令和３年度学術賞受賞者

柴　田　　龍　弘　博士

東京大学医科学研究所ゲノム医科学分野　教授
国立がん研究センター研究所がんゲノミクス研究分野　分野長

研究業績　消化器難治がんゲノム解析による診断・治療・予防への展開
Comprehensive genomic analyses of intractable gastrointestinal cancers towards precise diagnosis, treatment, and prevention

柴田龍弘博士のプロフィール

柴田龍弘博士は1965年、北海道釧路市に生まれました。自然に溢れた釧路湿原で昆虫やカエルを採取するなど生物に強い興味を持つ少年時代だったそうです。

医学部ではダイビング部に入り海底で魚と戯れながら、外科医を志望していました。ところが進路を決めるため基礎の研究室を全て回った際に、形態学に強く惹かれ、人体病理学を学ぶために大学院に進学されたそうです。

病理標本を観察し、がんの形態像の多様性に魅了される一方で、分子生物学にも興味があったことから、町並陸生指導教授の勧めで、大学院３年の時に国立がんセンター（当時）研究所病理部のリサーチレジデントに応募し、廣橋説雄部長の指導の下で、がん研究者としての歩みを始められました。当時杉村隆総長が研究所カンファランスにご出席された際に、生物学を俯瞰するような広い視野で助言されたことは強く印象に残っているそうです。

留学先では、ショウジョウバエにおける腫瘍変異体（現在のHippo経路）の研究をしながら、古典的な遺伝学を学びました。こうした生命現象の多様性とそこにある法則を理解するための病理学・遺伝学の知識と経験が現在の研究の根底にあると思われます。

次世代シークエンサー技術の革新と、それに引き続き結成された国際がんゲノムコンソーシアムに日本グループの研究代表者として参加したことを契機として、消化器がんを中心とした大規模ながんゲノム解読研究に大きく研究の舵を切られました。肝臓がんの全ゲノム解読を世界で初めて報告し、その後肝臓がん・胆道がん・胃がんについて日本人がんゲノム解読研究プロジェクトを推進されてきました。これまでの研究で、NRF2、TERTプロモーター変異やFGFR2融合遺伝子といった新たながん遺伝子を発見し、治療や診断への臨床応用を進めると同時に、変異シグネチャーという新しい概念から全ゲノム解読による発がん要因の推定やがんの予防に繋がる研究でも大きな研究成果を挙げられています。これまでの病理学とゲノム科学に立脚した消化器がんゲノム異常の全体像解明と、それを具体的に目の前の患者さんのための治療や診断、更には予防へ展開していくという一連の研究が今回の受賞に繋がりました。　（文責　中釜　斉）

業績のあらまし

柴田博士は、2010年から国際がんゲノムコンソーシアムにおける日本の研究代表者として消化器がんゲノムプロジェクトを主導してきました。世界で最初に肝臓がん全ゲノム解読を報告し、その後日米共同研究による世界最大の肝臓がんゲノム解析研究によって、高頻度なテロメラーゼ遺伝子変異など肝臓がんにおけるドライバー遺伝子の全体像を解明しました。また難治がんで当時分子標的薬の適応が全く無かった胆道がんについて世界で初めて大規模ゲノム解読研究を行い、FGFR2融合遺伝子を含めた新規がん遺伝子の発見や免疫チェックポイント分子高発現群の同定に加え、40%の症例には治療標的となりうるゲノム異常があることや発生部位別にドライバー遺伝子の組み合わせが異なることを初めて明らかにし、国内外での臨床開発を進めることに大いに貢献しました。現在胆道がんは最も臨床開発が期待されるがん種の一つに挙げられています。

また治療薬の開発にも積極的に取り組み、FGFR2融合遺伝子に関して、国内製薬企業と共同で新規FGFR阻害剤並びに高精度分子診断法の開発を進めています。多施設共同研究によって、分子診断法の精度を検証すると同時に陽性症例を臨床治験に導出することを進めました。開発した薬剤は現在第2相国際共同治験が進行中で、承認に向けてその結果が期待されています。

全ゲノムデータをがんの予防に活用するといった新しい領域においても重要な貢献をされています。ゲノム情報から抽出される変異シグネチャーが発がん要因と強く相関することを国際共同研究によって明らかにし、更に肝臓がんにおける人種間比較によって飲酒関連変異シグネチャーが日本人男性症例に特徴的に見られることを発見しました。これは人種によってがんゲノム変異パターンが異なることを見出した初めての報告となります。この研究は、英国・WHOとの国際共同研究に発展し、この変異シグネチャーが日本人食道がんにも特徴的に見られることを見出し、本邦における消化器難治がんに共通して見られる特徴的で重要な発がん機構であることを明らかにしています。

最近では発がんにおける環境因子として注目されている腸内細菌叢について早期大腸病変から進行がんに至るメタゲノムプロファイルを報告するなど新しい研究分野にも取り組んでおられ、また現在進行中の全ゲノム解析プロジェクトにおいて消化器がんグループのリーダーを務める等、今後も研究の発展が期待されます。　　（文責　中釜　斉）

略　歴

1990年　東京大学医学部医学科卒業
1992年　国立がんセンター研究所病理部リサーチレジデント
1994年　東京大学大学院医学系研究科病因病理学専攻博士課程修了
1995年　米国カリフォルニア大学アーバイン校博士研究員
2005年　国立がんセンター研究所ゲノム構造解析プロジェクトプロジェクトリーダー
2010年～ 国立がん研究センター研究所がんゲノミクス研究分野分野長
2014年～ 東京大学医科学研究所ゲノム医科学分野教授