

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の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・血管新生能などのがんの病理・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・治療法の萌芽の開発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

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・病態学的特性を、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) ヒト肺がん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への解明と、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・血管新生能などの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。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 *CDHI* 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は 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、今後とも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 について解析途上である。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考え。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・施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、唾液の 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髓血、白血病および類縁疾患患者の骨髓血及び骨髓 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ブ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 などの予後に関連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関連することを示した。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、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。

考察

(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

世界で最も解像度の高い高精細 CT を製作することに成功した。今後製作されたプロトタイプ of 検出器 (現在 4 列) を 128 列に多列化し、薬事承認を得て臨床への応用を目指している。トモシンセシス画像は乳腺と腫瘍との分離鑑別が容易であり、今後マンモグラフィに代わって普及する可能性があるものと考えられる。NBI 内視鏡システムによって中・下咽頭、食道の多発性の表存性早期がんの診断が向上した。通常の消化管内視鏡検査で見落とし易いこの領域のがんのスクリーニングの可能性が示唆された。

CTC の撮影時間は数十秒で、単位時間あたりに多数の検査を行うことが可能であり、また苦痛も少ないことから大腸がんに対するスクリーニング方法として期待される。裸眼 3 次元画像表示は今後手術シミュレーションや教育用に広く普及するものと考えられる。

(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

画像診断医とほぼ同等の検出能を有すコンピューター支援検診システム (CAD) を胸部領域で開発した。胸部検診では膨大な量の画像を読影する必要があり、必ずしも高い読影能力を有する診断医が読影を行っているとは限らない。高性能の CAD を胸部検診読影に応用することによって見落としの減少と均てん化が得られるものと考えられる。

(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

臨床検体と臨床情報の収集が系統的に行われ、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・メタボローム解析でがんの早期診断や予後診断に有用な分子マーカーが見出されてきた。今後これらを実用化するため、企業との連携や体外診断薬としての承認を受けるための臨床性能試験が必要である。

(4) がん検診・がん診断の精度・効率の飛躍的向上

死亡率をエンドポイントとした RCT が肺がん・大腸がんについて行われ、我が国でも本格的な評価研究が実現した。肺がんについてはコホート研究により、非喫煙者での効果が示唆され、改めて RCT が立案・開始されている。胃がんについては内視鏡検診の有効性が初めて示唆されたが、研究の質・数とも今後の発展を待つ。RCT が望まれるが少なくとも、質の高い観察研究が必要である。大腸がん検診では国内で初めて死亡率をエンドポイントとした RCT が開始されたが、サンプルサイズを確保することが不可欠である。胃がんの高危険度群に関する研究では今後の研究の必要性が示唆されたが、エンドポイントを始め、より適切なデザインによる質の高い研究を目指すべきである。

提言

- 1) 本分野は分子マーカー同定と実用化をめざすものであり、ヒト疾患試料がある程度のサイズで収集できることは、プロジェクト採択・遂行の必須事項であると考えられる。有望なマーカー候補遺伝子・タンパク質が同定された場合は、より大きな枠組みの検体コホートにアクセスできるような仕組みが望まれる。診断マーカーの客観的な検証を行う米国の EDRN (Early Detection Research Network) や東京都の行っている東京バイオマーカー・イノベーション技術研究組合 (Tokyo Biomarker Innovation Research Association: TOBIRA) のような組織の構築が必要である。

- 2) 医療経済学的な視野を取り入れて治療プロセスを最適化する試みは重要な視点と言え、その面を独立で、他のがん種の医療経済学研究と共に発展させるようなサポートが重要である。
- 3) 画像診断など精密検査法を検診に応用するための基礎的検討がなされたが、検診への応用の第一段階としての精度評価には、健常者集団を用いて感度・特異度を測定する必要がある。この点、診断法としての検討の域を出ず、明らかな成果は認められていない。我が国の診断技術開発の高い水準を活かすためにも、今後は適切な研究デザインで精度評価を行う必要がある。我が国で大腸がん・肺がん検診について RCT が開始されたことは国際的視点からも意義がある。がん検診精度管理の指標が作成され、がん対策基本計画の評価に用いられたことも意義が大きい。

研究分野 5(革新的な治療法の開発に関する研究)

概要

本研究分野では、がん治療成績の飛躍的向上を目指し、革新的技術の導入や新たな発想に基づく独創的な外科・放射線・IVR・免疫・遺伝子・薬物療法の開発を行った。陽子線療法・手術療法への新たな技術導入はすでに臨床で成果を上げている。また、シスプラチンあるいは SN38、パクリタキセルを内包するポリマーミセルなどの DDS 製剤・グルコース欠乏選択的に作用する呼吸鎖阻害剤・NKT 細胞を用いた免疫療法・GPC-3 ペプチドワクチン療法の臨床での評価が開始された。さらに、免疫療法における CTL エピトープの同定・ウイルスベクターの開発・遺伝子治療におけるアデノウイルス製剤の開発・薬物療法における薬剤感受性/耐性因子の解析・新たな標的分子の同定・新規抗がん物質の探索でも、世界に誇れる成果を上げており、そのいくつかは臨床導入の準備が整いつつある。さらなる研究の推進と臨床応用に向けた支援体制の整備が強く望まれる。

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・細胞療法や治療標的分子の同定に基づく薬物療法の個別化の確立などにより、がん治療成績の飛躍的向上を目指す。

結果

(1) がん治療のための革新的新技術の開発研究

陽子線治療装置と PET 装置を統合したビームオンライン PET システム(BOLPs プロジェクト)を構築し、その性能を検証した。陽子線照射によるポジトロン放出を情報として照射領域をリアルタイムで観測する方法が確立してピンポイント照射が可能となり、四次元照射治療計画などの導入で高精度放射線照射が具体化された。呼吸移動を伴う胸部病変に対する高精度の強度変調回転照射 (VMAT) が具体化された。広い適応性を有する手術支援装置の開発を進め、既に実用段階にある微細内視鏡と統合して、超音波治療と光線力学療法の両面から有効性を検討した。膵がん・大腸がん・胃がん・前立腺がんに対する適正手術方法を提唱し、治療成績向上と合併症の低下を確認した。手術適応のない肺がんに対するラジオ波凝固療法の臨床試験を実施、手術不能な全身状態や肺機能不良例に対しても安全に行いうる治療法であることを確認した。早期乳がんに対する低侵襲治療としてのラジオ波焼灼治療の有効性を第 II 相試験で検討した。5 種の緩和 IVR(難治性腹水に対する経皮的腹腔・静脈シャント造設術、有痛性椎骨転移に対する経皮的椎体形成術、がんによる消化管通過障害に対する経皮経食道胃管挿入術、切除不能悪性大腸狭窄に対するステント治療、悪性腫瘍による大静脈症候群に対するステント治療)の有用性をランダム化試験にて検討した。骨盤内進行がんに対して閉鎖循環下陰圧還流療法 (NIPP) を応用した超高量化学療法の有効性を実験モデルで検証した。肝臓がん・膵がんに対する還流システムを構築した。NKT 細胞を用いたがん免疫療法は、動物実験での確認を終え、臨床第 I 相試験を開始した。GPC-3 ペプチドワクチンの第 I / II 相試験において奏効例を認めるとともに免疫モニタリングの方法を確立した。放射線治療とウイルス療法の併用効果はウイルスによる DNA repair 障害効果に基づくことを示した。GMP レベルでの細胞製剤の製造のための至適培養法を確立した。

(2) 新しい薬物療法の導入とその最適化に関する研究

EGFR-TKI の効果規定因子として *EGFR* 遺伝子の変異が最も重要であることを確認した。EGFR-TKI による急性肺障害に関連する多型として、*ABCB1* 遺伝子の rs28364274 を同定した。EGFR の糖鎖修飾は EGFR-TKI 感受性に関わることを示した。肺がん等について、抗がん剤・分子標的治療薬の臨床効果と相関するバイオマーカーとして、血中 CEC/CEP 値および FDG・PET による SUV 値、末梢単核球での *VEGFR* 遺伝子発現変化などの有用性が示唆された。トラスツズマブの効果は ADCC 活性に依存し、ADCC 活性は抗体のFcγR除去により増強した。抗体療法における糖鎖修飾は、重要な戦略となった。乳がんの発現解析より、効果予測系を確立した。胃がん FFPE 検体を用い、*FGFR2* 遺伝子増幅を 4% (11/247) に認め、*in vitro* モデルで FGFR 阻害剤が著効を示した。また、食道がん FFPE 検体では *FGFR1,2* 遺伝子増幅は各々 6% (11/196)・4% (8/196) で、リガンド (FGF3/FGF4) との同時増幅傾向が確認され、治療標的の候補として示された。ソラフェニブは *KRAS* 野生型肺がん細胞では B-RAF を、*KRAS* 変異細胞では C-RAF を標的とすることを示した。Epolactone をリード化合物として、新たな HSP90 阻害剤を見出した。HIF 活性を抑制するアンサマイシン系化合物 cytotrienin A を見出した。

(3) 新戦略に基づく抗がん剤の開発に関する研究

がん細胞の低酸素・低栄養に対する抵抗性を治療標的とした新たな薬剤開発を目指した。乏血性のがん細胞の生存において、AKT・AMPK・ARK6・LKB1・NDR2・ATM の関与、嫌氣的エネルギー産生系の存在を確認した。大腸がん組織は極端な低グルコース・正常アミノ酸濃度であることを明らかにした。放線菌からキガマイシンと、ピエリシジンなど呼吸鎖阻害剤が繰り返し検出され、がんの生存と呼吸鎖酵素の関連が強く示唆された。伝統薬からエンジェルマリン、アクチゲニンを見出した。アクチゲニンは早期の臨床導入を目指している。オートファジー抑制により栄養飢餓特異的な細胞死を誘導できた。抗ヒト TF 抗体・抗がん剤複合体と抗マウス TF 抗体・抗がん剤複合体作成によりがん細胞と腫瘍間質を標的とするダブルターゲット療法の有効性が *Xenograft* モデルで確認された。マウスモデルにおける新規磁性抗がん剤 (EI236) による効果と、悪性中皮腫に対する治療開発の可能性が示された。SN-38 内包ミセル製剤の開発、抗間質抗体・抗がん剤複合体の開発、バブルリポソーム/超音波による樹状細胞 (DC) へのがん関連抗原送達技術の開発を行った。SN-38 内包ミセル (NK012) は CPT-11 より強力な効果を示した。肺がん細胞株 (LNM35 株、N15 株) および隣がん手術検体におけるプロテオミクス解析により、DPYSL3 (*Dihydropyrimidinase-Like 3*) の発現増加を確認、分子病態形成への密接な関与が示唆された。肺がんにおける CLCP1 と CIM が治療標的分子候補として見出された。ホルモン療法耐性乳がんにおける新規アンドロゲン受容体耐性機序として転写共役因子 DDC の発現上昇が見出された。SN-38/コラーゲン 4 抗体複合体は SN-38/EpCAM 抗体複合体よりも高い効果を示した。超音波とバブルリポソームを用いてメラノーマ細胞由来抗原で DC を免疫し、肺転移抑制効果を得た。ポリマーミセル内包による DDS 開発では、NK105 パクリタキセル内包ミセルの乳がんを対象にした第Ⅲ相臨床試験が開始された。悪性中皮腫の病態解明に貢献しうる NF2-Hippo 伝達系の構成分子である Ajuba の発現低下と YAP1 の恒常的活性化が明らかにされた。新規の薬酸修飾メチル-β-シクロデキストリン (FA-M-β-CyD) の抗腫瘍メカニズムが明らかにされた。

(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

CTL を効率よく活性化するには、CTL が認識するエピトープペプチドを正確に同定することが重要である。LMP1 の HLA-A*0206 拘束性新規 CTL エピトープ、EBNA1 の HLA-Cw3 拘束性新規 CTL エピトープ、および EBNA1 特異的 CD4+T 細胞が認識する HLA-DR4 拘束性新規エピトープを同定した。子宮頸がん患者 T 細胞より HPV E6 の新規 CTL エピトープを同定した。HLA-B44 拘束性 CTL が認識する新規マイナー抗原遺

伝子 *HMSD* を同定した。がん細胞に選択的に提示される HSP90 β 由来 CTL エピトープを同定した。*HMSD* の Exon2 直後の遺伝子多型 (SNP) により exon skipping が起き、異なる読み枠のペプチドからエピトープが生成された。

(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

腫瘍細胞から作製した人工抗原提示細胞 (aAPC) を用いて CTL クローン 16F3 を誘導し、認識抗原を同定した。CTL クローン 16F3 は、膵がん細胞を認識するが正常細胞を認識しなかった。干渉 RNA を用いた実験から、オートファジーが当該エピトープ生成に関与していることを証明した。siRNA と siRNA に抵抗性の HLA-A24 を発現するレンチウイルスを用いて、HLA 改変卵巣がん細胞株 TOV21G を作製、HLA-A24 拘束性に TOV21G を傷害する CTL クローンを樹立するとともに、CTL クローンが認識する遺伝子を同定した。aAPC システムは新規腫瘍抗原の同定に有用なツールとなる。CAR (chimeric antigen receptor) 遺伝子導入 T 細胞療法がより低発現の標的抗原を標的とすることが確認され、CAR-T 療法の臨床開発が計画された。抗 CCR4 抗体によりがん局所に浸潤する effector Treg 細胞が効果的・選択的な除去と、がん・精巣抗原特異的免疫応答の増強が示され、モガムリズマブ+ NY-ESO-1 併用による新規がんワクチン療法が計画された。

(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法の開発

ウイルスベクターの最適化を目指し、多種多様な m-CRA の迅速作製法を樹立、その有用性を実証し、Survivin 依存性 m-CRA (Surv.m-CRA) という新規 m-CRA の開発にも成功した。Surv.m-CRA は治療効果と特異性の両面から従来報告を大きく凌いだ。改良型 4 因子制御の Surv.m-CRA はがん特異性をさらに向上させ、治療遺伝子ユニットを加えた 6 因子搭載 m-CRA に発展させた。また ES 細胞により新しい技術開発とアデノウイルスの有用性を明確にでき、さらに m-CRA の医師主導治験の準備が整った。テロメラーゼ依存性増殖機能を有するアデノウイルス製剤テロメラシンをベクターとしてがん細胞選択的に光感受性蛍光タンパク KillerRed 遺伝子を発現するアデノウイルス製剤を作成、ヒトがん細胞への励起光照射による高い抗腫瘍効果を確認した。

(7) 増殖型ベクターと幹細胞のオリジナル技術による革新的ながん遺伝子治療法の開発

E1 領域の 4 因子、治療遺伝子/プロモーター、ファイバーを改変した「7 因子搭載 m-CRA」ベクターの独自技術から、新型 Surv.m-CRA を開発、臨床導入の準備を行った。さらにウイルス濃縮技術を改良するとともに、がん幹細胞を標的として CD133 陽性細胞分画に対する m-CRA の治療開発を進めた。

(8) 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

早期胃がんの内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) において、病変を微細鉗子で把持し、体外から印加した磁気により固定、牽引して剥離を補助する磁気アンカー機器装置を作製、臨床導入のための標準化を完了した。臨床導入における問題点は、強力な磁力による事故、常設困難な重量、容量を超える消費電力であったが、遮蔽装置の最適化、磁気アンカー駆動装置の軽量化、二次電池からの補充を併用する消費電力削減を達成した。高度医療評価制度での臨床開発を目指したが、薬事承認・商業化のための制度であり、方針は未定である。

(9) 放射線感受性ナノバイオ・ウイルス製剤の開発と難治性固形がんに対する臨床応用の検討

悪性腫瘍で高い活性をもつ不死化関連酵素テロメラーゼの構成分子 *hTERT* 遺伝子のプロモーターにより *E1* 遺伝子を制御することで、がん細胞のみで増殖するアデノウイルス OBP-301 を構築、さらに、強力なアポトーシス

誘導能を持つ *p53* を、放射線感受性プロモーター下に *E3* 遺伝子領域に搭載する OBP-702 を作製した。この「*p53* 遺伝子を搭載したテロメラーゼ特異的増殖アデノウイルス OBP-702 製剤」が各種がん細胞で選択的に増殖し強力に細胞死を引き起こすことを確認した。また、E1A による p21 発現低下が強力な抗腫瘍効果の作用機序であることを明らかにした。

考察

がん治療成績の飛躍的向上には、革新的技術の導入や新たな発想に基づく独創的な外科・放射線・免疫・遺伝子・薬物療法の確立が不可欠と言える。本研究分野においては、陽子線療法・手術療法への革新的技術導入がすでに臨床で成果を上げている。また、シスプラチン、あるいは SN-38、パクリタキセルを内包するポリマーミセルなどの DDS 製剤・グルコース欠乏選択的に作用する呼吸鎖阻害剤・NKT 細胞を用いた免疫療法・GPC-3 ペプチドワクチン療法は、臨床での評価が開始されている。さらに、免疫療法における CTL エピトープの同定・ウイルススペクターの開発・遺伝子治療におけるアデノウイルス製剤の開発、薬物療法における薬剤感受性/耐性因子の解析・新たな標的分子の同定・新規抗がん物質の探索は、いずれも世界に誇れる成果であり、そのいくつかも臨床導入の準備が整いつつある。さらなる研究の推進と発展が望まれる。

一方で、内視鏡 ESD 技術を始め、ペプチドワクチン・CTL 療法・遺伝子治療・新規薬物療法等における成果の臨床応用には、いくつかの障壁のため臨床導入の遅れも生じていると思われる。主たる要因として、GMP 準拠の製剤化・数多くの非臨床試験の実施・組織バンク設置や臨床試験組織の整備など、臨床応用に向けた資源確保と体制整備の遅れが挙げられる。注目すべき研究成果を臨床に還元するには、基礎と臨床、産と学の密接な連携とともに十分な資源に裏付けられた支援体制が必要と思われる。

提言

- 1) 本研究分野は、革新的技術を導入したがん治療法の開発において数々の成果を上げた。がん治療成績の飛躍的向上にはこのような独創的かつ出口を見据えた研究が不可欠であり、さらなる研究の推進と発展が望まれる。
- 2) 開発された新たな治療法の臨床応用には、GMP 準拠の製剤・数多くの非臨床データ作成・臨床試験の実施組織など、基礎・臨床、産・学が密接に連携した支援体制の整備と十分な資源が必要である。