

がん対策推進協議会（令和4年10月13日）

第83回がん対策推進協議会

資料 2-1

令和4年10月13日

# がん研究について ～現状と展望～

国立がん研究センター理事長  
中釜 齊



## 「がん研究10か年戦略」の中間評価について（平成31年4月）

- 「第3期がん対策推進基本計画」（平成30年3月9日 閣議決定）  
 >「がん研究10か年戦略」は、本基本計画を踏まえ、中間評価や内容を見直すこととしており、国は、現状のニーズや我が国に求められる研究について、有識者の意見を参考にしつつ見直す。
  - 「がん研究10か年戦略の進捗評価に関する研究」（代表研究者 国立がん研究センター 藤原康弘）を基にした「今後のがん研究のあり方に関する有識者会議」（座長 国立がん研究センター理事長 中釜斉）の議論を踏まえ、平成31年4月にがん研究10か年戦略の中間評価を行った。
- ▼
- がん研究全体として、概ね順調に進捗している。
  - 10か年戦略の柱組みである8つの柱（具体的研究事項）については維持し、第3期がん対策推進基本計画で「取り組むべき施策」への対応を含め、各柱毎に現状の課題と後半期間で取り組むべき研究の方向性をまとめた。
  - また、シーズの探索的研究、ゲノム医療や免疫療法などの新たな治療法に係る研究といった各柱にまたがる研究については、「横断的事項」としてまとめた。

### 8つの柱（具体的研究事項）

- (1) がんの本態解明に関する研究
- (2) アンメットメディカルニーズに応える新規薬剤開発に関する研究
- (3) 患者に優しい新規医療技術開発に関する研究
- (4) 新たな標準治療を創るための研究
- (5) ライフステージやがんの特性に着目した重点研究領域  
（小児がん・高齢者のがん・希少がん・難治性がんに関する研究）
- (6) がんの予防法や早期発見手法に関する研究
- (7) 充実したサバイバーシップを実現する社会の構築をめざした研究
- (8) がん対策の効果的な推進と評価に関する研究

### 横断的事項

シーズ探索、ゲノム医療、免疫療法、リキッドバイオプシー、AI等の新たな科学技術の利活用、基盤整備など

第9回 今後のがん研究のあり方に関する有識者会議（平成31年3月8日） 参考資料1より抜粋・一部改変

### 今後、取り組むべき課題（抜粋）

- 柱1: **ゲノム医療、1細胞解析、微小環境解析**  
 RAS, TP53等を標的とした薬剤開発  
 マルチオミックス解析による標的同定  
 小児・AYA世代・高齢者がんの本態解明  
 AI技術、超偏極MRI等のイメージング技術
- 柱2: **小児・AYA世代、希少がんの薬剤導入・開発**  
 ゲノム情報を利活用した患者層別化  
 臓器横断的なバスケット型臨床試験の推進  
 免疫療法における患者層別マーカーの開発  
 遺伝子改変技術を利用した細胞療法開発
- 柱3: **重粒子線や陽子線等の粒子線治療の最適化**  
 ナノマテリアル等をもちいた診断技術開発  
 α線各種等の新規核医学技術の研究推進  
 低侵襲な医療技術・効率的な治療法開発
- 柱4: QOL維持を考慮した標準治療の研究  
 支持・緩和治療に関する開発研究
- 柱5: **小児がん・希少がんの遺伝子診断実用化**  
 小児がんの遺伝子パネル検査の開発  
 AYA世代がんに最適な治療法開発の推進  
 高齢者特有の発がん要因の解明  
 難治性がん・希少がんのレジストリー構築
- 柱6: **発がんリスク要因研究、難治がん早期診断技術、普及実装科学的視点に基づく行動変容**
- 柱7、8: **緩和ケアに関する課題解決の研究**  
 ライフステージに応じた緩和ケア、患者の精神心理的ケア・支援の具体策



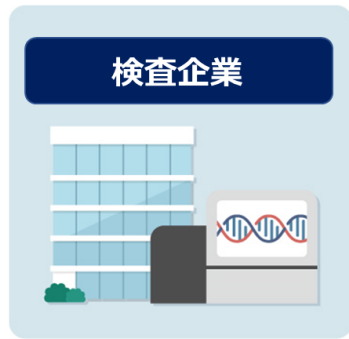
## 概要

1. がんゲノム医療 ～遺伝子パネル検査から全ゲノム医療へ～
2. がん細胞の多様性の理解
3. がん微小環境細胞の多様性の理解
4. 細胞老化、クローン性造血、変異クローン拡大とがん
5. *In vitro* & *In vivo* イメージング技術の革新と体制整備
6. 医療情報・健康情報データベース基盤の構築と利活用による医療革新
7. 臨床開発研究基盤の強化と国際展開

# 1. がんゲノム医療

## 遺伝子パネル検査を基盤とした日本のがんゲノム医療が急速に進展

3種類の  
遺伝子パネル検査が  
保険収載 (令和元年6月)



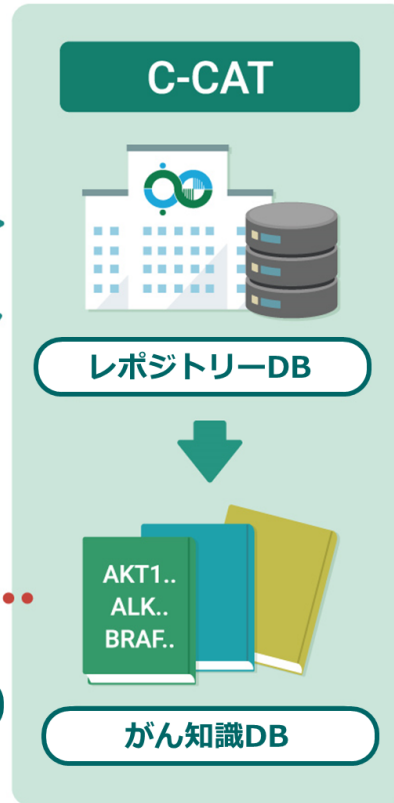
検査結果  
ゲノム情報

臨床情報



12の中核拠点病院  
33の拠点病院  
188の連携病院

約4万例のゲノム・  
臨床データが集積



C-CAT調査結果

データ  
利活用  
2021年10月  
より開始

750以上の国内臨床試験情報  
臨床医による定期的キュレーション

学術研究や  
医薬品等の開発を目的に  
製薬企業を含む30以上の  
施設・グループがデータ利用開始

99.7%  
C-CAT登録総数に対する  
二次利用の同意割合

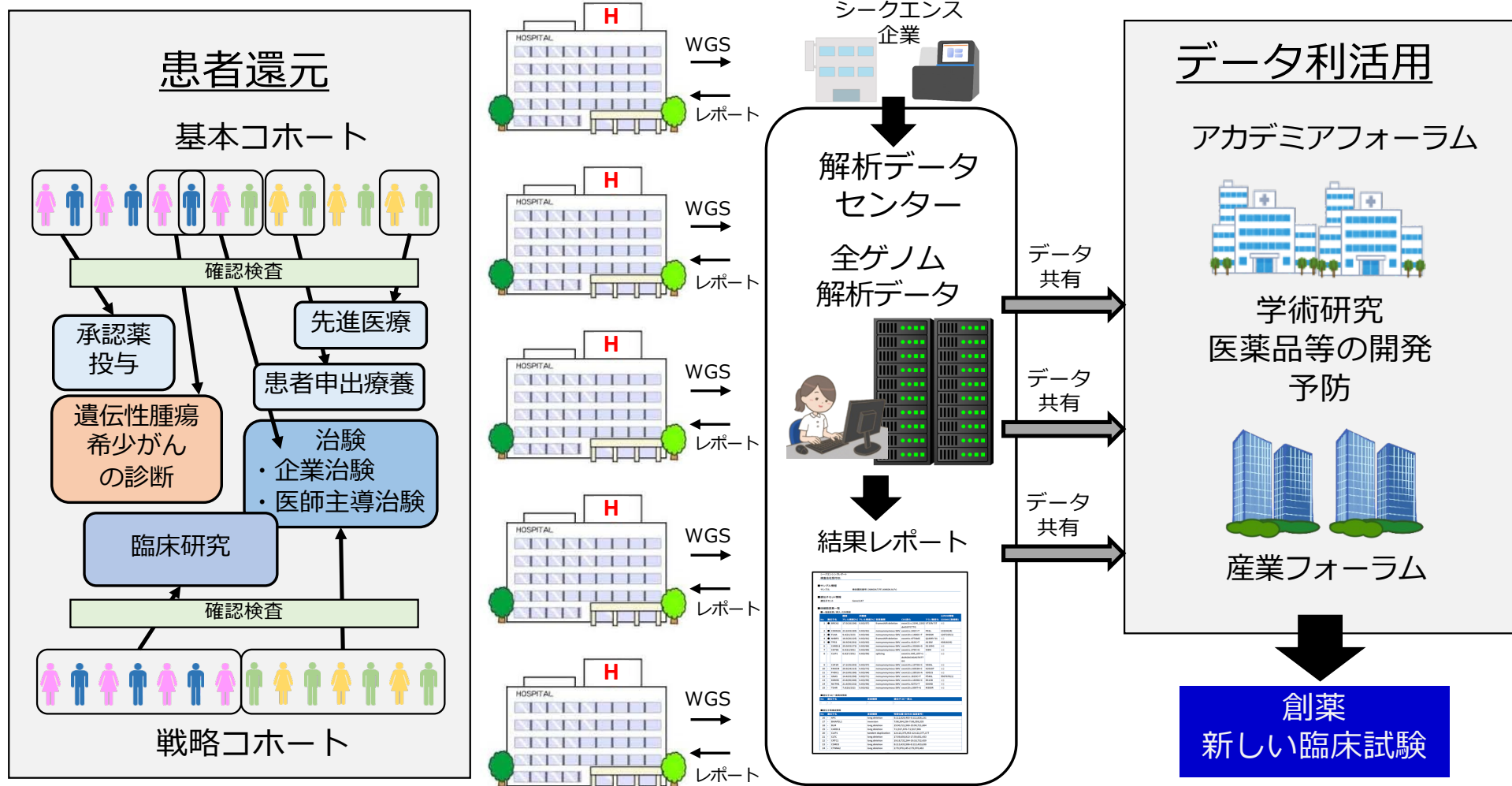
二次利用同意者数  
C-CAT登録総数

<https://for-patients.c-cat.ncc.go.jp/>

2022.9末時点データ

Cancer Discov, in press

# 1. がんゲノム医療 全ゲノム解析に基づくがんゲノム医療とデータ利活用による創薬の推進



令和7年より体制の統括を行う「事業実施組織」設立予定

全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会資料より作図  
WGS: 全ゲノムシーケンス

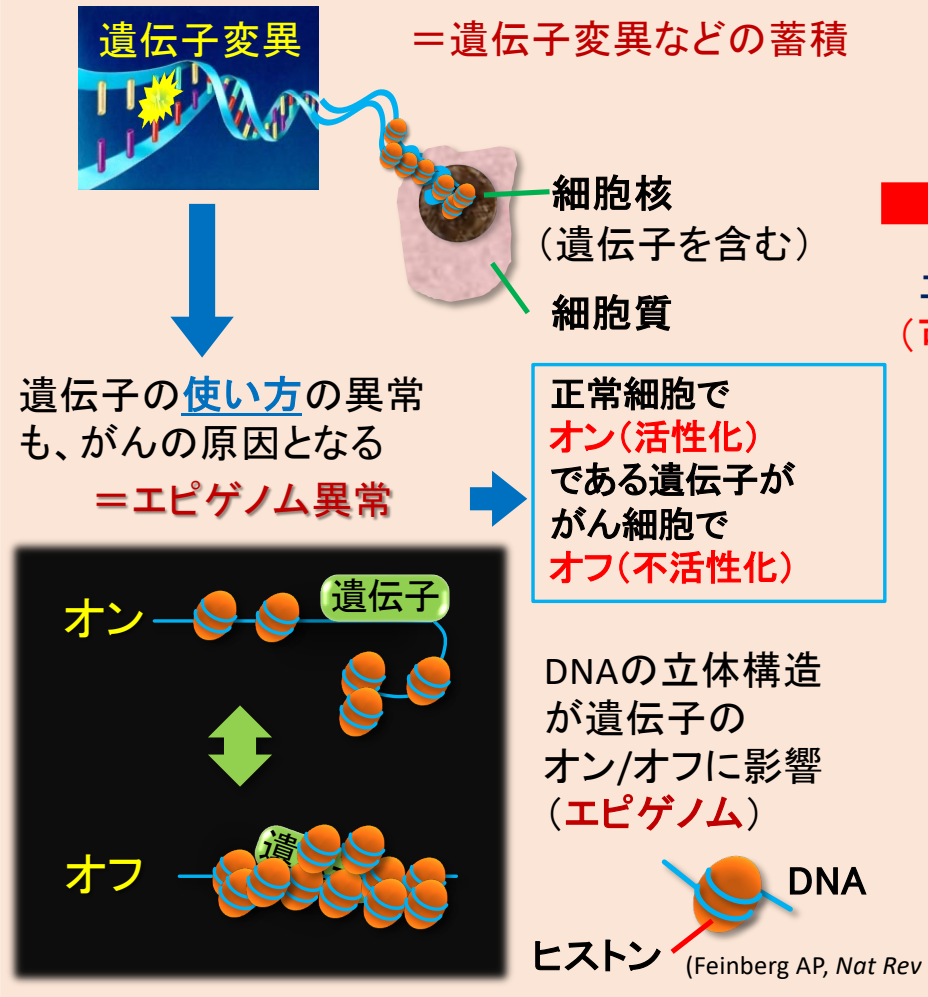
## 2. がん細胞の多様性の理解

# 新しいエピゲノム解析

がんは遺伝子異常(ゲノム異常)を原因とする

ゲノム異常 + エピゲノム異常により組織多様性を獲得

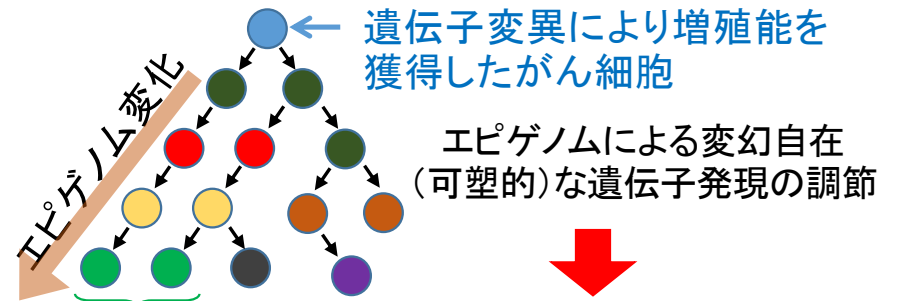
(Flavahan, WA, Science 2017)



ゲノム異常 (非可逆的)



エピゲノム異常 (可逆的・可塑性)



薬剤寛容性がん細胞 (DTP) の出現

遺伝子変異に依らない 薬剤耐性獲得機序

(Dhanyamraju PK, Cancer Res 2022)

- ・がん細胞の多様性や薬剤寛容性persister細胞が出現(周辺環境への適応)
- ・1細胞レベルでのエピゲノム&トランスクリプトームの解析による機序解明

### 1細胞レベルでの解析が必須!

- ・ トランスクリプトーム解析  
scRNA-seq (遺伝子発現)
- ・ エピゲノム解析  
scATAC-seq (クロマチンの状態)  
scChIP-seq (ヒストン修飾の状態)  
snmC-seq2 (DNAメチルの状態)

医/化/工の連携より、  
簡便で高速、汎用性・  
再現性の高い新たな解析  
法の開発が求められる

## 2. がん細胞の多様性の理解 RNAの機能異常と発がん ~ゲノム解析ではわからない“がん”の特徴~

機能性RNAの異常により複雑な遺伝子発現制御ネットワークが構築される

### ・機能性RNA

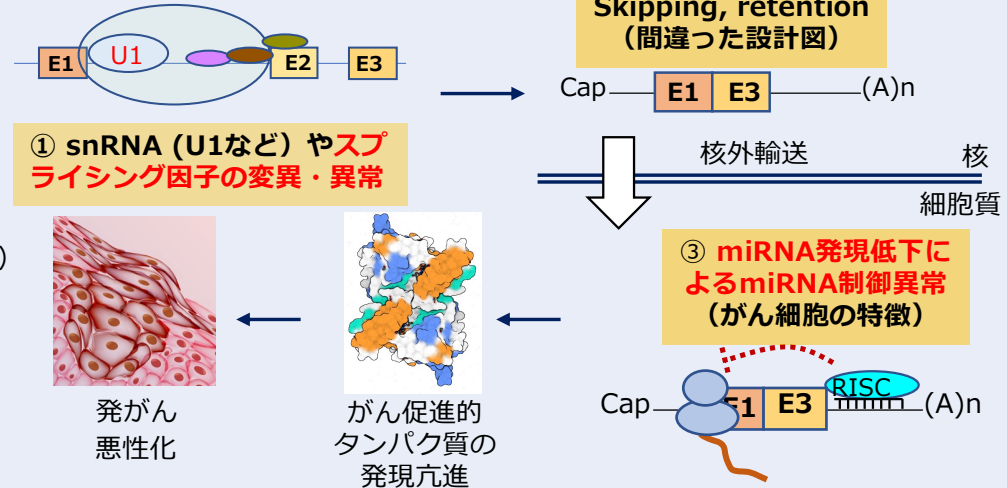
snRNAs : スプライシング制御  
miRNAs : 翻訳抑制、mRNA分解  
など

### ・異常

量的異常 : 発現量の増減  
(転写レベル、RNAの分解・安定化)  
質的異常 : 遺伝子変異由来の塩基置換  
化学修飾・塩基編集  
(RNA安定化・局在・塩基対形成)

### ・複雑性

複数の異常が重複する  
(塩基修飾や局在も関与)

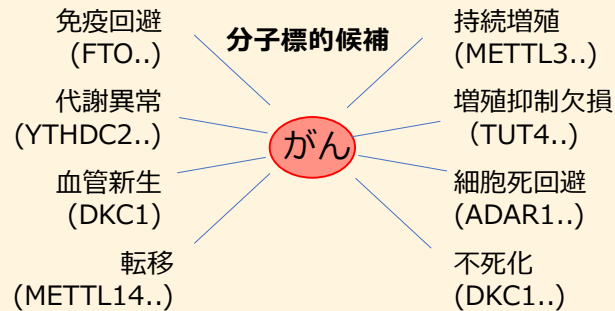


### ④ Epitranscriptomic code (塩基修飾)

全てのRNA種は修飾を受ける (正常機能に必須)

- がん細胞では修飾異常が生じている
- 修飾制御因子(転移酵素、認識因子など)

がん細胞の悪性度に関連する報告が増加



### ※ RNA異常を標的とする臨床応用への期待

#### 診断

早期がんの原発臓器特定 (microRNAのプロファイル等)

(Matsuzaki et al. JNCI Cancer Spec. in press)

#### 治療

##### スプライシング異常

- ・ 変異特異的合成イントロンによる選択的腫瘍細胞排除
- ・ スプライスサイト標的核酸

##### miRNA機能異常

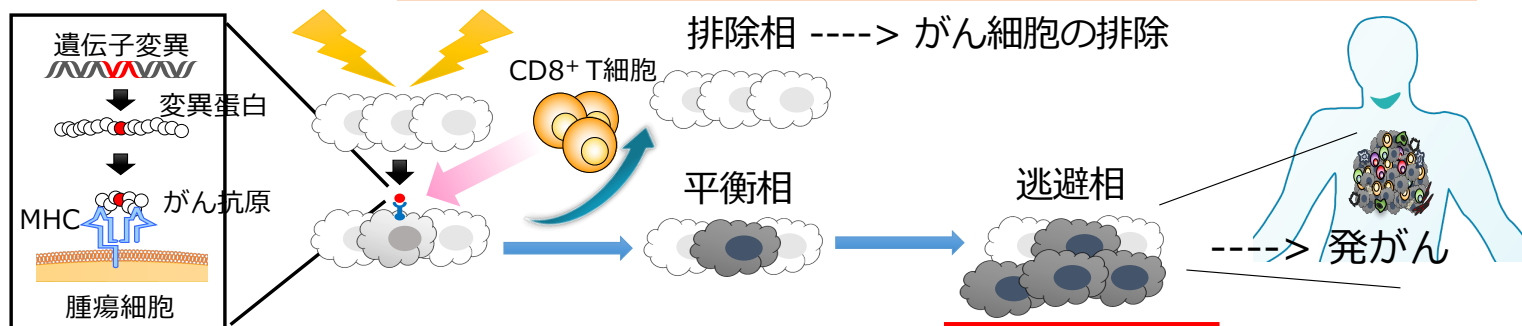
- ・ 核酸創薬 (結合阻害核酸)

##### 塩基修飾異常

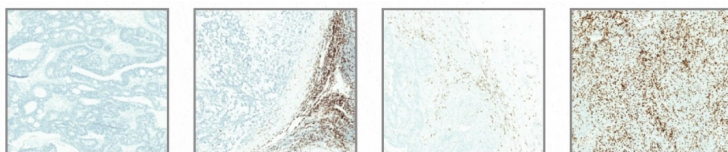
- ・ 修飾制御因子の阻害
- ・ 修飾領域への結合核酸

### 3. がん微小環境細胞の多様性の理解

### 発がん過程でのがん細胞と免疫系の関わり

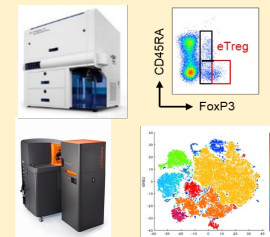
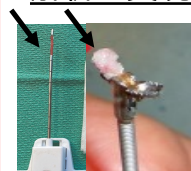


肺がん

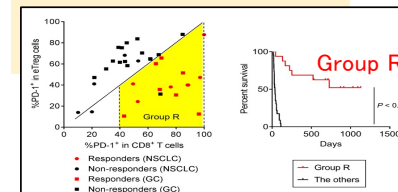
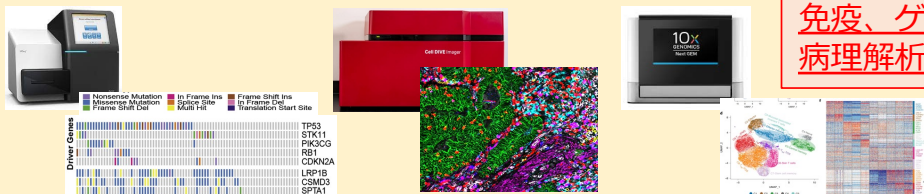


発がん過程での免疫系の関わりにより、同じがん種でも免疫細胞のがん組織の状態は多様 ---> 解析の重要性---

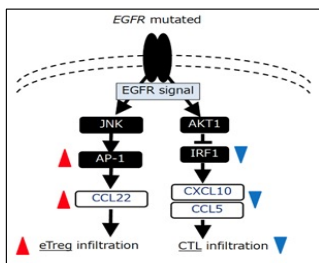
微細な検体から解析を実現!



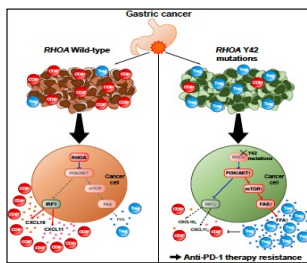
免疫、ゲノム、病理解析の融合



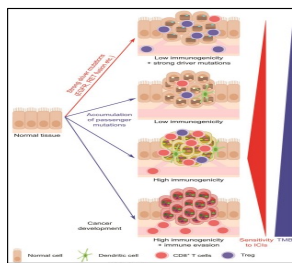
PD-1阻害剤の新規バイオマーカー



EGFR変異とT細胞疲弊



RHOA変異と制御性T細胞



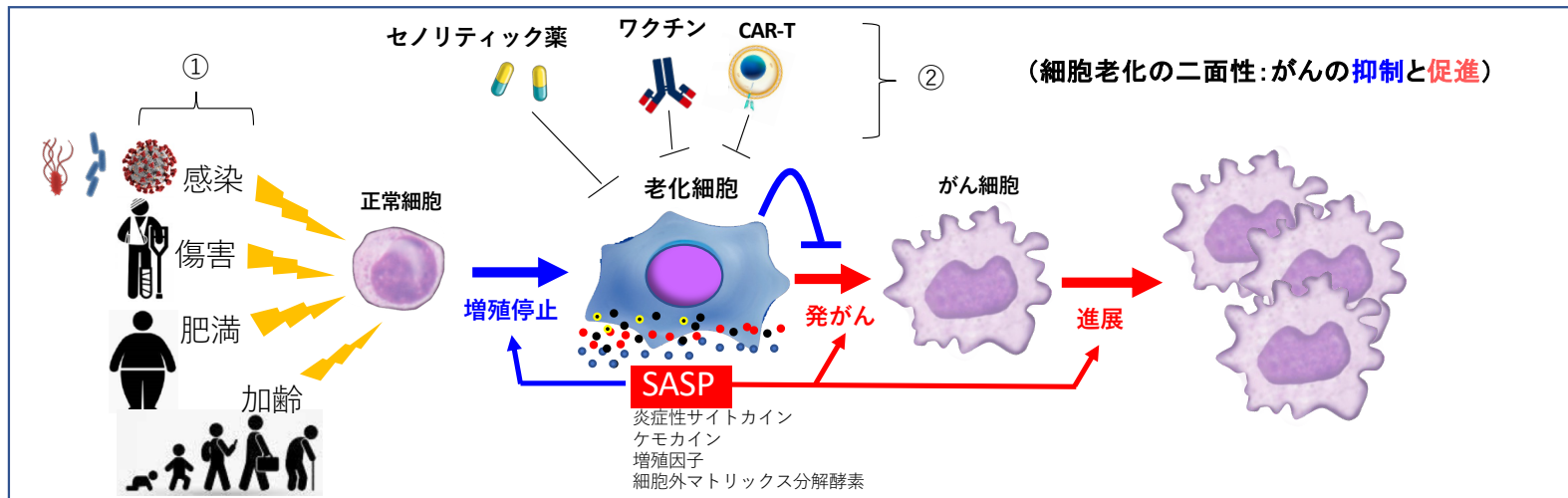
WNT活性化とT細胞浸潤

免疫ゲノム解析によりゲノム異常が免疫応答調節に関わることが次々と明らかに!  
---> **ゲノム解析は免疫療法の層別化にも有用**



## 4. 細胞老化、変異クローン拡大とがん

# 細胞老化とがん



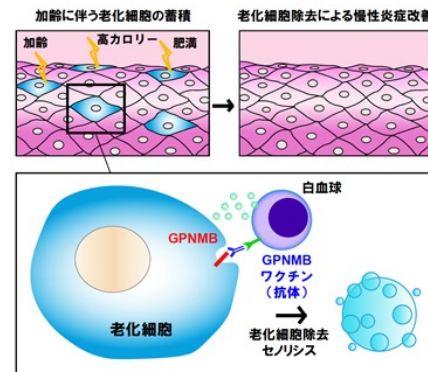
### 最近のトピックス

- ① 細胞老化を誘導する原因の特定:
  - ・ 腸内細菌による細胞老化の誘導
  - ・ 新型コロナウイルス感染による細胞老化の誘導
- ② 老化細胞除去 (セノリシス) 方法の開発:
  - ・ 老化細胞除去薬 (セノリティック薬) の開発
  - ・ CAR-T / ワクチンによる老化細胞の除去

### 今後の展望

- ① 細胞老化を誘導する原因を取り除くことで発がんリスクを低減させることが期待される。
- ② 安全かつ効果的な老化細胞除去方法の開発によりがんの予防法と治療法の開発へとつながることが期待される。

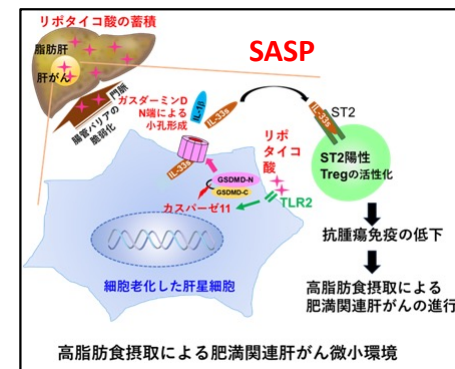
### ワクチンによる老化細胞の除去



老化細胞抗原(GPNMB)を標的としたワクチン

Suda et al., Nature Aging 2021  
(AMED プレスリリース 令和3年12月13日)

### SASPによる肥満関連肝がんの進行

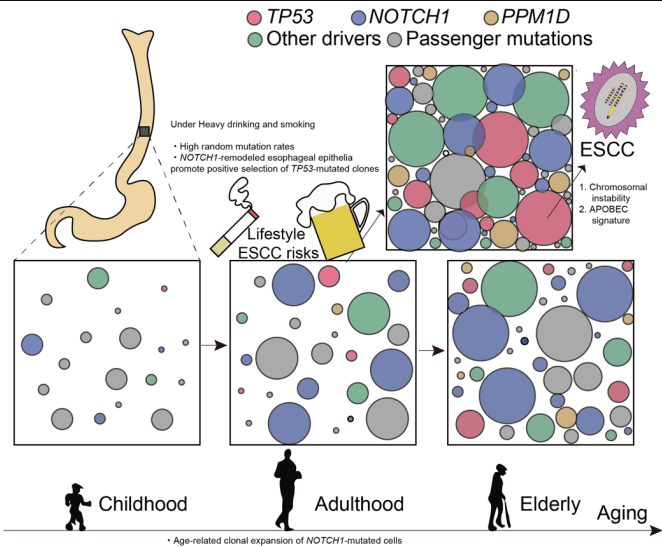


Yamagishi et al., Science Immunol. 2022  
(AMED プレスリリース 令和4年6月27日)

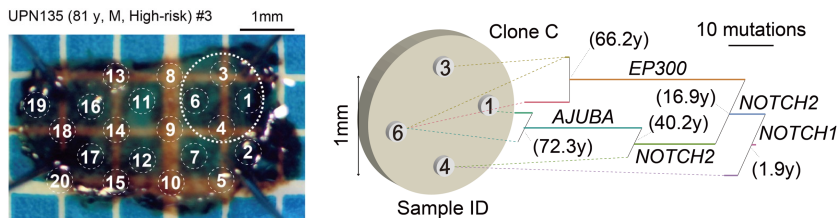
## 4. 細胞老化、変異クローン拡大とがん

# 正常組織におけるクローン拡大と治療の層別化

加齢・飲酒・喫煙に合併したドライバー変異クローンによる食道上皮の再構築

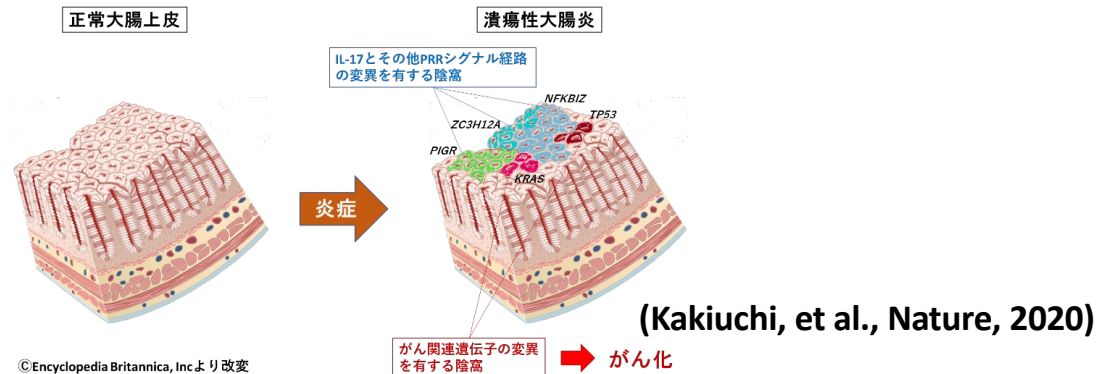


最初の変異は早期に、しばしば幼少期以前に獲得される

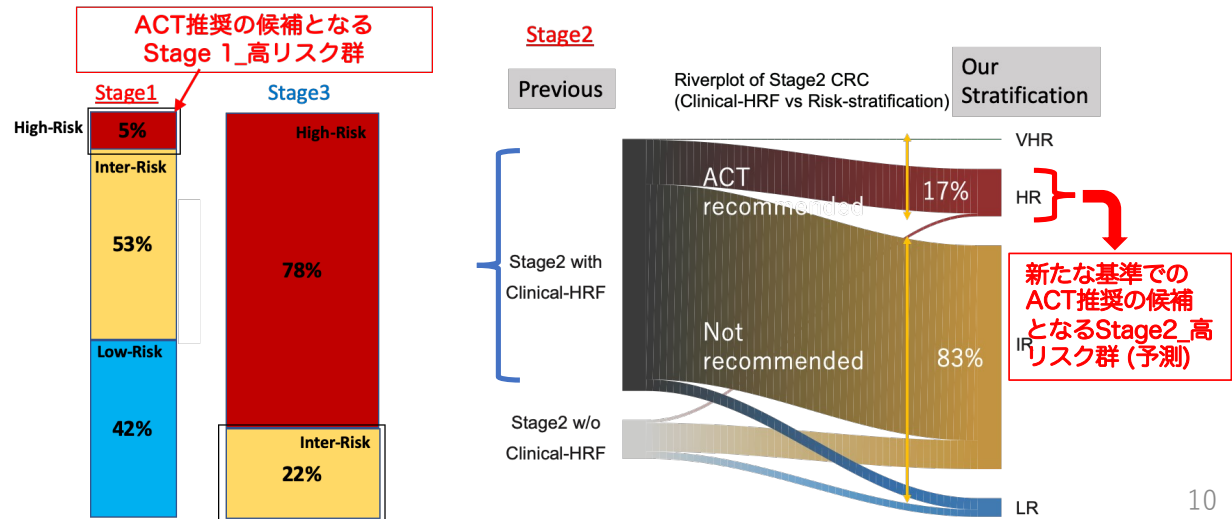


(Yokoyama, et al., Nature, 2019)

潰瘍性大腸炎における広範なクローン拡大



大腸がんにおけるアジュバント療法 (ACT) 選択のための層別化へ

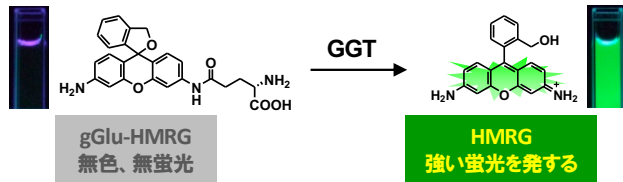


# 5. イメージング技術

## がん部位特性の患者毎ライブイメージングによる新たながん精密セラノスティクスの実現

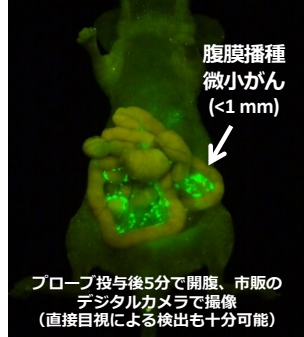
### < スプレー型蛍光プローブ >

例：γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ(GGT)活性検出蛍光プローブ

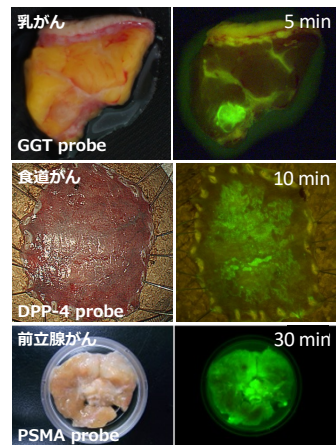


がんモデルマウスへのスプレーによる  
卵巣がん腹膜播種可視化

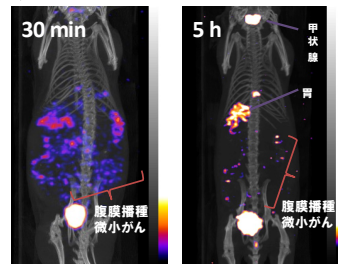
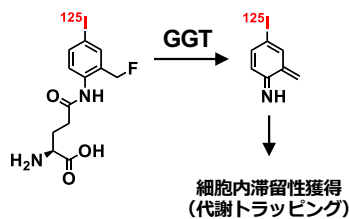
モデルマウス腹腔内微小播種がんの  
迅速・高感度イメージング



ヒト新鮮臨床検体迅速がんイメージング



### < 核医学(PET, SPECT)プローブ >



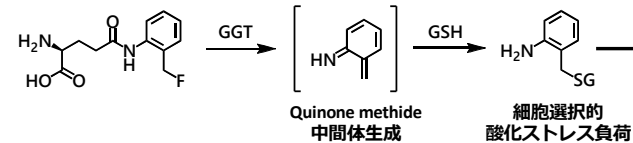
非侵襲的ライブイメージングによる  
患者毎のがん部位酵素活性情報

II  
個別化医療を実現する  
新たなバイオマーカー

### 新たながん精密セラノスティクスの実現

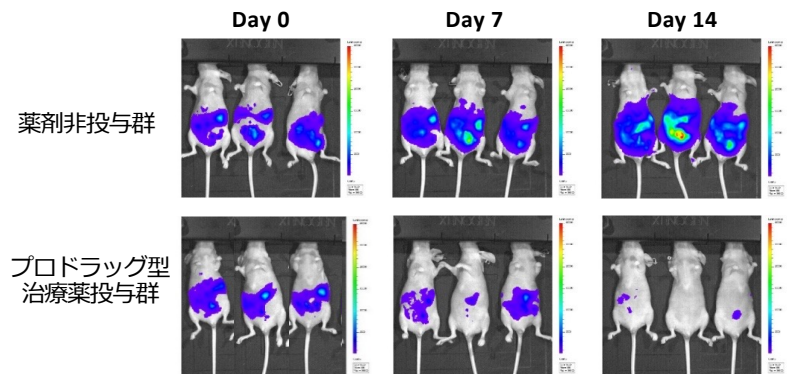
### < プロドラッグ型低分子治療薬 >

例：GGT高発現細胞選択的殺傷薬 (プロドラッグ治療薬)



腫瘍細胞に  
アポトーシス  
(細胞死)  
誘導

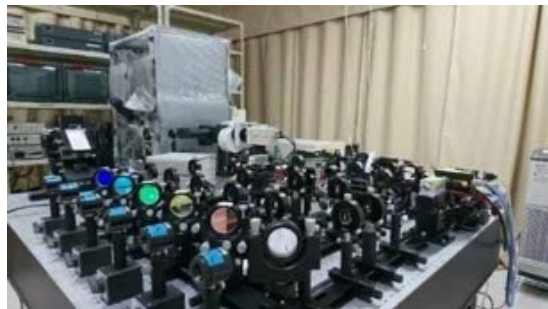
例：微小がん腹腔内播種モデルマウスの治療実験



劇的ながん縮小効果

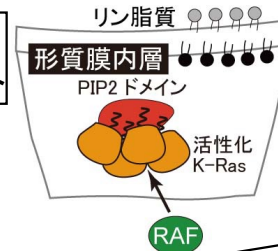
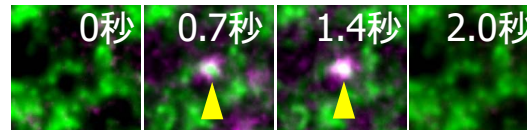
## 5. イメージング技術

# 高精度 1 分子・超解像イメージング技術開発

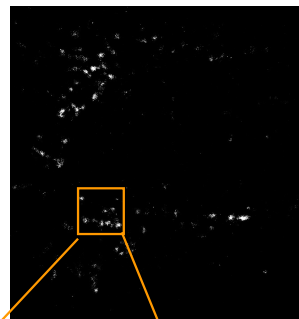


生細胞上で高速1分子観察技術を用いて、分解能30 nmで超解像動画観察(通常、固定細胞を静止画観察)

通常の蛍光顕微鏡観察  
 形質膜上の脂質ドメイン(緑)へのRAF1分子(赤)の一過的リクルート



ゴルジ体上での自然免疫応答分子STINGのクラスター形成

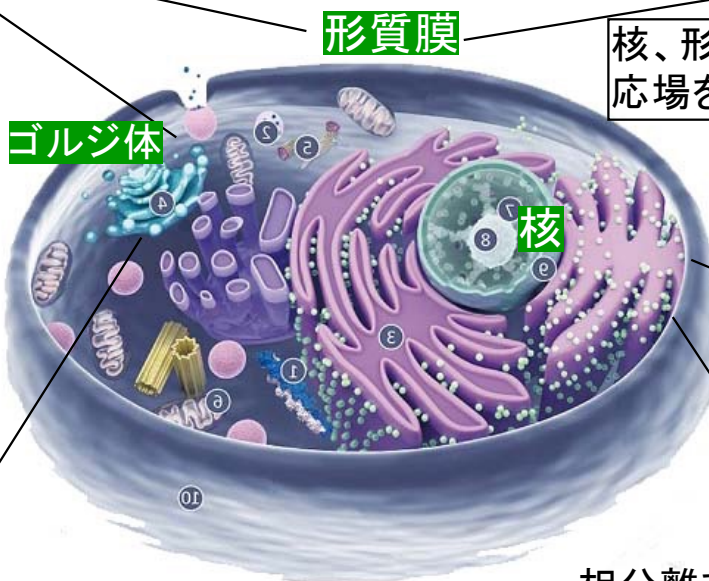


10 μm

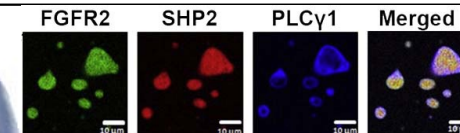


2 μm

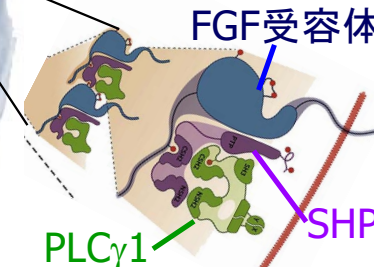
クラスター内分子数の定量も可能



核、形質膜、細胞質で分子の反応場を提供する液液相分離観察



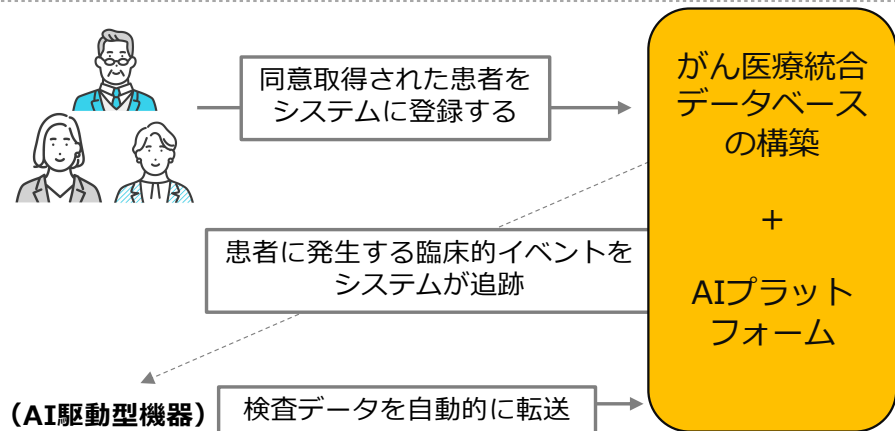
Lin et al. Mol. Cell 2022より



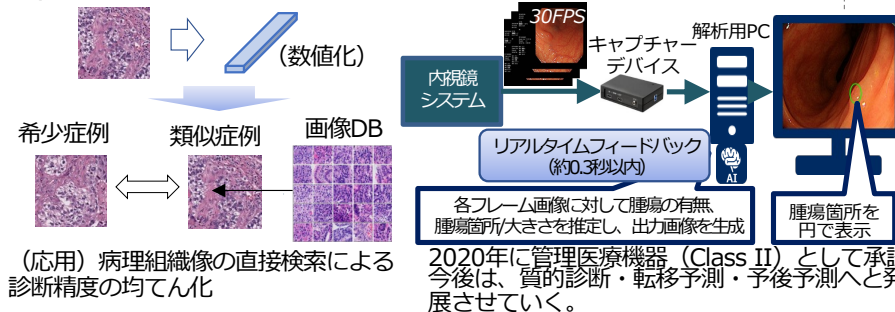
相分離を観察すると同時に1分子ずつの結合・解離も観察可能

## 6. 医療情報データベース基盤

# AI駆動型の次世代診療ワークフローとその意義



例) 病理組織像のAI構造化技術 大腸内視鏡診断支援AIの実臨床応用

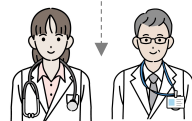


(応用) 病理組織像の直接検索による診断精度の均てん化

2020年に管理医療機器 (Class II) として承認。今後は、質的診断・転移予測・予後予測へと発展させていく。

新型コロナウイルス感染症の拡大下において医療システムの課題として認識された、柔軟で強靱な医療提供体制の構築、デジタル化・オンライン化を実現する。創薬研究、デジタル化・リモート化やAI・ロボットの活用を促進する事で、「イノベーション国家」としてのプレゼンスを世界に示していく。

AIによる推論結果をリアルタイムに医師にフィードバック



### 診療負担の軽減

病変の検出、候補診断名の提示や経時画像の計測を自動で行う診療支援AIの開発

→ 読影や確定診断に必要とする時間の短縮による診療スループットの向上、医師の負担軽減、定量的な病変評価による治療の質の向上

### 医療安全の向上

高リスク症例を医師が診断する前に検出し、ランク付けするAIの開発

→ 高リスク症例の早期発見による患者予後の向上、見落とし防止による医療安全向上

### 研究活動の支援

医用画像を起点とした診療情報構造化やAIモデル構築を簡便化する環境の提供

→ 多くのモダリティの臨床情報の定量的統合、医師の研究活動の支援

### 人材育成

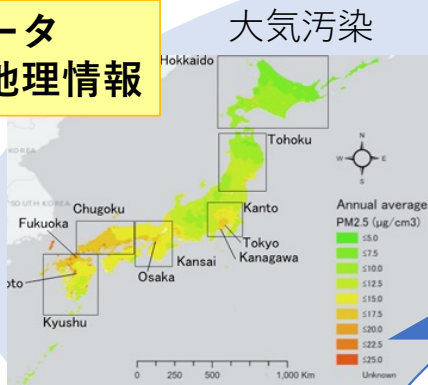
診療データの収集、統合、運用管理等の各専門分野 (データ品質管理、システム構築、セキュリティ、法令順守等) を担う人材の育成。資格化を見越した教育システムの構築

→ 高精度なデータ利活用環境の整備

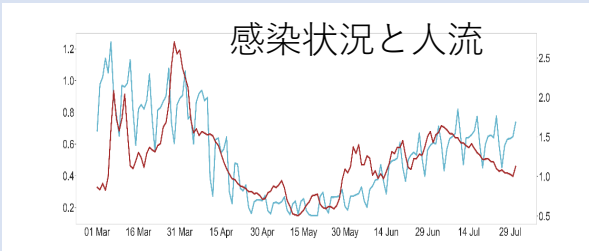
# 6. 健康情報データベース基盤

# 「健康情報+疫学研究」に期待される今後の展開

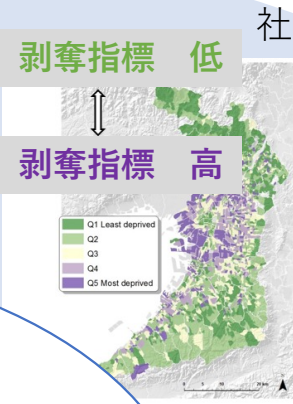
衛星データ  
移動・地理情報



大気汚染

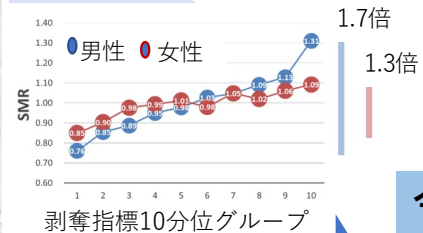


感染状況と人流



社会経済指標

社会経済指標別SMR



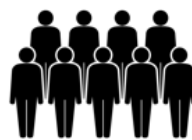
今後の展開

地球規模  
環境改善  
格差縮小

疫学研究  
コホート研究

生活習慣・  
環境

健康情報



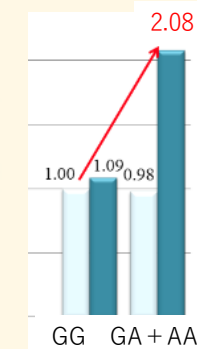
ゲノム  
情報

ビッグデータ

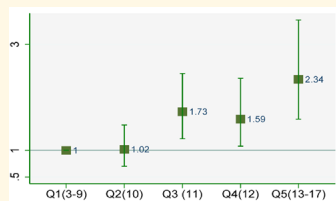
NDBデータ

- 健康診断結果
- 介護保険情報
- レセプト情報
- 公的登録データ
- 全国がん登録情報
- 人口動態調査情報
- その他
- 予防接種受診歴

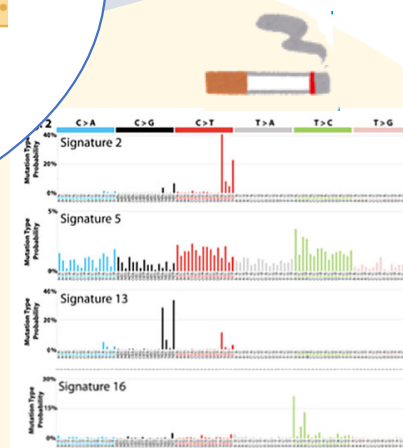
AI技術  
ゲノム解析



生活習慣別  
遺伝子多型とがん



ポリジェニックスコアによるリスク  
評価 (PRS)



生活習慣と  
変異シグネチャーによる予防戦略

今後の展開

個人レベル  
個別化予防

## 7. 臨床研究開発基盤の強化と国際展開

# 臨床試験基盤の整備と今後の展開

### これまでの取り組み

- ◆ オールジャパンの臨床試験の基盤整備
  - ✓ 臨床研究中核病院整備による研究支援機能の充実
  - ✓ がんゲノム医療中核拠点病院・拠点病院・連携病院の整備による、がんゲノム医療の実装
  - ✓ 患者のアンメットニーズに応えるプラットフォームづくり



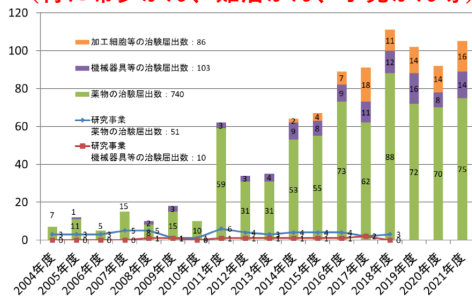
### 今後の展開

- ◆ これまでに構築したネットワークをさらに発展
  - ✓ 各拠点の**特色化の推進**と研究基盤のさらなる強化
  - ✓ ネットワークを最大限に活用するための**データ基盤構築**
  - ✓ **DCT (オンライン治験) 推進**による治験アクセス改善
  - ✓ **国際展開**による開発の迅速化

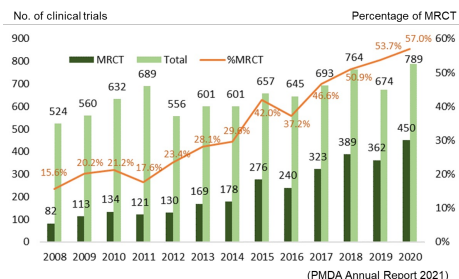
(成果の事例)

#### 医師主導治験数の増加

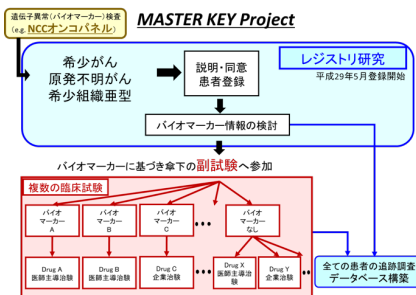
(特に希少がん、難治がん、小児がん等)



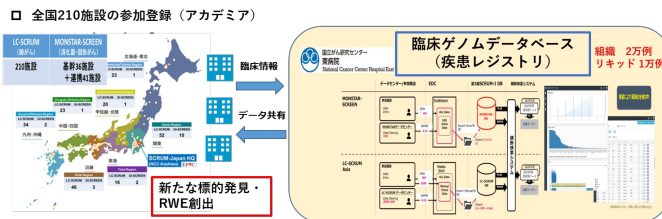
#### 国際共同試験の増加



#### 希少がん開発プラットフォームの構築 (MASTER KEYプロジェクト)



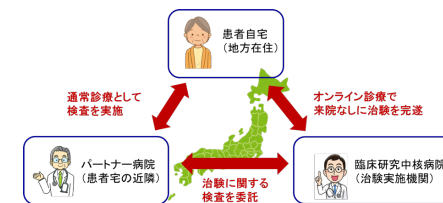
#### がんゲノム医療の展開 (SCRUM Japan)



(今後の展開の可能性)

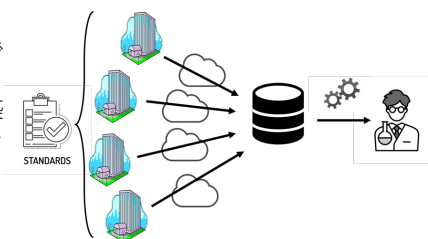
#### DCT (オンライン治験) の推進

- ✓ 地方在住の患者の治験アクセスが劇的に改善
- ✓ 全国でスクリーニングし、DCTで治験参加することで登録スピードがアップ



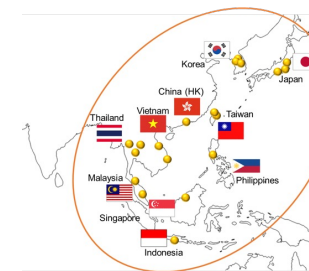
#### 医療DXの推進とデータ標準化

- ✓ 全国の医療情報を標準化し、臨床試験で収集するデータは最小限に
- ✓ オールジャパンで標準化データ基盤構築
- ✓ データシェアリングによる研究利活用を進める



#### 国際展開の推進

- ✓ アジア地域での臨床試験ネットワークを構築することで、アジア共通の課題を解決 (**ATLAS project**)
- ✓ 日本がリードするグローバル創薬・個別化治療開発基盤の構築 (**ICGC-ARGO**)
- ✓ 日中台の肺がん臨床ゲノムデータベース構築 (**LC-SCRUM-AP**)



- 1. がんゲノム医療 ～遺伝子パネル検査から全ゲノム医療へ～**  
間野博行、河野隆志（国立がん研究センター）
- 2. がん細胞の多様性の理解**  
近藤 豊（名古屋大学；新しいエピゲノム解析） 土屋直人、吉見昭秀（国立がん研究センター；RNA異常, Splicing）
- 3. がん微小環境細胞の多様性の理解**  
西川博嘉（国立がん研究センター；がん免疫微小環境） 籠谷勇紀（愛知県がんセンター；新しい免疫治療）
- 4. 細胞老化、クローン性造血、変異クローン拡大とがん**  
原 英二（大阪大学；細胞老化） 小川誠司（京都大学；クローン拡大） 坂田麻実子（筑波大学；クローン性造血）
- 5. *In vitro* & *In vivo* イメージング技術の革新と体制整備**  
浦野泰照（東京大学；ライブイメージング） 鈴木健一（岐阜大学；高精度1分子イメージング）  
小幡裕希（国立がん研究センター；シグナル分子の細胞内局在） 土井俊彦（国立がん研究センター；核医学）
- 6. 医療情報・健康情報データベース基盤の構築と利活用による医療革新**  
浜本隆二（国立がん研究センター；医療情報+AI） 石川俊平（東京大学；AIによる病理組織の構造化ツール）  
澤田典絵、井上真奈美（国立がん研究センター；健康情報+疫学研究）
- 7. 臨床開発研究基盤の強化と国際展開**  
中村健一、山本 昇（国立がん研究センター）



# 参考資料

# がん研究10か年戦略の概要 (平成26年3月31日 文部科学、厚生労働、経済産業3大臣合意)

## 「根治・予防・共生 ～患者・社会と協働するがん研究～」

### 戦略目標

我が国の死亡原因第一位であるがんについて、患者・社会と協働した研究を総合的かつ計画的に推進することにより、がんの根治、がんの予防、がんとの共生をより一層実現し、「基本計画」の全体目標を達成することを目指す。

### 「基本計画」の全体目標【平成19年度からの10年目標】

(1) がんによる死亡者の減少  
(75歳未満の年齢調整死亡率の20%減少)

(2) すべてのがん患者とその家族の  
苦痛の軽減と療養生活の質の維持向上

(3) がんになっても安心して暮らせる  
社会の構築

### 今後のあるべき方向性

- ・産官学が一体となり、「がんの本態解明研究」と「実用化をめざしたがん研究」が一体的かつ融合的につながった疾患研究として推進
- ・臨床現場から新たな課題や国民のニーズを抽出し研究へと還元する、循環型の研究開発
- ・研究成果等の国民への積極的な公開による、国民ががん研究に参加しやすい環境の整備と、がん研究に関する教育・普及啓発
- ・研究推進における利益相反マネジメント体制の整備

### 【研究開発において重視する観点】

・がんの根治をめざした治療  
・がん患者とその家族のニーズに応じた  
苦痛の軽減

・がんの予防と早期発見

・がんとの共生

### 具体的研究事項

- (1) がんの本態解明に関する研究
- (2) アンメットメディカルニーズに応える新規薬剤開発に関する研究
- (3) 患者に優しい新規医療技術開発に関する研究
- (4) 新たな標準治療を創るための研究
- (5) ライフステージやがんの特性に着目した重点研究領域
  - 1) 小児がん
  - 2) 高齢者のがん
  - 3) 難治性がん
  - 4) 希少がん等
 に関する研究

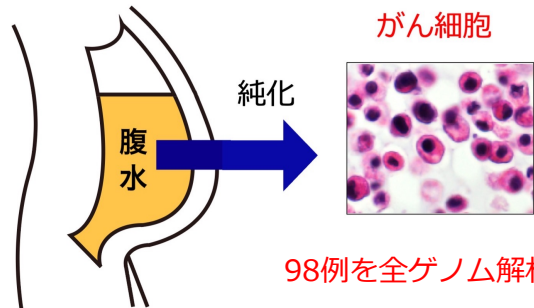
- (6) がんの予防法や早期発見手法に関する研究
- (7) 充実したサバイバーシップを実現する社会の構築をめざした研究
- (8) がん対策の効果的な推進と評価に関する研究

・がん研究を継続的に推進していくため、研究者の育成等にも取り組む。

# 1. がんゲノム医療(全ゲノム医療)

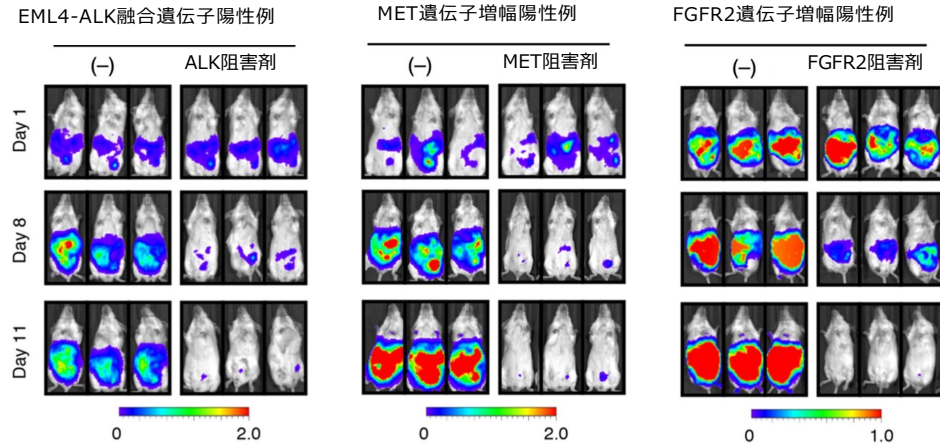
## 予後不良のスキルス胃がんに対して 全ゲノム解析による治療標的発見

胃がん腹膜播種  
による腹水



9割以上がいわゆる  
スキルス胃がん

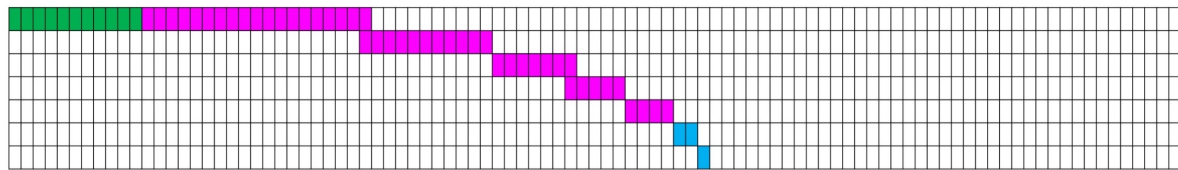
98例を全ゲノム解析



少なくとも約1/4の症例は既存の分子標的薬の適応

医師主導臨床試験準備中

■ 一塩基置換 ■ 高度増幅 (≥10) ■ 遺伝子融合

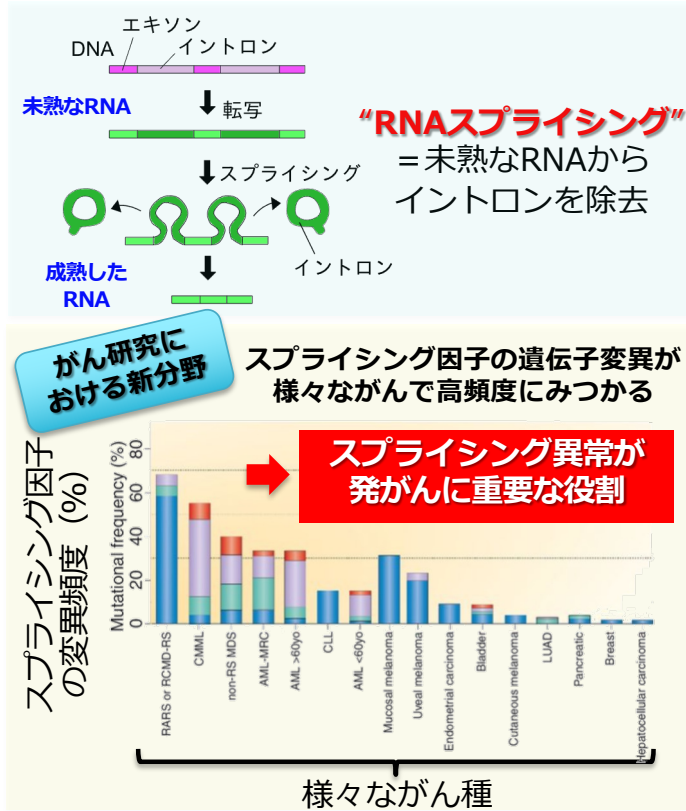


約半数に増殖関連遺伝子の高度増幅・融合陽性

*KRAS*  
*FGFR2*  
*MET*  
*ERBB2*  
*EGFR*  
*EML4-ALK*  
*AGK-BRAF*

(Tanaka Y et al. *Nature Cancer*, 2021)

## 2. がん細胞の多様性の理解 スプライシング異常によるがんの病態解明と新たな治療標的の同定への展開



### がんのスプライシング異常という先端的切り口から 新規治療標的の同定が可能に

**スプライシングに対する脆弱性の発見 (RAS変異)**  
KRAS Q61K変異はすぐ隣のG60変異を伴う

- Q61K変異のみ  
→ スプライシングされて機能しない
- Q61K変異がG60変異と共存  
→ スプライシングから保護され発がん作用を発揮

Q61K 発がん作用にはG60変異が必須

Kobayashi Y, et al. *Nature* 2022

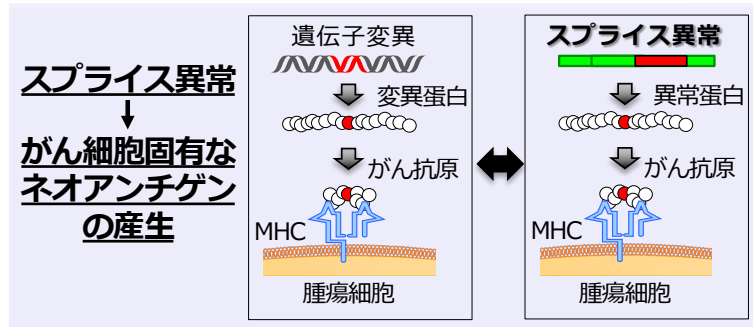
**スプライス異常がエピゲノム異常と協調して発がん誘導する機構を解明**

エピゲノム異常 (IDH2変異) ↔ 協調 ↔ スプライス異常 (SRSF2変異)

**白血病発症**

- 新しい細胞原理の発見
- これまでにない視点から白血病治療標的を同定
- 新規患者がん細胞由来移植マウスモデルの樹立

Yoshimi A, et al. *Nature* 2019



**スプライシング異常を標的にした核酸医薬などのがん創薬に有用**

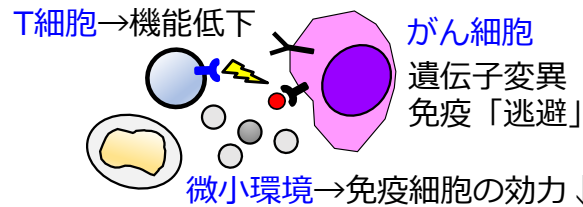
- 変異型RAS阻害核酸医薬
- 新規白血病治療標的に対する核酸医薬
- がん抑制遺伝子を標的にした核酸医薬
- ネオアンチゲンを標的にしたがん免疫療法 など

### 3 がん微小環境細胞の多様性の理解

## 免疫療法の最近の成果と今後の開発課題

#### ◆ 免疫チェックポイント阻害

- 新しい標的 (PD1/CTLA4に加えて)
  - LAG-3 (Relatlimab: 米国で承認)
  - TIM3, VISTA, TIGIT (試験中)
- バイオマーカー: 効果を前もって予測



病態を理解して標的を組み合わせる必要あり

#### ネオ抗原の活用

- ・ 翻訳領域
- ・ 非翻訳領域 (>90%?)

抗原探索  
(共通・個別抗原)

予測精度・感度の改良につながる

免疫原性の確認

mRNAワクチン(複数標的で効果増)

(Cafri et al. JCI 2020)

TIL (Zacharakis et al. JCO 2021)

TCR配列同定

TCR-T

(Leidner et al. NEJM 2022)

抗体取得

CAR-T/BiTE

(Hsiue et al. Science 2021)

#### ◆ 養子免疫療法



課題

CAR-T / TCR-T	TIL (がん浸潤リンパ球)
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 抗原は1つ→逃避</li> <li>✓ 抗原のがん特異性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 具体的な標的抗原の理解 (ネオ抗原など)</li> </ul>
個別の製造→汎用性低い	
短命・疲弊化の進行→一時的な効果にとどまる	

遺伝子改変による強化, CAR/TCR構造の改良が必要

#### ◆ その他の新しい治療技術

- ナノ粒子、細胞外小胞:
  - ・ 免疫制御分子の送達→微小環境の制御
  - ・ 体内でのCAR-T製造など
- 腫瘍溶解ウイルス
- がんワクチン
- 二重特異性抗体 (微小環境の制御含む)

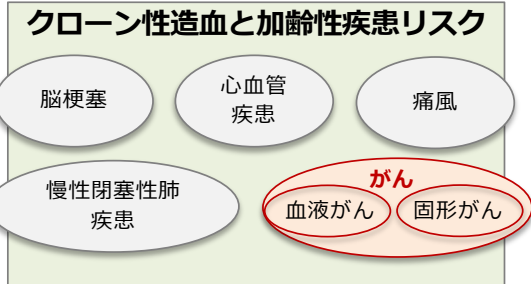
一過性の効果から治癒を目指す治療へ

## 4. 細胞老化、クローン性造血、変異クローン拡大とがん

### クローン性造血とがん診療の関わり

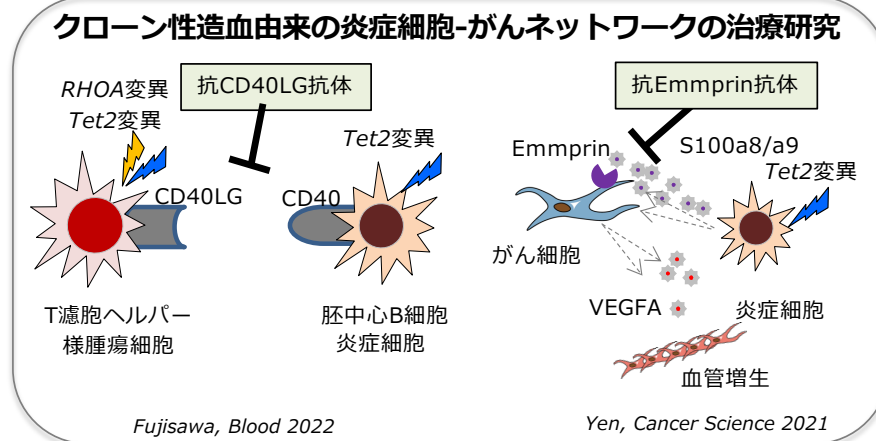
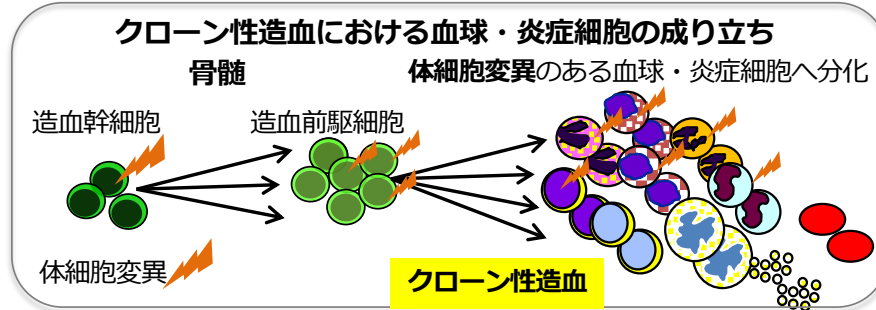
重要性・最近の成果・今後のさらなる展開と治療標的としての可能性

**クローン性造血**  
 加齢に伴い造血システムが  
 体細胞変異のある血液細胞に  
 置き換わる現象



**クローン性造血を知ることは  
 がん診療において重要**

- パネル検査による偶発的な検出  
 由来はどちら? : がん細胞 vs クローン性造血  
 リキッドバイオプシーに顕著
- がんの素因  
 骨髄異形成症候群 : がん治療後に新たながん
- 抗がん剤の副作用  
 アントラサイクリン心筋症
- 免疫療法の副作用  
 キメラ抗原T細胞療法の神経障害
- **治療標的となる可能性**

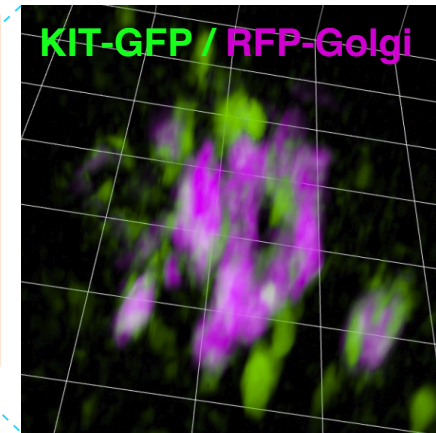
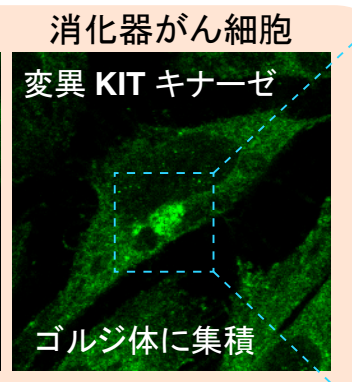
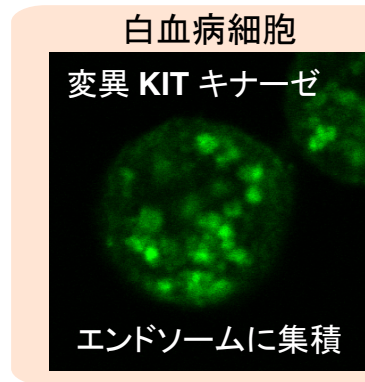
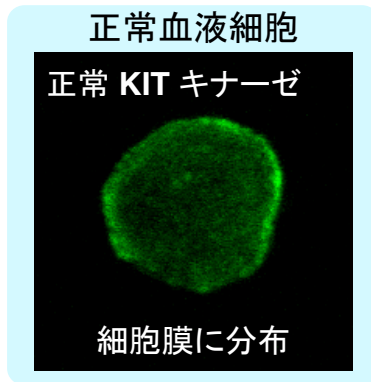


## 5. イメージング技術

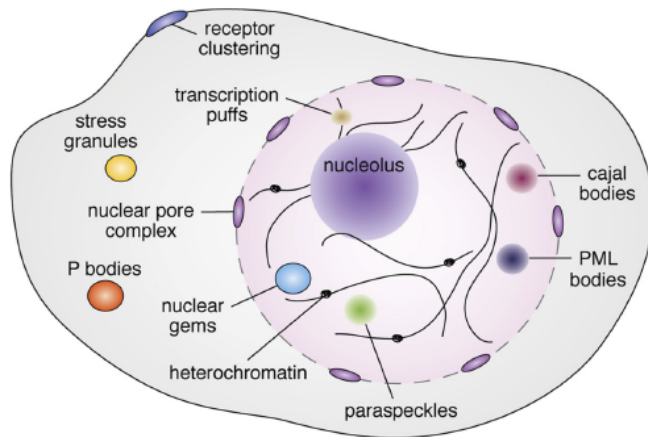
# がん細胞の増殖を促す変異分子のシグナルの場（細胞内局在）の解明

### ① 膜系オルガネラへの異常局在，増殖シグナル発信

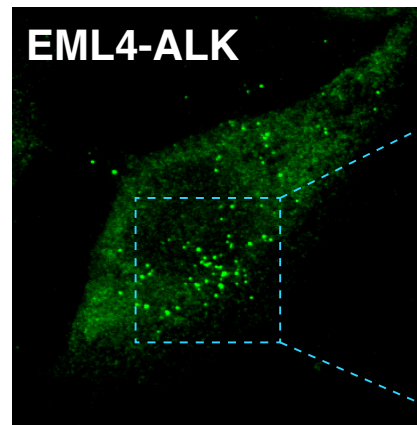
超解像レベルの  
ライブイメージング法の構築



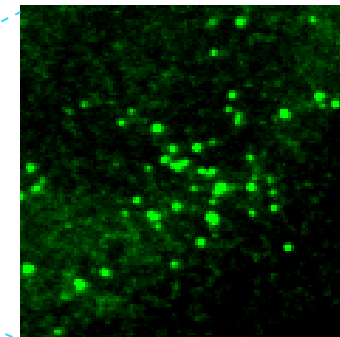
### ② 非膜型オルガネラ：LLPS (Liquid-Liquid Phase Separation)



Gomes & Shorter, 2018



肺腺がん，EML4-ALK の  
細胞質顆粒



## 5. イメージング技術(核医学の体制整備、セラノスティクスの技術革新)

### 国内RI体制整備のための異分野連携体制

#### 1.核種の供給体制の整備(原子力工学、核物理学、システム工学)

製造 原子炉、加速器の利用による国内での核種製造体制の構築

輸送 半減期を考慮した効率的な核種の配給。輸送体制の整備

官:“医療用等ラジオアイソトープ製造・利用推進アクションプラン”推進

民:民間企業とのAc-225製造におけるがんセンターとの共同研究等

共同:日本原子力研究開発機構高速実験炉の商用利用

#### 2.核種の安全管理(材料工学)

放射性核種による汚染の防止 RI吸着材の開発 RI非浸透性素材の開発

治療・治験環境の整備⇒封じ込め技術での簡易型治療病室“や”特別措置病室“での適応拡大

#### 3.治療の最適化 precision radiotheranostics(物理学、放射線技術学、生物学)

放射線量の計測、推定 放射線量の物理的計測

アルファ線核種、ベータ線核種のインビボ計測技術の開発

放射線の生物学的効果の評価法ならびにRI治療の機序の解明

Eco-matching評価

学中心で、シーズ開発⇒免疫療法、他の治療との組み合わせ、腫瘍減量治療の意義

Precision and Optimus⇒患者ごとに最適化された次世代型個別化医療モデル

Heterogeneity、ダイバーシティの克服⇒ユニバーサルメディシン創造へ

#### 4.放射性廃棄物の処理(原子力工学、化学)

医療用廃棄物からの効率的なRIの抽出・分離技術の開発

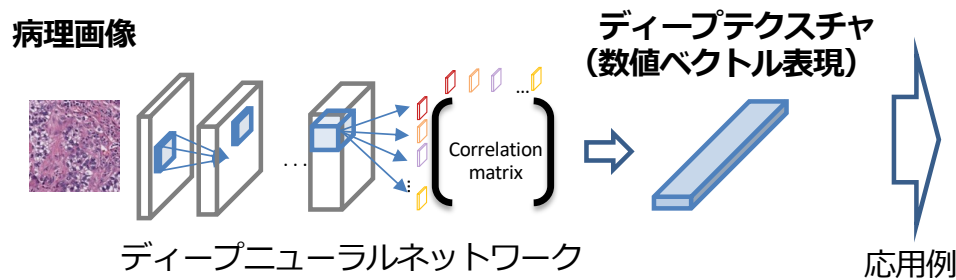
医療用廃棄物は、可燃物以外、圧縮保管されており、将来的にあふれる



# AI駆動型の次世代診療ワークフローとその意義

## AIによるがん病理組織像の構造化（数値化）ツール

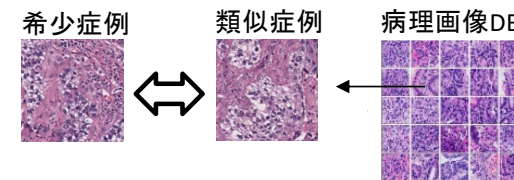
- 病理組織像を通常の数値データとして扱える。



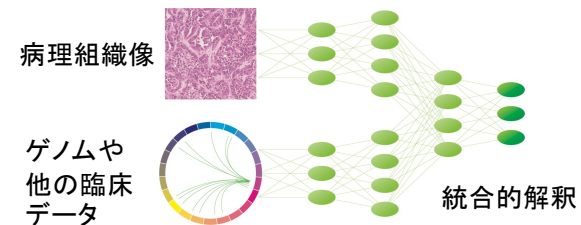
①希少がんやサブクラスの同定



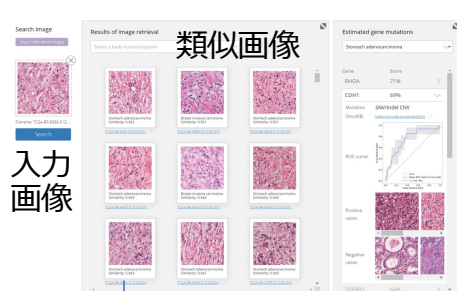
②類似症例検索による診断候補の提示



③他の臨床データとの定量的統合

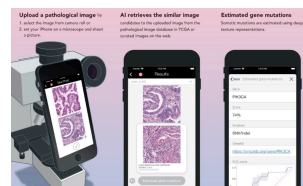


実際の実装画面（現在は研究用）



症例毎の臨床情報

スマートフォン実装による  
途上国等での使用



希少症例の情報共有等  
国際連携の拡大など

Universal encoding of pan-cancer histology by deep texture representations. Ishikawa S, et al. *Cell Reports* 2022

## 6. 医療情報データベース基盤の構築と利活用

# 医療情報 + 画像データ等との統合解析

### 臓器横断的ながん医療統合データベースおよび最先端AI技術を活用した解析プラットフォームの構築

