

Fig. 4. Confocal imaging of the translocation of  $\mu$ OR-V and  $\beta$ arr1-C and in BHK cells expressing  $\mu$ OR-V,  $\beta$ arr1-C, and GRK2. Visualization of  $\mu$ OR-V and  $\beta$ arr1-C in BHK cells before (A) and 5 min (B) and 10 min (C) after stimulation with  $10^{-7}$  M DAMGO. Arrowheads show  $\mu$ OR and  $\beta$ arr1-C on the plasma membranes. Similar results were obtained in at least six independent experiments. Calibration bar = 10  $\mu$ m.

rescued DAMGO-induced  $\mu$ OR internalization (Groer et al., 2011), demonstrating that interaction of  $\beta$ arr1 or  $\beta$ arr2 with  $\mu$ OR is required for  $\mu$ OR internalization.

In this study, we showed that fluorescent protein-tagged GABA<sub>B</sub>R failed to internalize on stimulation by the GABA<sub>B</sub>R agonist baclofen or GABA. This was true in the presence of  $\beta$ arr1,  $\beta$ arr2, and even GRK4, one of the kinases that causes GABA<sub>B</sub>R desensitization (Kanaide et al., 2007; Perroy et al., 2003). We also showed that neither  $\beta$ arr1 nor  $\beta$ arr2 were able to form a GABA<sub>B</sub>R-V/ $\beta$ -arrestins-C complex on the plasma membrane before or after stimulation with

baclofen, which was determined by FRET analysis. By contrast, using the same experimental system,  $\mu$ OR-Venus was found to internalize to the cytosol on stimulation by  $\mu$ OR agonist DAMGO, with the formation of  $\mu$ OR/ $\beta$ -arrestin complex on the cell surface in the presence of GRK2, as previously shown by Groer et al. (2011). These results suggest lack of  $\beta$ -arrestin association with GABA<sub>B</sub>R correlated with in the lack of internalization of GABA<sub>B</sub>R by baclofen.

We further showed, with a real-time assay, that stimulation with baclofen for up to 120 min failed to cause the internalization of GABA<sub>B</sub>R into the cytosol. This result is in accordance with several previous

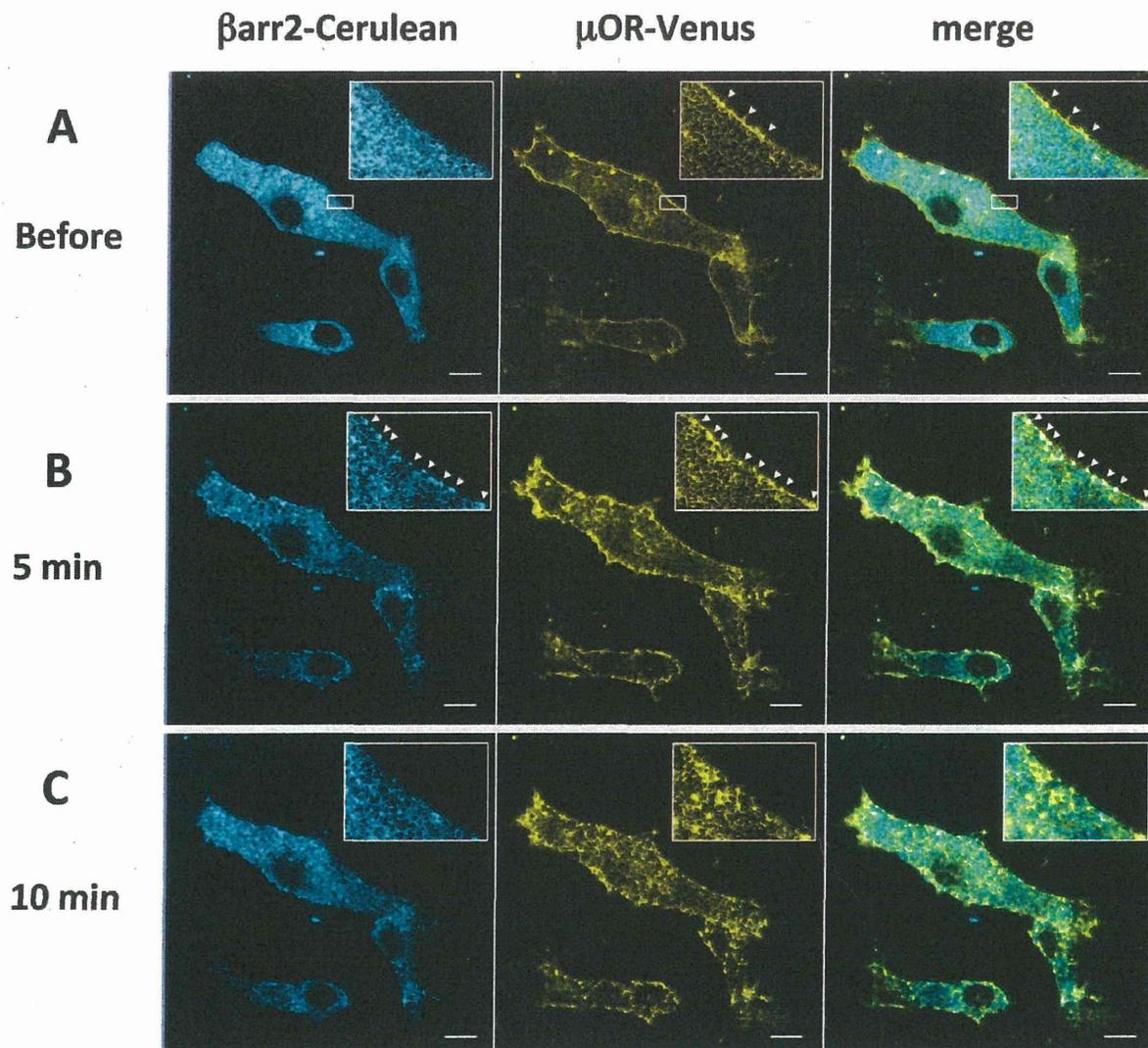


Fig. 5. Confocal imaging of the translocation of  $\mu$ OR-V and  $\beta$ arr2-C in BHK cells expressing  $\mu$ OR-V,  $\beta$ arr2-C, and GRK2. Visualization of  $\mu$ OR-V and  $\beta$ arr2-C in BHK cells before (A) and 5 min (B) and 10 min (C) after stimulation with  $10^{-7}$  M DAMGO. Arrowheads show  $\mu$ OR and  $\beta$ arr2-C on the plasma membranes. Similar results were obtained in at least six independent experiments. Calibration bar = 10  $\mu$ m.

reports that GABA<sub>B</sub>R does not internalize on stimulation with GABA<sub>B</sub>R agonists (Fairfax et al., 2004; Grampp et al., 2007; Laffray et al., 2007; Perroy et al., 2003). One early study, by contrast, showed that GABA<sub>B1</sub>R tagged with cyan fluorescent protein and GABA<sub>B2</sub>R tagged with yellow fluorescent protein were both internalized after treatment with baclofen. However, this happened at only one time point (2 h after stimulation of GABA at  $10^{-4}$  M), and the study did not monitor the intensities of the fluorescence in both the plasma membrane and cytosol (González-Maeso et al., 2003). The discrepancy of this result compared with other studies probably results from the different cell types and experimental designs used.

#### Synapse

We also studied the role of phosphorylation in these processes. Specifically, phosphorylation of GPCRs by several protein kinases, such as the GRKs, plays a role in the desensitization and internalization of most of these receptors (Kelly et al., 2008; Luttrell and Lefkowitz, 2002). GABA<sub>B</sub>R phosphorylation is unique in that, though some GRKs are involved in GABA- or baclofen-mediated GABA<sub>B</sub>R desensitization (especially GRK4 and 5 but not GRK2, 3, or 6), these kinases do not phosphorylate the receptors (Kanaide et al., 2007; Perroy et al., 2003). These results suggest that GRK4 and GRK5 may behave as anchoring proteins instead of as kinases (Kanaide et al., 2007; Perroy et al., 2003; Terunuma et al., 2010).

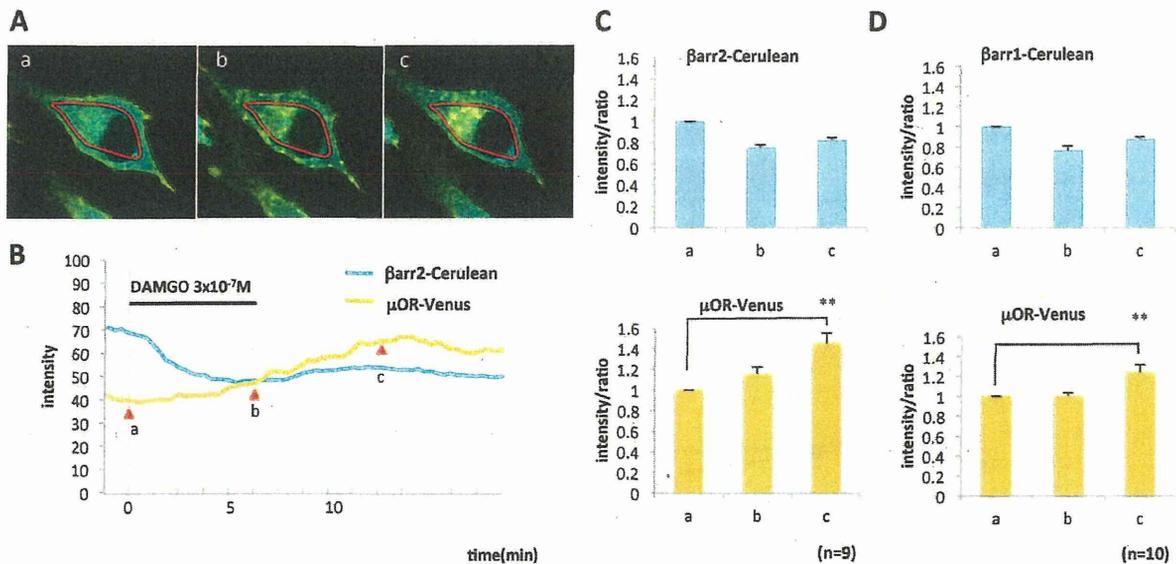


Fig. 6. Time courses of changes in intensities of  $\mu$ OR-V,  $\beta$ arr2-C, or  $\beta$ arr1-C in BHK cells. A: Confocal imaging of the BHK cells expressing  $\mu$ OR-V, GRK2, and  $\beta$ arr2-C or  $\beta$ arr1-C. For calculation, intensities of the areas within the red line (cytosol) were measured. B: Changes in intensities before (a) and 5 min (b) and 10 min (c) after stimulation of DAMGO ( $10^{-7}$  M) in real time. C: Intensity ratio of  $\beta$ arr2-C and  $\mu$ OR-V at the indicated points as in (B). D: Intensity ratio of  $\beta$ arr1-C and  $\mu$ OR-V at the indicated points as in (B). Intensity ratio were expressed as ratio of the level at "b" or "c"/the level at "a."

It is also known that  $\beta$ -arrestins are involved in the internalization steps (Gainetdinov et al., 2004). Once receptors are phosphorylated by several kinases,  $\beta$ arr-1 or  $\beta$ arr-2 binds to the receptors, followed by internalization of the receptor/ $\beta$ -arrestin complex (Gainetdinov et al., 2004; Luttrell and Lefkowitz, 2002). Previous reports have shown that baclofen failed to recruit  $\beta$ arr-1 or  $\beta$ arr-2 to the plasma membrane (Fairfax et al., 2004; Perroy et al., 2003). In this study, with BHK cells coexpressing GB<sub>1a</sub>R, GB<sub>2</sub>R-V,  $\beta$ -arrestins-C, and GRK4, we investigated the mobility of both GB<sub>2</sub>R-V and  $\beta$ -arrestins-C on stimulation by baclofen. This agonist was administered at concentrations and durations at which GRK4 translocated to the plasma membranes, formed GB<sub>2</sub>R/GRK4 complex, and consequently desensitized the receptor functions. Our results were in accordance with previous studies showing that GABA<sub>B</sub>R were not internalized and  $\beta$ -arrestins were not mobilized on baclofen stimulation, despite their desensitization under those conditions (Fairfax et al., 2004; Perroy et al., 2003). In the clinical therapy, intrathecal baclofen therapy (ITB) is an established treatment for severe spasticity (Slonimski et al., 2004). Tolerance to ITB for treatment of spasticity is produced by desensitization of the GABA<sub>B</sub>R (Kanaide et al., 2007; Nielsen et al., 2002). Desensitization of GABA<sub>B</sub>R by baclofen was mediated by protein complex formation of GABA<sub>B</sub>R with GRK4 or GRK5 (Ando et al., 2011; Kanaide et al., 2007; Perroy et al., 2003). In such

situation, baclofen did not internalize GABA<sub>B</sub>R as shown this study, suggesting that GABA<sub>B</sub>R internalization process by itself may not be involved in the development of tolerance to ITB by baclofen.

Recent reports have shown that distinct phosphorylation sites on G protein-coupled adrenergic  $\beta_2$  receptors act as a "barcode" for the differential functions for  $\beta$ -arrestin, including its receptor-internalization profiles (Nobles et al., 2011). The authors indicated that the specific and distinct patterns of receptor phosphorylation by individual GRKs correlate with different  $\beta$ -arrestin functions. They thus proposed that these distinct phosphorylation patterns create a "barcode" that imparts distinct conformations to the recruited  $\beta$ -arrestin, thus regulating its functional activities. Another report has shown that GABA<sub>B</sub>R is internalized by *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor stimulation (but not GABA<sub>B</sub>R activation itself) due to site-specific phosphorylation of the receptor (serine 867 in GB<sub>B1</sub>R) by calmodulin-dependent protein Kinase II (Guete et al., 2010). In previous studies, including our own, GABA<sub>B</sub>R was not phosphorylated by GRK4 or GRK5, even if they induced GABA<sub>B</sub>R desensitization (Kanaide et al., 2007; Perroy et al., 2003). Collectively, these results seem to suggest that agonist stimulation caused little or no phosphorylation of GABA<sub>B</sub>R. Thus, internalization of the receptor due to mobilization of  $\beta$ -arrestins or complex formation with  $\beta$ -arrestins was not caused by baclofen.

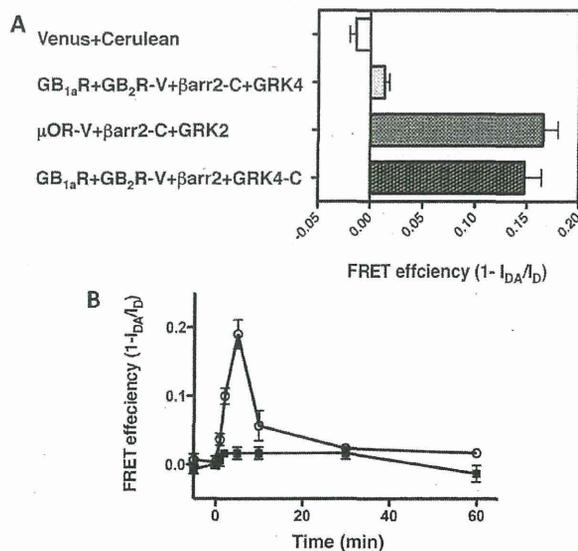


Fig. 7. **A**: Comparison of FRET efficiency on the plasma membranes in BHK cells expressing GB<sub>1a</sub>R, GB<sub>2</sub>R-V, and GRK4 with βarr2-C; or μOR-V and GRK2 with βarr2-C on the plasma membranes, with or without stimulation of baclofen or DAMGO for 5 min, respectively. FRET efficiency was calculated from emission spectra. Note the increase of the Cerulean peak emission (488 nm) following photobleaching of Venus (528 nm).  $I_{DA}$  = peak of donor emission in the presence of acceptor.  $I_D$  = peak of donor emission in the presence of sensitized acceptor. The combination of Venus + Cerulean or GB<sub>1a</sub>R + GB<sub>2</sub>R-V + GRK4-C pairs were used as negative and positive controls for protein-protein interaction, respectively. Each bar represents mean  $\pm$  SEM of FRET efficiency in independent experiments using six cells with three regions of interest per BHK cell ( $n = 18$ ). **B**: Changes in the FRET ratio on the plasma membranes in BHK cells coexpressing GB<sub>1a</sub>R, GB<sub>2</sub>R-V, and GRK4 with βarr2-C; or μOR-V and GRK2 with βarr2-C. Photobleaching assay was performed for the periods indicated, and then FRET efficiencies were calculated ( $n = 3$  at each point). The open circles (○) or the closed squares (■) represent data obtained from μOR- or GABA<sub>β</sub>R-expressing cells, respectively.

On the other hand, some reports with different experimental methods from our own have shown that GABA<sub>β</sub>R was constitutively (without agonist stimulation) internalized into the cytosol (Grampp et al., 2007). In our study, stimulation by baclofen for up to 90 min failed to cause any detectable, spontaneous internalization, as determined by laser microscopy. However, in our experimental system, we are not aware of the functions of GABA<sub>β</sub>R. Specifically, we do not know if these receptors elicit acute internalization followed by quick (for example, within 1 min) recycling to the plasma membranes. We were unable to detect basal internalization of GB<sub>2</sub>R-Venus or recycling of the receptors, as shown by the lack of change in the intensity of GB<sub>2</sub>R-V at the plasma membranes. Another report, however, has shown that heterodimeric GABA<sub>β</sub>R internalizes basally and recycles back to plasma membranes (Vargas et al., 2008). The discrepancies between their results and ours are probably due to the different experimental approaches

used. The receptor might internalize to the superficial sites and then recycle quickly to the plasma membrane, and our experimental system may not be able to detect such movements due to the limitation of resolution ability of our laser confocal microscopy.

Further study will be necessary to determine the involvement of β-arrestins in such quick internalization and recycling. Although unknown, it is important to understand their involvement in such short periods of internalization as well as agonist-induced internalization. Such short-term trafficking might play roles in fundamental functions of GABA<sub>β</sub>R by activating of multifunctioning proteins β-arrestins (Nobles et al., 2011).

In conclusion, these findings suggest that GABA<sub>β</sub>R fails to undergo agonist-induced and spontaneous internalization in part because of their failure to interact with β-arrestins.

## REFERENCES

- Agnati LF, Ferré S, Lluís C, Franco R, Fuxe K. 2003. Molecular mechanisms and therapeutical implications of intramembrane receptor/receptor interactions among heptahelical receptors with examples from the striatopallidal GABA neurons. *Pharmacol Rev* 55:509–550.
- Ando Y, Hojo M, Kanaide M, Takada M, Sudo Y, Shiraishi S, Sumikawa K, Uezono Y. 2011. S(+)-ketamine suppresses desensitization of γ-aminobutyric acid type B receptor-mediated signaling by inhibition of the interaction of γ-aminobutyric acid type B receptors with G protein-coupled receptor kinase 4 or 5. *Anesthesiology* 114:401–411.
- Bettler B, Kaupmann K, Mosbacher J, Gassmann M. 2004. Molecular structure and physiological functions of GABA<sub>B</sub> receptors. *Physiol Rev* 84:835–867.
- Couve A, Filippov AK, Connolly CN, Bettler B, Brown DA, Moss SJ. 1998. Intracellular retention of recombinant GABA<sub>B</sub> receptors. *J Biol Chem* 273:26361–26367.
- Fairfax BP, Pitcher JA, Scott MG, Calver AR, Pangalos MN, Moss SJ, Couve A. 2004. Phosphorylation and chronic agonist treatment atypically modulate GABA<sub>B</sub> receptor cell surface stability. *J Biol Chem* 279:12565–12573.
- Gainetdinov RR, Premont RT, Bohn LM, Lefkowitz RJ, Caron MG. 2004. Desensitization of G protein-coupled receptors and neuronal functions. *Annu Rev Neurosci* 27:107–144.
- Galvez T, Duthéy B, Kniazeff J, Blahos J, Rovelli G, Bettler B, Prezeau L, Pin JP. 2001. Allosteric interactions between GB<sub>1</sub> and GB<sub>2</sub> subunits are required for optimal GABA<sub>B</sub> receptor function. *EMBO J* 20:2152–2159.
- González-Maeso J, Wise A, Green A, Koenig JA. 2003. Agonist-induced desensitization and endocytosis of heterodimeric GABA<sub>B</sub> receptors in CHO-K1 cells. *Eur J Pharmacol* 481:15–23.
- Grampp T, Sauter K, Markovic B, Benke D. 2007. Gamma-aminobutyric acid type B receptors are constitutively internalized via the clathrin-dependent pathway and targeted to lysosomes for degradation. *J Biol Chem* 282:24157–24165.
- Groer CE, Schmid CL, Jaeger AM, Bohn LM. 2011. Agonist-directed interactions with specific β-arrestins determine μ-opioid receptor trafficking, ubiquitination, and dephosphorylation. *J Biol Chem* 286:31731–31741.
- Guetz N, Abdel Aziz S, Holbro N, Turecek R, Rose T, Seddik R, Gassmann M, Moes S, Jenoe P, Oertner TG, Casanova E, Bettler B. 2010. NMDA receptor-dependent GABA<sub>B</sub> receptor internalization via CaMKII phosphorylation of serine 867 in GABA<sub>B1</sub>. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:13924–13929.
- Kanaide M, Uezono Y, Matsumoto M, Hojo M, Ando Y, Sudo Y, Sumikawa K, Taniyama K. 2007. Desensitization of GABA<sub>B</sub> receptor signaling by formation of protein complexes of GABA<sub>B2</sub> subunit with GRK4 or GRK5. *J Cell Physiol* 210:237–245.
- Kelly E, Bailey CP, Henderson G. 2008. Agonist-selective mechanisms of GPCR desensitization. *Br J Pharmacol* 153(Suppl 1):S379–S388.
- Laffray S, Tan K, Dulluc J, Bouali-Benazzouz R, Calver AR, Nagy F, Landry M. 2007. Dissociation and trafficking of rat GABA<sub>B</sub> receptor heterodimer upon chronic capsaicin stimulation. *Eur J Neurosci* 25:1402–1416.

- Luttrell LM, Lefkowitz RJ. 2002. The role of  $\beta$ -arrestins in the termination and transduction of G-protein-coupled receptor signals. *J Cell Sci* 115(Pt 3):455-465.
- Miyawaki A, Tsien RY. 2000. Monitoring protein conformations and interactions by fluorescence resonance energy transfer between mutants of green fluorescent protein. *Methods Enzymol* 327:472-500.
- Nagai T, Ibata K, Park ES, Kubota M, Mikoshiba K, Miyawaki A. 2002. A variant of yellow fluorescent protein with fast and efficient maturation for cell-biological applications. *Nat Biotechnol* 20:87-90.
- Nielsen JF, Hansen HJ, Sunde N, Christensen JJ. 2002. Evidence of tolerance to baclofen in treatment of severe spasticity with intrathecal baclofen. *Clin Neurol Neurosurg* 104:142-145.
- Nobles KN, Xiao K, Ahn S, Shukla AK, Lam CM, Rajagopal S, Strachan RT, Huang TY, Bressler EA, Hara MR, Shenoy SK, Gygi SP, Lefkowitz RJ. 2011. Distinct phosphorylation sites on the  $\beta_2$ -adrenergic receptor establish a barcode that encodes differential functions of  $\beta$ -arrestin. *Sci Signal* 4:ra51.
- Perroy J, Adam L, Qanbar R, Chénier S, Bouvier M. 2003. Phosphorylation-independent desensitization of GABA(B) receptor by GRK4. *EMBO J* 22:3816-3824.
- Riven I, Kalmanzon E, Segev L, Reuveny E. 2003. Conformational rearrangements associated with the gating of the G protein-coupled potassium channel revealed by FRET microscopy. *Neuron* 38:225-235.
- Rizzo MA, Springer GH, Granada B, Piston DW. 2004. An improved cyan fluorescent protein variant useful for FRET. *Nat Biotechnol* 22:445-449.
- Shenoy SK, Lefkowitz RJ. 2011.  $\beta$ -Arrestin-mediated receptor trafficking and signal transduction. *Trends Pharmacol Sci* 32:521-533.
- Slonimski M, Abram SE, Zuniga RE. 2004. Intrathecal baclofen in pain management. *Reg Anesth Pain Med* 29:269-276.
- Terunuma M, Pangalos MN, Moss SJ. 2010. Functional modulation of GABA<sub>B</sub> receptors by protein kinases and receptor trafficking. *Adv Pharmacol* 58:113-122.
- Uezono Y, Akihara M, Kaibara M, Kawano C, Shibuya I, Ueda Y, Yanagihara N, Toyohira Y, Yamashita H, Taniyama K, Izumi F. 1998. Activation of inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels by GABA-B receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Neuroreport* 9:583-587.
- Uezono Y, Kanaide M, Kaibara M, Barzilai R, Dascal N, Sumikawa K, Taniyama K. 2006. Coupling of GABA<sub>B</sub> receptor GABA<sub>B2</sub> subunit to G proteins: Evidence from *Xenopus* oocyte and baby hamster kidney cell expression system. *Am J Physiol Cell Physiol* 290:C200-C207.
- Vargas KJ, Terunuma M, Tello JA, Pangalos MN, Moss SJ, Couve A. 2008. The availability of surface GABA<sub>B</sub> receptors is independent of gamma-aminobutyric acid but controlled by glutamate in central neurons. *J Biol Chem* 283:24641-24648.
- Wilkins ME, Li X, Smart TG. 2008. Tracking cell surface GABA<sub>B</sub> receptors using an  $\alpha$ -bungarotoxin tag. *J Biol Chem* 283:34745-34752.

# 変わる「第二次がん対策推進基本計画」

## — 第一次がん対策推進基本計画実践後の反省をもとに、 がん体験者の視点を取り入れて —

独立行政法人国立がん研究センター研究所がん患者病態生理研究分野分野長  
上園 保仁

### はじめに

『基礎医学セミナー』を連載で担当させていただいています。2009年12月発行の20巻2号より始まり、これまで5回、22巻2号まで緩和医療に関する基礎医学がどのように臨床医学につながっているのかについてお話をさせていただきました<sup>1)~5)</sup>。第1回は2007年に施行された「がん対策基本法」における緩和医療関連の基礎医学の立ち位置について、第2回はがんの痛みをなくするための基礎研究についてその一端をご紹介いたしました。また、第3回は「がん対策基本法」に基づき計画された「がん対策推進基本計画」(2007~2012年)がちょうど見直しの時期に来ており、今後の緩和ケア推進、緩和ケア研究についてお話をしました。第4回(がん悪液質研究について)、第5回(がんと漢方薬)については、また雑誌を読んでもいただければと思います。

厚生労働省の小宮山洋子大臣により行われた「次期がん対策推進基本計画」についての諮問(計画策定についての意見を求めること)について、2012年3月1日、基本計画の策定に当たっていたがん対策推進協議会よりその答申がなされました。この「次期がん対策推進基本計画(変更案)」については、今後国民の意見を聴くパブリックコメントを経て、5~6月には閣議決定されるものと思います。

今回は、「第一次がん対策推進基本計画」とはどのようなもので、計画はどのように実践され、

またその過程でどのような問題があったのか、平成24年度より施行される「次期がん対策推進基本計画」は第一次計画をベースにどのように改定されたのか、がん体験者の視点からの改定は何か、そして第二次計画において積み残された問題点は何か、についてご紹介できればと思います。

なお、正確には「次期がん対策推進基本計画(変更案)」<sup>6)</sup>の段階であり、今後閣議決定を経て「第二次がん対策推進基本計画」となるのですが、便宜上ここでは「第二次がん対策推進基本計画」として用語を統一させていただきます。

### わが国における

#### これまでのがん対策のあゆみ

わが国では、1981年にこれまでの脳血管疾患に取って代わりがんが死亡原因の第1位となりました。これを機にがん撲滅が国家プロジェクトとなり、政府は1984年より「対がん10カ年総合戦略」、1994年より「がん克服新10カ年戦略」を策定・実施し、さらに2004年から「第3次対がん10カ年総合戦略」を策定し、現在その施策が行われています。2014年には、「新たな対がん戦略」と呼ばれる計画も策定に入る段階であると聞いています。厚生労働省としては、2005年にがん対策全般を総合的に推進するため「がん対策推進本部」を設置し、同年8月にはがん対策の飛躍的な向上を目的とした「がん対策推進アクションプラン2005」が公表されました(表1)。

このように、政府、厚生労働省などががん対策に取り組んでいるものの、国民の3人に1人はが

表1. わが国におけるがん対策施策のあゆみ

1963年	厚生省がん研究助成金制度の発足
1981年	悪性新生物が死亡原因の第1位となる
1984年	対がん10ヵ年総合戦略の策定(～平成5(1993)年度)
1994年	がん克服新10ヵ年戦略の策定(～平成15(2003)年度)
2004年	第3次対がん10ヵ年総合戦略の策定(～平成25(2013)年度)
2005年5月	がん対策推進本部の設置(厚生労働省)
2005年8月	がん対策推進アクションプラン2005の公表
2006年4月	がん対策推進室の設置(厚生労働省健康局総務課)
2006年6月	がん対策基本法の成立
2007年4月	がん対策基本法の施行
2007年6月	がん対策推進基本計画の策定(閣議決定)
2012年5～6月	第二次がん対策推進基本計画の策定(閣議決定予定)

(厚生労働省ウェブサイト([http://ganjoho.jp/data/public/statistics/backnumber/lissao000000068m-att/cancer\\_control.pdf](http://ganjoho.jp/data/public/statistics/backnumber/lissao000000068m-att/cancer_control.pdf))より一部改変)

んで死亡し、さらに今後は2人に1人ががんで死亡し、その死亡数も漸増すると推計されるに至り、手厚いがん対策が望まれてきました。そうしたなか、がん患者を中心としてがん対策に関する法律の制定が叫ばれ、2006年6月「がん対策基本法」が成立し、翌年4月に施行されました。さらに、本法律に基づき2007年6月に「がん対策推進基本計画」が策定され、5ヵ年計画として2012年5月まで施行されました。その後は、閣議決定を経て「第二次がん対策推進基本計画」に引き継がれることとなります(表1)。

## がん対策基本法の概略

がん対策基本法の骨格についてはすでにご存じのことと思いますが、概略を図1に示します。これはがん対策を総合的に策定し実施するための基本法律であり、①がん予防および早期発見の推進、②がん医療を日本のどこでも同じように受けることができる均てん化の促進、③その他がん研究の促進などを掲げています。また、本法律は国と地方公共団体との密接な関連のもとに協議され、実施されることを求めています。本法律に基

づいて策定されたのが、「(第一次)がん対策推進基本計画」ということです(図2)。これは「がん対策推進協議会」で意見を集約したものが閣議決定され、2007年6月に5ヵ年計画として策定されたものです。

## 第一次がん対策推進基本計画の概略

図2は、2007年6月～2012年5月までの5年間で、がん対策基本法に基づいて行うがん対策の総合的指針を掲げたものです。

基本方針および全体目標として、①「がん患者を含めた国民」の視点に立ったがん対策を行うこと、②全体目標達成のために重点的に取り組む課題を具体的に定め、最終的に1/75歳未満のがん死亡率の20%減少、そして(2)すべてのがん患者およびその家族の苦痛を軽減することと療養生活の質(QOL)の向上をめざすことが定められました。

また、重点的に取り組むべき課題として以下の3課題が取り上げられました。

- ①放射線療法及び化学療法の推進並びにこれらを専門的に行う医師等の育成
- ②治療の初期段階からの緩和ケアの実施

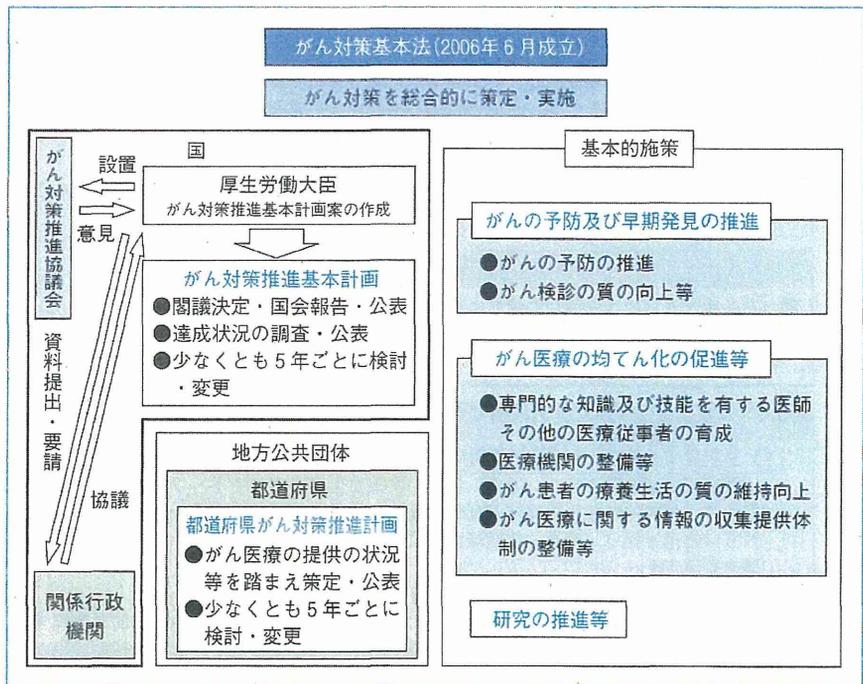


図1. がん対策基本法の概略

(厚生労働省ウェブサイト (<http://www.mhlw.go.jp/seisaku/24.html>) より)

③がん登録の推進

がん対策推進基本計画中間報告書

2007～2012年までの5年間の計画の中間点である2010年6月に、がん対策推進基本計画中間報告書が提出されました。基本計画で掲げた大きな2つの全体目標について、その進捗度、また3つの重点課題についての進捗などが報告され、それらの結果に基づいた今後のあり方についての提言が行われました。提言の詳細は第3回の基礎医学セミナーで述べていますが<sup>3)</sup>、緩和医療関連の計画に関する内容を簡単に説明すると、全体目標については、

- ・75歳未満のがん死亡率についてはおおむね順調に減少していること
- ・がん患者とその家族の苦痛軽減ならびにがん患者のQOL向上については、まずその評価法を

確立しそれに基づき評価を行うべきであること、また目標達成には緩和ケアの推進および医療と介護の連携といった生活支援が重要であること

が挙げられました。

3つの重点項目のなかで、特に治療の初期段階からの緩和ケアの実施については、個別目標として緩和ケア研修を行うこと、10年以内に緩和ケアの知識・技術を習得した医師を増やすこと、医療用麻薬の消費量の増加を図ることなどが挙げられました。

その他の重点項目ならびに他の数々の個別案件についても、たとえばがん検診の推進など順当に進んでいない案件に対してほぼその一つひとつに改善点が挙げられました。そして、この中間報告書を参考として「第二次がん対策推進基本計画」を策定することとされました。しかしながら、中間報告書も完全なものではなく、曖昧な点、詰め

1 趣旨

がん対策推進基本計画は、がん対策基本法に基づき政府が策定するものであり、具体的には、長期的視点に立ちつつ、平成19(2007)年度から平成23(2011)年度までの5年間を対象として、がん対策の総合的かつ計画的な推進を図るため、がん対策の基本的方向について定めるとともに、都道府県がん対策推進計画の基本となるものである。

今後は、「がん患者を含めた国民が、がんを知り、がんと向き合い、がんに負けることのない社会」の実現を目指すこととする。

2 基本方針

- 「がん患者を含めた国民」の視点に立ったがん対策を実施すること。
- 全体目標の達成に向け、重点的に取り組むべき課題を定め、分野別施策を総合的かつ計画的に実施すること。

3 重点的に取り組むべき課題

(1) 放射線療法及び化学療法の推進並びにこれらを専門に行う医師等の育成

我が国のがん医療については、手術の水準が世界の中でもトップクラスであるのに対して、相対的に放射線療法及び化学療法の提供体制等が不十分であることから、これらの推進を図り、手術、放射線療法及び化学療法を効果的に組み合わせた集学的治療を実現する。

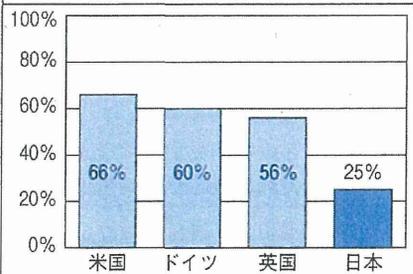
(2) 治療の初期段階からの緩和ケアの実施

がん患者の多くは、がんと診断された時から身体的な苦痛や精神心理的な苦痛を抱えており、また、その家族も様々な苦痛を抱えていることから、治療の初期段階から緩和ケアが実施されるようにする。

(3) がん登録の推進

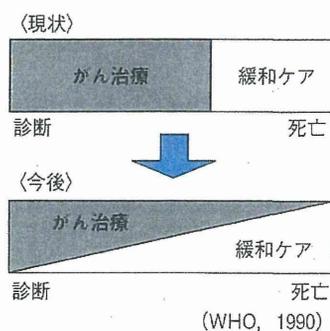
がん登録は、がん対策の企画立案や評価に際しての基礎となるデータを把握・提供するために必要不可欠なものであるが、我が国では、諸外国と比較してもその整備が遅れていることから、がん登録を円滑に行うための体制を整備する。

がん患者のうち放射線治療(併用も含む)を実施している患者数



出典) 第3回がん対策推進協議会における中川恵一委員(東京大学)からの提出資料をもとに作成

治療の初期段階からの緩和ケアの実施



4 全体目標【10年以内】

- がんによる死亡者の減少(75歳未満の年齢調整死亡率の20%減少)
- すべてのがん患者及びその家族の苦痛の軽減並びに療養生活の質の維持向上

図2. がん対策推進基本計画の概略

(厚生労働省ウェブサイト(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/dl/s0615-1b.pdf>)より)



きれていない点も多いという指摘もあり、さらに精査して第二次計画を策定すべきであるとの多くの声があがりました。今回の第二次がん対策推進基本計画策定答申の内容は、中間報告書を参考にしつつ、さらに多くのがん体験者の声を取り入れ、策定に至った結果であるといえると思います。こうしてでき上がった「第二次がん対策推進基本計画」を、以下に示します。

### □ 第二次がん対策推進基本計画案について

「第二次がん対策推進基本計画」案の概要を、**図3**に示します。

趣旨は第一次がん対策推進基本計画とほぼ同じですが、加えて第二次計画を策定する根拠が書かれています。第一次計画に比べて第二次計画で内容に変更があったもの、付け加えられたものには下線を引いています。

まず基本方針については、第一次計画では2項目だったのですが、今回新たに原則「全体目標、個別目標を達成するために要する期間の設定」すなわち数値目標がさまざまな個別案件に盛り込まれました。数値目標を設定することは達成がより具体的であり、確実な達成のために重要であり、進化がみられる内容であると思いました。

重点的に取り組むべき課題としては、①放射線

<b>1 趣旨</b>
<p>がん対策推進基本計画は、<u>がん対策基本法</u>に基づき政府が策定するものであり、策定、実施された第一次がん対策推進基本計画(平成19～23年度)の結果を踏まえ、<u>基本法第9条第7項規定</u>に基づき前基本計画を見直し、第二次がん対策推進基本計画(平成24～28年度実施)を策定するものである。</p> <p>今後は、基本計画に基づき「<u>がん患者を含めた国民が、がんを知り、がんと向き合い、がんを負けることのない社会</u>」の実現を目指す。</p>
<b>2 基本方針</b>
<p>①がん患者を含めた国民の視点に立ったがん対策を実施すること</p> <p>②全体目標の達成に向け、重点的に取り組むべき課題を定めた総合的かつ計画的ながん対策を実施すること</p> <p>③全体目標を達成するために必要な分野別政策の個別目標を設置し、<u>全体目標、個別目標達成のために要する期間を設定すること</u></p>
<b>3 重点的に取り組むべき課題</b>
<p>①放射線療法、化学療法、<u>手術療法</u>の更なる充実とこれらを専門的に行う<u>医療従事者の育成</u></p> <p>②がんと診断された時からの緩和ケアの推進</p> <p>③がん登録の推進</p> <p>④働く世代や小児へのがん対策の充実</p>
<b>4 全体目標【10年のうちの後半5年】</b>
<p>①がんによる死亡者の減少(75歳未満の年齢調整死亡率の20%減少：5年現時点で8.8%)</p> <p>②全てのがん患者とその家族の苦痛の軽減と療養生活の質の維持向上</p> <p>③がんになっても安心して暮らせる社会の構築</p>

図3. 第二次がん対策推進基本計画案の概要

(厚生労働省ウェブサイト (<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000023yyd-att/2r98520000023z2w.pdf>) より作成)