に「がん治療実務者研究コース」を設置しています。がんの診断・治療・研究に必要な高度先進的な知識と技術を有する国立がん研究センターと緩和医療における治療薬に関して先端的な研究を実践している星薬科大学大学院が連携し、最先端医療領域を専門とする若手医師や薬剤師、看護師などの医療従事者が研究に取り組むことを支援します。

取得学位 博士（薬学）

受験資格の概要（詳細は募集要項でご確認ください）:

入学時において、国立がん研究センター（NCC）に勤務し、所属長の許可・推薦を受け、入学後も引き続きその身分を有する者で、次の（1）～（4）のいずれかに該当する者。

- （1）大学（6年制の薬学、医学、歯学又は獣医学の学部）を卒業した者
- （2）外国において、学校教育における18年の課程（最終の課程は薬学、医学、歯学又は獣医学）を修了した者
- （3）文部科学大臣の指定した者
- （4）その他、本研究科において、個別の入学資格審査により、大学における修業年限6年の薬学、医学、歯学又は獣医学を履修する課程を卒業した者と同等以上の学力があると認められた者で、24歳に達した者

出願期間・試験日

春入学：1月出願、2月試験

秋入学：7月出願、8月試験

小論文及び面接を実施します。

募集人員 若干名

担当教員

教授：成田 年（NCC/星薬科大学）、湯本哲郎（星薬科大学）

教授（客員）：青木一教（NCC）、塩谷文章（NCC）、大木理恵子（NCC）

准教授：葛巻直子（星薬科大学）

講師（客員）：橋本浩伸（NCC）

星薬科大学問い合わせ先：星薬科大学 教務部 大学院係（TEL: 03(5498)5816, 5817）

NCC 内問い合わせ先：がん患者病態生理研究分野長 成田 年（E-mail: minarita@ncc.go.jp）



北里大学大学院 理学研究科 修士課程

【内容・特徴】

理学研究科では、分子科学と生物科学の調和と融合を図りつつ、生命科学に関する幅広い知識と独創的な研究開発能力を有する研究者・高度専門技術者を育成することを、教育・研究の基本方針としています。

【募集概要】

課程：理学研究科 修士課程

取得可能な学位：修士（理学または生命科学）

研究場所：国立研究開発法人国立がん研究センター研究所

築地キャンパス（東京都中央区築地 5-1-1）

※国立がん研究センター研究所で受け入れ可能なすべての研究室・部署で研究することが可能です（マッチングします）。研究室の選択に当たっては、具体的な各研究室の研究内容についてホームページ等で参照の上、連携教員（吉見昭秀）までご連絡ください。連携教員は皆さんが選んだ研究室の指導者と協力して、北里大学との橋渡しや研究指導を行います。

修業年限：2年

※北里大学理学部の卒業研究として学部4年生から（修士課程まで）国立がん研究センターで研究して頂くことも可能です。

出願資格：大学を卒業した方（および卒業見込みの方）、その他

（詳細は最新の募集要項をご確認ください）

出願期間：（例）2021年度は第I期6月、第II期7月、第III期10-11月

（最新の募集要項をご参照ください）

定員：若干名

北里大学大学院理学研究科入試情報：

https://www.kitasato-u.ac.jp/jp/goukaku/graduate_ad/application/sci.html

【国立がん研究センター連携教員】

がんRNA研究ユニット 独立ユニット長 吉見 昭秀（北里大学大学院客員教授）

E-mail: ayoshimi@ncc.go.jp

研究棟の紹介

国立がん研究センター研究棟

14F 動物実験室

13F 細胞情報学分野
がんゲノミクス研究分野
生物情報学分野
ゲノム解析基盤開発分野
がん進展研究分野
分子遺伝学ユニット
がんRNA研究ユニット

12F ゲノム生物学分野
造血器腫瘍研究分野
がん患者病態生理研究分野
分子発がん研究ユニット

11F 腫瘍生物学分野
脳腫瘍連携研究分野
分子腫瘍学分野
基礎腫瘍学ユニット
がん細胞システム研究ユニット

10F 分子病理分野
がん幹細胞研究分野
医療AI研究開発分野
連携研究室

9F 腫瘍免疫研究分野
希少がん研究分野
がん治療学研究分野
分子薬理研究分野

8F 基盤的臨床開発研究コアセンター

7F がん対策研究所

6F がんゲノム情報管理センター

5F 機械室

4F RI実験室/共通機器室

3F 企業連携ラボ

2F 所長室/副所長室/バイオバンク

1F 大会議室/セミナールーム

1階には、講堂(大会議室)とセミナールームがあり、学術会議や各種イベントなどに対応しています。吹き抜けのエントランスホールやホワイエが国際会議にもふさわしい場を作り出します。



講堂 (内部)

1F



講堂 (外観夜景)



セミナールームA/B



エントランスホール



ホワイエ



北東側エントランス

講堂 (大会議室)

楕円形を基調とする講堂には、固定席310席を備え講演会や各種会議に使用します。天井が高く後方に向け緩やかな傾斜があるため、すべての席から演台やスクリーンが見やすい構造となっています。後方には、円形を基調とするホワイエを併設し、講演会などの休憩時の歓談や懇親会などにも対応しています。

多目的に使用可能なセミナールーム

講堂の隣に設置された約300㎡のセミナールームは、可動式の壁により2つの空間に仕切ることも可能です。可動式の椅子とテーブルを設置することにより、展示スペースや会議室として使用できます。セミナールームの前には、ホワイエとは別にロビーがあり、エントランスホールと連結しています。

善意に基づく貴重な検体を次世代医療開発に広く役立てるため、バイオバンクでは検体の品質管理とその情報を法規制に従った適切な管理をし、検体利活用の促進を図ります。



新鮮組織検体は自動供給型液体窒素タンクで保管



血液検体は温度管理下、整然と超低温槽にて保管



採血血液から、ただちに血漿と核酸を分離

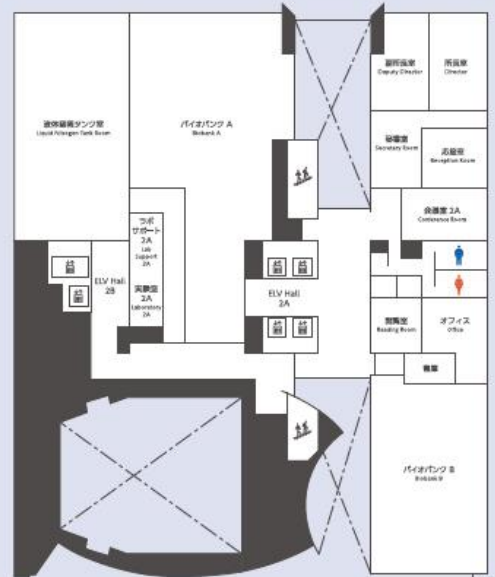


保管検体と情報の効率的な検索システム



静かで複数人が利用可能な閲覧スペース

2F



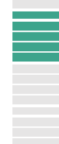
多量検体を管理・検索する効率的・安全なシステム

検体の収集・分離と保管

バイオバンク事業に同意された患者さん・検診受診者やコホート研究参加者から頂いた血液検体(研究用採血)は血漿と核酸等に分離され超低温槽に、また病理組織検体(診療後余剰検体)は液体窒素タンクに保管されます。広い保管スペースには適切に液体窒素タンクに保管されます。広い保管スペースには適切な温度管理システムや液体窒素自動供給システムが施され、貴重な検体の多量な収集を可能としています。

検体の情報管理と利活用を促進する閲覧環境

バイオバンク検体には特定の個人とは分からないようにした識別番号が付与され、臨床情報と共に最新の法規制にのっとり安全に適切に管理されています。貴重な検体をこれからの医療開発に役立てるため、利用しやすい検索システムを開発導入し、静かな環境で一度に複数人が検索可能な閲覧スペースが用意されています。

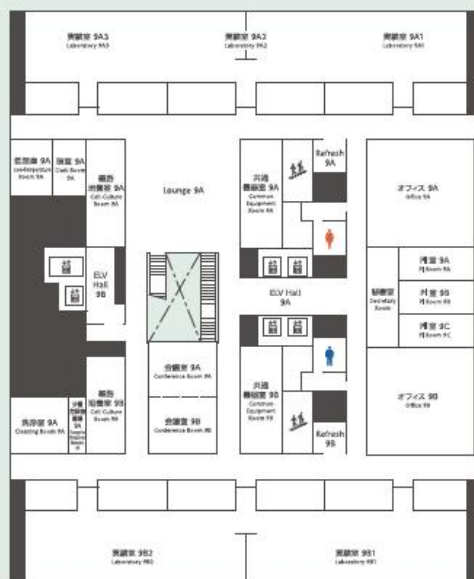


9～13階は、20を超えるグループの研究フロアです。様々な視点・コンセプト・ストラテジーによる「基礎から臨床にわたるがん医科学研究」が、連携しながら進められています。



さまざまな専門性を持つ研究スタッフ(撮影は旧棟にて)

9F



一つ一つのデータの蓄積が新発見に!



白を基調としたオープンラボ



交流のための各フロアのラウンジ



多目的のミーティングルーム



フロアをつなぐ吹き抜け階段

5フロアにわたるラボ(研究室)

17の研究分野、4つの研究ユニット、連携研究室、そして国家予算による大型研究プロジェクトの研究の場であるラボが、5つのフロアに配置されています。相互の連携が活性化されるよう各研究グループが配置され、その行き来は、中央の吹き抜け階段などで容易に行うことができます。

様々な分野のエキスパートである研究スタッフ

所内には、常勤研究員、非常勤研究員、企業研究員、研究補助員、ポスドク、連携大学院生・学生など総勢400人全員が、がんの撲滅を目指す研究に取り組んでいます。各人の専門性は医・理・薬・工・農学分野など多彩であり、その融合が新たな発見の大きな力となります。

RI実験室／共通機器室／動物実験室

RI Lab／Common Equipment Room／Animal Experiment Room

RI実験室および共通機器室と動物実験室を設置し、所内職員だけでなく病院の医師や企業などの共同研究者にも幅広く開放しています。コアファシリティとしての運用も行っています。



質量分析機(共通機器室)



非密封RI実験室(RI実験室)



単一細胞解析装置(共通機器室)



In vivoイメージング装置(左)と動物用CT(右)
(動物実験・機器室)

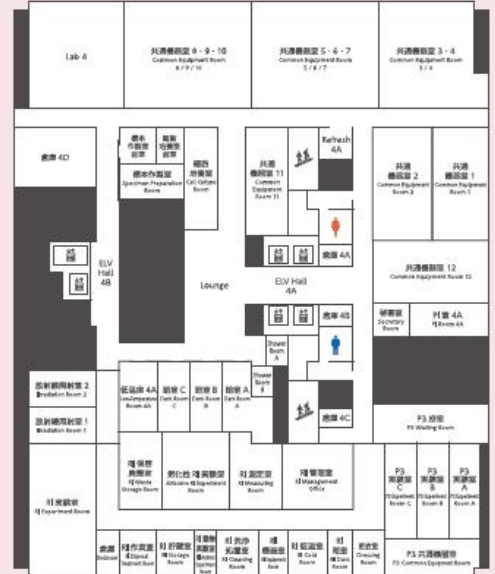


セシウム137ガンマ線照射装置(放射線照射室)



大型滅菌装置(左)密閉型自動ケージ洗浄機(右)
(動物実験・洗浄室)

4F



14F



共同利用の共通機器室とRI実験室

共同で使用する機器として次世代シーケンサー、質量分析機、レーザー蛍光顕微鏡、フローサイトメーターなどを備えた実験室があります。また動物病理標本作製室、共通細胞培養室も設置されています。RI実験施設には、各種非密封RIを用いるRI実験室と、密封のコバルトおよびセシウム線源のガンマセルが設置された放射線照射室があります。

幅広いニーズ対応を目指す動物実験室

裾野の広いがん研究を支えられるよう、BSL2対応のPDX室や腫瘍免疫実験室などのエリア管理とともに、個別換気ケージシステムやケージ交換ステーションの導入により、ソフト・ハード両面での高度な管理を指向しています。また機械室にはin vivoイメージングシステムや動物用CTなどを設置し、領域を超えた研究者間で共有しています。

基盤的臨床開発研究コアセンター(FIOC)では、企業などの他施設も含めた研究者とのパートナーシップのもと、イノベーションと創薬・TRを推進しています。



ゲノム解析支援のための種々の機器類

8F



ゲノム解析データの可視化と確認



多検体処理のための自動化システム



創薬POC解析を担当する実験室の風景



プロテオーム解析で活躍する質量分析装置群



薬物分布を可視化する質量分析イメージング

オミックスコアファシリティ

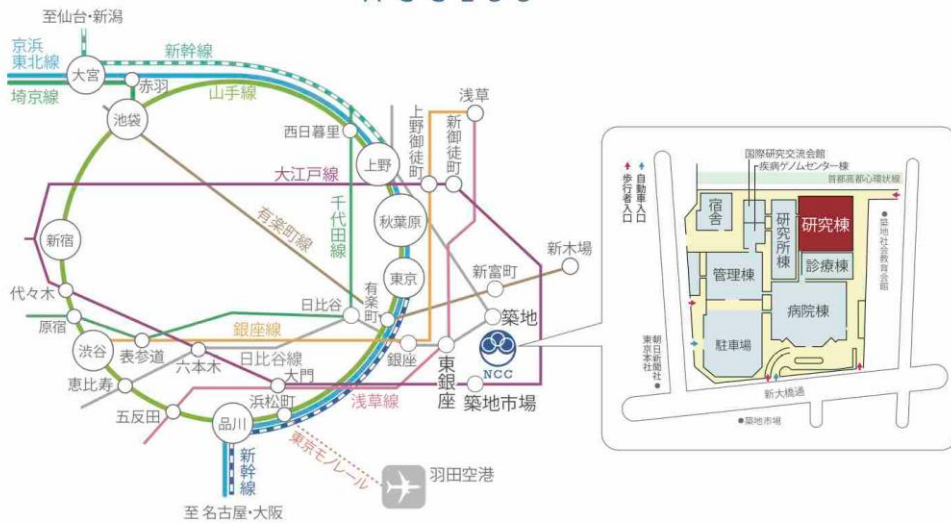
2001年のヒトゲノム配列草案発表の頃から、ゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム・プロテオームなどオミックス解析の技術と情報基盤が急速に進化し、「臨床に学び、臨床に還す」データ駆動型科学が大活躍しています。FIOCは、基盤的なオミックス解析のコアファシリティ機能を若手研究者から産学官共同研究、臨床検査領域にまで提供します。

非臨床POC (Proof Of Concept)

創薬研究開発においては、薬剤の有用性を確認するPOCが極めて重要で、非臨床段階で有効性と安全性を適確に予測することが成功確率の向上につながります。FIOCでは、アカデミアならびに製薬企業のシーズに対して、創薬研究から非臨床試験や治験の過程で、POC取得を経験豊かな研究者グループが支援します。



ACCESS



- 都営地下鉄 大江戸線『築地市場駅』A3番出口から徒歩約1分
- 東京メトロ 日比谷線『築地駅』2番出口から徒歩約5分
- 都営地下鉄 日比谷線・浅草線・都営地下鉄『東銀座駅』6番出口から徒歩約5分
- 東京メトロ 有楽町線『新富町駅』4番出口から徒歩約10分



国立がん研究センター基金 The National Cancer Center Foundation

研究所ではご寄付を募集しております

〈国立研究開発法人 国立がん研究センター 総務部 寄付担当〉

TEL : 03-3547-5201 (内線2359 ・ 2240)

<https://www.ncc.go.jp/jp/d004/donation/index.html>



国立研究開発法人 国立がん研究センター

〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

TEL : 03-3542-2511 (代表)

<http://www.ncc.go.jp>