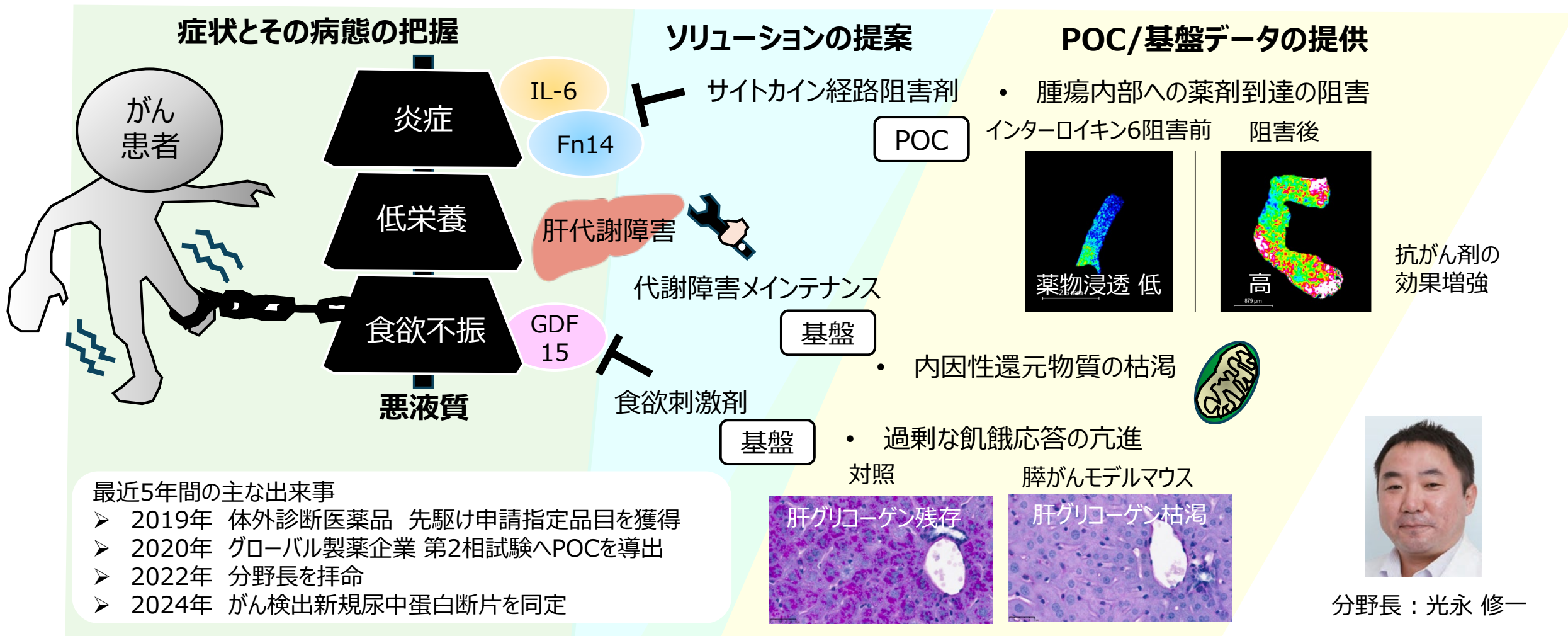


バイオマーカー探索TR分野（柏）

＞ がん症状の病態理解に基づいた新しいがん診療の提案

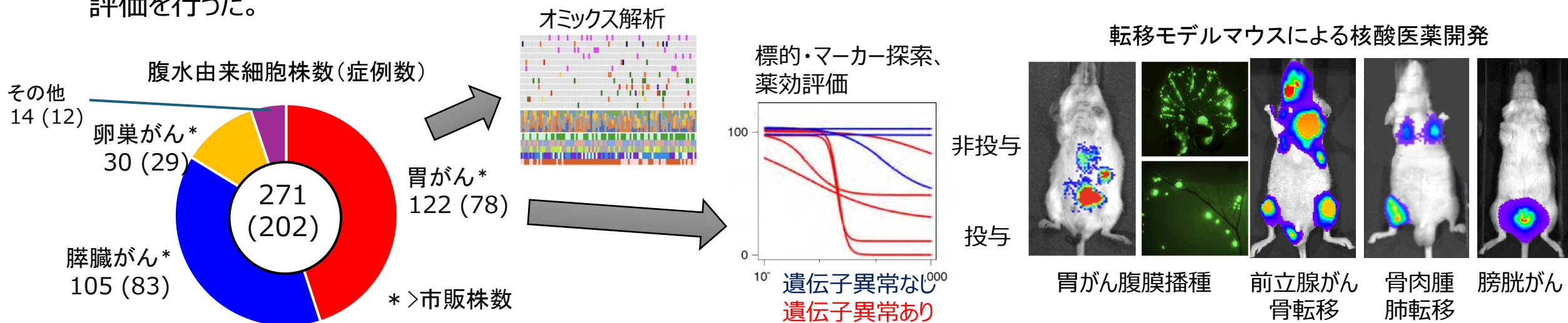


分野長：光永 修一

バイオマーカー探索TR分野（築地）

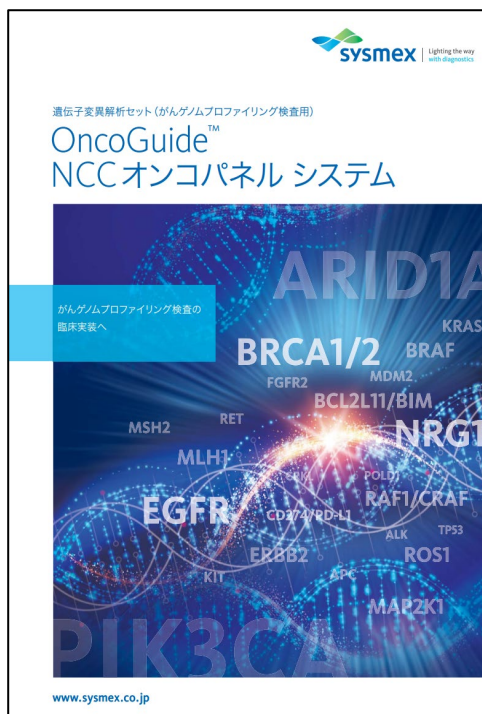
＞ 転移巣由来がん細胞株の樹立および活用研究と核酸医薬開発

- 胃・膵臓がんを中心に世界最大の転移巣由来初期継代がん細胞株(200症例以上)を樹立し、ハイスループットスクリーニングからIn vivo転移モデルの薬効評価まで、創薬の様々な段階で活用可能。
- ARHGAP6/26融合遺伝子およびRhoAホットスポット変異を持つ胃がん細胞を初めて樹立し、腫瘍抑制的に作用する機序を明らかにした。
- 多数の製薬企業と共同で創薬研究(薬剤スクリーニング、薬効評価、作用機序解明など)を実施した。
- 前立腺がん骨転移モデルマウス、乳がんリンパ節転移モデルマウス、骨肉腫肺転移モデルマウス等で、small interfering RNA (siRNA)やmicroRNA (miRNA)などの核酸医薬や、細胞外小胞(エクソソーム)の治療効果の評価を行った。



がん遺伝子パネル検査の実装と患者ベネフィットの把握

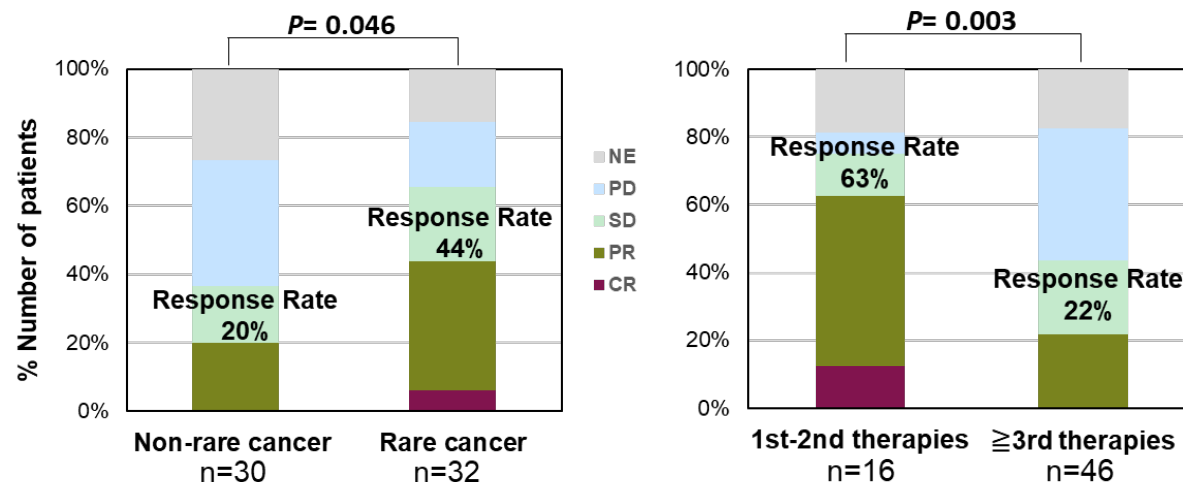
NCCオンコパネル検査の開発と医療実装



- ▶ 124遺伝子の体細胞・生殖細胞変異を検出
Sunami et al, *Cancer Sci*, 2019
- ▶ 2018/12/25薬事承認
承認番号: 23000BZX00398000
- ▶ 2019/6/1より保険検査開始
- ▶ 2024/10/16時点
8,304名の患者が受検
2,076名に推奨薬剤を提示
605名が推奨薬剤による治療
(C-CAT利活用検索ポータルより)

検査後の薬剤到達割合の評価（TOP-GEAR研究）

- ▶ 前向き臨床研究で507名の進行固形がん患者を評価
- ▶ 希少がんや早期治療ラインで変異マッチ治療の効果が高い



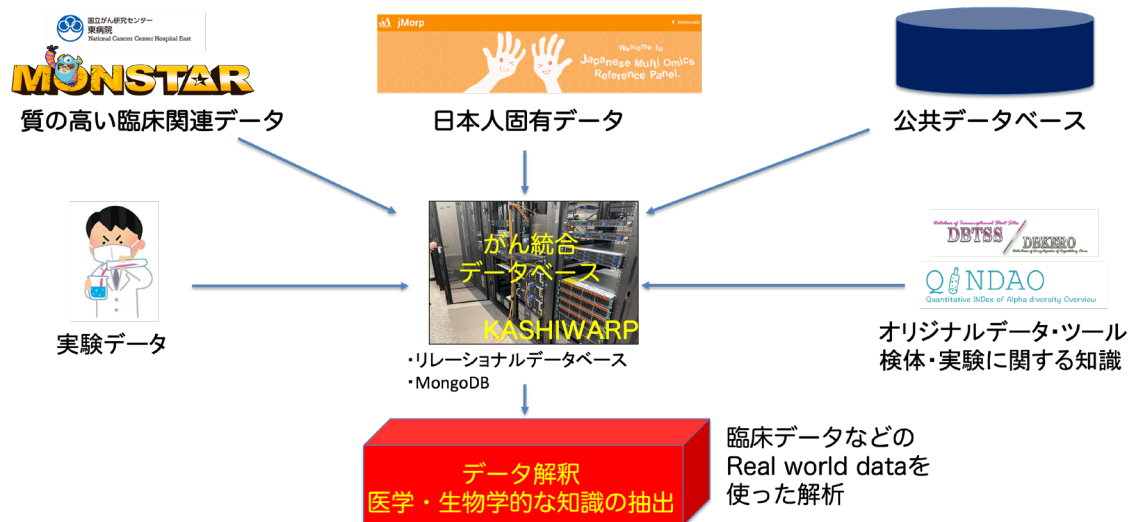
Kubo, Koyama, Sunami et al, *ESMO Open*, 2024

本邦のがんゲノム医療の基盤となる検査デバイスを実装し、保険診療での進行固形がん患者の治療選択に貢献

トランスレーショナルインフォマティクス分野

データサイエンスを駆使した、大規模データからの生物・医学的な情報の抽出と臨床応用モデルの構築

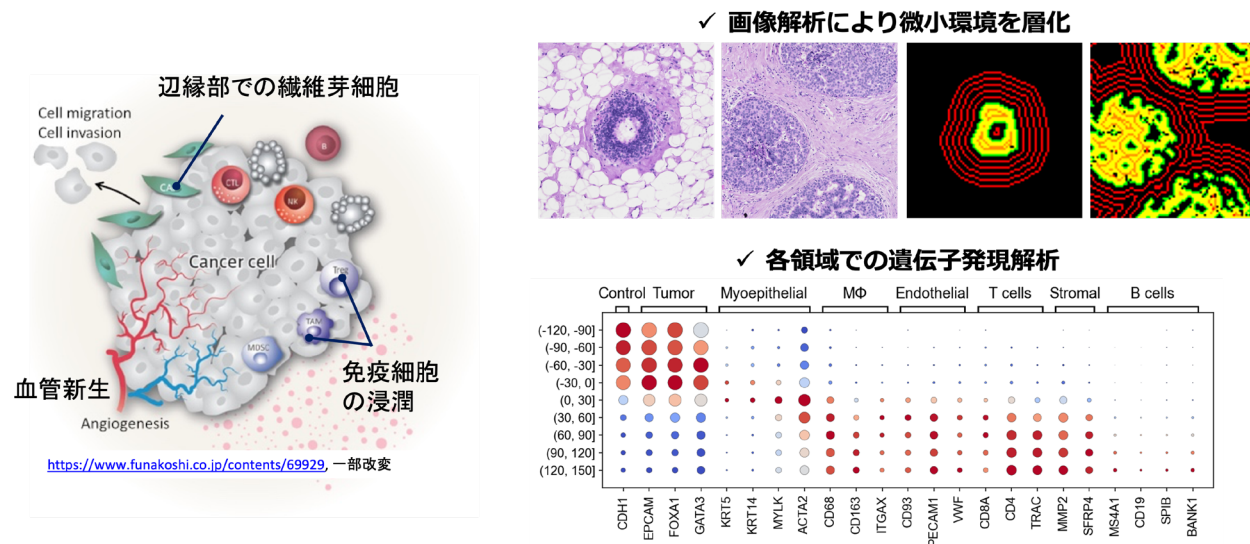
1. マルチオミックスデータベースの構築



トランスレーショナルインフォマティクス

- 膨大な質の高い臨床・オミックスデータのデータベース化 → がん統合データベースの構築
- 統合解析によって医学・生物学的に有意義な情報の抽出
- 解析結果を利用した機械学習モデルの構築 → 個別化医療の実現に貢献を目指す

2. がん微小環境空間解析



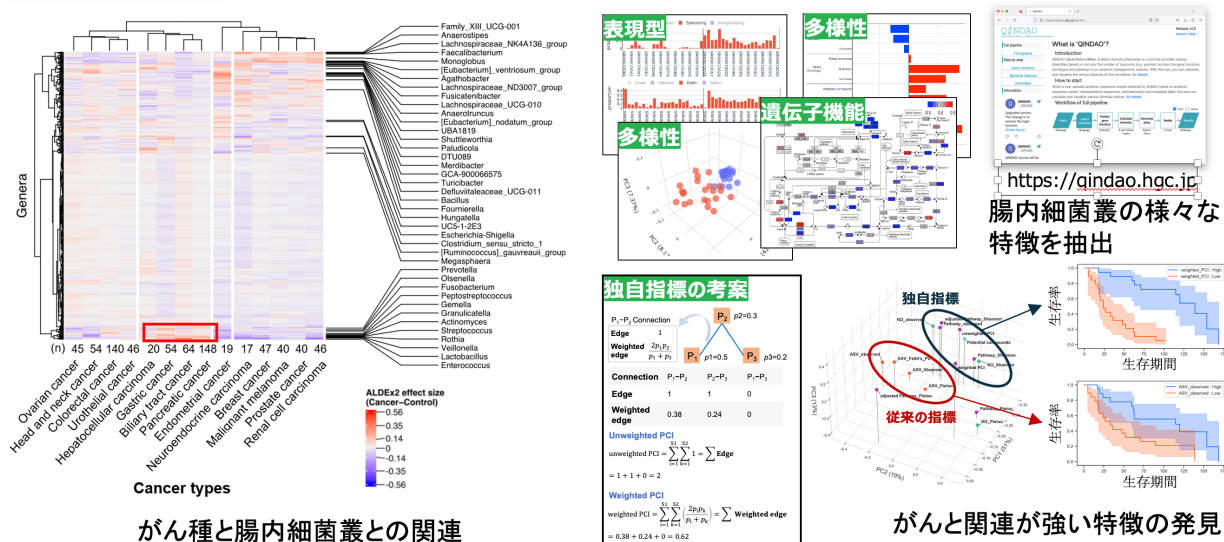
がん微小環境での各種細胞の局在を定量的に表現

- 空間オミックス解析データからがん細胞塊を抽出するツールをSKNYの開発
- 細胞ではなく塊として捉えることでがん微小環境をより深く理解することが可能
- Hypoxiaやがん辺縁部の発現量定量、hot, cold領域の区分けが可能

トランスレーショナルインフォマティクス分野

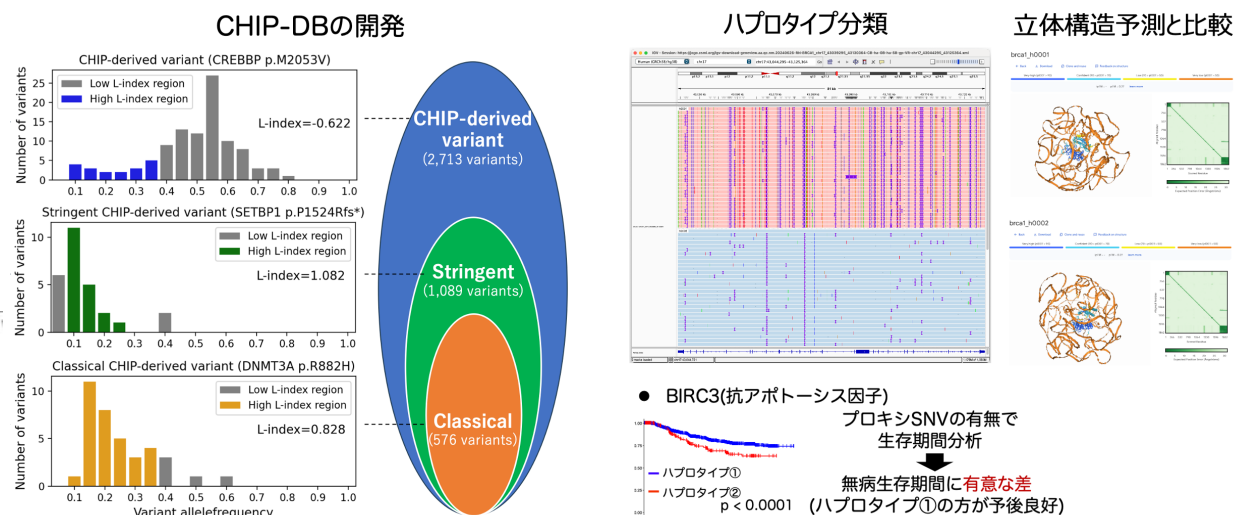
大規模マルチオミックスデータを利用したがん治療に貢献するツール・データベースの構築とそれを利用した解析

3. 細菌叢を利用したがん治療の最適化



- 産学共同プロジェクトMONSTARのデータを利用した腸内細菌叢とがんとの統合解析
- 遺伝子やパスウェイに基づく細菌多様性の定義をそれらを簡便に推定できるツールQINDAOの開発
- 化学療法による腸内細菌叢への影響解析

4. 日本人ゲノム・癌ゲノム情報を融合した統合解析

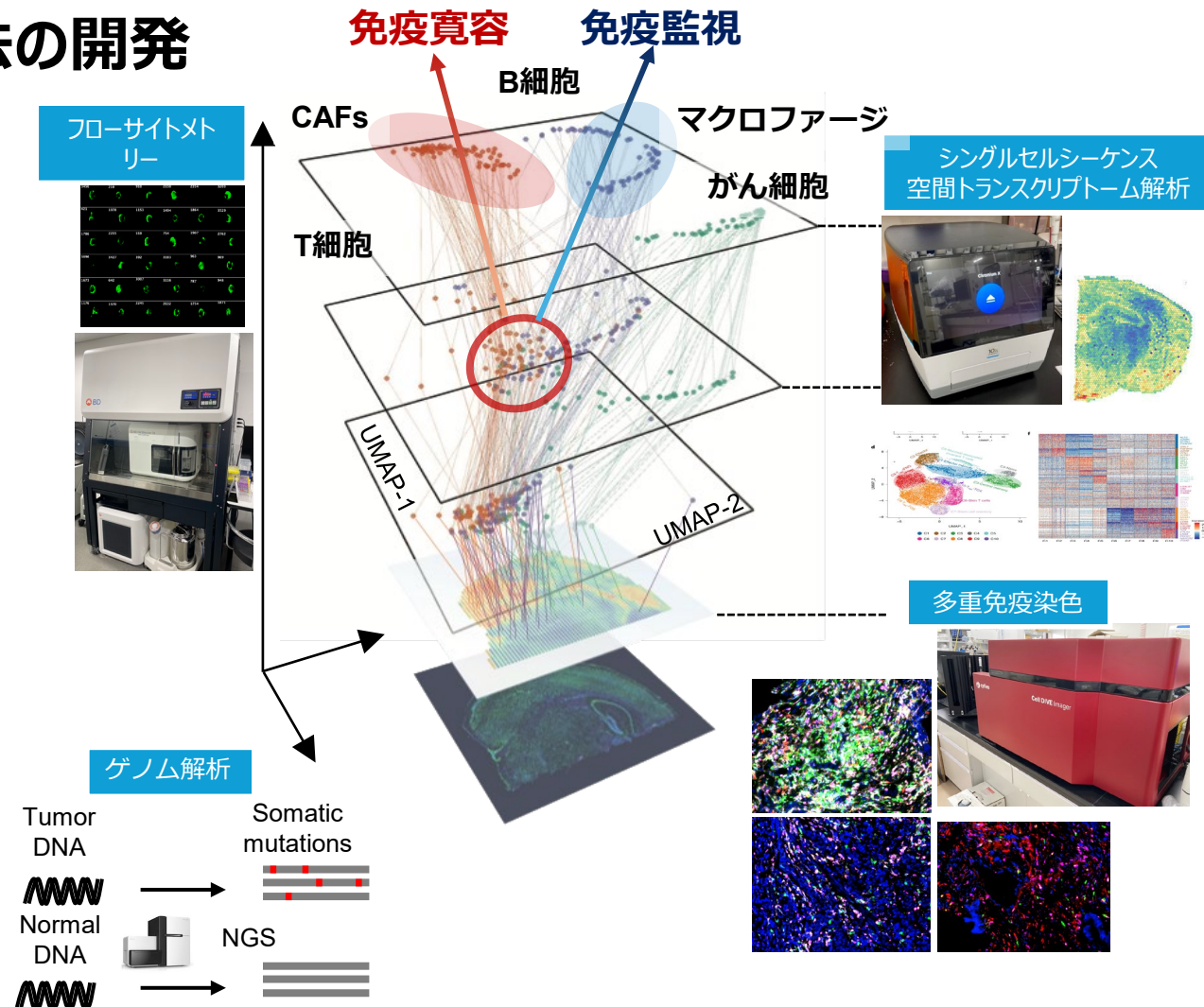


- 日本人に特徴的なCHIP (Clonal Hematopoiesis of indeterminate potential) の網羅的な抽出とデータベース化
- 生殖細胞系列変異に着目したがんの治療効果予測のゲノムワイドな解析
- ハプロタイプを利用したVUSのアノテーションパイプラインの開発

免疫トランスレーショナルリサーチ分野

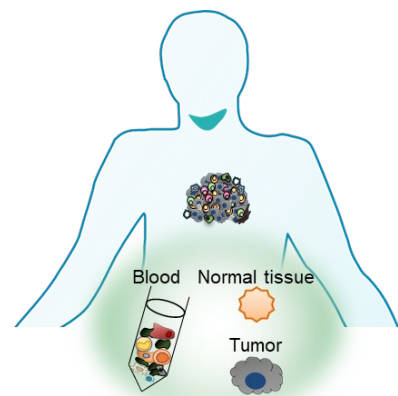
》 オミクス解析に基づく新規がん免疫療法の開発

- 基礎免疫学、ゲノム科学、代謝学など各種のオミクス解析を統合し、がん微小環境での抗腫瘍免疫応答の本態を解明するための基礎研究とトランスレーショナル研究を進めています。
- マルチカラーフローサイトメトリーやCyTOF、シングルセルRNAシーケンス、空間的トランスクリプトーム解析を用いたシングルセルレベルの免疫学的解析と、腫瘍の遺伝子プロファイリングや代謝産物、マイクロバイオーム解析を融合し、多角的な免疫モニタリング解析プラットフォームを樹立しています。
- 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。

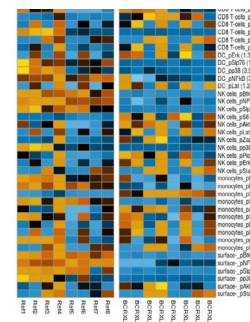
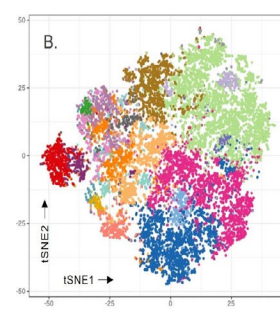


免疫トランスレーショナルリサーチ分野

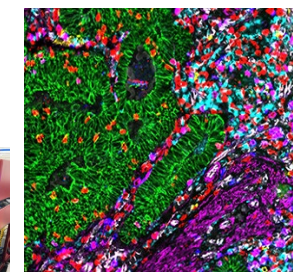
多様ながん種に対して同様の網羅的免疫ゲノム解析を実施



フローサイトメトリー (BD FACSymphony)
(同時に 25 parameters)



多重免疫染色
(Akoya Fusion. Leica Cell DIVE)



Sample prep => **Data collection**

Blood

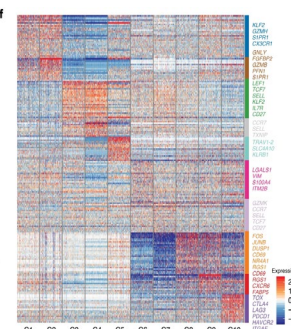
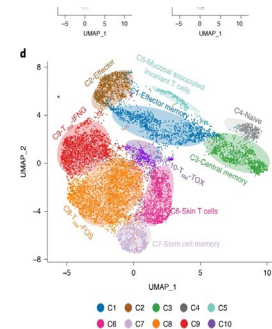
Plasma => ELISA, ctDNA
PBMC => FCM or CyTOF
Buffy coat => Control DNA for WES

Tissue sample

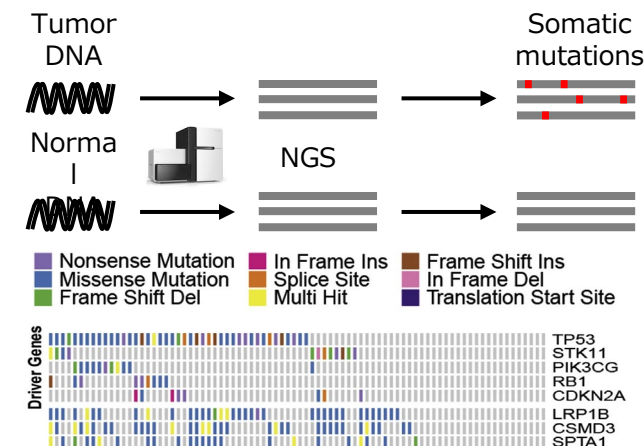
Isolated cells => **FCM, scRNA-seq**
Fragments => **RNA for RNA-seq**
DNA for WES
multiplex IHC

Stool => microbiome

scRNAseq
10XGenomics



Whole Exome Seq



Genome profile

Immune profile

〉 非臨床・臨床研究における薬物動態・薬力学（PK/PD）研究を支援しています

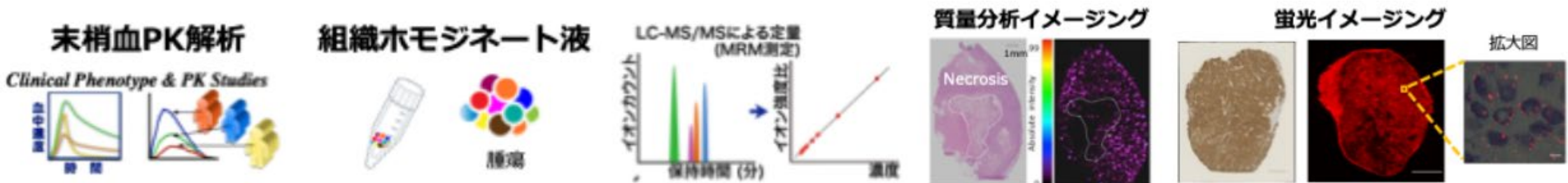
創薬研究における臨床薬理研究は、血液中に存在する薬物濃度を測定し、全身の薬剤の曝露量を算出させることを目的としており、基礎から臨床をつなぐ「橋渡し」に重要な役割を持つ研究です

主に、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を目指しています

当分野では、医学・薬学・検査学のバックグラウンドを持つ研究者が所属し、ガイドラインに従ったPK/PDデータを収集すべく、再現性と信頼性を第一に研究を推進しています

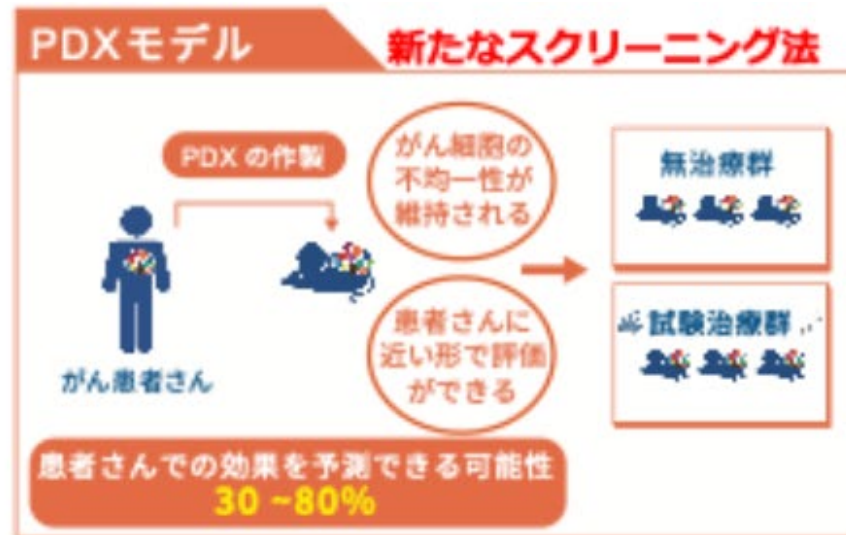
独自技術として、分析機器・光学機器企業の支援を受けて、低分子医薬品のイメージング質量分析、質量分析法による抗体医薬の血中濃度測定の前処理方法の開発を行って参りました

標的薬物の血中濃度測定では評価し得ない標的組織への薬剤送達と分布を評価するために、質量分析イメージングや蛍光イメージング技術を用いるミクロレベルの薬剤分布情報を可視化技術の確立を進めています



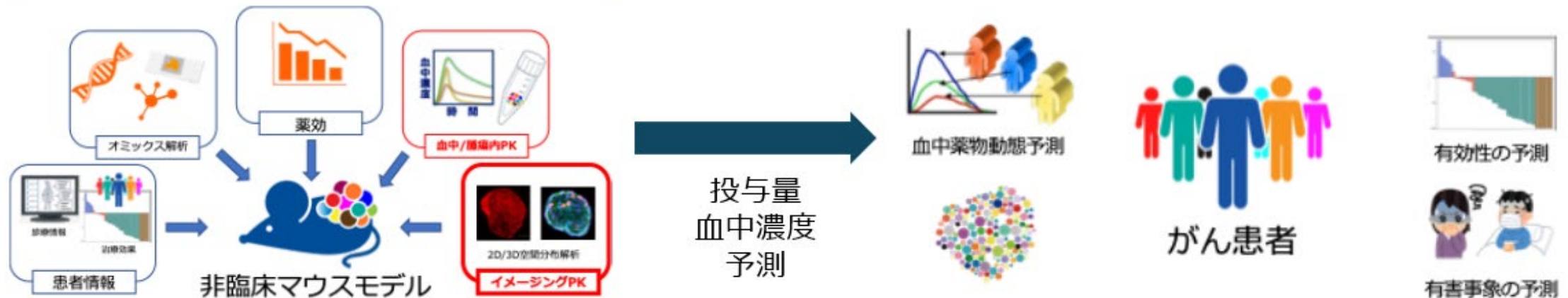
臨床薬理トランスレーショナルリサーチ分野

がん医療促進のための日本人がん患者由来PDXライブラリー（J-PDX）整備事業への支援とアカデミア主導の創薬エコシステムの構築



抗がん剤の少ない小児がん・希少がんへ迅速に新規抗がん薬を届けるため、J-PDXライブラリー（臓器横断：650株樹立済）を用いて予測精度の高い薬効スクリーニングを行い、臨床グループと共同で早期に医師主導治験・企業治験を実施し、承認へと繋げることを目標としています

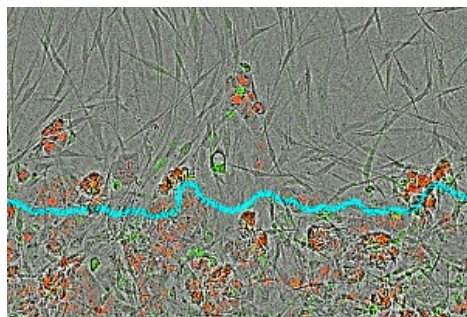
非臨床試験における薬効評価モデルとして、がん患者の腫瘍組織から樹立されるPDXモデルが世界的に注目されている。樹立されたPDXモデルを用いた薬効試験において、薬物動態解析・薬物イメージング解析手法を用いた至適投与量の推定を行い、非臨床試験から臨床試験への橋渡し研究を支援しています



〉 ヒト微小環境再現モデルを用いた、新しい治療法開発の基盤作製

ヒト切除検体を用いた微小環境再現モデル

がんの本体解明、新しい治療の開発には、がん微小環境を再現するin vitro モデルの作製が不可欠です。我々は、ヒト切除検体から樹立したCAFsを用いて、癌細胞の増殖および浸潤を評価可能とするモデルを構築しました。このモデルを用いて、時間的・空間的な解析を行うことにより、癌細胞の新しい浸潤機構を見出しました。今後は、この系にさらに他の間質細胞（たとえばマクロファージ）も加えて、より正確なヒトがん微小環境モデルを構築し、本体解明、治療法開発のために基盤作製を行います。



癌細胞にFucci systemを導入、CAFと共培養した。Time lapse imagingを用いた解析により、最初にCAFが浸潤し、そのあとをがん細胞が追従することが判明した。

薬剤投与後の微小環境解析

治療を考える上で、再発は重要です。初回化学療法により腫瘍量は減少しますが、一部の癌細胞は残存し、再発を引き起こします。留意すべき点として、細胞傷害性抗癌剤は、癌細胞だけでなくCAFsにも作用します。しかしながら、薬剤投与後の病理組織では、癌細胞の周囲に、CAFsを多く認めます。つまり、抗がん剤投与後の組織では、抗がん剤耐性CAFsと癌細胞が特殊な微小環境を形成しています。この微小環境の解析こそが、化学療法の有効性を改善するのに重要なテーマであると考え、現在解析を行っています。



病理臨床検査TR分野（築地）

がん微小環境の理解に基付く新たな診断法・治療法の開発、バイオマーカー探索を推進しています

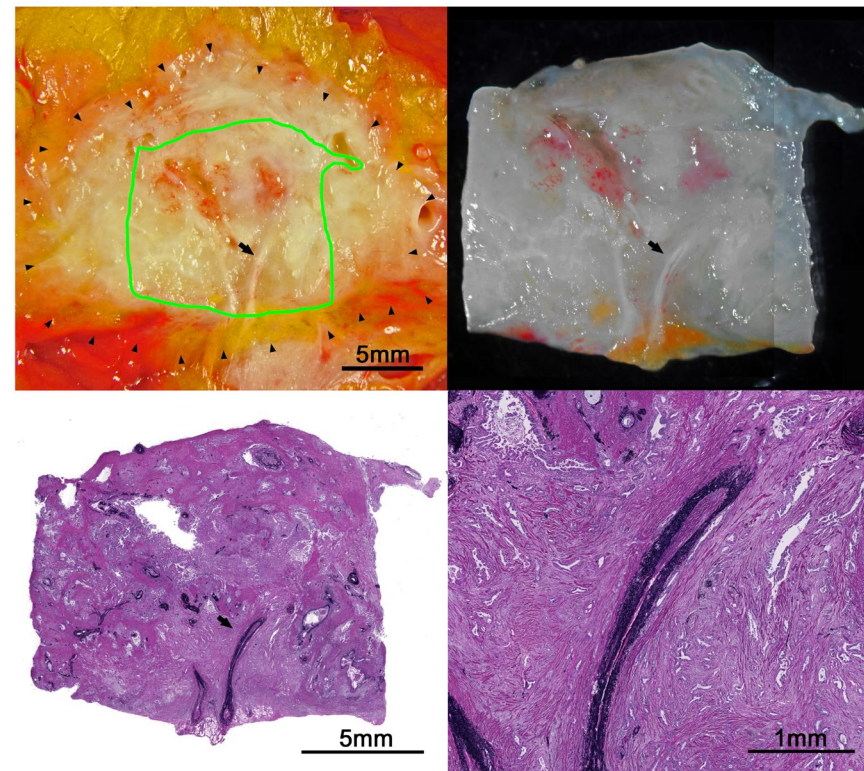
難治がんである、膵臓がん、胆道がん、肝臓がんを主な標的に、がん組織形態を基盤としてがん微小環境の理解を深め、新たな診断法・治療法の開発を進めています。

センター内外の多くの研究グループや企業との積極的な共同研究を通し、詳細な臨床情報・病理情報と豊富な病理サンプルを基盤としたTRにより、バイオマーカー探索研究を進めています。

がん微小環境の免疫系活性化における血管の役割や3次リンパ装置の機能に着目し、その生物学の理解を深めることを通してシーズ開発を進めています。

活性硫黄種の機能と役割について、特にポリスルフィドのがん生物学的意義や機能を代謝等の多様な側面から解析してシーズ開発を進めています。

膵・胆道腫瘍病理診断マーカーの開発、胆道がんの本態解明、肝細胞癌の血液腫瘍マーカー等の開発を進めています。



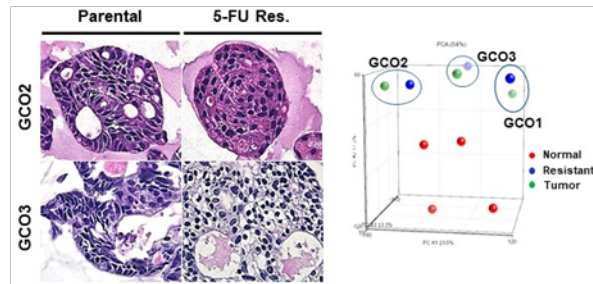
新しい病理診断法・がん治療法の開発とともに、イノベーション技術によって得られる情報を統合した次世代病理学の創成を目指しています

見えないものや見ているが認識できていない情報（病理組織学的情報、がんの硬さといった物性情報、オルガノイドなどの新規がんモデルから得られる情報、ゲノミクスデータや空間ゲノミクスといった複雑な高次元情報など）をデジタル化し、AI技術を用いた解析や数理モデル化を応用することによって、新しい視点からがんの理解を深め、次世代病理学を創成することを目指します。

このような研究は、新しい病理診断法・がん治療法の開発に直結しており、がん撲滅に大きく寄与できることが期待されます。企業との連携や、数理・物理・生物の統合を目指したアカデミア連携を推進し、次世代病理学の魁となるような研究を進めていきます。

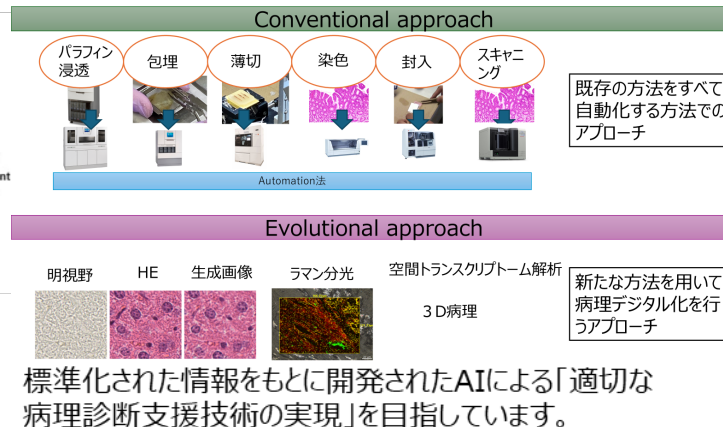
特に以下のテーマに着目して研究を進めています。

オルガノイドを用いたがんの解析

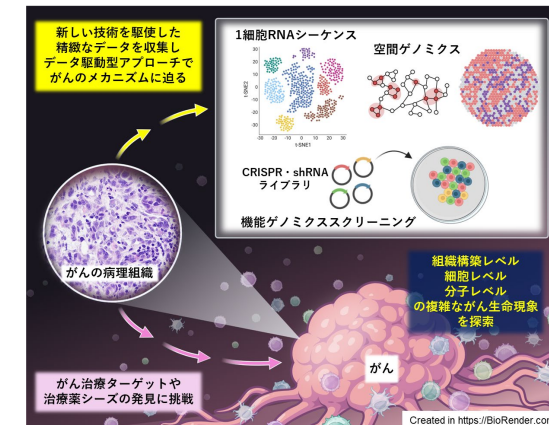


時空間的な観測が可能なオルガノイド系を確立するとともに、イノベーション技術を融合させ、がんの生物学的な特徴を多面的に解析しています。

AIのための病理デジタル画像作製の標準化

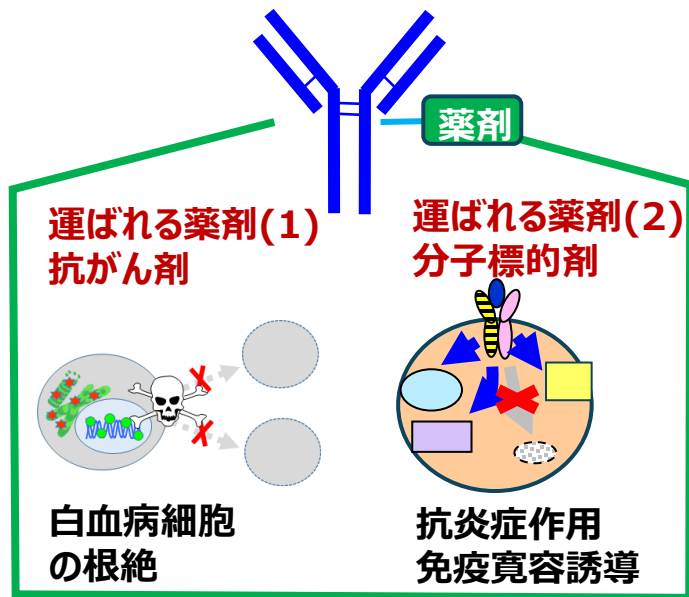


データ駆動型アプローチで臨床応用へ



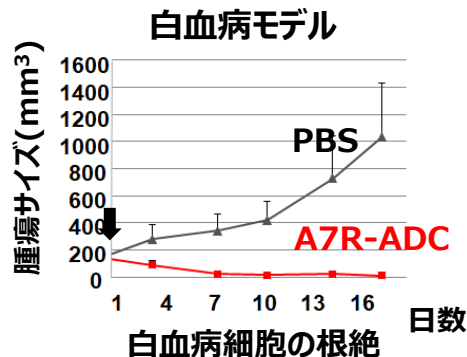
> IL-7R標的Antibody-drug conjugate (ADC)とT細胞エンゲージャーの開発

IL-7Rを標的にしたADC

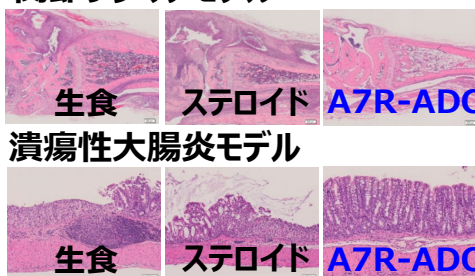


IL-7Rはリンパ球の増殖・生存・遊走性を制御する中心的なタンパク質であり、白血病や炎症・自己免疫疾患の病因・誘因として知られている。実際に、IL-7Rを標的としたADC (A7R-ADC) は、これら疾患の非臨床モデルで有効性を示した。現在、臨床応用を目指した研究開発を進めている。

Yasunaga, Semin Cancer Biol 2020

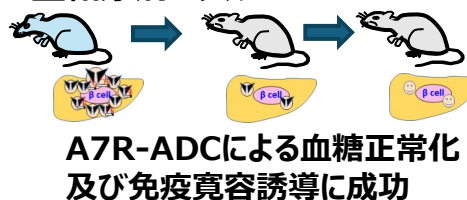


関節リウマチモデル



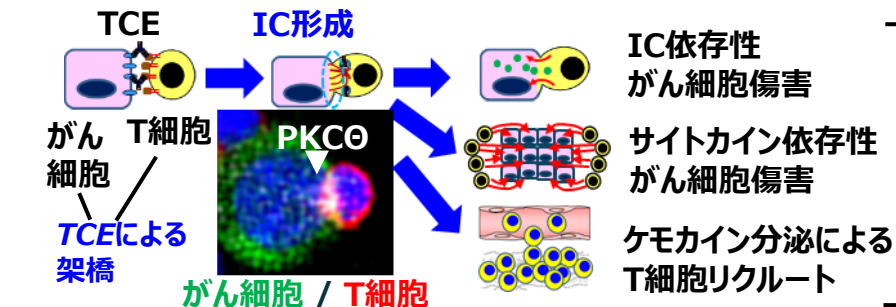
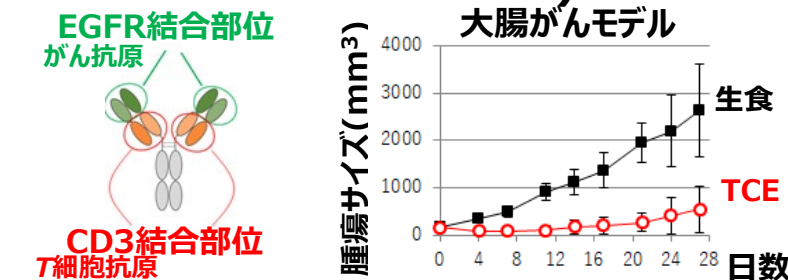
共に、ステロイドを上回る消炎効果

1型糖尿病モデル

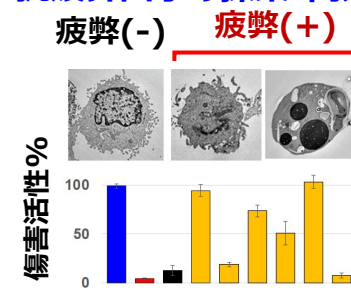


A7R-ADCによる血糖正常化
及び免疫寛容誘導に成功

T細胞エンゲージャー (TCE)

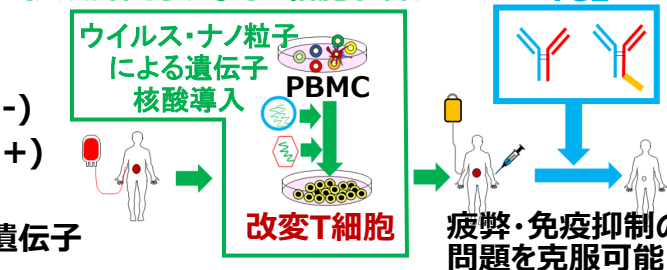


抗疲弊因子の探索・同定



—— 新規抗体免疫療法のコンセプト ——

抗疲弊因子によるT細胞制御法



EGFR標的TCEは、KRASやBRAFの遺伝子変異の有無にかかわらず効果を発揮する（これは、通常の抗EGFR抗体との大きな違いである）。

Kaamkura et al.,
Cancer Immunol
Immunother. 2021

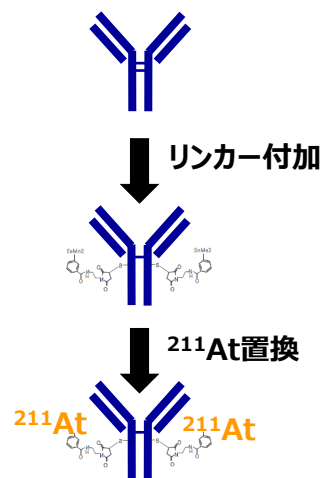
T細胞エンゲージャーの作用機序の開始起点として免疫シナプス(IC)形成が重要である。

疲弊・免疫抑制の問題を克服可能

> α線Radioimmunotherapy (RIT)の開発と質量分析を用いたTR研究

α線RITの開発

^{211}At -RIT作製法

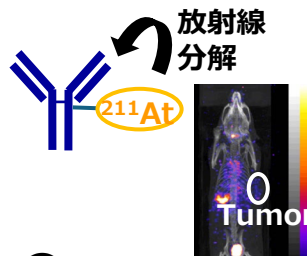


アスコルビン酸を添加することで、α線 ^{211}At による抗体の変性作用を回避して、腫瘍への強い集積性 (Active targeting) と抗腫瘍効果を示すことが出来るようになる。

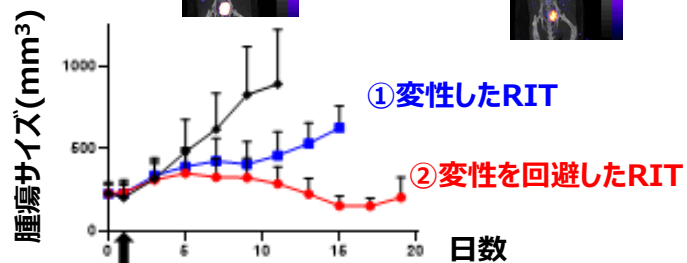
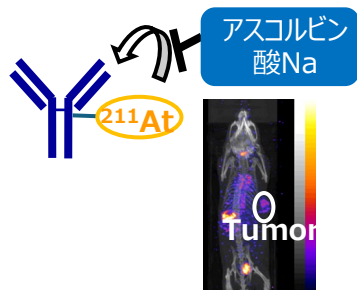
Takashima et al., Mol Pharm. 2023

アスコルビン酸添加法

① 変性したRIT

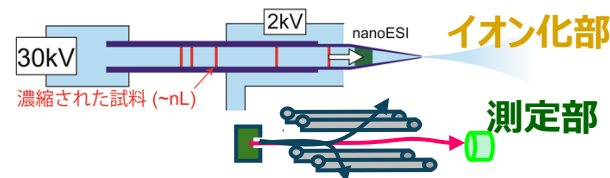


② 変性を回避したRIT



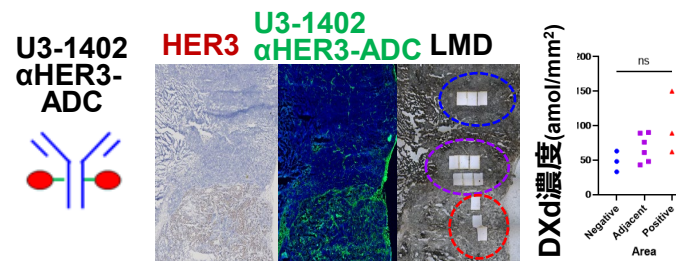
質量分析 (MS) を用いたTR研究

精密な微量成分の測定を可能にするエレクトロスプレーイオン化法と工学系ナノテクノロジー



ADCのバイスタンダー効果の可視化

マウスモデル



ADC陽性領域からADC陰性領域へのリリースされたDXdの移行を確かめた。

Koganemaru et al., Clin Pharmacol Ther. 2024

ブレスバイオプシーへの応用



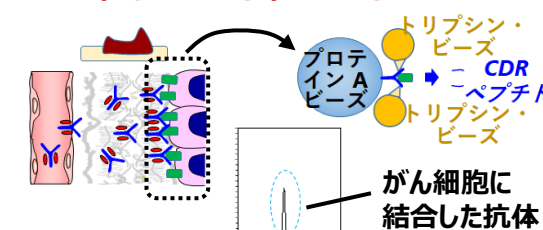
高感度MS

広義のセラノティクス



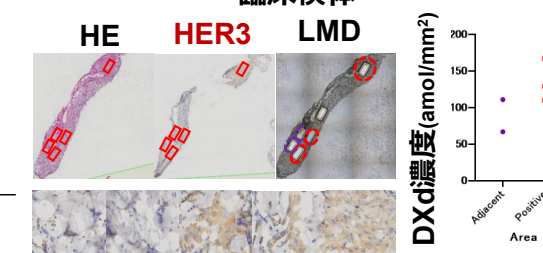
薬剤性間質性肺炎の早期診断用バイオマーカーの探索・同定を行う臨床研究を施行中

腫瘍組織の抗原結合抗体の定量法



Active targeting定量化を実現した。

臨床検体



免疫療法開発分野

＞ あらゆるがん患者に提供可能ながんワクチン・CAR/TCR-T細胞療法の開発

2024年8月25日 グリピカン3ペプチドワクチンの臨床試験に参加したお子さん、ご家族、医師の同窓会を開催しました
参加した18名のお子さんのうち7名は10年間再発することなく現在も元気に過ごしておられます

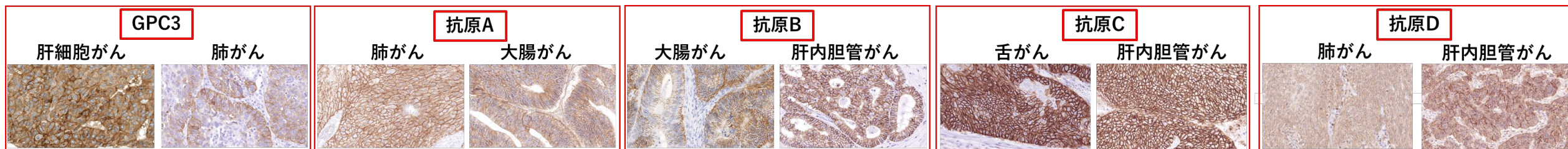
上段：ワクチン投与時2～5歳、下段：現在新小6～高2



そして中央の難治性肝芽腫を克服した女子のCTLから取得したT細胞受容体を導入したT細胞療法の治験を3年後に実施します

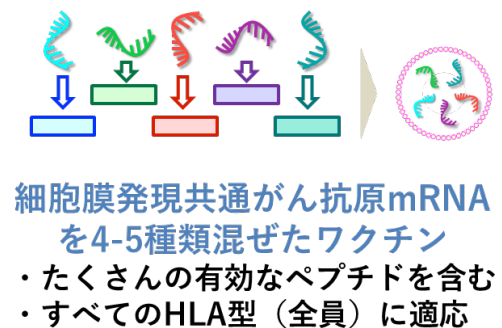
あらゆるがん患者に提供可能ながんワクチン・CAR/TCR-T細胞療法の開発

我々のがん特異性が高い10種類の共通がん抗原、うち5種類の膜蛋白共通がん抗原は、固形がんを広くカバーしている

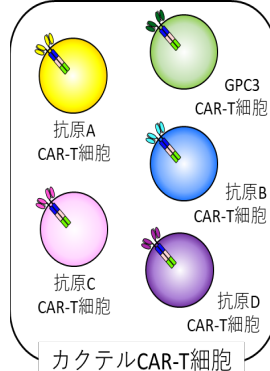
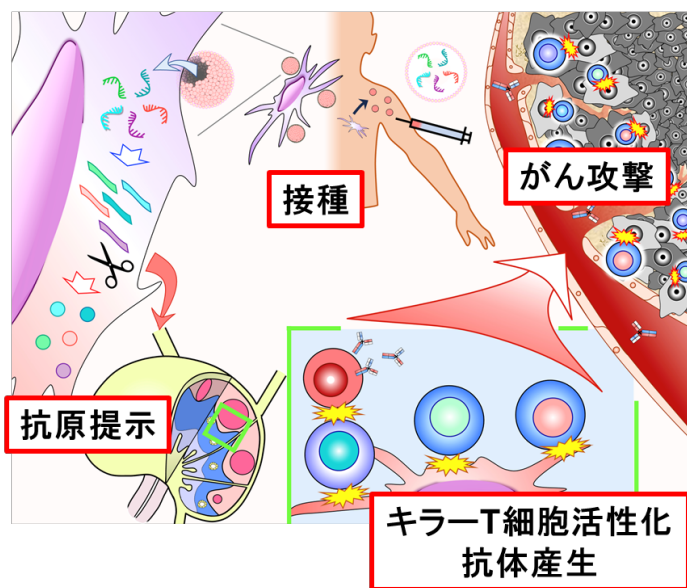


実用的ながんワクチンでがん患者を再発の恐怖から救う

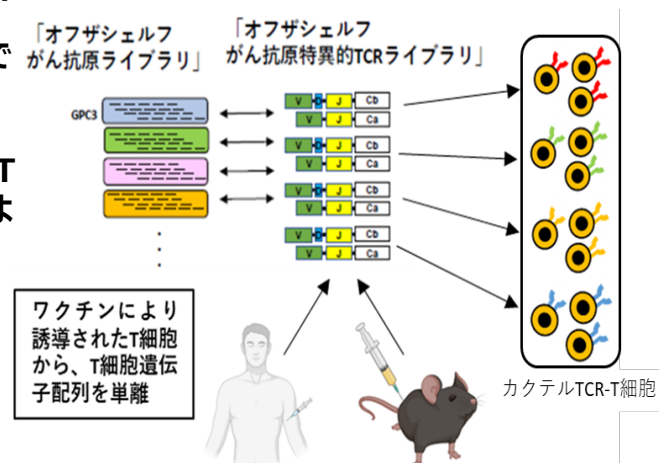
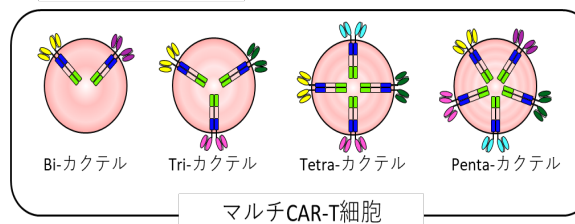
がんの多様性を克服するカクテルCAR/TCR-T細胞療法によりがんの根治を目指す



1剤で多くのがんに対応できる
実用的ながんワクチン

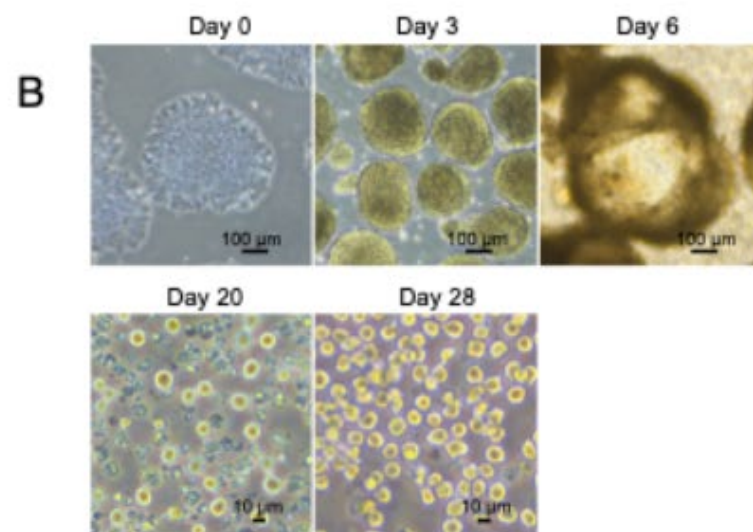
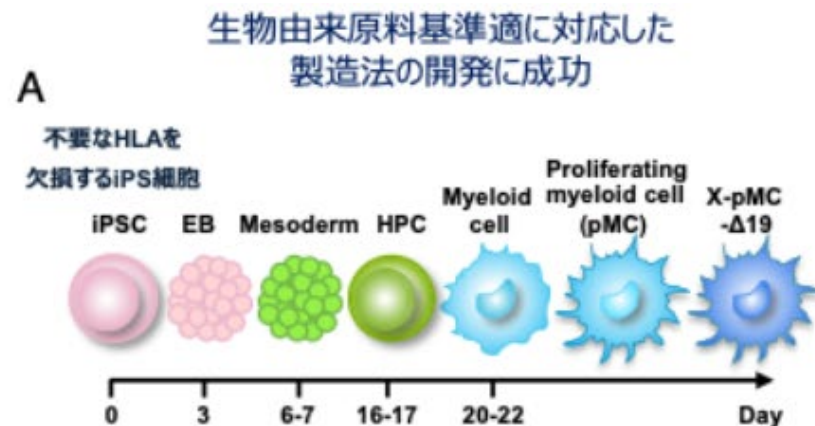


至適な組み合わせ/割合で
CAR-T細胞を移入すること
で効果的な結果（腫瘍
の増殖抑制、腫瘍内へのT
細胞の浸潤）を得られるよ
うにする

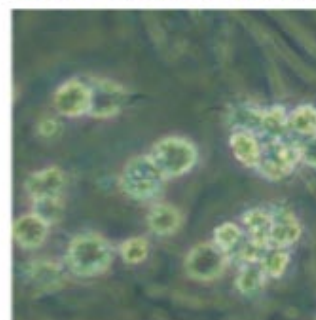


作製した複数のがん抗原特異的TCR-T細胞を、
混合し投与することで、がんの多様性に対して有
効なT細胞療法が確立できる。

人工多能性幹細胞由来の樹状細胞・マクロファージを用いたがん免疫細胞療法の開発



分化誘導後の免疫細胞を増殖させることが可能



他家投与を基本とする製剤化（規格化・ロット製造が可能）

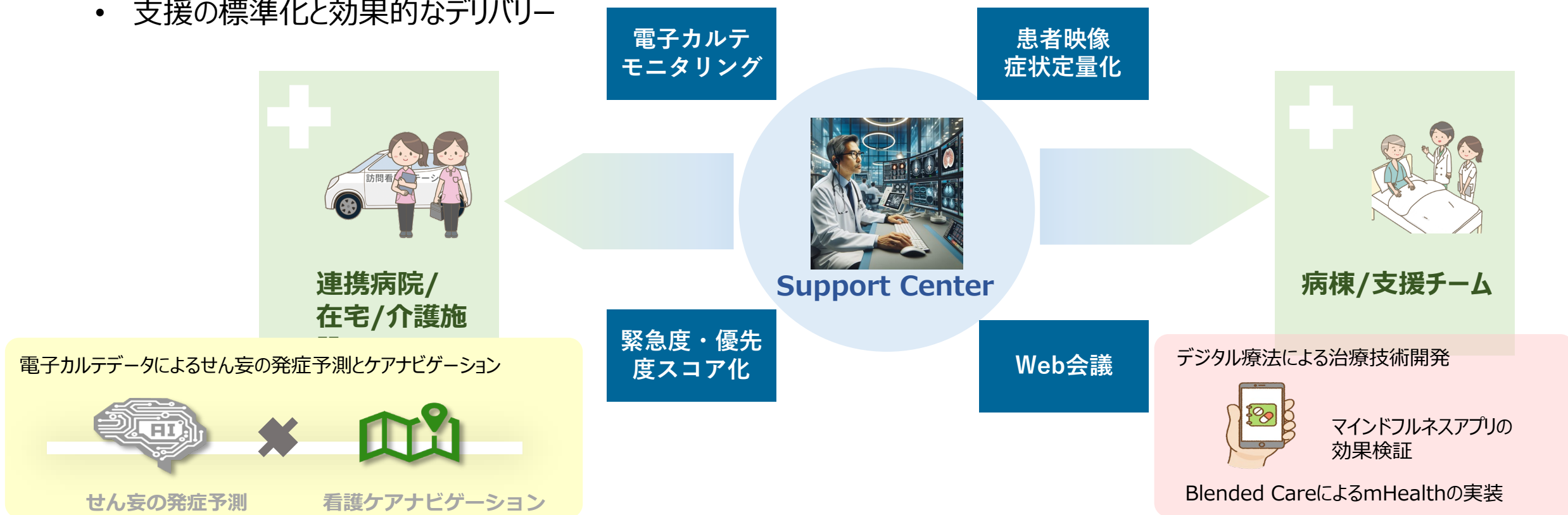


1. ユニバーサル化の導入による汎用性の向上
2. 類似製品と比較して品質・製造・コストの各面で国際優位性



DTxで精神心理的ケアの枠を越える

- ・ 医療機関を越えた支援体制
- ・ より効果的なモニタリング
- ・ 支援の標準化と効果的なデリバリー



ラジオセラノスティックス（核医学診断・治療）の開発

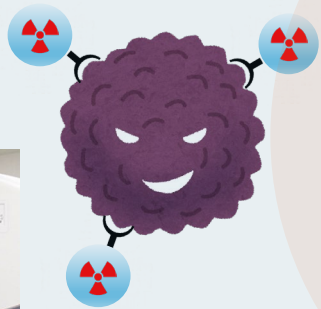
核医学 = 放射性同位元素を用いた診断、治療

『診断用』放射性医薬品

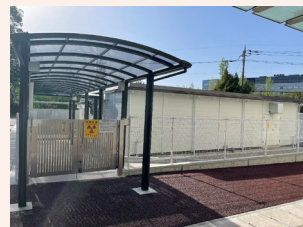
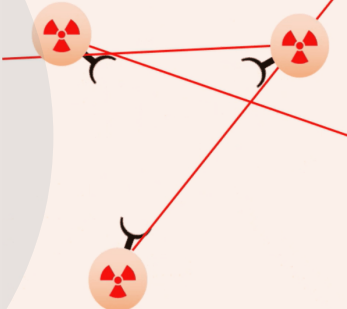
『治療用』放射性医薬品



単一光子放射断層撮影装置（SPECT）
陽電子放射断層撮影装置（PET）
での撮影

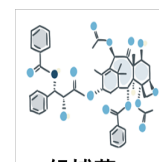


研究中の癌腫：
前立腺癌、腎癌、胃癌、肺癌等



放射線治療病室での治療
（がんセンター東病院）

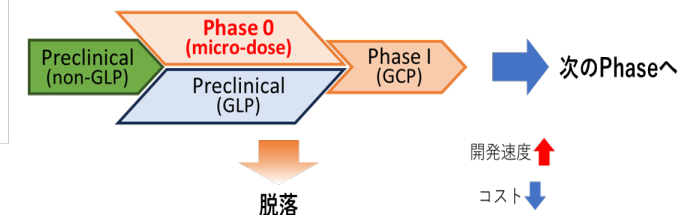
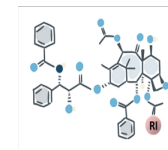
従来の医薬品開発の流れ



候補薬



RI標識医薬品での効率的な開発の流れ



ラジオセラノスティックス周辺技術の開発

RI製造の検証



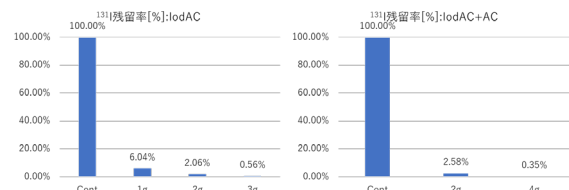
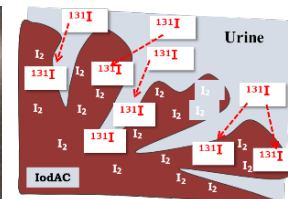
研究炉



サイクロトロン

診断用核種の製造 (^{18}F , ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{89}Zr)
治療用核種の製造 (^{64}Cu , ^{211}At , ^{225}Ac)

RI吸着素材の開発



①RIの製造に関する研究



・重要な治療用RIの国内製造・供給

②RI医薬品の開発



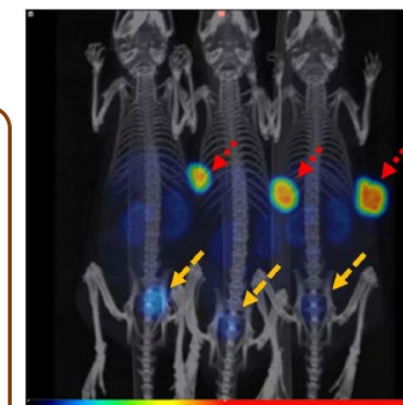
・日本発の新規放射性医薬品の開発

③核医学関連技術の開発

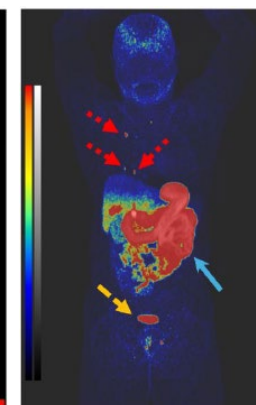


- ・核医学治療の有効性評価の精緻化
- ・新規医薬品送達技術の開発
- ・RI汚染防止、封じ込めに係る新規技術の開発
- ・核医学治療に携わる医療者向け教育・研修素材の作成

担癌動物・患者におけるイメージング



(担癌マウス)



(担癌患者)

- ・腫瘍 (red dashed arrow)
- ・膀胱 (yellow arrow)
- ・上部消化管 (blue arrow)

》ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）に関する医療機器開発、薬剤開発、臨床開発を推進しています

中央病院の医師・医学物理士・診療放射線技師、研究所所属の基礎研究者など共同して各種研究を遂行
病院設置型で世界初の固体リチウムターゲット式BNCT用中性子照射装置を株式会社CICSと共同開発

中央病院にて放射線治療科・放射線品質管理室・放射線技術部と共同で、皮膚血管肉腫に対するBNCTの第II相臨床試験および胸部腫瘍に対するBNCTの第II相バスケット型臨床試験を実施中

日本中性子捕捉療法学会と連携して中性子ビーム特性評価ガイドラインを作成中

[^{18}F]FBPA PETによるBNCT適応判断法および新規線量分布計算プログラムを開発中

BNCTコンパニオン診断用医療機器を開発中

BNCT用新規ホウ素薬剤の開発中

他施設の基礎研究グループや臨床研究グループとのコラボ実績多数

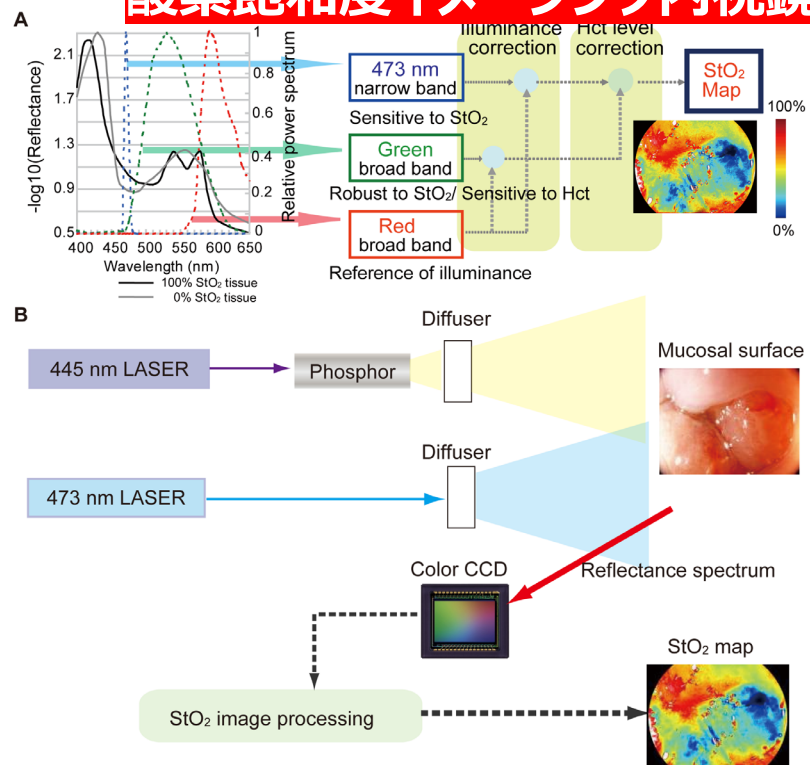


中央病院に設置されている
BNCT用中性子照射装置

内視鏡機器開発分野（柏）

新しい光の力でがん医療を変える。

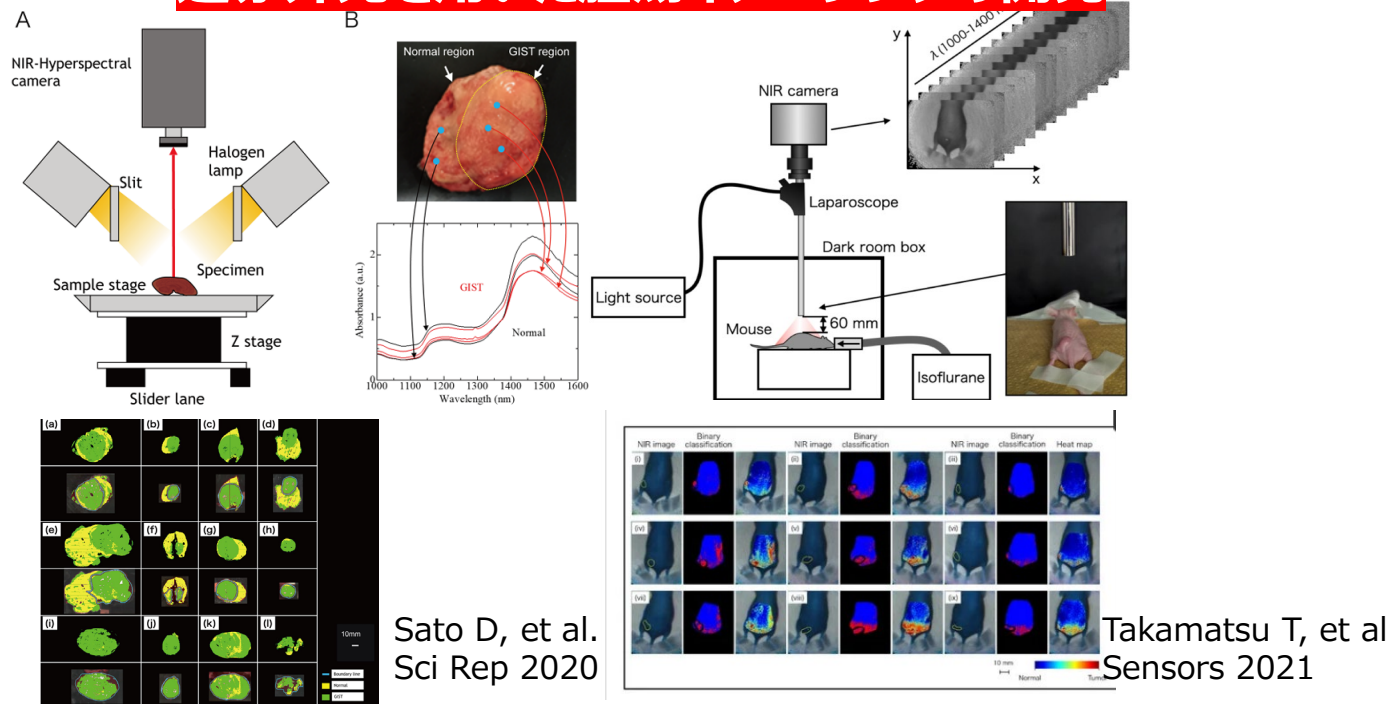
酸素飽和度イメージング内視鏡



Kanako K, et al.
PLoS One 2014

レーザー光を用いてがんの酸素飽和度をリアルタイムに画像化。2017年薬事承認、2021年FDA承認。
手術の縫合部評価や放射治療の効果予測などに活用

近赤外光を用いた腫瘍イメージングの開発



Sato D, et al.
Sci Rep 2020

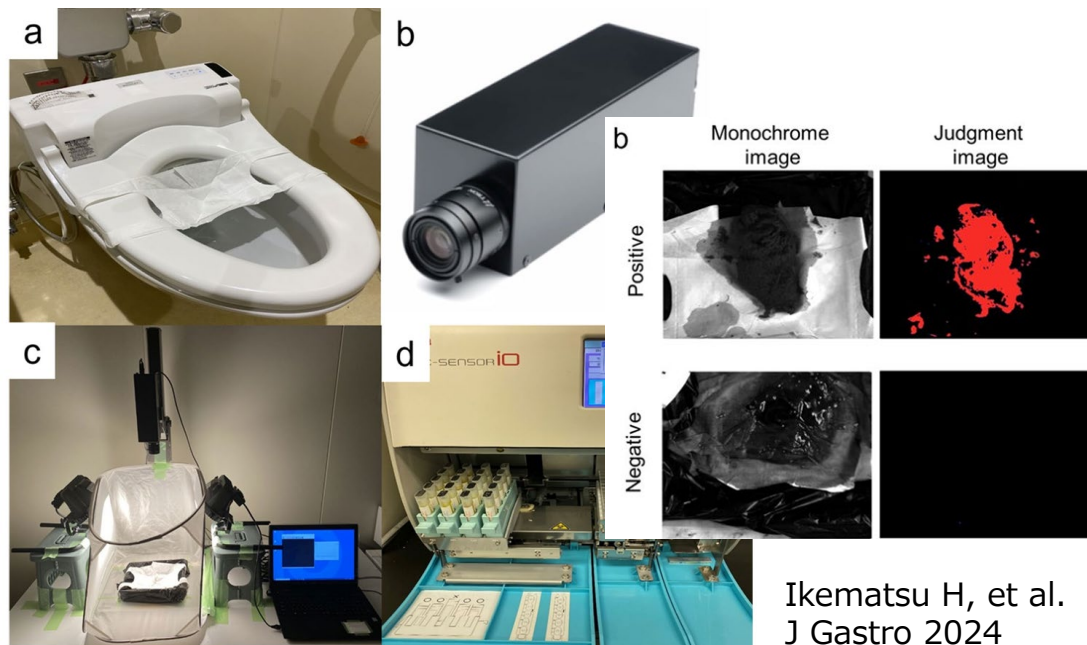
Takamatsu T, et al.
Sensors 2021

1000nm超の近赤外光を用いて体の深部にある腫瘍の診断を開発

内視鏡機器開発分野（柏）

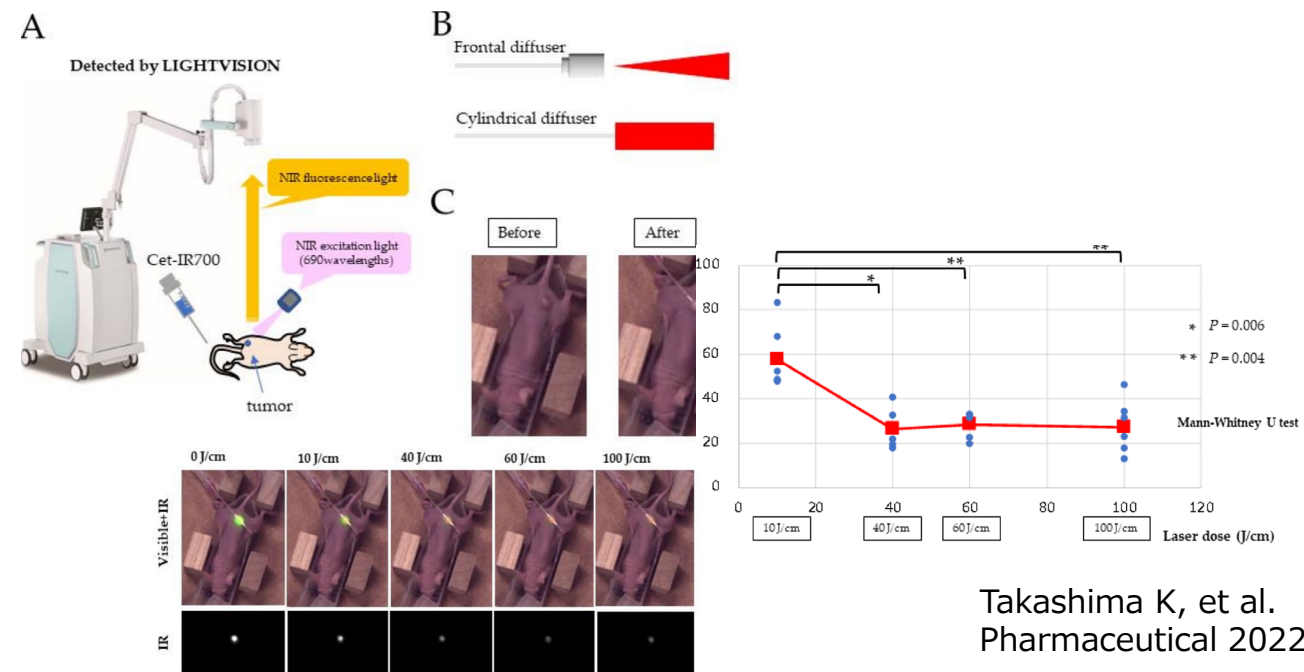
新しい光の力でがん医療を変える。

近赤外光を用いたスマートトイレ



近赤外光を用いた便中潜血の評価アルゴリズムの実現。
スマートトイレを用いた簡便な便潜血検査の実現を目指す。

光免疫療法のリアルタイム蛍光イメージング



蛍光イメージングで、リアルタイムに光感受性物質の減衰を確認しながら、最適な照射方法の探索。定量的な蛍光測定を用いた照射方法の実現を目指す。

内視鏡機器開発分野（築地）

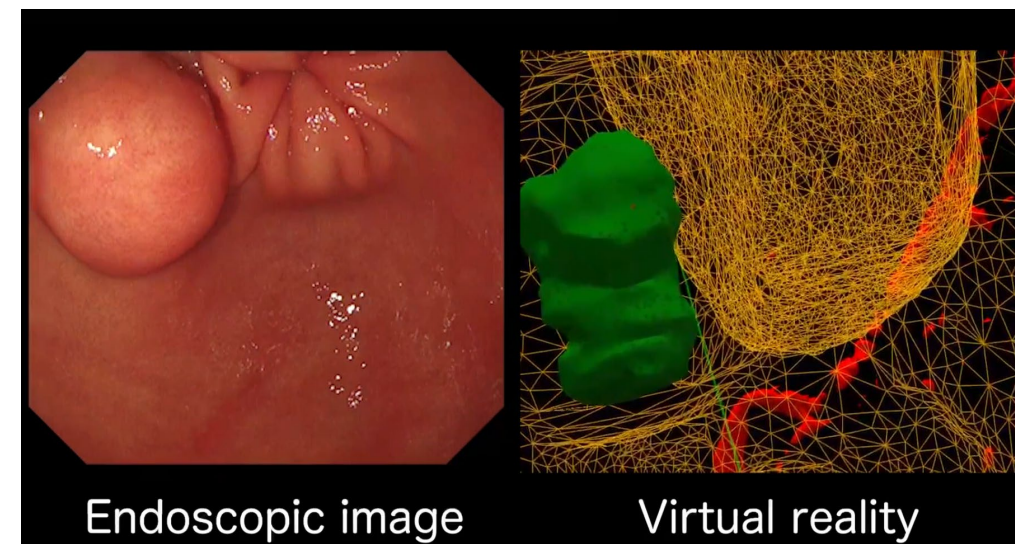
消化器内視鏡に関する医療機器開発、臨床開発を推進しています

中央病院の医師・看護師・内視鏡技師と共同で臨床ニーズの相談
企業とバイオデザインの概念に基づいた共同研究

- ・消化器内視鏡の診断、治療、トレーニングに関する医療機器開発、臨床開発
- ・診断・治療の標準化に向けた内視鏡および関連機器の改良
- ・トレーニング・サポートシステムの開発



位相シフト法による内視鏡下三次元形状計測システムの開発



消化器内視鏡とXR技術の融合

手術機器開発分野

異分野工学系技術の融合による医療機器開発基盤

- ◆ 異分野技術をインキュベートし、それを臨床につなげるHUB
- ◆ AI×デバイスの融合による次世代型Digital Therapeutics

アカデミア/スタートアップの保有する
革新的技術シーズの取り込み

Artificial Intelligence

Robotics



New Modalities

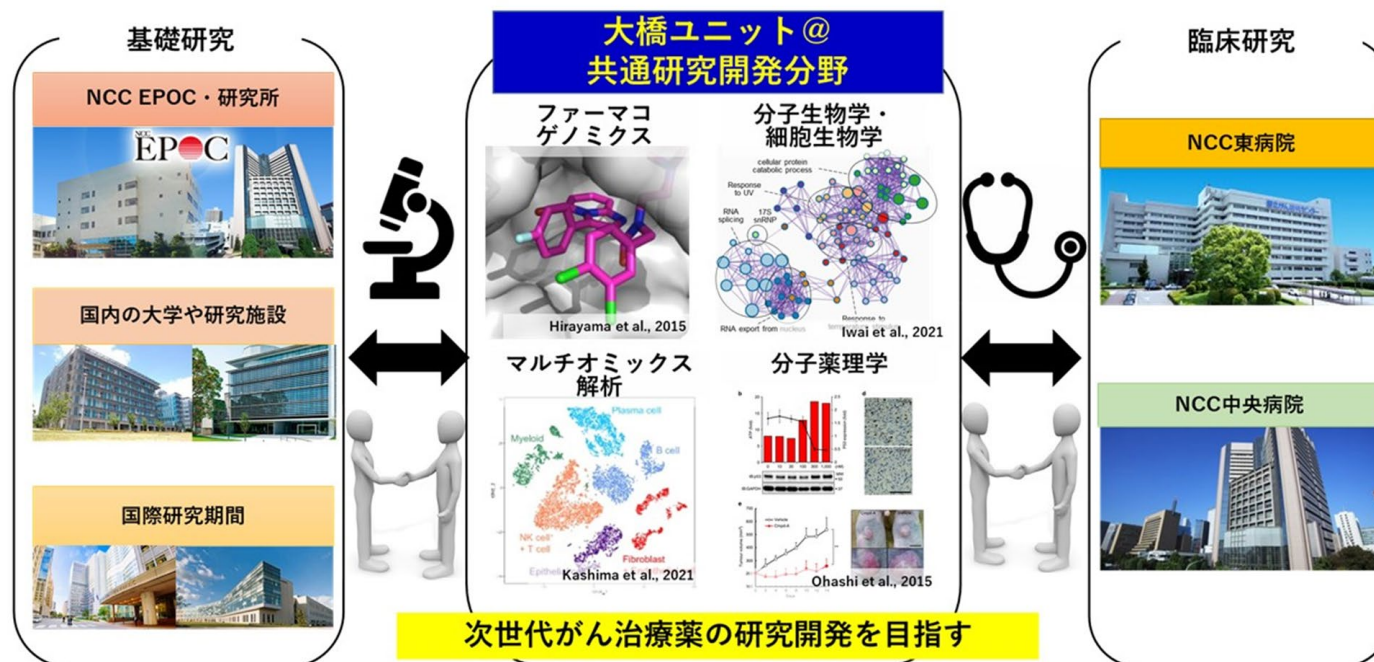
Minimally Invasive Approach



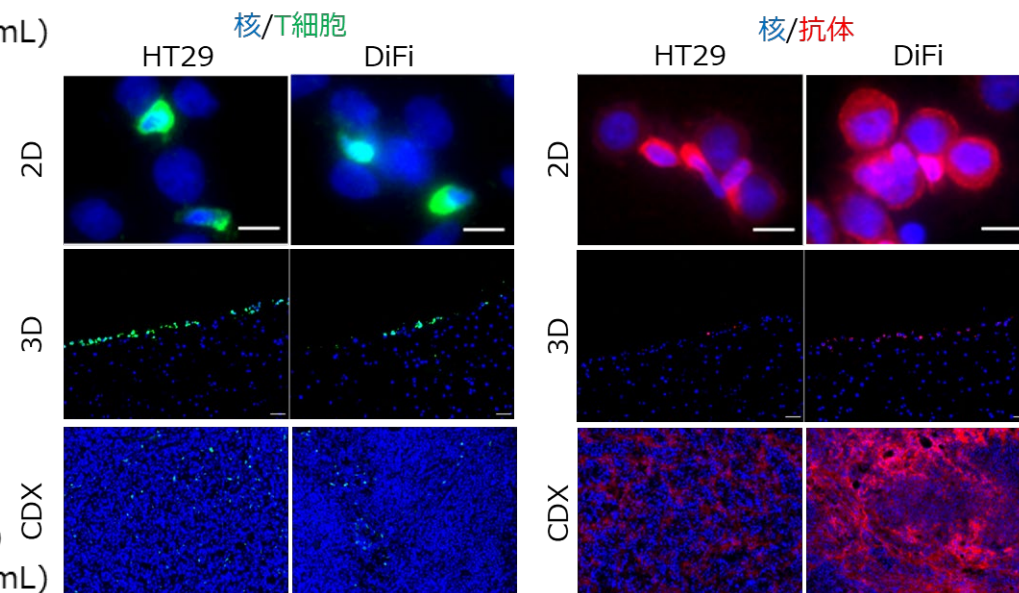
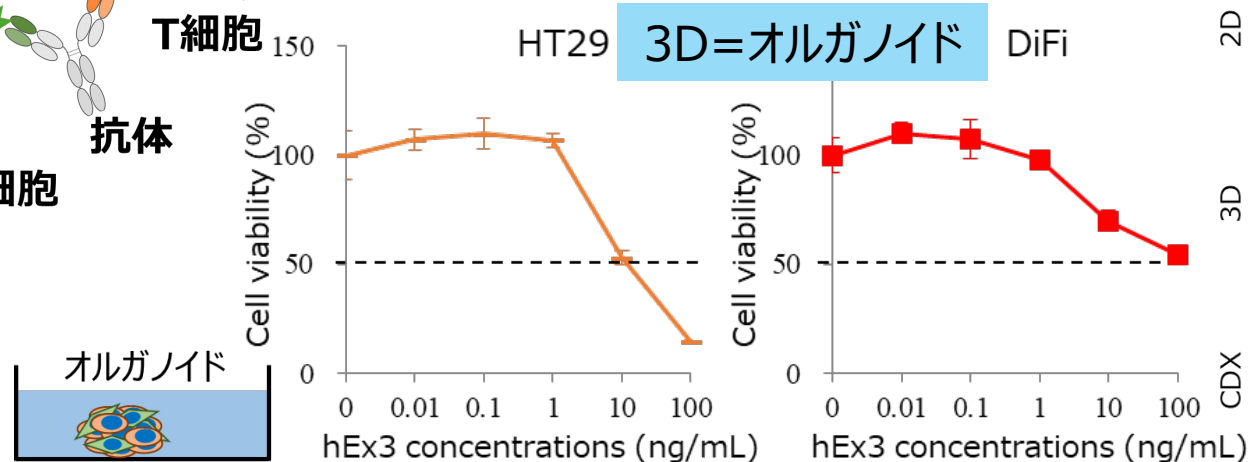
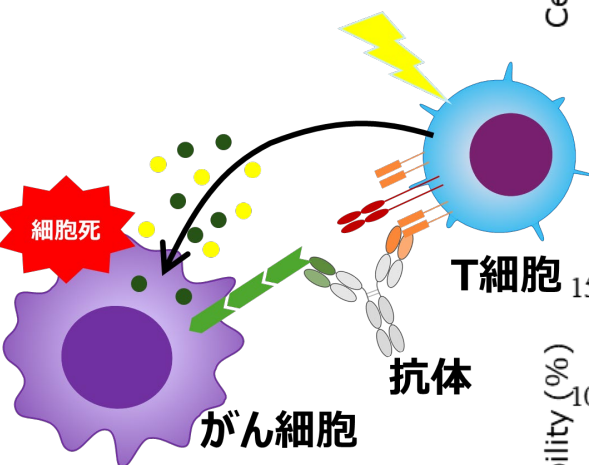
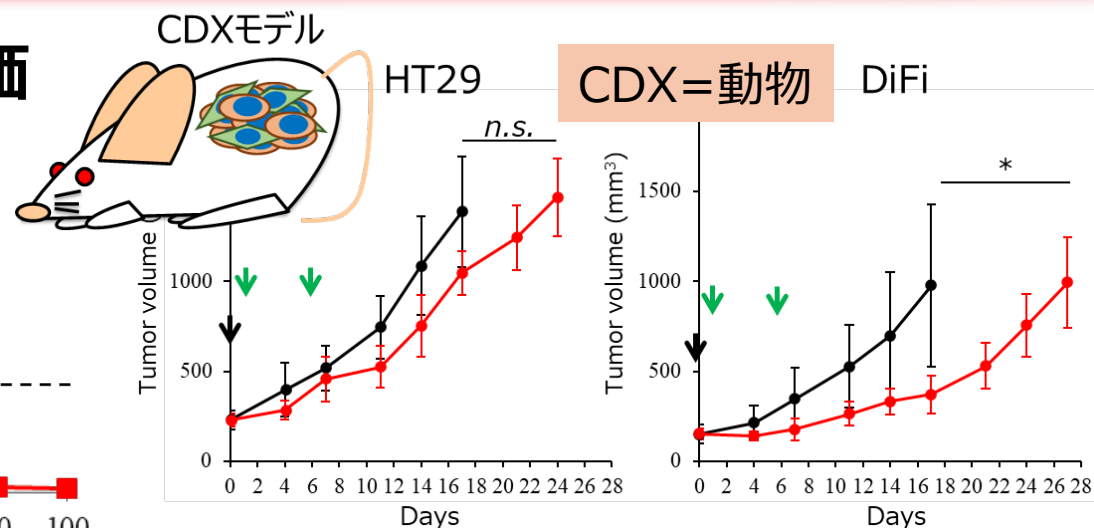
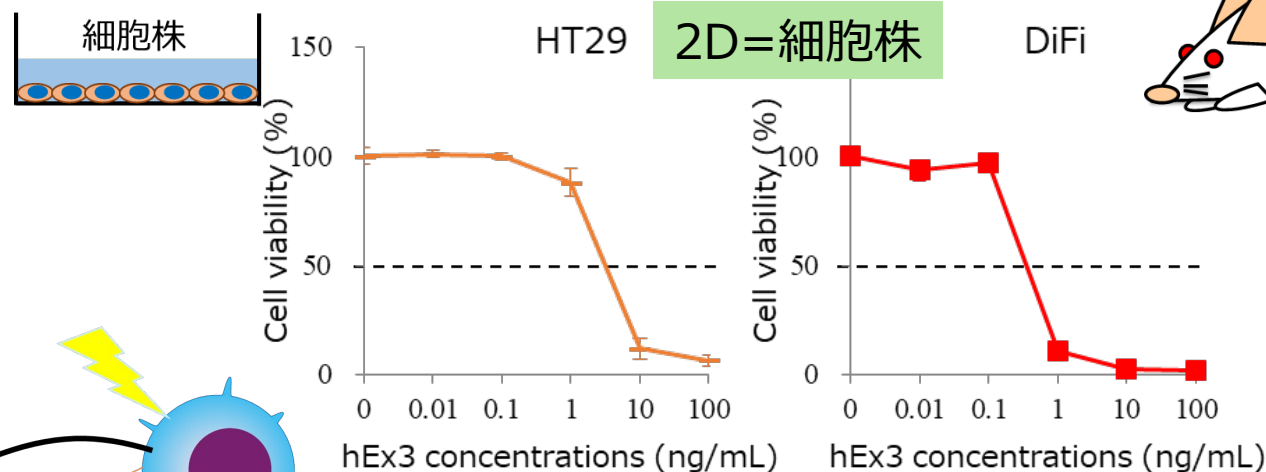
新規治療法開発を目指した橋渡し研究

基礎研究から臨床開発までを一体的に行う、いわゆる“橋渡し研究”（トランスレーショナルリサーチ）を目的としたグループです。基礎研究と臨床研究、アカデミアとインダストリーなど様々な領域の研究者が垣根を越え、各々の強みを融合しながら新規治療法開発を目指して創薬研究を進めています。私たちが目標とするのは以下の領域です。

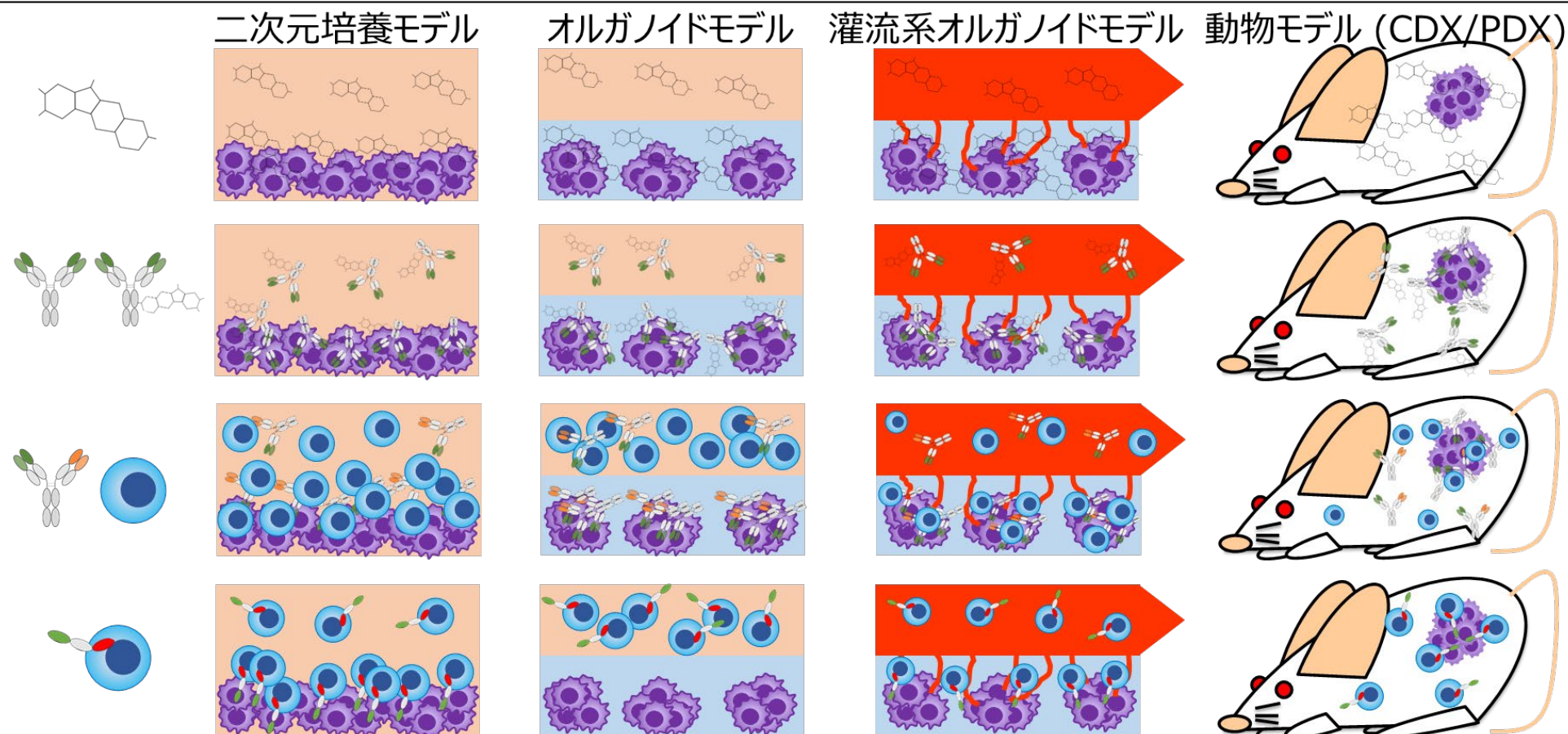
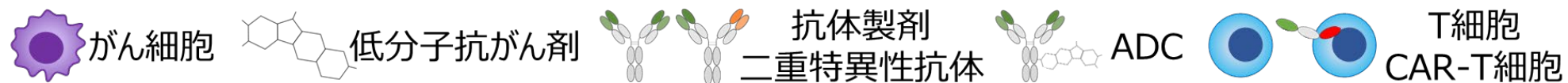
- 新規抗がん薬候補化合物の機能解析・バイオマーカー探索
- ゲノム不安定がん細胞モデルを用いたがん進展の本態解明
- ゲノム不安定性をターゲットとした新規抗がん薬候補化合物の創出
- シングルセル解析と空間トランスクリプトーム解析を統合したがん微小環境の高解像度プロフィール
- 薬剤抵抗性を獲得していく分子メカニズムの解明



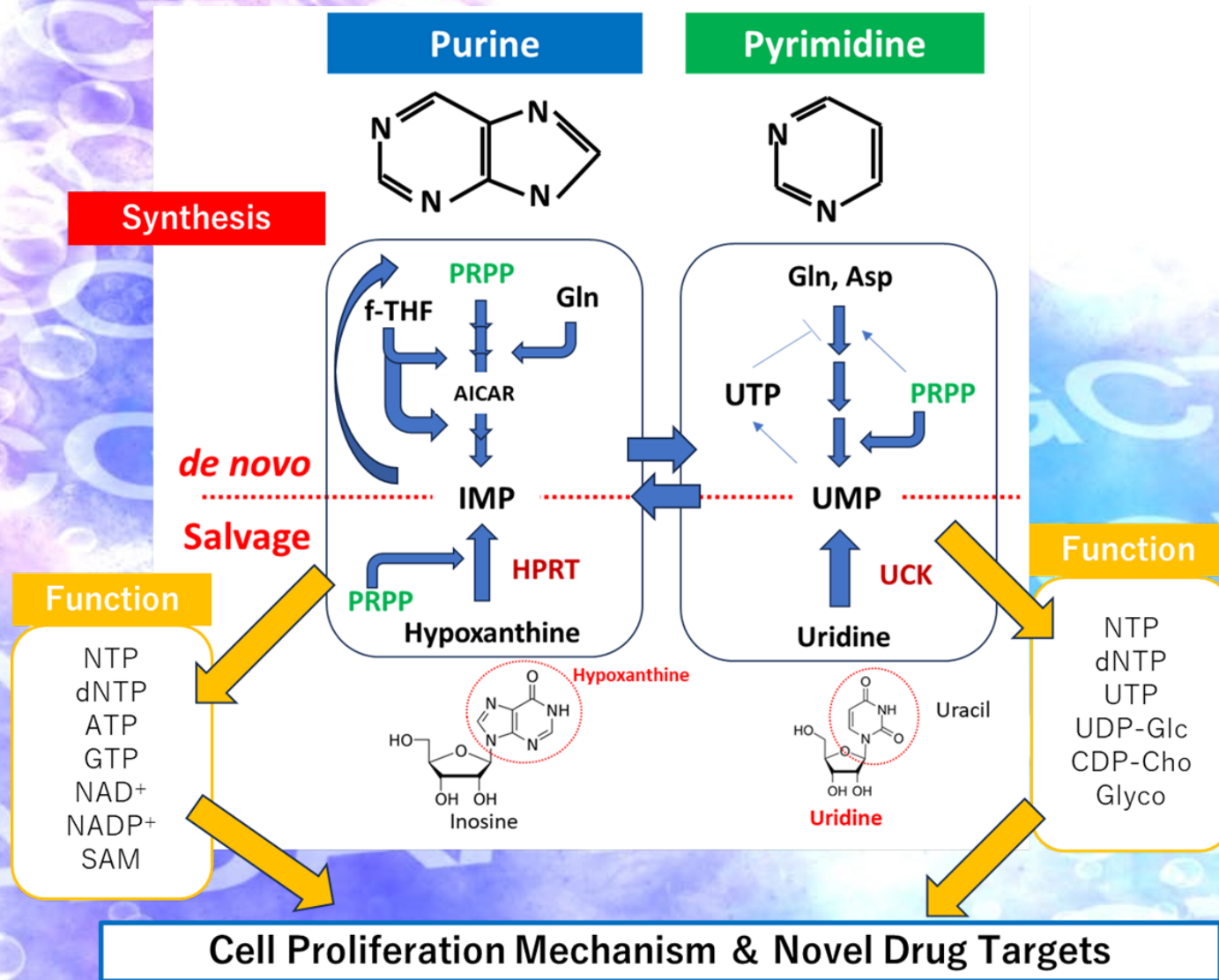
抗がん剤開発における非臨床モデルと薬効評価



各種薬剤モダリティに対する各種非臨床モデルでの薬効パネル化



牧野嶋チーム（鶴岡連携研究拠点）



鶴岡連携研究拠点 牧野嶋チーム
がんにおける

- ・ 核酸代謝の制御機構解明
- ・ 核酸関連物質の機能解明
- ・ 新たな治療標的の発見

核酸の生合成（Biosynthesis）は、細胞内で厳密に制御されており、
產生される核酸関連代謝産物は、
細胞の生存や増殖における重要な
機能（Function）を保持している。

＞ がんエピゲノムを標的とする新規分子標的薬の創製

がん細胞はエピゲノムを複製することで、自己のレプリカを生み出し、永続的に増殖する。横山チームではこれまでに、エピゲノム制御因子であるMLL/MENIN複合体の阻害剤を住友ファームと共同開発してきた。また、白血病以外にこの薬剤が適応できるがん種を探索する研究を進めており、手術が選択肢とならない患者さんに、この薬を届けることを目指している。現在白血病を対象とした第一相臨床試験が行われている。

横山チームはこれまでに白血病発症に至る分子メカニズムを解析し、様々なたんぱく質複合体が血液細胞のがん化に重要な役割を果たしていることを見出してきた。MLL/MENIN複合体はHBO1複合体と結合して、遺伝子の発現を活性化し、白血病を引き起こす。その発見を受けて、HBO1たんぱく質複合体を阻害することで白血病細胞を無害化する新しい分子標的薬の創製に取り組んでいる。現在AMEDの支援を受け、2026年度中の企業創出・ベンチャー創出を目指して開発している。

