

5. 第3次対がん総合戦略研究における各分野の進捗状況

研究分野1(発がんの分子基盤に関する研究)

概要

研究分野1では、ヒトの諸臓器における多段階発がんの過程のシナリオの全貌を明らかにすることを目的に、第1期目までに確立した網羅的なジェネティック・エピジェネティック異常解析手法を活用し、各種のがんでのこれらの異常を解明した。その結果、多数の異常を同定し、それらの臨床病理学的な意義やがん細胞の生物学的特性への関与を明らかにした。1個の成果は先進医療として臨床導入され、少なくとも3個の成果は大規模な臨床研究に発展し、臨床的有用性が強く示唆される異常は多数同定された。また、新たな成果につながる動物モデルも複数開発された。研究推進上の留意点として、適時の研究領域設定の必要性、的確な研究成果評価の重要性、成果の臨床導出の障害となっている基礎研究者と臨床医の意識の違いの克服、希少がんにおけるバンキングの重要性等が明らかになった。これらを克服するために、見識と責任をもった専任のプログラムオフィサーの配置が必須と思われる。

目的・背景

研究事業として定めた目的

第3次対がん総合戦略研究事業の研究分野としての、研究分野1の目的は下記の通り定められた。

研究分野1 発がんの分子基盤に関する研究

発がんの外的要因・宿主要因のもたらすジェネティック・エピジェネティックな遺伝子異常がいかに遺伝子発現の異常を介してがんの多様な病理学的特性の決定に寄与するかを詳細に検討し、ヒトの諸臓器における多段階発がんの過程のシナリオの全貌を明らかにする。

世界の研究の流れを踏まえた背景

第3次対がん総合戦略研究費の第1期目が開始された2004年当時、ヒトゲノム情報の医療応用に大きな期待が集まっていた。例えば、ミレニアム・ゲノム・プロジェクトが進行しており、がんを始めとする各種の疾患感受性に関与する多型の解明が精力的に進められていた。また、マイクロアレイの活用も盛んで、遺伝子発現の網羅的な解析が容易になった頃である。エピジェネティック異常の重要性も広く知られるようになり、DNA 脱メチル化剤処理と遺伝子発現アレイの組合せによりサイレンシング遺伝子が同定できるようになった頃でもあった。プロテオーム解析技術についてはまさに生まれつつある頃であった。

その後、第2期目が開始された2007年頃には、シーケンサーの性能が向上し、例えば国外から518種類の全キナーゼの突然変異解析の成果などが報告されるようになった。また、DNAメチル化自体のマイクロアレイ解析も可能になった。一方で、大量に見出される突然変異やサイレンシング遺伝子の中から、多段階発がんのドライバーとして働いているものを選別することの重要性が広く認識されつつあった。

更に、第3期目が開始された2010年頃には、次世代シーケンサーによる全エクソン・全ゲノム解析の成果が報告され始め、マイクロアレイから次世代シーケンサーへの流れが決定的になった。新規突然変異としてエピジェ

ネットワーク制御に関する遺伝子の変異が複数見出され、ジェネティック・エピジェネティック異常の相互作用が明らかになった。エピジェネティック異常として、DNAメチル化異常のみならず、ヒストン修飾異常の重要性も明らかになった。

結果

本研究分野では、がんの臨床的特性の解明に焦点を当てる研究分野 2、バイオテクノロジーの先端技術を用いた腫瘍マーカーの開発を目指す研究分野 4などと連携しつつ、がんにおけるジェネティック・エピジェネティック異常を解明し、多段階発がんのシナリオの全貌を明らかにすることに貢献した。また、疾患モデル動物を用いた環境発がんの初期発生過程の解明、及び発がん感受性遺伝子の解明も重点的に推進した。

研究組織

指定研究として開始された研究班を含む大型班

網羅的なゲノム異常解析と詳細な臨床情報に基づく、ヒトがんの多様な多段階発がん過程の分子基盤の解明とその臨床応用に関する研究

主任研究者 広橋 説雄→横田 淳→横田 淳(1期目→2期目→3期目の推移。以下同様)

ヒトがんにおけるエピジェネティックな異常の解明と応用に関する研究

主任研究者 広橋 説雄→牛島 俊和→牛島 俊和

疾患モデル動物を用いた環境発がん初期過程の分子機構および感受性要因の解明とその臨床応用に関する研究

主任研究者 中釜 斉→中釜 斉→筆宝 義隆

ヒトで高頻度に変異の見られるがん関連遺伝子の発がんにおける意義の解明とその臨床応用に関する研究

主任研究者 田矢 洋一→分野 2 へ移動

公募研究として開始された研究班

難治性神経芽腫の発がん幹細胞性を制御する遺伝子の同定および解析とその臨床応用

主任研究者 中川原 章→中川原 章→中川原 章

放射線障害と宿主要因からみた発がんの分子基盤とその臨床応用に関する研究

主任研究者 安井 弥→安井 弥→安井 弥

ヒト腫瘍の発生・進展・悪性化に関わる分子病態の解析とその臨床応用

主任研究者 立松 正衛→立松 正衛→瀬戸 加大

ヒト ATL 及び HBZ トランスジェニック ATL 発症マウスを用いた比較ゲノム解析による ATL 発症機構の解析

主任研究者 平成 23 年度から開始 森下 和広

研究分野としての成果

第 1 期目開始までに確立した網羅的なジェネティック異常・エピジェネティック異常解析手法を活用し、各種のがんでの異常を解明した。ゲノム異常解析の結果、①肺がんの新規がん抑制遺伝子 *MYO18B*、②小型肺腺がん

の多段階発がんに関わるゲノム異常、③内分泌性肺がんにおける *PIK3CA* の変異、④成人 T 細胞白血病 (ATL) の原因遺伝子として *TCF8/ZEB1*、⑤神経芽腫の 4.7% での *ALK* 変異の存在、などを明らかにした。

エピジェネティック異常の解析の結果、⑥がん発生以前から一見正常な組織に多数のエピジェネティック異常が蓄積し、発がんの素地が形成されていること、⑦ *miR-124* と *miR-203* が肝細胞がん抑制遺伝子型 miRNA として作用すること、⑧ヒト胃がんで *miR-34b/c* のメチル化による不活化が存在すること、⑨肝発がん過程に伴い DNA メチル化が増減する CpG アイランド、などを明らかにした。

がん細胞の生物学的特性として、⑩大腸がんにおいて miRNA 制御複合体の構成因子である *SND1* の発現が亢進し、*miR-125b* を介して *APC* の発現を抑制していること、⑪ *CADM1/TSLC1* が *MET* と下流の活性化を抑制すること、ATL ではがん遺伝子として作用すること、⑫ *HER3* の発現低下が著明な gefitinib 高感受性の低分化型大腸がん細胞株 (COLM-5) にて *HER3* を強制発現させると gefitinib 感受性が低下すること、などを明らかにした。

動物モデルの分野では、⑬連鎖解析及び候補遺伝子のトランスジェニックラット作成による PhIP 誘発性大腸がん感受性遺伝子の絞り込み、⑭ *APC*^{Min/+} マウスにおける抗糖尿病薬 metformin の ACF やポリープの抑制効果の解明、⑮ Wnt と PGE₂ の相互作用で胃がんを発生するマウスモデルの作成と無菌化による発がん率低下の解明、⑯ ENU ミュータジェネシスを用いて新規 *Apc* 変異ラットである KAD ラットを系統化、⑰ *UNC5D* のノックアウトマウスによる神経芽細胞腫の自然退縮のモデル化、⑱ 神経芽細胞腫モデルとして *MYCN* と *NCYM* の double transgenic mice の確立、などを行った。

研究成果の応用・発展性

多段階発がんに関与するジェネティック・エピジェネティック異常が多数解明された。世界的にも多くの異常が解明されてきており、本研究事業で解明した異常と合わせることで、治療標的に応じたがんの層別化が可能になりつつある。治療標的に応じた分子標的薬は多数開発されており、個別化医療の実現が可能な時代に入りつつある。

個別の成果でも、臨床導入された成果がある。例えば、ピロリ菌除菌療法抵抗性のマーカーとしての *API2-MALT1* キメラ遺伝子の検出 (FISH 法) は、先進医療として愛知県がんセンター中央病院に取り入れられ、現在では検査会社における検査項目として確立している。また現在、臨床研究段階のものとして、① *KIF5B-RET* 融合遺伝子陽性肺がん症例における *RET* 阻害剤の有効性評価 (同融合遺伝子の同定は、本研究事業と医薬基盤研究所の研究事業の成果である)、②一見正常な胃粘膜に蓄積した DNA メチル化異常の定量による発がんリスク診断、③アレイ CGH による新しい神経芽腫ゲノムリスク分類、などもある。

臨床的な有用性が強く示唆されている段階のものは多数ある。例えば、④神経芽細胞腫における *CIMP* は *MYCN* を上回る予後マーカーであること、⑤ *CIMP* 陽性大腸腺腫は特徴的なピットパターンを示すこと、⑥腎細胞がんの予後診断の指標と成り得る DNA メチル化異常を同定したこと、⑦抗 *CCR4* 抗体治療において、PTCL-U の一部に ATLL と同様に治療してもよいことの分子基盤を明らかにしたこと、などである。

同定した遺伝子異常を創薬に結びつける試みにも成功したものがある。例えば、⑧神経芽細胞腫治療薬として *TrkB* 阻害剤を同定、現在製薬企業との共同開発の段階に入っている。学術的には、⑨がん抑制遺伝子 *miR-34a* の同定は、それ以降、急速に進展して核酸医薬としても期待される miRNA の研究に一定のインパクトを与えた。

今後の発展が望める成果として、⑩確立した高スループット機能アッセイを用いて同定した複数のがん関連 miRNA の核酸医薬として応用、⑪確立した高度の S/N 比をもつ DNA 脱メチル化剤スクリーニング系を用いた薬剤候補のスクリーニング、⑫MYCNとNCYMの double transgenic mice のヒト神経芽腫の新しい抗がん剤スクリーニング系としての活用、⑬新規 *Apc* 変異ラットである KAD ラットの体の大きさを活用した内視鏡による発がん過程の観察、などがある。

期待事項に照らした成果の達成度

期待事項「発がん過程における遺伝子異常の全貌や種々のがん細胞の生物学的特性が明らかにされる」に関しては、ほぼ順調に達成されたと言える。しかし、具体的に期待されていた「テーラーメイドがん医療の実現」のためには、十分なジェネティック・エピジェネティック異常の解明と、多くの分子標的薬が利用可能になることが必要で、これらが実現された現在、これから精力的に取り組む必要がある。

第3期目に入るに当たり、世界的に全エクソン解析・全ゲノム解析が行われる中で、本研究事業は側面的な支援に止まり、主として理化学研究所・医薬基盤研究所の研究費で推進された。研究費全体の増額が困難な状況で新たな大型プロジェクトを推進する方策として選択肢は乏しかったものと思われるが、世界の研究の流れに応じてタイムリーに研究資金を提供する仕組みも重要と思われる。

期待事項「ヒトがんの多段階的遺伝子異常を再構築した動物モデルが作製される」に関しても、MYCNとNCYMの double transgenic mice の確立、Wnt と PGE2 の相互作用の解明など、一定程度達成されたと考えられる。

考察

本研究事業の推進方法と成果

がん医療の画期的な向上のためには、力強い基礎研究の推進は必須である。研究分野 1 及び 2 はその役割を担い、がんの予防・診断・治療への応用が視界に入る研究を重点的に推進してきた。文部科学省で推進される investigator-initiated のがん研究とは異なり、「遺伝子異常」・「エピジェネティック異常」・「動物モデル」といった明確な推進対象を定めて重点的に支援、「放射線」・「小児腫瘍」・「がん悪性化」といった前者よりはやや特定の分野については比較的小規模に推進してきた。

その結果、多数のジェネティック・エピジェネティック異常が同定され、一部は診断の標的として活用されつつある。また、エピジェネティック異常の分野では、公衆衛生上重要な DNA メチル化異常の誘発要因と機構の解明が行われ、特に、ピロリ菌感染がその要因であることを解明したことはインパクトがあった。更に、動物モデルの分野では、短期的な支援では実施不可能な発がん感受性遺伝子のマッピングやヒト病態をよく反映した遺伝子改変動物の作製も行われた。放射線発がんでは、長期的な影響を継続的に追跡している研究事業と協力し、被爆者のがんの臨床病理学的な特徴を解明することができた。小児腫瘍・希少腫瘍も継続的な支援が必要な分野で、そのような支援が得られた神経芽細胞腫に関しては世界的な成果を上げることができた。がん悪性化に関しても多面的なアプローチが行われ、文部科学省の科学研究費等による個別の現象の解析にとどまらず、研究成果の統合によりがん細胞の悪性化の進展の全体像に迫ることを目指すことが可能であった。

研究事業運営上の留意点

研究領域の設定

がんにおける「遺伝子異常」・「エピジェネティック異常」・「動物モデル」などの場合は、大きな分野で、ある程度普遍的な分野設定が可能である。一方で、「放射線」・「小児腫瘍」・「がん悪性化」などは、限られた研究資金を有効に使う上で、世界的競争力・成果が得られる蓋然性・他の研究領域と比較した重要性・適時性など、厳密に検討される必要があると考えられる。さらには、時宜を得た重要な研究領域が見過ごされ、我が国として研究推進上不利を被っていないかの検証も必要である。

研究成果の評価

毎年の事後評価委員会では、個別の課題について緻密な評価が行われた。一方で、事業全体の評価にあたっては、大きな研究資金が投入されているので、投入された研究資金に応じて、がん克服という目的に沿ってどのくらいの成果が得られたかの評価が必要と思われる。当然、論文出版業績のみでは測れず、臨床研究への橋渡し、企業への導出なども十分に評価されなくてはならない。その際には、単なるインパクトファクターや件数ではなく、本研究事業が成果全体にどの程度貢献したのか、橋渡し・導出が本当に将来の開発につながるものであるのかなど、多くの作業に基づいた緻密な評価が必要である。さらには、全体としては良好な成果が得られていても、その陰で競争力に乏しい研究が漫然と支援される危険もあり、責任ある常設の推進・評価機関が必要と思われる。

研究成果の臨床導出への障害

新しく開発された分子診断等の臨床研究の実施には、多大の労力と時間を要する。その部分を担当するトランスレーショナル・リサーチの重要性が唱えられて久しく、それなりの研究費の支援もある。実際、日本の臨床試験はこの10年で随分整備されてきた。しかし、それでも進まない理由として、基礎研究者と臨床医との意識の違いがある。

まず、基礎研究者の多くは真実として「有意差」があれば「臨床応用！」と考える場合が多いが、臨床医は既存の検査方法と比べた「優越性」がなければ価値を見出さない。基礎研究者側は、臨床応用可能性を掲げて研究資金の提供を受ける以上、どの程度既存の手段と比べて臨床的優越性があるのか、または、これまでは判別不可能であった臨床的に価値がある問題が判別できるのかを意識して発表する必要がある。一方で、我が国の臨床医の多くは、欧米の臨床医に比べ基礎的成果に対する興味が乏しく、海外である程度の形になったものを好む傾向がある。自らの経験と知識に基づき、世界で誰も目をつけていない成果、かつ将来性のある成果を見極める意欲と経験に乏しい場合がある。我が国の競争力維持の観点から、この意識の違いを克服することは喫緊の課題である。最も短期的効果があり、現実的で有効な施策として、臨床試験に研究資金を提供する際には、我が国発のブレークスルーをもたらす可能性が高い附随研究の同時実施を要件とすることが適切と思われる。中期的には、高度の基礎研究の経験をもつ臨床医を拠点病院のリーダーとしていくことが重要である。

一方で、特に希少がんや、病型分類が多くて各型が十分に集まらない腫瘍に関しては、施設を超えたバンキングシステムの支援が必要である。海外では様々な研究グループがバンクを作って協力している。日本では個人情報保護法やヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の厳しい制限もあり、それらのバンキングは、個々の研究施設にとどまっている。今後研究を一層推進させるために、全国規模で試料を収集し、研究に使えるシステムを構築することが急務である。

提言

- 1) 巨額の、しかし限られた研究資金を有効に活用し、がん医療の向上と我が国の産業競争力を向上させるためには、事業全体としてどの程度、臨床研究につながる研究成果が産出されたか、それは果たして本事業による支援が主体となった成果かどうか、日常レベルでモニターし、減額や増額を含む支援の修正を行うことが必要と考えられる。従来のプレイイングマネージャーでは、このような責任ある研究推進はCOIの問題から基本的に不可能である。
- 2) そのためには、中長期的視点で、責任をもって重点課題を策定し、その推進状況をモニターし、十分に臨床応用効果・波及効果が得られたかを検証する、見識と責任をもった専任のプログラムオフィサーを、現場の研究者との間を十分なファイアウォールで保護しつつ、ある程度の人数確保し、育てていくことが必須と思われる。

研究分野 2(がんの臨床的特性の分子基盤に関する研究)

概要

がんの臨床的特徴である浸潤能・転移能・血管新生能・治療抵抗性獲得などがんの特徴を規定する分子機構や、遺伝学的背景・がんに対する応答などの宿主の個性を解明し、個々の症例に最も適した治療法を選択する予知医療の実現と革新的な創薬につなげることを目的として研究を展開した。具体的には、i)ゲノム・遺伝子情報に基づく予知医療開発、ii)免疫遺伝子治療の開発、iii)白血病・ATL・小児がんを含む、がんの病理・病態学の分子基盤の解明、ヒトがんで高頻度に変異・発現亢進・活性化している標的分子の探索、血管新生とリンパ管新生の分子基盤解明、iv)システム生物学的方法論によるがんのバイオマーカー及び分子標的の探索、v)幹細胞制御によるがん治療法開発のための基盤研究、vi)脳転移におけるがん細胞微小環境(niche)の分子病態と創薬標的の同定などの各領域にわたり成果があった。また、本研究の一部は、第 I 相・第 II 相の臨床研究に移行しており、がんに特徴的な臨床病態・病理組織像の分子基盤の研究は、多彩な臨床病態を示すヒトがんに対応した臨床研究への橋渡し研究として、高い可能性を有していると考えられた。

目的

がんの臨床的特性である浸潤能・転移能・血管新生能などがんの病理・病態特性を規定する分子機構や、遺伝学的背景・がんに対する治療応答などの宿主の個性を形成する分子機構を解明し、分子基盤に基づいた個々の症例に最も適した治療法を選択する予知医療の実現につなげることを目的とする。

結果

本研究分野では、がんの本態解明に焦点を当てる分野 1 の研究と関連しつつ、診断・治療の標的となりうる重要ながんの臨床的特性であるヒトがんの特徴的な病理・病態特性の背景となる分子機構解明をまず試みた。次に、その解明された分子基盤を基に、疾患モデルの作製と、ヒト組織における検証を用いた科学的根拠のある革新的な診断・治療法の萌芽的开发および臨床試料を用いた検証を主体に行ってきた。研究後半では、本研究分野で明らかになった分子機構を基に臨床研究への展開を目指した。

本研究分野での主な成果を、以下の 10 項目に分けて総括する。

(1) ゲノム・遺伝子解析情報に基づく診断・予防法開発及び分子標的探索に関する研究

ゲノム解析や核酸導入技術、RNA 干渉や miRNA 関連研究等の基礎的研究の進歩を、より優れた、画期的ながんのコンパニオン診断・治療の開発へと橋渡しする基礎技術開発を目的とし、1) 遺伝子発現プロファイルに基づき、食道がんには少なくとも 3 種の内因性サブタイプが存在し、化学放射線治療(CRT)の予後と関連することを見出し、治療前生検組織を用いた予知医療のための診断薬の、企業との共同開発に橋渡した。また、食道がん予後不良症例については、その分子機構を解明し、サブタイプ毎の個別化医療と分子標的創薬・適応拡大に向けて、企業との共同研究につなげた。2) Real time PCR-clamping 法の微量検体に対する特異度の問題を解決する PNA-mediated Pre-main Amplifier (PPA) 法の開発を行った。また、表在性膀胱がんの術後経過観察中に得られる尿検体由来の DNA 1ng から 1%の頻度で存在する遺伝子変異の識別技術、および miRNA の全身投与における転移巣へのデリバリー効果の評価系を確立した。3) 放射線治療が行なわれる早期喉頭がん症例の生検組織の病理画像解析により、放射線治療感受性を予知できるシステムを解析した。4) 先行する対が

がん戦略においてがん関連遺伝子として同定・解析を進めてきた細胞接着因子 *CADM1* について、小細胞肺癌ん症例の約 90%で発現が認められるバイオマーカーとしてのサンドイッチ法による血清診断法を開発した。

(2) 免疫遺伝子治療の臨床開発に関する研究

骨軟部肉腫に対する腫瘍内インターフェロン (*IFN*) 遺伝子導入と自家造血幹細胞移植の複合療法の開発を進め、その第一段階にあたる遺伝子治療臨床試験プロトコルの機関承認を得た。また、上記複合療法による強力な抗腫瘍免疫誘導の機序の一つとして、造血幹細胞移植後の *S100A8/A9* タンパク質の発現亢進が直接 NK 細胞を活性化して抗腫瘍効果を発揮する新たな免疫学的機序を見出した。また、不活化したセンダイウイルス粒子である *HVJ-E* を用いた悪性黒色腫や前立腺がんに対する臨床試験が進行中であるが、*HVJ-E* に *IL-12* 遺伝子や *IFN* 遺伝子を封入することで抗腫瘍免疫能が増強されることをマウスモデルで示した。

(3) がんの病理・病態学的特性の分子基盤の解析とそれに基づく診断・治療法の開発に関する研究

がん病理・病態的特性を、がん細胞と間質細胞を含めたがん組織全体の分子機構として明らかにし、がん生物像に関わるがんと間質細胞の相互作用を総合的に検討することで新しい診断・治療標的を見出すことを目的とし、1) 前立腺がん骨転移、膵臓がん神経浸潤及びびリンパ節転移、基底細胞がん、大腸がん、肺腺がんの病理病態学的特徴に対応する分子・遺伝子変化の基盤を明らかにした。2) がん組織を構築する間質線維芽細胞の起源が骨髄を始めとして多様であり、その機能が不均一であることを初めて明らかにした。3) *P53* 誘導性タンパク質であり、ミトコンドリア品質管理機構に関わる *Mieap* の機能不全が、ミトコンドリアからの *ROS* の産生上昇を引き起こし、大腸がん細胞の遊走能・浸潤能を増強することを明らかにした。4) 本研究班で作製されたがんの病理・病態学的特徴を呈するモデルが、新しい治療薬のスクリーニングや創薬における、前臨床モデルとしてもきわめて重要な役割を果たすと考えられた。5) 前立腺がん骨転移に関わる抗 *IGF* 治療薬の開発や膵がん神経浸潤に関わる *IL-6* ファミリー分子阻害治療薬を共同研究として開発を続けるとともに、がん組織の特徴に関する研究により *MMP* やヒアルロン酸ならびにその受容体が新しいマーカーとなる可能性を示した。

これまでの研究期間を通して全体で 26 件の国内および国外の特許出願がなされた。同時に、これらの特許を基に、前臨床研究を経て 3 件の橋渡し研究が行なわれた。

(4) ヒトがんで高頻度に変異・発現亢進・活性化している遺伝子を標的とした新たな治療法の開発に関する研究

がんの分子標的療法の標的として有効であると期待される、ヒトがんで高頻度に変異あるいは発現変化が認められる分子・分子経路や、がん幹細胞の増殖あるいは幹細胞性の維持に必須である分子の機能を明らかにし、これらを標的とした治療法の開発を目的とし、1) ヒト肺癌の候補がん抑制遺伝子 *MYO18B* の結合タンパク質として *MOMER2* を同定し、その生物学的機能を明らかにした。2) 遺伝子改変ラット作製に必要な *ES* 細胞系を初めて確立し、ラット動物モデルの作製を可能にした。3) ヒト急性白血病で発現する *MOZ-TIF2* 及び *MLL-AF10* 融合遺伝子を導入した白血病マウスの骨髄から 2 次移植により白血病を誘導することが可能な細胞 (白血病幹細胞) を同定し、この細胞集団には *M-CSF* 受容体 (*M-CSFR*) が強く発現していることを見出した。*M-CSFR* 特異的チロシンキナーゼをマウス白血病モデルに投与すると発症を顕著に抑制した。4) 急性骨髄性白血病 (*AML*) のがん幹細胞は *TIM3* を強発現すること、*AML* 細胞は *TIM-3* のリガンドである *galectin-9* を autocrine 機構で分泌し、患者血清中でも対照群の 10 倍以上の高値を示すことを見いだした。5) *STAT* 特異的な阻害剤をスクリーニングにより同定し、ヒト白血病細胞を免疫不全マウスに異種移植したマウスモデルにおける著明な腫瘍抑制効果を確認、第 I 相臨床試験が国内で開始された。6) 急性リンパ性白血病の 30%を占めるとされている転写因子

PAX5 の異常による白血病マウスモデルを初めて作製した。7) 転移性がんの多くで発現異常を来す CDCP1 が活性化した Ras の下流のエフェクターとして転移・浸潤に関わり、進行がん治療の分子標的となり得ること、オートファジー抑制と関係することを示した。

(5) 難治性小児がんの臨床的特性に関する分子情報の体系的解析と、その知見に基づく診断治療法の開発に関する研究

難治性小児がんの生物学的・臨床的特性の分子基盤を解明し、その知見を診断・治療に応用するため、1) 小児がんの体系的・包括的中央診断・検体保存システム構築による、診断・臨床情報と連結した小児がん検体のリソース形成、小児がんの各種分子情報の網羅的解析と生物学的特性に関わる分子標的の探索、遺伝子発現制御等を応用した小児がんの発生・病態モデル構築および診断法・治療法開発を行った。2) 急性リンパ性白血病 (ALL) の代表的な遺伝子異常における特徴的な分子発現パターンの解明と、横紋筋肉腫と Ewing 肉腫において ALK がこれらの腫瘍の発症にも関与していることを見出した。3) 小児 ALL の予後因子・治療層別化因子として重要な微小残存病変 (MRD) の分子定量において、互いに補完する 3 種の技術の検討・開発を行い、先進医療承認を含めた標準化と均てん化を進めた。4) 小児 AML 臨床検体の次世代シーケンサーによる DNA・RNA 解析を行い、新規変異や融合遺伝子を同定した。

(6) 血管新生とリンパ管新生の同時制御による制がん法の確立

がんの発育と遠隔転移には腫瘍血管新生が、リンパ節転移には腫瘍リンパ管新生が、それぞれ関与している。血管新生とリンパ管新生の同時制御による制がん法の確立を目的として、内皮細胞を障害せずに広いスペクトラムで血管新生とリンパ管新生を抑制する Vasohibin-1 の精製と動物モデルにおける治療実験を行った。Vasohibin-1 ホモログの Vasohibin-2 は血管新生局所に浸潤する骨髄由来単核球およびがん細胞の一部にも発現し、Vasohibin-2 の阻害と Vasohibin-1 タンパク質との併用で、より効果的な治療が行えると考えられ、Vasohibin-2 の発現や作用を阻害する手法の開発を進めた。腫瘍血管新生の分子機構を明らかにした。

(7) システム生物学的的方法論によるがんのバイオマーカー及び分子標的の探索

新しい学問分野である「システム生物学」をがんの生物学に取り入れることによって、がんを統合的に理解し、これまでの方法論では発見されずにいた新規バイオマーカー及び分子標的の同定を行った。1) 肺腺がん予後予測シグネチャーの確立を目指し、動的 HER シグナルネットワークのゴールドスタンダードモデルを構築した。このモデルは、139 遺伝子セットを用いて、米国 NCI プロジェクトにて収集・解析された 442 例の肺腺がん遺伝子発現マイクロアレイ情報及び Duke 大学の肺がん遺伝子発現マイクロアレイ情報 (腺がん 45 例、扁平上皮がん 44 例) を用いて、汎用性の評価を行ったところ、肺腺がんすべての病期のみならず、病期 I の症例においても、高い精度で予後を予測できることが明らかになった。学習セット 99 例・検証セット 101 例を用いて、既知の予後因子とは独立の、病期 I の高リスク群を捕捉する因子として、7 遺伝子の遺伝子発現シグネチャーを同定した。2) HER ががん化分子経路に含まれる 139 分子から MTHFD2 を見出し、その発現のがん細胞特異性や、siRNA による *in vitro/in vivo* 機能解析に基づき、新たな創薬標的候補であることを示した。

(8) 幹細胞制御によるがん治療法開発のための基盤研究

1) がん幹細胞を標的とした新たながん治療法を確立するために、乳がん・肝細胞がん・大腸がんなどのがん幹細胞の機能を維持する分子基盤の研究とともに薬剤耐性の機構を検討し、扁平上皮がんの幹細胞マーカーであるポドプラニンが、がん幹細胞性維持の機能を有することを *in vitro* ならびに動物モデルで示した。肝がん幹細胞

における幹細胞関連遺伝子である *Bmi1* の過剰発現を明らかにし、*Bmi1* 遺伝子発現が p16 発現抑制と hTERT 活性化を行うと同時に、ABC トランスポーターである *ABCB1* の発現に相関があることを明らかにした。がん幹細胞の可視化を目指して Nucleostemin を指標に用いることにより、がん幹細胞集団が腫瘍周辺部組織に位置していることを見出した。2) 各臓器におけるがん幹細胞診断に応用可能なマーカー分子および miRNA の同定を行うと同時に、これら分子の治療標的としての機能の解明を行った。3) 成人T細胞白血病 ATL のがん幹細胞の同定と幹細胞マーカーの検出、さらには動物モデルを用いた ATL 幹細胞の生存に関わるニッチの同定を行った。

(9) 成人 T 細胞性白血病/リンパ腫(ATL)の臨床的特性の分子基盤と分子標的治療開発のための基礎研究

1) 27 例の慢性型 ATL と 35 例の急性型 ATL の臨床試料のアレイ CGH 解析から、急性型に特徴的なゲノム異常領域を抽出し、機能解析等から責任遺伝子の一つとして、*CDKN2A* を同定した。2) ATL で特異的に発現し、ATL 細胞の運動性・浸潤性・血管内皮細胞や間質細胞への接着性を亢進させる細胞接着因子 *CADM1* に注目してその下流分子群を同定するとともに、cell-based assay 系を構築した。その結果、*CADM1*-PI3K 経路を治療標的候補として同定した。

(10) 脳転移微小環境(niche)における血液脳関門(BBB)破綻とエクソソームの関与

乳がん細胞株から、高脳転移亜株を 2 種作製し、*in vitro* BBB モデルにおいて、高転移細胞由来のエクソソームには BBB を破綻させる性質があることを示した。さらにその分子機構の解明を進め、特定の miRNA の発現変化と、それに伴うタイトジャンクションのタンパク質の細胞内局在の変化や VEGF-A 分泌制御が関与することを示唆した。脳転移抑制技術開発において、前転移 niche を標的にした新たな創薬を提唱した。

考察

分野 2 の研究を通して、がんの特徴である浸潤能・転移能・血管新生能などががんの特性を規定する分子機構や、遺伝学的背景・がんに対する応答などの宿主の個性を解明し、個々の症例に最も適した治療法を選択する予知医療の実現につなげることを目的として、主として 10 領域にわたる研究を展開した。この研究により明らかになった分子基盤をもとにした新しい診断法および治療法の開発を目指した。また、本研究期間を通して多くの基盤技術の特許申請が行われた。実際に一部の後期研究においては、第 I 相および第 II 相の臨床研究に移行できた。本研究全体で明らかになったことは、がんの特徴的な臨床病態・病理組織像の分子基盤の解明が、実臨床に対応した基礎研究から臨床研究への橋渡し研究を進める上で、高い可能性を含んでいることである。

しかし、多くの研究では、治療方針選択に直結する臨床病態について、その分子基盤の新たな側面や有望な創薬標的候補が明らかにされたものの、これまでの研究期間中では全貌の解明には遠く、必ずしも臨床への移行がなされていない。その理由の一つとして、基礎研究としての分子基盤の解明と、実際の臨床応用への展開は、多くの場合、別々の研究者によって行われたことが挙げられる。しかしこれらの研究は、必ずしも同じ研究者が行うことが適切あるいは効率的ではないとも考えられる。また、これまでの研究では、対象とするがん・臨床病態は個々の研究者により異なっていたが、今後は、我が国に特徴的ながん種に焦点を絞り、分子基盤解明から診断・治療法開発までを集中的・総合的に推進できる研究も必要と考えられた。分子基盤解明を基にした治療法開発においては、多彩な専門分野の研究者による共同開発システムを含んでいることが研究成果の臨床への応用を可能にするものと考えられる。

一方、これらの研究から明らかになったことは、がんには強い生物学的多様性が存在し、組織学的にも臨床的にも極めて多彩であることである。このがんの不均一性はがん幹細胞の存在、遺伝子変異の多様性、微小環境による遺伝子変異やシグナル伝達の異常など様々な要因により引き起こされていると考えられる。これからの個別化医療の研究を進めるためには、明らかになった多様ながん生物像の形成過程を解析・理解するとともに、がん不均一性が存在することに対応可能な、生検試料を用いたコンパニオン診断技術の育成が重要な問題となる。また、がん発生・進展に関わる分子基盤の解明だけでなく治療抵抗性の理解と、治療抵抗性の予知および治療選択アルゴリズムを構築することが必要と考えられる。

提言

上記の分野 2 総括結果から、ヒトがんの臨床は多彩であり、本研究で行われたような、ヒトがん症例に認められる特徴的な臨床病理・病態に関わる様々な分子基盤解明を基に、我が国発の新しい診断・治療法開発のための研究を推し進めることは、極めて効率的であると考えられた。

今後取り組むべき課題として、以下の点を提言する。

- 1) 我が国で特徴的病態・臨床病理像を示す胃がん・肝がん・肺腺がん・胆道がんなどに加えて、ATL および希少小児がんなどを対象に、バイオリソースバンクの整備を行うとともに、これらの組織を用いた分子基盤解明と分子基盤をもとにした臨床開発を集中的に進める。
- 2) 新しい診断・治療法開発のために、基礎研究者だけでなく橋渡し研究を遂行するための臨床研究者、診断開発・創薬企業の研究者を含めた総合的なプロジェクト研究を推進する。
- 3) 個別化医療を推進するためには、現在のがん全体の理解だけでなく、個々の患者および個々の腫瘍に対するがん進展および治療抵抗性に関わるがん組織不均一性の分子基盤を明らかにするための基礎研究の推進を図る。
- 4) 多彩なヒトがん組織における細胞の状態を評価できる研究支援機器の開発、診断機器の開発、コンパニオン診断機器・試薬を開発する。

研究分野 3(革新的ながん予防法の開発に関する研究)

概要

「国民のがん罹患率の低減」を最終目標に据え、具体的には、たばこ対策・ウイルス対策・生活習慣改善・化学予防によるがん予防および個別化がん予防に向けた発がん高危険度群の同定を目標とした複数のプロジェクト研究を展開した。「がん対策推進基本計画」、「健康日本 21(第 2 次)」における喫煙に関する数値目標の設定や、その他の生活習慣のかかわりについて日本人のエビデンスとして一定の貢献をした。発がん性 HPV 15 種に共通の中和エピトープを見つけ、それを提示するワクチン抗原を試作した。アスピリンにより大腸腺腫の再発リスクが減少することを無作為割付試験により明らかにした。また、基礎・臨床研究のアプローチにより発がん高危険度群の病態把握に寄与した。家族集積例の胃がんを対象とした検討により生殖細胞系列の変化を同定し、胃がん予防モダリティになり得る知見を得た。

目的

- ・ 化学予防法の確立
- ・ 発がんに関与するウイルスに対するワクチンや持続感染阻害剤の開発
- ・ 効果的な禁煙支援法の開発
- ・ がんを予防するために行うべき生活習慣の提示

により、我が国のがん罹患率の減少を目指す。

結果

ニコチン依存性や禁煙治療の有効性に関する科学的根拠に関するレビュー、保険適用の対象となる禁煙治療プログラムの検討、医療費への影響の推計、諸外国における禁煙治療の実態把握などのエビデンスを基に政策提言を行い、平成 18 年度からの禁煙治療への保険適用の実現に結びつけた。また、たばこ有害化学物質の分析および日本人喫煙者・受動喫煙者での曝露量の実態調査を行い、たばこ対策(含有物の規制)を行う上で基礎的な資料とした。

発がん性 HPV 15 種に共通の中和エピトープを見つけ、それを提示するワクチン抗原を試作した。E7 タンパク質発現細胞を標的とする CTL を誘導する経口治療ワクチンを開発し、臨床試験を進めた。また、無症候性 HTLV-1 感染者、ATL 患者、HAM 患者由来検体を用いてゲノム網羅的関連解析(GWAS)による疾患感受性遺伝子座の同定や HTLV-1 プロウイルス量関連 SNP の特定を行った。

生活習慣・生活環境などの要因とがんと関連について日本人を対象とした研究からのエビデンスの系統的レビューを行い、因果関係の有無について評価した。既存文献のメタ解析やコホート研究の統合解析の結果も踏まえて、喫煙・飲酒・食事・運動・体型・感染の 6 項目を現状において優先課題と評価して、「日本人のためのがん予防法」を提言した。Web 上での複数項目への回答により、今後 10 年間でがん・循環器疾患になる確率、男性が大腸がんを発生する確率を算出するツールを開発し、それぞれ運用を開始した。

発がん高危険度群の病態把握と薬剤標的として、トリグリセリド(LPL や LDLR を含む)、アディポサイトカイン(ア

ディポネクチン、PAI-1、レプチン等)、PPAR、cyclooxygenase、AMPK 等を抽出した。また、上記標的因子の阻害剤または誘導/活性化剤を用いてその有用性を各種動物モデルで検討した。その成果を基に、日本人のがん予防介入試験が行われていないアスピリンを選別し、発がん高危険度群である家族性大腸腺腫症及び多発性大腸腺腫症患者に対して低用量のアスピリン腸溶錠(100 mg/day)を用い、多施設で二重盲検法による無作為割付試験を行った。その結果、家族性大腸腺腫症患者では、2 mm 以下の大腸ポリープが有意に縮小すること、また、大腸腺腫を摘除した患者の再発リスクが有意に減少するという日本人のエビデンスを示した。

家族集積例の胃がんにおいて、我が国で初めて *CDH1* の生殖細胞系列の変化を同定、さらに、exon3 の deletion という copy number の変化を世界で初めて同定した。肺がんについては、肺腺がんについて、17q にあるクロマチン制御遺伝子にある多型を同定し、1.2 程度のオッズ比を見出した。

考察

(1) できたことの波及効果

「がん対策推進基本計画」、「健康日本 21(第 2 次)」における喫煙に関する数値目標の設定に寄与したことは大きい。禁煙治療の利用は年間 20 万人程度(喫煙者の 1%未満)にとどまっていることから、今後、保険による禁煙治療へのアクセス向上のための一層の普及と入院患者等への保険適用拡大など内容の充実が求められる。特に、「がん対策推進基本計画」では、禁煙希望者を禁煙させることにより、喫煙率を平成 34 年度までに 12%にすることを目標としているために、重要な課題である。また、今後たばこ事業法の改廃も含め、さらに大幅な値上げの実現にむけた政策提言のための研究が必要と考える。また、今後もたばこ有害化学物質測定標準化法の作成と、それに沿った国産たばこ銘柄の測定を継続し、国民にたばこ製品の有害性に関する情報を広めていく必要がある。

次世代 HPV 感染予防ワクチン開発、ならびに、既感染者に対する経口治療ワクチン開発には抗原の改良と共に大規模な臨床試験が必要であり、今後進められていくべき課題である。また、先進国の中で唯一の HTLV-1 流行国である日本でその疾患感受性遺伝子を特定し発症危険群を捕捉することは発症予防を目的とした免疫治療を可能とする研究になることが期待され、今後も検体数を増やしながらか解析を継続する必要がある。

「がん対策推進基本計画」や「健康日本 21(第 2 次)」の策定において、日本人のエビデンスとして一定の貢献をすることができた。それにより、わが国において優先度の高い確かな予防法を国民に提言することができ、その普及によるがん罹患者の減少が期待できる状況になった。がんに関連する要因に対する知見は日々蓄積されており、継続的にレビューの上、必要に応じエビデンスの評価を更新することは重要である。さらに、コホート統合解析の手法でより確かな定量的なエビデンスを加えていく必要がある。そのような取り組みにより初めて、国民に最新のがん予防法を提供することが可能となる。

脂質異常症と大腸がんとの関連に関しては、そのエビデンスが積み重ねられてきており、メタボリック症候群の増加と相まって、その予防対策の重要性が高まっている。今後、がん化学予防剤の標的因子の相互作用等を解析し、より予防に効果的な標的の組み合わせや因子の絞り込みをする必要がある。臨床応用へ繋げるためにはより多くの候補薬剤を見出していく必要があり、今後、drug repositioning(がん予防への既存薬の有効利用)の考えを中心にスクリーニングを続けていく必要がある。アスピリンによる潰瘍生成等の副作用に関しては、別途慎重に対策を練る必要がある。更に、有害事象が少なく、腺腫縮小効果を認める集団の同定方法の開発等が必要である。

ヒト若年性胃がんの一定の割合(10%以上)に、生殖細胞系列で検知できる異常が見られたことは、ヘリコバクター・ピロリの除菌や、萎縮性胃炎を指標にするペプシノーゲン検査などに加え第三の胃がん予防モダリティになる可能性がある。本邦の胃がんの臨床水準を考えると、この若年例の一部は明らかに検診を早期からはじめることによって、腫瘍死を予防できる actionable な遺伝子検査になる。肺がんのリスクについて、喫煙歴の有無や組織像においても腺がん heterogeneity があることから、個別な対策が望まれる。個別化がん予防には、SNPs 等のデータベースを基にした発がんの高危険度群の同定およびがんとの因果関係の評価も行っていく必要がある。

(2) できなかったことはなぜそれができなかったのか、今後取り組むべきかおよびその際の方法

我が国においては、世界保健機構(WHO)たばこ規制枠組条約で求められている公共の場や職場の建物内禁煙化を実現するための法的根拠として健康増進法があるが、管理者の努力義務にとどまっており、実効性のある受動喫煙防止の法規制へ結びつけることができなかった。今後、政策決定者や議員、メディア関係者をはじめ、広く国民が受動喫煙防止の法規制の必要性や意義・影響等を正しく理解し、法制化にむけての世論が醸成するよう、国や都道府県レベルでのアドボカシー戦略の検討と、そのためのエビデンスの構築が必要である。また、日本人喫煙者のたばこ煙の曝露量を測定するためのバイオマーカー分析法は確立したものの、詳細な曝露実態を調査し、健康影響との関係性を評価することはできなかった。測定対象のバイオマーカーの測定値が低いことも予想され、多くの対象者が必要となるが、そのための十分な基盤が必要である。

HCV の持続感染に介入する有効な方法は得られなかったが、別途取り組まれている厚生労働科学研究肝炎等克服緊急対策研究事業と併せた、更なる研究が必要である。また、GWASの結果、ATLやHAM感受性遺伝子候補として挙がってきた SNP のほとんどは遺伝子外やイントロンに存在していたため、疾患感受性への直接的な関与については不明確であった。今後の計画として、次世代シーケンサーを用いて無症候性 HTLV-1 感染者及び HAM 患者における全エクソン配列を決定し、ゲノム領域における希少 SNP、及び遺伝子に直接的な影響を与える SNP や変異を迅速に同定し、HAM 発症の感受性に関与する遺伝子の特定を試みる必要がある。

日本人のエビデンスが不足していたために、食事要因とがんとの因果関係評価が十分にできず、がん予防のための食習慣については詳細な提言ができなかった。妥当性が担保された調査票を用いたコホート研究からの更なるエビデンスが求められる。生活習慣改善をエンドポイントとした介入研究や基礎検討は進捗したものの、がん罹患率の減少効果をエンドポイントとした介入研究を実施しえなかった。そのため、因果関係については確からしいものの、予防法として介入に値するか否か(利益の有無)、また、介入による不利益の側面を評価できず、革新的な予防法の提言に至らなかった。介入研究が実施されるための基盤が必要である。たとえばヘリコバクター・ピロリ菌の除菌による胃がん予防やコーヒー成分によるがん予防などが挙げられる。Web 上でのがんリスクチェックツールの開発について、近年の IT 環境の変化にも対応した改変を要する。

化学予防の標的候補因子探索は、主に動物実験で行った。しかし、動物実験には時間がかかるため、科学的妥当性を持って確認できた因子の数は十分ではなかった。より多くの確実な効果を有するがん化学予防剤候補を選び出していくことが、臨床応用への必要条件であるが、がん化学予防剤候補数はまだ十分とは言えない。低用量アスピリン腸溶錠以外にも、スタチンやサルタン系薬剤等のがん化学予防剤候補が得られているが、計画段階に留まっている。また、大腸がん以外の臓器がんに対する臨床介入試験ができていない。発がん促進及び抑制因子の検証にはより短期の実験系の開発が望まれた。今後はより組織的に総合した知見をまとめていく必要がある。介入研究実施にあたっては研究資金を始めとした十分な基盤の整備が必要である。

胃がんについて生殖細胞系列の exome について解析途中である。肺がんについては喫煙歴や詳細な組織像をあわせた、より影響力の高い多型を求める必要がある。胃がん・肺腺がん高危険度群の同定においてはゲノム解析機器がすべて外国製という状況下で、導入・試運転・bioinformatics について時間を要したが、現在は順調に推移している。未知のものが見つかることを期待したい。

提言＜分野全体＞

我が国は、基礎研究分野においてはそれなりの国際的地位を保っていると思われるが、臨床研究・疫学研究分野における質の高いエビデンスを創出する研究(がん罹患率・死亡率などをエンドポイントとした研究)のレベルは相当な後れをとっている。内外の臨床や公衆衛生分野にインパクトをもたらすためには、大規模で長期にわたる研究にならざるをえないが、そのような研究を支えることができる研究費やそのような研究を遂行し得る研究者・研究機関などが殆どないことが原因である。エビデンスに基づくという概念は漸く浸透してきたものの、日本人でのエビデンスは殆ど存在しないのが現状であろう。比較的少数の対象で短期に結果が出るような治療効果における臨床試験については、近年、それなりに実施され、国際的なガイドラインなどにも貢献しつつある状況ではある。しかしながら、大規模で長期的に遂行しなければ結果が出ないような予防分野における試験は、皆無と言っても良いのが日本の現状である。アジアにおいてリーダーであるべき我が国においても、そのような研究が実施可能になることが急務であるものとする。具体的には以下のような点が検討されるべき点である。

- 1) 介入試験の実施においては、がん疫学研究の対象となる健康な 1 万人規模のボランティアのリクルートや研究に参加する医師のインセンティブが重要である。多地域で速やかに体制が継続できるような説得力のある制度を整えることが望ましい。
- 2) 介入試験では、出資企業の利益を期待することもできる治療薬の臨床試験と違い、質の高い研究支援を公費でまかなわなくてはならない。ノウハウのある臨床試験支援組織の利用は 1 つの方法だが、利益追求型の企業への委託は非常に高額である。特に副作用について途中経過を慎重に監視する必要があり、試験のデータや進行、研究資金を管理する NPO などの設立が必要となる。
- 3) 日本人のがんの原因として約 20%はウイルスや細菌による感染が占めることが近年示された。中でもヘリコバクター・ピロリ菌、肝炎ウイルス、ヒトパピローマウイルスがその主たる原因であるが、その予防策については確固たるものがいまだ見出されていない。ピロリ菌の除菌による胃がん予防効果の検証、肝炎ウイルス感染者に対するコーヒー成分・メトフォルミン投与による肝がん予防効果の検証など、予防法を確立するための研究が必要である。さらに、未知のウイルス・細菌の関与の可能性についても研究が必要である。
- 4) 応用への橋渡しとして、試験進行中に、生活習慣病の予防医学分野における検査や予防投薬・手術の公費補助制度などの検討、発がん高危険度群の定義(見極め方)、予防医学全般の実施に関わる法規制の見直しを行い、科学的根拠に基づく予防医学のガイドラインを制定し、実用化推進のための研究を行う必要がある。
- 5) 個別化医療を効率的に推進するためには、がんの早期診断、あるいは発がん高危険度群を同定する有用なマーカーの開発が不可欠である。近年、ゲノムやその働きを制御するエピゲノムやそれを基に形成され遺伝子機能の多くを担うプロテオーム、さらにはその代謝物質であるメタボロームに代表されるオミックス分子特性の解析技術が注目されている。オミックス情報を多層的に組み合わせることにより、疾病の発生に関する宿主要因や環境要因とその交互作用として現れる生体特性を明らかにすることが重要である。そのために

は分野間の連携も必要となる。また、早期のマーカー開発により、介入試験の期間も短縮されることが期待される。

- 6) 禁煙対策で有用性が示されているが、がんの予防戦略が医療経済学的にどれほどのメリットがあるかを算出する班、もしくは人員が必要である。
- 7) 若い世代へのがん予防の啓発活動を組織的に行っていく必要がある。サイエンスアゴラへの参加や総合学習などの学校教育への協力、携帯電話を用いた健康増進プログラムへの助言等を分野内で分担し、随時行っていくことも重要である。
- 8) ゲノム・遺伝子情報を用いた研究の推進が望まれる。たとえば、アメリカの National Cancer Institute (NCI) 主導の下、欧米を中心としたコホートコンソーシアムを形成し、遺伝素因と環境要因の相互作用の検討が開始されている。乳がん・前立腺がんに特化した Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3)、乳がんのコンソーシアムとして Breast Cancer Association Consortium (BCAC)、前立腺がんの Prostate Cancer Association Group to Investigate Cancer Associated Alterations in the Genome (PRACTICAL)、肺がんの International Lung Cancer Consortium (ILCCO) などがあり、成果が出始めている。日本において、このような遺伝素因・環境要因両方を見据えたコンソーシアムの形成は実現しておらず、後れをとっている現状にある。
- 9) 環境発がん・職業がんについての研究が希薄である。これらの因果関係の立証のためには経時的なデータの蓄積が前提となり、そのモニタリングが必要であるが、その基盤となるがん登録や曝露情報に関するデータさえ整備されていないのが現状である。
- 10) がん予防の知識を実践に結びつけるための、予防普及のためのツールに関する研究が必要である。トランスレーショナル・リサーチとしての位置づけの中で科学的知見などの必要なものが必要な人に届くことが重要である。
- 11) 分野の仕切りについては、たとえば検診は診断の分野にくくられているが、予防としての側面もあり、検診（二次予防）、生活習慣改善（一次予防）の位置づけで 2 つの予防が健康増進の両輪として推進されることが望ましい。

主な研究プロジェクト（平成 16～25 年度に渡って継続したプロジェクトを○で示した）

たばこ対策

- 「効果的な禁煙支援法の開発と普及のための制度化に関する研究」「発がんリスクの低減に資する効果的な禁煙推進のための環境整備と支援方策の開発ならびに普及のための制度化に関する研究」(平成 16～25 年) 大阪府立成人病センター 大島 明→大阪府立健康科学センター 中村 正和
- ・「たばこ規制枠組み条約に基づく有害化学物質等の国際標準化試験法に関する研究」(平成 18～25 年) 国立保健医療科学院 遠藤 治→稲葉 洋平

ウイルス発がん

- 「ウイルスを標的とする発がん予防の研究」「ヒトパピローマウイルスを標的とする発がん予防の研究」(平成 16～25 年) 国立感染症研究所 神田 忠仁→国立がん研究センター研究所 清野 透
- ・「ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型関連疾患における感受性遺伝子多型の同定と発症危険群へのアプローチ」(平成 21～23 年) 京都大学ウイルス研究所 松岡 雅雄
- ・「多角的解析による EB ウイルス発癌を抑制する新規薬剤開発とワクチン開発」(平成 22～24 年) 愛知県がんセンター研究所 鶴見 達也

生活習慣改善

- ・「生活習慣改善によるがん予防法の開発に関する研究」(平成 16～23 年) 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 津金 昌一郎

がん化学予防

- 「がん化学予防剤の開発に関する基礎及び臨床研究」(平成 16～25 年) 国立がん研究センター研究所 若林 敬二→武藤 倫弘

発がん高危険度群同定

- ・「遺伝子不安定性の機能解析及び遺伝子変異推測モデルの構築による乳癌卵巣癌ハイリスクキャリアーの同定と発症予防法の確立」(平成 19～21 年) 新潟大学 田中 憲一
- ・「ゲノム・遺伝子解析に基づく、胃がん・肺腺がん高危険度群の捕捉、及び予防標的分子の同定に資する研究」(平成 22～25 年) 浜松医科大学 梶村 春彦

研究分野 4(革新的な診断技術の開発に関する研究)

概要

世界で最高の解像度を有する高精細 CT(拡大 CT)、短波長領域を分離可能な内視鏡システム、仮想大腸内視鏡、胸部低線量 X 線 CT 画像のコンピューター支援検出システムなどの画期的な診断技術を開発し、診断や検診への応用を検討した。消化器がん患者の血漿・血清、脾液の MUC1 陽性上皮細胞、乳がんおよび消化器腫瘍症例の末梢血および骨髄血、白血病および類縁疾患患者の骨髄血及び骨髄 CD133 陽性幹細胞分画、成人 T 細胞白血病患者末梢血の CD4 陽性 T 細胞分画、消化器がん組織と臨床情報、神経膠腫瘍や中枢神経系悪性リンパ腫組織と臨床情報を大規模に収集し、先駆的な方法でゲノムやタンパク質の網羅的解析を行い、新たな分子マーカーを見出した。肺がんの CT 検診・胃がんと大腸がんの内視鏡検診について死亡率をエンドポイントとした大規模な臨床研究を開始した。ヘリコバクター・ピロリ抗体とペプシノーゲン法によるリスク集約型の胃がん検診の有効性に関する予備的検討を行った。がん検診精度管理の向上を目的に、新たなチェックリストと評価法を開発した。

目的

高精細 CT・分光内視鏡・カプセル内視鏡などの新しい診断機器の開発、がん画像自動診断装置・がん画像レファレンスデータベースなどの診断支援システムの構築、バイオテクノロジーの先端技術を用いた腫瘍マーカーの開発を通して、がん検診・がん診断の精度・効率の飛躍的向上を目指す。

結果

(1) 高精細 CT・分光内視鏡・カプセル内視鏡などの新しい診断機器の開発

I. 世界で最高の 120 マイクロメートルの解像度を有する高精細 CT(拡大 CT)の開発に成功した。肺野・骨梁で従来の CT よりもさらに微細な病変の検出が可能となるとともに、病変の内部や辺縁像が鮮明となることにより、存在診断に加えて良悪性の質的診断能が著しく向上した。

II. 乳房および胸部領域の診断に関してはトモシンセシスの開発を行った。従来のマンモグラフィーで描出が困難であった、乳腺の発達したデンスプレストに対する診断能が飛躍的に向上した。また、通常の胸部 X 線撮影では発見困難な早期肺がんのうちのスリガラス状影(GGO)を呈する病変に対しても胸部トモシンセシスでは 6mm 大の大きさから発見可能なことが明らかとなった。

III. 短波長領域を分離可能な内視鏡(Narrow Band Imaging: NBI)システムの開発を行い中・下咽頭表在がんおよび表在性の食道内多発病巣の診断に関して従来型の内視鏡よりも優れた診断能を有することを明らかにした。カプセル内視鏡については機器の改良が行われ、臨床での応用が開始された。

IV. CT による 3 次元画像を用いて大腸のスクリーニングを行う仮想内視鏡(CT-Colonography: CTC)を開発した。CTC は低侵襲で、検診を含めた臨床応用が可能な診断能を有していることが明らかとなった。通常の内視鏡像と類似の画像表示の他に大腸のハウストラの裏側まで見える画像表示、腸管を切り開いた病理肉眼像に近い表示、陥凹性病変を意識した表示が開発された。さらに裸眼 3 次元画像の開発に成功した。特殊なバリウムの開発を行い、前日に服用させることによって大腸内に残留した液体や便を病変と区別することにも成功した。

(2) がん画像自動診断装置・がん画像レファレンスデータベースなどの診断支援システムの構築

I. 胸部低線量 X 線 CT 画像から自動的に肺野病変を検出し、画像診断医とほぼ同等の診断能を有するコンピューター支援検出システムの開発に成功した。

II. 典型的な症例、稀だが教訓的な症例を中心に病理・臨床画像のデータベースを構築した。患者および患者家族に対する「癒し・憩いの画像データベース」の構築を行った。

(3) バイオテクノロジーの先端技術を用いた腫瘍マーカーの開発

I. 多施設共同研究により膵がん・胃がん・大腸がん・肝細胞がんなどの消化器がん患者などより血漿・血清検体を同一の採血・保存方法で 1,860 例の血清・血漿検体を収集し、腫瘍マーカーの探索・検証に使えるよう整備した。高分解能質量分析・中空糸膜による血漿タンパク質の濃縮技術・高密度タンパク質アレイ化技術を開発し、フィブリノーゲンの翻訳後修飾やアポリポタンパク質 A2 の翻訳後修飾などの新たな腫瘍マーカーを見出した。

II. 膵液から MUC1 陽性上皮細胞を純化収集するバンク事業を行った。高密度マイクロアレイによる網羅的発現解析を行い、SOD2 など複数の腫瘍特異的発現を示す分子マーカーを見出した。

III. 乳がんおよび消化器腫瘍症例より末梢血および骨髄血を保存するバンク事業を行い、2,478 例の検体を収集した。u-PAR、VEGFR-1、MMP-14 などの予後に相関する分子を見出した。

IV. ウィルムス腫瘍検体の *WT1* 配列異常および *IGF2* のインプリンティング異常について検討し、*IGFR2* インプリンティング消失群の頻度が欧米に比べて低いことを明らかにした。

V. 乳がん細胞株を解析し、*HDAC6* などの遺伝子の発現量がタモキシフェン治療反応性と相関することを示した。またコンピューター上のアルゴリズムを用いて、各乳がん症例の治療決定プロセス最適化を行う試みに着手した。

VI. 白血病および類縁疾患患者の骨髄から CD133 陽性幹細胞分画のみを純化収集する大規模バンク事業を行い、1,000 例を超える検体の収集に成功した。約 600 例を超える CD133 陽性幹細胞検体の遺伝子発現プロファイルから、急性白血病・骨髄異形成症候群などが予後に依存したサブグループに分類されることを示した。さらに次世代シーケンサーを用いた miRNA 発現プロファイルを取得した。

VII. 成人 T 細胞白血病患者末梢血から CD4 陽性 T 細胞分画を純化保存する事業を行い、進行期の成人 T 細胞白血病細胞の一部において MET チロシンキナーゼが極めて高発現し、しかもそのような症例の末梢血中 HGF レベルが亢進していることを明らかにした。

VIII. 4,500 例の消化器がん組織と臨床情報を収集し、大腸がんの根治切除後の異時性再発予測・肝細胞がんの根治切除後の残肝早期再発予測・胃がんの根治切除後の腹膜再発予測・食道がんのリンパ節転移予測に有用な遺伝子プロファイリングを同定し、予測判別式を構築した。

IX. 神経膠腫瘍や中枢神経系悪性リンパ腫の患者情報・画像情報・病情報・遺伝子発現プロファイル・プロテオームデータと臨床経過・治療内容などを含む質の高い臨床情報を統合したデータベースを構築し、TRI システムと命名した。

X. レトロウイルス技術を用いたシグナル配列トラップ法により膵がん・グリオーマ・Ewing 肉腫・腎がん・胃がん・大腸がん・前立腺がん・膀胱がんの細胞株膜表面に発現する治療標的分子や分泌タンパク質を同定し、抗腫瘍

活性を有する抗体を効率よく作製することに成功した。

XI. ゲノミクス解析に基づく造血器悪性腫瘍の分子診断法開発と創薬標的の同定を目指して、次世代シーケンサーによる造血器悪性腫瘍の全エクソーム・トランスクリプトーム塩基配列解析を行った。複数の症例に共通の新規融合遺伝子を5種類同定し、機能解析等による検証に進んだ。また、AMLに対する末梢血幹細胞移植後再発例において、未治療期・再発期に加えて、ドナーの骨髄血の全エクソーム解析を行ったところ、再発はドナー由来白血病(DCL)であることがわかった。さらに、超高重積度塩基配列解析により、DCLの複数の変異は元々低頻度に、健常ドナー骨髄にも存在していたことがわかった。今後の移植医療におけるドナー選択に関する重要な示唆を与える知見を得た。

(4) がん検診の新しい方法および体制の評価

I. PET、CT、MRI、US、マンモグラフィー、上・下部消化管内視鏡等を用いた高精度のがん検診を実施し、予想を上回る高率で(9,485人中495人(5.2%))、がんが発見された。

II. 上記Iの検診受診者集団でのがん発見率(有病率)とがん有病率の期待値の比率から、従来から報告の多い前立腺がんの他、肺がん(女性:7.6倍)・乳がん(2.4倍)でも過剰診断がんが比較的高率に存在すると示唆された。高精度検診での高いがん発見率の要因の一つは過剰診断であると強く示唆された。

III. がん検診精度管理体制の構築を目的として、構造指標(がん検診チェックリスト)と評価法を開発した。全国自治体の検診の質の実態把握と共に Bench-marking が可能になり、精度水準の向上も観察された。同指標はがん対策推進基本計画の中間評価に用いられた。一方、受診率向上に必須の個別受診勧奨-再勧奨体制が95%の自治体で整備されていない実態も把握された。

IV. 肺CT検診の評価のため、死亡率をエンドポイントとしたコホート研究で非喫煙者では肺がん死亡のリスク低下を認め、CT検診の効果が示唆された。しかし喫煙者では全死因リスクも低下しており、効果は認められなかった。

V. 将来の大腸がん対策型検診への内視鏡の導入を目指した大腸内視鏡検診の死亡率減少効果評価のランダム化比較試験(RCT)が進行している。

VI. ヘリコバクター・ピロリ抗体とペプシノーゲン法によるコホート研究のメタ・アナリシスの結果から、胃がん発症リスクの層別化が示唆された。ヘリコバクター・ピロリ抗体とペプシノーゲン法と内視鏡検診について無作為割付無し比較試験が開始された。胃がん罹患率と胃がん死亡率をアウトカムとして追跡調査が行われている。

VII. 内視鏡による胃がん検診有効性評価のための症例対照研究などが行われ、内視鏡検診の死亡率減少効果が示唆された。また内視鏡検査はX線検査よりやや感度が高いが、効果の保持には精度管理が課題と示唆された。

VIII. VIを踏まえ、低線量CTによる肺がん検診の有効性評価のためのRCTが立案され、主として非喫煙者を対象に登録が開始された。