

れる。しかしながら、研究内容については、両省で重なる可能性もありうることから、今後、上記推進会議にて、不必要な重複を排除しつつ、効果的な連携が図られていくよう、両省連携方針を具体化する措置を明示し、それを継続的にフォローしていくことが必要である。

#### ■自己点検概要

下記、この指摘事項の対象とされた研究分野の評価頁に記載

#### ●外部評価委員評価コメント記入欄(10段階評価点数を含む)

下記、この指摘事項の対象とされた研究分野の評価頁に記載

■自己点検概要(第二次堀田班報告書 p.26-31 参照)

1. 目的

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。

2. 目的に照らし合わせて達成できたこと

2014年9月の厚労省の集計によると査読ありの英文誌に掲載された本研究分野からの10年間の論文数は1,053報、うちインパクトファクターが10以上の雑誌に掲載されたものが70報であり、多数の論文が出版された。特許は、公開済み12件、出願中5件であった。企業に導出された成果は、治療法1件、診断法2件であった。トランスレーショナル研究につながった成果は、既存薬の新規適応の臨床開発2件、予防法の臨床試験1件、診断法の開発2件であった。基礎研究としての性質上、ガイドラインの策定や医療経済上の効果に直接繋がった成果はない。

3. 達成できたことの波及効果

多数の基礎研究の論文が発表され、その成果の一部が着実に、特許申請、企業導出、トランスレーショナル研究へと繋がった。

4. 目的に照らし合わせて達成できなかったこと

発表された論文数から、特許取得・企業への導出・トランスレーショナル研究への移行が十分に得られているかどうか、不明である。基礎研究の論文の一体どの位が応用につながるのかは評価が難しく、世界の状況やがん以外の研究分野の状況を検討しながら正確にモニターしていく必要がある。

研究課題の設定が最も効果的であったか否かが不明である。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。また、採択された課題は十分な成果をあげているものの、より優先度が高い課題がなかったのか否かの検討が必要である。例えば、ヒトゲノム解読の完了、臨床シークエンスの登場、国際ヒトエピゲノムコンソーシアムの発足などの時宜を得て重要な研究領域が設定されていたかどうか不明である。

報告された研究成果に3次対がんの研究資金がどの程度貢献したのか、国全体での研究資金の有効利用を考える上で精査が必要である。今回、報告された研究論文に3次対がんの研究資金がどの程度の貢献があったのかは十分にモニターされておらず、数字の集計中心となっている。3次対がんの事業実施中は、個別研究課題の中間・事後評価を外部評価委員会により毎年、実施していたが、事業全体について研究成果を適確な指標でモニターし、分析・評価する体制が十分用意・整備されていなかった点が、達成できなかったことの一つである。

特許取得、企業への導出、トランスレーショナル研究への移行なども一定数は行われている。しかし、これらが実用化の可能性がどの程度あるものなのか、また、上記と同様に3次対がんとしての研究がどの程度貢献

したものなのか、精査がなされていない。

希少がん・小児がん分野では多数の検体を用いた研究が少ない傾向にあった。

## 5. 達成できなかったことの理由と、今後どのように進めていくべきか

基礎研究からトランスレーショナル研究に繋がったものが少ないかどうかは不明であるが、少ないとすれば以下の点への対応が必要と推測される。1) トランスレーショナル研究につながる基礎研究への重点的支援、2) トランスレーショナル研究を得意とする研究者の養成、3) プログラムオフィサーの充実など、である。

研究課題の設定の効果的な設定や報告された成果における研究資金の役割のモニターなどには、相当な情報収集力と精緻な作業が必要とされる。そのためには、専任のプログラムオフィサーの配置とそのような人材の育成・評価システムの構築が必要である。

希少がん・小児がんなど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・情報を収集し、研究に使えるシステムを構築することが急務である。

●外部評価委員会評価コメント

【研究開発目標の達成状況】（10 点中平均：6.8 点）

未だ全てのがんの発がん過程の全貌が明らかになったとはいえないが、がん臨床に直接応用可能ながん関連転座遺伝子の発見や、胃がん発生機序としてのエピジェネティクスの解析等、多くのがんにおいてジェネティック・エピジェネティックの異常を明らかにした。世界的にリードする研究成果が認められる。トランスレーショナル・リサーチにつながった研究もある。

一方、多くの有意義な実験モデルマウスが開発されてきたが、前臨床研究としてインパクトのある成果としては十分とは言えなかった。

【研究開発成果等】（10 点中平均：7.2 点）

肺がんなどの多段階発がんに関わるゲノム異常、胃がんの発がん素地としてのエピジェネティック異常、動物モデルの作成による発がん過程の研究など国際的に評価できる多数の論文が発表された。特許取得も一定の成果は上げてきている。

ただし、TR の観点とか予防医学の基盤研究としての成果は必ずしも十分とは言えない。

【研究開発成果の利活用】（10 点中平均：5.8 点）

評価の高いエビデンスは得られており、RET 融合遺伝子を標的とした RET キナーゼ阻害剤など本研究のシーズは治療標的に応じた分子標的治療薬の開発につながるものであり、特許取得、企業への導出、TR への移行が行われ、Phase1/2 に進んだものもある。しかし多くの研究については利活用に関してはこれからの期待。現時点では十分とは言えない。

■自己点検概要(第二次堀田班報告書 p.32-36 参照)

1. 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。

2. 目的に照らし合わせて達成できたこと

1) がんの臨床的特性の分子機構の解明

上記の分野目的に基づき、大別して以下の 6 領域について、治療応答性・転移・浸潤などがんの臨床的に重要な特性に焦点を当て、個別化医療・予知医療を実現する診断・治療法開発に貢献する多くの知見・技術を得て、論文等への発表を行った:

- ① 食道がん・膀胱がん・喉頭がん・肺がん・白血病・成人 T 細胞性白血病/リンパ腫等のゲノム・遺伝子解析情報に基づく診断・治療標的の探索とその実用化の検討
- ② 前立腺がん骨転移・膵がん神経浸潤・脳転移微小環境等の病理・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
- ③ 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
- ④ 血管新生とリンパ管新生の同時制御による制がん法の開発
- ⑤ 骨軟部腫瘍等の免疫遺伝子治療の臨床開発
- ⑥ 幹細胞制御によるがん治療法開発のための基盤的解析

2) 分子基盤に基づいた予知医療の実現への導出

研究成果の中から、膵がん神経浸潤に関わる IL6 ファミリー分子阻害薬等の第 I 相・第 II 相の臨床試験、去勢抵抗性再燃性前立腺がんに対する、我が国で開発された遺伝子治療ベクターHVJ-E の第 I 相試験、光干渉断層画像技術や低酸素イメージング技術を応用した新しい内視鏡検査の First in Human 試験に加え、前立腺がん骨転移に関わる抗 IGF 治療薬や RPN2 siRNA 核酸医薬による乳がん治療については前臨床試験終了など、臨床試験への導出段階に進む例が複数現れた。

企業によるシーズ導出として、新たに遺伝子発現プロファイルより見出した、化学放射線治療応答性と関連する食道扁平上皮がんの内在性サブタイプのカテゴリ診断法開発 1 社 1 剤、食道がんのサブタイプ毎の分子標的薬の非臨床試験 2 社 5 剤、胃がんの分子標的薬 2 社 4 剤などの共同研究を開始した。

その他、システム生物学的手法による肺腺がん・扁平上皮がんの遺伝子発現プロファイル解析により、化学療法の効果予測・予後予測マーカーや治療の分子標的候補として約 10 件のシーズについて、複数の企業との共同研究に導出した。

国内外の特許出願数はおよそ 56 件に達した。

### 3. 達成できたことの波及効果

がん創薬が分子標的薬に軸足を移しつつある中、劇的な効果を上げるものも出てきた。しかし一方では当分野の食道がん・肺がん等の研究も含めて、ゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム等によるプロファイリングから、新たなサブタイプが存在が見出され、それが多彩な臨床病態・病理組織像と関連することが明らかになってきた。その分子基盤の解明は、どの治療法をどの患者に用いるのかを選別する予知医療の開発に直結するとともに、様々な治療法に対する治療抵抗性の機構を明らかにし、難治症例に対する新しい診断・治療戦略を早急に確立して行く上でも極めて重要であることが広く認識されるようになった。

3次対がんにおける当分野の研究は、1980年代のがんの分子レベルでの本態解明の研究及び技術開発が21世紀に入って本格的に臨床に導入される中、特に治療応答性等の、多因子が複雑に関係する臨床・病理学的特徴の分子基盤の解明とその予知医療への応用に貢献した。成人固形腫瘍から白血病、小児がんに至るまで、我が国において重要な意味を持つ様々な種類のがんを対象に実績を積み重ね、その一部の成果は企業や臨床試験への導出を達成したことは、この領域・方向性の研究の重要性を実証的に示したと言える。今後、我が国が取り組むべき革新的がん医療の実用化を目指す研究の戦略構想及び推進に対して、大きな波及効果があったと考えられる。

### 4. 目的に照らし合わせて達成できなかったこと

#### 1) 企業との共同研究や臨床試験への導出は一部の研究に留まったこと

本研究分野は、本態解明を主目標とする分野1と異なり、「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」ことが目標であった。「つなげる」という意味では、企業との共同研究や臨床試験への導出が到達目標と考えられるが、3次対がんの研究期間内には、その段階までは到達しなかった研究の方が多かった。

#### 2) 薬理遺伝学的研究への取り組みが欠けていたこと

「がんの個性」、すなわちがん組織における体細胞遺伝子の構造・機能異常の解析が中心となり、「遺伝学的背景・がんに対する治療応答などの宿主の個性」、すなわち生殖細胞系列遺伝子多型・変異を扱う薬理遺伝学的研究が十分に推進されなかった。

### 5. 達成できなかったことの理由と、今後実施すべき事項

#### 1) 企業との共同研究や臨床試験への導出は一部の研究に留まったこと

以下のような理由が考えられた：① 本分野は、既存の確立された診断・治療シーズから出発する橋渡し部分を担当したのではなく、転移や治療応答性等の臨床的に重要な特性の分子機構がそもそも未解明であったため、それらの形質の本態解明に相当する段階から取り組んだという戦略設定が一因である。② 予算規模や3-4年単位の研究期間に比して、かなり多くのがん種に渡って、それぞれの専門家が並行して取り組んだという戦術設定も実用化達成度の多様性を生んだと考えられる。③ 予知医療として診断薬・診断技術開発が重要となるが、予想される薬価や市場等の点から、企業との共同研究の実現が難航する傾向があった。④ DNA シークエンサー等、薬事未承認の試薬・機器の使用を必要とする体外診断技術を、研究者主導で臨床開発する場合の重要な仕組みが本来の高度先進医療であったが、制度の変遷や行政側担当者交替等により、見通しがたてにくい・利用しにくい状況があった。⑤ 3次対がん分野4・分野5における臨床医を中心とする研究者・研究課題との連携・調整の機会が十分とは言えなかった。

上記①・②について、高度な臨床・病理学的特性の分子基盤に基づく予知医療開発は、国際的にも過去の10年間に急成長した研究分野であり、先行研究が少なかった言わば揺籃期に、挑戦的・意欲的な戦略・戦術を選択したことは必ずしも誤りとは言えず、むしろ評価すべき点とも考えられる。

しかし今後は、初期の成長期における試行錯誤やノウハウの蓄積・我が国の研究者の成長を元に、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の推進が必要と考えられた。その際、多彩な専門分野及びアカデミアのみならず、産業界の研究者も含めた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。

## 2) 薬理遺伝学的研究への取り組みが欠けていたこと

この課題は当分野に与えられた目的には含められていたが、結果として、当分野において採択された研究課題としては取り上げられなかった。しかし限られた研究資源や、前述のように、様々ながん種を対象とする体細胞系の研究だけでも既に当分野の戦線が延びきっていた状態を考えると、これは正しい選択と集中であったと考えられる。特に我が国においては、「第3次対がん10か年総合戦略」の1年前の2003年度から、文部科学省が「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」(バイオバンクジャパン)を強力に展開していたことから、当分野としての薬理遺伝学・ゲノム学研究の採択優先順位は低いと判断されたと思われる。

## 6. H15年度 CSTP 指摘事項②「医療経済的に効率的な予防・治療について」に対する自己評価

当分野が目指した予知医療は、何よりもまず治療成績と QOL の向上を目的としていたが、そのような効果と安全性に優れた治療の個別化が成功すれば、結果として、CSTP による事前評価で指摘された「限られた資金でより良い医療を提供することを目指し、常に医療経済的な視点を念頭において、予防・治療の研究開発を推進していくこと」や「労働力逸失抑制」につながる。但し、本研究ではまずは革新的な予知医療技術の開発を目指し、臨床的に重要な特性の本態解明部分から取り組んだ。開発された技術が最終的にどの程度の医療コストで社会に提供できるかは、その後の実用化工程の多くの要素に左右される。本研究の非臨床研究段階では、医療経済的評価は go/not go を判断する上での主要な要素とはせず、企業との共同研究や臨床試験への導出段階で、想定されるコストや市場に関する検討がなされ、それを通過したシーズが次の段階に進んだ。

## 7. H15年度 CSTP 指摘事項③「トランスレーショナル・リサーチについて」に対する自己評価

当分野の目的として定められた「予知医療の実現につなげる」は、CSTP の指摘の「基礎研究の成果を迅速に実用化に結びつけ、社会に具体的に還元していくために、基礎的研究成果を臨床へ応用するトランスレーショナル・リサーチを推進」することがまさに、当分野の使命の中核であることを表している。従って、上記 2.、3.、4. 1)、5. 1) の記載そのものが自己評価に相当する。要約すると、「トランスレーショナル・リサーチとして、その入口(病態の本態解明)に近いところから複数のがん種に対して意欲的に取り組み、企業との共同研究や臨床試験への導出に一定の成果を挙げたが、その件数は限られていた。今後は過去10年間に得た経験と技術を基に、基礎・臨床等の多様な専門領域及び産学官の研究者の連携による選択と集中により、トランスレーションの成功確率を上げていくことが可能かつ必要であると考えられる。

## ●外部評価委員会評価コメント

### 【研究開発目標の達成状況】(10点中平均：7.4点)

がんの臨床的特性を規定する分子基盤の解明が進み、複数の研究が企業との共同研究に進んでいることは評価できる。初期の目的に関しての達成度としては成果が上がっている。しかし、研究対象とするがん種の選択方法は適切であったかという点と、最近話題になっている生殖細胞系列遺伝子多型・変異に関する研究が不足していた点が課題として残された。

また、基礎と臨床の橋渡しについて、TRの専門家育成と同時に、臨床の現状を基礎に Feedback する方法、情報伝達法を確立することが重要だと考える。

### 【研究開発成果等】(10点中平均：7.8点)

食道がんのサブタイプの研究、がんの臨床的に重要な特性を規定する分子機構の研究など多くの成果があり、個別化治療法の開発や予知医療に繋がる多数の論文発表、特許を取得した。

### 【研究開発成果の利活用】(10点中平均：7.0点)

食道がんのサブタイプに基づく予知医療のための診断薬の開発、白血病幹細胞を標的とした治療開発など企業への導出、TRにより臨床導入に近づいている。

### 【医療経済的に効率的な予防・治療の開発】(10点中平均：5.8点)

研究成果が臨床導入されれば効率化に繋がる可能性はあるが、研究課題実施者による医療経済の観点からの評価は十分なされていない。

しかしそもそも、このような観点は研究開始時にはあまり意識していないことが通常であり、このような基礎的な研究段階からの医療経済的な評価は本当に必要かの疑問が残る。分野 1、2 のような基礎的段階から革新的な技術を目指す研究開発では、その成果ががん予防・治療やがん検診に向けられ、医療全体における医療経済の方向性として考慮されることが重要である。これは国策としてなされなければならない、個人の研究者だけでは成果として結実しない。

### 【トランスレーショナル・リサーチの推進】(10点中平均：7.2点)

TRとして企業に導出できたものなど、多くのシーズがTRに繋がったことは大きな成果である。独法化した現在、臨床試料・情報を豊富に有する病院と研究所を擁する国立がん研究センターがもっと積極的に企業との共同研究を正面から進め、TR分野の拠点としての役割を果たすことが期待される。

■自己点検概要(第二次堀田班報告書 p.37-42 参照)

## 1. 目的

化学予防方法の確立・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を開発・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。

## 2. 目的に照らし合わせて達成できたこと

化学予防: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、これらの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動物モデルで検討した。また、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を用い、多施設で二重盲検法による無作為割付試験を行い、その有効性を示した。

発がんウイルス対策:発がん性HPV 15種に共通の中和エピトープを見つけ、それをカバーするワクチン抗原を試作すると共に、経口治療ワクチンを開発し、臨床試験を進めた。また、HTLV-1ウイルス感染者や関連疾患の感受性遺伝子をゲノム網羅的関連解析(GWAS)により同定した。

禁煙支援: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った。

生活習慣改善:生活習慣・生活環境などの要因とがんとの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。

## 3. 達成できたことの波及効果

化学予防:小規模ながら化学予防領域において、ランダム化比較試験が実施され、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ことは、今後の大規模な化学予防試験の布石になった。

発がんウイルス対策: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は、大規模な臨床試験への道筋をつけた。今後、有効性が確認されれば、子宮頸がんの撲滅に資することが期待される。

禁煙支援:「がん対策推進基本計画」や「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く、国民のがん罹患率の減少に確実に帰するものと期待される。

生活習慣改善:がん対策基本法に記されている「国民は、喫煙、食生活、運動その他の生活習慣が健康に

及ぼす影響等がんに関する正しい知識を持ち、がんの予防に必要な注意を払うよう努める」に対応する正しい知識を日本人のエビデンスに基づいて明確にし、優先度の高い確かな予防法を「がん対策推進基本計画」や「健康日本 21(第 2 次)」に反映させたことにより、国民のがん罹患率の減少に確実に帰するものと期待される。

#### 4. 目的に照らし合わせて達成できなかったこと

化学予防:主に、動物実験で進められた化学予防の標的候補因子の探索は、いくつかの候補物質は挙げられたものの臨床試験において検証するに十分なものは見いだせなかった。また、アスピリンの大腸腺腫に対する再発予防効果以外の臨床介入試験ができなかった。

発がんウイルス対策:HPV 以外に、HCV や HTLV-1 などの持続感染に介入する有効な介入方法は得られなかった。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り、予防への道筋をつけられなかった。

禁煙支援: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させるための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。

生活習慣改善: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。

#### 5. 達成できなかったことの理由と、今後実施すべき事項

化学予防:動物実験は時間がかかる上に、人に応用するためには、臨床試験での検証を避けることは出来ない。今後は、疫学研究である程度の有効性が期待出来る因子を中心に、小規模な臨床試験から大規模なランダム化比較へ進めて行くことが現実的である。そのためには、そのような臨床試験を実施しうる研究インフラが必須である。また、化学予防は、例え、特定のがんの予防効果が証明されたとしても、副作用などの不利益の側面をきちんと評価する必要がある。欧米での大規模ランダム化比較試験において、有効性が示されているタモキシフェンやアスピリンについては、その副作用の側面から一般への使用は勧められていないが、ハイリスクグループでは不利益を上回る利益が期待されるので、きちんとした、リスク・ベネフィット評価が必須である。

発がんウイルス対策:肝炎ウイルス対策については、厚生労働科学研究肝炎等克服緊急対策研究事業により推進されていたが、今後、両研究事業を併せた更なる研究により、感染に起因する最大数のがんである肝がんの発がん予防研究を展開する必要がある。

禁煙支援:喫煙者においてたばこの害がまだ十分に理解されていないなどの問題があることから、喫煙者においてたばこの害がまだ十分に理解されていないなどの問題があることから、引き続き、科学的根拠に基づいた政策提言などを粘り強く進めることが重要である。

生活習慣改善:日本人の食事の複雑さなどから、これまで妥当性が担保された調査票に基づいたコホート研究が不足していたことが理由であるが、近年開始されているコホート研究の多くにおいては、そのような取り組みがなされているので、大規模コホート研究の更なる推進により日本人のエビデンスが構築される必要がある。

## 6. H15 年度 CSTP 指摘事項②「医療経済的に効率的な予防・治療について」に対する自己評価

指摘の通り、がんの予防は、がんに関わる医療費を減らす観点から最も効果が大きく、かつ、最も効率的であることは明白である。

「より実践的な予防法の開発が求められる」という指摘に対応して、たばこ対策・ウイルス対策・生活習慣改善・化学予防という実践的な予防法を柱として研究プロジェクトを推進した。ウイルス対策については、現在実用化されているワクチンは日本人の子宮頸がんに関わる HPV を全てカバー出来ているわけではないので、例えばワクチンを接種しても検診を併用する必要があり医療経済的に効率的とは言えない。そこで、より広汎な種類の HPV をカバーするワクチンの開発に取り組み試作に成功した。しかしながら、実用化には課題が多く至っていないのが現状である。

化学予防については、安価で効果的かつ副作用が最小である予防薬の開発を目指し、動物実験をベースに様々な候補物質を検証したが、臨床試験による検証に至るまでの成果は得られなかった。欧米で複数の大規模ランダム化比較試験により大腸がん予防効果が明らかになっているアスピリンについて(米国政府の予防医療サービスとしての推奨評価においては、大腸がんの予防効果と出血などの副作用とのバランスから、一般の人へのがん予防のための服用は推奨されていない)、予防のためのランダム化比較試験が殆ど行われてこなかったわが国において、小規模なランダム化比較試験で前がん病変に対する効果を見出したことが精一杯の成果であった。しかしながら、アスピリンによるがん予防は、医療経済的には安価ではあるが、心筋梗塞の発症率が低く、脳出血の発症率が比較的高い日本において、トータルのがん予防・疾病予防を考えた場合、必ずしも実践的ではない可能性が高い。

「疫学的研究結果に基づく生活習慣の改善や効果的な予防のための研究開発を一層強力に推進する必要がある」との指摘に対して、既に因果関係が自明であったたばこ対策については、禁煙治療プログラムの開発や禁煙治療の保険適用などにより着実に進み、喫煙率の減少に貢献し、喫煙関連がんの罹患率減少に着実に貢献しているものと思われる。また、その他の生活習慣改善については、混沌とした情報を整理するために、様々な生活習慣とがんとの因果関係を日本人のエビデンスの系統的レビューや統合解析(メタ解析やプール解析)により明確にすると共に、日本人のがんの原因として、喫煙とウイルス・細菌感染の寄与度が各々約 2 割と大きく、続いて、飲酒、塩分摂取、過体重、野菜・果物不足、運動不足が重要であることを明らかにした成果は、医療経済的に極めて効率的ながん予防の科学的基盤を提供した。今後は、がん予防効果が明らかな生活習慣改善を国民誰もが簡単に実践出来る方法が開発され普及されていく必要があるが、たばこ対策や生活習慣改善は、がん予防に留まらず、健康寿命の延伸におけるインパクトも大きい。

## 7. H15 年度 CSTP 指摘事項③「トランスレーショナル・リサーチについて」に対する自己評価

疫学研究や基礎研究の成果をがん予防の実践に繋げるための公衆衛生分野のトランスレーショナル・リサーチが系統的に実施されたことにより、日本人におけるがんの原因が明確になり、これまでの動物実験や欧米人のエビデンスに基づいたがん予防法とは異なる、現実的ながん予防法を提言出来たことは大きな成果であった。一方、化学予防や個別化予防を視野にいたした疾患感受性遺伝子の特定については、多数の論文の成果はあったものの基礎研究の範囲に留まり、予防への出口(応用)には結びつけられなかった。

## ●外部評価委員会評価コメント

### 【研究開発目標の達成状況】（10 点中平均：6.6 点）

発がんに関係する要因についての個々の研究や、がん予防に繋がる生活習慣改善、禁煙支援、発がんウイルス対策は開発目標に達しているが、それらを総合する形の研究が不足しているのではないかと考えている。化学予防など革新的な予防法の開発にはいたらなかった。未だ試行錯誤の段階であるが、予防活動・行動に結びつける研究が必要と思われる。政策研究の色彩もあり、当局のスタンスの影響も大きい。

### 【研究開発成果等】（10 点中平均：7.0 点）

科学的なエビデンスに基づくがん予防対策 10 か条を報告し、国民のがん予防に関する正しい関心を高めつつある事の意義は大きい。発がんウイルス対策、禁煙支援、生活習慣改善についてはわが国のがん対策に寄与する多くの成果が得られた。禁煙対策に関する政策提言も評価できるが、諸外国に比肩するレベルとは言えない。

一方、発がんメカニズムに基づくがん予防という問題を考えた場合、その成果はパピローマウイルスによる子宮頸がんの発症、たばこによる各種がんの発生以外は、予防法の確立に向けての実績が少ない。化学予防に関しては基盤研究の充実が必要である。その中で、化学予防分野でのランダム化比較試験の実施は今後の大規模な化学予防試験の布石になった。

### 【研究開発成果の利活用】（10 点中平均：6.3 点）

本課題の成果は、ホームページを始め新聞雑誌などにも取り上げられ、色々な社会的情宣活動、学童教育、行政にも取り入れられている。次世代 HPV ワクチンの開発、禁煙支援、生活習慣改善はガイドライン作成やがん対策推進計画・健康日本 21 策定に寄与した。このように方向性が明確に示されているので、今後はその徹底を図る方策を検討すべきである。

### 【医療経済的に効率的な予防・治療の開発】（10 点中平均：6.2 点）

本課題研究者は、がん予防が日本の医療経済的側面に直結することは充分認知した上で研究を進めており、禁煙指導・生活習慣改善等は医療経済的な効率性が示されているが、それ以外の多くの予防法については、現在はまだその科学的なエビデンス作りの段階と見られる。

HPV ワクチンは有効性が実証されていることは間違いない。しかし、現状では①医療経済的に考えての有用性に疑問が残る、②副反応の慢性疼痛発現に対する人種的な差の問題（日本人の発現頻度が諸外国と比較して 10 倍高い）などの問題が解決しておらず、これらは医療経済と密接に関係している。

### 【トランスレーショナル・リサーチの推進】（10 点中平均：6.0 点）

公衆衛生学的 TR の成果が、地域とか日本特異的ながんの原因につながることを実証できたことは新しい TR の方向性を示したものとして評価できる。一方、「次世代型の予防ワクチンは作成されたが実用性に至っていない」点を問題点として重視したい。TR の問題だと考える。

■自己点検概要(第二次堀田班報告書 p.43-47 参照)

1. 目的

高速 PET・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。

2. 目的に照らし合わせて達成できたこと

新しい診断機器の開発(高精細 CT、Narrow Band Imaging による内視鏡等)により、早期がんの診断精度の大きな向上が可能となった。また、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により均てん化のためのシステムの方向性が示された。腫瘍マーカーの研究についてはマイクロアレイを用いた遺伝子発現解析やプロテオーム・メタボローム解析によって、予後診断や早期診断に応用できる可能性がある分子マーカー等が見いだされ、今後の予防・検診等への実用化の研究のシーズが開発された。今後大規模な検体コホートを用いて実用化すること期待できる。がん検診については、がん死亡率をエンドポイントにした有効性評価研究、とりわけ臨床試験(ランダム化比較試験)が開始されたことは国際貢献上も意義が高い。なお分野 4 内の研究ではないが、3 次対がんの戦略研究として、乳がんの超音波検診に関する世界初のランダム化比較試験(J-START)が行われ、8 万人の研究参加者を得て、国際的にも特筆すべき研究成果が得られている。またがん検診の精度管理に関する指標・手法が開発/実用化され、指標はがん対策推進基本計画の中間評価に用いられた。

3. 達成できたことの波及効果

一部の診断機器の開発(消化管内視鏡の Narrow Band Imaging)はがんの客観的診断法の飛躍的な向上をもたらしており、すでに国際的な影響を与えつつある。バイオマーカーの開発は今後の診断・予後判定、予防・検診への実用化の研究へとつながるものである。がん検診の精度管理に関する研究はがん対策推進基本計画をはじめ、がん死亡率低減のための政策に反映され、我が国のがん対策の目標達成に貢献しつつある。

4. 目的に照らし合わせて達成できなかったこと

診断機器の開発は大きな進歩である一方、それを用いた診断方法の確立・標準化までには新しい方法の臨床疫学的評価が必要であるが、そのような評価は十分できていない。その結果、新規性のある多くの方法が開発されたが、国際的に認知される診断法の水準に達したものはごく一部に限られる。また、これら機器による検診法の確立のためには診断法としての確立を経て、さらに公衆衛生学的研究が必要であるが、それには至っていない。バイオマーカーについても同様である。

5. 達成できなかったことの理由と、今後実施すべき事項

診断法の確立、更には検診法としての確立に必要な研究が日本においては十分行われてこなかった。すなわち、機器から評価までに必要な研究のプロセスと手法の認識が研究者、評価者、研究課題設定者に共有

されてこなかったことが主たる理由と考えられる。例えば機器開発後に臨床診断例を用いた後ろ向きの感度測定にとどまる研究への研究費配分が殆どであり、さらにこうした診断法を検診法に応用するための健常者集団での研究はほとんど行われてこなかった。診断法と健常者を対象とする検診・予防で評価方法が異なることへの理解も共有し、適切な研究者チームでの研究の実施が不可欠である。今後、研究チームに必要な専門領域の研究者の参加による研究体制構築を義務付けることなどで、大幅な成果の向上が期待できる。また検診の評価研究については健常者を対象とした比較的長期の研究が不可欠であり、研究の計画、実施について中・長期的展望が可能となるように、研究費について、より十分な額の確保と期間設定が必要である。

## 6. H15 年度 CSTP 指摘事項②「医療経済的に効率的な予防・治療について」に対する自己評価

きちんとした医療経済的な評価のためには、診断法あるいは支援システム、バイオマーカー等についてそれぞれの目的の達成に必要な適切なエンドポイントを指標とした研究による有用性・有効性に関する一定のエビデンスの提示が必要である。そのような研究成果は短期的に得られるものは少なく、その点、この期間内に行われた研究について、そのような明確なエビデンスを提示する域にまでは到達しえなかったことが、一つの理由と考えられる。5. に述べたような適切な研究が行われていれば一部、医療経済評価も可能であった可能性も指摘できる。がん検診については死亡率を指標とした研究が行われ、エビデンスの得られた一部については次の段階で、医療経済評価が可能と考えられる。

今後は、5. に示したような研究方法により、その医療経済評価につながるようなエビデンスを提示していくことが求められるとともに、医療経済専門家と各分野の専門家による研究チームによる研究推進が不可欠である。

## ●外部評価委員会評価コメント

### 【研究開発目標の達成状況】（10点中平均：6.4点）

全体的には、個々の診断技術や医療機器の考案から試作までは進んでいるが、その多くは臨床研究にとどまり、臨床的評価・バリデーションなどは十分に進んでない。10年間の研究戦略全体を見通したスケジュールを立てる部分が不足しており、必要な評価研究に発展できなかつたと思われる。

但し、バリデーションや薬事承認申請に要するデータ取得のため等の研究費は本プロジェクトの任ではない。しかし、その継続的展開の仕組みが出来ていなかったところに問題があると考ええる。

### 【研究開発成果等】（10点中平均：6.6点）

消化管内視鏡のNarrow Band Imaging (NBI)の開発研究、検診に関するランダム化比較試験の実施等は大きな成果である。一方、この10年、インパクトのあるバイオマーカーの成果が得られていないことは残念である。新しい手法を取り入れ始めており、今後の展開に期待する。

### 【研究開発成果の利活用】（10点中平均：6.2点）

1) NBI 内視鏡は臨床導入され、診断精度向上に寄与している。バイオマーカーの開発はシーズ段階ではあるが、早期診断、検診への導入が期待される。死亡率をエンドポイントとしたランダム化比較試験はより大きい死亡率減少効果に繋がる新しい検診手法の開発につながる。

### 【医療経済的に効率的な予防・治療の開発】（10点中平均：4.8点）

医療機器開発、がん検診については医療経済評価をあわせた研究が求められるが、その評価は十分ではなかった。確かに、一貫した統括者の下、研究開発プロジェクトの継続性を確保し、アウトカムを評価しない限り、短期的プロジェクトとの積み重ねからは大きな医療経済まで考慮した研究の遂行には至らない。しかしモデル的な試算による医療経済的な検討・評価は可能かつ必要だと考えられる。

■自己点検概要(第二次堀田班報告書 p.48-51 参照)

1. 目的

ロボット技術・コンピューター技術の導入によるがん外科手術の革新、陽子線治療の特性を生かした放射線治療の革新、がん免疫・遺伝子・細胞療法や治療分子標的の同定によるテーラーメイド医療の確立などにより、がん治療成績の飛躍的な向上を目指す。

2. 目的に照らし合わせて達成できたこと

1) がん治療のための革新的新技術の開発研究

① 放射線療法

高精度放射線照射

強度変調回転照射 (VMAT)

② 低侵襲治療法

肺がんに対するラジオ波凝固療法の臨床評価

早期乳がんに対するラジオ波焼灼治療の臨床評価

緩和 IVR の臨床評価

2) 新しい薬物療法の導入とその最適化に関する研究

① EGFR-TKI による急性肺障害に関連する遺伝子多型の同定

② 胃がん、食道がんにおける治療標的分子候補の同定 (FGFR)

3) 新戦略に基づく抗がん剤の開発に関する研究

① DDS 製剤の臨床評価

・シスプラチン内包ミセル製剤:トランスレーショナル・リサーチ (TR)を英国における第 1 相治験に反映させた。

・パクリタキセル内包ミセル製剤:TR を本邦における第 1 相治験に反映させた。

・エピルビシン内包ミセル製剤:TR を本邦における第 1 相治験に反映させた。

② 抗体デリバリーの基礎研究

③ 肺がんに対する治療標的分子候補の同定 (CLCP1 と CIM)

4) がん特異的細胞傷害性T細胞活性化に基づく免疫治療の構築

① 複数の新規エピトープの同定

#### 5) 特異的細胞性免疫の活性化による新規がん治療の開発研究

① CAR(chimeric antigen receptor)遺伝子導入 T 細胞療法の臨床開発準備

#### 6) 独自開発した多因子によるがん特異的増殖制御型アデノウイルスベクターによる革新的ながん遺伝子治療の開発

① m-CRA の開発と、医師主導治験の準備完了

#### 7) 早期胃がん内視鏡切除用磁気アンカー機器装置の臨床標準化装置の開発に関する研究

① 早期胃がんの内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)における磁気アンカー機器装置の作製

### 3. 達成できたことの波及効果

#### 1) 放射線療法の臨床導入

① 高精度放射線照射:JCOG など多施設臨床研究グループが評価中。

② 強度変調回転照射:多施設共同臨床研究グループが評価中。

#### 2) 緩和 IVR の臨床導入

#### 3) 新規抗がん剤の臨床開発

① 胃がんに対する FGFR 阻害剤の開発

② DDS 製剤の臨床評価:本邦発ということもあり、ガイドラインのもととなるリフレクションペーパーを協力して作成、厚生労働省と欧州医薬品庁との共同で公表した。ミセル製剤は今後種々の剤型がでてくることが予想されるが、本リフレクションペーパーは世界初で、これをもとに世界的な開発が行われることとなる。

#### 4) 免疫系治療の臨床試験構築(CAR-T 療法)

### 4. 目的に照らし合わせて達成できなかったこと

#### 1) DDS 製剤のうち、抗体ミセル複合体の臨床開発

#### 2) 内視鏡 ESD における磁気アンカー機器装置の臨床導入

#### 3) 新規標的分子(急性肺障害に関連する遺伝子多型)の臨床応用

#### 4) ペプチドワクチン、CTL 療法、遺伝子治療などの臨床応用

### 5. 達成できなかったことの原因と、今後実施すべき事項

#### 1) 内視鏡 ESD における磁気アンカー機器装置の臨床導入

① 医療機器開発・承認取得のノウハウが不足

② 医療機器メーカーなどとの連携を強化し、共同開発体制の構築が必要

#### 2) DDS 製剤

① 治験の間で剤型変更が余儀なくされ、余分な TR 研究に手間取ったこと。

② 抗体開発が遅れたこと。

### 3) 新規標的分子(急性肺障害に関連する遺伝子多型)の臨床応用

① 大規模データによる検証的試験が必要。

② 症例集積のためのネットワーク作りが必要

### 4) ペプチドワクチン、CTL療法、遺伝子治療などの臨床応用

① 臨床開発体制が不十分

② 産学協同連携体制の強化と、臨床開発資源確保

## 6. H15 年度 CSTP 指摘事項②「医療経済的に効率的な予防・治療について」に対する自己評価

### 1) 放射線療法、低侵襲治療:

患者の肉体的負担軽減によって早期退院・社会復帰が可能となり、医療経済的にも貢献するものと確信できる。

### 2) 新規抗がん剤の臨床開発

#### ① DDS 製剤

現行のタキソール治療は強力な抗アレルギー剤の予防投与と 3 時間の点滴が必須である。タキソールミセルは現在第Ⅲ相試験の段階であるが、抗アレルギー剤の予防投与が不要で 30 分の点滴で治療完遂するので、副作用対策費の軽減および患者 QOL の向上が期待される。また、シスプラチン内包ミセルも現行のシスプラチン治療に必要な大量、長時間の点滴、そのための1週間の入院が不要で、現在第Ⅲ相試験の段階ではあるが、すべて外来治療で行なっている。医療経済的および患者 QOL の大幅な向上が期待される。

#### ② その他の新規抗がん剤

臨床導入によって患者の予後延長に至れば、医療経済的にも貢献するものと期待される。

### 3) 免疫系治療法、遺伝子治療法:

患者の予後延長が得られれば、医療経済的にも貢献するものと期待されるが、現時点では、その可能性は未知数である。

### 4) 本研究分野(研究分野 5)全体:

医療経済的見地から大幅な貢献が得られるものは、まだ多くないと言えるが、新治療導入および個別化治療展開は、患者の予後延長、QOL 改善に寄与するものであり、臨床導入の意義は高いものと思われる

## 7. H15 年度 CSTP 指摘事項③「トランスレーショナル・リサーチについて」に対する自己評価

抗体付加ミセルは臨床開発までは届かなかったが、抗体作製に成功し、また抗体付加ミセルの作製に成功し、企業導出まで進んだ。今後 optimization、GMP 製剤の確保、FIH が数年内に行なわれることが決定された。また、シスプラチン内包ミセルの非臨床における腎毒性の消失の証明が、英国における FIH で点滴 1000cc のみの外来治療というデザインに反映された。

## ●外部評価委員会評価コメント

### 【研究開発目標の達成状況】（10 点中平均：7.4 点）

外科・放射線・免疫治療・遺伝子治療・薬物療法の分野での治療法について、臨床応用を出口とした研究開発が進んだ。前臨床研究として見るべき成果は上がっており、第 I 相試験以降に進んだものもある。しかしプロジェクトに対する期待感と目標到達へのスピード感からは、必ずしも満足できない。今後はこれらの経験をベースとして、より速く進めるための体制整備が求められる。

### 【研究開発成果等】（10 点中平均：7.6 点）

放射線治療技術、緩和 IVR の評価、DDS 製剤の臨床評価、免疫治療・遺伝子治療の開発で成果があがり、ミセル製剤、ADC (antibody-drug conjugate) 製剤など革新的な治療法の開発も進み、多数の論文発表、特許取得につながった。特に現在臨床応用で課題の多い DDS 製剤に関して、リフレクションペーパーの作成まで到達して点は評価できる。全体の進捗は計画より遅れているが、抗体付加ミセルの GMP 製剤の作製の見通しがついた点は、大きな成果である。

### 【研究開発成果の利活用】（10 点中平均：7.2 点）

高精度放射線治療、緩和 IVR は臨床導入されているが、期待される DDS 製剤などの臨床導入は遅れている。しかしこれまでの基盤研究の成果により、これからの期待は大きい。

なお、緩和的 IVR についてはやるべきでない症例を含めた適応の Guideline を作成しなければならないと考えている。また、免疫療法の開発には方法論的な課題があると思われる。

### 【医療経済的に効率的な予防・治療の開発】（10 点中平均：6.2 点）

放射線治療、低侵襲治療は医療経済的に効率が高い。その他の研究課題についても、開発が成功した暁には、医療経済的な効率化などに直結する可能性はある。しかし研究者が、医療経済学的見地に立って研究を進めているかは疑問である。そのための動機づけが必要であると考ええる。

### 【トランスレーショナル・リサーチの推進】（10 点中平均：7.2 点）

抗体付加ミセルの GMP 製剤の作製の見通しがつき、First-in-human 試験が日本発の本剤で施行される可能性が出たことは TR としても大きい。しかしプロジェクト全体の TR の基盤整備、人材育成の遅れが臨床導入の障害となっている。

■自己点検概要(第二次堀田班報告書 p.52-56 参照)

1. 目的

QOL の科学的評価法の確立、QOL の障害を最小化した根治的がん治療体系の構築、再生医学を応用した治療後の機能再生法の開発、リハビリテーション並びに患者支援プログラムの開発、Cancer survivor に対する医療資源の整備により、がん患者の QOL の飛躍的向上を目指す。

2. 目的に照らし合わせて達成できたこと

1) QOL の科学的評価法の確立

身体・心理・社会的側面の QOL 評価法に関しては欧米の代表的な評価法の日本語版作成を行い、整備された。終末期に関しては新たに聴き取り調査から QOL 評価法を開発して行い、わが国の終末期患者の QOL にはスピリチュアルな要素の占める割合が大きく、家族を重視するなど、文化差が色濃く反映されることを初めて明らかにした。

2) QOL の障害を最小化した根治的がん治療体系の構築、再生医学を応用した治療後の機能再生法の開発

QOL の障害を最小化する肛門機能温存術、頭頸部がん術後の形成術法の確立など根治かつ機能温存・再建を目指した治療体系を構築した。また、胃全摘術後および食道切除術後患者に対するグレリン投与による食欲・食事量・体重減少の改善を実証した。食改善する六君子湯の薬理機序解明に取り組んだ。

3) リハビリテーション並びに患者支援プログラムの開発、Cancer survivor に対する医療資源の整備

がん患者支援プログラムの基盤を成す、がん患者個々の意向を踏まえた、医師に対するコミュニケーション技術研修法(CST)を開発し、第三者による医師の共感行動の改善だけでなく患者の抑うつ改善・医師への信頼感増加を実証し、世界で初めて QOL 改善効果を確認した。がん治療決定の際の患者質問促進パンフレット、看護師向けのスピリチュアルケアプログラム、療法士向けのリハビリテーションプログラムを開発し、有用性を実証した。終末期患者への輸液に関して、医師に対する全国調査や多施設コホート研究を行い、ガイドラインを策定し、さらに、策定したガイドラインの妥当性を多施設コホート研究で検証した。多施設コホートを行い終末期患者の鎮静に関するガイドラインを作成した。現在、日本緩和医療学会のガイドライン委員会によってひきつがれ、改訂されている。Cancer survivor の悩みや負担を「静岡分類」として明らかにし、さらに地域医療資源の地図情報作成と提供体制を構築した。

3. 達成できたことの波及効果

1) QOL の科学的評価法の確立

わが国の終末期患者の QOL 概念が確立でき、厚生労働省緩和研修事業の教育資材として全国 48,588 名の医師が学習した(2014.3.31.現在)。