

令和 4年 3月 3日

若手研究者海外挑戦プログラム報告書

独立行政法人日本学術振興会 理事長 殿

受付番号 202180107

氏 名 水田 隼斗

(氏名は必ず自署すること)

若手研究者海外挑戦プログラムによる派遣を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。
なお、下記記載の内容については相違ありません。

記

- 派遣先: 都市名 ヴィルジュイフ (国名 フランス)
- 研究課題名 (和文) : ロルラチニブ抵抗性ALK陽性肺がんにおける薬剤抵抗性因子の探索
- 派遣期間: 令和 3年 9月 17日 ~ 令和 4年 2月 23日 (160日間)
- 受入機関名・部局名: Gustave Roussy cancer campus・Genetic tumor adaptation to kinase inhibitors Lab
- 派遣先で従事した研究内容と研究状況 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

①. ロルラチニブ抵抗性ALK陽性肺がん克服に向けた第4世代ALK阻害薬の薬効評価
代表的なドライバーがん遺伝子であるALK融合遺伝子陽性肺がんは、主な治療法として低分子薬剤のALK阻害薬が使用されるが、薬剤耐性細胞出現によるがんの再発が課題となっている。派遣先研究室では、ALK阻害薬耐性患者から細胞株を複数樹立し、そのメカニズムを研究・報告してきた実績がある。そこで本派遣期間は、新たに樹立された患者検体由来細胞株を使用し、第3世代ALK阻害薬ロルラチニブに対する耐性メカニズムの検討と克服法の探索研究に従事した。その結果、重複変異型ALKが耐性の原因である可能性を見出し、種々の研究を経て、患者で確認された重複変異型ALKが、実際にロルラチニブ耐性を誘導することを明らかにできた。さらに製薬会社との共同研究にも発展し、阻害薬Xがこの重複変異型ALKの耐性を克服できることを*in vitro*及び*in vivo*で明らかにした。

②. EGFR及びALK陽性肺がんにおけるbypass経路活性化を介した耐性化の研究
ALK融合遺伝子と並びEGFRも代表的なドライバーがん遺伝子である。Gustave Roussyではロルラチニブ及びEGFR阻害薬耐性患者が複数入院されており、そのメカニズム研究を大規模なNGS解析などを用いて行っている。本研究では耐性メカニズムとしてPI3K signalingに注目して研究を行った。実際には、患者で検出された遺伝子変異と同一の変異型タンパク質をそれぞれALKもしくはEGFR陽性肺がん細胞に発現させたり遺伝子を欠損させたりしながら新たに細胞株を樹立し、耐性化の有無や克服法の探索研究に従事した。

6 研究成果発表等の見通し及び今後の研究計画の方向性 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

①の研究について

本研究は製薬会社との共同研究であるため、研究成果の発表に関しては製薬会社の方針に従うことになるが、細胞レベル、マウスモデルを用いた阻害薬Xのロルラチニブ耐性克服効果に関しては明らかである。今後は国際学会での成果報告や学術論文としてまとめ報告することはもちろん、ヒト臨床試験が開始されることが強く望まれる。一方、今後臨床試験などの過程で、阻害薬Xに対する耐性症例も生じることが予測される。阻害薬Xの効果が期待できる患者と期待できない患者の指標をしっかりと定めることが、リバーストランスレーショナルリサーチとして今後我々に求められることであると考え、先んじて研究に取り組む予定である。

②の研究について

本派遣期間内に全ての実験を終わらせることは出来なかったため、派遣先研究室の学生へ引き継ぐことになったが、これまでに得られた結果は、患者で確認された現象を説明するうえで、非常に助けになるものである。今後はウエスタンブロッティング法により、下流シグナルのタンパク質の活性化が薬剤処理によってどのような挙動を示しているのか明らかにし、これまでに得られた薬剤感受性試験の結果をサポートすることが出来るか検討する必要はあるが、順調に研究が進行すれば、2022年度内に論文化・発表することが可能であると考えている。

7. 本プログラムに採用されたことで得られたこと (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

派遣先研究室は、欧州最大のがん専門病院であるGustave Roussyに併設されていることを最大のメリットとして、病院と研究棟との間でトランスレーショナルリサーチ研究の行きやすい環境構築が整っていることを肌で実感した。また研究室のメンバーはフランスだけでなく、イタリア、ノルウェー、スペイン、コロンビアなど非常にグローバルな構成となっており、研究への向き合い方はもちろん、休日の過ごし方など様々な点で新たな視点・考え方を学ぶ良い機会になった。また、コロナ禍で様々な制限はあったものの、研究を継続させること、1日でも早くがん患者にメリットとなる研究成果を挙げることの重要性を再認識できた。個人としては、日々のディスカッションや自らの研究進捗報告において、英語を用いて自分の考えを上手く伝えることや相手の意図を理解することができなかつたことが多く、悔しいと感じる場面が目立った。今後日本に戻って研究を再開することになるが、海外の研究者と議論を交わす機会は幾度となく訪れるはずである。その時に今回の留学経験を良い教訓として活かすことができるよう、研究だけでなく、相手の聞きたい要点を整理してしっかり伝える力を日々養っていく必要があると強く思った。また日々の研究生活において、日本では先生や先輩の表情を伺いつつ、立場をわきまえた発言をすべきと思うこともあったが、留学中は、思ったことを素直に述べるのが当然であり、研究において年齢などの上下関係は一切気にしてほしくない、と言われることが多く、この姿勢が活発な議論につながっているのではないかと感じた。

研究以外の面においては、しっかりとメリハリをつけることの大切さを感じた。留学前は研究を第一の優先順位として考え、プライベートな時間を楽しむことに大きな意味はないと考えていたが、留学中に全ての同僚が、仕事(研究)が終わった後の時間を趣味にあてることこそ、日々の生活に生きがいを与え、より一層日中の実験に励む活力になると話していた。仕事の後に予定を組み込むことで、短時間で集中して研究を行い、効率的に実験を行うことに繋がっているのかもしれないとも話しており、今後自身もこれに倣うかどうかは別の話としても、非常に参考になった。