

文部科学省と国立大学附置研究所・センター 個別定例ランチミーティング

第132回 金沢大学 がん進展制御研究所 (2025.10.31)

- | | | |
|-------------------|---|------------|
| 12:05-12:10 (5分) | : 研究所の概要 | 鈴木 健之 (所長) |
| 12:10-12:25 (15分) | : 若手研究者による研究紹介
「がん細胞とグリア細胞の多面的相互作用」
平田 英周(腫瘍細胞生物学研究分野 教授) | |
| 12:25-12:45 (20分) | : 質疑応答 | |



金沢大学がん進展制御研究所



CIMA
健康寿命科学学際ハブ
Extending Healthy Lifespan

国立大学附置研の中で唯一 がん研究に特化した研究所

1942年 金沢医科大学 結核研究所

1949年 金沢大学 結核研究所

1961年 金沢大学医学部癌研究施設

1967年 金沢大学がん研究所

理念: がんに関する学理およびその応用の研究

2010年 共同利用・共同研究拠点として認定

2011年 金沢大学がん進展制御研究所

2023年 学際領域展開ハブ形成拠点として認定



金沢大学
がん進展制御研究所



研究所の活動と連携の全体像

金沢大学がん進展制御研究所

がんの転移・薬剤耐性に関わる先導的共同研究拠点

金沢大学

医薬保健学総合研究科
金沢大学附属病院
疾患モデル総合研究センター
研究基盤総括本部 (基盤設備共用・機器分析受託 プラットフォーム) (ライフサイエンス)
未来知実証センター
新学術創成研究科 (融合科学ナノ生命科学専攻)
新学術創成研究機構 (異分野融合研究推進)
WPI世界トップレベル研究拠点 ナノ生命科学研究所 (バイオSPM)

学内連携 研究資源活用

トランスレーショナル
リサーチ
がんプロ医療人材
AMED革新的がん医療
産学官連携
社会実装

異分野融合研究

最先端バイオSPM
がん研究の新しい切り口



Cancer
Research
Institute
Kanazawa University

基幹プログラム

がん幹細胞 がん微小環境 分子標的探索

消化器がん 肺がん 乳がん 白血病

先進がんモデル共同研究センター

若手人材育成プログラム

(若手PI・テニユア准教授・テニユア助教)

公募・共同研究

共同利用・共同研究拠点推進室

共用機器管理・技術支援・URA機能・広報

共同研究運営協議会

共同研究専門委員会

外部評価委員会

外部委員 9 名による拠点活動評価 (毎年)

共同研究・研究資源活用・シンポジウム 若手研究者育成・人材交流

共同研究課題 (若手奨励研究、女性研究者枠、異分野融合型)
独自研究資源 (がんオルガノイド、PDX、薬剤ライブラリー等)
先端的研究技術 (がん幹細胞、代謝産物、前臨床がんモデル等)

国内外がん研究者コミュニティ

学外連携 人材交流

ネットワーク構築

若手研究集会
女性フォーラム
人材育成

国際シンポジウム
国際共同研究
国際交流協定
留学生交換

連携機関

国内がん研究拠点

国立がん研究センター研究所

がん研究会がん研究所

海外連携研究機関

シンガポールA*STAR
IMB/医学生物学研究所

ソウル国立大学
がん微小環境研究センター
がん研究所

復旦大学上海がんセンター

インペリアル・カレッジ・
ロンドン

DUKE-NUSシンガポール

インドTATAメモリアル研究所

ミッションの達成

研究拠点機能強化

がん悪性進展機構解明

新規診断・治療法開発

基幹プログラム・研究分野

先進がんモデル共同研究センター

腫瘍遺伝学研究分野

Division of Genetics



教授 大島 正伸
Professor Masanobu Ohtsuka

研究概要

腫瘍組織では、がん細胞や周囲の微小環境を構成する間質細胞がネットワークを構築し、発がんや浸潤、転移、再発などの悪性化に関与すると考えられています。腫瘍遺伝学研究分野では、このネットワーク制御機構を明らかにするため、マウスモデルやオルガノイドモデルを開発し、それを用いた遺伝学的・病理学的な解析やイメージングやナノ技術の応用により、発がん・悪性化進展機構の解明を目指した研究を推進しています。

分子病態研究分野

Division of Cancer Cell Biology



教授 後藤 典子
Professor Noriko Gotoh

研究概要

- A. 患者乳がん組織由来の細胞をスフェロイドあるいはオルガノイド培養する系を構築するとともに、免疫不全マウスに移植して、patient-derived xenograft (PDX)モデルを構築している。
- B. がん幹細胞が、腫瘍微小環境もしくは腫瘍エコシステムの中で、周囲の様々な細胞とコミュニケーションするメカニズムを明らかにしている。

がん分子標的探索プログラム

機能ゲノミクス研究分野

Division of Functional Genomics



教授 鈴木 健之
Professor Takeshi Suzuki

研究概要

当研究分野では、ウイルス感染発がんモデルマウスを用いて、新しいがん関連遺伝子の探索を進めてきた。その結果、ヒストンの翻訳後修飾やDNA/RNAのメチル化修飾に関わる酵素の遺伝子群が高頻度に変異した。これらの因子が引き起こすエピゲノム・エピトランスクリプトーム制御の異常は、次世代のがん治療の標的として注目されている。現在、がんの発症・悪性進展の様々なステップにおいて、これらの因子の果たす役割とその作用メカニズムを明らかにするために研究を進行している。

がん幹細胞研究プログラム

がん・老化生物学研究分野

Division of Cancer & Senescence Biology



教授 城村 由和
Professor Yoshikazu Johno

研究概要

個体老化やがんを含めた加齢性疾病発症・進展には、様々な要因で誘導されるストレス応答の一つである細胞老化によって生じる不可逆的な細胞増殖停止・生理活性因子の分泌等の特徴を示す細胞、いわゆる「老化細胞」の蓄積が重要である。本研究分野では、老化細胞の選択的な除去・エピゲノム変換による細胞若返りなどといった革新的な老化細胞制御の分子基盤を構築するとともに、個体老化とがんの発症率増加・悪性化進展のメカニズムを解明し、新たながん予防・治療法の開発を目指す。

腫瘍分子生物学研究分野

Division of Oncology and Molecular Biology



教授 高橋 智彰
Professor Chikaki Takahashi

研究概要

我々はRB1やRasのステータスに依拠したがん細胞の挙動の変化とその分子機構を追求してきた。RB1陽性細胞において大半のがん化シグナルはD型サイクリン依存的なRB1の翻訳後修飾に収束する。RB1をホモ欠失した細胞は様々な分裂期キナーゼ遺伝子との合成致死性や隣接欠失による不可逆的な代謝脆弱性を獲得する。RB1陰陽腫瘍の新規治療法の臨床開発を目指しそのラショナルなPOCを世に示す。

遺伝子・染色体構築研究分野

Division of Molecular Genetics



教授 平尾 敦
Professor Atsushi Hirao

研究概要

組織幹細胞とは、各組織の源となる細胞であり、多分化能とともに幹細胞を再び作る自己複製能を持つ細胞である。がんの悪性化、治療耐性においても、幹細胞特性の獲得・維持機構が重要な役割を果たしている。わたしたちは、正常およびがん組織における幹細胞制御の共通および相違点を見極めることによって、がんを知り、その根治を目指した新たな治療法の開発に寄与したいと考えている。

ゲノム生物学研究分野

Division of Genome Biology



教授 磯崎 英子
Professor Hideo Iizuka

研究概要

内因性免疫は、感染症から体を守るために先天的に細胞に備わっている防御機構です。特定の内因性免疫因子が過剰に働くことで、その細胞のゲノムの不安定性が高まり、がんの発生や進展を促すことがあります。本研究分野では、この現象を「がんの進化」として捉え、がんの多様性や複雑性の原因となる分子機構を探索しています。がんの進化の過程を理解することで、がんの発生や進行を予防するための治療法の開発を目指しています。

がん微小環境研究プログラム

腫瘍細胞生物学研究分野

Division of Tumor Cell Biology and Bioimaging



准教授 平田 英周
Associate Professor Eishu Hirata

研究概要

本研究室では、がん遺伝子情報に基づいた治療戦略に臓器特異的腫瘍微小環境を標的とした治療戦略を組み合わせることを「次世代型プレジクション医療」と位置付け、腫瘍微小環境によるがん細胞修飾機構を明らかにし、これを臨床応用へと展開することを目標とする。特に中枢神経系微小環境におけるがん細胞と間質細胞との双方向性エピジェネティクス制御機構と薬剤耐性、神経免疫システム再構成への関わりに着目し、外科的に治癒を得ることができない原発性・転移性の悪性脳腫瘍に対する革新的治療戦略を確立することに挑戦する。

免疫環境ダイナミクス研究分野

Division of Immune Environment Dynamics



教授 岡本 一男
Professor Kazuo Okamoto

研究概要

免疫系は外来異物を排除する生体防御システムであるが、がんではがん細胞由来の免疫抑制因子などが非自己と認識され免疫系の攻撃対象となる。しかし様々な手立てを介して、腫瘍は免疫系の攻撃から逃れるような生体環境を作り出す。本研究分野では、免疫細胞、がん細胞、そして様々な間質系細胞との複雑な細胞間相互作用を紐解くことで、腫瘍特有の免疫環境を分子レベルで理解することを目指している。特にがん骨転移を中心に、免疫系を軸とした異種細胞間ネットワークの解明を通じて、がんの予防・治療戦略の創成に取り組む。

次世代がん医療創出プログラム

先端がん治療研究分野

Division of Innovative Cancer Control Research



教授 谷口 博昭
Professor Hiroaki Taniguchi

研究概要

先端がん治療研究分野では、がんの分子・細胞生物学的な基礎研究を基盤として、理・工・薬等の異分野領域研究者と高度な学際的研究を展開、革新的ながん創薬に繋げる。一部治療入りしている治療標的分子(群)を特異的に発現抑制する抗がんsiRNA医薬、分子間相互作用を基盤とする抗がん低・中分子スクリーニング系の樹立等を中心に開発研究を進め、トランスレーショナル(TR)、及びリバーサルTR研究を遂行する。金沢大学附属病院において、腫瘍内科診療を担当、がん遺伝子パネル検査、最新のがん化学療法を実施、その礎となる基礎・臨床の両立を図っている。

がん研究コミュニティ・がん医療・社会実装への貢献

がん研究コミュニティへの貢献

- 日本癌学会理事（全18人）のうち
2人が本研究所の教授
（大島正伸、後藤典子、矢野聖二（現呼吸器内科））
理事長 大島正伸 2025年4月～
- **第84回 日本癌学会 学術総会**（2025年9月）
開催地 金沢（学術会長 大島正伸）



がん医療への貢献

- 金沢大学がんセンター（2016年）：センター長（矢野聖二、谷口博昭）
- 金沢大学附属病院：がんゲノム医療拠点病院に認定
 - がんゲノム医療エキスパートパネル→ 分子標的薬・治療方針選択
- 次世代北信がんプロフェッショナル（統括 矢野聖二）（2023年度継続更新）

大学発ベンチャー・スタートアップ

- ベンチャー・スタートアップ推進
 - 産学連携担当 副学長：松本邦夫（(株)ビジョンインキュベイト代表取締役）
 - J-PEAKS 事業、未来知実証センター → **社会実装加速**

直近5年間の本研究所の主要な論文成果・外部資金獲得状況

近年の顕著な研究成果 (R2~R6)

(責任著者が本研究所の教員であるものに限る)

老化細胞除去は膀胱癌治療の新たな戦略 *Nat Aging*, 2024 (IF:17)
肺がんに対する革新的な治療法を開発 *Cell Rep Med*, 2024 (IF:11.7)
乳がん再発の原因細胞の同定 *J Clin Invest*, 2023 (IF:16)
老化細胞除去による疾患治療 *Nature*, 2022 (IF:43)
高機能細胞増殖因子の創成 *Nat Biomed Eng*, 2022 (IF:29)
がん多様性が促すがん転移機構 *Nat Commun*, 2021 (IF: 18)
肝臓がんに対する分子標的医薬 *Hepatology*, 2021 (IF: 17)
転移に必須の胃がん幹細胞発見 *Nat Cell Biol*, 2021 (IF: 28)
肺がん分子標的薬耐性の新知見 *Nat Commun*, 2020 (IF: 18)
がんの起源となる胃組織幹細胞発見 *Nature*, 2020 (IF:49)
がん抑制遺伝子変異による転移 *Nat Commun*, 2020 (IF: 18)

主な外部資金獲得 (R2~R6)

1.AMED

革新的がん医療実用化研究事業	2件 採択
次世代がん医療加速化研究事業	7件 採択
肝炎等克服実用化研究事業	1件 採択
PRIME	2件 採択
FORCE	1件 採択

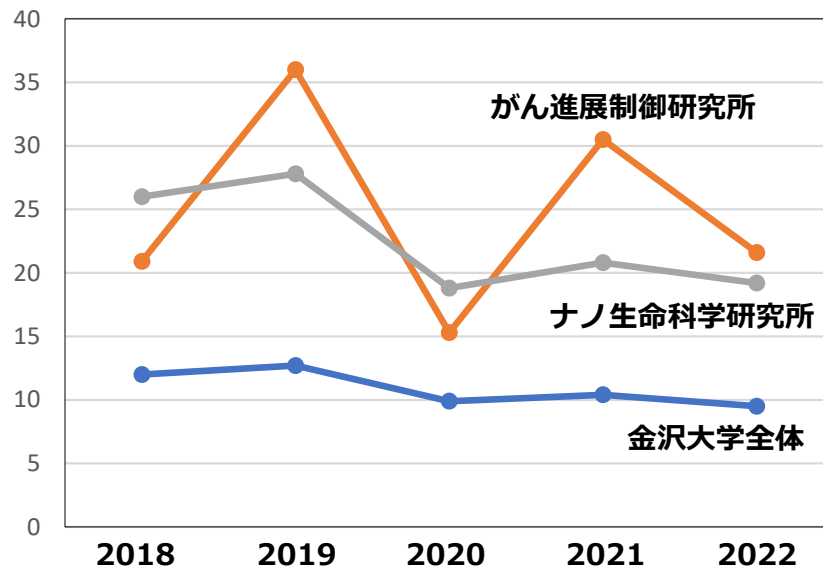
2.科学研究費

基盤研究 (A)	1件 採択
基盤研究 (B)	13件 採択
挑戦的研究 (開拓)	1件 採択
挑戦的研究 (萌芽)	8件 採択
学術変革領域研究 (A) /公募研究	1件 採択

3.産学連携による共同・受託研究 (500万円以上)

武田薬品工業 (株)、フォーデイズ (株)、
ヤンセンファーマ (株)、クリングルファーマ (株)、
ミラバイオロジクス (株)

TOP10% 論文比率(%)



共同利用・共同研究拠点
認定(2011)以来の

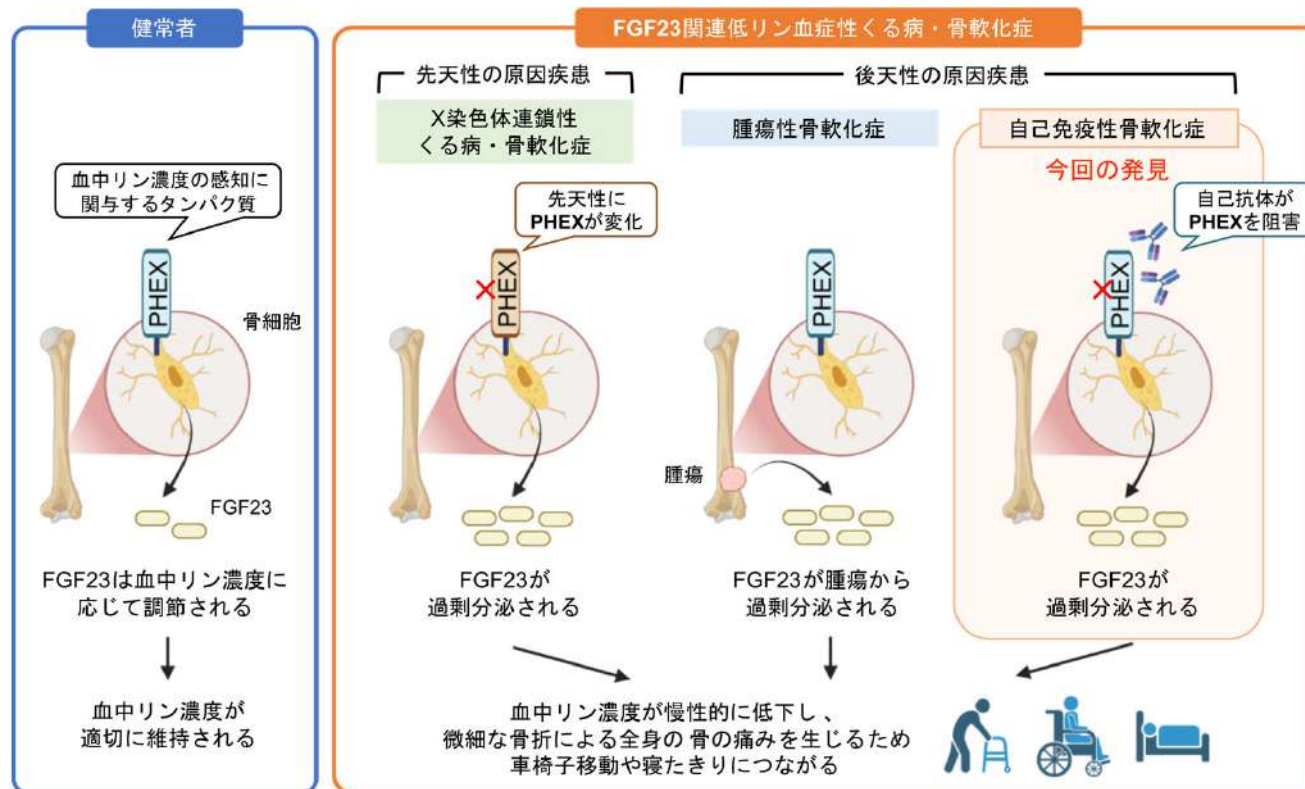
TOP10% 論文比率 25-30%

TOP1% 論文比率 3-4%

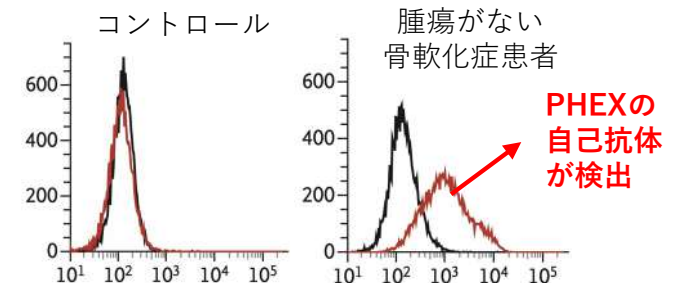
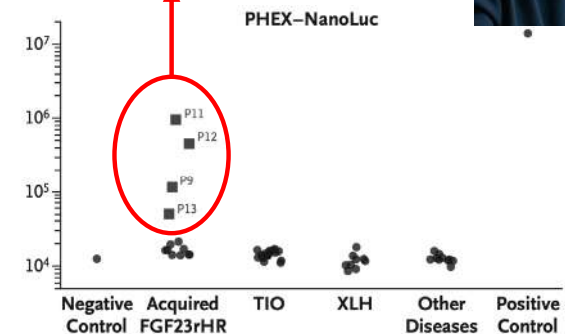
2024年度の主な研究成果

- 骨軟化症を発症する新たなメカニズムの提唱 *New Engle J Med* 2025 IF: 96.2 (共同研究)
- がんの進展を骨膜が止めることを発見 *Nature* 2024 IF: 50.5 (共同研究)
- 老化細胞除去は膀胱癌治療の新たな戦略 *Nat Aging* 2024 IF: 17.0 (責任著者)
- 分子標的治療抵抗性の残存肺がんの治療戦略 *Nat Commun* 2024 IF: 14.7 (共同研究)
- DNAメチル化阻害剤の耐性に関わる機序を解明 *Nat Commun* 2024 IF: 14.7 (共同研究)
- 自己免疫疾患や癌免疫療法における新たな治療標的 *J Clin Invest* 2024 IF: 13.3 (共同研究)
- トランスフェリン受容体阻害抗体の感受性規定因子の同定 *Leukemia* 2024 IF: 12.8 (共同研究)
- 肺がんに対する革新的な治療法を開発 *Cell Rep Med* 2024 IF: 11.7 (筆頭・責任著者)
- 大腸発がんにおける免疫寛容を誘導する仕組みを同定 *EBioMedicine* 2024 IF: 11.1 (共同研究)

「自己免疫性骨軟化症」を提唱！ *New Engle J Med* 2025 本研究所（岡本教授）と東京大学の共同研究



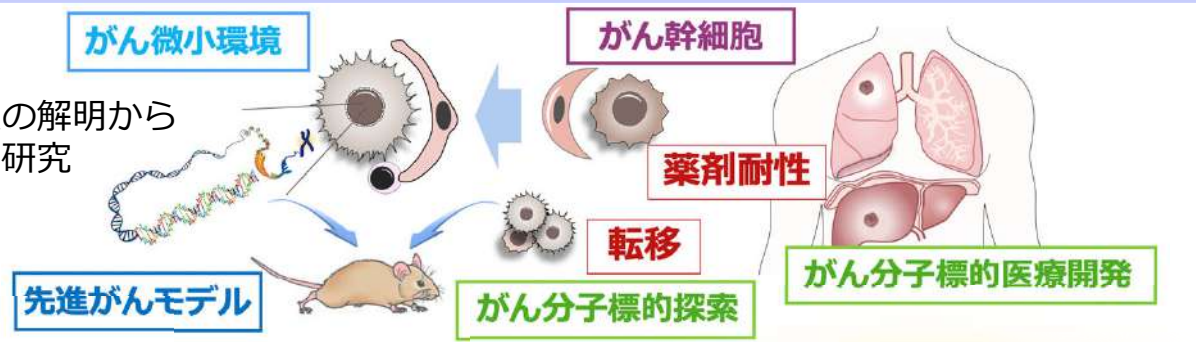
PHEX分子に対する自己抗体が原因だった！



研究所の重点的な取り組み

研究推進体制

「転移」「薬剤耐性」の分子メカニズムの解明から
診断・治療への応用まで一貫した研究



戦略-I

若手研究者育成

独立若手研究者の支援プログラム
拠点の共同研究・若手&女性研究者枠
若手分野主任のリクルート

戦略-III

社会実装・臨床応用

未来知実証センターとの連携
J-PEAKS事業からの支援
産学連携・知財・VC・スタートアップ

戦略-II

異分野融合研究

新学術創成研究機構との連携
WPIナノ生命科学研究所との連携
拠点の共同研究・異分野融合型
バイオSPM・超分子化学・計算科学

戦略-IV

健康寿命科学

学際領域展開ハブ形成プロジェクト
東北大・大阪大・慶應大との連携
がん・炎症・代謝・老化
健康寿命の延伸を目指す<集合知>

複数の戦略的取り組みによる
拠点機能の強化

がん悪性進展機構の本態解明
次世代のがん研究・がん医療への発展

① 若手研究者の支援・育成

研究分野主任の新規採用

高い独自性・創造性
新しい研究分野を開拓
学術的重要性と波及効果

- 老化のサイエンス

(城村由和)
(教授・分野主任)

Nature Aging (2023)
Nature (2022)
Science (2021)
Cell Metabolism (2020) など



- 骨免疫のサイエンス

(岡本一男)
(教授・分野主任)

Nature (2024)
Nat Immunol (2022)
Nat Commun (2022)
Nat Metabol (2019) など



- クリニカル バイオシグナル ダイナミクス

(平田英周)
(教授・分野主任)

Dev Cell (2024)
Commun Chem (2023)
iScience (2020)
Cancer Cell (2015) など



- がん進化のサイエンス

(磯崎英子)
(教授・分野主任)

Nature (2023)
Cancer Discov (2018)
Cancer Res (2016)
Exp Cell Res (2016) など



若手独立研究者の支援プログラム

- クロマチン ダイナミクス

(宮成祐介)
(ナノ研教授・併任)

Nat Genet (2024)
Genes Dev (2023)
Mol Cell (2020)
Nature (2012) など



- 胚性体性幹細胞 ダイナミクス

(村上和弘)
(外国人RPラボ・准教授)

Nat Cell Biol (2021)
PNAS (2021)
Nature (2020)
Nature (2016) など



- 感染応答 ダイナミクス

(土屋晃介)
(PI准教授)

Nat Commun (2023)
Cell Rep (2020)
Nat Commun (2019)
Nat Immunol (2013) など



新しい研究の柱・プログラムの発展と再編：拠点の研究力強化

② 異分野融合研究の推進



最先端バイオSPM・超分子化学など × がん研究

→ 分子～細胞～オルガノイド～個体のマルチスケールイメージング

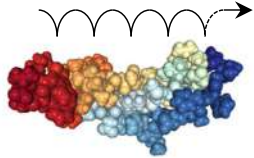
新学術創成研究機構

数理生命科学
プローブ創薬

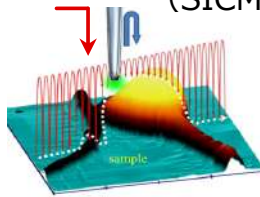
WPIナノ生命科学研究所

走査型プローブ顕微鏡 (SPM)

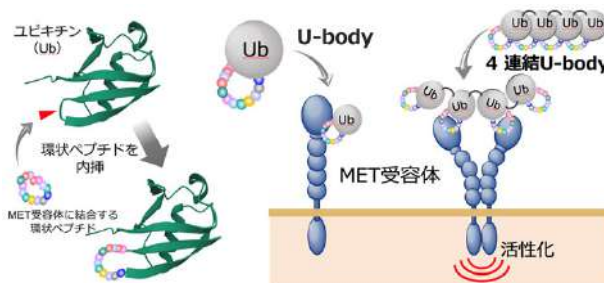
高速AFM
(原子間力顕微鏡)



走査型イオン伝導顕微鏡
(SICM)



高機能バイオ医薬の候補



Angewandte
Chemie Int Ed
(2023)

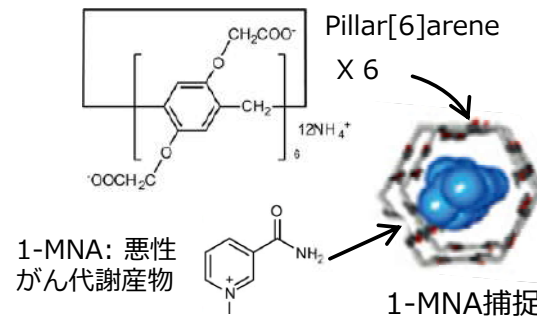
バイオSPMを利用するがん関連研究を共同研究課題として採択 (異分野融合型)

がん研究の発展

2024年	5件	2023年	5件
2022年	5件	2021年	4件
2020年	4件	2019年	5件

高性能超分子によるがんメタボライト
捕捉・イメージング

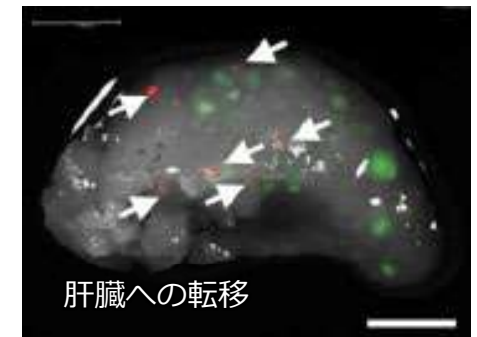
超分子化学 と がん研究



Communications Chem (2020)

がん転移・先進がんモデル
バイオイメージング

先進がんモデル と 発光分子

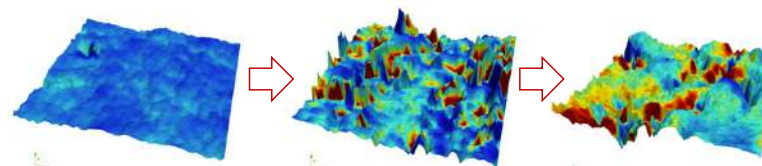


Nat Commun (2021)

SICMによる細胞表面イメージング

バイオSPM と がん研究

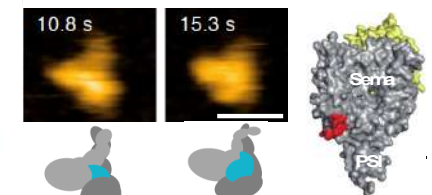
がん細胞オルガノイド微細動態と転移
(がん遺伝子変異により非転移性 → 高転移性)



Biomaterials (2022)

高速AFM分子イメージング

高速AFM と がん研究



Nat Chem Biol (2019)
Nat Biomed Eng (2022)

医工連携による 新しいがん研究 診断・治療技術への応用

③ 研究成果の 社会実装 と 臨床応用

研究分野主任のリクルートによる新規プロジェクトの開始

先端がん治療研究分野
Division of Innovative Cancer Control Research

Cancer Research Institute
Kanazawa University

CIMA
健康寿命科学学際ハブ
Extending Healthy Lifespan



教授 谷口 博昭
Professor Hiroaki Taniguchi

siRNA医薬によるがん治療への応用
トランスレーショナルリサーチ

INNOVATION AIRPORT
未来知実証センター
POWERED BY KANAZAWA UNIVERSITY

スマート分子がん創薬研究分野

J-PEAKS
J-Peaks事業

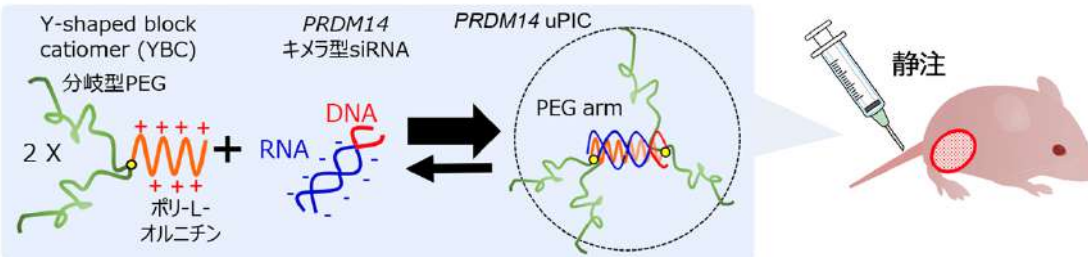
Cancer Research Institute
Kanazawa University



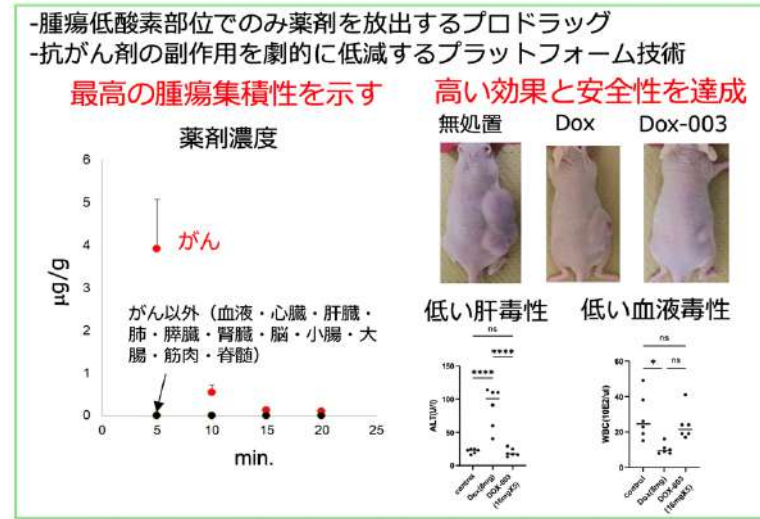
特任准教授
池田 豊

プロドラッグ技術を用いたがん創薬
ディープテック・スタートアップ国際展開
プログラム (D-Global) 採択

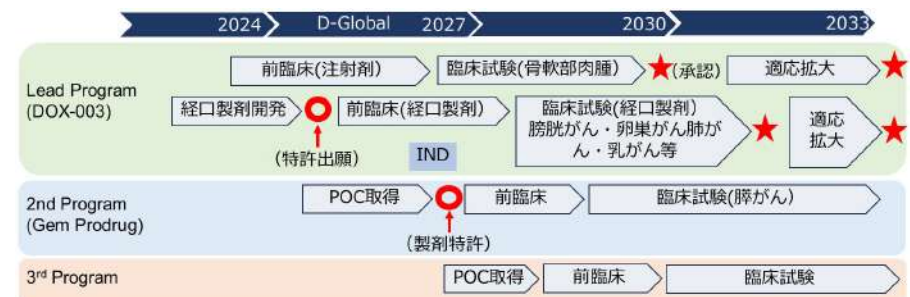
先行事例: 乳がん・膵がん対象の PRDM14 siRNA 医薬



First in Human での Phase I Clinical Trial



2027年度の 起業 を目指して



④ 学際領域＜健康寿命科学＞の 開拓



CIMA
健康寿命科学学際ハブ
Extending Healthy Lifespan

＜がん Cancer＞



金沢大学がん進展制御研究所

＜炎症 Inflammation＞



大阪大学微生物病研究所

＜代謝 Metabolism＞



慶應義塾大学先端生命科学研究所

＜老化 Aging＞



東北大学加齢医学研究所

文部科学省

共同利用・共同研究システム形成事業「学際領域展開ハブ形成プログラム」 2023年度採択

健康寿命の延伸に向けた集合知プラットフォームの形成

拠点事業の実施担当



鈴木 健之
金沢大学
がん進展制御研究所



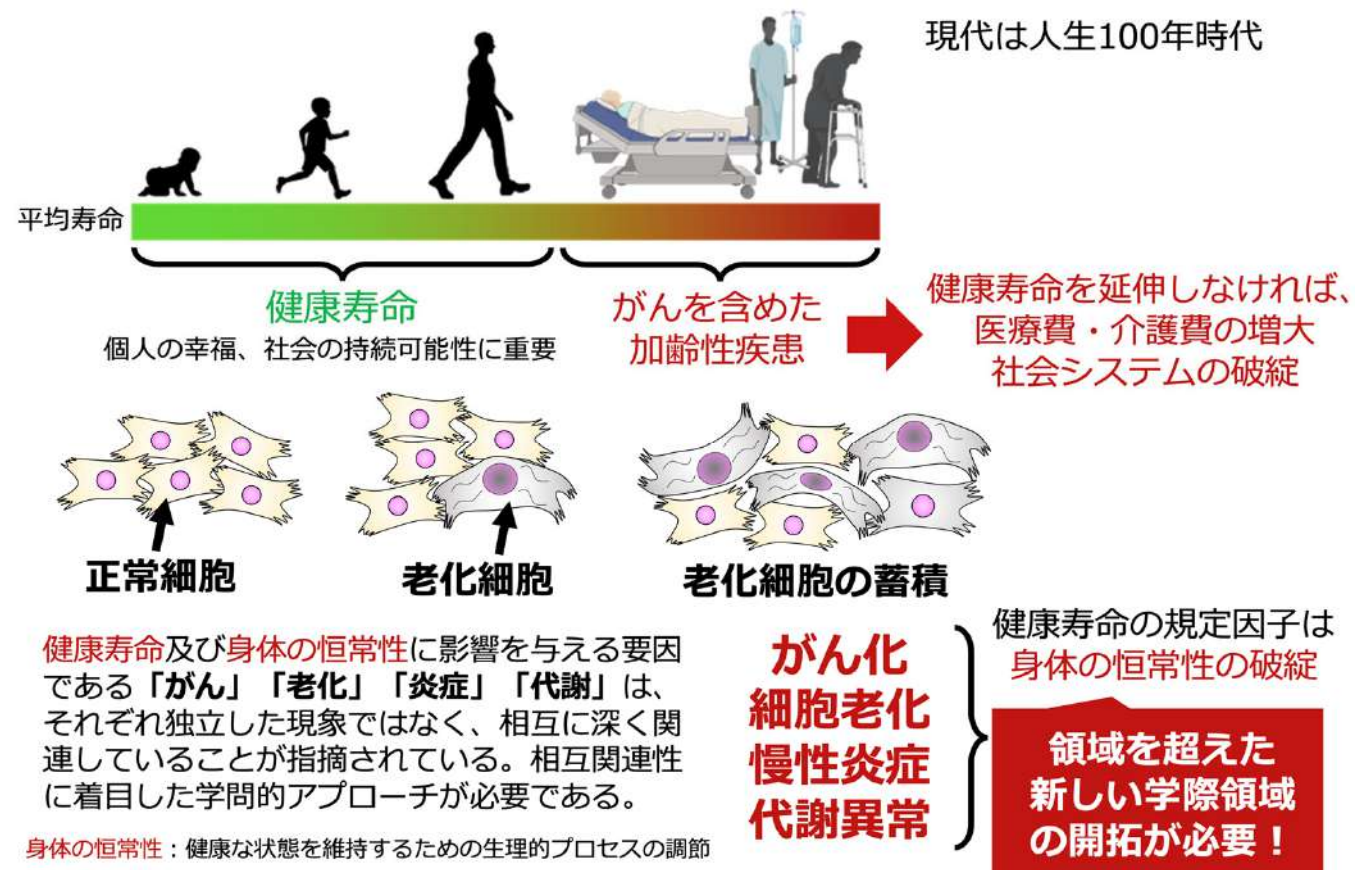
高倉 伸幸
大阪大学
微生物病研究所



曽我 朋義
慶應義塾大学
先端生命科学研究所



田中 耕三
東北大学
加齢医学研究所



2025年10月31日 文部科学省ランチミーティング

がん細胞とグリア細胞の 多面的相互作用

金沢大学がん進展制御研究所
腫瘍細胞生物学研究分野
平田 英周

自己紹介



平田 英周 (ひらた えいしゅう)

1976年7月27日 (49歳)

大分県宇佐市生まれ、広島育ち

【学歴】

2002年 京都大学医学部卒業

2010年 京都大学大学院医学研究科修了 博士 (医学)

【職歴】

2002年-2006年 脳神経外科研修医・医員として大学病院・市中病院で勤務

2010年 京都大学大学院生命科学研究科 助教

2011年 Cancer Research UK London Research Institute 研究員

2015年 Francis Crick Institute 研究員 (改組による)

2015年 金沢医科大学病理学I 講師

2018年 現研究室を開設、2024年より教授

【資格】

日本癌学会評議員、日本脳神経外科学会専門医、日本頭痛学会認定頭痛専門医、など



ロンドンでの研究生活 (2011-2015)

Cancer Research UK LRI



Cancer Cell
Article

Intravital Imaging Reveals How BRAF Inhibition Generates Drug-Tolerant Microenvironments with High Integrin β 1/FAK Signaling

Eishu Hirata,¹ Maria Romina Girotti,² Amaya Viros,² Steven Hooper,¹ Bradley Spencer-Dene,³ Michiyuki Matsuda,⁴ James Larkin,⁵ Richard Marais,² and Erik Sahai^{1,*}

¹Tumor Cell Biology Laboratory, Cancer Research UK London Research Institute, London WC2A 3LY, UK

²Molecular Oncology Group, Cancer Research UK Manchester Institute, Wilmslow Road, Manchester M20 4BX, UK

³Experimental Histopathology Laboratory, Cancer Research UK London Research Institute, London WC2A 3LY, UK

⁴Laboratory of Bioimaging and Cell Signalling, Kyoto University Graduate School of Biostudies, Kyoto 606-8315, Japan

⁵Department of Medical Oncology, Royal Marsden NHS Trust, Fulham Road, London SW3 6JJ, UK

*Correspondence: erik.sahai@crick.ac.uk

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2015.03.008>

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

SUMMARY

Intravital imaging of BRAF-mutant melanoma cells containing an ERK/MAPK biosensor reveals how the tumor microenvironment affects response to BRAF inhibition by PLX4720. Initially, melanoma cells respond to PLX4720, but rapid reactivation of ERK/MAPK is observed in areas of high stromal density. This is linked to “paradoxical” activation of melanoma-associated fibroblasts by PLX4720 and the promotion of matrix production and remodeling leading to elevated integrin β 1/FAK/Src signaling in melanoma cells. Fibronectin-rich matrices with 3–12 kPa elastic modulus are sufficient to provide PLX4720 tolerance. Co-inhibition of BRAF and FAK abolished ERK reactivation and led to more effective control of BRAF-mutant melanoma. We propose that paradoxically activated MAFs provide a “safe haven” for melanoma cells to tolerate BRAF inhibition.

INTRODUCTION

Since the discovery of oncogenes that encoded protein kinases, it has been hoped that inhibition of the relevant kinases would be an effective chemotherapeutic strategy (Shawver et al., 2002). This aspiration has become a clinical reality with the development of inhibitors against Abl tyrosine kinase (Druker et al., 2001, 2006), EGFR family kinases (Maemondo et al., 2010; Mok et al., 2009; Sordella et al., 2004), and BRAF (Chapman et al., 2011; Flaherty et al., 2010; Sosman et al., 2012). However, agents targeting either EGFR or BRAF typically show good efficacy in tumors with matching oncogenic mutations for a number of months before genetically resistant cells dominate the tumor and the therapy fails (Kobayashi et al., 2005; Nazarian et al., 2010; Poulikakos et al., 2011; Poulikakos and Rosen, 2011; Villa-

nueva et al., 2011). In the case of EGFR-mutant lung tumors, it has been shown that resistant cells may be present even before treatment and that these are at a strong selective advantage during therapy (Inukai et al., 2006; Maheswaran et al., 2008; Rosell et al., 2011; Turke et al., 2010). However, the situation in BRAF-mutant melanoma treated with BRAF inhibitors is less clear. There is significant variability in the magnitude of initial response to BRAF inhibition (Chapman et al., 2011; Sosman et al., 2012) and genetically resistant sub-clones have not been detected prior to treatment in tumors that show modest responses. It has been proposed that non-cell autonomous mechanisms involving HGF production by the tumor stroma may drive resistance (Straussman et al., 2012; Wilson et al., 2012). However, it is not clear how selective pressure would act on the genetically stable stroma to promote the emergence of resistant disease.

Significance

Many tumors show an initial response to targeted therapies before genetic resistance emerges; however, little is known about how tumor cells might tolerate therapy before genetic resistance dominates. We show how BRAF-mutant melanoma cells rapidly become tolerant to PLX4720 in areas of high stroma. We demonstrate that PLX4720 has an effect on the tumor stroma, leading to enhanced matrix remodeling. The remodeled matrix then provides signals that enable melanoma cells to tolerate PLX4720. We propose that this safe haven enhances the population of cancer cells from which genetic resistance emerges. This work highlights the need to consider the effects of targeted therapies on the tumor microenvironment.

Francis Crick Institute

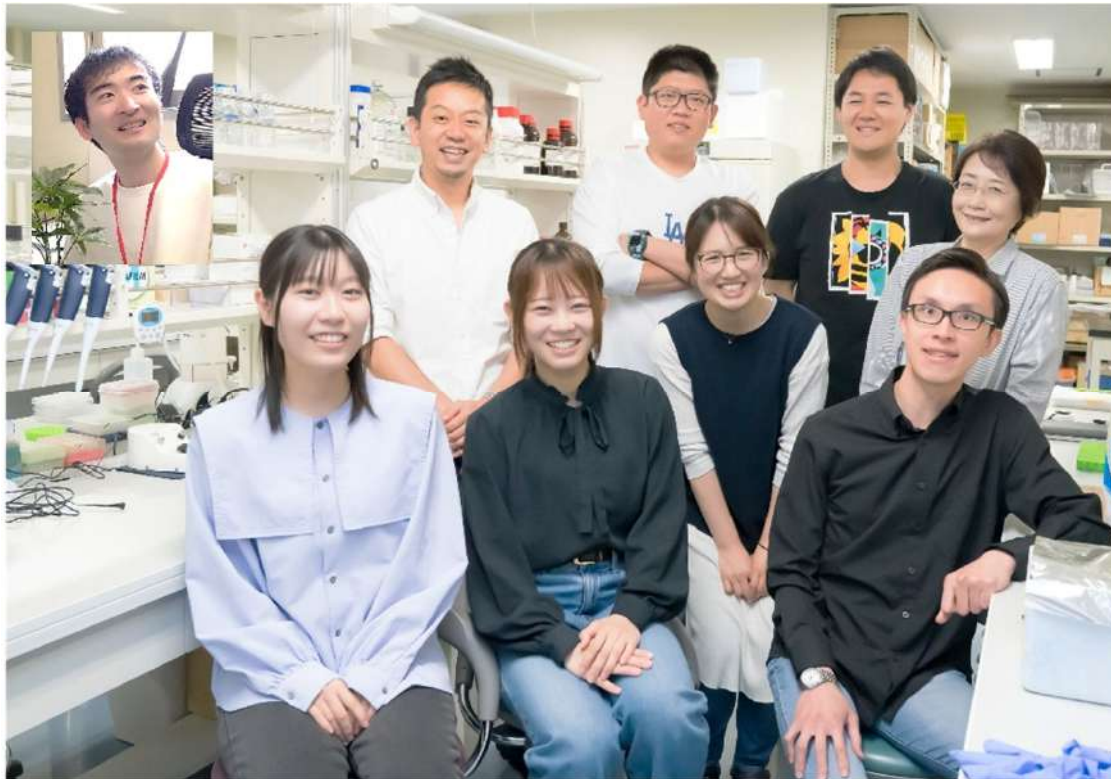


Metastasis Research Society



研究室の紹介

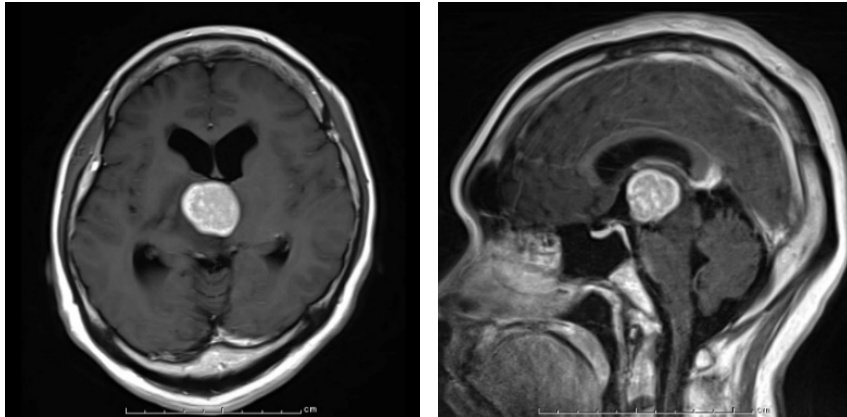
金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍細胞生物学研究分野



教授	1
助教	2
大学院生	3
研究生	1
事務補佐員	1
実験補助員	1
合計	9名

1. 原発性・転移性脳腫瘍に対する新規治療戦略の開発
2. 片頭痛の病態解明と革新的治療戦略の開発

脳転移は症例数が多く予後不良である

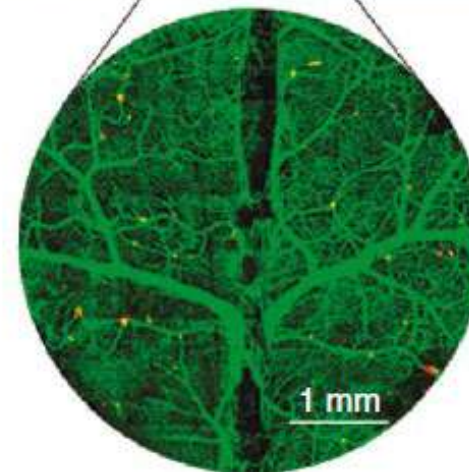
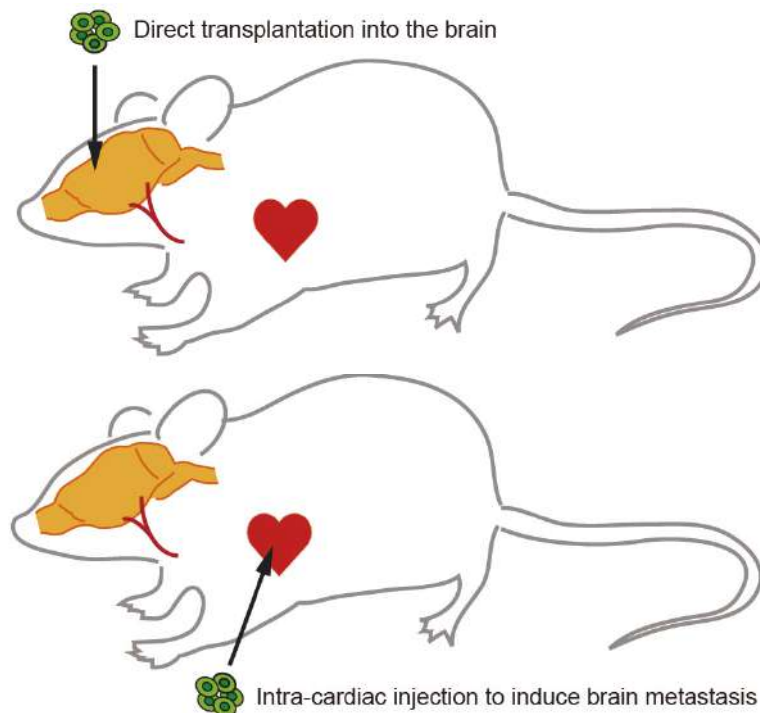


生存期間中央値 < 1年半

治療戦略が限られる

症例数が増加（全固形がんの約10%）

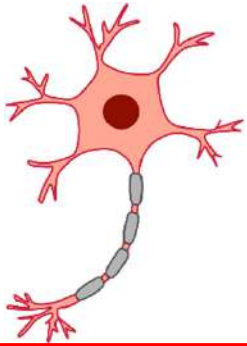
脳転移自体は効率の悪いプロセスである



1-3%

< 1% (?)

脳組織の微小環境は特異である



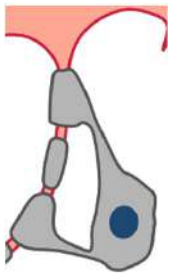
ニューロン（神経細胞）

脳脊髄神経系を構成する基本単位であり、
電気信号・化学信号の伝達により情報処理を行う



アストロサイト

神経細胞を物理的・化学的に支持し、
脳の環境を整えるための多彩な役割を担う



オリゴデンドロサイト

神経細胞の軸索をミエリン（髄鞘）で覆い、
神経細胞の情報伝達や代謝をサポートする

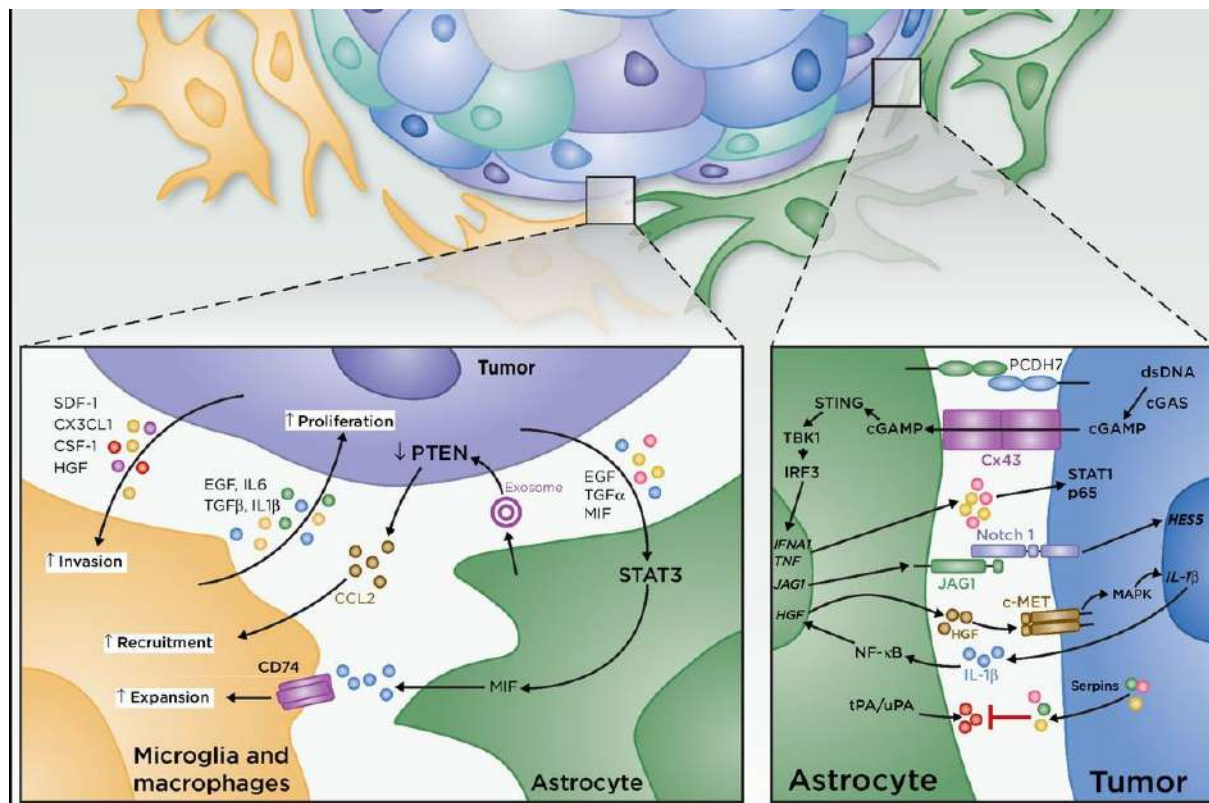
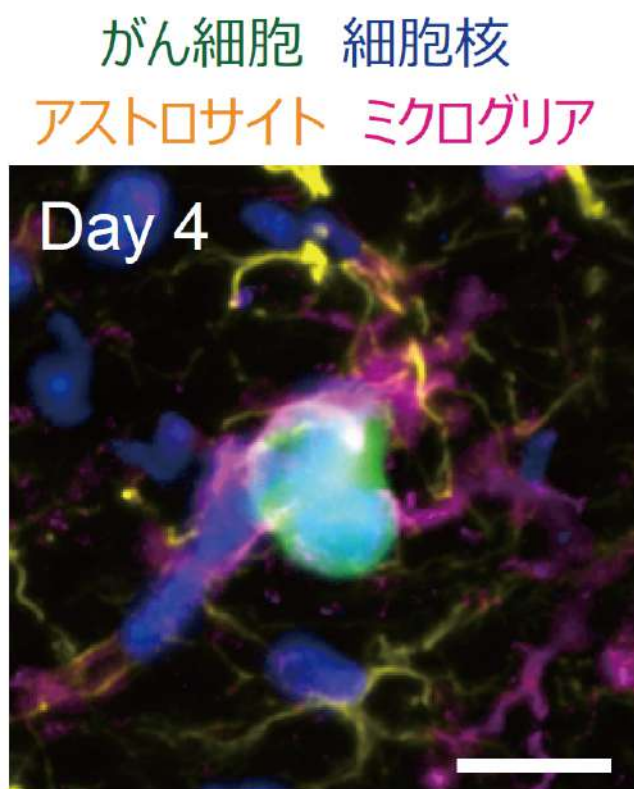


ミクログリア

脳脊髄神経系に内在する免疫担当細胞であり、
神経組織の恒常性維持や損傷・炎症への応答に関与する

脳腫瘍微小環境とグリア細胞

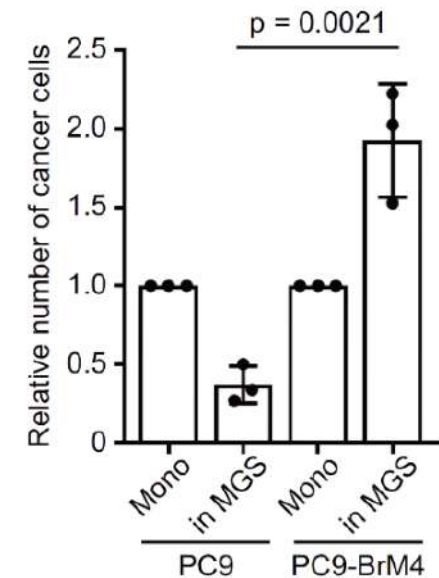
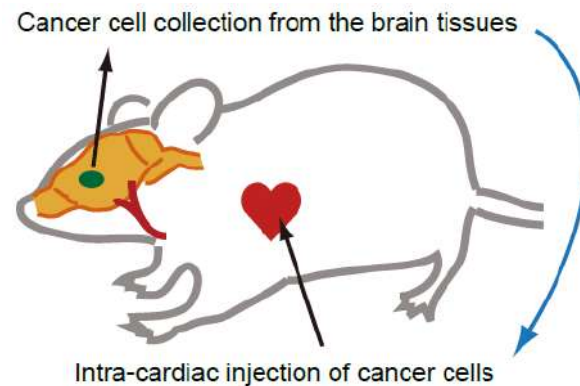
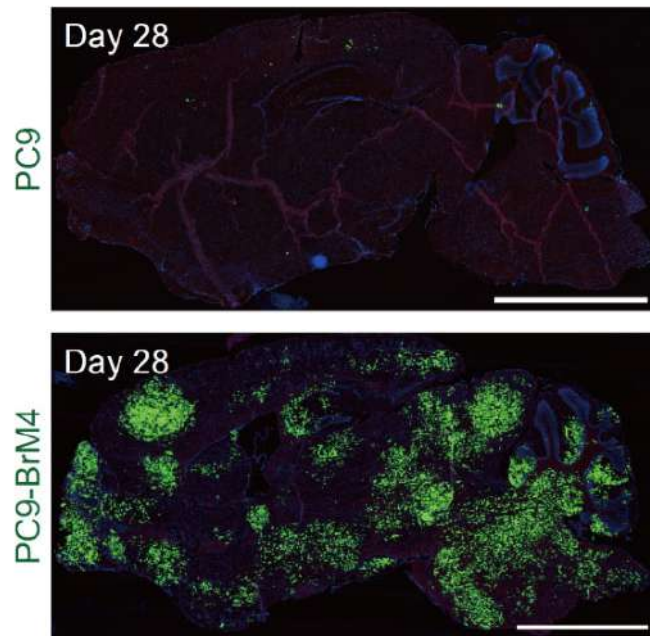
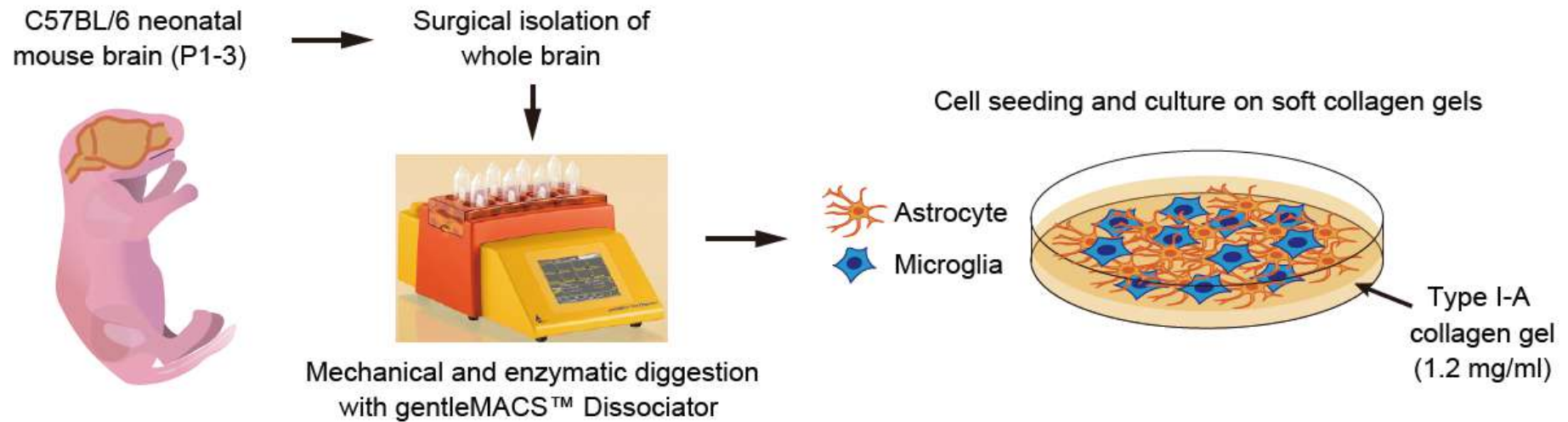
脳に転移したがん細胞はアストロサイトとミクログリアに捕捉される



Fecci et al., Clin Cencer Res. 2019

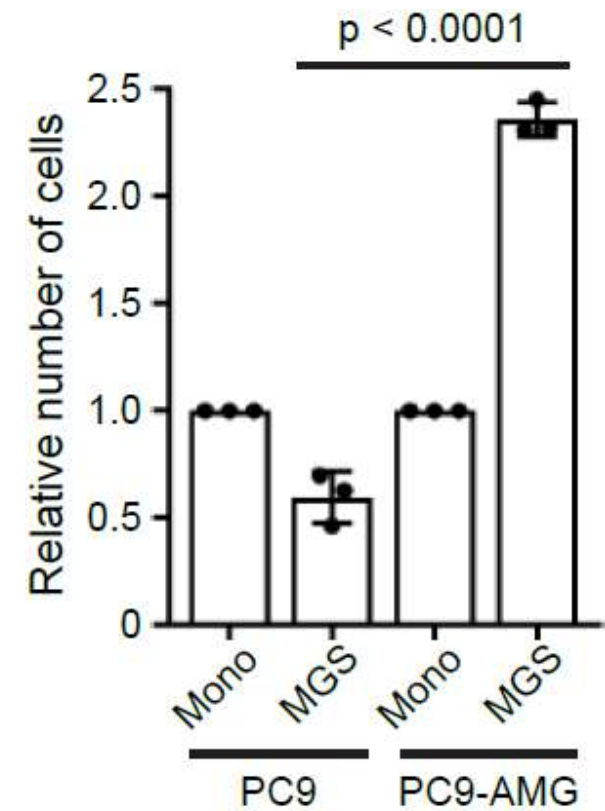
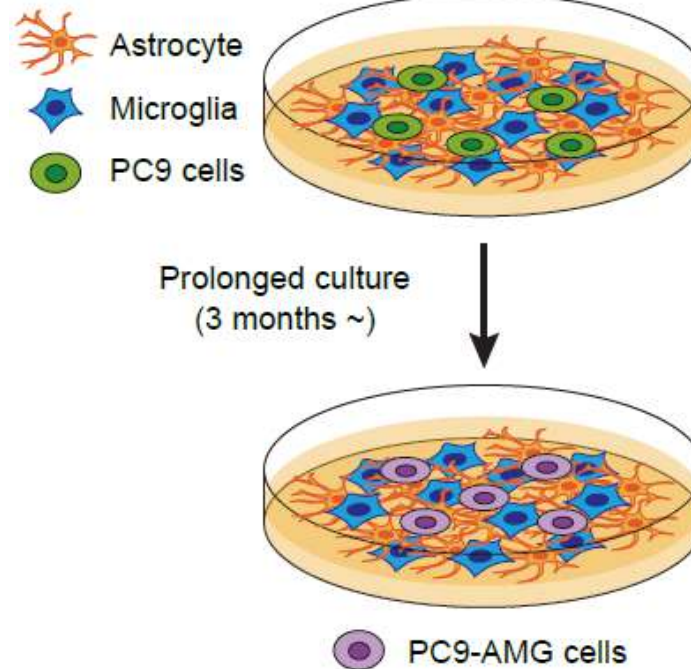
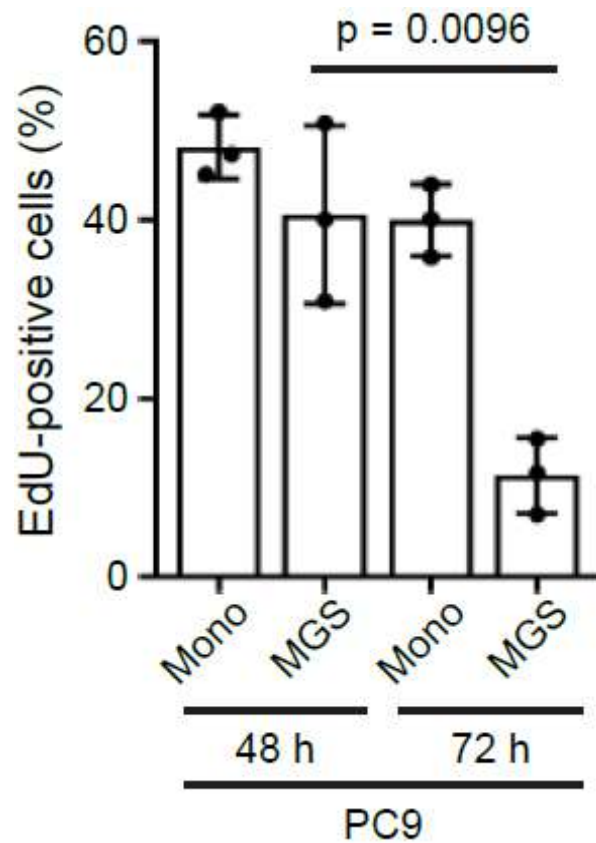
グリア細胞の培養が難しいため、がん細胞とグリア細胞の
多面的相互作用を長期安定的に解析することは難しかった

グリア細胞培養法の確立（MGS法）

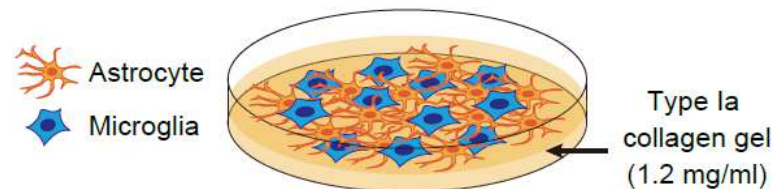
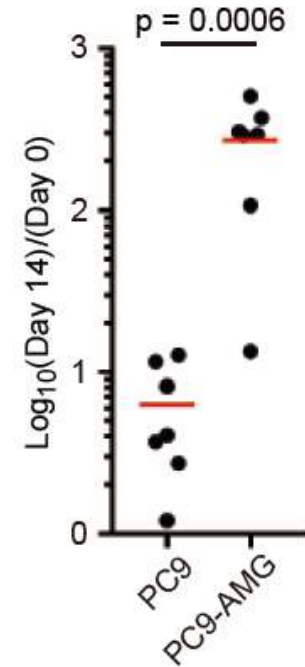
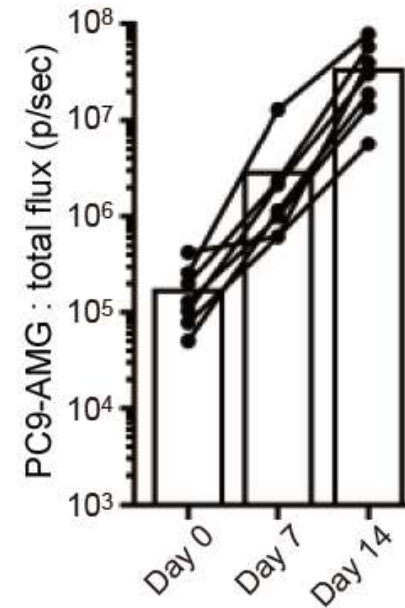
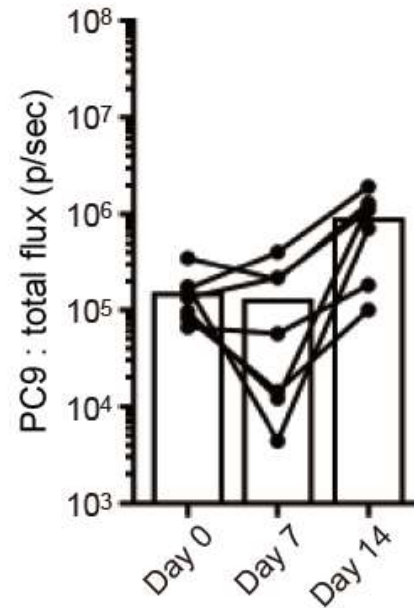
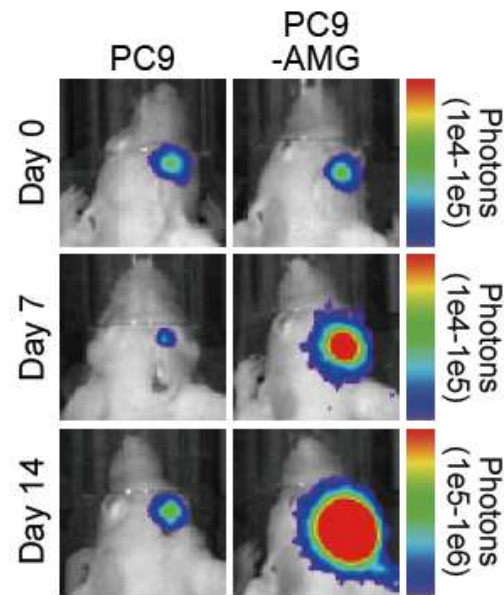


脳でよく増えるがん細胞（PC9-BrM4）はMGS環境でも良く増える！

MGS順化細胞 (AMG細胞) の樹立

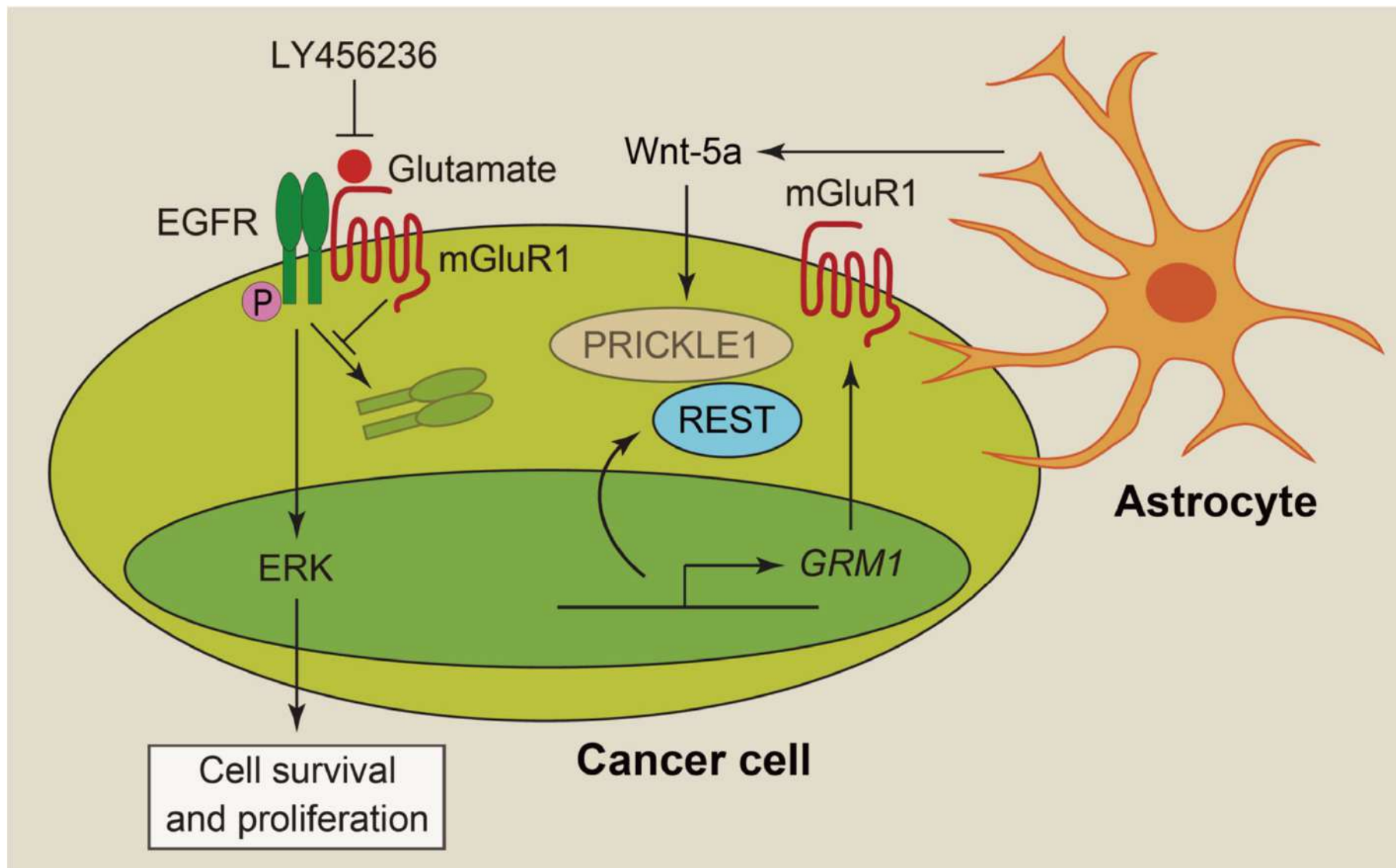


AMG細胞はマウス脳組織での増殖能を獲得している



MGSは脳転移微小環境研究に有用である！

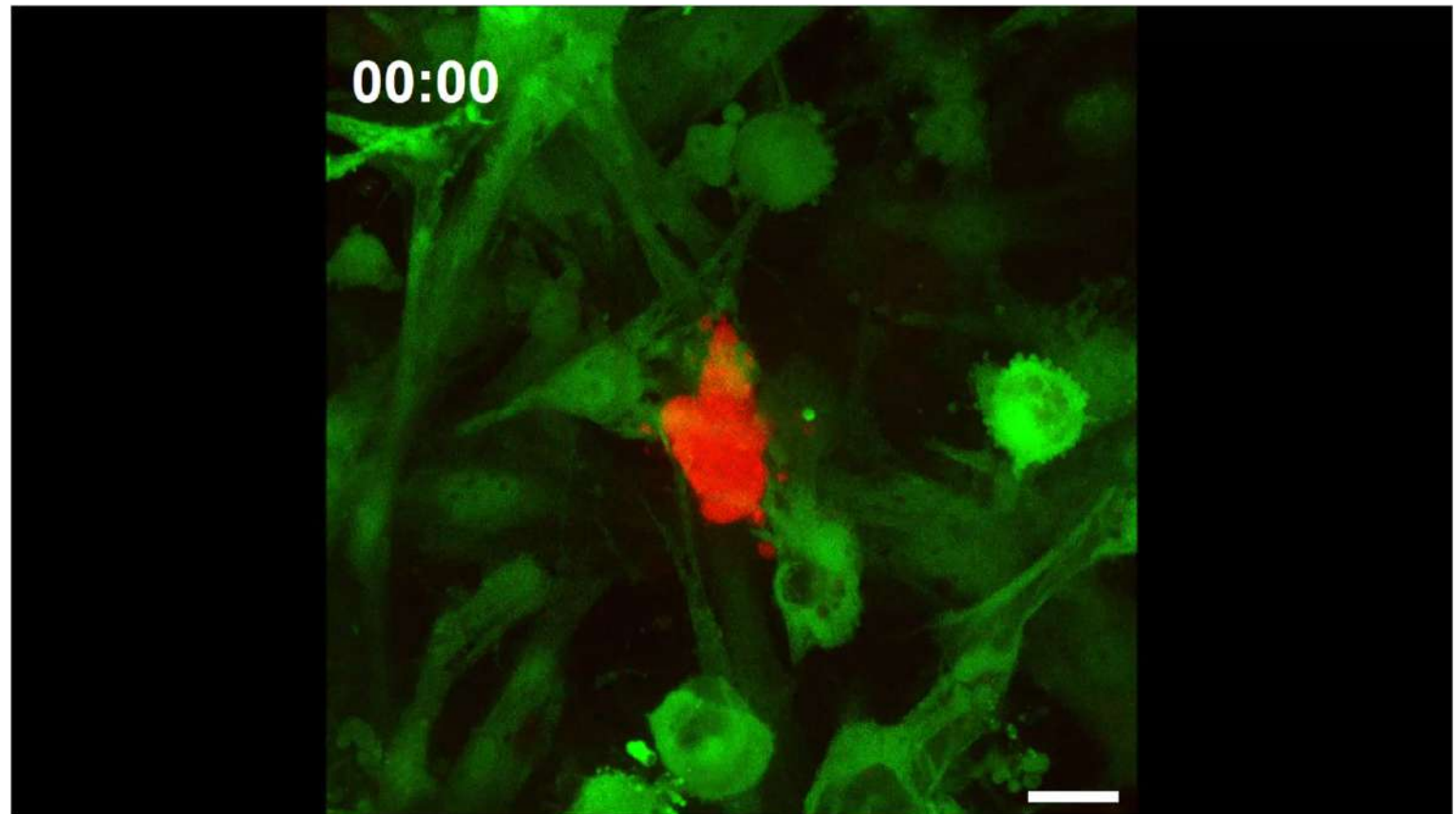
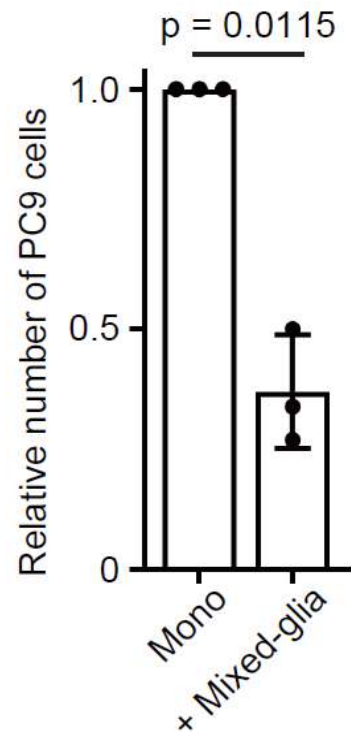
アストロサイトによるがん脳転移促進機構の解明



ライブイメージングによる がん細胞とグリア細胞の相互作用の観察

がん細胞

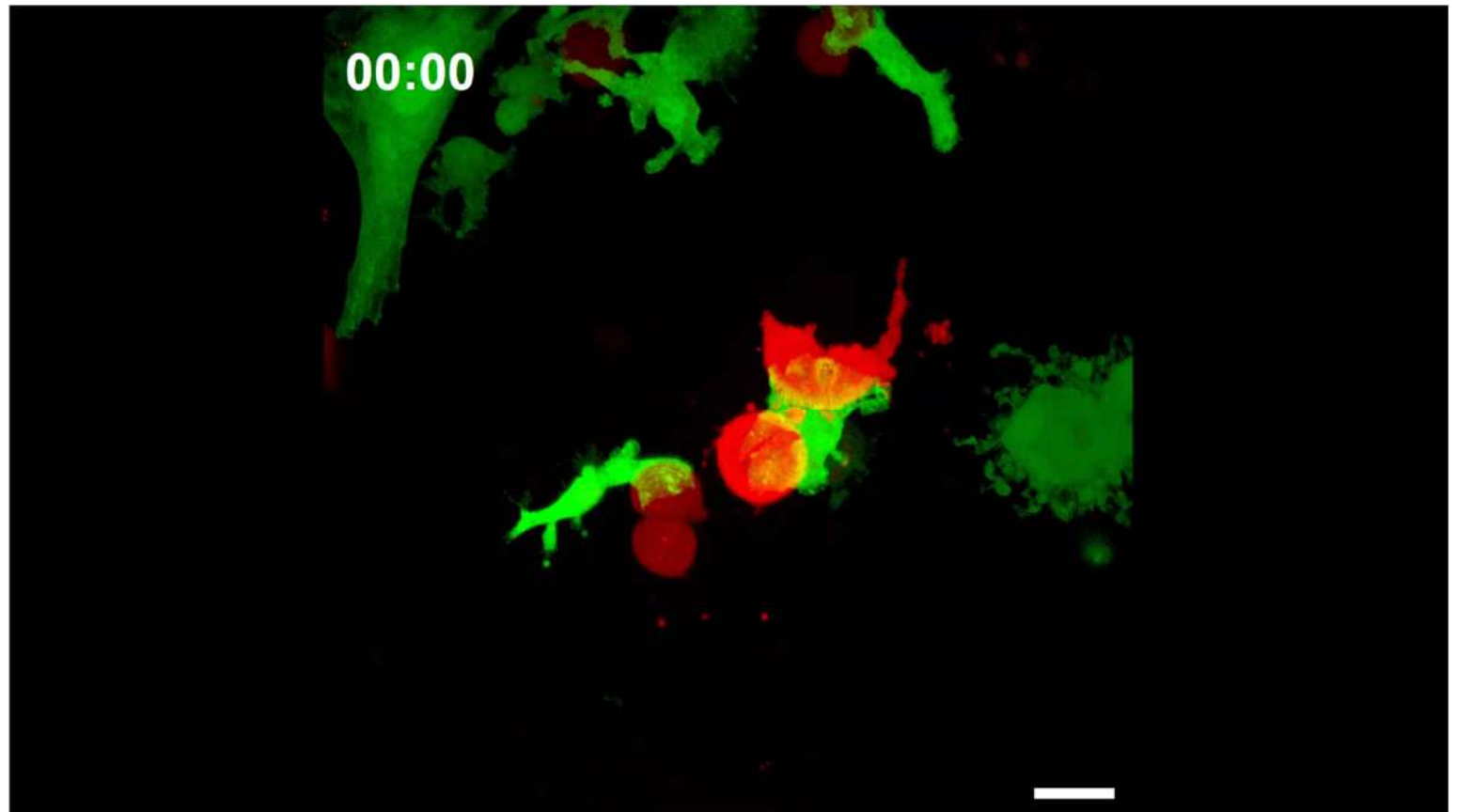
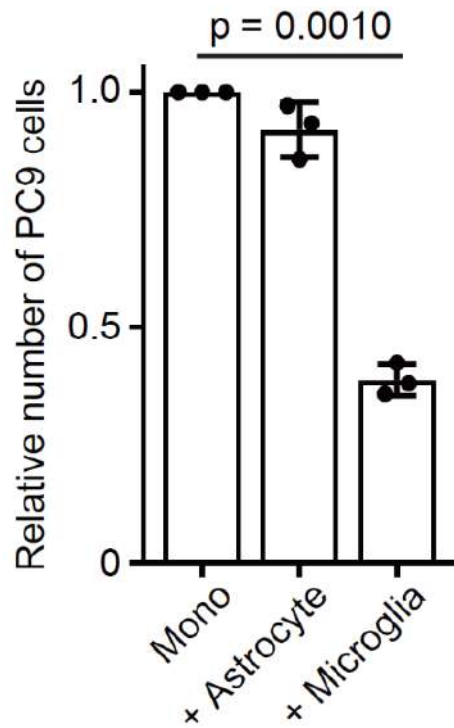
グリア細胞



ミクログリアはがん細胞を攻撃する

がん細胞

ミクログリア



ミクログリアを標的とした治療戦略の開発を推進中！