



胸部悪性腫瘍の新規治療ターゲットを 国内外の共同研究で探索

—患者由来検体、オルガノイド、細胞株使用が強い—

医学部附属病院 呼吸器外科診療科長 講師

中澤 世識 [なかざわ せしる]

胸部悪性腫瘍、特に肺がんは依然として高い死亡率を示し、分子標的治療や免疫療法の導入により治療成績は向上したものの、発がんメカニズム、治療反応性の予測、及び耐性機序の解明は未だ不十分である。

研究では肺がん、転移性肺腫瘍、胸腺腫瘍を含む胸部悪性腫瘍における新たな治療ターゲットを特定し、その分子機構を解明することを目指している。

日本医療研究開発機構 (AMED) の「医学系研究支援プログラム」では、患者由来のオルガノイドや細胞株などを用い、国内外の研究機関と共同で研究を進め、研究基盤をつくる。



— 大学院や留学などで基礎研究を行ってきましたね。

医学部時代に生体調節研究所の的崎尚教授の教室で初めて基礎研究に触れました。卒後5年目に大学院に入り、生体調節研究所の徳永文稔教授(現・大阪公立大学)が初めて報告した直鎖状ユビキチンに惹かれ、ユビキチンシグナルと疾患発症に関わる研究を通じて、トランスレーショナル・リサーチの興味深さを知りました。

2022年から米国 Dana-Farber Cancer Institute に留学。肺がんのドライバーである *EGFR* 遺伝子変異

を共同発見した Pasi Jänne 教授のもとで研究を行いました。*MET* 遺伝子に関わる新規ドライバー変異を同定し、治療薬の効果や新規薬剤の検証へとつなげていきました。

区域切除の多施設 データベース構築へ

— 臨床面での研究は？

清水公裕教授(現・信州大学)のもとで肺の区域解剖や区域切除と出会いました。3DCT に基づき解剖を分類し、解剖に基づく術式の考案などを日米の胸部外科

学会の機関誌に発表。今後は区域切除の多施設データベースを構築し、情報発信を目指します。米国留学中は Brigham Women's Hospital の胸部外科医らと 3DCT に関する総説を発表、現在も共同研究継続中です。

— 呼吸器外科のミッションは？

呼吸器外科の対象疾患は胸部悪性腫瘍に加え、良性・外傷性疾患と多岐に渡ります。研究対象は胸部悪性腫瘍全般、特に肺がんや胸腺腫。20年前に肺がんにおける *EGFR* 遺伝子変異が発がんドライバーとして発見され、以降分子標的薬の開発により個別化医療が発展しました。さらに10年前から腫瘍免疫分野の研究が臨床応用へと発展し、周術期の免疫チェックポイント阻害薬などが肺がんでも導入されています。

我々は外科の手術検体など通じて、新規発がんドライバーの発見や治療抵抗性の克服、そして腫瘍免疫に関する研究も矢島俊樹教授(現・香川大学)指導のもと取り組んでいます。臨床面では区域解剖の解析や区域切除術の定型化を通じ、治療成績の改善を目指しています。

研究ツールと薬剤スクリーニング 基盤開発

— 取り組んでいる課題は？

目的は胸部悪性腫瘍における新規治療ターゲットを特定し、その分子機構を解明することです。

患者由来のオルガノイド、細胞株、patient-derived



呼吸器外科チーム

xenograft(PDX = 患者由来の腫瘍組織を免疫不全マウスに直接移植して作製するがんモデル)など、腫瘍の「不均一性(heterogeneity)」を踏まえた研究ツールと薬剤スクリーニング基盤の開発を進めます。複数の生体モデルを相補的に活用し、多角的なアプローチにより、発がん・進展メカニズムの網羅的解明と、個別化された抗がん剤スクリーニングプラットフォームの確立を目指します。オルガノイドに関しては生体調節研究所の佐々木伸雄教授、PDX に関しては未来先端研究機構の横堀武彦准教授に協力いただき、研究パイプラインを立ち上げております。

免疫チェックポイント阻害剤は、抗腫瘍効果が低下してしまった疲弊化 CD8T 細胞を再活性化させる事が知られていますが、作用機序に関する詳細な基礎的研究が不十分なまま臨床応用されているのが実情です。矢島俊樹教授と共同で抗原特異的 CD8T 細胞が通常の 10~50 倍誘導される OT-I マウスモデルを用いて挑みます。

— ご自身の研究の特徴、強みは。

研究に必要な精度、精神力という観点からは日本の外科医は潜在的に研究に向いていると感じます。また、日々手術を通じて患者さんの治療に関わる事で、治療開発や研究の必要性も身にしみて感じています。強みは学内・学外の研究者との研究のパイプラインの存在。国外には留学先での仲間を通じ Dana-Farber Cancer Institute や Gustave Roussy Cancer Center に共同研究者がいます。

— 臨床のウェイトが多く、研究時間の確保に難渋する、という声が多いです。

今回の医学系研究プログラムを契機に研究環境の整備、他の PI やメンターとのコラボレーションを通じて、大学全体で疾患に立ち向かうという流れが作られることを願います。協力施設である筑波大学と千葉大学との協力体制も楽しみにしております。臨床と研究は本来、効果的に循環して高め合うものです。若い医師が医学や研究にける protected time(「守られた時間」)を作り出せるように努めたいと思います。