

-千里ライフサイエンス新適塾-
「難病への挑戦」第6 1回会合
「難治がん克服をめざして」

講師 佐谷 秀行 (さや ひでゆき)

藤田医科大学 腫瘍医学研究センター・橋渡し研究シーズ探索センター センター長
慶應義塾大学 名誉教授

日時 2025年2月17日(月) 18:00~20:15

場所 千里ライフサイエンスセンタービル

講演会：6階 千里ルームA (WEB 配信併用) ~19:15

懇親会：5階 Port 5 ~20:15

参加費 講演会、懇親会とも無料

定員 会場参加80名、WEB参加200名

参加は事前申込みされた方(申込締切り2月13日)のみとし、定員になり次第締切ります。参加希望者は、当財団のホームページの「参加申込・受付フォーム」からお申込み下さい。<https://www.senri-life.or.jp>

* オンデマンド配信は予定していません。

コーディネーター

菊池 章 (大阪大学 感染症総合教育研究拠点 特任教授)

河原 行郎 (大阪大学大学院医学系研究科 ゲノム生物学講座 神経遺伝子学 教授)

主催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号

千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail : otk-2023@senri-life.or.jp Tel : 06-6873-2006

<https://www.senri-life.or.jp>

【要旨】

「難治がん克服をめざして」

藤田医科大学 腫瘍医学研究センター・橋渡し研究シーズ探索センター センター長
慶應義塾大学 名誉教授
佐谷 秀行

死に瀕する重篤な疾患を抱える患者を救いたい—その一心で 44 年前に脳神経外科医の道を歩み始めた私にとって、グリオブラストーマという脳腫瘍は、眼前にそびえ立つあまりに高い壁だった。診断後 3 年生存率が 5%以下という難治がんに対し、臨床医としての無力さを痛感する日々。この壁を打破するには、そのブラックボックスたるバイオロジーを解き明かし、仕組みを紐解く必要があると考え、基礎研究の世界に身を投じる決意を固めた。当時始まったばかりのがん細胞の遺伝子解析を通じ、増殖機構を制御する分子の重要性に開眼した私は、細胞周期、特に細胞分裂機構の研究に没頭した。単純に、細胞分裂を止めることが強力ながん治療になると信じ、分裂を進行させる分子に対する阻害剤の開発に取り組んだ。この取り組みには様々な困難が伴ったが、後にトランスレーショナル研究を進める重要な一歩となった。

細胞分裂の研究を深化させるうちに、腫瘍を殲滅するためには増殖を止めるだけでは十分ではなく、腫瘍細胞の起源とその進化過程での不均一性の理解が重要であることに気づき、不均一性の根源であるがん幹細胞研究にエネルギーを注ぐようになった。がん幹細胞はがん組織の起源であり、その維持を担う存在である。臨床的に見て、がん幹細胞の最も重要な特徴は、治療抵抗性を示し、再発や転移の原因となる点にある。しかし、その治療抵抗性のメカニズムは多彩かつ極めて複雑である。長年にわたるがん幹細胞の特性解析を通じ、がん幹細胞が活性酸素の上昇によって誘導される細胞死、すなわちフェロトーシスに対する耐性機構を備えていることを明らかにした。さらに、その耐性を克服するため、FDA 承認済みの既存薬ライブラリーを用いたスクリーニングを行い、予想すらしなかった 2 つの分子を抑制することで治療抵抗性を示す細胞に特異的かつ強力にフェロトーシスを誘導できることを発見した。現在、これら 2 つの分子を抑制する既存薬併用治療を医師主導治験として実施している。

本セミナーでは、これらの基礎研究データがどのようなプロセスとどのような専門家達の支援を得て臨床研究へと繋がったかについて述べてみたい。さらに、そのノウハウを活かし現在新たに挑戦している実装化プロジェクトについても紹介したい。

【文献】

1. Tanabe KK, Ellis LM and Saya H, Expression of the CD44R1 adhesion molecule is increased in human colon carcinomas and metastasis. *Lancet* 341: 725-6 (1993)
2. Hirota T, Kunitoku N, Sasayama T et al, Aurora-A and an interacting activator, the LIM protein Ajuba, are required for mitotic commitment in human cells. *Cell* 114: 585-98 (2003)
3. Kunitoku N, Sasayama T, Marumoto T et al, Aurora-A-dependent phosphorylation of CENP-A in prophase is essential for concentration of Aurora-B at inner centromeres and for kinetochore function. *Dev Cell* 5: 853-64 (2003)
4. Marumoto T, Zhang D and Saya H, Aurora A - A guardian of poles. *Nat Rev Cancer* 5:42-50 (2005)
5. Ishimoto T, Nagano O, Yae T et al, CD44 variant regulates redox status in cancer cells by stabilizing the xCT subunit of system xc- and thereby promotes tumor growth. *Cancer Cell* 19: 387-400 (2011)
6. Yae T, Tsuchihashi K, Ishimoto T et al, Alternative splicing of CD44 mRNA by ESRP1 enhances lung colonization of metastatic cancer cell. *Nat Commun* 3: 883 (2012)
7. Nobusue H, Onishi N, Shimizu T et al, Regulation of MKL1 via actin cytoskeleton dynamics drives adipocyte differentiation. *Nat Commun* 5: 3368 (2014)

【略歴】

- 1981年 神戸大学医学部 卒業、神戸大学脳神経外科 入局
1987年 神戸大学大学院医学研究科博士課程 修了（医学博士）
1987年 カリフォルニア大学サンフランシスコ校脳腫瘍研究センター研究員
1988年 テキサス大学 M.D.アンダーソン癌センター神経腫瘍部門 Assistant Professor
1994年 熊本大学医学部腫瘍医学講座 教授
2007年 慶應義塾大学医学部先端医科学研究所遺伝子制御研究部門 教授
2015年 慶應義塾大学病院 副院長（臨床研究推進センターセンター長）
2022年 藤田医科大学腫瘍医学研究センターセンター長
2023年 藤田医科大学橋渡し研究シーズ探索センターセンター長（兼任）