

Temperature-sensitive TP53 Mutation

TABLE I
Summary of the 61 reported p53 mutations

p53 mutant ^a	Experimental system ^b	p53BS or promoter ^c	Reference
S99T***	1	BAX, CDKN1A, PIG3	27
A119V	1	BAX, CDKN1A, PIG3	27
Y126S	1	BAX, CDKN1A, PIG3	27
Y126D	1	BAX, CDKN1A, PIG3	27
K132N	3	CON	28
K132R	3	CON	28
M133T	1	RGC	29
V135* (mouse p53)	2	CDKN1A	30, 31
A138V***	2	BAX, BCL2, CDKN1A, MDM2	32
T140Y	3	CON	28
V143A	1, 2	BAX, GADD45A, CCNG1, CDKN1A, CON, IGFBP3, MDM2, RGC	33-35
P152L***	1	BAX, CDKN1A, PIG3	27
P152T**	1	BAX, CDKN1A, PIG3	27
G154V**	2	GAL4	36
T155I**	1	BAX, CDKN1A, PIG3	27
M160/A161T*	1	BAX, CCNG1, CDKN1A, CON, GADD45A, IGFBP3, MDM2, RGC	35
I162F	1	BAX, CDKN1A, PIG3	27
T170R	1	BAX, CDKN1A, PIG3	27
V172F***	1	RGC	29
R175K*	2	BAX, FOS, IGFBP3	37
R175I*	2	BAX, FOS, IGFBP3	37
R175P***	2	BAX, FOS, IGFBP3	37
R175Q*	2	BAX, FOS, IGFBP3	37
R175S***	2	BAX, FOS, IGFBP3	37
R175M*	2	BAX, FOS, IGFBP3	37
H179Q	2	GAL4	36
E180K	1	BAX, CDKN1A, PIG3, RGC	27, 38
R181G	1	BAX, CDKN1A, PIG3	27
R181H	1	BAX, CDKN1A, PIG3	27
H193R***	1	BAX, CCNG1, CDKN1A, CON, GADD45A, IGFBP3, MDM2, RGC	35
V197L***	1, 2	BAX, CDKN1A, FOS, TGFA, RGC	39, 40
Y205N***	1	BAX, CDKN1A, PIG3	27
H214R**	1	RGC	19
P219L***	1	BAX, CDKN1A, PIG3, RGC	27, 38
Y220C	1	BAX, CCNG1, CDKN1A, CON, GADD45A, IGFBP3, MDM2, RGC	35
Y220H	1	BAX, CDKN1A, PIG3	27
E224K	1	BAX, CDKN1A, PIG3	27
D228V	1	BAX, CDKN1A, PIG3, RGC	27, 38
Y234C**	1	RGC	19
Y234H***	1	BAX, CDKN1A, PIG3	27
M237R**	2, 3	CON, FOS, RGC	28
N239S	3	CON	28
M246V**	3	CON	28
N247I***	2, 3	CON, GAL4	28, 36
R248W	3	CON	28
P250L**	1	BAX, CDKN1A, PIG3, RGC	27, 38
L252F***	1	BAX, CDKN1A, PIG3	27
I254F**	1	BAX, CCNG1, CDKN1A, CON, GADD45A, IGFBP3, MDM2, RGC	35
T256A**	3	CON	28
D259N	1	BAX, CDKN1A, PIG3, RGC	27, 38
G266E	1	BAX, CDKN1A, PIG3	27
V272M***	1-3	BAX, CDKN1A, CON, GADD45A, MDM2, PIG3, RGC	19, 28, 38, 41
R273H	3	CON	28
R273L	1, 3	BAX, CDKN1A, CON, PIG3	27, 28
A276G	1	BAX, CDKN1A, PIG3	27
D281Y	3	CON	28
R283H***	1	BAX, CDKN1A, PIG3, RGC	38
E285K**	1	RGC	19
E286G***	1	BAX, CDKN1A, PIG3	27
E286K***	1	BAX, CDKN1A, PIG3	27
286K/287D*	1	BAX, CDKN1A, PIG3	27

^a The meaning of the asterisk symbols used in this column is as follows: *, ts mutants not constructed in this study; **, ts mutants also isolated in this study; ***, distinct substitution(s) at the same residue were ts mutants in this study.

^b The meaning of the numbers used in this column is as follows: 1, yeast system; 2, mammalian cell system; 3, cell-free system.

^c All but three of the gene names used in this column refer to those used in the Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) site (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM). The three exceptions are: CON, p53-binding consensus sequence; GAL4, yeast GAL4-binding sequence; and RGC, human ribosomal gene cluster sequence. The study on the GAL4 was performed by GAL4-binding domain and p53 fusion protein.

activity (either active or inactive) at both 30 and 37 °C, indicating that they were not ts. Obviously, there were significant numbers of p53 mutant clones that represented higher transactivity at 30 °C than at 37 °C, showing ts mutants for the transactivation function (circled spots in Fig. 2). On the other hand, only a limited number of clones represented higher transactivity at 37 °C than at 30 °C, showing cold-sensitive

mutants. As there is no clear boundary between ts and non-ts mutants, we defined the borders for convenience as described under "Experimental Procedures." According to the definition, 142 p53 mutants were selected as ts for yeast transactivation assay (Fig. 3A), indicating that 6.1% (142 of 2,314) of the p53 mutants were ts for at least one of the p53 binding sites. The 142 mutants, including 131 previously unreported ts mutants,

Temperature-sensitive TP53 Mutation

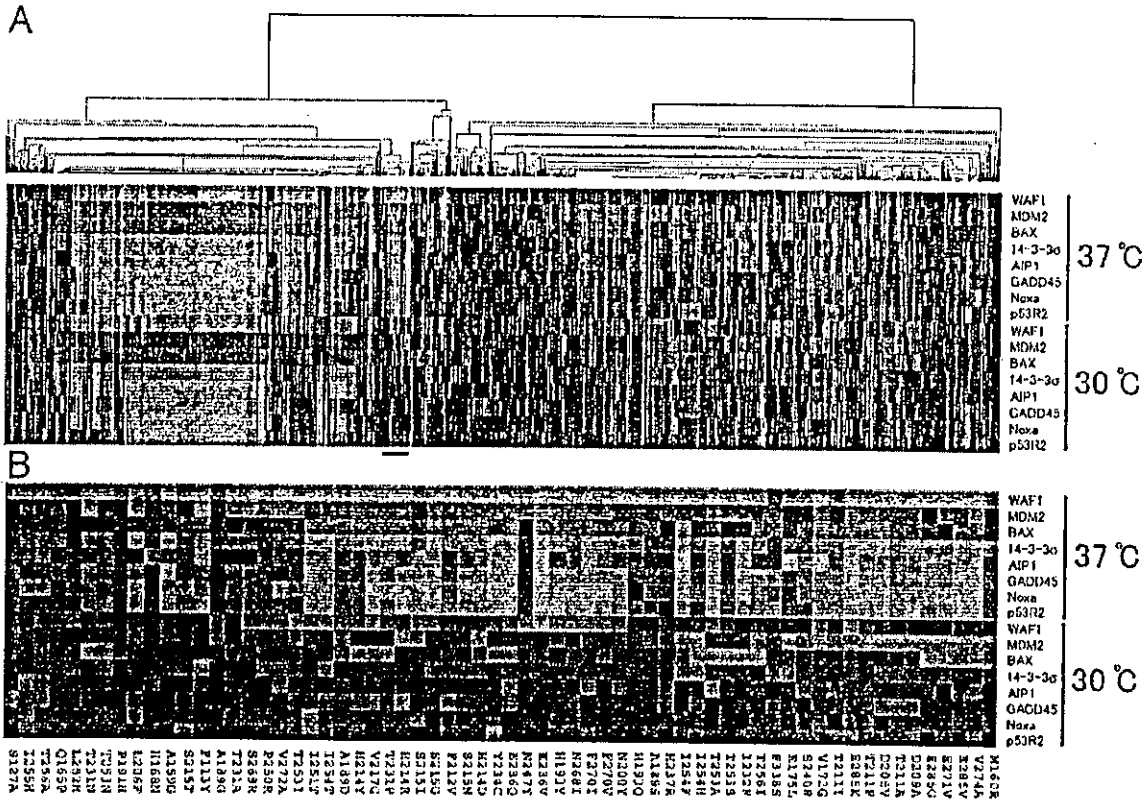
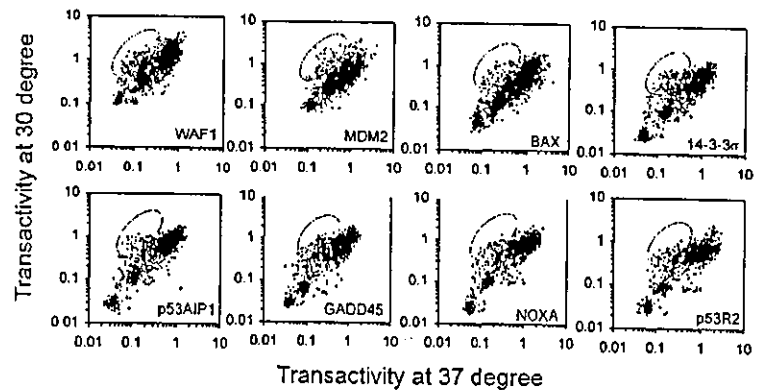


FIG. 1. Cluster analysis of mutant p53 transactivities at 30 and 37 °C. A, one-dimensional hierarchical cluster analysis of 2,314 p53 mutants. Standardized data for the indicated p53 binding sites and temperatures were shown as the color gradation of red (high), green (low), and black (intermediate). A ts sub-cluster was underlined. B, the ts sub-cluster containing 64 p53 mutants was magnified.

FIG. 2. Scatter plot of the transactivities of the 2,314 p53 mutants for eight distinct p53 binding sequences at 30 and 37 °C. Standardized data for the indicated p53 binding sites and temperatures were used. Circled spots contained ts clones.



were mapped on 82 residues of p53 (82 of 393; 20.9%) and 131 (92%) were within the core DNA-binding domain (residues 97-286).

Mapping of ts p53 Mutants on p53 Core DNA-binding Domain—To characterize the isolated ts mutants in the structural context, we mapped the 131 mutants on the core DNA-binding domain (Fig. 4, A and B). Among these, 70 mutants (53.4%) were mapped on the β -strands. The frequency of ts mutants in the constructed mutants differed among the 10 β -strands; the frequency was relatively higher in S4 (14 of 49, 28.6%), S7 (11 of 34, 32.3%), S9 (16 of 49, 32.7%), and S10 (15 of 61, 24.6%), whereas it was lower in S1 (1 of 17, 5.9%), S2 (1 of 24, 4.2%), S3 (1 of 33, 3.0%), S5 (2 of 22, 9.1%), S6 (2 of 24, 8.3%), and S8 (7 of 43, 16.3%). In particular, residues 158 to 161

(S4), 211 to 217 (S7), 251 to 256 (S9), and 268 to 272 (S10) were hot areas for ts mutants because there were 10 or more mutants in every four contiguous residues. Three or more ts mutants were observed in residues Thr¹⁶⁶, Arg¹⁶⁸, Met¹⁶⁰, Ala¹⁶¹, Val¹⁷², His²¹⁴, Ser²¹⁵, Pro²²³, Thr²³¹, Thr²⁶³, Ile²⁶⁴, Thr²⁶⁶, Ser²⁶⁰, Glu²⁷¹, and Glu²⁸⁶, and those residues should be designated ts hot spots.

Amino Acid Substitutions of the ts Mutants—Amino acid residues before and after substitution of the ts mutant are summarized in Table II. Isoleucine (21.4%), threonine (21.1%), and tryptophane (20%) were the most frequent residues among the original p53 residues. Glycine (20%), isoleucine (18%), alanine (16.6%), leucine (16.2%), and proline (13.2%) were the most frequent residues among the residues after substitution,

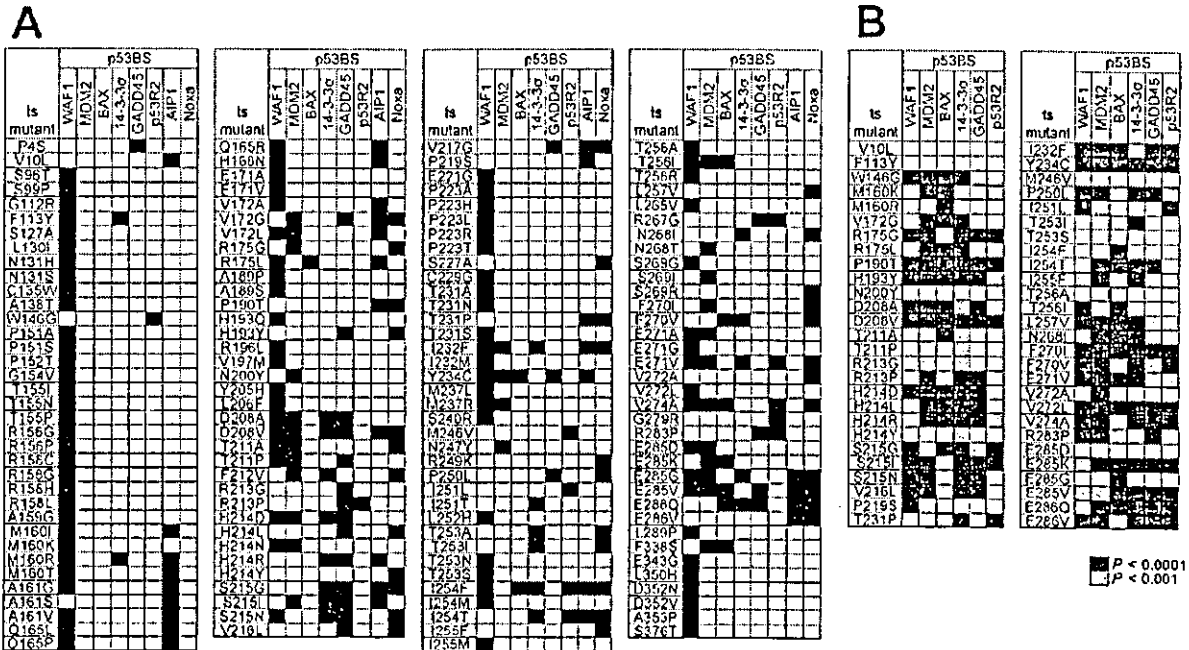


FIG. 3. Panels of ts p53 mutants. A, the ts p53 mutants isolated by yeast-based functional assay. 142 mutants were listed from the NH₂ terminus to the COOH terminus of p53. Filled boxes represent temperature sensitivity that satisfied the defined criteria (see "Experimental Procedures"). B, 54 of 142 ts mutants were examined for ts transactivities in Saos-2 cells. When, according to *t* test, the luciferase activities at 32 and 37 °C were statistically different with a *p* value <0.001 or <0.0001, the corresponding boxes in the panel were colored gray or black, respectively.

whereas aspartic acid (3.5%) and glutamic acid (0%) were found less frequently.

Evaluation of the ts p53 Mutants in Mammalian Cells—To evaluate whether the isolated p53 mutants in yeast were also ts for sequence-specific transactivation in mammalian cells, we randomly chose 54 p53 mutants from the 142 ts mutant p53 cDNA clones (Fig. 3B), and constructed expression vectors for mammalian cell experiments. Each mutant p53 was expressed in a p53-deficient human osteosarcoma cell line, Saos-2, and examined for the sequence-specific transactivation at both 32 and 37 °C by luciferase assay. When the values of the three independent experiments relative to the wild-type p53 at 32 °C were significantly (*p* < 0.001; *t* test) different from those at 37 °C in at least one of the six promoters (*p21*^{WAF1}, *MDM2*, *BAX*, *14-3-3σ*, *p53R2*, and *GADD45*), the mutant clone was defined as a ts mutant in mammalian cells. Among the 54 mutants, 48 (89%) were ts mutants in at least one of the six promoters. The results indicated that most ts mutants isolated in the yeast assay are also ts mutants in mammalian cells, suggesting that many of the remaining 88 clones may also be ts mutants in mammalian cells. Among the 48 clones, 16 were ts in all 6 promoters, whereas 32 clones were ts in a limited number of promoters, although many retained weak ts phenotypes for other promoters (data not shown).

Epitope Analyses of the p53 Protein Expressed in Saos-2 Cells Using Conformation-sensitive Antibodies—To examine whether the ts mutants display ts changes in their epitopes against conformation-sensitive antibodies, PAb1620 for wild-type-like conformation and PAb240 for denatured mutant conformation, six randomly selected ts mutants, M160R, H193Y, T211A, P219S, T253I, and V274A, were expressed in Saos-2 cells at both 32 and 37 °C. The cell lysates were immunoprecipitated using the two antibodies, detected by Western blot analysis using an HRP-conjugated anti-p53 antibody, and quantitatively analyzed using a lumino-image analyzer. In the case of

wild-type p53, the PAb1620 epitope was exclusive, and only a trace of the PAb240 epitope was detected (Fig. 5A). Similar to wild-type p53, the PAb1620 epitope was dominant in R273H, although the PAb240 epitope was also detected. On the other hand, the PAb240 epitope was dominant, and the PAb1620 epitope was less abundant in R175H. The ratios of the epitope expressions of PAb1620 to PAb240 are shown in Fig. 5B. R175H and R273H were not ts because there were no significant differences in the ratios between 32 and 37 °C. Among the ts mutants, P219S and T253I showed an obvious ts increase in ratio. The remaining ts mutants showed no change or only a slight change in ratio.

DISCUSSION

Comparing 142 ts p53 Mutants with the Previously Reported p53 Mutant—Among the 142 ts mutants, 131 were previously unreported mutants. In our survey of previous papers, including our own, 61 human ts p53 mutants have been reported (Table I). These obviously include ts mutants not isolated in our system. We speculate that there are two reasons for the discrepancy. First, they were isolated using experimental systems different from those in our study, including a reporter assay for sequence-specific transactivation in mammalian cells, similar yeast assays with different p53 binding sites, an electrophoretic mobility shift assay (EMSA) in a cell-free system, and monitoring changes in structure-sensitive antibody reactivity. Therefore, it is possible that there are many potential ts mutants not isolated by the method adopted in this study. For example, a known ts mutant, V143A, did not appear as ts in the yeast cells because the ts phenotype may be mediated by ts interaction with human ASPP2 (p53BP2), a positive modulator of p53 transactivation (23, 24) that does not exist in yeast cells. Obviously, there may be mechanisms not directly affecting p53 binding to DNA. We are now planning to screen such novel ts mutants by using protein-protein interactions that may modify

Temperature-sensitive TP53 Mutation

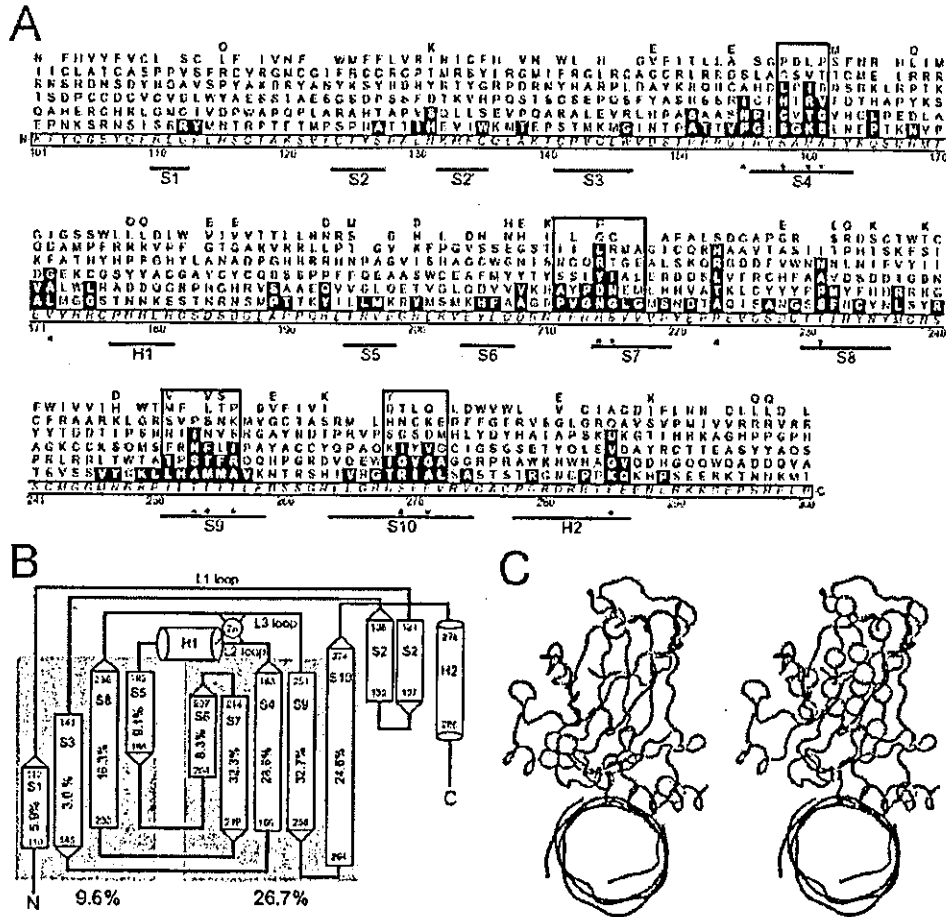


FIG. 4. Location of the *ts* p53 mutants in the core DNA-binding domain. *A*, precise map of the constructed p53 mutants and *ts* mutants (white characters in black boxes) in codons from 101 to 300. *Italicized characters*, original residues observed in wild-type p53; *open boxes*, four hot spots for *ts* mutants; *asterisk*, 15 hot spot residues for *ts* mutants; *bold lines*, secondary structures (11 β -strands and 2 α -helices). *B*, schematic representation of the core DNA-binding domain (14) and the fraction of the *ts* mutants in the two β -sheet structures. Percentages, fraction of the *ts* mutants within the constructed mutants in the indicated secondary structures; *small numbers*, codon numbers showing the NH₂-terminal and COOH-terminal ends of the indicated secondary structures. *C*, three-dimensional structure of p53 core DNA-binding domain with double-strand DNA oligonucleotides. Positions of the 10 tumor-derived hot spot residues (left panel) were compared with 15 representative *ts* hot spot residues (right panel). p53 and the interacting DNA structure were derived from Protein Data Bank file 1TUP (14), and views from the longitudinal axis of DNA are shown using CD3n 4.0 software (22).

p53 structure by their post-translational mechanisms. Second, as shown in Fig. 2, there is distinct strength in *ts* transactivation, and some reported *ts* mutants have been eliminated from our criteria because of a weak *ts* phenotype. In fact, several mutants clustered in Fig. 1B were not selected in our defined criteria. We also note that many previously identified *ts* mutants had a weak *ts* phenotype in our yeast screening (data not shown).

Promoter Specificity of the *ts* p53 Mutants—We have shown that several p53 mutants differ in transactivity spectrum in different p53 binding sites (18). Similarly, *ts* mutants differed in the *ts* transactivity spectra in different p53 binding sites (Fig. 3). We speculate that there are subtle differences in structural alterations caused by specific mutations and temperatures and that such alterations are responsible for the partial inactivation or reactivation of p53-binding to the distinct DNA sequences. In fact, there are similarities in the transactivity spectra among mutants in the same or contiguous residues (Fig. 3A), suggesting similar structural alterations. In particular, some showed *ts* in only one or two promoters, suggesting the possible application of such mutants in the conditional

transactivation of specific promoters to study p53 downstream gene functions. Various *ts* transactivity spectra on different p53-responsive promoters were also observed in mammalian cells (Fig. 3B). The promoter selectivity of wild-type p53 by Ser⁴⁶ phosphorylation has been shown as the mechanism of p53AIP1 transactivation (25). Overall, from the results of this study and our previous observations (18), we propose that there may be other unknown potential mechanisms determining the promoter selectivity of wild-type p53 on p53 downstream promoters other than the p53AIP1 gene. The *ts* transactivity against different promoters was similar in part but significantly different between human and yeast cells (data not shown). We speculate that there are several reasons for this discrepancy. First, the p53 binding elements, other than p21^{WAF1} and MDM2 used in the yeast study, were three copies of the specific p53-binding elements and differed from the genomic sequences used in the mammalian cell study. Second, the temperature for the identification of *ts* mutants in yeast was 30 °C, whereas it was 32 °C in mammalian cells. Third, post-translational modification and the interaction of other proteins may differ in yeast cells and mammalian cells. Finally,

Temperature-sensitive TP53 Mutation

TABLE II
Frequency of residue of ts mutant p53 in the DNA-binding domain before and after substitution

Before substitution (original residue at mutation site)			
Residue	No. of constructed mutations	No. of ts mutants	Frequency of ts mutant
Ile	42	9	21.43
Thr	76	16	21.05
Trp	5	1	20.00
Met	36	7	19.44
Glu	66	12	18.18
Ala	42	7	16.67
His	49	8	16.33
Arg	99	14	14.14
Pro	78	11	14.10
Phe	30	4	13.33
Val	76	9	11.84
Ser	86	9	10.47
Asn	63	6	9.52
Leu	75	6	8.00
Gln	36	2	5.56
Tyr	48	2	4.17
Gly	78	3	3.85
Asp	56	2	3.57
Cys	60	2	3.33
Lys	36	0	0
After substitution (substituted residue at mutation site)			
Residue	No. of constructed mutations	No. of ts mutants	Frequency of ts mutant
Gly	75	15	20
Ile	50	9	18
Ala	84	14	16.67
Leu	74	12	16.22
Pro	68	9	13.24
Asn	49	6	12.24
Met	33	4	12.12
Val	99	12	12.12
Thr	67	8	11.94
Tyr	47	5	10.64
Arg	86	9	10.47
Phe	43	4	9.30
His	55	5	9.09
Ser	98	7	7.14
Lys	42	3	7.14
Gln	38	2	5.26
Trp	21	1	4.76
Cys	43	2	4.65
Asp	56	2	3.57
Glu	35	0	0

the criteria to define ts mutants were strict and differed between yeast and mammalian cell systems. Therefore, there may be ts mutants defined by the yeast system but not by the mammalian cell system and *vice versa*, in addition to those showing ts phenotypes in both systems.

Ts Mutants and the Structure of the p53 Protein—We isolated 142 (6.1%) ts mutants from 2,314 p53 missense mutations. Most were mapped in the core DNA-binding domain (131, 91.5%), and a few were in the NH₂-terminal (4, 3.5%) or COOH-terminal (7, 4.9%) domains. The results indicated that the ts mutants isolated in this study may be mutants that directly affect sequence-specific DNA binding rather than mutants affecting the p53 function through post-translational modifications and protein-protein interactions. Within the DNA-binding domain, 50% (71 of 142) of the ts mutants were mapped on β -strands (S1–S10). As only 16% of the residues in the DNA-binding domain form β -strands, it is clear that the β -strands have more ts substructure than α -helices and loops in the DNA binding domain. Among the 11 β -strands, four areas in S4, S7, S9, and S10 are hot areas for ts mutants (see above), and, therefore, the ts mutants tended to be concentrated in one of the two β -sheets (Fig. 4B). In particular, residues Thr¹⁶⁶, Arg¹⁶⁸, Met¹⁶⁰, Ala¹⁶¹, Val¹⁷², His²¹⁴, Ser²¹⁵, Pro²²³, Thr²³¹,

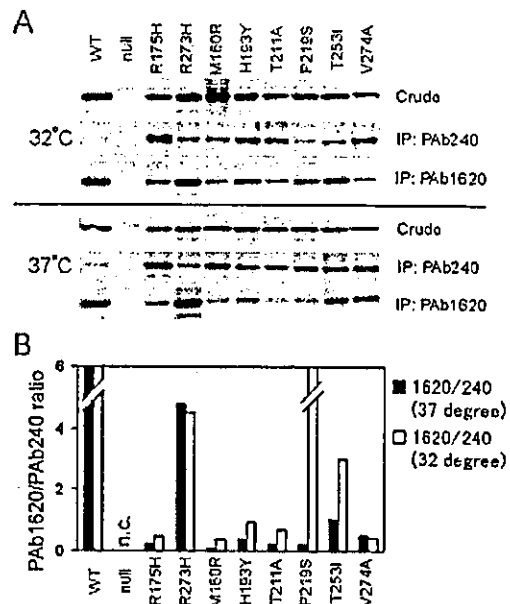


FIG. 5. Expression of conformation-sensitive epitopes. A, The indicated p53 proteins were expressed from the corresponding p53 expression vectors in the human osteosarcoma cell line, Saos-2, at 32 °C and 37 °C. The crude cell lysate was separated by SDS-polyacrylamide gel electrophoresis immediately or after immunoprecipitation (IP) using PAb240 or PAb1620. The p53 proteins were detected using an HRP-conjugated anti-p53 polyclonal antibody. WT, wild-type. B, The ratio of PAb1620 expression to PAb240 expression at 32 and 37 °C. The expression of either PAb1620- or PAb240-reactive p53 proteins (shown in panel A) was quantitatively analyzed, and the ratio of the values are shown as graphs. n.c., not calculated.

Thr²⁵³, Ile²⁶⁴, Thr²⁶⁶, Ser²⁶⁹, Glu²⁷¹, and Glu²⁸⁵ are ts hot spots (Fig. 4A). The ts hot spot mutants are spatially located relatively far from the p53-DNA interface, whereas the tumor-derived 10 hot spot mutations (except Thr²²⁰) are formed or located close to the interface (Fig. 4C). Although the structural reason why the second β -sheet was more susceptible to ts is still unclear, this observation indicated that the β -sheet was a key structural element controlling the p53 function, suggesting the existence of a potential intramolecular mechanism in normal p53 regulation of the promoter selectivity after post-translational modification such as damage-sensitive phosphorylation.

The consideration of ts-specific amino acid residues before and after substitution is of great interest, because such information may provide a better understanding of the structure of ts mutants. In p53 protein, the majority of the sensitive residues before substitution comprised isoleucine, threonine, and tryptophane, all of which are hydrophobic residues preferentially used in the β -strands of many other proteins (26). On the other hand, the most frequent residues after substitution were glycine, isoleucine, alanine, leucine, and proline. Because these residues are smaller hydrophobic residues, it is possible that the structure of the β -strands is largely undisturbed. Less frequent residues were negatively charged, *i.e.* aspartic acid and glutamic acid. This result was reasonable, because these are known to be β -strand-disrupting residues (26). An unexpected result was frequent proline substitution, because proline is known to be a structurally stable residue and, therefore, should not be vulnerable to subtle structural change due to temperature shift.

The results of immunoprecipitation using conformation-sensitive antibodies were unexpected, because only a limited num-

Temperature-sensitive TP53 Mutation

ber of the mutations examined showed ts changes in the expression of epitopes. We speculate that most ts mutants partially recovered their structural alteration, but their structure and transactivation function were not completely restored. It will be interesting to examine whether such partial restoration of p53 function is sufficient to suppress tumor formation and/or progression when expressed under physiological conditions.

Frequency of ts Mutants in TP53 Mutation Databases—According to the latest International Agency for Research on Cancer (IARC) data base for tumor-derived somatic mutations (17), 1,135 distinct missense mutations, including 1,066 missense mutations with a single nucleotide substitution, are registered. These mutations have been reported 12,032 times in total. Among them, 10.3% (110 of 1,066) of mutants were thought to be ts mutants, and such ts mutations comprised 10.4% (1,254 of 12,032) of the total number of mutations. Therefore, we conclude that ts p53 mutation is not as rare as it was previously thought to be (19), and it may be a molecular target for the pharmacological rescue of p53 protein.

Acknowledgment—We thank Ms. Yuka Fujimaki for technical assistance.

REFERENCES

1. el-Deiry, W., Kern, S., Pietenpol, J., Kinzler, K., and Vogelstein, B. (1992) *Nat. Genet.* 1, 45–49
2. Ashcroft, M., Kubbutat, M., and Vousden, K. (1999) *Mol. Cell. Biol.* 19, 1751–1758
3. Barlev, N., Liu, L., Chehab, N., Mansfield, K., Harris, K., Halazonetis, T., and Berger, S. (2001) *Mol. Cell* 8, 1243–1254
4. Zaachi, P., Gostissa, M., Uchida, T., Solvagno, C., Avolio, F., Volinia, S., Ronai, Z., Blandino, G., Schneider, C., and Del, S. G. (2002) *Nature* 419, 853–857
5. Zheng, H., You, H., Zhou, X., Murray, S., Uchida, T., Wulf, G., Gu, L., Tang, X., Lu, K., and Xiao, Z. (2002) *Nature* 419, 849–853
6. Vogelstein, B., and Kinzler, K. (1992) *Cell* 70, 523–526
7. Harris, C., and Hollstein, M. (1993) *N. Engl. J. Med.* 329, 1318–1327
8. Ko, L., and Prives, C. (1996) *Genes Dev.* 10, 1054–1072
9. Hall, P., Meek, D., and Lane, D. (1996) *J. Pathol.* 180, 1–5
10. Levine, A. (1997) *Cell* 88, 323–331
11. Soussi, T., Caron de Fromental, C., and May, P. (1990) *Oncogene* 5, 945–952
12. Kaghad, M., Bonnet, H., Yang, A., Creancier, L., Biscan, J., Valent, A., Minty, A., Chalou, P., Lelias, J., Dumont, X., Ferrara, P., McKeon, F., and Caput, D. (1997) *Cell* 90, 809–819
13. Osada, M., Ohba, M., Kawahara, C., Ishioka, C., Kanamaru, R., Katoh, I., Ikawa, Y., Nimura, Y., Nakagawara, A., Obinata, M., and Ikawa, S. (1998) *Nat. Med.* 4, 839–843
14. Cho, Y., Gorina, S., Jeffrey, P. D., and Pavletich, N. P. (1994) *Science* 265, 346–355
15. Hollstein, M., Sidransky, D., Vogelstein, B., and Harris, C. (1991) *Science* 253, 49–53
16. Soussi, T., Dehouche, K., and Beroud, C. (2000) *Hum. Mutat.* 15, 105–113
17. Olivier, M., Felet, R., Hollstein, M., Khan, M., Harris, C., and Hainaut, P. (2002) *Hum. Mutat.* 19, 607–614
18. Kato, S., Han, S., Liu, W., Otsuka, K., Shibata, H., Kanamaru, R., and Ishioka, C. (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100, 8424–8429
19. Jia, L. Q., Osada, M., Ishioka, C., Gamo, M., Ikawa, S., Suzuki, T., Shimodaira, H., Niitani, T., Kudo, T., Akiyama, M., Kimura, N., Matsuo, M., Mizusawa, H., Tanaka, N., Koyama, H., Namba, M., Kanamaru, R., and Kuroki, T. (1997) *Mol. Carcinog.* 10, 243–253
20. North, S., Pluquet, O., Maurici, D., El-Chissassi, F., and Hainaut, P. (2002) *Mol. Carcinog.* 33, 181–188
21. Shimada, A., Kato, S., Enjo, K., Osada, M., Ikawa, Y., Kohno, K., Obinata, M., Kanamaru, R., Ikawa, S., and Ishioka, C. (1999) *Cancer Res.* 59, 2781–2786
22. Wang, Y., Geer, L., Chappay, C., Kans, J., and Bryant, S. (2000) *Trends Biochem. Sci.* 26, 300–302
23. Gorina, S., and Pavletich, N. (1996) *Science* 274, 1001–1005
24. Samuels-Lev, Y., O'Connor, D., Bergamaschi, D., Trigianto, G., Hsieh, J., Zhong, S., Camporgue, I., Naumovski, L., Crook, T., and Lu, X. (2001) *Mol. Cell* 8, 781–794
25. Oda, K., Arakawa, H., Tanaka, T., Matsuda, K., Tanikawa, C., Mori, T., Nishimori, H., Tamai, K., Tokino, T., Nakamura, Y., and Taya, Y. (2000) *Cell* 102, 849–862
26. Chou, P., and Fasman, G. (1978) *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* 47, 45–148
27. Campomenosi, P., Monti, P., Aprile, A., Abbondandolo, A., Frebourg, T., Gold, B., Crook, T., Inga, A., Resnick, M., Iggo, R., and Fronza, G. (2001) *Oncogene* 20, 3573–3579
28. Rolley, N., Butcher, S., and Milner, J. (1995) *Oncogene* 11, 763–770
29. Siddik, Z., Mims, B., Lozano, G., and Thai, G. (1998) *Cancer Res.* 58, 698–703
30. Kobayashi, D., Tokino, T., and Watanabe, N. (2001) *Jpn. J. Cancer Res.* 92, 475–481
31. Michalovitz, D., Halevy, O., and Oren, M. (1990) *Cell* 62, 671–680
32. Kokontis, J., Wagner, A., O'Leary, M., Liao, S., and Hay, N. (2001) *Oncogene* 20, 659–668
33. Zhan, M., Yu, D., Lang, A., Li, L., and Pollock, R. (2001) *Cancer* 92, 1556–1566
34. Zhang, W., Guo, X., Hu, C., Liu, W., Shay, J., and Deisseroth, A. (1994) *EMBO J.* 13, 2535–2544
35. Di, C. C., and Prives, C. (1998) *Oncogene* 16, 2527–2539
36. Unger, T., Nau, M., Sogal, S., and Minna, J. (1992) *EMBO J.* 11, 1383–1390
37. Ryan, K., and Vousden, K. (1998) *Mol. Cell. Biol.* 18, 3692–3698
38. Maurici, D., Monti, P., Campomenosi, P., North, S., Frebourg, T., Fronza, G., and Hainaut, P. (2001) *Oncogene* 20, 3533–3540
39. Tsuiji, H., Nitta, M., Tada, M., Inagaki, M., Ushio, Y., and Saya, H. (2001) *Oncogene* 20, 420–429
40. Ikeda, J., Tada, M., Ichii, N., Saya, H., Tsuchiya, K., Okaichi, K., Mishima, K., Sawamura, Y., Fulci, G., Liu, T., and Van, M. E. (2001) *Int. J. Cancer* 94, 35–43
41. Pouchel, F., and Milner, J. (1998) *Br. J. Cancer* 77, 1555–1561

クラスター利用ナノ医療

Nanomedicine Utilizing Clustered-based Materials

大内 憲明¹・武田 元博¹・川添 良幸²・佐竹 正延³・粕谷 厚生⁴

Noriaki Ohuchi¹, Motohiro Takeda¹, Yoshiyuki Kawazoe²,

Masanobu Satake³ and Atsuo Kasuya⁴

Mass production of size-selected stable nanostructures and their aggregates or modifications is an important milestone in the development of future medical devices.

Nanomedicine is an application of nanotechnology to the diagnosis and treatment of disease in the human body. This discipline is in its infancy. It has the potential to change medical science dramatically in the 21st century. In this review we describe areas of the research related to clustered-based materials for future medical applications. We also discuss the future innovation in cancer imaging by synthesizing novel diagnostic agents with nanoparticles, which may serve as fundamentally new materials controllable for medical purposes.

1. はじめに

ナノテクノロジーという用語が一般化したのは、2000年1月に当時のクリントン米国大統領が将来の重要技術を確認するため、ホワイトハウスでNational Nanotechnology Initiativeを発表したことに始まる。そこでの重要なポイントは、現在のサブミクロンに達したシリコン技術には近々その終焉が来る、そのため、従来のサイズを小さくしていく技術ではなく、原子・分子の特性を基礎としてその組合せによって、指先に乗るチップ中に図書館全体の所蔵物を書き込めるような超高密度デバイスなどを実現しなければならない、ということである。ナノテクノロジーは、このようにいまだ実現していないナノメートルレベルの物質を扱う、将来とも飛躍的に発展するであろう高度情報化社会に対応していくための技術である。そのため、現状より多少改良しただけの「偽物のナノテクノロジー」が横行するようになったことは憂うべき実態である。ここでは、従来のバルク物質の性質以上のものは期待できない。

一方、「本物のナノテクノロジー」は、1ナノメートルの大きさの物質を基礎とする。フラーレンやナノチューブ

は実にその大きさをしている。多くの分子のサイズも同様である。この大きさの物質になると、電子1個ずつが明らかに現れる量子力学効果が重要になり、従来の技術とは質的に異なる有用な物性を実現できる可能性がある。

2. クラスターに対する第一原理計算

実験以前に新物質の構造と物性を予言することを可能とするのが、第一原理計算である。ここでは、クーロン相互作用する電子と原子核からなる多体系に対する量子力学の方程式を数値的に解くことにより、経験に基づくパラメーターを一切使わずに「計算機の中で」新物質を合成できる。特にナノメートルサイズの原子集合体であるクラスターに関しては、この方法はきわめて強力である。すなわち、数十原子からなるクラスターに関しては、標準理論である局所密度近似を適用して現在のスーパーコンピュータの能力を最大限に活用すれば、その構造を完全に予言することができる。また、基底状態の電子状態からは磁性、励起状態の計算からは発光波長などが予測できる。

¹ 東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座
(〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1)

¹ Graduate School of Medicine, Tohoku University
1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-8574

² 東北大学金属材料研究所

² Institute for Materials Research, Tohoku University

³ 東北大学加齢医学研究所

³ Institute for Differentiation, Aging and Cancer, Tohoku University

⁴ 東北大学学際科学研究センター

⁴ Center for Interdisciplinary Research, Tohoku University

Received 4 April, 2003

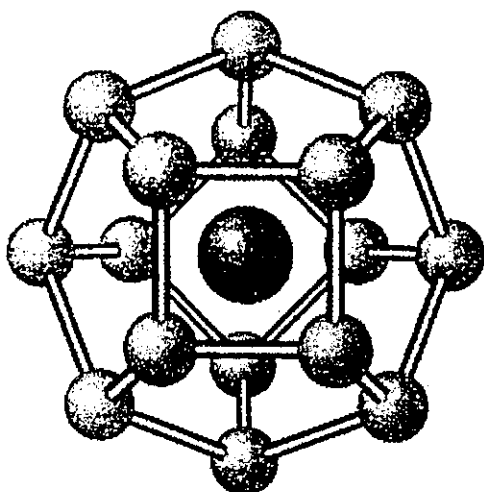


図1 シリコンフラレン Silicon Fullerene 中央にチタンTiを内包する

われわれは、2元系クラスターを対象としたコンビナトリアル計算機実験を多数行い、その中で、金属原子を内包した十数個のシリコン原子からなるクラスターがきわめて対称性の良い構造を取ることを理論的に予言した^{1,2)}。図1に示すこのクラスターは、その対称性からシリコンフラレンと呼ばれるようになった。その後、中嶋・茅グループによる実験的な確認も行われた³⁾。今後は、それらを基盤として種々の物質との組合せを行うことにより一層好ましい物性を有する新物質を創製できるものと期待されている。このクラスターには、エネルギー的に安定なものが存在することが理論的に予測されているので、大量合成が可能ならばである。特に、可視光を発する物質が予言されており、さまざまな光学応用が考えられる。また、これらのクラスターは、炭素の作るフラレンやナノチューブとは異なって容易に結合するため、種々の新構造体を構築することが可能であるというより一層の自由度を有している新物質である。

3. クラスター利用ナノ医療

ナノテクノロジーは従来の機械製造技術の延長であるミクロンオーダーのマイクロマシンと呼ばれるような装置製造技術と異なり、分子レベルの制御技術であり、この技術によってできた機能性パーティクル、もしくは装置は、特に医療分野において従来不可能とされ、未来の夢として考えられてきたことを現実のものとする可能性を秘めている。新たな構造の分子は特異な構造と機能を併せ持つことが多く、クラスターを利用するナノ医療の実用化に向けた検討が始まっている。

クラスターは元来、さまざまな結合力によって形成された複数の原子や分子の集合体を意味する。結合する原子や分子の種類によりファンデルワールス、金属、およ

び無機化合物クラスターに分類され、さらに構造により層状化合物の層間に分子が取り込まれた積層型クラスター、3次元結晶格子中に分子が取り込まれた包接型クラスターなどに分類される。ナノテクノロジーはこれらのクラスター構造を積極的に制御することによって目的とする機能を獲得する。特に1980年代から1990年代に発見されたフラレンネットワークは籠状、円筒状または円錐状ときわめて特異な構造を持つことから、医療を始めとして多岐にわたる応用が大きく期待されている^{4,5)}。

一方、遷移元素の組合せによる半導体ナノクラスターには蛍光特性を示すものがあり、これらはQuantum Dots (QD) と呼ばれ、近年新たな蛍光マーカーとして脚光を浴びている。そしてQDを用いて多くの応用法が検討されはじめており、すでに一部実用化に向けた具体的検討がなされ始めている⁶⁾。

医療は診断と治療に大別される。診断はさらに体内診断と体外診断に分けられる。ナノテクノロジー臨床応用の多くは実験と臨床試験の容易さから体外診断から先に研究が進められている。したがって現在の研究成果のほとんどが遺伝子診断のマーカーを始めとした体外診断である。しかしナノテクノロジーの成果とその恩恵はもちろんなそのような狭い範囲にとどまることなく、疾患の体内診断はいうに及ばず、根本的な治療にも及ぶことが期待される。

ナノテクノロジーの発展とその応用は世界的に見てもまだ端緒についたばかりであり、特に医療への応用は今後、安全性の確保とともにさらに大きく進歩し、ゲノム科学の研究がそうであるように、ナノテクノロジー科学を診断・治療に生かす手段として医学における主要な研究分野となり、かつ大きな産業分野に成長することは疑う余地がない。

本稿では現在、世界で取り組まれているナノクラスターを中心としたナノパーティクルの医療応用とわれわれが現在取り組んでいるナノパーティクル創造とその医療応用への試みについて述べる。

3.1 フラレンネットワークの作製と利用

3.1.1 カーボンフラレン

カーボンクラスターの1種である、カーボンフラレンネットワークのとり構えとしては、これまでC₆₀、C₇₀のサッカーボール構造と、ネットワークが円筒あるいは円錐状になった角状構造の2種類が知られていて、C₆₀、C₇₀は1985年にKrotoとSmalley⁴⁾、カーボンナノチューブは1991年にIijima⁵⁾らによって発見された。Krotoらは発見時にさまざまな原子の内包化により多様な応用が期待できること、実際に酸素原子やランタン原子が内包できることについて述べているが、事実それらの特異な構造はその後、金属原子を内包できることが証明されてきた⁷⁾。そしてそれらの結果を基に新たな応用を視野に入れた研究が急速に展開されつつある。

現在、C60 および C70 はインターネットを通じて販売されており、応用研究が広がる下地が整ってきた。医療応用の検討はまだ始まったばかりであるが、フラーレン利用の第1歩としてフラーレンをコーティングしたボーリングボールが作製されている。今後の応用がもっとも期待されるナノクラスターの1つである。

3.1.2 カーボンナノチューブ

1991年 Iijima らによって発見された⁵⁾。単層もしくは多層のグラファイトネットワークである。現在、原子間力顕微鏡の先端チップに利用され、その性能を飛躍的に向上させた。その分解能はいまや数 nm に達している。カーボンナノチューブも今後、ナノエレクトロニクスを始めとした医療応用が期待されるナノクラスターの1つである。

3.1.3 シリコンフラーレン

シリコンフラーレンは単体で存在することはできず、金属を内包する状態で存在する。シリコンには、十量体以上で対称性のよいクラスターは存在しないとされてきた。2章でも述べられたように、2001年に第一原理に基づいてスーパーコンピュータを用いて行った計算によって、金属原子を内包させると、フラーレン型のきわめて対称性のよいクラスターが精製できることが Kumar, Kawazoe らによって理論的に初めて示された^{1,2)} (図1)。そして2002年には早くもその存在が実験的に Ohara, Nakajima らによって実証された³⁾。カーボンフラーレン同様、安定なケージ構造を取っていることから人体においても安定と考えられ、今後の幅広い応用が期待される。

3.2 半導体量子ドットの作製と利用：CdSe (カドミウム・セレンアイド)

現在もっとも多く作られている半導体クラスターの1つで、従来の蛍光色素にない3つの優れた蛍光特性をもつ⁷⁾ (図2)。第1に、従来の蛍光色素が特定波長の光エネルギーを吸収して励起され、特定波長の蛍光を放出するのに比べて QD はある一定以上の光エネルギーはすべて吸収した上で励起状態になり、基底状態に戻る時は単一波長の蛍光のみ発するのである。そのため容易に励起され、その効率は従来の蛍光色素の20~30倍に達する。第2に、材料が無機物であることから有機系の蛍光色素に比べてきわめて高い耐光性を有することである。したがって繰り返し励起光照射に耐えうることからより広い範囲の応用が考えられる。第3に、同じ材料でも粒径を変えるだけで蛍光波長を自在に変化させることが可能である (図3)。したがって蛍光波長の異なる粒子を簡単に作るができる。すでに Quantum Dot 社 (<http://www.qdots.com>) から Quantum Dot (QD) が製品化され、今年からインターネットを通じて販売されている。今後、さまざまな角度からの応用が期待されている。

応用例を以下にあげる。

1) Avidin-conjugated QD

Avidin でコーティングした QD に biotin 化した HER2 抗体を結合させ、腫瘍細胞の認識に用いる。HER2 抗体 trastuzumab は乳癌細胞表面に発現することの多い HER2 タンパクに対する抗腫瘍抗体である。実際に Wu らは *in vitro* ではあるが、乳癌培養細胞表面に特的に発現する抗原 HER2 蛋白にたいするモノクローナル抗体 trastuzumab を QD でラベルして認識することに成功している⁸⁾。

2) DNA 特定領域標識 QD を用いた遺伝子診断

DNA の特定領域に特異的に結合するモノクローナル抗体の標識 QD を用いて、効率の高い遺伝子診断に利用する。

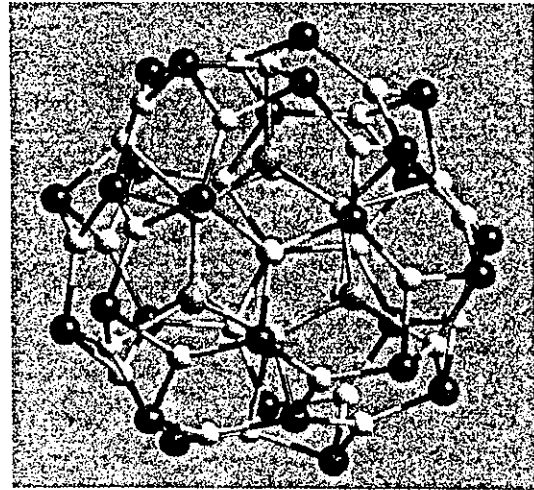


図2 カドミウムセレンアイドのクラスター構造
II-VI 族半導体 (直径 1.5 nm)、溶液法で作製

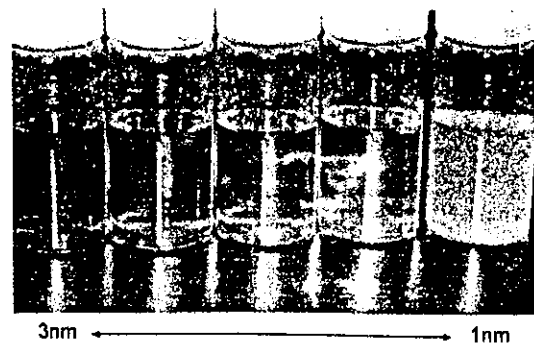


図3 カドミウムセレンアイド (CdSe) のクラスターの粒径の違いによる波長変化

3.3 ナノ磁性ビーズの作製と利用

元々はナノサイズ磁性ビーズにアビジンコーティングしたものを細胞の分別に用いるものとして、1970年代後半から研究が始まり、1993年ころからMACS (Magnetic Cell Sorting) Beadsが市販されている。これは初めにアビジンコーティングした磁性を帯びた直径約50 nmのナノサイズビーズにビオチン結合モノクローナル抗体を結合させた試薬を作製する。マーキングした抗原を標的細胞の表面抗原に結合させ、磁気をかけた細い流路を流して目的の細胞を分取する方法またはマーキングしていないほうを分取するのが原法の利用法である。

最近では体外診断にとどまらず、生体内のマーキングに磁性ビーズを用いる応用法が考案され、実用に向けた研究が進められている。すなわち病変部の抗原 (疾患に特異的な細胞表面膜タンパク等) を認識する抗体に磁性粒子を結合させ、高感度な装置 (SQUID等) を用いて認識する方法である。この方法によれば、高感度な装置を要するものの、有害な蛍光マーカー、重金属等を使用することなく検査可能である。

3.4 その他コーティングビーズの作製と利用

コーティングビーズはセンシングマテリアルとコーティングマテリアルの選択によって無限の組合せ、応用範囲が考えられ、現在もっとも容易に研究を進めることのできるテーマといえる。化学的に安定であることが要求される材料としてはガラス、シリカ、金等が候補として挙げられる。下記に現在試みられているビーズとその応用について述べる。またリポソームも広義のナノカプセルということができ、これはすでに薬剤のDDSに応用するべく臨床試験が始まっているものがある。

3.4.1 シリカコーティング蛍光ナノビーズ

現在われわれはシリカコーティングしたラテックス蛍光ビーズの臨床応用に取り組んでいる。その1つがセンチネルリンパ節生検である。

従来、癌の手術は原発病巣の手術による切除のみでな



図4 シリカコーティング蛍光ナノビーズを用いたセンチネルリンパ節計測

ラットはエーテル麻酔下に足背に蛍光ナノビーズを皮下注射し、鼠径部の蛍光計測を行った

く病巣領域から流れ出るリンパ流の領域のリンパ節も切除 (リンパ節郭清) することが多い。センチネルリンパ節生検は、原発病巣から最初に到達するリンパ節を病理検査することで、その癌がリンパ節転移を起こしているかどうか検査する方法である。もしその部に転移が認められなければ、その先のリンパ節郭清は省略できる。これによって患者の身体的負担を減らし、癌の進行度に応じたオーダーメイド治療が可能となる。従来の方法は高感度であるが使用施設が限定されるラジオアイソトープ (RI) 法と、感度が低く体外からの検出が困難な色素法の2種類であるが、高効率なナノ蛍光ビーズと高感度な装置を用いることで検出可能と考えている (図4)。

3.4.2 コーティングナノシエルのDDSへの応用

金でコーティングしたナノビーズで、腫瘍部位に到達させ、組織深達性の高い近赤外線照射によって加熱させることで局所的温熱療法が可能となる。

薬剤内包リポソームや表面を抗体でコーティングしたナノサイズビーズ、およびポリマービーズ等を目的とする病変部に集中的に送り込み、高い治療効果を得る方法である。このナノシエルを温度感受性ポリマーで作って薬剤を内包させれば、近赤外線を照射したときだけ薬剤を放出させることが可能である。

3.4.3 ナノサイズデンドリマーの医療応用

これは有機デンドリマーと呼ばれ、1980年代 Tomalia によって初めて合成され、多数の枝が球から突き出た、いがぐり状を呈するその特異な構造から医療応用、特にDDSの担体としての利用が期待される物質の1つである⁹⁾。サイズはタンパク質とほぼ同等である。特色としては外界との接触面積が非常に大きく、デンドリマーの枝々の間には莫大な空間が存在するため、その間に薬剤を内包させれば、病変部までの薬剤担体として利用可能となる。

3.5 ナノサイズ電気回路

ナノクラスターを用いたナノデバイスとして、また今後ナノテクノロジーの医療応用を語る上で外すことのできないものがナノエレクトロニクスである。電気回路のナノサイズ化は、幅広い電子デバイスの体内移植を加速化し、医療に多大な恩恵を与えることが期待されるからである。従来心臓ペースメーカーが体内移植電子デバイスのもっとも古典的なものであるが、現在人工心臓¹⁰⁾やFES¹¹⁾を始めとして体内移植が試みられている電子デバイスは数多い。これらの電子デバイスの小型化とともに、新たな治療用電子デバイスの開発も期待される。それは体内治療用ロボットともいべきものである。消化管や体腔内に入り込んだ小さな治療用ロボットが手術を代行する日がやってくるかもしれない。

現在電子回路の小型化は驚くべきレベルに達していて、マイクロプロセッサの素子は1ミクロン程度まで小

型化している。しかし現在の写真技術を応用したリソグラフィによるシリコンチップ製造技術では小型化の限界にぶつかりつつあり、さらに1/10以下の大きさにするのは困難と考えられる。ナノテクノロジーによる電気回路の小型化が大きく期待されている所以である。

したがって今後、電子素子を分子レベルで研究する動きがますます盛んになると考えられる。通常電気回路は電子素子とそれをつなぐ導線を組み合わせて機能させる構造をとるが、ナノテクノロジーによって生み出される電子素子の候補としては分子クラスター、カーボンナノチューブ等が、導線の候補としてはインジウムリン線、カーボンナノチューブ等がそれぞれ挙げられる。現在のところ、いずれの電子素子、導線もまだ実験の域を出ておらず、素子として利用できることはわかっても合成の段階で収量、素子同士の結合等問題が山積し、実用化へはほど遠い状態である。しかしながら、これらの問題も今後急速に解決していくことが予想される。

4. 結語

原子・分子レベルで機能性デバイスを創製するナノテクノロジーは、ナノパーティクルばかりでなくコンピュータを始めとした電子機器、合成化学の分野に至るまで新たな変革を起こそうとしている。これは21世紀の産業革命ともいべき劇的な変化になると予測される。その中でナノテクノロジーの医療応用は今まさに始まろうとするところであり、これまで述べたように、その発展による恩恵は医療の中でも狭い範囲にとどまらず、診断・治療に波及し、医療全体に大きな変革をもたらすであろう。

ナノテクノロジーのうちで今後の発展を考える上で特筆すべきは、スーパーコンピュータを用いた分子設計による、従来存在しないとされてきたクラスターまたは分子構造の予測と、分子設計に基づく効率的な有用分子構造の創製、およびクラスター構造の設計である。これは今後ナノテクノロジーの医療応用における新薬の創成を考えた場合、従来からのある程度偶然に得られた、または低い確率でしか作り出し得なかった物質ではなく、新規の有用な分子構造を飛躍的に効率よく生成することができることを意味する。したがって、ナノテクノロジーばかりでなく科学全体の発展を飛躍的に加速すると予測

される。効率よい分子設計はここで述べたナノカプセルやナノクラスターの設計にとどまらず、新薬の創製に大きな力を発揮するに違いない。これにより、今まで人類が100年以上かけて培ってきた化学合成の手法を一新し、有用な構造を持つ新薬がこれまで以上に急速かつ大量に作り出されることが期待される。

ナノテクノロジーを利用した化学合成法は新薬創製にとどまらず、新しい、脱シリコン電子回路の創造にも大きな力を発揮し、ナノ電子回路の出現による電子産業の革命にも寄与するに違いない。

また近い未来においても新たな多機能のセンシングナノカプセルの登場は診断面を中心に医療に多大な貢献をすることが期待される。

参考文献

- 1) V. Kumar and Y. Kawazoe: *Phys. Rev. Lett.*, **87**, 045503 (2001)
- 2) V. Kumar and Y. Kawazoe: *Phys. Rev.*, **B65**, 073404 (2002)
- 3) M. Ohara, K. Koyasu, A. Nakajima and K. Kaya: *Chem. Phys. Lett.*, **371**, 490 (2003)
- 4) H. W. Kroto, J. R. Heath, S. C. O'Brien, R. F. Curl and R. E. Smalley: *Nature*, **318**, 162 (1985)
- 5) S. Iijima: *ibid.*, **354**, 56 (1991)
- 6) L. P. Kouwenhoven, T. H. Oosterkamp, M. W. S. Danoesastro, M. Eto, D. G. Austing, T. Honda and S. Tarucha: *Science*, **278**, 1788 (1997)
- 7) T. Ohtsuki, K. Masumoto, K. Ohno, Y. Maruyama, Y. Kawazoe, K. Sueki and K. Kikuchi: *Physical Review Letters*, **21**; **77**, 3522 (1996)
- 8) X. Wu, H. Liu, J. Liu, K. N. Haley, J. A. Treadway, J. P. Larson, N. Ge, F. Peale and M. P. Bruchez: *Nat Biotechnol.*, **21**, 41 (2003)
- 9) L. Tomalia: *Bioconjug Chem*, **1**, 305 (1990)
- 10) T. Yambe, Y. Abe, T. Isoyama, K. Tabayashi, S. Nanka, K. Imachi and S. Nitta: *Biomed Pharmacother*, **56** Suppl 2, 364s (2002)
- 11) Y. Handa, N. Hoshimiya, Y. Iguchi and T. Oda: *IEEE Trans Biomed Eng.*, **36**, 705 (1989)

〈事例報告〉私の病院の取り組み

医療の安全文化をいかに醸成するか

庄子 由美 梅澤 昭子 星 邦彦
根本 建二 大内 憲明

How to produce medical safety culture

Yumi Shoji, Akiko Umezawa, Kunihiko Hoshi, Kenji Nemoto, Noriaki Ouchi

要 旨

医療安全管理体制を目的に、インシデントレポート報告体制、院内組織体制の整備はどこの医療機関でも行われている。しかし、それだけでは十分とはいえない。安全管理は一部の人間が一生懸命行っているだけでは機能しない。職種を問わず、病院職員1人1人が医療の質と安全の確保は職員の責務である事を自覚し、全員で取り組んでいくことが必要である。そのためには、医療の安全文化を如何に醸成させていくかが課題となる。厚生労働省は医療安全文化を「医療に従事するすべての職員が、患者の安全を最優先に考え、その実現を目指す態度や考え方およびそれを可能にする組織のあり方」としている。安全文化を醸成することは簡単なことではないが、我々が苦慮しながら行っている取り組みの中で、効果があったと思われるものは次の5点、すなわち、①医療安全に組織を挙げて真剣に取り組んでいくという宣言、②複数の職種で問題解決を図るプロジェクトチームの結成と活動、③医療安全に関する研修受講の徹底（受講シールの発行）、④改善につながったと思える事例の具体的なフィードバック、⑤Quality Control (QC) 的問題解決法の考え方である。安全文化の醸成とは達成する事を目指すのではなく、具体的なテーマを設定して、組織を挙げて取り組み、継続していく過程そのものであるといえる。

Key words : 安全文化, インシデントレポート, 組織横断的活動

はじめに

1999年1月に横浜市立大学医学部附属病院で発生した患者を取り違えて手術するという衝撃的な医療事故をきっかけに、医療機関における医療安全管理体制の整備が本格的に進められてきた。医療安全管理体制として、インシデントレポート報告体制、院内組織体制の整備はどこの医療機関でも行われている。しかし、それだけでは十分とはいえない。医療安全管理は一部の人間が一生懸命行っているだけでは機能しない。職種を問わず、病院職員1人1人が医療の質と安全の確保は職員の責務である事を自覚し、全員で取り組んで

東北大学医学部附属病院

著者連絡先: 〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1番1号

論文受付日: 2003年10月10日 受理日: 2003年11月20日

いくことが必要である。厚生労働省は医療安全文化を「医療に従事するすべての職員が、患者の安全を最優先に考え、その実現を目指す態度や考え方およびそれを可能にする組織のあり方」としている。安全文化を醸成させていくことは簡単なことではないが、苦慮しながら行っている取り組みを紹介する。

1. 東北大学病院における医療の安全と 質の向上に関する機構

東北大学病院（以下、本院とする）では、1985年頃より看護部を中心として事故報告が行われていた。報告内容としては、入院患者の自殺、盗難等の内容が主であった。医療安全管理体制が本格的に整備されたのは、医療事故防止対策委員会が設置された1999年9月からである。医療事故防止対策会議が行われるように

なり、2000年3月には、医療事故等防止対策マニュアルが完成し、全職員1人1人に配布された。2000年6月には医療事故防止に関する外部評価委員会を設置し、保健・医療行政、法律に関し専門的知識を有する者等第三者の視点から評価を受けている。2001年6月に国立大学医学部附属病院長会議から出された「医療事故防止のための安全管理体制の確立に向けて」¹⁾という提言書に則り、2001年4月には専任リスクマネージャーが看護師長の枠で配置された。2001年8月、本院における医療事故の防止及び医療の安全性を一層向上させるため、その遂行に必要な組織全体のシステムを構築する事を目的として医療安全推進室が設置され、院内のインシデントレポートを一元管理する等様々な取り組みを行ってきた。2003年2月には、医療安全推進室講師として、医師の専任リスクマネージャーが着任し、医療安全推進室の組織体制が強化された。(図1)

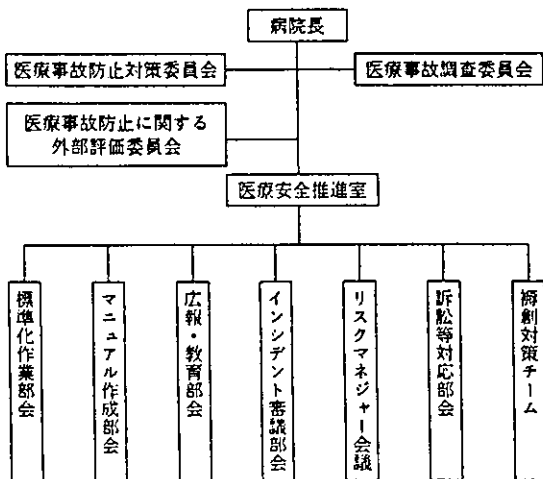


図1 医療の安全と質の向上に関する機構

2. 本院における具体的な取り組みとその効果

医療安全推進室は病院長直轄で診療科・部門に属さない中立的な立場であり、診療科・職種間の壁を越えた組織横断的な活動ができる体制づくりを目標として、医療安全管理体制を充実させるために様々な取り組みを行っている。その中で、効果があったと思われる具体的な取り組みは次の5点である。

1) 医療安全取り組み宣言の会：2002年11月29日

医療安全管理は組織の一部の人間が行っているだけでは十分に機能しているとはいえない。医療の質と安全の確保はすべての職員の責任を明確に自覚し、組織を挙げて医療安全に推進していく事を認識するために改めて宣言した。多くの職員の出席を図るために、事前に出席者名簿を提出する、医療安全に関する受講シール発行対象の第1回目の研修と位置づける等の工夫を

行った。会の内容は、①本院における医療安全取り組みの経過、②本院の安全管理指針、③「医療安全取り組み宣言」(図2)、④インシデントレポートの取り扱い方針、⑤インシデントレポート報告制度、⑥医療安全管理の組織体制、⑦医療安全推進室の活動についての説明である。出席者は、医師・看護師・コメディカルスタッフ・事務職合わせて260名であった。会の後より医師からのインシデントレポートの報告が増加する、リスクマネージャー会議における発言が活発化する等の変化がみられた。マスメディア8社が取材に訪れ、当日・翌日のニュース番組・新聞で紹介されたため、患者様に対するPR効果もあったと思われる。新聞では「東北大学病院は『医療安全取り組み宣言式』を開いた。同病院では、ひやりとしたり、はっとした経験を集めたインシデント(事件、出来事)レポートの報告制度を導入しており、宣言はこうした取り組みを徹底する姿勢を内外に示すのが狙い。」(河北新報2002年11月30日)と報道された。

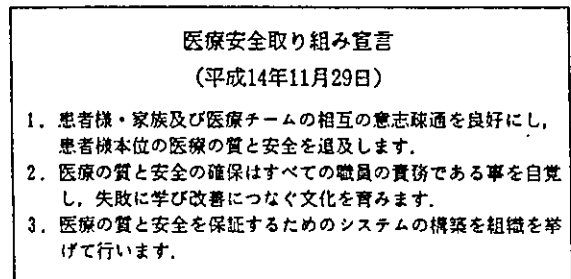


図2 医療安全取り組み宣言

2) 医療安全に関する研修受講シール

医療安全に関する研修の受講率をあげることを目的として、受講の証としてシールを発行し、ネームプレートに貼付するようにした。シール発行の第1回の研修は「医療安全取り組み宣言の会」でSのシール、2回目からA、F、E、T、Yと6回受講すると「SAFETY」が完成するようにした。(図3)ネームプレートに貼付することは、職員・患者にも視覚的に訴えることとなった。研修会後のアンケートでは「医療安全に関する研修受講シール発行対象だから」が参加動機という意見も挙げられている。

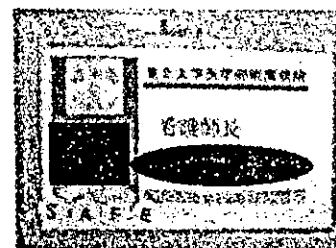


図3 医療安全に関する研修受講シール

3) 複数の職種で形成したプロジェクトチームの取り組み

東北大学大学院医学系研究科上原鳴夫教授が主任研究者である厚生労働科学研究「医療提供システムの総合的質管理手法に関する研究」²¹⁾ (NDP: National Demonstration Project on Total Quality Management = 医療のTQM実証プロジェクト)に病院として参加することをきっかけに、研究テーマと合わせ、2002年6月「インスリン治療の安全管理」「危険薬誤投与防止」の2つのテーマについて医師・看護師・薬剤師の合同プロジェクトチームを結成した。従来、専門性の問題から複数の診療科・職種でプロジェクトチームを結成することはほとんどなかったため、本院としては画期的な取り組みであった。インスリンの安全管理チームは、本院には糖尿病を専門とする2つの科が存在していたが、合同で低血糖時の指示、インスリンスライディングスケールの指示、インスリン持続静注法(図4)、インスリンの薬品名と単位の記載(図5)の4点について2003年4月より標準化を図った。危険薬の誤投与防止チームは、カテコラミンの希釈方法の指示、薬品名と単位の記載、シリンジへの表示方法の3点について2003年2月より標準化を図った(図6)。複数の職種が同じテーマで話し合うということは、それぞれの立場からの意見が集約され、比較的短期間で標準化を図ることができ、問題解決を図るうえでは有効であったと思われる。

インスリン持続静注
速効型インスリン() (100/mL製剤) 50単位 (0.5mL)
+生食 49.5mLでトータル50mLの溶液として
50mLの注射器にセットのうえインスリン持続静注を行う。
(注射器内の溶液は1mLあたりインスリン1単位となっている)
投与速度は別記
血糖測定は() 時間毎

図4 インスリン持続静注法の指示

4) インシデントレポートに対する具体的なフィードバック

インシデントレポート報告体制の目的は、医療事故防止対策の立案やシステムの改善につながることであり、報告したインシデントレポートが医療事故防止対策やシステムの改善につながったと思えるような具体的なフィードバックが必要である。最近の具体的な例としては、次のようなものがある。

- ①抗がん剤が血管外に漏出したというインシデントから、抗がん剤血管外漏出時の対策の具体的なマニュアル(図7)を作成し、各部署に配布した。
- ②口頭指示-指示受けの際に医師の指示が正確に伝わらなかったというインシデントから、緊急時・口頭指示受けメモ(図8)を作成し、全部署で使用するようにした。

このように具体的な事故防止対策につながった事例について、院内の様々な会議に提出する、医療安全推進室から発行する広報誌に掲載する等を行い、職員へフィードバックしている。

5) QC (Quality Control) 的問題解決法の考え方の普及を図る。

医療の質を向上させるためには、質改善サイクルを回していくことが重要である。NDP²¹⁾では、品質管理専門家と協力し、病院医療において患者本位の質を確立し継続的に向上させるための質保証システムと組

指示簿へ記載する際は、以下の点をお願いいたします。
1) インスリンは略語ではなく、フルネームで記載して下さい。
「HR」ではなく「ヒュマリンR」、「PR」ではなく「ペンフィルR」と記載。
2) インスリンの単位は「U」や「E」ではなく「単位」と漢字で記載して下さい。

図5 インスリンの薬品名と単位の記載

危険薬誤投与防止に関する提言 (平成15年2月3日より施行)
イノバン・ドブトレックス等のカテコラミン類、循環器用薬剤、およびネオフィリン、キシロカイン、ヘパリン等、希釈作成・混合して使用する薬剤は次の表記方法に統一を図る。
1) 医師の指示出し時の実施内容
①指示内容について：原則として商品名で記載する。
②薬品量について：mgとmLの併用とする。(mLのLは、1と間違ひやすいためラージLを使用する。ただし手書きの場合、筆記体の“ℓ”は使用可とする)
③希釈方法について：溶媒は原則 5%Gluを標準とする。
④希釈溶液の記載について：
イノバン 180mg (9mL)+ 5%Glu 41mL
→これにより イノバン9mL + 5%Glu 41mLでトータル50mLを表す。
ドブトレックス 90mg (4.5mL)+ 5%Glu 45.5mL
→これにより ドブトレックス 4.5mL + 5%Glu 45.5mLでトータル50mLを表す。
⑤希釈して使用する薬剤で、原液で用いる場合には“原液”と記載する。
⑥複数規格(濃度や量の違い)のある薬剤の場合は明確に違いがわかるように記載する。
2) 看護師の実施内容
①上記の表記方法の内容を理解し正確に薬剤を作成できる。
②シリンジに、統一したラベルを用いて記載、貼付する。

図6 危険薬誤投与防止に関する提言

織的質管理のありかたのモデルを構築する事を目指し、活動を行っている。この研究に参加している医療安全推進室員、プロジェクトチームのメンバーが中心となり、QC的問題解決法の勉強会を「KAIZEN」勉強会として定期的に開催している。勉強会のテーマは、問題解決の基本的な考え方と手順、KYT（危険予知トレーニング）、インシデントレポートKYT、事例分析方法（事象関連図）、要因分析方法（特性要因図）、対策立案方法（系統図とマトリックス図）、事例分析演習である。勉強会への参加人数は増加しており、複数の職種が参加するようになってきているため、演習を行う際には複数の職種が1つのグループになるようにしている。

抗がん剤が漏出した際の処置（起壊死性抗がん剤） 1) 投与中止と薬剤の回収 漏出の兆候が見られたら即座に注射を中止。針はそのままにしておき、注射筒のみをかえて、その局所にある薬剤をなるべく回収するため、血液を3～5mL吸引。 2) 生理食塩液 5～10mLを抗がん剤と同じ経路を通して体内に注入し、抗がん剤を希釈。 3) 漏出部位へのステロイドの局所投与。 4) 漏出部位への外用処置。
--

図7 抗がん剤血管外漏出時の対策マニュアル(抜粋)

緊急時・口頭指示受けメモ (指示簿にはさみ、後から医師が記入する)	
指示を受けた時間	月 日 時 分
患者氏名	
指示を出した医師	
指示を受けた看護師	
指示の種類	DR→NS NS→DR
内容	
指示簿への記載 済・未	

図8 緊急時・口頭指示受けメモ

3. 考察

「医療安全取り組み宣言の会」は医療の質と安全の確保はすべての職員の責任を明確に自覚し、組織を挙げて医療安全に推進していく事を認識するために改めて宣言したものであるが、この会の後より医師からのインシデントレポートの報告が増加するなど、職員全員に対する意識付けに効果があったと思われる。「医療安全に対する研修受講シール発行」は研修に参加する動機につながっているといえる。また、複数の職種

で形成したプロジェクトチームの取り組みは比較的短期間で効果があり、組織横断的な活動の重要性を示している。相馬¹⁾は、様々な分野の定義を積み重ねて集約すると安全文化とは「ある目的のために共同する人々が共有する諸要素の中で、特に安全性の確保に重きを置いた認識と行動様式」となる、と述べている。厚生労働省は安全文化を「医療に従事するすべての職員が、患者の安全を最優先に考え、その実現を目指す態度や考え方およびそれを可能にする組織のあり方」としている。したがって安全文化とは目標ではなく育ていくものといえる。「組織の安全文化について Reason¹⁾」は「組織事故」の中で「優雅さのように、安全文化は達成されることのないもの」と述べている。相馬¹⁾は、これを受け、文化の醸成とは洗練され続けなければならない「過程のみ」が存在するのである、としている。すなわち安全文化の醸成とは達成する事を目指すのではなく、本院における具体的な取り組みのような活動を組織を挙げて継続していく過程そのものであるといえる。職員の入れ替わりがあっても、組織として継続していくことが最も重要である。

米国のブリガム&ウィメンズ病院の Nancy ら⁵⁾は「安全文化とは、すべての従業者が患者の安全に責任を感じ、いつも患者と同僚が危害を負うリスクを軽減させようとし、患者を安全文化に引き込み、患者に能力を与えるような文化である」といっている。今後は医療従事者だけではなく患者とともに安全文化を醸成していくことが必要であろう。

結語

医療の安全文化の醸成のためには

- 1) 医療の質と安全の確保はすべての職員の責務であるという職員全員に対する意識付けが必要である。
- 2) 組織を挙げて取り組んでいくためには組織横断的な活動が重要である。

文献

- 1) 国立大学医学部附属病院長会議常置委員会：医療事故防止のための安全管理体制の確立に向けて(提言), 2001
- 2) 上原鳴夫：厚生労働科学研究費補助金医療技術評価研究事業 (H13-医療-028), 「医療提供システムの総合的質管理手法に関する研究」研究報告書, 2003
- 3) 相馬孝博：医療における安全文化, インターナショナルナースングレビュー 26(4)：30～36, 2003
- 4) James Reason : Management The Risks of Organizational Accidents, 1997, (塩見弘監訳：組織事故, 日科技連, 1999)

- 5) Nancy Kruger, Ann C. Hurley, Erin Graydon-Baker: A Culture of Patient Safety at Brigham and Women's Hospital, (中岡彩翻訳:ブリガム&ウィメンズ病院における患者安全文化), インターナショナルナーシングレビュー 26(4):37~41, 2003

(本稿は2003年6月13・14日に開催された第5回医療マネジメント学会学術総会における一般演題の発表内容をもとに寄稿されたものである。)

ABSTRACT

How to produce medical safety culture

Yumi Shoji, Akiko Umezawa, Kunihiro Hoshi, Kenji Nemoto, Noriaki Ouchi
Medical Quality Improvement, Tohoku University Hospital

As a part of the medical safety management system, the efforts to establish the incident report system and the hospital organization control system have been made in every medical institution. However such efforts are not enough. However, safety control mechanism will never work properly if the efforts would be made only by limited number of people. This work requires a system in which all the staff members should be involved. Regardless of line of work, each one of the hospital staffs should be aware that it is his or her duty to secure the quality and safety of medical treatment. For that purpose, it is important to have safety culture fostered across the organization. The Ministry of Health, Labor and Welfare defines the medical treatment safety culture as "A way of thinking or an attitude that all the staffs engaged in the medical services give the highest priority to patient's safety, and strive for its realization and also the way organizations toward the goal." It is not easy to foster the safety culture, however, while making laborious efforts toward it, we have found the following five points to be effective. ①Declaration to launch organization wide efforts to seriously tackle the "medical treatment safety" issue. ②Activities of the project teams that attempt to solve the problems existing in multiple lines of work ③Issuance of a self-adhesive labels to those having attended the training lectures concerning the medical treatment safety. ④Provision of concrete feedbacks that seem to have contributed to improvement. ⑤Study meeting over the idea of Quality Control (QC) based-problem solving method. Fostering the safety culture is not something to be achieved at one time in the future, but rather it should be the whole continuing process that needs to be tackled with concrete measures and all out organizational efforts.

Keywords : safety culture, incident report, cross organizational activity

マンモグラフィスクリーニングの現状と課題

東北大学大学院医学系研究科腫瘍外科学分野

大 内 憲 明

Current Status and Perspectives of Mammography Screening in Japan

Noriaki OHUCHI

Division of Surgical Oncology, Graduate School of Medicine, Tohoku University, Sendai

日本産科婦人科学会雑誌 第55巻 第8号 別刷

マンモグラフィスクリーニングの現状と課題

東北大学大学院医学系研究科腫瘍外科学分野

大 内 憲 明

Current Status and Perspectives of Mammography Screening in Japan

Noriaki OHUCHI

Division of Surgical Oncology, Graduate School of Medicine, Tohoku University, Sendai

Key words : Breast cancer · Mammography · Quality control · Screening

要旨 マンモグラフィ併用による乳がん検診は、2000年の厚生省通達「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」(老健第65号)を受けて、導入された。本邦において、本格的なマンモグラフィ検診の時代が到来したといえる。しかし、我が国において検診により、乳がん死亡率が減少したというデータは未だ得られていない。乳がん征圧はまず、質の高い検診から一すなわち、精度管理の整ったマンモグラフィ検診の普及が不可欠である。中でも、我が国に特徴的な検診システムの一つである、医師会型のマンモグラフィ検診の基礎作りが急がれる。

医師会型マンモグラフィ併用検診の課題は3点にまとめられる。第1に、撮影精度に関する課題である。撮影実施施設の基準に示したように、乳房X線撮影装置が日本医学放射線学会の定める仕様基準を満たし、線量および画質基準を満たすこと、マンモグラフィ撮影技術および精度管理に関する基本講習プログラムに準じた講習会を修了した診療放射線技師が撮影すること、が遵守されなければならない。

第2は、読影精度の向上である。我が国では、欧米と異なり、乳がん検診は、外科医および婦人科医により実施されてきた。今後、マンモグラフィ検診が普及しても、放射線科医の多くが読影に参加するという保証はない。そこで、従来から視触診検診に貢献してきた医師の参加が欠かせない。しかし、乳腺を専門とする外科医を除けば、十分な読影経験を持つ医師は少ない。しかるに、医師のマンモグラム読影講習会への参加が必須条件となる。我々は、マンモグラム読影に関する基本講習プログラムを作成し、実践してきた。このプログラムを医師会型検診に活かすことが最も現実的といえる。

第3に、医師会型マンモグラフィ検診では、地域状況に応じたシステムの構築が重要である。検診の精度を高く維持するうえで、自治体、受診者、ならびに検診実施機関の緊密な連携が求められ、ここに医師会の果たす役割が大きい。

全国的に乳がん検診の実態を調べると、受診率は10%程度であり、うちマンモグラフィ併用は20%以下で、全対象者の2%にも満たないのが現状といえる。このままでは、いつまでも死亡率が減少しない事態が憂慮される。さらに、乳がんは50歳前後の働き盛りの女性の命を奪うため、49歳以下へのマンモグラフィ導入も緊急の課題である。

がん制圧は我が国の医療福祉施策の中で、最も大きなテーマである。今後は、都道府県に設置されている成人病検診管理指導協議会を活性化し、精度管理の実態を正確に把握するなど、質の高いがん検診を実施することが求められよう。ひとりでも多くの医師が、精度の高いマンモグラフィ検診の重要性を認識され、具体的に行動されることを望みたい。

1. 乳がん検診の現状

【乳がん罹患・死亡の動向と乳がん検診】

1996年の地域がん登録による年齢調整乳がん罹患率は10万人対38.9人と女性がんの1位となっている¹⁾。死亡率は1955年に3.5人(対10万人)であったものが、2001年には15.0人²⁾と過去40年間で約4倍と、日本では、乳がんの罹患数、死亡数ともに減少に歯止めがかかっていない。罹患率を年齢階級別にみると、45～49歳が最も高く、次いで50～54歳、40～44歳となっている³⁾。一方、死亡率でみた場合、とくに50歳代の壮年層に死亡率増加が近年顕著であり⁴⁾、この年代での死亡率減少に向けての対策、すなわち40歳代での早期発見により、50歳代での死亡率を減らす対策が迫られているといえよう。

欧米諸国の中には、英国、米国、スウェーデン⁵⁾のように乳がんの罹患数は増加しているものの、死亡率は減少に転じている国がみられる。米国で

は、乳がん罹患率の上昇は依然としてみられが、乳がんによる死亡率は1990年以降、減少に転じている。この減少の最大の理由として、マンモグラフィ検診が大きく寄与していることを最近の報告書は指摘している⁶⁾。

乳がん検診を国際的視野からみれば、その検診方法の標準はマンモグラフィである。表1に、国際乳がん検診ネットワーク(International Breast Cancer Screening Network)に加盟している、22カ国の乳がん検診の方法と対象、検診間隔を示した⁶⁾。この表は1998年発表のもので、日本では2000年に50歳以上に対して2年に1回のマンモグラフィ併用検診とする指針が厚生省から示された(老健第65号)ことから、IBSNに加盟するすべての国がマンモグラフィ検診を導入したことがわかる。

【マンモグラフィの導入と新たな乳がん検診の有効性評価】

表1 世界22カ国における乳がん検診の対象年齢、検診間隔および方法

国名	対象年齢(歳)	検診間隔(年)		検診方法
		40～49歳	50歳以上	
オーストラリア	40～69	2	2	マンモグラフィ
カナダ	50～69	1	2	マンモグラフィ、視触診
フィンランド	50～59	—	2	マンモグラフィ
ハンガリー	50～64	—	1	マンモグラフィ、視触診
アイスランド	40～74	2	2	マンモグラフィ、視触診
イスラエル	50～69	—	2	マンモグラフィ
イタリア	50～69	—	2	マンモグラフィ
日本	30～	1	1	視触診*
オランダ	50～69	—	2	マンモグラフィ
スウェーデン	40～74	1.5	2	マンモグラフィ
イギリス	50～64	—	3	マンモグラフィ
アメリカ合衆国	40～	1	1～2	マンモグラフィ、視触診
ウルグアイ	45～	1	2	マンモグラフィまたは視触診
ベルギー	50～69	—	2	マンモグラフィ
デンマーク	50～69	—	2	マンモグラフィ
フランス	50～69	—	2～3	マンモグラフィ
ドイツ	50～	—	2	マンモグラフィ
ギリシャ	40～64	2	2	マンモグラフィ、視触診
アイルランド	50～65	—	2	マンモグラフィ
ルクセンブルグ	50～65	—	2	マンモグラフィ、視触診
ポルトガル	40～	—	2	マンモグラフィ
スペイン	45～64	—	2	マンモグラフィ

文献6)より

* 2000年度から、50歳以上に対して、2年に1回のマンモグラフィ併用検診がスタート

表2 年代間におけるマンモグラフィ併用
検診精度の比較

	40歳代	50～69歳
受診者(人)	15,271	17,755
要精検率(%)	10.4	7.2
発見乳癌(人)	30	38
乳癌発見率(%)	0.20	0.21
中間期乳癌(人)	2	2
感度(%)	93.8	95.0
特異度(%)	89.8	93.0
陽性予知度(%)	1.9	3.0
早期乳癌比率(%)	80	74

表3 新たながん検診手法の有効性評価

乳がん検診方法	評価判定
視触診とマンモグラフィの併用(50歳以上)	I-a
視触診とマンモグラフィの併用(40歳代)	I-b
視触診単独	I-c
視触診と超音波の併用	II

I-a: 検診による死亡率減少効果があるとす、十分な根拠がある
 I-b: 検診による死亡率減少効果があるとす、相応の根拠がある
 I-c: 検診による死亡率減少効果がないとす、相応の根拠がある
 I-d: 検診による死亡率減少効果がないとす、十分な根拠がある
 II: 検診による死亡率減少効果を判定する適切な根拠が現時点ではない
 がん検診の適正化に関する調査研究事業「新たながん検診手法の有効性評価」(主任研究者、久道 茂)¹³⁾

1989年からの宮城トライアル¹⁰⁾等の結果を受けて、1995年度から厚生労働省がん研究助成金による研究班が組織されていった。1997～1998年度「マンモグラフィを導入した乳がん検診システムの確立に関する研究」において、撮影施設、読影と撮影に関する教育プログラムの開発および検診システムが開発され、2000年度からの我が国におけるマンモグラフィ併用検診の実現に貢献した⁹⁾。しかし、この時点では対象者は50歳以上とされ、50歳未満についての課題は残されたままである。

表1に示したが、欧米諸国では50歳以上に対してはどの国もマンモグラフィを導入しているのに

比べて、49歳以下に対しては7カ国にとどまっていることに注目したい。とくに最近、欧米のマンモグラフィ検診の有効性が見直しが議論されることが多いが、それらの対象年齢が40歳代であることに留意すべきである¹⁰⁾。

乳がんの罹患に関する日本と欧米の差は、欧米では60歳以上に罹患率のピークがあるのに対して、日本では40歳代にそのピークがあることである⁹⁾。日本と米国における乳がん罹患率の年齢階級別の違いは歴然である。すなわち、我が国において乳がん死亡リスクを減少させるには、精度の高い検診方法を40歳代に導入しなければならない。

最近我々は、40歳代におけるマンモグラフィ併用検診の成績について、50～69歳の成績と比較した結果、乳がん発見の感度および早期がん比率が50歳代と同等であることを報告した(表2)¹¹⁾。また、Morimoto et al. は、日本人女性に対する50歳以下のマンモグラフィ併用検診では感度、早期がん比率が欧米におけるマンモグラフィ検診のそれらより高いことを報告している¹²⁾。2001年に公表された、厚生省・がん検診の適正化に関する調査研究「新たながん検診手法の有効性評価」(主任研究者：久道 茂)報告書では、50歳以上に対する視触診およびマンモグラフィの併用による乳がん検診の継続は妥当であることを指摘したうえで、「40歳代に対して、視触診との併用によるマンモグラフィ導入を検討すべきである」とした(表3)¹³⁾。

2. マンモグラフィ併用乳がん検診：

対象・方法と成績

【対象・方法】

1) 集団検診方式

対象は、1995年度から2000年度に宮城県対がん協会が実施する乳がん検診を受けた40～69歳の267,989名。うち、マンモグラフィ併用検診69,445名、視触診検診198,554名である。検診間隔は基本的に隔年。マンモグラフィ併用検診は、マンモグラムを読影しながら視触診する「同時併用A方式」で、マンモグラムは検診センターで専門医によるダブルチェックがなされた。偽陰性は、検