

奨励賞受賞者の横顔紹介（日本語での研究内容の紹介）

受賞年度【領域】：2024 年度【臨床】

受賞者氏名（所属先）：橋本直佳（国立がん研究センター東病院）

受賞課題：胃がんにおける全トランスクリプトーム解析の有用性～RNA 発現による治験プラットフォーム構築の先駆け～



【研究内容紹介】

近年、がんに対するバイオマーカーに基づいた個別化医療の進歩は著しく、中でも抗体薬物複合体（ADC）の治療開発は新たな治療戦略として注目されています。現在、約 150 の ADC 製剤の開発を目指す臨床試験が実施されており、その中で治療標的分子の種類は約 50 種類に及びます。このように治療選択の候補となる標的分子は年々増加する一方ですが、多標的分子に対して迅速かつ包括的な発現解析がきるアッセイは確立されていません。そこで我々は、組織内の標的分子の RNA 発現を網羅的に解析することが可能な Whole transcriptome sequencing（WTS）解析の有用性に着目して検討を行ってきました。WTS 解析を応用することで、免疫染色（IHC）では評価できない、あるいは評価に難渋するような不均一性の強い組織の標的分子発現でも定量化して評価することが可能で、さらに一度に網羅的な分子発現を解析することが可能です。本研究では、胃がんにおける HER2、CLDN18、FGFR2、EGFR、MET、PD-L1 等の多標的分子に対する RNA 発現値を WTS 解析で TPM 値による正規化した定量値で評価しました。その結果、各標的分子の IHC との相関性、および WTS 解析による HER2 標的治療薬の予後層別化の有用性を示しました。また、IHC では陰性と判定されるような対象であっても、WTS 解析を併用することで分子標的治療薬の治療対象となりうる可能性が示唆されました（Hashimoto T, *et al. Cancer Sci.* 2024）。さらに、CLDN18 には CLDN18.1/18.2、FGFR2 には FGFR2b/2c の 2 種類のアイソフォームが存在しますが、WTS 解析を応用してそれらを識別する手法を確立し、より高精度に標的分子発現を評価できる可能性を見出しました。現在、胃がんだけでなく臓器横断的な ADC 標的分子に対して WTS 解析による発現評価の臨床的妥当性および有用性の評価を進めており、HER2、CLDN18 といった分子ではその有用性を確認しております。これらのデータを基に、現在 SCRUM-Japan では複数の医師主導治験を展開しており、本治験プラットフォームは SCRUM-Japan プロジェクトの展望の一つとして構築を進めております（Hashimoto T, *et al. Cancer Discov.* 2024）。今後もがん個別化医療の推進を目指して、研究を進めてまいります。

