

有識者会議	資料 6
R 5 . 4 . 1 2	



AMEDがん研究 (2019年度－2022年度)

2023年4月12日

目次

がん研究10か年戦略	2
AMEDにおけるがん研究の支援状況（全体像）	3
AMEDにおけるがん研究の支援状況（中間評価以降に採択した課題数）	5
AMEDにおけるがん研究成果例	7
中間評価指摘に対する取組	9
10か年戦略の8本の柱に紐付くがん研究における成果例（2020年度以降から一部抜粋）	
（1）がんの本態解明に関する研究	12
（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	14
（3）患者に優しい新規医療技術開発に関する研究	16
（4）新たな標準治療を創るための研究	18
（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）	
① 小児がんに関する研究	20
② 高齢者のがんに関する研究	21
③ 難治性がん 及び ④ 希少がん等に関する研究	22
（6）がんの予防法や早期発見手法に関する研究	23
10か年戦略の8本の柱の横断的事項への取組の成果例（2020年度以降から一部抜粋）	
（9）各柱にまたがる「横断的事項」について（抜粋）	
① 「シーズ探索」について	26
② 「がんゲノム医療に係る研究」について	27
③ 「免疫療法に係る研究」について	29
④ 「リキッドバイオプシーに係る研究」について	31
⑤ 「AI等新たな科学技術」について	33
⑥ 「基盤整備等」について	34
参考資料	37

がん研究10か年戦略

戦略目標

我が国の死亡原因の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旨とする。

平成26年3月31日
文部科学大臣
厚生労働大臣
経済産業大臣

具体的研究事項（8つの柱）

- (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 小児がんに関する研究
 - ② 高齢者のがんに関する研究
 - ③ 難治性がんに関する研究
 - 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目指した研究
- (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

- (9) 各柱にまたがる「横断的事項」
 - ① シーズ探索
 - ② がんゲノム医療に係る研究
 - ③ 免疫療法に係る研究
 - ④ リキッドバイオプシーに係る研究
 - ⑤ AI等新たな科学技術
 - ⑥ 基盤整備等
「データベース」
「細胞株やサンプルの利用」
「患者参画に係る取り組み」
「患者報告アウトカム
(Patient Reported Outcome)」
「がん研究を担う人材の育成」

※このうち (1) ~ (6) をAMEDで推進

※中間評価(2019年)時に追加

AMEDにおけるがん研究の支援状況（全体像）

■ 第2期健康・医療戦略、中長期計画に定められた6つの統合プロジェクトでの研究開発の推進

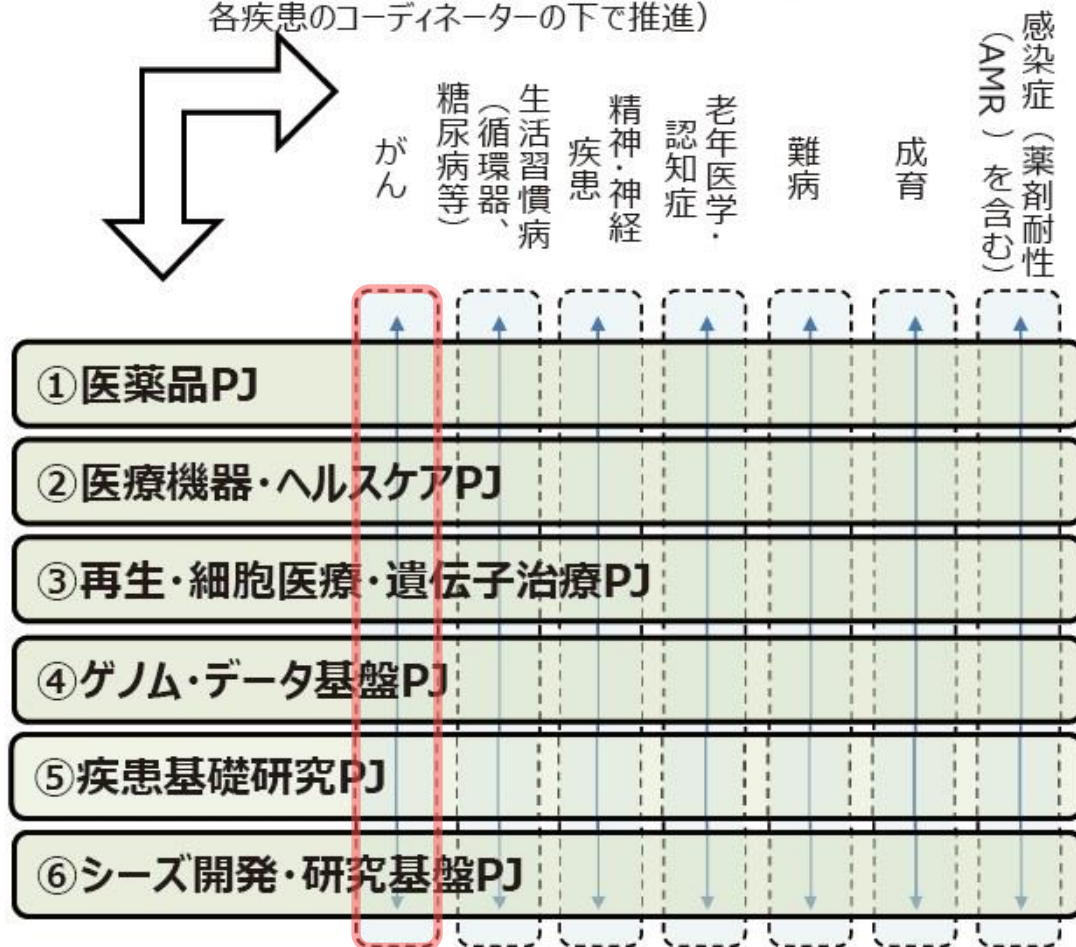
6プロジェクトの成果を最大化するための事業横断的な特定疾患に柔軟にマネジメント（プロジェクト横断的に対応できる体制、各疾患のコーディネーターの下で推進）

○モダリティ等を軸とした6つの「統合プロジェクト」を定め、プログラムディレクター（PD）の下で、関係府省の事業を連携させ、基礎から実用化まで一元的に推進。

○疾患研究は統合プロジェクトを横断する形で、各疾患領域のコーディネーター（DC）による柔軟なマネジメントができるよう推進。

○健康寿命延伸を意識し、「予防／診断／治療／予後・QOL」といった開発目的を明確にした技術アプローチを実施。

6つの統合プロジェクト

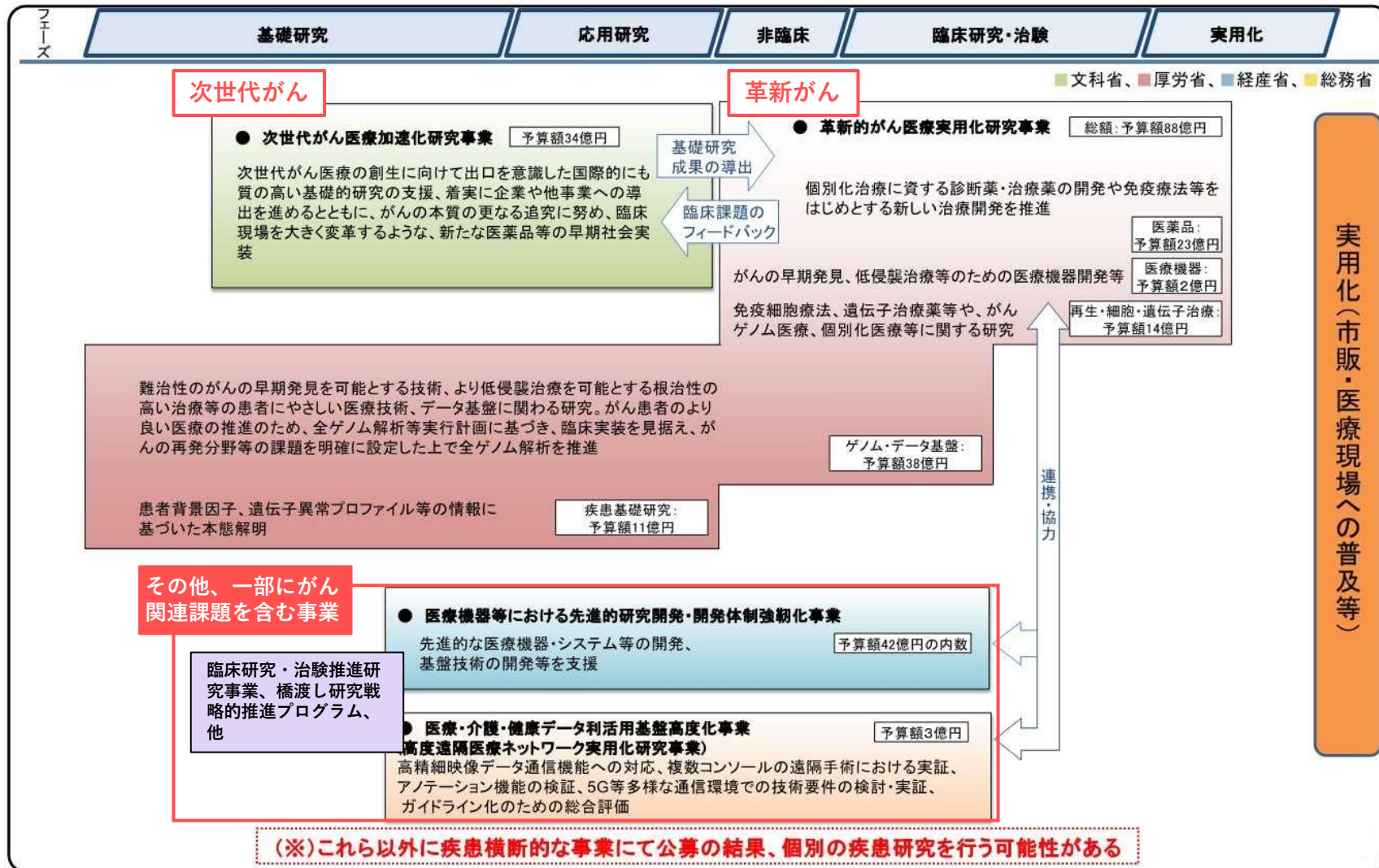


AMEDにおけるがん研究の支援状況（全体像）

疾患領域に関連した研究開発（がん）

日本医療研究開発機構対象経費
令和4年度予算額166億円の内数

- がんの生物学的本態解明に迫る研究開発や、患者のがんゲノム情報等の臨床データに基づいた研究開発
- 個別化治療に資する診断薬・治療薬の開発や免疫療法や遺伝子治療をはじめとする新しい治療法の開発 等



AMEDにおけるがん研究の支援状況：次世代がん・革新がん（中間評価以降に採択した研究課題数）

フェーズ

基礎研究

応用研究

非臨床

臨床研究・治験

実用化

■次世代がん医療創成研究事業(2019年4月～2022年3月) /次世代がん医療加速化研究事業(2022年4月～2023年3月)

領域A：治療ターゲット (25) / (30)
 領域B：異分野融合創薬システム (23) / (33)
 領域C：免疫制御機能 (23) / (29)
 領域D：診断/バイオマーカー (21) / (29)
 領域E：がん多様性 (21) / (29)
 技術支援・研究サポート (2) / 研究推進サポート(1)

領域6：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) (71)

領域1：がんの本体解明に関する研究 (75)

次世代がん 266 課題

総課題数 585 課題

■革新的がん医療実用化研究事業 (2019年4月～2023年3月)

領域3：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 (55)

領域4：患者に優しい新規医療技術開発に関する研究 (33)

領域5：新たな標準治療を創るための研究 (59)

領域2：がんの予防法や早期発見手法に関する研究 (25)

サポート機関 (1)

革新がん 319 課題

成果例 (2020年度～2021年度)

シーズの企業への導出等件数	46件
研究成果を活用した臨床治験・治験への移行	6件
薬事承認件数 (新薬・適応拡大)	4件

実用化（市販・医療現場への普及等）

AMEDにおけるがん研究の支援状況：一部にがん関連課題を含む事業

(中間評価以降に採択した研究課題数)

フェーズ



■ 文科省、■ 厚労省、■ 経産省、■ 総務省

()内は2019年度～2022年度の課題数

● 創薬支援推進事業(103)

基礎(58)

応用(41)

非臨床(3)

治験(1)

● 革新的先端研究開発支援事業(80)

基礎(59)

応用(2)

非臨床(2)

● 臨床研究・治験推進研究事業(77)

基礎(1)

臨床試験(19)

治験(56)

● 医療分野研究成果展開事業(58)

基礎(6)

応用(23)

非臨床(22)

臨床試験(5)

● 橋渡し研究戦略的推進プログラム(57)

応用(1)

非臨床(26)

臨床試験(2)

治験(25)

● 医療機器等における先進的研究開発・開発体制強靱化事業(16)

基礎(1)

応用(7)

非臨床(4)

臨床試験(3)

● 医療・介護・健康データ利活用基盤高度化事業(3)

非臨床(3)

総課題数(899)

実用化（市販・医療現場への普及等）

・ AMED Management System (AMS)のデータ(2023年2月10時点)に基づき、「対象疾患」を「新生物」としている代表課題数を集計
 ・ 文科省事業、厚労省事業は50件以上の代表課題数がある事業を記載

●薬事承認例

難治性神経芽腫に対するIL2、CSF 併用ch14.18 免疫療法の国内臨床開発 大阪市立総合医療センター 原 純一

2010年に米國小児がんグループから、神経芽腫に対するがん免疫療法として抗GD2抗体を用いることで、約20%生存率が向上することが発表され、北米や欧州においては、本治療法が神経芽腫の標準治療として用いられている。わが国では神経芽腫は希少疾患であるため、製薬会社主導による抗GD2抗体の国内導入の見通しが見つからないことから、医師主導治験にて承認を目指すこととし、米国で免疫強化のために併用された薬剤（サルグラモスチム、アルデスロイキン）が今後も入手不可能であることより、代替としてフィルグラスチム（G-CSF製剤）とテセロイキン（IL-2製剤）を用いた。平成25年から開始した第I相及び第II相試験の結果、本治療法が米国で用いられた治療法と遜色のない有効性を示したことから、ジヌツキシマブは、厚生労働省より希少疾病用医薬品に指定され、大原薬品工業株式会社より薬事承認申請が行われ、同時に、併用薬であるフィルグラスチム、テセロイキンの適応拡大の承認申請が行われた。この結果、令和3年6月23日に薬事承認された。

代表的な小児がんである神経芽腫に対してジヌツキシマブが承認—小児がん用抗がん剤で初めての医師主導治験による国内承認取得—（令和3年6月24日AMED共同プレスリリース）

https://www.amed.go.jp/news/release_20210624-03.html 革新がん事業（領域3）（R1～R3）

●研究成果を活用した臨床試験・治験への移行例

先天性巨大色素性母斑を母地とした悪性黒色腫に対する予防的低侵襲治療方法の開発～高圧処理新規医療機器の研究開発 京都大学 森本 尚樹

先天性巨大色素性母斑に対して、切除母斑組織を高圧処理により不活化させ、自家真皮再生に再利用できることを明らかにした。本治療に用いる高圧処置装置の医療機器承認を目指した医師主導治験を行い、終了している。承認申請を見据え、PMDAと協議中であり、日本発の新規医療機器と新規治療法の高圧処理・組織再移植治療を世界へ発信することを目指す。

色素性母斑に対する皮膚再生臨床試験が終了—高圧殺細胞装置の医師主導治験へ—（令和3年7月1日AMED共同プレスリリース）

https://www.amed.go.jp/news/release_20210701.html 革新がん事業（領域4）（R2～R4）

● 診療ガイドライン掲載例

進行頭頸部がんに対する術後補助療法の標準治療確立のための多施設共同研究 国立がん研究センター 田原 信

局所進行頭頸部扁平上皮癌術後の再発高リスク患者を対象とする術後補助化学放射線療法として、weekly CDDP+RTが3-weekly CDDP+RTに生存期間で劣らないことを検証。術後CCRTのレジメンとしてCDDPのWeeklyが標準療法になった。

JCOIに2022年に論文掲載、頭頸部診療ガイドライン_2022年掲載

海外ガイドラインPan-Asian adaption of the EHNS-ESMO-ESORO Guidelines : 2021にも追加

頭頸部がんの術後補助療法の新たな標準治療を確立—標準治療の普及と予後の改善を期待—（令和4年3月2日AMED共同プレスリリース）
https://www.amed.go.jp/news/release_20220302-02.html 革新がん事業（領域5a）（R2～R4）

胆道がんに対する治療法の確立に関する研究 国立がん研究センター 小西 大

日本臨床腫瘍研究グループの肝胆膵グループにおける大規模な臨床試験の結果、胆道がん根治手術後の患者さんに対して、S-1（エスワン）補助療法により生存期間が有意に延長することが示された。

「S-1補助療法が胆道がん根治手術後の標準治療となることを証明」プレスリリース：S-1補助療法が胆道がん根治手術後の標準治療となることを証明」（2023年2月1日NCCプレスリリース）

https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2023/0201/index.html

胆道癌診療ガイドライン ガイドライン委員会（速報）（2022年3月2日）

http://www.jshbps.jp/uploads/files/publications/CQ38-39_postscript.pdf 革新がん事業（領域6b）（R2～R4）

2020年度以降の公募では、中間評価で指摘されたがん研究が目指す柱及び追加事項について、課題の取組状況を把握した上で研究支援するとともに、目標達成に向けて研究が推進され、実用化が期待できる成果が得られている。

研究課題公募の企画立案

研究課題公募実施
(8つの柱/横断的事項)

シーズの探索的研究
ゲノム医療、免疫療法などの新たな治療法
に係る課題等を含む研究支援

戦略の後半期間に取り組むべき研究：
中間評価（2019年）時に追加された事項への対応状況

がん研究10か年戦略						
	(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	(6) がんの予防法や早 期発見手法に関す る研究
各柱にまたがる「横断的事項」に取り組む採択課題数						
①シーズ探索	11	10	4	4	3	2
②がんゲノム医 療に係る研究	4	5	—	—	—	—
③免疫療法に係 る研究	6	8	2	2	1	—
④リキッドバイ オプシーに係る 研究	3	3	4	3	4	3
⑤AI等新たな科 学技術	1	1	—	—	—	—
⑥基盤整備等	3	3	1	2	1	1

P-CREATE：69課題、P-PRPMOTE：87課題（合計156課題）

**10か年戦略の8本の柱に紐付く
がん研究における成果例
(2020年度以降から一部抜粋)**

(1) がんの本態解明に関する研究

- マルチオミックス解析やシングルセル解析などの最新の技術を活用して、その理解が急速に進んだ
- 悪液質や老化、抗がん剤に対する薬剤耐性機構等の本体解明への理解が進んできた
- がん遺伝子パネル検査のみならず、がん細胞の全ゲノム解析が始まり個別最適化治療に向けた研究が本格化

血液循環腫瘍DNA解析を活用した切除不能・進行再発大腸がんにおけるがんゲノム異常の Clonal Evolutionに関する網羅的カタログの作成

国立がん研究センター 中村 能章

切除不能・進行再発大腸がんを対象とした医師主導治験データを用いて、GI-SCREEN-Japan（腫瘍組織検査）に登録された5,621例とGOZILA Study（リキッドバイオプシー・血液循環腫瘍DNA検査）に登録された1,687例の全治療経過に係る腫瘍ゲノム情報と臨床情報を統合・カタログ化して比較解析を行い、消化器がんを対象とした治験のスクリーニング検査として、血液を用いたリキッドバイオプシーの有用性を初めて証明した。更に抗EGFR抗体薬に伴うクローン進化の特徴等を明らかにした。血液を用いたリキッドバイオプシーが、従来の腫瘍組織を用いたバイオプシーに比べて低侵襲であるばかりでなく、迅速にがんのゲノム異常を明らかにできることから、様々な治験への活用を通じて、より多くの患者に最適ながんゲノム医療を届けられるようになることが期待される。

【Nat Med. 2020 Dec;26(12):1859-1864】

消化器がんのがんゲノム医療のさらなる発展へ—リキッドバイオプシーによるゲノム解析の有用性を証明—（令和2年10月6日AMED共同プレスリリース）

https://www.amed.go.jp/news/release_20201006-01.html 革新がん事業（領域1）（H30～R2）

国際共同研究に資する大規模日本人がんゲノム・オミックス・臨床データ統合解析とゲノム医療推進に向けた知識基盤構築

国立がん研究センター 柴田 龍弘

日本を含む8か国の国際共同研究で食道がんの全ゲノム解析を行い、日本人症例では、飲酒に伴う遺伝子変異機構が強く働き、食道がんが発症するという仕組みの詳細を明らかにし、疫学研究における全ゲノム解析の有用性を世界で初めて示した。また、低分化胃がんや肝臓がんにおける人種別変異シグネチャー解析から、日本人症例で特徴的に認められる飲酒関連変異シグネチャーSBS16を同定した。【Nat Genet. 2021 Nov;53(11):1553-1563】 【Nat Genet. 2023 Apr in press】

国際共同研究による食道がん全ゲノム解析—日本人食道がんの特徴的な発がんメカニズムを発見—（令和3年11月5日AMED成果情報）

<https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/20211105-02.html> 革新がん事業（領域1）（R2～R4）

(1) がんの本態解明に関する研究

大規模シーケンス解析に基づく、造血器腫瘍のゲノム、エピゲノムにおける、空間的・時間的多様性の研究

京都大学 小川 誠司

【クローン性造血の臨床予後への影響を解明】

近年の研究によってゲノム異常は血液がんを発症していない人の血液でも一定の頻度で検出されることが判明し、「クローン性造血」として注目を集めている。クローン性造血で検出される主なゲノム異常は、大きく遺伝子変異とコピー数異常の2種類に分類される。従来、発症の遺伝的背景が不明であったクローン性造血で遺伝子変異とコピー数異常が高頻度に共存すること、両者が共存すると血液腫瘍・心血管疾患のリスクが有意に上昇すること、などを世界に先駆けて解明した。

この成果は、血液がんの起源を理解するための手がかりを与えるのみならず、クローン性造血に基づく臨床予後予測の実現や治療法開発への発展が期待される。

(次世代がん医療創生研究事業 成果報告集、<https://www.amed.go.jp/content/000094403.pdf>)

次世代がん事業 (領域E) (H28~R3)

時空間的異常センシングによるがん変異細胞除去修復

早稲田大学 丸山 剛

非免疫細胞である上皮細胞が、がんの元となる前がん細胞を認識し、攻撃・排除するという免疫細胞様の監視システムがあることを明らかにした。また、前がん細胞で発現が促進したMHC-Iを認識する、上皮細胞の受容体AItRを新規に同定し、その排除能惹起メカニズムを解明した。MHC-Iのリコンビナントタンパク質をマウスに投与することで、前がん細胞に対する上皮細胞の排除能が促進されたことから、本研究結果は、がんを予防的に治療するための革新的な医療の確立へとつながることが期待される。

予防的に発がんを抑制する上皮細胞による前がん細胞の認識機構を解明 (令和3年10月25日AMED共同プレスリリース)

https://www.amed.go.jp/news/release_20211025.html 革新的先端研究開発支援事業 (R1~R4)

(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

- アカデミアシーズと企業シーズ効能追加の薬事承認取得が得られている（希少がん・難治がん）
- さらにアカデミアシーズ企業導出と新規治療標的発見など多数の成果をあげている

革新的抗がんウイルス療法の実用化臨床研究

東京大学 藤堂 具紀

単純ヘルペスウイルス1型に人工的に3つのウイルス遺伝子を改変した第三世代がん治療用ヘルペスウイルス G47Δの臨床開発を進め、悪性神経腫瘍に対するG47Δの製造販売承認申請の主試験である医師主導治験の最終解析結果を報告した。再発もしくは残存した膠芽腫病変を有する19例の成人患者を対象に、最大6回の腫瘍内投与を行ったところ、主要評価項目であるG47Δ治療開始後の1年生存割合は84.2%、G47Δ治療開始後の全生存期間中央値は20.2ヶ月、初回手術後の全生存期間中央値は28.8ヶ月であった。G47Δは2021年6月に日本初のウイルス療法薬として製造販売承認された。

残存・再発膠芽腫への最大6回の腫瘍内反復投与で1年生存率84%—ウイルス療法薬G47Δを実用化に導いた医師主導治験とFIH試験の最終解析同時報告—（令和4年7月22日AMED成果発表）

https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/about/press/page_00181.html 革新がん事業（領域3）（H30～R2）

希少遺伝子変異を有する小細胞肺癌に対する新規治療法の確立に関する研究

国立がん研究センター 後藤 功一

EGFR遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌におけるEGFR阻害薬耐性機序（C797S耐性変異）を克服する新規治療法の確立を目指した研究 国立がん研究センター 後藤 功一

遺伝子スクリーニング基盤（LC-SCRUM-Japan）を利用した、MET遺伝子異常陽性の進行非小細胞肺癌に対する治療開発を目指した研究 国立がん研究センター 葉 清隆

肺がんの遺伝子スクリーニングプロジェクト「LC-SCRUM-Asia」において、非小細胞肺がんの新しいドライバー遺伝子となる「CLIP1-LTK融合遺伝子」を世界で初めて発見した。CLIP1-LTK融合遺伝子は、非小細胞肺がんの0.4%に認められ、既知のドライバー遺伝子とは相互排他的に存在していた。また、CLIP1-LTK融合遺伝子産物はLTKキナーゼの恒常的な活性化を起し、細胞のがん化や腫瘍形成を引き起こす新しいドライバー遺伝子であることが明らかになった。さらに、ALK融合遺伝子に対して承認されている分子標的薬ロルラチニブが、CLIP1-LTK融合遺伝子を有する肺がんにも極めて有効であることが明らかとなった。

LC-SCRUM-Asiaの遺伝子スクリーニングで肺がんの新しいドライバー遺伝子「CLIP1-LTK融合遺伝子」を世界で初めて発見（令和3年11月29日AMED成果情報）

<https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/20211129-01.html> 革新がん事業（領域3）（H29～H31、R2～R4）

(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

SCRUM-Japanの基盤を活用した血液循環腫瘍DNAスクリーニングに基づくFGFR遺伝子異常を有する難治性の治癒切除不能な進行・再発固形がんに対するTAS-120のバスケット型医師主導治験

国立がん研究センター 吉野 孝之

外科治療が行われる大腸がん患者を対象に、血中循環腫瘍DNAを検査する技術（リキッドバイオプシー）を用いて、術前・術後に再発リスクをモニタリングするレジストリ研究（GALAXY試験）を実施した。中間解析の結果、術後4週時点で血中循環腫瘍DNA陽性の患者は、陰性の患者と比較して、術後の再発リスクが高いことが分かった。また、ステージ2・3の患者では、術後4週時点で血中循環腫瘍DNA陽性の場合、術後補助化学療法を受けた患者は受けなかった場合よりも再発リスクが低いことが分かった。根治的外科治療を受ける大腸がん患者の再発リスクに応じて、適切な術後補助化学療法を行う個別化医療に繋がることが期待される。

リキッドバイオプシーが大腸がん術後の再発リスク測定に有用であることを確認—世界最大規模の前向き研究により術後補助化学療法の個別化を目指す—（令和5年1月24日AMED成果情報）

https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2023/0124/index.html

革新がん事業（領域3）（H30～R2、R3～R5）

口腔がん微小環境ネットワークシグナルの制御による多角的がん治療法の開発
東京医科歯科大学 渡部 徹郎

腫瘍組織に豊富に存在する TGF- β は上皮間葉移行（EMT）誘導を介した運動能亢進という「がん促進作用」と細胞周期をG1期に停止させることによる増殖低下という「がん抑制作用」を持っているが、相反する2つの作用の関連性については未解明であった。本研究により、TGF- β により増殖能が低下した細胞の運動・転移能が上昇するという知見が得られ、TGF- β により誘導される新規 EMT 制御因子として同定されたケラチン結合因子 2-3（KRTAP2-3）が頭頸部がん患者の予後不良因子で、口腔がん細胞の EMT 誘導を介して運動・転移能を亢進することから、KRTAP2-3 の発現・機能を阻害することにより、口腔がんの転移を抑制できることが推測された。今後、新たな治療標的として期待される。

（次世代がん医療創生研究事業 成果報告集、<https://www.amed.go.jp/content/000094403.pdf>）

次世代がん事業（領域B）（H29～R3、R4～R5）

(3) 患者に優しい新規医療技術開発に関する研究

- 異分野融合や医工連携による研究が着実に進んでいる
- 企業導出に向けた医師主導治験の完遂や導出先企業による製造販売承認申請を行うなど成果も出てきている

先天性巨大色素性母斑を母地とした悪性黒色腫に対する予防的低侵襲治療方法の開発～高圧処理新規医療機器の研究開発

京都大学 森本 尚樹

先天性巨大色素性母斑に対して、切除母斑組織を高圧処理により不活化させ、自家真皮再生に再利用できることを明らかにした。本治療に用いる高圧処置装置の医療機器承認を目指した医師主導治験を行い、終了している。承認申請を見据え、PMDAと協議中であり、日本発の新規医療機器と新規治療法の高圧処理・組織再移植治療を世界へ発信することを目指す。

色素性母斑に対する皮膚再生臨床試験が終了—高圧殺細胞装置の医師主導治験へ—（令和3年7月1日AMED共同プレスリリース）

https://www.amed.go.jp/news/release_20210701.html 革新がん事業（領域4）（R2～R4）

深層学習アルゴリズムを活用した大腸内視鏡用診断支援プログラムの実用化研究

東京慈恵会医科大学 炭山 和毅

大腸内視鏡画像情報からAIを用いて大腸ポリープ候補の検出を支援するソフトウェアをプログラム医療機器として薬事承認を取得。

今後、鑑別を支援するソフトウェアの薬事承認を取得すべく、PMDAと協議中

大腸内視鏡病変検出・鑑別診断サポートを行うAIを開発—”医師と共に在るAI”で、大腸がん死亡率の低下を目指す—（平成30年8月17日AMED共同プレスリリース）

https://www.amed.go.jp/news/release_20180817.html

大腸内視鏡の病変検出AIソフトウェア「EIRL Colon Polyp」が薬事承認を取得～人工知能の活用による、大腸ポリープの見落とし率改善に期待～（令和4年12月9日AMED成果情報）

http://www.jikei.ac.jp/news/press_release_20221209.html 革新がん事業（領域4）（R2～R4）

(3) 患者に優しい新規医療技術開発に関する研究

タンパク質・ペプチド修飾解析による早期がん・リスク疾患診断のための血液バイオマーカーの開発

日本医科大学 本田 一文

膵臓の消化酵素作用により、血液中を循環するAPOA2 2量体のC末端アミノ酸は特徴的な切断を受ける。健常者と異なり、膵がん患者の血液中では消化酵素の切断異常により中間鎖であるApoA2-ATQ/ATが減少していることを見だし、同現象を、日本国内の多施設共同研究や米国国立がん研究所との共同研究でも確認した。膵がん患者や膵がんのリスクが高い疾患の患者でAPOA2アイソフォーム濃度が低下するという発見を基に、企業との共同研究により、血液中のAPOA2アイソフォーム濃度を測定する酵素免疫測定法（ELISA）キットを作製し、体外診断用医薬品として厚生労働省へ製造販売承認申請に至った。今後、がん予防・診断を実現を目指し、膵がんや大腸がんなどの消化器がんの死亡率の低減のために、治癒可能ながんの発見を効率化する血液バイオマーカーを同定し、臨床的有用性な検査・診断薬の開発を進める。

（次世代がん医療創生研究事業 成果報告集、<https://www.amed.go.jp/content/000094403.pdf>）
次世代がん事業（領域D）（H28～R3、R4～R5）

がん細胞および免疫応答解析に基づくがん免疫療法効果予測診断法の確立 国立がん研究センター 西川 博嘉

悪性黒色腫、非小細胞肺癌、胃がん、メルケル細胞がん及び成人T細胞白血病・リンパ腫について、腫瘍組織および血液検体を集積し、がん細胞の遺伝子変異および遺伝子発現、T細胞受容体のパターン、HLAタイピングとがん抗原の予測などを、ゲノムおよび免疫の両方の側面から網羅的解析を行った。オールジャパンの研究体制を確立し、検体の収集、検体に紐付けられた臨床情報と併せて、「がん研究10カ年戦略」の課題である「がんと宿主の関係を解明し、がんの原因解明につなげる」研究開発を実施し、がん免疫療法効果予測診断法を確立し、企業導出へと展開した。

（次世代がん医療創生研究事業 成果報告集、<https://www.amed.go.jp/content/000094403.pdf>）
次世代がん事業（領域C）（H28～R3、R4～R6）

(4) 新たな標準治療を創るための研究

- 質の高い臨床試験を数多く支援し、成果が着実に蓄積されつつありガイドラインへの掲載も進んでいる
- 支持・緩和領域における臨床研究の方法論や評価指標の確立を目的とした試験が実施され、研究推進のための基盤整備が進んでいる

シスプラチンを含む高度催吐性化学療法による化学療法誘発性悪心・嘔吐の予防に対する標準制吐療法＋オランザピンの有効性と安全性を比較する二重盲検プラセボ対照第3相ランダム化比較試験

静岡がんセンター 安部 正和

抗がん剤の治療による悪心（吐き気）・嘔吐（吐くこと）を抑える新たな制吐療法の有用性を、医師・薬剤師主導の第Ⅲ相ランダム化比較試験：J-FORCE試験（J-SUPPORT 1604）で明らかにした。

抗がん剤治療による悪心・嘔吐の新しい制吐療法 標準制吐療法を上回る試験結果に（令和元年12月12日AMED共同プレスリリース）

https://www.amed.go.jp/news/release_20191212.html

論文👉 Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial - ScienceDirect (The Lancet Oncology)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204519306783> 革新がん事業（領域5）（H28～H30）

乳がん患者の再発不安・恐怖に対するスマートフォン問題解決療法および行動活性化療法の有効性：無作為試験

名古屋市立大学 明智 龍男

患者が、スマートフォンで遠隔的に臨床研究に参加できる分散型臨床試験の基盤を患者市民参画で開発し、認知行動療法のアプリを用いて、世界で初めて、乳がん患者の再発に対する恐怖感を軽減することに成功した。

乳がん患者さんの再発に対する恐怖をスマートフォンアプリを用いて軽減することに世界ではじめて成功（令和4年11月3日AMED成果情報）

<https://www.nagoya-cu.ac.jp/press-news/11030500/>

論文👉 Smartphone Psychotherapy Reduces Fear of Cancer Recurrence Among Breast Cancer Survivors: A Fully Decentralized Randomized Controlled Clinical Trial (J-SUPPORT 1703 Study) (Journal of Clinical Oncology)

革新がん事業（領域5）（H29～R1、R2～R4）

(4) 新たな標準治療を創るための研究

MAPKシグナル抑制が誘導するフィードバック機構の不均一性解明と制御に基づくKRAS/BRAF変異腫瘍に対する新規治療開発

金沢大学 矢野 聖二

日本人の肺がんには、EGFRやKRAS、BRAFなどの遺伝子異常がそれぞれ20%、5%、1%程度にみつき、それぞれの遺伝子異常に対する分子標的薬が効果を発揮する。しかし、一部のがん細胞が抵抗性細胞として生き残り、1年から数年後に耐性のがんとして再発する。本研究でEGFR変異肺がんにおいて行った付随研究で、分子標的薬オシメルチニブにさらされた腫瘍細胞の一部が抵抗し生き残るメカニズムを解明した。そのメカニズムから、オシメルチニブに短期間IGF-1R阻害薬を併用することで腫瘍を消失させ、治療を止めても再発をほぼ完全に防げることが見込まれ、将来、肺がんを根治させる治療につながるものと期待される。

(次世代がん医療創生研究事業 成果報告集、<https://www.amed.go.jp/content/000094403.pdf>)
次世代がん事業 (領域E) (H28~R3)

血液がんにおける腫瘍細胞と微小環境との相互作用の分子メカニズムに基づく治療標的の標準化

筑波大学 千葉 滋

血管免疫芽球性T細胞リンパ腫(AITL)および急性骨髄性白血病(AML)は高齢者に好発する造血器腫瘍(血液がん)である。AITLは5年生存率が約30%で標準治療が確立されていない。AMLは若年発症例もありそうしたケースでは治療の進歩により半数程度で治癒するが、高齢者に対し低侵襲治療法開発が求められている。本研究により、AITLに見られるRHOA G17V変異の生物学的意義を明らかにし、この変異に対しBCR-ABLチロシンキナーゼ阻害剤であるダサチニブが奏功することをin vivo 動物モデルで確認した。AITLにダサチニブを投与する単施設臨床試験並びに、AITL等を対象としたダサチニブの有効性を評価する多施設共同臨床試験を医師主導治験が開始され、新しい標準治療としての確立が期待される。

(次世代がん医療創生研究事業 成果報告集、<https://www.amed.go.jp/content/000094403.pdf>)
次世代がん事業 (領域E) (H28~R3)

(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)

①小児がんに関する研究

●中央診断や試料保存システム等の整備が進み、正確な診断のもとに疾患ごとに晩期合併症に配慮した新たな標準治療確立のための臨床試験が実施され成果をあげた

小児胎児性固形がんに対する標準的治療法開発 広島大学 檜山 英三

全国多施設共同臨床試験JPLT-2試験に登録され治療された症例の治療開始する前の検体163例を用いて、統合的にゲノム・エピゲノム・プロファイリングを行った。その結果、肝芽腫には性質が異なるいくつかのサブグループが存在し、小児によく見られる典型的な肝芽腫では、腸管上皮の幹細胞で重要な転写因子であるASCL2の遺伝子発現が亢進していることが明らかとなった。さらに、肝芽腫症例の予後予測に有用である新しいメチル化マーカーDLX6-AS1を見出した。小児肝がん（肝芽腫）の発がんに関わる重要な遺伝子を明らかにし、肝芽腫症例の診断や予後予測の重要な指標となることが期待される。

小児肝がん（肝芽腫）の発生機序を解明—低メチル化とともに特定の遺伝子が発現上昇した未熟な細胞に由来—（令和3年9月21日AMED共同プレスリリース）

https://www.amed.go.jp/news/release_20210921.html 革新がん事業（領域6）（H29～R1、R2～R4）

分子プロファイリングを基盤とした小児期からAYA世代に発症する難治がんの新規治療法の開発 京都大学 滝田 順子

神経芽腫は、小児で脳腫瘍に次ぎ多い固形のがんであり、治癒率が低く、治療の副作用が強いことから、新たな治療戦略が求められている。本研究では、神経芽腫のがん細胞のDNAメチル化解析により、既存の治療の効果が期待しづらい超予後不良群を抽出できる可能性を示した。さらにこの超予後不良群の特徴をRNAシーケンスとの統合解析により調べ、がん細胞に特徴的な栄養の利用様式により生存と増殖を有利にする方法である「がん代謝」の性質に着目することで、これを逆用する新規治療の可能性を細胞実験と動物実験により示した。抗がん剤の効果が期待しづらい患者を見つけ、従来とは異なるアプローチによる治療を行うことで、神経芽腫の治癒率の向上と副作用の低減の実現が期待される。

（次世代がん医療創生研究事業 成果報告集、<https://www.amed.go.jp/content/000094403.pdf>）
次世代がん事業（領域E）（H28～R3）

(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)

②高齢者のがんに関する研究

- 細胞老化に関する研究が進み、加齢に伴う生体の変化の観点から、がんの進展に関する理解が進んだ

抗PD-1抗体不応答性がん患者に有効な併用治療薬の開発 京都大学 本庶 佑

PD-1阻害がん免疫治療は有効性の高い新しいがん治療法として世界中で注目されているが、効果を示さない患者さんも多く存在し、治療効果を判断するためのバイオマーカーの開発やその打開策が求められている。PD-1阻害治療の効果の見られない高齢マウスにおいてエフェクター前駆T細胞の誘導能が低いこと、さらに、このエフェクター前駆T細胞の誘導能の低下は非自己細胞投与の刺激により改善し、免疫老化によるPD-1阻害治療耐性を克服できる可能性を見出した。これらの成果は、PD-1阻害がん免疫治療の有効予測マーカーの開発につながるだけでなく、治療効果を改善するための併用治療法の創出につながると考えられる。

免疫系の老化は、がんの発症や進展だけではなく、感染症や関節リウマチなどの加齢関連疾患の発症や病態形成に重要な役割を果たすことが明らかになってきており、本研究から得られた免疫老化とその改善に関する知見は、新しいがん免疫治療法の開発につながるだけでなく、様々な加齢関連疾患に対する診断マーカーや治療基盤の創出につながると考えられる。(次世代がん医療創生研究事業 成果報告集、<https://www.amed.go.jp/content/000094403.pdf>)
次世代がん事業 (領域C) (H28~R3)

老化細胞除去による高齢者発がん抑制療法の開発 東京大学 中西 真

発がんの最も重要なリスクファクターの1つである加齢について、がん細胞周囲の間質細胞に着目し、そのうちp16陽性老化様細胞の細胞起源や特性の解明を通じて、加齢に伴う発がん促進の本態を明らかにするものである。これまでに、p16陽性老化細胞可視化技術、細胞老化促進マウスモデル等を用いて、がん間質p16陽性老化様細胞を除去(セノリシス)することで、腫瘍内の線維化が顕著に改善し、腫瘍の増大が有意に抑制されるという結果を得ている。

【Cell Metab. Nov 3;32(5):814-828 (2020)】
世界初、体内に存在する老化の原因となる細胞の解析に成功 (令和2年9月19日AMED 共同プレスリリース)
https://www.amed.go.jp/news/release_20200919.html 革新がん事業 (領域1) (R2~R4)
【Science. Jan 15;371(6526):265-270 (2021)】

(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)

③難治性がん 及び ④希少がんに関する研究

- 各種希少がんに対する標準治療確立のための第II相や第III相の臨床試験を実施し、神経内分泌腫瘍、骨肉腫、軟部肉腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫等についてガイドラインの記載追加・変更に資するエビデンス創出がなされた
- 特徴的な生物学的性質をふまえた、より有効性の高い標準的治療法や安全性が高くQOLを維持することができる標準的治療法を開発するための臨床試験が実施されている

ゲノム解析による骨軟部腫瘍の多様性の解明と治療標的・バイオマーカーの探索 東京大学 松田 浩一

日本における悪性軟部腫瘍の発生頻度は年間10万人当たり3.1名程度と非常に少なく、他の種類のがんと比べて研究開発が遅れているがんの一つである。本研究では脂肪肉腫の一つとして知られる脱分化型脂肪肉腫について、網羅的なゲノム解析を行い、その腫瘍の発生、進展に関わる特徴的な遺伝子異常を明らかにした。本研究で得られた遺伝子異常の情報は、脱分化型脂肪肉腫に対する予後の予測モデルの確立や新たな治療の標的の同定を進めるための重要なデータとなり、更に他の骨軟部腫瘍の網羅的なゲノム解析を推進することにより、骨軟部腫瘍に関する横断的な遺伝子異常のデータベースの構築が進めば、悪性骨軟部腫瘍の個別化医療の実現に繋がることが期待される。
(次世代がん医療創生研究事業 成果報告集、<https://www.amed.go.jp/content/000094403.pdf>)
次世代がん事業 (領域E) (H28~29、H30~R1、R2~R3)

iPS 細胞技術を活用した創薬スクリーニングによる希少難治性がん治療戦略の開発 東京大学 山田 康広

新たに確立したがん細胞をiPS化する独自の技術(iPS化技術)により、明細胞肉腫と骨肉腫の治療薬スクリーニング系を構築した。多数の薬剤から有効な治療薬候補を効率良く選定・評価可能なシステムを用いて、治療薬候補化合物の選定と非臨床POC評価を行い、早期の臨床開発に繋げる。更に、確立したiPS化技術を活用した戦略的な新規薬剤探索プラットフォームを活用することにより、未だ治療法・治療薬が確立していない希少・難治性がんの新規治療法開発と実用化が期待される。
(AMEDプレスリリース https://www.amed.go.jp/news/release_20220427.html) 次世代がん事業 (領域B) (R4~R5)

(6) がんの予防法や早期発見手法に関する研究

- 新たな発がんリスクとして、DNAメチル化異常と胃がんとの関連を明らかにするとともに、主要部位のがんについて、生活習慣にゲノム情報を加えたリスク予測モデルを開発した
- 早期発見マーカーの性能評価研究を進めるとともに、がん検診有効性評価のための大規模比較試験を長期にわたって支援中

ピロリ菌除菌後健康人を対象とした世界初エピゲノム発がんリスク診断の実用化 国立がん研究センター 牛島 俊和

正常組織に蓄積され、発がんリスクとなる微量の突然変異の新たな測定法を開発した。食道では、発がんリスクの上昇に応じて、突然変異とDNAメチル化異常の両方が、胃では主にDNAメチル化異常が増加していることを発見した。食道では喫煙や過度の飲酒により、胃ではピロリ菌感染により、正常組織でも既に突然変異が増加していることが示された。ライフスタイルに応じて蓄積した突然変異とDNAメチル化異常を測定することで、正確な新しい発がんリスク診断に発展すると期待される。

正常組織で発がんリスクを正確に診断する測定法を開発—ライフスタイルと発がんリスクとの関係も明らかに—（平成30年1月23日AMED共同プレスリリース）

https://www.amed.go.jp/news/release_20180123-02.html 革新がん事業（領域2）（H29～R1）

超音波検査による乳がん検診の有効性を検証する比較試験 東北大学 大内 憲明

乳房超音波検査がマンモグラフィの偽陰性問題（検診でがんを検出できないこと）を補う有力な検査法であることが示された。超音波検査を用いた乳がん検診に関する大規模RCTは世界初であり、この成果は日本および世界で増え続ける乳がん対策の重要な礎となることが期待される。

世界初・日本発：超音波検査による乳がん検診のランダム化比較試験（J-START）—若い女性への乳がん検診の標準化と普及へ向けて—第2報（令和3年8月19日AMED共同プレスリリース）

https://www.amed.go.jp/news/release_20210819-01.html 革新がん事業（領域2）（H29～R1、R2～R4）

(6) がんの予防法や早期発見手法に関する研究

腸内細菌を指標とした大腸がんの早期診断方法の開発

大阪大学 原 英二

本研究では大腸がんの早期発見を可能にする簡便かつ精度の高い検査方法の開発を目指して腸内細菌に着目した研究を行っている。その結果、便中の腸内細菌叢をAIを用いて解析することで大腸がん患者と健常者を効率よく区別できる診断モデルの開発に成功し、大腸がんのスクリーニングに利用できる可能性が示唆された。また、健常者に比べ大腸がん患者で著しく増加する腸内細菌を12種同定し、そのうちの2つの菌に発がんストレス応答の一つである細胞老化を誘導する作用があることを見出した。これらの菌が大腸がんの発症に関与している可能性が示唆された。今回開発された腸内細菌叢を活用した大腸がん診断モデルを用いることで現在大腸がんのスクリーニングに広く使われている便潜血検査の問題点を補完出来ることが期待される。また、細胞老化を誘導する作用がある2つの菌の増殖を抑える方法を開発することで副作用が少ない安全かつ効果的な大腸がんの予防法開発につながることを期待される。

(次世代がん医療創生研究事業 成果報告集、<https://www.amed.go.jp/content/000094403.pdf>)

次世代がん事業 (領域D) (H28~R3)

患者層別化マーカー探索技術の開発/がん免疫モニタリングによる患者層別化を行う基盤技術の開発

一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム 上田 龍三

血液中の微量LG2mの上昇が肝炎、肝がん患者の診断やその後の経過にどのような影響があるのか、基礎的、探索的、検証的研究を行い、。血清LG2mは最も肝発がんの危険に関わるマーカーであることが明らかにした。本研究により、1) 画像的に肝がんのないC型慢性肝炎治療後の患者で、将来の肝発がんの危険を血液診断する、2) 画像的に遠隔転移のない肝がん患者で、将来の遠隔転移の危険を血液診断する、という、がん研究における画期的な二つのブレイクスルーを将来達成することが期待される。

画像診断よりも優れた腫瘍マーカーの発見に成功！ (令和3年4月13日AMED成果情報)

<https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/20210413-02.html>

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業 (R1~)

**10か年戦略の8本の柱の横断的事項への
取組の成果例
(2020年度以降から一部抜粋)**

(9) 各柱にまたがる「横断的事項」について (抜粋)

① 「シーズ探索」について

●PDXマウスモデルの確立が様々ながん腫で進み、新たなシーズ探索に大きく貢献するとともに、新しいゲノム解析技術と組み合わせることにより、生体内におけるがんの時間的空間的変化がゲノムレベルで解析できるなどの進展がみられた

マイナーイントロンのスプライシング異常による発癌機構と治療応用に関する研究 神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センター 井上 大地

全イントロンのわずか0.3%は「マイナーイントロン」として重要な遺伝子の中に含まれており、通常とは異なる機序で除去(スプライシング)される。本研究では、このゲノム上にごく少数しか存在しない「マイナーイントロン」と呼ばれる配列が遺伝情報の伝達の際に適切にスプライシングできないことで発がんに至るという新しいメカニズムを初めて解明した。マイナーイントロンのスプライシング異常による発がん機構は近年とても注目されており、本研究の発展により、スプライシング異常が引き起こす病気の理解や新しい治療標的の開発につながることを期待される。

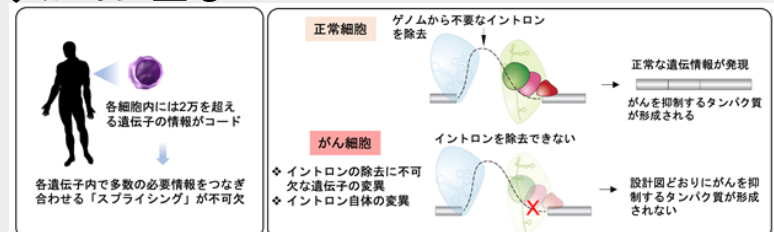
(次世代がん医療創生研究事業 成果報告集、<https://www.amed.go.jp/content/000094403.pdf>)
次世代がん事業(領域A) (R1~R2)

ごく少数の「マイナーイントロン」ががんを導くメカニズムを初めて解明 —不要な遺伝情報を除去できずがんに至る—

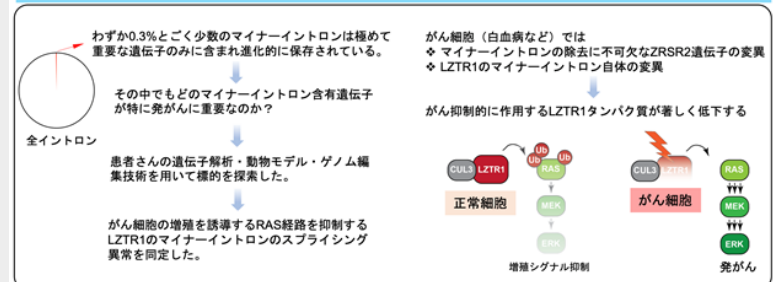
細胞のDNA上には2万個以上の遺伝子がコードされているが、各遺伝子の情報は主にエクソンと呼ばれる配列にコードされており、エクソンと隣のエクソンの間はイントロンと呼ばれる非コード領域によって分断されている。

ゲノム上に数十万個存在するイントロンはそれらのスプライシング機構の観点から、99.7%を占めるU2タイプとわずか0.3%のU12タイプに分類される。後者のマイナーイントロンが様々な生理機構や発がんに関与している考えられているが、その詳細はほとんど解明されていなかった。

本研究ではマイナーイントロンのスプライシングに不可欠なZRSR2遺伝子の変異をもつ患者群やマウスモデルの解析、ならびにがんの発症や進展に不可欠な標的を新規スクリーニングにより見つけ出し、進化的に保存され機能が解明されていなかったマイナーイントロンのがんにおける役割を解き明かすに研究を行った。



本研究でごく少数の特殊な「マイナーイントロン」のスプライシング異常によるがん発症機構を解明した



(9) 各柱にまたがる「横断的事項」について (抜粋)

② 「がんゲノム医療に係る研究」について

●大規模なゲノム解析データの蓄積により、日本人のがんゲノムの特徴が明らかとなり、国際的にも、がん研究に大きく貢献した

大規模シーケンス解析に基づく、造血器腫瘍のゲノム、エピゲノムにおける、空間的・時間的多様性の研究 京都大学 小川 誠司

【クローン性造血の臨床予後への影響を解明】

近年の研究によってゲノム異常は血液がんを発症していない人の血液でも一定の頻度で検出されることが判明し、「クローン性造血」として注目を集めている。クローン性造血で検出される主なゲノム異常は、大きく遺伝子変異とコピー数異常の2種類に分類される。従来、発症の遺伝的背景が不明であったクローン性造血で遺伝子変異とコピー数異常が高頻度に共存すること、両者が共存すると血液腫瘍・心血管疾患のリスクが有意に上昇すること、などを世界に先駆けて解明した。

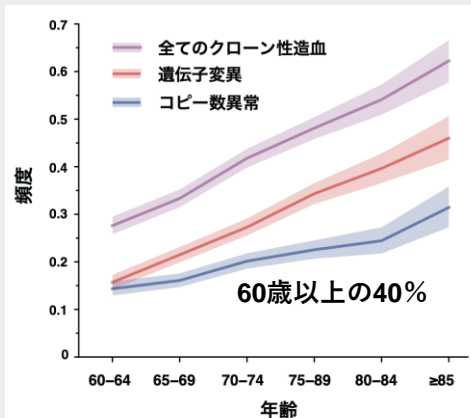
この成果は、血液がんの起源を理解するための手がかりを与えるのみならず、クローン性造血に基づく臨床予後予測の実現や治療法開発への発展が期待される。

(2021年度 AMED研究事業成果集p7 <https://www.amed.go.jp/content/000110780.pdf>)

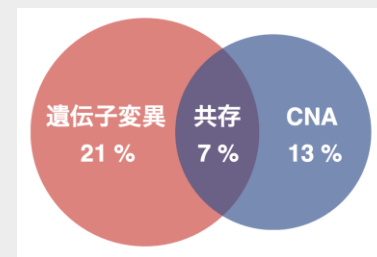
次世代がん事業 (領域E) (H28~R3)

近年の研究によってゲノム異常は血液がんを発症していない人の血液でも一定の頻度で検出されることが判明し、「クローン性造血」として注目され、クローン性造血は血液がんの前がん病変と考えられているが、興味深いことに動脈硬化の進展にも関わっていることが報告されており、高齢者における主要な予後規定因子として認識され始めている。クローン性造血で検出される主なゲノム異常は、大きく遺伝子変異とコピー数異常の2種類に分類される。しかし、これまでの研究で両者は別々に検討されてきたため、クローン性造血における両者の関係性については十分な理解が得られていなかった。

A クローン性造血の頻度



B 遺伝子変異とコピー数異常(CNA)の共存関係



健常者11,234人中における割合

クローン性造血における遺伝子変異とコピー数異常の共存関係

(9) 各柱にまたがる「横断的事項」について (抜粋)

② 「がんゲノム医療に係る研究」について

早期がん及びリスク依存がんの統合解析による肺発がん多様性の理解と重点化治療戦略の策定

国立研究開発法人国立がん研究センター 河野 隆志

間質性肺炎合併肺腺がんの予後は不良であるため、その治療や予後予測を可能とするバイオマーカーの解明が急務である。本研究では、世界に先駆けて間質性肺炎に合併した肺腺がん(間質性肺炎合併肺腺がん)の遺伝子変異の特徴を明らかにした。肺の形成や働きにかかわる遺伝子群の機能を失わせるような変異が間質性肺炎合併肺腺がんを高頻度に見られることを明らかにした。間質性肺炎合併肺腺がんの病態解明と新規治療法開発への応用が期待される。

(次世代がん医療創生研究事業 成果報告集、<https://www.amed.go.jp/content/000094403.pdf>)
次世代がん事業(領域E) (H30~R1、R2~R3)

統合的ゲノム解析による消化器神経内分泌がんの本態解明

大阪大学 谷内田 真一

超難治がんである消化器の神経内分泌がん(NEC: Neuroendocrine carcinoma)の発症メカニズムを、全ゲノム解析などの網羅的な解析により徹底解明を行い、これまで同一疾患と考えられていた神経内分泌腫瘍(NET: Neuroendocrine tumor)とは、発症メカニズムが異なることから別疾患であることを実証した。膵臓由来NECと胃や大腸などの非膵臓消化器由来のNECとは病理組織像は類似しているが、ゲノム異常は類似している点と異なる点があることを明らかにした。また膵臓由来のNECは「Ductal-type」と「Acinar-type」に分類できることを発見した。NECの発症・進展のメカニズムが、全ゲノムレベルで明らかになった一方で、既存の分子標的薬等の薬剤ターゲットとなる遺伝子異常が少なく、現状では難敵な癌であることも分かったが、複雑で多様な病態を丁寧に解析したことで、新たなアプローチからの新規創薬が推進されることが期待される。

(次世代がん医療創生研究事業 成果報告集、<https://www.amed.go.jp/content/000094403.pdf>)
次世代がん事業(領域E) (H29 ~R1)

(9) 各柱にまたがる「横断的事項」について (抜粋)

③ 「免疫療法に係る研究」について

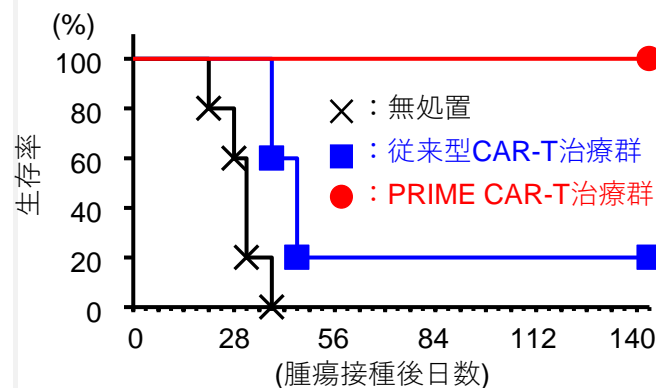
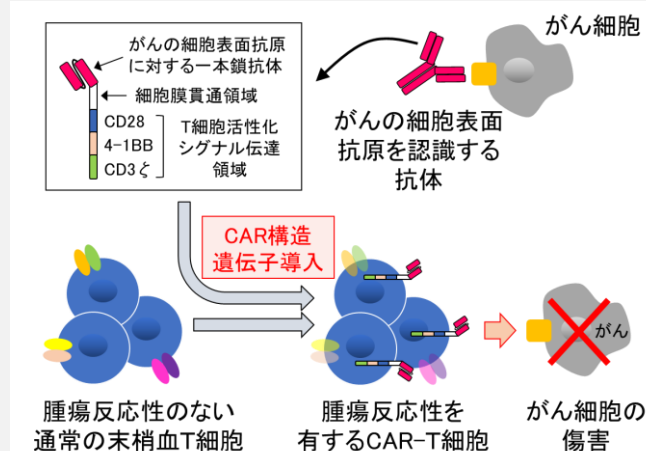
● 新たなCAR-T免疫細胞療法や非ウイルス製法での新たなCAR-T細胞製造法、免疫チェックポイント阻害剤の効果予測バイオマーカー開発などの研究が多数進められた。

免疫抑制に対する制御能を有するCAR-T細胞を利用したがん治療法の研究 難治性固形がんに対する次世代CAR-T細胞療法の研究開発 山口大学 玉田 耕治

本研究課題の到達目標は、がん微小環境における免疫抑制を克服し、固形がんに対して強力な治療効果を発揮しうる革新的CAR-T細胞の基盤技術を研究・開発することであり、そのために、①IL-7とCCL19を産生することで腫瘍局所におけるCAR-T細胞及び宿主免疫細胞の集積、増殖、生存を高める技術、②PD-1阻害活性を有する一本鎖抗体を産生し、腫瘍局所での免疫抑制を解除する能力を有するCAR-T細胞技術、について研究・開発をおこなった。次世代がんでの3年間の応用研究の成果に基づき、革新的がん医療実用化研究事業に導出した。

(次世代がん医療創生研究事業 成果報告集、<https://www.amed.go.jp/content/000094403.pdf>)
次世代がん事業 (領域C) (H28~H30) 革新がん事業 (R1~R3) (R4~R6)

がん微小環境における免疫抑制を克服し、固形がんに対して強力な治療効果を発揮しうる革新的CAR-T細胞の基盤技術を研究・開発することであり、そのために、①IL-7とCCL19を産生することで腫瘍局所におけるCAR-T細胞及び宿主免疫細胞の集積、増殖、生存を高める技術、②PD-1阻害活性を有する一本鎖抗体を産生し、腫瘍局所での免疫抑制を解除する能力を有するCAR-T細胞技術、について研究・開発をおこなった。



(9) 各柱にまたがる「横断的事項」について (抜粋)

③ 「免疫療法に係る研究」について

制御性T細胞を標的とした新規がん免疫療法の開発

大阪大学 坂口 志文

腫瘍組織に高浸潤し、がん免疫応答を抑制する制御性T細胞 (Treg) を標的とし除去することで、有効ながん免疫応答を惹起・強化する新しいがん免疫療法の開発を目標とした。腫瘍浸潤Tregを除去する分子標的として、特異的発現を示す細胞表面分子 (CCR8) の同定と単クローン抗体の開発、およびTreg特異的に制御される細胞内シグナル分子 (LCK) の同定とその阻害薬の開発を進め、CCR8抗体あるいはLCK阻害薬によるがん免疫応答の増強と腫瘍の退縮効果を明らかにした。CCR8抗体・LCK阻害薬は、全身性のTreg除去に比べて、腫瘍Tregを選択的に除去することから、副作用としての自己免疫病等を回避できる新しいがん免疫療法として期待される。

(次世代がん医療創生研究事業 成果報告集、<https://www.amed.go.jp/content/000094403.pdf>)
次世代がん事業 (領域C) (H28~R3)

T細胞の老化、疲弊による生体機能不全とその解除方法の開発

慶應義塾大学 吉村 昭彦

作製されたCAR-T細胞をIL-7、CXCL12、IGF-1、NOTCHリガンドの4つの因子 (たんぱく質) を組み合わせて培養することで、疲弊した状態からステムセルメモリー様の「若い」T細胞へと転換できることを見出した。このステムセルメモリー様CAR-T細胞は、がん細胞と反応して素早く増殖し、寿命が長く、強い抗腫瘍効果を発揮することが確認された。今回の培養方法は、従来のCAR-T細胞に比べてより強力で長期生存可能なCAR-T細胞を作製できることから、早期にがん治療への応用が期待される。

疲弊したT細胞を若返らせ、強い抗腫瘍効果をもつT細胞の作製に成功—がん免疫療法における新規CAR-T療法の開発—
(令和3年10月20日AMED共同プレスリリース)

https://www.amed.go.jp/news/release_20211020-01.html 革新的先端研究開発支援事業 (H30~)

(9) 各柱にまたがる「横断的事項」について

④ 「リキッドバイオプシーに係る研究」について

● 早期診断、周術期微小残存腫瘍 (MRD) 検出、進行がんでの遺伝子スクリーニング・治療効果モニタリングなど精力的に進められた

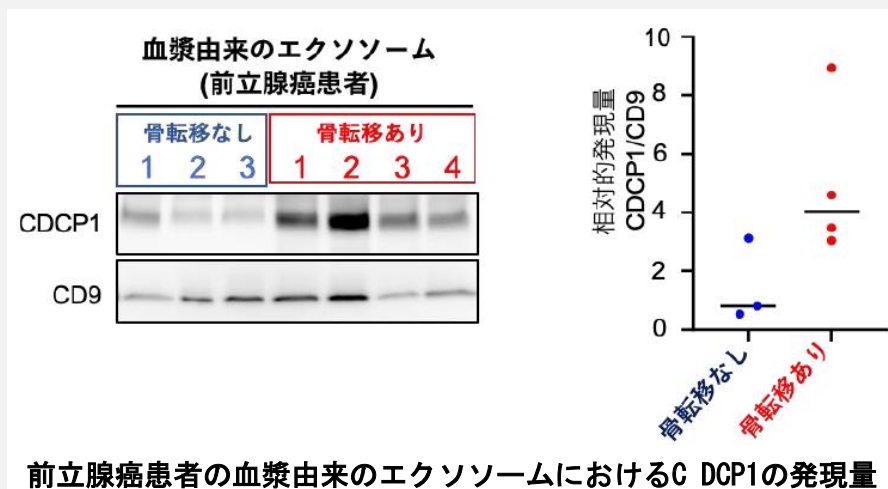
がん特異的エクソソームの捕捉による新規体液診断の実用化研究 国立がん研究センター/東京医科大学 落谷 孝広

本研究課題では、腫瘍組織が体液中に発した“メッセージ”を捉えることで、がんの存在を検出するリキッドバイオプシーの開発に取り組んできた。メッセージとは細胞が分泌するエクソソームという微粒子のことであり、多様な分子の複合体であるエクソソームに含まれる分子を明らかにすることで、バイオマーカー開発を行った。代表的な成果として、膵臓がん患者の血中に含まれるエクソソーム内包分子を解析し、新たなバイオマーカーの開発に成功した。現在、開発したバイオマーカーを用いた検査サービス(研究用)をベンチャー企業において提供し、膵臓がんの早期発見の手助けを目指している。

(次世代がん医療創生研究事業 成果報告集、<https://www.amed.go.jp/content/000094403.pdf>、AMED成果情報一覧 https://www.amed.go.jp/news/seika/2023_seika_index.html) 次世代がん事業(領域D) (H28~R3)

前立腺癌における新たな骨転移進展機構を解明 ～エクソソームを標的とした新たな前立腺癌治療法への期待～

エクソソームは、あらゆる細胞が分泌する 100nm 程度の脂質二重膜で囲まれた小胞で、細胞間相互作用に重要な役割を担っていることが知られており、がん細胞の周辺の細胞を制御し、がんの進展に関わることが、これまでの多くの報告によって証明されている。これまでに前立腺癌細胞由来のエクソソームが、骨の腫瘍微小環境に与える影響に関してはあまり報告がなかった。前立腺癌は進行すると骨に転移しやすく、その多くが造骨性の骨転移像を示す。本研究では、前立腺癌由来のエクソソームにおける骨微小環境に与える影響の解析を行い、前立腺癌の新たな治療標的の同定を目指した。



(9) 各柱にまたがる「横断的事項」について

④ 「リキッドバイオプシーに係る研究」について

新規マーカーによる悪性中皮腫の精密・早期診断の開発 神奈川県立がんセンター 今井 浩三

悪性中皮腫は難治性悪性腫瘍として大きな社会問題となっている疾患である。我々は、既存のマーカーよりも優れた感度と特異性を持つ中皮腫特異的モノクローナル抗体（SKM9-2）の開発に成功し、その認識抗原として未知の新規中皮腫マーカー（シアル化HEG1）を発見した。SKM9-2は国内外での販売が開始され、中皮腫の検査薬として世界的に使用されることが期待されている。加えて、SKM9-2のヒト化と国内外の特許の成立、製薬企業への導出にも成功した。中皮腫診療に関する研究成果の実用化面で大きな成果を得ることができた。

今後はセラノスティクスRI標識抗体医薬品として、治療面にも重点をおいて臨床応用を進める予定となっている。

（次世代がん医療創生研究事業 成果報告集、<https://www.amed.go.jp/content/000094403.pdf>）

次世代がん事業（領域D）（H28～R3）

超高感度尿中微量蛋白質解析技術を用いた肺癌と膵臓癌の新規早期診断マーカー開発研究 宮崎大学 中里 雅光

尿由来のバイオマーカーによる癌の診断は、非侵襲性と簡敏さから健診受診率の大幅な向上が期待できる。癌細胞の過剰な酵素活性は細胞膜蛋白質の断片化を生じる。研究代表者は、尿中に排泄される蛋白質断片を網羅的に解析する技術を開発し、早期癌の診断に有用な尿中蛋白質断片を同定した（肺腺癌7種、肺扁平上皮癌1種、小細胞肺癌1種、膵臓癌2種）。10 mlの尿で早期癌を検出する技術を企業へ導出し、免疫学的測定法を開発している。癌検診コホートをを用いて、新規の癌診断法の有用性を実証した。がん検診への導入、癌ハイリスク患者の早期診断、他癌での新規マーカー探索、ならびにEIAと質量解析の併用による新たな癌診断が期待できる。

（次世代がん医療創生研究事業 成果報告集、<https://www.amed.go.jp/content/000094403.pdf>）

次世代がん事業（領域D）（H28～R3）

(9) 各柱にまたがる「横断的事項」について

⑤ 「AI等新たな科学技術」について

がん病理組織情報の構造化によるがん精密医療の均てん化

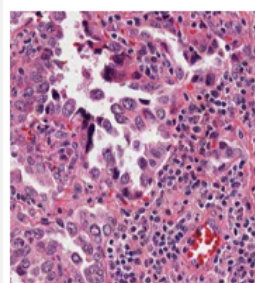
東京大学 石川 俊平

近年画像認識の分野で優れた性能を発揮している深層学習技術を用いて、病理組織画像の特徴を捉える数値化技術の開発を行った。がんは、単一の細胞を起源に持ち、同じ性質を持つ細胞が増殖する疾患であるため、がんの病理組織画像は明確な「かたち」を持つ犬や猫などの一般的な画像とは異なり、模様（テクスチャ）のようなものと考えられる。そこで、絵画の画像から描かれている「対象物」と「画風」とを分離するのに用いられる「バイリニア畳み込みニューラルネットワーク」という特殊な深層ニューラルネットワークを用いて病理組織画像をディープテクスチャ（図1）と呼ばれる1024次元の数値ベクトルに変換したところ、がんの組織学的特徴が極めてよく表現されることを見いだした。使用するニューラルネットワークの構造やパラメータによってその性能が異なるため、数値と病理医の評価を比較して検証を行った結果、病理組織像の評価に最適なネットワークと層の組み合わせを見出した。

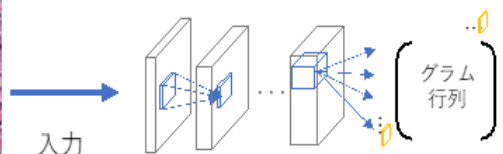
がん病理組織画像の特徴を数値化する人工知能技術の開発（令和4年3月2日AMED共同プレスリリース）

https://www.amed.go.jp/news/release_20220302-01.html 革新がん事業（領域1）（R3～R5）

がんの病理組織画像



一般画像で学習した
深層ニューラルネットワーク
(バイリニア畳み込みニューラルネットワーク)

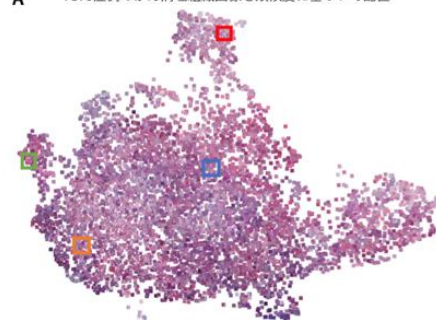


入力

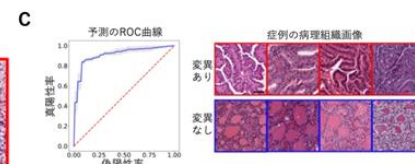
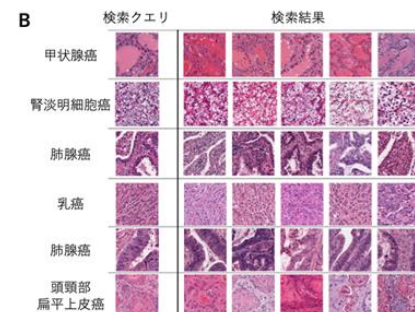
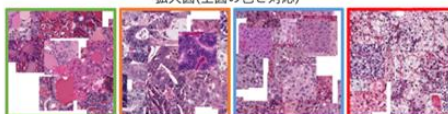
図1 ディープテクスチャによるがん病理組織画像の数値化

深層ニューラルネットワークを用いて組織画像からディープテクスチャと呼ばれる情報を抽出したところ、がんの病理組織像の特徴を表現するのに適していることを見いだした。それは例えば、絵画における「画風」に相当する情報である。この技術を用いることで、病理組織像の特徴が定量的データとして扱えるようになり、組織学的特徴に基づくがんの再分類や、過去の症例からの類似画像の検索、一部のがんの遺伝子変異の予測を含む様々なアプリケーションに応用可能になり、がん研究や医療が促進されることが期待される。

A 7175症例のがん病理組織画像を類似度に基づいて配置



拡大図(上図の色に対応)



(9) 各柱にまたがる「横断的事項」について

⑥ 「基盤整備等」について【データベースについて】

●大規模データ基盤の整備や今後の治療開発に資する研究開発体制の整備が進められている

乳がん・大腸がん・膵がんに対する適切な薬剤投与を可能にする大規模データ基盤の構築
理化学研究所 桃沢 幸秀

本研究では、2,000人以上の悪性リンパ腫患者を対象に世界最大規模の症例対照研究を行い、悪性リンパ腫の中には単一遺伝子疾患型が存在している可能性が明らかにした。今後、本研究の情報は悪性リンパ腫の分類や診療ガイドラインに貢献し、診断の精度向上や原因遺伝子への治療法開発など、悪性リンパ腫のゲノム個別医療体制の構築に寄与するものと期待される。

悪性リンパ腫の大規模ゲノム解析—単一遺伝子疾患型が存在する可能性—（令和4年9月6日AMED成果情報）
https://www.riken.jp/press/2022/20220906_2/index.html ゲノム創薬基盤推進研究事業（R1～R3）

東南アジア地域における人口ベースがん統計収集体制構築支援を通じたアジア特有がんの実態把握とリスク要因の解明に関する研究
国立がん研究センター 松田 智大

がんによる負担が著しく増加している東南アジア諸国において、がん対策に繋げるためのがん統計整備を進めるべく、既存データの精度管理の実施に加え、国際標準での研修資料を作成し、ハンズオンを含む現地ニーズを踏まえた研修を実施することにより、地域のがん対策に資するがん統計収集体制の構築に貢献した。

東南アジアにおけるがん統計収集体制の構築を支援—がん登録データの精度管理のための国際標準の研修を実施—
（2021年度 AMED研究事業成果集）
医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業（戦略的国際共同研究プログラム（SICORP）e-ASIA共同研究プログラム）
（H29～R4）

(9) 各柱にまたがる「横断的事項」について

⑥ 「基盤整備等」について【細胞株やサンプルの利用について】

- 細胞株やサンプルの利用に関する基盤整備等への取組も進められている

がん多階層フェノタイプの理解に基づいた先端的創薬システムの開発 慶應義塾大学 佐藤 俊朗

がんの創薬スクリーニングで得られるシーズ薬の多くが非臨床・臨床応用の過程で脱落し、がんの生物学的な振る舞いを体外で再現できるようなスクリーニングシステムの開発が期待されている。特に、体外で患者さんのがん組織をそのまま培養し、薬の効果を確認できるような新しい創薬プラットフォームの開発が急務である。本研究では、オルガノイド培養と呼ばれる、新しい患者がん組織培養技術を利用し、患者生体内でがん細胞がどのような増殖因子を必要としているかを研究した。その結果、がん細胞のアキレス腱となる標的を見出し、新しいがん治療への応用が期待される。

(次世代がん医療創生研究事業 成果報告集、<https://www.amed.go.jp/content/000094403.pdf>)
次世代がん事業 (領域B) (H28~R3)

異分野先端技術融合による薬剤抵抗性を標的とした革新的複合治療戦略の開発 東京大学 山田 泰広

本研究開発では、異なる先進的な技術を保有する4つの研究グループが、有機的に連携しながら薬剤抵抗性がんおよび希少難治がんを標的とした治療戦略の開発を目指した。患者ごとに異なるがん細胞のフェノタイプに着目した解析およびスクリーニング方法の開発を展開した。また、再生T細胞と独自の培養技術であるCTOS法を組み合わせた個別化免疫療法の開発を行なった。iPS細胞技術と、がん患者由来のCTOS、細胞株(PDC)およびPDXを融合させ、患者個々における治療感受性シグナルの同定に基づく分子標的療法と、免疫療法の併用による複合的個別化医療の創出を目指した。チーム内の緊密な連携により、がん生物学の深い理解に立脚した薬剤抵抗性がん、難治性がんに対する様々な治療戦略を提示した。

(次世代がん医療創生研究事業 成果報告集、<https://www.amed.go.jp/content/000094403.pdf>)
次世代がん事業 (領域B) (H28~R3)

(9) 各柱にまたがる「横断的事項」について

⑥ 「基盤整備等」について【細胞株やサンプルの利用について】

バイオマテリアルを用いたがんの不均一性制御の研究開発/ハイドロゲルを用いたがんの不均一性制御の医療応用基盤開発 北海道大学 田中 伸哉

ダブルネットワーク構造を持つハイドロゲル（DNゲル）の上にごん細胞をまくと、24時間以内に急速にごん細胞が球状に集まり、SOX2などの幹細胞マーカーの発現が増加して、ごん幹細胞が創り出されることを発見した。このゲルによるがんのリプログラミング誘導を「ハープ現象」と名づけた。この現象には、ごん細胞がゲルから刺激を受けてオステオポンチンを発現することが必要である。ハープ現象を基盤とする新しいごん幹細胞マーカーの発見、ごん幹細胞治療薬開発への臨床応用が期待される。ハイドロゲルの様々な物理因子（荷電、弾性率等）と種々のごん細胞の応答について、メカニズムを明らかにし、新たな融合学問領域「マテリアルゲノミクス」を確立を目指している。

（次世代がん医療創生研究事業 成果報告集、<https://www.amed.go.jp/content/000094403.pdf>）
次世代がん事業（領域E）（R2～R3）（R4～R5）

がん医療推進のための日本人がん患者由来PDXライブラリー整備事業
株式会社LSIメディエンス 井上 裕章

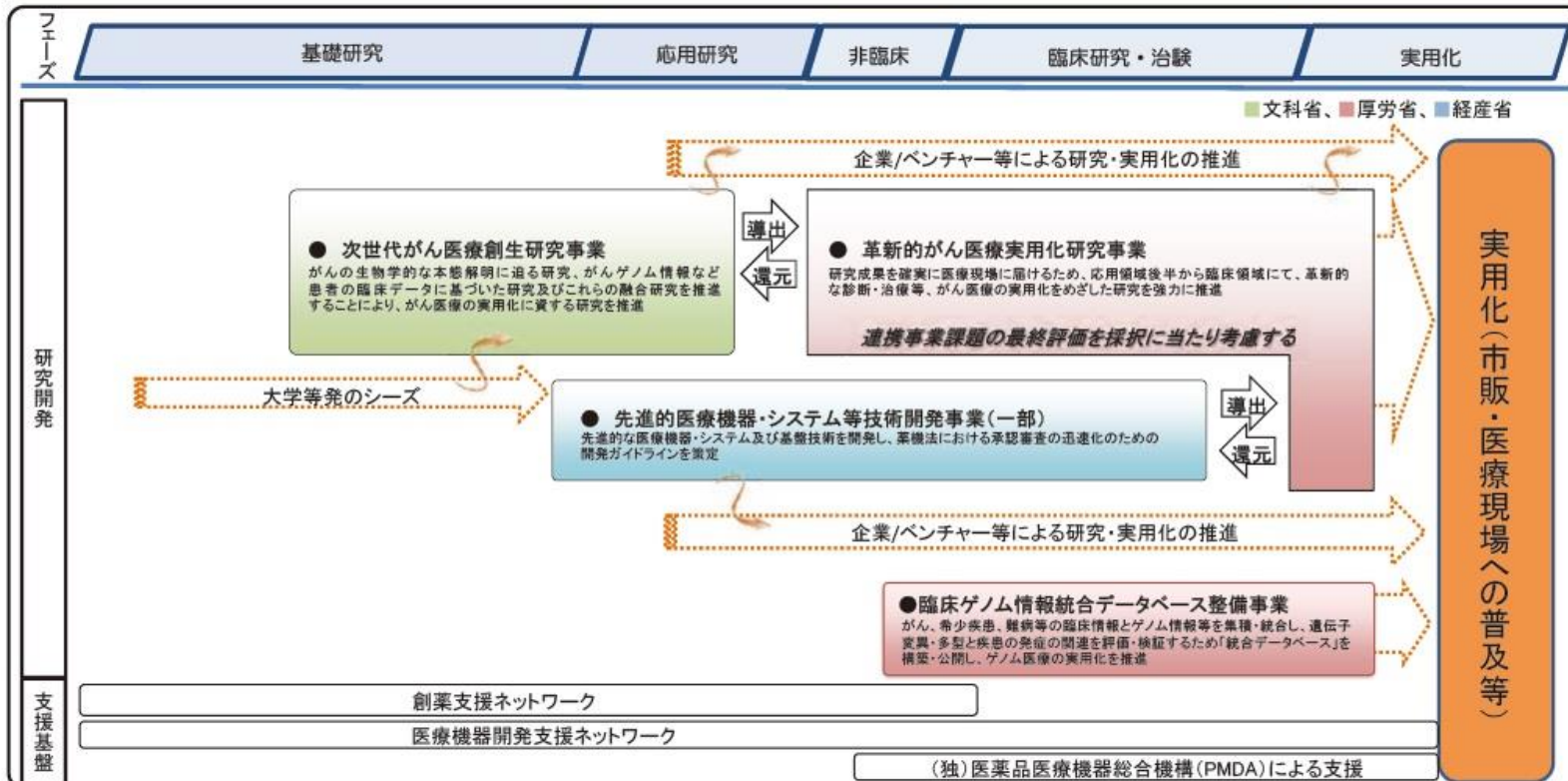
日本人がん患者由来のPDXライブラリーを構築し、医薬品開発及びがん医療を推進するための基盤を整備した。本環境整備で整備されたJ-PDXライブラリーを利用し、肺がん、大腸がん、乳がんなどのメジャーながんに加えて、治療選択肢が少ない希少がん、難治がん、小児がんにおける医薬品開発が促進されることが期待される。

がん医療推進のための日本人がん患者由来PDXライブラリー整備を達成（令和2年10月20日AMED共同プレスリリース）
https://www.amed.go.jp/news/release_20201020-02.html
医療研究開発革新基盤創成事業（H29）

參考資料

ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト（2014年度～2019年度）

「がん研究10か年戦略」に基づいて、基礎研究の有望な成果を厳選し臨床研究等へ導出することや、臨床研究で得られた臨床データ等を基礎研究等に還元することで、医薬品・医療機器開発をはじめとするがん医療の実用化を加速する。



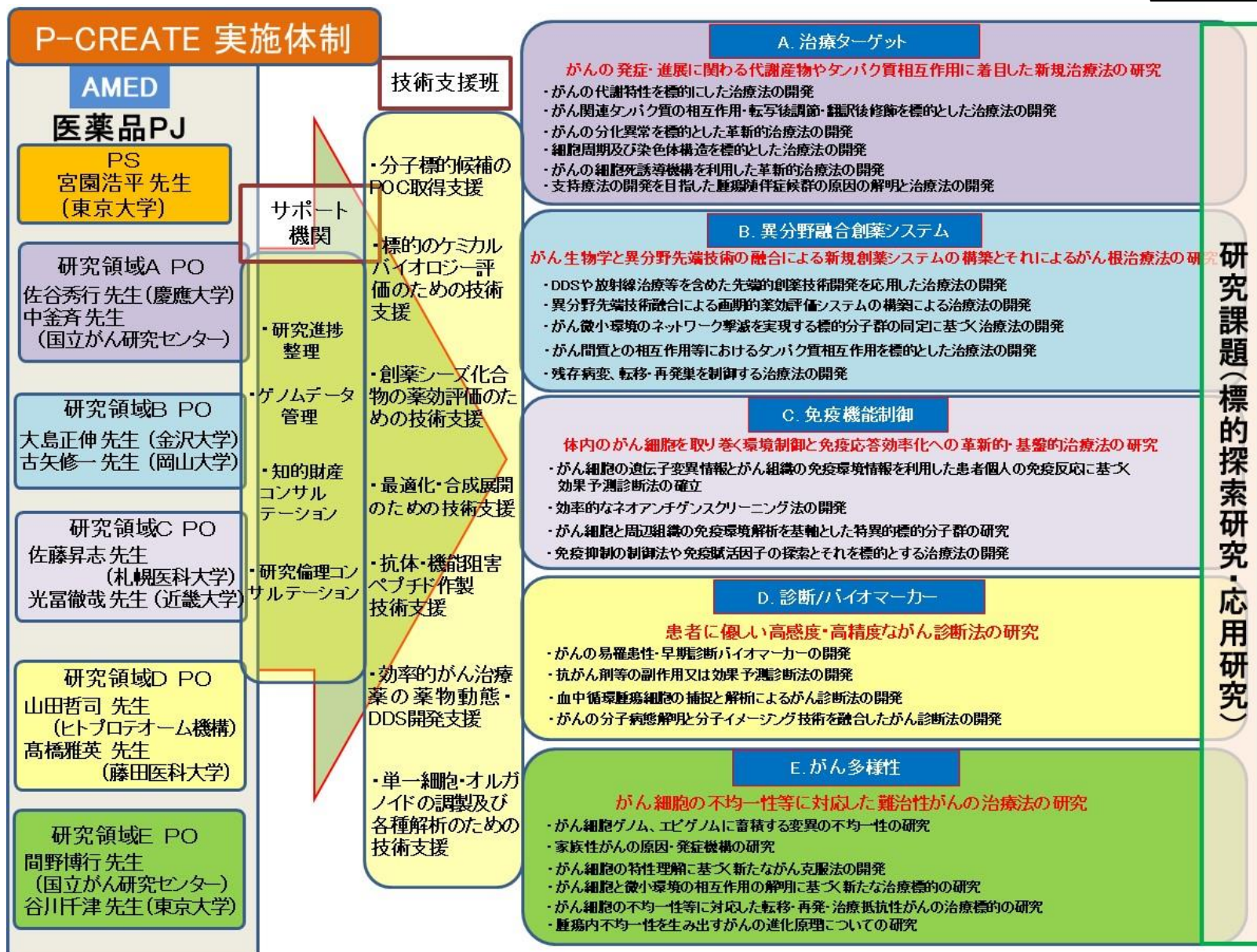
【2020年までの達成目標】

- 日本発の革新的ながん治療薬の創出に向けた10種類以上の治験への導出
- 小児がん、難治性がん、希少がん等に関して、未承認薬・適応外薬を含む治療薬の実用化に向けた12種類以上の治験への導出
- 小児がん、希少がん等の治療薬に関して1種類以上の薬事承認・効能追加
- いわゆるドラッグ・ラグ、デバイス・ラグの解消
- 小児・高齢者のがん、希少がんに対する標準治療の確立（3件以上のガイドラインを作成）

【参考】AMEDにおけるがん研究の支援状況（事業体制）

■ 次世代がん医療創生研究事業（2016年4月～2022年3月）

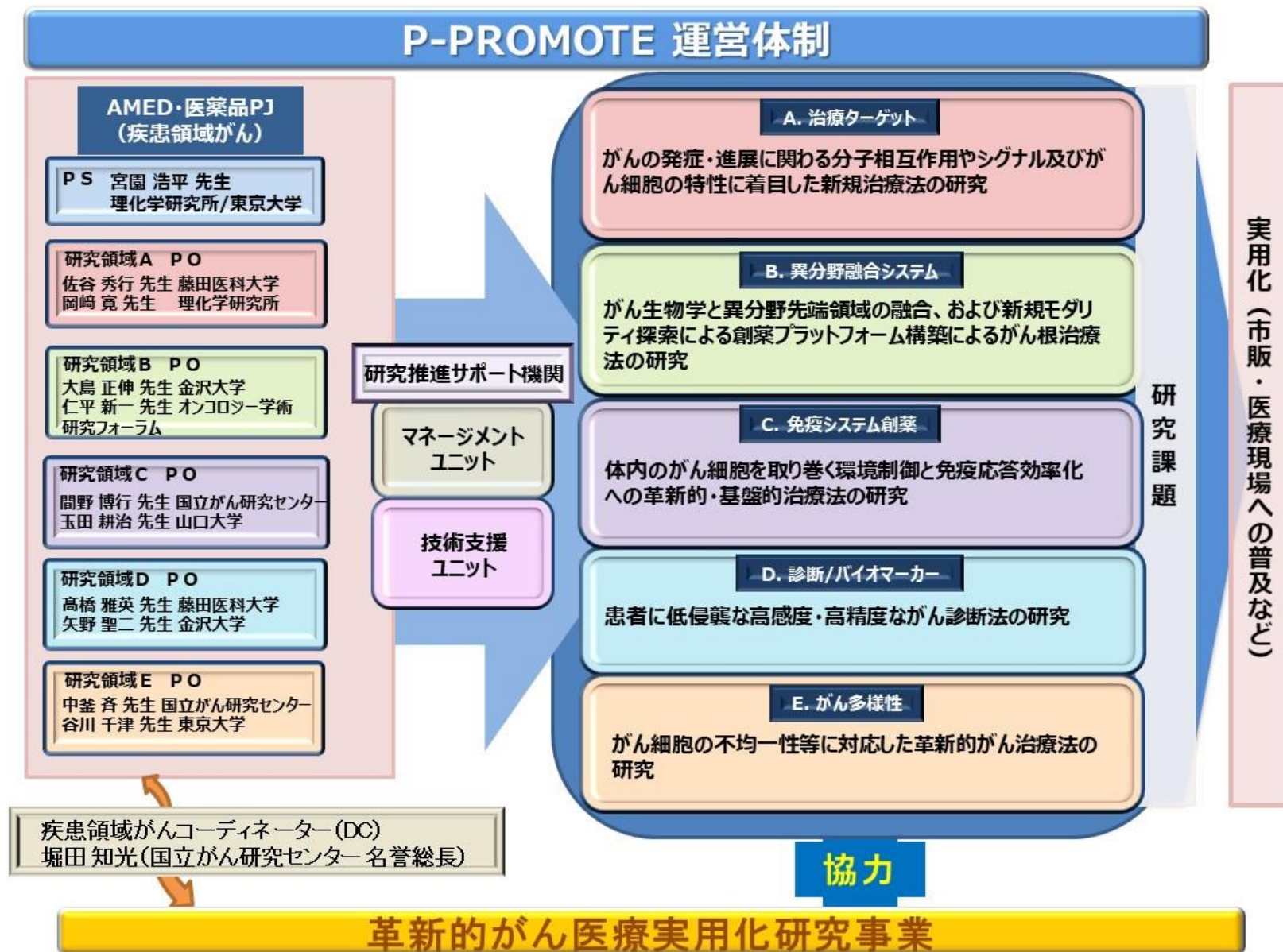
次世代がん



【参考】AMEDにおけるがん研究の支援状況（事業体制）

■ 次世代がん医療加速化研究事業（2022年4月～2023年3月）

次世代がん



【参考】AMEDにおけるがん研究の支援状況（事業体制）

■ 革新的がん医療実用化研究事業（～2023年3月）

革新がん

DC

堀田 知光

国立がん研究センター/名古屋医療センター

革新的がん医療実用化研究事業（厚生労働省）

	PO	研究課題	
領域 1	中釜 斉 国立がん研究センター	がんの本態解明に関する研究	サポート機関 (PRIMO)
	米田 悦啓 阪大微生物病研究会		
領域 2	祖父江 友孝 大阪大学/国立がん研究センター	がんの予防法や早期発見手法に関する研究	
	永田 知里 岐阜大学		
領域 3	大津 敦 国立がん研究センター東病院	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	
	仁平 新一 オンコロジー学術研究フォーラム		
領域 4	赤堀 眞 株式会社アイクロス	患者に優しい新規医療技術開発に関する研究	
	加賀美 芳和 昭和大学		
領域 5	佐野 武 がん研有明病院	新たな標準治療を創るための研究	
	古瀬 純司 神奈川県立がんセンター		
領域 6	堀部 敬三 名古屋医療センター	ライフステージやがんの特性に着目した重点研究 (小児がんに関する研究、高齢者のがんに関する研究、難治性がんに関する研究、希少がん等に関する研究)	
	佐伯 俊昭 埼玉医科大学国際医療センター		

PS

堀田 知光

国立がん研究センター/
名古屋医療センター

【参考】AMEDにおけるがん研究の支援状況（事業体制）

革新がん

■ 革新的がん医療実用化研究事業（2023年4月～）

