

薬剤耐性研究から予想外に展開した核酸 医薬による新規がん治療とその展望

- 講 師**：小林 祥久（こばやし よしひさ） 先生
国立研究開発法人 国立がん研究センター 研究所
分子病理分野 研究員
- 日 時**：2024 年 4 月 16 日（火） 講演会 18:00～19:15 【Hybrid】
懇親会 19:15～20:15
- 場 所**：千里ライフサイエンスセンタービル 6 階 千里ルーム A
（懇親会は同ビル 5 階 Port 5）
- 定 員**：会場参加 80 名、WEB 参加 200 名
- 参加費**：講演会、懇親会とも無料
- 参加は事前申込みされた方（申込締切り 4 月 11 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おりません。***

コーディネーター

小比賀 聡（大阪大学大学院薬学研究科 教授）

水口 裕之（大阪大学大学院薬学研究科 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 : smp-2022@senri-life.or.jp Tel : 06-6873-2006
<https://www.senri-life.or.jp>

薬剤耐性研究から予想外に展開した 核酸医薬による新規がん治療とその展望

小林 祥久 (こばやし よしひさ)

国立がん研究センター 研究所 分子病理学分野

講演要旨

日本人の5人に1人ががんで亡くなります。様々ながん治療薬が目覚ましく開発されてきましたが、がんはあらゆる治療に対して薬剤耐性を獲得して効かなくなることが問題です。

私はこれまで、日本人肺腺がんの半数を占めるEGFR遺伝子変異のある肺がんの薬剤耐性機序について研究してきました。薬剤耐性の仕組みとして一般的に想定しやすい薬そのものの排出や薬と標的の結合阻害ではなく、興味深いことにがんはEGFR以外の新たな発がんドライバー遺伝子異常を追加で獲得して耐性を引き起こすこともできます。

CRISPR-Cas9ゲノム編集技術を応用して薬剤耐性細胞モデルを作成して、「薬剤耐性の有無 = 発がん性の有無」として評価できる実験系を構築しました。すると、従来の定説とは正反対のデータが得られました。そこから丁寧に実験を進めていくと、アミノ酸を変化させないため無視されがちな「サイレント変異」が予想外に発がん性に必須であることを見つけ、最多の発がん遺伝子ファミリーRASのスプライシングに関する弱点の発見につながりました。さらに、その弱点を標的にした核酸医薬による新規がん治療法を提唱しました。

核酸医薬は、神経・筋疾患に対する治療薬として次々と開発・保険承認され、ますます注目されています。一方で、がん治療への応用に向けた取り組みはまだ始まったばかりです。現在進行中のプロジェクトも含めて、核酸医薬によるがん治療の展望について議論させていただきます。

参考文献

1. **Kobayashi Y*** et al. Silent mutations reveal therapeutic vulnerability in RAS Q61 cancers. *Nature* (2022) 603(7900):335-342. *co-corresponding author
2. **Kobayashi Y** et al. Genomic and biological study of fusion genes as resistance mechanisms to EGFR inhibitors. *Nat Commun* (2022) 13(1):5614.
3. Cooper AJ#, **Kobayashi Y#** et al. Identification of a Ras-Activating TMEM87A-RASGRF1 Fusion in an Exceptional Responder to Sunitinib with Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* (2020);26(15):4072-4079. #co-first author
4. **Kobayashi Y** et al. EGFR T790M and C797S Mutations as Mechanisms of Acquired Resistance to Dacomitinib. *J Thorac Oncol* (2018) 13(5):727-731.
5. **Kobayashi Y** et al. Characterization of EGFR T790M, L792F, and C797S mutations as mechanisms of acquired resistance to afatinib in lung cancer. *Mol Cancer Ther* (2017) 16: 357-364.
6. **Kobayashi Y** et al. EGFR exon 18 mutations in lung cancer: molecular predictors of augmented sensitivity to afatinib or neratinib as compared with first or third generation TKIs. *Clin Cancer Res* (2015)21: 5305-13.

講師略歴：

学歴・職歴

- 2021年1月 - 現在 : 国立がん研究センター研究所, 分子病理分野, 研究員
2018年4月 - 2020年12月 : Dana-Farber Cancer Institute, Medical Oncology, Research Fellow
2014年4月 - 2018年3月 : 近畿大学, 呼吸器外科, 助教
2012年4月 - 2014年3月 : 愛知県がんセンター中央病院, 呼吸器外科, シニアレジデント
2010年4月 - 2012年3月 : 愛知県がんセンター中央病院, 胸部外科, レジデント
2008年4月 - 2010年3月 : 飯塚病院, 研修医
2014年4月 - 2017年3月 : 近畿大学大学院医学研究科, 医学系専攻博士課程 (早期修了)
2002年4月 - 2008年3月 : 三重大学, 医学部医学科

学位：博士 (医学)

受賞・その他

- 2023年 日本核酸医薬学会 奨励賞
2023年 後藤喜代子・ポールブルダリ科学賞 特別賞
2023年 文部科学大臣表彰 若手科学者賞
2022年 日本肺癌学会 篠井・河合賞
2022年 三医会・三重医学研究振興会 三医会賞
2021年 日本癌学会 奨励賞
2017年 三医会・三重医学研究振興会 三重医学若手研究者賞
2017年 近畿大学 学長賞
2016年 日本肺癌学会 若手奨励賞
2015年 第16回世界肺癌学会 若手研究者賞

所属学会

日本核酸医薬学会、日本癌学会、日本肺癌学会、日本外科学会、日本呼吸器外科学会、世界肺癌学会

委員等

日本核酸医薬学会 評議員・生物セッション幹事・教育セッション幹事
日本呼吸器外科学会 評議員